T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BENZODİAZEPİNON (TIBO) BİLEŞİKLERİNİN HIV-1 İNHİBİTÖRÜ OLARAK CoMCET YÖNTEMİ İLE 3D-QSAR İNCELEMESİ

Tezi Hazırlayan
Tülay HIZCAN

Tezi Yöneten
Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Ağustos 2005
KAYSERİ

Prof. Dr. Emin SARIPINAR danışmanlığında **Tülay HIZCAN** tarafından hazırlanan **"Benzodiazepinon (TIBO) Bileşiklerinin HIV-1 İnhibitörü Olarak CoMCET Yöntemi ile 3D-QSAR İncelemesi"** adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

08 / 08 / 2005

JÜRİ:

Başkan : Prof.Dr.Yahya GÜZEL

Üye : Prof.Dr. Emin SARIPINAR

Üye : Yrd.Doç.Dr. İlhan Özer İLHAN

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 18/08/2005 tarih ve 2005.28/14 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...18../.08.../2005..

Enstitü Müdürü
Mühür ve İmza

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez çalışmalarım süresince yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm, geniş bilgi ve deneyimleriyle bana yön veren, bana yardım ve desteğini esirgemeyen sayın hocam **Prof. Dr. Emin SARIPINAR**' a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Derin bilgileriyle tezi hazırlamamda bana yol gösteren, öncülük eden, en zor anlarımda hep yanımda olan sayın hocam **Prof. Dr. Yahya GÜZEL**' e teşekkürü bir borç bilirim. Yüksek lisans eğitimim süresince emeği geçen bütün hocalarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, her türlü maddi ve manevi desteğini benden esirgemeyen sevgili aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

BENZODİAZEPİNON (TIBO) BİLEŞİKLERİNİN HIV-1 İNHİBİTÖRÜ OLARAK CoMCET YÖNTEMİ İLE 3D-QSAR İNCELEMESİ

Tülay HIZCAN

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Ağustos 2005
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

ÖZET

TIBO veya (Tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepinon) bileşiklerinin bir serisinin "Karşılaştırmalı Moleküler Konformerlerin Elektron Topolojik -CoMCET" metot ile kantitatif aktivite tahmini yapılmıştır. Bu metodun temel özelliği, aktivitenin Farmakofor (Pha) grubu ile açıklanmasına ek olarak, atomik elektronik özelliklerin bir seti şeklinde özel bir geometride molekülleri üst üste çakıştırması ve üç boyutlu yapı-aktivite ilişkisini açıklamasıdır. Bu metot, Pha ve aktiviteyi artıran AG ve aktiviteyi azaltan APS gruplarının parametrelerinin bir fonksiyonu olarak kantitatif aktivite tahminine izin verir ve moleküllerin aktivitelerini tahmin etmek kadar, onların biyolojik etkileşim modellerinin anlaşılmasında da önemli bir ilerleme sağlar. Bu çalışmada konformasyonel analiz, elektronik yapı hesaplamaları ve matriks karşılaştırması TIBO türevlerinin 108 tanesi için yapılmıştır. Bu bileşik serileri iki kısımda incelendi. İlk bileşik serisinde 70 bileşiğin 65' inin aktif, 5' inin inaktif olduğu, ikinci bileşik serisinde ise 38 bileşiğin hepsinin aktif olduğu belirlenmiştir. TIBO bileşik serisi için Pha hesaplanmış ve her iki seri içinde farmakoforun üç atomdan oluştuğu belirlenmiştir. TIBO' nun ilk bileşik serisinde C1-C3-C5 ve ikinci bileşik serisinde ise N1-N2-C3 atomları Pha olarak bulunmuştur. TIBO' nun birinci bileşik serisi için N2, N3, C11, O1 ve C13 atomları aktiviteyi artıran AG grupları ve C15 atomu ise aktiviteyi azaltan APS grup olarak belirlenmiştir. TIBO' nun ikinci bileşik serisi için C7, C1, C15 ve N4 atomları aktiviteyi artıran AG grupları olarak belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İlaç tasarımı, farmakofor, Auxilary Group (AG), Anti Pharmacophere Shielding Group (APS), QSAR, elektron konformasyonel metot.

QSAR STUDIES WITH CoMCET METHOD ON BENZODİAZEPİNONE (TIBO) COMPOUNDS AS HIV-1 INHIBITORS

Tülay HIZCAN

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences
M.Sc. Thesis, August 2005
Thesis Supervisor: Professor Emin SARIPINAR

ABSTRACT

Quantitative activity prediction for a series of TIBO or (Tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepinon) derivatives are revealed by "Comperative Molecular Conformational Electronic Topological Method" CoMCET method. The main features of this method is that in addition to revealing the activity by Pha groups, explains activity as set of atomic electronic features, superimposing in a special geometry and explains to 3D structure-activity relationship. This method allows for prediction of the parameters of the Pha, APS groups that decrease the activity and AG groups that increase the activity and offers a significant advance both in the understanding the model of biological interaction of the molecule and in the predicting its activity. In this study conformational analysis, electronic structure calculations and matrix comparisons are performed for the 108 TIBO derivatives. These compound series are examined in two. It was determined that 65 of the 70 compounds series in the first series are active and 5 are inactive , all of the 38 compounds series in the second series are active. Pha is evaluated for series TIBO and it is determined that 3 atoms compose Pha in both of these series. In the first series of TIBO, C1-C3-C5 atoms and in the second series of TIBO N1-N2-C3 atoms are determined as Pha. N2, N3, C11, O1 and C13 atoms are determined as AG groups that increase the activity and C15 atom is determined as APS group that decrease the activity for the first series of TIBO. For the second series of TIBO C7, C1, C15 and N4 atoms are determined as AG groups.

Keywords: Drug Design, Pharmacophere, Auxilary Group, Anti Pharmacophere Shielding Group, QSAR, electron conformational method.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

Kabul ve Onay Sayfası i
TEŞEKKÜR ii
ÖZET iii
ABSTRACT iv
İÇİNDEKİLER v
KISALTMALAR ix
TABLOLAR LİSTESİ x
ŞEKİLLER LİSTESİ xi

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1. Amaç 1
1.2. İlaç Nedir? 2
1.2.1. İlaçlarla Reseptörler Arasındaki Bağlantı Şekilleri 3
1.2.1.1. Van der Waals Bağı 3
1.2.1.2. Hidrojen Bağı 3
1.2.1.3. Takviyeli İyon Bağı 3
1.2.1.4. Kovalent Bağı 4
1.2.2. İlaç Geliştirme Aşamaları 4
1.2.2.1. Öncü Bileşiğin Bulunması 5
1.2.2.2. Rasyonel İlaç Tasarımı 5
1.2.2.3. Öncü Bileşiğin Optimizasyonu 7
1.3. AIDS 7

1.4. HIV Nedir ve İnsan Vücudunu Nasıl Etkiler 7

1.4.1. HIV Virüsünün Üreme Özellikleri 8

1.4.2. Patogenez Özellikleri 9

BÖLÜM 2

QSAR METOTLARI

2.1. SAR (Yapı Aktivite İlişkisi) ve QSAR (Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi) 12

2.1.1. SAR 12

2.1.2. QSAR 12

2.1.2.1. QSAR Teorisi 15

2.1.2.2. 2D-QSAR Analizi 16

2.1.2.2.1. Hansch Analizi 17

2.1.2.2.2. Free-Wilson Analizi 20

2.1.2.2.3. Fujita-Ban Metodu 21

2.1.3. Yeni QSAR metotları 22

2.1.3.1. Hologram QSAR (HQSAR) 22

2.1.3.2. Inverse QSAR 24

2.1.3.3. Binary QSAR 24

2.1.3.4. 3D-QSAR 25

2.1.3.4.1. CoMFA 26

2.1.3.4.2. Aktif Analog Yaklaşımı 28

2.1.3.4.3. Moleküler Şekil Analizi (MSA) 28

2.1.3.4.4. Karşılaştırmalı Moleküler Şekil İçeren Analizler (CoMSIA) 29

2.1.3.4.5. Karşılaştırmalı Moleküler Moment Anlizi (CoMMA) 30

2.1.3.4.6. EVA 30

2.1.3.4.7. WHIM 30

2.1.3.4.8. ALMOND 30

2.1.3.5. 4D-QSAR 31

2.1.3.6. Moleküler Modelleme ve QSAR 32

2.1.4. Biyoalıcı İle İlaç Molekülün Etkileşim Mekanizması 33

2.1.5. QSAR Yöntemi Olarak CoMCET Programı 35

2.1.6. Farmakofor Tanımlamasına Genel Bakış..... 35

BÖLÜM 3

YÖNTEM

3.1. Materyal 42

3.2. Metot 42

3.2.1. Konformasyon Analiz İşlemi 43

3.2.2. Kuantum Kimyası Hesaplamaları 46

3.3. Karşılaştırmalı Moleküler Konformer Elektron Topolojik Metot (CoMCET)..... 49

3.3.1. CoMCET Metodunun Gereği..... 49

3.3.2. Konformerlerin Belirlenmesi 50

3.3.3. ETMC Matrisleri Oluşturulması 51

3.3.4. CoMCET'de Farmakofor Tanımlama..... 52

3.3.5. APS ve AG..... 54

3.3.6. Aktivitenin Genel Formülü 55

3.3.7. Matriks Karşılaştırması İle ECMC ve ECSA nın Hesaplanması..... 61

BÖLÜM 4

BULGULAR

4.1. Bulgular..... 66

4.1.1. Elektron-Topolojik Matris 66

4.1.2. Bileşiklerin Elektronik ve Geometrik Parametreleri 67

4.1.2.1. Çalışılan İlk Bileşik Serisi (TT)..... 67

4.1.2.2. Çalışılan İkinci (HH) Bileşik Serisi 82

4.1.3. CoMCET Metodunun Uygulanması 92

BÖLÜM 5

SONUÇ

5.1. TIBO Türevlerinin Aktivitesi..... 106

5.1.1. Çalışılan İlk Bileşik Serisi (TT) 106

5.1.2. Çalışılan İkinci Bileşik Serisi (HH) 127

KAYNAKLAR 134

ÖZGEÇMİŞ 142

KISALTMALAR VE SİMGELER

QSAR :Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi

SAR :Yapı Aktivite İlişkisi

3D-QSAR :Üç Boyutlu Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi

2D-QSAR :İki Boyutlu Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi

HQSAR :Hologram Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi

CoMCET :Karşılaştırmalı Moleküler Konformerlerin Elektron Topolojik Metodu

Pha :Farmakofor

APS :Aktiviteyi perdeleyici grup

AG :Aktiviteyi artırıcı yardımcı grup

ETMC :Elektron Topolojik Matris Konfigürasyonu

CADD :Bilgisayar destekli ilaç tasarımı

HTS :Çok Sayıdaki Bileşiği Ayırma Yöntemi (High Throughput Screening)

AIDS :Edinilmiş Yetersiz Bağışıklık Sistemi Sendromu

HIV :Vücut Bağışıklık Sistemi Virüsü

CoMFA :Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi

MSA :Moleküler Şekil Analizi

CoMSIA :Karşılaştırmalı Moleküler Şekil Analizi

CoMMA :Karşılaştırmalı Moleküler Moment Analizi

ECMC :Elektron Konformasyonel Matris Konfigürasyonu

ECSA :Elektron Konformasyonel Alt Matris

MLRA :Multiple Lineer Regresyon Analizi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4.1 Çalışılan İlk Bileşik Serisi (TT) ve Deneysel Aktivite Değerleri 68

Tablo 4.2 TT01 Nolu Referans Bileşiğinin Kartezyen Koordinatlar 77

Tablo 4.3 TT01 Nolu Referans Bileşiğin Elektronik Yükleri 79

Tablo 4.4 TT01 Nolu Referans Bileşiğin Bağ Mertebeleri 80

Tablo 4.5 Çalışılan İkinci Bileşik Serisi (HH) ve Deneysel Aktivite Değerleri 82

Tablo 4.6 HH01 Nolu Referans Bileşiğinin Kartezyen Koordinatları 88

Tablo 4.7 HH01 Nolu Referans Bileşiğin Elektronik Yükleri 89

Tablo 4.8 HH01 Nolu Referans Bileşiğin Bağ Mertebeleri 90

Tablo 4.9 TT01 Aktivitesine Ait AG ve APS Grupların Özellikleri..... 93

Tablo 4.10. TT Bileşiklerinin Aktivitesine Etki Ettiği Belirlenmiş AG ve APSParametreleri ve Bu Parametreleri Taşıyan Konformerler 96

