

Sağlık Bilimleri Alanında 2019 TÜBİTAK Teşvik Ödülü
Hücre Bölünmesindeki Sırlara

Doç. Dr. Nurhan Özlü Sıcakkan

Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

TÜBİTAK Yönetim Kurulu tarafından 2019 yılında sağlık alanındaki Teşvik Ödüllerinden biri de hücre, moleküler biyoloji ve kanser biyolojisi alanında hücre bölünmesi ve mitotik kinazların rolü konularındaki uluslararası düzeyde üstün nitelikli çalışmaları nedeniyle Koç Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünden Doç. Dr. Nurhan Özlü Sıcakkan'a verildi. Doç. Dr. Sıcakkan ve ekibi araştırmalarında, disiplinler arası bir yaklaşımla hücre bölünmesinin moleküler mekanizmalarını keşfetmeyi, hücre bölünmesi sırasındaki aksaklıkların nedenini bulmayı ve bu aksaklıklardan kaynaklanan hastalıkların önüne geçmeyi amaçlıyor.

Bilim insanlarıyla yaptığımız her söyleşide olduğu gibi Doç. Dr. Özlü Sıcakkan ile yaptığımız söyleşide de kendisinden hayat öyküsüyle araştırmalarını dinledik ve gene söyleşimizin önemli bölümlerinden biri Doç. Dr. Özlü Sıcakkan'ın genç arkadaşlarımıza önerileri oldu.



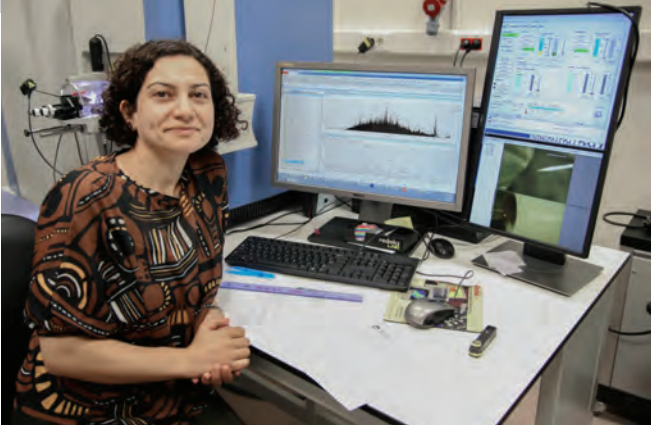
Gümüşhane’de doğan Doç. Dr. Nurhan Özlü Sıcakkan’ın annesinin ve babasının öğretmen olması nedeniyle olsa gerek, eğitim, çocukluklarından itibaren hem kendisi hem de kardeşleri için hayatlarının en önemli parçası olmuş. Annesi, kadınların eğitim almasını ve kendi ayakları üzerinde durabilmesini o kadar çok önemsiyormuş ki köy öğretmenliği yaptıkları yıllarda akşamları köydeki kadınlara okuma yazma öğretiyormuş, hatta bunun için bir plaket bile almış. Babası ise akşamları çocuklarla ilgilenerek annesine bu yolda büyük destek olmuş.

O yıllarda fen bilimlerine ilgisi olan Doç. Dr. Özlü Sıcakkan, lise eğitimini Ankara Fen Lisesinde tamamlamış. Bu konuda kendisini hayli şanslı hissediyor ve özellikle öğretmenlerinin öğrencileri hep doğru yönlendirdiklerinden söz ediyor. Aslında önceleri mühendisliğe olan ilgisinin *Bilim ve Teknik* dergisinin de büyük katkısıyla fen bilimlerine kaydığını söylüyor. Çünkü *Bilim ve Teknik* sayesinde o zamanlar henüz çok yeni bir alan olan moleküler biyoloji ve genetik ile tanışmış. Tam da o sıralarda Amerika Birleşik Devletleri’nden (ABD) Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünü kurmak üzere Türkiye’ye dönen Prof. Dr. Mehmet Öztürk’ün (şu an Dokuz Eylül Üniversitesi İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsünde öğretim üyesi) Ankara Fen Lisesinde öğrencilerle moleküler biyoloji ve potansiyeli konusunda yaptığı söyleşi Doç. Dr. Özlü Sıcakkan’a kararını verdirmiş. Üniversite sınavında ilk 200’e yaptığı tek tercihle de Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümüne girmiş. Üçüncü sınıfa geldiğinde Heidelberg, Max Plank

