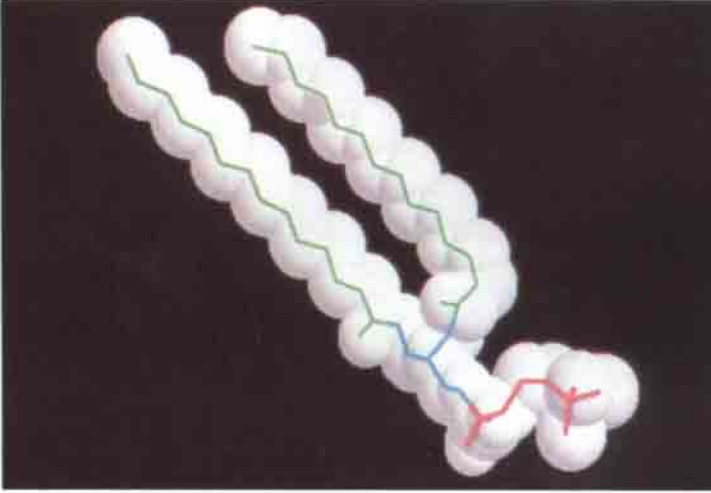


LİPOZOMLAR

Cildi koruyucu, birçok lokal farmasötik losyonda, lipozomların, "yaşlılık belirtilerini azaltan mikroskobik kürecikler" olarak reklamının yapıldığını görmüşsünüzdür. Peki ama, nedir bu küreciklerin aslı ve neden bu kadar çok popülerdirler? Lipozomlar, ilaçların, genetik materyalin ve kozmetiklerin taşınması gibi birçok görevleri olan, lipid yapılı mikroküreciklerdir.



Fosfolipid molekülü, lipozomun en önemli parçasını oluşturmaktadır. Her bir fosfolipid molekülü, iki hidrofobik hidrokarbon zinciri (yeşil) ve buna bir gliserol bağıyla bağlanmış, fosfat taşıyan hidrofilik bir baş içerir (kırmızı). Lipidin baş kısmı, fosfata, suda çözünen bir bileşik (kolin, serin, gliserol,... gibi) eklenerek istenen şekilde dizayn edilebilir. Hidrokarbon kuyruk da, karbon zincirlerinin uzunluğu değiştirilerek ve karbon atomları arasında çift bağlar oluşturularak istenen şekilde düzenlenebilir. Lipozomal membranın lipid kompozisyonunu değiştirmek suretiyle de, lipozomun akışkanlığı ve yapısal bütünlüğü kontrol edilebilir

Danilo LASIC

Yunanca kökenli olan lipozom kelimesi, "şişman cisimcik" anlamına gelmektedir. Fakat, "fosfolipidden (Tüm hayvan hücrelerinin membranını oluşturan molekül) oluşmuş, içi boş yapılar" daha doğru bir tanım olacaktır. Lipozomların biyolojik membranlara olan benzerliği, onların hücreler ve dokularla etkileşmelerine izin verir. Fakat lipozomların daha başka özellikleri de vardır; meselâ içlerine çeşitli maddeler doldurulabilir. Hücre membranına olan benzerliği ve çeşitli maddeleri taşıyabilme özelliği, lipozomların bilimsel ve endüstriyel uygulamalarının temelini oluşturur.

Lipozomlar, İngiliz bilim adamı Alec Bangham tarafından 1960'ların başında keşfedildi. Bangham, fosfolipidlerin, kanın pıhtılaşmasına olan etkilerini araştırıyordu. Fosfolipidden oluşmuş ince bir zar üzerine su eklemesinden kısa bir süre sonra, fosfolipid zarın, suyu iç kısmına alacak şekilde kürecikler oluş-

turduğunu gördü. Bunlar, lipozomlardı. Biyofizikçiler ve biyokimyacılar, lipozomların keşfinden sonra hemen, onların kullanılabilecekleri uygulama alanlarını araştırmaya başladılar. Lipozomların basit yapısı, membranların bilinen yapılarının davranışlarını araştırabilme imkânı sağlamaktadır.

Kısa süre önce lipozom teknolojisi yeniden düzenlendi ve geliştirildi. Halihazırda yaklaşık bir düzine kadar lipozoma dayalı tedavi yöntemi üzerinde klinik deneyler yapılmaktadır.

LİPOZOM OLUŞTURMAK

Lipozomun en önemli kısmı lipiddir. Lolipopa benzeyen molekül, polar, hidrofilik (suyu seven) bir "baş" ve buna bağlı uzun, non-polar, hidrofobik (sudan kaçan) "kuyruk" kısmından oluşmaktadır. Hidrofilik baş bir fosfat grubu içermektedir. Bunun yanında, hidrofobik kuyruk ise, 2 tane uzun hidrokarbon zincirinden oluşmaktadır. Lipid molekülleri, suda çözünen ve çözünmeyen 2 kısımdan oluştuğundan, hidrofobik kuyruğu sudan uzak tutacak bir şekilde düzenlenmeleri gerekmektedir.

