

İNSAN GENOMU PROJESİNDEKİ GELİŞMELER VE DEĞERLENDİRMELER

GENOM NE SÖYLÜYÜR?

Prof. Dr. Beyazıt Çırakoğlu*



İnsan Genomu Projesi 1990 yılında uluslararası işbirliği temeline dayalı olarak başladı. ABD'den 14, Japonya'dan 2, İngiltere, Fransa, Çin ve Almanya'dan birer kuruluşun (üniversite veya araştırma enstitüsü) oluşturduğu İnsan Genomu Konsorsiyumu'nun yoğun çalışmalarının yanı sıra, son yıllarda Celera (ABD) gibi özel firmaların da katkıları, insan genetik yapısının aydınlatılmasında önemli aşamaların giderek artan bir ivmeyle gerçekleştirilmesini sağladı.

12 Şubat 2001'de kamuoyuna du-

yurulan (ara) sonuçlar insan genomunun fiziksel haritasının % 96 oranında tamamlandığını gösterdi. Bu sonuçla, yaklaşık 3,2 milyar nükleotidden oluşan insan genomunda, dizilimleri tanımlanmış, yaklaşık 10 000 nükleotidlik DNA dizilerinin sağlıklı ve doğru bir şekilde biraraya getirilmesini sağlayacak rehber, büyük oranda elde edilmiş oldu.

Bu sonuca ulaşmada kullanılan teknik yaklaşım, özetle, insan genomundan 175 000 baz çiftlik parçaları yapay bakteri kromozomları haline

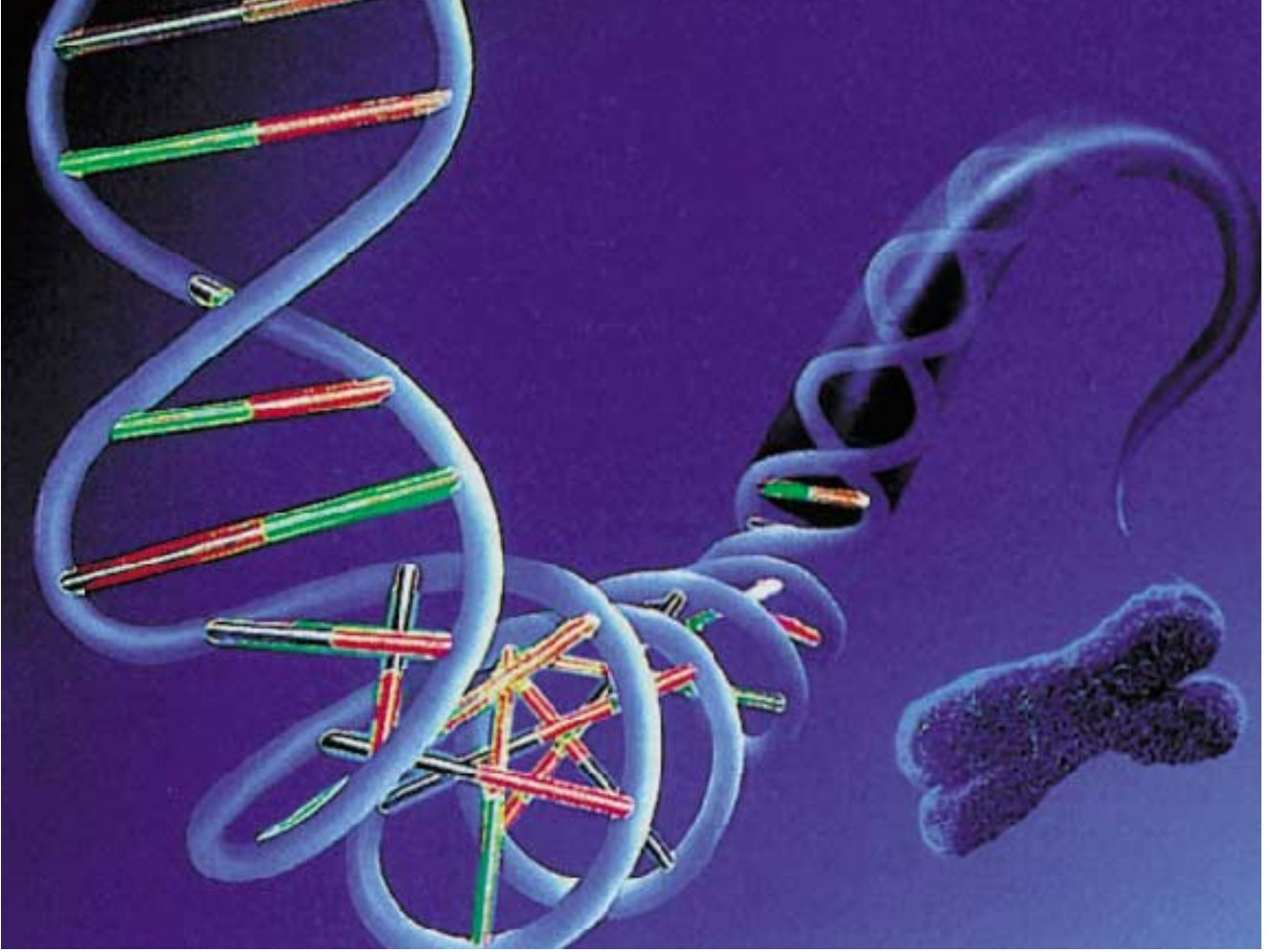
getirip bakterilerde çoğaltmak, dizi çözümlenmelerini yaptıktan sonra, parçaların birbiriyle örtüşen dizilerini belirleyerek ve her parçanın özel enzimlerle kesilme profilini kaydederek genomdaki yerini saptamak. Bu çalışmalarda en önemli destekçilerin, otomatik DNA dizi analiz teknikleri ve bilgisayar teknolojisindeki hızlı gelişmeler olduğunun altını çizmek gerekir.

İnsan genomunda kesin şekilde ortaya çıkarılan dizilimlerin oranı % 36'dır. Taslak olarak yayımlanmış dizilim oranıysa % 90'dır. Tüm genomdaki kesin diziliminin saptanmış olacağı belirtilen tarih, 2003 olarak veriliyor. Ancak araştırmalardaki ivme gözönüne alındığında sonucun gelecek yıl içinde de alınması olasılığı var.

12 Şubat 2001 tarihli açıklamaların önemli noktaları ve düşündürdükleri, şöyle sıralanabilir:

- İnsandaki gen sayısı 30 000 - 35 000 kadardır. Bu sayı, genom analiz çalışmaları bitmiş küçük bir bitki olan *A. Thaliana*'da 25 000, bir kurtçuk olan *C. Elegans*'ta 19 000 ve meyve sineği *D. melanogaster*'de 13 600'dür.

Bu veriler, insan organizmasının karmaşıklığında, genlerden başka unsurların da rol alması gerektiğini düşündürüyor. İnsanda, yukarıda belirtilen omurgasız canlılardan farklı olarak bir genin proteininin tümüyle kodlanması dışında, gerektiğinde



farklı proteinlerin değişik parçalarının biraraya gelerek başka bir işlevsel protein meydana getirme (alternatif kesilme) yeteneğinin olması (dolayısıyla protein sayısının gen sayısından çok daha fazla olması), insan organizmasındaki karmaşıklığın kökeninde genlerin yanısıra proteinlerin de olduğunu akla getiriyor.

Ayrıca, yukarıda belirtilen organizmalardan farklı olarak, insandaki protein ailelerinin yarısından fazlası çok üyeli süper-protein aileleri niteliğinde. Örneğin az sayıda gen, yüzlerce antikör molekülünü oluşturabiliyor. Bu yeteneğin sadece omurgalılarda olması, organizmanın karmaşıklığının proteinlerle ilişkili olma olasılığını kuvvetlendiriyor.

- Fiziksel haritalama çalışmaları, genlerin insan genomunun belli bölgelerinde yoğunlaştıklarını gösteriyor. Bu bölgeleri büyük, anlamsız, çok az gen içeren DNA dizileriyle birbirinden ayrılmış "gen siteleri"ne benzetmek mümkün. Bu gen sitelerinin yakınında, genlerin işlevlerini düzenlemeye katkı sağlayan binlerce CG (sitozin-guanin bazları) tekrarından oluşan diziler görülüyor.

- İnsan genomundaki protein kodlayan bölgeler (genler) toplam DNA dizilerinin yalnızca % 1,5'i. Geri kalan

bölümün yarısından fazlası tekrarlanan dizilerden (hurda DNA) ibaret. Bu DNA dizilerinin insanın evrimsel geçmişiyle ilgili, artık kullanılmayan, "hurda DNA dizileri" oldukları düşünülüyor. Bu dizi tekrarlarının tarihlerinin saptanarak ne zaman oluştuğularının belirlenmesi ve başka türlerin genomlarıyla karşılaştırılmaları, evrimin moleküler düzeyde incelenmesi açısından önemli.

İnsan Genomu Projesi araştırmacıları bu alanda da çalışmalar yapıyorlar. Bu tekrarların oranı insanda % 50, hardal otunda % 11, kurtçukta % 7, sinekteyse % 3. Proje çerçevesinde yürütülen biyoinformatik çalışmalarında, sineğin, genomundaki hurda DNA'lardan 12 milyon yıl önce arındığı, memeli organizmalarında bu işlemi en son 800 000 yıl önce gerçekleştirdikleri hesaplanmış bulunuyor.

- Projenin en çok ilgi çeken sonuçlarından biri, X ve Y kromozomlarının mutasyonla olan ilişkisi. Projedeki araştırmacılar, X ve Y kromozomlarının üzerindeki tekrarlanan diziler üzerinde çalışarak, erkek/kadın mutasyon oranının 2/1 olduğunu saptadılar. Bu oranın temelinde, erkek cinsiyet hücrelerinin gelişiminde yeni mutasyonlara olanak sağlayabilecek daha fazla sayıda hücre bölünmesinin

gerçekleşmesi, sperm ve yumurta hücrelerinde farklı DNA tamir mekanizmalarının bulunması olasılıkları yatıyor.

- İnsan genomunda, bakterilerdeki ne çok benzer 200'den fazla gen bulunduğu görüldü. Bu genlerin, genom çalışmaları bitirilmiş omurgasızlarda bulunmayışı bir "yatay geçişi" düşündürüyor. Bir başka deyişle bu genler, organizmayı enfekte eden bakteriler veya viral araçlar tarafından genoma entegre edilmiş durumdadır. Bu genlerin çoğu insanda önemli fizyolojik işlevlerde (örneğin bağışıklık sistemi) rol alıyor.

- İnsanların genetik olarak % 99,9 oranında aynı olmaları, projenin çarpıcı sonuçlarından biri. Geri kalan % 0,1 ise bireyin bazı özelliklerinin ve bazı hastalıkların moleküler temelini oluşturuyor. Proje çerçevesinde 1,4 milyon tek nükleotid değişikliği (single nucleotide polymorphism - SNP) saptanmış durumda. Bu SNP kataloğu, hastalıkların tanımlanmasında ve insan tarihinin incelenmesinde yeni ufuklar açmakta. Günümüz teknolojisiyle uygulanması oldukça zor ve pahalı olmasına rağmen, şimdiden bu yöndeki çalışmalar yoğunlaşmaya başladı.

