

10 DİNAMİK GENOM: TRANSPOZİBİL ELEMENTLER

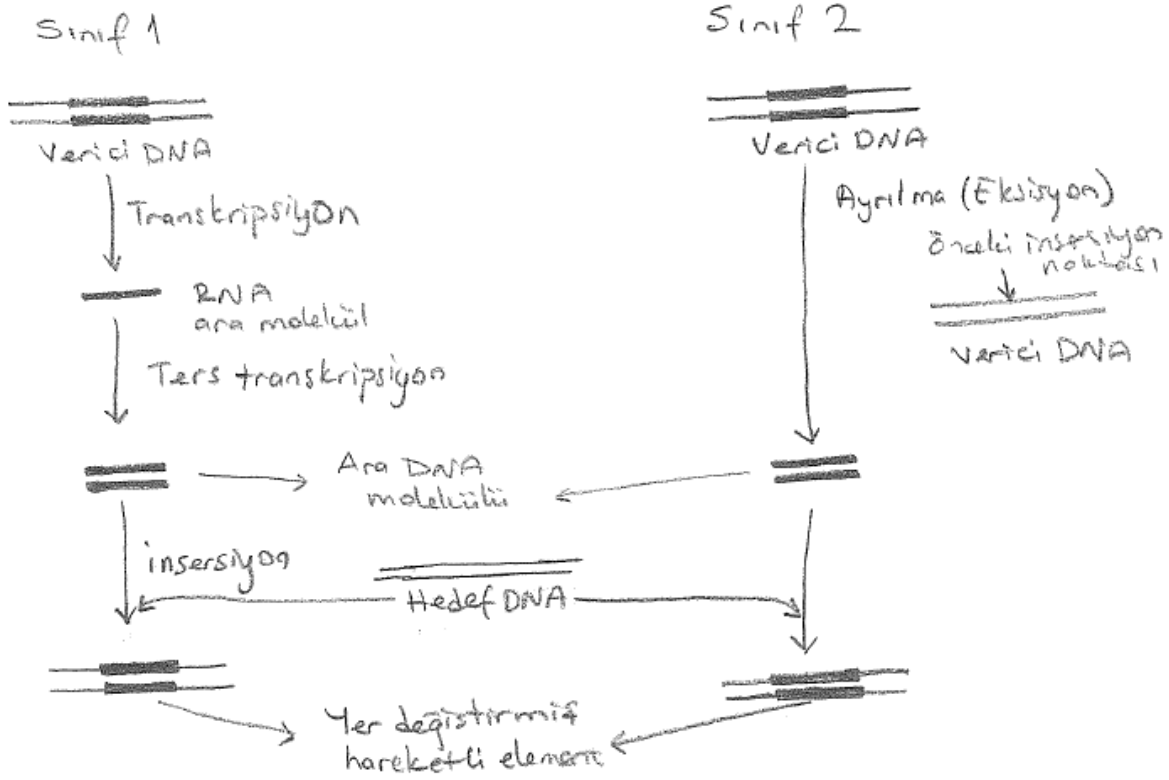
1930'larda genlerin kromozomların belli lokuslarında sabitlenmiş olduğu görüşüne uymayan o zamanın genetik çevrelerini rahatsız edici sonuçlar gözlenmeye başlanmıştı. Gözlemler bazı genetik elementlerin bir lokasyondan diğerine bir şekilde hareket edebildiğini göstermekteydi. Bu gün bu tip hareketli genetik elementlerin doğada oldukça yaygın olduğunu biliyoruz. Bu güne kadar, bu genetik elementler için çok renkli isimler kullanılmıştır: Denetleyici elementler, sıçrayan genler, hareketli genetik elementler ve transpozonlar. Bütün bu tipleri ifade etmek üzere **transpozibil elementler** ve **transpozon** terimleri tercih edilmiştir.

DNA dizileme araştırmalarının sonuçları transpozibil elementlerin çok yaygın olduğunu göstermiştir. İnsan genomunun yaklaşık yarısını oluştururlar (%45). Buna rağmen fonksiyonları hakkında kesinleşmiş bilgilerimiz yoktur.

