

Embriyolojide Genetik Kontrol

KENDİNİ bilime adanmış kişilerin rüyalarını süsleyen Nobel ödülleri, dikkatleri her yıl çeşitli alanlardaki gelişmelerin üzerinde yoğunlaştırmakta ve daha çok kişinin konuyla ilgili bilgi sahibi olmasını sağlamaktadır. Bu yılki Nobel Tıp Ödülü, genetik alanında değerli çalışmaları ve buluşlarıyla tanınan üç bilim adamına verildi. Genetik biliminin özellikle son yirmi yılda göstermiş olduğu aşamalar, yazılı ve sözlü basın aracılığıyla kamuoyuna hızla aktarıldığından birçoğumuz, en azından yüzeysel olarak, bu bilim dalındaki gelişmeleri ve bunların yaşamımıza olan yansımalarını izliyoruz.

Canlıların yapı birimi olan hücrenin incelenmesi çalışmalarını 17. yüzyılda ilk mikroskopların tanımlanmasıyla başlar. Bugünkü anlamda hücre tanımlama, ilk olarak 1838 yılında Schleiden ve Schwann tarafından "hücre kuramı"nın ileri sürülmesiyle ortaya çıkmıştır. İzleyen yıllarda hücrelerin altyapı ve işlev birimleri olan organeller, çeşitli araştırmacılar tarafından ışık mikroskobu düzeyinde tanımlanmıştır. 20. yüzyılın ilk yarısından başlayarak otodyografi ve floresan teknikler kullanılarak hücre ve organellerin işlevleri ile ilgili veriler elde edilmiştir. Faz kontrast mikroskoplarının geliştirilmesi ile canlı hücrelerin görüntülenmesi sağlanmıştır. Yeni tekniklerin gelişmesine bağlı olarak ortaya çıkan immünohistokimya incelemeleri, hücrelerde antijenik özellik gösteren moleküllerin tanımlanmasına olanak vermiştir. 1988 yılında konfokal tarama mikroskopların ticari üretimine başlanması ile ışık mikroskobu günümüzdeki en gelişmiş düzeyine erişmiştir. Işık mikroskobunun çözünürlük gücünün sınırlı olması pek çok yapısal ayrıntının saptanmasını elektron mikroskobunun geliştirilmesine dek ertelemiştir. 20. yüzyılın başlarında geliştirilen ve ikinci yarısında yaygın olarak kullanılan elektron mikroskobu hücrelerin ince yapı düzeyinde araştırılmasını sağlamış, önceki yıllarda teori olarak ileri sürülen pek çok kavramın geçerliğini gözler önüne sermiştir. Gelişen bilgisayar teknolojisi ile desteklenmiş ışık ve elektron mikroskopları bugün de kapsamlı analizler yapılmasını sağlayan araçlar olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. Aynı dönemlerde doku ve hücre kültürü alanlarında gerçekleştirilen ilerlemeler hücrelerin tek tek incelenmesini sağlamış, moleküler düzeyde işlevsel deneyler yapılabilmesine olanak vermiştir. Özellikle 1975 yılında Köhler ve Milstein tarafından antikor sentezleyen ilk hibridoma hücrelerinin geliştirilmesi, bugün pek çok amaçla yaygın olarak kullanılan immünohistokimya tekniklerinin gelişiminde bir dönüm noktası olmuş; moleküler incelemelerin ışık ya da elektron mikroskobu kullanılarak çok özgün amaçlarla yapılabilmesini sağlamıştır. Yüzyılımızda geliştirilen kromatografi ve elektroforez teknikleri, moleküler analizlere niceliksel bir boyut kazandırmış, X-ışını kristallografisi, nükleer manyetik rezonans tekniklerinin geliştirilmesiyle moleküllerin görüntülenmesi ve yapısal özelliklerinin belir-

lenmesi mümkün olmuştur.

