DİRENCİN EVRİMİ

Dr.Meral Kence
Biyoloji Bölümü
Orta Doğu Teknik Üniversitesi

DİRENÇ?

- Direnç, geniş anlamda bir canlı tpolumundaki bireylerin çevrelerindeki zararlı etmenlere karşı kalıtsal uyumları ile yaşamda kalabilme yetisi olarak tanımlanabilir.

Farklı Canlı Gruplarında Direnç Örnekleri

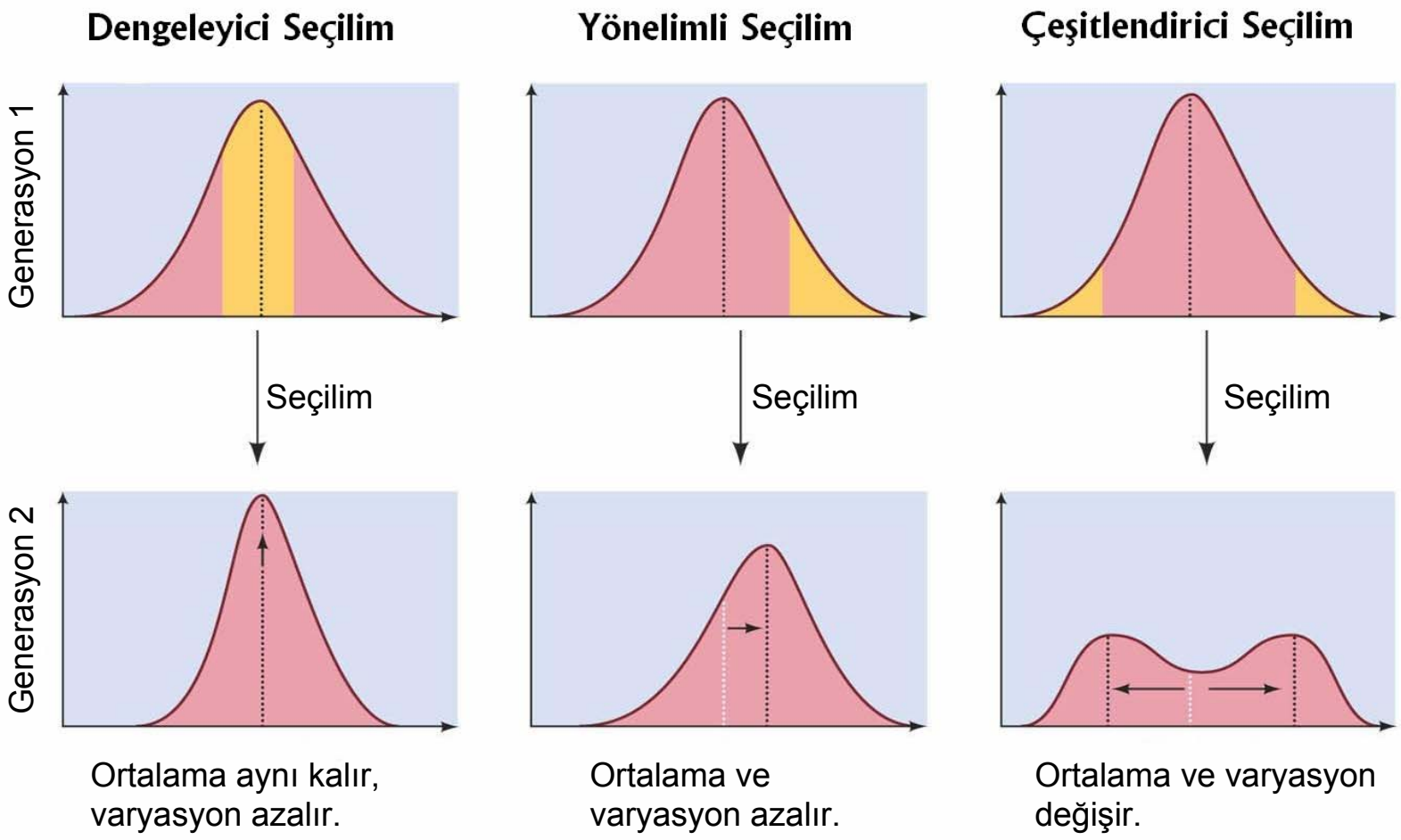
- Bakterilerde antibiyotiklere direnç
- Böceklerde insektisit direnci
- Hastalık etmenlerine(patojen) direnç

→ Omurgalılarda MHC, (HLA) genleri

- İnsanda bir alıcı (reseptör) kodlayan CCR5 geni ve hastalıklara direnç
- İnsanda sıtmaya karşı direnç
- Bitkilerde direnç

- Bu örneklerin tümünde, mutasyon ve seçilim yoluyla evrim gözlenmektedir.
- Canlıların genomunda mutasyonlar (kalıtsal değişimler)
- Değişen çevre koşullarında ya da zararlı etmenlere karşı yaşam savaşında yararlı
- Mutant genleri taşıyan bireyler yaşayabilmekte ve genlerini sonraki kuşaklara aktarabilmekte
- Canlı toplumlarında genetik yapı değişmekte ve canlı toplumu farklılaşmaktadır.

Canlı Toplumlarında Doğal Seçilimin İşleyişi



Purves ve ark., Life, 2007

Bakterilerde antibiyotiklere direnç

- a.İçsel (intrinsic) ve b.kazanılmış direnç

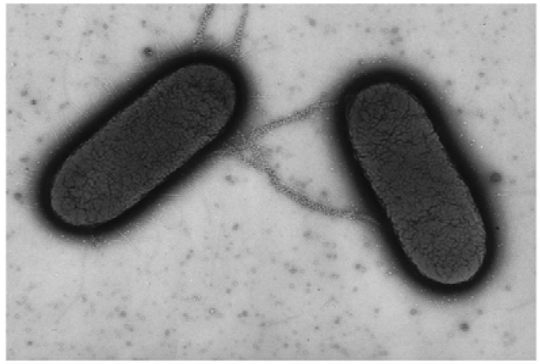
- İçsel direnç:
  örneğin hücre duvarlarında peptidoglikan bulunmayan *Mycoplasma*, hücre duvarını hedef alan antibiyotiklere (β-lactam) dirençli olmaktadır.

- *Pseudomonas aeruginosa*, dış zarın kısıtlı geçirgenliği ve kromozomunda β-laktamaz geni bulunması nedeniyle içsel dirence sahiptir.

