

Atf İçin: Kilic D, 2022. Yeni Seçici Fosfoinositid 3-Kinaz Gama İnhibitörlerin *İn Siliko* Yaklaşımlarla Belirlenmesi. İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 12(2): 957-966.

To Cite: Kilic D, 2022. Determination of Novel Selective Phosfoinositide 3-Kinase Gamma Inhibitors by *In Silico* Approaches. Journal of the Institute of Science and Technology, 12(2): 957-966.

Yeni Seçici Fosfoinositid 3-Kinaz Gama İnhibitörlerin *İn Siliko* Yaklaşımlarla Belirlenmesi

Deryanur KILIÇ^{1*}

ÖZET: Lipid kinaz fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) izoformları arasındaki ATP bağlanma bölgelerinin yüksek sekans homolojisi göz önüne alınarak, PI3K γ 'nin seçici inhibitörleri geliştirilmiştir. Bu çalışmada ise bilinen seçici inhibitörünün PI3K γ enzimine bağlanma afinitesini arttırmak için R-grubu enumerasyon kitaplık taraması gerçekleştirildi. Glide SP/XP doking protokollerine tabi tutularak sanal tarama yapıldı. Taramayla belirlenen moleküller ile PI3K γ proteini arasındaki etkileşimler incelendi. Ayrıca bu moleküllerin ADME analizleri yapıldı ve hedef moleküller (**3**, **4**) belirlendi. Bu hedef moleküllerin potansiyel PI3K γ seçici inhibitörleri olabileceği *in siliko* yaklaşımlarla belirlendi. Ayrıca bu hedef moleküller, PI3K γ proteinini hedef alan diğer moleküllerin tasarlanması için öncü moleküller olarak da kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: PI3K γ , sanal tarama, inhibitör

Determination of Novel Selective Phosfoinositide 3-Kinase Gamma Inhibitors by *In Silico* Approaches

ABSTRACT: In view of the high sequence homology of the ATP binding sites between the lipid kinase phosphoinositide 3-kinase (PI3K) isoforms, selective inhibitors of PI3K γ have been developed. In this study, R-group enumeration library screening was performed to increase the binding affinity of the known selective inhibitor to the PI3K γ enzyme. Virtual screening was performed using Glide SP/XP docking protocols. The interactions between the molecules identified by screening and the PI3K γ protein were examined. In addition, ADME analyzes of these molecules were performed and hit molecules (**3**, **4**) were determined. It was determined by *in silico* approaches that these hit molecules could be potential PI3K γ inhibitors. In addition, these hit molecules can be used as lead to design other molecules targeting the PI3K γ protein.

Keywords: PI3K γ , virtual screening, inhibitör

¹ Deryanur KILIÇ ([Orcid ID: 0000-0002-9115-136X](https://orcid.org/0000-0002-9115-136X)), Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Erzurum, Türkiye

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Deryanur KILIÇ, e-mail: deryanurerdem@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Fosfoinositid 3-kinazlar (PI3K'ler), fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfat üretmek için 3 konumunda fosfatidilinositolün fosforilasyonunu katalize eden bir lipid kinaz ailesidir. Üretilen bu fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfat hücre büyümesi, farklılaşma, çoğalma, hayatta kalma ve göçün düzenlenmesini etkilemek için efektör proteinlerle etkileşime girer (Cantley, 2002; Hawkins ve ark., 2006). PI3K'ler yapıları ve substrat özgüllükleri göz önüne alınarak üç sınıfa ayrılmaktadır. İlk sınıfta PI3K α , PI3K β , PI3K γ ve PI3K δ yer almaktadır. Bu sınıftaki üyeler büyük ölçüde homolojiye sahip katalitik alt birimlerden oluşan heterodimerik komplekslerdir. Ayrıca bunlar düzenleyici bir alt birime bağlanmaktadır (Vanhaesebroeck ve ark., 2010; Fritsch ve ark., 2013).

PI3K γ ve PI3K δ 'nin bidentat inhibitörleri kanser tedavisi için araştırılmaktadır (Porcu ve ark., 2014; Okkenhaug ve ark., 2016). PI3K γ 'nin seçici inhibisyonu, hastalık ve yaralanmaya karşı beynin yerleşik bağışıklık savunması olan Mikroglia'nın etkisini engelleyerek bağışıklık modüle edici aktiviteye sahip olabilir. Çoklu Skleroz (MS) gibi nörodejeneratif hastalıklarda mikroglia immün aktivasyona maruz kalabilir. Aşırı aktive olan mikroglia, sitokinler, kemokinler ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi proinflatuar mediatörleri salgılayarak nörodejenerasyona katkıda bulunur (Rommel ve ark., 2007; Perry ve Holmes, 2014).