Lipidlerden oluşturulabilecek en basit yapı, başların yüzeyde ve suyla etkileşmeyi önlemek amacıyla kuyrukların da iç kısımda kaldığı "bilayer" (iki sıralı) yapıdır. Dümdüz bir lipid bilayer yapı stabil değildir. Çünkü uç kısımlardan suyla etkileşme ihtimali bilayer yapı kıvrılıp hiçbir ucunun açıkta kalmayacağı küre yapıyı, yani lipozomu oluşturmak zorundadır.

Muhtemelen hepimiz farkında olmadan şu veya bu zamanda, mutfağımızda lipozomlar oluşturmuşuzdur. Meselâ, omelet yapmak için çırtığımız yumurta, bir sürü lipozom oluşturmak için uygun bir ortamdır. Yumurta sarısı lipozom oluşturmak için gerekli olan lipidi, fosfatidil kolini (lesitin) içermektedir. Fakat lipozom oluşturmak için bu yol pek de kullanışlı değildir. Laboratuvarda lipozomlar oluştururken karşılaşılan en büyük zorluk, boyutların, yapının ve içeriğin aynı olmasının sağlanmasıdır.

Bilim adamını, lipozom oluştururken en çok şu üç özellik ilgilendirir; lipid bilayerin kimyasal kompozisyonu, lipozomların boyutlarının dağılımı ve her bir lipozomdaki bilayer tabakalarının sayısı. Bu özellik-

lerin sabit tutularak lipozom üretilmesinin bir- den fazla yolu vardır. Klâsik ve bugün en çok kullanılan metod, ince, kuru lipid filmlerin üzerine su eklemektir. Bu ıslak lipidlerin karıştırılmasıyla da, değişik ölçülerde, büyük, çok tabakalı lipozomlar oluşturulur.

Çok tabakalı kürecikler (MLVs) olarak bilinen bu lipozomlar, tekrar çeşitli işlemlere tâbî tutularak istenilen ölçüde ve tek tabakalı lipozomlar oluşturulabilir. Bu tek tabakalı kürecikler, çapı mikrometrenin birkaç yüzde biri gibi küçük ölçülerde SUVs) veya çapı 100 mikrometre gibi büyük ölçülerde (LUVs) olabilirler.

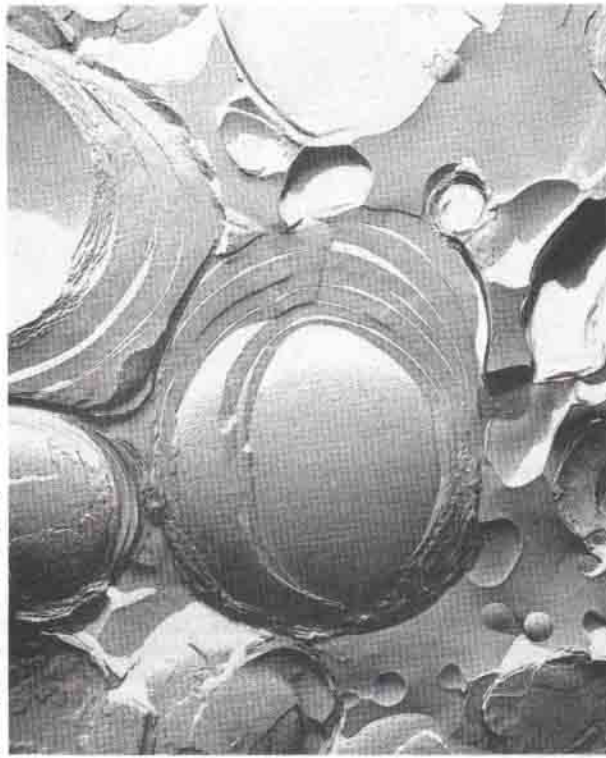
Yıllarca lipozomların nasıl oluştuğu bir muamma olarak kaldı. Ve lipozomların oluşturulması için hiçbir biyofiziksel mekanizma bilinmiyordu. Fakat şimdi tüm lipozomların bilayer tabakalardan, aşağıda belirtilen 2 yoldan biriyle oluştuğu bilinmektedir. Bu yollar- dan biri, düz bir bilayer tabakanın uçlarının kıvrılarak birleşmesi, diğeri de, düz bir bilayer tabakanın kavis yapmaya zorlanması yoluyla tomurcuklanarak lipozom oluşumdur. Düz bir bilayer tabakada, iç monolayer (tek sıralı) kısmına oranla dış monolayer kısmını genişleten maddeler eklenmesiyle kavis oluşturmak mümkündür. Kavis oluşturmanın bir diğer yolu da, dış monolayer kısımdaki polar başların boyutlarını büyütmektir. Meselâ, dış monolayer kısmı iyonize ederseniz, su molekülleri polar başa bağlanır; dolayısıyla da boyutları büyür. Dış monolayer kısım, bazı amfifilik moleküllerin (meselâ deterjanlar) lipidlerin arasına sokulmasıyla da genişletilebilir. Tüm bu işlemler, çok kısa bir süre içerisinde gerçekleştirilmelidir. Aksi halde, iç monolayer kısım da, süre uzadıkça su molekülleriyle ve amfifilik moleküllerle etkileşecek ve bilayer tabaka düz simetrik yapısını koruyacaktır.

