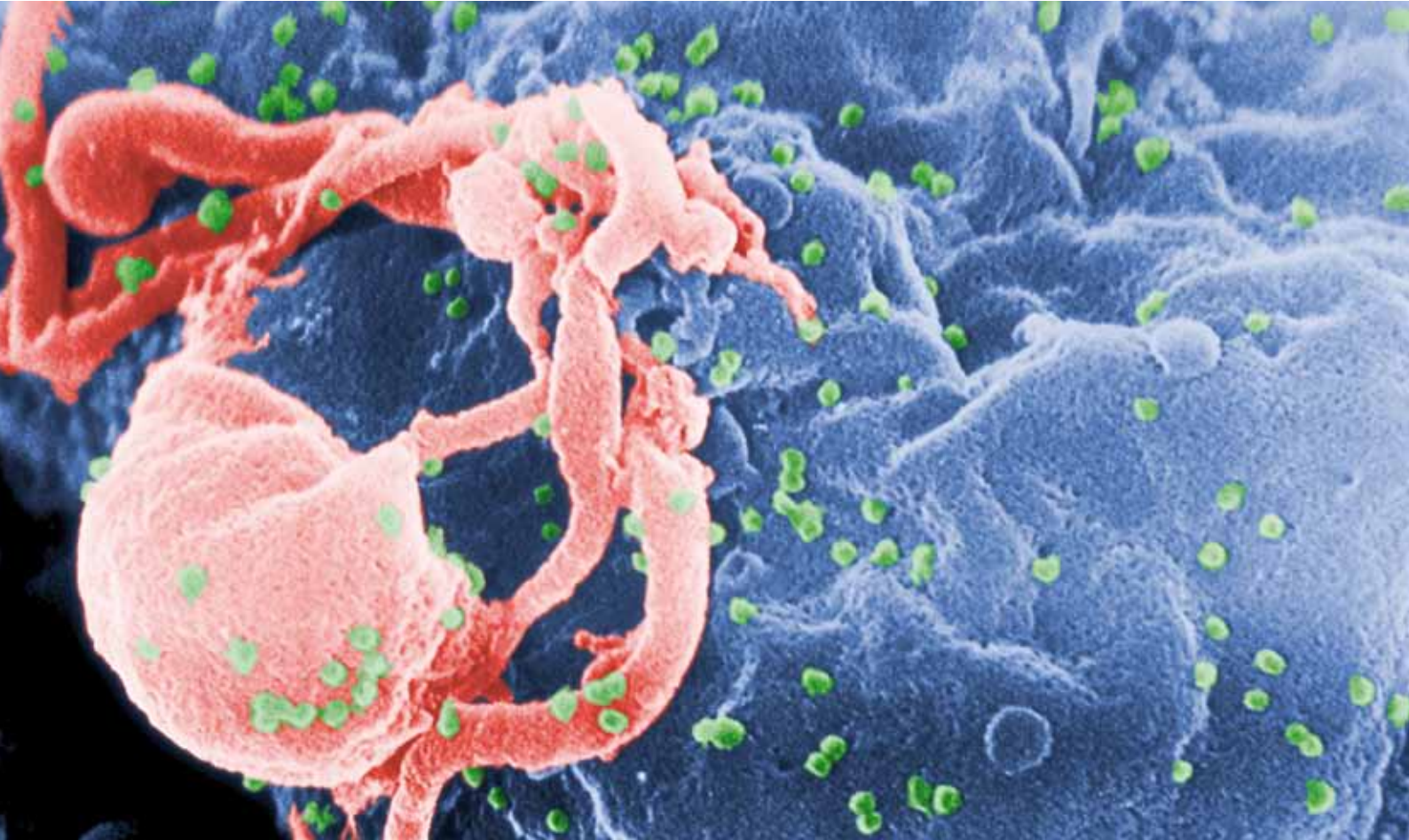


DNA'mızdaki Virüs Fosilleri

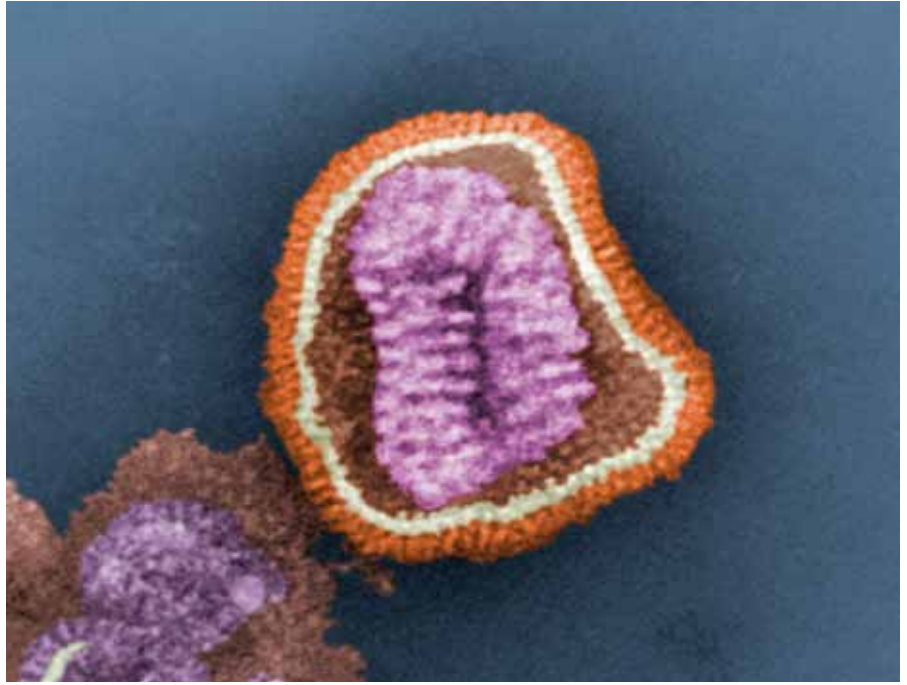
2003 yılında insan gen haritasının tamamlanması sayesinde yaşamın el kitabına ilk defa yakından bakma fırsatını elde ettiğimizde ilginç sürprizlerle de karşılaştık. Bunlardan birisi, DNA'mızın %8 gibi çok önemli bir kısmının milyonlarca yıldır türümüzü hedef almış virüslerin kalıntılarında olduğu gerçeğiydi. DNA'mızın bir parçası haline gelmiş olan bu virüs fosilleri, insanın orijini hakkında önemli bilgiler sağladı. Bir grup bilim insanı bu fosiller hakkında daha fazla bilgi edinmek ve bu bilgiyi modern tıp uygulamalarının hizmetine sunmak amacıyla *Jurasik Park* filmini andırır bir şekilde fosil virüslerden birini tekrar yaşama döndürmeyi başardılar.



HIV-AIDS virüsü bağışıklık sisteminin hücrelerini hedef alır ve onları adeta yeni virüsler üreten fabrikalara dönüştürür. (Kaynak: CDC C Goldsmith)

Insan gen haritasının tamamlanmasından önce, insanın kalıtsal materyalinin, yani sahip olduğumuz 3 milyar bazın sadece %2'lik bir kısmının genlerden oluştuğu ve geri kalan kısmının ise, bazı araştırmacılar tarafından tanımlandığı gibi, "çöp DNA" olduğuna inanılıyordu. Çöp DNA tanımlamasına hiç katılmamış bir bilim insanı olarak kendi düşüncem, genomun %98'inin, işlevini henüz bilmediğimiz DNA'dan oluştuğuydu. Çünkü genetik materyalimizin çok büyük bir kısmının ne yaptığını henüz bilmiyorduk. Daha sonraki yıllarda perde yavaş yavaş aralanınca genomun genler dışındaki kısımlarının ne olduğu ve neler yaptığı hakkında bilgi edinmeye başladık. Bu bilgiler arasında hiç beklenmedik sırlar da saklıydı. Bunlardan biri, DNA'mızın %8 gibi çok önemli bir kısmının milyonlarca yıldır insan türünü hedef almış virüslerin kalıntıları ile dolu olduğuydu. Bu virüsler hücreye girdikten sonra DNA'larını hücrenin DNA'sına aktarmış fakat aradan geçen milyonlarca yıl boyunca geçirdikleri kalıtsal değişiklikler nedeni ile virüs olma özelliklerini kaybetmişlerdi. "Endojen (iç kaynaklı) retrovirüs"ler adını verdiğimiz bu virüs kalıntıları bir bakıma arkeolojik kazılarda bulunan dinazor kemiklerinde olduğu gibi DNA'mıza yerleşmiş virüs fosilleridir. Endojen retrovirüsleri daha iyi anlamak için virüslerin ne oldukları ve neler yaptıklarını kısaca hatırlamakta fayda var.

