



## Apicomplexan Protozoonlarda Apicoplast

Abdullah İNCİ, Gözde Şahingöz DEMİRPOLAT, Alparslan YILDIRIM, Önder DÜZLÜ

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, 38039 Kayseri-TÜRKİYE

**Özet:** Apicomplexa subphylumunda bulunan protistan türleri fotosentetik olmayan apicoplast adı verilen ikincil bir plastide sahiptirler. Apicoplast; *Plasmodium*, *Eimeria*, *Toxoplasma*, *Sarcocystis*, *Theileria* ve *Babesia* gibi bazı apicomplexan protozoonlarda bulunan buna karşılık *Cryptosporidium* spp. ve *Gregarina niphandrodes*'de bulunmayan bir plastiddir. Apicoplastın sekonder endosimbiyoz ile bir algden (kırmızı ya da yeşil alg) evrimleştiğine inanılmaktadır. Apicoplast, endomembran sisteminin en dış bölümü içinde dört membran tarafından çevrelenmiştir. Apicomplexan parazitlerinin büyümesi ve replikasyonu için gerekli son derece özelleşmiş bir organel olan apicoplastın bakterilerde varolan yağ asidi sentezi, hem pathwayı ve isoprenoid biyosentezine sahip olduğu bilinmektedir. Bu organelin yıkılması bu parazitlerde ölüme yol açmaktadır. Bu durum, ilaç endüstrisinin protozoonlara karşı ilaç geliştirme çalışmalarında odak noktasını oluşturmuştur. Bu yüzden ilaç endüstrisi araştırmalarını bu organelle ait gen bölgeleri üzerine yoğunlaştırmıştır. Bununla birlikte apicoplastın işlevleri hakkındaki bilgiler henüz yeterli olmayıp bu konuda çeşitli hipotezler mevcuttur. Bu derlemede apicoplasta dikkat çekilmesi ve bazı fonksiyonları hakkında üretilen bilgilerin paylaşılması amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Apicomplexan, apicoplast, evrim, housekeeping fonksiyon, plastid

### Apicoplast in Apicomplexan Protozoon

**Summary:** Protistan species belonging to the subphylum apicomplexa have a non-photosynthetic secondary plastid structure also called apicoplast. This organelle is found in most parasitic genera of apicomplexan protozoans like *Plasmodium*, *Eimeria*, *Toxoplasma*, *Sarcocystis*, *Theileria* and *Babesia* spp., but not in the others such as *Cryptosporidium* spp. and *Gregarina niphandrodes*. It is believed that the apicoplast is originated from an alga (red or green alga) through secondary endosymbiosis. The apicoplast is surrounded by fourfold membrane within the outer most part of the endomembrane system. The apicoplast which is a highly specialized organelle that mediates required functions in the growth and replication of apicomplexan parasites contains an ensemble of bacteria-like pathways to replicate and express its genome plus an anabolic capacity generating fatty acids, heme and isoprenoid precursors. Destroying this organelle usually results in parasite death, thus making apicoplast metabolism an attractive target for drugs. However, the data about the functions of the apicoplast are limited and there are some hypotheses about this subject. In this review, it was aimed to point out the apicoplast and to share the data about some functions of this organelle.

**Key Words:** Apicomplexan, apicoplast, evolution, housekeeping functions, plastid

### Giriş

İlk protozoonun keşfinden (42) günümüze kadar takip eden yaklaşık dört asırlık süreçte teknolojik gelişmelere paralel olarak protozoon türlerinin tanımı, tanımı ve dolayısıyla sınıflandırılmaları da sürekli geliştirilmiştir. Bu suretle bilinen protozoon türlerinin yapısal ve fonksiyonel özellikleri hakkında daha detaylı bilgiler ortaya konmuş ve aynı zaman da birçok yeni protozoon türünün varlığı bildirilmiştir. Bütün bu gelişmeler, sınıflandırmalarda da sürekli bir değişime yol açmıştır (3). Protozoonlarda tarihi gelişim içerisinde özellikle sistematik açıdan elde edilen

önemli bulgu, 1970'li yıllarda apikal kompleksin keşfi olmuştur. Elektron mikroskopta apikal kompleksin ortaya konması ile protozoonların sınıflandırılması yeniden yapılmış ve yeni bir ata, yeni bir kök olarak apicomplexa bu sınıflandırmada yerini almıştır. O güne kadar sınıflandırmalarda göz önünde bulundurulmayan bu yapıya sahip protozoonlar, apicomplexa, kökünde sınıflandırılmıştır (31). Günümüzde yapılan modern sınıflandırmada ise Apicomplexan protozoonların sistematikteki yeri aşağıda verildiği gibidir (59):

**Domain:** Eukaryota

**Kingdom:** Chromalveolata

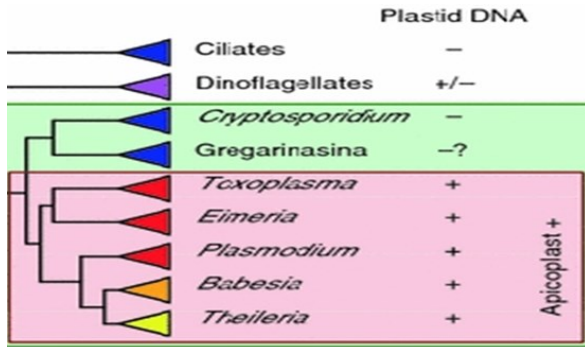
**Superphylum:** Alveolata

**Phylum:** Myzozoa

**Subphylum:** Apicomplexa

Apicomplexan kökaltında bugüne kadar yakla-

şık 6000 protozoon türü isimlendirilmiş olup bunların çoğu zorunlu parazitlerdir (2). Bu parazitlerin bazıları insan ve/veya hayvanlarda ağır ekonomik kayıplara yol açan önemli hastalıklara sebep olurlar. Örneğin; coccidiosis (*Eimeria* spp.), cryptosporidiosis (*Cryptosporidium* spp.) toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*), sarcocystosis (*Sarcocystis* spp.), malaria (*Plasmodium* spp.), babesiosis (*Babesia* spp.), theileriosis (*Theileria* spp.). Apicomplexan protozoonlar, fotosenteze ihtiyaçları olmamalarına rağmen ikinçil plastid olan apicoplasta sahiptirler. Apicomplexan patojen protozoonların insan ve hayvanlarda yol açtıkları hastalıkların klinik olarak medikal ve veteriner sahasındaki ekonomik önemlerinden dolayı bu patojenler geniş kapsamlı şekilde araştırılmışlardır. Son yıllarda apicoplastın keşfiyle çeşitli patojen türlerde özellikle birçok örnekte hem apicoplast hem de nükleer genomların sekansları üzerinde durulmuştur (53, 64). Şekil 1'de 18S rRNA dikkate alınarak yapılan filogenetik ağaç gösterilmiştir.