Ökaryotik transpozibil elementler iki grupta incelenirler, sınıf 1 ve sınıf 2 elementleri (Şekil 10.1). Sınıf 1 elementleri **RNA elementleri** olarak da isimlendirilir. Bu elementler buldukları lokusta RNA'ya dönüştürülürler. Sonra bu RNA molekülleri hücre sitoplazmasında tekrar DNA'ya dönüştürülerek genomda yeni bir bölgeye integre olurlar. Sınıf 1 elementleri **retroelementler** olarak da adlandırılırlar; genomlar içinde oldukça fazla sayıda temsil edilirler. Sayılarının fazla olma nedeni sabit bir lokusta bulunan elementin çok fazla sayıda RNA kopyasının oluşturulmasıdır. Kendileri hareket etmezler kopyaları hareketlidir. Sınıf 2 elementleri bir yerden diğerine bir DNA molekülü olarak yer değiştirdiğinden **DNA elementleri** olarak isimlendirilir. Bir verici bölgeden ayrılırlar ve yeni bir bölgeye integre olurlar. Verici bölgede eğer bir genin içinde yerleşik idiyse ayrılmalari sonrasında o genin yabancı tip forma dönüşü sağlanmış olur. İlk keşfedilen transpozibil element, mısır tanelerinde pigment üretiminden sorumlu bir gen içine yerleşik, bir sınıf 2 DNA elementidir.

10.1 Mısırdaki Ds Elementleri

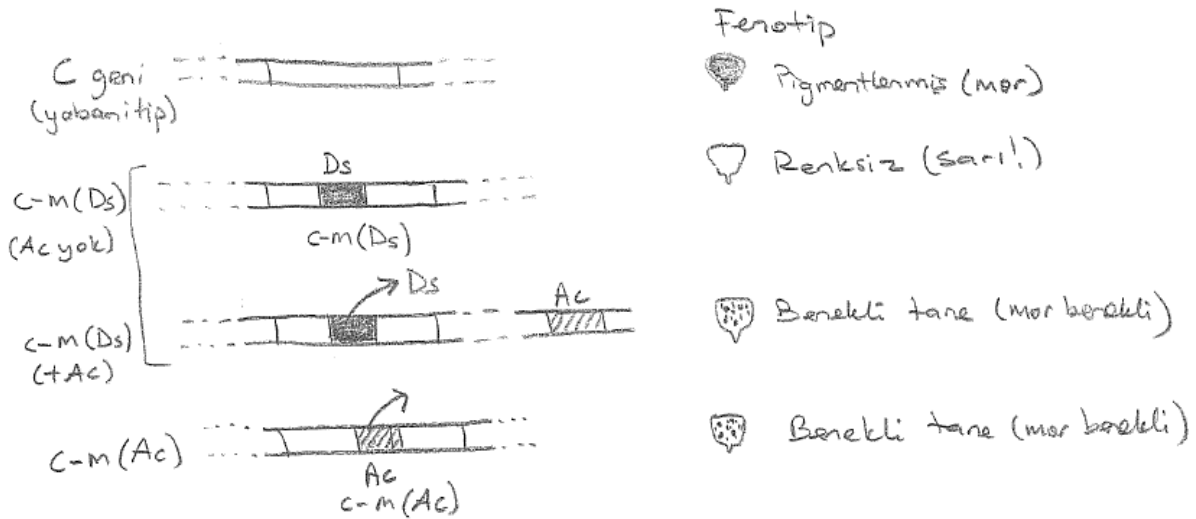
1940'larda Barbara McClintock mısır tanelerindeki pigmentasyon desenlerinin genetik esasları üzerinde çalışırken ilk defa transpozibil elementleri tanımlamıştır. Başlangıçta bu günkü açıklıkta bir tanımlama yapılamamışsa da ilk defa bu araştırmayla yeni bir genetik element grubunun varlığı ortaya atılmıştır. İki genetik faktörün 9. kromozomun (mısırın kromozom sayısı 10'dur) kırılmasından sorumlu olduğunu buldu. *Ds* elementi (dissociation) kırılma bölgesinde yer alır. İkinci bir bağlantısız element kromozomun *Ds* bölgesinden kırılmasını uyarmaktadır. Bu element de *Ac* (Activator) olarak adlandırılmıştır. McClintock bu iki elementin hareketli olduğunu düşünmüş ve yaptığı deneylerde bunu göstermiştir (Şekil 10.2).



Şekil 10.1: Ökaryotlarda görülen sınıf 1 ve sınıf 2 transposibil elementleri ve yer değiştirme tarzları.

