

1992 NOBEL ÖDÜLLERİ



TIP

Hücre Biyolojisine Önemli Bir Katkı

Biyokimyasal reaksiyonlardan birçoğu, 3 ayın Nobel Ödülünü hak edecek kadar önemli değildir. Fakat vücudun başlıca enerji deposu olan glikojenin glükosa parçalanması gibi nispeten basit bir reaksiyon, 1940'lardan bu yana 3 ayrı Nobel Ödülünü hak edecek kadar önemli bulunmuştur. Böylece glikojen üzerindeki çalışmalarından ötürü Seattle'daki Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya profesörleri Edwin Krebs ve Edmond Fischer, 1992 Nobel Fizyoloji Tıp Ödülüne layık görüldüler.

Bu iki araştırmacı, bundan 40 yıl kadar önce şunu göstermişlerdi: Glikojen parçalayıcı enzim **fosforilaz**, fosfat grubu bağlayarak aktive oluyordu. Bu olay tersinir (reversibil) olup fosfat grubunun ayrılmasıyla enzim inaktive oluyordu. Bu konuda Fischer şöyle demektedir: "O zamanlar reversibil fosfat eklenmesi denen olayın, yalnız karbonhidrat metabolizmasında mı görüldüğünü, yoksa genel bir olay mı olduğunu bilmiyorduk. Bugün biliyoruz ki bu olay, doğanın bir reaksiyonu başlatmak ve durdurmak için en sık kullandığı yöntemlerden biridir."

Gerçekten de Fischer ve Krebs'in öncü çalışmalarından sonra, "**reversibil fosfat eklenmesi**" olayının (tıbbi dille "fosforilasyon reaksiyonu"), yüzlerce enzimin aktivitesini kontrolde, hormonal cevaplarda, kas kasılmalarında, immün cevaplarda ve hücre büyüme ve bölünmesinde rol oynadığı anlaşıldı. Fosforilasyon reaksiyonlarının önemini belirlemeye şu olay yeterlidir: Bu reaksiyonlar düzenli işlemezse, hücre büyümesi kontrolden çıkar ve hücre kanserleşir. Fischer ve Krebs'in buluşları, insanların yaşaması ve ölmesiyle ilgili sinyaller konusunda büyük bir araştırma alanı açmış bulunuyor.

Krebs, 1940'lı yılların sonlarında St. Louis'deki Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde biyokimyacı Carl ve Gerti Cori'nin la-

boratuvanında kas fosforilaz enzimi üzerinde çalışmaya başlamıştı. Coriler fosforilaz enzimini keşfedip izole ettikleri için 1947 Nobel Ödülünü almışlardı. Coriler fosforilazın bir aktif, bir de inaktif şekli olduğunu bulmakla birlikte bu ikisi arasındaki farkı gösterememişlerdi.

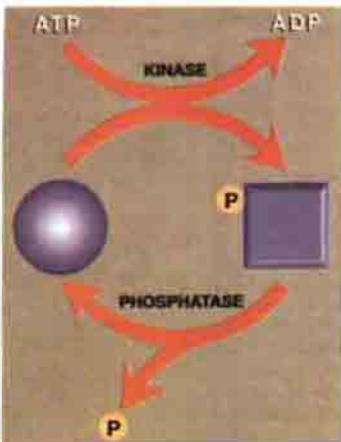
Krebs, Cenevre Üniversitesi'nde bitki fosforilazı üzerinde araştırmalar yapmış olan Fischer'le birlikte çalışmaya karar verdi. 1953'ten itibaren Fischer ve Krebs, Washington Üniversitesi'nde birlikte çalışmaya başladılar. Kısa bir süre sonra, inaktif fosforilaz enziminin fosfat eklemekle aktif hale geçtiğini gösterdiler; fosfat, yüksek enerjili bir bileşik olan **ATP (adenosin trifosfat)** tarafından veriliyordu. Fosfat'ın çıkartılmasıyla fosforilaz inaktifleşiyordu. Fischer ve Krebs, bundan sonra fosforilaza fosfat ekleyen ve fosforilazdan fosfat ayıran enzimleri aramaya başladılar. ATP'den proteinlere fosfat nakleden enzimleri bulup bunlara **protein "kinase"**, proteinlerden fosfat koparan enzimi bulup buna da "**fosfataz**" adını verdiler.

