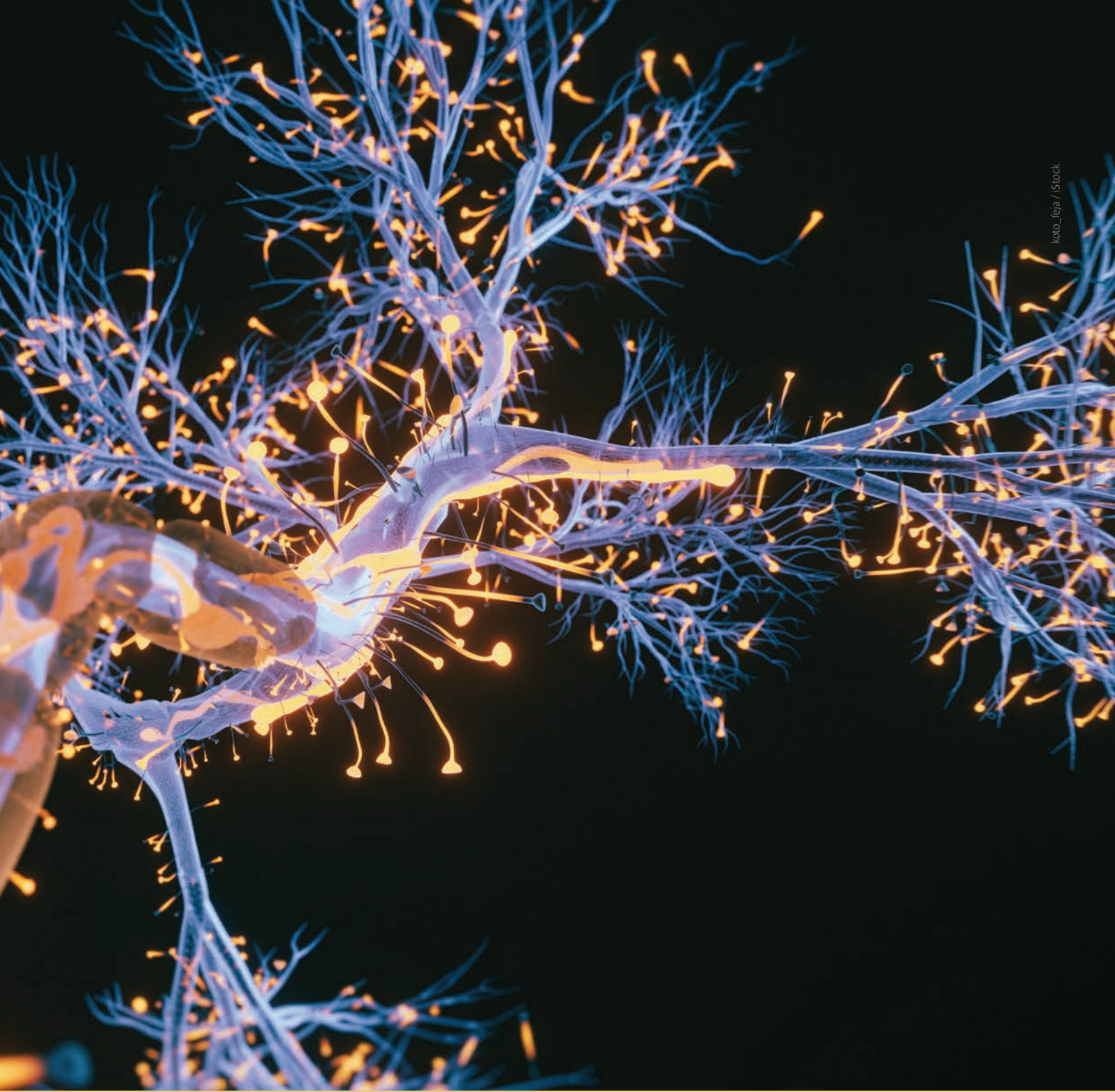


Mekanik Kuvvetlerin Biyolojik Süreçlerdeki Rolü

Dr. Mahir E. Ocak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Canlıların genel yapısının ve organlarının nasıl şekillendiğini anlamaya çalışan araştırmacılar onlarca yıl boyunca biyolojik moleküllere odaklandılar. Ancak DNA, RNA ve proteinler gibi biyolojik moleküller arasındaki etkileşimler hikâyenin sadece bir kısmı. Bir dokunun zamanla nasıl gelişeceği sadece genetik etkenler tarafından değil aynı zamanda fiziksel etkenler tarafından da belirlenir.



