



İnsulin'in iç yapısı 1954 te Frederick Sanger tarafından bulunmuştur (Şekil 1). İçlerinde sayı yazılı daireler amino asitleri gösterirler, disülfid köprülerinin tam ve doğru durumunun hayati önemi vardır.

İNSULİN

BİR MOLEKÜLÜN

BİYOGRAFİSİ

Martin Sherwood

Yüz yıl kadar önce bir Alman Doktoru pankreasta küçük doku adaları buldu. Bu insülin hikâyesinin başlangıcı, milyonlarca insanın hayatında bir dönüm noktasıdır ve hikâyenin son bölümü de kesin çözümü getirmeye vaatmektedir.

Eğer moleküllerin ad ve adreslerini bildiren bir katalog yapılsaydı, muhakkak insülin için burada ayrı bir yer bulunacaktı. Modern standartlara göre pek büyük bir molekül olmamasına rağmen, hemen hemen 50 yıl önce ilk defa izole edildiğinden beri, insülin bilginler için devamlı bir ilgi kaynağı olmuştur. İnsülin hikâyesinin son bölümü daha birkaç ay önce yazılmıştır. 4 ay kadar önce Amerikan bilginlerinden bir grup insülin'in vücutta ne şekilde meydana geldiği hususundaki o önemli soruya en nihayet bir cevap bulmağı başarabilmişlerdir.

Aslında insülin'in hikâyesi 100 yıl önce Paul Langerhans adında bir Alman Doktoru ile başlar.

1869 yılında o pankreasta müşahade ettiği küçük doku adalarını açıklamıştı. Tam midenin altında bulunan pankreas esas itibarıyla besinlerin sindirilmesine yardım eden özuları üreten bir organdır. Langerhans tarafından bulunan dalar ise onların etrafını alan öteki dokulardan tamamiyle farklı şeylerdi.

19 uncu asrın son yarısında, vücudumuzun organlarının nasıl çalıştığını inceleyen, hayvansal fizyoloji hızla gelişen bir bilim olmuştur. Bu sıralarda popüler olan fizyolojik deneylerden bir çeşidi, hayvanların organlarını vücutlarından çıkarmak ve bunun hayvan üzerinde uzun bir zamanda ne gibi etkileri olacağını etüt etmektir. Pankreasın çıkarılması üzerine hayvanda çok tanınmış bir bozukluğun—diyabet, şeker hastalığının— geliştiği görüldü. Yirminci asrın başlangıcına doğru bir bilgin Langerhansın bulunduğu adaların görevinin diyabete manî olacak bir madde üretmek olabileceğini ileri sürdü. Bu düşünce doğru çıktı ve bu maddeye de insülin adı verildi, *insula* lâtince ada demektir.

Saf insülin 1921 yılına kadar izole edilemedi. Bu yılın yazında Fredrick Banting ve Charles Best adında iki Kanadalı doktor Toronto Üniversitesi Laboratuvarlarında uzun çalışmalardan sonra buna muvaffak oldular. Bu başarı 1921 Aralık ayında laboratuvar şefi Prof. Macleod tarafından Amerikan Fizyoloji Cemiyetinin bir toplantısında ilân edildi ve 1923 yılı tıp Nobel Ödülü Macleod ile Banting'e müşterek olarak verildi. Banting kazandığı ödülün yarısını beraber çalıştığı Bestle bölüştü.

