



Canlı Biyomalzemeler

Duygu Çimen ve Adil Denizli

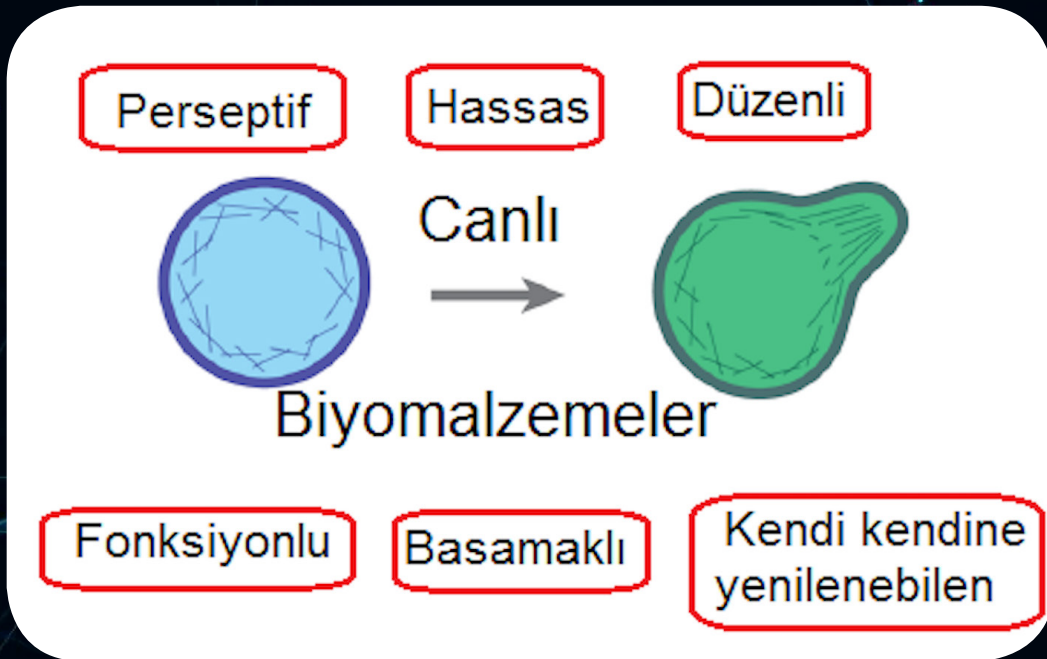
Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü

İnsan vücudunda eksik ya da hasar görmüş bir organı yeniden canlandırmak, organ nakli ihtiyacını ortadan kaldırmak ve kadavra için aylarca yıllarca beklemeden, kansere karşı genetik yatkınlığı olan ve kansere yakalanma riski taşıyan hastaya yerleştirilen ve hastalığın klinik bulguları belirlenmeden önce sağlıklı olmayan hücreleri yok etmek için bağışıklık sistemi ile çalışan, nörolojik iletişimi yorumlayan, bir kişinin felç sonrası bedeninin özerk denetimini tekrar kullanabilmesini sağlayan yumuşak bir protez, yanlış düzenlenmiş hormonları veya sitokinleri algılayan, diyabetli veya hipotiroidizmi olan hastaları tedavi eden bir biyomalzeme düşünün. Bu tür canlı biyomalzemeler, tıbbın kimya, fizik, biyoloji ve matematik ile buluşmasıyla üretilen yumuşak malzemeler, biyomedikal gruplar arasında Holy Grail yani Kutsal Kase olarak adlandırılmaktadır.

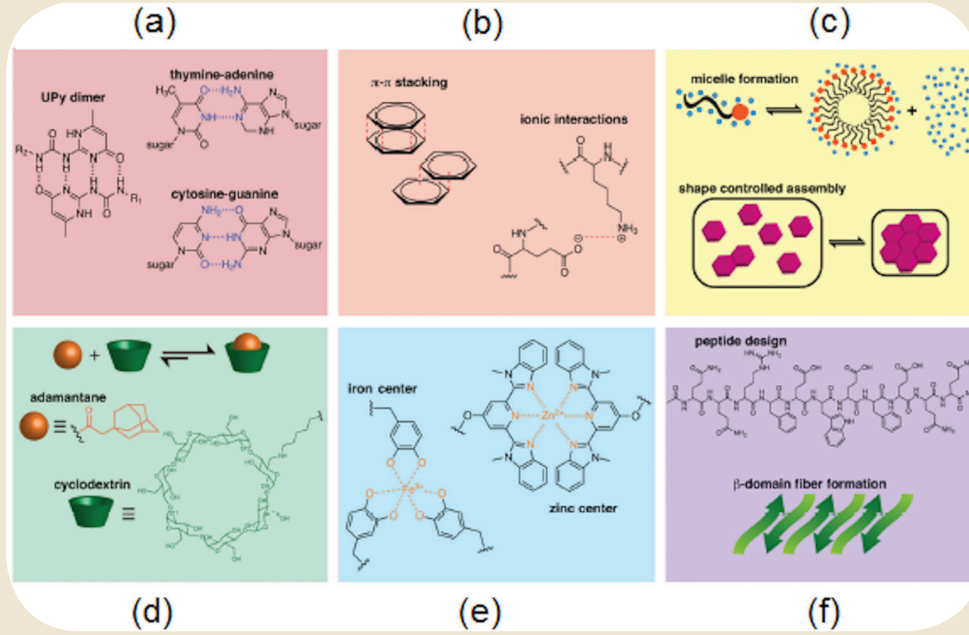
Canlı biyomalzemeler, biyolojik sistemlerle bağlantılı ve modern tıpta kullanılan sentetik maddelerdir. Tarih boyunca

