

Bir virüs yapıtı olarak *Homo sapiens*

Çağatay Tarhan*

“

Özellikle RNA transpozonları (retrovirüsler ya da retrotranspozonlar) hala hareketli elementler olarak genomlarımızda yer almaktadır ve bunlar, etkinlikleri değişken ölçekte olsa da, genomumuzun yaklaşık % 45 kadarını oluşturmaktadır

”

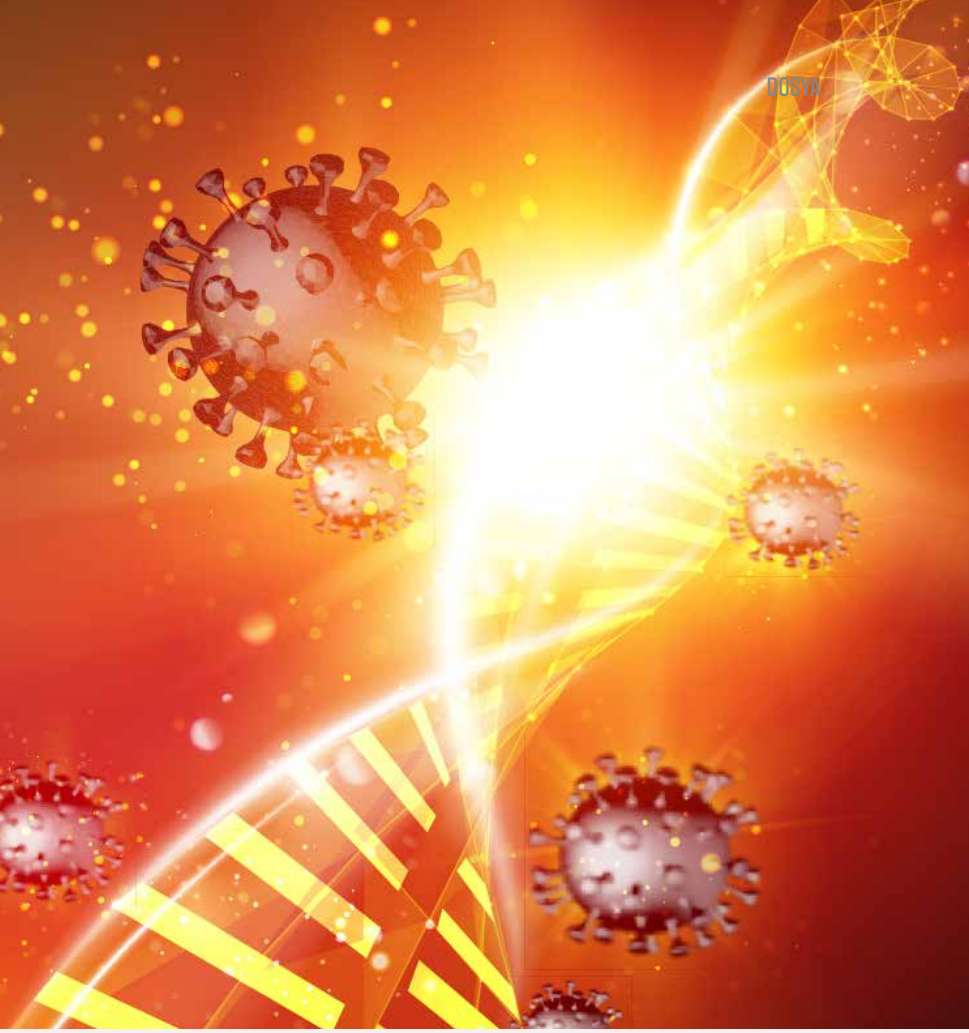
Dünya üzerinde en fazla sayıda bulunan ve en fazla çeşitlilik gösteren genetik varlıklar olan virüsler protein ve lipid yapıdaki bir kılıf içinde yer alan, canlı hücrelere girip bu hücrelerin metabolik süreçlerini yeni virüsler üretmek için kullanan DNA ya da RNA parçalarıdır ve yaşamın üç büyük domeninin üyelerini ve hatta diğer virüsleri bile enfekte edebilmektedir. 1898 yılında Hollandalı mikrobiyolog Martinus Beijerinck tütün mozaik hastalığının nedeninin bakteriler değil de ondan çok daha küçük bulaşıcı bir yapı olduğunu bir filtreleme işlemiyle göstermiş ve bu yapıların canlı hücreler içinde kendini çoğalttığı sonucuna varmıştır. Yapının adı, bu yapının bakterilerden farklı olduğunu vurgulamak amacıyla Yunancadaki “sıvı, akışkan, zehirli madde” anlamına gelen virüs olarak belirlenmiştir. Canlı olarak tanımlanıp tanımlanmayacakları farklı kriterler temel alınarak o dönemden beri süregelen bir tartışma konusu olmakla beraber virüslerin belki kabaca kimyanın temsil edeceği cansızlıkla biyolojinin

