

Yer Değiştiren Genler Nereden Geliyor?

Kromozomlarda yerini değiştiren, bulunduğu yerden başka bir yere ve hatta başka bir türe geçen genler vardır. Bunların evrimde bir rol oynadıkları kesindir; fakat hangi rol? Yer değiştiren genler önemli mutasyonlara yol açabilir. Varlıkları, ait oldukları türlerin soy ağacıyla uyumsuzluk oluşturur. Değişik yer değiştiren genler arasında ne derece yakın bir akrabalık vardır? Bir süre önce karşılaştırmalı molekül analizleri yardımıyla çeşitli evrim senaryoları tasarlanabilmiştir.

Uzun yıllar bir canlının gen takımı nın(genom) değişmez olduğu sanıldı. Sanılanın aksine, değişmez değildir. Kromozomun üstünde, çoğalabilen ve yer değiştirebilen DNA parçaları vardır. Transpozon adını alan bu hareketli parçalar, 30 yıldır bilinmelerine karşın hâlâ bir bilmece dirler. Yer değiştiren genleri çok çeşitli canlılarda görüyoruz: Bakteriler, meyve sinekleri (*Drosophila*), mikroskopik mantarlar, bitkiler ve insanlar. Yer değiştiren genlerin tür barajını aşabileceği anlaşıldı. Yer değiştiren genlerin bir bölümü AIDS virüsünün (HIV) ve kanser virüslerinin ait olduğu retrovirüslerdendir.

Yer değiştiren genlerin büyüklüğü birkaç yüz nükleotidten yüzlerce nükleotide kadar değişir. Nükleotid, nükleik asitlerin (DNA ve RNA) yapı taşıdır. Nükleotidler bir şeker, bir azotlu baz ve fosforik asitten yapılmıştır. İçerdikleri azotlu baza göre 5 şekilleri vardır: Adenosin (A), sitidin (C), timosin (T), guanosin (G) ve üridin (U). Yer değiştiren genler mutasyonlara neden olabilir (Meyve sineğinin göz rengi mutasyonları gibi); ayrıca DNA molekülünde, belli özellikler taşıyan nükleotid tekrarları olarak da tanınabilirler. Bu tekrarlayan nükleotid dizilerinin yaptırdığı proteinlerin amino asit sırası analizle belirlenebilir. Yer değiştiren genlerin öyle birkaç tane olduğu sanılmamalıdır; canlıların bütün genlerinin % 10-50'sini yer değiştiren genler oluşturur (insanlarda % 30'unu). Yer değiştiren genler büyük olasılıkla evrimin önemli aktörleridir. Herşeyden önce genetik çeşitlenmenin yaratıcısıdır; çünkü genlerin kromozom üs-

tünde bir noktadan ötekine geçmesi, çeşitli mutasyonlara yol açar. Örneğin meyve sineklerinde mutasyonların % 80'i genlerin yer değiştirmesi sonucudur. Bu bağlamda, Gregor Mendel'in bezelyelerde bulduğu ünlü mutasyon "buruşuk bezelyeler", bir gene yer değiştiren bir gen eklenmesi sonucudur. Bilim bir yandan genlerin nasıl bir mekanizmayla yer değiştirdiklerini ve bu olayı nelerin düzenlediğini incelerken, bir yandan da yer değiştiren genlerin türlere nasıl dağıldığını incelemekte, bir türde yer değiştiren genlerin haya-

