

Sistem Biyolojisi

*Prof. Dr. Halil KASAP**
*Arş. Gör. Perçin PAZARCI**
*Yük. Lis. Öğr. Mehmet Ali ERKOÇ**

1. GİRİŞ

Sistem biyolojisinin genel olarak kabul gören iki farklı tanımlaması yapılmıştır. Kitano¹ tarafından yapılmış birinci tanımlamaya göre bu alan biyolojik sistemleri moleküler seviye değil sistem seviyesinde anlamayı amaçlayan yeni bir bilim dalıdır. Institute for Systems Biology² tarafından yapılmış ikinci tanımlamaya göre sistem biyolojisi, bir organizmaya canlılığını kazandıran genlerin, proteinlerin ve biyokimyasal reaksiyonların tümleşik ve etkileşimli şekilde incelenmesini amaçlayan çok yeni ve çok disiplinli bir bilim dalıdır. Canlıların yapı taşlarının ve canlılarda meydana gelen olayların, parça parça incelenirken bütünleşik haldekinden farklı davrandıkları hakkındaki fikirler, 1930'larda ortaya çıkmış olmakla birlikte, sistem biyolojisinin gerekliliği 2000'li yıllarda, moleküler biyolojinin ve bunlara bağlı teknolojilerin hız kazanmasıyla birlikte anlaşılmıştır. İnsan ve diğer genom projeleriyle elde edilen büyük miktarda verinin umulduğu gibi kullanışlı hale getirilememesi ve mekanizma çalışmalarından elde edilen verilerin tüm sistem içindeki rollerinin büyük oranda anlamsız kalması gibi sebepler bilim insanlarını farklı arayışlara itmiştir. Bu noktadan sonra yapılan kimyasal, biyolojik ve moleküler incelemeler, sistem biyolojisine yönelen bilim insanları tarafından bütünleşik şekilde ele alınmaya çalışılmış, sistemlerin yapısı hakkında fikir edinmek amacıyla matematiksel modellere dökülmüştür. Günümüzde de devam eden bu süreç sonunda bilgisayarların da yardımıyla bu matematiksel modellerin sistem modellerine dönüştürülmesi ve sonrasında bu modeller yardımıyla

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, ADANA

sağlık, genetik, biyoteknoloji, tarım ve daha birçok alanda büyük ilerlemeler kaydedilmesi amaçlanmaktadır.

2. SİSTEM BİYOLOJİSİNİN FAYDALANDIĞI DİSİPLİNLER

2.1. Genomik

Genomik, temel olarak organizmaya ait bütün genomdaki genlerin işlevlerini, yapılarını ve evrimlerini inceleyen ve DNA'da biyolojik bir anlamı olabilecek birimleri (genler, çevrilmeyen transkripsiyon birimleri, mikroRNA'lar, genin düzenleme birimleri olan promotörler ve enhansırlar, transkripsiyon faktörleri vs.) tanımlamaya çalışan bir alt disiplindir³. Buna ek olarak genomik, heterosis (iki farklı türün melezi olan bireyin ebeveyn türlere göre üstün özellik gösterme derecesi) ve epistasis (bir genin başka bir geni kontrol etmesi) gibi genomla ilgili fenomenlere cevap arar. Yapısal ve işlevsel genomik olmak üzere iki alt disipline ayrılır. Genlerin işlevlerinin ve etkileşimlerinin tanımlanması sistem biyolojisinin gereksinim duyduğu temel alanlardan biridir.

