

 **Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi**  
**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı**

**MOLEKÜLER MODELLEME**  
**TEKNİKLERİ**

Dr. Ecz. Kayhan BOLELLİ



**Bilgisayar Destekli İlaç Etken**  
**Madde Tasarımı**

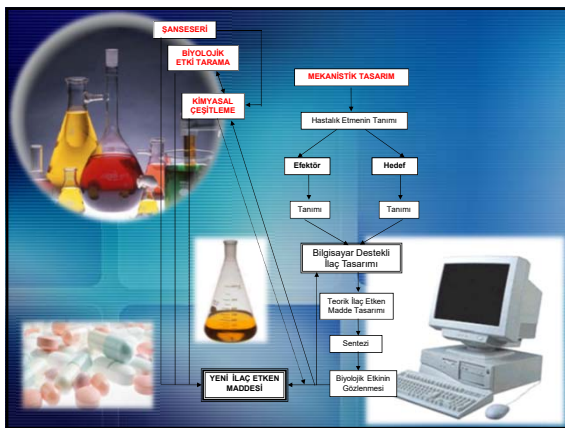
Organizmanın yapısı ve ilaç molekülünün organizmadaki yolculuğunun karmaşıklığı göz önüne alındığında,

- Pek çok hastalığın nedenleri tam olarak açıklanmaması,

Ayrıca

- Emek
- Zaman
- Yatırım maliyetlerinin çok fazla olması

gibi nedenlerle rasyonel biçimde ilaç tasarımı zorunluluğu doğmuştur.



**Bilgisayar Destekli İlaç Etken**  
**Madde Tasarımı**

Yeni bir teknoloji olan Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (CADD), mevcut ilaçlara ve hastalıklara ait birikmiş bilgileri diğer sahalardaki disiplinlerarası girdilerle kombine halde kullanarak ilaç geliştirme sürecini hızlandırmaktadır.

Böylelikle;

- Yeni terapötik etkili bileşiklerin tasarımı,
- Sentez öncesi yeni biyo-aktif moleküllerin etkisinin tahmin edilebilmesi mümkün olabilmektedir

**Bilgisayar Destekli İlaç Etken**  
**Madde Tasarımı**

Rasyonel ilaç tasarımı; ilaç hedefinin moleküler yapısını modelleyerek bu yapıya en uygun ilacı geliştirmeyi amaçlar.

Geliştirilen bu teknikler;

- yeni ilaç etken maddesi olabilecek kimyasal bileşiklerin geliştirilmesi,
- daha ideal etkili bileşiklere ulaşma
- etki mekanizmalarını tanımlayabilme

şeklindeki etkinliklerin yürütülmesinde, önemli rol oynar duruma gelmişlerdir.

**Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı**  
**ile Piyasada Çıkan Ürünler**

**TEVETEN®** Hipertansiyon Tedavisinde kullanılır-SmithklineBeecham  
**Eprosartan:** AngiotensinII reseptör antagonisti, Moleküler Modelleme

**CRIXIVAN®** for AIDS –Merck  
**Indinavir:** HIV-1 Proteaz Inhibitörü, X-ray kristalografisi, Moleküler Mekanik Hesaplamaları ve Reseptör Yapısına Dayalı Tasarım

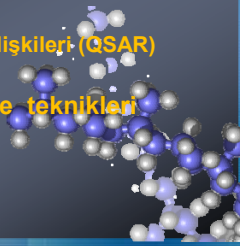
**TRUSOPT®** for GlukomTedavisinde-Merck  
**Dorzolamide:** Karbonik anhidraz inhibitörü *ab initio* Hesaplamaları ve Reseptör Yapısına Dayalı Tasarım

**ZOMIG®** Migrentedavisinde-Wellcome, Zeneca  
**Zolmitriptan:** 5HT1-agonisti Farmakofor analiz ve Ligand Yapısına Dayalı Tasarım

### Bilgisayar Destekli İlaç Etken Madde Tasarımı

Günümüzde bilgisayar destekli ilaç etken madde tasarımı çalışmaları çeşitli yöntemler aracılığı ile yürütülür :

- **Kantitatif yapı-aktivite ilişkileri (QSAR) analizleri**
- **Moleküler Modelleme teknikleri**



### Moleküler Modelleme

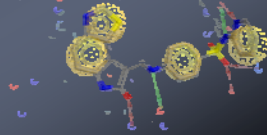
Moleküler grafik veya konformasyon analizi olarak da adlandırılır. Bu yöntemle öncü molekül veya analog tasarımı için bilgisayar programları veya X-ışınları kristalografisi gibi yöntemlerle ilacın moleküler şekli veya konformasyonu araştırılır.

