

# Biyoinformatik ve İlaç Keşfi

Yusuf Emre DUMAN  
Bilgisayar Mühendisliği Bölümü,  
Gazi Üniversitesi, Ankara, Turkey  
yusuf.emre.duman@gazi.edu.tr

**Özet**—Bilimsel verilerden ilaçlara uzanan aşamalardan ilki ("drug discovery") yani "ilaç keşfi" olarak adlandırılan ilaç etkin madde adaylarının saptanmasıdır. Tıp dünyasındaki teknoloji geliştikçe yeni yöntemlerin kullanılması bazı soruların açıklığa çıkabilmesini sağlamıştır. Biyoloji günümüzde sadece laboratuvarında çalışılan bir bilim alanı olmaktan çıkmış ve bilgi teknolojisiyle iç içe çalışan bir bilim dalı haline gelmiştir. Biyoinformatik de bu biyolojik meselelere cevap verebilmek için bilgisayarlar ve yazılımlarının kullanılarak biyolojik verilerin depolanması ve işlenmesi süreçleridir. Bu kapsamda biyolojik bilgilerden veriyi organize etmede, yönetmede ve yorumlama sonuçlarında ilaç keşfi sürecinde hız kazanmıştır.

Bu çalışmada ilaç keşfi sürecinde biyoinformatik kullanılarak hangi aşamalardan geçildiğini ve bu aşamalarda hangi yöntemlerin kullanıldığına değinilmiştir. İlaç keşif işleminde ilk adım olarak, uygun bir hedef belirlemektir. Bu bir hastalık durumu, bir gen ile ilişkili bir molekül veya protein olabilir. Biyoinformatik bilgiler kapsamında da çeşitli algoritmalar ile biyolojik veriler kullanılarak ilaçlar tasarlanabilmektedir.

*Anahtar Kelimeler*—biyoinformatik, ilaç keşfi, genomik, hedef tanımlama

**Abstract**—The first step from the scientific data to drugs, it is the identification of drug active substance candidates called "drug discovery". As technology in the medical world evolves, the use of new methods has enabled some questions to be answered. Biology has emerged from being a science field that is currently being studied only in the laboratory and has become a scientific discipline working with information technology. Bioinformatics is the process of storing and processing biological data using computers and software to respond to these biological issues. In this context, drug discovery has accelerated in the process of organizing, directing and interpreting results from biological information.

In this study, it is mentioned which phases are passed through bioinformatics during the drug discovery process and which methods are used at these stages. The first step in the drug discovery process is to set an appropriate target. This can be a disease state, a molecule or protein associated with a gene. Within the context of bioinformatics information, drugs can be designed using biological data with various algorithms.

*Keywords*— bioinformatics, drug discovery, genomics, target identification

## I. GİRİŞ

Bu makalede gen ve ilaç keşfinde biyoinformatiğin önemi ve geliştirme aşamasındaki katkılarından bahsedilecektir. İlaç keşfinde ve yapımında kullanılan biyoinformatik tekniklerinden ve uygulamalarından bahsedilecektir.

Biyoinformatik, bilgisayar bilimlerini kullanarak biyoloji, kimya ve tıp gibi saf bilim alanıyla ilişkilendiren bir alandır. Biyolojik bilgilerden veriyi organize etmede, yönetmede ve yorumlamada önemli bir rol oynarlar. Genomik ve proteomik gibi terimler biyoinformatik alanının belkemiğidir [1]. Bu makalede, ilaç keşfi sürecinde biyoinformatiğin etkisi ve kullanımı incelenecektir.

Biyoloji günümüzde sadece laboratuvarında çalışılan bir bilim alanı olmaktan çıkmış ve bilgi teknolojisiyle iç içe çalışan bir bilim dalı haline gelmiştir. Bilgisayarların ve bilgisayar ile yapılan yöntemlerin biyolojinin her alanında kullanılmaya başlanmasıyla biyoinformatik bilim dalı ortaya çıkmaya başlamıştır [2]. Biyolojik alanda yapılan çalışmalar sonucu yapılan araştırmalar ve uygulamaların verileri artmış ve bu büyük miktardaki veriler, dünya çapında yapılan çalışmalarda çok sayıda genomik veriler elde edilmiştir [3]. Biyoinformatik de bu biyolojik meselelere cevap verebilmek için bilgisayarlar ve yazılımlarının kullanılarak biyolojik verilerin depolanması ve işlenmesi süreçleridir. Hastalıkların tedavisinde kullanılan ve sağlığı iyileştiren kimyasal maddeler olarak bilinen ilaçlar ilk zamanlarda bitkisel olarak kullanılmaktaydı [4]. Bitkisel yöntemler yetersiz olmaya başlayınca, insanlık geliştikçe genetik verilerin ve genom veri analizlerinin kullanılarak ilaç keşifleri daha kolay bir hal almıştır. Biyoinformatiğin tıp ve eczacılık alanında katkısı, bilgisayarlar güçlendikçe ve bu genetik bilgilerin, biyolojik bilgilerin tutulduğu veri tabanları geliştikçe daha da artmaya başlamıştır.

