

Aziz Sancar'ın bilime 6 büyük katkısı

Baştarafı 13. sayfadan devam

mutlaklık yoktur. Enzim bütün kapasitesiyle sürekli çalışsa yine de yakalayamadığı baz zararları ve onların neden olduğu mutasyon, hücre ölümü gerçekleşir. Ayrıca, bizim yaşlanmamız önüne geçilemeyecek bir gerçektir. Ancak sağlıklı yaşam tarzıyla yaşlanma geciktirilebilir.

Örneğin, güneş altında 10 dakikadan fazla yürürseniz insan derisinde timin dimeri hasarı oluşur, bu enzim bunları tamire yetiyor. Ama gidip güneşte saatlerce yatarsanız bunlar birikiyor ve enzim onların verdiği zararları yarışamıyor. Belli bir dereceye kadar enzim zararı tamir edebiliyor, bu düzeyi aşarsanız bunları tamir edemiyor.

Soru: Bu tamir mekanizmaları durmadan çalışıyor mu, mesela şimdi?

Sancar: Evet, ona fazla iş yüklendi mi altından kalkamıyor. Oksidatif metabolizma ve benzeri gibi etkenlerin DNA bazlarında yaptığı değişimler var; bedendeki bir dizi kimyasal reaksiyondan dolayı, yediklerimizin DNA'ya verdiği zarar var. Yediklerimizden bir kısmında kanser yapıcı, DNA'ya bağlanan maddeler var. Sigaranın kanserojen etkisi var. Bunun yanı sıra çevremizde maruz kaldığımız, soluduğumuz zehirli maddeler var. Bunlar durmadan DNA'mıza zarar veriyor. Günde milyonlarca DNA bazında hasar oluşuyor ve onarım mekanizması sürekli iş başında.

Sancar: Kseroderma pigmentosum denilen bir hastalık var. Kalıtsal bir hastalıktır ve Nucleotide excision genlerinden birinde olan mutasyondan kaynaklanır. Hem ana hem de babada her genin iki kopyası var. Eğer bu gen kopyalarının ikisinden birinde mutasyon varsa ana ve baba normal görünür. Ancak çocukları hem ana hem de babadan mutasyon taşıyan geni alırsa (ki 50% ihtimaldir) bu hastalığa yakalanır.

Bu çocuklar güneş ışığına aşırı hassastır, ancak geceleri sokağa çıkabilirler. O nedenle bunlara 'gece bebekleri' deniyor. Güneş ışınlarının sebep olduğu timin dimerlerini tamir edemedikleri için bu hastalarda deri kanserinin oranı normal insana göre 10,000 kat artıyor. Ayrıca vücutta sentezlenen veya dışarıdan alınan bir sürü kimyasal maddelerin sebep olduğu DNA baz hasarını tamir edemedikleri için de, iç organlarında da kanser oranı normal insanlardan 10 kat daha yüksek oluyor.

TAMİR MEKANİZMALARINDA NE BİLİNİYOR?

Sancar: Üzerinde çalıştığımız Nucleotide excision repair büyük, küçük her türlü baz hasarını tamir eder. Soru şu: Ufak bir bozukluğu olan DNA bazlarını normal olan bir DNA bazından nasıl ayırt ediyor? Bir referans olması lazım. Mekanizması oldukça karışık. Bizim önerdiğimiz bir model var, Avrupalıların önerdiği bir başka model var. Bunlar üzerinde çalışıyoruz.

Bizim modelde DNA bazının tanım sorunu bazı, 16 proteinden oluşan enzimin 3-4 kez tekrar tekrar yoklamasıyla çözülür. Yazılmış bir makalenin 3-4 editörün elinden geçmesi gibi. Bu sayede hata yapma ihtimali azalmış olur. Ancak, 3-4 editörün de gözünden kaçan hatalar olabileceği gibi, bu onarım mekanizmasında da enzimin tekrar tekrar yoklamasına rağmen bozuk baz tanınmayabilir. Nadiren doğru baz yanlışlıkla bozuk baz sanılıp kesilir.

