

EVİRİMSEL TIP PERSPEKTİFİ İLE GENETİK HASTALIKLAR

Ajlan TÜKÜN*, Kıvanç BİLECEN**

Özet: Evrimsel açıdan baktığımız zaman yaşayan tüm organizma genomlarında tür bazında geçirdikleri evrimsel yolculuğun izlerini taşırlar. Bir organizmanın genomunu oluşturan genler, kontrol bölgeleri, tekrar bölgeleri, transpozonlar, plazmidler, fonksiyonunu tam olarak bilemediğimiz ve çoğu zaman "çöp DNA" olarak adlandırılan yapısal elementler hem bu sürecin sonucu hem de katkı sağlayarak motoru olurlar. Hem türün kendi içerisinde hem de türler arası sürekli bir etkileşim içerisinde olan bu elementler bir süreç sonucu ortaya çıktıkları için çevresel koşullara bağlı olarak ne tek başlarına ne de bütünsel olarak kusursuz değildir. Evrimsel Tıp, bu elementleri karşılaştırmalı olarak inceleyerek hastalıklara karşı yatkınlıkları ve hastalıkların kökenlerini araştırmakta ve ortaya farklı tedavi olasılıkları koyabilmektedir. Özellikle son yıllarda fonksiyonel genomiks ve proteomiks çalışmalarının hız kazanmasıyla ortaya çıkan büyük veri havuzlarının farklı türler ve aynı türden fazla sayıda birey arasında incelenmesi ile hastalıkların ya da daha doğru bir deyişle hastalığa yatkınlıkların evrimsel süreçte nasıl ortaya çıktığı ile ilgili bilgi edinme imkanına kavuşuyoruz. Kısaca geçmiş evrimsel olayların takip edilmesi ile tür ya da türler bazında şimdiki sonuçlarının anlaşılması sağlanabilmektedir. Son 10 yıl içerisinde özellikle DNA dizileme platformlarında yaşanan teknik gelişmelerle hem insan hem de belirli model organizmalar için oldukça geniş genom veri bankaları oluşturuldu. Bu veri bankalarının hastalıklı ve normal bireyler ve hatta türler arası karşılaştırılmaları ile insan genom yapısı hakkında oldukça doyurucu bilgilere ulaşıldı. Genom organizasyonunun içerisinde yer alan gen dizileri, kontrol bölgeleri, tekrar dizileri vb. unsurların direkt olarak hastalıklarla ya da hastalığa yatkınlıkla ilişkileri hakkında somut sonuçlar elde edildi. Bilhassa genomda yer alan DNA tekrar bölgelerinin, yeni yeni ilişkilendirilen epigenetik faktörlerin ve konak-parazit evriminin ortaya çıkardığı genetik yatkınlıklar evrimsel açıdan incelenmeleriyle farklı tedavi hedeflerinin ortaya konması olası olabilecektir.

Anahtar sözcükler: evrimsel tıp, genom evrimi, mendel hastalıkları, tekrar dizileri, delesyon, duplikasyon

Evolutionary Medicine Perspective on Genetic Diseases

Abstract: All living organisms, from an evolutionary perspective, bear traces of their evolutionary journey in their genomes. Genes, regulatory regions, repeat sequences, transposons, plasmids, structural elements with unknown functions and often called "junk DNA" are both the result and the cause of this evolutionary process. These elements that are constantly interacting between and within species, have emerged through a process, and therefore, depending on environmental conditions they are far from being perfect either by themselves or as a whole. Evolutionary Medicine (EM) comparatively investigates these elements to search roots of diseases and disease susceptibilities, and provide us with alternative treatment possibilities by doing so. In recent years, increasing numbers of genomics and proteomics works have resulted with very big data pools, and by analyzing these pools for different species or high number of individuals within the same species, we will be able to understand how diseases or disease susceptibilities had emerged through evolutionary process. To summarize, it is possible to comprehend today's species characteristics by following footsteps of evolution. In the last 10 years, large genome databases have been established both for human and some other model organisms especially due to the technological advances in DNA sequencing platforms. Satisfying results have been obtained about human genome by using these databases to compare diseased individuals to wildtype and also between various species. Direct links have been established between diseases/disease susceptibilities and the elements like gene sequences, regulatory regions and repeat sequences that are part of the genome organization. Investigation of genetic predispositions especially due to DNA repeat regions, newly associated epigenetics factors and host-pathogen coevolution from an evolutionary perspective will be helping to develop alternative therapy approaches.