Şekil 1. 18S rRNA dikkate alınarak yapılan filogenetik ağaç (53).

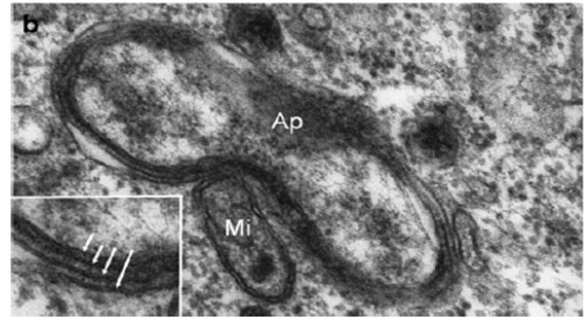
#### Apicomplexan Hücrelerinde Plastidin Keşfi

Apicoplast, ilk kez ördeklerde sıtmaya sebep olan *Plasmodium lophurae*'da keşfedilmiştir ve daha sonra *T. gondii*'de keşfedilmiştir (26). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar da ise *Plasmodium falciparum*'dan halkasal formda 35 kilo baz'lık (kb) plastid DNA'sı izole edilmiştir (16). Bu plastid DNA'sı Adenin (A)+Timin (T)'ce zengin bölgeler içermektedir (19). Apicoplast, *Cryptosporidium* spp. dışında bütün apicomplexan protozoonlarından izole edilebilmiştir (1, 76, 78). Daha önceden apicoplast DNA'sının mitokondriyal olduğuna inanılıyordu (11, 14, 26, 73). Ancak daha sonra elde edilen bilimsel bilgi birikimiyle bu organelin alg ve bitkilerin plastid

DNA'sıyla ilişkili olduğu anlaşılmıştır (75). *Toxoplasma*, *Eimeria* ve *Theileria* gibi diğer apicomplexan cinsleri yüksek derecede korunmuş DNA (28, 75) benzeri plastidlere (apicoplast) sahiptirler (10). Fakat yapılan çalışmalarla *Cryptosporidium parvum* (78) ve *Gregarina niphandrodes* (67)'de apicoplastın olmadığı gösterilmiştir.

#### Morfoloji ve Diğer Organeller ile Potansiyel Birliktelik

Başlangıçta *P. falciparum*'un apicoplastının sadece üç katlı membrandan oluştuğu düşünülmüş (21) fakat daha sonra bu membranın dört katlı olduğu gösterilmiştir (30, 34). Transmission elektron mikroskobu ile *T. gondii*'nin apicoplastının ve membranlarının Şekil 2' de gösterilmiştir. Diğer taraftan bir dış membran kompleksi, en dış ve orta membran arasında yatan belirsiz kökenli kalıntılar vardır. Dış ve iç membran komplekslerinin her ikisinin de parazitin gelişmesi sırasında merozoit ve trofozoitten köken aldığına inanılmaktadır (21).



Şekil 2. Transmission elektron mikroskobu ile *T. gondii*'nin apicoplastının ve membranlarının gösterimi (36)

Bir karacadan izole edilen *Sarcocystis* spp.'nin yapısı elektron mikroskobunda incelenmiş ve apicoplastın dört membrana sahip olduğu keşfedilmiştir. Bu dört membranın ikisinin iç membran (düzenli) ve ikisinin dış membran (düzensiz) yapıdan oluştuğu, en dış membranın parazitin sitoplazmasının içinde düzensiz tümsekler oluşturarak endoplazmik retikulum ile ilişki kurduğu gösterilmiştir (61). Benzer temas bölgeleri, *T. gondii*'de de gözlenmesine rağmen apicoplast ile mitokondrinin birleşme noktası gözlenememiştir (62). Diğer yandan *P. falciparum*'un apicoplast ve mitokondri organel sınıflandırılması

sında iki farklı teknik kullanılmış (yoğunluk gradient santrifüj ve floresan aktivasyon) ve bu tekniklerde apicoplast ve mitokondrinin birbirinden ayrılmadığı rapor edilmiştir. Buna karşılık bazı araştırmacılar, *Plasmodium*'da apicoplastın fiziksel olarak mitokondriye sıçradığı noktasında hem fikir olmuşlardır (27).

### Apicoplast Genomu

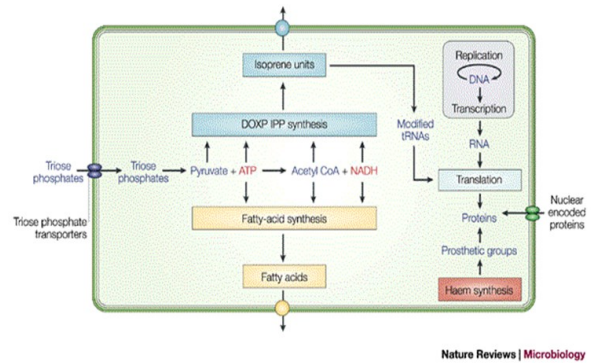
Apicoplastın gen haritası ilk kez *P. falciparum*'da belirlenmiş (75), ondan sonra iki koksidiyal tür olan *T. gondii* ve *E. tenella* (8), bunları takiben de iki piroplasmid *Theileria parva* (15) ve *Babesia bovis* (7) türlerinde belirlenmiştir. Apicoplast genomunun gen içeriğinin spesifik genlerde birkaç nesil dışında yüksek derecede korunmuş olduğu bulunmuştur. Türlerin her birinin genomu genellikle ribozomun altbirimleri olan SSU ve LSU rRNA (rrs ve rrl) ile kodlanmaktadır. Bakteri cinslerinin RNA polimerazlarının (rpoB, rpoC1, rpoC2) üç alt birimleri, 16 ribozomal proteinler, 1 EF-TU, 1 ClpC-like protein ve 24 tRNA sitozolden tRNA alınmadan translasyon için yeterlidirler. *Plasmodium* ve coccidianların apicoplast genomları tersine çevrilmiş rrl, rrs ve 9 tRNA genlerinden oluşan yarım tekrarları içeren genlere sahiptir (53). Apicoplast DNA'sının topolojisi türler üzerinde değişiklik göstermektedir. *P. falciparum*'da apicoplast DNA'sı sirküler formda olup yaklaşık 35 kilo baz (kb) boyutunda olup sadece bir küçük popülasyon lineer formdadır (72). *T. gondii* 'nin apicoplast DNA'sının sadece %9'u sirküler formda olup ve geriye kalan %90'ı ise lineer formdadır (70).

