

Uyuma-Uyanma Ritminin Düzenleyicisi Moleküler Saat



Canlıların günlük etkinliklerinin ritimleri birçok kimyasal, fizyolojik ve davranışsal süreci düzenleyen biyolojik saatler tarafından belirlenir. Bedenimizin her fonksiyonunun kalıtımla önceden planlanmış kendine özgü bir çalışma ritmi var. Bu çalışma ritimlerinin belki de en önemlisi, yaşadığımız gezegendeki aydınlık-karanlık döngüsüne uyum sağlamamızı sağlayan günlük uyku ve uyanıklık döngüsü. Memelilerde bunu düzenleyen iç saat düzeneğinin yerinin beyinde talamus altındaki "suprakiazmatik çekirdek" (SCN) olduğu sanılıyor. Bu saatin düzeneğini oluşturan moleküler olaylar çözülmeye başlandı. Belki de yakın bir gelecekte biyolojik saatlerimizi kontrol etmek mümkün olacak.

CANLILARIN davranışlarının çoğu biyolojik saatler tarafından biyoritmler biçiminde düzenlenmiştir. Bu ritimlerin en önemlisi, 24 saat içinde tamamlanan ve günlük ritmimizi, yani uyku-uyanıklık periyodumuzu belirleyeni. Bedenimizin hemen her bir fonksiyonunun kendine ait otonom bir çalışma ritmi var. Bu ritimlerin hepsi de dış dünyadan gelen uyarıcılar dikkate alınmadan düzenleniyor. Bilim adamları, dış dünyadaki

uyarıcılardan bağımsız olarak çalışan biyolojik bir saatin bu ritimleri ayarladığını düşünüyorlar. Düzeneği bir dizi moleküler olay olan bir saat.

İnsan davranışları da uyku ve uyanıklığın 24 saatlik tekrarıyla belirleniyor. Bu döngü, canlının aydınlık ve karanlık döngüsüne uyum sağlamasına yarıyor. Bu sayede, biyolojik ritmimiz, içsel ekonomimizi sağlıyor: Karanlık nedeniyle yiyecek bulmakta zorlanacağımız için geceyi uyuyarak geçirmeyi yeğliyoruz. Günlük ritmimizi belirleyen "saat",

çevredeki uyarıcılardan bağımsız olarak çalışıyor; ancak, bu uyarıcılar saatin başlangıca dönmesinde (sıfırlanmasında) önemli rol oynuyor. Biyolojik saatleri denetleyen uyarıcılara "zaman sinyalcisi" adı veriliyor. Günlük biyoritmimizin zaman sinyalcisiyse gün ışığı.

Bu ana saatin bedenimizdeki yerinin talamus altındaki suprakiazmatik çekirdek (Suprachiasmatic Nucleus-SCN) olduğu bir süredir biliniyor. Gözlerimizin hemen arkasında, yarısı beyin sol yarısında yarısı da

