

EVRİMİN MOLEKÜLER İZLERİ VE KANITLARI

MOLECULAR TRACES AND EVIDENCE OF EVOLUTION

Selen GÜÇLÜ, Gülşah ALBAYRAK, Asuman DEVECİ, Abdullah EKMEKÇİ*

ÖZET

Evrim, günümüzde teknolojinin sağladığı olanaklarla merakla araştırılmaya devam edilen bir konudur. Evrimsel biyolojik araştırmalar, doğrudan ya da dolaylı olarak bugünü ve yarını etkileyebilmektedir. Evrim denildiğinde akla öncelikle gelen türlerin kökeniyle ilgili Darwin'in evrim teorisi ve organizmaların morfolojisini dikkate alan geleneksel filogenetik yaklaşımlar olsa da, mutasyonu ve genetik kaymayı, popülasyonlardaki genetik çeşitliliğin kaynağı olarak gören hipotezler de bulunmaktadır. Evrimi destekleyen kanıtlar kayalardan kemiklere, kemiklerden moleküllere kadar çeşitlilik göstermektedir. DNA dizileme analizleriyle canlıların genom dizilimi ve canlılardaki ortak mekanizmalarda etkili proteinler belirlendikçe canlılığın biyolojik kökeninin nereden geldiği, hangi canlının birbiri ile akraba olduğu, hangi organizmaların ortak atayı paylaştığı sorularına moleküler boyutta yanıt oluşturulabilmektedir. Yaşamın kökeni ve evrimin tarihsel olaylarıyla ilgili hipotezlerin bir kısmı, hipotezi test edecek uygulamaların laboratuvarlarda henüz yapılamaması nedeniyle tam olarak açıklanamamaktadır. Bu derlemede, gen ve genom evrimine etki eden mekanizmalar ışığında moleküler evrim ile ilgili çeşitli teori, hipotezler ve evrimin moleküler izleri takip edilerek elde edilen kanıtlar tartışılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: mutasyon; moleküler evrim; LUCA

ABSTRACT

Evolution is being investigated with the aid of today's technological advances. Evolutionary biology researches directly or indirectly may affect today and tomorrow. When evolution is mentioned, even at first Darwin's Evolutionary Theory and phylogenetic approaches that depend on organisms' morphological features come to mind, there are also hypotheses that see mutation and genetic drift as the genetic diversity resource in populations. Proofs that support evolution vary from rocks and bones to molecules. As living organisms' genome sequences and proteins that are involved in common mechanisms are discovered through DNA sequence analysis, it has been answered to these questions in molecular level like what is the origin of the living organisms, which living organism is relative with another, which organisms share the common ancestor. The hypotheses like origin of the life and evolutionary history are not being able to be explained exactly as the hypothesis testing applications can not be performed in the laboratory. In this review, various theories and hypotheses related with molecular evolution are being discussed with proofs that have been obtained by tracking evolution's molecular marks in the light of mechanisms that affect gene and genome evolution.

Keywords: mutation; molecular evolution; LUCA

GİRİŞ

Yaşam oksijensiz koşullarda başlamış ve gelişmiş, erken dönemde mikroaerobik okyanus ortamının sağladığı fotosentez, O₂ birikimine yol açarak aerobik organizmaların gelişimine ortam hazırlamıştır (25, 30). Evrim teorisine göre, yaşamın ortak bir atası vardır. Evrim teorisini destekleyen bulgular hücre düzeyinde ele alındığında, tüm organizmalar, genetik materyal,

protein, lipid, karbohidrat, tuz ve diğer maddeleri içeren sıvıyla dolu zarlardan ibaret hücrelerden oluşur. Bu hücrelerde bulunan makromoleküllerin evrimi; genetik materyallerdeki (DNA ve RNA) değişikliklerin karakterizasyonu, onların ürünlerinin (proteinlerin veya RNA moleküllerinin) evrim süresi boyunca gösterdiği değişikliklerin oranları ve izlerinin belirlenmesidir.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 30.01.2014 - Dergiye kabul edildiği tarih: 01.09.2014

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ANKARA, TURKEY
(İletişim kurulacak yazar: selenguclu@gmail.com)

Günümüzde tüm canlıların DNA, RNA ve protein moleküllerinin temel yapıtaşları aynıdır ve aynı genetik kodu kullanırlar (amino asitleri şifreleyen 61 anlamlı, 3 tanesi anlamsız “dur” kodonları - mitokondriler dışında-evrenseldir) (9). Bakteri, arkea ve ökaryotik genomları karşılaştırıldığında 60 kadar genin ortak olduğu belirlenmiştir. İlginç olarak bu evrensel genlerin tümü ribozomal RNA genleriyle, ribozomal protein ve protein senteziyle ilgili (amino açıl tRNA sentetaz ve sentez faktörleri gibi) genlerdir (26). Günümüzdeki RNA viruslarının erken “RNA dünyasının kalıntıları” olabileceği hipotezi pek çok bilim insanınca savunulmaktadır. Ribozim; spesifik biyokimyasal reaksiyonları katalizleme yeteneğine sahip bir RNA molekülüdür. Ribozimlerin keşfiyle, RNA veya DNA’daki fosfodiester bağlarının oluşumu ve kırılmasında işlevlerinin olduğu belirlenmiştir. Bu katalitik RNA aktivitesi, RNA’nın temel hücrel süreçlerde ilkin molekül olarak görev aldığına işaret etmektedir. Genetik materyalin kökeni ve işlevinin anlaşılmasına yardımcı olan ve evrim çalışmalarına eklenen moleküler veriler, evrim kronolojisinin yeniden düzenlenmesini sağlayan mekanizmaları anlamamıza yardımcı olacaktır.