2.2. Transkriptomik

Transkriptomik, hücre genomundan transkripsiyonla oluşan mRNA transkriptlerini eş zamanlı inceleyen, ekspresyon profillerini çıkaran alt disiplindir. Bu profilleri çıkarırken yaygın olarak mikrodizin ve DNA çipleri kullanılır. Çıkarılan ekspresyon profillerine *transkriptom* adı verilir. Bir hücre hattı için kabaca sabit olan genomun aksine transkriptom çevredeki besin çeşidi, ısı değişiklikleri, pH değişiklikleri, diğer hücrelerden gelen sinyaller gibi çevresel faktörlerle değişebilir. Hücre içinde farklı işlevler yerine getirilirken bu işlevlerle ilişkili genlerin transkripsiyonu artacağından ve transkriptom hücre içindeki tüm mRNA'ları kapsadığından, belirli bir zamanda aktif halde bulunan genleri yansıtır. Çevresel faktörlere göre genlerin ifadelerinin değişiminin ortaya çıkarılması çevre-sistem etkileşimi açısından sistem biyolojisinin olmazsa olmazlarından⁴.

2.3. Proteomik

Proteomik sözcüğü, genomige analogi olarak, ilk kez Marc Wilkins⁵ tarafından konu üzerinde doktora çalışması yaparken ortaya atılmış ve tanımı

şu şekilde yapılmıştır; “*Proteomik*, belirli bir zamanda, organizmanın belirli bir yerinde bulunan tüm proteinlerin miktarlarını, yapılarını, yerleşimlerini, modifikasyonlarını, işlevlerini, diğer proteinlerle ve makromoleküllerle olan etkileşimini araştıran alt disiplindir”. Proteomun genomdan farklı olarak sürekli değişen bir yapıya sahip olması, bunu etkileyen faktörlerin sadece çevresel olmaması, proteinlerin organizmada bulunan elemanlarla diğer moleküllere göre daha çok ilişki içinde olmaları, hücre faaliyetlerinin yöneticisi nükleik asitler olmakla birlikte hücre faaliyetlerinin temelinde proteinlerle yürütülmesi proteomik disiplini sistem biyolojisi içinde ayrı bir yere koymaktadır.

2.4. Metabolomik

Bir hücre veya canlıdaki metabolizma elemanlarının ve artıklarının (ara ürünler, son ürünler, hormonlar, sinyal molekülleri vb.) tümü *metabolom* olarak adlandırılır. *Metabolomik* ise metabolomdaki küçük moleküllü metabolitlerin yüksek verimli teknolojiler kullanılarak saptanması, miktarının belirlenmesi ve tanımlanmasıdır. Sistem biyolojisinin ana hatlarını genomik, transkriptomik ve proteomik alt disiplinleri oluştururken metabolomik, diğerlerinin arasını doldurarak biyolojik sistemlerin yapı ve işleyişi ile ilgili hikayenin bütünü anlamamıza yardımcı olan bir alt disiplindir.

2.5. Glikomik

Bir hücre veya dokudaki karbonhidratlarının tümüne birden *glikom*; bu karbonhidratların miktarını, yerlerini ve ilişkilerini tanımlamaya çalışan alt disipline *glikomik* adı verilir. Glikozilasyonun birçok proteinin fonksiyonunu etkilemesi, hücre reseptörlerinin bir kısmının karbonhidrat zincirleri olması gibi sebeplerden dolayı glikomik sistem biyolojisinin faydalanması gereken alanlardandır.

2.6. İnteraktomik

İnteraktomik, özellikle proteinler olmak üzere hücre molekülleri arasındaki etkileşimleri, bunların sonuçlarını ve etkilerini inceleyen bir alt disiplindir.

2.7. Fluksomik

Fluksomik, hücre içindeki moleküllerin zaman içerisindeki dinamik ve lokal değişikliklerini inceleyen bir alt disiplindir.

2.8. Biyoinformatik

Basitçe tanımlamak gerekirse *biyoinformatik* çeşitli biyoloji veri bankalarından gelen bilginin anlaşılır ve organize hale getirilmesi için informatik tekniklerin kullanımınıdır. Bu amaca ulaşmak için veritabanlarını, algoritmaları, istatistiksel teknikleri kullanılır. Yukarıda daha önce bahsedilen disiplinler yüksek veri çıktılı olduklarından bu bilgilerin, kullanılabilir ve herkes tarafından erişilebilir hale gelmesi bir zorunluluktur. Bu sebeple biyoinformatiğin sistem biyolojisi ve yukarıdaki disiplinler arasındaki köprü olarak kullanılabileceğini ifade etmek yanlış olmaz.

