

Bitki Epigenetiği

Özge Şahin¹, Gizem Batı Ayaz², Umur Ayaz²

¹ Münster Üniversitesi (WWU), Evrim ve Biyoçeşitlilik Enstitüsü, Münster, Almanya

² İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü, İzmir, Türkiye

e-posta: osahin90@gmail.com

Özet

Epigenetik sözcüğünün kökenine bakarsak; epigenetik, eski Yunancada üstü, ötesinde anlamlarına gelen “epi” ön ekini alarak aslında genetiğin üstünde veya ötesinde anlamına gelir. Bir bakıma adının anlamını ortaya koyarak canlının genetiğinde var olan koda bağlı kalmadan, canlının çevreyle olan etkileşimiyle birlikte DNA metilasyonu (bazlara metil eklenmesi), histon modifikasyonları ve kodlama yapmayan RNA’lar gibi farklı regülasyonların işin içine katılmasıyla meydana gelen değişimler ve canlıya kazandırdığı farklı özellikler ortaya çıkmaktadır. Sovyetler Birliği’nde bitkilerle yaptığı çalışmalarla soğuklandırma (vernalizasyon) yöntemini geliştiren bilim insanı Lisenko’nun çalışmaları da bu bağlamda, kodun değişmeden işlevinin nasıl değişeceğini gösteren bir yaklaşımla döneminde çığır açacak bir çalışmaya imza atarak buğday üretiminde verimliliği arttırmıştır. Bu makalede, epigenetik kavramının nasıl ortaya çıktığını, epigenetik ile ilgili en çok çalışılan regülasyonları, bitkilerle dünden bugüne yürütülen epigenetik çalışmaları ve genetik-epigenetik ilişkisini materyalist diyalektik açıdan değerlendirmeye çalışacağız.

Anahtar kelimeler: genetik, epigenetik, diyalektik

Giriş

Biyoloji biliminde son yüzyılda büyük ilerlemeler meydana gelmiştir. Daha özelde, genetik temelinde bu ilerlemelere bakıldığında ise fazlaca ilerlemelere kaydedildiğini ancak daha da gidilecek epey yolun olduğunu söylemek mümkündür. Epigenetik konusu da yine burada ele alınabilecek ilerlemelerden sadece bi-

risidir. Yirminci yüzyılın ilk yarısında gelişim biyolojisi ve genetik iki farklı disiplin olarak düşünülürken, 1940’larda Waddington aracılığıyla bilim dünyasına tanıtılan epigenetik terimi bu iki alanı bir anlamda birleştirmiş oldu (Holliday, 2006). Epigenetiğin tanımlanmasından ve bilim insanlarına farklı bir bakış açısı sunmasından sonra alanla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Örneğin sadece 2006 yılında epigenetik ile ilgili 2500’ün üzerinde çalışma yayımlanırken, 2010 yılında verilere göre, 1300’ün üzerinde çalışma bulunmaktaydı (Deans ve Maggert, 2015). Bu noktada, epigenetiğin bu kadar popüler olmasına yol açan tarihsel sürecini de ele almak gerekir.

On dokuzuncu yüzyılda, Gregor Mendel genetik alanında bezelyelerle gerçekleştirdiği önemli çalışmalarını ortaya koymuş, kalıtım faktörleri olarak belirttiği genlerin ebeveynden döllere geçiş kurallarını belirtmiştir. Ancak bu çalışmaların önemi, ne yazık ki onun döneminde hem pek çok bilgi eksikliği sebebiyle hem de Mendel’in gelişimi içine almadan tek başına kalıtım çalışması nedeniyle pekiyi anlaşılamamıştır. Bilim insanları 1900’lerde yapılan çalışmalarda Mendel’in vardığı sonuçlara varmışlardır. Dolayısıyla Mendel’in çalışmaları yaklaşık otuz beş yıl kadar sonra tekrar önem kazanmıştır. Ancak burada şunu söylemekte fayda vardır ki bilim insanları ele alınan her fenotipik özelliğin Mendel Genetiği ile de açıklanamadığını fark etmişlerdir. Örneğin kantitatif özelliklerin kalıtımını açıklamak için

Mendel Genetiği yetersiz kalmaktadır. Kantitatif özelliklerin ve fenotipin ortaya çıkmasında, önemli bir çevre faktörü söz konusudur. Dolayısıyla böyle fenotiplerin ortaya çıkmasında önemli miktarda gen-çevre etkileşimi rol oynamaktadır.