Enstitüsü, Moleküler Hücre Biyolojisi ve Genetik Bölümünden Prof. Dr. Anthony Hyman’ın laboratuvarına staj için gitmiş ve bir projeye dâhil olmuş. Çalıştığı projede henüz çok yeni olan RNA bazlı gen susturma yöntemiyle 6 bin geni tek tek susturup yani işlevini bastırıp hücre bölünmesine olan etkilerini incelemişler. Bu çalışma *Nature* dergisinde yayımlanmış ve yazarları arasında henüz 3. sınıf öğrencisi olan Nurhan Özlü’nün ismi de yer almış. Lisans eğitimini Bilkent Üniversitesinde tamamladıktan sonra doktora yapmak üzere aynı laboratuvara dönmüş ve hücre bölünmesi ile ilgili araştırmalarına başlamış. Doktora çalışmalarında tamamen moleküler biyoloji tekniklerine odaklanmış. *Nature* dergisinde ikinci makalesinin yayımlanması da çok zaman almamış. Doktora sonrası çalışmaları için ise EMBO’dan (European Molecular Biology Organization: Avrupa Moleküler Biyoloji Organizasyonu) aldığı destek ile Harvard Tıp Fakültesinden Prof. Dr. Timothy J. Mitchison’un laboratuvarına gitmiş.

Avrupa’nın bilim kültürü ile ABD’nin bilim kültürünün çok farklı olduğuna vurgu yapan Doç. Dr. Özlü Sıcakkan, özellikle gençlere farklı bilim ortamlarında bulunmalarını önemle tavsiye ediyor. Bilime farklı yaklaşımları görmenin hepsinden yeni şeyler öğrenmek için çok önemli olduğunu belirtiyor. Kendisinden örnek vererek Harvard’a gittiğinde proteomiks tekniklerini öğrendiğini söylüyor. Doktora sonrası çalışmalarını tamamladıktan sonra, 2010’da Koç Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümüne gelmiş; burada laboratuvarını, teknik alt yapısını ve ekibini kurduktan sonra araştırmalarına devam etmeye başlamış.

“Hayat Hücre Bölünmesinin Etrafında Dönüyor”



Doç. Dr. Nurhan Özlü Sıcakkan araştırmalarının kısa ve uzun dönemli hedefleri olduğunu belirtiyor. Kısa dönem hedeflerinde daha çok hücre bölünmesi ve hücre göçünde rol oynayan hücre yüzeyindeki proteinlerini incelemek var. Şu ana kadar bölünmeyle ilgili yapılan çalışmalar hücre içine odaklanmış. O nedenle Doç. Dr. Özlü Sıcakkan ve ekibi hücre içi ile hücre yüzeyi arasındaki iletişimi, hücre bölünmesi sırasında hücre yüzeyinin hücre içiyle iletişimini ve hücre göçünde rol oynayan hücre yüzeyi proteinlerini inceliyor.

Uzun dönemdeki hedefleri ise hücrenin içi ile dışı arasındaki etkileşimin moleküler mekanizmasını anlamak. Çünkü bir ilaç yüzeyi hedeflediği zaman direkt hücre zarına bağlanıp etki edebilir. Ama ilacın hedefi hücre içindeyse bu ilacın hücre içine nasıl girdiği önemli bir parametre oluyor. Bu parametre de ilacın etkisini azaltan bir etken. Doç. Dr. Özlü Sıcakkan o yüzden FDA onaylı ilaçların %70'inin hücre yüzeyini hedef aldığını söylüyor. İşte bu nedenle laboratuvarındaki ekibin bir bölümü hücre yüzeyindeki proteinleri etkin bir şekilde tanımlayacak yöntemler geliştirmek üzere çalışıyor. Son çalışmalarında, hücre göçüyle ilgili olarak, hücre içinde meydana gelenlerin hücre dışını nasıl etkilediğini ve bu etkileşimi hangi proteinlerin yönettiğini anlamak istiyorlar.