Yaşam öncesi dönem (kimyasal evrim dönemi)

Yaşam, bir olay ile değil devam eden bir süreç sonunda ortaya çıkmıştır. Tam olarak aydınlatılamamış olsa da, gözlemlenebilen ya da test edilebilen (kanıta dayalı) bilgilere göre canlılığın ortaya çıkış süreciyle ilgili olarak başlıca iki hipotez vardır: 1) canlılığın dünya dışından köken aldığını öne süren “panspermia” hipotezi (eksogenezis), 2) ilkel atmosferde inorganik moleküllerden organik moleküllerin oluştuğunu (kimyasal evrim), daha sonra RNA dünyasının ve hücrelerin ortaya çıktığını açıklayan “biyolojik evrim” hipotezidir (Bugün bilimsel alanda ikinci hipotez daha çok desteklenmektedir). İlkel atmosferin kimyasal bileşimine ilişkin ortak bir görüş henüz bulunmamaktadır. Görüşler, ilkel atmosferin güçlü indirgen özellikte (51) ($CH_4 + N_2, NH_3 + H_2O$, ya da $CO_2 + H_2 + N_2$) ya da nötral özellikte ($CO_2 + N_2 + H_2O$) olabileceği yönündedir (28). Atmosferin taklidine dayanan Miller’in deneyi, derin okyanus ekosistemlerin fark edilmesini sağladı ve yaşamın kökeninin hidrotermal yarıklarda başlamış olabileceği hipotezini oluşturdu (10). Bu hipotezi destekleyen deneylerde en temel biyolojik tepkime, CO_2 ’den başlayarak karbon atomlarının organik moleküllere katılmasıdır. Fe, Ni ve Cu gibi pek çok mineral, hidrotermal koşullarda karbonun katılımını hızlandırmıştır (4). Yaşamın ortaya çıkışında yaşamsal ilk evre, karbon-bazlı biyomoleküllerin sentezi ve birikimidir. Başlangıçta, yaşamın ham maddesinin ağırlıklı olarak CO_2, N ; bölgesel miktarı farklı H_2, CH_4, NH_3 ve diğer öncüllerden oluşan su, basit volkanik gazlar ve kayalardan oluştuğu belirtilmektedir (16).

Günümüz deneysel verilerine göre, prebiyotik dönemin asıl başlangıç materyalleri, HCN, siyanat, formaldehit, formamid, üre, amonyum siyanit, aset aldehit gibi tek karbonlu, iki ve üç karbon atomlu moleküllerdir. Bu bileşikler CH_4, CO ve CO_2, NH_4, N_2 ve su içeren

karışımlarda elektrik deşarjı, UV ışınlaması ve şok dalgalarıyla laboratuarlarda sentezlenebilmektedir (45).

Yaşam moleküllerinin oluşumu

Evrimin moleküler kanıtları, “yaşam molekülleri” olarak adlandırılan ve canlılarda ortak organik moleküller olan karbonhidrat, protein ve lipidler üzerinden incelenmeye olanak sağlamaktadır. Tüm canlılar en çok C, H, N ve O olmak üzere 16 element ortak kullanmaktadır. Yapısında benzer olarak C, H, O, N elementleri bulunan bu moleküllerin, farklı bağlar ve değişken gruplarla organizmada çeşitli fonksiyonlar üstlendiği bilinmektedir. Bu organik moleküllerin oluşumu pek çok deneyle kanıtlanmıştır; 1850’de Adolph Strecker tarafından H_2, CH_4 ve NH_3 moleküllerinin indirgenmesi ile hidrojen siyanid (HCN)’den aldehit ve keton oluştuğu gösterilmiştir (Strecker deneyi). HCN nükleik asitlerin oluşmasında etkili önemli bir moleküldür (2).

