

# Kalp Araştırmalarında Yeni Boyutlara Doğru

Neredeyse canlı. Denis Noble, bilgisayarın klavyesine vurdukça ekranında görünen şişmiş kalp atıyor ve titriyor. Noble, bir tuşa vuruyor, kalp hiddetle çarpıyor, diğerine vuruyor bu kez, kalp acıyla kıvrılıyor; göz kamaştıran bir renk kasırgası oluşuyor. Bu görüntüye bakıp da, Oxford Üniversitesi'nden fizyoloji profesörü Denis Noble'in bir bilgisayar oyununa daldığını sanmayın. Bu sadece bir oyun değil. Bilgisayardaki bu kalp, aslında Avrupa'nın en büyük süper bilgisayarında atıyor. Belki de sizin hayatınızı kurtaracak.

Bu süper bilgisayara daha alıcı bir gözle bakarsak, 30 milyon karışık denklemlerle uğraştığımızı görürüz. Eğer onun ekranında gördüğümüz bu kalbi mikroskop altına koyabilsek, neredeyse gerçek gibi görünen, her biri kendi iç biyokimyasına sahip, şekerle beslenen ve oksijen yakan bir milyondan fazla hücreyle karşılaşırız. Her hücrenin kendi iyon pompaları ve kanalları olduğunu gördük. Bunlar etraflarındaki komşu hücrelere kanla beslenen bağ dokusuyla bağlı olacaktır. İşte Noble ve arkadaşları, insanı hayrete düşürecek bu türden ayrıntıları içeren ve neredeyse canlı bir insan kalbi gibi davranan bir kalp modeli geliştirdiler. Bu yapay kalp şimdiden, kalp krizlerinden önce görülen düzensiz kalp atışı nöbetlerine yakalanabiliyor ya da yapılan işlemlerle normale dönebiliyor. O kadar canlı görünüyor ki, araştırmacılar herhangi bir ilacın insan kalbinin performansını nasıl etkileyeceğini bu kalbi kullanarak anlayabilecekler. Yaratılan ve yola çıkılan düşünce şu: "Hayatın sırrını laboratuvara taşımak; ama bu arada etleri, kemikleri ve çekilen acıyı dışarda bırakmak". Bugün bu iş kalp için gerçekleşiyor. Birkaç yıl içinde araştırmacılar, kalp, akciğerler ve diğer organları birbirine ekleyerek bilgisayar ortamında bir model oluşturmayı umuyorlar.

Noble'in 35 yıl önce işe başlarken düşündüğü şey değildi bu sonuç. Onun amacı sadece, bir hücrenin çalışmasını modelleyebilmektir. Bunu başarmasıysa 20 yıldan fazla sürdü. İlk olarak matematikte yeterli hale gelmeliydi. Bu sırada, bilgisayar teknolojisi de hızla gelişti. Bunun sonucunda da Noble kendini, hücrelerini bir araya getirip canlı bir kalp gibi çalıştırabileceği bir modelin iskeletini yaparken buldu. Moleküler ayrıntılar doğru olursa, hücrenin çalışması gerektiğini iddia ediyordu. Eğer hücreler doğru



olursa, organ da ister istemez doğru olacaktır.

Noble ve arkadaşlarının bu titiz çalışmaları, sonunda meyvelerini vermeye başladı; modeli deneyebilecekleri bir fırsat çıkmıştı. İki yıl önce dünyanın ilaç devlerinden Hoffman-La Roche, bu ekipten yardım istedi. Firmanın ürettiği ve yüksek kan basıncını tedavi etmek için kullanılacak ilacın onaylanması işlemleri sırasında Amerikan Gıda ve İlaç Bakanlığı (FDA), bu ilacı kullanan insanların elektrokardiogramlarında bir bozukluk saptadı. Doktorlar da ilacın tehlikeli olduğunu açıkladılar. Bu durumda ilaç şirketi ya ilaçtan vazgeçecek, ya da çok pahalıya gelecek klinik deneyler yaptıracaktı. İşte bu aşamada Noble'in geliştirdiği yapay kalbe baş vuruldu. İlaç kalp modeline uygulandı; insanlardaki tepkinin aynısı elde edildi. Bunun üzerine araştırmacılar, sorunun kaynağını bulabilmek için tek tek hücre düzeyine in-

diler ve sorunu çözdüler. FDA'ya da ilacın sorun yaratmayacağı konusunda inandırıcı bilgiler verdiler. Böylece ilaç onaylandı.