### Apicoplast Proteinleri

Diğer sekonder plastidlerin çoğu gibi (4, 6, 29, 54), apicoplast proteinlerinin de N-terminal ucu genellikle nükleer genom tarafından şifrelenir (66, 68). *P. falciparum*'un 500'den fazla proteini nükleer genom tarafından kodlanır (12, 43). Bunların yaklaşık 150'sinin, fonksiyonu ve yapısal özellikleri dizi veritabanında bilinen proteinlerin dizilerine önemli derecede benzerlik göstermektedir. En önemlileri isoprenoidlerin yeniden biyosenteziyle ilgili enzimler, yağ asitleri, DNA polimeraz gibi housekeeping proteinlerin yanı sıra DNA giraz altbirimleri, ribozomal proteinler, moleküler şaperonlar ve komponentleri içerir (43, 52).

### Apicoplast'ın Non-Housekeeping Fonksiyonları

Apicoplast'ın fonksiyonunun ne olduğu halen çözülememiş olmakla birlikte bu konuda ileri sürülen birkaç hipotez mevcuttur. Apicoplast'da farmakolojik ve genetik karışıklığın meydana gelmesi parazitin ölmesine sebep olmuş bu da apicoplastın parazitin yaşaması için gerekli olduğunu göstermiştir. Mitokondri ile işbirliği içinde olan *P. falciparum*'un apicoplastında Tip 2 yağ asidi sentezi, isoprenoid sentezi, hem sentezi, Fe-S sentezi gösterilmiştir (17, 43, 47, 50). *Plasmodium falciparum*'da apicoplast metabo-



Şekil 3. Plasmodium falciparum'da apicoplast metabolizması (43).

lizması Şekil 3'de gösterilmiştir.

**1. Tip 2 Yağ Asidi Sentezi:** Tip 2 yağ asidi sentezi, NADPH varlığında acetyl-CoA ve malonyl-CoA'dan Palmitate sentezidir. Palmitate, hücre yapısına katılabilir, hormonların sentezinde ara madde olarak kullanılabilir. Apicoplastın yıkılması ile parazit hemen ölmektedir. Ancak bu durum, konağın parazite saldırısı için avantaj sağlamaktadır. Diğer taraftan yapılan gözlemler, apicoplastın lipid metabolizmasını yapabildiğini de göstermektedir. Apicoplastda yağ asidi yeterli bir şekilde sentezlenemez ise parazit, parasitophorous vacuole (PV) oluşturamaz ve buna bağlı olarak konak hücrelerinin istilasına açık hale gelmektedir (58, 66, 69). Tip 2 yağ asidi sentezi sisteminin de enol-ACP redüktazın inhibitörü triclosan, *P. falciparum*'un büyümesini güçlü bir şekilde bastırır (37, 58). Triclosan, aynı zaman da enoyl-ACP redüktaz eksikliğinde *T. parva*'nın gelişmesini de inhibe eder (32).

## 2. İsoprenoid Biyosentezi

İsoprenoidler, hücre içi proseslerde anahtar rol oynayan lipid bileşiklerinin önemli bir sınıfı olup proteinlerin kovalent bağlanmasında, absisik asit ve vitamin B6 biyosentezinde öncü madde olarak rol oynarlar. Thiamine pyrophosphate sentezi, isopentenyl-pyrophosphate (IPP)'a bağlıdır. Thiamine, *P. falciparum* ve *T. gondii* apicoplastında Deoxyxylulose 5-Phosphate (DOXP)-sentetazı ve Pyruvate-dehydrogenase (PHD) kompleksinin E1 alt birimi için ko-faktör görevi yapmaktadır. Isopentenyl pyrophosphate (IPP), mevalonate pathway aracılığıyla mevalonate acetyl-CoA'dan sentezlenir. IPP sentezini bakteriler, bitkiler ve apicoplasta sahip parazitler yapabilmektedir. Bu pathway de IPP sentezinde kullanılan DOXP pyruvate ve glyceraldehyde 3-phosphate (GA3P) tarafından oluşturulur. DOXP, ikinci basamakda 2-C-methyl-erythritol 4-phosphate (MEP)'a dönüşür. Dolayısıyla bu süreç, DOXP/MEP veya non-mevalonate pathway olarak adlandırılır. DOXP reductoisomerase'ın inhibitörü olan fosfodomycin güçlü bir şekilde *P.falciparum* büyümesini inhibe ederken *T. gondii* ve *E. tenella*'ya karşı etkisi düşük bulunmuştur (24). Yapılan son çalışmalar *Theileria* türlerinin de bu inhibitörden etkilenmediğini göstermiştir (9, 32).

**3. Hem Sentezi:** Apicomplexanlarda hem sentezi, Succinlyl-CoA ve Glycine birleşmesi ile başlar ve sentezin sonunda ALA-D aminolevulinic asid üretilir. Bazı apicomplexan protozoonlarda örneğin; *Theileria* ve *Babesia* türlerinde heme sentezini kodlayan genlerde eksiklik vardır (15). Apicoplastta meydana gelen hem sentezi, parazitin gelişmesine katkıda bulunmanın yanı sıra transmisyon baskılama ve profilaksi için önemli hedef olabilmektedir (18).

**4. Demir-Sülfür (Fe-S) Sentezi:** Demir sülfür sentezi, mitokondride elektron taşıma sisteminde oksidasyon-redüksiyon tepkimelerinde rol oynamaktadır. Fe-S cluster biyosentezi organizmalarda mitokondride yapılmakta olup plastid taşıyan ökaryotlarda plastid'de meydana gelmektedir. Fe-S cluster, cystine sulfur aracılığıyla proteine bağlanır ve apicoplast da proteinlerin olgunlaşmasında görev alır. Farklı çalışmalar yapılsa da Fe-S sentezinin apicoplast ve parazit açısından önemi hala tam olarak çözülememiştir (60).

