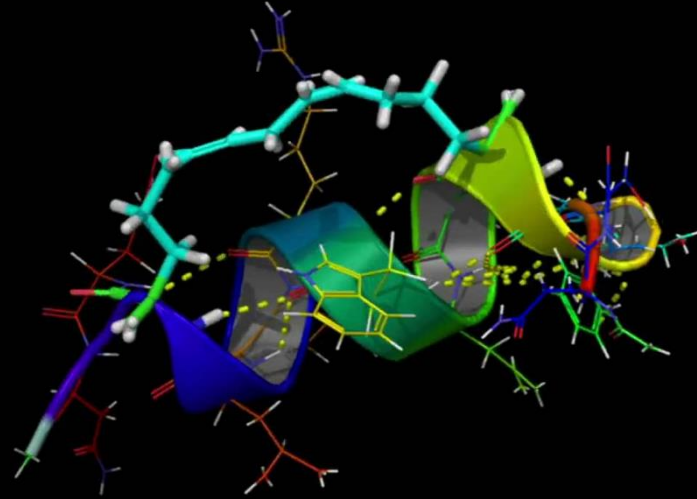
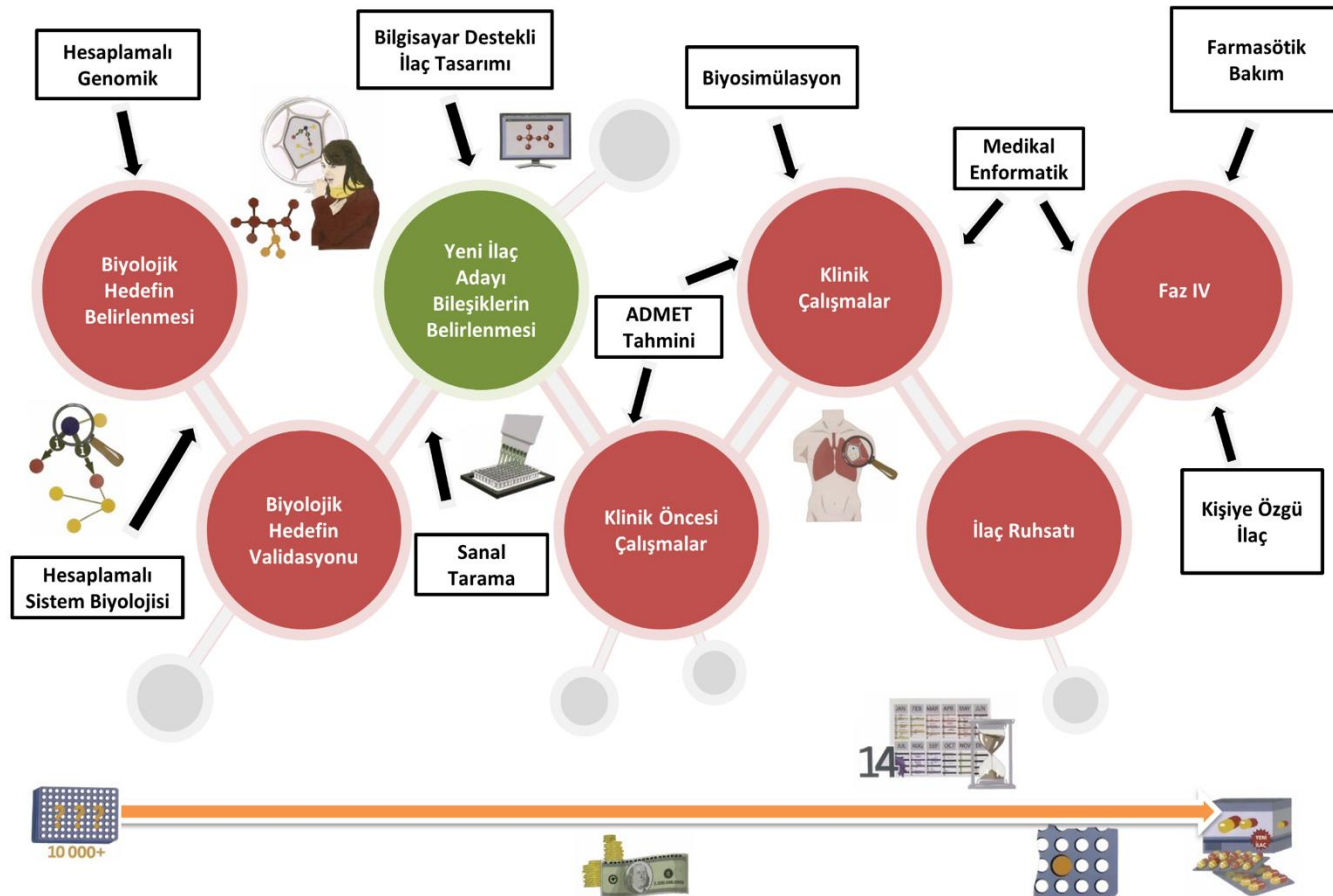


GAZİ ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ FARMASÖTİK KİMYA IV UYGULAMA DERSİ

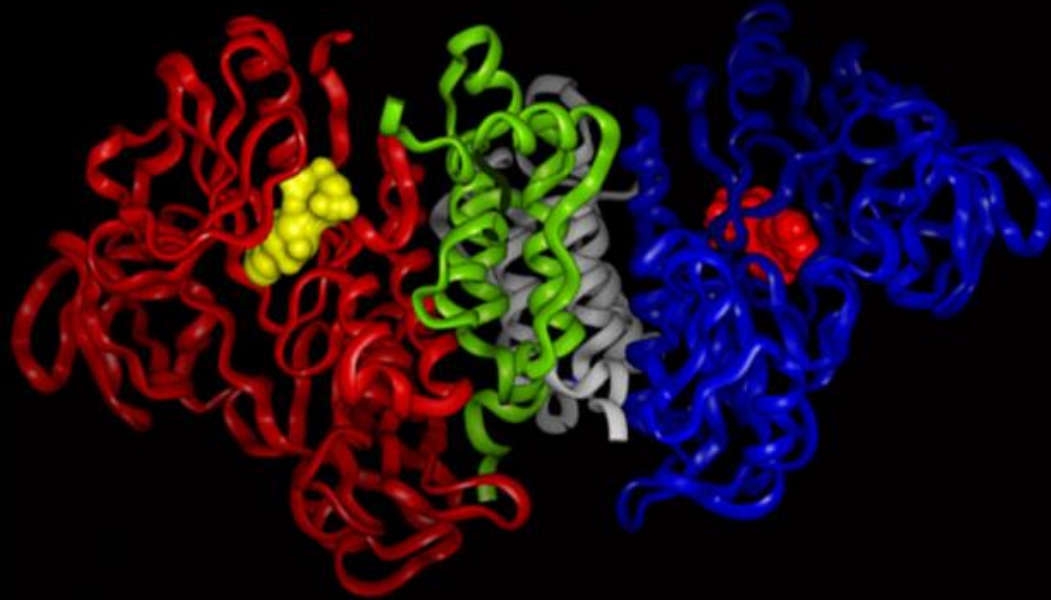


BİLGİSAYAR DESTEKLİ İLAÇ TASARIMI-1



MAKROMOLEKÜLER İLAÇ HEDEFLERİ

- ✓ Makromoleküler hedefler ilgili hastalıklarda biyolojik sistemlerdeki rolleri temel alınarak seçilir. İstenen terapötik etkiyi göstermesi için spesifik terapötik yollar bloke edilir veya etkisi artırılabilir. En yaygın ilaç hedefi **proteinlerdir**.



İLAÇ TASARIMI

- ✓ Akılcı ilaç tasarımında, bir hedef makromolekölün aktif bölgesindeki kimyasal grupların spesifik düzenlemesiyle ilişkili ayrıntılı tanıma ve ayırt etme özelliklerinden yararlanılır.
- ✓ Proteinle optimum şekilde etkileşime girebilen yeni moleküller, belirli bir biyolojik eylemi bloke etmek veya tetiklemek için tasarlanabilir.



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

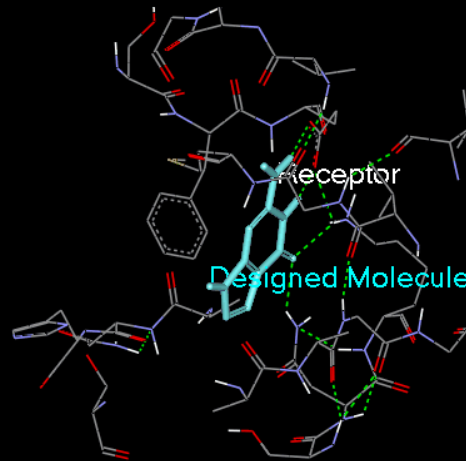
Hedef proteinin üç boyutlu yapısı mevcut olmadığında veya mevcutsa bile sadece bilinen aktif moleküller tarafından sağlanan bilgiler kullanılabilir.

✓ Kombine İlaç Tasarımı

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

YAPI TEMELLİ İLAÇ TASARIMI

- ✓ Yapı temelli ilaç tasarımı amaç, 3 boyutlu yapısı bilinen hedef proteine karşı afinitesi yüksek yeni moleküller tasarlamaktır.
- ✓ Moleküller, hedef proteinin 3D yapısına göre tasarlanır.
- ✓ Ayrıca yapı temelli yöntemler ile mevcut bir molekülün (inhibitör, agonist veya antagonist) hedef proteinin aktif bölgesine bağlanmasını güçlendirmek için gerekli olan moleküler etkileşimler belirlenebilir.



YAPI TEMELLİ İLAÇ TASARIMI

Yapı temell ilaç tasarımı üç adımda ilerler;

1- İlgili verilerin toplanması (**veri toplama**)

- Proteinin 3D Yapısının Aydınlatılması ve Aktif Bölgenin Tanımlanması

2- Verilerin analiz edilmesi (**analiz**)

3- Analiz sonucunda yeni moleküllerin tasarımı (**tasarım**)

1-İlgili verilerin toplanması

Proteinin 3D Yapısının Aydınlatılması ve Aktif Bölgenin Tanımlanması

Deneysel Yöntemler

- X-ışını kristallografisi
- Elektron Kristalografisi
- NMR Spektroskopisi
- Cryo-EM

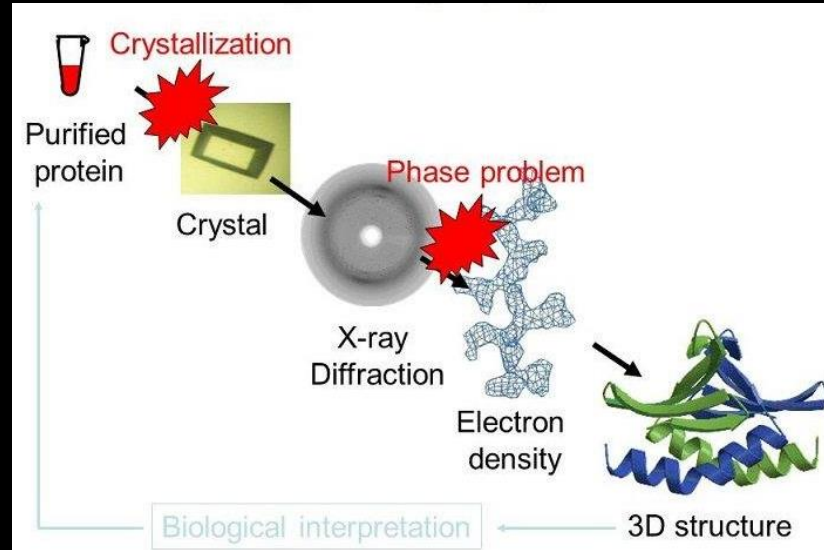
Hesaplamalı Yöntemler

- Homoloji Modelleme
- Threading / Fold Recognition
- Ab Initio
- Yapay Zeka (AI) & Makine Öğrenmesi

Deneysel Yöntemler

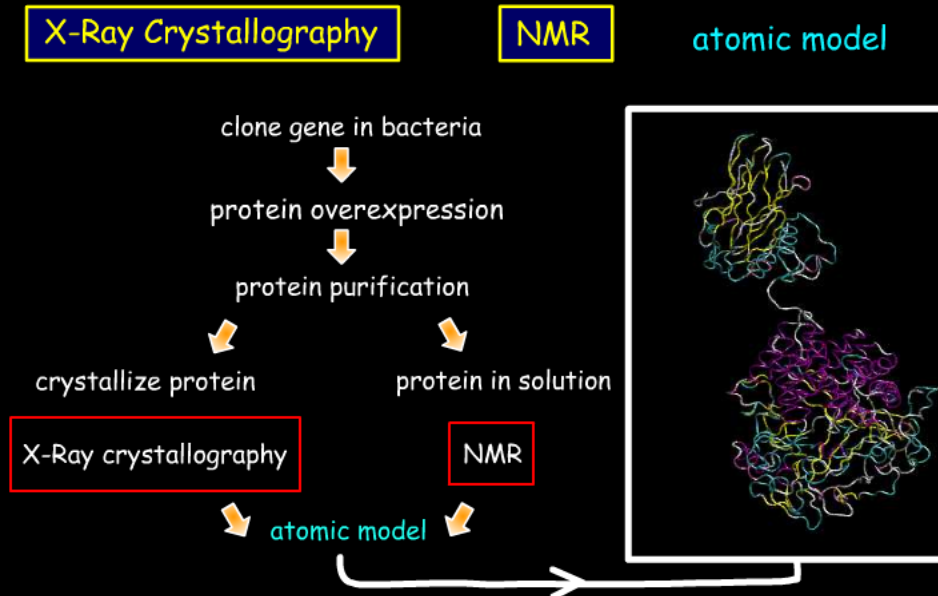
○ X-ışını kristallografisi

- ✓ Makromoleküllerin 3 boyutlu yapısının belirlenmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Bu yöntem, proteinin izolasyonunu, saflaştırılmasını ve kristalleştirilmesini gerektirir.



Deneysel Yöntemler

- Elektron Kristalografisi
- NMR Spektroskopisi
- Cryo-EM



Deneysel Yöntemler

- ✓ Deneysel yöntemler ile elde edilen sonuçlar, genellikle PDB (Protein Data Bank) veri bankasında depolanır.

RCSB PDB Deposit Search Visualize Analyze Download Learn About Careers COVID-19 Help Contact us MyPDB

RCSB PDB PROTEIN DATA BANK

232,059 Structures from the PDB

1,068,577 Computed Structure Models (CSM)

Enter search term(s), Entry ID(s), Ligand ID or sequence

Include CSM ?

Advanced Search | Browse Annotations

PDB-101 wwPDB EMDataResource NAKB wwPDB Foundation PDB-IHM

Redesigned PDB Statistics Support Enhanced Functionality Explore Statistics

Welcome

Deposit

Search

Visualize

Analyze

Download

Learn

RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB) enables breakthroughs in science and education by providing access and tools for exploration, visualization, and analysis of:

- Experimentally-determined 3D structures from the **Protein Data Bank (PDB)** archive
- Computed Structure Models (CSM)** from AlphaFold DB and ModelArchive

These data can be explored in context of external annotations providing a structural view of biology.

Explore NEW Features

PDB-101 Training Resources

March Molecule of the Month

Enoyl-CoA Carboxylases/Reductases

Deneyisel Yöntemler

- ✓ Proteinin 3D yapısı **PDB kodu** şeklinde (Örn: 7Q8T) tanımlanır.