Daha sonraki yıllarda bazı biyologlar genetik ve gelişim biyolojisini ayrı ayrı ele almak yerine birlikte ele almak gerektiğini vurgulamıştır. Bu iki alanın birbiriyle ilgili olabileceğini ve ortak bir disiplin olarak çalışılabileceğini belirtmişlerdir. Yukarıda da değinildiği gibi bu bilim insanlarından biri olan Conrad Waddington (1942), epigenetik terimini kullanarak embriyonun ilk safhalarında herhangi bir farklılaşma geçirmediğini ve böyle bir değişikliğin epigenetik mekanizmalarla meydana geleceğini önermiştir. Böylelikle Waddington gen ifadesi ve kontrolü sürecine ışık tutmuştur. Dönemin genetik ve gelişim alanlarına ilgisi olan bir başka önemli biyolog ise Ernst Hadorn idi. *Drosophila* gelişimini etkileyen mutasyonlar üzerine pek çok çalışma yapmıştır (1961). Transdeterminasyon denilen bir kök hücre ya da öncül hücrenin diğer hücre tiplerine dönüşmesi olayına açıklık getirmiştir. Genetiğin ve gelişimin birbiriyle ilgili olabileceğini düşünen diğer bilim insanları arasında Richard Goldschmidt, Julian Huxley ve J.B.S. Haldane sayılabilir (Dietrich, 2003). Ancak Huxley ve Haldane daha sonra gen aktivasyonu biyokimyası üzerine yoğunlaşmışlardır. Garrod, bazı kalıtsal eksikliklerin metabolik yollardaki basamakları özel olarak bloke ettiğini göstermiştir. Ephrussi ve Beadle, *Drosophila* üzerinde pigment oluşumu genetiği çalışmalarını denemişlerdir. Beadle ve Tatum ise *Neurospora*'nın metabolik yolları üzerine etkisi olan biyokimyasal mutantları izole etmişlerdir

(Holliday, 2006).

Biraz daha yakın tarihe bakıldığında yine pek çok önemli çalışmalarla bu alanın ilerlemesine katkıda bulunulduğu görülmektedir. 1975'te Holliday ve Pugh'ın DNA metilasyonunu belirlemesine yönelik çalışması oldukça önemlidir. Daha sonraki yıllarda da alan üzerinde pek çok çalışma yapılmış ve yeni bilgiler ortaya konmuştur. Örneğin 1988'de X kromozomu inaktivasyonu ve DNA metilasyonu üzerinde çalışılmışken, 1990'larda farklılaşmış, damgalanmış (imprinted) genler, allelik ekspresyonlar ve yine DNA metilasyonu üzerine yoğunlaşmıştır. 1995'te ise histon modifikasyonları ve kromatin yapısı ortaya konmuştur. 2000'lerde küçük kodlanmayan RNA'ların varlığı bulunmuştur. 2005 yılında ise epigenom haritalaması yapılmıştır (Skinner ve ark., 2009).

Çeşitli epigenetik mekanizmalar

Epigenetik terimi yukarıda da değinildiği gibi DNA dizisinde meydana gelmeyen değişimler için kullanılır. Genellikle çevresel faktörler sebebiyle bir genin ifadesinde farklılıklar ortaya çıkar. Ancak bu farklılıklar DNA dizisinde herhangi bir değişim sebebiyle olmaz. Bu gen ifadesi değişimleri kalıtsal olmasının yanı sıra geri çevrilebilir özelliğe de sahiptir. İşte böyle fenotipik farklılıklar da epigenetik mekanizmalar yardımıyla incelenir. Epigenetik mekanizmalardan en çok çalışılanlar arasında histon modifikasyonları, DNA metilasyonu ve kodlama yapmayan RNA sayılabilir. Bu yazıda da bu mekanizmalara değinilecektir.

1. Histon modifikasyonları

Ökaryotik canlıların genomik yapısı daha karmaşıktır.

Dolayısıyla bu canlılarda kromozomal DNA'yı paketleme ve organize etme görevi histon adı verilen nükleer proteinler tarafından yerine getirilir. Histonlar, ökaryot kromatin ve kromozom yapısını oluşturmada görev alan proteinlerdir. DNA'nın paketlenip daha az yer işgal edecek şekilde yerleşiminden sorumludurlar. Histonlar, içerdikleri artı yüklü lizin ve arjinin aminoasitleri sayesinde artı yüklenirler ve eksi yüke sahip olan DNA'ya sarılırlar.

Histon modifikasyonları kromatin yapısında değişiklikler oluşturarak transkripsiyonu düzenler. Buna göre histon modifikasyonları ile transkripsiyon düzeyleri arasında sıkı bir ilişki olduğu söylenebilir. Pek çok histon modifikasyonu da geri dönüşümlüdür. Evrimsel sürece bakıldığında ise tipik olarak korunduğu görülen pek çok histon modifikasyonları vardır: Lizin ve arjinin metilasyonu, lizin asetilasyonu, serin vetreonin fosforilasyonu, prolin izomerizasyonu, monoubikitinasyon, sumolasyon (Zhang, 2007). Bunlar arasında önemli olanlardan biri sayılabilecek histon asetilasyonu gen ifadesinin düzenlenmesinde önemli işlevleri olan bir süreçtir. Asetil grupları (COCH₃), histonlardaki artı yükü nötralize eder. Böylece histon proteinleri ile DNA etkileşimini bozar. Histonlar asetillendiğinde DNA'ya daha gevşek bağlanıp biçim değiştirir. Dolayısıyla da gen ifadesinde etkili olan transkripsiyon faktörleri asetillenmiş bölgelerdeki genlere daha rahat ulaşır. Diğer önemli histon modifikasyonlarından biri olan histon metilasyonu da gen ifadesinin kontrolünde görev almaktadır. Histon fosforilasyonunun mitoz sırasında, histon ubikitinasyonunun ise kalıtsal genlerin susturulmasında ve X kromozomu inaktivasyonunda önemli görevleri olduğu bulunmuştur (Zhang, 2007).