9. kromozomda yabancı tip bir *C* geni mısır tanelerinin pigmentlenmesine neden olur (mor renk). Eğer bu gen içine bir *Ds* elementi yerleşirse gen mutasyona uğrar [*c-m(Ds)*] ve taneler renksiz (pigmentsiz, sarı) olur. *Ac* elementi olmaksızın *Ds* elementi hareket edemez. Eğer *c-m(Ds)* bir suş *Ac* elementine sahipse benekli tanelere sahiptir. Çünkü tanenin (tohum!) gelişimi sırasında bazı hücrelerden *Ac* yardımıyla *Ds* elementi *C* geninden ayrılmıştır (eksisyon, transpozisyon), böylece *C* geninin fonksiyonu normale döner. (Tohumun bütün hücrelerinde değil, bazı hücrelerinde!). Diğer bazı benekli suşlarda *C* genine *Ac* elementi integre olmuş durumdadır [*c-m(Ac)*]. Bu suşlarda *Ac* elementi kendikendine hareket edebildiği için bazı hücrelerde *C* geni normal fonksiyonuna döner ve benekler oluşur. *Ds* elementi gibi elementler, *Ac* elementi gibi kendi hareketini yöneten genetik bilgiye sahip bir element olmadan yer değiştiremediklerinden dolayı **otonom olmayan elementler** olarak isimlendirilirler. *Ac* elementi gibi, genom içindeki hareketlerini yönetecek genetik bilgiye sahip elementlere **otonom elementler** denir.

Bu ve benzeri transposibil elementler sadece mısırdaki değil ökaryotik ve prokaryotik bir çok organizmada tespit edilmiştir. Barbara McClintock transposibil elementlerin moleküler seviyede tam olarak tanımlanmasından sonra ilk çalışmasından kırk yıl sonra 1983 yılında bu çalışması için Nobel ödülüne layık görülmüştür.



Şekil 10.2: Mısır tanelerinde pigment dağılımına transpozisibil elementlerin etkisi.

10.2 Prokaryotlarda Transpozisibil Elementler

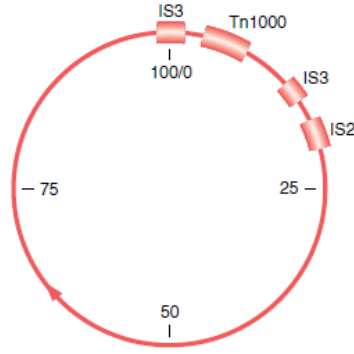
Transpozisibil genetik elementlerin moleküler özellikleri ilk defa bakterilerde anlaşılmıştır. İnsersiyon dizileri veya **insersiyon dizi (IS) elementleri** bir kromozom üzerinde farklı pozisyonlara, veya farklı kromozomlara hareket edebilen (yer değiştirebilen) bakteriyel DNA segmentleridir. IS elementi bir gen içinde yer alırsa kodlayıcı diziyi bozar ve o genin ekspresyonu gerçekleşmez. Büyüklüklerinin ve bazı durumlarda transkripsiyon ve translasyon durdurma sinyallerine sahip olmalarının bir sonucu olarak, bir operonda bulunduğu noktadan aşağıda (downstream) bulunan yapısal genlerin de ekspresyonunu durdurur. IS elementleri ilk defa *Escherichia coli gal* operonunda belirlenmiştir.

İlk IS elementi *E. coli gal* operonundan belirlenmiş ve IS1 adı verilmiştir. 800 bp uzunluğundadır. İkinci bir element IS2 olarak isimlendirildi ve 1350 bp uzunluğundaydı. IS elementleri DNA dizileri bakımından farklı ise de birçok ortak özellikleri vardır: Bu elementler **transpozaz** denilen bir protein kodlar. Bu protein elementin kromozom üzerinde bir noktadan diğerine hareketi için gerekli bir enzimdir. Ayrıca IS elementleri hareket için gerekli olan "kısa ters dönmüş tekrar dizileri" ile başlar ve aynı dizilerle biter.

E. coli genomu IS elementi bakımından zengindir: IS1'in sekiz, IS2'nin beş kopyasını taşır. İyi tanımlanmamış diğer IS tiplerinin de kopyaları genomda mevcuttur. Aynı tip IS elementleri özdeş diziler oldukları için krosing over bölgeleri olarak iş görürler. Sözelmi F plazmitleri ile *E. coli* kromozomu *Hfr* oluşturmak üzere her ikisi üzerinde bulunan aynı IS elementleri arasında meydana gelen tek krosing over ile birleşirler (Şekil 10.3).