tını ve ölümünü araştırmaktadır. Bu alanda öncü olan Amerikalı Barbara McClintock, ilk yer değiştiren genleri 1940'larda mısır bitkisinde keşfetti. McClintock'un buluşları 1970'li yıllara değin tartışmalı kaldı. Bu yıllarda yer değiştiren genler önce bakterilerde, sonra meyve sineklerinde bulundu ve *Escherichia coli* bakterisi ve mısır bitkisindeki yer değiştiren genlerin kimyasal yapısı (bazların hangi sırayla dizildiği) bulundu. Bugün yer değiştiren genler, molekül yapılarından anlaşılabilen yer değiştirme şekillerine göre gruplandırılmaktadır. Ayrıca yapılarındaki nükleotidlerin ya da yaptırdıkları proteinlerdeki amino asitlerin dizilişindeki benzerliklere göre kümeler, altkümeler ve üstkümelere ayrılmaktadırlar. Bunların büyük bir bölümü iki büyük sınıftan birine düşer: Transpozonlar ve retrotranspozonlar (transpoze olmak yer değiştirmek anlamına geldiğinden). Yer değiştiren genlerin arada bir, bir türden diğerine geçtiği de biliniyor; bu olaya "yatay geçiş" adı verilmektedir. Buna karşı "dikey geçiş" yer değiştiren genin kuşaktan kuşağa geçişidir ki bu, genetik karakterlerin normal geçiş şeklidir. Yatay geçiş nedeniyle yer değiştiren genlerin tür barajını aşabildiğinden söz edilir.

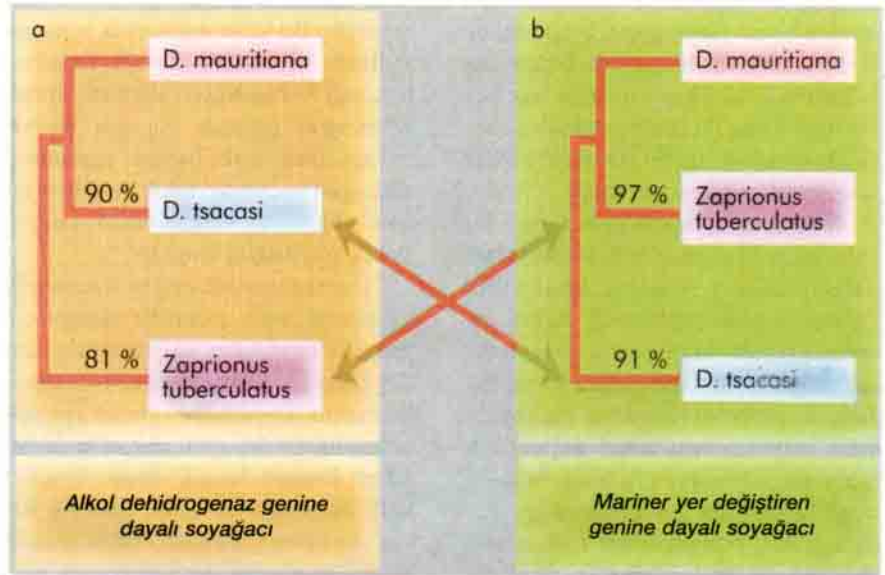
En iyi bilinen yatay geçişlerden biri, Amerika anakarasının yerel meyve sineği olan *Drosophila Williston*'nin P transpozonunun evrensel tür olan *D. melanogaster*'e geçmesidir. Bu gün bu iki türün 2907 baz çiftinden oluşan P transpozonları birbirlerinden yalnızca tek bir baz çifti bakımından farklıdır. İşe bakın ki evrimde bu iki tür birbirinden genetik olarak 50 milyon yıl



Bu meyve sineği (*Drosophila*) mutasyonlu bir soydandır. Mariner adlı genin (transpozon) yer değiştirip bir başka genle birleşmesi sonucu mutasyon olmuş ve sineğin gözleri turuncu rengi almıştır. Fakat sineğin gelişmesi sırasında mariner bazı hücrelerden atılmış, bunun sonucu olarak da gözün bazı bölümlerinde normal kırmızı renk geri dönmüştür. O halde bu sinek bir "mozaik" dir, bir diğer deyişle hücrelerinin hepsi aynı genleri taşımamakta, iki farklı genom (gen takımı) bulunmaktadır.