2. DNA metilasyonu

DNA metilasyonu işleminde guaninin takip ettiği sitozin bazına yani CpG bölgelerine DNA metiltransferaz enzimi aracılığıyla bir metil grubu bağlanır. Bu metilasyon sonucu sitozinden 5-metil sitozin meydana gelir. Me-CpG oluşumunun da gen ifadesi üzerinde büyük etkisi vardır. İnaktif bir DNA'nın aktif şekilde transkribe olan DNA ile karşılaştırıldığında genellikle çok fazla miktarda metillendiği görülmektedir. Farklı dokularda yer alan aynı genler karşılaştırıldığında da bu genlerin ifade edilmedikleri hücrelerde genelde daha yoğun bir biçimde metillendikleri gösterilmiştir. Tam tersi olarak ise inaktif durumdaki bazı genlerin demetilasyonu, bu genleri aktif hale getirmektedir (Herceg ve ark., 2008).

3. Kodlama yapmayan RNA (Non-coding RNA)

RNA aracılığıyla gen regülasyonu özellikle kompleks bir genom yapısına sahip ökaryotik canlılarda geniş bir dağılım göstermektedir. Bu bağlamda kodlama yapmayan RNA'ların da genel olarak gen regülasyonu ve epigenetik süreçlerde önemli bir rolü vardır.

Kodlama yapmayan RNA, protein çevirisi yapılmayan RNA'dır. Yani DNA'dan transkribe uğramış, fakat protein ürününe dönüştürülmeyen RNA'lardır. Böyle kodlama yapmayan RNA'ların da hücre fonksiyonlarında çok önemli düzenleyici görevlerinin olduğu bulunmuştur. Evrimsel açıdan bu RNA'lar protein yerine tercih edilmiş olabilir, çünkü bazı süreçlerde protein yerine kodlama yapmayan RNA'lar posttranskripsiyonel düzenleyici olarak görev yapmaktadır. Bu RNA'lar gen ifadesinin posttranskripsiyonel düzenlenmesini sağlayabilir ve RNA modifikasyonlarını organize edebilir. Kısacası kodlama yapmayan RNA'lar incelendi-

ğinde bunların gelişimsel olarak düzenlenip önemli genetik etkilerinin olduğu söylenebilir.

Bitkilerde epigenetik çalışmalar

Genin kendisinde yani DNA dizisinde bir değişim olmaksızın genin işleyişinde meydana gelen düzenlemeler sonucu ortaya çıkan farklı özellikler ve işlevler, klasik genetiğin açıklamakta yetersiz kaldığı, epigenetiğin aydınlattığı alanlar olarak birçok canlıda farklı örneklerle karşımıza çıkmaktadır. Epigenetik regülasyonlar, kompleks sistemlerin gen-çevre etkileşimiyle ortaya çıkan ek bir genetik regülasyon basamağı gibi görülse de aslında diğer düzenleyici mekanizmalardan farklıdır. Onu farklı kılan şey ise “moleküler hafıza”dır. Bu sayede, enformasyonu saklayıp zaman içinde aktarımını yapar (Baulcombe & Dean, 2014).

Bitkiler, epigenetik ve epigenetik oyuncularını çalışmak için mükemmel modellerdir. Bitkilerdeki epigenetik oyuncular hem bitki gelişiminde hem de strese karşı cevapların düzenlenmesinde çok geniş ve karmaşık bir şekilde yer alırlar (Chen ve ark., 2010).

Bitkilerde epigenetik regülasyonun önemi, onların gelişimsel yöntemini, yaşam tarzını ve evrimsel hikayesini göstermektedir. Hayvanlarda görülen büyümede, her bir organ ve doku oluşumu embriyonik gelişim boyunca büyük ölçüde özelleşir. Bitkilerde ise büyüme, meristem olarak bilinen kendi kendine sürdürülebilir kök hücre popülasyonlarından yeni organlar oluşturarak gerçekleşir. Bitkilerde embriyonik gelişim sonrasındaki süreç, çevresel faktörlerin etkisiyle şekillenir ve yüksek derecede fenotipik kararlılıkla sonuçlanır. Bitkiler çevrelerinden kaçıp ortamlarını terk edemezler, bu sebeple içlerinden değişen ortam koşullarına uyum sağ-

layanlar avantajlı olur. Epigenetik mekanizmalar, gen aktivitesinde yarı kararlı değişikliklere olanak sağlar ve gen ekspresyon motiflerine ince ayar yapabilir. Böylece bitkiler, öngörülemez ortamlarda başarılı bir şekilde hayatta kalıp çoğalabilirler. Bitkilerde görülen epigenetik regülasyonlarda poliploidleşme olarak bilinen kromozom setlerinin sayısındaki artış, gen ailelerinin çoğaltılması ve kopyalanmış genlerin fonksiyonel olarak özelleşmesinin geliştirilmesi görülmektedir. Hardal ailesinden olan *Arabidopsis thaliana* bitkisi, genomu sekanslanmış ilk bitki türü olarak bitkilerde epigenetik regülasyon mekanizmasının anlaşılmasında çok sık kullanılmaktadır. Tohumlu bitkiler, özellikle mısır bu çalışmalara katkı sağlamaktadır (Pikaard ve ark., 2014).

