

BİYOLOJİK SAAT

Hipofiz salgı bezi, uyku ve kışın çöken bezginlik dönemlerini, hatta belki ergenlik ve menapozu düzenleyerek, kimyasal bir ritimle saat gibi görev yapar.

Bruce FELLMAN



Her bahar, kuzeyde yaşayan birçok insanın başına ilginç birşey gelir; günler uzar ve ilk kır çiçekleri toprağın zengin ve kara bağırından başlarını uzatırken, bu insanların kasım ayından beri iyice çökmüş olan moralleri, birden, ılık ve tatlı bir günde akçağaç özsuynunun çoğalışı gibi yükselir. İnsanı kış uykusuna yatmaya ve dünyadan el etek çekmeye iten uzun geceler ve donuk günler boyunca yerleşen hüzün uçup gider. Bitkinlik, ruhsal sıkıntı ve bazen tatilde ya da tatilden sonra çöken isteksizlik ve dengesizlik hissi kaybolur.

Yalnızca, bilim adamlarının ciddi vakaları "mevsimlik duygusal düzensizlik (Seasonal Affective Disorder-SAD) olarak adlandırdıkları bu tür sıkıntılar değil, davranışsal ve psikolojik belirtiler de, beynin merkezine yakın yuvalanmış gösterişsiz bir organ olan hipofiz salgı bezine bağlanmaktadır.

İnsanda bulunan hipofiz salgı bezi aspirinden daha küçük ve daha hafiftir. Varlığı eski Yunan anatomisi bilginlerince saptanmıştı. Fakat fonksiyonu konusunda, M.Ö. 4. Yüzyılda Herophilus'un hipofizin "düşüncenin sfinkeri", aklın kapakçığı olduğunu ileri sürmesinden bu yana büyük fikir ayrılıkları ortaya çıkmıştır. 17. Yüzyıl Fransız düşünürü Rene Descartes biraz daha ileri giderek, hipofiz salgı bezini "rasyonel ruhun merkezi" olarak adlandırmıştır.

Bu yüzyılın başlarında hipofizin fonksiyonunu tartışan bilim adamları, bu organı zamanla küçülüp görevini yitirmiş olan nörolojik bir yapı, beynin bir uzantısı olarak ele alan anlamsız bir araştırmayla boşuna zaman harcadılar.

Öncülere göre Balıkların, sürüngenlerin, hem suda hem karada yaşayan hayvanların, kuşlar ve memellilerin hemen hemen tümü hipofiz salgı bezine sahiptir. Bundan 500 milyon yıl önce ilk omurgalı yaratıklar dünyanın fosil kayıtlarına girdiğinden beri bu organ, birçok omurgalının kafatasında yer almaktaydı. Birçok canlıda yer alan ve bu kadar eski olan bir organın varlığı tabii ki yalnızca evrimsel olarak açıklanamaz.

Bugün araştırmacıların çoğunun bilgisi, hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalara dayanmaktadır. Araştırmacılar, bezi çıkarmanın belirgin değişikliklere yol açtığını keşfetmişlerdir. Hayvanların birçoğunun üreme aktiviteleri mevsimlere bağlıdır. Fakat hipofiz bezinin çıkarılmasından sonra üretilen eşzamanlılıklar bozulur ve doğanın takvimiyle bağlantılarını kaybederler. Genç balık ve amphibianlar bezden yoksun bırakıldığında, geceleri onları saldırganların gözünden ko-

ruyan renk kaybını artık gerçekleştiremezler. Kertenkeleler ve yer sincapları vücut sıcaklıklarını düzenleyemezler. Kuşlar günlük aktivite ritimlerini yitirir, bazıları giderek göç etme güdüsünü kaybeder. Geyiklerin yanlış zamanda boynuz çıkardıkları görülür.

Tekas Üniversitesi'nde biyolog olan Russel Reiter, "Bençe hipofiz bezi hayvanın tüm fizyolojisini çevreye karşı düzenler" demektedir. İlgili alanları ekolojiden endokrinolojiye kadar uzanan büyük bir araştırma grubunun başı olan Reiter, bu tür bir çalışmaya, Amerikan ordusu için geliştirdiği ve çevresel değişikliklerin askerler üzerindeki fizyolojik etkilerini incelediği bir proje aracılığıyla girdiğini belirtmektedir.

