

# Parkinson Hastalığında Alternatif Model: *Dictyostelium discoideum*: Sistematik Derleme

## Alternative Model in Parkinson's Disease: *Dictyostelium discoideum*: Systematic Review

<sup>1b</sup> Yasemin ŞAHİN<sup>a</sup>, <sup>1b</sup> Hande YÜCE<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, Denizli, Türkiye

<sup>b</sup>İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Malatya, Türkiye

**ÖZET** Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde, nöronal patogeneze neden olan olayların anlaşılması ve uygun tedavilerin geliştirilmesi temel basamaktır. Nörodejeneratif hastalıkların çoğu mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkilidir. İnsanlarda meydana gelen mitokondriyal genlerdeki mutasyonlar, altında yatan genetik nedenler ile doğru korelasyon göstermeyen bir dizi fenotipik sonuçlar meydana getirir. Birçok nörodejeneratif hastalık; lizozomların, endozomların ve otofagozomların işlevini etkileyen mutasyonlara sebep olabilir. Parkinson hastalığında mevcut tedaviler, hastalığın başlaması ve ilerlemesi için yetersiz kalmaktadır, bu sebeple hastalığın patogenezinin aydınlatılması gerekmektedir. Bu olayların aydınlatılması, bilim insanları için hâlâ zorluk teşkil etmektedir. Bu amaçla kullanılan deney hayvanları, yapılan araştırmalarda dünya çapında standart modeller sağlar. Alternatif yöntemlerin kullanımı ve hayvan sayısının azaltılması ile yeni tekniklerin geliştirilmesi gerekir. Alternatif yöntemlerin bilim dünyasına entegrasyonu ile *in vivo* yöntemlere olan gereksinim azalır. *Dictyostelium discoideum* hücre yapısı, sinyalleşme mekanizmaları, hücresel davranışları memeli hücreleri ile benzerlik göstermektedir. Genetik manipülasyona uygun dizilenmiş haploid kromozom yapısında, tek hücreli ve çok hücreli aşamaların olduğu kısa yaşam döngüsü ve fenotipik zenginliği sayesinde insanlardaki hastalıkların hücresel süreçlerini ortaya çıkarmak için basit bir modeldir. Tıp alanında yapılan *D. discoideum* ile ilgili çalışmaları; bakteriyel enfeksiyon, immün hücre kemotaksisi, otofajik hücre ölümü, mitokondriyal ve nörolojik bozukluklar alanlarında temel bilgiler sağlamıştır. *D. discoideum*, sahip olduğu proteom ile hücresel ve gelişimsel biyoloji için yeni bir bakış açısı sağlayabilecek bir model organizmadır. Bu derleme, nörodejeneratif hastalıklardan biri olan Parkinson hastalığının tam ve tedavisinde *D. discoideum* modelinin kullanımı hakkında detaylı bilgi vermek için hazırlandı.

**ABSTRACT** Comprehension the events that cause neuronal pathogenesis and developing appropriate treatments are the primary steps in the treatment of neurodegenerative diseases. Most neurodegenerative diseases are associated with mitochondrial dysfunction. Mutations in mitochondrial genes that occur in humans produce a range of phenotypic outcomes that do not correlate correctly with underlying genetic causes. Many neurodegenerative diseases can cause mutations that affect the function of lysosomes, endosomes, and autophagosomes. Current treatments in Parkinson's disease are insufficient for the onset and progression of the disease, so the pathogenesis of the disease needs to be clarified. The explanation of these events still poses a challenge for scientists. The experimental animals used for this purpose provide worldwide standard models for research. It is necessary to develop different techniques by reducing the number of animals with the use of alternative models. With the integration of alternative methods into the scientific world, the need for *in vivo* methods is reduced. *Dictyostelium discoideum* cell structure, signaling mechanisms, cellular behavior are similar to mammalian cells. It is a simple model for revealing the cellular processes of diseases in humans, due to its sequenced haploid chromosome structure, suitable for genetic manipulation, its a short life cycle with unicellular and multicellular stages, and its phenotypic richness. Surveys on *D. discoideum* in the field of medicine; provided basic information in the fields of bacterial infection, immune cell chemotaxis, autophagic cell death, mitochondrial and neurological disorders. *D. discoideum* is a model organism can provided that a new perspective for cellular and developmental biology with its proteome. This review was presented to provide detailed information about the use of the *D. discoideum* model in the diagnosis and treatment of Parkinson's disease, which is one of the neurodegenerative diseases.