Bu kalp modelinin başarısı, daha alt düzeylerde yatıyor. Kalp kası hücreleri bir kompleks harikası ve bu kompleksliği matematikle çözebilmek de Noble'nin hüneri. Her hücre, uzun ve ince, kasılma yetisine sahip ip gibi proteinler ve hücreyi dışarıdan ayıran bir zar içeriyor. Bu zara gömülmüş proteinler, yaşamsal önem taşıyan sinyal ve materyalleri bir yönden diğerine taşıyorlar. Minicik pompalar, örneğin, artı ve eksi elektrik yüklü iyonları zarın iki yanına da iterek, hücrenin içinde ve dışında farklı iyon konsantrasyonları oluşturuyorlar. Bunun sonucunda da hücrelerin içerisiyle dışarı arasında zar potansiyeli denilen bir voltaj farkı doğuyor. Bu arada, iyon kanalı denilen zardaki başka proteinler de, akışı kontrol edebilen bir kanal gibi çalışıyor, açıldıklarında iyonların içeriden hızla akmasına olanak veriyorlar. Kalp hücreleri, hücre zarının iki yüzü arasındaki bu kimyasal ve elektriksel farklarla, iyon pompa ve kanallarının karşılıklı nazik hareketleri sonucunda kasılıyor. Kalbin karmaşık yapısı bu kadarla da kalmıyor. İyon ve kanalların yanında, zar başka özel proteinlere de ev sahipliği yapıyor. Bunlar uyarıldıklarında hücrenin iç kimyasını değiştiriyorlar. Kalbin yapısında kas hücreleri dışında pek çok farklı hücre de bulunuyor. Ayrıca bu hücrelerin doğru çalışabilmeleri için kalp içindeki pozisyonları da önemli. Bu durumda Noble, pek çok farklı hücre modeli yapmak ve tasarladığı bu hücreleri çok doğru bir biçimde birleştirmek zorunda kalmıştı.

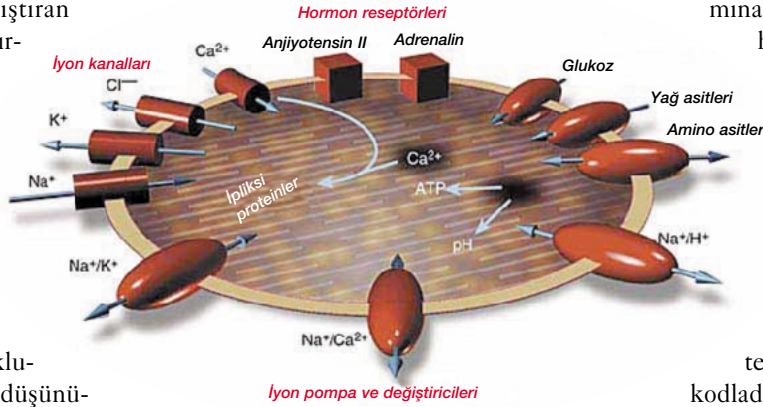
Bu üç boyutlu bulmacayla uğraşmak için Noble güçlerini, geçtiğimiz yıllarda Johns Hopkins'in biyomedikal mühendisi Raimond Winslow'la birleştirdi. Gereksinim duydukları tek

şey sadece, hangi hücrenin nerede olması gerektiği değil, bütün hücrelerin yönlerini de öğrenmekti. Bu arada Yeni Zelanda'lı bir araştırmacı, köpek kalbindeki hücrelerin yönlerini de belirten ayrıntılı bir kalp haritası çıkartmıştı. Geçtiğimiz yıl, bu iki grup tanıştı; bilgilerini paylaştılar. Bu paylaşımın sonucunda da bilgisayar ortamında kalp modeli yaratılabildi.

Bugün yalnızca karıncıkları sahip bulunan bu kalp, şimdiden kalp araştırmacılarına daha önce sahip olmadıkları olanaklar sunuyor. Örneğin, bilgisayar simülasyonları ölümcül kalp krizlerinin nasıl olduğunu gösterip, bunlardan korunma yolları önerebiliyor. Normalde kalbin "sinoatriyal nod" denilen bölgesinde bir grup özel hücre bulunur. "Pacemaker" denilen bu hücreler kasılmak için bir uyarıya gereksinim duymazlar ve kendi kendilerine bir saat gibi çalışırlar. Bu hücrelerin hepsi birlikte kalbi çalıştıran elektriksel uyarıları yaratırlar. Kalp krizi sırasında kan akışının kesilmesi, bazı kalp hücrelerini oksijensiz bırakır. Bu durumda kalp, hareketi için ikinci bir pacemaker yaratır. Doktorlar, ani kalp ölümlerinin bu durumun yarattığı ritim bozukluktan kaynaklandığını düşünüyorlar. İşte Noble, yaptığı kalp modelinde bu durumu aynen gerçekleştirebiliyor. Kalpte ikinci bir pacemaker yaratıldığında bir uyarı dalgası oluşuyor. Bilgisayar simülasyonlarının sonucuna göre, oluşan dalga kontrolden çıkıp, bir çeşit taşıkardi'ye yol açabiliyor. Bu durumda da, dalga kalbin çevresinde bir döngü oluşturarak, aynı dokuyu defalarca uyarıyor. Kalbin yüzeyindeki bu kasılma durumu, dönen bir spirale benziyor. Bu aşamada kalp dakikada 70 kez yerine yüzlerce kez atıyor. Yaşamın son 5 dakikasındaysa bu spiral kırılıyor, oluşan uyarıcı küçük dalgacıklar doku üzerinde gelişigüzel yayılıyorlar. Bu, doktorların "fibrilasyon" dedikleri durumdur. Eğer bu durumdaki bir kalbi elimize alabilseydik, avucumuzda düzensiz şekilde titreyen ve kıvranan bir top hissederdik. Bu duruma giren bir kalp artık kan pompalamıyor. Kalbi bu şekilde titremekte