Li ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PI3K γ inhibitörü AS-60485023 ile sistemik tedavinin, CNS' de sızan lökositlerin sayısını azalttığı ve deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE) klinik semptomları hafiflettiği gösterilmiş ve tedavi edilen EAE farelerinin omurilikinde miyelinasyon ve akson sayısında artış olduğu görülmüştür (Li ve ark., 2013). Bu sonuçlar PI3K γ inhibisyonunun MS tedavisi için faydalı olabileceğini göstermektedir. Geleneksel yöntemlerle bu yapısal özellikleri moleküler düzeyde ortaya çıkarmak zordur. Bu nedenle, bilgisayar destekli ilaç tasarımı, yüksek derecede seçiciliğe sahip PI3K γ inhibitörlerinin keşfine veya tasarımına yardımcı olmak için uygun bir seçimdir (Tang ve ark., 2014; Zhu ve ark., 2019; Taha ve ark., 2014). Bu amaçla bu çalışmada potansiyel yeni PI3K γ inhibitörlerinin belirlenmesi amaçlandı ve hesaplamalı olarak yeni potansiyel PI3K γ inhibitörleri belirlendi.

MATERYAL VE METOT

Ligand ve Protein Hazırlanması

Protein Veri Bankası'nda (www.rcsb.org) depolanan 2,31 Å çözünürlüklü bir pirolopiridinon inhibitörüne bağlı fosfoinositid 3-Kinaz gama reseptörün kristal yapısı (PDB-ID: 6C1S) kullanılarak sanal tarama çalışması yapıldı (Come ve ark., 2018). Fosfoinositid 3-Kinaz gama reseptör kristal yapısı, Schrödinger protein hazırlama sihirbazı aracı kullanılarak hazırlandı. Süreç boyunca, eksik yan zincirler ve halkalar Prime kullanılarak birleştirildi. Amino asit rezidüleri ve ligand için orijinal olanlar silindikten sonra hidrojen atomları eklendi. ASP, GLU, ARG, LYS ve HIS'in protonasyon ve tautomerik durumları, PROPKA kullanılarak pH 7,4'e uyacak şekilde ayarlandı. ASN ve GLN rezidülerinin olası yönelimleri oluşturuldu. Ligandın 5,0 Å ötesindeki aktif bölge su molekülleri silindi, ardından protein konformasyonunun optimizasyonu ve minimizasyonu yapıldı. Daha sonra, protein-ligand kompleksi, OPLS4 kuvvet alanı kullanılarak geometri iyileştirmesine tabi tutuldu (Sastry ve ark., 2013; Jacobson ve ark., 2002).

Tüm ligand molekülleri, her giriş yapısından çeşitli iyonizasyon durumları, tauomerler, stereo kimyasal özellikler ve halka konformasyonları ile birkaç yapı üretebilen LigPrep sihirbaz aracı kullanılarak hazırlandı. OPLS4 kuvvet alanı, ligandların düşük enerjili konformasyonlarını üreten

optimizasyon için kullanıldı (Schrödinger Release 2021-4: LigPrep, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021).

Sanal Kütüphanenin Hazırlanması ve Sanal Tarama

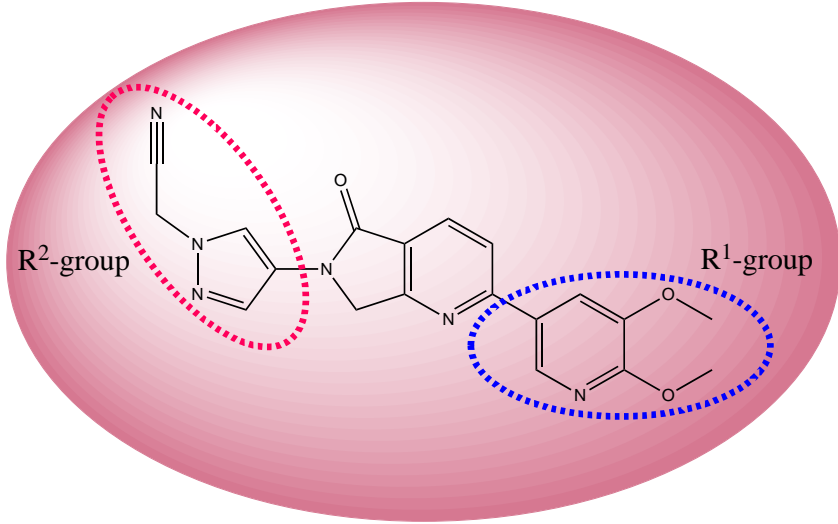
Hazırlanan sanal kitaplık, Maestro kullanıcı arayüzü üzerinden erişilebilen Glide sanal tarama iş akışında (VSW) doking ve puanlama algoritmaları kullanılarak filtrelendi. Glide VSW'de ilk olarak Glide standart hassaslığı (Glide SP) doking kullanıldı ve en yüksek puan alan moleküllerin yalnızca yüzde 5'i korundu ve bu moleküller Glide ekstra hassas (XP) algoritmaları kullanılarak tarandı yüzde 20'si korundu. Tüm aşamalarda, en iyi bağlanma pozu için çoklu konformasyon aramasıyla esnek ligand dokingleri gerçekleştirildi. Ligand başına 4 poz korundu, ancak burada yalnızca en iyi poz rapor edildi. Sonuç olarak Glide XP sonuçları elde edildi ve skorlar molekülleri sıralamak için kullanıldı (Friesner ve ark., 2004; Halgren ve ark., 2004; Friesner ve ark., 2006).

