

İnsan Evriminde Gen Detektifliği Genlerin İzinde



Pennsylvania ve Münih'te bulunan iki farklı laboratuvar ekibi, 1997 yılı içinde, Neanderthallerin evrimine ilişkin soruları ortadan kaldırdılar. Hem de bir tek kemik bile incelemeden. 1856 yılında bulunan Neanderthal iskeletinden aldıkları bir parça DNA üzerinde yaptıkları çalışmaların sonuçları, Neanderthallerin 30 bin yıl önce ortadan kalkan, tümüyle farklı bir insan türü olduğuna dair varsayımları güçlendirdi.

NEANDERTHALLER, kalıntılarının Avrupa'da bir mağarada yaklaşık 150 yıl önce ilk kez bulunuşundan bu yana, tarih öncesindeki en çok sorun yaratan insanlar olmuşlardır. Neanderthallerin Avrupa'da en azından 200 bin yıl yaşadıklarını biliyoruz. Ancak 35 bin yıl önce -tam da modern görünüşlü Cro-Magnonların belirlediği sırada- birden ortadan kayboldular. İlk buluntudan bu yana bilim adamları sürekli olarak Neanderthallerin atamız olup olmadığı sorusu üzerinde sık sık tartıştılar. 1971'de doktora tezi için Avrupa'daki ulaşabildiği tüm Neanderthal iskeletlerini ölçen Christopher Stringer, yıllardır bu türün, günümüz insanların atası olamayacak kadar modern insanlardan farklı olduğunu iddia ediyor. Ancak, bu süre içinde aynı kemikler üzerinde çalışan başka bilim adamları başka sonuçlara ulaşmışlardı. Bu çalışmalara göre bu tür ya bugünkü Avrupalıların doğrudan atasıydı, ya da en azından Cro-Magnonlarla çiftleşip genlerinin bir kısmının günümüz Avrupalılarına ulaşmasını sağlamışlardı. (Neanderthallerin evrimi ve yok oluşlarıyla ilgili daha fazla bilgi için Bilim ve Teknik'in Mayıs 1996,

342. sayısındaki "Neanderthaller" başlıklı yazıya bakabilirsiniz.) Paleoantropologların tüm çabalarına karşın, başka birçok iskelet incelemesinde olduğu gibi, Neanderthallerin sonunun tükeniş mi, yoksa evrim mi olduğuna kesin karar vermek mümkün olamadı.

1997 yılında Svante Paabo ve Pennsylvania Üniversitesi'nden meslektaşları, Düsseldorf yakınlarındaki Neander Vadisi'nde bulunan ve türe

adını veren ilk iskelet kalıntılarının sağ üst kol kemiklerinden aldıkları parçanın hâlâ bozulmamış DNA taşıyabileceğini düşündüler. Paabo fosilin, birçok kez dokunulmuş ve üzerinin de iki kez verniklenmiş olmasına karşın, çok iyi korunduğunu söylüyor.

Araştırmacılar bu fosilde insan hücresinde bulunan iki tip DNA'dan yalnızca birisini arıyorlardı: Mitokondriyal DNA (mtDNA). Mitokondriyal DNA, sadece kadınların bir sonraki kuşağa aktardığı özel bir kalıtsal materyaldir. Daha hızlı mutasyona uğradığı ve çekirdek DNA'sına göre çok daha az sayıda nükleotitten (insan için yaklaşık 16500) oluştuğu için mtDNA evrimsel incelemeler için çok uygundur. Her hücrede yalnızca bir çekirdek bulunmasına karşın çok sayıda mitokondri vardır. Bir fosildeki çekirdek DNA'sı bozunmuş olsa da, aynı fosilde mtDNA'nın bozulmamış bir-iki zinciri bulunabilir. Ayrıca mtDNA anne-baba genlerinin bir karışımı olmadığından bir türün geçmişini de izlemeye olanak vermektedir. Mitokondriyal DNA, Kaliforniya Üniversitesi'nden bir grup bilim adamı 1987 yılında bu materyali kullanarak, yaşayan insanların dışı atasını gösteren bir soy ağacı oluşturmaya çalıştıklarında ünlenmişti. Bu grubun



Şanidar'da bulunan bu kafatası ya da başka Neanderthal fosillerinden gelecek yeni DNA bulguları, bu türün doğa tarihindeki yerini kesinleştirecek.

iddiasına göre "Mitokondriyal Havva" yaklaşık 200 bin yıl önce Afrika'da yaşamıştı. Araştırmancının sonucu, günümüz insanların kökeninin Neandertallerin ve Çin ile Güney Doğu Asya'daki çağdaşı olan türlerin tamamının yerlerini "Mitokondriyal Havva"nın torunlarına bıraktığı anlamına geliyordu. Yani, modern insan yaklaşık 100 bin yıl önce Afrika'dan çıkmış, yeryüzünün tüm kıtalarına yayılmış ve bu kıtalarda o sırada yaşayan tüm diğer insan topluluklarının yerini almıştı. Mitokondriyal DNA üzerinde yapılan ilk çalışma, Christopher Stringer ve başka bazı bilim adamlarının savlarına uygun düşse de, çok tartışılmış ve dinmek bilmeyen bir fırtınaya yol açmıştı.

