



1. BİYOTEKNOLOJİ: TANIMI VE TARİHSEL GELİŞİMİ

➤ Bu ders kapsamında sırayla işlenecek konuları ana başlıklar halinde aşağıda belirtildiği şekilde sıralayabiliriz;

1. *Biyoteknolojiye Genel Bakış: Tanım ve Tarihsel Gelişimi*
2. *Biyoteknolojinin Uygulama Alanları, Avantajları , Dezavantajları ve Biyoteknolojik Yöntemler*
3. *Mikroorganizmalar Hakkında Genel Bilgiler, Mikroorganizmaların Gelişmesi, Gıda Mikrobiyolojisi ve Teknolojisi Açısından Fermente Gıdalar, Probiyotikler*
4. *Gıdaların Hazırlanmasında Kullanılan ve Gıdalarda Bulunan Mikroorganizmalar, Mikrobiyal Biyoteknoloji ve Medikal Uygulamaları*
5. *Mikroorganizmaların Metabolizması, Mikrobiyal Metabolizma Ürünleri, Mikroorganizma Suşlarının Geliştirilmesi*
6. *Ürün Eldesi ve Saflaştırmada Kullanılan Temel İşlemler*
7. *Gen Transferi*
8. *Modern Genetik Uygulamalar*
9. *Sağlıkta Teknoloji ve Kişiselleştirilmiş Tedavi*
10. *Genetik Modifiye Organizmalar*
11. *Biyosensörler*
12. *Covid-19 Pandemisinde Biyoteknoloji Kullanımı*
13. *Dünyada ve Türkiye’de Biyogüvenlik*

1. BİYOTEKNOLOJİYE GENEL BAKIŞ

- Organizmalarda bulunan biyolojik sistemlerin veya canlı organizmaların, teknolojik ilerlemeler sağlamak ve bu teknolojileri çeşitli alanlara uyarlamak için kullanılmasına, **biyoteknoloji** diyoruz.
- Biyoteknoloji uygulamaları, tarımdan tıp sektörüne kadar birçok alanı içerir. Sadece canlıyı ilgilendiren alanlardaki uygulamaları değil, bir organizma ile ilgili elde edilen bilgilerin uygulanabileceği diğer alanları da kapsar.

- Yaşamlarımızı ve gezegenimizin sağlığını iyileştirmeye yardımcı olan teknolojiler ve ürünler geliştirmek için hücresel ve biyomoleküler süreçleri kullanır.
- Bunun en eski örneklerinden biri; insanlığın, 6.000 yıldan fazla bir süredir ekmek ve peynir gibi faydalı gıda ürünleri yapması ve süt ürünlerini korumak için mikroorganizmaların biyolojik işlevlerini kullanmasıdır.
- **Bugün tanımladığımız noktaya gelene kadar biyoteknolojinin tarihsel olarak geçtiği aşamalar üç başlıkta özetlenebilir:**

1. Antik Biyoteknoloji:

- 1800'lü yılların öncesini kapsayan bu süreçte en temel güdü ihtiyacı. Her yeni ihtiyaç yapılan gözlem ve keşiflerin sonucu olarak bir icat doğurdu. Bu dönemde insanlar yemek, barınma, giyinme gibi ihtiyaçlarını doğayı gözlemleyerek doğadan karşıladılar.
- Bu gözlem süreci onları uzun süreli koruyabilecekleri çözümlere ya da daha ehil şekilde elde edebilecekleri yollara yani "tarım"a götürdü. Böylece tohumu ve tohumun büyüme evreleri keşfettiler. Her keşif onlara yeni bir yol gösterdi.

- *Mayanın keşfi ile ekmek, sirke, çeşitli alkollü içeceklerin yapımının da önü açılmış oldu. Sirkenin antimikrobiyal ve gıda koruyucu etkilerinden, o zamanlarda faydalanılmaya başlandı.*
- *Bu denklemdeki en önemli eksik, yaptıkları bu işlemin fermantasyon olduğundan habersiz olmalarıydı.*
- *Bu doğrudan gözlemlere bilimsel gözlem ve gerçeklerin eklenmesiyle birlikte antik biyoteknoloji, yeni bir aşamaya geçmiş oldu.*

2. Klasik Biyoteknoloji:

- *1800'lü yıllardan 1900'lü yılların ortalarına kadar olan süreçte klasik biyoteknolojiden bahsetmek mümkündür.*
- *Antik biyoteknolojiden farklı olarak “bilimsel gözlemlerin” devreye girdiği bu aşamada antik çağda farkında olmadan sağlanan faydalara ilişkin mantıksal açıklamalar yapılmıştır.*
- *Bu dönemde ilk olarak biyoteknolojinin temeli sayılabilecek genetik bilgi transferi ile ilgili keşifler gerçekleşti.*

