

Molekül Araştırmalarında Devrim Kimyagerler Bilya Oynuyor

Kimyagerlerin sabrı tükeniyor. Yıllarını ismarlama bir molekül yapabilmek için canla başla çalışarak harcamayı artık kabul etmiyorlar. Üstelik, ürettikleri yeni molekül ya umdukları gibi sihirli bir ilaca malzeme olamazsa ya da devrim yaratacak bir katalizör değilse... Artık sadece bir moleküler yapıyı hedef almaktansa, bir işlemle, yüzlerce hatta binlerce bileşik üretme yolunu seçiyorlar. Bu yolla, aradıkları sihirli özelliklere sahip ürünü bulma şanslarını artırmaya çalışıyorlar.

Oynanan yeni oyunun adı, "birleştirme kimyası". Kimyagerler bu yapboz oyununun parçaları olan bir miktar reaktif alıyor, olabilecek tüm kombinasyonlarda biraraya getiriyorlar. Amaç; ne kadar farklı molekül olasılığı varsa üretmek, üretirken de bu moleküller tarafından oluşturulan kombinasyonları gözlemek. Sonuç; ilginç özellikleri denetlenebilen bir düzine kimyasal ürün içeren bir "kimyahane" oluşması.

Şimdi, ok atma oyunu oynarken çok acı bir yenilgiye uğradığınızı düşünün. Bunun üzerine daha iyi model bir ok yapmaya koyulduunuz. Geleneksel yöntem, okların hedefe en iyi şekilde ulaşmasını sağlayacak özellikte yapılmasını gerektirir. Sonunda en uygun ucu, en uygun gövdeyi ve okun arkasına takılan küçük tüycüğü seçtiniz. Bu yöntemde okun tüm parçaları, olası tüm şekillerde bir araya getirilir ve bu şekilde elde edilen tüm oklar hedefe fırlatılır. Okların içinde işlevini en iyi şekilde yerine getireni yapabilmek için yararlanılan formül ise, ulaşmak istenen sonuçtur.

Birleştirme kimyasında en dolambaçsız tekniğe "paralel sentez" deniyor. Açıl klorür ailesinin sıradan üyelerinden bir bileşik ile bir aminin sıradan tepkime-

sini ele alın. Eğer beş amin, beş açıl klorürle tepkimeye girerse 25 değişik ürün elde edebilirsiniz. Bu 25 ürünü, içlerinde farklı reaktiflerin bulunduğu dört deney tüpü arasında paylaşmak yeterli. Ürünlerin bu reaktiflerle tepkimeleri sonucu yüz değişik ürününüz olacaktır.

Bugün, her tüpe reaktifleri önceden bilinen bileşikler ekleyerek, paralel sentezi otomatik olarak yapabilen robotlar var. Ama, pratikte paralel sentez, 100 bileşiği bir defada üretmek için kullanılmıyor.

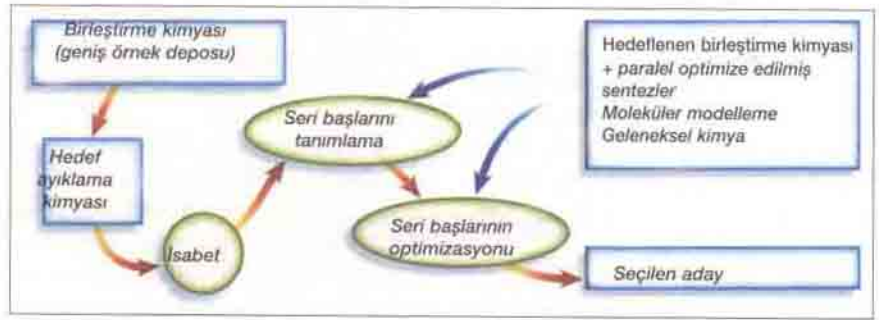
"Ayrışık sentez" adlı, daha yeni bir teknik, çok önemli kimyahanelerin üretilmesini sağlıyor. Bu yeni yöntem sayesinde, birleştirme kimyasında önemli gelişmeler kaydediliyor. Ayrışık sentezin ortaya çıkışı Rockefeller Üniversitesi'nden Bruce Merrifield'in peptid adıyla anılan, uzun zincirli amino asitlerin sentezinde bir otomatizasyon yöntemini bulduğu 1960'lara kadar uzanıyor (Bu çalışmalar Merrifield'a 1984 yılında kimya dalında bir Nobel Ödülü kazandırmıştı). Modern görüşe göre, bu araştırmaların en önemli getirisi otomatizasyonda değil, Merrifield'in her bir peptidi, üzerlerine yaymayı akıl ettiği kimyasal olarak reaksiyona girmeyen (nötr) küçük polimer bilyalardadır. Önceleri, on amino