10.2.1 Prokaryotik transpozonlar

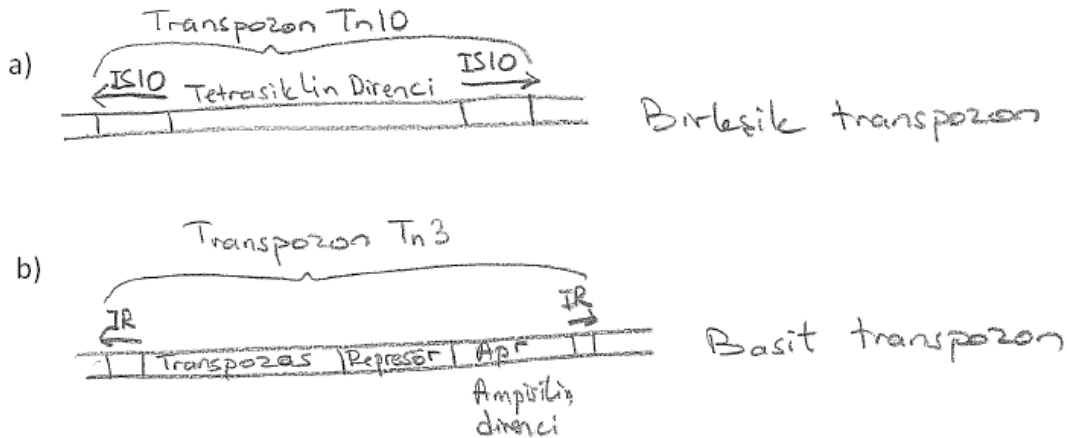
R faktörleri, antibiyotik direncini kodlayan çok sayıda genleri taşıyan plazmitlerdir. Bu R faktörleri F faktörleri gibi konjugasyon ile hızla transfer edilirler. R faktörlerinin bakterilerde çok farklı tip genleri taşıdığı bilinmektedir. Bu plazmitler tarafından bu genler nasıl elde edilir ve hücreden hücreye nasıl taşınırlar?



Şekil: 10.3: F faktör plazmitlerinde IS elementlerinin dağılımı. IS2, IS3 ve Tn1000 nisbi harita uzaklıklarına göre yerleştirilmiştir. Ok, F DNA'sının orijini ve konjugal transfer yönünü göstermektedir.

Direnç genleri **transpozon** (Tn) denilen hareketli genetik elementler üzerinde bulunurlar. **Birleşik transpozonlar** her iki ucunda ters yönde yerleşik olan IS elementlerinin arasında kalan bölgede farklı tip genler taşırlar (Şekil 10.4a). Bu IS elementlerinden herhangi biri tarafından kodlanan transpozozas transpozonun tamamının hareketi için yeterlidir. Birleşik transpozonlara Tn10 bir örnek olarak verilebilir. Tn10 tetrasikline direnç sağlayan bir geni ve her iki uca ters yönde iki IS10 elementini taşır. **Basit transpozonlar** her iki uca da IR (ters dönmüş tekrar) dizilerine sahiptir (<50 bp). IS dizilerinin aksine uçlardaki bu IR dizileri transpozozas kodlamazlar ve kendikendilerine hareketli değildir. Bunun yerine basit transpozonlar uçlarda değil iç kısımlarda diğer genlerin yanında kendi transpozozasını sentezleyen bir gene de sahiptir. Basit transpozonlara örnek Tn3'tür (Şekil 10.4b).

Transpozonlar, IS elementlerinden daha uzundurlar (birkaç kb). Fazladan protein-kodlayan genler taşırlar. IS elementleri ve transpozonlar prokaryotik genetik elementler olarak tanımlandıysa bile bunlar, ökaryotlarinkiler de dahil olmak üzere bir çok hareketli genetik elementin özelliklerini taşırlar. Bir transpozon bir plazmitten bir bakteri kromozomuna veya bir plazmitten diğer plazmite sıçrayabilir. Bu yer değiştirmeler sırasında çoklu direnç plazmitleri oluşturulur (Şekil 10.5).



Şekil: 10.4: Birleşik ve basit transpozonların yapısal özellikleri. a) Birleşik transpozon Tn10, b) basit transpozon Tn3.

Şekil 10.5: Basit ve birleşik transpozon-direnç genlerini taşıyan bir plazmitin şematik haritası.

Transpozonlar iki farklı mekanizmadan biri ile yer değiştirir. Bu yer değiştirme olayına **transpozisyon** denir. Bu mekanizmalardan biri **replikatif transpozisyon**dur. Burada element replikasyonla bir kopyasını oluşturur, bu kopya yeni bir bölgeye integre olurken orijinal kopya yerinde kalır. Diğer bir mekanizma **konservatif transpozisyon**dur. Bu durumda element bulunduğu bölgeden kopar ve yeni bir bölgeye bağlanır.

