

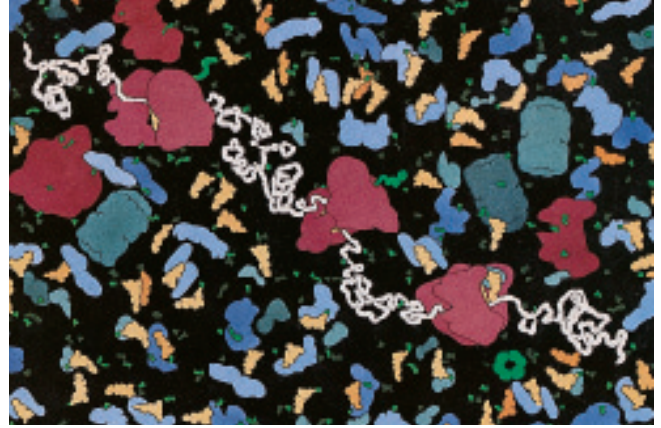
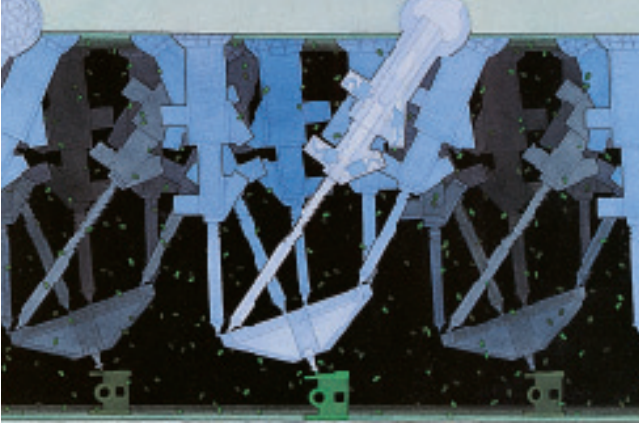
Biyomoleküller ve Nanoteknoloji

NANOTEKNOLOJİ, parçaları nanometre (milyarda bir metre) boyutlarında olan makineler yapmak anlamına geliyor. K.Eric Drexler, kitaplarında bu gibi makinelerin bilgisayar modellerini ve tasarımlarını inceledi: Nano ölçeğinde atom üstüne atom koyarak cisimler yaratmak, elmas benzeri karbon kristalleriyle bilya yatakları ve eksenler oluşturmak, molekülleri ayırmak için su dolabı gibi pompalar kullanmak ve parçaları atomik ölçekte olan çok küçük bilgisayarlar oluşturmak. Bu gibi nano-makineler iki amaca yönelik: her yapının ve etkinin atomik düzeyde bir duyarlılıkla kontrol edilmesi ve belli bir iş için olası en küçük makinenin yapılması.

Size nanoteknolojinin üç milyar yıldan fazladır uygulandığını söylersek herhalde inanmakta zorluk çekersiniz. Fakat işin doğrusu bu; nano makineler bugün canlı hücrelerin içinde bulunuyor. Bunlar üç milyar yıldır bu hücrelerin içinde görev yapıyorlar. Evrimin ilk basamaklarındaki hücreler bile, belli bir plana göre atom üstüne atom koyarak proteinleri ve diğer molekülleri oluşturuyorlardı. Döner mil yatakları çok çeşitlidir: birçok ilkel bakteride DNA'yı çevreleyen ve onun üstünde kayan kısaçıklar bulunur. Kendi hücrelerimizde bulunan motorlar, hareket ettirmek için değil, enerji yaratmak için çalışırlar. Hücrelerimizde her molekül çeşidi için özel pompalar var. Bunlar hücreye girmesi gereken iyon,

amino asit, şeker, vitamin vesaireyi seçerek hücre içine yığıyorlar. Hücrelerde ayrıca moleküler bilgisayarlar da var; bunlara çevrelerindeki moleküllerin yoğunluğunu okuyup buna göre biçim değiştirerek yapılması gereken görevi hesaplıyorlar. Evrim sırasında trilyonlarca canlı kuşağının yaratmış olduğu çok sayıda moleküler makine, yapı ve süreç bulunuyor.

Biyolojik moleküller, nanoteknolojinin yararlılık ve fizibilite (olabilirlik) örnekleri. Hayatımız bu moleküllere bağlı. Fakat biyolojik moleküller garip organik biçimleri ve alışılmadık özellikleriyle, bizim hergünkü deneyimlerimize yabancılar. Biyo-nanomakinelerin büyüklüğü ve karmaşıklığı bugün tasarladığımız nanomakinelere benze-



Solda, nano-modeli yapanlar, otomobil fabrikalarındaki montaj bantında olduğu gibi, atom üstüne atom koyarak hedeflerine varmışlardır. Sağda ise protein sentezine biyolojik yamlaşım görülmektedir. Birçok çözünür makine, RNA zinciri üzerindeki bilgiyi okuyarak, her keresinde yeni bir protein imal eder. Her iki resim de aynı ölçekte çizilmiştir; makinelerin büyüklük ve biçimleri direkt olarak kıyaslanabilir. Atomlar bir tuz zerreciği büyüklüğündedir. Soldaysa bilyalı yataklara ait yamlaşım görülmüyor. Şeklin sol tarafında elması andırır bir şebeke içinde atomların simetrik dağılışı görülmüyor. Bakteri kayma pensi ise, eğer koyaslırsak, daha organik olup iki C biçimi müresel protein zincirleridir.

se de, başka bakımlardan onlardan çok farklı. Eric Drexler'in nano-makineleri ve nano-viteslerini daha kolay anlarız; çünkü onlar mühendislerce büyük makinelerin bildiğimiz katı ve doğrusal tasarımları temel alınarak hazırlanmıştır. Biyo-nanomakinelerin organik ve esnek biçimlerini anlayabilmek içinse, dış dünyamızdaki tasarım ve mühendislik süreçlerini unutmamalı ve bunun yerine canlıların evrimini biçimlendiren kuvvetlere bakmalıyız.

Evrimsel Miras

Doğal seçilme yoluyla evrim süreci, biyolojik moleküllerin alabileceği şekilleri büyük ölçüde kısıtlamış bulunuyor. Genetik bilgi, doğrudan kuşaktan kuşağa geçtiğinden, bugünkü hücreler en eski atalarından gelen izleri taşıyorlar. Bir hücre yaşayabilecek bir kuşak oluşturamazsa, o zamana kadar elde etmiş olduğu tüm kalıtsal kazanımları kaybolup gider. Bu durum, alışık olduğumuz teknolojiye çok daha kısıtlayıcı koşullar ortaya çıkarıyor. Tasarladığımız cansız makinelerden biri çalışmazsa, onu bir kenara bırakıp yeni bir tasarım yapabiliriz. Canlı hücrelerinse böyle bir yap-boz özgürlüğü bulunmuyor. Hücre kumar oynar ve içindeki hayati makinelerden birini değiştirirse, bu değişme derhal olumlu bir sonuç vermemelidir; aksi halde sonuç bir felaket olabilir.

