

## MOLEKÜLER EVRİMİN AYAK İZLERİ

Erkan Yurtcu

eyurtcu@baskent.edu.tr

Başkent Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

### Biyolojik Periyodik Tablo ve Yaşamın Ortak Temel Molekülleri

Biyosferde çok sayıda canlı türü bulunmakla beraber tüm canlılarda ortak olarak bulunan bazı temel biyolojik moleküller ve bunların iş gördüğü ortak metabolik yollar vardır. Bu ortak molekülleri oluşturan “biyolojik periyodik tablo” yaklaşık 25 element içerir. Karbon, diğer karbon atomları ve çok sayıda başka atom ve molekülle çok uzun zincirler oluşturma kapasitesiyle bu tablonun en önemli ve canlılığın en temel elementidir. Biyolojik periyodik tablo elementlerinin oluşturduğu organizmalar da benzer kimyasal kompozisyona sahiptir. Bu açıdan bakıldığında, üzerinde en çok çalışma yapılan bakteri *Escherichia coli* (koli basili) ve insan vücudu %65-70 su ve %15-20 proteinden oluşmaktadır. Proteinler, hücrelerin ve organizmaların işlevinden sorumlu biyolojik molekülleridir. Proteinler, DNA (Deoksiribonükleik asit) molekülündeki 4 nükleotidin (adenin, guanin, sitozin ve timin) farklı kombinasyonlarıyla oluşturulan genetik bilgi halinde kodlanırlar. En basit tanımıyla proteinleri kodlayan DNA dizilerine “gen” adı verilir. Bu “depo” bilginin ifade edilmesine yani protein sentezine yardımcı olan aracı moleküllere ise RNA (Ribonükleik asit) molekülü adı verilir. Günümüzde çok sayıda tipi tanımlanmış olmakla birlikte taşıyıcı, mesajcı ve ribozomal RNA’lar klasik olarak genlerden protein oluşturulmasında temel role sahiptirler. Sonuçta yaşayan bir hücrenin işlevsel parçaları proteinler ve RNA molekülleridir.

### Minimal Gen Seti

Gen sayısı canlılar arasında büyük değişkenlikler gösterir. Ortalama olarak prokaryotlar (bakterilerin de içinde bulunduğu canlı grubu) 500 – 10000, ökaryotlar (insanlar, hayvanlar ve bitkilerin içinde bulunduğu canlı grubu) 2000 – 35000 arasında gen içerir. İnsan için bu sayı 19000 – 20000 civarındadır. Peki, canlılığın sürdürülmesi için en az kaç gen gereklidir? Başka bir şekilde soracak olursak tüm canlılarda ortak olarak bulunması gereken “zorunlu gen sayısı” kaçtır? Bu soruların yanıtında canlılığın yaşam şekli, organizasyonu ve çevresel koşullar çok önemli bir yer tutar. Bir canlılığın, canlılığını devam ettirmek için ihtiyaç duyduğu en az gen sayısı “minimal gen seti” olarak ifade edilir. Kimyasal elementer ve metabolik benzerliklerin/ortaklıkların bulunması sebebiyle günümüzde yaşayan tüm canlılarda bazı genlerin de ortak olması beklenir. Temel özelliği hücresel bütünlüğün sağlanmasında ve canlılığın devamında vazgeçilmez olan bu genlerin toplam olarak “63” adet olduğu belirlenmiştir. DNA’dan protein oluşumu (RNA moleküllerini kodlayan genler), hücre zar hareketleri ile ilişkili genler ve enerji etmek için gerekli bazı proteinleri kodlayan genler bu rakamı oluşturmaktadır.

### Son Evrensel Ortak Ata

Hücrelerin temel kimyasal özelliklerinin, temel metabolik süreçlerinin ve bazı genlerinin ortak olduğunu gördüğümüz