Kazanılmış direnç:

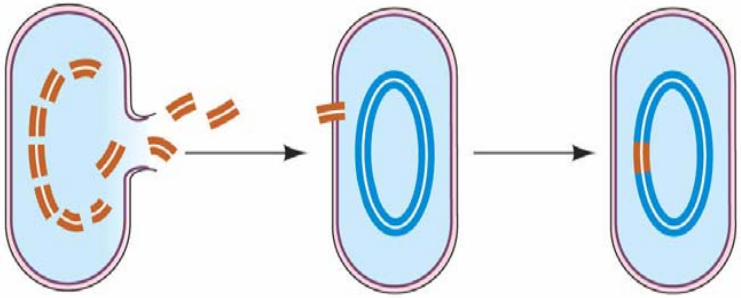
- bakteri genomundaki mutasyonlarla:
  (nokta mutasyonları, eksilme ve eklenmeler)
- Yatay gen transferi ile:
  dirençli bir bakteri hücresi direnç genlerini duyarlı hücrelere hızla yayabilmektedir.
- Yoğun antibiyotik kullanımı (seçilim baskısı) kısa zamanda çok dirençli soylar ortaya çıkarmaktadır.

Bakteride köprüleşme konjügasyon

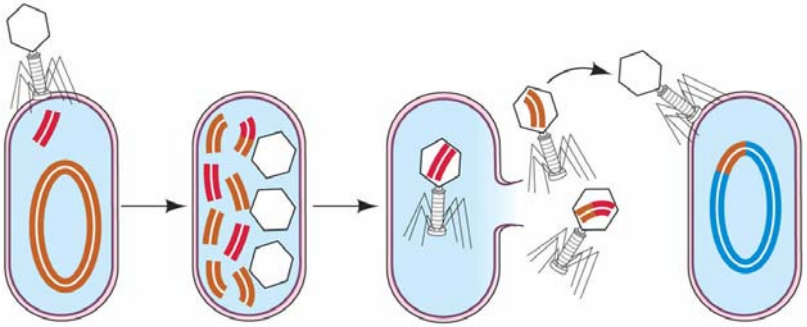


Bakterilerde yatay gen aktarımı

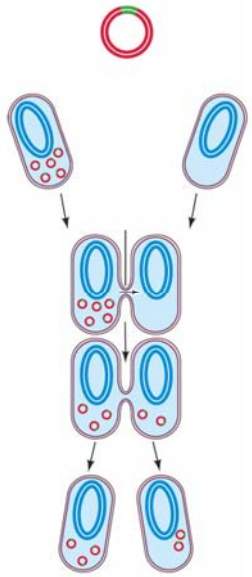
(a)Transformasyon



(b)Transdüksiyon



(c)Plazmid aktarımı



LIFE: THE SCIENCE OF BIOLOGY, Seventh Edition, Figure 13.11 Gene Transfer by Plasmids
© 2004 Sinauer Associates, Inc. and W. H. Freeman & Co.

Steptococcus pneumoniae:
zatürre,menenjit,orta kulak enf.
1940larda → penisilin
1960larda →direnç
1980 – 1990larda direnç küresel tehdit
Vancomycine →Son savunma silahı
Enterokok bakterilerinde Vancomycine direnç!
Pnömokok bakterilere yatay gen transferi ?
Yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda etkisiz kalacağı öngörüsü.

- Bakterilerin direnç geliştiremediği hiçbir mikrop öldürücü ilaç örneği yoktur.

- Direncin nasıl evrimleştiğini ve yayıldığını bilmek, genetik ve fizyolojik işleyişini anlamak, sağaltım yöntemleri geliştirmede yol gösterici olacaktır.

Böceklerde insektisit direnci

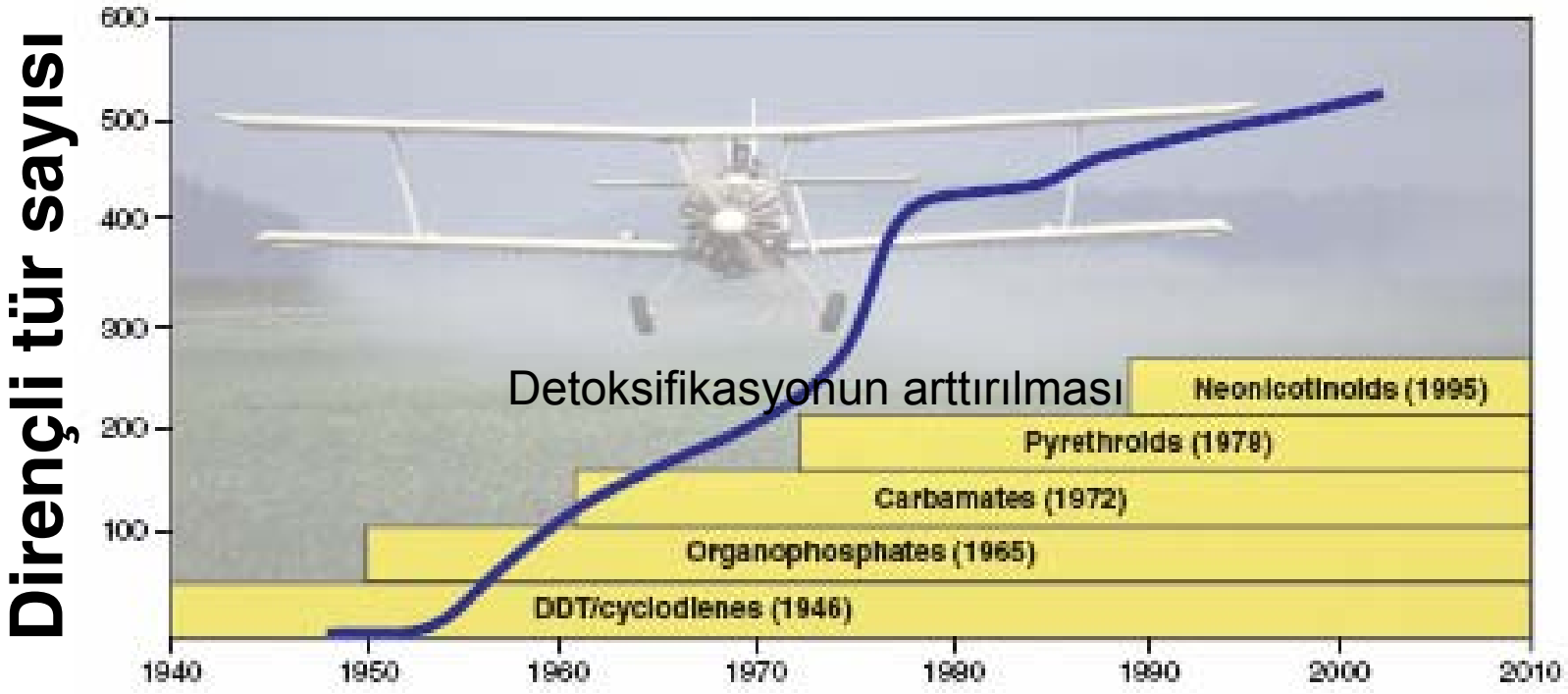
- İnsektisit direnci, antibiyotik direnci gibi, insanın neden olduğu önemli bir doğal seçilim ile evrim örneğidir.

