



Yapay Zeka Destekli İlaç Tasarımı

SELENAY AYDINLI

DANIŞMAN:
PROF.DR. ÜMİT ÇAKIR





Sunum İçeriđi

- * **Retrosentetik Planlamanın Dijitalleşmesi**
- * **QSAR ve QSPR Modellerinin Teorik Temelleri**
- * **Yapay Zekanın Organik Kimyaya Sağladığı Avantajlar**

Geleneksel İlaç Geliştirme Zorlukları

Süre, Maliyet ve Yüksek Başarısızlık Oranı

Geleneksel organik sentez, kimyacıların deneyimlerine ve deneme-yanılma yöntemlerine dayanarak, geniş bir literatür taraması gerektiren karmaşık bir süreçtir. Organik kimyada sentez planlaması çoğunlukla kimyagerin sezgisine dayanır. Bu durum tecrübeli kimyagerler için avantaj olsa da, karmaşık moleküller söz konusu olduğunda zaman kaybına ve yüksek maliyetlere yol açar.

10-15 yıl sürebilir ve 10,000'den fazla molekül test edilerek sadece birkaç başarılı aday çıkarabilir. Bu sebepten dolayı daha hızlı ve ekonomik yöntemlere ihtiyaç vardır.



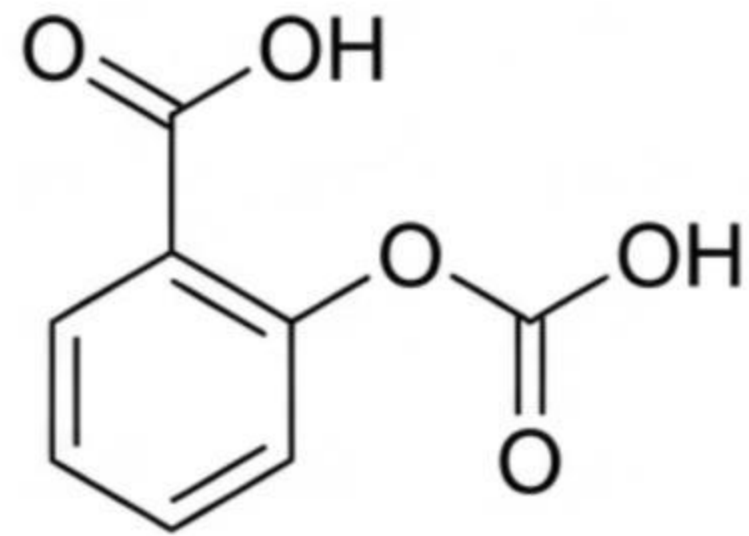
DİJİTAL DÖNÜŞÜM

İlaç geliştirme sürecinde test edilen moleküllerin çok büyük bir kısmı klinik aşamaya bile geçmeden elenir. Bunun temel nedenleri düşük biyolojik aktivite, toksisite veya uygun olmayan fizikokimyasal özelliklerdir. Bu noktada, daha sentez aşamasına gelmeden başarısız olacak molekülleri elemek büyük avantaj sağlar.