Biyoinformatik analizlerinde genel olarak büyük veri yapıları üretilen alanlarda kullanılır [5]. Biyoinformatikte kullanılan yüksek verimli dotalar genom mimarisi, epigenetik, genomik, exome sıralama, transkriptomik, ribozom profili, proteomik, protein (RNA) yapıları ve cistromik olarak sıralayabiliriz [1, 6].

Biyoinformatikten genel olarak faydalanan kapsamı geniş en büyük iki dal olarak genomik ve proteomik olarak söyleyebiliriz. Genomik esasında genomların analizi anlamına gelmektedir [7, 13]. Genom, nesilden nesile aktarılan kalıtım yapılarını kodlayan DNA dizilerinin tamamı olarak da tanımlanabilir. DNA dizilerinde genom içinde bulunan tüm genlerin ve bunların transkriptlerini içermektedir [8]. Proteomik ise proteom da bulunan tüm proteinlerin analizine dayanmaktadır. Proteomik dataya baktığımızda, proteinler, canlı hücrelerindeki iş güçleridir ve anormal yapıları genellikle hastalıklarla ilişkilidir [1, 9].

Transkripsiyona uğramış bir gen, farklı şekilde translasyona

tabi tutulabilir veya çevrilemez ve farklı proteinler farklı bozunma hızına sahiptir, bu nedenle transkriptomik veriler genellikle protein bolluğunun iyi bir tahminçisi değildir. Bu nedenle, hasta ve kontrol arasındaki proteomların karakterizasyonu ve karşılaştırılması, ilaç hedeflerinin belirlenmesinde genomik veya transkriptomik verilere göre genellikle daha etkilidir [1].

İlaç endüstrisinde, genomik maddeleri bir ilaç hedefi kaynağı olarak benimsemiştir ve bir sonuç olarak, biyoinformatiğin, genom çapında bir ölçekte üretilen verileri kullanmak için çok önemli olduğunu kabul etmiştir [10]. Biyoinformatik aslında bilgisayar bilimi, yazılım mühendisliği, matematik ve moleküler biyoloji yönlerini içerir [6]. Veri yönetiminden çok daha fazlasıdır ve yeni bir bilim disiplininin statüsüne erişmiştir. Bu yapılar göz önüne alındığında bu makalede ilaçların keşfi ve yapımı için hangi verilerin kullanıldığında ve bunların nasıl işlendiğinden bahsedilecektir. Biyoinformatik alanının amacı, kapsamı ve kullanılan veri tabanlarında ilaç ve gen keşiflerinin hangi aşamalardan geçildiğine değinilecektir.

## II. LİTERATÜR TARAMASI

Bu kısımda ilaç keşfi sırasında biyoinformatik teknikleri kullanarak yapılan çalışmaları ve bu çalışmaların ilaç keşfine sunmuş olduğu yöntemler bulunmaktadır.

Xuhua Xia tarafından 2017 yılında yapılan çalışmada [1], genomik ve proteomik terimleri üzerinde durulmuştur ve biyoinformatik analizlerinde genel olarak büyük veri yapıları üretilen alanlarda kullanılır ve bu yüksek verimli dotalar genom mimarisi, epigenetik, genomik, exome sıralama, transkriptomik, ribozom profili, proteomik, protein (RNA) yapıları ve cistromik örnekleri verilmiştir. Bu yapıların kullanılarak biyoinformatik tekniklerinden de yararlanılarak ilaç keşfi sırasında daha verimli bir sonuç elde edilmektedir. Bu çeşitli veri türleri ve yaygın olarak kullanılan yazılımlar ile birlikte ilaç keşfinde kullanılan veri tabanları birlikte kullanılmıştır. Genetik hastalıklardan ve bu hastalığın türlerine yönelik geliştirilmesi gereken ilaçlar için özel veritabanları kullanılması gerektiğine değinilmiştir. Biyoinformatik araçlarının genellikle yüksek verimli veri toplama teknolojilerinin gerisinde kaldığından da söz edilmektedir ve biyologlar ve bilgisayar bilimcileri tarafından daha iyi kapsamlı sonuçlar elde edilmesi için daha güçlü yazılımların geliştirilmesi daha ön plana çıkmaktadır.

