

Tezgâhtan Bilgisayara: Laboratuvar Savaşları

Tuğçe Özcan^Y, Elif Nur Özcan^E

Canlı bir organizma ile yapılan *in vivo* çalışmalar, hayvan modellerindeki araştırmaları ve insan klinik deneylerini kapsamaktadır^{1,2}. *In vitro* kavramı ise canlı bir organizmanın dışında gerçekleştirilen deneysel çalışmaları tanımlamak için kullanılmaktadır¹. Hücre kültürleri bu çalışmalara örnek olarak verilebilmektedir. Bilimsel çalışmalar için kullanılan yöntemlerde; ilaç geliştirme, hastalık tanısı koyma, tedavi belirleme, ürün tasarlama gibi prensiplerin temelinde *in vivo* ve *in vitro* bazlı araştırmalar bulunmaktadır³.

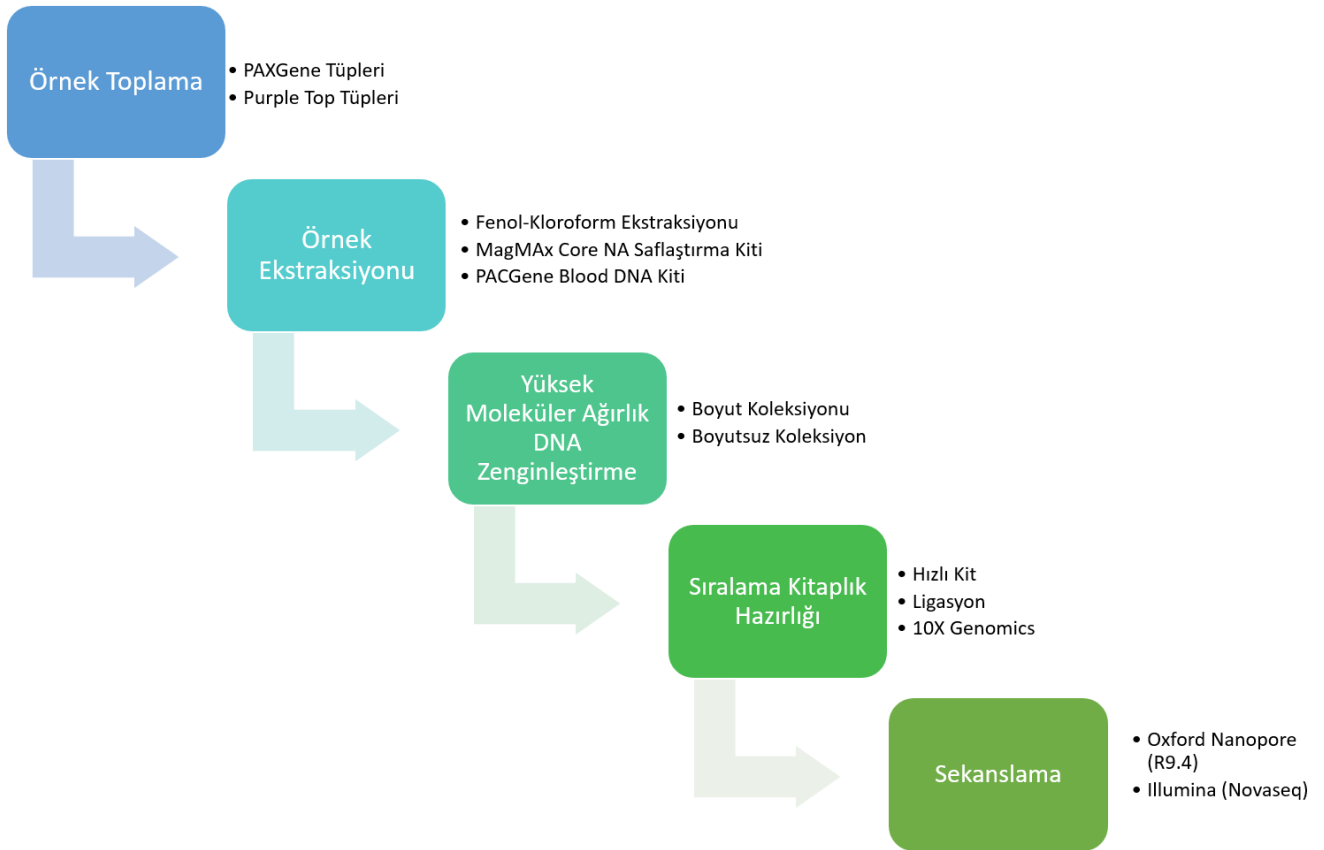
Geleneksel laboratuvar olarak da bilinen **wet (ıslak) lab terimi** ile ifade edilen yaklaşım *in vivo* ve *in vitro* çalışmaları kapsamaktadır⁴. Wet laboratuvar da yapılan çalışmaların haricinde informatik olarak, bilgisayar programları ile hesaplanarak yapılan çalışmalara “***in silico***” çalışmalar denilmektedir⁵. Teorik bilgideki gelişmelere ek olarak yüksek performanslı bilgi işlem süreçlerindeki iyileştirmeler hem bilimin hem de mühendisliğin *in silico* alanlardaki gelişmelerini desteklemiştir⁶. Halihazırda kullanılan *in vitro* ve *in vivo* ortamların yanı sıra bu yeni nesil *in silico* çalışmalarda, herhangi bir deney gerçekleştirmeden önce tasarım yapma mekanizmaları muazzam bir şekilde oluşturulmuştur⁷. Çoğu