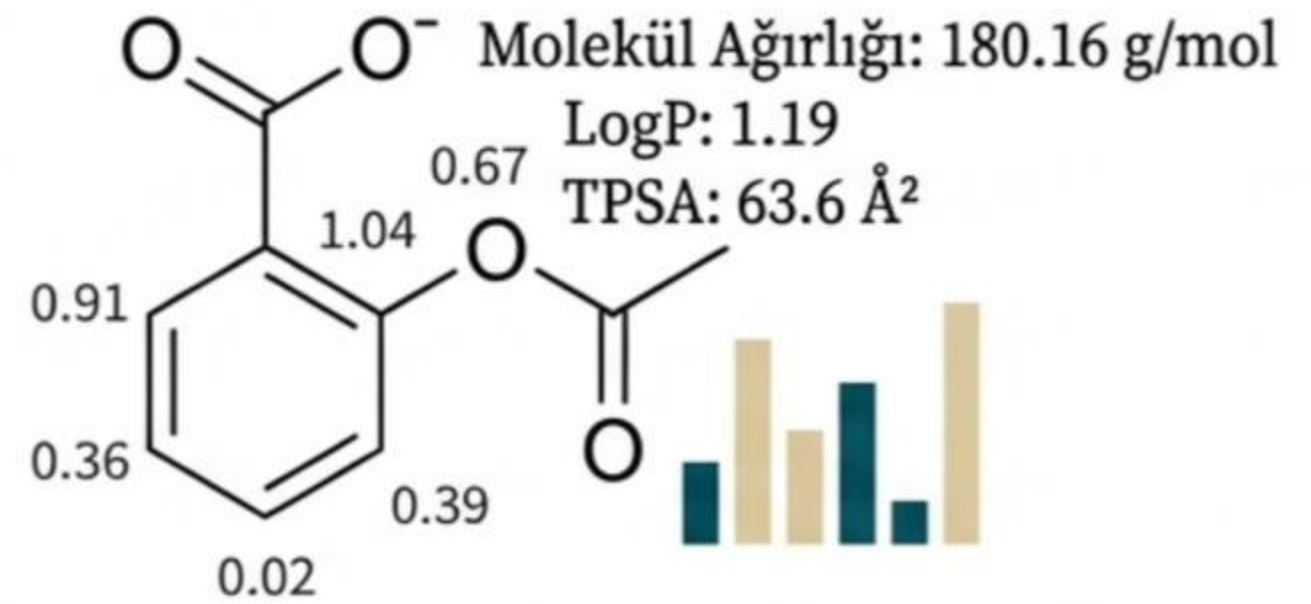
Dijital dönüşüm, kimyasal problemlerin:

- Bilgisayar destekli
- Veri temelli
- Algoritmalar yardımıyla
çözülmesi anlamına gelir.

Dijital dönüşümle birlikte, moleküller artık yalnızca çizim olarak değil, sayısal veriler olarak ele alınmaktadır. Bu da yapay zekanın kimyada etkin bir şekilde kullanılmasını mümkün kılar.



Çizim



Sayısal Veri

YAPAY ZEKA NEDİR?

Yapay Zeka:

- İnsan öğrenmesini ve karar verme süreçlerini taklit eden algoritmalar bütünüdür.
- Büyük veri kümelerinden örüntüler öğrenir.
- Tahmin ve optimizasyon yapabilir.

Kimyada AI:

- Molekül tasarımı
- Reaksiyon tahmini
- Aktivite ve toksisite öngörüsü için kullanılmaktadır.

Yapay zeka sistemleri, daha önce gerçekleştirilmiş kimyasal reaksiyonları öğrenerek yeni reaksiyonlar hakkında tahmin yapabilir. Bu, insanın yıllar süren tecrübesinin bilgisayar ortamına aktarılması anlamına gelir.



YAPAY ZEKA DESTEKLİ İLAÇ TASARIMI SÜRECİ

1. Kimyasal veri tabanı oluşturma
2. Moleküler tanımlayıcıların hesaplanması
3. Yapay zeka modelinin eğitilmesi
4. Yeni moleküllerin tahmini
5. En uygun adayların seçilmesi

Bu süreçte en önemli nokta, deney yapılmadan önce bilgisayar ortamında binlerce molekülün değerlendirilmesidir. Böylece yalnızca en umut vadeden adaylar sentezlenir. Böylelikle laboratuvar deneylerinin sayısı ciddi biçimde azalır.





Retrosentetik Planlama Nedir?

Retrosentez, karmaşık bir hedef molekülden başlanarak geriye doğru gidilmesi (Tersine Düşünme Yaklaşımı) prensibine dayanır. Organik kimyada karmaşık moleküllerin sentezinde vazgeçilmez bir yaklaşımdır. [Elias James Corey](#) bu kavramı The Logic of Chemical Synthesis kitabında resmileştirmiştir.

Retrosentetik Planlama, bir molekülün nasıl sentezleneceğini bulmak için kullanılan temel bir organik kimya yöntemidir.

Bu yöntemde:

Önce sentezlenmek istenen son molekül belirlenir,

Daha sonra bu molekül, zihinsel olarak geri doğru parçalanır.

Amaç, laboratuvarı kolayca bulunabilen başlangıç maddelerine ulaşmaktır.

