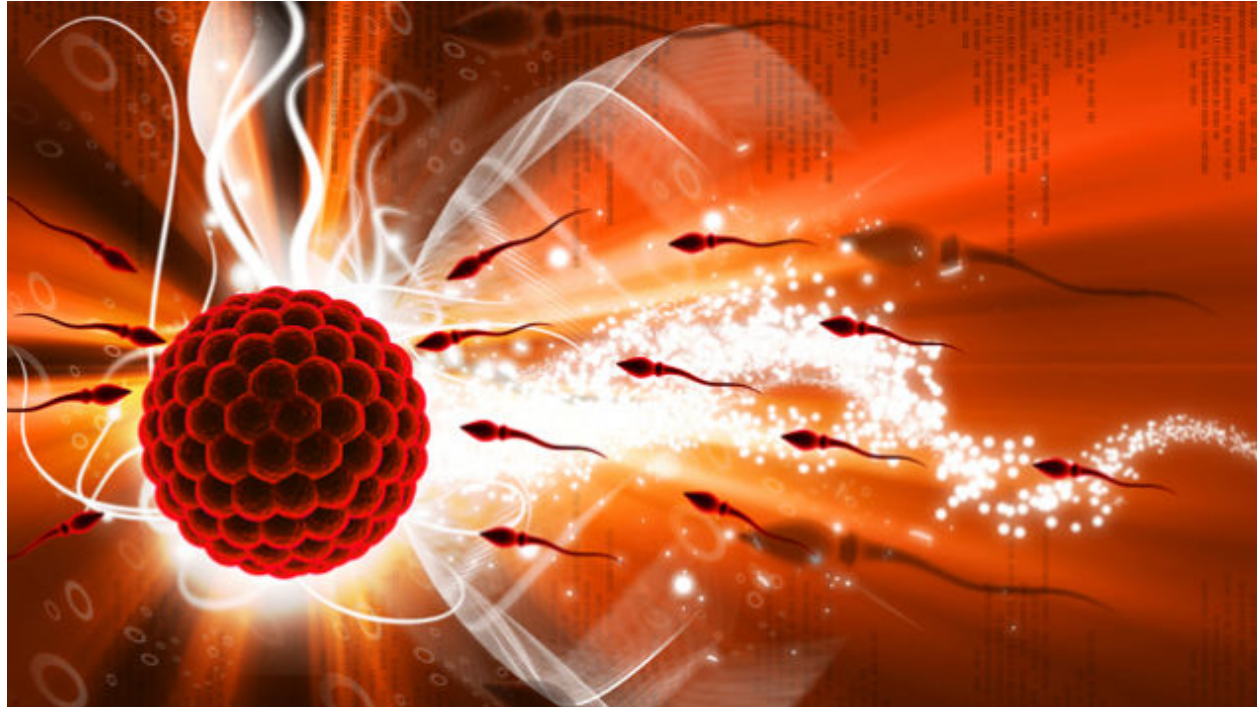


HAYVAN BİYOTEKNOLOJİSİ



Hayvan ıslahında tercih edilen özellikler

- Üreticiler yaklaşık 10.000 yıldan bu yana hayvanları ıslah etmeye çalışmaktadır.
- Günümüzde hayvan üreticileri, tercih edilen çıkan bazı özelliklerden dolayı büyük bir ticari baskı altındadır.

Hayvan ıslahında tercih edilen özellikler

- Hayvanlarda istenilen özelliklerden öne çıkanları şunlardır:
 - Hızlı büyüme
 - Düşük yağ içeriği
 - Üreme oranında artış
 - Yün kalitesi
 - Olgunlaşma çağına ulaşma süresinin kısaltılması
 - Hastalıklara direncin artırılması

Hayvan ıslahında tercih edilen özellikler

- Hayvanlarda istenilen özelliklerin manüple edilmesinde yüzlerce gen çifti rol oynayabilmektedir.
- Eğer herhangi bir özelliğin ifadesinde 20 heterozigot gen çifti rol alıyorsa, ortaya çıkacak gen kombinasyonlarının ortalama sayısı 3.5 milyardır.
- Organizmaların fiziksel özellikleri ile bunları kodlayan genler arasındaki bağlantıyı açığa çıkaran çeşitli teknikler vardır.

MAS (Marker Assisted Selection)

- MAS (marker assisted selection) bunlardan birisidir.
- Bu teknik ile bazı marker genler ile, bunların ilişkili olduğu özellikler ortaya çıkarılabilmektedir.
- MAS tekniği ile, gelişimi etkileyen 75' den fazla gen teşhis edilmiştir.
- Bunlardan 29' unu, büyüme faktörleri ya da büyüme faktörü reseptörleri oluşturmaktadır.

Canlılar arası gen transferleri

- Genom projesi sayesinde yeni genler ve bunların fonksiyonları tespit edilebilmektedir.
- Modern genetik mühendislik teknikleri yoluyla geçmişte mümkün olmayan türler arası, familyalar arası ve hatta alemler arası gen transferleri gerçekleştirilebilmektedir.

Transgenik hayvanlarla üretilenler

- Transgenik hayvanlar yalnızca gen ifadesinin çalışılması ve hastalık konularında değil, aynı zamanda farmasötiklerin, aşıların, az bulunan kimyasalların ve besinlerin üretiminde de kullanılmaktadır.
- Genetik mühendislik yöntemleriyle hayvanlarda üretilen değerli kimyasalların bazıları takip eden slaytta verilmiştir.

Üretilen değerli kimyasallar

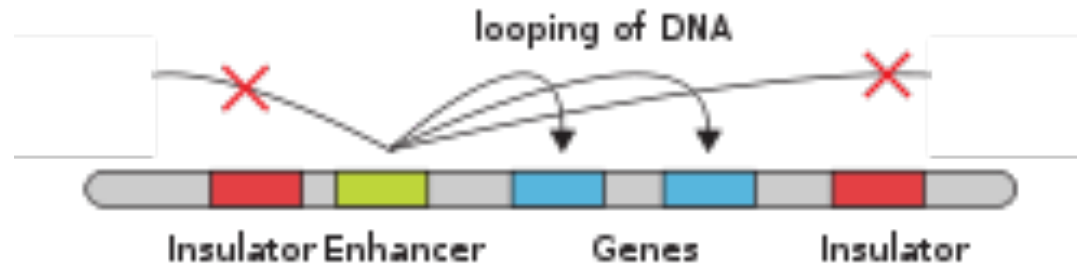
- İnsan hemoglobini: Total kana göre daha çok tercih edilir. Soğukta saklama gerektirmez ve tüm kan grupları ile uyumludur.
- İnsan protein C: Kanın pıhtılaşmasının engellenmesine yardımcı olur.
- Doku plazminojen aktivatörü: Kalp krizi geçiren hastalarda kullanılır.
- İnsan α 1-antitripsin ($h\alpha$ 1AT): Amfizem tedavisinde kullanılmaktadır.

Gen transferi yöntemleri

- Gen transferinin doğru zamanda doğru dokuya uygulanması gerekmektedir.
- Aktarılan gen ifade edilebilmeli ve etkinliği düzgün bir biçimde düzenlenebilmelidir.
- Aktarılan gene, uygun promotörler ve düzenleyici diziler eşlik etmelidir.

Gen transferi yöntemleri

- Bazı genler, promotörden çok uzak yerlerde konumlanmış enhansır (kuvvetlendirici) dizilere ihtiyaç duyar.
- Gen transferi; doğru promotör, enhansır ve kodlayıcı bölgenin birleşiminden oluşmaktadır.



Gen transferi yöntemleri

- Hayvansal dokulara gen transferi ilk olarak 1980 yılında gerçekleştirilmiştir.
- Farelere gen aktarımı yapılan bu yöntem, DNA'nın pronuklear enjeksiyonudur.
- Bu aşamadan sonra, retrovirüsler ve embriyonik kök hücreler kullanılarak gen transferleri gerçekleştirilmeye başlanmıştır.



Gen transferi yöntemleri

- Bugün bilinen yöntemler arasında;
 - Elektroporasyon,
 - Virüs enfeksiyonu,
 - Kalsiyum fosfat kullanılarak hücre yüzeyine DNA presipitasyonu bulunmaktadır.

Mikroenjeksiyon

- Gen transferi araştırmalarının birçoğu için en uygun yöntemdir.
- Klonlanan gen, donör hayvanın döllenmiş yumurtasına mikroenjeksiyon yoluyla aktarılır.
- Enjeksiyon, ilk hücre bölünmesi gerçekleşmeden yapılmalıdır.



