

BİLGİSAYAR İLÂÇ ÜRETİMİNİ KOLAYLAŞTIRIYOR

Tom BLUNDELL

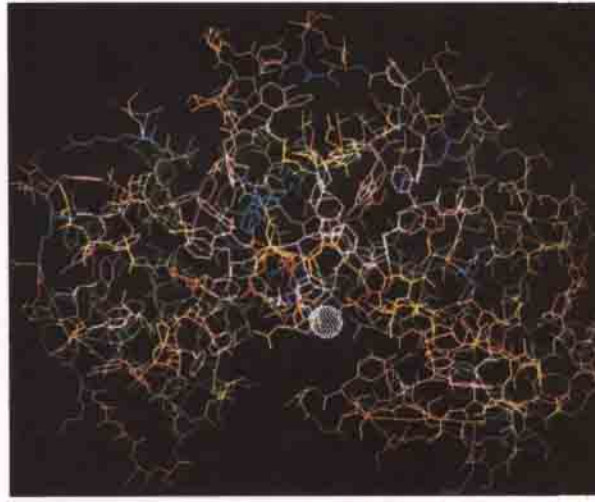
İlaç şirketleri yeni ilaç araştırmaları için milyarlarca lira harcıyorlar. Bazı kimyacılar da onu tasarlayarak üretmeğe çalışıyorlar. Onların bu yaklaşımı AIDS, diabet, hipertansiyon gibi hastalıklarla mücadeleyi kolaylaştırıyor.

Bilgisayar kullanımının hemen hemen her yere girdiği günümüzde onlardan ilaç üretiminde yararlanmak mümkün mü veya hangi alanlarda mümkün olur? Bu soruya açıklık getirmeden önce klasik ilaç üretimi hakkında bilgi verelim. Tedavi için kullanılan ilaçlar şimdiye kadar deneme-yanılma yoluyla üretilirdi. Bunun için ilaç firmaları, geleneksel olarak kullanılan doğal ilaçlardan istifade ediyorlardı. Bir ilaç için en iyi aktif maddeyi seçip, kimyasal olarak küçük değişikliklere uğratarak, etkisini artırıcı özellikler kazandırıyorlardı. Her ilaç için binlerce test yapıyorlardı. Bu da uzun zaman ve milyarlarca lira gerektiriyordu.

Yeni geliştirilen yöntem biyokimya, moleküler biyoloji ve genetikteki en son gelişmelere dayanmaktadır. Araştırmacılar, deneme-yanılma yöntemini geliştiren bir teknik ileri sürdüler. Buna göre rastgele araştırmaya başlamak yerine, ilacın vücutta etkisini göstermesi gereken hedefin (target) detaylı tarifini yaptılar. Artık bunu yaptıktan sonra bu amaca uygun ilacın "tasarım"ına geçilebilir. Yapısını değiştirdikten sonra hedefle nasıl etkileştiğini inceleyip, bu etkileşimi iyileştirerek ve tekrar çalışarak en uygun ilaç tasarımı yapılır. Bu tasarım döngüsünün ilaç sanayiindeki kullanımı, son on yılda önemli bir gelişmedir.

Bir ilaç için target bir büyük molekül, genellikle proteindir. Biyokimya ve moleküler biyolojideki gelişmeler bu tür hedeflerin daha iyi anlaşılmasını sağlar. Bir ilaç enzime bağlandığı zaman onun faaliyetini durdurur ve böylece onun biyolojik aktivitesi devam edemez. Örnek verecek olursak, böyle bir targetin yapısını, yani amino asit sırasını biliyoruz diyelim. Bu target renin olsun. Renin protein yapısında olup, kan basıncını artıran önemli bir enzimdir. Eğer renine doğal olarak bağlanan bir bileşik (substrate) bulabilirsek, reninin faaliyetini durdurabiliriz. Sonra da bu bileşik, bir ilaç olarak geliştirilerek kan basıncı düşkeler (yüksek tansiyonlu) kişilerde kullanılabilir.

