

# FİLOGENİ VE TIP: HER TÜRÜN EVRİMSEL BİR TARİHİ VARDIR

Hasan H. BAŞIBÜYÜK\*

**Özet:** Evrimsel biyoloji ilkelerinin tıbbi pratikte kullanılması giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Yaşam tarihi olan filogeni, canlılığa ilişkin fenomenlerin anlaşılmasında oldukça kullanışlı bir araçtır. Türlerin, canlı gruplarının ve karakterlerin evrimini araştırmaya olanak sağlar. Bu makalede, filogeni ve terminolojisi kısaca özetlenmiştir. Filogenilerin tıpta yaygın olarak kullanıldığı alanlardan bir kaç üzerinde kısaca durulmuştur. Bunlar patojenler ve patojen hastalıkların kökeni, antibiyotiklere direncinin evrimi, kanser araştırmaları ve karakterlerin (özelliklerin) kökeni ve evrimsel gelişimidir. Bu alanlarındaki kapsamlı literatürün hepsine atıfta bulunmak mümkün olmadığından, sadece birkaç örnekle yetinilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** evrim, filogeni, ortak ata, tıp

## *Phylogeny and Medicine: Everyone species has an evolutionary history*

**Abstract:** Medical application of the principles of evolutionary biology is increasingly becoming popular. Phylogeny, one of the core areas of evolutionary biology, is a useful tool in understanding of phenomena related with the life history. Here, phylogeny and its terminology are briefly summarised. The common uses of phylogenies in several areas of medicine are briefly discussed. These are pathogens and origin of pathogen disease, the evolution of antibiotic resistance, cancer research and, origin and evolutionary history of characters (traits). Since, it is impossible to cite the vast literature on these subjects, only a few examples were presented.

**Key words:** evolution, phylogeny, common ancestor, medicine

### Giriş

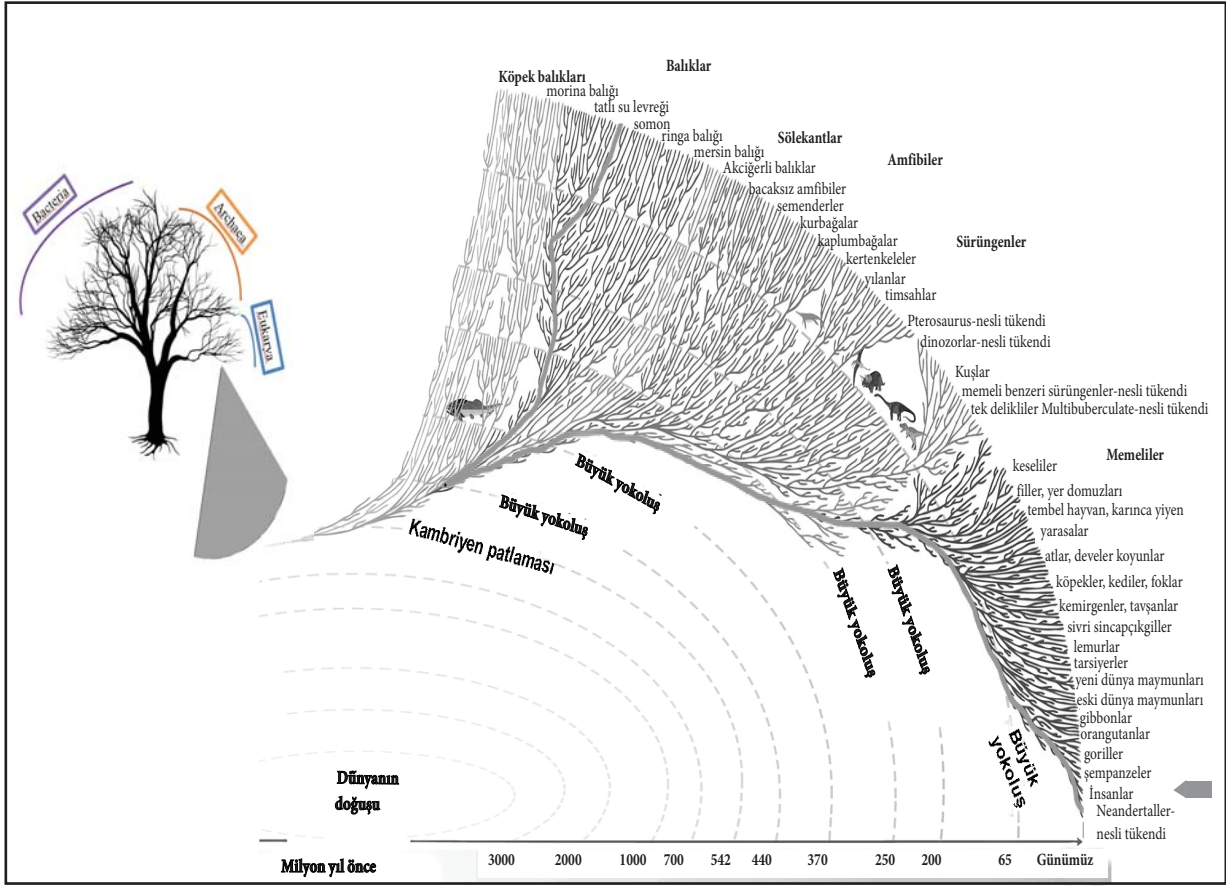
Evrimsel biyoloji ve tıp arasındaki ilişki henüz hak ettiği ilgiden yoksundur. Evrimsel biyolojinin temel ilkelerinin tıpta kullanılması büyük ölçüde ihmal edilmiştir. Bunun sağlayacağı yararların son yıllarda farkına varılmış ve iki alan arasındaki mesafenin azaltılması konusunda adımlar atılmaya başlanmıştır (Nesse, 2008). İki alanın hastalıklara yaklaşımı temel bir farklılık içerir. Tıp yakınsak (güncel) sorularla ilgilenir. Hastalığın nedenini, mekanizmasını ve ontogenesisini araştırır. Hâlbuki evrimsel biyoloji ıraksak (evrimsel) sorular sorar. Hastalıktan sorumlu mekanizmanın neden evrimleştiğini, yani bu mekanizmanın evrimsel olarak nasıl bir seçim avantajı sağladığı ve filogenisi ile ilgilenir (Tinbergen, 1963). Başka bir deyişle, evrimin bizi hastalıklarla baş başa bırakacak özellikler ortaya çıkarmaya neden izin verdiği sorusuyla ilgilenir. Bu bağlamda gerek özelliklerin, gerekse de türlerin evrimsel tarihini anlamak tıbbi uygulama için yeni önlem stratejileri ve tedaviler geliştirme de oldukça önemli bir alan olarak görülmektedir.