Key words: evolutionary medicine, genom evolution, mendelian diseases, repeat sequences, deletion, duplication

Son zamanlarda hızla biriken fonksiyonel genomiks ve proteomiks çalışmalarına ait veri, hastalıkların genotip/fenotip ilişkisinin kurulmasında yeni yaklaşımların gelişmesini sağlamaktadır. Bu veri sayesinde genetik evrimin; genin ifadesi, protein/protein etkileşimi ve gen bağlantılarını da etkileyecek şekilde genom boyu farklılıklar ile ilişkili olduğu ortaya koyulmaktadır. İlişkilerin aydınlanması ile genotipler ve fenotipler arasında

evrimsel bir bağlantı olduğu anlaşılmaktadır (Crespi, 2010). Ender mutasyonlarla gelişen hastalıkların genellikle organizmanın işlev kaybına yol açtığı düşünülmektedir. Ancak, bazı hastalık fenotipleri insanın yaşam ve üreme yeteneği açısından avantaj sağlamaktadır. Bu sayede pozitif seçilime uğrayarak belirli çevresel koşullarda (örn; malarya hipotezi) veya koşul değişikliklerinde daha hızlı evrilmesini sağlayabilmektedir.

*Prof. Dr., Düzen Laboratuvarlar Grubu, Tıbbi Genetik Bölümü

**Yrd. Doç. Dr., Konya Gıda ve Tarım Üniversitesi, Tarım ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

Evrimde rol oynayan adaptif mekanizmalar ile birlikte genomun evrimi ile gelişen mutasyonel hedef artışları genetik hastalıkların oluşumu, sıklığı ve fenotipik ifadesinde doğrudan rol oynamaktadır (**McWhite, 2015**).

Genomda oluşan herhangi bir değişikliğin bir tür için kalıcılığı; söz konusu değişimin olduğu bireyin bulunduğu ortamda yaşamla uyumu ve üretkenliği üzerine etkisi ve bireye türün diğer üyelerine karşı kazandırdığı avantaj veya dezavantaj ile belirlenir (**Crespi, 2011**). Tüm bu özellikler bazı durumlarda bir hastalığın belirli bir popülasyonda hâkimiyet kazanmasına yol açarken, bazen de bireyin kaybı nedeni ile toplumdan tamamen silinebilir.

Genom evrimi ile oluşan ve biriken bazı değişimler insan genomunda bazı mutasyonlara zemin hazırlamaktadır. Bunlar, genellikle genomda kodlamayan alanlarda gelişen değişikliklerdir.

Genom evrimi, kopya sayısı değişiklikleri ve genetik hastalıklar

Evrimsel süreçte insan genomunda biriken ve mutasyonel hedef bölgeleri oluşturan değişimler içinde kısa tekrar dizileri ve işlevsel genlerin duplikasyonu ile gelişen kopya sayısı artışları ile gen aileleri önemli yer tutmaktadır. Kodlamayan dizilerin fonksiyonlarını ve evrimdeki yerini anlayabilmek için DNA dizilerinin kromozom üzerindeki organizasyonunu gözden geçirmek gerekir.

Reasosiyasyon kinetik incelemeleri, analitik santirifüjasyon ve radyoaktif/floresan işaretli problemlerle yapılan çalışmalar 5 farklı DNA dizini ve bunların kromozom üzerindeki lokalizasyonları hakkında

bilgi vermiştir. Tip I DNA, genomun %2'sini oluşturur ve protein kodlayan tek kopya DNA dizinleri (genler) bu grup içinde yer alır. Tip II DNA; üzerinden RNA sentezi (transkripsiyon) olan ancak protein kodlamayan dizinlerdir. Tek kopya ya da çok kopya olabilir. rRNA ve tRNA'ları kodlayan dizinlerdir. Genomun %10'unu oluşturur. Tip III DNA, tek kopya dizinlerdir, ancak üzerinden RNA sentezi olmaz. Tip I DNA ile yakın komşulukları olan bu dizinlerin genlerin kontrolünden sorumlu oldukları bilinmektedir. Genomun %5'ini oluşturur. Tip IV DNA, fonksiyonları bilinmeyen, genoma dağılmış halde bulunan tek kopya dizinlerdir. Genomun %58'ini meydana getirir. Tip V DNA, üzerinden transkripsiyon olmayan tekrarlayan dizinlerdir. Genomun %25'ini oluştururlar. Bunlar da iki grupta incelenmektedirler. İlki; dağınık olmayan tekrar dizileridir, 10 ve daha az bazdan oluşan diziler genomda birkaç milyon kez tekrarlar. Sentromer ve telomer bölgelerinde yoğun olarak bulunurlar. Diğer grupta ise dağınık yerleşimli dizinler: Genoma aralıklı olarak dağılmış, en fazla bin kez tekrarlayan 150-300 bp'lik dizinlerdir. Bu tekrar dizileri 2 ana gruba ayrılırlar; SINES (Short interspersed repeat sequences) ve LINES (Long interspersed repeat sequences). SINES'lerin aktif gen bölgeleri ile yakın komşulukları nedeni ile kontrolden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu grup içinde evrimsel olarak üzerinde en fazla çalışılan diziler yaklaşık 300bp uzunluğundaki Alu elementleridir (Tablo 1).