10.3 Ökaryotlarda Transposibil Elementler

Ökaryotik transposibil elementler yapısal ve hareket şekillerine göre iki sınıfa ayrılırlar: Sınıf 1 retrotranspozonlar ve sınıf 2 DNA transpozonları.

10.3.1 Retrotranspozonlar

Mayalarda *HIS4*, histidin metabolizmasında görev alan enzimleri kodlayan bir gen bölgesidir. 1500 civarındaki maya *HIS4* mutanı arasından ikisinin kararsız mutanlar oldukları ve His⁻'den His⁺'ya dönüşebilmekte oldukları belirlenmiştir. Bu mutanlar incelendiğinde *HIS4* geni içinde büyük bir DNA segmentinin bulunduğu belirlenmiştir. Yapılan incelemelerde bu DNA bölgesinin prokaryotik IS elementleri veya transpozonlara değil maya genomunda 35 kopya şeklinde bulunan **Ty** elementlerine benzerlik gösterdiği ortaya çıkmıştır. Yapılan moleküler seviyedeki araştırmalar bu DNA segmentinin bir hayvansal RNA virüsü olan retrovirüslere benzediğini göstermiştir.

Retrovirüsler tek zincirli bir RNA genomu taşıyan, hayvan hücrelerini enfekte eden virüslerdir. RNA molekülü hücreye girdiğinde virüsler **ters transkriptaz** (revers transkriptaz) enzimi ile bir aracı çift zincirli komplementer DNA'ya (cDNA) dönüştürülür. Bu DNA konak genomuna integre olur. Konak genomuna integre olmuş, retrovirüsün RNA'sının komplementeri olan bu DNA molekülüne **provirüs** denir. Provirüsten transkripsiyonla tek zincirli viral RNA genomu ve viral proteinler sentezlenir, yeni virüs parçacıkları monte edilir ve serbest bırakılır. Bu grup virüslerden bazıları enfeksiyonu takiben kanserleşmeye de neden olmaktadır.

Şekil 10.6'da, *HIS4* mutantlarından izole edilmiş *Ty1* elementinin, retrovirüsler ve diğer ökaryotik retrotranspozonlarla yapısal benzerlikleri ve gen içerikleri görülmektedir. Her ikisi de uzun uç tekrarlarıyla (LTR) sonlanır. LTR'ler birkaç yüz baz çifti uzunluğundadır. Retrovirüsler ve ökaryotik retrotranspozonların her ikisi de ortak iki gen içerir: *gag* ve *pol*. Retrovirüsler en azından(!) üç protein kodlarlar: *gag*, *pol* ve *env* genlerinin ürünleri. Bunlardan *gag* gen ürünü RNA genomunun sentezlenmesini yürütür, *pol* gen ürünü ters transkriptazı kodlar, *env* geni ise virüsü çevreleyen yapısal bir proteini kodlar. Env proteini, virüsün diğer hücreleri enfekte etmek üzere içinde bulunduğu hücreden ayrılması için gereklidir. İlginç bir şekilde *Ty1* elementi sadece *gag* ve *pol* genlerini içerir. Bu elementler RNA transkriptlerine dönüştürülebilir (*gag*), bu transkript cDNA'ya dönüştürülebilir (*pol*) fakat hücreden çıkamaz (*env* gerekli). Hücreden ayrılma yerine bu cDNA aynı hücrenin genomuna integre olur. İşte, aracı bir RNA üzerinden genom içinde hareket etmek için gerekli ters transkriptaz aktivitesine sahip transpozisibil elementler **retrotranspozonlar** olarak adlandırılır. Ayrıca sınıf 1 transpozisibil elementler olarak da adlandırılırlar. *Ty1* gibi uçlarında uzun uç tekrarları taşıyan retrotranspozonlar **LTR-retrotranspozonlar** olarak adlandırılır.