Yeryüzündeki bazı toplumlarda tek nükleotid değişikliklerinin çok az, ba-

Kromozom, DNA, Gen...

İnsan genomu, bir insanın oluşması için gerekli olan kalıtsal bilgilerin tümüne verilen ad. Genomu, canlının hücrelerinin yapısını ve hücrelerinin etkinliklerini gösteren bir "plan" olarak da düşünebiliriz. Bir insanın genomunun başka bir insaninkinden farkı, oran olarak o kadar azdır ki, bu yüzden bilim adamları sanki tek bir tane varmış gibi insan genomu sözünü kullanıyorlar.

İnsan bedeninde trilyonlarca hücre bulunur. Bedenimizdeki hücrelerin her birinin çekirdeğinde (alyuvarlar dışında), 23 çift halinde toplam 46 kromozom bulunur. Kromozom çiftlerindeki kromozomların biri anneden, ötekiye babadan gelir. Kromozomlar, birbirine sıkı sıkıya dolanmış DNA iplikçikleriyle, bunların sarıdığı protein moleküllerinden oluşur.

DNA, çok ince ve çok uzun bir çift iplikçikten oluşur. DNA'yı, sarmal biçiminde bükülmüş bir ip merdivene benzetebiliriz. Bu merdivenin kenarlarında, şeker ve fosfat molekülleri bulunur. Merdivenin basamaklarıysa, "baz" adı verilen, azot içeren kimyasal maddelerden oluşur. Her bir ip-

likçik, "nükleotit" adı verilen birimlerin art arda dizilmesiyle oluşur. Nükleotitlerde, bir şeker, bir fosfat ve bir de azotlu baz bulunur. DNA'mızda dört çeşit baz bulunur: Adenin (A), timin (T), sitozin (C) ve guanin (G). DNA dizilişini, bazların şeker ve fosfattan oluşan iskelet üzerindeki diziliş sıraları oluşturur. Bu diziliş, herhangi bir canlına kendine özgü özelliklerinin ve yapısının oluşması için gereken kalıtsal bilgilerin şifresidir. İnsan DNA'sında üç milyar kadar baz çifti bulunur. Bu üç milyar parçadan, yalnızca 3 milyonu insandan insana farklılık gösterir. Bunlar, bizi başkalarından farklı kılan parçalardır.

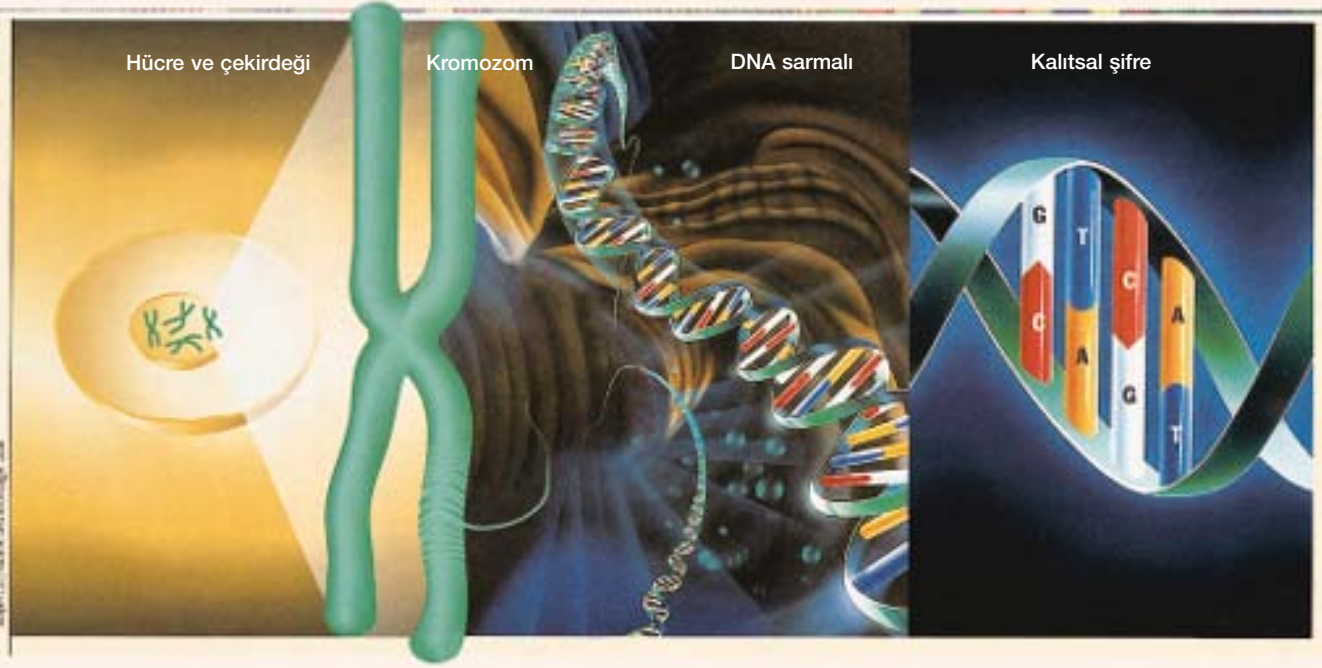
Her DNA molekülünde birçok gen bulunur. Kalıtsal bilgilerimiz genlerimizde depolanmıştır. DNA üzerinde, bazlar belli bir biçimde sıralanarak genleri oluştururlar. Bu diziliş, protein üretmek için gerekli bilgilerin üretilmesi için gereken bilgileri taşır. Her bir gen, tek bir proteinin üretilmesinden sorumludur.

Bir gen etkin duruma geldiğinde bu, bir proteinin üretilmesi içindir. Proteinler, hücrelerin yapılarını oluşturan ve etkinliklerini düzenleyen

basit kimyasal maddelerdir. Proteinler, hücrelerin ve dokuların yapılarını oluşturur. İnsan bedeninde on binlerce farklı protein üretilir. Kimilerinin yaptığı iş birbirininkiyle örtüşse de, proteinlerin çoğunun yaptığı iş ötekilerinkinden farklıdır. Sözgelimi, bir protein kanımızdaki oksijeni taşıırken, başka bir protein terimizin tuzluluk oranını ayarlar. Bedenimizin her bir işlevinin proteinlere gereksinimi vardır ve bu proteinlerin üretilmesini genlerimiz yönetir. Bir insanın herhangi bir genindeki bilgiler, başka bir insanın ona karşılık gelen geninden çok az farklı olabilir. Aynı gendeki bu çeşitliliklerin çoğu sağlığımızı açısından tehlikeli değildir. Sözgelimi, aynı gen bir insanın mavi gözlü, bir başkasının kahverengi gözlü olmasını sağlayabilir.

İnsan genlerinin her birinin uzunluğu farklı farklıdır; kimilerinin uzunluğu binlerce bazı bulur. Ancak, genomun yalnızca %2-5'i genlerin protein kodlayan bölgelerinden oluşur. Genlerin arasında protein kodlama işlevi olmayan uzun baz dizileri bulunur.

A S I I Z Ü L Â I



zılarında çok fazla olması, 50 000 - 100 000 yıl önce yaklaşık 10 000 kişilik, küçük bir çekirdek topluluktan çoğalarak yeryüzüne yayılan insanların göç yollarını, tarihlerini öğrenmekte yararlar sağlayabilecek.

Yakın gelecekteyse işlevsel genom araştırmalarının (functional genomics) ve protein araştırmalarının (proteomics) ivme kazanacağı öngörülmüyor.

İnsan Genomu Projesi'ne paralel olarak yürütülen ve bir kısmı tamam-

lanmış, diğer canlıların genomlarıyla ilgili araştırmalara, insana yakın organizmaların (primat) da eklenerek yeni bilgiler elde edileceği, açıklamalarda yer almakta.

Hastalıkların moleküler temellerinin aydınlatılmasının, kalıtsal hastalıkların yanısıra kanser, Alzheimer, Parkinson gibi yaygın hastalıkların da erken tanı ve gen düzeyinde tedavisini olası hale getireceği gözle bakılıyor. Elde edilen bulgular, farmakogenetiğin hızlı gelişimine ve ilaç endü-

risinde önemli strateji değişimlerine de yol açacak. Bilimsel bir devrim olarak nitelendirilebilecek bu gelişmelerin toplumlarda sosyal, etik ve yasal sorunlara da yol açacağı, bugünden açıkça görülüyor. Yönetimlerin, zaman kaybetmeden UNESCO'nun hazırladığı İnsan Genomu ve Genetik Hakları Evrensel Bildirgesi doğrultusunda düzenlemeler yapmaları, bu sorunları büyük ölçüde azaltacaktır.

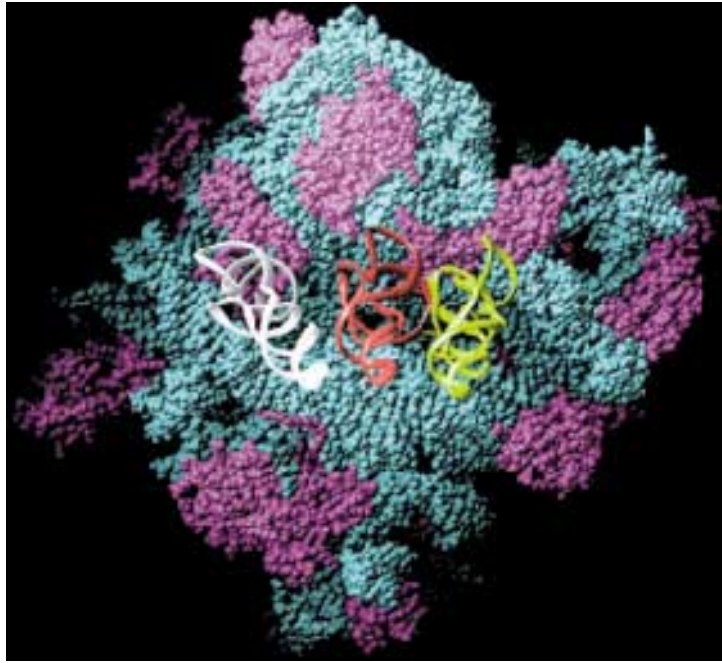
* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve TÜBİTAK, MAM, GMBAE

GENLERDEN PROTEİNLERE...

Z u h a l Ö z e r

Geçtiğimiz yıl, tüm dünya insanın gen dizilişinin çözümlenmesinin sonuna yaklaştığı haberiyle çalkalandı. Öyle ya, insanın gen dizilişi belirlendiğinde, çözümleneceği umulan çok sayıda sorun vardı. Kimi hastalıklara daha kolay çare bulunabileceği ya da yaşamın uzatılabileceği gibi, insan sağlığıyla ilgili birçok konuda önemli ilerlemeler kaydedileceği söyleniyordu. İnsanlar, bu heyecan verici gelişmelerin hemen gerçekleşeceğini umarlarken, bu işin sanıldığı kadar kolay olmayacağı anlaşıldı. Daha yapılacak

çok şey vardı; yalnızca gen dizilişinin belirlenmesi beklenenlerin gerçekleşmesine yetmiyordu. Sıra proteinlere gelmişti. Çünkü, genler proteinlerin özelliklerini belirliyordu. Proteinlerse, yaşamın kendisi demektir; büyüme, gelişme, onarım, solunum... Öyleyse in-



sanın yaşamsal işlevlerinin, hastalıklarının, yapısal özelliklerinin çözümlenebilmesi için proteinlerin anlaşılması gerekiyordu.