Bu iddia bizim modelin temel bir taşıdır. Gerçekten de Nucleotide excision repair enzim sisteminin nadir bile olsa yanlışlıkla bazen normal doğru DNA'yı kesip atabileceğini gösterdik. Kesilip atılan normal 27 bazın yerine çoğunlukla tekrar normal bazlar DNA polimeraz tarafından sentezlenir. Bazen sentezleme işlemi sırasında DNA polimeraz arada bir yanlış bazı koyar, mutasyon olur.

Netice olarak bir DNA onarım enzimi, bozuk DNA'yı kesip onaracağı yerde normal DNA'yı kesip mutasyon yapmış oluyor. Peki niye? Bu kadar genel kapsamlı bir enzim sistemi ancak genel davranabiliyor ve doğruyu yanlıştan ayırmayı belirli bir zaman içerisinde yapması gerekiyor. Yoksa bozuk bazı kaldırmadan önce hücre bölünecek ve mutasyon olacak. DNA hasarının hücre döngüsünü nasıl etkilediğini ve bu etkilemenin kanser tedavisinde nasıl kullanılabileceği araştırmasında adım adım ilerlemeler yapmış durumdayız.

GELDİK YUNUS EMRE DESTANINIZA!

4) Evet, TRANSCRIPTION-COUPLED REPAIR MEKANİZMASI: Bütün insan DNA'sı genlerden oluşuyor. Ayrıca her dokuda sadece genlerin bir kısmı o dokuya özel proteinleri yapıyorlar. Bu nedenlerle doku'nun ve hücre'nin yaşamı için o dokuda okunup protein yapan genleri her şeyden önce onarmak lazımdır. Gerçekten de bunun böyle olduğu ve protein yapan DNA'nın, yapmayan DNA kısımlarından daha çabuk onarıldığı 25 yıldan beri biliniyordu. Ancak mekanizması bu uzun sürede esrarengiz bir olay olarak kaldı.

Asistanlarımdan biri ile transkripsiyonu DNA onarımına bağlayan enzimi arıttık ve bütün mekanizmayı bir tek makalede açık açık izah ettik. Daha ilgi çeken, insan sağlığı bakımından daha önemli olan buluşlarımız var. Ama bence bu makalem benim en güzel makalem. Biyokimyası güzel, verileri güzel, sunuşu güzel. Türk arkadaşlara bu benim "Yunus Emre Destanım"dır derim.

5) MOLEKÜLER ARABALUCU (MOLECULAR MATCHMAKER): Görüldüğü gibi bilim hayatımın büyük bir kısmını protein-DNA bağlanmasına dayanan konular üzerinde geçirdim. Bu mekanizma aslında moleküler biyolojinin en temel konularından biridir. Proteinler, özel bir DNA dizisini veya özel bir DNA yapısını nasıl tanıyorlar?

DNA onarımı ve Transcription-Coupled Repair mekanizması üzerinde olan çalışmalarım sırasında hücrede DNA'ya çok sıkı bağlanan bazı proteinlerin test tüpünde DNA'ya bağlanmadıklarını gördüm ve bu bulgudan başlayarak bu proteinlerin DNA'ya arabulucu görevi yapan başka bir protein yardımı ile bağlandığını gösterdim.

"Arabulucu protein" gidiyor ve proteini DNA üzerine yerleştiriyor. Sonra kendisi aradan çıkıyor, tıpkı günlük hayattaki arabulucular gibi! Böylece hücrenin büyüüp gelişmesini sağlıyor. İlk olarak DNA onarımında da bulduğumuz bu mekanizmanın DNA-protein bağlanması ile ilgili moleküler biyolojinin her alanında yaygın genel yöntem olduğunu birçok araştırmacı doğruladı.

GELECEK SAYI:

Aziz Sancar'ın biyolojik saat üzerine keşifleri
Not: Bu, CBT sayı 1037'de yayınlanan geniş söyleşiden özetlenmiştir.



3- Kuantum tuhaflığı hangi noktada son bulacak?

Oxford Üniversitesi'nden fizikçi **Andrew Briggs**, "Ne kadar çabalarsanız çabalarsanız aynı anda iki ayrı yerde olamazsınız" diyor. Ancak olanaksız olanaklı kılmakta eşsiz bir beceriye sahip olan kuantum mekaniği yasaları, elektron gibi atomaltı parçacıklarına olağanüstü bir manevra kabiliyeti kazandırarak böyle bir tuhaflığa izin veriyor.

