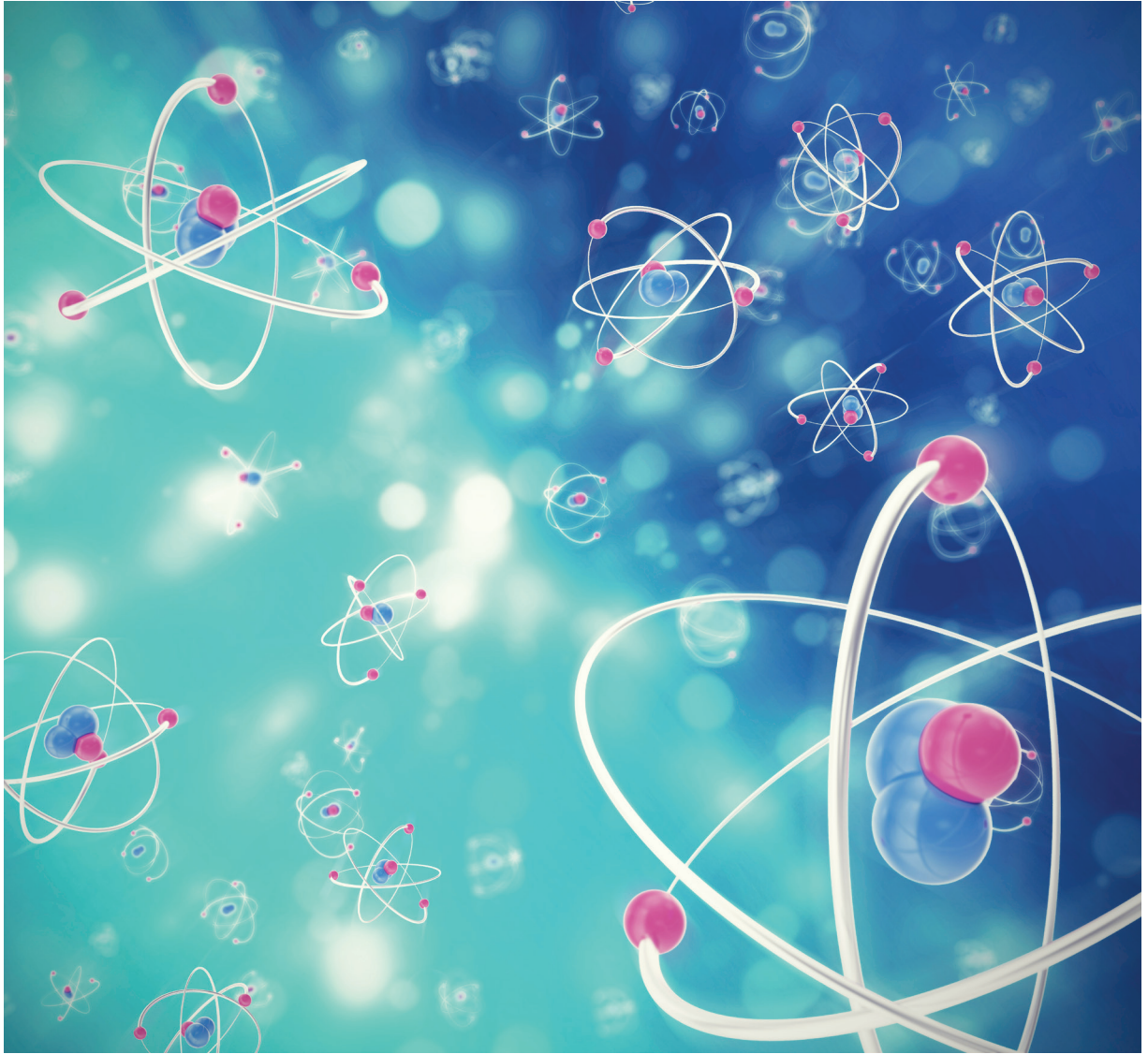


# FIZİK

## YENİ BİYOLOJİDİR



# Fizik Yeni Biyolojidir

Dr. Ilgım Göktürk, Dr. Fatma Yılmaz, Dr. Adil Denizli

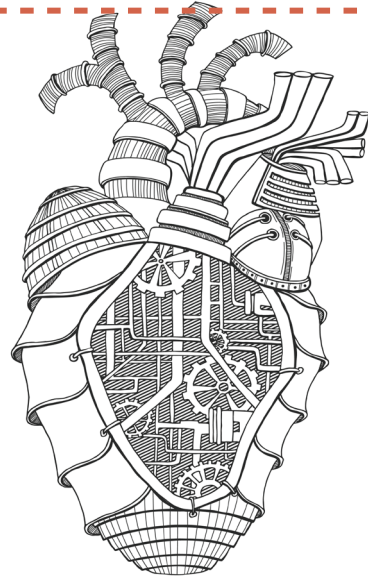
Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

Amy E. Shyer, laboratuvarında oluşturulan hücrelerinin hareket halindeki bir stop-motion klibini dizüstü bilgisayarında izliyor ve hücrelerin yaptıklarını neden yaptıklarına dair temel bir gerçeği ortaya koyuyor. Shyer'ın filmi, tavuk embriyolarından elde edilen deri hücreleri, doğru sertliğe sahip bir membrana yayıldığında neler olduğunu gösteriyor. Hücreler kare kare, küçük kümeler oluşturmaya başlayana kadar birbirini itip kakıyor. Canlı kuşlarda bu kümeler sonunda foliküllere dönüşerek tüyleri filizlendirecek. Bu cilt hücrelerinin gerçekleştirdiği durum, çekirdeklerindeki genler tarafından sağlanıyor. Bu genler, hücrelere kendilerini desenler halinde düzenlemeleri için sinyal gönderen ve doku parçaları oluşturmak üzere göç eden protein moleküllerini ifade ediyor. Bir organın şekillendiği süreç olan bu morfogenez modeli, DNA'yı hücre ve dokuların sağlıklı evriminden kanser ve Alzheimer

gibi hastalıkların gelişimine kadar tüm biyolojik süreçlerin merkezine koyan onlarca yıllık araştırmalarla desteklenmiştir. Sonuç olarak, Duyusal Sinirbilim Laboratuvarı başkanı A. James Hudspeth, "biyoloji son yirmi ya da otuz yıldır bir monokültür oldu" diyor ve bilim insanları, moleküler biyolojinin araçlarını kullanarak DNAmızın içinde saklı olduğu cevapları toplamaya odaklanıyor.

