

ADAPTİF MELEZLENME: HOMO SAPIENS'İN DÜNYAYA YAYILIŞINDA ETKİLERİ

Nefize Ezgi ALTINIŞIK*

Özet: *Homo sapiens* ve diğer homininlere ait genom verilerinin birikmesiyle derinlemesine incelenen insanlık tarihine dair gün geçtikçe yeni bilgiler edinilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, aynı dönemde yaşayan arkaik homininlerden modern insana gen akışı olduğunu ortaya koydu. Dahası bu gen akışı, *Homo sapiens*'in Afrika'dan çıkıp dünyaya yayılış sırasında farklı coğrafyalara adaptasyonu açısından kolaylık sağladı. Adaptif melezlenme, türümüzün diğer insan türleri ile etkileşimini anlamak açısından yeni bir perspektif sağlıyor. Bu gen akışının sadece bir kere ile sınırlı kalmadığı, farklı zaman ve coğrafyalarda birden fazla sefer meydana geldiği biliniyor. Bağışıklık sistemi genleri adaptif melezlenmeden etkilenen genom bölgelerinin başında geliyor.

Anahtar sözcükler: adaptif melezlenme, gen akışı, *homo sapiens*, homininler

Adaptive Introgression: The Impacts on Homo Sapiens' Spread throughout the World

Abstract: *Under favour of accumulation of genome sequences that belong to Homo sapiens and other hominins, new insights are procured on human history. Recent studies revealed that gene flow occurred from arkaic hominins to modern human. Thus, gene flow made adaptation of Homo sapiens convenient after spread out of Africa. Adaptive introgression provides a new perspective to understand the interactions between our species and other human species. Genes relevant to immun system are the leading fragments which are effected by adaptive introgression.*

Key words: *adaptive introgression, gene flow, homo sapiens, hominins*

Homo sapiens'in tarih sahnesine çıkışı, son veriler dâhilinde günümüzden yaklaşık 200 bin yıl öncesine tekabül eder. Afrika'da ortaya çıkan modern insan, sonraları dünyanın her yerine yayılarak bugünkü konumuna ulaşmıştır. Yine de genetik ve antropolojik veriler gösteriyor ki modern insan, varlığının büyük bölümünü Afrika kıtası içerisinde geçirmiştir. Yapılan popülasyon genetiği çalışmalarına göre, insanın genetik çeşitliliğin en yüksek oranda olduğu bölge yine Afrika kıtasıdır (**1000 Genome Project Consortium, 2010**). Bunun sebebi, Afrika'dan çıkan insan grubunun, hâlihazırda var olan tüm çeşitliliği temsil etmiyor oluşudur.

Modern insan, günümüzde yaşamını sürdürebilen tek insan türü olarak bilinse de ortaya çıktığı dönemde *Homo* genusunun diğer türleriyle birlikte yaşamaktaydı. *Homo erectus* yaklaşık 1,9 milyon yıl önce Afrika'da ortaya çıkmış, sonraları göç ederek özellikle Asya'da yayılım göstermiştir. Benzer şekilde ilk kez Afrika'da ortaya çıkan *Homo heidelbergensis*, Avrupa'ya göç etmiş, burada *Homo neanderthalis*'e evrilmiştir. Genetik çalışmalar ile tespit edilen yeni

bir insan türü olan Denisovan ve *Homo sapiens*'in atasının da yine *Homo heidelbergensis* olduğunu tahmin edilmektedir.

H. sapiens'in ilk Afrika'dan çıkış denemesi günümüzden yaklaşık 100 bin yıl öncesine tarihlendirilmektedir. İki dalgalı Afrika'dan çıkış hipotezine göre, ayrılan bu ilk kol Arabistan Yarımadası'ndan güneydoğu yönünde ilerleyerek, bu bölgedeki bazı adalarda yerleşmiştir. Yine aynı görüş, bugün Andaman Adaları'nda yaşayan Onge gibi bazı popülasyonların atasal karakterlerini bu kolun oluşturduğunu söyler. Ancak tek dalgalı Afrika'dan çıkış hipotezi bu kolun Arabistan Yarımadası'ndan öteye geçemediğini iddia eder. Yine de her iki modelde de 100 bin yıl önce ayrılan bu kolun Levant Bölgesi'nde Neanderthaller ile karıştığı son yapılan çalışmalarla tespit edilebilmiştir (**Kuhlwilm, 2016**).