bilimsel araştırma hem wet labdan hem de *in silico* çalışmalardan veri almayı gerektirmektedir⁸. Bilgisayarların, teorilerin ve matematik algoritmalarının kullanılması, bilim ve mühendisliğin tüm alanlarındaki araştırmacılara, bilgisayarların *in silico* işlemcilerindeki fikirlerini araştırmaları için yeni olanaklar sağlamıştır⁷.

Bu derlemede wet lab ve *in silico* çalışmaların karşılaştırması yapılmaktadır.

Wet Lab Uygulamaları

Wet lab deneysel uygulamalarla bağıntılı olmasının yanı sıra *in silico* terimi, teknolojinin **biyoinformatik** kısmını ifade etmektedir⁹. Örneğin; DNA mikroarray (mikrodizileme) teknolojisi, patojenik mikroorganizmaların saptanması ya da tanımlanması için uygun, yüksek verimli, esnek, hassas, spesifik ve çok keskin bir teknik ve teşhis aracı olarak kullanılmaktadır; bu yöntem, *in silico* ve wet lab olmak üzere iki süreci kapsamaktadır¹⁰. Mikroarray tekniğinin *in silico* süreci, olarak bilinen prob tasarımı ve veri analizinin sonuçlandırılması bölümlerini içermektedir¹¹. DNA etiketleme ve hibridizasyon gibi DNA mikroarray teknolojisinin diğer aşamaları, wet lab uygulamaları (**Şekil 1**) olarak kabul edilmektedir^{11, 12}.



Şekil 1. Wet lab iş akışı diyagramı¹².

***In silico* Uygulamalar**

Biyolojide sistem matematiği ve bilgisayar simülasyonlarının artan kullanımı diğer birçok bilim ve mühendislik alanını, sistem bilimini ve karmaşık matematiksel simülasyonları geliştirmiştir⁵. Bununla birlikte *in silico* araştırmaların gelişmesi yapılan çalışmaların desteklenmesini sağlamıştır⁵.

