

Güncel Biyoinformatik Yaklaşımlar Recent Bioinformatics Approaches

Utku Eser¹, Kurtuluş Öngel²

¹ Uzm.Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Başhekimliği, İzmir, Türkiye

² Doç.Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

İçinde bulunduğumuz yüzyılda, tıp sadece klinik ve temel bilimlerden oluşan bir bilim olmaktan çıkmış, bilişim teknolojileri ile iç içe ilerleyen multidisipliner bir hal almıştır. Bu makalede de, tıbbi bilimler ile bilişim sektörünün birlikte kullanıldığı, dünya çapında yoğun pratik uygulamaya girmiş fakat toplumumuz tarafından yeni yeni öğrenilen bir bilim dalı olan Biyoinformatik hakkında aydınlatıcı bilgiler verilmeye çalışılmıştır. Biyologların, DNA'nın üç boyutlu yapısını saptayarak hücre içindeki bilgilerin kromozomlar tarafından nesilden nesile taşındığı keşfetmeleri sonrası gen projeleri ve bu projelerde bilişim araçlarının kullanılması kaçınılmaz olmuştur. Biyoinformatik dalında çalışan uzmanlar; organizmadaki tüm işlevleri yapmaktan sorumlu olan proteinlerin üç boyutlu yapısını belirlemek, protein veri bankaları oluşturmak, proteinlerin birbirleriyle etkileşim mekanizmalarını tayin ederek, genetik hastalıklara çareler bulmak için çalışırlar. Bu sayede elde edilen veriler yeni ilaç hedeflerinin belirlenmesine de yardımcı olacaktır.

Anahtar sözcükler: Biyoinformatik, gen aktivasyonu, mikroarray

Summary

In this century, medication is not only a discipline that is composed of basic and clinical science; it is at the same time, a multidisciplinary condition that uses the last technologies. In this article, useful informations about bioinformatic that is one of the science branch which use basic science and computer technologies together; were tried to be given. Worldwide, bioinformatic is significantly used in clinical practice but in our country people know nothing about it. After the biologists found three-dimensional structure of the DNA and transport method of the data in the cell by chromozoms ; genetic projects and the use of computer technologies in this projects became inevitable. Specialists who work on the subject of bioinformatic; try to find out the three-dimensional structure of proteins that are responsible for the function of the organism, try to develop protein data banks and try to find a remedy for the genetic diseases by determinating the control mechanisms of proteins. Datas obtained by this way will facilitate the new medicine goals.

Key words: Bioinformatic, activation of the gen, microarray

Kabul Tarihi:07.12.2014

Giriş

Günümüzde; tıp ve biyoloji sahasındaki başdöndürücü ilerlemelerin beraberinde bilgisayar ve elektronik uygulamaların kullanımı biyoinformatik adı verilen yeni bir akademik dal ortaya çıkarmıştır. Biyoinformatik, mevcut moleküler biyolojik problemlerin hızlı ve güvenilir bir şekilde çözümünde bilişim uygulamalarından yararlanma olarak da tanımlanabilir. Modern biyoloji ve tıptaki verilerin doğru ve hızlı bir biçimde değerlendirilmesi için biyoinformatik gereklidir.

Elektronik uygulamalar tıp alanının her sahasına girmiş durumdadır. Bu makalede de, özellikle çocuk genetik uzmanlarının çalışmalarında önemli bir yer tutan biyoinformatik yaklaşımlar incelenmeye çalışılmıştır. Bilgisayarların moleküler biyolojide ilk kullanımı; genlerin üç boyutlu grafiklerinin çıkarılması ile olmuştur. Kısa sürede çok yüksek miktarda veri üretebilen bu cihazlar sayesinde moleküler yapı veri tabanları oluşturulmaya başlamıştır.

Genetik ve elektronik alanlara karşı son zamanlarda yoğunlaşan ilgi, biyoinformatik uygulamaların takip edilemez bir hızla ilerlemesine yol açmıştır.

Gen Aktivasyonu

Biyoinformatik bilim dalının temel olarak DNA ve genlerle uğraştığını düşünürsek; bu konuyu daha iyi anlayabilmek için insanlardaki gen aktivasyonuna göz gezdirmekte fayda vardır.