Tablo 4.11 HH Bileşiklerinin Aktivitesine Ait AG ve APS Grupların Özellikleri..... 100

Tablo 4.12 HH Bileşiklerinin Aktivitesine Etki Ettiği Belirlenmiş AG ve APS Parametreleri ve Bu Parametreleri Taşıyan Konformerler..... 102

Tablo 5.1 TT Serisindeki Bileşiklerin Deneysel Aktivite Değerleri, CoMCET ve MLRA Metodu ile Hesaplanan Teorik Aktivite Değerleri. 107

Tablo 5.2 HH Serisindeki Bileşiklerin Deneysel Aktivite Değerleri, CoMCET ve MLRA Metodu ile Hesaplanan Teorik Aktivite Değerleri. 127

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. İlaç Geliştirme Aşamaları 5

Şekil 1.2. HIV-1 Virüsünün Yapısı 8

Şekil 2.1. HQSAR da Hologramların Ortaya Çıkarılması ve Bu Hologramlardan Aktivite Değerinin Elde Edilmesi 23

Şekil 2.2. Üç Boyutlu Elektron-Topolojik (Three Dimensional-ETMC TDETMC) 39

Şekil 3.1. Serbest Haldeki İlaç Molekülünün Konformerlerinin ve Bağ Yapmış İlaç-biyoalıcı Yapısının Enerji Karşılaştırmaları 60

Şekil 3.2. EC Metodundaki Algoritma 64

Şekil 3.3. CoMCET Metodundaki Algoritma 65

Şekil 4.1. Çalışılan Bileşik Serilerinden TT Serisi İçin Temel Molekül Yapıları ve Deneysel Olarak Aktiviteleri Verilmiştir 76

Şekil 4.2. TT01 Referans Bileşiğinin Uzaydaki Top ve Çubuk Modeli ve Top Modeli 76

Şekil 4.3. TT01 Referans Bileşiğinin Uzay Dolum Modeli Görünümleri 77

Şekil 4.4. TT01 Referans Bileşiğine Ait ECMC Matrisi 81

Şekil 4.5. Çalışılan Bileşik Serilerinden HH Serisi İçin Temel Molekül Yapıları ve Deneysel Olarak Aktiviteleri Verilmiştir 86

Şekil 4.6. HH01 Referans Bileşiğinin Uzaydaki Top Ve Çubuk Modeli Ve Top Modeli Görünümleri 87

Şekil 4.7. HH01 Referans Bileşiğinin Uzay Dolum Modeli Görünümleri 87

Şekil 4.8. HH01 Referans Bileşiğine Ait ECMC Matrisi 91

Şekil 4.9. TT Serisine Ait Referans Molekülündeki Pha Atomları 94

Şekil 4.10. TT Serisine Ait Pha Atomları a ve b Olarak İşaretlenmiş AG Grupları 94

Şekil 4.11. TT Serisine Pha Atomları c Olarak İşaretlenmiş AG Grubu ve d Olarak İşraretlenmiş APS Grupları 94

Şekil 4.12. TT Serisine Ait Pha Atomları , e ve f Olarak İşaretlenmiş AG Grubu... 95

Şekil 4.13. HH Serisine Ait Referans Molekülündeki Pha Atomları..... .101

Şekil 4.14. HH Serisine Ait Pha Atomları , a, b, c ve d Olarak İşaretlenmiş AG Grubu..... 101

Şekil 5.1. Çalışılan İlk Bileşik Serisi (TT)..... 106

Şekil 5.2. Deneysel Ve Teorik Aktiviteler Arasındaki Regresyon..... 110

Şekil 5.3. a)Referans Bileşiğin (TT01) HOMO Orbital Dağılımı

(b) Referans Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı..... 111

Şekil 5.4. a) Deneysel Olarak En Düşük Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin (TT12) HOMO Orbital Dağılımı

b) Deneysel Olarak En Düşük Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı 111

Şekil 5.5. a) Deneysel Olarak En Yüksek Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin (TT56) HOMO Orbital Dağılımı

b) Deneysel Olarak En Yüksek Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı 112

Şekil 5.6. a) Teorik Olarak Hesaplanan En Düşük Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin (TT27) HOMO Orbital Dağılımı

b) Teorik Olarak Hesaplanan En Düşük Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı. 112

Şekil 5.7. a) Teorik Olarak Hesaplanan En Yüksek Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin (TT28) HOMO Orbital Dağılımı

b) Teorik Olarak Hesaplanan En Yüksek Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı..... 113

Şekil 5.8. a) TT41 nolu Bileşiğin R İzomerisi

b) TT41 nolu Bileşiğin S İzomerisi..... 115

Şekil 5.9. a) TT41(R) nolu Bileşiğin Uzaydaki Top Modeli.
b) TT41(S) nolu Bileşiğin Uzaydaki Top Modeli. 115
Şekil 5.10. TT41(R) İzomerisinin a, b, c, e,f ile Gösterilen AG Grupları 116
Şekil 5.11. TT41(S) İzomerisinin a, b, e Harfleri ile Gösterilen AG Grupları 117
Şekil 5.12. a) TT42 nolu Bileşiğin R İzomerisi
b) TT42 nolu Bileşiğin S İzomerisi 118
Şekil 5.13. a) TT42(R) nolu Bileşiğin Uzaydaki Top Modeli.
b) TT42(S) nolu Bileşiğin Uzaydaki Top Modeli 118
Şekil 5.14. TT42(R) İzomerisinin a, b, c, e,f ile Gösterilen AG Grupları 119
Şekil 5.15. TT42(S) İzomerisinin a, b, e Harfleri ile Gösterilen AG Grupları 120
Şekil 5.16. a) TT43 nolu Bileşiğin R İzomerisi
b) TT43 nolu Bileşiğin S İzomerisi .121
Şekil 5.17. a) TT43(R) nolu Bileşiğin Uzaydaki Top Modeli.
b) TT43(S) nolu Bileşiğin Uzaydaki Top Modeli. 121
Şekil 5.18. TT43(R) İzomerisinin a, b, c, e,f ile Gösterilen AG Grupları 122
Şekil 5.19. TT43(S) İzomerisinin a, b, e Harfleri ile Gösterilen AG Grupları 123
Şekil 5.20. a) TT44 nolu Bileşiğin R İzomerisi
b) TT44 nolu Bileşiğin S İzomerisi 124
Şekil 5.21. a) TT44(R) nolu Bileşiğin Uzaydaki Top Modeli.
b) TT44(S) nolu Bileşiğin Uzaydaki Top Modeli. 124
Şekil 5.22. TT44(R) İzomerisinin a, b, c, e,f ile Gösterilen AG Grupları 125
Şekil 5.23. TT44(S) İzomerisinin a, b, e Harfleri ile Gösterilen AG Grupları 126
Şekil 5.24. Çalışılan İlk Bileşik Serisi (HH) 127
Şekil 5.25. Deneysel Ve Teorik Aktiviteler Arasındaki Regresyon 129
Şekil 5.26. a) Referans Bileşiğin (HH01) HOMO Orbital Dağılımı
b) Referans Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı 130

Şekil 5.27. a) Deneysel Olarak En Düşük Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin (HH38) HOMO Orbital Dağılımı
b) Deneysel Olarak En Düşük Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı. 130
Şekil 5.28. a) Deneysel Olarak En Yüksek Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin (HH01) HOMO Orbital Dağılımı
b) Deneysel Olarak En Yüksek Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı 131
Şekil 5.29. a) Teorik Olarak Hesaplanan En Düşük Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin (HH38) HOMO Orbital Dağılımı
b) Teorik Olarak Hesaplanan En Düşük Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı. 131
Şekil 5.30. a) Teorik Olarak Hesaplanan En Yüksek Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin (HH05) HOMO Orbital Dağılımı
b) Teorik Olarak Hesaplanan En Yüksek Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı. 132

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1. Amaç

Modern kimyanın en önemli problemlerinden biri; belirli bir hastalığa iyi geldiği bilinen bir ilacın biyoalıcılar ile etkileşim mekanizmasının nasıl olduğunu açıklayamamasıdır [1]. Son 20 yıl boyunca bu alandaki çalışmalar "yapı-aktivite ilişkisi" (Structure-Activity Relationship, SAR) ve "nicel yapı-aktivite ilişkisi" (Quantitative SAR, QSAR) başlığı altında yayınlanmıştır. Başlangıçta QSAR metodu bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerine göre aktiviteyi açıklamıştır. Fakat son zamanlarda biyo moleküller üç boyutlu olarak ele alınıp elektronik özellikleriyle aktivite değerleri bulunmuş ve bu çalışmalar 3D QSAR olarak adlandırılmıştır. QSAR yaklaşımlarındaki tüm gelişmeler bilgisayar kullanımı ile olmuştur. Pratik bakımdan oldukça uzun ve zor olan böyle bir problemin çözümü; deneysel olarak belirli bir aktivite gösterdiği bilinen bileşikleri birbiri ile karşılaştırarak aktivite göstermelerine neden olan ortak yapıdaki aktif fragmenti bulmakla olur. Böylece molekülün yapı-aktivete ilişkisinde, moleküler aktiviteden sorumlu olan temel üç boyutlu elektronik özellik belirlenmiş olur [2-4].

Bu çalışmada TIBO türevlerinin CoMCET yöntemi ile QSAR incelemeleri yapılmıştır. HIV, AIDS' e neden olmakta ve AIDS' e karşı da inhibitör olarak TIBO türevleri kullanılmaktadır. AIDS, Acquired Immuno Deficiency Syndrome kelimelerinin kısaltılması olarak ortaya çıkmış ve Edinilmiş Yetersiz Bağışıklık Sistemi olarak türkçeye çevrilmiştir. AIDS ilk olarak 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri' nde keşfedilmiştir. Keşfinden hemen sonra hızla yayılarak bilinen tarihte en korkunç salgın hastalık olmuştur. AIDS hastalığına sebep olan virüs HIV' dır. AIDS tamamen vücut bağışıklık sistemi ile ilgili olduğundan hastalığa sebep olan virüse HIV, Human Immune Deficiency Virus, vücut bağışıklık sistemi virüsü, ismi verilmiştir. Virüs insan vücudunun hastalıklara karşı direncini sağlayan bağışıklık sistemini etkisiz hale getirmektedir. Vücut bağışıklık sisteminin etkisiz hale gelmesi virüsten etkilenmeden

önce kolayca baş edebildiği diğer hastalık mikroplarıyla artık çarpışamayacak duruma gelmesi demektir. Bu da basit enfeksiyonun bile ölümcül hale gelmesine sebep olabilir. İnsan vücuduna bir defa HIV virüsü bulaşmışsa artık bu virüsün hiçbir şekilde yok edilmesi yada vücuttan atılması mümkün değildir [5]. HIV-1 RT' ye karşı yüksek aktivite gösteren en kuvvetli ve seçici inhibitör Tetrahidroimidazo [4,5,1-jk][1,4]benzodiazepinon veya TIBO' dur [6].

Yapı-aktivite incelemeleri bilgisayar modelleriyle birleştirildiğinde bileşik serisi içerisindeki aktiviteden sorumlu molekül içinde bulunan ortak ve genel bir parçanın elektronik ve geometrik özelliği aktif fragment ve farmakofer (Pharmacopher, Pha) olarak tanıtılır.

3D QSAR olarak kullanılan ve Güzel tarafından geliştirilen ''Karşılaştırmalı Moleküler Konformerlerin Elektron Topolojik'' (Comperative Molecular Conformer Electron Topological, CoMCET) metot reseptör ile karşılıklı etkileşimdeki moleküllerin etkin konformerlerine ait elektronik yapılarıyla birlikte onların "agonist" ve "antagonist" özelliklerini dikkate alarak ilgili bilgiler sunar [7]. Her bir molekül için deneysel aktivite verileri hesaplanan veriler ile uyum göstermesi ölçüsünde başarılıdır. Aktivitede rol alan temel iskelete göre yeni moleküllerin dizayn edilerek sentezlenmesi ve mevcut olan moleküllerin biyolojik aktivitelerinin tahmini için CoMCET ile çıkartılan sonuçlar kullanılır.