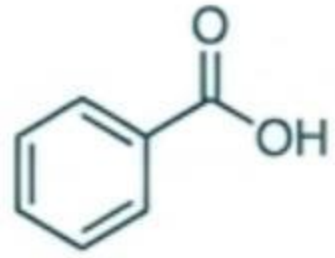
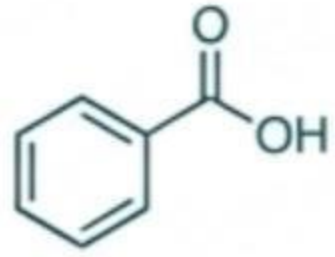
Kısaca:

👉 “Bu molekülü yapmak için hangi basit maddelerden başlamalıyım?” sorusu sorulur.

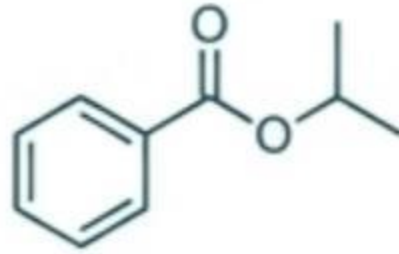
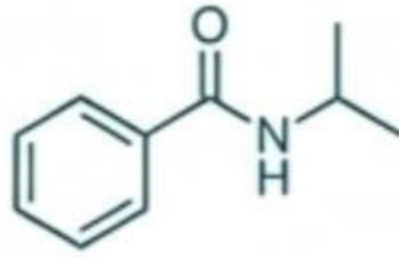
Örnek:

Parasetamol sentezinde, hedef molekül daha basit aromatik amin ve asit türevlerine ayrılarak plan yapılır.



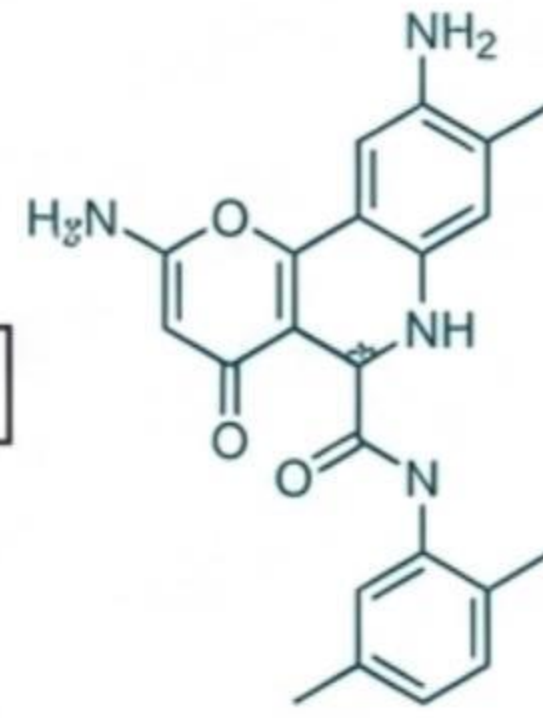


**Başlangıç
Maddeleri**



**Öncül
Moleküller**

Tersine Düşünme Yaklaşımı



Hedef Molekül

Retrosentez Neden Kullanılır?

Organik moleküller genellikle:
Çok sayıda atom içerir.
Birden fazla fonksiyonel grup taşır.
Doğrudan sentezlenmesi zor yapılardır.

Retrosentez sayesinde:
Karmaşık yapılar adım adım basitleştirilir
Hangi bağların sonradan kurulacağı belirlenir
Sentez süreci daha kontrollü ve mantıklı hale gelir

Bu nedenle retrosentez, organik sentezin temel düşünme biçimidir.



Retrosentetik Düşünme Nasıl Yapılır?

Retrosentetik düşünmede kimyager şunları yapar:

Moleküldeki önemli bağları inceler.

“Bu bağ sonradan hangi reaksiyonla oluşmuş olabilir?” diye düşünür.

Uygun reaksiyon türlerini zihninde eşleştirir.

Örnek:

Bir ester bağı görüyorsak:

👉 Bu bağ, büyük ihtimalle bir asit + alkol reaksiyonundan oluşmuştur.

Bu şekilde molekül, daha basit parçalara ayrılır.