Lipozomlar genellikle fosfatidil kolin, kolesterol, fosfatidil serin ve fosfatidil gliserol gibi elektrik yük- lü maddelerin karışımından oluşmaktadırlar. Elektrik yüklü lipidlerin alınması fiziksel stabiliteyi sağlar, çünkü elektrostatik kuvvetler küreciklerin birbiriyle temasını ve yapışmasını önlerler.

Fosfolipidlerin kuyruk kısmı, amaca uygun olarak istenilen şekilde düzenlenebilir. Hidrokarbon zincirler genellikle 14 ilâ 18 karbon atomu uzunluğundadır ve çok seyrek olarak karbon atomları arasında birden fazla çift bağı vardır. Genelde, 14 karbon atomundan fazla uzunlukta ve çift bağ içermeyen zincirler, vücut sıcaklığında, lipid membrana katı jel benzeri özellikler kazandırır. Diğer moleküller ise, sıvı membran özellikleri taşırlar. Jel benzeri lipozomlar, yüklerini daha az sızdırır veya salıverirler.

İLÂÇ TAŞINMASI

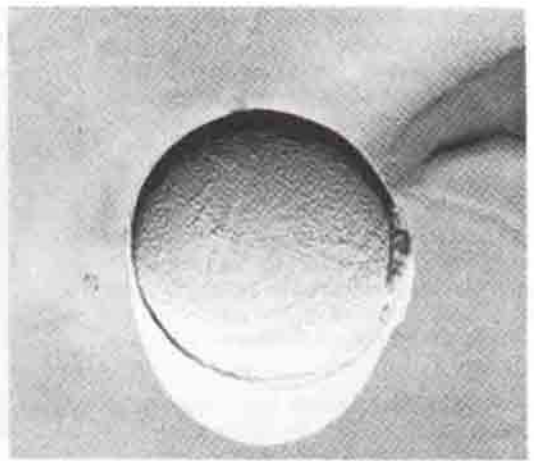
Kimyasal tedavinin en büyük amacı, tedavi edici maddenin, hastalığın veya rahatsızlığın olduğu böl-



İlaçlar ve diğer biyolojik önemi olan molekülleri taşımak amacıyla çeşitli büyüklük ve kompozisyonlarda lipozomlar oluşturulabilir. Lipozomal membranla biyolojik membranların yapısal benzerliği, lipozomları, vücudun moleküler yüklerini taşımada en önemli araçlar olmalarını sağlar. Lipozom teknolojisindeki son gelişmeler, lipozomların, kanser ve enfeksiyon hastalıkları tedavisinde kullanılan ilaçların taşınmasındaki kullanılabilirliğini ve etkinliğini artırdı. Bu elektron mikroskopuyla çekilmiş fotoğrafta (yaklaşık çapı 1 mikrometrenin yarısı kadar), dondurulmuş ve parçalanmış bir lipozomun tabakalarını görüyorsunuz.

geye etkili ve tam istenen miktarda gönderilmesidir. Bazı durumlarda, ilâcın saf veya serbest formda uygulanmasıyla bu sağlanabilir. Birçok durumda da, ilâcın çeşitli taşıyıcılar formundaki kapsül içerisine alınmasıyla ilâcın etkinliği artırılabilir. İdeal bir taşıyıcı, ilâcı istenen yere iletmelidir. Modern anlamı ile "sihirli mermi" fikri ilk kez bu yüzyılın başında bakteriyolog Paul Erlich tarafından ileri sürüldü.

Lipozomların, ilâçların hedef bölgelere taşınmasında birer sihirli mermi gibi kullanılması fikri, keşiflerinden hemen sonra ortaya atıldı. Bu fikrin gerçekleşmesini destekleyen vücudumuzdaki sistem, bir savunma ve sıhhileştirme sistemi olan mononükleer fagosit sistemidir. Bu sistemde makrofaj adı verilen hücreler, dolaşım sisteminde devriye görevi yaparak istenmeyen maddeleri araştırırlar. Makrofajlar, dolaşırken karşılaştıkları hasta ve ölmüş hücreleri, vücuda girmiş patojenleri ve gereksiz olan her şeyi (lipozomlar dahil) yutarlar.