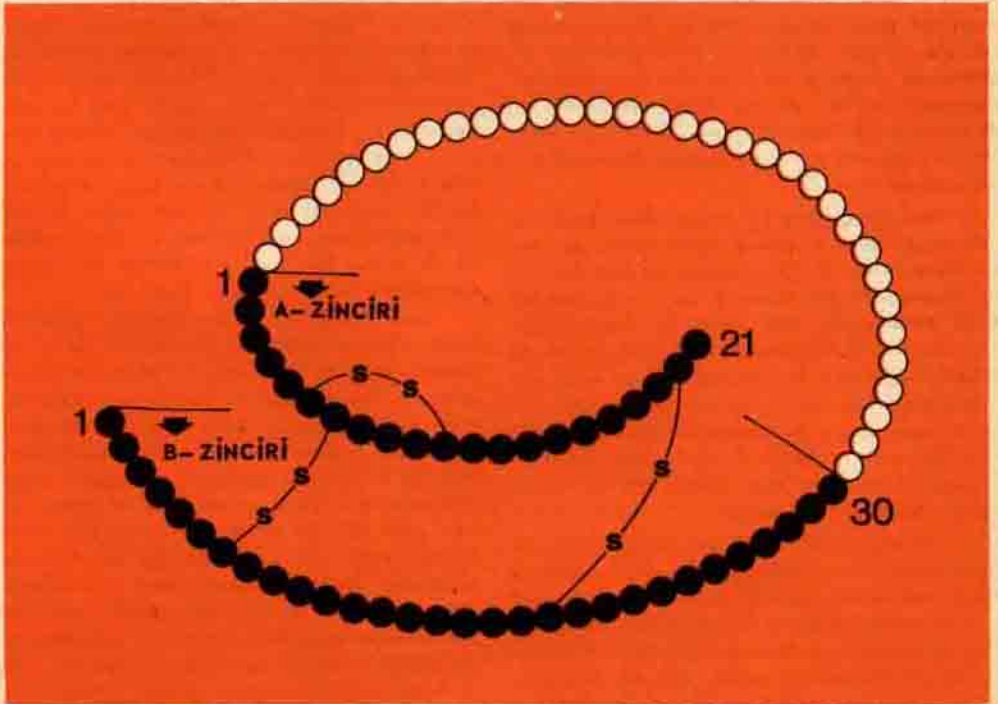
Lüzumlu insülin miktarını üretme gücü olmayan şeker hastaları, yedikleri tatlı ve nişastalı besinlerin sindirilmesi suretiyle meydana gelen glikozla birşey yapmak imkânına sahip olamama gibi bir problemle karşı karşıya kalıyorlardı. İnsülin kandaki şeker miktarını kontrol ediyordu ve yeter derecede bulunmadığı takdirde bu hastanın zayıflamasına ve gücünü kaybetmesine, tedavi edilmediği takdirde ise komaya girmesine ve ölümüne sebep oluyordu.

Dünyada milyonlarca insan bu bozukluğun ıstırabını çekmektedir. Başlıca tedavi şekli hayvanlardan elde edilen insülinin hastaya enjeksiyonudur.

Son yüz sene içinde yapılan biyokimya çalış-

malarının büyük bir kısmı o zamana kadar büyük çabalarla bitki ve hayvanlardan elde edilen tabii ürünlerin (ilaçların) yerine yavaş yavaş sentetik maddelerin geçirilmesi ile ilgili idi. Sentetik maddeler demek, tabii maddelerle imyasal bakımdan aynı bileşimi olan fakat laboratuvar veya fabrikalarda suni şekilde üretilen maddeler demektir. Tabii bir ürünü laboratuvarında yapabilmek için herşeyden önce onun iç yapısının, yani onu teşkil eden atomların ve onların birbirile olan bağlantı şekillerinin bilinmesi lâzımdır.

İnsülin'in hikâyesi buradan birdenbire kimyasal iç yapısının açıklandığı 1954 yılına atlar. Bunun başarısı Cambridge Üniversitesi Profesörlerinden Dr. Fredrick Sanger'e aittir. Bu yüzden o Nobel ödülünü kazanmıştır. Her yıl birçok tabii ürünlerin iç yapıları bütün dünya bilginleri tarafından araştırılır, fakat bunların hepsi Nobel Ödülünü kazanmazlar. Dr. Sanger'in çalışmasının çözümlenmiş insülinin bir protein olması ve iç yapısını çözmenin olağan üstü güçlüklerle karşılaşması idi. Dr. Sanger son 15 yıl içinde devamlı olarak değerinin kabul ve ispat edildiği yepyeni metodlar kullanmak suretiyle proteinlerin iç yapılarını tahlil etmeğe muvaffak oldu.



