

ÖZET

HÜCRESEL UYGULAMALAR İÇİN MANYETİK KUVVETLERİ KULLANAN KISMİ YERÇEKİMİ PLATFORMU TASARIM VE ÜRETİMİ

Buluş, uzay biyolojisi alanında bilgi üretmek amacıyla manyetik prensiplerden yararlanarak tasarlanmış canlı hücrelerin üzerindeki ağırlık kuvvetlerini azaltarak, farklı gezegen ve uydulardaki kütle çekimine maruz kalan hücrelerin morfolojik ve fonksiyonel adaptasyonlarını test edebilecek bir hücre kültürü platformu ile ilgilidir.

10

15

20

25

İSTEMLER

1. Hücresel uygulamalar için manyetik kuvvetleri kullanan yerçekimi platformu olup özelliği; en az bir m² (1) üzerine konumlandırılan hücrelerin üzerine etki eden net kuvveti yerçekimine ters yönde manyetik kuvvet oluşturarak azaltan, hücre kültürü lam (3) üzerinde yer alan, delinmiş bir polimer kuyu (5) içeren bir hücre kültür platformu (2) olarak karakterize edilmesidir.
2. İstem 1'e uygun hücre kültür platformu olup özelliği; hücre kültürü platformunun (2) altına ve üstüne, aynı kutuplar birbirine dönük olacak şekilde konumlandırılan m² silindirik ve/veya delikli tip neodimiyum m² olmasıdır.
3. İstem 1'e uygun hücre kültür platformu olup özelliği; hücre kültür platformunun hücre kültür lam ile söz konusu lam üzerinde yapışkan bant (4) ile birleştirilmesidir.
4. Hücre kültür platformu hazırlama yöntemi olup özelliği; platform içerisindeki hücrelerin üzerine etki eden manyetik kuvvetin artırılması ve dolayısıyla net kuvvetin azaltılması; besi ortamı manyetik doygunluk değeri (χ_m) ve manyetik akı yoğunluğu (B) değiştirilerek sağlanmasıdır.
5. İstem 4'e uygun hücre kültür platformu hazırlama yöntemi olup özelliği; hücreleri çevreleyen besi ortamı farklı manyetik doygunluk değerlerinin (χ_m), besi ortamına farklı konsantrasyonlarda paramanyetik iyon ilave edilmesi ile sağlanmasıdır.
6. İstem 4'e uygun hücre kültür platformu hazırlama yöntemi olup özelliği; hücrelerin bulunduğu ortamı farklı manyetik akı yoğunluğu ve dağılımı en az bir m² farklı şekillerde yerleştirilmesi ile elde edilmesidir.

TARİFNAME

HÜCRESEL UYGULAMALAR İÇİN MANYETİK KUVVETLERİ KULLANAN KISMİ YERÇEKİMİ PLATFORMU TASARIM VE ÜRETİMİ

5 **Buluşun İlgili Olduğu Teknik Alan**

Buluş, uzay biyolojisi alanında bilgi üretmek amacıyla manyetik prensipler kullanılarak tasarlanmış hücre kültürüne olanak sağlayan biyoteknolojik bir platform ile ilgilidir.

Buluşla İlgili Tekniğin Bilinen Durumu (Önceki Teknik)

Mekanik kuvvetler canlı dokularında sağlıklılık form ve fonksiyonun oluşmasında rol oynayan temel parametrelerin arasında yer almaktadır ve bu mekanik kuvvetlerin ortadan kalktığı koşullar, canlı dokular için yıkıcı etki meydana getirebilmektedir. Bu yıkıcı etki, insanların uzun süreli olarak uzayda kalmalarını önündeki en büyük engel olarak görülmektedir. İnsan hücre, doku ve organlarını ağırlıksız ortama adaptasyonunu anlamak amacıyla hücre ya da organizma tabanlı birçok biyoteknolojik metod yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat uzay yolculuklarının uzun vadedeki en önemli hedeflerinden birisi bu yolculuklar sonunda bir uydu ya da gezegenin kolonize edilmesidir. Örneğin Ay ($g=1.6 \text{ m/s}^2$) ya da Mars ($g=3.7 \text{ m/s}^2$) gibi astronomik cisimler üzerinde Dünya'ya oranla daha küçük fakat sıfırdan farklı kütle çekimleri bulunmaktadır. Tekniğin bilinen durumunda bu cisimlerin yüzeylerinde kolonizasyon başladığında oraya adapte olacak ya da orada doğacak insanların geçireceği biyolojik adaptasyonlar ile ilgili öngörü yapmaya yarayacak teknolojiler oldukça limitlidir.

