

bilim damlaları

Doç. Dr. Selçuk ALSAN

FARE "MUTANT" LARI NORMALE DÖNÜNCÜ

Bir otomobil kazası veya bir beyin kanaması beyni zedeleyerek felç, körlük vb. yapabilir. Fakat bu gibi sakatların bir süre sonra iyileştiği de görülebilmektedir. Böylece bu durumlarda en fazla iyileşmenin nasıl sağlanabileceği üzerinde çalışılmaktadır. 1970'de Michigan Üniversitesi'nden Sol Schwartz şu ilginç deneyi yaptı: fare yavrularında beyin arkakafa (occiput) bölgesindeki görme merkezleri bir ameliyatla hasara uğrattı, sonra bu gibi farelerin bir bölümü normal kafeslere, bir bölümü de fizik ve sosyal olarak "uyarıcı" kafeslere (çok kalabalık, merdivenler, eğik düzlemler, çekmeceler vb.) konuldu. Uyarıcı kafese konulan fareler çok daha fazla iyileşme gösterdi.

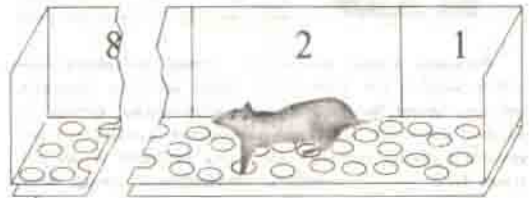
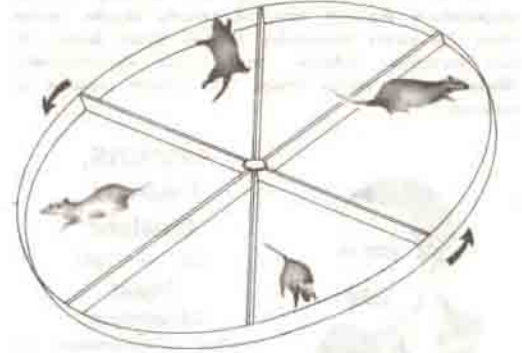
Bugün farelerde sinir sistemini tutan 158 tip mütasyon bilinmektedir, bunlara garip hareketleri nedeniyle hoş isimler takılmıştır: "valsçi", "titrek", "zikzakçı", "yalpacı", "topaç", "Sarsak" denen mütant fare ise kaşalarını bir sağa bir sola sallayarak yürür. Bunlarda beyincikdeki sinir devreleri olgunlaşmamıştır. Beyincik, kasların gerginliğini ve birbirleri ile ahenkli çalışmasını düzenler ve dengeyi sağlar. Bu tip fareler cüce kalır; çünkü beceriksiz hareketleri nedeni ile iyi meme ememezler, hele erkek kardeşleri de memeye talipse. Sarsaklar analarından erken ayrılırlarsa ölürlere, çünkü katı besinleri tutup kemirecek ustalaktan yoksundurlar.

1977'de Fransa'dan Guastavino, sarsakların erken ölmesini önleyecek yöntemler buldu: Rekabeti önlemek üzere, sarsakların normal kardeşlerini kafesten uzaklaştırmak, açlık ve soğuğu azaltmak üzere ısıyı 24° C'a çıkarmak, yemi hamur biçiminde vermek, kafeslerde sarsak-

ların sığınabileceği "sığınak"lar yapmak. Daha sonra sarsakların beyincisini normalleştirmek üzere, iç kulaktaki denge organlarını uyarıcı deneylere başlandı: Doğumun ertesi günü sarsakları bir çeşit dönmedolaba koymak. Dönmedolap yatayla 30° açı yapan ve dakikada bir kere dönen bir diski ibarettir. Dönmedolap farede görme, kas gücü ve dengeyi normaleştirmektedir, iç kulak uyarılmakta ve beyinciğe bilgi gönderilmektedir.

Sarsak fareler 21 gün günde 2 kere dönmedolaba konur, 21. gün sarsaklar süttten kesilir ve "delikli tahta" denen bir aygıt üzerinde sinir-kas sistemleri kontrol edilir. Burada 4x90 cm. boyutlarında, yüz kadar delik içeren bir tahta söz konusudur. Bu tahtanın üstünde yürüyen bir fare, deliklere basmamaya çalışır. Sarsaklar ortalama 10, normaller 3.5 ve tedavi edilmiş sarsaklar 5 kere deliğe basarlar, demek ki tedavi etkili olmaktadır.

Sarsak fareler iyi bir ana sayılmazlar. Kendi genital organlarına erişemeyen sarsak bir ana, doğumdan sonra yavruları ile de ilgilenmez. Ken-



Sarsak fareler her gün 30° eğimli döner bir disk üzerine birkaç dakika bırakılırsa, sürekli denge sağlamak zorunda olduklarından sarsak yürüyüşleri kaybolur. Bu eğitimin sonunda fare, delikli yol üzerinde yürütülür, normal fareler ayaklarını bu deliklere az sokar, Sarsak farelerin ayakları sık sık deliklere girer, dönmedolap eğitilmiş görmüş farelerin ayakları deliklere daha az girer.

di memelerini yalayıp süt getirmediğinden, iyi bir sütana olamaz, genellikle yavrular meme emmek isterken sıvışmaya çalışır. Onlara iyi bir ana olmaları şöyle öğretilir: Önce sarsak yavrular normal bir anaya "evlatlık" verilir. Sonra tülde bir hamakta sarsak ananın altına 4 günlük olmuş normal yavrular konur. 4 gündür meme emmekte olan bu yavrular memelere saldırır. Sarsak ana fare 6-8 saat yavruları sürekli uzağa iterse de sonunda uyuyakalır ve yavruları emzirir, 48 saat sonra tekrar normal anaya normal yavrular, sarsak anaya sarsak yavrular verilir. Böylece yavruların yaşaması % 1'den % 67'ye yükseltilir.

