**BAKTERİ EVRİMİNDE YATAY GEN TRANSFERİ VE HOMOLOG REKOMBİNASYONUN ETKİLEŞİMLERİ**

Organizma biyolojisini anlamanın en temel yollarından biri, benzer organizmalarla kıyaslayarak araştırılan organizmanın sınıflandırılmasıdır. Tür, biyolojik organizasyonun en temel ve en kolay tanımlanabilir birimidir. “Tür” terimi yalnızca biyologlar değil, biyolog olmayan kişiler tarafından da kullanılmaktadır. Hatta Aristo tür tanımını: bir organizma, obje ya da düşünce, her ne ise, ortak bir özellik paylaşmanın yanı sıra bir türü diğer türden ayıran özelliklere sahip oluşu ile karakterize etmiştir. Aristo Scale Naturae’sında (way of nature) aşağıda maddelenen genel prensibi kullanarak Avrupa’da mevcut bulunan memeli türlerinin neredeyse tamamını tanımlamıştır:

Aynı tür içindeki bireyler arasında (örneğin üç farklı tür balıkçıl) farklılıkları göz ardı ederek ilgili türler kolaylıkla birbirinden ayrılır. Linnaeus ise Systema Naturae’da daha karmaşık bir hiyerarşi önermiş ve tür tanımını Genus, Family, Order, Class, Phylum ve Kingdom taksonomisine yerleştirmiştir. Ancak tür için kullandığı ayrım Aristonun kullandığından daha sofistike değildir. Tartışmasız, okul çağındaki bir çocuk dahi birbirine karıştırılmış farklı türdeki organizmaları kolaylıkla aralarındaki farklara bakarak ayırabilmekte, gruplar arasındaki farkları söyleyebilmektedir. Dahası, henüz dört aylık bebekler dahi köpek ve kediler gibi hayvanları kategorize edebilmektedir. Halk arasında ise tür terimi oldukça farklı şekillerde kullanılmakta ve anlamı tam olarak kesin hatlarla çizilmemekle birlikte “görsem bilirim” gibi bir fenomen ortaya çıkmaktadır.

Bu durum Darwin döneminden beri biyologları tatmin etmeyen bir durumdur. Tür, Darwin’in yaşama bakışını oluşturmaktadır. Aynı türün bireyleri birbiri ile mücadele eden bireyleri oluştururlar ve en güçlü, ortama en uygun olanı hayatta kalır. Türün en belirgin iki özelliğinden kısaca bahsedersek:

1. Ekolojik ve genetik olarak bir türün bireyleri birlikte yeni döller üretirler ve aynı zamanda besin kaynakları için yarış halindedirler
2. Farklı türlerin üyeleri arasında belirgin farklılıklar vardır ancak niş kısıtlamasından dolayı birlikte yaşayabilirler

Bu iki özelliğe ek olarak Darwin bir özellik daha tanımlamıştır:

1. Farkıl türler yalnızca birbirlerinden belirgin farklılıklar içermemeli, ayrıca en azından birinin atası farklı olmalıdır.

Biz de bu ders kapsamında bakterilerin nasıl türlere ayrıldıklarını ve HGT’nin bu durumda nasıl bir etkisi olduğunu inceleyeceğiz.

**BAKTERİLER ARASINDA GEN DEĞİŞİMİ**

Bakteriyal rekombinasyon haploit genomların değişimini değil, küçük DNA parçalarının verici ve alıcı hücre arasında tek yönlü aktarımını içermektedir. DNA, üç mekanizmadan bir tanesi ile aktarılabilir: transdüksiyon, bakteriyofajın virüs DNA’sı yerine bakteri DNA’sını paketlemesi ile gerçekleşir. Bu partikül bir konak-hedef hücre bulduğunda, kapsit içine paketlenebilecek büyüklükte olan bu DNA parçası hedef hücre içerisine enjekte edilir. Transformasyon ise, bakterinin çevrede çıplak DNA fragmentini hücre içine alması şeklinde gerçekleşir ve bakteriler arasında oldukça yaygın bir işlemdir. Konjugasyonda ise, bakteri kromozomuna entegre olan plazmid replikasyonunu ve başka bir konağa aktarımını sağlar. Plazmid DNA direk olarak verici hücrenin sitoplazmasından alıcı hücrenin sitoplazmasına aktarılır. Dolayısı ile bu süreç zaman alıcı bir süreçtir. Konjugasyon ile büyük DNA parçaları hücreler arası taşınabilir.

