

## EVCİL HAYVANLARIN ISLAHINDA TRANGENEZİN KULLANILMASININ YARAR ve ZARARLARI (Derleme)

Ali Rıza AKSOY<sup>1</sup>

The advantages and disadvantages of using transgenesis in the improvement of domestic animals (A Review).

### SUMMARY

The transgens also are used in the improvement of domestic animals. Specific genes can be isolated from an animal and introduced into the same or a different species of embryo. The animals, which have transgenes are called transgenic animals. According to Mendel laws, transgenes pass from transgenic animal to the future generation. Gene transfer can be performed on somatic cells and zygote or embryonic origin cells. Transgenes do not pass from a generation to the other one through gene transfers performing on somatic cells. Transgenes pass from a generation to the other one through the results of gene transfers performing successfully on zygote and embryonic origin cells. For transferring gene to zygote and embryos, in mammals microinjection method and in birds retroviral vectors are mostly used. Gene can be transferred to only 1/100 or 1/1000 embryos exposed microinjection. Transgenes have great contribution to the improvement on the fields of production increase, the quality of production, resistance against diseases, gene therapy and work ability and animal health. Somatotrophin gene, casein gene and many other genes are used as transgenes. The representatives of farmers and consumers and those who deal with animal health, ecologists and religious leaders have expressed their negative and positive attitudes on transgenes. Transgenesis allows incomparably gene exchange between different species and introducing new, single genes into populations. Use of transgenesis, if the technology can be sufficiently advanced, can contribute to the improvement of domestic animals for the benefit of humans.

KEY WORDS: Transgenesis, improvement, domestic animals.

### ÖZET

Çiftlik hayvanlarının ıslahında transgenlerden de yararlanılmaktadır. Özel genler bir hayvandan izole edilebilir ve aynı yada farklı bir türün embriyosuna sokulabilir. Transgeni taşıyan hayvanlara transgenik hayvan denir. Transgenler transgenik hayvandan Mendel ilkelerine göre gelecek generasyonlara geçer. Gen transferi soma hücrelerine ve zigot veya embriyonal kökenli hücrelere yapılabilir. Soma hücrelerine yapılan gen transferiyle transgen generasyondan generasyona geçmez. Zigot ve embriyonal kökenli hücrelere başarıyla yapılan gen transferi sonucu transgen generasyondan generasyona geçer. Genin zigot ve embriyolara transferi için memelilerde mikroenjeksiyon metodu ve kuşlarda retroviral vektörler çok kullanılır. Mikroenjeksiyona maruz kalan embriyoların ancak 1/100 yada 1/1000'ine gen transfer edilebilmektedir. Transgenlerin üretim artışı, üretim kalitesi, hastalıklara karşı direnç, gen terapisi ve iş kabiliyeti ile hayvan sağlığı alanlarında ıslaha katkısı vardır. Somatotropin geni, kazein geni ve diğer birçok gen transgen olarak kullanılmaktadır. Çiftçi temsilcileri, tüketici temsilcileri, hayvan sağlığıyla uğraşanlar, çevreciler ve dini liderlerin transgen konusunda negatif ve pozitif tutumları bildirilmiştir. Transgeniz kıyas kabul etmez şekilde farklı türler arasında gen değiş tokuşuna ve popülasyonlara yeni ve özel genlerin girmesine izin verir. Transgeniz teknolojisi kafi derecede ilerleyebilirse, insanın faydası için transgeniz kullanılması evcil hayvanların ıslahına katkı yapabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Transgeniz, ıslah, evcil hayvanlar.

### GİRİŞ

Bugün çiftlik hayvanlarının ıslahında diğer metotlar yanında teknolojik ilerlemenin getirdiği imkanlardan biri olan transgenler de kullanılmaktadır.

Özel genler laboratuvarında bir hayvandan izole edilebilir ve aynı yada farklı bir türün embriyosuna sokulabilir. Bir veya birkaç transgeni taşıyan bir hayvana transgenik hayvan denir (Alpan 1989; Hoeschele 1990). Transgenler mendel ilkelerine göre transgenik hayvanlardan yavrularına geçer. Ata transgenik hayvanlar arasında farklı olabilen bir gen fonksiyonu ve genin sokulduğu yerle, özel bir transgenik lokus tarif edilir. Transgenik bir lokusta genotipler (transgenotipler) hemizigot (TO) ve homozigoturlar (TT); transgenik olmayan hayvanlar OO' la gösterilir. Hemiziot hayvanlar, özel bir kromozom üzerinde birleşen fakat homolog kromozomu üzerinde eşit değeri olmayan (aynı yada farklı alleller) tek transgene sahiptir.

