

IN SILICO (BİLGİSAYAR ORTAMI)NDAKİ CANLILIK

Yrd. Doç. Dr. Hatice Bahar ŞAHİN

Khas öğretim üyesi

Bir etkileşimin bilgisayar ortamında (in silico) tahmini, deney tüpünde (in vitro) ortamda üretilen ilaçların, canlı ortamda (in vivo) hedef enzimlerle nasıl etkileşeceğini, hedef dışı başka proteinlerle etkileşip etkileşmeyeceğini (yan etki), kan ve lenf dokularını aşır hedef dokuya ulaşır ulaşmayacağını tahmin edebiliriz.

Kimi buluşlar, biyoloji ve sağlık bilimlerinde devrim yaratarak hayatımıza yön verirler. Hepimiz hayat standartlarımızdaki yükselmeyi, mikroskopun icadından aşır teknolojilerine kadar bu tür buluşlara borçluyuz.

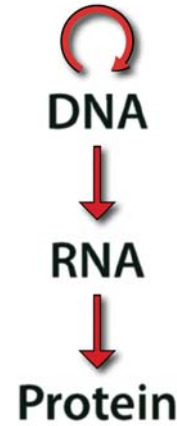
Son yarım asra damgasını vuran ise, şüphesiz bilgisayar teknolojisi. Bilgisayar biliminin biyolojik bilimlere entegrasyonu, yani in silico uygulanan biyoloji, yepyeni bir boyut açtı. Esas ilginç olan ise, önceleri karmaşık biyolojik veriyi incelemek için kullanılan bilgisayar teknolojisinin, daha sonra biyolojik veriyi yaratmak için kullanılması oldu.

Hesaplamalı biyoloji ve biyoinformatik 70'lerde bilgisayarların biyolojik amaçlarla kullanılması ile doğdu ve biyoloji ilk defa ıslak labdan çıkıp kuru labda kendine yer buldu. Bu beraberlik, bilgisayar teknolojisinin her sene üstel biçimde ilerlemesiyle daha da kenetleniyor. Bilgisayarların mümkün kıldığı biyolojik hesaplamaların bazıları artık hepimiz için erişilebilir ve anlamlı. Örneğin kalıtsal problemleri olan pek çok çift çocuk yapmadan önce kromozom analizi, DNA dizinlenmesi ve genetik taramadan geçiyor.

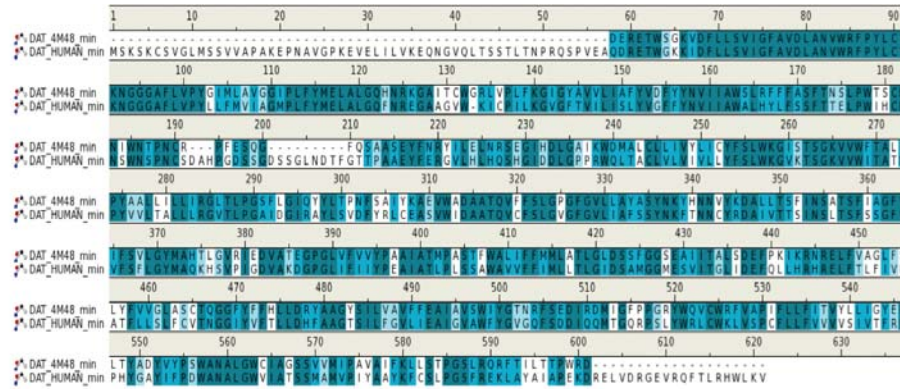
Hep biyolojik verilerin karmaşıklığından bahsediyoruz, peki nedir bu biyolojik veri? Bir canlının veya canlı topluluğunun sahip olduğu bütün biyolojik, kimyasal, matematiksel, sosyolojik vs. bilgi biyolojik veridir ve bilgisayar yardımıyla incelenebilir. Örneğin orkinosların göç yollarındaki değişikliklerden, 10 bin yılda mısırın tane sayısındaki artışa kadar her şey bu kavrama dahildir. Fakat biz bu yazıda, moleküler biyolojinin, hesaplamalı biyoloji ve biyoinformatikte kullanılması üzerine yoğunlaşacağız.

