

İLAC GELİŞTİRMENİN PÜF NOKTALARI

YÜKSEK KİMYAGER
AHMET KÜÇÜKÇALIK

Bu makalemdede ilaç geliştirmenin know how'ına iřaret edeceėim;

Bunun için öncelikle özel şirketlerin aktif molekül kütüphanelerinden bahsetmek ve nasıl çalıştığını öğrenmek gerekmektedir. Bundan sonra sentezini hedefleyeceğiniz molekülün, bu molekül uzayında (kütüphanede), nereye düşeceğini yani konumunun bu uzayın neresinde olacağını anlamaya çalışacağız. Bu konum oldukça önemli çünkü benzer etkiye sahip moleküller bir uzayın belli bir bölgesinde konumlanır, gruplanır ve vücuda alındıklarında benzer **ilaç etkisi** gösterirler.

Bu uzayda verilerin nasıl işlediği ve gruplanmanın hangi programlar kullanılarak yapıldığından bahsedeceğim.

İlgili molekül uzayında yer alabilmeniz için, molekülünüzün hangi fonksiyonel grupları içermesi gerektiğinden bahsedeceğim. Fonksiyonel grupların birbiri üzerine eklenmesinin etkisi ve birbirine göre konumlarının etkisi ve biri varken, diğeri yokken şeklinde etkilerinin değerdendirilmesinin anlaşılmasına özen göstereceğim.

Bu bağlamda mümkün olduğunca molekül optimizasyonunun nasıl yapıldığını, popüler işe yarar moleküllerin fonksiyonel gruplarının seçilerek molekül tasarımının nasıl yapıldığına değineceğim.

Odaklanılması gereken molekül grubunun etkisi **full agonist** diye tabir edilen **tam etkiye sahip molekül** sınıfından olması gerekir. Bu tip moleküller bağlandıkları reseptörlerde %100'e kadar etkili olabilme kapasitesinde olduğu, dolayısıyla düşük konsantrasyonlarda vücuda alınabilmeye izin verdiği bilinmektedir. Bu durumda yüksek konsantrasyonla vücutuna fazla ilaç almak istemeyecek olan kimseler muhtemelen bu tip molekülleri kullanmaya yönelimli olacaktır.

Odaklanılması gereken bir başka husus ilacın vücutta nereye gittiğinin bilinmesi, aslında moleküler biyologlar bu işi yürütmektedir. Ancak, zaten

vücutta başlıca görevlerde (**key roles**) etken rol oynayan protein reseptörleri bellidir. Bu etken roldeki proteinlerin hangilerinin olduğunu belirlemede **genomic** ler çok önemlidir. Genomic ler kullanılarak belirlenir bu önemli görevdeki proteinler. İlaçlar yani ligandlar genelde bu hedeflere odaklanırlar. Bu hedefler işin başlangıcında tespit edilir. Ayrıca ilacın vücut içinde nereye gittiğinin gözlemlenmesinde hücresel sinyal yolları (**signal pathways**) takip edilir.

İlaçların temel olarak iki hedefi bulunur; bunlar enzimler ya da proteinlerdir. Bunların dışında oligonükleotitleri de hedefleyen ilaçlar tasarlanabilmektedir.

Örneğin G protein coupled reseptör (**GPCR**) ailesini ele alalım. Bu reseptör (ilaç hedefleri) sınıfının bir kısmı hücre dışında ve bir kısmı ise hücre içinde yer alırlar. Bunlar adeta otomatik geçiş kapıları gibidirler. Hücre dışında bir ziyaretçi (ilaç) geldiğinde eğer bu reseptörlere bağlanabiliyorsa, hemen hücre içindeki arkadaşı (**GPCR**) ile iletişime geçerek sinyal gönderimi sağlar. Ve hücre içerisinde yer alan (**GPCR**)'ler ilgili proteinleri uyararak alana gönderir ve **ilaç**, etkisini bu gelen proteinlerin reseptör üzerine bağlanmasıyla gerçekleştirir. Bu işlemler sırasında **hücre membranları kırılmadan** bozulmadan rahatlıkla ilaç etkisi gözlemlenir. Daha önce makalemde¹ bahsettiğim ilacın oluşturduğu konformasyonel değişim ise hücre dışında ilaç tarafından yapılır. Zaten bu sayede hücre içine sinyal gidebilmektedir.

Burada **genomik** kelimesini şöyle açıklayabiliriz. Her bir tek hücre, kendi bünyesinde 3 milyon DNA çiftini² barındırdığından; hücrede oluşan sinyallerin takibi bu sayede yapılabilmektedir. Bu sayede her hastanın genine göre özel ilaç (**farmakogenetik**) uygulamalarından daha önceki makalelerimde³ bahsetmişim.

Şimdi tüm bunlardan sonra gelelim makale başındaki fonksiyonel grup-molekül uzayı etkileşimine;

Bu uzaydan bahsettiğim makalemde⁴ konu olan molekül sayısının ne kadar fazla olduğu görülebilir. Dolayısıyla her bir molekülün sahip olduğu fonksiyonel grupların etkisinin ve dolayısıyla bu uzaydaki yerinin tesbitini sağlayan özel ilaç şirketleri kütüphanelerine başvurulabilir. Bunlar yüksek ücretlerle satılmaktadır. Şimdi bu program moleküllerin birbiri ile karşılaştırmasını yapan, yani ilgili fonksiyonel gruplarının değerlendirilmesini yapan **Pipeline Pilot** programıdır. Biyoaktivite ölçen program **molinspiration**.

1 Küçükçalık, Ahmet. (2016). İlaçlar Vücudumuzu Nasıl Etkiler. İnovatif Kimya Dergisi,4(41), 19-20.

2 <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/A-Brief-Guide-to-Genomics>

3 Küçükçalık, Ahmet. (2017). İlaçların Vücutta Parçalanması Üzerine. İnovatif Kimya Dergisi, 5(48), 60-61.

4 https://www.researchgate.net/publication/331521469_PROTEIN-LIGAND_ILAC_BAGLANMASINDA_LIPOFILIK_YAG_SEVME_ETKISI

Yapı-aktivitesi ilişkisi (Structure Activity Relationship-**SAR**) araştıran program örneği ise **optibrium**.

Ayrıca bu uzayın modellenmesi ve kullanılan programlar: burada ilacın etkilerinin hangi defelere yönelik olduğunu değerlendiren program **ADMET SAR**, ancak teorik olarak molekül etkisini değerlendiren docking programları ise **Schrodinger**, **Gold**, **Glice**.

Temel moleküler değişimlerin incelenme grupları ise aşağıdaki gibidir:⁵

- 1) H, D, F
- 2) -Me, -NH₂, -OH, -F, -Cl
- 3) -Cl, -PH₂, -SH, -CN
- 4) -Br, -iPr, -CF₃
- 5) -I, -tBu, -CF₃
- 6) -CH₂, -NH, -O, -S
- 7) -COOR, -CONHR, -COSR, -COCH₂R
- 8) CH=, N=, S-
- 9) C, Si || -O, -CF₂
- 10) Phenyl, Pyridyl, Thiophene, 4-Fluorophenyl
- 11) -OH, -F, -OMe

11 Şevval 1441
(3 Haziran 2020)