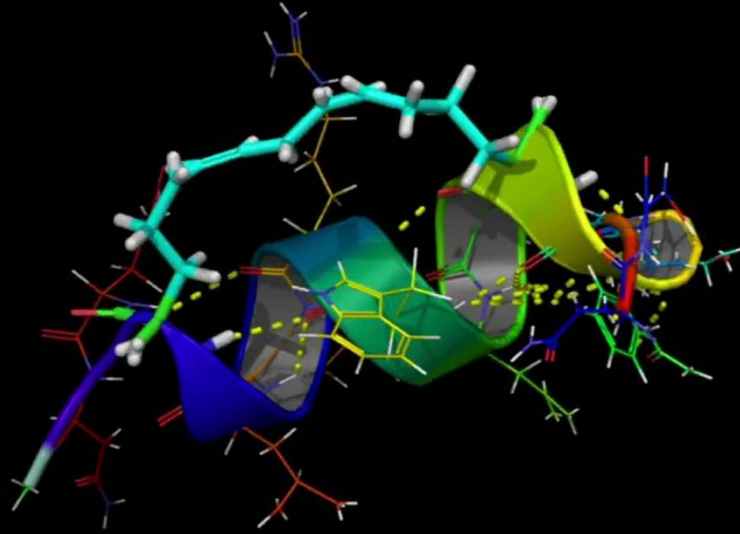


GAZİ ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ
FARMASÖTİK KİMYA UYGULAMA IV DERSİ



**BİLGİSAYAR DESTEKLİ İLAÇ
TASARIMI-LİGAND TEMELLİ**

İLAÇ TASARIM YÖNTEMLERİ

✓ Yapı Temelli İlaç Tasarım

Hedef proteinin üç boyutlu yapısı biliniyorsa, bu bilgi yeni ligandların tasarımı için doğrudan kullanılabilir.

✓ Ligand Temelli İlaç Tasarımı

Hedef proteinin üç boyutlu yapısı mevcut olmadığında veya mevcutsa bile sadece bilinen aktif moleküller tarafından sağlanan bilgiler kullanılabilir.

✓ Kombine İlaç Tasarımı

Hedef proteinin üç boyutlu yapısı ve bilinen aktif moleküller tarafından sağlanan bilgiler birlikte kullanılabilir.

LİGAND TEMELLİ İLAÇ TASARIMI

- ✓ Bir ilaç hedefi üzerinde biyolojik olarak aktivite gösterebilen ligandlar temel alınarak yapılan ilaç tasarımında **ligand temelli yaklaşımlar** kullanılabilir.
- ✓ Ligand temelli yaklaşımlar hedef proteinin 3D yapısı biliniyorsa yapı-temelli yaklaşımlarla **kombine edilerek (kombine tasarım)** kullanılabilir.

Bu yaklaşımlar;

-Kimyasal Çeşitleme

-SAR

-2D&3D QSAR

-Farmakofor temelli yaklaşımlar

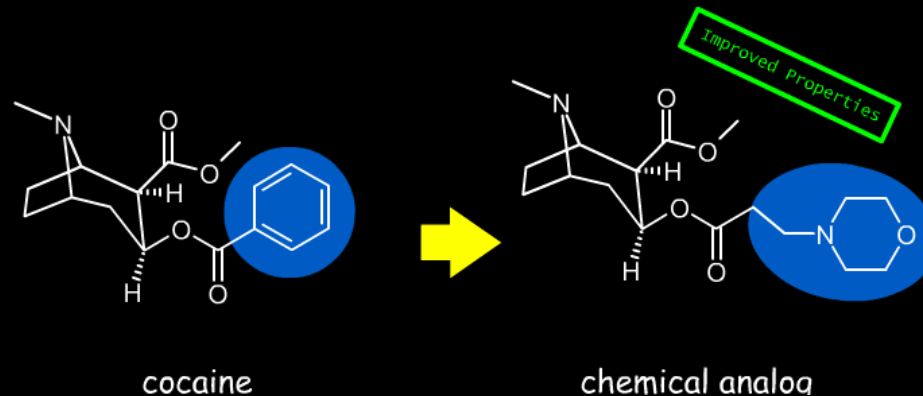
-3D Tarama (Ligand-temelli Sanal Tarama)

-De-novo Tasarım (Otomatik Yapılandırma Yaklaşımı)

-Aktif bölge haritalama

1-Kimyasal çeşitleme

- ✓ Kimyasal çeşitleme, yeni ilaç adayları geliştirmek veya mevcut ilaçların etkinliğini artırmak amacıyla, bir molekülün yapısında sistematik değişiklikler yaparak farklı türevler oluşturulmasıdır.
- ✓ Molekülün fonksiyonel grupları, iskelet yapısı, halka sistemleri veya kimyasal bağları değiştirilerek yeni kimyasal varyasyonlar elde edilir.
- ✓ Kimyasal çeşitleme, ilaç keşfi sürecinde yapı-etki ilişkileri (SAR) analizlerinin gerçekleştirilmesi, biyolojik aktivitenin arttırılması, biyoyararlanımın arttırılması (ADME iyileştirmesi) veya toksisitenin azaltılması amacıyla kullanılmaktadır.



1-Kimyasal çeşitleme

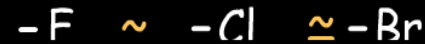
Kimyasal çeşitleme yöntemleri

- Biyoizosterik değişimler
- Rijit analogların tasarımı
- Halka büyüklüğünün değiştirilmesi
- Halkanın kaldırılması
- Alkil zincirlerinin homolojisi
- Aromatik halka pozisyon izomerizmi
- Stereokimyanın değiştirilmesi

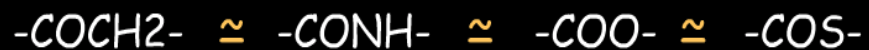
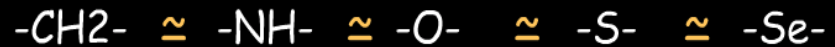
Biyoizosterik değişimler

- ✓ Biyoizosterizm bir bileşiğin belirli bir bölümünün, biyolojik aktiviteyi koruyacak veya iyileştirecek şekilde, benzer kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip başka bir grup ile değiştirilmesi prensibidir.

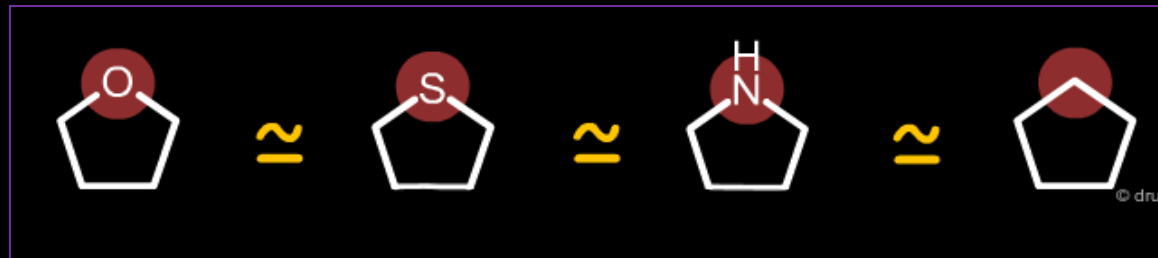
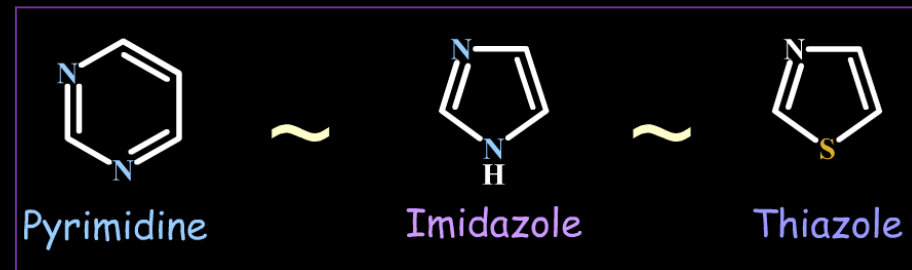
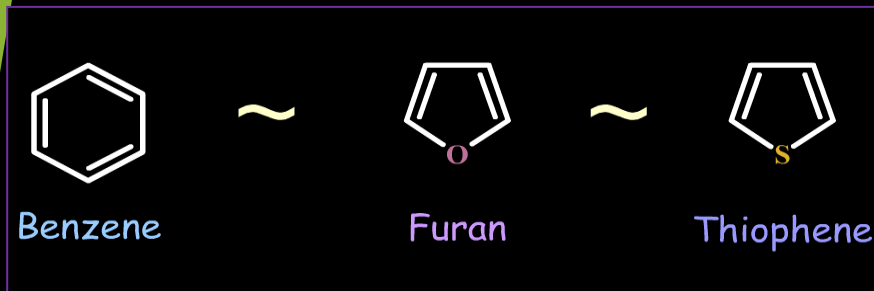
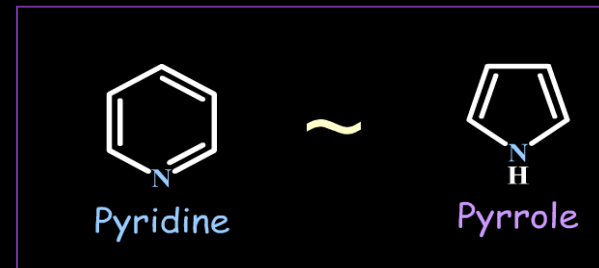
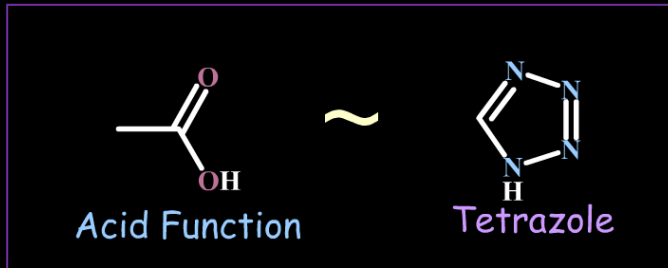
Mono valan atomlar ya da gruplar:



Di valan atomlar ya da gruplar:

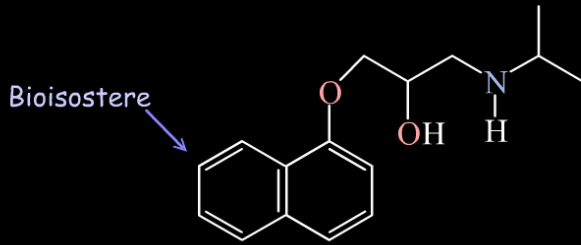


Biyoizosterik değişimler



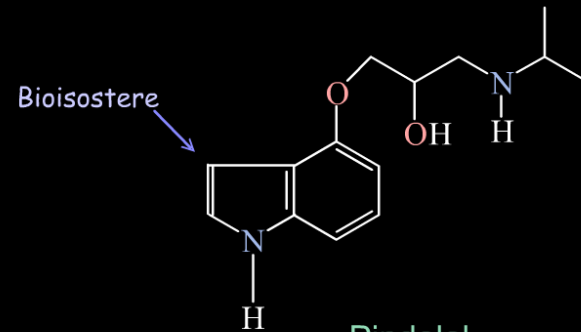
Biyoizosterik değişimler

- ✓ β -bloker olarak kullanılan propranololün naftalen halkasının biyoizosteri olan indol halkası ile değiştirilmesi sonucunda pindolol adlı moleküle ulaşılmıştır.
- ✓ Pindolol β -adrenerjik reseptörlere daha iyi bağlanarak daha etkili bir kardiyovasküler ilaç haline gelmiştir.



Propranolol

Potent

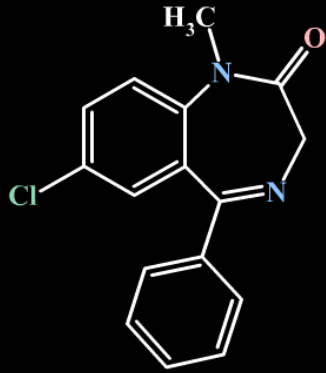


Pindolol

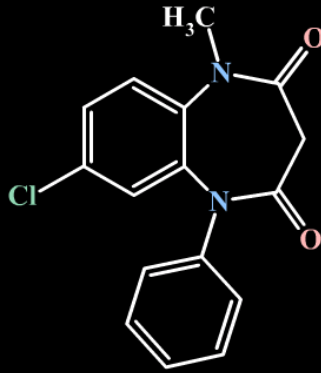
Very Potent

Biyoizosterik değişimler

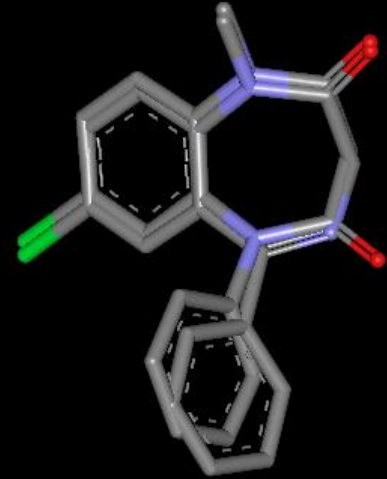
- ✓ Klobazam, diazepamın imin grubunun biyoizosterik bir eődeęeri olan amit grubu ile deęiőtirilmesiyle tasarlanmıştır. Her iki moleköl de benzer moleköl geometriye ve lipofilisiteye sahiptir.



Diazepam

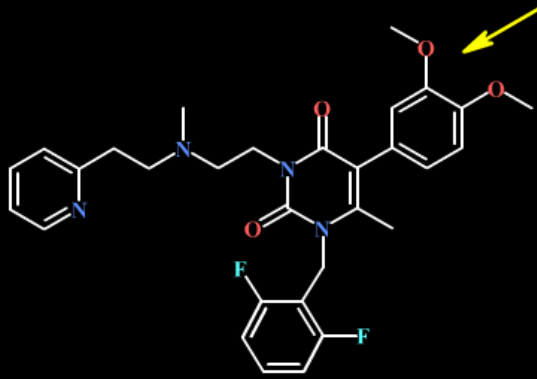


Clobazam

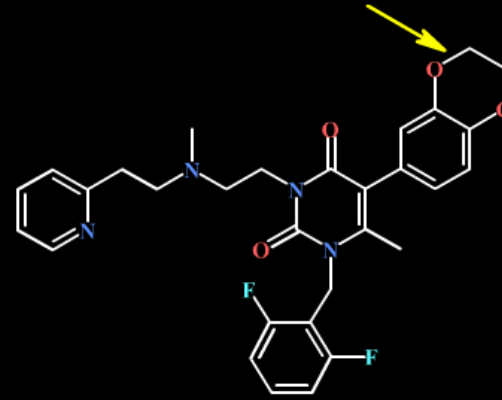


Rijit analogların tasarımı

- ✓ Rijit analog tasarımı, esnek bir molekülün biyolojik aktivitesini artırmak, seçiciliğini geliştirmek veya metabolik stabilitesini iyileştirmek amacıyla, yapısını daha rijit hale getirme stratejisidir.



$K_i = 4,800 \text{ nM}$

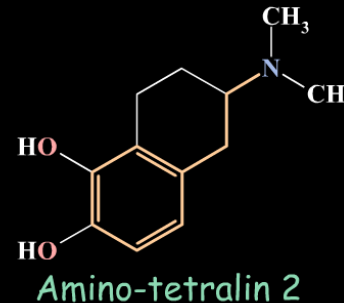
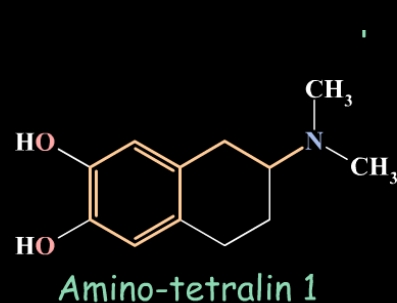
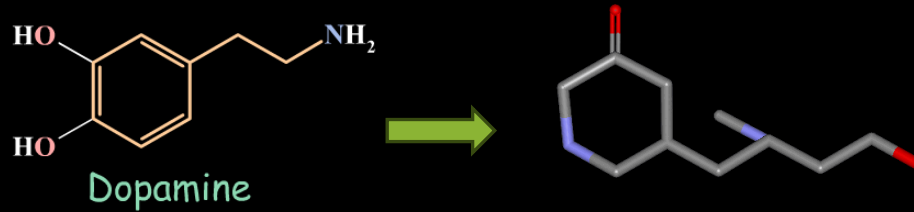


$K_i = 24 \text{ nM}$

- ✓ Örnekteki gibi, esnek metoksi gruplarının rijit bir hale getirilmesi molekülün belirli bir konformasyona yönlendirilmesini sağlamaktadır. Böylece hedef proteine daha uygun bir bağlanma geometrisi elde edilerek, biyolojik aktivite arttırılmıştır.