Modern insan Afrika'dan 70 ila 80 bin yıl önce bir kez daha çıkmış ve bu kez tüm kıtalara yayılabilmıştır. 60 bin yıl önce Asya'ya, 45 bin yıl önce Avrupa'ya, 15 bin yıl önce ise Amerika'ya ulaşmıştır. Bu yayılımla birlikte elbette söz konusu dönemde

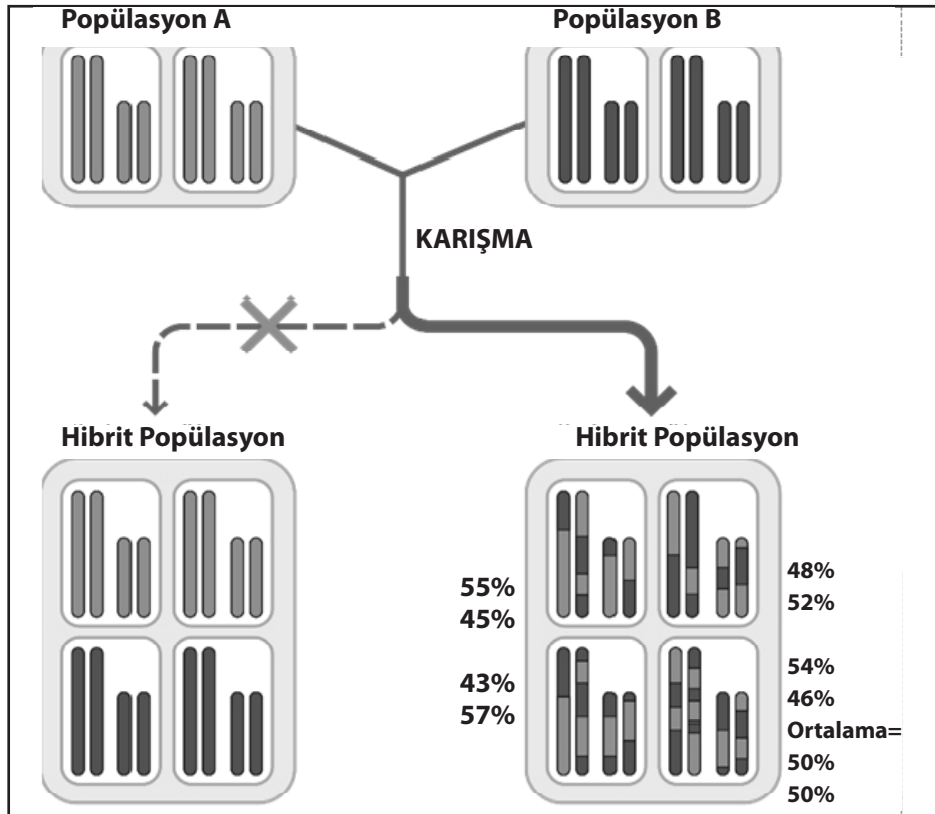
*Doktora öğrencisi. Ostrava Üniversitesi, Biyoloji ve Ekoloji Bölümü, Çek Cumhuriyeti

bölgede yaşayan diğer homininlerle etkileşimde bulunmuştur. Bu etkileşim yalnızca kültürel değil, aynı zamanda biyolojik bir etkileşimdir. Bugün yaşayan popülasyonlar üzerinde yapılan popülasyon genetiği çalışmaları ile soyu tükenmiş homininler üzerinde yapılan antik DNA çalışmaları, modern insanın aynı coğrafyayı paylaştığı diğer türlerle çiftleşip verimli döl verebildiğini, dahası bu homininlere ait DNA parçalarını halen genomunda taşıdığını gösterir.

Şu ana kadar yapılan çalışmalar, ilki Afrika'dan çıkışın hemen sonrasında olmak üzere, modern insanın Neandertallerle birden fazla kez karıştığını göstermektedir. Bu karışmaların ilki Afrika'dan çıkışın hemen ertesinde olduğundan, bugün Afrika'dışı bütün popülasyonlar genomlarında değişen oranlarda Neandertal DNA'sı taşımaktalar. Bununla birlikte, yine genom dizisi bilinen Denisovanın modern insan genomuna katkısı Avustralya ve Papua Yeni Gine yerli popülasyonlarında gözlenmektedir. *Homo erectus* ve diğer muhtemel homininlerin genom dizisi henüz belirlenemediğinden şu ana kadar modern insan genomuna katkıları tespit edilememiş olmakla birlikte, bugünkü Çin popülasyonlarının gen havuzunda bir miktar *Homo erectus* katkısı olabileceği düşünülmektedir.