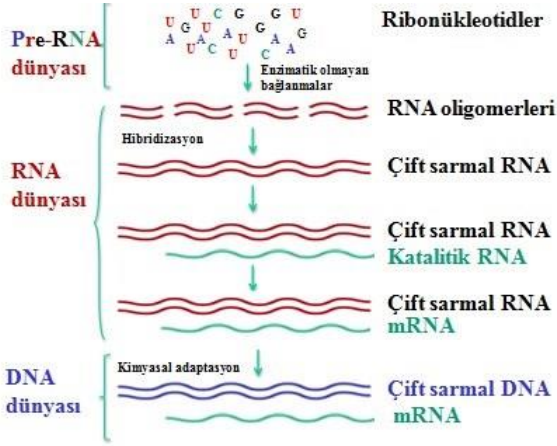
Stanley Lloyd Miller ve Harold Urey tarafından 1953’te gerçekleştirilen deneyde ise organik moleküllerin inorganik moleküllerden, kimyasal tepkimeler sonucu ortaya çıktığı hipotezi test edilmiştir. Su, CH_4, NH_3, H_2 ve CO ’nun kullanıldığı deneyde buharlaşma ve elektrodlar arasında kıvılcımlar oluşturularak dünya atmosferindeki yıldırımların ve su buharının benzer etkisi sağlanmıştır. Deney sonucunda sistemdeki karbonun en az %10-15 kadarının organik bileşik oluşturduğu, %2’sinin glisini, şeker, lipid ve nükleik asitlerin bazı yapıtaşlarını oluşturduğu belirtilmiştir (32). 1961’de Joan Oro, su çözeltisi içinde bulunan HCN ve NH_3 ’ten aminoasit ve adenin oluştuğunu göstermiştir (39).

Yaşamın kökeni ve kalıtım molekülü

Yaşamın kökenine ilişkin araştırmalar, kendini-kopyalayabilen ilk sistemin ne olduğu ile ilgili olarak “önce metabolizma” ya da “önce genetik” olmak üzere iki zıt hipoteze odaklanmıştır. “Önce metabolizma” savunucuları, kimyasalların etkileşerek enerji oluşturduğunu, böylece döngüye katılan yeni yararlı moleküllerin sentezlendiği döngüsel kimyasal bir süreç olarak ilk sistemin metabolizma olduğunu belirtmektedir (44). “Önce genetik” diyen grup ise, önce RNA ya da DNA olarak kalıtsal bilgisini kopyalayabilen sistemlerin oluştuğunu, daha sonra metabolik olayların geliştiğini savunarak “RNA dünyası” hipotezini ortaya atmıştır (37).

İstisnaları olmasına rağmen canlılar enerji kaynağı olarak genellikle glukozu kullanmaktadır. Örneğin, *Clostridium* cinsine ait bakteri türleri, aminoasit fermantasyonu -Stickland reaksiyonu- ile aminoasitleri enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. Günümüzde de bazı bakteriler tarafından enerji eldesinde kullanılan aminoasitlerin, yaşamın ilk evrelerinde karbon kaynağı olarak kullanılmasının, genetik kodun kökenini oluşturduğuna ilişkin hipotezler vardır (53). Evrimin temel sorularından biri de DNA’nın kökenidir. Bilgi saklama kapasitesi daha güçlü olduğu için DNA, RNA’nın yerini almıştır. Bu değişim, ribonükleotid redüktaz enziminin ortaya çıkışı ile ribozun yerini deoksiribozun alması ve urasille timinin değişimi olmak üzere iki aşamada olmuştur (42). RNA dünyası hipotezine göre ilk genler, RNA’larda oluşmuştur.

Prebiyotik dönemde nükleotidlerin enzimatik olmayan birleşmeleriyle oluşan oligonükleotidler, yine enzimatik olmayan birleşmelerle çok da uzun olmayan tek sarmal RNA moleküllerini oluşturmuştur. Tek sarmal RNA'ların kalıcı olmasının güçlüğü, çift sarmal RNA'ların oluşumuyla kısmen aşılmış ve daha sonra günümüzde de işlevsel olan revers transkriptaz enziminin ortaya çıkmasıyla çift sarmal DNA genomlarına geçilmiştir (49) (Şekil 1).



Şekil 1. Genetik bilginin kökeniyle ilgili bir RNA dünyası senaryosu

RNA dünyası hipotezi - Son evrensel ortak ata (LUCA) hipotezi ilişkisi

Tüm canlılarda protein sentezini yapan, RNA-protein kompleksinden oluşan bir yapı olan ribozomların, yaşamın başlangıcında proteinlerin henüz oluşmadığı dönemde, RNA tarafından katalizlenen öncül kimyasal reaksiyonlarla oluştuğu RNA dünyası hipotezi ile ileri sürülmüştür (38).

LUCA; bugün yaşayan tüm organizmaların yaşam ağacının kökündeki hipotetik organizmadır. Yaşam ağacı, 16S rRNA dizilerinin kıyaslanması temel olarak arkea, ökaryot ve bakteriya olarak üç ana gruba ayrılmaktadır. Yaşamın ortak atasını belirleme çalışmaları DNA dizileme analizleri ve RNA dünyasından günümüze kadar kalıtılan moleküllerin izlenmesiyle devam etmektedir (40).

