



RASYONEL İLAÇ TASARIMINDA MOLEKÜLER MEKANİK VE MOLEKÜLER DİNAMİK YÖNTEMLERİN KULLANILMA AMACI

*THE AIM OF IMPLEMENTATION OF THE MOLECULAR MECHANIC AND THE
MOLECULAR DYNAMIC METHODS IN RATIONAL DRUG DESIGN*

Dilara EREN*, İsmail YALÇIN

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya A.D., 06560, Yenimahalle, Ankara,
Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu derlemenin amacı Rasyonel İlaç Tasarımında kullanılan Moleküler Mekanik ve Moleküler Dinamik yöntemlerinin incelenmesi, yöntemlerin temelini araştırılması, avantaj ve dezavantajlarının ortaya konmasını sağlamaktır.

Sonuç ve Tartışma: Yeni ilaç etken maddesi keşfi Farmasötik Kimya'nın temel ilgi alanıdır. Yeni ilaç etken maddesi keşfinde kullanılan Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı Yöntemleri günümüzde dikkat çeken yöntemlerdir. Bu yöntemler arasında kullanılan Moleküler Dinamik (MD) moleküller ve atomların bir araya gelerek etkileştikleri sistemin zaman içindeki gelişimini tahmin etmekte kullanılan bir bilgisayar simülasyonu (benzetim) metodudur ve MD'nin dayandığı temel fikir moleküllerin zamana bağlı veya zamandan bağımsız mikroskobik davranışlarını simülasyonlarla gözlemleyerek oluşabilecek biyolojik aktiviteyi tahmin edilebilmeyi mümkün kılmaktır. 1970'lerden beri moleküler dinamik proteinler ve nükleik asitler gibi makromoleküllerin dinamik ve yapısal özellikleriyle ilgili çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Moleküler Mekanik ise moleküler sistemleri modellemek için klasik mekanik metotları kullanan, sistemin molekül içi ve moleküller arası enerjilerini "kuvvet alanları" oluşturarak hesaplama yöntemidir. Yeni ilaç etken maddesi keşfi zorlayıcı, zaman gerektiren ve pahalı bir süreçtir. Bu sürecin daha kolay hale gelmesi, daha az zaman ve emek harcayarak ve daha ucuz bir şekilde yürütülebilmesi için Moleküler Dinamik ve Moleküler Mekanik Yöntemler ağırlıklı çalışmalar yapılması yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: moleküler dinamik, moleküler mekanik, moleküler modelleme, rasyonel ilaç tasarımı, yeni ilaç keşfi

ABSTRACT

Objective: In this review, it's aimed to view the Molecular Dynamics and Molecular Mechanics methods to use in Rational Drug Design, research the basics, exhibit the advantages and disadvantages of these methods.

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Dilara Eren
e-posta / e-mail: deren@ankara.edu.tr

Result and Discussion: *The discovery of drug active substance is the main research interest of the Pharmaceutical Chemistry. Computer Aided Drug Design Methods are used in the discovery of new drug active substances are the methods attract attention. Molecular Dynamics is the computational simulation method to predict the development of the system that molecules and atoms interact together over time. The basic idea is to make it possible to predict the biological activity that may occur by observing the time dependent or time independent microscopic behavior of molecules. Since 1970's it's been widely used in studies of the dynamic and structural properties of macromolecules such as proteins & nucleic acids. Molecular Mechanics is the method of calculating the intramolecular and intermolecular energies of the system by creating force fields by using classical mechanical methods to model molecular systems. The discovery of new drug is challenging, time consuming and expensive process. These studies should be conducted in order to make this process easier, cheaper, to spend less time and effort.*

Keywords: *molecular dynamics, molecular mechanics, molecular modelling, new drug design, rational drug design*

GİRİŞ

Rasyonel İlaç Tasarımı ve 3D yapı

Hastalıkların tedavi edilmesi için yeni terapötik ajanların rasyonel tasarımı medisinal kimyacıların en çok ilgi gösterdiği alanlardandır. Yıllarca yeni ilaç keşfinde, öncü bir molekülden yola çıkarak istenen biyolojik aktiviteye sahip analog bileşikler bulmak stratejisi uygulanmıştır. Ancak bu süreç, birçok deneme ve hata döngüsünü de içermektedir. Dolayısıyla yorucu ve pahalı bir süreçtir. Bu kısıtlamaları aşarak ilaç geliştirebilmek için geleneksel yöntemler artık hastalıkların altında yatan moleküler süreçlerin araştırılmasını sağlayan daha dolaysız yaklaşımlarla desteklenmektedir. Bu yaklaşımlar rasyonel ilaç tasarımının temelini oluşturur [1-3].

Moleküler süreçlere dayanarak yapılacak ilaç tasarımı için başlangıç noktası; reseptör, enzim ya da nükleik asitler gibi biyomoleküler hedeflerdir. Biyomoleküller, sinyal iletimine veya metabolik süreçlerin değiştirilmesine yol açan protein-protein etkileşimleri veya protein-nükleik asit etkileşimleri aracılığıyla hastalıkların ilerlemesinde kritik bir role sahiptirler. Bu nedenle biyomolekülleri göz önünde bulunduran bir yöntem olan rasyonel ilaç tasarımı ilaçlarla ilişkili problemlerin üstesinden gelmek için önemlidir [1-3].

Moleküller 1970'lerin başına kadar 2 boyutlu oluşumlar olarak değerlendirilmiş ve 2 boyutlu kimyasal çizimler şeklinde tanımlanmıştır [1]. Bu çizimler hangi atomun hangi atomla bağlantılı olduğunu gösterirler. Fakat atomların uzayda düzenlenişini ele almazlar. Oysa moleküller 3 boyutlu oluşumlardır ve stereokimyasal özellikleri vardır [4]. 3D (üç boyutlu) ifade kimyacıların algısını geliştirmiştir ve mevcut kimyasal sezgilerini genişletmeye katkıda bulunmuştur. Böylece, üç boyutlu kantitatif yapı-aktivite ilişkileri (3D-QSAR) kavramları göz önüne alınmaya başlanmıştır. İlaçların biyolojik aktivitelerinin, 3D moleküler özellikleriyle tanımlanabileceği ortaya çıkmıştır. Bu amaçla bilgisayarların grafiksel özellikleri yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır [1].

1. Kompütasyonel (Hesaplamalı) Kimya, Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı ve Moleküler Modelleme

Teorik Kimya, Kompütasyonel Kimya ve Moleküler Modelleme terimlerinin anlamları arasında çok sayıda karışıklık bulunmaktadır [5].

Teorik Kimya, kimyanın matematiksel ifadesi olarak tanımlanabilir [6]. Çoğunlukla kuantum mekanik terimiyle eş anlamlı kabul edilir [5].

Kompütasyonel (hesaplamalı) Kimya ise sadece kuantum mekaniğini değil moleküler mekanik, minimizasyon, simülasyon, konformasyonel analizler ve moleküler sistemlerin davranışlarının anlaşılması için kullanılan diğer bilgisayara dayalı yöntemleri kapsar [5]. Yöntem bilgisayar donanımı ve yazılımlarındaki muazzam gelişmelerden sonra son derece popüler hale gelmiştir [6].

Moleküler Modelleme ise kompütasyonel kimyadan yararlanarak moleküllerin *in silico* ortamda üç boyutlu yapı-etki ilişkilerini analizleyen simülasyon tekniklerini içerir [6].

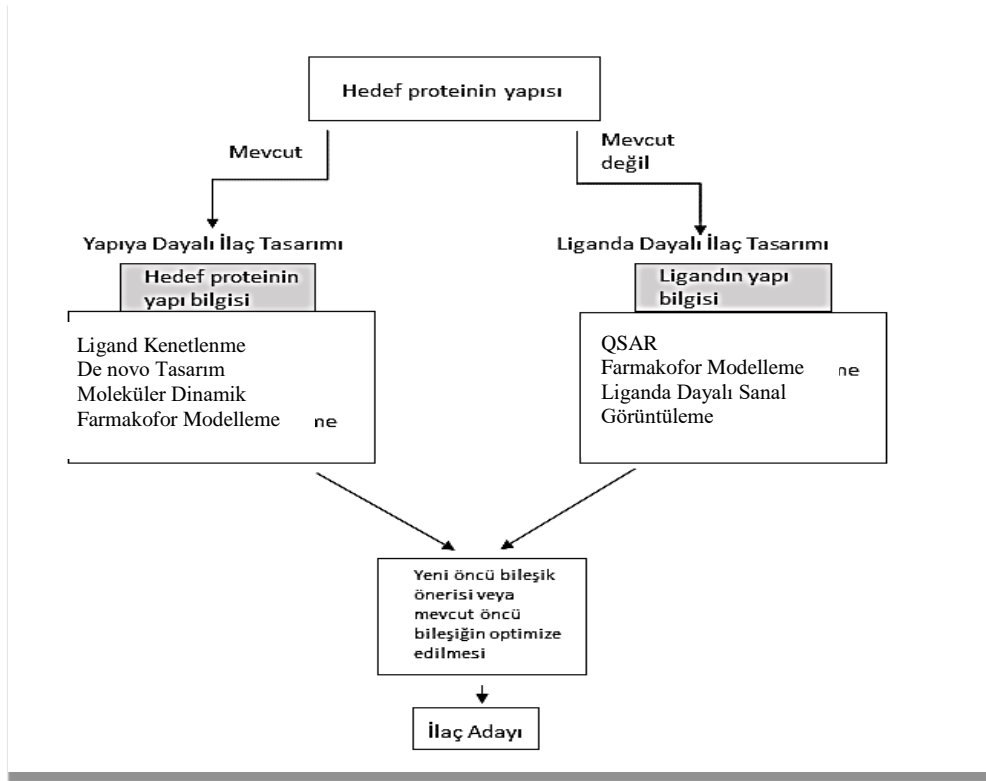
Bilgisayar destekli yöntemler yıllardır ilaç keşfinde merkezi bir rol oynamaktadırlar [7] (Şekil 1). Bu yöntemler bilinen klasik yöntemlerle kıyaslandığında yeni ilaç adayları elde etmede daha hızlı ve daha düşük maliyetlidir [8]. Onaylı birçok ilacın geliştirilmesinde Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (Computer Aided Drug Design - CADD) önemli ölçüde fayda sağlamıştır [7,9].

