

İLAÇ GELİŞTİRMENİN PÜF NOKTALARI 2

YÜKSEK KİMYAGER
AHMET KÜÇÜKÇALIK

Şimdi bir önceki makalemde¹ bahsetmediğim **PCA** (principal component analysis) den bahsetmek istiyorum. Çünkü ilaç moleküllerinin bu kütüphanede uzayında moleküler yapısına ve özelliklerine göre konumlanması anlamında PCA büyük bir yer işgal ediyor.

PCA ile Yapı-aktivitesi ilişkisi (Structure Activity Relationship-**SAR**) ikisi birlikte ilaç geliştiricileri için kritik role sahip yazılımsal araçlardır. Yazılımsal derken aslında matematiksel olarak istatistikî olarak bunların modellenmesini ifade ediyoruz. Moleküllerin iskelet sınıflandırmasını (**scaffold clustering**) iki boyut ve üç boyut olarak (2D-3D) biyolojik aktivitelerine göre ilişkilendirerek birbiri arasında karşılaştırma yapılmasını sağlaması açısından ilaç geliştiricilerine kolaylık sağlamaktadır.

Şimdi bu matematiksel modellerin ilaç iskeletleri ve gösterdikleri biyolojik aktiviteleri üzerinde yönetiminin (kontribüt) hangi parametreler üzerinde olduğundan daha önceki makalemde bahsettiğim gibi burada tekraren ifade etmek istiyorum:

- 1) Molekülde hangi atomlar var.
- 2) Atomlar arasında ne çeşit bağlar var, tek-çift-üçlü.
- 3) Moleküler ağırlığı (molekülün büyüklüğü) nedir; küçük (small) molekül müdür <500 g/mol.
- 4) Molekülün yağ seviciliğini (lipofillik) ifade eden logP değeri nedir.
- 5) Polar olan yüzey alanı nedir.
- 6) HBD - HBA yani hidrojen bağı verici ve hidrojen bağı alıcı özellikteki fonksiyonel gruplar nelerdir ve kaçar tane vardır molekül iskeleti üzerinde.
- 7) Molekül iskeletinin yapısı, etkisi bilinen gruplar arasında mıdır. İskelet üzerine bağlı fonksiyonel gruplar (**farmakofor**) nelerdir. Bu fonksiyonel grupların elektronik yapıları nedir, negatif yüklü yani asidik midir yoksa pozitif yüklü yani bazik midir; veya kutupsuz mudur yoksa kutuplu ancak yüksüz müdür...

1 Ahmet Kucukcalik. İlaç Geliştirmenin Püf Noktaları. 11 Şevval 1441.

Şeklindeki verilere bakılarak modelleme yapılabilir.2

PCA, işte bu moleküler benzerlikler ve farklılıkları istatistiksel bir modelleme ile iyice belirginleştirmeye çalışan yazılım paketlerinde kullanılan bir istatistik aracıdır. Bir başka deyişle PCA bir kümeleme algoritmasıdır. Ve bu algoritma işte yukarıda saydığımız özelliklerin ve zamanla sayısız farklılıkta yeni özelliklerin özel ilaç şirketleri tarafından modellemeye eklendiği; ve bu özelliklerin ilgili moleküllerin biyolojik aktiviteleri ile ilişkilendirilerek hesaplandığı bir ortamdır.²

Bu yazımı kısa tutacağım çünkü referans vermiş olduğum makalemin devamı olarak kaleme aldım.

12 Şevval 1441
(4 Haziran 2020)