

EVRİMSEL ORTAKLIKLAR TEMELİNDE MODEL ORGANİZMALAR: DROSOPHILA MODELİ VE PARKİNSON HASTALIĞI

Özge DÜZGÜN*

Özet: Parkinson hastalığı hakkında, evrimsel ortaklığı simgeleyen model organizmaların kullanılmasıyla önemli bilgiler elde edilmektedir. Meyve sineği *Drosophila melanogaster* ile yapılan Parkinson genetiği çalışmaları model organizma kullanımının başarılı sonuçlarını gösteren temel bir örnektir.

Anahtar sözcükler: model organizmalar, *Drosophila*, Parkinson hastalığı, evrim, genom çaplı ilişkilendirme

Model Organisms and Common Evolutionary Origins: Drosophila Parkinson Model

Abstract: Model organism use emphasizes on the shared evolutionary history among organisms and has paved the ways that led to many important discoveries. Work on the Parkinson genetics with the fruit fly *Drosophila melanogaster* continues to provide exquisite examples of model organism use in disease.

Key words: model organism, *Drosophila*, Parkinson disease, evolution, genom wide association

Giriş

İnsan dâhil canlıların tamamının en önemli evrimsel özelliği ortak ata ilişkileriyle birbirilerine bağlanabilmeleridir. Bu bağlamda evrimsel tıp, ortak ata ilişkileri temelinde, insan ve diğer canlıların genetik benzerliğinin derecesini kullanan bir bilim dalı olarak öne çıkmaktadır. İnsan hastalıklarını çalışmak için başvurulan ve "model" olarak kullanılan organizmalar ise ortak atadan evrimleşme çerçevesinde hastalıkların kökeni ve sebepleri üzerine yoğunlaşmayı ifade eden önemli araçlardır. Parkinson hastalığının genetik temelini ele alan bu yazıda, insanda çalışılması mümkün olmayan derinlik ve genişlikte model organizma kullanımı ile bu hastalık hakkında neler öğrendiğimiz kısaca anlatılacaktır.

Parkinson hastalığı ve tarihçesi

Parkinson hastalığı Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif bozukluklardan biridir (Corti, 2011).

Tarihçesi ise çok eski yıllara dayanmaktadır. M.Ö 1000'li yıllardan beri Parkinson hastalığı bilinmektedir ve ilkin tarifleri Hint ve Çin dökümanlarında

geçmektedir. 1600 ve 1700' lü yıllarda ise çeşitli Avrupalı hekimler tarafından tanımlanmıştır (Goetz, 2011).

Parkinson'un ilk tıbbi tanımı, 1817 yılında James Parkinson tarafından yapılmıştır. James Parkinson, bu hastalığın nörolojik bir sendrom olduğunu ortaya koyarak "Shaking Palsy (Titremeli Felç)" adı altında kitabında tanımlamıştır (Parkinson, 1817).

Parkinson'un günümüzdeki şekline en yakın olarak ilk kez tanımlanması ise 1872 yılında Jean Martin Charcot tarafından gerçekleştirilmiştir. Charcot, hastalığa "Parkinson" ismini vererek bu hastalığı diğer hastalıklardan; özellikle bradikinezi ve çoklu sklerozisten ayıran bilim insanı olmuştur (Zhang, 2006; Corti, 2011).

Parkinson hastalığının epidemiyolojisi genellikle net bir tablo sergilemektedir: Artan yaşa paralel olarak hastalık prevalansı da artmakta ve 65 yaş ve üzeri insanların yaklaşık %1'ini etkilemektedir. Ayrıca, erken başlangıçlı Parkinson tipleri de bulunmaktadır (De Lau, 2006; Nussbaum, 2003).

* Hacettepe Üniversitesi Biyoloji Bölümü

Parkinson hastalığının görülme oranını doğrudan etkileyen genetik ve genetik olmayan risk faktörleri bulunmaktadır.

Genetik olmayan risk faktörleri arasında; ağır metaller, pestisit ve herbisit maruziyetleri tütün, kahve ve alkol kullanımı bulunmaktadır (tütün ve kahve tüketiminin Parkinson riskini azalttığına dair sonuçlar elde edilmektedir) (**De Lau, 2006; Elbaz, 2008**).

Antioksidanların, yağların ve demir alınımının Parkinson üzerine etkisi de yoğun olarak çalışılmaktadır. Özellikle demir iyonunun serbest radikallerin oluşumuna yani oksidatif strese, dopaminerjik nöronlarda azalmalara ve Parkinson'da tipik olarak görülen nöron hücreleri içerisinde anormal olarak biriken protein agregatları - Lewy cisimciklerinin birikimine neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca Parkinson hastalarının çoğunda beyin mezensefalon kısmında (orta beyin) bulunan substantia nigra bölgesinde yüksek oranda demir seviyesi görülmektedir (**Bedard, 2001; Di Monte, 2003**). Dolayısıyla özellikle demir iyonu ve diğer metal iyon homeostazisindeki değişiklikler, Parkinson çalışmalarında önem arz etmektedir (Parkinson hastalarındaki metal homeostazisi orta beyinde yer alan substantia nigra'da çinko ve demir miktarlarının çoğalırken bakır miktarlarının azalması yönündedir (**Kozłowski, 2012**).