7Q8T
Crystal structure of NAMPT bound to ligand TSY535(compound 9a)
Kraemer, A., Tang, S., Butterworth, S., Knapp, S., Structural Genomics Consortium (SGC)
(2023) Acta Pharm Sin B **13**: 709-721
Released: 2021-11-24
Method: X-RAY DIFFRACTION 2.15 Å
Organisms: *Mus musculus*
Macromolecule: Nicotinamide phosphoribosyltransferase (protein)
Unique Ligands: 9IY, SO4

8Y55
Crystal Structure of NAMPT-PF403
Yu, S.S., Liu, Y.B., Li, Y.
To be published
Released: 2023-02-19
Method: X-RAY DIFFRACTION 1.86 Å
Organisms: *Homo sapiens*
Macromolecule: Nicotinamide phosphoribosyltransferase (protein)
Unique Ligands: A1D52, PEG

8IVU
Crystal Structure of Human NAMPT in complex with A4276
Kang, B.G., Cha, S.S.
(2023) Theranostics **13**: 5075-5098
Released: 2023-10-11
Method: X-RAY DIFFRACTION 2.09000922463 Å
Organisms: *Homo sapiens*
Macromolecule: Nicotinamide phosphoribosyltransferase (protein)
Unique Ligands: PO4, SJ6

PDB Kodu

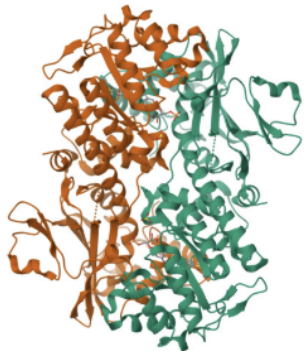
Elde edilme yöntemi

Hangi organizmadan elde edilmiş?

Deneysel Yöntemler

Proteinin 3D yapısı **apo** veya **holo** formda elde edilebilir.

- ✓ Apo form, yalnızca proteinden oluşur, aktif bölgesinde herhangi bir bağlanmış molekül bulunmaz.
- ✓ Holo formda, aktif bölgesinde substrat, ko-faktör, inhibitör veya aktivatör molekülleri bağlanmış bir şekildedir.
- ✓ **Protein aktif bölgesi**, bu moleküller bağlı halde elde edildiğinde analiz edilerek özellikleri belirlenebilir.



Explore in 3D



7Q8T

Crystal structure of NAMPT bound to ligand TSY535(compound 9a)

Kraemer, A., Tang, S., Butterworth, S., Knapp, S., Structural Genomics Consortium (SGC)

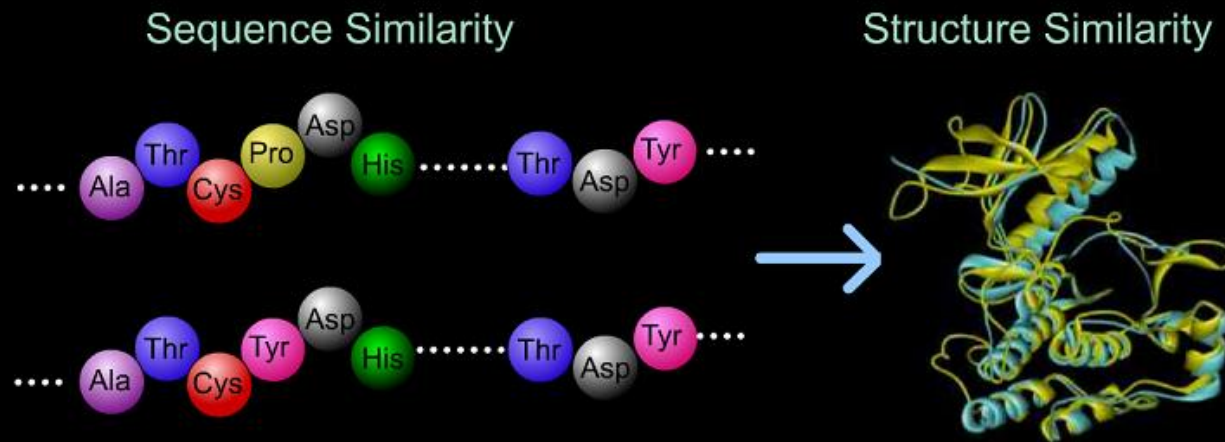
(2023) Acta Pharm Sin B **13**: 709-721

Released	2021-11-24
Method	X-RAY DIFFRACTION 2.15 Å
Organisms	<i>Mus musculus</i>
Macromolecule	Nicotinamide phosphoribosyltransferase (protein)
Unique Ligands	9IY, SO4

Hesaplamalı Yöntemler

- **Homoloji Model**

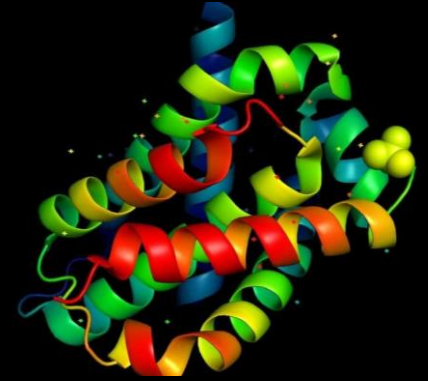
- ✓ Bir proteinin 3 boyutlu yapısı bilinmiyor, ancak 3D yapısı bilinen başka bir proteinle belli derecede dizilim benzerliği (>%30) taşıyorsa homoloji modelleme ile hedef proteinin modeli oluşturulabilir.



Hesaplamaalı Yöntemler

- **Threading / Fold Recognition**

- ✓ Bu yöntem, özellikle **homoloji modellemenin yetersiz kaldığı durumlarda** kullanılır. Eğer bir protein için dizilim benzerliği olan başka bir yapı bulunamıyorsa, fakat benzer bir kıvrım modeli (fold) biliniyorsa, **threading yöntemiyle en uygun kıvrım bulunarak protein yapısı tahmin edilir.**

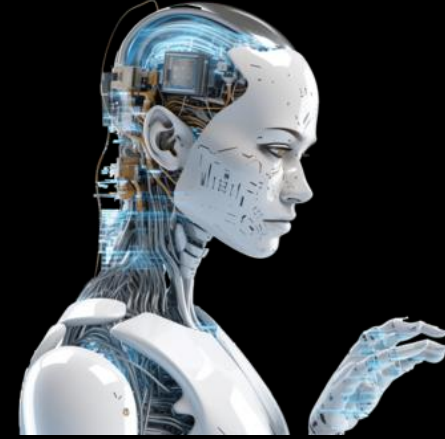


- **Ab initio**

- ✓ Hiçbir deneysel veri veya bilinen protein yapısı kullanmadan, sadece amino asit diziliminden yola çıkılarak proteinlerin 3D yapısını tahmin eden bir yöntemdir. Tahmin için fiziksel ve kimyasal ilkeler temel alınır.

Hesaplamalı Yöntemler

- **Yapay Zeka (AI) & Derin öğrenme**
 - ✓ Yapay zeka (AI) ve **derin öğrenme (Deep Learning, DL)** yöntemleri, protein yapısının tahmin edilmesinde kullanılmaktadır. **AlphaFold** ve **RoseTTAFold** gibi modeller, geleneksel yöntemlere kıyasla **çok daha hızlı ve doğru tahminler yapabilmektedir.**



*****Hesaplamalı yöntemler ile proteinin 3D yapısının tahmininin yanı sıra substrat, ko-faktör, inhibitör veya aktivatör moleküllerin bağladığı bölgeler tahmin edilebilir.**

THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2024

Illustrations: Niklas Elmehed



David
Baker

"for computational
protein design"

Demis
Hassabis

"for protein structure prediction"

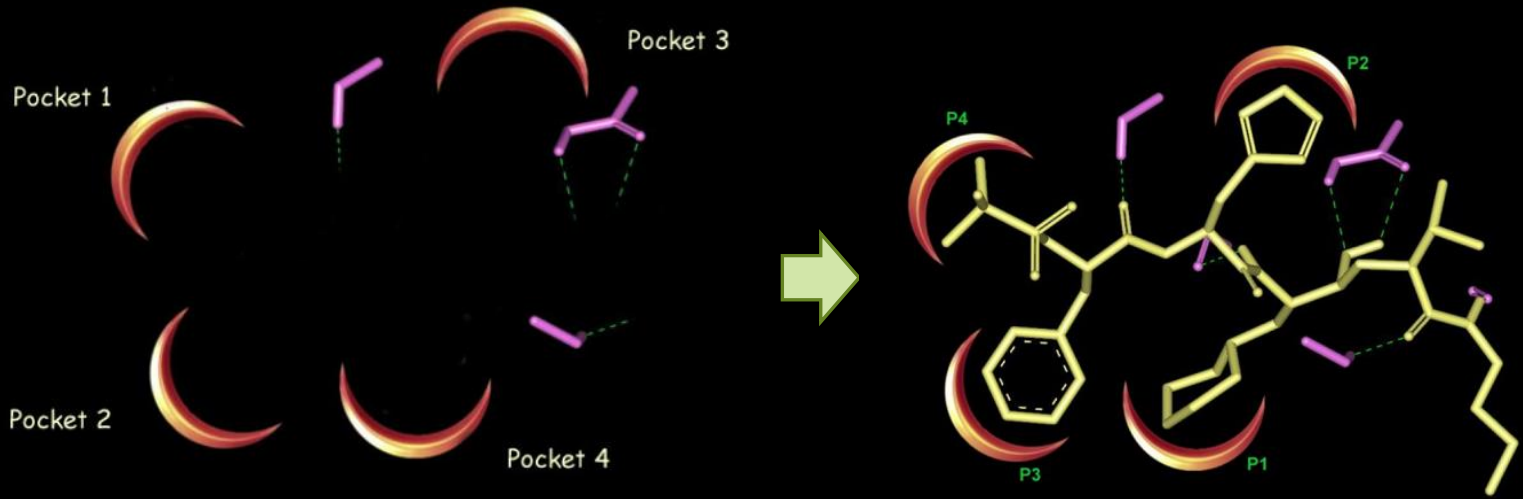
John M.
Jumper

THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

2- Verilerin analiz edilmesi (analiz)

- ✓ Hedef proteinle ilgili bilgiler elde edildikten sonra aktif bölgenin stereokimyasal özellikleri ve biyolojik aktivite için önemli yapısal özelliklerin belirlenmesi için detaylı analiz yapılarak, elde edilen farklı bilgiler arasında bir ilişki kurmaya çalışılır.

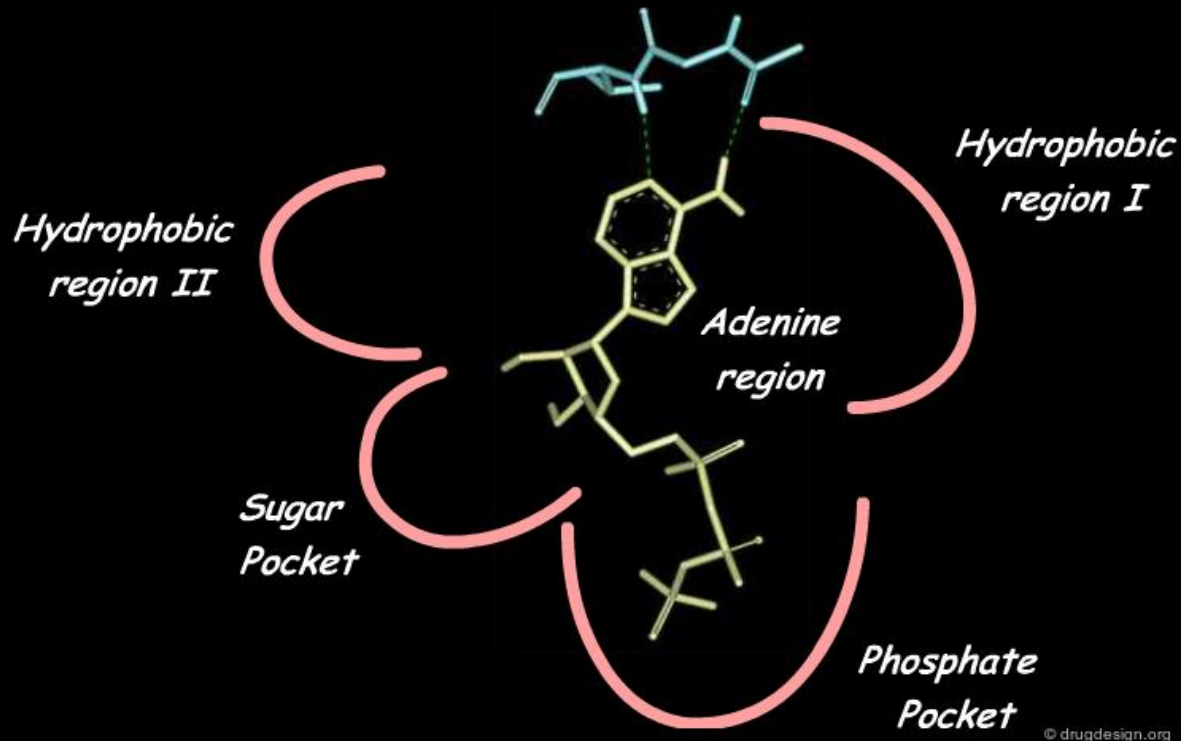
Aktif bölge morfolojisi analizi edilir.



Ligand-Protein kompleksi

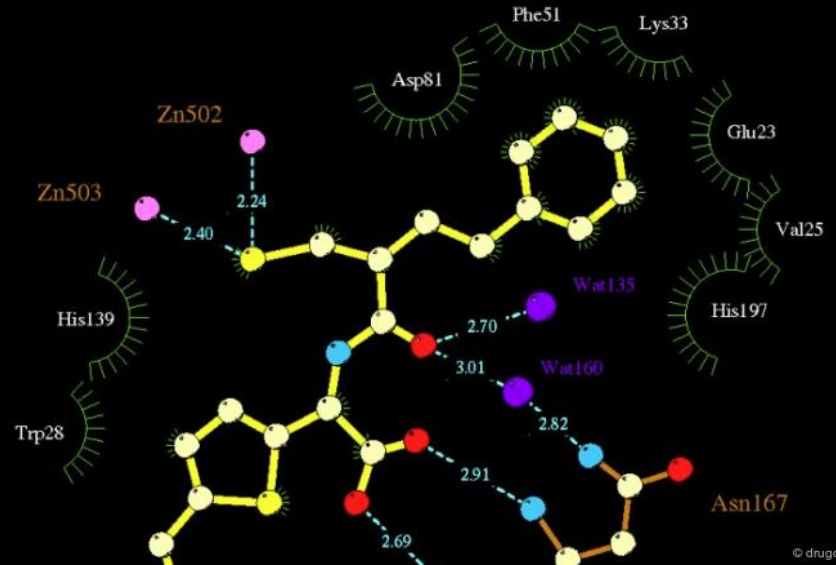
2- Verilerin analiz edilmesi (analiz)

- ✓ Hedef protein ile bir ligandın kompleksinden elde edilen veriler ile ligand-protein etkileşimleri, ligandın biyoaktif konformasyonu, aktif bölgede meydana gelen konformasyonel değişiklikler ve potansiyel çakışma bölgeleri açısından analiz edilebilir.



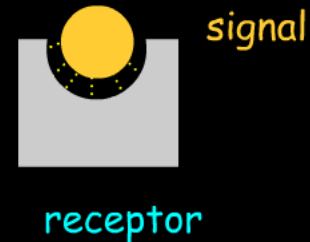
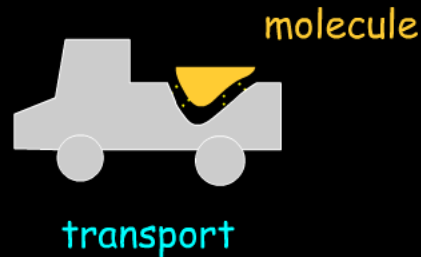
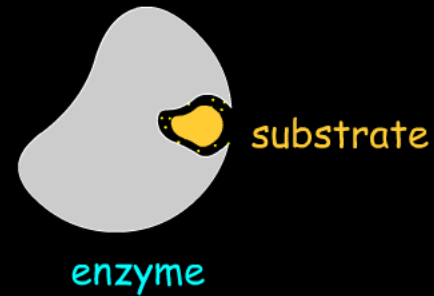
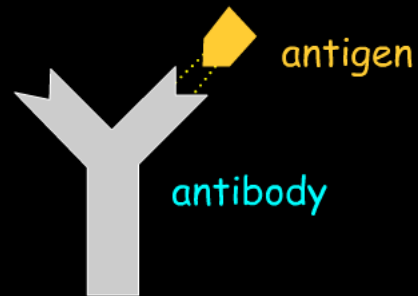
3- Analiz sonucunda yeni moleküllerin tasarımı (tasarım)

- ✓ Yeni ligandların tasarımı basamaklar halinde yürütülen bir işlemdir. Protein-ligand kompleksinin moleküler tanıma aşamasının iyi anlaşılması gerekmektedir. Bu amaçla benzer sistemler ve ileri moleküler modelleme programları kullanılır.