**Anahtar Kelimeler:** *Dictyostelium discoideum*; Parkinson hastalığı; nörodejeneratif hastalıklar; hayvan kullanımı alternatifleri

**Keywords:** *Dictyostelium discoideum*; Parkinson's disease; neurodegenerative diseases; animal use alternatives

**Correspondence:** Hande YÜCE

İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Malatya, Türkiye

**E-mail:** eczhande95@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

**Received:** 22 Dec 2021

**Received in revised form:** 23 Feb 2022

**Accepted:** 23 Feb 2022

**Available online:** 03 Mar 2022

2630-5569 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Kompleks bir yapıya sahip olan hastalıkların tedavisinde; hedefe yönelik ilaç geliştirilmesi, ilaç etkinliğinin artırılması, toksik etkilerin azaltılması ve ilaç direncinin oluşmaması istenmektedir. İlaç araştırma ve geliştirme çalışmalarının, farmakokinetik ve farmakodinamik aşamalarının kısa zamanda, daha az maliyetli ve güvenilir olarak yapılması araştırmacılar için önem taşımaktadır.

Nörodejeneratif hastalıkların nöronal patogeneze neden olan olayların anlaşılması, uygun tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için temel basamaktır. Daha gelişmiş organizmaların deneysel izlenebilirliğinde kaydedilen ilerlemeye rağmen olayların aydınlatılması, bilim insanları için hâlâ zorluk teşkil etmektedir. Bu amaçla kullanılan deney hayvanlarının sayısını azaltmak, etik ve deneysel sınırlamaların üstesinden gelmek, analitik yöntemleri optimize etmek amacıyla hayvan deneyleri dışında alternatif modeller geliştirmek önemli bir hedef hâline gelmiştir. Nörodejeneratif hastalıklar, nöronal sistemlerde anatomik veya fizyolojik olarak ilerleyici sinir kaybı ile karakterizedir. Bu hastalıklara; Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığı (AH), amyotrofik lateral sklerozis (ALS) ve Huntington hastalığı örnek verilebilir. Bu hastalıkların patogenezinde ise oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu önemli bir rol oynamaktadır.<sup>1-3</sup>

Basit yapıları ve manipülasyonlara açık genetik yapıları sayesinde bazı mikrobiyal organizmalar deneysel araştırmalarda kullanılmaktadır. *Saccharomyces cerevisiae* en yaygın olarak kullanılan ökaryotik canlılardan biridir. Hücresel mekanizmaların aydınlatılmasında kullanılan çalışmaların çoğu, bu ökaryotik canlılar tarafından yapılan araştırmalar ile geliştirilmektedir. Mantar gibi mikroorganizmalar hücresel, genetik ve metabolik süreçleri ele almakta yeterli olmadığı için farklı ökaryotik mikroorganizma türleri kullanılmaya başlanmıştır. Sosyal bir amip olan *Dictyostelium discoideum*; hücresel hareket, sinyal yolları ve hücreler arası etkileşim mekanizmaları başta olmak üzere birçok konunun aydınlatılmasına katkı sağlamıştır.<sup>4,5</sup> Moleküler yöntemlerin geliştirilmesiyle birlikte, hastalıkların patogenezinde yer alan sinyal yollarını araştırmak için alternatif bir model olmuştur.<sup>6</sup> Mitokondriyal hastalık çalışmalarında araştırılan kemotaksi, fagositoz ve çok hücreli morfogenez gibi

olayların her biri regülatör sinyal yollarıyla bağlantılı olup; *D. discoideum* modeli ile kolaylıkla izlenebileceği bildirilmiştir.<sup>5-7</sup>

Mitokondri, hücre yaşamı ve ölümü için anahtar rol oynayan, oksidatif fosforilasyonla hücresel enerjiyi sağlayan organel olması nedeniyle iskelet kasları ve nöronlar gibi yüksek metabolik aktivite gösteren dokularda çok sayıda bulunmaktadır. Mitokondrideki fonksiyon bozuklukları, sıklıkla ilgili sistemlerle ilişkili klinik bulgular verir. Mitokondriyal DNA mutasyonlarının birikimi ve reaktif oksijen türlerinin [reactive oxygen species (ROS)] artışı sonucu görülen nörodejeneratif hastalıklar bu görüşü desteklemektedir.<sup>1</sup> *D. discoideum* ile PH'de yapılan çalışmalarda; mitokondriyal hedefli antioksidan kullanımı, gen aracılı PH'nin mekanizmasının aydınlatılması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ile ilgili önemli sonuçlar elde edilmiştir.<sup>6-9</sup>

Nörodejeneratif hastalıklardan biri olan PH'nin tanı ve tedavisi için *D. discoideum* modelinin kullanımını hakkında son güncel çalışmaların derlenmesi amaçlanmıştır.