asidin peptidinin üretimi bir çözelti aracılığıyla gerçekleştirilirdi. Bu on etabın her birinin sonunda kimyager, diğer etabın hazırlığı sırasında bileşiği yalıtımak ve arıtmak zorundaydı. Ama şimdi, katı polimer bilyalar her etapta filtre edilerek elde ediliyor, peptid kısmen de olsa kararlı olarak orada bulunuyor.

Ayrışık sentezde, benzeşik polimer bilyalar, birleştirme yöntemi ile karıştırılarak kullanılır. 10 mikrometre çapında 100 000 polimer alınarak, her biri baştaki aynı moleküle sabitlenebilir. Bilyalar beş ayrı gruba ayrılabilir ve her grupta farklı bir kimyasal tepkime meydana getirilir. Şimdi elinizde beş değişik bileşik oldu. Daha sonra bütün bilyalar karıştırılır ve tekrar gruplara ayrılır. Eğer bu gruplara beş yeni tepkime uygulanırsa bu defa 25 bileşik elde edilir. Bu işlem dört defa daha tekrarlandığında ise, her molekül kendisi için uygun olan bilyaya sabitlenir ve tam 15 625 değişik bileşik elde edilir.

Buraya kadar herşey son derece basit görünüyor. Zor olan şey ise, kullanılacak olan anamaddenin parçalarını ve onlara uygulanacak tepkimeleri seçmektir. Kaliforniya Berkeley Üniversitesi'nde araştırma kimyası üzerine çalışan Jonathan Ellman "bazı insanlar bunun sadece kaba güç olduğunu düşünüyorlar. Ama, bu yöntemi ortaya koyma ve bütün bu bileşikleri üretmeyi başarabilme, hiç kuşkusuz son derece iyi düşünülmüş bir çalışmayı gerektirir." diyor.

Bileşikler ve kimyasal tepkimeler, büyük miktardaki benzeşik ürünlere tercih edilen, molekül çeşidi bakımından zengin kaynakları yaratabilmek için büyük bir özenle seçilir. İşlemin her evresinde, ortaya çıkan ürünün ne olduğundan emin olabilmek için deneyin ve hassas



Birleştirme kimyası çeşitli düzeylerde işletilebilir. İkinci çok sayıda molekül içeren bir kimyahaneye, bu moleküllerin kesin hedefle uyuşanlarını araştırmak için kullanılır. Daha sonra bu moleküller, biyolojik testlere olumlu cevap veren bileşikleri seçmek üzere sınıflandırmaya tabi tutulurlar. İkinci düzey daha aşağıda, isabet bölgesinden ve ilk seri başlarının tamamlanmasından sonraki bir yerde bulunur. Birleştirme kimyası, bu seri başlarını optimize etmek ve benzeşik molekülleri bir araya getirmek için kullanılır.

testlerin konusu olan tepkimeler eşit şekilde yapılır.