## Apicoplast'ın Housekeeping Fonksiyonları

**1. Apicoplast DNA'sının Devamlılığı:** Apicomplexan parazitler için eritrosit içine invazyon, hayat sikluslarının en önemli basamağını oluşturmaktadır. *P. falciparum*'un merozoitleri konağın dolaşım kanında eritrositlere girdiğinde replikasyondan önce apicoplastın 3'den fazla kopyasını içermemektedir. Daha sonra artan kopya sayısı ile şizogoni safhasında her kardeş hücrenin apicoplast DNA' sını dağıtılır (72). *P. falciparum* merozoitleri ile *T. gondii* tachyzoitleri karşılaştırıldığında, *T. gondii* tachyzoitleri hücre başına (25 birim) daha fazla apicoplast DNA'sı içerir ve organel bölünmesi, *T. gondii* tachyzoitinde *P. falciparum*'dan daha fazla olur (33). Apicoplastda DNA replikasyonundan DNA polimerazın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Mafah, bu henüz kanıtlanamamıştır. Bunun yanı sıra bazı araştırmacılar da plastid replication-repair enzyme (Prex) adı verilen bir enzimin DNA replikasyonundan ve onarımından sorumlu olduğunu bulunmuştur. Bu enzim memeli mitokondrisinin Twinkle helikazına benzeyen bir primaz-helikaz ve *Aquifex aeolicus*'un DNA polimeraz1'ine benzeyen bir ekzonükleaz-polimeraz içerir (55).

**2. Transkripsiyon:** Bütün apicoplast genomlarının bakterilerde bulunan RNA polimerazın (rpoB,rpoC1,rpoC2)  $\beta$ ,  $\beta'$ ,  $\beta''$  altbirimlerinden belirli genlerle kodlanmaktadır. Bu alt birimlerin  $\alpha$  alt birimi ile dimer oluşturabilirler (77). Ancak diğer plastitlerden farklı olarak  $\alpha$  alt birimi, apicoplastda eksiktir (rpoA geni). Bu nedenle  $\alpha$  altbirimi apicomplexan çekirdek genomu tarafından kodlanır ve dimer oluştururlar. Apicoplastta transkripsiyon bakteri ve diğer plastitlerden daha farklı bir şekilde düzenlenmektedir (5, 22). Apicoplastda transkripsiyon T7 bakteriyofajında bulunan RNA polimeraza benzer bir RNA polimeraz ile yapılır (T7-like RNA polimeraz-NEP) (20).

**3. Translasyon:** Apicoplast genomu, 500'e yakın proteini kodlamaktadır. Fakat bunların sadece 150'sinin fonksiyonu bilinmekte olup onlarda önemli metabolik yollarda görev almaktadır. Plastidlerde iki farklı tip translasyon sonlanma faktörü vardır. Bunlar release factor 1 (RF1) ve RF2'dir. RF1 UAA ve UAG'yi bağlar, RF2 UAA ve UGA'yı bağlamaktadır (39). *Plasmodium* ve piroplasmidlerde UGA kodonu varken *Eimeria*

ve *Toxoplasma*'da yoktur. Fakat UGA ve UAA, apicoplast genomunda çoğu gen tarafından translasyonu sonlandırmak için seçilen kodondur. *P. falciparum*'da rpoC2 geni doğru translasyonu ürünü üretmeyi sağlamaktadır. RpoC2 geni ile özelleşen aminoasit sekansları farklı apicomplexan türleri arasında korumaktadır (75). *Cyanodioschyzon merolae* gibi bazı alglerin plastidleri çekirdek olarak bilinen yapılar içinde organelin DNA'sı ile bir araya gelerek HU proteinini oluşturmaktadır (49). Histone-like (HU) proteini, *P. falciparum* apicoplastının iç kısmı boyunca dağılırarak apicoplast DNA'sını bağlamaktadır (44, 48). HU proteininin görevleri; i) Transkripsiyonda rol oynayan DNA bağlayan yapısal bir proteindir, ii) replikasyonun başlatılmasını sağlar, iii) DNA onarımında görev alır. Yapılan bir çalışmada *T. gondii* HU proteini açısından genetik olarak knockout hale getirilmiş ve  $\Delta hu$  mutant suşu elde edilmiş bu suşta da önemli derecede büyüme geriliği ve apicoplast genomu kopya sayısının azlığı gözlenmiştir (45).

### **Organel Proteinlerinin Girişi ve Olgunlaşması**

Bitkilerde çekirdek tarafından kodlanan plastid proteinleri bir Stromal-processing peptidase (SPP) tarafından polipeptidin olgun formunda N terminalde bir transit peptide sahiptir (46). Benzer diğer ikincil plastidler, apicoplastlara transit peptidinden önce gelen bir sinyal peptidine sahiptir (66, 68). Proteinler, Endoplazmik retikulum lümeni içinde cotranslationally bir şekilde serbest bırakılır ve apicoplastın stromasına hedeflenirler (63). Her membran geçiş basamağı endoplasmic reticulum-associated protein degradation derived 1 (ERAD/DER1) gibi belirli transloconlar tarafından aracılık edilir (25, 56). SPP geni plastidi bulunan her apicomplexan protozoonda olmasına rağmen *Cryptosporidium*'da bulunamamıştır (15, 41).

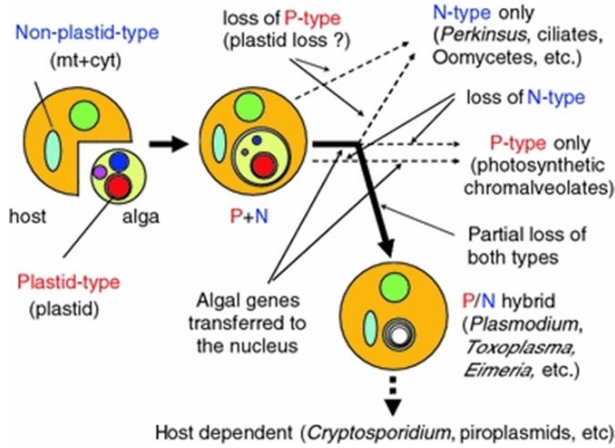
### **Apicoplastın Evrimsel Kökeni**

Apicoplastın evrimsel orjininin anlaşılmasında membran sayıları önemli olup ikiden fazla membran olması sekonder endosimbiont olduğunun göstergesidir. Sekonder endosimbioz ile çoklu membran arasında bir bağlantı vardır. Ancak tartışmaların çoğu hangi eukaryotic endosymbiont'un plastidi aktardığıyla ilgilidir. Bu endosymbiontun yeşil (8, 13, 28) ya da kırmızı bir alg (35, 65, 67, 71, 74) olabileceği öne sürül-

müştür. Fakat bu tartışmalar, Dee Carter'ın kayıp bağlantı olarak görülen *Chromera velia* ile çalışmalar yapması ile son bulmuştur (38). *Chromera velia*, mercanlarda yaşayan dört membran tarafından çevrelenmiş fotosentetik plastide sahip olan bir organizmdir. *C. velia*'da fotosentez yeteneği, araştırılmış ve düşük ışıkta yüksek ışığa göre daha etkili bir şekilde fotosentez yapabildiği kanıtlanmıştır (23, 38, 40). *C. velia* plastidinin dört membrana sahip olması, apicoplastın orjini üzerine yapılan çalışmalarda oldukça önemli olmuştur. *Chromera* plastidi, apicoplast ve dinoflagellat plastidlerine benzer özelliklere sahip olup kırmızı alg endosimbiontu içerir (23). Apicoplast, dinoflagellatlar ve apicomplexan parazitlerinden elde edilmeden önce kırmızı bir algden elde edilmiştir. Hipoteze göre, fotosentetik siyanobakteri, ilk olarak ökaryot tarafından yutulur ve primer endosimbiontun bazı genleri konağın nükleusuna transfer edilmektedir. Endosymbiont içeren ökaryot, ikinci bir ökaryot tarafından bir kere daha yutulur ve bu aşamada bazı genler, az miktar apicoplast genomu üreten konağın nükleusuna transfer edilir. Evrim boyunca bu genlerin çoğu çekirdeğe plastid'den transfer edilmiştir (23, 38).

