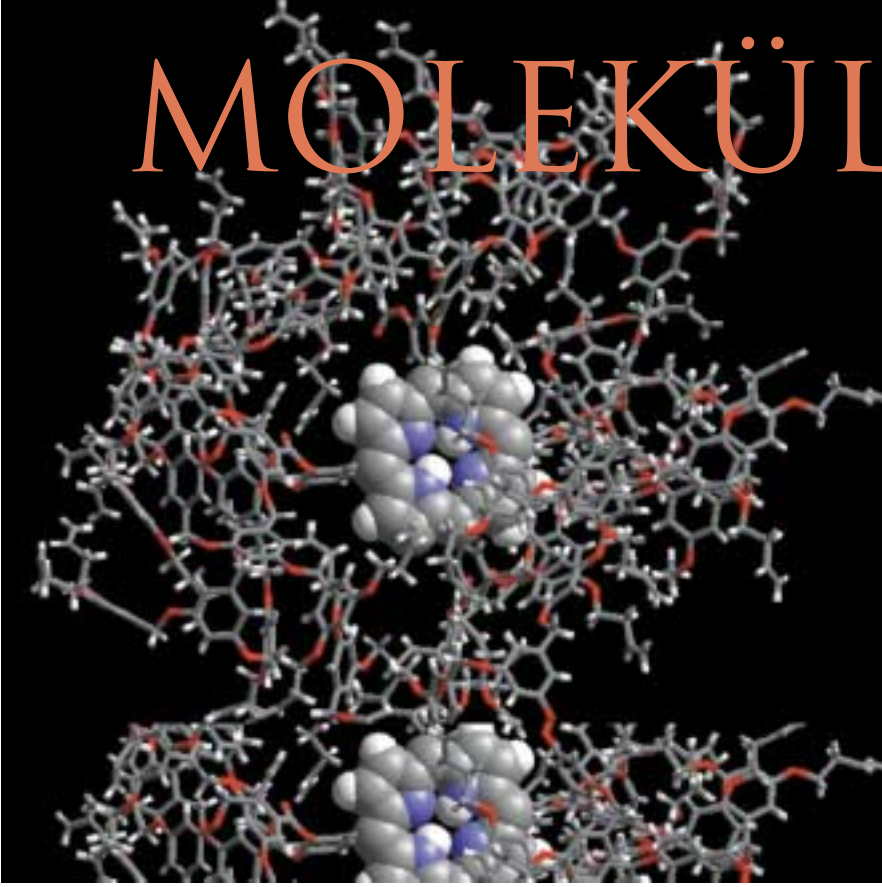


BİYOMİMETİK MOLEKÜLLER



Bilim adamları doğal düzeni taklit ederek çok sayıda biyolojik molekülü sentezlemeye çalışıyorlar. Bu moleküllerin başında da enzimler ve antikorlar gibi yüksek seçiciliğe sahip moleküller geliyor. Moleküler baskılama yöntemi kullanılarak yapılan başarılı çalışmalar konunun gelecek açısından önemini vurguluyor.

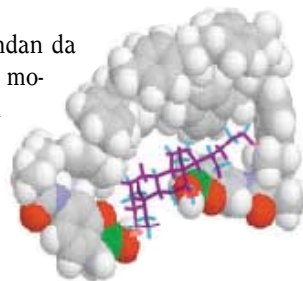
İnsanoğlunun öncelikle hayatta kalabilmek amacıyla başlayan doğayı taklit etme isteği, geçen zamanla birlikte doğayı aşma, doğanın sunduklarından daha fazlasını elde etme yönüne kaydı. Hassas dengeler üzerinde süregelen bu doğal düzeni taklit, çok sayıda teknolojik gelişmenin de temelini oluşturdu ve halen de oluşturmaya devam etmekte. Kuşkusuz enzimler bu hassas dengenin en kıskanılan, bir o kadar da ilham verici bir grubu. Enzimlerin temel işlevi biyolojik tepkimeleri hızlandırmak. Bu nedenle enzimler “biyolojik katalizörler” olarak adlandırılıyorlar. Birçok tepkimenin vücudumuz içerisinde 37°C gibi düşük bir sıcaklıkta gerçekleşmesi, kimyacıların enzimlere büyük ilgi göstermelerinin en temel nedeni. Şu an kimya ve diğer sanayilerde enzimlere benzer katalizörler var olsa da, enzimlerin gösterdikleri etkinlik ve seçiciliğe hâlâ ulaşamamış. Ayrıca, vücudumuzun savunma güçleri olan antikorlar gibi, etkileyeceği molekülü tanıyan ve