Kaçınılmaz olan diğer evre; bütün işlem boyunca her molekülü tanıyabilmek için, hazırlanmaları ölçüsünde molekülleri etiketlemektir. Bugün, bu işi yapabilmek için pek çok farklı teknikten yararlanılıyor. Örneğin; işlemin her evresinde bilyanın belirli bir bölgesine nötr bir bileşik eklenebilir. Böylece daha sonra, gaz fazındaki kromatografi aracılığıyla çözülebilecek bir işaret yapılmış olur. Bir diğer yöntemde de her evreye, DNA alfabesinin dört harfinden biri olan bir nükleotid eklenir. Ayrım daha sonra, DNA ayrımını genişletmeye olanak tanıyan polimerleşmiş enzim tarafından katalize edilen, zincirleme bir tepkime aracılığıyla fark edilebilir.

Kaliforniya La Jolla'dan araştırmacılar, elektronik bellek yongaları kullanarak molekülleri etiketleme yoluna gitmişler. 1995'te Scripps Araştırma Enstitüsü'nden K.C. Nicolaou ile IRORI Kuantum Mikrokimya Topluluğu'ndan Xiao-Yi Xiao ve meslektaşları, molekülleri bir mikroışlemede bulunan kapsülün içindeki bilyaların üzerine yaydılar. Kapsüllerin çeperleri, kimyasal reaktiflerin geçmesine izin verecek kadar aralıklı ama, polimer bilyaları tutacak kadar da incedir. Her evrede araştırmacılar bilyanın sergilendiği tepkimenin detaylarını kaydedebilmek için, her mikroışlemciye bir

radio sinyali gönderiyor. Bu veriler de moleküller tamamlandığında mikroışleminin üzerinden okunmuş oluyor.

Elektronik etiketleme, anında okumaya olanak sağladığı için çok avantajlı. Ayrıca bu yöntem, kimyagerlere molekülleri ürettikleri tepkimeleri seçme konusunda büyük bir özgürlük tanıyor. Bu sayede, çok kırılğan olan kimyasal etiketleri yok etme tehlikesi bulunan tepkimeleri bile kullanabiliyorlar. Ama, bu teknik henüz emekleme aşamasında ve bazı eksiklikleri var; örneğin, her mikroışlemci boyutları da oldukça önemli olan, kendi iletişim antenine sahip olmalı (Çevresi 12 mm). Görüldüğü gibi elektronik sistem, yüzlerce binlerce bileşikten oluşan bir kimyahaneye üretmekte kullanılmak için fazla hacimli. Xiao ve meslektaşları, yüksek teknoloji bilyalarını küçültmeye çalışıyorlar ve yakında pratik bir etiketleme sistemini piyasaya çıkarmayı umuyorlar.

Farmasötik (ilaçbilim) endüstrisinde birleştirme kimyası, yeni ilaç araştırmaları konusunda bir devrim yarattı. Bu yöntemle üretilmiş bir ürün henüz ticarileşmedi, ama birleştirme yöntemleriyle elde edilen ve sinir sistemi üzerinde etkili, umut veren bir bileşiğin insan sağlığına olumsuz etkileri ölçülmeye çalışılıyor.

Indianapolis'deki Lilly Laboratuvarı bu ilacı, istenilen özelliklere sahip olduğu bilinen bir molekülden



başlanarak uygulanan "lider optimizasyon" yöntemi ile bulmuş. Kimyagerler, bu birbirine yakın aileden gelen birkaç elemanın aynı özelliklerini daha iyisine sahip olacağı umuduyla, benzeşik yapılarla zenginleştirilmiş, belirli sayıda molekül üretmek için, moleküllü çoğaltırlar.

