



**2024
NOBEL FİZYOLOJİ VEYA
TIP ÖDÜLÜ
SAHİPLERİNİ BULDU!**

Özge Altıntaş ve Dr. Adil DENİZLİ

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

KAROLİNSKA ENSTİTÜSÜ NOBEL MECLİSİ, 2024 NOBEL FİZYOLOJİ VEYA TIP ÖDÜLÜ'NÜ MİKRORNA'NIN KEŞFİ VE BU MOLEKÜLÜN TRANSKRİPSİYON SONRASI GEN DÜZENLEMESİNDEKİ ROLÜ ÇALIŞMALARI NEDENİYLE VİCTOR AMBROS VE GARY RUVKUN'A ORTAKLAŞA VERDİ.

Bu yılki Nobel Ödülü, gen aktivitesinin nasıl düzenlendiğini yöneten temel bir prensibin keşfi için iki bilim insanını onurlandırdı.

Kromozomlarımızda depolanan bilgi, vücudumuzdaki tüm hücreler için bir talimat kılavuzuna benzetilebilir. Her hücre aynı kromozomları içerir, dolayısıyla her hücrede tam olarak aynı gen ve talimat seti bulunur. Ancak kas ve sinir hücreleri gibi farklı hücre tipleri çok farklı özelliklere sahiptir. Bu farklılıklar nasıl ortaya çıkmaktadır? Cevap gen düzenlemesinde saklıdır, bu sayede her hücre yalnızca ilgili talimatları seçer ve bu, her hücre türünde yalnızca doğru gen setinin aktif olmasını sağlar.

Victor Ambros ve Gary Ruvkun, farklı hücre tiplerinin nasıl geliştiği ile ilgileniyorlardı. MikroRNA olarak adlandırılan, gen düzenlemesinde kritik rol oynayan küçük bir RNA molekülü sınıfını keşfettiler. Bu çığır açıcı keşif, çok hücreli organizmalar, insan dahil, için hayati önem taşıyan yepyeni bir gen düzenleme prensibini ortaya koydu. Artık insan genomunun binin üzerinde mikroRNA kodladığı bilinmektedir. Bu şaşırtıcı keşif, gen düzenlemesine tamamen yeni bir boyut kazandırdı. MikroRNA'ların, organizmaların nasıl geliştiği ve işlev gördüğü konusunda temel önemde olduğu kanıtlanmaktadır.



VICTOR AMBROS

1953 yılında ABD'nin New Hampshire eyaletindeki Hanover'de doğdu. 1979 yılında Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nden (MIT), Cambridge, MA'da doktora derecesini aldı ve burada 1979-1985 yılları arasında doktora sonrası araştırmalarını yürüttü. 1985 yılında Harvard Üniversitesi, Cambridge, MA'da baş araştırmacı olarak görev aldı. 1992-2007 yılları arasında Dartmouth Tıp Fakültesi'nde profesör olarak çalıştı ve şu anda Massachusetts Üniversitesi Tıp Fakültesi, Worcester, MA'da doğa bilimleri profesörü olarak görev yapmaktadır.

GARY RUVKUN

1952 yılında ABD'nin Kaliforniya eyaletinde Berkeley'de doğdu. 1982 yılında Harvard Üniversitesi'nden doktora derecesini aldı. 1982-1985 yılları arasında Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde (MIT), Cambridge, MA'da doktora sonrası araştırma görevlisi olarak çalıştı. 1985 yılında Massachusetts General Hospital ve Harvard Tıp Fakültesi'nde baş araştırmacı olarak göreve başladı ve şu anda burada genetik profesörü olarak görev yapmaktadır.



TEMEL DÜZENLEME

Bu yılki Nobel Ödülü, hücrelerin gen aktivitesini kontrol etmek için kullandığı hayati bir düzenleme mekanizmasının keşfine odaklandı. Genetik bilgi, transkripsiyon adı verilen bir süreçle DNA'dan haberci RNA'ya (mRNA) aktarılır ve ardından protein üretimi için hücresel makinelerde işlenir. Bu süreçte, mRNA'lar genetik talimatlar doğrultusunda proteinler üretmek üzere çevrilir. 20. yüzyılın ortalarından bu yana, bu süreçlerin nasıl işlediğini açıklayan pek çok temel bilimsel keşif yapılmıştır.

