

YAŞAMIN SIFIRDAN ŞEKİLLENDİRİLECEĞİ
GÜNLER ARTIK ÇOK YAKIN..

YAPAY BİYOLOJİ

Güzel bir hafta sonu, büyük alışveriş merkezlerinden birine gidiyorsunuz. Baharın ilk günleri... bahçeniz için değişik bitki tohumları almak için reyonları dolaşıyorsunuz. Tohumların bulunduğu sergiye geldiğinizde, gözünüze normalden biraz farklı tohum ambalajları çarpıyor. “Masanızı ellerinizle yetiştirin!”, “Her mevsim yeşil kalabilen heykeller”, “Köpeğiniz için kulübe yapmakla uğraşmayın, yalnızca sulayın”...

Şimdilik olanaksızmış gibi geliyor belki... ama kesinlikle değil. Çok basit bir anlatımla, hücre elemanlarının tamamını yapay olarak şekillendirip, tıpkı bir elektrik devresinde yer alan elektronik elemanlar gibi kullanabilmeyi başardıkları anda, biliminsanları yukarıda yazanların hepsini yapabilecek.

Önümüzdeki birkaç yıl içinde yapılabilecekler konusundaki öngörüler, çok zor bulunan bazı bitkilerden elde edilebilen ilaç hammaddelerini sentezleyebilecek bakteriler oluşturulabileceği, bez dokuyabilecek virüslerin üretilebileceği, hatta şimdilik çok uzak bir hayal gibi görünse de, küçük bir kulübecik şeklinde büyüyecek bir ağacın üretilebileceği yönünde. Tabii ki, insan genomuna yeni kromozomların eklenebileceği de ilk akla gelenlerden. Belki de artık kızılötesi görüş için özel optik araçlara gerek duymayacağız, genomumuza eklenebilecek birkaç kromozom parçası sayesinde zaten bu özelliğe sahip olabileceğiz. Yaralarımız, yapay olarak üretilmiş mikroorganizmaların yardımıyla çok kısa bir zamanda iyileştirilebilecek. Hatta, benzer mikroorganizmaların kullanımıyla, kendi hasarlarını onarabilen makineler bile üretililecek.

Massachusetts Teknoloji Enstitüsü (MIT) Biyoloji Mühendisliği Bölümünden Drew Endy ve öğrencileri, kısa süre önce, biyolojide yeni bir mühendislik dalı kurmak için kolları sıvadılar. Grubun yapmak istediği, elektronik mühendislerinin elektronlarla yaptıkları işlerin benzerlerini, canlı sistemlerde yer alan hücrelerle yapmaktı. Yani, transistörler yerine DNA'dan oluşan, elektronik ilkeler yerine biyolojik ilkelerle çalışan ve mekanik aksamlar yerine canlı bakterilere yerleştirilecek olan sayaçlar hazırlamak. Böyle bir sayaç, bir hücrenin belirli bir zaman aralığında kaç kez bölündüğünü ya da herhangi bir metabolik tepkimenin ne sürede tamamlandığını, ya da bu tepkimelerde hangi yapıların görev aldığını ve sonuçta ne miktarda ürün oluşturulduğunu ölçebilecekti. Hücre bölünmelerini belirleyebilecek böyle bir sayacın, kanser araştırmaları için ne büyük değer taşıyabileceğini bir düşünün! Bu mühendislik dalı, yapılmak istenen şeyi tasarlayabileceğinden, bu tasarımın işe yarayıp yaramayacağını inceleyebileceğinden ve söz konusu tasarımı temelinden başlayarak yapılandırılabilirliğinden, genetik mühendisliğinden daha farklı bir özellik taşıyacaktı. Bu nedenle de, farklı bir adı olmalıydı: **“Yapay Biyoloji”**.

Aynı ekip, geçen yıl puantiyeli görünümde koloniler oluşturan bakteri-

ler, önceki yıl da yılbaşı ağacı ışıkları gibi yanıp sönen mikroorganizmalar üretmişti. Bunlar henüz çok küçük gelişmeler; ancak gelecekte başarılabilirler konusunda da bir o kadar heyecan verici. Ekibin esas amacı, belirli bir biyolojik devreyi tasarlamaktan öte, herhangi bir biyolojik devrenin tasarımı için neyin gerektiğini ortaya çıkarabilmek.

Programın kurucusu olan Drew Endy, aslında bir inşaat mühendisi. Üniversiteyi bitirdikten sonra, biyolojiye olan merakı yüzünden çevre mühendisliği ve moleküler biyoloji alanlarına yönelen Endy, doktora çalışmaları için *E. coli* bakterisini enfekte edebilme özelliğine sahip olan bir virüsün (T7) bilgisayar modelini geliştirdi. Bu model üzerinde genetik düzenlemeler yapan Endy, çalışmalarının ilk zamanlarında sürekli başarısızlığa uğraması nedeniyle hayal kırıklığına yenik düşmek üzereyken, 90'lı yılların sonuna doğru Moleküler Bilimler Enstitüsü'ne katılmasının ardından, bu işe aslında iki farklı yoldan yaklaşabileceğini fark etti: 1) Herhangi bir organizmanın bilimini çok daha iyi anlayarak daha iyi modeller yapabilmek, ya da 2) Doğanın tasarımını bir kenara bırakıp, bu tasarımları kullanıma daha uygun bir biçimde yeniden oluşturmak.

İkinci yaklaşıma göre kişiselleştirilmiş biyolojik sistemler yaratmak, sıfırdan DNA dizilimi yazmak anlamına geliyordu. Endy'nin bu fikri oluş-



Drew Endy

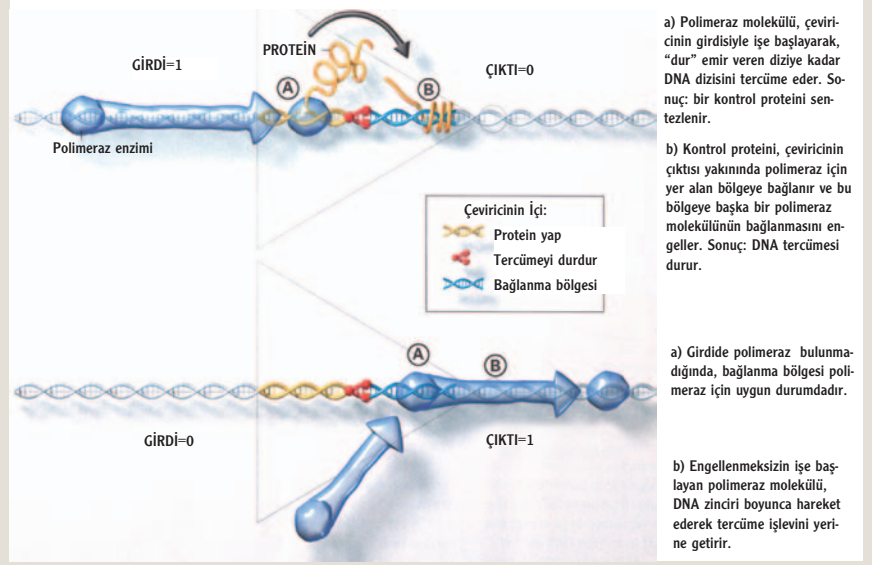
maya başladığındaysa, henüz DNA'nın okunması yolunda ilk adımlar atılıyordu. Ancak, 1990'lar boyunca DNA'nın okunması konusundaki çalışmaların hızla devam etmesi, 2000'li yıllara gelindiğinde DNA'nın yapay olarak sentezlenebileceği olasılığını müjdeliyordu.

