

BiY448

Farklılaşmanın Moleküler Biyolojisi

Prof. Dr. Reyhan ÇOLAK

Hücre Belirlenmesinde Embriyonik İndüksiyonun Rolü

- **Sitoplazmik ayrımla belirlemenin** bazı örneklerini gördük, şimdi bazı dokularda başka dokuların belirlenmesini uyararak, belirlemenin ikinci genel mekanizması olan **indüksiyonu** inceleyeceğiz.
- Deneysel çalışmalar, açıkça, belirli dokuların kaderinin, embriyodaki diğer spesifik dokularla interaksyonun sonucu belirlendiği üzerine kurulmuştur.
- Gelişen hayvan embriyolarında, böyle birçok indüksiyon örnekleri vardır, bir dokunun farklı bir tarzda gelişmesine, komşu doku sebep olur.
- Biz böyle indüksiyonun iki örneğini inceleyeceğiz:
- biri omurgalı gözünün gelişimi,
- ve diğeri *C. elegans* nematodundaki üreme yapılarının gelişimi.

Dokular, uyarıcılar (inducer) salgılayarak komşularının gelişimini yönetir

- Omurgalı gözünde merceğin (lensin) gelişimi, indüksiyonun klasik bir örneğidir.
- Kurbağa embriyosunda, ön beyin, **optik vezikülleri** oluşturmak için her iki yanında dışa doğru çıkıntılar geliştirir, bunlar başın yüzeyindeki hücrelerle temas edinceye kadar büyürler.
- Optik veziküllerle temas bölgesindeki yüzey dokusu kalınlaşır, bir **lens plağı** oluşturur.
- Lens plağı içeriye doğru kıvrılır, kendi üzerinde katlanır ve sonunda lense geliştirecek yapıyı oluşturmak için yüzeyden ayrılır.

inducer (uyarıcı)

- Eğer gelişmekte olan optik vezikül, yüzey hücrelerine temas etmeden önce kesilip çıkarılırsa, optik vezikülün uzaklaştırıldığı baş bölgesinde lens oluşmaz.
- Optik vezikül ve yüzey hücreleri arasına yerleştirilen impermeabl bir bariyer de lens oluşumunu engeller.
- Bu gözlemler, yüzey dokusunun, optik vezikülle temas ederek bir sinyal- bir **inducer (uyarıcı)**- aldığı zaman lense gelişmeye başladığını göstermiştir.
- Göz gelişiminde dokuların interaksyonu iki taraflı bir yoldur: Gelişen optik vezikül ve yüzey dokusu arasında bir “diyalog” vardır.
- Gelişen lens, optik vezikülden oluşan optik kaseinin ebadını belirler. Eğer, küçük gözlü bir kurbağa türündeki baş yüzey dokusu, büyük gözlü bir türün optik vezikülü üzerine aşılırsa, hem lens hem de optik kase orta büyüklükte olur.

inducer (uyarıcı)

- Gelişen lens de, üzerindeki yüzey dokusunu kornea'ya gelişmesi için uyarır, kornea ışığın göze girişini ve içinden geçişini sağlayan özelleşmiş bir tabakadır.
- Böylece uyarıcı (indüktif) interaksiyonlar dizisi, gözü oluşturmak için gerekli olan parçaların gelişimine katılır. İndüksiyon, cevap veren hücrelerde bir dizi gen ekspresyonunu tetikler.
- Dokular kendi kendilerini uyarmaz; bunun yerine, farklı dokular bir diğeriyle interaksiyona girer ve uyarır.
- Gelişim biyolojisinde en zor problemlerden biri, inducerlerin (uyarıcılar) kimyasal yapısını belirlemek olmuştur.
- Genellikle, sadece birkaç hücre bu maddeleri çok az miktarda oluşturur. Bazı durumlarda, spesifik, diffüze olabilen proteinler işe karışabilir; kurbağa embriyolarında en erken etki gösteren inducer'in bir **büyüme faktörü** olduğu görülür. Buna karşın, diğer durumlarda, **kollajen** ve diğer proteinler gibi **çözünmeyen ekstrasellüler materyaller** indüksiyonda işe karışabilir.