Siddharthan Nagarajan ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada [4], biyoinformatiğin ve ilaç keşfi sürecinin tarihsel gelişiminden bahsedilmiştir ve yeni ilaçların keşfinin adım adım belirli bir süreçten geçildiğinden söz etmektedir. İlaçlar genellikle bu ilaçların eylemleri için belirli bir ilaç hedefi tanımlandığında ve araştırıldığında geliştirilmektedir. İlaçların başlangıçta hedef aşamasından geçtiğini ve bu hedef aşamasının klinik test ve onay aşamalarındaki başarısızlık olasılığını kontrol etmeye fayda sağlandığına değinilmiştir. Yapılan bileşiğin çalışması iki farklı aşamaya ayrılmıştır bunlar, klinik öncesi farmakoloji ve klinik farmakolojisi olarak tanımlanabilir. HTS (High Throughput Screening) olarak tanımlanan tarama süreci ilaç keşif sürecinde kullanılan güçlü bir teknik olarak belirtilmiştir.

Dibyajyoti Saha ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada [7], genel olarak biyoinformatikte ilaç keşfinin maliyetine etkileri ele alınmıştır. İlaç keşfinin maliyetini azaltmanın yanı sıra ilacı laboratuardan hastaya iletmek için gereken süreyi ve aynı zamanda hedefe özgü ve asgari yan etkileri olan ilaçlar üretmenin yollarını bulması için biyoinformatik araçlarının maliyeti düşürmek için yapılan çalışmalarına değinilmiştir. Biyoinformatiğin disiplinini oluşturan çeşitli metodolojiler ele alınarak ilaç keşfi sürecindeki faydalarından ve ilaç geliştirme sürecindeki sorunlardan bahsedilmiştir. Biyoinformatiğin, ilaç geliştirme, hedef seçimi ve validasyonun erken aşamaları için gerekli risk ve maliyeti büyük ölçüde azaltma potansiyeline sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Phoebe Chen ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılan çalışmada [17], ilaçların keşfinde 4 aşamadan bahsedilmektedir. Bunlar hedef tanımlama, hedef doğrulama, önder bileşik tanımlama ve önder bileşik optimizasyonu olarak sıralandırılmıştır. Biyoinformatikten de faydalınarak hedef tanımlama ve hedef doğrulama aşamalarında kullanılan yazılımlara ve algoritmalara değinilmiştir. Hedef belirleme aşamasının öneminden ve bu aşamada hastalığın daha iyi belirlenmesine önem verilmektedir.

## III. BİYOİNFORMATIĞIN AMAÇLARI VE İLAÇ KEŞFİ İLİŞKİSİ

Biyoinformatik, bilgisayar bilimlerini biyoloji, kimya ve tıp gibi saf bilim alanıyla ilişkilendiren bir alandır. Biyolojik bilgilerden veriyi organize etmede, yönetmede ve yorumlamada önemli bir rol oynarlar. Bu alanda, biyoinformatiğin tanımından, alanlarına ve ilaç tasarım sürecinde biyoinformatiğin kullanılmasını ve gelişiminden bahsedilecektir.

Biyoinformatik farklı teknoloji gruplarından oluşmaktadır. Bunlar veritabanı teknolojileri, veri madenciliği, yapılar, proses, modelleme, göz önünde canlandırabilme, mekanizma bilgisi, model eşleştirme, ağ ve araçları kapsamaktadır [2,12]. Tablo 1 de de gösterildiği gibi biyoinformatik teknolojisinde kullanılan yapılar bulunmaktadır.

Biyoinformatik Teknolojisi
Veritabanı Teknolojisi
Veri Madenciliği
Yapı & Proses
Modelleme& Göz Önünde Canlandırma
Mekanizma Bilgisi
Model Eşleştirme
Ağ ve Araçlar

Tablo 1- Biyoinformatik Teknolojisi [2]

Biyoinformatiğin genel olarak amaçlarını üç maddede ele

alabiliriz. İlk madde olarak, elde edilen biyolojik verileri bilim insanlarının kullanabileceği ve ulaşabileceği şekilde organize etmek ve yeni gelen biyolojik verilerin hızlı bir şekilde kaydedilmesi işlemidir. Veritabanlarındaki bilgiler gibi biyolojik veriler de kullanılmadan bir anlam ifade etmezler. Bu biyolojik verilerin anlamlı hale getirmek için geliştirilen teknolojiler ve araçlarında biyoinformatiğin ikinci amacı olarak söyleyebiliriz. Biyoinformatiğin üçüncü amacına baktığımızda ise ikinci amacında bahsedilen bu teknolojileri kullanarak verileri analiz edip biyolojik olarak yorumlayabilmektir [5]. İlaç keşfinde de bu bilgileri bağdaştırsak sağlık sektöründe hedef belirlenerek ham genetik veriden genom veri analizleri yapılır ve medikal analizler sonucunda tanı, teşhis, tedavi yöntemleri ve ilaç keşfi yapılarak sağlık alanında işlemler daha hızlı ve doğru şekilde gerçekleştirilmiş olur. Bu bilgiler kapsamında bir hücreyi ve bu hücrenin fonksiyonlarını moleküler diziler ve biyoinformatik verilerinin analizleriyle veriler anlamlı hale getirilmiş olur.