Uzay biyoteknolojisi konusu yaygın olarak çalışılmamakla beraber, stratejik önem taşımaktadır. Uzay ile ilgili faaliyetler, haberleşme, gözlem, keşif ve savunma gibi insanları olarak yapılabileceği gibi, artan bir oranda uzayda insan varlığının zorunlu olacak gelişmelerin de yaşanacağı beklenmektedir.

Uzay biyolojisi üzerine yapılan bilim insanların ortak motivasyonu yerçekiminin değiştiği uzayın farklı noktalarında canlılığın gelişmesinin mümkün olup olmadığını anlamaktır. Bu çerçevede gerçekleştirilen güncel bilimsel çalışmalar etki değeri oldukça yüksek bilimsel çalışmalar sunabilmektedir. Buna rağmen, uzay biyolojisi konusunda yapılan çalışmalar ya tamamen ağırlıksız ortam üzerine ya da kütle çekim etkilerini tamamen göz ardı ederek kimyasal ve termodinamik kompozisyonlar üzerinden yürütülmektedir.

Prensipte, cisim üzerine etki eden kütle çekim kuvvetlerine ters yönde uygulanan

manyetik kuvvet aracılığı ile cismin ağırlığının kısmî olarak azaltılabileceği (manyetik hafifletme) ve bu sayede uydu ve gezegenlerdeki farklı kütle çekimlerinin modellenebileceği bilinmektedir. Tekniğin bilinen durumunda manyetik kuvvetler cisimlerin levitasyonunu sağlamak amacıyla kullanılmış ve azaltılmış kütle çekimi oluşturulması amacıyla manyetik kuvvetlerin dereceli kontrolünü sağlayan bir manyetik hafifletme tekniği daha önce tanımlanmamıştır. Bahsi geçen önceki teknikte, CN106471370 numaralı patent dokümanı heterojen bir hücre topluluğunu manyetik olarak duyarlı bir ortam içerisinde ve manyetik alan gradyende manyetik kuvvet ve yerçekimi kuvvetlerinin dengelendiği pozisyonların farklılığından yararlanarak ayrılabilen bir sistemi tanımlamaktadır. Söz konusu buluş sisteminde hücreler ayrılmakta ve tamamen ağırlıksız olarak süspansiyon bırakılmaktadır. Bu nedenle yer çekiminin kısmî olarak azaltılması ve farklı astronomik ortamlarda etkili olan değişken yer çekiminin biyolojik etkilerinin araştırılmasına imkan vermemektedir.

Buluşun Kısa Açıklaması ve Amaçları

Buluşun öncelikli amacı kolonizasyonu planlanan uydu ya da gezegenin kütle çekimini dünyada modelleyebilmektir.

Buluş ile canlı hücrelerin üzerindeki ağırlık kuvvetlerini azaltarak, farklı gezegen ve uydulardaki kütle çekimine maruz kalan hücrelerin morfolojik ve fonksiyonel adaptasyonlarını test edebilecek bir hücre kültürü platformu oluşturulmuştur.

Buluş konusu olan hücre kültürü platformu, değişen kütle çekim koşullarında farklı dokuların davranışları ile ilgili hipotezlerin hücresel seviyede analiz imkânı ile test edilmesine olanak sağlamaktadır.