Moleküler Tanınma

- ✓ Biyomoleküllerin diğer biyomolekülleri tanıması ve biyolojik olayların gerçekleşmesi için gerekli etkileşmeleri tanımlar.



Moleküler Tanınma

- ✓ Afinite, bağlanmamış ligand ve bağlanmamış protein ile ligand-protein kompleksi arasındaki dengeyi ifade etmektedir.
- ✓ Bir liganın bir proteine yüksek afinite ile bağlanması, genellikle daha düşük bir ayırılma sabiti (K_d değeri) ile ölçülür.
- ✓ Ligand bir inhibitör, protein bir enzim ise K_d değeri K_i olarak da adlandırılmaktadır.

P: Protein

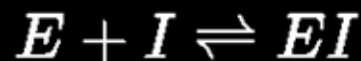
L: Ligand



$$\downarrow K_d = \frac{[P][L]}{[PL]} \uparrow$$

E: Enzim

I: İnhibitör



$$\downarrow K_i = \frac{[E][I]}{[EI]} \uparrow$$

*** K_d ne kadar küçükse, liganın proteine bağlanma eğilimi o kadar yüksektir.

Moleküler tanınmayı etkileyen faktörler;

1. Yapısal Uyum

- ✓ Protein ve ligand arasında **yüksek seviyede yapısal uyum (sterik uyum)** gereklidir. Ligand, proteinin aktif bölgesine **fiziksel olarak tam oturmalıdır**.
- ✓ Bu durum ilk başta **lock and key** (anahtar ve kilit) modeli adı verilen bir model ile açıklanmıştır. Bu modele göre bir ligand, bir anahtarın kilide uyması gibi, bir makromolekölün aktif bölgesine yerleşmektedir.



Lock and key

Moleküler tanınmayı etkileyen faktörler;

1. Yapısal Uyum

- Ancak anahtar ve kilit modeli hem ligand hem de hedef makromolekül için meydana gelen konformasyonel değişiklikleri hesaba katmamaktadır. Bu nedenle bu modelin bir uzantısı olan induced-fit (uyarılmış uyum) modeli ortaya konmuştur.
- Bu modele göre tanınma sürecinde hem ligand hem de hedefin, optimal uyum elde edilene kadar küçük konformasyonel değişikliklerle kendilerini karşılıklı olarak uyarabilmektedir.

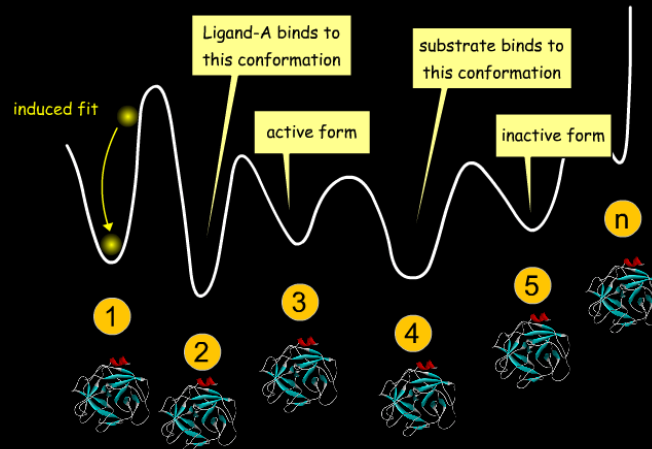


induced-fit model

Moleküler tanınmayı etkileyen faktörler;

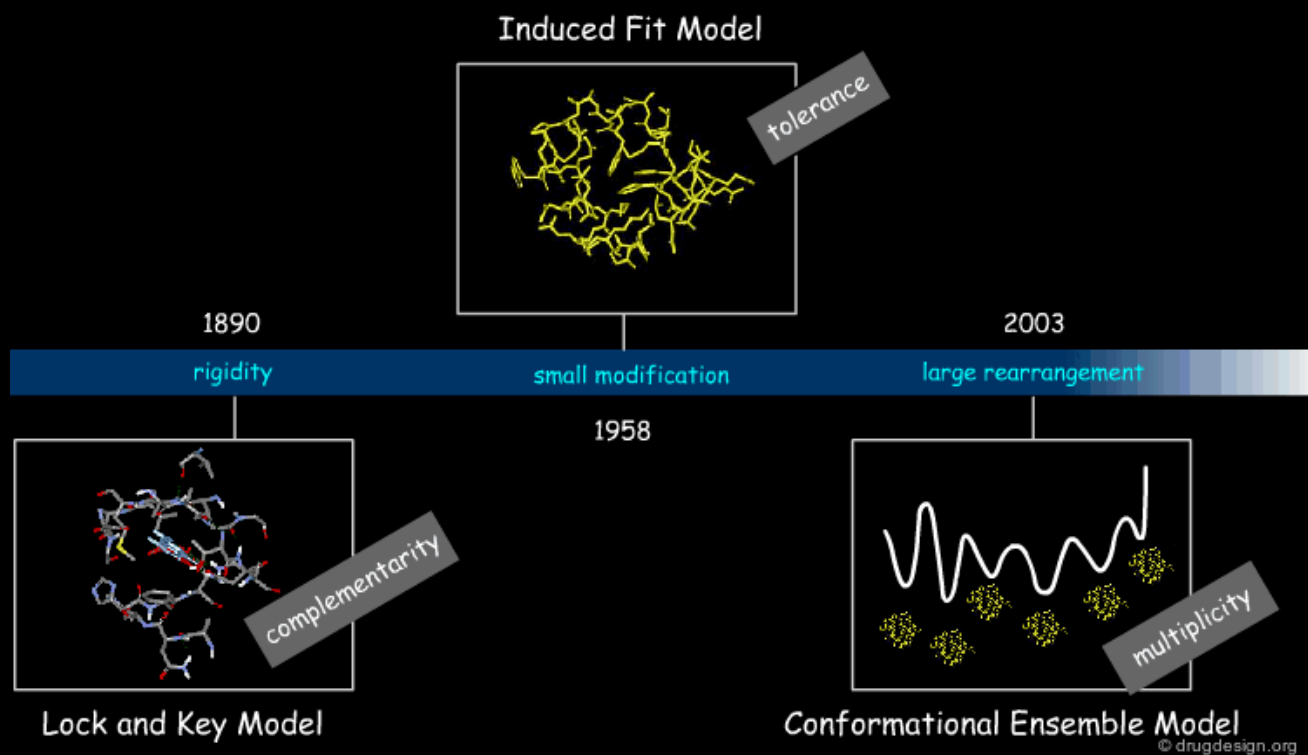
1. Yapısal Uyum

- ✓ Daha sonra yapılan çalışmalarda ise Conformation Ensemble Model (Konformasyonel Topluluk Modeli) önerilmiştir. Bu modele göre proteinlerin sadece küçük ölçekli indüklenmiş uyum (induced fit) değişikliklerine uğramadığı, aynı zamanda daha büyük yapısal değişiklikler gösterebileceğini öne süren bir modeldir.
- ✓ Bu model, proteinlerin önceden var olan farklı konformasyonel durumlar topluluğuna (ensemble) sahip olduğunu ve bağlanma veya çevresel faktörlerin etkisiyle bu durumlar arasında geçiş yapabildiğini öne sürmektedir.



Moleküler tanınmayı etkileyen faktörler;

1. Yapısal Uyum



Moleküler tanınmayı etkileyen faktörler;

1. Yapısal Uyum

- Sterik uyumun yanı sıra protein-ligand etkileşimlerinde yüzey özelliklerinin uyumu da moleküler tanınmanın en kritik faktörlerinden biridir.
- Bağlanmanın başarılı olması için, **ligandın ve proteinin yüzey kimyasal özelliklerinin uyumlu olması gerekir**. Bu uyum, **hidrofobik ve hidrofilik bölgelerin eşleşmesi** ile sağlanmaktadır.

Moleküler tanınmayı etkileyen faktörler;

2. Termodinamik Faktörler

- ✓ Serbest enerji değişimi (ΔG), bir ligandın bir proteine bağlanma gücünü **termodinamik olarak** açıklayan bir değerdir.

$$K = \frac{1}{K_d}$$

Denge sabiti (K) artarsa afinite artar. (K_d ile ters orantılı)

$$\Delta G = -RT \ln K$$

Afinitesi yüksek ligandlar için K büyük olduğu için ΔG düşük olur.

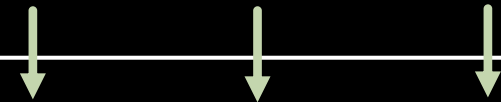
R = Gaz sabiti (8.315 J/K/mol)
T = Sıcaklık (Kelvin cinsinden)
K = Denge sabiti

Moleküler tanınmayı etkileyen faktörler;

1. Termodinamik Faktörler

- ✓ Serbest enerji değişimi (ΔG) yine entalpi değişimi (ΔH) ve entropi değişimi (ΔS) gibi termodinamik parametreler tarafından belirlenir. Bu parametreler, ligand-makromolekül kompleksinin **stabilitesini ve bağlanma afinitesini** doğrudan etkilemektedir.

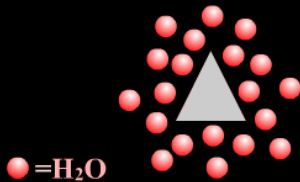
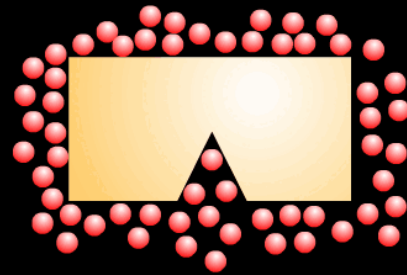
$$\boxed{\Delta G = -RT \ln K} = \boxed{\Delta G = \Delta H - T\Delta S}$$


Serbest enerji değişimi Entalpi değişimi Entropi değişimi

Moleküler tanınmayı etkileyen faktörler;

1. Termodinamik Faktörler

Entalpi (ΔH)

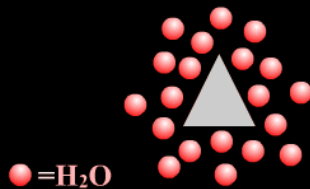
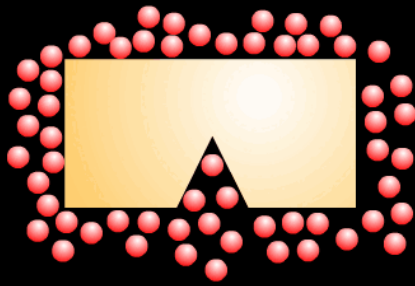


- ✓ Entalpi, bir sistemin toplam iç enerjisini temsil eder ve özellikle kimyasal bağların oluşumu ve kırılmasıyla doğrudan ilişkilidir.
- ✓ Bir ligand veya protein **sulu ortamda**, su molekülleri etrafında **hidrojen bağları ve elektrostatik etkileşimler** oluşturarak **hidratasyon kabuğu (hydration shell)** oluşturur.

Moleküler tanınmayı etkileyen faktörler;

1. Ternodinamik Faktörler

Entalpi (ΔH)



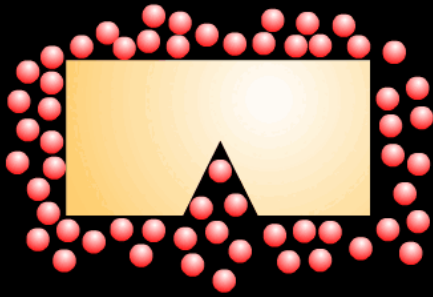
- ✓ Bağlanma sırasında, ligand aktif bölgeye yerleşirken bu su moleküllerinin uzaklaştırılması gerekir.
- ✓ Bu su moleküllerinin serbest kalması ve yeniden düzenlenmesi belirli bir enerji maliyetine neden olur. (Entalpi (ΔH) artar)**

$$\uparrow \Delta G = \uparrow \Delta H - T\Delta S$$

Moleküler tanınmayı etkileyen faktörler;

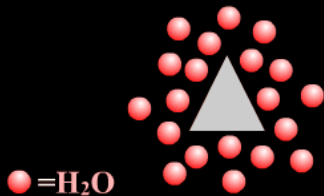
1. Ternodinamik Faktörler

Entalpi (ΔH)



- ✓ Eğer su moleküllerinin uzaklaştırılması, bağlanma bölgesinde daha güçlü etkileşimlerin (hidrojen bağları, iyonik bağlar) oluşmasına neden oluyorsa, bağlanma termodinamik olarak avantajlı hale gelir.

Bu etkileşimler entalpiyi (ΔH) düşürür.



● = H₂O

Afinite artar

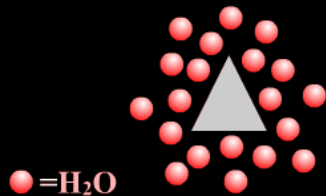
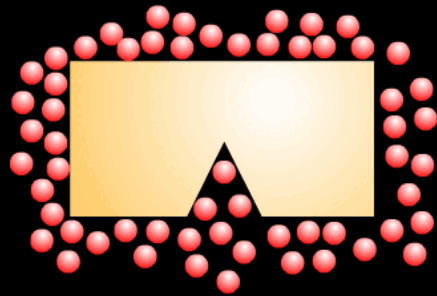


$$\downarrow \Delta G = \Delta H \downarrow - T \Delta S$$

Moleküler tanınmayı etkileyen faktörler;

1. Ternodinamik Faktörler

Entropi (ΔS)



- ✓ Entropi (ΔS), sistemin düzensizliğini belirler ve bağlanma sürecini etkiler.

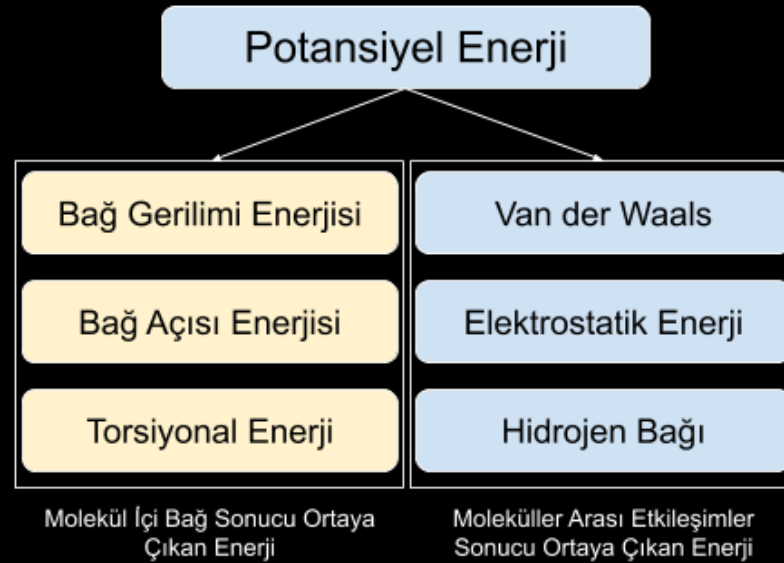
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$



Eğer ΔS pozitifse (düzensizlik artıyorsa), $T\Delta S$ büyür ve ΔG daha negatif olur.