ADME Tahmini

Maestro Schrödinger Qikprop modülü ile stars, CNS, mol_MW, dipol, SASA, donorHB, accptHB, QPlogPo/w, QPlogS, QPlogHERG, QPPCaco, QPlogBB, QPlogKp, Percent Human Oral Absorption, RuleOfFive ve RuleOfThree gibi bazı yaygın moleküler tanımlayıcılar ile ADME özellikleri hesaplandı (Schrödinger Release 2021-4: QikProp, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021).

BULGULAR VE TARTIŞMA

PI3K γ proteinin X-ray kristalografik (PDB-ID: 6C1S) yapı ligandı azaisoindolinon molekülünün (Şekil 1) proteine bağlama özelliğini artırmak için R¹ ve R² grup türevlendirmeleri yapılarak kitaplık oluşturuldu. Bu kitaplık da bulunan 1364 molekül içerisinde PI3K γ proteine ilgisi en fazla olan molekülleri tespit etmek amacıyla sanal tarama yapıldı. Tarama sırasında Glide SP/XP doking algoritmaları kullanıldı ve proteine en fazla ilgisi olan yirmi beş molekül tespit edildi. Bu moleküller ve Glide gskorları Şekil 2'de verildi. Bu skorların -10,247 ile -8,871 kcal mol⁻¹ aralığında değiştiği gözlemlendi. Ayrıca PI3K γ inhibitörü olarak bilinen ko-kristal ligand (Şekil 1) Glide XP ile dock edildi ve skoru -7,889 kcal mol⁻¹ olarak belirlendi. Sabbah ve grubu tarafından yapılan çalışmada, bilinen 33 PI3K inhibitörünün PI3K γ ile etkileşimlerinin ayrıntılı olarak incelenmesi için Glide doking çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen doking skorlarının -13,05 ile -5,73 arasında değiştiği belirlenmiştir (Sabbah ve ark., 2010). Zhu ve grubunun yaptığı bir çalışmada ise sanal tarama sonucu belirlenen JN-KI3 bileşiğinin seçici PI3K γ inhibitörü ve Glide skorun -7,841 kcal mol⁻¹ olduğu belirlenmiştir (Zhu ve ark., 2019). Bu çalışmada PI3K γ proteinine en fazla ilgisi olduğu belirlenen bileşiklerin skorlarının yukarıda bahsi geçen çalışmalarda belirlenen inhibitörlerin Glide skorların içerisinde olması bu bileşiklerin potansiyel PI3K γ inhibitörü olabileceğini göstermektedir. Böylece sanal tarama sonucu elde edilen türevlerin proteine ilgisinin daha fazla olduğu sonucuna varıldı.



Şekil 1. Fosfoinositid 3-kinaz gama inhibitörü pirolopiridinon inhibitörünün R¹ ve R² grupları

glide gscore -10.247	glide gscore -10.162	glide gscore -10.099	glide gscore -10.143	glide gscore -9.833
glide gscore -9.914	glide gscore -9.914	glide gscore -9.381	glide gscore -9.418	glide gscore -9.371
glide gscore -9.353	glide gscore -9.321	glide gscore -9.321	glide gscore -9.22	glide gscore -9.135
glide gscore -9.095	glide gscore -9.029	glide gscore -9.02	glide gscore -9.424	glide gscore -9.424
glide gscore -8.995	glide gscore -8.993	glide gscore -8.881	glide gscore -8.871	