İlaçlar için mümkün görülen diğer targetler, hücrelerin yüzeyindeki özel proteinlerdir. Bu proteinler



İlaç tasarımcıları, enzimlerin doğal substratlarına nasıl bağlandığını inceleyerek tasarıma başlarlar.

ya da reseptörler hormonlara bağlanmak üzere düzenlenmiştir. Hormonlar kompleks olduğu kadar, önemli olup vücuttaki çeşitli dokular arasında kimyasal elçi (mesenger) görevi yapan moleküllerdir. Örneğin adrenalin, adrenal bezinden salınan ve kan yoluyla kalbe gelerek daha hızlı atımı sağlayan bir hormondur. Son on yıl içinde bilim adamları adrenalin, asetilkolin, insülin gibi hormonların etkiledikleri reseptörlerin kompleks protein yapısını çözdüler. Bununla birlikte bir reseptörün kimyasal yapısını bilmek yeterli değil. Bir hormonun reseptörle nasıl etkileştiğini ve onu nasıl tanıdığını da bilmemiz gerekir. Eğer target bir enzim ise, enzimin substrata nasıl bağlandığını bilmemiz faydalı olacaktır. Ancak bu aşamadan sonra bir ilaç molekülünün bu işlemi nasıl etkileyebileceğini anlamaya başlayabiliriz. X ışını analizi ve bilgisayarın grafikler için kullanılması gibi yeni gelişmeler, gerçekten önemli faydalar sağlayacak. Bu tekniklerle kimyacılar bu kompleks molekülün şeklini çizebilecek ve üç boyutlu resmini elde edebilecekler.

25 yıl önce Londra Kraliyet Enstitüsü'nden David Phillips ve arkadaşları lizozim (lysozme) enziminin bağlanma yeri olan bir bölgenin bulunduğunu ve substratın (ona bağlanan molekül) buraya uyduğunu keşfettiler. Daha sonra bilim adamları bu şekilde başka enzim ve substratlar keşfettiler. Fakat bu tür bağlanma yerlerinin yapısını bilmek kimyacılar için ilaçların tasarımına imkân verecek mi? Etkili olabilmesi için ilacın oraya, substratın yerine sıkı ve özel bir şekilde bağlanması gerekiyor.

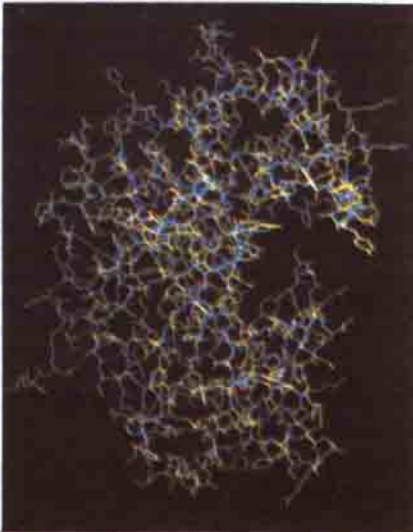
Bu soruya evet demek güç. En iyi teknik olan X ışını kristalografisiyle bile, moleküler kimyacılar, ilaç için target olan bu yapıların üç boyutlu yapısı hakkında pek az şey biliyorlar. Genellikle rölatif olarak küçük yapıları enzimlerin (renin gibi) yapıları biliniyor. Fakat hormonların ve kompleks protein moleküllerinin yapısı çok fazla bilinmiyor.

Eğer bir ilaç targetinin üç boyutlu yapısı tanımlanabilirse ve ilacın nasıl etkileştiğini açıklayan bir model yapılırsa, bir ilacı geliştirmek mümkün olabilir. Meselâ ilaç moleküllerinin targete daha iyi uyması (etkileşebilmesi) için ufak değişikliklere uğratılabilir. Bunlar elektrik yükü, kayganlık ve sadece şekil olabilir. Daha sonra bütün bu gelişmelere sahip yeni bir ilaç molekülü üretebiliriz ve bunun targete ne kadar iyi bağlandığını test edebiliriz.

Bu sanıldığı kadar kolay değildir. Yeni moleküller tasarlamada yeterince uzman değiliz. Yeni bir ilaç yapmak için bu basamakları defalarca tekrarlayıp her seferinde küçük iyileşmeler sağlayabiliriz ancak. Kimyacıların kullandığı modifiye metodlarına göre değişik tasarlama yöntemleri vardır. Örneğin ilaç, bir protein molekölüyse tasarlama döngüsü, proteini modifiye edebilen genetik mühendisliği tekniklerini kullanır.

Araştırmacılar, insülin hormonunu ilaç olarak geliştirmek için protein mühendisliği prensiplerini kullanırlar. Yaklaşık 50 yıl önce Cambridge Tıp Araştırma Kütüphanesi Laboratuvarı'nda moleküler biyoloji dalında çalışan Fred Sanger, insülinin 51 amino asitten oluşan çift zincirli küçük bir protein olduğunu gösterdi. Bu gün diyabetli birçok kişi insülini kandaki şeker seviyesini düşürmek üzere kullanır. Diyabette vücut yeterli miktarda hormon üretmez bu nedenle günde bir ya da iki defa hormon verilme zorundadır.