Mikroenjeksiyonun aşamaları

- İlgi duyulan yabancı genin teşhis ve bazı durumlarda modifikasyonu
- Yabancı genin uygun bir vektöre yerleştirilmesi
- Döllenmiş yumurta pronukleusuna DNA' nın doğrudan mikroenjeksiyonu
- Embriyonun gelişiminin sağlanması

Mikroenjeksiyonun aşamaları

- Aktarılan genin konak genomundaki varlığının ve kalıtılabilir olduğunun tespiti
- Aktarılan genin konak organizmadaki ifadesinin ve kontrol altında olduğunun tespiti

Mikroenjeksiyon ve sorunlar

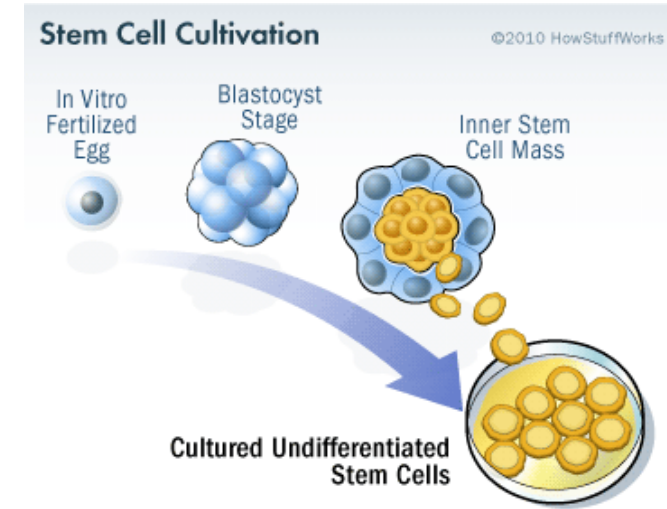
- Mikroenjeksiyon uygulanmış bazı yumurtalar hemen konak canlıya aktarılabilirken, diğer bazıları belirli bir aşamaya gelene kadar in vitro kültüre alınabilir.
- Bazı durumlarda sitoplazmanın opak (mat) olması pronukleusun görülmesini zorlaştırır.
- Özellikle keçi ve domuz yumurtalarında santrifüj işlemi uygulanarak pronukleus görünür hale getirilmektedir.

Mikroenjeksiyon ve sorunlar

- Enjekte edilen yumurtaların çok az bir kısmı hayatta kalabilir.
- Yumurtaların tamamı yeni DNA' yı alamaz ya da kromozomda gelişigüzel yerlere entegre olur.
- Bazı durumlarda gelişigüzel entegrasyon sonucunda konak genlerinin yapısı bozulabilir.

Embriyonik kök hücrelerle gen transferi

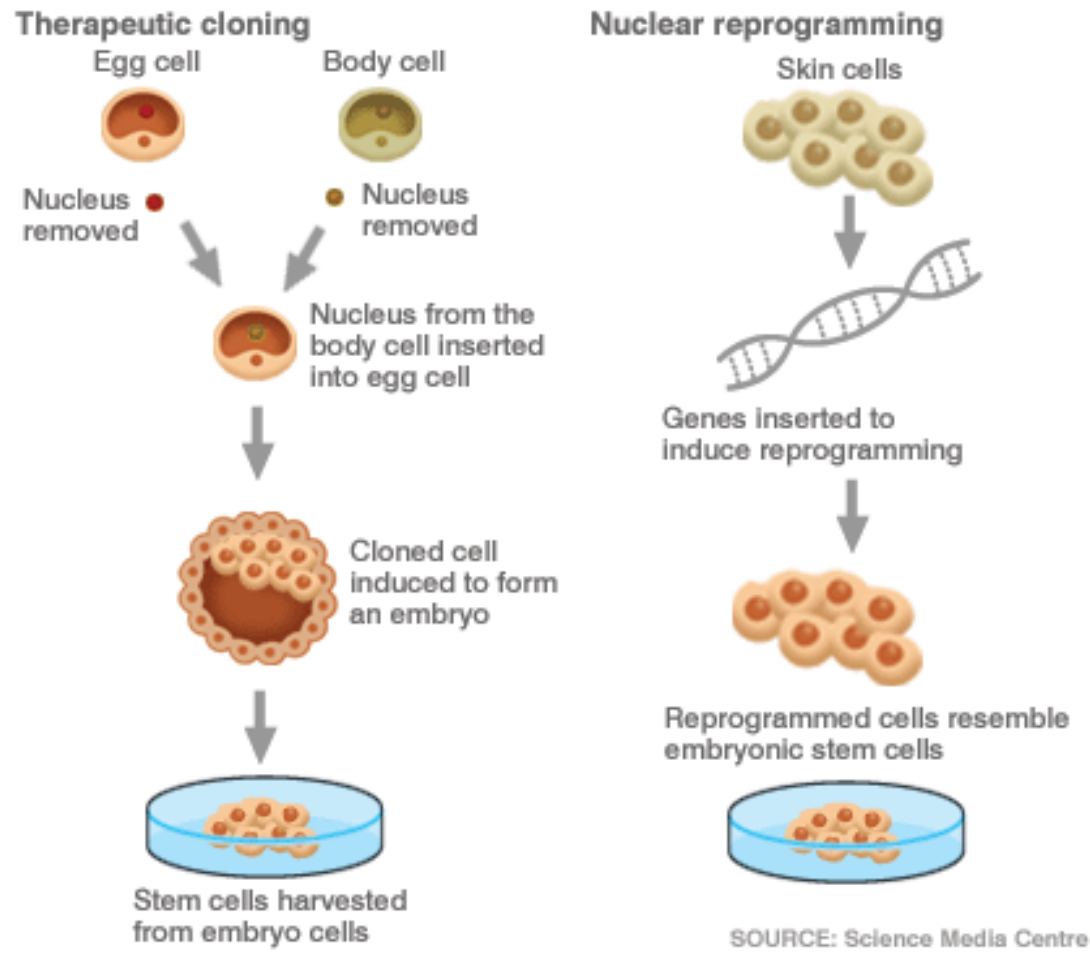
- Kök hücreler farklılaşmamış hücrelerdir ve farklılaşmış hücre toplulukları meydana getirme yeteneğine sahiptirler.
- Bazı kök hücreler vücuttaki tüm hücre tiplerine dönüşebilir.
- Bu tip hücrelere pluripotent hücreler adı verilir.



Embriyonik kök hücrelerle gen transferi

- Bazıları ise sınırlı sayıda hücre tipine dönüşebilir (örn; kemik iliği, sinir sistemi v.b. hücrelerine)
- Embriyonik kök hücreler, embriyonik gelişimin erken aşamasındaki blastosist'lerden izole edilir.
- Daha sonra bu hücrelere transfeksiyon yoluyla spesifik gen bölgeleri aktarılır.
- PCR ya da diğer yöntemlerle rekombinasyon tespit edildikten sonra bu hücreler mikroenjeksiyon yoluyla tekrar embriyoya aktarılır.

Embriyonik kök hücrelerle gen transferi

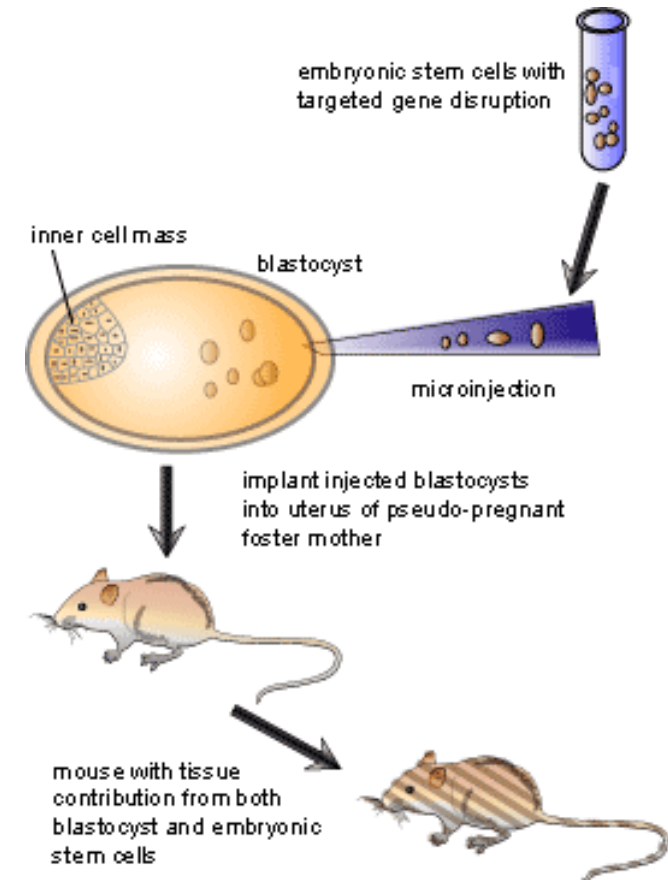


Embriyonik kök hücrelerle gen transferi

- Bu yöntem fare embriyolarında başarı ile uygulanmaktadır.
- Günümüzde 5000' den fazla hastalığın genetik temelini olduğu bilinmektedir.
- Bu yolla; Alzheimer, kanser, arterosklerozis, amyotrofik lateral skleroz (Lou Gehrig' s hastalığı) ve kistik fibrozis gibi çok sayıda hastalığa gen terapisi ile yaklaşmak mümkün olabilmektedir.
- Ayrıca spesifik bazı genlerin büyüme ve gelişme üzerindeki etkileri de anlaşılacaktır.