Ökaryotlardaki RNA işleme süreci, LUCA'nın bir yansıması gibidir. Öncül RNA'ların, ribonükleoproteinler (RNP) tarafından olgun RNA'yı oluşturmak üzere işlenmesinin yanı sıra RNP'ler de diğer RNP'ler tarafından işlenmektedir. Alternatif kesim (splicing) mekanizması, snRNA (small nuclear RNA), snoRNA (small nucleolar RNA)'ların katalitik etkisiyle gerçekleşmektedir. Bazı prokaryotlarda bu RNA'lar ve pre-mRNA işlenmesi tamamen kaybolmuştur. Günümüzde ökaryotlar, prokaryotlara göre RNA dünyasının karmaşık kayıtlarını daha fazla içermektedir (40).

Genetik materyal - genetik kod

Genetik kodun evrenselliğine ilişkin, Crick (8) tarafından ortaya atılan başlıca iki temel teoriden biri; kodun stereokimyasal nedenlerle evrensel olduğunu söyleyen ve aminoasitler ile kodladıkları kodonlar arasında fizikokimyasal bir ilgiye dayanan

“stereokimyasal teori”dir. Diğeri ise, genetik kodun oluşumunun rastgele çevredeki olası abiyojik koşulların kombinasyonu ile oluştuğunu ve bu şekilde aktararak devam ettiğini söyleyen “donmuş kaza” (frozen accident) teorisidir (48).

Virüslerden insana kadar kalıtımda görevli iki molekül tipi, sadece dört nükleotidin (Adenin, Guanin, Sitozin, ve Timin) tekrarlarından oluşan DNA ve diğer üç nükleotid aynı olmasına ek olarak timinin yerine urasil'in bulunduğu RNA'dır. DNA ve RNA'da genetik kodun aynı olmasının yanı sıra bu dizilemelerden translasyonla ortaya çıkan aminoasitler de aynıdır (11).

Genetik varyasyonun doğal seçilime katkısı

İnsan genomu dahil olmak üzere her canlı genomu değişkendir. Genomik varyasyonlar, genetik materyaldeki mutasyonlar, eşeyli üreme yoluyla genlerin rekombinasyonu ve popülasyonlar arasındaki göçler (gen akışı) sonucu oluşmaktadır. Mutasyon ve gen akışı etkisi ile popülasyonlarda değişim oluşmasına karşın, bir türün genomu o türün tüm bireylerinde özdeştir (5). Genotipteki küçük farklılıklar, fenotiplerde belirgin farklılıklara neden olabilmektedir. Örneğin, şempanze ve insan genomu arasındaki farklar % 5,07 oranında delesyon ve insersiyonlardan kaynaklanırken, nükleotid farklılıklarının ise sadece % 1.52 oranında olduğu görülmüş, böylece toplam sapma % 6,58 olarak belirtilmiştir. DNA tekrarları çıkarıldığında bu farklılık oranının % 2,37'ye kadar düştüğü görülmektedir (52).

Epigenetik mekanizmalar

Bireyler arasındaki fenotipik değişikliklerin evrimsel kaynağından birisi de, epigenetik mekanizmalar olabilmektedir. Epigenetik, DNA diziliminde değişiklik olmaksızın gen ekspresyonu ve fonksiyonundaki kalıtsal değişikliklerdir (3). Epigenetiğin hücrenin kaderinin belirlenmesinde ve kendini yenilemedeki moleküler düzeydeki rolü uzun zamandır bilinmektedir. Bazı epigenetik karakterler, soylar arasında kalıcı bir şekilde aktarılmaktadır. Epigenetiğin anlaşılması ekolojik ve evrimsel zaman ölçeklerinin her ikisinde de birey ve popülasyon düzeyinde süreçlerin anlaşılmasına bir bakış açısı sunmaktadır (1). Histon modifikasyonları, kodlanmayan RNA'lar ve yapısal gen ekspresyonunu düzenleyerek türler arası fenotipik varyasyonlara katkı sağlamaktadır (41). Bu nedenle epigenetik mekanizmalar yoluyla fenotipik potansiyeli artmış ve bazı durumlarda kalıtılabilen bir genotip, evrim teorisi kapsamına alınmalıdır (47).

Gen akışı-yatay gen transferi

Gen akışı, popülasyonlar ve türler arasında oluşan gen alış verişidir (33). Genlerin yatay olarak transferi, bakterilerden ökaryotlara doğru gerçekleşmektedir (43). Yatay gen transferi olduğunda genleri tekil filogenetik belirteç olarak kullanarak, organizmaların filogenisini belirlemek güçleşmektedir (24).

Hareketli elementlerin genom evrimine katkısı

Barbara McClintock (31) tarafından ilk kez bitkilerde tanımlanan, “mobil elementler” genomda sıklıkla yerlerini değiştirerek, genlerin yapısının değişmesine ve yeni fonksiyonlar kazanmasına neden olmaktadır. “Transpozisyon elementleri” olarak da adlandırılan bu hareketli yapılar genom içinde yer değiştirebilmekte ya

da kendini replike ederek kopyalarını genomun başka bir bölgesine katabilmektedir.

