

İçimizdeki Makaslar



Babamı terziilik günlerinde
bol bol izleme imkânı buldum.
Ortaokul yıllarımın uzun
kış gecelerinde terzi dükkânına gider,
ısmarlama takım diktirenlerin
ceket provalarını izlerdim.



Babam ağzında iğne, bazı yerleri iğneler
bazı yerleri kuru sabun kalemikle
işaretlerdi. Müşteriler babamın dediği
şekilde ellerini, kollarını kaldırır,
sağa sola dönerlerdi. Birkaç sefer
tekrarlanan bu provalar, ceketin vücuda
oturması ve giyenin içinde rahat
edebilmesi için yapıldı.

Sonradan öğrendim ki canlı hücrelerde
de makaslar varmış. Hem de binlerce.
Peki vücudumuza yerleştirilmiş,
hücrelerimizde çalışan bu moleküler
makaslar neyin nesiydi?
Hangi hücresel ceketlerin provalarında
kullanılıyorlardı? Belki de babamın
ceket provalarının gizemli etkisiyle,
doktora ve doktora sonrası çalışmalarımı
mikro makaslardan biri olan ADAMTS
genleri üzerine 2000-2010 yıllarında
Japonya'da yaptım. Şimdi de TÜBİTAK
destekli bir proje ile hâlâ moleküler
makasların sırlı dünyasını -romatizma
ve beyin yaralanmaları gibi
çeşitli hastalıklarda- araştırmaya
devam ediyorum.

Hastalıkta ve Sağlıkta

Moleküler makas dediğimizde, kesme işlemi yapan nano büyüklükte proteinler aklımıza gelir. Hücrenin büyüklüğünün yaklaşık iki mikrometre olduğunu kabul edersek, bu alanda yüzlerce mikro makas iş görüyor demektir. Gerçek bir makas gibi olmasa da, aslında yaptıkları iş aynıdır: Kesmek ve biçmek. Bu yüzden araştırmacılar hücre ölçeğindeki kesme işleminden sorumlu bu moleküllere moleküler makas ismini vermiş. Kesme derken, DNA'daki nükleik asitler ve proteinlerdeki amino asitler arasındaki bağların koparılmasını kast ediyoruz. Örneğin asparajin (N), izo-lösin (I), treonin (T), glutamin (E), glisin (G) ve glutamin (E) amino asitlerinden oluşan altı amino asitlik bir diziyi (NITE-GE) tanıyıp kesen ve ADAMTS adı verilen makaslar var. Kesme işlemi sonucu ortaya çıkan parçalar, hastalıkların tanısında, teşhisinde ve ilaç keşif çalışmalarında çok işe yarıyor.

Proteinleri kesen proteazlar ve DNA'yı kesen endonükleaz enzimleri verebileceğimiz ilk örnekler. Proteaz makasları, vücudumuzdaki biyokimyasal etkinliklerde proteinleri parçalar. Enzimin aktif yapısında kalsiyum ve çinko gibi iyonlar olan makaslara "matriks proteazlar", serin amino asidi olanlara da "serin makaslar" adı verilir. Makaslar bazen kanın pıhtılaşması için gerekli bir maddeyi kesip biçerek uygun büyüklüğe getirirken, bazen de bir bakterinin hastalık oluşturduğu hücrenin haberleşme hatlarını keserek hücreyi ölüme sürükler.

Makassız Mikrop Hastalık Oluşturabilir mi?

Yersinia pestis adlı bakteri, insana pilerle bulaşarak kara ölüm diye de anılan veba hastalığına sebep olur. Yersin adlı araştırmacının adını verdiği bu bakteri vücudumuza girince, saldırı birliklerini serbest bırakır. *Yersinia* bakterisinin öldürücü ve en önemli saldırı birliklerinden olan "yersinia dış proteini" (YOP) öldürmek istediği canlıların akyuvarlarına saldırır. YOP bünyesinde sistein amino asi-

di bulunan moleküler bir makastır. Vücudun savunma sisteminin haberleşme ağlarını keserek sistemi işlevsiz hale getirir. Bağışıklık sistemine SOS sinyali gönderecek olan savunma birimleri hem SOS sinyali gönderemez hem de makaslarca kesildiği için ölür. Araştırmacılar YOP makası elinden alınan bakterinin hastalık oluşturmadığını tespit etmiştir.

