



FARMASÖTİK KİMYA

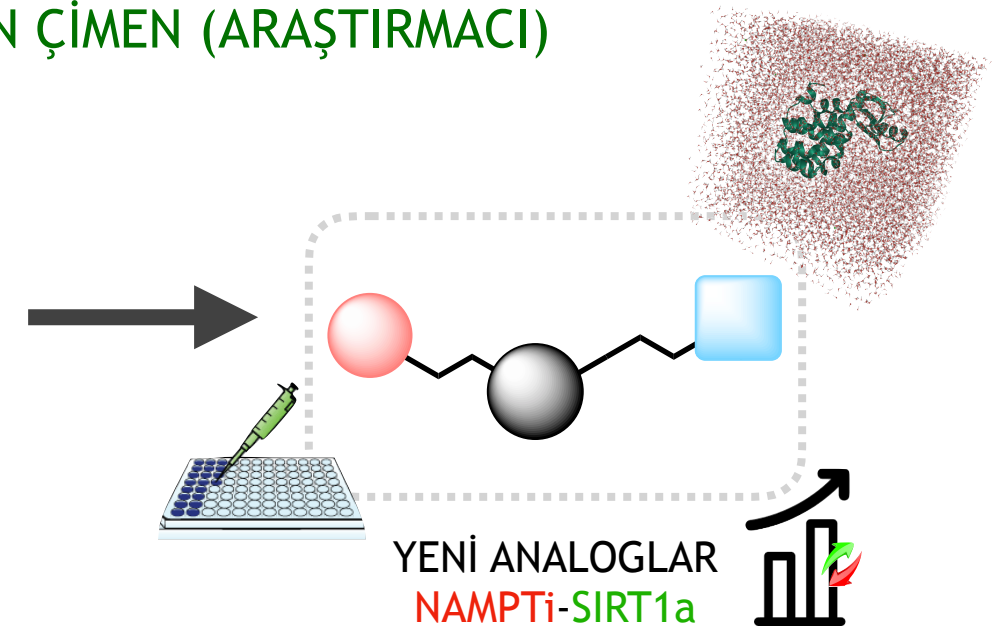
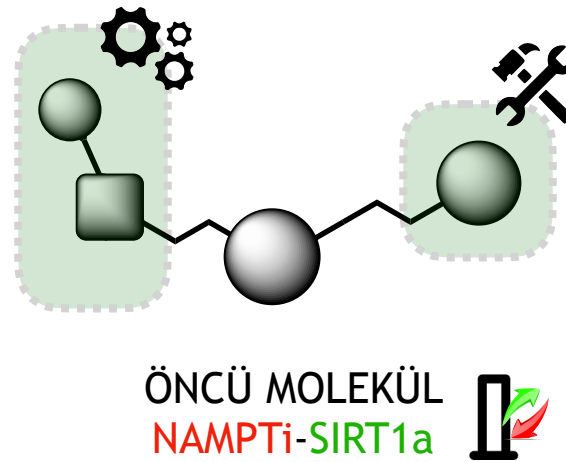
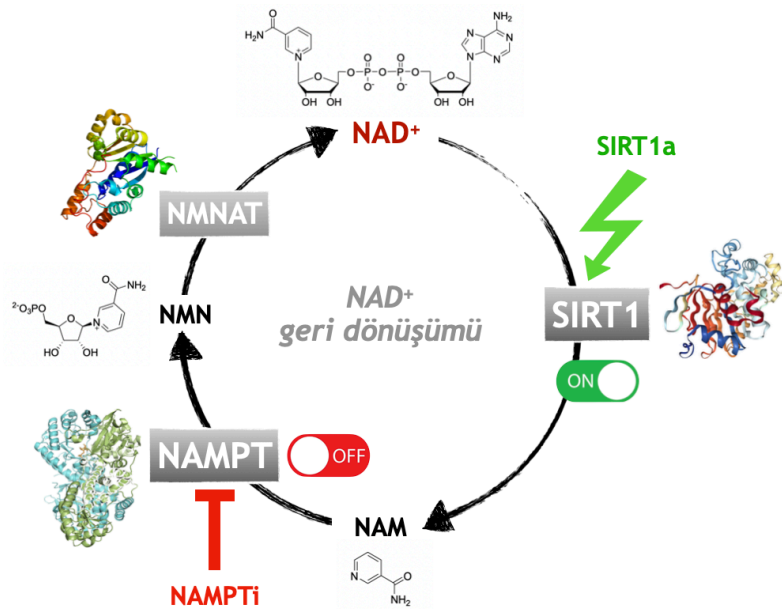


NAMPT İNHİBİTÖRÜ VE SIRT1 AKTİVATÖRÜ OLARAK İKİLİ ETKİ GÖSTEREN MOLEKÜLLERİN GELİŞTİRİLMESİ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ BAP ULUSLARARASI ARAŞTIRMA İŞBİRLİĞİ PROJESİ (TUI-2024-9807)^{Ek-1}



PROF. DR. GÖKÇEN EREN (YÜRÜTÜCÜ)
 PROF. ALBERTO MASSAROTTI (ARAŞTIRMACI)
 ARŞ. GÖR. FİKRİYE ÖZGENCİL (ARAŞTIRMACI)
 DR. ÖĞR. ÜYESİ HÜSEYİN ÇİMEN (ARAŞTIRMACI)



Başta kanser olmak üzere pek çok hastalık durumunda düzenleyici olarak görev alan NAD⁺'nın sentezini hedef alan stratejiler terapötik açıdan önem taşımaktadır. Projemizde hedef olarak belirlenen **NAMPT-NAD⁺-SIRT1 kaskadının** bileşenlerini aynı anda modüle etmek, NAD⁺ seviyelerine duyarlı kanser türlerinin tedavisinde umut vadetmektedir. NAMPT inhibitörü ve SIRT1 aktivatörü olmak üzere ikili etki gösteren **öncü molekülün optimizasyon çalışmaları** sonucu daha etkili **yeni hibrit molekül**lere ulaşılması, sentezlenen moleküllerin NAMPT ve SIRT1 üzerindeki etkilerinin ve seçilen kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik özelliklerinin belirlenerek, gözlenen etki profilinin hücresel NAD⁺ seviyeleri ile ilişkilendirilmesi, böylece **tek hedefli moleküllerin etkilerine göre üstünlüğünün değerlendirilmesi** amaçlanmıştır.



ARDEB - 3501 – 123Z601
20 Ocak 2024

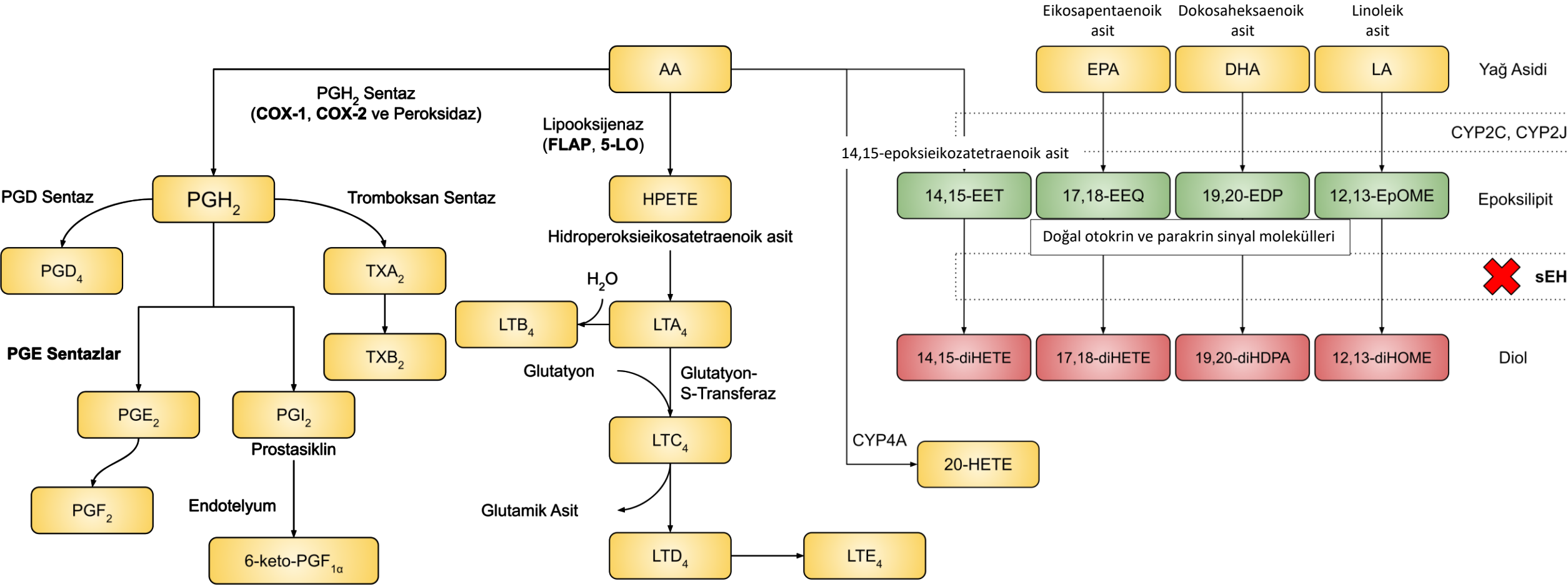
Yeni Çözünür Epoksit Hidrolaz (sEH) İnhibitörlerinin Sanal Yöntemiyle Keşfi ve Biyolojik Aktivitelerinin Belirlenmesi

