



3 BOYUTLU İLAÇ TASARIMI

1) LİGANT YAPISINA DAYALI TASARIM (LIGAND BASED DESIGN)

Etki gösteren moleküllerin yapısından reseptör yapısının yorumlanması

2) RESEPTÖR YAPISINA DAYALI TASARIM STRUCTURE (RECEPTOR) BASED DESIGN

Bilinen reseptör yapısından hareketle etki gösterebilecek moleküllerin tasarlanması

7

Ligant Yapısına Dayalı Tasarım

L I G A N D B A S E D D E S I G N

3-D QSAR



FARMAKOFOR ANALİZİ

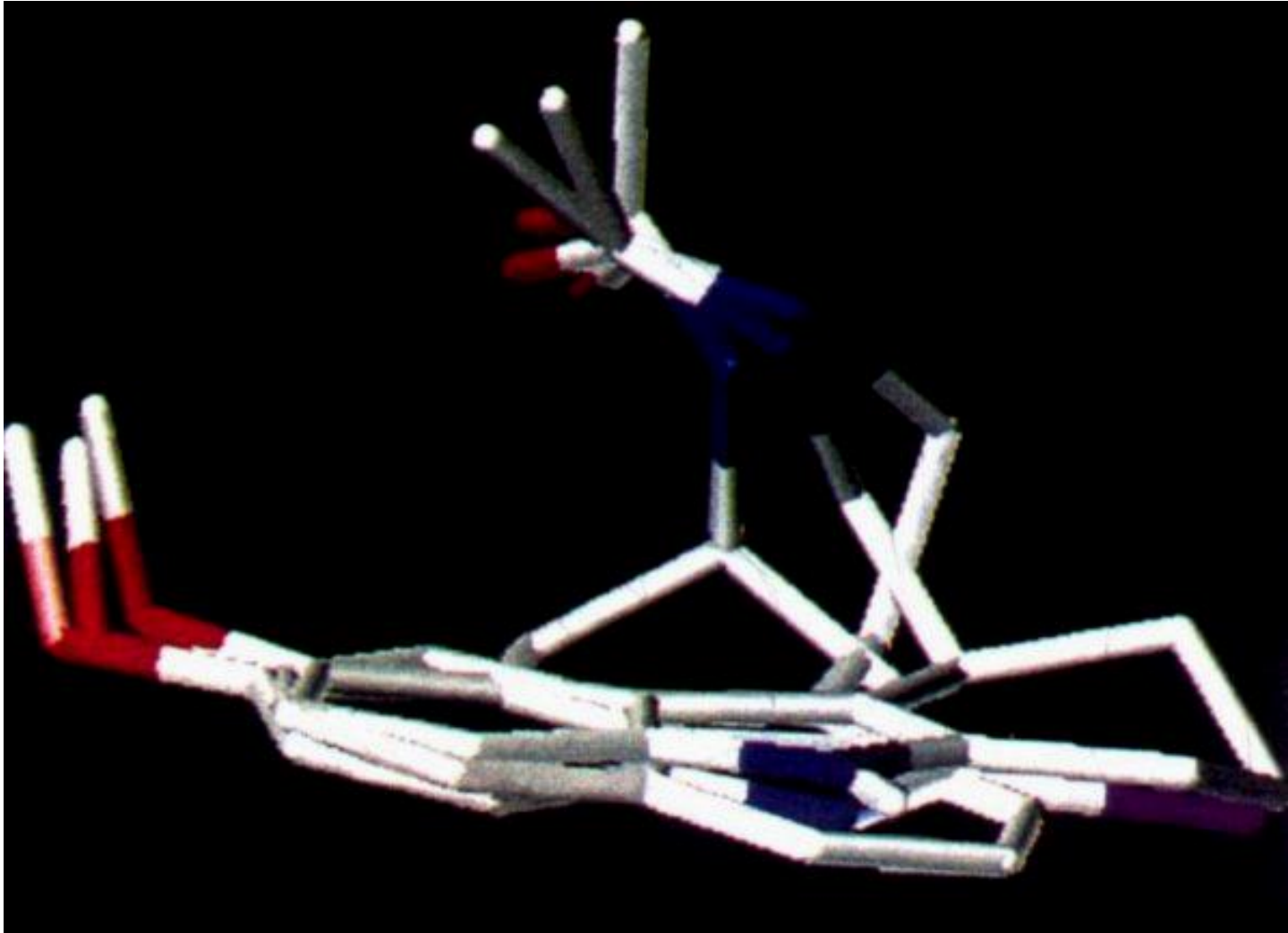
Moleküler uyum (Molecular alignment)

