

## AZİZ SANCAR'IN BİYOLOJİK SAAT ÜZERİNE KEŞİFLERİ

## Uçak yolculuğunda okunan bir yazının çaktığı şimşek

**Nobel ödüllü bilim insanımız Aziz Sancar'a bu kez tıp alanında ikinci Nobel getirme olasılığı tartışılan Biyolojik Saat üzerine çalışmasını ve buluşlarını da gündeme getirmeliyiz. Bu buluşun verileri ışığında Sancar bugün de kanser gibi hastalıklarda ilaç alımının biyolojik saatle ilgisi üzerine önemli çalışmalarını sürdürüyor.. Sancar'la söyleşiyi sürdürüyoruz.**

## Orhan Bursalı

**Soru: DNA onarım mekanizmalarıyla ilgisi olmayan bir alanda, biyolojik saat konusunda da önemli bir katkınız var. Bu alana nasıl sıçradınız, ne etken oldu?**

Sancar: Bilimde başarılı olmak için hem çok çalışmak hem de çok okumak gerekir. Başarının sırrı budur. Geçen sayıda anlattığım bütün katkılarımla alin teri ile kazandım. Hiçbirinde şansın en ufak bir payı yoktu. Ama şunu da kabul etmek gerekir ki şans da bilimsel başarıda rol oynar. Tabii Pasteur'un dediği gibi şans hazırlıklı zihinleri tercih eder. Benim biyolojik saat nörobiyoloji alanına girmem ve bu alanda önemli bir katkı yapmam bunun bir örneğidir.

Daha öncede söylediğim gibi insanlarda Fotoliaz enziminin yok olduğu sanılıyordu. Ancak konu oldukça tartışmalıydı. Bu tartışmaya son vermek için 1993'te çok hassas testler geliştirdik ve bu testlerle insan hücrelerini denedik. Fotoliaz onarımı görmedik. İnsanlarda kesinlikle Fotoliaz yok diye bir makale yayınladık.

Aynı yıl bitki moleküler biyolojisi üzerinde çalışan bazı araştırmacılar hardalda Fotoliaz geni gibi bir genin bitkinin mavi ışığa tepkisini kontrol ettiğini keşfettiler. 1995-1996 yıllarında insan genom projesinde de insanlarda Fotoliaz benzer bir iki gen buldular. Ama ne yaptıklarını araştırmadan bunları Fotoliaz olarak sundular. Herkes Fotoliaz konusunda bana danıştığı için, İnsan Genom Enstitüsü benimle iletişim kurdu ve beraber insan Fotoliazını araştırmamızı önerdiler. Ben de 2-3 yıl önceki bulgularımızın yani insanlarda Fotoliaz enzimi yok dememiz yanlış olabilir düşüncesiyle olur dedim. Genleri aldık ve yaptıkları proteinleri araştırmaya başladık.

## UÇAKTA JET LAG HABERİ TETİKLİYOR

Mayıs 1996'da Türkiye'yi ziyaret ettim ve o ziyaretim sırasında sizinle çalışmalarıma üzerine bir söyleşi yaptık. Ertesi gün Amerika'ya döndüm. Uçaktayken uçak dergisinde jetlag ve biyolojik saat (biological clock) üzerine yazılmış bir makale vardı, çünkü kıtalararası seyahat edenler için jetlag önemli bir sağlık sorunudur. O makalede ilk olarak circadian (Latince circa=aşağı-

yukarı ve dies=gün) teriminin ne olduğunu öğrendim.

Bitkilerden insana kadar pek çok canlıda aşağı-yukarı devresi 24 saat olan bir iç saat vardır ve bu saat bütün vücut fonksiyonlarımızı kontrol eder. Bitki veya insan, çevresinden tamamen izole edilirse bu güncel döngü devam eder. Mesela, uykuya gidiş, vücut ısısı, tansiyon zihin açıklığı ve benzeri her fonksiyon tam izole olmuş bir insanda aşağı-yukarı (circadian- sirkadiyen) 24 saatlik bir ritim ile devam eder. (İnsanda bir ritim aslında 25 saattir.) Normal şartlar altında bu iç saat gündelik 24 saatte ayarlanıyor ve ayarlayan etken de ışıktır.