Geleneksel Retrosentezin Zorlukları

Geleneksel retrosentez tamamen:
Kimyagerin bilgisine,
Deneyimine,
Literatür hakimiyetine,
bağılıdır.

Sorunlar:
Tüm olasılıkları düşünmek zordur.
Literatür taraması uzun sürer.
Bazı sentez yolları gözden kaçabilir.
📌 Özellikle ilaç molekülleri çok karmaşık
olduğu için bu zorluklar artar.



Yapay Zeka Retrosentezde Neyi Deęiřtirir?

Yapay zeka, retrosentezi daha sistematik hale getirir.

AI sistemleri:

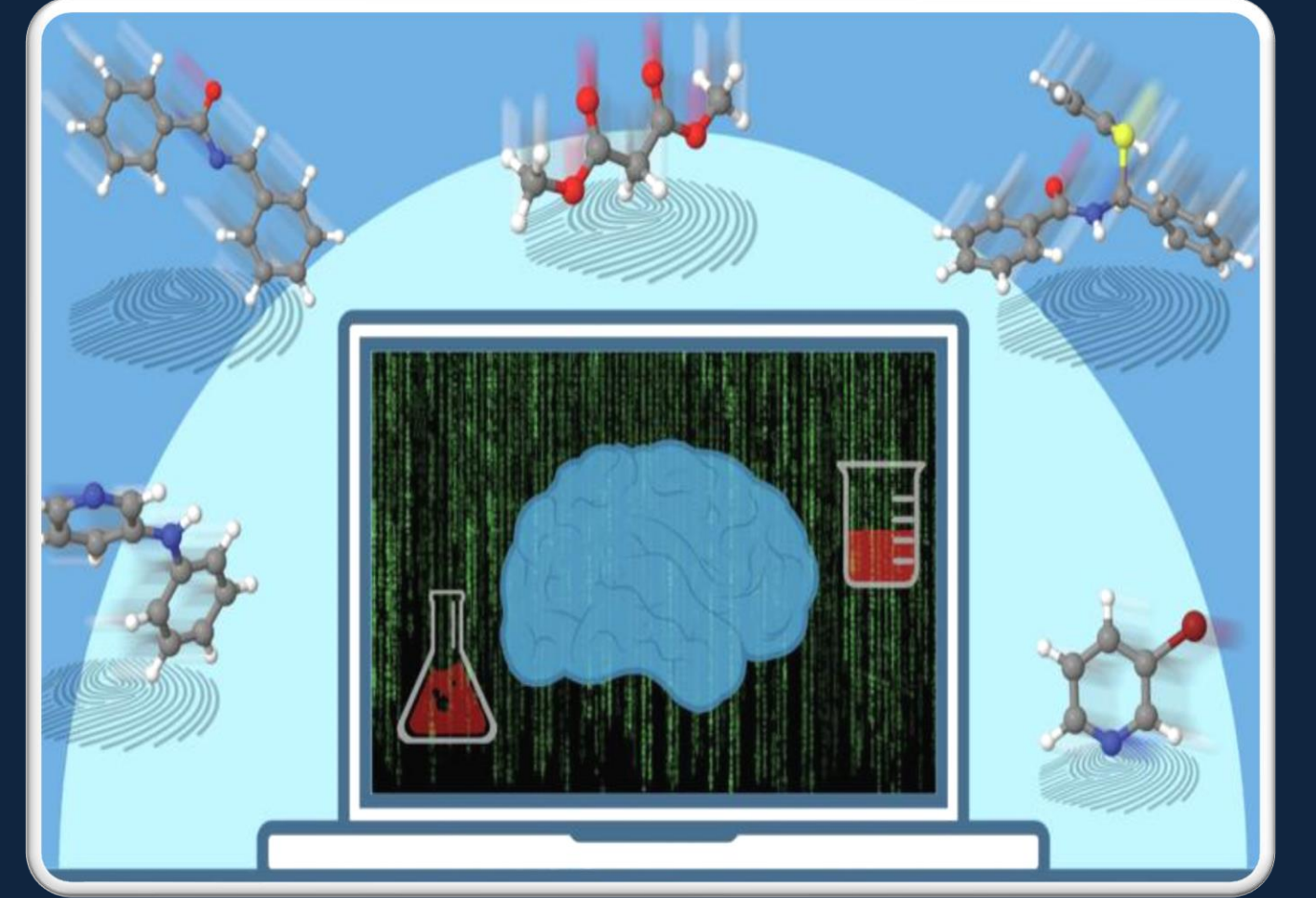
Daha önce yapılmış binlerce–milyonlarca reaksiyonu öğrenir.

