

Yeni Molekül Bulma ve İlaç Geliştirme

Prof. Dr. Erhan Palaska

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

İlaç tasarımı, daha önceden tanımlanmış yapı-etki ilişkilerinden yararlanarak, farmakolojik aktivitesi öngörülebilir potansiyel ilaç moleküllerinin tasarlanmasıdır. Yeni ilaç molekülleri geliştirmenin amacı, var olanlardan daha güçlü, daha az toksik ve yan etkileri en aza indirilmiş, yararlı terapötik bileşikler geliştirmektir. 20. Yüzyılın ikinci yarısında yaygın olarak kullanılan çok sayıda ilaç, yeni geliştirilen ilaçların tedaviye girmesiyle birlikte güncelliğini kaybetmekte veya tedaviden kalkmaktadır. Özellikle son 15-20 yıl içinde, başdöndürücü hızla gelişen bilgisayar teknolojileri yanısıra, nedeni bilinmeyen çok sayıdaki hastalığın mekanizmalarının açıklanmasında önemli ilerlemeler sağlayan tıp ve biyoloji bilimi, bu hastalıkları tedavi etmek üzere geliştirilen çok sayıda yeni ilacın piyasaya çıkmasına yardımcı olmuştur.

İlaç molekülünün organizmadaki yolculuğunun ve hedef moleküllerle etkileşmesinin karmaşıklığı düşünüldüğünde, ilaç tasarımında başarının oldukça zor olduğu kolaylıkla anlaşılabilir. Günümüzde katı güvenlik kuralları gerektiren ilaç araştırmalarında, hedefi ve mekanizması belli bir gruba ait yeni bir ilaç geliştiriliyorsa, bu amaçla sentezi yapılmış yaklaşık 5 bin - 10 bin molekülden biri tedaviye girebilirken, hedefi ve mekanizması yeni bir ilacın tedaviye girebilmesi için denenen molekül sayısı daha da artmaktadır. Yaklaşık bir milyar USD'ye malolan bu çalışmalar 10-12 yıl kadar sürmektedir.

Yeni öncü moleküllere ulaşma olasılığının düşük, Ar-Ge faaliyetleri için gerekli bütçenin yüksek olması nedeniyle ilaç tasarımında rasyonel (akılcı) yaklaşım kaçınılmaz hale gelmiştir. Günümüzde ilaç tasarımı denildiğinde, biyolojik hedefe ait bilgilere dayanarak, yeni ilaç moleküllerinin tasarlandığı "akılcı ilaç tasarımı" anlaşılır. Akılcı ilaç tasarımı, bağlanacağı hedef biyomakromoleküle (reseptör) konformasyonel, sterik ve yük olarak uygun, anahtar-kilit modelinde olduğu gibi reseptörü (kilit) tamamlayan küçük moleküllerin (anahtar) geliştirilmesidir.

Fizyolojik ve biyokimyasal mekanizmaların ve bunların hastalıklarla ilişkilerinin moleküler düzeyde anlaşılması, ilaç tasarımına daha mekanistik bir yaklaşım olanağı sağlamıştır. Ayrıca gelişmiş moleküler modelleme programları, yeni spektroskopi, X-ışınları kristalografi ve mikroskopi tekniklerinin kullanılmasıyla reseptör ve ilaç molekülleri arasındaki etkileşmeler daha ayrıntılı olarak tanımlanabilir hale gelmiştir.

Sunuda, akılcı ilaç tasarımı ve bu amaçla en yaygın kullanılan bilgisayar destekli ilaç modelleme tekniklerinin (ligand-temelli ve yapı-temelli ilaç tasarımı) yanısıra kombinatoriyal kimya uygulamaları, ilaç yeniden konumlandırma ve polifarmakoloji kavramları yer almaktadır.