

Yapay Zekâ

Kokunun Biyolojisini Çözebilir mi?

Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Sinirbilimdeki temel sorunlardan biri, bir uyarıcının fiziksel özelliklerini, algısal özelliklerle eşleştirmektir. Örneğin görmede dalga boyu, renkle eşleşir; işitmede frekans, sesin perdesiyle eşleşir. Buna karşın kimyasal yapılarla koku alma algısı arasındaki ilişki, tam olarak anlaşılamamıştır. Kokuyu anlamakla ilgili sorunlardan biri, bir molekülün kimyasal yapısının molekülün kokusu hakkında neredeyse hiçbir bilgi vermemesi. Çok benzer yapılara sahip iki kimyasal madde, birbirinden çok farklı kokabilir ve birbirinden çok farklı iki kimyasal yapı, neredeyse aynı kokuyu üretebilir. Çoğu koku da onlarca veya yüzlerce aroma molekülünün karışımı olduğundan kimya ve koku alma arasındaki ilişkiyi anlamayı zorlaştırır. Bir başka sorun da kokuların birbirleriyle nasıl ilişkili olduğunu bulmak.





İnsanlar ve hayvanlar, koku moleküllerinin muazzam çeşitliliğine uygun olarak beyinlerinde oldukça karmaşık bir kod çözme sistemi geliştirmiş. Koku da tüm duyuşsal bilgiler gibi reseptörler tarafından işleniyor. Işık için insan gözünde iki tür reseptör hücre bulunurken koku için burunda 400 reseptör var. Bu reseptörlerden gelen sinyallerin belirli bir algıyı tetiklemek için nasıl bir araya geldiği ise henüz açıklığa kavuşmadı. Ayrıca, bugüne kadar koku reseptör proteinleriyle çalışmak zor olduğu için reseptörlerin neye benzedikleri ve bilgiyi nasıl işledikleri çoğunlukla tahmin edilmiş. Monell Kimyasal Duyular Merkezinden Sinirbilimci Joel Mainland, koku hakkında tahminde bulunmanın gerçekten hayli zor olduğunu söylüyor. Ancak yapısal biyoloji, veri analitiği ve yapay zekâ alanlarındaki gelişmeler sayesinde işler değişmeye başlıyor. Birçok bilim insanı, koku alma kodunu çözmenin, hayvanların bu temel duyuyu yiyecek veya eş bulmak için nasıl kullandıklarını, ayrıca kokunun hafıza, duygu, stres ve iştahla olan ilişkisini anlamalarına yardımcı olacağını umuyor. Diğer bilim insanları ise kokuları temel alarak hastalık teşhisi koyan cihazlar, daha etkili ve daha güvenli böcek kovucular ve koku pazarına uygun fiyatlı veya daha etkili koku molekülleri için yeni teknolojiler geliştirmeye, kokuyu dijitalleştirmeye çalışıyor. En az 20 girişimci firma, sağlık ve kamu güvenliği alanındaki uygulamalar için elektronik burun üretme çabasında. Boston, Massachusetts'teki Harvard Tıp Fakültesinde Sinirbilimci Sandeep Robert Datta, tüm bunların koku alma biyolojisi üzerine yapılan araştırmaların artmasına yol açtığını söylüyor.

Yapay Zekâ İşin İçine Girerse

Uzmanlar için bile bir koku molekülünün fiziksel özellikleri, gerçekte molekülün nasıl koktuğu konusunda çok az fikir veriyor. Araştırmacılar, moleküllerin yapısıyla kokularını ilişkilendirebilen birkaç hesaplama modeli geliştirdi. Ancak ilk modeller oldukça dar veri setlerine dayanıyordu veya yalnızca kokular, aynı algılanan yoğunluğa sahip olacak şekilde kalibre edildiğinde tahminlerde bulunabiliyordu. Makine öğrenmesi kullanmaya yönelik önceki girişimler

ise başarılı olmakla beraber mükemmel değildi. Örneğin 2017 yılında *Science* dergisinde yayımlanan ve en iyi koku modelini oluşturmak için düzenlenen bir yarışmayı kapsayan çalışmada 22 takımın algoritmaları, 19 kokudan yalnızca 8'ini etkili bir şekilde tahmin edebildi.

