



# YUMURTA KABUĞUNDAN KARIN İÇİNE

Günümüzden 180 milyon yıl kadar önce, tarla faresine benzer küçük, tüylü bir hayvan, henüz dünyaya gelmemiş olan yavrularını korumak için yeni bir yöntem geliştirdi. Yumurtalarını, ne olacağı belirsiz bir dış dünyaya bırakıp kuluçkaya yatmak yerine, embriyolarını kendi içinde saklayarak güvenli bir iç ortamda gelişmelerine olanak tanıdı. Bu küçük memeli her ne idiyse, buluşçusu olduğu evrimsel mekanizma, onu plasentalı ve keseli memelilerin ortak atası haline getirmişti. Getirdiği yenilikse, dinozorlarda tüy gelişimi ya da sucul kayvanların karada ortaya çıkmasına benzer türden, oldukça önemli bir yenilikti.

Bu atasal "theria" (memelilerin, plasentalı ve keseli memeliler gruplarını barındıran alt-sınıfı) canlısının, yumurtlamayı erteleme becerisini geliştirmiş bir başka hayvandan türediği düşünül-

üyor. Buna göre de sözkonusu hayvan, yumurtalarını yumurta kanalında (fallop tüplerinde) belirli bir süre 'tutarak' yumurtlama için uygun yer ve zamanı kollamış olmalıydı. Bu fazladan "iç kuluçka" süresinin getirisi açık: Yavruların, ani iklimsel değişikliklere ve istenmeyen diğer çevresel etkilere karşı daha korunaklı olmaları, annenin de hareket kısıtının belirgin biçimde azalması.

Üreme stratejisindeki bu değişim, atasal theria canlısının üreme sistemini etkileyen bir dizi yapısal ve fizyolojik değişikliklerle birlikte gerçekleşmişti. Bu canlıya gelene kadar, neredeyse bütün hayvanlar ya dışarıya bırakılan yumurtalardan çıkarak ya da doğrudan 'anne'den tomurcuklanarak geliyordu. Üstelik üreme açısından inanılmaz derecede başarılı bir yöntem sayılabilecek yumurtlama sayesinde amfibiler,

balıklar, sürüngenler dünya ekosistemlerini ele geçirir duruma da gelmişlerdi. Yumurtlama stratejisinin altında yatan ilke de oldukça basitti: Milyonlarca yumurtla ki, elinde en az bir avuç kalsın. Ya da: Az yumurtla, ama elindeki- lere iyi bak ki, hepsi yaşasın.

O zamanlar olduğu gibi şimdi de, yumurtlayan omurgalılarıdaki dişi üreme sistemi, temelde bir tüpten ibaret. Tüpün, yumurtalıktan bırakılan döllenmemiş yumurtayı yakalayan huni biçimindeki üst ucu, kaslı yapıdaki yumurta kanalıyla devam ediyor; yumurta burada albuminle kaplanıp zarlarla, bazı canlılarda da sert bir kabukla çevreleniyor. Biraz daha ileride yer alan son bölümse, yumurtaların dışarı atıldığı "kloak" açıklığını içeriyor.

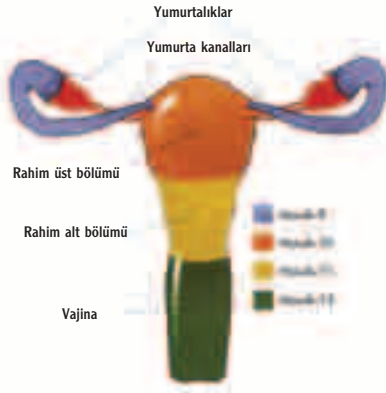
Keseli ve plasentalı memelilerdeki üreme sistemi, yumurtlayan canlılardaki tüplü yapının üzerinde gerçekleşen

karmaşık değişikliklerle oluşmuş. Kaslı tüp, bu canlılarda rahim ve vajinaya farklılaşırken, rahmin iç astar dokusu da endometrium adı verilen ve hormonlara verdiği tepkilerle büyüyüp gelişebilen oldukça karmaşık bir dokuya dönüşmüş. Bir yandan geniş bir kan damarı ağıyla beslenirken bir yandan da gelişmekte olan embriyoya besin sağlayacak çeşitli bezlerle dolmuş. Aneden fetusa doğrudan besin nakleden plasentaysa, yumurta zarlarından evrimleşmiş.

