

Sirkadiyen Ritimler

Vücut Saatinin Şifresini Kıran Üç Bilim İnsanı Nobel Ödülünü Kazandı

Üç Amerikalı bilim insanı, uzun yıllar süren araştırmalar sonrasında, sirkadiyen ritimleri harekete geçiren hücresel mekanizmaları bularak tarihe geçtiler.

Yazarlar: Tina Hesman Saey, Aimee Cunningham, ScienceNews, 2 Ekim 2017

Çeviren: Ercan Caner, Sun Savunma Net, 2 Ekim 2018



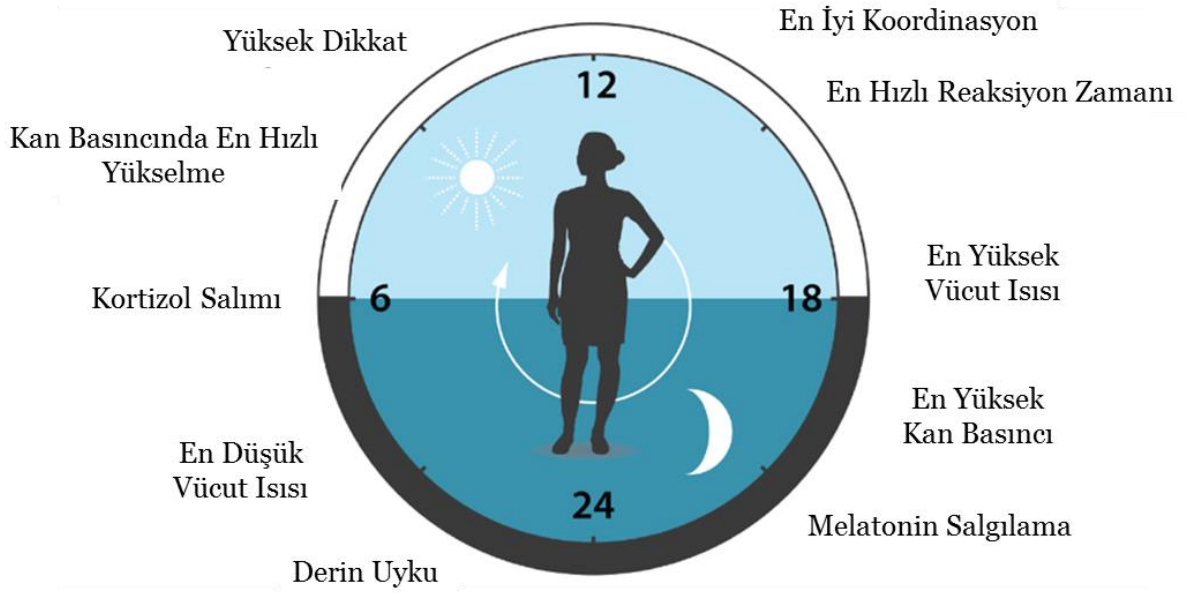
TİK TAK. Biyolojik saatin moleküler çalışma sistemini tanımlayan araştırmaları nedeniyle, soldan sağa Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash ve Michael W. Young fizyoloji veya tıp alanında 2017 Nobel Ödülünü kazandılar. Foto: Brandeis Üniversitesi, Mike Lovett, Mario Morgado

Meyve sineklerinin günlük yaşamlarındaki moleküler iniş ve çıkışları hakkındaki buluşları, Amerikalı Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash ve Michael W. Young isimli üç bilim insanına, fizyoloji veya tıp alanında Nobel Ödülünü kazandırmıştır.

Amerikalı üç bilim insanı, Stockholm Karolinska Enstitüsünde bulunan Nobel Komitesi tarafından 2 Ekim 2017 tarihinde, hayvanların sirkadiyen saatlerindeki önemli hücresel çalışma düzenini ortaya çıkaran araştırmaları nedeniyle ödüle layık

görülmüştür. Bilim insanlarının her birine, bu başarıları nedeniyle 367.000 ABD doları ödül verilmiştir.