sayısız malzeme insan vücudunda hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır. Biyomalzemeler başlangıçta olumsuz görülen etkilerini en aza indirgeyip işlevini yerine getiren mekanik özelliklere sahip malzemeler olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Örneğin protez ayak için tahta ya da diş için altın kullanılmıştır. 20. yüzyıl boyunca makromoleküler kimya ve mühendislik alanında ve şu an mevcut olan polimerik malzemeler ile tasarlanmış yumuşak biyomalzemeler modern tıbbın her alanında kullanılmaktadır. Yakın zamanda, peptit ve protein mühendisliği ve mikrofabrikasyon gelişmeleri ile duyarlı ve hassas özellikte tasarlanan yeni nesil "akıllı" biyomalzemeler kullanılmaya başlanmıştır.

Son zamanlarda ise istenildiğinde terapötik dozlar sağlayan uzaktan kumandalı mikroçipler, kullanıcı tarafından ayarlanabilen modüllü hücre kültür substratları, kök hücre biyolojisinin yeni yönlerini açığa çıkaran laparoskopik ameliyatı kolaylaştırmak için bellek implantları oluşturulmaktadır.



Şekil 1. Canlı biyomalzemelerin sentetik kimya, biyokimya ve mühendislik alanları gibi geniş bir alanda sentezlenmesi.



Şekil 2. Canlı biyomalzemelerin kontrollü olarak birleşmesiyle moleküller arası etkileşimleri.

Vücut hücreleri ve dokuları, neredeyse tüm yabancı maddeleri sorgulayarak ve etkileşime girerek yabancı cisme tepki göstermektedir. Bu sebeple, biyomalzemeler canlı sistemler ile bilgi alışverişini yapabilir, işlevsel olarak bütünleşebilir ve çoğu vücutta bir arada bulunabilir. Bunlar, biyolojik sistemler ile işbirliği ve iletişim kuran yeni nesil canlı biyomalzemelerdir. Sentetik ve canlı biyomalzemelerin tasarımı ve yapımında biyolojik malzemelerin özellikleri önemlidir. Hücreler, hücre dışı matrisler ve organlar en karmaşık yapılardır. Örneğin, görünüşte basit bir organ olan insan derisi aşırı esnek ve bariyer özelliklerine sahipken bir dizi çevresel koşul ve deformasyon yükü altında dış dünya ile vücut arasında bir ayrım sağlamaktadır. Aynı zamanda bu çok bileşenli biyomalzeme son derece hassastır. Biyolojik sistemler tamamen canlı olmayan moleküller ve moleküller gruplarından oluşmaktadır. Bu moleküller bileşenler arasındaki etkileşim cildin kritik ve çeşitli işlevlerini oluşturmak için yeterlidir. Biyolojik maddelerin yapısında ve işlevindeki karmaşıklık mevcut sentetik sistemlerden fazladır.

Biyolojik ve sentetik madde arasındaki başlıca ayırt edici özellikler, moleküler yapı taşlarının kapsamı, hassaslığı ve biyolojik sistemlerde bulunan molekül içi etkileşimlerdir. Makromoleküller, belirli molekül ağırlığındaki moleküllerini (nükleik asitler, proteinler ve glikanlar gibi), lipidler ve küçük moleküllerin yanı sıra inorganik tuzlar ve metalleri içermektedir.