> Bilgisayar Programları: SYBYL (disco)

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

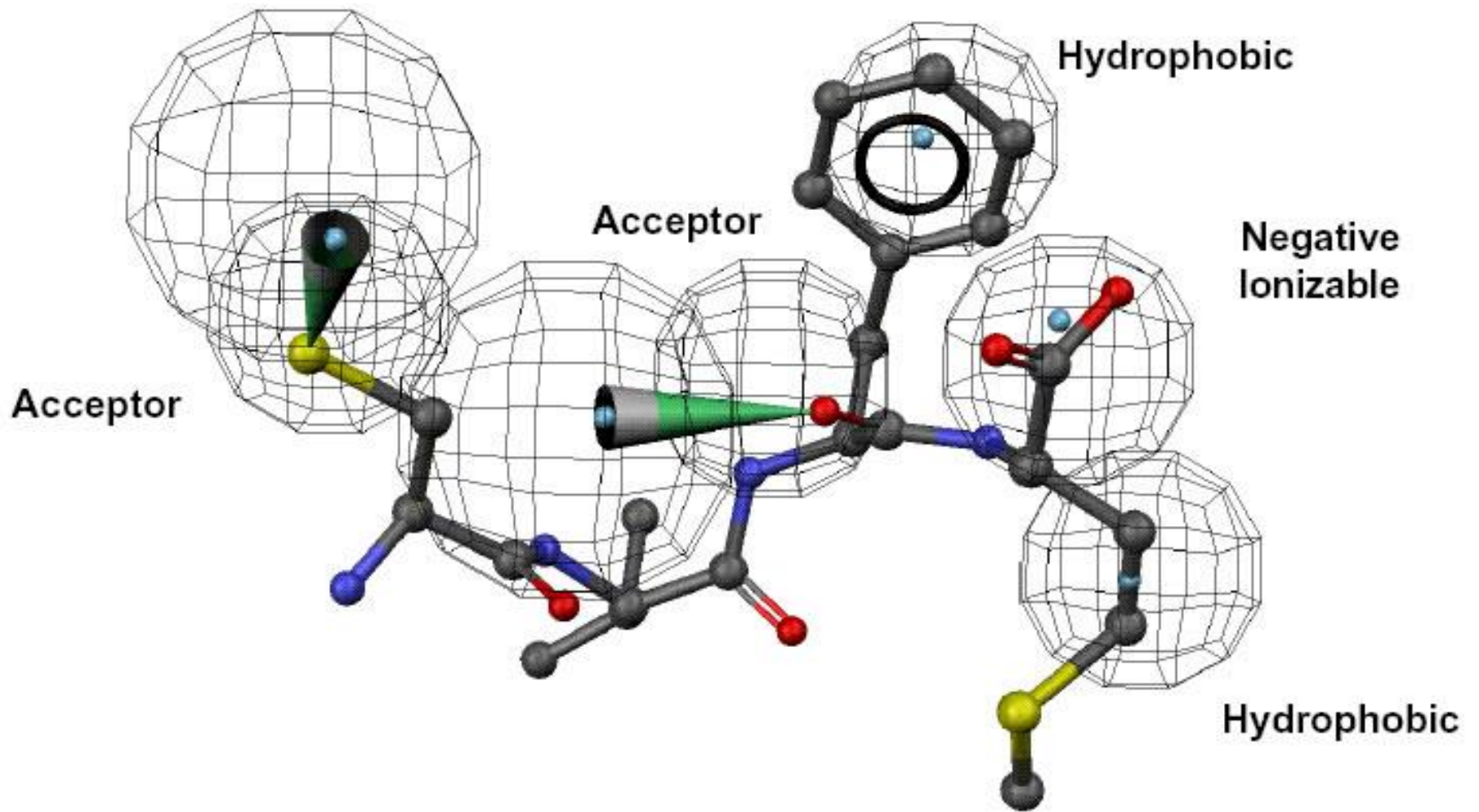
Aynı ana yapıya sahip bir dizi bileşik için uyum yönteminde moleküllerin ortak sahip oldukları aynı ana yapılar karşılaştırılır.