Bilim insanları, sirkadiyen ritimler hakkındaki araştırmalarını meyve sinekleri üzerinde gerçekleştirmiştir. İngiltere Cambridge’de bulunan MRC Moleküler Biyoloji Laboratuvarında, sirkadiyen hücre biyoloğu olarak çalışan John O’Neill; meyve sineklerinden elde edilen bulguların, inanılmaz bir ölçüde insanlar için de doğru ve geçerli olduğunun ortaya çıktığını ifade etmektedir. Dartmouth College Geisel Tıp Okulundan genetik bilimciler Jennifer Loros ve Jay Dunlap’a göre; insanlar dâhil memeliler, aynı mantıkla çalışan ve meyve sineklerinde bulunan mekanizmaların çoğu ile aynı olan sirkadiyen ritimlere sahiptirler.

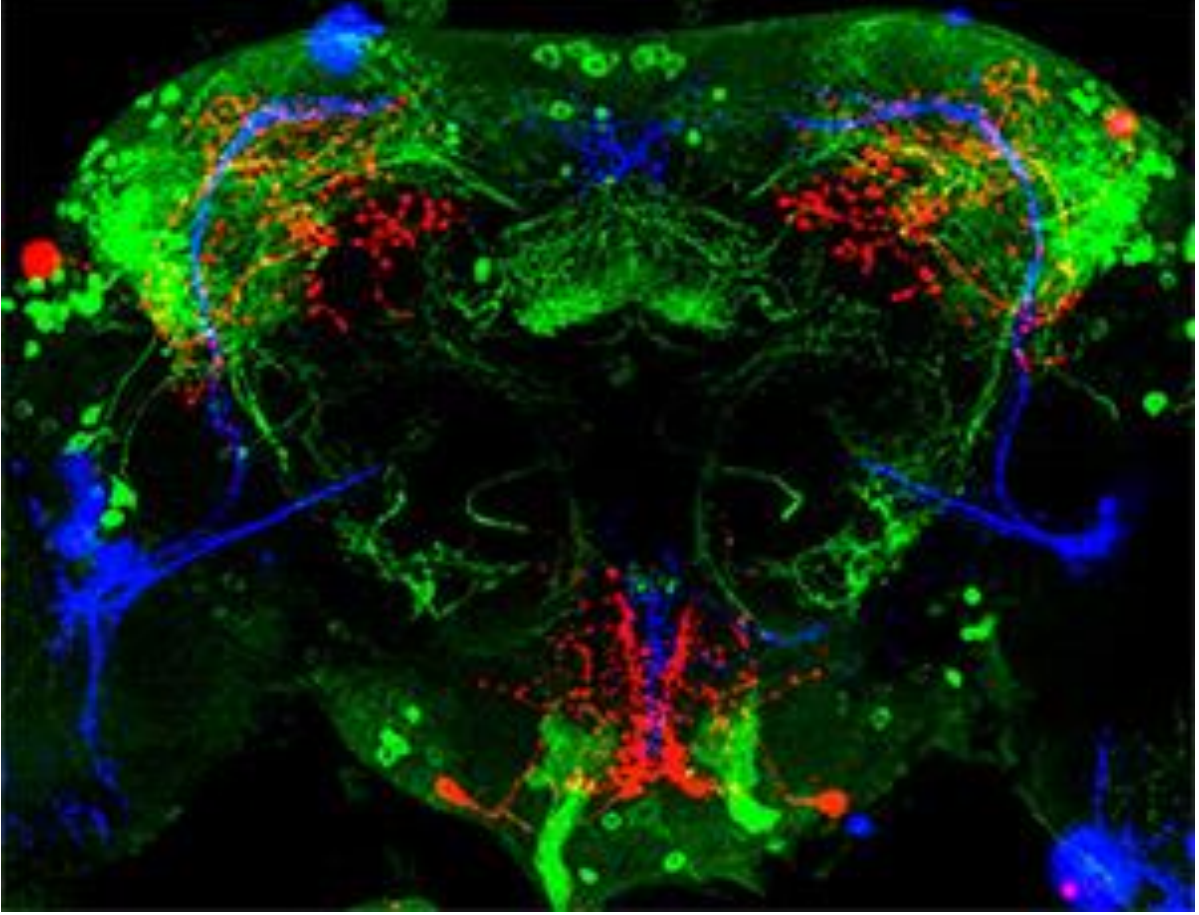


Sirkadiyen saatler, günlük ritimleri ve uyku, hormon salgılaması, vücut sıcaklığı ve kan basıncının yükselme ve düşmesinin yanı sıra, diğer vücut süreçleri gibi döngüleri yöneten genler ve proteinlerden oluşan bir ağ sistemidir. Sirkadiyen ritimler, insanlar dâhil organizmalara, Dünyanın dönüşünden kaynaklanan aydınlık, karanlık ve sıcaklık döngüsel değişimlerini önceden sezmeleri ve uyum sağlamalarında yardımcı olmaktadır. Sirkadiyen ritimler düzgün çalışmadığında “Jet Lag” olarak adlandırılan, uzun süreli uçak yolculuklarından sonra insan vücudunun zaman dilimleri arasındaki hızlı değişime ayak uyduramamasından kaynaklanan uyumsuzluk ve sersemlik meydana gelmektedir. Vardiyalı çalışanlar ve kronik uykusuzluk nedeniyle uzun süreli jet uyumsuzluğu çekenlerde; kanser, şeker, kalp hastalıkları, obezite ve depresyon gibi ciddi sağlık problemlerine rastlanmaktadır.