### **Apicomplexanlar neden fotosentez yapamazlar?**

Apicoplastın atasının fotosentetik bir alg olmasından dolayı araştırmacılar apicoplastın da fotosentez yapması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Fakat yapılan çalışmalarda apicomplexan'ın plastid-eksik soyları sekonder olarak simbiyotik bir alg kazandığı zaman organizmada bazı metabolik yollar ortaya çıkmıştır. Bazı araştırmacılar bu metabolik yolları incelemişlerdir. Bu metabolik yollardan birisi, Hem pathway'dir (50, 51). Algal genler, konak nükleer genomuna transfer edildiğinde meydana gelen Hem pathwayde P-tip ve N-tip hem pathway olmak üzere iki yol mevcuttur. Klorofil sentezi P-tip hem pathway yolunu seçen organizmalarda mevcuttur. Apicomplexan protozoonlar N-tip heme pathway yolunu seçtikleri için fotosentez yapamamaktadırlar. Sonuçta apicoplastın atası her ne kadar fotosentetik olsa da apicoplastın fotosentez yapma yeteneği yoktur (53). İkincil plastid ile organizma da hem biyosentezinin evrimi (hipotez) şekil 4'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.** İkincil plastid ile organizma da heme biyosentezinin evrimi (hipotez) (53).

razitin yaşamının tehlikeye girmesine neden olmaktadır. İlginç bir şekilde, plastidin aktivitesinin bloklanması hemen parazitin ölmesine sebep vermemektedir. Örneğin *Toxoplasma*'da plastid inhibitörlerinin parasitidal aktivitesi, sadece yeni konak hücrenin içine tachyzoitler girdiği zaman görülebilmektedir. Buna benzer "geçikmiş ölüm", *Plasmodium*'da da gözlenmiştir. Bu gözlemlerde plastidin, parasitophorous vakuoler olarak bilinen konak içi kompartmanlarının oluşumu için gerekli bazı temel komponentleri regule ettiği ve bu temel partiküllerin bir havuzda birikmesini sağladığı anlaşılmıştır. Böylece, apicoplastta meydana gelen yağ asidi sentezinin yeni konak hücreinde parasitophorous vakuol oluşumu ve parazitin invaginasyonunun başarıyla tamamlanması için gerekli olduğu görülmüştür. Parasitidal ilaçlar için hedef

**Tablo 1.** Apicomplexan protozoonlarında plastidin aktivitesini hedef alan çeşitli ilaç ve herbisidler (57).

Metabolik aktive	Drug/Herbisid	Hedef
DNA replikasyonu	Rifampicin	Plastid DNA type II topoisomerase
RNA transkripsiyonu	Rifampicin	Plastid RNA polimerase $\beta$ - subunit
Protein translasyonu	Clindamycin	Plastid 23S rRNA
	Erythromycin	Plastid 16S rRNA
	Azithromycin	
	Spiramycin	
	Thiostrepton	
	Micrococin	
	Chloramphenicol	
	Doxycycline	
	Tetracycline	
Aminoasid biyosentezi	Glyphosate	5-enopyruvyl shikimate 3-phosphate synthase
Yağ asidi biyosentezi	Thiolactomycin	$\beta$ -ketoacyl-ACP synthase III

#### **Apicoplastın Endüstriyel Açardan Önemi**

Yapılan araştırmaların sonucunda apicoplastın, apicomplexan parazitin yaşaması için esansiyel olduğunun keşifinden sonra ilaç endüstrisindeki bütün çalışmalar, apicoplasta odaklanmıştır. Apicomplexan protozoonları fotosentetik bir atadan apicoplastı kazandığında organizma bazı metabolik yollar kazanmıştır. Bu metabolik yollar (non-housekeeping fonksiyonlar ve housekeeping fonksiyonlar) hedef alınarak parazitlere karşı etkili olabilecek ve onu öldürebilecek ilaçların üretilmesi istenmiştir (17, 43, 47, 50). Apicoplast'ın aktiviteleri çeşitli ilaç ya da herbisidler kullanılarak bloke edilmekte ve bu da pa-

olan metabolik yollardaki enzimler, ilaç dizayn edilmesinde önemli yer tutmaktadır (37, 58). Apicomplexan protozoonlarında plastidin aktivitesini hedef alan çeşitli ilaç ve herbisidler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Sonuç olarak, çözümlenen ultrastructural yapısı, metabolik yolları ve fonksiyonları yanında üzerine kurulan hipotezlerle apicoplast, günümüzde olduğu kadar gelecekte de özellikle ilaç endüstrisi için ilgi odağı olmayı sürdürecektir.

