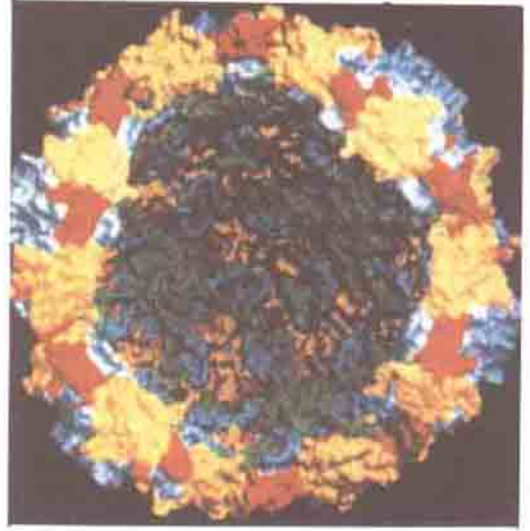


BİLİM DAMLALARI

Doç.Dr. Selçuk ALSAN

YENİ AŞILAR

Dünyamızın dörtte üçünü kasıp kavuran birçok bulaşıcı hastalığa karşı henüz etkili veya ucuz bir aşı yoktur: Sıtma, uyku hastalığı (trüpanosomiaz), şistosom vb. Bu nedenle son yıllarda daha etkili ve dayanıklı aşılar yapılmaya başlanmıştır. Bu teknikler hücreSEL ve moleküler biyolojideki ilerlemeler sayesinde mümkün olmuştur. Artık aşı üretmek için virüsün tamamına değil, yalnız antijenine ihtiyaç vardır. Bu şekilde bulaşıcı sarılık B (viral hepatit B virüsünün yüzeyinde bulunan antijen protein (HB_s Ag) sarılığa karşı aşı hazırlamaya yetmektedir, bu madde ise hepatit B virüsünü uzun süre kanında taşıyan portörlerden elde edilmektedir. Böylece yeni yöntemle elde edilen ilk aşı bulaşıcı sarılık B (viral hepatit B) aşısı olmuştur. Ancak bu yöntemin pahalı oluşu ve aşının belli bir süreden sonra etkisinin azalması nedeniyle yeni yöntemler aranmış ve bulunmuştur. Bugün gen mühendisliği sayesinde hepatit B virüsünün yüzey antijeni (HB_s Ag) bakterilere, mayalara veya memeli hücre kültürlerine yaptırılmaktadır. Aynı teknikle kuduz, uçuk (herpes), grip ve aft ateşi aşıları hazırlanmak üzeredir. Virüs antijenini sentez et-



Çocuk felci (poliomiyelit) virüsünün bilgisayar yardımı ile oluşturulmuş resmi. Görülen virüsün protein kılıfıdır, bu kılıf 4 tip protein içermektedir. (VP₁, VP₂, VP₃, VP₄), bunlar mavi, yeşil, sarı ve kırmızı olarak görülmektedir. Kılıfın ortasında virüsün RNA'sı saklıdır. Bu antijenik proteinlerin gen mühendisliği yolu ile elde edilmesi halinde yeni poliomiyelit aşıları hazırlanabilecektir.

mekte olan bakteri, maya vb. gibi hücrelerin bu sentezden sorumlu genleri, sentez edilen antijene yapışabilir, bu gibi melez (hibrid) virüsler de aşı elde etmede kullanılabilirlerdir. Bu tip melez virüs aşıları grip, kuduz ve hepatit B'de kullanılmaktadır. Bu yöntemle hazırlanan hepatit B aşıları, bu virüsü kandan elde etmeye göre daha ucuzdur.