Ayrıca, aşırı heyecan, fiziksel aktivite yetersizlikleri, depresyon ve bazı antidepresanlar ile nöroleptiklerin Parkinson riskini artırdığına dair sonuçlar elde edilmektedir. Ek olarak kafa travmaları nedeniyle sonradan Parkinson görülebildiği düşünülmektedir ki bu durumun en tipik örneği, ünlü boksör Muhammed Ali'dir (**De Lau, 2006**).

Parkinson hastalığının cinsiyet bağımlılığı gösterdiği de bilinmektedir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha yüksektir ve bu durumun keşfedilen en önemli nedeni; dişilerdeki eşeysel hormonların nöron hücrelerine karşı koruyucu etkisi olmasıdır (Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar östrojenin antioksidan özelliğinin koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir) (**Tsang, 2000**).

Parkinson hastalığı, klinik olarak, hareket yavaşlaması (bradikinezi), giderek artan seviyelerdeki titremeler (tremor), kas sertliği, yürüme ve hareket

bozukluğu, yüzde ifade kaybı ve postural dengesizlik gibi harekete bağlı bozukluklar ile kendini gösteren bir sinir sistemi bozukluğudur (**Forno, 1996; Hoang, 2014**).

Parkinson hastalığındaki en temel anatomik bozukluklar ise nigrostriatal yolaktaki (Bu yolak temel olarak motor kontrolden sorumludur) bozukluklardır (**Rodriguez-Oroz, 2009**). Bu yolak substantia nigra adındaki çekirdek ağını ve birkaç bölgeyi (striatuma kadar) içermektedir (Substantia nigra, beyin yan anatomik yapıları olan beş bazal ganglionlardan biridir). Beynin mezensefalon kısmında bulunan substantia nigra pars compactadaki dopaminerjik nöronların kaybı ve sinir hücreleri (nöronlar) içerisinde Lewy cisimciklerinin (anormal şekilde biriken protein agregatları) birikmesi, Parkinson hastalığının patolojik ve anatomik temelini oluşturmaktadır (**Rodriguez-Oroz, 2009; Vila, 2004**). Bu iki temel bozukluklara ek olarak özellikle mitokondriyal fizyon, füzyon ve biyogenez yolaklarında (Parkinson hastalarında mitokondri kompleks-1 aktivitesinde azalma tespit edilmiştir) ve metal iyon homeostazisinde (özellikle demir, çinko ve bakır) bozukluklar gözlemlenmektedir.

Parkinson hastalığının genetiği

Parkinson hastalığının genetiğine dair birikimler özellikle ikizler ve büyük aile grupları ile yapılan gen haritalama çalışmalarından oluşmaktadır (**Shulman, 2011**).

Parkinson hastalığı mekanizmalarına ilişkin ilk bilgiler ise, alfa-synuclein molekülünü kodlayan genlerdeki mutasyonların tanımlanması ve alfa-synuclein molekülünün Lewy cisimciklerinin birikmesinde temel bileşen olduğunun gösterilmesi ile oluşmuştur (**Spillantini, 1997**).

Temel genetik çalışmalar Parkinson hastalığının Mendel kalıtımı ile açıklanabilecek ailesel formlar ve genetik ve genetik olmayan faktörlerin bir araya gelmesi sonucu oluşan sporadik formlarla karakterize olabildiğini göstermektedir (**Klein, 2012; Kun-Rodrigues, 2015**).

Bugüne kadar gerçekleştirilen genetik analizler sonucunda Parkinson ile ilişkili 18 spesifik kromozomal lokus tespit edilmiştir.

Bu lokuslar genel olarak PARK adı altında isimlendirilmişler ve tanımlanma sıralarına göre numaralandırılmışlardır (PARK1, PARK2 ... PARK18) (**Klein, 2012**).

Parkinson genetiğine dair tanımlanmış bu monogenik formların hepsi baskın ya da çekinik karakterde otozomaldirler. Bu genler aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadırlar:

I. Otozomal Baskın Formlar: (α -Synuclein (SNCA=PARK 1,4), *Leucine-rich repeat kinase 2* (LRRK2=PARK8), PARK3, *UCHL1* (PARK5), PARK11, PARK17, PARK18)

II. Otozomal Çekinik Formlar: (*parkin* (PARK2), PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7), ATP13A2 (PARK9), PARK6, PARK7, PARK9, PARK14, PARK15)

Bu genlerin bir kısmının Parkinson'a doğrudan neden olmak yerine genetik risk faktörü olarak görev aldıkları belirlenmiştir.