Ortada hâlâ yanıtı verilmeyen bir soru vardı: Glikojen yıkımını başlatmak için kinase enzimini uyaran şey neydi? Bunun yanıtını yine Cori laboratuvarından Earl Sutherland verdi: Hayvanlarda stres zamanlarında "kaç veya döğüş" tipi reaksiyonlar için gerekli enerji, glikojenin glükosa parçalanmasıyla sağlanmaktadır. Bu parçalanmada ilk adım, stres sırasında adrenal bezlerden epinefrin salgılanmasıdır. Epinefrin, hücre içinde "**ikinci haberci**" görevi yapan (birinci haberci hormonun, yani epinefrin'in kendisidir) "**siklik adenosin monofosfat**" (cAMP) sentezini artırır; cAMP ise fosforilazı aktive ederek glikojenden glükoz koparır. Glükozun yakılmasıyla elde edilen enerji, hayvanın kaçması veya döğüşmesi için kullanılır. Sutherland, cAMP'ı bulduğu için 1971'de fosforilaz konusunda ikinci Nobel Ödülünü aldı. Fakat Sutherland cAMP'ın fosforilazı nasıl uyardığını gösterememişti. İşte bu noktada Krebs ve Fischer, protein kinaseları bularak devreye girdiler. Krebs şunu gösterdi: cAMP, protein kinase enzimini uyarmakta, bu enzim ise fosforilaza fosfat ekleyerek onu aktive etmektedir.

Daha sonra Krebs ve Fischer'in bulduğu kinase enziminin, hücrenin diğer hormonlara karşı cevap-



1992 Nobel Tıp Ödülünü kazanan Edmond Fischer (üstte) ve Edwin Krebs, fosfat eklenmesi veya çıkartılmasının enzim aktivitesini nasıl değiştirdiğini gösterdi.



larında da hayatî bir rol oynadığı anlaşıldı. Örneğin hipofiz bezinin salgıladığı ACTH hormonunun, adrenal bezlerden hidrocortisol ve diğer bazı adrenal hormonlar salgılatması veya pankreasça salgılanan glucagon hormonunun trigliserid tipi yağları parçalaması da kinase enzimi sayesinde gerçekleşiyordu. Ve de sakin tek bir kinase enzimi olduğu sanılmı-sın. İsveç Kraliyet Bilimler Akademisi, Nobel Tıp Ödülü ile ilgili bildirisinde şöyle diyordu: "Bütün genomdaki genlerin % 1'inin protein kinase'lar kodladığı tahmin edilmektedir. Bu kinase'lar, hücredeki binlerce proteinin görevlerini düzenlerler". Son yıllarda özellikle protein kinase'lar ve fosfataz'ların büyüme kontrolü üzerindeki rolü anlaşılmaya başlandı.

Örneğin bugün **kanser yapıcı genlerin (kıscaca onkogenlerin)** kabaca yarısının protein kinase'lar kodladığı biliniyor (Kodlamak, belli bir genin, belli bir proteini sentez ettirmek için gerekli şifreyi taşıması ve o proteini sentez ettirmesidir). Bu protein kinase'lar, normal olarak hücre büyümesinde kullanılan enzimlerin mutasyona uğramış şekilleridir; fakat onkogenik şekillerinde tümör büyümesine yardımcı olurlar. Fosfatazlar da, muhtemelen anahtar proteinlerden fosfat kopartarak kinase'ların etkisine karşı koyarlar ve böylece büyümenin kontrolüne katılırlar. Daha birkaç yıl önce Fischer grubu, hücre büyümesini düzenleyebilen yeni bir fosfatazlar grubu buldu.

Krebs ve Fisher için, 1992 Nobel Tıp Ödülünün kendilerine verilmesi bir sürpriz oldu. Fischer şöyle demektedir: "Birçok araştırmacı o kadar mükemmel çalışmalar ortaya koymuştu ki, neden bizim seçtiğimize şaşıyoruz." Fakat kinase uzmanı meslektaşları hiç de öyle düşünmüyorlar, New York Üniversitesi Tıp Merkezi'nden J.Schlessinger "Bu ödül daha önce verilirdiydi" derken, Salk Enstitüsü'nden T. Hunter "Nihayet haklarının verildiğini görmekte mutluyuz" demiştir.



