

Model Organizmalar

Yusuf DOĞAN

Model Organizma Nedir?

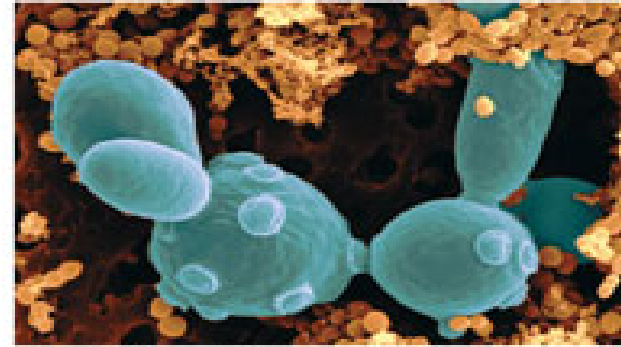
- Model organizmalar çeşitli biyolojik olayların anlaşılması için üzerinde çalışılan bir türdür.
- Bu organizmaları laboratuvar ortamında üretmek ve üretimlerini devam ettirmek kolaydır ve dikkate değer deneysel avantajlar sunar.
- Ayrıca bu organizmaların üretimi ucuz, etik açıdan fazla sorun yaratmaz.

- Yıllar boyunca bu model organizmalar hakkında çok fazla bilgi edinilmiş olması bu organizmaları çalışmalarda kullanmaya daha çekici yapmıştır.
- Model organizmalar, üzerinde çalışılması zor olan diğer türler hakkında(insan da dahil) bilgi edinmek için kullanılır.
- 3 farklı model organizma tipi vardır;

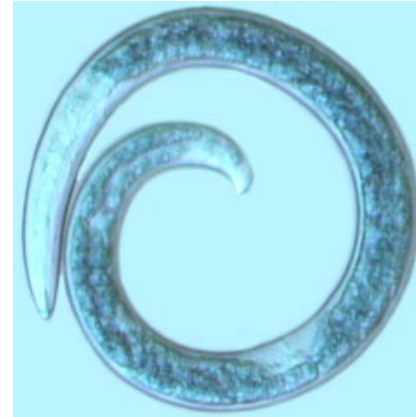
- Bunlar;
 1. Genetik Model Organizmalar
 2. Deneysel Model Organizmalar
 3. Genomik Model Organizmalar

Genetik Model Organizmalar

- Genetik analizler için uygundur.
 - Bu organizmalar çok hızlı ürerler ve kısa zaman içerisinde çok fazla nesil oluştururlar.
 - Çok fazla mutant bireyler genelde elde edilir.
 - Genetik haritalar çıkarılabilir.
1. ***Saccharomyces cerevisiae***,
 2. ***Drosophila melanogaster***,
 3. ***Caenorhabditis elegans***



Budding (*S. cerevisiae*)



Deneyisel Model Organizmalar

- Bu organizmalar jenerasyon sürelerinin uzun olması ve zayıf bir genetik haritaya sahip olması nedeniyle genetik araştırmalarda kullanılmaz.
- Ancak ***Gallus gallus*** (tavuk) ve ***Xenopus laevis*** (bir kurbağa türü) gibi türlerin ürettikleri dayanıklı embriyolar gelişim biyolojisinde model organizma olarak kullanılır.



Genomik Model Organizmalar

- Bu tip organizmaların genetik yada deneysel avantaj ve dezavantajlarına bakılmaksızın model organizma olarak seçilirler.Çünkü evrimsel gelişimde çok önemli bir noktada olmaları yada genomlarının bazı kalitesi bunlar üzerinde çalışmayı ideal kılar.
- Örneğin ***Fugu rubripes*** insanlarınkine benzer gene sahiptir ancak daha küçük genomları vardır.Büyüklükteki bu farklılık insan genomundaki DNA tekrarlarından ve intronlardan kaynaklanır.



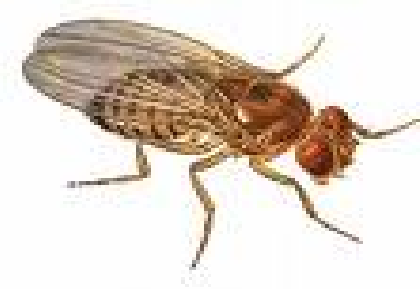
- Model organizmalarla ilgili çok önemli bir nokta ise genlerinin insan genleriyle yakından ilişkili olmasıdır.
- Bu zamana kadar tanımlanmış insan hastalık genlerinin % 60 dan fazlası şaşırtıcı bir şekilde meyve sineği ve nematod genlerine benzemektedir.

