

Moleküler Legolar

“Atomları istediğimiz şekilde ve tek tek düzenleyebilseydik ne olurdu?”

Richard P. Feynman



20. yüzyılın en önemli fizikçilerinden Richard Phillips Feynman 29 Aralık 1959’da Amerikan Fizik Derneği’nin yıllık toplantısında Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü’nde (CALTECH) yaptığı klasikleşmiş konuşmasında atomların tek tek düzenlenmesi ile sentetik kimyanın gücünün katlanacağına dikkat çekmişti.

Teknoloji akıl almaz bir hızla ilerliyor. İlk genel kullanım amaçlı elektronik bilgisayar ENIAC 167 m² büyüklüğünde bir odaya sığıyordu ve ağırlığı 30 ton kadardı. Yaklaşık maliyeti ise günümüzün parası ile 6.000.000 dolardı ve çalışabilmesi için de saatte 150.000 watt enerjiye ihtiyacı vardı. ENIAC ilk de-

neme çalışmasına 1945 yılında başladı ve gerçek anlamda çalışabilmesi için iki yıl daha beklemek gerekti. Bu devasa makinenin işlemci gücü 0,05 MIPS (saniye başına milyon komut) kadardı. Bugün sıradan bir akıllı telefonun ağırlığı yaklaşık 100 gram (ENIAC’ın 300.000’de biri), işlemci gücü 2000 MIPS (ENIAC’ın 40.000 katı), güç ihtiyacı saatte 0,5 watt (ENIAC’ın 300.000’de biri) fiyatı ise yaklaşık 500 dolar (ENIAC’ın 12.000’de biri) kadar. Bu iki bilgisayar arasındaki farkın temel kaynağı insanoğlunun mikrometre büyüklüğünde malzeme üretebilme yeteneği kazanmış olması. Nanometre ölçeğine indiğimizde neler olabilir? Albert Einstein’ın dediği gibi “Hayal etmek bilgiden daha değerlidir”.

Neden nano ölçek?

Daha sağlam, daha kaliteli, daha uzun ömürlü, daha ucuz, daha hafif, daha küçük cihazlar geliştirme eğilimi birçok iş kolunda gözleniyor. Minyatürleştirme olarak tanımlanabilecek bu eğilim birçok mühendislik çalışmasının temelini oluşturuyor. Minyatürleştirmenin kullanılan parçaların daha az yer kaplamasından çok daha önemli getirileri var. Minyatürleştirme üretimde daha az malzeme, daha az enerji, daha ucuz ve kolay nakliye, daha çok fonksiyon ve kullanımda kolaylık olarak kendini gösteriyor.

Nanoteknoloji sayesinde sanayide, bi-lişim teknolojilerinde, sağlık sektöründe ve daha birçok alanda yeni ürünler geliştirilecek, günümüzün üretim süreçleri ve yöntemleri değişecek. Bu teknolojiye yatırım yapılan ülkelerde ekonomik değerler yaratılacak ve toplumların yaşam kalitesi gelişecek.

Bilim insanları nano ölçekte bir şeyler inşa etmek istediklerinde önlerinde iki yol var. Yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya olarak adlandırılan bu yaklaşımları şöyle özetleyebiliriz:

1. Yukarıdan aşağıya yaklaşım, tıpkı bir heykel yapar gibi büyük parçalardan başlayarak küçük parçaları şekillendirmektedir. Bu yöntem nano yapıların mekanik ve kimyasal teknikler kullanılarak üretilmesini ifade eder. Litografi yöntemi ile desen oluşturulması ve entegre devre üretiminde olduğu gibi desenin diğer taraflarının aşındırma yöntemiyle ortadan kaldırılması bu yöntemde örnek gösterilebilir.

2. Aşağıdan yukarıya yaklaşım ise küçük parçalardan başlayarak daha büyük yapının inşa edilmesidir. Bunu sağlamanın da iki yolu vardır:

- Farklı yapı taşlarının kendi kendine düzenlenmesinin sağlanması

- Farklı yapı taşlarının (atomlar ve moleküller) tek tek yerleştirilmesi

Bu yazı aşağıdan yukarıya yaklaşımı konu almaktadır.