*Dr., Öğretim Üyesi

temsil edeceği canlılık arasındaki sürekliliğin bir parçası olduğu söylenebilir. Zira yaşamın kendisi bizim onu anlamak için yaptığımız sınıflandırmaların sınırlarını çoğunlukla aşmakta ve kimi zaman geçişken, ara durumlar sergileyebilmektedir. Günümüzde sınıflandırılmış olan 150 virüs ailesi ve bu ailenin üyesi olan 5560 virüs türü bulunmaktadır (International Committee on Taxonomy of Viruses Executive Committee, 2019). Bunların bir kısmı bitkilerde etkili olurken bir kısmı bakterilerde, arkelere ya da hayvanlar üzerinde bulunmakta, bir kısmı patojenite gösterirken, bir kısmı adının anlamından bağımsız biçimde herhangi bir patojeniteye yol açmadan sessizce varlığını sürdürmektedir.

İnsan genomunun nükleotid dizisi ortaya çıkarıldığında bu dizinin yer yüzünde bulunan pek çok türün DNA dizisini de şu ya da bu oranda içerdiği görüldü. Öyle ki buna bakılarak insanın farklı organizmalara yakınlık ya da uzaklığı genetik düzeyde, yüzde cinsinden, niceliksel olarak verilmeye başlandı. Örneğin şempanze genom bakımından insana %98 civarında benzerlik gösterirken bira mayası olarak

da bilinen ve ökaryotik tek hücreli bir organizma olan *Saccharomyces cerevisiae*'de bu benzerlik %23 civarındadır. İnsan genomuna ilişkin verilerden elde edilen bir sonuç ise çok daha şaşırtıcıydı. Başka organizmalara genom bakımından benzemenin ötesinde insan genomunun neredeyse yarısı virüsler ya da virüs benzeri parçalar tarafından oluşturulmuştu (Lander ve diğ. 2001). Genel olarak sıçrayan genler (Transpozabl elementler) olarak adlandırılacak bu DNA parçaları bir genomun içinde ve hatta genomlar arasında hareket edip başka bölgelere yerleşebilen parçalardır. Bir anlamda bunlara, bütünlüğünü yitirmek pahasına genom içinde kendisini çoğaltmaya devam eden virüsler de denebilir. Her ne kadar genom içindeki varlıkları ve etkileri 1940'lı yıllarda Barbara McClintock tarafından saptanarak kendisine 1983'te Nobel ödülü kazandırmış olsa da içinde yer aldıkları konağa yönelik biyolojik ve evrimsel etkileri son 20 yılda çok daha iyi bir şekilde anlaşılmaya başlanmıştır. Özellikle RNA transpozonları (retrovirüsler ya da retrotranspozonlar) hala hareketli elementler olarak genomlarımızda yer