Genişleyen ekin fenotipik çeşitliliği, devam eden iklim değişikliğinde sürdürülebilir besin güvenliği ve ekin adaptasyonu için kritiktir. Kromatin belirteçleri ve epigenetik düzenleyici mekanizmalar, bitkinin gelişimsel süreçlerinin kontrolü ve bitki fenotipik kararlılığının şekillenmesinde adaptif tepkilerle birlikte büyük önem taşımaktadır. Sürece dayalı epigenetik varyasyonların modellenmesi ile ilgili yaklaşımlar, bitki performansı üzerindeki etkilerin incelenmesi ve ölçülmesine katkı sağlayabilir. Ekin modelleyiciler, ıslah stratejilerine yardımcı olması bakımından epigenetik varyasyonların dikkate alınması için ısrar etmektedirler. Epigenetik enformasyona, DNA metilasyonu ve histon posttranskripsiyonel modifikasyonları (PTM) aracılık etmektedir. Mitoz aracılığıyla histon PMT'lerinin kararlı iletimi ilk olarak vernalizasyon işlemiyle ortaya çıkmıştır. Bu işlemde, bazı *Arabidopsis thaliana* ekotipleri ve diğer bir yıllık bitkilerin çiçeklenmesi için bir süre soğuğa ihti-

yağ vardır. Vernalizasyon, aylarca süren ve iletimi meristematik hücrelerin mitozu yoluyla olan bitki hücrelerinin “epigenetik hafızasını” göstermektedir. Bunun altında yatan moleküler mekanizmalar; çiçeklenme lokus C geninin, çiçeklenme baskılayıcısının, aktif histon belirtecinin yokluğunun ve bunun doğal sonucu olarak baskılayıcı histon belirtecinin zenginleşmesinden kaynaklı aşamalı ve sabit baskılanması olarak epigenetik düzeyde meydana gelen değişimleri içermektedir. Kromatin belirteçleri aynı zamanda çevresel uyarı ile bitkinin tepkisine aracılık etmekte ve böylece bitki fenotipik kararlılığına katkı sağlamaktadır. Epigenetik düzenleyicilerin stres altında nasıl farklı çalıştıkları, birçok bitki türünde (*Arabidopsis thaliana*, pirinç, mısır, kavak, yosun, domates) uygulanan kuraklık, tuz, sıcaklık, mineral gibi stres faktörleri ile patojen ve otçul saldırılarından oluşan abiyotik ve biyotik streslerle yapılan çalışmalar sonucunda gösterilmiştir (Gallusci ve ark., 2017).

Uzun ömürlü epigenetik hafıza, bitkilerin farklı patojenlere maruz bırakılmasıyla gerçekleşir. İlk kez patojene maruz bırakılan bitki, patojenin büyümesine müdahale etmek için hormonal olarak salisilik asit ve genlerle ilişkili olarak savunma sistemlerini aktive edebilir. İlk cevaplar geçicidir; ancak bitki ikinci kez patojene maruz bırakılırsa genler ilkine göre daha hızlı aktive edilir, bu benzer savunma etkisi β -amino butirik asit uygulamasıyla da gösterilmiştir (Dowen ve ark., 2012).

DNA metilasyonu, birincil epigenetik belirteçtir. Bitkilerde stres uygulaması ve DNA metilasyonundaki değişim kanıtlanmış ve uzun süre soğuğa maruz kalmanın çiçeklenme geninin (FLC) transkripsiyonel olarak ka-

rarlı bir şekilde susturulmasını tetiklediği gösterilmiştir (Henderson ve ark., 2004). Yine mısır fidelerinin kök dokularının soğuğa maruz kalması sonucunda, DNA sarılı histon kompleksi olan nükleozomda meydana gelen DNA metilasyonu gösterilmiştir. Gerçekten de DNA metilasyonu donmuş dokularda fazlasıyla düşmüştür. Bu da soğuk uyarımlı olarak nükleozom çekirdeğinin demetilasyonu ve kromatin yapısının rahatlaması sonucu stresle düzenlenen birçok gen için stres uyarımlı bir transkripsiyonel şalter olarak hizmet etmektedir (Steward ve ark., 2002).