Reiter, "Diyelim ki birlikleri Panama Kanalı'ndan Thule, Greenland'a taşıdınız. Bu büyük değişiklik sorun yaratır mı?" diye sormuş, bunu yanıtlayabilmek için de alışılmamış bir laboratuvar hayvanıyla, Suriye hamsteriyle deneyler yapmaya başlamıştır. Reiter'in hipofiz fizyolojisini incelemek için alışılmış laboratuvar faresi yerine bu kemirgeni seçmesinin nedeni, hamsterin mevsimlere bağlı olarak çoğalma özelliğinden ileri gelmektedir. Çünkü hayvan yalnızca baharda ve yazın üremektedir. Aydınlatma süreleri onun doğal yaşam yerine göre ayarlanmış bir laboratuvar evinden hiç ayrıl-

mamış gibi davranmaktadır. Örneğin laboratuvar sonbaharında, yapay gecenin uzunluğu onbir buçuk saati biraz geçince hamsterin üreme sistemi büzülmekte, neredeyse kaybolmaktadır. Bu seksüel durgunluk, hayvanın karanlık bir barınakta kış uykusuna yattığı yapay kış boyunca sürmektedir. Fakat Reiter, bu safhada bile değişiklikler olduğunu, laboratuvarın karanlığında yumurtalık ve testislerin yeniden üreme ölçüsüne ulaştığını saptamıştır. Aydınlık saatler hayvanın sıçmağından çıkmaya hazır olduğu zamana benzer bir şekilde uzatıldığında, hamster dövl vermeye hazır duruma gelmiştir. Hayvanın üreme aktivitesi, artan karanlığı onu yeniden duraklamaya çağırmasına dek sürmektedir.

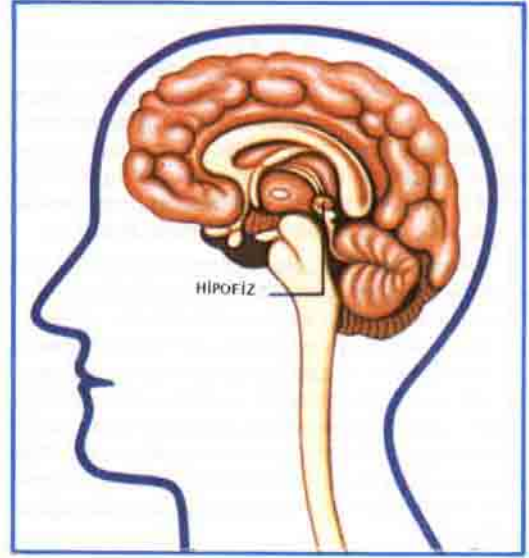
Reiter, "Hipofiz organı hayvan üzerinde dramatik bir etkiye sahip," demek ve eklemektedir: "Onu çıkarırsanız yumurtalıklar gerilemez." 1960'lı yılların başında endokrinoloji uzmanı Richard Wurtman, hipofizin fonksiyonu için yerinde bir tanım buldu: "NÖROHORMON SİSTEMİ" yani sinir tipi bir sinyali hormon tipi sinyale çeviren bir sistem. Hipofizin çıkardığı melatonin hormonunun azalışı ve artışı, dış dünyanın gece ve gündüzü tarafından ayarlanır. Karanlık çöktüğünde, türlere bağlı olarak er veya geç, hipofiz üretime başlar. İnsanlarda, beyaz ayaklı farelerde ve pamuk sıçanlarında melatonin hormonu gece boyunca düzenli bir şekilde salgılanır. Suriye hamsteri akşam üzeri pek az melatonin yapar ve hormon fabrikasını harekete geçirmeden önce alacakaranlıktan yaklaşık 8 saat sonrasına kadar bekler. Bu iki grubun arasında, melatonin karandık sürenin ortasında salgılanan albino sıçanlar ve bazı sincap türleri vardır.

Hipofizin karanlığı kimyasal bir sinyale nasıl dönüştürdüğü tam olarak anlaşılammıştır. Fakat geçen 20 yılın sonunda, küçük bir araştırmacı grubu sürecin oldukça dar bir tanımını yapabildiler. Araştırmacı Wurtman, kurbağa gibi memeli olmayan türlerde hipofizin bir karandık ve aydınlık alıcısı olarak görev yaptığını açıklamaktadır. Memelilerde ışık ve ışık azlığı gözler tarafından algılanır. Bu algı önce optik sinirden omuriliğe geçer. Sinyaller oradan, sempatik sinirlerle hipofize geri taşınırlar.