Transgen hayvanların önce laboratuvarında ve araştırma sürülerinde ve sonra saha şartlarında ticari popülasyonlarda dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Bireylerin genotipine eklenen bir transgen bir mutasyonun oluşuna benzer. Bir ata transgenik hayvana ana ve babasından transgen geçmez ve transgenin etkisi bireye zararlı da olabilir (Hoeschele 1990).

Bu makalenin amacı çiftlik hayvanlarının ıslahında transgenik teknoloji uygulamalarının örneklerini vererek, transgenlerin fayda ve zararlarını ortaya koymaktır.

Transgenik Tekniklerle Genlerin Eklenmesi

Transgenik teknikler yoluyla genlerin eklenmesinde şu üç temel şart

olmalıdır.

1. Geni teşkil eden DNA segmenti izole edilmeli,
2. Transgen bireylerin genotipiyle sabit olarak birleşebilmeli ve Mendel yasalarına göre yavrularına geçmelidir,
3. Genler kendilerini taşıyan bireylerde istenilen düzeylerde fonksiyon yapmalıdır (Hoeschele 1990).

Transgenin kromozom üzerine yerleştirilmesi iki şekilde olur;

- a. Tesadüfi birleşme,
- b. Homolog rekombinasyon.

Tesadüfi birleşmede transgenin kromozomun neresine yerleşeceği önceden bilinemez. Tesadüfi birleşme bilinmeyen geni teşhis etmeye, fonksiyonunu karakterize etmeye hizmet eder.

Homolog rekombinasyonda; DNA kazanımı, genlerin izole edilmesi, bakterilerde klonlama ile çoğaltma 1. aşamadır. İkinci aşamada struktur geni yabancı gen parçasıyla birleştirilir. Sonra struktur geni, arzu edilen gen parçası ve promotor gen rekombine edilir. Üçüncü aşamada konakçı genomunda belirli yere struktur geni, arzu edilen gen ve promotor gen kombinasyonu yerleştirilir. Homolog rekombinasyonda transgenin kromozomun neresine yerleştirileceği bellidir.

Gen transferi farklı tür hücrelere yapılabilir. Bu somatik hücrelere, örneğin fibroblast ve lenfositlere yapıldığında, gelecek generasyonlarda transgen görülmez. Bundan başka gen transferi döllenmiş yumurtalara (zigot) ve embriyonal kökenli hücrelere yapılabilir. Böyle transgenler ideal şartlar altında gelecek kuşaklara geçebilir.

Genin zigot ve embriyolara transferi için çeşitli metodlar kullanılır. Bu metodlar mikro enjeksiyon, retroviral vektörler, elektroporasyon, sperm vasıtasi ve taşıyıcı vasıtasi (lipozom) ile gen transferi metodlarıdır (Hermanns 1994). Dölerme fizyolojilerindeki farklılardan dolayı mikroenjeksiyon memelilerde ve retroviral vektörler kuşlarda kullanılır. Zigotlara transfer



edilen genler hem somatik hem de üreme hücrelerinin hepsinde olur ve tam transgenik hayvanlar üretilir ve transgenik hayvanlardan genlerin yavrulara geçişi Mendel ilkelerine göre olur. Daha yaşlı embriyolara (morula, blastula) yapılan gen transferinde, transfer edilen gen tüm hücrelerde görülmez, yalnız bir kısım hücrelerde görülür. Böyle hayvanlar mozaik transgenik olarak isimlendirir. Böyle transgenlerin kalıtımı sık sık Mendel ilkelerine uymaz. Yabancı DNA'ya kuluçkadan sonra fare sperm hücrelerinin beklenmeyen şekilde yabancı DNA'yı taşıdığı ve tohumlamadan sonra birkaç transgenik fare elde edildiği bildirilmiştir. Fakat diğer laboratuvarlarda bu sonuç tekrarlanamamıştır.