Bitkilerde gördüğümüz hibridizasyon veya poliploidleşme aracılığıyla DNA metilasyonu, *Brassica*, *Arabidopsis*, *Triticum* ve *Oryza* bitkilerinde çalışılmıştır. Sentetik *Gossypium* (pamuk) tetraploidleri ve heksaploidleri kendi diploid ve tetraploid atalarına göre ek metilasyonlar göstermişlerdir. Metilasyonun yeniden programlanmasının bitki türleri arasında farklılık göstermesinin nedeni açık olmasa da bu gözlem, genel bir noktanın altını çiziyor: Benzer genomik engeller için farklı bitki grupları farklı cevaplar vermektedir (Rapp ve Wendel, 2005). Bu da evrimsel biyoloji ile epigenetiğin aslında ne kadar içi içe olduğunu bize göstermektedir.

Domates tüm dünyada çokça tüketilen önemli bir meyve olduğundan onun büyümesini geliştirmek için yapılan araştırmalar önem taşımaktadır. Gen düzenleyici mekanizmalara yeni bir yaklaşımla, domates proteinini kodlayan non-transpozon ASR1 (Absciscic acid stres ripening 1) epiallelinin epigenetik modifikasyon çalışması, su yokluğu stresi boyunca DNA metilasyonun rol oynadığını ortaya koymuştur (Madhusudhan, 2015). Domates meyvesinin olgunlaşması sırasında ağır liko-

pen ve daha az β -karoten birikimi, toplam karotenoid birikiminin 15 kat artışına sebep olmaktadır (Fraser ve ark., 1994). Likopen birikimi ile ilişkili olarak klorofil parçalanması olgun domates meyvesine tipik kırmızı rengini vermektedir. Susturulan DML2 geni domatesin olgunlaşması sırasında önemli ölçüde DNA metilasyon düzeylerini değiştirmiş ve karotenoid birikimini engellemiştir (Liu ve ark., 2015).

Doku ve organa spesifik olan küçük RNA'ların bitki gelişiminde önemli rol oynadığı, mekanik stres, susuzluk, tuzluluk, absisik asit, besin yoksunluğu gibi birçok abiyotik stresle düzenlenebildiği gösterilmiş ve ayrıca dokuya özgü ekspresyon motiflerine sahip mikro RNA'ların varlığı, strese karşı cevapta organa özgü işlevsel ve metabolik farklılıklara da işaret etmektedir (Boyko ve ark., 2008).

In vitro koşullarda farklılaşmış bitki hücreleri, yeni fonksiyonel bitki rejenerasyonunu yapabilecek olan kök, somatik embriyo gibi organ oluşumunu uyarabilir. Somatik embriyogenez (SE), geniş ölçüde önemli tarımsal ve ekonomik ürünler için klonal üreme ile ilişkilidir. Bazen SE verimliliği, ortaya çıkan fenotipik varyasyonlar sonucunda temel bir problem olarak karşımıza çıkabilmektedir (Alvarez-Venegas ve ark., 2014). SE ile ilgili olarak yürütülen epigenetik çalışmalarda tarımsal ve ekonomik açıdan önemli olan ürünler kullanılmıştır. Örneğin, Anadolu kestanesi (*Castanea sativa*) tomurcuk dormansisini anlamaya yönelik çalışmalar yürütülmüş ve tomurcuk patlamasında DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu arasında ters bir ilişki olduğu görülmüştür (Santamaria ve ark., 2009). Şeker pancarıyla yapılan çalışmada, organogenik (organ gelişimi) ve farklılaşmamış hat birbiriyle

karşılaştırıldığında, farklılaşmamış hatta yüksek oranda asetilasyon olduğu, diğerinde ise yüksek oranda DNA metilasyonu ve histon deasetilasyonu olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuç, şekerpancarının organogenik kapasitesinin epigenetik kontrol altında olduğunu ortaya koymaktadır (Causevic ve ark., 2006).

Tüm dünyada tüketimi olan kahve önemli bir tohumdur. Kafein gibi fenolik bileşiklerin DNA'nın hipometilasyonunu teşvik ettiği gösterilmiştir. SE sırasında salınan bileşikler DNA metiltransferaz aktivitesini etkileyebilir ve SE'yi bozabilir (Lee ve Zhu 2006).

Gelişim biyolojisi açısından genetik ve epigenetiğin diyalektik ilişkisi

Ontogenetik (canlının gelişimi) ve filogenetik (evrimsel) süreçlerin regülasyonu, geleneksel olarak Darwin'in teorisi ve klasik Mendel genetiğinin sentezi ile açıklanıyordu (Moss, 1981). Buna göre, küçük, rastgele, yavaş yavaş biriken mutasyonlar genomun belirli noktalarında kendiliğinden oluşup genomun ontogenetik ürünü doğal seleksiyon süreçlerine maruz kalmaktadır. Bu durum, türlerin yeni ekolojik koşullara ontogenetik açıdan daha iyi bir şekilde adaptasyonunu sağlamaktadır. Böyle bir adaptasyon, başarılı bir üremeye ve sonuç olarak filogenetik devamlılık ve evrimsel değişime olanak sağlamaktadır. Bahsedilen sentezdeki temel önerme ise şudur: Uygun destekleyici bir çevrede genomik ekspresyonun tam olabilmesi için, döllenme sırasında diploid genom, canlının gelişiminin regülasyonu için tüm bilgiye sahiptir.