Doç. Dr. Özlü Sıcakkan tüm kariyeri boyunca araştırmalarında hücre bölünmesine odaklanmış. Hücrelerin canlılıklarını devam ettirebilmeleri için bölünmeleri gerekiyor. İnsan vücudunda bulunan 60 trilyon hücrenin her gün 50-70 milyarı bölünüyor. Bölünmenin en önemli kriteri genetik materyali iki hücreye eşit ve doğru bir şekilde aktarabilmek. Eğer bu noktada bir aksaklık olursa Down sendromu ve kanser gibi genetik hastalıklar ortaya çıkıyor. Hücrelerin her birinde genetik materyalin gerekenden fazla ya da az olması beraberinde pek çok sorunu getiriyor ve hücre fonksiyonlarını gerçekleştiriyor. İşte bu nedenle, Doç. Dr. Özlü Sıcakkan hayatın hücre bölünmesinin etrafında döndüğünü, dolayısıyla da hücre bölünmesinin moleküler mekanizmasının anlaşılmasının çok önemli olduğunu söylüyor.

İnsan vücudunda bulunan her bir hücrede 20.000 ile 25.000 arası gen, hücredeki tüm işlevleri yerine getiren proteinleri kodluyor. Bunların bazıları hücre bölünmesinde rol oynuyor. Hücre bölünmesinde rol oynayan proteinlerin en önemlilerinden biri de mitotik kinaz denilen bir enzim grubu. Bölünme sırasında hangi proteinlerin ne zaman aktive olacağını kinazlar belirliyor. Doç. Dr. Özlü Sıcakkan ve ekibi de kinazların hücre bölünmesindeki rolünü inceliyor.

Normal hücrelerin aslında sürekli bölünmemesi gerekiyor. Bilindiği üzere kontrolsüz hücre bölünmesi kansere yol açıyor. Bu yüzden sağlıklı bir hücre sadece koşullar uygun olduğunda ve ihtiyaç duyduğunda bölünüyor. Dolayısıyla, hücre bölünmesinin bir sürü denetim ya da kontrol sistemi var. Bununla birlikte, hücre bölünmesi çok kısa süren bir evre. Hücre uzun bir süre kendini bölünmeye hazırlıyor ve ardından kısa bir süre içinde bölünüyor. Doç. Dr. Özlü Sıcakkan bunu uzun bir hamileliğin ardından çok kısa sürede doğumun gerçekleşmesine benzetiyor. Hücre bölünmesi çok kısa bir sürede meydana gelirken bölünmede rol

oynayan proteinlerde birtakım değişikliklerin gerçekleşmesi gerekiyor. Bu değişikliklerden biri de proteinlere kinazlar yardımıyla bir fosfat grubunun eklenmesi yani proteinin fosforilasyonu. Proteinler bu aşamayla aktive oluyor, bölünmedeki görevlerini yerine getirdikten sonra ise bu defa yine kinazlar aracılığıyla fosfor grupları proteinden uzaklaştırılıyor ve proteinler aktivitesini kaybediyor.