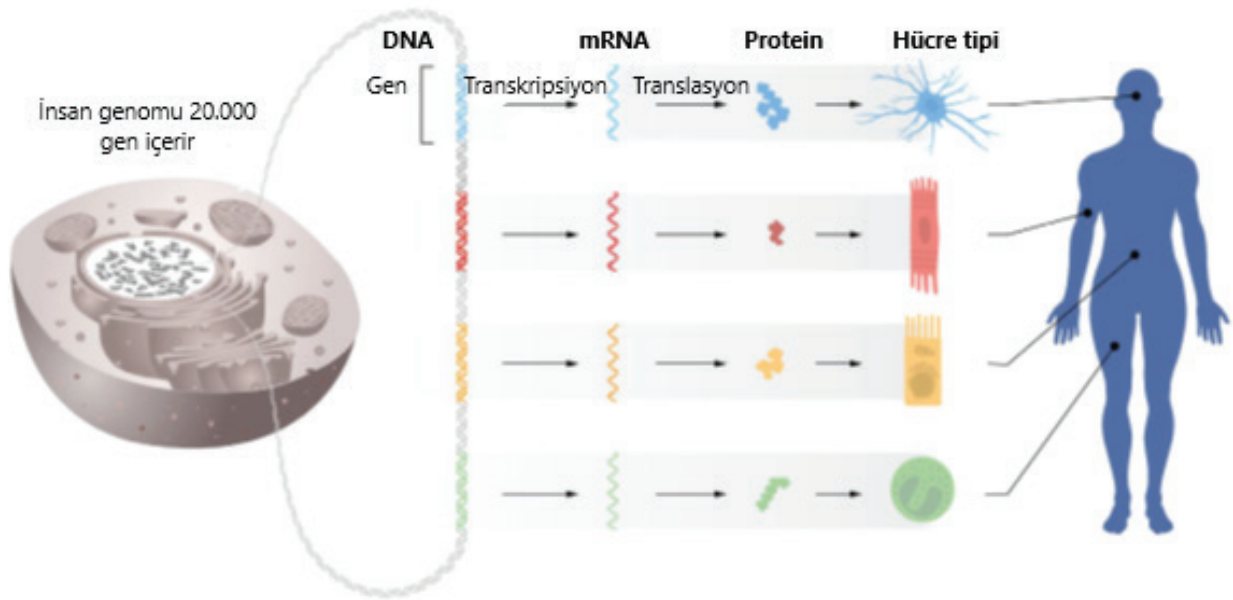
Organlarımız ve dokularımız, DNA'larında depolanan tamamen aynı genetik bilgiye sahip birçok farklı hücre tipinden oluşur.

Ancak bu hücreler, kendilerine özgü protein setlerini üretir. Bu nasıl mümkün olmaktadır? Cevap, her spesifik hücre tipinde yalnızca doğru gen setinin aktif olmasını sağlayan gen aktivitesinin hassas bir şekilde düzenlenmesinde saklıdır. Bu sayede, örneğin kas hücreleri, bağırsak hücreleri ve farklı sinir hücreleri kendi uzmanlaşmış işlevlerini yerine getirebilir. Ayrıca, gen aktivitesi, vücudumuzdaki ve çevremizdeki değişen koşullara uyum sağlamak için sürekli olarak ince ayar yapılmalıdır. Gen düzenlemesi yanlış gittiğinde, kanser, diyabet veya otoimmünite gibi ciddi hastalıklara yol açabilir. Bu nedenle, gen aktivitesinin düzenlenmesini anlamak uzun zamandır önemli bir çalışma alanı olmuştur.

Genetik bilginin DNA'dan mRNA'ya ve oradan proteinlere akışı. Vücudumuzdaki

tüm hücrelerin DNA'sında aynı genetik bilgi depolanır. Bu durum, her spesifik hücre tipinde yalnızca doğru gen setinin aktif olmasını sağlamak için gen aktivitesinin hassas bir şekilde düzenlenmesini gerektirir.

