

BİLİM DAMLALARI

Doç.Dr. Selçuk ALSAN

BILDIRCIN-TAVUK VE MÜLTIPL SKLEROZ

Bıldircin-tavuk chimera'ları (yarı bildircin, yarı tavuk yaratıklar) bilim için altın yumurta yumurtlayor: Mültipl skleroz denen insan sinir hastalığının nedenleri üzerinde önemli ipuçları elde edildi. Bildircin-tavuk civcivleri haftalarca yaşayabiliyor, ölüm nedenleri ise çok ilginç: Tavuğun dokuları bildircin dokularına karşı bağışıklık kazanarak onları tahrip ediyor, özellikle sinirlerin etrafındaki miyelin kılıfı yokuluyor. Bunun sonucu oluşan sinirsel "kusa devreler" felçlere yol açıyor. Böylece deneysel mültipl skleroz oluşturulabiliyor. Bundan varılan sonuç, mültipl skleroz'un da bir bağışıklık hastalığı olduğu. Mültipl skleroz'da vücut kendi sinirlerine karşı bağışıklık kazanıyor, böylece mültipl skleroz'un kendine bağışıklık (oto-immünite) tipi bir hastalık olduğu anlaşılıyor.

Bu keşif Fransa'da Nicole Le Douarin tarafından CNRS Embriyoloji Enstitüsü'nde yapıldı. Deneyin amacı döllenmiş yumurta DNA'sında organ oluşmalarının nasıl kodlandığıydı. Mültipl skleroz'la ilgili bulgular rastlantı sonucu ortaya çıktı.

1924'den beri sinir sisteminin embriyon'daki mezoderm dokusundan oluştuğu biliniyordu. Mezoderm'den önce yası bir şerit oluşuyor, sonra bu bir tüp halini alıyor, daha sonra sinir hücreleri (nöron) farklılaşıyor ve göç ederek merkez sinir sistemini (beyin ve omurilik) yapıyordu. Embriyondaki ilkel sinirsel oluşun kapanmasından oluşan kabartı (sinirsel ibik) ise çevresel (periferik) sinir sistemini, yani sinir düğümlerini (ganglion) ve sinirleri oluşturuyordu.

Merkez sinir sisteminin oluşması elektron mikroskopla ve farelerde oluşturulan mutasyonlarla incelenmiştir. Çevresel sinir sistemi hücrelerinin göçünü izlemek üzere ise bu hücreleri boyama veya radyoaktif izotopla işaretleme kullanılmıştır. Ancak bu yöntemler hücrelere zarar vermekte ve verilen boya vb. etkisini zamanla kaybetmektedir. İşte bu nedenle bildircin-tavuk chimera'sı yaratılmıştır. Nicole Le Douarin'ın anlattığına göre bildircin ve tavuk sinir hücrelerinin çekirdekleri birbirinden çok farklıdır; şöyle ki, bildircinde nucleous bol miktarda heterokromatin denen bir madde içerir, tavukda ise bu madde yoktur. İki tür arasındaki bu fark kalıcıdır, böylece bildircin ve tavuğun embriyon hücreleri karıştırılabilir ve gelişmeleri ayrı ayrı izlenebilir.



Bıldircin-tavuk chimera'sını oluşturmak için bildircin ve tavuk embriyonlarının sinir sistemi taslakları birbirine kaynaştırılır. Bu embriyonlar civciv haline geldiklerinde tüy rengi bakımından yarı bildircin, yarı tavuk özelliklerini taşır. Bunun nedeni şudur: sinirsel ibik (neural crista) çevresel sinir sisteminde başka şu hücreleri de oluşturur: 1. Melanositler: Kuşlarda tüylerin, memelilerde kılların, insanda saç ve derinin rengini belirleyen boya (pigment) hücreleri, 2. Böbreküstü bezinin ortasında adrenalin yapıcı hücreler, 3. Tiroid bezinde calcitonin hormonu yapan hücreler.

Bıldircin ve tavuk embriyonları kaynaşır, çünkü embriyon hücrelerinde henüz "bağışıklık belleği" yoktur; bir diğer deyişle, tavuğun hücreleri bildircinin hücrelerini yabancı gibi görmez, kendinden sayar; reddetmez, kabul eder.