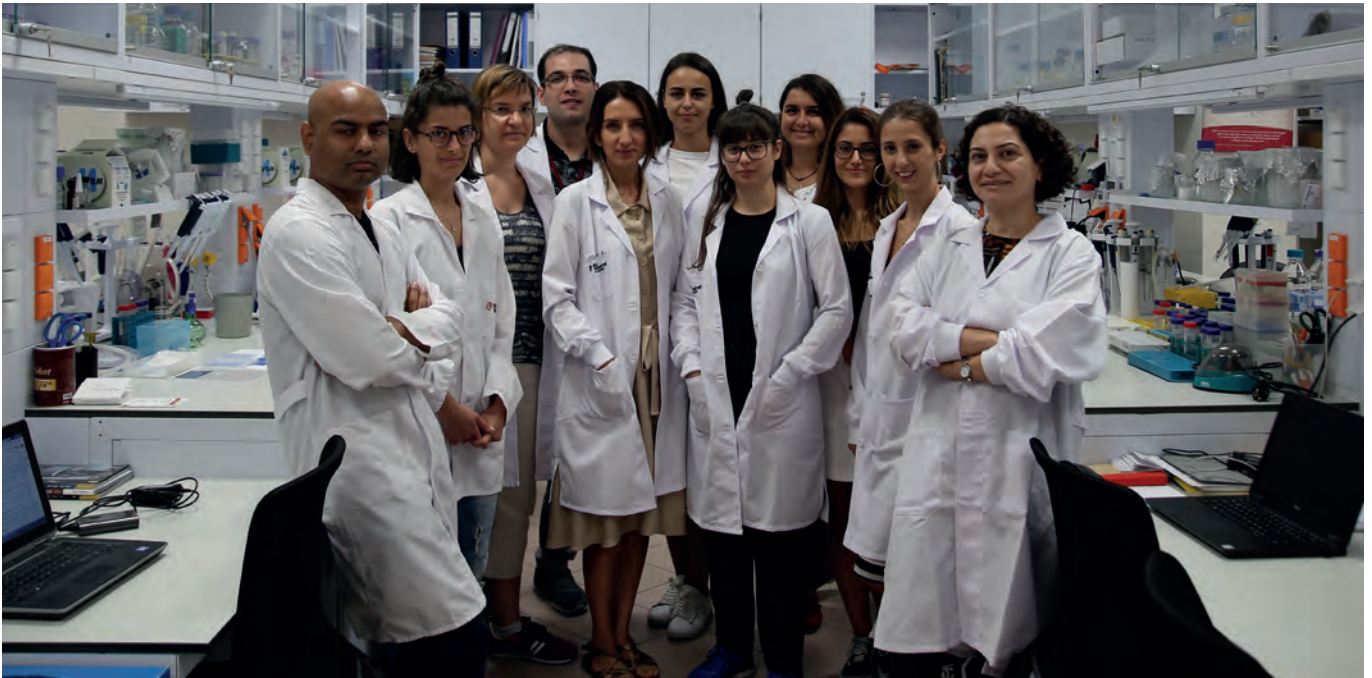
Eğer kinazın aktivitesinde sorun olursa ya da kinaz hata yaparsa hücreler kontrolsüz bölünür. Doç. Dr. Özlü Sıcakkan'nun laboratuvarında kinazlar, hedef proteinleri ve hangi kinaz enziminin hangi proteine ne zaman fosfat grubu eklediği gibi süreçler araştırılıyor.

Doç. Dr. Özlü Sıcakkan hücre bölünmesi çalışmalarına devam ederken aynı zamanda hücre göçünde rol oynayan proteinleri de araştırıyor. Hücre bölünmesinin son evresinde hücre fiziksel olarak ikiye ayrılır. Tam bu aşamada rol oynayan proteinlerin çoğu hücre göçünde ve hücrelerin hareket etmesinde, kanser hücrelerinde ise metastaz-

da rol oynuyor. Diğer bir deyişle, hücrenin hareketliliğini sağlayan protein grubuyla hücre bölünmesinde rol oynayan protein grubu birbirleriyle kesişiyorlar.

Disiplinler Arası Ekip Önemli!