önce ayrılmıştır. Eğer P transpozonu 50 milyon yıldır varolsaydı, bugün bu iki türün birbirlerinden çok daha farklı olması gerekirdi. *D. melanogaster*'in 1950'den önce laboratuvarlarda incelenmiş soylarından hiçbirinde P transpozonu yoktur; açıkça bellidir ki P transpozonu *D. Willistoni*'den *D. melanogaster*'e son zamanlarda sıçramıştır. P transpozonu, Amerika anakarasından, bir yandan Avrupa ve Afrika'ya, bir yandan da Asya'ya atlamıştır. Büyük olasılıkla P transpozonunun yatay geçişi, 1950 ile 1960 arasında olmuştur. Bu yatay geçişin molekül düzeyinde nasıl gerçekleştiği bilinmemektedir.

Evrim bağlamında en çok incelenmiş transpozonlardan biri olan mariner için de aynı varsayım ileri sürülmüştür. Mariner başlangıçta bir *Drosophila*'da bulunmakla birlikte, bugün *Drosophila*'larla hiçbir akrabalığı olmayan, insanda hastalık yapan mikroskopik mantarlarda da bulunmaktadır. Bir kez daha türlerin soyağacıyla transpozonların soyağacı arasında bir uyumsuzluk dikkati çekmektedir. Mariner tipi söz konusu olduğunda, *Drosophila* cinsi ile bir başka cinsin (Örneğin *Zapri- onus*) transpozonları, *Drosophila* cinsinin farklı türlerinin; (*D. mauritiana*, *D. tsacasi* vb.) transpozonlarına göre, birbirlerine daha çok benzemektedir; bir başka deyişle iki farklı cinsin mariner transpozonları, aynı cinsin farklı türlerinin mariner transpozonlarından daha fazla birbirine benzemektedir. Oysa normalde bunun aksi olur. Bunun anlamı bir cinsden ötekine yatay geçiş olduğudur. Illinois Üniversitesi'nden



Meyve sineklerinde uyumsuz iki soyağacı.

a- Alkol dehidrogenaz (Adh) enzimi geninin değışik kimyasal yapılarda oluşunun (çok- biçimlilik ya da polimorfizm) türlerle ilişkisi. Adh geninin yapısı aynı cinsde ait iki tür olan *D. mauritiana* ile *D. tsacasi* arasında, beklendiğı gibi, % 90 benzerlik gösteriyor (DNA'daki nükleotid diziliş aynı cinsde ait iki türde % 90 oranında aynı, % 10 oranında farklı), iki farklı cins olan *Drosophila* ve *Zapri- onus* arasında, yine beklendiğı gibi, benzerlik daha az % 80 (türler birleşerek cinsleri yapar).

b- Mariner yer değıstiren geni için çokbiçimlilik (polimorfizm), Adh geninden çok farklı. *D. mauritiana* ve *Zapri- onus* iki farklı cins olduğu halde, mariner'in nükleotid yapısı bakımından % 97 benzerlik gösteriyorlar. Oysa bu iki cins 70 milyon yıl önce birbirinden ayrılmıştır; bu nedenle nükleotid benzerliğinin çok daha az olması beklenirdi. Bunun tek açıklaması olabilir: Mariner yer değıstiren geni, bir cinsten ötekine yatay geçiş yapmıştır. Aynı cinsden olan *D. mauritiana* ve *D. tsacasi*, mariner bakımından ancak % 91 benzerlik gösteriyor; yatay geçiş sonucu mariner yer değıstirici geni, iki ayrı cins arasında, aynı cinsin iki türüne göre daha fazla benzerlik gösteriyor.

Hugh Robertson'un düşündüğü gibi, büyük olasılıkla eklembacaklıların farklı türleri arasında da mariner sıçraması olmuştur.