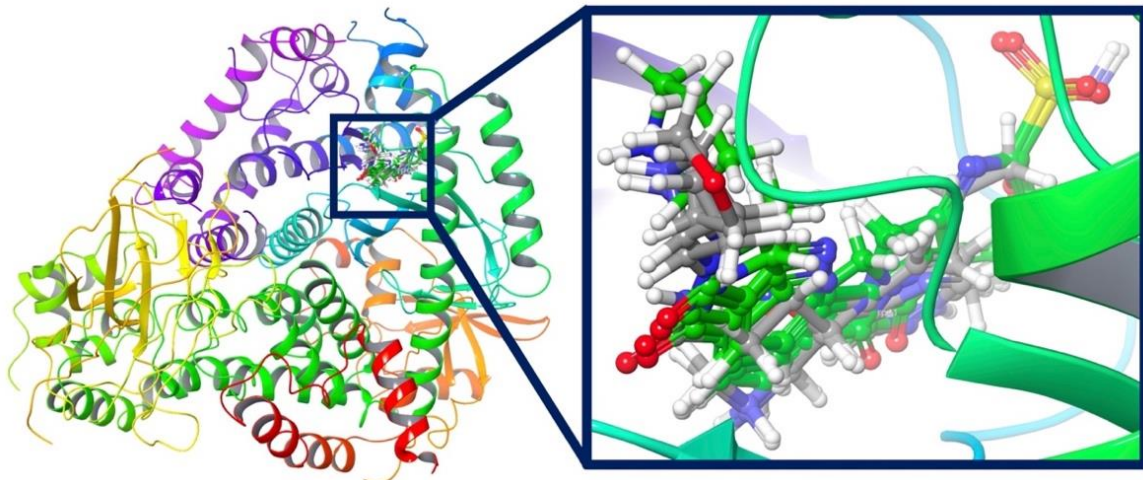
Şekil 2. Sanal tarama sonucu belirlenen proteine ilgisi en fazla olan yirmi beş molekül ve Glide gskorları

QikProp aracılığıyla hesaplamalı olarak ADME (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Boşaltım) özellikleri analiz edildi. ADME analizi, molekülün ilaç benzerliğinin yanı sıra fizikokimyasal özelliklerini ve biyolojik işlevlerini belirler. Bu yüzden ADME analizi ilaç moleküllerinin etkinliğinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. MW, dipol, IP, EA, SASA, FOSA, FISA, PISA, WPSA, PSA, volume, #rotor, donorHB, accptHB, glob, QPpolrz, QPlogPC16, QPlogPoct, QPlogPw, QPlogPo/w, logS, QPLogKhsa, QPlogBB, #metabol gibi parametrelerin benzer ilaçlarla kıyaslanması sonucu #stars sayıları, CNS, moleküler ağırlık (mol_MW), dipol, solventle erişilebilir yüzey alanı (SASA), hidrojen bağı donörü (donorHB) ve alıcı özellikleri (accptHB), oktanol/su katsayısı (QPlogPo/w), suda çözünürlük (QPlogS), HERG K⁺ kanallarının bloke edilmesi için tahmini IC₅₀ değeri (QPlogHERG), tahmini Caco-2 hücre geçirgenliği (QPPCaco), tahmini beyin/kan bölme katsayısı (QPlogBB), tahmini cilt geçirgenliği (QPlogKp), tahmin edilen insan oral absorpsiyon yüzdesi (Percent Human Oral Absorption), Lipinski'nin beş kuralı (RuleOfFive), Jorgensen üç kuralı (RuleOfThree) gibi tanımlayıcıların değerleri tespit edildi ve Çizelge 1'de sunuldu. Zhu ve arkadaşlarının belirlediği hedef bileşik JN-KI3'ün ADMET özellikleri de incelenmiş ve tamamının kabul edilebilir aralıklarda olduğu belirlenmiştir (Zhu ve ark., 2019). Bu çalışma için de incelenen ADME değerlerinin tamamının kabul edilebilir aralıklarda olduğu belirlendi. Bu yirmi beş molekülün Glide doking çalışması sonucunda elde edilen pozları kullanılarak protein üzerindeki konumları 3 boyutlu olarak sunuldu (Şekil 3). Ayrıca Glide gskoru 10.000 kcal mol⁻¹'den büyük olan dört molekül ve referansın (Şekil 1) proteinle yaptığı etkileşimler iki boyutlu olarak sunuldu (Şekil 4). Bu iki boyutlar incelendiğinde, 1 nolu molekülün R¹ grubu (piridin) Val 882 rezidüsü ile R² grubu (tetrahidrofuran) Ser806 rezidüsü ile sadece birer hidrojen bağı yaptığı, 2 nolu molekülün ise R¹ grubu (metansülfonamid) Ala885 bir hidrojen bağı yaptığı, R² grubu (piperidin) ise Glu880 ile bir hidrojen bağı ve Tyr867 ile pi- katyon etkileşimi yaptığı belirlendi. Ayrıca 2 nolu molekülün ana iskeletinin (pirolopiridinon) Trp812 ile pi-pi ve Val882 ile bir hidrojen bağı yaptığı gözlemlendi. 3 nolu molekülün R¹ grubu (piridin) Val882 ile bir hidrojen bağı, R² grubu ise (pirolidin) bir hidrojen bağı ve bir tuz köprüsü oluşturduğu belirlendi. 4 nolu molekülün R¹ grubu (metansülfonamid) Ala885 ile bir hidrojen bağı, R² grubu (morfolin) ise Glu 880 ile bir hidrojen bağı ve bir pi-katyon etkileşim oluşturduğu gözlemlendi. Ayrıca 4 nolu molekülün ana iskeleti (pirolopiridinon) Val 882 ile bir hidrojen bağı ve Trp 812 ile bir pi-pi etkileşimi oluşturduğu belirlendi. Referans molekülün R¹ grubu (2,3-dimetokspiridin) Lys 833 ve bir su molekülü ile birer hidrojen bağı, R² (2-(1H-pirazol-1-il) asetonitril) grubunun ise Trp812 ile pi-pi etkileşimi oluşturduğu belirlendi. Ayrıca referans molekülün ana iskeletinin (pirolopiridinon) Val 882 rezidüsü ile bir hidrojen bağı ve Tyr 867 rezidüsü ile pi-pi etkileşimi oluşturduğu tespit edildi. Sonuç olarak 1, 2, 3 ve 4 nolu moleküllerin protein rezidüleri ile oluşturduğu etkileşimler referans molekülün etkileşimleri ile kıyaslandığında, 3 ve 4 nolu moleküllerin referans moleküldeki gibi ana iskeletlerinin bir pi-pi ve bir hidrojen bağı oluşturdukları belirlendi. Ayrıca referans molekülün R¹ grubunun iki hidrojen bağı oluşturduğu fakat 3 ve 4 nolu moleküllerin sadece bir hidrojen bağı oluşturduğu belirlendi. Referans molekülün R² grubu sadece bir pi -pi bağı oluşturmaktayken, 3 ve 4 nolu moleküllerin R² gruplarının bir hidrojen bağı bir pi-katyon etkileşimi oluşturduğu belirlendi. Bilinen 33 PI3Kγ inhibitörünün etkileştiği rezidüleri ise (Ala 805, Ser 806, Lys 807, Lys 833, Asp 841, Val 882, Glu 880, Lys 890, Asn 951, Asp 964) olarak belirlenmiştir (Sabbah ve ark., 2010). Zhu ve grubu tarafından yapılan sanal tarama sonucu belirlenen hedef bileşik JN-KI3'ün PI3Kγ protein (Val 882, Thr 886, Thr 887) rezidüleri ile etkileştiği belirlenmiştir (Zhu ve ark., 2019). Çalışmalarda bahsi geçen rezidülerin, 3 ve 4 nolu bileşiklerin etkileştiği rezidülerle (Glu 880, Val 882, Asp 964) ortaklıkların olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak 3 ve 4 nolu moleküllerin R² grup etkileşimlerinin referansa kıyasla fazla olması ve bilinen inhibitörler ile ortak etkileşimlere sahip