Bağışıklık belleği denen olay, vücutta MHC (major histocompatibility complex=Ana doku uyuma kompleksi) sistemiyle belirlenir. MHC insan akyuvarlarında 1958'de Fransız Profesörü Jean Dausset tarafından keşfedildi, Prof. Dausset bu keşfinden dolayı Nobel ödülü aldı. MHC sistemi denince, hücre zarlarının çifte yağ tabakasını bir saç filisi gibi örten protein moleküllerini anlamalıyız, bu proteinlere MHC antijenleri denmektedir. MHC sisteminin merkezi hücre çekirdeğidir. İnsanda 6. kromozom çiftinde 15 çift gen, MHC proteinlerinin cinsini belirler. Bu genlerin yarısı anadan, yarısı babadan alınmıştır, kan grupları gibi MHC sistemi de hem kalıtsal, hem de kişiye özgüdür. MHC sistemi bir bireyin hücrelerinin kartvizitidir.

MHC sistemi sayesinde ki bir insanın hücreleri kendi lenfositlerinin saldırısına uğramaz, çünkü lenfositler ve bu hücreler aynı MHC sistemindedir. Bu sisteme akyuvar grubu veya HLA da (human leucocyte antigen=insan akyuvar antijeni) denmektedir. HLA grubu farklı bir mikrop, doku veya organ (gref) vücuda girerse lenfositlerin saldırısına uğrar. Memelilerde gebeliğin, kuşlarda kuluçka döneminin sonunda yavruda MHC (veya HLA) sistemi tamamen belirir.

Her insanın MHC grubunun kendine özgü olması nedeniyle organ nakillerinde (grefferde) organ alıcı ve verici arasında MHC (HLA) gruplarının mümkün merbeste birbirine uyması aranır. Buna karşı embriyonda MHC sistemi henüz gelişmediği içindir ki bağışıklık yetmezliği ile doğan bebekler (ki mikrop kapmamaları için kapalı cam kuvözlerde saklanır) embriyon hücreleri aşılanarak tedavi edilmektedir.

Genellikle grefler (doku veya organ nakilleri) aynı türden olan hayvanlar arasında tutar. Bu bakımdan, her iki hayvanın da MHC sistemleri tam gelişmişken, tavuğun bildircin grefini haftalarca reddetmemesi şaşırtıcıdır. Gerçekten de aynı türden değil, yalnızca aynı takımdan olmasına rağmen tavuk dokuların bir süre bildircin dokularının yaşamasına izin vermiştir. Fakat sonunda bu iki doku birbirlerine yabancı olduklarını "hatırlamış", tavuk, bildircin dokularında oluşan yabancı yarınsından kurtulmaya çalışmıştır. Bu sırada insandaki multipl skleroz hastalığının bir benzeri ortaya çıkmıştır: Görme siniri, omurilik ve kafa sinirleri üstüste gelen krizlerle miyelin kılıfını kaybetmeye başlamış, felçler, his kaybı, körlük ve denge kaybı birbirini izlemiştir. Multipl sklerozda beyin-omurilik sıvısında gama globulin çok artar. Etkili bir ilaç henüz bulunamamıştır.

Bildircin-tavuk chimera'larında kan ile beyin arasındaki duvar (kan-beyin engeli) yıkılmaktadır. Normalde kan hücreleri beyni sulayan damarlardan dışarı çıkamaz. Chimera'larında kendine bağımsız sonucu damar çeperleri bozulmakta, B ve T lenfositleri ve makrofajlar beyne geçmekte ve bildircine ait hücrelere saldırılmaktadır. T lenfositleri beyinde özellikle oligodendrosit denen hücreleri tahrip eder, oysa bunlar miyelin denen sinir kılıflarını yapıcı hücrelerdir. Bu nedenle sinirler miyelin kılıflarını kaybederler.

İnsandaki multipl sklerozda kan-beyin engelini kalıtsal bir zayıflığı olabilir. Bunun sonucu bağımsızlık hücreleri (T lenfositler vb) beyne girebilir. Bir virüs (muhtemelen etkisi yıllar sonra görülen bir "yavaş virüs") oligodendrositlere girecek onları değiştirmiş, vücuda yabancı kılmış olabilir, bunun sonucu olarak T lenfositleri vb. oligodendrositleri tahrip edecek ve miyelin kaybına neden olacaktır.

Kızamık virüsünden sonra görülen ensefalit'lerde (beyin iltihabı) miyelin kaybı vardır; bunun nedeni muhtemelen miyelin ile kızamık virüsü proteinlerinin arasındaki yapı benzerliğidir, böylece kızamık virüsüne karşı oluşan antikorlar muhtemelen miyelin'i de tahrip etmektedir. Multipl skleroz'un insanlarda kızamık virüsünün "yavaş" bir şekline bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Bildircin-tavuk chimera'sı multipl skleroz araştırmalarında büyük bir aşamadır. Sinirlerin miyelin kılıfını yok ederek in-



Ortada üç tane bildircin-tavuk, sağda bildircin ve arka planda beyaz tavuk civcivleri görülüyor. Bildircin-tavuk civcivlerinin başı tavuk, gövdesi bildircin gibidir.

sanları felçlere ve körlüğe götüren bu müthiş hastalığın sırrı yakında çözüleceği benziyor.