Peki, mtDNA'dan elde edilen bu yeni sonuç inanılır bir nitelik taşıyor mu? Ya da, bu çalışma Neandertallerin insan evrimindeki yeri hakkında bize neler söyleyebilir? Daha önce de, dinazorların ya da fosil yaprakların DNA'ları üzerinde benzer çalışmalar yapılmıştı (*Jurassic Park* filmi anımsayalım). Bu çalışmaların sonuçlarının, farklı birçok nedenlerden ötürü, sorgulanabilir olduğu ortaya çıkmıştı. Narin DNA zincirlerinin, binlerce ya da milyonlarca yıl bozunmadan kalma olasılığı kimi bilim adamlarınca sorgulanmıştı. Kimi bilim adamlarıysa fosile ait küçük miktardaki DNA'ya çok daha yakın zamanda, çok daha (örneğin, laboratuvar atmosferindeki ya da fosile dokunan bir araştırmacının elinden geçen) büyük miktarlardaki modern DNA'nın bulaşma (kontaminasyon) olasılığını vurgulamışlardı. Ancak söz konusu araştırmacıların bu konudaki geçmiş başarıları, Neandertal DNA'sının ayrı iki laboratuvar da bağımsız olarak kopyalanması ve yakın zamandan bir bulaşma olasılığına karşı, olası her testin uygulanmış olması, bu araştırmada yukarıda anlatılan sorunların daha az gündeme gelmesini sağladı.

Paabo'nun grubu, aldıkları örnek içinden 379 birimlik bir mtDNA'yı soyutlamayı başardı. Tüm mtDNA dizisinin yaklaşık kırkta birini bir araya getirebilmişlerdi. Daha sonra, bu genetik örüntü Afrika, Asya, Avrupa, Avustralya, Okyanusya ve Kuzey



Jurassic Park filminin yapımcıları, filmi fosilleşmiş bir böcekten aldıkları DNA'dan dinazorları yeniden yaratma olasılıkları üzerine kurmuşlardı. Kehribar içinde fosilleşmiş böcekler gerçekten de araştırmacılara mükemmel halde korunmuş DNA sağlıyor.

Amerika kıtalarından 2000 kişiden alınan örneklerle karşılaştırıldı. Modern insanlardaki aynı dizi birbirinden ortalama olarak sekiz pozisyon farklıdır. Neandertal türünün DNA'sı modern insanınkiyle karşılaştırıldığında 27 pozisyon farkının bulunduğu saptanmış. Yani, Neandertal DNA'sı modern insanlardan alınanlara çok daha yakınsa da, bunlardan belirgin bir biçimde farklıydı. Üstelik, Neandertal DNA'sı, hangi kıtadan olduklarına bakılmaksızın, modern insan popülasyonlarından eşit oranda uzaktı. Sonuç olarak Neandertaller, günümüz Avrupalılarına, Asyalılara ya da Afrikalılara olduklarından daha yakın değildiler.



Mumyalar eski insan popülasyonlarının DNA'sını incelemede önemli kaynaklardır.

Bu da, Neandertallerin -tümüyle ya da kısmen olsun- Avrupalılarla ilişkili olduğu savını çürütüyor.

Daha sonra 59 şempanze dizisiyle karşılaştırılan Neandertal DNA'sında, farklılıkların genelde insan ve şempanze arasındaki farkların gözlemlendiği yerlerde bulunduğu saptanmış. Karşılaştırma için kullanılan modern insan ve şempanze mtDNA'sında 55 pozisyon farkı bulunuyor.

Mitokondriyal DNA'da oluşan mutasyon hızını zaman içinde sabit kabul eden araştırmacılar, Neandertallerin modern insanlara köken oluşturan çizgiden çok önceleri ayrıldığını tahmin ediyorlar. Modern insanın kökenine ilişkin genetik çalışmalar 125-150 bin yıl önceyi gösterirken, Paabo ve ekibi Neandertallerin bu çizgiden 550-690 bin yıl önce ayrıldıklarını belirlemiş. Bu bulgu da, Neandertallerin günümüz insanının atası olamayacağını kesin bir göstergesi.