Bu çalışmadaki amaç TIBO bileşik serilerinin biyomoleküler bağlanma aktivitelerini inceleyerek, aktiviteden sorumlu fragment olan Pha çıkartılmasıdır. Aktif fragmentteki (Pha) elektronik özellikler ile {anti-pharmacophore shielding (APS) ve auxiliary gruplar (AG)} APS ve AG gruplarını belirlemektir.

1.2. İlaç Nedir?

"İlaç" terimi ve kavramı çok açık değildir. Türkçe' de "pharmakon" karşılığı olarak bugün geniş anlamlı "ilaç" kullanılmaktadır. "İlaç" terimi oldukça yakın zamanlara kadar tıbbi farmakoloji içinde, genellikle insan ve hastalıkla ilgili olarak kullanılmıştır. Örneğin, Dünya Sağlık Örgütü' nün 1966 yılında yapmış olduğu bir tanımlamada, "ilaçlar, alıcının

yararına olmak üzere fizyolojik sistemler veya patolojik durumları değiştirmek veya incelemek amacıyla kullanılan veya bu amaçla hazırlanan madde veya ürünlerdir" [8].

İlaçlar hücrelerin yüzeyinde veya içinde hücre yapısına ait belirli kimyasal gruplarla birleşmek, bağlanmak veya temas etmek suretiyle etkilerini gösterirler. Hücrenin ilaç molekülleri tarafından işgal edilen kısımlarına reseptör denir. Reseptörler çoğunlukla hücrelerin yüzeyinde yer aldığından bir çok ilaçlar tesirlerini hücre sathında daha belirgin bir şekilde gösterirler.

1.2.1. İlaçlarla Reseptörler Arasındaki Bağlantı Şekilleri

İlacın hücreye olan etkisinde, genel olarak ilaç molekülünün belirli bir kısmının, hücrenin reseptör adını alan yine belirli bir kısmı ile kimyasal olarak birleştiği kabul eldir.Aşağıda ilaçlarla resöptörler arasındaki bağlantı şekillerinden bahsedilecektir.

1.2.1.1. Van der Waals Bağı

Çeşitli kimyasal bağ şekilleri arasında en sık rastlanır. İki farklı molekülün birbirine yaklaşması ile bu moleküllere ait birer atom arasında oluşan bu bağ, oldukça zayıftır. Van ders Waals bağının kuvveti, atom ağırlıkları ile orantılı bir şekilde artar. Bu bağ çok yakın bir mesafeden oluştuğu için belirtilen iki molekülün (ilaç ve reseptör) birbirine çok iyi bir şekilde uyması gerekir.

1.2.1.2 Hidrojen Bağı

Bu, Van ders Waals bağına göre daha kuvvetli bağ olup, ilacın reseptöre Van der Waals bağlarındaki gibi son derece yaklaşmasını gerektirmez. Biyolojide bu tip bağlar genellikle iki oksijen atomu veya ile bir azot atomu arasında yer alan bir hidrojen atomu vasıtasıyla oluşur.

1.2.1.3. Takviyeli İyon Bağı

İyon bağının herhangi bir şekilde takviyesi neticesi ile hem kuvveti artar hem de daha sabit bir şekle sokulmuş olur. Mesela iki molekül bir ucunda iyon bağı ile bağlanıp diğer bir kısımdan da Van der Waals bağları ile birleşebilir; böylece daha sabit bir bağ meydana gelmiş olur. Bu bağın kuvveti 10 kcal/mol olarak kabul edilir.

1.2.1.4. Kovalent Bağı

İki atom arasındaki elektronların ortaklaşa kullanılmasıyla oluşur. Bu bağ tipi, bağ tipleri arasında en kuvvetli olanıdır. Bu bağın kuvveti 40–100 kcal/mol olarak kabul edilir. Bu bağlanmaya çok nadir rastlanır [9].

1.2.2. İlaç Geliştirme Aşamaları

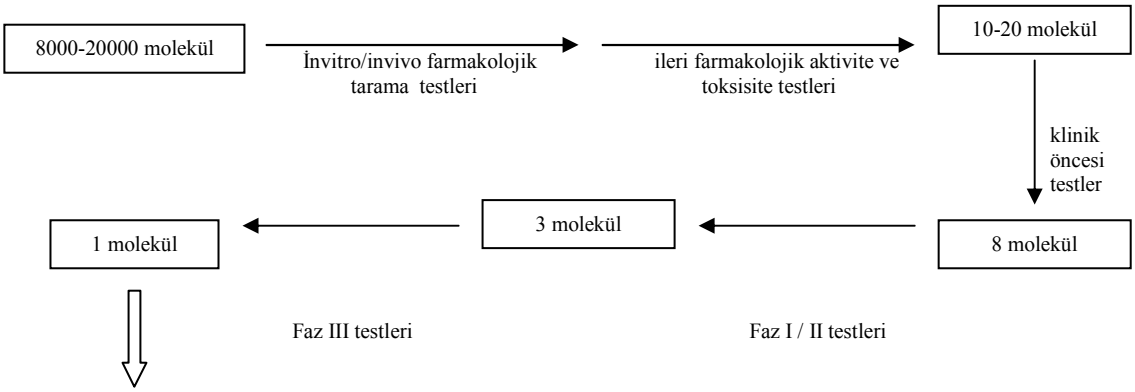
İlaçlar (özellikle insanda kullanılmak amacıyla geliştirildikleri zaman), çeşitli aşamalardan geçerek piyasaya çıkarılırlar:

1. **Preklinik Dönem:** (Türetilen) kimyasal maddelerin, önce daha basit, hücre, doku veya organlarda (in vitro) daha sonra canlı hayvanlar üzerinde (in vivo) fizyolojik fonksiyonlar üzerinde etkileri ve akut yan etkileri araştırılır. Kronik yan etkilerin araştırılmasına başlanır. Yakın zamanlara kadar bu aşama ortalama 2.5 yıl sürmekteydi. Son yıllarda kimyasal maddelerin farmakolojik etkinlikleri ile ilgili tarama tekniklerinin geliştirilmesi sonucu bu süreler kısaltılmıştır.

2. **Klinik Dönem:** Birinci dönem araştırmalarında etkili ilaç adayları için (incelenen kimyasalların çok küçük bir bölümü), kronik yan etkilerin incelenmesi devam ederken, insanlarda "faz denemelerine" geçilir, başarılı ilaçlar bir üst fazda denenir.

3. **Faz 1 denemeleri** az sayıda gönüllüde, hayvan deneyleriyle elde edilen etkinlik dozajı göz önüne alınarak yapılır, güvenli doz sınırı ve farmakokinetik parametreler saptanır.
    a) **Faz 2 Denemeleri** birkaç yüz özel hastada, ilacın etkinliğini ve akut güvenliliğini saptamak amacıyla yapılır.
    b) **Faz 3 Denemeleri,** özelliklerine göre gruplandırılmış birkaç bin hastada ilacın risk-yarar ilişkisini saptamak amacıyla yapılmaya başlanır. Klinik dönem 5 yıl sürmektedir. Faz 3 denemeleri devam ederken ilacın ruhsatlandırılma aşamalarına geçilmektedir [8].

İlaç geliştirmede öncü bileşiğin bulunması ve öncü bileşiğin optimizasyonu olmak üzere iki önemli aşama söz konusudur. Şekil 1.1. de moleküllerin sentezinden itibaren ilaç olarak piyasaya sürülene kadar geçirdiği aşamalar verilmiştir. Şekil 1.1' den görüldüğü gibi 8000-20000 molekülden ancak bir tanesi ilaç olarak piyasaya sürülebilmektedir. Bunun için ileri düzeyde hücre dışı (in vitro) ve hücre içi (in vivo) olmak üzere pahalı ve zaman alıcı çalışmaların yapılması gerekir.



Şekil 1.1. İlaç Geliştirme Aşamaları.

1.2.2.1. Öncü Bileşiğin Bulunması

Öncü bileşik, belli bir farmakolojik aktiviteye sahip molekül olup çalışmalarda model olarak alınır. Bu molekül istenilen aktiviteyi gösterdiği gibi yan etkisi olabilecek diğer farmakolojik özelliklere de sahip olabilir. Doğal kaynaklar, tesadüfen bulma, klinik gözlemler, farmakolojik tarama testleri, ilaç metabolizma çalışmaları, rasyonel ilaç tasarımı gibi yollar öncü bileşiğin bulunmasında kullanılır.

1.2.2.2. Rasyonel İlaç Tasarımı

Rasyonel ilaç tasarımı yöntemleri tedavi edici özelliği olan yeni moleküllerin bulunmasını hızlandıran metotlardır. CADD (Computer Aided Drug Design) kullanılarak orijinal bileşiklerin tasarlanması, kombinatoryal kimya metotları (çok sayıda bileşiğin etkin ve hızlı bir şekilde beraber sentezlenmesini amaçlayan metot) ve

HTS yöntemleri (high throughput screening) milyonlarca bileşiğin aktivitesinin denenmesi için kullanılan çok hızlı bir yöntem) kullanarak yeni kimyasal ilaç olabilecek moleküllerin belirlenmesi, doğal kaynaklı bileşiklerin etkilerinin yine HTS teknikler kullanılarak kısa zamanda milyonlarca molekül arasından ayrıştırılabilmesi bu güne kadar kullanılan konvansiyonel (klasik) metotlara göre çok daha hızlı ve ucuz bir yöntemdir [10].

Rasyonel ilaç tasarımı ile ilaç özelliği gösteren yeni moleküllere ulaşmak üzere kullanılan önemli yöntemler aşağıdaki gruplar altında toplanabilir.

1- **Moleküler Modelleme:** Moleküler grafik veya konformasyon analizi olarak ta adlandırılır. Bu yöntemle, öncü molekül veya analog tasarımı (öncü bileşiğe yapısal olarak benzemesine rağmen farmakolojik etkisi kendi özelliklerinin sonucu olan bileşik tasarımı) için bilgisayar programları veya X-ışınları kristalografisi gibi yöntemlerle ilacın moleküler şekli veya konformasyonu araştırılır.

2- **Kalıp tanıma (pattern recognition) ve küme (cluster) analizi:** Her biri birçok parametre ile karakterize edilmiş çok sayıda bileşik içinden en uygun bileşiğe ulaşmak için gelişmiş istatistik ve bilgisayar yöntemlerinin kullanıldığı sayısal tekniklerdir.

3- **Reseptör Uyum veya Reseptör Tanımlama Yöntemleri:** Çeşitli modern spektroskopik yöntemlerle reseptörle ilaç arasındaki ilişkilerin ve bu ilişkilerde hangi etkilerin fazla olduğu konularının incelenmesi ile reseptörle en iyi şekilde uyum sağlayacak molekülün tasarlanmasında elde edilen bilgilerin kullanılmasıdır.

4- **Computer-Assisted Drug Design (CADD):** Bilgisayar destekli ilaç tasarımı, CADD ilaç geliştirme çalışmaları için ortaya çıkan bir tekniktir [11] ve ilaç olarak kullanılan biyolojik olarak aktif bileşiklerin optimizasyonu, tasarımı ve araştırılması aşamalarını içeren bilgisayar destekli tekniklerin tümünü kapsar. İlk bilgisayar destekli, yapı bazlı ilaç tasarımı metotları 1980' lerin başında ortaya çıkmıştır ve ilk olarak Hammet eşitliği kullanılmıştır. ve zaman içerisinde gelişim göstermiştir. Günümüzde ise bu gelişimi halen devam etmektedir [12].

1.2.2.3. Öncü Bileşiğin Optimizasyonu

Öncü bileşiğin bulunmasından sonra, amaçlanan aktiviteyi artıracak ve istenmeyen etkilerin iyileştirilmesini sağlayacak moleküler modifikasyonların yapılmasıdır. Bu amaç için önce molekülün farmakofor kısmı bulunur. Bu kısımda yapılan değişikliklerle molekülün reseptörle daha kuvvetli bağlar yapması sağlanır. Daha sonra öncü bileşik için yapı-aktivite ilşkisi geliştirilerek uygun özelliklere sahip ilaç molekülüne ulaşılmaya çalışılır.