Son yirmi yılda temel biyolojik araştırmaların klinik tıp uygulamaları ve klinik tıp bilgi sistemleri üzerindeki etkisi daha da belirleyici olmuş ve bugün yeni kuşak epidemiyolojik, tanı, teşhis ve tedavi amaçlı modüllerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Biyoinformatik çalışmalar, temel bilimsel araştırmalara yönelik görünmekle beraber önümüzdeki on yıl içinde klinik bilişim için vazgeçilmez olacaktır. Örneğin hastaların medikal dosyalarında giderek artan bir sıklıkla DNA dizilim bilgileri yer almaya başlayacaktır. Bugün A.B.D.'de bazı sigorta şirketleri, risk primleri belirlenirken mevcut genetik tarama test sonuçlarını talep edebilmektedir. Biyoinformatik araştırmalar için geliştirilen algoritmaların çok yakında klinik bilişim sistemlerine entegre olması beklenmektedir.

3. SİSTEM BİYOLOJİSİNİN DÜNYÜ

Biyolojik olayların ayrı ayrı değil de sistem olarak ele alınması gerekliliği ilk olarak 1940 yılında Bertalanffy⁶ tarafından çalışmalarında dile getirilmiştir. Bu öneri ilgi görmüş ve daha sonraki yıllarda birçok makalede bu konu işlenmiştir ancak 1990'lı yıllara kadar gerek o günkü bilgi birikimi, gerekse teknolojik imkanların yetersizliğinden dolayı herhangi bir girişim olmamıştır. Genomik çalışmalarının bu yıllardan sonra ilerlemesiyle ve genetik katalogların

çıkarılmasıyla birlikte 2000 yılından sonra sistem biyolojisine ilgi giderek artmıştır. Moleküler biyoloji ve genetiğin, genlerin nasıl anlatım yaparak protein ürünlerinin biyolojik forma yükselişi hakkında bilgi vermesinin ve bu bilginin günümüz internet ve bilgisayar teknolojileriyle bir araya toplanmasının ardından sistemleri anlamaya olanak doğmuştur.

Biyoloji ve insan sağlığını çalışmada geleneksel yaklaşım, insan vücudunun nasıl çalıştığıyla ilgili sınırlı bir anlayış ortaya çıkarmıştır ve birçok çözümsüzlüğü beraberinde getirmiştir. Geleneksel biyolojinin aynı anda bir organizmanın sadece birkaç durumuna bakıyor olması, bu yaklaşımın kanser, HIV, şeker hastalığı gibi karmaşık hastalıkları tedavi etmekte sınırlı başarısı olması ve eldeki sorunlara net bir açıklım sunamaması biyologlar, genetikçiler ve doktorları farklı alanların oluşturulması gerektiğine inandırmıştır. Sistemin başka bir noktasındaki aksamanın da ana mekanizma üzerinde bozukluğa yol açabileceği fikri zamanla sistem biyolojisinin doğmasına neden olmuştur.

Bu fikre ve bütünlendirici yaklaşıma bir örnek verecek olursak; eğer bir uçağın motor, kanat, kuyruk ve diğer parçalarını tek tek tanısaydık ve onların özel görevlerini anlamaya odaklansaydık uçağın nasıl uçtuğu hakkında hiçbir zaman gerçek bir fikrimiz olamazdı. Daha da kötüsü uçak bozulduğu zaman onu tamir etmek için nasıl bir şeyin gerekli olduğunu veya arızanın kaynağını bulamazdık. Sistem biyolojisi fikri de karmaşık yapıli hastalıklara ve sistemlere çözüm için işte tamda bu anlayışla ortaya çıkmıştır.