- İmmün sistemimiz gibi ileri düzeyde evrimsel gelişimi etkileyen genler basit hayvanlardakine daha az benzerlik gösterirler.
- Bu gibi genler için fare gibi bize daha yakın model canlıya ihtiyaç duyulur.
- Fare genomlarının organizasyonu insan genomlarının organizasyonuna benzerdir.
- İnsanlarda gözüken bozuk genlerin taklidiyle hastalık modellerini kanıtlamak için fareler kullanılır.
- Ayrıca bu modeller yeni ilaçların etkinliğinin testi içinde kullanılabilir.

Model Organizma

Drosophila melanogaster

- Model organizma olarak en geniş tarihe, genetik ve gelişim biyolojisinde çok fazla çalışılan bir organizmadır.
- Küçük bir böcektir ve çürümüş meyvelerin üzerinde beslenir ve ürer.
- Yaklaşık olarak 100 yıldan fazladır model organizma olarak kullanılmaktadır.



Model organizma olarak seilmelerin birçok sebebi vardır.Bunlar;

1. Basit bir diyetlerinin olmasıdır.Böylelikle çok fazla sayıda bireyi ucuz bir şekilde üretmek mümkündür.
2. Yaşam döngüleri kısadır.
3. Polytene kromozomlara sahiptirler. Bu yapıların açık ve koyu renkli bantları genlerin doğru bir şekilde haritalanmasını sağlar.
4. Basit immün sistemine sahiptir.

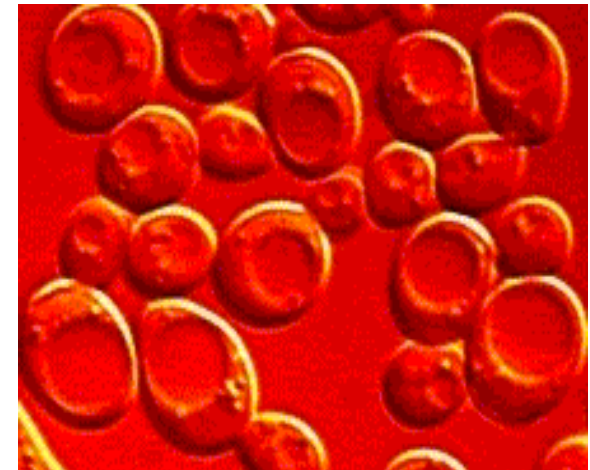
- 2001 yılında DNA sekansı tamamlanan meyve sineğinin 165 milyon baz çiftine ve yaklaşık olarak 14.000 gene sahiptir.
- İnsanlarda ise bu sayı 3-4 kat daha fazladır. Sonuçta insanlar meyve sineklerinden daha fazla gene sahiptirler ancak ortak gen benzerlikleri vardır.

- İnsan ve meyve sineği genleri arasındaki ilişki çok yakındır.
- İnsanlarda bulunan çeşitli hastalık genlerinin karşıtı meyve sineklerinde vardır.
- Bu sayede insan genlerinin fonksiyonu hakkında bilgi edinilir ve yeni ilaçların geliştirilmesinde yardımcı olur.

Model Organizma

Saccharomyces cerevisiae

- İnsan genomuna ortak yanları çok az olmasına rağmen çok önemli bir özellikleri vardır; Ökaryotik hücrelerdir.
- *S.cerevisiae* hücrelerinin bölünmesi insan hücrelerine benzer bir şekilde olur.
- Hızlı ve ucuz bir şekilde üretilir.
- Patojen değildir.
- İzole edilmesi kolaydır.
- Birçok marker'a sahiptir
- Haploid ve diploid fazlara sahiptir.



- *S.cerevisiae* nin genomu 1997 yılında tamamlandı.
- 12 milyon baz çiftinden oluşan genomu ve 6000 gene sahiptir.
- İnsan hastalık genlerinin %20 sinin benzeri bu mayada vardır.
- Maya hücreleri, genlerin birbirleriyle olan fonksiyonel ilişkilerini incelemekte ve yeni ilaçların denenmesinde kullanılır.