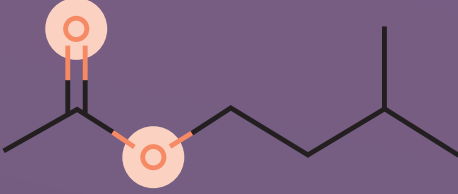
2023'te, merkezi Cambridge, Massachusetts'te bulunan Osmo adlı bir şirketi yöneten Alex Wiltschko'nun ekibi, aralarında Monell Kimyasal Duyular Merkezinden Nörobilimci Joel Mainland'ın de bulunduğu araştırmacılar ile iş birliği yaptı ve yapay zekâdan yararlanarak bir koku haritası yayımladı. Araştırmacılar, geliştirdikleri modele koku kataloglarından binlerce moleküler yapı tanımının yanı sıra her biri için et kokusu benzeri veya çiçeksi gibi terimlerden oluşan koku etiketleri öğretti. Daha sonra yapay zekâ sistemini insan burnuyla karşılaştırdılar. İslî, tropikal ve mumsu gibi 55 etiket kullanarak birkaç yüz kokuyu derecelendirmeleri için 15 paneliste eğitim verdiler. Panelistler, bir koku için keskin, tatlı, kavrulmuş, tereyağlı kelimelerini seçti. Deneyimli bir parfüm uzmanı ise aynı kokuyu kayak evi, ateşi sönmüş şömine olarak tarif etti. Mainland, kokunun çok öznel olması nedeniyle insanların bu görevi yerine getirmekte zorlandığını söylüyor. Yapay zekâ algoritması, bu moleküllerin yapısını kullanarak ortalama insan değerlendirmelerine kıyasla bileşiklerin kokusunu tahmin etmede daha iyi performans gösterdi ve daha başarılı oldu. Ürettiği harita çok karmaşık olmasına rağmen kokuları et kokusu benzeri, alkollü veya odunsu gibi türlere göre gruplandırabilirdi.

Mainland, insanların bir kokuyu meyvemsi olarak değerlendirebildiğini ama tatlı olarak değerlendirmeyi unutabildiğini söylüyor. Kapsamlı model, her seferinde tüm olasılıkları gözden geçiriyor. Hem Mainland hem de Osmo ekibi, şu anda modelin, karışımların bileşenlerine dayanarak nasıl koktuğunu tahmin edip edemeyeceğini çözmeye çalışıyor. Bir başka hedef de modelin yeni kokular, örneğin belirli bir kokuyu taklit eden ya da daha güvenli, daha sürdürülebilir veya biyolojik olarak parçalanabilen kimyasal maddeler tasarlamasını sağlamak. Koku haritalama ekibine bileşiklerin kalite kontrolünde yardımcı olan İngiltere'deki Reading

AYNI AMA FARKLI

Benzer yapılarla sahip bazı kimyasal maddeler çok farklı kokabilir, yapısal olarak benzer olmayan bazı bileşikler ise çok benzer kokulara sahip olabilir. Moleküler veriler üzerinde eğitilen bir yapay zekâ modeli, bu zor ayrımları yaklaşık %50 oranında doğru tahmin etti.

Referans molekül: İzoamil asetat



İnsan tahmini:
tatlı, meyvemsi, muz

Yapay zekâ tahmini:
meyvemsi, elma, tatlı

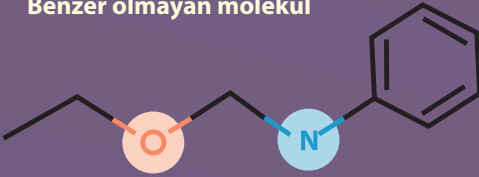
Benzer molekül



İnsan tahmini:
balık, keskin bir koku

Yapay zekâ tahmini:
balık, peynir, mayalı

Benzer olmayan molekül



İnsan tahmini:
tatlı, meyvemsi

Yapay zekâ tahmini:
çiçeksi, tatlı, meyvemsi

Üniversitesinden Koku Kimyageri Jane Parker, yapay zekânın bunu muhtemelen tek başına yapamayacağını, her şeye rağmen kimyagerlerin ve koku uzmanlarının yaratıcılığına hâlâ ihtiyaç duyulacağını altını çiziyor.