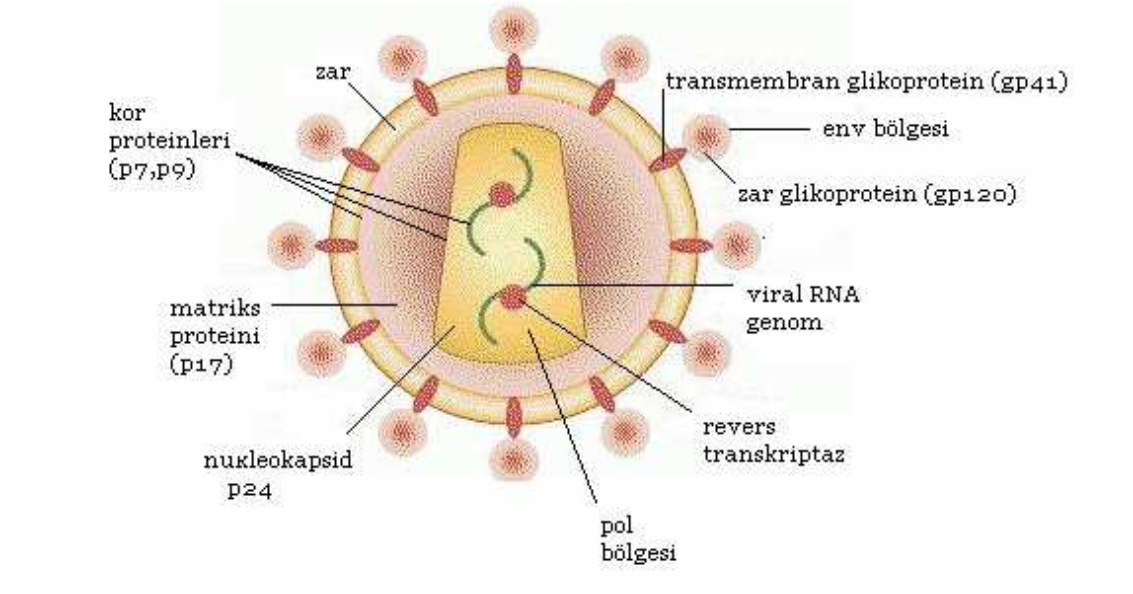
1.3. AIDS

AIDS, Acquired Immuno Deficiency Syndrome kelimelerinin kısaltması olarak ortaya çıkmış ve Edinilmiş Yetersiz Bağışıklık Sistemi Sendromu olarak Türkçe'ye çevrilmiştir. AIDS ilk olarak 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde keşfedilmiştir. Keşfinden hemen sonra hızla yayılarak [5] bilinen tarihte en korkunç salgın hastalık olmuştur. Son 20 yıl içinde kırk milyon insanın bu hastalıktan öldüğü belirlenmiştir ve Dünya Sağlık Örgütü 2001 de her gün 14000 insanın bu hastalığa yakalandığını tahmin etmektedir. Gelecek 10 yıl içinde 100 milyondan fazla insanın AIDS hastalığından etkileneceği de tahminler arasında yer almaktadır [13].

1.4. HIV Nedir ve İnsan Vücudunu Nasıl Etkiler?

İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü olarak da bilinen Human İmmünodeficiency Virüs (HIV), onkojenik karakterde olmayan bir Retrovirus türüdür. D tipi Retrovirus' ların genel özelliklerini gösterirler. D tipi retrovirus' ların nükleokapsidleri silindirik formda olup, merkezi olarak yerleşmişlerdir. Hem hücre içi hem de hücre dışı bulunurlar.

Aşağıdaki şekilde HIV-1 Virüsünün şematik yapısı görülmektedir.



Şekil 1.2. HIV-1 Virüsünün Yapısı [14].

AIDS hastalığı ilk defa 1981 yılında tanımlanmış olup, bu sendroma neden olan etkenin bulunması 1983 yılı sonlarında olmuştur. Virüs ilk defa Fransa' da Pastör enstitüsünde çalışan Montaigner ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Bu araştırıcılar virüsü ilk defa lenfadenopatili bir hastadan izole etmiş olup, bu virüse Lenfadenopati Ascociated Virüs (LAV) adını vermişlerdir. Daha sonra 1984 yılında Amerika' da Gallo ve arkadaşları AIDS' li hastalarda bir Retrovirüs daha izole etmişler ve bu virüse HTLV III adını vermişlerdir. İleriki yıllarda yapılan çalışmalarda gerek LAV' nin, gerekse HTLV III' ün aynı virüs olduğu ortaya konulmuş ve virüsün bazı yönlerden HTLV' den farklı olduğu anlaşılmıştır. Bu yüzden önceden verilen isimler değiştirilerek, virüse Human Immünodeficiency Virüs (HIV) adı verilmiştir. 1986 yılında ise Montaigner ve arkadaşları Afrika' da iki AIDS hastasından antijenik yönden farklı bir virüs izole etmişler ve bu virüse HIV 2 adını vermişlerdir. Morfolojik olarak tamamen HIV 1' e benzeyen bu virüs, yalnızca antijenik yönden farklıdır.

1.4.1. HIV Virüsünün Üreme Özellikleri

AIDS virüsünün replikasyonu viral zarfın yüzeyinde bulunan glikoprotein yapısındaki çıkıntıların, hücre yüzeyindeki virüse özgül reseptörlere bağlanması ile başlar. Bu virüse

özgül reseptörler CD_4 reseptörleri olup, başta T_H lenfositleri olmak üzere, monositlerin, makrofajların ve nöronların yüzeyinde bulunurlar.

Virüs bu tür hücrelerin reseptörleri ile etkileşime girdikten sonra viral zarf hücre membranından eriyerek nükleokapsid kısmı hücre içine girer. Sitoplazmada nükleokapsid parçalanarak viral nükleik asit serbest hale gelir. Virüsün revers transkriptaz enzimi faaliyete geçerek viral RNA' nın tek iplikcikli doğrusal DNA'sı oluşturulur. Bu DNA replike olarak çift iplikçikli çembersel DNA haline dönüşür. Daha sonra nükleus içine taşınan bu DNA, hücre DNA' sı ile entegre hale gelir. Bu DNA' ya provirüs adı verilir. Bu proviral DNA konak hücre RNA polimeraz enzimi sayesinde transkripsiyona uğrar. Bu transkripsiyon sonucunda genomik RNA ve mRNA' lar oluşur.

Genomik RNA' lar virüsün nükleik asidini oluşturmak üzere bol miktarda replike olurken, mRNA ise viral proteinlerin sentezini başlatır. Oluşan viral proteinler kapsidi meydana getirmek için birleşirler. Oluşan kapsidler içerisine nükleik asitler girerek viral nükleokapsidler oluşur. Daha sonra bu nükleokapsidler hücre ortamından dış ortama doğru tomurcuklanmayla zarflı hale gelirler. Bu sayade olgun bir virüs partikülü meydana gelerek replikasyon siklusu tamamlanmış olur.

1.4.2. Patogenez Özellikleri

HIV lenfotropik bir virüs olduğu için, organizmada yerleşmek ve üremek için başta lenfositleri seçer. Virüsün CD_4 reseptörü taşıyan hücrelere affinitesi bulunması nedeniyle, CD_4 reseptörü taşıyan çeşitli hücreler, virüs için hedef hücreleri oluştururlar. CD_4 reseptörü taşıyan çeşitli hücreler ise T_H lenfositleridir. Bunu dışında T_D lenfositleri de bu reseptörlerden bir miktar taşımaktadır. Virüs T_H lenfositlerini enfekte ettikten sonra bu hücreler içinde bir miktar üremeyi takiben genellikle latent hale geçerler. Virüs yıllarca bu hücrelerde replike olmaksızın latent olarak canlılıklarını sürdürürler. Virüs taşıyan T hücrelerinin, herhangi bir dönemde antijenler veya mitojenlerle aktivasyonu durumunda, T hücreleri içindeki virüsler hızlı bir şekilde replike olup, bu hücreleri lisize uğratarak öldürürler. Serbest hale geçen virüsler diğer T lenfositlerini enfekte ederek çoğalmaya devam ederler.

Normal sağlıklı bireylerde T_H ve lenfositleri sayısal olarak orantılı bir şekilde bulunurlar. Bu lenfositlerin yardımcı ve baskılayıcı rollerinin denge halinde olması sonucu hücresel bağışıklık oluşur.

Virüs üremesine bağlı olarak T_H lenfositleri lizise uğrayarak gittikçe sayıca azalmaya başlarlar. Bu dönemde T_H ve T_S arasındaki denge T_S‘ nin lehine olarak bozulmaya başlar. Bu durumda organizmadaki T_S lenfositlerinin baskılayıcı fonksiyonları giderek artarak hücresel immunitenin azalmasına ve sonuçta yok olmasına neden olurlar.

Normal koşullarda T_H hücreleri lenfokinler, gama interferonlar salgılayarak makrofajları, diğer T lenfositlerini, B lenfositlerini, doğal öldürücü hücreleri aktive ederler. T_S ise baskı yaparak bu aktivasyonun sınırsız olmasını engeller. T_H’lerin yok olması ile bu aktivasyonlar giderek azalarak tamamen ortadan kalkar. T_S’ lerin egemen duruma geçmesiyle bu tür aktivasyonlar aynı zamanda baskı altına alınır. Bunun sonucunda da hücresel immünite tamamen felç olur.

Hücresel immünitenin felç olmasıyla normalde hücresel immunite sayesinde hastalık oluşturmayan birçok fırsatçı mikroorganizma, organizmada üreme fırsatına sahip olarak çeşitli hastalık tabloları oluşturur. Bu hastalıkların tedavi edilmemesiyle de ölümler oluşur.

Hücresel immunitenin kaybolması sonucu, B lenfositlerinin anormal çoğalmasına ve aktivasyonuna yol açacaktır. Bunun sonucu olarak da enfekte kişilerde lenfadeopati ve hiper gamaglobulinemi tablosu ortaya çıkacaktır.

Organizmadaki monositler ve makrafojların HIV ile enfeksiyonu durumunda da bu hücreler virüs üremesine bağlı olarak parçalanarak ölmezler, fakat fonksiyonlarını değiştirirler. Virüs ile enfekte bu tür hücreler, taşıdıkları virüsü, organizmanın immün sisteminden koruyarak, organizma içinde yayılmasına , beyine ve akciğerlere ulaşmasına yardımcı olurlar. Beyine ulavirüs nöronları ve glial hücreleri enfekte edilebilirler. Bu hücrelerin nörotoksik maddeler ve kemotaktik faktörler salgılamasıyla beyinde yangısal olaylar meydana gelir. Buna bağlı olarak da hastalarda demans kompleksi ortaya çıkar [15].

BÖLÜM 2

QSAR METOTLARI

2.1. SAR (Yapı Aktivite İlişkisi) ve QSAR (Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi)

Bilgisayar tabanlı ilaç dizaynı ve toksikoloji farmasötik endüstride son zamanlarda iyi tanınan ve hızlı gelişen bir yöntemdir. Bu yöntemin temel elemanları; moleküler yapı ve özellikleri tanımlamak için kompütasyonel kimyayı, yapı-aktivite ilişkisini açıklamak için ise istatiksel yaklaşımı içerir. İlaç etkisinin, ilaç molekülünün özel bir biyoalıcı ile etkileşimi sonucunda oluştuğunu varsayarsak, ilaç aktivitesini biyolojik hedefin bazı noktalarına ilaç molekülünün selektif atağı gibi özel yeteneklerine bağlayabiliriz. Eğer biyoalıcının yapısı biliniyorsa, problemi ilaç molekülünün biyoalıcı ile doğrudan birleşmesine indirgeyebiliriz. Buna da yapı temelli ilaç dizaynı adı verilir.