Bununla birlikte, bu monogenik formlardan altı tanesinde (SNCA, LRRK2, PARK2, PINK1, DJ-1 ve ATP13A2) gerçekleşen mutasyonlar sonucunda tartışmasız bir şekilde Parkinson görülse de, monogenik etkilerin Parkinson'da temel işlev gördüğü sonucuna varılamamaktadır (**Klein, 2012; Ryan, 2015**). Çünkü Parkinson vakalarının sadece %10'unda tek genli formlar gözlemlenmektedir (**Thomas, 2007**). Ayrıca bu genlerdeki mutasyonların hem ailesel hem de sporadik formlarda işlev gördüğü bilinmektedir.

Bu noktada çevreyle genom arasındaki karmaşık etkileşimlerin ve gen-gen etkileşimlerinin önemi ortaya çıkmaktadır. Netice itibariyle Parkinson hastalığının, monogenik genlerdeki mutasyonlar sonucu ve çevresel etmenler nedeniyle ortaya çıkabileceği gibi birçok genin küçük küçük etkilerinin birikmesi sonucunda da ortaya çıkabileceği artık neredeyse netlik kazanmıştır (**Di Monte, 2003**).

Bu durum Parkinson hastalığının çoklu genli (poligenik) yapıya sahip karmaşık bir hastalık olduğu anlamına gelmektedir (**Hill-Burns, 2014**).

Günümüzde karmaşık hastalıkların genetik altyapısını aydınlatmak amacıyla, modern yöntemlerden biri olan genom çaplı ilişkilendirme çalışmaları (*Genom Wide Association- GWAS*) sıklıkla kullanılmaktadır.

GWAS, insan genom projesinin sonuçları üzerine temellendirilen ilk genom çaplı araştırma stratejisidir ve bir biyolojik özellik veya hastalığın genom boyunca dağılan genetik bölgelerle ilişkilendirilmesi esasına dayanmaktadır (**Gibson, 2015**).

Parkinson hastalığı ve GWAS

Parkinson'un genetik altyapısını aydınlatmaya yönelik birçok çalışma yapılmaktadır ve son dönemlerde özellikle GWAS yöntemine ağırlık verilmektedir. GWAS, genom boyu ilişkilendirme sunduğu için hem daha doğru genetik ilişkilerin keşfedilmesine imkan vermekte hem de özellikle keşfedilmeyi bekleyen gen-gen etkileşimlerinin keşfinin önünü açmaktadır.

Parkinson genetiğinin ilişkin insanlarla yapılan GWA çalışmaları sonucunda, ailesel ve sporadik Parkinson tiplerinin görülmesine veya Parkinson yatkınlıklarına sebep olması muhtemel birçok gen tespit edilmiştir. Fakat tespit edilen bu genlerin en kritik nokta olan gen-gen etkileşimleri ve farklı Parkinson tiplerine etki oranları hala büyük oranda belirsizlikler içermektedir.

Ayrıca ailesel Parkinson vakaları ile yapılan birçok çalışmaya bakıldığında, daha önce Mendel kalıtmalı (ailesel) vakalarda belirlenen SNCA, LRRK2, PARK2, PINK1, DJ-1 ve ATP13A2 genlerindeki mutasyonların etkileri görülmemiştir; yani, ailesel Parkinson tiplerinin dahi çoğu idiyopatikdir (**Hill-Burns, 2014**).

GWA çalışmalarının istatistiksel bir anlam eşliğini geçebilmesi için yüksek örneklem sayısı ile gerçekleştirilmesi gerekmektedir. İnsanlarla yapılan çalışmalarda en büyük sıkıntı bu noktada ortaya çıkmaktadır. Ailesel Parkinson tiplerine sahip hastaları tespit etmek ve belli bir örneklem sayısını aşmak zordur ve bu durum GWA çalışmalarının güvenilirliğini sınırlamaktadır. İnsanlarla yapılan çalışmaların sınırlarını genişletmek ise model organizma çalışmaları ile büyük oranda mümkün olmaktadır.

Parkinson hastalığı ve model organizmalar ile yapılan çalışmalar

Model organizma kavramı, canlılığı mümkün kılan mekanizmaların ortak evrimsel süreçlerin sonuçları olarak ortaya çıktıkları düşünüldüğünde, özellikle insan ile yapılan çalışmalar açısından büyük bir adıma ifade etmektedir.

Model organizmalar, evrimsel ortaklıklar bağlamında ele alınan, canlıların biyolojik süreçlerinin anlaşılması, insan hastalık genetiğinin aydınlatılması ve olası tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gibi amaçlar doğrultusunda, laboratuvar ortamında deneysel süreçlerde kullanılan canlılardır. Hangi canlıların model organizma olarak kullanılacağı ise özellikle kısa ve laboratuvar ortamında

kolay sağlanabilir yaşam döngüsüne sahip olmaları, genetik araştırmalara uygunlukları ve genomik manipülasyonlarındaki kolaylıkları gibi özellikleri değerlendirilerek belirlenmektedir. Günümüze kadar model organizma olarak kullanılmış ve kullanılmakta olan birçok canlı türü bulunmaktadır. En sık kullanılan model organizmalardan bir kısmı aşağıda verilmektedir.

