

HAFIZA MOLEKÜLÜ

- Sakinleştirici ilaçların aksi bir etkiye sahip doğal bir alkaloid, yan etkileri önlenebilir-se üstün hafızalar sağlayabilecek.

Araştırmacılar, bir hafıza molekülünün varlığına inanmaktadırlar. Bu madde hayvanlarda keşfedilmiş ve denenmiştir. İlk olarak fare ve civcivler üzerinde deneme yapılmış ve bu hayvanların bu madde sayesinde kendilerine öğretilenleri daha iyi akılda tuttukları gözlenmiştir.

Bu maddenin tablet haline getirilip piyasaya sürülmesi şu an için uygun değildir. Zira insan üzerinde kullanılması büyük güçlükler arzemektedir. Küçük dozlarda şüphesiz hafıza yeteneğini artırıyor, biraz daha yüksek dozda ise anksiyete (şikinti ve endişe duygusu içinde olma) neden oluyor. Bu olgu da hafıza ile anksiyete arasındaki bağın bir kanıtıdır. Yüksek dozlarda konvülsiyonlara (irade dışı şiddetli adale kasılmaları ve çarpınma olayı) neden olup ölüme kadar götürebilir. Şu halde etkileri "diazepam"ın tersinedir. Diazepam, benzodiazepin grubundan sentetik bir molekül olup trankilizan (sakinleştirici) ve anti-konvülsiyon (sara nöbetlerini giderici) etkilerinin yanısıra arzu edilmeyen bellek bozukluklarına neden olması ile tanınmaktadır.

Hafıza molekülünün araştırılma hikayesi oldukça şaşırtıcıdır. 1980 yılında Danimarkalı C. Braestrup insan idrarında (gerekli olan 1700 litre idrarı bulmak için bütün laboratuvarı seferber olmuştur) Diazepam'ın doğal eşdeğerini araştırmıştır. İdrarın kimyasal işlemleri sonucunda β karbolin grubundan bir maddeyi bularak amacına ulaştığını sanmıştır.

Bu madde birçok bitkilerde doğal halde bulunan β -CCE (etil β karbolin -3- karboksilat idi. In vitro (canlı dışındaki laboratuvar deneyleriyle ilgili) olarak ortaya çıkarılan bu madde diazepam'ı bağlayan aynı sinirsel almaçlara (reseptör) bağlanma özelliğine sahiptir. Bu özellik yüzünden Braestrup diazepam'ın doğal eşdeğerini bulduğuna hükmetmiştir.

Gerçekte ise iki yönden yanılmaktaydı. Bir kere β -CCE doğal bir madde olmayıp yapay bir kimyasal üründür. İdrardaki triptofan adlı amino asidin, çözücü olarak kullanılan etanol içindeki formol ile kimyasal reaksiyonu sonucu raslantıyla ortaya çıkmaktadır. Diğer yandan β -CCE ve diğer β karbolin'ler, diazepam'ın etkisinin tamamen tersine bir etkiye sahiptir. İlk önce bu maddelerin konvülsiyon meydana getirici özellikte olduğu, diazepam'ın ise bunun zıddı bir etki yaptığı saptandı. Daha sonra bu görüşten hareketle β karbolinlerin aynı zamanda anksiyete doğurucu ve hafıza işlemlerini kolaylaştırıcı etkileri olabileceği düşüncesi ortaya atıldı.

Bu hipotezleri doğrulamak için 3 kişilik bir çalışma grubu oluşturuldu (Bu 3 araştırmacıdan ikisi CNRS'de çalışan si-



nir fizyolojistleri Georges Chapouthier ve Jean Rossier, üçüncüsü ise Prof. Pierre Potier Doğal Ürünler Kimyası Enstitüsünde çalışan Robert. H. Dodd'dur). Araştırmalarda β -CCM beta metil karbolin (3 karboksilat) (kimyasal olarak β -CCE'ye çok yakın bir diğer sentetik β -karbolin) ele alındı.

İlk çalışmalar anksiyete ile ilgiliydi. Üç yıl önce tamamlanıp "Nature" dergisinde yayınlandı. Çalışma prensibi farelerde bir çatışma (conflict) durumu yaratmaktan ibaretti. Bunun için hayvan, bir pedala basınca otomatik yiyecek sunulan "Skinner kutusu" içine konuyor. Hayvanın bu ortam ve şartlara alışması sağlandıktan sonra deneme başlıyor. Deneme, her biri 5'er dakikalık üç periyoda ayrılan 15'er dakikalık zaman dilimleri içinde gerçekleştiriliyor.

İlk 5 dakikada fare pedal üzerine her basışında bir yiyecek topağı önüne düşüyor. Pedala dokunma sayısı kaydediliyor.

