

BiY448

Farklılaşmanın Moleküler Biyolojisi

Prof. Dr. Reyhan ÇOLAK

HAYVAN GELİŞİMİ

- **Şekil şekilsizlikten nasıl meydana gelir?**
- Bu soru biyolojinin başlıca gizemlerinden biridir ve gelişim biyolojisinin temelidir. Gelişim üzerine çalışan biyologlar tek bir hücreden yani sperm ve yumurtanın birleşmesinden oluşan zigotun nasıl kendi başına kompleks bir organizmaya dönüştüğünü öğrenmek istiyorlar.
- Hücre bölünmeyi sürdürürken bazı yavru hücreler sinir hücreleri bazıları da kas hücreleri ve duyu organlarına dönüşür. Embriyo hücreleri mitozla çoğaldıkları için her bir hücre aynı (identik) genoma sahiptir.
- Bu durumda şu sorulabilir: **Hangi mekanizma hücreleri farklı özelleşmiş tipler olmaya yönlendirir?**
- Belki de soru “**hayvan formları nasıl oluşur?**” şekline çevrilebilir. Yani gelişmekte olan köpek hücreleri nasıl olur da kendi başına bir köpek şekline dönüşürler? Hücreler nasıl olur da yüzgeç ya da kanat, kanca ya da kuyruk ya da bir göze değil de beş parmaklı bir ayak şeklinde düzenlenirler.

Preformasyon

Sperm veya yumurta hücresi içinde
minyatür bebek

“Epigenez” Kavramı

Embriyo döllenmiş yumurtadan kademeli
gelişir

“Epigenez” Kavramı

- Zigot bölünmesi
- Sitokinez
- Farklı hücresel çevreler
- Seçici gen ifadesi
- Hücreler arası sinyaller
- Bölünme
- Farklılaşma
- Morfogenez

Hücreler Gelişme Süresince Nasıl Farklılaşır?

- **Gelişme**, bir organizmanın döllenmiş yumurtadan yetişkinliğine kadar süren bir işlemdir.
- **Farklılaşma**, embriyonik hücrelerin farklı tipte hücrelere özelleşmesidir. Bu farklı tip hücrelere kas, beyin hücreleri örnek verilebilir.
- **Hücreler gelişme süresince birbirlerinden nasıl farklılaşırlar?**
- Bir olasılık şu olabilir. Farklılaşma genlerin gelişme sürecinde yitilmesinden kaynaklanmaktadır. Böyle bir senaryoda zigot tam bir organizmanın oluşumunu yönlendirmek için bütün genlere sahiptir. Her bir farklılaşmış hücre de vücutta kendi özel fonksiyonunu yapmak için gerekli olan genlere sahiptir. Gereksiz genler özelleşme işlemi sırasında kaybolmaktadır. Bu iddia tartışılmaktadır, fakat güvenli bir sonuç sunmamaktadır.

- İngiliz Moleküler Biyologu J. Gurdon tarafından yapılan test şunları göstermiştir:
- Gen kaybı farklılaşmanın bir mekanizması değildir.
- Gurdon bir kurbağa larvasının bağırsak hücresinden aldığı çekirdekleri, çekirdekleri tahrip edilmiş olan döllenmemiş yumurtalara nakletti. Operasyon çok zor olmasına ve yumurtaların çoğu ölmesine rağmen bağırsak çekirdekli yumurtalardan bazıları döllendikleri zaman normal yetişkin kurbağa oldular.
- Bu deney şunu göstermektedir. Bir bağırsak hücresinin çekirdeği normal bir kurbağa larvası oluşturmak için gerekli bütün genetik bilgiyi taşımaktadır.
- Bir hayvanda farklılaşmış her bir hücre tam bir organizmanın gelişmesi için gerekli tüm genetik bilgiyi içerir. Farklı tip hücreler buldukları genler bakımından değil kullandıkları genler bakımından birbirinden ayrılırlar.
- Bir başka deyişle, farklı genler aktive olduğu, farklı mRNA'lara kopyalandığı ve farklı proteinlere dönüştüğü için hücre tipleri farklılaşır.

Gen Transkripsiyonu Gelişim Sırasında Dikkatle Düzenlenir.

- Herhangi bir zamanda, herhangi bir hücrede, hücrenin genlerinin sadece bir kısmı kopyalanır. Bu hücrede kopyalanan bu genlerin belirli kombinasyonları bu hücrenin şeklini, yapısını ve aktivitesini belirler. Yani, gelişim sırasında farklılaşma farklı gen gruplarındaki transkripsiyonun seçici aktivasyonu ile sağlanır.
- Genelde transkripsiyon mekanizması düzenleyici moleküller tarafından kontrol edilir, bu düzenleyici moleküller tipik olarak proteinlerdir veya steroid hormonlar gibi aktif maddelerle birleşen proteinlerdir, bunlar nükleusa giderek kromozomlara bağlanırlar. Bu bağlanmayla, bu maddeler belirli genlerin transkripsiyonunu ya bloke ederler ya da arttırabilirler.
- Memeliler hariç bir çok hayvan türünde yumurtanın gelişimi sırasında (oogenez), çeşitli gen-düzenleyici maddeler yumurta sitoplazmasında farklı spesifik yerlerde konsantre olurlar. Döllenen yumurta bölünürken, oğul hücrelerin her biri farklı gen düzenleyici maddeleri alır.
- Bu yüzden bir oğul hücrenin gelişme kaderi yumurtanın sitoplazmasının ona kalan parçasında bulunan gen düzenleyici maddeler tarafından belirlenir.