Yaşamın sırrının gizli olduğu genetik materyal (DNA) ile ilgili çalışmalar uzun yıllar öncesine dayanmasına karşın, 1970'lerin başına kadar DNA, moleküler düzeyde çalışılması en güç hücre elemanı olarak kalmıştır. Bugün ise aşağıda değinilen birkaç tekniğin birleşimi olan rekombinant DNA teknolojisinin kullanım alanına girmesi, bu alanda patlama niteliğindeki gelişmelerin temelini oluşturmuştur. Bu teknolojiyi oluşturan teknikler:

1 - Genlerin tek tek izolasyon ve analizlerinin yapılmasına olanak sağlayan, DNA'nın "restriksiyon nükleaz enzimleri" ile parçalara ayrılması,

2 - Saf DNA parçacıklarının hızlı olarak dizilerinin saptanması ile genlerin sınırları ve kodladıkları aminoasit diziliminin belirlenmesi,

3 - Nükleik asit hibridizasyonu ile DNA ya da RNA'nın belli diziliminin, işaretlenmiş tamamlayıcı dizilimlere özgül olarak bağlanarak gösterilebilmesi (örneğin FISH=floresan in situ hibridizasyon),

4 - DNA klonlaması ile tek bir DNA molekülünün milyarlarca kopyasının elde edilmesi (Ör: PCR=Polimeraz zincir reaksiyonu),

5 - DNA mühendisliği ile, DNA diziliminin değiştirilmesi, genlerin modifiye edilmesi ve hücrelere geri verilmesi olarak özetlenebilir.

Her biri, geliştirilmesi yıllar süren çabaların ürünü olan bu teknikler bugün tıp, ziraat ve veterinerlik alanları başta olmak üzere yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizdeki bazı merkezler dünya çapında yürütülen genom saptama projesinde görev almıştır. Tekniklerin tıbbi kullanım alanlarının en önemlilerinden birini de genetik hastalıkların prenatal tanısına yönelik araştırmalar oluşturmaktadır. Bazı merkezlerde bu amaçla PCR (polimeraz zincir reaksiyonu), FISH (floresan in situ hibridizasyon) yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır.

Tıp ve temel bilim dallarında çalışan bilim adamlarının bir bölümünün ilgi alanı embriyoloji ve gelişim biyolojisidir. Organizmadaki hücreler büyür, bölünerek çoğalır, birbirleriyle biyolojik ve fiziksel bağlantılar kurarak doku bütünlüğünü oluştururlar; özel yapı elemanları bazı proteinleri sentezleyerek farklılaşırlar, komşu ya da uzaktaki hücrelerle moleküler sinyaller aracılığıyla haberleşerek uyan oluşturur ya da uyarıya cevap verirler. Bu işlevleri yerine getirmek üzere çok sayıda farklı mekanizma vardır. Hücrelerdeki yapısal ve işlevsel çeşitliliğe karşın, tüm hücreler aynı genetik materyali (genomu) içerirler.

Gelişim biyologları, embriyolojik gelişmeyi yönlendiren genetik mekanizmaları belirleyebilmek amacıyla, genomları çok büyük olmayan ve hızlı bir gelişim süreci geçiren canlıları kullanmayı yeğlemişlerdir. Daha sonra, değişik teknikler uygulanarak belirlenen bu mekanizmaların, evrimin daha yüksek basamağındaki canlılar için de geçerli olup olmadığını araştırmışlardır. İlk olarak yukarıda belirtilen canlılarda (kurbağa, meyve sineği vb) döl-

Atıla Dağdeviren
HÜ Tıp Fakültesi



1995
NOBEL
ÖDÜLLERİ



TIP

lenmiş yumurtanın erken gelişimini kontrol eden mekanizmalara kısaca değineceğiz.

Embriyo gelişimi, tek bir hücreden (dölenmiş yumurtadan, zigot), yarıklanma (hücre çoğalması- cleavage), blastula oluşumu (hücreler tarafından çevrelenmiş bir boşluk gelişimi- omurgalılarda blastosist), gastrulasyon (üç doğurucu yaprağın gelişmesi), nörolasyon (sinir sistemi öncül yapılarının gelişimi) gibi erken gelişme evrelerini izleyerek ileri farklılaşmayla organ ve sistemlerin gelişmesi süreci olarak tanımlanabilir. Bu evrelerin gerçekleşmesi sırasında çoğalan hücrelerin davranış biçimleri, genomlarında yer alan bir grup genin (gelişim genlerinin) belli bir sırayla aktivasyonu ile belirlenmektedir ve bu gelişmeleri açıklamak üzere iki uç (zıt) teori ileri sürülmüştür. Bunlardan ilki olan mozaik gelişme teorisine göre, yerel belirleyici unsurlar ya da farklılıklar, hücrelerin birbirleriyle etkileşiminden bağımsız olarak embriyonun ileri gelişmesini yönlendirirler. İkinci teori olan düzenleyici (regülatif) yaklaşıma göre ise, yerel farklılıkların ileri gelişmede hiçbir belirleyici rolü olmadığı, gelişmeyi tamamen hücrelerin birbirleriyle olan etkileşimlerinin belirleyip yönlendirdiği savunulmaktadır. Gerçekten, çoğu canlıda (genetik incelemelerin yapıldığı canlılar dahil bazı gelişmiş hayvanlar ve bitkilerde) bu iki uç teorisinin arasında bulunan bir gelişme süreci izlenir. Diğer bir deyişle zaman zaman yerel etkenler, zaman zaman hücre etkileşimleri belirleyici rol oynar. Memeli yumurtalarında izlenen gelişme sürecinin ise tümüyle regülatif teoriye uygun (hücrelerin karşılıklı etkileşimlerine bağlı) olarak gerçekleştiği düşünülmektedir.