Başka araştırmacılar, çok daha değişik bir yöntem yöneldiler. Bu yöntemde henüz pek tanınmayan kimyasal bir yapıdan yola çıkılıyor. "Lider nesil" denilen bu yöntem, gerçekten bilinmeyen bölgeleri keşfettiği ölçüde ilginç. Harvard Üniversitesi'nden Eric Jacobsen ve arkadaşları tarafından uygulanan bu yöntem, kimyanın başka bir alanına daha el atıyor: stereoseçici katalizörlerin araştırılması. Bu madde, bir tepkimenin sonunda "enantiomer" ikilisinden birinin ya da diğerinin görünümünü saptar. Bu "birbirlerinin ayna görüntüsü" olan moleküller ilaçlarda kullanıldıklarında çok değişik sonuçları olabiliyor. Bunun en iyi örneklerinden biri olan talidomid, embriyodaki ciddi kusurları uyardığı halde, onun enantiomeri hiçbir tehlikesi olmayan bir yatıştırıcıdır. 1960'larda bu ilaç, gebe kadınlar tarafından da kullanılıyordu ve sonuçları korkunç oldu. Bu tür olaylarda istenen molekülün üretildiği tepkimeyi aktive eden katalizör çok yararlı bir madde olabilir.

20 yıl boyunca geleneksel yöntemlerle yapılan araştırmalar sonunda 10'dan az enantioseçici katalizör elde edildi. Bu sınırlı seçim hakkı, kimyagerlerin bu maddelerin özellikleriyle ilgili ciddi ilerlemeler kaydetmelerini engelliyordu. Klasik yöntemle, daha fazlasını elde etme umudu çok zayıftı. Bu durum, kimyagerlere son gelişmelerden yola çıkarak birleştirme kimyasına eğilmeleri fikrini

verdi. Jacobsen'e göre, bu hiç beklenmedik buluşlara neden olabilecek bir yetinin gelişmesini sağlayan bir alettir.

Bugün Jacobsen, kendi kimyahanesinde 10 000 bileşik ve üç tepkime için enantioseçici katalizörler bulmuş durumda, ama ilerlemeler yavaş. Birleştirme yöntemiyle elde edilen bu çok sayıdaki bileşik üzerinde deney yapmak çok fazla zaman gerektirir. Her deneyin sadece birkaç saat sürdüğünü düşünsek bile bütün işlemi gerçekleştirmek birkaç yıl alır. Günümüzde, çok miktarda bileşiği hızlı bir şekilde test edebilme olanağı sağlayan tekniklerle bu darboğaz aşıyor. 1991'de Arizona Kanser Merkezi'nden Kit Lam 3 ya da 4 saat içinde milyonlarca peptidin ayrılabilceğini gösterdi. Testte sadece aktif bir bileşiği taşıyan bilyalar boyandı. Lam ve arkadaşları geliştirdikleri sonda ile doğal bir peptidin betaendorfün anti-korunu aldılar ve anti-kor özel bir amino asit zincirine(tirozin-glisin-gli-

Yüksek sıcaklıkta, bakır oksitten yapıma 128 süperiletkenli bir kimyahane. Yoğun sayılabilecek dört elementin (bizmut, bakır, stronsiyum ve kalsiyum) yataklarının depolanmasıyla bu kimyahane gerçekleşir. Her depoda, araştırmacılar taşıyıcıları farklı şekillerde gizler. Her biri, yatakların tek bir kombinasyonuyla uyumlu 128 numune elde edilir.



sin-penilalnin-lösin) katıldığında renklenmeyi uyaran bir enzimle biraya getirdiler. Araştırmacılar bu sondayı, polimer bilyalarının üzerinde ayrışma sentezi deneyerek hazırladıkları beş farklı amino asitin 2,5 milyon peptidinden oluşan kimyahaneye kattılar. Lam, söz konusu zincirin kimyahanede bir yerde kendi kendine oluşacağını düşünmüştü; enzim anti-kor hedefe katıldığında fark edilebilir hale gelir, çünkü üzerinde olduğu bilya turkuaz bir renk alacaktır. Gerçekten de altı bilya bu rengi aldı. Bunun üzerine Lam, hangi ayrışma sentezi deneyi olursa olsun, benzer metodların işleyeceğini düşünmeye başladı. Jacobsen ve ekibi de vargüçleriyle bileşikleri sınaama sorununu çözmeye çalıştılar ve milyonlarca stereoseçici katalizörü bir çırpıda sınaamanın yolunu buldular.