Aşı hazırlamada en son ve en verimli tekniklerden biri, aşı için antijenin tamamını değil de antikor yapılmasında rol oynayan parçasını (antijenik determinant veya epitop) gen mühendisliği sayesinde bakterilere yaptırmak veya kimyasal sentez yolu ile elde etmektir. Bu şekilde grip, çocuk felci, kuduz, hepatit B, aft ateşi antijen parçaları ve difteri toksini elde edilmiştir. Ancak antijen parçalarının hepsi antikor yap-tıramamaktadır, bunda muhtemelen molekülün üç boyutlu yapısının uygun olmayışı etkindir. Şimdi bu peptitlerin yapısı üç boyutlu bilgisayarla araştırılmaktadır. Hazırlanan sentetik peptitlerin aşı olarak ağız yolu ile verilmesi de mümkündür. 10 yıl önce bu bir hayaldi, çünkü peptitler sindirim sisteminde parçalanacaktı, ayrıca molekül ağırlığı 1500 üzerinde olan moleküllerin barsaklardan emilmesi mümkün değildi. Bugün ağız yolu ile verildiğinde sindirim kanalından kana geçebilen peptitler sentez edilmiştir, bunlar arasında beyin kendi ürettiği morfin benzeri ağrı kesiciler (endorphinler) bulunmaktadır, bunların aminoasitlerinden birkaçının değiştirilmesi onların sindirilmesini önlemektedir.

Bugün Fransa'da Pasteur Enstitüsü, ABD'de Merck, Sharp ve Dohme firmaları hepatit B aşısı üretmektedir. Hepatit B portörlerinin çok olduğu ülkelerde (Afrika vb) hepatit



Basınç tabancası aracılığı ile aşı büyük bir hızla deriye püskürtülür ve deriyi delerek vücuda girer. Bu yöntemle saatte 500 Kişi aşılanabilir.

B aşısı ile binlerce kişiyi aşılıyarak portör sayısı ve dolayısıyla karaciğer kanseri azaltılacaktır (hepatit B portörlerinde karaciğer kanseri siktir, hepatit B virüsü karaciğer hücrelerinin kromozomlarında DNA'ya entegre olarak hücreyi kanserleştirmektedir). Hepatit B aşısı 1981'den beri hazırlanmakta ve dünyaya ihraç edilmektedir. Türkiye'ye dışardan getirmek gerekiyor. ABD'de Biogen firması hepatit B aşısını gen mühendisliği yolu ile elde ediyor, bu aşının dozu 10 dolar (diğer firmaların 100 dolar kadar). Merck, Sharp ve Dohm firması da 1986'da genmühendisliği yolu ile ucuz hepatit B aşısı üretmeye hazırlanmakta idi.

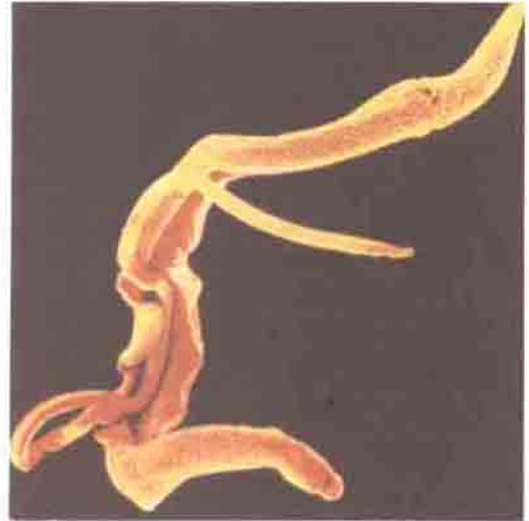
ABD'de Levine ve Kapper gen mühendisliği sayesinde barsaklarda toksik etki yapmayan, fakat kişiyi koleraya bağışık kılabilen kolera mikropları (*Vibrio cholerae*) elde ettiler. Bu toksik olmayan kolera mikroplarının gönüllülere verilmesiyle kuvvetli bir aşı elde edildiği anlaşılmış oldu. İsviçre'deki Bern Aşısı ve Serum Enstitüsü de bu tip bir aşı hazırlamak üzere dir.

