

# Organ Yaratıcı Protein

Bir karakurbağası embriyonun karın bölümüne, cerberus adını verdikleri bir protein ekleyen Kaliforniyalı araştırmacılar, iki kafalı, iki kalpli ve iki karaciğerli karakurbağaları üretmeyi başardılar. Bazı biyoteknoloji firmaları, nakledilecek organları gelecekte laboratuvarında üretebilmeyi amaçlıyorlar. Bunun için de, embriyodaki organ oluşturu- cu sinyallerin şifresiyle ilgileniyorlar. Cerberus proteini adını bir mitoloji kahramanı olan üç kafalı köpekten almış. Bu protein gerçekten de adına yaraşır bir biçimde iki kafalı üç gözlü karabaşlar yaratmakta kullanılıyor.

Embriyolojistler aykırı yaratıklar yaratmakla ünlenmişlerdi. Embriyonlar ya da genler üzerinde deneyler yaparak hayvanların biçimlerini değiştirebilirler. Şaşırtıcı sonuçlara ulaşılmış, iki farklı tür hayvanın dokularından oluşmuş şimerler, altı bacaklı kurbağalar ve kafası olmayan fareler yaratmışlardır. Los Angeles'daki Kaliforniya Üniversitesi'nden Eddy DeRobertis, bulduğu proteine, Yunan mitolojisinde cehennem bekçisi olan üç başlı köpeğe verilen adı vermiştir. Cerberus. Bu protein sayesinde iki kafalı ve üç gözlü iribaşlar (kurbağa yavruları) yaratılabildiği (Nature, 382, 595, 1996).

Elbette ki bu buluşların amacı sansasyon yaratmak değildir. Araştırmacılar, nasıl olup da tek bir döllenmiş yumurtadan eksteni, kafası, kol ve bacakları ve organları olan bir canlı oluştuğunu bilmek istemektedirler. Bu çok büyük bir iştir.

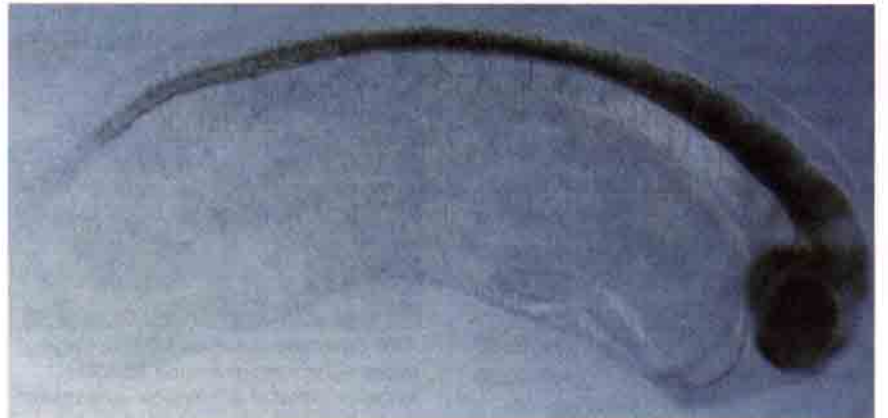
Embriyonda vücut planının oluştuğu dönem kısa sürer. İnsan embriyonunda organların yerine konulması (organogenez) işi iki aydan az zaman alır. Bu yerine yerleşme döneminden sonra organlar yalnızca büyür ve görevlerini yerine getirirler. Birçok embriyolojist dikkatini *Xenopus leavis* adındaki bir Güney Amerika kara kurbağası üzerinde toplamıştır. Bir kurbağanın yumurtasını ya da bir iribaşı incelemek, bir memelinin dölyatağı içindeki embriyonunu incelemekten çok daha kolaydır. Organ oluşturmanın orkestra şefi, embriyonu oluşturan hücre kümesinin sırt bölümünde yer alan küçük bir bölgedir. Bu bölgeye "Spemann organizatörü" denmektedir; Spemann 1924'te bu bölgeyi tanımlayan ve bu buluşu için Nobel ödülü alan

Alman araştırmacının adıdır. Hans Spemann ve Hilde Mangold, bu bölgeyi *Xenopus leavis* embriyonunun karın bölgesine naklederek bir yerine iki embriyon elde ettiler; iki kafalı, iki gövdeli, fakat gövdeleri göğüs bölümünden birbirine yapışık bir çeşit Siyam ikizleri. Spemann gösterdi ki ikinci embriyonu yapan, nakledilen bölgenin kendisi olmadığını gösterdi. Spemann'ın daha önce varsaydığı gibi, nakledilen doku (Spemann organizatörü), çevresindeki dokuları etkileyerek ikinci bir embriyon yaptırmaktadır. Demek ki organizatör, civarındaki dokuların kaderini belirlemektedir.