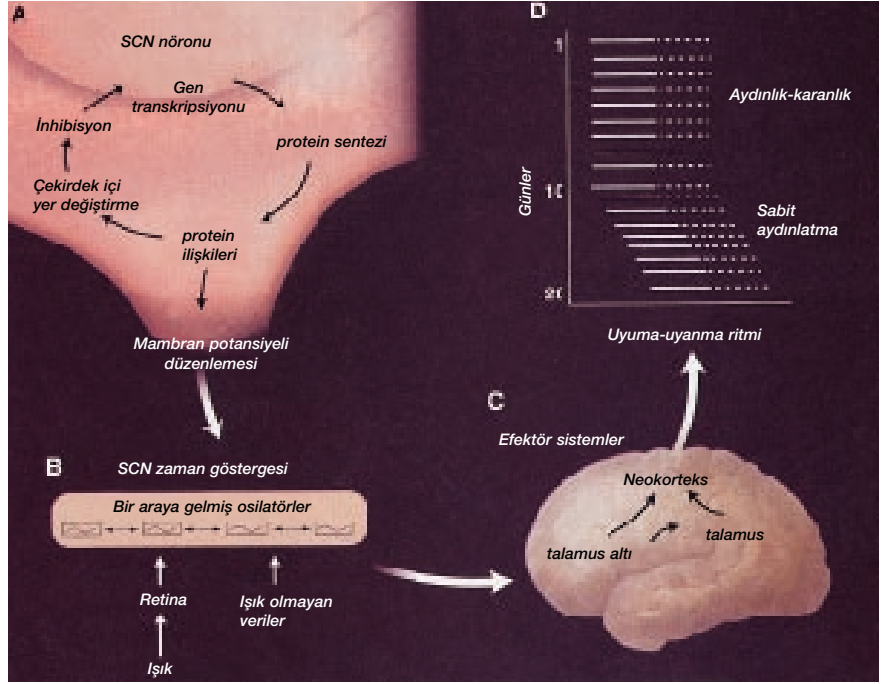
beynin sağ yarısında bulunan SCN'nin aslında beynin öteki yapılarından hiç bir farkı yok. Fakat buradaki nöronlar zaman belirleme konusunda özelleşmiş. Deney hayvanlarının beyninden çıkarılan SCN'nin bir kaba konduğunda en az bir gün daha zamanı tutmaya devam ettiği gözlenmiş. Uyku-uyanıklık ritmimizi belirleyen biyolojik saatin başka bir yanı da, temel özelliklerinin türler arasında çok az değişkenlik gösteriyor olması.

Nasıl Çalışıyor?

Son zamanlarda bilim adamları bu düzeneği anlama konusunda pek çok ilerleme kaydetmişler. Biyolojik saatin temelinde bir dizi moleküler olay yatıyor. Günlük ritmimizin temelini "saat genlerimiz" ve bunlarda kodlanmış olan proteinlerin sentezlenmesi oluşturuyor. Biyolojik saatin çalışma düzeneğinin yanı sıra, artık bu zaman göstericinin nasıl yavaşlayıp hızlandığı ya da nasıl yeniden başlangıca döndüğü de biliniyor.

Günlük ritmin belirlenmesi, sağlık ve çevreye uyum açısından önemli. SCN, birbirinden bağımsız olarak kendi başlarına çalışan hücrelerden oluşuyor ve aslında saat için ihtiyacımız olan moleküler mekanizmanın tümünü tek bir hücrede bulmak mümkün. Suprakiazmatik çekirdek, yapı olarak beynin öteki bölgelerinden farklı değil. Beynin iki yarı küresine bölünmüş ve optik sinirlerin beyin kökünde birleştiği yerin hemen üstünde yer alan bu yapı, yaklaşık 20 000 sinir hücresinden oluşuyor.

Saat genlerimizin çalışma biçimi bir kum saatinin çalışmasına da benzetilebilir. Bu genler, günün başlangıcıyla birlikte, belli bir seviyeye erişene kadar protein üretmeye başlıyorlar. Daha sonra da bunlar yok ediliyor; bu da sabaha değin sürüyor. Sabah olunca protein sentezi yeniden başlıyor. Bunu yaparken hücreler bazen yavaş



Günlük saatimizin organizasyonu. Uyuma-uyanma ritimleri genetik olarak belirlenir. Memelilerde suprakiazmatik çekirdekteki nöronlardaki geri besleme döngüsü (A). Bu nöronlar bir 'pacemaker' oluşturmak üzere bir araya gelmiş birer osilatördür (B). Bunlar pacemaker'ın kontrolü altında efektör sistemlere bağlanırlar (C). Uyuma-uyanma periyodu için efektör sistem, talamusaltı ve talamustan veri alan neokortektir (D). Sağ üst köşede, ilk 10 gün için aydınlık-karanlık döngüsünde uyuma-uyanıklık ritmi görülüyor. (düz çizgiler uyanıklığı, kesik çizgiler uykuyu gösteriyor). Bunu izleyen 10 günde de deneklerin sabit aydınlatma koşullarında 24 saatten uzun süren 'serbest çalışma' ritmi görülüyor.

bazen de hızlı çalışıyor ve ortaya ortalama 24 saat süren bir periyot çıkıyor. Sabah olunca gün ışığı tarafından uyarılan SCN, uyku-uyanıklık ve öteki endokrin fonksiyonların zamanlamalarının düzenlenmesi için gereken işareti nöron ateşlemesi (neural firing) biçiminde veriyor.