Çizelge 1 Sanal tarama sonucu belirlenen proteine ilgisi en fazla olan yirmi beş molekülün ADME özellikleri

Molekül	#stars	CNS	mol_MW	dipol	SASA	donorHB	acctHB	QPlogPo/w
1	0	0	281.313	4.043	520.721	0	7.200	1.353
2	0	-2	296.343	3.764	523.545	3.000	10.000	-1.223
3	0	1	280.329	4.513	548.100	0	6.000	1.443
4	0	-2	298.316	3.405	514.495	3.000	11.700	-1.923
5	0	0	266.302	4.829	521.965	0	4.500	2.303
6	0	-1	255.279	8.331	500.145	1.000	5.000	1.615
7	0	-1	255.279	8.331	500.145	1.000	5.000	1.615
8	0	-1	261.280	7.014	473.414	2.000	8.200	0.082
9	1	-1	297.331	2.616	519.226	3.000	10.500	-2.093
10	0	-1	260.295	6.257	498.548	3.000	8.000	-0.516
11	0	0	281.313	2.988	513.252	0	7.200	1.269
12	0	0	269.305	4.867	523.778	0	6.500	1.515
13	0	0	269.305	4.867	523.778	0	6.500	1.515
14	0	0	311.358	3.580	548.233	2.000	10.500	-1.479
15	0	-1	311.355	4.321	528.562	1.000	10.200	-0.120
16	0	1	245.280	5.623	496.297	0	6.500	0.188
17	0	0	270.290	3.237	540.648	0	7.200	1.319
18	0	-2	297.328	4.517	521.771	2.000	10.200	-0.595
19	0	1	283.332	7.907	529.818	2.000	7.500	0.613
20	0	1	283.332	7.907	529.818	2.000	7.500	0.613
21	0	0	270.290	3.271	495.742	0	7.200	0.999
22	0	1	245.280	5.507	497.910	1.000	7.500	0.045
23	0	-2	295.356	2.925	531.647	2.000	8.500	0.189
24	0	-2	261.280	8.230	498.067	2.000	8.200	0.086
Aralıklar	0-5	- 2(İNaktif), +2(aktif)	130.0- 725.0	1.0- 12.5	300.0- 1000.0	0.0-6.0	2.0-20.0	-2.0-6.5