1960'larda, transkripsiyon faktörleri olarak bilinen özel proteinlerin DNA'daki belirli bölgelere bağlanabildiği ve hangi mRNA'ların üretileceğini belirleyerek genetik bilginin akışını kontrol edebildiği gösterildi. O zamandan beri binlerce transkripsiyon faktörü tanımlandı ve uzun süre boyunca gen düzenlemesinin ana prensiplerinin çözüldüğüne inanıldı. Ancak, 1993 yılında o yılın Nobel ödülü sahipleri, evrim boyunca önemli ölçüde korunduğu anlaşılan ve yeni bir gen düzenleme düzeyini tanımlayan beklenmedik bulgular yayınladılar.



KÜÇÜK BİR SOLUCAN ÜZERİNE YAPILAN ARAŞTIRMA BÜYÜK BİR BULUŞA YOL AÇTI

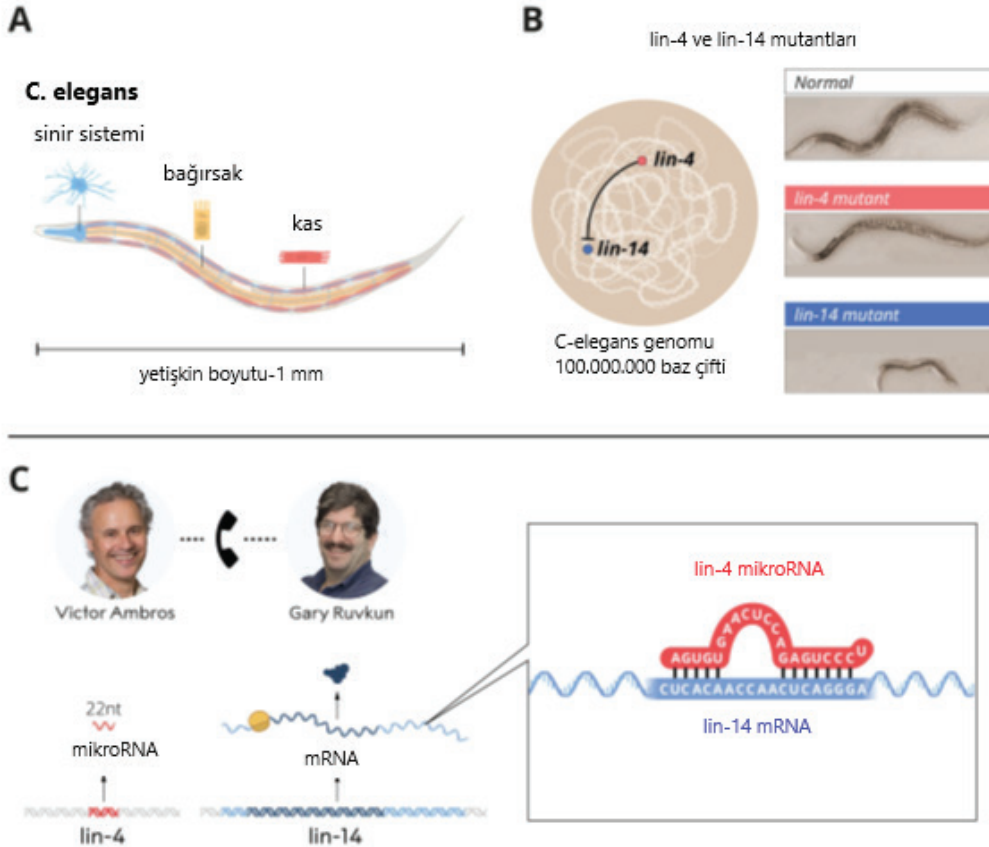
1980'lerin sonlarında, Victor Ambros ve Gary Ruvkun, 2002'de Sydney Brenner ve John Sulston ile birlikte Nobel Ödülü kazanan Robert Horvitz'in laboratuvarında doktora sonrası araştırma görevlisidiler. Horvitz'in laboratuvarında, 1 mm uzunluğunda nispeten mütevazı bir yuvarlak solucan olan *C. elegans*'ı incelediler. Küçük boyutuna rağmen, *C. elegans*, daha büyük ve karmaşık hayvanlarda bulunan sinir ve kas hücreleri gibi birçok özel hücre tipine sahiptir. Bu da onu çok hücreli organizmalarda dokuların nasıl gelişip olgunlaştığını araştırmak için faydalı bir model yapmaktır.