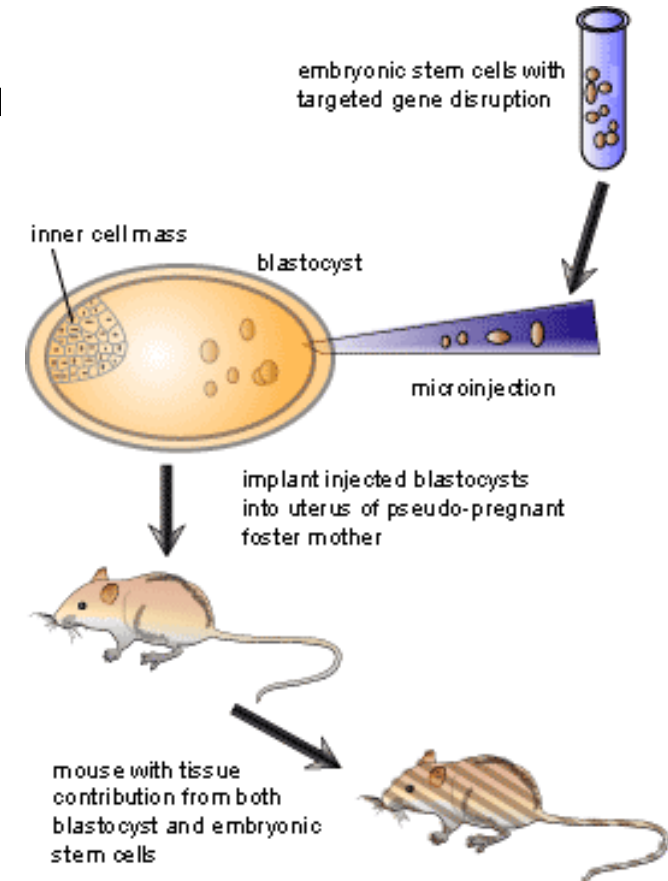
Farelerde “knockout” deneyleri

- Knockout, bir DNA parçasının spesifik bir kromozomal bölgeye yerleştirilmesidir.
- Bu yolla o bölgedeki konak geni inaktif edilmiş olur.
- Bu yöntem, spesifik genlerin fonksiyonlarını araştırmanın en yaygın yoludur.



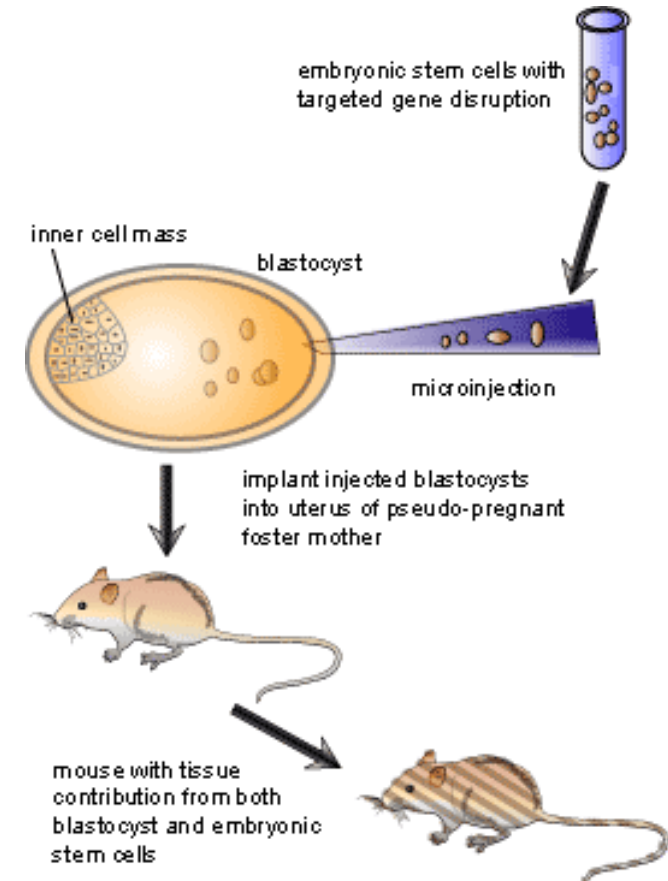
Farelerde “knockout” deneyleri

- Aktarılan yabancı DNA parçasında çoğu zaman, marker olması açısından bir ya da daha fazla antibiyotik dirençlilik geni bulunur.
- Bu sayede rekombinant hücrelerin seçimi kolaylaşır.
- Bu yolla üretilen embriyonik kök hücreler fare embriyosuna enjekte edildiğinde normal ve mutant hücrelerin karışımını içeren kimerik bir canlı meydana gelir.



Farelerde “knockout” deneyleri

- Dolayısıyla bu canlılar, hedef gen açısından heterozigotturlar.
- Bu bireyler kendi aralarında çiftleştirilerek homozigot hatlar elde edilebilir.
- Homozigot bireyde, inaktive edilen gen ürününü tespit etmek daha kolaydır.

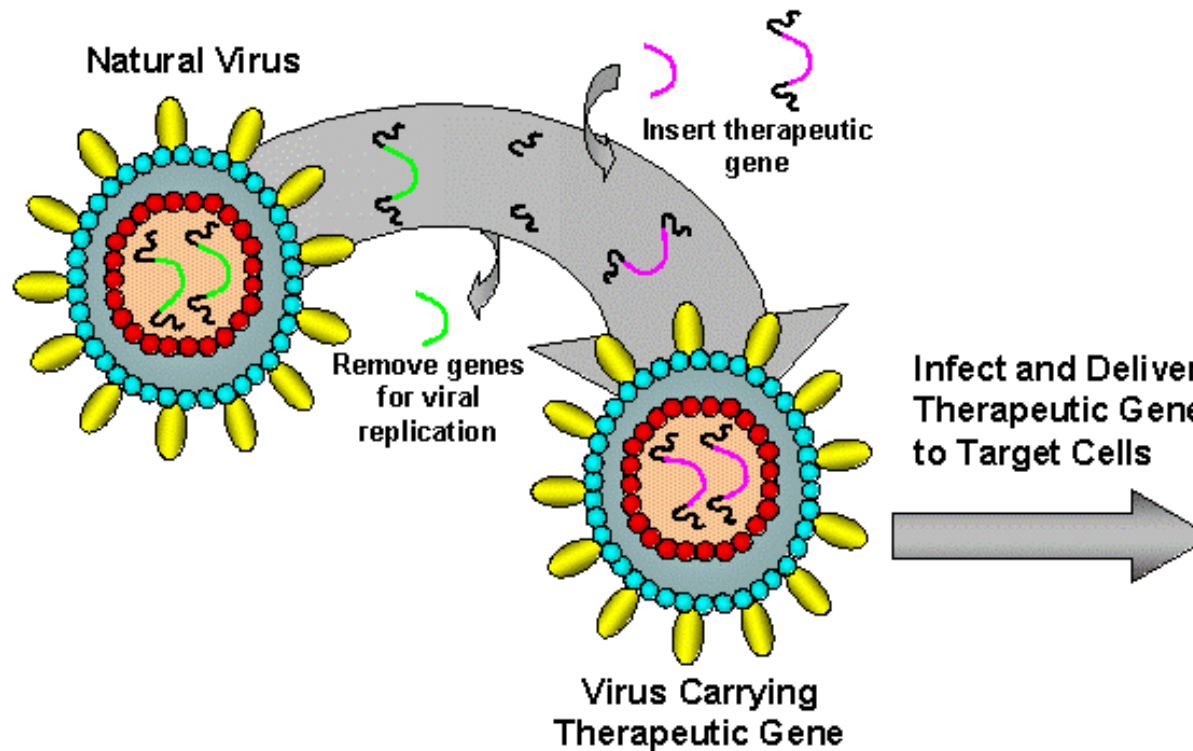


Retrovirüsler ile gen transferi

- Retrovirüsler, hayvan hücrelerini enfekte ederek kendi genomlarını başarılı bir şekilde aktarabilen organizmalardır.
- Gelişimin erken aşamasında çok sayıda canlıya DNA transferi yapmak mümkündür.
- Retrovirüsler, DNA yerine RNA taşıyan mikroorganizmalardır.