Abdurrahman OLĞAÇ

*Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Ab.D.*

aolgac@gazi.edu.tr

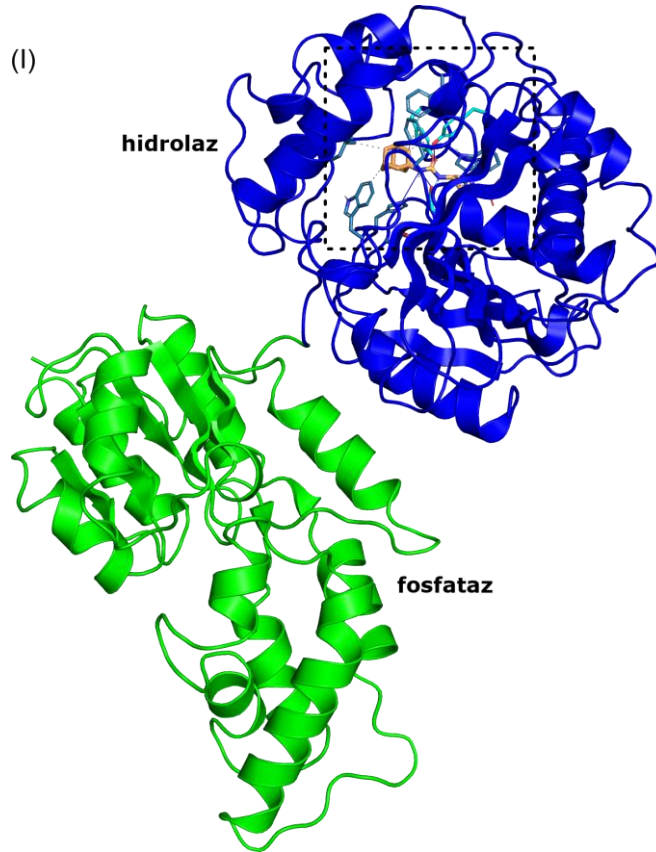
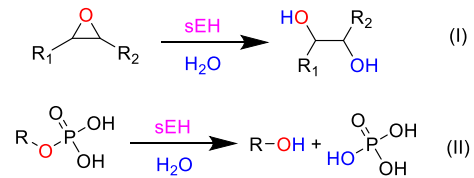
AA Yolağı



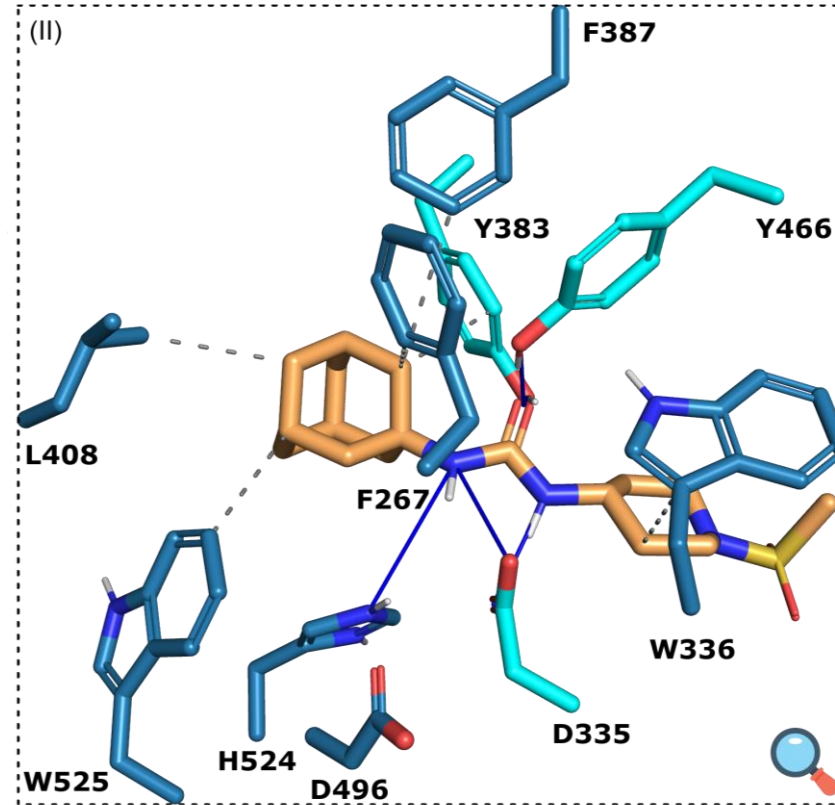
PUFA Metabolizması; LT, PG ve Epoksieikozanoid yolakları

Çözünür Epoksit Hidrolaz (sEH)

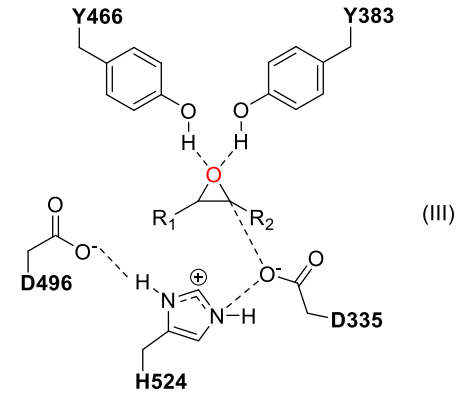
UniProt ID: P34913



sEH enziminin yapısı



sEH Hidrolaz bağlanma bölgesi



sEH Sanal Tarama İş Akışı



Dr. Abdurrahman OLĞAÇ



Dr. Simla OLĞAÇ



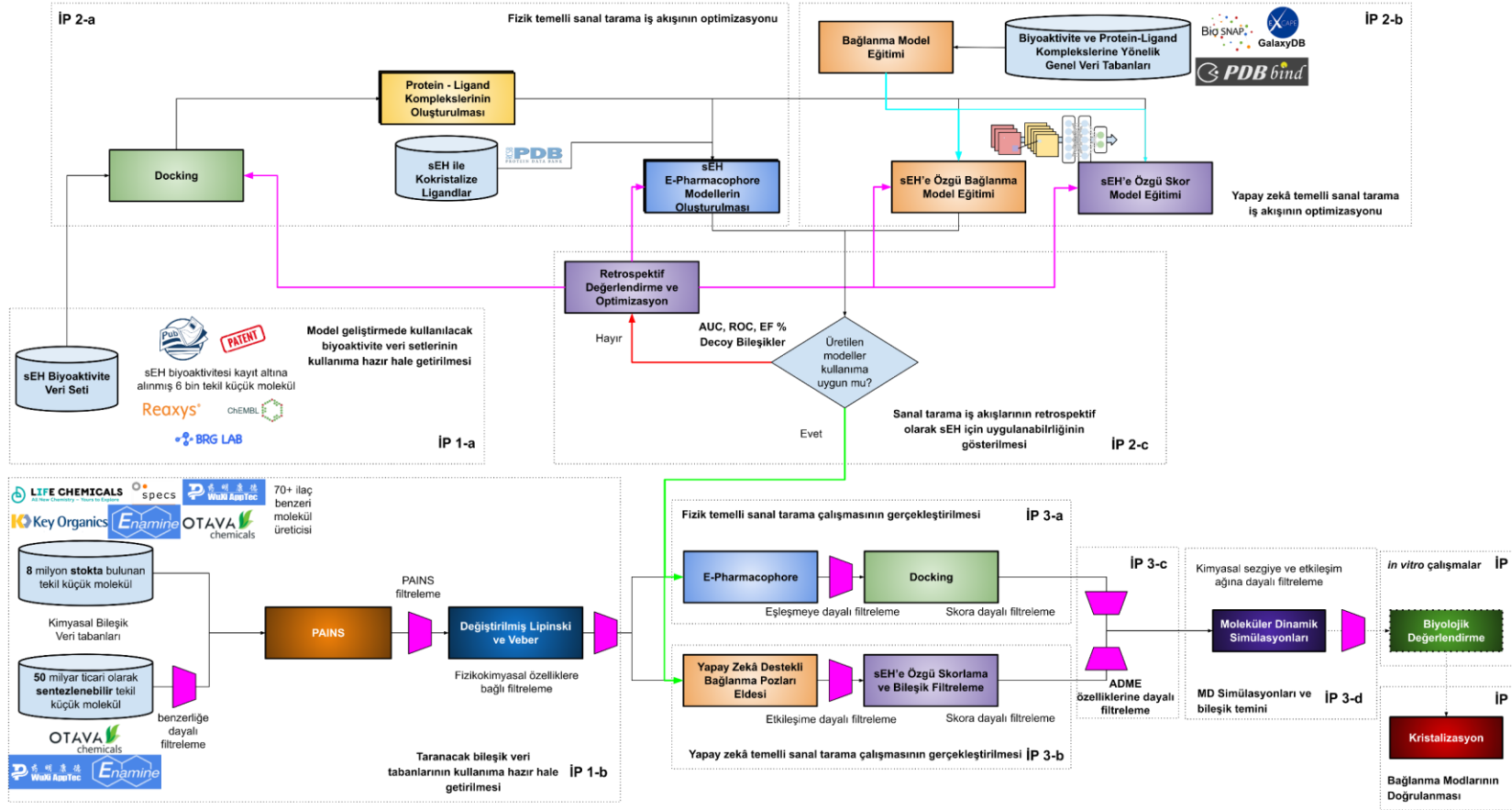
Dr. Hasan DEMİRCİ



Prof. Dr. Tunca DOĞAN



Prof. Dr. İsmail BANCIOĞLU



Prof. Dr. Andrea CAROTTI



Prof. Dr. Oliver WERZ

Phase I contestants selected!