Ayrıntılar türden türe farklılıklar gösterse de, büyük bir olasılıkla yaşayan her şeyin en önemli zaman göstergesi olan biyolojik saatin çalışmasının altında yatan temel prensip evrensel. Hücresel saati insanla rnkine çok benzeyen sirke sineklerinde biyolojik ritmi sağlayan döngü, sineğin genlerinden ikisinin harekete geçmesiyle başlıyor. Canlı DNA'larındaki öteki etkin genler gibi bu genler de *dCLOCK* ve *dBMAL1* proteinlerinin yapılması için gerekli bilgileri içerir. Üretilen proteinler hücre çekirdeğine dönüp burada birikmeye

başladıkça bir araya gelip, *per* ve *tim* adı verilen öteki iki saat genine bağlanarak onları etkinleştirir. Bu iki genin kodladığı proteinler sitoplazmada üretilir. Belli bir miktara ulaştıklarında *per* ve *tim* proteinleri hücre çekirdeğine geri döner ve *dCLOCK* ve *dBMAL1* proteinlerini kodlayan genleri bloke eder. Hücrede bu durum *per* ve *tim* proteinleri yok olunca kadar devam eder. Bir kez yok olduklarında da *dCLOCK* ve *dBMAL1* proteinleri tekrar ortaya çıkar ve bütün işlem yeniden başlar. Bu döngü yaklaşık bir gün sürer.

Aslında pratikte saatin çalışması bundan çok daha karmaşık. Sirke sineklerinde ışık *tim* proteinini artırıyor; memelilerdeyse ışık *per* genlerini etkinleştiriyor. Bu da ışığın, hücresel saat çizgiden çıktığında onu nasıl yeniden başlattığını açıklıyor.

Döngünün temel bileşenleri belirlenmiş olsa da bilim adamları daha belirlenmesi gereken çok şey olduğunu söylüyorlar. Büyük bir olasılıkla sonunda bu işlemleri istediğimiz gibi düzenleyerek vücut fonksiyonlarımızı yönlendirebileceğiz.



Gözlerden gelen ışık uyarımıyla birlikte gözle gece arasındaki savaş başlıyor. Dinlenme zamanı gelene kadar suprakiazmatik çekirdek uyandırma işaretleri vermeyi sürdürüyor. (Solda) Öğleden sonra, gün boyunca konsantrasyon ve vücut sıcaklığının en düşük olduğu zaman. Yapılan bir araştırmada farklı yaş gruplarından insanlara işe başlamalarından üçer dakika sonra ne kadar zaman geçtiğini tahmin etmeleri istenmiş. (Sağda)

Gözdeki Üçüncü Işık Alıcısı

1960'lı yıllardan beri biyologlar, memelilerde biyolojik saatin bir günlük döngüsü bittiğinde saati yeniden başlatan ışık uyarımının beyne gözler aracılığıyla geldiğini biliyorlardı. Çünkü, gözleri olmayan farelerin de insanların da iç saatlerini ışığa göre ayarlayamadıkları gözlenmişti. Olasılıklardan biri, gözün retinasında çubuk ve konilerdeki hücre moleküllerinin, biyolojik saate de ışık sinyalleri gönderiyor olmasıydı. Fakat geçtiğimiz Nisan ayında *Science* dergisinde yayımlanan iki ayrı makalede, memelilerde biyolojik saate zaman sinyalini iletenin çubuklar ve koniler olmayıp apayrı bir ışık hücresi olduğuna dair bulgular öne sürüldü. Araştırmacılar önce farelere retinadaki çubuk ve koni hücrelerini yok eden genler aktardılar. Daha sonra bu farelerde de, normal farelerde olduğu gibi ışığın saati başlatmaya devam ettiği ve biyolojik saat tarafından kontrol edilen melatonin hormonunun da salgılanmaya devam ettiği gözlenmiş. Bu bulgular, ışık uyarımı için saatin çubuk ve konilere ihtiyacının olmadığını gösteriyor.