Biyoinformatik çok iyi gelişmiştir ki varlığı, ilaç tasarımının ve gelişiminin geleneksel yaklaşımlarını değiştirmiştir. Zamanımızda, ilaç tasarlama ve geliştirmeye yönelik yaklaşımlar, hesaplama metodolojilerini giderek daha fazla desteklemektedir. Yüksek verimli tarama, mikroarray, iki boyutlu (2D) jel deneyleri, büyük ölçekli kütle spektrometrisi ve kimyasal kütüphane ekranları gibi yöntemler, topluma pek çok potansiyel ve güvenilir ilacın verilmesine katkısı nedeniyle kabul edilmektedir [16]. Bazı ilaç geliştirme ve tasarımının moleküler ve kimyasal anlayışına rağmen, bu yöntemler de ilaç keşfinin genel sürecini hızlandırmak için kullanılmıştır.

Bilimsel araştırmalarda hesaplama kullanımında büyük bir artış olduğu için, günümüzde bilim adamlarının karşılaştıkları en büyük sorun, verilerin toplanması değil, verilerin yorumlanması, analiz edilmesi, geri kazanılması ve depolanmasıdır. Bilimsel verilerin çoğu büyük ölçekli veritabanında toplanır [24]. Bu gibi veritabanları birçok deneysel sonuç, gen dizileri, mutasyonlar ve milyonlarca nükleotid polimorfizm içerir. Örneğin, GenBank 39.000.000 genom, 43 milyar baz ve 100 gigabayt disk alanı kaplar. 1000'den fazla virüs genomu, 200 bakteri genomu ve bir düzineden fazla ökaryotik genom dizisi vardır [15]. Son olarak, PubMed adlı veritabanı, biyolojik olarak gigabaytlarca metinsel veriyi ve binlerce dergiden oluşan biyolojik özetleri içermektedir. Bilim adamları, “veri patlaması” olarak nitelendirilen bu yöntemin yönetilmesine yardımcı olmak için bilgisayar bilimcileri ile yan yana çalışmaktadır ve böylece, bu işbirliği bilgi biliminde iki yeni alanda yükselişe neden olmuştur. Bu alanlar biyoinformatik ve cheminformatics olarak bilinir. Cheminformatics de kimya alanında bir dizi problem için uygulanan bilgisayar ve tekniklerinin kullanılmasıdır. Kimya onun omurgasıdır ve bu nedenle, her iki alanın işbirliğinden, bilim insanları, veritabanındaki deneysel verileri alıp görselleştirerek bir ilacın farmasötik önemini tahmin edebilir. Bu yöntemler ilaç keşif sürecinde farmasötik şirketlerinde kullanılmaktadır [13, 14].

Sonuç olarak ilaç keşifleri, hedef tanımlama, hedef doğrulama, hedef belirleme, olası optimizasyon ve yeni

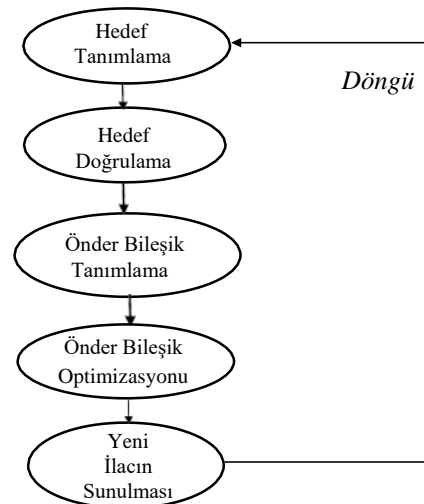
ilaçların halka tanıtılmasını içeren ilaçları keşfetme ve tasarlama sürecidir. Bu süreç, hastalıkların nedenlerini analiz etmek ve bunlarla başa çıkmanın yollarını bulmak için çok önemlidir. Biyoinformatiğin ilaç keşfi ile birleştirilmesinin şu anda çok fazla problemle karşı karşıya olmasına rağmen çok umut verici bir yöntem olduğu bilinmektedir.

#### IV. İLAÇ KEŞFİ

Bulaşıcı hastalıklar çocuk, genç ve yetişkinler için artık dünyanın en büyük katilidir. Dünya sağlık örgütünün belirttiği gibi “gelişmekte olan ülkelerdeki iki ölümden birinde yılda 13 milyondan fazla ölüm var” demektedir. Bulaşıcı hastalıklardan ölümlerin çoğu gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir. Bunun nedeni olarak, etkili ilaçların bulunmamasına bağlanmıştır ve eğer mevcutsa bile, bu ilaçların maliyeti oldukça yüksektir. Bir hastalık için ucuz ve etkili ilaçların geliştirilmesi, insanlığın karşılaştığı temel sorunlardan biridir. Bu problemin çözümü için biyoinformatik kullanarak rasyonel ilaç tasarımında kullanılabilir. İlaçlar yapım aşamasında belli bir yapıyı takip ederler.