Tasarımcının yapı taşlarını daha önce planladığı şekilde birleştirerek yeni nano yapılar oluşturması, küçük tuğlaların bir-

leştirildiği Lego maketlere benzer. Küçük yapı taşı koleksiyonları, nanometre ölçekte ve istenen herhangi bir şekilde yapı tasarımı ve üretimini mümkün kılar.

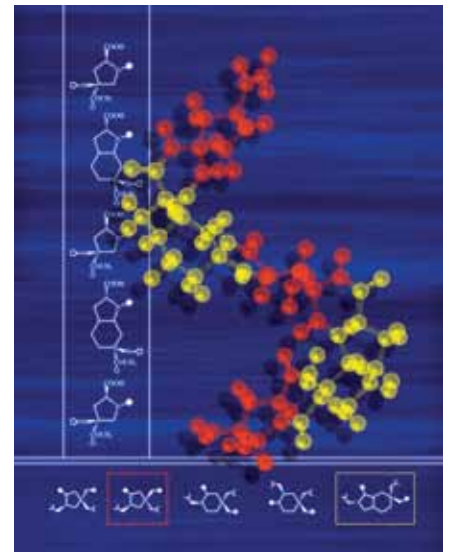
Doğadan alınan dersler

Kendi çabalarıyla nanomakineler üretmek isteyen bilim insanlarının hayatın temel nanomakineleri olan proteinlerden alabileceği pek çok ders var. Proteinler büyüklükleri birkaç nanometreden onlarca nanometreye kadar değişebilen, binlerce atomdan oluşabilen büyük moleküllerdir. Bu proteinler hücrelerimiz tarafından aşağıdan yukarıya yaklaşımıyla yani en küçük yapı taşlarının birleştirilmesi ile üretilir. Vücudumuz, diğer pek çok şeyin yanı sıra kasılmayı sağlayan kasları, besinlerin sindirimini, kemiklerin oluşumunu, çevremizi algılamamızı sağlayan ve yorulmadan hücrelerimizdeki yüzlerce küçük molekülü geri dönüştüren 30.000'den fazla protein içerir. Bu, bilim insanlarına proteinler gibi, belli bir işlevi (hatta birden fazla işlevi) yerine getirebilecek makromoleküllerin (100'den fazla atom içeren moleküller) tasarlanabileceğini ve üretilebileceğini düşündürmüştür. Bunun için de istenen işlevleri yerine getirmek üzere üretilmesi amaçlanan nanomakinenin yapısının belirlenmesi, malzeme için uygun programlama dili yazılması (canlılardaki DNA ve RNA gibi), yazılım ve kimyanın bir araya getirilerek molekülün sentezi yani protein sentezlenmesi sürecinin kopyalanması düşünülmüştür.

Ne yazık ki yeni proteinler tasarlayarak nanomakineler icat etme süreci çok ciddi problemlerle karşı karşıya. Her protein genel olarak basit, 20 amino asitlik bir repertuvardan seçilen ve bu amino asitlerin belli sırada birleşmesiyle oluşan doğrusal bir zincirden oluşur. Ancak proteinlerin özellikleri ve işlevleri şekillerine bağlıdır. Amino asit zinciri hücre içinde bir araya getirildikten hemen sonra, proteinlerin katlanması adı verilen bir süreç sonunda, anlaşılması zor karmaşık sarmallara dönüşür. Amino asitlerin dizilimi proteinin şeklini

belirler, ancak hangi dizilimin hangi şekli oluşturacağını öngörmek bilimin ve mühendisliğin en önemli uğraşlarından biri. (Proteinlerin katlanması problemi bilimin çözülmemiş en büyük problemleri listesinde. Proteinlerin katlanması probleminin çözümüne yardım eden süper bilgisayarlara ek olarak, "bilim için bulmaca çözün" sloganıyla eğlendirerek insan gücü çekmeyi hedefleyen, ücretsiz Foldit adlı bir online bilgisayar oyunu bile var. Bu projeyi bazı üniversiteler, Amerikan Ulusal Bilim Vakfı (NSF), Amerikan Savunma Bakanlığı İleri Araştırma Projeleri Ajansı (DARPA), Howard Hughes Tıp Enstitüsü (HHMI), Microsoft gibi pek çok kurum doğrudan destekliyor. Bkz. <http://fold.it/>)