Alu elementleri, RNA polymerase III-encoded RNA'dan yapılan retrotranspozonlardır ve herhangi bir proteini kodlamazlar. Bu elementlerin DNA'ya girişi evrimsel süreçte devam etmiştir. Çoğu primatlarda da bulunmakla birlikte insana özgü yaklaşık

Tablo 1. İnsan genomunda farklı DNA dizin tipleri

Tip I DNA	%2	Tek kopya	Protein kodlayan DNA dizinleri
Tip II DNA	%10	Tek ya da çok kopya	rRNA ve tRNA kodlayan, protein kodlamayan dizinler
Tip III DNA	%5	Tek kopya	Gen kontrolü
Tip IV	%58	Tek kopya	<i>Fonksiyon bilinmiyor</i>
Tip V	%25	Çok kopya	
	Grup I	Dağınık olmayan tekrar dizinleri	
		<i>Uzunluk: 10 ya da daha az baz</i> <i>Tekrar Sayısı: birkaç milyon</i> <i>Lokasyon: sentromer ve telomer bölgeleri</i>	
	Grup II	Dağınık yerleşimli dizinler	
		<i>Uzunluk: 150-300 baz</i> <i>Tekrar Sayısı: yaklaşık 1000 kez</i> <i>Lokasyon: genoma aralıklı olarak dağılmış</i>	
	Alt Grup I	SINES (Short interspersed repeat sequences)	
	Alt Grup II	LINES (Long interspersed repeat sequences)	

7000 Alu inserti olduğu bilinmektedir (**Nazaryan-Petersen, 2016**).

Tekrar dizilerindeki mutasyon riskleri ve genetik hastalıklar

Evrimsel süreçte insan genomunda birikmiş olan retrotranspozon elemanlar; genom üzerinde hareketli olması ve çeşitli bölgeler arasında hareket etme kabiliyeti nedeni ile farklı mekanizmalar ile hastalık yapıcı mutasyonlara yol açmaktadırlar (**Ostertag, 2003**).

En sık görülen mutasyon tipi insersiyonel mutagenesis ile girdiği gen içinde kalıp kaydırarak protein ürününün değişimine yol açmasıdır. Bir diğer mekanizma yine insersiyon ile alternatif ayıklanma (=splicing) nedeni ile protein ürününün değişimine yol açmasıdır. Her iki durumda da oluşan protein ürünü yaban tip proteinden çok farklı olacağı için işlev kaybına yol açmaktadır.

Retrotranspozonların neden olduğu diğer bir mutasyonel mekanizma da hedef bölgede delesyon oluşmasıdır. Bu delesyon birkaç bazdan milyonlarca baza kadar değişen büyüklüklerde olabilir. Retrotranspozon aracılı delesyonlar hem primatlarda hem de insanlarda gözlenmektedir. Bu durum, bu mekanizmanın kısa süreli sonuçlarının hastalıkla sonuçlanacağı, ancak uzun süreli etkilerinin evrime neden olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Delesyon nedeni, değişik genomik bölgelerde yerleşik olan bu elemanların birbirleri ile olan benzerliğinin homolog olmayan rekombinasyona yol açmasıdır (**Martinez, 2001; Nazaryan-Petersen, 2016**).