Endy ve arkadaşları, istedikleri şekilde davranabilecek, değiştirilebilecek parçalar içeren ve bu sayede de hiçbir normal canlının başaramayacağı işlevleri yerine getirebilen canlı sistemler tasarlayarak inşa ediyorlar. Bu yeni araştırma alanının 3 temel amacı var: 1) Canlılığı, parçalamak yerine inşa ederek öğrenmeye çalışmak, 2) Geçmiş çalışmaların geliştirilmesi ve birleştirilmesiyle daha karmaşık sistemler ortaya çıkarılmasını sağlayarak, genetik mühendisliğine biraz daha “mühendislik” katmak ve



Bir Biyobirim Nasıl Çalışıyor?

Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nün (MIT) yapay biyoloji laboratuvarlarında, basit bir işlevi gerçekleştirebilecek şekilde tasarlanan ve temel yapıtaşı olarak kullanılan DNA parçacıklarına "biyobirim" adı veriliyor. Biyobirimlerin büyük bir çoğunluğu, mantık kapıları, anahtarlar ve sayaçlar gibi elektronik devre elemanlarıyla işteş (analog) kabul ediliyor. Elektronik devrelerde yer alan bir çeviricinin (inverter) çalışma mantığı, sinyallerin tam tersine çevrilmesine dayanıyor. Örneğin girdi 1'e eşitse, çıktı 0 oluyor (ya da tam tersi). Bu yapıların biyolojik uyarlamaları, kabul edilen biyobirimler de benzer bir mantıkla çalışıyorlar. Tek fark, elektrikteki akım yerine, DNA dizisindeki genetik bilgiyi mRNA'ya çeviren RNA polimeraz enziminin DNA zinciri üzerindeki hareket oranını sinyal olarak kullanmaları. Girdi olarak RNA polimeraz enziminin varlığı hiçbir çıktı elde edilememesine neden olurken, girdide RNA polimeraz enziminin eksikliği de, çıktı olarak polimeraz enziminin oluşmasına neden oluyor. Bu da, tipik bir çevirici işlevi...



böylece adının hakkını daha fazla veren bir çalışma alanı haline getirmek, ve 3) Yaşamın ve makinelerin sınırlarını, gerçek anlamda programlanabilen organizmalar ortaya çıkabilecek duruma gelinceye kadar zorlamak.

California Teknoloji Enstitüsü (Caltech) çalışanlarından Michael Elowitz, 2000 yılında *E.coli* bakterisi üzerinde küçük bir "biyolojik devre" denemesi yapmıştı. Birbirini sırayla açıp kapatabilen 3 baskılayıcı (represör) genin yer aldığı bu devrenin özelliği, genlerden birine ışımaya özelliği olan bir proteinin bağlanması sonucunda,

yılbaşı ağacı ışıkları gibi yanıp sönen bakterilerin elde edilmesine olanak tanımasıydı. Elowitz, teknik anlamda baskılayıcılardan oluşan bu salıncı (osilatör) devreye, "represilatör" adını verdi. Bu çalışmadan etkilenen Drew Endy de, ilk yılın projesi olarak öğrencilerinden daha gelişmiş ve kararlı yapıda, benzer devreler tasarlamalarını istedi. Ancak, yapılan projeler sentezlenmek üzere laboratuvara gönderildiğinde, hoş olmayan sürprizlerle karşılaştılar. İşin en başında, öğrencilerin tasarladığı dizilerin yarısından fazlası sentezlenemedi. Sonraki aşı-

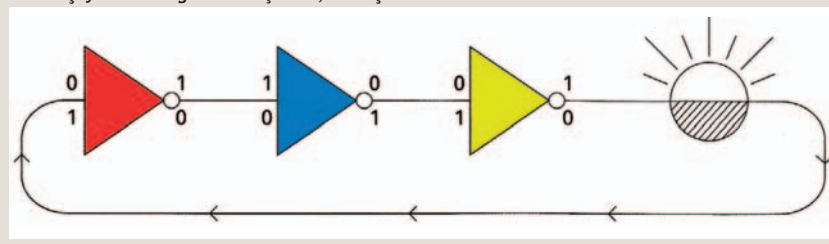
malardaysa, yapay DNA aşılamanın hücreler hiçbir şekilde işbirliği göstermediler. Altı ay süren çalışmalar sonucunda, hücreleri düzgün şekilde çalışmaya ikna edebildiler. Ancak, yine de herhangi bir ışıdamada elde edilememesi, işin bir "uyum" sorunu olduğu gerçeğine dikkati çekti.

Genleri değişikliğe uğratılan yapay proteinlerin üretimi konusunda ipleri elinde tutan büyük firmaların çalışmaları, bu yeni gelişmeler sonucunda artık istenen özelliklere sahip proteinlerin sıfırdan elde edilebilmesinin başlamasıyla, biraz sekteye uğrayacak gibi görünüyor...

Sonraki Basamak: Biyolojik Salıncı (Osilatör) Yaratmak

Massachusetts Teknoloji Enstitüsü (MIT) ekibi, biyolojik çeviricileri, morötesi (UV) ışık altında ışımaya yapabilen bir hücre tasarlamak için kullandılar. Bu biyolojik salıncı, bir döngü şeklinde birbirine seri bağlanmış üç çeviriciden ve ışımaya yapabilen bir protein salgılayan bir bileşenden oluşuyordu. Döngüdeki ilk çevrim, en başta-

ki çeviriciye girdi ulaşmaması durumunda proteinin sentezlenebilmesine ve dolayısıyla da hücrenin ışımaya olanak veriyordu. İkinci çevrimdeyse, ilk çeviriciye girdinin ulaşması, protein sentezini durduruyordu ve hücre sönüyor, sonraki çevrimler de bu şekilde ilerliyordu.



Pastanın Diğer Dilimleri...