Gün boyunca ışık hipofizde melatonin salgısına engel olur. Fakat bez o anda boş durmamakta, gün ışımamasından alacakaranlığa kadar triptofan aminoasidini, sonradan melatonine dönüşecek olan bir maddeye, serotonine çevirmektedir. Wurtman bu maddenin büyük miktarlarda biriktiğini gözönüne alarak hipofizin serotonini aktif olmayan protein tutucu bir formda depo ettiğinden kuşulanmaktadır.

Karandık çöktüğünde, hipofize bağlı sinir hücreleri tarafından sinir iletili (nörotransmitter) nörefinefrin salgılanır. Hormon fabrikasını harekete geçiren işte bu sinir iletilidir. Wurtman, "Nörefinefrin ve diğer kimyasal maddelerin, serotonini hücre içinde tutan proteinde değişiklikler yaptığını sanıyorum" demek ve devam etmektedir: "Önce bağlı halde bulunan madde, sonradan enzimlerin etkileyebileceği hale geliyor.

Hipofizdeki iki enzimden, her gece konsantrasyonda çarpıcı bir artış göstereni N-acetiltransferase (NAT), daha yavaş artanı ise Hidroksindole-O-metiltransferase (HIOMT) dur. Bu enzimler serotonini, sonradan kana karışacak olan melatonine çevirirler.



Hipofiz Fabrikası

Hipofiz saat gibi çalışır ve geceleri melatonin hormonu salgılar. Gün boyunca triptofan aminoasidini serotonine dönüştürür. Serotonin gece olunca kadar, aktif olmayan bir şekilde depolandığı hipofizde birikir.

Karandık saatler uzadığında, her geceki hormonal düzende bir değişiklik görülür. Ya da bu en azından hamsterler için doğrudur. Araştırmacılar, hamsterlerin yıllık artış ve düşüşün melatonin salgısındaki değişikliklere bağlı olduğunu düşünmektedirler.

National Institutes of Health (ABD)'de Sibirya hamsterleri üzerinde çalışan Larry Tamarkin, hormon iğneleriyle hayvanları kış geldiğine inandırmaya çalıştı. "Sorun, hamsterlere melatonin verdiğimizde, tutarlı bir engelleyici etki elde edemememizdi." diyor Tamarkin. O ve endokrin uzmanı Bruce Goldman, iş edinip hayvanlara her sabah melatonin verdiler, fakat hiçbir değişiklik olmadı. Hamsterler 14 saati ışık ve 10 saati karandık olan yaz düzenine göre dövl vermeyi sürdürdüler. Düş kırıklığına uğrayan iki bilim adamı planı değiştirip hamsterlere melatonin öğleden sonraları vermeye başladılar.

Tamarkin, "Sekiz hafta içinde hamsterlerin yumurtalıkları söndü, saçına döndüler ve sinyali gözden kaçırdılar." diyor. Bu, melatoninin gücünü kanıtıyordu. Peki ama melatonin enjeksiyonu neden yalnızca öğleden sonraları etkili olabiliyordu?

Tamarkin'e göre doğal biyolojik salgı düzenini hesaba katmayı unutmışlardı. O ve Goldman, öğleden sonraları yapılan ve hamsterin kendi melatonin üretimini izleyen enjeksiyonların, biyolojik olarak uzun bir hormon çıkarımı olarak algılandığını düşündüler. Böylece hamsterler giderek hava gerçekten kararıymış gibi tepki göstermeye başlıyorlardı. Sabah enjeksiyonları, yumurtalıkların büzülmesine yol açacak

devamlı hormon çıkışı ortamını yeterince oluşturamıyordu.

Reiter, Tamarkin'in sabah enjeksiyonlarının işe yaramasına farklı bir açıklama getiriyordu. Reiter, hayvanın hormon reseptörlerinin kendi günlük melatonin salgısıyla doyum noktasına ulaştığına veya duyarlıklarının azaldığına inanıyordu. Öğleden sonra hayvanın bu duyarlılığı kayboluyor ve melatonin enjeksiyonu, hormon ritminde seksüel organların gelişmesine yol açan bir değişikliğe neden oluyordu. Burada önemli olan, melatonin verilisinin iyi zamanlanmasıydı.