Nobel Ödülü sahipleri, araştırmalarını tamamlamadan önce de başka bilim insanları bitkiler ve hayvanların sirkadiyen ritimlere sahip olduklarını ortaya koyan çalışmalar yapmıştır. 1971 yılında Seymour Benzer ve Ronald Konopka (Her iki bilim insanı da hayatını kaybetmiştir ve Nobel Ödülü için aday değildir), “Periyot” adını verdikleri, tek bir gendeki mutasyonların, meyve sineklerinin sirkadiyen ritimlerini bozduğunu ve

hayvanların normal rutinlerinden saparak, günün farklı zamanlarında ortada dolaştıklarını bulmuşlardır.

St. Louis Washington Üniversitesinden kronobiyojji uzmanı Erik Herzog, sonraki yıllarda, bu alanda yapılan araştırma faaliyetlerinde bilim insanlarının çakılıp kaldıklarını ve hangi genin buna neden olduğunu ve nasıl çalıştığını anlayamadıklarını ifade etmektedir.

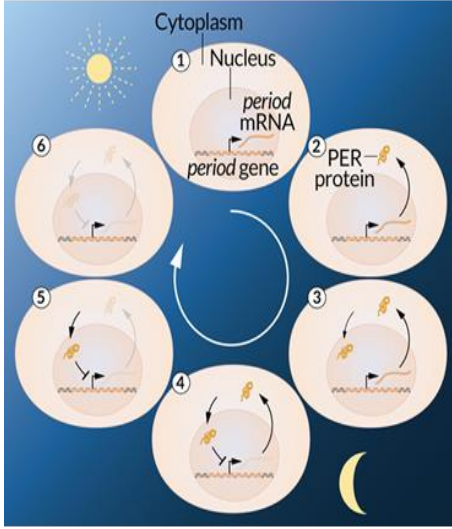


Meyve sineğinin beyindeki saat sinir hücreleri (mavi), uyku, uyanıklık gibi davranışların günlük ritimlerini, ilk önce kırmızı, sonrasında da yeşil renkle gösterilen sinir hücreleri setine aktardığı mesajlar vasıtası ile yönetmektedir. Foto: Matthieu Cavey ve Justin Blau/New York Üniversitesi.

Massachusetts Eyaleti Waltham'da bulunan Brandeis Üniversitesinden genetik bilimcisi Jeffrey C. Hall, moleküler biyolog Michael Rosbash ile bir araya gelerek, moleküler seviyede "Periyot" genini tanımlama ve izole etmeyi başarmıştır. New York kentinde bulunan Rockefeller Üniversitesinden Young da aynı anda genin DNA yapısını deşifre etmeyi başarmıştır. Young açıklamasında; "Başlangıçta, hepimiz bir konferansta bir araya gelene ve aynı şey üzerinde çalıştığımızı keşfedene kadar diğer grubun da bu konu üzerinde çalıştığını dahi bilmiyorduk. Birbirimize iyi şanslar dileyip yolumuza devam ettik" ifadelerini kullanmaktadır.