Moleküler tanınma ve Moleküler Mekanik

- ✓ Moleküler tanınma, bir ligandın bir proteine spesifik ve seçici şekilde bağlanmasını sağlayan fizikokimyasal etkileşimleri tanımlarken, moleküler mekanik ise bu etkileşimleri klasik fizik kuralları çerçevesinde modelleyerek ligandın bağlanma enerjisini ve afinitesini hesaplamak için kullanılır.
- ✓ Bir molekülün molekül içi ve moleküller arası enerji bileşenleri matematiksel fonksiyonlar kullanılarak hesaplanmaktadır. Genellikle kuvvet alanları (force fields) kullanılır ve toplam enerji şu şekilde ifade edilir;



$$E_{\text{toplam}} = E_{\text{bağ}} + E_{\text{açı}} + E_{\text{torsiyon}} + E_{\text{Van der Waals}} + E_{\text{elektrostatik}} + E_{\text{hidrojen bağı}}$$

Moleküler Tanınma

Moleküller arası temel etkileşimler

Kovalent olmayan etkileşimler

- İyonik etkileşimler (Tuz köprüsü)
- Metal koordinasyonu
- Hidrojen bağı
- Katyon- π etkileşimleri
- π - π etkileşimleri
- Hidrofobik kuvvetler
- van der Waals kuvvetleri

Moleküler Tanınma

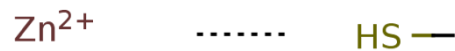
Moleküller arası temel etkileşimler

İyonik Etkileşimler

$\Delta G = -20 \rightarrow -40$ kJ/mol



Metal Koordinasyonu



Hidrojen Bağı

$\Delta G = -4 \rightarrow -30$ kJ/mol



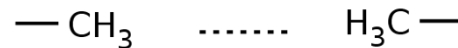
Kasyon - π Etkileşimleri



π - π Etkileşimleri



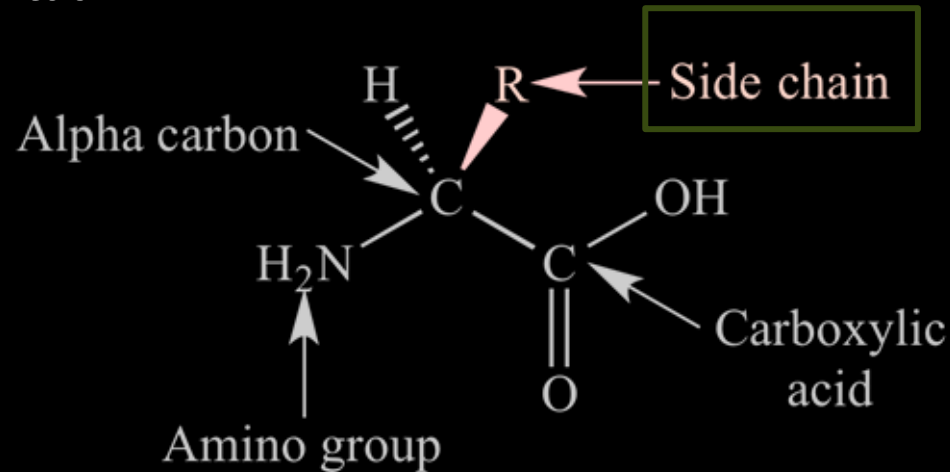
Hidrofobik Etkileşimler



Moleküler Tanınma

Moleküller arası temel etkileşimleri

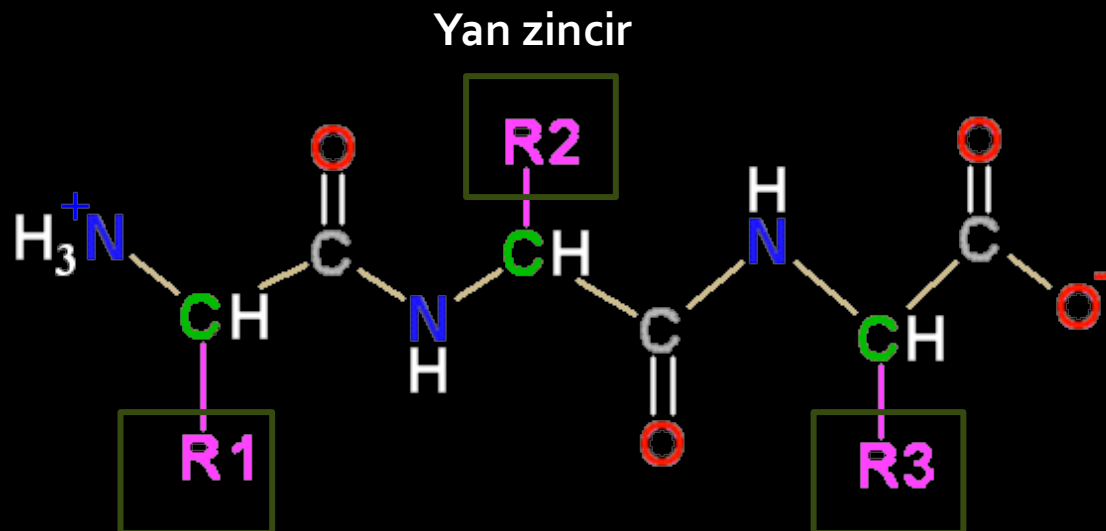
- ✓ Protein-ligand etkileşimlerini anlamak için **proteini oluşturan amino asitlerin kimyasal özelliklerini iyi bilmek gerekir.**
- ✓ Bir amino asit ana zincir (backbone) ve yan zincir (side chain)'den oluşmaktadır.



Moleküler Tanınma

Moleküller arası temel etkileşimleri

- ✓ Proteinlerin ana zinciri, peptid bağlarıyla birbirine bağlanmış amino asitlerden oluşur. Ancak ligandlarla doğrudan etkileşime giren bölgeleri genellikle amino asitlerin yan zincirleridir.
- ✓ Ana zincirin esas görevi proteinin üç boyutlu yapısını korumak ve stabilize etmektir.



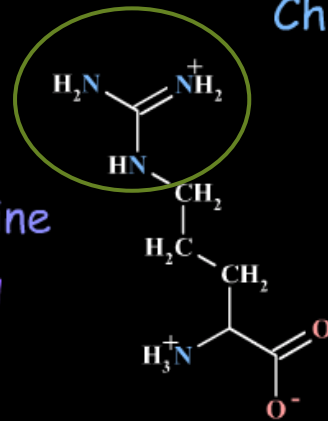
Moleküler Tanınma

İyonik Etkileşimler (Tuz köprüsü)

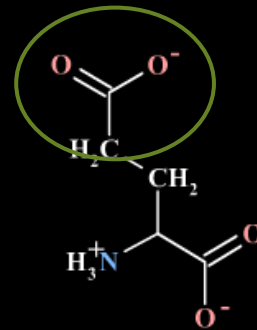
Atomların elektrik yüklerine dayalı etkileşimler (kation-anyon arasında).

Charged Residues

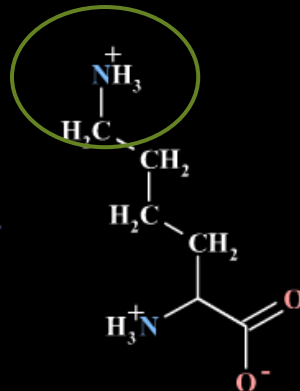
Arginine
Arg



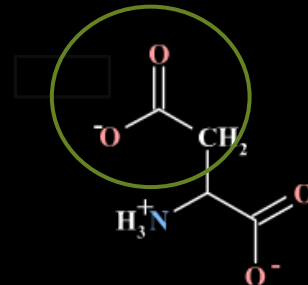
Glutamic Acid
Glu



Lysine
Lys



Aspartic Acid
Asp



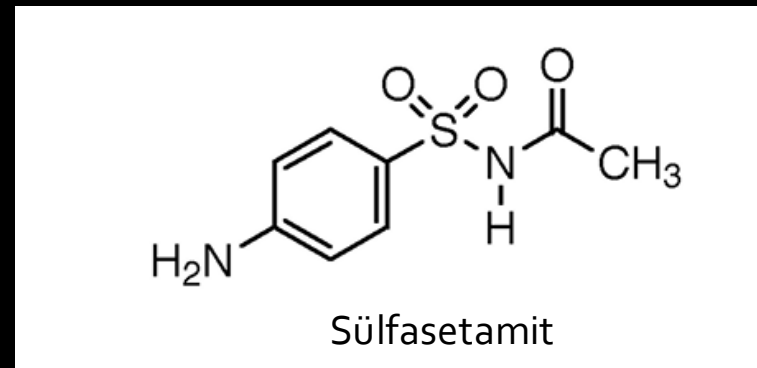
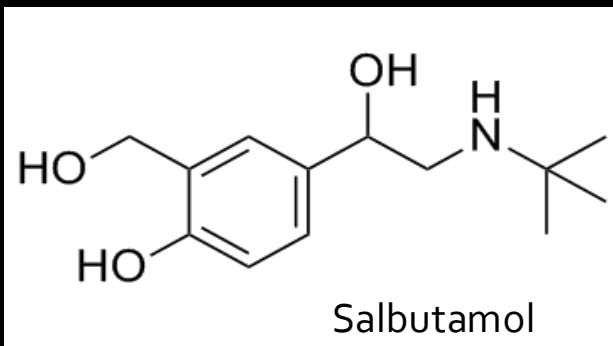
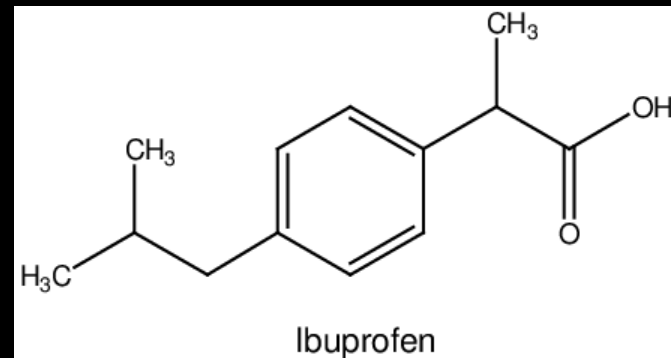
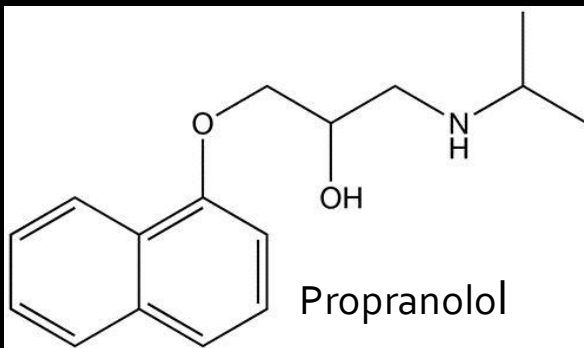
Moleküler Tanınma



İyonik Etkileşimler (Tuz köprüsü)

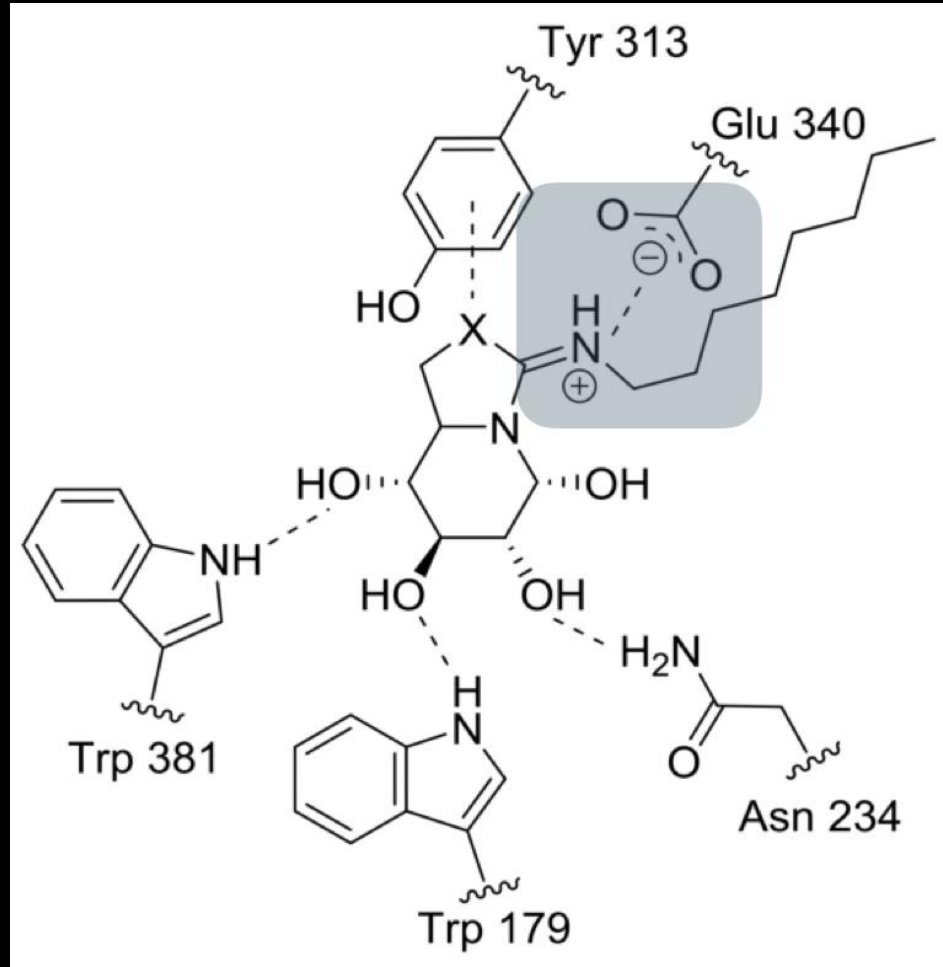
Aşağıda verilen bileşiklerin fizyolojik pH'da (7.4) iyonize olabilen fonksiyonel grupları nedir? İyonize formunu çiziniz.

Hangi amino asitler ile iyonik etkileşim oluşturabilir?



Moleküler Tanınma

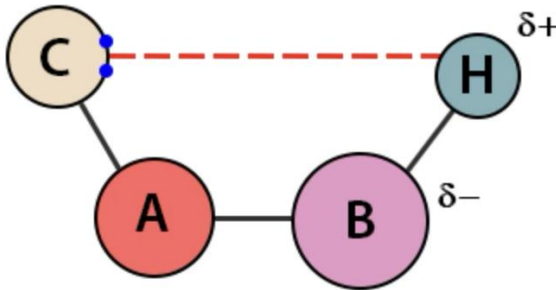
İyonik Etkileşimler (Tuz köprüsü)



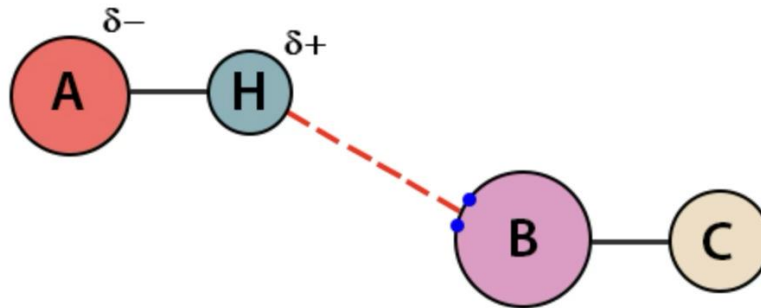
Moleküler Tanınma

Hidrojen Bağı

1. Intramolecular



2. Intermolecular



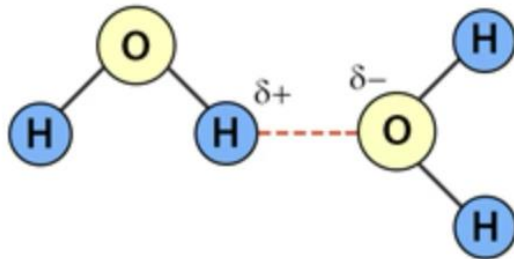
Molecule 1
(contains hydrogen)

Molecule 2
(contains a lone pair)