Kokunun Gizemi

Elbette herkes için koku algılamının biyolojisi aynı. Burunda milyonlarca koku nöronu bulunuyor ve her biri sadece bir tür koku reseptörünü ifade ediyor. Bunları kodlayan gen ailesi, 1990'ların başında keşfedildi ve 2004 yılında Linda Buck ve Richard Axel'e Nobel Bilim Ödülü kazandırdı.

Bu reseptör tiplerinin her biri, bir veya daha fazla kokuyu tanıyabilir ve her koku, birden fazla reseptör tarafından tanınabilir. Yaklaşık 400 insan koku reseptörü, bir trilyon farklı kimyasala yanıt verebilir. California - San Francisco Üniversitesinden Biyokimyacı Aashish Manglik, bunun son derece karmaşık, zarif bir şekilde

ayarlanmış, esnek bir sistem olduğunu söylüyor ve doğanın kimyasının inanılmaz derecede çeşitliliğine dikkat çekiyor. Kokunun şifresini çözmeye önemli bir adım, reseptörlerin neye

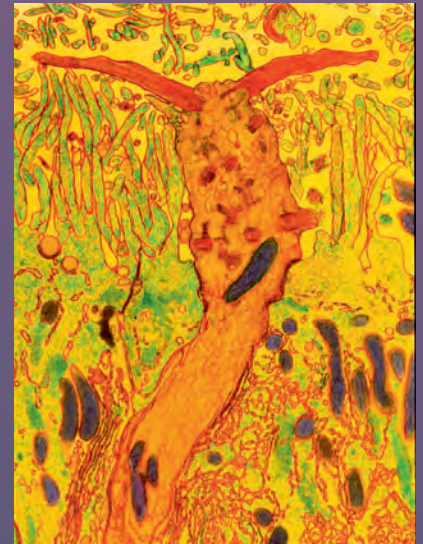
New York'taki Rockefeller Üniversitesindeki laboratuvarında, böceklerden alınan iki koku reseptörünün yapısını inceleyen duyuşal Sinirbilimci Vanessa Ruta, bu reseptörlerin memelilerdekilerden tamamen farklı bir türde olduğunu ancak koku alma "mantığının" muhtemelen benzer olduğunu söylüyor. Geçen yıl incelenen farelerdeki koku alma sisteminden iki reseptörün her ikisinin de birçoğu hayvanda vücut kokularının temel bileşenleri olan, belirgin bir şekilde kötü balık, misk veya leş gibi kokulara sahip bir grup kimyasal algıladığı tespit edildi.

benzediğini ve kimyasal maddeleri nasıl tanıdıklarını bilmek.

Ancak bu reseptörler üzerinde çalışmak hayli zor. Manglik, bu reseptörlerin üzerinde çalışılması en zor proteinler olduğunu, birçoğunun laboratuvarındaki hücrelerde ifade edilemeyecek ve analiz için yeterli protein

üretmeyecek kadar kararsız olduğunu belirtiyor.

Manglik ve meslektaşları, inceleyebilecekleri her türlü koku reseptörünü araştırdıktan sonra burun dışında bağırsakta ve prostatta zengin bir şekilde ifade edilen ve laboratuvarında yaygın olarak kullanılan hücre kültürlerinde daha kolay çoğaltılabilen bir koku reseptörü tespit etti. Araştırmacılar, OR51E2 adı verilen reseptörün keskin, peynirimsi bir kokuya sahip kimyasal bir madde olan propiyonata



Koku reseptör hücresi (turuncu), burun boşluğuna ulaşan tüysü yapılarla (kırmızı) sahip bir nöronudur.

tepki verdiğini gördü. Ekip, kriyo-elektron mikroskobu kullanarak propiyonatın reseptöre nasıl bağlandığını, bu bağlanmanın reseptörün şeklini nasıl değiştirdiğini ve bilgiyi nasıl ilettiğini inceledi. Diğer yandan Kuzey Carolina, Durham'daki Duke Üniversitesinde Koku Alma Biyoloğu olan ve OR51E2 çalışmasında Manglik ile iş birliği yapan Hiro Matsunami, koku reseptörlerinin çok fazla koku algılayabildiğini, bu nedenle de tek bir koku reseptörünün yapısının araştırmacılara fazla bilgi vermediğini söylüyor.