Modern moleküler modelleme metodları, geçtiğimiz yüzyılın başlarında nükleer fizikte moleküler yapıların ilk başarılı temsillerinin ortaya çıkmasıyla birlikte önemli bir gelişme göstermiştir.

### Moleküler Modelleme

Moleküler modellemenin amacı, **bir molekülün kimyasal ve fiziksel özellikleri arasındaki temel ilişkiyi, kimyasal yapısını ve almış olduğu üç boyutlu (3D) yapıyı** anlamaktır.

3-boyutlu çalışma bileşiklerin uzaydaki tüm özelliklerinin tanımlanmasıdır.



### Moleküler Modelleme

#### Mekanizmaya dayalı tasarım

- ✓ Biyolojik temel (fizyolojik yolak) bilinmeli
- ✓ Tüm çalışmalar moleküler düzeyde gerçekleştirilebilmeli

Moleküler modelleme teknikleri kullanılarak ;

1. Molekülün üç boyutlu yapısı
2. Fizikokimyasal özellikleri
3. Molekülün başka moleküller ile kıyaslanması
4. İlaç-reseptör etkileşimlerinin incelenmesiyle beraber daha etkili bileşikler tasarlanması için bilgi sağlanır.

### Moleküler Modelleme Teknikleri Kullanılarak Gerçekleştirilen Tasarım Uygulamaları

#### Bilgisayar Ortamında Üç Boyutlu Yapının Oluşturulması :

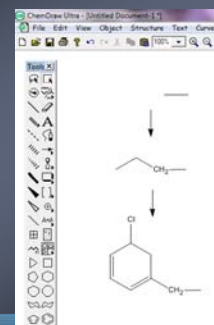
Programda yer alan taslak çizme özellikleri yardımıyla molekül üç boyutlu olarak çizilebilir.