Örneğin, kulağakaaan böceğıyle arının mariner transpozonlarının kimyasal yapısı (nükleotid bazlarının diziliş sırası) % 95 oranında aynıdır. Oysa evrimde bu iki tür birbirinden 265 milyon yıl önce ayrılmıştı. Eğer kuşaktan

kuşağı dikey bir geçiş olsaydı, mariner transpozonlarının kimyasal yapısının bu denli benzer olmaması gerekirdi. Mariner'lerin yapısının bu denli benzer oluşu, yatay geçişi göstermektedir. Karşılaştırma için şu örneğı verelim: *Drosophila*'nın iki farklı türü, ancak 70 milyon yıl önce birbirlerinden ayrılmış olmalarına karşın, alkol dehidrogenaz enziminin gen yapısı bakımından sadece % 81 özdeşlik göstermektedirler; 265 milyon yıl önce ayrılmış iki türün mariner'leri nasıl olur da % 95 oranında özdeş olabilir? Bundan mariner transpozonlarının dikey değıl, yatay geçiş yaptığı sonucu çıkar. Bu anlattığımız durum birçok değıer transpozonda da görülür.

Bu konuda en öğretici örneklerden biri Oregon Üniversitesi'nden Eric Selker ve ekibi tarafından verilmiştir. Bu, bazı mikroskopik mantarların DNA'sında tekrarlanan nükleotid dizilerinin tekrarlanmasına bağılı evrim hızıyla ilgilidir. Bu hız insanı şaşırtacak kadar büyüktür. Toprakta yaşayan mikroskopik bir mantarda tekrara bağılı nokta mutasyonu denen bir olay göz-

İki Büyük Sınıf

Yer değıstiren genler iki büyük sınıfa ayrılır: Retrotranspozonlar (sınıf I) ve transpozonlar (sınıf II). Bu iki sınıfın hem molekül yapıları, hem de yer değıstirme yöntemleri farklıdır.

Retrotranspozonlar genellikle iki gen içerirler: Gag ve pol. Bu iki gen bazı kanserleri ve AIDS'i yapan retrovirüslerde de bulunur. Gag geni virüsün genetik materyalini örten ve "kapsid" diye bilinen manto proteinlerinin yapılmasında rol oynar. Pol geniye, integras ve ters transkriptaz enzimlerini yaptırır. Retrotranspozonlar iki büyük alt sınıfa ayrılır: LTR içerenler ve LTR içermeyenler (LTR: long terminal repeat ya da uzun ve tekrarlanan uç nükleotidleri). Retrotranspozonlar önce bir RNA molekülü olarak kopyalanırlar; sonra bu RNA molekülü ters transkriptaz enzimi sayesinde tamamlayıcı DNA zinciri olarak kopyalanır (c-DNA kısaltmasıyla gösterilen tamam-

layıcı DNA baz sırası, sarılacağı değıer DNA zincirine uyacak şekilde sentez edilen DNA'dır). Ters transkriptazı ve integrası retrotranspozonun kendisi sentez eder. Tamamlayıcı DNA (c-DNA), LTR içeren retrotranspozonlarda integras enzimi yardımıyla bulunduğu hücrenin genomuyla bütünleşir. LTR içermeyen retrotranspozonlarda bu bütünleşme başka yollarla olur.

Transpozonların yapısı çok daha basittir. Bunlar ITR (inverted terminal repeat ya da tersine tekrarlanan uç nükleotidleri) içeren molekül dizileridir. Transpozonlar çeşitli görevleri olan transpozaz enzimini yaparlar. Transpozonlar iki şekilde yer değıstirir: Kes-yapıştır ya da kopyala-yapıştır; bir başka deyişle, transpozon ya yerinden koparak başka bir gene yapışır ya da önce kopyalanır ve kopyası bir başka gene yapışır. Serbest kalan DNA'nın bir başka gene yapışmasını transpozonun transpozaz enzimi sağlar.

lemellenmiştir: Başlangıçta % 100 özdeş iki nükleotid dizisi arasında, birkaç kuşak sonra % 10-30 oranında bir fark belirmiştir. Oysa iki türde ortak bir genin % 20 oranında değişmesi için 10-100 milyon yıl geçmesi gereklidir.