Virüs kelimesi, Latince "zehir" anlamına gelir. Yeryüzünde halen yaklaşık 5 bin virüs çeşidinin bulunduğu tahmin ediliyor. Virüsler canlı bir organizma dışında devamlılıklarını sürdüremezler. Bir diğer deyişle yaşamlarını ancak bulaştıkları hücreler sayesinde devam ettirebilirler. Öte yandan, virüslerin canlı olup olmadıkları da tartışma konusu olmaya halen devam ediyor. Neden oldukları hastalıklara ve bulaşma yollarına bakılınca çok karmaşık canlılar oldukları düşünülen virüslerin yapısı aslında çok basittir. Fakat bu basitlikle hiç örtüşmeyen düzeyde yeteneklidirler.



Virüsler basit bir yapıya sahiptirler. Genetik materyalleri olan DNA veya RNA ile onu içinde barındıran kabuk proteinlerinden oluşur. Yaklaşık beşbin çeşidi olduğu tahmin edilen virüslerden biri de bu fotoğrafta görülen ve grip salgınına neden olan influenza virüsüdür. (Kaynak: CDC- Dr. Erskine, L. Palmer; Dr. M. L. Martin)

Virüsler hücreye bulaştıktan sonra hücrenin işleyişini kontrol altına alırlar. Taşıdıkları sınırlı sayıdaki genle hücrenin kontrolünü ele geçirdikten sonra hücreye yeni bir virüsü oluşturacak proteinleri üretirmeye başlarlar. Tıpkı bir otomobil fabrikasında çeşitli otomobil parçalarının bir araya toplanıp birbirlerine monte edilmesiyle otomobili oluşturması gibi, bu proteinler de bir araya toplanarak yeni bir virüse dönüşürler. Hücrede bu şekilde üretilen virüslerin sayıları belirli bir düzeye kadar artınca bazı virüsler hücreyi parçalayarak ayrılırlar ve etraftaki diğer sağlıklı hücrelere bulaşır. Bu kez yeni bulaştıkları hücreleri virüs fabrikalarına dönüştürürler. Bu şekilde, bulaşan tek bir virüs ile başlayan süreç sonunda virüs sayıları milyonlara ve hatta milyarlarca ulaşır.