Virüsler (*Phi 174* ...),

Prokaryot canlılar (*Escherichia coli* ...),

Ökaryot canlılar

1. Protistler; *Dictyostelium discoideum*, *Chlamydomonas reinhardtii* (yeşil alg) ...

2. Mantarlar; *Aspergillus nidulans*, *Saccharomyces cerevisiae* (bira mayası), *Schizosaccharomyces pombe* ...

3. Bitkiler; *Arabidopsis thaliana*, *Zea mays* (Mısır), *Oryza sativa* (Pirinç) ...

4. Hayvanlar;

4.1. Omurgasızlar; *Drosophila melanogaster* (meyve sineği), *Caenorhabditis elegans* (yuvarlak solucan), *Aplysia*, *Daphnia* (Su piresi) ...

4.2. Omurgalılar; *Mus musculus* (fare), *Rattus norvegicus* (Sıçan), *Danio rerio* (Zebra balığı), *Gallus gallus domesticus* (tavuk), *Fugu rubripes* (şişen balık), *Xenopus laevis* (Afrika pençeli kurbağa) ...

Model organizmaların büyük bir kısmının genom dizisi çıkarılmış durumdadır ve genom dizilerinin çıkarılmış olması günümüz tıbbi açısından da büyük bir ilerlemeyi mümkün kılmaktadır. Model organizma genomlarının bilinmesiyle birlikte, immün sistem mekanizmalarından sinir sistemine değin pek çok canlı özelliğini yetkin biçimde, bütün karmaşıklığıyla incelemenin ve aydınlatılabilmenin yolu açılmıştır.

Model organizmalar ile gerçekleştirilen çalışmalar ile beklenilenden daha verimli sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, 1933 yılında Thomas Hunt Morgan günümüzde en sık kullanılan model organizma *Drosophila melanogaster* ile birçok çalışma yapmış ve "Kromozomların Kalıtımdaki Rolünün Gösterilmesinde Yaptığı Keşifleri" konu alan çalışması ile Tıp veya Fizyoloji Dalında Nobel

Ödülü'nü almayı başarmıştır. Ayrıca Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard, Eric F. Wieschaus 1995 yılında yine *D.melanogaster* kullanarak "Erken Embriyonik Gelişimin Genetik Kontrolü" alanındaki keşifleri ile Tıp veya Fizyoloji Dalında Nobel Ödülü'nü almayı başarmışlardır (<http://www.nobelprize.org/>).

Ayrıca, Barbara McClintock 1983 yılında, *Zea mays* (mısır) bitkisi ile yaptığı çalışmalar neticesinde "Transpozonları (hareketli elementler)" keşfederek; Paul Nurse, Lee Hartwell ve Tim Hunt 2001 yılında, doğu Afrika'da darı mayasından izole edilmiş olan tek hücreli model organizma *Schizosaccharomyces pombe*'yi, "Hücre Döngüsü" çalışmalarında kullanarak ve Sydney Brenner, Robert Horvitz ve John Sulston 2002 yılında, *Caenorhabditis elegans* (yuvarlak solucan) üzerinde "Organ Gelişiminin Genetik Regülasyonu Ve Programlı Hücre Ölümü" başlıklı çalışmaları ile önemli keşifler yaparak Tıp veya Fizyoloji Dalında Nobel Ödülü'nü almaya hak kazanmışlardır (<http://www.nobelprize.org/>).

Görüldüğü üzere, model organizma kullanımı ile en temel biyolojik özelliklerin yapılarını ortaya koyabilen ve Nobel Ödülü ile taçlandırılmış pek çok çalışma bulunmaktadır.

Model organizmalar ile çalışmanın bir diğer önemli yönü, bilim insanını etik ve maddi engellerden büyük oranda bağımsız kılarak, zamandan kazanç sağlanması ve hemen hemen tüm biyolojik süreçlerin ve özellikle hastalık genetiği çalışmalarının önünü büyük oranda açabilmesidir.

Evrimsel ortaklıklar (korunmuş ortak genler, metabolik- moleküler süreçler ve biyolojik fonksiyonlar gibi) bağlamında model organizmalarla çalışmak ise, giriş kısmında vurgulandığı gibi, evrimsel tıbbın temel mantığını oluşturmaktadır. İnsan gibi oldukça karmaşık bir genetik altyapıya sahip organizmalarla yapılabilen çalışmalar son derece sınırlı olmaktadır ve birçok hastalığın tanı ve tedavi sürecinde belirsizlik ve başarısızlıklar yaşanmaktadır. Bu sorunsal özellikle model organizmalarla gerçekleştirilen çalışmalar yardımıyla büyük oranda çözülmektedir.