Ancak bütün bunlara karşın durum tamamen de umutsuz sayılmaz. Hücrelerde yeni makineler denemek için yeterince olanak var. İlk olarak: Belli bir makinenin planları çift olarak ha-

zırlanır; gerektiğinde ikinci kopya değiştirilir ve birinciden farklı bir görev yapmak üzere mükemmelleştirilir. Buna en iyi örnek, kanımızın oksijen taşıyan hemoglobin molekülü. Hücrelerimiz bir değil, birçok tür hemoglobin yapacak durumda. Normalde iki çeşit hemoglobin yapılı: erişkin hemoglobini ve fetüs hemoglobini. Fetal hemoglobin, anne kanından oksijen alacağından oksijen bağlama gücü yüksektir (hemoglobin F). Erişkin hemoglobininin (hemoglobin A) Oksijen bağlama gücü daha az, fakat yeterlidir. 200 milyon yıl önce hemoglobin geni ikiye bölünerek hem hemoglobin F, hem de hemoglobin A yapılımasını sağladı.

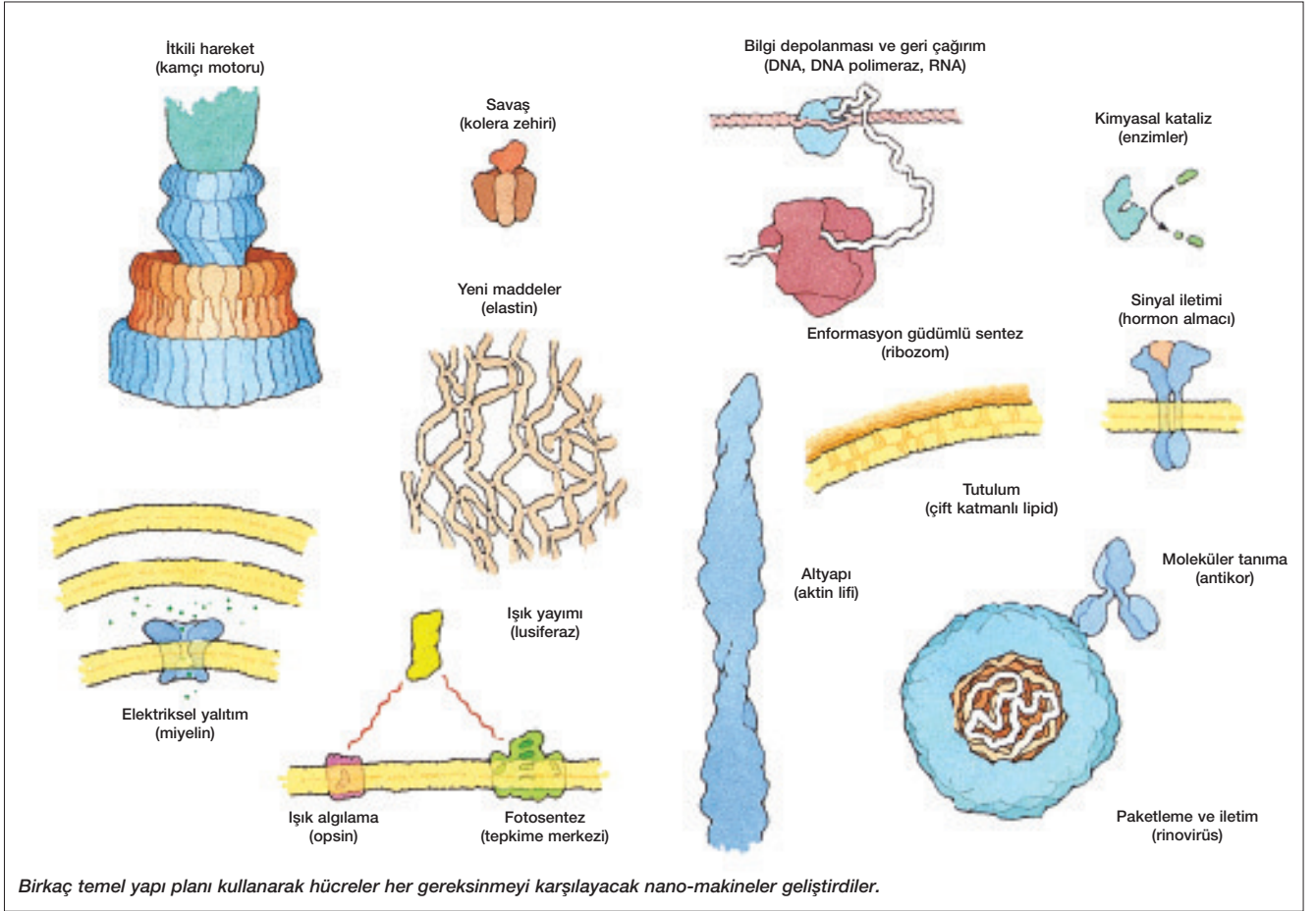
İkinci olarak: Biyoloji ender olarak tek hücreyi ilgilendirir. Biyolojik birim denince milyarlar ve trilyonlarca hücreden oluşan popülasyonlar anlaşılır. Bu popülasyon içinde vücudun deney yapmasına izin verecek kadar bol hücre bulunur. Vücut milyonlarca değişik model dener. Bunların çoğu sonunda çok sayıda hücre ölümüne yol açsa bile, hücre popülasyonu yaşamaya devam eder ve iyileştirilmiş özellikler gelecek kuşaklara baskın (dominant) olarak geçer. AIDS virüsü (HIV) evrimsel değişmelerin yararlarına güzel bir örnek. Bu virüsün genlerini kopya eden revers transkriptaz enzimi hataya