Virüslerin hepsi hastalık yapıcı değildirler. Virüsler insanlara bulaşma yolları bakımından da farklılık gösterirler; havada taşınıp solunum yoluyla bulaşan virüsler olduğu gibi yiyeceklerle veya suyla bulaşan virüsler de vardır. HIV diye bildiğimiz AIDS hastalığına sebep olan bir diğer virüs ise cinsel ilişki yoluyla bulaşan türlerden biridir.

Vücuda giriş yolundaki farklılıktan daha da önemlisi, vücuda girdikten sonra virüslere ne olduğu veya ne olacağıdır. Çoğunlukla vücudun bağışıklık sistemi, bulaşan virüslerle mücadele ederek onları vücuttan tamamen elimine eder. Hepimizin başından geçmiş olan ve kış aylarında soğuk algınlığına neden olan virüsler bu gruba örneklerdir. Ancak bağışıklık sistemine rağmen vücuttan atılmayan ve hastanın vücudunda uzun süre kalan virüsler de bulunmaktadır. Canlının ölümüne neden olan çok sayıda virüs ise önce hücreleri işlemez hale getirir ve sonra da o hücrelerin oluşturduğu canlının ölümüne neden olurlar.

Bazen bağışıklık sistemi, virüsle bulaşmış olan hücreleri yok etmeye çalışırken vücuda ciddi zararlar da verebilir. Iowa Üniversitesi Pediatri Bölümünde 2001 yılından beri üzerinde çalıştığım Lymphocytic Choriomeningitis Virüsü (LCMV), bu türe bir örnektir. Bu virüsün doğadaki taşıyıcısı bildiğimiz farelerdir. LCMV virüsü farelere bulaşır ama henüz bilemediğimiz nedenlerden dolayı farelerde herhangi bir hastalığa neden olmaz. Virüs, farenin vücudunda çoğalmasına devam eder ve vü-



Endojen retrovirüslerin varlığı ilk 60'li yıllarda kuluçkalık yumurtalarda büyüyen tavuk embriyolarında tespit edildi. (Kaynak: CDC- Laura R. Zambuto).

cut salgıları ile çevreye atılır. Bu atıklar-la temasa geçen insanlara bulaşan virüs, bulaştığı kişilerde soğuk algınlığına benzer belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur. Ancak eğer virüs hamile bir kadına bulaşursa annede soğuk algınlığı belirtileri ortaya çıkarken virüs kan dolaşımı ile anne karnındaki bebeğe ve bebeğin beynine kadar ulaşır. Son sekiz yıldır yaptığımız çalışmalarımız, anne karnındaki bebeğin beyninde LCMV virüsü olduğunu fark eden bağışıklık siste-

minin, virüsün bulaştığı beyin hücrelerini yok etmek üzere beyine toplandığını ve virüslü hücreleri yok ederken beyinde çok önemli tahribatlara neden olduğunu gösteriyor. Hücrelerinin pek çoğunu kaybetmiş bir beyinle doğan çocukta ise öğrenme bozukluğu ve zekâ geriliği gibi son derece önemli rahatsızlıklar ortaya çıkıyor.

Virüslerin canlı olup olmadıkları hakkındaki tartışmaya geri dönecek olursak, virüslerle canlılar arasındaki ortak nok-

ta, virüslerin de genetik materyal taşıyıcılarıdır. Bazı virüslerin genetik materyali ikili sarmal DNA molekülü iken diğer bir kısmının tek zincirli RNA molekülünden oluşur. Bununla beraber tek zincirli DNA molekülüne sahip virüsler olduğu gibi genetik materyali ikili RNA zincirinden meydana gelmiş virüsler de bulunmaktadır. Her yıl milyonlarca insanın yaşamına mal olan ve Afrika kıtasında insan türünü ortadan kaldıracığı olası görülen HIV virüsünün genetik materyali ise RNA'dır.

