



# Neden Biz de Yumurtlamıyoruz?

*Kuşlar yumurtalarını yuvalarına bırakır ve sonra onlar üzerinde kuluçkaya yatarlar. Memelilerse, yavrularını bedenleri içinde büyütürler. İster inanın, ister inanmayın, bu ayrıcalığımızı bir virüse borçlu olabiliriz.*

Zaman da geriye doğru gittiğinizi ve annenizin dölyatağında el ve ayak parmaklarınızın oluşmaya başladığı bir döneme döndüğünüzü hayal edin. Etrafınıza şöyle bir baktığınızda gördüğünüz şeylerden korkabilirdiniz. Siz orada dış dünyanın binbir kirinden korunduğunuzu düşünürken bir iribaşı andıran vücudunuz etrafında AIDS virüsünü andıran çirkin suratlı virüslerin dans ettiğini görürdünüz. Hücrelerinizden milyarlarcası, başkaldırmış gibi, durmadan bu asallıkları sentezleyip dışarı pompalarlardı. Plasenta içine bir bakınca korkunuz daha da artardı. Plasentanın içinde virüslerin kaynaştığını ve bu minik askerlerden oluşmuş alayların çevrelerini istila ettiklerini görürdünüz.

Böyle bir enfeksiyondan nasıl olup ta sağ kurtulduğunuza herhalde şaşıp kalırdınız. Oysa herhangi bir embriyolog, size bunun bir hastalık değil, her gebelikte görülen normal bir durum olduğunu açıklardı. Bu HIV (AIDS virüsü) taklitçilerine ERV (endojen retrovirüs) deniyor. ERV'ler her memelinin DNA'sınca kodlanırlar. ERV'ler milyonlarca yıl önce memeli hücrelerini istilâ ettiler ve bu çevre o kadar hoşlarına gitti ki kalmaya karar verdiler. Daha da şa-

şırtıcı olan nokta şudur: Bazı araştırmacılara göre ERV'ler memelilerin evriminde ve özellikle bu evrimin en önemli aşaması olan canlı yavru doğurulmasında, rol oynamışlardır. ERV'lerin memelilere özgü bir organ olan plasentanın oluşmasında ve dölütün hastalık mikroplarından ve annenin bağışıklık sisteminden korunmasında rol oynadıkları düşünülüyor. Her ne kadar araştırmacıların bazıları kabul etmiyorsa da diğer araştırmacılara göre ERV'ler olmazdı kadınlar hâlâ yumurtlıyor olacaktı.

Yavrularınızı yumurta yerine vücudunuzun içinde olgunlaştırmanın üstünlüğü, memelilerin yeryüzündeki baş döndürücü başarısından bellidir. Memeliler kutuplardan tropiklere, denizde ve havada her ekolojik yuvayı işgal etmiş bulunuyor. Bir grup memeli, yarasalar, havayı seçmiş. Keseli memeliler (kanguru vb.) yavrularını karnınlarının önündeki bir kese içinde büyütüyor-

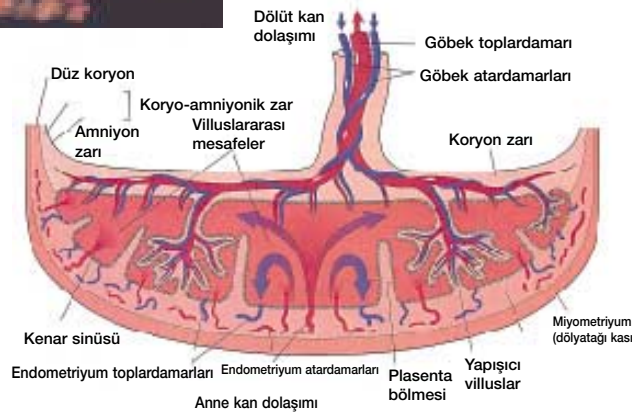
lar. Ördek gagalı platipus ve dikenli karıncayıyen, memeli olmalarına rağmen yumurtlıyorlar. Fakat memelilerin hemen hepsi gelişmesini tamamlamış canlı yavru doğuruyor. Evrim sırasında memelilerin kuşlara, sürüngenlere ve balıklara üstünlüğünü iki öge sağladı: canlı yavru doğurmak ve sıcak kanlı oluş. Böylece dinazorların yokoluşundan doğan ekolojik boşluğu memeliler doldurdu.

