

EN MÜKEMMEL İLACI BİLGİSAYAR BELİRLİYOR

- İlaç kimyacıları yeni ilaçlar geliştirirken, geleneksel "ne çıkarsa bahtına" usullerinden artık uzaklaşıyorlar. Şimdi moleküler biyoloji bilgileri bilgisayar grafikleri ile kombine edilerek, ilaç olmaya en uygun molekül biçimleri ortaya çıkarılmaktadır.

William Ripka

Son on yıl içinde, moleküler biyolojide, bizim biyolojik sistemleri daha iyi anlamamızı sağlayan olağanüstü adımlar atılmıştır. Elde edilen sonuçlar, ilaç geliştirme tekniklerimizde bir devrim yaratacak temeller oluşturmaktadır.

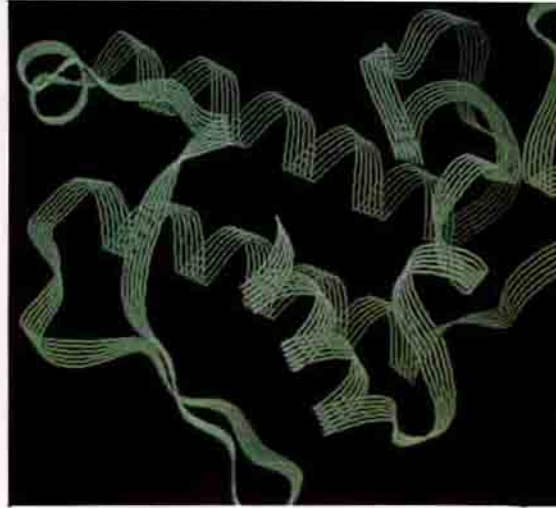
İlaç şirketleri, eskiden ilaç geliştirirken rastgele birçok kimyasal bileşiği denemek ya da bitkilerden veya fermantasyon ürünlerinden elde etmek yoluna gidiyorlardı. Ne var ki, bu yaklaşım zaman alıcı, pahalı ve güvensizdir.

İlaç kimyacıları, önce biyolojik sistemlerin iç yapısı hakkında yeterli ayrıntılı bilgiler sağlamak ve böylelikle bir ilaçtan istenen bütün nitelikleri kendinde toplayan tamamen yeni moleküller tasarlamak imkânına kavuşmak istemektedirler. Moleküllerin zehirsiz, durağan ve vücut tarafından kolayca emilebilir olması gerekmektedir. Patenti alınabilmesi ve kolayca ticarî ölçüde üretilmelidir. Moleküllerin ayrıca, seçim yaparak sadece hedef alınan biyokimyasal sistem üzerinde etkin olması sağlanmalıdır.

Bir ilacın tedavide başarılı olması elbette önemlidir; ama ilaç bize aynı zamanda biyolojik sistemlerin biyokimyası ve fizyolojisi hakkında temel bilgiler sağlayabilir. Bugün moleküler biyoloji, ilaç araştırmaları ile paralel geliştirilmekte olup; bize birçok biyolojik sistemlerin ayrıntılarını göstermektedir. Bilgisayar teknolojisi ise, bu bilgiler ilaç tasarlamakta kullanılırken kolaylık sağlamaktadır.

Moleküler biyolojinin bize öğrettiği şey nedir? Francis Crick ile James Watson'ın DNA'nın çifte helizonunu keşfetmelerinden ve genetik bilgilerin DNA molekülünde nasıl bir "genetik kod" şeklinde depolandığını göstermelerinden beri, moleküler genetiğin "temel varsayımı", DNA molekülü üzerindeki baz dizisinin, amino asit yapıtaşlarının sırasını belirlediği ve bu amino asitlerin de proteinleri inşa ettiği biçimindedir.