CADD kompütasyonel kimyayı kullanan moleküler modelleme tekniklerini içeren bir disiplindir. Fizikten ve kompütasyonel kimyadan farklıdır çünkü fizik ve kompütasyonel kimya atomik veya moleküler düzeydeki kimyasal fenomenlerin açıklanmasına odaklanırken CADD buna ek olarak medisinal kimyanın temel sorusu olan şu soruya da cevap arar “Moleküler yapı ile biyolojik etki arasında hangi ilişkiler yer almaktadır?”

CADD, 2 temel misyonla medisinal kimyanın optimizasyonuna katkı sağlar; küçük moleküllerin (ligand) proteine (reseptör) nasıl bağlanacağını tahmin edilmesi ve genellikle ve yaklaşık bağlanma affinitesinin tahmin edilmesi [7,9].

Liganda dayalı ilaç tasarımı: İlgilenilen biyolojik hedefe bağlanacak olan molekülün biliniyor olmasına dayanır. Biyolojik hedefin modeli ona bağlanan moleküllerin yapısına dayanarak oluşturulur ve bu oluşturulan hedefle etkileşebilecek yeni moleküler oluşumlar tasarlanır [10].

Yapıya dayalı ilaç tasarımı: Biyolojik hedefin 3D yapısının bilinmesine dayanır. Biyolojik hedefin 3D yapısı NMR veya X-ray kristallografisi yöntemiyle aydınlatılır. Yapıya dayalı ilaç tasarımı yeni ligandlar tasarlamada temel olarak proteinin yapısını kullanır. Bu yöntemin temeli; iyi bir ligand molekülünün hedefe sıkı bir şekilde bağlanacağı varsayımdır. Bu nedenle potansiyel yeni ligand tasarlamada veya elde etmede temel prensip bilinen bir ligandın hedefe bağlanma affinitesinin tahmin edilmesi ve seçim için bunun bir kriter olarak kullanılmasıdır [11].



Şekil 1. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı yöntemleri

Yapıya dayalı ilaç tasarımında, CADD yönteminin temel hedefi molekülün hedefe bağlanıp bağlanmayacağı veya ne kadar güçlü bağlanacağı ile ilgili tahminde bulunmaktadır [11]. Yani, CADD istenilen biyolojik etkiyi elde etmek için hangi molekülün sentezlenmesi gerektiği ile ilgili tahminler yapmayı hedefler [12].

Reseptör ve ligandın birbirine bağlanabilmesi için belirli konformasyonlarda olmaları gereklidir. Konformasyon, moleküllerin bağlarında herhangi bir değişiklik olmadan tekli bağları etrafında serbest dönüşü ile sahip oldukları 3D uzaysal geometrileridir. Konformasyon değiştikçe molekülün enerjisi ve dolayısıyla kararlılığı değişir. Konformasyon analizi yapılarak moleküllerin (reseptör-ligand, ilaç-protein vb.) bağlanma yüzey enerjilerinin hesaplanması sağlanır. Bu amaçla Moleküler Mekanik ve Moleküler Dinamik ligand konformasyonunun tahmin edilmesinde ve ligand biyolojik hedefe (protein) bağlandığında proteinin konformasyonel değişiminin modellenmesinde en sık kullanılan yöntemlerdir. Semi-ampirik, ab-initio, kuantum kimyasal yöntemler ve yoğun fonksiyonel teoriler moleküler mekanik hesaplamalar için parametrelerin optimize edilmesinde sıklıkla kullanılır ve ayrıca ilaç adayının bağlanma affinitesini etkileyecek elektronik özelliklerinin tahmin edilmesini sağlarlar [11].

1980'lerin başında ilaç sanayisinde CADD için çok büyük bir ilgi vardı. Örneğin; Fortune dergisi 5 Ekim 1981 başlık: Sıradaki endüstriyel devrim, Merck'de ilaçlar bilgisayarlarla tasarlanıyor.

1980lerde ilaç sanayinde yatırımcılar bu alana milyonlarca dolar yatırım yaptılar. 1989-1991 yılları arasında ilaçların tek tek atom atom tasarlanabileceği fikri popüler hale geldi [12].

1990'ların sonlarında CADD yeniden-ivme kazandı. Hedefe dayalı ilaç tasarımı HIV proteaz inhibitörlerinin (ritonavir, indinavir) geliştirilmesinde önemli rol oynamıştır. Daha da fazlası farmakofora dayalı ilaç tasarımıyla yeni ilaç adayları geliştirilmiştir, De novo tasarımıyla ilaç geliştirmeden kullanılmıştır ve Lipinski ve arkadaşları molekülün ilaç olabilmesi için gerekli olan basit kuralları geliştirmişlerdir [12].

Günümüzde artık taxol örneğinde olduğu gibi doğal moleküllerin hiç modifiye edilmeden ilaç olarak kullanılması nadirdir. Çoğu ilaç, keşif programları sayesinde biyomoleküler hedefin tanımlanmasıyla yani rasyonel ilaç tasarım yöntemleri ile elde edilmektedir. Çoğunlukla ilaç keşfinde klinik öncesi çalışmalar sonunda da bu yöntemlerle bazı ufak tefek düzetmeler yapılmaktadır [8].

Modeller, hesaplamaları ve tahminleri kolaylaştırmak için bir sistem ya da sürecin tanımlanmasını genellikle matematiksel terimlerle basitleştiren veya idealleştiren tasarımlardır [5]. Karmaşık matematiksel manipülasyonları gerçekleştirilmeden olayları tahmin etmemizi ve anlamamızı sağlarlar [6]. Modelleme, yapısal / dinamik / termodinamik kalıpları sistematik bir şekilde araştırmak, hipotezleri test etmek ve geliştirmek, deneysel verileri yorumlamak ve genişletmek ve moleküler yapıyı, esnekliği ve işlevleri yöneten temel yasaları daha iyi anlamak ve genişletmek için bir yol sağlar. Moleküler modelleme yöntemi bu nedenlerden dolayı model oluşturarak ve hesaplama yoluyla moleküler yapı ve işlevleri incelemektedir [13].

1.1. Moleküler Dinamik

Moleküler Dinamik (MD) simülasyonlar deneylerin eşdeğeri olarak analitik olarak hesaplanamayan karmaşık sistemlerin dinamik özelliklerini tahmin etmede kullanılarak deney ve teori arasında bir ara yüz oluştururlar [13]. MD simülasyonlar moleküler sistemlerin hareketlerini modellemek için kullanılabilirler. Bu moleküler sistemler proteinler, hücre membranı, DNA, yeterince uzun ve isabetli MD simülasyonları ilaç tasarlayan kişinin laboratuvar deneylerinde gözlenemeyen 3D protein katlanması, protein fonksiyonundan sorumlusu yapısal değişiklikler ve protein-protein veya protein- aday ilaç molekülü arasındaki etkileşimler gibi önemli biyokimyasal olayların gözlenebilmesini sağlar. Bunun gibi simülasyonlar biyoloji ve kimya alanlarındaki cevaplanmamış önemli soruların yanıtlanmasını sağlar. Ayrıca ilaç geliştirme sürecine sürekli katkı sağlar [14,15].

1.1.1. Fikir ve Süreç

Atom ve molekül topluluklarının zamana bağlı gelişimini anlayabilmek için MD yöntemlerden yararlanmak gerekir [4]. MD' nin arkasındaki temel fikir mikroskobik sistemin zamana bağlı davranışını gözlemlemektir [16]. Moleküler dinamik (MD) simülasyonları-protein yapısında bulunan ya da herhangi başka bir sistem içinde yer alan her bir atomun interatomik etkileşimlerini hesaplayarak atomun zaman

içinde nasıl hareket edeceğini öngörür. Bu simülasyonlar, konformasyonel değişim, ligand bağlanması ve protein katlanması da dahil olmak üzere çok çeşitli önemli biyomoleküler prosesleri yakalayabilir ve tüm atomların femtosaniye içindeki geçici çözünlükteki pozisyonlarını ortaya çıkarabilir. Önemli olan bu tür simülasyonların biyomolekülün zaman içinde nasıl tepki vereceğini tahmin edebilmesidir [17].