Yine de elde edilen bilginin, bir Neandertal fosilinden alınan, yalnızca bir diziyeye dayandığını unutmamak gerekir. Araştırmacılar makalelerinde, "Neandertal mtDNA dizisi, modern insanın yakın zamanda, Afrika'da farklı bir tür olarak oluştuğu ve Neandertallerin yerini -aralarında hemen hemen hiç çiftleşme olmaksızın- aldığını göstermektedir." diyorlar. Böyle dedikten sonra, başka genler üzerinde yapılacak çalışmaların başka sonuçlar verebileceğini de ekliyorlar. Mitokondriyal DNA sadece anne tarafından aktarıldığından, Neandertal erkekleri tarafından bugünkü popülasyonlara taşınma olasılığı bulunan kalıtsal mirası bu çalışmada bulmak olanaksızdır. Yine de fosil sayısındaki artış, Neandertallerin bugünkü insanlardan çok daha farklı özelliklere sahip olduklarını, en iyimser olasılıkla bile bugünkü insan üzerinde çok küçük bir etki bırakmış olduklarını düşündürüyor.

Neandertal kemiklerinden alınan mtDNA üzerinde yapılan bu çalışma, şu ana kadarki en önemli adımı oluştursa da, tek çalışma değil elbette.

AGGAGGATTCGTTCACTGATTCCCTCTATTCTCAGGATACACACTGAACCAAACCTGAGCAAAAATTCACTTTACAATT

Dağ zebrası

Inek

Insan

İnsan Evriminde Diğer Gen Çalışmaları

Neanderthal DNA'sı, genetik biliminin insan evrimine sağladığı tek katkı değildir. Yukarıda bahsedilen mtDNA çalışmaları, şempanze ve diğer kuyuksuz büyük maymunların DNA incelemeleri de insan evriminin anlaşılmasına yardım ediyor.

İnsanlarla kuyruksuz büyük maymunların yakınlıklarını gösteren çalışmalardan ilkinin, 1975'te Mary Claire King ve daha sonraları "Mitokondriyal Havva" çalışmasıyla ünlenecek olan Allan Wilson yaptı.

İnsan ve şempanzenin yakınlığını anlamak için çeşitli yöntemler kullanılır. Bunlardan biri, iki türe ait proteinlerdeki aminoasit bileşimini ve dizilişini kıyaslamaktır (amino-acid sequencing). Şempanze ve insanın 12 proteininde bulunan 2633 aminoasit karşılaştırıldığında, bunlardan yalnızca 19'unun farklı olduğu görülmüş. Modern insan ve şempanze türlerinin protein bileşimindeki fark % 1'den azdı ya da başka bir deyişle insan ve şempanzenin proteinleri % 99 oranında aynıydı.

44 proteinin elektoroforeziyle de aynı sonuç alındı. Elektroforez yöntemi, gen alellerinin değişmesine bağlı, hafifçe değişik protein şekillerini de (varyantları) ortaya koyar. Fark yine % 1'di. Kullanılan bir başka teknik DNA melezleşmesiydi (DNA hybridization). Bilindiği gibi, bir türün DNA'sı birbirine uyan iki DNA zincirinden oluşur. Uyumdan kasıt, bir zincirdeki sitozun öbür zincirdeki guanine; adeninin, timine karşılık gelmesidir. Bu yöntemde, A türünden alından bir tek DNA zinciri, B türünden alınan bir tek DNA zinciriyle eşlenerek, bir melez DNA zinciri oluşturulur. Bu iki tek zincirin oluşturduğu yeni sarmal ne kadar sağlamsa ya da başka bir deyişle, melez DNA'yı tekrar iki DNA zincirine ayırmak için uygunlanması gereken sıcaklık ne kadar yüksekse, bu iki tür de birbirlerine genetik yönden o ölçüde yakın demektir. DNA melezleştirme çalışmaları da, insanla şempanze arasındaki yakınlığın % 99 olduğunu göstermiştir.

% 1 farka dayanarak insanla şempanze arasındaki farklılık 1 ile gösterilirse, insanla goril arasında 1,4, insanla orangutan arasında 2,2, insanla babun (şebek) arasında 4,5 fark vardır.

İnsanda 46, şempanze ve goril-
deyse 48 kromozom bulunmasına
karşın, birkaç küçük bölgesel fark
dikkate alınmazsa, insan DNA'sının
tümü kuyruksuz büyük maymun
DNA'sı bileşimindedir. Ayrıca, in-
sanda görülen kromozom anormal-
likleri, örneğin 21. kromozomun iki
tane yerine 3 tane oluşu (Down
sendromu, ya da mongolizm denen
hastalık) hem insanda, hem de may-
munlarda görülebilmektedir.