DNA bazlarını, üçlü gruplar biçiminde okuyan bir hücre mekanizması mevcuttur. Mekanizma, alı-

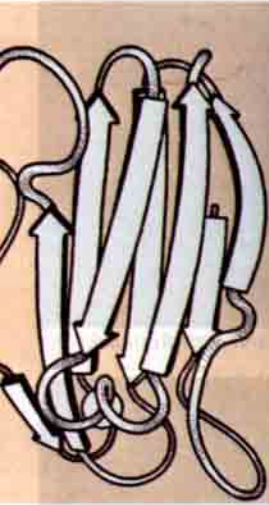


nan bilgiyi daha sonra bir amino asit dizisine çevirmektedir. Biz bu dört DNA bazını, yani sitozin, timin, adenin ve guanini, üç harfli bir kelime (üçlü) olarak gruplandırılabilen "harf"ler biçiminde kabul edebiliriz. Bu kelimelerden her biri, mümkün 20 amino asidi göstermektedir. DNA üzerindeki baz dizisi, proteindeki amino asit sıralanışını belirler. Bu DNA sıralanışına biz "gen" diyoruz.

Amino asitlerin proteindeki doğrusal sıralanışının ilgi çekici yanı, aynı zamanda bu zincirin ne biçimde büküleceğini belirlemesidir. Dolayısıyla sıralanış hem proteinin üç boyutlu yapısının nasıl olacağını, hem de geniş ölçüde proteinin biçimine dayanan işlevini denetlemektedir. Proteinin rolünün ne olacağı, meselâ katalizör bir enzim olarak mı, yoksa bir düzenleyici ya da algılayıcı protein olarak mı görev yapacağı, tamamıyla üç boyutlu yapısı ile bağlantılıdır. Bu üç boyutlu yapının görünümünü bilmek, ilaç tasarımıda çok büyük bir önem taşır. Tabiiatki her bir amino asit sıralanışının üç boyutlu (3-D) kendine özel yapıları dönüşüğünü biliyoruz; ama, amino asit dizilişinden hareketle, proteinin biçimini belirleyen kuralları kestiremiyoruz. Bunları deneysel olarak belirlemek zorundayız.

İki spektroskopi tekniği, bize proteinlerin karmaşık 3-D yapılarını belirlemekte yardımcı olmaktadır. Bu tekniklerden birincisi, X ışını kristalografisidir. Ne var ki, bu sistemde kullanılan işlemler zor ve zaman alıcıdır. Bu yüzden X ışını kristalografisi ile şimdiye kadar binlerce protein arasında sadece 300 kadarının yapısı belirlenebilmiştir.

İkinci ve nispeten yeni bir teknik, nükleer manyetik rezonans (NMR) tan yararlanmaktadır. Bununla, bükülme işlemi sırasında proteinin hangi atomlarının birbirine yaklaştığı belirlenebilmektedir. Bu analiz verilerini yapı modelleriyle birleştirerek proteinin 3-D yapısını bulabiliriz. Bu usul, şimdilik 50 ilâ



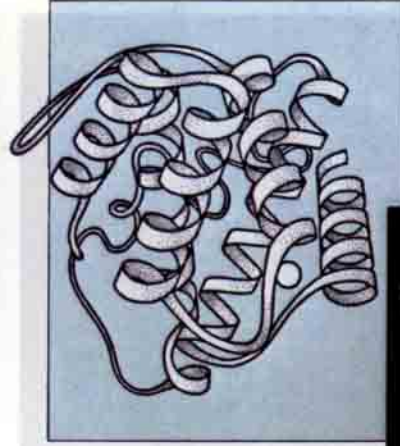
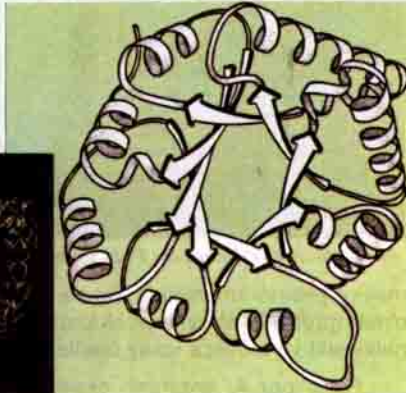
Beta örgüsünden yapılmış bir protein. Bilgisayar grafiği, plastosiyanın proteinini göstermektedir.

