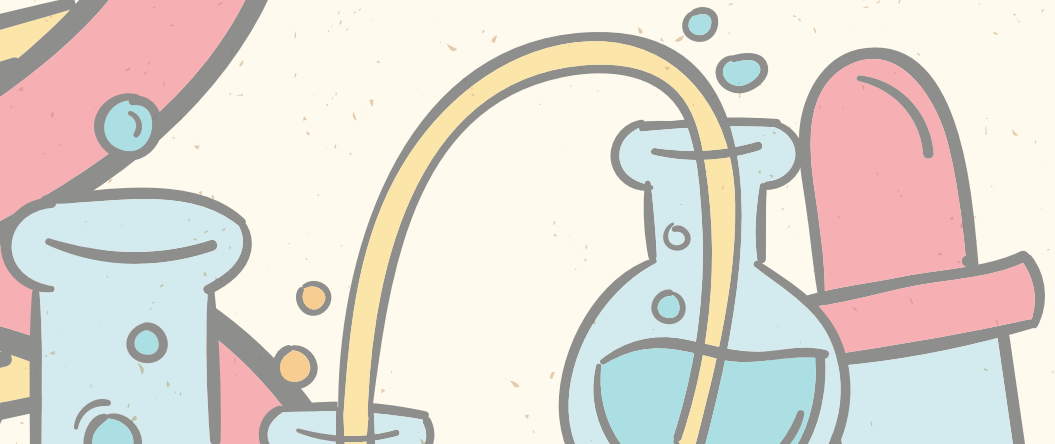


DNA'nın çift sarmal yapısının 1953'te keşfi yeni bir serüvenin başlangıcıydı. Bu keşif 20. yüzyılda bilimin en büyük başarısı olarak tanımlandı.



DNA'nın İkili Sarmal Yapısının Keşfi

Merve Çalşır ve Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Beytepe, Ankara

Giriş

Muhtemelen son 60 yılın en ünlü ve en iyi bilinen ödülü, 1962 yılında Fizyoloji ve Tıp alanında Crick, Watson ve Wilkins'e, "Nükleik asitlerin moleküler yapısı ve canlılarda bilgi aktarımı için önemi" ile ilgili keşifleri için verilen Nobel ödülüdür. DNA'nın ikili sarmal yapısının keşfi, 1953'te yeni bir serüvenin başlangıcıydı. Bu keşif 20. yüzyılda bilimin en büyük başarısı olarak tanımlandı. "İkili Sarmal Yapı" kitabında James Watson keşfi sonrasında meslektaşları Francis Crick'in Cambridge'de bir bar'da (The Eagle) bir öğle yemeği vakti bombayı patlattığını ve buluşla ilgili her şeyi duyurduğunu, "Yaşamın sırrını bulduklarını" anlatıyor.

Her ikisinin de çalıştıkları Cavendish Laboratuvarı başkanı Sir Lawrence Bragg kitabın önsözünde, keşfi biyokimyayı baştan yaratan bir patlama olarak tanımladı. Watson, kız kardeşini Crick ve kendisine ait yazıları Nature'a göndermesi için ikna etti. Yazısında keşiflerinin Darwin'in "Türlerin Kökeni" çalışmasından sonraki dünyadaki en önemli biyolojik keşif olduğundan bahsetti. Şimdi, neredeyse 60 sene sonra bu şaşırtıcı iddia hala geçerliliğini koruyor.

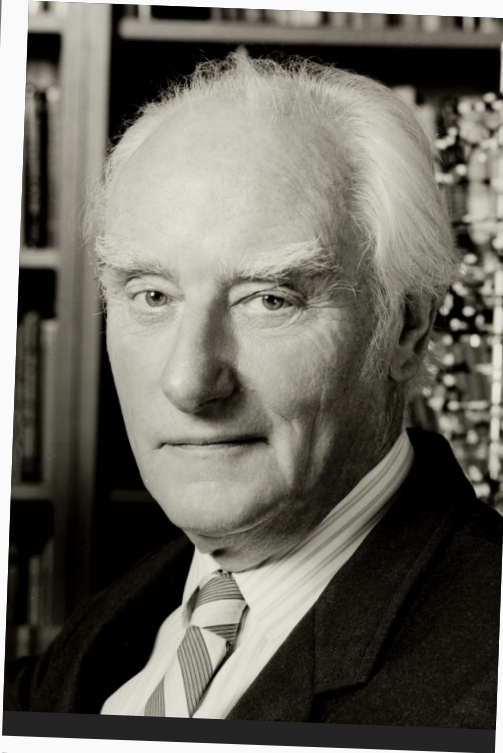
DNA yapısının keşfine götüren olayların önemli katılımcılarından biri de fizikçi Rosalind Franklin oldu. Yeterince uzun süre yaşasaydı,

meslektaşları Maurice Wilkins'den ziyade Crick ve Watson ile Nobel Ödülü'nü paylaşması daha olasıydı. DNA üzerindeki X-ışını kırınımı verileri, DNA yapısı hakkında önemli bir ipucu sunmuştu. Ancak 1958'de kanserden çok erken ölümü onu bu bilimsel çekişmeden çıkardı. Nobel ödülleri insanlar yaşarken veriliyor.

Büyük Kâşiflerin Küçük

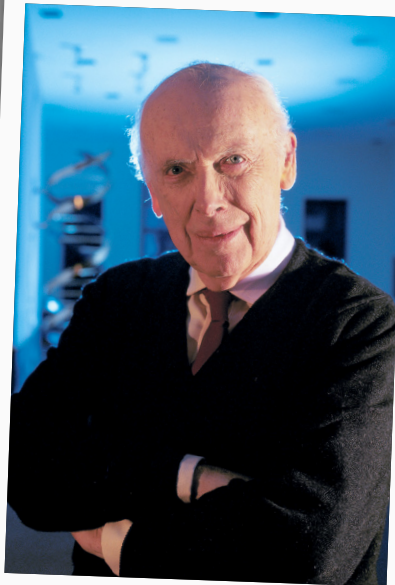
Biyografileri - Francis Crick

Francis H.C. Crick 1916'da Northampton'da doğdu. Mill Hill'de eğitim aldı ve daha sonra University College Londra'da fizik alanında sınıf ikincisi olarak bir onur derecesi aldı. Savaş, doktora araştırmasını sekteye uğrattı. Savaş bittikten sonra Cambridge'e, önce Strangeways Araştırma Laboratuvarına sonra Cavendish'deki Max Perutz's Moleküler Biyoloji bölümü Tıbbi Araştırma Konseyi'ne çalışmaya gitti. 1953'te oradayken "X-ışını kırınımı: polipeptitler ve proteinler" konulu doktora tezine başladı ve doktora derecesini aldı. Daha sonra New York'ta Brooklyn Politeknik'te doktora sonrası bir yıl çalıştı.



Francis Crick

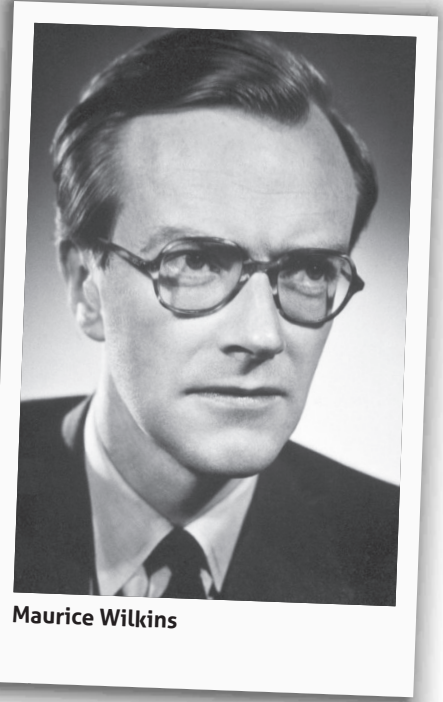
1959'da FRS (Fellow of the Royal Society) olarak seçildi. Watson ve Wilkins ile 1960'da Lasker Ödülünü ve 1962'de Nobel Ödülünü aldı. Aynı yıl Sydney Brenner ile Cambridge'deki Moleküler Biyoloji Laboratuvarının Moleküler Genetik bölümünün ortak başkanları oldular. Salk Enstitüsü'nde Seçkin Araştırma Profesörü olarak 1979'a kadar çalıştı. 1991 yılında "Devlet Üstün Hizmet Madalyası" aldı ve 2004'te Kaliforniya'da vefat etti. Crick ve Watson ilk olarak 1951 sonbaharında, Watson Cavendish'te çalışmaya başladığında tanıştılar. Watson, Crick'in herkesten daha hızlı konuştuğunu söylerdi ve kendine özgü kahrkasası Bragg'i fazlaca rahatsız ettiğinden gruptan uzaklaşmasına sebep olmuştu. Ancak, Watson bu tavırlardan rahatsız değildi ve Crick ile sohbet etmekten zevk alırdı. Sık sık onunla ve eşiyile akşam yemeği yerlerdi. Ünlü Amerikalı biyokimyacı ve o dönemin DNA otoritesi Erwin Chargaff, bir keresinde her ikisini "bilimsel palyaço" olarak tanımladı. Daha sonra bu yorumundan ötürü pişman olduğunu tahmin etmek zor değildi.