Merkezi dogma gereği, bütün canlılar (ve hatta cansız virüsler), DNA'larında nesilden nesile aktardıkları bir bilgi taşırlar (Bkz:

Şekil 1). Evrensel bir dilde yazılmış bu bilgi, parmak izi gibi bireye özgüdür; en azından bizim gibi eşeyli üreyen canlılarda. DNA bilgisi, canlının ihtiyaçlarına ve çevrenin durumuna uygun biçimde, RNA aracılığıyla proteine aktarılır. Protein bilgisi sadece canlıdan canlıya değil, aynı canlı içinde dokular arası, ya da aynı dokuda zaman içinde değişim gösterir. Örneğin hızla kendini yenileyen bağırsak dokusunun protein ifadesi ile neredeyse hiç yenilenmeyen sinir dokusunun ifadesi oldukça farklıdır. Bu kadarla kalmaz, sağlıklı bağırsak dokusu ile kanserli bağırsak dokusunun, hatta erken dönem bağırsak tümörü ile geç dönem bağırsak tümörünün protein profili birbirinden farklıdır. Tahmin edilebileceği üzere, bu ifade farklarını bilmek hayati önem taşır. Peki, bir insanda 20,000'den fazla gen ve bunun on katı kadar çeşit protein varken, ve bunlar bireyden bireye değişiklik gösterirken bu kadar çok veriyle nasıl başa çıkacağız? Tabii ki bilgisayarlarla. Uzaktan sadece sayı yığınları gibi görünen bu veriler ne işimize yarayabilir?Aslında pek çok işe. Pek çok alanda olduğu gibi, biyolojide de bilgi güçtür. Genetik yapısını bildiğimiz bireylere dair pek çok konuda fikir edinebilir, müdahale edebilir, yönlendirebiliriz.

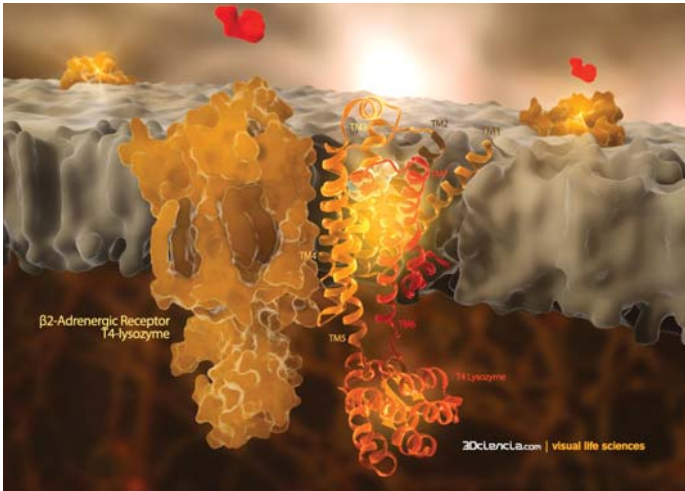
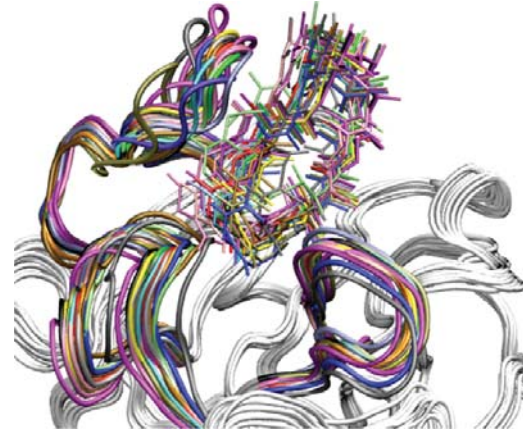