almaktadır ve bunlar, etkinlikleri değişken ölçekte olsa da, genomumuzun yaklaşık % 45 kadarını oluşturmaktadır (Buzdin A, 2007). İnsan endojen retrovirüslerinin tüm genomun salt %8'ini oluşturduğu ve bunun tüm genomda protein şifreleyen kısmın yaklaşık 4 katı kadar bir yer tuttuğu göz önünde bulundurulursa bu yapıların önemi daha iyi anlaşılabilir. Retrovirüsler tipik olarak vücut dokularını enfekte eder fakat enfekte ettiği konağın popülasyonunda yayıldıkça, daha düşük bir olasılıkla olmakla beraber, üreme hücrelerini de enfekte eder ve onların genomlarına yerleşir. Konak popülasyonuna bu şekilde giren virüsler artık genetik bir bileşen olarak endojen retrovirüs adını alır ve bu aşamadan sonra doğal seçim ve genetik sürüklenme gibi evrimsel etkenlerin karmaşık etkileşimleri sonucunda konak genomlarında sabitlenebilir ya da ortadan kalkabilirler. Fakat genoma yerleşip sabitlenen virüsler olduğu haliyle tam bir virüs olarak kalmaz, binlerce yıl boyunca üzerlerinde çeşitli mutasyonlar biriktirmeleri nedeniyle klasik viral çoğalma mekanizmalarını yitirerek daha pasif bir genetik kalıntı haline

gelir (Dewannieux M ve Heidmann T, 2013). Milyonlarca yıllık süreçte omurgalıların genomunda binlerce viral genom kalıntısı birikmiştir. Fakat bunlar yerleşik element olarak kalmaz, klasik durumdaki hücreleri istila edip onun mekanizmaları aracılığıyla kendini çoğaltmaktan çok farklı olarak tek bir hücrenin genomunda, RNA halinde kopyalarını çıkarıp genomun başka bir bölgesine DNA parçası olarak yerleşebilir. Bu tablo bize bu viral parçaların salt pasif kalıntılar olmadığını, insan genomunun dizilimini değiştirebilme yetisine sahip olduklarını ve bunun sonucunda genomun çalışma biçimini etkileme potansiyeli taşıyan moleküller olduğunu göstermektedir. Bu, viral kalıntıların, genomun hem normal işlerliğinde yaratacağı avantaj ya da dezavantajlara hem de bir virüsün yol açacağı bulaşıcı hastalıklardan farklı olarak başka hastalıkların altında yatan mekanizmaları da oluşturabileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle öyle görünüyor ki bugün bir tür olarak sergilediğimiz biyolojik, genetik ve davranışsal özelliklerin yanı sıra sahip olduğumuz hastalıklar bağlamında da virüsler bizi biz eden etkenlerden

biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Sahip olduğumuz biyolojik özelliklerin milyonlarca yıllık bir evrimsel sürecin sonunda oluştuğu düşünülürse virüslerin hem geçmişte hem de günümüzde insan evrimindeki önemi ortaya çıkar. Şimdi bu etkilere biraz daha yakından bakalım.

Retrotranspozonların insan genomuna etkisi büyük oranda aşırı miktardaki kopya sayısından kaynaklanır. Öyle ki ortalama olarak her 3000 bazda bir bir retrotranspozon olan Alu tekrar dizisi vardır. Bu dizilerin retrotranspozisyonunun insanda her yirmi doğumda bir bir araya girme olarak tahmin edilmektedir (Cordaux, R ve diğ. 2006) Protein şifreleyen bölgeye transpoze olup bu şekilde araya girerek yapı bozumuyla ilişkilendirilen 65 durum tanımlanmıştır ve bunların hemofili, kistik fibroz, Apert sendromu, Duchenne müsküler distrofi, hiperkolesterolemi ve meme ve kolon kanseri gibi kalıtsal hastalıklara neden olduğu bildirilmiştir (Callinan ve Batzer, 2006) Bir retrovirüs genoma yerleştiğinde ve genomun başka bölgelerine kendini kopyaladığında gittiği yer yukarıda belirtildiği gibi genin kendisi ya da gen düzenleyici bölgenin yakını olabilir. Bu elbette söz konusu viral parçanın gittiği yerdeki genin çalışmasına etki etme potansiyeli anlamına gelir. Genin içine girerek yapısını bozabilir ya da o genin çalışma düzenini değiştirebilir. Bu yukarıda örneklenen olumsuz bir sonuca yol açabileceği gibi yeni işlevlerin ya da çalışma kombinasyonlarının ortaya çıkması anlamına da gelebilir. Genel olarak bakıldığında retrovirüslerin sahip oldukları birbirini tekrar eden uç kısımları bir genin çalışmaya başlamasını sağlayan başlatıcı bölge (promötör) işlevini görebilir, genin anlatımını artıran (enhancer) ya da baskılayan bir etkide bulunabilir, kromatinin bükülmesini sağlayabilir ve pek çok düzenleyici protein için bağlanma bölgesi oluşturabilir. (Young J. ve diğ, 2013) İnsan genomunda gen işlevinin başlamasında etkili olan proteinlerin DNA'ya bağlanma bölgelerinin %20-30 viral ya da virüs benzeri kalıntılar olduğu gösterilmiştir (Garazha A. ve diğ, 2015) Öte yandan insandaki endojen retrovirüslerin yaklaşık %50'si dokularda gen anla-