Biyolojik sistemlerin moleküller etkileşimlerinin ve karmaşıklığının belirlenmesiyle hassas ve kompleks makromoleküllerin tasarlanması, sentezlenmesi ve birleşmesi mümkündür. Bu süreç sonunda canlı davranışa sahip makromoleküler maddeyi tasarlamak ve birleştirmek için gerekli malzeme ve bilgiye sahip olmak söz konusudur. Bu amaca ulaşmak için, makromoleküller sistemlerin nasıl oluştuğunu ve etkileşim kurduğunu kesin olarak tanımlamak için sentetik malzemelere ve yöntemlere ihtiyacımız vardır. Canlı yumuşak madde konusundaki zorluklar, makromoleküler bilimin babası Hermann Staudinger tarafından 1953 Nobel Konferansının kapanış paragraflarında 'bazı moleküller

öncüleri üretmediğimizden ve makromoleküler sistemlerin nasıl bir araya geleceğini ve etkileşimde bulunacağını tahmin etmede zorluk yaşadığımızda sınırlı kalıyoruz' diyerek dile getirilmiştir.

Canlı biyomalzemelerin tasarımı ve uygulanması konusunda kimyagerler, mühendisler, biyologlar, fizikçiler, doktor, teorisyen ve malzeme bilimciler biraraya gelerek aralarında işbirliği yapmaları gerekmektedir. Sentetik kimya, biyokimya ve mühendislik alanları gibi geniş bir alanda moleküler yapıların sentezlenmesine olanak sağlamaktadır (Şekil 1).

Kontrollü polimerizasyon (örneğin, RAFT, ATRP ve ROMP) ve polimerizasyon modifikasyonu, makromoleküllerin sentezi ve kimyasal işlevselliğinde önemli bir kontrol sağlamaktadır. Nükleik asit kimyası ve sentezi, araştırmacıların bir hücrenin dışına DNA veya RNA'nın özel dizilerini inşa etmesini sağlarken protein mühendisliği, öngörülen bir genetik diziyi bakterilerin veya memeli hücrelerin nükleik asit verilerinde büyük miktarlarda spesifik proteinlerin kolaylıkla

üretmesini sağlamaktadır. Lipit kimyası ve glikokimya, hayatın ek yapı taşlarına ulaşmasını sağlarken çok bileşenli moleküllerin nasıl davrandıklarını ve spesifik etkileşimlerini belirlemek için birlikte çalışmaktadır. Biyo-ortogonal kimya, karmaşık sulu ortamlarda biyomalzemelerin kimyasal sentezini yapmak için malzeme üretmektedir. Moleküller arası kuvvetler (örneğin, hidrojen bağlama, van der Waals etkileşimleri, entropik itici güçler, π - π ve iyonik etkileşimler) ile makromoleküler türlerin nasıl biraraya geleceğini ve etkileşimde bulunacaklarını belirlemek için tasarlanmaktadır. Karşılıklı polimer ağları oluşturmak için moleküller arası kuvvet ve metal-ligand koordinasyonu gibi daha karmaşık yaklaşımlar kullanılmaktadır. Son zamanlarda, nükleik asit-baz eşleştirmesi ve hidrofobik etkileşimler ile bir dizi supramoleküler yapı oluşturmak için geçici oligonükleotit diziler belirli sentetik polimerler hazırlanmıştır (Şekil 2).

Değişen ortamlara uyum sağlayabilen ve buna cevap verebilen canlı biyomalzemeleri üretmek için bunların bir araya getirilmesi dinamik etkileşimlere dayanmaktadır. Bunlarla sınırlı olmamak üzere, üreido-pirimidinon (UPy) dimerizasyonu ve DNA baz eşleştirmesi ile gösterilen hidrojen bağını, π - π veya iyonik etkileşimler yoluyla elektrostatik etkileşimleri ve misel oluşumlarını içermektedir.

Canlı biyomalzemelerin tasarımında bir diğer önemli araştırma alanı da ilaçlardır. Vücut, metabolizma ve vücut ısısını korumak için hormon salgısı, organogenez sırasında büyüme faktörü ekspresyonu ve enfeksiyona yanıt olarak sitokin salgısı dahil olmak üzere çözünür ve çözünmez kimyasalların iletimini ve biyokimyasal fonksiyonların düzenlenmesini sağlamaktadır.

Günümüzdeki çalışmalar, biyolojik sistemlerin ihtiyaçlarını karşılayan ve bunlara cevap veren akıllı ya da canlı ilaç dağıtım sistemlerine odaklanmaktadır. Bu tür teknolojiler ile hastalıklar en erken teşhisle tedavi edilmektedir. Son olarak, yapay yaşam ve sentetik biyoloji alanlarındaki araştırmalar, canlı biyomalzemelerin tasarım ve uygulamalarının ilerlemesine yön vermektedir.

Kaynak

[1] Tibbitt, M.W., Langer, R., Living Biomaterials, Acc. Chem. Res., 50 (2017) 508-513.