Karışma (*admixture*) adı verilen bu süreç, bir popülasyonun göç yolları üzerinde ilk kez karşılaştığı başka bir popülasyonla karışması olabileceği gibi, yerleştiği bir bölgede yerli popülasyon ile iki yönlü gen akışı gerçekleşmesi şeklinde de meydana gelebilir. Aynı zamanda bir popülasyon, birbirinden zamansal veya mekânsal nedenlerle farklılaşmış olan birden fazla atasal popülasyonun karışımı olabilir. Bu tanımlama çerçevesinde, karışma olayı sadece farklı homininler arasında gerçekleşmez, birbirinden izole olan aynı türe ait popülasyonlar arasında da meydana gelebilir.

Modern insan popülasyonlarında, buna benzer birçok karışma olayını gözlemliyoruz. Bugün Avrupa'da yaşayan modern insan gen havuzu, Paleolitik avcı-toplayıcılar ve Neolitik çiftçilerden etkilenmiştir. Bu popülasyonlar aynı bölgede yaşamış olsalar da aralarındaki binlerce yıllık zaman farkı nedeniyle izole topluluklardır (**Mathieson, 2015**). Mekânsal izolasyon sonrası karışmaya bir örnek buzul çağı insan topluluklarıdır. Son buzul çağı döneminde, başta Kuzey Avrupa olmak üzere, Avrupa'nın bir bölümü yaşamaya elverişli iklim koşullarını yitirmiş, bu nedenle doğal sığınaklar oluşmuştur. Bu sığınaklarda yaşayan toplumların, buzul çağının bitişine kadar



Şekil 1. Kromozomların karışma şeması (Jobling, 2014'den alınmıştır).

olan sürede birbiriyle iletişim ve etkileşimi kesilmiş ve izole olmuşlardır. Daha sonra iklim koşullarının elvermesiyle izole topluluklar tekrar iletişime geçebilmiş ve karışmışlardır. Bu karışmanın etkileri, yine bugünkü Avrupa gen havuzunda gözlemlenebilmektedir (**Fu, 2016; Pala, 2012**).

Mutasyon, doğal seçim, adaptasyon gibi evrimsel mekanizmalarda olduğu gibi karışma da popülasyonun genetik çeşitliliğini etkileyen faktörlerdendir. Farklı popülasyonların karışmasıyla toplumlardaki genetik çeşitlilik artar. Popülasyon içerisinde genetik çeşitliliğin artması, özellikle Mendel kalıtımı gösteren hastalıkların görülme sıklığının azalmasını sağlar (**Jobling, 2003**). Bunu akraba evliliği örneğiyle açıklayabiliriz. Bilindiği gibi, yakın akraba evliliklerinde ölü doğum ve defekt riski diğer örneklerle göre daha yüksektir. Popülasyon karışmalarının genetik çeşitliliği artırarak, hastalıkların görülme sıklığını düşürmesi de aynı durumun büyük ölçekte gözlemlenmesidir.

2010 yılında ilk Neandertal genomu taslak dizisi yayınlandıktan sonra, insanın diğer homininlerle karıştığı net olarak ortaya kondu (**Green, 2010**). İlk belirlemelere göre, Afrika dışında yaşayan insan popülasyonları %1-4 oranında Neandertal DNA'sı taşıyordu. Sonraları yapılan çalışmalar, bu oranın ortalama %2 civarında olduğunu gösterdi (**Fu, 2016; Racimo, 2015**). 2011 yılında, Denisovan insan türünün bulunduğunu bildiren ve genom dizisini yayınlayan araştırma ekibi de *Homo sapiens*'in sadece Neandertallerle değil, aynı zamanda Denisovanlarla da karıştığını gösterdi. Ek olarak, Denisovan nükleer genom çeşitliliğinin Neandertallerden daha fazla, modern insandan daha az olduğu belirlendi (**Sawyer, 2015**). Daha sonra yapılan çalışmalar, arkaik homininlerle modern insanın karışmasına dair geniş ölçekte bilgiler sundu (**Altınışık, 2016; Kuhl-wilm, 2016; Reich, 2011; Sankararaman, 2014**).