- *Bunları takiben gelen nükleik asit ekstraksiyonu ise DNA'nın keşfine giden ve modern biyoteknolojinin kapısını aralayan ön keşifler oldu.*
- *1881'de Alman doktor Robert Koch, patates dilimleri üzerinde bakteri kolonilerinin büyüdüğünü göstererek ilk katı besi ortamını tanımlamış oldu.*
- *1888'de bir başka Alman bilim adamı Heinrich Wilhelm Gottfried Von Waldeyer-Hartz, kromozom terimini ortaya attı ve böylece DNA ile ilgili keşiflere bir yenisi eklenmiş oldu.*
- *Yine İngiliz Edward Jenner tarafından çiçek hastalığına karşı geliştirilen aşı ile Louis Pasteur tarafından kuduza karşı geliştirilen aşı da bu döneme denk gelir.*

- DNA ile ilgili keşiflerin devamında kalıtım ve genetik ile ilgili ortaya konan gerçekler ile gen, genotip, fenotip gibi kavramlar tanımlanmaya başlandı.
- **Gen:** protein sentezleme yeteneğine sahip DNA parçasıdır;
- **Genotip:** Organizmanın genetik yapısına (bileşimi) verilen addır.
- **Fenotip:** Genler, protein sentezini yöneterek, bireyin dış yapısını (fenotipini) ortaya çıkartırlar. Genotip, genlerin genel yapısını belirlemede kullanılan bir tanımken, fenotip gözlemlenebilir özellikleri kapsar.
- Kısaca genotip genetik yapının, fenotip ise bir organizmanın çevreyle de etkileşim içinde üretilen gözlemlenebilir özelliklerin adıdır.

- *İngiliz Doktor Alexander Fleming, bir mikroorganizmanın başka bir mikroorganizmayı öldürmek için kullanılabileceğini gözlemledi ve antibiyotikleri keşfetmiş oldu.*
- *Fleming, bir petri kabında küf büyüdüğünde bakterilerin öldüğünü gözlemledi ve birçok bulaşıcı hastalıkta kullanılabilecek *Penicillium notatum* küfünden elde edilen antibakteriyel toksin, penisilini keşfetti.*
- *Aşıların ve antibiyotiklerin önemi ilk olarak klasik biyoteknoloji döneminde ortaya konuldu.*

3. Modern Biyoteknoloji:

- İkinci Dünya Savaşı ile her alanda aksayan düzen, bilimde de etkilerini gösterdi ve hız kazanan biyoteknolojik gelişmeler, duraklamaya geçti.
- Ancak savaşın sona ermesinin ardından Rosalind Franklin'in çalışmalarının da katkılarıyla 1953'te Watson ve Crick, ilk kez, "Çift Sarmal DNA Modeli"ni ortaya attılar.
- Bu model DNA'nın açıklanamayan gizemini aydınlatmış oldu. DNA ile ilgili ortadan kalkan soru işaretlerinin yerini, tanımlanan yeni kavramlar aldı.

- Bu arada ayrıca hastalıkların tanısında yol gösterecek devrim niteliğinde başka gelişmeler de yaşandı ve ilk monoklonal antikorlar üretildi. **Organizmada gerçekleşen olaylar yeni tekniklerin geliştirilmesiyle “deney tüplerinde taklit edilebilir” hale geldiler.**
- Böylece tüpte gerçekleşebilen DNA sentezi, yeni tanımlanan Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile daha hızlı ve çoklu hale geldi. Bununla birlikte bilim adamları, yabancı bir DNA’yı başka bir konakçıya transfer ettiler ve bunun nesiller boyunca transferini izleyebildiler.