Daha sonraki 5 dakikada hayvanda çatışma durumu sağlanıyor: Kafesin içi bir lambayla sürekli aydınlık tutuluyor ve hayvan pedale bastıkça yiyeceğini alıyor, aynı zamanda hafif bir elektrik çarpmasına uğratılıyor. Elektrik çarpmasının caydırıcı etkisiyle hayvan daha az pedale basıyor.

Nihayet son beş dakikada ışık sönmük ve elektrik çarpması olmayan başlangıç durumuna geri dönülüyor.

Bu denemede üç grup hayvan kullanılıyor:

1. Kontrol fareleri, 2. Diazepam verilmiş fareler, 3. β -CCM verilmiş fareler. Sonuç çatışma durumu denen periyotta, diazepam etkisi altındaki fareler kontrol farelerine göre pedallara çok daha fazla sayıda basıyorlar. Bu sonuç ilacın sakınleştirici etkisinin, hayvanda elektrik şokundan ileri gelen stresi yenmesine izin verdiğini gösteriyor. Buna karşılık β -CCM etkisi altındaki fareler, kontrollerle göre daha az ve tabii diazepam verilmiş olanlara göre çok daha az sayıda pedallara basmışlardır. β -CCM verilmiş hayvanların üzerlerinden atamadıkları bir sıkıntı ve korku etkisi altında buldukları açık olarak görülmektedir.

Bu uygulama İngiliz araştırmacısı Dr. R. Dorow'un dört gönüllü insan üzerindeki denemelerine benzemektedir. Denemede dört gönüllüye β -CCM'ye çok yakın sentetik bir β -karbolin enjekte edilmiştir. Bu kişilerde hızla şiddetli bir korku ve sıkıntı krizi başlamış ve bunlara sakinleşmeleri için diazepam vermek gerekmiştir. Söz konusu deneme de β -karbolinin insan ve fare üzerindeki en azından anksiyete yapıcı etkisine delil gösterilebilir. Dolayısıyla da bu tip ilaçların insan üzerindeki etkilerini araştırmak için farenin iyi bir deneme örneği olduğunu belirlemektedir.

Hafıza üzerindeki araştırmalarda üç tür öğrenme şekli ele alınmıştır. Patrice Venaud ve Jacques Simiand'ın bu araştırmaları "Nature" dergisinde yayınlanmıştır.

Bu çalışmanın birinci denemesinde fareler, istedikleri zaman yararlanabilecekleri yiyecekler bulunan yabancı bir ortama konulmuşlardır. Bu yeni çevre koşullarını yadırgayan hayvanlar, önceleri yiyeceklere dokunmaksızın en küçük köşe, bucaklarına kadar bu yeni yeri keşfetmekle zamanlarını geçirirler. Bu dönemden sonra fareler ortamdaki alınırlar ve dört gün sonra oraya yeniden konurlar. Bu kez ortam hayvanların bildikleri bir yerdir ve yiyeceklerini çekinmaksızın yemeye koyulurlar. Fareler sanki bu yere alışmayı öğrenmiş gibidirler.

Çalışmanın ikinci evresinde, hayvanlar tarafından tüketilen yiyecek miktarı tartılır. Daha sonra hafızaya yerleştirme yeteneklerinin göstergesi olarak bu tartıdan yararlanılır. Tüketilen yiyecek miktarının fazlalığı hayvanın başlangıç dönemini iyi hatırladığını düşüklüğü ise unuttuğunu belirtmektedir.

Denemenin sonuçları, başlangıç evresini diazepam etkisi altında geçiren hayvanların son evre süresince daha az yiyecek tükettiklerini göstermektedir. Buna karşılık ilk evreyi β -CCM etkisi altında geçiren hayvanlar ikinci evrede daha fazla yiyecek yemektelerdir. Başka bir deyişe diazepam etkisi altındaki fareler hatıralarını çabucak kaybetmekte, β -CCM etkisi altındakilerse daha iyi korumaktadırlar.

İkinci denemede bir gözlemden yararlanılmıştır: bir geçiş yolu ile birleştirilmiş bir beyaz, bir siyah kutu alınıp beyaz kutuya bir fare bırakılırsa, hayvanın hemen siyah kutuya gittiği görüldü. Bu olay hayvanın tabiatı gereği karanlığı sevmesi ile açıklanabilir. Bu gözlemden hareketle araştıncılar, fareye, siyah kutuya her girişe bir elektrik şoku vermeyi düşündüler. Ertesi gün β -CCM verilmiş deneme hayvanlarının diazepam verilmiş olanlara göre siyah kutuya geçmekten daha fazla sakındıkları saptanmıştır. şu halde β -CCM etkisiyle hayvanların kötü anıları (elektrik çarpması olayı) beyinlerinde sağlam bir şekilde yer etmiştir.