Bir yumurta yerine dölyatağı içinde büyüyen memeli yavrusu şu bakımlardan üstündür: Her memeli yavrusunun, diğer sınıflara göre büyük olan beyni bol enerji ve oksijen ister ve yavru o oranda fazla atık oluşturur; annenin kan dolaşımı yavrunun bütün bu gereksinimlerini, yumurtadan çok daha iyi karşılar.

Dölyatağı içindeki dölütün büyük sorunlarından biri, annenin bağışıklık sisteminin dölütü reddetmeye (öldürmeye) çalışmasıdır. Bu nasıl olabilir diyeceksiniz belki. Çok basit: Dölütün kromozomlarının yarısı anadan, yarısı da babadan gelir; annenin bağışıklık sistemi doğal olarak dölüte babadan geçmiş antijenleri yabancı ilân eder, onlarla savaşır ve onları yoketmeye uğraşır. Plasenta, anneye yarı yarıya yabancı oluşu yetmiyormuş gibi, dölyatağı çeperini bir tümör gibi istilâ eder ve hatta anne vücudunun uzak noktalarına genetik açıdan yabancı hücrelerden oluşmuş kümeler gönderir. Ne harika bir doğa olayıdır ki yine de dölüt, bu kendisine yarı yarıya düşman çevre içerisinde hayatta kalmayı başarır.



A. Plasenta anatomisi  
B. Göbek kordonu ve plasentanın kesiti



## Yakın Temas

Dölüt kendini anne vücuduna girmiş hastalık yapıcı bakteri ve virüslerden de korumak zorundadır; bu mikroplar dölütte ağır hasar yapabilirler. Örneğin anne dölütün sinir sisteminin gelişmesi sırasında mikrop alırsa, bebek sağır ve geri zekâlı olarak doğabilir.

Dölüt kendini annenin bağışıklık sisteminden ve mikroplarından korumak için, anne ile kendisi arasında aşılmaz bir duvar örmelidir. Dölüt aynı zamanda besin ve oksijen alabilmek ve atıklarını boşaltabilmek için anne kanıyla yakın temas hâlinde olmalıdır. Canlı yavru doğurmayan, balıklar, amfibiler (kurbağa vb.) ve sürüngenler bu işi dölütü hiçbir madde geçirmeyen bir zarla çevirerek hâletmişlerdir; doğal olarak bu durumda beslenme ve atık boşaltma işi aksamıştır. Memeliler bu problemi daha iyi çözmüşlerdir. Memelilerde plasenta vardır; plasenta dölütle annenin kan dolaşımını birkaç hücre tabakasıyla birbirinden ayırır; genellikle plasentada hücreler birbirleriyle birleşerek "sinsisyum" denilen çok ince bir tabaka yaparlar. Sinsisyum öyle mükemmel bir yapıdır ki oksijeni ve besin maddelerini anneden dölüte ve dölütün atıklarını anneye geçirir; fakat annenin bağışıklık hücrelerinin ve mikroplarının çoğunu dölüte geçirmez.

ERV'ler bu noktada işe karışmışlardır. 120 milyon yıl kadar önce canlı yavru doğuran memelilerin ataları, ERV asalaklarını son derece gelişmiş bir plasenta oluşturmada kullandılar.

Plasenta ERV'leri ilk defa 1970'li yılların başlarında babun maymunlarında bulundu. Araştırmacılar elektron mikroskopuyla henüz doğmamış babun yavrularına kızamıkçık virüsü geçip geçmediğini araştırıyorlardı. Fakat sağ-



*120 milyon yıl kadar önce ilk canlı yavru doğuran memeliler resimde görüldüğü gibi fareye benzeyen küçük canlılardı.*

lıklı babunlarda kızamıkçık virüsü yerine plasenta hücrelerinin yüzeyinden tomurcuklanan küre biçimli retrovirüsler bularak şaşırdılar. Retrovirüsler de, diğer virüsler gibi, bağımsız yaşayamazlar. Retrovirüsler, içine girdikleri hücrenin DNA'sına kendi genlerini sokarlar ve DNA'yı retrovirüs üretmeye mecbur ederler. Oluşan retrovirüsler hücre yüzeyinden tomurcuklanır ve koparak komşu hücreye saldırırlar. ERV'ler kendi genlerini sperm ve yumurta hücrelerine soktuklarından rahatlıkla ku-

şaktan kuşağa geçerler.