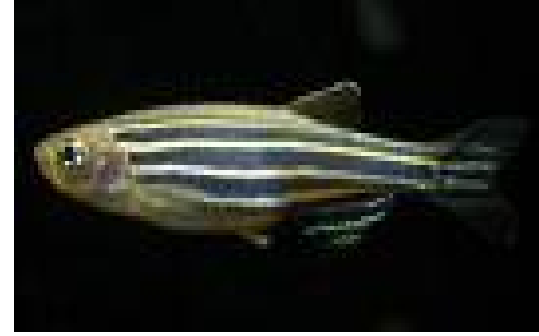
Model Organizma

Balıklar

- Model organizma olarak 2 balık türü çok kullanılmıştır;
 1. Zebra balığı (*Danio reio*)
 2. Şişen balık (*Fugu rubripes*)

Zebra balığı (*Danio reiro*)

- Omurgalıların gelişimi için iyi bir organizmadır çünkü diğer tüm modellerin en iyi özelliklerini bulundurur.
- Kurbaçalarda olduğu gibi,zebra balığının embriyosu dış ortamda gelişir,tüm safhaları izlenebilir ve değiştirilebilir.
- Embriyonun gelişimi hızlı,organizasyonu basit ve şeffaftır.



- Genetik analizler için uygundur.
- Haftada 200 yumurta üretirler.
- Zebra balığına gen transfer teknolojileri çok gelişmiştir. İnsan genlerinin karşılaştırmalı haritalamasında yararlı olan zebra balığının genetik haritası bu teknolojiler sayesinde çıkarılmıştır.

- Birçok insan hastalık ve gelişim genlerinin benzeri zebra balığının genomunda vardır.
- 1.7 milyar baz çiftine sahiptir.
- Üretilen mutant zebra balıkları insan hastalıkları için uygun bir modeldir.İlaçların denenmesi içinde kullanılır.Alzheimer hastalığı,konjenital kalp hastalığı,polisistik böbrek hastalığı ve kanser gibi modelleride içerir.

Şişen balık (Fugu rubripes)

- Omurgalılar içerisinde en küçük genoma sahip olduğundan model organizma olarak kullanılmaktadır.
- Zebra balığının genomunun $\frac{1}{4}$,İnsan genomunun $\frac{1}{10}$ kadardır.
- Şişen balığın genomu kısa olmasına rağmen insan genomunda bulunan genlere benzer sayıda gen içerirler.Ancak F.rubripes'in genleri farklı organize olmuş ve daha az intron içermektedir.
- Genomlarının küçük olması genlerin tespitini ve analizini kolaylaştırır.



- *F.rubripes*' in genom sekansı 2002 yayımlanmış olup insan genomundan sonra tamamlanan ikinci omurgalı genomudur.
- Shotgun sekans yöntemi kullanılarak *F.rubripes*' in genomu toplandı ve daha önce tanımlanmamış 1000 den fazla insan geni karşılaştırmalı genomics yardımı ile açığa çıkarıldı.

Model Organizma

Kurbağa ve Tavuk

- Gallus gallus(tavuk),Xenopus leavis (kurbağa) iyi model organizmalardır .
- Ortak genom büyüklükleri vardır.(1.5 milyar baz çifti)
- Genetik çalışmalar için uygun değildirler ancak omurgalı gelişiminin iyi deneysel modelleridir.
- Genetik çalışmalar için uygun olmamalarının sebebi üretilen yavruların gelişiminin çok uzun sürmesidir.(seksüel olgunluğa 4 ayda ulaşırlar)

- *X. laevis* genetik analizler için uygun olmamasının bir diğ er sebebi de tetraploid olmasıdır.Yani her bir kromozomun 4 kopyası vardır.
- *X. tropicalis* *X.laevis*'e yakın bir türdür.Diploid olması ve gelişim süreci kısa olması nedeniyle genetik çalışmalar için uygundur.



X. laevis (sol) ve
X.tropicalis (sağ)

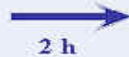
- Model organizma olarak kullanılmalarının sebebi anne vücudunun dışında gelişebilen dayanıklı ve büyük embriyolar üretmeleridir.
- Kurbağa embriyosunun gelişimi suda olduğundan tüm safhalar izlenilir. Tavuklar yumurta içinde gelişir. Ancak yumurta kabukları kesilip embriyolar çıkarılabilir veya kültürü yapılabilir.