Bir DNA parçası alıcı hücrenin sitoplazmasına aktarıldıktan sonra 5 farklı işleme maruz kalabilir:

1. Restriksiyon-endonükleaz enzimleri hücre içine giren tüm DNA parçalarına etki eder ve onları parçalara ayırır. Sadece DNA’nın geldiği hücre ile yeni aktarıldığı hücre aynı hsd-kodlu restriksiyon/modifikasyon sistemini kodluyor ise, DNA’nın enzim bağlanma bölgeleri koruma altındadır.
2. Endonükleazlar sonuç olarak elde edilen çift-zincir (ds) DNA fragmentini degrade edebilir.

Yukarıda bahsedilen her iki sistemin de amacı hücre içine giren DNA parçasının büyüklüğünü azaltmak ve DNA’nın alıcı hücre kromozomuna entegrasyonunu önlemektir.

1. RecA-aracılığı ile homolog rekombinasyon meydana gelebilir. Nükleaz aktivitesi ile boyutu küçültülen DNA parçası kendisi ile aynı pozisyonda bulunan allelin yerine geçebilir. Bunun gerçekleşebilmesi için gelen DNA ile hücrede var olan DNA’nın dizi benzerliği olmalıdır. Diziler arasında uyum ne kadar fazla ise, rekombinasyon başarısı o düzeyde yüksek olacaktır.
2. Eğer hücreye yeni dahil olan DNA parçası ile mevcut DNA arasında herhangi bir dizi benzerliği yok ise, bilinen rekombinasyon kurallarının dışında bir rekombinasyon gerçekleşir ve hücreye yeni aktarılan DNA parçası kromozomda herhangi bir yere rasgele dahil olabilir ya da bölge spesifik rekombinazlar (Ör: faj integrazlar) spesifik bir bölgeye rekombinasyonu sağlar.
3. Hücreye dahil olan DNA parçası rasgele bir şekilde kromozoma yerleşebilir (bu durumda hücreye avantaj sağlayan genler kaybedilebilir) ve sonuçta doğal seçilim, kazanılan bu genlerin bakteri genomundaki akıbetini belirler.

**GEN AKTARIMIININ İKİ FARKLI YOLU**

Yatay gen transferi (HGT), iki farklı süreci kapsamaktadır. İlk olarak genler, alıcı genomuna oldukça uzak akraba bir taksondan aktarılabilir. Bu işlem Yatay (Horizontal-Lateral) gen transferi olarak adlandırılır ve işte bu süreç dersimiz boyunca anlatılacak konuları teşkil eder. İkinci yöntemde ise aleller yakın akraba taksonlar arasında değiştirilebilir. Sonuçta gen bir dönüşüm geçirir. Bu süreç ise Rekombinasyon olarak adlandırılır. Rekombinasyon terimi ile hem homolog rekombinasyondaki alel değişimi, hem de popülasyon genetiğindeki “bağlantı dengesizliğinin (linkage disequilibrium)” azaltılması ifade edilmektedir.

Bağlantı dengesizliği: Genetikte “bağlantı dengesizliği” iki veya daha fazla lokusun allellerinin rastgele olmayan birlikteliğidir (bu lokuslar aynı kromozomda bulunmayabilir). Bu olgu “genetik bağlantı” ile karıştırılmamalıdır. Bu; aynı kromozomda bulunan, aralarında sınırlı oranda rekombinasyon olan iki veya daha fazla lokusun birlikteliğidir. Bağlantı dengesizliğinde bazı alel ya da genetik belirteç (marker) kombinasyonları, bu alelin topluluktaki sıklıklarına bağlı olarak belli haplotiplerin rastgele oluşturulmasından beklenen kombinasyonlarda daha sık veya daha ender olarak bulunurlar. Belli lokuslardaki polimorfizmlerin (iki veya daha fazla fenotipin aynı popülasyonda bulunması) rasgele olmayan şekilde birliktelikleri, onların dengesizliği ile ölçülür.

Genellikle bu iki süreç birbirinden bağımsız olarak çalışır. HGT farklı türler arsında gerçekleşirken, rekombinasyon tür içinde gerçekleşmektedir. Bu iki süreç, birbiri ile yakından ilişkilidir ve etkileşim halindedir. Bu ilişki, sonuçta bakterinin türleşme sürecini etkilemektedir.