Peki gözdeki bu üçüncü ışık alıcısı ne? Çok yakın bir zamana kadar bu alıcının gözde bulunan "cryptochrome" olduğu düşünülüyordu. Çünkü, geçtiğimiz sonbaharda bitkiler, sirke sinekleri ve farelerle deneyler yapan üç ayrı araştırma grubu, bu canlılarda biyolojik saati başlatmada rol oynadığını bulmuştu.

Ancak Nisan ayında *Nature* dergisinde yayımlanan bir raporda cryptochrome'un biyolojik saatin başlatılmasına yarayan bir ışık alıcısı değil, saatin kendisinin bir parçası olduğuna dair bulgular sunuldu.

Farelerle yapılan deneylerde araştırmacılar, cryptochrome'a sahip olmayan farelerde biyolojik saatin çalışmadığını gözlediler. Aslında rapor cryptochrome'un saatin çalışması için gerekli olduğunu gösteriyor, ancak uzun süredir aranan memelilerdeki zaman sinyalcisi olup olmadığı sorusunu yanıtızsız bırakıyor. Yanıtızsız kalan başka bir soru da cryptochrome'un saatin içindeki görevinin ne olduğu. Aslında cryptochrome hem saatin bir parçası hem de sinyalcisi olabilir. Fakat çalışmayan bir saatte ışığın etkisini ölçmek mümkün olmayacağı için, bu varsayımı sınamak güç. Ancak yine de cryptochrome'un günlük ritmimizin belirlenmesinde rol oynadığının bulunması önemli bir bulgu deniyor.

Gün Işığının Rolü

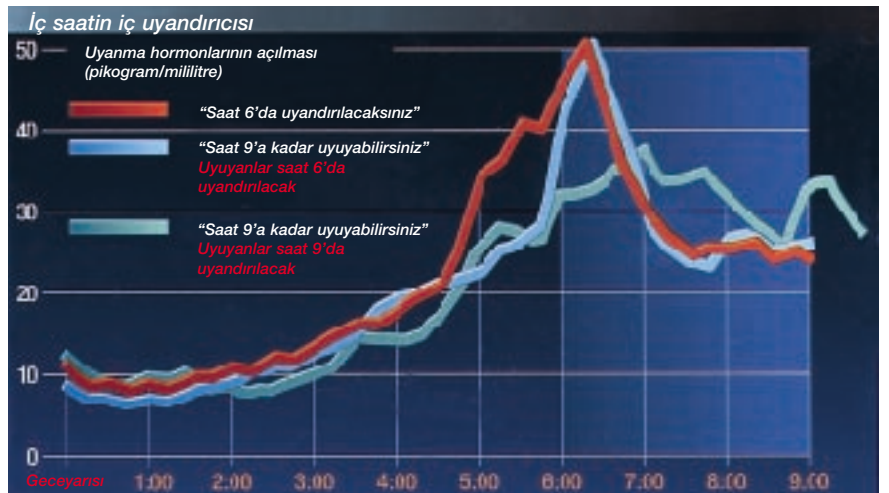
Ortamda ışık yok olmasa da, ışıkla ilgili her türlü ipucu ortadan kaldırılrsa da, biyolojik saatlerin çok az şaştağını söyledik. Eskiden sanıldığı gibi ışık biyolojik saatlerimizi denetlemiyor, yalnızca ayarlanmasına yardımcı oluyor.

