

PROTEİN – LİGAND (İLAÇ) BAĞLANMASINDA LİPOFİLİK (YAĞ SEVME) ETKİSİ

Kimyager Ahmet KÜÇÜKÇALIK

Günümüzde ilaç araştırma geliştirme **küçük moleküllere (small molecules)** yönelmiş durumda. Küçük moleküllerden kasıt, moleküler ağırlığın 350-500 g/mol olduğu yapılar için kullanılıyor. Tabi bu miktarın ortalama kaç tane **hidrojen olmayan (non-hydrogen)** atoma denk geleceği de tahminleniyor. Çünkü bir molekülde ağırlığı oluşturan kısım kütleye fazla katkı sağlayamayan hidrojenlerin dışında kalan kısımdır.

Peki moleküler ağırlık neden bu kadar önemli? Çünkü bu ortalama moleküler ağırlığa sahip olan moleküllerde yeteri kadar etkileşimde bulunabilecek fonksiyonel grup mevcuttur. Ayrıca bir diğer önemli nokta da **lipofilik (yağ seven)** yapıda olma. Bir molekülde moleküler ağırlığı ne kadar artırırsanız o kadar yağ sevici bir yapıya kavuşmuş oluyorsunuz.

Ne var ki iş bu kadar kolay değil. Çünkü moleküllerin ağırlığı arttıkça vücuttan uzaklaştırılabilmeleri zorlaşıyor ve kalıcı (resist) oluyorlar. Bu da, ilacın biyoyoumlu olmama, zayıf **farmakokinetik** ve **farmakodinamik** özelliklerde olması anlamına geliyor.

Lipofillik yani yağ sevicilik, logP ile gösteriliyor ve oktanol ile su arasındaki **dağılım katsayısını (partition coefficient)** ifade ediyor. logP ≤5 değerini alabiliyor. logP değeri 5'e yakın olan moleküller, hedeflerine (proteinler) düşük aktivite gösterebilen moleküller olarak varsayılıyor. Molekül büyüdükçe bu logP değeri artıyor. Ancak logP değeri tek başına değerlendirilemiyor, aynı zamanda ilgili büyüklükte molekülün ne seviyede aktivite gösterdiği de önemli.

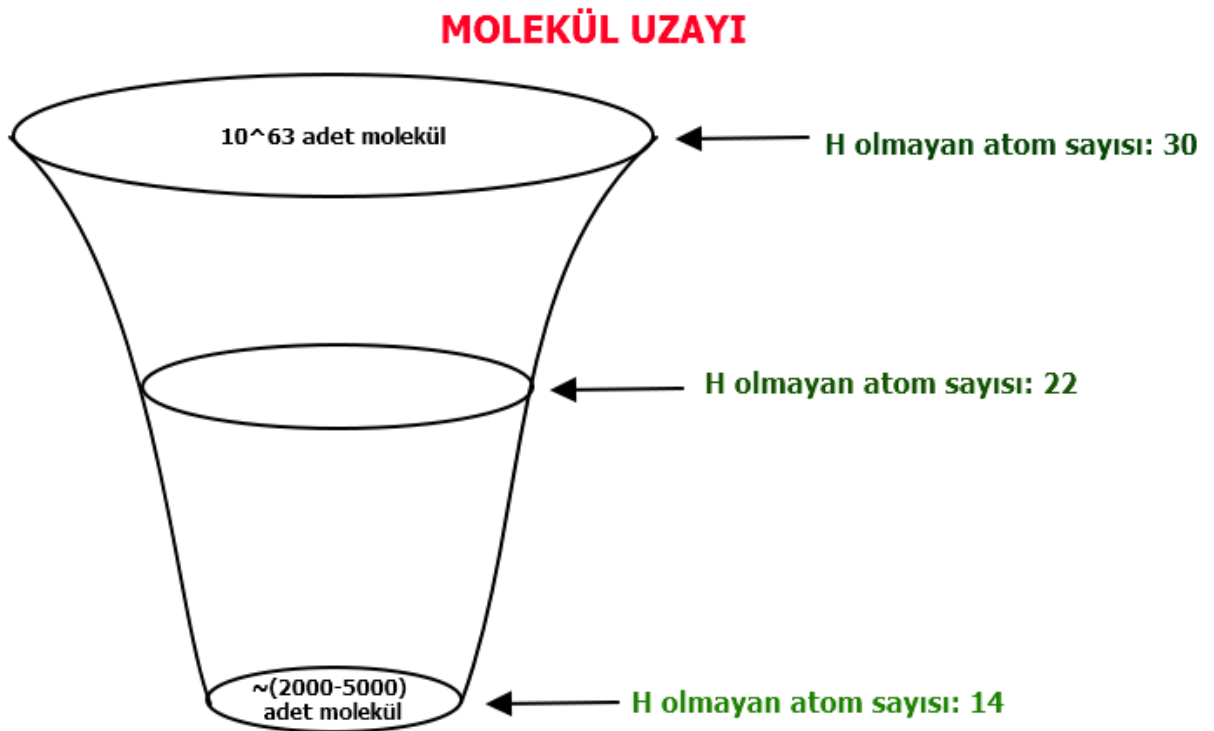
Örneğin; tipik bir ilaç 10 nM (nanomolar) aktivitede ve logP=5 olabilir. Bu istenen bir şey. Ancak aynı büyüklükte olup da, yani aynı logP=5 seviyesinde olup,

aktivitesi 1 μM (mikromolar) olan bir molekülü düşündüğünüzde (ki bu değer olarak daha yüksek olsa da aktivite olarak daha zayıf bir aktivitedir) bu durumda istenmeyen bir şey olur.

Çünkü ilaç geliştirmede ek özelliklerin eldesi ek fonksiyonel grupların moleküle dahil edilmesiyle elde edilir. Halbuki; eğer siz büyük bir moleküler ağırlığa kavuştuğunuz halde molekülünüz zayıf bir aktivite gösteriyorsa, yeni kimyasal gruplar ekleme şansınızı kaybettiniz demektir. Zira hatırlayacağınız gibi bir ilaç için optimum üst moleküler ağırlık 500 g/mol olarak belirlenmiştir.

Bir molekülde optimum seviyede Hidrojen olmayan atom sayısını 11-14 (11 dahil, 14 dahil) olarak bulmuşlar. Bunu şöyle anlatabiliriz:

Üzerinde araştırma yapılan olası ilaç moleküllerini azalan bir konkav olarak düşünelim.



Molekül uzayında, 30 tane hidrojen olmayan atom barındıran, ilaç olmaya aday molekül sayısı 10⁶³ adettir yani bu kadar molekül üzerinde ilaç-hedef aktivite araştırması yapmak gerekir.

Halbuki optimizasyon çalışmaları sonucu bunun azalan bir konkav oluşturduğu ve H olmayan atom sayısını 11-14 arasında tuttuğunuzda bu uzayı 2000 adet moleküle kadar sınırlama imkanınız olduğu tespit edilmiş. Bu da araştırma btenize önemli katkılar sağlayacaktır.

5 Mart 2019