

“GENLERLE OYNAMANIN” GEÇMİŞİ

Özlem Darcansoy İşeri

oiseri@gmail.com

Başkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

“Canlının en küçük yapı birimi hücredir.”
(1839, Theodar Schwann ve Matthias Schleiden)

“Hücrenin atası başka bir hücredir.”
(1858, Rudolf Ludwig Karl Virchow)

“Her canlı daha önce yaşayan bir canlıdan gelir.”
(1864, Louis Pasteur)

Canlılarda genetik bilgiyi taşıyan kalıtım materyali deoksiriboz şeker, fosfat ve azotlu baz yapıtaşlarından meydana gelen deoksiribonükleik asit (DNA) zincirleridir. Canlılar genetik bilginin belirli bir bölümünü aracı bir ribonükleik asit (RNA) zincirine yazdırırlar. DNA üzerinde yazdırılacak bu bilgiyi içeren bölüm gen olarak isimlendirilmiştir. Devamında, bu molekül üzerindeki bilgi hücrede ifade edilebilir yani protein molekülüne çevirimi gerçekleşir. DNA’dan proteine geri çevirimi olmayan akış süreci biyolojinin santral dogmasıdır. DNA’nın hücre içerisindeki rolünün ispatlanmasına yönelik ilk çalışma 1927 yılında Frederick Griffith tarafından gerçekleştirilmiştir. Griffith deneyinde görünüşleri ve hastalığa sebep olma özelliği farklılık gösteren bir bakterinin iki tipini kullanmış ve prensipte hastalığa sebep olan tip ölü de olsa bu özelliğinin diğer tipe aktarılabilirliğini göstermiştir. Griffith’in, transformasyon olarak isimlendirdiği bu aktarım sürecine sebep olan molekül “transformasyon sebebi ilke” olarak adlandırmıştır. Günümüzde transformasyon yabancı bir DNA parçasının alınması ile bir hücrede meydana gelen genetik değişiklik olarak tanımlanmaktadır. Griffith’in “transformasyon sebebi ilke” olarak adlandırdığı molekülün ne tipte bir molekül olduğu Oswald Avery, Colin MacLeod ve Maclyn McCarty’nin 1944 yılında gerçekleştirdikleri çalışma ile ortaya konulmuştur. Bu çalışmada araştırmacılar hücrelerdeki temel makromolekülleri sistematik olarak parçalamış ve nihayetinde DNA’nın parçalanmasının transformasyonu

etkilediği yani transformasyon sebebi ilkenin DNA olduğu sonucuna varmışlardır. DNA’nın genetik bilgiyi taşıdığı destekleyen diğer bir kanıt 1952 yılında Alfred D. Hersey ve Martha Chase tarafından farklı bir deneysel düzenekle sunulmuştur. Şüphesiz, biyoloji alanındaki en çarpıcı keşiflerden bir tanesi moleküler biyoloji alanının çok farklı bir boyutta ivmelenmesini ve gen mühendisliğinin temellerinin atılmasını sağlayan DNA’nın keşfidir. 1953 yılında, James Watson ve Francis Crick DNA’nın üç boyutlu çift sarmal yapısını ve bu yapıdaki karşılıklı azotlu baz eşleşmesini tek sayfalık bir makale ile Nature dergisinde yayınlamışlardır. Belirtmek gerekir ki halen DNA’nın keşfindeki gizli kadın olarak anılan Rosalind Franklin 1952 yılında kimyasal bir analiz yöntemi kullanarak DNA’nın kristal görüntü izini bir kâğıt üzerinde elde etmiş ancak tam anlamıyla anlamlandırıp yayınlamamıştır. Watson ve Crick üç boyutlu yapının tanımlanmasında bu görüntüleri kullanmışlardır. 1960 yılında Sydney Brenner, Francis Crick, Francois Jacob ve Jacques Monod genetik bilginin yazdırıldığı aracı RNA molekülünü yani mesajcı RNA’yı (mRNA) keşfetmişlerdir. 1966 yılında Marshall Nirenberg, Heinrich Mathae ve Severo Ochoa’nın “kodon” kavramını yani genetik şifrenin temel kodlama prensibini önermesiyle genetik kod ve santral dogma tanımlamaları tamamlanmış ve bu sürecin manipülasyonuna yönelik çalışmaları yani gen mühendisliği çalışmaları başlamıştır.