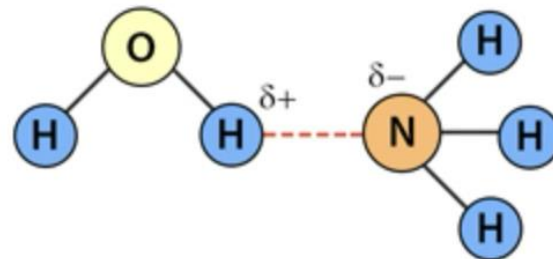
Moleküler Tanınma

Hidrojen Bağı

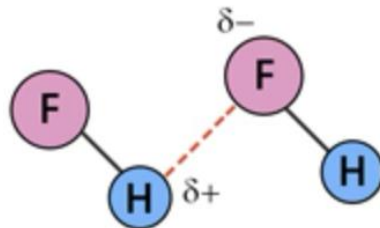
1. Water



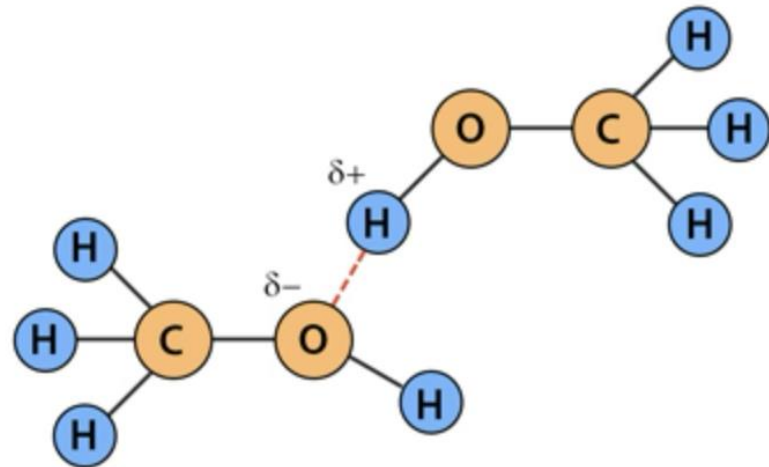
2. Water and ammonia



3. Hydrogen fluoride



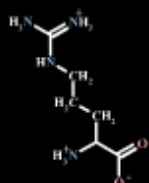
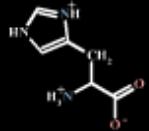
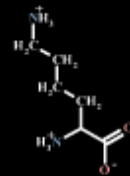
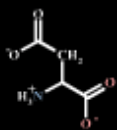
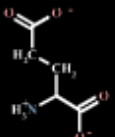
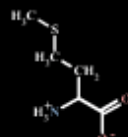
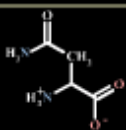
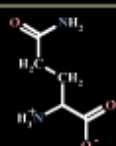
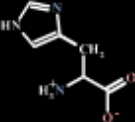
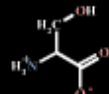
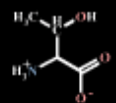
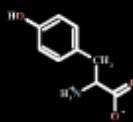
4. Methanol



Moleküler Tanınma

Hidrojen Bağı

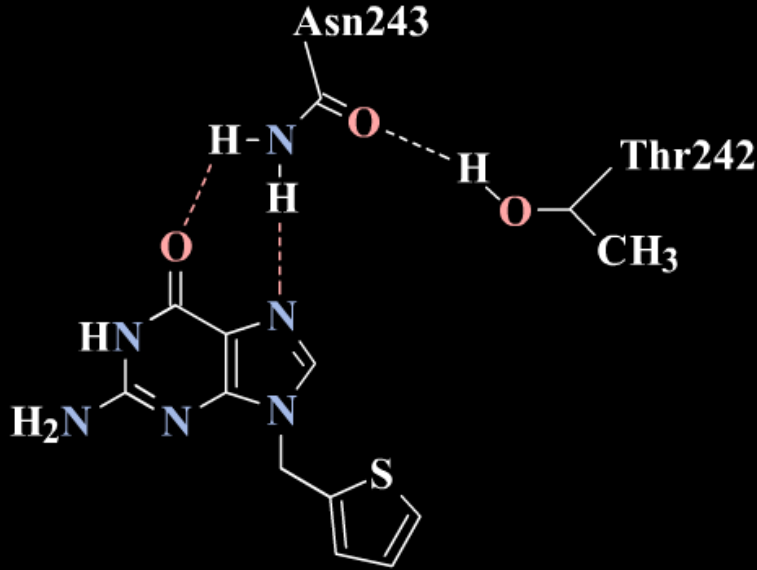
- ✓ Bir proteinde yer alan aminoasitlerin hidrojen bağı oluşturabilecek çok sayıda verici (donör) ve alıcı (akseptör) grupları vardır.

Donor	 Arginine Arg	 Cysteine Cys	 Histidine His	 Lysine Lys		
Acceptor	 Aspartic Acid Asp	 Glutamic Acid Glu	 Methionine Met			
Donor/ Acceptor	 Asparagine Asn	 Glutamine Gln	 Histidine His	 Serine Ser	 Threonine Thr	 Tyrosine Tyr

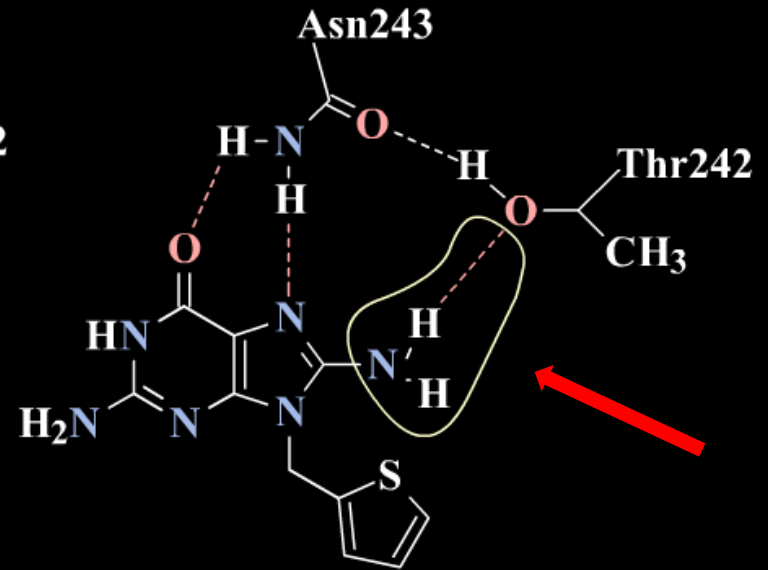
Moleküler Tanınma

Hidrojen Bağı

Pürin nükleozid fosforilazın aktif bölgesine guanin analoglarının bağlanması hidrojen bağı oluşumunun önemini gösteren önemli bir örnektir. Ek bir Hidrojen bağı ile aktivite 100 kat artmıştır.



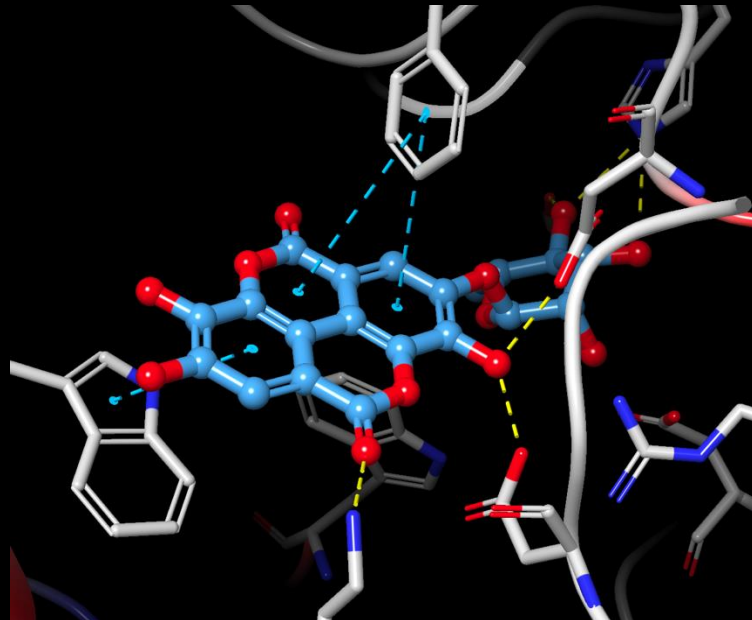
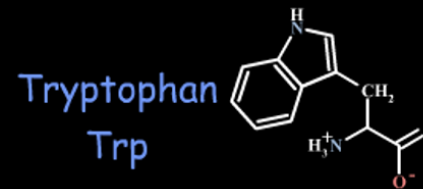
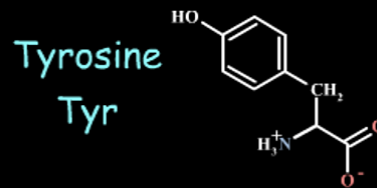
$IC_{50} = 11\mu M$



$IC_{50} = 0.16\mu M$

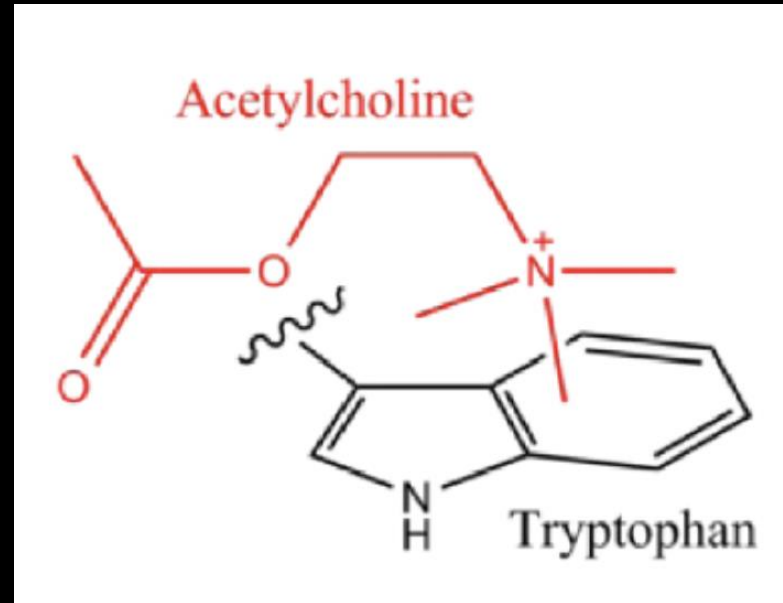
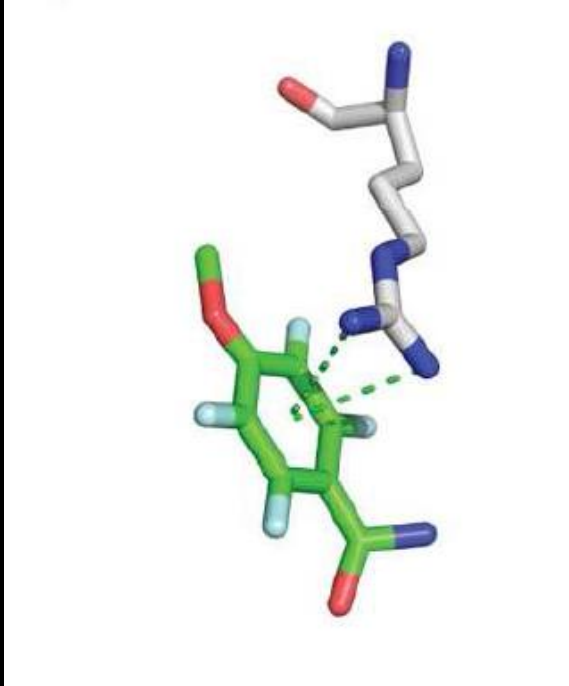
Moleküler Tanınma

π - π Etkileşimleri Aromatik Halka Taşıyan Aminoasitler



Moleküler Tanınma

π - katyon Etkileşimleri

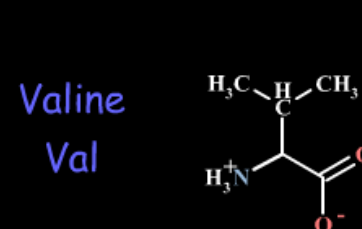
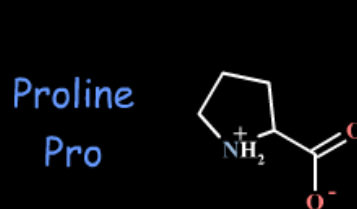
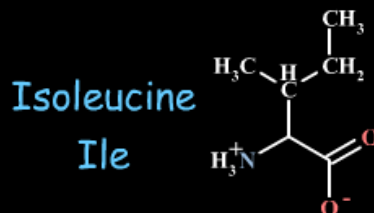
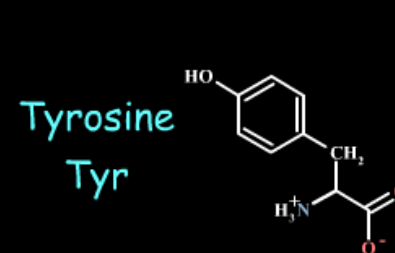
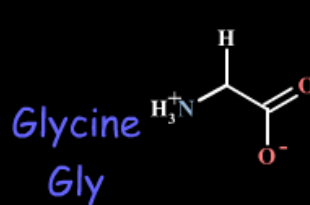
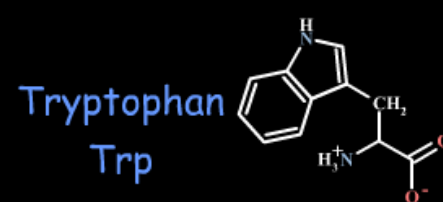
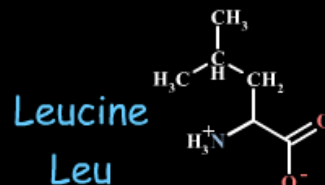
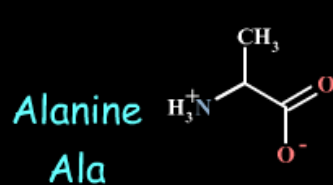


Moleküler Tanınma

Hidrofobik Etkileşimler

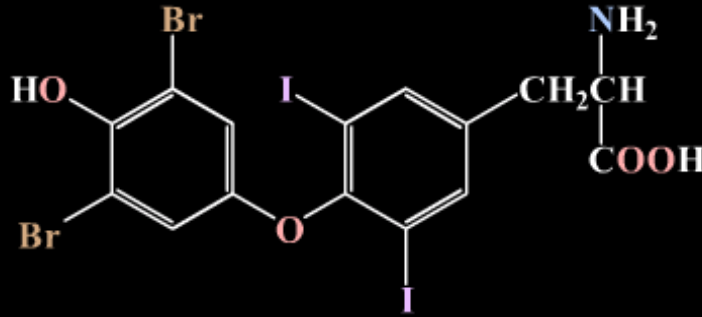
- ✓ Hidrofobik etkileşimler, apolar (hidrofobik) moleküllerin veya molekül bölgelerinin, sulu ortamda birbirine yaklaşarak bir araya gelmesiyle oluşan etkileşimlerdir.