200 amino asit ihtiva eden nisbeten küçük proteinler için kullanılabilir. Usulün bir avantajı, proteinlerin eriyik olarak incelenebilmesi ve araştırmacıların onları kristalleştirmek zorunda kalmamasıdır.

X ışını kristalografisi ve NMR verilerinin bulunmadığı durumlarda araştırmacılar, proteinin 3-D yapısını teorik esaslara dayanarak belirlemeye çalışmaktadırlar. Ne var ki, teorik modeller henüz yeterli incelikte geliştirilememiştir. Bu durum karşısında, daha pratik bir yaklaşımla biçim tanıma usullerine başvurmuşlardır. Ana düşünce, şimdiye kadar X ışını kristalografisi ile belirlenmiş 3-D yapılarına bakarak, bunlardan proteinlerin bükülme kurallarını çıkarmaya çalışmaktır. Bereket, bükülmüş proteinlerin altında yatan yapısal esaslar kısıtlı gibi görünmektedir. Nitekim, büyük protein zincirleri çok kere yaklaşık 150 amino asit ihtiva eden birkaç küresel birime ya da bölgeye katlanmaktadır. Her bir bölgedeki yerel yapı, genellikle üç biçimle sınırlanmıştır. Bu biçimler, helezonlar, uzun teller (beta örgüsü) ya da ilmikler (beta sargısı) şeklinde olabilir.

Bu analizden ortaya çıkan önemli buluş, prote-

Beta örgüsü helezonlar. Bilgisayar grafiğinde tipik bir örnek olarak fosfat omeraz gösteriliyor.



Tamamıyla helezonlardan ibaret bir yapı. Bilgisayar grafiği thermolisin'i gösteriyor (ikinci bölüm).



inlerin az sayıda topolojik biçimlerden yapılmış gibi görünmeleridir. Bu yapılar çoğu kere sadece helezonlardan, değişimli olarak helezon ve beta örgülerinden ya da sadece beta örgülerinden oluşmaktadır. Elimizdeki bu bilgiyi istatistiksel analizlerle birleştirerek bir proteinin 3-D yapısını kestirebiliyoruz.

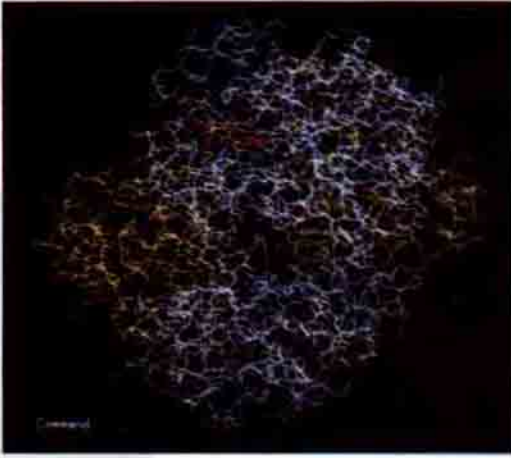
Bir proteinin 3-D yapısını bilmek, ilaç tasarlamakta ne işimize yarar? Bu soruyu cevaplandırmadan önce, bir proteinin yapısını göz önünde tutmamız gerekir. Bilgisayar grafiklerinin ortaya çıkışından önce, biyokimyacılar toplar, örnekler ve tellerle molekül modelleri inşa etmeye çalışıyorlardı. Ne var ki, birkaç bin atomu aşan yapılarda böyle modeller kurmak imkânsız denecek kadar güç oluyordu.

