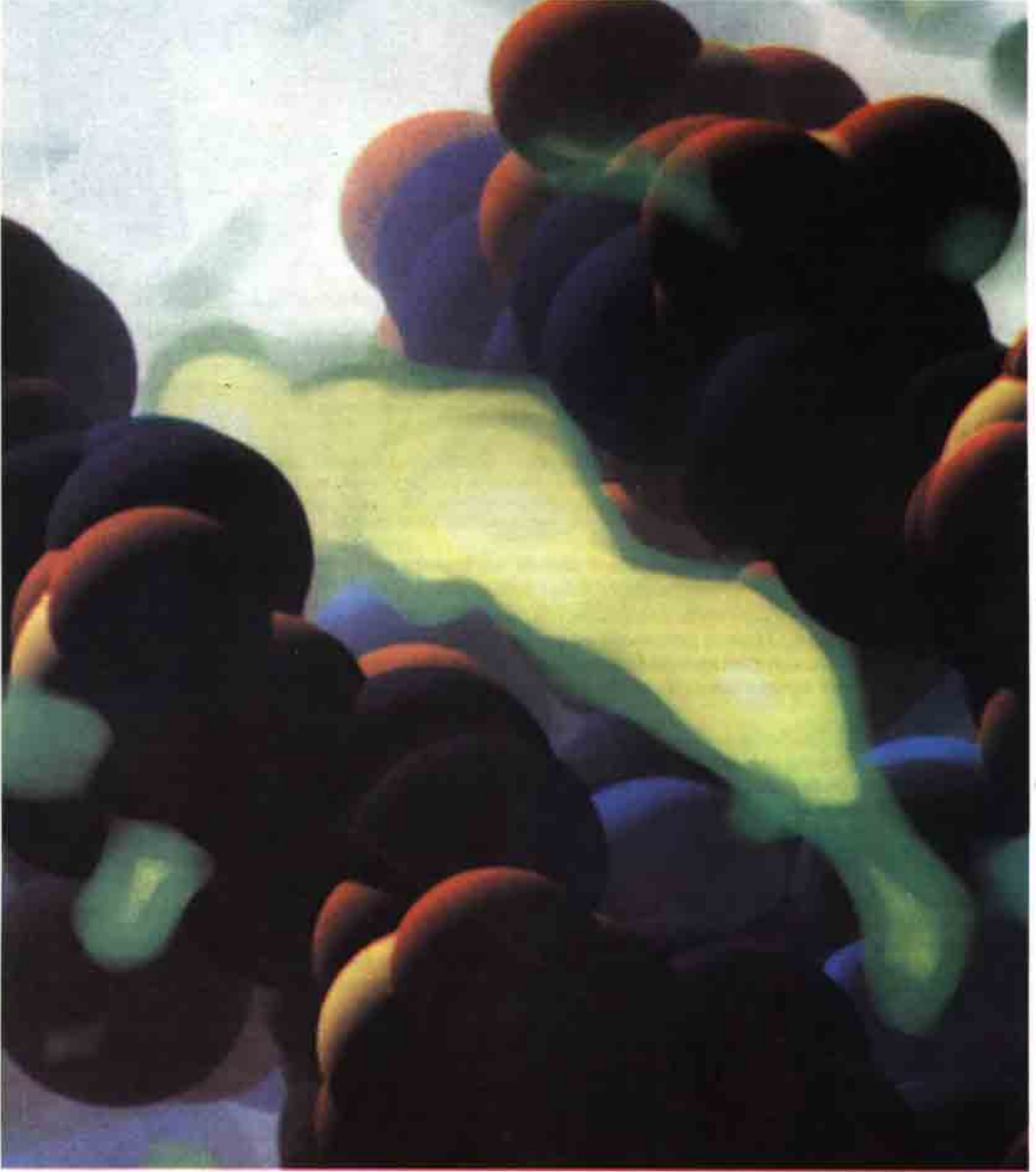


BİYOLOJİK MOLEKÜLLERİN GÖRÜNTÜLENMESİ



Arthur J. OLSON, David S. GOODSELL

Bilgisayarla oluşturulan görüntüler, moleküler yapıların araştırılmasına yardım ederek, yaşamın kompleks kimyasını aydınlatıyor.