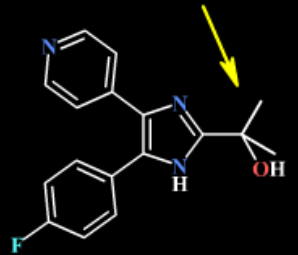
Rijit analogların tasarımı

- ✓ Dopamin, iki farklı trans rotamerik forma sahip esnek bir moleküldür. Bu esneklik, farklı dopamin reseptör alt türlerine bağlanmasını sağlar. Ancak, dopaminin hangi konformasyonunun hangi reseptöre bağlandığını anlamak için rijit tetralin türevleri kullanılarak araştırmalar yapılmıştır.
- ✓ Farklı tetralin rijit analogları, farklı dopamin reseptörleri üzerinde farklı biyolojik aktiviteler göstermiştir. Bu durum, dopamin molekülünün esnek yapısının farklı reseptör türlerine bağlanırken belirli konformasyonları tercih ettiğini göstermektedir.

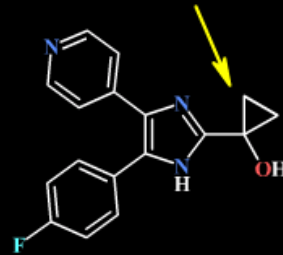


Halka büyüklüğünün değiştirilmesi

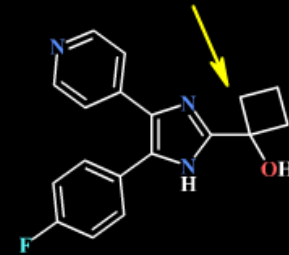
- ✓ Halka büyüklüğünün değiştirilmesi, bir moleküldeki halka sisteminin boyutunun artırılması veya azaltılması işlemidir. Bu değişiklik, molekülün geometrisini, farmakoforik elementlerin konumunu etkileyerek, biyolojik aktiviteyi ve farmakokinetik özellikleri etkileyebilmektedir.



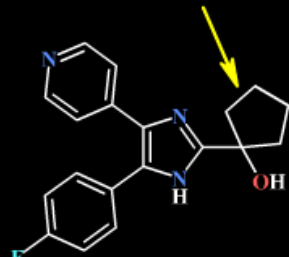
$IC_{50} = 87,000 \text{ nM}$



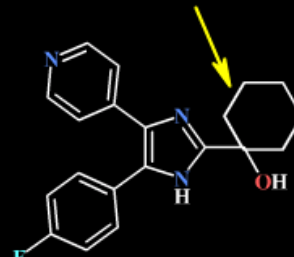
$IC_{50} = 40,000 \text{ nM}$



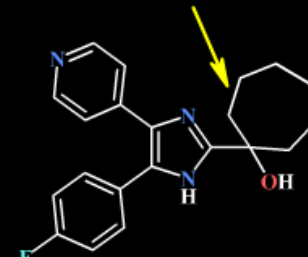
$IC_{50} = 20,000 \text{ nM}$



$IC_{50} = 3,000 \text{ nM}$



$IC_{50} = 6,300 \text{ nM}$

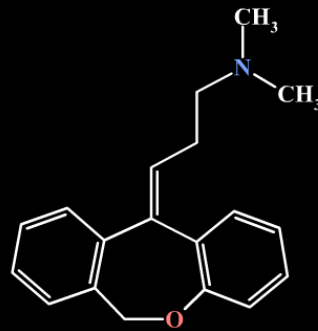
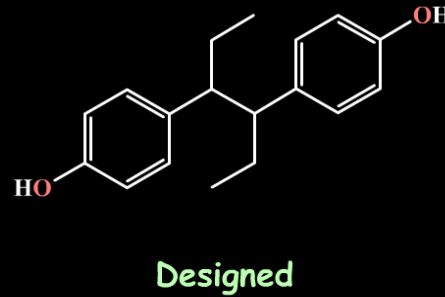
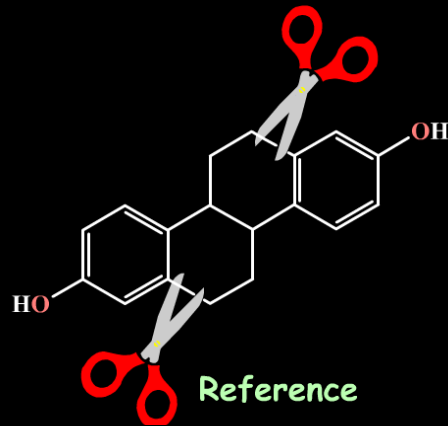


$IC_{50} = 200 \text{ nM}$

© drugdesign.org

Halkanın kaldırılması

- ✓ Bir molekülde bulunan halka sisteminin tamamen kaldırılması veya açılması sonucunda molekülün konformasyonel esnekliği arttırılabilir, daha basit ve modifiye edilebilir yeni türevleri elde edilebilir.



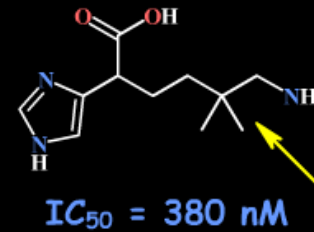
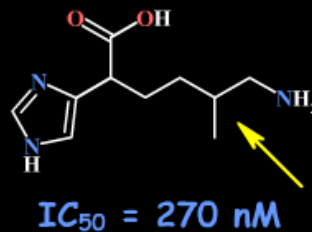
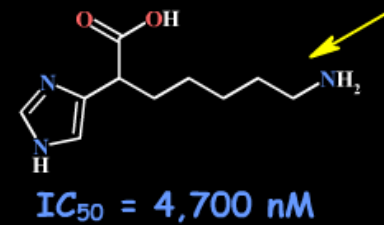
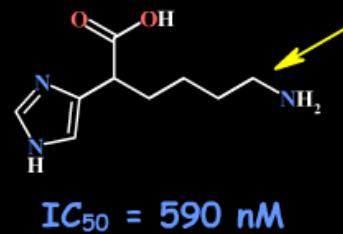
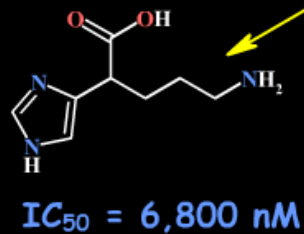
Doxepin



analog

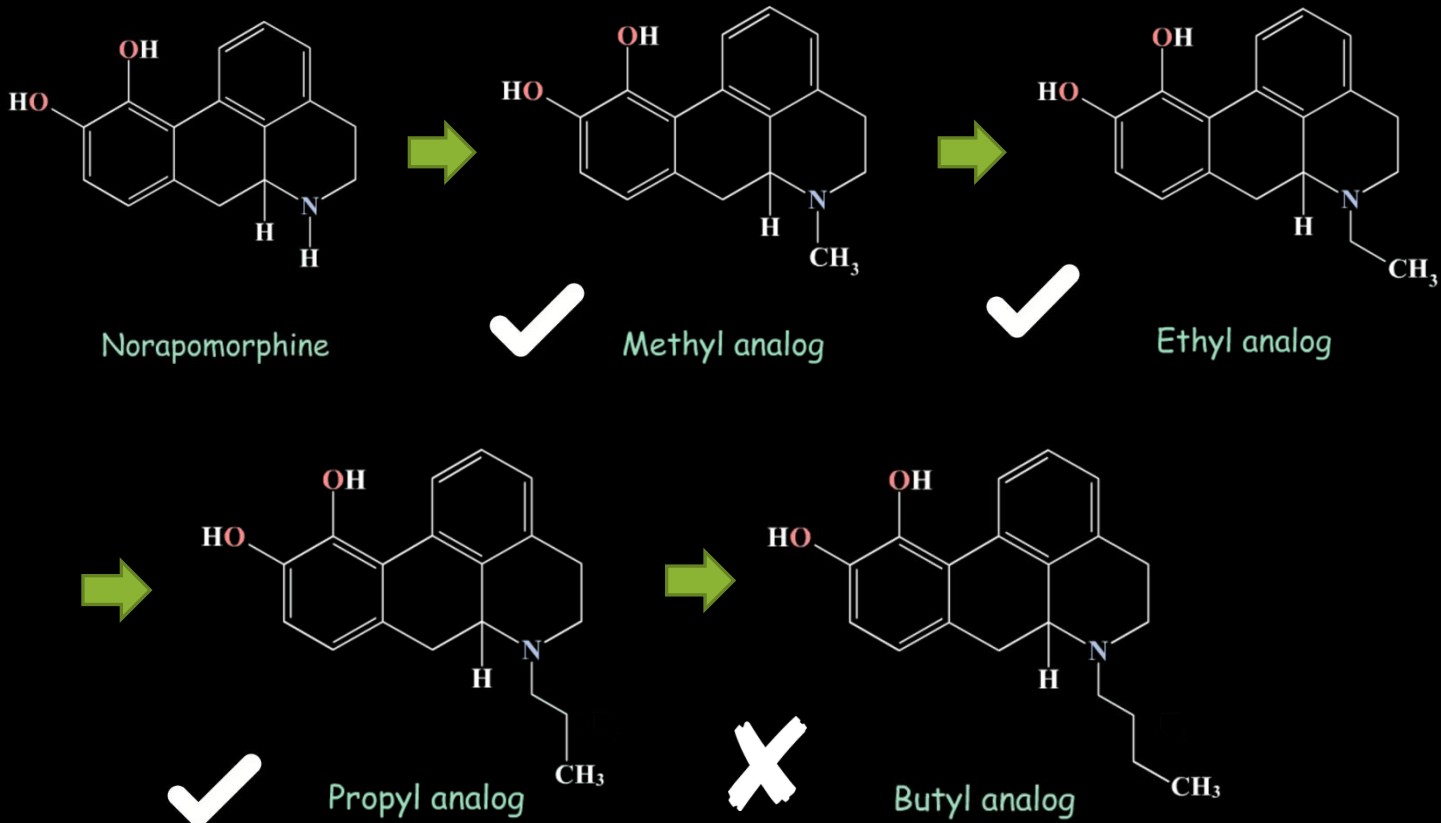
Alkil Zinciri Homolojisi

- ✓ Moleküldeki alkil zincir uzunluğunun kademeli olarak değiştirilmesi sonucu yapılan modifikasyonlardır.
- ✓ Bu tür modifikasyonlar, biyolojik aktiviteyi arttırmak için kullanılabilir. Ayrıca bir molekülün ADME özelliklerini etkilemekte ve dolayısıyla biyoyararlanımını ve farmakokinetik özelliklerini optimize etmek için kullanılmaktadır.



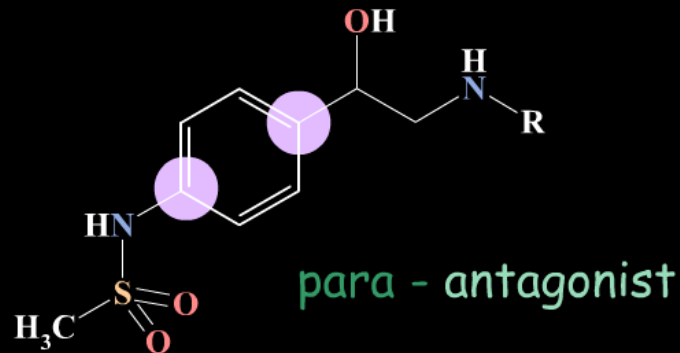
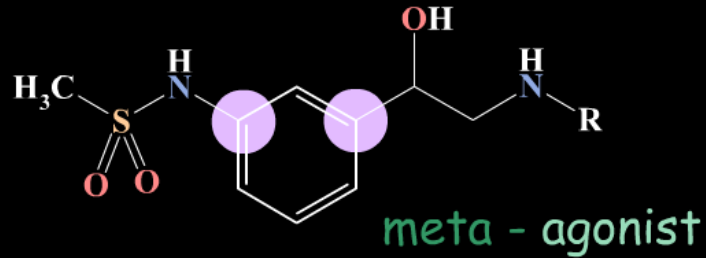
Alkil Zinciri Homolojisi

- ✓ Apomorfinde N üzerinde metil, etil, propil ve butil grupları geldiğinde en iyi aktivite n-propilde gözlenmiştir. n-butil analogunda ise aktivite yok olmuştur.



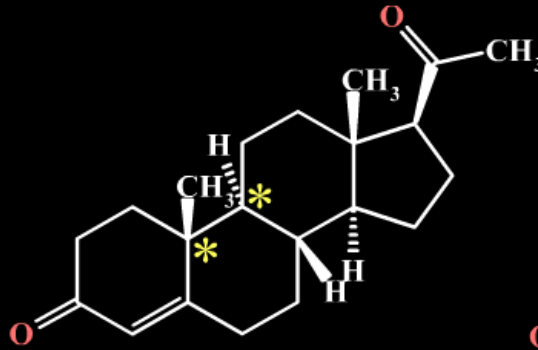
Aromatik halka pozisyon izomerizmi

- ✓ Feniletanolamin taşıyan β -adrenerjik bileşiklerde aromatik halkadaki sübstitüentin yeri değiştiğinde (meta-para) bileşik agonistken antagonist etki göstermiştir.

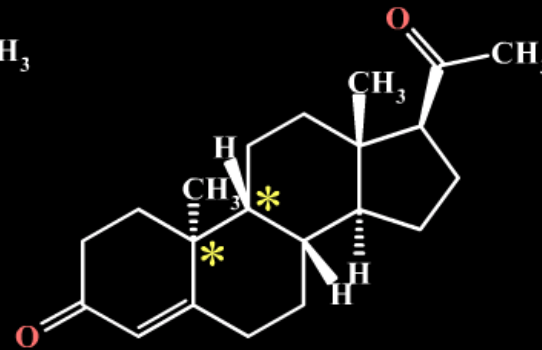


Stereokimyanın değiştirilmesi

- ✓ Bir molekülün farklı stereoizomerleri aynı biyolojik hedefe farklı şekillerde bağlanabilir ve farklı farmakolojik etkiler gösterebilir.



Progesterone



Retroprogesterone

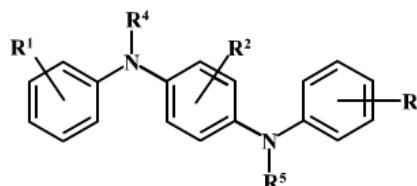
- ✓ Retroprogesteron stereokimyasal olarak deęiřtirilmiř bölgeleri nedeniyle, progesteron reseptörleri üzerinde progesterona kıyasla daha yüksek aktivite göstermektedir.

2- Yapı-Etki İlişkileri (YEİ)

Structure-Activity Relationships (SAR)

Moleküllerin kimyasal yapıları ve biyolojik aktivite arasında bir ilişki kurmak amacıyla yapılan çalışmalardır.

Structure Activity Data



Compd no.	Structure					IC ₅₀ (nM)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	
40	H	H	H	H	H	102
41	H	H	H	Me	H	> 10 ⁵
42	H	H	H	H	Me	80
43	H	H	H	Me	Me	> 10 ⁵
44	2-OH	H	H	H	Me	62
45	3-OH	H	H	H	Me	5.3
46	4-OH	H	H	H	Me	48
47	H	3-OH	H	H	Me	75
48	3-OH	3-OH	H	H	Me	1.2
49	3-OH	3-Me	H	H	Me	452
50	3-OH	3-Et	H	H	Me	185
53	3-OH	3-OMe	H	H	Me	0.21
55	H	H	4-NH ₂	H	H	53
57	3-OMe	3-OH	H	H	H	13
58	3-Me	H	4-NH ₂	H	H	150

3-Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) (Kantitatif yapı-etki ilişkisi)

QSAR kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri (yapısal/fizikokimyasal özellikleri) ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle nicel olarak çözümleme çalışmalarını içermektedir.



2D QSAR

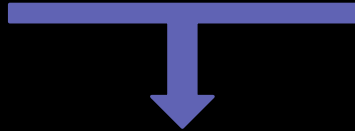
- ✓ Yapı-aktivite ilişkisi **iki boyutlu** moleküller üzerinden kurulur



3D QSAR

- ✓ Yapı-aktivite ilişkisi **üç boyutlu** moleküller üzerinden kurulur

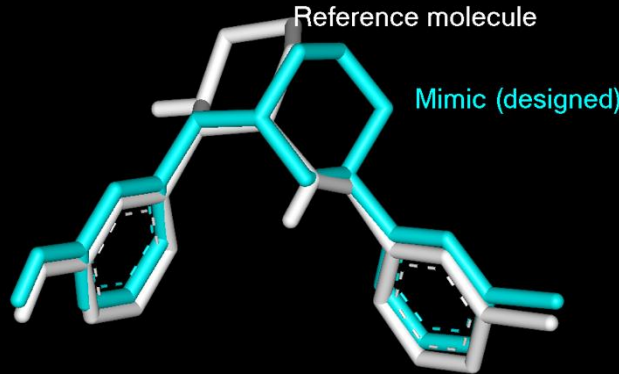
Aktivite veya Özellik = f (Moleküler Yapı)



Tahmini Sonuç

4-Farmakor Temelli İlaç Tasarımı

- ✓ **Farmakofor**, bir molekülün biyolojik aktivite göstermesi için gerekli olan yapısal gereksinimleri tanımlamaktadır.
- ✓ Farmakofor temelli ilaç tasarımı, halihazırda **bilinen biyolojik olarak aktif moleküllerin** farmakoforik özelliklerinin taklit edilmesine dayanarak yeni moleküllerin keşfi için kullanılan bir tasarım yöntemidir.