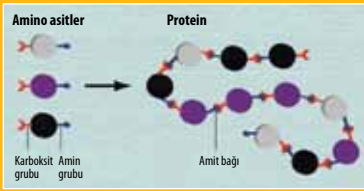
Bilim insanları sentetik, işlevsel nanoyapılar üretmek amacıyla şekillerin programlanabileceği ve tasarımları için bilgisayar yazılımlarının kullanıldığı bir yol buldu. Bu yaklaşım doğal proteinlerin modüler yapısından ilham almıştır. Ancak kullanılan yöntem, doğal proteinlerin oluşumunda olduğu gibi amino asitlerin belirli bir şekil oluşturmak üzere birbiri üzerine katlanması yöntemine dayalı değildir, dolayısıyla çözülmemiş olan katlanma problemiyle uğraşmaz. Bilim insanları Lego bloklarına benzeyen, sıkı bağ çiftleri ile birbirine bağlanabilen, her biri yaklaşık yarım nanometre büyüklükte bis-amino asit denilen 14 molekül sentezledi. Bu moleküller



kontrollü kimyasal tepkime stratejileri ile Lego bloklarında olduğu gibi öngörülebilir şekilde birbirleri ile sıkı bağlar yapıyor. Bu yöntem ile farklı geometrilere sahip moleküler yapılar, örneğin 3,6 nanometre uzunluğunda çubuklar, 1,8 nanometre uzununda hilaller elde edildi. Ayrıca pek çok farklı ve yeni yapının tasarlanmasına yardım edecek bir bilgisayar yazılımı geliştirildi.

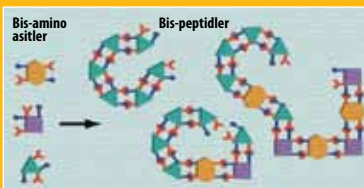
DOĞAL PROTEİNLER

Canlılar 20 farklı amino asidi bir araya getirerek -genel olarak kısa olduklarında peptit uzun olduklarında protein olarak adlandırılan- esnek zincirleri oluşturur. Amino asitler birbirine karboksil ve amin uçlarının tepkimesi sonucu oluşan amit bağlarıyla bağlanır. Proteinin son şekli, zincir boyunca bağlı amino asitlerin birbiri ile etkileşimlerinin toplamı olarak ortaya çıkar. Bu da yeni bir amino asit diziliminin hangi şekle sahip olacağını tahmin etmenin son derece karmaşık olması sonucunu doğurur.



ÖNGÖRÜLEBİLİR BIS-PEPTİTLER

Kimyacılar iki çift karboksil ve amin ucu taşıyan yapı taşı kütüphaneleri üretti. Bu yapı taşları yani monomerler birleştiklerinde bis-peptid denilen ve bis-amino asit dizilimine bağlı olarak şekli tahmin edilebilen, sağlam zincirler oluşturur. Bu sayede kimyacılar bis-amino asitleri belli bir sıralamada birleştirerek yapısı kesin olarak tasarlanabilen nano yapılar üretebilir.



Moleküler legolara genel bakış

Proteinler doğanın nano makineleridir. Ara vermeksizin çok sayıda biyolojik görev yerine getirirler. Proteinler esnek amino asit zincirlerinin hayli karmaşık bir şekilde katlanması sonucu işlevsel biçimlerini kazandığından bilim insanları yeni bir proteinin şeklini (ve dolayısıyla işlevini) kolayca tahmin edemez.

Kimyacılar bis-amino asitler denilen ve birbirlerine bağlandıklarında protein benzeri yapılar oluşturan moleküler yapı taşı kütüphaneleri geliştirdi. Bis-amino asitler, birbirine tek noktadan bağlanan doğal amino asitlerden farklı olarak birbirlerine iki noktadan bağlanır, bağlandıklarında sert zincirler oluşturur. Bu sayede sağlam, şekilleri kolayca tahmin edilebilir ve tasarlanabilir protein benzeri yapılar olan bis-peptidler elde edilir.

Bis-amino asitlerin Lego gibi farklı birleşimlerde birbirine eklenmesiyle, istenilen şekillerde tasarlanabilen proteinlere benzer yapılar, yani bis-peptidler elde edilir. Bis-peptidler ilaç olarak, önemli tepkimeleri katalizleyen enzimler olarak, kimyasal sensörler, nano ölçekli vanalar ve bilgisayarlar için depolama cihazları olarak kullanılma potansiyeline sahiptir.