Hydrophobic Residues

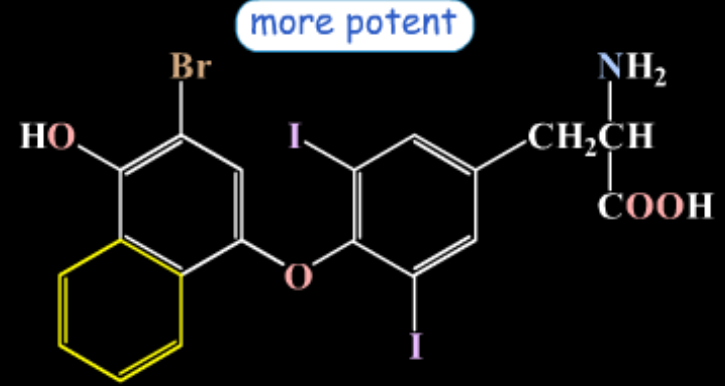


Moleküler Tanınma

Hidrofobik Etkileşimler



Thyroxine analog



Naphtyl derivative

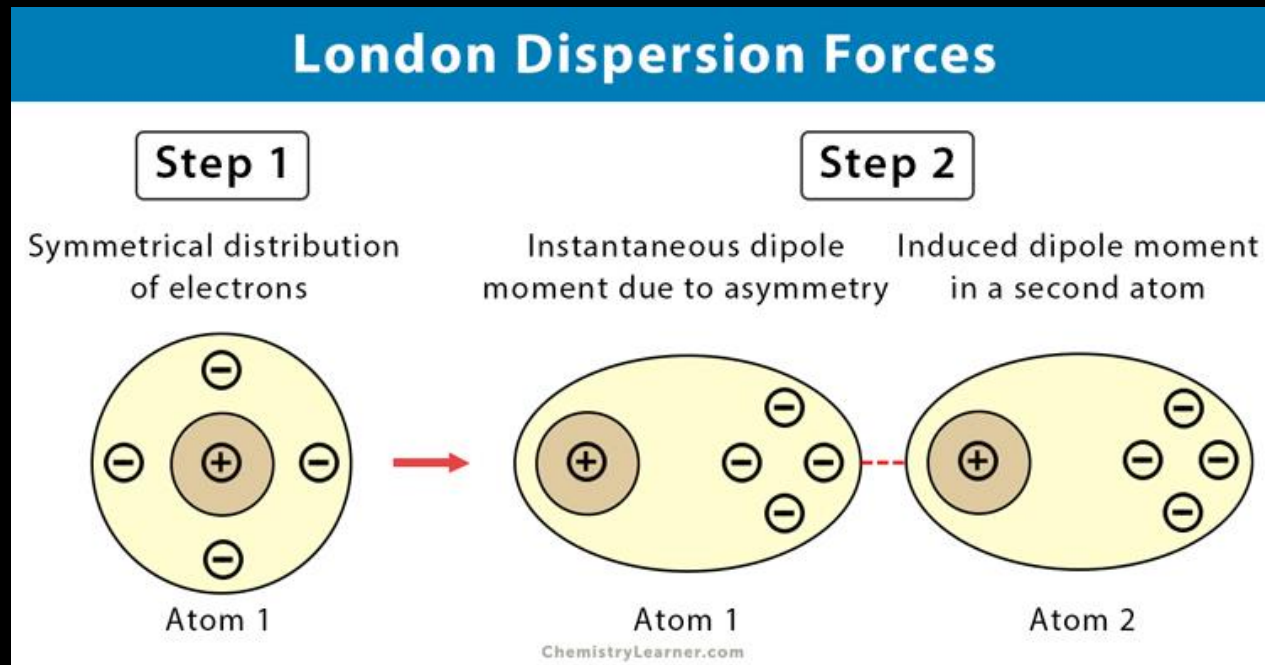
- ✓ Tiroid hormonlarının nükleer tiroid hormonu reseptörü ile etkileşimini modellemek için tiroksin-prealbumin kompleksi incelenmiştir.
- ✓ Tiroksinin prealbuminde bulunan altı cepten yalnızca beşini etkili bir şekilde doldurduğu belirlenmiştir. Altıncı cep ile daha iyi hidrofobik etkileşimler sağlayabilmesi amacıyla, tiroksinin yapısındaki brom atomu, naftalen halkası ile değiştirilmiş ve daha potent bir moleküle ulaşılmıştır.

Moleküler Tanınma

Van der Waals etkileşimleri

✓ Dispersiyon Kuvvetleri (London Kuvvetleri)

En zayıf, ancak en yaygın van der Waals etkileşimidir. Elektronların rastgele hareketi sonucunda anlık dipoller oluşur ve bu dipoller, çevresindeki diğer atomları etkileyerek çekim kuvvetleri yaratır.

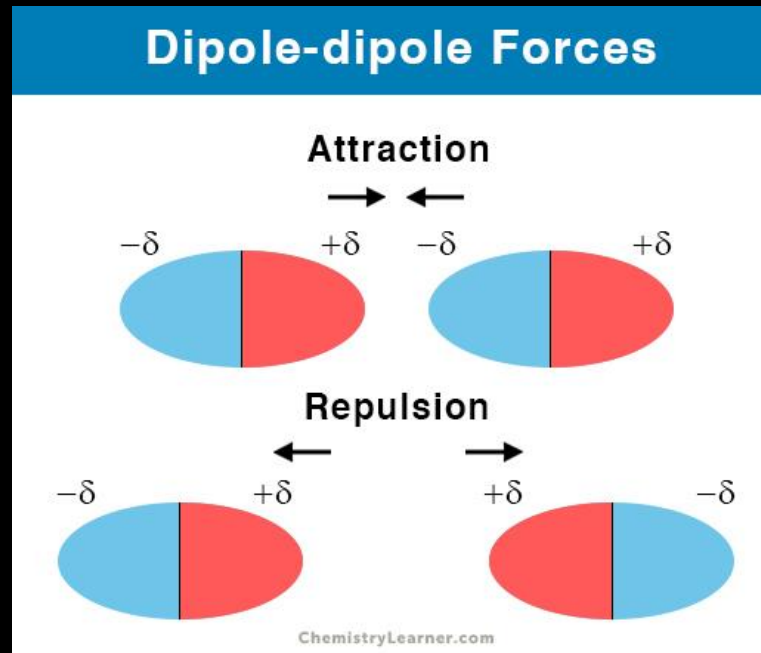


Moleküler Tanınma

Van der Waals etkileşimleri

✓ Dipol-Dipol Etkileşimleri

Kalıcı dipollere sahip moleküller arasındaki çekim kuvvetidir.

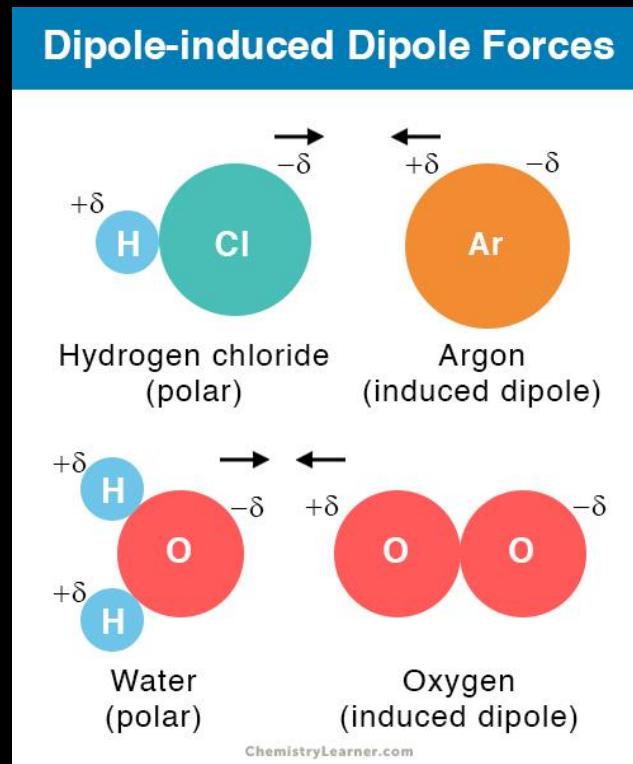


Moleküler Tanınma

Van der Waals etkileşimleri

✓ Dipol-İndüklenmiş Dipol Etkileşimleri

Kalıcı dipole sahip bir molekül, yakındaki **apolar bir molekülün elektron bulutunu bozarak** onda geçici bir dipol oluşturur.



TWENTY-ONE PROTEINOGENIC α -AMINO ACIDS

Side chain charge
at physiological
pH 7.4

pK_a values shown
italicized

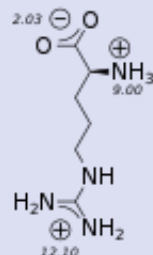
⊕ Positive
⊖ Negative

A. Amino Acids with Electrically Charged Side Chains

Positive

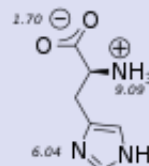
Arginine

Arg R



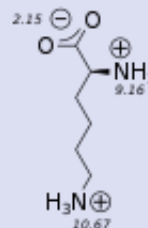
Histidine

His H



Lysine

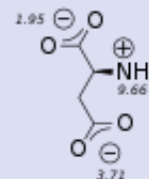
Lys K



Negative

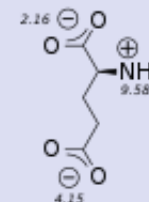
Aspartic Acid

Asp D



Glutamic Acid

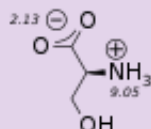
Glu E



B. Amino Acids with Polar Uncharged Side Chains

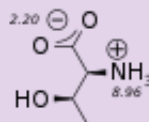
Serine

Ser S



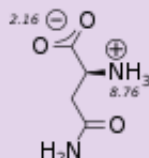
Threonine

Thr T



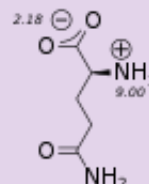
Asparagine

Asn N



Glutamine

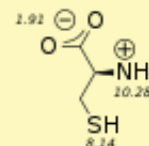
Gln Q



C. Special Cases

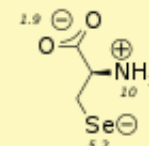
Cysteine

Cys C



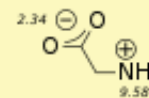
Selenocysteine

Sec U



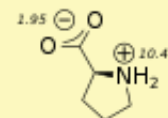
Glycine

Gly G



Proline

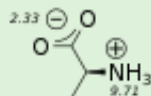
Pro P



D. Amino Acids with Hydrophobic Side Chains

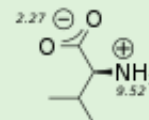
Alanine

Ala A



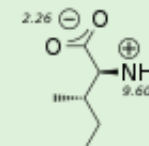
Valine

Val V



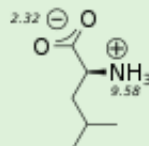
Isoleucine

Ile I



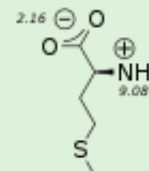
Leucine

Leu L



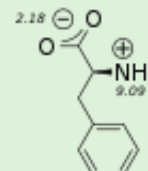
Methionine

Met M



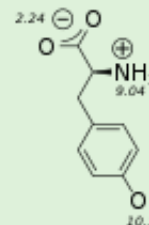
Phenylalanine

Phe F



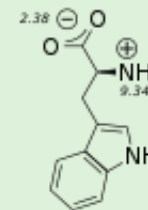
Tyrosine

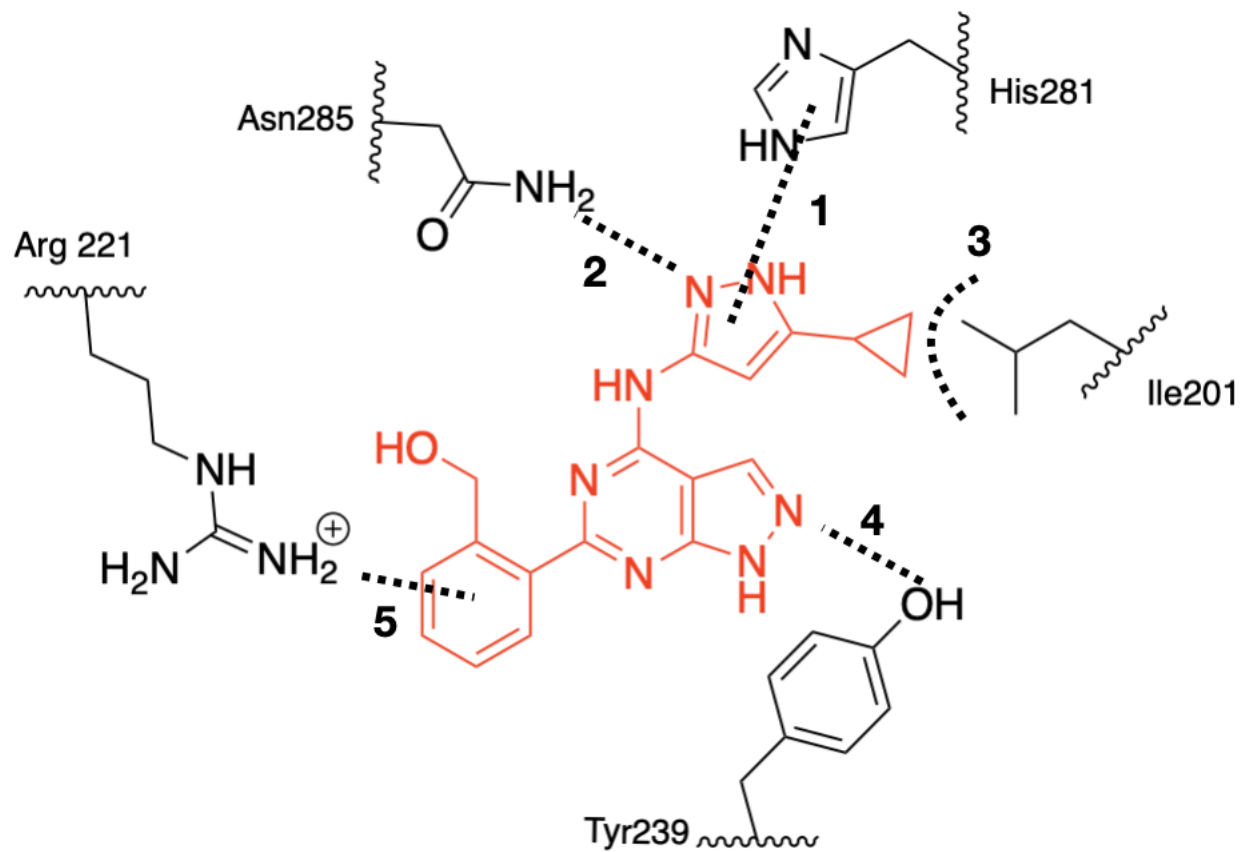
Tyr Y



Tryptophan

Trp W





Yapı-temelli İlaç Tasarımı Yöntemleri

Yapı-temelli ilaç tasarımı dört temel yöntem vardır;

1-Analog Tasarımı

2- 3DVeritabanı Tarama (Yapı-temelli Sanal Tarama)

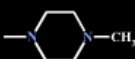
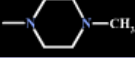
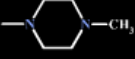
3-*De novo* tasarım

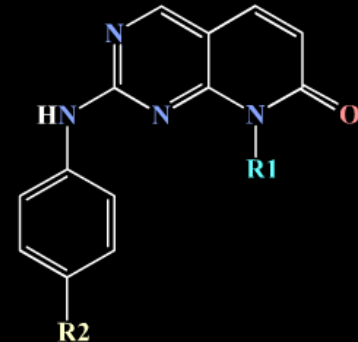
4-Manuel tasarım



Analog tasarımı

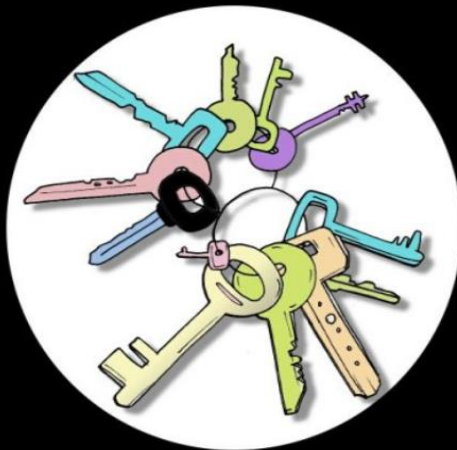
- ✓ Analog tasarım sürecinde, mevcut bir bileşiğin kimyasal yapısında küçük değişiklikler yapılarak yeni türevler oluşturulur.
- ✓ Yeni türevler test edilerek, biyolojik aktivite için yapısal gereklilikler hakkında veriler elde edilir.
- ✓ Test edilen moleküller ligand-protein etkileşimi açısından 3 boyutlu olarak incelenerek (moleküler docking veya moleküler dinamik) daha etkili bileşiklerin tasarlanması sağlanır.