Gelişimin yukarıda değinilen erken aşamalarının genetik kontrol mekanizmalarını belirlemek amacıyla gerçekleştirilen araştırmalarda, embriyonun vücut eksenlerinin belirlenmesinde rol oynayan bazı genler tanımlanmıştır. Bu genlerin gelişme sürecinde ilk olarak etki gösteren ve yukarıda değinilen kutuplar arası farklılıkların ortaya çıkmasını sağlayanlar, yumurta-kutup genleri (egg-polarity genes) olarak adlandırılmıştır. Baş-kuyruk eksenini belirleyen genler ise üç alt gruba ayrılmıştır. Ön grup (4 gen), arka grup (11 gen) ve son grup (6 gen) olmak üzere dağılmışlardır. Her bir gen grubunda gerçekleşen mutasyonlar, bu genlerin gelişimini kontrol ettiği bölgelerin gelişmemesine yol açar.

Embriyo gelişiminde önemli bir yeri olan indüksiyon mekanizması, komşu hücrelerin varlığına bağlı olarak bir hücrenin hangi yönde farklılaşacağına belirlenmesi olarak özetlenebilir. Başka bir deyişle, hücrenin

Kurbağada mezoderm gelişimini indükleyen moleküllerin işlevi gerçekleştirilen bazı deneylerin sonuçları görülmüştür. İlk şekilde, Wnt m-RNA'nın karın bölgesindeki bir blastomere enjeksiyonu sonucunda ikinci bir "düzenleyici" (organizer) bölge ve buna bağlı olarak ikinci bir vücut ekseninin geliştiği görülmüştür. İkinci ve üçüncü şekillerde "activin" ve "FGF" nin normal işlevini engellemenin sonucunda ortaya çıkan gelişme bozuklukları gösterilmiştir. İkinci şekilde mezoderm gelişmesi indüklenmediğinden gastrulasyon gerçekleşmemiştir, üçüncü şekilde, karın ve arka bölgelerin gelişmediği görülmüştür. Dördüncü şekilde düzenleyici bölgede aktivasyonu gösteren "noggin" in situ hibridizasyonu yöntemiyle görüntülenmiştir. Bu protein karın mezodermine, sırt mezodermine dönüşmesini sağlayabilir.

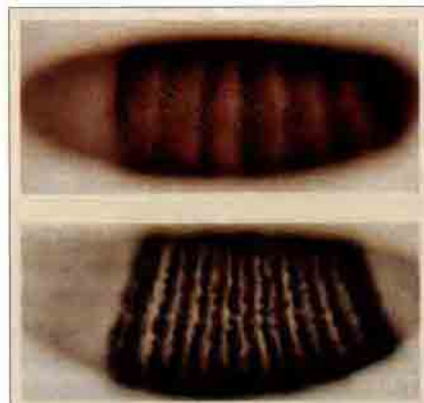


farklılaşabilmesi için indükleyici bir başka hücrenin varlığı ve etkisi şarttır (örneğin mezoderm gelişmesi, nöral tüp gelişmesi, göz gelişmesi vb). Bu etkileşim moleküler sinyaller aracılığıyla gerçekleşmektedir. Sayılan giderek artan bu moleküller arasında Wnt, activin, FGF (fibroblast growth factor), noggin ve Vg1 sayılabilir. Etkileri yapay indüksiyon modelleri üzerinde gösterilmiş olan bu moleküllerin, etki göstermeleri gereken yerleşimlere nasıl ulaştıkları ise henüz çözülememiştir. Gelişmekte olan hücreler tarafından algılanacak olan bu tür maddelere yakında değinildiği gibi morfojen adı verilmiştir.