yalnızca ona özgü tepkiler veren, kıscası özgül ve seçici yapılar elde etme isteği, araştırmacıların doğayı taklit etme konusuyla daha fazla ilgilenmelerinde bir diğer etken olmuş. Bu konudaki ilk başarılı çalışma, 1972 yılında Düsseldorf Üniversitesi’nden Günter Wulf ve Mosbach tarafından yapıldı ve tanınması istenen molekülün polimer yüzeyine baskılanması olarak ifade edilen “moleküler baskılama” kavramı yine ilk kez bu çalışmayla gündeme geldi. Enzim ve antikorlar gibi doğal moleküllerin yapay olarak elde edilebilmesi fikri, yani biyomimetik molekül (biyolojik moleküllerin taklidi) sentezi, ilk başlarda hayal olarak görülse de daha sonra yapılan çalışmalarla çok daha açık bir şekilde ortaya kondu.

Yukarıdaki tanımından da açıkça görüleceği gibi moleküler baskılamanın temeli “moleküler tanıma” kavramına dayanır. “Moleküler

tanıma” kavramı Cram, Lehn ve Pederson’ın 1987 yılında Nobel Ödülü’nü almalarıyla tüm dünyada öğrenildi. Ancak bu konunun temelleri çok daha eskilere, 1890’lı yıllarda Fischer’in öne sürdüğü meşhur “anahtar-kilit modeli”ne kadar gidiyor. Bir anahtarın kilidi açabilmesi için nasıl geometrik olarak onun tamamlayıcısı olması gerekiyorsa, enzimler de ancak geometrik açıdan tamamlayıcıları olan moleküllerle (ya da moleküllerin uygun bölgeleriyle) tepkimeye girerek katalizleme görevlerini yerine getirebilirler. Moleküler tanıma, yalnızca enzimlerin değil, tüm biyolojik işlevlerin temeli olduğundan, moleküler tanıma özelliğine sahip yapay moleküllerin sentezlenmesiyle, biyolojik işleve sahip biyomimetik moleküller hazırlanmış olacak.

Bu biyomimetik moleküllerin, biyoteknoloji, tıp ve biyoanalitik alanlarında son derece yararlı olacağı açık. Özellikle yapay almaçların (reseptörle-



rin) hazırlanması konusunda, günümüzde pek çok laboratuvarında çalışmalar yapılmakta.

Peki moleküler baskılama nedir ve nasıl yapılır? Moleküler baskılama kısaca, üzerinde hedef molekülü tanıma özelliği taşıyan merkezler içeren polimerlerin sentezlenmesi işlemi. Sentez için iki temel gereksinim var: 1) hedef molekül ya da diğer bir deyişle baskılanacak molekül 2) hedef molekülle etkileşebilecek (kovalent veya kovalent olmayan bağlanmayla) işlevsel bir monomer (monomerler, polimerlerin yapı taşlarıdır). Bu temel gereksinimlerin yanısıra çözücü, çapraz-bağlayıcı gibi yan gereksinimler de söz konusudur.

Moleküler baskılama işlemi üç basamaktan oluşur. İlk basamakta baskılanacak molekül ile monomer etkileşerek bir bileşik oluştururlar. İkinci basamakta bu bileşik yapı, işlevsel monomer üzerinden polimerleştirilir. Polimerleştirme gerçekleştiğinden sonra kalıplanan molekül, yıkama işlemiyle polimerik yapıdan uzaklaştırılır. Böylelikle, geride baskılanmış bağlanma bölgelerine sahip bir polimer kalır. Artık bu polimer hedef molekül için yüksek seçicilik ve ilgiye sahiptir. Örneğin, hedef molekülü de içeren bir karışım, baskıladığımız polimer ile etkileşecek olursa, sahip olduğu bağlanma bölgeleri nedeniyle yalnızca hedef molekülü tanıyarak ona bağlanacak ve böylelikle hedef molekülün karışım ortamından uzaklaştırılması, yani saflaştırılması sağlanacak.