özellikle eğilimlidir. Bu nedenle HIV bulaşmış bir insanda, olası bütün tek nokta mutasyonlarını taşıyan bir virüs popülasyonu oluşur; bu AIDS'li bir IV virüsünün tek bir biçiminin değil, binlerce değişik modelinin bulunması demektir. Bu biçimler arasında en kuvvetlisi baskın çıkar; fakat en zayıf olan çeşitler bile sürekli olarak yaratılır ve virüsün gelecek kuşaklarına geçerler. İşte AIDS'i ilaçla tedavinin zorluğu buradadır; HIV virüsünün türlerinden bir bölümü ilaçla ölürken ötekiler ilaca dirençli olabilir. Aslında HIV virüsünün binlerce değişik biçiminin bulunmasının onun etkisini zayıflatması beklenir; fakat ilaçla tedavi sözkonusu olduğunda virüsün bu zayıflığı aslında onun kuvvetini (direncini) oluşturur. Biyolojik evrimin temel olayları, mutasyonlar ve bir bireyde iki farklı kişinin (anne ve babanın) genlerinin bir araya gelmesidir; buna "genetik rekombinasyon" denilir. Bir popülasyon içinde ya da tek bir hücrede, genlerin ikileşmesi yoluyla pek çok değişik tür oluşur ve bunlar çevrenin etkisiyle, ya yok olur ya da devam ederler. Devam eden karakterler çevreye uygun olanlardır. Doğa iyi genlere devam şansı tanır; böylece arada bir iyi bir karakter seçilir ve kalıcı olur (kutup hayvanlarının kürkünün beyaz oluşu gibi; beyaz renk kar üzerinde görülemez;

böylece hayvan düşmanlarının gözünden kaçabilir).

Gelgelelim, evrimin önemli bir yetersizliği de var: Miras problemi. Bir kez





hücre makinesinin anahtar parçalarından biri mükemmel hale geldi mi, hücreyi öldürmeden bu karakter değiştirilemez, ya da başka bir karakterle yer değiştiremez. Özellikle büyük moleküler süreçlerde bu böyledir. Örneğin protein sentezi, enerji yaratılması ve üreme birbirinden farklı birçok moleküler makinenin uyumlu çalışmasını gerekli kılıyor.

İşte bu nedendir ki bütün canlıların moleküler düzeydeki özellikleri, hemen hemen aynı; hepsi aynı yapı taşlarından oluşuyorlar.

Modern Moleküler Makineler

Hayatın tek bir ata hücreden evrimleşmesi sonucu, bütün canlıların moleküler planları aynıdır. Bütün canlılar 4 ana yapı taşından oluşurlar: protein, nükleik asit, polisakkarid ve lipidler. Özel görevler için küçük moleküller de sentez edilebilir; fakat hücrenin temel görevleri bu 4 yapı taşını gerektirir. Evrimin ilk anlarındaki hücreler bu 4 maddeyi, diğer maddeler arasından seçerek aldılar; bize gele-

ne kadar (biz dahil) bütün hücre kuşakları bu 4 temel molekülle çalışmak zorunda kaldılar.

Bu moleküller iki türlü sentez edilirler; sentez şekli onların biçimini ve görevini belirler. Proteinler ve nükleik asitler, genlerden gelen bilgilere dayanarak, ipe dizilir gibi sıralanmış altbirimlerden oluşurlar. Proteinlerin ve nükleik asitlerin büyüklükleri, biçimleri ve altbirim dizilişleri çok değişik olabilir. Bu nedenle bu moleküllerin biçimleri ve görevleri birbirinden çok farklıdır.

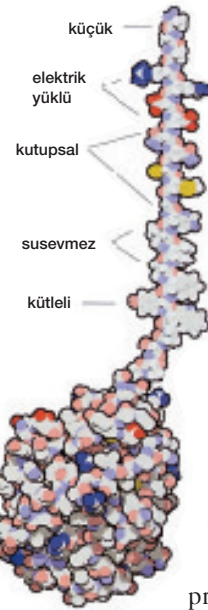
Buna karşılık, lipidler ve polisakkaridlerin sentezi her keresinde yeni bir sentez makinesi gerektirir. Her yeni lipid molekülü yeni sentez makineleri-

Hücrelerin moleküler makinesinin çoğu proteinlerden yapılmıştır. Proteinler düz zincirli amino asitlerden sentez edilir. Kullanılan 20 biyolojik amino asitin bazı özellikleri gösterilmiştir; bu sayede özellikleri çok farklı proteinler yapılabilir. Elektrik yüklü ve hidrofobik (bu sevmeyen) amino asitlerin uygun bir birleşmesi protein zincirinin suda katlanarak tıksız bir küre biçimini almasına neden olur.

le yapılır. Polisakkaridler de lipidler gibi, her sentezde yeni bir sentez makinesi gerektirirler. Bunun sonucu olarak lipidler ve polisakkaridler, proteinlere oranla çok daha az çeşitlilik gösterirler ve çok daha az kullanılırlar. Buna rağmen lipid ve polisakkaridler vazgeçilemez hücre bileşenlerindedirler.

En uzak atalarımız, biyolojik bilgi için bir standart oluşturdular: DNA ve

RNA nükleik asitlerinde bulunan 4 tip nükleotid tarafından kodlanan 20 tür aminoasitten oluşmuş proteinler. Bugün her protein (en azından işin başında) bu 20 aminoasidi içerir. İlkel hücrelerde eksiksiz yapı taşı takımları bulunur: esnek ya da katı yapı taşları; elektrik yüklü, yüksüz, asit, baz ya da nötral, büyük veya küçük ve kimyasal tepkimelere girmeye hazır amino asitler (Şekil 3). Amino asitler çok değişik özellikleri olan proteinler oluşturabilirler. Örneğin biçimini kolayca değiştiren çok esnek proteinler ve en zor koşullarda