KANSER TEDAVİSİNDE YENİ BİR HORMON: MİS

Kadınlarda üreme organları (yumurtalık, dölyatağı, vagina) kanserleri, başta gelen ölüm nedenleri arasındadır. Bu gibi kanserlerin tedavisinde yepyeni bir hormon üzerinde araştırmalara başlanmıştır: MIS. MIS, "Müllerian Inhibiting Substance"ın başharflerini temsil eder; Müller kanalı insan embriyonunda kadın üreme organlarının ilkel şeklindedir. MIS, erkek insan embriyonlarında, Müller kanalını yoketmek için yapılan hormondur. Bu çalışmalar Cell (Hücre) adlı ünlü dergide Biogen Gen Mühendisliği Laboratuvarından R.L. Cate ve Boston'daki ünlü Massachussets General Hospital'dan Dr. Patricia K. Donahae tarafından yayınlanmıştır. İnsan hücrelerinde 46 kromozom bulunur, bunlardan 44'ü seksle ilgili olmayan karakterleri belirler ve otosom (basit kromozom) adını alır, kalan 2 kromozoma seks kromozomu denir, dişilerde XX, erkeklerde XY kromozomları vardır. İnsan yumurta ve spermde kromozom sayısı 46 değil 23'dür, böylece yumurta ve sperm birleşmesi sonucu kromozom sayısı yine 46 kalır (23+23=46). Yumurtada daima X kromozomu bulunur, spermelerin yarısı X, yarısı da Y kromozomu taşır. Yumurtaya X taşıyan sperm girerse XX, Y taşıyan sperm girerse XY kromozomları oluşur; XX dişi embriyona, XY ise erkek embriyona neden olur. 6 haftalık olana kadar embriyon'un cinsiyeti belirsizdir; iç ve dış üreme organları henüz oluşmadığı gibi cinsel bez taslağı da ne yumurtalık, ne de erbezlerine (testis) benzer. Bu ilkel embriyonda hem kadın, hem erkek üreme organ taslakları bulunur, kadın üreme organları taslağına Müller kanalı, erkek üreme organları taslağına Wolff kanalı denir. Embriyonda 42. günden sonra cinsel farklılaşma başlar. Bu farklılaşmayı Y kromozomu düzenler. Y kromozomu varsa, ilkel cinsel bez, erbezi (testis) haline alır, bu kromozomun sentez ettirdiği MIS hormonu sayesinde Müller kanalı (kadın üreme organları taslağı) körelir, Wolff kanalı (erkek üreme organları taslağı) gelişir. Y kromozomu yoksa bunun aksi olur, ilkel cinsel bez yumurtalıkta ve Müller kanalı kadın üreme organlarına dönüşür, Wolff kanalı körelir. MIS hormonu 1947'de Fransız Profesörü Alfred Jost tarafından keşfedildi. 1977'de Paris Necker Hastanesi'nden Dr.N.Josso, erkek tavşan embriyonlarına anti-MIS antikorları verdiğinde erdişi (hermafrodit) tavşanlar elde etti, bu yavrular erkekleştiği halde içlerinde dölyatağı taşıyordu. Demek ki MIS etkisinin yok edilmesi kadınlığa yolaçmakta, MIS ise embriyoner kadınlık organlarını yoketmektedir. MIS'in kadın üreme organları kanseri tedavisinde kullanılması işte bu düşünceden doğdu. Bütün kanser hücreleri farklılaşmaları kaybederek ilkel (embriyoner) hücre şekline döner. O halde embriyonda kadınlık organları taslağını yokeden MIS hormonu, yumurtalık, dölyatağı vb. kanser hücrelerini de yokede-bilmelidir. Yenidoğmuş dana erbezlerinin özünden elde edilen MIS, 28 kadın genital kanserinden alınan hücreler üzerinde denendiğinde çok etkili bulundu. Embriyon çok az mik-

ÖDÜLLÜ SORULAR

MATEMATİK:

$$1. \frac{1}{\sin(2x)} + \frac{1}{\sin(4x)} + \frac{1}{\sin(8x)} + \dots + \frac{1}{\sin(2^n x)} + \cot(2^n x)$$

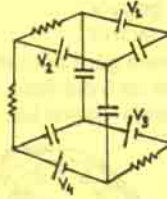
toplaminin n doğal sayısından bağımsız ve yalnızca x reel sayısına ($x \neq k\pi/2^n$, $k \in \mathbb{Z}$) bağlı olduğunu gösteriniz ve bu sayıyı bulunuz.