Retrovirüsler ile gen transferi

Viral Vectors for Gene Transfer



Retrovirüsler ile gen transferi

- Bu canlılar, konak organizmanın genetik bütünlüğünü bozmadan onu enfekte edebilirler.
- Taşıdıkları reverstranskriptaz enzimi ile RNA'dan çift zincirli DNA kopyası oluşturabilirler.



Retrovirüsler ile gen transferi

- Daha sonra bu DNA parçasını konak genomuna entegre ederler.
- Bu yolla çok sayıda hücre tipi enfekte edilebilir.
- Yöntemin en büyük dezavantajı, 8 kb civarında küçük DNA fragmentlerinin aktarılabilmesidir.

TRANSGENİK HAYVANLAR VE UYGULAMALAR

Transgenik hayvanların sağladığı faydalar

- Et, süt, yumurta veriminin artırılması, maliyetin düşürülmesi
- Daha sağlıklı ve güçlü hayvanların üretilmesi
- Daha besleyici ve sağlıklı besinlerin üretilmesi (düşük kolesterol içerikli sığır-domuz eti, E vitamini içeriği yüksek yumurta vb)
- Hastalıklara dirençli hayvanların üretilmesi
- Yün kalitesinin artırılması

Transgenik hayvanların sağladığı faydalar

- Transgenik hayvanlar, yaşayan birer fabrikadır ve önemli insan proteinlerini sütlerinin içine salgılayabilirler.
- Böylelikle daha düşük maliyetle daha yüksek kalitede ilaç etken maddesi ve/veya biyolojik materyal üretilir.

Fareler

- Fareler bugüne kadar artirit, hipertansiyon, Alzheimer, koroner kalp hastalıkları, kanser ve sinir sistemi hastalıklarında model olarak kullanılmıştır.
- Bu organizmalara gen aktarım teknikleri yoluyla interlökin-2, α 1-antitripsin ve pıhtılaşma faktörü IX gibi pek çok değerli ürün sütten izole edilebilmiştir.
- Aktarımı gerçekleştirilen genlerin, memelilere özgü promotör ve enhansır bölgelerle birlikte transfer edilmesi gerekir.

Örnek: CFTR (Kistik Fibrozis Transmembran Regülatörü)

- Bu protein normalde klor kanallarını kontrol ederek, klorun hücre içi ve dışı arasındaki geçişini düzenler.
- Bu gende mutasyon meydana gelirse klor kanalı bozulur.
- Sonuç olarak akciğer ve pankreas çevresinde mukus salgısı birikmeye başlar.
- Mukus birikimi bakterileri cezbeder ve zamanla organ normal fonksiyonunu yitirir.

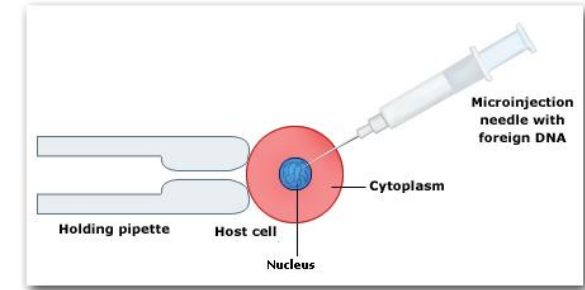
İnekler

- İstenilen özelliğe sahip transgenik inekler, yumurtaların mikroenjeksiyonu yoluyla üretilir.



Sürecin aşamaları

- Yumurtaların toplanması
- Yumurtaların *in vitro* olgunlaştırılması
- Yumurtaların *in vitro* döllenmesi
- Vitellüsün temizlenerek pronukleusun görünür hale getirilmesi için yumurtaların santrifüjü
- Dişi pronukleusuna DNA mikroenjeksiyonu



Sürecin aşamaları

- Embriyoların blastula aşamasına kadar gelişimi
- Blastula aşamasındaki embriyolarda PCR ile rekombinasyonun kontrolü
- Embriyoların dişi bireylere implante edilmesi
- Transgenik hayvanın doğumu

Sütün kompozisyonunun değiştirilmesi

- Genetik mühendislik teknikleri ile hayvanın salgıladığı sütün kompozisyonu değiştirilip önemli insan proteinlerinin üretimi sağlanabilir.
- Örneğin;
 - Kazein miktarının artırılması
 - Laktozsuz süt üretimi

Kazein miktarının artırılması

- Sütün kompozisyonunu değiştirmeye yönelik uygulamalardan birisidir.
- Kazein geninin aşırı ifadesi ile süt ve peynirin kalitesi artırılabilir.



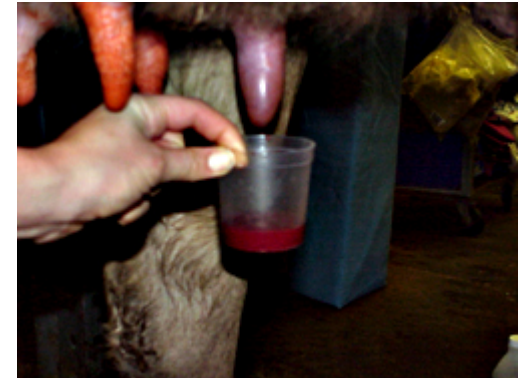
Laktozsuz süt üretimi

- Sütte aranan diğer bir özellik ise laktoz miktarının azaltılmasıdır.
- Bu ürün özellikle laktoz-intolerant bireylerdeki sindirim zorluğunun aşılmasında kullanılmaktadır (örn; süt çocukları ve bebekler).



Mastitis

- Gen transferi yoluyla elde edilen bir başka başarı da hayvanların; bakteriyal, viral ve diğer patojenik hastalıklara direncinin artırılmasıdır.
- Örneğin mastitis, çiftlik hayvanlarında meme dokusunun bakteriyal enfeksiyonudur.
- Dirençlilik geni aktarımı yoluyla antibiyotik kullanımı azaltılarak maliyet düşürülür.
- Hastalık direnci sayesinde aşılama sayısında, ilaç kullanımında ve veteriner giderlerinde azalma meydana gelir.



Süt veriminin artırılması (rBST)

- Rekombinant sığır somatotropin'i (rBST), ineklerde süt üretimini artırmaktadır.
- Somatotropinler normalde süt içerisinde ve bazı hayvanların etinde bulunur.
- BST ineklerde süt üretimini uyarmaktadır.
- Geçmişte bu hormon, ineklerin hipofiz bezinden özütlenerek elde edilmekte idi.

Süt veriminin artırılması (rBST)

- Bu oldukça zaman alan ve pahalı bir işlem idi.
- Günümüzde artık rBST geni E. coli'ye aktarılarak ifadesi sağlanmaktadır.
- Hormon enjeksiyonundan sonra süt üretiminde 5 25 oranında bir artış meydana gelmektedir.
- rBST insanlar için toksik değildir.
- Dolayısıyla FDA, bu ürünü hayvansal bir ilaç olarak resmen onaylamıştır.

rBST yanlıları ve karşıtları



Transgenik ineklerle ilgili rakamlar

- Transgenik bir ineğin yıllık ortalama 10.000 lt süt üretebileceği tahmin edilmektedir.
- Bu da inek başına yıllık 60 kg rekombinant protein anlamına gelmektedir.
- Yalnızca bir inekten, dünyadaki tüm hemofili hastalarını tedavi edecek miktarda pıhtılaşma faktörü VIII üretilmektedir.
- Bugüne kadar transgenik hayvanlar tarafından süt içerisine salgılanan ürünler takip eden slaytta verilmiştir.