Temel bir Parkinson modeli olarak *Drosophila melanogaster* (meyve sineği)

Drosophila melanogaster, temel biyolojik süreçler, hastalıklarla ilişkili metabolik, moleküler, fizyolojik ve genetik süreçler gibi birçok alanda en sık kullanılan model organizmalardan biridir (O'Kane, 2011).

D. melanogaster, 4 çift (3 otozom, X,Y) kromozoma ve toplamda 14.000 gene sahiptir. İnsan homoloji yüzdesi ise yaklaşık %50-60 civarındadır. Genomunun sekanslanması 2000 yılında tamamlanmıştır. *Drosophila* ile yapılan çalışmalardan yararlı sonuçlar elde edilebilmesinin en önemli nedeni, *Drosophila* ile insan arasındaki genetik birçok yolağın evrimsel olarak korunmuş olmasıdır. Bu korunmuşluklar özellikle nörodejeneratif hastalıklarda öne çıkmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiş genlerin yaklaşık %70'inin *Drosophila* ortoloğu (eşleniği) bulunmaktadır (Lenz, 2013).

Drosophila' nın Parkinson hastalığı çalışmalarında sıklıkla kullanılmasının nedeni ise, lokomotor davranış bozuklukları (yaşa bağlı veya değil), beynin belirli bölgelerinde yer alan nöron hücrelerinde azalmalar ve spesifik organ sistemlerinde fonksiyon kayıpları gibi anomalilerle tanımlanan ve Parkinson'u niteleyen dejenerasyonların *Drosophila'* da birebir karşılığının olmasından kaynaklanmaktadır (Feany, 2001; Jones, 2011). Davranış genetiğinden birçok anatomik bozukluğa kadar *Drosophila* ile Parkinson izlerini takip edebiliyor olmak özellikle genetik çalışmalarda önem arz etmektedir. Genom çaplı ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), yüksek örneklem ile güçlü ve daha anlamlı sonuçlar verdiği için çok sayıda *Drosophila* kullanarak Parkinson genetiği çalışmaları yapmak mümkün olmaktadır. Bu çalışmalar genellikle Parkinson hastalığına sebep olduğu belirlenmiş ve *Drosophila'* da ortoloğu bulunan genlerin mutasyona uğratılıp mutant soylar oluşturularak ve daha sonra kontrol soyu ile arasındaki alel frekans farklarından yola çıkarak genetik taramalar yapılmaktadır.

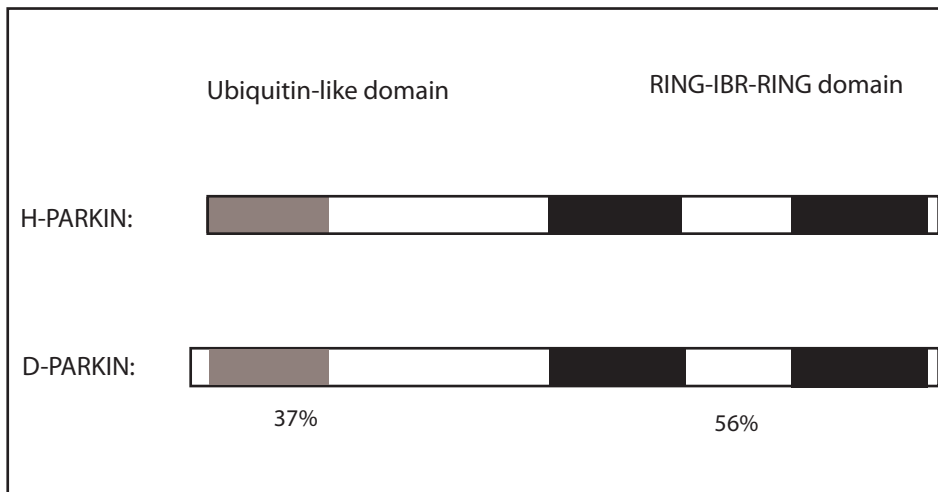
Parkinson hastalığı ve *Drosophila* ilişkisine, Parkinson'a sebep olduğu bilinen genlerden biri olan PARK2'nin, eşleniği olan *Drosophila parkin* geni ile yapılan çalışmalar üzerinden bakacak olursak:

Drosophila melanogaster' in 3. kromozomunda bulunan *parkin* geni, insanın 6. kromozomda yer alan ve erken başlangıçlı Parkinson hastalığına sebep olduğu bilinen PARK2 geninin ortoloğudur (homoloğudur) (Kitada, 1998; Jaiswal, 2012) (<http://flybase.org/>). Bu genlere bakıldığında aynı proteini kodladıkları (E3 ubiquitin ligaz), aynı yollarda işlev gördükleri ve bu genlerin domain organizasyonlarının evrimsel olarak korunduğu belirlenmiştir (Şekil 1) (LeDoux, 2005).