Buluş ile Dünya'da yer çekimine maruz kalan tüm kütleler üzerinde oluşan ağırlık kuvvetinin ters yönde ve şiddeti ayarlanabilen manyetik kuvvetler aracılığıyla istenen oranda azaltılması sağlanmaktadır.

Buluş platformu güneş sisteminde kolonizasyon ihtimali bulunan gezegen ve uydularda canlı hücrelerin göstereceği mekanik adaptasyonların modellenmesi açısından tasarlanan ilk ürün olma özelliğine sahiptir.

Buluş uzayda gerçekleştirilen deneylere kıyasla çok daha kolay ve ucuz bir platform sunmakta, uzay biyolojisi konusu ile ilgili bilgi üretimini kolaylaştırmayı ve hızlandırmayı hedeflemektedir.

Buluş aynı zamanda farklı uygulamalarda kullanılmaya potansiyeli de taşımaktadır. Diyamanyetik bir cisim üzerindeki kuvvetleri manipüle edebilen bu sistem ve metod dizisi uzay biyolojisi çalışmaları ve mekanik kuvvetlerin biyolojik etkisini inceleyen çalışmaların yanısıra

mikro-manipülasyonu bir araç olarak kullanan diğer araştırmalara da etki sağlama potansiyeli taşımaktadır. Örneğin, biyolojik yapılarla temas edecek ve doku ile bütünlük sağlaması beklenen biyomateryallerin geliştirilmesinde son derece kritik olan biyomateryal-hücre etkileşim gücü, biyolojik test sistemleri gibi birçok sağlık uygulamasında önemli olan biyo-molekül afinitesi bu buluşta tanımlanacak prensip ile incelenebilmektedir.

Buluşu Açıklayan Şekillerin Tanımları

Bu buluşla geliştirilen, hücre kültür platformunun daha iyi anlaşılabilmesi için hazırlanan şekiller aşağıda açıklanmaktadır.

10 **Şekil 1:** Paramanyetik ortam içerisinde küresel bir parçacığın dengelenme öncesi ve sonrası üzerine etkiyen kuvvetler (Önceki Teknik).

Şekil 2: Manyetik kuvvet vektörü (F_M) ve yerçekimi vektörünün (F_g) etkisi ile; manyetik levitasyon (I), buluşta hedeflenen azaltılmış yerçekimi (II) ve normal yerçekiminin (III) hücreler üzerindeki gösterimi.

15 **Şekil 3:** Silindirik ve delikli tip neodimiyum mıknatıslar arasında konumlandırılmış hücre kültürü platformundan oluşan, hücreler üzerinde kısmi ağırlık yüklemesi sağlayan buluş sistemi.

Şekil 4: Silindirik ve delikli tip neodimiyum mıknatıslar arasında konumlandırılmış hücre kültürü platformundan oluşan buluş sistemi içerisinde, (A) 30, (B) 45 ve (C) 60 mM Gd^{3+} konsantrasyonu içeren ortamda süspansiyon edilmiş 1.05 g/mL yoğunluğa sahip hücrelere alt mıknatıs yüzeyinde ve alt mıknatıstan belirli uzaklıklarda (a: mıknatıs yüzeyi, b: 0.5 mm uzaklık, c: 1 mm uzaklık, d: 1.5 mm uzaklık) etki eden toplam ivmeyi gösterir grafikler. Hücreler üzerindeki ivme değişimi COMSOL Multiphysics modelleme yazılımı ile çözümlenmiştir.

25 **Şekil 5:** Silindirik ve delikli tip neodimiyum mıknatıslar arasında konumlandırılmış hücre kültürü platformundan oluşan buluş sistemi içerisinde, (A) 30, (B) 45 ve (C) 60 mM Gd^{3+} konsantrasyonu içeren ortamda süspansiyon edilmiş 1.1 g/mL yoğunluğa sahip hücrelere alt mıknatıs yüzeyinde ve alt mıknatıstan belirli uzaklıklarda (a: mıknatıs yüzeyi, b: 0.5 mm uzaklık, c: 1 mm uzaklık, d: 1.5 mm uzaklık) etki eden toplam ivmeyi gösterir grafikler. Hücreler üzerindeki ivme değişimi COMSOL Multiphysics modelleme yazılımı ile çözümlenmiştir.