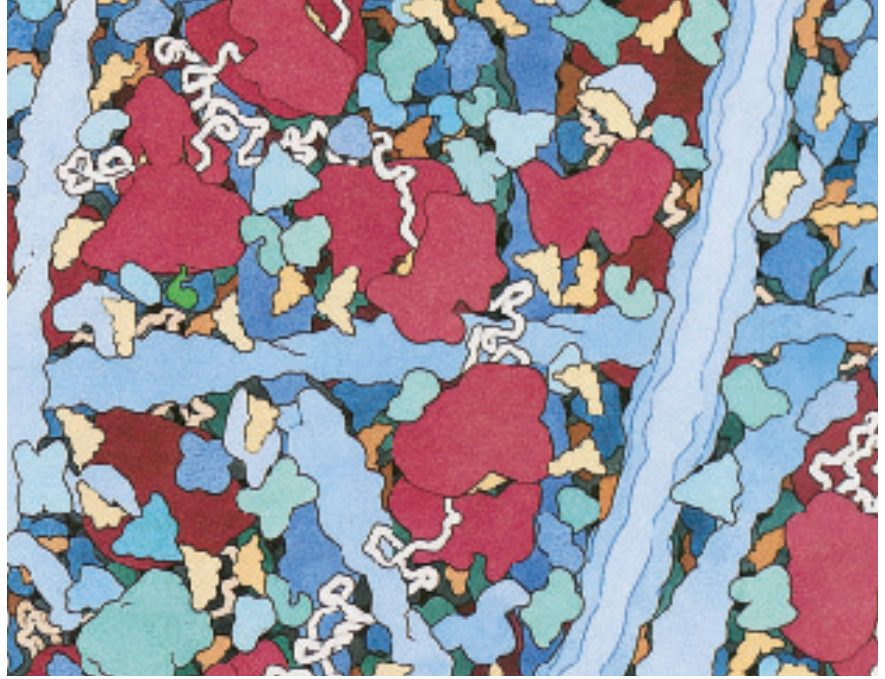


bile biçimi bozulmayan, çok katı çapraz bağlarla desteklenmiş proteinler; aşırı asitli ya da aşırı bazik ortamlarda bile görevlerine devam eden çok bazık ya da çok asidik proteinler. Bazı proteinler, karbonca zengin gruplarca kaplanmış olup suyu kovarlar ve yağlı hücre zarlarına yönelirler; diğer proteinlerinse yüzleri polar (+ ve - kutuplu) olup, bunlar sulu sitoplazmaya yönelirler.

Protein sentezi, çeşitli biçim ve büyüklüklerde proteinler yaratabilir; bu nedenle modern hücrelerin işlerinin çoğu proteinlerce yapılır. Ancak evrimsel miras, proteinlere birçok kısıtlamalar getirir. Yukarıda gördüğümüz gibi, protein sentezinde DNA genomunca kodlanabilen 20 aminoasitten başka aminoasitler kullanılamaz. Evrim, proteinlerin büyüklüğünü de kısıtlar; onları sulu ortamlara mahkum eder ve onların hücrenin dar sınırları içinde otomatik olarak birleşmelerini gerektirir. Bu kısıtlamalara karşın modern hücrelerde proteinlerin biçim ve görevleri çok çeşitlidir.

Protein molekülünün büyüklüğü, protein sentez makinesinin hata oranıyla sınırlıdır; aslında protein sentez makinesi kuramsal olarak istenen uzunlukta protein yapabilir. Ortalama 2000'de 1 olguda genlerdeki bilgi yanlış okunur ve aminoasitlerden biri yerine yanlış bir aminoasit girer. 500 aminoasitten yapılmış bir protein türünde her 4 proteinden biri ($2000/500=4$) hatalı olacaktır; 2000 aminoasitli bir protein türünde ise hemen her proteinde bir yapı hatası olur. Fakat daha önemli olan protein sentezinin zamanından önce durması. Bu hata 3000'de 1 oranında görülür; binlerce aminoasitten yapılmış uzun zincirli proteinlerin eksiksiz oluşuna ender rastlanır. Hücrelerin çoğunda 300-500 aminoasitli proteinler bulunur. Hata oranları protein zincirini kısa olmaya zorlar; büyük proteinler birçok protein zincirinin bir kompleks şeklinde birleşmesiyle elde edilir.

Evrimde ilk proteinler "sıcak, tuzlu havuzlarda" oluşmuştu; bugün de proteinler sıcak ve sulu bir çevre ister (hücre içinde veya dışında). Proteinlerin normal görevlerini yapmaları ve biçimlerini korumaları için su gereklidir. Proteinlerin karbonca zengin ve suyla az etkileşen bölümlerine hidrofobik (sudan korkar) denir. Bu hidrofobik



İnsan hücre sitoplazmasında büyük moleküller. Ribosomların iri pembe molekülleri, yılan gibi ve beyaz haberci RNA moleküllerindeki şifreyi okuyorlar. L biçimi turuncu "nakil RNA" molekülleri yeni bir protein yapmak üzere ribosom üzerinde sıralanmış. Aktin lifleri ve ara lifler hücreye destek sağlıyor ve yüzlerce enzime dayanak oluyorlar. Büyük moleküllerin arası küçük moleküller ve su ile doldurulmuştur. Burada hareketsiz gözükse de bütün bu bileşenler normalde hızlı bir hareket halindedir.

bölgeler bir kürecik şeklinde bir araya gelerek suyun kaçmasını ve daha elverişli ortamlarla etkileşmesini sağlar. Protein molekülünün katlanması için temel kuvvet bu hidrofobik etkiden doğar; protein zincirinin karbonca zengin bölümleri, hidrofobik kürecikler içinde katlanır (Lipidlerin karbonca zengin bölümleri hücre zarının içine gömülüdür). Moleküllerimiz yapısal bütünlük için hidrofobluğa dayandığından, asla boşlukta ya da organik çözücüler içinde yaşayamayız; proteinlerimiz bu durumlarda katlanma yapamaz.

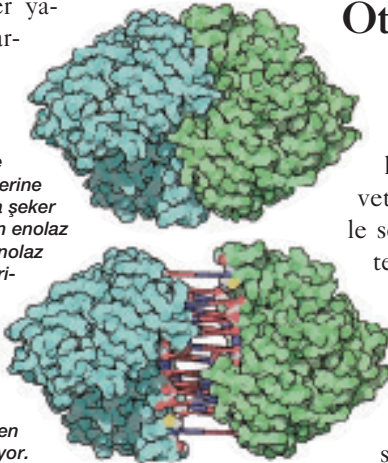
Bu bağlamda yenilmesi en zor güçlük, protein moleküllerinin kendiliğinden birleşmek zorunda olması. Biyolojik moleküller hücre içinde birleşmeler yapacak şekilde tasar-

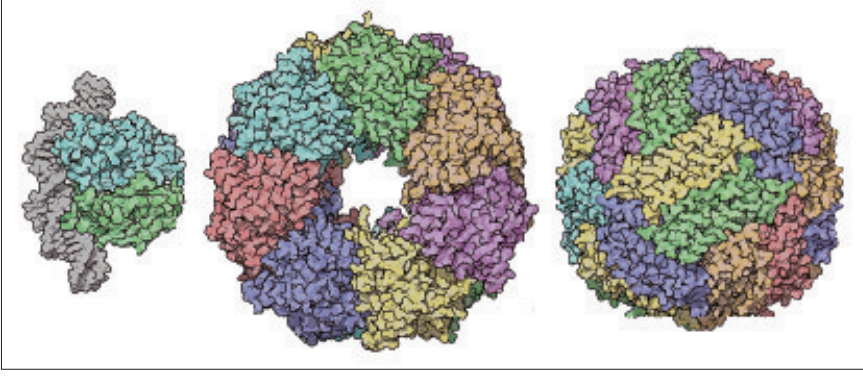
lanmıştır. Proteinler başlangıçta hiçbir yapılanma göstermeyen düz aminoasit zincirleri halindedir; proteinlerin görev yapabilmesi için bu zincirlerin katlanarak üç boyutlu bir biçim almaları şarttır. Katlanma yapmış proteinler, katlanmış öteki proteinlerle birleşerek daha büyük ve daha dayanıklı protein kompleksleri oluştururlar. Protein moleküllerinin oluşmasında bu sonuncu olay en büyük güçlüğü temsil eder. Amino asit zinciri, hem sadece hücrede bulunan katlama "alet"lerini kullanarak üç boyutlu bir biçim almalı, hem de bu biçim, göreve uygun olmalıdır.