Gece ve Gündüz

Geceleyin “Periyot Geni” aktiftir, “Periyot Proteini” olan PER proteininin üretimini yönetmek üzere, mesaj taşıyıcı mRNA (Mesaj taşıyıcı RNA) molekülünü hücre sitoplazmasına yönlendirir. Yeni Nobel ödülü sahipleri Jeffrey C. Hall ve Michael Rosbash, yeterli protein oluştuğunda, bir şekilde hücrenin çekirdeğine girdiğini bulmayı başarmışlardır. Hücre çekirdeği içine giren PER proteini orada, kendi geninin üremeye devam etmesini engellemektedir. Protein gün boyunca azalmakta ve bittiğinde, gen yeniden çoğalmaya başlamaktadır.



Periyot geninin geri besleme düzenlemesini gösteren basitleştirilmiş illüstrasyon.

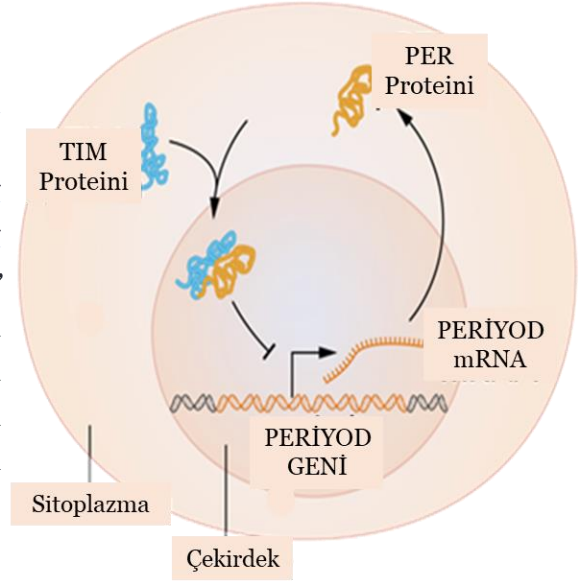
Şekilde 24 saatlik zaman dilimindeki olayların sırası görülmektedir. Periyot geni aktif hale geldiğinde Periyot mRNA'sı oluşturulur. mRNA hücre sitoplazmasına taşınır ve PER proteininin üretimi için bir kalıp görevi görür. PER proteini, periyot geni aktivitesinin bloke edildiği hücre çekirdeğinde birikir. Bu, sirkadiyen ritmin asıl nedeni olan durdurucu geri besleme mekanizmasının harekete geçmesine neden olur.

Genin, meyve sineğinin günlük aktivitelerini nasıl düzenlediği başlangıçta açık ve net değildir. 1990 yılında Hall ve Rosbash, DNA ve protein arasında bir orta adım olan “Periyot” geninin mesajcı RNAⁱⁱ seviyelerinin, PER olarak adlandırılan “Periyot Protein” seviyeleri yükseldiğinde düştüğünü belirlemeyi başarırlar. Buluş; PER proteininin kendi gen aktivitesini kapattığını ortaya çıkarmıştır.

Young, bir saatin sadece tek bir harekete geçiriciden oluşmadığını ifade etmektedir. 1994 yılında “Zamansız” adını verdiği başka bir geni keşfeder. Bu genin proteini olan TIM adlı protein, saati çalıştırmak için PER ile birlikte hareket etmektedir. Young, “Çift Zamanlı” ve onun proteini olan ve saatin adımlarını ayarlayan DBT dahil başka sirkadiyen saatler de keşfeder. Rosbash ve Hall de daha fazla harekete geçiriciler bulmuşlardır ve iki gurup birbirleri ile rekabet ve iş birliği halindedir. Young; gruplardan sadece bir tanesi bu konu üzerinde çalışsaydı, bu çalışma böylesine güzel sonuçlanmayabilirdi” sözleriyle düşüncelerini ifade etmektedir.