## PARKİNSON HASTALIĞI

Her geçen yıl PH prevalansı ve hastalığa bağlı ölümler artmaktadır. PH'de mevcut tedaviler hastalığın semptomlarını hafifletebilir, ancak hastalığı tam olarak tedavi edemez. Bu nedenle karmaşık bir süreci olan tüm nörodejeneratif hastalıklarda araştırılma yapılması gerekmektedir. PH'nin en önemli mekanizmalarından biri, hasarlı mitokondrielerin birikerek hastalığın patolojisini oluşturmasıdır. Mitokondri, fonksiyonlarını sürdürmek için fisyon, füzyon ve motilite gibi dinamiklere sahip olmalıdır. Bunlar, mitokondrinin morfolojisini ve yapısını oluşturan temel bileşenlerdir. Fisyon/füzyonda meydana gelen bozukluklar, mitokondride motilite azalmasına sebep olur. Bu şekilde meydana gelen mitokondriyal defeklerin; Charcot-Marie Tooth hastalığı, ALS, PH ve demans gibi birçok nörodejeneratif hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Klinik olarak motor bulgular ile karakterize olan PH, en sık görülen kompleks nörodejeneratif hastalıklardan biridir.<sup>1</sup> PH'nin 4 kardinal motor bulgusu bulunmaktadır. Bunlar; bradikinezi, istirahat tremoru,

rijidite ve postüral instabilitedir.<sup>10</sup> PH nörobiyolojisi ise nigrostriatal dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile karakterizedir. Striatuma projekte olan nigrostriatal dopaminerjik nöronların hücre gövdeleri substantia nigra kompakta [substantia nigra compacta (SNc)] da bulunmaktadır. Fizyolojik olarak, beyinde bu nöronlar belirgin bir miktarda nöromelanin içermektedir. SNc bölgesindeki depigmentasyon, bu bölgenin nörodejenerasyonuna işaret eden önemli bir patolojik bulgudur.<sup>11</sup> PH için önemli diğer bir bulgu ise dejenerasyona uğrayan bu nöronlarda bulunan alfa-sinüklein proteinlerinin birikimiyle oluşan Lewy cisimcikleridir. Lewy cisimcikleri; presinaptik bir protein olan ve normalde nörotransmisyon ve sinaptik homeostaziste rol aldığı düşünülen alfa-sinüklein proteinlerinin anormal fosforilasyon ve oksidatif modifikasyonları ile proteaza dirençli, çözünemeyen bir forma geçmesi sonucu birikimleriyle meydana gelmektedir.<sup>12</sup> PH'nin beyindeki bu anormal formdaki alfa-sinüklein proteinlerinin sadece dopaminerjik SNc nöronlarında değil, ayrıca dopaminerjik olmayan nükleus ve hatta periferde bile nöronal dejenerasyona yol açtıkları bilinmektedir. PH'de nöronal hücre ölümü patogenezinde; dopamin metabolizması, ROS oluşumu, oksidatif stres, mitokondrinin işlev bozukluğu, endoplazmik retikulum stresi, protein yıkım mekanizmalarının bozulması, alfa-sinüklein birikimi ve nöroinflamasyonun yer aldığı düşünülmektedir.<sup>13,14</sup>

İnsan vücudu için gerekli olan enerjinin mitokondride üretimi sırasında; oksijenin bir kısmı serbest radikaller olarak adlandırılan hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve süper oksit anyonuna dönüşmektedir. Ortaya çıkan serbest radikallere bir cevap olarak mitokondride antioksidan enzimler oluşturulur. Oksidatif hasara karşı bir temizlenme reaksiyonu oluşmasına rağmen hücre bu süreçte hasara uğrar.<sup>15</sup> Bu sebeple serbest radikaller oluştuğunda hücre zarındaki yağ asitleriyle etkileşime geçer. Lipid peroksidasyonu adını alan bir dizi reaksiyon meydana getirerek, hücre membran yapısını bozarlar. Membrandaki protein ve reseptör yapılarının bozulmasına neden olan bu olaylar zincirinin sonunda, hücrenin sinyal iletimi bozulur ve hücre hasarı meydana gelir. PH'de, özellikle substantia nigra bölgesinde hasarlı çok sayıda protein ve reseptör bulunmuştur. Serbest

radikaller ve ROS oluşumu bu nedenle PH için selektif bir özelliktir.<sup>16</sup> Ayrıca santral sinir sisteminde nöronal iletim için gerekli enerji üretiminde rol alan mitokondriyal enzim aktivasyonlarında, fenton reaksiyonları ile ROS oluşumu artmaktadır.<sup>17,18</sup> ROS oluşumunun artışına bağlı olarak, oksidatif stres kaynaklı mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ihtimali kaçınılmazdır.<sup>19</sup>