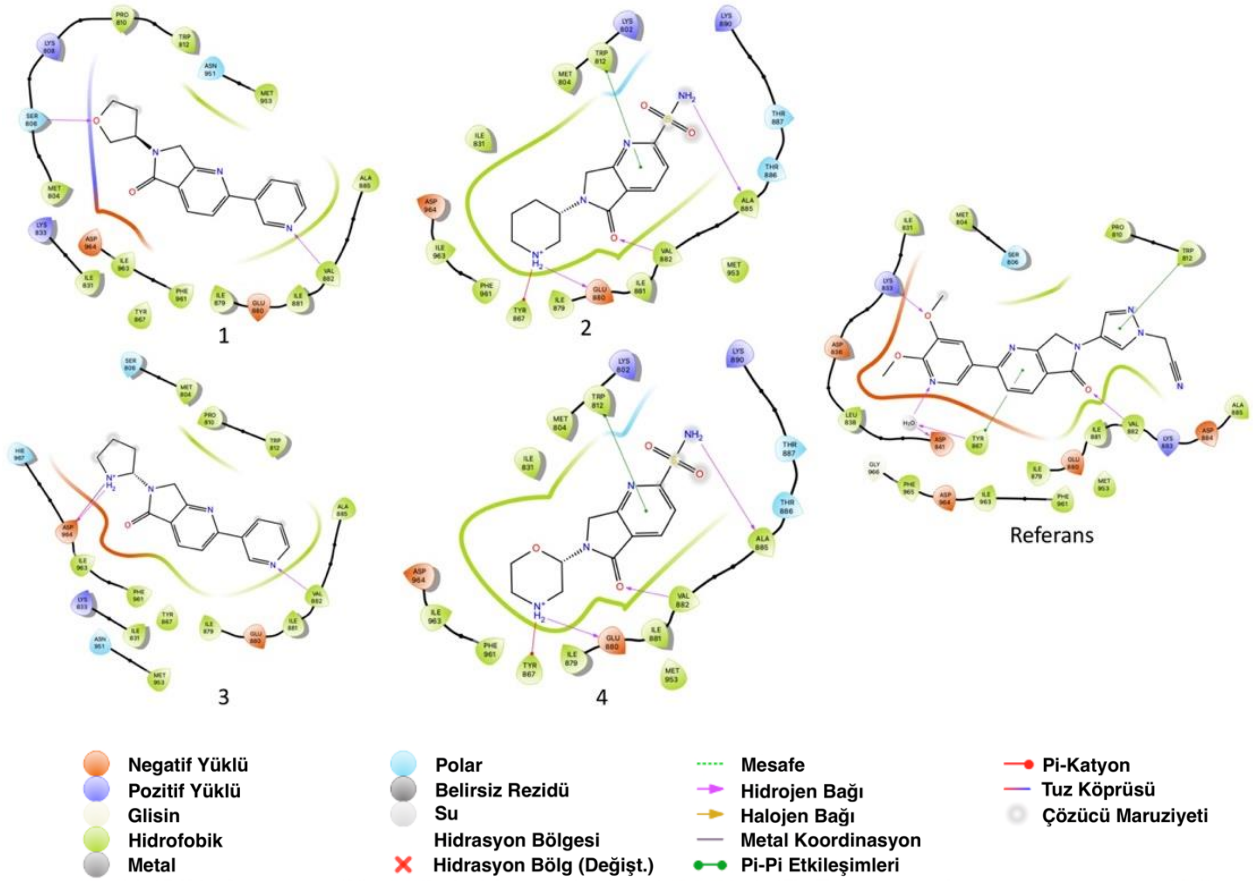
olması, bu moleküllerin protein ile olan etkileşimlerinde kararlı durum dinamikleri gösterebileceğini ve böylece potansiyel PI3K γ inhibitörleri olabileceklerini göstermektedir.