Embriyo gelişmesini içeren diğer bir önemli gözlem de, çevre etkenleri değişmesine karşın (örneğin aynı indüktif etkinin varlığında) hücrelerin farklı zaman dilimlerinde bu etkenle karşılaşmaları sonucunda değişik yönlerde geliştiklerinin belirlenmiş olmasıdır. Bu deneysel gözlemler, hücrelerin çevre etkilerine yanıt vermelerinde rol oynayan bir zaman ayarı mekanizması ile donatıldıklarını göstermektedir.

Özetle, embriyo farklılaşması şu dört temel mekanizmanın işlerliği ile gerçekleşiyor görünmektedir:

- Farklılaşmayı ilk belirleyen basit asimetritelerin varlığıdır,
- Daha ayrıntılı gelişmeler hücreler arası etkileşim yoluyla belirlenmektedir,
- Sonuçta gelişen hücre çeşitlenmesi, yerleşime bağlı sinyallere erişimi ve hücre içinde zamana bağlı farklı yanıtların oluşmasını sağlayan bir programın varlığı ile gerçekleşmektedir. Ortaya koydukları vücutun bu



Drosophila'da her ikisi de "pair-rule" genlerinden olan ftz ve eve genlerinin oluşturduğu çizgiler görülmektedir. Bu genlerin aktivasyon bölgeleri "ftz" için koyu renge, "eve" için gri olarak görüntülenmiştir. Başlangıç döneminde bulunan olan bu çizgiler, daha ileri gelişme evresinde keskin sınırlarla birbirlerinden ayrılmış olarak net biçimde izlenebilmektedir.

erken gelişme evresini izleyen dönemde, vücutun temel planının oluşmasını sağlayan genler de çeşitli alt gruplarda toplanmışlardır. Bugün 25 kadar segmentasyon geninin varlığı belirlenmiştir. Segmentasyon genleri üç alt grupta incelenir:

1. "Gap" genleri: Tanımlanmış altı "gap" geni vardır ve bunlar vücutun en kaba segmentasyonunu kontrol ederler. Bu genlerdeki mutasyonlar bir ya da komşu birkaç segmentin gelişmemesi ile sonuçlanır.

2. "Pair-rule" genleri: Sekiz "pair-rule" geni tanımlanmıştır. Bu genlerdeki mutasyonlar embriyodaki normal segment sayısının yarıya inmesine neden olur, yani birden fazla segmentin gelişmemesi ile sonuçlanır. Örneğin "even-skipped" mutasyonda çift numaralı parasegmentlerin hiçbirisi gelişmez. Ftz (fushi tarazu) mutasyonda ise mutantların tek numaralı segmentleri gelişmez.

3. "Segment polarity" genleri: Bu genlerdeki mutasyonlar sonucunda segment sayısı korunmuştur ancak bir segmentin bir bölümü gelişmemiş, bunun yerini kalan bölümün ayna görüntüsü almıştır. Bu genler segmentlerin kendi içindeki yönleri belirlemektedirler.

Her bir segmentte keskin sınırlarla ayrılmış parasegmentlerin gelişimini yönlendiren homeotik selektör genler, gelişimi kontrol eden son gen grubunu oluştururlar. Bu genlerin varlığı ile ilgili ilk veriler doğal mutantlardan elde edilmiştir. "Antennapedia" (anten yerine bir çift bacağın geliştiği mutantlar) ve "bithorax" (göğüste ikinci bir ek kanat çiftinin geliştiği mutantlar) olarak tanımlanan bu doğal mutasyonların, baş-göğüs ve göğüs-karın farklılıklarını kontrol eden bir grup gende gerçekleştiği belirlenmiştir. Meyve sineklerinde iki ayrı grup oluşturan "antennapedia" ve "bithorax" genleri, daha alt evrim basamaklarındaki sineklerde HOM kompleksi olarak adlandırılan tek bir yapıda toplanmışlardır. Homeotik selektör genlerin ürünleri, her segmentteki hücreler için ayrı adres belirleyici etiketler olarak işlev görürler. Bunlar değiştiğinde hücreler farklı bir yerleşimdeymişçesine davranmaktadırlar (örneğin baş segmentinde belli bir yerleşimde bulunan hücreler, bu mutasyonlar nedeniyle başka bir segmentte yerleşmiş hücreler gibi davranmakta ve normalde anten gelişmesi gereken segmentte bir çift bacak, bacak ve denge organı gelişmesi gereken segmentte