AIDS hastalığına neden olan HIV virüsü de bir retrovirüstür. Retrovirüsleri diğerlerinden ayıran özellikleri, hücreye girdikten sonra genetik materyalleri olan RNA'yı önce DNA'ya dönüştürmeleri ve daha sonra onu hücrenin DNA'sına ekleyip ilelebet hücrenin bir parçası haline gelmeleridir. Aslında yapıları çok basittir; çünkü sadece küçük bir RNA molekülü, birkaç protein ve onları küçük bir top gibi içine alan kabuk proteinlerinden oluşurlar. Virüs vücuda girdikten sonra bağışıklık sisteminin hücrelerinin yüzeyindeki belli proteinlere tutunur ve onlar aracılığı ile hücrenin içine girerler. Hücreye girdikten sonra "ters transkriptaz" adı verilen bir enzimle önceki genetik materyalleri olan RNA'dan DNA sentezlerler. Sentezlenen DNA ise diğer bir virüs enzimi olan integraz sayesinde hücrenin DNA'sına eklenir. Hücre kendi DNA'sı ile virüsün DNA'sını ayırt edemez, bundan dolayı onun kodladığı proteinleri de kendi proteinleriymiş gibi üretmeye başlar. Virüsün genetik materyali yeni virüsler oluşturacak bilgileri kodladığından, sentezlenen proteinler bir araya gelerek yeni virüslere dönüşürler. İlk bulaşan hücrede sayıları artan virüsler onu terk edip etraftaki hücrelere bulaşır ve aynı döngüye devam ederler. HIV virüsünün insan vücudundaki hedefi bağışıklık sisteminin hücreleridir. Bağışıklık sisteminin bir grup özelleşmiş hücresi virüsün bulaştığı hücreleri tanıyıp yok ettiği için bağışıklık sisteminin sahip olduğu hücre sayısı bir anda azalır. Bu da AIDS hastalığına neden olur. Aslında AIDS hastalarının ölüm nedeni

HIV virüsünün kendisi değil, onun bağışıklık sistemini zayıflatması sonucu hastanın vücudunu istila eden fırsatçı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlara ve diğer hastalıklara karşı korumasız hale gelmesidir. Diğer bir deyişle, HIV virüsü çevreden devamlı olarak vücuda giren fakat sağlıklı bir bağışıklık sisteminin alt ettiği mikroorganizmalara karşı var olan koruma mekanizmasını etkisiz hale getirir. HIV, şimdiye kadar yaklaşık 25 milyon insanın ölümüne neden oldu ve yaklaşık 50 milyon insanın HIV pozitif olduğu tahmin ediliyor.

HIV-AIDS virüsü bağışıklık sisteminin hücrelerine bulaştığı için hastanın yaşamını kaybetmesi ile virüs de ortadan kalkmış olur. Bilim insanları uzun bir süre HIV gibi retrovirüslerin eşey hücrelerine de bulaşmış olabileceklerini düşündüler. Son derece zayıf bir ihtimal de olsa retrovirüslerin yumurta veya sperm hücrelerine bulaşıp onların bir parçası haline gelebileceğini, böylece bu sperm ve yumurtadan meydana gelecek canlıya da geçebileceklerini düşündüler. Bunun gerçekleşmesi durumunda bu virüslerin genetik materyali, bulaştıkları türün DNA'sına ilelebet eklenecek ve o türün bir parçası olacaktır.

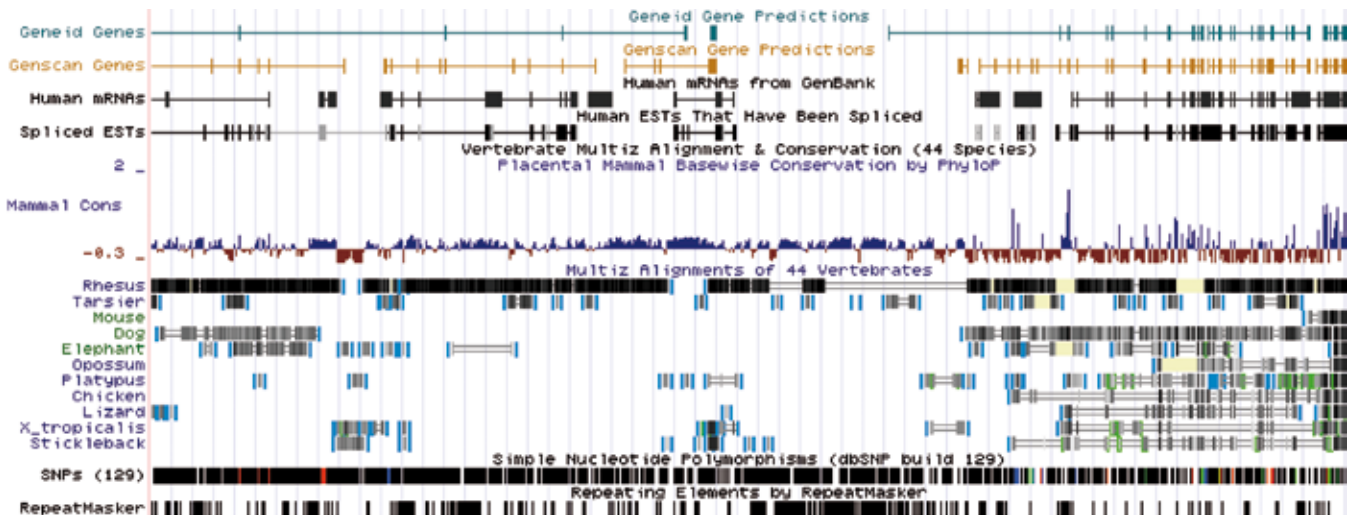
Endojen retrovirüslerin genetik materyalinin türlerin DNA'sının bir parçası haline gelmiş olduklarını ilk defa College London Üniversitesi profesörlerinden Robin Weiss keşfetti. Weiss, 1967 yı-