Lipozomlar, büyüklüklerine ve yapılarındaki bilayer tabakalarının sayısına göre sınıflandırılabilirler. Çok tabakalı kürecikler (MLVs), sıvı kompartmanlarla ayrılmış bir sürü bilayerleriyle sogana benzerler (solda). Tek tabakalı kürecikler ise, tek bir sıvı kompartman içermektedirler (sağda). Ve bunlar mikrometrenin 100'de 1'inden, 100 mikrometreye kadar değişen ölçülerde küçük (SUVs) veya büyük (LUVs) olabilirler.

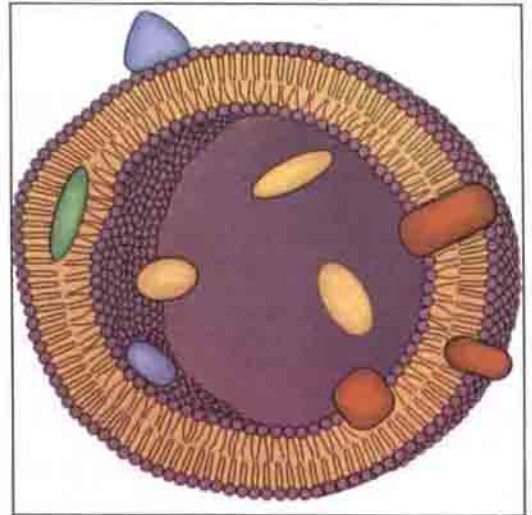
Makrofajların yabancı maddeleri yutması olayı, araştırmacıları, lipozomlar içinde taşınan ilaçlarla, mononükleer fagosite edici sistem hastalıklarının tedavi edilebileceği düşüncesine sevketti. Makrofajlar genellikle, spesifik olarak Leishmania (hayat siklusunun bir kısmını insan vücudunda geçiren parazit) türü protozoalar tarafından enfekte olmaktadır (Dünyada yaklaşık 100 milyon kişi Leishmania hastalığından muzdariptir).

Leishmaniazis hastalığı, antimyon elementi içeren maddelerin damardan enjeksiyonuyla tedavi edilmektedir. Fakat bu maddelerin serbest formları oldukça toksiktirler. Lipozomla taşınan antimyon içeren ilaçlar, tıpkı Erlich'in sihirli mermisi gibi davranmaktadır. Çünkü bunlar büyük bir oranda, sadece makrofajlarla etkileşmektedirler. Gerçekten de Leishmaniyozis benzeri hastalıklarla enfekte olmuş hayvanlar, lipozomla taşınan antimyon içeren ilaçlarla tedavi edildiklerinde, toksisite çok büyük oranda azalmakta ve tedavi etkinliği de yaklaşık 700 kez artmaktadır. Yine de Leishmaniazis tedavisinde lipozom esaslı antimyonlu ilaçlar beklenen etkiyi henüz gösterememişlerdir (Muhtemelen dünyanın fakir ülkelerinde görülen bu hastalığa ilgisizlik nedeniyle).

Lipozomlarla taşınan ilaçlar, tıbbi ve ticari açıdan oldukça ümit vericidirler. Bunlardan biri de, sistemik mantar enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklerden biri olan amfoterisin B'dir. Kanser tedavisi için yapılan kemoterapi veya AIDS benzeri bağışıklık sistemini zayıflatan hastalıklar sonucu bağışıklık sistemi bozulan hastalar, Candida Albicans gibi yaygın mantar hastalıklarına yakalanırlar. Bu hastalıklar öldürücü olabilirler; meselâ enfekte olmuş lösemi (kan kanseri) hastalarında ölüm oranı % 20 civarındadır. Serbest amfoterisin B'nin (özellikle mantar membranına bağlanır) standart tedavisi kısıtlanmalıdır; çünkü amfoterisin B'nin tedavi dozları böbrek,

santral sinir sistemi ve vücudun kan yapıcı dokularına toksiktir. Daha da önemlisi serbest amfoterisin B, suda çözünemediğinden kullanımı zordur.

Serbest amfoterisin B'nin yaratacağı sorunlar, ilacın lipozomla taşınmasıyla önenebilir. Lipozomlar ilacın kanda çözünmesine yardım edecekler ve toksisiteyi azaltacaklardır. Çünkü lipozomlar, serbest ilaçların en fazla etkilediği organ olan böbreğe girmezler. Buna ek olarak, makrofajların, içi ilaçla



Moleküler kargo, lipozom içinde farklı bölgelerde taşınabilir. Hidrofilik moleküller, lipozomun iç kısmında taşınırlar (sarı). Hidrofobik moleküller ise, lipid bilayer içine gömülmüşlerdir (yeşil). Daha karmaşık kimyasal özellikleri olan moleküller ise, bilayerdeki lipidler içine tamamen veya kısmen gömülmüş olabilirler (karmızı). Moleküller ayrıca, lipozomun iç veya dış yüzüne kimyasal olarak bağlanmış olabilirler (mavi).

yüklü lipozomları yutma eğilimleri ayrı bir avantajdır. Çünkü mononükleer fagosit sistemi organları (karaciğer, dalak ve akciğerler), sistemik mantar enfeksiyonlarından en fazla etkilenen organlardır. Sonuç olarak da, ilaç taşıyan lipozomlar, en fazla bu hasta organlarda toplanmış olacaktırlar.