2000 yılında İnsan Genom Projesi açıklandı; 3 milyar bazlık DNA bilgisinin elde edilmesi 13 yıldan fazla sürmüş, 3 milyar doları aşan bir bütçeye mal olmuştu. Küçük fragmanlar halinde dizinlenen genom, biyoinformatik araçlar yardımıyla bir araya getirildi. Aslında sadece A, T, C ve G bazlarının ardı ardına diziliminden oluşan ikili sarmaldan öğrenebileceklerimiz biyoinformatik yeteneklerimizle sınırlı. (Bkz: Şekil 2, Prof. Dr. Kemal Yelekçi tarafından). DNA dizisindeki farklılıkların bireyin özellikleri ile ilintili olduğu aşır. Fakat bunun nasıl ve ne şekilde olduğu, halen biyolojinin önündeki en büyük sorulardan biri. DNA dizilimi ile canlı özellikleri arasındaki ilişkiyi incelemek için elimizdeki en kuvvetli araçlardan biri biyoinformatik. Günümüzde temel bilimle ilgilenen binlerce bilim adamı, halka açık ya da özel, geniş veri



setleri üzerinden bu ilişkileri şekillendirmeye çalışıyor, canlılığın tanımlanmasına yardımcı oluyor, evrimin ayak izlerini geri geri izleyerek geçmişe ışık tutuyor. Oldukça kalabalık bir grup bilim adamı ise hastalıklı ve normal dokuları bilgisayar üzerinde karşılaştırarak biyoinformatiğin sağlık alanında uygulamasını yapıyor.

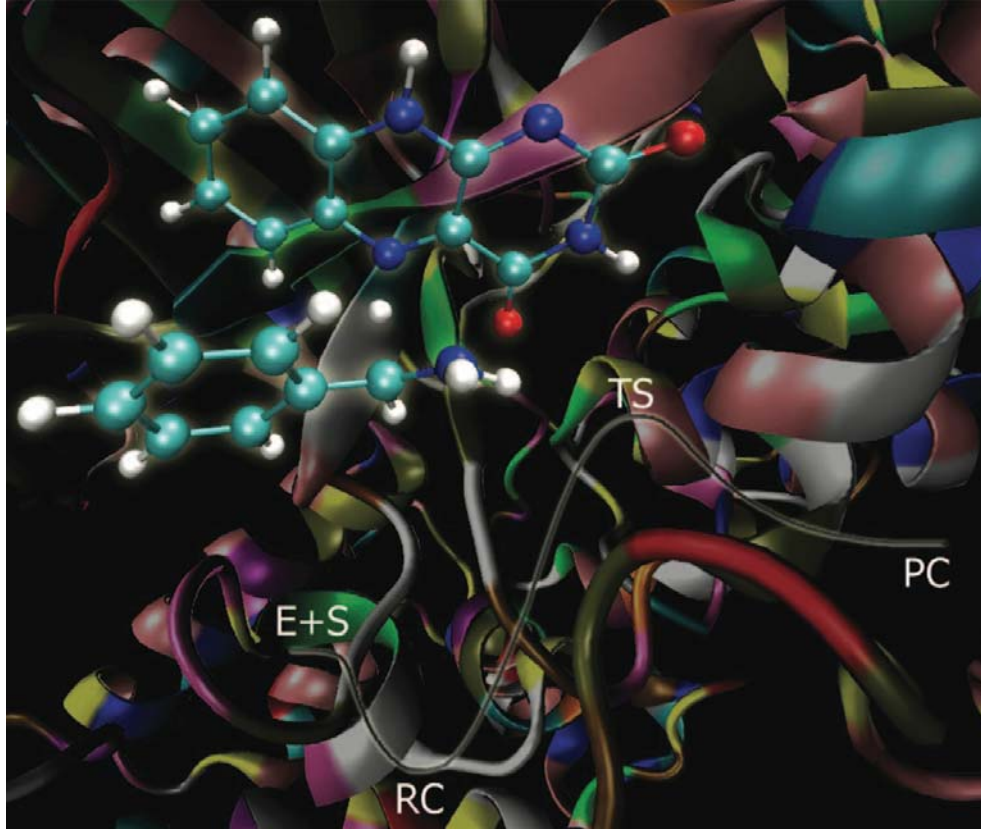
Canlılığın DNA kadar önemli diğer boyutu proteinlerdir. DNA'da tek boyutta doğrusal sıralanan bilgi, proteine aktarıldığında 3 boyutlu, elektrik yükü taşıyan ve farklı kimyasal özellikleri olan moleküller oluşturur. Proteinler canlılığın işlevsel yapıtaşlarıdır; moleküler makineler proteinlerdir; diğer moleküller daha ziyade yapısal amaçlarla kullanılır. İletişim de büyük ölçüde proteinlerle