Yalnızca hipofizin işi olmadığından, doğal dünyada zamanlama daha karmaşıktır. Nöroendokrinolog David Klein, "Hipofiz asıl ana saatin kontrolünde bir köledir." demektedir. Bu ana saat, hipotalamusta bulunan özel sinir hücrelerinin optik sinirlerin keşiştiği yere yakın bir yerde toplanmasından oluşur. Suprachiasmatic nucler (Suprakiasmatic çekirdek) veya SCN olarak adlandırılan bu yapı, hipofiz gibi bir süre önce keşfedilmiş, fakat fonksiyonu öğrenilememiştir. Klein bu saatin her gece N-acetil-transferase'deki artışı yönlendirerek melatonin üretimini başlattığını ya da durdurduğunu saptamıştır.

Bu saatle ilgili tek sorun, ritminin 24 saatten daha uzun oluşudur. Işık her gün saatin ve dolayısıyla hipofizin zamanını yeniden ayarlamadıkça 30 dakika ile bir saat arası durabilir. Sürekli karanlıkta olduğu gibi kendi haline bırakılırsa, ana saat bağımsız çalışmaya başlar ve giderek çevreyle uyumunu kaybeder. Barınağın karanlığında hamster, ışıklandırma düzeniyle ilgisini hemen yitirir. Yine de hayvan, kış uykusunu tamamladığında üremeye hazırdır.

Reiter, "Hipofiz sistemi hâlâ anlayamadığımız bir mekanizmayla, vücut sıcaklığının düzenlenmesi, vücutta yağ birikimi, kış uykusuna yatmak ve yeniden üreme gibi durumlardaki mevsimlik değişimleri etkiler. Bilinen hormonların çoğu belli uyarıcılar (reseptörler) aracılığıyla iş görürler, fakat şu

Gece olunca, hipofiz organındaki sinir hücreleri, hipofizdeki değişiklikleri başlatan nörotransmitter'ler bırakırlar. NAT ve HIOMT enzimlerinin bezdeki yoğunlukları artar ve çalışmaya başlayarak serotonini melatoninine çevirirler. Melatonin daha sonra kana karışarak fizyolojik etkilerini gösterir.

ana kadar melatonin reseptörleri anlaşılması güç olarak kaldılar." demektedir. Bir yerlerde, belki de beyinde, melatoninin düzenli gelgitini, bir zaman sinyaline dönüştürülür. Bu sinyal haftalar, aylar ve yıllar boyunca biriktiğinde, hayvana mevsimleri duyurur.

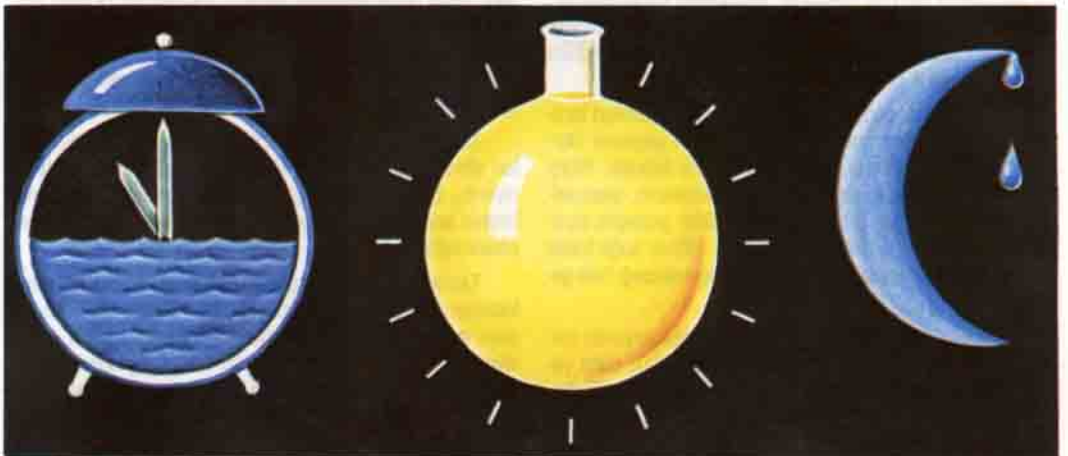
Bir hayvanın yaşamını ve neslini sürdürebilmesi doğal olarak kürk, tüy, yumurtalık ve testis gibi bazı anatomik yapılarının zamanında gelişmesine bağlıdır. Zamanlama, başka hiçbir yerde, hayvanın yaşamında odak noktaları olan çiftleşme ve dövl vermede olduğu kadar önemli değildir. Bu olaylar, yavrunun dünyaya en uygun zamanda gelmesini sağlayan bir programa göre gelişir.