Muller, DDTnin böcek öldürücü özelliğini bulduğu için Nobel ödülü

Direnç işleyiş yolları:

- Emilimin azaltılması
- Hedef enzim duyarlılığının azalması
- Detoksifikasyonun arttırılması (Zehirden arındırma)

(Direnç: ‘Doğal’ seçilim)



Yıllar

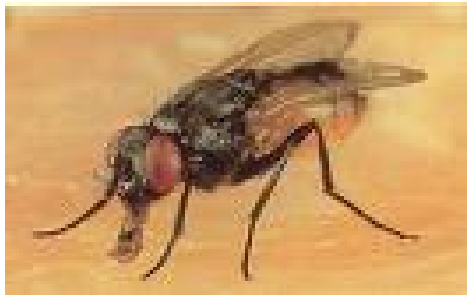
(Denholm ve ark. 2002)

green peach aphid (*Myzus persicae*)71 insektisite dirençli bir afid türü, şampiyon

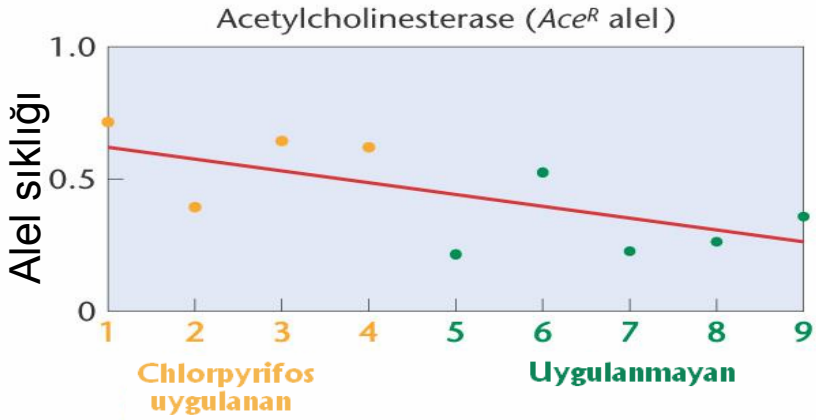
51 kimyasala karşı dirençle 2. olan diamondback moth (*Plutella xylostella* L.)

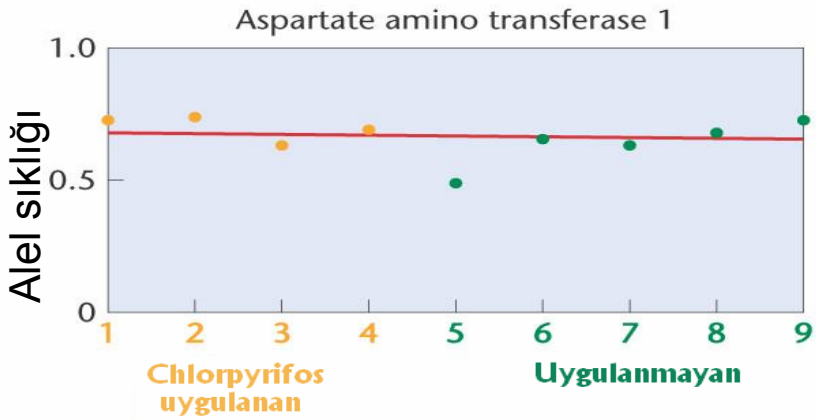
37 kimyasala direnç kazanarak 3. olan Colorado potato beetle, (*Leptinotarsa decem-lineata*)

Salmonella, Shigella, E. coli gibi bakterilerin taşıyıcısı karasinek *Musca domestica ve Anopheles* cinsi sivrisineklerin birçok türü bu yarışta önde gitmektedirler ve bütün dünyada yayılmışlardır.
(Georghiou & Lagunes-Tejada 1991).



Sivrisinek , *Culex pipiens.*





Klug ve ark., Concepts of Genetics, 2006

İnsektisit Direncinde İşleyiş Yolları

- Metabolik dirençte rol oynayan enzimler:
  sitokrom P450ler, karboksilesterazlar, glutatiyontransferazlar.

- Sivrisineklerde (*Anopheles gambiae*):bu enzimleri kodlayan genlerin sayıları artmış,
- 111 P450, 51 karboksilesteraz (KOE), 31 GST geni saptanmıştır.
  iki P450 geninin nükleotid benzerliği %99.3[1]
- Bu genlerde evrim sürecinde kopyalanma (duplication)
- nokta mutasyonları → amino asit değişimi
- Farklı bir maddeye (substrat) özgünlük
- Türkiye'deki malationa dirençli karasinek soylarında MdαE7 geni ürününde Trp251→Ser ornatması saptanmıştır. Bir a.a. değişimi ile karboksilesteraz, hidrolaz aktivitesi kazanmış ve malationun hızlı hidrolizi ile direnç düzeyleri artmıştır.[2]