Yapıldığı tarihlerde adı konulmamış olsa dahi, Hodgkin ve Huxley⁷ (1952), bir nöron hücresinin aksonunda ilerleyen aksiyon potansiyelinin matematiksel modelinin bulunması sistem biyolojisi alanında ilk çalışma olarak kabul edilmektedir. İki farklı hücre bileşeni (sodyum ve potasyum kanalları) arasındaki ilişkiyi açıklayan bu model öncü niteliği taşımış daha sonra bu tip çalışmalar yoğunlaşmıştır. Daha sonra, Noble⁸ (1960) tarafından, kalp "pacemaker"ının ilk bilgisayar modeli yapılmış, büyük ilgi toplamış ve Science, Nature gibi önemli dergiler yayınlarında bu tip çalışmalara öncelik vermeye başlamışlardır.

4. SİSTEM BİYOLOJİSİNİN BUGÜNÜ

Şu ana kadarki bilim tarihi, sistem biyolojisinin kullanabileceği ciddi anlamda kaynak yaratmıştır. Binlerce kimyasal ve biyolojik reaksiyon tanımlanmış, genom projeleriyle birlikte insan dahil yüzlerce canlının genom haritası çıkarılmıştır. İlerleyen biyokimyasal teknikler ve cihazlarla beraber çok sayıda protein, enzim ve bunların işleyiş mekanizması keşfedilmiştir. Günümüzde bunlara ek olarak görüntüleme tekniklerinin ilerlemesiyle çok sayıda molekülün üç boyutlu yapıları keşfedilebilmekte, hatta oluşturulan programlarla proteinlerin üç boyutlu yapıları tahmin edilebilmektedir. Her ne kadar bu çalışmalar henüz başlangıç seviyesinde olsa da büyük bir atılım olarak kabul edilebilir. Bunlara ek olarak sistem biyolojisinde kullanılmak üzere, bilgisayarlar arası iletişimi sağlayabilecek ve verilerin standartlaştırılmasını sağlayacak iki adet dil geliştirilmiş (SBML-Systems Biology Markup Language ve CellML-Cell Markup Language), deney modeli ve dizi tahmini yapabilen yazılımlar bulunmuştur. Sistem biyolojisinin gelişiminde ileri bir noktada olmasak da, günümüzdeki bu çalışmalarını mihenk taşı olarak kabul edilebilir. Çok yakın zamanda bu çalışmaların meyvesini vermesi ve tasarlanan sistemlerin çok çeşitli alanlarda doktor ve moleküler biyologların kullanımına sunulması amaçlanmaktadır.

Günümüzde sistem biyolojisi üzerine çalışmalarını yoğunlaştıran önemli kurumların bazıları ve projeleri aşağıda listelenmiştir;

- Keio University, Japonya : E-Hücre Projesi
- Cornell University, A.B.D. : Gen Ağları Bilimleri
- Harvard University, A.B.D. : Metabolik Mühendislik
- Hollanda : Silikon Hücre Projesi
- Edmonton/Calgary : Siber Hücre Projesi
- Berkeley, A.B.D. : BioSpice Projesi

Bu yerlerde yapılan çalışmaların temel amaçlarını; in-siliko ortamda biyolojik organizmaların modellenmesi ve yeniden yapılandırılması, hücresel simülasyonların eksiksiz olarak yapılabilmesi için gerekli teorik desteklerin, teknolojilerin, yazılım platformlarının geliştirilmesi, sayısal simülasyon algoritmalarının geliştirilmesi, hücredeki reaksiyon oranları veya molekül konsantrasyonları gibi parametreleri tahmin etmek, elde etmek veya hesaplamak için çalışmalar olarak sıralayabiliriz.