- *X.laevis* gelişimin çok erken dönemi için yararlıdır.(sinir sisteminin gelişimi, neural çubuğun oluşumu)

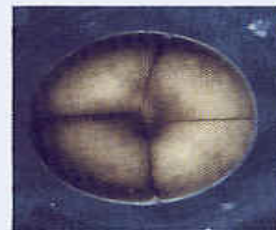
Early embrional development in *X.laevis*



2 blastomers
(1 h after fecondation)



2 h



4 blastomers



2 h 15 min



8 blastomers



3 h 30 min



Morula



8 h



Blastula

- G.gallus uzuv gelişiminin moleküler temeli ve sinir sistemindeki hücre göçlerinin açıklanmasında çok değerlidir.
- İnsanlardaki neural ve uzuv bozuklukların moleküler temellerini açığa çıkartmada yardımcı olmuşlardır.



Model Organizma

Caenorhabditis elegans

- Bakteriler üzerinden beslenen 1mm boyundaki nematodlardır.
- Model organizma olarak görülmesinin nedeni 1000 den az somatik hücresi olan basit çok hücreli organizma olmasıdır.
- Bu basitliğe rağmen farklı hücre tiplerine ve sinir sistemine sahiptirler.
- Bu gibi nitelikler insanlar için uygun model olmalarını sağlar.



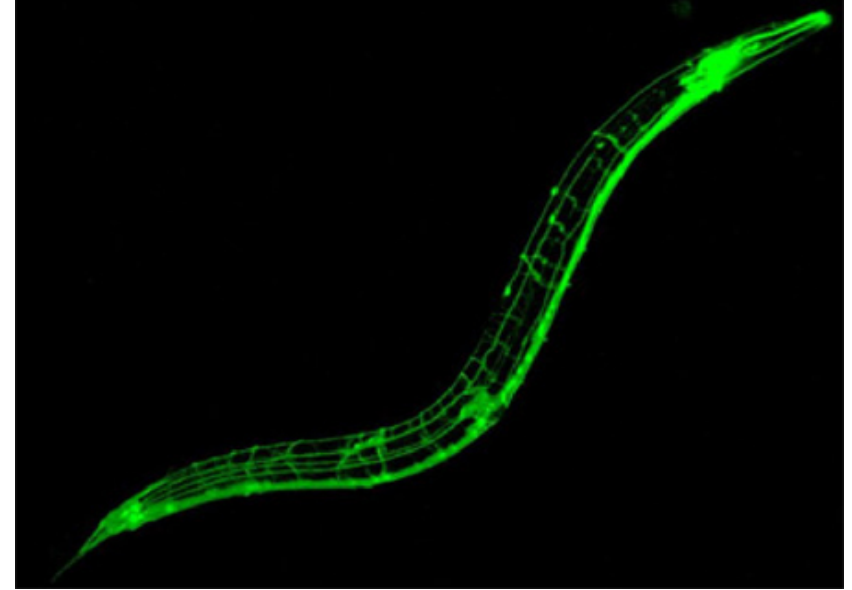
- Ucuz bir şekilde çok sayıda üretilirler.
- Bakterilerin ürediđi standart agarlarda ürerler.
- Dondurulup, saklanabilir ve gerektiğinde tekrar kullanılabilir.
- Erkek ve hermafrodit bireyler vardır.
- Günde 1000 yumurta üretirler. Hermafrodit bireyler erkeklerle çiftleşip genetik çeşitliliği sağlarlar.



- Genetik alıřmalar için uygundur.
- İlk 1963 yılında Sydney Brenner, sinir sistemi ve gelişimi etkileyen genlerin rolü üzerinde yaptığı çalışmada bu nematodu kullanmış.
- **Sydney Brenner, Robert Horvitz ve John Sulston** “organ gelişiminin genetik regülasyonu ve programlı hücre ölümleri” adlı çalışmayla 2002 yılında nobel ödülü almışlardır. Deneylerinde model organizma olarak da *C.elegans*’ ı kullanmışlar.

