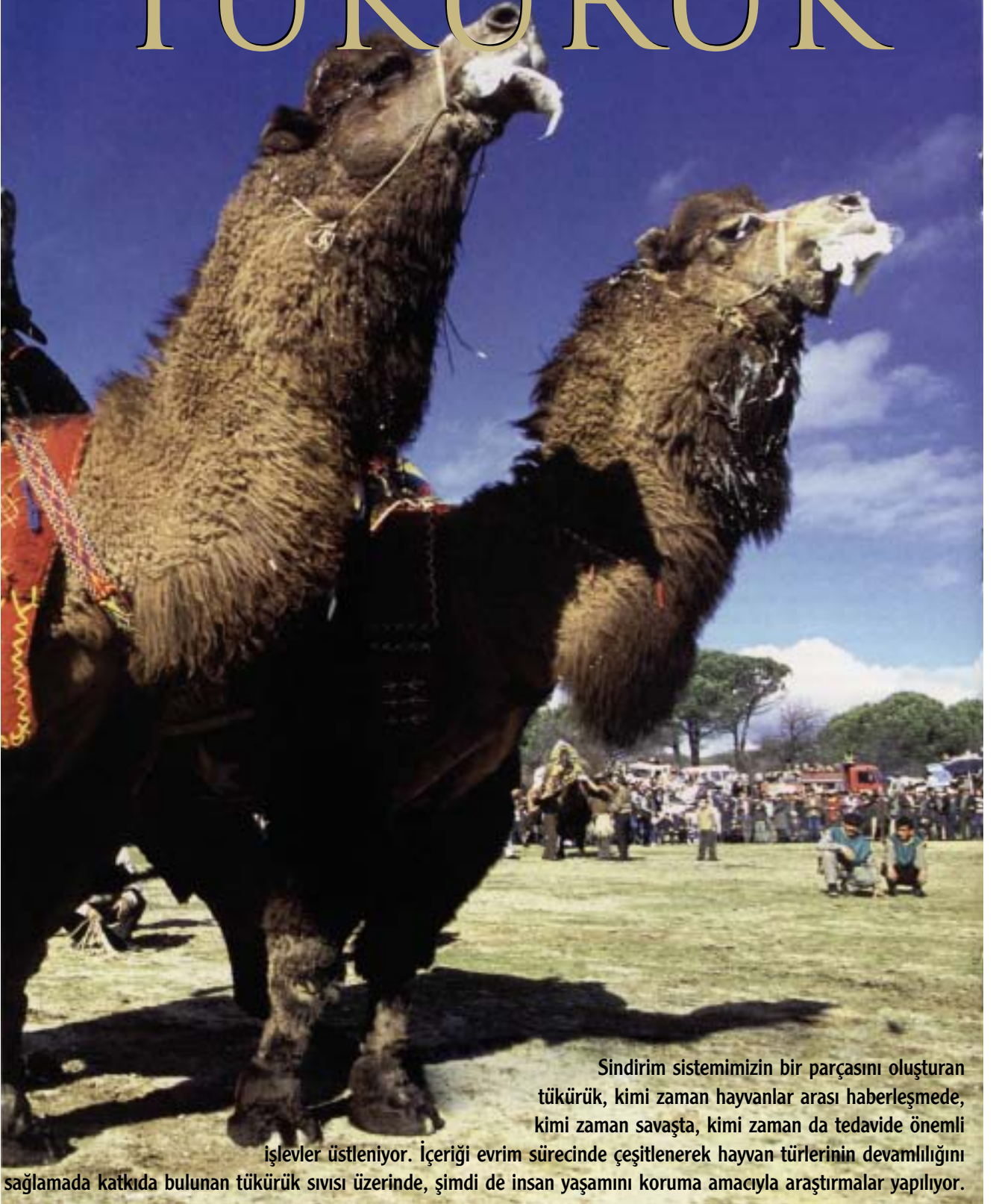


# YAŞAMSAL SIVI TÜKÜRÜK



Sindirim sistemimizin bir parçasını oluşturan tükürük, kimi zaman hayvanlar arası haberleşmede, kimi zaman savaşta, kimi zaman da tedavide önemli işlevler üstleniyor. İçeriği evrim sürecinde çeşitlenerek hayvan türlerinin devamlılığını sağlamada katkıda bulunan tükürük sıvısı üzerinde, şimdi de insan yaşamını koruma amacıyla araştırmalar yapılıyor.

“D eğerini, kaybedince anlarsın” cümlesi, aslında tükürüğü anlatmak için de oldukça uygun.