James Watson

James Watson

James Watson 1928'de Chicago'da doğdu, büyüdü ve okudu. 1947'de Chicago Üniversitesi'nde Zooloji alanında lisans diplomasını aldı. Üç yıl sonra da Indiana Üniversitesi'nde aynı konuda doktora derecesini aldı. Bunu Kopenhag'da 1 sene süren bakteriyofaj konulu doktora sonrası çalışması izledi. 1951'de Napoli'de bir sempozyuma katıldı ve Maurice Wilkins'in "Kristal DNA X-ışını Kırınım Verileri" sunumunu dinledi. Bu, Watson'un araştırmalarının yönünü değiştirdi. Bu değişim Cambridge'de John Kendrew ile çalışmaya başlamasının önünü açtı. Orada bilim tarihinin en verimli işbirliklerinden birini başlatan ve DNA yapısının keşfiyle sonuçlanacak çalışmadaki arkadaşı Francis Crick ile tanıştı. Watson, daha sonra Pasadena'daki California Institute of Technology'de iki yılını geçirmek için ABD'ye döndü. "İkili Sarmal" kitabından edinilen bilgilere göre, Watson ve Crick, Cambridge'deyken birbirleriyle araları son derece iyiydi. Fakat daha sonra ilişkilerinde iniş ve çıkışlar oldu. 1953'de yazılan bir mektupta Watson Crick'in BBC'ye verdiği röportajı şöyle eleştirdi. "Kendini tanıtmaya girişimlerinizden en çok acı çeken kişi sizsiniz... Paraya o kadar ihtiyacınız varsa, devam edin. Söylemeye gerek yok ama sizinle daha fazla çalışmayı düşünmeyeceğim. İşbirliğini bitirmek için daha fazla nedene sahip olacağım". Bu tehdide rağmen Watson, 1955'te Pasadena'dan Cambridge'e döndü ve burada bir yıl daha Crick ile çalıştı. ABD'ye döndüğünde Harvard'daki Biyoloji Bölümü'ne atandı ve 1961'de Nobel Ödülü'nü almadan önce Profesör oldu. 1968'den itibaren Long Island, New York'taki Cold Spring Harbor Laboratuvarı'nın direktörlüğünü ve 1994'te başkanlığını yaptı. Daha sonra, siyah Afrikalıların beyaz insanlardan daha az zeki olduğunu iddia ettiği bir röportajın kıskırttığı



Maurice Wilkins

tartışmadan sonra istifa ettiği 2007 yılına kadar başkanlığı devam etti.

Maurice Wilkins

Maurice H.F. Wilkins 1916'da Yeni Zelanda'da doğdu, ancak altı yaşından itibaren İngiltere'de yetiştirildi. King Edward'ın School of Birmingham'da eğitim gördü. 1938'de Cambridge'de fizik eğitimi aldı. Ardından 1940'ta Birmingham Üniversitesi'nde doktorasını tamamladı. Savaş sırasında "Manhattan Projesi"nde atom bombası üzerinde çalıştı. Savaşın sonu İngiltere'ye döndü. Daha sonra St. Andrew Üniversitesi'nde Fizik Bölümü'nde öğretim üyesi oldu ve Profesör J. Randall ile bitlikte çalıştı. 1946'da Londra King's Collage'de Biyofizik Araştırma Birimi üyesi oldu. Bu DNA'nın X-ışını kırınım çalışmalarının başlangıcıydı. Wilkins 1950'de Rosalind Franklin'in de katıldığı Biyofizik Araştırma Birimi'nde müdür yardımcısı oldu. 1959'da FRS seçildi ve 1962'de Nobel Ödülü aldığı yılın ertesinde Britanya İmparatorluk Nişanı aldı. Nobel dersinde Wilkins, çok sayıda kanıtın, saf bir kimyasal madde olan DNA'nın, oldukça anlamlı bir biyolojik aktiviteye maruz kaldığını gösterdiğini belirtti. Fakat sadece X-ışını kırınım çalışmalarının üç boyutlu



Rosalind Franklin

yapının aydınlatılmasını sağlayabileceğine işaret etti. Wilkins'ten Crick'e gönderilen mektuplarda, hem Cambridge çalışanları ile hem de King'deki genç meslektaşlarıyla iyi anlaşığı görülse de Rosalind Franklin ile sıkıntılar yaşadığı biliniyordu. Crick'e yazdığı bir mektupta şöyle diyor: "Franklin sık sık havlıyor, ancak beni ısırmada şu ana kadar başarılı olabilmemiş değil". "Rosie'nin konuşması beni hasta etti. Bu işin sonu

nereye varacak Allah bilir". Crick'e yazdığı üçüncü mektupta "Belalı leydimiz gelecek hafta bizi terk ediyor ve 3 boyutlu veriler elimizde" diyerek rahatladığını belirtti. Ancak ölümünden sonra X-ışını analizinin DNA'nın yapısının belirlenmesine katkısının ne kadar değerli olduğunu kendisi de kabul etti.

Rosalind Franklin

Rosalind Elsie Franklin 1920'de Londra'da doğdu ve St Paul'in Kız Okulunda eğitim aldı. 1941'de fiziksel kimyada lisans derecesini alacağı Cambridge'e gitti. Bunu kömürün koloidal özellikleri üzerine savaş araştırması izledi ve 1945'de doktora derecesini aldı. Franklin daha sonra Paris'teki Laboratoire Central des Services Chimiques de L'Etat'ta çalışmaya başladı ve burada karbon atomunun X-ışını kırınımı çalışmalarını gerçekleştirdi. 1951'de Londra'da King's College'da Randall'in Biyofizik Araştırmaları Birimi'nde üç yıllık bir bursa başlamak için İngiltere'ye geri döndü. Randall kendisine Paris'te iken yazdığı bir mektupta, DNA'nın X-ışını kırınım çalışmalarına odaklanmasını önerdi. Maurice Wilkins ve Ray Gosling in birimine katıldı. Fakat daha önce

bahsedildiği gibi, bir kişilik çatışması onunla Wilkins arasındaki işbirliğini engelledi. Fakat Gosling'in de yardımıyla DNA çalışmalarına başladı.

1953'te Franklin, Aaron Klug ile birlikte tütün mozaik virüsünün X-ışını kırınım çalışmalarını yürütmek için Birkbeck Koleji'nde John D. Bernal'in laboratuvarına taşındı. Ne yazık ki, hiç beklenmedik bir anda yumurtalık kanserine yakalandı ve 1958'de 37 yaşında öldü.

Wilkins'le olan ilişkisinden farklı olarak Francis Crick ve eşi ile daha iyi bir ilişki kurdu ve hastalığı döneminde onlarla epey vakit geçirdi. Aaron Klug, Yirmi yıl sonra, New York Bilimler Akademisi Başkanı'na bir mektup vererek, ona bir ödül verilmesini istedi. Aaron Klug, onu gözlem gücü yüksek ve güçlü bir zihne sahip iyi bir deneysel bilim insanı olarak tanımladı. Çalışmalarının DNA yapısının keşfine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu, ancak Watson'un iddiasının aksine aktif bir feminist olduğunu reddettiğini söyledi. Klug daha sonra Cambridge'de Moleküler Biyoloji Laboratuvarı ve Kraliyet Topluluğu Başkanı oldu.