Süte salgılanan değerli ürünler

- İnsülin
- Eritropoietin
- Fibrinojen
- Hemoglobin
- Monoklonal antikorlar

Süte salgılanan değerli ürünler

- Doku plazminojen aktivatörü (TPA)
- Sinir sistemi büyüme faktörü
- Granülosit koloni uyarıcı faktör (GCSF)
- Büyüme hormonu
- İnterlökin-2

Domuz, koyun ve keçiler

- Yapılan çalışmalarla faktör VIII, IX, interferon, interlökin, büyüme hormonu, plazminojen aktivatörleri, CFTR (kistik fibrozis tedavisi için), TPA (kalp krizi tedavisi için) gibi çeşitli ürünler, bu canlılarda üretilebilmiştir.
- Gen aktarımı, konak hayvanlar üzerinde genellikle herhangi bir hastalığa yol açmamıştır.

Domuz, koyun ve keçiler

- Ancak transgenik domuzlarda bazen;
 - Topallık
 - Uyuşukluk
 - Deride incelme
 - Böbrek fonksiyon bozukluğu
 - Eklem iltihabı
 - Peptik lser
 - Perikardirit
 - Ciddi osteoartirit vakaları
 - Pnömoniye eğilim gözlenmektedir.

Ksenotransplantasyon (Xenotransplantation)

- Ksenotransplantasyon, hayvan organlarının hasta insanlara aktarılması olayıdır.
- Bu konuda geçmişte çeşitli başarısız denemeler gerçekleştirilmiştir.
- İlk olarak 1964 yılında bir şempanzenin kalbi hasta bir insana aktarılmıştır.



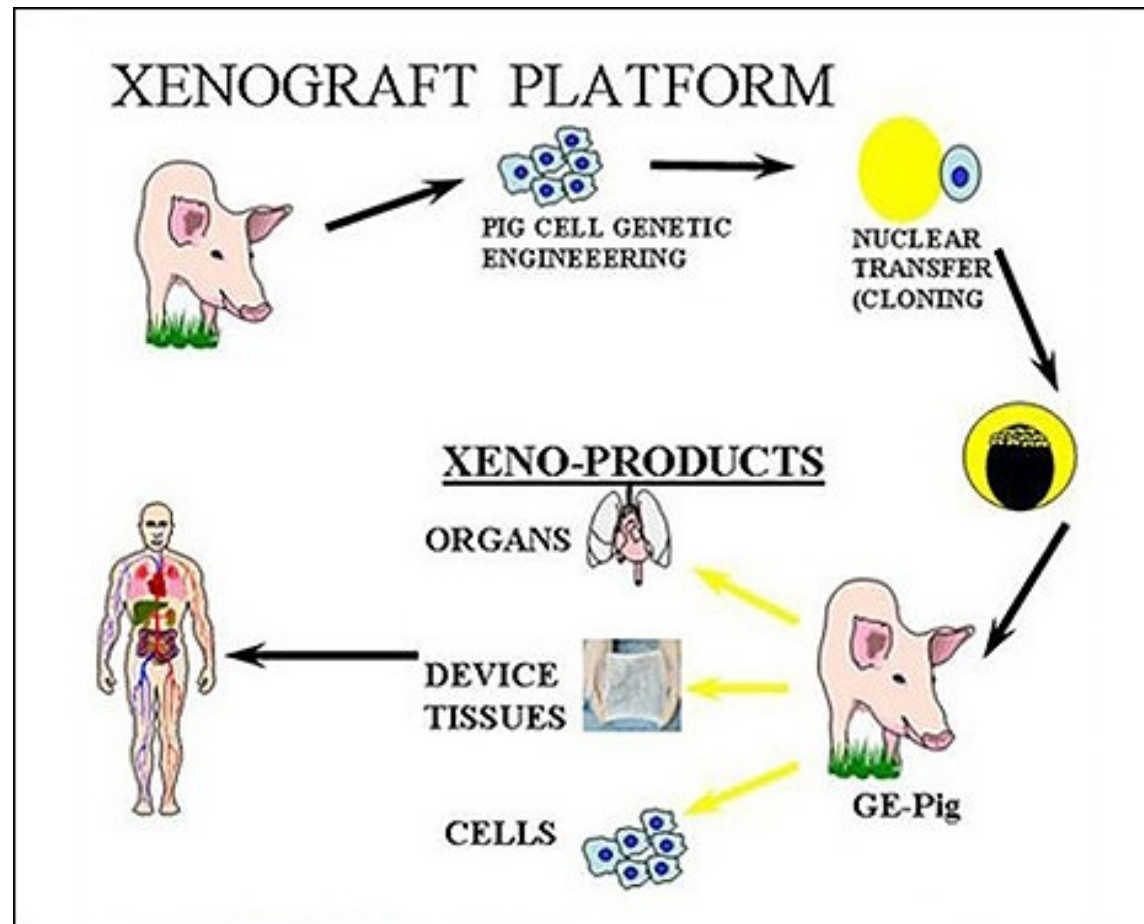
Ksenotransplantasyon (Xenotransplantation)

- En ünlü örnek ise Bebek Fae' dir.
- Bu çocuk bir babun'un (baboon) kalbi ile 20 gün yaşamıştır (1984).
- Daha sonra 1991' de Polonya'da ve 1996' da Hindistan'da hastalara domuz kalbi aktarılmıştır.
- Bu transplantasyonların hiçbirinde başarı sağlanamamıştır.

Ksenotransplantasyon (Xenotransplantation)

- Domuzlar günümüzde ksenotransplantasyon çalışmaları için en uygun model gibi görünmektedir.
- Hem ucuz hem de kolay yetiştirilen canlılardır.
- Organ büyükükleri insanlara yakın ölçülerdedir.
- Genetik olarak manüple edilebilir ve klonlanabilirler.
- Ancak bu transplantasyonlar sırasında domuzlarda bulunan HIV benzeri PERV' in (porcine endogenous retrovirus) insanlara geçebileceğinden endişe edilmektedir.

Xenotransplantasyon (Xenotransplantation)



İmmün yanıt problemi

- Doku ve organ transplantasyonlarında yaşanan en önemli sorun immün yanıt reaksiyonlarıdır.
- Araştırcılar domuzlarda hücre yüzey antijenlerini modifiye etmeye çalışmaktadır.
- Böylelikle aktarılan doku veya organın immün sistem tarafından reddedilmesi önlenmeye çalışılmaktadır.

Mali tablo öngöröleri

- Önümüzdeki yıllar içerisinde bu alandaki linik deneylerin ivme kazanacağı tahmin edilmektedir.
- Bu alanda üretilecek organların ticaret hacminin 95 milyar dolar, Parkinson ve Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılacak hücresele terapilerin 6 milyar dolar civarında olacağı tahmin edilmektedir.

Kuşlar

- Genetik mühendislik teknikleri ile yakın gelecekte kuşların besinsel amaçlı kullanımı mümkün olabilecektir.
- Bu yolla tavuk, ördek ve kaz gibi türler, viral ve bakteriyal hastalıklara dirençli hale getirilebilecektir.
- Yağ içeriği düşük kanatlı hayvan eti veya kolesterol içeriği düşük yumurta üretimi yapılabilecektir.



Kuşlar

- Diğer yandan bu hayvanlar, değerli proteinlerin üretimi için biyolojik birer fabrika olarak kullanılabilir.
- Bu proteinler arasında insülin, büyüme hormonu, monoklonal antikolar ve interferonlar bulunmaktadır.
- Kuşlara gen aktarımında kullanılan en yaygın yöntem retrovirüslerdir.

Kuşlar

- Bu yöntemde gelişimin blastoderm aşamasında hücreler retrovirüs ile enfekte edilir.
- Ancak daha önce de tartışıldığı gibi, aktarılan genin stabil olmaması ve DNA büyüklüğüne ilişkin sınırlamalardan dolayı alternatif yöntemler araştırılmaktadır.
- Ayrıca kuşlarda döllenme biçimi ve yumurta membranının yapısı da sınırlayıcı diğer özelliklerdendir.

HAYVAN SAĞLIĞI

Hayvan hastalıklarının önlenmesi

- Hastalıkların önlenmesi ve teşhisi, modern biyoteknolojinin uğraştığı diğer bir alandır.
- Birçok bulaşıcı hayvan hastalığı özellikle gelişmekte olan ülkeler için ekonomik açıdan yıkıcı olabilmektedir.
- Çiftlik hayvanları özellikle bazı hastalıklara karşı çok duyarlıdır (örn; dizanteri, brusella vb).

Aşı üretimi

- Rekombinant DNA teknolojisi, hayvan hastalıklarının önlenmesinin en etkili yollarından birisidir.
- Bu yolla üretilen monoklonal antikorlar ve rekombinant aşılar birçok ölümcül bakteri ve virüse karşı etkilidir.
- Bu yöntem ayrıca üretim maliyetlerini ciddi oranda düşürmektedir.
- Ayrıca farklı proteinlere ait genler birleştirilerek çok sayıda antijen tek bir aşı altında toplanabilmektedir.