Bugün DNA, RNA ve proteinler gibi biyolojik moleküllerin yapısı ve işlevleri hakkında büyük bir bilgi birikimine sahipsek bu durum hiç kuşkusuz bu molekülleri incelemeye imkân veren ve uzun zamandır gelişmekte ve çeşitlenmekte olan çok sayıda teknik sayesinde. Hücrelerin mekanik kuvvetleri nasıl ürettiğini, bu kuvvetleri nasıl algıladığını ve bu kuvvetlere nasıl cevap verdiğini incelemeye imkân veren yöntemlerse görece yakın zamanlarda geliştirilmeye başlandı. Özellikle son 20 yılda yapılan çalışmalar sayesinde mekanik kuvvetlerin biyolojik süreçlerdeki rolü daha iyi anlaşılmaya başlandı.

Embriyonun Şekillenmesi

Memeli embriyolarının gelişiminin ilk aşaması döllenmiş yumurtanın (zigot) çoğalmaya başlamasıdır. İlk birkaç bölünme bir hücre topağının oluşmasıyla sonuçlanır. Embriyonun şekillenmesi ise bu simetrik yapının bozulmasıyla başlar.

Hücre topağı bir süre sonra blastosit diye adlandırılan bir yapıya dönüşür. Blastositin iç kısmında bir miktar sıvı ve zamanla embriyoyu oluşturacak hücreler, dış kısmında ise içteki yapıyı çevreleyen bir hücre katmanı bulunur. İçteki hücreler dıştaki katmana yapışık biçimde bir tarafa toplanmıştır.

Blastositin oluşumunu kontrol eden genetik ve kimyasal etkenler üzerine geçmişte pek çok çalışma yapılmıştır. Yakın zamanlarda ise bir grup araştırmacı bu süreçte yer alan mekanik kuvvetleri incelemeye başladı.

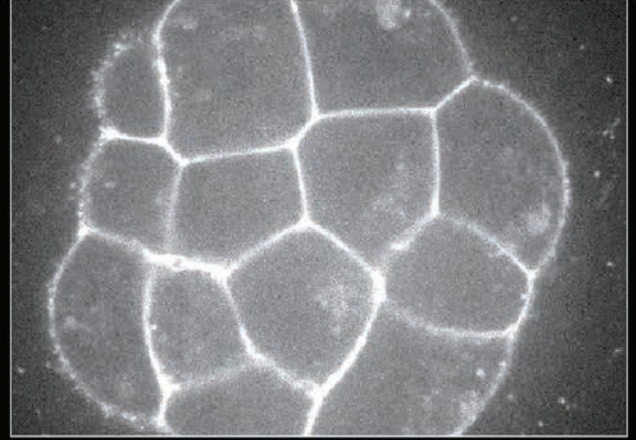
Fransa'daki Curie Enstitüsünden Jean-Léon Maître ve öğrencileri blastositin oluşumu sırasındaki fiziksel değişimleri fareler üzerinde yaptıkları deneylerle incelediler. Elde edilen sonuçlar özetle şöyle: Blastositin içinde biriken sıvı, başlangıçtaki hücre topağını çevreleyen ortamdan geliyor. Dış ortamdaki sıvının basıncı, hücreleri birbirine "yapıştıran" proteinlerin arasının açılmasına neden oluyor ve böylece hücrelerin arasında sıvı birikmeye başlıyor. Çatlama ilk olarak yapışkan proteinlerin yoğunluğunun en düşük olduğu bölgelerde görülüyor.