Vücuttaki hassas bölgelerin, ilaç taşıyan lipozomlarla korunması olayı, bazı kanser türlerinin tedavisinde de etkili olmaktadır. Antikanser ilaçların büyük bir kısmının toksisitesi çok fazladır ve bu nedenle ortaya çıkacak yan etkilerinin (saçların dökülmesi, kalbin etkilenmesi, kemik iliğinin fonksiyonlarının basılanması, vb.) azaltılması için de dozajın kısıtlanması gerekmektedir. Kanser hastalarına en fazla tavsiye edilen ilaçlar da, tümörün büyümesini önleyen doxorubicin benzeri ajanlardır. Maalesef, serbest doxorubicin, kanser hastasına uygulandığında, kalp önemli ölçüde zarar görmektedir. Dolayım sistemine lipozom enjekte edildiğinde, lipozomların kalpte toplanmadığı görülmektedir. Bu da insanın aklına, doxorubicin'in toksik etkilerinin, lipozom içinde taşınması halinde azaltılabileceği fikrini getirmektedir.

Gerçekten de, laboratuvarlarda yapılan hayvan deneylerinde, doxorubicin'in neden olduğu kardiyo-toksite, lipozomla taşınma yoluyla önemli ölçüde azaltılmaktadır. Daha da önemlisi, lipozomal doxorubicin'le yapılan klinik deneylerde bu hastalarda, serbest ilaçla tedavi edilen hastalara nazaran, daha az bulantı ve saç dökülmesi görülmektedir. Elde edilen bu sonuçlar, ilaçların lipozomlarla taşınmasının yararlı olacağını göstermektedir. Ancak lipozomal ilaçlar her tür kanserde etkili olmayabilir.

GİZLİ LİPOZOMLAR

Dolaşım sistemindeki herhangi bir makrofaja yakanılmamak, lipozom için çok önemlidir. Kanda dolaşan kırmızı veya beyaz kan hücreleri, plazma proteinleri, aminoasitler, vitaminler, hormonlar ve yağlar arasında gizlenecek birçok yer vardır. Fakat makrofajlar çok usta avcılardır. Lipozomların makrofajlardan korunabilmesi ancak son yıllarda başarılabilirdi.

Bu konudaki ilk çalışmalar, lipozomların, kırmızı kan hücrelerinin lipid kompozisyonunu taklit ederek, minyatür kırmızı kan hücreleri şeklinde korunması üzerinedir. Bu denemelerin başarılı olmasına rağmen, elde edilen bazı bulgular, daha fazla araştırmaya yönlendirdi. Sonuçta lipid moleküllerinin baş kısmıyla birleştirilen bazı belirli şeker moleküllerinin daha etkili olduğu görüldü. Bu sonuç, vücudumuzun kendi hücrelerinin, makrofajların veya bağışıklık sisteminin diğer elementlerinin saldırılarından korunduğu gerçeğiyle uyumludur.

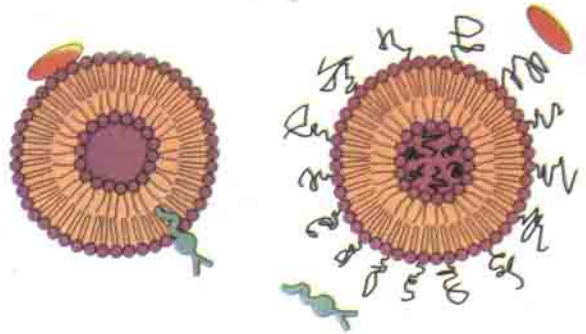
Birçok insan hücresi gibi, kırmızı kan hücreleri de, immün cevabı uyarmamak amacıyla, etraflarını, sialik asit olarak adlandırılan şeker molekülünün oligomerleriyle konjüge

moleküllerle çevrelemişlerdir. Sialik asitle çevrelenmiş tüm hücreler, bağışıklık sisteminin aktivasyonundan korunabilirler.