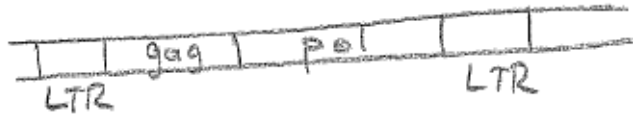
Bir retrovirüs (MoMLV)



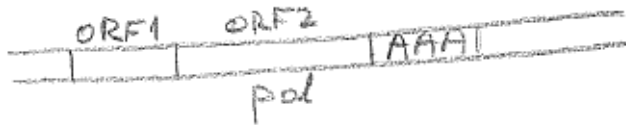
Mayalarda *Ty1*



Drosophila'da *copia*



Bir insan LINE elementi L1



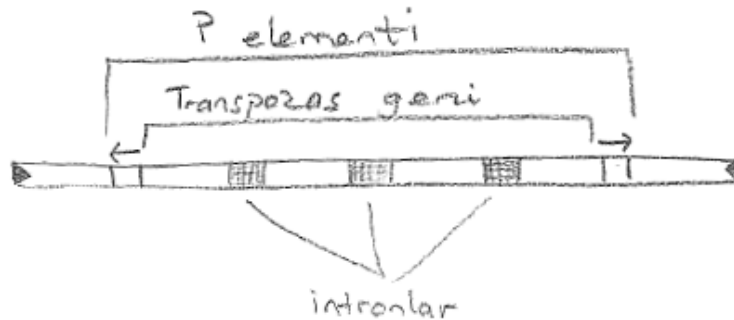
Şekil10.6: Ökaryotlarda bulunan bazı retrotranspozonlarla bir retrovirüsün yapısal karşılaştırması.

Drosophila'da **copia-benzeri elementler** de retrotanspozonlardır. Genoma 10-100 pozisyondan integre olabilmektedirler. *Drosophila*'da kayısı göz rengi (w^a), yabani tip w^+ genine bir copia-benzeri elementin integrasyonu ile oluşur.

10.3.2 DNA Transpozonları

Ökaryotlarda belirlenen bazı hareketli elementler bakterilerdekine benzer bir mekanizmayla yer değiştirirler. IS elementleri ve transpozonlar genom içinde yeni pozisyonlara ya kendileri hareket ederler ya da bir kopyaları. Bu şekilde yer değiştiren elementler sınıf 2 elementleri yada **DNA transpozonları** olarak isimlendirilir. Barbara McClintock tarafından mısırdaki keşfedilen ilk transpozisibil elementin, bu gün DNA transpozonları olduğunu biliyoruz. Fakat ilk defa moleküler karakterizasyonu yapılan DNA transpozonu *Drosophila*'nın hücre sitoplazmasında yerleşik olan **P elementidir**.

Drosophila melanogaster'in laboratuvar suşları ile doğal suşları arasında gerçekleştirilen çaprazlamalarda **hibrit disgenez** denilen bir olay ortaya çıkmaktadır. M sitotipi (laboratuvar suşu) dişileriyle P sitotipi (doğal suş) erkekleri çaprazlandığında ($\text{♀M} \times \text{P♂}$) yeni nesillerde çok farklı tip mutant fenotipler ortaya çıkmaktadır. Fakat ters yönlü çaprazlamada aynı sonuç ortaya çıkmamıştır ($\text{♂M} \times \text{P♀}$). Yapılan moleküler seviyedeki araştırmalarda hibrit disgeneze, P elementlerinin bazı genlere integre olmasıyla meydana gelen mutasyonların neden olduğu belirlenmiştir. Bu P elementlerinin doğal popülasyonlarda her bir genomda 30-40 kopya şeklinde bulunduğu ancak laboratuvar suşlarında bulunmadığı belirlenmiştir. P elementleri 0.5-2.9 kb aralığında farklı büyüklüklere sahip DNA elementleridir. Bu büyüklük farkının nedeni elementin orta kısmında bulunan bölgelerin silinmesinden kaynaklanır. Bütün bir P elementi bakteriyel transpozonlara benzer: Uçlarda kısa (31 bp) ters dönmüş tekrarlar vardır ve bir transpozoz proteinini kodlarlar. Bu ökaryotik elementlerin ilave bir özelliği üç intron ve dört ekson içermesidir (Şekil 10.7).



Şekil 10.7: P elementinin yapısı. 2.9 kb üç intron taşıyan bir gen ve her iki uçta 31 bp ters dönmüş diziler vardır.

$\text{♀M} \times \text{P♂}$ çaprazlamasından oluşan yeni nesillerde hibrit disgenez nasıl meydana gelir? P elementleri, transpozoz yanında transpozisyonu engelleyen bir de baskılayıcı protein kodlarlar. Dolayısıyla P suşlarında baskılayıcı protein varlığından dolayı sıklıkla transpozisyon gerçekleşmez. M suşlarında ise ne bir P elementi ve dolayısıyla ne de bir baskılayıcı protein kodlanır. Bu tip bir çaprazlamada, F1 bireyleri, sitoplazmalarını annelerinden aldığından baskılayıcı proteinleri yoktur. Babalarından aldıkları P

elementleri bu nedenle daha sıklıkla yeni genom bölgelerine hareket ederler ve farklı sayıda geni mutasyona uğratırlar. Sonuçta hibrit disgenez oluşur. ♂M x P♀ çaprazlamasında zigotun sitoplazmasında hem *P* elementi hem de baskılayıcı protein vardır. *P* elementi sıklıkla yer değiştiremez ve hibrit disgenez meydana gelmez.