Türün tarihiyle (filogenezi) ilgili bu tuhaflıklar karşısında yeni bir varsayım geliştirilmiştir: Atasal çokbiçimlilik (ancestral polymorphism). Kabul etmemiz gerekir ki bugünkü türlerin ortak atası, aynı transpozonun hafifçe farklı kopyalarını taşıyordu. Bu kopyaların hepsinin aynı atasal değişkeden (varyant) gelmesi şart değildir. Aynı türe ait DNA'larda, farklı atasal kopyalardan gelmiş transpozonlar bulunabilir. Bunun tersi de doğrudur: İki farklı türün transpozonları, aynı türe ait transpozonlardan daha fazla birbirine ben-

zeyebilir. Bu yalın usa vurma, transpozonlarda ve türlerin soyağaçlarındaki farklılığı yorumlarken dikkatli olmak gerektiğini gösterir. Bu usa vurma, transpozonların tür barajını aşabilmesi olasılığını yadsımaz; fakat bu gibi olayların sıklığını ve mekanizmasını sorgulamak gerektiğini vurgular.

Transpozonların evrimi üzerindeki çalışmalar, aynı zamanda transpozon grupları tarafından oluşturulmuş türdeş (aynı işi yapan) proteinlerin kıyaslanmasına dayanır. Bazı amino asit bölgeleri bütün bu gibi proteinlerde ortak; bunlara "motif" denir. Motifler belli bir amino asit sırası gösterir. Bazen de komşu olmayan, fakat protein zinciri üzerindeki yeri değişmez olan amino asitler vardır (DDE denilenler). Evrimsel bir yakınsama düşünülmeye-

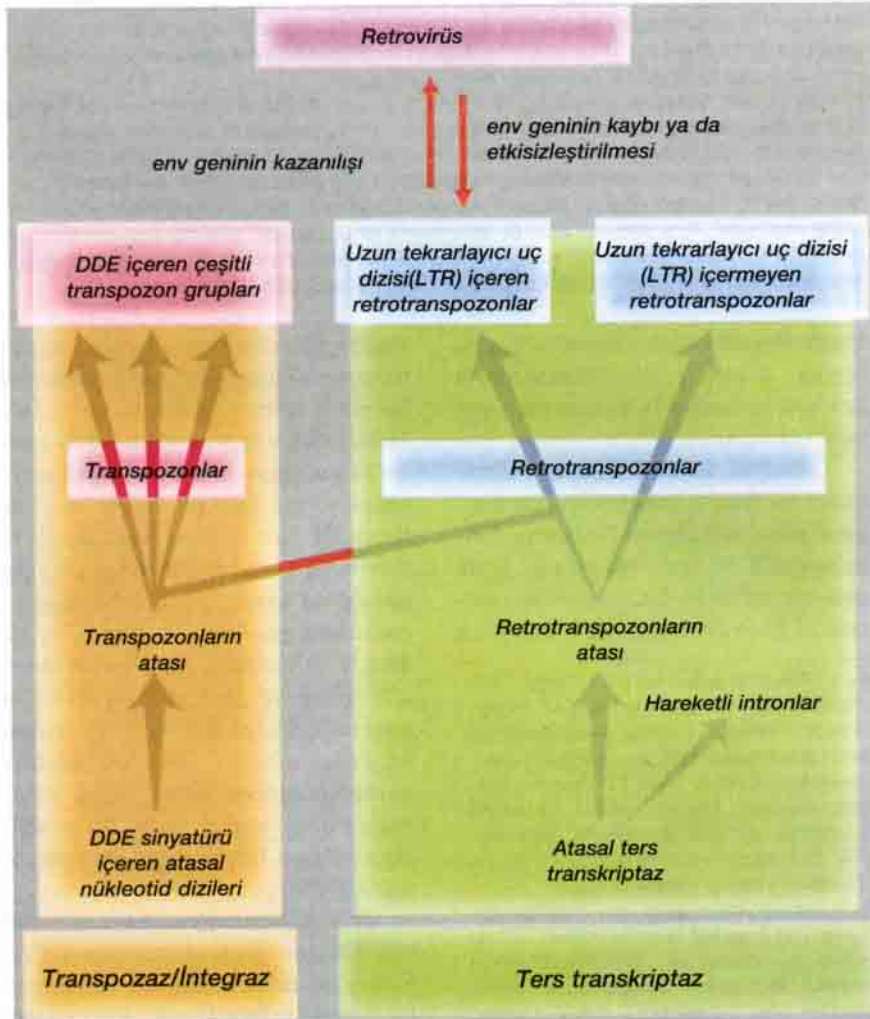
dikçe bu türdeş bölgelerin aynı kaynaktan doğduğu kabul edilmelidir. (Yakınsama, aynı ortamda yaşayan çok değişik türden canlıların, evrimsel baskılar altında ortama uyum sağlamak üzere aynı biçimi almalarına denir. Burada söz konusu olan, çeşitli proteinlerin evrim yoluyla, birbirlerinden bağımsız olarak, aynı görevi yapma özelliğini kazanmasıdır). Bu sonuncu varsayımın gerçek olma olasılığı azdır; çünkü söz konusu türdeş bölgeler görece olarak uzun olup 30-50 amino asitten yapılmıştır. Burada kuşkusuz bir atasal çokbiçimlilikle karşı karşıyayız.