1966'da Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nden Cyrus Levinthal'ın öncülük ettiği bir araştırma grubu, bu yapıları gösterebilmek için bilgisayar grafikleri kullanmaya başladı. O zamandan beri özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de güçlü grafikte gösterme teknikleri geliştirilmiştir. Bu teknikler sayesinde, ekranda gösterilen modeli istediğimiz ölçüde büyütüp küçültebiliyor, döndürebiliyor, hatâ bir molekülün diğerinin üzerine takabiliyor ya da içine yerleştirebiliyoruz.

Meselâ, protein gibi karmaşık bir molekülü ekranda gösterirken, onu üç boyutlu olarak canlandırmak yararlı olmaktadır. Bunun için görüntüyü yaklaşıp uzaklaştırmak, farklı biçimde aydınlatmak, stereo aletler ve likit kristalli gözlükler kullanmak gibi çeşitli usullere başvurulmuştur.

EKRANDA GRAFİK GÖSTERİMİ

Ekranda grafik gösterimi için, önce protein yapısının X ışını, NMR ya da model tasarımı ile elde edilen atom koordinatlarını bilgisayar programına yediririz. İlaç kimyacıları ile molekül modelcilerinin ilaç tasarımıdaki işbirliği bu safhadan itibaren başlamaktadır.



Hemoglobinin: Bilgisayar grafikleri, böyle büyük proteinleri göstermek için çok elverişlidir.

Biyolojik etkinliklerin çoğunda, küçük bir "etkileyici" molekül, algılayıcı proteinin yüzeyine bağlanmaktadır. Kimyacılar çok kere bu bağlantıyı bir anahtarın (küçük molekülün) kilide (proteine) uymasına benzetmişlerdir. Bu bağlantının sonucu, bir biyolojik tepki (kilidin açılması)dir. Çeşitli kimyasal reaksiyonların katalizörü olan enzimlerin etkinliğini de aynı biçimde açıklayabiliriz. Burada da bir molekül, enzime bağlanmaktadır. Şu var ki, enzim kendisine bağlanan molekülde zincirleri kırmak gibi bazı kimyasal reaksiyonlara sebep olmaktadır.

Böyle enzimlerden biri olan fosfolipaz A₂ (PLA₂), fosfolipitlerin arachidomik aside parçalanmasında rol oynamaktadır. Eğer parçalanma çok fazla olursa, açığa çıkan arachidomik asit iltihaplanmaya yol açabilir. Mekanizma şu şekilde işlemektedir: Bazı olaylar bağışıklık sisteminin makrofajlarını, PLA₂ gibi tahrip edici enzimleri salgılamaya sevebilir. Bunlar zar ve hücre duvarlarının çoğunun ana yapı malzemesi olan fosfolipidleri yok etmektedirler. Böyle bir enzim etkinliğinin sonucu, arachidomik asit salgılanmasıdır. Arachidomik asit de, diğer iki asidin etkisiyle prostaglandin ve trombeksanlara dönüşürmektedir. Bu maddeler vücutta ağrı, şişme ve öteki yangı belirtilerine sebep olurlar.

Bazı bilim adamlarının düşüncesine göre, iltihabı önlemenin bir yolu, böyle PLA₂ gibi enzimlerin etkinliğini önlemektir. Enzimin etkinliğini durdurmak için, enzimin bağlantı yerine daha iyi uyan ve dolayısıyla fosfolipidin bağlanmasını önleyen bir molekül tasarlamalıyız.

