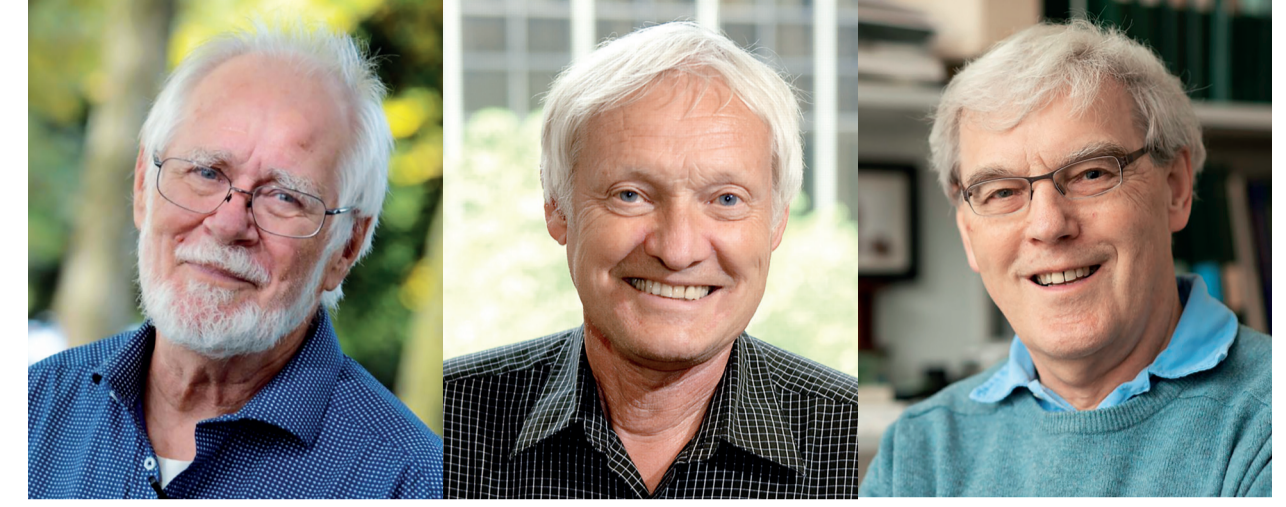


2017 Nobel Kimya Ödülü

Yaşamın Moleküllerini Görüntüleyen Teknolojinin Keşfi



Biyomoleküllerin yapısını atomik düzeyde görüntülemek pek çok yaşam bilimcinin yıllarca hayalini süsledi. Çünkü biyomoleküllerin tam olarak nasıl işlev gördüğünü anlamak için bu moleküllerin atom düzeyindeki yapılarını bilmek gerekiyor. Kriyoelektron mikroskopisi yöntemiyle bir ütopya gerçek oldu, biyolojik yaşam atomik çözünürlükte fotoğraflandı. Bu yöntemin, başta biyokimya olmak üzere pek çok alanda bilimsel keşiflerin yolunu açması, moleküllerin yapıları ve işlevleri hakkında yeni bilgiler sağlama ve hedefe yönelik, yenilikçi ilaçların sentezlenmesine önemli katkılarda bulunması bekleniyor.

İşte bu başarı, hayatını kriyoelektron mikroskopisinin bugünkü hale gelmesini sağlayan keşiflere adanmış Jacques Dubochet, Joachim Frank ve Richard Henderson'a 2017 Nobel Kimya Ödülü'nü getirdi.

1986 yılı Nobel Fizik Ödülü sahibi Ernst Ruska tarafından tasarlanan elektron mikroskobu ışık yerine elektron ışını kullanıldığı için çözünürlüğü ışık mikroskobununkinden çok daha yüksektir. Ancak elektron ışını yüksek enerjili olduğu için, biyolojik örnekler üzerine uygulanan elektron ışını hem içerinden geçerken molekülleri harap ediyor hem de yeterince kontrast oluşturmuyordu. Doz azaltıldığında ise sinyal gürültü oranı



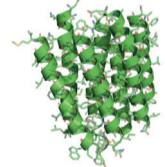
Ernst Ruska

bozuluyor ve elektron ışınının etkisiyle örnek hareket ediyordu. Ayrıca kayıt ortamına zorunlu olarak vakum uygulandığında örnekler kuruyup çöküyor ve doğal yapıları bozuluyordu. Bu yüzden yıllarca elektron mikroskobu sadece metal kaplı biyolojik örnekler için uygulanabiliyordu. Elektron mikroskobunun atomik çözünürlükteki biyolojik örnekler için uygulanabilmesi için yeni örnek hazırlama yöntemleri geliştirilmeliydi.