Öyle gözüküyor ki, birleştirme kimyası, süperiletkenler ve diğer yeni endüstriyel madde araştırmalarını hızlandıracak. Süperiletkenler (sıfıra eşit öz direnç) en ufak bir kaybın olmayacağı bir enerji dağıtımına olanak sağlayarak elektrik endüstrisinde devrim yapabilecekti.

Ne yazık ki, süperiletkenliğe yatkın maddelerin çoğu bu özelliğe sadece mutlak sıfır sıcaklığına (-273 °C) yakın

sıcaklıklarda sahipler. Sıcaklık -140°C'ye yükseldiğinde süperiletkenlik özelliklerini yitirdiklerinden, tüm dünyada araştırmalar sürmesine karşın, yüksek sıcaklıkta yapılan deneylerin çok azı başarıya ulaştı.

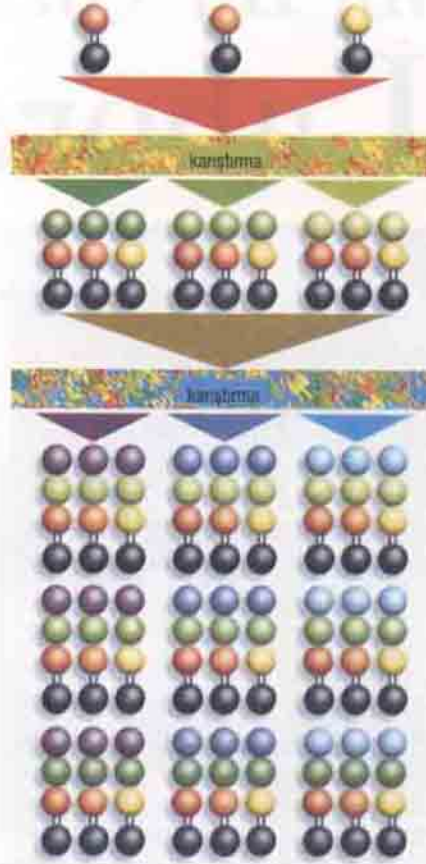
1994'te birleştirme yöntemi kullanılarak yapılan tek bir deneyle, yüksek sıcaklıkta 4 süperiletken üretimi başlandı. Lawrence Berkeley Ulusal Laboratuvarı'nda Xiao-Dong Xiang'ın başkanlık ettiği bir ekip ve Kaliforniya Berkeley Üniversitesi'nden Peter Schultz, magnezyum oksitten ya da

lantan alüminattan yapıma, küçük boyutlu (2,5 cm) bir kare desteğin üzerine değişik kimyasal elementleri üst üste koyarak, 128 bileşik *kimyahane* oluşturdular. Her katman için taşıyıcı, farklı bir maske tarafından kısmen gizleniyor. Maskeler, katmanlar üzerinde değişik kombinasyonlar oluşturan taşıyıcıların 128 görüntüsünü bu şekilde düzenliyor.

Temelleri oksit olan süperiletkenler ailesi, yeni çalışmalara konu olurken, Xiang ve Schultz tarafından elde edilenleri yeni şeyler değil. Ama deneyleri, bu yöntemle çok hızlı ilerlendiğini kanıtıyor. "Kristal yapılarını vererek bakır oksit bileşiği yapma şansı yüksek yedi element seçiyoruz ve daha önceden bulunmuş yüksek sıcaklıktaki bakır oksit süperiletken elementlerin aralarındaki kombinasyonu ortaya çıkarıyoruz." diyen Xiang, sözlerine şunları ekliyor "Bu deney bir kavramı kanıtlamamıza izin verdi." Xiang, benzer yöntemleri başka maddelere uygulayarak yeni süperiletkenler bulmayı umuyor.