Blastositin içindeki sıvı haznesi (lümen) tek bir seferde oluşmuyor. Önce çok sayıda küçük baloncuk ortaya çıkıyor. Bu baloncuklar çok kısa ömürlü oldukları için blastositi görüntüleme için kullanılan yöntem yeteri kadar hızlı değilse gözlemlenemiyorlar. Deneyler mikrometre boyutlarındaki bu baloncukların birbirleriyle senkronize bir biçimde

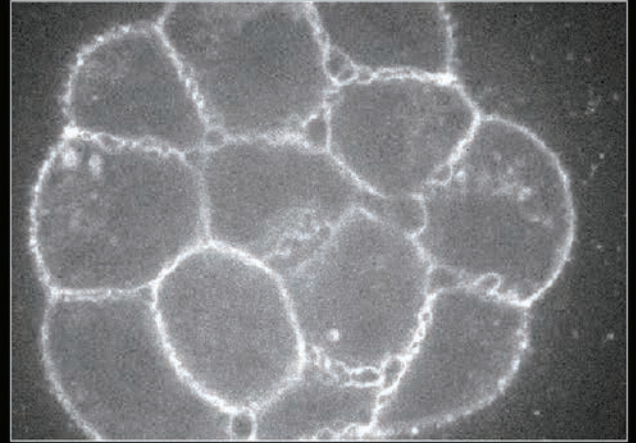
Embriyonun Şekillenmesi

Memeli embriyolarının şekillenmesinde basınçlı su baloncukları rol oynar.

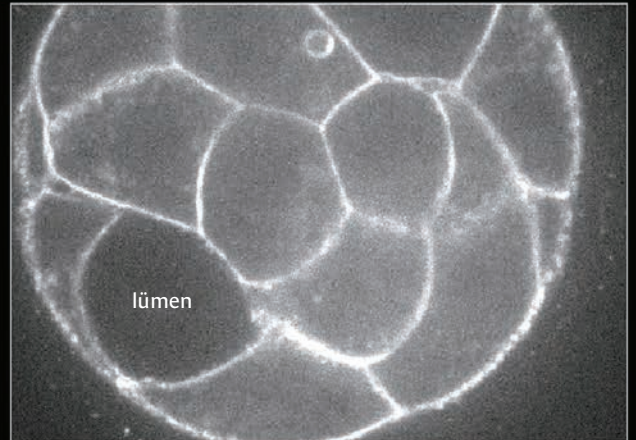
Embriyo başlangıçta yoğun bir hücre topu hâlinindedir.



Zamanla hücreler arasında su baloncukları oluşmaya başlar.



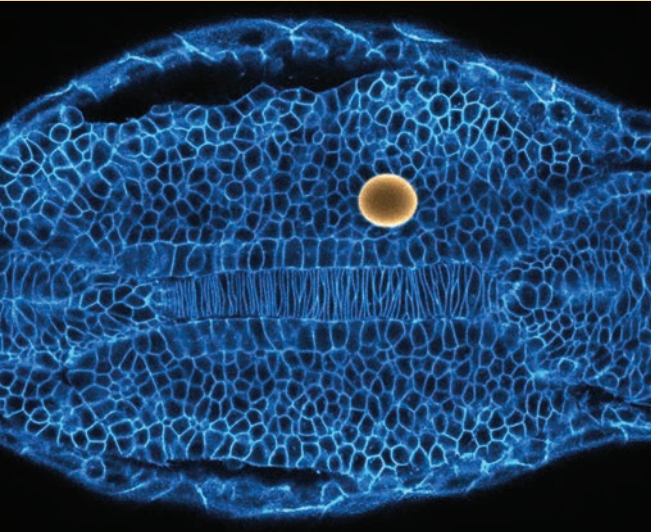
Su baloncukları kaynaşarak lümeni oluşturur.



©nature

tekrar tekrar oluşup yok olduklarını gösteriyor. Zaman içinde tüm baloncuklar tamamen yok olurken sadece bir tanesi büyümeye devam ediyor ve lümeni oluşturuyor.