[2] Taşkın & Kence, 2004

Hastalık etmenlerine (patojen) karşı direnç

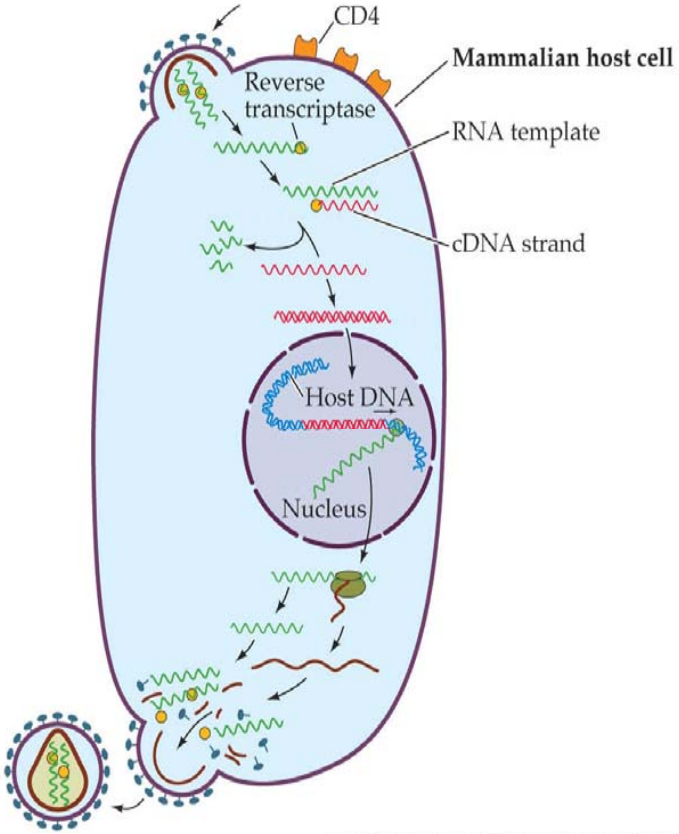
- Omurgalı hayvanlarda MHC, insanda HLA genleri, hastalık etmenlerine karşı bağışıklık yanıtı veren, direnç sağlayan molekülleri üretir.
- İnsan genomundaki en değişken lokuslar:
- HLA-A, HLA-B, HLA-DR1 lokuslarında sırasıyla 243, 499 ve 321 alel saptanmıştır ki bu büyük çeşitlilik, hastalık yapıcı etmenlerin çeşitliliğine karşı bir uyarlanmadır. Diğer HLA lokuslarında da fazla sayıda alel bulunmaktadır.

Insanda CCR5 geni ve hastalıklara direnç

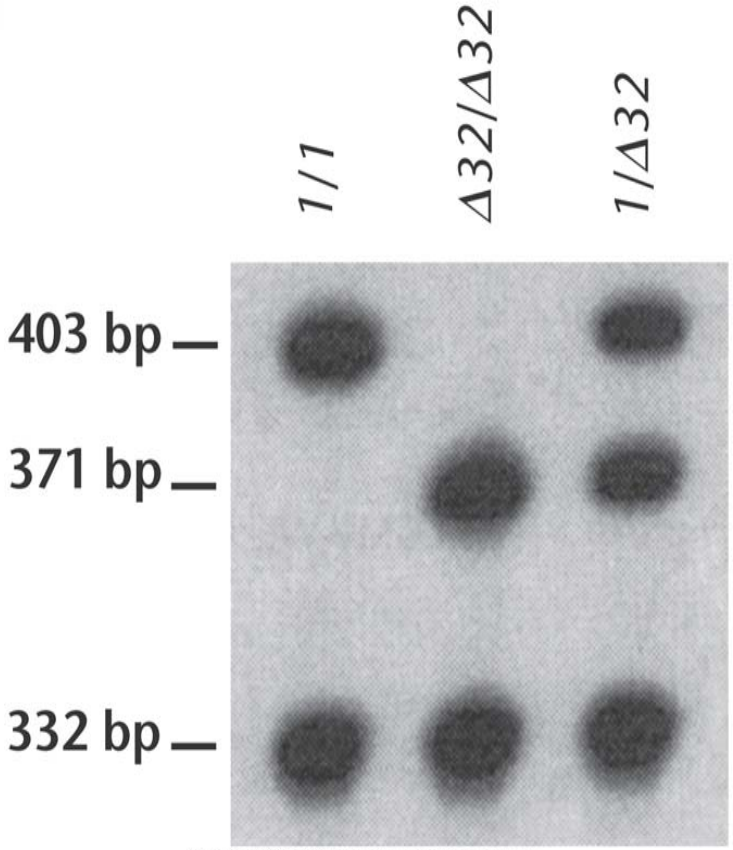
- Alıcı (reseptör) kodlayan CCR5 geninde mutasyon:
- 32 baz çiftinin eksilmesi→ Δ32 aleli→İşlevsiz mutant alıcı
- Homozigot Δ32 bireyler HIV enfeksiyonuna dirençli; heterozigotlarda (+/Δ32) AIDS başlangıcını geciktirmektedir.
- Δ32 alelinin coğrafik dağılımı:kuzey Avrupa'da % 16-18, güney Avrupa'da %4 sıklıkta; Afrika ve Asya örneklerinde bulunmamıştır.
- Bilim insanları HIV enfeksiyonlarının çok yakın geçmişte başladığından hareketle bir mutasyonun bu kısa sürede bu yüksek sıklığa ulaşamayacağını ve seçilimin çok daha önceleri, başka bir hastalık etmenine direnç sağlaması sonucunda artmış olabileceği varsayımını sınadılar.
- Bunun için CCR5 geni yakınlarındaki iki mikrosatelit lokusunun gözlemlenen bağlantı dengesizliği değerini kullanarak Δ32 aalelinin yaşını 700 yıl olarak hesapladılar ve bunun vebaya ya da çiçek hastalığına direnç ile bağlantısını tahmin ettiler.

(Galvani & Slatkin 2003)