Yatay gen transferi (YGT), filogenetik sınıflandırma için bir zorluk oluşturmaktadır. Bakterilerde türleşme ve alt-türleşmeyi makroevrimsel olaylardan çok, YGT yönetmektedir. Bakterilerin yeni ortamlara sadece tek nükleotid değişimleri ile değil YGT ile de adapte olabilecekları bilinmektedir. Prokaryot ve ökaryotlardaki aminoasit tRNA sentetazların YGT ile iki yönlü olarak değiştirildiği gözlenmiştir (27).

Gen duplikasyonunun yeni genler ve fonksiyonları üzerine etkisi

Ohno (34), evrensel ortak atanın ortaya çıkmasından bu yana en önemli evrimsel kuvvetin gen duplikasyonu olduğunu savunmuştur. Ökaryotlarda rRNA genleri, büyüme faktörleri, hormon reseptörleri ya da immünglobulin genleri gibi çoklu-gen ve süper-gen aileleri, bir tek kopyadan duplikasyonla oluşmuştur. Yüksek organizmalardaki karmaşık evrimin birincil mekanizması, gen duplikasyonu ve sonrasındaki mutasyonel dejenerasyon ile farklılaşma olaylarıdır. Doğal seçim ve rastgele kayma, gen ailelerinin değişimi için önemlidir. Eşit olmayan crossing over ve gen dönüşümü gen duplikasyonunu tetikleyen moleküler etkileşimlerdir (35). Genlerin kopyalanması, evrimsel süreçte yeni genlerin geliştirilebilmesi için önemli bir kaynaktır (6). Atasal bir genin bir kopyasının mutasyona uğramasıyla, farklı fonksiyona sahip yeni bir gen oluşabilmektedir. Bu şekilde, gen çiftindeki bir gen yeni bir işlev kazanırken diğer gen kopyası, eski işlevini sürdürmeye devam edebilmektedir (20). Yeni gen nesli, eş zamanlı kopyalanan birçok genin küçük parçalarını içerebilmekte ve bu parçalarla yeni işlevlere sahip kombinasyonlar oluşturabilmektedir (36).

Mutasyonların genetik özelliklere etkisi

Hücre genomunda değişikliklere neden olan mutasyonlar, baz düzeyinde (nokta mutasyonu) olabildiği gibi genomda bir genin ek bir kopyasının ortaya çıkmasını sağlayacak şekilde kromozomların büyük bölümlerini de kapsayabilmektedir (15). Nötral etkili mutasyonlar ise, canlının hayatta kalma başarısına etki etmeyen, edinilen ya da kaybedilen özelliklerin, canlının hayatta kalmasını, üreme başarısını etkilemediği mutasyonlardır. Bu tip mutasyonlar ortalama bir sürede, yaklaşık olarak sabit zaman aralıklarıyla oluşur (23). Canlılarda oluşan mutasyonların büyük kısmı (%70-90'ı) nötral mutasyonlardır. Nötral mutasyonlar dışındaki mutasyonların (%10-30) büyük kısmı zararlıdır ve popülasyondan elimine edilmektedir ancak geriye kalan küçük bir kısım da (%1-10) yararlı etkilere neden olabilmektedir (46).

Darwin'in doğal seleksiyonla evrim teorisine karşılık, moleküler evrimin nötral teorisine

Kimura'nın (21) ortaya attığı moleküler evrimin nötral kuramı, Darwin'in evrim teorisinden farklı olarak, popülasyon içindeki çoğu çeşitliliğin, doğal seçilimin değil mutasyon ve genetik sürüklenmenin bir sonucu olduğunu söylemektedir. Bütün aleller görevlerini eşit düzeyde iyi yapmaktadır; diğer bir deyişle çeşitlilik nötraldir (21).

Kimura ve Ohta (22) moleküler evrim kanıtı olarak ilk dördü deneysel, sonuncusu ise teorik olmak üzere beş temel prensip üzerinde durmuştur: 1) Proteinin üçüncül yapısı temel olarak değişmediği sürece her protein için evrim hızı (aminoasit değişiklikleri) yaklaşık olarak her bir yıl için sabittir, 2) Fonksiyonel önemi daha az olan moleküller ya da kısımları; daha önemli olanlardan daha hızlı evrimleşirler, 3) Az zarar verici mutasyonlar, daha çok zarar verenlere göre daha sık evrimleşir, 4) Gen duplikasyonlarında, genin yeni bir fonksiyon kazanması önceliklidir, 5) Evrimde zararlı mutasyonların seçici ayıklanması ve seçici nötral ya da kısmen zararlı mutasyonlar; Darwin'in pozitif seçimli yararlı mutasyonlarına kıyasla çok daha sık olmaktadır.