Makrofajlardan korunabilen lipozomlar bu yöntemle oluşturulacaklardır. Fakat yeni oluşturulan bir türde, şeker oligomerlerinin yerine başka bir madde kullanıldı. Bu yeni madde etilen glikol'ü (otomobil antifrizlerinin ana maddesi). Etilen glikol polimerlerinin, korunma işleminde daha etkili oldukları görüldü. 50 ilâ 100 polietilen glikol monomerinden oluşmuş, polietilen glikol zincirleriyle çevrelenmiş lipozomlar (gizli lipozomlar), normal lipozomlara göre 100'lerce kat daha fazla süre kanda kalabilmektedir.

Normalde yabancı bir partikül (meselâ lipozom) üzerine opsonin adı verilen immünolojik yapılar yapışınca, makrofajlar tarafından tanınırlar. Opsoninler, yabancı partikülün tanınması ve makrofajlarca yutulması için işaretleyici bayrak görevi yaparlar. Normal lipozomlar, lipozomlardan lipidleri uzaklaştıran moleküller (meselâ plazma lipoproteinleri) tarafından da parçalanırlar. Gizli lipozomlarda, polietilen glikol molekülünün, lipozomun lipid kısmına lipoproteinlerin ve opsoninlerin yapışmasını önlediği düşünülmektedir. Sonuç olarak, gizli lipozomlar, yabancı partikül olarak tanınmamaktadırlar ve kanda daha uzun süre kalabilmektedirler.

Gizli lipozomlara yüklenmiş antikanser ilaçlarla yapılan ilk denemeler ümit verici. Tümörler genellikle zengin kan kaynaklarından beslenirler. Fakat tümörün beslenmesini sağlayan kan damarlarının duvarları çok sıkı örülmüştür. Bu sayede, bağışıklık sisteminden kurtulabilen küçük lipozomlar, damar duvarlarındaki açıklıklardan doğrudan tümör içine sızabilirler. Kolon kanserine yakanlanmış fareler, doxo-



Normal (sol) ve gizli (sağ) lipozomların lipid membran yapıları farklıdır. Kan plazmasındaki lipoproteinler (kırmızı), normal lipozomların lipidlerini alarak onları parçalarlar. Opsonin adı bağışıklık sistemi molekülleri (yeşil) normal lipozomların yüzeyine yapışarak (lipozomun yabancı bir molekül olduğunu belirtirler), makrofajların normal lipozomları yutmalarını ve parçalamalarını kolaylaştırırlar. Gizli lipozomlar ise, opsoninlerin lipid yüzeye yapışmasını önleyen uzun polietilen glikol (siyah) zincirleriyle çevrelenmişlerdir. Sonuç olarak, gizli lipozomlar kandaki moleküller tehlikelerden korunurlar ve içeriklerini vücudun diğer bölgelerine ulaştırırlar.

rubicin ve epirubicin'le doldurulmuş gizli lipozomlar sayesinde tam olarak tedavi edilmişlerdir. Bu çok önemlidir; çünkü bu tür tümörler, bu ilaçların serbest formlarıyla ve hatta normal lipozomlarla taşınmaları yoluyla yapılan tedaviye genellikle dirençlidirler.

Gizli lipozomların başka bir uygulama alanı da, eklem iltihaplarının teşhis ve tedavisidir. Artrit (eklem iltihabı), genellikle ödemle birlikte görülür. Ödem, damarsal yapıların, sıvılara ve küçük partiküllere (meselâ küçük lipozomlar) geçirgen olduğunun bir belirtisidir. Bu gibi durumlarda gizli lipozomlar, hastalığın teşhis ve tedavisi için radyoaktif işaretleyicilerin ve iltihabı önleyici ilaçların taşınmasında kullanılabilirler.

YÜZEYEL UYGULAMALAR

Cilt üzerine merhem türü ilaçlar sürerek hastaları iyileştirme yöntemi, yüzyıllardır bilinen bir yöntemdir. Modern tıp da, ilaçlar ve diğer maddeleri, losyonlar ve kremlerle birleştirmek suretiyle aynı yöntemi sürdürmektedir. Bu yöntem sayesinde hem ilaç taşımakta hem de ilacın absorpsiyonu (emilimi) artırılmaktadır. Bazı durumlarda ise ilaç her nasılsa do-laşım sistemine karışmakta ve buradan da tüm vücuda yayılmaktadır. Bu yayılım sırasında "tedavi" istenmeyen yan etkileri ortaya çıkabilmektedir.

Geçen 10 yılda, ilaç taşıyan lipozomların, standart yüzeysel uygulamalara alternatif olup olamayacağı araştırıldı. Bu konudaki ilk çalışmalar, bir model ilaç olan triamsinolon asetonid (TRMA) ile tavşan derisi üzerinde yapıldı. Bilinen yüzeysel ilaçlarla karşılaştırıldığında, lipozomal form, derinin hedeflenen bölgesine 4,5 kat daha fazla oranda ulaşmıştır. Bu ilk çalışmalar, lipozomal ilaçların yüzeysel uygulamalarda seçici iletilici sistem görevi yapabileceğini göstermektedir. Lipozomal ilaçların yüzeysel uygulamalarında ayrıca, ilacın derideki kalış süresi de uzamaktadır.