Genomun kısa ve uzun süreli kontrol mekanizmalarından birisi de gen ifadesinin epigenetik değişikliklerle değiştirilmesidir. Tüm hücrelerimizde bulunan genetik materyalin hücre tipine özgü kullanılması veya çevresel etkilere yanıtta kontrol edilmesi için genetik materyal üzerinde yapılan metilasyon gibi değişikliklerle ilgili yeniden protein yapımının olup olmaması veya sentezin zamanlaması sağlanır. Retrotranspozonlar bu kontrolün yapıldığı bölgelere

insert olarak epigenetik kontrol mekanizmalarını etkileyebilirler. Epigenetik kontrolün bozulması da retrotranspozon elementlerin bir diğer mutasyonel mekanizması olarak kabul edilmektedir.

Retrotranspozon elemanların genom üzerindeki davranışlarının sonucu genellikle iyi huyludur. Bu durum, kendilerinin evrimsel süreçte oluşması, artması ve korunmasını açıklamaktadır. Ancak, eğer bu elementlerin genom üzerinde girdikleri bölgeler genlerin kodlayan bölgelerine veya kontrol elemanlarına rastlarsa bu insersiyonların klinik sonuçları olmaktadır. Her ne kadar bu tür rastlantısal mutasyonlar dominant etkili oldukları zaman (işlev kazandıran/değiştiren mutasyonlar) klinik sonuçlar beklenirse de bazen söz konusu genin diğer alelinde işlev kaybettiren başka bir mutasyon ile şans eseri birleşirse resesif geçişli hastalıkların da etyolojisinde rol oynarlar (**Furney, 2006**).

Retrotranspozon elementlerin genoma insert olması sonucu gelişen hastalıklardan ilki yaklaşık 30 yıl önce bir Hemofili A hastasında tanımlanmıştır. Bu hastada faktör VIII'i kodlayan gen içine LINE dizilerinin girdiği gösterilmiştir (**Hancks, 2016**).

Daha sonra birçok otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtılan genetik hastalıkta retrotranspozon dizi insersiyonları hastalığa yol açan mutasyon olarak tanımlanmıştır.

Retrotranspozon elementlerin genoma girmesi ile hastalık oluşumuna en iyi örneklerden bir tanesi Fukuyama Muskuler Distrofisi olarak verilebilir. Hastalıktan sorumlu FKTN geninde oluşan ayıklanma değişikliği (=alternative splicing) nedeni ile genin protein ürününde sinyalizasyon değişikliği meydana gelir ve Golgi'de yerleşmesi gereken protein yanlış olarak endoplazmik retikulumda yer alır.

Otozomal dominant kalıtılan Nörofibromatozis Tip I NF1 geninin çok farklı mutasyonları ile gelişebilir. Bir Nörofibromatozis Tip I hastasında retrotranspozon insersiyonu sonucu gelişen 867 bin bazlık ve

Tablo 2. İnsersiyon ve delesyon olaylarının yer aldığı bazı hastalıklar

Hastalık	Mutasyon türü	Etki
Hemofili A	İnsersiyon	Faktör VIII kodlayan gen içerisine LINE dizilerinin girmesi sonucu kalıp kaydırma
Fukuyama Muskuler Distrofisi	İnsersiyon	FKTN geninde ayıklanma değişikliği
Nörofibromatozis Tip I	Delesyon	NF1 geninde kalıp kaydırma
Pelizaeus-Merzbacher hastalığı	İnsersiyon/Delesyon	SMS/PTLS, LIS1 genlerinde kalıp kaydırma
Rett Sendromu	İnsersiyon	MECP2 geninin kopya sayısında artış

diğer bir hastada 1 milyon bazlık delesyon olduğu bildirilmiştir. Bu iki delesyon bugüne kadar retrotranspozon dizi insersiyonları ile gelişen en büyük genomik delesyonlardır. Her iki hastada da saptanan delesyonlar mozaik olarak bulunmaktadır. Yani bazı hücrelerinde NF1 geni tamamen normal iken bazı hücrelerindeki gen delesyonludur. Bu durum söz konusu dinamik mutasyonların bir önceki nesilden kalıtılmadığını ve hasta bireylerin kendi soma hücrelerinde oluştuğunu göstermektedir (**Hancks, 2016**).

Pelizaesus-Merzbacher hastalığı, SMS/PTLS, LIS1 gen bölgelerinin array CGH verileri bu bölgelerde sıklıkla basit delesyon ve ardışık duplikasyonların olduğunu göstermektedir. Lisensefali nedeni olan LIS1 duplikasyonlarının bir veya daha fazla kırık bölgesinde yer alan iki Alu elementinin birbiri ile olan mikrohomolojisinin yol açtığı basit bir genomik yeniden düzenlenme ile oluştuğu gösterilmiştir (**Hancks, 2016**).