Elektron mikroskopisi ile görüntüleme tekniğini optimize eden Richard Henderson, 1975'te ilk defa bakteriyorodopsin molekülünün 7 Ångström çözünürlükteki üç boyutlu bir görüntüsünü elde etti (Şekil 1). Henderson 15 yıllık çalışması sonucunda bakteriyorodopsin molekülünü atomik çözünürlükte görüntüledi (Şekil 2) ve elektron mikroskobunun çözünürlüğünün X-ışını kristalografisinin çözünürlüğüne denk olduğunu ispatladı.



Şekil 1. Bakteriyorodopsinin 1975'te yayımlanan ilk taslak modeli. Kaynak: Nature, Sayı 257, s. 28-32



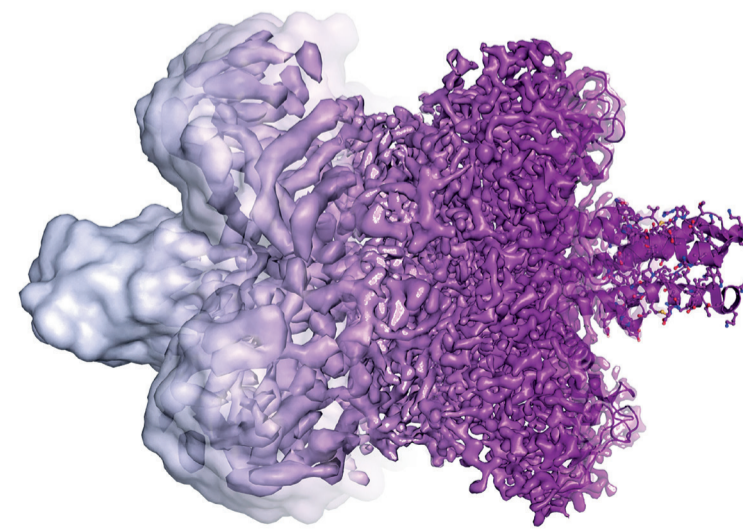
Şekil 2. Henderson 1990'da bakteriyorodopsinin atomik çözünürlükteki yapısını ortaya koydu.

1975'te Joachim Frank elektron mikroskopisiyle elde ettiği iki boyutlu görüntüleri kullanarak, incelediği proteinin üç boyutlu görüntüsünü oluşturmaya yarayan bir hesaplama stratejisi geliştirdi. Bu yöntemi mükemmel hale getirmesi on yıl sürdü. Frank'ın üç boyutlu yapılar için görüntü analizi yöntemi (Şekil 3) kriyoelektron mikroskopisi için çok önemliydi.

Elektron mikroskobu için örnek hazırlanırken vakum ortamında kuruyan örnekler çöküp bozulduklarından görüntüleri alınsa bile bunun bir anlamı olmuyordu. 1978'de Jacques Dubochet bu probleme odaklandı. Daha önceleri suyun vakumda buharlaşmasını soğutma kullanılmıştı. Soğutma buharlaşmayı azaltıyordu ancak donan su kristalize olurken örneği de bozuyordu. Dubochet bunun için daha önce başka amaçlarla kullanılan camlaştırma yöntemini kendine uyarlayarak hızlı camlaştırma yöntemini geliştirdi (Şekil 4). Örneği ince bir metal ağız üzerine uyguladıktan sonra yaklaşık -190°C sıcaklıktaki sıvı etana batırarak hızla soğutup örneğin etrafında saydam ve camı bir yapı oluşturma tekniğini geliştirdi. Bu sayede moleküller su içindeyken korunup camlaştırılmış oluyordu.