Hangi bağların koparılabileceğini hesaplar.

Bir molekül için birden fazla sentez yolu önerir.

Yani AI:

☞ “Bu molekül daha önce benzer şekilde nasıl yapılmış?” sorusuna hızlı cevap verir.



Yapay Zeka ile Retrosentez Nasıl Çalışır?

Basitçe süreç şöyledir:

- 1.Hedef molekül bilgisayara girilir.
- 2.Molekül dijital olarak analiz edilir.
- 3.AI, olası geri parçalama adımlarını üretir.
- 4.En kısa ve mantıklı yollar sıralanır.
- 5.Kimyager bu yollar arasından seçim yapar.

📌 Son karar yine kimyagere aittir, AI sadece yardımcıdır.



Retrosentez, bir molekülün nasıl sentezleneceğini gösterirken; ilaç tasarımıda asıl soru hangi molekülün sentezlenmeye değer olduğudur. Tüm aday molekülleri deneysel olarak test etmek mümkün olmadığından, sentez öncesinde biyolojik etki ve fiziksel–kimyasal uygunluğun tahmin edilmesi gerekir.

Bu noktada QSAR, molekül yapısı ile biyolojik aktivite arasındaki ilişkiyi incelerken; QSPR ise çözünürlük, kararlılık ve toksisite gibi ilaç açısından kritik özellikleri öngörmek için kullanılır.

QSAR Nedir? (Nicel Yapı–Aktivite İlişkisi/ Quantitative Structure–Activity Relationship)

$$\text{Aktivite} = f(X_1, X_2, X_3, \dots, X_n)$$

Aktivite → Biyolojik etkiyi ifade eder.
(örneğin: IC_{50} , EC_{50} , K_i , % inhibisyon)

$X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ → Moleküler Tanımlayıcılar
(molekül ağırlığı, LogP, polar yüzey alanı vb.)

f → Matematiksel / İstatistiksel / Yapay Zeka Modeli

Bu yaklaşım, bir molekülün kimyasal yapısı ile biyolojik aktivitesi arasındaki matematiksel ilişkiyi inceler.

Amaç, deney yapmadan bir molekülün biyolojik etkisini tahmin etmektir.

Bu sayede, benzer kimyasal yapıya sahip başka bir molekül için, aynı tanımlı biyolojik özelliğin nasıl değişeceği öngörülebilir.

QSAR Mantığı Nasıl Kurulur?

QSAR řu soruya dayanır:

Yapıları benzer olan moleküller, genellikle benzer biyolojik etki gösterir.

Bu nedenle:

- Önce etkisi bilinen moleküller incelenir.
- Bu moleküllerin ortak yapısal özellikleri bulunur.
- Yeni moleküller bu bilgilere göre değerlendirilir.
- ✚ Bu, “Yapıya Bakarak Etki Tahmini” yapmaktır.

Bilgisayarlar molekülleri sayılarla anlar.

Bu yüzden molekül özellikleri sayısal hale getirilir:

Molekül ağırlığı

Yağda çözünürlük (LogP)

Polar yüzey alanı

Fonksiyonel grup sayısı

Bu sayılara moleküler tanımlayıcılar denir.



QSPR Nedir? (Nicel Yapı-Özellik İlişkisi)

QSPR, molekülün yapısı ile fiziksel veya kimyasal özellikleri arasındaki ilişkiyi inceler.

Yani:

Biyolojik etki değil,

Çözünürlük, Erime Noktası gibi özellikler tahmin edilir.

QSPR, özellikle bir ilacın vücutta nasıl davranacağını anlamada önemlidir.

Bir ilaç:

Çok etkili olabilir ama suda çözünmüyorsa işe yaramaz.

QSPR ile:

Çözünürlük

Kararlılık

Toksisite

önceden tahmin edilebilir.

 Böylece başarısız ilaçlar erken aşamada elenir.