Şekil 1'de görüldüğü gibi (H-PARKIN: İnsan PARK2 geni, D-PARKIN: *Drosophila parkin* geni) her iki genin de amino-terminal bölümünde ubiquitin benzeri domain ve karboksi-terminal bölümünde RING (Really Interesting New Gene) ve 1BR (IN BETWEEN RING) domaini bulunmaktadır.

Bu genlerin insan ve *Drosophila'* da birebir örtüşen temel işlevleri ubiquitinasyondur (Ubiquitinasyon; proteozom sistemi ile hücre içerisindeki hasarlı ve kısa ömürlü proteinlerin yıkılma sürecidir.) (Attaix, 2005).

Ubiquitinasyon haricinde bu genlerin özellikle mitokondriyal fizyon-füzyon ve biyogenez dinamiklerinde görev aldıkları ve bu yollardaki bozuklukların oksidatif strese ve dopaminerjik nöronlardaki bozulmalara sebep olduğu hem



Şekil 1. İnsan ve *Drosophila* PARK2/parkin genlerinin korunmuş domain organizasyonları. (LeDoux, 2005 kaynağından alınmıştır.)

insan hem de *Drosophila* ile yapılan çalışmalarla belirlenmiştir (**Park, 2006; Scarffe, 2014**). Ek olarak, *PARK2* ve *parkin* genlerinin, lokomotor davranış sistemi, dopaminin metabolik süreçleri, merkezi sinir sistemi gelişimi-kontrolü, çinko iyon-nöron hücre homeostazisi, oksidatif strese cevap mekanizmaları ve immün cevap gibi farklı sistemlerde görev aldıkları hem insan hem de *Drosophila* ile yapılan çalışmalar sonucunda belirlenmiştir (<http://flybase.org/>).

Ayrıca *Drosophila parkin* genindeki mutasyonların insan *PARK2* geni mutasyonları sonucunda oluşan anomalilerle ortak fenotipik sonuçlar doğurduğu gözlemlenmiştir.

- *Parkin* geni mutasyona uğratılmış *Drosophila'* lar da; uçma ve tırmanma yetilerinde kayıplar (lokomotor bozukluklar),

- Kas fibrillerinde incelmeler,
- Mitokondri krista yapılarında azalmalar,
- Dopaminerjik nöronlarda şişmiş mitokondriler,
- Kas ve sperm mitokondrilerinde bozukluklar,

kısa ömür uzunluğu ve erkek kısırlığı gibi dejenerasyonlar gözlemlenmiştir (**Greene, 2003; Whitworth, 2005**).

Yani insanda Parkinson sonucu görülen dejenerasyonların büyük bir kısmının *Drosophila melanogaster'* de karşılığının olduğu *Parkin* geni üzerinden net bir şekilde ortaya konmuş durumdadır. *Parkin* geni ile yapılan çalışmalara örnek olarak ; *parkin* geni üzerinden Parkinson hastalığının karmaşık ve çoklu genli (poligenik) bir yapıya sahip olduğu "*Drosophila melanogaster'* de *parkin* Geni İle Etkileşen Genomik Elementlerin Negatif Jeotaksis İfadesi İle Saptanması" başlıklı güncel bir tez çalışması ile açıkça gösterilmiştir.

Bu tez çalışması, bir genin başka genetik arka planlardaki ifadesi üzerinden etkileştiği genleri saptamaya yönelik literatürdeki ilk genom çaplı araştırmalardan biridir ve lokomotor davranış - Parkinson ilgisi bağlamında alanında bir ilktir (**Düzgün, 2016**).

Parkin geni ile etkileşen başka genlerin saptanması amacını taşıyan bu tez kapsamında,

parkin geni ile etkileşmesi muhtemel birbirinden farklı 140 tane gen tespit edilmiştir ve bu genlerin hemen hemen hepsinin ortak yollarda (beyin fonksiyonları-gelişimi, lokomotor davranış, kas-sinir-iskelet sistemi, immün cevap, oksidatif stres yanıtı, metal iyon bağlama gibi) görev aldıkları belirlenmiştir. Parkinson'u niteleyen bu yollarda görev alan birden fazla genin tespit edilmiş olması bu genlerin bir etkileşim içerisinde olduklarının göstergesidir. Dolayısıyla Parkinson genetiğinin Mendel kalıtımı - tek genli kalıtım ile açıklanamıyor olmasının doğal bir sonucu olarak *parkin* geni ile etkileşen birden fazla genin varlığı saptanmış ve Parkinson'un görülmesine katkı sağlıyor olması muhtemel bu genlerin insan ortologları bağlamında ele alınmasının ve Parkinson'a dair yeni keşiflerin önü açılmıştır (**Düzgün, 2016**).