Dünyada 800 milyon sıtmalı insan vardır. Afrika'da 1985'de sıtmaya tutulananların % 10'u ölüyordu, diğerleri ise bitkin haldeydi; çocuk ve genç ölümlerinin % 50 kadarı sıtmaya bağlıydı, 1983'de ABD'den R.Nussenzweig ekibi maymun sıtma mikrobu (*Plasmodium knowlesi*) sporozoitlerinin yüzeyindeki proteinin yapısını buldu ve bu proteinin immünojen (bağışıklık yaptırıcı) parçalarını sentez ederek bunlarla fare ve tavşanlarda antikor oluşturdu. ABD'den diğer araştırmacılar, insan sıtma mikrobu sporozoitlerinin (*P.falciparum*) yüzey proteininin yapısını belirlediler ve bu proteinde tekrarlayıcı bir tetrapeptit'in 16,32 veya 48 kopyasından oluşan peptitleri gen mühendisliği ile bakterilere sentez ettirdiler. Bu peptitler antikor oluşturuyor ve insan karaciğer hücre kültürlerinde sıtma sporozoitlerinin karaciğer hücrelerini işgalini önüyordu. R.Nussenzweig sıtma mikrobandan elde ettiği 12 aminoasitli bir peptitli (dodecapeptit) difteri toksoidine bağlayarak bunun sıtma aşısı etkisi yaptığını gördü (şimdilik yalnız cam tüplerde). 1983'de Avustralyalı araştırmacılar sıtmalı insanlarda sıtma mikrobu merozoitlerinin yüzey antijenine karşı antikor bulunduğunu gösterdiler, bu antijenleri bakterilere sentez ettirdiler, Avustralya Melbourne'da Walter and Eliza Hall Tıp Araştırma Enstitüsü sıtma parazitinin



Cüzzam aşısının hazırlanmasında kullanılan Armadillo.

KASIM 1986



Şistosom deneni yassı solucan parazit olarak insanın toplardamarlarında yaşar. Şistosomun erkeği çok uzundur, dişi ise çok küçük ve çok ince olup erkeğin karnındaki bir olukta yaşar. Dişinin yüzlerce yumurta bırakması damarlarda ve çevresinde iltihaba neden olur.

değişik biçimlerine (sporozoit, merozoit, gametosit) karşı hazırlamakta olduğu bir aşığı 1985-1987 arası deneyecek ve 1990'da insanlığın hizmetine sunacaktır.

Cüzzam Hansenbasilinin (*Mycobacterium leprae*) neden olduğu kronik bir enfeksiyondur. Hansenbasili 1874'de keşfedildi ise de uzun süre insan dışında bir canlıda üretilemediği için teşhis ve aşısı üzerindeki gelişmeler yavaş oldu. Dünyada 15 milyon cüzzamlı vardır, bunların çoğu az gelişmiş ülkelerde bulunur. Teşhis ekseri gecikir ve ilaç tedavisi geç başladığından sakatlığa yol açıcı sinir tahripleri meydana gelir. Cüzzam mikrobu bugün yalnızca armadillo deneni G.Amerika memeli hayvanında üretilmektedir. Armadillo dişiz memeliler takımından olup vücut ısısı diğer memellilere göre 2-5°C daha düşüktür. Cüzzam basili soğuk ortamları tercih ettiğinden (cüzzamın burun, göz, deri, erbezleri ve yüzeyel sinirleri tutmasının nedeni de buraların biraz daha soğuk olmasıdır) armadillo'da çoğalabilmektedir. Londra'da son zamanlarda cüzzam basillerini ısıtma yoluyla öldürerek bir cüzzam aşısı hazırlanmıştır. Bu aşı 1986'da Malawi'de denenmeye başlanmıştır, bu ülkenin kuzeyinde halkın % 1'i cüzzamlıdır. Malawi'de Hansenbasili ile BCG içeren karma bir aşı da denenmektedir. Bu son aşı daha önce Venezuela'da iyi sonuçlar vermiştir. Gen mühendisliği tekniği ile de cüzzam aşısı hazırlanmasına çalışılmaktadır. Monoklonal antikorlar sayesinde cüzzam basilinin beş temel antijeninden sorumlu olan genler de izole edilmiştir. Cüzzam antijenleri gen mühendisliği (recombinant DNA) teknikleri sayesinde *E. coli* vb. bakterilere yaptırılmaya başlanınca yeni cüzzam aşıları hazırlanabileceği gibi basit bir kan muayenesi (kanda cüzzama karşı antikor arama) ile erken teşhis de kolaylaşacaktır. Gen mühendisliği sayesinde cüzzam basilinin armadilloya verilmesine gerek kalmayacaktır.