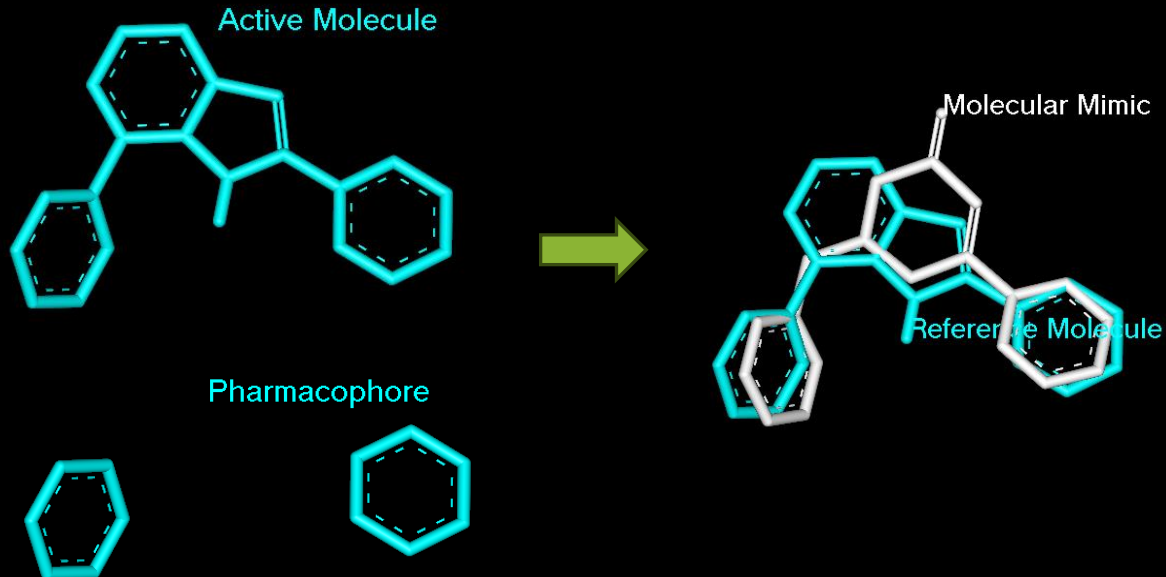


4-Farmakor Temelli İlaç Tasarımı

- ✓ Farmakofor temelli bir tasarımda, referans bileşiğin/bileşiklerin farmakoforik özellikleri belirlenerek bu özellikleri bir arada tanımlayan bir farmakofor model oluşturulur. Bu model temel alınarak yeni bileşikler tasarlanır.

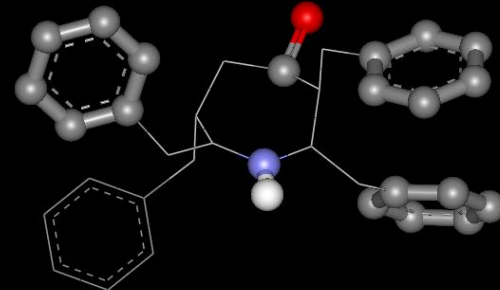
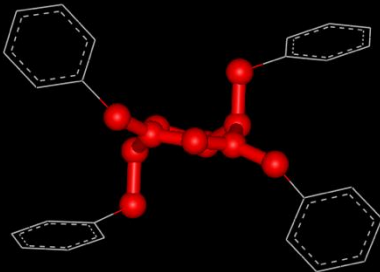
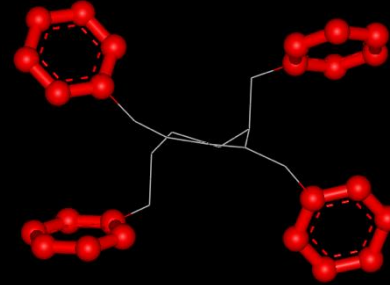
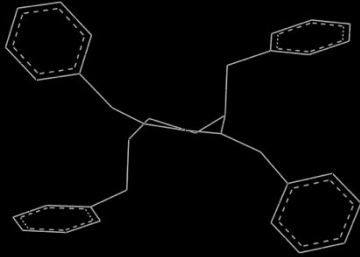
Farmakofor model oluşturulurken şu soru önemlidir:

Referans bileşik veya bileşiklerin biyolojik aktivite için kritik rol oynayan bölgeleri nasıl belirlenebilir?



4-Farmakor Temelli İlaç Tasarımı

- ✓ Bir anahtarın kilidi açması gibi, biyolojik olarak aktif bileşiklerin bazı kısımları önemliyken diğer kısımlar değildir. Önemli olmayan kısımların rolü molekülün önemli parçalarını istenilen 3 boyutlu geometrik oryantasyonda tutmaktır.



4-Farmakor Temelli İlaç Tasarımı

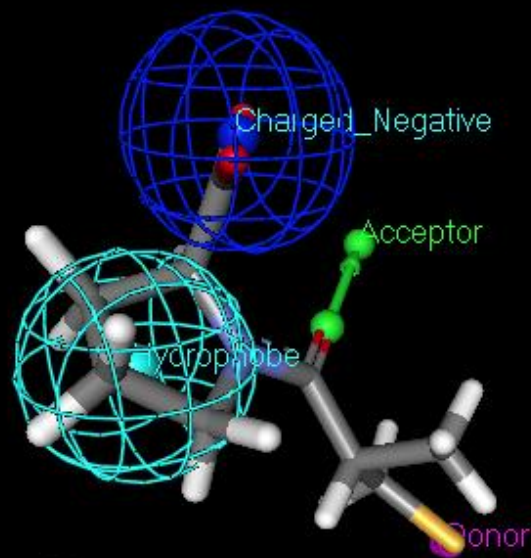
Farmakofofor modelleme

- ✓ Farmakofofor model, hem 2D hem de 3D olabilir. Ancak, modern ilaç tasarımında genellikle 3D farmakofofor modelleri tercih edilir, çünkü moleküllerin bağlanma konformasyonları temel alınarak oluşturulur.



$5.7 \text{ \AA} < d1 < 6.7 \text{ \AA}$
 $5.1 \text{ \AA} < d2 < 6.1 \text{ \AA}$
 $5.6 \text{ \AA} < d3 < 6.5 \text{ \AA}$

● Example of 2D Pharmacophore

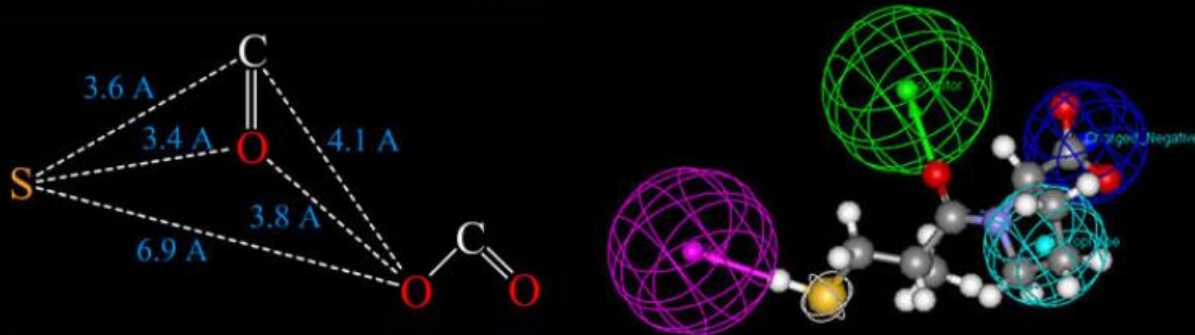


● Example of 3D Pharmacophore (rotatable)

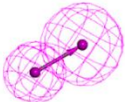
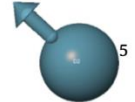
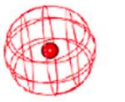
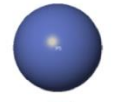
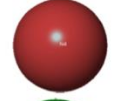
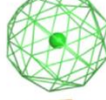
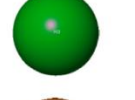
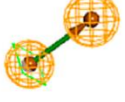
4-Farmakor Temelli İlaç Tasarımı

Farmakofor modelleme

- ✓ 3D Farmakofor modellerin ilk nesilleri moleküler özelliklerin belirli mesafelerle gösterildiği modellerdir. Basit bağ uzunluğu ve açılar üzerinden bir farmakofor tanımlaması yapılmıştır.
- ✓ İkinci nesil 3D farmakofor modeller ise daha sofistike olup renkli kodlanmış küreler, hidrojen bağı donor ve akseptörlerini, hidrofobik, aromatik, iyonize olabilen (negatif veya pozitif) grupları gösteren, yapısal özellikleri belirten ve izin verilen veya verilmeyen alanları belirleyen şekildedir.



4-Farmakor Temelli İlaç Tasarımı

Chemical feature	LigandScout	DiscoveryStudio	MOE	PHASE
HBD				
HBA				
PI				
NI				
H				
Aromatic feature				
Metal binding				

Moleküllerin sahip olabileceği tipik 7 farmakoforik özellik bulunmaktadır. Bunlar hidrojen bağ donörü ve hidrojen bağ akseptörü, negatif ve pozitif yüklü gruplar, hidrofobik, aromatik, ve metal bağlanma özellikleridir.

4-Farmakor Temelli İlaç Tasarımı

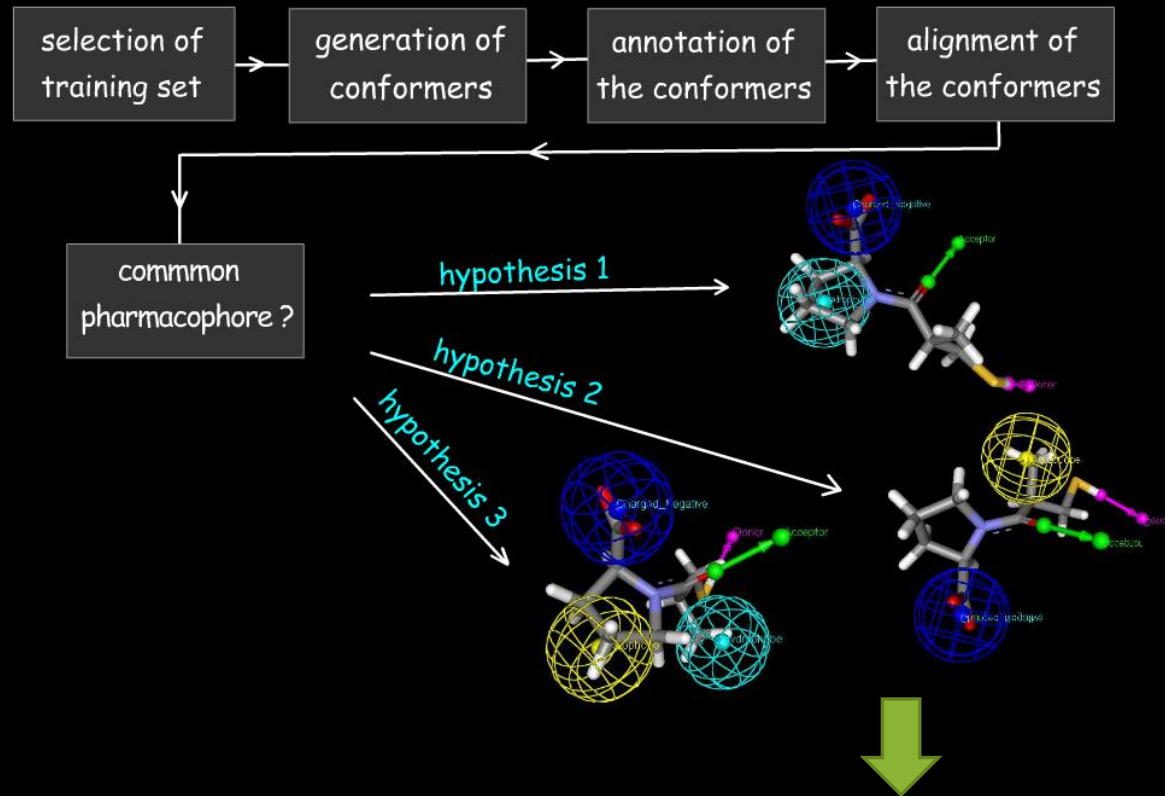
Farmakofor Model Nasıl Oluşturulur?



1. Çalışma setinin (Training set) oluşturulması
2. Çalışma setini oluşturan bileşiklerin konformerlerinin oluşturulması
3. Konformerlerin hizalanması
4. Ortak farmakoforların belirlenmesi ve farmakofor hipotezlerin oluşturulması
5. Hipotezler içerisinde farmakofor modelin seçimi
6. Farmakofor modelin validasyonu

4-Farmakor Temelli İlaç Tasarımı

Farmakofofor Model Oluşturma

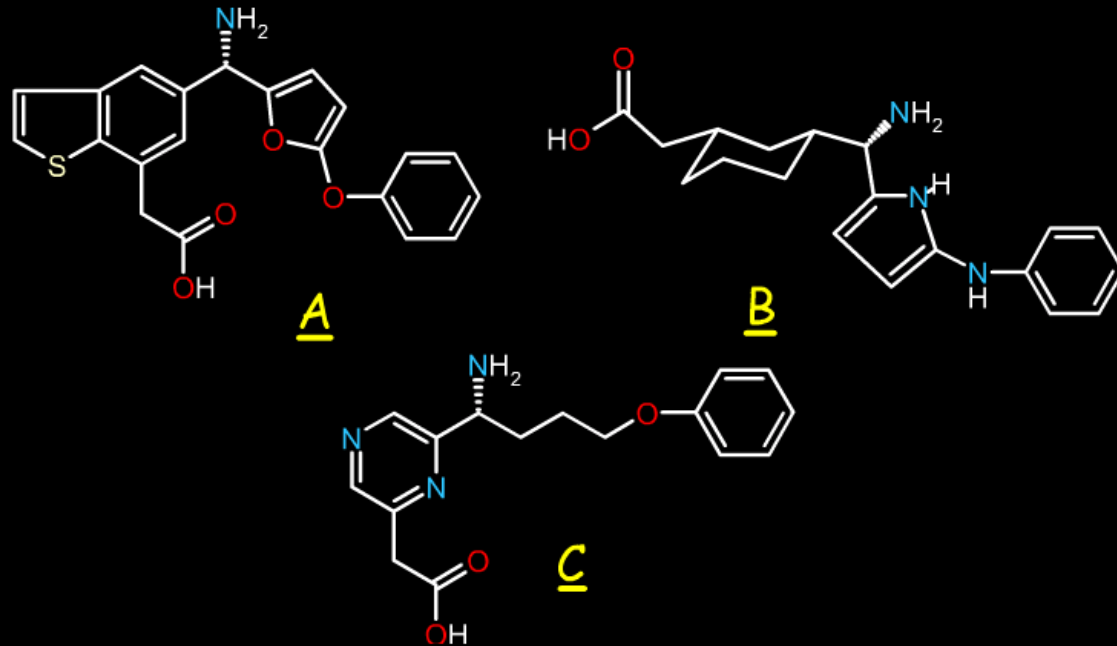


Uygun hipotezin farmakofofor model olarak seçilmesi

Farmakofofor Modelin Validasyonu

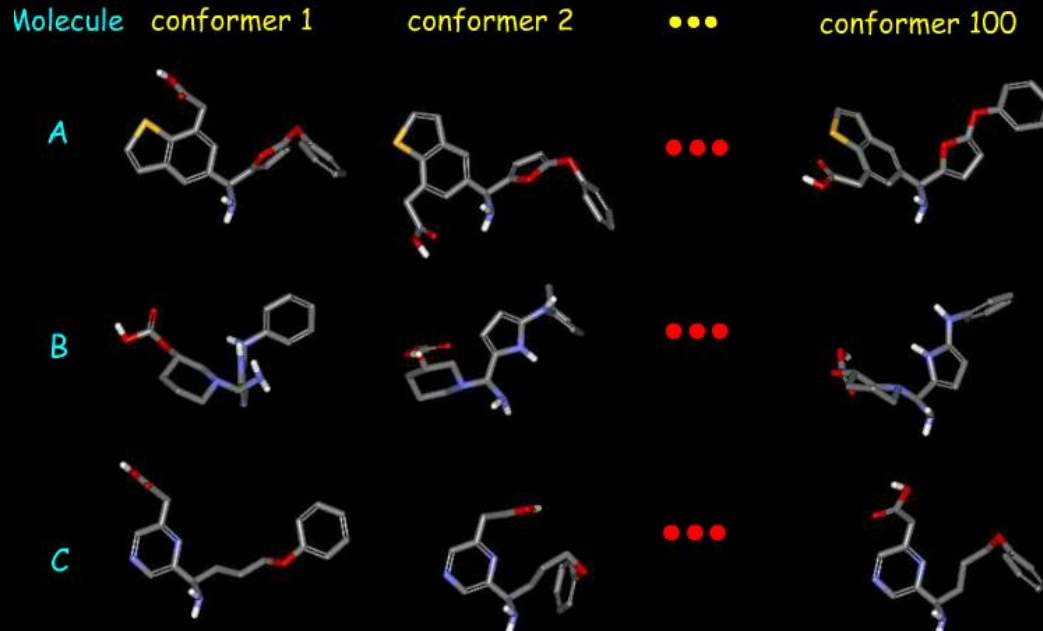
1- Çalışma setinin (Training set) oluşturulması

- ✓ Farmakofor modellemenin ilk adımı, hipotezlerin türetilebileceği bir çalışma setinin seçilmesidir. Çalışma seti **belirli hedef protein üzerinde biyolojik aktivitesi olduğu bilinen moleküllerden oluşmaktadır.**
- ✓ Seçilen moleküllerin aynı hedef üzerinde biyolojik etki göstermesi en önemli kriterdir.