Matsunami ve meslektaşları, laboratuvarında daha fazla sayıda OR51E2 reseptörü çoğaltmaya çalışmanın yanı sıra bu reseptörü yeniden tasarladı. OR51E2 ve iki düzine benzer reseptörden parçalar kullanarak bazı sentetik reseptörler ve bu mevcut reseptörlerin amino asitlerin dizilimini yaptılar. Daha sonra bu sentetik reseptörleri hücre kültüründe çoğalttılar. Sentetik reseptörler, muadili olan OR51E2 ile karşılaştırdıklarında tamamen aynı gibi görünüyor ve davranıyordu. Daha sonra meyvemsi, çiçeksi ve naneli kokanlar da dahil olmak üzere geniş bir koku yelpazesini algılayan, daha önce incelenmemiş bir koku reseptörünü temel alan (OR1A1) başka bir reseptör oluşturmayı denediler ve mentol kokan iki bileşiğe nasıl bağlandığını keşfetmek için hesaplamalı bir model kullandılar: Bileşikler reseptöre farklı yerlerde bağlandı. Ekip, farklı koku bileşiklerinin, tek bir koku reseptörünü farklı şekillerde etkilediğini düşünüyor. Araştırmacılar, bu nedenle iki farklı kimyasal maddenin benzer kokulara sahip olabileceği veya kimyasal olarak benzer bileşiklerin de farklı kokabileceği konusunda hem fikir. Protein tahmin algoritması AlphaFold, memeli koku reseptörleri için binlerce yapı önerdi. Makine öğrenmesi ve modelleme ise Matsunami ve meslektaşlarının milyonlarca bileşiği tarayarak hangilerinin iki aday koku reseptörü yapısına bağlanabileceğini görmelerine yardımcı oldu. Buldukları moleküllerden biri portakal çiçeği, diğeri ise güçlü bir şekilde bal kokuyordu. Manglik, hayal edilen son noktanın yüzlerce koku reseptörü hakkında veri toplamak ve bunların aktivasyonunun milyonlarca koku molekülünün kimyasıyla nasıl örtüşüğünü görmek olduğunu söylüyor.

Bir koku, reseptörler tarafından işlendikten sonra bu bilgi, burun köprüsünün arkasında yer alan koku ampulü adı verilen bir beyin bölgesine ve oradan da koku korteksine gider.

Birçok araştırmacı, reseptörlerden gelen bilginin beyinde nasıl organize edildiğini ve algıyı hangi kuralların yönettiğini anlamak istiyor. New York Üniversitesi Tıp Fakültesinde koku üzerine çalışan Sinirbilimci Dima Rinberg, eğer bu anlaşılırsa bir hayvana bir koku maddesi bile sunmadan sadece beyinde oluşturduğu deseni yeniden yaratarak belirli bir kokuyu algılamasını sağlamanın mümkün olabileceğini söylüyor.



Bu arada kokuları tespit etmek de gerçekten zor bir iş. Halihazırda gıdalardaki kötü kokuları veya atık sudaki kokuları tespit etmek için tasarlanmış elektronik burunlar mevcut olmakla birlikte tüberküloz, diyabet ve kanser gibi farklı hastalıkların tanımlanmasında ve ayırt edilmesinde kullanılabilecek tasarımlar için de çalışmalar yoğun bir şekilde devam ediyor. ■

Kaynaklar

- Ravia, A. ve ark., "A measure of smell enables the creation of olfactory metamers", *Nature*, cilt 588, s.118-123, 2020
- Lee, B. K. ve ark., "A principal odor map unifies diverse tasks in olfactory perception", *Science*, cilt 381, s.999-1006, 2023.
- Smith, K., "The Most Mysterious Sense: Cracking The Odour Code", *Nature*, cilt 633, s.26-29, 2024.