Omurgalı gözündeki sinyaller (inducer'ler)

- -Optik vezikül ön beyinden dışarı doğru çıkıntı yapar.
- -Optik vezikül lens plağını oluşturması için üstündeki dokuyu uyarır.
- -Optik kase (cup) oluşur ve lens oluşumunu uyarır.
- -Gelişen lens, yüzey dokudan ayrılır ve onu kornea oluşturması için uyarır

Tek Hücreler Bile, Komşularında Değişiklikleri Uyarabilir

- Küçük kurt *C.elegans*, indüksiyon mekanizmasını çalışmak için mükemmel bir organizmadır, çünkü, *C.elegans*'ın tam gelişimi sadece birkaç gün alır ve açıkça görülebilir.
- Hermafrodit form hem erkek hem de dişi üreme organları içerir ve ventral yüzeyinde **vulva** denilen bir pordan yumurtalarını bırakır.
- Gelişim sırasında, **anchor (çapa) hücre** adı verilen tek bir hücre vulva oluşumunu uyarır.
- Eğer anchor hücre lazer operasyonu ile parçalanırsa, vulva oluşmaz.
- Anchor hücre, hayvanın ventral yüzeyindeki 6 hücrenin kaderini kontrol eder.
- Bu hücrelerin her birinin üç olası sonu vardır. İki genetik şalterin manipülasyonu ile, belirli bir hücre primer vulval bir öncü, sekonder vulval öncü veya kurdun yüzeyinin basit bir parçası olan epidermal bir hücre olur.

Anchor hücre ve vulva oluşumu

- Anchor hücre, hücrenin dışına diffüze olan ve komşu hücrelerle interaksiyona giren bir **inducer (uyarıcı)** üretir.
- Yeterince inducer alan hücreler, vulval öncüler olurlar; anchor hücreden biraz daha uzak olan hücreler epidermis olurlar.
- Anchor hücredeki inducer'le kontrol edilen birinci şalter, hücrenin vulvanın bir parçası olmaya mı yoksa epidermis olma yolunda mı “yol” alacağını belirler.
- Anchor hücreye en yakın olan hücre, en fazla inducer alır, primer vulval öncü olur ve kendi inducer'ini üretir, bu da iki komşu hücre üzerinde etki gösterir ve onları sekonder vulval öncüler olması için yönlendirir.
- Böylece, primer vulval öncü hücre, ikinci bir şalteri kontrol eder, bu şalter vulval öncünün primer yolu mu yoksa sekonder yolu mu izleyeceğini belirler.
- İki inducer, cevap veren hücrelerdeki spesifik genlerin aktivasyonunu veya inaktivasyonunu kontrol eder.

- Bu örneklerden alınacak önemli bir ders vardır.
- Gelişimin çoğu, bir hücrenin iki alternatif yoldan birini takip etmesini sağlayan **şalterler** tarafından kontrol edilir.
- Gelişim biyologları için bir zorluk, bu şalterleri bulmak ve onların nasıl çalıştıklarını belirlemektir. Omurgalılarda biraz ilerleme kaydedilmiştir.
- Daha önce anlattığımız gibi, embriyolojide erken bir anahtar olay, mezoderm adı verilen bir hücre tabakasının farklılaşmasının uyarılmasıdır (indüksiyondur).
- Bu durumda, özellikleri uyaran birkaç protein tanımlanmıştır. Bu proteinlerin üçü, **büyüme faktörleridir**, bunlar alıcı hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanarak etki gösterirler ve sinyal ileten bir dizi olaya, sonunda da değişmiş gen transkripsiyonuna sebep olurlar.
- Diğer bir inducer, bir **transkripsiyon faktörüdür**, wingless (kanatsız) adı verilen meyve sineği proteininin omurgalı versiyonudur. Bu meyve sineği proteininin “omurgalı versiyonu”, evrimsel süreç boyunca gelişim mekanizmalarının korunduğunun bir diğer örneğidir.

Organ Gelişiminde Biçim Formasyonunun Rolü

- Gelişim biyolojisinde şimdiki araştırmaların en aktif alanı, bir doku veya organizmanın uzaysal organizasyonu olan **biçim (pattern) formasyonu** çalışmasıdır.
- Biçim formasyonu, şaşırtıcı bir şekilde vücut şeklinin görünümü olan **morfogenezle** bağlantılıdır.
- Hücrelerin farklılaşması, moleküler olaylara dayanarak anlaşılmaya başlamıştır, fakat moleküler olaylar hücre yığınlarının yaprak, çiçek, kürek kemiği veya gözyaşı kanalı gibi spesifik vücut kısımlarının organizasyonuna nasıl katılmaktadır?
- Biçim formasyonunda rol oynayan **apoptosis, hücre adezyonu, kimyasal gradientlerin oluşumu ve hücre hareketleri** gibi birkaç farklı işlem vardır.