Bu yaklaşım, basit ve düzenli bir yaşam teorisi ortaya çıkarır—DNA, hücrelerimize ne yapacaklarını söyler ve onlar da yapar—ancak bu, hikayenin tamamını anlatmaz. Giderek artan sayıdaki araştırmacı, hücrelerin sadece kendi DNA'larından daha fazlasına yanıt verebildiğini ve genomik ve biyokimyanın her şeyi açıklayamayacağını söylüyor.

**Kimyalarını ve  
genetiklerini tamamladık.  
Artık bilim insanları  
hayatta olmanın mekaniğini  
keşfetmeye hazır.**





**Shyer (solda) yüksek lisans öğrencisi Emily Atlas ile tavuk embriyolarını incelemek için kullandıkları mikroskop başında. (Matthew Septimus tarafından fotoğraflanmıştır)**

Shyer ve Hudspeth biyomekanik ile ilgileniyorlar: İlk olarak Galileo ve Newton tarafından kurulan ve mühendislerin köprüler inşa etmesine ve uydular fırlatmasına fırsat veren aynı kuvvet ve hareket ilkeleri. Buldukları şey, hücrelere etkileden, komşuları ve üzerinde yaşadıkları yüzeyler tarafından uygulanan kuvvetlerin -hatta bu hücrelerin kıvrılırken, ilerlerken ya da işlerini yaparken yaptıkları hareketler bile- onların yaşamları için hayati önem taşıyabileceğidir. Genler ve proteinler olarak işlev görür ve aslında bazen gen ekspresyonu ve biyokimyasındaki değişiklikleri tetikleyebilir. Sonuçlar şaşırtıcı, hatta mantıksız olabilir. Örneğin, Shyer'in araştırması, mikroskop altında yoğun bir şekilde toplanan cilt hücrelerinin, biyokimyasal mesajlaşma sayesinde değil, yalnızca kendilerini itip çekerken uyguladıkları kuvvetler sayesinde hareket ettiğini gösteriyor. Shyer, "Hücreler kendi kendini organize ediyor ve bunu fiziksel etkileşimlere dayalı olarak yapıyorlar" diye