Buluşu Oluşturan Unsurlar/Kisimlar/Parçalar Tanımlar

Bu buluşla geliştirilen canlı hücrelerin üzerindeki ağırlık kuvvetlerini azaltarak, farklı gezegen ve uydulardaki kütle çekimine maruz kalan hücrelerin morfolojik ve fonksiyonel adaptasyonları test edebilecek hücre kültürü platformunun daha iyi açıklanabilmesi için hazırlanan şekillerde yer alan parçalar/kisimler/unsurlar ayrı ayrı numaralandırılmış olup her bir numaranın açıklaması aşağıda verilmektedir.

1: Delikli Neodimiyum (N52) Magnet

2: Hücre Kültür Platformu

3: Hücre Kültür Lam

10 **4:** Yapışkan Band

5: Delinmiş Polimer Kuyu

D: Denge Pozisyonu

Z: Hücre Kültürü Haznesinin Zemini

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

15 **Manyetik prensipler:** Sistem içerisinde hücre kültürü haznesinin zemini (Z) üzerinde bulunan ve manyetik kuvvet etkisindeki bir parçacık (ya da hücre) üzerine sistemde denge pozisyonuna (D) gelene kadar etki eden net kuvvet (F_{Net}); manyetik kuvvet (F_M), sürüklenme kuvveti (F_D) ve yerçekimi kuvvetinin (F_G) bileşkesidir (denklem 1 seti) (Şekil 1). Bu sistemde, eylemsizlik kuvveti (inertial force, F_i) mikroakışkan manyetoferizindeki düşük Reynolds sayı sebebiyle, Brownian kuvvetin (F_B) ise sadece yeterince küçük parçacıkların (yaklaşık olarak ≤ 10 nm) hareketini anlamlı derecede etkilemesi sebebiyle göz ardı edilebilmektedir.

$$\vec{F}_{Net} = \vec{F}_M + \vec{F}_D + \vec{F}_G \quad \text{ise} \quad m\vec{a} = \vec{F}_M + \vec{F}_D + \vec{F}_G$$

$$m \frac{d\vec{v}_p}{dt} = \vec{F}_M + \vec{F}_D + \vec{F}_G \quad (1)$$

25 Bir parçacık üzerine etki eden F_M ; B : manyetik akıyoğunluğu (Tesla, T), ∇ : del operatörü, \vec{m} : manyetik dipol değerlerine bağlıdır (denklem 2). B miktardan yüzeyinden uzaklaştıkça azalmaktadır. Buradan paramanyetik tuz solüsyonunda ya da ferro sistem içerisinde düşük manyetik alanda üretilen manyetik dipole ulaşabilmektedir (denklem 3).

$$\vec{F}_M = (\vec{m} \cdot \nabla) \vec{B} \quad (2) \quad \text{ve} \quad \vec{m} = \frac{V \Delta \chi}{\mu_0} \vec{B} \quad (3)$$

30 Bu denklemde; V : parçacığın hacmi, μ_0 : boşluğun geçirgenliği (1.2566×10^{-6}

$\text{kg}\cdot\text{m}\cdot\text{A}^{-2}\cdot\text{s}^{-2}$), $\Delta\chi$: parçacık ile onu çevreleyen ortamın manyetik duyunluk (magnetic susceptibility) farkı ($\chi_p - \chi_m$) olarak düzenlenerek F_M değeri ifade edilebilmektedir (denklem 4).

$$\vec{F}_M = \frac{V(\chi_p - \chi_m)}{\mu_0} (\vec{B} \cdot \nabla) \vec{B} \quad (4)$$