Bu keşiflerden sonra araştırmacılar vücutta bulunan neredeyse bütün hücrelerin bir sirkadiyen saate sahip olduğunu ve neredeyse her bir genin en azından bir hücre tipinde sirkadiyen ritimleri takip ettiğini ortaya çıkarmayı başarmışlardır. Bazı genlerin karaciğerde bir ritimleri olabilir, fakat örneğin deri hücrelerinde değil. “Salınım yapmak normaldir” diye açıklıyor Herzog.

Nobel Ödülünü kazanan Michael W. Young, TIM adlı “Zamansız Proteinin”, PER adlı “Periyod Proteinini” ile eşleştiğini keşfetmiştir. Bu eşleşme PER proteinin, Periyod Genini kapatmak üzere hücre çekirdeğine gitmesini kolaylaştırmaktadır. “Periyod” ve “Zamansız” adlı proteinler, meyve sineklerinde sirkadiyen ritimlerin moleküler harekete geçiricilerinden ikisidir. “Zamansız” proteinin işinin çoğunluğu memelilerin saatlerinde bulunan kriptokrom tarafından yerine getirilmektedir.



Dallas Texas Üniversitesi Güneybatı Tıp Merkezinden sinirbilimci Joseph Takahashi; problemin bu saatlerin birbirleri ile uyum içinde çalışmaktan çıktıklarında başladığını ifade etmektedir. Örneğin cMyc ve p53 gibi genler, hücre büyüme ve bölünmesinin kontrolüne yardım etmektedir. Bilim adamları artık onların kısmen de olsa sirkadiyen saat tarafından yönetildiklerini biliyorlar. Sirkadiyen saatin düzgün çalışmasını kesintiye uğratmak, kansere yol açan hatalara neden olabilir.

Fakat kötü zamanlama hastalıklara neden olabilirken, işin bir de potansiyel iyi yönü bulunmaktadır. Herzog’a göre; bilim insanları, ilaçların doğru zamanlarda verilmesinin onların etkinliklerini artıracaklarını da öğrenmişlerdir.

Rosbash bir basın toplantısı esnasında, kendi sirkadiyen ritimlerinin, Nobel komitesinin erken saatlerde telefonla araması nedeniyle bozulduğu esprisini yapmıştır. Nobel ödülünü kazandığını duyduğunda kulaklarına inanamadığını, şoka girdiğini ve nefessiz kaldığını anlatan Rosbash, Nobel komitesinden bir muhabire eşinin kendisine “Nefes Almaya Başla” dediğini anlatmıştır.

Young’un uykusu sabahın erken saatlerinde İsveç’ten gelen bir telefonla bölünmedi. Ev telefonu mutfaktaydı ve o çaldığını duymadı, bu nedenle Nobel Komitesinden yetkililer ona müjdeyi veremediler. Young bu durumu; “Ben hariç dünyanın geri kalanı biliyordu” diye anlatıyor. Rockefeller Üniversitesi başkanı Richard Lifton onu cep telefonundan arayarak güzel haberi paylaşır ve Young’un da sirkadiyen ritimlerini devreden çıkarır. Bir basın konferansında, Young o güzel sabahı; “Ayakkabılarımı giymekte dahi zorlandım. Ayakkabılarımı almaya gittiğimde çoraplarımın olmadığını fark ettim. Ve sonra da önce pantolonumu giymem gerektiğini anladım” sözleriyle anlatmıştır.



Amerikalı üç bilim insanının çalışmalarında model olarak kullandığı meyve sineği.

Çevirenin Notları: Sayın yazarlar Tina Hesman Saey ve Aimee Cunningham tarafından kaleme alınan ve Nobel Ödüllerinin açıklandığı, 2 Ekim 2017 tarihinde ScienceNews'de yayınlanan yazı aslına sadık kalınarak çevrilmiştir. Yazının orijinaline aşağıdaki link üzerinden erişebilirsiniz.

Sirkadiyen Ritimleri

Gezegelimizde yaşayan bütün canlıların, tamamen karanlık ortamlarda dahi, 24 saatlik bir aktivite ve dinlenme döngüsü bulunmaktadır. Peki güneş olmadan vücudumuz gündüz ve gece olduğunu nasıl bilebilmektedir?