DNA'nın Yapısını Çözme Yolunu Açan Erken Keşifler

DNA ilk olarak 1869'da İsviçreli kimyacı Friedrich Miescher tarafından atılan cerrahi bandajlarındaki ipten izole edildi. Miescher, saflaştırılmış hücre çekirdeğini bir alkali özütlemeye tabi tutup asitleştirerek DNA olarak bilinen çökeltiyi elde etti. Fosfor ve azot içerdiğini, ancak kükürt içermediğini tespit etti. O zamanlar başka hiçbir şeye benzemeyen eşsiz bir makromolekül olarak ifade edildi. Hücrenin çekirdeğinde bulunduğu için nüklein adını verdi. Keşfin önemi ilk bakışta anlaşılmadı. Bir Alman doktor olan Albrecht Kossel, kimyasal yapısına dair ilk incelemelerini yaptı ve 1910 Nobel Fizyoloji-Tıp alanında Nobel Ödülü aldığı dört DNA altyapısını tanımladı. 1928'de Frederick Griffith, pürüzsüz tipte bir pnömokok bakterisinin, bir "dönüştürme" ilkesi ile dönüştüğünü fark etti. On altı yıl sonra, 1944'te Oswald Avery, "ilkeyi" DNA olarak tanımladı. 1929'da Kossel ile birlikte

çalışmış olan Rockefeller Enstitüsü'nden Phoebus Levene, şeker deoksiribozunu keşfetti ve DNA'daki bileşenlerin birimler oluşturmak için fosfat-şeker-bazında birbirine bağlandığını gösterdi. Andrei Belozersky, 1935 yılında saf halde DNA'yı izole etti ve 1937'de William Astbury, ilk X-ışını kırınım modellerini üretti.

İlk olarak 1912'de Lawrence Bragg tarafından önerilen bir yaklaşım olan DNA'nın düzenli bir yapıya sahip olduğunu kanıtladı. 1950'de Chargaff, DNA'da adenin ve timin miktarlarının, guanin ve sitozin miktarları ile aynı olduğunu buldu. Bu ilişkiler daha sonra "Chargaff Kuralları" olarak adlandırıldı ve DNA'nın yapısı için çeşitli modellerin değerlendirilmesinde Watson ve Crick için temel bir ilke olarak görev yaptılar. Pauling 1951 yılında alfa-sarmalın proteinlerde önemli bir yapı olarak görev aldığını ve DNA'nın sarmal bir yapı olabileceğini öne sürdü.

1950'lerde DNA Yapısını Analiz Etmek İçin Tamamlayıcı Yaklaşımlar

Watson, DNA'ya olan ilgisinin 1951'de Napoli'deki bir konferansa katıldığı zaman Wilkins'in bir X-ışını kırınımı görüntüsünü sunmasıyla başladığını belirtti. Genlerin kristalleşebileceği fikri onu heyecanlandırdı. Çünkü bu, DNA'nın düzenli bir yapıya sahip olması gerektiği anlamına geliyordu. Daha sonra o yıl Crick'in Max Perutz gözetiminde proteinlerin X-ışını kırınımı analizi üzerinde çalıştığı Cavendish'te çalışmaya başladı. Watson yakın zamanda Crick'in DNA'ya olan ilgisini paylaştığını keşfetti ve her ikisi de protein yapısını incelemek için moleküler modelleme yöntemini kullanan Amerikalı kimyager Linus Pauling'i izleyerek yapıyı incelemeye karar verdiler. King's College'de, DNA yapısını analiz etmek için X-ışını kırınımı kullanan Maurice Wilkins ve Rosalind Franklin ile işbirliği yapmaya çalıştılar. Wilkins, Watson ve Crick'le işbirliği yapmaktan mutluluk duyuyordu ama Franklin, deneysel verilere



erişimlerini reddetti. Bu durum Wilkins'in, Watson'u 1952 yılındaki ziyaretine kadar devam etti. Bu ziyarette Wilkins DNA'nın B (hidrate edilmiş) formunun yayınlanmamış X-ışını fotoğraflarından birini Watson'a gösterdi. Daha sonra o anı "The Double Helix" kitabında "Resmi gördüğüm an ağzım açık kaldı ve nabzım yükselmeye başladı" diye ifade etti. Yapı daha önce elde edilenlerden (A formundan) inanılmaz derecede daha netti. Üstelik resmin hâkim olduğu yansımalar sadece sarmal bir yapıdan kaynaklanabilirdi. Ardından Perutz, Franklin'in sonuçlarının bir özetini gösterdi. Bu raporda, Randall'ın Birimi'ni inceleyen Biyofizik Araştırma Birimi komitesinin bir üyesi idi. Verileri, Cavendish üyelerine, sarmal bir DNA modelinin geçerliliği ile ilgili önemli deneysel kanıtlar sağladı.

King'de Model Oluşturma ve Cavendish'de X-ışını Kırınımları

Watson, Paule ve arkadaşlarının, 1951 Nisan'ında Ulusal Bilimler Akademisi Bildirileri'nde yayınlanan DNA'nın alfa-sarmal bir yapıya sahip olduğunu öne süren makalesi bilim camiasında ortaya çıkan heyecanı anlatıyor. Amino asitlerin ve peptitlerin kristal yapısının doğru tespitine dayanarak Pauling, atomlar arası mesafeler ve polipeptit zincirlerindeki kimyasal bağların açıları hakkında ayrıntılı bilgi edindi. Bu, her 13 dönüşte 48 kalıntı veya her 8 dönüşte 41 kalıntı içeren sarmal yapılar olduğunu tahmin etmesini sağladı.

İkinci konfigürasyonun, hemoglobin ve miyoglobinin gibi proteinlerin önemli yapısal özellikleri olduğunu öne sürerek, Bragg, Kendrew ve Perutz'in daha önce X-ışını kırınımı verilerine dayanarak bu kavramı reddettiklerini belirtti. Pauling ve meslektaşları, bu konuyu, bilimsel bir güç gösterisi olan PNAS'da aynı konuyla ilgili yedi makale yayınlamakla takip ettiler. Bu bulgulardan etkilenen Watson ve Crick, DNA'nın yapısını benzer bir şekilde belirlemeye karar verdiler. Buna rağmen Wilkins, X-ışını kırınım verilerinin, DNA'nın Pauling tarafından incelenen proteinlerden daha karmaşık bir molekül olduğunu gösterdiği konusunda uyardı.

Perutz ve Kendrew, Cavendish'te Crick ve Watson'u resmi olarak denetlediler. Daha sonraki süreçlerde hemoglobin ve miyoglobinin X-ışını kırınım analizine katıldılar. O zaman, DNA'nın X-ışını kırınım çalışmaları, King'de Wilkins ve Franklin'in biriminde, Watson'un DNA'nın X-ışını kırınımını gösteren fotoğrafları elde etme girişimleri başarısız oldu. Bu nedenle Crick ve Watson'un model oluşturmadaki ilk girişimleri sağlam bir temelden yoksundu. Franklin ve Wilkins, pürin ve pirimidin bazlarının DNA'nın merkezinde ve dışarıda şeker-fosfat omurgası olduğuna inanırken, üsleri düzenli olarak sarmalın içine yerleştirmelerine izin verecek gerçek bir yapısal hipotezden yoksundu.

1953'ten önce DNA için önerilen tüm modeller tek veya üçlü sarmallardan bahsediyordu. Cambridge'de Griffiths tarafından yapılan hesaplamalar, iki baz arasındaki elektrostatik etkileşimlerin adenosinin timini ve guaninin sitozini çekeceğini gösteriyordu. Bunun da Chargaff Kuralına uygun olarak, DNA'daki adenosin yüzdesinin timin miktarına ve guaninin yüzdesine eşit olduğunu, sitozin ve bazların tamamlayıcı eşleşmesini ima ediyordu. Ancak bu aşamada, DNA, enol - keto, imino veya amino bazlarının hangi tautomerik formda olduğu konusunda belirsizlik vardı.

Yanlış model

1952'nin sonunda Watson ve Crick, Pauling'in DNA'nın yapısını çözdüğü ve sonuçlarını Şubat ayında yayınlacağı haberini aldılar. Pauling el yazısı notlarının bir kopyasını o zamanlar Cambridge'de çalışan oğlu Peter Pauling'e yolladı. Peter Pauling de bu notları Watson ve Crick'e gösterdi.

Pauling'in önerdiği DNA modeli, yapıdaki fosfat gruplarıyla birlikte üç zincirli sarmal bir yapıydı. Bununla birlikte, Pauling'in DNA modelindeki fosfatlar, iyonize halde değildiler. Watson ve Crick, bu durumu önerilen modelde büyük bir kusur olarak düşündüler. Pauling daha sonraları bu hatasını kabul etti.

