

Genetik

Fareler ve İnsanlar

Sınıf arkadaşlarımız farelerle aramızda uzun süredir farkında olduğumuz yakınlık, kimimizin hoşuna gitmeyebilir. Ama farelerin bu durumdan daha da hoşnutsuz olduğu kesin. İnsan için ilaç ve tedavi geliştirilmesi için her yıl milyonlarca farenin katledilmesi, bunun için herhalde yeterli neden. Ancak, hayvan hakları savunucularının yoğunlaşan eylemlerine karşın, fareler için son haberler pek de parlak değil. Nedeni, 5 Aralık tarihli Nature dergisinde yayımlanan fare gen haritasının, bu küçük ve çok çabuk üreyen memelinin insanlara olan yakınlığını daha da sağlam biçimde belgelemesi. Ortaya çıkan sonuçlar, insanlarla farelerin yaklaşık sayıda gene sahip olduklarını gösteriyor (30 000 kadar). Daha da önemlisi bu genlerin %80'inin aynı olması. Ancak, insan genomu 3 milyar baz çiftinden oluşurken, fare genomu 2.5 milyar baz çiftinden kalıyor. Yine de insan ve

fare genlerinin işlev dağılımları biraz farklı. Örneğin, farelerde üreme, bağırsıklık, ve koku almayla ilgili genlerin sayısı, insanlarınkinden çok daha fazla. Öyle olması da gerekiyor; çünkü bir erkek ve bir dişi fareden bir yıl içinde türeyen farelerin sayısı 1,2 milyonu buluyor.

Nature dergisinde fare gen haritasının yanısıra, fare genomu konusundaki bilgilerin sağladığı pratik yararlarla ilgili makaleler de yayımlandı. İnsan ve fare genomlarındaki benzerliklerden yararlanan araştırmacılar, genlerin beden içerisinde nerede aktifleştiklerini belirleme yolunda önemli mesafeler katettiler. Fare genomunu, en kısa insan kromozomu olan 21. kromozom üzerinde daha önce belirlenmiş genlerle karşılaştıran araştırmacılar, bu genlere uyan yaklaşık 160 fare genini, kodlama işleminin çeşitli evrelerinde belirlediler. Ayrıca bu genlerin, beyin, kalp, kas da dahil olmak üzere 11 ayrı çe-

şit doku üzerinde etkin olduğu ortaya çıktı.

Araştırmacılar ayrıca doğumdan hemen sonra beynin gelişmesini gözlemleyerek, fare genlerinin yarıya yakınının bu süreçte rol oynadığını belirlediler. Fare genleriyle insan genleri arasındaki benzerlik, insanların normal genlerinin işlevlerinin anlaşılmasına yardımcı olmakla kalmıyor. Bu bilginin, hastalık yapıcı genlerin de tanımlanmasında yardımcı olacağı düşünülüyor.

Fare genomuyla insanınkinden karşılaştırılması, "hurda DNA" diye tanımlanan ve insan baz diziliminin %90'dan fazlasını oluşturan gen-dışı dizilimlerin gizemli fonksiyonlarının anlaşılmasına da yardımcı oldu. Araştırmalar, örneğin gen-dışı bölgeleerdeki dizilimlerin, en azından farelerin tüy renklerinden sorumlu olabileceğini gösterdi. Bazı araştırmacılar, bu hurda DNA dizilimlerinin milyarlarca yıllık evrim süresince korunmuş olmasının, önemli bir işlev sahibi olduklarına, belki de, gen faaliyet-

lerini düzenlemede oynadıkları role işaret ettiği görüşündeler.

Fare genomundaki hurda DNA'ların tek bir parçası bile, kürklerin değişik renk almalarına neden olabiliyor.



Nature, 5 Aralık 2002
Science, 6 Aralık 2002

Fare Standartlaştırılabilir mi?

Genetik araştırmacıları ve ilaç firması yöneticileri, giderek kendilerini bu sorunun yanıtının olumsuz hatta anlamsız olabileceği düşüncesine alıştırmaya çalışıyorlar. Nedeni, aynı türe ait, aynı gün doğmuş ve aynı biçimde yetiştirilmesine özen gösterilmiş aynı gen eksiltimli deney fareleriyle, aynı deney koşullarında, aynı gün ve saatte, ama farklı laboratuvarlarda yapılan davranış testlerinde birbirinden çok farklı sonuçlar elde edilmesi.