Üreme organlarının evrimine ilişkin yeni görüşlerin çoğu, evrimsel ve gelişimsel biyoloji alanında yapılan moleküler düzeydeki çalışmalardan esinleniyor. Özellikle de gen dizim ve genetik 'etiketleme' teknikleri bazı genlerin, özellikle de ana gelişimsel kontrol genlerinin, hayvan bedenlerinin evrimine sürekli olarak biçim verdiğini açıkça gösteriyor. Yüzgeçlerin kol ve bacaklara dönüşümünden dişi üreme organlarının gelişimine kadar. Ama bunun da ötesinde, embriyonik gelişimde de etkin durumdadır ve döllenmiş yumurtanın rahim içine yerleşmesi (implantasyon) ya da plasantanın oluşumuyla yakından ilgili oldukları gösterilmiş bulunuyor. Rahim iç astar dokusu endometrium'un iltihabı ya da çeşitli üreme organlarının kanserlerinde bile rol oynadıkları gösterilmiş. Bu nedenle sözkonusu genlerin evrimsel tarihini anlamakla, ilgili hastalıklar ya da hamilelikte karşılaşılan çeşitli sorunlara da ışık tutulabileceği düşünülüyor.

## Merkezden Yönetim ve Hox Genleri

Yakın zamana kadar doğum olayının evrimini altında yatan genetik mekanizmalar oldukça belirsizdi. Bu mekanizmalara açıklık getirmek amacıyla evrimsel ve gelişimsel biyologlar, dikkatlerini ana gelişimsel kontrol genleri olarak bilinen bir gen grubuna; *Hox* genleri üzerinde yoğunlaştırmış bulunuyorlar. Bu genler, meyvesineğiyle yapılan çalışmalar sonucunda keşfedilerek, sonraları en basitinden en karmaşığın bütün hayvanlarda, hatta bitki ve mantarlarda bile buldukları ortaya çıktı. Yelpazenin böylesine geniş olmasının akla getirdiğiyse, bu genle-



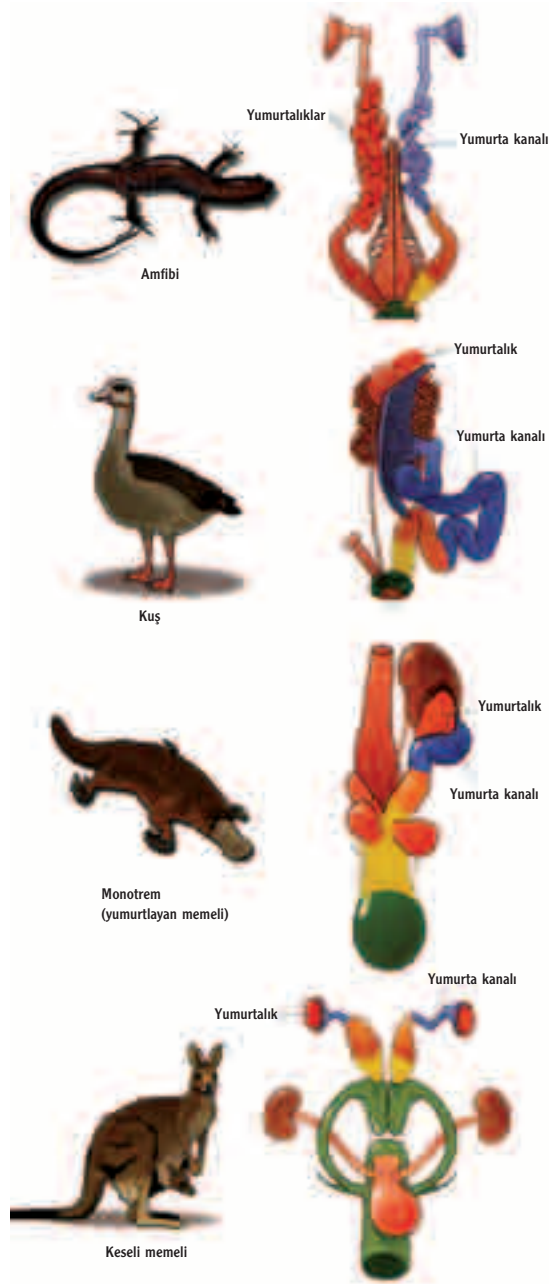
İnsanın da dahil olduğu plasentalı memelilerde rahim, keseli memelilerdekine oranla oldukça büyük. Şekilde, farklı *Hox* genlerinin etkin olduğu bölgeler farklı renklerle gösteriliyor.

rin, bitki ve hayvanların çeşitlenmesinden önce, hatta belki de çok hücreli organizmaların evrimleştiği Prekambriyen döneminden (640 milyon yıl önce) de önce ortaya çıkmış olabilecekleri.