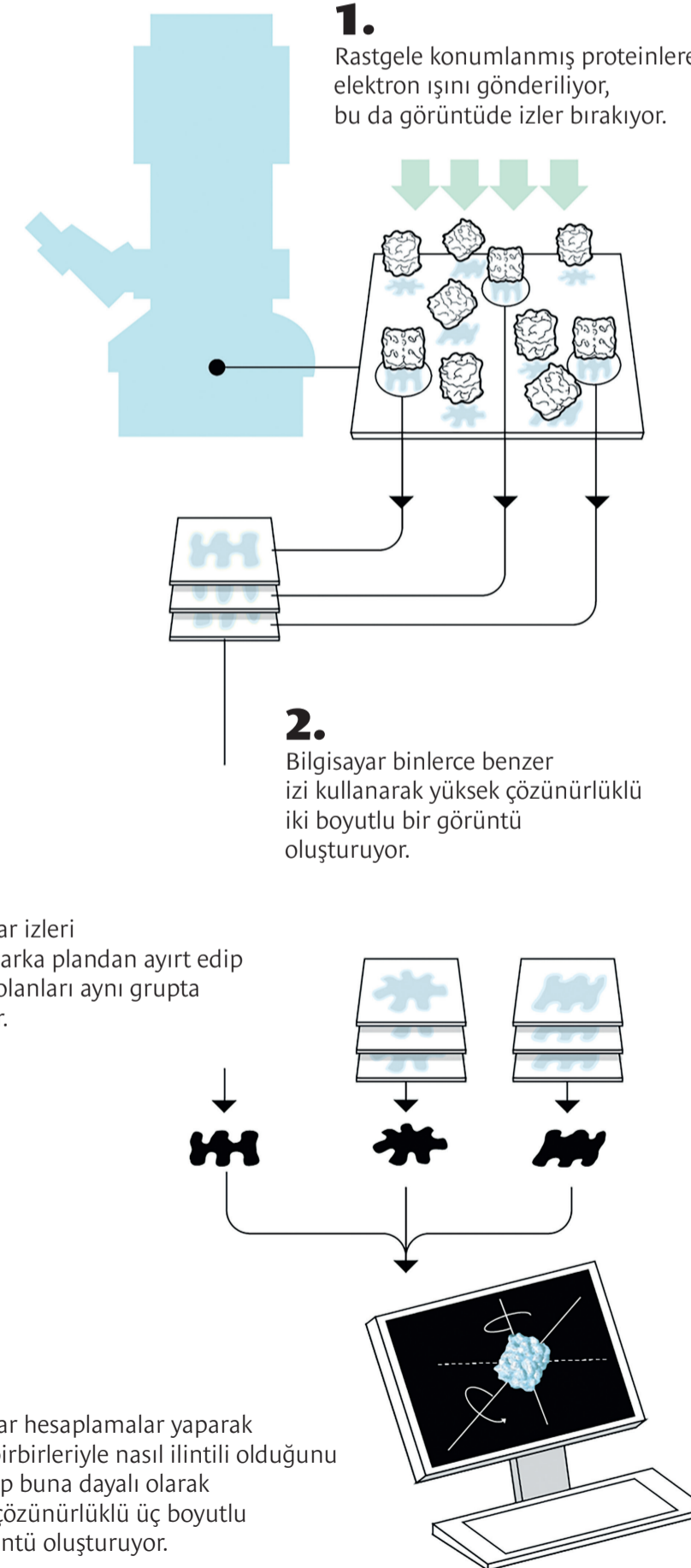
Bu üç bilim insanının çalışmaları sayesinde daha önce sadece bloklar şeklinde görüntülenebilen suda çözünmüş biyolojik moleküller atomik çözünürlükte ve üç boyutlu olarak gözlemlenir hale geldi. 2013'ten önce sistemin çözünürlüğü düşük olduğundan "bloboloji"

diye isimlendirilip küçümseniyordu. Günümüzde eriştiği atomik çözünürlük sayesinde kriyoelektron mikroskobu kristalize olmayan amorf biyolojik molekülleri bile en az X-ışını kristalografisi kadar yüksek çözünürlükte görüntüleyebiliyor. Dubochet, Frank ve Henderson'un insanlığa sunduğu bu hizmet sayesinde hücrenin her köşesi atomik çözünürlükte görüntülenebilir hale geldi.