Şistosom küçük yassı bir solucandır. Bu solucanın cer-

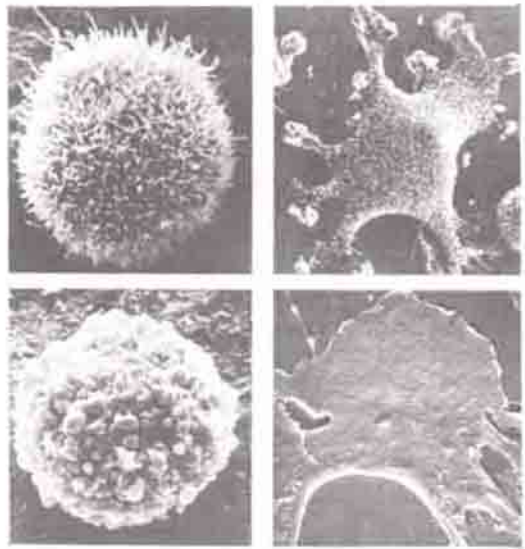
caria denen yavrulan tatlı sularda yaşar ve bu sularda gezen veya yürüyen insanların derisinden vücuda girer, kan damarlarını istila eder ve karaciğere gelerek büyür, daha sonra barsak ve mesane toplardamarlarına göçeder, erkek ve dişi damarın içinde çiftleşir ve dişi toplardamarlar içine çok sayıda yumurta bırakır, bu yumurtalar idrar ve dışkıyla atılır. Şistosom tropik ve subtropik kuşaklarda sıktır. (Afrika, G.Amerika, Doğu ve Güneydoğu Asya, Arap yarımadası) Mesane ve barsak şikayetleri ve siroz yapabilirler. Vücut şistosoma karşı IgG₂ ve IgE tipi antikorlar yapar, bu antikorlarla kaplanan solucan kandaki 3 çeşit hücre tarafından öldürülür: makrofaq, eozinofil ve trombosit. Fransa'da Ville Pastör Enstitüsü'nde A. Capro ve arkadaşları gen mühendisliği yöntemleri ile şistosom antijeninin bir parçasının üretilmesine çalışmaktadır. Aynı araştırmacılar dişi şistosomun seksüel olgunlaşmasını sağlayan ecdyson hormonuna karşı antikorlar geliştirerek dişi solucanı kısırlaştırmanın da peşindedirler. 1980 dünyada 300 milyon insanın şistosomlu olduğu hatırlanırsa bu aşılarn önemi de anlaşılır.

Uyku hastalığı tropik Afrika'da çe-çe sineğinin (Glossina palpalis) yaşadığı geniş bir kuşakta görülmektedir. Hastalığa neden olan Trypanosoma adlı tek hücreli parazittir, çe-çe sineği kan emerek bu paraziti insandan insana ve evcil hayvanlara taşımaktadır. Hastalık 500 milyon insanı tehdit etmekte ve her yıl 20 bin yeni olgu görülmektedir. Bu hastalık nedeniyle Afrika'da 10 milyon km² lik bir alanda sığır yetiştirilememektedir.