Rett sendromundan sorumlu olan X kromozomu üzerindeki MECP2 geninin kopya sayısındaki artışların da gelişme geriliği ve mental retardasyon nedeni olduğu bildirilmektedir. Bu kopya sayısı artışlarında da retrotranspozonların neden olduğu nonhomolog rekombinasyonlar rol oynamaktadır.

Çok kopyalı genlerdeki mutasyon riskleri ve genetik hastalıklar

Retrotranspozonların neden olduğu gen kopyası artışları aynı zamanda dengesiz parça değişimleri için yeni mutasyon hedefleri yaratmaktadır. Çok kopyalı genlerin bir kısmı, daha sonra oluşan küçük bir değişimle inaktif hale gelebilmektedir. Bu genlere psödogen adı verilir. Bu bölgeler, aktif olan bir genle yüksek homoloji gösterdiği halde üzerinden protein sentezinin yapılamadığı bölgelerdir. Aktif olan genlerle olan homojileri mayotik dengesiz parça değişimi nedeni ile aktif olan genin kaybı ile sonuçlanabilir (**Zhang, 2009**).

Bu mekanizma ile oluşan hastalıklar için en iyi örnek Spinal Muskuler Atrofidir. Hastalıktan sorumlu SMN lokusu, az sayıda kopyası olan DNA sekansı tekrarları bakımından yoğun 500 kilobazlık bir elementin birbirine ters iki kopyasını içerir. 500 kilobazlık telomerik bölgede NAIP (nöronal apoptozis inhibitör proteini) geni ve SMN (survival motor neuron) geni bulunmaktadır ve bu genler 15,5 kilobazlık bir diziyile birbirinden ayrılırlar. Kuyruk kuyruğa (5'-3'; 3'-5') pozisyonunda bulunurlar. SMN geni 28 kilobazlık genomik bölgesiyle 1,7 kilobazlık

transkriptiyle birlikte 8. ekzonu içerir ve bu 3 tipide içerir. Telomerik ve sentromerik olmak üzere 2 kopyası vardır. Bu genler, ekzon 7 ve ekzon 8'deki telomerik kopyayı sentromerik kopyadan ayıran diziler hariç hemen hemen aynıdır. Bu farklılık protein kodunun sekansını etkilemez. SSCP analizi sonucu SMN hastalarının %93'ünde ekzon 7 ve ekzon 8'in telomerik kopyası yoktur. Sadece Ekzon 7 delesyonu %5,6 oranında bulunur. NAIP geni 17 ekzon içermekte olup, 5 ve 6. ekzonların telomerik bölgesindeki çoklu kopyalar bu bölgelerde bulunmaktadır. NAIP geninin delesyonu SMA ile ilişkilidir (**Kolb, 2015**).

Çok kopyalı genler için en klasik örnek hemoglobin molekülünün altbirimlerini kodlayan genlerin oluşturduğu alfa ve beta globin gen kümeleridir. İki adet α ve 2 adet β globin polipeptidleri hem kofaktörü ile Hb molekülünü oluşturur. İnsanda iki tane α -benzeri globin (α ve ζ), 5 tane de β -benzeri globin (β , δ , γ^A , γ^G ve ϵ) bulunur. α multigen ailesi 16. kromozom ve β multigen ailesi 11. kromozom üzerinde kümelenmiştir. Kompleks multigen aileleri içindeki bazı genler işlevlerini yitirerek psödogenleri oluşturmuşlardır. Genomda α ve β aileleri içinde yer alan γ_1 , γ_2 , γ_3 ve γ_4 genleri de ailenin diğer üyeleri ile çok benzer dizinlere sahip olmalarına rağmen ekspresyonları yoktur. Bir gende çok küçük dizin değişiklikleri dizinin okunmasını olanaksız hale getirebilir ve gen biyolojik anlamını yitirebilir. İşte psödogenlerin evrim içinde bu tür değişikliklerle işlevlerini yitirdikleri ve evrimsel artıklar oldukları düşünülmektedir. Bu gen aileleri tür içi çeşitliliğin sağlanmasında en önemli genetik mekanizmalardan olan parça değişimi (=crossing over) sürecinde dengesiz değişim olması için riskli bölgeleri oluştururlar. Parça değişimi 1. mayoz bölünmenin profaz evresinde görülen, çift halde bulunan kromozomların yaptığı parça değişimine verilen addır. Bunun sonucunda genetik rekombinasyon meydana gelir, yani farklı kromozomlarda bulunan genlerin allelleri birbiriyle yer değiştirir. Mitoz veya mayozda homolog kromozomlar ya da kardeş kromatidler arasındaki yanlış eşleşme sonucu meydana gelen eşit olmayan cross-over bölgesel mutasyonların en sık nedenidir. Böyle bir parça değişimi sonucu, eşleşen iki DNA molekülünden bir tanesinde kayıp olurken, diğer molekülde aynı bölgenin duplikasyonu ya da insersiyonu oluşmaktadır (**Moleirinho, 2015**).