Uçak dergisinde ilk okuduğum makaleye göre, ışığı algılayıp görmemizi sağlayan göz siniri lifleri arka beyine gidiyor, ki bunu doktor olarak iyi bilirdim. İlginç olan iç saati dıştaki gündüz-gece saatine göre ayarlayan göz siniri lifleri ayırıcıdır ve onlar orta beyinde SCN (suprachiasmatic nucleus) diye bir merkeze gidiyor. O nedenle bazı kör insanlar ışığı görmedikleri için (şuursal ışık duygusu arka beyindedir) SCN'e giden sinirler normal olduğundan circadian saatlerini günün ışık-karanlık saatlerine göre ayarlıyorlar.

**Bu makaleyi okuyunca gözüm açıldı.** İnsandaki Fotoliaz benzeri genler DNA onarım genleri değil (çünkü bir türlü DNA onarımı aktivitesini göremiyorduk.) Bunlar circadian saat genleridir diye karar verdim.

## ÖNCE FIKRİN İSMİNİ PATENTLİYOR

Bunun çok büyük bir iddia olduğunu ve doğru çıkarsa çok büyük bir buluş olacağını biliyordum. O tarihte sadece bir insan circadian saat geninin olduğu biliniyordu ve onu da elde eden olmamıştı. Hemen üniversitemin patent ofisiyle görüştim ve bu geni, ki adını bitki geninin adı nedeniyle "cryptochrome" (Kriptokrom) koydum. Hemen 1996 yılında patentledik. Patentlenmiş ilk biyolojik saat genidir.

İlk makalemiz sadece bir hipotez olarak 1996 Kasım ayında yayınlandı. Ancak yayın bir biyokimya dergisinde idi ve circadian saat üzerinde çalışan yüzlerce araştırmacının ilgisini çekmedi.

**Soru: Bu hipotezi nasıl kanıtladınız?**

Sancar: İspat için hemen işe koyulduk. İki kriptokrom'dan birinin (CRY2) gözde, ötekini de (CRY1) orta beyinde yüksek düzeyde yapıldığını keşfettik. Daha da önemlisi CRY1'nin SCN'deki seviyesi 24-25 saatlik bir ritim gösteriyordu: Saat 14:00'de maksimum ve saat 2:00'de minimuma ulaşıyordu. Bunlar bence çok önemli işaretlerdi ve öncelik kazanmak için hemen yayınlamak istedim.

Ancak, kesin bir ispat teşkil etmedikleri için Science dergisi yayınlamak istemedi. Nobeli kazanmış bir arkadaşımın durumu anlattım. Benim görüşüme katıldı. "Ben bu ön araştırmayı National Academy of Sciences dergisine iletim" dedi. Akademi üyelerinin böyle bir hakkı var. Onun sayesinde makalemiz yayımlandı ve yayımlandığı gün Çin'den İngiltere BBC'sine kadar dünyanın her yerinden telefonlar, e-postalar gelmeye başladı.

Bütün bu ilgiye rağmen kesin bir ispatımız yoktu. İspat için önce bir gene sonra ötekisine ve nihayet ikisine de mutasyon yaptık ve mutasyonların circadian saatini bozduğunu gösterdik. Ayrıca her iki gende mutasyon olduğunda farede circadian saat kalmadığını gösterdik.