müze göre ortak olan bu genlerin izini takip ederek “son evrensel ortak ata” hücrenin hangi genlere ve dolayısıyla hangi özelliklere sahip olduğunu tahmin etmek mümkün müdür? Bilim camiasının saygın dergilerinden biri olan “Nature Microbiology”nin Temmuz 2016 sayısında yayımlanan bir araştırma makalesinde son evrensel ortak ata hücrenin özelliklerinin ne olduğu sorusuna yanıt aranmıştır. Araştırmacılar, fosil kayıtlarını kullanmaksızın karşılaştırmalı genomik yaklaşımıyla 6 milyondan fazla protein kodlayan gen, 2000 civarında genom (hücrelerin içerdiği tüm genetik materyal) ve 300 bin civarında protein ailesini inceleyerek ortak olan genleri ve proteinleri tanımlamayı başarmışlardır. Verilerin tamamı değerlendirildiğinde, bu hücrenin yaklaşık 355 geni olduğu belirlenmiştir. Buna göre son ortak ata, hücre bakteriyeye benzer tek hücreli bir yapı olup sıcak su kaynaklarında yaşayan, oksijensiz (anaerobik) solunum yapan, inorganik bileşikler kullanarak organik bileşikler üretebilen (ototrof), genetik materyal olarak sadece RNA taşıyan bir hücredir. Dünya oluşuktan yaklaşık 580 milyon yıl sonra ve günümüzden 3.5-3.8 milyar yıl önce “yaşamış” olan bu hücre, aslında dünya üzerinde yaşamaya başlayan ilk hücreyi değil; değişerek ve dönüşerek (evrimleşerek) tüm canlıları oluşturan “kavşak” hücreyi ifade etmektedir. Bu hücreden sonraki hücrelerin tamamı yeni özellikler (genler) kazanmışlardır ve yollarına devam ederek bugün çevremizde gördüğümüz milyonlarca tür canlıya kaynaklık etmişlerdir.

Karşılaştırmalı genom ve gen analizleri açısından çizilen bu çerçeveye biraz dışarıdan bakarsak ne görürüz? Başka bir deyişle, son ortak hücrenin aşağı yukarı hangi genlerden oluştuğunu ve günümüz canlılarında bulunan ortak genleri saptamak “moleküler evrim” olgusunun anlaşılmasında yeterli midir? Şu anda dünya üzerinde ne “son ortak ata hücre” ne de sadece zorunlu genlerden oluşan bir canlı mevcuttur. Hiçbirisini tek başına gözleme şansımız yoktur. O zaman bu bilgileri nasıl gerçek hayata tahvil edebiliriz?

### Virüs, Süt ve Gözyaşı

Sorunun yanıtı yine ortak biyomoleküllerde gizlidir. Öyle biyomoleküller bulmalıyız ki bunlar en basit ve en karmaşık canlıda çok benzer yapıda ve benzer görevlere sahip olmalı... Bu moleküllerden ilkinin elde edildiği “yapı” oldukça ilginçtir. “Yapı” diyoruz çünkü virüs aslında tam anlamıyla canlı değildir ama ölü de değildir. Bunun nedeni, sadece uygun “konak” bir hücre bulduklarında canlı hale geçmeleridir. Virüslerin konak hücreleri bakteri, bitki, hayvan ya da insan hücreleri olabilir. Konak hücreden ayrıldıktan sonra ise içerdikleri suyun büyük kısmını kaybederek yeniden “ölü” hale geçerler. Tekrar canlı hale geçmeleri için yeni bir konak hücre bulmaları gereklidir ve bu süre bazen yıllar olabilir. Virüslerin çok küçük bir genomu ve bu genomdan kodlanan çok az sayıda proteinleri vardır. Kendilerine ait bir protein sentez sistemleri bile yoktur ve tam anlamıyla bir “hücre” olmak için gereken iç organizasyondan oldukça uzaktırlar. Kodladıkları protein-

lerin bir kısmını konak hücreye girmekte ve konağın yaşam sistemlerini ele geçirmekte kullanırlar. Anahtar biyomolekülümüz tam bu basamakta, bir virüsün bakteri hücresine girmesi sırasında görevlidir. Virüsler bakteri hücresine girmek için bakteri hücre zarının hemen dışında bulunan ve hücre duvarı adı verilen temelde karbohidrattan oluşan polimerik yapıda bir “delik” açmak zorundadırlar. Daha sonra bu delikten genetik materyalini bakteriye enjekte ederler. Bu delik “lizozim” adı verilen özel bir enzim aracılığıyla açılır.