Ambros ve Ruvkun, farklı genetik programların aktivasyon zamanlamasını kontrol eden genlerle ilgileniyorlardı. Böylece çeşitli hücre tipleri doğru zamanda gelişebilirdi. Gelişim sırasında genetik programların aktivasyon zamanlamasında kusurlar gösteren iki mutant solucan türü olan *lin-4* ve *lin-14*'ü incelediler. Ödül sahipleri, mutasyona uğramış genleri tanımlamak ve işlevlerini anlamak istiyorlardı. Ambros, daha önce *lin-4* geninin *lin-14* geninin negatif bir düzenleyicisi gibi göründüğünü göstermişti. Ancak, *lin-14* aktivitesinin nasıl engellendiği bilinmiyordu. Ambros ve Ruvkun, bu mutantlar ve olası ilişkileriyle ilgilendiler ve bu gizemleri çözmek için yola çıktılar.

(A) *C. elegans*, farklı hücre tiplerinin nasıl geliştiğini anlamak için yararlı bir model organizmadır. (B) Ambros ve Ruvkun, *lin-4* ve *lin-14* mutantlarını inceledi. Ambros, *lin-4*'ün *lin-14* üzerinde negatif bir düzenleyici

gibi göründüğünü göstermişti. (C) Ambros, *lin-4* geninin protein kodlamayan küçük bir RNA molekülü, mikroRNA, kodladığını keşfetti. Ruvkun ise *lin-14* genini klonladı ve iki bilim insanı, *lin-4* mikroRNA dizisinin *lin-14* mRNA'sında tamamlayıcı bir diziyi eşleştirdiğini fark etti.

Doktora sonrası araştırmalarının ardından Victor Ambros, Harvard Üniversitesi'nde yeni kurduğu laboratuvarında *lin-4* mutantını analiz etti. Sistemik haritalama, genin klonlanmasını sağladı ve beklenmedik bir bulguya yol açtı. *lin-4* geni, protein üretim koduna sahip olmayan, alışılmadık derecede kısa bir RNA molekülü ürettiyordu. Bu şaşırtıcı sonuçlar, *lin-4*'ten gelen bu küçük RNA'nın *lin-14*'ü inhibe etmekten sorumlu olduğunu düşündürdü. Peki, bu nasıl işliyordu?



Bu sırada, Gary Ruvkun, Massachusetts General Hospital ve Harvard Tıp Fakültesi'nde yeni kurduğu laboratuvarında lin-14 geninin düzenlenmesini araştırdı. Ruvkun, o dönemde bilinen gen düzenleme mekanizmasından farklı olarak, lin-4'ün lin-14'ten mRNA üretimini engellemediğini gösterdi. Düzenlemenin gen ifadesi sürecinde daha sonraki bir aşamada, protein üretiminin durdurulması yoluyla gerçekleştiği anlaşıldı. Deneyler ayrıca, lin-14 mRNA'sında lin-4 tarafından inhibe edilmesi için gerekli bir segment bulunduğunu ortaya koydu. İki ödül sahibi bulgularını karşılaştırdı ve bu, çığır açıcı bir keşifle sonuçlandı. Kısa lin-4 dizisi, lin-14 mRNA'sındaki kritik segmentteki tamamlayıcı dizilerle eşleşiyordu. Ambros ve Ruvkun, lin-4 mikroRNA'nın lin-14'ü kapatarak mRNA'sındaki tamamlayıcı dizilere bağlandığını ve lin-14 proteininin üretimini engellediğini gösteren ek deneyler yaptılar. Daha önce bilinmeyen bir RNA türü olan mikroRNA tarafından sağlanan yeni bir gen düzenleme prensibi keşfedilmişti. Bu sonuçlar 1993 yılında Cell dergisinde iki makale olarak yayımlandı.