Seymour Benzer ve Ronald Konopka'nın 1971 yılında "Periyot" adını verdikleri bir genin meyve sineklerinin günlük ritimlerini bozduğunu bulmalarından bahsedilmiştir. Peki bu gen bunu nasıl yapabiliyordu? Zamanlamayı kontrol eden bir protein mi üretiyordu? Bu genler meyve sineklerinin bedenlerinde neredeydiler?

1988 yılına gelindiğinde bu sorulardan birkaçına yanıt bulunmuştur. Periyot geni tarafından üretilen Periyot Proteininin vücudun her yerine dağılmış durumdaki hücrelerin çekirdekleri içinde bulunduğu, gece çok fazla, gündüzleri ise çok az oldukları bulunmuştur. Belki de Periyot Proteini, kendi geninin oluşumunu durdurmaktadır. Bir genin faaliyetini başlatma ve durdurmanın en iyi yöntemi, o geni açma-kapama anahtarı olarak kullanmaktır. Periyot Proteini, tıpkı aşırı ısındığında duran bir araba motoru gibi kendi kendisini kapatıyor, motor yeterince soğuduğunda da tekrar çalışması gibi kendisini yeniden açmaktadır.

1994 yılında sahneye başka bir oyuncu daha çıkmış ve bu geri besleme döngüsünün doğruluğunun kanıtlanmasına yardımcı olmuştur. “Zamansız Geni” tarafından üretilen “Zamansız Proteini”, “Periyot” ile birlikte hareket ederek, onun hücre çekirdeğine girmesini ve daha fazla Periyot üretilmesini engellemektedir. Zamansız Proteini olmadan Periyot Proteinin hücre çekirdeğine girmesi mümkün değildir.

2017 FİZYOLOJİ VEYA TIP NOBEL ÖDÜLÜ

2017 Fizyoloji veya Tıp Nobel Ödülü; sirkadiyen ritimlerin arka planındaki moleküler mekanizmaları bulmaları nedeniyle, Amerikalı Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash ve Michael W. Young adlı üç bilim insanına verilmiştir.

Canlı organizmalar, fizyolojimizi günün farklı zamanlarına uyumlu hale getiren, sirkadiyen ritim olarak bilinen dâhili bir biyolojik saate sahiptir. Davranışlar, vücut sıcaklığı, hormon seviyeleri, uyku ve metabolizmanın hepsi sirkadiyen ritimden etkilenmektedir.

PER PROTEİNİ

Periyot Geni olarak adlandırılan gen sirkadiyen ritimlerinde rol oynamaktadır. Bu gen, PER olarak adlandırılan bir protein üretmektedir. Protein üretimi gece süresince artar ve gündüz esnasında düşer.

ZAMANSIZ PROTEİNİ

Periyot Proteini hücre çekirdeğinin içinde oluşur, “Zamansız Geni” tarafından üretilen TIM Proteinine tutunur ve her ikisi, genetik materyalin bulunduğu çekirdeğe girerler.

ÇEKİRDEK

Çekirdek içinde Per Proteini, kendi sentezini durdurarak Periyot Geninin faaliyetini bloke eder. Çift Zaman Geni, PER oluşumunu geciktiren Çift Zaman Proteinini 24 saat döngüsüne ayarlayacak şekilde kodlar.

BU ARAŞTIRMA NEDEN ÖNEMLİ?

Dahili saatimiz vücut fonksiyonlarımızın birçoğuna müdahil olmaktadır. Bu moleküler temeli anlayarak, örneğin “Jet lag” olaylarında olduğu gibi biyolojik saatimiz bozulduğunda neler olduğunu daha iyi anlayabiliriz. Bu buluş, hastalıkların anlaşılması ve tedavi edilmelerine de yardımcı olabilir.