Çevresel koşullara uyum, diğer bir deyişle adaptasyon, evrimsel mekanizmalar içerisinde önemli bir yere sahiptir. Canlı, yaşadığı ekosistemle ve bu ekosistemde birlikte yaşadığı diğer türlerle denge sağladığı sürece varlığını sürdürebilir, aksi durumda yok olma tehlikesiyle karşı karşıya kalır. Bu denge iklim gibi fiziksel koşullar yahut av-avcı veya patojen-konak ilişkisi ile de belirlenebilir.

Binlerce yıl boyunca Afrika ekosistemine uyum sağlayan modern insanın Afrika'dan çıktıktan sonra yeni coğrafyalara hızla uyum sağlaması gerekir. Bu uyum hem kültürel hem de biyolojik birtakım parametreler barındırmalıdır. Zira Afrika

savanlarındaki avlanma pratikleri ve besin tipleri diğer coğrafyalarda farklı olduğu gibi, türümüzün bağışıklık sisteminin daha önce hiç karşılaşmadığı patojen türleri de yeni keşfettiği coğrafyalarda mevcuttur (**Abi-Rached, 2011**). Bu bağlamda modern insanın bağışıklık sisteminin yeni coğrafyalardaki koşullara göre şekillenmesi beklenir, bu uyum sağlanamasa da kuvvetle muhtemel türümüzün Afrika dışında yaşayabilmesi beklenemezdi.

Aynı düşünceden yola çıkarak, bağışıklık sisteminin nasıl hızla adapte olabildiğine yönelik yapılan çalışmalar, bu uyum sürecinin diğer homininlerle karışma sonucunda hız kazandığını gösterdi. Adaptif melezlenme adı verilen bu karışmalar, modern insanın hayatta kalmasında çok önemli bir yer tutuyor.

İlk etapta bağışıklık sisteminden sorumlu *HLA* genlerinin popülasyon içi çeşitliliğinin çok yüksek olduğu tespit edildi. Daha sonra, bazı haplotiplerinin arkaik homininlerle karışma sonucu modern insana gen akışı yoluyla geçtiği, dahası bu allellerin pozitif doğal seçilime uğrayarak bazı popülasyonlarda görülme sıklığının arttığı belirlendi (**Abi-Rached, 2011; Deschamps, 2016; Racimo, 2015**). Bunun üzerine başka bağışıklık sistemi genleri üzerinde yapılan araştırmalar, *HLA*'nın yalnız olmadığını, *TLR6, TLR10, TLR1, SIRT1, STAT2, GBP4, GBP7* gibi diğer bağışıklık sistemi genlerinin de adaptif melezlenmeden etkilendiğini gösterdi (**Dannemann, Andrés, 2016; Mendez, Watkins, 2012; Vernot, 2016**). Bu sonuçlardan anlaşıldığı kadarıyla, modern insanın Afrika dışında patojenlere karşı geliştirdiği direnç, belki tamamen değil ama kısmen bu homininlere hâlihazırda dirençli arkaik homininlerden gen akışıyla sağlanmıştı.

Adaptif melezlenmenin sonuçları, sadece bağışıklık sisteminde değil, başka birtakım adaptasyon sistemlerinde de görülür. Yüksek rakım, yüksek enlemler gibi coğrafi bölgeye bağlı olarak değişen koşullara adaptasyon süreçlerinde de arkaik homininlerin izlerine rastlanmaktadır. Tibet'te yaşayan popülasyonda yüksek rakıma bağlı hipoksia ile ilişkili *EPAS1* geninde varyasyon tespit edilmiş, bu varyasyonun Denisovan katkısıyla ilgili olduğu görülmüştür (**Huerta-Sánchez, 2014**). Yine benzer şekilde UV-B'ye hücresel cevaptan sorumlu *HYAL2* geninin yüksek enlemlerdeki varyasyonunda adaptif melezlenmenin bir sonucu olduğu bilinmektedir (**Racimo, 2015**).

Yukarıda sözü geçenlere ek olarak bugüne kadar, metabolizma ve pigmentasyon gibi hayati

önemdeki başka genlerle henüz işlevleri tanımlanamamış bazı genlerde adaptif melezlenmenin etkileri görülmüştür. Tüm bu çalışmalar, evrimsel tıp açısından hastalıkların kökeninin anlaşılmasında önemli bir konumdadır. Bugün genom dizilerini bildiğimiz Neandertal ve Denisovan türlerinden daha fazla bireyin ve modern insanla aynı dönemde yaşamış olan diğer homininlerin genomlarının dizilenmesi, insanın prehistorik tarihine ve adaptif melezlenmenin ayrıntılı örüntülerine ışık tutacaktır.