*Hox* genleri genel olarak, hücrelerin uzay ve zaman içinde nasıl düzenlenecekleri konusunda içerdikleri bilgiyle temel bir "vücut planı" ortaya koyuyor, vücut boşluklarının düzenlenmesi, dokuların farklılaşması, organların oluşması gibi aşamaların doğru zamanda ve doğru sırayla gerçekleşmesini sağlıyorlar. Genlerin, böylesine merkezi bir rolü, böylesine geniş bir canlı grubu üzerinde oynuyor olduğunun keşfi, bilim insanlarına göre evrimsel ve gelişimsel biyolojide yapılan belki de en önemli keşiflerden biri.

Üstlenilen görevin bu derecede merkezi ve kapsamlı olması, kaçınılmaz bir tehdidi de beraberinde getiriyor: Ya kontrol geninin kendisinde bir mutasyon gerçekleşirse? Bunun bilinen örnekleri var. Tek yerine iki çift kanadı olan meyvesinekleri, ya da antenlerin olması gereken yerde bir çift bacak... Bu örnekler *Hox* geninin, hücreleri belirli bir vücut parçası oluşturmak üzere yönlendirdiği düşüncesini akla getiriyor olsa da aslında yaptıkları, hücrelerin belirli vücut parçalarına gelişecekleri bölgelerin sınırlarını çizmek. İşler durumdaki bir *Hox* geni, hücre farklılaşmasını bölgesel olarak denetleyen başka genleri etkinleştiriyor. Sonuçta bu gen, işlevlerini ikinci dereceden kontrol genleri aracılığıyla dolaylı olarak yürüten bir başmimar konumunda.

Peki, rahim gibi görece yeni bir organın evrimi üzerine yapılan araştırmalar, neden *Hox* genleri gibi çok es-



Çeşitli hayvanlarda dişi üreme sistemine ait organlar, biçim bakımından oldukça farklı. Ancak sistemin parçalarını oluşturan genler, yine aynı. (Şekildeki renk kodlamaları, yan şekilde olduğu gibi, hangi *Hox* genlerinin hangi bölgelerde etkin olduğunu gösteriyor.) Görece uzun yumurta kanallarıyla birbirine bağlı çok sayıda yumurtalığa sahip amfibiler, bu şekilde her üremede yüzlerce yumurta bırakabiliyorlar. Tek bir işlevsel yumurtalığa sahip olan kuşlardaysa yumurta kanalı, yumurtayı sert ve kalsiyumca zengin bir kabukla çevreliyor. Monotremelerde (yumurtlayan memeliler) yumurta kanalı kısa olup yumurtaları da oldukça yumuşak. Platypus'ta (gagalımemeli) yalnızca bir, dikenli karıncayıyende (echidna) iki işlevsel yumurtalık var. Keseli memelilerde yumurta kabuğu oluşturmuyorlar. Gelişmekte olan yavrular, bunun yerine besinlerini değişim geçirmiş yumurta kanalı aracılığıyla alıyorlar. Bu hayvanlar, görece küçük iki rahme sahip olmaları bakımından da oldukça ilginç sayılıyorlar. Bunun nedeni, yavruların 'içerideki' gelişmelerinin yalnızca bir-iki hafta sürmesi ve bundan sonraki gelişmelerine kese içinde devam etmeleri.