Doç. Dr. Nurhan Özlü Sıcakkan hepsi moleküler biyolog olan yaklaşık 20 kişilik bir ekip ile çalışıyor. Ancak kimya, fizik, biyoistatistik ve biyoinformatik gibi farklı alanlarda çalışan gruplarla da ortak çalışmalar yürütüyorlar. Örneęin İngiltere'deki bir ekip ile hücre yüzeyindeki lipitlerin hücre bölünmesine olan etkilerini inceliyorlar. Özlü Sıcakkan "o büyük resmi" görmek için farklı disiplinlerdeki uzmanlardan oluşan gruplarla çalışmanın gerekliliğine inanıyor. Ayrıca Koç Üniversitesi Tıp Fakültesindeki hekimlerle de ortak araştırmalar yapıyorlar.

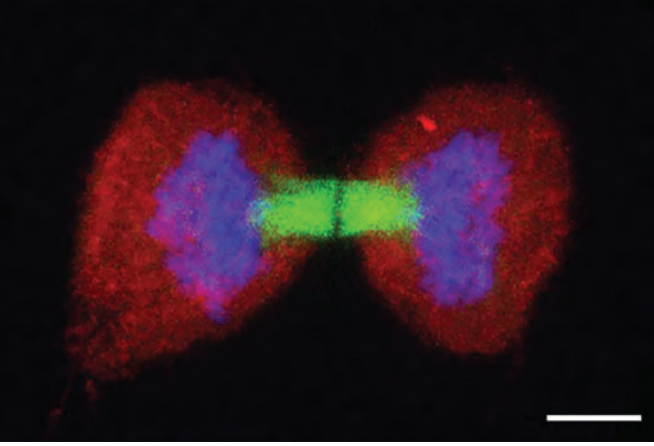


Büyük Resmi Görmek İçin...

2000 yılında, insan genom projesinin tamamlanmasıyla geniş ölçekli sistemler biyolojisi daha ön plana çıktı. Eskiden kabul gören “biyolojiyi küçük bir parçaya indirgeyerek anlamaya çalışma” yaklaşımı yerini “küçük parçalar çok iyi biliniyor ama onlar nasıl bir araya geliyor?” yaklaşımına bıraktı, yani amaç artık “büyük resmi görmek”. Bu amaç da genomiks denilen, bir gene bakmak yerine 25 bin geni aynı anda analiz edebilecek bir teknolojinin ortaya çıkmasını sağlamış. Proteomiks de genomiksın bir yansıması olarak, büyük resmi görmenin protein seviyesinde yapılabilmesine olanak tanıyan bir yöntem. Yani bu yöntemle tek bir proteine bakmak yerine pek çok proteini aynı anda inceleyip birbirleriyle iletişimlerini, hücredeki herhangi bir süreçte nasıl beraber hareket edebildiklerini ve süreci nasıl yönettiklerini anlamak mümkün.

İnsan genomu haritalanması bilim insanlarına çok büyük bir veri bankası sundu. Bu veri bankası özellikle proteomiks yöntemi için büyük bir kaynak oldu. Proteomiks yöntemleriyle kütleleri ölçülen proteinlerin bilgileri kullanılarak hangi gen tarafından kodlandıkları bu veri bankasına bakılarak öğrenilebiliyor. Bu hayli önemli. Çünkü kanser aslında genetik bir hastalık. Yani bir anlamda genomun bozulmasıyla ilişkili. Genomun bozulması aynı zamanda proteinlerin de bozulması demek. Bu nedenle, kanseri daha iyi anlayabilmek için protein profilinde meydana gelen değişikliklerin analizinin yapılması şart.

Doç. Dr. Özlü Sıcakkan ve ekibi de proteomiks yöntemini kullanarak hücre bölünürken tüm proteinlerin birbiriyle iletişiminin ve etkileşiminin nasıl değiştiğini, proteinlerin fosforilasyon aşamasında nasıl değişiklikler geçirdiğini, normal hücre ile kanser hücresindeki proteinlerin ifadesinde nasıl farklılıklar olduğunu inceliyor.