Sistemin zamana bağlı davranışı Newton'un ikinci kanunun ikinci dereceden diferansiyel eşitliğinin çözülmesiyle elde edilir [16,18]. Newton'un hareket kanunu şunları ifade eder;

- 1- Kütle düz bir çizgide sabit bir hızla üstüne etkiyen kuvvet yoksa hareketine devam eder
- 2- Kuvvet, momentumdaki değişim oranına eşittir
- 3- Her harekete eşit ve zıt yönde bir karşı kuvvet vardır

Newton'un hareket kanunları uygulanarak üç farklı tipte problem çözülebilir. Kolay olan, üzerlerine hiçbir kuvvet etki etmeyen partiküllerin çarpışmasıdır. Bir çarpışmadan bir sonraki çarpışmaya partikülün pozisyonu değişir. İkincisi ve daha karmaşık olan durumda partiküle çarpışmalar arasında sabit bir kuvvet etkir. Bu tip harekete örnek olarak yüklü bir parçacığın değişmeyen bir elektrik alan içinde hareketi verilebilir. Üçüncü durumda ise partikül üzerindeki kuvvet diğer partiküllerin pozisyonuna bağlı olarak değişir. Burada hareketi, parçacıkların hareketinin eşleşmiş doğası nedeniyle analitik olarak tanımlamak imkansız olmasa da, oldukça zordur [17].

MD için önce moleküler sistemin bilgisayarda bir modeli oluşturulur. Daha sonra sistemdeki her bir atom üzerine etkili kuvvetler tahmin edilir. Kuvvetler hesaplandıktan sonra atomların konumları Newton'un hareket kanununa göre değişir [19].

İzole sistemler için, atomlara etki eden kuvvetler, sadece sistemi oluşturan diğer parçacıklarla etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. Klasik MD simülasyonunda, atomik etkileşimlerin altında yatan fiziksel etkiler, uygun şekilde parametreleştirilmiş bir skaler potansiyel enerji fonksiyonu aracılığıyla tanımlanır ve böyle bir gösterimle ortaya çıkan model, kuvvet alanı olarak adlandırılır. Kuvvetler, böyle bir potansiyel enerji fonksiyonunun gradyanı olarak hesaplanabildiği zaman, mekanik sistemin "korunumlu"dur korunumlu olduğu söylenir ve toplam enerji hareketin sabit bir değeridir [18].

MD simülasyonlar birçok açıdan gerçek deneylere benzerler. Gerçek bir deney yaptığımızda çalışmak istediğimiz materyalden örnek alırız, bu örneği ölçüm cihazına bağlarız ve belirli bir zaman aralığında örneğin ilgilendiğimiz özelliğini ölçeriz. MD simülasyonlarda da kesinlikle benzer yol izlenir. Önce örnek hazırlanır. N partikül içeren model sistem seçilir ve Newton'un hareket eşitlikleri bu sistem için, sistemin özellikleri zamanla artık değişmeye kadar çözülür. Denge anından sonra gerçek ölçüm yapılır [20].

MD simülasyonlara giriş yaparken MD'yi basit bir program olarak kabul ederek başlangıç yapmak en kolay yoldur. Program şu adımlarla ilerler:

- Çalışma koşullarının spesifik parametreleri okunur (başlangıç sıcaklığı, partikül sayısı, zaman basamakları)

• Sistem başlatılır. Simülasyonun başlangıcında sistemdeki tüm partiküllere bir başlangıç pozisyonu ve hız atanır. Partikül pozisyonu simüle etmeyi hedeflediğimiz yapıyla uyumlu olarak seçilmelidir.

- Tüm partiküller üzerindeki kuvvetler hesaplanır. MD'nin en çok zaman alan bölümüdür.
- Newton'un hareket kanunları entegre edilir
- Ölçülen değerlerin ortalaması alınır ve program durdurulur [20].

1.1.2. Protein Esnekliği

Moleküler hareket şüphesiz ki ilaç keşfiyle ilişkili bir konudur. Başlangıçta anahtar-kilit modelinde reseptör (protein) donmuş, hareketsiz ve küçük molekül konformasyon değiştiremeyen yapıda olarak kabul edilmiştir. Oysa molekülde hem konformasyonel değişiklikler vardır hem de reseptör ve ligandın titreşim hareketleri vardır [19]. Dolayısıyla tarihi kilit-anahtar mekanizması protein esnekliğini, reseptör ve ligandın karşılıklı adaptasyonunu hesaba katabilmek için el-eldiven kavramına dönüşmüştür [7] (Şekil 2).

1. Anahtar-kilit modeli



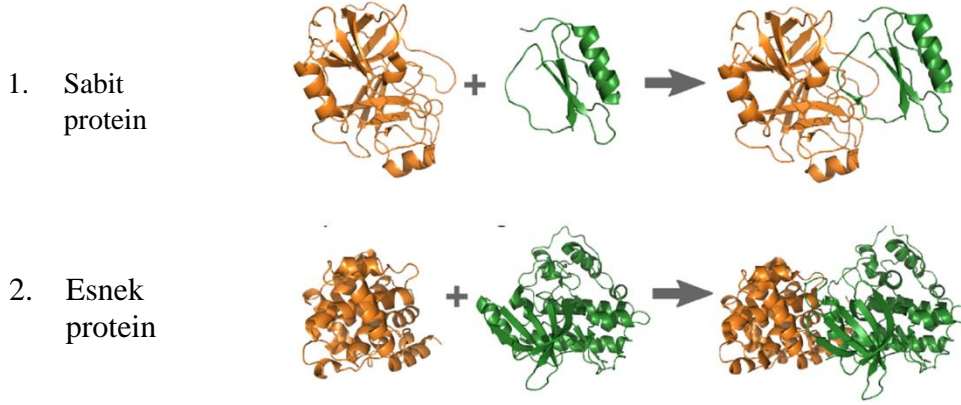
2. El-eldiven modeli



Şekil 2. Reseptör-ligand etkileşim modelleri

Kristallografik yöntemler proteinlerin esnek olmalarının ligand bağlanması için önemli rol oynadığını göstermektedirler [19,21].

Proteinin sadece tek bir konformasyonu bize protein dinamiğiyle ilgili çok az şey söyleyebilir. NMR, X-ray kristallografisi, homoloji modelleme gibi statik yöntemler makromoleküler yapıya dair çok önemli bilgiler sağlamaktadırlar. Ama molekülün tanımlanması ve ilaç bağlanması çok dinamik süreçlerdir. İlaç gibi küçük moleküller (ligand) bir çözelti içinde hedefe yaklaştığında donmuş ve tek bir yapıya bağlanmaz. Onun yerine sabit bir hareket içindeki makromoleküle bağlanır. Bazı nadir durumlarda protein hareketi kısıtlıdır. Ligand anahtarın kilite yerleşmesi gibi statik bir bağlanma cebine yerleşir. Daha tipik olarak ligand dinamik reseptör tarafından örneklenen birçok konformasyonun sadece bir alt kümesine bağlanıp stabilize edebilir. Reseptör hareketi ilacın bağlanmasında esansiyel bir rol oynar [19]. Reseptör ve ligand esnekliği; ilaç bağlanmasını, kinetik ve termodinamik özellikleri doğru olarak tahmin edebilmek için çok önemlidir [16] (Şekil 3).



Şekil 3. Esnek ve sabit proteinin bağlanma sırasındaki farkları

İlaç keşfi için üzerinde çalışılan hedef reseptörler olan biyomoleküllerdeki atomlar da sabit bir hareket içindedirler ve hem moleküler fonksiyonlar hem de intermoleküler etkileşimler molekülün içerdiği dinamiklere bağlıdır. Araştırmacı sadece statik anlık bir görüntü değil (tek bir konformasyon değil) bu biyomolekülleri hareket halinde izleyebilme, onları atom seviyesinde bozabilecek ve nasıl tepki verebileceklerini görebilmeyi ister. Maalesef, tek tek atomların hareketlerini izlemek ve onları istenen şekilde bozmak zordur. Cazip bir alternatif olarak, ilgili biyomoleküllerin atom düzeyinde bir bilgisayar simülasyonu ile çalışmaktır [17].

1.1.3. Tarihçe

Bilgisayar metodlarının ilaç keşfine bu kadar entegre hale gelmesi son 25 yıl içinde olmuştur. İki boyutlu QSAR çalışmalarının ötesine geçip bilgisayarlı kimyasal yapı gösterimi ve bilgisayarlı bileşik, reaksiyon, özellik ve yapı-aktivite veri tabanları ile genişlemiştir [22]. Artık kimyasal çizim için, iki ve üç boyutlu yapıların aydınlatılması için, moleküler görüntüleme için, konformasyonel araştırma için, moleküler dinamik ve biyomoleküler yapının geliştirilmesi için yüksek çözünürlük özelliklere sahip yeni programlar geliştirilmektedir [8].