5. SİSTEM BİYOLOJİSİNİN YARINI

Sistem biyolojisinin gelecek için öncelikli hedefi bir hücrenin ve tüm bir organizmanın sanal temsilinin geliştirilmesidir. Biyoloji alanında sistem düzeyinde bir anlayışın ortaya konulabilmesi için, biyolojik sistem çalışmalarını bilgisayar bilimleri ile birleştiren disiplinler arası bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. Bu hedefe ulaşmak için öncelikle sistemin yapısı anlaşılmalı, daha sonra sistemin davranışları incelenmeli ve nasıl kontrol edilebileceği bulunmalı, son olarak da sanal bir sistemin nasıl tasarlanacağı bilim çevrelerince tartışılmalıdır. Bu aşamaların tamamlanmasıyla birlikte sistem biyolojisinin birçok alanda çığır açacak yenilikler getireceği muhakkaktır. Gelecekte sistem biyolojisi sayesinde hücrelerin fizyolojisi, işleyişi ve canlılığı daha açık şekilde anlaşılabilir, fenotip-genotip ilişkisine açılımlar getirilebilir, fenotipin ve genotipin çevreden ne düzeyde ve nasıl etkilendiği açıklanabilecektir. Ayrıca önceden belirlenebilir, koruyucu ve kişiye özel tedaviler bulunabilecek, çok faktörlü kompleks hastalıklar için tedavi yöntemleri geliştirilebilecektir. Bunların yanında, bulunan ilaçların sanal ortamda hazırlanan modeller üzerinde denenerek öngörü elde edilmesi sağlanabilecek ve sinyal iletişim yollarının çözülmesiyle şu an herhangi bir açılım getirilemeyen nörolojik hastalıklar gibi birçok hastalığın tedavisinde ilerlemeler kaydedilebilecektir. Ayrıca halen gelişmekte olan bazı disiplinlerle birleşen sistem biyolojisinin, biyoteknolojik üretim aşamalarının iyileştirilebilmeleri, sanal organizma modelleri kullanılarak biyoteknolojik üretimlerin verimlerinin artırılabilmesi, toprağa uygun bitki tarımı yöntemlerine yeni açılımlar getirilmesi, sentetik biyolojiyle istenen şekilde organizmalar

tasarlanabilmesi, sentetik ekosistem dizaynlarının yapılabilmesi gibi birçok yeni alanda yeni ufuklar açması beklenmektedir.

Bu hedeflere ulaşılması için bundan sonraki zaman diliminde yapılması gerekenlerin başında matematik ve bilgisayar yazılımı konusunda daha fazla bilgi sahibi olan biyologlar ve moleküler biyologlar yetiştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca öncelikle tek bir hücrenin kapsamlı modeli çıkarılmalı ve sistem biyolojisi yaklaşımları ile hücresel sistemlerin tasarlanması denenmelidir. Bunun yanında sistemler hakkındaki bilgi birikiminin artması için fizyoloji, patoloji ve hücre mekanizması gibi alanlarda çalışmalar artırılmalı, İnsan hücreleri ile ilişkili fizyolojik sistemlerin kapsamlı modelleri çıkarılmalıdır.