PH'de genetik açıdan bakıldığında; *SNCA*, *PINK1*, *LRRK2*, *Parkin*, *DJ-1* gibi çeşitli nokta mutasyonları tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, oksidatif stresle ilişkili olarak *Parkin*, *DJ-1* ve *PINK* mitokondriyal proteinleri eksprese eden gen mutasyonları saptanmıştır.<sup>20,21</sup> İlk keşfedilen *SNCA* gen kopyalarının 3 katına çıkması sonucu, alfa-sinüklein üretimindeki artışın PH gelişmesi için yeterli olduğu gösterilmiştir.<sup>20</sup> *PINK-1* ise *SNCA*'nın aksine ekspresyonu azaldığında PH'ye neden olur. *PINK-1* delesyonu olan sıçanlarda yapılan araştırmada, alfa-sinüklein birikimi bu hipotezi desteklemektedir.<sup>22</sup> Pluripotent kök hücrelerden elde edilen dopaminerjik nöronlarda yapılan bir araştırmada ise *Parkin* genindeki mutasyonun, dopamin salımı ve monoamin oksidaz enzimleri üzerinden PH'ye yol açtığı gösterilmiştir.

## DİCTYOSTELİUM DISCOIDEUM

*D. discoideum*; 12.500 proteini kodlayan altı kromozomlu 34 Mb büyüklüğünde haploid genoma sahip bir toprak amip ve ilk serbest yaşayan protozoadır.<sup>23</sup> Tamamen dizilenen genomu, omurgalı türleriyle yüksek oranda benzer diziler içerir. Genomu AT bakımından zengindir ve bazı bölgelerde görülen GC tekrarlarının dışında, genel olarak değişmeyen bir dizilime sahiptir. CpG sayısı oldukça düşüktür; ancak daha önce düşünülen aksine sitozin metilasyonu mekanizması vardır ve bu mekanizmanın gelişimsel role sahip olduğu belirlenmiştir.<sup>7,24</sup> *Drosophila melanogaster*'de 284 ve *Homo sapiens*'de 496 adet tRNA geni bulunurken, *D. discoideum* genomunda 402 adet tRNA geni belirlenmiştir ve bu sayı ökaryotik spektrumun üst limitindedir. Mitokondri genomunda ise esansiyel tRNA'lardan bazılarının olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle çekirdek genomundan kodlanan tRNA'ların bir kısmının mitokondriye taşındığı düşünülmektedir.<sup>23</sup>

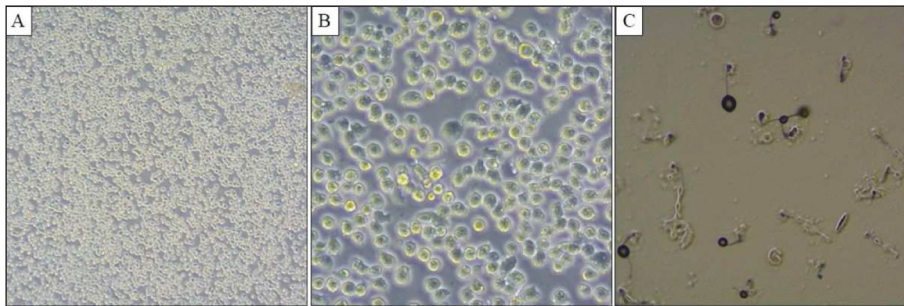
Sosyal amip olarak da bilinen *D. discoideum*, insan hücreleri ile çok sayıda korunmuş hücre biyolojisi ve konakçı-patojen etkileşimi olması nedeniyle son yıllarda çok fazla araştırılan bir protistadır. Gelişimsel yaşam döngüsü protistalardan farklı olarak, hem bitki hem de hayvan özellikleri göstermektedir. Çok hücreli bir yaşam döngüsüne sahip olan *D. discoideum*; hücresel hareket, sinyal yolları ve hücreler arası etkileşim mekanizmaları başta olmak üzere birçok konunun aydınlatılmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca demans, epilepsi, bipolar bozukluk, nöronal seroid lipofusinoz gibi nörolojik bozuklukların incelenmesi için çok iyi bir modeldir. *D. discoideum*'da bulunan genlerin birçoğu nöronal bozukluklarda rol alan genleri içermektedir. Nörolojik bir bozukluk olan demansın patolojisinde; hirano cisimcikleri, amiloid plaklar ve nörofibriler plaklar bulunmaktadır. İlginç bir şekilde *D. discoideum* da hirano cisimlerine benzer yapıları sentezleyebilir. Bu benzerlikler sayesinde ve gen mutasyonları ile nörolojik bozukluklarda model oluşturmak için uygun bir alternatiftir. *D. discoideum* ile yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bilgiler ve çalışma protokolleri *dictyBase* adlı bir sitede toplanmaktadır.<sup>4,7</sup>