Moleküler Dinamik simülasyonlar yeni değildirler [8]. Method 1950'lerin sonlarında teorik fiziğin bünyesinde tasarlanmıştır. Ama şu anda kimyasal fizikte, doğa bilimlerinde, biyomoleküllerin modellenmesinde ve son dönemde de ilaç keşfinde kullanılmaktadır [16]. İlk MD simülasyon basit gazların simülasyonu olarak 1917'de de Alder ve Wainrigt tarafından yapılmıştır [5,17,23].

Maddenin 3 fazından modellenmesi en kolay olan gaz fazıdır. Çünkü atomlar birbirinden çok uzaktadırlar ve bu nedenle intermoleküler etkileşimler göz ardı edilebilir. Kristalimsi bir katı içindeki atomlar veya moleküller ise düzenli bir halde bulunurlar. Bu tarz modeller yirminci yüzyılın başında gerçekten anlaşıldıktan sonra, katı hal teorisi hızlı bir ilerleme kaydetti. Diğer taraftan, sıvıların modellenmesi gazlardan ve katılardan daha zordur. Çünkü sıvılar ne düzenli ne de düzensizdirler [4].

Proteinlerin ilk MD simülasyonu ise 1970'lerin sonlarında McCammon tarafından yapılmıştır. Bu simülasyonların temel çalışmalarından biri, Lewitt, Lifson ve Warshel'e 2013'te Nobel Kimya Ödülü'nü kazandırdı [17].

1.1.4. Sert Küreler Modeli

B.J. Alder ve T.E. Wainwright sert kürelerin iki boyutlu eşdeğeri olarak sert diskler üzerinde bir çalışmayla "Moleküler Dinamik" olarak bilinen yöntemi dünyaya 1957 yılında tanıttılar [4,23].

Bu modelde küreler çarpışmalar arasında sabit bir hızla düz çizgide hareket ederler. Tüm çarpışmalar mükemmel elastikliktedir ve ayrılma gerçekleştiğinde kürelerin merkezleri arası mesafe küre çapına eşittir.

Sert küre hesaplamalarında adımlar;

- Sırada çarpışacak olan küreler tanımlanır ve çarpışmanın ne zaman olacağı hesaplanır
- Çarpışma anında kürelerinin pozisyonlarının hesaplanır
- Çarpışma sonrası çarpışan 2 kürenin hızlarının belirlenir
- İlk küreden sonuncuya kadar işlemin tekrarlanır

Sert Küre Modeli gibi basit etkileşim modellerinin açıkça görülebilen birçok eksikliği mevcuttur. Ama buna rağmen akışkanların mikroskopik doğasına bakış için kullanılışlıdır [5].

Sert Küreler Modeli bilinen herhangi bir maddenin moleküller arası potansiyelini temsil ettiği için değil, potansiyele dayanan hesapların basit olması nedeniyle teorik olarak büyük ilgi çekmektedir. İdeal bir gazda intermoleküler etkileşimler olmadığı için potansiyel sıfır kabul edilir. İdeallikten sapmalar, parçacıklar arası potansiyelden kaynaklanmaktadır. Sistem arasında yarıçap kadar mesafe olan kürelerinden oluşur ve iki kürenin temas ettiği zamanlar hariç potansiyel sıfırdır, dokunduklarında ise sonsuza eşittir [4].

Daha gerçekçi intermoleküler etkileşim modellerinde her partikül üzerindeki kuvvet partikülün konumu değiştiğinde değişecektir ya da partikül etkileştiği başka herhangi bir partikül konumu değiştirecektir. Devamlı potansiyel kullanılan ilk simülasyon Rahman'ın argon çalışmasıdır. Bu ayrıca sıvıların ilk moleküler simülasyonudur [5,4].

1.1.5. Yöntemin Kısıtlamaları

Biyolojik süreçlerin çoğu milisaniye zaman düzeyinde gerçekleşir ve bu süreçlerin simülasyonları 10 binlerce atom içerir. Bu da atomların hepsinin diğer atomlara uyguladığı kuvvetin sadece birkaç mikrosaniye içinde hesaplanması gerektiği anlamına gelir. Bu gereklilik günümüzdeki genel amaçlı bilimsel süper bilgisayarların bile kapasitesinin çok üstündedir [24,14].

1.1.5.1. Kuantum Etkiler:

Sıfır noktası enerjisi:

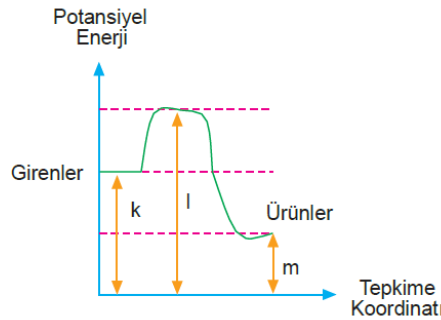
Reaksiyona girenler, ürünler ve reaksiyon sırasındaki çekirdeklerin titreşimleriyle ilişkili enerjidir. Çekirdek hareketinin üzerindeki potansiyeli tanımlamak için elektronik potansiyel yüzeye dahil edilebilecek statik etkiyi temsil ettiği kabul edilir. Reaksiyona girenler ve ürünler arasında bir enerji bariyeri vardır. Sıfır noktası enerjisi reaksiyonda klasik enerji bariyerinde farklı bir enerji eşğine sebep olur. Bu durum klasik ve kuantum sabitler arasındaki ana farklılığın başında gelir [26].

Kuantum tünelleme:

Tek bir tanımı yoktur ama tünelleme genellikle reaksiyon bariyer enerjisinden daha düşük enerji seviyesinde reaksiyonun yürümesiyle ilişkilidir [26].

Rezonans:

Kimyasal reaksiyonlar konusunda rezonansın anlamı yarı kararlı bir fazın oluşmasıdır. Bu durumda girenlerden ürünlere geçilmesi daha uzun zaman alır. Rezonans kuantum mekanik karakterdedir çünkü kesikli/kuantlı enerjilerde meydana gelir [26] (Şekil 4).



Şekil 4. Tekime potansiyel enerji-tepkime koordinatı grafiği

Moleküler dinamikte elektronik hareket dikkate alınmaz ve kuantum etkiler göz ardı edilir. Klasik yaklaşım, çok çeşitli sistemler ve malzemeler için mükemmeldir, ancak bağ oluşumu ve yarıma, polarizasyon ve metal iyonlarının kimyasal bağlanması gibi elektronik yeniden düzenlemeleri içeren reaksiyonlar için uygun değildir [13].

Simülasyonlar birçok önemli moleküler hareketi doğru bir şekilde tahmin edebilmekle birlikte, örneğin geçiş metali atomlarının bağlanmaya dahil olduğu durumlarda, kuantum etkilerinin önemli olduğu sistemler için yetersizdir. Bu zorluğun üstesinden gelmek için, bazı araştırmacılar klasik moleküler-dinamik kuvvet alanlarına kuantum mekanik hesaplamalar getirmişlerdir; enzimatik aktif alanların veya diğer sınırlı ilgi alanlarının hareketleri ve reaksiyonları, kuantum mekaniğinin yasalarına göre simüle edilir ve daha büyük sistemin hareketleri moleküler dinamik kullanılarak tahmin edilir. Tüm sistemi tanımlamak için kuantum mekaniğin kullanılmasının “ideal” den uzak olmasına rağmen, bu

hibrit teknik yine de bir dizi sistemi incelemek için başarıyla kullanılmıştır. Bağlanma ve bağ oluşumunun yanı sıra, elektronların bir atom çekirdeğinden diğerine kimyasal olarak bağlanmış atom grupları arasında akışının neden olduğu elektronik polarizasyon, birkaç istisna dışında, genellikle göz ardı edilen bir başka kuantum-mekanik etkidir. Klasik moleküler dinamik simülasyonlarında, simülasyona başlamadan önce her bir atomun sabit bir kısmı yükü tahsis edilir. Ancak gerçekte, atomları çevreleyen elektron bulutları ortama göre sürekli değişir, atomların kısmi yükleri dinamiktir [19].

1.1.5.2. Hız:

Kullanılan kuvvet alanları ileri derecede ayrıntılandırılmayı gerektirir ve yüksek hesaplama talepleri, uzunluğu mikro saniyeden daha fazla olan rutin simülasyonları engeller ve birçok durumda konformasyonel durumların yetersiz örneklenmesine yol açar [19].