Sonbaharın kısa günlerinde çiftleşen ve yavrularını kış boyunca taşıyan koyunlar, geyikler ve ayıların üremelerindeki başarısı, hava dona çekmeden önce üremeye hazır, istekli ve yeterli bir üreme sistemine sahip olmalarına bağlıdır. Kuşlar, sürüngenler ve balıklar gibi memeli olmayan hayvanlar, baharda ve yazın üreyen küçük memelilerin çoğu için durum tam tersidir. Bir çeşit doğal bir doğum kontrolü zamansız üremeyi önler. Üreme mevsimi dışında hayvan doğurganlığını kaybeder.

İklimin sert olduğu bölgelerde sıkı bir programa uyma zorunluğu daha da önem kazanır. Bu gerçek, hipofizi etkiler. Reiter'e göre ekvatora yakın yaşayan hayvanlarda hipofiz nisbeten küçüktür ve hipofizin büyüklüğü kuzeye ve güneye doğru gittikçe büyür. Kuzey kutbunda bulunan misk sığırında ve yaban siçanında hipofiz bezi oldukça büyüktür. Yeni doğmuş bir ayıbalığının kafatasının yarısını hipofiz organı kaplar.

Yapılan iki ayrı araştırmayla, insanın uyuşuk ve uyukulu olmasında ve geç saatlerde çalışmaya uyum gösterememesinde melatonin hormonunun değişik düzeylerde salgılanmasının rol oynayabileceğini gösterdiler.

Ayrıca, psikiyatristlerce ele alınmayı gerektirecek kadar şiddetli olabilecek "mevsimlik duygusal düzensizlikler" (SAD) konusu da gündemde. ABD'de Bethesda, Maryland'daki Akıl Sağlığı Enstitüsü'nden Norman Rosenthal, hastalarıyla yaptığı konuşmalar sonucunda, hastaların kışı günde geçirmeleri halinde SAD belirtilerinin çoğu kez ortadan kalktığını keşfetti. İlk bakışta bu psikiyatrik mucizeye hava sıcaklığının



you açtığı sanılsa da, Rosenthal asıl nedenin ışık miktarındaki artış olduğunu düşünmektedir.

Bu kanısının doğru olup olmadığını anlamak için SAD belirtileri gösteren hastalarını sonbahar ve kış boyunca sabah ve akşamları birkaç saat boyunca, film setlerindeki gibi parlak ışıklar önüne oturttu. Farelerin hipofizlerini etkileyebilen normal ışığın bu test için yeterli olmadığını düşünüyordu, çünkü insanlar kolayca aldatılamıyordu. Rosenthal'ın hastalarını kış sıkıntılarından kurtarıp psikolojik bir bahara erdiren bu Hollywood tedavisi başarılı oldu. Fakat bunun hipofiz yönünden ne anlama geldiği çözümlenemedi kaldı.

Rosenthal, "Aslında bu konuda melatonin hormonunun anahtar rol oynadığını bile söylemek zor." demekte ve ek melatonin hastaların çoğunun kasvetli mevsimin geri döndüğü hissiyle kendilerini daha kötü hissettiklerini belirtmektedir.

Başka bir laboratuvarında Tamarkin, bir cinsiyet hormonuna bağlı göğüs kanseri türüyle melatoninin ilişkisini araştırmış, farelerde öğleden sonra verilen bir günlük dozun kanseri önlediğini ileri sürmüş ve bu tip göğüs kanserine yakalanmış kadınlarda günlük melatonin ritminin gücünde azalma olduğunu saptamıştır.

Yine de, ritmin azalmasının bir risk faktörü oluşturduğu ya da hastalığın işareti olduğu yolunda bir kanıt bulunamamıştır. Belki de melatonin salgısı doğal olarak, yaşla birlikte azalmakta ve bu da hipofizden ergenlik ve menapozda rol oynadığını göstermektedir. Bu düşünce yeni değildir. 1898'de Alman doktor Otto Heubner, hipofiz organında tümör olan dört yaşındaki hastasında erken ergenlik belirtileri bulmuştur.

Son birkaç yıldır, çocuklarda yüksek düzeyde melatoninin daha çok uyumalarına neden olmanın yanı sıra, cinsel olgunluğu da önlediği tartışılan konular arasında yer almaktadır.

Belki de melatonin, hayvanlarda sezonsal çoğalma özelliklerini etkilediği gibi, insanda da cinsiyet hormonlarını kontrol altında tutmaktadır. Bu hormonun ergenlik çağının başlamasında da etkili olduğu zannedilmektedir.