6. SİSTEM BİYOLOJİSİNDE KULLANILAN YAKLAŞIMLAR

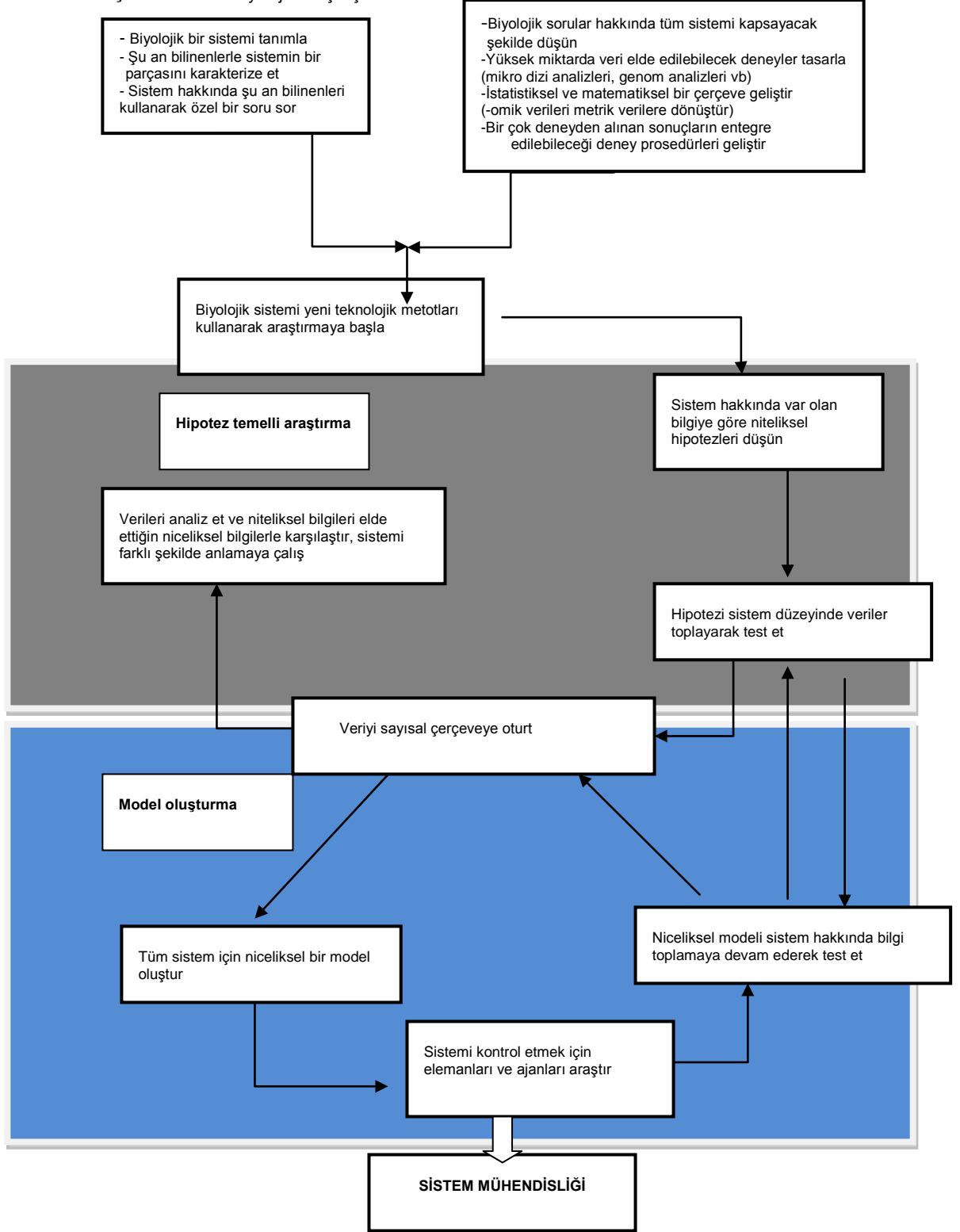
Bir biyolojik sistemi anlamak için öncelikle sistemin yapısının tanımlanması gerekir. Örnek olarak, bir genin çalışmasını düzenleyen ağın yapısının anlaşılması için öncelikle bu ağın içindeki tüm bileşenler tanımlanmalı, her bileşenin görevi ve etkileşimleri ve bunların bağlı olduğu diğer parametreler çözümlenmelidir. Aynı zamanda elde bulunan verilerden bilmeden bilinmeyen parçaları tahmin edilmeli ve deneysel olarak doğrulukları denenmelidir. Ayrıca araştırılan ağ yapısına benzerlik gösteren ve ortak elemanlar içeren ağlar içinden en doğru olanı seçilmelidir. Bu görevi başarmak için iki aşamadan geçmek gerekir. Öncelikle ağın yapısı tanımlanmalı, ardından parametreler tanımlanmalıdır.