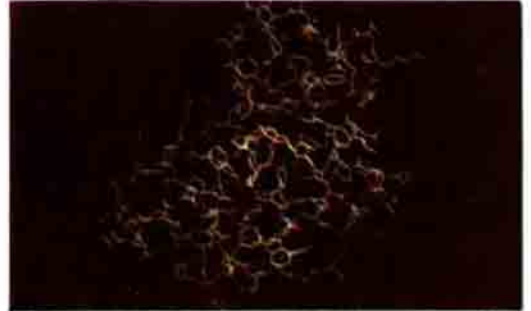
Düşünce basit olmakla birlikte, uygulamada elverişli moleküller tasarlamak güç olmaktadır. Birçok faktörleri göz önünde tutmak zorundayız. Bunlardan ilki ve en açık olanı, küçük molekülün, enzimin etkin bölgesinin geometrik biçiminin tamamlayıcısı gibi bir şekle sahip olmasıdır (anahtar kilide uymalıdır). Buna ek olarak, küçük molekülün pozitif yüklü atomları, etkin bölümün negatif yüklü atomlarına karşı gel-



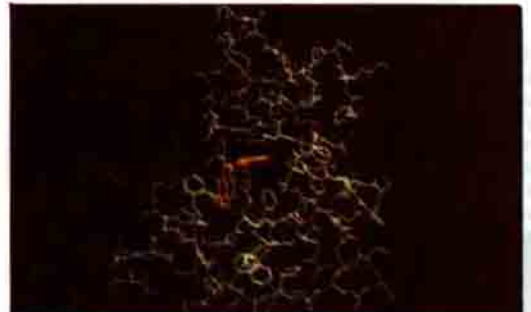
PLA₂: Enzimin aktif bölümü, merkezindeki bir cep biçimindedir.



Burada PLA₂'nin aktif bölümü noktalarla gösterilmiştir.



Aktif bölümdeki tabii fosfolipit katmanı (yeşil).



Aktif bölüme yerleşmiş du Pont önleyicisi (kırmızı).

meli ve birbirini itmemelidir. Bir de, bileşik duragan olmalı (proteini bağlayabilecek kadar bir süre dayanabilmeli) ve oldukça kolay üretilebilmelidir.

Fosfolipaz A₂ enziminin çeşitli biçimleri tecrit

UZAYDAKİ ÇÖPLERİN YARATTIĞI TEHLİKELER ARTIYOR

Dünyanın yörüngesindeki roket ve uyduların yıkıntıları öylesine büyük bir oranda artıyor ki, yüz yıl içinde astronotların uzay yürüyüşleri güvenli olmaktan çıkacak. Kanadalı astronom Sidney van den Bergh, küçük bir uzaysal yıkıntının bile uzay elbiselerini delip geçebildiğini ve bu yıkıntıların her on yılda bir sayıca ikiye katlandığını söylüyor.

Van den Bergh'e göre, astronomların korkuları, uyduların yörüngelerinden ayrıldıklarını ortaya çıkarmalarıyla başladı. Uzaydaki belli belirsiz cisimlerin saatler süren pozlarla fotoğraflanarak kayıtlı edilmesi sonucu ortaya çıkan bu bilgi, uyduların yörünge değiştirirken bıraktığı izlerle üçte bir oranda bozuluyor.

Astronomlar şimdi çok büyük bir hızla artan uzaysal yıkıntıların dünya yörüngesindeki bütün uyduları etkileyeceğini hesap ediyorlar. Kuzey Amerika anti-missil radar sistemi şu anda yörünge- de yaklaşık 6000 cismin bulunduğunu bildiriyor. Bunların yalnızca yüzde 5'i çalışmakta olan uyduları, geri kalan kullanılmayan kısım, uyduları yerleştirmekte kullanılan roket parçaları ile roketlerin veya uyduların patlaması ya da çarpışmasıyla oluşan yıkıntıları içeriyor.

Van den Bergh bu cisimlerin "masada biriken dosyalar" a benzediğine dikkat çekiyor. Bunların dışında 60.000 kadar, posta pulundan daha büyük olmayan çöpler de var. Bunlar küçük olmalarına karşın çok hızlılar - saatte yaklaşık 30.000

Yüz yıl içinde uzay yürüyüşleri güvenli olma- tan çıkacak.



km - ve uzay gemileri veya astronotlara çarpıp zarar verebiliyorlar.

