

Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü

Biyolojik Saatin İşleyişini Çözenler Nobel Kazandı

Çeviri: İlay Çelik Sezer [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Merakla beklenen Nobel Ödülleri geçtiğimiz ay açıklandı.

Bu yılın Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'ne sirkadiyan ritmi kontrol eden moleküler mekanizmalar konusundaki keşiflerinden dolayı Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash ve Michael W. Young adlı bilim insanları layık görüldü.



Michael W. Young

1949'da (Miami, ABD) doğdu. Doktora derecesini Austin'deki Texas Üniversitesi'nden aldı. 1975-1977 arasında Palo Alto'daki Stanford Üniversitesi'nde doktora sonrası araştırmacı olarak çalıştı. 1978'den beri New York'taki Rockefeller Üniversitesi'nde öğretim üyesi olarak görev yapıyor.



Jeffrey C. Hall

1945'te (New York, ABD) doğdu. Doktora derecesini 1971'de Seattle'deki Washington Üniversitesi'nden aldı. 1971-1973 arasında Pasadena'daki Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü'nde doktora sonrası araştırmacı olarak çalıştı. 1974'te Waltham'daki (ABD) Brandeis Üniversitesi'nde öğretim üyesi oldu. Buradan emekli olduktan sonra çalışmalarına Maine Üniversitesi'nde devam etti.



Michael Rosbash

1944'te (Kansas City, ABD) doğdu. Doktora derecesini Cambridge'deki Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nden (MIT) aldı. Sonraki yıllarda İskoçya'daki Edinburgh Üniversitesi'nde doktora sonrası araştırmacı olarak çalıştı. 1974'ten bu yana Waltham'daki (ABD) Brandeis Üniversitesi'nde öğretim üyesi olarak görev yapıyor.



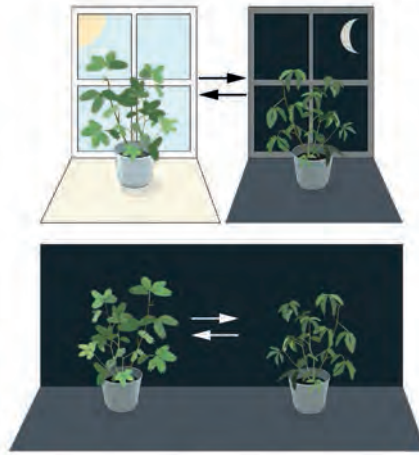
İçsel Saatimiz

Yeryüzünde yaşam, gezegenimizin dönüşüne uyum sağlamıştır. İnsanlar da dâhil canlı organizmaların, günün düzenli ritmini öngörmesine ve ona ayak uydurmasına yardımcı olan içsel bir biyolojik saati olduğu uzun süredir biliniyordu. Peki bu saat nasıl işliyor? Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash ve Michael W. Young biyolojik saatimizin içine girmeyi ve iç işleyişini aydınlatmayı başardı. Bu üç bilim insanının keşifleri bitkilerin, hayvanların ve insanların biyolojik ritimlerinin Dünya'nın dönüşüne onunla eşgüdümlü olacak şekilde nasıl uyum sağladığını açıkladı.

Üç bilim insanı meyve sineklerini model organizma olarak kullanıp normal günlük biyolojik ritmi kontrol eden bir geni izole etti. Bu genin gece boyunca birikip gündüz parçalanan bir proteini kodladığını gösterdiler. Sonunda bu işleyişte rol oynayan başka protein bileşenlerini belirleyerek hücre içinde kendi kendine işleyen saat düzenineğini çalıştıran mekanizmayı ortaya koydular. Bugün biyolojik saatin insanlar da dâhil başka çok hücreli canlılarda da aynı temel ilkelerle işlediğini biliyoruz.