*D. discoideum*'un doğal habitatu, toprağın organik maddece zengin olan üst tabakasıdır. Temel besin kaynağı, fagositozla aldığı bakteri, maya ve diğer mikroorganizmalardır.<sup>23</sup> *D. discoideum*, tek hücreli ve çok hücreli yaşam formları arasında geçiş yapabilme yeteneği ile canlılar dünyasında bir istisnadır. Homojen bir hücre popülasyonundan değişik hücre tiplerinin farklılaşmasını sağlayan mekanizmaları yönetecek şekilde evrimleşmiştir.<sup>25</sup> Tek hücreli canlıdan çok hücreli yapıya geçişte farklı hücre tipleri spor

kesesi oluşturmak için düzenli şekilde bir araya gelir. *D. discoideum*'um bu aşamada eksprese ettiği çoğu gen, gelişimin farklı dönemlerinde kullanılmak üzere evrimi süresince biçimlendirilmiştir.<sup>23</sup>

*D. discoideum*; 2 ayrı aşamadan (büyüme ve farklılaşma) oluşan, basit ve kolay izlenebilir yaşam döngüsüne sahiptir (Şekil 1). Tüm farklılaşma ve morfogenez süreci, açlık başlangıcından itibaren 24 saatlik bir sürede gerçekleşir ve sadece besin kaynağını kaldırarak senkronize ve tekrarlanabilir şekilde indüklenebilir.<sup>26</sup> Tek hücreli amipler, mitoz bölünme sonucu vejetatif büyüme aşamasını sürdürür. PSF (pre-starvation factor) olarak adlandırılan bir glikoproteini sabit bir oranda salgılayarak, bakteriyel besin kaynaklarına göre hücre yoğunluklarını oluşturur. Açlıkla indüklenmesi ve agregasyon aşaması ise gen ekspresyonundaki büyük değişiklikler sonucunda olur.<sup>27</sup> Farklı hücre tipinden (spor ve sap hücreleri) oluşan çok hücreli agregatların oluşturulması, gen ekspresyonu siklik adenosin monofosfata [cyclic adenosine monophosphate (cAMP)] bağımlı bir protein kinazın (PKA) aktivitesini gerektirir. Bakterilere göre PSF oranı belli bir eşiği aştığında, hücreler çoğalmayı durdurur ve agregasyon için gerekli olan genlerin ekspresyonunu başlatır. Açlık sırasında salgılanan bir diğer glikoprotein olan CMF de (conditioned medium factor) gen ekspresyonunu uyarır. Her ikisi birlikte cAMP sentezi ve tespitinde yer alan genleri indükleyerek cAMP sinyalini kuvvetlendirir.<sup>28</sup>

Kemotaksis ve sinyal iletimi sonucu hücrelerin hızlı bir şekilde toplanması, cAMP sinyaline göre değişkenlik gösterir. Hücreleri açlık koşullarına adapte eden ve iletişim kurmalarına izin veren, transkripsiy-



ŞEKİL 1: (A,B) *Dictyostelium discoideum*'un tek hücreli formunun görüntüsü ve (C) *Dictyostelium discoideum*'un farklılaşma sonucunda görüntüsü (A; 10x, B; 40x, C; 40x).