Kaynaklar

- Abi-Rached, L., ve ark.** (2011). *The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans*. *Science (New York, N.Y.)*, 334(6052), 89–94. <http://doi.org/10.1126/science.1209202>.
- Altınışık, N. E.** (2016). *Modern İnsan Popülasyonlarında Arkaik İzler. Kebikeç İnsan Bilimleri İçin Kaynak Araştırmaları Dergisi*, 41, 283–294.
- Dannemann, M., Andrés, A. M., Kelso, J.** (2016). *Introgression of Neandertal- and Denisovan-like Haplotypes Contributes to Adaptive Variation in Human Toll-like Receptors*. *The American Journal of Human Genetics*, 98(1), 22–33. <http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.11.015>.
- Deschamps, M., L ve ark.** (2016). *Genomic Signatures of Selective Pressures and Introgression from Archaic Hominins at Human Innate Immunity Genes*. *The American Journal of Human Genetics*, 98(1), 5–21. <http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.11.014>.
- Fu, Q., ve ark.** (2016). *The genetic history of Ice Age Europe*. *Nature, advance on*. <http://doi.org/10.1038/nature17993>.
- Green, R. E., ve ark.** (2010). *A Draft Sequence of the Neandertal Genome*. *Science*, 328(5979), 710–722. <http://doi.org/10.1126/science.1188021>.
- Huerta-Sánchez, ve ark.** (2014). *Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA*. *Nature*, 512(7513), 194–7. <http://doi.org/10.1038/nature13408>.
- Jobling, M., ve ark.** (2014). *Human Evolutionary Genetics: Origins, Peoples Disease (2nd ed.)*. New York: Garland Science.
- Kuhlwilm, M., ve ark.** (2016). *Ancient gene flow from early modern humans into Eastern Neanderthals*. *Nature*, 530(7591), 429–433. <http://doi.org/10.1038/nature16544>.
- Mathieson, I., ve ark.** (2015). *Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians*, 528, 499–503. <http://doi.org/10.1038/nature16152>.
- Mendez, F. L., Watkins, J. C., Hammer, M. F.** (2012). *A haplotype at STAT2 Introgressed from neanderthals and serves as a candidate of positive selection in Papua New Guinea*. *American Journal of Human Genetics*, 91(2), 265–74. <http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.06.015>.
- Pala, M., ve ark.** (2012). *Mitochondrial DNA signals of late glacial recolonization of Europe from near eastern refugia*. *American Journal of Human Genetics*, 90(5), 915–924. <http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.04.003>.
- Racimo, F., Sankararaman, S., Nielsen, R., Huerta-Sánchez, E.** (2015). *Evidence for archaic adaptive introgression in humans*. *Nature Reviews. Genetics*, 16(6), 359–71. <http://doi.org/10.1038/nrg3936>.
- Reich, D., ve ark.** (2011). *Denisova admixture and the first modern human dispersals into Southeast Asia and Oceania*.

American Journal of Human Genetics, 89(4), 516–528. <http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.09.005>.

Sankararaman, S., ve ark. (2014). *The genomic landscape of Neandertal ancestry in present-day humans*. *Nature*, 507(7492), 354–7. <http://doi.org/10.1038/nature12961>.

Sawyer, S., ve ark. (2015). *Nuclear and mitochondrial DNA sequences from two Denisovan individuals*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <http://doi.org/10.1073/pnas.1519905112>.

The 1000 Genom Project Consortium (2010) *A map of human genome variation from population-scale sequencing*. *Nature*, 467(7319), 1061–1073. <http://doi.org/10.1038/nature09553>

Tishkoff, S. A., Verrelli, B. C. (2003). *Patterns of human genetic diversity: implications for human evolutionary history and disease*. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 4, 293–340. <http://doi.org/10.1146/annurev.genom.4.070802.110226>.

Vernot, B., ve ark. (2016). *Excavating Neandertal and Denisovan DNA from the genomes of Melanesian individuals*. *Science*, 352(6282), 235–239. <http://doi.org/10.1126/science.aad9416>.