

# FAZLA GEN GÖZ ÇIKARIR MI?

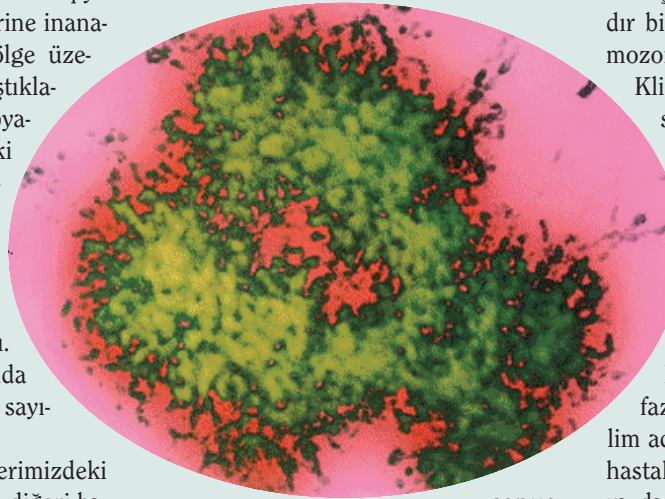
**Her şey, James Lupski ve ekibinin, sinir sistemi üzerinde etki gösteren bir hastalık olan Kalıtsal Motor ve Duyusal Nöropati hastalığı olarak da bilinen Charcot-Marie-Tooth sendromunun kalıtsal kökeni üzerindeki araştırmalarıyla başladı...**

Kas dokusunda ve dokunma duyusunda belirgin miktardaki kayıpla kendini belli eden bu hastalık üzerindeki araştırmalarını 1991 yılından beri devam ettiren ekip, tek bir kromozom bölgesine kadar inebilmeyi başardığı sırada büyük bir sürprizle karşılaştı. Söz konusu hastalıkla doğrudan ilişkili olduğu düşünülen 17. kromozom bölgesi, hastalığı taşıyanlarda 3 kopya halinde bulunuyordu. Gözlerine inanamayan araştırmacılar bu bölge üzerinde biraz daha detaylı çalıştıklarında, 17. kromozomun kopyalarından birinin üzerindeki 1,5 milyon baz çifti uzunluğundaki dizinin kendini kopyalamış olduğunu gördüler. İşin diğer bir ilginç yanıysa, her 3 kopyanın da tamamen normal olmasıydı. Yani, olağan durumun dışında olan tek şey, yalnızca kopya sayısının 3 oluşuydu.

Normalde vücut hücrelerimizdeki kromozomlar, birisi anneden diğeri babadan gelen 2 kopya halinde bulunuyor. İki birey arasındaki genetik farklılıklarına, yalnızca protein sentezinden ya da bu sentezin düzenlenmesinden sorumlu gen dizilimlerindeki ufak tefek değişikliklerden kaynaklandığı

düşünüyor. En azından, şimdiye kadar böyle düşünülüyordu...

Şimdiye artık, genlerimiz arasında bundan çok daha fazla fark olduğu biliniyor. Her gün çevremizde gördüğümüz yüzlerce insanda, aslında bazı gen bölgelerinin normalden az, bazılarının da normalden fazla bulunduğu düşünülüyor. Bilinmeyense, bu farklılıkların



sonuçlarının nelere yol açıyor olduğu ya da açabileceği. Geçtiğimiz 10 yıl içinde yapılan birçok çalışmada, belirli kalıtsal hastalıklar, kromozomlar üzerinde bulunan bazı gen bölgelerindeki eksilme (delesyon) ya da kopyalanmalarla