**Kaynaklar**

1. Abrahamsen MS, Templeton TJ, Enomoto S, Abrahante JE, Zhu G, Lancto CA, Deng M, Liu C, Widmer G, Tzipori S, Buck GA, Xu P, Bankier AT, Dear PH, Konfortov BA, Spriggs HF, Iyer L, Anantharaman V, Aravind L, Kapur V. Complete genome sequence of the apicomplexan, *Cryptosporidium parvum*. Science 2004; 304(5669): 441-5.
2. Adl SM, Leander BS, Simpson AG, Archibald JM, Anderson OR, Bass D, Bowser SS, Brugerolle G, Farmer MA, Karpov S, Kolisko M, Lane CE, Lodge DJ, Mann DG, Meisterfeld R, Mendoza L, Moestrup O, Mozley-Standridge SE, Smirnov AV, Spiegel F. Diversity, nomenclature, and taxonomy of protists. Syst Biol 2007; 56(4): 684-9.
3. Adl SM, Simpson AG, Farmer MA, Andersen RA, Anderson OR, Barta JR, Bowser SS, Brugerolle G, Fensome RA, Fredericq S, James TY, Karpov S, Kugrens P, Krug J, Lane CE, Lewis LA, Lodge J, Lynn DH, Mann DG, McCourt RM, Mendoza L, Moestrup O, Mozley-Standridge SE, Nerad TA, Shearer CA, Smirnov AV, Spiegel FW, Taylor MF. The new higher level classification of eukaryotes with emphasis on the taxonomy of protists. J Eukaryot Microbiol 2005; 52(5): 399-451.
4. Apt KE, Clendennen SK, Powers DA, Grossman AR. The gene family encoding the fucoxanthin chlorophyll proteins from the brown alga *Macrocystis pyrifera*. Mol Gen Genet 1995; 246(4): 455-64.
5. Blatter E, Ross W, Tang H, Gourse R, Ebricht R. Domain organization of RNA polymerase a subunit: C-terminal 85 amino acids constitute a domain capable of dimerization and DNA binding. Cell 1994; 78(5): 889-96.
6. Bolte K, Bullmann L, Hempel F, Bozarth A, Zauner S, Maier UG. Protein targeting into secondary plastids. J Eukaryot Microbiol 2009; 56(1): 9-15.
7. Brayton KA, Lau AO, Herndon DR, Hannick L, Kappmeyer LS, Berens SJ, Bidwell SL, Brown WC, Crabtree J, Fadrosch D, Feldblum T, Forberger HA, Haas BJ, Howell JM, Khouri H, Koo H, Mann DJ, Norimine J, Paulsen IT, Radune D, Ren Q, Smith RK Jr, Suarez CE, White O, Wortman JR, Knowles DP Jr, McElwain TF, Nene VM. Genome sequence of *Babesia bovis* and comparative analysis of apicomplexan hemoprotozoa. PLoS Pathog 2007; 3(10): 1401-13.
8. Cai X, Fuller AL, McDougald LR, Zhu G. Apicoplast genome of the coccidian *Eimeria tenella* Gene 2003; 4(321): 39-46.
9. Clastre M, Goubard A, Prel A, Mincheva Z, Viaud-Massuau MC, Bout D, Rideau M, Velge-Roussel F, Laurent F. The methylerythritol phosphate pathway for isoprenoid biosynthesis in coccidia: presence and sensitivity to fosmidomycin. Exp Parasitol 2007; 116(4): 375-84.
10. Denny P, Preiser P, Williamson D, Wilson I. Evidence for a single origin of the 35 kb plastid DNA in apicomplexans. Protist 1998; 149: 51-59.
11. Dore E, Frontali C, Forte T, Fratarcangeli S. Further studies and electron microscopic characterization of *Plasmodium berghei* DNA. Mol Biochem Parasitol 1983; 8(4): 339-52.
12. Foth BJ, Ralph SA, Tonkin CJ, Struck NS, Fraunholz M, Roos DS, Cowman AF, McFadden GI. Dissecting apicoplast targeting in the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Science 2003; 299(5607): 705-8.
13. Funes S, Davidson E, Reyes-Prieto A, Magallon S, Herion P, King MP, Gonzalez-Halphen D. A green algal apicoplast ancestor. Science 2002; 298(5601): 2155.
14. Gardner MJ, Bates PA, Ling IT, Moore DJ, McCready S, Gunasekera MB, Wilson RJM, Williamson DH. Mitochondrial DNA of the human malarial parasite *Plasmodium falciparum*. Mol Biochem Parasitol 1988; 31(1): 11-7.
15. Gardner MJ, Bishop R, Shah T, De Villiers EP, Carlton JM, Hall N, Ren Q, Paulsen IT, Pain A, Berriman M, Wilson RJM, Sato S, Ralph SA, Mann DJ, Xiong Z, Shallom SJ, Weidman J, Jiang L, Lynn J, Weaver B, Shoaibi A, Domingo AR, Wasawo D, Crabtree J, Wortman JR, Haas B, Angiuoli SV, Creasy TH, Lu C, Suh B, Silva JC, Utterback TR, Feldblum TV, Perteau M, Allen J, Nierman WC, Taracha EL, Salzberg SL, White OR, Fitzhugh HA, Morzaria S, Venter JC, Fraser CM, Nene V. Genome sequence of *Theileria parva*, a bovine pathogen that transforms lymphocytes. Science 2005; 309(5731): 134-7.