- Farklılaşma, ayrıca hücre-hücre etkileşimleri ile de düzenlenir.
- Daha sonraki embriyonik gelişim sırasında ve ergin yaşam boyunca, hücreler vücudun diğer hücrelerinden devamlı olarak besinler, hormonlar ve nörotransmitterler gibi kimyasal mesajları alırlar.
- Bu kimyasal mesajlar bir hücre içindeki enzimlerin aktivitesini ve genlerin transkripsiyonunu değiştirerek bir hücrenin gelişimsel kaderini değiştirebilir.

Gen düzenleyici maddelerin dağılımı

- Gen düzenleyici maddeler döllenmiş bir yumurtanın bölünmesi sırasında eşit olarak dağıtılmaz.
- Dağıtım rastgele de değildir,
 - a) Farklı gen düzenleyici maddeler oogenez sırasında yumurtanın sitoplazmasında özel yerlerde yerleştirilmiştir,
 - b) Yumurta bölünürken, bu materyaller yaklaşık aynı pozisyonda kalır, bu yüzden oğul hücreler farklı maddeleri taşır.

Hayvanlarda gelişim tipleri

- Dolaylı gelişim
- Doğrudan gelişim

Amniota yumurta ve ekstraembriyonik zarlar

Reptiller, Kuşlar ve Memeliler Benzer Ekstraembriyonik Zarlar Oluştururlar.

- Amniota yumurta **ekstraembriyonik zarlar** adı verilen dört zarla karakterize edilir:
- **1. Koryon** kabuğu astarlar ve kabuk içinden oksijen ve karbondioksit değiştirir.
- **2. Amnion** sulu çevredeki embriyoyu kuşatır;
- **3. Allantois** artıkları çevreler;
- **4. Yolk kesesi** depolanmış besin içerir.

Memeli yumurtaları hemen hemen hiç yolk içermemesine rağmen hala gelişim için reptilyan genetik programı geçerlidir, dört ekstraembriyonik membran içerir.

Hayvan Gelişimi Nasıl İlerler?

- Döllenen yumurtadan yani tek bir hücreden çok hücreli farklılaşmış bir embriyoya transformasyon bir çok hayvan için dikkatle düzenlenmiş olan neredeyse sihirli bir işlemdir.
- Bu derste, embriyo gelişimindeki değişiklikleri evrelerle tarif edeceğiz, fakat gerçek gelişme duraksamadan pürüzsüzce devam eden bir işlemdir.

Embriyonik yaşam sırasında

- Yarılma (cleavage, segmentasyon),
- gastrulasyon,
- organogenez
- büyüme

Doğumdan sonra,

- büyüme
- eşeyssel olgunluğa erişme,
- üreme,
- yaşlanma
- ve sonunda ölüm.

Homeobox Genler ve Vücut Şeklinin Kontrolü

- 1948'de, Edward Lewis Kaliforniya Teknoloji Enstitüsünde meyve (sirke) sineği *Drosophila*'da vücudun bir parçasının yerine diğerinin gelişimine sebep olan mutasyonların sistematik bir analizine başladı; örneğin antenlerin olması gereken yerde bacakların büyümesi gibi.
- Lewis bu yerleri değişen organlara tek genlerdeki mutasyonların sebep olduğunu keşfetti, onlara "**master genler**" adını verdi, bu genler yanlış yerde organ oluşturmak için gerekli diğer bir çok genin aktivitesini kontrol eder.

Homeobox Genler

- 1983'de, araştırıcılar *Drosophila*'daki farklı master genlerin neredeyse aynı DNA dizisini paylaştığını buldular, bugün bunlara **homeobox** adı verilir.
- DNA'nın her bir homeobox segmenti 60 amino asitlik benzer bir protein için kodlama yapar.
- Bununla beraber, her bir homeobox tarafından kodlanan proteinler küçük ama can alıcı farklılıklara sahiptir, bu farklılıklar organın hangi vücut bölgesinde gelişeceğini belirler.
- Bu proteinler hücre çekirdeğinde bulunurlar, burada spesifik genlere bağlanırlar, onları açıp kapatırlar ("on" "off" konumuna getirirler).
- Homeobox'lar diğer genleri aktive veya inaktive eden proteinler için kodlama yaparak, embriyonik hücrelerin farklılaşma yönünü doğrudan belirlerler.
- Homeobox'lar embriyonun baş ve kuyruk eksenini belirler ve vücut uzunluğu boyunca yapıların uygun bir şekilde dizilmesini sağlar, böylece baştan sona tüm vücut şeklini ve onun parçalarının şeklini ve yerini belirler.
- Sonuç olarak, homeobox'daki mutasyonlar sirke sineğinde antenlerin yerinde bacakların gelişmesine sebep olabilir.