Virologlar inceledikleri her memelinin genomunda ERV buldular. İnsan genomunda en az 1000 kadar ERV bulunuyor; bunlar 30 milyon yıldan fazladır bizle beraberler. Vücut hücrelerimizdeki ERV'ler zamanlarının çoğunu, DNA'mızın şurasına burasına serpiştirilmiş fazlalıklar olarak uyku geçirirler. Fakat plasentada ve bazı fetüs dokularında bir miktar ERV uyanıktır; bunlar içinde buldukları hücrelere zorla kendi kopyalarını sentez ettirirler.

Bebek doğunca ERV'ler yine uykuya dalarlar. Fakat bazen uyanırlar ve bazı tümörleri daha saldırgan hâle getirirler ya da kırmızı kurt hastalığı (*Lupus eritematosus*) gibi kendine bağışıklık (otoimmünite) hastalıkları başlatırlar [kendine bağışıklık hasta-



*Yumurtlayan iki memeli: Üstte dikenli ilk karıncayiyen ve altta ördek gagalı platipus. Ortada yumurtadan çıkmakta olan bir deniz kaplumbağası.*

lıklarında vücut yabancı hücreler yerine kendi hücrelerini düşman gibi görür ve onlara saldırır; bunun nedeni çoğu zaman bazı etkenlerle (örneğin bazı virüslerle) hücrelerin antijen yapısının değişmesidir]. ERV'ler zararlı olabildiklerine göre acaba neden memelilerin evrimi sırasında doğal seçilmeyle yok edilmemişlerdir? Herhalde ERV'lerin memelilere yararları da vardır ki evrim sırasında devam edegelmişlerdir.

İsveç'teki Uppsala Üniversitesi'nden patolog Erik Larsson 1988'de ERV'lerin dölütü iki şekilde koruduğunu ileri sürdü: plasenta hücrelerini birleştirerek bir sinsisyum oluşturuyorlar ve anneye ait bağışıklık hücrelerini baskılıyorlar. Larsson bu kuramını HIV virüsünün yüzeyindeki kılıf proteiniyle ERV kılıf proteininin benzerliğine dayandırıyor.

HIV ile enfekte olmuş hücreler kılıf proteini sa-



**Yumurtakafa:**  
Bundan 245 milyon yıl önce, memeli hayvanları andıran bu kedi kadar küçük sürüngen, thrinaxodon, yumurtluyordu.

yesinde sağlam hücrelerle birleşerek enfeksiyonu yayarlar. Larsson'a göre plasenta hücreleri (trofoblastlar) ERV proteini yaparlar ve bu protein sayesinde birbirleriyle birleşerek çok ince bir sinsisyum tabakası oluştururlar.

İnsan hücrelerinin birleşip tek bir dev hücre haline gelmesi az rastlanan bir olay olduğundan, bu düşünce özellikle çekicidir. Sperm hücresi ve yumurta, döllenme sırasında birleşirler; kas hücreleri birleşip iskelet kaslarını ve kanın monosit hücreleri birleşip ölmüş kemiği yiyen dev osteoklast hücrelerini oluştururlar. İlginçtir ki monositler de ERV kılıf proteinleri sentez ederler.

Fakat Larsson'un kuramını en iyi destekleyen kanıt, laboratuvarında büyütülebilen BeWo hücreleri oldu. BeWo hücreleri bazı kimyasal maddelerle uyarıldıklarında birçok plasentada rastlanan sinsisyuma benzer bir yapı oluturacak şekilde birleşirler. Bu sırada BeWo hücreleri en iyi tanınan plasenta ERV'si olan ERV3 yaparlar; hem de pek çok miktarda. Bunun aksine BeWo hücrelerinin ERV3 yapması önlenirse sinsisyum oluşamaz. BeWo hücreleri bir DNA parçası ile temas ettirilirlerse, kimyasal bir uyarı olmadan da ERV3 yapmaya başlar ve kısmen birbirleriyle birleşirler.