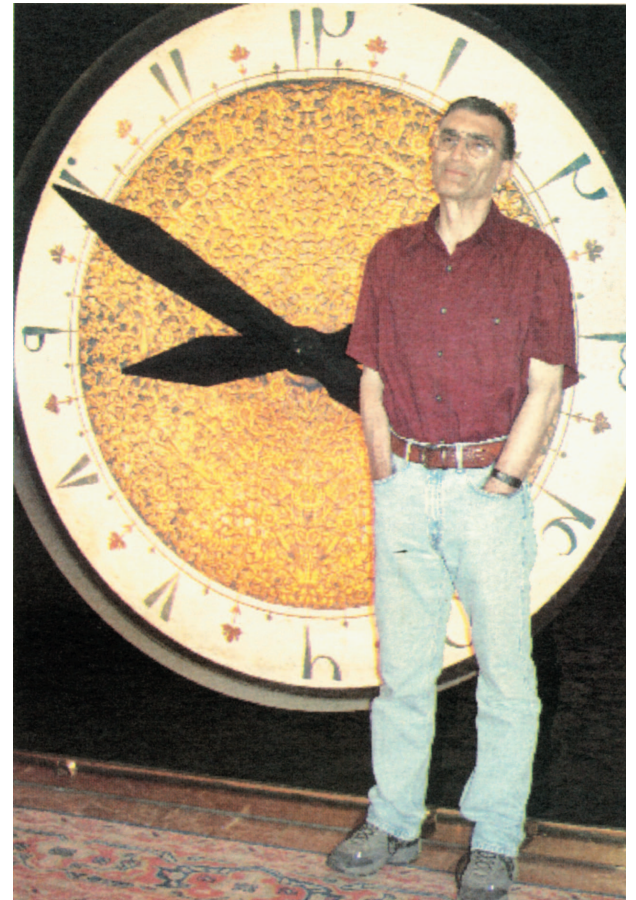
Şunu da belirteyim: Circadian saat üzerinde bu ilk başarıdan sonra sn iki yılda epey ayrıntılı çalışmalarımız oldu. Ve tam mekanizmasına sanırım biraz daha yakınız ama yine de cryptochrome'un kesin mekanizmasını hala bilmiyoruz ve bunu anlamak için gece-gündüz çalışan, biri Türk, asistan ve öğrencilerim var.

## YILIN MOLEKÜLÜ YARIŞMASI

Bu buluşlarımız büyük bir yankı yaptı. Science dergisi cryptochrome mutasyon makalemizi neşretti. 1998 yılında bizim buluşlarımız ve circadian saat araştırmacılarının diğer circadian genlerini keşfetmeleri nedeniyle circadian saati, "Yılın Molekülü" yarışında ikinci olarak seçildi. Böylece yılın molekülü alanında bir 1994'te birincilik daha sonra da 1998'de ikincilik kazanan keşiflere önemli katkı yapmış olduk.

**Soru: Demek eğer uçakta o yazıyı okumayı okumadınız..**

Sancar: Bu konuda söylemek istediğim



iki nokta var. Biri, şansla ilgilidir. 1995'te "circadian"ın ne demek olduğunu bilmediğim halde 1996'da ilk circadian genini tanıyıp patentini almak bilim hayatımda en şanslı olduğum olaydır. Türkiye'den dönüşümde uçak dergisini okumam gerçekten bir tesadüfü ve bana yeni ufuklar açtı. Şimdi DNA onarımı yanında circadian saat üzerinde de otorite olmuş bir düzeye vardım ve kendimi çok şanslı hissediyorum. Ancak yukarıda da belirttiğim ve Pasteur'un dediği gibi şans hazırlıklı beyinlere gider ve benim de beynim circadian mefhumunu ve Fotoliaz benzer cryptochrome'un bundaki rolünü algılamaya açtı.

## BİLGİSİZLİK VE ÖNYARGI: İNGİLİZİN BİZİMLE ALAYI

İkinci nokta, Doğu ve Batı, bilgisizlik ve ön yargı ile ilgilidir. Biliyorsunuz, biz Türkler Osmanlı devrinde alaturka saat kullanırdık. Alaturka saatte 12:00 akşam ezanı vaktidir ve güneşin batış vakti her gün değiştiği için her gün alaturka saatin ayarlanması gerekir. Şimdi kullandığımız alaturka saatte 12:00 güneşin tepede olduğu vakittir.

John Foster Fraser adlı bir İngiliz, 1906 yılında yayınlanan "Balkanlardan Görüntüler" adlı kitabında bizim alaturka saatimizle şöyle alay ediyor; "Aman Türk saati (vakti)! Gün güneş doğuşu ile başlar. Bu saat 12:00 demektir. Fakat gün doğuşu her gün aynı zamanda olmaz. Böyle-