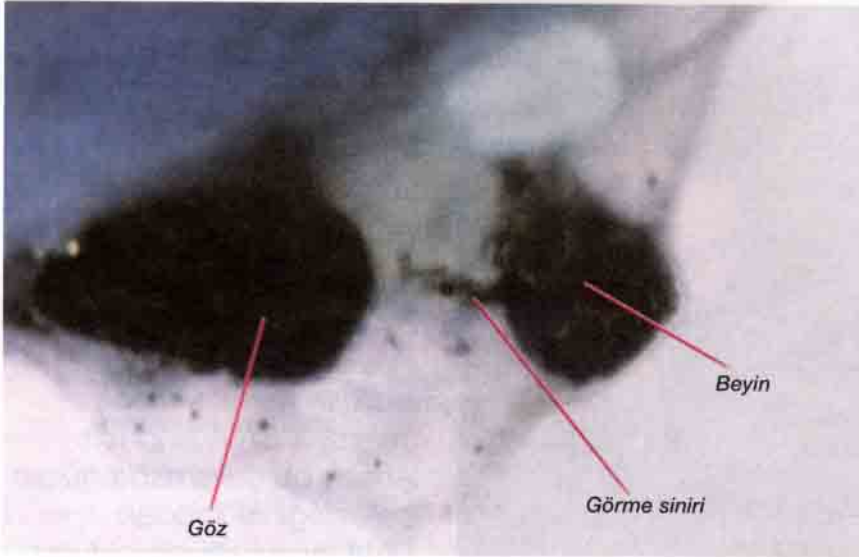
Bu tarihten sonra araştırmacılar, Spemann organizatörünün organları ait oldukları yerlerde oluşturan etkin maddelerini aramaya başladılar. Moleküler biyolojinin ilerlemesi sayesinde bu tipten 20 çeşit protein izole edildi (Nature, 374, 407, 1995). Bunlar arasında organizatör tarafından salgılanan ve komşu hücreleri etkileyerek onların farklılaşmasını (farklı doku ve organlar haline almasını) sağlayan proteinler de bulundu; bunlara

"başlatıcı proteinler" denmektedir. Homeotik genler (embriyon oluşmasında rol oynayan genleri etkileyen genler) tarafından oluşturulan bir başka protein grubu, başlatıcı proteinlerin salgılanmasını sağlar. Bu şekilde organ yapımı (organogenez), bir dizi sinyalin sonucudur; bu sinyaller önce organizatör yapılmasını sağlar, sonra çeşitli organ taslaklarını yaptırır.

Organ yapımıyla ilgili çok sayıda protein bulunduğundan sonra, iş bunların rollerini ve etki sıralarını belirlemeye kalıyordu. Gerçi her proteinin görevi belliydi; fakat bu iş yine de çok karmaşıktı; çünkü bazı proteinler birkaçı bir arada, bazıları peş peşe görev yapıyordu; bazıların görevi ise, olmasa da olur cinstendi. Bunların görevlerine geçmeden önce embriyonda başlıca üç tabaka olduğunu belirtelim: ektoderm ya da dış deri (üst deri ve sinir sistemini verir), mezoderm ya da orta deri (kalp ve damar sistemini, iskelet ve kas sistemini, bağ dokusunu ve boşaltma-üreme organlarını verir), endoderm ya da iç deri (mide ve bağırsakları, karaciğeri,



Merkezi sinir sistemi boyanmış bir *Xenopus leavis* embriyonu. Organ yapımı üzerine yapılan çalışmalar bu canlı üzerinde yoğunlaşmıştır.



Protein yardımıyla üretilen ikinci kafanın içindeki beyin gri maddesi, bu resimde de görüldüğü gibi göze görme siniriyle bağlıdır.

pankreas ve solunum sistemini verir). Chordin, noggin ve follistatin adlı proteinler mezodermi yapılaştırır ve ektodermden sinir sistemi oluşmasını sağlarlar. Goosecoid ve Xlim-1, embriyonun ön-arka ekseninin oluşmasına yardım ederler. Genellikle belli bir protein, salt bir organın değil birkaç organın birden oluşmasını sağlar.