Trypanosom kanda yaşamakta ve çoğalmaktadır. Parazit yüzeyindeki antijenleri sıklıkla değiştirdiğinden, kanda yaşamasına rağmen antikorların etkisinden kurtulabilmektedir. 1970'de İngiltere'de A.M. Cross ve arkadaşları trypanosom yüzeyindeki antijenleri incelediler, bunlara VSG (variable surface glycoproteins= değişken yüzey glikoproteinleri) denmektedir. Parazitte yüzlerce gen VSG'lerin zaman zaman değişmesini üstlenmiştir (düşmanın sık sık yeni bir tip üniforma giyişi gibi). Parazitin genlerinin % 5-10'u bu işe ayrılmıştır. Parazitin sık sık antijen değiştirmesi nedeniyle bir aşı bulunabilmesi olanaksızdır. Fakat parazitin çe-çe sineğinin tükrük bezlerinde yalnızca 15 kadar antijen söz konusudur ve bunlara karşı aşı hazırlanması mümkündür. Gelecek yıllarda Afrika'da sığır uykusu hastalığına (T.brucei) karşı aşı hazırlanacağına göreceğiz ve artık tropik Afrika'da sığır yetiştirilmeye başlanabilecektir.

KANSER: BİR GEN HASTALIĞI

Bu yüzyılın başlarında kanserin virüslerden ileri gelebileceği anlaşıldı ve deney hayvanlarında kansere yol açan birçok virüs bulundu (Rous sarkomu, polyoma virüsü vb.). Ne yazık ki bu büyük keşfe dayanan bir tedavi başlatmak için yapılan bütün çalışmalar sonuçsuz kaldı. Çiçek virüsü içine girdiği hücreleri öldürür. Kanser virüsü ise aksine içine girdiği hücreye ölümsüzlük kazandırır, onun sonsuz bölünmesine neden olur, bu nedenle kanser durmadan büyür, diğer organlara kan ve lenf yolu ile yayılır, komşu organları istila eder. İşin en ilginç yanı şudur: kanser virüsü normal bir hücreye girip onu kanser hücresi haline getirdikten sonra iz bırakmadan ortadan kaybolur. Bu esrarengiz olayı SSCB'de Prof.Lev



Üstte normal hücreler, altta kanser hücreleri elektron mikroskopu altında görülüyor. Normal hücrelerin yüzeyi nispeten düz, kanser hücreleri ise etrafa binlerce çıkıntı uzatıyor, kanser hücresi daha iyi beslenebilmek için böyle uzantılar çıkarmaktadır.

Zilber açıklığa kavuşturdu, Prof.Zilber'in çalışmaları onkolojide (kanser bilimi) devrim yarattı. Prof. Zilber'in varsayımı şuydu: kanser virüsleri kendi genlerini hücreye veriyorlar ve bu şekilde hücrenin genetik özelliklerini değiştiriyorlardı. Bu varsayım parlak bir şekilde doğrulandı: bazı virüslerde kanser yapıcı genlerin varlığı kanıtlandı; virüslerdeki kanser yapıcı genler, sağlam hücreleri kanserli hücre haline getirmektedir. İnsanı en hayrete düşürücü şey şudur; bütün normal hücreler kanser yapıcı genler taşımaktadır (bu önemli keşfi SSCB'den virolog Anatoli Altchein ve ABD'den Peter Vogt yapmıştır). Herkesin her hücresinde kanser yapıcı gen bulunuyorsa neden herkes kanser olmuyor? Çünkü insan hücrelerinde onbinlerce gen vardır ve bunlardan az bir kısma aktiftir, ancak vücudun ihtiyaç duyduğu genler çalışır. Herkesin her hücresinde bulunan kanser genleri aktif olmadıkları sürece kansere neden olmazlar. Bir organda değişik iç ve dış nedenlerle kanser genleri aktive olursa, o organda kanser başlar.