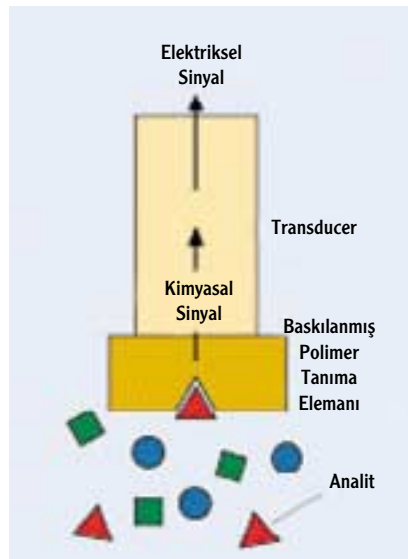
Moleküler baskılama son derece basit bir işlem olarak gözüküyor olsa da, yöntemin başarısı bazı noktalara dikkat edilmesine bağlı. En temel nokta, polimerleşme sırasında monomer ve hedef molekül etkileşimlerinin kararlı olması. Kararsızlık, seçicilik ve ilgiyi olumsuz yönde etkiler. Bu yüzden moleküler baskılama işlemlerinde kullanılan çözücü çok önemli ve kararlılığı artırmak amacıyla pek çok uygulamada, su benzeri organik çözücüler kullanılır. Hazırlanan baskılanmış polimerlerin rijid, yani mekanik açıdan kararlı yapıda olması da baskılamanın başarısını etkileyen bir diğer nokta ve kararlı bir yapı için, ortama çapraz bağlanmayı sağlayacak bir molekülün de, yüksek oranda eklenmesi gerekiyor. Çözücü seçimi, polimerleşme sırasında yapının gözenekliliğini kontrol etmek açısından da önemli. Metakrilik monomerleri çok farklı et-

kileşimler sağladıkları için tercih edilir. Bunun yanısıra poli (etilen) glikol katılarak hem işlevsellik sağlanır, hem de immünojenite (bağışıklık sisteminde tepkiye yol açma özelliği) düşürülür.

Moleküler baskılama alanında yapılan çalışmalarla, pek çok molekül başarıyla bir şekilde baskılanmış durumda. Ancak bu konudaki en önemli kısıtlama, baskılanacak molekülün küçük olması gerekliliği. Baskılanan molekülün daha sonra polimerik yapıdan uzaklaşması gerektiğinden, polimerin gözeneklerinden geçebilecek kadar küçük olması koşulu aranır. Şimdiye kadar baskılanmış moleküller arasında çeşitli ilaçlar, hormonlar, proteinler, aminoasitler, karbonhidratlar, boyalar, böcek ilaçları, nükleotidler, koenzimler ve kolestrol gibi steroidler sayılabilir.

Moleküler olarak baskılanmış polimerlerin doğal almaçlara benzer bir ilgi (afinite) ve seçicilik göstermelerine karşılık değişik ortam koşullarına karşı (örneğin; pH ve sıcaklık) daha kararlı olmaları ve kolay elde edilebilmeleri, bu konuyu daha da ilgi çekici hale getiriyor.

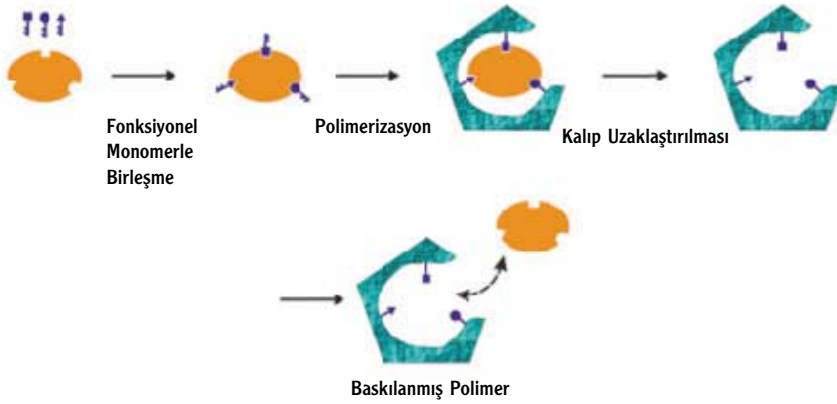
Moleküler olarak baskılanmış polimerlerin, yukarıda da bahsedildiği gibi



en temel uygulama alanı, ayırma işlemleri. Bu polimerlerin, baskılanan molekülü, ona çok benzer birçok molekül arasından (hatta bazı moleküllerin L ve D formlarının ayrılması gibi) tanıyabilme özelliği, pek çok ayırma ve saflaştırma işlemi açısından ilgi çekici. Naproxen, Timolol gibi ilaçların ayırma işlemleri, ilaçlarda molekülün tek bir formunun kullanılması gerektiğinden, en önemli ayırma işlemlerinden biri ve baskılanmış polimerler kullanılarak yapılan ayırma işlemlerinde oldukça iyi sonuçlar elde edilmiş durumda.