Peki mikrometre boyutlarındaki baloncuklar nasıl oluyor da lümeni oluşturuyor? İlk akla gelen cevap, bu baloncukların zamanla bir araya gelerek kaynaşması olabilir. Ancak deneyler bu düşünceyi doğrulamıyor. Araştırmacılar süreci detaylı bir biçimde incelediklerinde baloncukların içlerindeki sıvıyı yeniden hücreler arasındaki boşluğa boşalttıklarını gözlemlemişler. Bu durum, hücreler arası bir kanalla bağlantılı iki baloncuktan birinin içindeki sıvının diğerine akması ve dolayısıyla biri yok olurken diğerinin büyümesiyle sonuçlanıyor. Sıvının hangi yönde akacağı ise doğal olarak baloncukların içindeki sıvı basıncı tarafından belirleniyor. Bir baloncunun içindeki sıvının basıncı, baloncunun yüzeyindeki gerilime ve eğriliğe bağlı olarak değişir. Gerilimin aynı olması durumunda sıvı basıncı baloncukların büyüklüğü tarafından belirlenir. Daha küçük olan baloncuklar, içlerindeki sıvı basıncı daha yüksek olduğu için, içlerindeki sıvıyı hücreler arasındaki kanallara daha hızlı boşaltıyor. Böylece birbirleriyle bağlantılı iki baloncuktan küçük olan yok olurken büyük olan daha da büyüyor. Bu durum, hücreler arasındaki tüm sıvının zamanla tek bir baloncunun içinde toplanmasıyla sonuçlanıyor.



Zebrabalığı embriyolarıyla yapılan deneyler sırasında hücrelere kuvvet uygulamak için manyetik damlacıklar (sarı) kullanıldı.

Embriyonun gelişimindeki bu ilk şekillenme, blastositin lümenin bulunduğu taraftan değil, hücrelerin bulunduğu taraftan rahim duvarına tutunmasını sağlar. Rahim duvarına yakın olan taraftaki hücreler zamanla vücudun ön tarafını, uzak olan hücrelerse arka tarafını oluşturur. Bir sonraki adım, embriyonun üst (kafa) ve alt (kuyruk, bacak) kısımlarının şekillenmeye başlamasıdır.

Santa Barbara'daki California Üniversitesinde çalışan Otger Campas ve arkadaşları, kendi geliştirdikleri bir yöntemi kullanarak zebrabalığı embriyolarında kuyruğun oluşmasını sağlayan fiziksel koşulları incelediler. Araştırmacıların geliştirdiği yöntemde önce embriyoyu oluşturan hücrelerin arasına içinde manyetik nanoparçacıklar bulunan yağ damlacıkları enjekte ediliyor. Daha sonra bu nanoparçacıklar manyetik alan uygulanarak hareket ettiriliyor. Böylece yağ damlacıklarının şeklinin bozulması ve hücrelere bir kuvvetin etki etmesi sağlanıyor.

Deneyler sırasında kuyruğun oluşmakta olduğu bölgedeki hücrelerin uygulanan kuvvetler karşısında kolayca deforme olduğu görüldü. Kafa kısmına daha yakın bölgedeki hücreler bir sıvı gibi akarken kuyruğun uç kısımlarına yaklaşıldıkça hücrelerin katılaşmaya başladığı da gözlemlendi.

Araştırmacılar elde ettikleri ilk bulgulardan sonra hücrelerin katı ya da sıvı gibi davranmasına yol açan etkenleri tespit etmek için çalışmaya başladı. Hücrelerin arasındaki ortamda hücrelerin birbirlerine daha güçlü ya da daha zayıf bağlanmalarını sağlayabilecek maddelere rastlanmadı. Ancak hücreler arasındaki mesafelere bakıldığında kafaya yakın kısımlarda hücrelerin birbirlerine daha uzak, kuyruk ucuna yakın kısımlardaysa daha yakın olduğu gözlemlendi. Başka bir deyişle hücre yoğunluğunun daha düşük olduğu kısımlar akışkan bir hâl alırken daha yüksek olduğu kısımlarsa katılaşiyor. Araştırmacılar gelecekte kolların ve bacakların oluşumunda da benzer fiziksel etkenlerin rol alıp almadığını belirlemek için çalışmalar yapmayı planlıyor.

Kalbin Oluşumu

Embriyonun dış yapısı şekillendikten sonra sıra iç organlara gelir. Bugün iç organların nasıl şekillendiği hakkında fazla bir şey bilinmiyor.