Halen büyük çiftlik hayvanlarına gen transferi için geçerli olan metod mikroenjeksiyondur. Mikroenjeksiyona maruz kalan embriyoların ancak 1/100 yada 1/1000'ine gen transfer edilebilmektedir. Aynı transgen farklı embriyolarda farklı lokuslarda kromozomlara eklenebilir ve bu şekilde fenotipte transgen farklı görülebilir. Bazı bireylerde transgen bir doğal gen içine eklenir ve doğal genin fonksiyon kaybına sebep olur. Doğal genleri değiştirdiği için bu duruma eklenen mutagenез adı verilir. Genellikle fonksiyon kayıplı mutasyonlar resesiftir, bundan dolayı zararlı etkiler yalnız homozigot transgenik hayvanlarda mevcuttur (Hoeschele 1990).

### Gen Transferi İçin Adaylar

Transgenlerin temel olarak 5 alanda ıslaha katkısı vardır. Üretim artan kalitesi, üretimin ıslah edilen kalitesi, hastalıklara karşı direnç, gen terapisi ve iş kabiliyeti ile hayvan sağlığıdır.

Sığırların genetik yapısına eklenen Somatotropin geninin süt verimini artırdığı bildirilmiştir (Hoeschele 1990). Metallothionein ve Somatotropin birleşik genini taşıyan transgenik koyunun üretildiği, bu hayvanlarda büyümenin transgenik olmayan kontrollere eşit veya daha az bulunduğu, ismi geçen genleri taşıyan transgenik koyunların 12 aylık yaştan önce öldüğü, vücut yağının kontrollere % 26-30, transgeniklerde ise % 5-7 tespit edildiği, transgenik koyunlarda bazal metabolizmanın % 30 arttığı ve ölümden hemen önce diyabet görüldüğü tespit edilmiştir (Ward ve ark. 1990). Somatotropin geni taşıyan transgenik farelerin kontrollere göre daha çabuk büyüdükleri ve transgenik farelerin böbrek ve karaciğerlerinde çeşitli patolojik değişiklikler görüldüğü bildirilmiştir (Hermanns 1994).

Kazein geninin eklenen kopyaları, kazeinin daha yüksek üretimine ve bundan dolayı daha yüksek peynir verimine yol açabilir. Diğer memeli türlerinden eklenen genler inekleri önemli derecede daha yüksek kuru madde oranlı süt üretmeye yetenekli yapmaktadır. Peynirin daha hızlı olgunlaşması, ekonomik olarak çekici olabilir ve modifiye edilen  $\alpha$ -kazein geninin eklenmesiyle yapılabilir. Çoğu insanın (örneğin sekiz Amerikalıdan bir) laktoza toleransları olmamasından dolayı süt ve süt ürünleri tüketimi farklıdır. Galaktoz ve glikozdan laktozun sentezini önleyen ve bir mutasyonla meydana gelen  $\alpha$ -laktalbumin geni bildirilmiştir. Bundan başka sütün fiziksel stabilitesi  $\alpha$ -kazeinin üretimini çoğaltan genlerle artırılabilir (Hoeschele 1990).

Ovin  $\beta$ -laktoglobulin promotör geninin kullanıldığı transgenik koyun meme bezinden human faktör IX proteini ve  $\alpha$ -antitripsin başarılı şekilde üretilmektedir. Koyunlarda sistein adlı aminoasit keratinin yapısında olduğundan yapağı elyafının büyümesi için gereklidir. Sistein rumende hidrojen sülfide indirgenliğinden rasyondaki sisteinden koyun pek yararlanamaz. Koyunlar  $H_2S$  den sistein sentez edemezler. Bu eksikliği tamamlamak için Escherichia coli'nin Sistein biyosentezi yolunun bir kısmını şifreleyen CysE ve CysK adlı bakteriyel genlerin koyuna transfer edildiği ve aktivitelerinin ölçüldüğü bildirilmiştir. Bu genler Serintransasetilaz ve O asetilserinsülfhidrilaz enzimlerini şifrelerler. Bu enzimlerde koyunda serinden asetil Co-A ve  $H_2S$  ile sistein sentez edilmesini sağlarlar.

Asetattan glikoz sentezlemede glioksilat siklusuna girmek için izositrat liyaz ve malat sentazı şifreleyen iki E. coli geni ace A ve ace B izole edilip koyun genotipine eklendiği ve aktiviteleri ölçüldüğü bildirilmiştir (Wardk ve ark. 1990).