Gen Cerrahisi

Son yıllarda klasik genetik mühendisliği yöntemlerinin yerini hızlı ve daha az hata ile çalışan genetik cerrahi yöntemleri almaya başladı. Gen cerrahisi DNA'nın kesilmesi, kırılması, genetik maddeye eklemeler ve çıkarmalar yapılmasıdır. Gen cerrahisinin olmazsa olmazı moleküler makaslardır.

Bu teknoloji ile kutuplarda yaşayan bir balığın geni makaslarla çıkarılıp alınarak yine makaslar sayesinde bir bitkiye aktarılabilir (bkz. Gözcüoğlu, B., "Kutup Canlıları Donmayan Yaşamlar", *Bilim ve Teknik*, Mayıs 2013) ve o bitkinin donması engellenebilir. Aslında bir nevi organ nakli gibi, genler canlıdan canlıya transfer edilebilir. Yani "moleküler makaslar olmasa moleküler biyoloji ve biyoteknoloji de olamazdı" dersek çok abartmış sayılmayız.

Makas Çalışmazsa?

Vücudumuzda binlerce farklı tür makas var. Kalp damar hastalıklarından romatizmaya, diyabetten kansere kadar çok farklı hastalıklarda rolleri olduğu biliniyor. Hatta DNA tamirinde bile rolleri var. DNA tamir mekanizması olmasaydı hayat imkânsız olurdu. DNA, hücre bölünmesi sırasında yeni nesillere aktarılır. Bunun için replikasyon denilen bir mekanizma ile kendini kopyalar. Bu kopyalama işlemi sırasında milyarlarca hata oluşur. DNA tamir sistemi ile bu hatalar onarılır. DNA tamir sistemi çalışmazsa insan da yaşayamaz.

ADAMTS13 makası, pıhtılaşma sisteminde görevli bir proteini kesiyor. Kan pulcuklarının kanama yerine yapışmasını sağlayan bu protein (vWF) yaranın ka-

patılmasında görev alan, yapışma özelliği olan bir madde. ADAMTS13, pıhtılaşma için gerekli proteini, belli amino asitler arasından kesiyor. Böylece pıhtılaşmada görevli protein ideal büyüklükte ortaya çıkıyor. ADAMTS13 makasının bozuk olması durumunda (mutasyon) büyük ve hayli yapışkan bir özelliğe sahip olan pıhtı proteini kesilip uygun büyüklüğe getirilemiyor ve sonuçta trombotik trombositopenik purpura hastalığı ortaya çıkıyor. Kalıtsal purpura hastalığında, alyuvarların damar içinde parçalanması, damar tıkanması ve kansızlık görülüyor.

Başka bir makas olan ADAM10'un Alzheimer hastalığı riski ile ilişkisi olduğu bulundu. ADAM10, Alzheimer hastalığının oluşumunda rol aldığı düşünülen amiloid proteinini kesen moleküler bir makas.