1970'lerin sonundan itibaren, yukarıda bahsedilen neo-Darwinci sentezin filogenetik açıklamasının değeri sorgulanmaya başlandı. Eş zamanlı olarak, ontogenetik

regülasyon ile ilgili alternatif hipotezler öne sürüldü. Gelişim biyolojisinde epigenetiğin de temelini oluşturan, döllenme sonrası genomun, sonraki tüm gelişim süreçlerini düzenleyecek yeterli bilgiye sahip olmadığı hipotezi önem kazandı. Bu hipoteze göre, gerekli olan ek epigenetik bilgi, canlı gelişimindeki yapısal ve işlevsel karmaşıklığın artmasıyla birlikte kendiliğinden üretilmektedir. Dolayısıyla, genomik ve epigenetik faktörlerin ikisinin birlikte etkileşimi canlı gelişiminin regüle edilmesi ya da ona “neden” olması için gereklidir. Burada genom, önceden var olan ve sadece fenotipik açıdan ifade edilebileceği uygun bir ortama ihtiyaç duyan bir şablon içermemektedir.

Canlı gelişimine yol açan nedensellik dört temel soruya cevap verir: (1) Neye etkide bulunuluyor? (madde); (2) hangi kurallar tarafından? (formel); (3) hemen önceindeki olay neydi? (etki eden); ve (4) amaçlanan nedir? (sonuç) (Moss, 1981). Biyolojik açıdan, etki edilen madde hücreler ve hücre dışı ortam, belirleyici kurallar genomda kodlanan program (formel), öncülü ise epigenetik bir olaydır (etki eden). Etki edilen madde ve genomdaki program canlıya içsel iken, etkiye sebep olan olay ise dışsaldır. Dolayısıyla, olayın oluşması için içsel ve dışsal nedenlerin birlikte bulunması zorunludur, tek başlarına canlının gelişiminin regülasyonu için yeterli olamamaktadır.

Epigenetik, yapı ve fonksiyonun gittikçe karmaşılaşması ile beraber canlının gelişimi sırasında yeni bilgilerin üretilmesini içerir (Moss, 1981). Yapı ve fonksiyon, gelişen organizmanın hem hücreler arası hem de hücre içi olarak biyomekaniksel, biyofiziksel, biyokimyasal ve biyoelektriksel parametrelerinde değişim geçirir. Yeni bilgiler anlamında bu değişimler,

sonraki gelişimsel evrelere önemli derecede etkide bulunur. Bunun yanı sıra değişen ortam koşullarına karşı oluşan genomik reaksiyonları da regüle edebilir. Dolayısıyla bu hipotezde, “çevre” sadece seçici ve destekleyici değil, aynı zamanda düzenleyici konumdadır. Epigenetik, sonuç olarak, metafizik bir vitalizmin yeni bir yorumu ya da neo-Lamarckçılık olarak adlandırılmaz. Çünkü burada, filogenetik açıdan değil sadece ontogenetik açıdan epigenetik faktörler değerlendirilmektedir. Filogenetik mekanizmalardan bağımsız olarak bireyin gelişiminin epigenetik regülasyonu söz konusudur.

Epigenetik/genomik problemi bir ikili yapı oluştursa da diyalektik yöntem bu problemin çözümünde analitik bir metot olabilir (Moss, 1997a, 1997b). Bu metot iki karşıt görüşü (bir tez ve bir anti-tez) ve çözümleyici sentezi içerir. Burada söz konusu olan tez, genetik iken antitez epigenetik olmaktadır. Genetik tez daha önce bahsedildiği üzere, döllenmeden itibaren genomun, hücre çekirdeğinin oluşumu ile mRNA'nın transkripsiyonu ve daha önemlisi, sonradan herhangi bir ek bilgi olmaksızın farklılaşmayı da kapsayan tüm hücre içi ve hücreler arası süreçleri regüle edebilecek (neden olma, kontrol etme, yönlendirme) bilgiye sahip olduğunu söylemektedir. Epigenetik antitezin söylediği ise proteinlerin genetik bilgi ile üretildikten sonra hangi hücrelerde, hangi zamanda ve ne miktarda ifade edileceğinin genomun bilgisi dahilinde olmadığıdır. Genetik tez, epigenetik antiteze göre indirgemecidir, çünkü yüksek ve yapısal olarak daha karmaşık morfogenetik süreçlerin regülasyonunu moleküler seviyeye (DNA) indirmektedir. Dolayısıyla bu indirgemeci yaklaşımda, çok sayıdaki giderek daha da karmaşılaşan gelişimsel

evreleri kontrol etme yeteneğine sahip epigenetik süreçler ve mekanizmalar ihmal edilmektedir. Epigenetik antitez, bu anlamda bütüncül bir şekilde genom ile fenotip arasındaki nedensel zincire açıklık getirmeye çalışmaktadır. Canlının gelişiminde, hiyerarşik olarak yapısal karmaşıklığın her bir aşamasına etki eden biyolojik süreçler zincirinin ve altında yatan mekanizmaların kapsamlı bir şekilde açıklanması epigenetik antitezin başlıca amacı olmaktadır.