1.1.5.3. Zaman:

Moleküler Dinamik çalışmaları da tipik olarak simüle edilen kısa zaman ölçekleriyle sınırlıdır. Termodinamik özellikleri yeniden üretmek ve / veya ilaç tasarımına ilişkin tüm bağlayıcı cep konfigürasyonlarını tam olarak aydınlatmak için, proteinin olası tüm konformasyonel durumları simülasyon tarafından araştırılmalıdır. Ne yazık ki, ilaç bağlanmasına ilişkin reseptör konformasyonel kaymaları dahil olmak üzere birçok biyokimyasal işlem, simülasyon için uygun olanlardan çok daha uzun olan zaman ölçeklerinde meydana gelir. Bazı önemli istisnalar dışında, simülasyonlar şu anda saniyenin milyonda biri ile sınırlıdır [19].

Elektrostatik etkileşimlerin iyileştirilmesi için çoklu zaman aşamalı entegrasyon algoritmaları veya doğrusal ölçeklendirme yöntemleri kullanılarak hızı artırılan hesaplamalarda bile, hesaplamalar hala oldukça pahalıdır ve 1 ns ila 1 mikro saniye zaman ölçeğiyle sınırlıdır [26].

Moleküler dinamik simülasyonları, biyolojik makromoleküllerin incelenmesi için çok yönlü ve yaygın olarak kullanılan tekniklerinden biridir. Hızlı titreşimlerden yavaş konformasyonel değişikliklere ve protein katlanma süreçlerine kadar farklı zaman aralıklarındaki dinamik davranışları anlamak için çok değerlidirler.

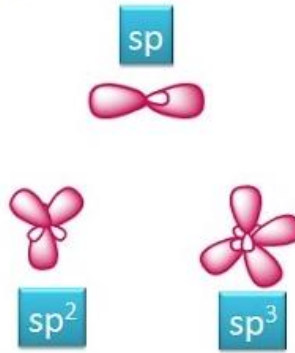
Olası aktif bağlanma bölgeleri için hedef yapıları analiz etmek, aday moleküller oluşturmak, ilaç benzerliklerini kontrol etmek, bu molekülleri hedefe yerleştirmek, bağlanma afinitelerine göre sıralamak, bağlanma özelliklerini geliştirmek için ve molekülleri optimize etmek için de kullanılabilirler. Moleküllerin bağlanma mekanizmalarını belirlemek için kullanıldıklarından MD simülasyonları ile ligandların proteinlere / bağlanma mekanizması bilinmeyen ilaçların ilaç hedeflerine bağlanma mekanizmalarının aydınlatılmasını sağlamaktadır. MD ile protein bağlanma bölgesinin esnekliği tespit edilebilir. MD simülasyon tabanlı yöntemler, bir ligandın bir proteine mutlak bağlanma serbest enerjisini belirleyebilir. Bunun yanında X-ışını kristallografisi veya NMR yöntemleri ile belirlenen yapıların çoğu (ilaç hedefi proteinler de dahil) MD yöntemleri kullanılarak rafine edilmiştir. Ayrıca, yoğunluk, iletkenlik ve dipolar moment gibi biyomoleküler sistemin özelliklerini ve etkileşim

enerjileri, entropiler dahil farklı termodinamik parametreler elde etmede, çözücü moleküllerinin protein yapısı ve stabilitesi üzerindeki etkisini incelemeye de kullanılır [27-31].

1.2. Moleküler Mekanik

Moleküler Mekanik (MM) terimi 1970lere ortaya çıkmıştır. Klasik mekaniğin moleküler denge yapılarını belirlemede kullanılmasıdır. Yöntem daha önce kuvvet alanı (force field) yöntemi adı da verilmiştir [4].

1930'lu yıllarda Moleküler Mekanik'in ortaya çıkışını sağlayan molekülleri yaylara bağlı toplar olarak ele alma fikri ortaya çıkmıştır [4]. Toplar çekirdeği ve yaylar da bağları temsil eder [6]. Moleküler Mekanik'in gelişmesini sağlayan temel çalışma diyagonal olmayan birkaç terimden alkanlar için transfer edilebilir kuvvet sabitleri elde edilmesidir. Komşu atomlar arasında diyagonal olmayan terimler genelde en büyüktür. Bu nedenle sadece en yakın komşu atomlar arasında bağ dışı etkileşimler de dikkate alınmalıdır. Yani hesaplamada atomun kimyasal çevresi de dikkate alınmalıdır. Bir sp karbon atomu, bir sp² karbon atomundan farklıdır [4] (Şekil 5).



Şekil 5. Karbon atomu hibritleşmeleri

Kuantum mekanik yöntemler sistemdeki elektronlarla ilgilenir. Bu nedenle bazı elektronlar göz ardı edilse bile hala çok fazla sayıda hesaba alınması gereken parçacık vardır ve bu işlem çok fazla zaman gerektirir. Moleküler Mekanik ise Born-Oppenheimer yaklaşımına (çekirdek elektronlara göre çok daha ağır olduğundan çekirdek hareketi elektron hareketine göre ihmal edilebilir derecede küçüktür) dayanır ve elektronik hareketleri dikkate almadan sadece sistemin enerjisini hesaplar [5,32]. Bu sayede çok fazla sayıda elektron içeren büyük sistemlerin hesaplanmalarının yapılmasını sağlar [6,5].

Bu metod aşağıdaki temellere dayanır:

- 1- Elektronlar ve çekirdek bir yumak halinde hareket eder ve birleşik halde atom benzeri partiküller olarak muamele edilir.
- 2- Atom benzeri parçacıklar küresel toplar olarak muamele edilir.
- 3- Partiküller arası bağlar yaylar olarak gösterilir.

- 4- Partiküller arası etkileşimler klasik mekanik yöntemlerdeki potansiyel fonksiyonlar ile tanımlanır
- 5- Farklı potansiyel etkileşimleri tanımlamak için bireysel potansiyel fonksiyonları kullanılır.
- 6- Potansiyel enerji fonksiyonları, atom setleri arasındaki etkileşimleri tanımlayan ampirik olarak türetilmiş parametrelere dayanır.
- 7- Potansiyel fonksiyonlar ve etkileşimleri değerlendirmek için kullanılan parametreler bir kuvvet alanı olarak adlandırılır.
- 8- Etkileşimlerin toplamı, atom benzeri parçacıkların konformasyonunu belirler [6].

1.2.1. Kuvvet Alanı

Rasyonel ilaç tasarımı için Moleküler Mekanik kuvvet alanları protein-ligand yapısının araştırılmasının altında yatan temel ögedir. İlaç tasarımında başarılı bir kuvvet alanı hem biyolojik moleküller hem de onlarla etkileşen organik moleküller için işe yaramalıdır [3].

Bir kuvvet alanı, molekülün potansiyel enerjisini bulmak için kullanılan bir dizi fonksiyon ve sabiti ifade eder [6]. Kuvvet alanları potansiyel enerjiyi yalnızca nükleer koordinatların bir fonksiyonu olarak ifade ederek Schrödinger denklemini çözme sorununu ortadan kaldırır [33].

Kuvvet alanı oluşturulurken kullanılan parametreler aşağıdaki gibi sıralanabilir;

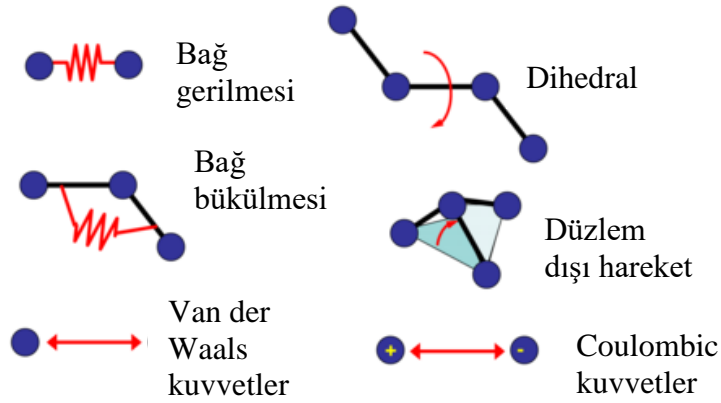
- 1- Bağ dışı parametreler
- 2- Elektrostatik parametreler
- 3- Bağ uzunluğu parametresi
- 4- Bağ açısı parametresi
- 5- Torsiyonel parametreler [34,35].

Bir kuvvet alanına katılan kuvvetleri bağ kuvvetleri ve bağ dışı kuvvetler olarak gruplandırmak uygun olur. Bu ayrım ancak reaktif olmayan bir kuvvet alanı tanımını dikkate alındığı sürece uygulanır [33].

Kimyasal bağların varlığı sayesinde moleküllerin yapısı rasyonelize edilebilir ve tahmin edilebilir [35]. Bağ kuvvetleri gerilme ve eğilme kuvvetleridir. Buna ek olarak atom bağlarının dihedralleri üzerindeki torsiyon kuvvetleri de bulunmaktadır.

Bağ dışı kuvvetler ise elektrostatik kuvvetleri ve Van der Waals kuvvetlerini kapsar.

Bağ dışı kuvvetler bağ kuvvetlerinden farklı olarak kuvvet alanı modelinde sistemin atomları arasındaki toplam kuvvet olarak işlenir (Şekil 6).