Bu makalede evrimsel biyolojinin omurgasını oluşturan ve Yunanca *phylé* (soy, ırk) ve *genetikós* (köken, kaynak) kelimelerinden türetilmiş olan filogenetik ve filogeni kavramı ve tıptaki potansiyel uygulama alanları ele alınacaktır. Filogenetik kuramsal çerçevesi, özgün terminolojisi ve yöntemi olan oldukça geniş bir bilim alanı olup, ayrıntıya girmek bu makalenin amaç ve ölçülerini aşmaktadır. Ancak, filogeni ile ilgili literatürle aşına olmayan okuyucunun bazı temel kavramlarla da tanıştırılması gerekmektedir. Bundan önce evrim kuramını kısaca hatırlatmakta yarar vardır. Evrim kuramının iki temel *örüntüsü* (i) türlerin ortak bir atadan köken aldıkları ve (ii) zaman içinde değiştikleridir. Bu oluş ve değişimlerden sorumlu *evrimsel süreçler* ise (i) mutasyon, (ii) seçim, (iii) göç ve (iv) genetik sürüklenmedir (Freeman, 2007; Özsoy, 2016).

### Temel Kavramlar

Yukarıda örüntü ve süreçleri sunulan evrim kuramı altında, bugün dünya üzerinde var olan yaşam

\*Prof. Dr., Cumburiet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü



**Şekil 1. Bütün canlılığı ilişkilendiren yaşam ağacı**

Canlılar Bacteria, Archaea ve Eukarya olmak üzere üç domainden (ana soyhattı) oluşmaktadır. Şekilde sadece ökaryotların (Eukarya) bir kısmını oluşturan omurgalıların yaşam tarihi ayrıntılı olarak tasvir edilmiştir. Bazı büyük evrimsel olaylar tarihlendirilmiştir. Filogeni türleşme olgularının toplam tarihidir ve bir dallanma örüntüsü gösterir. Türler birbirleri ile ortak ataları ilişkisi yoluyla akrabadırlar (<https://www.evogeneo.com/learn/tree-of-life> temel alınarak yeniden çizilmiştir).

muhtemelen 3,8 milyar yıl önce, bir kez bir tek ortak atadan köken aldı ve türler biri diğerinden evrimsel mekanizmalar altında değişip, dönüşerek bu günkü çeşitliliğine ulaştı. Öyle ise bütün yaşamı ilişkilendiren tek bir ortak evrimsel tarih olmalıdır. Evrimin bu temel örüntülerini merkeze alan Alman bilim insanı Willi Hennig filogeni yaklaşımının ilkelerini ilk formüle eden kişidir (**Hennig, 1950**). *Filogenetik* canlıların evrimsel tarihlerini ve türler arasında evrimsel akrabalık ilişkilerini ortak ata temelinde araştıran bir çalışma alanıdır. *Filogeni* ise bir özelliğin (karakter), bir türün veya bir grubun evrimsel tarihinin kendisidir. Başka bir deyişle, türler arasındaki ortak ata ilişkisi ile yeni türleşme olgularının tarih ve sırasınıdır. Filogeni bütün canlılığı ortak ata ve birbiri üzerinden türeme (yeni türlerin açığa çıkışı, türleşme) ilkeleri altında birbiri ile ilişkilendirir. Bu tarihin grafik ifadesi, *filogenetik ağaç* olarak tanımlanmakta olup, bütün canlılığı ilişkilendiren tek bir yaşam