Moleküler biyologlar, şempanze-
goril-insan arasındaki ilişkinin niteli-
ğini ortaya koymaya çalıştılar. Bunu
yaparken, aynı zamanda insan-kuy-
ruksuz büyük maymun ayrımının ne
zaman meydana geldiğini de belirle-
meyi denediler. Burada, yukarıda da
vurgulandığı gibi, modern insanların
kökeninin şempanzeler olmadığını,
yaklaşık 200 bin yıl önce Afrika'da
ortaya çıktığını göz önünde tutmak
gerekir. Modern insan ortaya çıktı-
ğında kendisine doğrudan köken
oluşturan ata türün (arkaik *Homo sa-
piens*), ateşi kontrol edebildiği, alet
üretip avlanabildiği, bir sosyal orga-
nizasyona sahip olduğu, yani çoktan-
dır insan özelliklerini kazandığı bi-
linmektedir. Moleküler biyologlar ve
paleoantropologların ortaya koymaya

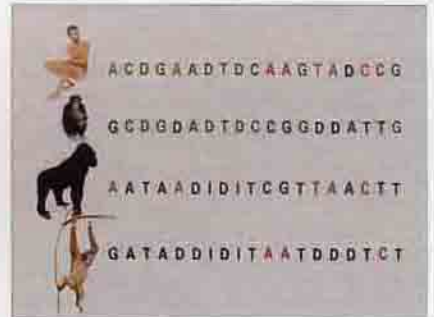
Polimeraz Zincir Tepkimesi (PCR)

Fosil ya da murriyalardan DNA parçası alıp, bunun üzerinde inceleme yapmak fikri 80'lerin başından beri var olsa da, alınan DNA parçasını çoğaltma sırasında yaşanan sorunlar bu çalışmaları zorlaştırıyordu. İlk denemelerde DNA parçası bakteriler aracılığıyla çoğaltılmaya çalışılıyordu. Eski canlıya ait DNA, bir bakteri içinde kendini kopyalama imkânına sahip taşıyıcı bir DNA'ya ekleniyordu. Bu melez molekül daha sonra bir bakterinin içine yerleştiriliyor ve binlerce bakteri kolonisi büyütülüyordu. Bakterilerin her biri orijinal DNA'nın bir parçasını çoğaltıyordu. Daha sonra, bakteri kolonileri incelenerek, kopyalama ürünlerinin o canlıya ait olduğu; canlıda yaşaması olası bir bakteri ya da mantardan gelmediği gösterilmeye çalışılıyordu. Ancak bu organizmalar çoğunlukla DNA kopyasını üretemiyorlardı. Bazen de, üretim başanılırsa da kopyanın içinde hatalar bulunabiliyordu. 80'lerin başında eski DNA'lardan yola çıkılarak yapılan "zaman yolculuğu" pek de

umut verici değildi.

1985'te Kary Mullis'in Polimeraz Zincir Tepkimesi (PCR) adını verdiği yeni kopyalama tekniği, bu bilime ihtiyacı olan hassaslığı ve gücü sağladı. PCR, test tübü içerisinde DNA'nın belli bir bölümünün çoğaltılmasını sağlıyor. Süreç iki aşamadan oluşuyor. İlk olarak, incelencek DNA bölümünün ikili sarmalları, birbirlerinden ayrılarak ilk tek şerit haline getiriliyor. Daha sonra enzimler, test tüpünün içinde bulunan nükleotid asit bazlarından birer yeni şerit daha meydana getiriyor. Bu sürecin tekrarlamaıyla ilk baştaki DNA molekülünden iki, dört, sekiz şeklinde giden bir geometrik artış sağlanıyor.

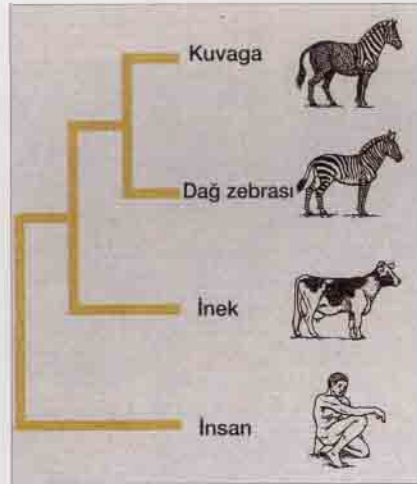
PCR'nin tanıtılmasından kısa bir süre sonra, bu tekniğin eski canlılara ait DNA incelemesinde yeni ufuklar açacağı kesinleşti. Bunun asıl nedeni de, tekniğin aşırı duyarlılığıydı. Herhangi bir araştırmacı bir tek DNA molekülünden milyarlarca kopya üretebilir.