Genetik materyalin iki bakteri hücresi arasında doğal yollarla aktarımı ile ilgili 1949 yılındaki “konjugasyon” tanımlamaları gen aktarım ilkelerinin ve araçlarının gelişmesine kaynaklık etmiştir. Gen aktarımı, genetik materyalin deneysel olarak düzenlenmesi ve bir organizmadan diğerine bilimsel, medikal ya da endüstriyel amaçlar doğrultusunda aktarılmasıdır. Gen aktarımı yaklaşım olarak tasarım aşamasından son ürün olan organizmanın elde edilmesine kadar çok basamaklı, çok değişkenli ve optimizasyon





Frederick Griffith (1879-1941)

gerektiren bir süreç olduğundan gen mühendisliği olarak tanımlanmaktadır. Gen mühendisliğinde ana teknik, hedef DNA moleküllerinin elde edilmesi ve bunların, seçilen bir konak organizmaya aktararak hücrede kopyalarının oluşturulmasıdır. Bu çoğaltma işlemi genellikle moleküler klonların ya da gen klonlarının elde edilmesini kapsadığından kısaca “klonlama” olarak ifade edilmektedir. Ancak, terminolojik anlamda biyolojide klonlama eşeysiz üreme yöntemiyle genetik yapısı birbirinin aynı canlıların oluşturulması anlamına gelmektedir. Günümüzde farklı disiplinlerde de popülerite kazanan bu terim ilk kez 1963'te J.B.S. Haldane tarafından kullanılmıştır. İrlanda Roslin Enstitüsü'nde yetişkin bir koyunun meme hücresinden elde edilen çekirdeğin (içerisinde DNA barındıran hücre içi kompartman) başka bir koyunun çekirdeği çıkartılan yumurta hücresine aktarılması ve bu hücrenin taşıyıcı koyunun rahmine yerleştirilmesiyle ilk klon memeli “Dolly” 1996 yılında dünyaya gelmiştir. Dolly'nin genetik materyalinin tümü meme hücresi alınan koyun ile aynıydı. Yani eşeyli üremede olduğu gibi genetik materyali anne ve babadan gelmiyordu. Klonlamanın günlük hayatımızda uygulaması ise bitki yaprağının köklenmeye bırakılarak yeni bir bitki büyütmek olarak örneklenebilir. Yeni köklenen bitki gerçekte yaprağı alınan bitkinin klonudur.

Gen mühendisliği çalışmalarında sıklıkla kullanılan rekombinant DNA terimi ise bir organizmadan elde edilen DNA parçasının başka bir DNA molekülü ile birleştirilerek rekombine edilmiş yani yeniden bir araya getirilmiş yeni bir molekülünü tanımlamaktadır. Rekombinant DNA molekülünün elde edilme süreci “rekombinant DNA teknolojisi” olarak isimlendirilir. Rekombinant DNA molekü-

lünün elde edilmesi için hedef genin tüm DNA molekülünü içerisinden kesilmesi ve diğer moleküle bağlanması gerekmektedir. Bu süreçte moleküler makas ve yapıştırıcı olarak adlandırılan iki tip enzim gereklidir. Hücrelerin metabolik yollarında yer alan yapıştırıcı DNA ligazın 1967'de ve ilk makas restriksiyon endonükleazın 1970'te eldesi (Howard Temin ve David Baltimore) rekombinant DNA teknolojisinin gelişimi için mihenk taşı olmuştur. Nitekim, kısa bir zaman sürecinde, 1972 yılında, Paul Berg iki farklı organizmadan elde edilen DNA moleküllerini birleştirmiş ve ilk rekombinant DNA molekülünü yapmıştır. Rekombinant DNA'nın bir organizmaya aktarılması ile “genetiği değiştirilmiş organizma (GDO)” ya da “transgenik organizma” elde edilir. 1973 yılında kurbağadan elde edilen hedef DNA bakteri hücrelerine Stanley Cohen ve Herbert Boyer tarafından aktarılmış ve moleküler klonlanması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma, bir organizmadan genetik bilginin belirli bir parçasının alınıp başka bir organizmaya aktarabileceğini ilkesel ve teknik anlamda göstermiş olup, bilim dünyasında genetiği değiştirilmiş organizmaların yeni bir buluş olup olmadığı ve fikri mülkiyet hakları ile ilgili önemli tartışmaların da başlamasına neden olmuştur. Bunun altında yatan motivasyon ise genetik manipülasyonla önemli özelliklerin değiştirilerek ticari ürünlerin elde edilme potansiyeli idi.