2. Bir üçgende çevrel çemberin merkezinin kenarlara (yönlü) uzaklıkları toplamı, çevrel çember yarıçapı ile içteğet çember yarıçapının toplamına eşittir. İspat ediniz.

FİZİK:

1. Herbirinin kütlesi m , yarıçapı R olan birbirinin aynısı iki alüminyum küre veriliyor. Küreler ısı kaybına karşı yalıtılmış olup biri masa üzerinde, diğeri ise tavadan asılmış durumdadır. İkisine de eşit miktarda Q kalori ısı verildiğinde sıcaklıkları arasındaki farkı Q ve R cinsinden bulunuz.

2. Şekilde gösterilen devrede 4 eşit kapasitans ve 4 eşit direnç bulunmakta olup, batarya potansiyelleri $v_1=4$ volt, $v_2=8$ volt, $v_3=12$ volt ve $v_4=16$ volt'tur. Herbir kapasitans üzerindeki potansiyel farkını bulunuz.



Eylül sayısındaki Ödüllü Soruların cevapları 33. sayfamızdadır.



İKİZ ÇAMLAR

1987 tarihinde, Antalya ili Akseki-Manavgat ilçeleri arasındaki Fersin köyü yakınında çekilen, resimde gördüğünüz bu çam ağaçları insan eli değmeden kendi kendine yetişmiştir. Tabiatla çok ender görülen bu durum insanı hayrete düşürmektedir.

Kökleri tamamen ayrı, yaklaşık 1-1.5 m uzakta olan 15-20 m boyundaki iki çam ağacına yöre halkı "İkiz Çamlar", "Sevgili Çamlar" adını takmışlardır. Oradan geçeceklerin bu harika manzarayı görmelerini dileriz.

tarda MIS yaptığınan, MIS gen mühendisliği yöntemleriyle elde edilmeye başlandı. Erbezerindeki Sertoli hücrelerince yapılan MIS hormonunun sentezini sağlayıcı mRNA, reverse transcriptase enzimiyle DNA haline çevrilerek hamster yumurtalık hücre kültürlerine eklendi, bu hücrelerin bol miktarda MIS yapmaya başladığı görüldü. 1989'da MIS insanlar üzerinde denenmeye başlanacak.

KARACİĞER HÜCRELERİ NAKLİ

SSCB II. Moskova Tıp Enstitüsü Biokimya Araştırmaları Merkezi'nden Prof.Dr. Alexander Archakov, karaciğer komasına neden olan ağır karaciğer hastalıklarında toplardamar içine canlı karaciğer hücreleri naklederek hayat kurtarmaktadır. Binlerce deney hayvanı üzerinde on yıl süren araştırmalardan sonra, henüz ölmüş bir insandan alınan karaciğer hücrelerinin insanlara verilmesine başlanmıştır. Karaciğer hücrelerini içeren sıvı, kan nakli yapar gibi damardan verilmektedir. Hastanın kanı, bir damlasında 20 milyon karaciğer hücresi içeren litrelerce kültürle yikanmaktadır. Bu durumda kanda

dolaşmaya başlayan canlı karaciğer hücrelerinin herbiri geçici olarak bir mini karaciğer görevi yapar. Verilen on milyonlarca karaciğer hücresi, karaciğerin 60 görevini yerine getirerek kanı toksinlerden temizler. Bu "yapay karaciğer" veya "karaciğer transfüzyonu" sayesinde hastalar karaciğer komasından çıkar. SSCB Bilimler Akademisi üyesi Prof.Dr. G.Ostroverkhov başkanlığında yürütülen çalışmalarda tam bir başarı elde edilmiştir. Karbon tetraklorür zehirlenmesi eskiden karaciğer komasına yol açarak öldürüyordu, bugün karaciğer transfüzyonuyla bu hastalar iyileştirilmektedir. Karaciğer transfüzyonu, karaciğerin kendini yenilemesini de (rejenerasyon) hızlandırmakta, ayrıca karaciğerdeki patolojik olayları durdurmaktadır. Bu yöntemin hiçbir zararlı etkisi görülmemiştir. "Karaciğer bankalarından" kan istenir gibi "karaciğer" istenebilecektir.