Biyomoleküler Otomontaj

Biyomoleküler yapının oluşmasında rol oynayan kuvvetler, dış (gözle görülür) dünyadaki benzer kuvvetlerden farklıdır; bu nedenle sezile hareket ederek protein otomontajını dış dünyadakine benzetmek istersek yanılgıya düşeriz. Dış dünyada mühendislik, büyük ölçüde kütle çekiminin katı cisimler üzerindeki etkisine

Proteinler ancak kendilerine uyan bir proteinle etkileşirler. Proteinlerin değme noktaları çok kendilerine özgüdür. Burada şeker yıkıcı enzimlerden enolaz gözüküyor. Etkin enolaz özdeş iki protein altbiriminden yapılmıştır. Üstte yeşil ve mavi renkli iki altbirim birbirine sarılmış; altta iki altbirim hafifçe ayrılmış; çizgiler hidrojen bağlarını temsil ediyor.





Solda DNA bağlayıcı protein CAP görülüyor (DNA gri). CAP tekrarlayan DNA uzunluklarını ölçmek için iki katlı simetriyle allosterik "pergeller" oluşturuyor. Ortada GroEL şaperonin molekülü, yeni proteinlerin katlanabilmesi için yedi katlı simetrisi oluşturuyor; bu sayede kanallar ve boşluklar yapılabiliyor. Sağda ferritin proteini sekiz yüzlü (oktahedral) simetri kullanarak demir bağlamaya hazırlanıyor.

bağlıdır. Betonun ve çeliğin kuvveti ve Teflon ve lastiğin farklı sürtünme özellikleri bununla ilgilidir.

Molekül dünyasında, bu gibi özellikler moleküller arası ya da molekül içi atom hareketleri üzerinde ısının etkisine bağlıdır (termal etki). Moleküllerde ortamın sıcaklığıyla orantılı bir kinetik enerji vardır; bu enerji moleküllere kayma, firdönme ve titreşim hareketleri yaptırmak ister. Molekülleri bir arada tutan kuvvetler, bu hareketlerle sürekli çatışma hâlinindedir ve çoğu zaman bu hareketlere yenik düşerler.

Şekil 4'de görüldüğü üzere hücre ortamının bir diğer özelliği şudur: Proteinler hücre içinde sentez edilir ve rakip moleküller arasında, etki noktalarına doğru serbestçe yüzerler. Bunun anlamı şudur; belli bir protein, hedefe doğru olan yolculuğu sırasında diğer proteinlere rastlar ve bunlar arasından süzülüp geçerek hedefine varmak ister. Bu, dış dünyadan çok farklıdır; orada bir mühendis iki parçayı seçer ve birbirine bağlar. Örneğin 6. vida kavramı, hücre içinde asla geçerli değildir. Bir iskemle yaparken pek çok parça aynı vidayı kullanarak bitleştirilebilir. Hücredeyse her molekül, farklı yerlere farklı yapıştırıcılarla yapıştırılır; bu şekilde molekülün kendi almacına yapışması sağlanır. [Hücre içi molekülleri farklı büyüklük ve özellikte yatlar olarak düşünelim; her yat kendi marinasına (almacına) kendine özgü bir halatla (bağla) bağlanır. Görüldüğü gibi iç denizlerimizin rıhtımları çok özeldir].

Proteinlerin atomik yapısı bilinmeden önce, fizikçi H. R. Crane biyolojik otomontajın iki türlü olabileceğini ile-

ri sürdü. Birincisi, ileri derecede spesifik oluşu sağlamak için, iki parçacığın değme ya da bütünleşme noktaları, çok sayıda ve zayıf olmalıdır. Gerekli kararlılık için çok sayıda zayıf etkileşimin bulunması, bu etkileşimlerin katkıda bulunduğu asıl etkileşim noktasını kuvvetlendirir ve onu spesifik kılar. Çok sayıda kuvvetli etkileşim kullanılsaydı, bir proteinin kendine benzer fakat hedefi olmayan yanlış bir proteinle birleşmesi meydana gelirdi; yani proteinimiz hedefini şaşırması olurdu.

Crane'in ikinci varsayımı şudur: "Bir parçacığın diğeriyle birleşebilmesi için iki parçacığın girinti ve çıkıntılarının birbirine uyması gerekir. Hücrede bulunan çözünmüş ve hücre zarına bağlı proteinlerin çoğu simetrik ve birçok altbirimden yapılmış kompleksler içerir. Bir diğer deyişle iki protein molekülünün birleşme yapabilmesi, birbirini tamamlayan biçimlere sahip olmalarını gerektirir. Ayrıca protein moleküllerinin yüzeyindeki engeller kendine özgü olmalıdır; yani başka hiçbir protein bu modele uymamalıdır. Bir proteinin yalnız kendini tamamlayan bir proteinle birleşmesi spesifik (kendine özgü) olmasını sağlar.

Kuazimetri virüslerin tam simetriyle yapabileceklerinden daha büyük yapılar oluşturmasını sağlıyor. Yukarıda bütün nekroz virüsünün mükemmel 20 yüzlü (ikozahedral) simetrisi görülüyor; görülen bu virüsün her altbirimidir. Benzer 60 altbirim kapsidleri oluşturur. Alta bodur çalı domatesi virüsü 180 altbirimden yapılmıştır ve doğal olarak daha büyüktür. Bu virüste simetri tam değildir; altbirimler 3 sınıfa ayrılır (kırmızı, portakal rengi ve sarı); bunların her biri yapıcı hafif farklar gösterir.