ağacı vardır (Şekil 1). Kolay anlaşılması için şöyle bir analogiden yararlanabiliriz. Bir sulama barajını ve geniş bir arazide her tarlanın başına kadar getirilen kanallardan oluşan bir sulama şebekesi düşünelim. Burada baraj gölü köken, yani tüm canlılığın ortak atasına denk gelmektedir. Bu gölden çıkana arterler ve bunların daha küçük kollara ayrılması ile oluşan şebeke ise birbiri üzerinden evrimleşen canlı gruplarına denk gelmektedir. İki kolun ayrıldığı her bir çatal bir ortak ataya karşılık gelir. En son kolları ise günümüzde yaşayan güncel türler olarak düşünebiliriz. Bu şebekenin kollarından herhangi birinin ulaştığı son noktadan başlayıp geriye doğru izini sürebilir, dallanma noktalarına varabilir (ortak atalar) ve en sonunda göle (ortak ata) ulaşabiliriz.

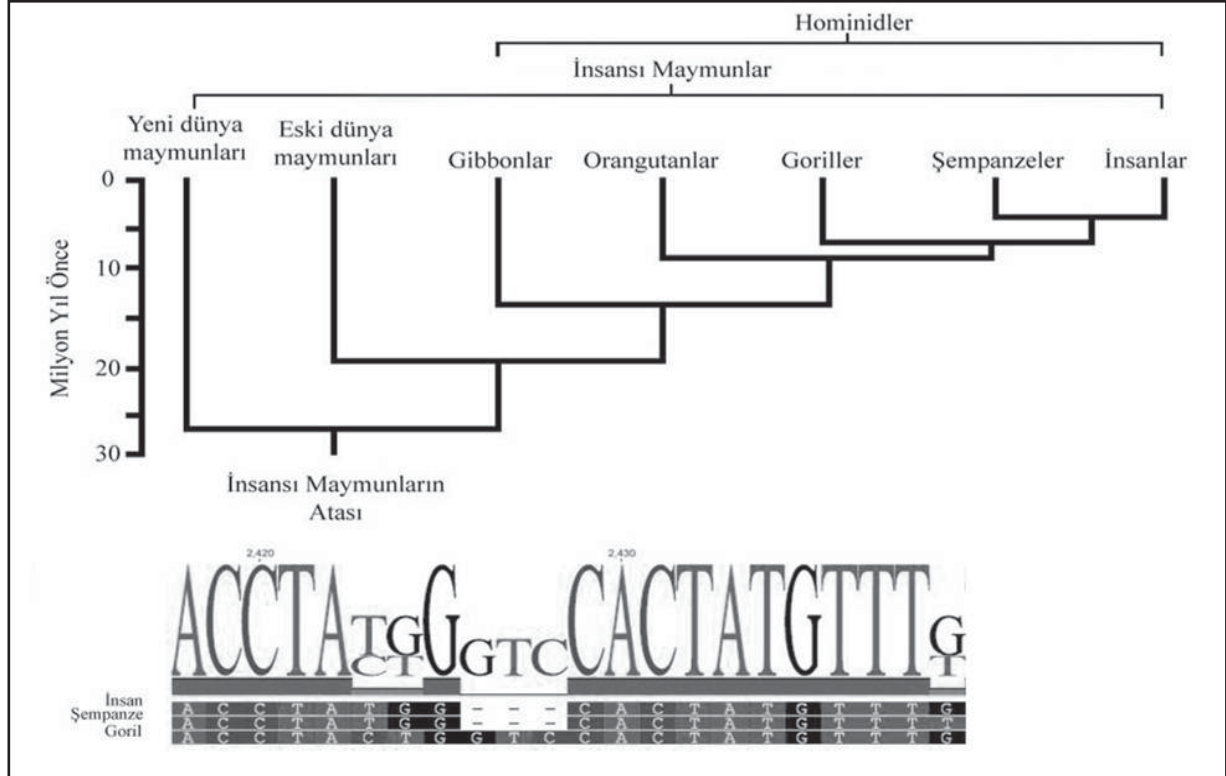
Yukarıdaki yaşam ağacından görülebileceği gibi, süreç içerisinde bazı türler (taksonlar=canlı grupları) ortadan kalkmış, bazıları birden fazla türe

bölünmüş ve evrim süreçlerinin doğası gereği mevcut özellikleri değişmiş veya yeni özellikler kazanmışlardır. İşte canlıları ve özelliklerini konuşurken jeolojik devirlerde kalmış bu evrimsel tarihi de hesaba katmak zorundayız. Başka bir deyişle her bir türün özgün bir tarihi ve bu tarihten kaynaklı bir bagajı da vardır. Bir türü evrimsel yaşamışlıkları ve bunun etkilerini hem genetik yapısında hem de fenotipinde biriktirmiş bir veri bankasına benzetebiliriz. İşte bu nedendir ki, insan türünü (*Homo sapiens*) ve hastalıklarını ele alırken bu evrimsel tarihi göz ardı etmek, kendisine ve özelliklerine tek başına yalıtık bir perspektiften bakmak, birçok olguyu gözden kaçırmak anlamına gelecektir.