Baskılanmış polimerler, katalizör olarak da kullanılıyorlar. Bu tür uygulamalar için geliştirilmiş baskılanmış polimerler "plastik enzimler" olarak adlandırılıyorlar. Plastik enzim, hedef molekülü tanıyarak ve ona bağlanarak kimyasal tepkimenin aktivasyon enerjisini düşürür; böylece tepkimenin daha hızlı, daha düşük sıcaklıkta ve daha verimli bir şekilde gerçekleşmesini sağlar. Hidrojen florürün bir molekülden ayrıldığı tepkimeyi katalizleyen bir plastik enzim elde edilmiş durumda. Bu uygulamadaki sistem oldukça basit olduğu halde, doğal enzimlerden çok daha avantajlı. Bilindiği gibi, enzimler protein yapıdadır ve bu yüzden sıcaklık ve pH gibi dış ortam koşullarından çok fazla etkilenirler. Enzimler, yüksek sıcaklık ve organik çözücüler içinde denatüre olur (üç boyutlu yapılarını kaybederler) ve işlevlerini yitirirler. Ancak enzimlerin plastik taklitleri, organik çözücüler içinde oldukça geniş bir pH aralığında ve 150 °C'ye kadar yüksek sıcaklıklarda özelliklerini kaybetmeksizin güvenle kullanılabilirler.

Moleküler olarak baskılanmış polimerlerle ilgili en ilgi çekici gelişmelerin yaşandığı bir başka uygulama alanındaysa, bu yapılar biyo-algılayıcı ve benzeri cihazlarda tanıma elemanı olarak kullanılıyorlar. Bilindiği gibi biyo-algıla-



yıcılar, enzimler veya antikorlar gibi belirli molekülleri tanıma özelliği taşıyan yapılar kullanarak, çeşitli moleküllere karşı özgül olarak elde edilen tepkilerin uygun cihazlar yardımıyla (transducerlar) fiziksel ve ölçülebilir verilere dönüştürülmesini sağlayan düzenekler. Biyo-algılayıcılar, günümüzde çeşitli tanı kitlerinde sıklıkla kullanılmaktalar. Bunlar içerisinde en yaygın kullanılanlardan bir grup, kan şekerini, yani kandaki glukoz miktarını ölçen cihazlar. Bu sistemde biyo-algılayıcı, içerdiği tanıma elemanı aracılığıyla glukozla etkileşime girer. Bu etkileşimlerle elde edilen tepkiler, daha sonra uygun cihazlar yardımıyla ölçülebilir, fiziksel tepkilere dönüştürülür ve biz de sonuç olarak kanımızdaki glukoz miktarını sayısal bir değer olarak elde edebiliriz. İşte baskılanmış polimerler biyo-algılayıcılardaki tanıma elemanlarına seçenek olarak kullanılabilirler. Bu cihazlarda baskılanmış polimerlerin kullanılması hâlâ doğal yapıların yerini tümüyle almasa da polimerler gösterdikleri kararlılık ile oldukça ilgi çekici bir seçenek oluştururlar. Daha önce de söz edildiği gibi, polimerlerin doğal yapılara göre gösterdikleri yüksek dayanıklılık ve kararlılığın yanısıra doğal yapılardan daha ucuz olmaları da, avantajları arasında. Buna ek olarak polimerler, doğal almacı elde etmenin çok zor veya mümkün olmadığı durumlarda yarar sağlarlar. Tüm bunların yanısıra baskılanmış polimerlerin elde edilme maliyeti, doğal antikor ve almaçlardan düşüktür ve poliklonal antikor elde etmek için hayvan gereksinimini ortadan kaldırırlar.