**TÜRLER ARASINDA GEN AKTARIMINA ENGEL TEŞKİL EDEN DURUMLAR**

Birinci durum:

Gen değişimi DNA daha sitoplazmaya girmeden engellenebilir. Örneğin bakteriyofajların konak çeşitliliği, transdüksiyonun yalnızca aynı tür içerisinde kalmasına-gerçekleşmesine neden olabilir. Ancak, türler arasında gen aktarımına engel teşkil eden durum bu gibi görünmemektedir çünkü bakterifaj çalışmaları konaklarının oldukça çeşitli olduğunu, pek çok bakteriyofajın farklı bakteri türlerini konak olarak kullandığını göstermiştir. Daha da önemlisi, bakteri türleri de her biri farklı konak direncine sahip çok sayıda ve çeşitte bakteriyofaj tarafından enfekte edilmektedir. Örneğin *E. coli*, hem diğer enterik bakteriler farklı LamB reseptör proteinine sahip olduğundan onları enfekte etmekte zorluk yaşayan bakteriyofaj lambda ve hem de pek çok enterik bakteriyi enfekte etme özelliğine sahip bakteriyofaj P1 tarafından enfekte edilebilir. Bu özelliğinden dolayı P1 kuyruk fibrillerini kodlayan proteinler ile farklı enterik bakteri türleri arasında mutagenez için vektör oluşturma çalışmaları yürütülmektedir. Eşeyli üreyen ökaryotlarda ise rekombinasyona coğrafik durumlar engel teşkil etmektedir. Rekombinasyonun (gen değişiminin) gerçekleşmesi, reprodüksiyona (=üremeye) bağlı olduğundan, bir eşin bulunamaması halinde rekombinasyon kısıtlanacaktır. Ancak bakterilerde gen aktarımının gerçekleşmesi için alıcı ve verici hücrelerin aynı zamanda aynı yerde olma zorunlulukları bulunmaktadır. Çünkü bakteriyofajlar, oldukça uzak mesafelere hareket edebilme yeteneğindedirler.

İkinci durum:

Alıcı hücrenin sitoplazmasına gelen DNA oldukça fazla farklılığa sahip olması nedeni ile rekombinasyona uğramayabilir. Bu noktada, yeni gelen DNA ve konak DNA arasındaki duplex hata tamir sistemi tarafından tanınır ve başarılı bir rekombinasyonu engeller. Pek çok bakteride yürütülen çalışmalarda dizi benzerliklerinde doğrusal azalmaya bağlı olarak homolog rekombinasyonun eksponansiyel düştüğü belirlenmiştir. Bu durumda da diziler arasındaki farklılık %5’in üzerinde ise, rekombinasyon imkansız hale gelmektedir (çok kısa DNA dizileri haricinde). Bu nedenle, DNA’ları birbirinden çok farklı olan hücreler arasında DNA etkin şekilde değiştirilememektedir. Bununla birlikte, tamir mekanizması bozuk olan suşlarda çok düşük DNA dizi benzerliğinde dahi gen aktarımı-rekombinasyon gerçekleşmektedir.

Üçüncü durum:

DNA değişimi gerçekleşebilir ancak bu değişim seçilmeyebilir. Diğer bir deyişle, rekombinantlar türlerden elenebilir.

**MUTASYON-REKOMBİNASYON DENGESİ**

Rekombinasyonun bakteri türleri için bir kohezyon (=uyum, birleşme) mekanizması olabilmesi için, değişiklikler mutasyonel süreçlerle depolanmadan-kalıcı hale getirilmeden- hızlıca lokuslardan değişiklikleri arındırabilir. Eğer rekombinasyon oranı düşük ise, rekombinasyon türleri birbirine benzetmeden farklılaşırlar, sonuçta DNA’lar homolog rekombinasyonla farklı soylar arasında değiştirilemeyecek kadar farklılaşır. Bu türleşme, mutasyonun kaçınılmaz sonucudur.

Tam tersi şekilde, eğer rekombinasyon oranı yüksek ise, rekombinasyonun yanlış eşleşme-hata tamiri mekanizması ile engellenmesini sağlayacak miktarda mutasyon türlerde biriktirilemez. Dolayısı ile, yüksek düzeyde rekombinasyon farklılaşmaya engel olur ve rekombinasyona moleküler düzeyde engel teşkil edecek mekanizmalar-hata tamir mekanizması tarafından yönetilenler- hiçbir şekilde geliştirilmez. Sonuçta, rekombinasyon başka bir mekanizma tarafından engellenene dek, türler genotipik benzerlik içerir.