Singapur Ulusal Üniversitesinden Timothy Saunders ve arkadaşları meyve sineklerinde kalbin oluşumunu incelediler. Meyve sineklerinde kalbin şekillenmesi sırasındaki en önemli aşamalardan biri iki dokunun bir araya gelerek tüp biçimli bir yapı oluşturmasıdır. Bir araya gelen dokularda iki ayrı tür hücre bulunur ve kalbin normal bir biçimde oluşabilmesi için aynı tür hücrelerin birbiriyle eşleşmesi gerekir. Çünkü aynı tür hücreler birbirlerine çok daha güçlü bir şekilde tutunur.

Hücreler arasındaki eşleşmeler her zaman mükemmel bir biçimde gerçekleşmez. Ancak bilimsel çalışmalar, meydana gelen yanlış eşleşmelerin daha sonra düzeldiğini gösteriyor. Bu düzeltmeleri sağlayan mekanizmanın ne olduğu, Saunders ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar sayesinde anlaşıldı.

Meyve sineği kalbini oluşturan hücrelerde miyozin II olarak adlandırılan ve yapısı kasların kasılmasını sağlayan miyozin proteinine benzeyen bir tür protein bulunduğu daha önceleri de biliniyordu. Araştırma ekibinin üyelerinden Shaobo Zhang, eşleşmelerin düzelmesini sağlayan şeyin bu proteinlerin sebep olduğu kasılmalar olduğunu düşünerek deneyler yaptı.

Elde edilen sonuçlara göre, miyozin II proteinleri dört dakikalık periyotlarla hücrelerin içinde ileri geri hareket ediyor ve bağlantıların kurulması-kopması olayları da bu süreçle eş zamanlı olarak gerçekleşiyor. Zhang eşleşme sürecindeki normal dokuları lazer ile kestiğinde parçaların iki taraftan tutulup koparılmış gibi birbirlerinden uzaklaştıklarını gözlemledi. Aynı deney miyozin II proteinine sahip olmayan hücrelerle tekrarlandığında hiçbir hareket gözlenmedi ve ortaya çıkan kalp dokusunda yanlış

eşleşmeler gerçekleşti. Bu sonuçlar, miyozin II proteinlerinin sebep olduğu periyodik kasılmaların yanlış eşleşmelerin düzelmesini sağladığı şeklinde yorumlanıyor. Bu hipoteze göre, her bir kasılma sırasında zayıf ve yanlış bağlantılar kopuyor. Böylece yanlış türde hücrelerle eşleşmiş hücrelerin takip eden gevşeme sırasında doğru türde bir hücreyle eşleşmesinin yolu açılıyor. Toplam 30-40 dakikaya yayılan bu süreç sağlıklı bir kalp dokusunun oluşmasıyla sonuçlanıyor.

Sinir Sisteminin Gelişimi

Mekanik kuvvetler sinir sisteminin gelişiminde de önemli bir rol oynar. Sinir hücreleri, dentrit olarak adlandırılan çok sayıda uzantıya sahiptir. Bu uzantıların akson denilen bir tanesi özellikle çok uzundur. Sinir hücreleri büyürken aksonlar hedeflerini buluncaya kadar bir yönde uzar.

Yaklaşık 50 yıldan uzun bir süre biyologlar arasındaki hâkim görüş, aksonların uzama sürecinin kimyasal sinyaller tarafından kontrol edildiğiydi. Ancak büyüme hareket demektir ve hareketi kuvvetler sağlar. Dolayısıyla sinir sisteminin gelişim





