

TÜRKLER İLAÇ ÜRETEMEZ

DİYENLERE

1 NİSAN ŞAKASI

Kimyager Ahmet KÜÇÜKÇALIK

Etkili bir ilaç **sentezi** ve sentezlenen molekülün **etkisinin** dedeksiyonu yani hangi proteinlere etki ettiğinin **tespitinin** verimli yapılabilmesi için birkaç tekniğin birlikte olarak çalıştırılması gerekmektedir.

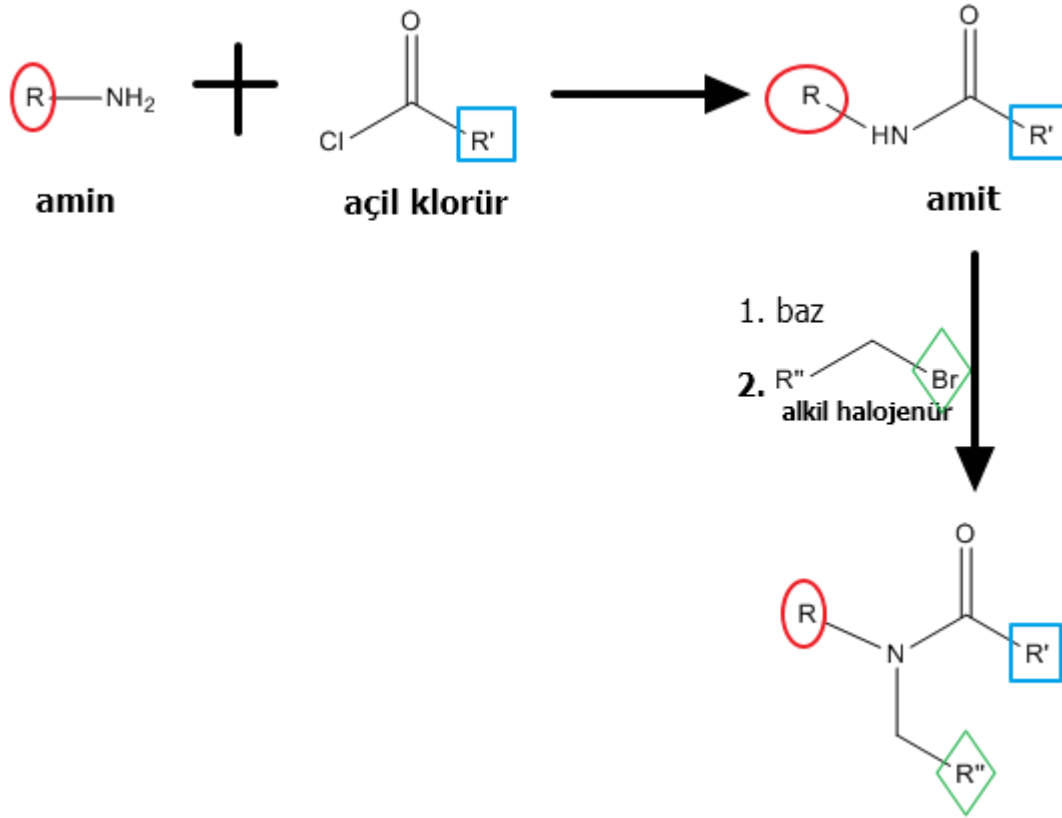
Bu birlikte çalıştırılması gereken teknikler **combinatorial** (parça birleştirici) kimya ve **high throughput screening** (yüksek hızda görüntüleme) teknikleridir.

Kombinatoryal kimya sürekli daha çok ama daha çok türevde yeni molekül sentezlemekle ilgilenir ve **kimyacıların** elini güçlendirir. Ancak bu sentezlenen yeni moleküllerin gerçekten de bir ilaç yapısında işe yarar olup olmadığını anlamakla uğraşmaz.

Yüksek hızda görüntüleme (HTS) ise **biyologların** elini güçlendirir ve araştırmaya muhatap olan bu yeni moleküllerin hedeflenen proteinlere karşı bağlanma aktivitesini tespit etmeye yarar. Molekül yapısındaki hangi analogun (aktif parçanın = grubun) proteine bağlandığını bulmaya yarar ve molekülün aktivitesine odaklanır.

İlaç molekülünün hangi taraftan (fonksiyonel uçtan) proteine bağlandığını anlamak için **x-ray** de kristal yapıya bakılarak karar verilir.