Eğer elektronlar aynı anda birden fazla yerde boy gösterebiliyorsa insanlar –temel parçacıklardan oluştuklarına göre– niçin aynı şeyi yapmasın? Kuantum tuhaflığını açıklamak için bilim insanları çift yarıklı deney olarak bilinen bir çalışmadan yararlanıyor. Bu deneyde bilim insanlarının birbiri ardına ateşlediği elektron ışınları, üzerinde iki yarık bulunan bir ekrana düşer. Burada normal olarak her seferinde elektronların yarıklardan birinin içinden geçerek perdenin ardına yerleştirilmiş olan bir dedektöre çarpması beklenir. Ancak gerçek hiçbir zaman bu kadar basit olmuyor.

Bilim insanları her bir elektronun izlediği yolu takip etmekten vazgeçtikleri zaman ışın, ışık dalgası gibi aynı anda iki yarıktan birden geçmeye başlar. Böylece dedektörün üzerinde parlak ve koyu şeritlerden oluşan bir şekil çıkar. Bu da üst üste binen dalgayüzlerinin en belirgin özelliğidir. B durumda elektronlar hem dalga hem de parçacık olarak var olmuş olur. Bu olguya dalga-parçacık dualitesi (ikiliği) denir.

Sanki bütün bunlar yeterince tuhaf değilmiş gibi, araştırmacılar yarıkları kontrol ettiği zaman karışımın şeklinin ortadan kaybolduğunu görür. Elektronlar birdenbire dalga benzeri davranışını bırakır, tek bir yarık içinden geçerek dedektör üzerinde tek bir nokta oluşturur.

Fizikçiler bu durumu açıklamak için dalga fonksiyonlarından yararlanır. Dalga fonksiyonları, spesifik bir durum veya yerde, belirli bir zaman içinde, bir kuantum nesnesini bulma olasılığını tanımlayan matematiksel bir ekran aracıdır (widget). Parçacık bir şekilde ölçüldüğü veya sabit konumundan çıkarıldığı zaman, parçacığın dalga fonksiyonu çöker ve tek bir duruma veya sabit bir konuma geçer.

Bu çöküş, bir kuantum nesnesinin çevresi ile herhangi bir etkileşime girmesiyle tetiklenir. Örneğin kaba bir titreşim veya ısı dalgalanması gibi...Bu bizi kesin olmayan bir sonuca götürür. Elektronun boyutundan yüz binlerce kez daha büyük olan bir molekülü ortamından yeterince ayırdığınızı zaman, çöküntüye uğramamış kuantum durumunda kalma olasılığı vardır. Gerçekten de araştırmacılar, bugün mümkün görünmeyen büyük nesnelere iki farklı durumda da var olabileceğini saptamayı başardılar.

Bu durumda dahi, bir şey yeterince büyükse, kuantum özelliklerini üzerinden fırlatıp atar. Erwin Schrödinger'in belirttiği gibi "Bir kedinin hem canlı hem de ölü olduğunu söylemek saçmadır." O zaman kuantum tuhaflığı ne kadar büyük olabilir?

"Bazı fizikçiler boyutun sınırlarının çek defterinizin boyutuna bağlı olduğunu söylüyor" diye konuşan Briggs, yeterince zengin deneyler sayesinde bilim insanlarının olabildiğince büyük nesnelere kuantum kurallarına boyun eğdiğini gösterebileceklerine işaret ediyor. Oxford Üniversitesi'ndeki meslektaşları ile birlikte Briggs, kuantum davranışlarının sınırlarını şimdiye dek hiçbir deneyde olmadığı kadar büyük bir gayretle sınıyor. Burada zorluk, daha büyük nesnelere dış etkilere karşı olabildiğince duyarsız olan bulanık kuantum durumlarına sokmak..

Briggs'e göre bu bilmece yakında çözülemeyecek kadar karmaşık. Bunun nedenlerinden biri kuantum mekaniğinde "sistemi" tanımlamanın zorluğu...

Reyhan Oksay New Scientist, 5 Eylül 2015

Haftaya: Zamanda niçin ileriye doğru hareket ediyoruz?