Bilimadamları, SCN düzenliğini oluşturan hücrelerin her biriyle hor-

monlar arasındaki ilişkileri ortaya çıkarmaya çalışıyorlar. Örneğin bu proteinlerle hayvanların davranışlarını belirleyen vasopressin hormonu arasındaki bağlantı keşfedildi. Günlük ritmimizi belirlemek için 24 saatlik bir periyot içinde oluşup ayrılan bu proteinler, vasopressin salgılanmasında kendi döngülerine benzer bir dalgalanmaya yol açıyor. Reppert ve arkadaşları, saat proteinlerinin vasopressin oluşturan geni açık kapattığını bulmuşlar. Vasopressin, vücudun su ve tuz dengesini kontrol etmede önemli rol oynar. Beyindeyse, çok daha farklı davranır: Memelilerin dinlenme ve aktiflik döngülerinde rol oynar. Bu önemli bir bulgu; çünkü, vasopressinin biyolojik saatimizin çalışması ve bu saatteki herhangi bir hasarın ya da bozukluğun ruh halimiz ve davranışlarımızda nasıl bir etkiye yol açacağı konusunda iyi bir model olacağı söyleniyor.

Neden Uyuyoruz?

Uyuma davranışı, çevredeki olayların büyük bir çoğunluğuna tepkisizlik ve istemli hareket yokluğuyla tanımlayabileceğimiz bir davranıştır.



Yalnızca uyku için değil uyanıklık için de beden uzun süre hazırlık yapıyor.

Eskiden uykunun, duyuşsal uyarıcılar düşük olduğunda gerçekleşen, pasif bir eylem olduğu düşünülürdü. Ancak, insanları duyuşsal uyarıcı yokluğunda bırakarak gerçekleştirilen deneylerde, bu yoksunluğun insanların uykusunu getirmediği ve uyku süresini uzatmadığı görüldü. 1949 yılında Moruzzi ve Magoun adlı araştırmacılar uykunun aslında "aktif" bir süreç olduğu hipotezini ortaya attılar. "Uykunun aktif hipotezi"ne göre uyku, beyindeki belli nöronların etkinliğindeki değişimler sonucu olur. Bu varsayım, araştırmacıları beynin hangi bölgesinin uykudan sorumlu olduğunu araştırmaya itti. Bu sırada uyumanın hayli karmaşık bir davranış olduğu görüldü.

Uyku, bireyden bireye değişen ve aynı bireyin yaşıamının farklı aşamalarında büyük farklılıklar gösteren bir olaydır. Aslında gerçekte çok uyuyan insanlar ve az uyuyan insanlar var. Ancak, günde sekiz saat uykunun insan sağlığı için gerektiği kabul edilir. Yapılan araştırmalarda çok uyuyan (günde 9,5 saatten fazla) insanların genel sağlık durumlarıyla az uyuyan (günde 4,4 saatten az) insanlarınki arasında bir fark bulunmadığı görülmüş. Öyle görülmüş ki "yeterli uyku"nun tanımı bu nedenle kişinin geçmişteki uyku durumuna göre yapılmalı.

Peki neden uyuyoruz? Pek çok bilim adamı, uyku sırasında yaşıamı sürdürmek için gerekli süreçlerin yaşandığını düşünüyor; örneğin, büyüme hormonunun salgılanması gibi. Başka bir açıklama da uykunun, yiyecek elde etmenin güç olduğu gece boyunca, enerjinin korunmasına yarayan bir



uyum gösterme davranışı olduğu. Son 100 yılda endüstrileşmiş ülkelerde yaşıyan insanların uykularının ortalama olarak % 20 oranında azaldığı söyleniyor. Örneğin 70'li yıllara göre insanlar bugün günde 30 dakika daha az uyuyor.

Her Şeyin Bir Çalışma Ritmi Var

Doğru çalışmayan bir iç saatin davranışlarımızı nasıl etkileyeceği tam olarak bilinmese de, SCN düzeneğinin yapı taşları olan sinir hücreleriyle hormon üretimi arasında ilişki olduğu biliniyor. Biyolojik saatin 24 saatlik periyodu sırasında üretilip ayrıştırılan proteinler, hayvanların davranışlarını düzenleyen vazopressin hormonunun salgılanmasında rol oynuyor.