Öncelikle kombinatoryal kimyanın nasıl işlediğinden bahsedeceğiz, bunun için aşağıdaki reaksiyonu inceleyeceğiz:

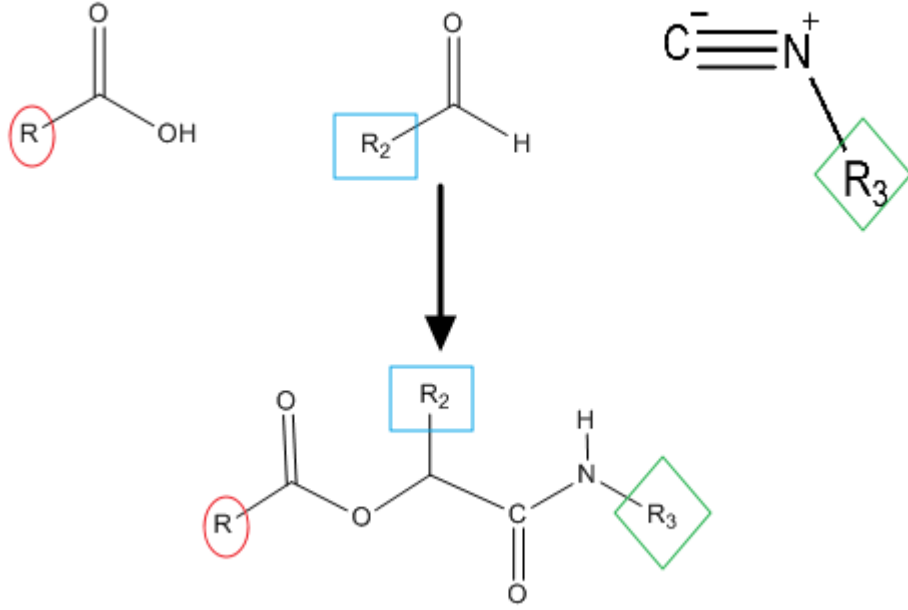


Bu reaksiyonda görüldüğü gibi N,N_dialkillenmiş bir amit türevi sentezi simüle edilmiştir. Şimdi burada kullandığınız aminden 5 farklı çeşit olduğunu, açıl klorürden 5 farklı çeşit olduğunu ve alkil halojenürden 5 farklı çeşit olduğunu düşünün. Bu durumda kaç farklı ürün elde edeceğinizi ve hızlı bir şekilde sentezleyebileceğinizi hesaplayabiliriz:

Toplamda sadece 15 farklı kimyasal ile $5*5*5=125$ adet farklı molekül sentezlemiş oldunuz. Tabi farklılığın farklı olarak kullandığınız alkil gruplarından geldiği aşikar.

Bunun gibi meşhur passerini ve ugi reaksiyonlarını örneklemek mümkün:

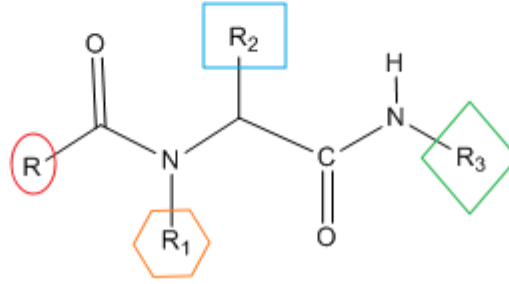
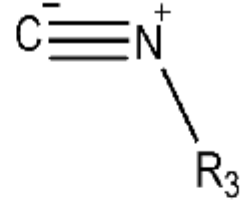
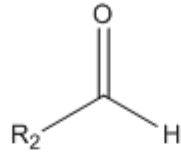
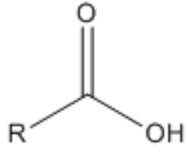
Passerini reaksiyonlarında karboksilik asit + aldehit + izosiyanür kullanırsınız ve dipeptit benzeri yapılar sentezlersiniz.



Burada örneğin, özel bir kimyasal firmanın 1800 adet farklı karboksilli asidi, 1200 adet farklı aldehiti ve 70 adet farklı izosiyanürü olduğunu ve bunların %80 i kadarının passerini reaksiyonu vermeye elverişli yapıda olduğunu varsayarsanız; toplamda elde edeceğiniz dipeptide benzeyen passerini ürününüzden;

$(1800 \cdot 0,8) \cdot (1200 \cdot 0,8) \cdot (70 \cdot 0,8) = 1440 \cdot 960 \cdot 56 = 5644800$ adet bileşik elde etmiş olursunuz.

Ugi reaksiyonunda ise bir de amin vardır bunlarla birlikte, onu da aşağıdaki gibi gösterebiliriz.



Bu örnekte de benzer matematiği işletmek mümkündür. Bir önceki ürünle aynı oranlarda kimyasal dışında bir de 5000 amini olan bir kimyasal firması düşündüğünüzde ve bu aminlerin %25'inin ugi reaksiyonu vermeye uygun olduğunu varsayarsak: $5000 \times 0,25 = 1250$

$1250 \times 5644800 = 7056000000$ adet farklı ürün elde edileceği görülür. İşte buradan da kombinatoryal kimyanın gücü ortaya çıkmaktadır.