Wurtman ve Avusturyalı biyolog Franz Walhauser geçen yıl, melatonin azalması hipotezini destekleyecek çarpıcı fakat tartışmaya açık kanıtları yayınladılar. Walhauser MIT'yi ziyareti sırasında, beraberinde hastanede yatan çocuklardan alınmış kan örnekleri getirdi. Bu kan örneklerinin analizi sonucu, çocukların erken çocukluk ve ergenlik çağı arasında ürettikleri melatonin oranında yüzde 75 düşüş gözlemlendi. Wurtman bunun üzerine, 28 yıldır ilk kez, melatoninin insanda ergenlik çağında ve diğer yaşa bağlı değişikliklerde rol oynayabileceğini gösteren gerçek bir kanıtla karşılaştığını, kendisine karşı çıkarılara rağmen araştırmalarına devam edeceğini belirterek şunları söyledi:

"Hipofiz sinyaller gönderen bir iletişim organı olduğunu düşünüyorum. Sinyaller değiştiğinde yeni yeni reaksiyonlar ortaya çıkıyor ve yeni bilgiler ediniyoruz. Eğer kandaki hormon düzeyi aynı kalsaydı, bu konuda hiçbir yeni bilgi sağlayamayacaktık."

Ve biz her gün, her kış, ilkbahar, yaz ve sonbaharda, hatta yaşam boyu bu değişiklikleri yaşıyoruz. Belki de biz in-



ÇİTALAR YOLUN SONUNDA MI?

Dünyanın en hızlı koşucusu evrimsel bir sona yaklaşmaktadır. Biyologlar küçük bir topluluk halinde kalan çitaların (*Acinonyx jubatus*), hep kendi aralarında (aynı toplulukta) birleşerek üreme zorunda kalmaları sonucu, yok olmanın eşiğine geldiklerini söylüyorlar. Aynı nedenden dolayı, çitaların hayvanat bahçesi koşullarında yaşamada da başarısız oldukları belirtiliyor.

Afrika ve Oregon'daki açık hayvanat bahçelerinde çalışan Milli Kanser Enstitüsünden biyolog Stephen O'Brien, çitaların genetik yapısının birbirlerine çok benzediklerini gösterdi. O'Brien çita nüfusunun belki bir milyon önceki bir iklim felaketi veya geçen yüzyıldaki acımasız bir çita avı modası yüzünden, birkaç bireye kadar düştüğünü söylüyor. Nesiller boyu zorunlu olarak bu küçük topluluk içinde yapılan çiftleşmeler ise, çitaların koşma gibi özelliklerini geliştirirken, hastalık ve doğuştan gelen sakatlıklar bakımından daha dayanıksız olmalarına yol açıyor.

Bir deneyde, altı çift akraba olmayan çitaya karışıklık olarak deri aşılarda yapıldı. İnsanlar dahil hemen hemen bütün hayvanlar yabancı bir bireyin deri dokusunu kabul etmezken, çitaların her biri bu farklı dokuyu kabul etti. Bir virüs salgınının, Oregon'daki bir açık hayvanat bahçesinde 18 çitayı öldürürken çevredeki aslanlarla evcil kedilere çok az zarar vermesi, deneyde saptanan, çitaların yabancı dokuyu tanıyamama özelliğinden kaynaklanmış olabilir. Genetik benzerliğin fazla olduğu bir türde, bağımsızlık sisteminin enfeksiyonları tanımaya yarayan protein molekülleri çeşidi az olmaktadır. Dolayısıyla çitalar arasındaki genetik benzerlik, hayvanların salgınlara karşı duyarlı ve bireysel olarak daha zayıf olmasına yol açıyor.

"Genetik çeşitliliğin, bir türün daha iyi uyum sağlayıp neslini sürdürmesine yardımcı olduğu, gen bilimcilerin çok iyi bildiği bir kural" diyor ve ekliyor O'Brien: "Ve bu kural, hep aynı toplulukta çiftleşme (inbreeding) ile çoğalmış bir türün üyelerinin ne kadar dayanıksız olacağını da bütün açıklığı ile gösteriyor."

Science 85'den çev.: GİRAY ÖKTEN

sanlar, alışkanlıklarımızın değil biyolojinin yönlendirdiği yaratıklarız. Science 85'ten çev.: İsmail Yıldırım