Kanser genlerini aktive eden olaylardan biri, SSCB Bilimler Akademisi Üyesi Prof.Georgi Georgiyev tarafından keşfedildi. 1970'lerde Prof.Georgiyev'in moleküler biyoloji laboratuvarlarında "hareketli (mobil) genetik elementler" bulundu. Canlı hücrelerde genler, kromozom denilen uzun zincirler halinde. Kromozomların üzerinde öyle dolaşırlar. Bu yer değiştirmeler hücrenin bütün kalıtım sistemini değiştirir, bu ise ağır sonuçlar doğurabilir. Örneğin bu gezici genler, kanser yapıcı genlerin yakınına gelerek onları aktive edebilir, bunun sonucu hücre kanserleşir. Şurası anlaşılmalıdır ki tümör hücrelerinde hangi kanser genleri bulunduğu ve bunların sayılarının ne olduğu bilinmemektedir. Bugün kanser genlerinden birçoğunun kromozomdaki yeri belirlenmiştir. Fakat bazı olgularda araştırmalar bir çıkmaza saplanmaktadır.

ÖDÜLLÜ SORULAR

MATEMATİK:

1. Bir ABC üçgeninde, A köşesinin BC doğru üzerindeki B ve C köşelerinin A ya ait içaçortay üzerindeki izdüşümlerinden geçen çemberin BC doğru parçasını ortalamadığını gösteriniz.

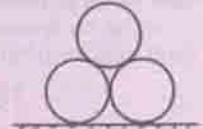
2. Tanım ve değer kümeleri pozitif reel sayılar olan,

$$\lim_{x \rightarrow 0} 1/f(x) = \lim_{x \rightarrow \infty} f(x) = 0 \text{ ve her } x > 0 \text{ için}$$

$f(x^2)f(x) = x^2 f(x)$ koşulunu sağlayan tüm $f(x)$ fonksiyonlarını bulunuz.

FİZİK:

1. Birbirinin aynısı üç silindir, şekilde gösterildiği gibi yerleştiriliyorlar. Silindirlerle yatay düzlem arasındaki sürtünme katsayısı f , silindirlerin kendi aralarındaki sürtünme katsayısı ise h olsun. Sistemin dengede durması için f ve h hangi koşulu sağlamalıdır?



2. "Kara delikler", bir yıldızın kendi çekim

kuvveti altında büzülerek çok yoğun bir cisim haline gelmesiyle oluşur. Cisim o kadar yoğundur ki, ışığı oluşturan foton tanecikleri dahi cismin çekim alanından kurtulamaz, dolayısıyla cisimden hiçbir ışık yayılamaz ve yansıyamaz. Fotonların kinetik enerjileri, kütleleriyle ışık hızının karesinin çarpımı (mc^2) şeklinde verilebilir. Kütleli M olan bir yıldızın kara delik haline gelmesi için yarıçapının ne olması gerektiğini bulun.

Eylül Sayımızda yer alan soruların yanıtlarını ve ödül kazanan öğrencularımızın isimlerini 43. Sayfamızda bulabilirsiniz.

Prof. Lev Kisseliov'un Moleküler Biyoloji Enstitüsündeki araştırmaları bu konuda yeni bir yöntem ortaya koymuştur: bir geni araştırırken, yapıcı ona benzeyen bütün genleri de araştırmak zorunludur. Böylece birbirlerine benzeyen kanser genlerinden oluşan gruplar ortaya konmuştur. Bazı kanser genleri gezici genler tarafından örtüldüğünden çalışmamaktadır. Anlaşılan odur ki gezici genler hem kansere neden olabilmek, hem de kanseri önleyebilmek özelliği taşımaktadır. Bazı kanser genlerinin büyük bir parçasının eksik olduğu görülmüştür. Acaba hücre bir genin bir parçasını hücre dışına atabilmekte midir? Bu olayın mekanizması anlaşılabilirse tedavide yeni bir yöntem bulunabilir. Prof. Fiodor Kisseliov kanser araştırmalarında önemli bir keşif yaptı: Kanserin başladığı dokuda daima "sessiz" olan kanser genleri, kanserin diğer organlara dağılmış parçalarında (metastaz) daima aktiftir. Bu olayın araştırılması kanserin vücutta yayılmasına yeni ışıklar tutacaktır.