Precursor'un iç yapısının (Şekil 2) şimdi otomatik olarak bu doğru yerleşmeyi sağlayacağına inanılmaktadır. Siyah daireler insülin molekülünü teşkil eden amino asitleri göstermektedirler.

Proteinlerin insanın yaşaması üzerine olan önemli etkisini tahmin etmek kolay değildir: bize saç ve kaşlarımızı sağlayan, vücudumuzun içindeki süreçleri hızlandıran —ki böylece meselâ besinin sindirilmesi kabil olmaktadır— o çok önemli enzimlerle ve hemogloblin gibi muhtelif daha başka hayati maddelerle donatan hep onlardır. Bundan dolayı proteinin iç yapısını meydana çıkaran ilk adama Nobel Ödülünün verilmesi bizi hayrete düşürmemelidir. Dr. Sanger insülinle ilgili çalışmalarına 1944 te başladı, onun iç yapısını meydana çıkarmak için 10 yıl süre ile harcadığı emeklerinin uzun hikâyesini burada bir makale çerçevesi içinde anlatmağa imkân yoktur. Bununla beraber Dr. Sanger'in karşılaştığı iki yönlü problemin niteliğini anlamak çok önemlidir. İnsulin, amino asitleri denilen küçük moleküllerin iki uzun zincirinin bir araya gelmesinden meydana gelmiştir. Problemin birinci kısmı bu zincirleri hangi amino asitlerin meydana getirdiğini ve her zincir boyunca bunların nasıl yerleşmiş olduğunu bulmaktır. Problemin ikinci kısmı da bu iki zincirin birbiriyle olan bağlantısını meydana çıkarmaktır.

İnsülin sülfürdeki altı amino asidinin içinde, birbirleriyle disülfid köprüleri adıyla tanınan, ikili bağlantılar kuran atomların bulunduğu bilinliyordu. Tabii altı cisim üç çift teşkil etmek üzere bir çok muhtelif şekillerde tertiplenebilir. İnsulin'in sahip olduğu gibi özel fizyolojik bir fonksiyonu olan moleküllerde genellikle mümkün olan kombinasyonlardan yalnız bir teki işe yarar. Böylece Dr. Sanger aslında insülinde hangi çiftlerin mevcut olduğunu bulmak zorunda idi. Onun bulunduğu cevap Şekil 1 de gösterilmiştir.

İnsülinin iç yapısı bir kere bilinince, artık onu ilk olarak sentetik yapmak üzere kimyacılar arasında muazzam bir yarış başladı. İç yapısının sırrının çözülmesi gibi, sentez de uzun ve güç bir mesele idi. Sonunda 1965 yılında Çin bilginlerinden bir grup buna muvaffak oldu. Başlıca güçlük bu disülfid köprülerin tam ve doğru olarak teşkil edilebilmesiydi. İki zincirin sentezi güç olmaktan ziyade uzun ve yorucu çalışmalara lüzum gösteren bir işti, fakat ne zaman iki zincir birbiriyle karıştırılsa, yanlış sülfür atom çiftleri birbiriyle birleşmeğe devam edip duruyordu.

Çin sentezi, ki bu herhangi bir proteinin ilk tam sentezi idi, başlangıçta kullanılan malzeme ile mukayese edildiği takdirde çok az bir miktar aktif insülin üretbiliyordu. Görüldüğüne göre tabiat hâlâ bu işi insanlardan daha iyi yapabiliyordu. Bunun neden böyle olduğunun cevabının bu yaz yayınlanan çalışma raporlarında bulunabilmesi muhtemeldir.