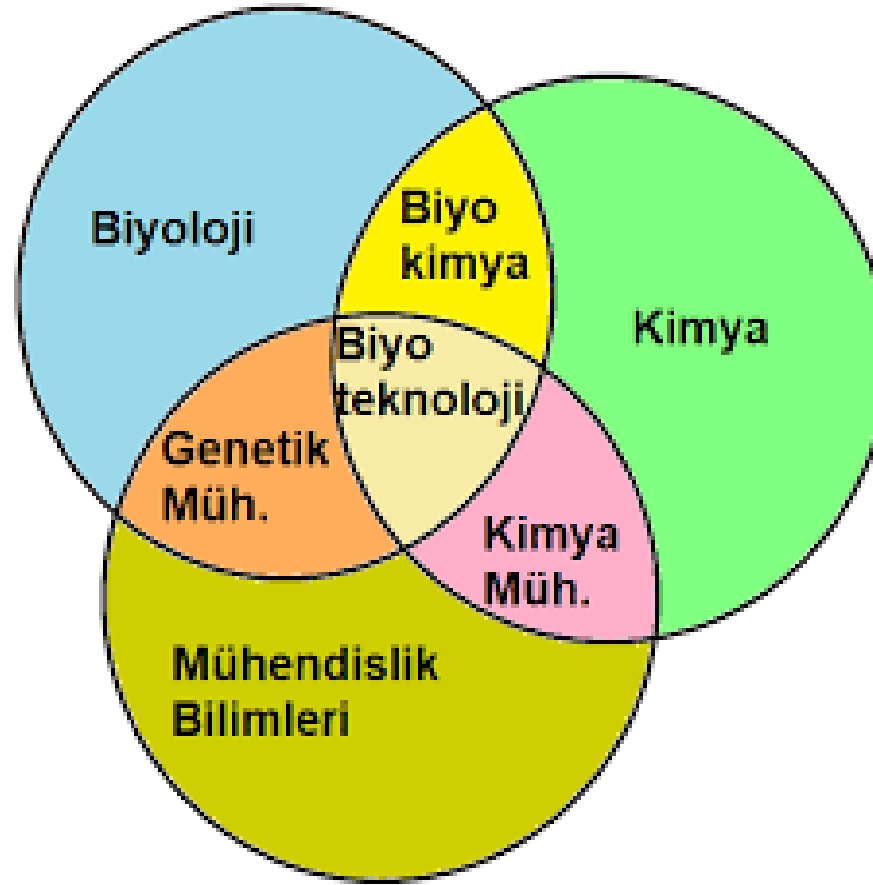
- *HIV virüsünün neden olduğu AIDS'in ölümcül bir hastalık olarak ortaya çıkmasıyla yeni keşifler ve teknolojilerin geliştirilmesi için çalışmalar yapıldı.*
- *İlk klonlanan hayvan, koyun oldu ve adına "Dolly" denildi. İnsan genom projesi ile doğru bilinen bazı gerçekler çürütülürken yepyeni kapılar açıldı.*
- *Her yeni biyoteknolojik gelişme insanoğlunun yaşam kalitesini artırırken bir taraftan da kötü niyetli kişilerin elinde insanlığın geleceğine dair endişelerin artmasına da yol açtı.*

KAYNAK :

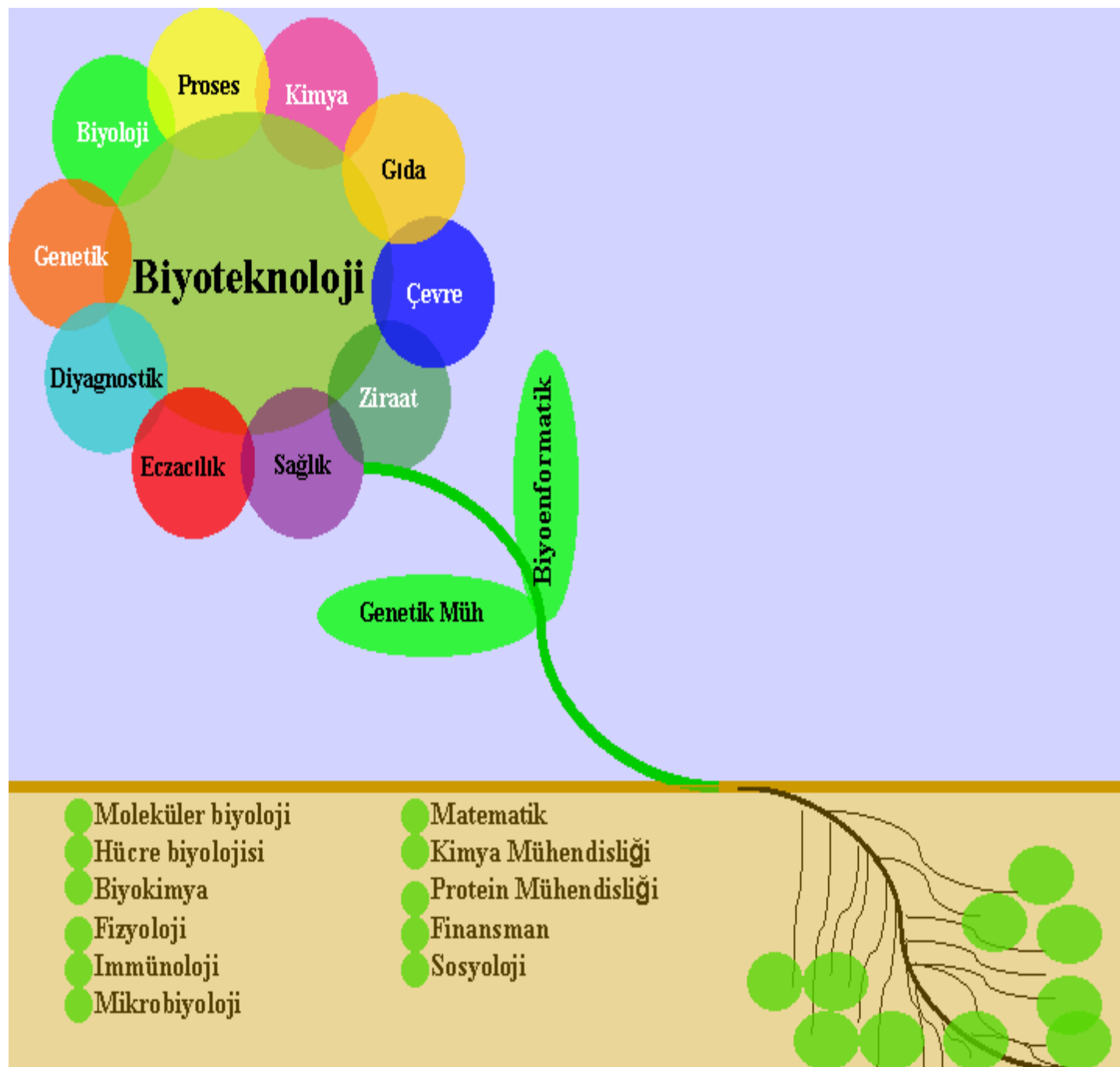
Koçdor H. Geçmişten günümüze biyoteknoloji. Koçdor H, Pabuççuoğlu A, Zihnioğlu F, Sağın F, editörler. Sağlık Biyoteknolojisi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.1-10.