Temel Bilim Çalışmak

Doç. Dr. Özlü Sıcakkan temel bilimlerde yapılan araştırmaların ve yayınların insan hayatına bir etkisi olması için gerçekten uzun zamana ve önemli yatırımlara ihtiyaç duyulduğunu söylüyor ve temel bilimleri biraz da işin mutfağı olarak tanımlıyor. Bir ülkenin temel bilimlerdeki seviyesiyle, o ülkenin refah seviyesi arasında çok ciddi bir ilişki olduğuna ve uzun dönemde başarılı bir ülke olmak için temel bilimlere verilecek desteğin gerçekten çok büyük önem taşıdığına inanıyor.

Temel bilim çalışan bir bilim insanı olarak aslında bu alanda çalışmanın ve ekonomik kaynak bulmanın hiç kolay olmadığını vurguluyor ama hemen ardından ekliyor: “Her şeye rağmen bilinmeyi araştırmak çok keyifli”. Ayrıca şu anki moleküler biyoloji ve genetik bölümlerinin eğitiminin kalitesinin hayli iyi olduğunu ve disiplinler arası bilgilere sahip, daha donanımlı mezunlar verdiklerini belirtiyor. Bunun yanında günden güne önemli gelişmeler kaydeden moleküler biyolojinin ileride modern tıbbın merkezine geçeceğini düşünüyor.

Bilim ve Teknik İçin Ne Dedi?

“Çok eskiden beri *Bilim ve Teknik* okurdum, çok severdim, hâlâ da çok seviyorum. Bilimsel ve teknolojik gelişmeleri öğrencilerin anlayacağı bir şekilde yazmak çok önemli. Bu gelişmeleri okuyunca insanın görüşü de meslek seçimi de değişiyor. Anlamadığım kısımları bile okurdum, mutlu olurum. *Bilim ve Teknik* okuduğum yıllarda bir gün dergide röportajımın yayınlanacağını söyleselerdi çok mutlu olurum herhâlde. Bu tür dergiler umarım daha çok insana ulaşır. Öğrencilerime hep söylediğim gibi okumak çok önemli, insanı geliştiren en önemli şeylerden biri.”



Bilim İnsanı Olmak: Dünya Çapında Bir Meslek

Böyle başarılı bir bilim insanına soracağımız en önemli sorulardan biri de tabii ki genç arkadaşlarımıza neler önerdiği. Doç. Dr. Özlü Sıcakkan öncelikle gençlere, gerçekten keyif aldıkları ve öğrenmek istedikleri alanı seçmelerini öneriyor. İnsanın mesleğinin hayatının çok önemli bir parçası hâline geldiğini, o yüzden neyle ilgileniyorlarsa ve neyi yapmak istiyorlarsa o alana odaklanmalarını tavsiye ediyor.

Hem genel biyolojinin hem de moleküler biyolojinin yeni tekniklerin öğrenildiği, farklı uzmanlarla bir arada çalışma fırsatı sunan alanlar olduğunu; hayatı, insanın kendisini ve yaşamın surlarını keşfetmenize imkân tanıdığını söylüyor ve kesinlikle bu bölümleri öğrenci arkadaşlarımıza tavsiye ediyor. Diğer yandan bu alanlarda çalışmanın gece gündüz laboratuvarında deney yapmak gibi zorlukları olduğunu da hatırlatıyor. Gelecek kaygısıyla moleküler biyoloji veya temel bilim seçmeyi düşünmeyen başarılı gençlere de sesleniyor: “Ülkenizi bilimsel anlamda daha üst seviyelere taşıma şansınız olabilir. Ayrıca bilim insanı olmak çok güzel. Merak etmeyin, işsiz kalmazsınız; bilim insanı olmak, dünya çapında geçerli olan bir meslek!”

Bilim ve Teknik dergisi ekibi olarak Doç. Dr. Nurhan Özlü Sıcakkan'ı aldığı ödülünden dolayı kutluyor, bize vakit ayırdığı için çok teşekkür ediyoruz. ■