sağlanır (Bkz: Şekil 3, <http://3dciencia.com/index-eng.php>) (yaptırdığımız hormon testlerini hatırlayın, hormonlar küçük haberci proteinlerdir). Proteinlerin yapısını bilmek, taklit etmenin ve müdahale etmenin kapılarını açar (örneğin doğum kontrol hapları). Protein yapılarının, hareketlerinin ve etkileşimlerinin bilgisayar ortamında modellenebilmesi ise, canlılığı bir adım daha bilgisayar ortamına taşımıştır. Hedeflediğimiz proteinin fizyolojik ortamda aldığı kararlı şekilleri bilmek proteine yapılacak her türlü müdahaleyi kolaylaştıracaktır (Bkz: Şekil 4, Doç. Dr. Demet Akten tarafından, “cyclosporin A/cyclophilin A” kompleksi).

Hesaplamalı biyolojide canlılık pek çok perspektiften bilgisayar ortamında modellenmiştir. Üniversitemiz biyoinformatik ve genetik bölümünde ise Prof. Dr. Kemal Yeleği ve grup arkadaşları protein molekülleri 3 boyutlu olarak bilgisayar ortamında modellemektedirler. Geçen sene, sinir sistemi bozukluklarında önemli bir protein olan nörodejenerasyon ve rejenerasyon mekanizmalarının çözülmesine katkıda bulunmak için Marie Curie bünyesinde 3.8 milyon Avroluk bir bütçe almışlardır (TINTIN projesi).

Mikro dünyada, proteinin üç boyutlu yapısı ile işlevi doğrudan doğruya bağlantılıdır. Modelleyebildiğimiz proteinlerin etkileşimlerini test edebiliriz. Moleküler etkileşimleri bilmek zaman zaman hayati önem taşır. Örneğin kullandığımız ilaçlar protein yapıları ile etkileşerek organizmamızı yönlendirirler. Bu etkileşimin bilgisayar ortamında (in silico) tahmini, deney tüpünde (in vitro) ortamda üretilen ilaçların, canlı ortamda (in vivo) hedef enzimlerle nasıl etkileşeceğini, hedef dışı başka proteinlerle etkileşip etkileşmeyeceğini (yan etki), kan ve lenf dokularını aşarak hedef dokuya ulaşarak ulaşmayacağını tahmin edebiliriz. Bu tahminler insan sağlığını korumak için atılacak önemli adımların ilkidir. Örneğin bir ilacın hedef proteine nasıl oturacağını bilmek ilaç hakkında hesaplama yapma veya ilacı modifiye etme imkanı tanır (Bkz: Şekil 5: Prof. Dr. Kemal Yeleği tarafından, Organic & Biomolecular Chemistry dergisine kapak olmuştur). Bilgisayar öncesi dönemde ilaçların uzun vadeli etkileri



tahmin edilemediği için ciddi problemler yaşanmıştır (Thalidomide faciası, vb.). İlaç adaylarını önceden in silico ortamda elemekten geçirmek, olası bir felaketin önüne geçebilir.