Drew Endy'nin yakın arkadaşlarından olan Rob Carlson, Endy'nin çalışmalarını henüz çok tazeyken, biyoteknolojilerin gelişim hızı konusunda küçük bir çalışma yaptı. Bu çalışmaya göre, İnsan Genom Projesi kapsamında kullanılan DNA okuyucu aygıtların her 18 ayda bir verimliliklerinin arttığı, DNA sentez işlemlerininse çok daha hızlı bir şekilde geliştiği ortaya çıktı. Araştırmaların, bu "Carlson eğrilerine" uygun şekilde yürütülmesinde, 2010 yılında herhangi bir laboratuvarında tek bir araştırmacının,

bir gün içinde insan genomunun önemli bir bölümünü sıfırdan sentezleyebilecek duruma gelmesi işten bile değildi.

Xerox PARC firması çalışanlarından Lynn Conway ve Caltech profesörü Carver Mead de, geliştirdikleri daha esnek yapılı çip (yonga) yapım tekniğiyle pastada payı olan diğer araştırmacılar. Tek bir yonga üzerinde onbinlerce mantık kapısının yer aldığı VLSI (çok büyük ölçütlerde kaynaşım) tekniği, mühendislerin, üretim aşamalarını düşünmeye gerek duymadan elektronik aksamlar üzerinde yoğunlaşabilmelerini sağladı.

Conway'in bu tekniğinden etkilenen Drew Endy ve Tom Knight, moleküler biyoloji alanında da benzer bir sıçrama sağlamak hedefiyle, öğrencilerinden bir DNA devresi tasarlamalarını istedikler. Protein tanımlayıcı gen bölgelerini ve proteinlerin bağlanarak devreyi çalıştıracığı ya da durduracağı bölgeleri içeren bu DNA dizilimleri, *E.coli* örneklerinde denenmek üzere MIT laboratuvarlarına gönderildi. Yaşamı boyunca Lego hayranı bir elektronik mühendisi olan Tom Knight, aynı zamanda, Endy'e çalışmalarında yardımcı olan ve "biyobirimler" olarak adlandırılan yapıları tasarlayarak

2001 yılında kullanılmak üzere hazırlayan araştırmacı.

İlk tasarlanan biyobirimler, birbirlerine işlevsel olarak değil, yalnızca fiziksel olarak uyumluydu. Birkaç başarısız deneme sonrasında Endy ve Knight, bu birimlerin nasıl işlevsel olarak da birbirlerine uyumlu hale getirilmesi gerektiği konusunda kafa yormaya başladılar. Bileşenler arasında, elektronikteki "akım" gibi tutarlı bir ölçüt olması gerektiğinin farkındaydılar. Sonunda, bu ölçütün DNA dizilimi boyunca ilerleyerek kopyalama işlemini yürüten RNA polimerazın işleme hızı olması gerektiği konusunda karar vardılar ve bu ölçüte PoPS (saniyedeki polimeraz sayısı) adını verdiler.

Çalışmanın sonucunda, standart bir sinyal tipiyle işleyen transistör, kapasitör ve rezistörlere benzer standartize edilmiş parçalardan oluşan bir kütüphane elde ettiler. Böylece, yapay biyoloji, bir çocuğun ilk elektronik oyuncak setinin karmaşıklığına erişmiş oldu.

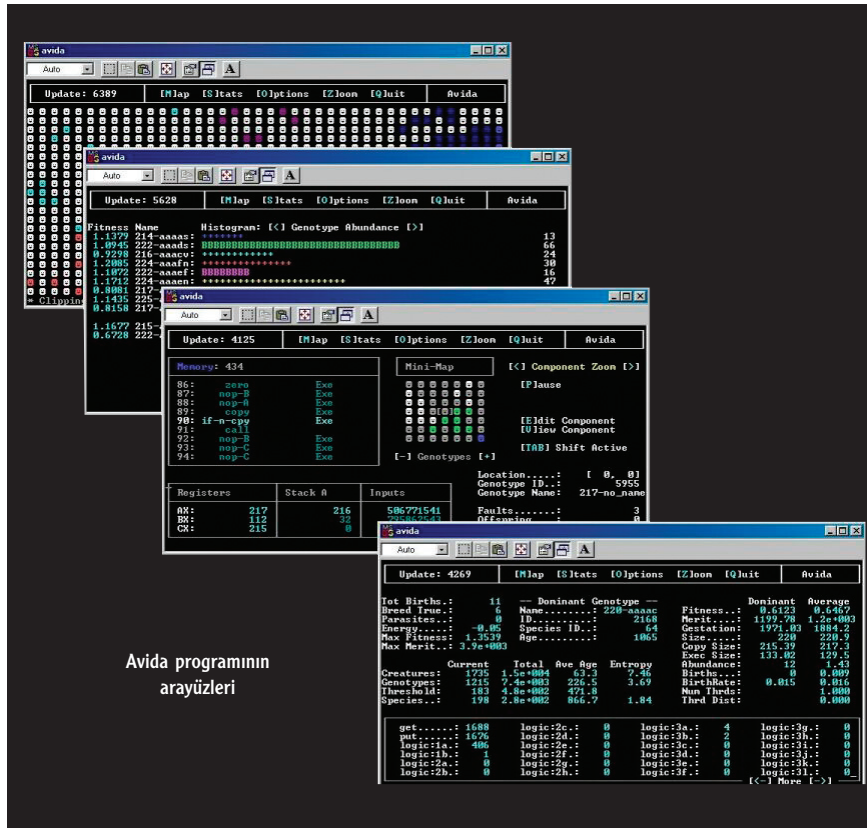
Artık biyobirimler, birlikte çalışmaları diğer moleküler parçalara hem mekanik hem de işlevsel açıdan uyum gösteriyor. Her bir biyobirim ayrı olarak tasarlanıyor, üretiliyor ve saklanı-

yor, daha sonraki aşamalarda daha büyük DNA parçaları oluşturacak şekilde bir araya getirilebiliyor ve her bir parça da standart biyokimyasal sinyaller alıp gönderebilme yeteneğine sahip. Bu da, araştırmacıların herhangi bir noktadaki biyobirimi değiştirmek yoluyla, tamamen farklı işlev gören bir DNA elde edebilmesine olanak tanıyor.

Geçtiğimiz yaz MIT'de düzenlenen ilk sentetik biyoloji konferansında verilen en etkileyici sunum, California Üniversitesi'nde (Berkeley) kimya ve biyoloji mühendisliği profesörü olarak öğretim görevine devam eden Jay Keasling'e aitti. Keasling, bakterilerde, artemisinin adlı sıtma ilacının yapımına yardımcı olacak modifikasyonlar üzerinde çalışıyor. Üç farklı organizmadan 10 farklı geni bir araya getirerek yeni bir metabolik yol geliştiren Keasling'in bu çalışmasının gerçekleşmesi, yapay biyoloji ilkeleri olmadan çok zor olacaktı. Verimliliğini daha şimdiden milyon katına çıkarmayı başardığı bu yapay metabolik yol üzerindeki çalışmaları aynı başarıyla devam ederse, artemisinin ilacını çok ucuza elde etmeyi başararak, kurtarılacak yaşam sayısının da hızla artabileceği müjdesini vermiş olacak.

