

İlaç Veri Tabanlarından Taranan İnhibitör Bileşiklerin *Streptococcus Mutans* Fosfo-Transferaz Enzimi Üzerindeki Etkilerinin *In-Siliko* Olarak İncelenmesi

KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı



Stj. Dt. Aysel İrem Ay, Stj. Dt. Abdullah Öztürk, Stj. Dt. Esra Güngör, Stj. Dt. Zeynep Özüberk, Prof. Dr. Tamer Tüzüner

09.05.2025

KONU

Bu çalışma, *Streptococcus mutans*'ın fosfo-transferaz enzimi üzerine etkili olabilecek inhibitör bileşikleri *in-siliko*yöntemlerle belirleyerek dış çürüklerin önlenmesine yönelik yeni tedavi yaklaşımlar sunmayı amaçlamaktadır. Elde edilen sonuçlar, kullanılan ilaçların yan etkilerine alternatif oluşturabilecek özgün moleküllerin geliştirilmesine ve toplum geneline ağız sağlığının iyileştirilmesine katkı sağlayabilir.

GİRİŞ

Moleküler Modelleme ve Kenetlenme (Docking)

Bilgisayar destekli ilaç tasarımı, protein-ligand bağlanma noktaları ve enerji hesaplamaları üzerine yoğunlaşarak ilaç adayları belirlemeye yardımcı olur. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı, yapısal bazlı ve ligand bazlı olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı yöntemlerinden moleküler modelleme tekniği, ilaç keşfi sürecinde önemli bir rol oynayarak protein-ligand etkileşimlerini analiz etmeye yardımcı olur. Moleküler kenetlenme, ligand ve hedef proteinin en uygun bağlanma pozisyonlarını tahmin eden *in silikobir* yöntemdir (1).

*Streptococcus mutans*ve Fosfo-Transferaz Sistemi

Streptococcus mutans (*S. mutans*), diş çürüklerine neden olan Gram-pozitif bir bakteridir. Karbonhidrat metabolizması fosfoenolpirüvat-fosfotransferaz sistemi (PTS) aracılığıyla yönetilir. *S. mutans*'taki PTS'in moleküler düzeyde incelenmesi, oral patojenlerin mekanizmalarını anlamada kritik bir rol oynar. Fosfotransferaz sistemi; enzim I, histidin içeren fosfokarrier proteini ve EII kompleksi olmak üzere üç ana bileşenden oluşur. *S. mutans*'ta kodlanan PtxA, PtxB ve SgaT proteinleri, PTS sisteminin çalışmasında kritik rol oynar (2).

Klorheksidin

Klorheksidin (CHX), gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı etkili bir antiseptiktir. Bakterilerin hücre zarlarını etkileyerek bakteriyostatik ve bakterisit özellikler gösterir. Diş hekimliğinde plak oluşumunu önlemede ve kök kanal dezenfeksiyonunda kullanılır. Ancak biyofilmler üzerinde sınırlı etkisi vardır ve uzun süreli kullanımda diş ve oral mukozada renk değişikliklerine neden olabilir. Klorheksidin potansiyel yan etkilerini azaltmak amacıyla, daha biyoyumlu doğal ürünlere yönelik araştırmalar devam etmektedir (3).