1.1. BİYOTEKNOLOJİNİN TANIMI

- Avrupa Biyoteknoloji Federasyonu “European Federation of Biotechnology” 1981 yılında Biyoteknoloji için aşağıdaki tanımı vermiştir:
- **Biyoteknoloji**; mikroorganizmaların, hücre ve doku kültürlerinin ve bunların çeşitli kısımlarının teknik uygulama potansiyelinden yararlanmak amacıyla biyokimya, mikrobiyoloji ve mühendisliğin entegre bir uygulamasıdır.
- Bu tanımda da açıkça vurgulandığı gibi **biyoteknoloji interdisiplinerdir**.
- Biyoteknolojinin bu karakteri **Şekil 1**’de şematize edilmiştir.



Şekil 1. *Biyoteknolojinin interdisiplinerliği*



- **Kısaca Biyoteknoloji**, canlı hücreler (mikroorganizmalar, bitki ve hayvan hücreleri veya dokuları) veya hücrelerden elde edilen enzimler ya da organeller tarafından gerçekleştirilen biyoteknolojik reaksiyonlar ile uğraşır.
- **Farmasötik aktif maddelerin biyoteknik üretimi, diagnostik ve yapay böbrek, kalp-akciğer makinesi vb. tıbbi amaçlı aletlerin yapımı ve geliştirilmesi gibi konuların biyoteknoloji kapsamına alınıp alınmayacağı tartışılmaktadır.**
- **Bu tıbbi teknikler çoğu kez “biyoteknik” olarak da adlandırılır.**

- Gen tekniğindeki gelişmeler sayesinde çok değerli özelliklere sahip suşların elde edilmesi bugün için mümkün olmasına rağmen; bunların endüstriyel boyutta üretime uygulanmasındaki problemlerin tamamen aşıldığı söylenemez.
- Bununla birlikte *biyoteknolojinin geleceğinde, gen teknolojisi önemli bir yer tutacaktır.*
- Bugün için en genel anlamda;
 - ✓ biyolojik reaksiyonlarla bazı maddelerin üretimi,
 - ✓ mikroorganizmalar,
 - ✓ bitki ve hayvan hücre kültürleri yardımıyla maddelerin yıkımı,
 - ✓ atık suların biyolojik arıtımı vb. konular biyoteknolojinin ana konularını oluşturmaktadır.

Daha önce de belirtildiği gibi biyoteknoloji üç anabilim dalına dayalıdır: Biyoloji, Biyokimya ve Mühendislik.

- *Üretimde kullanılacak mikroorganizma veya hücre hakkında olabildiğince doğru bilgilere sahip olunması biyolojinin;*
- *Bu hücrelerin metabolizmalarının kimyasal temelleri biyokimyanın ve*
- *Üretimde uygulanacak teknik mühendisliğin konusudur.*

Biyoteknolojinin çalışma alanları dünya üzerinde yaygın problemler ile sıkı ilişkilidir. Örneğin,

- ✓ protein üretimi ve insan beslenmesinin garantiye alınması,
- ✓ hammadde ve enerji stoklarının daha verimli değerlendirilmesi,
- ✓ insan ve hayvan sağlığını koruyucu bileşiklerin üretilmesi,
- ✓ bitkilerin biyolojik korunması,
- ✓ bulaşıcı ve salgın hastalıklar ile savaş,
- ✓ atık su arıtılması,
- ✓ çevre korunması ve
- ✓ atıkların yeniden değerlendirilmesi gibi.