Örneğin acıya duyarlılık sabah saatlerinde yüksektir; gün ilerledikçe azalır. Kalp krizine yakalanma riski en çok sabahın ilerleyen saatlerinde fazladır. Biyolojik ritimler, kadınların âdet dönemleri gibi haftalara yayılabileceği gibi, aylara ve mevsimlere de yayılabilir. Birçok hayvan türü yılın belli mevsimlerinde göç eder ve yalnızca yılın belli zamanlarında çiftleşir.

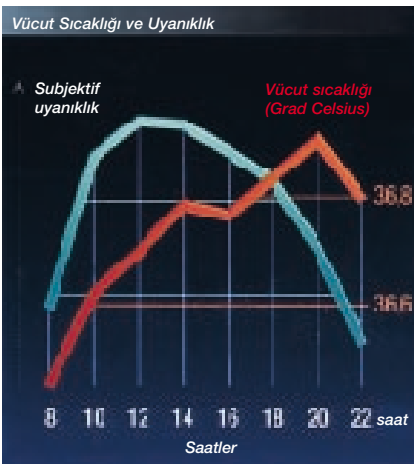
Sabahın erken saatlerinde hormonlar ve nörotransmitter'ler bedeni uyanık duruma getirmek için etkinleştiriyorlar. Bazı enzimlerin döngüsü 24 saat boyunca % 400 değişkenlik gösterebiliyor. Bağışıklık sistemimizin de günlük bir ritmi var. Örneğin bakteriyel bir enfeksiyona yakalandığımız zaman ateşimiz genellikle öğleye doğru yükseliyor; Virüse bağlı hastalıklardaysa akşama doğru.

Acıya dayanıklılık ve duyarlılığımız da gün içinde değişiklik gösteriyor. Sabahın erken saatlerindeki diş ağrıları, öğleden sonraya göre dört kat daha güçlü oluyor. Gönüllü deneklerin 60 saat boyunca hiçbir şey yaptırılmadan sürekli yattığı araştırmalarda iki tane 12 saatlik periyottan oluşun 24 saatlik ritmimizin yanı sıra, 4 saat süren ve gün boyunca tekrarlayan ikinci bir ritmimizin daha olduğu ortaya çıkmış. Tıpkı bebekler ve hayvanlarda olduğu gibi, gün boyunca 4 saatte bir denekleri uyku bastırđı gözlenmiş. Bu uykulu zamanlar, öğleden sonra iki, akşam altı gibi gündelik rehâvet basma zamanlarına denk geliyor. Bu araştırmalarda aslında gün içinde tekrarlayan üçüncü bir periyot daha ortaya çıkmış; bu da, insanın çalışma masasının başında sıkılmadan oturabileği süre olan 90 dakikalık bir periyot.

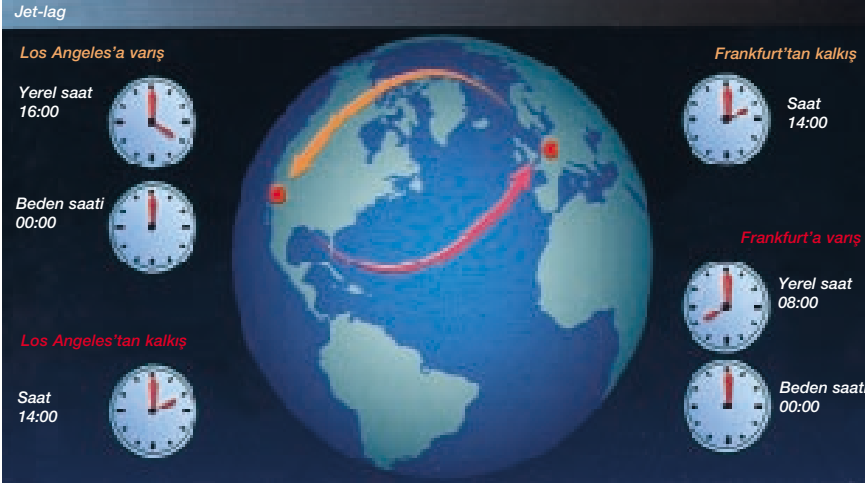
Gün akıp giderken sabahları yükselen hormonal seviyeler de yavaş yavaş azalarak neredeyse yarıya iniyor. Sabahın erken saatlerinde yüksek olan vücut sıcaklığı ve dikkat toplasımını öğleyin iyice azalmış oluyor. Öğleden sonra da yeniden yükselmeye başlıyor, ve akşam yeniden düşüyor. Uyku sırasında düşmeye devam ediyor. Bedenin en soğuk olduğu zaman sa uyuduktan sonra gecenin üçüne kadar olan süre.