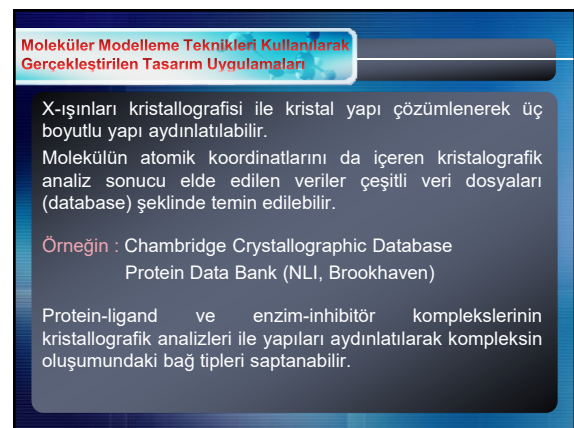
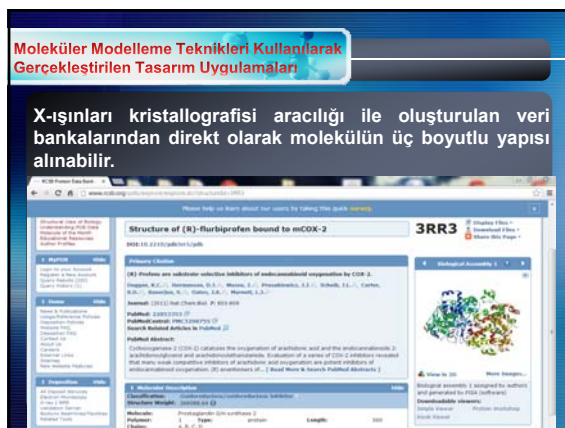
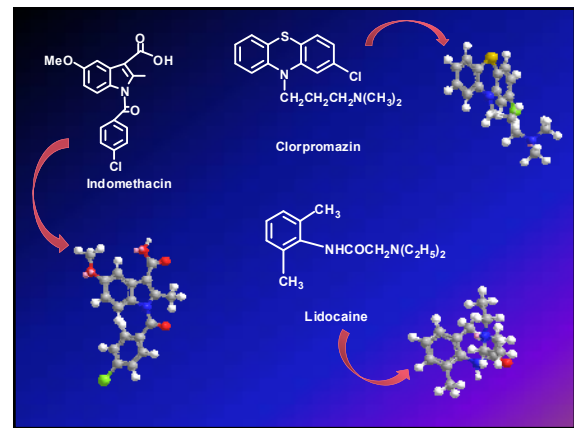
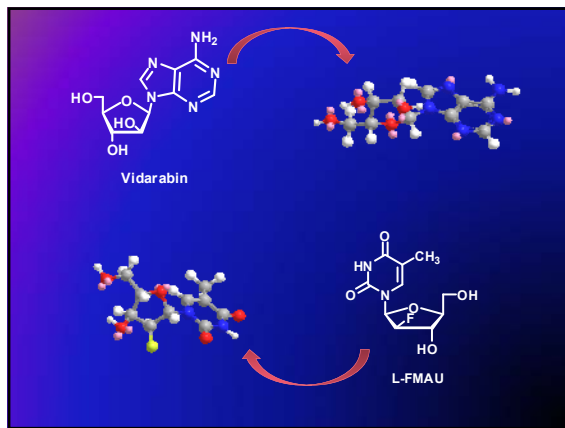
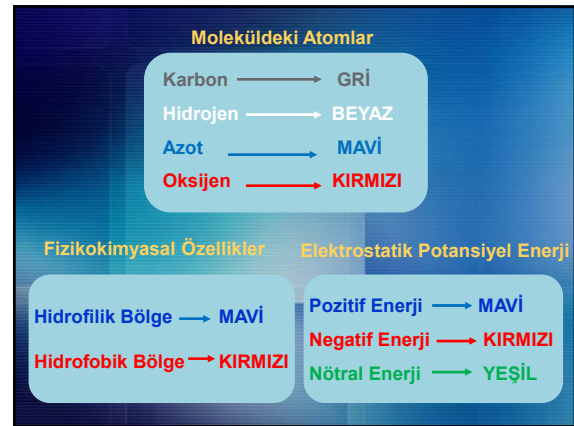
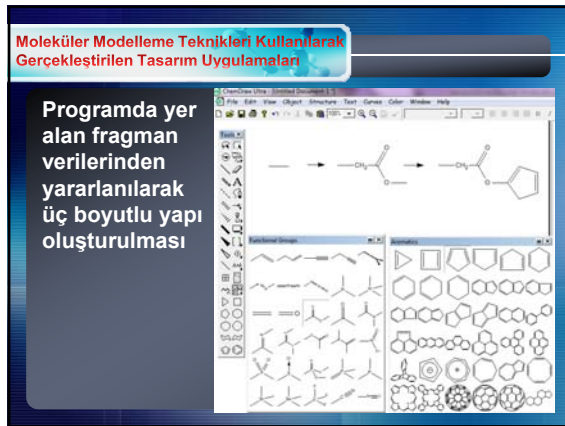
Programda yer alan fragman verilerinden yararlanılarak üç boyutlu yapı oluşturulabilir.

X-ışınları kristalografisi aracılığı ile oluşturulan veri bankalarından direkt olarak molekülün üç boyutlu yapısı alınabilir.

### Moleküler Modelleme Teknikleri Kullanılarak Gerçekleştirilen Tasarım Uygulamaları

Programda yer alan taslak çizme özellikleri yardımıyla molekül üç boyutlu olarak çizilmesi

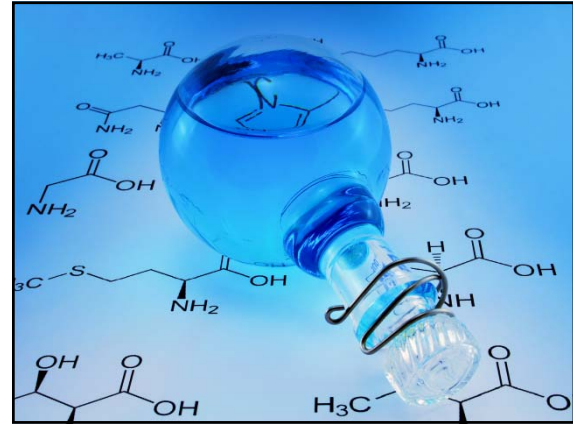




**Moleküler Modelleme Teknikleri Kullanılarak Gerçekleştirilen Tasarım Uygulamaları:**

PC ve Macintosh'larda kullanılan programlar:

- ChemSketch (3DViewer) ACD/Labs,
- CS ChemDraw Pro (CS Chem3D Pro),
- ChemWindow,
- Isis Draw,
- MOE,
- Hyperchem,
- Discovery Studio,
- Alchemy 2000,
- Spartan,
- Gaussian 03,
- MOPAC