Proteinlerin anlaşılması, her proteinin tüm bileşenlerinin çözümlenmesi anlamına gelir. Bu konuyu inceleyen

bilim dalına "proteomik" deniyor. Proteomik araştırmalarının kapsamında, yalnızca proteinlerin tanımlanmaları ve miktarlarının ölçülmesiyle ilgili çalışmalar yer almıyor; proteinlerin buldukları yerlerin, geçirdikleri değişimlerin, etkileşimlerinin, etkinliklerinin, sonuç olarak da işlevlerinin tanımlanması da kapsama dahil. Bu çalışmalarını gerçekleştirebilmek amacıyla proteomik araştırmacıları, proteinlerin ayrılması ve tanımlanmasında farklı bilim dallarında kullanılan yöntemlerden yararlanıyorlar. Proteomik konusunda gerçekten de şu anda bir patlamanın yaşandığı söylenebilir. Bunun nedeni, farklı bilim dallarının güç birliği oluşturması ve araştırmaların her geçen gün hızla sonuç vermesi.

Proteomik araştırmalarının karşı karşıya olduğu önemli bir güçlük var:

Kalıtım Şifresinin Peşinde 136 Yıl

1865



Gregor Mendel kalıtımın ilk yasalarını buldu. Bu yasalar, kalıtsal özellikleri denetleyen bağımsız ve yeniden üretilen elementlerin varlığına dayanıyordu.

1910

Thomas Morgan, genleri taşıyanların kromozomlar olduğunu ortaya çıkardı. Morgan, bu çalışmasıyla 1933'te Nobel Ödülü kazandı.

1944

Oswald Avery, Colin McLeod ve McLyn McCarthy, kromozomların sanıldığı gibi proteinlerden değil, DNA'dan "yapıldığını" gösterdiler.

1953

James Watson ve Francis Crick, DNA'nın ikili sarmal yapısını



keşfettiler. Araştırmacılar, bu çalışmalarıyla 1962 yılında Nobel Ödülü kazandılar.

1977

Harvard Üniversitesi'nden **Allan Maxam ve Walter Gilbert**'la İngiltere Tıp Araştırmaları Konseyi'nden (Medical Research Council -

Walter Gilbert



Proteinlerin, genlerden daha karmaşık yapılar olmaları. Gen dizilişi araştırmaları yapılırken belirlenmesi gereken, yalnızca geni oluşturan DNA'nın baz dizilişi. Oysa, proteinler farklı moleküllerle biraraya gelme özellikleri nedeniyle daha karmaşık ve daha çeşitlidir. Üstelik, tek bir gen çok sayıda farklı proteinin şifresini içerebilir. Ayrıca proteinler, koşulların değişmesine bağlı olarak hücredeki yerlerini değiştirebilir, parçalara ayrılabilir ya da başka moleküllere bağlanabilirler. Bir protein, birden fazla sürecin gerçekleşmesinde rol alabilir ya da tersine, birkaç farklı protein benzer işlevleri gerçekleştirebilir. Tüm bu bilgiler protein çözümlenmelerinin daha zor olacağını ve daha çok zaman alacağını gösteriyor.



Gözler Proteomikte Ama...

Gen dizilişleri üzerine çalışan 3 yıllık bir firma olan Celera, bugüne kadar bünyesinde yapılan araştırmalarda büyük ilerlemeler kaydettiyse de parasal yönden büyük rahatlık içinde olduğu söylenemez. Mayıs 1999'da halka açıldığında hisse senetleri oldukça yüksek fiyattan satışa sunulduğu halde geçtiğimiz yıl, benzeri diğer firmalarda olduğu gibi, durum değişti. Bir hissenin değeri başlangıçta 275 dolarken şimdi yaklaşık 50 dolar civarında. Üstelik firma uzun-dönemli bir sorunla karşı karşıya. Gen dizilişleriyle ilgili olarak ortaya çıkardığı verilerin çoğuna, yakında veritabanlarından rahatlıkla erişilebilecek. Peki firma nasıl kâr edecek?

Celera yetkililerinin ilk buldukları çözüm, üyelik yoluyla veritabanlarına paralı giriş izni vermektir. Bu veritabanlarında şu anda insan, sinek ve farenin bazı vücut parçalarına ait genom

verileri bulunuyor. Celera'nın başkanı J. Craig Venter, firmanın, hastalıklarla ilişkili 300 genin patentini alarak, bunların lisanslarını ilaç firmalarına satma yoluna gideceklerini de açıklamıştı.

Bu plan tutmuş gibi görünüyor. Celera, 1999 yılı başlarında veritabanı kullanımını üyelerine açtı. O zamandan bu yana da yaklaşık 30 ilaç firması, üniversite ve araştırma enstitüsüyle sözleşmeler imzaladı. Celera'nın 2000 yılı raporunda, firmanın yalnızca üyelikten elde ettiği kazancın 43 milyon dolar olduğu belirtiliyor. Celera'ya göre bu yıl, bu miktar ikiye katlanacak.

Ancak uzun-dönemde sorunlar çözülmüş değil. Celera yeni müşteriler bulmaya devam ederse, aynı bilgiye yakında parasız olarak ulaşabilecek olmasının, firma verilerinin değerini düşüreceğine kesin gözüyle bakılıyor.

Bu konuda sonuç ne olursa olsun, Celera da bakışlarını gen dizilişinin ötesine, "proteomiğe" yöneltmelerden. Proteomik, genler tarafından kodlanan proteinlerin işlevlerinin ortaya çıkarıldığı alan. Geçtiğimiz yıl firma yaklaşık 1 milyar doları bu alandaki çalışmalara yatırdı. Bu yolla, ilaca dönüştürülebilecek ürünler, ya da yeni ilaçları bulabilecek; ya tek başına ya da ilaç firmalarıyla işbirliği halinde bunları piyasaya sürebilecek. Firma her ne kadar veritabanı çalışmalarını içeren temel işlevini yürütmeye devam edecek olsa da, rekabetin yoğun olarak yaşandığı yeni bir alana da atılmış olacak.

Ö z g e B a l k ı z

Service, R.F., Science, 16 Şubat 2001



Proteom Araştırmaları Hangi Aşamada?

Binden fazla proteinin incelikte tanımlandığı araştırmalar, gen dizilişi araştırmalarından önce de yapılmıştı.

Proteom araştırmalarının berabere getirdiği ivmeyle, çözümlenmiş yeni proteinler listeyi kabartmaya devam ediyor. Proteinlerin biyolojik etkinliklerinin daha dar kapsamlı çalış-

malarla incelenmesi yöntemi, yerini daha geniş ve daha sistemli çalışmalara bırakıyor.

Proteom araştırmalarına en büyük destek son zamanlarda kütle spektrometresi yöntemindeki gelişmelerden geldi. Kütle spektrometresi sayesinde, özel yöntemlerle (jel elektroforezi ve kromatografi) ayrılan proteinler daha hızlı tanımlanabiliyor. Kütle spektrometresi, proteinlerin yapısını oluşturan küçük protein parçacıkları olarak betimlenebilecek peptid moleküllerinin kütlelerini ölçüyor. Bu veriler, daha sonra gen dizilişi çalışmalarından elde edilen tahmini verilerle karşılaştırılıyor. Ancak, proteinlerin tanımlanması için, yalnızca içerdiği birkaç peptid molekülünün kütlelerinin ölçülmesinden elde edilen veriler yeterli değil.

MRC) **Frederick Sander**, birbirlerinden bağımsız olarak DNA dizilişini bulma yöntemleri geliştirdiler.

1982

Akiyoshi Wada, DNA dizilişini bulma işinin otomatik olarak yapılmasını önerdi ve robotları geliştirmek üzere Hitachi firmasının yardımını aldı.



1984

Columbia Üniversitesi'nden **Charles Cantor** ve **David Schwartz**, elektroforez makinesini geliştirdiler.
• MRC'den bilim adamları, Epstein-Barr virüsünün DNA dizilişini ortaya çıkardılar.



1985

California Üniversitesi'nde, insanın kalıtsal malzemesindeki (genom) dizilişi

bulmanın ne kadar uygulanabilir olduğunun tartışıldığı bir toplantı yapıldı.

• Cetus firmasından **Kary Mullis** ve çalışma arkadaşları, büyük miktarda DNA kopyalamaya yarayan bir yöntem geliştirdiler.

1986

Tıp Araştırmaları Konseyi'nden (MRC) **Sydney Brenner**, Avrupa Konseyi'ne insan genlerinin



Kütle spektrometresi yöntemini tamamlayıcı başka yöntemler de var.

Proteinlerin hücre içi yerleşimleri artık gen düzeyinde belirlenebiliyor. Proteinler için oluşturulan bilgi havuzları sayesinde biyolojik etkinlik belirlendikten sonra, etkinliğin gerçekleşmesinden sorumlu protein rahatlıkla belirlenebiliyor. Geliştirilen hesaplama yöntemleriyle de, incelenen işlevler bilinmeyen proteinlerle ilişkilendirilebiliyor.

Proteomun Geleceği

Bugüne değin yapılan proteom ölçümleri, daha çok sınıflandırmayı hedef alıyordu. Ancak gelecekte çalışmalar daha çok hücresel süreçlerin tanımlanması yönünde gerçekleşecek. Bir hücrenin protein bileşimi durağan olmadığı için, çevresel etkilere maruz kalan bir hücre için nicel karşılaştırmaların yapılması gerekiyor. Proteomik çalışmalar bu tip incelemelerin yapılmasına da olanak sağlıyor.

Gelişimin beklendiği bir başka alan da protein ifade ve saflaştırma teknolojileri. Proteinlerin diğer proteinlerle ve küçük moleküllerle (ilaçlarla) etkileşimlerinin belirlenmesi, işlevi 'değiştirmek' olan enzimlere (enzimler protein yapısındadır) özgü substratların (enzimce değişikliğe uğratan molekül) belirlenmesi ve enzim etkinliklerinin araştırılması da çalışmaların beklenen sonuçlarından.



...İlaç Firmaları Sabırsız

İnsanoğlunun kendi bilinmeyenini anlamak uğruna geliştirdiği biyoteknolojik ürünlerin sayısı ve bunların araştırılmasındaki rekabet her gün biraz daha artarak, dünya devi şirketlerin de aralarında bulunduğu zorlu bir yarışa dönüştü.

Genler ve proteinler üzerine yapılan araştırmalar herkesin ilgisini çekmekle birlikte, bu gelişmelerden en çok etkilenenler, yeni ilaçlar geliştirmeyi hedeflemiş ilaç üreticileri. Bir ilaç firması, yeni bir bileşiğin insan üzerinde deneneceğini duyurduğunda bu haber, doğal olarak, yatırımcılarla borsa uzmanlarının ilgisini üzerinde topluyor. Ancak, bu şekilde tanıtımı yapılan ilaçların pek azı ticari ürüne dönüşebiliyor ve bu işten ekonomik yarar sağlamayı düşleyen kuruluşlar da sıklıkla hayal kırıklığına uğruyorlar.