Xiang ve Schultz tekniklerini elektrik direnci manyetik alana girildiğinde değişikliğe uğrayan, manyetik direnç özelliğine sahip yeni maddeler bulmaya yöneltmişler. Bu maddeler birçok aygıtta kullanılıyor, özellikle de bilgisayar disketi okuyucusu ve yazıcılarının kafalarında. Araştırmacılar disketlerin verilerden daha fazlasını kapsayabileceğini ortaya çıkarmak için dirençteki değişimleri kanıtlayacakları maddeler bulmayı umuyorlar.

1993'te manyetik direncin büyük ölçekli etkileri, magnezyum oksit bileşiklerinde ortaya çıkmaya başladı. Bunun üzerine Xiang ve ekibi, çeşitleri çoğaltmayı denediler. "Magnezyum oksidin yerini, benzer özelliklere sahip olan başka metallerle (geçiş elementleri) doldurmayı düşündük." diyen Xiang ve ekibi, kobalt oksit kullanmakla isabetli davrandı-



Kimyahaneler bir tepkimeler dizisi ürünlerinin karıştırılması ve tekrar dağıtılmasıyla polimer bilyaların üzerinde oluşan molekül gruplarının olası tüm kombinasyonlarını barındırır. Kullanılan çok sayıda bilya üçe ayrılır. Her bölüme farklı senton nakledilir (renkil olarak resimlenen). Bilyalar karıştırılır ve her üç türü de içecek şeklinde tekrar üçe ayrılır. Sentezin sonunda, her bilya üzerinde sadece tek bir molekül türü taşır (solda). Kimyasal olarak çok güçlü olan polistiren mikrobilyalar, katı (solid) destek sentezlerinde kullanılır. Bir robot reaktiflerin tüm olası kombinasyonlarını gerçekleştirir. Bu teknikte teorik olarak robot, haftada yüz bileşik üretebilir (yukarıda).

lar. Xiang "Çok şanslıydık. Kobaltlı *kimyahane* içinde sadece iki deney yaptık ve manyetik direnç bakımından zengin birçok yeni bileşik bulduk." diye açıklarken, günde 10 000 bileşik yapabilecek otomatikleşmiş bir yöntem bulmaya koyuldu.

Ancak, elde edilen ürünlerin ayrım düzeyinde yine bir darboğaz oluştu. Bugüne kadar ekip, elektrik akımı geçirip, değişik manyetik alanlara yerleştirerek, yeni bileşiklerini "elle" ayırmış. Ama, binlerce yeni bileşik üretildiğinde bu yöntem yetersiz kalacak.

Araştırmacılar, mikro dalgalar yardımıyla, tarama mikroskobu ile *kimyahane*nin yüzey görüntüsünü oluşturacak yeni maddeleri analiz edecekler. Yüksek dirençli maddeler, mikrodalgadaki enerjinin çoğunu soğur-

mak ve geri kalanını da yansıtmak eğilimindedir. Xiang, mikrodalgalar tarafından verilen görüntülerin, 0,1 mm aralıklı bileşiklerin direncini ölçebileceğini yani, sistemin birkaç saat içinde 10 000 bileşiği sinamaya izin vereceğini düşünüyor.

Birleştirme kimyasının geleceği parlak görünüyor. Belki günün birinde bir milyon kimyasal ürün içeren, tıkabasa dolu bir *kimyahane* tasarlanır. Şu anda, daha hızlı deneyebilmeye olanak tanıyan yöntemler bulabilmek için kelimenin tam anlamıyla bir savaşım veriliyor. Ama ne olursa olsun, kimyagerler şundan emin olmalı ki, ellerinde hiç yılmadan denemek gibi bir silah varken, çok yakında hedefi tam onikiden vuracaklar.

Smith, M., La. *Research*, Mayıs 1991
Çeviri: Elif Yılmaz