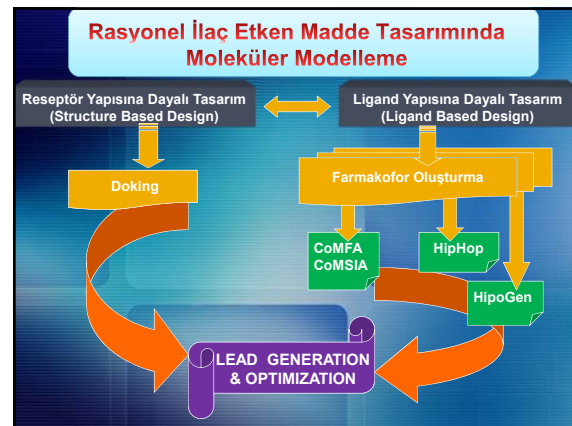
**Moleküler Modelleme**

Tasarım için iki kaynak hareket noktası olabilir,

- 1- Hedef = Reseptörler, enzimler, nükleik asitler
- 2- Etketör = Hedefin etkili yüzeyini işgal eden, hedefi olumlu ya da olumsuz etkileyen doğal endojen maddeler veya ilaçlar

Hedefi Esas Alarak Yapılan Tasarım Yöntemleri

Etketörü Esas Alarak Yapılan Tasarım Yöntemleri



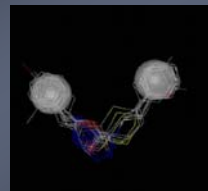
**Moleküler Modelleme**

**RESEPTÖR YAPISINA DAYALI TASARIM**



Bilinen reseptör yapısından hareketle etki gösterebilecek moleküllerin tasarlanması

**LİGAND YAPISINA DAYALI TASARIM**



Etki gösteren moleküllerin yapısından reseptör yapısının yorumlanması

**Reseptör Yapısına Dayalı Tasarım**

Bilinen reseptör yapısından hareketle etki gösterebilecek moleküllerin tasarlanması

- Reseptör yapısı bilinmekte
- Etki mekanizması bilinmekte
- Ligandın biyolojik aktivitesi bilinmekte veya bilinmemekte

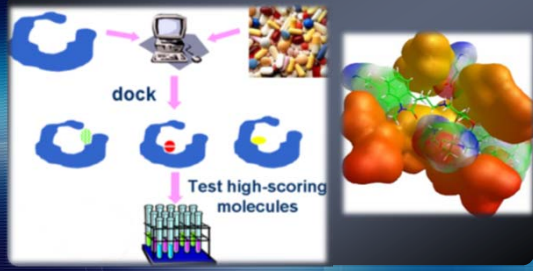
**DOCKING**





### DOCKING

Etkili olabilecek bileşik, **Sterik** ya da **Elektrostatik** yönden reseptördeki ceplere uygunluğu değerlendirilerek tasarlanır.



The diagram illustrates the docking process. It shows a molecule being docked into a protein's binding pocket. The process involves testing high-scoring molecules to find the best fit. The diagram includes a 3D model of a protein and a 2D representation of the docking process.

### DOCKING

Docking çalışmalarında **reseptör** olarak ele alınan yapı, **protein** yapısındadır. Reseptörün yapısının tanımlanmasında en çok:

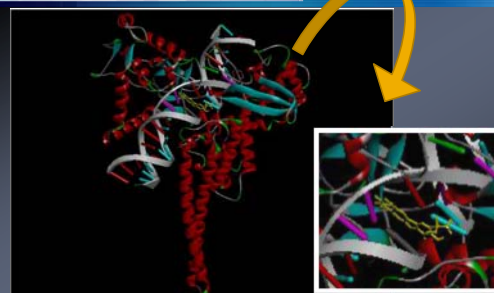
- X ışınları kristalografisi
- Nükleer manyetik rezonans (NMR) teknikleri kullanılmaktadır.

Moleküler docking teknikleri, bilgisayar destekli rasyonel ilaç tasarımı ilaç ya da ilaç adayları ile enzim, nükleik asit, reseptör proteinlerinin birbirine nasıl uyum gösterdiklerini araştırmak için sıklıkla kullanılmaktadır.

### DOCKING

- Docking çalışmalarında, üç boyutlu yapısı belli olan reseptöre **bağlanma enerjileri** belirlenebilmekte ve reseptörün bağlanma bölgesinde ligandın pozisyonu canlandırılabilir. Bu durum, bağlanma tipinin anlaşılması ve proteinleri hedefleyen küçük molekülü, daha uyumlu ligandların tasarlanması için faydalı olabilmektedir.
- Ligandlar genellikle hareketlidir (flexible) ve çözücü içerisinde birçok farklı konformasyonda bulunmaktadır. En çok kullanılan docking yöntemi; sabit tutulan proteinin aktif yoresi ile ligandın bir seri konformasyonu arasında yapılan docking işlemidir.