Yapay biyoloji yeterli düzeye ulaştığında, esas büyük uygulamalar "inşa etmek" üzerine yoğunlaşacak. Çünkü, biyolojik sistemlerin en başarılı oldukları konu, küçük yapı taşlarından büyük ölçekli yapılar inşa edebilmek. Kuramsal olarak, herhangi bir ağaç tohumu, bir ev olacak şekilde büyümeye programlanabilir. Ancak, böyle büyük bir güç, beraberinde ciddi tehlikeleri de getirebiliyor. Bu nedenle, bu tip çalışmalarda, kötü niyetli girişimleri ve çalışmalarını engelleme yollarını hazırlamaya kendini adanacak, ve her anlamda onlardan daima bir adım önde olacak bir teknik kadronun da oluşturulması gerekiyor.

Endişeli gözler bir yandan bu yeni araştırma ve uygulama dalının üzerinde dolaşadursun, dünyanın dört bir yanında yapılan yapay biyoloji çalışmalarına her geçen gün bir yenisi ekleniyor. Henüz sayıları iki elin parmaklarını geçmeyen yapay biyoloji çalışanları ailesi, önümüzdeki birkaç yıl içinde oldukça kalabalıklaşacak gibi görünüyor.



Biyologlarımız Neler Diyor?



Doç. Dr. M. Ali Onur, Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde öğretim görevlisi. Genel Biyoloji Anabilim Dalı'nda hayvan fizyolojisi, hücre fizyolojisi, endokrinoloji ve dene hayvanları yapının içine kabul edilebilecek olan polimerler, hücre fizyolojisi ve biyofizik konuları üzerinde çalışıyor. Ülkemizde henüz etkin olarak çalışılmaya başlanmamış bu yeni araştırma alanı üzerine kendisiyle bir söyleşi yaptı.

Bir biyolog olarak bu gelişmeler sizde ne gibi düşünceler uyandırıyor? Bir hücrenin bir bilgisayar gibi tasarlanmasının önüne çıkacak zorluklar neler olabilir?

Aslında, alışlagelmiş bilgisayar programları, 1'ler ve 0'lerden oluşan yazılım sistemlerini kullanıyor. Bu nedenle, bir bilgisayar için bir durum ya var ya da yok; "%40 olasılıkla var" gibi bir durum söz konusu değil. Yakın zamandaysa araştırmacılar, 1'lerden ve 0'lerden oluşan verileri yüzdelere vurabilmeye başaran ve olasılık hesapları yaparak buna göre çıktılar verebilen bilgisayarlar geliştirmeyi başardılar. Biyolojik bilgisayarlar ya da DNA bilgisayarları adı verilen sistemler de bunlar. Bu aslında bilim dünyası için gerçekten büyük bir atılım. Çünkü, biyolojik sistemlerdeki bütün olaylar, olasılıklar üzerine kurulu. Aslında yaşam da çok ciddi matematiksel formüllerle açıklanabiliyor. En basitinden bir hücrenin çevresiyle olan etkileşimleri, hücrenin büyümesi ya da yaşamını sürdürebilmesi için gereken her şart, matematiksel formüllerle açıklanabiliyor ve bu formüllere göre de kısıtlanıyor. Örneğin, hücrenin büyümesi için, içinde bulunduğu ortamdan gerekli maddeleri alabilmesi, bir difüzyon katsayısına bağlı. Hücrenin hacim ve kütle oranındaki artış, bu katsayıyı doğrudan etkiliyor. Hücrenin metabolik olaylarının gerçekleşebilmesi için gereken sıcaklık, hem difüzyon katsayısını etkiliyor, hem de hücre içinde işlev gören enzimlerin çalışması üzerinde doğrudan

etkili. Yaşam, bunun gibi birçok matematiksel formüle dayalı. Ancak yapay biyolojide yapılan çalışmaların tek zorluğu işin matematik yanı değil.

Bilgisayar sistemlerinin 1-0 mantığına göre çalışmasının bir diğer sakıncası da, bir girdinin birden fazla çıktıya denk gelebileceği. Örneğin biyolojik sistemlerin sahip olduğu hafıza, önceden karşılaşılmış bir görüntüyü, birden fazla veriyi birleştirerek tanımlayabiliyor. Ancak, bunu yaparken aslında yine arka planda bir olasılık hesabı çalışıyor. Örneğin %70'lik bir olasılıkla o görüntüyü tanımlamayı başarabiliyoruz ve daha sonra da bunu doğrulama yoluna gidiyoruz. Eğer bu doğrulama başarısızlığa uğrarsa da, o tanımlamayı arka plana atıyor ve geride kalan %30'luk olasılığı su yüzüne çıkarıyoruz. Bu yorumlama yapılmak zorunda. Yaşamı sıfırdan şekillendirme çalışmalarında birinci aşama birimlere, ikinci aşama da bu şekilde yorumların yapılabilmesine olanak tanıyan olasılık hesapları olmalı. Bu da tam anlamıyla başarılı olduğu anda, artık gerçekten biyolojinin ve yapay biyoloji çalışmalarının önünde hiçbir sınır kalmayacak. Çünkü bütün parametreler ölçülmeli, tam olarak bilinmeli ve hepsi göz önüne alınmalı.

Var olan sistemler için geçerli olan matematik, fizik ve kimya kuralları bilindiği takdirde, bu sistemleri sıfırdan yaratılabilmek ve işlevsel hale getirebilmek gerçekten de kolay. Canlılık konusundaki bilgi eksiklerimizi tamamladıkça da, artık yapılamayacak şey kalmayacak. Bilgi eksiklerimizi gerçekten de büyük ölçüde tamamladık. Bu sistemin içine gerekli elemanları yerleştirebilmemiz durumunda başarıya ulaşabiliriz. Neden yapmayalım? Bizler artık, genetik yapımız üzerindeki temel bilgiye sahibiz, bunların nasıl çalıştığını da biliyoruz, bu parçaları üretebilmek de artık çok kolay. Bir sonraki aşamaysa, bu üretim sonucundaki çıktının anlamlı olup olmadığını anlayabilmek. Genom projesiyle birlikte, artık bir insanın bütün gen dizilimini biliyoruz. Ancak, bugün eksik olan bilgi, hangi genin neyi

yaptığı. Önümüzdeki 5 yıl içinde bu çalışmalar da sonuçlanacak. Genom projesi çok uzun bir sürecin ürünü. Ancak, son birkaç içinde ne büyük ivme kazandığını unutmamalıyız. Artık, işlerin çorap söküğü gibi hızlandığı bir aşamaya ulaştık. Yapay biyoloji çalışmaları da bu hızdan doğru orantılı olarak etkilenecek. Bunlar, gerçekten heyecan verici gelişmeler.