R ₁	R ₂	Activity μ M
ethyl	H	0.62
ethyl		0.16
ethyl		0.085
cyclopentyl	H	0.210
cyclopentyl		0.0007
cyclopentyl		0.009
cyclohexyl	H	0.047
cyclohexyl		0.004
cyclohexyl		0.011



3D Veri Tabanı Tarama (Yapı-Temelli Sanal Tarama)

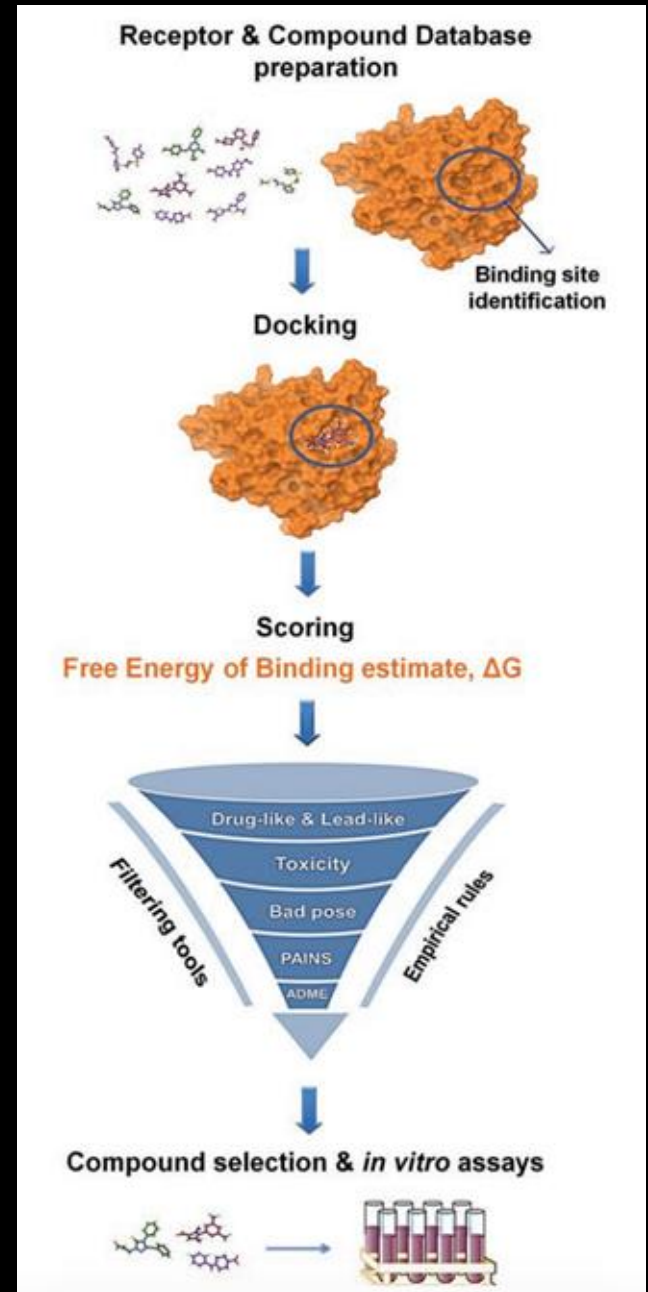
- ✓ Veri tabanlarında bulunan bileşik kütüphaneleri 3 boyutlu olarak bilgisayarda tarama yapılır. Her bir aday molekül otomatik olarak aktif bölgeye yerleştirilir (Docking veya moleküler dinamik simülasyonları yöntemleri kullanılabilir).
- ✓ Bu işlemin sonunda bileşikler reseptörle/enzimle eşleşmesine göre bir skor değeri alarak listelenir.



Hit	Score
Hit 1	9.25
Hit 2	8.13
Hit 3	7.42
Hit 4	7.12
Hit 5	7.07
.	
.	
.	
.	
Hit 125	5.04

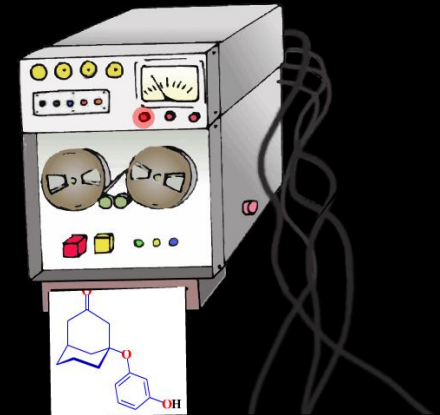
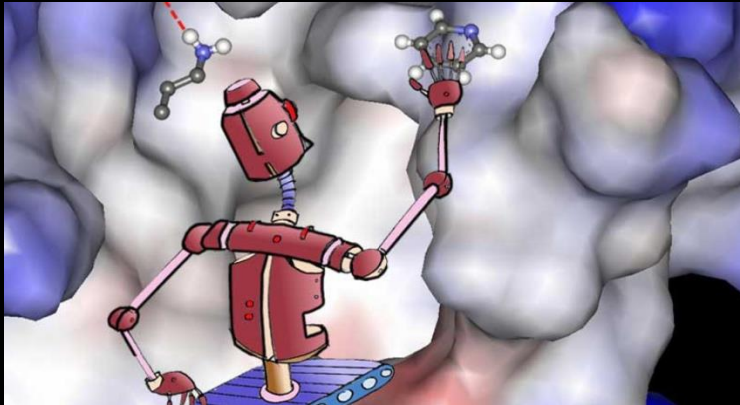
3D Veri Tabanı Tarama (Yapı-Temelli Sanal Tarama)

- ✓ Skorlanan bileşiklerden en yüksek skora sahip olan bileşikler filtrelenir. Aktif bölgede yer alan aminoasitler ile yaptığı etkileşimler, fizikokimyasal özellikler, sentezlenebilirlik, ADME, toksisite gibi bir çok parametreye göre değerlendirilerek bileşikler seçilir ve deneysel olarak test edilir.



Yapı-temelli De-novo Tasarım

- ✓ Bilinen bir ligand kullanmadan, bilgisayar algoritmalarıyla tamamen yeni kimyasal bileşikler tasarlanarak hedef proteine en uygun molekülün bulunması amaçlanır.
- ✓ Aktif bölgenin tercih edilen bölgelerine yerleştirilen parçalardan yeni moleküller oluşturulabilir veya var olan bir grup üzerine fragmanlar basamaklar halinde eklenebilir.
- ✓ Docking ve moleküler dinamik simülasyonları ile tasarlanan bileşiklerin bağlanma potansiyelleri değerlendirilir.



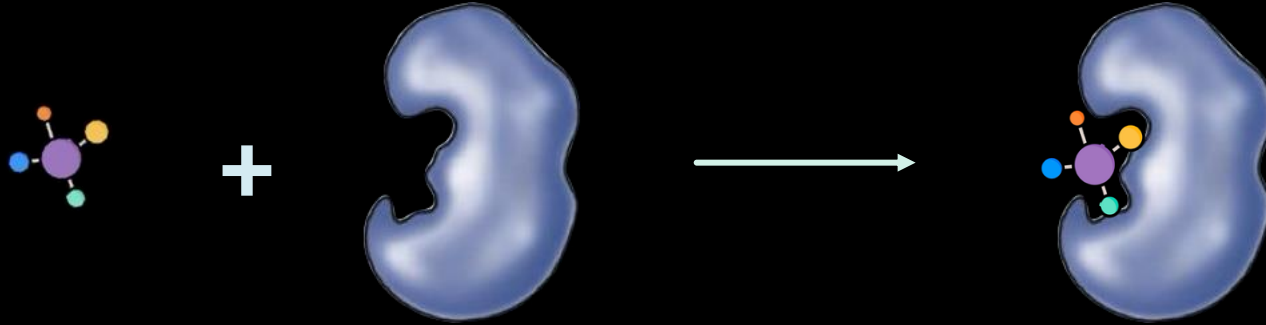
Yapı-temelli Manuel Tasarım

- ✓ Manuel tasarım, yapı-temelli ilaç tasarımında hedef proteinin yapısını ve bağlanma bölgelerini analiz ederek ve araştırmacının doğrudan bilgi ve deneyimine dayanarak ilaç adaylarını belirlediği bir yaklaşımdır. Bilgisayar destekli analizlerden bağımsız olarak, bilimsel sezgiler, deneyimler ve gözlemler ile yeni moleküller tasarlanır.



Yapı-temelli İlaç Tasarımında Kullanılan Teknikler

Moleküler Docking



Molekölün aktif bölgeye yerleştirilmesi

- ✓ Docking, 3D yapısı bilinen hedef proteinle etkileşen bileşiklerin tasarımında sıklıkla kullanılır.

Yapı-temelli İlaç Tasarımında Kullanılan Teknikler

Moleküler Docking

HEDEF

Reseptör
Enzim
DNA
RNA

LİGAND

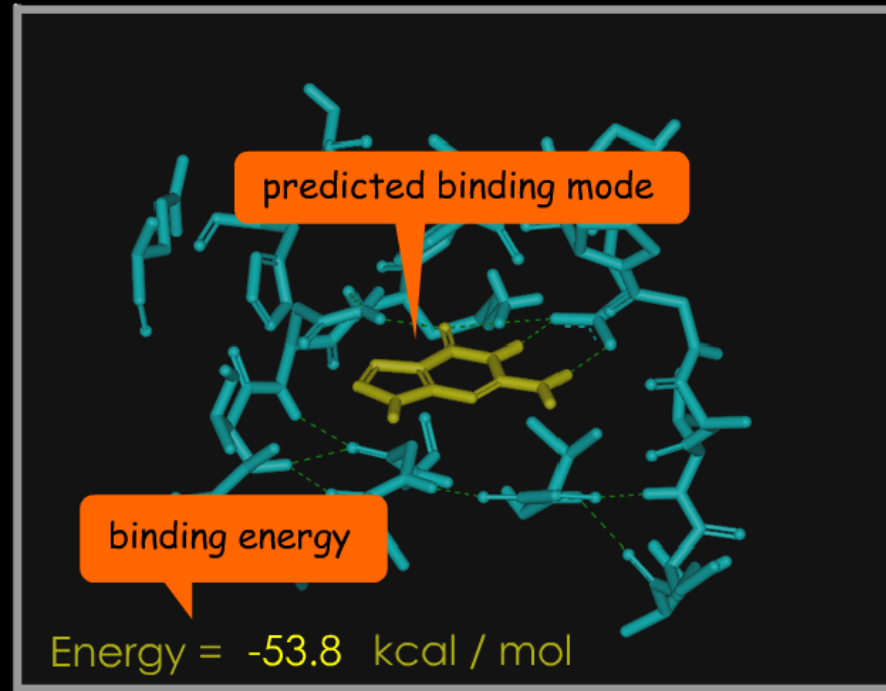
Agonist
Antagonist
İnhibitör
Aktivatör

KOMPLEKS



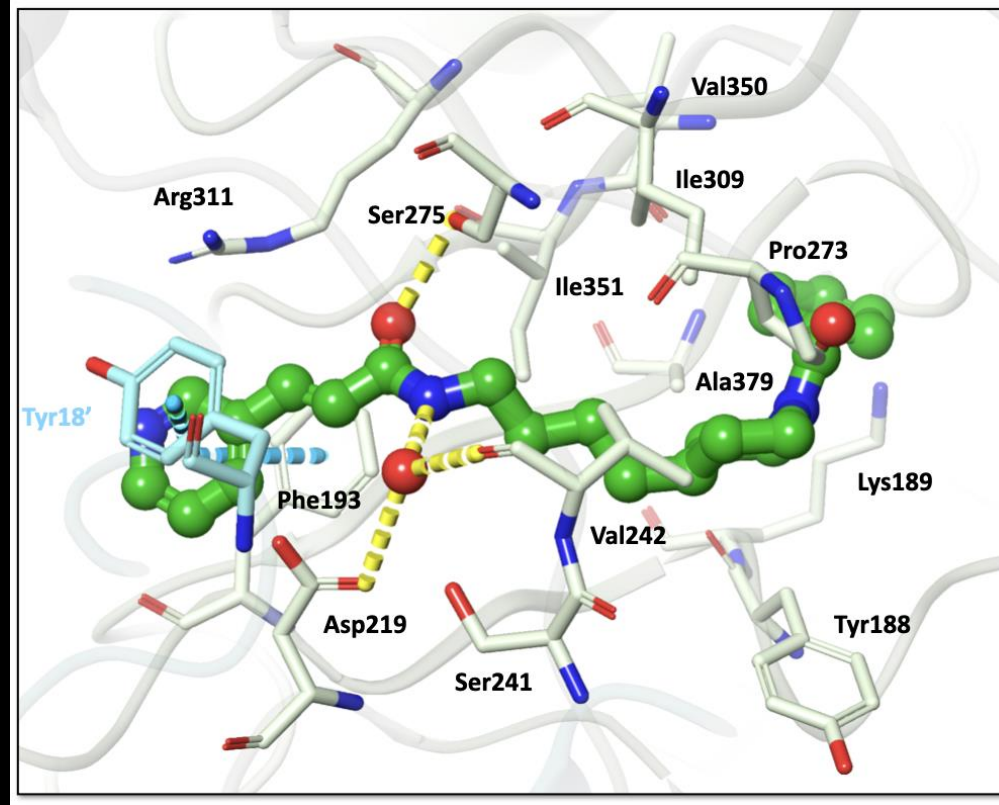
Moleküler Docking ne amaçla kullanılabilir?

- ✓ Tasarlanan ligandların protein aktif bölgesindeki optimum bağlanma oryantasyonu ve konformasyonunu tahmin etmek için kullanılır.



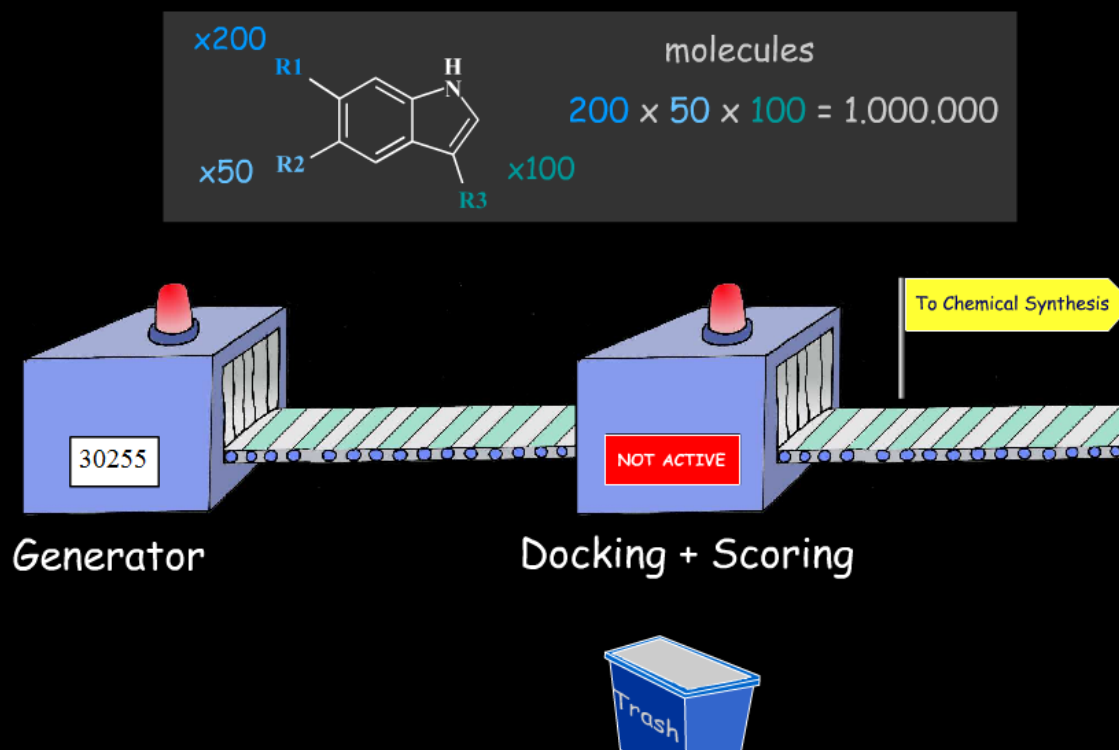
Moleküler Docking ne amaçla kullanılabilir?

- ✓ Tasarlanan ligandların aktif bölgede yer alan amino asitler ile oluşturduğu olası etkileşimleri (Hidrojen bağı, iyonik etkileşim gibi) incelemek amaçlı moleküler docking kullanılabilir.



Moleküler Docking ne amaçla kullanılabilir?

- ✓ Docking analizleri , sanal kütüphanedeki fazla sayıdaki bileşik sayısını azaltmak için kullanılabilir (Yapı-temelli Sanal Tarama).



Docking ne amaçla kullanılabilir?

- ✓ Docking hesaplamaları bir seri bileşiğin yapı-etki ilişkilerini anlamak için kullanılabilir (Analog Tasarımı gibi).