Bir süre önce, Cambridge, Massachusetts'teki Millenium Pharmaceuticals ve Avrupa ilaç devi Bayer AG, kanser önleyici bir ilacın klinik deneme evresine alınacağını duyurdular. Bu duyuruyu yapmaktaki amaçları ilk aşamada ticari bir kazançtan çok, onları bu kazanca götüreceği yolu, ilacın ticari olarak piyasaya sürülmesi için gerekli süreci hızlandırmaktı.

Bunlar, insan genleriyle ilgili çalışmaların on yılı aşkın süredir ortaya koyduğu gelişmelerle büyüyen biyoteknoloji sanayii için alışılmamış iddialar değil. Millenium-Bayer'in duyurusu, bu sanayide, geleceğe yönelik ipuçları vermeye başlayan "genomik kazançlar" için bir işaret olmakla birlikte yatırımcılar tedbiri elden bırakmamayı yeğliyorlar. Geçen yıl önemli sayıda firmanın halka açılacağını açıklaması ve birkaç büyük firmanın hisse senetlerinin de büyük fiyatlarla satışa sunulmasına karşın, birçok firmanın kâra geçmesi uzunca bir süre alacak gibi.

Genom konusuyla uğraşan yüzlerce firma geniş bir spektrum oluşturur ve üç genel gruba sınıflandırılabilirler. Spektrumun bir ucunda DNA dizilimini gerçekleştirme, gen ifadesini ka-

rakterize etme ve verilerdeki anlamlı "motifleri" yakalamada yararlanılacak makine, kimyasal, çip ve bilgisayar kodlarını satan imalatçılar yer alıyor. İkinci grubu hizmet sektörü oluşturuyor. Gen kaşifi ve bilgi simsarı olarak isim yapan bu gruptaki firmalar, ilaç veya tanı testleri üreten başka firmalara genler ve onların ürünleri hakkında güncellenmiş bilgi satıyorlar. Üçüncü grupta ilaç kaşifleri var. Bunlar bir yandan kendileri ilaç ve tanı yöntemleri geliştirmeye çalışırken bir yandan da bu işi üstlenmiş diğer firmalara yardım ediyorlar.

Her üç sınıfta yer alan şirketler de, bakışlarını şimdiden genomun ötesine yöneltmiş ve proteomik alanına kaydırmış durumdadır. Proteomik, tüm bu genlerin kodladığı proteinlerin önündeki sis perdesini aralamaya yönelik yeni bir çabanın adı. Genlerin incelenmesinin, ilaca dönüştürülebilecek ürünleri belirlemede iyi bir yöntem olduğu kesin. Ancak bu ürünlerin hemen her zaman protein niteliğinde olmaları, proteinlerince genlerce oluşturulduktan sonra önemli değişikliklere uğramaları nedeniyle, araştırmacılar son zamanlarda bunları incelemeye yararlanılabilecek geniş kapsamlı yöntemleri bulmak için yola koyulmuş bulunuyorlar.

Yine de, bu teknolojiyi kullanmak, genlerin dizilişini gerçekleştirmekten daha güç. Gen dizilişi tek bir teknolojiye bağımlıyken, proteomik, proteinin işlevi, aminoasit içeriği, üç boyutlu yapısı ve bağlanabileceği diğer proteinlerin incelenmesinde kullanılabilecek yaklaşık iki düzine farklı teknikten oluşuyor.

Konuyla ilgili firmaların, gelişmelere paralel olarak hızlı davranmaları gerektiği açık. Ancak bazı kuşkucular, belki de haklı olarak aceleciliğin, ilaç üretimini hızlandırmayabileceğine dikkat çekerek, bu sefer de klinik deneylerde aksaklıklar çıkacağına kesin gözüyle bakıyorlar. Durumu belki de en iyi özetleyen, bir uzmanın "bilimi değil, bürokratları aceleye getirecek bir gen çipine gereksinimimiz var" şeklindeki şakası.

Serpil Yıldız

Malakoff, D., Service, R. F., Science, 16 Şubat 2001

Proteomics in Genomeland" Science 2001

haritasının çıkarılması ve genetik malzemeyi oluşturan bazların dizilişinin bulunması için bir program yapılmasını önerdi. Ayrıca, MRC'de bunun için küçük bir girişim başlattı.

• ABD Enerji Bakanlığı (Department of Energy - DOE) New Mexico'da, insan gen haritasının çıkarılması tasarılarının tartışıldığı bir toplantı düzenledi.

• California Teknoloji Enstitüsü'nden (Caltech) Leroy Hood, Lloyd Smith ve çalışma arkadaşları, DNA dizilişinde yararlanılabilecek bir tam-otomatik makinenin bulun-

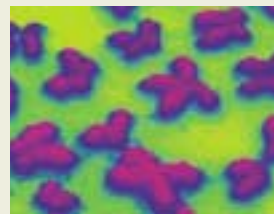
duğunu ilan ettiler.

• Charles DeLisi, ABD Enerji Bakanlığı'nda 5,3 milyon dolarlık bir bütçeyle genom çalışmalarına başladı.

1987

Walter Gilbert, ABD Ulusal Araştırma Konseyi'nden (National Research Council - NRC) ayrılarak, insan genlerinin dizilişini bulacağını, kopyalama haklarını satın aldıktan sonra da verileri para karşılığı satmak üzere bir şirket kuracağını açıkladı.

• DuPont şirketinden bilim



adamları, DNA dizilişinin bulunmasını hızlandıran bir yöntem geliştirdiler.

• Applied Biosystems firması, Leroy Hood'un yöntemini kullanarak geliştirdiği, DNA dizilişini bulmaya yarayan ilk robotu piyasaya sürdü.

1988

ABD Enerji Bakanlığı'yla (DOE) ABD Sağlık Bakanlığı (National Institutes of Health - NIH), İnsan Genom Projesi için güçlerini birleştirmeye karar verdi.

1989

ABD Enerji Bakanlığı (DOE) ve Sağlık Bakanlığı (NIH), İnsan Genom Projesi'nin etik ve sosyal açılımları üzerine ortak bir komisyon oluşturdu.

• NIH bünyesinde, Genom Projesi

BUNDAN SONRA

Ahu Yiğit
Öncü Güney

Beynimizi Tanıyacağız



Genlerimizin büyük kısmı sinir sisteminin oluşumunda ve desteklenmesinde görevli. Gen haritasının tamamlanmasıyla bu oranın ne olduğunu bulabilme fırsatı yakalandı. Bu oran %40 civarındadır. Bu ayrıca genlerin hatalı çalışmasından kaynaklanan nörojenetik hastalıklara çözüm getirme sürecini de hızlandıracak. İnsan davranışlarındaki açıklanamayan sapmalar, eğilimler de bu yolla açıklanabilecek. Öyle ki yeni tespit edilen bazı genler uyuşturucu bağımlılığına yol açabilir görünömdeler. İnsanlardaki dopamin taşıyıcı mekanizmaların

farklılığı neden bazılarının bağımlı olmaya daha yatkın olduğunu açıklayabilir yeterlilikle.

Enfeksiyonlara Karşı Koruyucu Tılsımlar

1995 yılından beri, hastalık yapıcı mikroorganizmaların genomları üzerinde çalışan araştırmacılar, kolera, ülser, tüberküloz gibi hastalıkların etkenlerini zararsız hale getirebilecek bilgiye yaklaştılar.

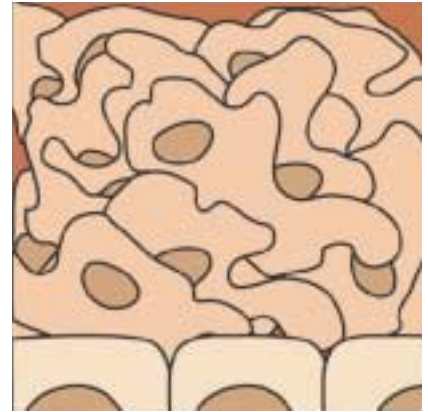


Genomun bir başka vaadi, farklı bünyelerin aynı hastalık etkeni karşısında gösterdiği birbirleriyle çelişen tutumları açıklayabilmek. Aslında uzun bir süredir hastalığa yatkınlığın genetik sebepleri olduğu biliniyordu.

Örneğin orak hücreli anemi hastalığı geninin bir kopyasını taşıyan kişinin bu gen sayesinde, sıtmaya karşı korunduğu buna karşın aynı genden iki adet taşıdığı anemiye yakalanması bulgusu. Artık gen haritası tamamlandığı için her gen göz önüne alınıp, konak bünyeye zararlı organizma arasındaki ilişki açığa çıkarılabilecek ve yeni tedavi yolları ve ilaçlar geliştirilebilecek.

Kanserin Nedeni Anlaşılacak

Gen diziliminin kanserin kalıtsal nedenlerinin belirlenmesini büyük ölçüde hızlandırması bekleniyor. Kanserle mücadelede başarıya ulaşmanın



konusundaki bazı yetkileri elinde tutmak üzere İnsan Genomu Araştırmaları Ulusal Merkezi (NCHGR) kuruldu.

1990

ABD Sağlık Bakanlığı (NIH) ve Enerji Bakanlığı (DOE), İnsan Genom Projesi'nin beş yıllık planını açıkladılar; 1 Ekim'de İnsan Genom Projesi resmen başladı.

• NIH, dört model canlı, *Mycoplasma capricolum*, *Escherichia coli*, *Caenorhabditis elegans* ve *Saccharomyces*



cerevisiae üzerinde gen dizilişi bulma denemelerine başladı.



belirlenmenin bir yolunu bulduğunu açıkladı.



• Bundan bir ay sonra düzenlenen bir kongrede Venter, Sağlık Bakanlığı'nın bu genlerden binlercesi için patent başvuruları yaptığını açıklayınca kıyamet koptu. • Japonların, pirinç genomunun

dizilişini bulma çalışmaları başladı. • Tennessee'deki (ABD) Oak Ridge Ulusal Laboratuvarı'ndan Edward Uberbacher, gen bulmaya yarayan programlardan ilki olan GRAIL'i geliştirdi.



J. Craig Venter

yolunun hastalığın güçlü ve zayıf yanları hakkında mümkün olduğunca çok bilgi edinmekten geçtiğini anlayan araştırmacılar, kanserin genetik sebepleri üzerinde çalışıyorlar. Üzerinde anlaştıkları nokta, kanserin çeşitli genlerin mutasyonlarıyla oluşan onko-genlerce oluşturulduğu; anlaşamadıkları nokta ise, bu genlerin sayısı. Bazı araştırmacılar bu genlerin, kabaca yüz civarında olduğunu söylerken, bazıları, verilen rakamın gerçeğin çok küçük bir parçası olduğunu söylüyorlar. Yine de daha önce bulunmamış genlerin bulunmasıyla, ele geçen bilgi çok değerli ve araştırmacılar genlerin davranış değişimi ile kansere varan bir dizi farklılaşmanın sebepleri hakkında ipuçları yakalıyorlar. Şimdi, pataloglara benzer görünen iki tümörün aslında farklı izler taşıyabildiği görüldü. Bu da bilimin kanser konusunda hayat kurtarıcı olmasını sağlayabilir.