tımının başlaması için gerekli dizileri sunmaktadır (Buzdin A. ve diğ. 2006). Gen dışı bölgeye girip etki etmeye örnek olarak mikrosatellit oluşturma bölgeleri verilebilir. Bu bölgeler bireysel polimorfizmleri oluşturan rastgele tekrarlı dizilerdir. İnsan ve şempanzelerin ortaklaştığı mikrosatellitlerin %20'sinin Alu tekrar dizilerinden oluştuğu bildirilmiştir (Kelkar ve diğ, 2008) Tüm bu moleküler mekanizmalar yukarıda bahsettiğimiz biyolojik özelliklerin kısmen değişmesi, bazılarının nötr kalması, bazı yeni özelliklerin ortaya çıkması ve bazılarının olumsuz biçimde etkilenmesi anlamına gelebilir. Her ne olursa olsun bu durum o konağın evrimleşmesinde önemli bir basamak teşkil eder. Öte yandan bu etkiler konağın genomunda kararsızlık yaratabilir. Bunu engellemek içinse konak virüsün kendini kopyalamasını ya da kendi proteinlerini üretmesini engelleyen mekanizmalarını çalıştırır. Örneğin bu mekanizmalardan biri endojen retrovirüsün genomunu mutasyon bombardımanına tutmaktır (Bae EH ve Jung YT, 2014.) Bu nedenle insan genomunda çok daha yaşlı olan retrovirüslerin konağın gen anlatımını başlatıcı proteinleriyle etkileşme şansı çok daha düşüktür. Bir anlamda konak virüsün genomunu evcilleştirmiş, etkinliğini belirli sınırlar içinde tutmuştur. Bu çerçeveden bakıldığında başka organizmalarda olduğu gibi insan ve endojen retrovirüs arasında bir tür karşılıklı önlem alma yarışı ve sonunda kabaca bir moleküler ödünleşme gerçekleşir. Virüs asıl kimliğini kaybedip kalıntı halinde varlığını sürdürürken insan genomu virüsün kendi dengesini bozmayacak şekilde yapısında taşımaya devam vermiştir.

Endojen retrovirüsün memeli ve insan evriminde yol açtığı en çarpıcı örneklerden biri embriyo ve anne arasındaki besin, gaz alışverişini sağlayan plasenta oluşumunda önemli bir rol teşkil eden Syncytin 1 genidir. Bu gen embriyonun annenin uterusuna tutunmasını sağlayan özel bir proteini şifreler. Aslında bu gen, normalde hücreyi enfekte eden retrovirüsün envelope (zarf) adı verilen ve virüsün hücre reseptörüne tutunup membranıyla birleşerek içeri girmesini sağlayan HERV-W isimli genidir. Dolayısıyla



virüsün hücreyle birleşmesini sağlayan bu gen insanda (ve farklı yapıda olmak kaydıyla başka bazı memelilerde de) embriyo ile anne uterusu arasındaki birleşmeyi daha etkin bir şekilde sağlamak üzere konak tarafından kullanılmaya başlamıştır. Öyle ki insandaki birleşme süreci virüsün hücrelere etkin biçimde girme mekanizmasını kendine mal etmiştir. Öte yandan burada etkin olan başka endojen retrovirüsler bağışıklık sistemini baskılayarak annenin fetüsü reddetmesinin de önlemektedir (Frendo JL ve diğ. 2003).