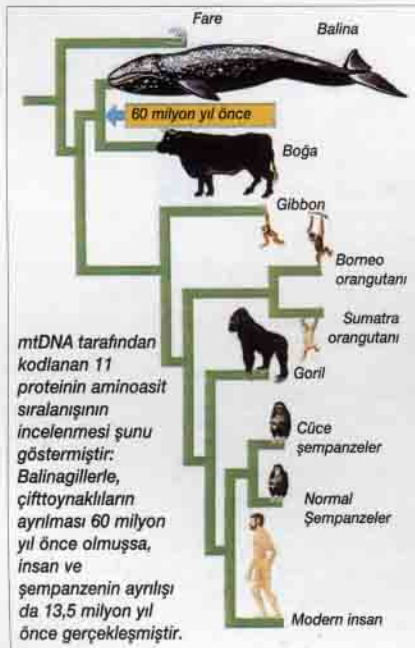
Psödo-eta-globin genindeki nükleotid (A-adenin, T-timin, G-guanin, C-sitozin) sıralanışının, DNA molekülüne nükleotid girişinin ve DNA'dan nükleotid çıkışının kıyaslanması. Bu psödogenin 7236 nükleotidinden 10'u insanda ve şempanzede aynıdır (yeşil renkliler). Maviler şempanzede ve gorilde, kahverenkiler insanda ve gorilde, kırmızılarsa insanda ve orangutanda aynı olanları göstermektedir. Buna göre insan ve şempanze birbirleriyle diğer üç türle olduğundan daha yakın ilişkilidir.

A T
 T C CC
 A C C A TC C

Bu hızı tahmin etmek çok zordur. Bunun için, kesin olmayan ve boşluklar içeren paleontolojik ayarlamalar yapmak gerekir. Bir başka zorluk, bu hızın bir genden ötekine, hatta genin bir bölgesinden başka bir bölgesine göre değişmesidir. Söz konusu türe göre de hız farklılık gösterir.



Mitokondriyal DNA üzerindeki 11 gen tarafından kodlanan 11 proteini ele alalım. Evrim hızı zaten değişken olan gen proteinleri dikkat alınmaz. Ortak atadan en erken ayrıldığı kesin olarak bilinen orangutanı bir yana bırakalım. Artık bazı paleontolojik ayarlamalar yapabiliriz. 28 milyon yıl önce yaşamış olan *Aegyptopithecus*, yeni dünya maymunları (Plathyrhini) ve eski dünya maymunları (Catarhini) gruplarının ortak atası olarak kabul edelim. Bu iki grubun bugün yaşayan türlerinin ortak atadan bu yana geçirdikleri mutasyonları bugüne kadar geçen zamana bölersek mutasyon hızını buluruz. İnsanın ve şempanzenin geçirdiği mutasyon sayısı, bu hıza bölünecek olursa, bu canlıların dört milyon yıl



Neanderthal fosili üzerinde yapılan mtDNA çalışması, Neanderthal'eri insan evriminden çıkarmamış; modern insanın doğa tarihindeki yerinin daha kesin olarak anlaşılmasını sağlamıştır. Şempanze, goril ya da diğer kuyruksuz büyük maymunlar üzerinde yapılacak daha kapsamlı genetik incelemeler doğa tarihindeki yerimize ilişkin portremizin gerçeğe yakın olmasını sağlayacaktır. İster kalıtsal materyal, ister fosil incelemelerinden elde edilmiş olsun, her yeni bilgi insanın insan olmaya giden yolda geçirdiği aşamaları gösteren evrim ağacının -ve dallarının- yeniden şekillenmesine yol açmaktadır. Bu ağaç üzerinde bir zamanlar ana kollardan biri olduğuna inanılan bir aşamanın, artık yan dallarda değerlendirilmesi, sürecin yanlışlığını değil, daha kusursuzlaştığını gösterir. Bilimin ve evrimin kendini düzelten ve düzenleyen bir yapıda olduğu asla unutulmamalı.

Kaynaklar
Maga, M. "Neanderthaller", *Bilim ve Teknik*, 342, 1996
Paabo, S., "Ancient DNA", *Scientific American*, Kasım 1993
Ross, P. E., "Eloquent Remains", *Scientific American*, Mayıs 1992
Science et Vie, Eylül 1997
Stringer, C., "Neanderthal DNA", <http://www.nhm.ac.uk/palacontology/cpp/stringer.html>