Şekil 6. Bağ kuvvetleri ve bağ dışı kuvvetler

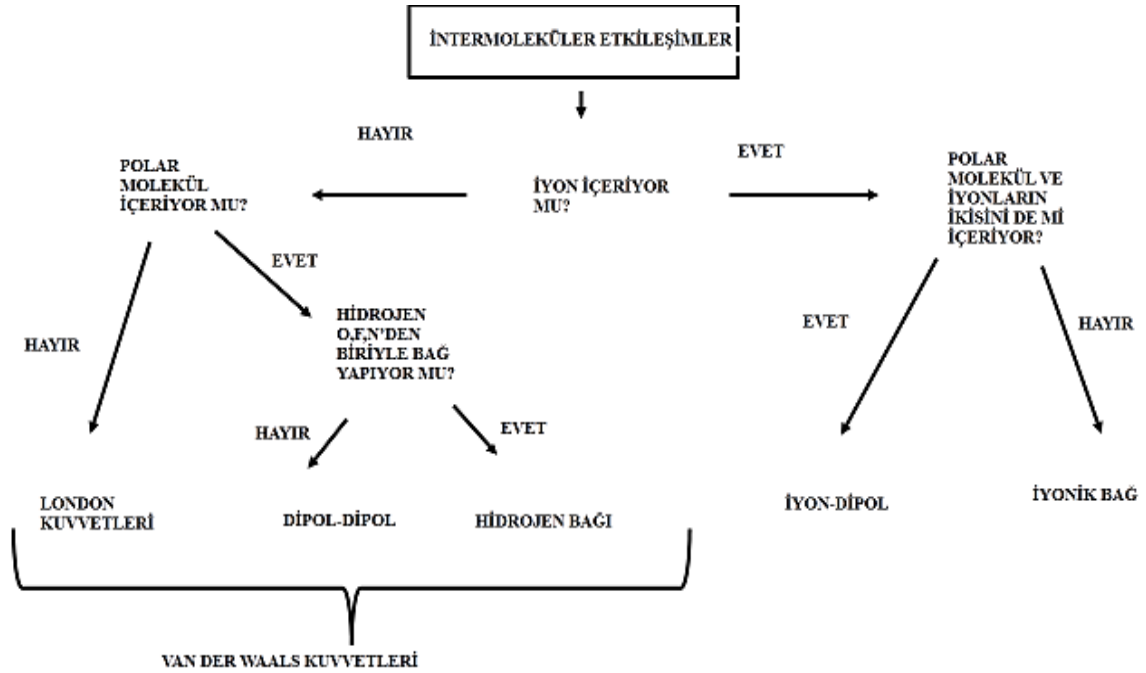
Genel olarak, kimya kovalent bağ anlamına gelir. Molekül, çözelti veya kütle gibi başka moleküller ile çevrildikten sonra, bu çevre kovalent bağı etkiler ve molekülün elektronik sistemi bozulur. Kovalent bağ kavramı, modern bilimdeki en başarılı kavramlardandır. Bağ dışı etkileşimler için ise hala kesin bir isim bulunmamakla birlikte bu bağlara kovalent olmayan bağlar adı verilebilir. Her ne kadar kovalent olmasa da, bu spesifik olmayan isim, gerçek yapının yeterli bir tanımı değildir. Bu etkileşimlere bazen zayıf etkileşimler olduklarından “zayıf bağlar” adı veya molekülleri katı veya sıvı ve hatta gaz fazda bir arada tutan tek etkileşimler olduklarından “intermoleküler (moleküller arası) kuvvetler” adı verilmektedir [37,4].

1.2.1.1. Moleküller Arası Etkileşimler

Bağ terimleri iyi tanımlanmış olsa da bağ dışı terimleri tanımlamak problemlidir. Moleküler Mekanikte yürütülen araştırmaların çoğunluğu bağ dışı terimlerin temsil edilebilmesi için kullanılan modelleri geliştirmek için harcanır [33].

Her ne kadar sorunlar olsa da moleküllerin van der Waals yapı ve özelliklerinin anlaşılmasında çok yol kaydedilmiştir. Moleküller arası kuvvetlerin temelinde yatan teori iyi bir şekilde geliştirilmiştir [38].

Moleküller birbirinden uzak olduğunda ve uzaklık, moleküllerin boyutlarına kıyasla büyük olduğunda, etkileşim kuvveti *elektrostatik enerjiye* yol açan serbest moleküllerin kalıcı elektrik momentleri ile belirlenir. Ayrıca her bir molekülün elektrik momentini diğerinin yapısını bozar ve polarizasyona bağlı olarak *indüksiyon enerjisine* sebep olur. Moleküllerin uzun mesafedeki yük dağılımlarının dalgalanmasından kaynaklı elektrik momentleri *London Dispersiyon kuvvetlerine* sebep olur [39] (Şekil 7).



Şekil 7. İtermoleküler etkileşimler

Bağ dışı etkileşimlerin tanımlanmasındaki temel problem etkileşimlerin “çok kütleli” doğasıdır. (many body problem) En basit kuvvet alan modelini benimseyen, bağ dışı etkileşimler, sistemin elektrostatik (kısmi yükler) ve van der Waals parametrelerinin her bir parçasına atanarak işlem görür [33].

İkili katkı ilavesi yaklaşımı (pairwise additive approximation), polarizasyon ve pekiştirmenin (many body effect sonucu) büyük rol oynadığı etkileşimleri kantitatif olarak hesaba katmanın imkansızlığı ile sonuçlanır. Bu nedenle, additif kuvvet alanları aynı zamanda polarize olmayan kuvvet alanlarıdır. Bununla birlikte, çoklu kütleler etkisinin bir kısmı, sözde etkili çift potansiyellerine yol açan bağ dışı etkilerin uygun bir şekilde parametrelendirilmesiyle kuvvet alanlarına ortalama bir şekilde dahil edilebilir [33].

Moleküller arasındaki (veya aynı molekülün farklı kısımları arasındaki) elektrostatik etkileşimler, çekirdeklerin etrafındaki eşit olmayan elektronik dağılımın bir sonucu olarak ortaya çıkar ve kuvvet alanı modellerinin büyük çoğunluğunda, her bir etkileşim bölgesine nokta yükleri atayarak hesaplanırlar. Elektrostatik etkileşim, Coulomb potansiyeli ile değerlendirilir [40,41].

Van der Waals terimi ise, sırasıyla dispersiyon ve değişim etkileşimlerini temsil eden çekici ve itici bir terimden oluşur. Dağılma kuvvetleri (london kuvvetleri olarak da bilinir) elektronik bulut içinde aralarında bağ olmayan yaklaşan atomlar arasındaki dalgalanmalardan kaynaklanan karşılıklı olarak indüklenen multipollerin anlık kolerasyonlarından kaynaklanmaktadır [33].

Basit kuvvet alanları bağ dışı terimleri çoğunlukla; elektrostatik kuvvetleri Coloumb potansiyeliyle ve Van der Waals etkileşimlerini de Lennard-Jones potansiyeliyle modeller [5].

1.2.1.2. Kuvvet Alanlarının Hesaplanması ve Özellikleri

Kuvvet alanı genelde şu denklemlerle ifade edilir: $E_{\text{toplam}} = E_{\text{Bağ gerilmesi}} + E_{\text{Bağın açılı eğilmesi(bükülme)}} + E_{\text{Bağın torsiyonu}} + E_{\text{Bağ dışı etkileşimler}} + E_{\text{Hidrojen bağı}}$. [6]

İki atomlu potansiyel enerji hesaplanması gerilme, bükülme, rotasyon, coloumb ve Lennard-jones tipinde etkileşimleri kapsar. Bilgisayar kolaylığı için sadece atom çiftleri arasındaki etkileşimler alınır. Polarizasyon gibi çok atomlu etkileşimler ihmal edilir. Ayrıca sistemin yük dağılımı da sabit kabul edilir [40].

Kuvvet alanı yalnızca enerjinin fonksiyonel formu ve parametrelerin seçilmesinden sonra tek bir kez tanımlanır. Farklı kuvvet alanları aynı fonksiyonel formu paylaşırsa da kullanılan parametreler farklı olabilir ve farklı sonuçlar beklenir.

Kuvvet alanları için ortak olan özellik farklı moleküler çevrelerde bulunan aynı kimyasal grupların aynı parametrelerle işlenmesi imkanı sağlayan "taşınabilirlik" kavramıdır [33].

Kuvvet alanlarının parametre ve fonksiyonel formlarının taşınabilir olması önemli özelliklerindedir. Taşınabilir olması demek aynı parametreler birbiriyle ilişkili başka molekülleri modellemede her molekül için yeni parametreler tanımlamak yerine kullanılabilir demektir [5].

Moleküler mekanik kuvvet alanlarında "benzer" kimyasal ortamlar atom tipleri olarak kodlanır ve bu tanımlar başarı ve taşınabilirlik için çok önemlidir. Daha fazla atom türü kullanarak, ince kimyasal ortamlar daha doğru bir şekilde tanımlanabilir, ancak bu aynı zamanda daha büyük bir parametre belirleme yüküne yol açar. Bu nedenle, atom tipleri mümkün olduğu kadar ekonomik kullanılmalı ve sadece kuvvet alanı performansını önemli ölçüde artırmak için yeni atom tipleri kullanılmalıdır [3].