Diğer iyi bilinen bir örnek karbonhidratları sindiren enzim olan amilazın kulak altı bezlerine özgü olacak şekilde üretimini sağlayan ve yine bir endojen retrovirüs geni olan HERV-E genidir. Bu örnekte genin kendisi doğrudan bir işlev görmektense amilaz enzimi üreten AMY1C geninin hangi

dokuda anlatım yapacağını düzenleyici bir rol oynamaktadır (Ting CN ve diğ. 1992). Prolaktin memelilerde hamilelikte süt salgılanmasıyla ilgili işlevi olan bir hormondur. Bu hormonun insanda ve diğer primatlarda başka bazı memelilerden farklı olarak endometriumdaki üretiminin düzenlenmesinde rol oynayan MER39 isimli genetik element yine bir endojen retrovirüstür ve onlara özgü bir özellik sağlar. Farelerde ve fillerde hormonun başka tipteki retroviral elementlerle benzer biçimde düzenlenmesi yakın-sayan bir evime ve uyarlanımsal bir evrime işaret etmektedir. Bu durum endojen retrovirüslerin organizma evrimine etkisine ilişkin önemli bir örnek daha sunmaktadır (Emera D ve diğ. 2012). İnsana özgü bir diğer önemli etki, merkezi sinir sistemindeki nöronlar arasındaki iletişimde kimya-

salların (nörotransmitter) sentezinde rol oynayan PRODH geninde görülmektedir. Bu gen en çok beynin hipokampus bölgesine özgü olarak anlatım yapmakta ve bu anlatım biçimi yine endojen bir retrovirüs olan HERV-K'nin düzenlemesiyle gerçekleşmektedir. Daha ilginç bir bulgu olarak PRODH geni şizofreni ve diğer bazı nörolojik bozukluklarla ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle PRODHgeniyle HERV-K'nin etkileşimi insanın merkezi sinir sisteminin evrimine katkı sağlamış olabilir. (Suntsova M ve diğ. 2013)

Endojen virüslerin sunduğu evrimsel avantajlardan biri de kendilerinin ürünü olan proteinlerin bir anti-viral olarak işlev görerek konağı dışarıdan gelecek benzer virüslere karşı korumasıdır. Endojen retrovirüslerin ürettiği env proteini normalde virüsün hücre içine girerken kullanacağı reseptörü bloke eder. Dolayısıyla kabaca içinde yer aldığı hücrenin sahibiymiş gibi davranarak aynı reseptörü kullanan başka virüslerin içeri girmesini engellemiş olur. Bu tür endojen retrovirüslere sahip olan popülasyon dışarıdan gelen yeni virüslere karşı doğal seçilime uğrayabilir. İnsanda bulunan Supresin proteini HERV-F endojen retrovirüsü tarafından üretilmekte ve benzer bir süreci yönettiği düşünülmektedir. (Malfavon-Borja R ve Feschotte C. Fighting, 2015) Endojen retrovirüslerin bir virüs enfeksiyonundan sonra üretilen ve tehlikeyi haber veren moleküller olan interferonlarla etkileştiğinde AIM2 adlı bir geni etkinleştirdiği ve böylece enfekte hücreyi istilacı virüslerin olgunlaşmasını engellemek üzere yıkıma götürdüğü gösterilmiştir. Buna göre endojen retrovirüslerin interferon etkisi altında çalışan gen anlatım ağının evrimini şekillendirdiği söylenebilir. (Edward BC ve diğ. 2016) Bununla ters yönde bir etkiye örnek olarak HIV virüsüyle enfekte olan insanlarda HERV-K ile beraber 25 başka retrovirüsün de etkin hale geçtiği bildirilmektedir. (Gonzalez-Hernandez MJ ve diğ. 2014) Dolayısıyla virüs, endojen retrovirüs ve insan etkileşimi oldukça karmaşık bir ilişkiler ağı içinde yürümektedir.