Doğru model

Wilkins Franklin'in x-ışını kırınımını, fotoğrafını Watson'a göstermesi çok önemliydi. Watson bu fotoğrafı hemen bir sarmal yapının göstergesi olarak yorumladı. Her bir DNA molekülünün kaç sarmaldan oluştuğu hala soru işareti idi. Sodyum tuzunun yoğunluğuna ilişkin mevcut veriler, ikiden az ve üçten fazla sarmal içermediğini ve Watson'un bahsettiği "önemli biyolojik nesnelere çiftler halinde oluştuğu" varsayımını öne çıkarıyordu. Çözülmesi gereken bir sonraki soru, her sarmalda şeker-fosfat omurgasının yeri idi. Franklin'in verileri fosfat gruplarının varlığı nedeniyle sarmalın dışarıda olduğunu söylediler. Watson ve Crick'in ilk modellerinde fosfat gruplarının omurganın içinde olduğunu ve pürin ve piridinimin dışarıdan dayandığı ileri sürülmüştü. Bir süre sonra üslerin muhtemelen çekirdek ve şeker-fosfat omurgasını sarmalın çevresinde oluşturdukları sonucuna vardılar.

1953'ün başlarında Max Perutz, Randall'ın Biyofizik Araştırma Komitesi için hazırladığı raporu Crick'e gösterdi. Bu, Franklin tarafından yayınlanmamış hesaplamaları içeriyordu. Bu hesaplamalar Crick'in DNA'daki sarmalların anti-paralel olduğu, yani zıt yönlere gittiklerine dair yeni bir sonuca ulaşmasını sağladı. Watson daha sonra üslerin nasıl eşleştirildiği sorusunun cevabını aradı.

DNA'nın Yapısının Keşfedilmesinin Tıp Alanındaki Etkisi

1953 yılında Nature dergisine yazdıkları mektupta Watson "Belirttiğimiz spesifik eşlemenin genetik bilgi için olası bir kopyalama mekanizması olduğunu düşünüyoruz" dedi. Onlar gerçekten de hayatın sırrını bulmuşlardı. Bu muhteşem keşifleri, genetik bilginin depolanmasını, çoğaltılmasını ve aktarılmasını açıkladı. Daha sonra genle alakalı verilen tüm Nobel ödülleri gen klonlaması, çoğaltılması ve dizilimi üzerineydi. 1960'lardan 2000'li yıllara kadar uzanan çok bereketli bir döneme girildi ve çok sayıda Mendel hastalığının sırrı çözüldü.

DNA parmak izi içinse yeni yöntemler bulundu ve adli bilim bir devrim geçirdi. İnsan evrimi kavramı da gerçekçi bir revizyondan geçti. E. coli, maya, meyve sinekleri ve yassı kurtların genom dizileri belirlendi.

26 Haziran 2000 Pazartesi günü, ABD Başkanı Bill Clinton, insan genomunun kabataslak dizisinin sözcüklerle tamamlandığını dünyaya şu sözlerle duyurdu "Bugün, Tanrı'nın hayatı yarattığı dili öğreniyoruz. Bu yepyeni bilgi birikimi ile insanoğlunu iyileştirmek için çok büyük, yeni güç kazanmanın eşliğindeyiz." Bu süreçte Watson işleri kolaylaştırmada çok hayati bir rol oynadı. Dizilimin keşfinden sonraki on yıl boyunca, organizmaların geniş ölçekli karşılaştırmalı genomları, insan genomunda büyük miktarda varyasyonun saptanması, insanlığın ve hastalıkların kökenleri hakkındaki bilgiler gün ışığına çıktı.

Mendel Genetiği

Yaygın görülen Mendel hastalıkları için sorumlu olan kusurlu genlerin tanımlanması, 1980'lerin ve 1990'ların ana temasıydı. Önemli bir adım ise, DNA polimorfizmleri ile aile temelli bağlantı analizi kullanılarak konumsal klonlama için stratejilerin geliştirilmesiyle atıldı. Hastalarda ve kontrollerde DNA dizilerinin karşılaştırılmasıyla genom ve hastalık geninin tanımlanması sağlandı. 1980'lerin sonunda Huntington'un koresi, Duchenne kas distrofisi ve kistik fibrozis genleri tanımlanmıştır. 1994 yılında meme kanseri geni BRAC1 klonlandı. İnsan genom dizisi, Mendelian hastalığına neden olan genlerin keşfini büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Bu türde üç bin gen keşfedildi ve dizilimin geri kalanı ortaya çıktı.

HapMap Projesi

2003 HapMap Projesi, insan sağlığını etkileyen genetik varyantları bulmak için bir kaynak olarak tasarlandı. Genomlar içinde varyasyon, çeşitli yaygın biçimler alır. Tek nükleotid polimorfizmleri (SPNs), veya indel adı verilen ve kopya numarası varyasyonu (CNV'ler) olarak da adlandırılan küçük ekleme silme

işlemleri daha az yaygın olan formlardır. CNV'ler silinmiş veya kopyalanmış olan genomun nispeten geniş bölgelerine karşılık gelir. Bu varyasyon, insan genomik DNA'sının yaklaşık %12'sini oluşturur ve her bir varyasyon, yaklaşık bir kilobaz büyüklüğünden birkaç megabaz'a kadar değişebilir. Birbirleriyle alakasız insanların genomlarındaki milyonlarca SNP'de farklılık gösterir. Tipik bir insan yaklaşık 100 heterozigot CNV içerir. Tek bir kromozom üzerinde bulunan yakın SNP'ler birbiriyle ilişkilidir. Çünkü her bir SNP, daha önceki SNP'ler tarafından çevrelenmiştir.

Bir kromozomdaki bir blokta bulunan ardışık SNP dizisi bir haplotip olarak bilinir. Büyük mesafelerle ayrılan SNP'ler, gamet oluşumu sırasındaki sıcak noktalarda rekombinasyon nedeniyle iyi ilişkili değildir. Afrika, Avrupa ve Doğu Asya popülasyonlarının analizi, haplotiplerin genel olarak popülasyonlar arasında paylaşıldığını gösterdi. En eski etnik grup olan Afrikalılar haplotipe sahipler ve muhtemelen yaklaşık 200.000 yıl önce Doğu Afrika'daki küçük bir modern insan grubundan evrimleştiler. Afrika dışında 125.000 ila 60.000 yıl önce göçler diğer etnik grupları oluşturdu. Genotipleme dizilerinin geliştirilmesi, iki milyona kadar varyantla, popülasyonlar arasında karşılaştırma yapılmasına izin verdi.

İnsanlık Tarihi

1970'lerin başında Marie-Claire King ile Wilson, insan ve şempanze genomlarının arasında sadece %1'lik bir fark olduğunu gösterdiler. İnsan hızlandırılmış bölgeleri olarak adlandırılan (HARs) birkaç yüz loca tespit edildi. HAR1, insanlarda belirgin olarak genişlemiş bir beyin bölgesinde ekspresye edilen kodlayıcı olmayan bir RNA'nın yanında bulunmaktadır.

HAR2, insanlarda karşıt başparmağın gelişimine katkıda bulunmuş olabilecek bir transkripsiyon arttırıcıyı içerir. FOXP2 geni insan evriminde hızlandırılmış amino asit yer değişimi sağlar ve dil ile ilintilidir. Büyük maymunlar ve normal maymunlarla karşılaştırıldığında insanlar aynı zamanda 500 kadar kısa kodlama

içermeyen DNA'dan yoksundur ve bunlar omurga, yüz, bıyık gibi özellikleri içerir. Bu sıralamalar Neandertallerde de eksiktir.

SNP analizi ve bütün genom dizilimi (WGS), insanın evrimi sırasında nüfus karışması ve doğal seçim hakkında zengin bir tablo ortaya koymaktadır. Avrupalılar ve Asyalıların %1-4 Neandertal geni taşıdıkları saptanmıştır. Afrikalılarda be gene rastlanmamıştır.

Ayrıca, yaklaşık 300 bölge, son 5000-30.000 yıl içinde, genellikle tek bir genin etrafında dönmektedir. Bu genler, cilt rengi, enfeksiyon, metabolizma, beslenme ve duyuşsal algı ile ilgili proteinleri kodlar. Sanatın kökenleri ve becerileri bile pozitif seçim altında olabilir.

Yaygın Hastalıkların ve Özelliklerin Genomik Temeli

Yaygın olarak görülen hastalıklar poligeniktir. Bu hastalıklara katkıda bulunan her genin çok küçük bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Bu da aileler arasında bağlantı kurmada yetersiz kalmaktadır. Yaygın hastalık, ortak varyant (CD/CV) hipotezi, yaygın hastalığın etiolojisini açıklamak için ortaya konmuştur.