Bu neden bu kadar önemli? Yanıtı, davranış testlerinin özellikle sinir bilimleriyle (nöroloji) ilgili tedavi ve ilaç geliştirilmesine yönelik deneylerle ilgili olması. Büyük ilaç firmaları,

toplam 30 milyar doları bulan araştırma bütçelerinin büyük kısmını sinirbilim araştırmalarına harcıyorlar. Öteki memelilerde olduğu gibi farelerde de genlerin %30 - 40 merkezi sinir sisteminin oluşum, gelişim ve yönetimiyle ilgili. Fare genom diziliminin açıklanması ve genlerimizin %80'inin farelerle ortak olduğunun anlaşılması üzerine araştırmacılar insanlara özgü merkezi sinir sistemi hastalıklarını taşıyan mutant (gen değişimli) fare türleri yetiştirmek için yarışıyorlar. Amaç, örneğin "şizofrenik" mutant farelerle normallerinin davranışlarını karşılaştırarak, şizofreniden sorumlu

geni yalıtılmak.

Gelgelelim, farelerin davranışlarında genlerin dışında hiç akla gelmedik faktörlerin de rol oynadığı ortaya çıkmış bulunuyor. Araştırmacılar, bunların farelerin içinde tutuldukları yaşam koşullarıyla ilgili olduğunu düşünüyorlar. Tek başlarına, uzun sürelerle dar bir kafeste tutulan farelerde ortaya çıkan gizli davranış bozuklukları, deney sonuçlarını etkileyebiliyor. Örneğin bazı farelerde sürekli kendi etrafında koşma, ya da bıyıklarını, yüzlerindeki tüylerini yolmak gibi "stereotip" davranış bozuklukları sergiliyorlar. Bunlar genellikle karanlıkta, fareler laboratuvar görevlilerinin gözlem yapmadığı zamanlarda ortaya çıktığından, araştırmacılar bunların farkına varamıyorlar ve sonuçta, deneylerde farklılıklar or-

Yapay Yaşam Peşinde

Amerikalı ünlü genetik uzmanı Craig Venter, ABD hükümetinin finansal desteğiyle, yapay kromozom yaratma konusunda çalışmalara başladığını açıkladı. Araştırmacı, projesinin gerçekleşmesi için ABD Enerji Bakanlığı'nın 3 milyon dolar bağışta bulunduğunu da bildirdi. Venter, insan genom haritasını çıkartan iki araştırma grubundan birinin başkanlığını yapmıştı. Ancak, "ilgi çekici" genlerin patentini almak ya da insanın kalıtsal şifresinden benzer ticari kazançlar edinme yolunda kendisine atfedilen planlar, etik tartışmalara konu olmuş; Venter, yöneticiliğini yaptığı Celera Genomics şirketinden ayrılmak zorunda kalmıştı.

Yapay kromozom, "tümüyle yapay bir genoma (gen topluluğuna) sahip, kendi kendini yeniden üretebilen bir organizma" yaratılması yolunda ilk adım olarak değerlendiriliyor. İşadamı-araştırmacı, bu hedefi gerçekleştirmek için, Biyolojik Enerji Alternatifleri Enstitüsü adıyla yeni oluşturduğu kurumunda, aralarında Nobel ödüllü bir biyologun da

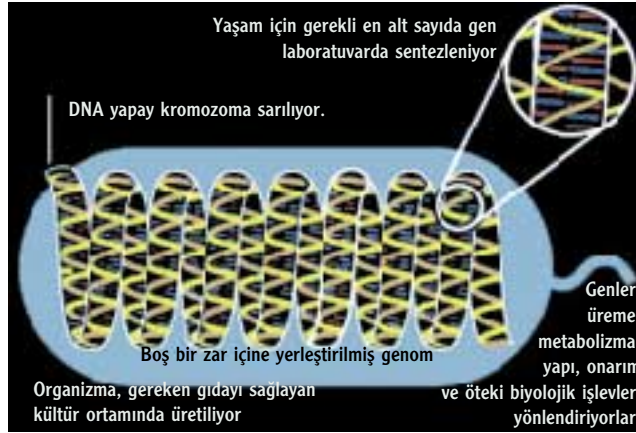
bulduğu 25 kişilik bir çalışma ekibinin de faaliyete geçtiğini açıkladı. Venter'e göre çalışmanın amacı, çevredeki fazla karbon ya da zehirli atıkları temizlemek, ya da yakıt olarak kullanılmak üzere hidrojen üretmek gibisinden belirli görevleri etkin biçimde yapacak, tümüyle denetlenebilir bir organizma yaratmak.