lında kuluçkalık yumurtalardan elde ettiği embriyolarda retrovirus genetik materyalinin kalıntılarının varlığını buldu. O güne kadar retrovirüslerin genetik materyallerini bulaştıkları hücrenin DNA'sına aktardığına ilişkin deliller elde edilmişti ama onların türün bir parçası olarak gelecek nesillere Mendel'in açıkladığı kalıtım kurallarına uyarak geçtikleri görüşüne imkânsız olarak bakılıyordu. Weiss, 1968 yılında buluşunu detaylı bir şekilde yayınlamak istediğinde makaleyi okuyan dergi hakemlerinden biri onun fikirlerini çilgınca ve imkânsız olarak makaleyi reddetmişti. Weiss, 1969 yılında konu ile ilgili iki makale yayınladı. Bu çalışmalarının ardından endojen retrovirüslerin sadece evcil kümes hayvanları ile kısıtlı olmayıp diğer canlıların DNA'larında da var olabileceğini düşündü. Bu düşüncesi onu 1970 yılında Malezya'nın el değmemiş ormanlarından Pahang'a kadar götürdü. Bu ormanların sakinlerinden biri kümes hayvanlarının da atası olduğu kabul edilen "kırmızı orman baykuşu" dur. Eğer endojen retrovirüs yakın bir geçmişte bulaşmışsa kırmızı orman baykuşunun DNA'sında onun izlerine rastlanılmayacaktır. Eğer binlerce ve hatta milyonlarca yıl önce bulaşmışsa hem kırmızı orman baykuşunun DNA'sına ve hem de onun soyundan türemiş olan kümes hayvanlarında da yerleşmiş olacaktır. Weiss bu ormanın sakinlerinden "Orang Asli" kabile-

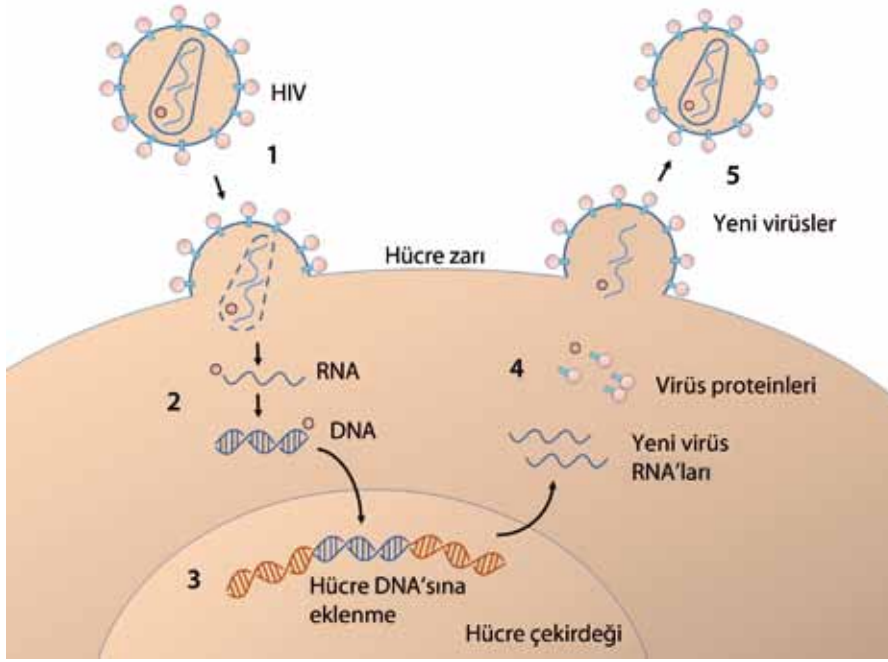
si ile yaşamaya başladı. Kabilenin üyeleri bu baykuşları kolaylıkla yakalayabiliyorlardı. Çok sayıda baykuş yakalandı ve onlardan kan örnekleri alındı, yumurtaları da toplandı. Weiss bu örnekleri Londra'ya geri getirip laboratuvarında incelediğinde tavuk yumurtalarındaki embriyolarda gördüğü virüslerin aynılarını kırmızı orman baykuşunun yumurta ve kan örneklerinde de tespit etti. Retrovirüsler binlerce yıldır bu türün genleri arasına yerleşmişti. Weiss bu keşfini yayınlınca, araştırmacılar, diğer türlerde de endojen retrovirüslerin varlığını aramaya ve türler arasında karşılaştırmalar yapmaya başladılar. Böylece yepyeni bir bilim dalı da doğmuş oldu: Retroviroloji.

Bu araştırmalar tavuklar gibi özellikleri DNA tarafından belirlenen bütün canlılarda endojen retrovirüslerin varlığını gösterdi. Fakat DNA'daki bu virüs fosillerinin neler yaptıkları ve aralarında hâlâ virüs özelliği taşıyanların olup olmadığı merak konusuydu.