2- Çalışma setini oluşturan bileşiklerin konformerlerinin oluşturulması

- ✓ Bir molekülün çok sayıda konformeri vardır. Fakat hedef bölgeye tek konformasyonla bağlanmaktadır. Bu konformasyona **biyoaktif konformasyon** denmektedir.
- ✓ Farmakofor model oluşturma aşamasında çalışma setinde bulunan moleküllerin çoğu zaman biyoaktif konformasyonları bilinmediği için her bir molekülün konformerleri oluşturulur ve yüksek enerjili konformerler elendikten sonra, kalan düşük enerjili konformerler hizalandırılır.



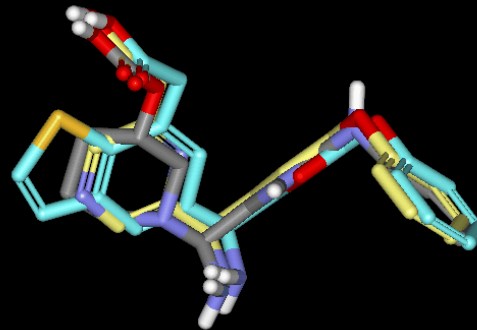
3- Konformerlerin hizalanması

Oluşturulan konformerler iki farklı yöntemle göre hizalandırılabilir;

- 1) Farmakoforik özellikleri (HBD, HBA, hidrofobik alanlar vb.) etiketlenerek, bu özellikler üzerinden üç boyutlu olarak hizalanabilir. (Alignment)
- 2) Her bir konformer farmakofor özellikleri dikkate alınmadan doğrudan atomları, atom tipleri veya iskelet yapılarına göre hizalanabilir. (Superimposition)

Hizalanma **alignment** veya **superimposition** tekniği kullanılarak yapılabilir.

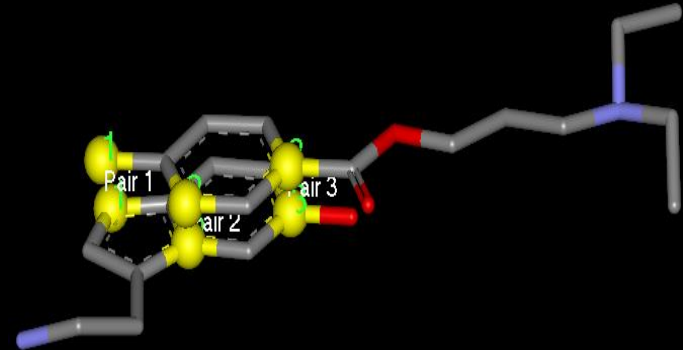
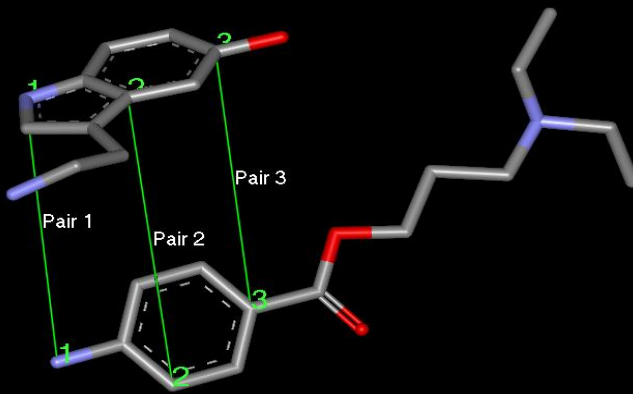
****Hizalanan aktif moleküllerin konformerleri arasından ortak olan farmakofor özelliklerini veya yapısal benzerliği en iyi yansıtan konformerler seçilir.**



3- Konformerlerin hizalanması

Superimposition tekniği hizalama yapmak için kullanılan bir tekniktir.

- ✓ Superimposition (Üst Üste akıştırma) işlemi sırasında, belirli atom çiftleri eşleştirilerek hizalama sağlanır. Bir molekül sabitlenerek diğeri, atom çiftleri arasındaki uzaklığın toplamı minimum olacak şekilde hareket ettirilir.
- ✓ Matematiksel olarak, Root Mean Square Deviation (RMSD) değeri minimize edilerek en iyi hizalama bulunur.
- ✓ En az 3 atom eşleşmelidir.

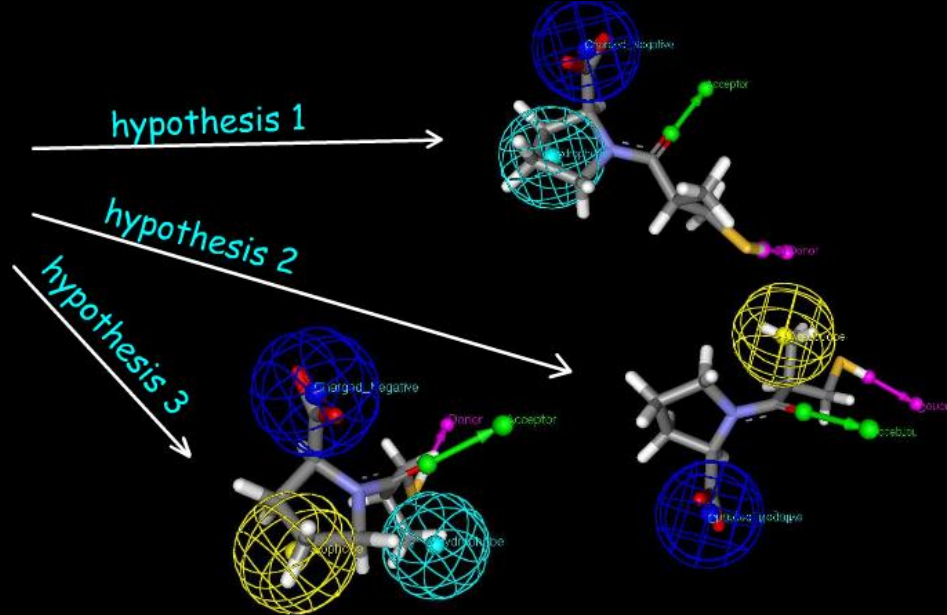


NOT: RMSD ne kadar küçükse o kadar iyi eşleşme vardır

4. Ortak farmakoforların belirlenmesi ve farmakofor hipotezlerin oluşturulması

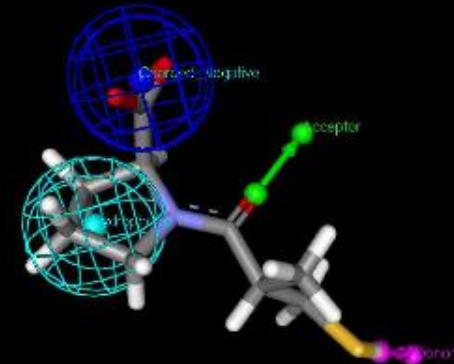
- ✓ Hizalanan moleküllerin hidrojen bağ donörleri/alıcıları, hidrofobik bölgeleri, iyonik merkezleri ve aromatik halkaları gibi farmakofor özellikleri analiz edilir.
- ✓ 3D olarak birbiri ile çakışan özellikler belirlenerek (ortak farmakoforik bölgeler) farmakofor hipotezler elde edilir.
- ✓ Bu hipotezler bilgisayar algoritmaları ile skorlanarak en uygun olan hipotez valide edilerek farmakofor model olarak seçilir. (5. Hipotezler içerisinde farmakofor modelin seçilmesi)

common
pharmacophore ?



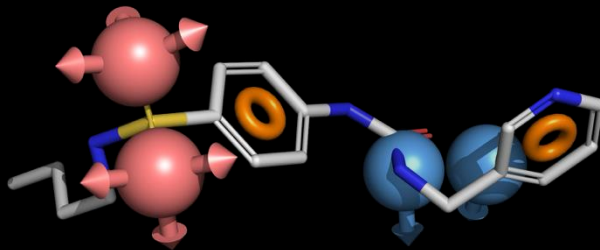
6. Farmakofor modelin validasyonu

- ✓ Farmakofor modelinin güvenilir ve biyolojik aktiviteyi öngörebilir olduğundan emin olmak gerekir.
- ✓ Eğer bir farmakofor modeli doğru şekilde valide edilmezse, yanlış pozitif veya negatif sonuçlar üretebilir ve ilaç keşfi sürecinde hatalara neden olabilir.
- ✓ Bilgisayar destekli yöntemler ile farmakofor modelin validasyonu yapılabilir.
- ✓ Bu validasyon **bilinen aktif ve inaktif (decoy) moleküllerle** yapılmaktadır.
- ✓ Bu moleküller farmakofor modele yerleştirilir ve aktiflerin modele yerleşip inaktiflerin yerleşmemesi beklenir. Eğer model, bilinen aktif bileşikleri seçemezse veya inaktifler (decoy bileşikler) modele yerleşirse modelin optimize edilmesi gerekir.

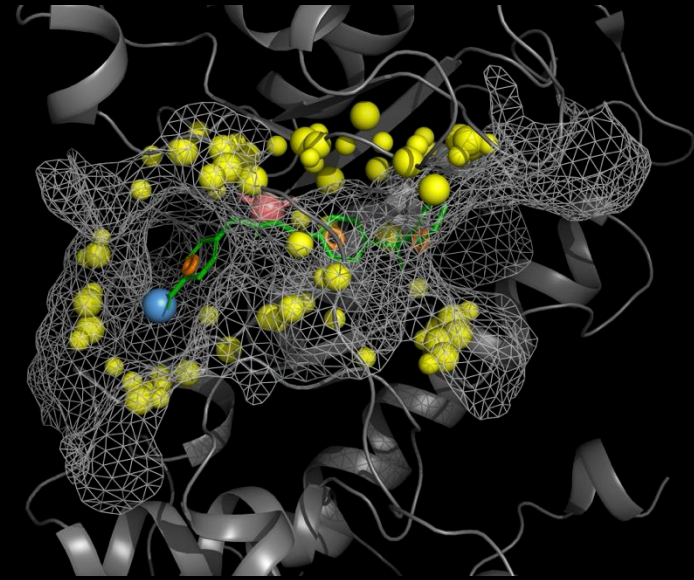


****Önemli:** Farmakofor modelleme genellikle ligand-temelli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Fakat bir farmakofor modele proteinin yapısal özellikleri de dahil edilerek kombine bir şekilde de oluşturulabilir. (Hem ligand- hem de yapı-temelli). Yapı-temelli olarak;

- Hizalama işlemi moleküler docking yöntemi kullanılarak yapılabilir.
- Aktif bölgenin sterik özellikleri modele dahil edilebilir.
- Protein-ligand kompleksinden elde edilen veriler kullanılabilir.



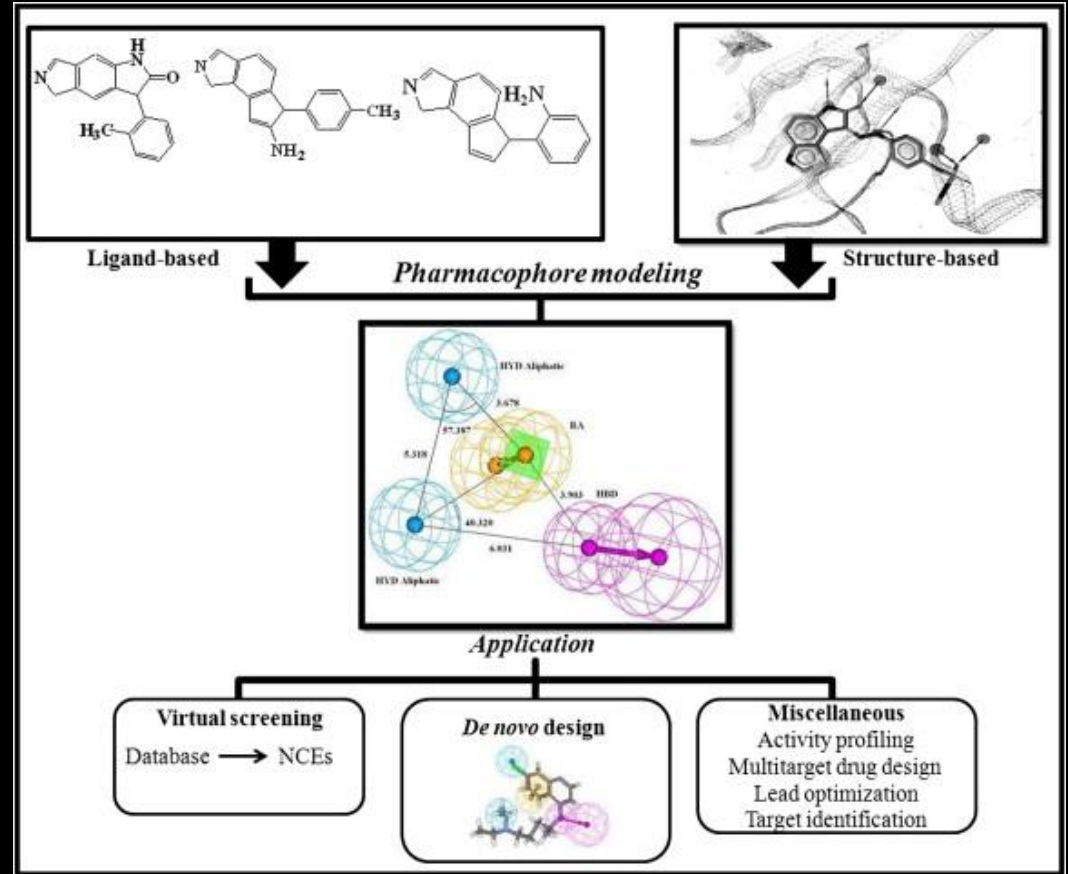
Ligand-temelli
farmakofor model



Ligand- ve yapı- temelli
farmakofor model

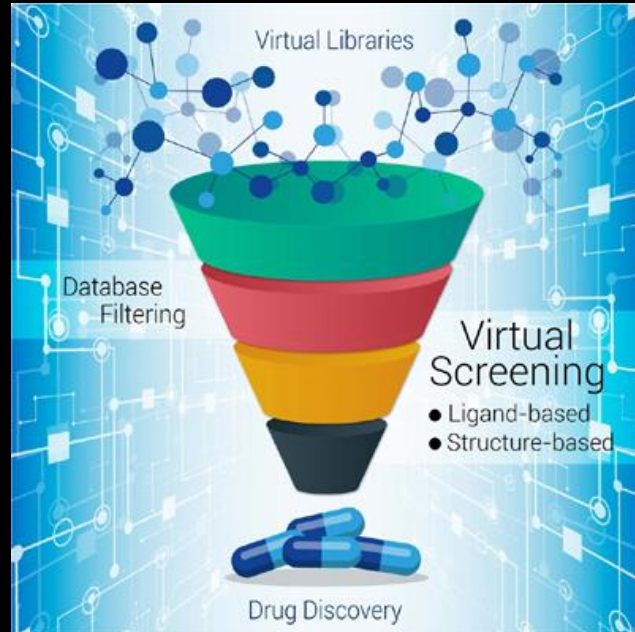
Farmakofor model hangi amaçlar için kullanılabilir?

- ✓ Sanal tarama
- ✓ De novo tasarım
- ✓ Aktivite profilleme
- ✓ Çok hedefli ilaç tasarımı
- ✓ Öncü bileşik optimizasyonu
- ✓ Hedef belirlenmesi



5- 3D veritabanı tarama (Ligand-Temelli Sanal Tarama)

Ligand-temelli sanal tarama (Ligand-based virtual screening) bilinen aktif moleküllerin yapısal veya farmakofor özelliklerine dayalı olarak, büyük molekül veri tabanlarından potansiyel biyolojik olarak aktif bileşiklerin belirlenmesi işlemidir. Bu yaklaşım, özellikle hedef proteinin kristal yapısının bilinmediği durumlarda kullanışlıdır.