Filogenetik bize bir türün geriye doğru tarihini anlamada kullanışlı araçlar sunar. Bir türün kökenini ve evrimsel akrabalık taşıdığı diğer türlerle paylaştığı ortak atayı araştırmamıza olanak sağlar. İki taksonun ortak ata ilişkisini belirlemede sadece türemiş-paylaşılan *homolog karakterler* bilgi vericidir. *Karakter*, bir organizmaya isnat edilen ya da bir organizmanın gözlenebilen, sayılabilen veya ölçülebilen herhangi bir özelliğidir. Kalıtsal bilginin

kendisi (genler, DNA dizileri) veya fenotipik (proteinler, dokular, davranışlar, organlar vb.) ifadesidir. *Homoloji*, iki ya da daha fazla türün (taksonun) herhangi bir özelliğinin sözü edilen türlerin ortak atasında bulunması veya karakterin aynı homolog gen, doku veya yapıdan türemiş olması durumudur. Bir karakterin atasal formu *pleiomorfik*, atasal formun değişmesiyle oluşan türemiş formu ise *apomorfik* olarak adlandırılır. Ortak ata ilişkisi temelinde kendine özgü apomorfik karakterlerle tanımlanan her bir canlı grubu *monofiletik* (tek-soydan) olarak tanımlanır (**Başbüyük, 1997**).

Kavramların daha iyi anlaşılması için insanı da içine alan antropoid filogenisini örnek olarak alalım (Şekil 2). İnsan yaşayan primatlar arasında en son ortak atayı şempanzeler ile paylaşır. Bu ilişkiyi destekleyen çok sayıda morfolojik ve moleküler apomorfi vardır (**Bradley, 2008; Perelman, 2011**). Burada örnek olarak ele alınan beta-globin yalancı geni dizisindeki 2423. pozisyonda insan ve şempanzede C (sitozin) yerine T (timin) ve aynı şekilde 2424. pozisyonda T (timin) yerine G (guanin) nükleotidi bulunması, bu değişimlerin insan ve



**Şekil 2. Antropoid filogenisi**

Burada sunulan PB24 beta-globin yalancı geninin kısa bir parçasındaki 2423. ve 2424. pozisyonlarında, insan ile şempanzenin sırasıyla T ve G nükleotidleri taşıması en son ortak atayı paylaştığını destekler (<http://darwiniana.org/trees.htm> temel alınarak yeniden çizilmiştir).

şempanzenin paylaştığı en son ortak atadan miras kaldığına işaret eden sinapomorfilerdir. Gorillerde ve burada gösterilmeyen diğer primatlarda bu pozisyonlarda sırasıyla C ve T nükleotidlerinin bulunması plesiomorfiye, yani atasal duruma işaret etmektedir. Yine 2426-2428. pozisyonlarda üç nükleotid içeren bir indel (insersiyon/delesyon) mutasyonunun insan ve şempanze tarafından paylaşılması, bu iki türün ortak bir atadan köken aldıklarını doğrulamaktadır. Bu ortak atadan köken alan iki tür, şempanze ve insanlar, monofiletik bir grup oluştururlar. Dizideki son pozisyon şempanzede özgün bir değişime işaret etmekte olup bir otoapomorfidir. Goriller bir önce ayrılan soyhattını oluştururken, orangutanlar daha önce ayrılmışlardır. Gibonlar insansı maymunların en atasal grubunu oluşturur. İnsansı maymunlar Eski Dünya maymunları ile ortak bir ata paylaşırlar. Yeni Dünya maymunları en eski maymun grubudur.

### Filogeninin Tıpta Kullanımı

Bir tarihi olan her canlının, yapının (organ) veya hücrenin filogenisini oluşturmak mümkündür. Günümüzde bu tarihin izini geriye doğru oldukça kısa zaman periyotları boyunca da sürmek, moleküler veri sayesinde olanaklı hale gelmiştir. Bir patojenin veya bir hücre hattının filogenisini DNA (veya RNA) dizilerinde meydana gelen değişimler sayesinde yapılandırabilmekteyiz. Hatta moleküler saat yaklaşımını kullanarak incelenen olgulara ilişkin tarihlendirme yapmak da mümkündür. Moleküler veri üretme ve verinin analizi tekniklerinde sağlanan ilerlemeler sayesinde, tıp pratiğinde filogenilerden potansiyel olarak birçok alanda yararlanılabilir.

### *Patojenler ve patojen hastalıklarının kökeni*

Bir patojenin kökeni, geçmişte nasıl ve neden evrimleştiği ortaya konulabilirse, gelecekte nasıl bir evrimleşme örüntüsü gösterebilecekleri de tahmin edilebilir. HIV, SARS, influenza gibi pandemi oluşturan virüslerin kökenlerini, gerek yerel gerekse de küresel yayılış yollarını saptamada filogenetik yaklaşımdan yaygın biçimde yararlanılmaktadır. Aynı şekilde patojen genotiplerinin enfeksiyon morbiditesi ve mortalitesine etkileri, konak bağışıklık sisteminden kaçınmada etkili olan mutasyonlarının saptanması ve enfeksiyonun bir hastadaki gelişimini izlemek için filogenetik yöntemlere başvurulmaktadır (Hartfield, 2014). Örneğin, HIV virüsünün kökenini araştırmak için araştırmacılar insanın da içinde yer aldığı primatları konak olarak kullanan SIV (simian immunodeficiency virüs) ve HIV (human immunodeficiency virüs) virüslerinin reverz transkriptaz