16. Gardner MJ, Feagin JE, Moore DJ, Rangachari K, Williamson DH, Wilson RJ. Sequence and organization of large subunit rRNA genes from the extrachromosomal 35 kb circular DNA of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nucleic Acids Res* 1993; 21(5):1067-71.
17. Gardner MJ, Hall N, Fung E, White O, Berri-man M, Hyman RW, Carlton JM, Pain A, Nelson KE, Bowman S, Paulsen IT, James K, Eisen JA, Rutherford K, Salzberg SL, Craig A, Kyes S, Chan MS, Nene V, Shal-lom SJ, Suh B, Peterson J, Angiuoli S, Per-tea M, Allen J, Selengut J, Haft D, Mather MW, Vaidya AB, Martin DM, Fairlamb AH, Fraunholz MJ, Roos DS, Ralph SA, McFadden GI, Cummings LM, Subrama-nian GM, Mungall C, Venter JC, Carucci DJ, Hoffman SL, Newbold C, Davis RW, Fraser CM, Barrell B. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2002; 419(6906): 498-511.
18. Goodman CD, McFadden GI. Targeting apicoplasts in malaria parasites. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 17(2): 167-77.
19. Gutteridge WE, Trigg PI, Williamson DH. Properties of DNA from some malarial parasites. *Parasitology* 1971; 62(2): 209-19.
20. Hedtke B, Borner T, Weihe A. One RNA polymerase serving two genomes. *EMBO Rep* 2000; 1(5): 435-40.
21. Hopkins J, Fowler R, Krishna S, Wilson I, Mitchell G, Bannister L. The plastid in *Plasmodium falciparum* asexual blood stages: a three-dimensional ultrastructural analysis. *Protist* 1999; 150(3): 283-95.
22. Igarashi K, Ishihama A. Bipartite functional map of the *E. coli* RNA polymerase  $\alpha$  subunit: involvement of the C-terminal region in transcription activation by cAMP-CRP. *Cell* 1991; 65(6): 1015-22.
23. Janouskovec J, Horak A, Obornik M, Lukes J, Keeling PJ A common red algal origin of the apicomplexan, dinoflagellate, and heterokont plastids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 10949-54.
24. Jomaa H, Wiesner J, Sanderbrand S, Altincicek B, Weidemeyer C, Hintz M, Turbachova I, Eberl M, Zeidler J, Lichtenthaler HK, Soldati D, Beck E. Inhibitors of the nonmevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis as antimalarial drugs. *Science* 1999; 285(5433): 1573-6.
25. Kalanon M, Tonkin CJ, McFadden GI. Characterization of two putative protein translocation components in the apicoplast of *Plasmodium falciparum*. *Eukaryot Cell* 2009; 8(8): 1146-54.
26. Kilejian A. Circular mitochondrial DNA from the avian malarial parasite *Plasmodium lophurae*. *Biochim Biophys Acta* 1975; 390(3): 276-84.
27. Kobayashi T, Sato S, Takamiya S, Komaki-Yasuda K, Yano K, Hirata A, Onitsuka I, Hata M, Mi-ichi F, Tanaka T, Hase T, Miyajima A, Kawazu S, Watanabe Y, Kita K. Mitochondria and apicoplast of *Plasmodium falciparum*: Behaviour on subcellular fractionation and the implication. *Mitochondrion* 2007; 7(1-2): 125-32.
28. Köhler S, Delwiche CF, Denny PW, Tilney LG, Webster P, Wilson RJM, Palmer JD, Roos DS. A plastid of probable green algal origin in apicomplexan parasites. *Science* 1997; 275 (5305): 1485-89.
29. Lang M, Apt KE, Kroth PG. Protein transport into "complex" diatom plastids utilizes two different targeting signals. *J Biol Chem* 1998; 273(47): 30973-8.
30. Lang-Unnasch N, Reith ME, Munholland J, Barta JR. Plastids are widespread and ancient in parasites of the phylum Apicomplexa. *Int J Parasitol* 1998; 28(11): 1743-54.
31. Levine ND. Protozoan phylum Apicomplexa. Boca Raton (Florida): CRC Press, 1988; pp.140.
32. Lizundia R, Werling D, Langsley G, Ralph SA. *Theileria* apicoplast as a target for chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(3): 1213-7.
33. Matsuzaki M, Kikuchi T, Kita K, Kojima S, Kuroiwa T. Large amount of apicoplast nucleoid DNA and its segregation in *Toxoplasma gondii*. *Protoplasma* 2001; 218(3-4): 180-91.
34. McFadden GI, Reith ME, Munholland J, Lang-Unnasch N. Plastid in human parasites. *Nature* 1996; 381(6582): 482.
35. McFadden GI, Waller RF. Plastids in parasites of humans. *BioEssays* 1997; 19(11): 1033-40.
36. McFadden GI. The Apicoplast. *Protoplasma* 2011; 248(4): 641-50.
37. McLeod R, Muench S, Rafferty J, Kyle D,



- Mui E, Kirisits M, Mack D, Roberts C, Samuel B, Lyons R, Dorris M, Milhous W, Rice D. Triclosan inhibits the growth of *Plasmodium falciparum* and *Toxoplasma gondii* by inhibition of apicomplexan Fab I. *Int J Parasitol* 2001; 31(2): 109-13.
38. Moore RB, Obornik M, Janouskovec J, Chrudimsky T, Vancova M, Green DH, Wright SW, Davies NW, Bolch CJ, Heilmann K, Slapeta J, Hoegh-Guldberg O, Logsdon JM, Carter DA. A photosynthetic alveolate closely related to apicomplexan parasites. *Nature* 2008; 451:959-63.
  39. Nakamura Y, Ito K. How protein reads the stop codon and terminates translation. *Genes Cells* 1998; 3(5): 265-78.
  40. Obornik M, Vancova M, Lai DH, Janouskovec J, Keeling PJ, Lukes J. Morphology and ultrastructure of multiple life cycle stages of the photosynthetic relative of apicomplexa, *Chromera velia*. *Protist* 2011; 162(1):115-30.
  41. Pain A, Renauld H, Berriman M, Murphy L, Yeats CA, Weir W, Kerhornou A, Aslett M, Bishop R, Bouchier C, Cochet M, Coulson RM, Cronin A, de Villiers EP, Fraser A, Fosker N, Gardner M, Goble A, Griffiths-Jones S, Harris DE, Katzer F, Larke N, Lord A, Maser P, McKellar S, Mooney P, Morton F, Nene V, O'Neil S, Price C, Quail MA, Rabbinowitsch E, Rawlings ND, Rutter S, Saunders D, Seeger K, Shah T, Squares R, Squares S, Tivey A, Walker AR, Woodward J, Dobbelaere DA, Langsley G, Rajandream MA, McKeever D, Shiels B, Tait A, Barrell B, Hall N. Genome of the host-cell transforming parasite *Theileria annulata* compared with *T. parva*. *Science* 2005; 309(5731): 131-3.
  42. Perkins FO, Barta JR, Clopton RE, Peirce MA, Upton SJ. Phylum Apicomplexa. Lee JJ, Leedale GF, Bradbury P. eds. In: *An Illustrated Guide to the Protozoa*. Kansas: Society of Protozoologists, 2000; pp. 190.
  43. Ralph SA, Van Dooren GG, Waller RF, Crawford MJ, Fraunholz MJ, Foth BJ, Tonkin CJ, Roos DS, McFadden GI. Tropical infectious diseases: metabolic maps and functions of the *Plasmodium falciparum* apicoplast. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2(3): 203-16.
  44. Ram EV, Naik R, Ganguli M, Habib S. DNA organization by the apicoplast-targeted bacterial histone-like protein of *Plasmodium falciparum*. *Nucleic Acids Res* 2008; 36(15): 5061-73.
  45. Reiff SB, Vaishnav S, Striepena B. The HU Protein is important for apicoplast genome maintenance and inheritance in *Toxoplasma gondii*. *Eukaryotic Cell* 2012; 11( 7): 905-15.
  46. Richter S, Lamppa GK. A chloroplast processing enzyme functions as the general stromal processing peptidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(13): 7463-8.
  47. Roos DS, Crawford MJ, Donald RG, Fraunholz M, Harb OS, He CY, Kissinger JC, Shaw MK, Striepen B. Mining the plasmodium genome database to define organellar function: hat does the apicoplast do? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2002; 357 (1417): 35-46.
  48. Sasaki N, Hirai M, Maeda K, Yui R, Itoh K, Namiki S, Morita T, Hata M, Murakami-Murofushi K, Matsuoka H, Kita K, Sato S. The plasmodium HU homolog, which binds the plastid DNA sequence-independent manner, is essential for the parasite's survival. *FEBS Lett* 2009; 583(9): 1446-50.
  49. Sato N, Terasawa K, Miyajima K, Kabeya Y. Organization, developmental dynamics, and evolution of plastid nucleoids. *Int Rev Cytol* 2003 232:217-62.
  50. Sato S, Clough B, Coates L, Wilson RJM. Enzymes for heme biosynthesis are found in both the mitochondrion and plastid of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Protist* 2004; 155(1): 117-25.
  51. Sato S, Wilson RJM. The genome of *Plasmodium falciparum* encodes an active d-aminolevulinic acid dehydratase. *Curr Genet* 2002; 40: 391-8.
  52. Sato S, Wilson RJM. The plastid of *Plasmodium spp.* : A target for inhibitors. *Curr Top Microbiol Immunol* 2005; 295: 251-73.
  53. Sato S. The apicomplexan plastid and its evolution. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68 (8) :1285-96.
  54. Schwartzbach SD, Osafune T, Loffelhardt W. Protein import into cyanelles and complex chloroplasts. *Plant Mol Biol* 1998; 38(1-2): 247-63.
  55. Seow F, Sato S, Janssen CS, Riehle MO, Mukhopadhyay A, Phillips RS, Wilson RJM, Barrett MP. The plastidic DNA replication enzyme complex of *Plasmodium falcipa-*