İçsel saatimiz fizyolojimizin günün birbirinden çok farklı evrelerine büyük bir hassasiyetle uymasını sağlıyor. Bu saat davranışlar, hormon düzeyleri, uyku, vücut sıcaklığı ve metabolizma gibi önemli unsurları düzenliyor. Dış çevremizle içsel saatimiz arasında bir uyumsuzluk olduğunda, örneğin birkaç zaman dilimi geçerek yolculuk yapıp “jet lag” yaşadığımızda, sağlığımız etkileniyor. Ayrıca yaşam tarzımızla içsel saatimizin gerektirdiği ritim arasında sürekli bir uyumsuzluk olmasının çeşitli hastalıklara yakalanma riskini artırdığı yönünde bulgular var.

Canlı organizmaların çoğu çevredeki günlük değişimleri öngörüp buna uyum sağlıyor. 18. yüzyılda gökbilimci Jean Jacques d’Ortous de Mairan mimoza bitkilerini incelediğinde yapraklarının gündüz vakti Güneş’e doğru açılıp hava kararınca kapandığını gördü. Bitkiyi tamamen karanlık bir ortamda bıraksa ne olacağını merak etti. Sonunda yaprakların günışığından bağımsız olarak normal günlük periyotlarını takip ettiğini gördü (Şekil 1). Görünüşe göre bitkilerin kendilerine ait biyolojik saatleri vardı.



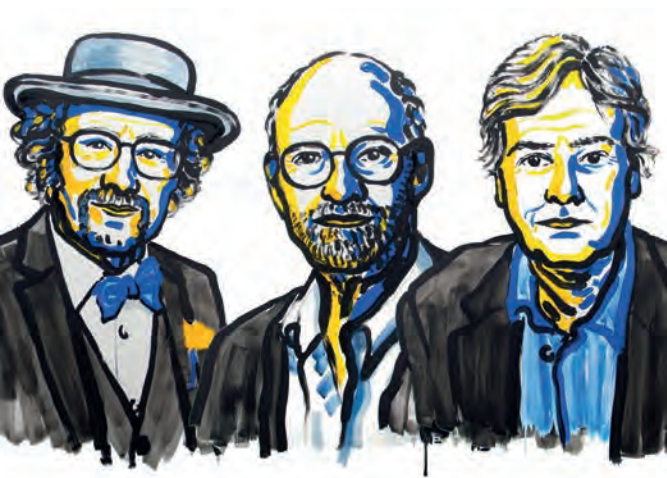
Şekil 1. İçsel bir biyolojik saat. Mimoza bitkisinin yaprakları gündüzleri Güneş’e doğru açılır ve hava kararınca kapanır (üstte). Jean Jacques d’Ortous de Mairan bitkiyi sürekli karanlıkta tuttu (aşağıda) ve günlük ışık koşullarında hiçbir değişiklik olmasa bile yaprakların normal günlük ritimlerini sürdürdüğünü gördü.

Başka araştırmacılar sadece bitkilerin değil hayvanların ve insanların da fizyolojilerini gün içindeki değişimlere uydurmalarını sağlayan bir biyolojik saatleri olduğunu keşfetti. Bu düzeni sağlayan uyuma *sirkadiyan* (“etrafında” anlamına gelen Latince *circa* ve “gün” anlamına gelen *dies* kelimelerinin birleşimi) ritmi deniyor. Ne var ki bu içsel sirkadiyan biyolojik saatin nasıl çalıştığı bir sır olarak kalmıştı.

Bir Saat Geni Belirleniyor

1970'lerde Seymour Benzer ve öğrencisi Ronald Konopka meyve sineklerinde sirkadiyan ritmi kontrol eden genler belirlemeye çalıştı. İkili bilinmeyen bir gendeki mutasyonların meyve sineklerinde sirkadiyan ritmi bozduğunu gösterdi.