Kıymetini henüz çok iyi bilmesek de yine de, bilimsel çerçevede tükürük konusunda heyecanlı konuşmalar yapmak için iyi nedenler var. Dudaklarımızı ıslatmaktan çok daha öte işlevlere sahip olan tükürük, sıradışı doğal tarihiyle oldukça karmaşık bir biyolojik sıvı. Bilindik, ancak önemli işlevleri yerine getiriyor: ağzı kayganlaştırıyor, kuru gıdaları nemlendiriyor, sindirimde yardımcı oluyor, diş çürümesini önüyor, tat tomurcuklarını ıslatıyor ve sürekli mikroorganizma saldırılarına karşı ağzın iç kısmını dengede tutuyor. Fakat, bütün bu temel işlevlerin ötesinde tükürük, çoğu zaman çeşitli türlerin beslenme alışkanlıklarıyla ilgili olabilecek özel uyumlarla, doğada çok fazla çeşitlilik gösteriyor.

Örneğin zürafalar, ağızlarına zarar vermeden dikenli bitkileri yiyebilmelelerini sağlayan kalın, sümüğümsü bir tükürük geliştirmişler. Vampir yarasa, sivrisinek ve kene gibi kan emen canlılar, tükürüklerinin içinde konakçıları üzerinden beslenebilmelerine yardımcı olan pıhtılaşmayı önleyici bir madde geliştirmişler. Dünyanın en büyük kertenkelesi olan Komodo canavarı, tükürüğünde 15'ten fazla, hastalık bulaştırıcı etken barındırıyor. Komodo canavarının güçlü ısırdığı kurbanını altetmeye yetmezse, tükürüğündeki mikroorganizmalar devreye girerek işi bitiriyorlar. Domuzlar ve pek çok başka hayvan da, eşlerine kur yapmak için tükürüklerinin içine salgılanan “feromonlara” güveniyorlar.

Bu kadar çok işlevin tek bir sıvıda toplanmış olması, özellikle evrimsel biyologların ilgisini çekiyor. Tükürük bezleri, öteki organlara kıyasla oldukça hızlı gelişmiş. Bunlar, pek çok türün çevrelerine uyum, rakipleriyle başa çıkma ve yeni ekolojik nişleri doldurmada rol oynayan yollardan biri olabilir. Dahası, tükürük bezleri büyük küçük tüm hayvanlarda bulunuyor. Bu bezler avantajlı olmasaydı, zaman yolculuğunda biryerlerde kaybolmuş olurlardı.

Tükürük çalışmaları, tıp bilimi için de oldukça umut verici. Örneğin, insan dışındaki canlılarda bulunan tükürük içeriğindeki zengin protein çeşitliliği, diyabet, felç ve başka hastalıklarla



Zürafalar, kalın ve sümüğümsü tükürükleri sayesinde ağızlarına zarar vermeden dikenli bitkileri yiyebiliyorlar.

rın tedavilerinde yeni kapılar açıyor. Fakat, insan tükürüğüyle yapılan çalışmalar, çok daha heyecan verici olasılıklara işaret ediyor: Tükürük, hastalık antikorlarının tanısı için uygulanan testlerde, kan yerine nitelikli bir araç olarak kullanılabilir. Böylece, kan alımı sırasındaki riskler ve rahatsızlıklar da ortadan kalkmış olacak. Genetiği değiştirilmiş tükürük bezlerince üretilen tükürük de, bir gün ihtiyaç olan insanlar için, 24 saat hizmet veren kişiye özel hazırlanmış dahili eczane olarak kullanılabilir.

Tükürük yalnızca içeriğindeki maddeler için değil, aynı zamanda onu üreten bezlerin yapı çeşitliliği açısından da dikkate değer. Sindirim sisteminin karaciğer ve pankreas gibi öteki salgı bezleri, balıklardan memelilere kadar pek çok yaşam formunda yapısal olarak birbirine benzer. Zaten bu bezlerin genetik izleri değiştirilirse, canlılığa yaşamsal katkıları da çok fazla etkilenir. Ancak, 300'den fazla memeli türüyle yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi, tükürük bezlerindeki yapısal çeşitlilik dikkat çekici. Türlerin bağlı olduğu tek bir ailede bile, farklı türlerin tükürük bezleri çok fazla değişkenlik gösteriyor. Bu çeşitliliğe karşın, memeliler genellikle her biri üzüm salkımına benzer kümelerden oluşan aynı üç tükürük bezi setine sahip. Üzüm benzeri yumrular içindeki salgı hücreleri su ve bazı proteinlerden oluşan ilk tükürük sıvısını salgıyor. Bu sıvı, kümenin “dalı”ndan ya da dar kanalından geçerken, öteki

hücreler, ağza ulaşmadan sıvının tuz dengesini değiştiriyorlar.