Echidna (dikenli karıncayiyen)



Platypus (gagalı memeli)

ki, en az 640 milyon yaşındaki bir gen grubu üzerine yoğunlaşıyor? Bu, biraz da rastlantı sonucu. 1990'lı yıllarda *Hox* genlerinin kol-bacak gelişimi üzerindeki etkileri üzerinde çalışan araştırmacılar, araştırma gereği, belirli *Hox* genlerini taşımayan mutant fare soyları üretmişler. *Hox* genleriyle üreme arasında bir bağlantı olduğunun keşfiyse tümüyle beklenmedik biçimde ortaya çıkmış. *HoxA-10* ve *HoxA-11* genlerini taşımayan mutant dişi farelerin üreyemedikleri, ancak aynı farelerin canlı olduğu görülen yumurtalarının, başka bir dişi farenin rahmine yerleştiği görülmüş. Bunun anlamı, mutant fareden rahim içine yerleşme sürecinin olumsuz etkilenmiş olması. Çalışmanın devamında yapılan deneylerle bazı *Hox* genlerinin, keseli ve plasenta-

lı memeli dişilerinde üreme sistemini biçimlendirmede yeni yöntemler geliştirdiklerini göstermiş durumda; hem üreme organlarının embriyonik gelişimi, hem de bu organların yetişkindeki işleme biçimleri açısından. Yeni bulgulara göre *HoxA-9* adlı gen yumurta kanalını oluşturacak bölgede, *HoxA-10* rahmin üst bölgesinde, *HoxA-11* rahmin alt bölgesinde, *HoxA-13* ise vajinada etkin durumda (üstelik göbek kordonu içinde yer alan "umbilikal" atardamarların oluşumunda da çok önemli bir rol oynuyor).

Daha "yüksek" memeliler, rahme sahip tek hayvan grubu oldukları için bu dört *HoxA* geninin, üremedeki rollerini, keseli ve plasentalıların monoteremlerden (tek delikliler - yumurtlayan memeliler) ayrılmasından sonra üstlenmiş oldukları düşünülüyor. (Yumurtlayan memelilerden günümüze kalan iki örnek var: gagalı memeli "platypus" ve dikenli karıncayiyen "echidna".) Bu, *Hox* genlerinin diğer hayvanların üreme sistemleri üzerinde rol oynamadıkları anlamına gelmiyor; Ancak oynadıkları rol her ne ise, bunun theria grubu memelilerde üstlendikleri özel görevden öncesine tarihlendiği kesin. Sözkonusu genler, theria canlıları için gerçekten de benzersiz bir şey yapmak üzere evrimleşmişler: Rahmi, gelişmekte olan embriyoyu 'kabul edecek' duruma getirmek.

Bu kadar eski bir gen grubunun, yeni ve üstelik de önemli bir görev üstlenmiş olmalarının bir açıklaması, genlerin kendilerinin de hızlı denebilecek bir evrim sürecinden geçmiş olabilecekleri. Ancak bu noktada da yeni bir soru beliriyor: Tüm bulgular ve çıkarımlar ışığında, *Hox* geni evriminin, rahmin farklılaşmaya, embriyo iç gelişiminin de değişmeye başladığı sıralarda gerçekleşmiş olması gerekir. Bunun kanıtını nerede arayacağız?

## Seçim, Değişimden Yana

Kanıt, yine DNA'da. Doğal seçilimin uzak geçmişte genler üzerinde nasıl bir etkide bulunduğunu doğrudan fosil kayıtlardan anlamak mümkün olmasa da, canlı DNA'sı, genlerin nasıl ve ne zaman değiştiğinin belgelerini saklayan dev bir kütüphaneden farksız.

Genler hakkındaki temel bilgileri çok genel hatlarıyla karıştırarak olursak: DNA molekülü A, C, G ve T harfleriyle başlayan 4 temel bazın tanımladığı birimlerden (nükleotid) oluşuyor; bu birimler de DNA zinciri boyunca farklı üçlüler oluşturacak şekilde (ACT, ACG, GCT... gibi) biraraya geliyorlar. Her üçlü, hücrelerde olan bitenin çoğunu üstlenen proteinlerin yapıtaşları olan aminoasitlerden bir tanesini kodluyor. Ancak, vücutta oluşturulan aminoasitlerin sayısı 20, bu aminoasitleri kodlayacak üçlülerin sayısı da 64 olunca, bir üçlü fazlası ortaya çıkıyor. Ama çözüm çok basit: Öyleyse, birbirinden farklı olan bazı üçlüler (sözcüğü ACT ve ACG), aynı aminoasiti kodlayabilirler. Bu durumda, gerçekleşebilecek bir mutasyon ACT'nin ACG üçlüsüne dönüşmesine neden olursa, sonuç aminoasit değişmeyecek ve mutasyonun görünür bir etkisi olmayacak, yani mutasyon "sessiz" tipte olacak. Ama ACT'yi GCT'ye dönüştürecek bir mutasyon, farklı bir aminoasitin ortaya çıkmasına neden olacak ve "değiştirici" niteliğini kazanacak.

