

# **BiY448**

## **Farklılaşmanın Moleküler Biyolojisi**

Prof. Dr. Reyhan ÇOLAK

## Bitkiler Organ Kimlik Genlerine Sahiptir

- Hayvanlar gibi, bitkiler de organlara sahiptir. Örneğin, yapraklar ve kökler.
- Gezeğin dominant vejetasyonu, çiçek oluşturan bitkilerden oluşur, ve çiçeklerin çoğu dört tip organdan oluşur:
  - sepaller, petaller, stamenler ve karpeller.
- Çiçekler gövde üzerindeki büyüme noktalarında **kubbe** şeklindeki hücre gruplarından oluşur.
- Kubbe nasıl, kısa sürede, dört farklı organın oluşturduğu helezona (merkezi bir ekseninde halkalanan organ grupları) dönüşür?
- Cevap, gen gruplarının aktiviteleriyle ilgilidir.

- **Organ kimlik genlerinin** bir grubu, ardıl (birbirini izleyen) helezonu tayin etmek için hep birlikte çalışır.
- Bu genlerdeki mutasyonlar, çiçek yapısında büyük değişikliklere sebep olduğu için organ kimlik genlerinin varlığını fark ederiz.
- Bu mutant genlerin ve onların ürünlerinin analizleri, bizim normal çiçeklerin nasıl geliştiğini anlamamızı sağlar.
- Çiçeklerin gelişim genetiği, en iyi *Arabidopsis thaliana* ve aslanağzında anlaşılmıştır.

- Organ kimlik genlerinin gen ürünlerinin, DNA bağlayıcı proteinler olması sürpriz değildir.
- Tek bir gen, **leafy**'nin birçok türde çiçek gelişiminin başlamasında önemli olduğu açıktır.
- Bu organ kimlik genleri, biyologları cezbetmesinin yanında zirai bilimcilerin de dikkatini çekmiştir.
- İnsan diyetinin çoğunu oluşturan besinler hububat, pirinç, buğday ve mısır gibi tohumlar ve meyvelerdir.
- Tohumlar ve meyveler, çiçek üzerindeki dişi üreme organından oluşurlar. Bu yüzden, belirli bir bitki üzerinde genetik olarak bu organların sayısıyla oynamak, ekinin üretebileceği tane miktarını arttırabilir.
- Daha çok karpel, daha çok tohum demektir- yani daha çok ürün demektir.

**Tablo 1. Çiçek gelişiminde organ kimlik mutasyonları**

<b><u>GENOTİP</u></b>	<b><u>FENOTİP</u></b>			
	<b><u>Halka 1</u></b>	<b><u>Halka 2</u></b>	<b><u>Halka 3</u></b>	<b><u>Halka 4</u></b>
<b>Yaban tip</b>	Sepaller	Petaller	Stamenler	Karpeller
<b><i>apetal 2</i> mutant</b>	Karpeller	Stamenler	Stamenler	Karpeller
<b><i>apetal 3</i> mutant</b>	Sepaller	Sepaller	Karpeller	Karpeller
<b><i>agamous</i> mutant</b>	Sepaller	Petaller	Petaller	Sepaller

# Bitkiler ve Hayvanlar, “Pozisyonel Bilgi” Kullanır.

- Hem bitkilerdeki hem de hayvanlardaki bazı hücrelerin tam olarak vücudun neresinde olduğunu “bildikleri” açıktır; bu uzaysal duyuma **pozisyonel (konumsal) bilgi** adı verilir.
- Bitkilerde, iletim dokusunun iki ana tipinin – biri su ve mineraller için ve diğeri fotosentez ürünleri için – gelişim biçiminde vücut yüzeyine uzaklıklarının, onların oluşumunda bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

# Pozisyonel Bilgi

- Su iletimi için belirlenen hücreler, vücut yüzeyinden, fotosentez iletimi için belirlenen hücrelerde olduğundan daha uzaktır.
- Böylece su iletimi için belirlenenler, daha düşük konsantrasyonda  $O_2$  'e ve daha yüksek konsantrasyonda  $CO_2$  'e maruz kalır ve bu farklılıklar, gövde ve kök kısımlarında eksprese edilecek genlerin belirlenmesine yardım edebilir.
- Son zamanlarda, gövdenin yüzeyindeki hücrelerin yüzeye yakın, gövdenin derinliklerinden daha konsantre olan bir protein veya başka bir sinyal salgıladıkları ileri sürülmüştür.
- Başka sinyaller, gövde ucundan ve kök ucundan diffüze olabilir, bitkinin eksenini boyunca pozisyonel bilginin yerleşmesini sağlayabilir. Bu fikirler hala spekülatiftir.