Klasik aşı üretiminin dezavantajları

- Klasik yöntemlerle aşı üretimi bazı dezavantajlar doğurmaktadır.
- Birçok virüs tipi dünyanın belirli bir bölgesine spesifiktir.
- Bazı virüs tipleri, aşı üretimi amacıyla yüksek miktarlarda üretilemeyebilir.

Klasik aşı üretiminin dezavantajları

- Bir süre sonra, mikroorganizmaların mutant versiyonlarına göre tekrar aşı hazırlamak gerekmektedir.
- Geleneksel yöntemlerle hazırlanmış virüs partikülleri pH 7' nin altında stabil değildir ve genellikle buzdolabında saklanması gerekir.
- Tropik coğrafyalardaki aşılama bölgelerinde soğutucu ihtiyacı her zaman karşılanamayabilir.

Teşhis araçları

- Yaygın görülen hayvan hastalıklarının tespit için hızlı çalışan teşhis araçları geliştirilmiştir.
- Örneğin kandaki antikor düzeylerine dayalı hassas bir tanı yöntemiyle böbrek fonksiyon bozuklukları tespit edilebilir.
- Parazitik enfeksiyonların teşhisinde de yeni yöntemler geliştirilmiştir.

Teşhis araçları

- Parazitik enfeksiyonlarda kandaki antikor miktarının tespiti yerine parazit proteinlerinin ve DNA' sının tespit edilmesi artık mümkündür.
- Tripanozom proteinlerinin tespitine yönelik hassas kitler bu işlemi kolaylaştırmaktadır.
- Bu yöntemlerle yalnızca parazit enfeksiyonları tespit edilmez.
- Aynı zamanda parazit türleri arasındaki ayırım da yapılabilir.

Ayak ve ağız hastalıkları

- Bilinen en bulaşıcı hastalıklardandır.
- Bazı durumlarda yalnızca 10 tane virüs partikülü, bir ineği enfekte etmeye yeterlidir.
- Genellikle bu tarz viral enfeksiyonlar sığır, domuz, keçi ve koyun gibi hayvanlarda sık görülür.
- Bu enfeksiyonlar insanlarda daha az görülür ve nadiren ölümcüldür.

Ayak ve ağız hastalıkları

- İngiltere, Fransa, Doğu Avrupa, Asya, Afrika, Ortadoğu ve Güney Amerika' da bazı salgınlar görülmesine rağmen 1929' dan bu yana Birleşik Devletler' de görülmemiştir.
- 2001 yılında İngiltere' de meydana gelen bir salgın sonucunda milyonlarca hayvan itlaf edilmiştir.
- Genç sığır ve domuzların % 50' si miyokard enfeksiyonundan hayatını kaybetmiştir.

Ayak ve ağız hastalıkları

- Enfekte hayvanların büyük bir kısmında düşük doğumlar görülmüştür.
- Hastalığın yayılmasının engellenmesi için hayvansal ürünler dahi tüketilmemiştir.

Ayak ve ağız hastalıkları

- Hayvanları ağız ve ayak enfeksiyonlarından korumanın en etkili yolu inaktive edilmiş virüs aşılarının kullanılmasıdır.
- Ancak termal kararsızlık, kısa süreli koruma (4-6 ay) ve virüs genomunun sürekli değişmesi bu yöntemin etkinliğini azaltmaktadır.

Ayak ve ağız hastalıkları

- Rekombinant DNA teknolojisi ile farklı virüs türlerinin antijenlerinin karışımı yapılarak deneysel aşılarda geliştirilmeye çalışılmaktadır.
- Bu yolla farklı virüs türlerine karşı çapraz bağışıklık sağlamak mümkündür.

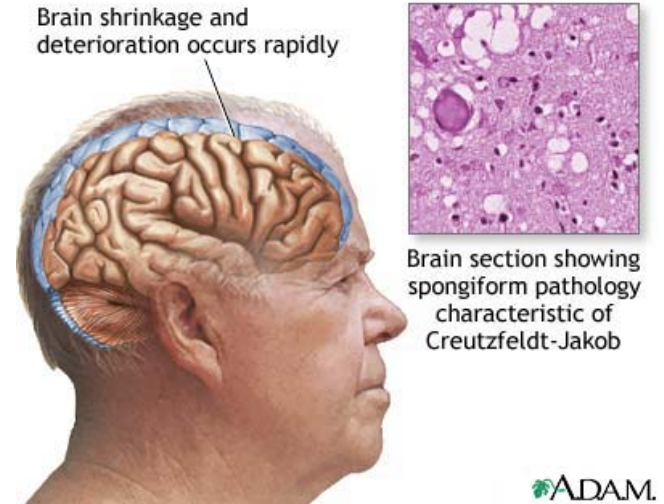
Deli dana hastalığı

- İngilizce orijinal adı “bovine spongiform encephalopathy (BSE)” dir.
- İngiltere’ de görülen, kronik, ölümcül ve sinir sistemi bozukluklarına yol açan bir hastalıktır.
- İlk olarak 1986 yılında teşhis edilmiştir.



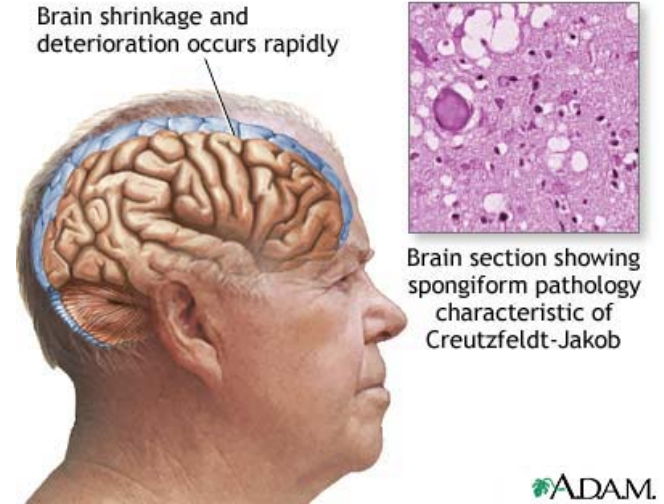
Deli dana hastalığı

- Daha sonra Belçika, Avusturya, Finlandiya, Yunanistan, Lüksemburg, Hollanda, Portekiz, İspanya, İsviçre, Almanya, İtalya, Danimarka ve Japonya'da görülmüştür.
- Bu hastalık pratik olarak insanlara geçemez ama insanlarda Creutzfeldt-Jakob hastalığı olarak bilinen bir varyanta dönüşür.



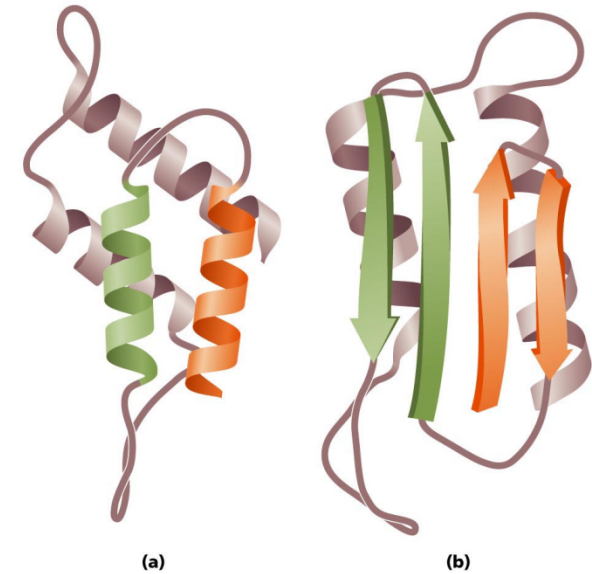
Deli dana hastalığı

- Bu hastalıklar sonucunda (her iki versiyonu için de), beyinde patolojik değişiklikler ve sinir sistemi dokusunda sünger benzeri yapılanmalar görülür.
- İnkübasyon süresi çok uzun olduğundan (12 yıl), hastalığın kaynağını tespit etmek zordur.



Deli dana hastalığı

- Hastalık etkeninin bir çeşit prion olduğu düşünülmektedir.
- Prion, bir virüs ya da bakteri değildir, yalnızca bir proteindir.
- Sterilizasyona karşı dirençlidir.
- Konak organizmada, teşhis edilebilir bir immün yanıt oluşturmaz.
- BSE' nin şu an için bilinen bir tedavisi yoktur.