HapMap Projesi, genotipleme dizileri ve titiz istatistiksel yöntemler CD/CV hipotezinin onlardan yüzbinlerce kişiye kadar çok sayıda popülasyonda test edilip onaylanmasına olanak verdi.

Binlerce lokus şimdi 150 yaygın hastalık ve özellik ile ilişkilendirildi. Çoğu hastalık birçok lokus tarafından etkilenir. Ancak yaygın hastalık varyantlarının çoğunluğunun ılımlı etkilere sahip olduğu ve %10-50 oranında risk taşıdığı belirtildi. Daha önce bulunan birçok gen bağlantısı yeniden keşfedildi. Yeni hastalık yollarını ve olası yeni tedavi yaklaşımlarını vurgulayan birçok yenilik ortaya çıktı.

Çok sayıda GWAS hastalığı amino asit varyantlarına atfedilirken aslında daha çok kodlamayan varyantlarla ilişkilendiği ortaya çıktı.

Bu yaklaşım, boy uzunluğu ve lipid düzeylerinin genetik kontrolü üzerine yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Boy, yüksek kalıtsallığa sahip bir arketipik poligenik özelliktir. 180.000 kişiden oluşan yakın tarihli bir analiz, birçok farklı alel içeren 180 lokusu tanımladı. Ancak sadece kalıtsallığın %10'unu açıklayabildi.

Lipid düzeyleri koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. 100.000 birey üzerinde yapılan bir çalışmada 95 lokusun 1 veya daha fazla majör lipid veya lipoprotein sınıfıyla ilişkili olduğu ortaya çıktı (düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, trigliseritler).

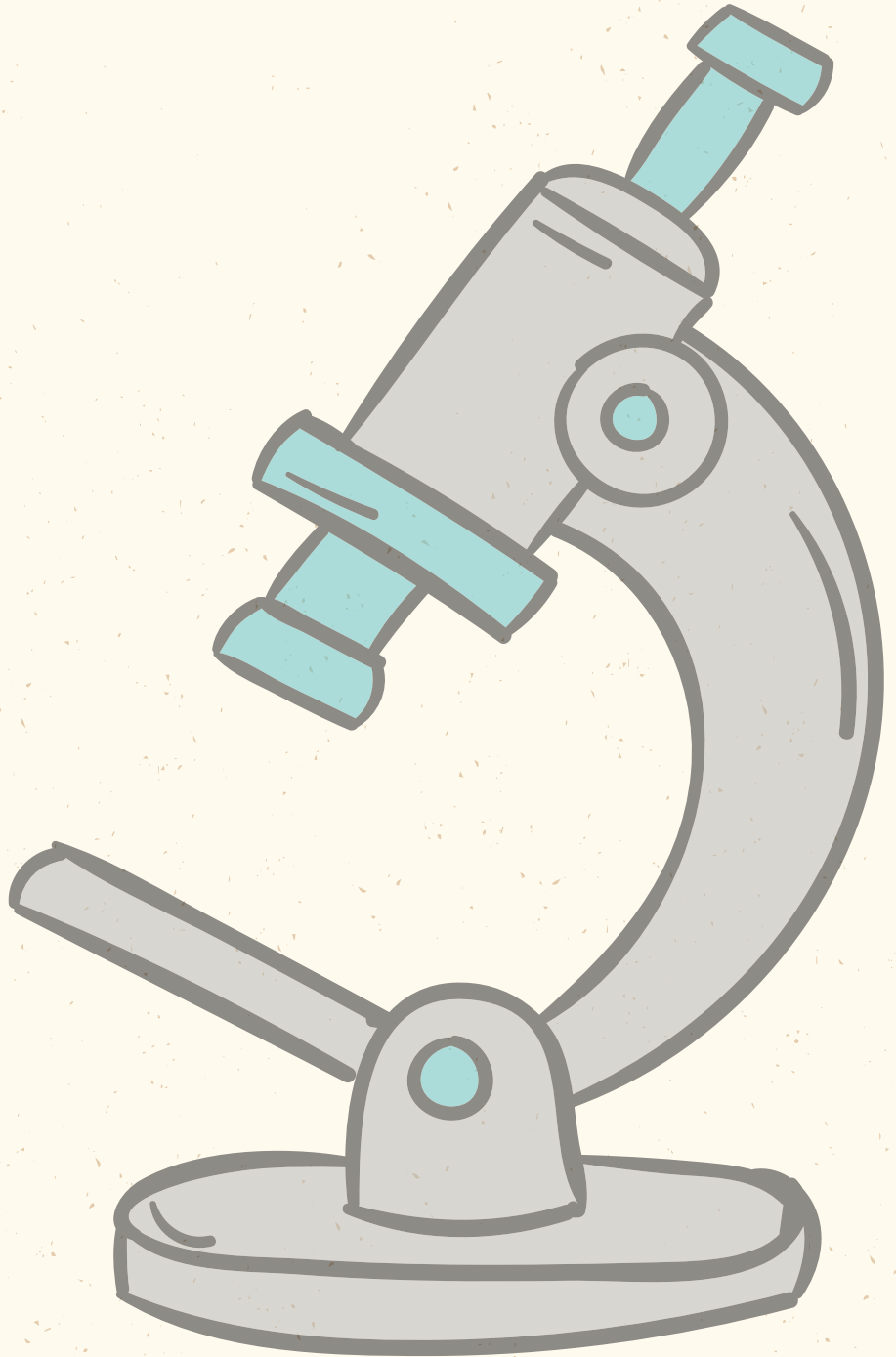
Tüm lokuslar orta düzeyde olsa da, LDL ve HDL için genetik varyansın % 25'ini açıklar. Ayrıca çalışma, bu genlerinin önemli tedavi edici etkilere sahip olabileceğini vurgular. HMGCR lokusu, LDL'yi sadece 0.07 mmol/L değiştiren % 40'lık bir frekansa sahip bir varyanta sahiptir. Bu etkinin bilinen nadir mutasyonları yoktur. Yeni genlerin birkaç tanesinin biyolojisi, transgenik fare ve insan klinik çalışmaları ile aydınlatılmıştır. Örneğin, sortilin geni (SORT1) bir transkripsiyon faktörü bağlama bölgesi ve genin ifadesini değiştiren ortak bir alel barındırır.

GWAS'ın büyük başarısına rağmen, sonuçlar insan kalıtımının sadece bir bölümünü açıklayabildi. Peki, eksik kalıtım neredeydi? Daha büyük GWAS, lipid metabolizması gibi çeşitli hastalıklar ve özellikler için kalıtımın %20-25'ini açıkladı. Ancak, mevcut tahminler, düşük frekans ve küçük boyut allellerinin katkısının altını çizmektedir. Daha küçük etkilere sahip diğer varyantlar (Darwinist evrimle beklendiği gibi) mevcut boyutları ile tespit edilemeyecek kadar küçük olabilir. Ancak kolektif kalıtımın önemli bir kısmını açıklar. Gerçekten de, ortak varyantların küçük etkilerinin, boyun kalıtsallığının %55'ini ve şizofreninin %33'ünü oluşturduğu anlaşılmaktadır. Büyük etkinin nadir varyantları da ortak hastalıklarda önemli bir rol oynar. Fakat düşük sıklıklarından dolayı kalıtsallığa

katkıları küçüktür. Örneğin, tansiyonu etkileyen kalıtsallığın sadece %0.0025'i, üç lokustaki nadir allellerle açıklanır. "1000 Genomes" Projesine dayanan yeni genotipleme dizileri, güçlü etkilerin daha sık görülen nadir alellerini yakalayabilmelidir. Ayrıca, kalıtsallık tahminleri genetik etkileşimler ya da gen çevre etkileşimleri ve genetik olarak yanlış yorumlama yoluyla paylaşılan çevreler tarafından şişirilir. Genler ve çevre arasında bulunan epigenetik faktörler önemli katkılarda bulunabilir ve bunlar sonraki kuşaklara aktarılabilir.

Somatik Hücre Genomları ve Kanser

2000 yılına kadar kansere neden olan 80 gen tanımlanmıştır. Bütün genom ve ekzom dizilemesi (WES) ve GWAS, başka 150 tümör genini tanımayı sağlamıştır. Bu çalışmalar, mutasyonların ve CNV'nin kanserde epigenetik değişimi destekleyen mutasyonların ortaya çıktığını göstermiştir. Glioblastomaların WES'si, temel hücre metabolizmasında rol alan yeni bir kanser geni sınıfı bulmuştur.



