

Editöre.....

İnsan Genom Projesinin İlginç Sonuçları ve Sağlık Alanına Getirecekleri

Filiz ÖNER*

Uluslararası bir ortak çalışmanın ürünü olan insan genom projesi (IGP) hemen hemen tamamlanmıştır. ABD, Almanya, İngiltere, Japonya, Fransa ve Çin'den bilimciler uluslararası insan genom konsorsiyumunu oluşturmuş ve insan genom dizininin bir taslağını hazırlamışlardır. Taslağı 2001 yılı Şubat ayında Nature dergisinde yayınlamışlardır (1). Aynı sıralarda, Celera Genomics adlı biyoteknoloji şirketi de şirkette farklı ırklardan seçtiği beş denekten aldığı DNA örneklerinde insan genomunun dizin analizini büyük ölçüde tamamlamış ve sonuçları Science dergisinde yayınlamıştır (2). Bu çalışmalar, bilgisayar teknolojisindeki gelişmelerin ilerlemesi ile hızlanmıştır ve bir biyoloji çalışmasından çok bir bilgisayar çalışmasıdır. Sonuçlar insan genomunun yaklaşık %94'ünü açıklamaktadır. 1953 yılında Nature dergisinde DNA'nın yapısının ilk kez açıklanmasından yaklaşık elli yıl sonra böylesine önemli bir sonuca yaklaşılmıştır. Son hedef, boşlukları ve belirsizlikleri tamamlayarak tüm genomu çözmektir. Şu anda son şeklini almış 1 milyar baz bulunmaktadır, genomun tamamı 3 milyar bazdan oluşmaktadır. Bu çalışmanın en önemli özelliği bugüne değin analiz edilmiş en büyük genom olmasının yanısıra kendi türümüze özgü bir omurgalı genomu olmasıdır.

Birisi halkın desteklediği bir akademik organizasyona, diğeri ise bir şirkete ait olan iki çalışmanın sonuçlarının çok benzer olduğu ve gen haritalarının birbiri ile uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışma insan genlerinin sayısı ve genomu oluşturmada rol alan geçmiş olaylar olmak üzere iki ana kısımdan oluşmuştur. Araştırmacılar genomun dizin analizini yapmakla işin daha yeni başladığını, asıl yapılması gerekenin gen işlev ve etkileşimlerini çözmek olduğunu belirtmektedirler. Daha yapılacak çok iş ve

değişebilecek bilgiler bulunmakla birlikte, şu anda elimizdeki bilgilerin ışığında elde edilen bulguların çok kısa bir özetini aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz (1,2):

- * Genler, transpozonlar (taşınabilir hareketli DNA dizinleri), GC (guanin-sitozin) içeriği, CpG adaları (metillenmemiş DNA'ların CpG dinükleotidlerinin daha yoğun olduğu bölgeler) gibi genomun bazı elamanlarının dağılımında ve rekombinasyon hızında önemli değişkenlikler bulunmuştur. Bunlar, bize işlevlerle ilgili önemli ipuçları vermektedir. Örneğin, gelişim açısından önemli olan gen kümeleri insan genomunun en az yenilenen bölgeleridir ve kümelerdeki genlerin düzenlenişinde karmaşık koordinatların olduğu düşünülmektedir.
- * İnsan genomunda 30.000 ile 40.000 arasında gen olduğu anlaşılmıştır. Bu sayı halkalı solucanın (19.000 gen) ve meyve sineğinin (13.000 gen) gen sayısının sadece 2 katı civarındadır. Oysa insan genomunun 50.000 ile 100.000 gen arasında olduğuna inanılıyordu. Bu sonuca göre, canlıların karmaşıklığının gen sayıları ile ilgili olmadığı anlaşılmaktadır. İnsan genleri kesilme ve bağlanma alternatifi fazla olan karmaşık genler oldukları için çok fazla sayıda protein üretebilmektedir. Protein üretimini genlerin dizin analizi ile açıklamak olanaksızdır. Proteomun karmaşıklığı; kesilme ve eklenme alternatifleri, çevrilme sonrası modifikasyonlar ve hücrenel düzenleniş mekanizmaları ile açıklanabilmektedir.
- * İnsan genomu ile kodlanan proteinlerin tamamı (proteom) diğer omurgalılarından daha karmaşıktır. Bu karmaşıklık kısmen omurgalılara özgü protein motiflerinden kaynaklanmaktadır, ancak gerçeğe daha uygun olan açıklama omurgalılarının önceden

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, 06100, Sıhhiye, Ankara, TÜRKİYE.

varolan bileşenleri daha zengin bir mimari yapıda düzenlemiş olmaları şeklindedir.