Copyright © 2006 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Coccidiosis

- Büyükbaş hayvan üretimi endüstrisine ekonomik açıdan en büyük zararı veren hastalıklardan birisidir.
- Bu sektöre maliyeti yıllık yaklaşık 100 milyon dolardır.
- Eimeria genusuna ait dokuz farklı parazitik protozoa türü, sindirim sistemi ve onunla bağlantılı salgı bezlerinin epitellerini istila eder.
- Bu hastalık aynı zamanda kümes hayvanları endüstrisine de zarar vermektedir.

Coccidiosis

- Genç bireylerde gelişimsel problemler oluşmakta ve vakaların % 20' si ölümlle sonuçlanmaktadır.
- Bazı ülkelerde hayvanlar, hastalık etkenine karşı geliştirilmiş ilaçlar içeren yemlerle beslenmektedir.
- Protozoan yumurtası tarafından üretilen bir proteine ait gen bölgesi klonlanarak etkili bir aşı geliştirilmesi için çalışılmaktadır.
- Saflaştırılan antijenin uygun karışımlarını belirleyebilmek için in vivo çalışmalar devam etmektedir.

Trypanosomiasis

- Biyokimyası ve moleküler biyolojisi oldukça iyi bilinen bir organizmadır.
- Ancak Afrika uyku hastalığı ya da trypanosomiasis olarak bilinen hastalığı önlemek için henüz bir ilaç geliştirilememiştir.
- 60 milyondan fazla sığır, insanlar, domuzlar, bufalolar, develer, atlar ve geviş getiren hayvanlar, çöl sineği (çeçe sineği) tarafından taşınan bu hastalığa yakalanmıştır.

Trypanosomiasis

- Bu hastalığı tedavi etmek zordur, çünkü hastalık etkeni enfeksiyon süresince yüzey antijenlerini değiştirmekte ve konağın immün sisteminden kaçmaktadır.
- Hastalığın önlenmesi için en yaygın kullanılan yöntemler kimyasal spreyler ve solüsyonlardır.
- Günümüzde parazitin, immün sistemi baskılamakta kullandığı proteinlerin yıkımına ilişkin proteolitik enzimler geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Trypanosomiasis

- Araştırcılar ayrıca Batı Afrika sığırından hastalık etkenine dirençlilik genini izole etmeye çalışmaktadır.
- Bu genin ürünü, parazit hücre bölünmesini inhibe etmektedir.
- Hastalık etkeninin genomunun aydınlatılmasına ilişkin çalışmalar da devam etmektedir.

Theileriosis

- Afrika'nın merkezinde, doğu ve güney bölgelerinde 12 ülkede görülmektedir.
- Ölümcül ateşli bir hastalıktır.
- Afrikalı çiftçilerin bu hastalıktan dolayı kayıpları yıllık yaklaşık 170 milyon dolardır.
- Taşıyıcı etken bir kene türüdür.

Theileriosis

- Hastalık etkeni, kene tarafından alındıktan sonra canlının vücudunda gelişir ve sporozoit formları meydana gelir.
- Daha sonra kenenin tükürük bezlerinden sığırlara aktarılır.
- İlk etkilenen hücreler lenfositlerdir ve yaklaşık 1 ay içerisinde ölüm meydana gelir.

Theileriosis

- Hastalığın kontrol altına alınabilmesi için sığırlara kimyasal insektisit solüsyonları püskürtülmektedir.
- Ancak bu klasik yöntemlere karşı keneler direnç kazanmakta, hayvanın eti kontamine olabilmekte ve kimyasallar çevreye zarar verebilmektedir.

Theileriosis

- Rekombinant DNA teknolojisi ile her coğrafik bölgeye özgü monoklonal antikolar hazırlanması ve sporozoit antijenlerinin aşı yapımında kullanılması amaçlanmaktadır.
- Spesifik sporozoit proteinleri klonlanarak bakteri ya da böcek hücrelerinde ifade edilebilirse, bu materyallerin aşı olarak kullanılması mümkündür.

HAYVANLARIN ÇOĞALTIMI (ANIMAL PROPAGATION)

Suni dölleme

- Genetik açıdan istenilen özelliklere sahip hayvanların daha etkili üretimini mümkün kılan yöntemlerden birisidir.
- Bu yöntemden önce, genetik açıdan ıslah edilmiş dişi bir bireyden yalnızca birkaç tane yavru meydana gelebilmekte idi.
- Bu teknik ile artık seyreltilmiş sperm örnekleri kullanılarak 500-1000 arasında dişi döllenebilmektedir.

Suni döllenme

- Bu yöntem 40 yıldan uzun bir süredir istenilen özelliklere sahip bireylerin sıklığının artırılması için kullanılmaktadır.
- Ayrıca hayvanat bahçelerinde soyu tükenme tehlikesi ile karşı karşıya olan türlerin çoğaltılması ve genetik çeşitliliğin artırılması için de başvurulmaktadır.

Hayvan klonları

- Klon hayvan oluşturulmasında kullanılan en yaygın iki yöntem şunlardır:
 - Embriyo bölme
 - Çekirdek transferi

Embriyo bölme

- Büyükbaş hayvanlarda, özdeş ikizlerin meydana gelmesi için uygulanır.
- Bu işlem için, seçilmiş dişilerden yumurtalar toplanır ve *in vitro* döllendir.
- Embriyo, 8-16 hücreli safhaya ulaşınca hücreler ayrılır.

Embriyo bölme

- Ayrılan hücreler bireysel olarak inkübe edilir ve dişi bireylere aktarılır.
- Böylelikle istenen özelliklere sahip hayvan popülasyonlarının frekansında artış sağlanmış olur.
- Tıp alanında (özellikle fareler üzerinde), ikizlerden birisi genetik olarak manüple edilirken, diğetine kontrol amacıyla müdahale edilmez.

Embriyo bölme

- Bu teknik insan embriyolarına da uygulanmaktadır.
- Ancak bu işlem sonucunda embriyolarda gelişimsel anormallikler görülmekte ve bu bireylerin konak dişiye aktarımı yapılmamaktadır.

Çekirdek transferi

- Bu yöntemle, tek bir dişi bireyden meydana gelecek birey sayısı yüzlerce hatta binlerce artırılabilir.
- İlk başarılı çekirdek aktarımı 1986' da gerçekleştirilmiştir.
- Koyun yumurtaları izole edilmiş ve her birinin çekirdeği çıkarılmıştır.

Çekirdek transferi

- Daha sonra bu çekirdeksiz hücreler, 16-32 hücreli safhada bulunan embriyo hücreleri ile kaynaştırılmıştır.
- Birleşen hücreler tekrar dişi bireylere transplante edilmiştir.
- Böylelikle teorik olarak 32 hücreli embriyodan 32 hayvan klonu elde etmek mümkündür.

Ticari klonlama alışmaları

- Ticari klonlama çalışmaları ile istenilen özellikler korunarak çoğaltılabilir.
- Klonlama, tarım ve tıp alanında önemli uygulamalara sahiptir.
- Örneğin; yüksek süt üretimi, şampiyon yarış atlarının yetiştirilmesi, insan proteini sentezleyen hayvan türleri v.b.

Koyun Dolly

- 1996 yılında Ian Wilmut ve Keith Campbell, Edinburgh' da bulunan Roslin Enstitüsü' nde, klonlanmış bir koyun üretmeyi başarmıştır.
- Araştırmacılar bu işlem sırasında embriyonik bir hücre yerine, farklılaşmış bir hücrenin çekirdeğini kullanmıştır.
- Oluşan yavruya Dolly adını vermişler ve 1997 yılında ilk klonlanan hayvan olarak dünyaya duyurmuşlardır.