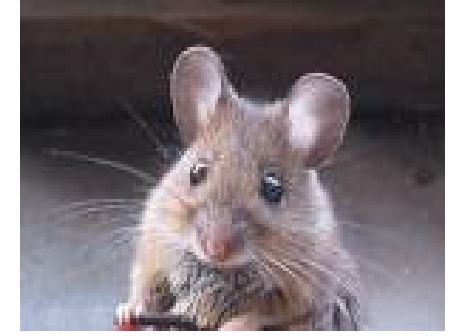


- Tüm yaşamları boyunca şeffaf olmaları nedeniyle özel hücrelerin davranışları takip edilebilir ve gen ekspresyonu gözlemlenir.
- Gelişimleri stereotypical dır.Yani nesildeki her bir hücrenin yumurtaya kadar izi sürülebilir.

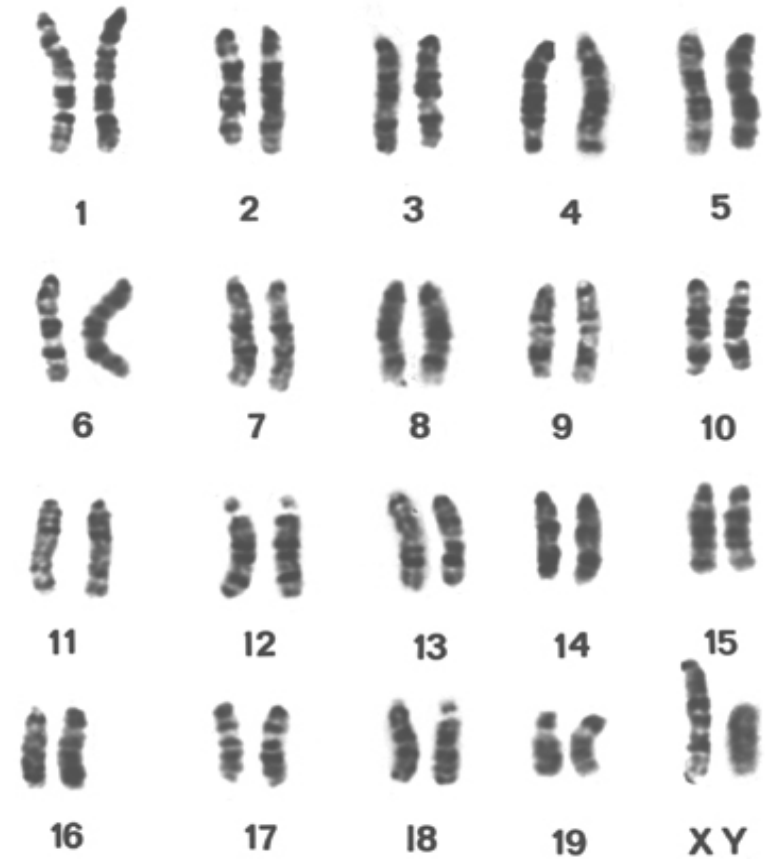


- 92 milyon baz çifti ve 20000 geni vardır.Bu genlerin birçoğunun fonksiyonel benzeri insan genomunda vardır.
- Bu ***C.elegans***'ı insan hastalıkları için uygun bir model olmasını sağlar.
- İnsülin sinyal mekanizması hem insanlarda hemde bu nematod da aynıdır.İnsülin mekanizması bozulan mutant nematodlar tip 2 diyabet hastalığı için uygun modeldir.
- Sinirsel bozukluklar,konjenital kalp hastalıklar ve böbrek hastalıkları içinde uygun modeldirler.
- Hücre ölümlerinin moleküler temeli ***C.elegans*** üzerinde çok fazla çalışılmıştır.

Model Organizma Fareler



- İnsan ve fare genomları yaklaşık aynı büyüklükte, aynı sayıda gen ve geniş korunmuş gen bölgeleri vardır.
- Birçok insan genlerinin farelerde karşılığı vardır ve bu genlerin fonksiyonları yakın ilişkilidir.
- İnsanlarda hastalığa sebep olan mutasyonlar farelerde aynı hastalığa neden olurlar.