Kanserde yalnız genlerde değil, kromozomlarda da değişimler olur. Kromozomların yapısı ve hatta sayısı değişir. Bu değişimler kanserin safhasına, tipine ve yerine bağlıdır. Bu değişimlerden bazıları ilk defa Kanser Araştırmaları Enstitüsünde Prof. Elena Pogossiantz tarafından tanımlandı, bu sayede kanser hücresinin kromozomları incelenerek kanserin tipi ve dolayısıyla hastalığın geleceği belirtilebilecektir. Bir hücre kanserleştikten sonra, normal bir hücreden çok farklı davranmaya başlar, örneğin hücrenin kimyasal reaksiyonları değişir. Kanser genetiği laboratuvarından Sovyet Bilim kadını Alla Stavroskaya'ya göre, kanser hücresinde meydana gelmiş mutasyonlar sonucu, bazı maddeler kanser hücrelerini zannı geçerek hücreye giremez olur. Bu olay kanser ilaçlarının bazen neden etkisiz olduğunu açıklar. Şimdi kanser hücreleri içine daima iyi girebilecek ilaçlar aranmaktadır.

PLASENTA NAKLİ BAZI KALITSAL HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE YARARLI OLABİLİYOR

Londra'daki Guy Hastahanesinde yapılan araştırmalara göre zeka geriliği ve bedensel bozukluklara yolaçan bazı kalıtsal hastalıkların tedavisinde, plasenta nakli (emplantasyonu) yapılabilecek ve bu çocukların normal bir hayata kavuşmaları sağlanabilecektir.

Plasenta naklinde kullanılan dokular, doğum sonrası ana dolyatağından atılan plasenta parçalarıdır. Plasenta naklinin en çarpıcı özelliği, bu dokuların, diğer nakiller gibi, beden tarafından yabancı doku olarak reddedilip atılmamasıdır.

Laboratuvar testlerinde, plasenta parçaları, karın boşluğuna, karın duvan ile bağırsaklar arasına yerleştirilmekte, bu emplantasyon yeni yerinde büyüyerek, bedende eksik olan ve çocuğun gelişiminde hayati rol oynayan kimyasal maddelerin üretimini sağlamaktadır.

Guy Hastahanesinde, Prof. Ian McColl ve operatör Dr. Charles Akle yönetimindeki ekip, ilk kez iki bebeğe bu uygulamayı yapmıştır. Önümüzdeki aylarda beş çocuğa daha aynı işlem yapılacaktır. Bu tür nakillerin laboratuvar ortamında başarılı sonuçlar verdiği bilinmektedir. Ancak doktorlar,

nakilli bebeklerde başanın sürekli olup olmadığını ve dokuların gerçek görev yapacak kadar uzun süre yaşayıp yaşayamayacağını, üç ay sonra öğrenebileceklerdir.

Plasenta emplantasyon tekniği henüz deneme safhasında bulunmaktadır. Londra'lı araştırmacılar ilk önce, Hunter ve Hurler sendromlu çocuklar üzerinde çalışmak istemektedir. Nakilde kullanılacak plasenta, herhangi bir normal aneden alınabilmekte ve parçaların, karın duvanına yerleştirilmesi, herhangi bir hastahane bir saat süren bir ameliyatla yapılacak küçük bir müdahale niteliğini taşımaktadır.

Teknik, bağışıklık azlığından dolayı büyük tehlikelere maruz kalan çocukların tedavisinde de kullanılabilir. Bu tip çocuklar en ufak bir enfeksiyonda, bedensel savunma sistemleri bulunmadığından hastalanmaktadırlar. Bu çocuklar, günümüzde, kemik iliği nakli ile tedavi görmektedirler. Uygun verici bulmak büyük sorun olmaktadır. Teknik bu sorunu çözebilecek niteliktedir.