## Kılıfın Görevleri

Ohio'daki Wright Eyalet Üniversitesinden cinsel bağışıklık uzmanı Neal Rote, ERV proteinlerinin hücreleri basitçe birleştirmekten başka etkinlikleri de olduğunu buldu. Rote ve ekibi ayrıca ERV3 proteini yapmak için uyarılmış BeWo hücrelerinde sinsisyum hücrelerine özgü

özelliklerden bir çoğunun, örneğin çekirdek büyümesinin, oluştuğunu saptadılar. "Bu bizi şaşırttı" diyor Rote; "Demek ki ERV3 hücre farklılaşmasının diğer yönlerini de kontrol ediyor; bunu hiç beklemiyorduk".

ERV kılıfı, plasantanın oluşmasına katkıda bulunmaktan başka, dölütün annenin bağışıklık sistemi tarafından reddedilmesini önlemek üzere, bu sistemin döl yatağı içindeki bölümünü baskılar. Almanya'da Paul Erlich Enstitüsü'nden moleküler biyolog Joachim Denner, bir ERV'den elde edilen HERV-K adlı

## Suç Ortakları

İnsanın ve öteki omurgalıların genomu, milyonlarca yıl önceden kalma retrovirüsler içerir. Bu endojen (iç kaynaklı) retrovirüsler (ERV) asalak yaşadıkları konakçıya bazı hizmetler sunarlar. Bu virüsler konakçılarının, aynı ya da benzer retrovirüslere karşı direnç oluşturmalarını sağlarlar. Fakat ERV'lerin daha gizli görevleri de olabilir.

ERV bir kere yumurta ya da sperm hücrelerini istilâ etti mi otomatik olarak nesilden nesile geçer. Kendi benzerlerini yapma görevleri olmadığından rastgele mütasyon yaparlar. Konakçı DNA'sı, parçalanmış retrovirüslerle dolu bir çöplüğü andırır. Bazı biyologlara göre bu, başa dert açabilir. Montana'daki Hamilton Bulaşıcı Hastalıklar ve Allerji Enstitüsünden Leonard Evans'a göre, hayvanlar her zaman yeni retrovirüslere rastlarlar ve enfeksiyon sırasında kusurlu EVR'lerle retrovirüsler genetik madde alışverişi yaparlar; böylece çok farklı özellikleri olan yeni virüsler oluşur. Bu yeni virüsler eskilerinden farklı hücrelere ve hücre almaçlarına bağlanırlar. Olaylar Evans'ı haklı çıkardı. Örneğin farelerde lösemi yapan Moloney virüsü, fare ERV'leriyle genetik materyal değiş tokuşu yaparak yeni bir melez virüs haline gelir. Bazı fare soylarında çoğalma yeteneğini kaybetmiş virüsler, bir başka eksik ERV ile genetik materyal değiş tokuşu yaparak çoğalabilir hale gelirler. Bu yeni oluşan virüs bu farelerde lenfomun (lenf bezi kanseri) sık oluşunu açıklayabilir.

İnsan retrovirüslerinin ERV'lerle genetik madde değiş tokuşu yaparak yeni virüsler yaratıp yaratmadığı bilinmiyor. Ancak şöyle bir kuşku var: AIDS'li bir hastaya HIV'in (AIDS virüsü) proteaz enzimini baskılayan bir ilaç verildiğinde bir ERV proteazı, HIV proteazının yerini alabilir; yani ilacı etkisiz kılabilir.

kılıf proteininin, bağışıklık sistemini şiddetle baskıladığını gösterdi.

B ve T hücreleri gibi bağışıklık hücreleri kılıf protein parçalarıyla birlikte bırakılırlarsa kimyasal uyarılara bağlı çoğalmalarını durdururlar. Bu kılıf protein parçaları, bağışıklık sistemini harekete geçiren interlökin-2 sentezini baskılar ve bağışıklık sistemini frenleyen interlökin-10 sentezini arttırırlar (interlökin-2 ve interlökin-10 bağışıklık hücrelerince salgılanan moleküllerdir).