ek bir çift kanat gelişebilmektedir). Homeotik selektör genlerin aktivasyonu segmentasyon genleri tarafından kontrol edildiğinden etkilerini ancak bu segment genlerinin belirledikleri sınırlarda gösterirler. Bu genler evrim boyunca ileri derecede korunmuş olan özgün "homeobox" dizileri içerdiklerinden kolayca ayırt edilebilmektedirler. HOM kompleksinde yer alan sekiz gen, 650.000 nükleotid çifti içeren bir düzenleyici (regülâtör) DNA segmenti içinde dağılmışlardır. Bu DNA segmentinde yumurta kutup genleri ya da segmentasyon genlerinin ürünleri için bağlanma bölgeleri vardır. Bunlar, kompleks-teki düzenleyici DNA yerleşimle ilgili bilgileri değerlendirerek, gereği halinde homeotik genlerin transkripsiyonunu başlatır, diğer bir deyişle homeotik genlerin aktivasyonunu kontrol eder.

Yukarıda değinilen veriler daha önce belirtildiği gibi evrimin daha alt basamaklarındaki canlılardan elde edilmiştir. Bu canlılardaki embriyo gelişimi ile memelilerdeki embriyo gelişimi arasında erken gelişme dönemindeki büyük benzerliklere karşın, bazı temel farklılıklar vardır. Ancak tüm bunlara rağmen gelişimi kontrol eden genetik mekanizmalarla ilgili veriler evrimin daha üst basamaklarındaki canlılar için de geçerli görünmektedir. Örneğin farede, HOM kompleksinin karşılığı olarak, eşlenerek ortaya çıktığı düşünülen dört Hox kompleksinin varlığı saptanmıştır. HoxA, HoxB, HoxC, HoxD olarak adlandırılan bu komplekslerin benzer biçimde vücut eksenlerindeki yerleşimlerine uygun olarak aktivasyon gösterdikleri in situ hibridizasyon teknikleri kullanılarak gösterilmiştir.

1995 Nobel Tıp Ödülü

1995 yılı Nobel Tıp Ödülü, erken dönem embriyo gelişmesini kontrol eden önemli genetik mekanizmaları bulan gelişim biyologlarına verilmiştir. Bu araştırmacılar deneysel modellerinde "*Drosophila melanogaster*" adlı sineği (meyve ya da sirke sineği) kullanmışlardır. Bu canlı, klasik olarak genetik çalışmalarda kullanılmaktadır. Bu sinek türünde saptanan genetik mekanizmaya ilişkin ilkel, insan dahil diğer gelişmiş canlılar için de geçerlidir.

Nüsslein - Volhard ve Wieschaus isimli araştırmacılar, *Drosophila*'yı kullanarak vücudun gelişme planının ve vücut segmentlerinin belirlenmesinde anahtar rol oynayan bir grup geni tanımlamış ve sınıflamışlardır. Lewis de aynı vücut segmentlerinin özelleşmiş

organlara farklılaşmasının genler tarafından nasıl kontrol edildiğini araştırmıştır. Araştırmacı, genlerin kromozomlar üzerinde, gelişimini kontrol ettikleri vücut segmentlerine uyan bir düzen gösterdiklerini ortaya koymuştur. Gelişim genlerinin oluşturduğu kompleks-teki ilk genler baş bölgesinin, ortadaki genler karın bölgesinin ve son genler kuyruk bölgesinin gelişimini kontrol eder. Bu üç araştırmacı, insanda doğuştan görülen anomalilerin açıklanmasına yardım edecek veriler elde etmişlerdir.

Döllenmiş Yumurtanın Gelişimini Ne Kontrol Eder?

Döllenmiş yumurta küre biçimlidir. Hızla bölünerek 2,4,8, hatta daha fazla hücre oluşturur. Erken embriyo 16 hücre dönemine dek simetrik ve hücreler birbirlerinin aynısıdır. Bu dönemden başlayarak hücreler farklılaşmaya, embriyo asimetrik hale gelmeye başlar. Bir hafta içerisinde embriyonun baş-kuyruk bölümlerini ya da karın-sırt yüzlerini hangi yapıların oluşturacağı belirginleşir. Daha sonra embriyoda omurga kolonunun yerleşimi sabitleşir ve vücut segmentleri gelişir. Baş-kuyruk eksenindeki yerleşimlerine uygun olarak, her bir segment farklı bir gelişme sürecine girer. Bu olayları hangi genler kontrol etmektedir? Sayıları ne kadardır? Birlikte mi çalışırlar, yoksa etkilerini ayrı ayrı gösterirler?