- * Yüzlerce (113 adet) insan geninin omurgalılara nesiller boyunca bakterilerden yatay geçiş yaptığı anlaşılmaktadır. Düzinelerle genin başka bir canlıya ait olan transpozonlardan türediği görülmektedir.
- * İnsan genomunun hemen hemen yarısını transpozon elemanların oluşturmasına karşın bunların etkinliği önemli ölçüde azalmış ve DNA transpozonları etkinliğini tümüyle kaybetmiştir. Bu elemanlar insan genomunda diğer canlı genomuna göre daha fazladır, ancak insan bağışıklık sistemi bunların etkinliğini azaltmakta ve insan ömrünün fare ömründen daha uzun olması bu şekilde açıklanabilmektedir.
- * Kromozomların bazı bölgeleri genomun herhangi bir yerindeki yeni büyük DNA dizinlerinin kopyaları ile dolmuştur ve bu kopyalar insanda maya, solucan veya meyve sineğinden çok daha fazladır.
- * İnsanda yinelenen tüm hareketli elemanların %60'ını LINE1 ve ALU elemanları oluşturmaktadır. ALU elemanlarının organizasyonu analiz edildiğinde olması gerekenin tersine, GC nin fazla olduğu bölgelerde fazla ALU bulunduğu ve bu bencil elemanların insan konakçılardan yararlandığı düşünülmektedir.
- * Y kromozomunda sürekli yinelenen ancak % 5 gibi küçük bir miktarı işlevsel olan, kalanı ise işe yaramayan genler bulunmaktadır.
- * Mutasyon hızı erkeklerde dişilere göre iki kat fazladır.
- * Rekombinasyon hızı kromozomların kısa kollarında ve distal bölgelerinde çok yüksektir.
- * İnsan genomunda 1.4 milyondan fazla tek nükleotid polimorfizmi (SNPs) gözlenmiştir. Bu de-

ğişkenlikler bireyler arası farklılıkları ve hastalıkları oluşturmaktadır.

Bu bulgulara göre insan dizinlerinde % 99.99 oranında eşdeğerlik bulunmuştur ve insanlar arasındaki büyük farkların sadece % 0.1'lik bir farktan kaynaklandığı anlaşılmıştır. Buradan insanın tüm özelliklerini genom ile belirlemek veya ona indirgemek gibi bir hata yapılmaması gerektiği vurgulanmaktadır. İnsan genomu tümüyle açıklandıktan sonra, gen işlevlerinin ve etkileşimlerinin anlaşılması ile insanlar arası farklılıkların nedenleri anlaşılacaktır. Birçok genetik hastalığın tek bir genle açıklanamayacağı, bunların birçok genin etkileşimi ile ortaya çıktığı ve şu andaki bilgilerin yetersiz kaldığı düşünülmektedir.

Bu bilimsel çalışmanın sonuçları sağlık alanında;

- * Hastalıkların daha iyi anlaşılmasında,
- * Hastalıkların erken ve daha iyi tanınmasında,
- * Hastalıklara karşı genetik yatkınlığın erken saptanmasında,
- * Varolan ilaçların kişilere özel kullanımının artmasında,
- * Hastalıkların nedenini ortadan kaldıracak yeni ilaçların geliştirilmesinde ve
- * Gen tedavisinde kullanılabilir.

İlaç endüstrisi hastalıkla ilgili biyolojik bulguları esas alarak, ilaç geliştirme yöntemi olan eski biyoteknolojiden hedefe özel ilaçların kimyasal modellemesi ve robotlarla taranması şeklindeki yeni biyoteknolojiye yönelmiştir. İnsan gen ve proteinlerinin tümü belirlendikten sonra uygun ilaç hedefleri seçilebilecektir.

Kaynaklar

1. Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome, *Nature*, 409, 860-921, 2001.
2. The Sequence of the Human Genome, *Science*, 291, 1305-1351, 2001.