Modern bilimde sık sık insan gözüyle görülemeyen yapılarla karşılaşmaktadır. Özellikle kimyacı ve biyokimyacıların, üzerinde çalıştıkları molekül görümemeleri, araştırmaları için engel teşkil etmekte, elektron mikroskobuna rağmen molekülün atomik detayları belirlenememektedir.

Son yıllarda gelişen bilgisayar teknolojisi ile moleküllerin bilimsel anlamda gerçeğe uygun resimlerinin çizilmesi mümkün olmaktadır. Bu tür görüntüler, biyokimyacı ve moleküler biyologlara, hücreler tarafından yapılan kompleks molekülleri tanıma fırsatı vermektedir. Bilgisayar grafikleri, örneğin antikorların yabancı molekülleri nasıl arayıp bulduğu veya enzimlerin bir kimyasal reaksiyonu başlatmak için kesinlikle doğru bölgeyi nasıl saptadığı gibi konuları açıklamaya yardımcı olmaktadır. Bir molekülün yapısına ait net bir fotoğraf, kavramsal açıdan büyük bir öneme sahip olabilir. Buna en iyi örnek, James Watson ve Francis Crick tarafından öne sürülen ve DNA molekülünün çift-sarmal şeklini veren görüntü olup, insan kalıtımı ve genetik hastalıkların anlaşılmasında bir çığır açmıştır.

Bilim adamları, molekülleri görüntülemek için gerekli verileri çeşitli yöntemlerle toplamaktadırlar. X-ışınları kristalografisi, bunlar içerisinde en başarılı olanıdır. Bu yöntemde incelenen moleküle ait kristal, yoğun bir X-ışınları demetiyle etkileştirilir ve saçınım sonucunda her molekül için karakteristik bir desen elde edilir. Bu desen, elektronların uzaydaki konumunu belirlemek üzere matematiksel olarak analiz edilir ve sonuçta, moleküldeki her bir atomun yerleşim düzeni ortaya çıkar.

Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi, molekül yapısının aydınlatılmasında alternatif yaklaşımlar sunar. Bu yöntemde, incelenen molekülün çözeltisi güçlü bir manyetik alana yerleştirilir. Örnek, daha sonra radyo dalgalarına maruz bırakılır. Moleküldeki bazı atomların çekirdeği bu etkiye kimyasal çevresince belirlenen frekanslarda kendi radyo dalgalarını yayarak cevap verir. Bu frekanslar, moleküldeki atomlararası yaklaşık mesafelerin belirlenmesi amacıyla yorumlanır. Elde edilen bilgiler, kimyasal özellikleri bilinen moleküllerle birleştirilerek, ilgili atomların konumu ortaya çıkarılır.

Son birkaç yıl içerisinde malzeme bilimcileri, moleküldeki atomları gözlemek için "taramalı probe mikroskopisi" (scanning probe microscopy) olarak adlandırılan üçüncü bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntemde ise, molekül düz bir yüzey üzerinde tutuklanır (immobilizasyon) ve yüzey, ucu sadece bir kaç atom genişliğinde olan bir iğne ile taranır. Geri döngülü sistem, iğne ucunun her bir atomun kesin hatlarını takip etmesine imkân verir ve böylelikle atomun şekli "izler" biçiminde ortaya çıkar. İğnenin tekrarlı geçişleri, üç-boyutlu yapının inşa edilmesini sağlar.

Her üç yöntem de çok fazla sayıda deneysel veriye ihtiyaç gösterir ve bunların yorumlanarak görüntüye dönüştürülmesi kolay değildir. Bilgisayarlar yaygın bir biçimde kullanılmaya başlamadan önce, araştırmacılar bu bilgileri kartlar, osiloskoplar ve fotoğraflar üzerinde toplamakta ve daha sonra pirinç veya plastikten modeller şeklinde hazırlamaktaydılar. Karşılaşılan zorluk nedeniyle çalışmalar, birkaç