açıklıyor. Bu mekanik yönelimli bakış açısı biyolojik bilimlerde geçerlilik kazanıyor. Araştırmacılar şimdi, genellikle kendi icat ettikleri teknolojileri kullanarak, işitmeden DNA replikasyonuna kadar değişen olayların biyomekaniğini araştırıyorlar. Bunu yaparken hem normal hem de normal olmayan gelişmeyi sağlayan temel mekanizmaları aydınlatmayı, hastalıkların nasıl ortaya çıktığını anlamayı ve hatta tedavi ve korunma için yeni fırsatlar yaratmayı umuyor. Shyer'in merkezi dogmasına göre, bu konfigürasyon özel bir gen ekspresyonu modelinden kaynaklanmış olmalı -bir genin birbiri ardına aktivasyonunun gelişen dokuyu şekillendiren bir dizi moleküler olay ürettiği bir zincirleme reaksiyon. Ama ne kadar denerlerse denesinler, Shyer ve meslektaşları şimdiye kadar böyle bir model bulamadı. Bunun yerine, bağırsağın kendine özgü şeklinin, uygulamalı matematikçilerin ve inşaat mühendislerinin "burkulma sorunu" dediği durumdan

kaynaklandığını keşfettiler: bir binadaki sütunların stres altında bükülmesine ve eğilmesine neden olan aynı olay. Shyer için, tamamen mekanik bir sürecin biyolojik bir organın biçimini belirleyebileceğinin anlaşılması bir aydınlanmadı. Başka örnekler aramaya koyuldu ve model olarak kuş derisini seçti. Civciv embriyoları üzerinde çalışmak kolaydı - bunlar gelişim biyolojisinde temel bir unsurdur - ve geliştirdikleri foliküller, insan saçının büyüdüğü foliküllere çok benzerdir.

Daha önce bilim adamları, Shyer'in filminde gösterilen topaklanma davranışının, hücrelerin proteinler etrafında toplanmasına neden olan benzersiz bir gen ekspresyonu modeli tarafından yönlendirildiğini varsayıyordu. Diğer unsurların yanı sıra hücrelerin birbirine yapışmasına yardımcı olan bir protein beta-katenin'in tüm süreci koordine ettiği düşünülüyordu.



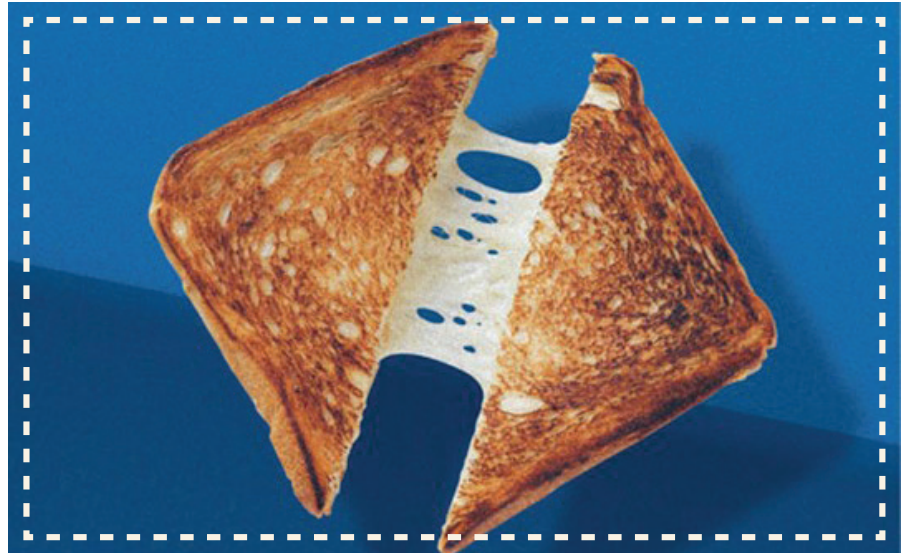
Ancak son zamanlarda Shyer ve meslektaşı Alan Rodrigues, kuş deri hücrelerinin kendilerini yeniden düzenlemeye başlamak için böyle bir ana düzenleyiciye ihtiyaç duymadığını gösterdi. Beta-katenin'i resimden çıkardığında, üzerinde oturdukları zar, ne çok sert ne de çok yumuşak olduğu sürece hücreler mutlu bir şekilde küçük kümeler oluşturdu.