Tekrarlayan mutasyon, izositrat dehidrogenazın aktif bölgesini değiştirerek, bir "oncometabolite" 2-hidroksigüterata neden olur. İlaç şirketleri o-enzimin inhibitörlerini geliştirmek için çalışmaktadırlar. Gen ekspresyon profili, tümörlerin biyolojik sınıflandırmasına, prognostik belirteçlerin ve terapötik belirteçlerin tanımlanmasına izin vermiştir. Örneğin, HER2'nin (İnsan Epidermal büyüme faktörü Reseptör 2) aşırı-ekspresyonu ve amplifikasyonu, meme kanserinde saldırganlık belirteci, HER2'ye karşı yönlendirilmiş bir monoklonal antikor ile tedavide güçlü bir ipucudur. HER2 ile güçlendirilmiş metastatik meme kanserinin tedavisinde oldukça etkilidir. Canlı hücrelerdeki tüm genlerin fonksiyonuna müdahale eden ve örneğin kanser hücrelerinin hayatta kalması ve belirli ilaçlara duyarlılık kazandırması için hangi genlerin gerekli olduğunu belirlemek için sayısız yolla kullanılan küçük girişimci RNA'lar geliştirilmiştir. Kanserde, genetikte olduğu gibi, bugünün araştırma araçları geleceğin tanı ve tedavi araçları haline gelmektedir.

Tanı ve Tedavi

DNA bazlı yaklaşımlar, hastalığın teşhisi, önlenmesi ve tedavisi için çeşitli şekillerde kullanılmaktadır. Kanser ve Mendel hastalıkları mutasyonları (örn. Ailesel hiperkolesterolemi ve kistik fibrozis) rutin olarak tanımlanır. Bunlar

hastalık yönetimi ile ilgili önemli kararlara yol açar. Çok sayıda patojen virüs, bakteri ve parazit için genom dizileri kategorize edilmiştir. Birkaç saat veya gün içinde hepatit C virüsü tespit edilebilir. Saptanan tüberküloz basiline virülen bir formu veya dizilen yeni bir grip virüsü genomu ve bir aşı hazırlanır. Sınırlı gen ekspresyon profili, kanser tedavisinde, transplantasyon reddi riskinin ve belki de akut koroner sendromların öngörülmesinde kullanılır.

Genom projeleri ve antikolar gibi protein mühendisliği yoluyla rekombinant DNA teknolojisi, romatoid artrit ve meme kanseri tedavisi için antikolar içeren önemli bir tedavi edici protein dizisi elde edilmiştir. Antisens stratejileri tedavide denenmektedir. Bir antisens ilacı, fomiviren, FDA tarafından sitomegalovirüs retinit tedavisi için onaylanmıştır. Benzer yaklaşımlar ölümcül hemorajik ateş virüsleri, Ebola ve Marburg virüsleri için geliştirilmektedir. HIV için bazı başarılar elde edilmiştir. Mipomersen, antisens bir oligonükleotide karşı kandaki ana kolesterol taşıma proteinini kodlayan apolipoprotein B mRNA, ailesel hiperkolesteroleminin tedavisi için faz-3 çalışmalarını başarıyla tamamlamıştır. Farmakogenetik ilişki çalışmaları, antiretroviral ilaç abakavirine karşı hipersensitivitenin altında yatan genetik faktörleri, kolesterol düşürücü ilaçlarla

ilişkili ilaca bağlı miyopatileri, antiplatelet ilaç klopidoğrelini alan hastalarda kardiyovasküler riskleri ve antikoagülan varfarinin metabolik klerensinde varyasyonları olan, rutin girdiği taramaları ortaya çıkarmıştır.

Gelecek

Tıbbi devrimlerin vaatlerini gerçekleştirmeleri onlarca yılı bulabilir. Genomun taslak diziliminden sonraki on yıl, biyolojisini ve yaygın hastalıkların genetik temelini anlamak için muhteşem olmuştur. Gelecekteki genomik araştırmalar, hastalık mekanizmaları, hastalık-risk tahmini ve yeni ileri tedavilerin anlaşılmasını büyük ölçüde arttıracaktır. GWAS ve paralel dizilimin, birçok hastalık için "Bir Milyon Genomlar Projesi" kapsamında hasta örneklerine uygulanması gerekecektir. Benzer şekilde onkolojide, tüm kanser tiplerinin (primer, sekonder ve tekrarlayan dahil olmak üzere) çoklu örneklerinin tam genom dizilimi, GWAS ile birlikte, adjuvan genler bulmak için incelenecektir. Epigenetik, transkriptomik, metabolomik ve mikrobiyolojik analizlerin entegrasyonu artacaktır. Genlerin ve yollarının karakterizasyonu ve insan çalışmalarının yanı sıra insan fizyolojisini taklit eden hayvan modelleri inşa etmek için yoğun çalışmalar gerekli olacaktır. Bu tür çalışmalar yeni hedeflerini ve klinik denemeleri tanımlayacaktır. Genetik kılavuzlu hasta seçimi ile mevcut ilaçların



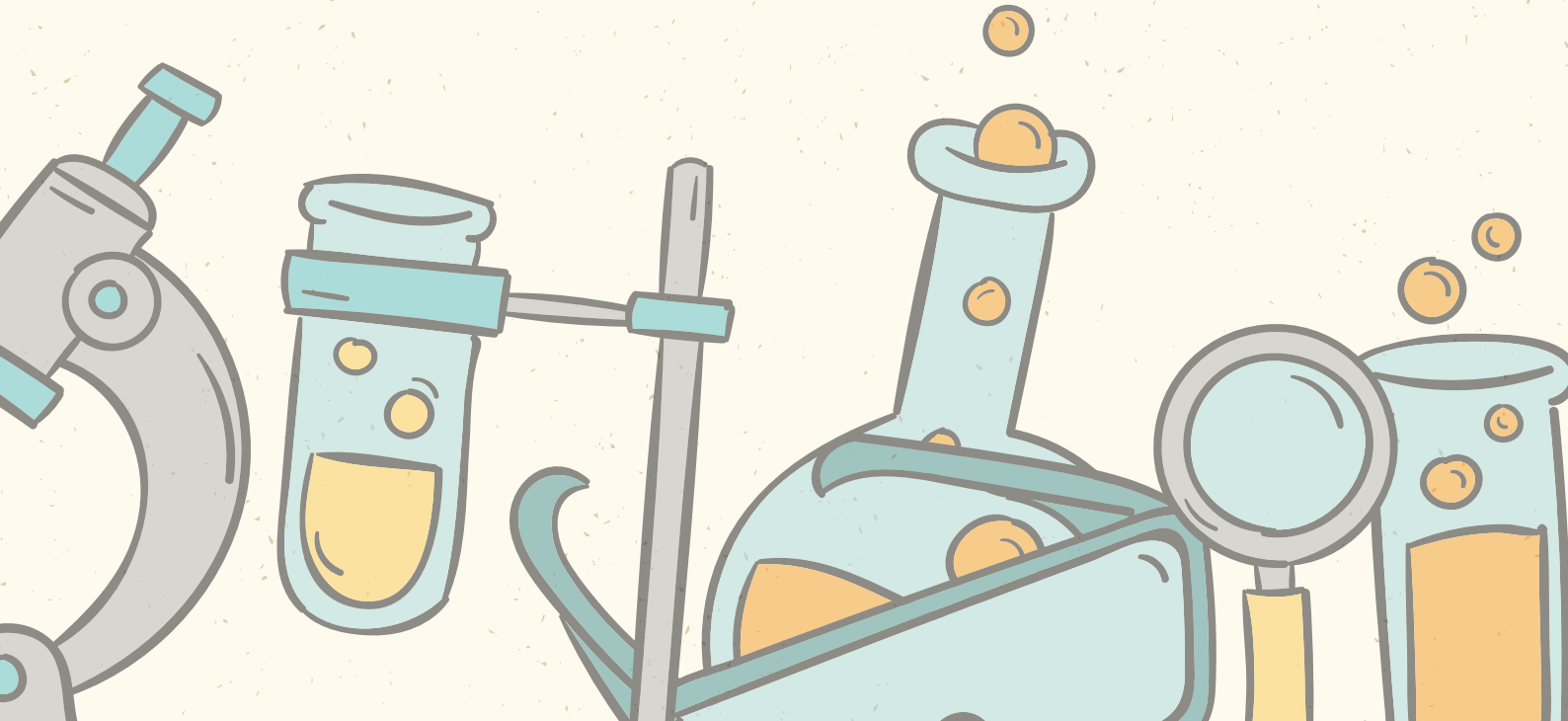
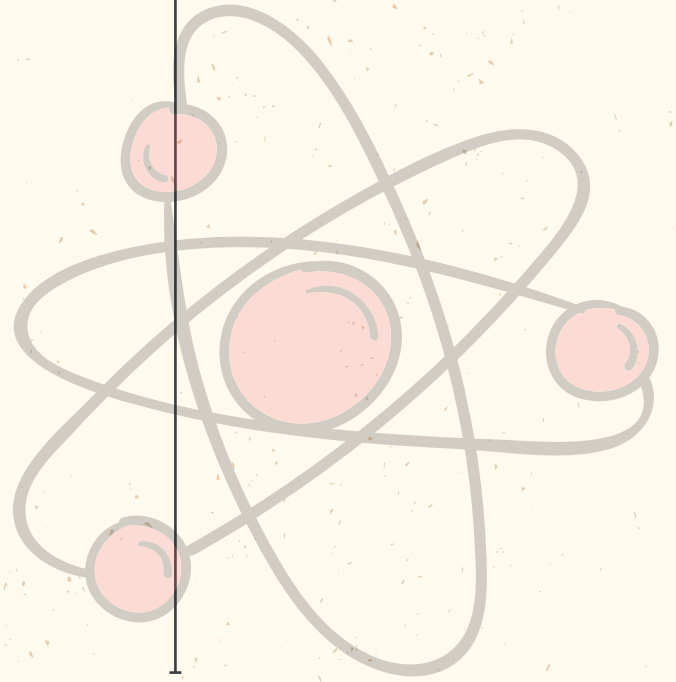
etkinliğini artıran yeni tedavi edici ajanlar keşfetmek için yüksek verimlilik stratejileri ile birlikte modüler hücre biyolojisi, hücre programlama (kök hücrelerde olduğu gibi) ve kimyasal-biyoloji ve tedavi bilimlerine özel ihtimam gereklidir. Dikkat edilmesi gereken hususlar, özellikle yan etkilerin genomik temeli ve bunlardan sakınmak için ilgili yolların anlaşılmasında düzenleyici onay ve klinik çalışmalara dönüştürülmelidir.