Genlerin aktivasyonu sıkı sıkıya DNA'ya bağlanan protein kompleksleriyle ilişkilidir. Bu bağlanmalardaki en ufak bir hata, bir hastalığa neden olabilir. Bu protein kompleksi çok faktörlü bir komplekstir. Birçok hastalığın sebebi ve çözümleri tamamen bu bozuklukların giderilmesinde yatmaktadır. Bu kontrol mekanizmasını daha iyi açıklayabilmek içinse genlerin transkripsiyonuna bir bakmak gerekir. Bir protein sentezleneceği zaman onu belirleyen genin mutlaka transkript edilmesi veya DNA'dan m-RNA ipliklerine kopyalanması gereklidir. Bu noktada araştırmacılar ilk olarak insan hücrelerindeki genetik şifrenin okunmasındaki kontrol mekanizmaları hakkında bilgi sahibi olmak zorundaydılar. Uzun araştırmalar sonucunda herkes bu problemin bir basamağını çözdü ve şu ana kadar 50'den fazla farklı protein saptandı. Ancak bu proteinlerin saptanması da yeterli olmadı; çünkü RNA polimeraz enziminin DNA dizilerini m-RNA'ya kopyalayabilmesi için yukarıda bahsedilen bu proteinlerin DNA üzerinde bir araya gelerek sıkı bir kompleks oluşturmaları gereklidir ve bu kompleks hakkında da bilgi sahibi olmak gerekir.

Bu aşamada bakteriler üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar vardır. Yapılan çalışmalar genlerin fonksiyon açısından iki farklı bölgeye ayrıldığını göstermiştir:

1.) Kodlama bölgesi: Belli bir proteini oluşturmak için bir araya gelmek zorunda olan aminoasit dizilerini belirleyen bölge.

2.) Regülatör bölge: RNA polimeraz enziminin genin kodlama bölgesinden m-RNA transkripsiyon hızını kontrol eden bölge.

Birçok prokaryot hücresinde olduğu gibi bakterilerde de regülatör = promotor bölge, bir dizi nükleotidle birlikte kodlama bölgesinin hemen önünde yerleşmiştir. Transkripsiyonun doğru biçimde gerçekleşmesi için RNA-polimeraz bu bölgeye tutunmak zorundadır.

RNA-polimeraz bu bölgeye yerleştikten sonra kodlama bölgesinin başlangıç noktasından itibaren DNA üzerinde kaymaya başlar ve bu şekilde dizinin RNA kopyasını çıkarmış olur.

RNA-polimeraz regülatör bölge ve diğer DNA dizilerinin arasına yerleşemeyen spesifik bir moleküldür. İşte bu enzimin doğru yeri spesifik genlerin regülatör bölgelerine bağlanmasını sağlamak amacıyla bakteriler çok çeşitli proteinler üretirler. Bunlara Sigma faktörleri denir. Bu faktörlerde RNA-polimeraza bağlanır ve sonuçta oluşan bu kompleks regülatör bölgede seçilmiş olan bu nükleotid dizilerini tanıyıp onlara bağlanma yeteneğindedir. Bu sayede RNA-polimeraz seçilmiş olan promotor bölgelere bağlanmış olur.

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda sigma faktörlerine rastlanmamıştır. Bu faktörlerin varolmayabileceğine veya bakterilerdeki ile aynı formda olmayabileceği düşünülmüştür. Ökaryotlarda transkripsiyonun başlaması sırasında RNA-polimerazın aktivitesini kontrol eden 3 çeşit genetik element vardır:

1.) Bunlardan biri kodlama bölgesinin yakınında yerleşmiş olan bir bölgedir. Bu bölge bakterilerdeki promotor bölge gibi iş gören core-promotor'dur. Bu bölge polimerazın kodlama bölgesine kadar olan yolculuğunun başlangıç noktasıdır ve hücredeki çoğu genin buna benzer core-promotor bölgeleri vardır.

2.) Transkripsiyonun hızını artı yönde uyarıcı regülatör elementler yani enhancer'lar. Bu diziler core-promotor bölgesinden binlerce nükleotid ileride veya geride bulunabilir.