Ancak, birçok durumda biyoalıcının tam yapısı bilinemez. Bu tür durumlarda, ilaç molekülünün aktivitesinden sorumlu olan özellikleri, bahsi geçen moleküllerin çok sayıda önceden incelenmiş aktivite çalışmalarının olması koşuluyla, aktiviteleri test edilmiş bir set molekülün yapısal özelliklerinin karşılaştırılmasından çıkarılabilir. Bu tür karşılaştırmalar, aktivite için gerekli moleküler özellikleri tahmin etmeye yarayan, Yapı-Aktivite İlişkisi (SAR) veya Kantitatif SAR (QSAR)'ı verir. Bu reaktif moleküler bölgelerin QSAR gibi bir işlem ile ortaya çıkarılması, yapı temelli ilaç dizaynında da oldukça farklıdır.

Son 3,4 yüzyıldır ilaç dizaynında öne çıkarılan çok sayıda SAR ve QSAR metodu vardır .Hepsi de seçilen moleküler tanımlayıcı ve aktivite arasında doğrudan bir ilişki olduğunu varsayar. Bu da bahsi geçen bir tek (sadece bir tek tip) biyoalıcı olduğunu gösterir. Bu koşullarda, uygun şekilde seçilmiş ve ortaya çıkarılmış moleküler özellikler (tanımlayıcılar) dolaylı olarak aktiviteden sorumludur ve bu özellikler aktivite için tektir. Ancak aktivite üzerine molekül-alıcı etkileşimine ek olarak (moleküler özelliklerin kıyaslandığı) özellikle de in vivo elde edildiği takdirde empirik veriler,

çözünürlük, membran geçirgenliği, kinetik gibi erteleyici faktörlerden önemli ölçüde etkilenebilir. Bununla birlikte boyut, yüzey ve hidrofobiklik gibi moleküler özelliklerin de bu tür özellikleri temsil ettiği varsayılır.

Bu nedenle QSAR yöntemleri, özel algoritmaları kullanarak, aktiviteleri (yani outputu) spesifik aktivite (çalışma seti için) ile istatistik olarak karşılaştırmak için denenmiş özelliklerin verilerine ihtiyaç duyar. Ancak bu yolla, mekanizması hala kapalı kutu olan ilaç etkisi doğrudan ilgi konusu olmaktan çıkıp, input ve output detaylı olarak incelenecektir. Aktivite üzerine deneysel veriler bağımsız deneysel ölçümler sonucu alındığı için, herhangi bir QSAR metodunun başarısı, yukarıda belirtilen ek faktörler ile biyoalıcının etkileşimini temsil eden moleküler özelliklerin ne kadar iyi seçildiğine bağlıdır. Çeşitli QSAR metotları aktivite için moleküler özellik tanımı ve deneysel verilerle karşılaştırma algoritmaları ile farklanır [16].

2.1. SAR (Yapı Aktivite İlişkisi) ve QSAR (Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi)

2.1.1. SAR

SAR terimi bileşiklerin kimyasal yapıları ile biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri arasındaki ilişkinin kalitatif olarak belirlenmesi anlamına gelir. Yani bir molekül aktif veya inaktif şeklinde sınıflandırılır. Bileşiklerin yapı-aktivite ilişkisi açıklanırken, genellikle fonksiyonel grupların etkisi, stereokimyasal yapısı, büyüklüğü ve şekli dikkate alınır. Yapı-aktivite ilişkisine diğer katkılar ise kimyasal reaktiflik, elektronik etkiler, rezonans ve indüktif etkilerdir [17].

2.1.2. QSAR

QSAR modelleri, bileşiklerin kimyasal özellikleri ve biyolojik aktiviteleri arasındaki karmaşık ilişkilere çözüm bulmaya çalışan matematiksel modellerdir [18] . QSAR, aktif bileşiklerin özelliklerini ve yapısal ilişkilerini anlatır. Böyle modellerin genel amaçları a) test edilmemiş ve bazen de henüz mevcut olmayan bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin tahminine izin vermek ve b) bileşiklerin biyolojik aktiviteleri için hangi kimyasal özelliklerinin belirleyici unsurlar olduğunu çıkarmaktır. QSAR modelleri kurmak için kullanılan en yaygın teknikler regresyon analizi, neural nets ve sınıflandırma yaklaşımlarına dayanır. Regresyon esaslı yaklaşımlar arasında çoklu

lineer regresyon metodu(Multi Linear Regression, MLR) ve kısmi en küçük kareler (Partial Least Squares, PLS) regresyonu en iyi örneklerdir. QSAR modelleri otoriteler, endüstriler ve çevreye salınan kimyasalların risk değerlendirmesi için diğer kuruluşlar tarafından gittikçe daha fazla kullanılmaktadır [19-20]. QSAR bir molekülün farmakolojik, toksikolojik ve biyolojik aktivitesinin kantitatif tahminini yapar. Bu metot, benzer bileşik serisinden ortaya çıkan yapı ve aktivite bilgilerini temel alır [21].

Bir QSAR eşitliğinde üç fiziksel özelliğin hemen hemen her zaman bulunduğu düşünülür. Bunlar hidrofobisite(ya da yağlı karakter) , sübstitüentin elektronik özellikleri ve sübstitüentin büyüklüğüdür.

a. Molekülün hidrofobisitesi: Bir molekülün hidrofobisitesi, normal olarak molekülün log P değeri ile ölçülür. P, dağılma katsayısı olarak bilinir. Oktanol- su karışımındaki bir bileşiğin göreceli çözünürlüğü ölçülerek, P değeri deneysel olarak belirlenebilir.

$$P = \frac{\text{Oktanoldeki bileşiğin konsantrasyonu}}{\text{Sudaki bileşiğin konsantrasyonu}}$$

Daha hidrofobik bileşik, daha büyük kısmı organik tabakada dağılacak olan bileşiktir ve daha yüksek P ya da log P değerine sahip olur. Çoğu ilaçlarda log P değeri artarken aktivite de artma eğilimindedir. Bu ise genellikle, artan hidrofobisitenin ilacın biyoalıcıya ulaşmak için hücre membranlarından daha kolay geçmesine izin verdiğinin bir belirtisidir.

Aktivite hücre membranlarını geçen ilaç moleküllerine bağlı olduğu için, log P in vivo aktivitesi de dâhil olmak üzere çoğu QSAR eşitliklerinde mevcuttur.

b. Elektronik özellikler: Farklı sübstitüentlerin elektronik özellikleri de biyolojik aktiviteyi etkilemede önemli role sahiptirler. Aromatik bileşiklerin elektronik özellikleri Hammett sübstitüent sabitleri(σ) ile tanımlanır. Pozitif σ değerine sahip sübstitüentler elektron çekici, negatif σ değerine sahip sübstitüentler ise vericidirler.

c. Sterik faktör: Farklı sübstitüentlerin büyüklükleri bileşiklerin aktivitesi için önemli olabilir. Hacimli gruplar ilaçların bağlanma bölgesine uygun bir şekilde yaklaşmasını engelleyerek aktiviteyi düşürebilir. Diğer taraftan hacimli bir sübstitüent, bağlanma için gerekli aktif konformasyonu seçmesi için bir bileşiği güçlendirerek aktiviteyi arttırabilir. Sübstitüentlerin sterik özelliklerini ölçmek hidrofobik ya da elektronik özelliklerinin ölçümü gibi açık değildir. Bununla birlikte genel olarak kullanılan üç yöntem vardır. a) Taft sterik faktör (E_s), deneysel olarak ölçülür. b) Molar refraktivite (MR) ise, sübstitüentin moleküler ağırlığından, refraksiyon indeksinden ve yoğunluğundan hesaplanan bir büyüklüktür. c) Sterimol denilen yazılım programları kullanmak bir diğer seçenektir. Verloop sterik parametreleri olarak bilinen sterik faktörleri hesaplar [22].

QSAR tarihinin başlama noktası kesin değildir. 1860' lardan 1960' lara kadar yüzyılı aşkın bir süre içinde gelişim göstermiştir. Moleküller arasındaki ilişkiyi ve biyolojik özellikleri gösteren ilk çalışma 1863' te Strasburg Üniversitesi'nde A. F. A. Cros tarafından sunulmuştur. A. F. A. Cros, alkollerin sudaki çözünürlükleri azaldıkça memeliler üzerindeki toksik etkisinin arttığını gözlemiştir. 1868'de A. Crum Brown ve T. Fraser alkaloidlerin biyolojik etkileri üzerinde çalışmışlar ve genel yapı-aktivite ilişkisini formüllendirmişlerdir. B. J. Richardson, alkollerin narkotik aktivitelerinin molekül ağırlıkları ile orantılı olduğunu göstermiştir. 1863'te, C. Richet eterler, aldehitler, alkoller, ketonlar ve diğer bileşiklerin toksik etkilerinin sudaki çözünürlükleri ile ilişkili olduğunu gözlemlediler.

1890'larda, Marburg Üniversitesinden H. H. Meyer ve Zürih Üniversitesinden C. E. Overton, birbirinden bağımsız olarak çalışarak organik bileşiklerin toksik etkisinin lipofiliteye bağlılığına dikkat çektiler [23].

Louis Hammett'in çalışmalarına kadar QSAR'ın gelişmesi aslında çok yavaştı. Ancak Louis Hammett, organik asit ve bazların elektronik özellikleri ile denge sabiti ve reaktiflikleri arasında ilişki kurarak, benzoik asit ile çeşitli türevlerinin disosiasyonunu inceledi ve bağlı olan sübstitüentlerin aktiviteyi nasıl etkilediğini açıklayarak, QSAR'ın gelişimine büyük katkılarda bulundu [24].

2.1.2.1. QSAR Teorisi

Bir bileşiğin farklı yapısal ve kimyasal özelliklerinin, kendi biyolojik aktivitesine doğrusal toplam katkısının göz önüne alınmasına dayanır. Burada biyolojik aktivitenin belirli fizikokimyasal özelliklere dayanarak taşınma ve bağlanma ile lineer ilişki içerisinde olduğu ispatlanmıştır.

Bu durum, bazı araştırmalar, Örneğin; de novo ilaç dizaynı programı LUDI (2.1), tarafından ispat edilmiştir. Buna ek olarak, Free Wilson ve Hansch analizleri birleştirilerek yapılan çalışmaların sonucunda bu görüş desteklenmiştir [25].

$$\Delta G_{baglanma} = \Delta G_0 + \Delta G_{hb} + \Delta G_{iyonik} + \Delta G_{lipo} + \Delta G_{dönme} \qquad (2.1)$$

Öteleme ve dönme entropilerinin toplam kaybı; $\Delta G_0 = + 5{,}4$ kjmol^{-1}
İdeal nötral hidrojen bağı; $\Delta G_{hb} = - 4{,}7$ kjmol^{-1}
İdeal iyonik etkileşim; $\Delta G_{iyonik} = - 8{,}3$ kjmol^{-1}
Lipofilik (veya hidrofobik) bağlantı; $\Delta G_{lipo} = - 0{,}17$ jmol^{-1} $A^{0\,-2}$
Ligandın her dönebilen bağına ait entropi kaybı; $\Delta G_{dönme} = + 1{,}4$ kjmol^{-1}

Eşitlik (2.1), serbest bağlanma enerjisi $\Delta G_{baglanma,}$ bütün öteleme ve dönme serbestlik derecesi kayıplarını açıklayan ΔG_0 sabiti, nötral ve iyonik hidrojen bağı etkileşimleri ile ligand-protein arasındaki hidrofobik (veya lipofilik) etkileşimlerin yapıya bağlı enerji terimleri olan ΔG_{hb}, ΔG_{iyonik}, ΔG_{lipo} ve ligandın iç dönme serbestlik derecesi kaybını gösteren $\Delta G_{dönme}$ enerji terimi ile ilişkilidir. Eşitlik (2.1) enerji değerlerinin geniş bir aralığına sahiptir: 45 farklı ligand-protein kompleksine ait $\Delta G_{baglanma}$ değerleri -9 ila -75 kjmol^{-1} arasında değişir. Bu değerler $2{,}5.10^{-2}$ M ve 4.10^{-14} M arasındaki bağlanma sabitlerine karşılık gelir. Matematiksel modelden, ligand bağlanma sabitlerinde yaklaşık 1,4 log birimlik hataya karşılık gelen standart sapma değeri 7,9 kjmol^{-1} olduğu bulunmuştur [25].