yon aşamasındaki değişikliklerdir. Transkripsiyon aşamasında bir protein kinaz olan YakA, büyümeyi yavaşlatmaktan ve büyüme sırasındaki maksimum hücre yoğunluğunu sınırlamaktan sorumludur.<sup>29</sup> Ayrıca aşırı ifade edilmesi büyümeyi engeller ve erken gelişime neden olur. Bir RNA bağlayıcı protein olan PufA ise hareketten sorumludur ve YakA tarafından gelişimin başlamasından sonraki ilk saatlerde kaybolur. Böylece PKA aktivitesinin yüksek kalması sağlanır. cAMP'ye doğru başlayan kemotaksis sonucu, çoklu hücre tiplerinde farklılaşan hücreler sonuçta spor üreten kısmı oluşturmak için gelişim döngüsünden geçer. Göç ve gelişim aşamasında, ölü hücrelerden oluşan sap kısmı ve yeni sporların oluşacağı çok hücreli spor kesesi belirgin şekilde görülebilir. Bu çok hücreli organizma 10.000-100.000 hücre içerir; ancak kimi zaman hücre sayısının 2.000.000'a kadar artabileceği rapor edilmiştir. Spor hücreleri ise aşırı sıcaklık ve kuraklığa dayanıklı olmakla birlikte, uygun çevre koşulları sağlandığında yeni amiplerin oluşumunu sağlar.<sup>23-27</sup>

*D. discoideum*, mayalardan daha gelişmiş ancak bitki ya da hayvanlardan daha basit bir yapıya sahiptir. Bundan dolayı daha kompleks sistemlerde çalışılması zor olan kontrol mekanizmalarının moleküler analizlerini olanaklı kılabilir ve kullanılan regülatör sistemlerin öngörülmesini sağlayabilir.<sup>25</sup> Literatürde yer alan çalışmalarda; hücre farklılaşması, kemotaksis ve programlı hücre ölümü gibi hücrenel süreçlerin araştırılmasında kullanılmıştır. Ayrıca hücre tipi farklılaşması, hücre-hücre yapışması, bir dokudaki hücrelerin göçü, fototaksi ve termotaksi olayları ve hücreler arası sinyal yollarını içeren erişilebilir bir fenotip olanağı sunar. Biyolojisindeki bu fenotipik zenginlik, *D. discoideum*'u hücrenel süreçleri incelemek için harika bir model yapan özgün bir özelliktir.<sup>6,30</sup>

*D. discoideum*, moleküler tekniklerin kullanımıyla birlikte özellikle insan hastalık genlerini ve nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde yer alan sinyal transdüksiyonunu araştırmak için mükemmel bir hayvan dışı modeldir.<sup>6,31</sup> Mutasyon kaynaklı bir anomali olan lisensefali altında yatan patolojik süreçlerin incelenmesinde, epilepsi tedavisi için terapötik ajan belirlenmesinde, Leigh sendromu mekanizmasının anlaşılmasında, bipolar bozukluk

gibi psikiyatrik bozuklukların sinyal yollarının araştırılmasında, kanser kemoterapisinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır.<sup>6,25</sup> Aynı zamanda sahip olduğu proteom ile PH için yeni bir bakış açısı sağlayabilecek bir model organizmadır.

*D. discoideum* ile PH'de yapılan çalışmalarda; *LRRK2* geninin rolü yeni tedavilerin geliştirilmesi *LRRK2* aracılı PH mekanizmalarını aydınlatılması ve immün hücrelerin kemotaksisinin mekanizması hakkında önemli sonuçlar elde edilmiştir.<sup>16,27,30</sup> Chernivec ve ark., PH indükleyicilerinden biri olarak kullanılan rotenonun etkilerini azaltmak amacıyla askorbik asit uygulamış ve mitokondriyal dinamikteki etkileri göstermişlerdir. Ayrıca mitokondriyal hedefli antioksidan kullanımının PH tedavisine katkı sağlayabileceğini belirtmişlerdir.<sup>8</sup>

*D. discoideum* mitokondrisi; memeli ve bitki mitokondrisine elektrofizyolojik, biyokimyasal ve moleküler özellikler yönünden benzerlik gösteren, kalsiyum ile aktive edilen bir potasyum kanalı içerir.<sup>32</sup> Birçok hücre tipinin mitokondriyal zarında bulunan iyon kanalları, oksidatif fosforilasyon ve mitokondriyal metabolizmada etkilidir. Bu iyon kanallarından biri olan mitokondriyal potasyum kanalları ise mitokondriyal membrandan K<sup>+</sup> transportunu düzenler. Bu K<sup>+</sup> transportu; mitokondriyal solunum ve adozin trifosfat sentezi arasındaki bağlantıyı modüle eder; mitokondriyal membran potansiyeli, kalsiyum transportu ve mitofajiyi etkiler.<sup>8,33</sup>