Daha önce belirtildiği gibi endojen retrovirüsler yarattıkları genomik kararsızlık nedeniyle bazı hastalıkların gelişiminde de rol oynamaktadır. Yakın zaman önce yapılan bir çalışmada yukarıda da adı geçen HERV-K'nin kanser yapıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. İnsan meme

epitel hücrelerinde anlatım yaptığında bu gen mezenşimal dönüşümü tetiklemekte ve tümör agresifliğini ve metastazını artırmaktadır. HERV-K'nin anlatımı pek çok başka gen işlevi başlatıcı devreye sokarak hücresel dönüşümün gerçekleşmesini teşvik etmektedir (Lemaître C ve diğ. 2017) Benzer şekilde farklı türde kanserlerde anlatımları 3000 kat kadar artan, değişen ve kanser hücrelerinin devamlılığında rol oynayan pek çok endojen retrovirüs keşfedilmiştir. (Anwar SL ve diğ. 2017) Bir motor nöron hastalığı olan Amyotrofik Lateral Skleroz'da, şizofreni ve de bipolar bozukluklar da endojen retroviral aktivitede ciddi ölçüde artış görülmüştür ve örneğin ALS benzeri durumların tedavisinde anti-viral ilaçların iyileşmede önemli payı olduğu görülmüştür. (Liu Y ve diğ. 2019)