Biyologların canlılar üzerinde varlığını keşsettikleri mutasyonların çoğu sessiz türden. Çünkü bir proteindeki aminoasit kompozisyonunun değişmesi, çoğunlukla zararlı sonuçlar doğuruyor ve doğal seçim de bunları dışlama eğiliminde. (Sözcüğü orak hücre kansızlığı diye bilinen hastalıkta durum bu.) Ancak ender de olsa, değiştirici mutasyonların olumlu sonuçlar verdiği de oluyor ve doğal seçilimin taktirini kazanabiliyorlar. Buna "pozitif seçim" deniyor. (Bu durumun ilk örnekleri bağışıklık sisteminde rol alan genlerde gözlenmiş. Bu genlerdeki değiştirici mutasyonların genellikle olumlu sonuçlar verdiği, çünkü hastalık yapıcılara karşı yeni savunma yöntemleri sağladıkları söyleniyor.)

*Hox* genleriyle ilgili son çalışmaların birinin odak noktası da bu olmuş. Araştırmacıların, yanıtını bulmaya çalıştıkları soru şu: Rahmin işlevlerini yerine getirebilmesi ve embriyonun rahim içine yerleşmesi için gerekli olan *Hox* genleri, atasal theria canlılarında rahim evriminin gerçekleşmekte olduğu süre içinde, embriyonun iç gelişiminin de evrimleşmesine olanak tanıyacak şekilde pozitif seçilime mi uğruyordu?

Bunun için, yaşayan placentali ve keseli memelilerin, gağalimemeli (platypus) ve dikenli karıncayiyenlerin (echidna) ayrıca bazı amfibi, balık ve sürüngenlerin *Hox* geni dizilimleri çıkarılıyor. Örneklerdeki aminoasit değişimleri ve sessiz mutasyonlar incelendikten sonra, bütün keseli ve placentallıların paylaştığı ve diğer hayvanların hiç birinde gözlenmeyen bazı değiştirici mutasyonların varlığı ortaya çıkıyor. Aminoasit değişimleri ortak olan memeli türlerini birbirleriyle ilişkilendiren evrim ağacınınsa atasal theria hayvanına; 180 milyon yıl öncesine dek uzandığı görülüyor. Bu canlıdaki değiştirici mutasyonların, sessiz mutasyonlardan çok daha fazla olması gerektiği çıkarımını yapan araştırmacılar, sözkonusu genlerde bir pozitif seçim patlaması yaşandığı sonucuna varıyorlar. Bu ilk değişim patlamasının ardındansa değişim hızının düştüğü, placentali ve keseli memelilerdeki *Hox* genlerinin, diğer canlılardakiyle aynı hızda evrimleşmeye başladığı düşünülüyor. Bu çalışma, yeni bir vücut bölümünün kökeninin, gelişimsel kontrol genlerinin uyumsal evrimiyle ilişkilendirilebildiği ilk örnek olması bakımından oldukça önemli.

Peki, *Hox* genleri üzerindeki pozitif seçim etkisi nasıl oldu da rahmin evrimine yol açtı? Bu sorunun yanıtını vermeye yönelik çalışmalar henüz yeni başladı ve bu konudaki ipuçlarının da *Hox* genlerinin başka ne şekilde etkinleşebildiğine ilişkin araştırmalardan gelmesi bekleniyor. Dikkatler, yetişkin dişilerin adet döngüleri ya da gebelikte bu genlerin oynadığı roller üzerinde odaklanmış durumda. *HoxA-10* ve *HoxA-11* genlerinin, rahim astar dokusunun (endometrium) olgunlaşmasını nasıl tetiklediği, üç aşağı beş yukarı biliniyor. Yenidoğanda rahim, diğer organlara göre daha az gelişmiş durumda. Ancak ergenlik süresince kandaki derişimleri artan cinsiyet hormonları östrojen ve progesteron, *HoxA-10* ve *HoxA-11* genlerini uyuyor ve bunlar da astar dokusunun olgunlaşması sürecini yönlendirmeye başlıyorlar. *HoxA-11* geni ayrıca, döllenmiş yumurtanın rah-



me yerleşimi sırasında astar hücrelerinin vereceği tepkilerde de düzenleyici rolünde.