Parkin geni ile yapılan çalışmalar haricinde yine insanda erken başlangıçlı Parkinson hastalığına sebep olduğu bilinen *PARK6* (*PINK1*) geninin *Drosophila melanogaster'*deki ortoloğu *pink1* geni ile yoğun olarak çalışılmaktadır. *Pink1* geninde oluşan mutasyonlar sonucunda *parkin* geni ile aynı dejenerasyonlar gözlemlenmektedir (**Clark, 2006; Staveley, 2012**). *Parkin* ve *Pink1* genlerinin ortak yollarda görev aldıkları ve herhangi birindeki bozukluğun bu yolağı bozarak önemli mitokondriyal hasarlara ve oksidatif strese neden olduğu belirlenmiştir (**Narendra, 2010**). Dolayısıyla bu iki genin birlikte çalıştığı birçok farklı araştırma ile gösterilmiş ve Parkinson hastalığı süreçlerindeki önemleri vurgulanmıştır.

Sonuç olarak şimdiye kadar Parkinson hastalığı ile ilişkisi belirlenmiş genlerin *parkin* ve *pink1* gibi birçok *Drosophila* ortoloğu (alfa-synuclein, Lrrk ...) keşfedilmekte ve sürekli çalışılmaktadır ya da tam tersi yukarıda örnek verilen tez çalışmasında olduğu gibi Parkinson ile ilişkisi olması muhtemel ve keşfe açık çok sayıda insan ortoloğu bulunan *Drosophila* genleri tespit edilmekte ve Parkinson hastalığı aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Parkinson genetiğine ve dejenerasyonlarının işleyiş mekanizmalarına dair bu genler üzerinden diğer model organizmalarla da birçok çalışma gerçekleştirilmektedir.

Sonuç

Drosophila melanogaster (meyve sineği) başta olmak üzere, *Caenorhabditis elegans* (yuvarlak solucan), *Mus musculus* (fare) gibi birçok model

organizma çalışması ile Parkinson hastalığının tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi mümkün gözükmektedir. Hastalıklarla ilişkili süreçlerin insanlarla çalışılmasının çoğu zaman imkansız hale gelmesi sebebiyle sinir sistemine sahip, üzerinde karmaşık genetik araştırmaların yapılabileceği model organizmalara yönelmek çok daha yararlı olmaktadır.

Evrimsel tıp, model organizmalarla yapılan evrimsel bakış açısı odaklı bu tarz çalışmaların insan homolojileri ile uygunlukları bağlamında birçok biyolojik sürece dair bilinmeyen aşılabileceğini savunan ve hastalıkların tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önemini vurgulayan bir bakış açısı sunmaktadır. Evrim bilincini temel alan bu çalışmalar, ortak atalarımızdan arda kalan evrimsel birikimlerimizin keşfini sağlamakta ve özellikle hastalıkların nedenlerinin belirlenmesi-anlamlandırılması sürecinde bambaşka bir bakış açısı oluşturmakta ve ufku genişletmektedir. Parkinson hastalığının aydınlatılması amacıyla yaygın biçimde model organizma kullanılıyor olması ise, genişlemekte olan bu ufku açık bir örneğini oluşturmaktadır.

Kaynaklar

Attaix, D., ve ark. (2005). *The ubiquitin-proteasome system and skeletal muscle wasting.*, *Essays in Biochemistry Journal Impact & Description.*, 41: 173-86.

Bedard, P.J. (2001) *The Pros and Cons of Treating Parkinson's Disease.* *Can. J. C.*, 13, (7): 77-88.

Clark, I.E., ve ark. (2006). *Drosophila pink1 is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin.*, *Nature*, 441 (7097): 1162-66.

Corti, O., Lesage, S., Brice, A. (2011) *What Genetics Tells us About the Causes and Mechanisms of Parkinson's Disease.* *Physiological Reviews*, 91: 1161-1218.

De. Lau, L. M. L., Breteler M.M.B. (2006). *Epidemiology of Parkinson's disease.*, *The Lancet Neurology.*, 5 (6): 525-35.

Di Monte, D.A. (2003) *The environment and Parkinson's disease: Is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins?*, *Lancet Neurology*, (2): 531-538.

Düzgün, Ö. (2016). *Drosophila melanogaster' De parkin Geni İle Etkileşen Genomik Elementlerin Negatif Jeotaksis İfadesi İle Saptanması.* Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Elbaz, A., Moisan, F. (2008), *Update in the epidemiology of Parkinson's disease.*, *Current Opinion in Neurology.*, (21): 454-60.

Feany, M. B., Bender W.W.,A. (2000). *Drosophila model of Parkinson's disease.* *Nature*, 404 (6776): 394-8.

Forno, L. S. (1996). *Neuropathology of Parkinson's disease.* *J. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 55 (3): 259-72.