FİZİK Tel Odası

Yüksek enerji fizikçileri, aradıkları yeni bir parçacığı bir test tüpünde yakalayamazlar veya bir mikroskop altında göremezler. Bunun yerine, izledikleri bu avla ilgili çok kısa bir sinyal beklerler: Bu sinyal çok yüksek enerjili bir çarpışmada, bir an maddeleşen parçacığın etrafa saçtığı bozunma ürünlerinden oluşan havalı fişeklerdir. Bu, keskin ve hızlı bir göz gerektirir; çünkü fizikçiler bir parçacık hızlandırıcı (akseleratör) içinde aradıkları sinyali bulmak için, saniyede binlerce kez birbirleriyle çarpışan parçacıkları izlemek zorundadırlar. İşte bu yıl Nobel Fizik Ödülü böyle çok hızlı ve çok keskin bir "göz" icat eden Fransız fizikçisi Georges Charpak'a veril-

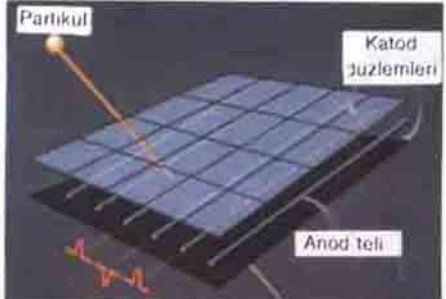


1992 Nobel Fizik Ödülü sahibi Georges Charpak'ın tel odasından geçen bir partikül negatif bir pulse depolar; komşu tellerde ise pozitif pulse'lar oluşur.

miştir. Charpak, 1968'de CERN'de (Avrupa Nükleer Araştırma Merkezi) "oranlı tel odası" (proportional wire chamber) adlı cihazı geliştirdi. Bu cihaz yüksek enerjili bir çarpışmadan saçılan yüklü parçacıkların yalnız yolunu ve enerjisini belirlemekle kalmaz, bu işi, daha önceki yöntemlere göre binlerce kez daha hızlı yapar. Bu oda, parçacık aramalarda o kadar standart hale gelmiştir ki, yüksek enerji fiziğindeki hemen her deneye kullanılmaktadır. Charpak'ın tel odası 1970 ve 1980'lerde fizikçilere iki Nobel Ödülü kazandırmıştır: Büyüklü kuark (charm quark) ve W ve Z partikülleri. Teksas, Waxahachie'deki Aşırı-iletken Süper Çarpıştırıcı ve CERN'deki Büyük Hadron Çarpıştırıcı gibi gelecek kuşak akseleratörleri, eğer yeni bir partikül bulurlarsa, kuşkusuz bu, Charpak'ın orijinal icatının değişik şekilleri yardımıyla olacaktır.

Tel odasının icadından önce, fizikçiler yeni partikülleri, gaz kabarcığı odalarından resim çekerek izliyorlardı. Şöyle ki, partikülün yolu üzerinde oluşan H₂ dolu sarnıçlardan geçen bir partikülün yolu üzerinde oluşan H₂ gazı kabarcıkları, bu partikülü ele veriyordu. Fakat kabarcık odalarının bir sakıncası vardı: Yaklaşık olarak saniyede bir resim çekilebiliyorlardı; bu nedenle çok hızlı akseleratörlere ayak uyduramıyorlardı. Bu cihazlarda resim çekerek partikül tipini ve enerjisini öğrenmek zordu. Charpak "bu resim çekmeler, yöntemin dar boğazıydı" demektedir. Charpak "dar boğazı" ortadan kaldırmak için, kabarcık odası ve fotoğraf makinesi yerine, gaz dolu bir oda içine elektrik yüklü tellerden yapılmış bir ağ sistemi koydu, teller yükselteçlere (amplifikatör) ve kaydedicilere (recorder) bağlıydı. Her partikül geçiştir, oda elektronik bir sinyal veriyordu. Bu cihaz, fotoğraf makinesinin mekanik gözünden çok daha hızlı çalışıyordu. Kayıtları incelemek, bir fotoğrafı incelemekten çok daha kolaydı. Cihaz elektronik bir sinyalden ibaret olan cevabı derhal vermektedir.