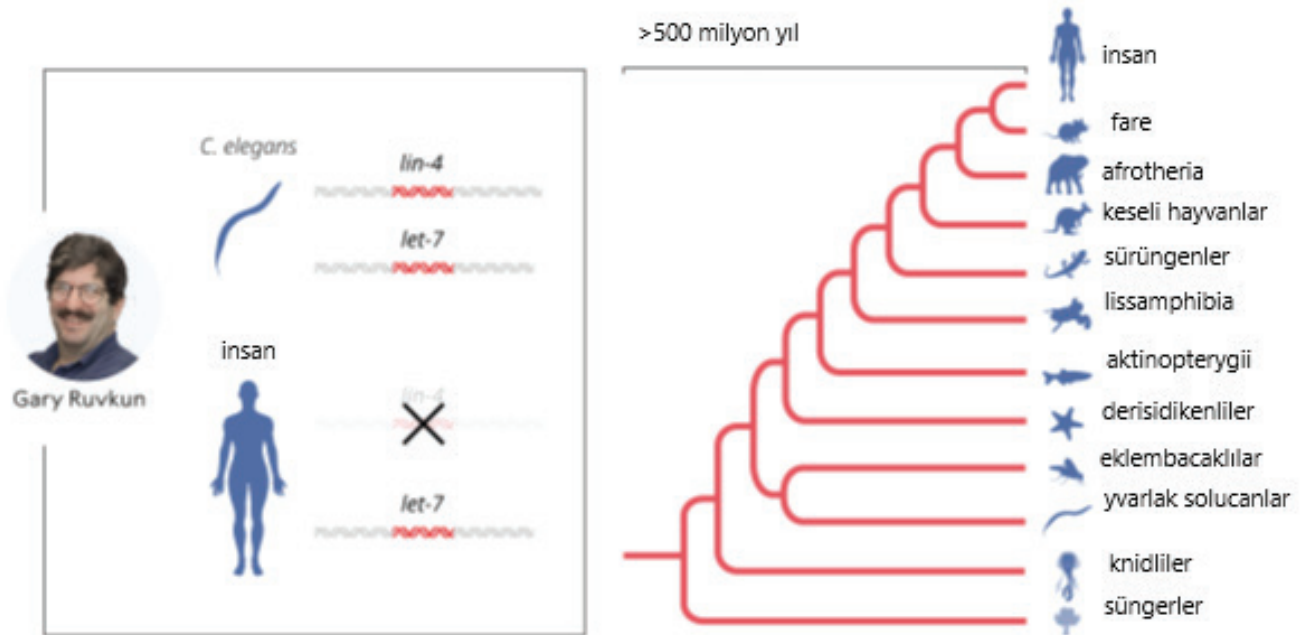
Yayımlanan sonuçlar, başlangıçta bilim camiasından neredeyse sağır edici bir sessizlikle karşılandı. Bulgular ilgi çekici olsa da alışılmadık bu gen düzenleme mekanizması C. Elegans'a özgü bir özellik olarak kabul edildi ve insanlarla veya daha karmaşık diğer hayvanlarla ilgili olmadığı düşünüldü. Ancak bu algı, 2000 yılında Ruvkun'un araştırma grubunun let-7 geni tarafından kodlanan başka bir mikroRNA'nın keşfini yayımlamasıyla değişti. Lin-4'ten farklı olarak, let-7 geni evrensel oldu ve hayvanlar aleminde yaygındı. Bu makale büyük ilgi uyandırdı ve sonraki yıllarda yüzlerce farklı mikroRNA tanımlandı. Günümüzde insanlarda farklı mikroRNA'lar için binden fazla gen olduğunu ve mikroRNA tarafından sağlanan gen düzenlemesinin çok hücreli organizmalarda evrensel olduğunu biliyoruz.