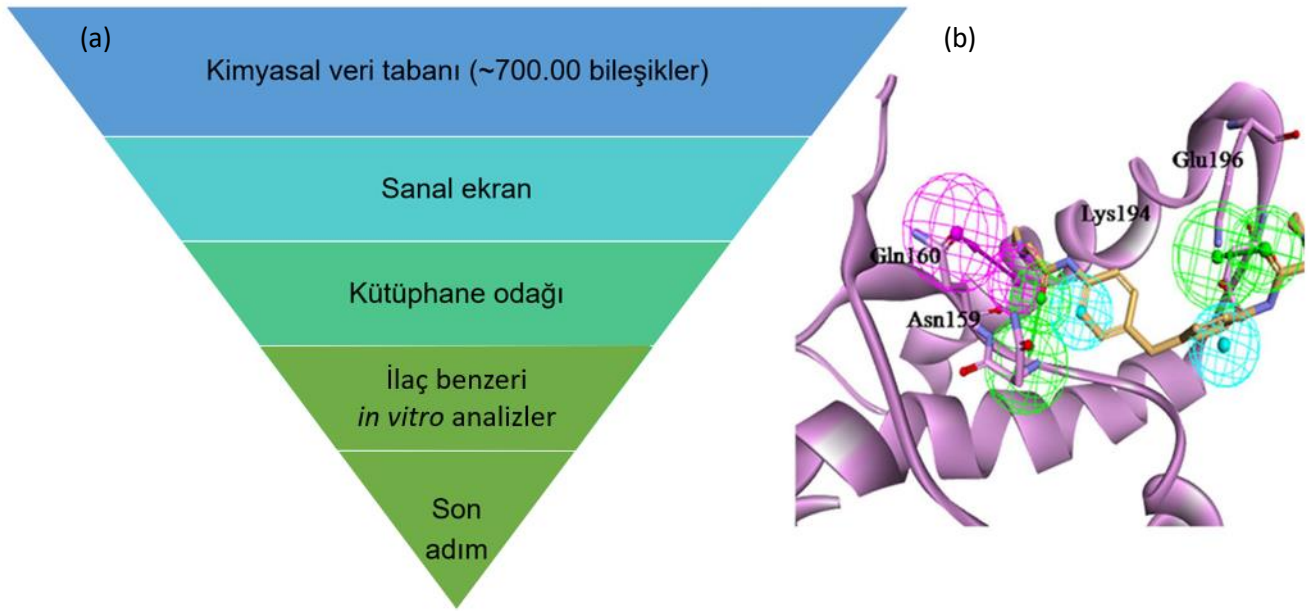
In silico çalışmalara bir örnek olarak, çip üzerinde laboratuvar tanı tekniği olan DNA mikroarray, farklı klinik ve tıbbi çevresel numune tanımları için uygulanabilen minyatür bir teknolojidir⁹. Bu otomatik ve robotik floresan nükleik asit bazlı teknoloji, *in silico* ve wet lab olarak iki bölüme ayrılmaktadır¹¹. Prob tasarımı, prob baskısı, hedef biyomolekül etiketleme, hibridizasyon ve tarama, mikroarray teknolojisi gibi uygulamalar *in silico*

çalışmaları içermektedir¹³. Prob tasarlama bölümü, burada gerçekleştirilmesi gereken bir *in silico* prosedür olarak bilinirken (**Şekil 2.**), teknolojinin wet lab bölümünü (prob belirleme, hedef etiketleme, hibridizasyon ve tarama) ve *in vitro* bölümünü kapsamaktadır^{14, 15}.

In silico çalışmalarda kullanılan birkaç program bulunmaktadır. Bu programlar^{16,17},

- QSAR (Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi),
- HQSAR (Hologram Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi),
- PCM (Proteo Kemometrik Modelleme),
- Monte Carlo Simülasyonu,
- MD (Moleküler Dinamik) Simülasyonu,
- Autodock,
- Phyton,
- R Programlama Dili,

gibi programlar *in silico* çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır¹⁸.



Şekil 2. (a) *In silico* ekran ve *in vitro* deneyler için iş akışı, (b) Aktif anti-prion ajanı GN8¹⁵.

In silico'da kullanılan programlardan biri olan **QSAR**, nicel yapı-aktivite (özellik) ilişkisi (QSAR/QSPR) yaklaşımları, aktiviteyi kimyasal bir yapıya dayalı olarak tahmin eden, genellikle yapay bir sinir ağı olarak modellenen doğrusal olmayan bir işlevi karşılamaktadır¹⁹. Bir diğer program olan **R Programı Dili** ise genomik aralıklarda erişim ve kümeleme işlemleri için yöntemler sağlayarak, GenomicRanges içeriğini işlemek, analiz etmek, karmaşık ve özel genom analizleri yapmak için güçlü bir araç olarak kullanılmaktadır²⁰.