Serbest enerji ΔG ve denge sabiti K yada oran sabiti k (k_b = birleşme sabiti, k_a= ligand-reseptör kompleks ayrışma sabiti) arasındaki termodinamik ilişkiden dolayı, bu değerlerin logaritması bağlanma affiniteleri ile aralarında bağlantı kurulabilir.

$$\Delta G = -2{,}303\,RT \log K = -2{,}303\,RT \log \frac{k_b}{k_a} \qquad (2.2)$$

Belirli biyolojik etkiye karşılık gelen molar konsantrasyonun logaritması, logC, moleküler özellikler yada fizikokimyasal özellikler ile ilişkilendirilebilir. Bu fizikokimyasal özellikler Eşitlik 2.2 de verildiği gibi serbest enerji ile ilişkisi olan denge sabitleridir. Normal olarak konsantrasyonun tersinin logaritmasının değeri, log(1/C), aktifliği fazla olan bileşiklerde daha yüksektir.

Başlangıçta QSAR olarak ortaya çıkan bu metot zamanla gelişim göstererek aşağıda verilen yeni QSAR metotları şeklinde uygulama alanı bulmuştur.

2.1.2.2. 2D-QSAR Analizi

Aktivite ve toksisite de fizikokimyasal özelliklerin etkisinin araştırılması 19. yy' a dayanır. 1935' de Hammett sabiti, σ, organik asit ve bazların reaktifliği ile denge sabitleri arasındaki bağıntıyı açıklamak için kullanılmıştır. 1969' da Hansch tarafından yapılan yarı deneysel çalışmada ise QSAR için yeni bir dönem başlamıştır. QSAR da çeşitli biyolojik aktiviteyi tahmin etmek için oktanol-su dağılma katsayısı (logP) hidrofobik özellik olarak tanımlanmıştır. logP veya hidrofobik özelliğin diğer ölçümleri toksikolojide ve ilaç araştırmalarında halen geniş çapta kullanılmaktadır. Aktivite ile fizikokimyasal özellikler arasındaki ilişkiyi kuran Hansch tipi yaklaşım çok değişkenli regresyon metodunu kullanarak enzim inhibisyonu, metabolizma, ligand reseptör bağlanması, toksiklik gibi problemlere çözüm getirmek için uygulanır. QSAR' daki temel çalışmalar Hansch tarafından yapılmıştır.

2D-QSAR analizi kantitatif ilişkileri elde etmek için lineer regresyon tekniklerini kullanır. 2D-QSAR tekniklerinin çoğunun istatistiksel verileri şüphelidir. Ligand ve reseptör arasındaki başlangıç etkileşimi üzerinde durur. 2D-QSAR, 3D-QSAR kadar açık değildir. Genellikle yapı temelli farmakofor tanımlaması yapar ve reaksiyon bilgileri, yapısal özelliklerin tahmini ile kimyasal bilgiler üzerinde durur [26].

2D-QSAR da kullanılan moleküler parametreler genellikle üç grupta toplanır.

1. Moleküler bağlanma gibi iki boyutlu parametreler
2. Moleküler yüzey alanı gibi üç boyutlu parametreler
3. LogP gibi fizikokimyasal özellikler

2D-QSAR için parametreleri yapısal, topolojik, geometrik, elektrostatik, kuantum kimyasal ve termodinamik parametreler olarak sınıflandırabiliriz. En basit tanımlayıcı, geometrik veya elektronik yapıya bakmadan moleküler yapıyı yansıtan yapısal parametredir ki bu parametre atom sayısı, moleküler ağırlık, bağ sayısı ve H bağı sayısı ile ilgilenir. Topolojik parametreler, moleküldeki iki atom çifti arasındaki bağ bilgilerini kapsar. Geometrik parametre, yapının üç boyutlu koordinatlarını gerektiren, molekül yüzey alanı, moleküler yoğunluk ve hacim gibi özellikleri içine alır. Kuantum kimyasal parametreler ise moleküllerin elektronik özellikleri hakkında bilgi sağlayan HOMO ve LUMO gibi tanımlayıcılardır. Termodinamik parametreler, ilk olarak Hansch analizinde kullanılan molar refraktivite, oluşum ısısı, hidrofobik özellik ve oktanol ve sudaki serbest solvatasyon enerjisidir.

2D-QSAR da kullanılan moleküler parametreleri, ya deneysel metotlardan (X-Ray, NMR gibi) ya da moleküler mekanik (MM) hesaplamalarından elde etmek etkili bir yoldur. Ancak, HOMO ve LUMO gibi bazı parametreler kuantum mekaniksel (QM) hesaplamaları gerektirir. Son yıllarda Tong, moleküler parametrelerin aynı seti için, MM de hesaplanan geometri ile QM de hesaplanan geometrileri kullanarak elde ettiği sonuçları QSAR modelinde karşılaştırmıştır. QM parametreleri kullanarak elde edilen QSAR sonuçları MM parametreleri kullanarak elde edilen QSAR sonuçlarından daha iyi olduğu görülmüştür [27].

2.1.2.2.1. Hansch Analizi

1964’ de, C. Hansch, T. Fujita, tarafından yapılan çalışmada farklı fizikokimyasal parametreler kullanılarak sübstitüe fenoksiasetikasit türevlerinde biyolojik aktivite ve lipofilite değişimleri incelenmiştir. QSAR’ daki başlıca ilerleme de Hansch’ ın bu çalışmasında biyolojik aktivitenin serbest enerji terimleri ile bağlantılı olduğunu ispat etmesinden sonra olmuştur. Bu yaklaşım başlangıçta lineer serbest enerji ilişkisi, LFER,

olarak adlandırılmış daha sonra termodinamik yaklaşım olarak değiştirilmiş ve aşağıdaki eşitlik ile açıklanmıştır.

$$Log1/C = a\pi + b\sigma + cE_s + ……..+ sabit \quad (2.3)$$

C; biyolojik aktiviteden sorumlu olan bileşiğin molar konsantrasyonu, π; substituentin hidrofobik katkısıdır ve log P_X / P_H olarak verilir. σ; sübstitüentin Hammett elektronik katsayısıdır ve log K_X / K_H olarak verilir. $E_{s;}$ Taft sterik parametresi ve a, b, c ise uygun katsayılardır. Bu açıklamada P_X ve P_H sıra ile sübstitüe olmuş ve olmamış bileşiklerin oktanol ve su fazındaki dağılma katsayısını ifade ederken K_X ve K_H ise sıra ile meta yada para sübstitüe olmuş veya sübstitüe olmamış benzoik asit türevlerinin 25 ºC deki iyonizasyon sabitleridir.

Korelasyon modeli tek bir parametre veya çeşitli parametrelerin kombinasyonu kullanılarak ortaya çıkarılabilir. Bu parametreler π, logP, σ gibi deneysel verilerden yada ClogP, LUMO ve HOMO enerjisi ve yük gibi teorik olarak hesaplanan değerlerden elde edilebilir.

Hansch ve grubu, hidrofobik ilaçlar ve biyolojik aktivite arasında parabolik bir ilişkinin olduğunu ortaya çıkararak QSAR analizinde kullanmışlardır [28]. İlacın n-oktanol/su sistemindeki dağılma katsayısı (hidrofobisite) ve biyolojik aktivite arasında ikinci dereceden bir ilişki olduğunu aşağıdaki formül ile göstermişlerdir.

$$Log\ 1/C = a(logP)^2 + b(logP) + c\sigma + …….+ k \quad (2.4)$$

P = n-oktanol/su dağılma katsayısı, σ = Hammet elektronik parametresi, a,b,c = regresyon katsayıları, k = sabit terim. Bu eşitlik ilacın taşınması ve bağlanma affinitesi kavramlarından geliştirilmiştir. İlacın enzim veya reseptör gibi biyolojik aktif bölgelere bağlanması lipofilite, elektronik ve diğer serbest enerji özelliklerine bağlıdır ki buna bağlanma affinitesi de denir.

Bu eşitlik taşınma ve bağlanma kavramının her ikisini de içeren matematiksel modeldir. Eşitlikte farklı fizikokimyasal özelliklerin bu kombinasyonu ve lineer olmayan lipofilite

bağlılığı için parabolik terimin ortaya çıkmasına ek olarak, Hansch ve Fujita X sübstitüentlerinin lipofilite parametresi olan π' yi tanımladılar, ($\Pi_X = \log P_{RX} - \log P_{RH}$) yaklaşık 30 yıl önce Hammett aynı anlama gelen elektronik parametre σ yı açıklamıştır (eşitlik 2.5, 2.6). Hammett çalışmalarında referans olarak sübstitüe benzoik asitlerin iyonizasyon sabitlerini kullanarak aşağıdaki matematiksel bağıntıları önermiştir [29].

$$\rho\sigma = \log K_{RX} - \log K_{RH} \quad (2.5)$$

$$\rho\sigma = \log k_{RX} - \log k_{RH} \quad (2.6)$$

ρ belirli reaksiyonlar için özel olan reaksiyon sabiti ve σ sübstitüentlerin elektron verici veya çekici özelliklerine bağlı bir parametre olan elektronik Hammett sabitidir. K denge sabiti ve k aromatik bileşiklerin reaksiyon hız sabitidir.

Doğal olarak bu eşitlik ilaç tasarımında ve biyolojide de kullanılabilir. Bu durumda biyolojik aktivitenin Hammett σ değerleri ile ilişkisi yada biyolojik Hammett eşitliği olarak tanımlanır.

$$\text{Log } \tau_i - \log \tau_{Et} = \alpha\beta_i \quad (2.7)$$

τ_i ve $\tau_{Et;}$ biyolojik aktivite değerleri, α; biyolojik aktivitenin belirli bir çeşidi için geçerli olan bir sabit ve β_i; X_i sübstitüentinin etil grubuna göre daha az veya daha fazla olan sabit aktivite katkısı. Eşitlik özel olmayan bir biyolojik aktiviteyi açıklamasına rağmen genel bir model olarak kabul edilemez.

Özellikle laboratuar çalışmalarında biyolojik aktiviteyi farklı şekilde açıklama yeteneğine ve esnekliğine sahip olması nedeni ile Hansch analizi oldukça avantajlıdır [23]. Bir Hansch analizi yapmak isteyen araştırmacı, her bir satırın bir bileşiği, her bir sütunun ise moleküllerin değişik özelliklerini gösterdiği bir tablo hazırlar. Genellikle analiz edilen bileşiklerin ortak özellikleri bir noktada kesişirler. Bu yüzden moleküllerin biyolojik aktivitelerindeki farklılıklar molekülün temel iskeletine eklenen sübstitüentlerin değişen özelliklerinden kaynaklanır. Sübstitüentlerin LogP veya pKa gibi özellikler üzerine etkileri tablolarda mevcuttur. Regresyon analizi, moleküllerin

hangi fiziksel özelliklerinin, biyolojik aktivitelerine en iyi şekilde nasıl etki ettiğini açıklar.

2.1.2.2.2. Free-Wilson Analizi

1964' te Free ve Wilson genel yapısal özellikleri açıklamak için yeni bir matematiksel model geliştirdiler. Bu model sübstitüentlerin bulunması veya bulunmaması durumunda biyolojik aktivite korelasyonunu kullanan bir regresyon tekniğidir [30].

Bu modelin esası, herhangi bir konumdaki sübstitüentin, temel molekül yapısına biyolojik katkısının olduğu ve her bir sübstitüentin bu katkısının, molekülde varolan diğer gruplardan bağımsız olduğu varsayımına dayanır [31]. Free-Wilson analizinde biyolojik aktivite aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$\log 1/C = \sum a_i + \mu \qquad (2.8)$$

a_i biyolojik aktivite değerlerine X_i sübstitüentlerinin grup katkıları ve μ daha çok sübstitüe olmamış analog olarak adlandırılan referans bileşiğin hesaplanmış biyolojik aktivite değeridir. Free Wilson analizi uygulama yapmak için daha kolaydır. Biyolojik aktiviteyi açıklamakta fizikokimyasal özelliklere ihtiyaç duymaz. Genel sübstitüentlerin varlığı veya yokluğunu göstermek için 1 yada 0 değerlerini kullanır. Başka bir deyişle, Free Wilson analizi Hansch analizinden daha sınırlıdır [23].