İnsanlar, öteki memelilerde ortak bulunan üç çeşit tükürük beziyle birlikte toplam 4 çeşit tükürük bezine sahipler. Parotid bezi, yani kulakaltı tükürük bezi, kulakmemesine paralel bulunuyor ve dişlerin mineral eksikliğini gideren antibakteriyel proteinler ve bileşikler açısından zengin, su gibi ince bir madde salgılıyor. Altçene altında, boğazın hemen üst kısmına gömülü yumurta şekilli yapılar olan çenealtı bezler, boğazın ve ağzın kayganlaşmasına yardımcı, daha koyu bir sıvı üretiliyorlar. Yine altçene altına gömülü olan bir çift badem biçimli dilaltı bezler de, çenealtı bezlerinininkine benzer salgılar üretiliyor. Son olarak, insanda yüzlerce küçük tükürük bezlerinden oluşan ve dil ve ağzın astarını kaplayan dördüncü çeşit bir salgı bezi bulunuyor. Bunların bazıları, dudagın iç kısmında küçük yumrular oluşturuyorlar. Salgılarıysa, ağzı kayganlaştırmada yardımcı ve hastalıklara karşı korumada önemli bir rol oynuyor. Bu salgıların toplamı olan tükürüğün yüzde 99'u, sudan oluşuyor. Ancak, bunun yanında tek başına bir bezin üretemeyeceği çeşitli biyokimyasallar da içeriyor. Hem türler arası hem de türler içinde var olan bu çeşitlilik, evrim yaratıcılığının bir başka kanıtı.

Texas Tech Üniversitesi'nden Carleton J. Phillips ve Case Western Reserve Üniversitesi'nden Bernard Tandler on yıllardır çeşitli yarasa türlerinin tükürük bezleri üzerine çalışmalar yapı-

yorlar. Tüm memeli türlerinin neredeyse çeyreğini kapsayan yaklaşık 800 tür yarasa, meyve, balözü ve polenden böcek ve kana kadar uzanan geniş bir besin kaynağı yelpazesine uyum sağlama da en başarılı olanlar. Phillips ve Tandler, yarasa sınıfında tükürük bezi hücrelerinin fiziksel yapısı ve protein içeriğinde pek çok çeşitlilik belgelemişler. Çoğu yarasada bir değil, iki takım çenealtı bez bulunuyor. Bazılarında ek tükürük bezleri de var. Bu bezler, birçok işleve sahip. Örneğin, beyaz kanatlı vampir yarasada (*Diaemus youngi*) fazladan bir çift bez, istenmeyen gelişmelerden korunmak için kokarcanınkinden çok farklı olmayan pis kokulu bir sıvı salgılıyor. Kurbağa yiyen yarasalarda (*Trachops cirrhosus*) başka bir tükürük bezi, kurbağa derisinde bulunan ölümcül zehirin etkisinden korunmak için özel proteinler üretiyor.

Bu uyumların gelişmesini açıklayabilecek en basit olay, ilgili genlerin herhangi birkaç noktasında, hücrelerin ve dokuların işlevlerini değiştirecek tek bir mutasyonun ortaya çıkmış olması. Bu değişikliklerin bazıları yararlı, bazıları etkisiz, bazıları da organizmaya zararlı olabilir. Yararlı olanı zararlı olanı ayıran da, elbette doğal seçim. Buna göre, yarasalara yeni ve şimdikiye dek tehlikeli olan besin kaynaklarıyla beslenme becerisini kazandırdığı düşünülen mutasyonlar, hayvanlar üredikçe tüm popülasyona mutasyonsuz yarasalardan çok daha büyük bir oranda yayılmış. Ancak, Phillips ve Tandler böyle basit mutasyonların bugün var olan yarasaların çeşitlenmesine yol açacak kadar hızlı biçimde gerçekleşmesinin pek de mümkün olamayacağını, onun yerine, yarasa DNA'sının daha büyük ölçekli değişimler geçirmiş olabileceğini ileri sürüyorlar. Bu büyük öl-



Yaygın vampir yarasanın (*Desmodus rotundus*) tükürüğü, kanın pıhtılaşmasını önleyen bir madde içeriyor. Draculin adı verilen bu madde, insanlarda tıkanan damarların temizlenmesinde yardımcı olabilir.