Gustave Roussy Enstitüsü'nden (Paris) Thierry Hedelman'ın liderliğindeki araştırmacılar 2006 yılında *Genome Araştırmaları* dergisinde yayınladıkları bir makale ile *Jurassic Park* filmindeki benzer bir şekilde milyonlarca yıl önce aktif bir virüs olarak insan genomuna yerleşmiş fakat aradan geçen sürede değişikliğe uğradığı için virüs olma özelliğini kaybetmiş bir retrovirüsü yeniden



Bilim insanları farklı türlerin DNA dizimlerini süper bilgisayarlar yardımıyla karşılaştırarak DNA'nın gizli sırlarını çözmeye başladılar. (Kaynak: Bahri Karacay)



HIV'nin yaşam döngüsü

1. HIV, bağışıklık isteminin T-lenfosit adı verilen hücrelerinin dış yüzeyinde bulunan CD4 adlı reseptör ile bir eş-reseptöre bağlanır. Virüs hücreye bağlandıktan sonra hücre ile kaynaşır. Genetik materyali olan RNA'sını hücreye aktarır.
2. Ters transkriptaz adındaki virüs enzimi virüsün tek zincirli RNA molekülünü iki zincirli DNA molekülüne dönüştürür.
3. Sentezlenen virüs DNA'sı hücrenin çekirdeğine girer ve diğer bir HIV proteini olan integraz sayesinde hücrenin DNA'sına eklenir. HIV'nin hücre DNA'sına eklenmiş haline "provirüs" adı verilir. Provirüs pasif olarak yıllarca kalabilir. Bu süreçte ya çok az sayıda HIV üretir veya hiç yeni virüs üretmeden kalır.
4. Virüsün bulaşmış olduğu hücre aktif hale geçince, provirüs bu sefer hücrenin kendi enzimlerinden RNA polimerazı kullanarak kendi RNA'larını sentezler. Sentezlenen RNA'ların bir kısmı protein sentezinde kullanılırlar. Bu proteinler yeni virüslerin yapısını oluştururlar. Sentezlenen RNA'ların bir kısmı da oldukları gibi kalırlar ve yeni virüslerin genetik materyali olurlar.
5. Oluşan yeni virüsler hücre zarını dışa doğru iterek hücreden çıkarlar. Bu arada hücrenin zararını bir kısmı yeni virüsün kabuğunun oluşumunda kullanılır. Virüsün kabul proteinlerine "HIV glikoproteinleri" adı verilen protein/şeker bileşiminden oluşmuş moleküller eklenir. HIV glikoproteinleri virüsün T-lenfositlerin CD4 reseptörü ile eş-reseptörlerine bağlanan kısmıdır. Hücreden ayrılan yeni virüsler diğer T-lenfosit hücrelerine bulaşır.

hayata kavuşturduklarını duyurdular. Hedelman ve arkadaşları virüsü hayata geçirmek için önce insan genomunda bulunan endojen retrovirüslerin DNA dizilimlerini karşılaştırarak işlevsel bir virüsün diziliminin nasıl olması gerektiğini belirlediler. Daha sonra bu dizilimlere bakarak insan endojen retrovirüslerinden biri olan HERV-K'nin değişikliğe uğramış veya eksik olan kısımlarını belirlediler. Laboratuarda deney tüplerinde DNA'daki bu eksikliği doldurup, yanlışlıkları da düzelttikten sonra HERV-K DNA'sını insan hücreleri ile karıştırdılar. Laboratuarlarda özel besi yerlerinde ve 37 C derecede kültürü yapılan bu hücrelere elektron mikroskopu ile baktıklarında, tıpkı HIV-AIDS virüsü gibi, hücrede üretilmiş olan virüslerin hücre zarından besi ortamına geçtiklerini gözlemlədiler. Aktarılan virüs DNA'sı, insan hücresinde çalışarak virüs proteinlerini üretmiş ve bu proteinler bir araya gelerek virüse

dönüşmüşlerdi. Üretilen HERV-K virüslerinin bulaşıcı olup olmadığını test etmek için araştırmacılar bu sefer hücrede üretilip besi ortamına geçen bu virüsleri toplayıp diğer hücrelerin besi tabaklarına aktardılar. İnsan hücreleri yanında virüsü, hamster ve kedi hücreleri ile de karıştırdılar. Virüs bu hücrelere de bulaştı ve onların yeni virüs üretmelerini sağladı. Hedelman milyonlarca yıl öncesinden günümüze geri getirdiği bu retrovirüse, mitolojide küllerinden tekrar doğan "Anka" kuşunun İngilizce karşılığı olan "Phoenix" ismini verdi.

Bu antik virüslerin çok büyük bir kısmı hiçbir şey yapmadan öylece dururlar ve nesilden nesile aktarılırlar. Bununla birlikte bazı endojen retrovirüslerin protein üretmeye devam ettiklerini, bu proteinlerden bazılarının işe yaradığını ve bazılarının da hastalıklara neden olabildiğini biliyoruz. Örneğin HERV-W adındaki endojen retrovirüsün, evrim

sürecinde insanda plasentanın oluşmasında önemli bir rol oynadığı düşünülüyor. Bir diğer örnek ise Syncytin adlı retrovirüs kaynaklı bir protein. Bu proteinin seviyesinin ana rahmindeki bebeğin sağlığını olumsuz yönde etkileyen iki farklı rahatsızlıkta çok düşük bulunması onun bu rahatsızlıkların ortaya çıkmasında payı olabileceğini gösteriyor. HERV-L grubuna ait bir diğer endojen retrovirüsün vücudu bazı virüs enfeksiyonlarına karşı koruduğu öne sürülüyor. Endojen retrovirüslerin insan hastalıklarında rol oynadığı bilgisi henüz kesinlik kazanmamış olmakla birlikte bazı tümörlerde retrovirüs proteinlerine rastlanmış olması onların kanser oluşmasına katkıda bulunmuş olabileceğini düşündürüyor.