Daha sonraki deneyler, bu hücre kümelenmesi başladığında, beta-katenin'in hücre çekirdeklerinde birikmesine neden olduğunu ve muhtemelen folikül oluşumunun devam etmesi için gereken gen ekspresyonu değişikliklerini tetiklediğini ortaya koydu. Bu bulgular, deri gelişimi anlayışımıza önemli bir katkıda bulundu ve beta-katenin'in hala önemli olmasına rağmen artık tüm süreci kontrol eden biyokimyasal molekül olmadığını gösterdi. Ayrıca, Shyer ve Rodrigues mekanik olayların bazen moleküler olayları nasıl yönlendirebildiğini kanıtladı. Shyer ve Rodrigues, doğada embriyonik folikül gelişiminin muhtemelen mekanik ve moleküler süreçler arasında sürekli bir alış-veriş içinde olduğunu ve bir taraftaki değişikliğin diğer tarafı tetiklediğinden şüpheleniyor. Bu geri bildirim döngüsündeki mekanik ve moleküler adımların sırasını aydınlatmak, araştırmacıların insan derisi morfogenezini anlamalarına yardımcı olacak ve araştırma amacıyla laboratuvar ortamında daha gerçekçi bir cilt dokusu üretimini sağlayacaktır.

Rodrigues ve Shyer kanseri tedavi etmek için yeni stratejiler geliştirme umuduyla tümör oluşumunun mekanik temellerini de araştırıyor. Kanser temelde fiziksel bir problemdir ve hücrelerin ve dokuların nasıl davrandığı ile ilgilidir" diye açıklıyor Shyer. Sonuç olarak, kanser hücrelerini oluşturan moleküler hataları hedef alan ilaçlar, tümör gelişiminde yer alan fiziksel olayları ele alan tedavilerle birleştirilirse daha da etkili olabilir. Mekanik kuvvetler hücreleri davranış değiştirmeye teşvik edebiliyorsa, hücreler bu kuvvetleri ilk etapta nasıl algılıyor? Başka bir deyişle, bir hücre, bir komşu hücre tarafından dürtüldüğünde veya dayandığı yüzeyin yumuşak mı yoksa sert mi olduğunu nasıl hissediyor?

Yapısal Biyofizik ve Mekanobiyoloji Laboratuvarı Başkanı Gregory M. Alushin, son teknoloji elektron mikroskobu ve bir dizi yaklaşımla bu gizemleri çözmeye çalışıyor. Alushin, hücrelere uygulanan kuvveti tespit etmek için hücre içi iskeletin kullandığı mekanosensasyonu inceliyor. Bir hücre kendini sert bir yüzeyde bulduğunda veya başka bir hücreyle temas ettiğinde hücre iskeleti deforme olur. Bu, hücreye önemli bilgileri iletir ve bir dizi biyokimyasal sinyali tetikleyerek uygun bir yanıt başlatır. Çoğu durumda, yanıt harekettir. Hücrenin motor proteinleri -mekanik güç üretebilen ve kendi güçleri altında hareket edebilen özel moleküller- hücre iskeletinin parçalarını çeker, şeklini değiştirir, dengesini değiştirir ve hücreyi harekete geçirir. Sonunda hücre göç etmeye başlar. Hücre göçü, sağlıklı doku gelişimi sırasında ve kanser dahil bazı hastalıklarda gerçekleşir. Örneğin, bir meme kanseri tümörü ne kadar sertleşirse, onu oluşturan hücrelerin göç etme olasılığı o kadar artar - bu da kanserin diğer organlara yayılma olasılığını artırır ve hastanın hayatta kalma olasılığını azaltır. İlgili mekanik süreçleri ve ortaya çıkardıkları biyokimyasal sinyalleri anlamak, muhtemelen kanserle savaşmak ve doku yenilenmesini teşvik etmek için yeni ilaçların keşfine yol açabilir.