- rum. Mol Biochem Parasitol 2005; 141(2): 145-53.
56. Spork S, Hiss JA, Mandel K, Sommer M, Kooij TWA, Chu T, Schneider G, Maier UG, Przyborski JM. An unusual ERAD-like complex is targeted to the apicoplast of *Plasmodium falciparum*. Eukaryot Cell 2009; 8(8): 1134-45.
  57. Stuart AR, D'Ombrain MC, McFadden GI. The apicoplast as an antimalarial drug target. Drug Resistance Updates 2001; 4(3): 145-51.
  58. Surolia N, Surolia A. Triclosan offers protection against blood stages of malaria by inhibiting enoyl-ACP reductase of *Plasmodium falciparum*. Nat Med 2001; 7(2): 167-73.
  59. The Taxonomicon. <http://taxonomicon.taxonomy.nl/>, Erişim Tarihi: 12.01.2015.
  60. Tobias F, Julien L, Dominique S. Apicoplast: Keep it or leave it. Microb Infect 2010; 12(4): 253-62.
  61. Tomova C, Geerts WJ, Muller-Reichert T, Entzeroth R, Humbel BM. New comprehension of the apicoplast of Sarcocystis by transmission electron tomography. Biol Cell 2006; 98(9): 535-45.
  62. Tomova C, Humbel BM, Geerts WJ, Entzeroth R, Holthuis JC, Verkleij AJ. Membrane contact sites between apicoplast and ER in *Toxoplasma gondii* revealed by electron tomography. Traffic 2009; 10(10): 1471-80.
  63. Tonkin CJ, Struck NS, Mullin KA, Stimmler LM, McFadden GI. Evidence for Golgi-independent transport from the early secretory pathway to the plastid in malaria parasites. Mol Microbiol 2006; 61(3): 614-30.
  64. Toso MA, Omoto CK. Gregarina niphandros may lack both a plastid genome and organelle. J Eukaryot Microbiol 2007; 54(1): 66-72.
  65. Waller RF, Keeling PJ. Alveolate and chlorophyte mitochondrial cox2 genes split twice independently. Gene 2006; 383: 33-7.
  66. Waller RF, Keeling PJ, Donald RG, Striepen B, Handman E, Lang-Unnasch N, Cowman AF, Besra GS, Roos DS, McFadden GI. Nuclear-encoded proteins target to the plastid in *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium falciparum*. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95(21): 12352-7.
  67. Waller RF, Keeling PJ, van Dooren GG, McFadden GI. Comment on "A green algal apicoplast ancestor". Science 2003; 301(5629): 49.
  68. Waller RF, Reed MB, Cowman AF, McFadden GI. Protein trafficking to the plastid of *Plasmodium falciparum* is via the secretory pathway. EMBO J 2000; 19(8): 1794-1802.
  69. Waller RF, Ralph SA, Reed MB, Su V, Douglas JD, Minnikin DE, Cowman AF, Besra GS, McFadden GI. A type II pathway for fatty acid biosynthesis presents drug targets in *Plasmodium falciparum*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47(1): 297-301.
  70. Williamson DH, Denny PW, Moore PW, Sato S, McCready S, Wilson RJM. The in vivo conformation of the plastid DNA of *Toxoplasma gondii*: Implications for replication. J Mol Biol 2001; 306(2): 159-68.
  71. Williamson DH, Gardner MJ, Preiser P, Moore DJ, Rangachari K, Wilson RJ. The evolutionary origin of the 35 kb circular DNA of *Plasmodium falciparum*: new evidence supports a possible rhodophyte ancestry. Mol Gen Genet 1994; 243(2): 249-52.
  72. Williamson DH, Preiser PR, Moore PW, McCready S, Strath M, Wilson RJM. The plastid DNA of the malaria parasite *Plasmodium falciparum* is replicated by two mechanisms. Mol Microbiol 2002; 45(2): 533-42.
  73. Williamson DH, Wilson RJM, Bates PA, McCready S, Perler F, Qiang BU. Nuclear and mitochondrial DNA of the primate malarial parasite *Plasmodium knowlesi*. Mol Biochem Parasitol 1985 14(2): 199-209.
  74. Wilson I. Plastids better red than dead [letter]. Nature 1993; 366(6456): 6456
  75. Wilson RJ, Denny PW, Preiser PR, Rangachari K, Roberts K, Roy A, Whyte A, Strath M, Moore DJ, Moore PW, Williamson DH. Complete gene map of the plastid-like DNA of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. J Mol Biol 1996; 261(2): 155-72.
  76. Xu P, Widmer G, Wang Y, Ozaki LS, Alves JM, Serrano MG, Puiu D, Manque P, Akiyoshi D, Mackey AJ, Pearson WR, Dear PH, Bankier AT, Peterson DL, Abrahamsen MS, Kapur V, Tzipori S, Buck GA. The genome of *Cryptosporidium hominis*. Nature 2004; 431(7012): 1107-12.
  77. Zhang G, Darst SA. Structure of the *Escherichia coli* RNA polymerase a subunit ami-

- no-terminal domain. Science 1998; 281 (5374): 262-66.
78. Zhu G, Marchewka MJ, Keithly JS. Cryptosporidium parvum appears to lack a plastid genome. Microbiology 2000; 146(Pt 2): 315-21.

**Yazışma adresi:**

Prof. Dr. Abdullah İNCİ  
Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,  
Parazitoloji Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE  
E-posta: ainci@erciyes.edu.tr