Endojen retrovirüslerden farklı olarak hali hazırda bizimle dışarıdan etkileşen ve diyelim hastalıklara yol açan virüslerin insan evrimine etkisine ilişkin yapılan çalışmalar genellikle doğrudan bağışıklık sisteminde rolü olan tek tek proteinler üzerine olmaktadır. Bunun böyle olması mantıklıdır zira virüslerin neden olduğu evrimsel uyarlanımların görülebileceği en makul moleküller virüslere karşı savaşmak için üretilen bu proteinlerdir. Öte yandan yakın bir zaman önce bu sürece daha geniş bir pencereden bakarak yapılan bir çalışmada genom dizisi ortaya çıkarılmış olan memelilerde virüslerle fiziksel etkileşime giren tüm proteinler mevcut literatür taranarak tanımlanmış ve 9900 protein arasında 1300 proteinin evrimi virüslerle etkileşmeyen proteinlerin evrimiyle karşılaştırılmıştır. Buna göre etkileşim içinde bulunan proteinlerdeki evrimsel uyarlanımın diğerlerine göre üç kat daha fazla olduğu görülmüştür. (Enard D ve diğ. 2016) Bu durum, uyarlanımların neye yol açtığı daha ileri araştırmalarla ortaya çıkacak olsa da, virüslerin bizi yalnızca onlara karşı savaşa kullandığımız mekanizmalar bakımından değil göz ardı ettiği başka hücresel ve sistemsel niteliklerimiz bakımından da şekillendirdiğini ve virüsle etkileşimimizin evrimimizde çok daha kapsamlı bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Neden başka şekilde değil de bu şekilde evrimleştiğimizin anlaşılmasında virüslerin sandığımızdan çok daha fazla etkili olduğu her yeni araştırmayla birlikte çok daha açık bir şekilde ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- Anwar SL, Wulaningsih W, Lehmann U. Transposable elements in human cancer: causes and consequences of deregulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18:E974.
- Bae EH ve Jung YT. Comparison of the effects of retroviral restriction factors involved in resistance to porcine endogenous retrovirus. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2014; 24: 577-583
- Bar-On YM, Phillips R, Milo R. The biomass distribution on Earth *Proc Natl Acad Sci U S A* . 2018; 115(25):6506-6511.
- Buzdin A, Kovalskaya-Alexandrova E, Gogvadze E, Sverdlov E. At least 50% of human-specific HERV-K (HML-2) long terminal repeats serve in vivo as active promoters for host nonrepetitive DNA transcription. *J. Virol.* 2006; 80: 10752-10762
- Buzdin A. Human-specific endogenous retroviruses. *ScientificWorld Journal* 2007; 7: 1848-1868.
- Cordaux R, Hedges, DJ, Herke, SW, Batzer MA. Estimating the retrotransposition rate of human Alu elements. *Gene* 2006; 373: 134-137.
- Callinan PA ve Batzer M A Retrotransposable elements and human disease. *Genome Dyn.* 2006; 1: 104-115
- Dewannieux M, ve Heidmann T. Endogenous retroviruses: acquisition, amplification and taming of genome invaders. *Curr. Opin. Virol.* 2013; 3: 646-656
- Edward BC, Nels CE, Cédric F. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science* 2016; 351(6277):1083-7
- Emera D, Casola C, Lynch VJ, Wildman DE, Agnew D, Wagner GP. Convergent evolution of endometrial prolactin expression in primates, mice, and elephants through the independent recruitment of transposable elements. *Mol. Biol. Evol.* 2012; 29: 239-247
- Enard D, Cai L, Gwennap C, Petrov DA. Viruses are a dominant driver of protein adaptation in mammals *Elife* 2016; 5:e12469
- Frendo JL, Olivier D, Cheynet V, et al. Direct involvement of HERV-W Env glycoprotein in human trophoblast cell fusion and differentiation. *Mol. Cell. Biol.* 2003; 23: 3566-3574
- Garazha A, Ivanova A, Suntsova M, et al. New bioinformatic tool for quick identification of functionally relevant endogenous retroviral inserts in human genome. *Cell Cycle*; 2015; 14, 1476-1484.
- Gonzalez-Hernandez MJ, Cavalcoli JD, Sartor MA, et al. Regulation of the human endogenous retrovirus K (HML-2) transcriptome by the HIV-1 Tat protein. *J. Virol.* 2014; 88: 8924-8935.
- Kelkar YD, Tyekucheva S, Chiaromonte F, Makova KD. The genome-wide determinants of human and chimpanzee microsatellite evolution. *Genome Res.* 2008; 18: 30-38 ()
- Lander ES, Linton LM, Birren B, C. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921
- Lemaître C, Tsang J, Bireau C, Heidmann T, Dewannieux M A human endogenous retrovirus-derived gene that can contribute to oncogenesis by activating the ERK pathway and inducing migration and invasion *PLoS Pathog.* 2017;13(6):e1006451
- Liu Y, Russ J, Cali CP, Phan JM, Amalie-Wolf A, Lee EB Loss of Nuclear TDP-43 Is Associated with Decondensation of LINE Retrotransposons *Elaine Cell Rep.* 2019; 27(5):1409-1421.e6.
- Malfavon-Borja R ve Feschotte C. Fighting fire with fire: endogenous retrovirus envelopes as restriction factors. *J. Virol.* 2015; 89: 4047-4050
- Suntsova M, Gogvadze E, Salozhin S, et al. Human-specific endogenous retroviral insert serves as an enhancer for the schizophrenia-linked gene PRODH. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013; 110: 19472-19477
- The new scope of virus taxonomy: partitioning the virosphere into 15 hierarchical ranks 2020 International Committee on Taxonomy of Viruses Executive Committee 2020; 5(5):668-674
- Ting CN, Rosenberg MP, Snow CM, Samuelson LC, Meisler MH. Endogenous retroviral sequences are required for tissue-specific expression of a human salivary amylase gene. *Genes Dev.* 1992; 6: 1457-1465
- Young JM, Whiddon JL, Yao Z, et al. DUX4 binding to retroelements creates promoters that are active in FSHD muscle and testis. *PLoS Genet* 2013; 9:e1003947