Ancak bu kadar fazla miktarda molekülün analizi çok zor olacağı için genelde ilaç firmaları kendi ilaç kütüphanelerini oluşturmuştur. Ve her bir fonksiyonel grubun (**farmakofor**) olası etkilerine ve bu fonksiyonel gruplara sahip olan moleküler yapıların **structural-based approach** (yapıya dayalı yaklaşım) açısından, aynı hedef protein sınıfına bağlanabileceği varsayılarak ilaç geliştirme gerçekleştirilir.

Tabi bu kütüphaneler yüksek ücretli olduğundan ve gavurların bu çok kritik bilgileri bize servis etmeyeceğini bildiğimizden ötürü kendi sistemimizi geliştirmeliyiz.

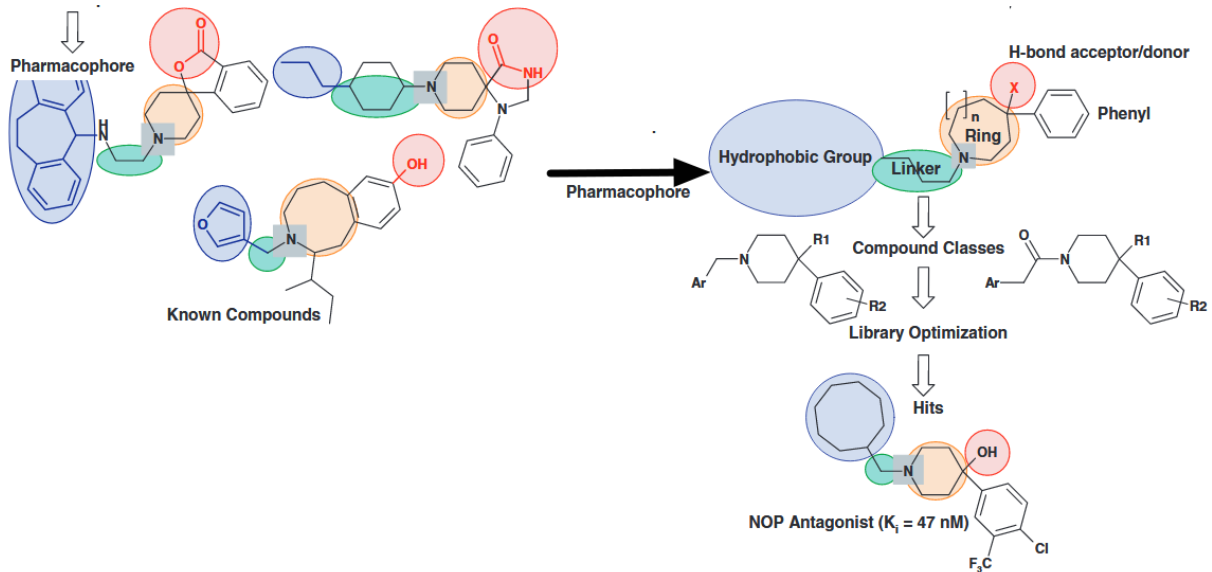
Peki bu nasıl mümkün olur?

Yani bu pek muhterem, gavur ilaç firmaları bu moleküler benzetim olayını nasıl kıştırabilmektedir.

- 1) Structure-based (yapıya dayalı) **docking** programları kullanıyorlar. Bu programlar **Schrodinger**, **Gold** ve **Glide** gibi programlardır.
- 2) **Verisel benzetim** (similarity approach) için **Pipeline Pilot** programlarını kullanıyorlar.

Peki bunlar acaba hangi verileri benzetmektedir. Yani ilaç olmaya aday olan moleküldeki hangi özelliklere bakarak aynı etkiye sahip olabileceği varsayılan aynı sınıfa dahil etmektedirler. Sabırlı olun geliyor:

Molekülde hangi atomlar var, atomlar arasında hangi bağlar var, moleküler ağırlık nedir, lipofililliği (yağ sevicilik) temsil eden logP değeri nedir. Polar olan yüzey alanı nedir. Molekül üzerindeki **H bond verici** (HydrogenBondDonor=HBD) gruplar ve H bond alıcı (HydrogenBondAcceptor=HBA) kaç tanedir. Ana yapıya iskelete bağlı olan fonksiyonel gruplar nelerdir. İşte bu özelliklere bakarak benzetim yapıyorlar.



Moleküler iyileştirme yapacakları zaman da molekülü aynı bu yaklaşımdaki gibi parçalara ayırıp, her bir parçayı kendi içinde optimize edip kendi içinde değerlendirdikten sonra tüm parçalar birleştirilerek yeni optimize ilaç olmaya aday (lead optimization) molekül geliştirilmiş ve ortaya çıkmış oluyor. Bu yaklaşıma **single point modification** (nokta modifikasyon) denilmektedir.