Enfeksiyonlara karşı genel ve özel direnç uygun genlerin transferiyle artırılabilir. Dominat bir genin eklenmesiyle normal yumurta üretimi ve fertilitesi gösteren avian leukosis virusuna karşı dirençli tavuklar halihazırda üretilmektedir. Amerikan süt endüstrisinin mastitisten zararlı yıllık 2 milyar dolar tahmin ediliyor. Amerikanın 1/10'u kadar süt üretmemiz ve sığırlarımızın düşük süt verimi sebebiyle daha az mastitisten etkilendikleri göz önüne alındığında Türkiye'de bu zarar 100 milyon dolar olabilir. İngiliz bilim adamlarının stafilokoklara karşı letal bir maddeyi kodlayan bakteriyel bir geni sığırlara naklederek mastitise karşı direnç artışı üzerinde araştırma yaptıkları bildirilmektedir (Hoeschele 1990).

Gen hedefleme teknikleri özel bir lokusta bir allelin diğeriyle yer değiştirmesine izin verir. Bu teknik normal allellerle kusurlu allelin yer değiştirmesi için kalıtsal kusurlara uygulanabilir.

İş kabiliyeti ve hayvan sağlığı bazı genlerin örneğin boynuzsuzluk geni frekansının artırılmasıyla ıslah edilebilir. Boynuzsuzluk geninin frekansı sütçü sığırlarda çok düşüktür ve boynuzsuzluğun ekonomik değerinin her bir sığır için birkaç dolar olduğu bildirilmektedir. Bu genin frekansı sadece en yüksek genetik değerdeki bireylerde şansla görüldüğünde yada boynuzsuzluk geni sütçü sığırlarının genotipine gen transferiyle eklendiğinde artırılabilir (Hoeschele 1990).

### Ahlaki ve Yasal Görüşler

Çiftlik hayvanları ıslahı için transgeneze ve uygulamalarına karşı muhalefet; çiftçi temsilcileri, tüketici temsilcileri, hayvan sağlığı grupları, çevreciler ve dini liderler tarafından yapılıyor. Çiftçi temsilcilerinin üretimdeki artışın küçük aile işletmelerine zarar vereceğini ve fazla olan stokların artacağı endişesinde oldukları bildiriliyor.

Hayvan sağlığı gruplarının transgenik hayvanların artan ıstırapıyla ilgilendikleri bildiriliyor.

Çevreciler tabii evrimle (evolution) çatışan "tabii olmayan" bir teknik olarak gen transferini reddediyorlar. Farklı türlerde genlerin değiş tokuş edilmesi viral vektörler yoluyla tabii hayatta çok nadir meydana gelir. Transgenez kıyas kabul etmez şekilde, farklı türler arasında yüksek bir oranda gen değiş tokuşuna izin verir. Transgeneze karşı halkın, çiftçilerin ve dini liderlerin tamamen pozitif tutumlarını içeren beyanlar bildirilmiştir (Hoeschele 1990).

Almanya'da hayvanlara mantıksız sebeple acı, ağrı ve zarar verilemeyeceğine ve gen tekniklerine dair kanunların olduğu bildirilmiştir (Hermanns 1994).

### SONUÇ

Transgenez popülasyonlara yeni ve özel genlerin girmesine izin verir. Şimdiki tekniklerle bir transgen genetik olarak kıymetli ebeveynlerden elde edilen embriyolara eklenebilir. Transgenez teknolojisi hala pahalı ve fazla işgücü gerektirmesine rağmen güvenilirdir.

Şimdiki teknolojilerin seri eksiklikleri gelecekteki gelişmelerle elimine edilebildiğinde, insanın faydası için, çiftlik hayvanları ıslahında seleksiyon programlarına kıymetli bir ek olarak transgenez daha da geliştirilerek kullanılabilir.

### KAYNAKLAR

- Alpan O (1989) Biyoteknoloji ve hayvan ıslahı, Lalahan Hayvancılık Araş. Enst. Derg., 29, 107-114.  
 Hermanns W (1994) Transgen Tiere in der experimentellen Medizin, Dtsch. Tierärztl. Wschr., 101, 135-141.  
 Hoeschele L (1990) Potential gain from intertion of major genes into dairy cattle, J. Dairy Sci., 73, 2601-2618.  
 Ward KA, Nancarrow CD, Murray JD, Shanahan CM, Byrne CR, Rigby NW, Townrow CA, Leish Z, Wilson BW, Graham NM, Wynn PC, Hunt CL, Speck PA (1990) Symposium: The role of animal breeding in an age of molecular and zygotic manipulation, The current status of genetic, engineering in domestic animals, J. Dairy Sci., 73, 2586-2592.