- 1) Aynı ana yapıya sahip bir dizi bileşik için uyum yönteminde moleküllerin ortak sahip oldukları aynı ana yapılar çakıştırılır.



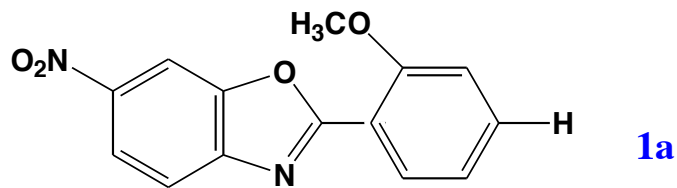
2) Değişik (diverse compounds) ya da aynı yapıya sahip bir dizi bileşik için uyum yönteminde sabit (rigid) ve aktif olan yapı seçilir. Etkili olan lider bileşiğin önce en düşük enerjili yapısı oluşturulur, sonra diğer bileşiklerin lider bileşik ile çakışabilen konformasyonları bulunarak çakıştırma yapılır.



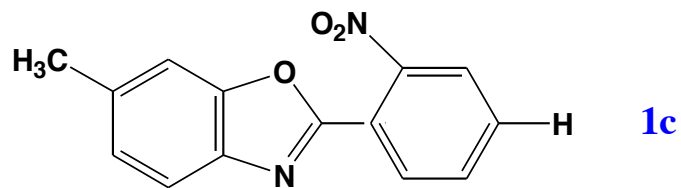


The Most Active Topo II Inhibitors Set Input in The HIPHOP Study

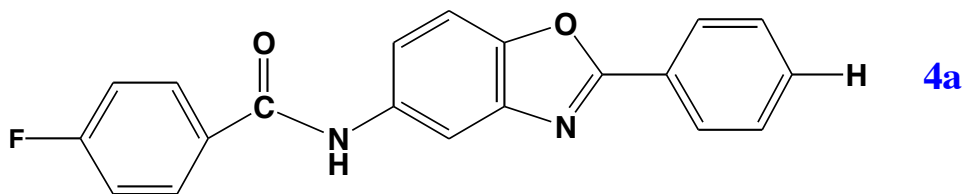
ETOPOSIDE : $IC_{50} = 21.8 \mu M$



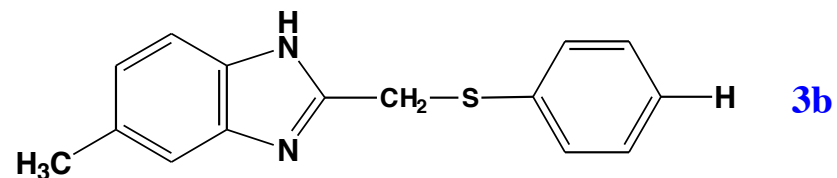
$IC_{50} = 17 \mu M$



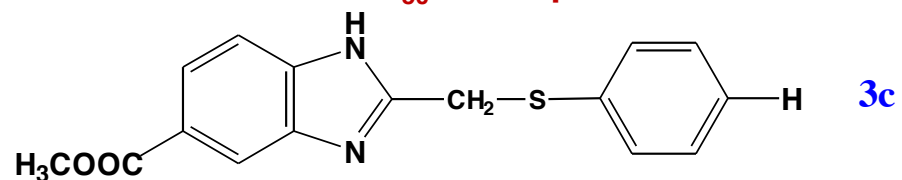
$IC_{50} = 18.8 \mu M$



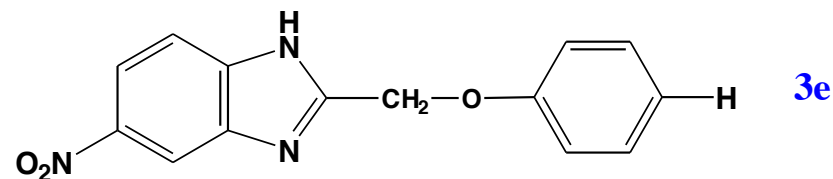