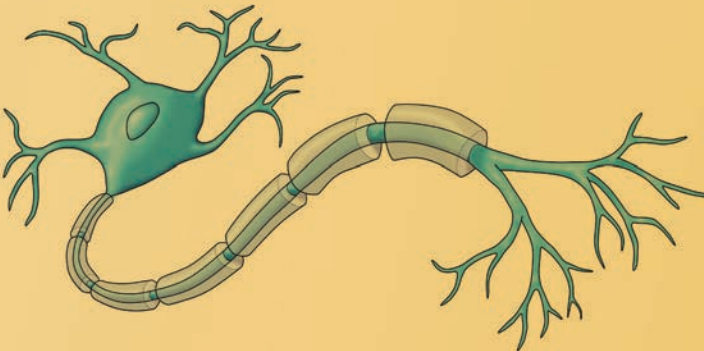
sürecinde mekanik kuvvetler de rol alır. Büyümekte olan sinir hücrelerinin çevrelerine uyguladığı kuvvetin kaynağı bizzat hücrelerin içinde olsa da ortaya çıkan sonucun ne olacağı ortam koşulları tarafından belirlenir.

Cambridge Üniversitesinden Kristian Franze ve öğrencileri, 2016 yılında *Nature Neuroscience*'ta sinir sisteminin gelişiminde mekanik kuvvetlerin rolü üzerine bir makale yayımlamışlardı. Bulgular sinir sisteminin gelişiminde ortamın mekanik özelliklerinin rolünü gözler önüne seriyordu.

Araştırmacılar aksonların yumuşak dokulara doğru büyüdüğünü bulmuştu. Ayrıca aksonların ne kadar uzayacağı ve ne kadar yayılacağı içinde

buldukları dokunun sertliğine ve yumuşaklığına göre değişiyordu. Daha sert ortamda bulunan aksonlar birbirlerine paralel ve düz biçimde hızla büyüyorken daha yumuşak ortamdaki aksonlarsa yavaşça etrafa yayılıyordu. Sert bir dokunun içinde uzamaya başlayan aksonlar, hedefleri olan yumuşak dokuyu bulduklarında etrafa yayılıp sinapslar oluşturuyorlardı. Deneyle, nöronların içinde bulunduğu ortamın yumuşaklığında değişiklikler yapıldığında aksonların çarpık biçimlerde büyümeye başladığını gösteriyordu. Araştırmacılar bu sonuçlara ulaşırken hem gelişmekte olan kurbağa embriyolarının beyin dokularının sertliğini ve yumuşaklığını atomik kuvvet mikroskobu kullanarak incelemiş hem de laboratuvar ortamında embriyoların gözlerindeki ağ tabakadan alınan sinir hücreleri üzerinde kontrollü deneyler yapmışlardı.

Araştırmacılar elde ettikleri ilk sonuçlardan sonra sinir hücrelerinin büyüme sürecini yönlendiren ortam koşullarının nasıl ortaya çıktığını da inceledi. Sonuçlar, tıpkı zebrabalığı kuyruğunun gelişiminde olduğu gibi, sinir hücrelerinin içinde buldukları ortamın sertliğinin ve yumuşaklığının da ortamın hücre yoğunluğu tarafından belirlendiğini gösteriyor.



Deri Nasıl Büyür?

Mekanik kuvvetler sadece gelişmekte olan embriyoların yapısını ve organlarını şekillendirmekle kalmaz. Yetişkin canlılar için de önemlidirler. Bu durumun en bilinen örneklerinden biri derinin büyümesidir. Kilo alan hayvanların derisi artan vücut hacmine tepki vererek büyür. Peki ama nasıl?

Mariaceleste Aragona ve arkadaşları derinin mekanik kuvvetlere nasıl tepki verdiğini fareler üzerinde yaptıkları deneylerle incelediler. Önce farelerin derilerinin altına bir gün içinde şişerek 4 ml hacme ulaşan hidrojel yerleştirildi ve daha sonra hidrojin şişmesine derideki hücrelerin nasıl tepki verdiği gözlemlendi.

Araştırmacılar hidrojel yerleştirildikten sonraki ilk iki günde, derinin gerilmesinin doğal bir sonucu olarak, hücrelerin kapladığı alanın arttığını ve hücre yoğunluğunun düştüğünü gözlemledi. Ancak dördüncü günün sonuna gelindiğinde genişleyen derideki hücre yoğunluğu yeniden başlangıçtaki seviyeye ulaştı. Bu durum hücrelerin hidrojellerin uyguladığı kuvvete tepki vererek çoğalmaya başladığını gösteriyor.