P elementi laboratuvar suşlarında niçin yoktur? Bu sorunun cevabıyla ilgili şöyle bir spekülasyon yapılmaktadır: Morgan ve öğrencileri *Drosophila melanogaster* laboratuvar suşunu izole ettiğinde bu organizmanın genomunda *P* elementi yoktu. Daha sonra doğal populasyonlarda bu element bir şekilde yaygınlaştı.

Mısır *Ac* ve *Ds* elementleri de DNA transpozonlardır. Bu elementlerin uç kısımlarında terminal (uç) ters dönmüş tekrarları vardır. Otonom olmayan *Ds* elementi bir transpozaz kodlamaz, dolayısıyla otonom olarak yer değiştiremez. *Ac* elementi ise aynı zamanda bir transpozaz kodlar, otonom olarak yer değiştirebilir. Genomda bir *Ac* varken bu genomda yer alan *Ds* elementlerinin de hareketini sağlayacak transpozaz üretilir, böylece *Ds* elementi de yer değiştirir.

Transpozazlar, farklı DNA transpozon aileleri için özgüdürler. Farklı ailelere ait transpozazlar sadece kendi ailesinden elementlerin hareketini sağlayabilir. Bunun nedeni her ailenin uç tekrar dizilerinin diğer ailelerinkinden farklı olmasıdır.

Mantarlar gibi bazı organizmalar DNA transpozonlarına sahip olmasalar da birçok bitki ve hayvan türünde *P* ve *Ac* elementlerine benzer DNA transpozonları izole edilmiştir. Sözelimi aslanagözü bitkisinde petallerin beneklenmesine neden olan *Tam3* elementi gibi.



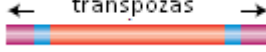

10.4 Dinamik Genom: Beklentinin Üzerinde Transposibil Element

Transposibil elementler moleküler seviyede karakterize edildikten sonra, bu elementlerin, genomda en az birkaç veya birkaç yüz kopyasının bulunduğu belirlenmiştir. Aktif olmayan elementlerin kalıntıları da genomlarda belirlenmektedir. Aktif olanlar genomda belli sıklıkla yer değiştirerek durağan bir genom yerine dinamik bir genom oluşturmaktadır.

Bir organizmanın DNA içeriği (haploit genom DNA içeriği) **C-değeri** olarak bilinir. C değerinin büyüklüğünün organizmanın kompleksliği ile doğru orantılı olmadığı uzun zamandır bilinmektedir. Bu olaya **C değeri açmazı** denmektedir. Sözelimi semenderlerin genomları insan genomundan 20 kat daha büyüktür. Yine arpa bitkisinin genomu, yakın akrabası olan pirinç bitkisininkinden 10 kat daha büyüktür. C değeri açmazının nedeni nedir? Yapılan çalışmalar sonucunda, organizmaların genomlarında binlerce, hatta yüz binlerce defa tekrarlayan dizilerin var olduğu ve bunların ökaryotik genomların büyük bir kısmını oluşturduğu anlaşılmıştır. Çok sayıdaki organizmaya ait genom projelerinin sonuçları, farklı tip tekrarlayan dizilerin var olduğunu göstermiştir. Bu dizilerden bazıları DNA transpozonlarına ve retrotranspozonlara benzerdir ve özellikle bitkilerde ve böceklerde mutasyonlara neden olmaktadır. C değeri artışına bu tekrarlar neden olmaktadır.

İnsan genomunun hemen hemen yarısı transposibil elementlerin türevleridir. Bu elementlerin çok büyük bir kısmı iki tip retrotranspozondan meydana gelir: Uzun ayrılmış çekirdek elementleri (LINE) ve kısa ayrılmış çekirdek elementleri (SINE). LINE'ler kendilerinin kodladığı ters transkriptaz enzimi yardımıyla hareket edebilirler,

fakat LTR gibi bazı retrovirüs yapılarına sahip değildirler. SINE dizileri otonom olmayan LINE'ler olarak tanımlanabilirler. Çünkü LINE'lere yapısal olarak benzerler ancak kendi ters transkriptazlarını sentezleyemezler. Muhtemelen aynı genomda yer alan LINE'ler tarafından kodlanan ters transkriptaz yardımıyla hareket edebilirler (Şekil 10.8).