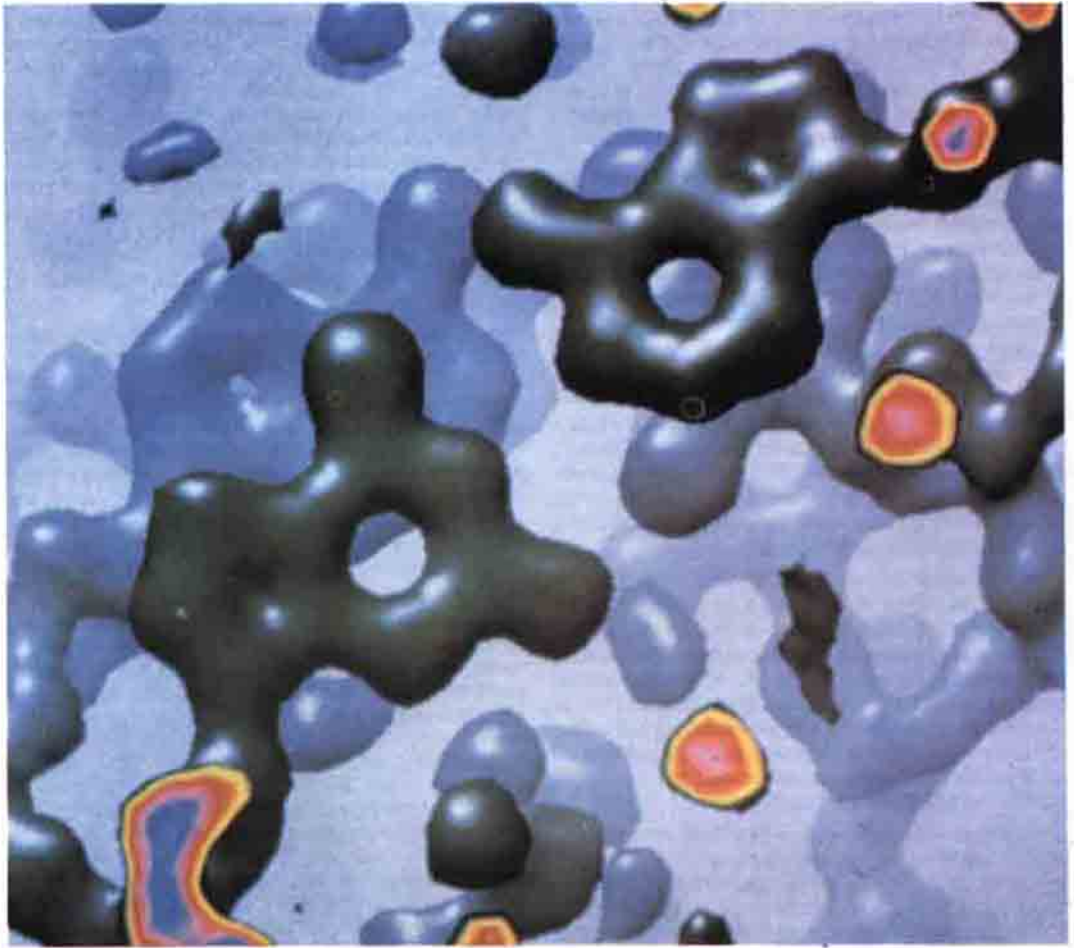
düzineden fazla atom içermeyen küçük moleküllerle sınırlanmıştı. Bu nedenle, binlerce atoma sahip biyolojik moleküllerle ilgilenen araştırmacılar, ilk bilgisayarların en istekli kullanıcıları oldular. 1947'de Pensilvanya Üniversitesi'nden Raymond Pipinsky, X-ışınları kristalografik verilerini bilimsel molekül resimlerine dönüştürmek üzere XRAC olarak adlandırılan bir analog makine geliştirdi. Bilgisayarlar geliştikçe, uygulandıkları bilimsel problemlerin önemi de arttı. Günümüzde modern dijital bilgisayarlar, enzimler, antikorlar virüsler gibi dev moleküllerin detaylı resimlerinin hazırlanmasında bilim adamlarına yardımcı olmaktadır.

Molekül resimlerini oluşturmada kavramsal olarak farklı iki grafiksel yaklaşım kullanılmaktadır. Bunlardan ilki, noktadan noktaya çizilen doğrularla bir görüntü oluşturulmasıdır. Diğer yöntem ise, noktalardan bir görüntü oluşturulmasıdır. Her bir teknik, çeşitli avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Bir çizgi iki noktaya tanımlanabileceği için, çizgi-temelli görüntüler kolaylıkla ve çabuk elde edilirler. Nokta-temelli görüntüleri elde etmek daha uzun zaman gerektirir; çünkü her bir eleman bir renk değeriyle ifade edilmektedir ve tipik bir monitör bir milyondan fazla nokta içerir.