genlerinin dizilerini kullanarak ilk filogenileri oluşturdular (Gao, 1999). Filogeniler HIV'in insanlara maymunlardan geçtiğini, primatlarda hücre paraziti olan SIV'in insana geçtikten sonra yüksek mutasyon hızından dolayı epidemiyeye neden olduğunu ortaya koydular. Aynı şekilde, HIV'in insan popülasyonları içinde yayılma ve bulaşma ağının saptanması da filogeniler yoluyla anlaşılabilir. Hatta filogeniler HIV ve hepatit C virüsünün bilinçli veya yetersiz önlem nedeniyle hekimler tarafından hastalara bulaştırılması davalarında mahkemelere kanıt olarak sunulmuştur (Scaduto, 2010; Gonzalez-Candelas, 2013).

Geçmişte ciddi pandemilere neden olmuş ve 1918'de en az 20 milyon insanın ölümünden sorumlu tutulan influenza A, yüzeyinde yer alan hemaglutinin (H) ve nöraminidaz (N) proteinlerinin yapılarına bakılarak alt tiplere ayrılmaktadır. Bu glikoproteinlerin antijenik yapılarında meydana gelen değişimler nedeniyle virüsler konağın bağışıklık tepkisinden kaçınabilirler. Konağın daha önce hiç karşılaşmadığı ve dolayısıyla bağışıklık tepkisinden kaçınabilen bir tipin oluşması ise iki farklı grip suşunun aynı anda bir konağı enfekte etmesi ve genomlarını yeniden düzenlemeleriyle mümkündür. İşte, kuş, domuz ve insan gibi konakları enfekte eden farklı suşlar arasındaki bu genom geçişlerini anlayabilmek ve bu karmaşık ağı çözebilmek için filogeni oldukça kullanışlıdır. Yine patojen popülasyonlarının genetik varyasyonlarını ölçerek hangi suşunun patojeniteyi etkilediğini araştırmak için filogenilerden yararlanılmaktadır (Ramey, 2016; Tinoco, 2016). Patojenlerin evrim yolları ve örüntüleri ile coğrafik dağılımları ve yayılış ağlarını çözümlenmek, gelecekte epidemiyeye neden olabilecek suşlar konusunda kestirimde bulunmaya, buna göre önlem almaya ve aşı geliştirmeye olanak sunar.

### *Antibiyotiklere karşı evrimleşen patojenler*

Her canlı grubu gibi patojenler de hem konağın bağışıklık sisteminden hem de antibiyotiklerin öldürücü etkisinden kaçınmak için evrimleşirler. Antibiyotik dirençliliği tipik bir evrim olayıdır. Her canlı gibi bakteri popülasyonları da rastgele mutasyonlardan kaynaklanan genetik varyasyona sahiptir. Antibiyotik uygulaması ise bir evrimsel süreç olan seçilime neden olur. Mevcut genetik çeşitlilik içerisinde az sayıda da olsa antibiyotikten etkilenmeyen bakteriler olacaktır. İşte bu hayatta kalan bakteri bireylerinin popülasyondaki sıklıklarının artışı, yani verilen antibiyotikten etkilenmemelerini biz antibiyotik direnci olarak görüyoruz. Bir bakterinin farklı suşları veya farklı hastalardan alınan

örneklerin büyük bir koleksiyonunu filogenetik yaklaşımlar altında analiz edebilir, antibiyotik direncinden sorumlu genetik değişimlerin izini sürebiliriz (**Rodriguez, 2016**). Direncin belli bir hastada mı açığa çıktığı veya yeniden enfeksiyon ve diğer bakterilerden alınan dirençlilik genleri nedeni ile mi açığa çıktığı sorularına yanıt verebilmek için filogenetik ağaçlardan yararlanabiliriz. Direncin bakteri popülasyonları arasında ve coğrafik bölgelerde yayılma yolları ve ağının ortaya çıkarılmasında da filogenetik ağaçlar oldukça kullanışlıdır. Aynı şekilde antibiyotik dirençli hastane suşlarının kökenlerinin ve yayılma yollarının araştırılmasında da filogenetik yaklaşımdan yararlanılmaktadır (**Harris, 2010; Kos, 2012**).

#### *Evrimleşen hücre hatları*

İnsan vücudundaki tüm hücreler tek bir hücreden yani zigottan köken alırlar. Dolayısıyla aynı genetik bilgiye sahiplerdir. Ancak, dokuların gelişimi sırasında da yeni mutasyonların açığa çıkması mümkündür. Bu mutasyonlar fonksiyon kaybına (hastalıklara) neden olabilecekleri gibi, bazen geriye bir mutasyon hastalığın iyileşmesine bile yol açabilir. Yirminci kromozom üzerindeki bir gen tarafından şifrelenen adenoazin deaminaz (ADA) enziminin üretilmemesi şiddetli bağışıklık yetmezliğine neden olan genetik bir hastalıktır. Bu genin hasarlı alellerini homozigot olarak taşıyan bir vakada kendiliğinden iyileşmenin geriye bir şanslı mutasyonla düzeldiği rapor edilmiştir (**Hirschhorn, 1996**).