Free-Wilson analizi bir QSAR modeli ortaya çıkarmak için bileşiklerin kimyasal yapısının ve biyolojik aktivite değerlerinin bilinmesini gerektirir. Free-Wilson analizi için aşağıda verilen şartlar geçerlidir [29].

Bunlar;

1. Bileşiğe bağlı sübstitüentin regresyon katsayısı değerlerini bulmak için bileşik kimyasal olarak modifiye edilir.
2. Farklı bir sübstitüent bağlandığında yeni bileşen için tahminler yapılır
3. Molekülün üç boyutlu yapısını göz önüne almaz, sübstitüenti tek noktada tayin eder bu nedenle istatistiksel sonuçlar için belirsizdir.
4. Çoğu serbestlik derecesi her sübstitüenti açıklamada ihmal edilir

Free-Wilson analizi, biyolojik aktivite için önemli olan fizikokimyasal özelliklerin farkını görmede sık sık kullanılır.

2.1.2.2.3. Fujita-Ban Metodu

Fujita ve Ban 1971' de Free-Wilson modelinin eksikliklerini gidermek için, aktivitenin logaritmasını kullanarak yeni bir eşitlik geliştirdiler. Bu eşitlik aşağıda verilmiştir.

$$\text{Log } A/ A_0 = \sum G_i X_i \tag{2.9}$$

A ve A_0 sıra ile sübstitüe olmuş ve olmamış bileşiklerin aktivite değeri, G_i i sübstitüentinin aktivite katkısının logaritmasıdır ve X_i ise sübstitüent bulunduğunda 1, bulunmadığında 0 olan bir değerdir. Sübstitüentlerin bir seti için eşitlik aşağıdaki şekli alır.

$$\text{Log } A = \sum G_i X_i + \mu \tag{2.10}$$

burada μ sabit bir terimdir.

Geliştirilmiş bu modelin başlıca avantajları şunlardır.

1. Yapısal matriks biçiminin değiştirilmesine ihtiyaç duymaz
2. Eşitlik için hiçbir sınırlama yoktur.
3. Her bir pozisyondaki grup katkıları referans bileşiğe dayanır.
4. Sabit terim μ en küçük kareler yöntemi ile hesaplanır ve sübstitüe olmamış bileşik için değeri teorik olarak bulunur. Bir bileşiğin dışarıda bırakılması yada hesaba katılması grup katkıları değerini önemli derecede etkilemez.

Bu avantajlar nedeni ile Fujita-Ban metodu Free-Wilson metodundan daha iyidir [28].

2.1.3. Yeni QSAR metotları

2.1.3.1. Hologram QSAR (HQSAR)

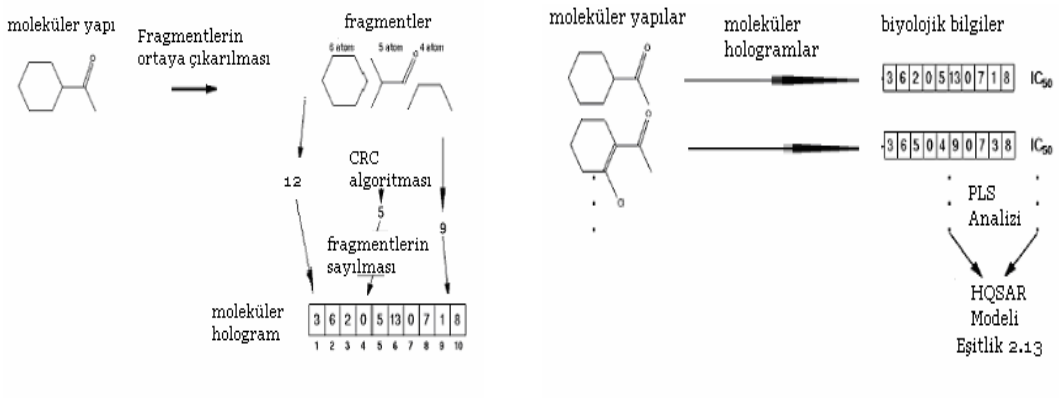
HQSAR, yapı-aktivite ilişkisini ortaya çıkarmak için kullanılan fizikokimyasal parametrelere ve üç boyutlu yapıya ihtiyaç duymayan yeni bir tekniktir. Bu metot biyolojik aktivite ve molekülün iki boyutlu yapısı arasındaki bağıntıyı temel alır [28].

HQSAR da, seçilen bileşik serisindeki her bir molekül yapısal fragmentlerine ayrılır, daha sonra bu fragmentler CRC (cyclic redundancy check) algoritması kullanılarak özel bir sayı olarak tayin edilir. Bu sayılar sabit uzunluktaki bir sayı dizisinde depolanarak düzenlenir. Burada elde edilen diziler moleküler hologram olarak bilinir ve moleküler hologram dizileri, tanımlayıcılar olarak kullanılır. Bu tanımlayıcılar moleküllerin kimyasal ve topolojik bilgilerini tahmin etmek için kullanılır. QSAR modeli PLS regresyon tekniği kullanılarak geliştirilmiş ve "leave-one-out" cross-validation tekniği kullanılarak geçerli kılınmıştır. Aktivite ile hologram dizileri arasındaki korelasyon, PLS ile elde edilen aşağıdaki eşitlik kullanılarak geçerli olmuştur.

$$A_i = C + \sum_{l=1}^{L} X_{il} C_{il} \qquad (2.11)$$

Bu eşitlikte, A_i, i bileşiğinin aktivitesi, C bir sabit, X_{il}, *l* dizininde yada i pozisyonunda bileşiğin moleküler hologramını işgal eden değer, C_{il}, PLS tekniğinden türetilen diziler için bir katsayı ve L ise hologram uzunluğudur.

Aşağıda verilen ilk şekilde moleküler hologramların ortaya çıkarılma prosedürü ve ikinci şekilde ise bu hologramların kullanılarak aktiflik değerlerinin elde edilmesi gösterilmiştir [32].



a) **b)**

Şekil 2.1 HQSAR da Hologramların Ortaya Çıkarılması ve Bu Hologramlardan Aktivite Değerinin Elde Edilmesi.

HQSAR ve Free-Wilson metotu gibi diğer fragment bazlı QSAR teknikleri arasındaki temel fark, üst üste çakışan fragmentleri içeren bütün mümkün fragmentleri kapsamasıdır. Metot çok hızlıdır ve ClogP gibi fizikokimyasal özelliklerin tahmininde kullanılabilir.

Hızlı ve kullanımı kolay olmakla birlikte gelecekteki sentez çalışmalarına yol gösterecek kesin aktivite tahmini sağlamaktadır. Avantajları ise şunlardır:

- Kimyasal yapıyı biyolojik aktivite ya da özelliklerle ilişkilendirecek kantitatif modelleri otomatik olarak oluşturur.
- İsteğe bağlı kullanıcı girdilerine olan ihtiyacı en aza indirir-üç boyutlu yapı, konformasyonel ya da alignment kararları yoktur.
- Geleneksel boyutlardaki setlerle birlikte binlerce yapıyı içeren geniş veri setlerine uygulanabilir.
- Bir veri setinin SAR profilini hızlı bir şekilde tanımlar.
- İlgilenilen özelliğe pozitif ya da negatif katkıda bulunan moleküler fragmentteki renk kodlayan atomlar (color-coding atom) vasıtasıyla, severek yorumlanabilen modeller üretir.
- Yapı koleksiyonlarına tahmin üretmek için veritabanlarını araştırır [33].

2.1.3.2. Inverse QSAR

Inverse QSAR Focus-2D olarak bilinen bu yaklaşım yapısal olarak benzer bileşiklerin benzer biyolojik aktiviteyi göstereceği hipotezi üzerinde durur [34]. Bu yaklaşım topolojik parametreler gibi çeşitli kimyasal yapı parametrelerini, olasılık araştırma algoritmalarını ve kimyasal benzerlik fonksiyonlarını kullanır.

Bu metot özellikle peptit bileşik arşivindeki moleküllerin rasyonel dizaynı için Cho tarafından geliştirilen bir yaklaşımdır. Bu metodun amacı arşiv sentezi için çoğunlukla benzer olarak sunulan amino asitlerin alt serilerini seçmektir [35].

Bileşik arşivindeki yüksek aktiviteli bileşikleri seçmek için daha önceden özellikleri belirlenmiş QSAR metotları kullanılır. Bu metot, 28 bradykinin-potentiating BK pentapeptit bileşiğinin bir serisinden GA-PLS genetic algorithm partial lest squares metodu kullanılarak geliştirilen QSAR eşitliği ile geçerli kılınmış ve eşitlikten en aktif iki peptitin aktivitesi tahmin edilmiştir. Topolojik tanımlayıcılar Malconn-X programı ile hesaplanmıştır. Birçok amino asit temelli tanımlayıcılar olan elektronik özellikler ve hidrofobisite sıra ile elektronik yük indeksi (electronic charge index ECI) ve izotropik yüzey alanı (isotropic surface area ISA) kullanılarak anlatılmıştır.

2.1.3.3. Binary QSAR

Biyolojik aktiviteye sahip yeni bileşiklerin sentezlenerek arşive dahil edilmesinde kombinatoryal kimyanın ortaya çıkmasından sonra araştırmacılar kısa zamanda milyonlarca bileşiğin denenmesi için hızlı ve yeni metotlar araştırmışlardır. Bunun sonucu olarak, hızlı metot olarak HTS (high throughput screening) metodu geliştirilmiştir. Genellikle bu metot aktif yada inaktif şeklinde bilgiler ürettiği için sonuçlarda hatalara rastlanılır.

Binary QSAR ise, çalışılan molekül serisinde aktif ve inaktif bileşikler için olasılık hesaplaması yapan ve biyolojik aktivitenin binary ifadesi (aktif=1 ve inaktif=0) ile bileşiklerin yapısal özelliklerini ilişkilendiren HTS analizini kullanan bir yaklaşımdır [36].

Bu QSAR modelinin performansı modelden tahmin edilen üç aşamanın belirlenmesi ile ölçülebilir. m_0 aktif bileşiklerin sayısı, m_1 inaktif bileşiklerin sayısı ve c_0 ve c_1 ise sıra ile model tarafından doğru olarak tahmin edilen aktif ve inaktif bileşiklerin sayısı olmak üzere $100(c_0/m_0)$ aktif bileşiklerin yüzdesini ve $100(c_1/m_1)$ ise inaktif bileşiklerin yüzdesini ve $100(c_0+c_1)/(m_0+m_1)$ tüm bileşikler için ayrıntılı yüzdeyi verir.

Binary QSAR metodunun avantaj ve dezavantajları Labute tarafından makalesinde sunulmuştur. Bu metot HTS için bileşiklerin seçiminde ve kombinatoryal arşivlerinin tasarımında kullanışlıdır. Binary QSAR metodunun başlıca dezavantajı parametrelerin yorumlanmasında kolay olmamasıdır [28].

2.1.3.4. 3D-QSAR

C. Hansch grubu ve diğer araştırmacıların üzerinde durduğu QSAR yaklaşımları, biyolojik aktivite veya moleküldeki fiziksel ve yapısal değişimler ile yapısal parametreler arasındaki kantitatif ilişkileri gösterir. Bu metotlar, birçok ticari ilaç ve pestisitlerin geliştirilmesinde ve ilaç reseptör etkileşimlerinin aydınlatılmasında yardım eder. Bununla birlikte, bu metotlar bazı sınırlamalara sahiptir. En önemli sınırlama, yeni sübstitüentler için sayısal parametrelerin bulunmamasıdır. Aktif Analog Yaklaşımı, Moleküler Şekil Analizi, Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi (CoMFA, Comparative Molecular Field Analysis) gibi birçok 3D-QSAR modeli yaklaşımı 1980' lerde ortaya çıkmıştır. Birçok yeni metot 1990' larda geliştirilmiş ve bu alan son on yıl boyunca ilaç tasarımı için oldukça fazla gelişim göstermiştir [28].