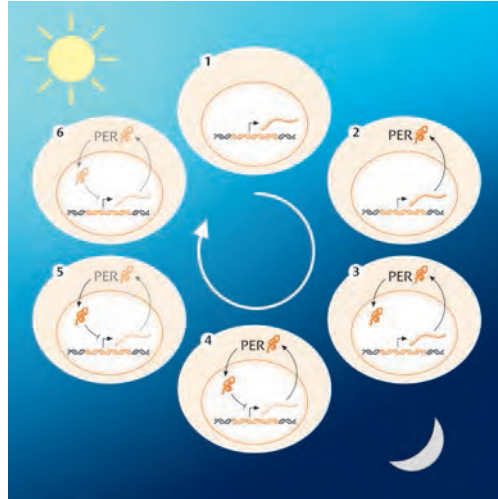
Peki ama bu gen sirkadiyan ritmi nasıl etkiliyordu?



Bu yıl Nobel almaya hak kazanan üç bilim insanı da meyve sinekleri üzerinde çalışıyor ve biyolojik saatin nasıl işlediğini keşfetmeyi hedefliyordu. 1984'te Boston'daki Brandeis Üniversitesi'nde sıkı bir işbirliği içinde çalışmakta olan Jeffrey Hall ve Michael Rosbash ile New York'taki Rockefeller Üniversitesi'nden Michael Young *period* adı verilen geni izole etmeyi başardı. Daha sonra Jeffrey Hall ve Michael Rosbash *period* geni tarafından kodlanan ve gece boyu birikip gündüz parçalanan PER adlı proteini keşfetti. PER proteininin düzeyi sirkadiyan ritimle eşgüdümlü biçimde 24 saatlik döngülerle azalup artıyor.

Kendi Kendini Düzenleyen Bir Saat Mekanizması

Bir sonraki büyük hedef ise bu şekildeki sirkadiyan periyotların nasıl oluştuğunu ve devam ettiğini anlamaktı. Jeffrey Hall ve Michael Rosbash PER proteininin *period* geninin etkinliğini bloke ettiğini ileri sürdü. PER proteininin kendi sentezini, bir geribildirim döngüsüyle engellediğini ve böylece kendi düzeyini sürekli ve döngüsel bir ritimle düzenlediğini düşündüler (Şekil 2A).

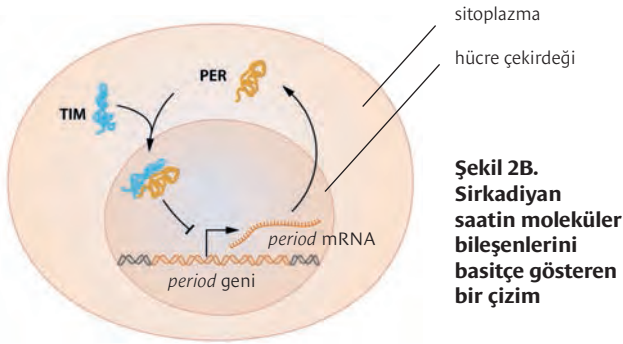


Şekil 2A. *Period* geninin geribildirimle düzenlenişinin basitleştirilmiş bir şeması. Şekil 24 saatlik bir periyottaki olaylar silsilesini gösteriyor. *Period* geni etkin iken *period* mRNA'sı üretiliyor. mRNA hücre sitoplazmasına taşınıyor ve PER proteininin sentezi için kalıp vazifesi görüyor. PER proteini hücre çekirdeğinde birikip burada *period* geninin etkinliğini bloke ediyor. Bu da sirkadiyan ritmin altında yatan engelleyici geribildirim mekanizmasını oluşturuyor.

Kurgulanan bu model doğru görünüyordu, fakat bulmacanın birkaç parçası eksikti. *Period* geninin etkinliğini bloke edebilmek için sitoplazmada üretilen PER proteininin, genetik materyalin bulunduğu hücre çekirdeğine ulaşması gerekiyordu. Jeffrey Hall ve Michael Rosbash daha önce PER proteinin gece boyu hücre çekirdeğinde biriktiğini göstermişti, peki ama bu protein çekirdeğe nasıl ulaşıyordu?

