

Daha Ucuz Protein İlaçları

Gaye Ezgi Yılmaz ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

Yeni saflaştırma yöntemi, protein ilaçlarını daha ucuz hale getirebilir! MIT mühendisleri, özel nanoparçacıkların proteinleri bir biyoreaktörden hızlı ve ucuz bir şekilde izole edebildiğini keşfetti.

Antikorlar veya insülin gibi protein ilaçları üretmenin en pahalı adımlarından biri, saflaştırma adımıdır. proteini, onu üretmek için kullanılan biyoreaktörden izole etmek. Bu, bir proteini üretmenin toplam maliyetinin yarısına kadarını oluşturabilir.

Bu maliyetlerin düşürülmesine yardımcı olmak amacıyla MIT mühendisleri, bu tür bir saflaştırmayı gerçekleştirmek için yeni bir yol geliştirdiler. Proteinleri hızla kristalleştirmek için özel nanopartiküller kullanan yaklaşımları, özellikle gelişmekte olan ülkelerde protein ilaçlarını daha uygun fiyatlı ve erişilebilir hale getirmeye yardımcı olabilir.



Bu proteinleri herhangi bir yerde üretmeyi kolaylaştırabilirsek, dünyadaki herkes bundan yararlanabilir.

MIT'de makine mühendisliği profesörü ve yeni çalışmanın kıdemli yazarı Kripa Varanasi, "Bu çalışma, düşük konsantrasyonlarda protein kristal oluşumunu artırmak için şablon görevi görmek üzere biyokonjugat işlevli nanoparçacıkları kullanıyor" diyor. "Amaç, bu tür ilaç üretiminin gelişmekte olan dünyada karşılanabilir hale gelmesi için maliyeti düşürmek."

Araştırmacılar, yaklaşımlarının lizozim ve insülini kristallemeye için kullanılabilirliğini gösterdi. Ayrıca bu yaklaşımın, antikor ilaçları ve aşılar da dahil olmak üzere diğer birçok faydalı proteine uygulanabileceğine inanıyorlar.

Antikorlar ve diğer protein ilaçları, DNA ve RNA gibi moleküllerin yanı sıra hücre bazlı tedavileri de içeren, biyolojik ilaçlar olarak bilinen, büyüyen bir ilaç sınıfının parçasıdır. Çoğu protein ilacı, büyük biyoreaktörlerde maya gibi canlı hücreler tarafından üretilir.

Bu üretilikten sonra, genellikle kromatografi adı verilen bir işlemle yapılan reaktörden izole edilmeleri gerekir. Proteinleri boyutlarına göre ayıran kromatografi, işlemi çok pahalı hale getiren özel malzemeler gerektirir.

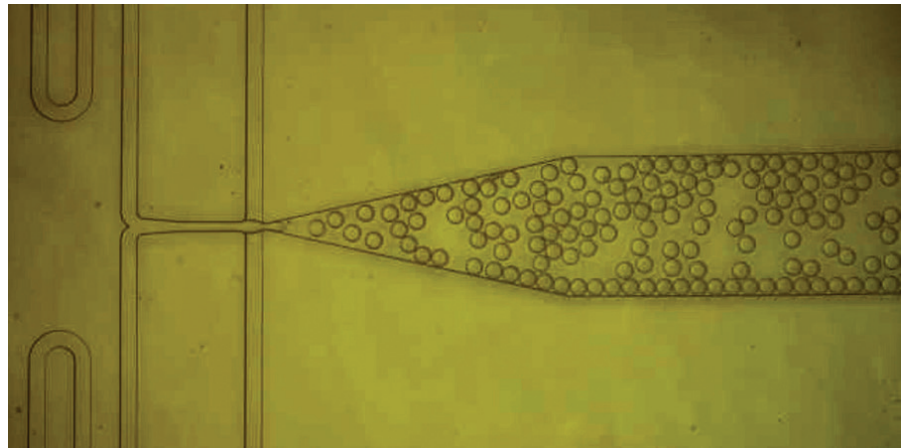
Varanasi ve meslektaşları, protein kristalizasyonuna dayalı farklı bir yaklaşım denemeye karar verdiler. Araştırmacılar genellikle yapılarını incelemek için proteinleri kristalize ederler, ancak süreç endüstriyel kullanım için çok yavaş kabul edilir ve düşük

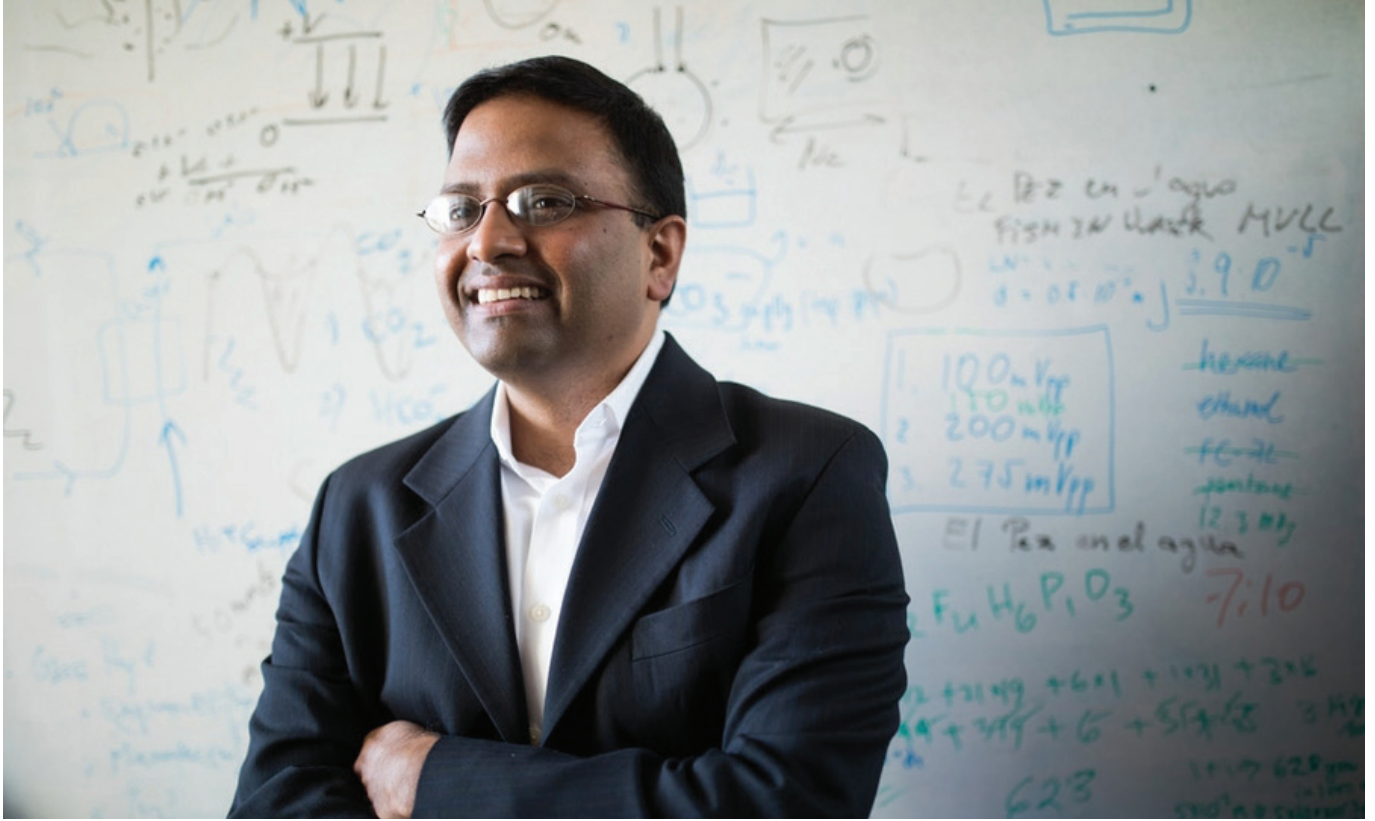
protein konsantrasyonlarında iyi çalışmaz. Bu engellerin üstesinden gelmek için Varanasi'nin laboratuvarı, kristalleşmeyi hızlandırmak için nano ölçekli yapıları kullanmaya başladı.

Önceki çalışmada laboratuvar, suyu iten malzemeler oluşturmak veya yüksek viskoziteli biyolojik ilaçları enjekte etmek için arayüzleri değiştirmek için nano ölçekli özellikler kullanmıştı. Bu durumda araştırmacılar, nanopartikülleri yüzeydeki protein konsantrasyonunu yerel olarak artıracak ve ayrıca proteinlerin doğru şekilde hizalanmasına ve kristaller oluşturmasına izin verecek bir şablon sağlayacak şekilde uyarlamak istediler.