Böyle iki proteinden (biri anahtar, diğeri kilit gibi) birinin çıkıntıları diğeri girintilerine girer; ayrıca hidrojen bağlayıcı gruplar ve elektrik yükleri birbirini tamamlar. Bu söylediklerimiz Şekil 5'te görülüyor.

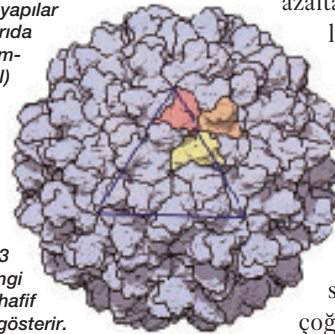
Proteinlerin Simetrisi

Evrim beklenmedik bir sonuç yarattı: protein moleküllerinin simetrik oluşu. Hücre içindeki ve hücre zarındaki proteinlerin çoğunluğu, birçok altbirimden yapılmış simetrik komplekslerdir. Proteinlerin çoğu oligomerkidir; yani bir ya da daha fazla altbirim kopyalarının çoğalmasıyla oluşmuşlardır. Bu oligomerk proteinlerin hemen hepsi zarif bir simetri gösterir; ve özdeş altbirimler, özdeş çevrelerde dizilmişlerdir. Evrim sırasında karşıt görev gereksinimlerinin etkileşimi, bu estetik açıdan şaşırtıcı sonucu yaratmıştır.

En önemli evrimsel güç, büyük proteinlere gereksinim olmasıdır. Büyük proteinler birçok nedenle küçük proteinlere ve peptidlere tercih edilmiştir. Hücredeki bazı görevler büyük protein molekülleri gerektirir. Büyük protein kompleksleri bütün hücrelerde bulunurlar; bunlar halka oluşturarak DNA'yı sarar ve DNA'nın uzunluğunu ölçmek için cetvel rolünü oynarlar; hücre zarlarında her genişlikte delikler yaratırlar; depolama ve dağıtma için büyük küresel "kutu"lar ve proteinlerin kıvrılabilmesi için küçük silindirik kutular oluştururlar.

Büyük proteinler işbirlikçidirler; allosteri (aşağıda anlatılacak) ve çok değerli (mültivalent) bağlar oluştururlar; bu süreçler birçok özdeş etkin nokta içeren moleküller gerektirirler; proteinlerde bu özellikler vardır. Çok değerli bağlanma, entropiyi (karışıklığı) azaltarak bir molekülün bağlanma kuvvetini artırır.

Protein molekülünün bir noktası bağlanma yaptıktan sonra, diğer noktalar hedeflerine yaklaşır; bu ise bağlanma olasılığını artırır. Bağışıklık sistemi moleküllerinin çoğunun belli bir biçimi



vardır; bu moleküller birçok kıvrılabilir kol taşır ve bu durum işbirliği yapmalarını kolaylaştırır.

Büyük proteinlerin çekici fiziko-kimyasal özellikleri de vardır. Büyük protein moleküllerinin yapısı karardır; kolay çökmezler; iç yapıları küçük proteinlere oranla daha dengededir. Büyük proteinlerin yüzey/hacim oranları da küçüktür; bunun sayesinde tahrip olmaya ve enzimlerle parçalanmaya daha dirençlidirler.

Ne yazık ki protein sentezletirici makinenin dakik çalışması onun büyük proteinler yaptırmasını zorlaştırır. Yukarıda belirttiğimiz üzere, 300-500 aminoasitli protein zincirleri kolayca sentez edilebilir; fakat daha uzun amino asit zincirlerinde hata oranı giderek artar. Bunun çaresi büyük bir protein gerektiğinde, altbirimlerden oluşmuş bir kompleks sentez ettirmektir; böylece hatalı bir altbirim atılıp yerine yenisi konulabilir. Bu süreç, düzenleme içinde yenilikler getirir. Büyük moleküller sentez ettirilip, gereğinde parçalara (altbirimlere) ayrılır, ya da altbirimler uzak bir yere (hatta hücre dışına) nakledilip orada birleştirilebilir.

Hücrelerdeki bütün bu oligomerik proteinler, ideal nokta-simetri temelinde dayanan simetrik kompleksler oluştururlar. Genel olarak bir kompleks birçok özdeş altbirimler içeriyorsa, bu altbirimler moleküllü simetrik yapacak biçimde dizilecektir. Asimetrik komplekslere ve rastgele kümeleşmelere hemen hiç rastlanmaz. Simetrik yapının asimetrik olana tercih edilmesinin nedeni, kararlılık ve kontrol olanağı sağlamasıdır. Kapalı, simetrik komplekslerin kararlı olması iki öğeye bağlıdır. Bir kere proteinler arası arayüzler çok özel ve çok yön göstericidir; bu nedenle evrim çoğu olguda altbirimler arasında tek bir tip birleşmeyi seçer ve onu iyileştirir. Sonra bu özel, yön verici arayüzlere göre kapalı kompleksler, maksimum sayıda altbirimler arası temas oluştururlar.

Kapalı simetrik kompleksler, oligomer yapımını sıkı sıkıya kontrol ederler. İstenmeyen protein kümeleşmeleri, hücreler için çok tehlikelidir, mütasyonla oluşmuş proteinlerin patolojik kümeleşmesi, orak hücreli kansızlık, Alzheimer hastalığı (bunama) ve prion hastalıkları (deli dana hastalığı, Jacob-Kreutzfeld hastalığı, "Kuru" has-

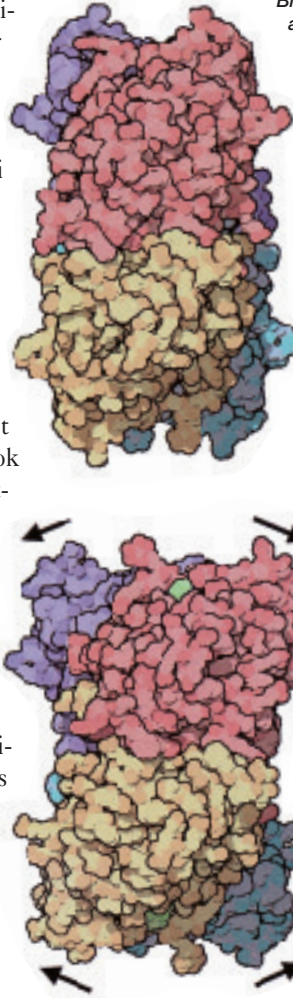
talığı vb.) yapabilir. Simetrik kapalı bir kompleksin seçilmesi, oluşacak kompleksin büyüklük ve biçimini belirler.