$(\vec{B} \cdot \nabla) \vec{B}$ kartezyen koordinat sisteminde genişletilerek:

$$(\vec{B} \cdot \nabla) \vec{B} = \begin{pmatrix} B_x \frac{\partial B_x}{\partial x} + B_y \frac{\partial B_x}{\partial y} + B_z \frac{\partial B_x}{\partial z} \\ B_x \frac{\partial B_y}{\partial x} + B_y \frac{\partial B_y}{\partial y} + B_z \frac{\partial B_y}{\partial z} \\ B_x \frac{\partial B_z}{\partial x} + B_y \frac{\partial B_z}{\partial y} + B_z \frac{\partial B_z}{\partial z} \end{pmatrix} \quad (5)$$

üç boyutta manyetik akı değerlerine ulaşabilmektedir. Belirtilen koşullarda küresel bir parçacığın üzerine etki eden bir diğer kuvvet olan sürtünme kuvveti (drag force) F_D ; R (parçacığın çapı), η (dinamik viskozite), f_d (sürüklenme katsayısı) ve v_p 'ye (parçacığın hızı) bağlı olarak değişecektir (denklem 6).

$$\vec{F}_D = 6\pi R \eta f_d(v_p) \quad (6)$$

Parçacık üzerine etki eden diğer kuvvet F_G ise; V : parçacığın hacmi, $\Delta\rho$: parçacık ile onu çevreleyen ortamın hacimsel yoğunluk farkı ($\rho_p - \rho_m$), g : yerçekimi ivmesi ($9.8 \text{ m}\cdot\text{s}^{-2}$) bağlı olarak hesaplanabilmektedir (denklem 7).

$$\vec{F}_G = V \Delta\rho g \quad (7)$$

Bu durumda, parçacığın denge noktasına (D) ulaşana kadar üzerine etki eden kuvvet düzenlenerek (denklem 8) denge noktasına (D) ulaşıldığında parçacığın hızı sıfır olacaktır ($F_D = 0$) F_{Net} küresel parçacığın denge haline göre düzenlenebilmektedir (denklem 9).

$$\vec{F}_{Net} = \frac{V(\chi_p - \chi_m)}{\mu_0} (\vec{B} \cdot \nabla) \vec{B} + 6\pi R \eta f_d(v_p) + V(\rho_p - \rho_m) g \quad (8) \text{ ve}$$

$$\vec{F}_{Net} = \frac{V(\chi_p - \chi_m)}{\mu_0} (\vec{B} \cdot \nabla) \vec{B} + V(\rho_p - \rho_m) g \quad (9)$$