1 ($IC_{50}=0.020 \mu M$)

2 ($IC_{50}=0.030 \mu M$)

3 ($IC_{50}=0.033 \mu M$)

4 ($IC_{50}=0.035 \mu M$)

5 ($IC_{50}=0.036 \mu M$)

6 ($IC_{50}=0.040 \mu M$)

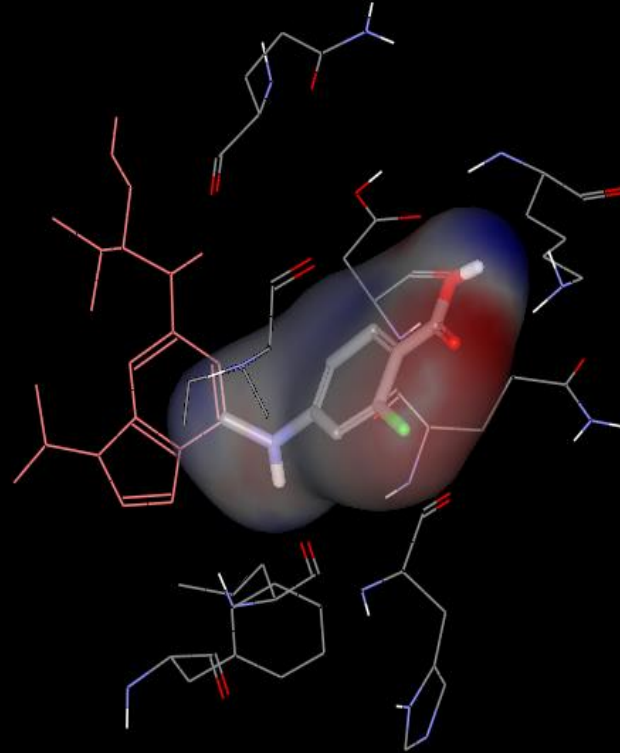
7 ($IC_{50}=0.052 \mu M$)

8 ($IC_{50}=0.080 \mu M$)

9 ($IC_{50}=0.100 \mu M$)

10 ($IC_{50}=0.170 \mu M$)

11 ($IC_{50}=0.240 \mu M$)



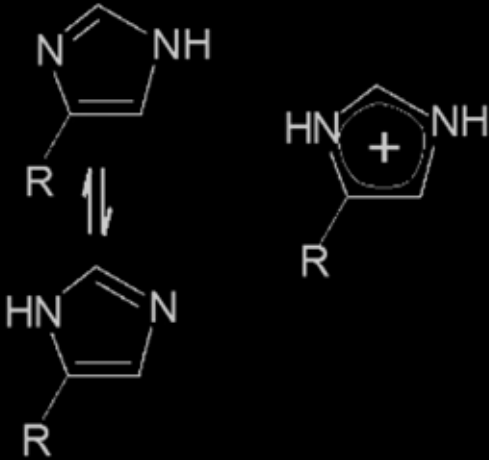
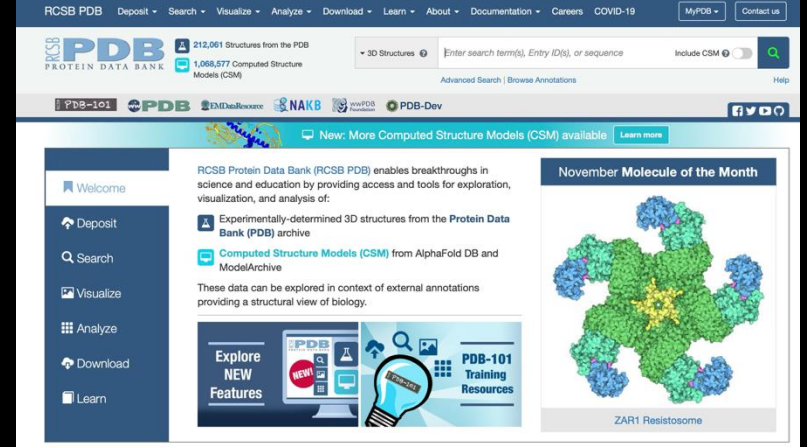
Moleküler Docking Basamakları

1. Protein seçimi ve hazırlanması
2. Aktif bölgenin tanımlanması
3. Ligand seçimi ve hazırlanması
4. Moleküler Docking Simülasyonu
 - Ligandın konformasyonel örnekleme ve yerleştirilmesi
 - Docking skorlarının hesaplanması
5. En iyi bağlantı pozunun seçilmesi

Moleküler Docking Basamakları

1. Protein seçimi ve hazırlanması

- ✓ PDB kodu ile tanımlanan proteininin üç boyutlu yapısı kullanılmak üzere veri tabanından indirilir.
- ✓ Eğer hedef proteininin 3D yapısı yok ise homoloji modelleme ile 3D yapısı modellenebilir.



- ✓ Protein moleküler docking aşamasından önce hazırlanmalıdır.
- ✓ PDB yapısında yer alan aminoasitler ve hidrojen atomları eksik olabilir. Eksik veya yanlış atom tipleri düzeltilmelidir.
- ✓ Amino asitlerin protonlama basamakları hazırlama aşamasında kontrol edilmelidir.

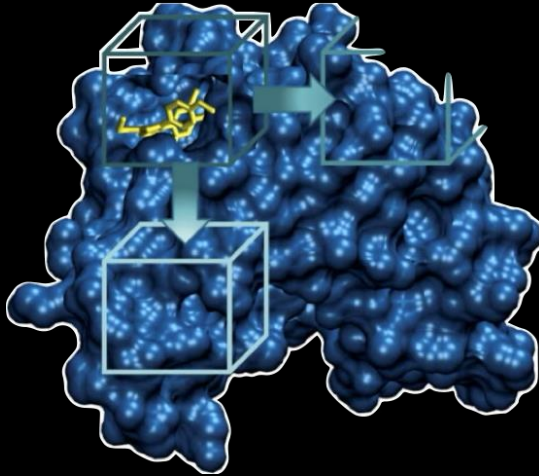
Moleküler Docking Basamakları

2. Aktif Bölgenin Tanımlanması

Aktif bölge! (Bilinmiyor mu bilinmiyor mu?)

Bilinmiyorsa

Blind Docking



veya

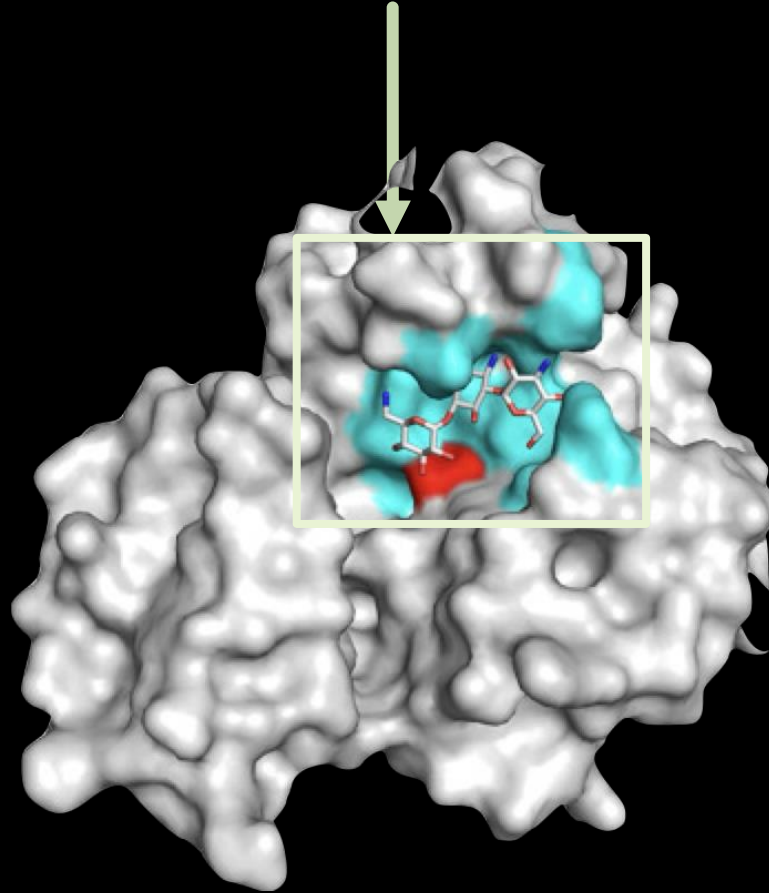
Potansiyel bağlanma
bölgelerinin tahmini



Moleküler Docking Basamakları

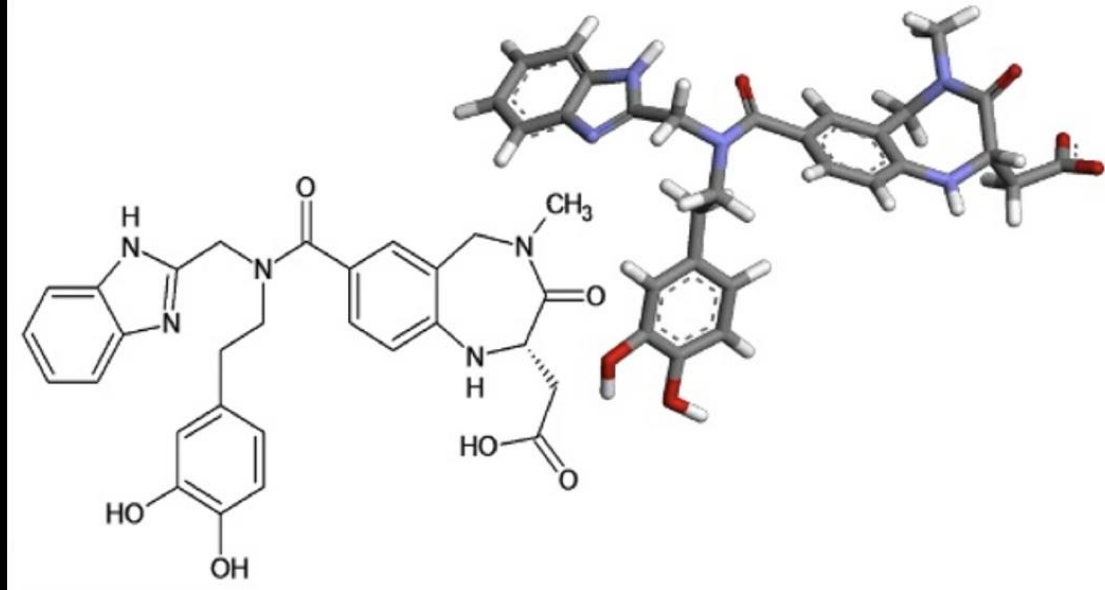
2. Aktif Bölgenin Tanımlanması

Biliniyorsa bu bölge seçilerek docking için kullanılır



Moleküler Docking Basamakları

3. Ligand seçimi ve hazırlanması



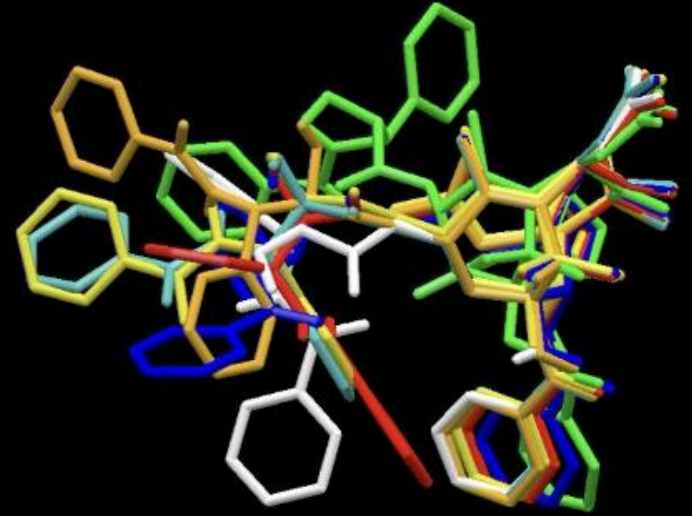
- ✓ Fizyolojik pH'daki iyonizasyon durumu belirlenmeli
- ✓ Tautomerik formları değerlendirilmeli
- ✓ Kiral bir merkez var ise stereoizomerleri belirlenmeli

Moleküler Docking Basamakları

4. Moleküler Docking Simülasyonu

-Ligandın konformasyonel örnekleme ve yerleştirilmesi

- ✓ Bir molekülün tekli bağlar etrafında dönmesiyle oluşan farklı üç boyutlu düzenlemelerine konformasyon denir.
- ✓ Moleküler docking işlemi sırasında, ligandın farklı konformasyonları üretilir ve hedef proteinin aktif bölgesine en uygun şekilde yerleştirilir.

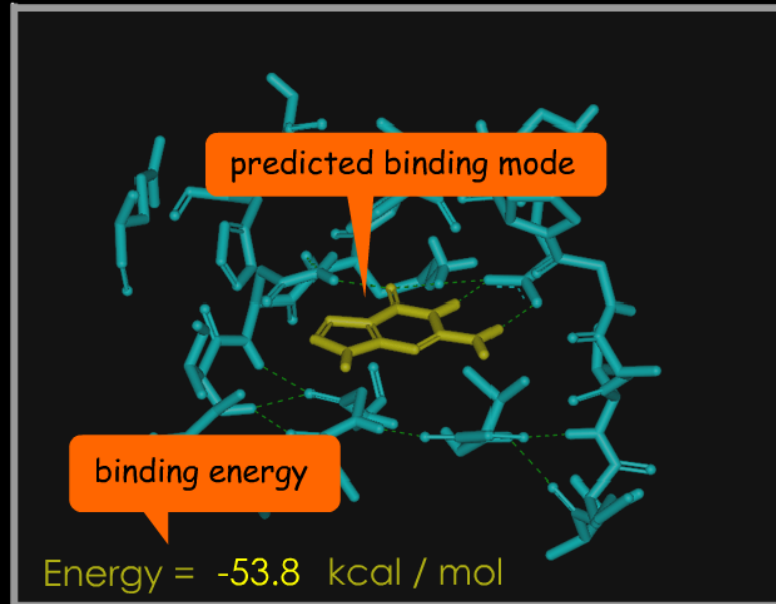


Moleküler Docking Basamakları

4. Moleküler Docking Simülasyonu

-Docking skorlarının hesaplanması

- ✓ Moleküler docking skorlaması, bir ligandın hedef proteine ne kadar güçlü bağlandığını değerlendirmek için kullanılır. Skorlar genellikle bağlanma enerjisi (kcal/mol) cinsinden hesaplanır.

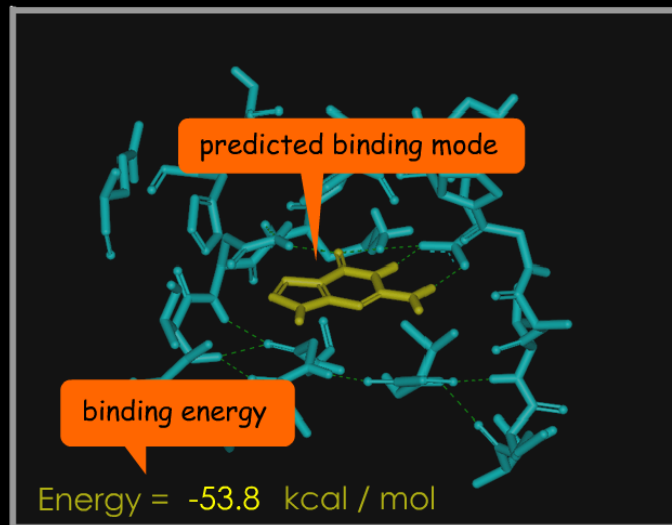


Moleküler Docking Basamakları

4. Moleküler Docking Simülasyonu

-Docking skorlarının hesaplanması

- ✓ Docking skoru düşük (negatif) olsa bile, bu her zaman daha iyi bağlanma anlamına gelmez.
- ✓ Moleküler docking biyolojik aktiviteyi doğrudan belirleyemez. Docking skoru sadece teorik bir tahmindir ve biyolojik sistemlerde doğrulanması gerekir.



Moleküler Docking Basamakları

5. En iyi bağlantı pozunun seçilmesi

- ✓ Moleküler docking işlemi sırasında bir ligandın hedef proteine nasıl bağlanacağını belirlemek için birçok farklı bağlanma modu üretilir.
- ✓ En iyi bağlanma modu, bağlanma enerjisi, moleküler etkileşimler ve aktif bölge ile uygunluk gibi kriterler dikkate alınarak seçilir.