Mitokondriyal proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu farklı semptomlar gösteren mitokondriyal hastalıklar oluşabilir.<sup>34</sup> Mitokondriyal hastalık çalışmalarında araştırılan kemotaksi, fagozitoz ve çok hücreli morfogenez gibi olayların her biri regülatör sinyal yollarıyla bağlantılı olup; *D. discoideum* modeli ile izlenebilir. Mitokondriyal hastalıkların örneklerine ise Leber'in herediter optik nöropatisi, Lubert'in kalıtsal optik nöropatisi, Leigh sendromu verilebilir.<sup>25</sup> Epilepsi, parkinsonizm, kas güçsüzlüğü, ataksi, egzersiz intoleransı, körlük, diyabet gibi çeşitli klinik semptomlar bu hastalıklarda kombine olarak görülebilir. Bu hastalıkların henüz aydınlatılmayan moleküler temelini araştırmak için değerli bir model organizmadır.

## SONUÇ

*D. discoideum*, insanlarda insidansı yüksek olan nörodejeneratif hastalıkların patolojilerini araştırmak için uygun bir modeldir. PH, demans, epilepsi ve bipolar bozukluk gibi hastalıkların farmakogenetik özelliklerini araştırmak için uygundur. Bu model ile nörodejeneratif hastalıklara sebep olan proteinlerin belirlenmesi sağlanmıştır. İnsan fizyolojisine evrimsel olarak çok uzak olmasına rağmen *D. discoideum*, hastalık genleri üzerinde mutasyonlar yapabilmek için çok uygun bir modeldir.

PH için kullanılan mevcut tedavi yöntemleri hastalığın semptomlarına yönelik olup, hastalığın ilerlemesi ve durdurulmasında yetersiz kalmaktadır. Bu durum, PH başta olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların başlamasını uyaran etkenler, ilerlemesini durduran mekanizmalar ve terapötik hedefler üzerindeki araştırma ihtiyacını artırmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar; çeşitli mutasyonların birikmesinin ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun nöral hücre hasarı sonucunda PH’de etkili olduğunu göstermektedir. *D. discoideum*, çok yönlü bir model

organizma olarak PH’nin incelenmesi, genotip ve fenotip ilişkisinin çözülmesi, yeni terapötik ajanların bulunması ile hastalığın anlaşılmasına katkı sağlamaya devam edecektir. Son olarak *D. discoideum*, hayvan deneylerine olan bağlılığı azaltmakta ve 3R ilkesine uygunluğu artırmaktadır. İlerleyen çalışmalar ile birçok hastalık modelinin oluşturulması ile alternatif bir yöntem olarak geliştirilecektir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

*Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.*

## KAYNAKLAR

1. Cenini G, Lloret A, Cascella R. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from a mitochondrial point of view. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:2105607. [Crossref] [PubMed] [PMC]
2. Kovacs GG. Molecular pathology of neurodegenerative diseases: principles and practice. *J Clin Pathol*. 2019;72(11):725-35. [Crossref] [PubMed]
3. Carnell MJ, Insall RH. Actin on disease—studying the pathobiology of cell motility using *Dictyostelium discoideum*. *Semin Cell Dev Biol*. 2011;22(1):82-8. [Crossref] [PubMed]
4. Chisholm RL, Gaudet P, Just EM, Pilcher KE, Fey P, Merchant SN, et al. dictyBase, the model organism database for *Dictyostelium discoideum*. *Nucleic Acids Res*. 2006;34(Database issue):423-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Annesley SJ, Chen S, Francione LM, Sanislav O, Chavan AJ, Farah C, et al. *Dictyostelium*, a microbial model for brain disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(4):1413-32. [Crossref] [PubMed]
6. Williams RSB, Boeckeler K, Gräf R, Müller-Taubenberger A, Li Z, Isberg RR, et al. Towards a molecular understanding of human diseases using *Dictyostelium discoideum*. *Trends Mol Med*. 2006;12(9):415-24. [Crossref] [PubMed]
7. Annesley SJ, Fisher PR. *Dictyostelium discoideum*--a model for many reasons. *Mol Cell Biochem*. 2009;329(1-2):73-91. [Crossref] [PubMed]
8. Chernivec E, Cooper J, Naylor K. Exploring the effect of rotenone—a known inducer of Parkinson’s disease—on mitochondrial dynamics in *Dictyostelium discoideum*. *Cells*. 2018;7(11):201. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Guaitoli G, Raimondi F, Gilsbach BK, Gómez-Llorente Y, Deyaert E, Renzi F, et al. Structural model of the dimeric Parkinson’s protein LRRK2 reveals a compact architecture involving distant interdomain contacts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(30):E4357-66. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson’s disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):473-90. [Crossref] [PubMed]
11. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(12):a009621. [Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Neumann M, Müller V, Kretschmar HA, Haass C, Kahle PJ. Regional distribution of proteinase K-resistant alpha-synuclein correlates with Lewy body disease stage. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004;63(12):1225-35. [Crossref] [PubMed]
13. Ganguly G, Chakrabarti S, Chatterjee U, Saso L. Proteinopathy, oxidative stress and mitochondrial dysfunction: cross talk in Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:797-810. [Crossref] [PubMed] [PMC]