Lizozim enzimini aynı zamanda penisilini de keşfeden Alexander Fleming keşfetmiştir. Keşfinden sonra üzerinde çok sayıda araştırma yapılan lizozim birçok canlının vücudundan izole edilmiştir. Bunlar arasında memeliler, bazı kuş türlerinin yumurtaları, sürüngenler, balıklar, Cephalochordatlar (omurgalılar ile omurgasızlar arasında geçiş formu), eklembacaklılar ve böceklerin birçok takımı bulunmaktadır. Genel olarak lizozim(ler) bulunduğu canlılarda bakteriyolitik (bakteri parçalayıcı) etkisi sebebiyle bakteri enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkiye sahiptir.

Yapılan çalışmalar lizozimin tek bir genden kodlanan bir enzim değil, çok sayıda kopyaları ve dizi benzerlikleri bulunan bir gen ve enzim ailesi olduğunu göstermiştir. Örneğin, insan genomunda dokuz adet lizozim benzeri gen vardır. Bu genlerin nükleotid dizileri ise diğer türlerin genomunda bulunan lizozim genleri ile büyük benzerlikler göstermektedir. Bu bilgiler ışığında lizozimin evrimin çok önceki basamaklarında bir canlıda ortaya çıktığını ve türleşme sürecinde dizi değişiklikleri ile korunarak varlığını sürdürdüğünü söyleyebiliriz. Ancak bu durumda bir sorun ortaya çıkmaktadır; lizozimde görülen DNA dizi değişiklikleri lizozimin işlevinde de değişikliklere yol açmış mıdır? Memelilerde lizozimler farklı vücut sıvılarında (kan, gözyaşı, süt, sindirim sistemi) bulunmaktadır ve gerçekte buldukları organda farklı işlevlere sahiptir. Örneğin, gözyaşında bakteriyolitik (bakteri parçalayıcı), sindirim sisteminde sindirime yardımcı, memelerde ise süt şekeri olarak bilinen laktoz üretiminde görevlidir. Temelde tüm dokularda benzer enzimatik aktivite gösterirken bu aktivitenin sonuçları tamamen doku ve/veya organın işlevi ilişkili hale gelmiştir. Bu durum lizozimin moleküler evrim konusunda klasik bir örnek olmasını sağlamıştır.

Gerçekte moleküler evrimin izlerini sürmeye yarayacak çok sayıda gen ve gen ürünü vardır: Kanda oksijeni taşımaya yarayan hemoglobini, vücut eksenlerinin belirlenmesini sağlayan “homeobox” genler, mitokondride görevli olan sitokrom c geni... Ancak bu metinde yer kısıtlılığı sebebiyle örnek sayısının daha fazla artırılması mümkün olmayacağı için tek örnekle yetinilmiştir.

### Fosil kayıtlarda Moleküler Evrimin İzleri

Canlılar arasında ortak/benzer olan genler aracılığıyla moleküler evrime çok genel bir perspektifle bakmaya çalıştık. Acaba bu yaklaşım insan evrimi için de katkılar sunar mı? Fosil kayıtlar ile elde edilen veriler moleküler yaklaşımla yeniden değerlendirilebilir mi?

Ökaryot hücrelerde enerji üretimi mitokondri adı verilen bir organel tarafından gerçekleştirilir. Mitokondri kendine

ait bir DNA molekülü taşıyıcı ve işlevi için gerekli proteinlerin bazılarını kodlar. Sperm yumurtaya girerken (zigot oluşumu) sadece babadan gelen DNA’yı ve birkaç tane ömrü çok kısa olan mitokondriyi yumurta hücresine iletir. Sonuçta yumurta hücresi ihtiyacı olan enerjiyi kendine ait olan ve sayıları binlerle ifade edilen mitokondrilerinden karşılar. Bu durumun çok ilginç bir sonucu vardır; tüm insanlar sadece annelerinin mitokondrilerini taşırlar. Lizozim örneğinde olduğu gibi mitokondri DNA’sı da evrim sürecinde bir takım dizi değişikliklerine (mutasyon) uğramıştır. Ancak bu durum çok nadirdir ve farklı toplumların mitokondrileri incelendiğinde kolaylıkla belirlenebilir. Bu tip bir inceleme sonucunda değişikliğin olduğu nükleotidler takip edilerek adeta evrimsel yolun başına ulaşılabilir. Sonuçta mitokondriyal DNA dizi değişikliklerinin takibi ile “mitokondriyal Havva” belirlenebilir. Oldukça ilgi çekiçi bu fikir ilk kez 1987 yılında yayımlanan bir makale ile bilim dünyasının ve peşinden de popüler kültürün ilgisine sunulmuştur. Dünya üzerine yayılmış farklı popülasyonlardaki kadınlardan ve birkaç fosilden elde edilen ilk bulgular, modern insanın kökeni sayılan “mitokondriyal Havva”nın yaklaşık 140-200 bin yıl önce Afrika’da yaşadığına işaret etmiştir. Bu konu halen oldukça tartışmalı olup evrim biyologlarının en aktif çalışma alanlarından birisini oluşturmaktadır. Çok sayıda farklı analiz yöntemleri ve yaklaşımlarla tarih ve yer belirleme çalışmalarına halen devam edilmektedir.