Element	Transpozisyon	Yapı	Büyüklik	Kopya sayısı	Genomdaki Oranı
LINE'ler	Otonom		1-5 kb	20 000-40 000	%21
SINE'ler	Otonom değil		100-300 bp	1 500 000	%13
DNA Transpozonları	Otonom		2-3 kb	300 000	%3
	Otonom değil		80-3000 bp		

Şekil 10.8: İnsan genomunda belirlenmiş genel transpozisibil element sınıfları.

İnsan genomundaki en bol SINE **Alu** olarak adlandırılır. Bu isimlendirmenin nedeni, dizinin *AluI* restriksiyon endonükleazının tanıma bölgesini taşımalarıdır. İnsan genomu, genler arasında veya intronlar içine dağılmış bir milyonun üzerinde tam veya kısmi *Alu* dizisi (SINE) taşır. Bu *Alu* dizileri insan genomunun % 10'undan fazlasını oluşturur. Bu diziler bazı hücrel komplekslerin yapısına katılan 7SL RNA ile benzerlik gösterir. Muhtemelen bu RNA'nın ters transkripsiyonu sonucu oluşmuşlardır. İnsan genomu, sahip olduğu protein kodlayan bütün gen bölgelerinin büyüklüğünün 20 katı kadar transpozisibil element türü taşımaktadır.

Hayvan ve bitkiler, genomlarındaki bu kadar çok sayıda DNA insersiyonları ve hareketli elementlerle nasıl başa çıkabiliyorlar? Fonksiyonel gen bölgelerindeki hareketli elementlerin intronlar içinde olduğunu biliyoruz. İtronlar olgun mRNA oluşurken uzaklaştırıldığından, protein yapısını olumsuz etkilemez. Eğer bir hareketli element bir ekson içine integre olursa, ilgili genin esasi bir gen olup olmamasına bağlı olarak ilgili bireyler **negatif seçim** sonucu yok olurlar ve popülasyondan (gen havuzundan) uzaklaştırılırlar. Buna rağmen insan ve diğer organizma genomlarında bulunan çok sayıda hareketli element inaktiftir ve kopya sayısını artıramaz. Diğer bazıları hala hareket edebilme yeteneğindedir, fakat bunlar **konak düzenleyici mekanizmaları** tarafından inaktive edilirler, susturulurlar. Yine de az sayıda hareketli element konak düzenleyici sisteminden kaçarak mutasyonlara neden olabilmektedir. Üç farklı LINE, faktör VIII genine (kan pıhtılaşması!) integre olarak hemofili A'ya neden olmaktadır. En az 11 farklı *Alu* integrasyonu farklı tip insan genetik hastalıklarının oluşumuna neden olmaktadır. Bunlardan bazıları şunlardır: Hemofili B (faktör IX genine), nörofibromatoz (*NF1* genine) ve meme kanseri (*BRCA2* genine).

10.5 Genomik Savaş Alanı

Transposibil elementlerin bitkiler ve hayvanlarda çok farklı tip mutasyonlara neden olduğunu gördük. Öyleyse konak düzenlenmesinin yenilerek, sesiz elementlerin yeniden aktive olduğu bazı zamanların olması gerekir. Öbür taraftan bakıldığında eğer konak düzenlenmesi tam olarak başarılı olsalardı, transposibil elementler varlıklarını daha fazla sürdürmezlerdi; susturulurlar, hareket edemezler ve tedrici olarak tamamen tanınmaz dizilere dönüşürlerdi. Gerçekte transposibil elementlerin çoğalma eğilimi ile konağın susturma ve yok etme çabaları arasında sürekli bir mücadelenin sürdüğü anlaşılmaktadır.

Bu bağlamda, bazılarımız, genomumuzun hemen hemen yarısının transposibil elementlerden meydana gelmesinden kaygı duyabiliriz. Gerçekte böyle bir kaygıya gerek yoktur. İnsan ve diğer bütün organizmalar transposibil elementleriyle bir arada varlıklarını sürdürmüşler, her ikisinin birlikte hayatta kalabileceği bazı mekanizmalar geliştirmişlerdir. Transposibil elementleriyle birlikte-varolma mekanizmaları geliştiremeyen organizmalar büyük olasılıkla yok olmuşlardır.