Bu yıl Nobel Tıp Ödülünü kazanan araştırmacılar, bir grup önemli geni tanımlayarak ve bunların vücut ekseninin ve segmentlerinin oluşumunu nasıl kontrol ettiğini ortaya koyarak yukarıdaki soruların birkaçına yanıt bulmuşlardır. Aynı zamanda hangi organların hangi segmentlerden geliştiğini de ortaya koymuşlardır. Her ne kadar deneysel model olarak meyve sineği kullanılmışsa da elde edilen prensipler, gelişmiş organizmalar ve insan için de geçerlidir. Dahası insanda meyve sineğindeki tanımlanan genlerle eşdeğer

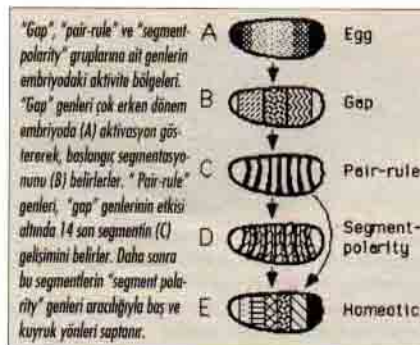
(analog) genlerin varlığı ortaya konmuştur. Varolan önemli bir sonuç da, milyonlarca yıllık evrim boyunca çok hücreli organizmaların erken gelişimlerini kontrol eden temel genetik mekanizmaların korunmuş olduğunun anlaşılması olmuştur.

İki Genç Bilim Adamının Cesur Kararı

Christine Nüsslein - Volhard ve Eric Wieschaus'un her ikisi de temel bilim eğitimlerini 70'li yılların sonlarında tamamlamışlardır. İlk bağımsız çalışma ortamına Heidelberg'deki Avrupa Moleküler Biyoloji Laboratuvarında (European Molecular Biology Laboratory: EMBL) kavuşmuşlardır. Her ikisi de, yeni döllenmiş *Drosophila* yumurtasının segmentli bir embriyoya dönüşümünü araştırdıklarından, ortak ilgi alanları nedeniyle Heidelberg'e gelmeden önce de birbirlerini tanıyorlardı. Deneysel model olarak meyve sineğini seçmelerinin nedeni ise bu organizmada gelişimin çok hızlı olmasıydı. Dokuz gün içinde sineğin döllenmiş yumurtalarından embriyo, larva ve sonuçta tam bir sinek gelişmektedir.

Araştırmacılar bu sürecin erken dönemini kontrol eden genleri tanımlamak için bilgilerini birleştirmeye karar verdi. Bu, iki genç bilim adamı için bilimsel kariyerlerinin hemen başında oldukça cesur bir karardı. Daha önce benzer bir çalışma hiç yapılmamıştı ve başarı şansı belirsizdi; örneğin bu genlerin sayısı çok fazla olabilirdi.

Deneysel tasarımları özgündü ve iyi planlanmıştı. Sinekleri mutajenik maddelere maruz bırakarak, genlerin yaklaşık yarısında rastgele mutasyonlar (doyum mutagenезi: saturation mutagenesis) oluşturduklarını. Daha sonra, mutasyona uğradığında vücut ekseninin ya da segment oluşma düzeninin gelişmesini bozan genler olup olmadığını belirlemeye çalıştılar. İki kişinin aynı embriyoyu ortak inceleyebileceği bir mikroskop kullanarak, erken embriyonik gelişmeyi kontrol eden genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişen çok sayıda malformasyon saptayıp, sınıfladılar. Bir yıldan fazla bir süre beraberce mutant *Drosophila* ırklarındaki genetik geçişlerin ürünleri olan sinekleri incelediler. Mutasyona uğradığında, segmentasyon bozulmalanna yol açan 15 farklı geni tanımlamayı başardılar. Bu genler, gelişme sürecindeki önemlerinin sırasına ve mutasyonların segmentasyonu nasıl etkilediğine göre sınıflanabilmekteydi. "Gap" genleri, baş - kuyruk vücut planını belirlemektedir. "Gap" genlerindeki işlev



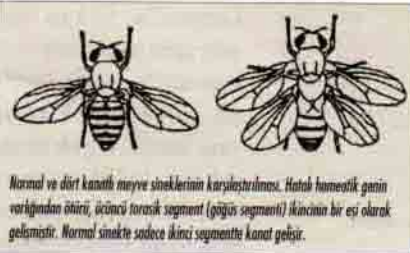
kaybı, azalmış sayıda vücut segmentinin gelişmesiyle sonuçlanır. "Pair rule" genleri bütün ikinci vücut segmentlerini etkiler. "Even skipped" adlı genin kaybı, embriyoda yalnızca tek sayılı segmentlerin gelişmesiyle sonuçlanır. "Segment polarity" genleri adı verilen üçüncü grup genler ise, her bir segmentin baş - kuyruk yönünü belirler.