DeRobertis ekibi, organ yapımıyla ilgili yeni proteinler ararken, Spemann organizatöründe "kör" bir avcılık yaptı. Cerberus böyle elde edildi; bu, embriyonun ön bölümünde bulunan ve organizatör tarafından salgılanan başlatıcı bir proteindir. Cerberusu (daha doğrusu cerberus geni ile proteini arasında aracılık yapan cerberus mRNA'sını) bir embriyonun karın bölgesindeki bir hücre içine enjekte ettiler. Sonuç: Karında ikinci bir kafa bulunan bir iribaş!

Bu kafa normal bir kafadan daha küçüktü; içinde gri madde içeren bir beyin vardı ve bu beyinden çıkan bir görme siniri, mükemmel fakat tek olan bir göze giriyordu. Bunlara yakın, bir kulakçık ve bir karıncıktan oluşan ve atan ikinci bir kalp ve ikinci bir karaciğer vardı. Ne yazık ki bu iribaşlar başkalaşım yapıp erişkin Xenopus'lar olamadılar.

Kaliforniya ekibi bu sonuçları nasıl yorumluyor? Cerberus kafa oluşmasında birinci sinyaldir; civarındaki ektoderm hücrelerini beyin ve göz yapmaya zorlar. Cerberus mezodermden kalp ve endodermden karaciğer yaptırır.

İki yıl önce önemli bir buluş yapıldı: Farelerde Lim-1 adlı bir homeotik proteinin eksikliği kafasız hayvanlar oluşturuyordu. Lim-1 ile cerberusun ilişkisi nedir? Bu iki protein eşdeğer değildir. Lim-1 farelerde

mezoderm, cerberus Xenopus'ta endoderm tarafından yapılır. DeRobertis'e göre Lim-1'e eşdeğer bir protein cerberustan önce etki yaparak kafa yapımını etkileyebilir. Bu şekilde iki türde de kafa aynı modele göre oluşmuş gözükmektedir.

Kaliforniya ekibi cerberusu kullanarak tek gözlü (tepegöz) embriyonlar da oluşturabilirdi. Aslında bir çelişki olarak cerberus haberci RNA'sı (mRNA), embriyonun sırt ipliği önündeki hücelere enjekte edilirse, normalde ikiye ayrılarak iki göz yapan bu hücelere, ikiye ayrılmaz ve tek göz yaparlar. Tek gözlü embriyonlar bu yolla elde edilir. Büyük olasılıkla bu bölge normalde cerberus yapmayan bir bölgedir.

Canlıların bir kafası ve kuyruğu ve bunlar arasında önden arkaya bir eksen olması hepsi birbirinden farklı çok sayıda protein molekülü sayesinde sağlanır. Bu proteinlerden biri bile farklı yerde, farklı zamanda veya farklı miktarda oluşursa sonuçta aykırı bir yaratık oluşur. Örneğin bir deneyde cerberus embriyona çok erken bir evrede (hücre sayısı dört iken) ve yüksek dozda verilince, kafasız ve kuyruksuz embriyonlar elde edilmiştir.

Organ oluşmasının daha iyi anlaşılması, doğuştan (konjenital) bazı hastalıkların, özellikle alkolizme, kimyasal maddelere ve virüsler bağlı doğuştan organ anormalliklerine ışık getirebilecektir.

Organ oluşmasında rol oynayan bu proteinler tıpta yeni bir ufuk açmaktadır: Nakledilecek organların (böbrek, kalp, karaciğer, göz vb.) seri halde laboratuvarında üretilmesi. Embriyon hücreleri belli bir organı yaptıran bir başlatıcı proteinle birlikte, vücut dışında çoğaltılabilirse, yalnız o organı elde etmek mümkün olacaktır. Regeneron, Ontogeny ve Genetics Institute gibi bazı Amerikan firmaları, pankreas ve karaciğer gibi organların bu yöntemle vücut dışında oluşturulması için çalışmaktadır. "Cehennemin üç başlı bekçi köpeği" cerberus, denenen başlatıcı proteinler arasındadır ve belki bu defa bir çok hasta insana, dünya cennetinin kapılarını açacaktır.



Kara kurbağasının yavrusunun karında ikinci bir baş →

Xenopus embriyonları 32 hücrelik evredeyken, karın bölgelerinde cerberus proteini oluşturularak karında ikinci bir baş yapılması sağlandı.

Recherche, Eylül 1997  
Çeviri: Selçuk Alsan