Bilim adamları araştırmalara, insan, sığır, domuz ve diğer hayvanların pankreasından insülin ayırmakla çok seneler önce başladılar. Bu doğal insülinin re-



Renin kan basıncını artıran bir enzimdir. Onun aktivitesini durduran bir ilaç tasarımı için yapısı anahtar rol oynar.



İnsülin molekölünün bilgisayar grafikleri, kimyacılar, üç boyutlu moleköl yapısını görüntülemeyi sağladı. Tasarım döngüsünün bir parçası olarak moleköl yapısını değiştirerek, hormonları ilaç haline getirdi.

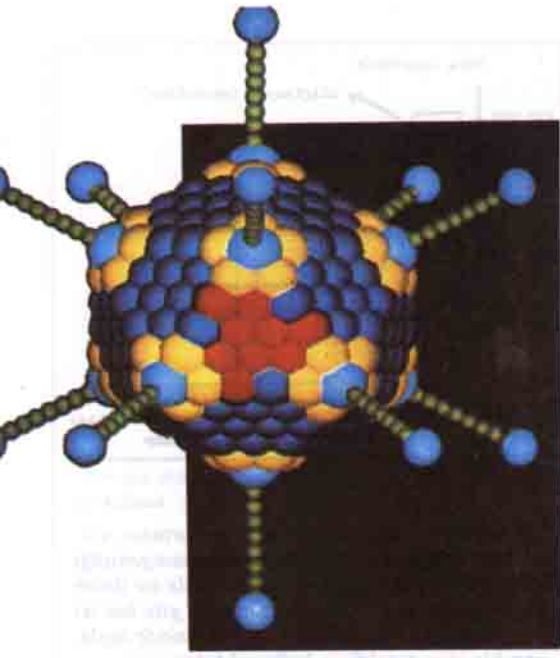
septörlerle nasıl bağlandığını incelediler. Hangi amino asit parçasının reseptöre bağlandığını bulmak için doğal insülin molekölünü çeşitli değişikliklere uğrattılar. 1969'dan beri de insülin molekölünün üç boyutlu yapısının x-ışını filmi elde ettiler. Ama içindeki esansiyel amino asitlerin yerini tespit edebildiler mi? Problem şu ki, insülin molekülleri yalnız reseptörlere bağlanmaz; aynı zamanda birbirlerine de bağlanırlar. Geçen beş yıl içinde Danimarka'da Guy Dodson ile çalışan bir grup bilim adamı protein mühendisliğini kullanarak, daha iyi emilmesi (absorbe) için insülini modifiye etti. Bu, diyabetliler için faydalı bir gelişmedir. Bilgisayar grafikleri yardımıyla bilim adamlarının yaptığı, insülin molekölünün birbirine yapışmadan sadece reseptörlere bağlanacak modelini tasarlamaktır.

Diğer bir yöntem, insülin hormonunun protein moleküllerini kotalayan DNA genini tespit etmek ve ayırmaktır. Son zamanlarda protein mühendisleri proteindeki özel yerleri, onu kotalayan genleri modifiye ederek değiştirmeyi başardılar. Sonra biyokimyacılar, bu değişikliklerin protein molekölünün davranışını nasıl etkilediği üzerinde çalıştılar. Bu, döngüdeki operasyonları meydana getirir.

Modifiye protein, bu döngülerden defalarca geçerek araştırmacılara tasarımın iyileştirilmesi için ipuçları verir.

Sanayi ve akademi araştırmacılarından oluşan bir ekip, yeni geliştirilmiş insülini diyabet hastaları üzerinde deniyor.

Tıp araştırmaları, tasarım döngüsünden faydalanan sahalardan sadece biridir. Diğer kimyacılar farklı yönlerden olaya yaklaşıyorlar. İnsülinde küçük ilaç moleküllerinin, büyük protein reseptörleri-



İdeal bir kombinasyon: X-ışın kristalografisi ve protein mühendisliği gribe sebep olan virüse karşı aşı üretmeye imkân verir.

ne bağlanması üzerinde çalışmalar yaptılar. Molekül, bir enzimin substratı olabileceği gibi, adrenalin gibi hormon da olabilir. Araştırmacı kimyacılar, ilaç-reseptör tarafından oluşturulan kompleks yapının üç boyutlu yapısını biliyorlar ve reseptöre dayalı tasarım döngüsü yardımıyla geliştirebiliyorlar.

Reseptöre bağlı ilaç tasarımının bir örneği, angiotensinogen kasketidir. Kompleks görünmesine karşın, kandaki su, tuz ve kan basıncını artıran sıralı bir reaksiyon zinciridir.