Nüsslein - Volhard ve Wieschaus'un sonuçları ilk olarak 1980 sonbaharında Nature Dergisi'nde yayınlandı. Çalışma birkaç nedenle, gelişim biyologlarının büyük ilgisini çekti. İki genç bilim adamının kullandığı strateji yeniydi. Bu strateji, gelişmeyi kontrol eden genlerin sistematik olarak belirlenebileceğini ortaya koydu. Olaya katılan genlerin sayısı sınırlıydı ve özel işlevsel alt gruplara ayrılabilirdiler. Bu durum, diğer türlerde gelişimsel genlerin tanımlanması çalışmalarını için pek çok bilim adamını cesaretlendirdi. Oldukça kısa bir süre sonra, analog genlerin diğer gelişmiş organizmalarda ve insanda varlığının saptanması mümkün oldu. Aynı zamanda bu genlerin gelişim sürecinde benzer işlevleri sürdürdükleri gösterildi.

Fazladan Bir Çift Kanadı Olan Sinek

Bu yüzyılın başlarında genetikçiler Drosophila'da seyrek malformasyonları belirlemişlerdi. Bu mutasyonların birinde, dengeyi kontrol eden organlar (halterler), fazladan bir çift kanada dönüşmüştü. Vücut planının tuhaf bir şekilde bozulduğu bu durumda, bir bölgedeki hücreler başka bir yerde yerleşmiş gibi davranmışlardı. Bu tip malformasyonlar Yunanca "homeosis", bu tür mutasyonlar "homeotic" mutasyonlar olarak adlandırılmışlardı.

Fazladan bir çift kanadı olan sinek, Los Angeles'taki "California Institute of Technology" de çalışan Edward B. Lewis'in ilgisini çekti. Lewis, 40'lı yılların başından beri, homeotik transformasyonların genetik temelini incelemeye çalışmaktaydı. Araştırmacı, fazladan bir kanat gelişmesinin, bir vücut segmentinin tümünden dublikasyonu sonucu geliştiğini buldu. Bu olaydan sorumlu mutant genin, ön - arka vücut segmentasyonunu



Normal ve dört kanatlı meyve sineklerinin karşılaştırılması. Hatalı homeotik genin varlığında öbiri, öncüsü toraks segmenti (göğüs segmenti) ikinci bir eşi olarak gelişmiştir. Normal sinekte sadece ikinci segmentte kanat gelişir.

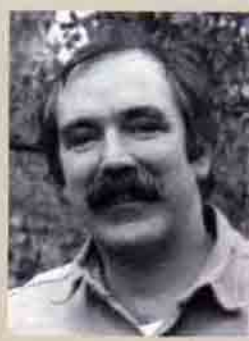
kontrol eden bir gen ailesine (bithorax complex) üye olduğu saptandı. Kompleksin başlangıç bölümündeki genler ön vücut segmentlerinin, genetik haritanın daha ilerisidekiler ise vücudun daha arka bölümlerindeki segmentlerin gelişimini kontrol etmekteydi (eş-doğru (co-linearity) prensibi). Lewis ek olarak, ayrı ayrı genler tarafından kontrol edilen bölgelerin çakıştığını ve her bir vücut segmentinin gelişimini, birbirini etkileyen birkaç genin karmaşık bir biçimde belirlediğini ortaya koydu. Dört kanatlı sinek normalde denge organını (halterleri) oluşturacak olan "bithorax" kompleksinin ilk geninin inaktivasyonu sonucu ortaya çıkmıştı. İlk genin inaktivasyonu diğer homeotik genlerin, bu özel segmenti kanatların geliştiği segment tanımlanmasına (farklaşmasına) neden olmuştur. Edward Lewis, bu problemlerle yıllarca uğraştı. 1978'de bulgularını bir derleme makalede özetledi ve homeotik genlerin nasıl etkileştiklerini, genlerin düzeninin vücut eksenini boyunca uzanan segment düzenine nasıl uyum gösterdiğini ve her bir genin nasıl aktive olduğunu açıklayan teoriler ileri sürdü. Homeotik genler üzerinde yaptığı önemli çalışmalar, bilim adamlarını daha gelişmiş organizmalarda analog genleri incelemeye yöneltti. Memelilerde, ilkin Drosophila'da bulunmuş olan gen gruplarının, Hox genleri adı verilen 4 komplekse toplandığı belirlendi. Bu komplekslerdeki bazı insan genlerinin, Drosophila'daki analoglarına oldukça benzer oldukları, mutant Drosophila genlerinin normal işlevlerinden bazıları yerine getirebilecekleri anlaşıldı. Omurgalılardaki 4 Hox gen ailesindeki her bir gen, Drosophila'dakine benzer düzende yerleşmişti ve vücut eksenini boyunca etkilerini, ilk olarak Lewis tarafından Drosophila'da keşfedilen, eş - doğru (co-linearity) ilkesine uygun biçimde gerçekleştiriyorlardı. Son yıllardaki çalışmalar, omuz ya da kalçanın gelişeceği segmentleri homeotik genlerin belirlediğini düşündürmektedir.