Gibson, G. (2015). *A Primer of Human Genetics, 1st ed.* Sinauer Associates

Goetz, C.G., (2011) *The history of Parkinson's disease: Early clinical descriptions and neurological therapies.* *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.*, vol. 1.

Greene, J.C., ve ark. (2003). *Mitochondrial pathology and apoptotic muscle degeneration in Drosophila parkin mutants.*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, (7): 4078-83.

Hill-Burns, E.M., ve ark. (2014)., *Identification of a novel Parkinson's disease locus via stratified genome-wide association study.*, *BMC Genomics*, 15 (1): 118.

Hoang, Q.Q. (2014). *Pathway for Parkinson disease.* *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111 (7): 2402-3.

Jaiswal, M., ve ark. (2012). *Probing mechanisms that underlie human neurodegenerative diseases in Drosophila.*, *Annual Review of Genetics.*, 46: 371-96.

Jones, M. A., Grotewiel, M. (2011). *Drosophila as a model for age-related impairment in locomotor and other behaviors.* *Experimental Gerontology*, 46 (5) 320-25.

Kitada, T., ve ark. (1998). *Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile Parkinsonism.*, *Nature*, 392 (6676): 605-8.

Klein, C., Westenberger, A. (2012) *Genetics of Parkinson's disease.* *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2 (1): a008888.

Kozlowski, H., Luczkowski M., Remelli M. and Valensin D. (2012) *Copper, zinc and iron in neurodegenerative diseases (Alzheimer's, Parkinson's and prion diseases).* *Coordination Chemistry Reviews*, 256 (19-20) 2129-41.

Kun-Rodrigues, C., ve ark. (2015). "A systematic screening to identify de novo mutations causing sporadic early-onset Parkinson's disease," *Human. Molecular. Genetics.*, 24 (23): 6711-20.

LeDoux, Mark S., Ed. (2005). *Movement Disorders: Genetics and Models.* Elsevier Ltd.

Lenz, S., Karsten, P., Schulz, J.B., Voigt, A. (2013). *Drosophila as a screening tool to study human neurodegenerative diseases.* *Journal of Neurochemistry*, 127: 453-60.

Narendra, D. P., ve ark. (2010). *PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin.* *PLoS Biology.*, 8, (1).

Nussbaum, R. L., Ellis C.E. (2003). *Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease, Amyloid: International Journal of Experimental & Clinical Investigation*, 348: 1356-64.

O'Kane, C.J. (2011). *Drosophila as a model organism for the study of neuropsychiatric disorders.* *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 7 (1): 37-60.

Park, J., ve ark. (2006). *Mitochondrial dysfunction in Drosophila PINK1 mutants is complemented by parkin.* *Nature*, 441, (7097): 1157-61.

Parkinson, J. (1817). *An Essay on the Shaking Palsy.* Sherwood, Neely and Jones: London.

- Rodriguez-Oroz, M. C., ve ark.** (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms, *Lancet Neurology*, 8 (12): 1128-39.
- Ryan, B.J., Hoek, S., Fon, E.A., Wade-Martins, R.** (2015). Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: From familial to sporadic disease, *Trends in Biochemical Sciences*, vol. 40, no. 4. Elsevier Ltd, pp. 200-10.
- Scarffe, L.A., Stevens, D.A., Dawson, V.L., Dawson, T.M.** (2014). Parkin and PINK1: Much more than mitophagy, *Trends in Neurosciences*, 37: 315-324
- Shulman, J.M., De Jager, P.L., Feany M.B.** (2011). Parkinson's Disease: Genetics and Pathogenesis, *Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease*, 6 (1) 193-222, Jan.
- Spillantini, M.G., Schmidt M.L., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q., Jakes, R., Goedert, M.** (1997)., Alpha-synuclein in Lewy bodies., *Nature*, 388 (6645): 839-40.
- Staveley, B.E.** (2012). Successes of modelling Parkinson disease in drosophila, *M. Parkinson. Disease. Treatment*: 953-78.
- Thomas, B., Beal, M.F.** (2007) Parkinson's disease, *Human. Molecular. Genetics*, 16 (R2): R183-R194.
- Tsang, K.L., Ho S.L., Lo S.K.** (2000). Estrogen improves motor disability in Parkinsonian postmenopausal women with motor fluctuations, *Neurology*, 54 (12) 2292-98.
- Vila, M., Przedborski, S.** (2004), Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nature. Medicine*, 10 (Suppl): S58-S62.
- Whitworth, A.J. ve ark.** (2005). Increased glutathione S-transferase activity rescues dopaminergic neuron loss in a Drosophila model of Parkinson's disease., *Proceedings of the National Academy of Sciences.*, 102 (22) 8024-29.
- Zhang, Z.X., Dong, Z. H., Román G.C.** (2006). Early descriptions of Parkinson disease in ancient China, *Archives. Neurology.*, 63 (5): 782-84.