We are proud to announce that 5 candidates for the first 3 months of the Winter 2024 challenge have been selected. The contestants are:



Leveraging AI And Physics-Based Screening For The Identification Of sEH Inhibitors

Emine Yekta Yılmaz, Ankara, Turkey

Development Of Lead Structures For The Inhibition Of The Chaperone IpgC In Shigella

Johanna Wallbaum, Marburg, Germany

Disrupting HIV-1 Assembly Via Small Molecule Inhibitors Targeting The Gag Nucleocapsid

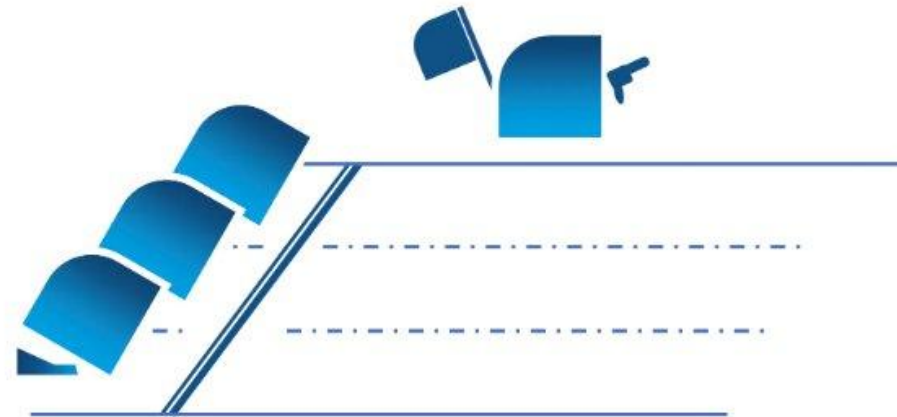
Blessed Mukuhani, Harare, Zimbabwe

Application Of Phytochemoinformatic Approaches In Diabetes

Surendra Kumar Gautam, Ajmer, India

Chemical Space Docking And Optimization Of Anticancer Drugs Against CRC Targets

Ashok Palaniappan, Thanjavur, India



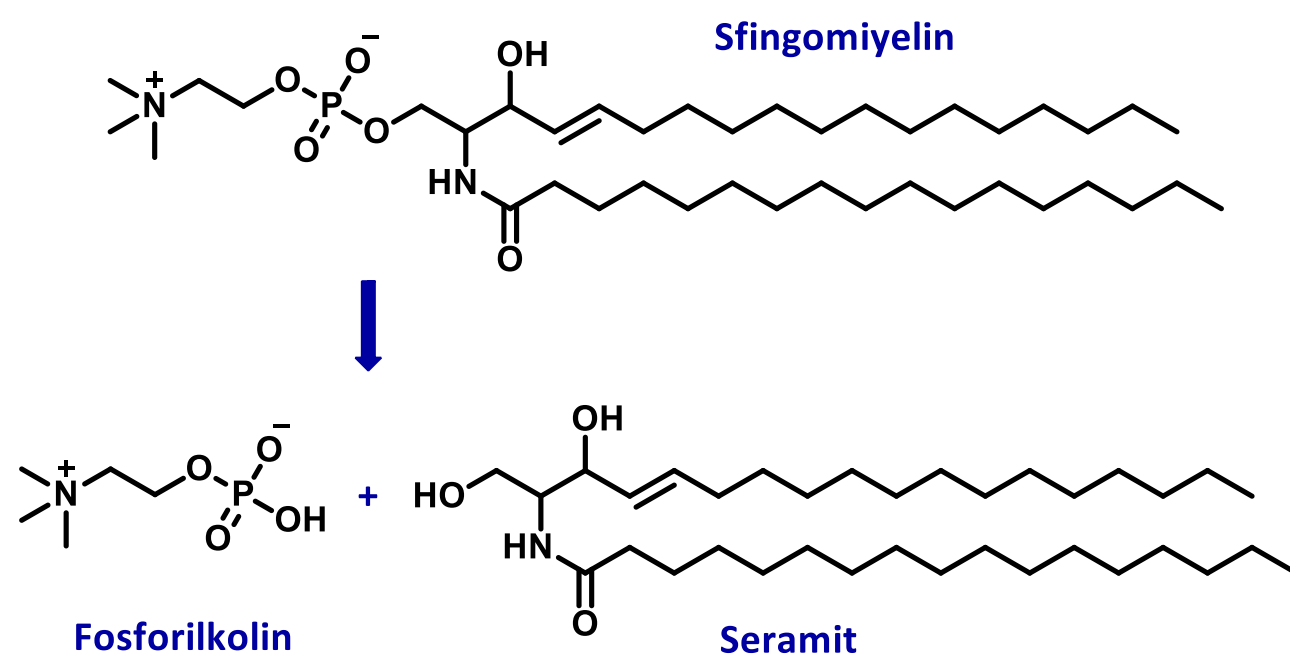
FARMASÖTİK KİMYA

Riboflavin türevi bileşiklerin sentezi ve nötral sfingomyelinaz enzimi üzerine etkilerinin incelenmesi

GÜ-BAP TDK-2023-8122

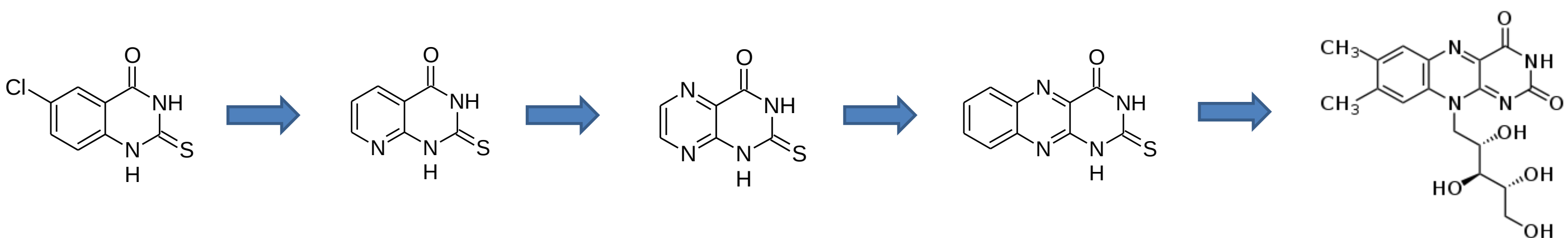
Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Yasemin Dünder
Araştırmacı: Ferhat Güneş

Dünyada ölüm nedenleri arasında yedinci sırada yer alan demansın en yaygın nedeni olan Alzheimer hastalığı, santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerindeki nöron ve sinaps kayıpları nedeniyle kognitif işlevlerde azalma, hafıza kaybı, nöropsikiyatrik davranışsal bozukluklar ile karakterize ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer hastalığı üzerine yapılan araştırmalarda çoğunlukla kolinesteraz, β -sekretaz, 5-lipoksijenaz, siklooksijenaz 2, monoaminoksidaz B ve nötral sfingomiyelinaz 2 (NSM2) enzimleri hedef alınmaktadır. Bu hedefler arasında sfingomiyelini hidroliz ederek fosforilkolin ve seramit oluşumunu sağlayan NSM2 enziminin Alzheimer hastalığı üzerine önemli etkileri olduğu bulunmuş ve son yıllarda bu enzim üzerine yapılan çalışmalar hızla artmıştır.



Nörodejeneratif hastalıklarda vitaminler ile ilgili çalışmalar da öne çıkmaktadır. Riboflavin metabolizması bozukluğunun mitokondriyal disfonksiyona yol açarak nörodejenerasyona yol açabileceği, riboflavin takviyesinin nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu etkisi olabileceği birçok makalede belirtilmektedir.

Bu projede yeni NSM inhibitörü bileşiklere ulaşılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, kinazolin türevi mikromolar seviyede nötral sfingomiyelinaz enzim inhibitörü olarak bulduğumuz öncü bileşikten hareketle, yeni kinazolin, piridopirimidin, dihidropiteridin, dihidrobenzopiteridin ve riboflavin türevi bileşiklerin sentezlenmesi, nötral sfingomiyelinaz enzimi üzerine etkilerinin incelenmesi planlanmıştır. Bu çalışmaların yanında aktif bulunan bileşiklerin kolinesteraz inhibitör etkinliği de değerlendirilecektir.



Alzheimer hastalığında yeni bir hedef olan nötral sfingomiyelinaz enzimi üzerine inhibitör etkili olabilecek yeni bileşiklere ulaşılması beklenmektedir.

FARMASÖTİK KİMYA

HEALTH HOLLAND TKI-PPP #BEAT-MS

ENDOJEN ÇÖZÜNÜRLÜK MEKANİZMALARINI BİYOLOJİK OLARAK AKTİF LİPİD MEDİYATÖRLERİNE DAYALI GÜÇLENDİREREK MULTİPL SKLEROZ İLE MÜCADELE ETME



Yürütücüler: Doç. Dr. Gijs KOOLJ (Amsterdam UMC),
Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman OLĞAÇ
İkinci Yürütücüler: Prof. Dr. Helga E. DE VRIES (Amsterdam UMC),
Prof. Dr. Erden BANOĞLU

PROJENİN AMACI:

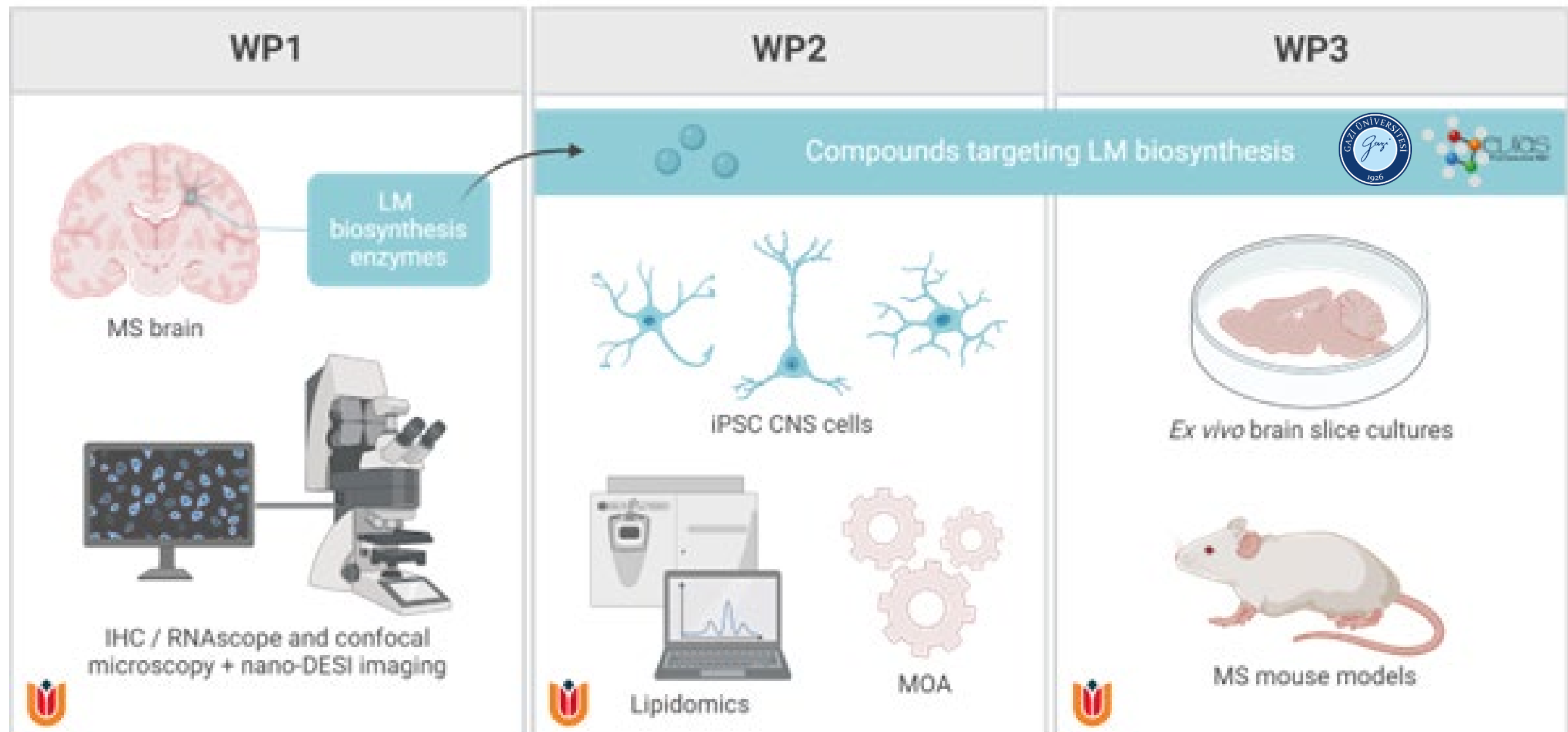
- MS hastalarında lipid mediyatör dengesizliğinin moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve yeni inhibitörlerin geliştirilmesinin önünün açılmasıdır.

PROJENİN KAPSAMI:

- MS hastalarından ve sağlıklı bireylerden alınan biyolojik numunelerde LM profillerinin karşılaştırılması için enzimlerin fonksiyonel ve yapısal analizi, inhibitör keşfi ve *in vitro* / *in vivo* farmakolojik değerlendirme gerçekleştirilecektir.

BEKLENEN SONUÇLAR:

- LOX, sEH ve mPGES gibi LM biyosentezi ile ilişkili enzimlerin hastalık progresyonundaki rollerinin netleştirilmesi
- MS tedavisinde mevcut immün modülatör ilaçlara alternatif olarak kullanılabilecek, bağışıklık sistemini baskılamayan yeni farmakolojik ajanların ortaya konulması
- Bu proje, MS'nin altta yatan patofizyolojisini daha iyi anlamaya katkı sağlaması ve yeni tedavi stratejileri geliştirme potansiyeli oluşturmaları beklenmektedir.



Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman OLĞAÇ
Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
aolgac@gazi.edu.tr

Prof. Dr. Erden BANOĞLU
Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
banoglu@gazi.edu.tr

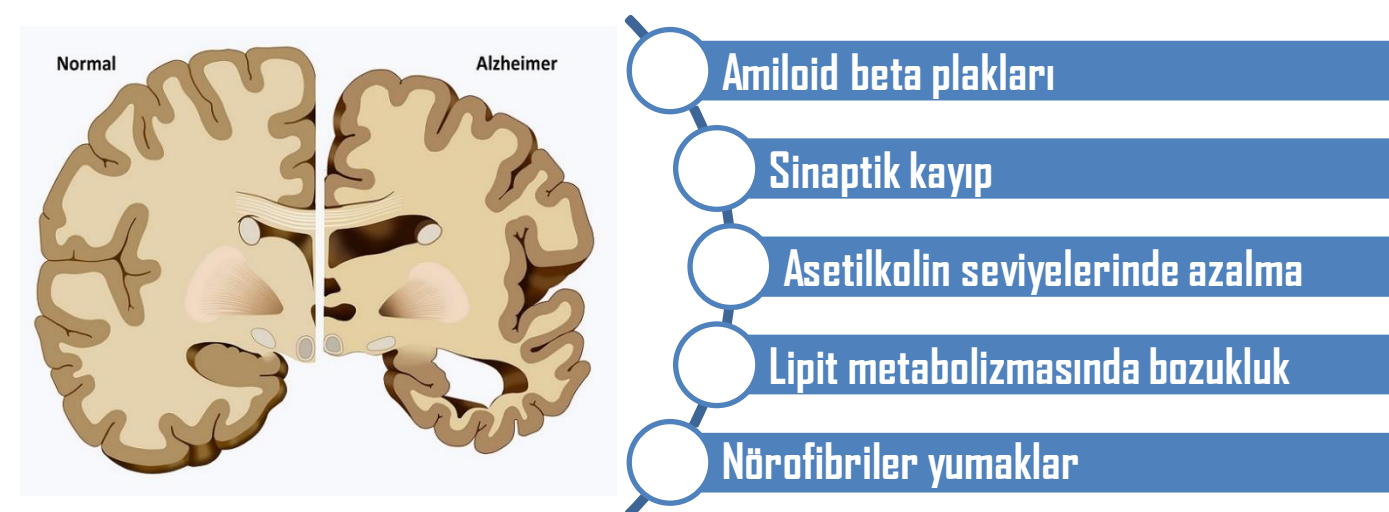
FARMASÖTİK KİMYA

Bazı azolitiyol yapısı taşıyan bileşiklerin nötral sfingomiyelinaz enzimi üzerine etkileri

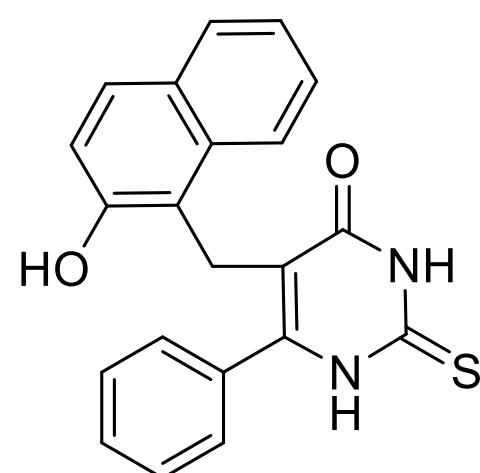
GÜ-BAP TDK-2024-9481

Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Yasemin Dünder
Araştırmacı: Nisa Nur Yıldırım

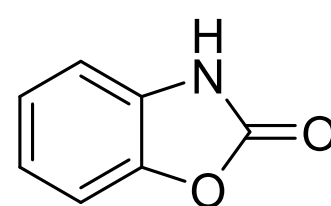
Alzheimer hastalığı, ekstraselüler amiloid β plak birikimi ve intraselüler nörofibriler yumak oluşumu ile karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda lipit metabolizmasında görev alan nötral sfingomiyelinaz enziminin (NSM) Alzheimer hastalığındaki rolünün aydınlatılması ile NSM inhibitörü geliştirme çalışmaları hız kazanmıştır. NSM inhibitörü olan Kambinol'un, hastalığın nöropatolojisi üzerine etkinliği in vitro ve in vivo çalışmalar ile gösterilmiştir.



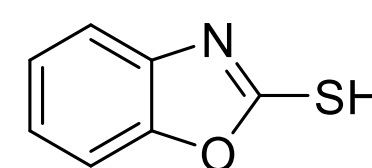
Bu projede yeni NSM inhibitörü bileşiklere ulaşılması amaçlanmıştır. Bu amaçla yapılan bileşik kütüphanemizdeki aktivite tarama çalışmasında benzo[d]oksazol-2(3H)-on halkasının *B. cereus* NSM enzimi üzerine inhibitör aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Ardından sentezlenen benzo[d]oksazol-2-tiyol türevinde inhibitör aktivite artmıştır. Elde edilen bu veriler ışığında yeni azolitiyol türevi bileşiklerin sentezlenmesi, *B. cereus* NSM ve kolinesteraz enzimleri üzerine etkilerinin incelenmesi planlanmıştır.



Kambinol
%96,83



Benzo[d]oksazol-2(3H)-on
%39,04



Benzo[d]oksazol-2-tiyol
%65,89

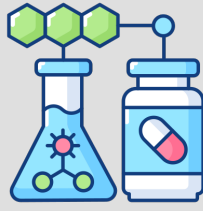
Alzheimer hastalığında yeni bir hedef olan nötral sfingomiyelinaz enzimi üzerine inhibitör etkili olabilecek yeni bileşiklere ulaşılması beklenmektedir.