Özel durumlarda belli bir görevi yapabilmek için simetri bozulabilir. Örneğin virüsler sıklıkla kabuk yapma gereksinimi duyarlar; fakat kabuk proteinleri çok büyüktür; tam simetrik ve orta büyüklükte proteinlerle bu kabuk yapılamaz. Nokta simetrik en büyük şekil yirmiyüzdür (ikosahedron). Bu nedenle en büyük simetrik kapsid (virüs kabuğu) 60 altbirim içerebilir. Daha büyük kabuklar gerekliyse, daha çok altbirim yapılmalıdır.

Virüsler çoğunlukla tam simetriye yakın komplekslerdir; yüzlerce ve binlerce özdeş altbirim, tam simetri olmadan birleşmişlerdir. Tama yakın, fakat tam olmayan simetriye kuazi-simetri deniyor. Kuazi-simetri, bir yöntem olarak ilk kez ikosaedronları üçgenlerle döşemede kullanıldı. Bu, Buckminster-Fuller'in bulunduğu jeodezik kubbenin (karbon-60 kristali) döşeniş biçimini andırıyor. Protein altbirimleri, bu üçgenlerden oluşmuş ağa yerleşmiş durumda. Küçük elâstik biçim bozuklukları, her altbirimin, farklı pozisyonların herbirinde benzer temas yapmasını sağlar.

Birbirinden farklı ağlar dizisi 60T altbirim içerir. Burada T bir üçgen sayıdır (üçgen sayıların genel formülü: $T_n = n(n+1)/2$. ($n=1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, \dots$). Üçgen sayılardan ancak bazıları pürüzsüz ağ oluşturur. Bu şu formülle göre olur: $T = h^2 + hk + k^2$, h ve k tamsayılar.

Viral kapsidlerin (koruyucu protein kılıfı) yapısı bu modele şaşılacak kadar benzer. Kapsidlerdeki altbirimlerin sayısı üçgen sayılara karşılıktır. T =



Bir kompleks içinde altbirimlerin allosterik hareketi enzim etkinliğini kontrolde önemli rol oynar. Üstte şeker metabolizmasında önemli rol oynayan früktoz -1,6-bisfosfataz enzimi görülmüştür; bu enzim 4 altbirimden oluşmuştur. Alttta AMP (yeşil) bağlanmasıyla molekül makaslanmış gibi açılıyor ve enzim etkinliğini yitiriyor.

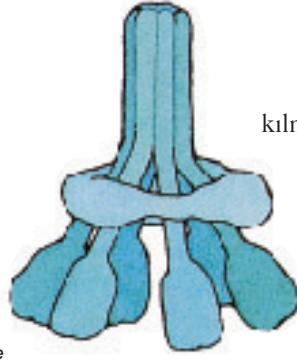
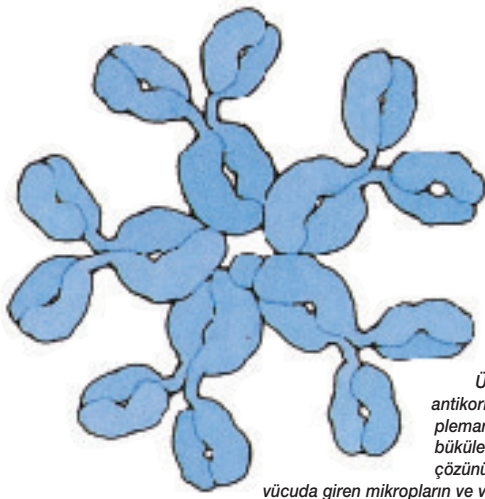
1 (mükemmel ikosaedronal - 20 yüzlü) ve $T = 3$, Şekil 7'de gösterilmiştir. Elâstik deformasyonlar yoktur; bunun yerine altbirimler yapısal "anahtar" kullanarak farklı biçimler alırlar. Altbirimler çoğu kez 2 yüzeyden ve bunları birleştiren bir köprüden oluşur ve bu sayede altbirim değişik biçimler alabilir.

Biyomoleküler Esneklik ve Dinamik

Gözle görünür (makroskopik) dünyamızda mühendisler doğanın güçlerine karşı koymak için katı yapılar oluştururlar. Doğa ise canlılarda, iş sırasında bükülebilen makineler yapmıştır. Acaba nanometre ölçeğinde katı yapılara gerek var mıdır veya bu istenmekte midir? Görünüşe göre hayır. Aslında biyolojik moleküller bir çok görevi esnek oluşları sayesinde yerine getirirler. Bu görevler katı moleküllerle yerine getirilemez, ya da çok zor getirilebilirlerdi. İnce hareketler, tepkime ya da montaj hızları üzerinde son derece etkili olabilir. Evrim, orta derecede etkin bir proteini bir heykeltraş gibi yavaş yavaş yontarak, yapısı görevine tam anlamıyla uyandıran bir molekül yaratır.

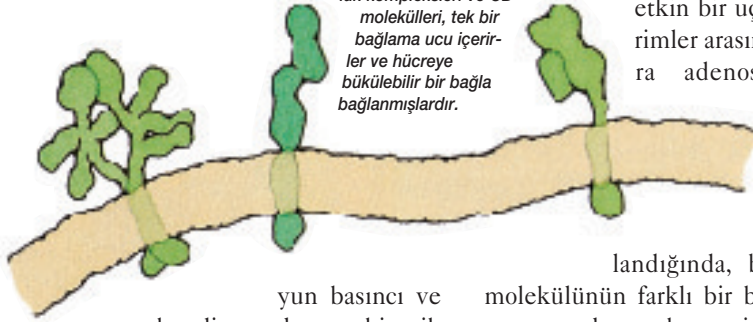
Bu süreç evrim açısından kolay, fakat biyoteknoloji açısından çok zordur. Bizim tasarladığımız makineler, molekül değişmelerini adım adım değil, birden gerçekleştirir ve biz sonuca minimum gecikme ve yeniden tasarlanmayla varmak isteriz. İnce hareketlerin etkisini yakalamak için tasarım tekniklerimiz atom yarı çapından çok daha küçük ölçeklerde etkili olmalıdır.