Alfa talasemiler büyük oranda yanlış eşleşme sonucu meydana gelen eşit olmayan cross-over sonucu gelişirler. Kromozomların her bir çiftinde iki fonksiyonel α -globin geni bulunmasından dolayı

α talasemilerin moleküler patoloji ve genetikleri, β talasemilerden daha karmaşıktır. Normal α -globin genotipine sahip olan bireyde iki homolog kromozom üzerinde $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ olmak üzere, evrimsel süreçte duplike olmuş yüksek homoloji gösteren ikişer tane aktif α geni (toplam 4 kopya) bulunur. Bu genlerin birbiri ile yapısal benzerliği çok yüksek olduğu için farklı noktalardan eşleşerek dengesiz mayotik parça değişimine uğrama riskleri çok yüksektir. Bunun sonucu olarak bireyde 1, 2 veya 3 kopya α geni bulunabilir. α talasemiler, her iki α -globin genlerini kaldıran farklı boyuttaki delesyonların bir türünden meydana gelir (**Tufarelli, 2004**).

Beta talasemiler içinde ise $\delta\beta$ talasemiler (Lepore hemoglobinler), mayoz sırasında β globin gen ailesi içindeki eşit olmayan cross-over sonucu gelişirler. Bu rekombinasyon sonucu oluşan $\delta\beta$ füzyon genleri, δ -globin gen promoter bölgelerine sahip olduğu için etkin olmayan transkripsiyona yol açar. Böylece azalmış oranda sentez edilir ve $\delta\beta$ talasemi fenotipi ile sonuçlanır. Bu tip talaseminin farklı formlarının tamamı β -globin gen kümelerinin büyük delesyonlarından meydana gelir. β -globin gen ailesinin çoğu veya tamamını kaldıran büyük delesyonlar, gen kompleksini tamamen inaktive eder ve ($\epsilon\gamma\delta\beta$) talasemi ile sonuçlanır.

Evrimsel, çevresel adaptasyon ve genetik hastalıklar

Bazı mutasyonlar taşıyan bireyin çevresel koşullara daha iyi uyumunu sağlar ve oluşumuna yol açtığı genetik hastalığın sıklığında artışa neden olurlar. Toplum içindeki genetik varyasyonun ve doğal seçilimin incelenmesi toplumlar arasında hastalıklara karşı duyarlılık ve doğal sonucu olarak hastalık sıklıklarındaki farklılıkları ve potansiyel olarak zararlı olduğu bilinen bazı genetik varyantların özellikle de belirli topluluklarda neden yaygın olduğunu anlamakta yardımcı olabilir (**Gomez, 2014**).

Malarya, bazı genetik varyasyon ve mutasyonların coğrafi dağılımı ve sıklıkları üzerinde önemli etkisi olan çevresel etkiler için iyi bir örnektir. *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. malariae* ve *P. vivax* gibi *Plasmodium* türlerinin neden olduğu parazitler bir hastalık olan malarya için koruyucu fenotip ile ilişkili çok sayıda genetik varyant olduğu ve bu varyantların çoğunun ciddi hastalığa neden olduğu bilinmektedir. Alfa ve beta talasemi nedeni olan mutasyonlar ile hemoglobin S, C ve D gibi yapısal hemoglobinopati türleri, zararlı genetik varyantlara klasik örneklerdir. Eskiden beri bu hastalıkların *P. falciparum* endemisi ile çakışan bir coğrafi dağılıma sahip olduğu