##### A. İlaç Keşfi Hedef Döngüsü

İlaç keşfi sürecinde analizlerle birlikte aşağıdaki gösterilen aşamalardan geçilmektedir. İlaç keşfi, ilaçların tasarlandığı veya keşfedildiği süreçtir. Geleneksel bakış açısından, ilaç keşfi temel olarak biyoloji, kimya, farmakoloji ve klinik bilimleri içerir [10]. Kabaca ifade edersek, tüm ilaç keşif süreci aşağıdaki beş aşamayı içerir [4, 11, 17-18]: Hedef tanımlama aşamasında, belirli bir hastalık için bir hedefi tanımlamak ve işlevini belirlemek için birçok teknik kullanılır. Hedef doğrulama aşaması, birçok hastalık arasında bu hastalık için yeni tedavilerin geliştirilmesinde yararlı olması muhtemel bir veya birkaç hedefi seçmeyi içerir. Bilim insanları, önder bileşik tanımlama aşamasında başarı olasılığını belirlemek için bilinen maddeleri yeni bileşiklerle karşılaştırmalıdır. Daha sonra önder bileşik optimizasyon fazı vardır, bu fazda önceki fazdan elde edilen sonuçlara göre en iyi bileşiği seçecektir. Son olarak ise son aşama da bu keşif piyasaya sunulmaktadır.



Şekil 1- İlaç Keşif Süreci [9, 17]

İlaçlar her zaman, çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğuna

inanılan, hedef olarak bilinen vücuttaki hücrenel veya genetik kimyasallar üzerinde hareket eder. Hedef tanımlama aşamasında, bir hedefi bulmak ve izole etmek, işlevleri hakkında daha fazla bilgi edinmek ve bu işlevlerin hastalıklara nasıl etki ettiğini kanıtlamak için bir takım teknikler kullanılmaktadır. Daha sonra, hedef doğrulama safhasında, yeni ilaçların geliştirilmesinde yararlı olabilecek hedefleri seçmek için, bilim insanları her bir ilaç hedefini, belirli bir ilişki ile ilişkilerine dayanarak analiz etmeli ve karşılaştırmalıdır. Testler, ilaç hedefi ile hastalıklı hücrelerin davranışında istenen bir değişiklik arasındaki etkileşimleri doğrulamak için gerçekleştirilir [19]. Araştırma bilimcileri daha sonra hedef üzerinde etkili olan bileşikler belirleyebilirler. Günümüzde biyoinformatik esas olarak bu iki aşamaya uygulanır. Hedef ayırıştırma stratejileri [18,19], aktif öğrenme [20], hedefe dayalı ve çeşitlilik temelli organik sentez ve mekanizmaya dayalı hedef tanımlama gibi farklı stratejiler yoluyla yüksek kaliteli hedefleri belirlemek için daha fazla strateji kullanılmaktadır. Biyoinformatik biliminde, bir gen, bir protein, mikroRNA (miRNA) ve mRNA arasındaki bir ilişki pek çok şey anlamına gelebilir. Bu, bazı hastalıklarla bir ilgisi olduğu sürece, genel olarak, biyoinformatikte hedefler, hedef tasarımı, hedef gen, hedef sınıflandırma, hedef yolları anlamına gelebilir [8].

İlaç Keşif Aşaması	Biyoinformatik Tekniği	Açıklama	Yöntemler
Hedef tanımlama	Hedef Tasarımı	Genler, proteinler veya genler ve proteinler gibi iki veya daha fazla nesne arasındaki ilişkiyi belirleme	Gelişmekte olan tasarım, Birlik kuralları keşfi, Karşılıklı bilgi
Yok	Hedef gen	Belirli bir hastalık veya fonksiyonla ilişkili spesifik genleri tanımlamak	Hidden Markov model, RNAi, Naive Bayes, Matrix Tarama
Yok	Hedef sınıflandırma	Genleri doğru genomlara ayırmak ve genleri birbirinden ayırmak	Profil Hidden Markov model, yapay sinir ağı, karşılıklı bilgi
Yok	Biomarker	Biyolojik aşama veya süreçteki anahtar noktaları veya genleri belirleme	Web tabanlı bir araç
Hedef doğrulama	Yolları	Patogenez, gen mutasyonu ve benzeri genleri kontrol eden ve düzenleyen ayrı bir süreci keşfetme	Hesaplamalı analiz

Tablo 2- Hedef tanımlama ve hedef doğrulamasında biyoinformatik [17]

Tablo 2’de de görüldüğü gibi Phoebe Chen tarafından derlenen ilaç keşfi sürecinde hedef tanımlama ve hedef doğrulamasında ilaç keşif aşaması, biyoinformatik tekniği, açıklama ve yöntemleri görülmektedir. Yöntemlere bakıldığında ilaç keşif aşamasında yapay sinir ağları, markov modeli, çeşitli analiz yöntemleri ve algoritmalar kullanılmıştır, bu da bilgisayar biliminde kullanılan tekniklerin tıp alanında özellikle ilaç keşfi sürecinde oldukça faydalı olduğunu göstermektedir.