Venter ve ekibi birkaç yıl önce de "minimal genom" adlı bir proje kapsamında, küçük bir organizmanın (*Mycoplasma genitalium*) genlerinden çoğunu çıkartarak yaşam için "olmazsa olmaz" genlerin hangileri olduğunu belirlemiş, yalnızca 300 genle organizmanın üremesini sürdürdürebildiğini göstermişti. Ancak, daha sonra insan gen

haritasının çıkartılması için yarış başlayınca, proje rafa kaldırılmıştı. Ekip, şimdiki hedefi doğrultusunda minimal genom projesini bıraktığı yerden yeniden ele alacak. Daha önce de mevcut bazı organizmaların, belirli koşullar altında belirli görevleri yerine getirmek üzere değişikliğe uğratılmış olduğunu hatırlatan Venter, "bizim amacımızsa, tümüyle işe göre biçimlendirilmiş bir organizma; belirli koşullar ortadan kalkınca 5 saniye içinde ölen organizmalar değil" diyor. Araştırmacı, temel

ve nihai amacınsa, yaşamı desteklemek için gerekli olan genlerin kesin olarak tanımlanması olduğunu söylüyor. Projenin etik tartışmalara yol açacağı açık. Ancak, şimdi projenin yarattığı başlıca endişe, yaratılacak organizmanın laboratuvarından kaçarak doğal yaşama bulaşması ve daha da önemli olarak, biyolojik silahlar için malzeme oluşturması.

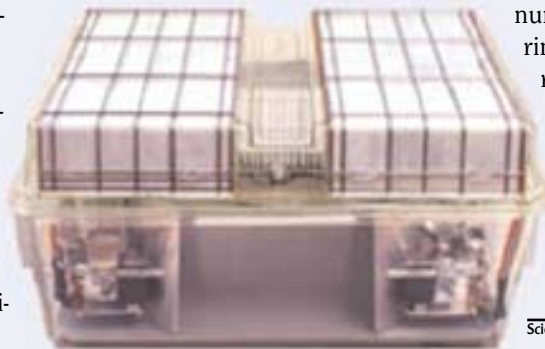
Science, 29 Kasım 2002-12-25



taya çıkıyor. araştırmacıların sayısı, davranış ve konuşma biçimlerin den de kolayca etkilendikleri, vurgulanıyor. Laboratuvarında üretilen farelerin bile sosyal hayvanlar olduklarına, ve tek başlarına 4 hafta geçirdikten sonra çok garip davranışlar sergileyebildiklerine işaret eden bazı araştırmacılar, fare davranışlarının sosyal bir ortamda gözlenmesinin daha doğru olacağı görüşündeler. Bu amaçla İsviçre'nin Zürih Üniversitesi'nden bir biyolog, içinde farelerin grup halinde yaşayabileceği ve tek bir farenin değil, tüm bireylerin hareketlerinin bilgisayar aracılığıyla izleneceği, yüksek teknoloji bir fare kafesi geliştirmiş.

Ancak bu tür düzenekler, ve sabırlı gözlemler, araştırmalar için giderek artan mutant fare talebiyle çelişiyor. Bugün yalnızca ABD'de labora-

tuvar deneylerinde kullanılmak üzere yılda 20 milyon mutant fare üretiliyor. Üstelik talep, yeni bir araştırma yöntemi nedeniyle onlarca kez katlanabilir. Yöntem, farelerde mutasyon yaratmak için gen eksiltimi yerine etilnitrozüre (ENU) adlı bir bileşim kullanmak. Bu, farelerin spermelerindeki DNA'nın mutasyona uğramasına yol açıyor. Bu yolla genetik araştır-



macıları, tek bir genin değiştiği rastgele mutasyonlar taşıyan değişik fare koleksiyonları yaratmayı amaçlıyorlar. ENU ile yaratılan farelerin herbirini tek tek uzun testlere tabi tutmak pratikte olanaksız olduğu için araştırmacılar, bir otomasyonun gerekli olduğunda birleşiyorlar, ancak bunun nasıl olacağı konusunda henüz kimsenin bir fikri yok. Ayrıca, genlerindeki değişikliğin ne olduğu konusunun araştırıldığı ENU mutantı farelerin davranışlarını standart bir laboratuvar ortamında gözlemlenmenin anlamsızlığını vurgulayan araştırmacılar, bir genin davranış üzerindeki etkisinin birçok değişik faktörün rol oynayacağı kompleks ortamlarda denenebileceği görüşündeler.

Science, 20 Aralık 2002