Ancak bilim insanları, hücre iskeletindeki değişikliklerin hücrenin mekanik kuvvete maruz kaldığını hissetmesine nasıl izin verdiğini henüz tam olarak anlamıyor. Bilim insanları mekanik sinyallerin biyokimyasal sinyallere dönüşmesinde rol oynayan çeşitli moleküler aktörleri tanımlayamadılar. Ayrıca, bir hücrenin çekme veya itme deneyiminden bir protein üretimini artırmaya veya belirli bir yönde sürünmeye nasıl geçtiğini tam olarak belirleyemediler. Alushin, hücre iskeletinin önemli bir bileşenini oluşturan ince iplikler olan aktin proteininden oluşan filamentleri inceleyerek bunu başarmaya çalışıyor. Bunu yaparken Alushin, kuvvete tepki olarak aktine bağlanan bir protein olan FHL de dahil olmak üzere belirli molekülleri çektiğine inandığı filamentler üzerindeki lezyonları tespit etti. FHL molekülleri aynı zamanda gen ekspresyonunu da düzenliyor. Ortaya çıkan sonuçlar, FHL'nin doğrudan kuvvete tepki verdiğini, bir hücrenin aktin filamentlerini kapladığını veya gerilip gerilmediğine bağlı olarak çekirdeğinde biriktiğini açıkça gösterdi. Alushin, FHL'nin daha önce saflaştırılmış aktin filamentlerinde tanımladığı lezyonlara spesifik olarak bağlandığını düşünüyor.



Yeni bileşiklerle hastalıklı hücrelerin istenmeyen bölgelere taşınımını durdurmak mümkün olabilir.

Alushin'in kriyo-EM kurulumu, henüz ihtiyaç duyduğu ayrıntı seviyesini sağlayamıyor. Ancak, verilerinin kalitesini, FHL'nin aktini tam olarak nasıl bağladığını belirleyebileceği noktaya getirmek için, örneğin tüm hücre dilimlerini görüntülemek için yeni donanımlar içeriyor ve görüntü çözünürlüğünü artırmak için yeni yöntemler kullanıyor.