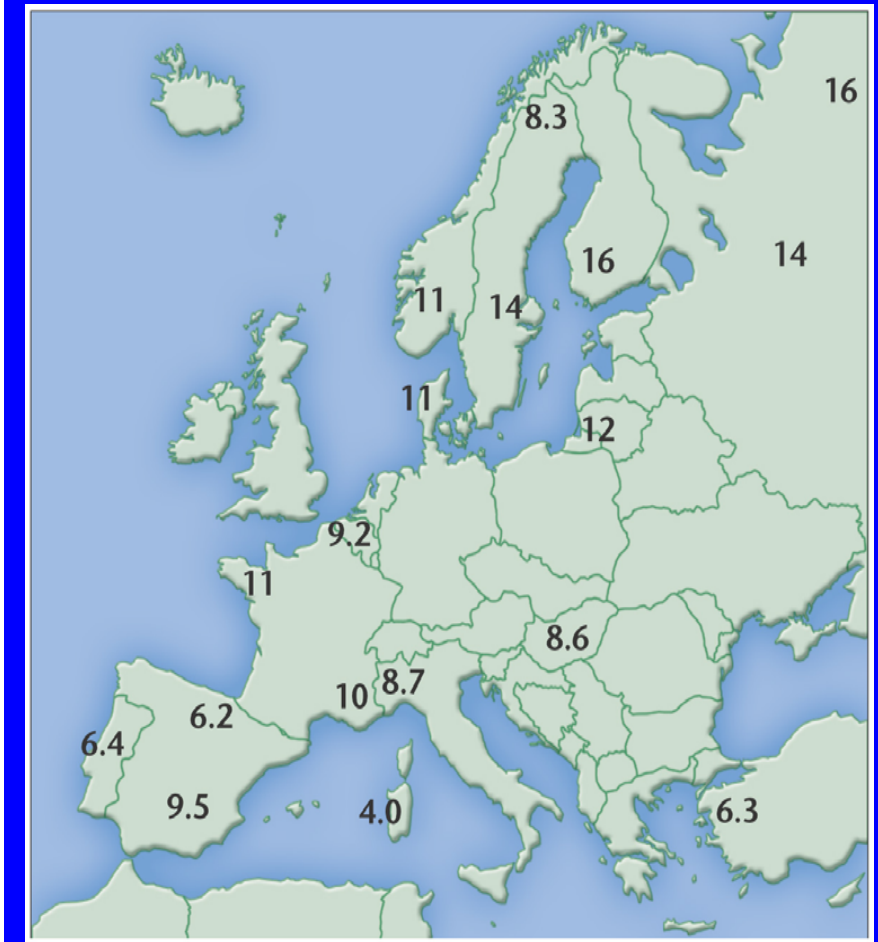
HIV1 Bulaşımı ve CCR5- Δ32 mutasyonu



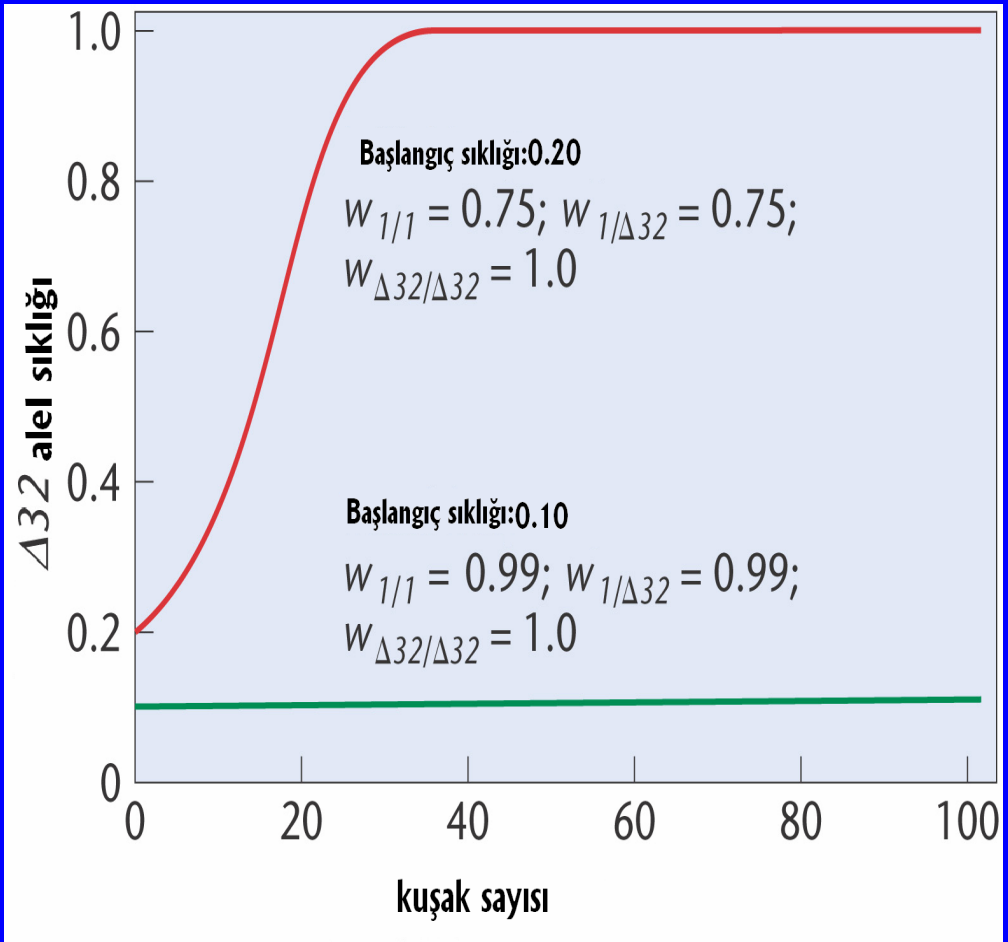
LIFE: THE SCIENCE OF BIOLOGY, Seventh Edition, Figure 13.5 The Reproductive Cycle of HIV (Part 2)
© 2004 Sinauer Associates, Inc. and W. H. Freeman & Co.



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.



18 Avrupa toplumunda CCR5-Δ32 alelinin sıklığı (%)

Farklı başlangıç sıklığı ve farklı uyum değerleri olan toplumlarda Δ32 alel sıklığının değişimi.

Klug ve ark., Concepts of Genetics, 2006

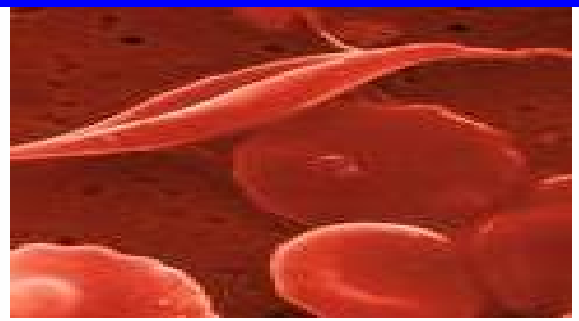
- 2900 yıllık Tunç devri iskelet örneklerinde yapılan bir araştırmada Δ32 alel sıklığı %12 bulundu.
- Bağlantı grubu mikrosatellit haritası ve 32 SNP belirteçi kullanılarak yapılan bir başka araştırma da bu mutasyonun yaşını yaklaşık 5075 belirledi (Tunç devrine denk gelir). Bu çalışmalar Δ32 veba salgınından ve çiçek hastalığının yaygın olduğu zamanlardan daha önce ortaya çıkmış olduğunu göstermektedir.
- Bu da Δ32 mutasyonunun genel olarak bulaşıcı hastalıklara direnç sağladığını ortaya koymaktadır.