- *Antibiyotikler, B₁₂ vitamini gibi sekonder metabolitler ve mikrobiyal biyotransformasyonla elde edilen birçok ürünler (örneğin steroidler ve bazı ilaçların aktif maddeleri (doğum kontrol hapları vb.)) yalnız biyoteknolojik yollardan elde edilebilirler.*
- *Bu üretimin 2/3' ü β -laktam antibiyotikleri, 1/3' ü ise tetrasiklin türevleridir.*
- ✓ *Son yıllarda güçlü β -laktamaz inhibitörü içeren yeni antibiyotikler (Thienamycine, Sulbactame, Monobactame vb.) üretilmiştir.*
- ✓ *Hayvan yemlerine katılan Monensin ve bitki patojen bakterilerinin kontrolünde kullanılan Validamisin gibi özel antibiyotikler bile tonlarca üretilmektedir.*

➤ *Aminoasit üretimi de biyoteknolojik uygulamalarda önemli bir yer tutar.*

❑ *Yirmiden fazla aminoasidin biyoteknolojik üretimi söz konusudur ki, bu üretimin %98' ini L-glutamik asit, L-lizin ve D-, L- metiyonin oluşturur.*

❑ *D- ve L- metiyonin yem katkı maddesi olarak kullanılır. Hayvan organizması hem L- hem de D-metiyonini değerlendirebilmektedir.*

- *Farmasötik amaçla özellikle karaciğer hastalıklarında kullanılan L-metiyonin ise N-Asetil-DL-metiyoninin selektif enzimatik hidrolizi ile elde edilir.*
- ✓ *Monosodyum glutamat (MSG) daha çok gıda sanayinde lezzet artırıcı ve amonyak akseptörü olarak kullanılırken;*
- ✓ *her üçü de esansiyel olan L-lizin, L-treonin ve L-triptofan aminoasitleri, bitkisel proteinlerin besin değerinin artırılması amacıyla bitkisel kaynaklı gıdalara katılırlar.*

- *Piyasadaki enzim preparatlarının %40' ı bitkisel ve hayvansal kaynaklı iken; %60' ı mikrobiyal kaynaklıdır.*
- *Ancak bu oran her geçen gün mikrobiyal enzimler lehine değişmektedir.*
- *Bugün 25' den fazla enzim preparatı endüstriyel boyutta üretilmektedir.*
- *Tek hücre proteini (Single Cell Protein "SCP") üretiminin teknolojik problemleri önemli ölçüde çözülmüş olmasına rağmen; özellikle geri kalmış ülkelerde insan beslenmesinde kullanılabilmesi için ekonomik ve politik bazı engellerin aşılması gerekmektedir.*
- *Üretilen tek hücre proteini, bugün yalnızca hayvan yemi olarak değerlendirilebilmektedir.*

- *Atık suların arıtılmasında birçok teknik kullanılmasına rağmen; atık suyun hijyenik hale getirilerek tekrar doğal su sirkülasyonuna verilebilmesi için en önemli imkan biyoteknolojik atık su arıtımıdır.*
- *Biyoteknolojik uygulamalar çoğu kez çevreye zarar vermeyen teknikleri kullanır, enerji ihtiyacı azdır, yüksek basınç gerektirmez ve oda sıcaklığı veya daha düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilir. Çevreyi kirleten atıkların değerlendirilmesi ve mikroorganizmalar yardımı ile parçalanması da mümkündür.*
- *Biyoteknolojinin çok ilginç bir alanı da immobilize biyokatalizör (immobilize enzim ve hücre) sistemlerdir.*
- *Bu sistemler hem birçok kez kullanılabilir hem de tesislerin boyutlarının küçültülmesine imkan sağlarlar.*

1.2. BİYOTEKNOLOJİNİN TARİHÇESİ VE GELİŞİMİ

- *Biyoteknoloji tarihçesi hemen hemen insanlık tarihi kadar eskidir.*

Biyoteknolojinin tarihsel gelişimi aşağıdaki şekilde özetlenmiştir:

- *İnsanoğlunun ilk elde ettiği organik madde büyük bir olasılıkla etanoldür ve biyoteknolojik yoldan üretilmiştir.*
- *Ancak bu üretim elbette bilinçli olarak yapılmamıştır.*
- *Olgunlaşmış meyvelerin depolanması sırasında, alkolik mayalanma gerçekleşmiş ve böylece ilk insanlar mayalanmayı öğrenmişlerdir.*

Biyoteknolojinin Gelişimi

Araştırma maliyeti ↑

Modern
Biyoteknoloji

Hayvanlarda genetik müh.

Bitkilerde genetik müh.

Mikroorganizma genetik müh.

Rekombinant DNA teknolojisi

Monoklonal antikor üretimi

Hayvanlarda embriyo transferi

Bitki doku kültürü

Biyolojik azot fiksasyonu

Fermentasyon

Klasik
Biyoteknoloji

Karmaşıklık düzeyi →

Milattan Önce

1750: Sümerler birayı üretti.

500: Çinliler küflenmiş soya fasulyesini antibiyotik olarak yanıkların tedavi etmek için kullandı

250: Yunanlılar hasat döngüsünü deneyerek ürün verimliliğini arttırdı.

100: Çinliler toz haline getirilmiş krizantemi böcek ilacı olarak kullanmaya başladı.