Elektrik yüklü parçacık, tel odasından geçen gaz atomlarını iyonize eder; serbest kalan elektronlar kutudaki en yakın elektrik teline çekilir ve böylece bir sinyal verirler. Komşu tellerde ise karşıt işaretli elektrik pulse'lar oluşur; böylece partikülün nereden geçtiği kolayca bulunur. Odada birbirini çaprazlayan çok sayıda tel olduğundan, partikül yolu 3 boyutlu olarak saptanır. Çok basit değil mi? Tel kutusu da bütün diğer büyük icatlar gibidir; büyük icatlar karşısında birçok insan kendi kendine "Bunu daha önce niye ben düşünmedim" der.





KİMYA

Elektron Atlaması

Rudolph A. Marcus, Toronto otellerinden birinin konferans salonunda bir elektrokimya konferansı dinlemekteydi. Bir görevli gelerek ona acil bir telefon olduğunu söyledi. Marcus'un hatırına kötü şeyler geldi. Acaba bir felâket mi olmuştu? Marcus, 1978'den beri California Teknoloji Enstitüsü'nde çalışan Kanada asıllı bir kimyacıydı. Kötü haber mi? Telefon hattının öbür ucunda onu İsveç Kraliyet Bilimler Akademisi'nin bir üyesi bekliyordu. Marcus 1992 Nobel Kimya Ödülünü kazandığını böyle öğrendi. Ödül almasının gerekçesi "**kimyasal sistemlerde elektron transfer reaksiyonları teorisine yaptığı katkılar**" dı. Canlıları ve cansızları kapsayan bu reaksiyonlarda, en az bir elektron, bulunduğu atom veya molekül bırakıp komşu atom veya moleküle (veya molekülün bir bölümünden diğer bölümüne) atlar. Ateş böceklerinin ışığı, yeşil yapraklardaki fotosentez ve her canlı hücredeki enerji yaratıcı olaylar, sıcak bir patates gibi bir molekülden diğerine devredilen elektronlara dayanır. Bu elektron, yolculuğu sırasında rastladığı moleküllerin kimyasal kimliğini değiştirir. Teknolojide de elektron transfer reaksiyonları kullanılır: Pillerde akım oluşturmak ve sofraya takımlarını incecik bir gümüş tabakayla kaplamak gibi. İnsanların yarattığı bazı yapıtları mahveden pas da bir elektron transfer olayıdır. Elektron transferi bütün kimyasal ve biyolojik sistemlerin ana reaksiyonlarından biridir.

Marcus, 1956 ile 1965 arasında Brooklyn Politeknik Enstitüsü'nde iken, şimdi bu konuda klasik sayılan, bir seri teorik makale yayınladı. Bu makalelerdeki görüşlere **Marcus Teorisi** adı verilmiştir. Bu teoride, reaksiyona giren moleküller içindeki atomların geometrik dizilişinde meydana gelen değişmelerin, elektronların molekülden moleküle atlayabilmesi için aşmaları gereken enerji seddinin yüksekliğini nasıl etkilediği anlatılır.



Rudolph Marcus. 1992 Nobel Kimya Ödülünü aldıktan sonra gülümsüyor.

Marcus şimdi fotosentez ve hücre solunumunda önemli rol oynayan sitokrom C gibi enzimlerde, 1 m nin milyarda biri bir uzaklıktan (molekül dünyası için hayli büyük bir mesafe) nasıl elektron transferi olduğunu araştırmaktadır. Bu büyük moleküllerden enerji akışının incelenmesi, güneş enerjisini toplayan cihazlarda gelişmeler sağlayacaktır.



EKONOMİ

Herkesi İlgilendiren Konular

Nobel Ödülü alanların birçoğu, kendi disiplinlerinde bilinmeyen alanlara yönelerek, örneğin canlı hücrelerin sinyal verme yollarını veya maddenin mikroskop ötesi yapısını inceleyerek, bu şerefi kazanmışlardır. 1992 Nobel Ekonomi Ödülünü kazanan **Chicago Üniversitesi ekonomi uzmanı Gary Becker** ise bunun tam karşısını yapmış, ekonomide herkesi ilgilendiren konulara eğilmiştir: Evlilik, çocuk büyütmeye, suç işleme ve irksal ayrımcılık. 40 yıldır diğer ekonomistler, endüstri ve tarımda matematik yöntemler uygulamakla meşgulken, Becker ekonomi bilimini eve taşımıştır.