Genlerin Bedeni Oluşturmasını İzlemek



İnsanın gen haritası, organizmanın oluşturulabilmesi için ana plan konumunda. Planın işleyişini izlemek için, farenin, solucanın ve Drosophila'nın (meyve sineği) oluşum süreçleri takip edildi. Ama gen haritasını tamamlanmasıyla gelişim biyolojisinde yeni ufuklar açıldı. Artık, araştırmacılar tek gen üzerinde vakit harcamak yerine hücrelerin gen haritasını bütün olarak inceliyorlar.

Ömrümüz Ne Kadar Uzayacak



İnsan Genom Bilimleri (HGC) adlı şirketin başı araştırmacı William Hseltine, teknolojiden ve gen haritasından kazanılacak bilginin yardımıyla insanoğlunun bir gün sonsuz yaşam süreceğine inanıyor. Öte yandan diğer araştırmacıların organizmanın hayat döngüsünü kısıtlayan hücreye ve genlere oksidatif zararlar veren faktörleri en aza indirmek gibi gerçekleşmesi daha yakın görünen projeleri var. Bazı araştırmacılar enerji kullanımıyla, yaşam süresi arasında bağ kurmaya çalışıyorlar ve örnek olarak çok enerji harcayıp çok yaşayan kuş türleriyle, az enerji harcayıp az yaşayan fareleri

örnek gösteriyorlar. Onlara göre "Kuşların yapabildiği harika ve insanlar onların sınırlarına ortak olabilmeliler"

Katil Toksinlerin Peşinde

Araştırmacılar hastalığa yol açan etkenlere bu sefer daha farklı bir açıdan yaklaşıyorlar. Genlerin değişimi kişi, çevresel toksinlere maruz kaldığı müddetçe zararsız olabilir. Ama DNAYı onaran enzimleri kodlayan genlerin zarar görmesi insanları dayanıksız hale getirir. (Diabet, astım, kurşun zehirlenmesine metalik berilyum kökenli akciğer hastalıklarını yapan genler). Örneğin Harvard Üniversitesi'nden Leona Samson'un grubu tarafından bulunan allelyate adlı DNAYA zarar veren kimyasalların, küf mantarı hücrelerindeki onarıma katılmaması gereken genleri bu sürece katması gibi. Bu noktada bilim adamları gen haritasının moleküler düzeyde toksinin de yer aldığı yanıtlar almaya yardım edeceğini söylüyorlar.



1992

Craig Venter, Sağlık Bakanlığı'ndan ayrılarak kâr amacı gütmeyen bir kuruluş olan, Maryland'deki (ABD) Genom Araştırma Enstitüsü'nü (The Institute for Genomic Research - TIGR) kurdu. Bu kuruluşun ürünlerini pazarlamak için de Human Genom Sciences adlı firma kuruldu.

- İngiltere'deki Wellcome Trust da İnsan Genom Projesi'ne katıldı.
- İnsanlardaki Y kromozomunun ve 21. kromozomun fiziksel haritaları tamamlandı.

- Birçok tartışmadan sonra, ABD Sağlık Bakanlığı ve Enerji Bakanlığı, İnsan Genom Projesi'ne ait veri ve kaynakların paylaşılmasıyla ilgili kuralları belirledi.

1993

İnsan Genomu Araştırmaları Ulusal Merkezi'nin (NCHGR) başına **Francis Collins** getirildi.

- ABD Sağlık Bakanlığı ve Enerji Bakanlığı, İnsan Genom Projesi'nin



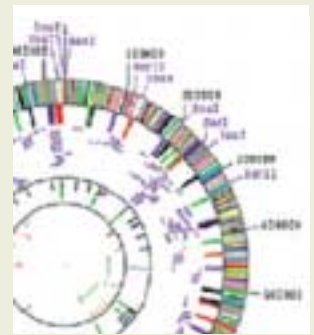
Sanger Centre yöneticisi John Sulston

2005 yılında tamamlanacağını açıkladılar.

- Wellcome Trust ve İngiltere Tıp Araştırmaları Konseyi'nin (MRC) Cambridge'de ortaklaşa kurduğu Sanger Centre, resmi projenin en önemli diziliş bulma laboratuvarlarından biri oldu.

1995

Genom Araştırmaları Enstitüsü'nden (TIGR) **Craig Venter** ve **Claire Fraser**, Johns Hopkins'ten



Hamilton Smith'le birlikte, *Haemophilus influenzae*'ya ait, ilk genom dizilişini yayımladılar.

Sınırlı Genom Patent Kavgasını Güçleştirecek mi?

İnsan Genom Bilimleri (HGS) şirketinin başkanı geçen sene bir toplantıda şirketinin yeni keşfedilmiş 7500 insan geni için patent istediğini söyledi ve insan genomundaki gen sayısının yaklaşık olarak 140 000 olduğunu belirtti. Araştırmacılar, son bulgular ışığında genomda 35-40 000 kadar gen olduğunu açıkladığında ise HGS'nin insan genomunun %20'sini talep ettiği anlaşıldı. Aslında uzun vadede önemli olanın gen sayısı değil ama gen kalitesi olduğu açık. Zaten asıl sorun insan genlerinden kaçının biyomedikal endüstrisinde ilaç geliştirilmesi için yasal olarak kullanılabileceği.

Genlere biçilen fiyat ise 100 000-500 000\$ arasında değişiyor. Öyle ki ABD'de haksız rekabeti önlemek için Patent kurulu önlemler aldı.

Her şeyden önce genlerin patente tabi olup olamayacağı konusunda yasal belirsizlikler var. Henüz Avrupa ve Amerika'da küçük parçaların patentlenmesi kısıtlanmış durumda. Tüm bu manzaranın yanında iyi bir haber ise şu: daha küçük bir genom Patent Ofisinin tanımlama ve binlerce gereksiz başvuruyu reddetmesini hızlandırabilir.

A h u Y i ğ i t

Science, 16 Şubat 2001

30 000 Genle Bir Kurtçuktan Ne Kadar Farklıyız

C. Venter'in Science'da yayımlanan çalışmasına göre insan genomunda tahminlerin aksine otuz binden az gen bulunabilir. Bir nematodun (20 000 geni olan *C.elegans*) insana gelişmesi için, gen sayısında yalnızca üçte birlik bir artışın yeterli olduğu görüşü, bir çok felsefi, etik ve bilimsel soruyu tetikliyor. Ayrıca, bu göstergeden hareketle, insanın bir bakteriden örneğin *P.aeruginosa*'dan beş kez daha karmaşık olduğu gibi paradokslar oluşuyor. Ancak mantık bize paradoksların, hatalı ya da muğlak terimler kullanmaktan kaynak-

dan kaynaklanmakta. Kimi bu terimle, hücre biçimlerindeki farklılıkları kastederken, kimi beyin fonksiyonlarını, kimisi de kültürel başarıları anlıyor. Genom çalışmasından çıkan en önemli sonuç, ne hücre DNA içeriğinin ne de gen içeriğinin, organizmanın karmaşıklık ve gelişmişliğine doğrudan etkisi olmadığı.

Bundan dolayı 30 000 insan geni herkes için aynı şartlılıkta değil. Daha da ötesi biyolojik karmaşıklığın bu kişisel değerlendirmesine K dersek, K ile gen sayısını ifade eden N arasında $K=f(N)$ şeklinde bir fonksiyon kurulabilir ve yapılan değerlendirmenin şekline göre fonksiyon oransal, polinom, üslü yada faktoriyel bir fonksiyon şeklinde ifade edilebilir. Ancak hangisi bu ilişkiyi açıklamaya yetkin-dir? En akla yakını, bir orga-

nizmanın biyolojik karmaşıklığını o organizmanın genomunun yapabileceği kopyaların toplam sayısı ile belirlemektir. En basit modele göre, her gen "açık" ya da "kapalı" olabileceğinden, N sayıda gene sahip bir genom kuramsal olarak 2^N kadar duruma sahip olabilir. Bu modele göre insan türü de nematod türünden, $2^{30000}/2^{20000} = 2^{10000} \approx 10^{30000}$ kez daha karmaşık olduğu sonucu çıkar. Bu tabii ki çok büyük bir sayı: Bilinen evrendeki toplam temel parçacık sayısından da kat kat fazla. Bu durumuyula da, insanın eşsizliği ve kurtçuğa üstünlüğü konusunda en idealist görüşleri bile tatmin edecek düzeyde. Gelin görün ki genler teker teker ifade edilmez; kimi işlevsizdir. Genellikle de genler gruplar halinde ifade edilirler. Bu nedenle yukarıdaki sayıları onlarca kez küçültmemiz gerekir.

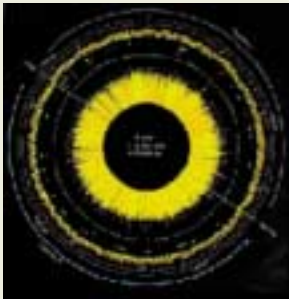
Ö n c ü G ü n e y

Science, 16 Şubat 2001



landığını gösterir. Bu durumda "insan bir nematoda göre ne kadar karmaşıktır" sorusuna yanıt bulmaktaki güçlük, "biyolojik karmaşıklık" dediğimiz kavramın fiziksel bir ölçüsünün olmayışın-

1996



Bermuda'da düzenlenen uluslararası bir toplantıda projede

elde edilen verilerin 24 saatte bir, kamuya ait bir veritabanına aktarılmasına karar verildi.

• Uluslararası bir konsorsiyum, ekmek mayası *S. cerevisiae*'nin gen haritasını yayımladı.

1998

Japonya, ABD, Avrupa Birliği, Çin ve Güney Kore'den temsilciler Japonya'da toplanarak pirinç genomunun çözümlenmesi için uluslararası işbirliğinin çerçevelerini belirlediler.

• Craig Venter, Celera Genomics



adında yeni bir şirket kurarak, insan genomunun dizilişini üç yıl içinde çözmeyi hedeflediklerini açıkladı.

• ABD Sağlık Bakanlığı (NIH) ve Enerji Bakanlığı (DOE), insanın genom haritasının taslağını 2001

yılında tamamlamayı hedeflediklerini açıkladılar. Projenin, önceden açıklandığı gibi 2005'te değil, 2003 yılında tamamlanacağı duyuruldu.

• Sanger Centre ve Washington Üniversitesi'nden bilim adamları, *C. elegans*'in gen haritasının tamamlandığını açıkladılar.

1999

ABD Sağlık Bakanlığı (NIH), insanın gen haritası taslağının bitiriliş tarihini tekrar öne aldı: Gen haritasının taslağının 2000 yılı

Hangi Engeller Aşıldı

Genom Projesi (Gen Haritası Projesi) biyolojinin "büyük bilime" attığı dev adımlardan biri. Pek çok bilim adamı başlangıçta bu fikri hor görmüşlerdi. Bazılarıysa bu büyük projenin diğer araştırmaların bütçelerinin kısacağından kaygılıydılar. Üstelik bu, hipotezlerle desteklenmiş bir proje bile değildi. Projenin maceradan öte bir şey olmadığını, sağlıklı düşünen hiçbir bilim adamının bu projeye katılmayacağını savunanlar çoktu. Peki haklı mıydılar?