Proteinlerden bazılarının birden fazla zinciri vardır, bazıları ise hiç olmazsa esas itibarıyla bir tek zincirden yapılmıştır. Zincirin parçaları sonradan alınmış ve geriye yalnız disülfid köprüleri vasıtasıyla bağlı bulunan iki veya daha fazla zincir bi-

rakılmıştır. Bu gibi tek zincir bileşiklerine precursor'lar adı verilmektedir. Üç zincirli sindirme enzimi chymotrypsin, chymotrypsinogen adındaki bir tek zincir precursoru olan chymotrypsinogen zincirinden amino asitlerinden bir kaçının uzaklaştırılması suretile teşkil edilmiştir. Her iki maddenin de beş disülfid köprüsü vardır. Bununla beraber her ikisi de ilkönce bütün bu köprüleri bölecek kimyasal bir madde ile ve sonra da onları yeniden birleştirecek kimyasal bir madde ile temasa getirilirse, tahmin edilmeyen bir olayla karşılaşılmaktadır.

Chymotrypsinogen'de bütün köprüler aslının tamamıyla aynı olmak üzere yeniden teşekkül ediyordu. Fakat Chymotrypsin'de yeni ve eski köprülerden rastgele bir karışım ortaya çıkıyor ve enzim de artık görevini görmez hale geliyordu. Bu gibi deneylerden, tek zincirli proteinlerde sülfür (kükürt) atomlarının yalnız özel bir düzen içinde birleşebildikleri görünüyordu. Bunun, vücutta teşekkül ederken molekülün aldığı üç boyutlu şekille ilgili olduğuna inanılmasına rağmen neden böyle olduğu tam manasıyla anlaşılmış değildir.

Chicago Üniversitesinin Donald Steiner ve Philip Oyer adındaki iki bilgini, radyoaktif maddenin yardımı ile insülinin vücuddaki sentezinin incelenmesinden geçen sene onun muhtemelen büyük bir tek zincir precursor'dan teşekkül ettiği kanısına vardılar. Daha başka birkaç Amerikan bilgini bu çalışmaya ait raporu okur okumaz, çalıştıkları, Indianapolis'teki bir ilaç fabrikasında domuzlardan elde ettikleri insülini tasfiye ederken buldukları bir maddenin bu precursor olabileceğinin farkına vardılar. Onlar bu kimyasal maddenin iç yapısını ortaya çıkardıkları zaman, ki bu Dr. Sanger'in bu tek niği ilk bulunduğu sonra çok daha çabuk yapılabilecek şekilde gelişmişti, onun bir tek zincir olduğunu ve bunun iki ucunun insülindeki iki zincirin aynı bulunduğunu keşfettiler. (Şekil 2)

Canlı organizmalarda bir molekül, genellikle kendi precursor'undan özel bir enzimin etkisi ile meydana gelmektedir. Şimdiye kadar kimse precursor'undan insülini serbest bırakan bir enzimi ayırmaya muvaffak olamamıştı, fakat Ronald Chance ve Indianapolisli arkadaşları trypsin ile deney yapıyorlardı, ki bu chymotrypsinogen'i chymotrypsin'e çeviren enzimdir. Sonuç gerçek insülinle hemen hemen aynı olan bir moleküldü. Yalnız bir zincirdeki son amino asidi eksikti. Eğer bir tek zincir molekülündeki disülfid köprüleri daima tam yerlerinde teşekkül ederlerse, insülinin precursor'unun sentezi insülinin kendisinin sentezinden çok daha etkili olacağı muhtemel görünmektedir. Bundan sonra mesele molekülü uygun şekilde insüline ayıracak bir enzim bulmaktan ibaret kalmaktadır ve böylece bir kere daha tabii bir ürünün yerine sentetik bir madde geçmektedir. Bu suretle de insülinin heyecanlı hikâyesine bir bölüm eklenmiş olmaktadır.