$IC_{50} = 24.1 \mu M$



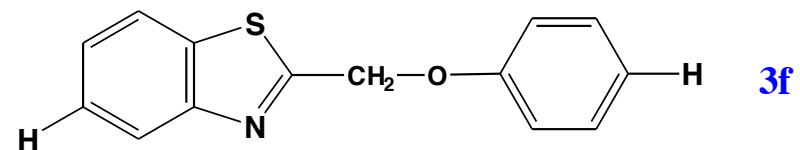
$IC_{50} = 27.4 \mu M$



$IC_{50} = 17 \mu M$



$IC_{50} = 28.4 \mu M$

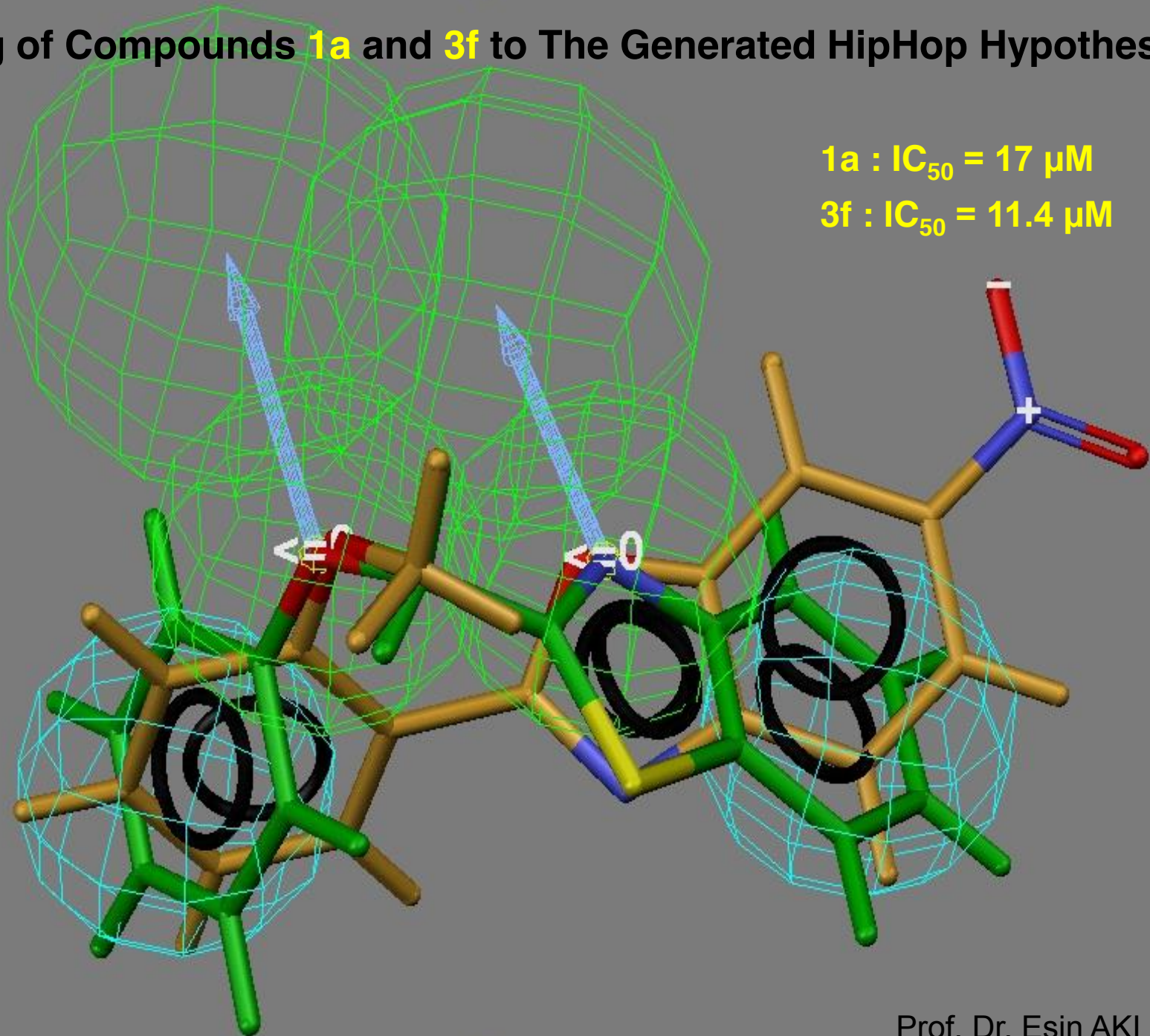


$IC_{50} = 11.4 \mu M$

Mapping of Compounds **1a** and **3f** to The Generated HipHop Hypothesis

1a : $IC_{50} = 17 \mu M$

3f : $IC_{50} = 11.4 \mu M$



COMMON FEATURES GENERATED FROM THE SET OF MOST ACTIVE COMPOUNDS