Uygulamalar

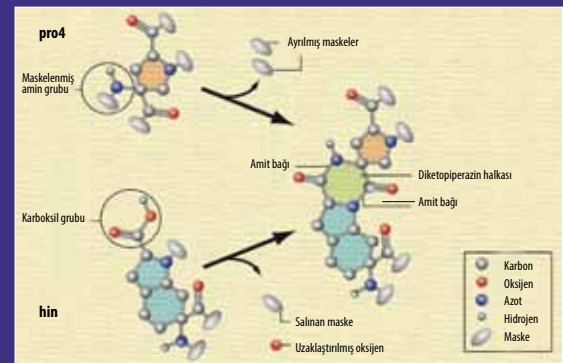
Bu teknoloji, özgül işlevler gerçekleştirecek moleküllerin oluşturulması için geliştirilmiştir. Başlangıç hedeflerinden biri sensörlerdir. Hedef moleküllere, örneğin glikoza, toksinlere, kimyasal silah ajanlarına bağlandığında şekil ve renk değiştiren büyük moleküllerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bağlanma, sensör molekülünün floresan gruplarında dönüşüme ve renk değişimine yol açarak örneğin içinde hedef molekülün bulunduğunu göstermiştir. Bu yöntem aynı zamanda bir dış sinyale göre açılıp kapanabilen ve uzun menteşe moleküllerin oluşturulmasında da kullanılmıştır. Bu moleküllerin üretilmesi hareketlendiricilerin, moleküler vanaların ve bilgisayar hafızalarının yapılmasına yönelik bir adımdır.



KİMYASI

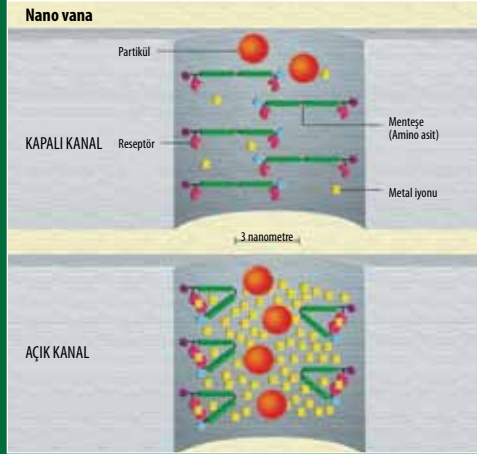
Kimyacılar bis-amino asitleri sentezlerken gelişigüzel bağlanmaları engellemek için uygulamada koruyucu gruplar (maskeler) kullanır. Birkaç basamaktan sonra pro4 ve hin (aşağıda solda) monomerleri birleştirilerek diketopirazin halkası oluşturulur. Bis-amino asitlerdeki bu diketopirazin halkasının ve diğer karbon halkalarının bükülmezliği, bis-

amino asitlerin birleştirilmesi ile elde edilen zincirin sıralılık ve şeklinin tahmin edilebilir olmasını sağlar.

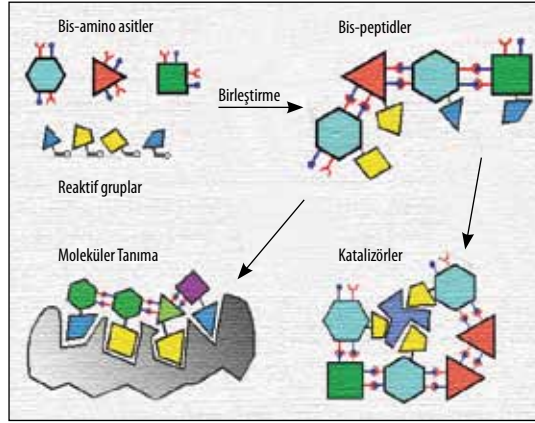
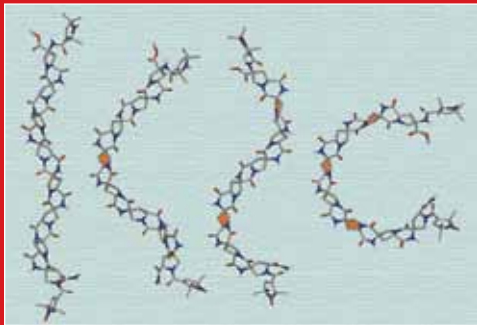