Pasadena'daki California Teknoloji Enstitüsü (Caltech) Rektörü ve projenin ilk savunucularından David Baltimore, eleştirilerin haklı olmadığını görüşünde. "Gerçekleşmesini beklemediğim şeylerden biri de bu projedeki otomasyonda kaydedilen ilerleme" diyor Baltimore. 1980'lerin ortalarında, gen dizilimi elle yapılıyordu. Baltimore ve diğerleri geniş bir gen diziliminin çıkartılması için çok fazla insan gücüne gerek duyulmasından korkuyorlardı. Fakat Caltech'den Leroy Hood ve ekibinin geliştirdikleri dizilim makineleri bu kaygıyı ortadan kaldırmıştı. Bugün, gen dizilimi bütünüyle otomatize edilmiş durumda.

Projeye gelen en büyük itiraz, gereken fonun diğer önemli bilimsel çalışmalara ayrılan fonlardan kesilerek yaratılacağı yolundaydı. Ancak 1998'de, Ulusal Araştırma Konseyi'nin, Genom Projesi bütçesini, bilime ayrılmış genel bütçeden ayrı tutulmasını önerdiği raporun kabul edilmeyle, çok kişi rahat bir nefes aldı.

"Hurda DNA"nın Sakladıkları

Proje bütününde en büyük dikkati, genler ve bağlantılı oldukları proteinler çekse de bunlar insan genomunun % 1,5 gibi çok küçük bir oranını oluştururlar. Geriye kalan ve DNA dizilerinin, protein kodlanmasıyla doğrudan ilişkisi olmayan % 98'lik bölümüysen zamanlar "hurda DNA" olarak gözardı ediliyordu. Pek çok araştırmacı bu kendini tekrarlayan ve zor dizilen kısımları projeye katmanın gereksiz zaman ve para kaybı demek olabileceğini savunmuştu. Fakat bilim adamları bu hurdanın içine saklanmış çok sayıda değerli malzeme de buldular. Proje finale yaklaşıırken, bazı araştırmacılar en ilginç ve şaşırtıcı

keşiflerin belki de bir zamanlar gözardı edilmiş bu bölgeden çıkabileceği görüşündeler.

DNA'nın bu kodlama yapmayan bölümleri, örneğin, genin devreye girip giremeyeceği zamanları yönlendirmek gibi işlevleri yürüten bölümlerdir. Kromozomların sonlarında "telomer" adı verilen ve kendini tekrarlayan dizimler, kromozom uçlarının hücre bölünmesi sırasında yıpranmasını engelleyerek hücrenin yaşam süresini belirlemeye yardımcı olurlar. Bu kendini tekrarlayan ve kodlama yapmayan gen dizilimlerinin başka işlevlerine ilişkin önemli kanıtlar da birikmeye başlamış bulunuyor. Bu işlevlerden biri, kadınlardaki iki X kromozomundan birinin gelişimin erken zamanlarında etkisiz hale getirilmesinde kendini gösteriyor.

Genler, daha önce işe yaramaz olarak nitelendirildikleri için gözardı edilen bölgelerde de ortaya çıktılar. Bilim adamları telomere bitişik bölgelerin, pek de önemli olmayan birkaç gen dizilişinden ibaret tampon bölgeler olduklarını düşünüyorlardı. Fakat *Nature* dergisinin daha geçtiğimiz Şubat ayında yayınlanan bir makalesinde, Philadelphia'daki Wistar Enstitüsü'nden H.C. Reitham ve ekibi bu bölgelerin yüzlerce gen içerdiğini açıkladılar. Cleveland Üniversitesi'nden Evan Eichler'in itirafıyla şöyle: "Hurda DNA deyimi bizim bilgisizliğimizin yansımasından başka bir şey değil".

B a n u B i n b a ş a r a n

Service, R.F., Vogel, G., Science, 16 Şubat 2001



Gen dizilimini büyük ölçüde kolaylaştıran otomatik makineler

GENOM'ca

Bioinformatik: Kalıtımla ilgili ve öteki biyolojik bilgilerin bilgisayar ve istatistiksel yöntemler kullanılarak çalışılması.

BLAST: Farklı canlılardaki, işlev ve yapı bakımından benzer genleri bulmaya yarayan bir bilgisayar programı.

Düzenleyici Bölge: DNA'nın, bir genin etkin hale gelip gelmeyeceğini ya da etkisini ne kadar göstereceğini belirleyen bölgesi.

Fiziksel Harita: Kromozomlar üzerinde tanımlanabilen bölgeleri gösteren gen haritası.

Gen Haritası Taslağı: DNA'yı oluşturan bazların dizilişini "yaklaşık olarak" gösteren harita. Bu haritada, kimi parçalar eksik olabilir; ya da parçaların konumları yanlışdır.

Genom: Bir canlının kalıtsal bilgilerinin tümüne verilen ad.

Genom Araştırmaları: Tek bir genin ya da tek tek proteinlerin ilişkilerinden, genlerin tümünü konu alan araştırmalar.

Hurda DNA: Gen kodlamayan DNA.

Kalıtımsal malzememizin çoğunu oluşturur.

Kilobaz: 1000 baza eşdeğer uzunlukta DNA birimi.

Kodlama Yapmayan Kromozom: DNA'nın protein kodlayan bölgeleri. Bu bölgeler, kodlama yapmayan bölgelerin arasına "serpiştirilmiş" durumdadır.

Megabaz: Bir milyon baza eşdeğer uzunlukta DNA birimi.

Proteom Araştırmaları: Belirli bir gen dizisinin ürettiği proteinlerin belirlenmesi araştırmaları.

Sentromer: Bir kromozomun, baz dizilişini bulması zor olan, orta bölümleri.

Tekrarlayan DNA: Gen haritasında birçok kez tekrarlanan, farklı uzunluklardaki baz dizileri.

"Tüfek" Yöntemi: DNA'yı küçük parçalara bölüp daha sonra parçaları birleştirerek DNA dizilişini bulma yöntemi.



Drosophila melanogaster



Fugu rubripes



Arabidopsis thaliana

baharında tamamlanacağı açıklandı.

Projede görevli merkezler, çalışmalarını hızlandırdı.

• ABD Sağlık Bakanlığı (NIH), fare genomunun haritasının çıkarılması için bir proje başlattı.

• İngiltere, Japonya ve ABD'den araştırmacılar, insanın 22. kromozomunun haritasını tamamladılar.

2000

Celera ve işbirliği içinde olduğu bazı üniversiteler, sirke sineği *Drosophila melanogaster*'in gen haritasını tamamladılar. Bu, o zamana kadar dizilişi bulunan en büyük genomdu.

• İnsan Genom Projesi'nde çalışan Alman ve Japon araştırmacılar

bir grup, insanın 21. kromozomunun dizilişini tamamlayarak yayımladılar.

• Haziran ayında, Beyaz Saray'da yapılan bir törenle, İnsan Genom Projesi katılımcıları ve Celera, insan gen haritasının taslağını tamamladıklarını açıkladılar ve verilerini aynı anda yayımlama sözü verdiler.

• Uluslararası bir konsorsiyum, *Arabidopsis thaliana*'nın gen haritasını çıkardıklarını açıkladı. Bu, gen haritası tamamlanan ilk bitki oldu.

2001



İnsan Genom Projesi katılımcıları ve Celera, daha önce tamamladığını açıkladıkları genom taslaklarını ayrı ayrı yayınlarda yayımladılar. Böylece, Haziran ayında ortak yayın yapacaklarına dair verdikleri sözü tutmamış oldular.

A s l ı Z ü l ä l

GENOM SONRASI TIP

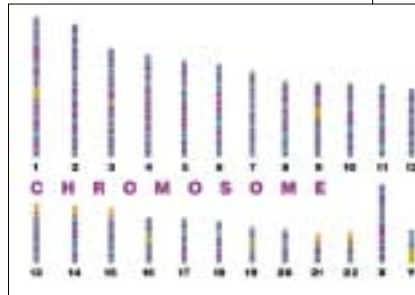
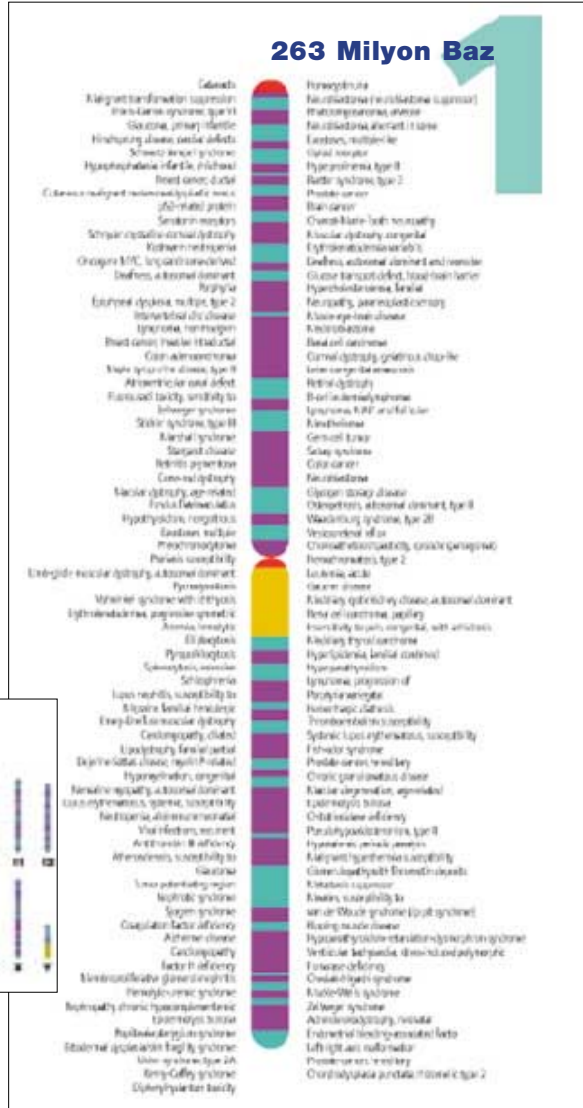
Çeviri: Zeynep Tozar

Biyolojinin genetik alanındaki ayrintıları üzerinde çok az sayılabilecek bilgiye sahipken, yaklaşık 10 yıl gibi kısa bir süre içinde genlerin yapıları hakkında inanılmaz bir bilgi birikimine kavuştuk. Gen dizilimlerini içeren veritabanlarına şu ana kadar dahil edilen 60'dan fazla türe, birkaç ay içinde yaklaşık 40 türün daha katılacağı tahmin ediliyor. Genler hakkında sahip olduğumuz bildiğimizdeki bu hızlı artış, ister istemez biyomedikal araştırmalar ve tıp uygulamalarına yeni bir yön verecek. İnsan genlerinin bütünüyle bilinmesiyle, bilim adamları tüm genlerin liste ve yapısını içeren, insan gelişimi ve hastalıklarla ilgili çözümlerinde yararlanabileceğimiz önemli bir kaynağı, yaşama dair yeni bir Periyodik Tablo'yu elimize tutuşturmuş olacaklar.