Görüldüğü gibi eğitim sakat hayvanlarda bile olağanüstü başarılar sağlamaktadır. İnsanlarda da mongolizm denen zekâ geriliklerinde, bazı körlüklerde vb. programlı bir eğitim, normale yakın bir yaşam sağlayabilir.

GEN'LERİN METİLASYONU

Bir memeli embriyonunda, birbirini izleyen farklılaşmalar sonucu, çok çeşitli hücreler belirir: karaciğer, kas vb. Bir bireydeki tüm hücreler aynı genleri taşıdıkları halde nasıl olup da hücreler bu kadar farklı olabilmektedir? Örneğin tüm vücut hücreleri albumin sentez ettirici gen taşıdığı halde, albumin neden yalnız karaciğerde sentez edilmektedir? Bundan şu anlam çıkmaktadır: Bir hücrede belli bir görevi programlayan bir gen'in olması yetmemektedir, o gen'in "kendini gösterebilmesi" de şarttır. Kendini gösterebilen genler ile gösteremeyenler nasıl ayırt edilebilecektir? 1975'de Londra'dan Holliday ve Pugh ve özellikle California'dan Riggs de Duarte, gen'lerin kendisini gösteremeyişinin nedeni olarak "metil bağlama"larını öne sürdü (Cytogen. et Cell genet. 14:9,1975). DNA molekülü 4 çeşit baz içerir: Adenin (A), cytosine (C), guanin (G) ve timidin (T). Omurgalılarda yalnızca cytosine'in yapısı değiştirilebilir, cytosine 5-metil-cytosine'e dönüşür, metilasyon yapan metilaz enzimleri, ancak cytosine-guanine (C-G) sırası olduğu zaman cytosine'e metil takarlar. Tabii ki cytosine'lerin hepsi guanin'e bağlı olduğundan memelilerde cytosine'lerin ancak % 2-7'si metil bağlar. Buna karşı C-G şeklindeki cytosine'lerin % 70-90'ı metillenir! Riggs'in 1975 ve 1979'da ileri sürdüğü tez şuydu: gen'lerin kendilerini göstermesi metilasyon profili (belli bir doku hücrelerindeki DNA metilasyon noktaları) ile ilgilidir (Science 210:604,1980). Daha açık belirtirsek, bir gen'e metil bağlanması onu

susturmaktadır, yani gen varolmasına rağmen görevini yapamamaktadır, gen'den metil koparma (demetilasyon) ise susmuş genleri tekrar aktive etmektedir. Riggs'e göre embriyon'un ilk zamanlarında DNA'da pek çok nokta metil bağlayıp inaktif olmaktadır. Daha sonra hücre farklılaşması sırasında, gen'lere takılmış bu metil kilitleri doku tipine göre yer yer açılmakta, demetilasyon sonucu aktive olan genler, o dokuya belli özellikler kazandırmaktadır. 1979'da bütün bu varsayımlar deneysel olarak doğrulandı (Cell 19: 947,1980).

Belli bir dokunun metilasyon profili kalıtsal olarak geçmekte ve bu nedenle belli bir dokuda hep aynı tip hücreler bulunmaktadır. Metilasyon acaba gen aktivitesinin nedeni mi, sonucu mudur? Bunu anlamak için in vitro metillenmiş genler, gen mühendisliği operasyonları sayesinde hücreye sokuldu, in vitro metilasyon profili in vivo (canlıda da) devam etti, metillenen genler susturulmuş oluyordu (bloka). Buna karşı hücre kültürlerinde 5-azasitidin ile metilasyon'un önlenmesi, o hücrelerin biçimini değiştirmektedir (Cell 20: 85,1980). Fakat 5-azasitidin hücrede pek çok olayı etkilediğinden, bu değişmelerin nedeni demetilasyon değil, başka bir olay da olabilir. Ayrıca bu yöntemle DNA demetilasyonu geciktirir.

1982'de Jaenish'in Philadelphia ve Hamburg'daki deneyleri şu gerçeği ortaya koydu: gen'ler görev yapmadıkları zaman metil bağlamaktadırlar (kullanılmayan eşyanın toz tutması gibi). Jaenish bir fare yumurtasına bir virüs enjekte ederek yumurtayı fare rahmine koydu. Büyüyen yumurtada virüs'ün, yumurta DNA'sının bir parçası haline aldığı görüldü (Recherche 143: 528, 1983). DNA parçası haline alan bu virüsler "kendilerini gösteremiyorlardı", metil bağlamış haldeydiler. Fare büyüdükçe DNA metil kaybedip virüsler aktifleşebiliyordu, fakat bu, şart değildi. 1983'de LaJolla, California'dan Gautsch ve Wilson şu önemli keşfi yaptı: Virüs'ün DNA ile bütünleşmesi 12-48 saat alıyor, virüs'ün metilasyonu ise 8-16 gün sonra başlıyordu! (Nature 301: 32,1983). Muhtemelen gen'lerin inaktifleşmesi metilasyon'a yolaçmaktadır. Kromozom üzerinde koyu boyanan bölgeler (aşırı yoğun kromatin), DNA'nın metilasyon bölgeleridir, buralardaki gen'lerin çoğu asla kendini gösteremez, görev yapamaz. Memelilerdeki bu bulguları bugün için genellemek olası değildir, genetikçilerin o çok sevdiği Drosophila sineklerinde ve diğer böceklerde metillenmiş DNA bazları yoktur!