Hedelman'ın yayınından sonra diğer bilim insanları da nesli tükenmiş endojen retrovirüslerden bir kaçını daha yeniden hayata döndürdüler. Sokaktaki insana bilim insanlarının çılgınlığı gibi görünen bu çalışmaların arkasında aslında elde edilecek bilgilerin moleküler geçmişimizin anlaşılmasında ve bugünün tıbbının karmaşıklığında yol gösterici olacağı düşüncesi yatmaktadır. Bununla beraber bu çalışmalar endişe verici bir gerçeği de gözler önüne serdi. O da dizüstü bilgisayarına ve internet bağlantısına sahip olan bir lisans öğrencisinin dahi genel kullanıcılara açık olan DNA dizilimi veri bankalarını kullanarak geçmişte milyonlarca insanın yaşamını kaybetmesine neden olmuş ve yok edilmiş virüsleri kolayca geri getirebileceği gerçeğidir. Nitekim 2002 yılında sırf bunun mümkün olduğunu kanıtlamak için Stony Brook'taki New York Eyalet Üniversitesi'nden Eckard Wimmer'in önderliğinde bir grup bilim insanı polio virüsünün DNA dizilim bilgisini kullanarak önce virüsün DNA'sını DNA sentezi yapan bir şirketten ısmarladılar. Daha sonra laboratuarda bu DNA'yi RNA ya dönüştüren bir enzim kullanarak deney tüpünde virüsün genetik materyali olan RNA'yi elde ettiler. Yine internette indirdikleri "tarif"leri kullanarak deney tüpünde bu sefer virüsün kendisini yapmayı başardılar. Ürettikleri virüsü farelere aktardıkları

rında geliştirilen yapay virüs, tıpkı doğal virüslerin yaptığı gibi farenin kısa sürede felç olmasına neden oldu. Wimmer başına yaptığı açıklamalardan birinde “dünyanın buna hazır olması gerektiğini, çünkü yaptıklarının kâğıt üzerindeki bilgileri kullanılarak virüslerin elde edilebileceğini gösterdiğini” belirtti.

‘Feline Immunodeficiency Virus’, kısaca FIV, kedilerde HIV benzeri bir hastalığa neden olan bir retrovirüstür. Ancak bu virüsün insanlar için zararı tespit edilmemiştir. Bunu FIV tanısı konan kedileri tarafından tırmalanmış kişilerde herhangi bir hastalık belirtisinin ortaya çıkmamasından biliyoruz. Iowa Üniversitesi’nden çalışma arkadaşım göğüs hastalıkları uzmanı Dr. Paul McCray, FIV’nin bu özelliğini göz önüne alarak onu kistik fibroz hastalığı için gen tedavisi geliştirme araştırmalarında kullanmaya başladı. Uyguladığı strateji, FIV’nin içeri boşaltıp, yani onun çoğalmasını sağlayan genlerini çıkarıp, yerine kistik fibroza neden olan genin sağlıklı kopyasını yüklemek ve bunu kistik fibroz hastalarının akciğerlerine aktarmaktır. Bunun için önce virüsün kabuğunu oluşturan proteinlerde değişiklik yaparak virüsün akciğerlerin iç yüzünü kaplayan epitel hücrelerine bulaşmasını sağladı. Laboratuvar şartlarında virüs, beklediği gibi epitel hücrelerine bulaşarak yüklenmiş olan geni bu hücrelere taşıdı. Dr. McCray’ın cevaplama gereken önemli bir soru hücreye girdikten sonra virüsün 46 kromozom ve 6 milyar bazdan oluşan insan genomunun hangi noktasına ekleneceğiydi. Virüsün bulaştığı hücrelerin DNA’larını izole etti ve moleküler biyoloji teknikleri ile virüsün hücrenin kromozomlarının hangi noktalarına yerleştiğini belirledi. Sonuçlar virüsün kromozomlara belli bir DNA dizilimini hedef alarak değil şansa bağlı olarak yerleştiğini gösterdi. Çünkü sadece bu küçük çaplı çalışmada bile virüsün insan kromozomları üzerinde 226 farklı noktaya eklenmiş oldukları görüldü. Her bir kromozom üzerinde de çok farklı noktalara eklenmişlerdi. 2006 yılında *Viroloji* dergisinde yayınlanan McCray’ın bu çalışması ve bu konuda yapılan diğer çalışmalar da