Milattan Sonra (20. Yüzyıldan Önce)

1590: *Mikroskobun Janssen* tarafından bulunması

1663: *Hücrelerin Hooke* tarafından ilk kez tanımlanması

1675: *Leeuwenhoek' un* protozoa ve bakteriyi keşfi

1797: *Jenner' in* bir çocuğu çiçek hastalığından korumak için aşılması

1802: *Biyoloji* kelimesinin ortaya çıkışı

1834: *Dutrochet* tarafından dokunun yaşayan hücrelerden oluştuğunun bulunması

1830: *Proteinlerin* keşfi

1833: *Hücre çekirdeğinin* keşfi. İlk enzimlerin izole edilmesi

1855: *Escherichia coli* (E.coli) bakterisin keşfi. İlerleyen zamanlarda, biyoteknoloji için temel araştırma, geliştirme ve üretim aracı olacaktır. Pastör'ün maya ile çalışmaya başlaması ve sonuç olarak mayanın canlı organizmalar olduğunun kanıtlaması

1863: **Mendel'** in bezelyeler ile yaptığı çalışmalar sonucunda, özelliklerin nesilden nesile bağımsız birimler (daha sonraları gen olarak tanımlanacak olan) aracılığıyla aktarıldığını keşfi. Bu gözlemler, genetik biliminin temellerini oluşturmaktadır.

1869: *Miescher'in* alabalık sperminde DNA' yı keşfi

1877: *Koch* tarafından bakteri boyanması ve tanımlanması için bir tekniğin geliştirilmesi

1878: Laval tarafından ilk santrifüjün geliştirilmesi. Mikrop teriminin ilk kez kullanılışı

1879: *Flemming'in kromatini keşfi*. Hücre çekirdeği içerisinde bulunan çubuk şeklindeki bu yapısal birim ileride *"Kromozom"* olarak adlandırılacaktır

1883: İlk kuduz aşısının geliştirilmesi

1888: *Waldyer* tarafından kromozomun keşfi

20. Yüzyılın İlk Yarısı

1902: İmmünoloji teriminin ilk kez ortaya çıkışı

1906: Genetik kelimesinin tanımlanması

1907: İlk in vivo hayvan hücre kültürünün rapor edilmesi

1909: Genler ile kalıtsal hastalıklar arasında bağlantının kurulması

1911: Rous tarafından ilk kansere neden olan virüsün keşfi

1914: Manchester/İngiltere' de ilk kez bakteri kullanılarak kanalizasyon sularının işlenmesi

1915: Faj veya bakteriyel virüslerin keşfi

1919: *Biyoteknoloji* kelimesinin ilk kez bir Macar ziraat mühendisi tarafından kullanılması

1920: *Evans ve Long* tarafından insan büyüme hormonunun keşfi

1927: *Murray* tarafından X-ışınlarının mutasyona yol açtığıının bulunması

1928: *Flemming'* in ilk antibiyotik olan “*penisilini*” bulması

1938: *Moleküler Biyoloji* ilk kez kullanıldı.

1941: Genetik mühendisliği terimi ilk kez Danimarkalı bir mikrobiyolog tarafından kullanıldı.

1942: Elektron mikroskobu bir bakteriyofajın tanımlanması ve karakterizasyonu için kullanıldı.

1943: **Avery** DNA' nın kalıtım faktörü olduğunu gösterdi

1944: DNA' nın genleri içerdiğinin gösterilmesi

1949: **Pauling** tarafından “**orak hücreli aneminin**” mutasyon sonucu oluşan bir moleküler genetik hastalık olduğunun gösterilmesi

20. Yüzyılın İkinci Yarısı

1951: *McClintock* tarafından mısırdaki “*zıplayan genlerin*” keşfi

1953: *Watson ve Crick* tarafından DNA'nın üç boyutlu yapısının açıklanması

1954: Hücre kültür tekniklerinin geliştirilmesi

1955: İlk kez nükleik asit sentezinde yer alan bir enzimin izole edilmesi

1956: Japonya’da fermentasyon sürecinin başarıyla uygulanması. Kornberg tarafından DNA polimeraz I enziminin keşfi ve bu keşfin DNA'nın kendini nasıl eşlediğinin anlaşılmasına yol açması.

1957: Orak hücreli anemiye tek bir amino asitteki değişikliğin neden olduğunun gösterilmesi

1960: Melez DNA-RNA moleküllerinin oluşturulması, mesajcı RNA'nın keşfi

1961: Genetik kodun ilk kez anlaşılması

1964: Ters transkriptazın varlığının tahmin edilmesi

1967: İlk otomatik protein dizi ayrıştırıcısının geliştirilmesi

1969: İlk kez in vitro ortamda bir enzimin sentezlenmesi

1970: Spesifik restriksiyon nükleazların tanımlanması, gen klonlanma çalışmalarının yolunun açılması. Ters transkriptaz'ın birbirinden bağımsız olarak sıçan ve kuş retrovirüslerinde bulunması

1971: Ters transkriptaz'ın ribonükleaz aktivitesi gösterdiğinin bulunması

1972: İnsan DNA'sının bileşimi ile şempanze ve goril DNA'larının %99 benzediğinin bulunması. Ters transkriptaz kullanılarak cDNA sentezi gerçekleştirildi.