### B. Biyoinformatik Kapsamında İlaç Keşfinde Kullanılan Yaklaşımlar

Genin tanımlanması ve karakterizasyonu	Protein tanımlanması ve karakterizasyonu	Moleküler filogenetik
Protein yapısının belirlenmesi	Destekleyici analizi ve bulgusu	Ek yeri tespiti ve analizi
Genom ve proteom analizi	Protein yapısının belirlenmesi	Transkripsiyon faktörü bağlanma yerinin belirlenmesi
Biyokimyasal simülasyon	DNA mikrodizi analizi	Motif analizi ve tanımlanması

Tablo 3- İlaç Tasarım sürecinde çeşitli yaklaşımlar [9]

Biyoinformatik kapsamında ilaç tasarımında, önemli ve güvenilir ilaçlar geliştirmek için çeşitli yaklaşımlar yer alabilir. Bu yaklaşımlar Tablo3 de görüldüğü gibi derlenmiştir [9].

Biyoinformatik biliminde, bu konuda çalışan araştırmacılar “İnsan Genom Projesi” tarafından üretilen terabaytlarca veriden analiz yapmaktadır. Gen dizisi veri tabanları, gen ekspresyon veri tabanları, protein sekans veri tabanları ve analiz araçları, belirli bir molekülün doğrudan bir hastalık sürecine katılıp katılmadığını belirlemeye yardımcı olmaktadır [7]. Bu analizler de daha iyi ilaç tasarımı için hedefleri bulmaya yardımcı olur. Bu yapılar kapsamında hedeflerin belirlenmesi ve onaylanması esasen ilaç keşfi sürecinde biyoinformatiğin kullanılmasının

temelidir. Bilgisayar destekli ilaç tasarım sürecinde, çoğu zaman birkaç organizmanın genetik sekansını veya birkaç türden proteinlerin amino asit sekansını bilebiliriz [7, 21]. Organizmaların gen veya protein sekanslarına nasıl benzer veya farklı olduğunu belirlemek bu açıdan çok faydalıdır. Bu bilgilerle birlikte, organizmaların evrimsel ilişkilerini çıkarabilir, biyoinformatik veri tabanlarında benzer dizileri araştırabilir ve ilgili türleri bulabiliriz. Dizi benzerliğinin düzeyini belirlemek için kullanılacak birçok biyoinformatik dizi analiz aracı vardır.

İlaç tasarım sürecini ele alırken, o ilacı oluşturan proteinlerin işlevini anlamak da önemlidir. Çoğu ilaç hedefi proteinlerdir, bu nedenle 3 boyutlu yapılarını detaylı olarak bilmek önemlidir. Bunu yapmak için biyoinformatik bilimcileri, proteinlerin üç boyutlu yapısını (3D) tahmin edebilecek bir hesaplama analizi gerçekleştirmektedirler. Biyoinformatik yazılım araçları daha sonra, şablonların bilinen 3-D yapılarına dayanarak hedefin 3-D yapısını tahmin etmek için kullanılır. İstenen koordinatlar ile 3D yapının üretilmesi için önemli yazılım araçları kullanılmaktadır [7, 22]. İlaç-reseptör etkileşimleri atomik ölçeklerde gerçekleşir. İlaç bileşiklerinin protein hedeflerine nasıl ve neden bağlandığına dair derin bir anlayış oluşturmak için, hem ilacın kendisinin hem de hedefinin atomik düzeyde biyokimyasal ve biyofiziksel özellikleri dikkate alınmaktadır.

Farmakogenetik alanı canlıların ilaca en iyi cevabı belirleyen genetik faktörleri inceleyen bir bilim dalıdır [3]. Farmakogenetik ise farmakoloji ve genomik birleşiminden gelmektedir ve bu alan yeni ilaçların geliştirilmesini ve uygulamaya konulmasında önem taşıyan, içinde tıp, biyoinformatik, hücre biyolojisi, moleküler biyoloji, genomik, epidemiyoloji ve farmakoloji bilimlerini barındıran bir kavramdır [14]. Farmasötik ise araştırmalarda, olası protein ilaç hedefleri hakkında genel bilgi sahibi olmak için belirli organizmanın gen ve protein dizilerini anlamak ve yorumlamak önemlidir. Sekans açıklama verisinden, ilacın üzerine etki ettiği proteinleri, ilacın mekanizmalarını ve ilacın metabolizmasını tahmin edilebilir [14, 21].