(Sabeti ve ark., 2005)

insanda sıtmaya karşı direnç

- Her bir dakikada 2 insan sıtmadan yaşamını yitirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü
- Sıtma, Güneydoğu Asya ve Afrika'da çok can almakta(yılda bir milyon çocuk)
- İnsanın yakın tarihinde en güçlü seçilim baskısı oluşturan hastalıktır.
- DDT, II. Dünya Savaşı sırasında kullanılmaya başlanmış sıtmadan ölümler önemli ölçüde azalmış,
- Biyobirikim, çevre kirliliği ve hedef olmayan canlılara zararı nedeniyle DDT 30 yıl sonra yasaklanmış, ölümler çok büyük oranda artmıştır.
- Öte yandan sıtma etmeninin taşıyıcısı sivrisineklerde DDT ve diğer insektisitlere direnç evrimi de savaş gücümüzü azaltmıştır.

Orak Hücre Kansızlığı ve Sıtma



- Orak hücre kansızlığına neden olan gen bakımından heterozigot bireyler sıtmaya dirençli. Hemoglobin kodlayan gende mutasyon sonucu hemoglobinde bir amino asitin değişmesi:HbS
- Orak hücre kansızlığına neden olan bu genetik değişim heterozigot bireylerin sıtmaya dirençli olmalarını sağlamaktadır.
- Sıtmanın yaygın olduğu bölgelerdeki insan toplumlarında seçilim işlemekte ve orak hücre kansızlığı alelinin sıklığı artmaktadır.

- Aynı lokusta bir üçüncü alel: aynı pozisyonda başka bir amino asit ornatması
- HbC sıtmaya karşı insanları, orak hücrelilere kıyasla daha dirençli kılmaktadır.
- Bu alelin sıklığı bazı batı Afrika populasyonlarında hızla artmaktadır.
- Artışın bir nedeni hemoglobin C'nin hemoglobin S'ye kıyasla daha hafif kansızlığa neden olmasıdır.
- Araştırmacılar bu nedenle sıtmanın kökü kazınmadığı sürece, gelecek birkaç bin yılda batı Afrika'da Hb-C'nin Hb-S'nin yerine geçeceğini ve baskın sıtma-karşıtı hemoglobin olacağını öngörmektedirler.

- Benzer şekilde thalassemi hastalığı taşıyıcıları – heterozigotları- nın da sıtmaya karşı dirençli oldukları saptanmıştır. Dahası β-thalassemi taşıyıcılarının koroner kalp hastalıklarına karşı da koruyuculuğu olduğu ortaya konulmuştur. Bu koruyuculuk özelliği thalassemi hastalarına seçici yaşayabilme üstünlüğü kazandırmaktadır. Böylece mutant alel toplumda korunmaktadır.

- Bitkilerde direnç;
- Bitkilerde de hastalıklara, ağır metallere ve yabani ot öldürücülerine (herbisit) karşı direnç genleri bulunmakta ve bu genlerin dengeleyici seçilim ile bitki toplumlarında belli bir sıklıkta sürdürülmektedir.
- Bunlardan bir tanesi *Arabidopsis thaliana* bitkisinde hastalık yapıcı, *Pseudomonas* bakterisine karşı dirençtir. Bitkide bu direnç Rpm1 genindeki mutasyonla değişen enzim ile ortaya çıkmakta ve RR bitkilerin tümü dirençlidir.

(Stahl ve ark. 1999)

Herbisitlere direnç

Glyphosate, en önemli yabani ot öldürücüdür.
Glyphosate direnci:
•Hedef enzimi, 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase(EPSPS) kodlayan gende nokta mutasyonu:106prolin→ alanin

•Herbisitin emilimi ve dağılımındaki değişmeler de direnç düzeyini arttırmaktadır.
•Glyphosate direnci tarımda önemli boyutlarda ürün kayıplarına neden olmaktadır.

Bu örnekte de Darvinsel evrimin süreçleri açıkça gözlenmektedir; mutasyon → seçilim → uyarlanma = **İşte buna evrim denir**.

Direnç evrimine verdiğim bu örneklerin tümünde gözlenen, canlıların değişmeden kaldıkları savının geçerli olmadığıdır.
Canlılar nasıl değişmeden oldukları gibi kalabilirler?
İçinde yaşadıkları çevre dinamik, koşulları değişen bir çevre. Ve insan etkisiyle hızlanarak değişen bir çevre.Canlılar ya değişerek uyum sağlayacaklar ya da değişmeyip yok olacaklardır.
Evrimin ne olduğunu, nasıl olduğunu çok iyi öğrenmek ve öğretmek zorundayız. Türümüzün ve bağımlı olduğumuz diğer canlı türlerinin yaşamlarını sürdürebilmeleri için -safsataya değil- gerekli bilgi donanımına sahip olabilmek için.

“Nothing in Biology makes sense except in the light of evolution.”

Theodosius Dobzhansky,

The American Biology Teacher, March, 1973

(Evrimin ışığı olmadan biyolojide hiçbir şeyin anlamı yoktur.)

- {Amerikan Ulusal Bilimler Akademisi’nin yanılgıları
- TÜBA'NIN ÇEVİRİSİYLE YAYINLANAN BİLİM **VE YARATILIŞÇILIK KİTABINA CEVAP**

- başlığı altında direnç kazanma şöyle anlatılıyor:
- “böcek ilaçlarına karşı direnç sağlayan mutasyonları bir evrim örneği olarak görmek büyük bir yanılgıdır. Bu gibi direnç mekanizmalarının özelliği, böceklerin veya bakterilerin yapısında bir bozulma meydaha getirerek, zehirlerin veya antibiyotiklerin etkisini engellemeleridir. Bu işlem direnç sağlar, ama böcekte veya bakteride genetik bilgi artışı sağlamaz. Aksine, gözlemlenen örneklerde direnç kazancının hep başka yönden kayıp getirdiği tespit edilmiştir. Dolayısıyla ortada bir evrim yoktur. Bakterilerin antibiyotik direnci ve böceklerin DDT direnci gibi konular evrim teorisine bir delil oluşturmamaktadır.”