Döllenmiş yumurtanın rahim içine yerleşimi, parazit saldırısına benzer, oldukça "istilacı" sayılabilecek bir hücrel süreç. Annenin bağışıklık sistemi, normalde böyle bir saldırıya karşı hızla harekete geçecekken embriyoyu kabul ettiği gibi, embriyonun bütün ihtiyaçları da cömertçe karşılanıyor. Astar dokunun yüzeyinde bulunan ve embriyonun yerleşmesini sağlayan yarım düzine 'yapışkan' proteinden en az birinse *HoxA-10*'un etkinliğiyle üretildiği, yeni bulgular arasında. Bir başka bulguysa *HoxA-10* ve *HoxA-11* genlerinin, yerleşme sırasında annenin bağışıklık sistemini baskıladığı yönünde.

## Değişimin Senaryosu

*Hox* genlerinin işleyişindeki bir bozukluk, dişi üreme sistemi hastalıklarına da yol açabiliyor. Bunlardan biri olan endometrioz hastalığında, rahim astar dokusunun rahim dışındaki organlarda da (en çok da yumurtalıklar, bağırsaklar ve mesane yüzeyinde) büyümesi sözkonusu. Anormal doku büyümesi sözkonusu. Anormal doku büyümesi genellikle ağrı, kanama ve kısırlıkla sonuçlanıyor. Endometrioz eşlik eden kısırlığın nedeni kesin olarak belli değilse de bilinen, hastalıktan etkilenen kadınlarda *HoxA-10* ve *HoxA-11* genlerinin, cinsiyet hormonlarına tepki vermediği. *Hox* genlerinde-

ki işlev bozukluklarının yumurtalık kanserine de yol açabileceği ortaya konmuş durumda. Sözkonusu bozukluksa, genelde genlerin normalden fazla etkin olması.

Bu arada, rahime yerleşme sürecinin, rahmin kendisinin ve embriyonun iç gelişiminin nasıl evrimleştiğine ilişkin bilimsel tablo yeni yeni ortaya çıkmakta. Senaryo şöyle: Yumurtalarını içinde tutmaya başaran ve onları sert kabukla çevrelemeyen bir öncü hayvan tarafından yol bir kez açıldıktan sonra, *HoxA-10* ve *HoxA-11* genlerine de yeni görevler düşmeye başladı: annenin vücudu içinde büyüyen embriyoların gelişimine destek olmak. Olasılıkla rahim dokusunun kalınlaşması ve rahmi besleyen kan damarlarının artmasıyla kendini gösteren ilk değişiklikler, öncelikle korunaklı ve iyi oksijenlenen bir ortamın oluşmasına hizmet etmişti. Kısa süre sonra embriyo, plasentayı geliştirerek anne kaynaklı besinlere doğrudan erişebilir hale gelmişti. *HoxA-13* genineyse bu aşamada göbek bağı damarlarının oluşumunda özel görevler düşmüştü.

Bundan sonra da "iyileştirmeler" dönemi geldi. Placenta daha istilacı bir yapıya dönüşüp rahim duvarına iyice yapıştı ve embriyoyla işbirliği içinde hormon salımına başlayarak anneyi besin bakımından iyice sağar hale geldiler. Artan taleplerle başedebilmek için *Hox* genleri de yeni yeni görevler üstlenir olup, öncelikle anneye bağışıklık sistemini baskılama yetisini kazandırarak embriyonun istilasını sınırladılar. Tüm bu değişiklikler oldukça hızlı bir şekilde gerçekleşti; belki de 3 milyon yıl gibi kısa bir süre içinde. Etkileriye günümüz memelilerinde hâlâ görülmekte.

Evrimsel ve klinik çalışmaların başlangıç noktaları da hedefleri de farklı elbette. Ama iki disiplinin de birbirine bu açıdan vereceği çok şey olduğu düşünülüyor.

Çeviri: Zeynep Tozar

Lynch, V.J., Wagner, G "The Birth of the Uterus" Natural History, Ocak 2006