Nobel Ödülü Moleküler Makasların

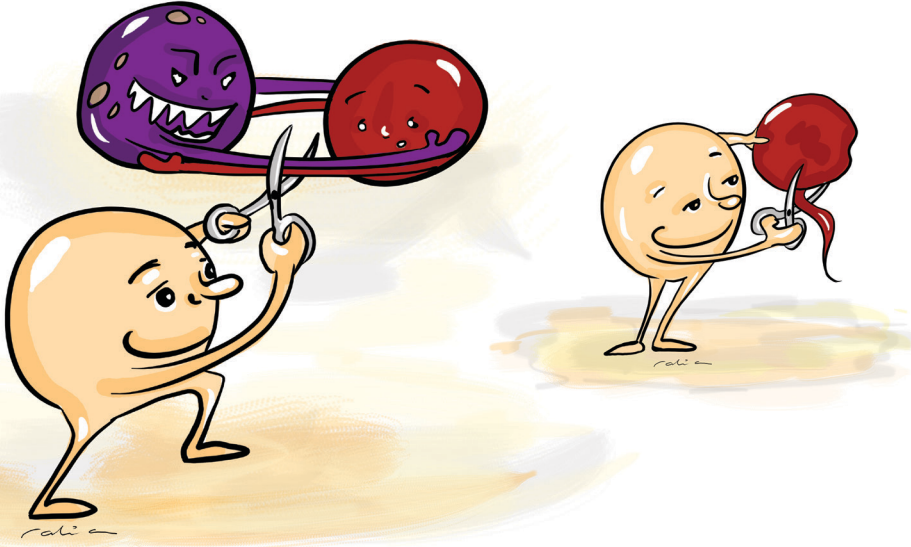
Klonlamanın ve gen transferinin 1970'li yıllarda başladığı kabul edilir. İlk moleküler makaslardan biri, *Haemophilus influenzae* bakterisinden elde edilen HindIII makası. Bu makas DNA'nın AAGCTT dizisini görünce iki A (adenin) arasındaki bağı keser. 1978'de üç araştırmacı HindIII makasını keşiflerinden dolayı Nobel Tıp Ödülü'nü aldı. Bu önemli buluş, rekombinant DNA dönemini başlatmış oldu. Bu teknoloji ile şeker hastalarının kullandığı birçok madde, örneğin insülin, moleküler makaslarla çok miktarda, ucuz ve hızlı bir şekilde bakterilere üretiliyor. Genetiği değiştirilmiş ürünler de yine moleküler makaslarla bağımlı bir teknoloji. Şu an 10 milyar dolar olan bu pazarın değerinin 2025 yılında 50 milyar dolara çıkacağı tahmin ediliyor.

Yeni Nesil, Çinko Parmak Makaslar

Birkaç örneğini verdiğimiz moleküler makasları ne saymakla bitirebiliriz ne de detaylı bir şekilde açıklayabiliriz. Çünkü henüz çoğundan haberdar değiliz. Haberdar olduklarımızı da yeni yeni anlamaya başladık. Sadece bakterilerde 3000'in üzerinde moleküler makas detaylı olarak araştırılmış, bunların 600'ünden fazlası ticari ürün olarak piyasaya sürülmüştür. Gözle görülmeyen bu mini aletler, bilim insanlarının elinde birer makas olarak, laboratuvarlarda DNA ve protein çalışmalarında çok sık kullanılır. Özellikle çinko atomu içeren "çin-

ko parmak makaslar" yeni nesil makaslar olarak dikkat çekmeye başladı. Yüksek hassasiyetle genom makası da denilen çinko parmaklar tarımda, biyoteknolojide, tıpta ve eczacılıkta yeni pencereler açmaya başladı.

Kısacası, seslerini duymasak da içimizde şıkır şıkır çalışan makaslar var. Nasıl provasını iyi yapılmamış bir ceket kişinin üzerine tam oturmazsa, içimizdeki makaslar da görevlerini yerine getirmezse hayatımızı sürdürmek çok zor olur. İçimizdeki makasların sesleri birçok araştırmacıyı kendine çekiyor. Kim bilir, belki bir gün siz de bu seslerin büyüüne kapılırsınız ve moleküler biyolojinin kapısından içeri girerirsiniz.



Makası Çok Olan Savaşı Kazanır

Kanser hücresi yaşamak için besine ihtiyaç duyar. Beslenmek için kan damarlarını kullanır. Bulunduğu yerden başka yerlere yayılırken (metastaz) damar duvarlarının kesilmesi ve ilerlediği yolun açılması gerekir. Bunu nasıl yapar? Örneğin prostat kanser hücresi, göç ederken geçeceği yolları temizlemek için özel makasını kullanır. uPA adı verilen bu özel makas, kanser hücresinin yayılması ve kolay göç edebilmesi için ortamda bulunan proteinleri keser. uPA gibi makaslar bir çok dokuda vardır, ama kanser hücresinde miktarları artar.