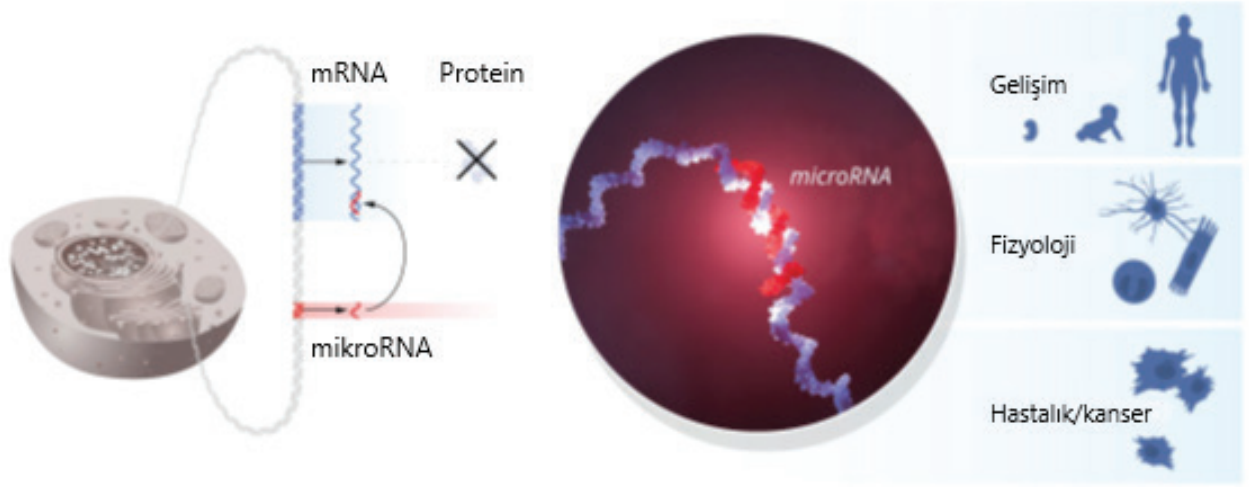
Ruvkun, evrim boyunca korunan ikinci bir mikroRNA kodlayan gen olan let-7 genini klonladı ve günümüzde mikroRNA düzenlemesinin çok hücreli organizmalarda evrensel olduğu bilinmektedir.

Yeni mikroRNA'ların haritalanmasına ek olarak, birçok araştırma grubu tarafından yürütülen

deneyler, mikroRNA'ların nasıl üretildiğini ve düzenlenen mRNA'lardaki tamamlayıcı hedef dizilere nasıl ulaştırıldığını ortaya koydu. MikroRNA'nın bağlanması, protein sentezinin engellenmesine veya mRNA'nın bozunmasına yol açar. İlginç bir şekilde, tek bir mikroRNA birçok farklı genin ifadesini düzenleyebilir ve tersine, tek bir gen birden fazla mikroRNA tarafından düzenlenebilir, bu da gen ağlarının tamamının koordine edilmesini ve hassas ayarını sağlar.

Fonksiyonel mikroRNA'lar üretmek için kullanılan hücresel mekanizma, aynı zamanda bitkilerde ve hayvanlarda başka küçük RNA moleküllerini üretmek için de kullanılır; örneğin, bitkilerin virüs enfeksiyonlarına karşı korunmasında bir savunma mekanizması olarak işlev görür. Andrew Z. Fire ve Craig C. Mello, 2006 Nobel Ödülü'nü, hücrelere çift sarmallı RNA eklenerek belirli mRNA moleküllerinin inaktive edildiği RNA enterferansını tanımlamalarıyla kazanmışlardır.





FİZYOLOJİK AÇIDAN BÜYÜK ÖNEME SAHİP KÜÇÜK RNA'LAR

İlk olarak Ambros ve Ruvkun tarafından ortaya konan mikroRNA yoluyla gen düzenleme, yüz milyonlarca yıldır varlığını

sürdürüyor. Bu mekanizma, giderek daha karmaşık organizmaların evrimine olanak sağlamıştır. Genetik araştırmalardan biliyoruz ki, mikroRNA'lar olmadan hücreler ve dokular normal şekilde gelişemez. MikroRNA yoluyla düzenlemenin anormal çalışması kansere katkıda bulunabilir ve insanlarda mikroRNA kodlayan genlerdeki mutasyonlar, doğumsal işitme kaybı, göz ve iskelet bozuklukları gibi durumlara neden olabilir. MikroRNA üretimi için gerekli proteinlerden

birindeki mutasyonlar, çeşitli organ ve dokularda kansere bağlı nadir fakat ciddi bir sendrom olan DICER1 sendromuna yol açmaktadır.

Ambros ve Ruvkun'un, *C. elegans* adlı küçük solucanda yaptıkları öncü keşif, beklenmedik bir buluştu ve tüm karmaşık yaşam biçimleri için hayati bir öneme sahip olan gen düzenlemesinde yeni bir boyut açtı.

2024 NOBEL FİZYOLOJİ VEYA TIP ÖDÜLÜ İSTATİSTİKLERİ