Güncel çıktılar:

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF SOME BENZAZOLE DERIVATIVES, YILDIRIM N. N., KUYRUKÇU ÖZTÜRK Ö., DÜNDAR Y., International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development (DRD) 2023, İzmir, Türkiye, 4 - 06 Mayıs 2023



FARMASÖTİK KİMYA



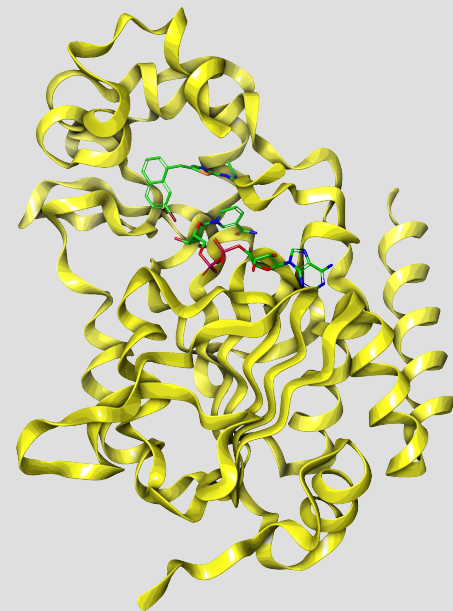
SIRT2 İNHİBİSYON POTANSİYELİNİ GELİŞTİRMEK AMACIYLA LİDER MOLEKÜL ÜZERİNDE GERÇEKLEŞTİRİLEN YAPISAL MODİFİKASYONLAR

TÜBİTAK 1002-A HIZLI DESTEK PROJESİ (223S449)

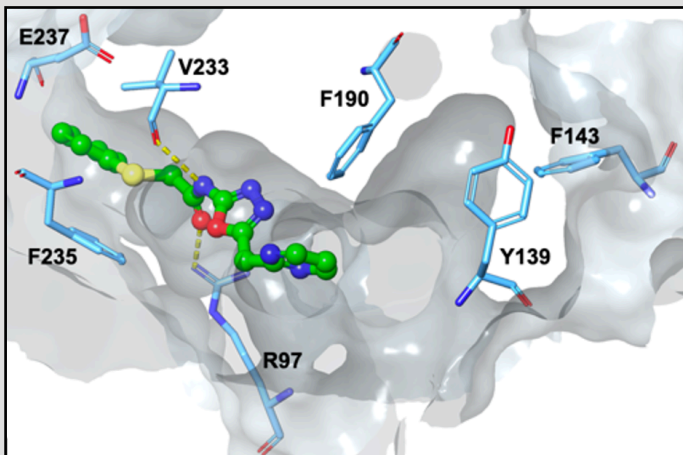
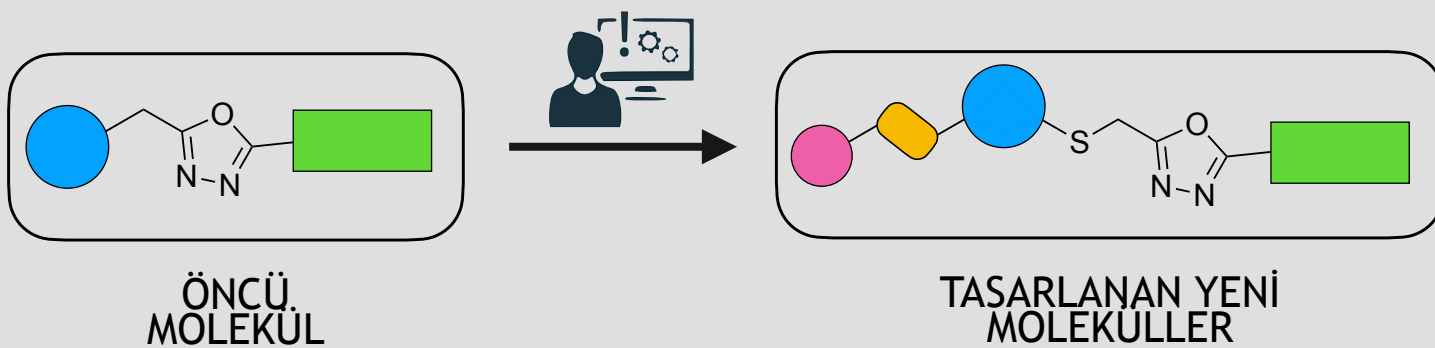


PROF. DR. GÖKÇEN EREN (YÜRÜTÜCÜ)
ARŞ. GÖR. AHMET BUĞRA AKSEL (ARAŞTIRMACI)
PROF. DR. YEŞİM ÖZKAN (ARAŞTIRMACI)

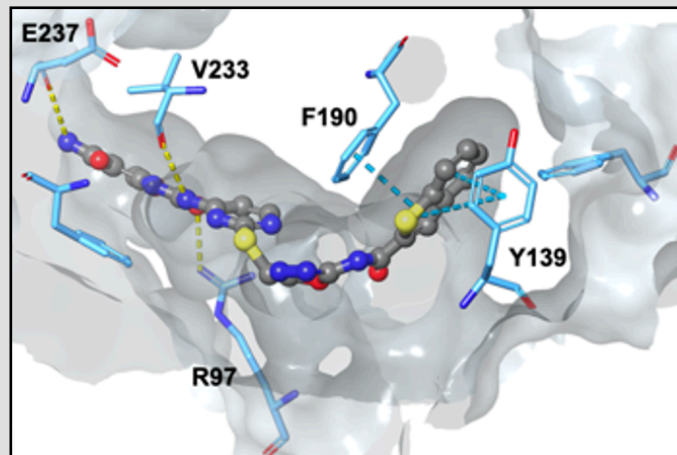
Sirtuin enzim ailesinin tek sitozolik izoformu olan **SIRT2**, histon ve aralarında hücre döngüsü ile ilişkili metabolik enzimlerin, transkripsiyon faktörlerinin, hücre sinyalizasyonunda görevli bileşenlerin yer aldığı histon olmayan substratlarının deaçilasyon reaksiyonlarını katalizlediği için, SIRT2 aşırı ekspresyonu ile nörodejenerasyon, enflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, bakteriyel enfeksiyon ve kanser gibi hastalıklar ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, **SIRT2** aktivitesinin inhibe edilmesi, ilgili hastalıkların tedavisi için ilgi çekici bir yaklaşım haline gelmiştir.



Projemiz, öncü molekülün optimizasyon çalışmaları ile tasarlanan ve daha potent SIRT2 inhibisyonu yapabileceğini düşündüğümüz yeni analogların sentezini ve in vitro SIRT inhibitör etkilerinin belirlenmesini kapsamaktadır.



E237 ✓
F190 ✓
Y139 ✓

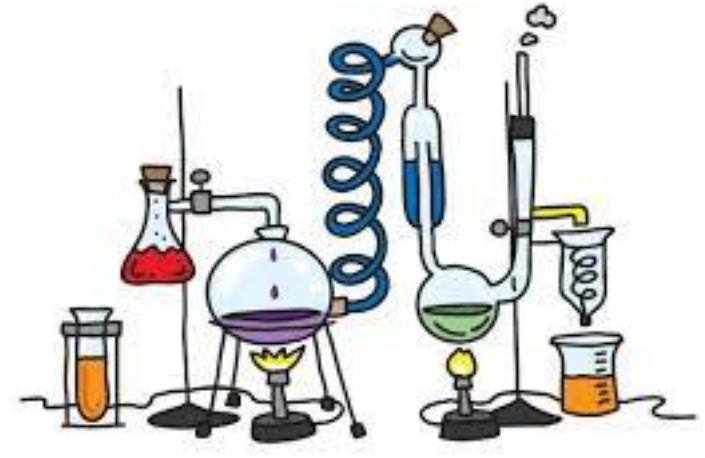


Öncü Bileşik Optimizasyonu ile Tasarlanan Antikanser Etkili Olabilecek Yeni Bileşiklerin Sentezi, Yapı-Etki İlişkileri ve Moleküler Etki Mekanizmalarının İncelenmesi



Tübitak-1001

Yürütücü: Prof. Dr. Sultan Nacak Baytaş



Proje Ekibi:

Prof. Dr. Gökçen Eren (Araştırmacı)
Dr. Sezen Güntekin Ergün (Araştırmacı)
Dr. Deniz Cansen Kahraman (Danışman)