70'li yılların sonlarında ham petrolü parçalayabilen genetiği değiştirilmiş bir bakteri için ilk patent girişimi, mikroorganizmaların doğal yaşamın bir parçası olması ve bu nedenle fikri mülkiyetinin olamayacağı nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Ancak, 1980 yılında ABD Üst Mahkemesi biyoteknoloji pazarının gelişmesine öncülük eden sürpriz bir kararla bu organizmanın patent hakkını kabul etmiştir. Karar, “insan yapımı canlı bir mikroorganizma üretim ya da kompozisyon nedeniyle patente tabidir” olarak özetlenebilir. Aslında bu karar halen ABD'de “yeryüzünde insan tarafından yapılan her şey patente tabidir” olarak uygulanmaktadır. Bu karar hem bilim camiası açısından hem de ekonomik anlamda milat kabul edilebilir. İnsan eliyle üretilen ya da değiştirilen canlıların ticarileşme potansiyeli doğmuş ve bu nedenle bu alana yapılan araştırma yatırımları artmıştır ve sonucunda gen mühendisliği ve biyoteknoloji alanlarındaki bilimsel gelişmeler ivme kazanmıştır. Bu gelişmelere en büyük destek ise yine bu alanda mihenk taşı kabul edilen teknolojik yansıması da olan bir buluşla sağlanmıştır. Kary Mullis 1980 yılında, polimeraz zincir reaksiyonu olarak isimlendirilen ve temelde hücrelerde DNA kopyalanmasının hücre dışı ortamda gerçekleşmesi olan yöntemi bulmuştur. Bu yöntem sayesinde belirli bir kopya DNA parçası bir makine içerisinde, saatler içerisinde döngüsel ve logaritmik olarak milyarlarca kopya olarak çoğaltılabilmektedir. Yöntem, günümüzde klinik ve ticari pek çok metodolojinin ilkesel temelini oluşturmaktadır. Bu yöntem sayesinde klonlanacak gen özgül olarak çoğaltılabilmektedir. Nitekim bu buluşu takip eden iki yıl içerisinde ilk rekombinant insülin klinik kullanım için onay almış, bununla birlikte klinikte kullanılan aşı ve protein yapıda diğer moleküllerin büyük biyoteknoloji firmaları kapsamında araştırma geliştirme çalışmaları başlamıştır. Günümüzde global pazardaki insülinin neredeyse tamamı insan insülin geni aktarılan bakteri ya da maya hücrelerinden üretilmektedir.

80'li yılların ortalarında dünyada, rekombinant ilaç pazarına yönelik çalışmalar devam ederken genetiği de-ğiş-

tirilmiş bitkilerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar da başlamıştır. Bu çalışmaların ilk ticari ürünü, 1994 yılında ABD’de piyasaya sürülen genetik aktarım sonucu daha uzun raf ömrüne sahip domates “Flavr Savr”dır. Bu çalışmalar elbette üreticiler ve tüketiciler açısından, sosyal, etik ve hukuki açılardan halen süregelen farklı tartışmaları da beraberinde getirmiştir. Ancak belirtmek gerekir ki, Flavr Savr 1997 yılında piyasadan çekilse de 2015 yılı verilerine göre, genetiği değiştirilmiş bitkilerin 28 ülkede yaklaşık 180 milyon hektarlık alanda ekimi yapılmakta olup dünya çapında ekilen soyanın %80’inden fazlasının ve pamuğun yaklaşık %70’inin genetiği değiştirilmiştir.