Benzer şekilde erkek cinsiyetini belirleyen Y kromozomu da tüm erkek çocuklarına babalarından geçer. Bu durumda erkeklerdeki Y kromozomunun dizi değişikliklerinin takip edilmesi ile “Y kromozomu Ademi” belirlenebilir. Veriler “Y kromozomu Ademi”nin 120-160 bin yıl önce yaşadığına işaret etmektedir. Her ne kadar coğrafi olarak Amerika kıtasında yaşadığı sonucuna varılmışsa da bu bir tutarsızlık değildir. Çünkü gerek “Havva” gerekse “Adem” dünya üzerinde rastgele seçilen bireylerin analizi ile yorumlanmıştır. Diğer bir ifadeyle, aynı toplumdaki başka bir bireyin DNA’sı incelenecek olsa veriler değişik şekilde sonuçlar çıkaracak şekilde yorumlanabilirdi.

Son söz olarak; bilim dünyasının en tartışmalı kuramlarından biri olan Evrim Kuramı halen güncelliğini korumaktadır. Fosil kayıtlar çoğu kez değişik şekilde yorumlanabilmekte ve “ara form”lara ait fosillerin azlığı tartışmaları sonuçsuz hale getirebilmektedir. Ancak günümüzde çok ileri moleküler yöntemlerle hücrenin yapıtaşlarının ve özellikle DNA’nın incelenemesi tartışmalara yeni ve güvenilir kanıtlar sunmaktadır. Evrimsel genetik ve moleküler evrim çalışmaları evrimin yeniden yorumlanmasını sağlayacaktır.

### Kaynaklar

Cann, R.L., Stoneking, M. ve Wilson, A.C. (1987). Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature*, 325(6099), 31-36.

Ezkurdia, I., Juan, D., Rodriguez, J. M., Frankish, A., Diekhans, M., Harrow, J., Vazquez, J., Valencia, A. ve Tress, M. L. (2014). Multiple evidence strands suggest that there may be as few as 19,000 human protein-coding genes. *Human Molecular Genetics*, 23(22), 5866-5878.

Fu, Q., Mittnik, A., Johnson, P. L. F., Bos, K., Lari, M., Bollongino, R., Sun, C., Giemsch, L., Schmitz, R., Burger, J., Ronchitelli, A. M., Martini, F., Cremonesi, R. G., Svo-

boda, J., Bauer, P., Caramelli, D., Castellano, S., Reich, D., Pääbo, S. ve Krause, J. (2013). A revised timescale for human evolution based on ancient mitochondrial genomes. *Current Biology*, 23(7), 553-559.

Irwin, D. M., Biegel, J. M. ve Stewart, C. B. (2011). Evolution of the mammalian lysozyme gene family. *BMC Evolutionary Biology*, 11, 166.

Koonin, E. V. (2003). Comparative genomics, mini-

mal gene-sets and the last universal common ancestor. *Nature Reviews Microbiology*, 1(2), 127-136.

Lehman, N. (2010). RNA in evolution. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, 1(2), 202-213.

Weiss, M. C., Sousa, F. L., Mrnjavac, N., Neukirchen, S., Roettger, M., Nelson-Sathi, S. ve Martin, W. F. (2016). The physiology and habitat of the last universal common ancestor. *Nature Microbiology*, 1(9), 16116.



Adam and Eve (Lucas Cranach the Elder, 1526)