Bir diğer önemli özellik de kuvvet alanlarının ampirik olmasıdır. Kuvvet alanları için doğru bir form yoktur. Eğer bir fonksiyonel form diğerlerinden daha iyi performans gösteriyorsa bu form tercih edilir. Kuvvet alanları çoğunlukla isabetli olmak ve kompütüsyonel etkililik arasında uzlaşırlar. Yani en isabetli fonksiyonel form kompütüsyonel etkililik açısından tatmin edici olmayabilir. Bilgisayarın performansı arttıkça daha karmaşık modelleri oluşturmak mümkün olabilir [5].

Kuvvet alanları moleküler modellemede birincil olarak yapısal özellikleri yeniden üretmek amacıyla kullanılırlar ama ayrıca moleküler spektra gibi diğer özelliklerin tahmin edilmesinde de kullanılırlar. Ek olarak enerji minimizasyonu ve moleküler dinamik gibi yöntemler kullanmak için kullanılır [5].

Atom tip kuvvet alanı konseptinde önemlidir. Kuvvet alanı için tüm yük ve spin ayrılmaları gerekli değildir (kuantum mekanik hesaplamalarda gerekli). Ama her atom için atom tipi gereklidir. Atom tipi atomun sadece atom numarasından daha fazlasıdır. Genelde atomun hibridasyonu ve bölgesel çevresiyle ilgili bilgiler içerir [5].

Kuvvet alanları potansiyel enerjiyi yalnızca nükleer koordinatların bir fonksiyonu olarak ifade ederek Schrödinger denklemini çözme sorununu atlar. Bu tür bir yaklaşımın kovalent bağların oluşumunu veya kopmasını ya da elektronik yapı veya yeniden düzenlenmesi bilgisinin açıkça gerekli olduğu herhangi bir mekanizmayı tanımlaması zordur [33].

Bu tür modellerin 'yeni' durumlara nasıl aktarılacağı veya bu modellerin karmaşık biyomoleküller için önemli olan uzun vadeli etkileşimleri nasıl hesaba katabildiği de dahil olmak üzere birçok açık soru vardır.

Günümüzde güç alanları, görece basit sistemlerde bağlanmanın serbest enerjisini ve entalpisini yeterli doğrulukla hesaplayamamaktadır ve bu tür hesaplamaların daha zor olduğu biyomoleküler bağlanma etkileşimleri için de geçerlidir [42].

Kuvvet alanı geliştirmek, zorlu, emek yoğun bir çabadır; pratik sorunların çözümünde yararlı bir model üretmek için uzun bir süre boyunca birlikte çalışan büyük gruplara ihtiyaç vardır. Bu tür kolektif çabaların bir sonucu olarak bir dizi güç alanı ortaya çıkmıştır. Biyomoleküler simülasyon alanında, bu kuvvet alanları OPLS, AMBER, CHARMM ve Gromos potansiyel enerji fonksiyonlarının çeşitli varyasyonlarını içerir. Bu güç alanlarının tümü belirli temel özellikleri paylaşır: sabit bir yüke (açıkça polarize olanların aksine) elektrostatik modele dayanırlar, elektronik itiş ve dağılmayan etkileşimleri modellemek için standart (Lennard-Jones 6–12) van der Waals potansiyeli kullanırlar. ve enerjinin değerlik bileşenini modellemek için harmonik germe ve bükülme terimlerini ve dihedral açığa dayanan burulma potansiyellerini kullanırlar [9,43] (Şekil 8).

$$\begin{aligned}
 E_{\text{ele}}(r) = & \sum_{\text{bonds}} k_b (r - r_{0,b})^2 + \sum_{\text{UB}} k_{\text{UB}} (S - S_{0,\text{UB}})^2 + \sum_{\text{angle}} k_a (\theta - \theta_{0,a})^2 \\
 & + \sum_{\text{dihedrals}} k_{d,n} (1 + \cos(n\chi - \delta_{d,n})) + \sum_{\text{impropers}} k_i (\psi - \psi_{0,i})^2 \\
 & + \sum_{\text{vdw}} \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{R_{\text{min},ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{R_{\text{min},ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \sum_{\text{electrostatic}} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}
 \end{aligned}$$

Şekil 8. CHARMM kuvvet alanı parametrisasyonu

Moleküler mekanik liganda dayalı bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemleri arasında en çok kullanılan metotlardan biridir. Atomlar arasındaki olası tüm ikili etkileşimlerin enerjilerini hesaplar ve moleküler potansiyel enerji yüzeyini tanımlar. Moleküllerin bağlanma enerjilerinin hesaplanmasında ve minimizasyon işlemlerinde kullanılır. MM, hesaplama açısından, uygun kuvvet alanı parametrelerinin türetilmesinde yeterli özen gösterilmesi şartıyla, karmaşık moleküllerin bile yapılarını keşfetmek için güvenilir bir yöntemdir [44-46].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Deneyle; bilimde-özellikle ilaç keşfi alanında- temel görevi üstlenir. Zengin deneysel sonuçlar hayatın kimyasını anlamada temel oluştururlar. Ama yine de deneyle sadece modeller ve teoriler ile birlikte bir anlam ifade eder.

Kimyasal sistemlerin dinamik ve karmaşık yapısına bağlı olarak biyolojik sistemler de kompleks yapılardır. Biyolojik sistemlerin bu karmaşık yapıları nedeniyle bilgisayar metotları sağlık ve fen bilimlerinde önemli hale gelmiştir. Böyle karmaşık yapıların çözümlenmesinde ancak bilgisayarlar gibi hafıza ve grafiksel özellikleri gelişmiş araçları kullanarak biraz da olsa anlamak mümkün olmaktadır. Bilgisayar simülasyonları süreçler(teori) teori ile laboratuvar dünyası(deney) arasında bir köprü görevi görür.

Üstlendikleri bu görev birtakım avantajlar oluşturur. Simülasyonların en büyük avantajı “karmaşıklık” ufkunu tanımlamada genişlik sağlamalarıdır. Bunu sisteme girilen veriler ve sonuç verileri arasındaki sebep ve sonuç ilişkisini gözlemlenebilir ve karşılaştırılabilir hale getirerek sağlarlar. Ayrıca fiziksel özelliklerin birçok çeşidi ölçülebilir. Örneğin simüle edilen bir sistemdeki bütün parçacıkların hızları ve pozisyonları hakkındaki bütün bilgiyi elde edebiliriz. Bazı özel şartları (çok yüksek ve çok düşük sıcaklık, çok yüksek basınç, çok hızlı soğuma) laboratuvarında üretmek pahalı ve zordur. Bu şartları simülasyon ile daha kolay gerçekleştirebiliriz. Gerçek sistemin bozulmadan, tehlikeye atılmadan denenmesini sağlar.

Bilgisayar teknikleri kullanılarak organizma için en önemli makro moleküllerden olan proteinin üç boyutlu yapısı aydınlatılmıştır. Önemli makro moleküllerin yapılarının aydınlatılması ilaç hedefleri hakkında hayati bilgiler edinilmesine olanak sağlamaktadır.

Farmasötik alanda yeni bir protein veya ilaç geliştirmek için bilgisayar tekniklerinin kullanıldığı *in silico* ilaç tasarımı çok önemli bir rol oynayan çok sayıda yazılım vardır. Bilgisayarlar da kullanılan *in silico* ilaç tasarım yazılımları genlerin moleküler modellemesini, protein dizisi analizini ve proteinlerin 3D yapısını incelemek için kullanılmakta olup hedef belirleme ve yeni ilaçların tasarımı da büyük önem taşımaktadırlar.

Bu derlemede bilgisayar destekli yöntemlerden Moleküler Dinamik ve Moleküler Mekanik yöntemlerinin temelleri, ilaç keşfinde kullanımı ve kısıtlamaları araştırılmıştır

Moleküler Dinamik (MD), belli bir zaman dilimi içinde moleküllerin hareketlerini simüle eder. Tek bir molekülün veya bir sistemin zamana bağlı davranışlarını incelemeye olanak verir. Bu özelliği sayesinde MD medisinale kimyada reseptör bağlanma bölgelerinin bulunmasını, ilaç ve reseptör bağlanma mekanizmalarının aydınlatılmasını, protein esnekliğini göz önünde bulundurması sebebiyle hedef yapıya uygun yeni moleküllerin daha isabetli şekilde tasarlanabilmesini sağlar.

Moleküler Mekanik (MM) molekül içindeki etkileşimleri ve moleküller arası etkileşimleri bazı ampirik potansiyellerle simüle eden bir yaklaşımdır. Moleküllerin konformasyonlarını, moleküler yapılarını basit bir matematiksel ifadeyle tanımlar. Tüm sistemin potansiyel enerjisi ve lokal minimumlar hesaplanabilir. Bu sayede enerji minimizasyonu işlemi için kullanılır.