Moleküler baskılanmanın temel uygulama alanları, yukarıda sayılanlar. Ancak, baskılanmış polimerler başka alanlara da uygulanabilirler. Örneğin, baskılanmış polimerlerin su arıtımında, su içerisindeki istenmeyen molekülleri tutucu bir eleman olarak kullanılması mümkün. Baskılanmış polimerler, çeşitli savunma sistemlerinde de kimyasal ve biyolojik silah tehdidine karşı kullanılabilirler. Bu sistemlerde polimerlerin tanıma özelliğinden yararlanılarak kimyasal veya biyolojik silah moleküllerinin polimer tarafından tespit edilmesi sağlanabilir ve erken uyarı sistemleri geliştirilebilir.

Moleküler olarak baskılanmış polimerlerin son yıllarda hızla gelişen bir diğer uygulama alanı da, hidrojeller. Hidrojeller büyük ölçüde sıvı emme özelliğine sahip, düşük çapraz bağlı ağ-benzeri yapılar ve ilaç salım sistemleri, kontakt lensler gibi değişik uygulama alanları var. Ancak hidrojellerde moleküler baskılama yapılması, farklı bir yöntem gerektirir; çünkü bu yapıların kararlı olmaması, esnek yapılar olması gerekir. Bu nedenle, moleküler



ler baskılamayla hidrojellerde şu an için, diğer polimerlerde olduğu gibi etkin bir tanıma elde edilebilmiş değil. Ancak hidrojellerle yapılan moleküler baskılama çalışmaları, moleküler baskılanmanın, hidrojellerin ilaç yüklenme ve salım davranışı üzerinde olumlu gelişmeler sağladığını gösteriyor. Moleküler baskılamayla hidrojellerde daha fazla ilaç yüklenmesine olanak sağlayacak bölgeler ve bağlanma merkezleri elde ediliyor. Göz kuruluğu, konjunktivit gibi göz rahatsızlıklarında hepimizin bildiği gibi en çok kullanılan tedavi biçimi, damla kullanımı. Damla kullanımı kolay uygulansa da, ilacın çok azının gözün istenilen bölgesine ulaşması ve bir anda çok yüksek dozlar kullanılarak sık sık tekrarlanması gerekliliği, bir dezavantaj. Bu nedenle, araştırmacılar buna seçenek olacak çeşitli yöntemlere yönelmiş durumdalar. Kontakt lenslere ilaç yüklenmesi en yeni seçeneklerden biri. Bu yöntemle hasta, lensi gözüne yerleştirdiğinde lens yüklenen ilacı kontrollü bir şekilde göze salar. Bu yöntemin eksik yönü, lense yüklenen ve lens tarafından salınan dozun, istenen dozun altında olması. Baskılanmış hidrojellerin ilaç salımında kullanımıyla ilgili yapılan bir çalışmada göz kuruluğu ve konjunktivit gibi göz rahatsızlıklarında kullanılan Timolol adlı ilaç, moleküler olarak baskılanmış kontakt lenslere yüklenmiş ve moleküler olarak baskılanmış kontakt lenslerin baskılanmamışlardan daha iyi ilaç yüklenme ve salım özelliğine sahip oldukları ortaya konmuş.

Yukarıdaki bilgilerden de anlaşılacağı gibi moleküler baskılama oldukça ilgi çekici ve gelecekte önemli gelişmelerin yaşanacağı bir konu. Belki de bu yöntemin geliştirilmesiyle, çok daha iyi tanıma özelliklerine sahip yapılar elde edilebilecek ve şu an aklımıza gelmeyen birçok işlevin gerçekleştirilmesi mümkün olabilecektir.

Prof. Dr. Menemşe Gümüşderelioğlu
Sezin Ertan
HÜ Kimya Mühendisliği Bölümü

Kaynaklar

- Molecular imprinting within hydrogels *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54 (2002) 149-161. M.E. BYRNE, K.Park, N.A. Peppas
Toward the next generation of molecular imprinting with emphasis on the formation, by direct molding, of compounds with biological activity (biomimetics), *Analytica Chimica Acta*, 435, 1,(2001), 3-8. Klaus Mosbach
Molecular imprinting: at the edge of the third millennium, *Trends in Biotechnology*, 19, 1, 2001, 9-12, S.A. Piletsky, S. Alcock and A. P. F. Turner.
<http://pubs.acs.org/hotartcl/ac/97/jun/mol.html>
www.foresight.org/Conferences/MNT7/Papers/Cagin3