Genetik tez ile epigenetik antitezin bir çözümleyici senteze ulaştırılması açısından, morfogenezin hem genomik hem de epigenetik süreçler ve mekanizmalar ile kontrol edildiğini söyleyebiliriz (Moss, 1997a, 1997b). Dolayısıyla, her ikisi de canlı büyüme ve gelişimi için gerekli nedenler olmaktadır. Tek başlarına yeterli nedenselliği sağlamamakta, sadece ikisinin beraber aktivitesi, büyüme ve gelişim için gerekli nedenselliği sağlamaktadır. Morfogenezin regülasyonunda, genetik süreçler içsel ve öncül (genomik kod) nedenleri oluştururken epigenetik süreçler ise dışsal ve en yakın nedeni oluşturmaktadır. Bu diyalektik sentezin geçerliliği, dolayısıyla önemli ölçüde epigenetik antitezin geçerliliğine bağlı olmaktadır.

Son yıllarda, canlının gelişimindeki yapısal karmaşıklığı açıklamada yeni gelişen disiplinler, matematik, biyoloji ve fiziğe ait konuları birleştirerek epigenetik sürecin ve mekanizmaların çok daha iyi bir şekilde anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Karmaşıklık teorisi, çok sayıda doku ve organının grup halinde oluşturduğu kompleks biyolojik sistemlerin davranışını açıklamaktadır. Canlı gelişimini açıklayan önceki çoğu biyolojik teoride genetik determinizm hakim iken, karmaşıklık teorisinde olasılıkcılık vardır, dolayısıyla epigenetik sü-

reçler kendi kendine organize olabilir ve belirli bir yere kadar öngörülemez durumlar içerir (Hess ve Mikhailov, 1994; Stein, 1994). Buna göre, canlının gelişimi düz bir çizgide ilerlemez ve tamamen öngörülebilir değildir. Ontogenetik süreçlerde, rastgele davranışlar ve karışıklıklar görülebilir. Kendiliğinden ortaya çıkan bu gibi olaylar, fenotipik değişikliklere genetik ve epigenetik koşullar altında yol açabilir.

Sonuç

Epigenetik, genetiğin açıklamakta yeterli olmadığı noktada, gelişim biyolojisiyle birlikte gen-çevre etkileşimi sonrası canlılarda meydana gelen işlevsel değişiklikleri açıklayan bir disiplin olarak karşımıza çıkmaktadır. Bitki epigenetiği çalışmalarından belki de en çok bilineni olan vernalizasyon, Sovyetler Birliği'nde ünlü tarım biyoloğu Lysenko'nun buğdayların verimliliğini arttırmak için yaptığı çalışmalarla ilk defa hayat bulmuştu. Bitkilerde epigenetik regülasyonun önemi, onların gelişimsel yöntemini, yaşam tarzını ve evrimsel hikayesini göstermektedir. Conrad Waddington'ın (1942) ilk kez epigenetik terimini kullanmasından bugüne, bitki epigenetiği ile ilgili birçok çalışma yayınlandı. Bu çalışmalarda en çok bilinen epigenetik mekanizmalar ise; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlanmayan RNA'lardır. Yapılan çalışmalarda, gen-çevre ilişkisi sonucunda genetik kodun değişmeden epigenetik mekanizmalar yoluyla bitkilerin farklı koşullara adapte olarak hayatta kalabildiği gösterilmiştir. Sonuç olarak bu makalede, gelişim biyolojisi açısından genetik ve epigenetik ilişkisi ele alınmış, genetik tez/epigenetik antitez karşıtlığına diyalektik yöntemin uygulanması ile yeni bir çözümleyici sentezin

ortaya konulabileceği önerilmiştir.