Benzer şekilde, kanserli sinir hücreleri bu makasla hücre dışı matris ve bazal tabakayı keserek yolunu temizler ve temizlenmiş yol üzerinde rahatlıkla ilerler. 2009 yılında "Moleküler makaslar akciğer kanserinde tedavi kalitesini belirliyor" başlıklı bir makale yayımlandı. Akciğer hücresi ne kadar fazla plazminojen makasa (uPA) sahipse, kanseri tedavi etmek için verilen ilaç o kadar etkisiz oluyordu. Kanser hücresi, genetik bir aldatma ile kandırılarak makas üretimi azaltılınca, kanser ilacının etkinliğinin arttığı bulundu.

Makas Tıkaçları

Aklınıza şöyle bir şey gelebilir: "Canlıların vücudunda binlerce makas var. Bunlar her şeyi kesmek ve parçalamak için programlanmış. Bunlardan nasıl korunacağız veya korunmalı mıyız?" Vücudumuzda homeostasis denilen bir denge var. Makaslar yerine göre çalışmalı, yerine göre durmalıdır. Fazla çalışmaları da, az çalışmaları da dengeyi bozar. Makasları durduran tıkaç görevini "makas engelleyiciler" denilen proteinler yapar. Bu ket vurucular, makasların ağzını kapalı tutarak programsız ve gelişigüzel bir kesme işi gerçekleşmesini engeller. Tıkaç bozulur ve görevini yapamazsa ne olur? Alfa-1-antitripsin yetmezliği bu duruma örnek olarak verilebilir. Kalıtsal hastalıklardan biri olan antitripsin yetmezliği yani eksikliğinde siroz, astım, kronik bronşit, amfizem ve KOAH gibi akciğer hastalıkları ortaya çıkabilir. Elastaz, akciğer bronşlarındaki elastik liflerin kesilmesinden sorumlu bir makastır. Elastazlar yaşlı ve bozuk hücreleri de parçalayarak imha eder. Normal şartlarda elastaz ile alfa-1-antitripsinin etkinlikleri denge halindedir. Alfa-1-antitripsin, dokuları fazla kesilmekten korur. Antitripsin eksikliğinde denge bozulur, elastaz makasının ağzı kapatılamaz. Makasların fazla çalışması sonucunda akciğer dokusunda hasar oluşur. Nefes alıp vermek zorlaşır. Sigara da elastaz üretimini artırır, antitripsinin etkinliğini azaltır. Bir günde yaklaşık yirmi bin kere nefes alıp verdiğimizizi düşünürsek bu küçük makasların hayatımız için önemini daha iyi anlarız.

Çizimler: Rabia Alabay

Kaynaklar

- Demircan, K., ve ark, "ADAMTS1, ADAMTS5, ADAMTS9 and aggrecanase-generated proteoglycan fragments are induced following spinal cord injury in Mouse", *Neuroscience Letters*, Cilt 544, s.25-30, 2013.
- Demircan, K., ve ark, "ADAMTS-9 is synergistically induced by interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha in OUMS-27 chondrosarcoma cells and human chondrocytes", *Arthritis Rheumatism*, Cilt 52, s. 1451-1460, 2005.
- Demircan, K., ve ark, "A multi-functional gene family from arthritis to cancer: a disintegrin-like metalloproteinase with thrombospondin type-1 motif (ADAMTS)", *Journal of Clinical and Analytic Medicine*, 2013 (baskıda).
- Demircan, K., ve ark, "Augmentation of ADAMTS9 gene expression by IL-1beta is reversed by NFkappaB and MAPK inhibitors, but not PI3 kinase inhibitors", *Cell Biochemistry and Function*, 2012 (baskıda).