Fransa'da Villejuif'daki Gustave Roussy Enstitüsünde moleküler biyolog Thierry Heidmann, kılıf proteinlerinin bağışıklık sistemini baskılamasını daha çarpıcı bir şekilde ortaya koydu. Heidmann normal farelere tümör hücreleri enjekte edince bu hücrelerin reddedildiğini gördü. Fakat gen mühendisliği yöntemleriyle fare retrovirüsünün kılıf proteinini sentez edecek şekilde değiştirilmiş tümör hücreleri reddedilmekten kurtuldular ve daha saldırgan bir hal aldılar. Heidmann'ın bildirdiğine göre, bazı yumurtalık ve erbezi tümörleri ERV parçacıkları kullanarak bağışıklık sistemince tahrip edilmekten kurtulurlar.

Larsson insan genomunda ERV3'ün 3 geninden neden yalnız birinin (kılıf proteini geni) sağlam kaldığını açıklıyor. Mütasyonlar diğer iki geni protein yapamaz hale getirmiştir. Kılıf protein geninin evrim sürecinde seçilerek varlığını sürdürmesinin nedeni, memelilerin, plasenta görevleri için ERV3'ün yalnız kılıf proteinlerine ihtiyaçları olmasıydı. Larsson bunu şöyle açıklıyor: "Memelilerin yalnız ERV kılıf proteinine ihtiyaçları vardı; çoğalan virüslere değil; bu nedenle ERV3'ün yalnız kılıf proteini yaptıran geni insan DNA'sıyla bütünleşti; virüs çoğalmasını sağlayan genlere gerek yoktu; onlar mütasyonla köreldiler".

Bu düşüncelere rağmen Larsson kuramını doğru bulanlar bile kanıtların yetersiz olduğu kanısındalar. Onlara göre plasenta ve dölüt dokularının fazla miktarda ERV yapmalarının bir başka nedeni de olabilir: bu virüsler nesilden nesile geçip hayatta kalabilmek için dölütün gelişmekte olan sperm hücreleri ve yumurtası içine girmiş olabilirler.



Şekil 5 - Tavuk embriyonları (solda) ve timsah yavruları, annelerinin bağışıklık sisteminin tehdidi altında değildir.



Londra'daki Kennedy Romatizma Enstitüsünden romatizma uzmanı Patrick Venables şöyle diyor: "Olaya bu virüsler açısından bakalım; plasenta ve dölütte ERV geninin etkinleşmesinin nedeni açıktır: Evrim açısından eğer kendinizi dölütün seks hücrelerine sokmak istiyorsanız, gebelik sırasında etkin olmalısınız". Bazı araştırmacılar, ERV3 kılıf geninin korunduğuna dair yeterli kanıt bulunmadığı kanısındadırlar. Gerçi bu genin kabaca aynı kaldığı ve bir çeşit protein yaptığı bellidir; çünkü genin kimyasal yapısını bozan önemli bir mutasyon olmamıştır. Fakat Heidmann'a göre tek bir aminoasit yerine bir başkasının geçmesi gibi küçük ve farkedilmesi zor mutasyonlar proteinin canlı hayvanda gerektiği gibi görev yapmasını önlemiş olabilir. Heidmann "ERV3 kılıfı

korunmuş olabilir; fakat bu kılıfın görevinin de korunduğunu iddia etmek kolay değil" diyor.

## Temel Bir Destek

Bununla birlikte Larsson güçlü bir kanıt buldu: ERV'lerin plasenta görevleri için çok gerekli oluşu yalnız ERV3 ile sınırlı değildir; bu, olayın yalnızca bir yüzüdür. Evrim, çok gerekli görevler için daima yedek bulundurur; bir gen kaybolursa onun görevini bir başkası devralır. İnsan DNA'sındaki 1000 kadar ERV'nin çoğu kusurlu ise de birkaçı - örneğin HERV-K- kusursuz kılıf genleri içerir. Henüz hiç kimse ERV3 geni tembelleşmiş bir kadının gebelikte yine ERV virüsleri yapıp yapamayacağını bilmiyor; bu kuşku giderilmedir.