Üçüncü ve son deney, ünlü etnolojist Avusturyalı Konrad Lorenz'in iz testidir. Yumurtadan çıkan bir civciv, doğal bir içgüdü ile yakınında hareket eden ilk nesneyi takip eder. Tabii şartlarda bu nesne normal olarak anne tavuktur, fakat başka bir hayvan veya bir eşya da olabilir. Araştıncılar bir telin ucuna aşlımış dairesel olarak hareket eden bir top kullanmışlardır. Üç şeri günlük civciv deneme konusu olmuştur. Birinci seridekilere belirli bir dozda diazepam, ikincilere β -CCM verilmiş, üçüncü seridekilere hiçbir şey verilmemiştir. Söz konusu kimyasal maddelerin enjeksiyonundan sonra deneme civcivleri bir süre hareketli yuvarlağın yanına bırakıldılar. Bir gün sonra yeniden hareketli yuvarlağın yanına getirildiler. Sonuçta hareketli nesneyi kontrol grubundaki civcivlerin 53 saniye, diazepam verilenlerin 33 saniye ve β -CCM verilenlerin ise en uzun süre (73 saniye) takip ettikleri belirlenmiştir. şu halde hareketli yuvarlak, β -CCM etkisi altındaki civcivlerden diğerlerine oranla daha kalıcı bir iz bırakmıştır.

Genel olarak β karbolinlerin, özel olarak da β -CCM nin diazepam vb ile aynı sinirsel almaçlar üzerine etki ettiği orta-

YEDİNCİ GÜN NEDEN DİNLENİRİZ?

Pazar günlerinizi hemen hiç bir şey yapmadan geçirmenizin niçin size bu kadar doğal geldiğini hiç düşündünüz mü? Bir İngiliz araştırıcı hekim bu duruma tıbbi bir açıklama getirmektedir. Leeds Üniversitesi romatoloji bölümünden Vera Wright, insan bedeninin pazar günleri tatil yaparak kendini aşırı gerginlik altında kalmaktan koruduğunu öne sürmektedir.

Wright, "İnsan beyni yedi günde bir gün dinlenmeye gereksinim duyacak şekilde programlanmış, hayrat verici bir bilgisayara benzemektedir." demektedir.

Wright savını sınamak üzere çalışan ortama bir insanda bir grup hormonun idrardaki düzeylerini ölçmekle işe başladı. 17-oxogenic steroidler olarak bilinen bu hormonlar, böbrek üstü bezinin hormonlarının yıkım ürünleriydi ve miktarları gerginlikle birlikte artıyordu. İnsandaki steroid düzeylerinin ölçümlerini aylarca sürdürdükten sonra Wright şu sonuca vardı: "Bu kimyasal maddelerin haftalık bir ritmi vardı ve en düşük düzeylerine pazar günleri ulaşıyorlardı."

Wright, sanayi toplumlarında çalışma haftasını sekiz, hatta on güne çıkarma girişimlerinin niçin başarısızlığa uğradığını da böylece açığa çıkarttığını belirtiyor. Wright önerisini dinlemeyip bütün pazar gününü pazartesi günü gireceği bir sınav için durmaksızın çalışarak geçiren bir öğrencisini de örnek göstermektedir. Bu öğrenci sınavda hiç soru yanıtlayamamış ve kağırını baştan aşeği kendii ismini yazarak doldurmuştu. Wright "Dinlenme günümüze dikkat elmezsek kendii sağlığını tehkiye atarız. O gün dinlenmemizin bizim için değeri büyüktür." demektedir.

OMNİ'den çev.: Z.Toros SELÇUK

ya çıkarılmış bulunmaktadır. Beynin birçok bölgelerindeki sinir hücrelerinde rastlanan bu almaçlar GABA (gama amino-bütirik asit) almaçları ile bağlantılıdır. GABA sinirsel akımları engelleyici etkiye bir nörotransmetör (sinirsel akımı iletici madde) olup, örneğin sara nöbetlerini dindirici özelliği vardır.

Diazepam vb ve β karbolinler bu almaçlar üzerinde farklı etkiye sahiptirler. Benzodiazepinler GABA'nın engelleyici etkisini arttıracak biçimde, β karbolinler ise azaltacak biçimde söz konusu almaçları yapı değişikliğine uğratırlar. Birinci durumda sinirleri yatıştırma ve hafızanın azalması, ikincide ise anksiyete ve hafızanın artışı gözlemlenmektedir.

Geriye, hafıza maddesinin yan etkilerini giderme sorunu kalıyor. Bu konu üzerinde şüphesiz özenle çalışılmaktadır. Çünkü bir hafıza hapı hazine değerindedir.

Science et Avenir'den çev.: Muammer KOÇAK