Moleküler saat hipotezi

Hemoglobin, korunmuş bir gen ürünü olması ve kırmızı kan hücrelerinde oksijen taşınımı gibi hayati fonksiyonu nedeniyle moleküler uyumun evrimsel incelemesi için avantajlıdır. Bir kaç memeli hayvanın hemoglobin ve sitokrom c proteinlerinin aminoasit dizisi kıyaslandığında, iki proteinde farklılık gösteren aminoasit sayısı ve fosil kaynaklarda belirtilen bu hayvanların birbirlerinden ayrılma zamanlarının birbirleriyle orantılı olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar "moleküler saat hipotezi"nin kurulmasını sağlamıştır. Bu hipoteze göre; belirlenen herhangi bir proteinin evrimsel değişim hızının zaman içinde ve farklı soylar üzerinde yaklaşık olarak sabit olabileceği düşüncesi ile mutasyon oranlarının her protein için sabit olduğu varsayılmıştır. (54).

SONUÇ

Arkeolojik ve paleontolojik kalınlardan elde edilen DNA örneklerinin kullanıldığı antik DNA çalışmaları, geçmişe yolculuk yapmaya olanak vermesiyle soyu tükenmiş organizmaların şimdiki yakın akrabaları arasındaki genetik ilişkinin ortaya konmasına ve yaşamın kökenine ilişkin çeşitli hipotezlerin test edilmesine yardımcı olmaktadır. (19). Antik DNA çalışmaları, yüzyıllarca korunmuş DNA örnekleri kullanılarak değişimin moleküler hızının tahmini, özgün evrim hipotezlerinin test edilmesi, genetik çeşitlilik ve popülasyon büyüklüğünün zamanla değişiminin tahmin edilmesi konularına odaklanmıştır (18).

Günümüzde çoğu canlı genomu DNA'dan oluşmasına rağmen "RNA dünyası hipotezi" evrimsel süreçte meydana gelen ilk kalıtsal materyalin RNA olduğunu öne sürmektedir. RNA yapısında katalitik aktiviteye sahip ribozimler ve RNA yapısındaki diğer enzimler bu hipotezi desteklemektedir (12).

Ribozimlerin otokatalitik yeteneği, ilk kez Thomas R. Cech (7) (Tetrahymena'da rRNA'da grup I ve II intronlarının kendilerini koparması) ve Guerrier ve Altman (15) tarafından tRNA'nın işlenmesinde rolü olan ribonükleaz P'nin gösterilmesiyle keşfedilmiş ve Kimya dalında 1989 yılında Nobel ile ödüllendirilmiştir. Moleküler düzeyde genotipi ve fenotipi birleştiren RNA dünyası hipotezi kavramı Gilbert, W. tarafından daha sonra ortaya atılmıştır (13).

Canlılarda işlevsel olan ortak biyolojik mekanizmaların aydınlatılması sayesinde, bu mekanizmalarda etki gösteren proteinlerin, ifade edilen genlerin dizisinin

belirlenmesi ve diğer canlılarla kıyaslanmasına olanak sağlayan biyoinformatik araçlar ile moleküler düzeyde evrime kanıtlar eklenmeye devam edilmektedir. Kimyasal evrim döneminin aydınlatılması ve tüm canlılarda genetik materyal baz bileşeninin aynı olması moleküler temelde evrimi destekleyen verilerdir. Bu temel bilgiler ışığında basit yapılı canlılarda gerçekleştirilen yenilikler, tıp alanındaki gelişmelere de olanak tanımaktadır. Örneğin, 2013 yılında *E.coli* bakterisinde “dur kodonu”nun değiştirilmesiyle bakteriye viral dirençlilik özelliği kazandırılmıştır (29). Bu genetiği yeniden kodlanmış organizmalar, (GRO: genetically recoded organisms) gen ve protein kaynaklı pek çok hastalığın tedavisine umut olabilecek potansiyeldedir. Moleküler biyoloji alanında genlerin fonksiyonlarının belirlenmesinde, çeşitli proteinlerin etkisinin araştırılmasına olanak tanıyan mutasyonlar, yatay gen geçişleri, epigenetik varyasyonlar, mobil elementler ve gen duplikasyonu gibi mekanizmaların etkisiyle meydana gelmekte ve yeni genler oluşturmaktadır.