Moleküler görüntü elde etmek için, araştırmacılar molekül yapısı hakkındaki bilgiyi çoğunlukla X-ışınları kristalografisi yardımıyla toplarlar. X-ışınları, elektron yoğunluğunun yüksek olduğu bölgelere daha güçlü olarak saçılırlar, ki bu bölgeler moleküldeki atomların etrafındadır. Böylelikle, yüksek elektron yoğunluğuna sahip bölgeler atomlar, düşük yoğunlukta olanlar ise, boşluklardır (Elektron mikroskobu da benzer şekildedir; ancak elektron yoğunluğuna göre elde edilen üç boyutlu harita, atomları bireysel olarak ele almaz). Haritacıların tepeleri ve vadileri ayırabilmek için harita üzerinde sabit yükseklikte çizgiler çizmeleri gibi, kristalografiler de atomları ve boş alanları ayırabilmek için deneysel verilerin ışığında, bilgisayar grafiklerini çizerek sınırı belirlerler. Yüzeysel, kuş kafesi görünümünde olan, birbiri içerisine girmiş çizgilerle gösterilir. Grafik programları kullanarak yüzey içerisindeki atom zinciri oluşturulur.

Üç boyutlu görüntüler, kristalografik sonuçları açık bir şekilde sergiler. Örneğin, çok çeşitli veriler, spesifik renkler ve optik özelliklerle ifade edilebilir.





Şekilde yer alan DNA elektron yoğunluk haritasında, elektron yoğunluğunun yüksek olduğu bölgeler opak ve renkli, düşük olduğu bölgeler ise şeffaf görünmektedir.

Atomların geometrik yerleşimi, molekül doğasının yalnızca bir yönüdür. Her bir atomun kimyasal ve fiziksel özellikleri, örneğin yükü, boyutu, diğer atomlarla etkileşimi de önemlidir. Oxford Üniversitesi'nden Peter J. Goodford, bir biyolojik molekülün diğer moleküllerin atomlarıyla kimyasal olarak nasıl etkileşeceğini belirlemek üzere bir yöntem geliştirmiştir. Bu yöntemde araştırmacı, bilgisayarla simüle edilmiş izleyici atomu molekül etrafındaki çeşitli noktalara yerleştirir. Bilgisayar, her bir noktada izleyici atom ve molekül arasındaki kimyasal etkileşimi hesaplar ve böylelikle izleyici atom için uygun olan veya olmayan yerleri gösteren bir katalog hazırlanır. Bu tür bir analizle hazırlanan resimler, bir atomun bağlanabileceği noktaları gösterirler.

Bilgisayar grafikleri, biyolojik moleküllerin dinamik davranışları hakkında da bilgi vermektedir. Moleküller, saniyenin trilyonda biri kadar sürelerde titreşir, döner ve bükülürler. Bu hareketler, X-ışınları kristalografisi ve NMR spektroskopisi ile gözle-

mez; çünkü bu deneyleri yapmak saatleri hatta günleri alabilir. Dinamik bilgisayar simülasyonları molekül hareketlerini binlerce zaman basamağında izleyerek bu süre içerisinde yapıdaki değişimleri kaydeder. Daha sonra araştırmacı bunlar arasından en ilginç olanları seçerek, molekül dinamiğini aydınlatan kısa bir film hazırlayabilir.

Yeni grafiksel yöntemlerin en ilginç olanı "bilgisayar-yardımlı molekül dizaynı"dır. Antibiyotik ilaç dizaynı, yeni proteinlerin ve mühendislik açısından yararlı mikroorganizmaların oluşturulması, bu yöntemin biyomühendislere insan sağlığını ve yaşamın kalitesini arttırmada sunacağı imkânlardan yalnızca birkaçıdır. Bilgisayar grafikleri, yüksek tansiyon, glokom ve çeşitli kanser türlerini içeren rahatsızlıkların tedavisinde kullanılacak ilaçların dizaynında yardımcı olmaktadır. Araştırmacılar, zaman alıcı sentez ve laboratuvar deneylerine başlamadan önce aday ilaçları test etmek için bilgisayar grafiklerini kullanmaktadırlar. Bu konudaki önemli bir çalışma, HIV (human immunodeficiency virus) virüsünün etkilerini kontrol etmek üzere antiviral ajanların dizaynını içermektedir. Tıp araştırmacıları virüslerden çok sayıda proteini izole etmiş ve bunların yapılarını tayin etmişlerdir. Bu proteinler ara-