İnsan hastalıklarının moleküler düzeydeki çözümlenmesi, 1100 gen için, hastalıkla ilişkili en az bir mutasyonun gerçekleştiğini gösteriyor. 1986 yılından başlayarak, haritalama üzerine temellenmiş gen keşfi

(konumsal klonlama), genetik hastalıkların moleküler temellerini aydınlatmada kullanılan temel yöntem olmuş. Tıp kapsamındaki hemen hemen bütün uzmanlık alanları, en anlaşılmasız hastalıkların genetik nedenlerini belirlemede bu yaklaşımdan yararlanmışlar. Konumsal klonlamanın, birden

fazla nedene bağlı karmaşık hastalıklarda da (astım gibi) başarılı olduğu görülmüş. Ancak insan ve diğer türlerdeki gen dizilimlerinin ortaya çıkarılmasıyla, dizilim üzerine temellenmiş gen keşfinin, önce konumsal klonlama yöntemini tamamlayıcı nitelik taşıyacağı, zamanla da onun yerini alacağı düşünülüyor.



Hastalık yapıcı genler, 23 çift insan kromozomunun üzerinde dağılmış bulunuyor. Büyük resimde birinci kromozom üzerindeki hastalık genleri sıralanmış.

Genomdaki Değişimlerin İzlenmesi

Tamamlanmış kromozomal diziler üzerinde yapılan ilk incelemeler, insan genlerinin sayıca beklenenden az çıkacağını (yaklaşık 35 000) gösteriyor. Bulgular, gen düzenlenmesinde (regülasyonunda) gerçekleşen değişimlerin (varyasyonların), tek bir proteinin farklı dokularda farklı işlevler görebileceğini açıkladığı yolundaki düşünceyle tutarlı. Ayrıca görünen o ki, hastalığa yatkınlık açısından bireyler arasında görülen farklar, gen dizisinde belli bir parçanın diziden ayrıldığı mutasyonlardan değil, dizisel değişimlerden (tek nükleotid polimorfizmi = single nucleotide polymorphism/SNP) kaynaklanıyor. İnsan genomundaki milyonlarca dizisel değişimin ancak çok küçük bir oranı bu tür işlevsel etkiler göstereceği için, bu değişimlerin oluşturduğu alt-kümeyle belirlemek, önümüzdeki on yılın önemli hedeflerinden birini oluşturacağı benziyor.

Gen Kopyalarındaki Değişimlerin Taranması

Değişik hücre ve dokularda gen ifadesindeki (gene expression) farklılıklar üzerinde yapılan çalışmalar için geliştirilmiş, cDNA mikrodizi teknikleri gibi yeni teknikler, bilim adamlarının hastalık süreçlerini (ör. tümör gelişimi) çözümlenmelerine yardımcı oluyor. Mikrodizi teknikleri, aranan (hedef) genin, 50 000 - 300 000 kopya arasında ifade edildiği yeri belirlemeye olanak tanıyacak duyarlılıkta. Ancak gen ifadesinde bireylerarası ve bireyiçi farklılıklara ilişkin bilginin yetersizliği, bu konudaki profil tayini çalışmalarının (lösemi gibi klonal hastalıklarla ilgili olanları dışında) şimdilik biraz kaygan zeminde durmasının nedeni.

Metabolik Hastalıklarda Yeni Süreçler

Karmaşık kökenli hastalıklarla ilgili yayınlanmış genetik çalışmaların çoğu, bilinen metabolik süreçler ve belirlenmiş "aday" genler üzerinde yoğunlaşıyor. Bu tür çalışmalarda temel stratejik sorun, belirlenmiş aday gen veya metabolik süreçle ilgili veriler aranırken, belki çok daha önemli gen veya süreçlerin aradan kaçabilmesi. Bunun bir nedeni de, insan biyolojisiyle ilgili olarak gereksinim duyulan bilgilerin henüz elimizde olmaması. Genlerin ürünleri olan proteinler, işlevlerini, aralarında kurmuş oldukları ağ içinde, sistemli bir etkileşim yoluyla yerine getiriyorlar. Ancak bu ağların henüz pek azı belirlenmiş ve yine pek azı üzerinde bilgi edinilmiş durumda. Proteinlerin birbirleriyle nasıl etkileştikleri konusunda daha bütünsel bir bakış açıysa, ancak içlerinde insanın da dahil olduğu birçok türün gen dizilimleri aydınlatıldığında kazanılabilecek.

Genom Projesinde Yeni Adımlar

İnsan genomunun çözülmesi konusunda yürütülen çalışmalar büyük bir hızla ilerlemeye devam ediyor. Proje, bütün olarak bakıldığında saniyede 2000, yani her saat 7,2 milyon, her günse 172 milyon baz dizilişini, ortaya çıkartabiliyor. Bir yıl önce bir ay sürebilecek bir iş, bugünkü teknolojiyle yalnızca bir haftada bitiriliyor. Bu da, projenin tüm katılımcılarının aynı türler üzerine çalışmaları durumunda, her yıl iki memeli türünün gen haritasının çıkartılabileceği anlamına geliyor.

Ancak çalışmalar geçmişe göre hızla ilerlese de, sonuç aşamasına yaklaştıkça durum zorlaşıyor. Bu aşamanın gerektirdiği iş yükü öyle çok ki, otomasyonu oldukça iyi düzeydeki görece büyük merkez ve firmaların bile işin üstesinden gelebileceğine ilişkin kuşuklar var. Bu yüzden, büyük merkezlere bu aşamada aslan payı verilse de küçük merkezler ve üniversiteler de kendilerine düşen payı alacaklar.

Araştırmacıların bir kısmındaki genel korku, çalışmaların zorlaşmasıyla tarafların, çıkış yollarını başka araştırmalarda aramak üzere projeden kopup gitmeleri yönünde. Düzenli olarak gerçekleştirilen konferans ve toplantıların bir nedeni de oyuncular arasındaki ve etkileşimi korumak. Çalışmaların tümünün 25 Nisan 2003'e -James Watson ve Francis Crick'in DNA'nın çift sarmal yapısını keşiflerinin yayınlamalarının 50. yıldönümüne- kadar bitirilmesi tasarlanıyor.

İnsan için yapılan çalışmaları hızlandırılacağı düşüncesiyle, son dönem araştırmalarında, diğer canlı türlerinin gen haritalarından da yararlanılmaya başlandı.

Farelerin gen dizilişinin ortaya çıkarılmasıyla insan genlerinin % 95'i de bulunabilecek! Sıçanlar da, fareden daha büyük olmaları ve fizyolojilerinin de üzerinde çalışmaya daha elverişli olması nedeniyle bir başka grubun gözdesi. Çin, domuzları seçmiş. Japonya'da balon balığı üzerine genom çalışmalarının başlatılmasının ardından, bir enstitü de Mart ayından itibaren kalamar üzerinde çalışacak. Balon balığıyla benzer gen yapılarına sahip olsa da, kalamar üzerinde çalışılmasının nedeni, daha az hurda DNA'ya (gen kodlamayan DNA) sahip olması (bu türün bütün genomu toplam 400 milyon baz çiftinden oluşurken, insan ve farelerde bu sayı 3 milyar'ı buluyor). Almanya ve Japonya'nın aralarında yürüttüğü bir işbirliği kapsamında, şempanze genomunun küçük bir bölümü de ortaya çıkarılmış bulunuyor.

Bu tür çalışmalar, insan genomu üzerinde bilgi edinmenin en iyi yolu olarak görülen karşılaştırmalı genomik atılan ilk adımlar. Ortaya çıkarılan her yeni genom, DNA'nın önemli olabilecek özellikleri hakkında daha net bir görüntü sunuyor. Örneğin proteinleri kodlayan "exon"ların türler arasındaki çeşitlilikleri bu araştırmalarla bulunuyor. Sonuçta, yapılan çalışmalar gösteriyor ki, birbirine evrimsel olarak yakın iki türün, gen dizilişleri de birbirine yakın. Bu da evrimsel süreçte bazı özelliklerin seçilip korunduklarına işaret ediyor. Böylece, evrim üzerine çalışan biyologların araştırmaları da yeni boyutlar kazanıyor.

Ö z g e B a l k ı z

Pennisi, E., Science, 16 Şubat 2001

"Basit" Genetik Hastalıklarda Bireylerarası Farklar

Tek bir gendeki mutasyonlarla ortaya çıkan basit "monogenik" (tek-genli) hastalıkların moleküler temellerinin çözümlenmesinde bile, karşılaşılan bazı temel sorunlar var. Bunların en önemlilerinden bir tanesi, diğer genlerin "değiştirici" etkileri. Hiçbir gen, diğerlerinden soyutlanmış bir şekilde çalışmıyor; tersine, ya dolaysız

olarak, ya da ürünü olan protein aracılığıyla birçok başka gen ve gen ürünüyle etkileşim içinde. Aynı hastalığa yakalanmış bireylerde ortaya çıkan belirtilerin bariz farklılığının nedeni bu. Mutasyona uğramış genin belirlenmiş olduğu yaklaşık 1500 monogenik hastalığın çok azı üzerinde, diğer genlerin olası etkilerini belirleyecek çalışmalar yapılmıştır. Bu hastalıklarla ilgili mevcut bilgiler, hastalığın klinik seyriindeki farklılıkların, belirli "değiştirici genlerin" (modifier genes) etkilerinden kaynaklandığı yolunda. Büyük olasılıkla da, şimdi "monogenik" olarak nitelendirilen birçok hastalığın, aslında "karmaşık" yapıda hastalıklar olduğu yakında ortaya çıkacak. Bu karmaşıklıkta, kısmen, gen mutasyonlarının kodlanmış protein üzerindeki etkilerinin önceden tahmin edilemeyeceği, kısmen de, proteinin etkinlik gösterdiği metabolik sürecin kendisinden kaynaklanıyor.

Biyomedikal Araştırmalarda Değişen Yaklaşımlar

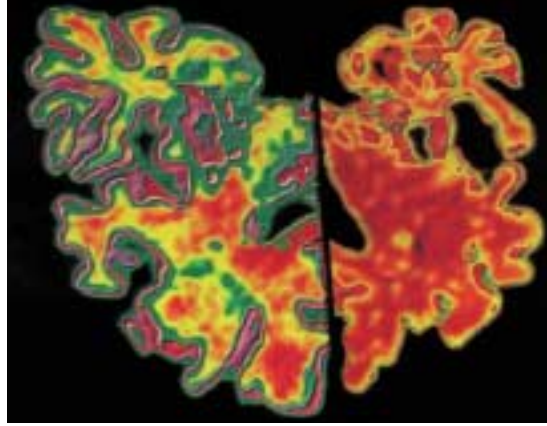
Yapısal genomik	→	İşlevsel genomik
Genomik	→	Proteomik
Haritalamaya dayalı gen keşfi	→	Dizilime dayalı gen keşfi
Tek-genli (monogenik) bozukluklar	→	Çok-etkenli bozukluklar
Tek bir genin çözülmesi	→	Gen aileleri ya da sistemleri içindeki çok sayıda genin çözülmesi
Gen etkinliği	→	Gen denetimi ve düzenlenmesi
Hastalık nedeni (belirli mutasyon)	→	Hastalığın gelişimi (mekanizma)
Tek tür	→	Birkaç tür

Karmaşık Hastalıkların Genetik Perdearkası

Monogenik hastalıklarda işe karışan genleri belirlemek yeterince güçken, birden fazla genin sözkonusu olduğu "poligenik" (çok-genli) hastalıklarda harcanak çabanın çok daha fazla olacağı kesin. Bu karmaşık hastalıkların tanısına olanak veren özelliklerin ortaya çıkması, olasılıkla en az birkaç gen tarafından denetleniyor.