Üniversitemize bu gibi çalışmalarla birleştirilebilecek araştırmalar yapılmakta mı?

Tabii ki, bu tip çalışmalar yapılıyor ve bilimdeki gelişmeler doğrultusunda sayıları da hızla artacak. Şu anda, kök hücreler üzerinde çok çeşitli araştırmalar yürütülüyor. Bu çalışmalarda başarıya ulaşabilmek için henüz bilinmeyen bir sürü nokta var. Deneme ve yanılmalarla devam eden bu çalışmalar, yapay biyoloji çalışmalarıyla bir arada yürütülürse çok hızlanacak. Tamamen sistemin içerisine girebilecek, elektronik devre elemanı mantığıyla çalışacak ve bu noktada da sistemden istenen bilgiyi toparlayıp araştırmacılara getirebilecek bir yapı, bizlerin işine büyük ölçüde yarayacaktır. Bizim yapmaya çalıştığımız da aslında buna benzer şeyler.

Türkiye böyle çalışmalara teknik ve akademik olarak hazır mı?

Türkiye aslında bilim alanında çok değerli çalışmalar yapıyor ve dünyayla sanıldığından çok daha işbirliği içinde. Öğrencilerimiz ve araştırmacılarımız, yurt dışına çıkmak istediklerinde çok rahat kabul ediliyorlar. Bunlar, sistemin içinde olduğumuzun çok önemli göstergeleri. Bundan sonra yapılması gereken, bilgilerin ve fırsatların birleştirilmesi. Üniversitemizdeki araştırmalar, biyoloji dalı içinde çok ileri bir boyuta ulaşmayı başardı. Disiplinlerarası çalışmalar ve bilgi ağları da yavaş yavaş oluşturuluyor.

Şu anda, en azından bizim yaptığımız, var olan teknolojileri Türkiye'ye getirmek ve bunun sonucunda da çok basit olarak bunların çalışma şekillerini kolaylaştıracak yeni teknikleri geliştirmeye çalışmak. Tabii ki bir anda bir pankreas ya da karaciğer yapacak düzeye gelemez. Ancak, en azından bizden bir sonraki nesle, bunu istediği anda başarabilecekleri bir düzen bırakmamız gerekiyor. Dünya biliminin arkasında kalmamalıyız. Arkada kalmamız, bu teknolojileri satın almak zoruna kalmamız anlamına geliyor. Bu da, çok pahalı bir yol. Bu yüzden de, bizler sistemleri kurmalı ve adam yetiştirmeliyiz.

Akademik açıdan bu çalışmalara hazır olduğumuzu söyleyebilirim; teknik açıdan eksiklerimiz de hızla tamamlanıyor. Aslında, bir üçüncü dünya ülkesi olmamız, bizim için bir anlamda avantajlı bir durum. Yeni bir teknolojiyi, denedikten sonra ülkemize sokma şansımız var. Aynı zamanda, bu teknolojileri inceleyerek, kendi teknolojimizi yaratabilme şansımız da var. Henüz maddi sıkıntılar nedeniyle, var olan bilgileri kullanarak bu çalışmalarını sürekli olarak yapabileceğimiz laboratuvarlarımız bulunmuyor. Aslında, pahalı sistemlerle çalışıldığı ve hizmet satın alındığı süreçte bu da doğal. Ancak, zamanla bu kısıtlamalar da ortadan kalkacak.

Yaşamın Sınırlarında Canlılığı Sorgulamak

Michigan Üniversitesi Bitki ve Toprak Bilimleri Enstitüsü'nde yapılan bir diğer çalışmada, bir grup bilim insanı, sanal ortamda yaşamın gizemlerini çözmeye uğraşiyor. Bilgisayar uzmanları, biyologlar ve felsefecilerden oluşan sayısal evrim laboratuvarı çalışanlarını, karşılıklıdaki iki bilgisayar ekranına pür dikkat bakarken görenler, ekranda akıp giden sayılara ilk görüşte anlam veremiyor. Ancak, bu diziler çok önemli bir bilimsel amaca hizmet veriyor. İlk bakışta bilgisayar virüslerini andıran komut satırlarından ibaret olan bu sayısal organizmalar, aslında araştırmacılara evrimin izlerini bilgisayar ekranı üzerinden izleme şansı veriyor.

Bu organizmaların bilgisayar virüsleriyle olan en büyük benzerliği, çok kısa bir zaman içinde, kendi kopyalarından yüzlercesini oluşturabilmeleri. Ancak, bilgisayar virüslerinden çok önemli bir farkları var. O da, DNA'nın, mutasyon geçirebilme yetisine sahip olan sayısal parçacıklardan oluşmaları. Avida adı verilen bilgisayar yazılımı, araştırmacılara bu sayısal organizmaların nesiller boyunca doğum, yaşam, ölüm ve değişimlerini izleme olanağı veriyor. Ekranda tıpkı bir şelale gibi akıp geçen sayı sütunlarını takip eden araştırmacılar, verileri analiz ederek bu bilgilere erişiyorlar.

Yazılımda karşılaşılan en dikkat çekici özellikse, söz konusu sayısal organizmaların, sözcüğün tam anlamıyla "evrimleşmesi". Bunu nasıl yapıyorlar? Aslında DNA da tıpkı bilgisayar yazılımları gibi komut setlerinden meydana geliyor. Yazılımlar bir bilgisayara yapılması gerekenler konusunda nasıl yön veriyorsa, DNA da bir hücreyi protein sentezi konusunda benzer şekilde yönlendiriyor.

Bir DNA dizisinde yer alan komutların esas amacı, aynı genetik komutları içeren yeni organizmalar meydana getirmek. Laboratuvar çalışanlarından Charles Ofria'ya göre, genomunu oğul dölüne aktarmakta olan bir canlı organizmanın bir bilgi kanalından farkı yok. Kanalda saklı tutulan bilgi de, yeni bir bilgi kanalının nasıl kurulması gerektiği. Bu açıdan

bakıldığında da, kendini birebir kopyalayabilme yetisine sahip bir bilgisayar yazılımı, aslında canlılık yolunda önemli bir adım atmış oluyor.

Fotosentez yapan bir bitkinin, işlenmemiş hammaddeleri alıp işleyerek kullanılabilir maddelere dönüştürmesi gibi, iki sayıyı toplayan basit

bir bilgisayar programı da hemen hemen aynı işi yapıyor. Onun işlenmemiş hammaddeleri toplanacak olan sayılar, fotosentez ürünleri de sonuçta çıkan toplam.