1973: *Cohen ve Boyer* tarafından, bakteriyel genler kullanılarak ilk başarılı *rekombinant DNA* deneylerin yapılması

1974: Amerikan Ulusal Sağlık Örgütü tarafından rekombinant genetik çalışmaların izlenmesi için Rekombinant DNA Tavsiye Komitesinin kurulması

1975: *Koloni hibridizasyon ve Southern Blotting* tekniklerinin spesifik DNA dizilimlerinin tayini için kullanılması

- 1976:** Rekombinant DNA'nın ilk kez insanda kalıtsal hastalıklarda kullanımı. Moleküler hibridizasyonun ilk kez alfa talaseminin doğum öncesi teşhisinde kullanımı. Maya genlerinin ilk kez *E.coli*'de ekspresyonu (ifadelenmesi).
- 1977:** Genetik modifiye bakterilerin ilk kez, insan büyüme hormonunun sentezi için kullanımı
- 1978:** North Carolina Üniversitesi bilim adamlarından **Hutchinson ve Edgell'in** DNA molekülünün spesifik bölgelerinde spesifik mutasyonların oluşturulabildiğini göstermeleri

1979: İlk monoklonal antikorların üretimi

1980: A.B.D. Anayasa Mahkemesi, bir dava sonucunda (Diamond-Chakrabarty) genetik modifiye canlı türlerinin, patentleme prensiplerini onayladı.

1981: İlk gen sentezleme cihazı geliştirildi. İlk genetik modifiye bitki rapor edildi. Fare başarıyla klonlandı.

1982: Genentech firması tarafından diyabet hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere “**Humulin**” adlı ilaç, genetik modifiye bakteriler kullanılarak üretilmeye başlandı. Bu ilaç, Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onay verilen ilk biyoteknolojik ilaçtır.

1983: Polimeraz Zincir Reaksiyon (**PCR**) tekniği geliştirildi. İlk yapay kromozom sentezlendi. Spesifik kalıtsal hastalıklara ait ilk genetik işaretleyiciler bulundu. Tek sarmalı DNA’dan çift sarmallı DNA sentezi için etkin metotlar geliştirildi.

1984: DNA parmak izi tekniği geliştirildi. İlk genetik modifiye aşı geliştirildi. **Chiron**, IV virüsünü klonladı ve genom dizilimini belirledi

1985: Tamamen aktif sıçan Ters transkriptaz E.coli'de klonlandı

1986: Genetik modifiye bitkilerin (tütün) ilk alan

çalışmaları yapıldı. Ortho Biotech firmasına ait **Orthoclone OKT3**, böbrek naklinde, organ reddine karşı kullanıldı ve ilk monoklonal antikor tedavisi olarak onay aldı. Biogen firmasına ait **Intron A** ve Genentech firmasına ait **Roferon A** adlı ilaçlar, biyoteknoloji türevli ilk interferon ilaçları **orak hücreli kanser** tedavisinde kullanılmak üzere, Gıda ve İlaç İdaresinden onay aldı.

- 1988:** AIDS`in bir komplikasyonu olan **Kaposi'sin** Sarkoma tedavisinde kullanıldı. İlk genetik modifiye insan aşısı, Chrion firmasına ait **Recombivax HB**, hepatit B'yi önlemek üzere kullanımı için onay aldı.
- 1987:** İnsan büyüme hormonu yetmezliği için **"Humatrope"** adlı ilaç geliştirildi
- 1988:** Amerikan Kongresi İnsan Genom Projesini destekleme kararı aldı.

1989: Exxon Valdez Petrol Sızıntısı sonucu oluşan kirliliğin temizlenmesi amacıyla mikroorganizmalar kullanıldı. **Cystic Fibrosis'e** neden olan gen bulundu.

1990: 4 yaşında bir tür bağışıklık sistemi rahatsızlığı olan bir kız çocuğuna, onay verilen ilk gen terapi yönteminin başarıyla uygulanması

1991: Amgen firması tarafından “**Neupogen**” adlı bir ilaç geliştirildi. Bu ilaç koloni uyarıcı faktör ilaçlarının yeni bir sınıfı olarak, kemoterapi hastalarında düşük beyaz küre sayısının arttırılması amacıyla kullanılmaya başlandı. Genzyme firmasına ait “**Ceredase**” adlı ilaç **Gaucher’s hastalığının** tedavisinde kullanılmak üzere onay aldı.