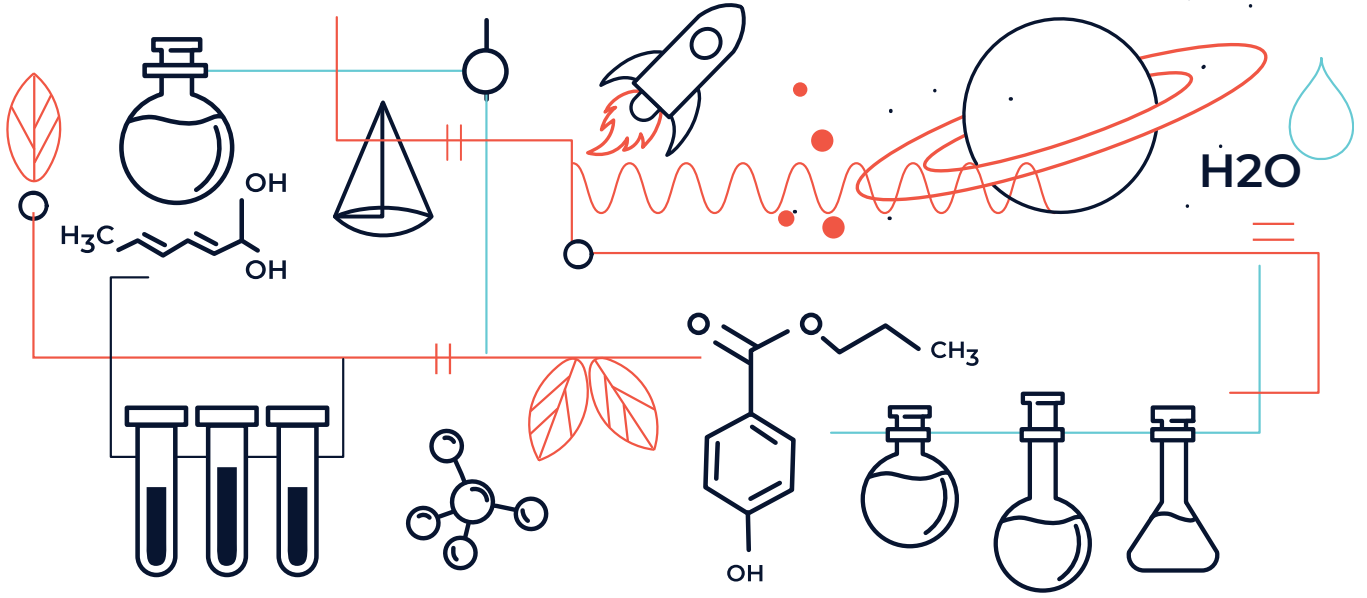
Profesör F.M. Kirby Hudspeth, kırk yıldan fazladır işitmenin fizyolojik temelini araştırıyor ve bunu kanıtlayacak donanımına sahip. Ofisi, kulaklarımızdaki birincil işitsel alıcılar olan tüy hücrelerinin mekanik ses dalgalarını beyin tarafından yorumlanabilen elektrik sinyallerine nasıl dönüştürdüğünü gösteren ev yapımı cihazlarla dolu. "Hüresel düzeyde, bu var olan en karmaşık biyolojik makinedir" diyor. Hudspeth ve ekibi, bu uç bağlantılarının işitme sisteminin dahili amplifikatöründe çok önemli bir bileşen olduğuna inanıyor: yerleşik bir işitme cihazı gibi gelen işitsel sinyalleri artıran fiziksel bir mekanizma.

Ancak yaralanma, hastalık veya yaş nedeniyle hasar görürse işitme kaybı meydana gelir. Bu nedenle, buradaki bilinmeyenleri keşfetmek, işitme sorunu yaşayan yüz milyonlarca insana yardım etmek için hayati önem taşımaktadır. On yıllardır bilim adamları, stereocilia'nın tabanında bulunan iyon kanallarının açılıp kapanmasında elastik özelliklere sahip sözde bir geçit yayının dahil olması gerektiğinden şüpheleniyorlardı. Esneklik çok önemli, çünkü bu yay sistemi çok sert olsaydı işitme sistemimiz olağanüstü hassasiyet gösteremezdi. Ancak son zamanlarda Hudspeth ve ekibi bu sertliğin bir sorun oluşturmayacağını kanıtladı. Tobias Bartsch tarafından özel olarak oluşturulmuş olağanüstü hassas bir optik cımbız seti: son teknoloji parçası olarak geliştirilen tek tek molekülleri yakalayan ve manipüle edebilen odaklanmış lazer ışığı kullanan optik bir cımbız. Hudspeth ve Bartsch, deneyleri için, ip benzeri bir kaderin molekülünün her iki ucunu, biri sabit, diğeri hareketli iki küçük boncukla

bağladı. Araştırmacılar daha sonra, hareketli boncuğu lazerle ışınlayarak, kaderini çeşitli miktarlardaki kuvvetle gererek ve ne kadar uzağa ve ne kadar hızlı uzayabileceğini ölçerek hareket ettirmek için Bartsch'in optik cımbızlarını kullandılar. Tek bir nanometre veya metrenin milyarda biri kadar hassas olan bu ölçümler, proteinin, uç bağlantıların kulaktaki yaylar gibi işlev gördüğünü ve yaylardaki mekanik özelliklere sahip olduklarını kanıtladı. Şimdi ekip, uç bağlantılarının fiziksel olarak stereocilia ve iyon kanalları arasında mekanik kuvveti işitme için yeterince hızlı iletebilme yeteneğine sahip olup olmadığını belirlemeye çalışıyor - insanların saniyede 20.000 döngüye kadar olan frekanslardaki sesleri duyabildiği düşünüldüğünde, bu hiç de ortalama bir başarı değil. Nanosaniye kadar küçük. Aynı zamanda, araştırmacılar, uç bağlantı proteinlerini etkileyen yaklaşık 150 genetik mutasyonun mekanik sonuçlarını araştırmak için optik cımbızlarını genomik yöntemlerle birlikte kullanıyor. Genellikle