3.) Silencer'lar yani transkripsiyonu durdurucu etki gösteren proteinler vardır. Bunlar da core-promotordan çok uzakta bulunabilirler.

Enhancer ve silencerlar arabadaki gaz-fren olayına benzetilebilirler. Ökaryot genler, birkaç enhancer ve silencera sahip olabilirler. İki gen idantik enhancer ve silencerlara sahip olabilir; ancak hiçbir iki gen bu enhancer ve silencerların tıpa tıp aynı kombinasyonunu bir arada bulundurmaz. Bu düzenleme gene özgü transkripsiyon kontrolünü sağlar.

Bu elementlerin bulunuşu iki yeni proteinin varlığını ortaya koymuştur. Enhancer ve silencerlar tek başlarına RNA polimerazın

aktivitesini kontrol edemezler. Bunlara bağlanan özel proteinler vardır. Genin transkripsiyon hızı buradaki birçok proteinin bir arada etkisiyle ortaya çıkar.

Aktivatörler: Bu proteinler enhancer adı verilen gen bölgelerine bağlanırlar. Aktivatörler hangi genlerin açılacağına belirlenmesinde ve transkripsiyonun hızlanmasında etkili olan proteinlerdir.

Repressörler: Bu proteinler silencer adı verilen gen bölgelerinin uçlarına bağlanırlar. Aktivatörlerin işlevini etkileyerek transkripsiyonu yavaşlatırlar.

Koaktivatörler: Bu adaptör moleküller aktivatörlerden ve repressörlerden sinyalleri alıp değerlendirirler ve sonuçlarını bazal faktörlere iletirler.

Bazal faktörler: Aktivatörlerden gelen emirlere cevap olarak bu faktörler RNA-polimerazı protein kodlama bölgesinin başlangıcına yerleştirirler ve enzimin yol almasını sağlarlar.

DNA'yı tanıyan tek bazal faktör Faktör-D'dir. Bu faktör ökaryotlarda core-promotor bölgesindeki TATA box adı verilen özel dizilere bağlanır. Bakterilerde ise Faktör-D yerine TBP (TATA binding protein) bulunur.

1982 yılında William S. Dynon nüclear proteinler arasından bazı proteinlerin transkripsiyon faktörlerinde aranan tüm özelliklere uyduğunu saptamıştır. Bu proteinler seçilmiş bir gen setine (GC Box) yani regülatör bir elemente bağlanır. Böylelikle insana ait spesifik gen dizisi; transkripsiyonu başlatıcı bir faktör olarak bulunmuş oldu. Buna specificity protein 1 (SP1) adı verildi. Ancak tek başına bu SP1 molekülünün de aktivasyon etkisi yoktur. Bağlanma gerçekleşir ancak aktivasyon gerçekleşmez. Aktivasyonu SP1 üzerindeki glutamine zengin bölge sağlar.

Mikroarray Kullanımı

Şimdiye kadar bahsetmiş olduğumuz bölümler biyoinformatik dalının tıp ve biyolojiyi ilgilendiren kısımlarıydı. Elektrik, elektronik ve bilgisayar mühendislerini ilgilendiren bölümü de mikroarray kullanımınıdır.

Mikroarray'ler diğer adıyla mikroçipler yada mikrodizilimler yüksek çıktılı genleri ifade

etmede kullanılan bir teknolojidir. Mikroarray'ler, çok sayıda DNA molekülünün lamlar yada naylon membranlar üzerine noktalanması ile oluşturulur. Araştırmacıya aynı anda birçok gen ile ilgili hızlı bilgiler veren bir uygulamadır.

Mikroarray sisteminde ilk olarak noktalanacak DNA hazırlanır ve cam lamlar üzerine robotik olarak yerleştirilir. Sonrasında hasta ve kontrol örneklerinden RNA izole edilip çoğaltılır. Hasta örneklerinden işaretli cDNA sentezlenir. Hibridizasyon sonrası çipler yıkanarak uygun tarayıcılarla taranır. Sonrasında da mikroarray'lerin veri analizleri yapılır.