olan bir hastayı kurtarmak için doktorlar, çok büyük bir elektrik şoku vererek, kaba kuvvet kullanıp bütün hücrelerin zar potansiyellerini yeniden düzeltmeye çalışarak kalbi normale döndürmeye uğraşırlar. Bu işlem insanları zıplattır ve verdiği dayanılmaz acı yüzünden fibrilasyonlar iyi bir şekilde normale döndürülemeyebilir. Oysa bu kalp modeli kullanılarak daha kurnaz ve çok daha zayıf şoklar uygulanıyor, kalpte meydana gelen spiraller yok edilmeye çalışılıyor. Noble, bu iş için gereken enerjinin aslında çok az olduğunu, ancak akıllıca kullanılırsa işe yarayacağını söylüyor.

Kalp modelinin, araştırmacılara sunduğu bir başka olanak da, model üzerinde kalp sorunlarının yaratılabilmesi ve sonra da farklı ilaçlar uygulanarak hangisinin işe yarayacağını bulunması.



**Siber hücre:** Noble'in modelinde iyon pompa ve kanalları içeren bir kas hücresi. Hücre kendi iç biyokimyasına ve kasılmasını sağlayan ipliksi proteinlere sahip

Bilgisayarda ilaçlar, bir ya da daha çok hücre iyon pompası ya da kanalın performansını, ya da hücrenin başka işlevlerini değiştirerek etkilerini gösteriyorlar. Bir ilacın, tek bir hücredeki etkisini laboratuvarında ölçmek ve yapay hücre modeline eklemek zor değildir. Bir kez programlandığında bu model, ilacın moleküler etkileşmelerinin tüm kalbi nasıl etkilediğini herhangi bir insanı riske sokmadan gösterir. İşte bu, yeni bir ilaç araştırılırken modelin sunduğu en büyük olanak. İlaç firmaları hem ilacın potansiyel yararlarını, bu ilacı sadece modele vererek bulabilirler; hem de hangi hücresel pompaların, kanalların, ya da başka mekanizmaların, istenilen fizyolojik tepkiyi almaya engel olduğunu araştırabilirler. Bu mo-

delle araştırmacılar, tek tek kalp hücrelerine ulaşabilir ve değişkenlerden birini ya da diğerini değiştirerek sonucu gözleyebilirler. Örneğin, bir kanalın işlevini bozabilir, ya da bir pompanın etkinliğini sınırlayabilir ve sonra, yol açabileceği bozulmuş kalp atışı durumlarını gözleyebilirler. Olası hedefleri arka arkaya deneyerek ilaç firmaları, bunlardan hangilerinin yararlı olacağını araştırabilirler.

Noble bu model sayesinde, daha önceden yaşanan trajedilerin bir daha yaşanmayacağını söylüyor. Yaklaşık 10 yıl kadar önce, encainide, ve flecainide adlı iki kalp ilacı piyasaya sürülmüş; ama daha sonra, bu ilacı kullananların kullanmayanlara oranla daha yüksek ölümcül kalp krizi riski altında kaldıkları bulunmuştu. Buradan çıkanların acı ders, tek bir kalp hücresi için geçerli olabilecek bir işlemin, bütün organ için de doğru olacağı anlamına gelmemesi. Çünkü her-

hangi bir iyon kanalı ya da değiştiricisinin hücre için pek çok rolü bulunabilir. Bu kanalın aktivitesinin sona erdirilmesiyse, tahmin edilemeyecek sonuçlar doğabilir.

Noble, biyolojik sistemlerde, genlerin sadece kodladıkları proteinlerin özelliklerini belirlediklerini söylüyor. Bu proteinlerin oluşturacağı sistemin özellikleriniyse, proteinlerin birbirleriyle olan ilişkileri belirliyor. Yani kalbin nasıl atacağına genler değil, kalbi oluşturan proteinlerin birbirleriyle olan etkileşimleri belirleyici oluyor. Noble'a göre bu sistemleri anlayabilmek ve içindeki etkileşimleri tahmin edebilmek için bizim de hesap yapmamız gerekiyor.

Noble, amacına büyük ölçüde ulaşmış durumda, ancak modelinde bazı ufak eksiklikler var. Önümüzdeki üç yılda bu eksikleri tamamlayıp, kalp, akciğer ve dolaşım sistemini birlikte çalıştırabileceğini umuyor. Ya diğer organlar? Araştırmacıya göre beyin tasarlanmak için henüz çok karmaşık ama, vücudun geri kalan kısmı oluşturulabilir.

Buchanan, M., *The Heart That Just Won't Die*, New Scientist, 20 Mart 1999  
Kısaltarak Çeviren:  
Armağan Koçer Sağıroğlu