14. Golpich M, Amini E, Mohamed Z, Azman Ali R, Mohamed Ibrahim N, et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis in neurodegenerative diseases: pathogenesis and treatment. *CNS Neurosci Ther.* 2017;23(1):5-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Acu-a-Castroviejo D, Martín M, Macías M, Escames G, León J, Khaldy H, et al. Melatonin, mitochondria, and cellular bioenergetics. *J Pineal Res.* 2001;30(2):65-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Bose A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2016;139 Suppl 1:216-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Urrutia PJ, Mena NP, Nú- ez MT. The interplay between iron accumulation, mitochondrial dysfunction, and inflammation during the execution step of neurodegenerative disorders. *Front Pharmacol.* 2014;5:38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Morató L, Bertini E, Verrigni D, Ardisson A, Ruiz M, Ferrer I, et al. Mitochondrial dysfunction in central nervous system white matter disorders. *Glia.* 2014;62(11):1878-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Hall CN, Klein-Flügge MC, Howarth C, Attwell D. Oxidative phosphorylation, not glycolysis, powers presynaptic and postsynaptic mechanisms underlying brain information processing. *J Neurosci.* 2012;32(26):8940-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Paisán-Ruíz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simón J, van der Brug M, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron.* 2004;44(4):595-600. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, et al. Mutations in LRRK2 Cause autosomal-dominant Parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron.* 2004;44(4):601-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Creed RB, Goldberg MS. Analysis of  $\alpha$ -synuclein pathology in PINK1 knockout rat brains. *Front Neurosci.* 2019;12:1034. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Eichinger L, Pachebat JA, Glöckner G, Rajandream M, Sucgang R, Berri-man M, et al. The genome of the social amoeba *Dictyostelium discoideum*. *Nature.* 2005;435(7038):43-57. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Konijn TM, Van De Meene JG, Bonner JT, Barkley DS. The acrasin activity of adenosine- 3',5'-cyclic phosphate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1967;58(3):1152-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Francione LM, Annesley SJ, Carilla-Latorre S, Escalante R, Fisher PR. The *Dictyostelium* model for mitochondrial disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2011;22(1):120-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. McDonald SA, Durston AJ. The cell cycle and sorting behaviour in *Dictyostelium discoideum*. *J Cell Sci.* 1984;66:195-204. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Mir HA, Rajawat J, Pradhan S, Begum R. Signaling molecules involved in the transition of growth to development of, *dictyostelium discoideum*. *Indian J Exp Biol.* 2007;45(3):223-36. [[PubMed](#)]
28. Mehdy MC, Firtel RA. A secreted factor and cyclic AMP jointly regulate cell-type-specific gene expression in *Dictyostelium discoideum*. *Mol Cell Biol.* 1985;5(4):705-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Souza GM, Lu S, Kuspa A. YAKA, a protein kinase required for the transition from growth to development in *Dictyostelium*. *Development.* 1998;125(12):2291-302. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Solomon JM, Isberg RR. Growth of *legionella pneumophila* in *Dictyostelium discoideum*: a novel system for genetic analysis of host-pathogen interactions. *Trends Microbiol.* 2000;8(10):478-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Chida J, Yamaguchi H, Amagai A, Maeda Y. The necessity of mitochondrial genome DNA for normal development of *Dictyostelium* cells. *J Cell Sci.* 2004;117(Pt 15):3141-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Sauvanet C, Duvezin-Caubet S, di Rago JP, Rojo M. Energetic requirements and bioenergetic modulation of mitochondrial morphology and dynamics. *Semin Cell Dev Biol.* 2010;21(6):558-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Laskowski M, Kicinska A, Szewczyk A, Jarmuszkiewicz W. Mitochondrial large-conductance potassium channel from *Dictyostelium discoideum*. *Int J Biochem Cell Biol.* 2015;60:167-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Barth C, Le P, Fisher PR. Mitochondrial biology and disease in *Dictyostelium*. *Int Rev Cytol.* 2007;263:207-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]