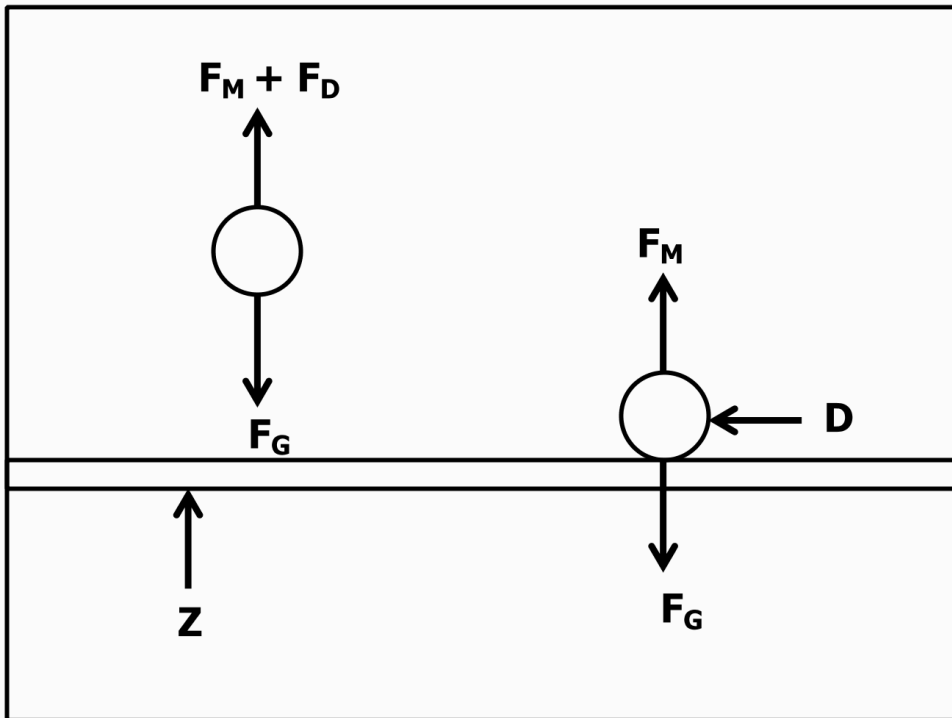
Hücreler gibi diyamanyetik olan parçacıklar manyetik alan uygulandığında manyetik alana antiparalel şekilde hizalanmış bir manyetik dipol oluşturmakta ve bu sebeple manyetik alanın minimum olduğu alana doğru bir manyetik kuvvet oluşmaktadır. Oluşan bu manyetik dipol ise parçacık ile onu çevreleyen ortamın manyetik duygunluk değerine göre değişmektedir. Buluşta, yukarıda ayrıntılarıyla açıklanan fiziksel olaylardan yararlanılarak platform içerisindeki hücrelerin üzerine etki eden manyetik kuvvetin ve dolayısıyla net kuvvetin azaltılmasına besli ortamının manyetik duygunluk değeri (χ_m) ve manyetik akı yoğunluğu (B) değiştirilerek sağlanmaktadır. Hücreleri çevreleyen besli ortamının manyetik duygunluk değeri, besli ortama farklı konsantrasyonlarda paramanyetik iyon ilave edilerek, hücrelerin bulunduğu ortamın manyetik akı yoğunluğu ve dağılımı ise mükhatif ya da mükhatifler farklı şekillerde yerleştirilmesi ile elde edilmektedir. Sonuç olarak hücrelerin üzerine etki eden yerçekimi kuvveti istenen ölçüde azaltılarak bu değişikliğin biyolojik etkilerinin araştırılmasına için kullanılacak bir platform ortaya konmaktadır (Şekil 2). Buluş hücrel uygulamalar için manyetik kuvvetleri kullanan yer çekimi platformu olup, silindirik ve delikli tip neodimiyum mükhatif (1) üzerinde konumlandırılmış hücrelerin üzerine etki eden net kuvveti yerçekimine ters yönde magnetik kuvvet oluşturarak azaltan, hücre kültürü lamının üzerinde yer alan, delinmiş bir polimer kuyu (5) içeren bir hücre kültürü platformu(2) olarak karakterize edilmektedir.

Bahsi geçen silindirik ve delikli tip neodimiyum mükhatif (1) hem oluşturduğu manyetik kuvvet vektörü düzenli ve yüksektir, hem de ortasında bulunan delik mikroskopta doğrudan hücre görüntülemesine izin vermektedir. Mükhatif (1) üzerine yerleştirilen hücre kültürü platformu (2), hücre kültürü lamının (3) (hücre kültürü yüzeyi) üzerine yapışkan bant (4) ile birleşen hassas olarak delinmiş bir polimer kuyudan (hücre kültürü haznesi) (5) oluşmaktadır. Hücre kültürü yüzeyinin mükhatif (1) uzaklığı, kültür yüzeyinde bulunan hücrelerin üzerinde oluşan ters ivmelenmenin şiddetini belirleyen bir faktördür. Bu ters ivmelenme mükhatif (1) uzaklaştıkça azalmaktadır. Hücreler üzerinde yer çekimine ters yönlü ivme yaratabilen ve kısmi ağırlık yüklenmesini sağlayan bu sistem; hücre kültürü platformunun (2) altına ve üstüne, aynı kutuplara birbirine dönük olacak şekilde konumlandırılmış delikli N52 neodimiyum mükhatiflerden (1) oluşmaktadır (Şekil 3). Bu platformda, alt mükhatif yüzeyinde ve alt mükhatif belirli uzaklıklarda hücrelere etki eden ivme COMSOL Multiphysics modelleme yazılımı ile çözümlenmiştir. Farklı yoğunluklara sahip hücreler üzerindeki ağırlık kuvvetlerinin bu buluş ile azaltılabileceğini göstermek amacıyla, bu sistem ile yoğunluğu 1.05 g/mL (Şekil 4) ve 1.1 g/mL (Şekil 5) olan hücreler üzerine etki eden ivmelenme modellenmiştir. Bu modelleme yapılırken hücrelerin üç farklı Gadolinium (III) (Gd^{3+}) konsantrasyonunda süspansiyon edildiği durumda alt mükhatif yüzeyinde ve