Dölüt döluyatağı içinde annenin bağışıklık sistemini baskılamakla kalmaz; kendini korumak için diğer yöntemleri de vardır. Örneğin HLA-G ve fas ligand gibi proteinler oluşturarak annenin bazı bağışıklık hücrelerini etkisizleştirir. Venables şöyle diyor: "Gebelikte annenin bağışıklık sistemini baskılayan 100 kadar mekanizma olduğunu sanıyorum". Hücre birleşmesi ve bağışıklık baskılanması gibi plasenta görevleri için ERV3 kılıf proteininin hayatı olduğu düşüncesini çürüttüğünü ileri süren Heidmann bile bu proteinin başka görevleri olabileceğini, örneğin fetüsü yeni retrovirüs enfeksiyonlarından koruyabileceğini kabul etmektedir. Örneğin ERV proteinleri, HIV'in ve diğer retrovirüslerin bağlanacağı hücre yüzeyi almaçlarını bloke ederek, bu virüslerin dölüt hücrelerine girmesini önlerler. Bu olaya "almaç engelleme" deniyor. Bu mekanizma, doğum sırasında dölütün anne kanıyla doğrudan temasının önlenmesi şartıyla, dölüte anneden HIV bulaşmasının neden pek sık olmadığını açıklar.

Plasenta biyologları, memeli yavrularına besin ve oksijen sağlayan ve sonra dışarı atılan bu gizemli organın nasıl evrim geçirdiğini tartışıp duruyorlar. Kimse ERV kuramının doğruluğundan tam emin değil; fakat en azından memeli plasantasının nasıl bir evrim geçirdiğine dair bir açıklama bulunmuş durumda. ERV kuramı, sağlıklı gebe kadınların plasentasında bu gizemli virüslerin ne aradığını açıklayarak bizleri rahatlatıyor.

New Scientist, 12 Haziran 1999  
Çeviri: Selçuk Alsan

## ERV'lerin İnsana Yararları

Endojen retrovirüsler (ERV) milyonlarca yıl önce atalarımızın DNA'sı içine girerek onun bir parçası hâlini aldılar. Bugün insan genomunda ERV'lerin çoğu görev yapmıyor. Ancak vücudun bazı bölgelerinde (plasenta, dölüt gibi) az sayıda ERV, hücrelere kendi proteinlerini sentez ettiriyor ve hatta hücreleri ERV oluşturmaya zorluyor. Bundan şöyle bir sonuca varıldı: Uzak bir geçmişte ERV'ler memeli hayvanların hücrelerine girdiler ve âdeta bu hücrelere tutsak olarak onların verdiği bazı görevleri yapmaya başladılar. Bu olay 1 milyar yıl önce bakterilerin hücre içinde kalarak mitokondri ve bitki kloroplastları hâlini almasına benziyor. Ohio'daki Wright Eyalet Üniversitesinden Neal Rote şöyle diyor: "Hücreler hiçbir görevi olmayan proteinler sentez ettirip de enerji israfı yapmazlar".

ERV'lerin görevlerinden biri, plasentada anne ile dölüt arasında bir duvar oluşturmaktır (ana metne bkz). Bağışıklık sistemi de kendini düzenlemek için ERV'ler kullanıyor olabilir. Bağışıklık hücrelerinden biri olan monositler ERV proteinleri yaparlar. Laboratuvar deneylerinde bu proteinlerin diğer bağışıklık hücrelerinin etkinliğini değiştirdiği gösterilmiştir.

Nihayet plasenta ve akciğerler gibi vücudun giriş kapılarında ve derimizi yağlayan yağ bezlerinde bol miktarda ERV proteinleri yapılır. Ola ki ERV'ler hücre almaçlarını bloke ederek zararlı mikropların hücrelere girmesini önüyorlar.

Fakat hâlâ ERV'lerin memeli biyolojisindeki yeri tartışmalıdır. Columbus'daki Ohio Eyalet Üniversitesinden Timothy Lyden şöyle diyor: "Modern biyoloji, hücrelerin mitokondriyle bir iç ortam yaşam (endosimbioz) hâlinde olduklarını kabul ediyor; ERV'lerin de hücreyle böyle bir ilişki içinde olması pekâlâ mümkündür".