1990 yılında bilim dünyası farklı bir alanda yeni tartışmalar getirecek bir olguya; gen terapisiyle tanışmıştır. Dört yaşında bir kız çocuğuna ilk kez adenoazin deaminaz proteininin eksikliğinin giderilmesi için gen aktararak protein seviyesi başarıyla yükseltilmiştir. Gen terapisi ile ilgili çalışmalar hala farklı yaklaşımlar ve uygulamalar ile devam etmektedir. 1990 yılının diğer çarpıcı gelişmesi ise “İnsan Genom Projesi’nin” başladığının ilan edilmesidir. Bu proje, insana ait genomik DNA’nın tüm dizisinin belirlenmesini ve haritalanmasını kapsamaktaydı ve 2003 yılında projenin tamamlandığı ilan edildi. Peki, bu ilerlemenin anlamı neydi; şifremiz çözülmüş müydü? Aslında insan genomunun şifresi kâğıda dökülmüş ancak tam anlamıyla çözülmemişti. Çünkü elde edilen veri yaklaşık 3.2 milyar azot bazının sıralı dizilimini vermekte ve haritalandırılmaktaydı; ancak genlerin yapılarına, fonksiyonlarına ve varyasyonlarına ait çalışmalar günümüzde devam etmektedir. Bu veriler sonraki tüm çalışmalara kaynaklık etmiş ve günümüzde herhangi bir nedenle kullanmak istediğimiz gen bilgisine erişebiliyor olmamızı sağlamıştır. Tüm bu çalışmalar, alandaki teknik ilerlemeler ve şüphesiz Dolly’nin ve transgenik kuzeni Polly’nin doğumu 90’lı yıllarda insan klonlanması ve genetik manipülasyonu ile ilgili soruları ve tartışmaları gündeme getirmiştir. Bu nedenle, ABD’de ve Avrupa ülkelerinde insan klonlama çalışmalarının yasaklanması için siyasi otoriteler ve sivil toplum kuruluşlarınca pek çok bildirge imzalanmış ve karşıt eylemler yapılmıştır. Bu konudaki en önemli bağlayıcı global

mevzuat 1997 yılında UNESCO Genel Konferansı’nda kabul edilen Evrensel İnsan Genomu ve İnsan Hakları Bildirisi’dir. Bu bildiri, insanlığın genetik mirasına ve bireylerin genlerine yapılacak tıbbi müdahaleye ciddi sınırlamalar getirmiştir.

Alandaki buluşların özellikle mühendislik alanındaki teknik ilerlemelerle bütünleştirilmesi çalışmaların zamanının kısılması ve maliyetinin azalmasına sebep olmuş ve beraberinde, yaşam bilimleri ve gen teknolojilerindeki gelişmelere ivme kazandırmıştır. 2000’li yılların başından günümüze kadar olan gelişmeleri sıralamak oldukça güçtür. Floresan ışıkta parlayan hayvanlar, sensör hücreler ve adını mitolojik yaratık Chimera’dan alan kimerik hücreler geçtiğimiz 17 yıl için oldukça olağan örneklerdir. Bu süreçte, gen mühendisliğinin dijital ve kimyasal yaklaşımlarla desteklendiği “sentetik biyoloji” kavramı da terminoloji dağarcığımızda yerini almaya başlamıştır. Sentetik biyoloji alanında en önemli çalışma, ilk yapay hücre çalışmasıdır. 2010 yılında 1 milyon baz çiftlik yapay bir bakteri genomu alıcı başka bir bakteri hücresine aktarılmış, hücrenin bu genom ile kontrolü sağlanmış ve genom kendini kopyalayabilmiştir.

Evet; 1858 yılında “hücrenin atası başka bir hücredir”, 1864 yılında “yaşamın kaynağı yaşamdır” kuramları ortaya kondu. Yaşamın bilgisini kodlayan DNA’nın keşfinden günümüze ise 64 yıl geçti. DNA’nın ne olduğunu anladığımız zamandan bu yana; laboratuvarlarımızda DNA’yı canlıdan çıkarabiliyoruz, istediğimiz bölgesini belirleyip dakikalar içerisinde çoğaltabiliyoruz, başka bir DNA parçasıyla birleştirebiliyoruz, bir canlıya aktarıp o canlıda endüstriyel ölçekte üretim yapabiliyoruz, hücreleri endüstriyel üretim için fabrika olarak kullanabiliyoruz, bitkilerin kendi böcek ilaçlarını üretmesini sağlayabiliyoruz, insan DNA’sını saatler içerisinde dizileyip tanı koyabiliyoruz ve makinede DNA sentezleyip bu genomu okuyan hücre yapabiliyoruz. Modern gen teknolojilerinin entegrasyonu ile yaşam bilimlerinde dünümüzdeki algımızın bugünümüzden farklı olduğu bir gerçek; yarınımızın projeksiyonu ise hayal gücümüzün sınırlarını zorluyor.