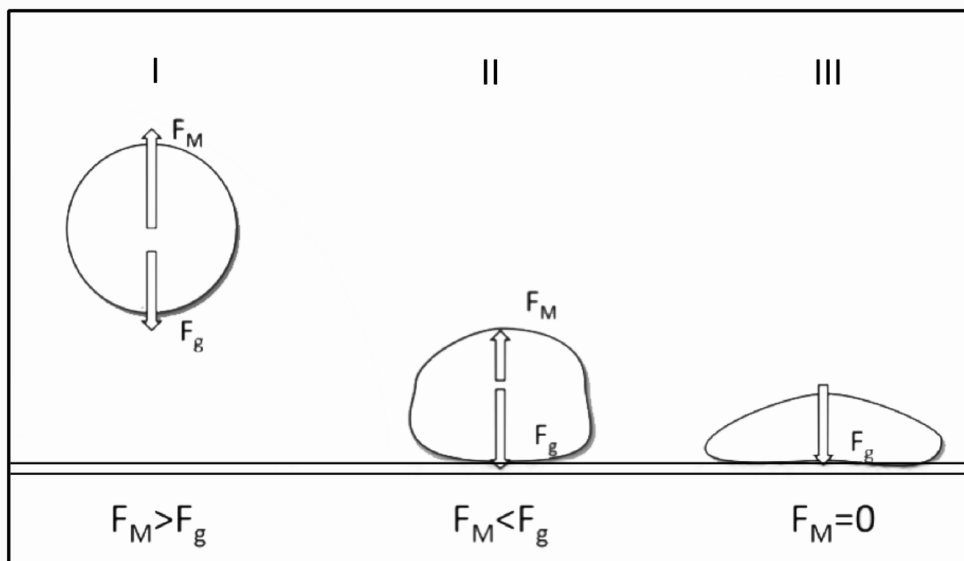
yüzeyden 0.5, 1 ve 1.5 mm uzaklıklarda hücreye etki eden ivmelenme modellenmiştir. Grafiklerdeki (Şekil 4 ve Şekil 5) pozitif ivme değerleri yerçekimi kuvveti ile aynı yöndedir ve sonuçlar seçilen yüzey ve uzaklıklarda hücreler üzerindeki ağırlık kuvvetlerini azaltacak şekilde gerekli ivmelenmenin sistem tarafından sağlanabileceğini göstermektedir.

- 5 Yukarıda açıklanan ve hücreler üzerinde yer çekimine ters yönlü ivme yaratabilen sistem benzer şekilde; (i) hücre kültürü platformunun sadece altına delikli mükhatıf yerleştirerek ve (ii) hücre kültürü platformunun altına, deliğinin içerisine aynı kutupları birbirine dönük olacak şekilde başka bir silindirik mükhatıf konumlandırılmış delikli mükhatıf yerleştirerek de oluşturulabilmektedir.