Şekil 3. Sanal tarama sonucu belirlenen proteine ilgisi en fazla olan yirmi beş molekülün PI3K γ proteini üzerindeki 3B gösterimi

Çizelge 1 Sanal tarama sonucu belirlenen proteine ilgisi en fazla olan yirmi beş molekülün ADME özellikleri (Devamı)

Molekül	QPlogS	QPlogHERG	QPPCac	QPlogBB	QPlogKp	Percent Human Oral Absorption	Rule Of Five	Rule Of Three
1	-2.152	-4.879	1570.286	-0.249	-2.120	92.071	0	0
2	-1.464	-5.022	17.198	-1.241	-7.300	41.898	0	1
3	-2.080	-5.989	219.857	-0.141	-4.666	77.313	0	0
4	-1.033	-5.014	16.853	-1.248	-7.318	37.640	0	1
5	-3.589	-5.135	766.752	-0.580	-2.724	92.060	0	0
6	-3.675	-4.762	374.269	-0.803	-3.624	82.457	0	0
7	-3.675	-4.762	374.269	-0.803	-3.624	82.457	0	0
8	-2.377	-3.641	254.472	-0.892	-4.209	70.480	0	0
9	-0.094	-5.776	3.180	-0.978	-9.616	23.681	0	1
10	-1.667	-4.790	34.079	-0.829	-6.794	51.354	0	0
11	-2.011	-4.811	1571.844	-0.241	-2.120	91.588	0	0
12	-2.739	-4.930	1274.897	-0.298	-2.504	91.397	0	0
13	-2.739	-4.930	1274.897	-0.298	-2.504	91.397	0	0
14	-248	-5.834	7.400	-0.653	-8.939	33.841	0	1
15	-2.095	-4.031	312.719	-0.963	-3.997	70.904	0	0
16	-0.836	-4.917	128.169	-0.316	-5.677	65.774	0	0
17	-2.693	-5.508	1476.356	-0.280	-2.220	91.392	0	0
18	-2.404	-4.270	111.645	-1.430	-4.831	60.113	0	0
19	-2.309	-5.517	138.311	-0.245	-5.355	68.850	0	0
20	-2.309	-5.517	138.311	-0.245	-5.355	68.850	0	0
21	-1.842	-4.528	1478.710	-0.191	-2.377	89.533	0	0
22	-1.447	-4.954	115.212	-0.366	-5.763	64.107	0	0
23	-2.977	-4.321	128.562	-1.384	-4.709	65.804	0	0
24	-2.723	-4.174	215.712	-1.068	-4.346	69.220	0	0
Aralıklara	-6.5-0.5	<-5	<25 zayıf, >500 güçlü	-3.0-1.2	-8.0- 1.0	>80% yüksek <25% zayıf	max 4	max 3



Şekil 4. Proteine ilgisi en yüksek olan 4 molekül ve referans molekülün proteinle etkileşimlerinin 2B gösterimi

SONUÇ

Bu çalışmada PI3K γ inhibitörü olarak bilinen ve protein ile X-ray kristalografik yapısı bulunan bir inhibitör seçildi. Bu inhibitörün R¹ ve R² grupları türevlendirilerek 1364 yeni molekül oluşturuldu. Oluşan bu inhibitörlerin PI3K γ proteinine olan ilgilerine göre sıralama yapıldı ve en iyi yirmi beş molekül belirlendi. Bu yirmi beş molekülün ADME özellikleri incelendi ve hepsinin istenilen aralıklarda olduğu tespit edildi. Son olarak Glide gskoru 10.000 kcal mol⁻¹ ve üzeri olan dört molekülün iki boyutlu etkileşimleri referans molekülle kıyaslandı ve 3, 4 moleküllerin potansiyel PI3K γ inhibitörleri olabileceği belirlendi.

Çıkar Çatışması

Makalenin planlanması, yürütülmesi ve yazılması sırasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederim.

Yazar Katkısı

Makalenin planlanmasının, yürütülmesinin ve yazılmasının makalenin tek yazarı olarak tarafımdan yapıldığını beyan ederim.