Wet Lab ve *In silico* Karşılaştırması

Wet labda yapılan çalışmaların desteklenmesi amacıyla da *in silico* çalışmalar yapılmaktadır²¹. Wet lab ve *in silico* çalışmalar karşılaştırılacak olursa;

- Wet lab çalışmalarında kimyasallar, solüsyonlar ya da farklı materyallerin kullanım zorunluluğu bulunmaktadır. *In silico* çalışmalar ise *in vivo* ve *in vitro* yapılan çalışmaların matematiksel analizlerinin ve hesaplamalarının dijital cihazlarla yapıldığı laboratuvarıdır²².
- Wet labda kullanılan kimyasalların ya da biyolojiklerin muhafazası ve güvenlik kabinleri gibi önlemleri mevcuttur. *In silico*'da yapılanlarda ise bu tarz tehlikeler mevcut değildir; aksine bunların güvenliğini kontrol etmek için kullanılmaktadır²³.
- Wet labdaki uygulamalar için farklı ekipmanlar gerekmektedir; değişik maddi açılardan daha fazla gideri bulunmaktadır. *In silico* çalışmalarda ise veri işleme programları haricinde

yüksek hızlı bilgisayarlar **Sonuç**

kullanılmaktadır¹⁸.

- Wet labdaki uygulamalar oldukça fazla zaman alabilmektedir; buna karşın *in silico* çalışmalar zamandan tasarruf ederek kısa sürede sonuca ulaşabilmeyi sağlamaktadır²⁴.

Sonuç olarak her iki laboratuvarda birbirini destekler nitelikte kullanılmaktadır. *In silico* çalışmalar her ne kadar gelecek vaatsetse de hesaplamalı yaklaşımların kullanılabilmesi için gerekli olan bilgi wet lab yöntemi ile sağlanmaktadır. Gelecek çalışmalar için teknolojinin hızlı gelişimi ve yüksek hızda kullanılan bilgisayarlar, wet labdaki ihmal oranlarını azaltarak *in silico* çalışmaların verimliliğini artırabilir.

BIOINFORANGE

Referanslar

1. Alam, M. N., Bristi, N. J., & Rafiquzzaman, M. (2013). Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. In *Saudi Pharmaceutical Journal* (Vol. 21, Issue 2).
<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2012.05.002>
2. Lehrhofer, A. F., Goto, T., Kawada, T., Rosenau, T., & Hettegger, H. (2022). The in vitro synthesis of cellulose – A mini-review. *Carbohydrate Polymers*, 285.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119222>
3. van der Greef, J., & McBurney, R. N. (2005). Rescuing drug discovery: In vivo systems pathology and systems pharmacology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(12).
<https://doi.org/10.1038/nrd1904>
4. Karpen, M. E., Henderleiter, J., & Schaertel, S. A. (2004). Integrating Computational Chemistry into the Physical Chemistry Laboratory Curriculum: A Wet Lab/Dry Lab Approach. In *Journal of Chemical Education* (Vol. 81, Issue 4).
<https://doi.org/10.1021/ed081p475>
5. Palsson, B. (2000). The challenges of in silico biology. In *Nature Biotechnology* (Vol. 18, Issue 11).
<https://doi.org/10.1038/81125>
6. Mirzaei, M. (1938). Science and engineering in antiquity. *Nature*, 142(3601), 822–823.
<https://doi.org/10.1038/142822a0>
7. Kazmi, S. R., Jun, R., Yu, M. S., Jung, C., & Na, D. (2019). In silico approaches and tools for the prediction of drug metabolism and fate: A review. *Computers in Biology and Medicine*, 106(September 2018), 54–64.
<https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2019.01.008>
8. Diwakar, S., Achuthan, K., & Nedungadi, P. (2010). Biotechnology virtual labs- integrating wet-lab techniques and theoretical learning for enhanced learning at universities. *DSDE 2010 - International Conference on Data Storage and Data Engineering*.
<https://doi.org/10.1109/DSDE.2010.22>
9. Behzadi, P., & Ranjbar, R. (2019). DNA microarray technology and bioinformatic web services. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 66(1).
<https://doi.org/10.1556/030.65.2018.028>
10. Ranjbar, R., Behzadi, P., Najafi, A., & Roudi, R. (2017). DNA Microarray for Rapid Detection and Identification of Food and Water Borne Bacteria: From Dry to Wet Lab. *The Open Microbiology Journal*, 11(1).
<https://doi.org/10.2174/1874285801711010330>
11. Behzadi, P., Behzadi, E., & Alavian, S. M. (2017). DNA microarray technology in HBV genotyping. In *Minerva Medica* (Vol. 108, Issue 5).
<https://doi.org/10.2373/6/S0026-4806.17.05059-5>
12. Player, R. A., Forsyth, E. R., Verratti, K. J., Mohr, D. W., Scott, A. F., & Bradburne, C. E. (2021). A novel canis lupus familiaris reference genome improves variant resolution for use in breed-specific GWAS. *Life Science Alliance*, 4(4).
<https://doi.org/10.26508/8/LSA.20200902>
13. Ranjbar, R., Behzadi, P., & Mammia, C. (2016). Respiratory Tularemia: Francisella Tularensis and Microarray Probe Designing. *The Open Microbiology Journal*, 10(1).
<https://doi.org/10.2174/1874285801610010176>
14. Wolf Pérez, A. M., Sormanni, P., Andersen, J. S., Sakhnini, L. I., Rodriguez-Leon, I., Bjelke, J. R., Gajhede, A. J., De Maria, L., Otzen, D. E., Vendruscolo, M., & Lorenzen, N. (2019). In vitro and in silico assessment of the developability of a designed monoclonal antibody library. *MAbs*, 11(2).
<https://doi.org/10.1080/19420862.2018.1556082>
15. Hyeon, J. W., Choi, J., Kim, S. Y., Govindaraj, R. G., Hwang, K. J., Lee, Y. S., An, S. S. A., Lee, M. K., Joung, J. Y.,