5- 3D veritabanı tarama (Ligand-Temelli Sanal Tarama)

Farklı yöntemler kullanılarak ligand temelli sanal tarama gerçekleştirilebilir;

1- Farmakofor temelli sanal tarama (Pharmacophore-Based Virtual Screening)

Farmakofor modeli kullanılarak veri tabanındaki bileşikler taranır.

2-Moleküler şekil temelli sanal tarama (Shape-Based Virtual Screening)

Ligandların 3D şekil benzerliğine göre tarama yapılır. Moleküllerin atom diziliminden bağımsız olarak, moleküler yüzey ve hacim benzerliği kullanılır.

3-Benzerlik temelli sanal tarama (Similarity-Based Virtual Screening)

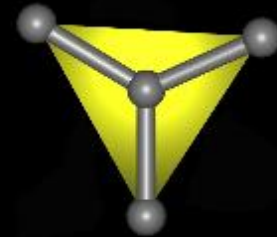
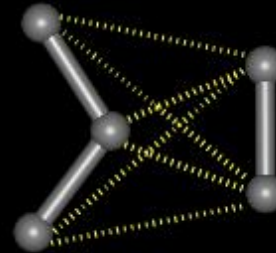
Bilinen aktif bir ligandın kimyasal benzerlik ölçütlerine göre veri tabanındaki moleküller taranır. Genellikle kimyasal parmak izi (chemical fingerprint) veya tanimoto benzerlik skoru kullanılır. En basit ve hızlı ligand-temelli tarama yöntemlerinden biridir.

4-QSAR temelli Sanal Tarama

Ligandların yapısal özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkiler modellenerek tarama yapılır.

5- 3D veritabanı tarama (Ligand-Temelli Sanal Tarama)

Shape

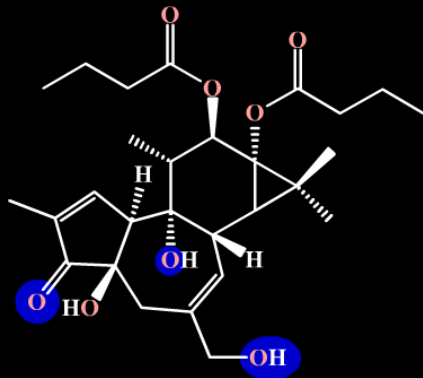


Geometry

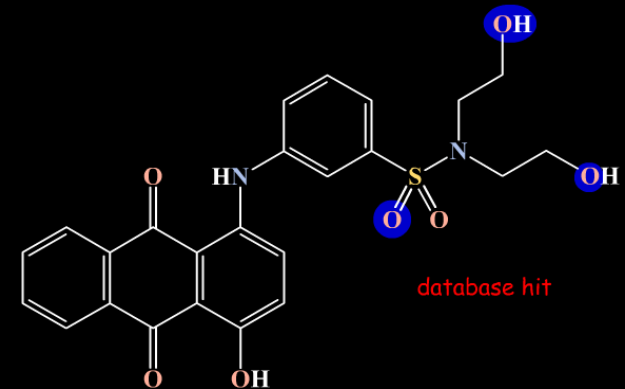
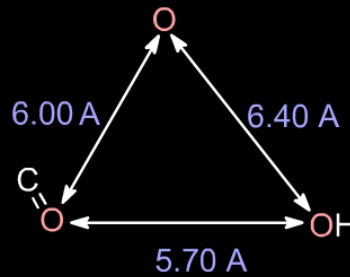
5- 3D veritabanı tarama (Ligand-Temelli Sanal Tarama)

Farmakofor temelli sanal tarama (Pharmacophore-Based Virtual Screening)

- ✓ Antikanser ajan geliştirmek için protein kinaz C enzimi hedef alınmıştır.
- ✓ 200.000 bileşik içinden yapılan sanal taramada bilinen aktif phorbol esterlerinden çıkarılan farmakofor kullanılmıştır.



Phorbol 12,13-dibutyrate (PDBU)

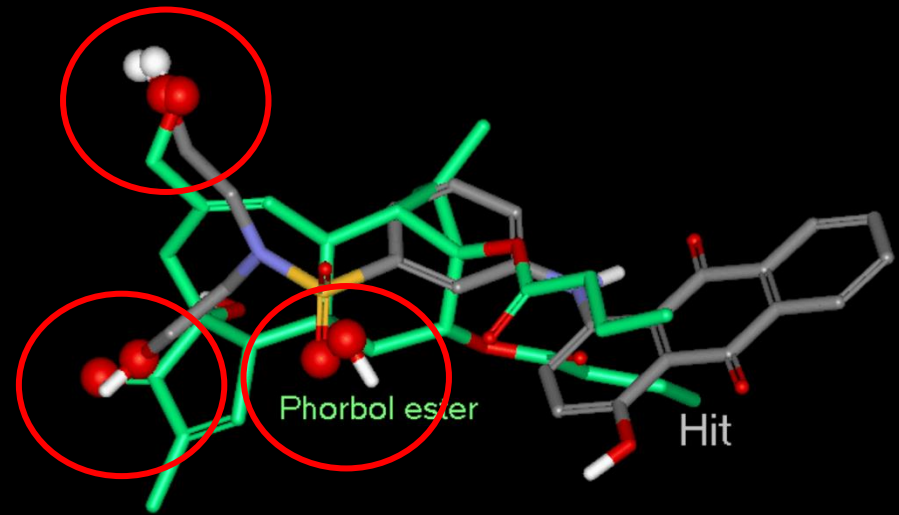
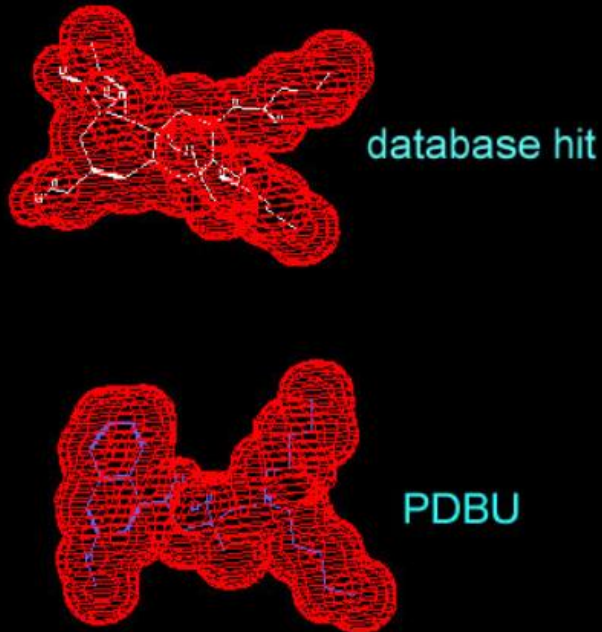


database hit

4- 3D veritabanı tarama (Ligand-Temelli Sanal Tarama)

Farmakofor temelli sanal tarama (Pharmacophore-Based Virtual Screening)

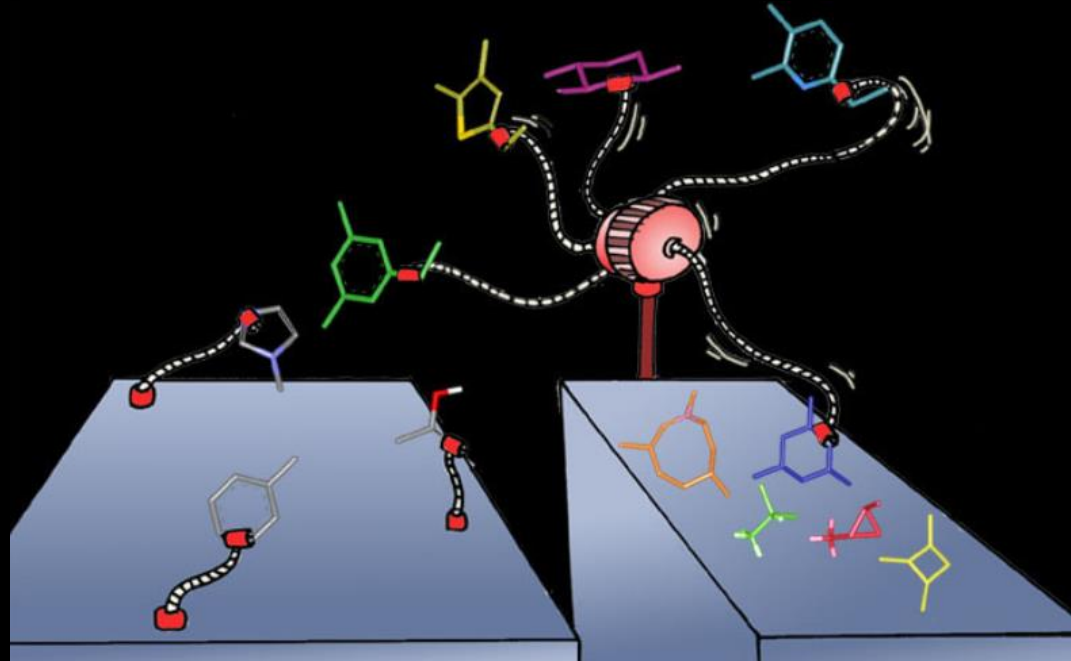
- ✓ Tarama sonucunda phorbol esterinden farklı yapıda potent yeni bir bileşik bulunmuştur.



6- De-novo Tasarım

Otomatik yapılandırma yaklaşımı

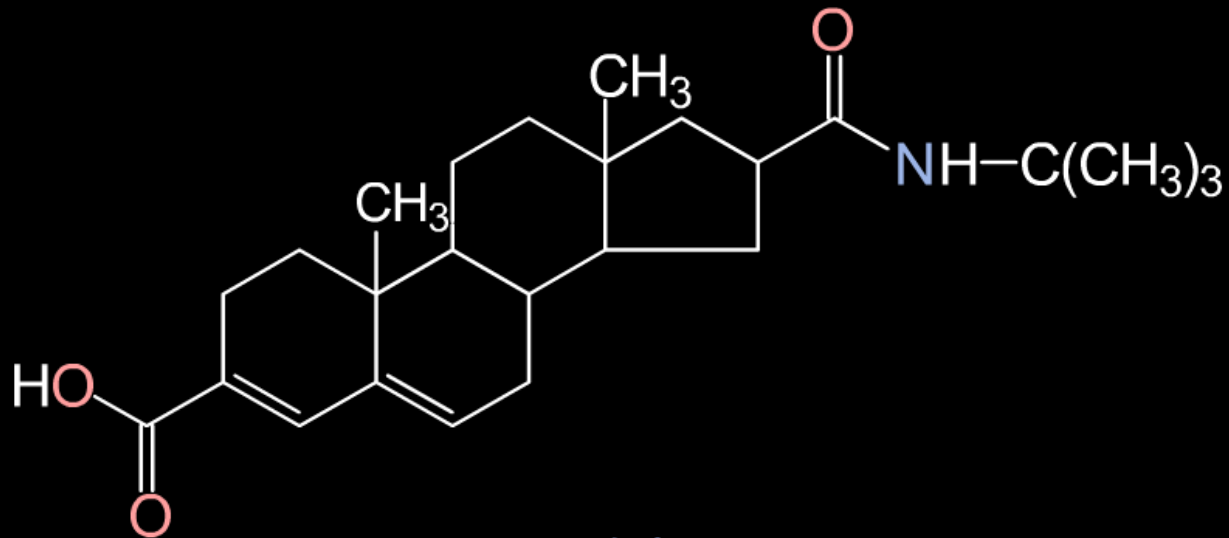
- ✓ Bağlanmamış fragmanların uygun bağlantılarla birleştirilmesi gerçekleştirilir. Bu bağlantılar atom, fonsiyonel grup veya fragmanlar olabilir.
- ✓ Aynı anahtar fragmanların pozisyonları için alternatif çözümler verdiği için yapısal çeşitlilik sunar.



6- De-novo Tasarım

Otomatik yapılandırma yaklaşımı

- ✓ 5- α -redüktaz inhibitörleri, testosteronun dihidrotestosterona metabolizmasını inhibe eder, prostat hiperplazisinde kullanılırlar. Bu ajanların çoğu steroid yapısındadır. Endokrinik yan etkilerden korunmak için non steroid bir ajan tasarlanmak istenirse;

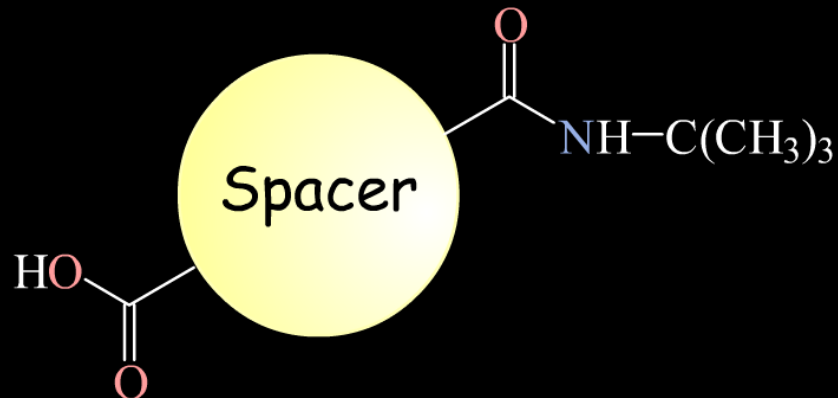
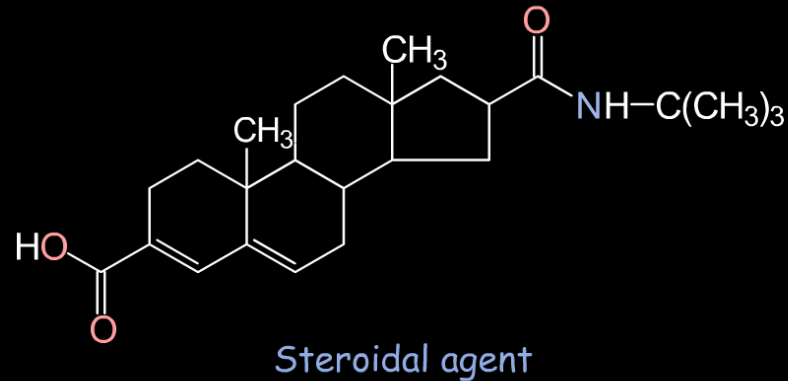


Steroidal agent

6- De-novo Tasarım

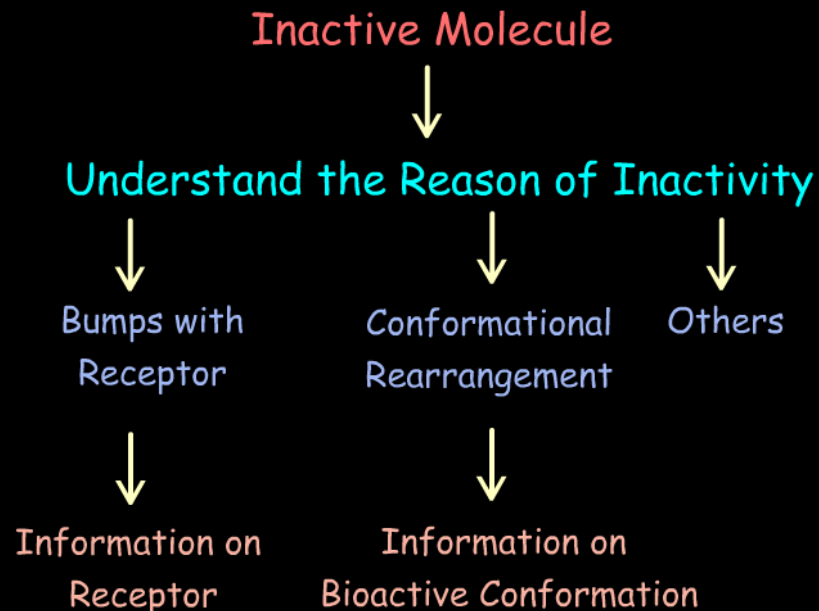
Otomatik yapılandırma yaklaşımı

- ✓ Yeni bileşik nonsteroid yapıda olmalı ve farmakoforları bilinen fragmanların uygun köprü ile bağlanması gerekmektedir.