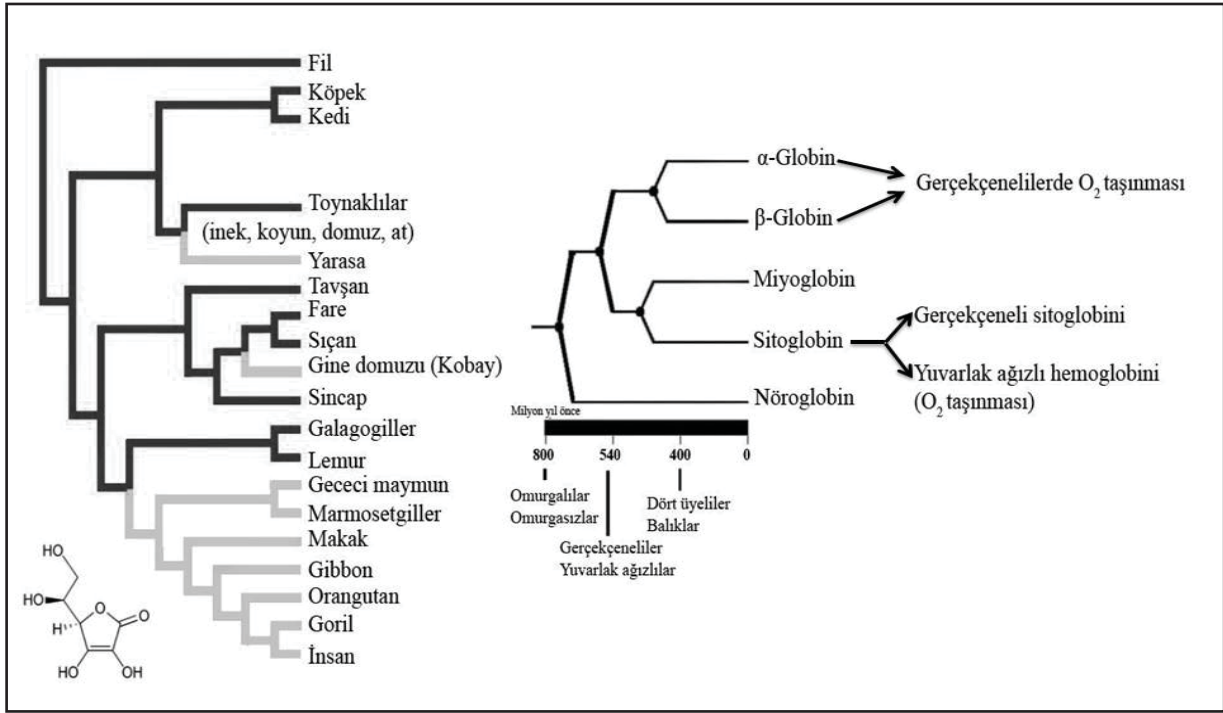
Evrimleşen hücreler popülasyonlarının filogenisini anlamayı gerekli kılan diğer bir alan ise kanserdir. Bilindiği gibi, kanser biriken mutasyonlar nedeniyle hücre bölünmesi kontrolünün kaybolmasıdır. Böylesi hücreler hızla çoğalır ve tümörlere neden olurlar. Bu hücrelerin göç ederek başka bir bölgede tümör oluşturması mümkündür. İşte bu hücre popülasyonlarının kaynağını, gelişim hikâyesini ve evrimleşme hızlarını (mutasyon oranları) anlamak için filogenetik yaklaşımlardan sıklıkla yararlanılmaktadır. Filogenilerin son yıllarda tıpta en yaygın olarak kullanıldığı alanlardan biri kanserdir (**Greenman, 2012; Cooper, 2015; Riester, 2010; Kaya, 2016**). Hatta bazı kanser türlerinin erken teşhisinde de kullanım alanı bulmuştur (**Premaladha, 2015**).

#### *Karakterlerin evrimi*

Bir türün sahip olduğu karakterlerin (özellikler) evrimsel bir tarihi vardır. Bir kerede sıfırdan oluşmazlar. Birçok yeni karakter ortak atalarından miras kalan karakterler üzerinden oluşurlar. Bu nedenle insanda mevcut herhangi bir özelliğin izini geriye doğru