## V. VERİ GÖRSELLEŞTİRME

Biyoinformatikte, tekniklerin ve teorilerin gelişmesiyle, gen verilerinin miktarı hızla artmıştır ve bu veriler farklı formatlarda farklı veri tabanlarında depolanmıştır. Dolayısıyla veri entegrasyonu, gen ontolojisi gibi yapılarda bilgi elde etmek önemli görünmektedir. Veri entegrasyonu, farklı kaynaklarda bulunan verilerin birleştirilmesi ve bu verilerin tek tip bir görünümünü sağlama sürecidir [22-24]. Gen ontolojisi, herhangi bir organizmada gen ve gen ürünlerinin özelliklerini tanımlamak için kontrollü bir kelime hazinesi sunar. Bilgi okunabilecek şekilde ifade edilmelidir. Bu nedenle bilgi çok daha kolay bulunabilir, paylaşılabilir ve entegre edilebilir. Ek olarak, veri tabanlarındaki çoğu veri, biyoinformatik ve ilaç keşfi için bir başka avantaj olan mikrodiziler veya karşılaştırmalı genomik veriler için yönetilir. Göreceli olarak basit bir veri ifadesi, veri entegrasyonunu kolaylaştırmakla kalmaz, aynı zamanda biyoinformatik ve ilaç keşfinde analiz için de çok iyidir. İlaç keşif süreci çok karmaşık olduğundan, her adımı izlemek ve problemleri bulmak çok zordur. Bu

nedenle veri görselleştirme işlemi çok önem kazanmaktadır. İyi bir görselleştirme, bilgiyi kontrol etmeyi ve bulmayı kolaylaştırabilir.

## VI. SONUÇLAR VE TAVSİYELER

Biyoinformatik, veri odaklı, verileri analiz ederek çeşitli algoritmalarla fayda sağlayacak yöntemlerin bulunmasını kolaylaştıran bir bilim dalıdır. Biyoinformatiğin ortaya çıkmasıyla beraber ilaç keşif sürecinde biyoloji, kimya, biyoteknoloji, genomik ve biyoinformatikte bazı yeni tekniklerin geliştirilmesiyle de devrim yaratmıştır. Bununla beraber ilaç keşiflerinde ve yeni keşiflerde daha hızlı gelişme, biyoinformatik araçları ile birlikte daha büyük başarılar neden olmuştur. İlaç tasarımı çok karmaşık, pahalı ve zaman alıcı bir süreçtir. Hem biyoinformatik hem de farmakolojide, maliyet ve zaman bağlamını çeşitli yollarla aşmak için çok büyük bir destek sağlar. Biyoinformatik, ilaç tasarımı ve geliştirme süreci ile ilgili çeşitli amaçlar için kullanılacak çok çeşitli ilaçlarla ilgili veri tabanları ve yazılımları sunar. Benzer şekilde, farmakogenomik ilaçlar ilaç şirketlerinin ilaçları tasarlamaları ve ilaçları saklamak için ilaç yapısındaki genom seviyesi bilgisini sağlar. Bu kapsamda biyoinformatik, tıp alanında ilaç keşfini ve maliyet sorunlarını çözmenin önünü açmıştır. İlaç keşfi, ilacı tasarlama sürecidir ve temel olarak dört aşamadan oluşmaktadır. Bunları hedef tanımlama, hedef doğrulama, önder bileşik tanımlama ve önder bileşik optimizasyonu olarak ele alabiliriz. İlk iki aşamada, biyoinformatik esas olarak hedef tasarımı, hedef gen, hedef sınıflandırma gibi teknikleri kullanılarak hedef keşif için kullanılır. Yüksek verimli tarama ve yapısal biyoinformatikler son iki aşamada yer almaktadır. Sonuç olarak, biyoinformatiğin ilaç keşfine uygulanması, genetik açıdan moleküler düzeyde verileri analiz etmemize yardımcı olur. Bunu yapmak, daha fazla hedef belirlemeyi, hastalıkların nedenlerinin daha doğru tanımlanmasını ve daha yüksek verimlilikle daha kesin hastalık sınıflandırmasını, daha düşük maliyetle ve daha kısa sürede sonuçlandıracaktır.

Yapılan literatür taraması ve ilaç keşfinde kullanılan yöntemlere bakıldığında doğru bir sonuç elde etmek için kullanılan algoritmalar ve verilerin saklandığı biyolojik veritabanlarının hızı, maliyeti ve kapasitesi çok önemlidir. Ayrıca analiz araçlarında verilerin görselleştirmeye yönelik yazılımların ilaç keşfinde daha hızlı ve tutarlı bir çalışma elde edeceğinden hem ürünün ortaya konması hem de daha tutarlı olması açısından oldukça önemlidir. Sonuç olarak ilaçların keşfinde yapılacak olan gelecek çalışmalarda kullanılan yöntemler belirli bir kalıba oturduğundan, yöntemlerden çok kullanılan araçların geliştirilmesi tavsiye edilmektedir.