7- Aktif Bölge Haritalama (Active Site Mapping)

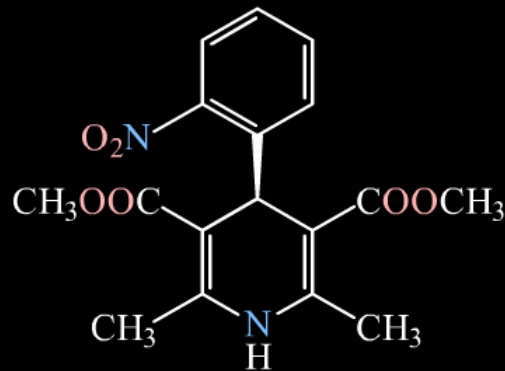
- ✓ Eğer aktif bir molekülde yapılan küçük bir değişiklik, biyolojik aktivitenin tamamen kaybolmasına neden oluyorsa, bu, molekülün artık hedef proteine bağlanamadığı anlamına gelir.
- ✓ Bu tür yapısal değişiklikler, molekülün biyolojik aktivitesi açısından kritik olan bölgelerini belirlemek için çok değerli bilgiler sağlar. Aktif bir yapının çevresinde sistematik olarak yapılan değişiklikler, hedef bölgenin stereokimyasal gereksinimlerini anlamak için yeterli veriyi sağlayabilir.



Nifedipin inaktif analogu

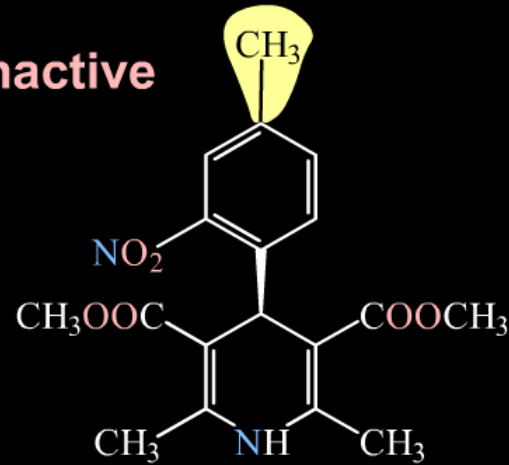
- ✓ Nifedipin, hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan iyi bilinen bir kalsiyum kanal blokörüdür.
- ✓ Fenil halkasının para pozisyonuna herhangi bir grup eklenmesi, molekülün tamamen etkisiz hale gelmesine neden olmaktadır.
- ✓ Bunun nedeni ise fenil halkasının para konumuna eklenen metil grubunun, reseptörün bağlanma bölgesi ile sterik çakışmalara neden olmasıdır.

Active



Nifedipine

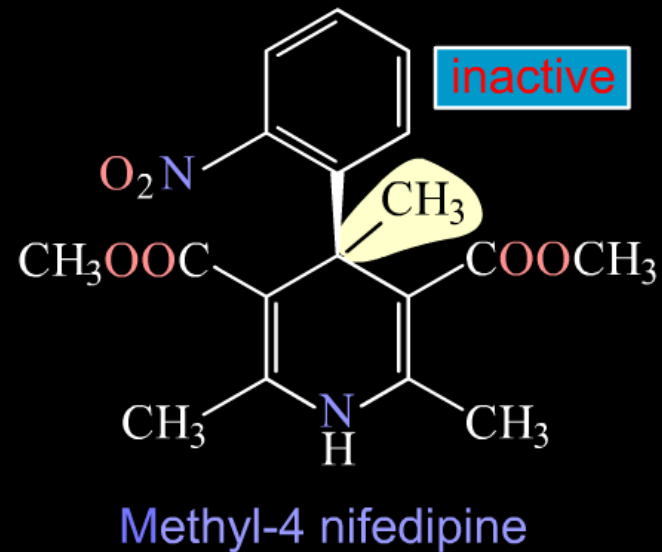
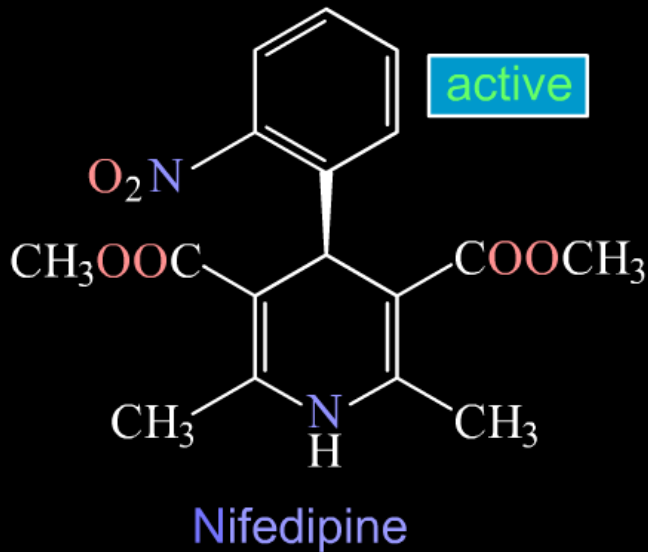
Inactive



Nifedipine analog

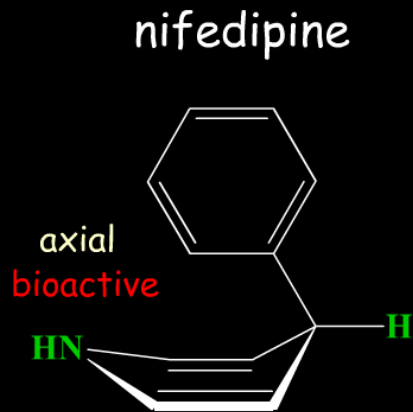
Nifedipin Biyoaktif Konformasyonu

- ✓ Nifedipinin 4. konumuna metil eklenmesi, molekülün tamamen etkisiz hale gelmesine neden olmaktadır.

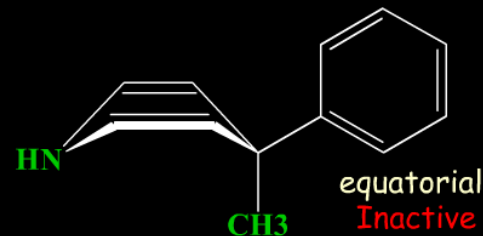


Nifedipin Biyoaktif Konformasyonu

- ✓ Dihidropiridin halkasının iki alternatif kayak konformasyonu vardır. Nitrofenil aksiyal veya ekvatoryal olabilir. Nifedipine'in en kararlı konformasyonu, fenil grubunun aksiyal konumda olduğu yapıdadır.
- ✓ Nifedipinin 4-pozisyonuna eklenen metil grubu, dihidropiridin halkasının konformasyonunu değiştirir.

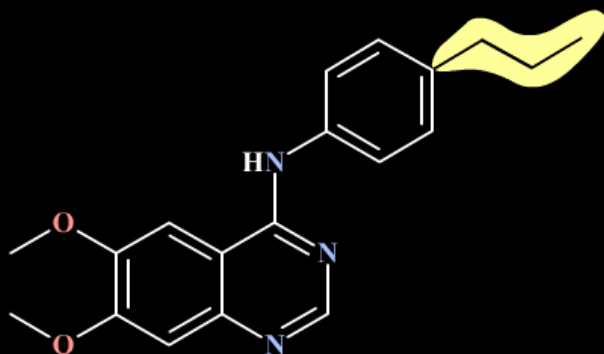


methyl-4 nifedipine

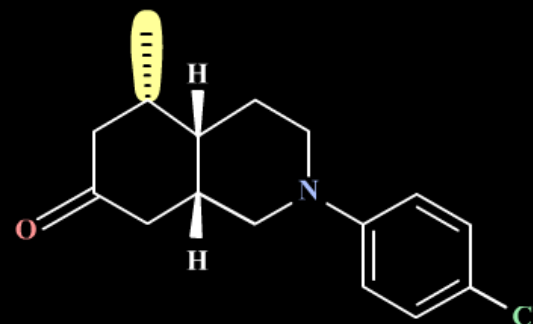


Metil-4 nifedipin reseptörün stereokimyasal gerekliliklerine uymadığı için inaktif!

Inactive



Suspect receptor clash



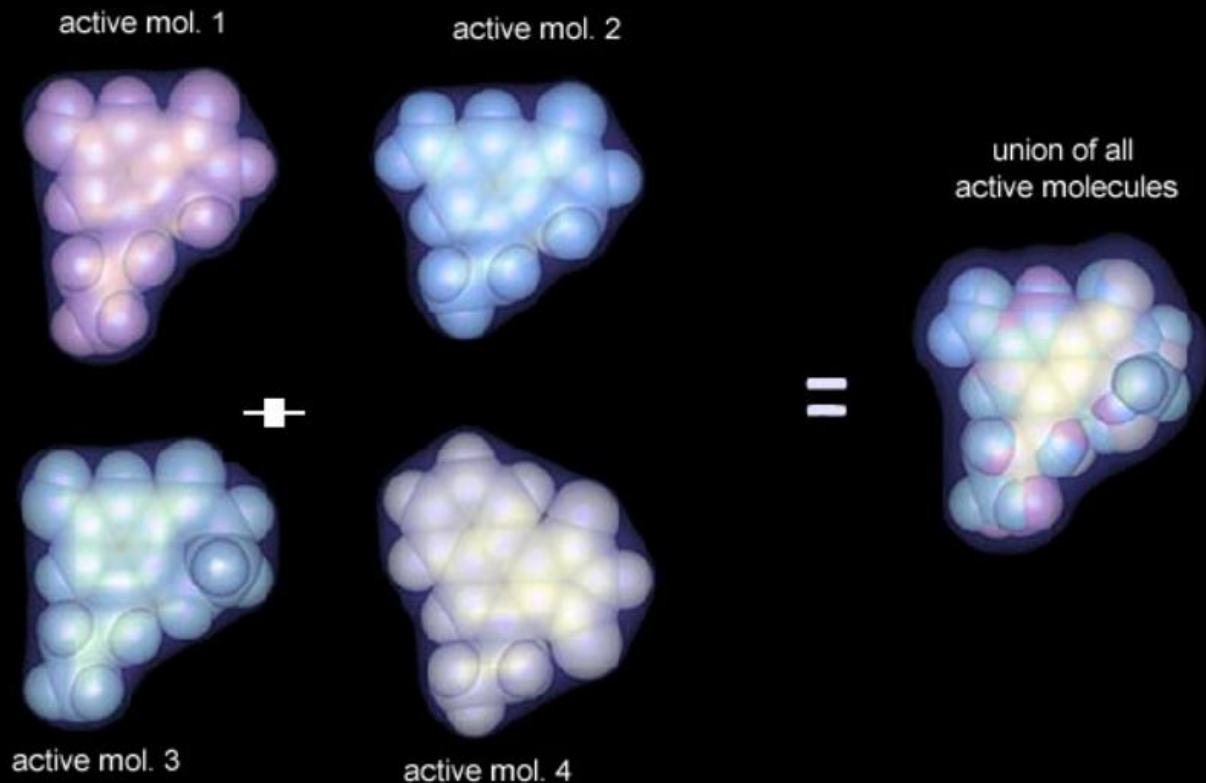
Suspect conformational change



7- Aktif Bölge Haritalama (Binding Site Mapping)

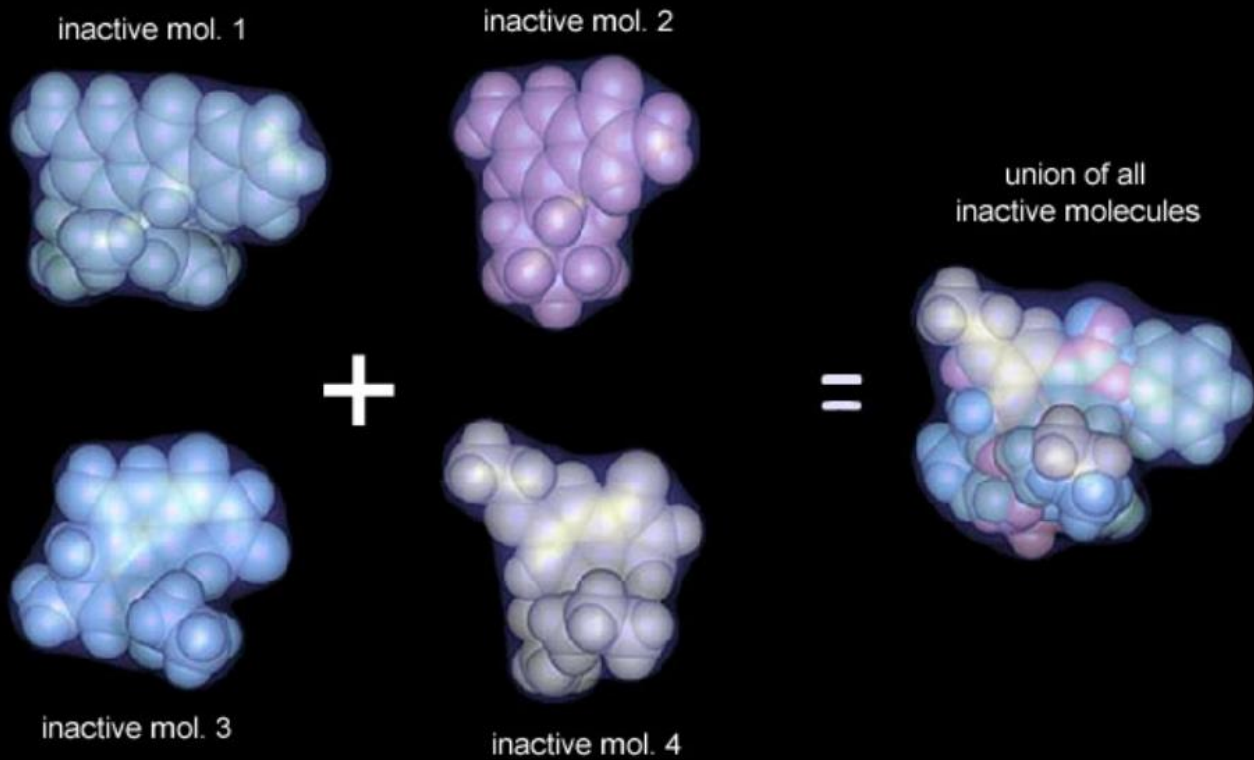
Aktif analog prensipi

- ✓ Aktif bölgeye ait stereokimyasal gereksinimler bilinmediğinde sistematik analizle geliştirilebilir. Bu strateji “aktif bölge haritası” çıkarma olarak bilinir.
- ✓ Aktif moleküllerin birleşmesinden doğan hacim, aktif bölge tarafından doldurulmayan hacim olarak tanımlanır.



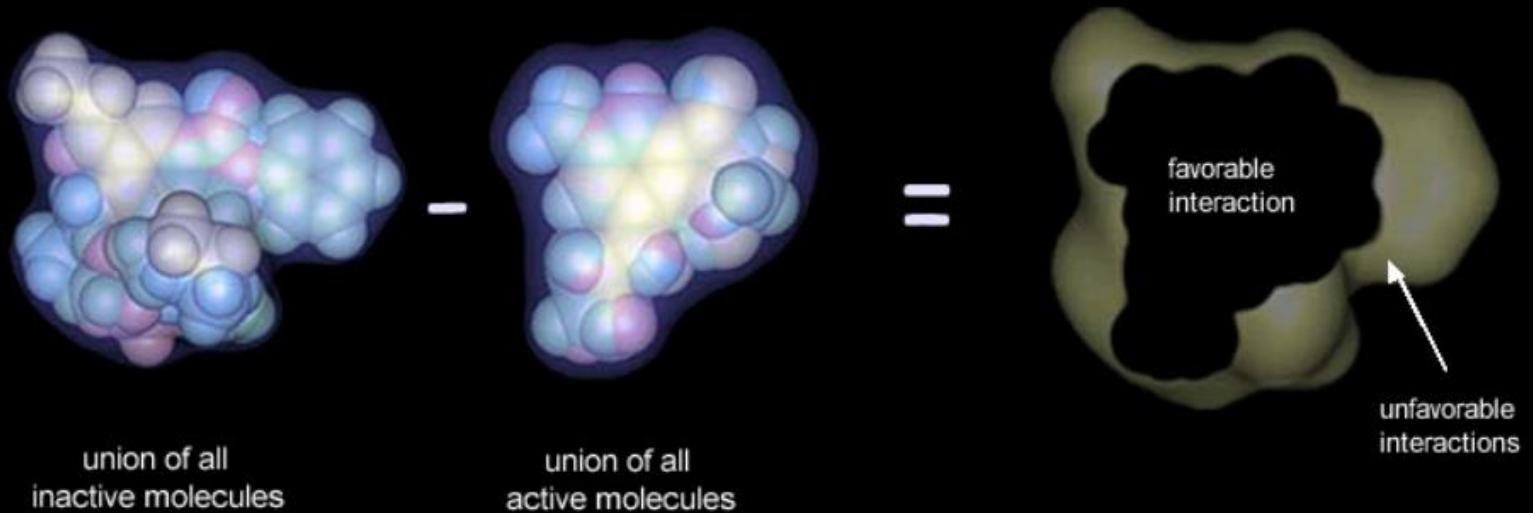
7- Aktif Bölge Haritalama (Binding Site Mapping)

- ✓ Zayıf biyolojik etki gösteren bileşikler aktif bölge ile istenmeyen sterik etkileşimi vardır. Bütün inaktif moleküllerin oluşturduğu hacim aktif bölge tarafından kullanılan esas hacimdir.