Monogenik hastalıklarda, tek bir gendeki mutasyonlar, hastalığı ve belirtilerini ortaya çıkarmak için yeterli. Çok-nedenli karmaşık hastalıklardaysa, farklı proteinler kodlayan farklı genlerde görülen değişimler (varyasyonlar), kişinin hastalığa "yatkın" olmasıyla sonuçlanıyor. Soy ağaçları, hastalığın ailedeki geçmişine dair herhangi bir iz taşımayabileceği gibi, gen mutasyonları da hastalık belirti ve seyrini açıklamada işe yaramıyor. Karmaşık hastalıkların ortaya çıkış ve seyrinde, çevresel etkiler ve yaşam biçiminin temel rolleri üstlendikleri düşünülüyor. Sınırları yalnızca belirli bir aileyi kapsayacak şekilde çizilmiş çalışmalar, hastalık özelliklerinin ortaya çıkmasında tek tek genlerin etkisini belirli ölçüde gösterebilse de, farklı ailelerde aynı genlerin etkisi de çok farklı olabiliyor. Örneğin, ender görülen bir gen olan C geni, belirli bir hastalığa yatkınlığı aile bireyleri arasında önemli derecede artırırken, az bulunur olması nedeniyle, toplumun genelini fazla etkilemiyor.

Karmaşık hastalıkların moleküler düzeyde çözümlenmeleri için imdada yine fareler yetişecek gibi görünüyor. Bunun nedeni de yine, milyonlarca yıldır devam eden bir evrimsel ayrılma sürecine karşın, insan ve fare gen dizilimleri arasında büyük benzerlikler olması. Hızlı metabolizmaları ve çok sayıda yavru üretmeleri, fareleri, karmaşık hastalıkların çalışılması için ideal model konumuna getiriyor. Onları bu konuda benzersiz kılan özellikler, hastalık genlerinin çok kısa yoldan belirlenmesini ve mutant proteinin etkinlik gösterdiği moleküler sürecin yine hızla çözümlenmesini sağlamaları. Dahası, karmaşık genetik temelli insan has-



Bir Alzheimer hastasının bilgisayardaki beyin kesitinin (sağda), normal bir insanın beyniyle karşılaştırması. İnsan gen haritasının tamamlanmasının, bu ve benzeri hastalıklara çözüm getirmesi umuluyor.

talıklarının birçoğunun, fare ve başka memeli türlerinde karşılıkları bulunuyor. Farelerde, üretimin denetlenmesinin ve çaprazlama yapmanın kolay olması, fare hastalık genlerinin haritalanmasını da görece kolay ve dolaysız yöntemlerle gerçekleştirmeyi olası kılıyor.

Fareler gibi, Drosophila türleri de yine karmaşık hastalıkların genetik çözümlenmelerinde kullanılabilir. Bu iki canlının bütün karmaşık hastalıklar için ideal model oluşturacaklarını söylemek yanlış olur. Ancak insan dışındaki primatlar için genomik verilerin yokluğunun, insan ve büyük maymunların genetik ve genomik yönden karşılaştırılma olanaklarını önemli ölçüde kısıtladığı da bir gerçek. Bu tür karşılaştırmaların biyomedikal araştırmalar için taşıdığı önem çok açık. Yine de, habes maymunları üzerinde yapılan genom çalışmalarının sağladığı veriler, bu karşılaştırmaya olanak tanıyacak kapıların aralanmış olması bakımından ümit verici nitelikte.

Gen-Çevre Etkileşimleri

İnsanlarda ortaya çıkan birçok hastalık, aslında insan genomuyla çevrenin etkileşiminin ulaştığı noktanın birer temsilcisi. Genlerin karmaşık hastalıklardaki etkisini tahmin etmek ne kadar güçse, hastalık süreci içinde genlerle çevrenin etkileşimini belirlemek de bir o kadar güç. Yüksek tansiyon, koroner arter (atardamar) hastalığı, hatta bazı psikiyatrik bozuklukların, genler arasındaki etkileşimden ol-

duğu kadar, genlerle çevre arasındaki etkileşimden de kaynaklandığını söylemek mümkün. Örneğin, kandaki yüksek lipid düzeylerinde etkili olan QTL genlerinin vücutta ifade edilmesi, ancak kişinin bol yağlı yiyecekler yemesine bağlı. Sigara kullanımı, tercih edilen yiyecek türleri, egzersiz alışkanlığı, anne karnında ve erken çocuklukta maruz kalınan olayların (örneğin, geçirilen enfeksiyonlar), genetik risk profiliyle birlikte değerlendirilebildiği

zaman, çok değerli veriler sunacaklarından kuşku duyulmuyor.

Sağlık Alanında Genetik Bilginin Yeri

Kişinin yaşamı boyunca sağlığını ilgilendiren değişik durumlarda, kendisine ait genetik bilginin de gözden geçirilmesini gerektirecek bir genom-sonrası döneme adımlarımızı hızla atıyoruz. Günümüzde yenidoğanlar, bazı genetik kökenli hastalıklar için taramaya tabi tutulabiliyor. Belki, çok da uzak olmayan bir gelecekte, koroner arter hastalığı için risk grubuna giren çocuklar belirlenebilecek ve bu çocuklar, yetişkinliklerinde damar duvarlarında görülmesi beklenen değişikliklerin önlenmesi için yine çocuklukta tedavi edilebilecek. Yetişkinler, aile kurmadan önce, taşıyıcısı olabilecekleri genetik hastalıklar üzerinde bilgilendirilebilecekler. Orta-yaşlılar veya yaşlılar içinse, bazı hastalıklar için risk profilleri, hastalık belirtileri daha ortaya çıkmadan saptanabilecek ve bunlar olasılıkla diyet veya ilaç alımıyla en azından kısmen tedavi edilebilecek.

Bu geleceğin sağlık görevlilerinden beklentisiyse, genetik testlerin sonucunu hastalar, hastaların aileleri ve toplum için doğru olarak yorumlamaları. Genetik testlerin neden ve sonuçlarını anlatmakla yükümlü genetik danışmanlarına da bu konuda çok iş düşeceğe benzer.

Şunu da unutmamak gerek ki, genom çalışmalarının meyveleri, ancak sağlık çalışanlarının bilgi ve becerilerinin eldeki genetik bilgiyle bütünleştiği, ve etik açıdan sağlam temellere dayalı bir sistem sayesinde toplanabilecek.

Adı Duyulmayan Kahramanlar

Mike Hunkapillar



Applied Biosystems şirketinden Mike Hunkapillar ve ekibi, 1980'li yılların başında, ilk otomatik "diziliş bulma" makinesini piyasaya sürdüler. 1990'lı yılların sonunda, Celera'nın bütün işlemlerinde, kamu projesinin işlemlerininse çoğunda kullanılan PE Prism 3700 adlı makineyi geliştiren ekibin öncüsü, yine Hunkapillar'dı.

Lauren Linton



1999 yılında Whitehead/MIT Genom Merkezi'nin başına geçtiği zaman, merkezin verimliliğini 10 katına çıkarma sözü vermişti. Ancak, onun göreve gelmesinden sonra merkezin çalışma hızı 20 kat arttı. Merkez, kamu projesinde çalışanlar arasında en fazla diziliş bulan grup oldu.

Phil Green



Matematikçi ve program tasarımcısı. Missouri'deki Washington Üniversitesi'ndeyken, DNA dizilişini bulmada vazgeçilmez araçlar olan "phred" ve "phrap" programlarını yazdı.

Mel Simon, Pieter de Jong



Kabul edilmesi zaman almış olsa da, Pasadena'daki California Teknoloji Enstitüsü'nden (Caltech) genetikçi Simon'un bulunduğu kromozom kopyalama yöntemi, genom projesinin vazgeçilmez araçlarından biri oldu. Aynı üniversitede çalışan de Jong bu yöntemle, projede kullanılmak üzere, birçok insandan alınmış DNA örneklerinden "DNA kütüphaneleri" kurdu.

Mark Adams



Craig Venter'la birlikte ABD Sağlık Bakanlığı'nda (NIH) çalıştığı zamanlardan bu yana Adams, DNA dizilişi denince ilk akla gelen ad. Her zaman Venter'la birlikte hareket etti. Şimdi de Celera Genomics'te onunla birlikte çalışıyor.

Jim Kent



California Üniversitesi'nde biyoinformatik alanında yüksek lisans öğrencisi olan Jim Kent, İnsan Genom Projesi'nde elde edilen verilerin birleştirilip gen haritasının taslağının oluşturulmasında kullanılan programı, dört hafta gibi kısa bir sürede geliştirdi.

Elbert Branscomb



ABD Enerji Bakanlığı'nda (DOE) çalışan bir fizikçi olan Genom Projesi'ne katılınca, bir gecede biyoinformatikçi oldu: Gen haritasının çıkarılmasında görev alarak, Enerji Bakanlığı'nın diziliş bulma işinin hızlanmasını sağladı.

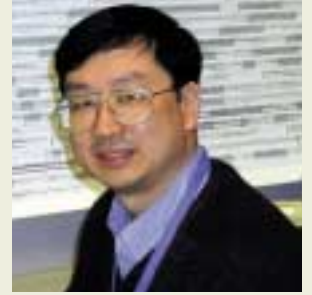
Norm Dovichi ve Hideki Kambara

Kanada'daki Alberta Üniversitesi'nde çalışan Dovichi ve Tokyo'daki Hitachi firmasından Kambara, birbirlerinden bağımsız olarak İnsan Genom Projesi'nde yararlanılan bir diziliş bulma teknolojisi ge-



liştirdiler. Günümüzde kullanılan makineler, onların geliştirdiği bu yönteme göre çalışıyor.

Peter Li ve Richard Mural



Biyoinformatikçi Li, Celera firmasında Mural'le birlikte kromozom ekibini yönetti. Bu ekip DNA topluluklarını belirliyor ve kromozom üzerindeki yerlerini sapıyor.

Alan Coulson



Fred Sanger'le birlikte DNA dizilişini bulma teknolojisini geliştirdikten ve Caenorhabditis elegans'ın fiziksel haritalarını oluşturduktan sonra, John Sulston'la birlikte, Sanger Centre'ın genom çalışmalarını yönetmeye başladı.

A S I I Z Ū L Ā

Science, 16 Şubat 2001