Sonuç

Biyoinformatik dalında uzmanlaşan araştırmacılar, temel olarak yukarıda açıklanan bilgiler doğrultusunda her birey için farklı olan DNA sıra ve dizilimini araştırırlar. Bunun yanı sıra genin aktive olmasını sağlayan ve DNA'ya sıkı sıkıya bağlanan proteinlerin sıra ve dizilimini de incelerler. Benzer şekilde yukarıda bahsedilen makromoleküler yapıların ve küçük moleküllerin etkileşimini ortaya koyarlar. Araştırmacılar elde ettikleri bu bilgiler ışığında daha sonra yapılacak çalışmalar için veri tabanları organize ederler, bu da elde edilen bulguların tüm dünya üzerinde gerek hekimler, gerek mühendisler, gerekse toplumlar tarafından paylaşımını kolaylaştırır.

Bu alanda yapılan çalışmalar sayesinde; genetik bozukluğu olan kişilerin DNA özellikleri saptanarak incelenen hastalığın karakteristik özellikleri, tıbbi literatürler altında açıklanmaya çalışılmaktadır. Bunun yanı sıra DNA özellikleri tanımlanan genetik bozukluklar için ailesel geçiş açısından incelemelere ve dolayısıyla hastalıklı bireylerin doğmasının önlenmesine de yardımcı olmaktadır. Bugün hemen hemen bütün kadın doğum kliniklerinde rutin olarak yapılan genetik tarama testleri bu alandaki gelişmeye güzel bir örnektir.

Öneriler

Biyoinformatik uygulamaların daha fazla etkinlik kazanabilmesi için, tıp doktorlarının yanı sıra elektrik, elektronik ve bilgisayar

mühendislerine de büyük görevler düşmektedir. Büyük ölçekli DNA haritaları oluşturulması ve elde edilen bilgilerin daha yaygın duyurulabilmesi için gelişmiş inforinatik araçlara gereksinim vardır. Bunun yanı sıra elde edilen bilgilerin kullanımını sağlayacak veritabanları ile yeni istatistiksel metodlar geliştirilmelidir. Çalışmalar sırf hastalıkların tedavisine yönelik yapılmamalı, aynı zamanda sağlıklı türler arasındaki benzerlik ve varyasyonları da ortaya koymalıdır. Özellikle bilgisayar mühendisleri tarafından gen ve genlerin işleyişi ile ilgili toplumu bilgilendirecek şekilde faydalı software ürünler geliştirilmelidir. Sonuçta tüm bu gelişmeler doğrultusunda, biyoinforinatik dalında yapılacak multidisipliner çalışmalar önem kazanmaktadır. Bugün için, bazı bilgisayar şirketlerinin ve ilaç firmalarının biyoinforinatik endüstrisine yatırım yapma kararı almış olmaları sevindiricidir.

Kaynaklar

1. Critchlow T, Lacroix Z. Bioinformatics-managing scientific data. Morgan Kaufmann; California, USA, 2003.
2. Debouck C, Goodfellow PN. DNA microarrays in drug discovery and development. Nature Genetics

1999;21(1):48-50.

3. Duda RO, Hart PE. Pattern classification and scene analysis. Wiley, New York, USA, 1973.
4. Kerr MK, Martin M, Churchill GA. Analysis of variance for gene expression microarray data. Journal Comput Biol 2000;2:17-28.
5. Kohonen T. Self-organized formation of topologically correct feature maps. Biological Cybernetics 1982;59-69.
6. Ronald LR, Thomas HC, Charles EL, Clifford S. Introduction to algorithms; McGraw-Hill Book Company; 2001.
7. Nancy T, Janine T. Fundamental bacterial genetics, Blackwell Publishing; 2003.
8. Robert T. Molecular machines that control genes. Scientific American 1995;55-61.
9. Hubert Y. Information in bits and bytes. BioEssays 1995;17-85.
10. Hubert Y. Calculating Evolution 2003;3(1):28.

İletişim:

Uzm. Dr. Utku Eser
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi
Başhekimliği
İzmir, Türkiye
E-mail: utkueser@gmail.com