Gün içinde biyolojik saatimiz hangi vücut sıcaklığını gerektiriyorsa zamanın akışını da ona göre algılıyor. Vücut sıcaklığımızın yüksek olduğu zamanlarda zaman daha yavaş geçiyor. Örneğin, hasta yatağında ateşler içinde yan birine birkaç dakikalık bir süre saatler geçmiş gibi gelebiliyor. "Serinkanlı" olduğumuz durumlardaysa zaman daha hızlı geçiyor.

Peki SCN'nin zarar görmesi durumunda ne oluyor? Bu yapı zarar görüdüğü taktirde davranışlarımızın zamansal düzenlenmesinin saptığı bilini-



Ne kadar serinkanlıysanız zaman o kadar çabuk geçiyor: Vücut sıcaklığımızı geçen zamanın uzunluğunu algılamamızı etkiliyor.



Vardığınız yerde öğlen güneşi parlarken iş saatiniz gece yarısını gösteriyor. Jet gerilemesi ya da daha çok bilinen adıyla jet-lag, uzak yerlere yapılan uçak yolculukları sonucu ortaya çıkan bir rahatsızlık. Beden saati ortama uyum sağlamakta güçlük çekiyor.

yor. Birçok fizyolojik ve davranışsal değişkenin ritmi, bedenin iç sıcaklığı, kortikoid hormonların plazma seviyeleri, ve melatonin salgılanması sapıyor. Aslında günlük ritmimizi belirleyen saat, uyku-uyanıklık durumumuzu, hormon seviyelerimizi, açlık ve öteki bedensel fonksiyonlarımızı 24 saat içinde düzenleyen çok taraflı bir zaman ayarlayıcısı gibi çalışıyor. Bu saat genellikle biraz hızlı ya da biraz yavaş çalışsa da, günlük olarak gün ışığıyla ayarlanmalıdır.

Jet-lag ve Kış Depresyonu

Günlük uyku ve uyanıklık ritmimizin en önemli düzenleyicisi aydınlık ve karanlık döngüsünün var olmasıdır. Normal koşullarda yalnızca doğal güneş ışığı insanın günlük ritmini düzenleyebilir. Yani içimizdeki saat, zamanı genellikle gün doğumu ve gün batımıyla belirlenen yerel zamana göre tutar. Uzak yerlere yapılan uçak yolculukları sırasında, kısa bir süre içinde birçok zaman dilimi geçildiğinde, bedenimizin iç saatiyle yerel saat arasında uyumsuzluk yaşanıyor, buna "jet-lag" (jet gerilemesi) deniyor. Başa çıkılması en güç olan değişim, üç ya da daha fazla zaman dilimi geçerek batıdan doğuya doğru gitmek. Biyolojik saatimizin dış uyarıcılara uyum sağlamakta güçlük çekmesi sonucu ortaya çıkan başka bir rahatsızlık da mevsim değişimlerine bağlı depresyon. Sonbahar ve kış aylarında

gündüzlerin kısalmasıyla birlikte çoğu insan yorgunluktan, sabahları yataktan çıkmakta güçlük çekmekten yakınıdır. Ancak bazıları bu etkileri diğerlerine göre çok yoğun yaşar. Uyku gereksiniminin artması, tatlı yiyeceklere düşkünlük ve kilo alma, enerji azlığı ve depresyonla kendini gösteren bu rahatsızlıkların, ekvatorun uzaklaştıkça görülme sıklığı artıyor.