- www.ulusalbilimlerakademisininyanilgilari.com

Evrimcilerin "Faydalı Mutasyon" Aldatmacaları

Görüldüğü gibi mutasyonlar canlılar için zararlıdır ve gözlemlenmiş faydalı mutasyon örneği yoktur. ... Şimdi evrimcilerin verdikleri "faydalı mutasyon" örneklerinin gerçekte neden faydalı olmadıklarını ve evrim sağlayamayacaklarını inceleyelim.

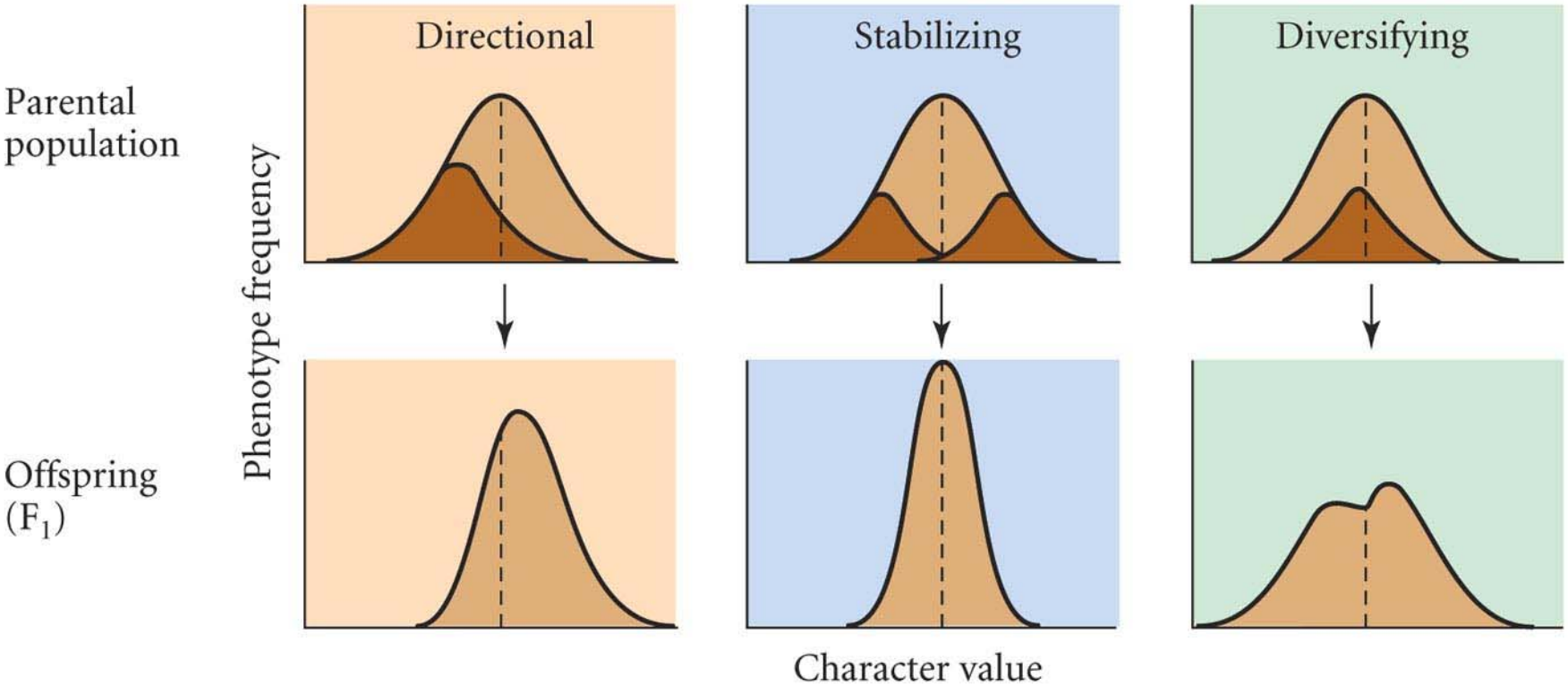
Orak hücre anemisi:

...Orak hücre anemisi olan kişilerin sıtmaya karşı bağışıklık kazanmasından dolayı evrimciler bu mutasyonu faydalı mutasyon olarak tanımlarlar. Oysa, ortada komplekslikte bir artış veya canlının fonksiyonlarında bir gelişme yoktur, aksine bir kusur vardır. Orak hücre anemisi olan hastalar, gelişme bozukluğu, enfeksiyonlara karşı dayanıksızlık, ... gibi hastalıklara sahiptirler.

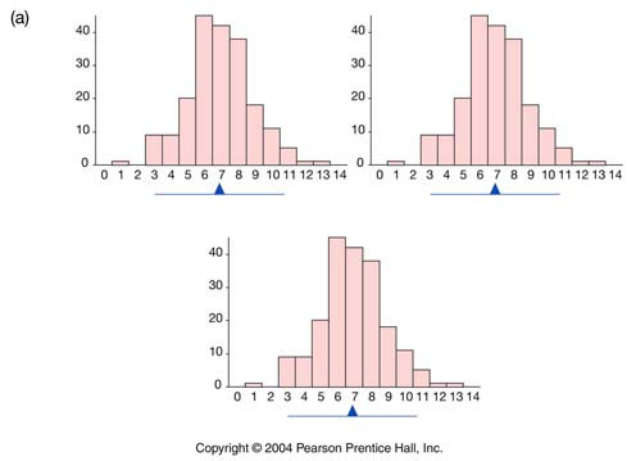
Bu hastalığa sahip kişilerin sıtmaya olan kısmi bağışıklıklarının evrimin bu kişilere bir "armağanı" olduğunu, söz konusu mutasyonun bu nedenle faydalı olduğunu söylemek akla uygun değildir. Bu görme özürlü bir insana, yaygın bir göz nezlesine yakalanmadığı için avantajlı olduğunu söylemekle aynı mantıksızlıkta bir iddiadır.