Liu (solda) doktora sonrası Sai Li ile. DNA'yı manipüle etmek için kullandıkları alet, titreşim sönümleyici duvarları olan bir bodrum katında bulunuyor (Mario Morgado tarafından fotoğraflanmıştır).



son derece belirsiz olsa da, bu mutasyonlar sağırılık da dahil olmak üzere çeşitli gelişimsel anormalliklerle ilişkili. Amy Shyer'in mekanik ve biyokimyasal olaylar arasındaki etkileşimin deri hücrelerinin foliküller oluşturmasına nasıl sebep olduğunu incelemesiyle aynı şekilde, Hudspeth'in laboratuvarında doktora sonrası araştırmacı Anna Erzberger de duyu organlarının gelişimini yönlendiren moleküler ve mekanik faktörlerin kombinasyonunu zebra balığında araştırıyor.

Belki de hiçbir yerde bildiğimiz klasik mekanik ile 21. yüzyıl moleküler biyolojisi arasındaki tamamlayıcılık, Nano Ölçekli Biyofizik ve Biyokimya Laboratuvarı başkanı Shixin Liu'nun çalışmasından daha belirgin değildir. Çalışmaları sağlıklı gen ekspresyonunun sağlanmasında moleküller arasındaki çarpışmaların nasıl önemli bir rol oynadığını gösteriyor.

Liu moleküler makineleri araştırıyor: kimyasal enerjiyi mekanik işe dönüştüren özel protein kompleksleri. Her ne kadar benzin yerine yüksek enerjili biyolojik moleküller yaksalar da onları araba motorlarıyla karşılaştıran Liu, "Gerçek dünyadaki makinelerden o kadar da farklı değiller" diyor. Liu, özellikle gen ekspresyonu ve regülasyonu sağlayan

moleküler makinelerle ilgileniyor. Bu karmaşık görevler, sırasıyla DNA'yı kopyalayan ve RNA üretimine yardımcı olan DNA ve RNA polimerazları da dahil olmak üzere birkaç farklı moleküler makine arasında yakın koordinasyon gerektirir. Bilim adamları, bu moleküler makineler birbirleriyle, DNA'mızla ve bu DNA'nın depolandığı kromozomlarla fiziksel temas geçtiğinde meydana gelenlerin mekaniğini ve sonuçlarını henüz tam olarak anlamış değil. Bu makineler hastalıklarla yakından bağlantılı. Normal gen ekspresyonunu nasıl etkinleştirdiklerini ve bozduklarını anlamak, her türlü yeni ilaç ve tedavilerin keşfine yol açabilir.

Bir yandan, DNA'ya bağlanıp işlerini yaparken moleküler makinelerin filmlerini

oluşturmak için yüksek çözünürlüklü floresan mikroskobu kullanılıyor. Örneğin, DNA sarmalı gibi bir makineyi bir floresan işaretleyici ile etiketleyerek, onun bir DNA parçasıyla etkileşimini izleyebilir ya da DNA polimerazın okuyabilmesi için çift sarmalı çözebilir. Makinenin farklı parçalarını farklı renklerle etiketleyerek, proteinin konformasyonunu çıkarabilir. İki farklı makineyi farklı renklerde problemlerle etiketleyerek, bunların nasıl etkileşime girdiğini görebilir. Bununla birlikte, tüm bu projeleri birleştirmek, biyolojik bileşenlerin fiziksel etkileşimlerinden başka hiçbir yolla toplanamayan öğrenilecek çok şey olduğunu göstermektedir. Şimdiye kadar keşfedilenler buzdağının sadece görünen kısmı.

"Biyolojide mekaniğin rolü, büyük ölçüde hafife alındı"

**Hudspeth.**