SCN'nin çalışma mekanizması konusundaki bilgi birikimi arttıkça, jet-lag ya da mevsim değişikliklerine bağlı depresyon gibi sorunlara da çözüm getirilebiliyor. Örneğin, günün belirli saatlerinde gözle parlak ışık tutularak iç saatin kolayca yeniden başlatılabileceği bulunmuş. Böylece yolculuktan gelen birinin günlük ritminin bir gün içinde yerel zamana uydurulması ve üç gün içinde de organizmanın yeni saat dilimine tamamen uyum sağlaması mümkün oluyor. Normaldeyse kişinin tam biyolojik uyumu üç hafta bile sürebiliyor. Yeni yerel saate uyum sağlama sırasında biyolojik saat her gün aradaki açığın bir saatini kapatıyor. Jet-lag için geliştirilen başka bir

tedavide de melatonin kullanılıyor. Gün batarken aldığınız melatonin günlük saatinizi geriye alıyor; gün doğumunda alırsanız o zaman da saatinizi bir doz ileri alıyor. Ancak melatonin hormonunun memelilerde üreme davranışlarını olumsuz etkilediği ve kilo almayı kolaylaştırdığı biliniyor.

Yaşlanma ve Biyolojik Saatler

Günlük ritmimizi belirleyen biyolojik saatimizin yaşa göre farklılık gösterdiği kabul ediliyor. Kısaca söylemek gerekirse, bu döngünün uzunluğu ergenlerde 24 saatten daha fazla. Bu nedenle, ergenlik çağındaki insanların geceleri geç yatmaya ve gündüzleri de geç saatlere kadar uyuma eğilimleri vardır. Yetişkinlerde bir günlük döngünün uzunluğu 24 saate yakındır. Yaşlı insanlarda uyku-uyanıklık periyodu 24 saatten daha kısadır. Bu da, yaşlıların akşamları kendilerini neden yorgun hissettiklerini ve uyuma güçlüğü çektiklerini, ve sabahları neden erken kalktıklarını açıklıyor.

Ancak, *Science* dergisinin 25 Haziran 1999 tarihli sayısında yayımlanan bir araştırmanın sonuçlarına göre, günlük uyku-uyanıklık döngüsünün toplam süresi yaşlanmayla birlikte giderek azalmıyor. Bu araştırmaya göre, öteki memeli türleriyle aramızdaki başka pek çok farklılığa rağmen, biyolojik saatlerimiz birbiriyle neredeyse aynı. Bu pek de yeni bir bulgu değil. Yaşlanmadan etkilenmeyen bir döngü bu. Ancak bu bilgi, yaşlanmayla ilgili olarak beyin fonksiyonlarında gerçekleşen onca değişime karşın, biyolojik saatimizin ayarlanması ve tutulmasındaki kesinlik ve inceliğin aynı kaldığı bilgisiyyle birleşince, biyolojik ritmlerin çevreye uyum sağlama ve sağlık açısından ne kadar önemli olduğunu ortaya koyuyor.

Aslı Zülâl



Kaynaklar
Barinaga, M., "The Clock Plot Thickens", *Science*, 16 Nisan 1999, 421-424.
Caldwell, M., "Mind Over Time", *Discovery*, Temmuz 1999, 52-59.
Kolb, B., Whishaw, I.Q., *Fundamentals of Human Neuropsychology*, 3. Basım, 1990.
Moore, R. Y. "A Clock for the Ages", *Science*, 25 Haziran 1999, 2102-2203.
Weber, A., Ginter, P., "Die Innere Uhr: Und Immer ist die Nacht zu Kurz", *Geo*, Nisan 1999, 14-34.