Bu zor görevi yerine getirmek için sistem biyolojide kullanılan iki yaklaşımdan birincisi "aşağıdan-yukarıya" denilen yaklaşımdır. Bu yaklaşım ağın yapısının tanımlanması için idealdir. Tüm bileşenler bulunduktan ve aradaki parçaların doldurulması gerekliliği doğduktan sonra başka deneylerden elde edilmiş veriler bu boşlukların doldurulması için hangisinin seçilmesi gerektiğini söyleyebilir. Parametrelerin büyük çoğunluğu bulunduktan sonra araştırmanın asıl amacı parametrelerle oynanarak sistemin dinamik özelliklerinin anlaşılması için bir simülasyon modeli geliştirilmesi olmaktadır. Bu aşamada elde edilen verilerden faydalanılabildiğinden ve elde edilen verilerle simülasyon verilerinin uygunluğunun denetlenmesi gerektiğinden

birinci yaklaşım ideal olmaktadır. İkinci yaklaşım “yukarıdan-aşağıya” denilen yaklaşımdır. Bu yaklaşımda ağın yapısından ziyade parametrelerin tanımlanması için kullanılmaktadır. Bu amaçla yüksek veri çıktılı yöntemler kullanılır ve ağın içindeki elemanlar ve parametreler belirlenir. Mikrodizi analizleri, protein çipleri, hücre fonksiyonu görüntüleyebilen sistemler, multi-prob analizleri, NMR (nuclear magnetic resonance), HPLC (High Performance Liquid chromatography) gibi teknikler bu aşama için sıklıkla tercih edilir.

Deneysel veriler toplandıktan sonra bu verilerin sayısallaştırılmaları gerekir. Bu amaçlar çeşitli alanlardan toplanan verileri sayısallaştıran alt disiplinler kurulmuştur. Bunlara örnek olarak genomik verilerini sayısallaştıran genomik, proteomik verilerini sayısallaştıran proteometrik ve metabolomik verilerini sayısallaştıran metabometrik gösterilebilir. Bu aşamanın ardından sayısal tahminleri elde etmek için matematiksel denklemlerin kesin bilgisayar çözümlerinin oluşturulması gelir. Bu verilere ve denklemlere göre matematiksel modellerin önerilmesinin ardından deneysel verilerle sayısal simülasyonların karşılaştırılmasıyla modelin niteliği değerlendirilir ve temsili bir sistem kurulmuş olur. Bu çalışma protokolü Şekil 1’de gösterilmiştir. Günümüzde bu yaklaşımlarla mayalarda ve bakterilerde elde edilen ve büyük oranda başarıyla çalışan sistemler bulunmaktadır.

Şekil 1. Sistem Biyolojisinin çalışma metodu.



Kaynaklar

1. Kitano H. Systems biology: a brief overview. *Science*, 2002; 295 (5560):1662-4.
2. [Http://www.systemsbiology.org/Intro_to_ISB_and_Systems_Biology/_the_21st_Century_Science](http://www.systemsbiology.org/Intro_to_ISB_and_Systems_Biology/_the_21st_Century_Science). Erişim Tarihi:29.03.2009
3. [Http://epa.gov/osa/spc/pdfs/genomics.pdf](http://epa.gov/osa/spc/pdfs/genomics.pdf). Erişim Tarihi:29.03.2009
4. Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005; 102(43): 15545-50.
5. Wilkins MR, Pasquali C, Appel RD et al. From Proteins to Proteomes: Large Scale Protein Identification by Two-Dimensional Electrophoresis and Amino Acid Analysis. *Nature Biotechnology*, 1996; 14(1): 61–65.
6. Bertalanffy VL. Der Organismus als physikalisches System betrachtet. *Die Naturwissenschaften*, 1940; 28: 521–531.
7. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 1952; 117: 500–544.
8. Noble D. Cardiac action and pacemaker potentials based on the Hodgkin-Huxley equations. *Nature*, 1960; 188: 495–497.
9. Cairney CJ, Sanguinetti G, Ranghini E et al. A systems biology approach to Down syndrome: Identification of Notch/Wnt dysregulation in a model of stem cells aging, *Biochim. Biophys. Acta*, 2009, doi:10.1016/j.bbadis.2009.01.015

Yazışma Adresi :

Prof. Dr. Halil KASAP
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,

Tel: 0322 3386060 / 3498,

E mail: hkasap@cu.edu.tr