HBA : Hydrogen Bond Acceptor

HBA 4.21

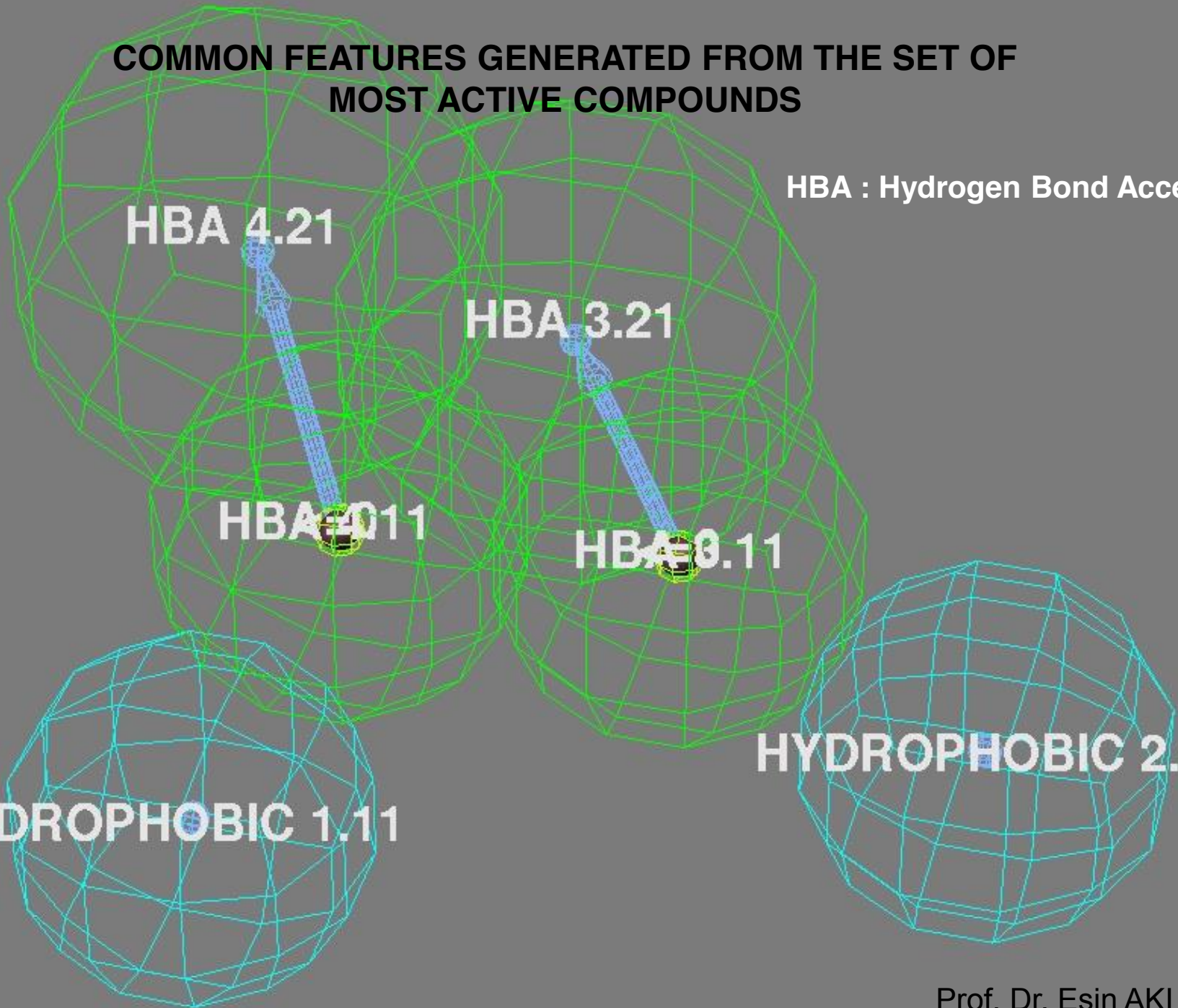
HBA 3.21

HBA 4.11

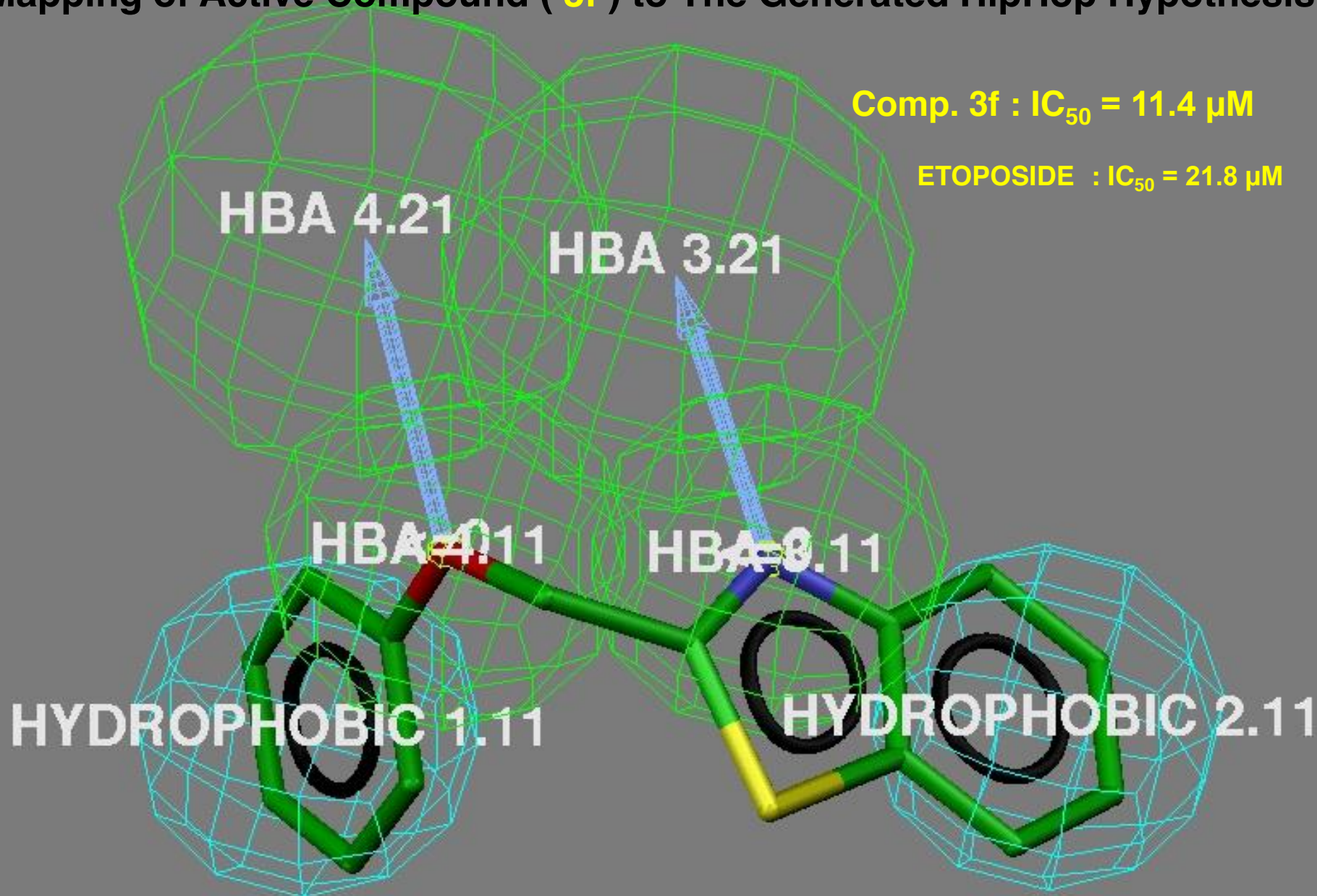
HBA 3.11

HYDROPHOBIC 1.11

HYDROPHOBIC 2.11



Mapping of Active Compound (**3f**) to The Generated HipHop Hypothesis



Comp. 3f : $IC_{50} = 11.4 \mu M$

ETOPOSIDE : $IC_{50} = 21.8 \mu M$

2-(Phenoxymethyl) Benzothiazole

Mapping of Etoposide to The Generated HipHop Hypothesis