çekli genetik değişimler, popülasyonu yeni besin kaynaklarına iten bazı çevresel değişimlere karşılık vermede büyük bir rol oynayabilir. Bu durumda, yarasalar yeni besin alanlarında gelişmek zorunda kaldıysa, tükürük bezleri hızla gelişmeye gereksinim duymuş olabilir.

Bu fikri açıklamak için araştırmacılar, heterojen bir grup olan nal burunlu yarasalar (Phyllostomidae) ailesini incelemeye başladılar. Kökeninde böcek yiyenlerden oluşan bu aile, sonradan meyve ya da kandan oluşan bir menüye uyum sağlamışlar. Peki, meyve tüketen yarasalarda gelişen tükürük bezleri yapı ve işlev bakımından böcek tüketen kuzenlerinin tükürük bezlerinden nasıl farklı olabiliyor?

Meyve yarasaları, şimdiki besinlerine uyum sağlamaya başladıklarında, tükürük bezlerine yeni ve zor isteklerde bulundular. Örneğin, bezler, yeni beslenme programına geçilmesiyle hiç tanımadıkları bir bakteriyel savaşmak

zorunda kaldılar. Dahası, eskiden böceklerle beslenen yarasaların menüsü, protein bakımından zengindi. Fakat meyve, protein açısından fakir bir besin. Bunun yanında, içeriğinde sindirimi zorlaştıran tanik asit bulunuyor. Böylece yarasalar, meyveli menüye geçtiklerinde gerekli proteini almak ve yaşamlarını sürdürebilmek için çok daha fazla yemek ve bunları daha hızlı işlemek zorunda kaldılar. Tükürük bezleri de, bu yeni besinlerle başa çıkmak, yani pek çok yeni protein üretmek zorunda kaldı.

Phillips ve Tandler, yarasaların bu yeni beslenme şekline uyum sağlama becerisinin, tükürük bezlerinde daha önceden uykuda olan genlerin aniden etkinleşmesiyle kazanılmış olabileceğini savunuyorlar. Ya da, bez hücrelerinin DNA'sındaki büyük gen bloklarının kopyalanarak, doğal seçilimin gerçekleştirebileceği yeni bir şablon gelişmiş olabileceğini. Bu değişimler, bu hücrelerin etkinliklerini değiştirebilir. Bu da, gelişim sürecini hızlandırabilir.

Yaşamlarının sürmesi için tükürüğün anahtar rol oynadığı bir başka hayvan grubu da, kene. Köpek sahiplerinin de çok iyi bildiği gibi kene, konağın kanından alacağı besine bağlı yaşar. Kenelerin tükürükleri, konağın kan damarlarının doğal savunmasıyla başedecek birkaç yol geliştirmiş. Örneğin, yavaş beslenen kene konağına kenetlenildiğinde, iki adımlı beslenme döngüsü başlar: Sırasıyla bir miktar kan emer, sonra bir miktar tükürük salgılar. Tükürüğün içinde, yarayı sabitlemek için



Dişi ev faresi çiftleşmek için kendininkine uyan ABP'nin biyokimyasal çeşidine sahip olan erkekleri tercih ediyor.

trombositlerin toplanmasını engelleme-ye yarayan proteinler bulunur. Kene tükürüğündeki öteki proteinler, konağın bağışıklık sisteminde yer alan ve normalde zarar gören bölgede yangıyı tetikleyen anahtar proteinleri etkisiz hale getirirler. Böylece, bağışıklık sisteminin hücreleri, alarm vermek yerine, sessiz kalırlar. Normalde konağın canını yakacak ve kaşıdıracak olan kene ısırığı, farkedilemez ve kenenin birkaç gün beslenmesine izin verir. Hızlı beslenen keneyse, farklı bir strateji uygular. Bu kenenin tükürüğü, kan dolaşımına girdiği zaman hızlı bir kanamaya yol açan proteinler taşır. Tükürük proteinleri, keneye, daha çeneleri giriş yapmadan önce kandan koca bir yudum alma şansı verir.