Biyolojik moleküllerin hepsi az veya çok esnektir ve çevrelerindeki su-



Üstte antikorlar ve kompleman sisteminin C1 proteini bükülebilir kollar olan suda çözünür proteinlerdir; bu kollar vücuda giren mikropların ve vücuttaki kanser hücrelerinin yüzeyindeki yabancı proteinleri yakarlar. Altta hücreye bağlı

proteinler, örneğin doku uygunluk kompleksleri ve CD molekülleri, tek bir bağlama ucu içerirler ve hücreye bükülebilir bir bağla bağlanmışlardır.



yun basıncı ve kendi atomlarının kinetik enerjisi nedeniyle biçim değiştirebilirler. Yaşamaya izin veren sıcaklıklarda biyolojik moleküller devamlı bükülme halindedirler. Bir protein molekülünün dağılmasını önleyen etkileşimlerin çoğu etkin durumdadır (kovalent bağlar, hidrojen bağları ve zincirin iki bölgesi arasında köprü oluşturan tuz bağları); fakat ikincil yapının bütün elemanları bükülebilir ve geçici olarak molekülden ayrılabilir. Bu hareketlere "soluk almak" denmektedir. Örneğin kaslara oksijen taşıyan koyu kırmızı bir protein olan miyoglobinin görev yapabilmesi için "soluk alması" şarttır. Oksijen, protein içine tamamen gömülmüş olan bir cepteki miyoglobine bağlanır. X ışınları kristalografisiyle yapılan incelemelerde oksijen cebine giriş ve oksijen cebinden çıkış yolu görülmemiştir. Oksijenin miyoglobine erişebilmesi için, miyoglobin molekülü soluk almalıdır ve bu sırada oluşan kanallar oksijenin geçişine izin verirler.

Proteinlerin çoğu, görevlerini yapabilmek için biçim değiştirirler. Bu tip proteinlere allosterik (başka biçimli) denir; bu gibi proteinler birçok altbirimden yapılmıştır; bu altbirimlerin hepsi aynı görevi yapar. En basit bir modelde her altbirim iki biçimden birini alır: etkin ve az etkin. Düzenleme, biçim değişikliğinin bir altbirimden komşu altbirime geçmesiyle sağlanır. Örneğin şeker metabolizmasında (ya-

kılmasında) önemli rolü olan fosfofrüktokinaz, etkisini değiştirmek için allosterik düzenleme yapar. Fosfofrüktokinaz 4 özdeş altbirimden oluşur (dörtlü cisim = tetramer); bu altbirimlerin herbiri şeker molekülleri için etkin bir uç içerir. Altbirimler arasındaki yanlara adenosin trifosfat

(ATP) girmiştir. ATP ikinci altbirime bağ-

landığında, bütün enzim

molekülünün farklı bir biçim oluşturmaya yol açar; bu yeni biçim ilk biçimden daha az etkindir. Hücrede bu düzenleme negatif geri-besleme (feedback) olarak kullanılır. ATP, bu enzimin şeker yakması sırasında oluşan bir son üründür. ATP fazla yapılmaya başlanarak kendi sentezini durdurur. Bunun karşısı tepkimeyi yapan enzim de allosterik olarak kontrol edilir (Şekil 8).

Bir çok protein zinciri görevlerini yapabilmek için, tepkime sırasında biçim değiştirirler. Zincir yarı katlanmış durumdadır ve hedefine bağlanınca tam katlanır. Bu olay, çevreden yalıtılmış protein boşluklarına açılan kanallar yaratarak bazı moleküllerin (ligandlar) protein almaçlarına bağlanmasını sağlarlar. HIV-1 proteaz buna bir örnek. Etkin bölge, silindirik bir tüneldir; bu tünelin merkezinde ikiye bölme makinesi bulunur (proteaz proteinleri makaslar). Kesmenin olabilmesi için bir polipeptid (amino asit zinciri) tünelden geçmelidir. Bu problem tünelin damını iki esnek kapakla örtterek çözülmüştür. Bu kapaklar çözelti halindeyken düzensizdir; etkin bölgeye giden bir yol açarlar. Fakat proteaz hedefine sarıldığı zaman kararlı bir hal alarak polipeptidleri makaslanma durumuna getirirler.

Moleküller dünyasında esnek bağlantılar çoktur. Protein zincirleri birçok glisin (bir aminoasit) molekülü bağlayarak daha esnek hal alırlar; çün-

kü yan zinciri olmayan glisin, bağın dönme (rotasyon) yapışında engel yaratmaz. Proteinlerin daha esnek durum alması, çok sayıda elektrik yüklü artıklar eklenmesiyle de sağlanır; bunun sonucunda molekül küresel bir biçim alarak çözücüyle temas sağlar. Gariptir ki molekülün bükülebilir bölgelerinde prolinin oluşturduğu katı köşe de bulunur; bunun nedeni prolinin tamamen katlanmış moleküllere girmemesidir. Bağışıklık sistemi şekil 9'da görüldüğü gibi birçok bükülebilir bağlar içerir; bunlar çok değerli (multi-valent) bağlanmaları arttırır.

Umutlar

Biyolojik moleküller Doğa Ana tarafından çözülmüş nanoteknoloji problemleridir. Biz Doğa'dan ders alarak, nanometre ölçeğinde makineler yapmayı öğrenebiliriz. Biyoteknoloji disiplini bu biyolojik servetin meyvalarını topluyor. Biz göreve uyan proteinler yaratmak için, DNA'da saklı bilgiyi, tıpkı bir terzinin prova yapması gibi, tekrar tekrar değiştirir ve kullanırız. Örneğin bugün gen mühendisliği sayesinde bakterilere hormon yaptırılıyor; tarım bitkilerine hastalığa direnç genleri ekleniyor ve hücreler vücut dışında yapay dokular oluşturabiliyor.

Protein yapı ve görevlerinin kurallarını öğrenmek, bize nanoteknolojik üretim yapmak kapılarını açıyor. Proteinlerin yapı ve görevlerinin farklı oluşu, bize bilgiye dayalı sentez yollarını açtığı gibi, bir kez bir plan yapıldıktan sonra ondan dönmenin zorluklarını da öğretiyor. Protein komplekslerinin sentezindeki hatalar, altbirimler ve simetri kullanılarak telafi edilebilir. Bizim makro dünyadaki deneyimlerimizin aksine, moleküler düzeyde bükülebilme ve hareket, bir sakınca değil, üstünlüktür.

Biyolojik moleküllerin gözlemlenen biçim ve karakterleri, elmasimsi kristal yapılarının, fullerinlerin (C-60 kristali) ve nanoteknolojik makinelerin yapımında kullanılacaktır. Fakat sabırlı olmalıyız. Doğa Ana'nın 3-4 milyar yıllık bir evrimle çözebildiği problemleri, 20-30 yıl gibi kısa bir sürede çözmeyi düşünemeyiz elbette.

Goorsell, D. S., Biomolecules and Nanotechnology, American Scientist, Mayıs-Haziran 2000
Çeviri: Selçuk Alsan