QSPR ve QSAR Arasındaki Fark?

- **QSAR** (Quantitative Structure–Activity Relationship):

Molekül yapısı ile biyolojik aktivite (örneğin enzim inhibisyonu, IC_{50} , bağlanma gücü) arasındaki ilişkiyi inceler.

- **QSPR** (Quantitative Structure–Property Relationship):

Molekül yapısı ile fiziksel ve kimyasal özellikler (çözünürlük, erime noktası, toksisite vb.) arasındaki ilişkiyi inceler.

- **Amaç farkı:**

QSAR → *Molekül etkili mi?*

QSPR → *Molekül ilaç olmaya uygun mu?*

- **Tahmin edilen çıktı:**

QSAR → Biyolojik etki

QSPR → Fiziksel/kimyasal özellik

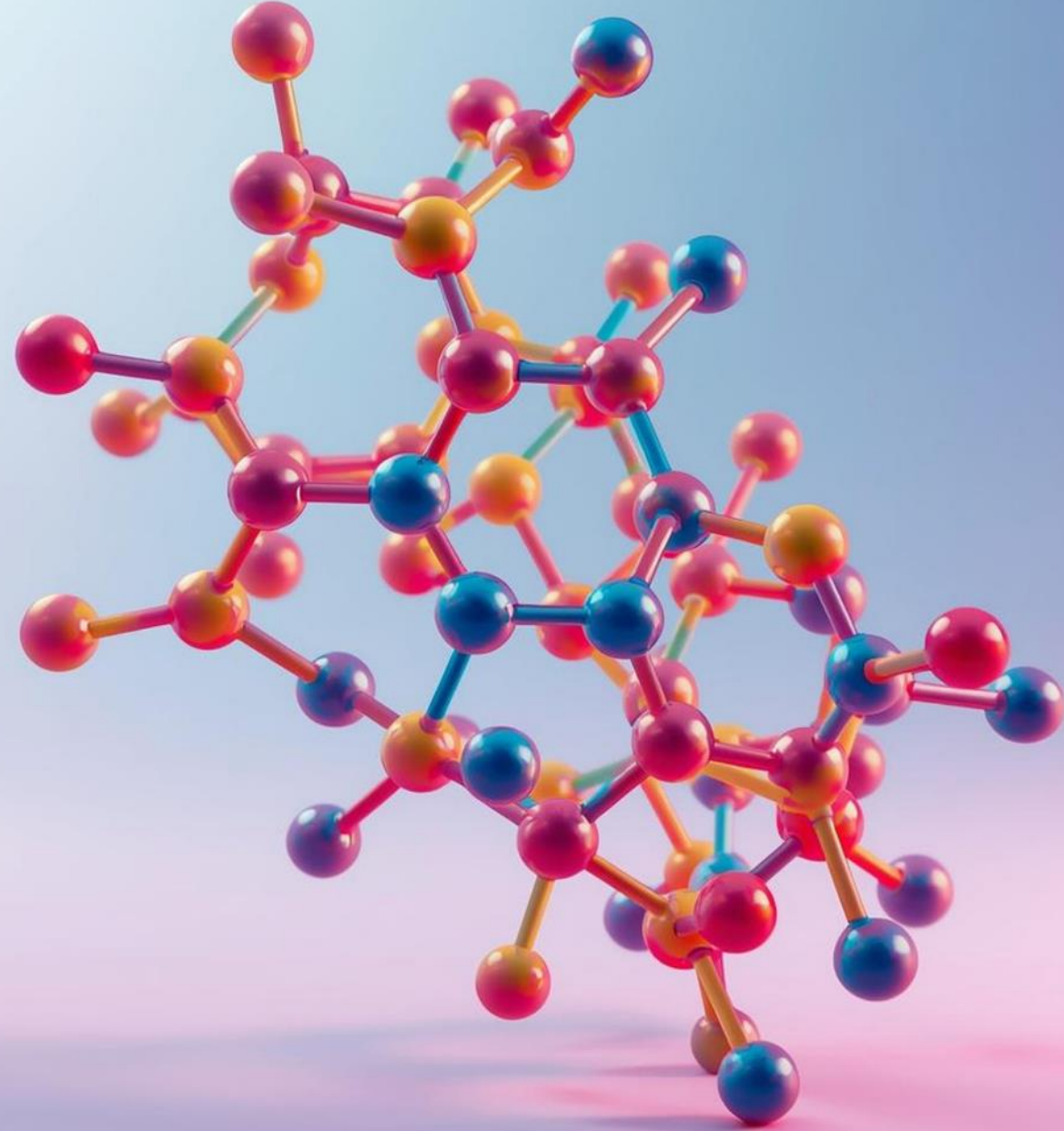
- **Kullanım yeri:**

QSAR → Hedef protein–ilaç etkileşimi

QSPR → ADME, kararlılık ve formülasyon aşamaları

- **Birlikte kullanım:**

İlaç tasarımıda genellikle QSAR ve QSPR birlikte kullanılır.



Yapay Zeka QSAR ve QSPR'yi Nasıl Güçlendirir?

Yapay zeka:

- Çok büyük veri setlerini analiz edebilir.
- Karmaşık ilişkileri öğrenebilir.
- İnsan gözüyle fark edilemeyen örüntüleri yakalar.

Bu sayede tahminler:

- Daha hızlı
- Daha doğru hale gelir.

Organik Kimyada Dijitalleşmenin Anlamı

Dijitalleşme ile birlikte:

Moleküller önce bilgisayarda tasarlanır.

Sentez yolları sanal olarak planlanır.

Deney sayısı azaltılır.

📌 Laboratuvar artık ilk adım değil, son adımdır.

Bu Yaklaşımın Artıları ve Eksileri

Artıları:

Zaman kazanılır.

Daha az kimyasal atık oluşur.

Daha rasyonel ilaç tasarımı yapılır.

Eksileri:

Yanlış veri, yanlış sonuç doğurur AI kimyasal sezginin yerini tamamen alamaz.



Genel Değerlendirme ve Sonuç

Yapay zeka destekli QSAR/QSPR ve retrosentetik analizler, modern ilaç tasarımının temel bileşenleri haline gelmiştir.

Bu yaklaşımlar:

Moleküler tasarımı daha rasyonel hale getirir

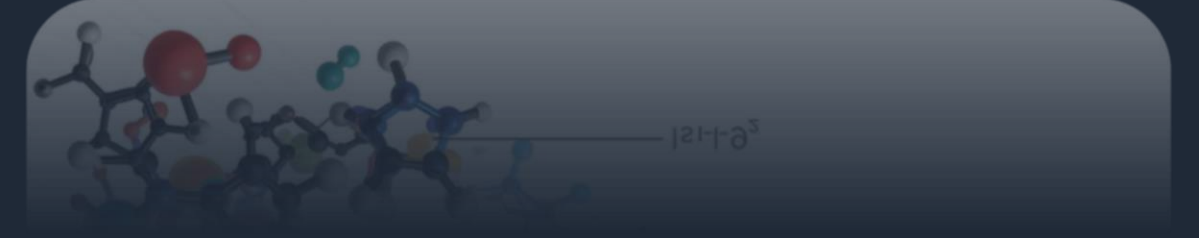
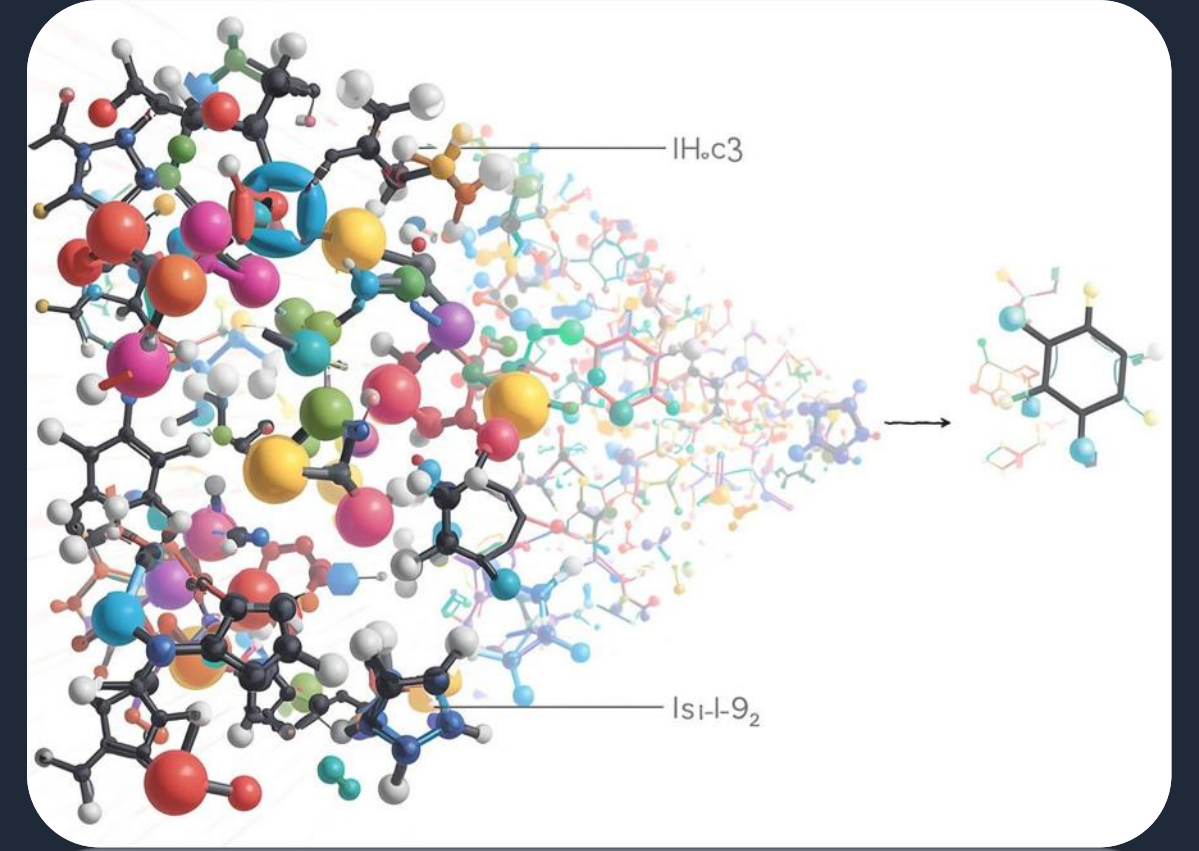
DeneySEL yükü ve maliyeti azaltır

İlaç geliştirme sürecinin verimliliğini artırır

Sonuç olarak, günümüzde başarılı ilaç tasarımı;

kimyasal bilgi, hesaplamalı yöntemler ve

yapay zeka tekniklerinin entegre kullanımı ile mümkün hale gelmiştir.



KAYNAKÇA

- Cherkasov, A., Muratov, E. N., et al. “QSAR Modeling: Where Have You Been? Where Are You Going To?”, *Journal of Medicinal Chemistry*, 57 (2014), 4977–5010.
→ QSAR modellerinin teorisi ve ilaç tasarımındaki rolü.
- Segler, M. H. S., Preuss, M., Waller, M. P. “Planning Chemical Syntheses with Deep Neural Networks and Symbolic AI”, *Nature*, 555 (2018), 604–610.
→ Yapay zekâ ile retrosentetik planlama.
- Coley, C. W., et al. “Graph-Based Machine Learning for Chemical Reaction Prediction and Retrosynthesis”, *ACS Central Science*, 5 (2019), 157–169.
→ Makine öğrenmesi tabanlı retrosentez ve reaksiyon tahmini.
- Todeschini, R., Consonni, V. *Molecular Descriptors for Chemoinformatics*, Wiley-VCH, 2009.
→ QSPR ve QSAR çalışmalarında kullanılan moleküler tanımlayıcılar.
- Schneider, G. “Automating Drug Discovery”, *Nature Reviews Drug Discovery*, 17 (2018), 97–113.
→ Yapay zekâ destekli ilaç keşfinin genel değerlendirmesi.
- Wikipedia:
“Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR)”,
“Quantitative Structure–Property Relationship (QSPR)”,
“Retrosynthetic Analysis”
→ Genel kavram tanımları için kullanılmıştır.
- Corey, E. J. *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1989.
→ Retrosentetik analiz ve organik sentez stratejilerinin temel kaynağı.

**Dinlediğiniz için
Teşekkürler...**