İnsan Fizyolojisinin Saati

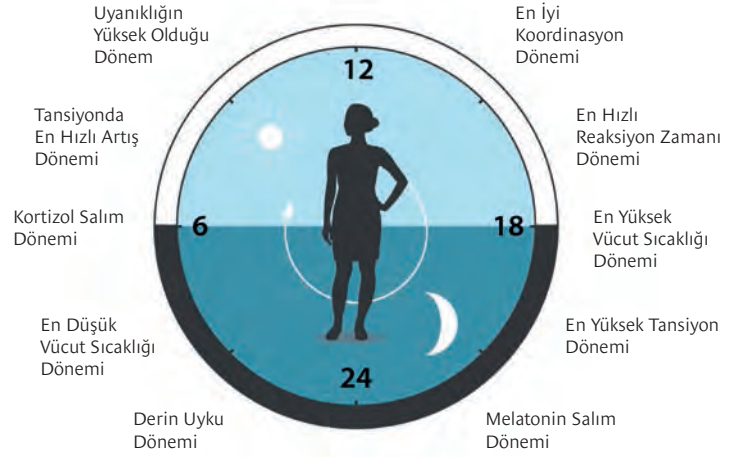
1994'te Michael Young *timeless* adlı ikinci bir saat geni keşfetti. Bu gen sirkadiyan ritim için gerekli olan TIM proteinini sentezliyordu. Young müthiş bir iş çıkararak TIM proteini PER proteinine bağlandığı zaman bu iki proteinin hücre çekirdeğine girebildiğini ve çekirdekte *period* geninin etkinliğini bloke ettiğini, böylece engelleyici geribildirim döngüsünü tamamladığını keşfetti (Şekil 2B).



Böyle bir düzenleyici geribildirim mekanizması hücrel protein düzeylerindeki azalma ve artmanın nasıl ortaya çıktığını açıklıyordu, ancak hâlâ cevap bekleyen sorular vardı. Azalma ve artma sıklığını kontrol eden neydi? Michael Young, PER proteininin birikimini geciktiren DBT adlı bir proteini kodlayan *doubletime* genini keşfetti. Bu da bir azalma ve artma döngüsünün 24 saatlik bir döngüye nasıl daha hassas biçimde uydurulabildiği konusuna açıklık getiriyordu.

Nobel'e layık görülen üç bilim insanının paradigma değiştiren keşifleri biyolojik saatin temel mekanizma ilkelerini ortaya koydu. İlerleyen yıllarda saat mekanizmasının kararlılığı ve işleyişiyle ilgili başka moleküler bileşenler de ortaya kondu. Örneğin yine bu yılın Nobel Ödülü sahipleri *period* geninin etkinleşmesinde ve ışığın saati senkronize etme mekanizmasında yer alan başka proteinler belirlendi.

Karmaşık fizyolojimizin pek çok yönü biyolojik saatle ilintilidir. Bugün insanlar da dâhil tüm çok hücreli organizmaların sirkadiyan ritimlerini benzer mekanizmalar kullanarak kontrol ettiğini biliyoruz. Genlerimizin büyük bir kısmı biyolojik saat tarafından kontrol ediliyor ve sonuçta titiz bir biçimde ayarlanan sirkadiyan ritimler, fizyolojimizin günün farklı evrelerine ayak uydurmasını sağlıyor (Şekil 3).



Şekil 3. Sirkadiyan saat günün farklı evrelerini öngörüp fizyolojimizin bu evrelere ayak uydurmasını sağlıyor. Biyolojik saatimiz uyku düzenimizin, beslenme davranışlarımızın, hormonların salgılanmasının, tansiyonun ve vücut sıcaklığının düzenlenmesine yardım ediyor.

Nobel Ödüllü üç bilim insanının çığır açıcı keşiflerinden bu yana sirkadiyan biyolojisi, sağlığımızla ilgili pek çok uygulamaları da olan geniş ve hayli dinamik bir araştırma alanı haline geldi. ■

Kaynak

"The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017".

Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 15 Oct 2017.

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/