Biyoinformatik ve hesaplama biyolojisi-nde büyük ilerlemelere ihtiyaç vardır. Veri analizi, görüntüleme ve entegrasyon hesaplama alanındaki güçlükler aşılacak zorundadır. Veri analizi ve entegrasyonu, görselleştirme, hesaplama araçları ve altyapı-eğitim için yeni yaklaşımlar ve yöntemler gerekli hale gelmiştir. Genomiklerin faydalarını kavramak için halkın eğitime ihtiyacı vardır. Bunun için, genomiklerin, ilk ve orta öğretime anlatılması gerekmektedir. Sağlık hizmeti sağlayıcılarının genomik yeterlilikleri arttırılmalı ve yeni nesil genomik araştırmacıların eğitilmesi sağlanmalıdır. Genomiklerin toplum için de büyük etkileri vardır. Genomik ilerlemelerin toplumsal etkilerini etkili bir şekilde incelemek için genomik, klinik tıp, etik, hukuk, ekonomi ve sağlık hizmetleri araştırmalarında yeterli uzmanlığa

sahip bireyleri kapsayan işbirlikleri gerekmektedir. Genomik bilimin sonuç etkisi çocuklarımızın ve çocuklarımızın çocuklarının sağlığını korumak ve olumlu yönde değiştirmek olacaktır. Yaklaşık 60 yıl önce Cambridge'de, DNA yapısının dikkat çekici Anglo-Amerikan keşfiyle başlayan çalışmalar her geçen gün yeni gelişmeler kaydetmeye devam ediyor.

Kaynak: James Scott and Gilbert Thompson

Nobel Prizes that Changed Medicine, Imperial College Press, London, 2012.



Ellerimizi Kaybetmek

Birinin gelip ellerimizi keseceğinden bahsetmiyoruz. Demek istediğimiz el becerilerimizi farkında olmadan ama oldukça istekli bir şekilde makinelere devrediyoruz. Aklımız ile vücudumuzla olan teması kaybediyoruz ve gelişen yeni bir teknolojik atmosfere giriyoruz.



Ellerimizi Kaybetmek

Merve Çalışır ve Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Beytepe, Ankara

İlk başta isteklerimize ulaşmak ve hayatlarımızı daha kolay ve daha eğlenceli hale getirmek için makineler yarattık. Ancak bu ilişkinin ne kadar hızlı değiştiğini fark edemedik. Usta ve hizmetkâr olarak başlayan bu durum, birinin diğeri olmadan hayatta kalamayacağı kaçınılmaz bir sona doğru gidiyor.

Bu makineler, yollarımızı yapan, ekinlerimizi hasat eden makinelerden internet sunucularına kadar her şeyi içeriyor. Motorlar ve vinçler bizi açıkça ağır el emeğinden kurtarıyor. Ancak bu süreçte zihinlerimizin doğasını da değiştiriyor. Bunun nedeni, el becerilerinin gerçekten sadece ellerimizle ilgili olmamasıdır. Beyinlerimizle ellerimiz arasında özel bir etkileşim şekli vardır. Patates dikmeyi, sandalye bacağını çevirmeyi veya kiremitleri değiştirmeyi öğrendiğimizde, yumru kökleri ne kadar uzağa ayıracağımızı ya da bir torna kullanmanın ilkelerini sadece entelektüel olarak öğrenmiyoruz. Tüm bedenimizi ve aklımızı yeni bir beceri öğrenmeye dahil ediyoruz. Bu süreç zaman ve alıştırmaya gerektiriyor. Bu tecrübe bizi aşamalı olarak değiştirerek fasulye yetiştirmeyi, bir sandalye koltuğu açmayı veya olukları tamir etmeyi daha kolay öğrenecek biri haline dönüştürüyor.

Bu becerilerin zaman içindeki kaybını, artık daha az sayıda insanın öğrendiği gerçeğinde görüyoruz. Hangimiz su geçirmez bir bannak inşa edebilir, mobilya yapabilir, hatta kendi yiyeceğimizi yetiştirebiliriz? Bu beceriler, özellikle az gelişmiş kültürlerde hala kullanılıyor. Ancak bu becerileri kullanan kişi sayısı azalıyor ve asıl endişe verici olarak tavırlar değişiyor. Örneğin, İngiliz eğitim sisteminde, ağaç işleme ve yemek pişirme gibi el sanatları veya tuğla ile duvar örme ve sıhhi tesisat tamiratı gibi beceriler artık yazılı sınavlarla test ediliyor. Bu konuların önemini öğrenmek yeterlidir, ancak bahsedilen becerileri edinmek için pratik uygulamalar şarttır. Daha önce kendi yaptığımız bir şeyi yapmak için bir makine kullandığımızda, zihinlerimizle elimizin arasını biraz daha açıyoruz.

Belki de daha az bariz olanı, iletişim teknolojisini coşkuyla benimsediğimiz gibi aynı sürecin devam etmesidir. E-posta kullanmaya başladığımızda, bu yeni sistemin yavaş mektup gönderme işlemi için iyi bir alternatif olduğu düşünülüyordu. Yine ilk cep telefonumuzu aldığımızda, insanlarla konuşmanın ne kadar kolay olduğu görüldü. Fakat şimdi akıllı telefonlara bir

bakın. Bugünün dünyasında hiç kimse bu teknolojinin en azından bir kısmını kullanmadan yaşayamaz. Günümüzde kendi kendine yetebilme fikri, çok daha umutsuz bir hale geldi.

Yine de bir şekilde, bu makineleri ilk etapta icat ettiğimiz ve hala yararımız için orada olduklarını bildiğimizi ve onları istemezsek kullanmayacağımızı savunuyoruz. Bu bariz bir şekilde doğru değil. Vücudumuz hiç değişmeden, hızla evrimleşen onlardır. Ama onları kullanma şeklimiz de değişiyor. Artık ellerimiz bir şeyleri yapmak veya büyütmeğe ziyade tuşlara basıp ekranlara dokunmakla zaman harcıyor. Beynimiz büyüklükte ya da toplam yapıda pek değişmedi, ancak işlevleri çok değişti. Eğlence ve iletişim için gelişen isteklerimiz bizi, her zaman daha büyük çevrimiçi bilgi alanlarına götürüyor ve yanımızdaki insanlardan uzak tutuyor. Ve biz kimiz? Biz de bedenlerimizden ayrıldıkça web siteleri ve forumlarda farklı bir bedende var olmaya başlıyoruz. Bizi endişelendiren şey o sanal dünyalardaki rolümüz. Eğer teknolojinin kontrolünde usta değilsek, kim ya da ne oluyoruz?