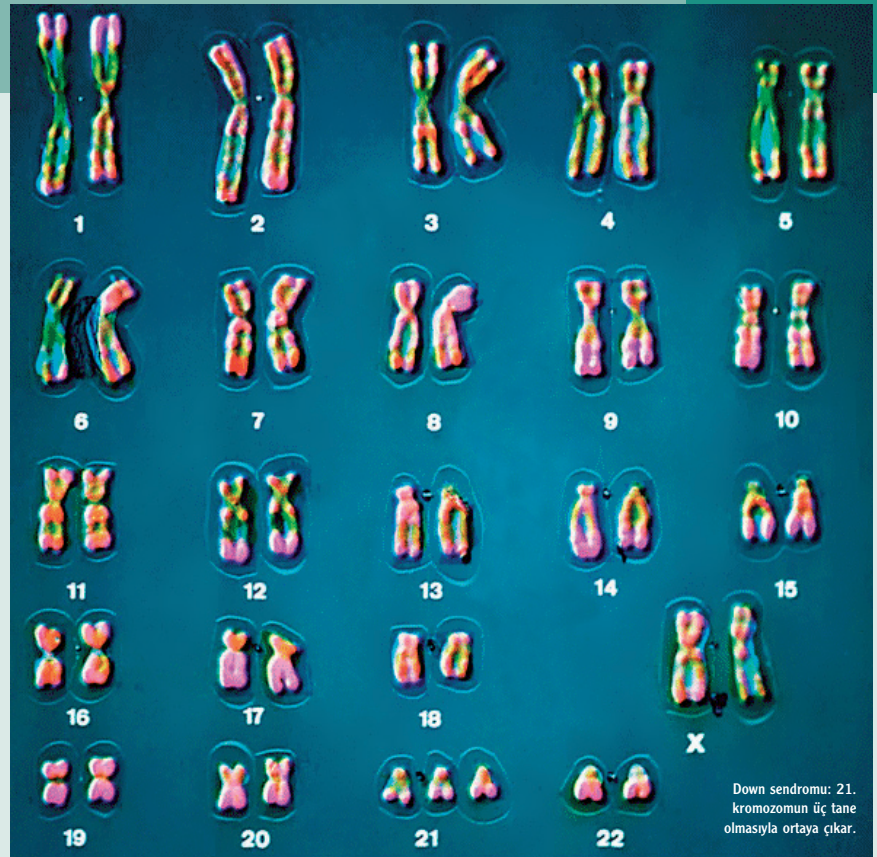
(duplikasyon) ilişkilendirildi. İnsan genomu çalışmalarının tamamlanmasından çok daha önce, kromozom eksikliği ya da fazlalığı sonucu ortaya ne gibi durumların çıkabileceği biliniyordu. En basitinden, 21. kromozomun üç kopya olmasının Down sendromuna yol açtığı ya da eşey kromozomlarının eksikliği ya da fazlalığı durumunda ne gibi sonuçların ortaya çıktığı uzun zamandır biliniyor. Örneğin, fazladan X kromozomu bulunması durumunda XXY Klinefelter sendromu ya da Triple-X sendromu, fazladan Y kromozomu bulunması durumundaysa XYY Jacob Sendromu adı verilen kalıtsal hastalıklar ortaya çıkıyor. Bunlar ilk akla gelen örnekler.

Lupski ve ekibinin çalışması, bilim dünyasının gözünü bir kez daha genomdaki eksik ya da fazla DNA bölgelerine yöneltti. Bilim adamları bir süredir, hangi kalıtsal hastalığın hangi gen bölgesinin eksik ya da fazladan kopyaları sonucu ortaya çıkıyor olabileceğini bulmak için uğraşıyor. Bazı genetik bilimcilerse, daha küçük çaplı gen duplikasyonları ya da delesyonlarını hastalıklarla ilişkilendirmeye çalışıyorlar. Bu küçük çaplı farklılıklar, bazı renk körlüğü tipleri

gibi görece tehlikesiz sayılabilecek durumlardan da sorumlu olabiliyorlar. Ancak araştırmacılar, bilinenlerin ötesine gitmeye ve zeka geriliği tipleri başta olmak üzere kalıtsal hastalıkların oluşum nedenlerini bu DNA parçacıklarıyla ilişkilendirmeye kararlı.

New York'ta bulunan Cold Spring Harbor Laboratuvarlarında, Michael Wigler başkanlığındaki bir ekip, gen avının öncülerinden oldu. Yayınlanan insan genomu üzerinde çalışan ekip, ilk önce genomun çeşitli yerlerine dağılmış olan 85.000 özgün DNA dizisi ortaya çıkardı ve bu dizilerin bilgilerini içeren "gen çipleri" hazırladı. Daha sonraki aşamadaysa her seferinde iki farklı kişiye ait olmak üzere DNA'ların karşılaştırılması çalışmalarına başladılar. Çok basit ve mantıklı bir yöntemle, farklı renkte ışına gösteren moleküllerle etiketlenen DNA'lar karıştırılarak çipe uygulanacak ve ışımanın kişilerden birinin rengine kayma göstermesi, o kişinin bu gen için fazladan bir kopyaya sahip olduğunu gösterecekti.