- Hayvan gelişimi, kurbağa gözü gelişimindeki indüksiyon örneğinde gördüğümüz gibi, kısmen hücre hareketlerinin bir sonucudur.
- Bitki gelişimi bu bakımdan sınırlanmıştır.
- Hücre duvarı bir bitki hücrelerini yerine demirler, hareketini engeller.
- Önce belirli bir şeklin, hücreler etrafında hareket edemediği zaman nasıl gelişebileceğine bakalım.

Yönetilen Hücre Bölünmesi ve Hücre Büyümesi, Bitki Vücut Biçimini Oluşturur

- Bir bitki hücresi hareket edememesine rağmen, tercihli olarak bir yönde uzayabilir.
- Ayrıca, bir hücrenin bölünme yönü genellikle genetik olarak düzenlenir.
- Hücre iskeleti elemanları, bu olayların her ikisinde de belirleyici rol oynar.
- Hücre duvarlarındaki en güçlü elemanlar selüloz mikrofibrilleridir, bunların oryantasyonları hücre iskeletinin mikrotübülleri tarafından belirlenir.
- Selüloz mikrofibrillerinin oryantasyonu, hücre uzamasının yönünü belirler.
- Diğer mikrotübüller ise, hücre bölünmesinin planını belirleyen bir preprofaz bandı oluştururlar.

Bazı Hücreler Ölmeye Programlanmıştır

- Apoptozis, programlanmış hücre ölümüdür, bazı genlerin ekspresyonuyla gerçekleşen bir dizi olaydır.
- Bu “ölüm genleri”nin bazılarının yerleri belirlenmiştir ve kurtlardan insanlara kadar çeşitli organizmalarda bir benzerlik vardır.
- Apoptozis, tüm hayvanların normal gelişimi için hayatidir.
- Örneğin, nematod *C. elegans* döllenmiş bir yumurtadan ergine geliştiği zaman tam olarak 1.090 somatik hücre üretir.
- Fakat bu hücrelerin 131'i ölür. **ced-3** ve **ced-4** (cell death) adı verilen iki genin, seri (ardışık) ekspresyonu bu işlemi kontrol eder.

Apoptozis

- Örneğin, sinir sisteminde 405 öncüden gelen 302 sinir hücresi vardır; yani 103 hücre apoptoza uğramıştır.
- Eğer, ced-3 veya ced-4'den biri fonksiyon yapmazsa, 405 hücrenin hepsi nöronları oluşturur ve organizasyonel kaoslar ortaya çıkar.
- Üçüncü bir gen olan **ced-9** ise, **apoptozis inhibitörü** olarak etki gösterir: yani, onun proteini ced-4 geninin fonksiyonunu bloke eder.
- Bu sebeple, hücre ölümünün gerekli olduğu yerde, ced-3 ve ced-4 aktiftir, ced-9 ise inaktiftir, ve hücre ölümünün olmadığı yerde bunun tersi geçerlidir.

Apoptozis

- Dikkate değer bir şekilde, hücre ölüm genlerinin benzer bir sistemi, insanlarda etki gösterir.
- Erken gelişim sırasında, insan elleri ve ayakları küçük kürek gibi görünür- el ve ayak parmakları perdeyle bağlanmıştır.
- Gelişmenin 41. ve 56. günleri arasında, perde hücreleri ölür, el ve ayak parmakları ayrı ayrı serbest kalır.
- Bu apoptozu uyaran gen (**caspase**) ced-3'ün DNA dizisine benzer ve apoptozu inhibe eden ikinci bir gen (**bcl-2**) ced-9'a benzer.
- Böylece, evrimsel süreçte 600 milyon yıldan daha fazla bir süre önce ayrılan iki yaratık olan insanlar ve kurtçuklar, programlanmış hücre ölümünü kontrol eden benzer genlere sahiptir.

- Apoptozis, hayvan gelişiminde biçim oluşumu için gereklidir ve yaşamımızda başka roller de oynar.
- Gözümüzün merceği, apoptoza uğramış olan hücrelerin özelleşmiş kalıntılarından oluşur.
- Derimizin en dış tabakasını oluşturan ölü hücreler ve menstrüasyon sırasında kaybedilen uterus duvarındaki hücreler de apoptoza uğramıştır.
- Beyaz kan hücreleri dolaşımında sadece birkaç ay yaşar, sonra apoptoza uğrar.
- **Foliküler büyük-hücreli lenfoma** adı verilen kanser tipinde, bu beyaz kan hücreleri ölmezler, bölünmeye devam ederler. Bu kusurlu fonksiyonun sebebi, genetik bir mutasyonun, hücre ölümünü inhibe eden bcl-2 geninin aşırı ekspresyonuna sebep olmasıdır.