İşte olası bir benzetme. Yaklaşık 2 milyar yıl önce, mitokondri, ilk ökaryotik hücrelerle simbiyotik bir ilişkiye girerek ilkel bakterilerden evrimleşti. Her biri diğere yarar sağladı. Bu nedenle bu düşmanca bir devralma değildi. Ama zamanla yaşayan hücreler ve içindeki mitokondri, öteki olmadan yaşayamayacak duruma geldi. Hücreler mitokondriyi besleyip korudu ve mitokondri de güç sağladı. Geleceğimiz de bu yönde mi ilerliyor? Bu benzetme insanların daha fazla eğlence, oyun, bilgi ve iletişim karşılığında, gittikçe artan sayıda buluşu beslemek için güç kaynaklarını yönettiği bir dünyayı ima ediyor. Fakat beklentiler oldukça kasvetli görülüyor.

Bu gelişen sistemin talepleri doyumsuz ve gezegenin kaynakları sınırlı. Bizim açgözlülüğümüz doyumsuz ve gelinen nokta bizi mutlu etmiyor. Ya tüm sistem çökerse? İklim değişikliği, salgınlar veya endişe ettiğimiz diğer felaket senaryolarından herhangi biri olsun, bankaların çöktüğü, elektrik şebekelerinin başarısız olduğu ve telefonlarımızı, uydularımızı ve İnternet sunucularımızı artık koruyamayacağımız bir zaman pekâlâ gelebilir. Sonra ne olacak? Dokunmatik ekranlara alışan ellerimizle kendimizi besleyebilecek miyiz? Hiç sanmıyoruz. Bizi endişelendiren muhtemel felaketlerden ziyade içinde bulunduğumuz şu ortam olmalıdır. +



İnsan Genom Projesi büyük bir başarıydı. Gen dizilimindeki on yıllık bir ilerlemeden sonra insan genomuna sahip olmanın yanında aynı zamanda genom başına maliyetin birkaç milyar dolardan birkaç bine düşmesi de başarının bir parçasıydı. Bu, biyolojik sistemler hakkında hangi soruları sorabileceğimizi belirledi ve birçok önemli sonuç verdi.

Zihinsel Bozukluklarda Genomik Bilimin Başarısızlığı

Merve Çalışır ve Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Beytepe, Ankara

Zihinsel bozukluklar toplum için önemli sağlık sorunları arasında ön sıralarda yer almaktadır. Birçoğumuzun otistik bir çocuğu, şizofren bir yakını, depresyonu olan bir arkadaşı var. Peki genomik bilimin bu hastalıkların tedavileri üzerindeki etkileri nelerdir?

Otizm'in, sekiz yaşın altındaki çocuklarda görülme sıklığı %1'dir. Bu çocukların bakımlarının bir ömür boyunca topluma 3,2 milyar dolara mal olduğu tahmin edilmektedir; ABD'deki bütün otistik insanların yıllık maliyeti yıllık 35 milyar doları bulmaktadır. Belirtileri ilk erişkinlik döneminde görülen şizofreni ise, nüfusun %1'ini etkilemektedir ve yine yıllık maliyeti 33 milyar doları bulmaktadır. Bir karşılaştırma olarak Afganistan'daki savaşın yıllık ortalama maliyetininin 100 milyar olduğu bilinmektedir. Zihinsel hastalıklara karşı sonu gözükmeyen çok sayıda savaş yürütülmektedir. Bu yük sadece aileler ve bakıcılar üzerinde değildir. Zihinsel bozukluğu olan her kişi çevresindeki çok sayıda hayata da rahatsız edebilir.

Hem otizm hem de şizofreni, önemli kalıtsal bileşenlere sahiptir. Bu yüzden genomik bilimi zihinsel bozukluklara neden olan genleri tanımlayarak kökenlerinin anlaşılması konusunda büyük

umut vaat etmektedir. Monozigotik ikizlerin çalışmalarında otizm uyumu %30 ila 90, şizofrenide %40 ila 60'dır. Geniş çaplı genom çalışmaları, bu rahatsızlıkları olan binlerce aileyi taradı ve hiçbir gen mutasyonu veya silinmesinin popülasyonda küçük bir varyanstan fazlasını oluşturmayacağı sonucuna vardı. Bu çalışmalar yüz milyonlarca dolara mal oldu ve Higgs bozonu keşif belgesinde yer alan yazarların dahi listede adı vardı. Yüzlerce gen ortaya çıkarıldı ve birçoğunun sinaps gelişiminde ve fonksiyonundaki önemi ortadaydı. Otizm ve şizofreni Mendel genetiğinden uzak olduğundan, hastalar için etkili olacak tedavi hedeflerini belirlemek çok daha zordur. Bu durum büyük bir hayal kırıklığı oluşturdu ve zihinsel bozukluklar üzerine gelecekteki genom araştırmaları için bir endişe kaynağı oldu. Hastaların genlerini sıralamak doğrudan faydalar sağlamamasına rağmen, yine de genetik araçlar zihinsel hastalıkların tedavisi için farklı bakış açıları geliştirilmesinin önünü açmaktadır.

Klinik depresyon 15 milyon Amerikalıyı etkileyen başka bir sorundur. Bu hastaların %20'si anti-depresanlara cevap vermemektedir. Depresyonun yıllık maliyeti 83 milyar dolardır. İlaça dirençli depresyon için umut vaat eden yeni bir tedavi

“ Hem otizm hem de şizofreni, önemli kalıtsal bileşenlere sahiptir. ”

singulat korteksini elektrikle uyararak beyindeki mutluluğu, kendimizi güvende veya savunmasız hissetmemizi ve duygusal tepkilerimizi düzenleyen bölgeleri etkiledi. Bazı durumlarda, elektrik uyarılarının başlamasından birkaç dakika sonra bile depresyonun neden olduğu kasvetin yok edilemediği gözlemlendi. Bu çok çarpıcı bir gelişmeydi. Her ne kadar beyin'in uyarılması umut verici olsa da, neden işe yaradığını bilmediğimizden ilerlemeler sinirsel aktivitenin daha kesin kontrolüne bağlı kalmaya devam edecektir.

Depresyon ve Parkinson hastalığı gibi diğer beyin hastalıklarının tedavisinde devrim yaratabilecek yeni bir teknik, nöronları mikroelektrotlardan ziyade ışıkla uyarılmaya dayanmaktadır. Optogenetik, ışığın uyardığı iyon kanallarının seçici olarak nöronlara virüslerle iletilmesine izin verir. Takılan iyon kanalına bağlı olarak, ışık bir nöronun çıkışına ya da girişine neden olabilir.

Psikoz, hafifletici ve yan etkileri az olan ilaçlar ile tedavi edilmektedir. Zihinsel bozuklukların tedavisindeki ilerlemeler yavaştır. Ancak iyimser olmak için de nedenler mevcuttur. Örneğin depresyon çok hızlı bir şekilde ortadan kaldırılabilir. Fakat bu durum sinir devrelerini olumsuz etkileyebilir. Şizofren hastalarda, kortikal devreleri uyarma ve inhibisyon arasındaki dengesizlik kanıtlanmıştır. Bilhassa, beyin korteksindeki uyarıcı piramidal nöronlara negatif geri bildirim sağlayan önemli bir inhibitör olan GABA'nın regülasyonu söz konusudur. Nanoteknoloji ile bir milyon nöronun aynı anda kayıtlı mümkündür. Bu bize normal ve anormal durumları incelemek için mükemmel bir beyin aktivite haritası sunacaktır. Bu dengesizlikler hakkında daha fazla bilgi edindikçe, sinir devrelerini kontrol eden moleküler teknikler mükemmelleştikçe, zihinsel bozuklukların belirtilerini daha iyi anlamak ve hastaları daha kolay tedavi etmek mümkün olabilir.

Otizm ve şizofreni tanısı konmuş hastalar arasında geniş bir belirtisi ve şiddet yelpazesi bulunmaktadır. Artık bu durumun kısmen etkilenen genlerin belirli kombinasyonlarından kaynaklandığını biliyoruz. Çevresel faktörler de bu hastalığın ortaya çıkmasında büyük bir etkiye sahiptir. Dünya edebiyatının en önemli yazarlarından biri olan Tolstoy'un ünlü sözünü biraz değiştirmek gerekirse, "mutlu beyinler birbirine benzerler ancak her mutsuz beyinin kendine özgü bir mutsuzluğu vardır".