# “Morfojenler” Hayvanların Ekstremitelerinin Gelişmesinde Pozisyonel Bilgi Sağlar

- Hayvan embriyolarında pozisyonel bilgiyle ilgili olarak, bitkilerdekinden daha somut kanıtlar elde edilebilir.
- 1960 ve 1970’lerde İngiliz Gelişim Biyoloğu Lewis Wolpert, bir pozisyonel bilgi teorisi geliştirdi.
- Bu teori, civciv embriyolarının ekstremitelerinin gelişmesinde “morfojenlerin gradientine” dayanır.
- **Morfojen**; bir yerde üretilen, diffüze olan ve farklı hücrelerin, morfojenin farklı konsantrasyonlarına maruz kalmaları ve böylece farklı yollarda gelişmesi sonucuna götüren, “bir konsantrasyon gradienti” oluşturan bir maddedir.



# Morfogenler

- Bir **morfogenin konsantrasyon gradienti**, 3 günlük embriyonun yüzeyindeki bir çıkıntı olan “kanat tomurcuğu”ndan civciv kanadının gelişimini sağlar.
- Başka üç boyutlu objeler gibi, bir kanat da üç dikey eksenle tarif edilebilir:
- Kanadın ***anteroposterior eksen***, baştan kuyruğa kadar olan vücut eksenine karşılık gelen eksenidir.
- ***Proksimodistal eksen***, kanadın tabanından ucuna gider.
- ***Dorsoventral eksen***, kanadın üstünden alt yüzeyine gider.
- Her bir eksen, bir pozisyonel bilgi tipine sahiptir. Biz şimdi burada anteroposterior eksenini anlatacağız.

# Morfogenler

- Anteroposterior eksen boyunca “**biçim oluşumu**”, deneysel olarak modifiye edilebilir, bu yolda, tomurcuğun posterior ucunda uzanan, **polarize aktivite zonu** veya **ZPA** denilen, kanat tomurcuğunun belirli bir parçası tarafından en azından kısmen kontrol edildiği ileri sürülmüştür.
- Kanadın farklı parçalarının, normal olarak ZPA’dan spesifik mesafelerde geliştiği açıktır.
- Bu hipotez, titiz operasyon ve aşılama deneylerinin sonuçlarıyla desteklenmiştir, bu deneyde bir tomurcuktaki ZPA, hala kendi ZPA’sı bulunan bir başka tomurcuğa aşılansmıştır.

# ZPA, “Pozisyonel Bilgi” Sağlar.

- ZPA, “Pozisyonel Bilgi” Sağlar. Her bir deneyde, vericinin kanat tomurcuğundaki polarize aktivite zonu (ZPA), hala kendi ZPA’sına sahip olan başka bir konak kanat tomurcuğuna aşılarmıştır.
- Döllenmeden 9.5 gün sonra normal bir embriyonik civciv kanadının görünümü. - ZPA normalde kanat tomurcuğunun posterior kenarındadır.
- ZPA, anterior kenara aşılandığı zaman, kanadın distal kısmının ayna görüntüsü duplikasyonu -4., 3., 2. parmaklar- ortaya çıkar.
- Verici ZPA, konak ZPA’ya yakın aşılandığı zaman, 4. ve 3. parmaklar duplike olur, fakat 2. parmak büyümmez.
- Verici ZPA, konak ZPA’sının biraz daha yakınına aşılandığı zaman, anterior kenarda 2., 3., ve 4. parmakların hemen hemen normal bir seti büyür, fakat iki ZPA’nın arasında 3. ve 4. parmakların kısmi duplikasyonu da vardır.
- **Sonuç:** Ekstremitelerin farklı parçaları, ZPA’dan spesifik uzaklıklarda gelişir.

# ZPA

- ZPA aktivitesinde rol oynayan küçük molekül, A vitamininin türevi olan **retinoik asittir**.
- Retinoik asit, transplant denemelerinde ZPA'nın yerini alabilir.
- Örneğin, eğer biraz retinoik asit, gözenekli bir kapsül içinde anterior bölgeye yerleştirilirse, parmakların duplikasyonunu uyarır.
- Önce hangisi gelir, retinoik asit mi, sonik hedgehog mu?
- Cevabın ilki olduğu açıktır. Kapsül denemelerinde, vitamin türevi retinoik asit, sonik hedgehog üretmek için ZPA'daki hücreleri uyarır, bunun hücre farklılaşması için uyarı olduğu açıktır.

- Sonik hedgehog proteini, memelilerde de önemli bir morfogendir ve özellikle sinir sisteminin çeşitli parçalarının farklılaşması sırasında aktiftir.
- Bu proteinin geninden yoksun olan fareler, beyinin ciddi bir şekilde kusurlu oluşumunun sonucu olarak doğum zamanına yakın ölürlür.
- Bu anormallikler, **holoprosencephaly** adı verilen bir insan hastalığına çok benzer, bu hastalık 250 insan fetusundan birinin hamilelikte düşükle sonuçlanmasının sebebidir.
- Bu mahvedici hastalığın en azından bazı vakalarına, sonik hedgehog proteininin insan versiyonu için kodlama yapan gendeki bir mutasyon sebep olmaktadır.