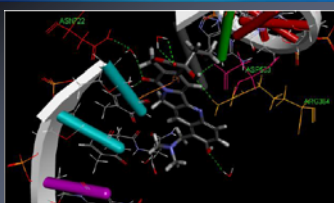
### Topotekan



The image shows a 3D model of Topotecan (yellow) bound to Topoisomerase I (red) and DNA (blue). A yellow arrow points to the Topotecan molecule.

- Topotekan bileşiğinin (sarı renkli) Topoizomerez I enzimi ve DNA ile etkileşimi (Pdb: 1K4T)

### Topotekan



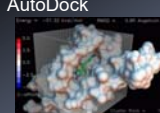
The image shows a 3D model of Topotecan (yellow) bound to Topoisomerase I (red) and DNA (blue). The diagram illustrates the docking pose of Topotecan, showing hydrogen bonds and pi interactions.

- Topotekan bileşiğinin docking pozu (Hidrojen bağları ve pi etkileşimleri)

### DOCKING

Docking yapmak için kullanılan programlar;

**AutoDock**



**Chimera**



**FlexX**



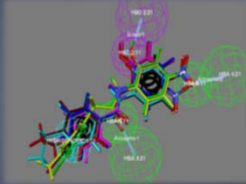
**ArgusLab**



### Ligant Yapısına Dayalı Tasarım

Etki gösteren moleküllerin yapısından reseptör yapısının yorumlanması

- Reseptörün yapısı bilinmemekte
- Etki mekanizması bilinmemekte veya bilinmemekte
- Ligand ve ligandın biyolojik aktivitesi bilinmemekte

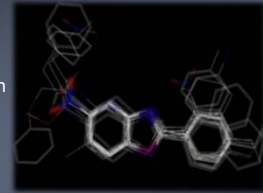


### FARMAKOFOR ANALİZ

### Farmakofor Analiz

Moleküler uyum  
(Molecular alignment)

Moleküldeki Belirli Noktaların uyumu (Point-by-point alignment)



Aynı ana yapıya sahip bir dizi bileşik için uyum yönteminde moleküllerin ortak sahip oldukları aynı ana yapılar çıkarılır.

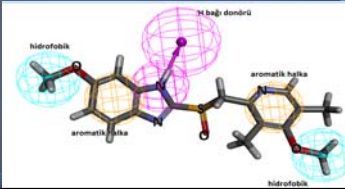
### Farmakofor Analiz

#### Farmakofor;

Belli bir biyolojik aktivite için gerekli olan yapısal elemanların uzaysal düzenlemesi

#### Farmakofor grupların özellikleri:

- Hidrojen bağı donörü veya akseptörü
- Elektostatik,
- Hidrofobik,
- Aromatiklik,
- Sterik... vb.



### Hidrojen Bağı

- Hidrojen atomunun biri donör(X), biri akseptör (Y) olmak üzere iki atom arasında X-H....Y genel yapısını verecek şekilde ortaklanmasıyla oluşur. X ve Y elektronegativitesi fazla olan veya üzerinde elektron çifti taşıyan heteroatomlardır.

- En çok karbonil, hidroksil, amino gibi grupların heteroatomlarının serbest elektron çifti ile hidroksil, tiyol ve amino gibi grupların elektron eksikliği olan hidrojen atomu arasında gerçekleşen elektrostatik bir etkileşimdir.

### Farmakofor Grupların Özellikleri

#### Hidrojen bağı alıcısı:

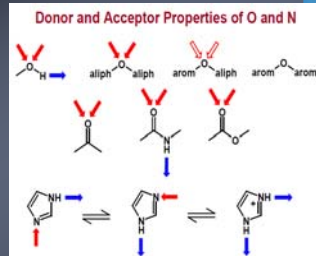
Üzerinde serbest elektron çifti taşıyan atomlar

Ör: O, N, S...

#### Hidrojen bağı vericisi:

Üzerinde en az bir tane H atomu taşıyan atomlar

Ör: -OH, -NH-, R<sub>3</sub>NH<sup>+</sup>, -SH...



### Farmakofor Grupların Özellikleri

#### Hidrofobik Özellik:

- Nonpolar gruplar hidrofobik özelliği artırır.

Ör: -R, -X, -Ar

- Polar gruplar ise hidrofobik özelliği azalır.