AMAÇ

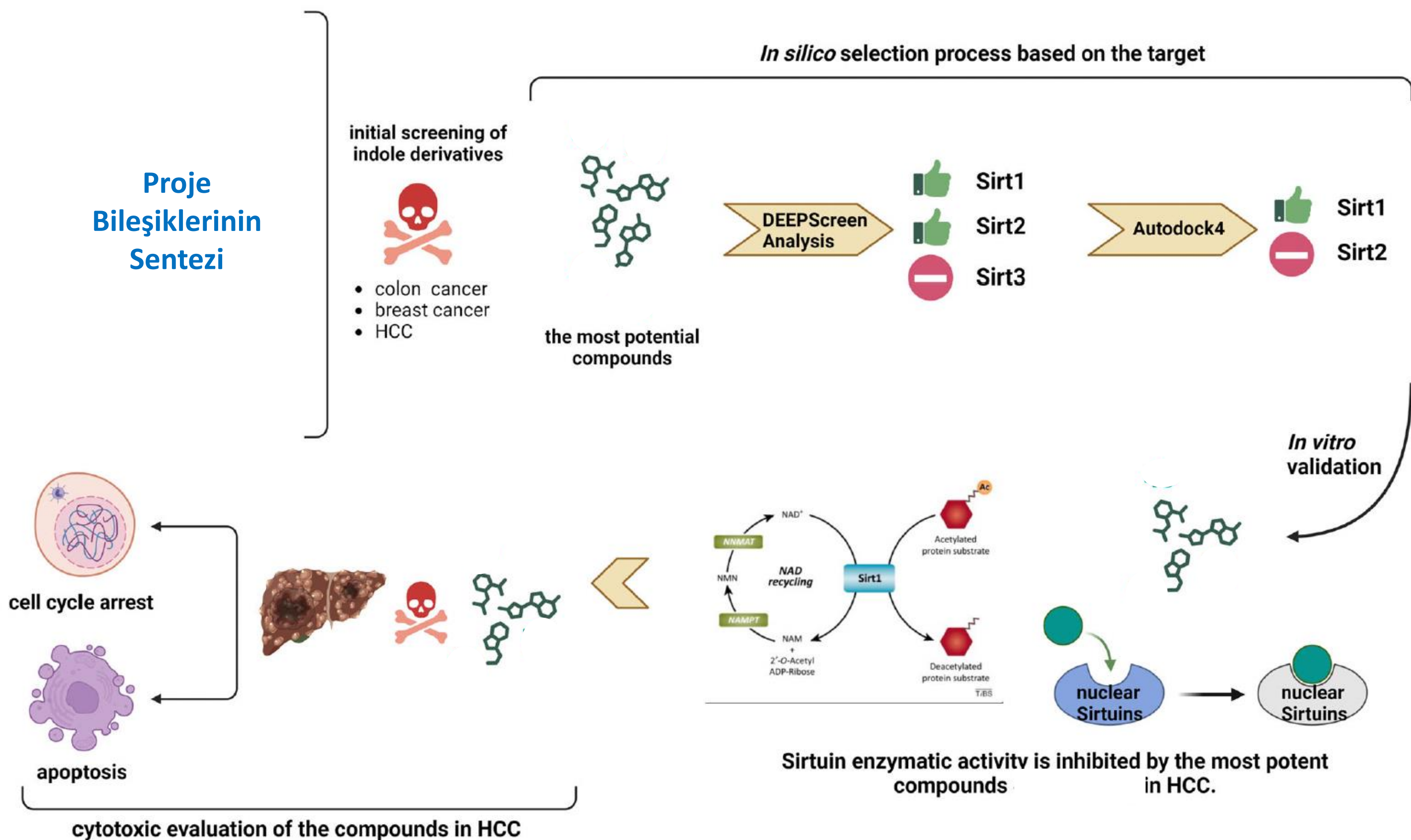
Bu projenin amacı, sitotoksik etki potansiyeline sahip olacağı öngörülen, ön çalışmalarla ulaşılmış öncü bileşik üzerinde modifikasyonlarla tasarlanan yeni bileşikleri sentezlemek, sitotoksik etkilerini ve sitotoksik etkinin mekanizmasını moleküler düzeyde araştırmak, aynı zamanda yapı-etki ilişkilerini ortaya kayabilmektedir.

HEDEFLER

- * Yeni indol-triazol türevlerinin sentezi ve kimyasal yapı optimizasyonu
- * İnsan kanser hücre kültürü ortamlarında hücre çoğalmasına olan sitotoksik etkilerinin tespiti
 - * Hücre ölüm mekanizmalarına etkilerin moleküler düzeyde incelenmesi
- Çeşitli enzimler üzerine olan olası etkilerinin incelenmesi

Ek-7

YÖNTEM





Amsterdam UMC



Health Holland TKI-PPP #BEAT-MS

Endojen Çözünürlük Mekanizmalarını Biyolojik Olarak Aktif Lipid Mediyatörlerine Dayalı Güçlendirerek Multipl Skleroz ile Mücadele Etme

Yürütücüler: Doç. Dr. Gijs KOOLJ (Amsterdam UMC), Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman OLĞAÇ
İkinci Yürütücüler: Prof. Dr. Helga E. DE VRIES (Amsterdam UMC),
Prof. Dr. Erden BANOĞLU

aolgac@gazi.edu.tr, banoglu@gazi.edu.tr

Projenin Amacı ve Kapsamı

- Projenin Amacı: MS hastalarında lipid mediyatör dengesizliğinin moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve yeni inhibitörlerin geliştirilmesinin önünün açılmasıdır.
- Projenin Kapsamı: MS hastalarından ve sağlıklı bireylerden alınan biyolojik numunelerde LM profillerinin karşılaştırılması için enzimlerin fonksiyonel ve yapısal analizi, inhibitör keşfi ve *in vitro* / *in vivo* farmakolojik değerlendirme gerçekleştirilecektir.

Beklenen Sonuçlar

- LOX, sEH ve mPGES gibi LM biyosentezi ile ilişkili enzimlerin hastalık progresyonundaki rollerinin netleştirilmesi
- MS tedavisinde mevcut immün modölatör ilaçlara alternatif olarak kullanılabilecek, bağışıklık sistemini baskılamayan yeni farmakolojik ajanların ortaya konulması
- Bu proje, MS'nin altta yatan patofizyolojisini daha iyi anlamaya katkı sağlaması ve yeni tedavi stratejileri geliştirme potansiyeli oluşturması beklenmektedir.

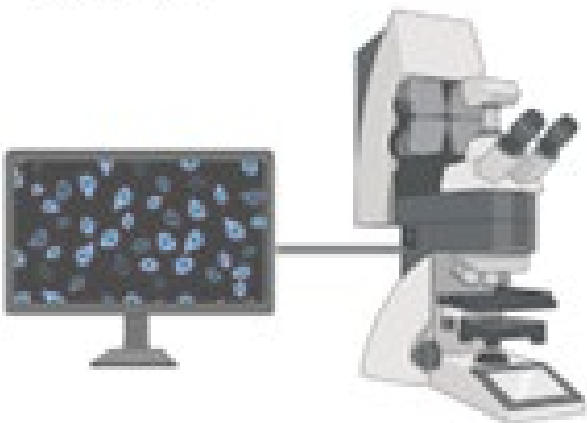
Proje İş Paketleri

WP1



MS brain

LM
biosynthesis
enzymes



IHC / RNAscope and confocal
microscopy + nano-DESI imaging



WP2



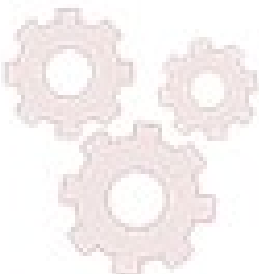
Compounds targeting LM biosynthesis



IPSC CNS cells



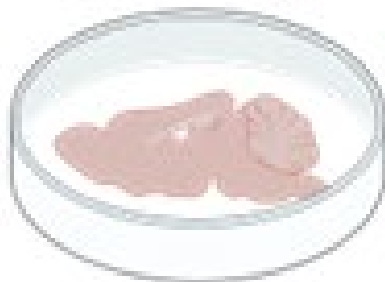
Lipidomics



MOA



WP3



Ex vivo brain slice cultures



MS mouse models





FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

TÜSEB-B #12151

YENİ ÇÖZÜNÜR EPOKSİT HİDROLAZ (sEH) ENZİM İNHİBİTÖRLERİNİN TASARIMI, SENTEZLENMESİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ



Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Erden BANOĞLU

Proje Ekibi

Prof. Dr. Oliver WERZ

Institute of Pharmacy, Friedrich Schiller University Jena



Prof. Dr. Burcu ÇALIŞKAN

Dr. Öğr. Üyesi Kübra ÇALIŞKAN



Dr. Öğr. Üyesi Deniz LENGİRLİ



Arş. Gör. Beyzanur KOÇ

PROJENİN AMACI

Bu projede, enflamasyonu azaltan endojen epoksi yağ asitlerinin biyolojik yarı ömürlerini uzatmak ve *in vivo* seviyelerini artırmak için, yeni ve özgün çözünür epoksit hidrolaz (sEH) inhibitörlerinin tasarım, sentez ve biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirilerek, ulaşılan en ideal aday bileşiğin, ilaç olabilirlik özellikleri açısından değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

PROJENİN KAPSAMI

- Özgün imidazolidinon-tiyazol amit türevlerinin tasarımı ve bir seri bileşiğin sentezlenmesi.
- Yeni analogların tasarlanması için modelleme tekniklerinin kullanılması ve yapı-etki ilişkisinin oluşturulması.
- In vitro* çalışmalar ile sEH enzim inhibisyon etkinliğinin değerlendirilmesi.
- Elde edilen biyolojik aktivite sonuçlarının yorumlanması sonucunda en ümit vaat eden bileşik ile gerçekleştirilecek *in vitro* ADME ve *in vivo* farmakokinetik çalışmalar ile klinik potansiyelin değerlendirilmesi.

HEDEFLenen SONUÇLAR

- Elde edilecek veriler ile, yeni inhibitör kemotiplerinin keşfini destekleyerek kronik enflamatuvar ve kardiyovasküler hastalıklar için daha etkili tedavi alternatiflerinin geliştirilmesine katkı sağlamak.
- Klinikte henüz kullanılmayan bir sEH inhibitörünün klinik öncesi değerlendirmeye alınmasına öncülük etmek.