Ancak bu da yeterli değil; bu özelliklere bakarak nasıl bir verisel benzetim modeli kullandıklarını bilmek çok mühim.

Bu kritik bilgi için interdisipliner bir araştırmacı olmak gerektiğini öncelikle belirtmek isterim. Sonralıkla... bu benzetimi aynen SAR ile yani sentetik aralıklı radar uygulamalarındaki alınan sinyallerin işlendiği ve bu sinyallerin bir dönüşümden geçirildiği “**deconvolution**” veya “**convolution**” ile yapıyorlar. Tıpkı yeryüzünün uydudan sinyallerle görüntülenmesi gibi aynı dönüşümle verilerdeki benzerliğe bakıyorlar. İşte bu konudaki benim tahminlemem budur. Detay için matlab da sinyal dönüşümlerine bakılabilir bir başka dönüşüm de olabilir.

Maddeyi sentezlediniz, HTS’ye soktunuz ancak hangi testler (**assay**) de kullanacaksınız bu yüksek hızda görüntüleme tekniğini...

- 1) Biyokimyasal testler (biochemical assays)
- 2) Hücresel testler (cellular assays)
- 3) Biophysics assays (ben de bilmiyorum)

Biyokimyasal testlerden başlayalım: öncelikle bunlara sadece ‘lead’ statüsüne kavuşabilen yani ilaç olmaya bir adım daha yaklaşan moleküller alınır. Yani ‘Hits’lerden bir adım daha iyi aktivite gösterebilen moleküller...

Yukarıda kombinatoryal sistemde sentezlediğiniz milyon adette molekülü hits uzayında kabul edebiliriz.

Bunları bir LC + MS süzgecine soktuğunuzda ki bu ayırım sistemi %1 turn over ı vardır. Yani toplam, görüntülemeniz gereken ilaç molekülü kitlenizi oldukça küçük bir hacme kavuşturur. Bu da 1 milyon yerine 10 bin molekülü izlemeniz gerektiği anlamına geliyor.

Biyokimyasal testlerde **proteinlerin hidrofobik kısımlarıyla**, sizin ilaç molekülünüzün iskeleti üzerinde yer alan **fonskiyonel grupların** (farmakoforların veya dallanmaların -R) etkileşimleri değerlendirilir. Yani burada hidrofobik etkilere bakılır. Genelde bu hidrofobik etkileşimler belli bir zincir uzunluğuna kavuşunca bir tepe noktası yapar yani maksimum etkileşme ve dolayısıyla maksimum ilaç-protein bağlanması = aktivitesi elde edersiniz.

Burada kilit nokta ise molekül büyüdükçe ve fonksiyonel gruplar arttıkça ilaç molekülü olmaya aday yapınız hücre membranlarından daha zor geçmeye ve belkide geçemeyip, kalmaya (**resist**) doğru gider. Bu sefer ortamda hücre kültürü vardır ve bu testin adı 'Hücresel testler' dir. Bu testlerde de lipofillğe (yağ sevicilik) bakılır. Yine burada da molekül belli bir uzunluğa – büyüklüğe ulaştığında lipofilik değerinde maksimum yapar. Burada istenen molekülünüzün hücre membranına girmesi ve sonra etkiyip çıkmasıdır. İçeride **kalması** istenmez. Çok uzun zincirli moleküllerin vücuttan atılması zorlaşır.

İlaç geliştirmede bir molekülün **iskelet** yapısına, yani bu yukarıda bahsettiğimiz **farmakofor** – etkili grupların taşıyıcısı olan ana iskelete, en son karar verilir. Çünkü **alkil grupların** üç boyutlu uzayda birbirlerine göre oryantasyonlarına göre çekirdeğin (**core**) yapısı ve dolayısıyla o oryantasyonda çekirdek tarafından tutulan farmakoforların hedef proteinle maksimum etkileşim yaptığı yönetime göre iskelet belirlenir.

Diğer bir deyişle çekirdeğin (iskelet), dallanmaları doğru yerde tuttuğu yapıda hedefe bağlanma maksimum oluyordur. Buna göre de iskelet (**scaffold**) olacak ana yapı belirlenir.

Ancak bu fonksiyonel grupları aynı üç boyutlu uzay yöneliminde tutan başkaca bir iskelet daha varsa, o zaman iskelet değiştirmekte (**scaffold hopping**) beis yoktur. İşte böylece iskelet atlamasıyla da bilinen bir molekülle rekabet edebilecek yeni yapılar tasarlanabilir, sentezlenebilir.

1 Nisan 2019