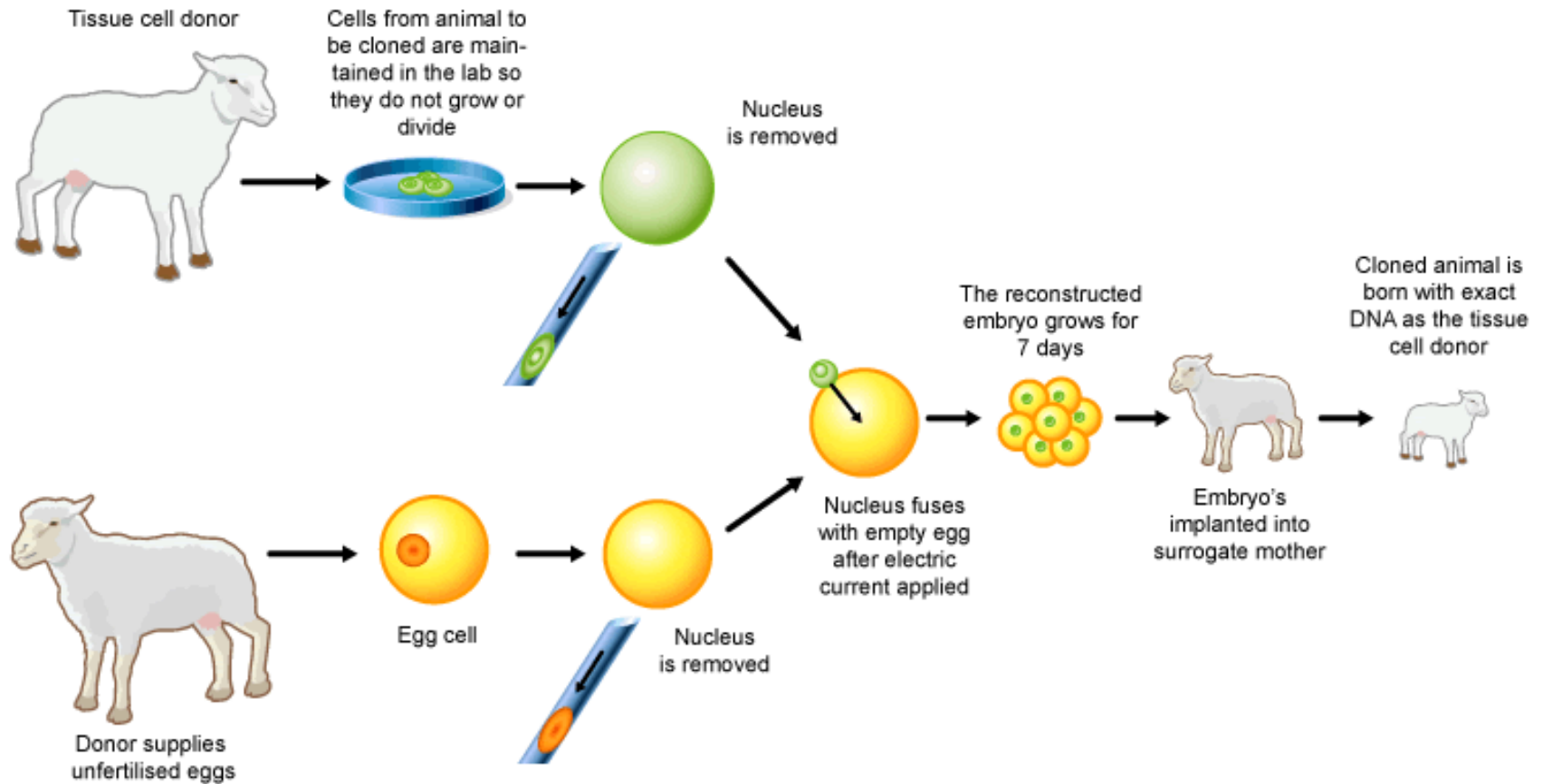
Deneysel süreç nasıldır?

- 6 yaşında bir koyundan olgun meme epitel hücreleri izole edilmiştir.
- Bu hücreler kültüre alınmış ve gen ifadesinin kapalı olduğu G₀ evresine geçiş yapabilmeleri için besin kısıtlaması yoluna gidilmiştir
- Daha sonra başka bir koyundan yumurtalar izole edilmiş ve çekirdekleri uzaklaştırılmıştır.

DeneySEL süreç nasıldır?

- G₀ fazındaki hücrelerin çekirdekleri daha sonra elektrofüzyon yoluyla çekirdeksiz hücrelere aktarılmıştır.
- Gelişen embriyolar, başka bir hamile koyuna aktarılmıştır.
- 277 denemenin içinde yaşayabilen tek birey Dolly olmuştur.

DeneySEL süreç nasıldır?



Dolly hayatını kaybetti?

- Dolly 2003 yılında viral kökenli bir akciğer kanseri vakasından hayatını kaybetmiştir.
- Yapılan kromozomal analizler sonucunda Dolly' nin kromozomlarının, normalde olması gerekenden daha kısa telomerler içerdiği belirlenmiştir.
- Belki de bu nedenle Dolly, kronolojik yaşından daha hızlı yaşlanmıştır !!!
- Bunu da ötesinde Dolly, artirit gibi çeşitli hastalıklara da yakalanmıştır.

Dolly ile başlayan gelişmeler !!!

- Bu olay, farklılaşmış bir hayvansal hücrenin totipotent özelliğe sahip olabileceğini gösteren önemli bir örnektir.
- 1998 yılında araştırmacılar 20' den fazla fareyi, çekirdeksiz yumurtalara doğrudan çekirdek transferi yaparak üretmişlerdir.

Sıra primatlarda !!!

- Bunu daha sonra; keçi, inek, at, domuz, tavşan ve kedi izlemiştir.
- Araştırmacılar primatları ve nesli tehlike altında olan çita ve panda gibi türleri klonlayabilmek için yoğun çabalar sarf etmektedir.



KORUMA BİYOLOJİSİ

Nüfus artışı

- Yerküremizde yaşayan insan nüfusu 6 milyarı aşmıştır.
- Bu sayının yakın gelecekte 9 milyarı aşacağı tahmin edilmektedir.
- Populasyon baskısı ile birlikte kirlilik artacak, doğal yaşam alanları parçalanacak veya ortadan kalkacak ve aşırı derecede çevresel yıkımlar oluşacaktır.



Etkili çözümler

- Önemli habitatlara korunması
- Egzotik hayvan türlerinin kontrol altında tutulması
- Doğal populasyonların yeniden kurulması
- Zenginlikte, ülkelere eşit pay dağıtımının sağlanması
- İnsan populasyonunun kontrol altına alınması
- Ancak bu çözümler, her zaman pratik değildir ve biyolojik çeşitliliği koruyabilecek diğer yöntemler araştırılmalıdır.

Önemli gelişmeler

- Biyoteknoloji, hayvan populasyonlarının koruma altına alınması hususunda önemli rol oynamaktadır.
- Son yıllarda embriyo transferi gibi *in vitro* dölleme teknikleri ve transgenik laboratuvar hayvanlarının üretimi konularında önemli gelişmeler yaşanmıştır.

Dondurarak saklama (Cryopreservation)

- Dondurulmuş semen az sayıda hayvan türünün döllenesinde uygulanmaktadır.
- Yakın gelecekte gametlerin dondurularak saklanması (cryopreservation) ile germplazm bankaları oluşturulabilecektir.



Embriyo transferi

- Bu teknik büyükbaş hayvan yetiştiriciliğinde yıllardır uygulanmaktadır.
- Dişilerden izole edilen yumurtalar, seçilmiş bireylerin spermleri ile döllenmektedir.
- Döllenmiş yumurtalar ve embriyolar -196 derecede sıvı azotta dondurularak istenilen zamanda hamile dişilere aktarılmaktadır.

Embriyo transferi

- Bu embriyolar dünyanın bir yerinden başka bir yerine kolaylıkla transfer edilmektedir.
- Böylece yıllık hayvansal üretim miktarı artırılabilirmektedir.
- Ayrıca bu materyaller genetik çeşitliliğin az olduğu ya da yeni genetik hatlara ihtiyaç duyulan bölgelerde kullanılmaktadır.
- Embriyolar ayrıca farklı türden, fakat yakın akraba dişilere de aktarılabilirmektedir.

Antilop ve annesi Holstein !!!

- Ohio’ daki Cincinnati hayvanat bahçesinde bulunan “Tehlike Altındaki Doğal Yaşamın Üretimi Merkezi (CREW)” de 1984 yılından bu yana embriyo transferi kullanılmaktadır.
- Bu merkezde nesli tükenmekte olan antilop embriyoları, Holstein ineklere implante edilmektedir.

Transgenik hayvanlara ilişkin düzenlemeler

- Transgenik hayvanların ticarileştirilmesi, bitkilere göre daha çok tartışmayı beraberinde getirmiştir.
- Genetik mühendislik teknikleri ile üretilen hayvanların yasalarla düzenlenmesi; tüketicilerin, hükümetlerin ve araştırmacıların tartışma odağı haline gelmiştir.
- Özellikle çevreye verilen zarar ve bunun sağlık üzerindeki potansiyel riskleri tartışılmaktadır.