Homeobox Genler

- 1983'de, araştırıcılar *Drosophila*'daki farklı master genlerin neredeyse aynı DNA dizisini paylaştığını buldular, bugün bunlara **homeobox** adı verilir.
- DNA'nın her bir homeobox segmenti 60 amino asitlik benzer bir protein için kodlama yapar.
- Bununla beraber, her bir homeobox tarafından kodlanan proteinler küçük ama can alıcı farklılıklara sahiptir, bu farklılıklar organın hangi vücut bölgesinde gelişeceğini belirler.
- Bu proteinler hücre çekirdeğinde bulunurlar, burada spesifik genlere bağlanırlar, onları açıp kapatırlar ("on" "off" konumuna getirirler).
- Homeobox'lar diğer genleri aktive veya inaktive eden proteinler için kodlama yaparak, embriyonik hücrelerin farklılaşma yönünü doğrudan belirlerler.
- Homeobox'lar embriyonun baş ve kuyruk eksenini belirler ve vücut uzunluğu boyunca yapıların uygun bir şekilde dizilmesini sağlar, böylece baştan sona tüm vücut şeklini ve onun parçalarının şeklini ve yerini belirler.
- Sonuç olarak, homeobox'daki mutasyonlar sirke sineğinde antenlerin yerinde bacakların gelişmesine sebep olabilir.

Homeobox Genler

- Kelebek kanatlarındaki renk kalıplarının oluşumundan, tavuklar ve kurbağalarda ekstremitelerin gelişimine kadar, çeşitli gelişimsel sorunlarla çalışan araştırmacılar **kimyasal gradientlerin** yaygın olarak hücrelerin kaderini tayin ettiğini bulmuşlardır.
- Bir başka deyişle, gelişim sırasında, hücreler düzenleyici bir maddenin farklı konsantrasyonlarına bağlı olarak farklı şekiller alabilirler.
- Sonuç olarak, tek bir maddenin bir gradienti (yoğun bir kaynaktan diffüzyonla dağılan) yapısal karakterlerin tam bir dizisini oluşturabilir (ön bacağın omuzdan parmaklara kadar olan yapıların dizilmesinde olduğu gibi).
- Böyle kimyasal gradientlerin bir kaynağı da homeobox'tır. Örneğin, pençeli kurbağa *Xenopus* 'un gelişimi sırasında, ön bacağın tomurcuğu (sürgünü), tanımlanmış bir homeobox genin eksprese edildiği mezodermden oluşur. Homeobox konsantrasyon gradienti oluşturan bir protein için kodlama yapar: Bu protein, tomurcuğun "baş parmak tarafı"nda yüksek ve "serçe parmağı tarafı"nda düşük olacak şekilde gradient oluşturur. Bacak uzarken, bu protein, omuzda yüksek ve ele doğru daha düşük olmak üzere ikinci bir gradient oluşturur. İdentik proteinlerin gradienti gelişen fare ve tavuk embriyolarının ön bacaklarında da bulunmuştur.

Homeobox Genler

- Homeobox gen segmentleri ortak bir evrimsel orijine sahiptir ve onların keşfi evrim ve gelişme biyologlarının ilgisini aynı noktada toplamıştır.
- Araştırmacılar insanlarda ve farelerde sirke sineğindekiyle neredeyse aynı olan, sirke sineğine transplante edilebilen ve normal olarak fonksiyon yapan homeobox'ları keşfetmişlerdir. (Evrimsel hat 500 milyon yıl önce böcekler ve memelilerin ayrılmasına sebep olduğu halde) DNA'nın bu kısa segmentlerinin korunması, homeobox'ların, bütün çok hücreli organizmaların vücut planını organize etmede temel bir rol oynadığını gösterir.
- Son olarak, sirke sineğinin baş tarafını tayin etmeden sorumlu homeoboxlar tüm çok hücreli hayvanların en basitleri arasında olan Cnidaria'da (deniz anası) da keşfedilmiştir.
- Tek bir hücrenin yani döllenen yumurtanın, bir iribaşın veya insan bebeğinin fantastik karmaşıklığına gelişimi aynı zamanda yaşamın en büyük gizlerinden biri ve biyologların en ilginç araştırma alanlarından biridir.
- Homeobox'ların keşfi, bizi bu inanılmaz yolculuğu anlamamızda bir adım daha ileri götürmüştür.