Peki bu proteinler, yeni bir türün ortaya çıkışında rol oynayabilir mi? Bu konudaki fikirler hâlâ tartışmalı. Ancak, Asya ve Avrupa'da yaygın ev farelerinde bulunan androjen bağlayıcı proteinin (ABP) rolünü araştıran bir çalışma bu konuda olumlu işaretler veriyor. Çalışmalar, dişi ev faresinin çiftleşmek için kendininkine uyan ABP'nin biyokimyasal çeşidine sahip olan erkekleri tercih ediyor. Erkek ev faresi de, kendi ABP profilini potansiyel eşine bildirmek için yaşam alanını tükürüğüyle işaretliyor. ABP'yi kodlayan genler, nesilden nesile sık sık, fakat "zekice" mutasyona uğruyorlar. Bazen, bu değişimler proteinin kendi fiziksel yapısını da hafifçe değiştiriyor. Bu nedenle, değiştirilmiş ABP profiline

sahip fareler çiftleşmek için birbirlerini seçtiklerinde, bunların yavruları doğal olarak diğerlerinden farklı olabiliyor. Bu mekanizma türleşmeye yol açıyorsa, bu yalnızca ev farelerine mi özgü? Yoksa diğer hayvanlar arasında da bulunuyor mu? Tükürüğün yaygınlığını ve önemini düşünürsek, birden fazla tür bu sayede ayrılmış olmalı.

Doğanın tükürük üzerindeki bu çabaları tıp araştırmacılarının da ilgisini çekiyor. Örneğin 1995 yılında Venezuela'daki araştırmacılar, bir vampir yarasa türünün (*Desmodus rotundus*) tükürüğünden, kan pıhtılaşmasını önleyen sıradışı bir bileşik yalıtırlar. Bu bileşiğe "Draculin" adını taktılar. Şu anda ABD'de, felcin ilk atağıyla mücadelede olası bir tedavi yönteminde kullanılmak üzere Draculin üzerinde çalışmalar yapılıyor. Geçtiğimiz yıl, Indianapolis merkezli bir ecza firması olan Eli Lilly ve ortakları tarafından yapılan bir başka çalışmada da, en büyük kertenkele olan Gila canavarının tükürüğünden çıkarılan bir ilacın klinik denemelerinden umut verici sonuçlar alındığı bildirildi. Bu hayvan, yılda yalnızca üç büyük öğünle yetinebiliyor ve tükürük proteinleri uzun dönemde kan şekeri düzeyinin sabit kalmasına yardım ediyor. Çalışmanın ve klinik denemelerin odağındaki ilacın ardında yatan mantık şu: Gila canavarının tükürüğünün bu özelliği, insanlardaki kan şekeri düzeyinin kontrolünde de yardımcı olabilir. Böylece tip2 diyabet hastalığı olan insanlar tedavi edilebilir.



Argasid kene, konağın çabuk kanamasını sağlayan tükürük proteinleri sayesinde daha hızlı beslenir.

Ya insan tükürüğü? ABD'de her bir tükürük proteininin ilk ayrıntılı kataloğunun çıkarıldığı yeni bir çalışma başlamış durumda. Çalışmanın yapıldığı enstitüde aynı zamanda tükürüğün, alkol, bağımlılık yapıcı ilaçlar ve HIV antikorları gibi kan kökenli proteinlerin varlığının belirlenmesi için kan yerine ne şekilde kullanılabileceği üzerine araştırmalar yapılıyor.

Tükürük bezleri, sindirim sistemine olduğu kadar dolaşım sistemine de protein salgılıyorlar. Biyolog Bruce J. Baum, bu gerçeğe dayanarak, belirli genlerin tükürük bezlerine aktarıldığı bir araştırmayı yönetiyor. Bu bezlerin hücreleri, aktarılan genler tarafından kodlanan proteinleri sabit bir düzeyde kan dolaşımına pompalayan doğal protein fabrikaları olarak davranabiliyorlar. Böylece, doğrudan tükürük bezine yapılan enjeksiyonla, tip1 diyabet büyüme hormonu eksikliği ve paratiroid bezlerinin faaliyet yetmezliği gibi, tek gen mutasyonlarından kaynaklanan hastalıklar tedavi edilebilecek.

Sanırım bu yararları, tükürüğü az da olsa sevimli gösterebilmiştir. Hiç şüphe yok ki, bugün sırt çevirdiğimiz bu sıvı, bir gün doğanın en gözde genetik laboratuvarı ve yaşam kurtaran tıbbi gelişmelerin kaynağı olarak hakettiği saygıyı görecektir.

Tabak, L., A., Kuska, R., Mouth to Mouth, Natural History, Kasım 2004

Çeviri: Banu Binbaşaran Tüysüzoğlu



Yavaş beslenen ixodid kene, konağın üzerinde farkedilmeden günlerce yaşayabilir. Çünkü, tükürüğünde bulunan proteinler konağın bağışıklık sisteminin bir süreliğine etkisiz duruma getirir.