Elde edilen sonuçların en önemlilerinden biri, derideki kök hücrelerinin tamamının aynı biçimde tepki vermediğinin tespit edilmesi oldu. Araştırmacılar kök hücrelerin daha önceleri

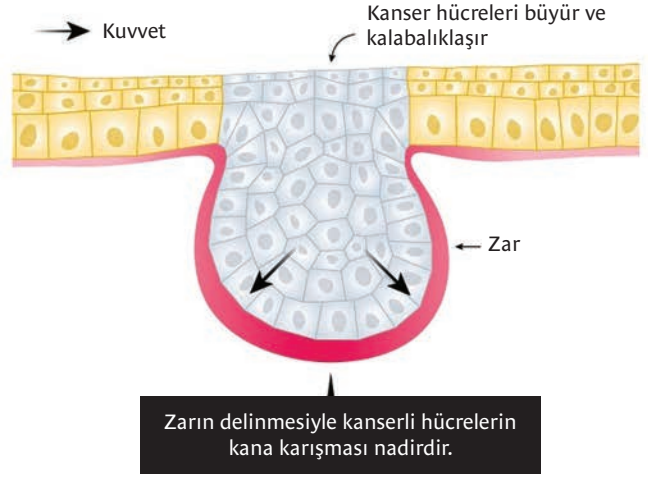
bilinmeyen bir alt türünün çoğalarak yeni kök hücreler ürettiğini, başka bir alt türünse başkalaşarak deri hücrelerine dönüştüğünü gözlemledi. Ancak bu süreçler henüz tam

Cilt Kanseri ve Mekanik Kuvvetler

Neden bazı tümörlerin iyi bazılarının ise kötü huylu olduğu fiziksel kuvvetlerle açıklanabilir.

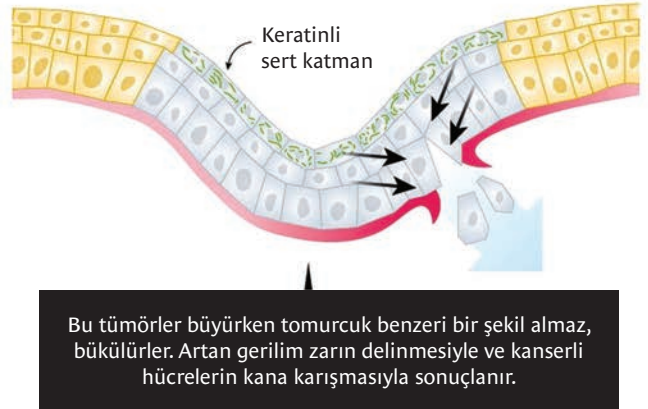
İyi huylu tümörler

Bazal hücreli tümörler altlarındaki zara kuvvet uygular. Tümör tomurcuk benzeri bir şekil alır.



Kötü Huylu Tümörler

Yassı hücreli tümörlerin dış kısmında tümörü aşağı doğru iten keratinli sert bir katman gelişir. Bu tümörlerin alt kısmındaki zar daha incedir.



©nature

olarak anlaşılabilmiş değil. Derideki hücrelerin mekanik kuvvetlere nasıl tepki verdiğinin daha iyi anlaşılmasıyla, derideki yaraları iyileştirmek ya da estetik ameliyatlar için derinin büyümesini sağlayacak yöntemler geliştirmek mümkün olabilir.

Kanser

Hücrelerin anormal bir biçimde büyüdüğü ölümcül bir hastalık olan kanserin gelişiminde de dokuların mekanik özellikleri önemlidir. Tümörler sağlıklı dokulardan daha serttir. Üstelik tümör sertleştikçe daha kötü huylu olur ve kanserli hücrelerin vücuda yayılma ihtimali artar. Eğer tümörlerin fiziksel özelliklerini değiştirmeye imkân veren tedaviler bulunabilirse kanseri daha az tehlikeli hâle getirmek mümkün olabilir.