Gen merkezci yaklaşımın ötesinde, tüm canlı formlarındaki çeşitliliği açıklayabilecek, sistemler üzerinden bütünü inceleyen yeni “genom-merkezli konsept” ile evrim teorisi yeniden yorumlanmaktadır (17). Yeni bir teorinin paralelinde oluşan farklı görüşler, salt gerçek olarak kabul edilen temel bilgilerin değişmesi ya da güncellenmesiyle bilimsel gerçeği değiştirebilmektedir. Örneğin, yaşamın temel molekülleri arasında hiç bahsedilmeyen “arsenik”in, Mono Gölü’nde Halomonadaceae familyasına ait bakterilerin GFAJ-1 suşunun DNA’larında fosfor yerine kullanıldığının keşfiyle yaşamın moleküler tanımı yeniden şekillenmiştir (50). Rastgele genetik drift (kayma) ve mutasyonların dengeleyici etkileri ile bazı alellerin nötral durumda kalmasının, evrime doğal seçimden daha fazla hizmet ettiğini öne süren moleküler evrimin nötral teorisi, bir diğer alternatif olarak ortaya çıkmıştır. İki türün birbirinden yaklaşık olarak ne kadar süre önce ayrıldığına hesaplayan moleküler saat hipotezi ile evrimleşme hızının bütün ekosistemlerde eşit olduğu yanlışlığına düşülmemelidir. Evrimin her popülasyonda, her ekosistemde aynı hızda ilerlemediği unutulmamalıdır. Bazı türler yaşayan fosiller olarak var olmaya devam ederken bazılarının çoktan tarihin derinliklerine gömülmesi türler arasındaki evrimleşme hızı arasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Evrimsel genetik, sistemler biyolojisi, karşılaştırmalı-fonksiyonel evrim çalışmaları ile elde edilen veriler, evrimin mekanizmasını, yeni hipotezler, teorilerle gelişen teknolojinin ve biriken bilginin ışığında yeniden düzenlemektedir.

KAYNAKLAR

1. Angers B, Castonguay E, Massicotte R. Environmentally induced phenotypes and DNA methylation: how to deal with unpredictable conditions until the next generation and after. *Molecular Ecology* 2010;19(7):1283-1295.
2. Bada JL. How life began on Earth: a status report, *Earth Planet Science Letters* 2004;226:1-15.
3. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes and Development*, 2009;23(7):781-783.
4. Blöchl E, Keller M, Wächtershäuser G, Stetter KO. Reactions depending on iron sulphide and linking geochemistry with biochemistry. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 1992;89:8117-8120.
5. Butlin RK, Tregenza T. Levels of genetic polymorphism: marker loci versus quantitative traits. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* 1998;353(1366):187-198.
6. Carroll SB, Grenier J, Weatherbee SD. *From DNA to Diversity: Molecular Genetics and the Evolution of Animal Design*. 2nd ed., Oxford: Blackwell Publishing, 2005.
7. Cech TR, Zaugg AJ, Grabowski PJ. In vitro splicing of the ribosomal RNA precursor of Tetrahymena: involvement of a guanosine nucleotide in the excision of the intervening sequence. *Cell* 1981;27:487-496.
8. Corliss JB, Baross JA, Hoffman SE. An hypothesis concerning the relationship between submarine hot springs and the origin of life on earth. *Oceanologica Acta* 1981;4:59-69.
9. Crick FHC. The origin of the genetic code. *Journal of Molecular Biology* 1968; 38: 367-379.
10. Dobzhansky T. Nothing in Biology Makes Sense except in the Light of Evolution. *National Association of Biology Teachers* 1973;35(3):125-129.
11. Forterr P. The two ages of the RNA world, and the transition to the DNA world: a story of viruses and cells. *Biochimie* 2005; 87(9):793-803.
12. Gilbert, W. The RNA world. *Nature* 1986; 319: 618.
13. Guerrier TC, Altman S. Catalytic activity of an RNA molecule prepared by transcription in vitro. *Science* 1984;223:285-286.
14. Hastings PJ, Lupski JR, Rosenberg SM, Ira G. Mechanisms of change in gene copy number. *Nature Reviews Genetics* 2009;10(8):551-564
15. Hazen RM. The Emergence of Chemical Complexity: An Introduction, In: Zaikowski L (ed). *Chemical Evolution across Space and Time*. ACS Symposium Series; American Chemical Society. Washington, DC, 2008.
16. Heng HHQ. The genome-centric concept: resynthesis of evolutionary theory. *BioEssays*, DOI: 10.1002/bies.200800182, March 30, 2009.
17. Higuchi R, Bowman B, Freiburger M, Ryder OA, Wilson AC. DNA sequences from the quagga, an extinct member of the horse family. *Nature* 1984;312:282-284.
18. Hofreiter M, Serre D, Poinar HN, Kuch M, Pääbo S. Ancient DNA. *Nature Reviews Genetics* 2001;2:353-359.
19. Hurler M. Gene duplication: the genomic trade in spare parts. *PLoS Biol* DOI:10.1371/journal.pbio.0020206, July 13, 2004.
20. Johannes F, et al. Assessing the impact of transgenerational epigenetic variation on complex