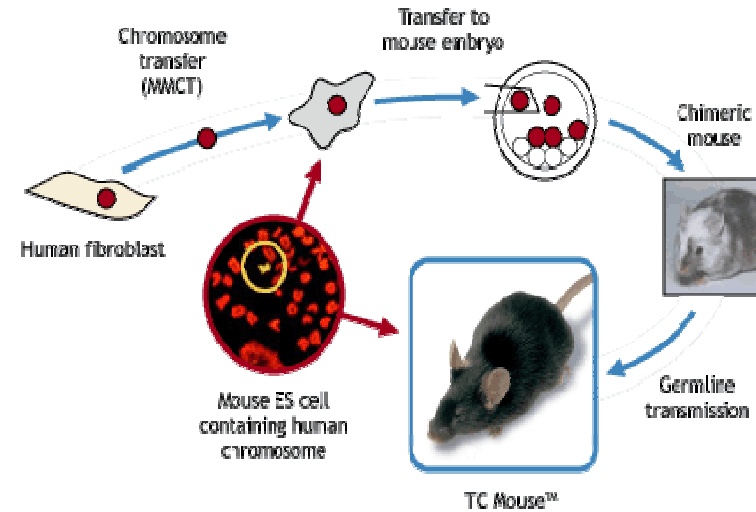
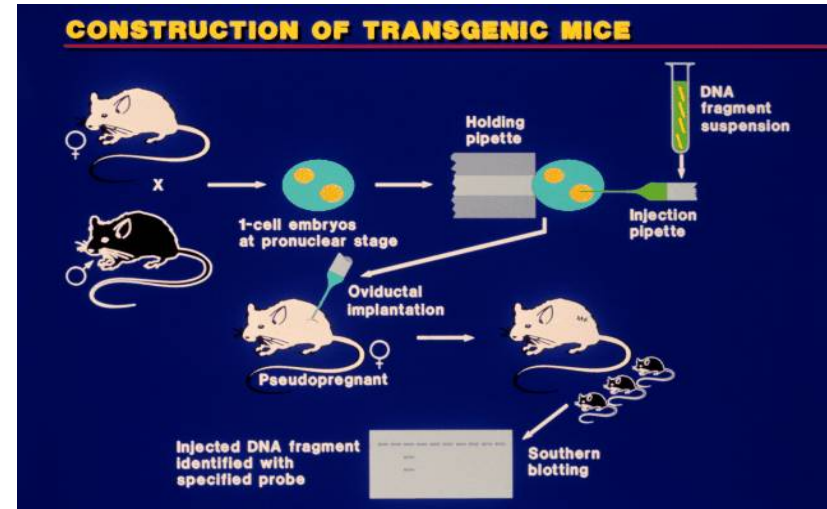


- Fareleri laboratuvarlarda üretmek kolay ve diğer memelilere kıyasla daha kısa gelişim döngüsü vardır.(2 ay)
- Tek bir doğumda 10-15 yavru verirler.
- Birçok mutasyon, fareleri kimyasal mutajenlerle besleyerek yada farenin genomuna DNA fragmentleri ekleyerek elde edilir.



- Farelerde türler arası çaprazlamalar yapılması onları genetik çalışmalarda kullanılmasını artırmıştır.
- Çaprazlamalarla oluşan hibritler geniş ölçüde heterozigottur ve genetik harita yapılmasında kullanılır.
- Büyük ölçekli çaprazlamalarla hastalık genlerinin haritasıda çıkartılabilir.

- Transgenik fareler üretilebilir. İki şekilde olur;
 1. Pronüklear mikroenjeksiyon
 2. Embriyonik kök hücrelerine DNA'nın eklenmesiyle
- Tüm hücrelerinde bir başka canlının genlerini bulundurur.
- Böylelikle bu genin fonksiyonu, regülasyonu ve baskın mutant proteinlerin neden olduğu insan hastalıkları için kullanılır (Alzheimer hastalığı)



- Knockout Fare; faredeki özel bir genin inaktivasyonudur.
- Bir knockout faresinin fenotipi genlerin rolleri hakkında önemli ipuçları sağlar.
- Genin fonksiyonunu kaybetmesiyle açığa çıkan insan hastalıkları için model olurlar.(Cystic fibrosis, beta thalassaemia ,kanser)
- Böylelikle bu hastalıkların biyokimyasal ve fizyolojik mekanizmaları hakkında bilgi edinilir.Ayrıca ilaçların denenmesinde kullanılır.