sürebiliriz. Bunu yapmanın yolu karakter filogenileri oluşturmaktır. Yine insanda mevcut körelmiş yapıların, kötü tasarım ve bazı tuhaf özelliklerin nedenini evrimsel tarihlerinde aramak gerekir. Örneğin, erkeklerde testisler gelişmelerine karında başlarlar ve fetüs 6 veya 7 aylık olduğunda, vücudun zararlı sıcaklığından kaçınmak için inguinal kanallar yoluyla testis torbasına (skrotum) göç ederler. Bu kanalların geçtiği vücut duvarındaki açıklıklar doğumda yeteri kadar kapanmaz ise bebeklerde kasık fıtığı gelişebilir. Testislerin karın içinde gelişmesi bize balık benzeri bir atadan miras kalmıştır ve vücut dışına göç ihtiyacının yarattığı sorun ölümcül olabilen bir yan etki (hastalık) üretmiştir. Aynı şekilde ileri yaş erkekler büyüyen prostat bezinin tam ortasından geçen idrar yolu nedeniyle sıkıntılar yaşarlar. Memelilerde prostat bezi idrar yolu duvarındaki dokudan evrimleştiği için bu hastalığa sahibiz. Yine insanda geri-dönen gırtlak sinirleri oldukça tuhaf bir özelliktir. Yutmamıza ve konuşmamıza yardımcı olan bu sinir beyinden gırtlığa doğrudan bir yol izlemek yerine, önce aşağıya göğsümüze iner, aort ve bir atardamardan çıkan kolun etrafında halka oluşturur ve daha sonra gırtlığa bağlanmak için yeniden yukarı çıkar. Bu tuhaflığın nedeni balık benzeri atamızdaki altıncı branşiyal yaydan köken almasıdır (**Coyne, 2009**).

Günümüzde moleküler teknikler sayesinde özelliklerimizi ve bunları şifreleyen genlerin kökenini ve evrimsel tarihlerini araştırabilmekteyiz. Örneğin, hemoglobin molekülünün neden birçok alt ünitesi olduğu veya insanda neden C vitamini sentezlenemediğini sorularının cevabı, bu karakterlerin filogenetik hikâyelerinde yatmaktadır. C vitamini sentezinden sorumlu enzimi şifreleyen genler insanda (ve diğer primatlarda) bulunmasına rağmen C vitamini sentezlenemez. Çünkü C vitamini sentezinde işe karışan L-gulonolakton oksidaz enzimini şifreleyen gende ekzon kayıpları vardır. Bu fonksiyon kaybının ne zaman açığa çıktığı, hangi gruplarda aynı tip mutasyonların bu kayba yol açtığı ve birden fazla kez farklı mutasyonların fonksiyon kaybına neden olup olmadığını anlamının yolu bu karakterin ilgi gruplardaki filogenisini anlamaktan geçer (Şekil 3A). Memelileri ele aldığımızda, C vitamini sentezleme yetisinin yarasa, kobay (Gine domuzu) ve primatlarda üç kez bağımsız olarak yitirildiğini görmekteyiz. Aynı zamanda bu bozukluğun bize primat atalarımızdan miras kaldığını görmekteyiz (**Drouin, 2011**). Hemoglobin birçok omurgasız ve omurgalı grubunda oksijen taşınmasını sağlayan bir moleküldür. Erişkin ve fetüste işlevsel olan birçok alt ünitesi bulunan ve gen duplikasyonu



**Şekil 3. Memelilerde C vitamini geninde bağımsız ekzon kayıpları**

(A). Açık taralı dallar C vitamini sentezleyemeyen hayvanları göstermektedir. Hemoglobin genleri ve molekülünün kısa evrim öyküsü (B). Hemoglobinle en uzak akrabalık ilişkisi taşıyan globin molekülü nöroglobindir (Drouin, 2011 ve Hardison, 2012'den yeniden çizilmiştir).

yoluyla evrimleşmiş bir gen ailesi tarafından şifrelenir. Hemoglobinle ilişkili hastalıkları anlayabilmek için moleküllü şifreleyen genlerin kökenini ve evrimini araştırmak gerekir. İnsanda kanda bulunan hemoglobin dışında, iskelet ve kalp kasında bulunan miyogloblin, birçok dokuda bulunan sitogloblin ve daha çok beyin dokusunda ifade edilen nörogloblinproteinleri vardır. Nörogloblinin omurgasız hayvanların sinir sisteminde bulunması atasal bir molekül olduğunu ve 800 milyon yıl önce omurgalılar ortaya çıkışından önce bulunduğu işaret etmektedir. Sitogloblin ilkel çenesiz omurgalı grubu olan yuvarlak ağızlılarda oksijen taşımada görevlidir. Ancak, yaklaşık 540 milyon yıl önce globin molekülü çeşitlenmiş ve farklı işlevler kazanmıştır (Şekil 3B). İnsanda hemoglobin ile ilişkili birçok hastalığın globin genlerinin yetersiz ifadesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. İnsanda hemoglobin gen kümelerinin saptanması ve gen düzenlenmeleri ile ilişkisinin ortaya konulmasında filogenetik yaklaşımdan yararlanılmaktadır (Hardison, 2012).

### Sonuç

Tıbbi uygulamada evrimsel biyolojinin iki temel örüntüsünü akılda tutmak gerekir. Türler, populasyonlar (örneğin patojenler) ve hücre hatları

(örneğin kanser hücreleri) evrimleşirler. Her türün köken aldığı bir atası vardır ve bu nedenle özelliklerimiz (ve bazı hastalıklarımız) bize atalarımızdan kalan mirastır. Filogeni bize olgulara evrimsel perspektiften bakmamıza olanak sağlayan bir gözlük sunar. Bir türün evrimsel tarihini ve bu tarihten sonraki evrimsel süreçleri anlamamızı kolaylaştırır. Bir türün veya populasyonun geçmiş evrimsel desenini anlamamıza ve gelecekte nasıl bir evrimsel yol izleyeceğine ilişkin kestirimlerde bulunabilmemize olanak sağlar. Bu kestirimler önlemler ve tedaviler konusundaki stratejileri belirlemeye yardımcı olabilir. Bu nedenlerle, evrimsel biyolojinin temel omurgası olan filogeninin tıp fakültesi müfredatlarında okutulması yararlı olacaktır.