Günlük hayatla ilgili konuları ekonomi biliminin sınıfları içine almak istemesi, bu alanda bir devrim oluşturmuştur. Klasik ekonomistler onun ekonomi bilimini kirlettirmediğini düşünmüşler, aile konusu üzerinde çalışan sosyologlar, antropologlar ve popülasyon biyolojistleri Becker'i başkalarının işine burnunu sokan bir şaşkın olarak görmüşlerdir. Fakat bugün, Becker'in yazdığı kitap ve makaleleri okumuş olan ekonomistler, politik bilimciler ve sosyologlar, onun yöntemlerini benimsemiş bulunmaktadır.

Becker'in araştırmalarının temeli şudur: **İnsanların davranışları, yalnız ekonominin geleneksel olarak incelediği büyük yatırımlar ve alışverişlerin değil, günlük ekonomik tercihlerin de etkisi altındadır.** Becker'e göre ev, bir fabrika gibidir: Alışveriş merkezlerinden satın alınan materyaller, eve getirilerek yemek, barınak ve eğlence gibi mal ve hizmetlere dönüştürülmektedir. Ev halkının eğitim ve gelir durumu, onların bu fabrikaya zamanlarının ne kadarını harcadıklarını ve yerine ne kadar "sermaye" (ev işlerini kolaylaştırıcı cihazlar, çocuk bakımı ve hazır besinler) koyduklarını belirler.

Bu tip analiz, birçok sosyal eğilimin önceden anlaşılmasına hizmet etmiştir. Örneğin 1950'lerde, zencilerin hak arama hareketlerinden çok önce, Becker **iş yerlerindeki ırk ayrımcılığını** inceledi ve şu sonuca vardı: Ayrımcılık, ayrımcılığın kurbanı olanın da, ayrımcılık yapanın da zarar etmesine yol açıyor. Aileler üzerinde yaptığı analizlerde, 1970'lerde çıkartılan "kusursuz eş" tipi boşanma yasalarının yoksul, tek ebeveynli ve kadın tarafından yöne-

1992 Nobel Ekonomi Ödülünü kazanan Gary Becker ekonomiye günlük hayatın olaylarını soktu.



tilen ailelerin sayısını artıracaklarını ifade etti. "İnsan sermaye" üzerindeki çalışmalarında, ailenin geliri artıca çocuk sayısının azaldığını ve eğitim ve öğretime ayrılan paranın arttığını gösterdi.

Becker, son zamanlarda insanları suç işleme teşvik eden veya suçtan caydırıcı ekonomik

nedenleri incelemeye başladı. "Suç işlemek insan için ne zaman kârlı olur?" sorusuna yanıt ararken, bazı sonuçlara vardı. Becker'e göre insanları suç işlemekten alıkoyan şey, cezanın ağırlığından çok, yakalanma olasılığının fazla oluşudur. Yine Becker'e göre, yasalar iyi uygulanmıyorsa, insanların suç işlemeye yönelmesi beklenen bir davranıştır. Becker'in analizleri onu şu sonuca götürmüştür: Bazı uyuşturucu yasalarını uygulamanın sosyal ve yasal giderlerinin fazla oluşu, daha büyük suçları azaltmak için harcanacak çabaları engellemektedir. Bu nedenle örneğin marihuana (Amerikan esrarı) gibi bazı hafif uyuşturucuların serbest bırakılmasını tercih etmektedir. Becker'in kendine özgü bir ders verme yöntemi vardır: Sokrat gibi, öğrencilerini tartışmanın içine çeker, dersine herkes, bu arada fakültenin diğer öğretim üyeleri de, tartışmaya katılmak zorundadır.