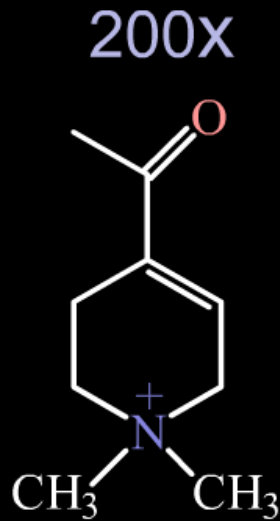
7- Aktif Bölge Haritalama (Binding Site Mapping)

- ✓ Matematiksel hesaplamalarla aktif bölge için tercih edile etkileşimlerin veya negatif etkileşimlerin olduğu alanlar çıkarılabilir.

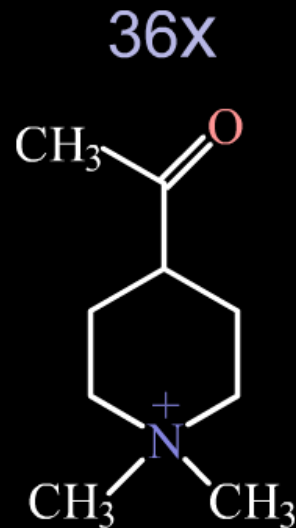


7- Aktif Bölge Haritalama (Binding Site Mapping)

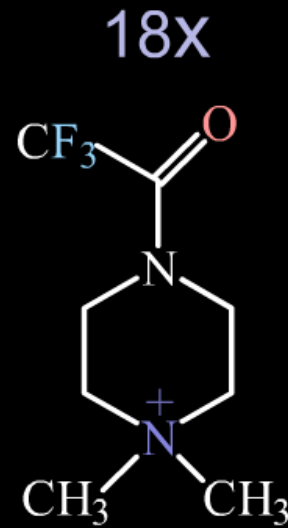
- ✓ Nikotinik agonistler benzer yapılaraya sahip olmalarına rağmen aktivitelerinde büyük farklılıklar vardır. Superimposition tekniği bu önemli farklılığı çözmeye imkan vermediği için aktif bölge haritalama tekniği kullanılmıştır.



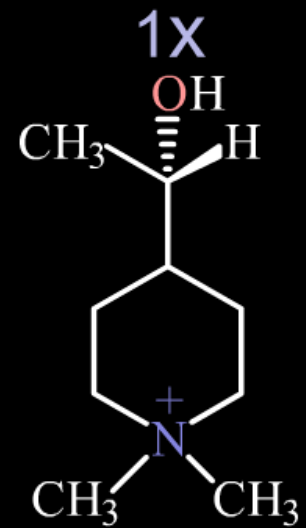
Isoarecolone



Nicotinic agonist 2



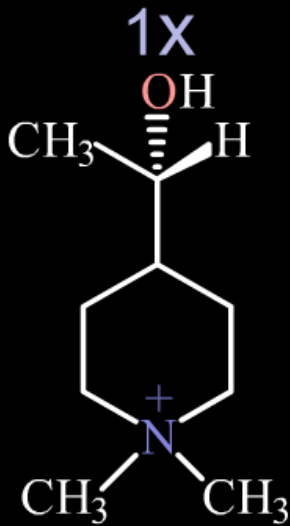
Nicotinic agonist 3



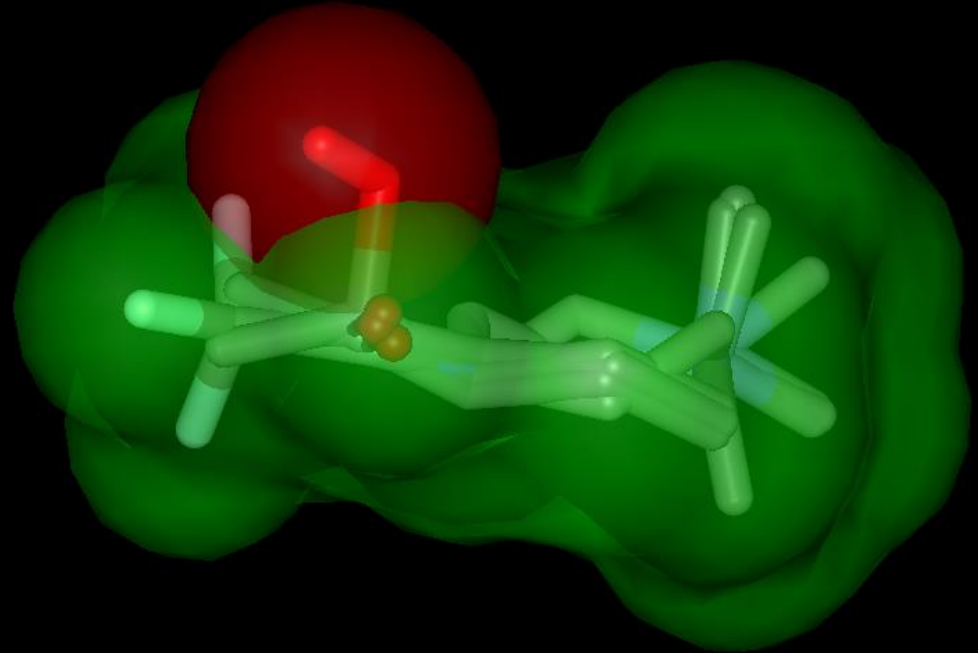
Nicotinic agonist 4

7- Aktif Bölge Haritalama (Binding Site Mapping)

- ✓ Aktif bölge görüldüğü gibi aktif agonistler kaviteye yerleşirken, inaktif olan bileşik (4) hidroksil grubunun sterik engeli nedeniyle tam olarak yerleşmemiştir.

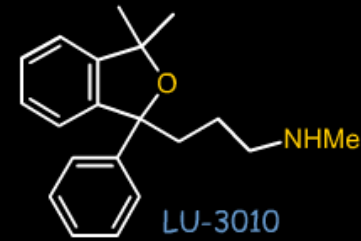
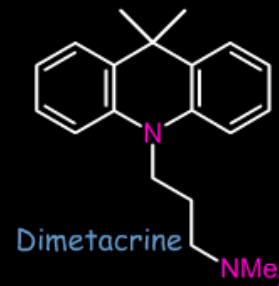
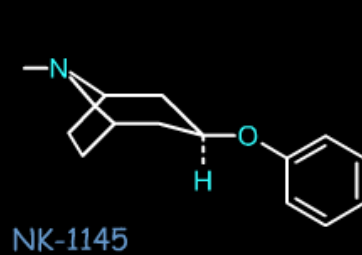
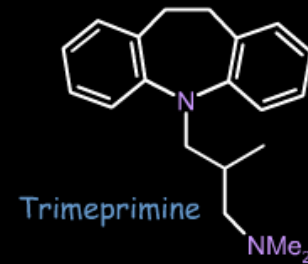
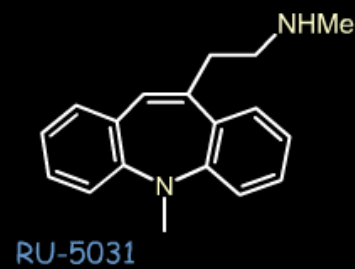
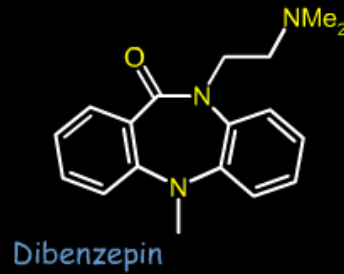
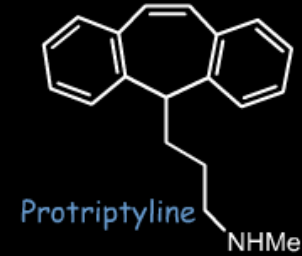
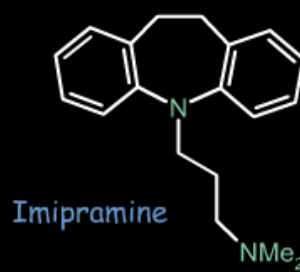


Nicotinic agonist 4



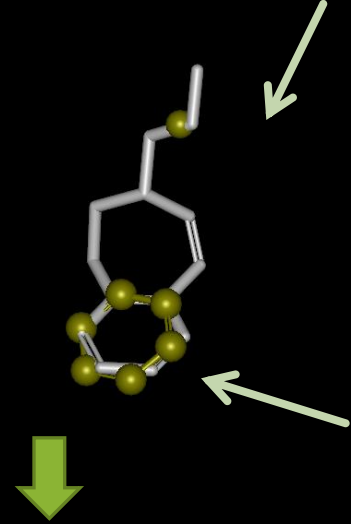
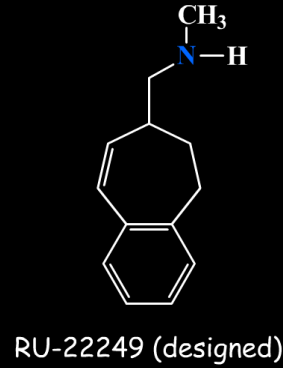
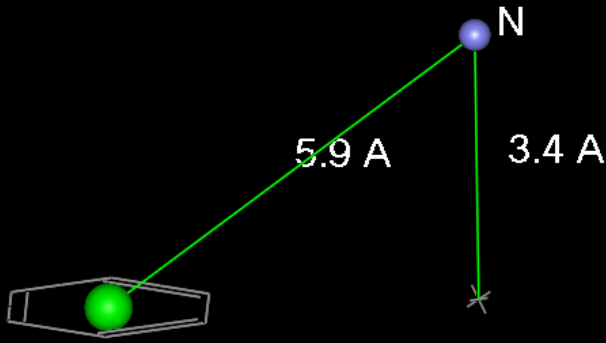
Antidepresan moleküllerin referans seti

- ✓ Bilinen aktif moleküller trisiklik olmayan yeni bir farmakofor model geliştirmek için kullanılmıştır.



Antidepresanlar için farmakofor

- ✓ Farklı moleküllerin düşük enerjili konformasyonlarının geometrik özellikleri analiz edildiğinde, basit bir model gözükmemektedir.

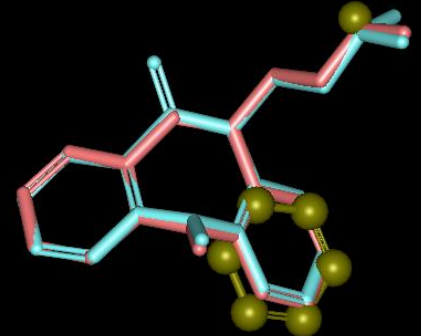


Reference

- ✓ dibenzepin
- imipramine
- amitriptyline
- protriptyline
- dimetacrine
- ✓ ru-5031
- trimeprimine
- LU 3010
- NK 1145

Pharmacophore

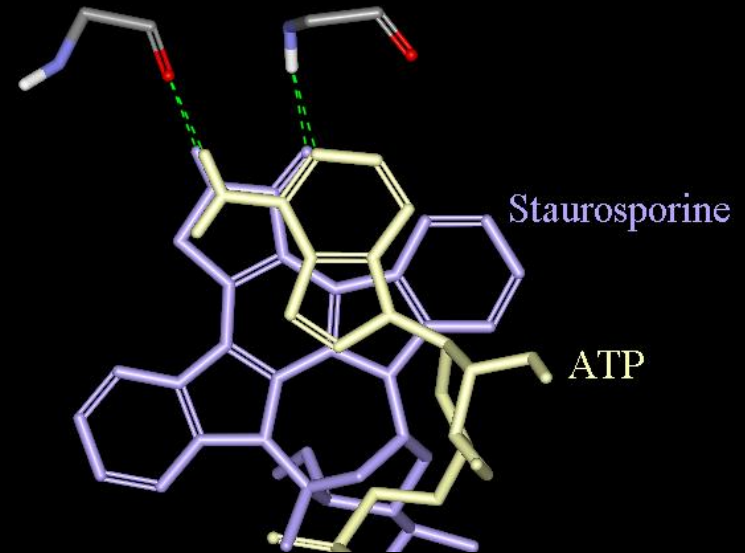
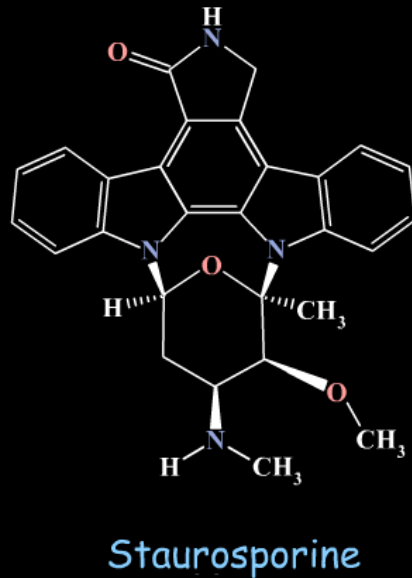
- ✓ Pharmacophore



- ✓ Bu farmakofora göre RU-22249 bileşiği tasarlanmış ve potent, trisiklik olmayan yeni bir bileşik elde edilmiştir.

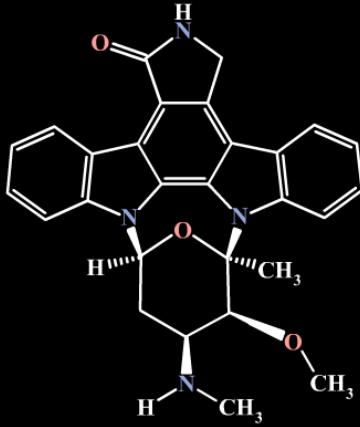
EGF-R Protein Tirozin Kinaz İnhibitörleri

- ✓ Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGF-R) inhibisyonu malign ve malign olmayan epitelyal hastalıkların tedavisinde önemlidir.
- ✓ Mikrobiyal bir alkoloid olan staurosporine protein kinazların kofaktörü olan ATP ile yarışmaktadır.
- ✓ ATP nin bidentat şekilde 2 hidrojen bağı ile bağlandığı bilinmektedir. Staurosporin ve ATP yapısı karşılaştırıldığında kimyasal olarak farklı olmasına rağmen ATP nin adenin bölgesi ve staurosporinin keto pirolin halkasının çakıştığı ve ATP ile aynı hidrojen bağlarını yaptığı görülmüştür.

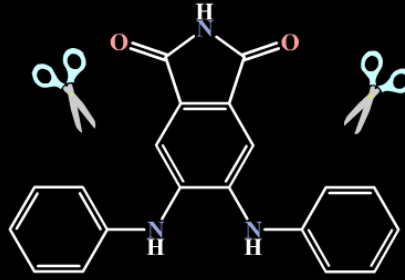


Yeni EGF-R PTK inhibitörü tasarımı

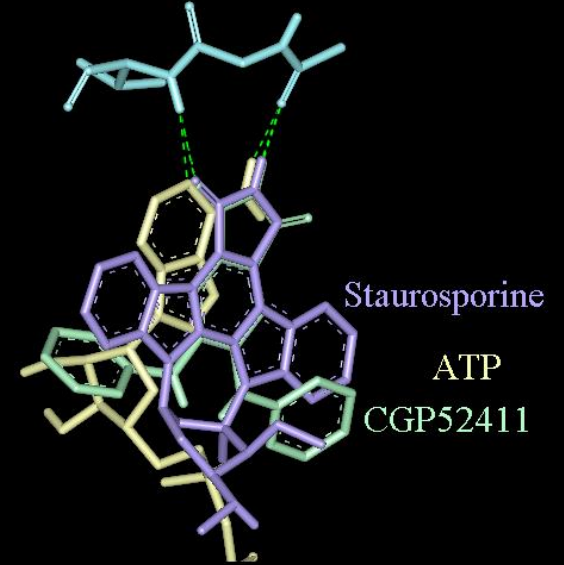
- ✓ **CGP52411**, staurosporin yapısındaki halkaların ve bağların kesilmesi sonucu tasarlanmıştır. Serbest azotun alkillenmesi aktivite kaybına yol açmıştır.
- ✓ Bu bileşiğinde iki hidrojen bağı ile bağlandığı tespit edilmiştir.