sında HIV transkriptaz (viral RNA'yı DNA'ya çevirir ve kendisi de DNA'nın misafir hücrelerine katılır) ve HIV proteaz (virüsün gelişmesine izin veren ve bölümlikle enfeksiyona neden olan molekül) iki önemli yapı olarak sayılabilir.

Araştırmacılar HIV proteaz molekülünü yalnız başına ve çeşitli inhibitör molekülleriyle bağlayarak kristallendirmeyi başarmışlar ve böylelikle onları X-ışınları kristalografisi ile inceleyebilmişlerdir. Molekül yapılarının bilgisayara dayalı analizi, ilaç hazırlanmasında kullanılacak çok sayıda aday bileşenin tanımlanmasında yardımcı olmaktadır. Gerçekten de bu bileşenlerin pek çoğu laboratuvarlardaki kimyasal testlerde etkin görünmekte ve hücre kültür ortamında yürütülen çalışmalarda HIV üremesini durdurabilmektedir. Bu ilaçların gerçek hastalardaki tok-

sisite ve etkinlik değerleri tam olarak saptanamamasına rağmen, halen bilgisayarla dizayn edilmiş bir HIV proteaz inhibitörü (Ro31-8959, İngiltere'deki La Roche firmasından Hoffmann tarafından üretilmiş) klinik vak'alar üzerinde test edilmekte olup, yeterli güvence vermektedir.

Protein yapısı ve fonksiyonlarının anlaşılması konusundaki cesaret verici gelişmeler, Richard A. Lerner ve Scripps Klinik Araştırma Enstitüsü'ndeki grup arkadaşları tarafından başarma isteğiyle dolu bir projenin başlatılmasına neden olmuştur. Bu proje, belli biyokimyasal reaksiyonları katalizlemek veya kolaylaştırmak için gerekli enzim dizaynı konusundadır. Araştırmacılar, katalizör görevi görmek üzere antikoza modifiye etmektedirler. Antikorlar, çeşitli molekülleri tanıma ve aralarındaki farklılıkları anlama kabiliyetine sahiptirler. Bu özellik, seçilmiş bir reaksiyona yardımcı olmak üzere katalitik antikorların hazırlanmasına olanak sağlar. Spesifik olarak dizayn edilmiş bu antikorlar bir virüse saldırabilir veya hastanın sağlıklı hücrelerine zarar vermeksizin kan pıhtısını parçalayabilir. Lerner, Victoria A. Robert, John A. Trainer ve Elizabeth D. Getzoff'un ortaklığıyla, bir antikor, metal atomlarının bağlanabileceği bir kimyasal uca sahip olacak şekilde modifiye etmiştir. Bilgisayar grafikleri, araştırmacılara ucun oluşturulmasında rehberlik etmiştir. Bir metalin antikorlara bağlanma yeteneği, katalizörlerin hazırlanmasında önemli bir basamak oluşturmaktadır; çünkü birçok reaksiyonun gerçekleşebilmesi metal atomlarının katalizörlüğüne bağlıdır.

North Carolina Üniversitesi'nden Frederick P. Brooks başkanlığında yürütülen çalışmada aday ilaçların hedef moleküle nasıl bir uyum sağladığını anlamak üzere bir prototip geliştirilmiştir. Bu sistem, "scanning tunneling microscope" ile birleştirilerek, gerçek görüntülerle modellere bağlı olarak ileri sürülen görüntülerin karşılaştırılması mümkün olmuştur.

Moleküler bilgisayar grafiklerinin belki de en önemli rolü, bilimsel haberleşmenin geliştirilmesidir. Hızlı haberleşme ağı sayesinde dünyanın farklı bölgelerindeki araştırmacıların, konuyla ilgili son gelişmeleri aynı anda izleyebilmesi mümkün olmaktadır.

*Scientific American, Kasım 1992'den çev.:
Doç.Dr. Menemşe KIREMITÇİ*