Bilgisayar teknolojisi, ilaca bakış açısını da kökünden değiştirdi. Artık hastalığı değil hastalığa sebep olan mekanizmayı hedefliyoruz. Yüzyıllar boyunca yaptığımız gibi, deneme yanılma yöntemiyle ve eldeki aday hammaddenin iyi geldiği hastalıkları taramaktansa, artık hedeflenen mekanizmayı istenen biçimde değiştirebilecek ilaç adayları taranıyor. Bu yöntemle, her bir projede 10 milyar kadar ilaç adayı molekül yola çıkıyor; çoğunlukla in silico ortamda elenen moleküllerin çok azı hücre kültürü ve hayvan deneylerine kadar çıkabiliyor. Bu açıdan hesaplamalı biyoloji inanılmaz miktarlarda ilaç adayını tek seferde hızlıca taramamıza izin veriyor (karbonun organik kimyası sayesinde 15 karbonluk küçük bir ilaç molekülü dahi sonsuz sayıda şekil alabilir). 3 boyutlu yapısı bilinen bir proteini hedefleyecek ilaç adayları ise doğrudan doğruya bilgisayar ortamında dizayn edilebilir. Akabinde kimyasal sentezi yapılır ve canlı ortamda test edilir. Bu gibi durumlarda, biyolojik/kimyasal bilginin bilgisayar ortamında de novo üretilmesine tank oluyoruz.

Biyoinformatik bölümü öğretim üyelerimizden Yrd. Doç. Dr. Şebnem Eşsiz Gökhan sinir hücresi glutamat reseptörleri üzerine çalışıyor. Bu reseptör proteinlerinin fazla aktivasyonu sinir hücresi ölmesine, dolayısıyla nörodejenerasyon ve hastalık durumuna sebep olur. Klasik farmakolojik yaklaşımlar ve deneme yanılma yöntemi ile bulunan, reseptörün direkt bloke edilmesini sağlayan

ilaç molekülleri test edildiğinde, denek fareleri komaya soktukları saptandı. Bu yüzden, reseptörlerin direkt bloke edilmemesi gerektiği anlaşıldı ve in silico metotlar ile, reseptörü farklı derecede aktive eden moleküller dizayn edildi (Bkz: Şekil 6, Yrd. Doç. Dr. Şebnem Eşsiz Gökhan tarafından, glutamat reseptörünün ligandı ile etkileşimi). Alzheimer's hastalığından tedavisi için FDA tarafından onaylanan kısmi inhibitör Memantin molekülü bu yolla keşfedilen en belirgin ilaçlardan biridir.

Düşmanı tanımak, düşmanı bertaraf etmektir. Hedefi iyi tanımak da, ilaç dizaynını büyük oranda kolaylaştırır. Örneğin AIDS'e sebep olan virüs HIV'in yapısının çözülmesi, kullanımda olan Agenerase (Amprenavir®) vb. ilaçların viral proteinleri hedef olarak dizayn edilmesine, AIDS ilaçlarının geliştirilmesine olanak vermiştir. Elbette tek örnek bu değil. Örneğin bakterileri, insan vücuduna zarar vermeden öldürmemizi sağlayan en emin yol, bakteriyel ribozoma saldırıdır. Bakteriyel ribozomun yapısının yakın zamanda çözülmesi de, yeni nesil antibiyotiklerin dizaynı için kapıları açtı.

Hesaplamalı biyolojinin giderek genişleyen hedefleri için ilk adımları atmış olan Martin Karplus, Micheal Levitt ve Arieh Warshel 2013 yılında Kimya Nobel ödülüne layık görüldü. Dijital dünyanın biyoloji ayaklarından biri olan hesaplamalı biyoloji ve biyoinformatik, 21. yüzyılda hepimizin desteğini bekliyor. Karbon bazlı organizmalarda doğan canlılığın in silico ortamda, yani bilgisayarda yeniden yaratılmasının sınırları ise sadece hayal gücümüzle kısıtlı.