Lipozomal ilaçların yüzeysel uygulamalarının, insanlar üzerindeki klinik araştırmaları başlamıştır. İlk çalışmalar, hirsutizm'li (vücuttaki kılların aşırı çoğalması) kadınlar üzerinde yapıldı. Vücutta aşırı kıl oluşumu, genellikle testosteron gibi androjenik hormonların seviyelerinin çok fazla artması sonucudur. Fakat progesteron gibi (kıl büyümesini uyarmaz) kadınlık hormonlarının androjenik reseptör bölgelerinde testosteronla yapışarak androjenik aktiviteyi bloke edebileceği düşünülmektedir. Burada karşılaşılan problem ise, progesteronun derideki kıl folliküllerine nasıl iletileceğidir. Lipozomların derinin boynuzsu dış tabakasını geçerek, kıl folliküllerinin bulunduğu tabakaya gitme yeteneklerinin olması, hirsutizmin lipozomal progesteronla tedavi edilebileceği fikrini ortaya çıkardı. Daha sonra araştırmacılar, lipozomal progesteronun, derinin bir parçasına 3 ay süreyle uygulanmasıyla, kıl büyümesinin en az 5 kat azaldığını gördüler. Lipozomlarla progesteron sade-

ce yüzeysel tabakalara değil, vücudun istenen her yerine iletilebilir. Yüzeysel uygulanabilen lipozomlar, derinin yanı sıra gözlerde, akciğerlerde ve diğer dokularda kullanılabilirler. Halihazırda, yüzeysel lipozomal ilaçlar, göz kuruması, glomok ve astma tedavisi için geliştirilmektedir.

Lipozomların, içeriklerini derinin yüzeysel ve derin tabakalarına iletme yetenekleri, kozmetik endüstrisinde lipozomların önemini artırmaktadır. Hiçbir aktif madde taşımasalar dahi, lipozomlar derinin boynuzsu tabakasına nem ve lipid getirirler. Su molekülleri, suyla aktif olarak bağlanan hidrate lipidler veya şeker ve aminoasit molekülleriyle de, derinin daha derin katmanlarına iletilebilirler. Nemlendirmenin yanında lipozomlar, güneş yağları, vitamin, protein ve antibiyotik gibi birçok maddeyi taşıyabilirler. Halen bazı üreticiler, kokunun kalıcılığını artıracak, lipozomla taşınan parfümler üretmeye çalışıyorlar.

GEN TRANSFERİ

Lipozomların içeriklerini aldıkları maddeyi koruma ve taşıma yetenekleri, genetik mühendisliğinde de kullanılabilir. Son yıllarda, hücrelere yeni veya yabancı genlerin aktarılması en çok ilgiyi çeken konuların başında geliyor. Bu sayede araştırmacılar, alıcı hücrenin fonksiyonlarının nasıl değiştiğine bakarak, genlerin fonksiyonlarını öğrenmeye çalışıyorlar. Bu sayede hatalı genler, sağlam geni veya bunun hücrede ürettiği proteini vererek tamir edilebilirler. Fakat tüm bu durumlarda, hücre membranı, protein ve nükleik asitler gibi büyük moleküllerin geçmesini önleyen bir bariyer görevi yapmaktadır.

Bu bariyeri aşmanın bir yolu, geni veya proteinleri doğrudan hücre içine enjekte etmektir (Pek başarılı olmayan bir yol). Sadece birkaç hücre tipi bu tür enjeksiyona olanak sağlayacak büyüklükte ve hücrelerin birçoğu da bu enjeksiyona dayanıklı değildirler.

Sonuç olarak gen aktarılmasının başarılması bir aldatmacaya bağlıdır. Genler ve proteinler, hücrenin membranına benzeyen bir taşıyıcı içine paketlenerek, hücre içine alınır. Alıcı hücre içinde bu paket açılır ve moleküler içerikler hücrenin sitoplazmasına salıverilirler. Buradan da bu moleküller gerekli yerlere giderek, hücrenin normal fonksiyonunu sürdürmesini sağlarlar.

1970'lerde ve 1980'lerin başına kadar bilim adamları, lipozomları standart boyutları olan moleküler taşıyıcılar olarak biliyorlardı. Fakat lipozomların, kromozom gibi çok büyük molekülleri bile taşıyabilme yeteneklerinin olduğu gösterilmiştir. Daha da önemlisi, lipozomların akışkanlık, geçirgenlik, elektrik yükü ve büyüklük gibi birçok özellikleri kontrol edilebilmektedir. Bu da, belirli hedef hücrelere yüksek bir seçicilikle içeriklerini aktarabilecek gen ve protein taşıyan lipozomlar yapılması umidini artırdı. Meselâ, hedef hücrenin reseptörleriyle etkile-

DENİZİN DIŞLARI

Bu kez köpekbalıklarının değil. Filipinli dalgıç, doğaya zarar vermeyen bu zehirli yılan türünü, çıplak elle yakalamayı kendisine özel bir meslek edinmiştir.