Transpozonların evriminde bazı moleküler yapı benzerlikleri dikkati çeker (şemaya bakınız); bu benzerlikler beş türdür: 1) Ters transkriptaz, LTR'siz retrotranspozon ve hareketli intron (DNA'nın protein kodlamayan bölgesi) yapıları birbirine benzer. 2) Transpozon ve onun yaptırdığı enzim transpozaz, LTR'li retrotranspozon ve onun yaptırdığı enzim integraz ve retrovirüs yapıları birbirine benzer. Bunlarda DDE sinyatürü denilen üç amino asitli (D=Aspartik ve E=Glutamik asit) gruplar vardır. 3) Integraz transpozazdan ve ters transkriptaz intronlardan gelmiş olabilir. 4) Ters transkriptaz, integraz ve retrovirüslerin yapıları benzer. 5) Çok önemli bir sonuç: LTR'li bir retrotranspozon, bir zarf (env) geni kazanarak retrovirüs haline gelebilir. Bir retrovirüs bu geni kaybederek retrotranspozon haline geri dönebilir. Retrovirüsler AIDS'i, bazı hayvan tümörlerini ve insanda T hücre lösemisini yapan virüslerdir. Böylece 1980'lerde Amerikalı Howard Temin'in ileri sürdüğü varsayım doğrulanmıştır: Retrovirüsler, retrotranspozonlardan türemiş olabilir.

Elde edilen sonuçların bütünü, bir evrim senaryosunun oluşturulmasına olanak sağlamıştır. Bu model bugüne kadar bilinen bütün yer değiştiren genleri kapsamamaktadır; çünkü yer değiştiren gen grupları arasında benzerlik bulmak her zaman olası değildir.

Çok sayıda yatay geçişler nedeniyle, oluşturduğumuz soyağaçlarının köklerini bulmamız olası değildir. Bütün bunlardan çıkan sonuç şudur: İlk transpozonların yapısını ve hangi canlıda bulunduklarını hâlâ bilmiyoruz.

Capry, P., Bazin, C., La Recherche, Mart 1998
Çeviri : Selçuk Alsan



Yer değiştiren genlerin evrimsel senaryosu. Buradaki soyağaçları, yer değiştiren genlerin yer değiştirmesinde rol oynayan bazı enzimlerin örneksenmesine dayanmaktadır. Sağda retrotranspozon, retrovirüs, hareketli intronlar ve ters transkriptaz gösteriliyor. Solda transpozon, LTR'li retrotranspozon ve retrovirüslerle ilgili transpozaz ve integraz enzimleri gösterilmiştir. Bu son iki enzim, DDE sinyatürü denen değişmez pozisyonda üç amino asit içermektedir. Bu şema bütün yer değiştiren genleri kapsamamaktadır; bazı yer değiştiren genlerde ters transkriptaz, diğerlerinde DDE bulunması gerekirken yoktur. Örneğin P transpozonu böyledir.