Ör: -COOH, -OH, -NH<sub>2</sub>

#### Aromatik Halka Özelliği:

Ör: -Ar

benzen, tiyofen, piridin, naftalen...

#### Elektrostatik özellik:

Ör: -NH<sub>3</sub><sup>+</sup> pozitif iyonize olabilen grup

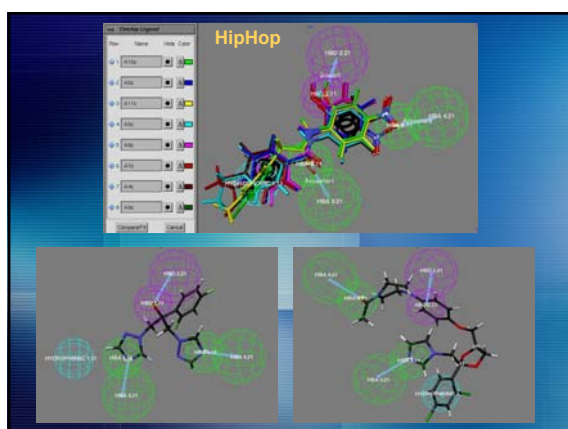
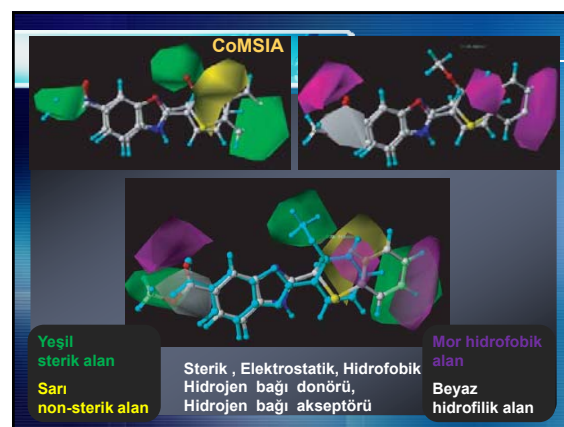
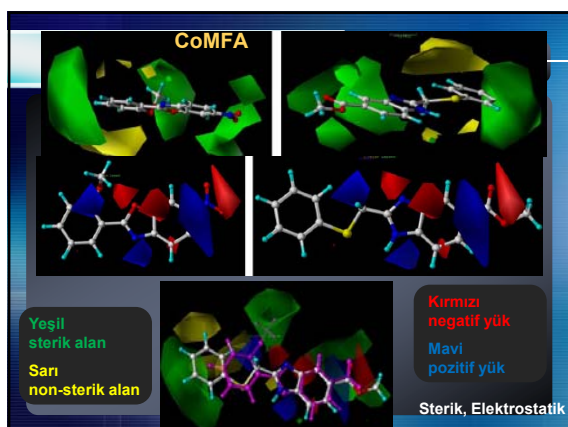
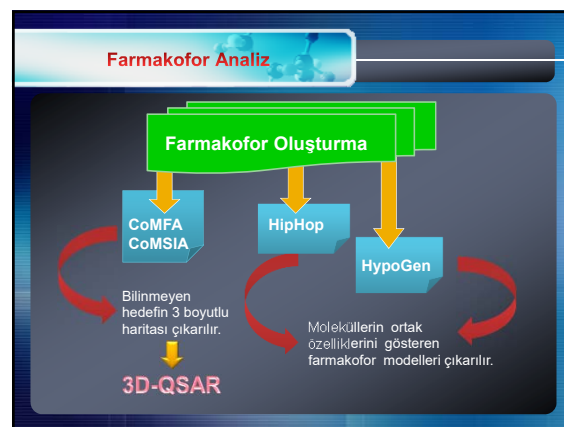
-COO<sup>-</sup> negatif iyonize olabilen grup

### Farmakofofor Analiz

Farmakofofor analizi yapmak için kullanılan programlar;