Nobel Prize in Medicine or Physiology Press release: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/press.html

COMPOUND INTEREST

© Compound Interest/Andy Brunning - compoundchem.com
Shared under a CC Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence

CC BY NC ND

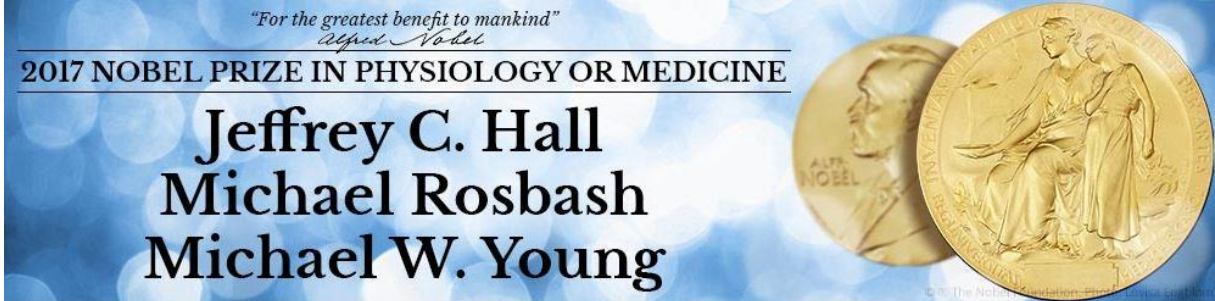
Fakat Zamansız ve Periyot Proteinleri bütün döngüyü açıklamak için yine de yeterli değildir. 1998 yılında “Çift Zamanlı Geni” bulunur. Bu gen tarafından üretilen “Çift Zamanlı Proteini”, Periyot Proteininin çekirdek dışındayken stabilitesini azaltmakta bu da döngüde gecikmeye neden olmaktadır.

Kısaca özetlersek;

- “Periyot Geni”, “Periyot Proteini” üretimine başlar,
- “Çift Zamanlı Proteini”, çok hızlı ürememesi için Periyot Proteinin stabilitesini sınırlandırır,

- “Zamansız Proteini” devreye girerek, Periyot Proteini ile birlikte hareket ederek onun hücre çekirdeğine girmesini sağlar,
- Ve Periyot Proteini de kendi üretimini durdurur.

Hücre içindeki Periyot Protein seviyesi çok aşağı düştüğünde bütün süreç yeniden başlamaktadır.



Fizyoloji veya Tıp 2017 Nobel Ödülü – Basın Açıklaması Giriş Cümlesi

Dünyada yaşam, gezegenimizin dönüşüne uyum sağlamıştır. Çok uzun yıllardan beri, insanlar dahil canlı organizmaların, günün düzenli ritmini öngörme ve uyum sağlamalarına yardım eden dahili bir biyolojik saate sahip oldukları bilinen bir gerçektir. Peki bu saat aslında nasıl çalışmaktadır? Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash ve Michael W. Young, biyolojik saatin içine girmeyi ve onun nasıl çalıştığını anlamayı başardılar. Yaptıkları buluş, Dünyanın dönüşüne senkronize olabilmek için bitkiler, hayvanlar ve insanların biyolojik ritme nasıl adapte olduklarını açıklamaktadır.

<https://www.sciencenews.org/article/cracking-body-clock-code-wins-trio-nobel-prize?mode=pick&context=2773>

Üç bilim insanını yıllar süren araştırmaları ve başarıları nedeniyle tebrik ediyorum. Alanımda olmayan bir çeviridir. Üç bilim insanının çabasına duyduğum saygı nedeniyle bu yazıyı okudunuz. İnternette kısa bir gezinti yaparak bu konuda kaleme alına başka yazı ve haberlere de ulaşabilirsiniz. Paylaşmanız dileklerimle...

ⁱ DNA - Deoxyribo Nucleic Acid – Bütün organizma ve bazı virüslerde bulunan, canlılık işlevleri ve biyolojik gelişme için gerekli olan talimatları taşıyan, hücre çekirdeğinde bulunan ve hücrenin planı olarak görülen DNA; hücre büyümesi, besin alımı ve çoğalması için gerekli olan bütün genetik bilgileri taşır.

ⁱⁱ RNA - Ribo Nucleic Acid: DNA ve proteinlerle birlikte, yaşamın bütün bilinen formları için gerekli olan üç ana biyolojik makro molekülden bir tanesidir. Bir moleküler biyoloji doktrini, hücredeki genetik bilgi akışının DNA-RNA-Proteinler şeklinde olduğunu ifade etmektedir.