

İLAC ARAŐTIRMA VE GELİŐTİRME(İNGİLİZCE) DOKTORA PROGRAMI

1. A**** F**** Ő****

The Quest For Ligands Against Kinesin Motor
Proteins Using Cadd

CADD KULLANARAK KİNESİN MOTOR PROTEİNLERİNE KARŞI LİGAND ARAYIŞI

ÖZET

Kinesin motor proteini Eg5, mitotik iğ iplikçiği oluşumundaki temel rolü nedeniyle, kanser tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir hedeftir. Ancak, çok sayıda klinik denemeye rağmen, bugüne dek hiçbir Eg5 inhibitörü, sınırlı etkinlik, doz kısıtlayıcı toksisiteler ve ilaç direnci gibi zorluklar nedeniyle ruhsat onayı alamamıştır. Bu durum, üstün terapötik profillere sahip yeni kimyasal iskelet yapılarına yönelik kritik bir ihtiyacı ortaya koymaktadır.

Bu tez, yeni nesil Eg5 inhibitörleri keşfetmek amacıyla kapsamlı ve çift yönlü bir hesaplamalı strateji kullanarak bu ihtiyaca yanıt vermektedir. Birinci yol, ~11 milyon bileşik içeren ZINC Anodyne kütüphanesine yönelik, valide edilmiş, yapı-temelli bir sanal tarama iş akışını içermektedir. İkinci ve daha keşifsel olan yol ise, 1 milyar bileşiklik devasa ZINC-ML kimyasal uzayını taramak için en son teknoloji bir DeepDocking aktif öğrenme kampanyasını kullanmıştır.

Daha konservatif olan birinci yol, dört yeni ve aktif kemotipi başarıyla tanımlamış, lider aday ZINC243914928 in vitro olarak 28.97 μ M'lik bir IC_{50} değeri sergilemiştir. Hesaplamalı olarak bulunan bir adayın deneysel olarak doğrulanması, tüm iş akışının geçerliliği için kritik bir kanıt sağlamıştır. Daha da önemlisi, yapay zeka destekli ikinci yol, çok daha üstün in silico profillere sahip, yapısal olarak çeşitli yeni inhibitör sınıfları keşfetmiştir. Bu yoldan çıkan en iyi adaylar, hem referans inhibitörden hem de deneysel olarak doğrulanmış ilk yol adayından çok daha elverişli olan, hesaplanmış bağlanma serbest enerjileri sergilemiştir. Daha da önemlisi, her iki yoldan elde edilen nihai aday bileşikler, Lipinski'nin kurallarına uygun, olumlu ilaç-benzeri özellikler sergilemiş ve bilinen Eg5 kemotiplerine düşük Tanimoto benzerliği ile önemli yapısal yenilik göstermiştir; bu da iş akışının yeni yapılar tespit elde etmedeki başarısını doğrulamıştır.

Sonuç olarak bu tez, Eg5 inhibisyonu için sadece çok sayıda yeni ve valide edilmiş kimyasal iskelet yapıları sunmakla kalmamış, aynı zamanda zorlu ilaç hedeflerinin üstesinden gelmek için güçlü ve çok yönlü bir hesaplamalı strateji ortaya koymuştur. Metodolojinin genel başarısıyla desteklenen ikinci yol adaylarının olağanüstü hesaplamalı profilleri, bu bileşiklerin yüksek bir etki potansiyeline sahip olduğunu kuvvetle düşündürmekte ve onları klinik olarak başarılı bir Eg5 hedefli terapötüğün geliştirilmesi için son derece umut verici başlangıç noktaları olarak işaretlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Kanser tedavisi, Kinesin Eg5, Mitotik duraklama, Allosterik İnhibisyon, Eg5 inhibitörleri, Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı, Sanal Tarama, Aktif Öğrenme.