## REFERANSLAR

- [1] X. Xia, "Bioinformatics and Drug Discovery," *Current topics in medicinal chemistry*, vol. 17, no. 15, pp. 1709-1726, 2017.
- [2] B. TANYOLAÇ, H. B. KAYA, S. SOYA, and C. AKKALE, "BİYOTEKNOLOJİ VE BİYOİNFORMATİK."

- [3] M. Polat and A. Karahan, "Multidisipliner yeni bir bilim dalı: Biyoinformatik ve tıpta uygulamaları," *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, vol. 16, no. 3, pp. 41-50, 2009.
- [4] N. Siddharthan, M. R. Prabu, and B. Sivasankari, "Bioinformatics in Drug Discovery a Review," *International Journal of Research in Arts and Science*, vol. 2, p. 2, 2016.
- [5] P. Baldi and S. Brunak, *Bioinformatics: the machine learning approach*. MIT press, 2001.
- [6] D. B. Searls, "Using bioinformatics in gene and drug discovery," *Drug Discovery Today*, vol. 5, no. 4, pp. 135-143, 2000/04/01/ 2000.
- [7] S. Dibyajyoti, E. T. Bin, and P. Swati, "Bioinformatics: The effects on the cost of drug discovery," *Galle Medical Journal*, vol. 18, no. 1, 2013.
- [8] T. K. Attwood, "The Babel of bioinformatics," *Science*, vol. 290, no. 5491, pp. 471-473, 2000.
- [9] T. L. Blundell *et al.*, "Structural biology and bioinformatics in drug design: opportunities and challenges for target identification and lead discovery," *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 361, no. 1467, pp. 413-423, 2006.
- [10] J. Drews, "Drug discovery: a historical perspective," *Science*, vol. 287, no. 5460, pp. 1960-1964, 2000.
- [11] Drug Target Identification. Erişim Zamanı: Nisan. 2018. [İnternet]. Kaynak: <https://www.intomics.com/drug-target-identification/>
- [12] H. J. Fingert, "Expanding Role of Data Science and Bioinformatics in Drug Discovery and Development," *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 103, no. 1, pp. 47-49, 2018.
- [13] M. J. Callow, S. Dudoit, E. L. Gong, T. P. Speed, and E. M. Rubin, "Microarray expression profiling identifies genes with altered expression in HDL-deficient mice," *Genome research*, vol. 10, no. 12, pp. 2022-2029, 2000.
- [14] M. M. Hopkins *et al.*, "Putting pharmacogenetics into practice," *Nature biotechnology*, vol. 24, no. 4, p. 403, 2006.
- [15] A. A. Schäffer, Y. I. Wolf, C. P. Ponting, E. V. Koonin, L. Aravind, and S. F. Altschul, "IMPALA: matching a protein sequence against a collection of PSI-BLAST-constructed position-specific score matrices," *Bioinformatics*, vol. 15, no. 12, pp. 1000-1011, 1999.
- [16] K. Rutherford *et al.*, "Artemis: sequence visualization and annotation," *Bioinformatics*, vol. 16, no. 10, pp. 944-945, 2000.
- [17] Y.-P. Phoebe Chen and F. Chen, "Identifying targets for drug discovery using bioinformatics," *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, vol. 12, no. 4, pp. 383-389, 2008/04/01 2008.
- [18] G. C. Terstappen, C. Schlüpen, R. Raggiaschi, and G. Gaviraghi, "Target deconvolution strategies in drug discovery," *Nature Reviews Drug Discovery*, Review Article vol. 6, p. 891, 11/01/online 2007.
- [19] E. Ratti and D. Trist, "Continuing evolution of the drug discovery process in the pharmaceutical industry," *Pure and Applied Chemistry*, vol. 73, no. 1, pp. 67-75, 2001.
- [20] M. K. Warmuth, G. Rätsch, M. Mathieson, J. Liao, and C. Lemmen, "Active learning in the drug discovery process," in *Advances in Neural information processing systems*, 2002, pp. 1449-1456.
- [21] P. Katara, "Role of bioinformatics and pharmacogenomics in drug discovery and development process," *Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics*, journal article vol. 2, no. 4, pp. 225-230, December 01 2013.
- [22] K. D. Kumble, "An update on using protein microarrays in drug discovery," *Expert opinion on drug discovery*, vol. 2, no. 11, pp. 1467-1476, 2007.
- [23] S. Pollock and H. M. Safer, ". Bioinformatics in the drug discovery process," 2001.
- [24] S. T. Sherry *et al.*, "dbSNP: the NCBI database of genetic variation," *Nucleic acids research*, vol. 29, no. 1, pp. 308-311, 2001.