GÜNCEL ÇIKTILAR

İbiş, K., Lengerli, D., Jordan, P. M., Çalışkan, B., Werz, O., & Banoğlu, E., (2022). DESIGN, SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NOVEL IMIDAZOLIDINONE-THIAZOLE AMIDE HYBRIDS AS INHIBITORS OF HUMAN SOLUBLE EPOXIDE HYDROLASE . 9th EFMC Young Medicinal Chemists' Symposium, Nice, France



FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

Uluslararası İşbirliği Projesi (UİP)

Bazı Yeni İndol Türevi Çözünür Epoksit Hidrolaz İnhibitörlerinin Geliştirilmesi Üzerine Çalışmalar



Proje Yürütücüsü: Doç. Dr. Tuğçe GÜR MAZ

Proje Ekibi

Prof. Dr. Erden BANOĞLU

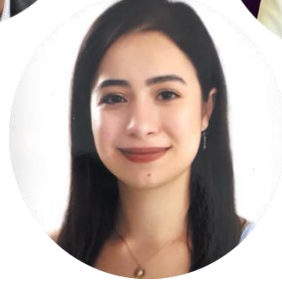


Prof. Dr. Burcu ÇALIŞKAN

Prof. Dr. Oliver WERZ



Dr. Öğr. Üyesi Kübra ÇALIŞKAN



Arş. Gör. Beyzanur KOÇ

PROJENİN AMACI

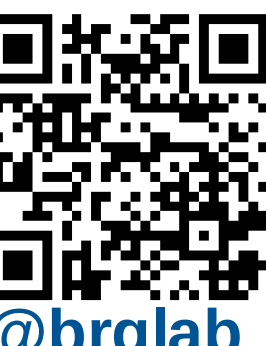
Deneysel ön çalışma sonuçlarımız ve Yapı Etki İlişkileri (YEİ) çerçevesinde dinamik süreçlerin hakim olduğu işbirliğiyle yürütmeyi planladığımız projede, hem ulusal hem de küresel düzeyde yeni bir molekülün ön klinik çalışmalar için geliştirilmesidir.

PROJENİN KAPSAMI

- Öncü bileşikten hareketle ilaç olabilirlik parametreleri göz önünde bulundurularak yeni türevlerin rasyonel nedenlerle tasarımı ve sentezi,
- *In vitro* sEH enzim inhibisyon deneylerinin gerçekleştirilmesi,
- Yapı-Etki İlişkilerinin (YEİ) incelenmesi,
- Elde edilen biyolojik aktivite sonuçlarının yorumlanması sonucunda en ümit vaat eden bileşik(ler) ile gerçekleştirilecek *in vitro* ADME ve *in vivo* biyoyararlanım çalışmalar ile bileşiklerin klinik potansiyellerinin değerlendirilmesidir.

HEDEFLenen SONUÇLAR

- Yeni, özgün ve patentlenebilir ilaç aday moleküllere ulaşmak,
- Proje kapsamında ilaç olma potansiyeli taşıyan bileşik(ler) ortaya koymak ve patentlenebilir ürünler elde etmek,
- Genç araştırmacılara rehberlik edilerek bilimsel kalitesi yüksek ve ileri geliştirmeye uygun sonuçlar elde etmektir.



@brglab



FARMASÖTİK KİMYA



NAMPT İNHİBİSYONUNU VE SIRT1 AKTİVASYONUNU HEDEF ALAN DUAL ETKİLİ MOLEKÜLLERİN GELİŞTİRİLMESİ

TÜBİTAK 1002-A HIZLI DESTEK PROJESİ (224S108)

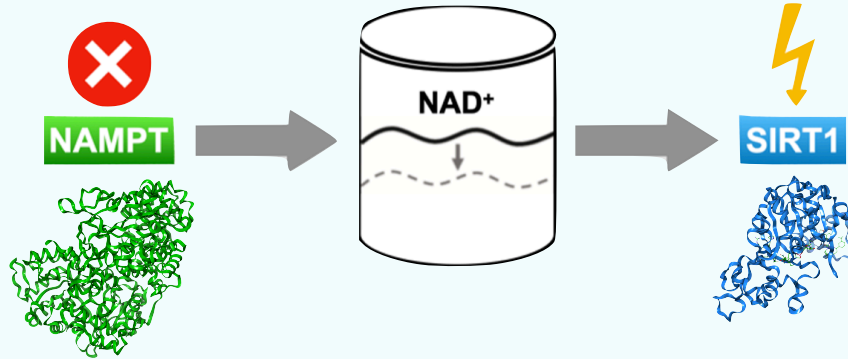


ARŞ. GÖR. FİKRİYE ÖZGENCİL (YÜRÜTÜCÜ)
PROF. DR. GÖKÇEN EREN (DANIŞMAN)

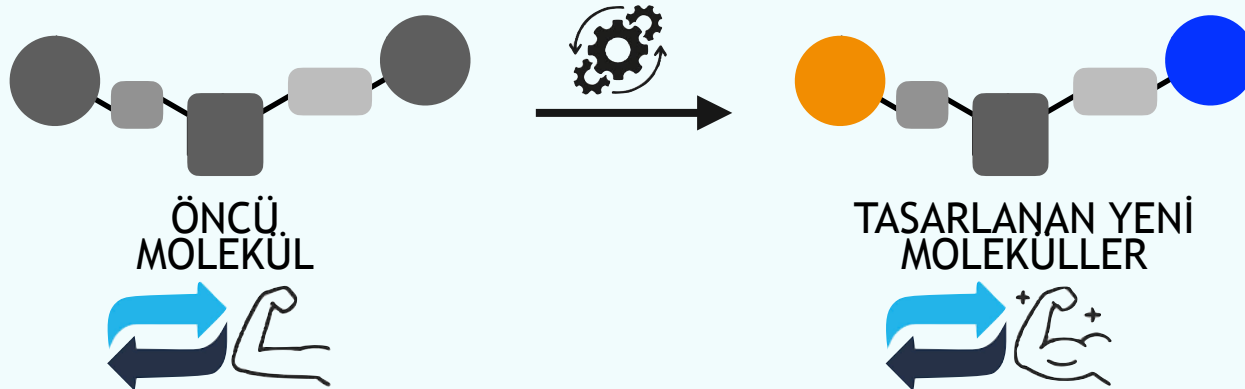
Ek-11

Çoklu hedeflerde aynı anda etki gösterebilen moleküller; farmakolojik etki, yan etki, toksisite ve ilaç-ilaç etkileşimleri açısından sağladığı avantajlar nedeniyle kanser tedavisinde ilgi görmektedir.

NAMPT-NAD-SIRT1 kaskadının bileşenlerini aynı anda modüle etmenin özellikle NAD seviyelerine duyarlı kanser türlerinin tedavisinde umut vadeden bir strateji olarak değerlendirilmiştir.



- NAMPT inhibitörü ve SIRT1 aktivatörü olmak üzere dual etkili öncü molekülden yola çıkılarak dual etkinin daha güçlü bir şekilde sağlanması ve yapı-etki ilişkilerinin incelenmesi amacıyla yeni moleküllerin tasarımı,
- Tasarlanan yeni moleküllerin sentezlerinin gerçekleştirilip yapılarının aydınlatılması,
- Sentezlenen moleküllerin *in vitro* NAMPT ve SIRT1 etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



Projemizde dual etkinin sağlandığı, çok daha güçlü etki gösteren moleküllere ulaşarak ileri çalışmalar için aday moleküllerin belirlenmesi hedeflenmiştir.





FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

TÜBİTAK 2247-A

YENİ NESİL sEH İNHİBİTÖRLERİNİN
GELİŞTİRİLMESİ VE ALZHEIMER HASTALIĞININ
ENFLAMASYON MEKANİZMASINDAKİ
ROLLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Erden BANOĞLU

PROJENİN AMACI

Bu projede, kronik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde, enflamasyonu baskılayan yan sıra enflamasyonun çözünmesini ve doku iyileşmesini destekleyen yeni yaklaşımlar geliştirmeyi hedefleyerek, yeni bileşiklerin tasarlanması, sentezlenmesi ve çözünür epoksit hidrolaz (sEH) enzim inhibisyonundaki etkinliğinin değerlendirilerek Alzheimer Hastalığı (AH) modellerinde nöroenflamatuvar süreçler üzerindeki terapötik potansiyellerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

PROJENİN KAPSAMI

- Özgün olarak nitelendirilebilecek pirol karboksamit çekirdek yapısını taşıyan türevlerinin tasarımı ve bir seri ^{Ek-12} bileşiğin sentezlenmesi.
- Yeni analogların tasarlanması için modelleme tekniklerinin kullanılması ve yapı-etki ilişkisinin oluşturulması.
- In vitro* sEH enzim inhibisyon deneylerinin gerçekleştirilmesi.
- Bileşiklerin hücresel lipit mediyatör (LM) ağı üzerindeki etkilerinin belirlenmesi.
- Bileşiklerin Alzheimer Hastalığı (AH) modellerinde nöroenflamatuvar süreç üzerindeki terapötik potansiyelinin belirlenmesi.
- Elde edilen biyolojik aktivite sonuçlarının yorumlanması sonucunda en ümit vaat eden bileşik ile gerçekleştirilecek *in vitro* ADME ve *in vivo* biyoyararlanım çalışmalar ile klinik potansiyelin değerlendirilmesi.

HEDEFLenen SONUÇLAR

- Yeni, özgün patentlenebilir ilaç aday moleküllere ulaşmak.
- Disiplinler arası ve çok merkezli bir çalışma sistemini hayata geçirerek bilimsel iş birliğini güçlendirmek.
- Deneyimli araştırmacıların katkılarıyla, genç araştırmacılara rehberlik edilerek bilimsel kalitesi yüksek ve ileri geliştirmeye uygun sonuçlar elde etmek.



FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

TÜBİTAK 1001

Yeni Çözünür Epoksit Hidrolaz (sEH) İnhibitörlerinin Geliştirilmesi ve In Vivo Etkinliklerinin Değerlendirilmesi Üzerine Çalışmalar



Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Burcu ÇALIŞKAN

Proje Ekibi

Prof. Dr. Oliver WERZ

Institute of Pharmacy, Friedrich Schiller University Jena



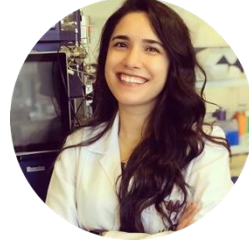
Prof. Dr. Erden BANOĞLU

Doç. Dr. Z. Tuğçe GÜR MAZ



Doç. Dr. Nur Banu BAL

Dr. Öğr. Üyesi Kübra ÇALIŞKAN



Arş. Gör. Beyzanur KOÇ

PROJENİN AMACI

Deneysel ön çalışma sonuçlarımız ve Yapı Etki İlişkileri (YEİ) çerçevesinde dinamik ve rasyonel nedenlerle yürütmeyi planladığımız proje faaliyetleri ile, hem ulusal hem de küresel düzeyde pazar payı yüksek bir alanda yeni bir molekülün ileri ön klinik çalışmalar için geliştirilmesi basamaklarında ilerlemek projenin en önemli amacıdır.

PROJENİN KAPSAMI

- Öncü bileşikten hareketle ilaç olab^{Ek-13}ilirlik parametreleri göz önünde bulundurularak yeni türevlerin rasyonel nedenlerle tasarımı ve sentezi,
- Yeni analogların tasarlanması için modelleme tekniklerinin kullanılması ve YEİ oluşturulması,
- *In vitro* sEH enzim inhibisyon deneylerinin gerçekleştirilmesi,
- Antiinflamatuvar ve analjezik etkinin ortaya konması,
- Nöropatik ağrı modelinde etkinliğinin belirlenmesi,
- Elde edilen biyolojik aktivite sonuçlarının yorumlanması sonucunda en ümit vaat eden bileşik(ler) ile gerçekleştirilecek *in vitro* ADME ve *in vivo* biyoyararlanım çalışmalar ile bileşiklerin klinik potansiyeli değerlendirilecektir.

HEDEFLenen SONUÇLAR

- Yeni, özgün ilaç adayı moleküllere ulaşmak,
- Disiplinler arası ve çok merkezli bir çalışma sistemini hayata geçirerek bilimsel iş birliğini güçlendirmek,
- Deneyimli araştırmacıların katkılarıyla, genç araştırmacılara rehberlik edilerek bilimsel kalitesi yüksek ve ileri geliştirmeye uygun sonuçlar elde etmektir.



@brglab

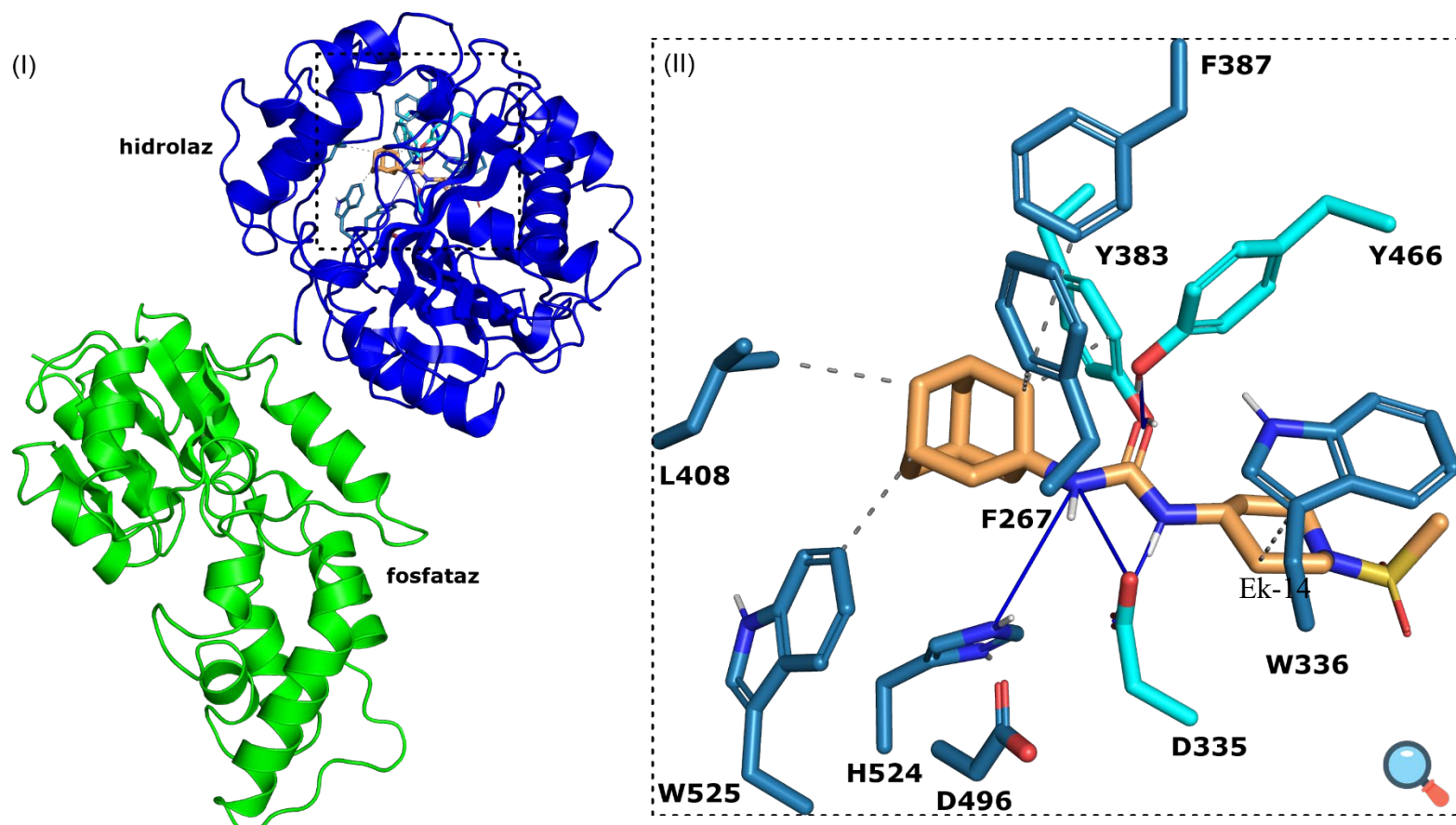
FARMASÖTİK KİMYA

TÜBİTAK KBAG-3501 #123Z601

YENİ ÇÖZÜNÜR EPOKSİT HİDROLAZ (sEH)
İNİHİTÖRLERİNİN SANAL TARAMA YÖNTEMİYLE
KEŞFİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
BELİRLENMESİYürütücü: Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman OLĞAÇProje ekibi: Prof. Dr. Erden BANOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Simla OLĞAÇ, Dr. Öğr. Üyesi Hasan DEMİRCİ (Koç Üniversitesi), Prof. Dr. Tunca DOĞAN (Hacettepe Üniversitesi), Doç. Dr. Andrea CAROTTI (Perugia Üniversitesi), Prof. Dr. Oliver WERZ (Jena Friedrich Schiller Üniversitesi)

PROJENİN AMACI:

sEH enziminin antienflamatuvar etkiden sorumlu hidrolaz aktivitesinin durdurulmasını sağlayacak yeni öncü bileşiklerin kombine sanal tarama yöntemiyle keşfi amaçlanmaktadır.



Şekil 1. (I) sEH'nin hidrolaz (mavi) ve fosfataz (yeşil) aktivitesinden sorumlu alt bölgeleri. (II) TUPS molekülünün sEH aktif bölgesi içerisinde kokristalize edilerek belirlenen 3 boyutlu bağlanma modu (PDB: 5ALZ (Oster vd. (2015))). Görseller PyMOL (2.5) ile oluşturulmuştur.

PROJENİN KAPSAMI:

- sEH inhibitor etkinin önce hesaplamalı ardından seçilen bileşikler için deneysel olarak değerlendirilmesi
- ADMET özelliklerinin belirlenmesi
- Kinetik çalışmaların gerçekleştirilmesi
- Kristalizasyon çalışmalarıyla bağlanma özelliklerinin belirlenmesi

Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman OLĞAÇ
Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
aolgac@gazi.edu.tr

BEKLENEN SONUÇLAR:

- Projede ilaç benzeri molekülerin yer aldığı büyük kütüphanelerde yapılacak kapsamlı sanal tarama çalışmaları sonucunda geliştirilmeye uygun ve fikri sınai mülkiyet hakları korunabilecek yeni sEH inhibitörleri belirlenmesi beklenmektedir.
- Moleküllerin biyolojik etkileri detaylı çalışmalarla belirlenmesi, böylelikle tespit edilen bileşiklerin ilerleyen çalışmalarda, görece yetersiz kalabilecek, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin geliştirilebilmesi için önemli bulgular elde edilmesi beklenmektedir.

GÜNCEL ÇIKTILAR

- Olgac A**, Yilmaz EY, Carotti A, Banoglu E: "Discovering Potent Soluble Epoxide Hydrolase (sEH) Inhibitors: Target Centric Screening Approaches", 24th European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationship (EuroQSAR), Barselona, İspanya, 22-26 September 2024.
- Bıçkı D, Dağışan S, Yilmaz EY, Olğaç A: "Model Eğitiminde ve Model Performansının Belirlenmesinde Kullanmak Üzere Yapı Aktivite Verilerinin Derlenmesi (SARUniQifier)" Gazi Üniversitesi I. Öğrenci Projeleri Kongresi ve Bilim Şenliği, Ankara, Türkiye, 13 Mayıs 2024.
- Bıçkı D, Dağışan S, Yilmaz EY, Olğaç A: "Sanal Tarama Çalışmasında Filtrelenecek Tekil Bileşik Kütüphanelerinin Oluşturulması (CompoundUniQifier)", Gazi Üniversitesi I. Öğrenci Projeleri Kongresi ve Bilim Şenliği, Ankara, Türkiye, 13 Mayıs 2024.