1992: HIV Ters Transkriptaz' ın üç boyutlu yapısı aydınlatıldı. Chrion firması tarafından üretilen **Proleukin** renal hücre kanserinin tedavisinde kullanılmak üzere onay aldı. Genetic Institute tarafından geliştirilen **"Recombinate"** hemofili A'nın tedavisinde kullanılmaya başladı. Bu ilaç, Amerika Birleşik Devletleri' nde onaylanan ilk genetik modifiye kan **pıhtılaşma faktörüdür.**

1993: Gıda ve İlaç İdaresi, genetik modifiye gıdaların doğaya zararlı olmadığını ve herhangi bir özel yönetmelik gerektirmediğini deklare etti.

1994: Meme Kanseri geni bulundu. **Calgene** firması tarafından üretilen çürümeye karşı dirençli genetik modifiye **“Flavr Savr”** domatesi satış için onay aldı

1995: Virüsler hariç ilk kez bir canlı organizmanın **“Hemophilus Influenza”** bakterisinin gen dizisinin tamamı belirlendi.

1996: İskoç bilim adamları, erken embriyonik dönemdeki bir koyundan eş kuzular, klonlamayı başardı.

1997: İskoç bilim adamları, erişkin bir koyundan, bir koyun klonladıklarını rapor ettiler (**Dolly**). Oregon' dan bir grup araştırmacı iki Rhesus maymunu klonladıklarını rapor ettiler. PCR, DNA çipleri ve bir bilgisayar programını içeren yeni bir DNA tekniği, hastalık yapıcı genlerin araştırılması için kullanılmaya başlandı.

1998: *Hawai Üniversitesi araştırmacıları, sıçan erişkin yumurtalık hücrelerinin çekirdeğinden üç nesil klonlamayı başardılar. İnsan derisi in vitro olarak üretildi. Bir solucanın genom haritası tamamlandı. Bu tamamlanan ilk hayvan genomudur. İnsan genom haritası kabaca tamamlandı. 30,000' in üzerinde gen belirlendi.*

1999: *İnsan kromozomunun genetik kodunun tamamı deşifre edildi. Avrupa'da biyoteknolojik gıdalara halkın ilgisi artmaya başladı.*

2000 ve Sonrası

2000: Celera Genomics ve İnsan Genom Projesi gibi genom çalışmaları tamamlanma aşamasına geldi. İnsanlara transplantasyon (nakil) için organ üretici olarak kullanılmaları düşüncesiyle, domuz ikinci klonlanan hayvan oldu. Menenjitte sebep olan “*Neisseria meningitidis*” bakterisinin 2.18 milyon bazdan oluşan genomu belirlendi.

2001: İnsan genom haritası **Science ve Nature** dergilerinde yayınlandı.

2002: Bilim adamları, yılda yaklaşık 60 milyon insana yetecek pirinci yok eden bir patojenin, gen diziliminin taslağını bitirdiler.

2003: Dolly, (başarıyla klonlanan ilk memeli) solunum yetmezliğinden öldü.

2004: Türkiye' de biyoteknoloji ve biyomedikal alanlarında çalışmalar yapmak amacıyla **TÜBİTAK-BİYOMEDTEK** Araştırma Merkezi kuruldu.

2010: j.Craig Ventere Enstitüsü'nden bir grup araştırmacı ilk sentetik hücreyi yarattı.

2013: ABD'de üretilen ilk biyonik göz, dünya çapındaki görme engelli insanlara umut verdi.

2020: Biyoteknolojik yenilikler, şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2(Covid-19 gibi) pandemisine karşı mücadeleye öncülük etti.

Biyoteknolojinin geçirdiği çeşitli evreleri şu şekilde özetleyebiliriz:

a.) Antibiyotik Öncesi Dönem

- ✓ Alkollü içkiler (şarap, bira vb.) üretimi
- ✓ Süt ürünleri (peynir, yoğurt, maya vb.) üretimi
- ✓ Diğerleri (ekmek, sirke, limon tuzu, alkol, bütanol-aseton vb) üretimi

b.) 1940 Sonrası ve Antibiyotik Dönemi

- ✓ Penisilin ve türevlerinin üretimi
- ✓ Diğer antibiyotiklerin üretimi
- ✓ Virüs aşılarının üretimi
- ✓ Aerobik atık su arıtımı

c.) 1960 Sonrası, Mikrobiyal Üretim Dönemi

- ✓ *Deterjan için enzim üretimi*
- ✓ *Tek hücre proteini (SCP) üretimi*
- ✓ *İmmobilize enzimler ve uygulamaları*
- ✓ *Biyogaz üretimi*

d.) 1975 Sonrası, Hücre Biyolojisi ve Genetik Mühendisliği Dönemi

Hibridoma Tekniği: Monoklonal Antikorlar

Monoklonal diagnostik yöntemler

Genetik Mühendisliği

Hayvan aşıları üretimi

İnsan insülini üretimi

Büyüme hormonları üretimi

İnterferon, İnterleukin-2 vb. maddelerin üretimi.

e.) 2000 Sonrası Genetik Modifikasyonlar ve Genetik Uygulamalar Dönemi