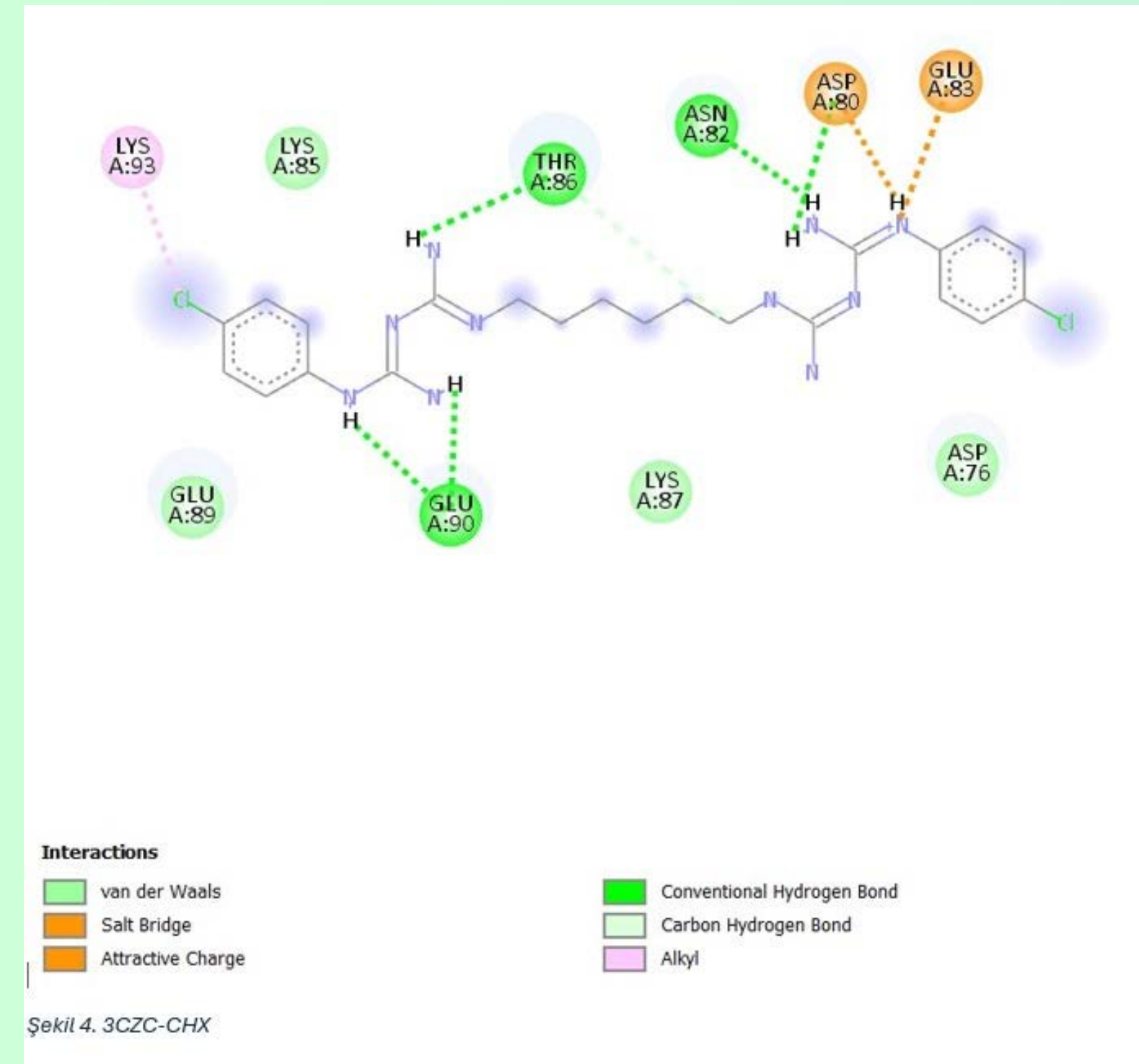
Flavonoidler ve Kalkonlar

Flavonoidler; polifenol ailesinin en büyük grubudur ve sebze, meyve gibi bitkisel kaynaklarda bulunurlar. Kalkonlar, flavonoid ailesine ait ve laboratuvar ortamında sentezlenebilen bileşiklerdir. Bu bileşikler antikanser, antioksidan ve metal şelatlama özellikleri nedeniyle ilaç geliştirme sürecinde önemli yer tutmaktadır (4).

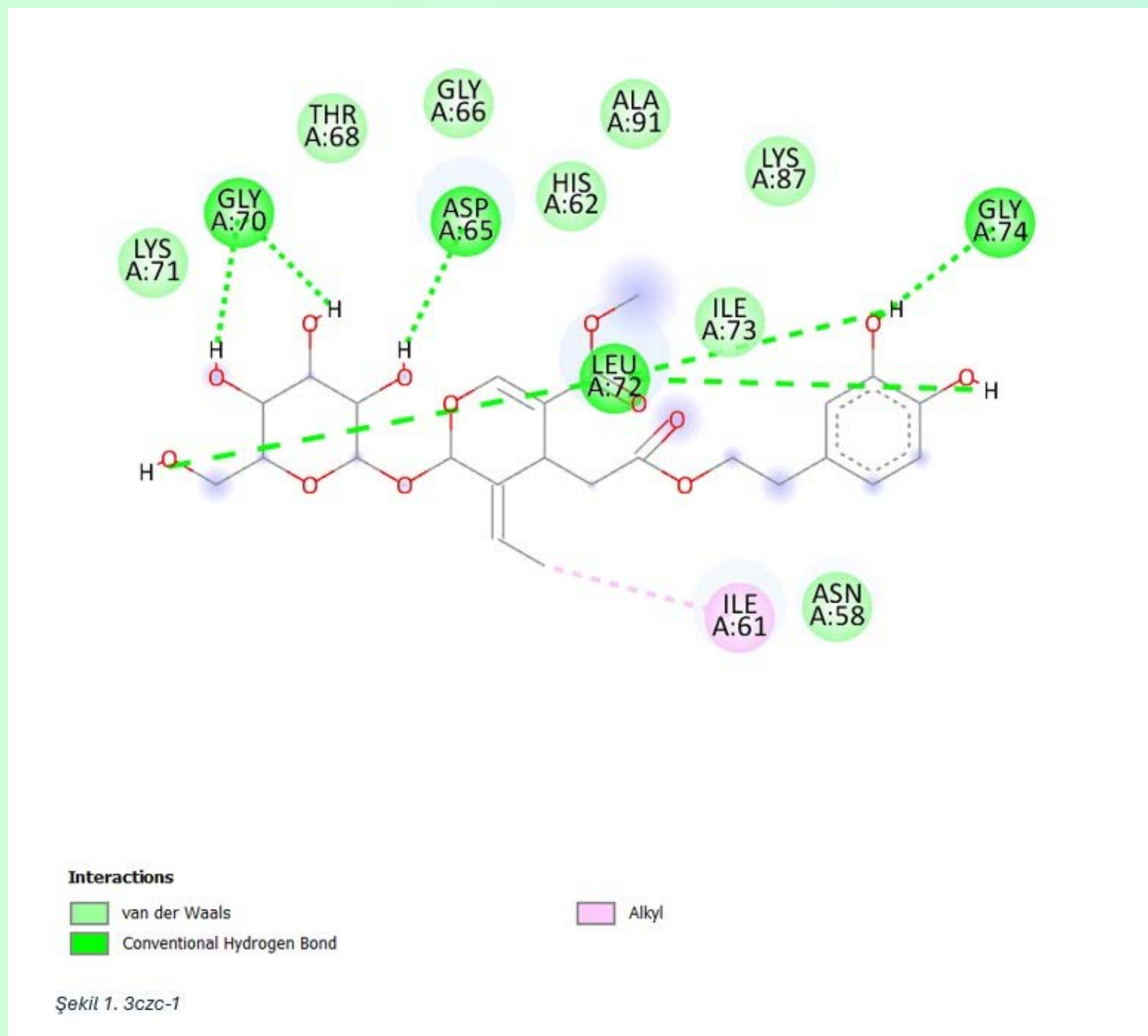
Bu çalışmanın amacı, bilgisayar destekli ilaç tasarımı olan moleküler modelleme tekniklerinden yararlanarak potansiyel ilaç adaylarını belirlemek; bu yolla biyolojik sistemlerin daha iyi anlaşılmasına ve yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada hedef olarak *S. mutans*'ın putative PTS IIB(PtxB) enzimi 3CZC protein data bank kodu ile seçilmiştir. 1-93 aminoasit aralığını içeren enzimin çözünürlüğü 2.02 Å'dır, mutasyonu bulunmamaktadır ve 3 boyutlu yapısı X-Ray difraksiyonu ile elde edilmiştir. Hedef protein olan *S. mutans* 3CZC enziminin üç boyutlu yapısı oluşturulmuş, ilaç potansiyeline sahip 3 adet flavonoid ve kalkon türevli bileşikler ile kontrol bileşiği olarak klorheksidin seçilmiştir. Moleküler kenetleme uygulanarak enzim-bileşik etkileşimleri incelenmiş ve sonuçlar BIOVIA Discovery Studio 2020 (5) ile görselleştirilmiştir.