1983 Haziran'ında 0,2 mm çapında bir boya parçası, uzay mekiği Challenger'ın penceresine çarpmış ve bu, yeni bir uçuştan önce pencerenin değiştirilmesini gerektirmişti. Van den Bergh, her yıl bir uydunun para büyüklüğünde bir cisimle çarpışma olasılığının, 2000 yılına doğru, yüzde 5 olacağını söylüyor. Zarar, bilgisayar gibi hayati önem taşıyan bir parçayı etkilediğinde daha ciddi olabiliyor.

Uyduların çarpışması da büyük bir sorun. Uydular her on yılda bir sayıca dört katlanıyor; her çarpışma birçok yeni parçacık üretiyor.

"Uzay kirlenmesi"nin bir başka önemli kaynağı da Amerika'nın yıldız savaşları (US Strategic Defense Initiative) programı için yaptığı deneyler. Programın bir parçası, uyduların yok edilmesini içeriyor ve imha edilen her eski Amerikan uydusu 1000 kadar küçük parçacığa ayrılıyor.

Van den Bergh, zaman içinde uzaysal yıkıntıların yapılaşmasını durdurmanın olanaksız olacağını kabul ediyor ve ekliyor, "Onları temizlemek için oraya bir elektrik süpürgesi gönderemeyeceğiz ve sonunda, tıpkı Satürn'ün halkaları gibi dünyanın da çöpten oluşan sürekli bir halkası olacak".

**New Scientist'ten çev.:
Bülent KÜÇÜKBİLGİLİ**

edilmiştir. Jan Drenth ve Hollanda'daki Groningen Devlet Üniversitesi'nde araştırma yapan çalışma arkadaşları, bunlardan birinin 3-D yapısını belirlemişlerdir. Du Pont'taki molekül modeli grubu bu yapıyı ele almış ve bilgisayar grafikleri kullanarak enzimin etkin bölgesine uyacak bileşimler tasarlamıştır.

TASARIMCININ ÇİZDİĞİ MOLEKÜLLER

İşlem sırasındaki ilk adım, fosfolipidin enzimin aktif bölgesine intibak edebildiği yerleri belirlemektir. Bilgisayar grafikleri bu yerleri bulmakta bize yardımcı olmaktadır. Bunlar sayesinde üretilen bileşikler hayli etkin olmuş ve PLA₂'nin fosfolipidi parçalama özelliğini ortadan kaldırmıştır.

Kent'e bağlı Beckenham'da bulunan Wellcome Laboratuvarları'nda Peter Goodford başkanlığındaki araştırma ekibi başanlı bir ilaç tasarımı gerçekleştirmiştir. Ekip hemoglobinin bilinen yapısından hareket ederek, bu proteinin yüzeyine yapışabilen bi-

leşikler tasarlamayı başarmıştır. Araştırmacılar, hemoglobinin bağlı oksijeni açığa çıkarma biçimini değiştirmek istiyorlardı. Sonunda, hemoglobini oksijenlenmiş durumunda stabilize edebilen bir dizi bileşik tasarlayabildiler. Wellcome daha sonra bunları orak hücreli anemiye yakalanan kişiler üzerinde bir ilaç olarak denemiştir.

Acaba ilaç tasarımının geleceği ne olacaktır? Biyokimyacılar kritik proteinlerin yapısını aydınlattıkça, biz de hedef bölgelerde etkin olan yeni ilaçlar tasarlayabileceğiz. Böylelikle daha duyarlı olan, yan etkisi az ve istenen doku ve hücre tipi üzerinde etkili ilaçlar yapmamız imkânı doğacaktır. Molekül modellemesi tekniklerini kullanan ilaç tasarımının geleceği parlak gibi görünmektedir. Bu sayede birçok hastalık için güvenli ve etkili ilaçlar gerçekleştirilebileceğimize inanılıyor.

**New Scientist'ten özetleyerek çev.:
Dr. Ergin KORUR**