Kaynaklar

- Alvarez-Venegas, R. (2014). Epigenetics in plants of agronomic importance: fundamentals and applications, İsviçre: Springer.
- Baulcombe, D. C., & Dean, C. (2014). Epigenetic regulation in plant responses to the environment. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(9), a019471.
- Beadle, G. W., & Ephrussi, B. (1936). The differentiation of eye pigments in *Drosophila* as studied by transplantation. *Genetics*, 21(3), 225-247.
- Beadle, G. W., & Tatum, E. L. (1941). Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. *proceedings of the National Academy of Sciences*, 27(11), 499-506.
- Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature*, 447(7143), 396.
- Boyko, A., & Kovalchuk, I. (2008). Epigenetic control of plant stress response. *Environmental and molecular mutagenesis*, 49(1), 61-72.
- Causevic, A., Gentil, M. V., Delaunay, A., El-Soud, W. A., Garcia, Z., Pannetier, C., ... & Maury, S. (2006). Relationship between DNA methylation and histone acetylation levels, cell redox and cell differentiation states in sugarbeet lines. *Planta*, 224(4), 812-827.
- Chen, M., Lv, S., & Meng, Y. (2010). Epigenetic performers in plants. *Development, growth & differentiation*, 52(6), 555-566.
- Deans, C., & Maggert, K. A. (2015). What do you mean, "epigenetic"? *Genetics*, 199(4), 887-896.
- Martin, C., & Zhang, Y. (2007). Mechanisms of epigenetic inheritance. *Current opinion in cell biology*, 19(3), 266-272.
- Dietrich, M. R. (2003). Richard Goldschmidt: hopeful monsters and other 'heresies'. *Nature Reviews Genetics*, 4(1), 68.
- Downen, R. H., Pelizzola, M., Schmitz, R. J., Lister, R., Downen, J. M., Nery, J. R., ... & Ecker, J. R. (2012). Widespread dynamic DNA methylation in response to biotic stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(32), E2183-E2191.
- Fraser, P. D., Truesdale, M. R., Bird, C. R., Schuch, W., & Bramley, P. M. (1994). Carotenoid biosynthesis during tomato fruit development (evidence for tissue-specific gene expression). *Plant physiology*, 105(1), 405-413.
- Gallusci, P., Dai, Z., Génard, M., Gauffretau, A., Leblanc-Fournier, N., Richard-Molard, C., ... & Brunel-Muguet, S. (2017). Epigenetics for plant improvement: current knowledge and modeling avenues. *Trends in plant science*, 22(7), 610-623.
- Garrod, A. E., & Harris, H. (1909). Inborn errors of metabolism.
- Hadorn, E., & Mittwoch, U. (1961). Developmental genetics and lethal factors. *The American Journal of the Medical Sciences*, 242(4), 522.
- Haig, D. (2011). Commentary: The epidemiology of epigenetics. *International journal of epidemiology*, 41(1), 13-16.
- Henderson, I. R., & Dean, C. (2004). Control of Arabidopsis flowering: the chill before the bloom. *Development*, 131(16), 3829-3838.
- Hess, B., & Mikhailov, A. (1994). Self-organization in living cells. *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie*, 98(9), 1198-1201.
- Holliday, R. (2006). Epigenetics: a historical overview.

Epigenetics, 1(2), 76-80.

Huxley, J. (1956). Epigenetics. *Nature*, 177, 807-809.

Lee, W. J., & Zhu, B. T. (2005). Inhibition of DNA methylation by caffeic acid and chlorogenic acid, two common catechol-containing coffee polyphenols. *Carcinogenesis*, 27(2), 269-277.

Liu, R., How-Kit, A., Stammitti, L., Teyssier, E., Rolin, D., Mortain-Bertrand, A., ... & Degraeve-Guibault, C. (2015). A DEMETER-like DNA demethylase governs tomato fruit ripening. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(34), 10804-10809.

Madhusudhan L. (2015). Importance of Epigenetic in Plants. *Journal of Bioengineering and Biomedical Science*, 5:2.

Mendel, G. (1996). Experiments in plant hybridization (1865). *Verhandlungen des naturforschenden Vereins Br nn.*) Available online: www.mendelweb.org/Mendel.html (accessed on 1 January 2013).

Moss, M. L. (1981). Genetics, epigenetics, and causation. *American journal of orthodontics*, 80(4), 366-375.

Moss, M. L. (1997a). The functional matrix hypothesis revisited. 3. The genomic thesis. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 112(3), 338-342.

Moss, M. L. (1997b). The functional matrix hypothesis revisited. 4. The epigenetic antithesis and the resolving synthesis. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 112(4), 410-417.

Pikaard, C. S., & Scheid, O. M. (2014). Epigenetic regulation in plants. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(12), a019315.

Rapp, R. A., & Wendel, J. F. (2005). Epigenetics and plant evolution. *New Phytologist*, 168(1), 81-91.

Santamar a, M., Hasb n, R., Valera, M., Meij n, M., Valledor, L., Rodr guez, J. L., ... & Rodr guez, R. (2009). Acetylated H4 histone and genomic DNA methylation patterns during bud set and bud burst in *Castanea sativa*. *Journal of plant physiology*, 166(13), 1360-1369.

Skinner, M. K., Manikkam, M., & Guerrero-Bosagna, C. (2010). Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(4), 214-222.

Stein, A. A. (1994). Self-organization in biological systems as a result of interaction between active and passive mechanical stresses: mathematical model. *In Biomechanics of Active Movement and Division of Cells* (pp. 459-464). Springer, Berlin, Heidelberg.

Steward, N., Ito, M., Yamaguchi, Y., Koizumi, N., & Sano, H. (2002). Periodic DNA methylation in maize nucleosomes and demethylation by environmental stress. *Journal of Biological Chemistry*, 277(40), 37741-37746.

Stroud, H., Ding, B., Simon, S. A., Feng, S., Bellizzi, M., Pellegrini, M., ... & Jacobsen, S. E. (2013). Plants regenerated from tissue culture contain stable epigenome changes in rice. *Elife*, 2, e00354.

Vaiss re, T., Sawan, C., & Herceg, Z. (2008). Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 659(1), 40-48.

Waddington, C. H. (1942a). The epigenotype. *Endeavour*, 1, 18-20.

Waddington, C. H. (1942b). Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature*, 150(3811), 563.