Rockefeller Üniversitesinde çalışan Elaine Fuchs ve öğrencileri, bazı cilt kanseri türlerinin diğerlerinden daha tehlikeli olmasına neden olan fiziksel etkenleri tespit etmek için çalışmalar yaptı. Araştırmacılar biri bazal hücreli kanser, diğeri yassı hücreli kanser olarak adlandırılan iki cilt kanseri türüne odaklandı. Hem bazal hücreli tümörler hem de yassı hücreli tümörler büyüdükçe altlarındaki deriyi daha derin dokulardan ayıran zarı zorlamaya başlıyor. Bazal hücreli tümörler genellikle bu zara zarar vermiyor. Yassı hücreli tümörlerse çoğu zaman zarı deliyor ve kanserli hücreler kan dolaşımına karışarak vücuda dağılıyor.

Araştırmacılar iki kanser türünü fareler üzerinde deneyler yaparak incelediklerinde iyi huylu ve kötü huylu tümörlerin farklı biçimlerde büyüdüğünü

tespit ettiler. İyi huylu tümörler altlarındaki zarı zorladıkça tomurcuk benzeri bir şekil alıyor. Kötü huylu tümörlerse büyüdükçe bükülüyor. İyi huylu tümörlerin altındaki zar katmanı kötü huylu tümörlerin altındakine kıyasla daha kalın ve yumuşak oluyor. Ayrıca kötü huylu tümörlerin dış kısımlarında deri hücrelerinin başkalaşmasıyla oluşan keratinli sert bir katman geliyor ve bu sert katman alttaki zarın üzerine kuvvet uygulayarak kanserli hücrelerin zarı delip kan dolaşımına karışmasını kolaylaştırıyor.

Araştırmacılar bir sonraki hedeflerinin hücrelerin bu mekanik kuvvetleri nasıl algıladığını ve neden bazı durumlarda zar katmanı kalınlaşırken bazı durumlarda sert keratinli bir katmanın ortaya çıktığını anlamak olacağını söylüyorlar.

Sonuç

Mekanik kuvvetlerin biyolojik süreçlerdeki rolü görece yakın zamanlarda üzerine araştırmalar yapılmaya başlanmış bir alan. Yeni yöntemler geliştirilmeye ve farklı sistemler incelenmeye devam edildikçe konu hakkındaki bilgi birikimi artmaya devam ediyor. Gelecekte üzerine yoğunlaşılması beklenen bir alansa mekanik kuvvetler ile gen etkinlikleri arasındaki ilişkiler. ■

Kaynaklar

- Dance, A., “Life Force”, *Nature*, Cilt 589, s. 186, 2021.
- Dumortier, J. G., ve ark., “Hydraulic fracturing and active coarsening position the lumen of the mouse blastocyst”, *Science*, Cilt 365, s. 465, 2019.
- Serwane, F., ve ark., “In vivo quantification of spatially varying mechanical properties in developing tissues”, *Nature Methods*, Cilt 14, s. 181, 2017.
- Mongera, A., ve ark., “A fluid-to-solid jamming transition underlies vertebrate body axis elongation”, *Nature*, Cilt 561, s. 401, 2018.
- Zhang, S., ve ark., “Periodic Oscillations of Myosin-II Mechanically Proofread Cell-Cell Connections to Ensure Robust Formation of the Cardiac Vessel”, *Current Biology*, Cilt 30, s. 3364, 2020.
- Koser, D. E., ve ark., “Mechanosensing is critical for axon growth in the developing brain”, *Nature Neuroscience*, Cilt 19, s. 1592, 2016.
- Thompson, A. J., ve ark., “Rapid changes in tissue mechanics regulate cell behaviour in the developing embryonic brain”, *eLife*, <https://elifesciences.org/articles/39356#content>, 2019.
- Aragona, M., ve ark., “Mechanisms of stretch-mediated skin expansion at single-cell resolution”, *Nature*, Cilt 584, s. 268, 2020.
- Fiore, V. F., ve ark., “Mechanics of multilayer epithelium instruct tumor architecture and function”, *Nature*, Cilt 585, w. 433, 2020.
- Schliffka, M. F., ve ark., “Multiscale analysis of single and double maternal-zygotic Myh9 and Myh10 mutants during mouse preimplantation development”, *bioRxiv*, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.10.291997v1.article-info>, 2020.