### Teşekkür

Şekillerin çizimini yapan doktora öğrencim Murat Güler'e çok teşekkür ederim.

### Kaynaklar

*Başbüyük, H.H., Çıplak, B. (1997) Filogenetik sistematik: Terimleri, prensipleri ve çalışma tekniği üzerine kısa bir derleme, Turkish Journal of Zoology, 21: 241-257.*

*Bradley B.J. (2008). Reconstructing phylogenies and phenotypes: a molecular view of humanevolution, Journal of Anatomy, 212(4): 337-353.*

- Cooper S.C. ve ark.** (2015) Analysis of the genetic phylogeny of multifocal prostate cancer identifies multiple independent clonal expansions in neoplastic and morphologically normal prostate tissue, *Nature Genetics*, 47: 367-372.
- Coyne J.A.** (2009) *Why Evolution Is True*. New York: Viking Penguin.
- Drouin G., Godin J.R., Pagé B.** (2011) The genetics of vitamin C loss in Vertebrates, *Current Genomics*, 12: 371-378.
- Freeman S., Herron, J.C.** (2007) *Evolutionary Analysis*, 4th Edition, Pearson Benjamin Cummings, San Francisco, USA [Çıplak B. vd.(ed) (2009) *Evrimsel Analiz*. Palme Yayıncılık, Ankara].
- Gao F. ve ark.** (1999). Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*, *Nature*, 397: 436-441.
- Greenman, C.D. ve ark.** (2012) Estimation of rearrangement phylogeny for cancer genomes, *Genome Research*, 22(2): 346-61.
- Gonzalez-Candelas, F. ve ark.** (2013) Molecular evolution in court: analysis of a large hepatitis C virus outbreak from an evolving source, *BMC Biology*, 11: 76.
- Hardison R.C.** (2012) Evolution of hemoglobin and its genes, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2:a011627.
- Harris R.S. ve ark.** (2010) Evolution of MRSA during hospital transmission and intercontinental spread, *Science*, 327(5964): 469-474.
- Hartfield M, Murall C.L., Alizon S.** (2014) Clinical applications of pathogen phylogenies, *Trends in Molecular Medicine*, 20 (7): 394-404.
- Hennig, W.** (1950) *Grundzüge einer Theorie der phylogenetischen Systematik*, Berlin, Deutscher Zentralverlag.
- Hirschhorn R. ve ark.** (1996) Spontaneous *in vivo* reversion to normal of an inherited mutation in a patient with adenosine deaminase deficiency, *Nature Genetic*, 13: 290-295.
- Kaya, S.** (2016) Kanser ve evrimsel tıp. *Toplum ve Hekim*, 31(4): 299-306.
- Kos V.N. ve ark.** (2012) Comparative genomics of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and their positions within the clade most commonly associated with methicillin-resistant *S. aureus* hospital-acquired infection in the United States, *mBio* 3(3): e00112-12.
- Nesse R.M., Stearns S.C.** (2008) The great opportunity: Evolutionary applications to medicine and public health, *Evolutionary Applications*, 1(1): 28-48.
- Özsoy E.D.** (2016) Evrimsel Biyoloji, *Darwin Devrimi ve Doğal Seçimle Evrimleşme*, *Toplum ve Tıp*, 31(4): 245-256.
- Perelman P. ve ark.** (2011) A molecular phylogeny of living primates, *PLoS Genetics*, 7(3): e1001342.
- Premaladha, J., Ravichandran, K.S.** (2015) Detection of melanoma skin lesions using phylogeny, *National Academy Science Letters*, 38(4):333-338.
- Ramey A.M. ve ark.** (2016) Evidence for common ancestry among viruses isolated from wild birds in Beringia and highly pathogenic intercontinental reassortant H5N1 and H5N2 influenza A viruses infection, *Genetics and Evolution*, 40: 176-185.
- Rodriguez, T.** (2016) Phylogenetic considerations in the evolutionary development of aminoglycoside resistance genes in pathogenic bacteria, *Annual Research & Review in Biology*, 9(2): 1-8.
- Riester, M. ve ark.** (2010) A differentiation-based phylogeny of cancer subtypes, *PLoS Computational Biology*, 6(5): e1000777.
- Scaduto, D.I. ve ark.** (2010) Source identification in two criminal cases using phylogenetic analysis of HIV-1 DNA sequences, *Proceedings of National Academy of Sciences U.S.A.*, 107: 21242-21247.
- Tinbergen, N.** (1963) On the aims and methods of ethology, *Zeitschrift für Tierpsychologie*, 20: 410-463.
- Tinoco, Y.O. ve ark.** (2016) Transmission dynamics of pandemic influenza A(H1N1) pdm09 virus in humans and swine in backyard farms in Tumbes, Peru, *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 10 (1): 47-56.