New Jersey'de bir ilaç firmasında çalışan bir grup araştırmacı, yüksek tansiyonlu hastaların, bu zincirdeki ikinci enzimin aktivitesinin durdurulmasıyla tedavi edilebileceklerini ortaya koydular. Londra'daki başka bir araştırma ekibiye, aynı amaçla, zincirin ilk enzimi olan renini inhibe edebilecek bir ilaç peşindeler.

Michael Szelke ve arkadaşları, angiotensinogen analoglarını tasarımıyorlar. Denin, bu molekül üzerine etkiyerek angiotensin I'i üretir. Bu da daha sonra kan basıncını artıracak olan angiotensin II'nin öncülü durumundadır. Anologlar, angiotensinogen'den bir yönden farklıdır: Bunlar renin enzimine karşı duyarlıdır. Szelke ve arkadaşlarının yaptığı ilk analoglar, renin inhibitörleri kadar etkiliydi. Ne yazık ki, araştırmacılar bunu ilaç olarak kullanamadı; çünkü ano-

loglar gastrointestinal sistemden emilemeyecek kadar büyüktü ve hastalara ağızdan verildiğinde sindiriliyordu. Araştırmacıların daha küçük, belki protein olmayan ve sindirilmeden emilebilen analoglar sentezlemesi gerekiyor. Burada, reseptöre dayalı ilaç tasarımı, etkin bir renin inhibitörünün araştırılması için önemli katkılarda bulunacaktır.

Renin enzimi, ilaçların reseptöre bağlı tasarım döngüsünü kullanarak nasıl tasarmlandığının iyi bir örneğidir. Buradan anlıyoruz ki, önce ilaç-target tarafından oluşturulan kompleks yapının yapısını ve kimyasal özelliklerini detaylarıyla keşfetmeliyiz. Sonra bu bilgileri bilgisayar grafikleri ve modelleri yardımıyla, inhibitörlere daha iyi yapışan ilaçlar üretebilir. Kimyacılar daha sonra gelişmiş inhibitörler yapabilirler. Reseptörler hakkında daha fazla bilgi öğrendikçe, tasarım döngüleri ilaç sanayiinde daha fazla rol oynayacaklardır. Kimyacılar ilaçların tasarımına benzer metotları virüslerin öldürülmesi için de kullanabilirler. Maria Miller ve Elex Wlodawer, Washington'daki Ulusal Kanser Araştırma Enstitüsü'nde geçen yıl HIV virüsünün olgunlaşmasını sağlayan renine benzer bir enzimin üç boyutlu yapısını ayrıntılarıyla çözdüler. Proteinaz enziminin yapısı hakkındaki bilgi, enzimin ve HIV'in inhibitörlerinin tasarımı için gerekli bilgidir. Her iki inhibitör AIDS'e karşı verilen mücadelede çok faydalı silâhlar olacak.

AŞILAR İÇİN

Tasarım döngüsünü aşıları iyileştirmek için de kullanabiliriz. Aşılar, hastalık yapma özelliği kaybolmuş (inaktive) virüs veya bakterilerin sulu çözeltileridir. Buna rağmen vücuttaki bağışıklık sistemini harekete geçirerek antikor üretir.

Alışılmış olarak aşılar, hastalık yapan virüs ya da bakterilerin öldürülmesiyle elde edilir. Fakat bu metot kusursuz değildir ve bazı kişiler, verilen tam ölmemiş aşılar yüzünden hastalığa yakalanabilir. Avrupa'da böyle aktif aşılar polio (çocuk felci) ve sığır-larda aft humması (bulaşıcı bir hastalık) nın en büyük nedenidir. Alternatif bir yaklaşımla, "aşı tasarım döngüsü" bu problemi çözmede yardımcı olabilir. HIV ve nezle virüsü ise, yüzeyindeki proteinleri çok çabuk değiştirerek, aşının stimule ettiği antikorlardan saklanabilmektedirler.

Tasarım döngülerinin, alışılmışın dışındaki proteinlerin, ilaçların ve aşıların tasarımında gelecekte önemli bir rol oynayacağından kuşku yok. Fakat bu, ilaç üreten kimyacıların eski görüntüleme ve rastgele modifiye etme metotlarını bir kenara bırakacağı anlamına gelmez.

New Scientist'ten çev.: Mehmet ÖZDEMİR

Büyük başarıların sahipleri, küçük işleri titizlikle yapabilme sabrını gösteren kişilerdir.

Schiller