Staurosporine

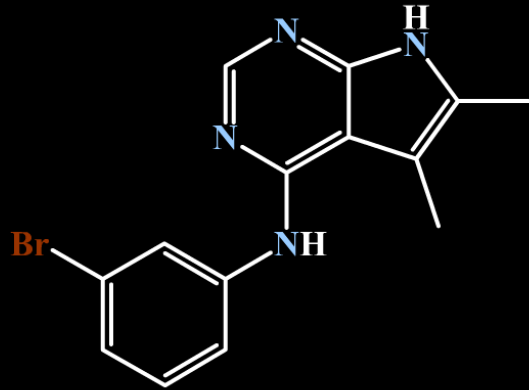


CGP52411

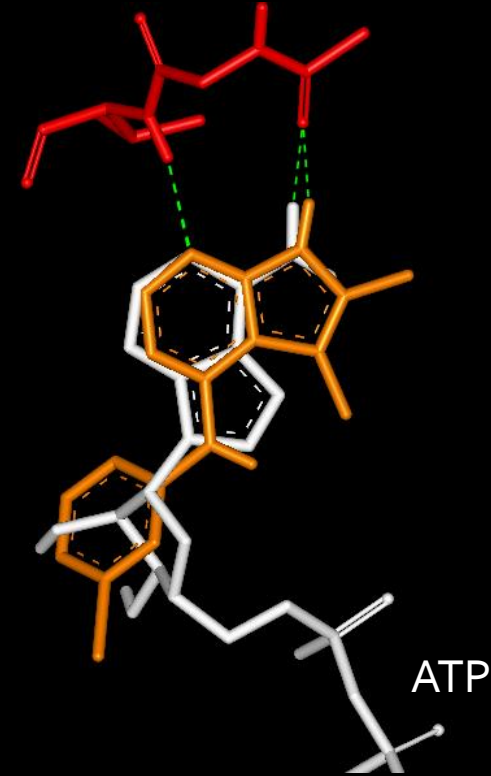


Yeni EGF-R PTK inhibitörü tasarımı

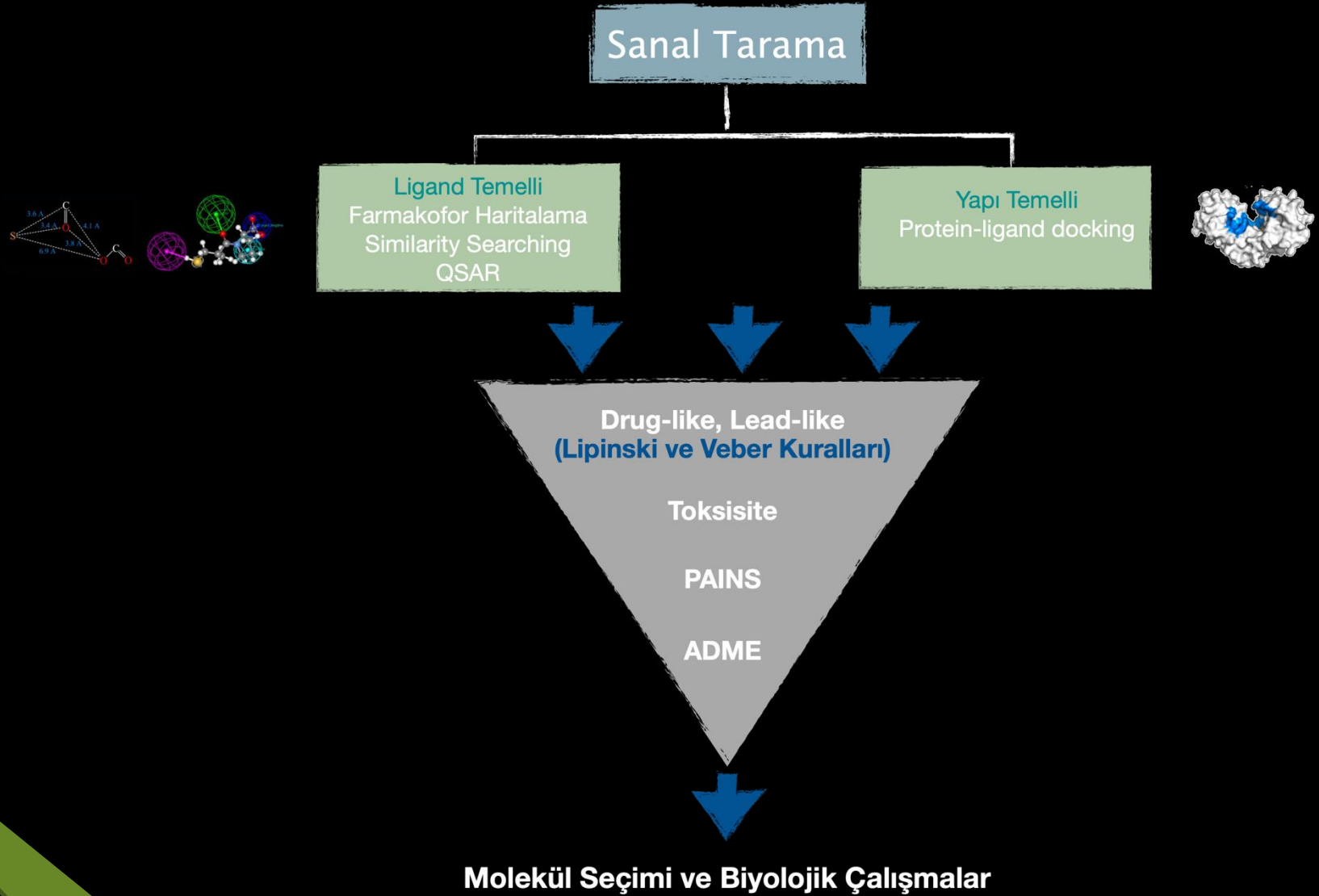
- ✓ Bu bilgilere dayanarak, bir dizi EGF-R protein kinaz inhibitörü tasarlanmış ve 4-(m-Bromofenilamino) pirolopirimidin ($IC_{50} = 0.025 \mu M$) bileşiğine ulaşılmıştır.



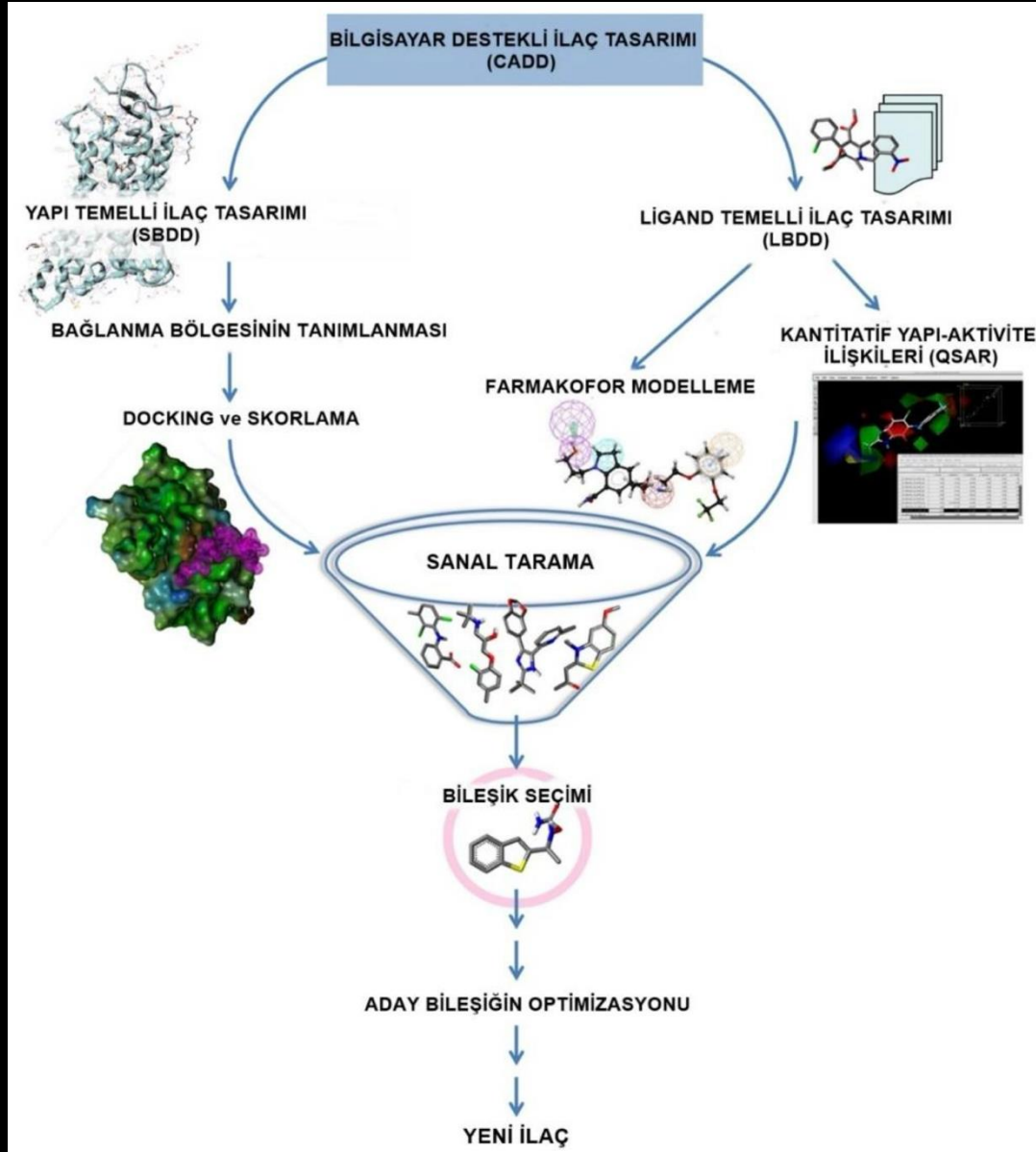
4-(m-bromophenylamino) pyrrolopyrimidine



SANAL TARAMA (Virtual Screening)



Sanal tarama (virtual screening) için örnekler



Lipinski ve Veber Kuralları

Lipinski

Lipinski'ye göre, ilaç benzeri bir molekülün özellikleri şöyle olmalıdır;

1-MA $\leq$ 500 Da

2- CLogP $\leq$ 5

3- H-bağı donörü sayısı $\leq$ 5

4- H-bağı akseptörü sayısı $\leq$ 10

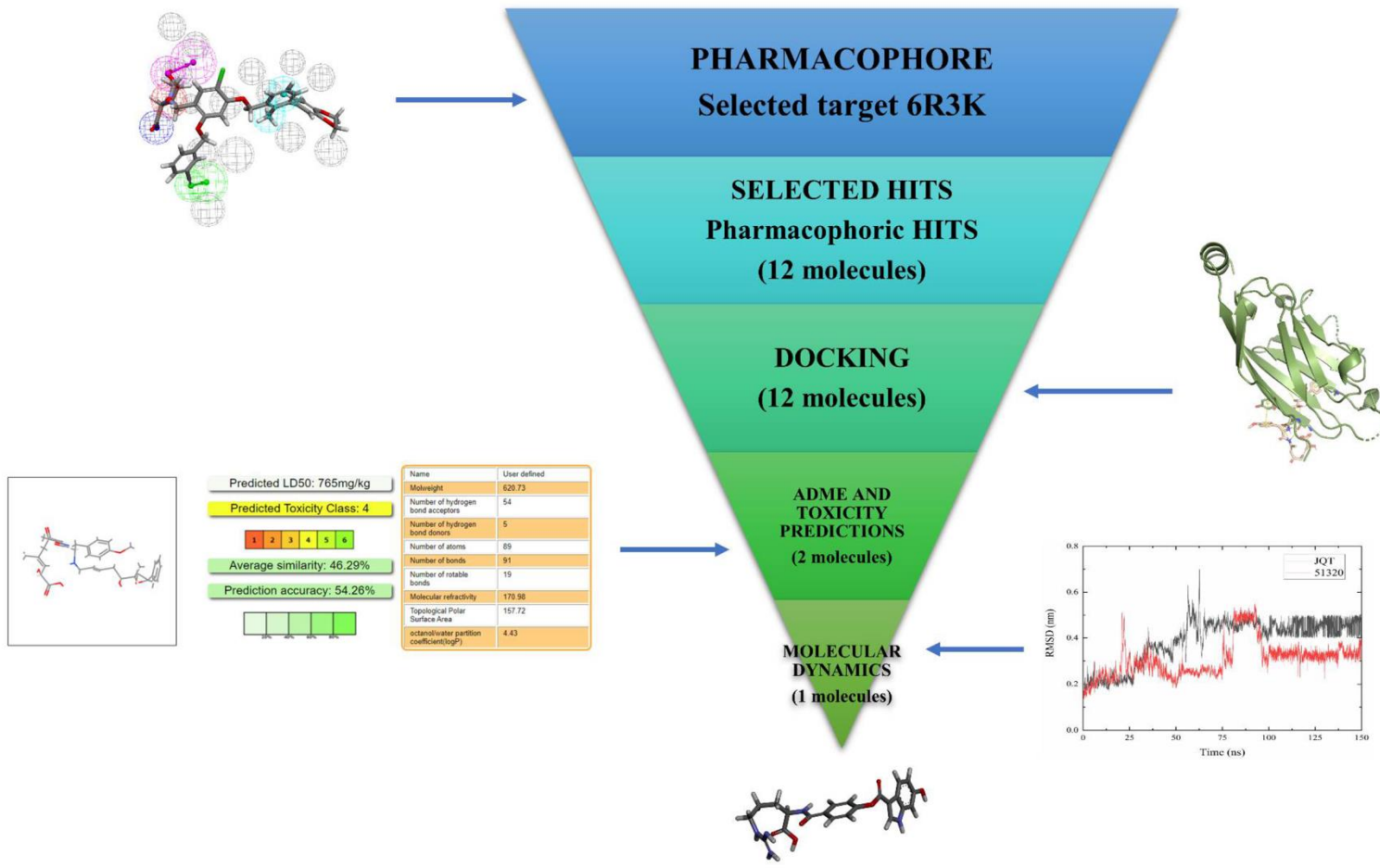
Veber

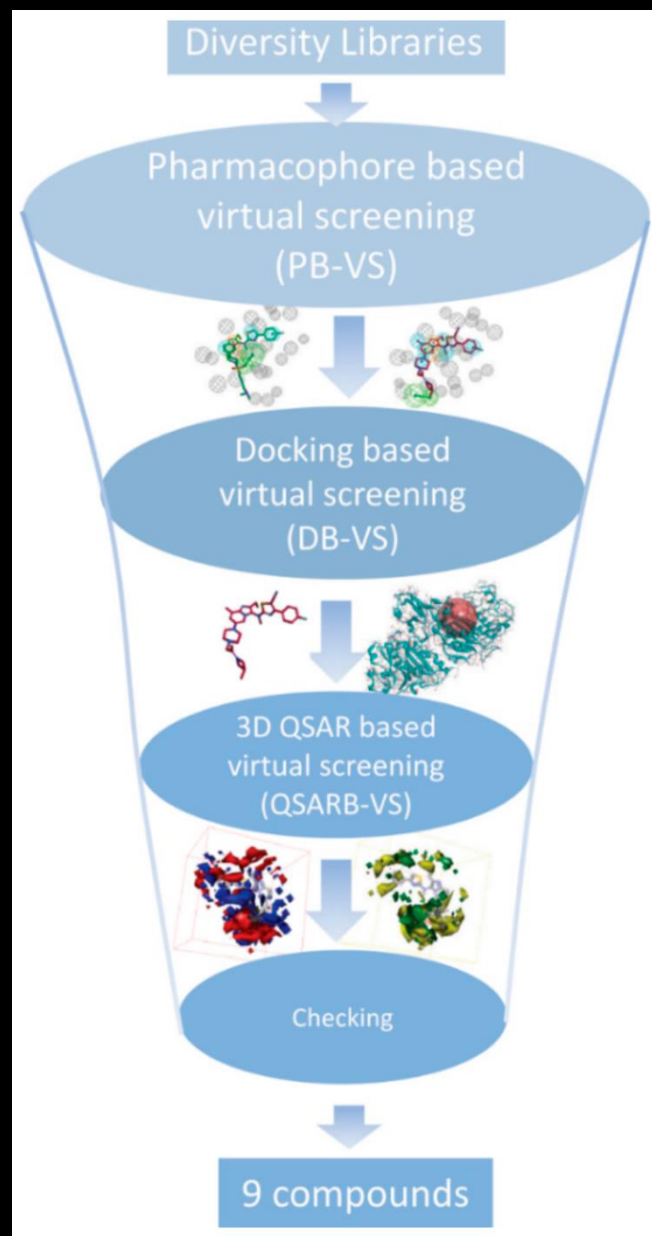
Veber'e göre Lipinski kurallarına ek olarak ilaç benzeri bir molekülün özellikleri şöyle olmalıdır;

1-Döner Bağ Sayısı $\leq$ 10

2. Polar Yüzey Alanı (PSA) $\leq$ 140 Å²

MARINE NATURAL PRODUCTS (52,765 MOLECULES)





Bir ilaç keşfi çalışması yürütüyorsunuz ve aşağıdaki verilere sahipsiniz:

1. Hedef proteinin (reseptör/enzim) 3D kristal yapısı bilinmiyor.
2. Hedef protein üzerinde daha önce etkili olduğu gösterilmiş aktif ligandlar (moleküller) bulunuyor.

Bu bilgiler ışığında:

- Sanal tarama iş akışını nasıl planlarsınız?
- Hangi yöntemleri kullanırsınız?
- Filtreleme basamaklarında neleri göz önünde bulundurursunuz?