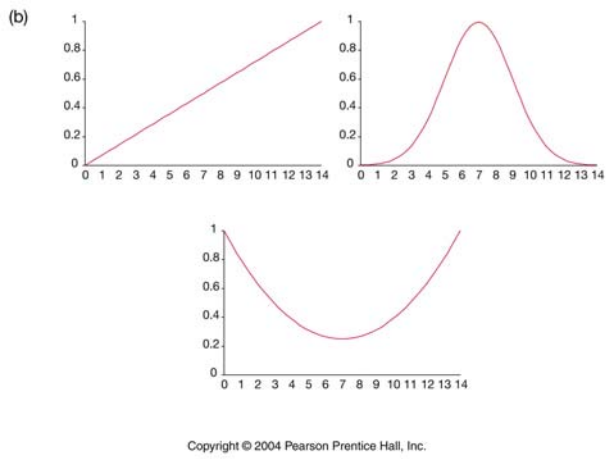
Eğitim

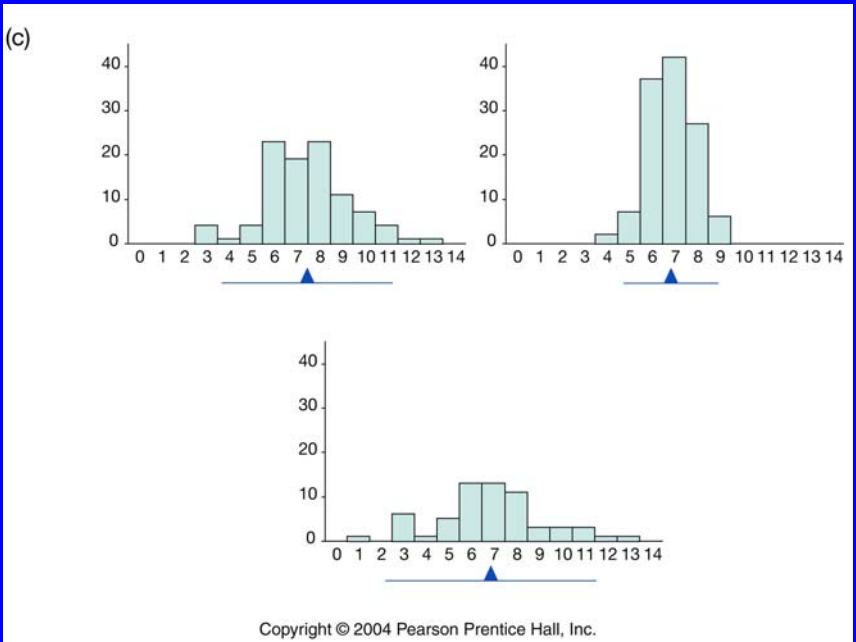
(A) Quantative trait

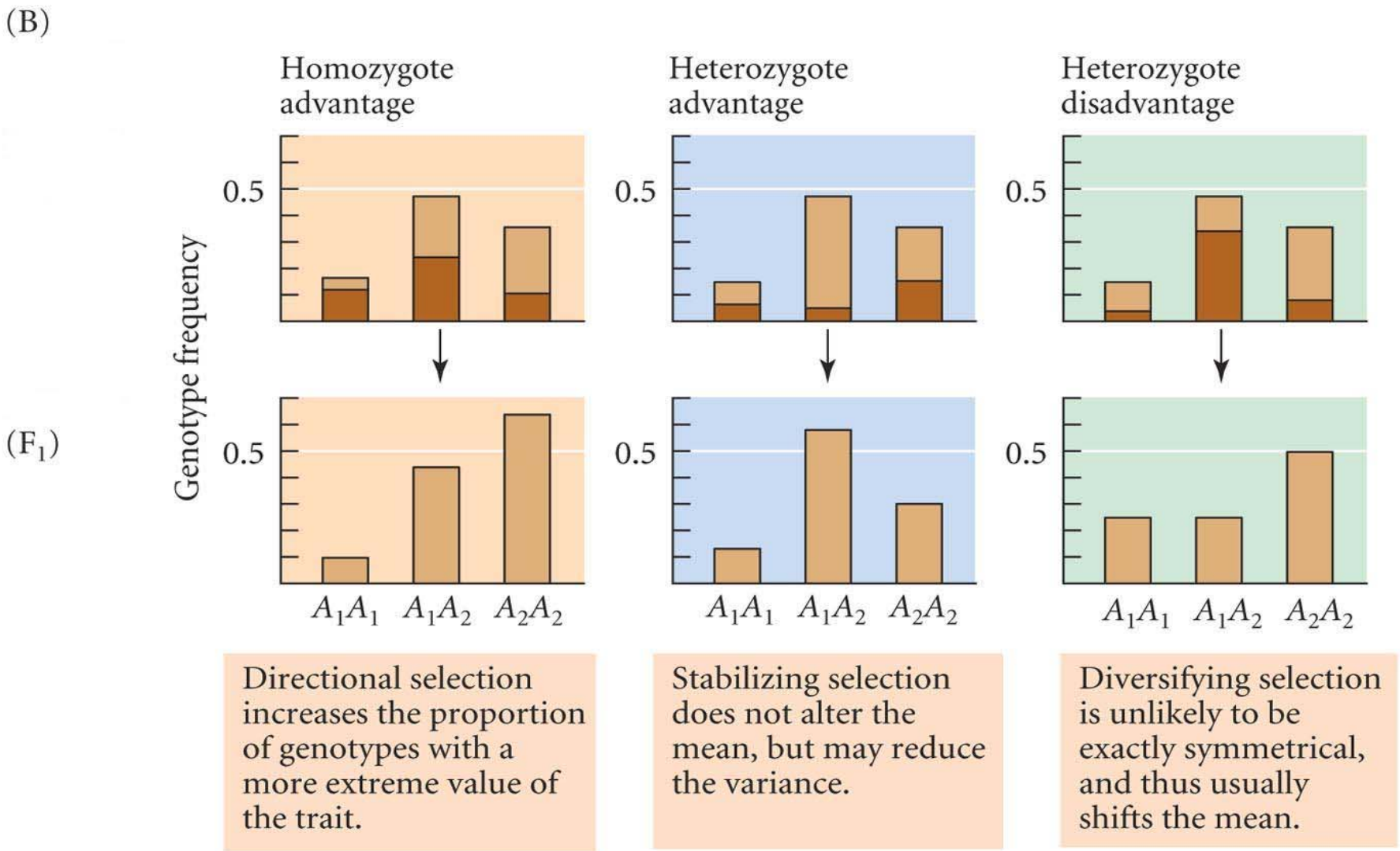


EVOLUTION, Figure 12.1 (Part 1) © 2005 Sinauer Associates, Inc.


(a)
Copyright © 2004 Pearson Prentice Hall, Inc.


(b)
Copyright © 2004 Pearson Prentice Hall, Inc.


(c)
Copyright © 2004 Pearson Prentice Hall, Inc.



EVOLUTION, **Figure 12.1 (Part 2)** © 2005 Sinauer Associates, Inc.

UC Statewide IPM Project
© 2001 Regents, University of California