- No, K. T., & Lee, J. (2015). Discovery of Novel Anti-prion Compounds Using In Silico and In Vitro Approaches. Scientific Reports, 5. <https://doi.org/10.1038/srep14944>
16. Makhouri, F. R., & Ghasemi, J. B. (2017). In Silico Studies in Drug Research Against Neurodegenerative Diseases. Current Neuropharmacology, 16(6). <https://doi.org/10.2174/1570159x15666170823095628>
17. Muniz, L. S., & da Rocha Pita, S. S. (2022). In silico studies revealed interaction mechanisms of benzylidene-acrylohydrazide derivatives and nSP2 CHIKV. New Journal of Chemistry, 46(14). <https://doi.org/10.1039/d1nj05593c>
18. Hardisty, A. R., Bacall, F., Beard, N., Balcázar-Vargas, M. P., Balech, B., Barcza, Z., Bourlat, S. J., Giovanni, R., Jong, Y., Leo, F., Dobor, L., Donvito, G., Fellows, D., Guerra, A. F., Ferreira, N., Fetyukova, Y., Fosso, B., Giddy, J., Goble, C., ... Yilmaz, P. (2016). BioVeL: A virtual laboratory for data analysis and modelling in biodiversity science and ecology. BMC Ecology, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12898-016-0103-y>
19. Karpov, P., Godin, G., & Tetko, I. V. (2020). Transformer-CNN: Swiss knife for QSAR modeling and interpretation. Journal of Cheminformatics, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13321-020-00423-w>
20. Stovner, E. B., & Sætrum, P. (2020). PyRanges: Efficient comparison of genomic intervals in Python. Bioinformatics, 36(3). <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz615>
21. Pfarr, N., Kirchner, M., Lehmann, U., Leichenring, J., Merkelbach-Bruse, S., Glade, J., Hummel, M., Stögbauer, F., Lehmann, A., Trautmann, M., Kumbrink, J., Jung, A., Dietmaier, W., Endris, V., Kazdal, D., Evert, M., Horst, D., Kreipe, H., Kirchner, T., ... Stenzinger, A. (2020). Testing NTRK testing: Wet-lab and in silico comparison of RNA-based targeted sequencing assays. Genes Chromosomes and Cancer, 59(3). <https://doi.org/10.1002/gcc.22819>
22. Waclawiková, B., Codutti, A., Alim, K., & El Aidy, S. (2022). Gut microbiota-motility interregulation: insights from in vivo, ex vivo and in silico studies. In Gut Microbes (Vol. 14, Issue 1). <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1997296>
23. Wołkowicz, T. (2018). The utility and perspectives of NGS-based methods in BSL-3 and BSL-4 laboratory - Sequencing and analysis strategies. Briefings in Functional Genomics, 17(6), 471–476. <https://doi.org/10.1093/bfgp/elx033>
24. Ray, M., Sable, M. N., Sarkar, S., & Hallur, V. (2021). Essential interpretations of bioinformatics in COVID-19 pandemic. In Meta Gene (Vol. 27). <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2020.100844>