Catalyst      Apex

Sybyl      Discovery Studio



### HypoGen

| Compound | P <sub>act</sub> (nM) | Experimental | Estimated | Error | R <sub>2</sub> |
|----------|-----------------------|--------------|-----------|-------|----------------|
| 1        | 40                    | 50           | ++        | ++    | +0.1 0.07      |
| 5        | 8                     | 5.5          | +++       | +++   | -0.3 0.07      |
| 12       | 170                   | 800          | +         | ++    | -1.1 5.43      |
| 17       | 8                     | 18           | +++       | ++    | -0.3 0.15      |
| 22       | 4700                  | 840          | +         | +     | -0.4 5.49      |
| 25       | 1000                  | 470          | -         | +     | -0.9 0.78      |
| 27       | 0.5                   | 0.48         | +++       | +++   | -1.8 0.77      |
| 30       | 0.5                   | 0.30         | +++       | +++   | -1.9 0.88      |
| 31       | 0.2                   | 0.20         | +++       | +++   | -0.3 0.05      |
| 34       | 22                    | 100          | ++        | +     | +0.6 0.92      |
| 36       | 6                     | 15           | +++       | ++    | -1.8 0.15      |
| 38       | 2                     | 1            | +++       | +++   | -0.9 0.45      |
| 40       | 900                   | 900          | +         | +     | -0.5 5.43      |
| 51       | 14                    | 130          | ++        | +     | +0.2 0.30      |
| 61       | 140                   | 900          | +         | +     | -0.4 5.43      |
| 66       | 1300000               | 180000       | +         | +     | -7.3 0.35      |
| 67       | 1000000               | 240000       | +         | +     | -1.9 0.80      |
| 69       | 40000                 | 80000        | +         | +     | -1.8 5.15      |
| 70       | 200000                | 90000        | +         | +     | -2.2 5.46      |
| 71       | 24000                 | 4400         | +         | +     | +0.5 0.77      |
| 73       | 65                    | 300          | ++        | +     | +0.9 0.83      |
| 74       | 370                   | 900          | +         | +     | +0.6 0.45      |
| 80       | 630                   | 18000        | +         | +     | +0.7 5.20      |
| 89       | 470                   | 130          | ++        | +     | -0.7 0.30      |
| 106      | 1.4                   | 2            | +++       | +++   | -0.4 5.11      |
| 113      | 100                   | 100          | +         | +     | +0.0 0.38      |
| 116      | 270                   | 270          | +         | +     | +0.0 0.88      |
| 121      | 40                    | 200          | +++       | +     | +0.2 0.09      |
| 143      | 200                   | 300          | +         | +     | -0.9 5.43      |
| 186      | 6000                  | 1000         | +         | +     | -0.6 0.22      |



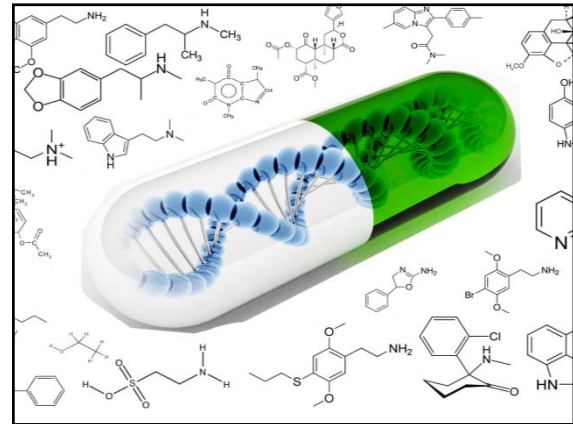
### Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı ile Piyasada Çıkan Ürünler

**TEVETEN®** Hipertansiyon Tedavisinde kullanılır-SmithklineBeecham  
**Eprosartan**: AngiotensinII reseptör antagonisti, Moleküler Modelleme

**CRIXIVAN®** for AIDS –Merck  
**Indinavir**: HIV-1 Proteaz Inhibitörü, X-ray kristalografisi, Moleküler Mekanik Hesaplamaları ve Reseptör Yapısına Dayalı Tasarım

**TRUSOPT®** for GlukomTedavisinde-Merck  
**Dorzolamide**: Karbonik anhidraz inhibitörü *ab initio* Hesaplamaları ve Reseptör Yapısına Dayalı Tasarım

**ZOMIG®** Migrentedavisinde-Wellcome, Zeneca  
**Zolmitriptan**: 5HT1-agonisti Farmakofoz analiz ve Ligand Yapısına Dayalı Tasarım



### FARMAKOFOR ANALİZ UYGULAMASI

- Serotonin 5-HT<sub>3</sub> reseptörü kısmi agonistleri
- İrritabl barsak sendromu (spastik kolon) tedavisinde