KAYNAKLAR

- Cantley LC, 2002. The Phosphoinositide 3-Kinase Pathway. *Science* 296, 1655–1657.
- Come JH, Collier PN, Henderson JA, Pierce AC, Davies RJ, Le Tiran A, O'Dowd H, Bandarage UK, Cao J, Deininger D, Grey R, 2018. Design and Synthesis of a Novel Series of Orally Bioavailable, CNS-Penetrant, Isoform Selective Phosphoinositide 3-Kinase Γ (PI3K γ) Inhibitors with Potential For The Treatment of Multiple Sclerosis (MS). *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(12): 5245-5256.
- Friesner RA, Banks JL, Murphy RB, Halgren TA, Klicic JJ, Mainz DT, Repasky MP, Knoll EH, Shaw DE, Shelley M, Perry JK, Francis P, Shenkin PS, 2004. Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 1. Method and Assessment of Docking Accuracy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(7): 1739–1749.
- Friesner RA, Murphy RB, Repasky MP, Frye LL, Greenwood JR, Halgren TA, Sanschagrin PC, Mainz DT, 2006. Extra Precision Glide: Docking and Scoring Incorporating a Model of Hydrophobic Enclosure for Protein-Ligand Complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(21): 6177–6196.
- Fritsch R, de Krijger I, Fritsch K, George R, Reason B, Kumar MS, Diefenbacher M, Stamp G, Downward J, 2013. RAS and RHO Families of Gtpases Directly Regulate Distinct Phosphoinositide 3-Kinase Isoforms. *Cell*, 153(5): 1050–1063.
- Halgren TA, Murphy RB, Friesner RA, Beard HS, Frye LL, Pollard WT, Banks JL, 2004. Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 2. Enrichment Factors in Database Screening. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(7): 1750–1759.
- Hawkins PT, Anderson KE, Davidson K, Stephens LR, 2006. Signalling Through Class I PI3Ks in Mammalian Cells. *Biochemistry Society Transactions*. 34(5): 647–662.
- Jacobson MP, Friesner RA, Xiang Z, Honig B, 2002. On the Role of Crystal Packing Forces in Determining Protein Sidechain Conformations. *Journal of Molecular Biology*, 320(3): 597-608.
- Li D, Park D, Abdul-Muneer PM, Xu B, Wang H, Xing B, Wu D, Li S, 2013. PI3K γ Inhibition Alleviates Symptoms and Increases Axon Number in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Mice. *Neuroscience*, 253, 89–99.
- Okkenhaug K, Graupera M, Vanhaesebroeck B, 2016. Targeting PI3K in Cancer: Impact on Tumor Cells, Their Protective Stroma, Angiogenesis, and Immunotherapy. *Cancer Discovery*, 6, 1090–1105.
- Perry VH, Holmes C, 2014. Microglial Priming in Neuro- Degenerative Disease. *Nature Reviews Neurology*, 10, 217–224.
- Porcu P, Flinn I, Kahl BS, Horwitz SM, Oki Y, Byrd J C, Sweeney J, Allen K, Faia K, Ni M, Stern HM, Kelly P, O'Brien S, 2014. Clinical Activity of Duvelisib (IPI-145), A Phosphoinositide- 3-Kinase- Δ, Γ Inhibitor, in Patients Previously Treated with İbrutinib. *Blood*, 124(21), 3335.
- Rommel C, Camps M, Ji H, 2007. PI3K δ and PI3K γ : Partners in Crime in Inflammation in Rheumatoid Arthritis And Beyond? *Nature Reviews Immunology*, 7(11): 191–201.
- Sabbah D. A, Vennerstrom J.L, & Zhong, H. 2010. Docking Studies on Isoform-Specific Inhibition of Phosphoinositide-3-Kinases. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 50(10): 1887-1898.
- Sastry GM, Adzhigirey M, Day T, Annabhimoju R, Sherman W, 2013. Protein and Ligand Preparation: Parameters, Protocols, and Influence on Virtual Screening Enrichments, *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 27(3), 221-234.

- Taha MO, Al-Sha'er MA, Khanfar MA, Al-Nadaf AH, 2014. Discovery of Nanomolar Phosphoinositide 3-Kinase Gamma (PI3K γ) Inhibitors Using Ligand-Based Modeling and Virtual Screening Followed by *in vitro* Analysis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 84, 454-465.
- Tang J, Zhu J, Yu Y, Zhang Z, Chen G, Zhou X, Qiao C, Hou T, Mao X, 2014. A Virtual Screen Identified C96 as A Novel Inhibitor of Phosphatidylinositol 3-Kinase that Displays Potent Preclinical Activity Against Multiple Myeloma *in vitro and in vivo*. *Oncotarget*, 5(11): 3836-3848.
- Vanhaesebroeck B, Guillermet-Guibert J, Graupera M, Bilanges B, 2010. The Emerging Mechanisms of Isoform-Specific PI3K Signaling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11, 329–341.
- Zhu J, Li K, Xu L, Cai Y, Chen Y, Zhao X, Li H, Huang G, Jin J, 2022. Discovery of Novel Selective PI3K γ Inhibitors Through Combining Machine Learning-Based Virtual Screening with Multiple Protein Structures and Bio-Evaluation. *Journal of Advanced Research*, 36, 1-13.
- Zhu J, Wang M, Yu Y, Qi H, Han K, Tang J, Zhang Z, Zeng Y, Cao B, Qiao C, Zhang H, 2019. Correction: A Novel PI3K Inhibitor PIK-C98 Displays Potent Preclinical Activity Against Multiple Myeloma. *Oncotarget*, 10 (65): 7010-7011.