Science 23 Ekim 1992'den kısaltarak çev.:
Doç.Dr. Selçuk ALSAN

ÖZÜRLÜ ÇOCUĞA HAMİLE KALMA İHTİMALİ, GEN TESTLERİ SAYESİNDE KONTROL EDİLEBİLECEK

Artık kadınlar yakında zihinsel özürli çocuğa hamile kalma ihtimalini önceden öğrenebilecekler. Hollandalı ve Amerikalı genetikçiler, en çok rastlanan kalıtsal özürülüğe, hastalıklı Kırılğan(X) Sendromu (Fragile X Syndrome)nun sebep olduğunu buldular. Bu durum erkeklerde 1/1200, kızlarda ise 1/2000 oranında etkili olabiliyor.

Araştırmacılar, değişikliğe uğradığında bu sendroma sebep olan zihinsel yavaşlama geni (Fragile Mental Retardation Gene) (FMR) olarak bilinen geni aşılama ile mutasyon mekanizmasını keşfettiler. Rotterdam Erasmus Üniversitesi'nden Ben Oostra şöyle diyor: "Geni aşılama öncesi, doğum öncesi ve sonrası teşhisleri yaptık, fakat bütün türlerde değil. Bazı durumlarda teşhiste belirsizlik oluyor; ama şu anda hemen hemen % 100 oranında tam bir teşhis koyabilmekteyiz."

Oostra ve arkadaşları Kırılğan (X) Sendromuna sebep olan mutasyonun (X) kromozomundaki belli bir genin, şeklindeki değişme olduğunu gösterdiler. Proteine dönüştürülen FMR-1 geninin ilk sırası üç nükleoitin oluşmuş diziler bulundurulur. CGG. Normal nüfusta bu genin içinde 6 ilâ 51 CGG dizisi bulunur. Genlerinde 48 ilâ 200 dizi bulunan insanlar mutasyona eğilimli gen taşıyıcılarıdır; fakat gen beyinde normal olarak fonksiyonunu sürdürür ve herhangi bir belirtiden uzaktırlar. Geninde 200 ilâ 2000 CGG dizisi bulunduran insanlar tam bir mutasyona sahiptirler ve hastalar Kırılğan (X) Sendromu belirtisi gösterirler.

Normal bir genle, mutasyon eğilimli bir geni ayırt etmek çok önemlidir; çünkü testler ebeveynler üzerinde uygulanır ve çocukların (X) sendromlu büyük anne-babaları göstermiştir ki, normal bir

FMR-1 geni doğrudan tam bir mutasyona dönüşmemekte, fakat en azından bir kuşakta mutasyon eğilimli dönem geçirmektedir. Araştırmaya göre, tam mutasyonlar kadınlardan kalıtsal olarak gelmekte ve buna karşılık mutasyona eğilimlilik ise her iki cinsten gelmektedir.

Genetikçiler, bir kadın ve ebeveynleri üzerindeki çalışma ile, -CGG dizi sayısı genin normal ya da mutasyona eğilim aşamasında olduğu 48 ilâ 51 dizi sınırında olsa bile - bir kadının çocuğuna tam mutasyon aktarma olasılığını belirleyebilirler. Eğer ebeveynler bir kadın da olduğu gibi, FMR-1 geninde aynı sayıda CGG dizisi sahibi iseler gen sabit ve normaldir. Fakat eğer kadında ve ebeveynlerinde diziler sayısında fark varsa, gen değişebilir ve kadın mutasyona eğilimli olabilir.

Mutasyona eğilimlilik (premutation), tam mutasyona ovulun ovaryumda şekillenmesi sırasında dönüşür ve risk CGG dizilerinin miktarına bağlıdır.

Öte yandan, eğer hamile bir kadın 48 ilâ 65 diziler arası bir mutasyon eğilimine sahipse, çocuğunun küçük bir ihtimalle tam mutasyona dönüşüm riski vardır. Fakat kadın diyelim ki, 65 ilâ 200 arasında mutasyon eğilimli dizi taşıyorsa, risk daha da fazla olacaktır. Oostra açıklamasını şöyle bitiriyor: "% 80 oranda mutasyon eğilimli aneler hamile kaldıklarında, çocuk tam mutasyona doğru gelişme gösterir. Kalan % 20 oranda ise çocuk mutasyona eğilimlilik taşıyor ve klinik belirti göstermeyecek demektir; fakat bir kız çocuğu ileride kendi çocuklarına büyük oranda tam mutasyon taşıma riski bulunduracaktır."

New Scientist Temmuz 1992'den çev.:
Muammer ÖZHAN