Bu zehirli sürüngen tipi, her sene güney doğu Asya'da yüzlerce kişinin ölümüne neden olmaktadır.

Bir dakika su içinde kalabilen dalgıç, zaman zaman bu zehirli türden, altı taneye kadar yakalayabilmektedir. Ve sonra bu değerli yılan derilerini Manilla'lı dericilere satmaktadır.

Sciences et Avenir Mart 1993'ten çev.: Yavuz ATIL



şen bir molekül içeren lipozom yapılarak, bu lipozom doğrudan deheflenen hücreye gönderilebilir. Örnek olarak galaktozla etkileşebilen lipozomlar, doğrudan karaciğer hücrelerine gideceklerdir. Öte yandan mannozla etkileşen lipozomlar ise, beyaz kan hücreleri tarafından tanınacak ve yutulacaklardır.

Moleküller, hedef hücre tarafından alındıktan sonra akıbetlerinin ne olacakları merak konusudur. Lipozomların özelliklerine bağlı olarak, içerikleri ya içleri enzimlerle dolu olan lizozomlarda toplanacaklar ya da sitoplazmaya salıverileceklerdir. Lipozomun hücre içine girmesinin bir yolu endositozudur. Endositozla hücre, taşıyıcıyı ve içeriğini tüm olarak içeri alır. Hücre içerisinde de lipozomlar, lizozomlar tarafından yavaş yavaş sindirilirler ve içeriklerini sitoplazmaya salarlar. Buna karşılık, viral füzyon proteini içeren lipozomlar, dış hücre membranlarıyla birleşirler ve içeriklerini doğrudan sitoplazmaya salıverirler. Sonuç olarak, proteinlerin lizozomlar yardımıyla aktarılması normal lipozomlarda uygun bir yol iken, RNA benzeri molekülün hücre sitoplazmasına aktarılması ise hücre membranlarıyla birleşen lipozomlar için en uygun yoldur.

Fakat burada, biyolojik aktivitesi ne lipozom için de ne de sitoplazmada gerçekleşmeyen, sadece hücre çekirdeğinde gerçekleşen DNA sorunu olmaktadır. Çünkü lipozomlar DNA'yı sadece sitoplazmaya kadar taşıyabilmektedirler. DNA ise, sitoplazmada parçalanmaktadır. DNA'nın çekirdeğe taşınmasında tam olarak kontrolü yapılamayan bazı hücre içi taşıma işlemlerine gerek duyulmaktadır. Bunun yanında bazı DNA'ların çekirdeğe taşınmasında başarı sağlanmıştır. Buna çok güzel bir örnek de, lipozom içine yerleştirilen bir insan X kromozomunun bir fare hücresine başarıyla nakledilmiş olmasıdır.

DNA'nın çekirdeğe taşınmamasındaki sorunlar ve DNA'nın sitoplazmada parçalanması sorunları yanında, büyük miktarlardaki genetik materyali taşıyamamaları nedeniyle lipozomlar pek kullanışlı değildir. Sonuç olarak lipozomlar, gen transferinde diğer taşıyıcı sistemlerin yerini alacak gibi görünmüyor. Meselâ viruslar, özel hedef hücrelere ulaşmakla kalmazlar, genetik materyali mevcut kromozom-

lara ekleyerek, genin replikasyonunu ve normal fonksiyonunu devam ettirmesini sağlarlar. Fakat viruslar potansiyel olarak zararlı olabilirler. Lipozomlar daha güvenlidirler.

Lipozomların genetik materyalin transferindeki rolleri, botanik dünyası için daha ümit verici ve gelecek vadedicidir. Bitkilerde gen transferi olayı, uygun taşıyıcı araçlar olmadığından, hayvanlarda gen transferine göre çok çok geri kalmıştır. Meselâ birçok bitki türü için, uygun viral vektör bulunamadığından, bitkilerde gen transferinde lipozomlar uygun birer araç olarak görülüyorlar.

SONUÇ

Lipozom araştırmaları, biyofizik, hücre biyolojisi ve tıpta gittikçe gelişen bir ilgi alanıdır. Lipozomlar hakkında elde edilen bilgiler, disiplinli ve azimli çalışmaların sonuçta neleri getireceğinin güzel bir örneğidir. Bu çalışmalar aynı şekilde sürdükçe de, yeni yeni lipozomal ürünler piyasaya çıkacak ve lipozomal ilaçlar da kliniklerde kullanılmaya başlanacaktır.

American Scientist, Ocak-Şubat, 1992'den çev.:
Nurullah OKUMUŞ