retrovirüslerin DNA’ya şansa bağlı olarak yerleştiğini gösterdi. DNA’mızdaki bu virüs fosillerinin, özellikle endojen retrovirüslerin, türlerin genomlarında bulunduğu noktaların evrim hipotezini test etmek için de çok güçlü bir araç olarak kullanılmakta olduğunu biliyoruz. Türlerin ayrışımından sonra genoma eklenmiş olan endojen retrovirüslerin her bir türün fertlerinde kendine özgü ve diğer türlerden farklı noktalarda bulunması beklenir. Değişik türlerin genomunda tamamen şansa bağlı olarak aynı endojen retrovirüslerin bulunması ve bunun yanı sıra genomlarında tesadüfen aynı noktalara yerleşmiş olmalarının ihtimali sifıra yakın düzeyde yani imkânsızdır. Bunun için, örneğin iki ayrı kütüphanede 3 milyar harfle yazılmış 23 ciltten oluşan iki ansiklopedi seti düşünün. Bahsettiğimiz olasılığın gerçekleşme ihtimali, birbirinden habersiz iki kişinin iki farklı kütüphanede 23’er ciltlik bu ansiklopedi setlerinden rastgele bir seçimle aynı cildi çıkarıp, o ciltlerdeki aynı sayfaları açıp, o sayfalarda parmaklarını aynı kelime üzerine basmaları ile eşanlamlıdır. Böyle bir rastlantının gerçekleşme olasılığı imkânsız denecek kadar azdır. Bunun aksine şimdiye dek yapılan çalışmalar endojen retrovirüsün hem farklı türlerin genomlarında ve hem de genomlarının aynı noktasında bulunduğunu gösteriyor. Bundan yola çıkılarak, endojen retrovirüslerin DNA’lardaki mutasyonların birikme oranına dayanılarak yapılan matematiksel hesaplamalarla, geçmişte hangi türlerin ortak atalardan geldiği ve türlerin ayrışımının ne zaman gerçekleştiği bugün artık rahatlıkla tespit edilebilmektedir.

Diğer faktörlere karşı olduğu gibi, virüslerle olan savaşı da kazanan insanlar şüphesiz gelecekteki insan neslinin atalarını oluşturacaklardır. Örneğin büyük bir olasılıkla Afrika’nın geleceğini, günümüzde HIV-AIDS virüsünü taşıyan milyonlarca Afrikalıdan sadece bu virüse karşı dayanıklı olanlar oluşturacak, bu virüsle baş edemeyen ailelerin nesli sona erecektir. HIV, hedefi olan bağışıklık sistemi hücrelerine girerken önce bu hücrelerin yüzeyinde bulunan ve reseptör adını verdiğimiz proteinlere bağlanır.

Bu proteinler normalde bağışıklık sisteminin işlevinin sürdürülmesinde görev alırlar. Anahtar ve kilidin bir uyum içerisinde birbirine takılması gibi vücutta üretilen özel bazı proteinler hücre yüzeyindeki bu reseptörlere bağlanarak hücre içerisinde bir dizi reaksiyonun başlamasını sağlarlar. HIV’in dış yüzeyini oluşturan proteinlerden biri, yapısındaki benzerlikten dolayı işte bu reseptörlerden birine bağlanır ve bu sayede hücrenin içine girer. Virüs bulaştığı halde hastalığa yakalanmayan insanlar bu dayanıklılıklarını reseptör genlerindeki mutasyona borçludurlar. Reseptördeki mutasyon onun şeklini değiştirdiği için kilidin değişmesi ile anahtarın artık işe yaramayışı gibi, virüs de artık hücreye bağlanamaz. Bağlanamayınca da hücre içine giremez ve hastalığa neden olamaz. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar hem anne ve hem de babasından mutasyonlu CCR5 genini alan kişilerin virüs bulaşsa bile HIV-AIDS hastalığına yakalanmadıklarını gösterdi. Eğer HIV-AIDS hastalığı için etkin bir tedavi geliştirilmezse gelecekte Afrika Kıtası’nın sakinleri CCR5 genlerinde mutasyon taşıdığı için hayatta kalabilen insanlar ve onların yeni nesillerinden oluşacaktır. Böylece, virüsler bir bakıma insanlığın geleceğinde belirleyici bir rol üstlenmiş olacaklardır.

Sanırım virüslerin dünya üzerindeki yaşamda önemini en güzel ifade edenlerden biri Nobel ödüllü biyolog Joshua Lederberg oldu. Lederberg, bir makalesinde virüsleri “bu gezegende insan hâkimiyeti için en büyük tehdit” olarak tanımlamıştı ve geçen zaman onun ne kadar gerçekçi bir tespitte bulunduğunu göstermektedir.

Kaynaklar:

- Bonthius D. J, Nichols B, Harb H, Mahoney J, Karacay B, “Lymphocytic choriomeningitis virus infection of the developing brain: critical role of host age”, *Annals of Neurology*, 62:356-74 2007.
- Bonthius D. J, Wright R, Tseng B, Barton L, Marco E, Karacay B, Larsen P. D., “Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: spectrum of disease”, *Annals of Neurology*, 62:347-355, 2007.
- Dewannieux M, Harper F, Richaud A., Letzelter C., Ribet D, Pierron G., Heidmann T., “Identification of an infectious progenitor for the multiple-copy HERV-K human endogenous retroelements”, *Genome Research*, 16:1548-56, 2006.
- Weiss R.A., “The discovery of endogenous retroviruses”, *Retrovirology*, 3:67, 2006.
- Cello J, Paul A. V., Wimmer E., “Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template”, *Science*, 297:1016-1018, 2002.