MM' de, MD' den farklı olarak sistem dinamikleri dikkate alınmaz. Yöntemler birbirinden farklı olsa da birbirleriyle ilişkilidirler ve birlikte kullanılabilirler. MM moleküller arası atomik etkileşimlerin yanı sıra eğer reseptör-ligand gibi farklı moleküller arasındaki etkileşimleri de incelemek istendiğinde MD alanında uygulanabilir.

MD ve MM yöntemler karmaşık biyolojik yapıların analizinde ve öngörülmesinde tüm dezavantajlarına rağmen güçlü birer araç haline gelmiştir. İlaç keşfi gittikçe maliyetli hale geldikçe ve keşfedilebilen molekül sayısı azaldıkça, bu yöntemlerin sürece fayda sağlayabileceği ve benzer sonuçları daha az çabayla elde etmek için kullanılabilirliği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Cohen, N.C. (1996). Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design, Elsevier, Basel, p1-6.
2. Mandal, S., Mandal, S.K. (2009). Rational drug design. *European journal of pharmacology*, 625(1-3), 90-100.
3. Şener, E.A., Yalçın, İ. (2003). Farmasötik/Medisinal Kimya'da ilaç etken madde tasarım yöntemleri-1: kantitatif yapı-etki ilişkileri analizleri (QSAR), p 2-6, p13-17.
4. Hinchliffe, A. (2003). Molecular Modelling for Beginners, Wiley, Manchester, p2-4, p51-72, p123-130.
5. Leach, A.R. (200). Molecular Modelling Principles and Applications, Pearson Educated Limited, Harlow, p9, p165-173, p353-355.
6. Ramachandran, K.I., Deepa, G., Namboori, K. (2008). Computational Chemistry and Molecular Modeling, Springer, Coimbatore, p1-3, p7, p205-207.
7. Śledź, P., Cafilisch, A. (2018). Protein structure-based drug design: from docking to molecular dynamics. *Current opinion in structural biology*, 48, 93-102.
8. Jorgensen, W.L. (2004). The many roles of computation in drug discovery. *Science*, 303(5665), 1813-1818.
9. Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., Lowe, E.W. (2014). Computational methods in drug discovery. *Pharmacological reviews*, 66(1), 334-395.
10. Hassan Baig, M., Ahmad, K., Roy, S., Mohammad Ashraf, J., Adil, M., Haris Siddiqui, M., Choi, I. (2016). Computer aided drug design: success and limitations. *Current pharmaceutical design*, 22(5), 572-581.

11. Jyothirmayee, C.A. (2014). Computer-aided drug design. *Life Sciences International Research Journal*, 1(1).
12. Van Drie, J.H. (2007). Computer-aided drug design: the next 20 years. *Journal of computer-aided molecular design*, 21(10-11), 591-601.
13. Schlick, T. (2010). *Molecular Modeling and Simulation*, Springer, New York, p3, p426-432.
14. Shaw, D.E., Deneroff, M.M., Dror, R.O., Kuskin, J.S., Larson, R.H., Salmon, J.K., Eastwood, M.P. (2008). Anton, a special-purpose machine for molecular dynamics simulation. *Communications of the ACM*, 51(7), 91-97.
15. Binder, K., Horbach, J., Kob, W., Paul, W., Varnik, F. (2004). Molecular dynamics simulations. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 16(5), 429.
16. De Vivo, M., Masetti, M., Bottegoni, G., Cavalli, A. (2016). Role of molecular dynamics and related methods in drug discovery. *Journal of medicinal chemistry*, 59(9), 4035-4061.
17. Hollingsworth, S.A., Dror, R. O. (2018). Molecular dynamics simulation for all. *Neuron*, 99(6), 1129-1143.
18. Masetti, M., Rocchia, W. (2014). Molecular mechanics and dynamics: numerical tools to sample the configuration space. *Frontiers in Bioscience*, 19(1), 578-604.
19. Durrant, J.D., McCammon, J. A. (2011). Molecular dynamics simulations and drug discovery. *BMC biology*, 9(1), 71.
20. Frenkel, D., Smit, B. (2002). *Understanding Molecular Simulations*, Academic Press, p.63-74
21. Ganesan, A., Coote, M.L., & Barakat, K. (2017). Molecular dynamics-driven drug discovery: leaping forward with confidence. *Drug discovery today*, 22(2), 249-269.
22. Borhani, D.W., Shaw, D.E. (2012). The future of molecular dynamics simulations in drug discovery. *Journal of computer-aided molecular design*, 26(1), 15-26.
23. Alder, B.J., Wainwright, T.E. (1957). Phase transition for a hard sphere system. *The Journal of chemical physics*, 27(5), 1208-1209.
24. Bernardi, R.C., Melo, M.C., Schulten, K. (2015). Enhanced sampling techniques in molecular dynamics simulations of biological systems. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1850(5), 872-877.
25. Schatz, G.C. (1988). Quantum effects in gas phase bimolecular chemical reactions. *Annual Review of Physical Chemistry*, 39(1), 317-340.
26. Cheatham III, T.E., Young, M.A. (2000). Molecular dynamics simulation of nucleic acids: successes, limitations, and promise. *Biopolymers: Original Research on Biomolecules*, 56(4), 232-256.
27. Zhao, H., Caflisch, A. (2015). Molecular dynamics in drug design. *European journal of medicinal chemistry*, 91, 4-14.
28. Guvench, O., MacKerell Jr, A.D. (2009). Computational fragment-based binding site identification by ligand competitive saturation. *PLoS computational biology*, 5(7).

29. Alonso, H., Bliznyuk, A.A., Gready, J.E. (2006). Combining docking and molecular dynamic simulations in drug design. *Medicinal research reviews*, 26(5), 531-568.
30. Maithri, G., Manasa, B., Vani, S.S., Narendra, A., Harshita, T. (2016). Computational drug design and molecular dynamic studies-a review. *International Journal of Biomedical Data Mining*, 6(01), 1-7.
31. Hospital, A., Goñi, J.R., Orozco, M., Gelpí, J.L. (2015). Molecular dynamics simulations: advances and applications. *Advances and applications in bioinformatics and chemistry: AABC*, 8, 37.
32. Hagedorn, G.A. (1980). A time dependent Born-Oppenheimer approximation. *Communications in Mathematical Physics*, 77(1), 1-19.
33. Weiner, S.J., Kollman, P.A., Case, D.A., Singh, U.C., Ghio, C., Alagona, G., Weiner, P. (1984). A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins. *Journal of the American Chemical Society*, 106(3), 765-784.
34. Wang, J., Wolf, R.M., Caldwell, J.W., Kollman, P.A., Case, D.A. (2004). Development and testing of a general amber force field. *Journal of computational chemistry*, 25(9), 1157-1174.
35. Masetti, M., Rocchia, W. (2014). Molecular mechanics and dynamics: numerical tools to sample the configuration space. *Frontiers in Bioscience*, 19(1), 578-604.
36. Bone, R.G., Bader, R.F. (1996). Identifying and analyzing intermolecular bonding interactions in van der Waals molecules. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(26), 10892-10911.
37. Hobza, P., Zahradník, R., Müller-Dethlefs, K. (2006). The world of non-covalent interactions: 2006. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 71(4), 443-531.
38. Buckingham, A.D., Fowler, P.W., Hutson, J.M. (1988). Theoretical studies of van der Waals molecules and intermolecular forces. *Chemical Reviews*, 88(6), 963-988.
39. Buckingham, A.D., Utting, B.D. (1970). Intermolecular forces. *Annual Review of Physical Chemistry*, 21(1), 287-316.
40. Nerenberg, P.S., Head-Gordon, T. (2018). New developments in force fields for biomolecular simulations. *Current opinion in structural biology*, 49, 129-138.
41. Van der Vaart, A., Bursulaya, B.D., Brooks, C.L., Merz, K.M. (2000). Are many-body effects important in protein folding? *The Journal of Physical Chemistry B*, 104(40), 9554-9563.
42. Harder, E., Damm, W., Maple, J., Wu, C., Reboul, M., Xiang, J.Y., Kaus, J.W. (2015). OPLS3: a force field providing broad coverage of drug-like small molecules and proteins. *Journal of chemical theory and computation*, 12(1), 281-296.
43. Ferreira, L., dos Santos, R., Oliva, G., Andricopulo, A. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules*, 20(7), 13384-13421.
44. Marques, H.M., Brown, K.L. (2002). Molecular mechanics and molecular dynamics simulations of porphyrins, metalloporphyrins, heme proteins and cobalt corrinoids. *Coordination chemistry reviews*, 225(1-2), 123-158.

45. Lill, M.A., Danielson, M.L. (2011). Computer-aided drug design platform using PyMOL. *Journal of computer-aided molecular design*, 25(1), 13-19.
46. Leszczynski, J. (Ed.). (2012). Handbook of computational chemistry. *Springer Science & Business Media*. Switzerland, p.21-50.