bilinmektedir. Günümüzde "malarya hipotezi" adı verilen bu doğal seçimde hemoglobinoptilerden sorumlu genetik varyantların sıtma direnci ile ilişkili bir avantaja sahip olduğu bilinmektedir (**Gomez, 2013**). Parazit için besin kaynağı olan Hb konsantrasyonunun bu hastalarda düşük olmasının parazitin konak hücrelerindeki yaşam şansını düşürmesi, bu doğal seçilimin hücresel düzeydeki açıklaması olarak düşünülmektedir. Bunun sonucu olarak, orak hücreli anemi taşıyıcılarında parazitemi sıklığı düşük olduğu için yaşama uyumları sağlıklı bireylerden daha yüksek olmuştur. Böylece, malarya endemi bölgelerinde yaşayan sağlıklı popülasyonun malarya; alfa veya beta globin mutasyonunu her iki geninde de taşıyanların ise hemoglobinopti nedeni ile yaşama uyum yeteneği düşerken taşıyıcılar bu popülasyonda avantaj kazanarak mutasyon sıklığının artmasına neden olmuşlardır. Malarya için diğer bazı genlerin varyantlarının da, insan genomunda yaşanan doğal seleksiyona katkı yaptığı bilinmektedir. Örneğin, G6PD enzim eksikliğine yol açan bazı G6PD varyantları da malaryaya karşı korunma sağladığı için doğal seleksiyon ile tutarlı bir genetik dağılım göstermektedir (**Gomez, 2014**).

Benzer şekilde evrimsel süreç içerisinde parazitlerde meydana gelen genetik değişimlerin ortaya çıkarılması da bu parazitlerin virülanlarındaki artış ya da azalışın sebeplerini ortaya koyabilir (**Rühli, 2013**). Örneğin, 1918 yılında yaşanan ve muhtemelen kayıtlı tarihteki en büyük grip salgını olan İspanyol Gribi salgını savaş koşullarının da etkisiyle milyonlarca insanın ölümüne neden olmuştur. 2000'li yılların başında farklı araştırma grupları bu salgına neden olan influenza virüsünü salgında ölen kişilerin farklı dokularından elde etmeyi başararak genom dizisini elde etmişlerdir. Bu çalışmalar İspanyol Gribinin büyük olasılıkla kuş influenza virüsü kökenli olduğunu ve yakın zamanda dünya çapında hastalığa neden olan yüksek virülansa sahip H5N1 virüslerindeki benzer değişiklikleri içerdiğini göstermiştir. Bu ve benzer evrimsel karşılaştırmalı çalışmalar virüslerin patogenezi mekanizmalarının anlaşılacak ilaç tedavisi hedeflerinin ortaya çıkarılabilmesi açısından oldukça önemlidir (**Jeffery, 2005**).

Çevre ve genetik yapının etkileşimi açısından yakın zamanda yayınlanan türler arasında karşılaştırmaları içeren bir derleme güzel bir örnek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bilindiği üzere mayalardan kemirgenlere farklı organizmalarla yapılan çalışmalarda kalori sınırlamasının organizmaların yaşam sürelerini uzattığı gösterilmiştir. Örneğin kalori kısıtlaması kemirgenlerde kandaki glukoz ve insülin-benzeri

büyüme faktörü 1 (IGF-1) seviyelerini azaltmaktadır. Meyve sineklerinde ise insülin/IGF-1 yollarındaki mutasyonlar cüceliğe neden olmakta ancak hayat sürelerini neredeyse iki katına çıkartmaktadır. Oluştuğu korunan benzer yolaktaki genler mayalarda mutasyona uğradığında ise tek hücreli mayaların yaşam sürelerinin 3 katına çıktığı ve oksidatif strese daha dayanıklı hale geldikleri gözlenmiştir. IGF-1 sinyal yolağı genlerindeki mutasyon farelerde de sineklerdeki benzer şekilde cüceliğe neden olmakta ancak hayat sürelerini uzatmaktadır. Evrimsel olarak korunan glükoz sinyal yolağındaki bu genlerin farklı türlerde karşılaştırmalı olarak bu şekilde çevre etkileri bağlantılı olarak incelenmesi yakın gelecekte yaşlılıkla ya da oksidatif stresle ilintili hastalıklara karşı farklı yaklaşımların geliştirilmesine öncü olacaktır (Valter, 2003).