2013 öncesinde elde edilebilen çözünürlük (sol yarı) Şu anda elde edilebilen çözünürlük (sağ yarı)

Şekil 3



Şekil 4

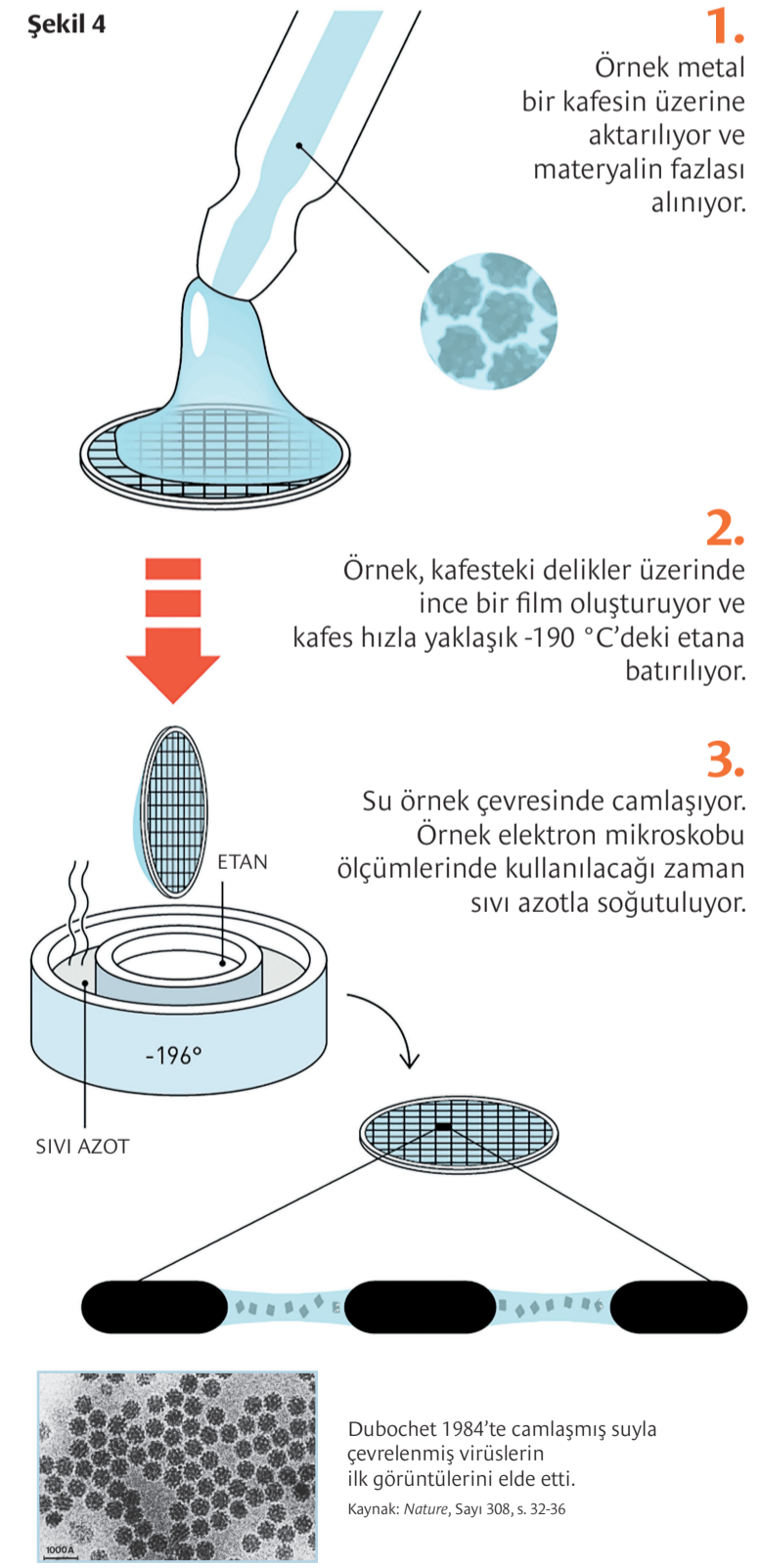


Illustration: ©Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences