

Moleküler Tanınma ve Termodinamik

Abdurrahman OLĞAÇ

aolgac@gazi.edu.tr

www.olgac.net

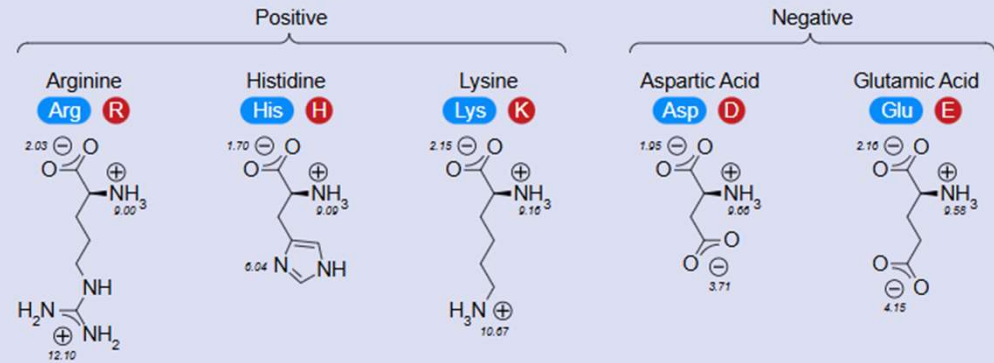
**TWENTY-ONE
PROTEINOGENIC
 α -AMINO ACIDS**

Side chain charge
at physiological
pH 7.4

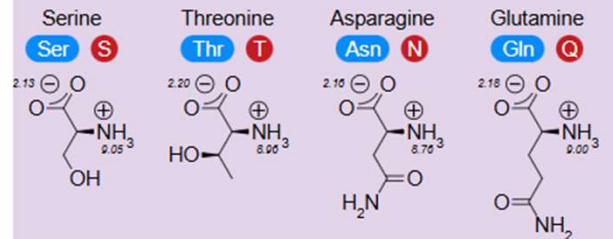
pK_a values shown
italicized

⊕ Positive
⊖ Negative

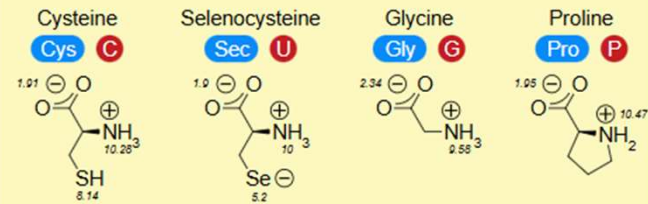
A. Amino Acids with Electrically Charged Side Chains



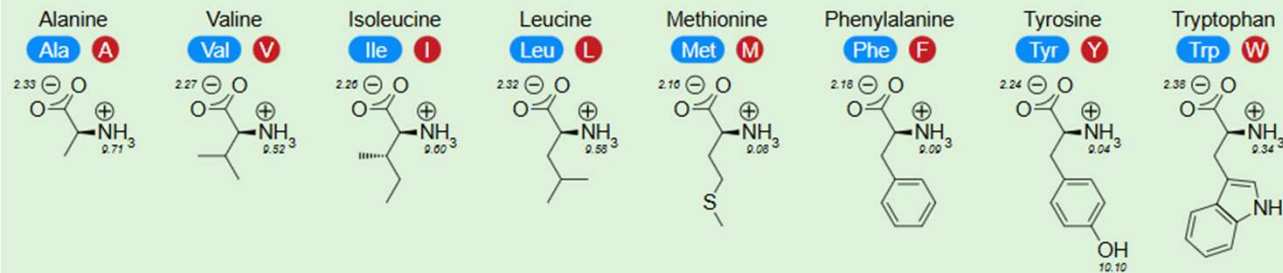
B. Amino Acids with Polar Uncharged Side Chains



C. Special Cases



D. Amino Acids with Hydrophobic Side Chains



Hafta	Konu
1	İlaç bağlanma bölgeleri
2	Öne çıkan ligand-protein etkileşimleri
3	Az bilinen ligand-protein etkileşimleri
4	Protein-protein, protein-DNA Etkileşimleri
5	İlaç keşfinde termodinamik
6	İlaç bağlanmasında entalpi ve önemi
7	Ara sınav, ilaç bağlanmasında entropi ve önemi
8	Aktif bölgede su moleküllerinin ayrılması ve korunması
9	Ligand bağlanmasında yüzey plazmon rezonans (SPR)
10	Ligand bağlanması sonucu ısı değişimine dayalı ölçüm (TSA, ITC ve DSC)
11	Ligand bağlanmasının 2D ve 3D Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) ile Belirlenmesi
12	Ligand bağlanmasının x-ışını kristalgrafisiyle görüntülenmesi
13	Ligand bağlanmasının etkilerinin elektron mikroskopisiyle (EM ve CryoEM) gösterilmesi
14	Ligand bağlanmasının hidrojen döteryum değişimi kütle spektrometresi (HDX MS) ile gösterilmesi

İlaç Bağlanma Bölgeleri

- Hedefin bağlanma bölgesinin nerede ve nasıl bir mikroçevrede olduğu, ilacın gerekli yük, lipofilisite, boyut, polarite ve şekil gibi fizikokimyasal özelliklerini doğrudan belirler.

Bağlanma Cebinin Mikroçevresi

- **Polarite ve su içeriği:** Hidrofobik, derin cepler daha lipofilik ve aromatik yüzeye ihtiyaç duyar; sulu ve polar cepler hidrojen bağlayıcı/verici gruplar ister. Desolvasyon cezası ve su deplasmanı (yüksek enerjili su) afinitenin temel belirleyicisidir.
- **Yük ortamı ve pKa eşleşmesi:** Asp/Glu zengin bölgeler bazik ligandları; Lys/Arg zengin bölgeler asidik fonksiyonları tercih eder. Bu, ligandın pKa'sını ve fizyolojik pH'ta yük durumunu şekillendirir.
- **Cep derinliği ve şekli:** Derin/kapalı cepler daha iyi kapatma ve uzun “residence time” sağlar; sıg/solvente açık cepler genellikle daha kısa kalış süresi ve daha polar profillerle uyumlu olur.
- **Esneklik ve indüklenmiş uyum:** Esnek cepler için daha uyumlu, bazen daha hacimli veya makrosiklik iskeletler gerekebilir.
- **Özel etkileşimler:** Halojen bağları (hidrofobik, zayıf polar alanlarda), kation- $\pi/\pi-\pi$, tuz köprüleri, metal koordinasyonu (Zn^{2+} , Mg^{2+} vb.) gibi motifler fonksiyonel grup seçimini yönlendirir.

Hedefin Biyolojik Konumu

- **Hücre dışı hedefler (enzimler, reseptörlerin dış domenleri):** Daha yüksek polarite tolere edilebilir; çözünübilirlik ön planda, geçirgenlik ikinci plandadır.
- **Hücre içi hedefler:** Membran geçişi gerektiği için logD7.4 tipik olarak 1–3, TPSA ~60–100 Å² ve sınırlı H-bağı verici sayısı tercih edilir.
- **SSS/CNS hedefleri:** Kan-beyin bariyeri için genelde MW ≤ ~450, TPSA 30–70 Å², logD7.4 ~2–3.5, aşırı baziklikten kaçınma, P-gp substratlığını azaltma.
- **Membran gömülü cepler (ör. GPCR allosterik, lipid-arayüzü):** Membrana partiyon için daha lipofilik (logD daha yüksek) ve amfifilik profiller; bazik pKa'lar sık görülür fakat lizozomal tutulum riski artar.
- **Organeler:**
 - Mitokondri hedefleme sıklıkla delokalize katyonlara (ör. TPP+) yönelir.
- **Asidik kompartımanlar (lizozom):** pKa > ~7.5 ve lipofilisite orta-yüksek ise lizozomotropizm görülebilir.
- **Effluks/taşıyıcı etkileri:** Katyonik-amfifilik ilaçlar P-gp/BCRP ile dışarı atılabilir; nötral/zit yüklü profiller bazen avantajlıdır.

Hedef sınıfına göre tipik fizikokimyasal örüntüler

- **GPCR ortosterik:** Genelde bazik merkez + aromatik yüzey; orta-yüksek lipofilisite. Allosterik lipid-yüzeyli bölgelerde lipofilisite daha da artabilir.
- **İyon kanalları:** Katyonik/aromatik farmakoforlar yaygın; hERG risk yönetimi için baziklik ve lipofilisite ayarı kritik.
- **Enzimler (sitozolik):** Polar H-bağı ağırları; pKa uyumu; yeterli geçirgenlik için polarite dengesi. Derin ceplerde daha uzun residence time hedeflenir.
- **Metalloproteinler (ACE, HDAC, MMP):** Çinko vb. için şelatör gruplar (karboksilat, fosf(i)n at, hidroksam at). Bu gruplar polariteyi artırır; geçirgenlik/prodrug stratejileri sık kullanılır.
- **Nükleer reseptörler (lipid sensörleri):** Hidrofobik ceplere uygun yüksek lipofilik, düşük polar ligantlar.
- **Protein-protein arayüzleri (PPI):** Düz, geniş ve hidrofobik; daha büyük MW (çoğu zaman Ro5 ötesi), yüksek aromatik yüzey; polariteyi IMHB ile “maskelenmiş” tutan makrosikller yaygın.

Termodinamik ve kinetik sonuçlar

- **Enthalpi/entropi dengesi:** Su deplasmanı ve hedeflenen H-bağları entalpiyi; hidrofobik etkileşimler ve konformasyonel kısıtlama entropiyi yönetir.
- **Bağlanma kinetiği:** Derin/hidrofobik cepler yavaş k_{off} ve uzun residence time'a meyleder; sığ ceplerde k_{on} optimizasyonu ve/veya kovalent/tıkaç stratejileri devreye girebilir.
- **Kovalent bağlanma:** Hedefte reaktif Cys/Ser varsa, yumuşak/hassas ayarlanmış elektrofilik “warhead”ler; reaktivite ve seçicilik, güvenlik profilini belirler.

- **Oral, hücre içi (non-CNS):** MW $\leq$ ~500–550; logD7.4 1–3; TPSA 60–100 Å²; HBD $\leq$ 2–3; rot. bağ sayısı makul; tek/orta baziklik.
- **CNS:** MW $\leq$ ~450; TPSA 30–70 Å²; logD7.4 ~2–3.5; pKa aşırı uçlardan kaçın; düşük P-gp liabilitesi.
- **PPI/bRo5:** MW 600–900; clogP 2–5; toplam polarite yüksek ama IMHB ve konformasyonel kısıtlama ile efektif polarite düşürülür.
- **Lizozomotropizmden kaçınma:** Çok bazik (pKa > ~8) ve clogP > ~2–3 profilleri dikkatle yönetilmeli.
- **hERG riski azaltma:** Bazik merkez sayısını/baziklik derecesini ve lipofiliteyi düşürme; polar yüzey ve 3D şekil ile dağıtımı değiştirme.
- **COX inhibitörleri:** Hidrofobik kanal + karboksilat (tuz köprüsü) kombinasyonu.
- **Statinler:** HMG-CoA redüktazda dihidroksi asit motifleri (yüksek polarite) + hidrofobik ankraj grubu.
- **HIV proteaz inhibitörleri:** Peptidomimetik, çoklu H-bağları; geçirgenlik için konformasyonel kısıtlama/makrosiklik.
- **HDAC inhibitörleri:** Hidroksamat-Zn²⁺ şelasyonu; lipofilik kap grubu + uygun “linker”.

Tasarım ve doğrulama için ipuçları

- **Kristalografi/cryo-EM ve MD ile cep su ağı ve cep esnekliğini anlamak;** yüksek enerjili su deplasmanı fırsatlarını belirlemek.
- **pKa ve logD/logS hesaplamaları;** pH-bağımlı bağlanmayı modellemek.
- **Fragman temelli tarama (FBDD) ile cep kimyasına “uyumlu” çekirdekler seçmek;** SAR ile pKa ve polariteyi ince ayarlamak.
- Subselüler dağılım ve effluks risklerini erken ölçmek (P-gp, Kp,uu, lizozomal tutulum).

5 KURALI- LİPİNSKİ KURALI

- Moleküllerin biyolojik olarak aktif olup olamayacağına dair tahminlerde bulunmalarına yardımcı olan bir dizi rehber kuraldır.
- Bu kurallar, moleküllerin oral yoldan alınıp alınamayacağını anlamak amacıyla geliştirilmiştir.
- 1997 yılında, Christopher A. Lipinski ve arkadaşları, Pfizer'da çalışırken çeşitli oral ilaçlar üzerinde yapılan araştırmalara dayanarak bu kuralları belirlemişlerdir.
- Bu çalışmalarda, oral yolla alındığında başarılı olan moleküllerin büyük çoğunluğunun belirli fizikokimyasal özellikleri paylaştığını fark ettiler. Bu gözlemler, "Beş Kuralı" olarak bilinen kuralların ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Molekül Ağırlığı:
500 Dalton'un altında
olmalıdır.

LogP (Hidrofobiklik):
Molekülün LogP değeri
(yağ/su bölme
katsayısı) 5'ten az
olmalıdır.

**Hidrojen Bağlayıcı
Donörler:** Molekül en
fazla 5 hidrojen
bağlayıcı donör
içermelidir (genellikle
NH ve OH grupları).

**Hidrojen Bağlayıcı
Akseptörler:** Molekül
en fazla 10 hidrojen
bağlayıcı alıcı
içermelidir.

Son yirmi yılda, ağız yoluyla emilen ilaçların tasarımı büyük ölçüde Ro5 alanına odaklanmıştır. Lipinski kurallarının avantajları olduğu gibi dezavantajları da vardır

Kapsam sınırlamaları

Biyolojik aktivite ile ilişkilendirilememe

Fazla basitleştirme

Kimyasal çeşitlilik eksikliği

Bilim insanları Lipinski'nin 5 kuralının ötesine geçen ilaçları ve aday molekülleri inceliyorlar.

Lipinski Kurallarının yanında 2 terim daha kullanılıyor;

1. eRo5 –extended rule of 5

2. bRo5 –beyond rule of 5 (middle space)

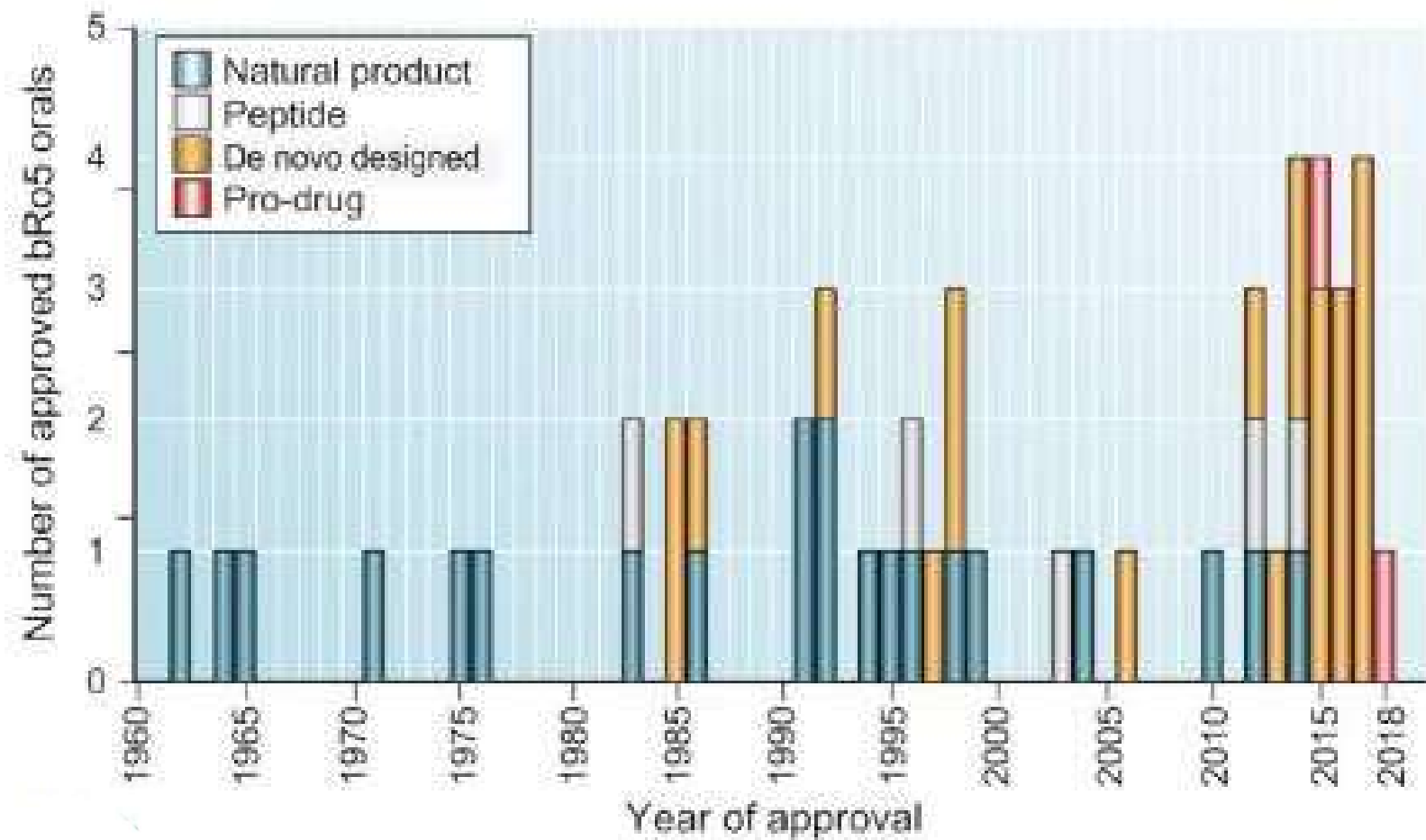
extended the rule of 5 (eRo5)

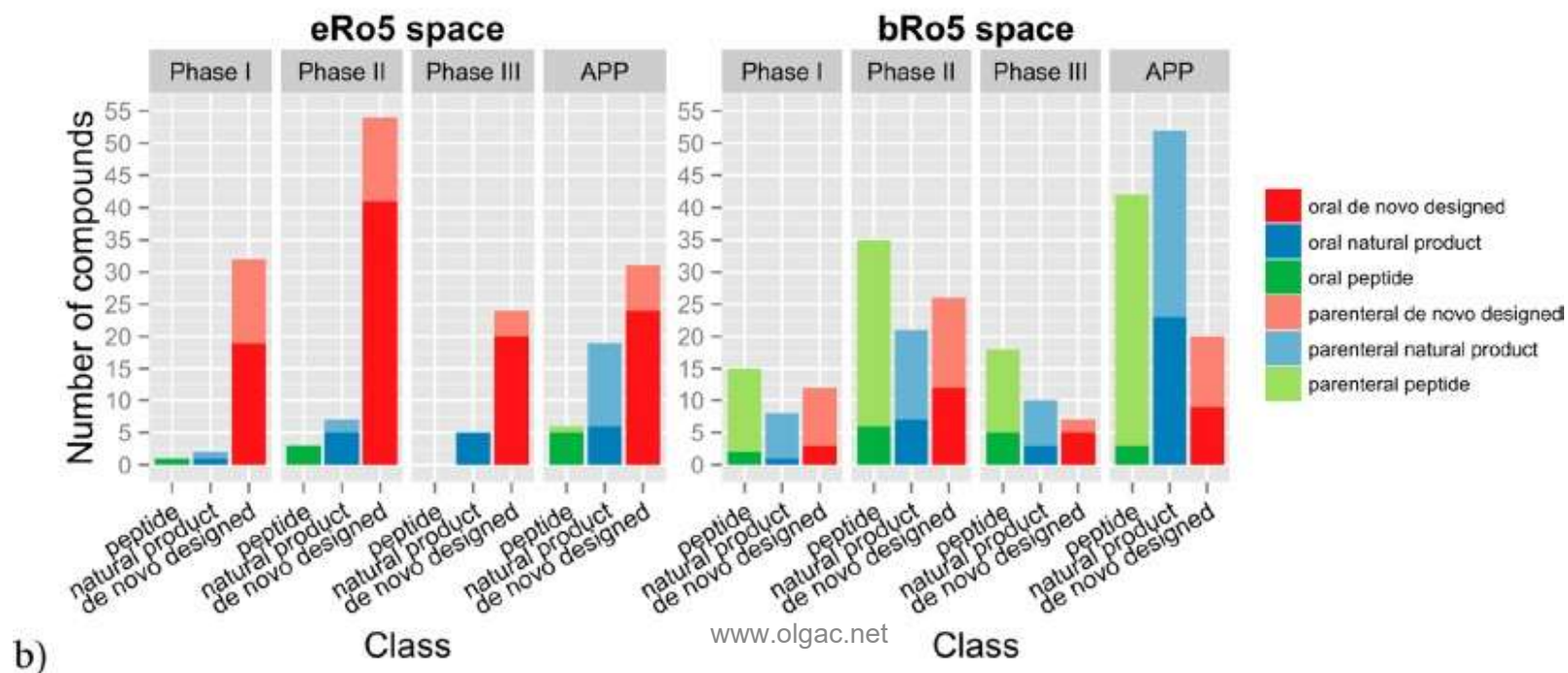
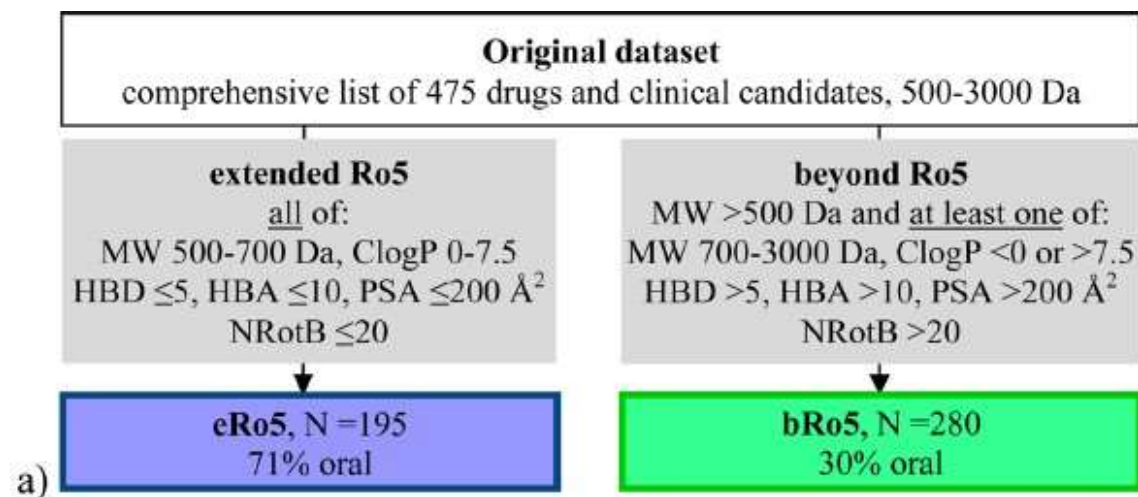
MW 500-700 Da, clogP 0-7.5,
HBD $\leq$ 5, HBA $\leq$ 10, PSA $\leq$ 200 Å²,
NRotB $\leq$ 20

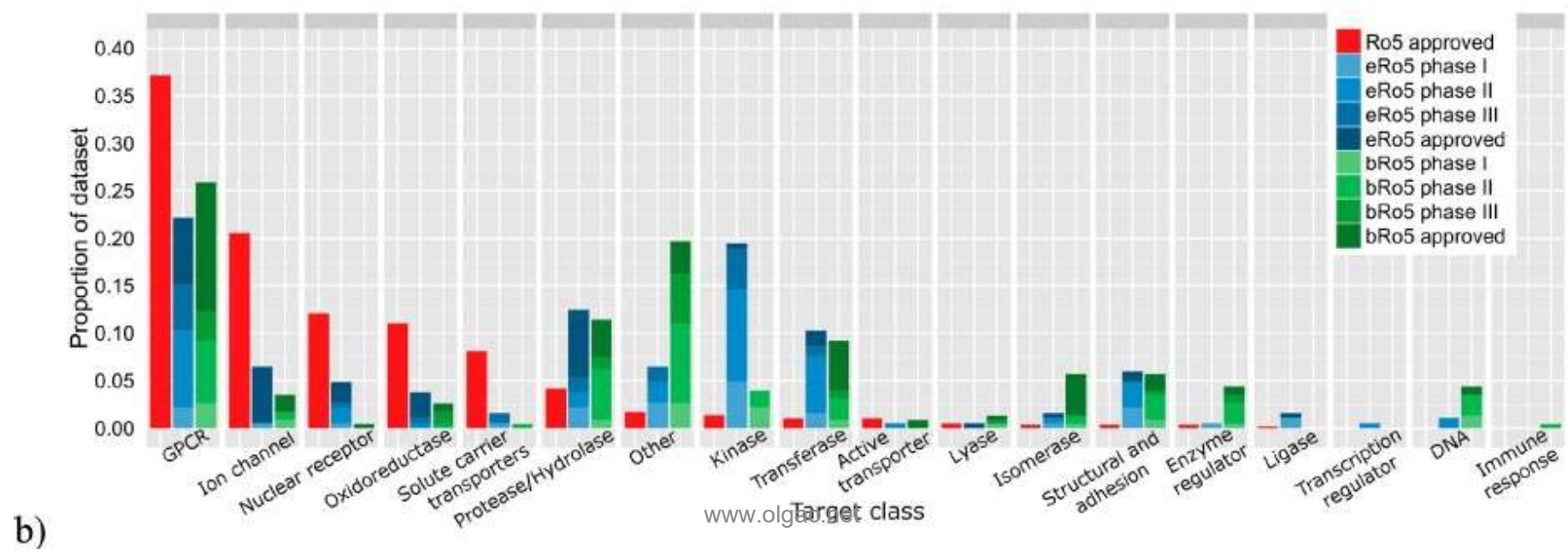
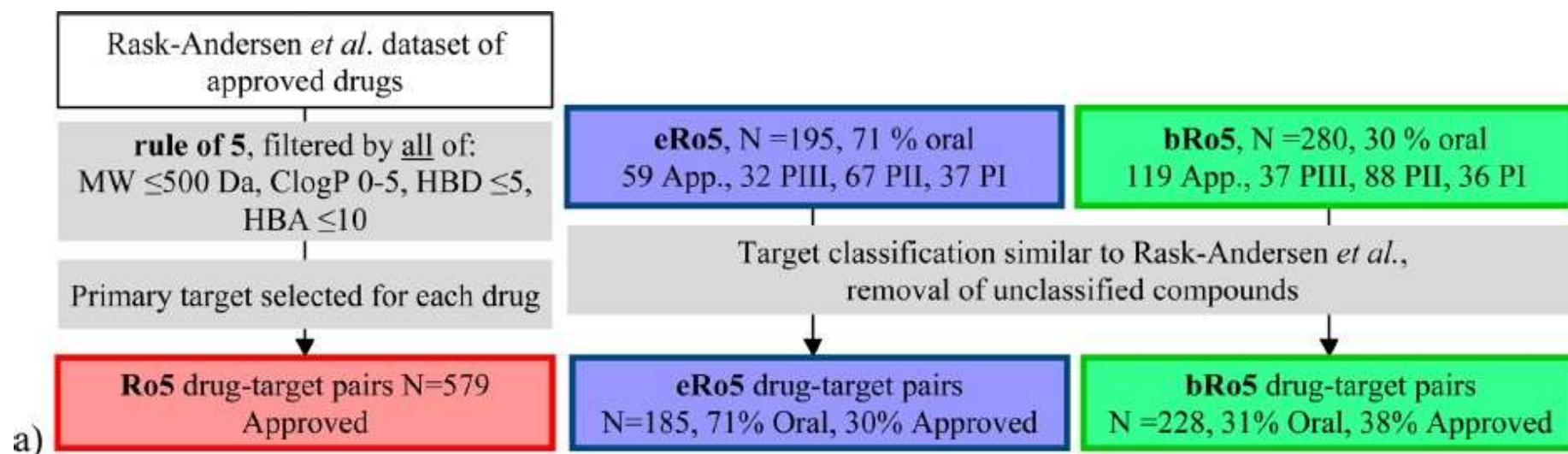
beyond the rule of 5 (bRo5) space

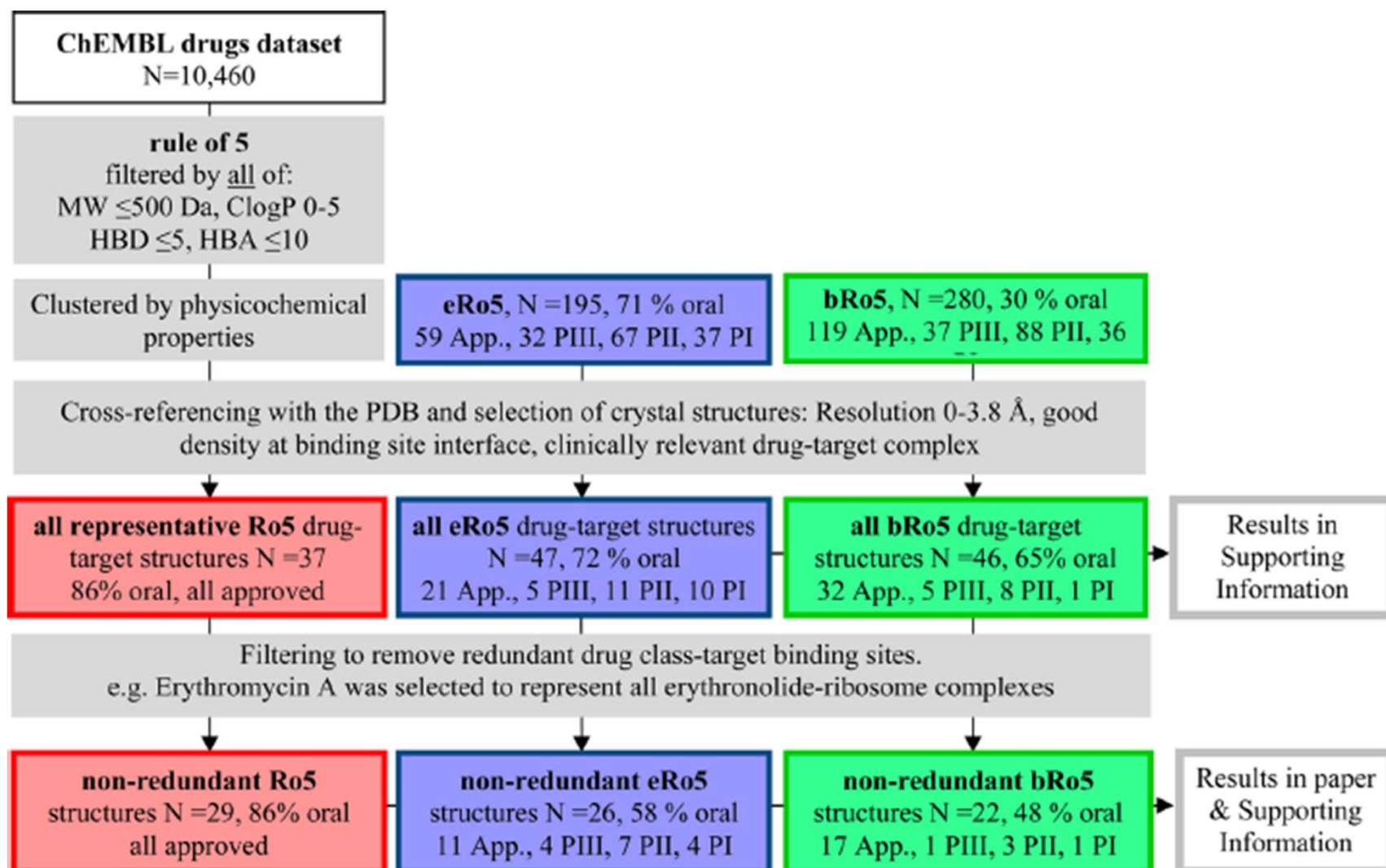
bRo5

MW > 500 Da and at least one of:
MW 700-3000 Da, clogP <0 or >7.5,
HBD > 5, HBA > 10, PSA > 200 Å²,
NRotB > 20









ChEMBL drug dataset
(N=10,460)

What are the bRo5 space molecules' features?

Ro5

filtered by all of MW<500
Da, ClogP 0-5, HBD≤5,
HBA≤10

clustered by physicochemical
properties

eRo5, N=195, 71% oral
59 App., 32 PhIII, 67 PhII, 37 PhI

bRo5, N=280, 30% oral
119 App., 37 PhIII, 88 PhII, 36 PhI

cross-referencing with the PDB and selection of crystal structures: resolution 0-3.8Å, good
density at binding site interface, clinically relevant drug-target complex

**all representative Ro5 drug-
target structures** N=37, 86% oral
all approved

all eRo5 drug-target structures
N=47, 72% oral
21 App., 5 PhIII, 11 PhII, 10 PhI

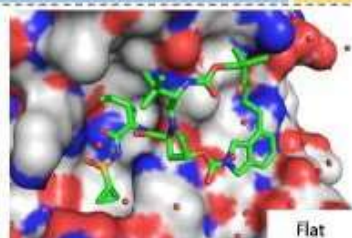
all bRo5 drug-target structures
N=46, 65% oral
32 App., 5 PhIII, 8 PhII, 1 PhI

filtering to remove redundant drug class-target binding sites
e.g. Erythromycin A was selected to represent for all erythronolide-ribosome complexes

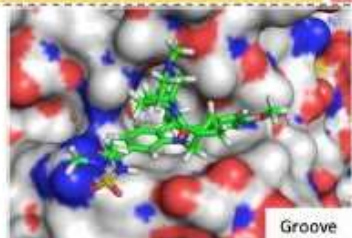
non-redundant Ro5 structures
N=29, 86% oral
all approved

**non-redundant eRo5
structures** N=26, 58% oral
11 App., 4 PhIII, 7 PhII, 4 PhI

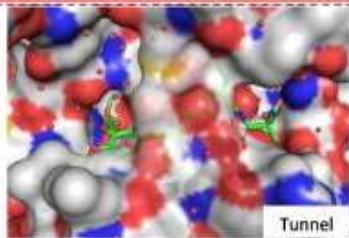
**non-redundant bRo5
structures** N=22, 48% oral
17 App., 1 PhIII, 3 PhII, 1 PhI



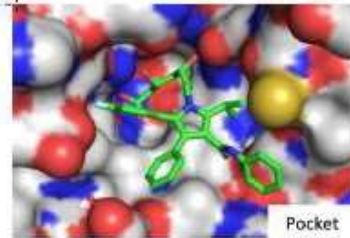
Flat



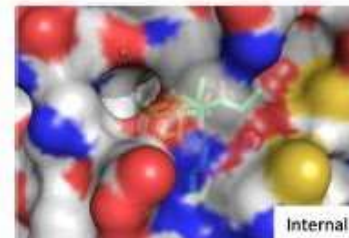
Groove



Tunnel



Pocket



Internal

striking differences in the distribution of binding site shapes

Ro5 drugs:

display a preference for internal and pocket binding sites

eRo5 drugs and clinical candidates:

more evenly distributed to groove, tunnel, pocket, and
internal sites

bRo5 drugs and clinical candidates:

mainly the groove sites

can bind to even flat binding sites

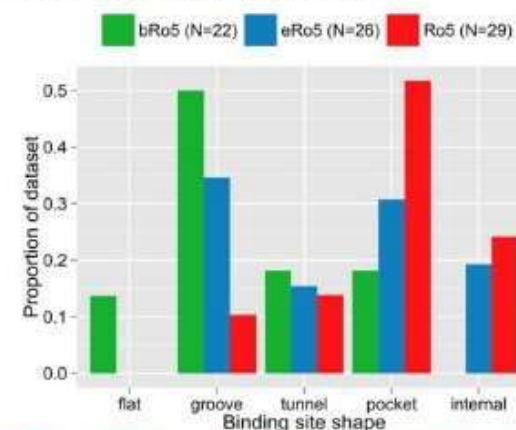


Table 2. Summary of Interactions between Drugs and Clinical Candidates and Their Targets by Chemical Space^a

Property ^a	Ro5	extended Ro5	beyond Ro5 ^b
Target classes	GPCR, Ion channel, nuclear hormone receptor	GPCR, protease/hydrolase, kinase, transferase, structural & adhesion, other	GPCR, protease/hydrolase, transferase, isomerases, structural & adhesion, enzyme regulators, other
Shape	internal, pocket	groove, internal, pocket,	flat, groove
Buried ligand surface area	285-575 Å ²	440-760 Å ²	415-820 Å ²
Ligand buried surface area proportion	63-99%	56-96%	36-78%
Ligand interface non-polar atom proportion	60-88%	64-81%	63-78%
H bond interactions	0-4 Acc, 0-2 Don.	1-4 Acc, 0-3 Don.	1-7 Acc, 0-3 Don.
-log(Affinity)	4.6-9.7	7.3-10.2	6.1-9.9
LE (kcal/mol.HAC)	0.27-0.66	0.23-0.39	0.14-0.26 ^c
LLE	2.0-8.1	2.5-7.0	1.6-10.2
Flexibility in bRo5 space	Macrocyclisation favours disk and sphere-like shapes for flat binding sites Rings and π -systems (aromatics and amides etc.) favours rod-like shapes for groove and pocket binding sites		

- ✓ Ro5 alanındaki ilaçlar daha çok küçük, hidrofobik bağlanma bölgelerine uygundur. eRo5 ve bRo5 alanındaki ilaçlar ise, daha büyük ve karmaşık bağlanma bölgelerine uyum sağlayabilir ve farklı bağlanma bölgeleri ile etkileşim kurabilir. Bu özellikler, bRo5 alanındaki bileşiklerin protein-protein etkileşimleri gibi büyük ve zorlayıcı hedeflerde kullanılmasını mümkün kılar.

Compound name	Macromolecule (Target)	Indication	PDB code	Oral/ Parenteral ^a	Clinical/ Approved
Beyond Ro5 (N=22)					
Argatroban	Thrombin	Haematology	1DWC	parenteral	App
β -Acarbose	α -Amylase	Endocrinology	1PPI	parenteral	App
Birinapant	E3 ubiquitin-protein ligase XIAP	Oncology	4KMP	parenteral	Phase II
Capremycin	Ribosome	Infection	3KNL	parenteral	App
Cyclosporine A	Cyclophilin A	Immunology	1CWA	oral	App
Dactinomycin	DNA	Oncology	1I3W	parenteral	App
Doxorubicin	DNA	Oncology	1P20	parenteral	App
Eptifibatide	Integrin α -IIb	Cardiovascular	2VDN	parenteral	App
Erythromycin A	Ribosome (<i>D. radiodurans</i>)	Infection	1JZY	oral	Phase III
Etoposide	DNA topoisomerase-IIb	Oncology	3QX3	oral	App
Eritoran	Toll-like receptor 4	Infection	2Z65	parenteral	App
Itraconazole	Lanosterol 14- α demethylase	Infection	4K0F	oral	App
Ivermectin 22,23-dihydro B1a	Glutamate-gated chloride channel	Infection	3RHW	oral	App
Navitoclax	B cell lymphoma-2, Bcl-2	Oncology	4LVT	oral	Phase II
Ouabain	Na-K ATPase	Cardiovascular	3A3Y	oral	App
Paclitaxel	Tubulin α -chain	Oncology	1JFF	oral	Phase II
PF-03715455	Mitogen-activated protein kinase	Respiratory	2YIS	parenteral	Phase I
Quinurpistin	Ribosome (<i>H. marismortui</i>)	Infection	1YJW	parenteral	App
Rapamycin	FK560 binding protein	Immunology	4DR1	oral	App
Rifampicin	DNA-directed RNA polymerase	Infection	4KMU	oral	App
Simeprevir	Hepatitis C virus NS3/4A protease	Infection	3KEE	oral	App
Thiosptrepton	Ribosome (<i>D. radiodurans</i>)	Infection	3CF5	parenteral	App

Extended Ro5 (N=26)					
Aliskiren	Renin	Cardiovascular	2V0Z	oral	App
AMG-131	Peroxisome proliferator-activated receptor- γ	Cardiovascular	3FUR	oral	Phase II
Atorvastatin	HMG-CoA reductase	Cardiovascular	1HWK	oral	App
BGJ-398	Fibroblast growth factor 1	Oncology	3TT0	oral	Phase I
BMS-777607	Hepatocyte growth factor receptor	Oncology	3F82	oral	Phase I
BMS-791325	Hepatitis C virus NS5b subunit	Infection	4NLD	oral	Phase II
Ceritinib	Anaplastic lymphoma kinase	Oncology	4MKC	oral	Phase II
Cobimetinib	Mitogen-activated protein kinase kinase	Oncology	4AN2	oral	Phase III
Dalfopristin	Ribosome (<i>D. radiodurans</i>)	Infection	1SM1	parenteral	App
EPZ-5676	DOT1-like histone H3 methyltransferase	Oncology	4HRA	parenteral	Phase I
Ergotamine	Serotonin receptor 1B chimera	Pain	4IAR	parenteral	App
Fedratinib	Bromodomain BRD4	Oncology	4OGJ	oral	Phase III
Homoharringtonine	Ribosome (<i>H. marismortui</i>)	Infection	3G6E	parenteral	App
Intedanib	Vascular endothelial growth factor receptor 2	Oncology	3C7Q	parenteral	Phase III
Ispinesib	Kinesin Eg5	Oncology	4A5Y	parenteral	Phase II
Lapatinib	Epidermal growth factor receptor	Oncology	1XKK	oral	App
Lonafarnib	Protein farnesyltransferase	Oncology	1O5M	oral	Phase II
Mometasone furoate	Glucocorticoid receptor	Respiratory	4P6W	parenteral	App
Nilotinib	Tyrosine-protein kinase ABL1	Oncology	3CS9	oral	App
Pictilisib	Phosphoinositide-3 kinase	Oncology	3DBS	oral	Phase II
Pseudomonic acid A	Isoleucyl-tRNA synthetase	Infection	1QU2	parenteral	App
PU-H71	Heat shock protein-90	Oncology	2FWZ	parenteral	Phase I
Saquinavir	HIV-1 protease	Infection	3OXC	oral	App
Taladegib	Smoothed homolog	Oncology	4JKV	oral	Phase II
Tubocurarine	Soluble acetylcholine receptor	Anaesthesiology	3PMZ	parenteral	App
Volasertib	Polo-like kinase 1	Oncology	3FC2	parenteral	Phase III

Peki ya oral biyoyararlanım?

Biyoyararlanım açısından başlıca 2 engel vardır:

Karaciğer Metabolizması: bRo5 moleküllerinin bağırsaklardan kana geçtikten

sonra karaciğer tarafından hızla metabolize edilmesi, biyoyararlanımını düşürebilir.

Bağırsak Duvarı Geçirgenliği: Bu moleküllerin bağırsak duvarını geçebilme yeteneği sınırlıdır

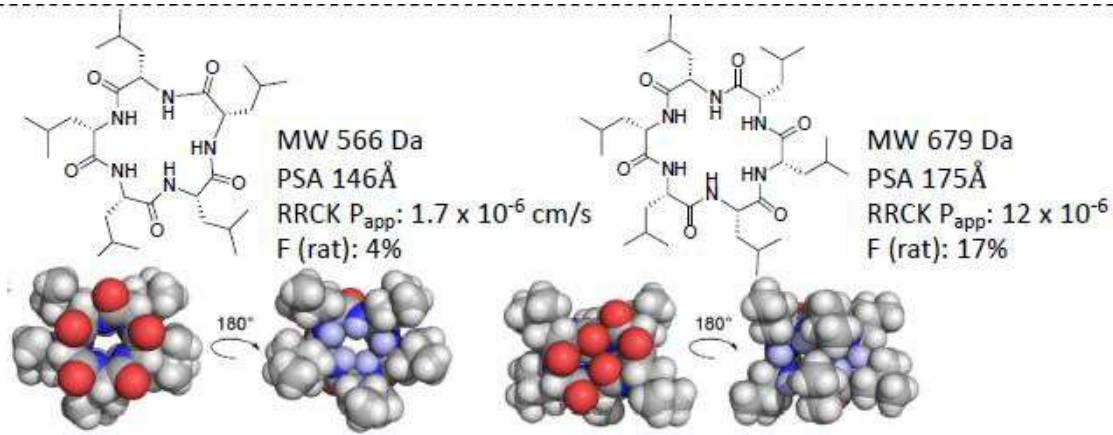
Based on the current data set about bRo5 molecules, the limits for oral bioavailability can be extended as following.

	likely to be oral (from Ro5 molecules)	possible to be oral (from bRo5 molecules)
MW	≤ 500	≤ 1000
cLogP	≤ 5	$-2 \leq \text{cLogP} \leq 10$
HBA	≤ 10	≤ 15
HBD	≤ 5	≤ 6

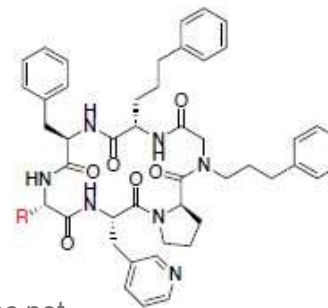
✓ Note that no big difference in number of HBD

GEÇİRGENLİK PROBLEMİNE ÇÖZÜMLER

✓ Hidrojen bağ donörleri lipofilik yan zincir ile korunabilir.

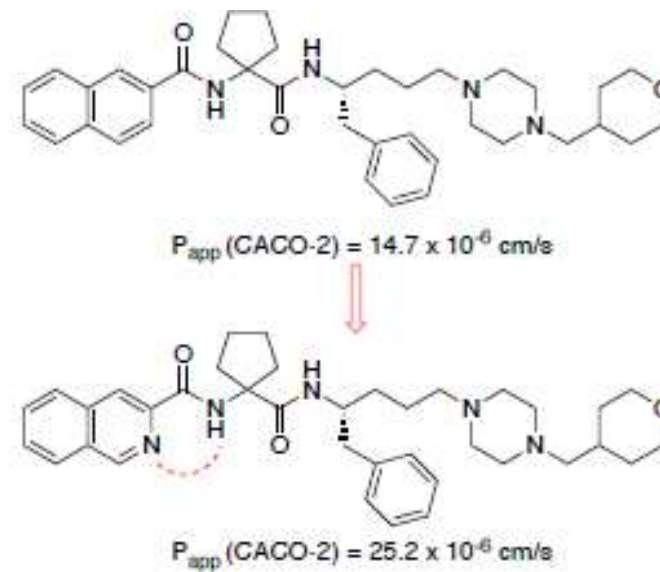
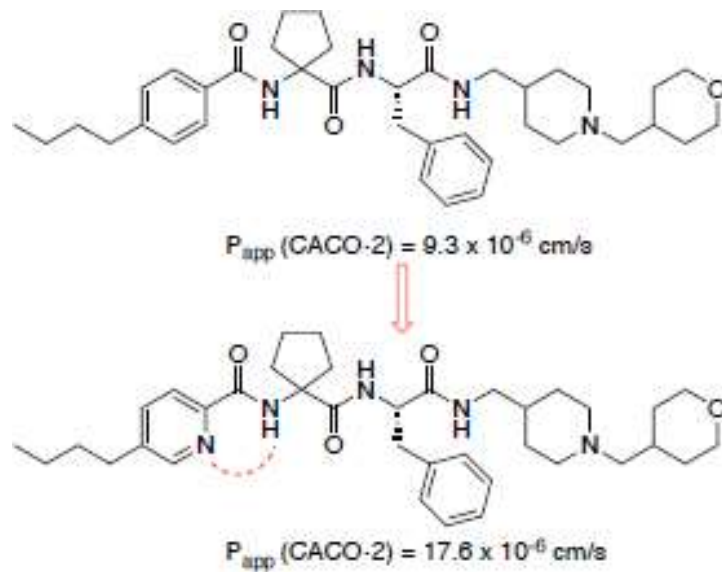


Neopentyl group reduced EPSA (lipophilicity in hydrophobic environment) and improved permeability.



R	CXCR7 K _i (nM)	ClogP	EPSA	MDCK P _{app} [10 ⁻⁶ cm/s]
	23	8.7	104	0.9
	88	9.3	89	1.8
	24	7.1	89	0.7
	34	9.2	79	4.8

- ✓ Serbest Hidrojen bağ donörlerini maskelemek için IMHB (intramoleküler hidrojen bağı) oluşumu





bRo5 kimyasal alanındaki ilaçların “chameleonic” (bukalemun benzeri) özelliği taşımaktadır.



Bukalemun benzeri özellik, bir molekülün ortamın özelliklerine göre konformasyonel olarak değişiklik yapabilme yeteneğini ifade eder. Bu yetenek, bRo5 alanındaki bazı



ilaçların hem hidrofobik hem de sulu ortamlarda farklı yapı formlarını benimsemesini sağlar ve böylece



farmakokinetik ve biyoyararlanım açısından önemli avantajlar sunar.

Chameleonic property

CsA can undergo a conformational change from “open form” to “closed form” according to the environments (suggested by NMR and X-ray).

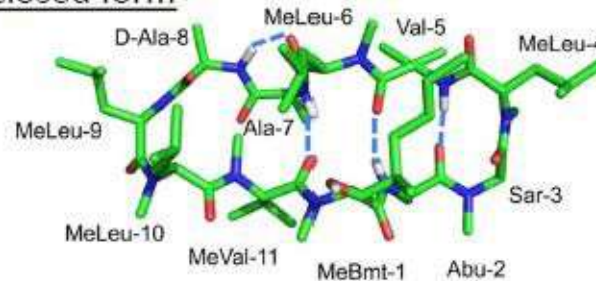
in hydrophobic environment: **closed form**

- ✓ four IMHB are formed
- ✓ expected to have high affinity to membrane interior

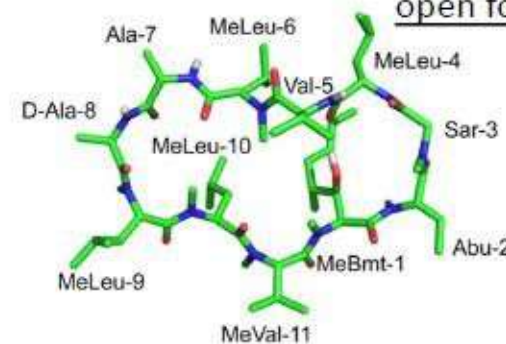
in aqueous media: **open form**

- ✓ no IMHB is observed
- ✓ binds cyclophilin with this open form

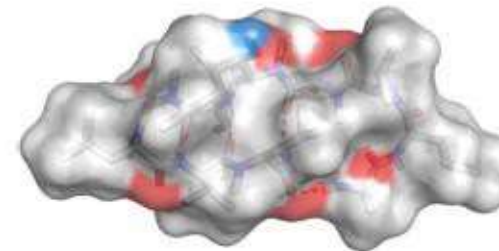
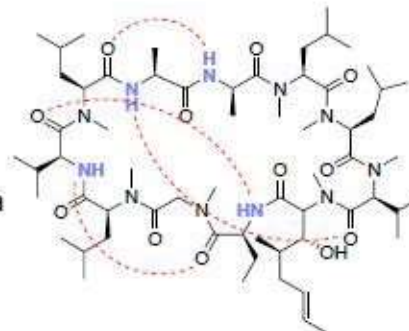
closed form



open form



MW: 1203 Da
PSA: 279 Å²
HBD: 5



This conformational flexibility would be facilitated by high numbers of rotatable bonds of CsA (NRotB = 15). It is called “chameleonic property”.

Chameleonic property is thought to be an interesting feature of bRo5 molecules.



bRo5 alanındaki ilaçlar,

geçirgenlik ve biyoyararlanım açısından bazı sınırlamalara sahip olsa da geniş hedef yelpazesi sunar.

Özellikle;

hepatit C gibi viral enfeksiyonların tedavisinde, bRo5 alanındaki ilaçlar daha geniş moleküler yapıları sayesinde spesifik protein hedeflerine bağlanarak etkinlik gösterebilir.

QUANTITATIVE ESTIMATE OF DRUG-LIKENESS (QED)

- ilaçların kimyasal özelliklerine dayalı olarak ilaç benzerliğini ölçmek için kullanılan nicel bir ölçüttür. yeni ilaç keşif süreçlerinde potansiyel bileşiklerin seçiminde önemli bir rol oynamaktadır.
- Bickerton ve arkadaşları tarafından 2012 yılında tanıtılmıştır. Polar yüzey alanı, döneabilen bağ sayısı ve aromatik halka sayısı gibi daha fazla özelliği dikkate alır.
- QED, moleküllerin ilaç benzerliğini belirlerken bir dizi kimyasal özelliği dikkate alır ve bileşiklere 0 ile 1 arasında bir skor verir.
- Bu skor, bileşiğin ilaç olma potansiyelini gösterir; 0, düşük ilaç benzerliğini, 1 ise yüksek ilaç benzerliğini ifade eder.

İlaç benzerliğini bir dizi kimyasal özellik üzerinden değerlendirir ve bileşiklerin desirability (tercih edilebilirlik) kavramını kullanarak skortlama yapar.



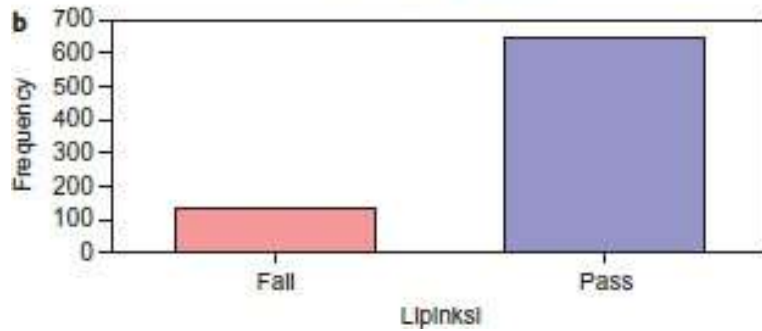
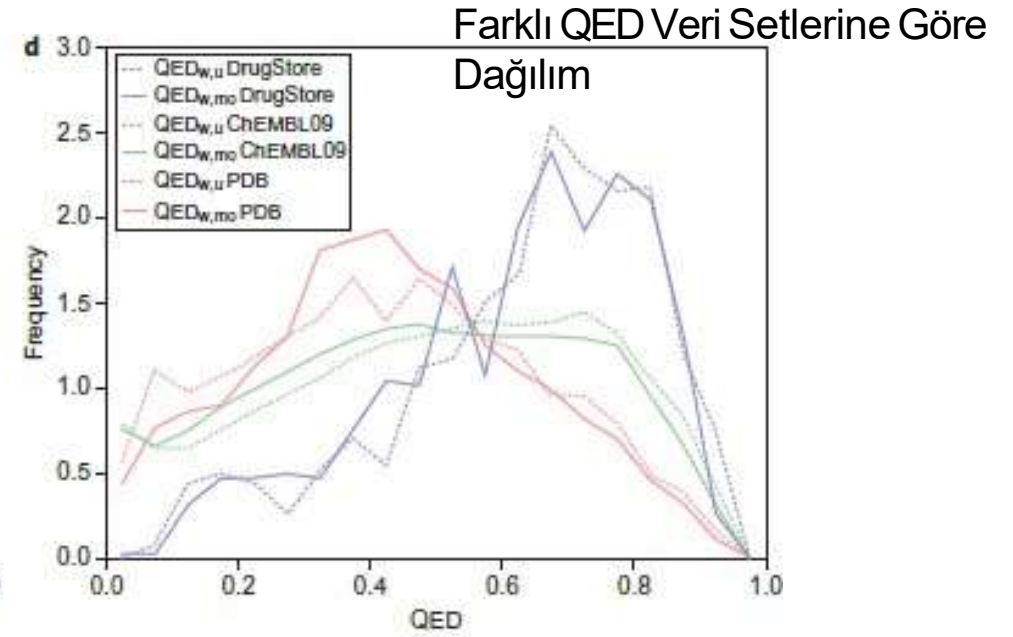
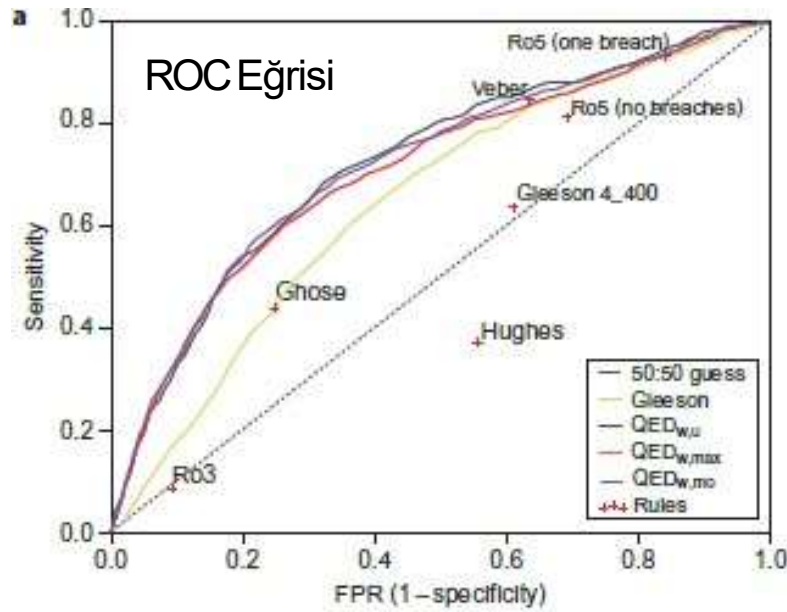
Bu sistem, bileşiklerin çeşitli özelliklerinin geometrik ortalamasını alarak bir puan verir ve bu sayede her bileşik için 0 (istenmeyen özellikler) ile 1 (istenen özellikler) arasında bir skor elde edilir.



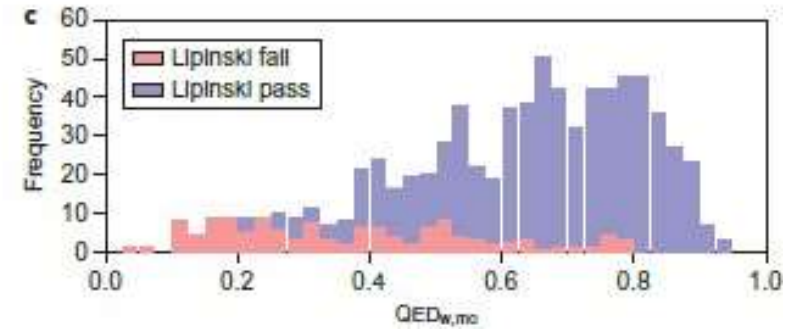
Örneğin, bir bileşik tüm özelliklerinde sınır değerlere yakınsa bile, bazı niteliksiz özelliklere sahip bileşikler QED ile kabul edilebilir hale gelebilir.



Bu yaklaşım, geleneksel kurallara dayalı yöntemlerden daha detaylı ve dereceli bir bakış açısı sunar.



Lipinski'nin Ro5 kuralına göre ilaç benzeri kabul edilen ve edilmeyen bileşiklerin dağılımı



QEDmean ve Ro5 Geçiş Dağılımı

QED'nin farklı veri setlerinde uygulanabilirliği, güvenilir bir ilaç benzerliği ölçümü olduğunu gösterir ve ilaç keşfi süreçlerinde kullanılabilecek potansiyel bir araç sunmaktadır.

Lipinski'nin Ro5 kuralı, birçok bileşiği doğru bir şekilde sınıflandırsa da, QED gibi daha esnek ve kapsamlı bir sistemle kıyaslandığında bazı bileşiklerde yetersiz kalmaktadır.

QED, ilaç benzeri bileşiklerin tanımlanmasında ve sınıflandırılmasında diğer geleneksel yöntemlere göre daha yüksek doğruluk sergileyen bir model olarak öne çıkmaktadır. QED, özellikle ROC eğrisinde daha geniş bir alan kapladığı için hassasiyeti ve doğruluğu diğer yöntemlere göre daha yüksektir.

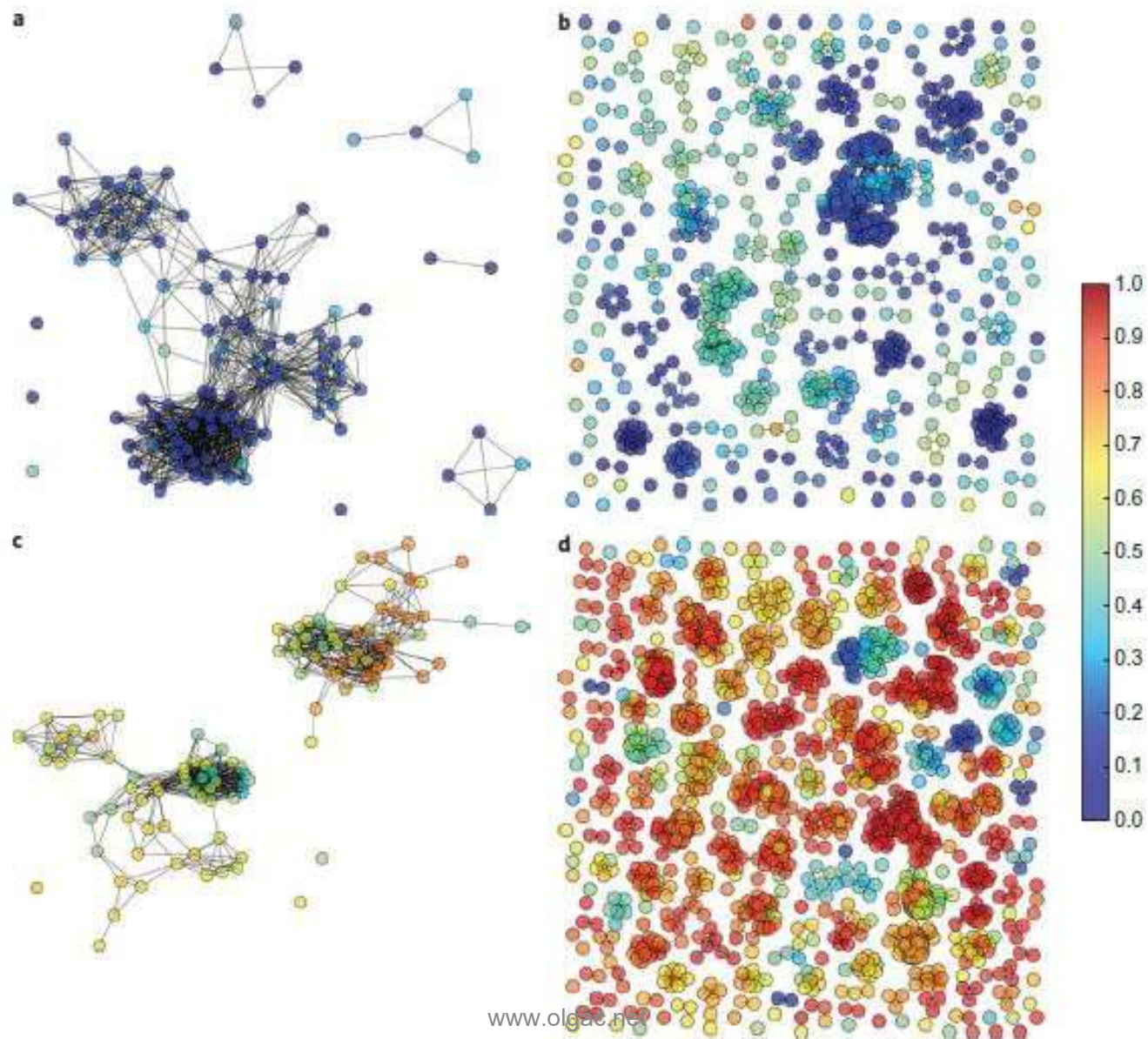
QED ayrıca, ilaçların "kimyasal güzellik" (chemical beauty) kavramına da yeni bir bakış açısı getirmektedir. Bu kavram, kimyagerlerin estetik algılarına yakın bir değerlendirme sunmak için geliştirilmiştir.



QED'nin bir avantajı, ilaçların tek bir skora indirgenmesi ve bu skorların karşılaştırılabilir hale getirilmesidir.



Örneğin, bazı bileşikler Lipinski'nin Rule of Five'ini ihlal etse bile QED skoru yüksek olabilir ve ilaç geliştirme sürecinde göz ardı edilmemelidir.



	Ro5 (Rule of Five)	eRo5 (Extended)	bRo5 (Beyond)	Quantitative Estimate of Drug-likeness
Temel Amaç	Moleküllerin oral biyoyararlanım potansiyelini değerlendirmek için geliştirilmiştir.	Daha büyük ve karmaşık moleküllerin biyoyararlanımını tahmin etmek için Ro5'in genişletilmiş bir versiyonudur.	Ro5 ve eRo5 limitlerinin dışında kalan büyük ve karmaşık moleküllerin biyoyararlanım ve farmakokinetik profillerini değerlendirmek.	İlaçların kimyasal özelliklerine dayalı olarak ilaç benzerliğini ölçmek için kullanılan nicel bir ölçüttür.
Özellikler	Moleküler ağırlık < 500 Da $\text{LogP} \leq 5$ $\text{HBA} \leq 10$ $\text{HBD} \leq 5$	Moleküler ağırlık 500-700 Da arası $\text{LogP} \leq 7.5$ $\text{HBA} \leq 10$ $\text{PSA} \leq 200 \text{ Å}^2$ Dönebilir bağ sayısı (NRoTB) ≤ 20	bRo5, belirli bir kurallar setine bağlı kalmaz, ancak genellikle şu özellikleri içerir: Moleküler ağırlık > 500 Da Daha yüksek LogP ve polar yüzey alanı HBA ve HBD limitleri geniştir ve PSA limitleri daha yüksektir.	Lipinski'nin beş kuralı (Rule of Five) gibi geleneksel yöntemlerden daha fazla özellik kullanır. Bu özellikler arasında moleküler ağırlık, logP (lipofiliklik), hidrojen bağlayıcı donör (HBD) ve alıcı (HBA) sayısı, polar yüzey alanı (PSA), aromatik halkalar, dönebilir bağlar gibi parametreler bulunur. Özelliklerin istenen aralıkta olup olmadığını değerlendirerek bir desirability fonksiyonu kullanır. Bu fonksiyon, her özelliğin ağırlıklı geometrik ortalamasını alarak bileşiğe genel bir skor verir. Bu da, bileşiğin bir bütün olarak ilaç benzerliğini değerlendiren daha kapsamlı bir metrik sunar.
Kullanım Alanı	Ro5, özellikle küçük moleküllerin oral biyoyararlanımını tahmin etmekte kullanılır. Bu kural, büyük ve karmaşık moleküller için yetersiz kalabilir	eRo5, daha büyük biyolojik moleküllerin hedeflenmesi için kullanılabilir. Karmaşık yapılar için daha esnek limitler sunar.	PROTAC gibi büyük, karmaşık ilaçların ve biyolojik hedeflerin değerlendirilmesinde kullanılır. Protein-protein etkileşimleri gibi hedefleri kapsayacak kadar geniş bir kimyasal alanı kapsar.	İlaç keşfi ve geliştirme süreçlerinde, potansiyel bileşiklerin seçiminde kullanılır. İlaç adaylarının erken aşamalarda değerlendirilmesini sağlayarak, biyoyararlanım ve farmakokinetik özellikler açısından optimize edilmiş bileşiklerin seçilmesine yardımcı olur.

- QED gibi geleneksel metriklerin ötesinde, daha karmaşık yapay zeka modelleriyle daha yüksek doğruluk elde edilebilir.
- Ancak bu modellerin de ilaç olmayan molekülleri tanımlamada bazı sınırlamaları vardır.





Sonuç olarak;
Molekül tasarımında Ro5, eRo5 ve bRo5 gibi kuralların
ve QED yönteminin ötesine geçmek gerekmektedir.

Çünkü birçok yeni hedef ve karmaşık biyolojik
mekanizma, bu geleneksel sınırları aşan moleküller
gerektirmektedir.