### FARMAKOFOR ANALİZ UYGULAMASI

- Çalışma seti

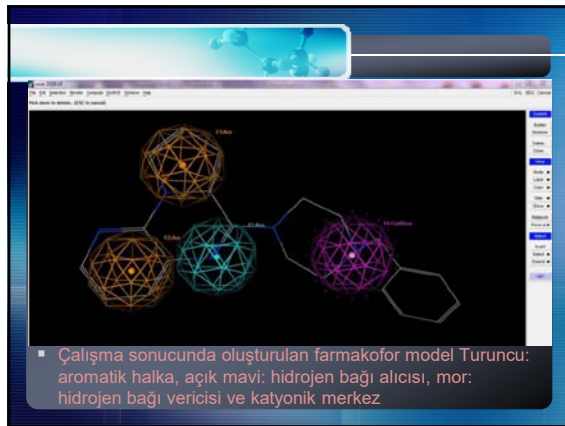
### Çalışma seti

| Bileşik | X | Y | R               | R <sub>1</sub>  | Activite<br>(-log IC <sub>50</sub> ) |
|---------|---|---|-----------------|-----------------|--------------------------------------|
| 1       | N | C | H               | -               | 8.83                                 |
| 2       | N | C | alil            | -               | 11.40                                |
| 3       | N | C | benzil          | -               | 12.09                                |
| 4       | N | C | 4F-benzil       | -               | 8.59                                 |
| 5       | C | C | benzil          | -               | 9.45                                 |
| 6       | C | C | 4F-benzil       | -               | 8.62                                 |
| 7       | - | - | -               | -               | 7.34                                 |
| 8       | - | - | alil            | -               | 7.71                                 |
| 9       | - | - | benzil          | -               | 7.51                                 |
| 10      | S | C | H               | -               | 7.92                                 |
| 11      | S | C | CH <sub>3</sub> | -               | 6.09                                 |
| 12      | S | C | alil            | -               | 8.58                                 |
| 13      | S | C | benzil          | -               | 8.85                                 |
| 14      | S | C | 4F-benzil       | -               | 7.67                                 |
| 15      | C | S | CH <sub>3</sub> | -               | 6.62                                 |
| 16      | C | S | alil            | -               | 9.04                                 |
| 17      | C | S | benzil          | -               | 8.34                                 |
| 18      | C | S | 4F-benzil       | -               | 8.93                                 |
| 19      | - | - | H               | H               | 6.66                                 |
| 20      | - | - | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 8.24                                 |
| 21      | - | - | benzil          | H               | 6.54                                 |
| 22      | - | - | -               | -               | 7.85                                 |
| 23      | - | - | -               | -               | 8.46                                 |
| 24      | - | - | trienil         | -               | 6.05                                 |
| 25      | - | - | fenil           | -               | 6.00                                 |

### 1. Konformasyonel veribankası oluşturma

- Çalışmada biyolojik aktivitesi bilinen 25 bileşik ve 19000 farklı bileşik içeren bir veribankasından bu 25 bileşiğe yapısal olarak benzerlik gösteren 250 inaktif bileşik kullanılır.
- Oluşturulan çalışma setindeki 275 bileşik için konformasyonel analiz çalışması başlatılıp ve bu bileşikler farklı konformasyonları elde edilir.
- Oluşturulan konformerlerin biyolojik aktivite değerleri girilir.





- Çalışma serisindeki 275 molekül ve bunların konformerleri oluşturulan farmakofor modeli ile karşılaştırılır.
- Çalışma serisindeki bileşiklerin farmakofor model ile karşılaştırılması işlemi sonucunda elde edilen sayısal veriler incelenir. Moleküllerin farmakofor model ile uyumları **RMSD** değeri ile açıklanır.

**RMSD**  
(Root-mean-square deviation)

Gerçekte gözlenen değer ile bir model oluşturularak tahmin edilen değer arasındaki farklılığı ölçen bir değerdir. Bu değer sıfıra ne kadar yakınsa molekülün farmakofor model ile uyumu o kadar yüksektir.

| mol | rmsd   | mean | row | hmap | -logP50 |
|-----|--------|------|-----|------|---------|
| 1   | 0.3115 | 1    | 1   | 1    | 12.0000 |
| 28  | 0.3115 | 2    | 2   | 1    | 11.4000 |
| 93  | 0.2984 | 3    | 3   | 1    | 9.4000  |
| 117 | 0.3038 | 4    | 4   | 1    | 9.0000  |
| 164 | 0.3038 | 5    | 5   | 1    | 8.9000  |
| 208 | 0.2940 | 6    | 6   | 1    | 8.8000  |
| 221 | 0.3101 | 7    | 7   | 1    | 8.8000  |
| 227 | 0.2984 | 8    | 8   | 1    | 8.6200  |
| 261 | 0.3115 | 9    | 9   | 1    | 8.5000  |
| 275 | 0.3142 | 10   | 10  | 1    | 8.5000  |