Şekil 1: 3CZC bileşiği ile CHX'in kenetlenme şeması



Şekil 2: 3CZC bileşiği ile 1no'lu bileşiğin kenetlenme şeması
(Flavonoid)

BULGULAR

Streptococcus mutans'in putative PtIB (PtxB) enziminin inhibisyonunda referans olarak seçilen CHX ile yapılan kenetlenme sonucunda -7.55 kcal/mol bağlanma enerjisi ile bağlanma affinitesi gösterildi. Ligand olarak belirlenen bileşiklerin moleküler kenetlenmesi yapıldı ve bağlanma enerjisi değerleri incelendi. Moleküler kenetlenme analizi sonucunda 1 numaralı bileşik -5.02, 2 numaralı bileşik -7.51 ve 3 numaralı bileşik -7.89 kcal/mol bağlanma enerjisi gösterdi.

SONUÇ

Bu çalışmada gerçekleştirilen moleküler kenetlenme analizleri sonucunda, 2 ve 3 numaralı bileşiklerin bağlanma enerjileri, CHX'e benzer olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular, söz konusu bileşiklerin *S. mutans* PtIIB (PtxB) enziminin inhibisyonunda CHX'e alternatif potansiyel ilaç adayları olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bu bileşikler ile mevcut inhibitör özellikli ilaçlara kıyasla daha seçici ve daha az yan etkiye sahip yeni inhibitörlerin geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlanmaktadır. Ayrıca ileride gerçekleştirilecek *in vitro* ve *in vivo* deneysel araştırmaların daha düşük maliyetle ve daha az zaman harcanarak, daha etkili bir şekilde tasarlanmasına destek olunabileceği öngörülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J. (2004) Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature reviews Drug discovery* 3: 935–949.
2. Gomes BPFA, Aveiro E, Kishen A (2023). Irrigants and irrigation activation systems in endodontics. *Brazilian Dental Journal* 34: 1–33 .
3. Lei Jian LL, Lan-Fen SU, Xiao-Dong. (2009) Crystal structures of phosphotransferase system enzymes PtxB (IIBAsc) and PtxA (IIAAsc) from *Streptococcus mutans*. *Journal of molecular biology* 386.2: 465-475 .
4. Yao H, Xu W, Shi X, Zhang Z (2011). Dietary flavonoids as cancer prevention agents. *Journal of Environmental Science and Health, Part C* 29: 1–31.
5. Satari A, Ghasemi S, Habtemariam S, Asgharian S, Lorigooini Z (2021). Rutin: A flavonoid as an effective sensitizer for anticancer therapy; insights into multifaceted mechanisms and applicability for combination therapy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 1: 9913179 .
6. BIOVIA (2021). *Biovia Discovery Studio 2021 Client*. Dassault Systèmes: San Diego, CA, USA.