Sonuç

Evrimsel odaklı deneysel tıp araştırmaları halk sağlığı politikalarını yeniden tasarlamak ve bilimsel veriye dayalı toplum bilincinin oluşturulmasında yardımcı olabilir. Bir morfolojik anomali, belirli bir toplumda daha sık, hatta 'normal' olarak değerlendirilecek kadar sık olabilir. Varyasyonların ne kadarının normal olarak kabul edileceğinin belirlenmesi klinik tıp uygulamaları için önemli bir konudur. Ancak bu farkın algılanması ile topluma ve hastalara doğru bilgi verilmesi sağlanabilir.

Unutulmamalıdır ki insanın biyolojik özellikleri hala gelişimini sürdürmektedir. İnsan, hem hızla değişen çevresel koşullara uyum sağlamaya hem de kendisine çevrenin uyumunu gerçekleştirmeye devam etmektedir. İnsanı, biyolojik özellikleri ile "modern bir dünyada taş devri canlıları" olarak varsaymanın tıp uygulamalarında hataya yol açacağı bilincinin toplumun tüm katmanlarında kabul edilmesi gerekir.

Kaynaklar

- Crespi, B.J.** (2010) *The origins and evolution of genetic disease risk in modern humans.* Ann N Y Acad Sci.1206:80-109.
- Crespi, B.J.** (2011) *The emergence of human-evolutionary medical genomics.* Evol Appl. Mar, 4 (2):292-314.
- Furney, S.J, Albà, M.M., López-Bigas, N.** (2006) *Differences in the evolutionary history of disease genes affected by dominant or recessive mutations.* BMC Genomics, 3;7:165.
- Gomez, F., Hirbo, J., Tishkoff, S.A.** (2014) *Genetic variation and adaptation in Africa: implications for human evolution and disease.* Cold Spring Harb Perspect Biol, 1;6 (7):1-21.
- Gomez, F., ve ark.** (2013) *Patterns of nucleotide and haplotype diversity at ICAM-1 across global human populations with varying levels of malaria exposure.* Hum Genet. Sep, 132(9):987-99.
- Hancks, D.C., Kazazian, H.H Jr.** (2016) *Roles for retrotransposon insertions in human disease.* Mob DNA, 6;7:9.

Jeffery, K. ve ark. (2005) *Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes.* Nature, 437, 889-893.

Kolb, S.J., Kissel, J.T. (2015) *Spinal Muscular Atrophy.* Neurol Clin. Nov, 33(4):831-46.

Martin, B., Ze'ev, H. (2013) *Evolutionary medicine – the quest for a better understanding of health, disease and prevention.* BMC Medicine, 11:116

Martinez, J., Dugaiczky, L.J., Zielinski, R., Dugaiczky, A. (2001) *Human genetic disorders, a phylogenetic perspective.* J Mol Biol, 308(4):587-96.

McWhite, C.D., Liebeskind, B.J., Marcotte, E.M. (2015) *Applications of comparative evolution to human disease genetics.* Curr Opin Genet Dev, 35:16-24.

Moleirinho, A., Seixas, S., Lopes, A.M., Bento, C., Prata, M.J., Amorim, A. (2013) *Evolutionary constraints in the β -globin cluster: the signature of purifying selection at the δ -globin (HBD) locus and its role in developmental gene regulation.* Genome Biol Evol, 5(3):559-71.

Nazaryan-Petersen, L. ve ark. (2016) *Germline Chromothripsis Driven by L1-Mediated Retrotransposition and Alu/Alu Homologous Recombination.* Hum Mutat, 37:385-95.

Ostertag, E.M., Goodier, J.L., Zhang, Y., Kazazian, H.H. (2003) *SVA elements are nonautonomous retrotransposons that cause disease in humans.* Am J Hum Gen, 73:1444-51.

Rühli, F.J., Henneberg, M. (2013) *New perspectives on evolutionary medicine: the relevance of microevolution for human health and disease.* BMC Med., 11:115.

Tufarelli, C., ve ark. (2004) *Comparative analysis of the alpha-like globin clusters in mouse, rat, and human chromosomes indicates a mechanism underlying breaks in conserved synteny.* Genome Res. 14 (4):623-30.

Valter, D., Longo, Caleb, E. Finch. (2003) *Evolutionary Evolutionary Medicine: From Dwarf Model Systems to Healthy Centenarians?* Science Vol. 299 (5611): 1342-1346.

Zhang, F., Gu W, Hurles, M.E., Lupski, J.R. (2009) *Copy number variation in human health, disease, and evolution.* Annu Rev Genomics Hum Genet. 2009;10:451-81.