Ekip, coğrafi geçmişleri farklı olan 20 normal bireyin DNA'sını ikiyeşerli gruplar halinde karşılaştırdı. Çalışmanın sonucunda, yalnızca bu 20 kişide, 76'sı özgün polimorfizimler olmak üzere



re toplam 221 adet kopya sayısı farklılığı bulundu. Her iki kişi arasında ortalama 465 kilobazlık DNA zinciri uzunluğunda farklılık ve ortalama 11 adet kadar polimorfizm gözlemlendi. Polimorfizm örneklerinin toplamının yarısından fazlasına da birden fazla bireyde rastlandı. Bu polimorfizmlerin yarısından fazlası önceden bilinen örnekler olmasına karşın, makaleyi yayımlayan araştırmacılar, bilinen bazı polimorfizm örneklerine çalışmada rastlanmamış olmasınysa çalışmanın örneklem boyutunun yalnızca 20 kişiyle sınırlı kalmış olmasına bağlıyor. Olasılıkla aynı nedenden ötürü X kromozomu üzerinde de hiçbir polimorfizme rastlamadıklarını açıklayan araştırmacılar, DNA örnekleri incelenen 20 kişiden 16'sının erkek oluşunun da örnekleme yeteri kadar X kromozomu sağlayamamış olabileceğinin altını çiziyorlar.

Bu tarihten sonraki benzer çalışmalarda da örneklem sayısı artırılarak, gen çipleriyle kopya avına devam edildi. Araştırmacılar şimdilerde, yapılan tüm çalışmaların sonuçlarını bir araya toplayan bir veri tabanı üzerinde çalışıyorlar. İnsan genomundaki yapısal değişkenlerin listesi, daha şimdiden 1000'in üzerinde farklı duplikasyon ve delesyon içeriyor.

Genetik bilimcilerin proje takvimlerindeki ilk işaret, uluslararası çapta yürütülmekte olan ve farklı etnik kökenden gelen 269 kişinin genomlarındaki

tek baz çifti değişimlerini karşılaştıran HapMap projesinin üzerinde. Bu proje üzerinden giderek söz konusu 269 kişideki gen kopyası farklılıklarını ortaya çıkarabilmek için, iki farklı ekip kolları sıvamaya başladı bile.

Cevabı aranan esas soru belli: "Genlerimizin kaçar kopya olduğu ne derece önemli?"

Bir gen bölgesinin normalden daha az ya da daha fazla kopyasının bulunması, söz konusu bölgenin sentezinden sorumlu olduğu proteinin üretim miktarını da doğrudan etkiliyor. Örneğin Charcot-Marie-Tooth sendromu, belirli bir proteinin normalden daha fazla sentezlenmesiyle ortaya çıkıyor. Ancak, 3 kopyası bulunan bölge üzerinde yer alan 22 gen daha var, ve bu genlerin fazladan kopyalarının, bilindiği kadarıyla bir etkisi bulunmuyor.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, bu olgunun yalnızca insanlarla da sınırlı olmadığını ortaya çıkardı. Fareler üzerinde çalışan ekipler, daha şimdiden hastalık direnci ya da belirli hastalıkların ortaya çıkma riskiyle ilişkili kopya sayısı farklılıklarını ortaya çıkarmaya başladılar.

Deniz Candaş

**Kaynaklar:**  
Holmes, B. "Magic Numbers" New Scientist, 8 Nisan 2006  
Sebat, J., Lakshmi, B., Troge, J., Wigler, M., et al "Large-Scale Copy Number Polymorphism in the Human Genome" Science Vol. 305, 23 Temmuz 2004  
<http://en.wikipedia.org/wiki/>

## Genetik Sözlüğü

**Kromozom:** DNA'nın kendi üzerine sarılıp paketlenerek aldığı şekli koruyan, genetik bilgiyi saklayan, farklı miktarda aktif ve inaktif bölgeler içeren, üzerinde genleri ve protein sentezinden sorumlu olmayan diğer nükleotit dizilimlerini taşıyan makromolekül.

**Gen:** DNA ya da RNA üzerinde bulunan ve belirli bir karakterin kodlanmasından sorumlu olan bölge, en küçük kalıtsal birim. Genler, belirli proteinleri sentezleyen ve bu sentezin düzenlenmesinden sorumlu olan bölgeleri taşırlar.

**Genom:** Bir canlının vücudundaki kalıtsal materyalin sakladığı genetik bilginin toplamına (genler + işlevi bulunmayan diziler) verilen ad.

**Nükleotit:** DNA, RNA ve bazı kofaktörlerin yapıtaşları olan, baz-şeker-fosfat grubu yapısındaki kimyasal bileşikler.

**Duplikasyon:** Kopya oluşumu

**Delesyon:** DNA yapısından 1 ya da daha fazla nükleotid baz çiftinin ayrıldığı mutasyonlar

**Polimorfizm:** Belirli bir özelliğin birden farklı formda görülmesi.

**Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP):** DNA dizisi üzerinde bulunan tek bir nükleotidin, aynı türün bireyleri arasında farklılık göstermesiyle karakterize olan kalıtsal varyasyon.

**Kopya Sayısı Polimorfizmi (CNP):** Herhangi bir kalıtım biriminin tamamının ya da belirli bir bölümünün sahip olduğu kopya sayısındaki farklılıkla karakterize olan kalıtsal varyasyon.