1990'lı yılların sonlarına doğru, Caltech çalışanlarından Chris Adami, bir bilgisayar programının, toplama

Genetik Şifrenin Yeniden Yazılması

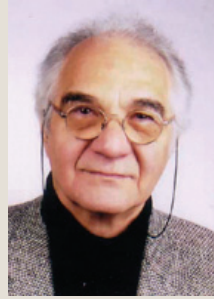
Yapay biyoloji uzmanları, bir yandan da, DNA molekülüne doğanın sunduğundan daha geniş bir sözcük dağarcığı verebilmek için çalışıyorlar. Genetik şifremizdeki alfabe yalnızca 4 harf içeriyor: A, C, G ve T. Bu harflerin üçlü bileşimlerinden meydana gelen sözcükleri okuyan DNA molekülü, şimdiye kadar yalnızca 64 sözcükle ve bunların tercümesiyle oluşturulabilen 20 aminoasitle idare ediyordu. 1989 yılında Steven E. Benner'in yönetimindeki bir ekip, genetik alfabenin bilinen 4 harfinin dışında 2 yapay harf daha içeren bir DNA sentezlemeyi başarmışlardı. Ancak, bu şekilde yapay olarak zenginleştirilmiş DNA'lardan işlevsel proteinlerin sentezlenebilmesi, uzun süre başarısızdı. California'da bulu-

nan Scripps Araştırma Enstitüsü çalışanlarıysa, bir bakteri türünün, normalde "protein sentezini burada durdur" anlamına gelen bir dizilimi "buraya garip bir aminoasit ekle" anlamına getirecek okuyabilmesini sağladılar.

Biyologların yapabileceklerinin sınırı yok. Protein yapılarına işyabilen aminoasitler katarak, bu proteinin canlı bünyesindeki bütün seyriyi takip edebilmekten tutun; belirli şekerleri ya da başka molekülleri yapılarına katabilmelerini sağlayan özel "kancalar" ekleyerek, istenen ilaçların yapımını bile kolaylaştırabilirler. Şimdilerdeyse, bu hedefler biraz daha ütopyik boyutlar kazanmaya başladı. Ancak, hiçbiri olanaksız değil!

Büyük Ödül Kime Gidecek?

Henüz çok genç bir kuruluş olan Biyolojik Enerji Alternatifleri Enstitüsü'nde, insan genom projesinin iki grubundan birinin başkanlığını yapan ünlü genetik bilimci Craig Venter ve çalışma arkadaşı Hamilton Smith, bir bakteri türünün genomunu olduğu gibi



Pier Luigi Lusigi

çıkarak, hücre içinde kendilerinin tasarladığı ve yalnızca en az sayıdaki gerekli genleri içeren, yapay bir genom aktarmayı planlıyorlar. Hücre yapısı tamamen korunacağı için, kısa süre içinde bu çalışmanın başarıya ulaşacağı düşünülüyor. Ancak, Venter'in çalışmasının şimdilik tek olumsuz yanı, ortaya çıkacak olan organizmanın var olan canlılardan hemen hiç bir farkının olmayacak olması.

Roma 3 Üniversitesi'nde de Pier Luigi Luisi ve ekibi, "minimal hücre projesi" adı altında başka bir çalışma yürütüyor. Bu çalışma kapsamında da, hücre zarına bağlı basit bir kesecikten başlayarak, olası en basit işlevsel hücreye ulaşmaya kadar enzimlerin ve diğer hücre bileşenlerinin eklenmesi işlemi uygulanıyor.

Harvard Üniversitesi'nde Jack Szostak liderliğindeki bir diğer ekip, içeriğinde kendini kopyalayabilme yeteneğine sahip RNA benzeri bir mo-



Craig Venter

lekül bulunan kesecikten ibaret yapay bir yaşam şekli üzerinde çalışıyor. Ancak, bu çalışmanın karşı karşıya olduğu önemli bir sorun var. Kendini tamamen kopyalayabilme yeteneğine sahip olan bir RNA molekülü henüz geliştirilemedi.

Boston Üniversitesi Laboratuvarı çalışanlarından James J. Collins ise, gelişmenin son basamaklarında olan ticari teknolojiler üretebilen ilk isim oldu. 2004 yılında tanıtımını yaptığı RNA ribozom düzenleyici, genetik mühendislerince müdahale edilmiş bir virüsün yardımıyla konakçı bir bakterinin genomuna dahil olan belirli bir DNA dizisinden meydana geliyor. Ribozom üzerinde etkili olacak bir mesajcı RNA ilmeği oluşturan bu DNA, belirli bir proteinin sentezini başlatabiliyor ya da durdurabiliyor. Collins ve ekibinin bir diğer başarısı da, 1999 yılında yaptıkları genetik "döndürücü". Birinin ürettiği proteinin diğerini baskıladığı iki genden oluşan bu döndürücü, alışlagelmis genetik mühendisliği ürünlerinin aksine, sürekli olarak bir uyarıcının varlığına gereksinim duymuyor. Çünkü, hücre canlı kaldığı sürece, döndürücü de kendiliğinden çalışmaya devam ediyor.

işlemi yapabilme yetisini “evrimleştirilmesi” için gerekli ortam koşullarını yarattı. İlkel sayısal organizmalar yaratarak, belirli zaman aralıklarıyla karşılıklarına birtakım sayılar çıkarttı. Uygulamanın başlarında, sayısal organizmalar bu sayılara karşı hiçbir tepki vermiyordu. Ancak, düzenli olarak çoğalan bu organizmaların komut satırlarından bazılarında ufak tefek mutasyonlar gerçekleşebildiği görüldü. Bu mutasyonlar sonucunda da, organizmalardan bazıları, karşılaştıkları sayıları okumak ve o sayıya benzer bir sayı oluşturmak gibi çok basit işlemler yapabilmeye başladılar. Bunu başarabilen organizmaları kendilerini çoğaltmaları için gereken zamanı hızlandırmak yoluyla ödüllendiren araştırmacılar, yapabildikleri işlemlerin karmaşıklığına göre organizmalara daha büyük ödüller de vermeye başladılar ve birkaç ay içerisinde, organizmalar toplama işlemi sihirbazlarına dönüştüler.

Michigan’a yaptığı bir gezi sırasında mikrobiyolog Richard Lenski ile tanışan Adami, ona Avida programını verdi. Deneme amacıyla programı kurarak izlemeye başlayan Lenski, bir sonraki hafta çoktan laboratuvarını kapatmış ve kendisini Avida’ya adanmıştı.

Avida programı, rasgele mutasyonların ve doğal seçim sürecinin izlenilmesine olanak tanıyan yapısı sayesinde, evrim bilimcesinin en önemli sorularına ışık tutuyor. Çünkü, yapılan çalışmalarda karşılaşılan bir diğer ilginç sonuç da, organizmalarda görülen evrim basamaklarının farklı şekillerde ilerlemesi. Bu da, Darwin’in “aynı işlevi yerine getiren organların farklı şekillerde evrimleşerek gelişebileceği” düşüncesini doğruluyor.