- traits. PLoS Genet, DOI:10.1371/journal.pgen.1000530, June 26, 2009.
21. Kimura M. Evolutionary rate at the molecular level. *Nature* 1968;217:624-626.
 22. Kimura M, Ohta T. On some principles governing molecular evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1974;71(7): 2848-285.
 23. Kimura M. The neutral theory of molecular evolution: A review of recent evidence. *The Japanese Journal of Genetics* 1991;66:367-386
 24. Knight RD, Landweber LF. Rhyme or reason: RNA-arginine interactions and the genetic code. *Chemistry & Biology* 1998;5(9):215-220.
 25. Knoll AH, Carroll SB. Early animal evolution: emerging views from comparative biology and geology. *Science* 1999;284(5423):2129-37.
 26. Koonin EV. Comparative genomics, minimal gene-sets and the last universal common ancestor. *Nature Reviews Microbiology* 2003;1:127-136.
 27. Kurland C.G.(2000), Something for everyone:Horizontal gene transfer in evolution. *EMBO Rep.* 2000 August 15;1(2):92-95.
 28. Lazcano A, Miller SL. The origin and early evolution review of life: Prebiotic chemistry, the Pre-RNA world, and time. *Cell* 1996;85:793-798.
 29. Marc J, et al. Genomically recoded organisms expand biological functions. *Science*, DOI: 10.1126/science.124145918, October 18, 2013.
 30. Martin W, Russel MJ. On the origins of cells: a hypothesis for the evolutionary transitions from abiotic geochemistry to chemoautotrophic prokaryotes, and from prokaryotes to nucleated cells. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological* 2003;358(1429):59-83.
 31. McClintock B. The Stability of Broken Ends of Chromosomes in *Zea Mays*. *Genetics* 1941;26(2):234-282.
 32. Miller SL. Production of amino acids under possible primitive earth conditions. *Journal of American Chemical Society* 1955;77(9):2351-2361.
 33. Morjan C, Rieseberg L. How species evolve collectively: implications of gene flow and selection for the spread of advantageous alleles. *Molecular Ecology* 2004; 13(6):1341-1356.
 34. Ohno S. *Sex Chromosomes and Sex Linked Gene*. Springer Verlag, Berlin, 1967.
 35. Ohta T. Role of gene duplication in evolution. *Genome* 1989;31(1):304-310.
 36. Orengo CA, Thornton JM. Protein families and their evolution-a structural perspective. *Annual Review of Biochemistry* 2005;74(1):867-900.
 37. Orgel LE. RNA catalysis and the origin of life. *Journal of Theoretical Biology* 1986;123(2):127-49.
 38. Orgel L. Prebiotic chemistry and the origin of the RNA world. *Critical Review of Biochemistry and Molecular Biology* 2004;39(2):99-123.
 39. Oró J, Kamat SS. Amino-acid synthesis from hydrogen cyanide under possible primitive earth conditions. *Nature* 1961;190:442-443.
 40. Penny D, Poole A. The nature of the last universal common ancestor. *Current opinion in genetics & development* 1999;9(6):672-677.
 41. Pirrotta V, Steller H, Bozzetti MP. Multiple upstream regulatory elements control the expression of the *Drosophila* white gene. *The EMBO Journal* 1985;4(13A):3501-3508.
 42. Poole A, Penny D, Sjöberg BM. Confounded cytosine! Tinkering and the evolution of DNA, *Nature Review of Molecular Cell Biology* 2001;2:147-151.
 43. River MC, Lake JA. The ring of life provides evidence for a genome fusion origin of eukaryotes. *Nature* 2004;431(9):152-155.
 44. Russell MJ, Hall AJ. The emergence of life from iron monosulphide bubbles at a submarine hydrothermal redox and pH front. *Journal of the Geological Society of London*,1957; 154: 377-402.
 45. Saladino R, Crestini C, Costanzo G, DiMauro, E. From Simple Amphiphiles to protocell Models. In: Walde P (ed). *Topics in Current Chemistry*, Springer. Berlin/Heidelberg, 2005;29.
 46. Sawyer SA, Parsch J, Zhang Z, Hartl DL. Prevalence of positive selection among nearly neutral amino acid replacements in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(16):6504-6510
 47. Schrey AW, et al. The role of epigenetics in evolution: the extended synthesis, *Genetics Research International*, DOI:10.1155/2012/286164, December 15, 2012.
 48. Sella G, Ardell DH. The coevolution of genes and genetic codes: Crick's frozen accident revisited. *Journal of Molecular Evolution* 2006;63(3):297-313.
 49. Sievers D, Von Kiedrowski G. Self-replication of complementary nucleotide-based oligomers, *Nature* 1994;369:221-224.
 50. Simon FW, et al. A Bacterium That Can Grow by Using Arsenic Instead of Phosphorus. *Science* 2011; 332(6034):1163-1166.
 51. Stribling R, Miller SL. Energy yields for hydrogen cyanide and formaldehyde synthesis: the HCN and amino acid concentrations in the primitive ocean. *Origins of Life and Evolution of Biospheres* 1987;17:261-273.
 52. Wetterbom A, Sevov M, Cavelier L, Bergström TF. Comparative genomic analysis of human and chimpanzee indicates a key role for indels in primate evolution. *Journal of Molecular Evolution* 2006;63(5):682-690.
 53. Vldar HP. Amino acid fermentation at the origin of the genetic code. *Biology Direct* 2012;7:6.
 54. Zuckerkandl E, Pauling L. 1965 In: Bryson V, Vogel HJ (ed). *Evolving Gene and Proteins*. Academic Press, New York, 1965;97-166.