Araştırmacılar, ihtiyaç duydukları yüzeyi oluşturmak için altın nanopartikülleri, diğer moleküller arasında bağlantılar oluşturmaya yardımcı olabilecek biyokonjugatlar adı verilen moleküllerle kapladılar. Bu çalışma için araştırmacılar, maleimid ve NHS adı verilen biyokonjugatları kullandılar; bunlar, çalışma için proteinleri etiketlemek veya protein ilaçlarını ilaç veren nanopartiküllere bağlamak için yaygın olarak kullanılır.

Protein çözeltileri bu kaplı nanopartiküllere maruz kaldığında, proteinler yüzeyde birikir ve biyokonjugatlara bağlanır. Dahası, biyokonjugatlar, proteinleri kendilerini belirli bir yönelimle hizalamaya zorlayarak, ek proteinlerin gelip kristale katılması için bir yapı iskelesi oluşturur.





Araştırmacılar yaklaşımlarını, kristalleşme özellikleri iyi çalışılmış bir enzim olan lizozim ve insülin ile gösterdiler. Diğer birçok proteine de uygulanabileceğini söylüyorlar.

"Bu, diğer sistemlere de ölçeklendirilebilecek genel bir yaklaşım. Kristalleştirmeye çalıştığımız protein yapısını biliyorsanız, bu işlemi gerçekleştirmeye zorlayacak doğru biyokonjugatları ekleyebilirsiniz," diyor Varanasi.

Araştırmacılar, lizozim ve insülin ile yaptıkları çalışmalarda, kristalleşmenin, proteinler biyokonjugat kaplı nanoparçacıklara maruz bırakıldığında, çıplak nanoparçacıklara veya hiç nanoparçacıklara kıyasla çok daha hızlı gerçekleştiğini buldular.

Araştırmacılar kaplanmış parçacıklarla indüksiyon süresinde yedi kat azalma ve kristallerin bir kez başladıktan sonra ne kadar hızlı büyüdüğü olan çekirdeklenme hızında üç kat artış gördüler.

McCue, "Düşük protein konsantrasyonlarında bile, bu biyokonjugat işlevselleştirilmiş nanoparçacıklarla çok daha fazla kristal oluştuğunu görüyoruz" diyor. "İşlevselleştirilmiş nanoparçacıklar, indüksiyon süresini çok azaltır çünkü bu biyokonjugatlar, proteinlerin bağlanması için belirli bir bölge sağlar. Ve proteinler hızlı olduğu için daha hızlı bir kristal oluşturabilirler."

Ek olarak ekip, binlerce kristal görüntüsünü analiz etmek için makine öğrenimini kullandı. "Protein kristalleşmesi stokastik bir süreçtir, bu nedenle yaklaşımımızın kristalleşmenin indüksiyon süresini ve çekirdeklenme oranını iyileştirip iyileştirmediğini gerçekten ölçebilmek için çok büyük bir veri setine ihtiyacımız vardı. İşlenecek bu kadar çok görüntüyle, makine öğrenimi, her bir görüntüde kristallerin ne zaman oluştuğunu belirlemenin en iyi yolu, her birini manuel olarak saymak zorunda kalmadan," diyor McCue.

Weizmann Bilim Enstitüsünde Malzemeler ve Arayüzler Departmanında grup lideri

olan Ulyana Shimanovich, yöntemi "verimli protein kristalizasyonu için zarif ve yeni bir yaklaşım" olarak tanımladı. Çalışmada yer almayan Shimanovich, "Protein kristalizasyonu ve saflaştırılması için geliştirilen ve kanıtlanan nanoteknolojik yaklaşım, sonraki işlemlerin maliyetini düşürebilir, bu da önemli ilaçların test edilmesinin maliyetinde bir azalmaya yol açabilir" diyor.

MIT ekibi şimdi süreci endüstriyel bir biyoreaktörde kullanılabilmesi için ölçeklendirmek ve monoklonal antikorlar, aşılarda ve diğer yararlı proteinlerle çalışabileceğini göstermek için çalışıyor.

Varanasi, "Bu proteinleri herhangi bir yerde üretmeyi kolaylaştırabilirsek, dünyadaki herkes bundan yararlanabilir" diyor. Yarın bu iş bizim yüzümüzden çözülecek demiyoruz ama bu, o misyona katkı sağlayabilecek küçük bir adım" diyor.