Yakın zamana kadar, tipik Avida deneyleri, tek bir baskın organizmanın ortaya çıkmasıyla sonuçlanıyordu. Programla çalışan araştırmacıların aklına, doğadaki gibi bir koşul sınırlaması varlığında farklı organizmaların gelişip gelişemeyeceği sorusunun gelmesi üzerine, deneylerin ilerleyişi de farklı bir yön kazanmış oldu. Organizmaları karşı karşıya bıraktıkları sayıları doğadaki besin kaynaklarıyla özdeşleştiren araştırmacılar, bu kez organizmaları gruplara ayırarak, bazı

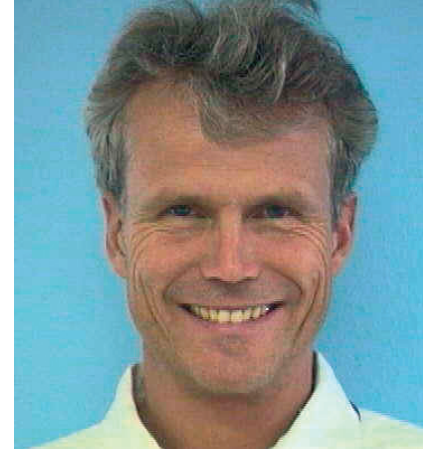
grupları sayılara boğdular, bazılarında da sayı girişini sınırladılar. Bu deneyin sonucunda, sayı sınırlaması yaptıkları gruplarda tek bir baskın organizmanın evrimleşebildiğini, sayı girişini ortalama düzeylerde tuttukları gruplarda birden fazla farklı organizma formunun geliştiğini, ve sayı girişini hiçbir şekilde sınırlamadıkları gruplarda da yine tek bir tip organizmanın baskın hale geldiğini gördüler.

Sayısal Evrim Laboratuvarı çalışanları, veri kayıplarına neden olabilen ve bilgisayar sistemlerine zarar veren bilgisayar virüslerinin de günün birinde bu şekilde kendiliklerinden evrimleşmeye başlayabileceğini savunuyorlar. Yaşamın sırlarını çözmek amacıyla yapılan bu çalışmalar, bilgisayar virüslerinin kendi başlarına evrim geçirmeye başladıkları zaman geldiğinde, belki onlarla nasıl başa çıkılabileceği konusunda da yardımcı olacak.

Los Alamos Hücresi

İtalya’nın Venedik şehrinde iki farklı noktada merkezi bulunan ProtoLife firmasının kurucusu olan Norman Packard ise, şimdiye kadar hiç kimsenin cesaret etmediği bir işe el attı: laboratuvar ortamında, cansız kimyasallardan canlı bir organizma yaratmak.

Henüz çok erken aşamalarında olan deneylerin gerçekten de başarıya ulaşması durumunda, zararlı kimyasalları ayrıştırabilen, temiz yakıtlar üretebilen ya da hasarlı dokuları iyileştirebilen organizmalar benzeri yaşayan teknolojiler üretilmesi de mümkün olacak. Bu işlevleri, genleriyle oynamak suretiyle var olan organizmalara yaptırabilmek de olası. Ancak, bu organizmaların milyarlarca yıllık bir evrim geçmişine sahip ve çok yönlü oluşları, onların kontrol altında tutulmasını da zorlaştırıyor. Sıfırdan geliştirilecek yapay bir canlıysa, tek bir işlev için özelleştirilebileceğinden, hem daha yüksek bir verim sağlayacak hem de kontrol altında tutulması daha kolay olacak. Ancak, bu çalışmalar karşısında etik açıdan tedirginlik duyanların yanında, güvenlik konusunda ciddi endişeler taşıyanlar da var. “Ya bu organizmalardan biri laboratuvarından kaçacak olursa?”

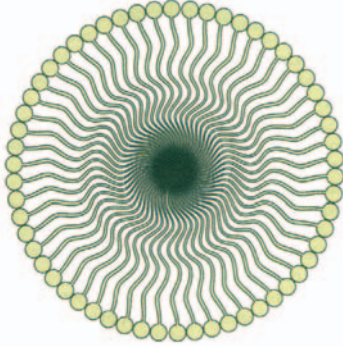


Steen Rasmussen

New Mexico’da bulunan Los Alamos Ulusal Laboratuvarı çalışanlarından fizikçi Steen Rasmussen’in ürünü olan Los Alamos hücresi üzerinde yoğunlaşan ProtoLife ekibi, şimdilerde bu ünlü hücreyi, var olan canlılara tamamen yabancı kimyasalları kullanarak, sıfırdan yaratmak üzerinde çalışıyorlar. Bunu başarabilmek için de, bilim dünyasının yıllardır beyin kurcalayan sorusu üzerinde duruluyor: “Bir varlığın canlı kabul edilebilmesi için en azından hangi özelliğe sahip olması gerekiyor?” Çoğu biliminsanına göre, canlılık ve cansızlık kavramları arasındaki en belirgin farklılık “evrim geçirebilme yeteneği”. Herhangi bir varlığın canlı kabul edilebilmesi için, doğal seçimle ayıklanabilecek özellikler taşıyan oğul döller oluşturabilmesi gerekiyor. Bu da, kalıtsal bilgileri saklayabilecek bir molekülün ve basit de olsa, doğal seçimin üzerinde çalışabileceği bir metabolizmanın varlığını gerektiriyor.

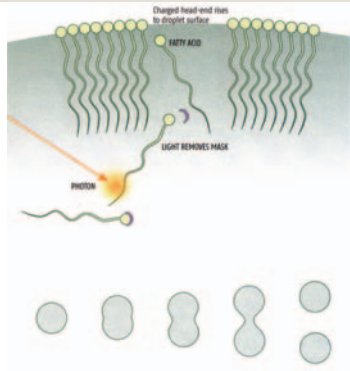
Bu kavramlar üzerinden yola çıkan araştırmacılar, amaçlarını gerçekleştirebilmek için farklı bir hücre tasarımına giriştiler. Dünya üzerindeki yaşam, büyük ölçüde suya dayalı. Los Alamos Hücresi’ndeysen, yağ temelli olan, tamamen farklı bir yapı üzerinde çalışılıyor. Ancak, “dış kalıp” için belki de en kolay kısmı. Yapay yaşam çalışmalarının hemen hepsinin çıkmaza girdiği nokta, işin kalıtsallık kısmı. Burada başarılması gereken, genetik bilgiyi taşıyabilecek ve kendini çoğaltabilecek karmaşıklıkta bir molekül yaratılabilmek. Modern organizmalarda bu görevi gören DNA yerine, Los Alamos Böceği’nde peptid yapılı bir çekirdek asiti (PNA) kullanılması planlanıyor.