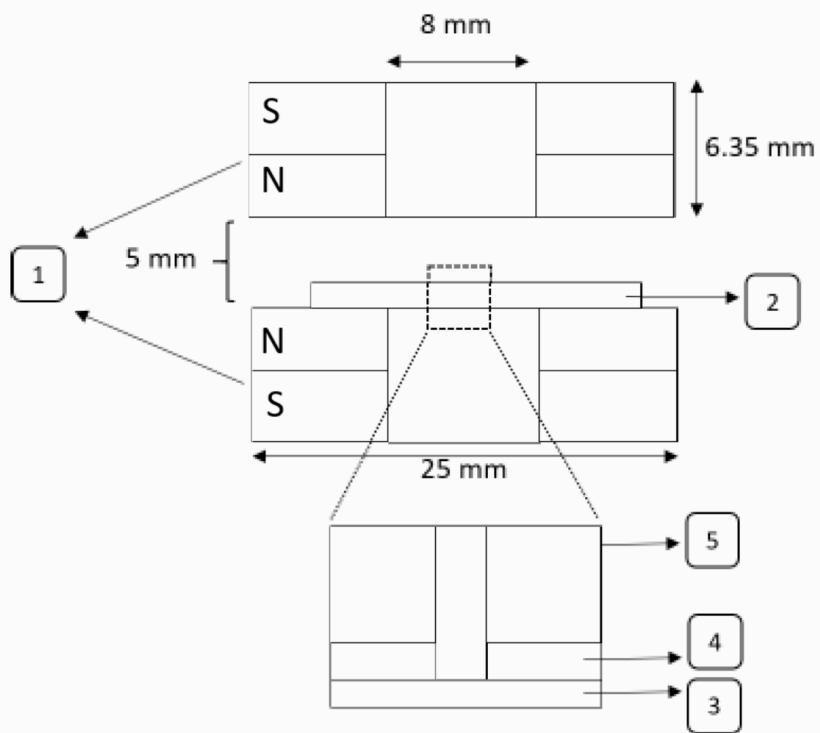
10



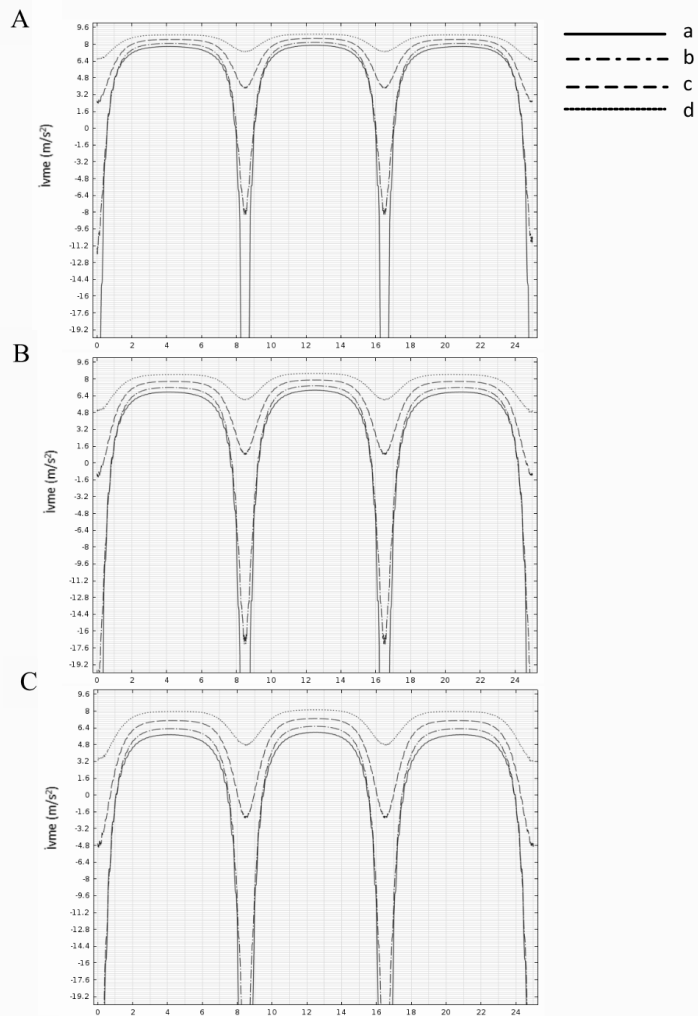
Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3



5/5

Şekil 5