İnsanda Doğuştan Anomaliler

Nüsslein - Volhard, Wieschaus ve Lewis'in üzerinde çalıştıkları genlerin insan ve embriyosunun erken dönem gelişmesi sırasında önemli işlevleri vardır. Bu işlevler arasında sineğin vücut ekseninin oluşumu, her bir segmentin değişik organlara farklılaşmasının belirlenmesi sayılabilir. Büyük olasılıkla, insanda erken ve kendiliğinden düşüklüklerden ve bazı nedeni be-



Christine Nüsslein - Volhard



Eric F. Wieschaus

1995 Nobel Tıp Ödülü Alan Bilim Adamları:

Christine Nüsslein-Volhard, 1942 yılında Almanya'nın Magdeburg kentinde doğdu. Doktora derecesini 1973 yılında Tübingen Üniversitesi'nde Genetik alanında aldı. Helen Max Planch Enstitüsü Genetik Bölümü'nde çalışmaktadır.

Eric F. Wieschaus, 1947'de doğdu. 1974 yılında Yale Üniversitesi'nden doktora derecesini aldı. Helen Princeton Üniversitesi Moleküler Biyoloji Bölümü'nde öğretim üyesidir.

Edward B. Lewis, 1918 yılında Amerika'da doğdu. Doktora derecesini 1942 yılında Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü'nden genetik alanında aldı. Helen Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü Biyoloji Bölümü'nde öğretim görevlisidir.



Edward B. Lewis

lirsiz doğuştan malformasyonların % 40'ından bu önemli genlerdeki mutasyonlar sorumludur. Erken gebelikteki, yüksek doz A - vitamini gibi Hox genlerin düzenlenmesini bozduğu bilinen çevresel faktörler de ağır doğuştan anomalilere neden olurlar. Drosophila için tanımlanan genlerin, insanda mutasyon gösterenlerine rastlanmış mıdır? Drosophila'daki "paired" geniyle bağlantılı bir insan genindeki mutasyon Waardenburg Sendromu adı verilen bir duruma neden olmaktadır. Bu, ağırlık, yüz iskeleti anomalileri ve iris renginde değişikliklerle tanımlanan bir hastalıktır. Diğer bir gelişme geni mutasyonu da aniridi adı verilen irisin tümünden kaybı tablosuyla sonuçlanır.

Bu yıl Nobel Tıp ödülünü hak kazanmış olan üç bilim adamı, çalışmalarını yukarıda değinilen embriyolojik gelişmeyi kontrol eden genetik mekanizmaları belirlemek üzerine yoğunlaştırmışlardır. Bugün uygulama alanına girmiş tekniklerle, onların belirlemiş olduğu genlerin 'iş başında' izlenmesi mümkün olmuş, koydukları prensiplerin doğruluğu gözlenmiştir. Öncü ve değerli çalışmaları nedeniyle ödüle layık görülen bu üç bilim adamının yaşam öyküleri ve çalışmaları bu alanda araştırma yapanlara ışık tutucu niteliktedir.

Kaynaklar:

- Lawrence, P. The Making of a Fly. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1992.
 Lewis, E. B. A Gene Complex Controlling Segmentation in Drosophila. Nature, 276, 1978.
 Nüsslein-Volhard, C., Wieschaus, E. Mutations Affecting Segment Number and Polarity in Drosophila. Nature, 287, 1980.
 Mc Ginnis, W., Kuziora, M. The Molecular Architects of Body Design. Scientific American, 270, 1994.
 The Molecular Biology of The Cell. Eds. Alberts, B. et al, 3rd edition. Garland Publishing, New York, 1994.