Los Alamos Hücresinin Yapay Yaşamı için Gereken Dört Bileşen



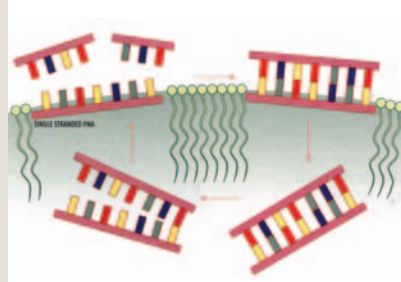
1. Kalıp:

Los Alamos hücrelerinden her birinin hücre içeriği, sulu çözeltiyle dolu bir test tüpü içinde asılı halde duran yağ asitlerinden oluşan bir damlacıkla kaplı. Her yağ asidi molekülünün, suyu seven ve bu nedenle de suya dönük olan negatif yüklü bir baş kısmıyla, suyu sevmeyen ve içe doğru yönelen bir kuyruk kısmı bulunuyor.



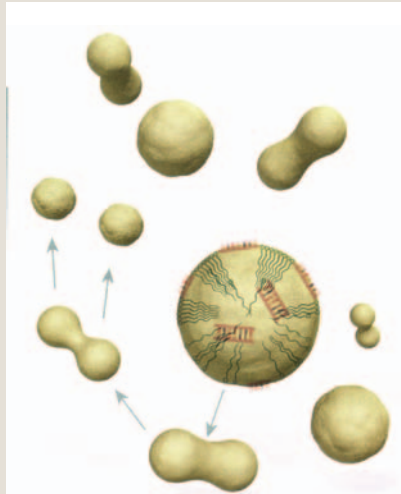
3. Metabolizma:

Hücresinin yaşamının üçüncü en önemli bileşeni olan metabolizma da en düşük düzeye indirgenmiş. Araştırmacılar, hücreyi yağ asidi öncülleriyle beslemeyi planlıyorlar. Bu öncül moleküllerin elektrik yüklü baş kısımlarında bulunan ışığa duyarlı moleküller, elektrik yükünü maskeleyerek moleküllerin yağda tamamen çözünebilir nitelikte olmasını sağlayacak. Işık etkisiyle bu başlıklar ayrıldığında, yağ asidi molekülünün yüklü baş kısmı açığa çıkacak ve yağ asitleri ana damlacığın yüzeyine doğru hareket edecek. Belirli bir zaman sonra yüzeyde yeteri kadar yağ asidi toplandığında, daha geniş bir yüzey alanı oluşabilmesi için damlacık ikiye ayrılacak. Işığa duyarlı başlıkların yağ asidi moleküllerinden ayrıldıktan sonra, yeniden yapışmak yoluyla yağ asitlerini ya da PNA moleküllerini etkisiz hale getirmesini önlemek için, PNA'ların elektron iletili özelliğinden yararlanılacak ve başlıkların nötr hale getirilmesi sağlanacak. PNA öncüllerinin işlevsel PNA'lara çevrimi de benzer bir metabolik işlem sonucunda gerçekleşecek.



2. Kalıtsallık:

Los Alamos Hücresi'nde kalıtsal molekül olarak, DNA'ya benzer yapıda çift zincirli PNA'lar bulunuyor. Elektrik yükü taşımayan ve yağda çözünebilir belkemekleriyle bunlara bağlı tanıdık genetik harflerden (A, C, G ve T) oluşan PNA'lar, belkemeklerinin özelliği nedeniyle yağ damlacığının ortasına doğru batık halde duruyorlar. Ancak, kritik bir sıcaklıkta ikili zincir yapısı ayrılıyor ve yük taşıyan bazların açığa çıkması sonucunda bu tek zincirler suyu gören yüzeye doğru ilerlemeye başlıyorlar. Yüzeye ulaşan açık bazlar, yağ damlacığı içinde kalan belkemiği üzerine tamamlayıcı bazları ekleyerek, kendini kopyalama işlevinin en temel basamağını gerçekleştiriyorlar.



4. Evrim:

Her şey planlandığı gibi yolunda giderse, önceki üç bileşen, bu canlılığın evrim geçirebilmesi için son derece elverişli bir koşul yaratmış olacak. Hücreler deney ortamında gelişip çoğaldıkça, daha hızlı ayrılan, daha başarılı eşleşen ve ışığa duyarlı moleküllere elektronları daha etkin şekilde iletebilen PNA dizimleri doğal seçilimle baskın hale gelecek.

DNA ile aynı genetik alfabeyi kullanan bu molekülün özelliği, biri yalnızca yağda çözünebilir, diğeryse suya da tepki verebilen iki farklı formunun bulunması.

Karşılaşılabilecek sorunlardan birinin, PNA'ların kopyalanmasının ve yağ asidi öncüllerinin metabolizma hızının eşgüdümü çalışmasını sağlamak olabileceği düşünülüyor. Genom kopyalanmasının yağ damlacıklarının büyümesiyle aynı hızda devam edebilmesi için en önemli koşul, bu eşgüdümü sağlayabilmek.

Bu eşgüdüm sorununa çözüm getirmede, Programlanabilir Yapay Hücre Evrimi (PACE) olarak bilinen başka bir çalışmanın yardım sağlayabileceği düşünülüyor. Packard ve Rasmussen, Los Alamos tasarımı üzerinde çalışmakta olan PACE ile yakın ilişkiler içerisinde. PACE kapsamında yapılması planlanan şey, bir bilgisayar aracılığıyla kontrol edilen alıcılar yardımıyla, hücre içinde gerçekleşen tüm olayları izleyebilmek. Bu sayede, anahtar süreçlerin hızlarının belirlenmesi ve kullanılacak öncül moleküllerin eklenme oranlarıyla oynanarak bu hızların kontrol altında tutulması mümkün olacak.

Bilim insanları, bu yeni araştırma alanının, biyolojinin gizemlerinin kilitlerini açacağı konusunda hemfikir. Çünkü, doğanın yaptıklarını taklit etmeye çalışmak, canlı sistemleri yöneten prensipleri keşfetmek yolunda çok önemli bir adım. Öyle görülüyor ki, artık doğanın bize söylediği sözcükleri anlamaya çalışmanın ötesine geçeceğiz ve doğaya kendi dilinde sorular sorarak onu cevap vermeye zorlayabileceğiz. Bunun anlamı, artık yaşamın ve çoğu biyolojik sistemin, "istegimiz doğrultusunda" yeniden ya da en baştan programlanmasının mümkün olabileceği. Bir anlamda, yaşamın "2.0 sürümü" hazırlanıyor ve beta testleri de piyasaya çıkmak üzere.

Yaşam, artık asla aynı olmayacak...

Deniz Candaş

Kaynaklar

- Gibbs, W.W. "Synthetic Life" Scientific American, 26 Nisan 2004
Holmes, B. "Alive! What do you need to create life?" New Scientist, 12 Şubat 2005
Morton, O. "Life, Reinvented" Wired, Ocak 2005
Zimmer, C. "Testing Darwin" Discover, Şubat 2005
Jaffe, S. "In the Business of Synthetic Life" Scientific American, Nisan 2005