NANO VANALAR

Alüminyum film (gri renkli) üzerine çok küçük gözenekler açılır. Bu gözeneklerin içine sırasıyla çubuk-menteşe-çubuk şeklinde yapılardan oluşan bis-peptid yapıları (pembe-yeşil renkli) bağlanır. Bu sayede nano büyüklükte vana sistemi elde edilmiş olur. Ortama düşük derişimde metal iyonu eklendiğinde vanalar kapalı durur. Bu nedenle partiküller (turuncu renkli) gözeneklerden geçemez. İyon derişimi artırıldığında ortamdaki metal iyonları çubuk şeklindeki bis-peptid yapılarının uçlarına (pembe renkli) bağlanarak nano vanaların açılmasını sağlar. Böylece partiküller (turuncu renkli) alüminyum filmdeki gözeneklerden geçer. Nano vananın açılması, uygun metal iyonunun derişimi artırıldığında henüz bağ yapmamış olan bis-peptid uçlarıyla iyonların bağlanması sonucu gerçekleşir. Nano vananın çubuk şeklindeki kısımları bis-peptidlerden üretilirken esnek olması gereken menteşe bölgesi doğal amino asitlerden elde edilir..



Aşağıdaki bis-peptid örneklerinde görüldüğü gibi sentezlenen moleküller, doğru yerde doğru monomerin kullanılması ile neredeyse düz çubuktan hilale kadar pek çok şekilde üretilebilir.



Çalışılan ilk uygulamalardan biri kolera toksin proteinlerine (Ctx) bağlanarak toksinin etki göstermesini engelleyecek bir sentetik peptid üretilmesidir. Beşgen şeklindeki bu proteinin her köşesinde birbirinin aynı cepler bulunur. Bu cepler ince bağırsağın yüzeyinde bulunan epitel hücrelerinin yüzeyindeki GM1 adlı şekere mükemmel olarak uyur. Bu beş cebin epitel hücrelerinin yüzey şekerlerine bağlanması, zincirleme bir dizi olayı tetikleyerek önlem alınmadığında ölüme götürebilecek ishale neden olmaktadır. Bilim insanları bu ceplerden karşılıklı ikisine uyacak bir şekle sahip uçlarına şeker bağlı çubuk şeklinde- bir bis-peptid tasarlamıştır. Bu sayede toksinin hücrelere bağlanmasını engelleyerek hastalığın önüne geçmeyi hedeflemişlerdir. Aynı yöntem HIV ve EBOLA virüslerine karşı da uygulanmaya çalışılıyor.

Bir başka ilginç uygulama bis-peptidler tarafından çalıştırılan nano ölçekli vanaların üretimidir. Çubuk-menteşe-çubuk düzeninde üretilmiş bis-peptidler sayesinde, tetikleyici olarak görev alan metal iyonlarının derişimi değiştirilerek, istenildiğinde açılıp kapanabilen nano yapılar üretilmiştir. Sistemin hastanın durumunu kontrol ederek doğru zamanda ilaç salımı yapabilmesi hedefleniyor.

Çubuk-menteşe-çubuk şeklinde üretilmiş bis-peptidlerden oluşan yapılar ile bilgisayarlar için hafıza elemanları üretilebileceği öngörülmüyor.

Bu tekniğin geliştirilmesinin çok daha işlevsel nano makinelerin üretimine yol açacağı düşünülüyor: Örneğin hücre içinde proteinlerin inşasından sorumlu, ribozom benzeri, düzenleyici gibi kompleks nano araçların oluşturulması, dış bir programcı kontrolünde diğer nano makinelerin çevriminden sorumlu olabilir. Şimdilik bu ancak gelecekte gerçekleşebilecek bir rüyadır.

Kaynaklar

Schafmeister, C. E., Brown, Z. Z., Gupta, S., "Shape-Programmable Macromolecule", *Accounts of Chemical Research*, Sayı 41, s. 1387-1398, 2008.

Schafmeister, C. E., "Molecular Lego", *Scientific American*, Sayı 17, s. 22-29, 2007.