Bilgisayar çalışmalarından önce bile kimyacılar incelenen bir molekül serisi içinde yapı aktivite ilişkilerinin nasıl olduğunu tahmin edebilirlerdi. Genellikle molekülün yapısındaki küçük değişiklikler aktivite değişimini fazla etkilemez. Benzer fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olan bileşikler benzer biyolojik aktiviteye sahiptir.

Bir bileşiğe biyolojik aktivite kazandıran molekülün üç boyutlu yapısı olduğu için 3D-QSAR, moleküldeki yapısal değişikliklerin biyolojik özelliklerin değişimlerini nasıl etkilediğini anlamamıza yardım eder. 3D-QSAR teknikleri yapı-aktivite ilişkilerini bilgisayar destekli olarak ortaya koyar. Hızı ve kesinliğinden dolayı 3D-QSAR metodları ile ligand-reseptör kompleks yapısı üzerindeki hesaplamalar yapılabilir. 3D

QSAR teknikleri, incelenen molekül serisi dışındaki bileşiklerin aktifliğini veya inaktifliğinin tahmini için de kullanılır [37].

3D-QSAR da genel kurallar aşağıda maddeler halinde gösterilmiştir.

1. Konformasyonel analiz tekniklerini kullanarak minimum enerjili konformer seçilir.
2. İki atom arasındaki mesafe, halkalı sistemlerin optimizasyonu, dönor-akseptör hidrojen bağı yada yüklü fonksiyonel gruplar tanımlanır.
3. Aktif Küme (Perform Cluster Analysis) sınıflandırma metodları ile bağlayıcı konformer seçilir. "Aktif Küme" aktif bileşiklerin yüksek konsantrasyonu ve inaktif bileşiklerin düşük konsantrasyonuna sahiptir. Aktif kümede her bir yapının en düşük enerjili konformeri reseptör ile etkileşen konformer olarak alınır.
4. Farmakoforun, dipol momenti, polaritesi, nokta yükleri, moleküler elektrostatik potansiyeli, HOMO ve LUMO orbitalleri, şekil ve hacim gibi özellikleri belirlenir.
5. Önemli farmakofor özellikleri seçilir [38].

Biyolojik aktivite ile kimyasal bir serinin üç boyutlu özellikleri arasındaki bağıntıyı kullanan 3D-QSAR, son yıllarda QSAR metotlarının en çok dikkat çekeni olmuştur. Çünkü aktivite hesabı için kimyasal yapıyı anlatan parametreler kullanılır. 3D-QSAR metodu, parametre tipine göre iki temel sınıfa ayrılır. Birincisi hacim bazlı (lattice-based, incelenecek bir bileşik bir hacim içine yerleştirilerek özelliklerinin araştırılması) ve ikincisi yüzey bazlı parametrelerdir. Hacim bazlı metot olarak, 3D-QSAR metodunda en çok kullanılan CoMFA' dır.

2.1.3.4.1. CoMFA

1979' da Cramer ve Milne molekülleri karşılaştırmak için uzayda molekülleri üst üste çakıştırarak üç boyutlu olarak incelemişlerdir. Bunu izleyen yıllarda bu yaklaşım CoMFA nın ilk uygulamalı modeli şeklinde, DYLOMMS (dynamic lattice-oriented molecular modelling system) metod olarak geliştirilmiş olmasına rağmen bilim adamları tarafından yetersiz olarak gösterilmiştir. Bunun ardından Cramer çeşitli çalışmalarla bu modelini geliştirerek 1988' de CoMFA olarak adlandırdığı bu yeni metodu ortaya çıkarmıştır ve bu metot geniş çapta kullanım alanı bularak, QSAR ve ilaç tasarımı için kullanılan en güçlü yöntemlerden biri olmuştur. CoMFA molekülün özelliklerini

(biyolojik aktivite dahil) molekülün yapısı ile ilişkilendiren istatitiksel (PLS, PCA) ve grafiksel bir modeldir [39].

Aktivitenin doğrudan sistemin yapısal özellikleri ile ilgili olduğunu kabul eden CoMFA metotları 3D yapı-aktivite ilişkilerini kantitatif anlamda açıklar. Bu amaçla ilk olarak analizde kullanılacak olan molekül seti seçilir. En önemli ön koşul, benzer yapıya sahip olan moleküller aynı tip reseptörle (iyon kanalları, enzim, proteinler, hormonlar vb. gibi) aynı şekilde etkileşmesi (ligand-biyoalıcı etkileşimi) ile aynı bağlanma bölgelerini kullanması şartıdır. İkinci adım olarak, CoMFA modeli oluşturmak için moleküllerden bir alt grup (training set) seçilir. Geriye kalan moleküller test seti olarak düşünülür. Atomik yükler ve düşük enerjili konformasyonlar hesaplanır [39].

CoMFA da kimyasal yapının düzenlenmesi önemli olduğundan bu modelde moleküller birbiri üzerinde çakıştırılır ve bu çakıştırma için yapısal benzerlik esas alınır. Çakışmış moleküller üç boyutlu bir yüzeye yerleştirilir. Sonra sterik ve elektrostatik alanlarda moleküllerin her yüzey noktasında bütün moleküller için bilgisayarla hesaplama yapılır. En küçük kareler metodu (Partial Least Squares- PLS) kullanılarak sterik ve elektrostatik alanlardaki değişimler, biyolojik aktivitede ki değişimler ile ilişkilendirilir. PLS analizi genellikle parametrelerin (yapısal, konformasyonel, geometrik, elektronik ve termodinamik gibi fizikokimyasal özellikler) sayısı kimyasal modellerin sayısından daha büyük olduğu zaman kullanılır. En küçük kareler analizi, basit doğrusal, çoklu regresyon modellerinin çözümlenmesinde kullanıldığı gibi, çok denklemli ekonometrik modellerin çözümündede kullanılan tekniklerden biridir [40].

PLS analizlerinden alınan datalar kullanılarak CoMFA haritaları düzenlenir. Bu haritalar analizdeki bileşiklerin elektrostatik ve sterik özelliklerini açıklamak ta kullanılır. Daha yüksek özellik değerlerine sahip olabilecek yeni bileşikleri önermeye yardımcı olan bu haritalar, bütün moleküller için ortak olan Pha'i göstermezler [41].
CoMFA da, örgü noktalarının belirlenmesinin güçlüğü, sonuçların biyoaktif konformasyonun seçimine ve moleküllerin çakıştırılması kurallarına bağımlı olması gibi bazı temel problemler olmasına rağmen, günümüzde metodun 3D-QSAR modelleri için oldukça kullanışlı bir araç olduğuna karar verilmiştir [42].

2.1.3.4.2. Aktif Analog Yaklaşımı

1979' da Marshall tarafından geliştirilen bu metodun temeli, benzer konformerler benzer aktiviteyi gösterir varsayımına dayanır. Bu metotta ilk olarak biyolojik olarak yüksek aktiviteye sahip bir bileşiğin konformerleri hesaplanır. Molekül serisindeki bütün bileşiklere bu işlem uygulandıktan sonra yüksek enerjili konformerler elimine edilir. Daha sonra aktif konformer belirlenir, moleküler hacim her bir molekül için hesaplanır ve moleküller üst üste çakıştırılır. Üst üste çakışmış konformerlerin belirli tolerans aralığında ortak olarak taşıdıkları aktif fragment Pha tanımlanır [43].

2.1.3.4.3. Moleküler Şekil Analizi (MSA)

Hopfinger ve grubu 1980' de QSAR analizinde moleküllerin şekillerini ortaya çıkardılar ve bu metodu moleküler şekil analizi olarak adlandırdılar. Bu metodun asıl amacı QSAR da konformasyonel analizi gerçekleştirmektir. 3D-QSAR da bu metodu kullanarak yapılandırma aşağıda verilen maddeler ile gerçekleştirilir.

1. İlk olarak konformasyonel analiz yapılır.
2. Çalışılan molekül serisindeki biyolojik olarak aktif konformer tanımlanır.
3. Referans bileşik seçilir.
4. Referans moleküle göre her bir bileşiğin üst üste çakıştırılması gerçekleştirilir.
5. Moleküler şekil parametreleri belirlenir.
6. Diğer Hansch tipi parametreler belirlenir.
7. MSA 3D-QSAR yapılandırılır.

Çakışmış hacim V_{ov} ve çakışmamış hacim V_{non} gibi moleküler parametreler moleküler şeklin kantitatif ölçümleri olarak hesaplanır. Bu 3D parametreleri Hansch analizinde kullanılan fizikokimyasal özellikler ile birlikte denenmiş 3D-QSAR modellerini ortaya çıkarmak için kullanılır [28].

2.1.3.4.4. Karşılaştırmalı Moleküler Şekil İçeren Analizler (CoMSIA)

Karşılaştırmalı Moleküler Şekil Analizi olarak adlandırılan ve Gerhard Klebe tarafından geliştirilen CoMSIA, CoMFA ile benzerlik gösterir. Fakat CoMFA da Lennard-jones ve Coulomb potansiyeli kullanılırken CoMSIA, hidrojen bağı, hidrofobisite, elektrostatik

ve sterik özellikleri tayin etmek için daha çok Gaussian fonksiyonunu kullanır [44]. Klasik CoMFA metoduna benzer olarak CoMSIA yaklaşımından elde edilen 3D-QSAR metodu aşağıda verilen üç basamakta özetlenebilir.

1. İlk olarak, incelenen bütün moleküller yapı bazlı yada alan bazlı olarak çakıştırılır.
2. Moleküllerin toplamını kapsayacak şekilde düzgün aralıklı ve dikdörtgen şekilli bir yüzey oluşturulmuştur. Bazı özelliklere sahip incelenen atom elektrostatik, sterik, hidrofobik, H-bağı verici veya alıcı özelliğini ölçmek için her örgü noktasına yerleştirilmiştir.
3. Sonuç olarak, alan örneklemesinden elde edilen sonuçlar test edilen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri ile birleştirilerek bir tablo içine yerleştirilir ve PLS son CoMSIA modelini elde etmek için uygulanır.

Genel olarak "leave-one-out cross-validation" tekniği CoMSIA modeli için kantitatif ölçüm aracı olarak kullanılabilir. CoMSIA da benzerlik farklı fizikokimyasal özelliklerin (sterik engel, kısmi atomik yük, bölgesel hidrofobik özellik ve H-bağı dönor yada akseptör özelliği) terimleri ile açıklanır. Mesafeye bağlı Gaussian tipi fonksiyon fizikokimyasal özelliklerin farklı türlerini hesaplamak için kullanılır. İndeks, $A_{EK,}$ ilgilenilen bileşikler ve prob atom arasında aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanır.

$$A_{F.K}^{q}(j) = -\sum_{i=1}^{n} \omega_{probe,k}\, \omega_{ik}\, e^{-\alpha r_{iq}^{2}} \qquad (2.12)$$

i: incelenen j molekülünün bütün atomlarının toplam indeksi; ω_{ik}: k atomunun fizikokimyasal özelliğinin gerçek değeri; $\omega_{prob\ k}$: +1 yüklü, 1Å yarıçaplı, +1 hidrofobisiteye sahip, H-bağı dönor ve akseptör özellikleri +1 olan prob atom; α: düzeltme faktörü; $r_{iq:}$ incelenen molekülün i atomunun ve yüzey noktası q daki prob atom arasındaki karşılıklı mesafe [45].

CoMFA ve CoMSIA metodlarına ek olarak, moleküler düzenlenmenin (moleküllerin üst üste çakıştırılmadığı) kullanılmadığı COMMA, WHIM ve EVA gibi yeni 3D-QSAR teknikleri geliştirilmiştir [27].

2.1.3.4.5. Karşılaştırmalı Moleküler Moment Analizi (CoMMA)

Karşılaştırmalı Moleküler Moment Analizi olarak adlandırılan CoMMA, ilaç-reseptör etkileşiminde molekülün şekli kadar onun kütle ve yük dağılımlarının da önemli olduğunu dikatte alan bir metottur ve CoMMA da moleküllerin üst üste çakıştırılması işlemi yapılmaz [46].

2.1.3.4.6. EVA

EVA (EigenVAlue) parametreleri deneysel IR ve Raman moleküler dönme ve öteleme frekanslarından elde edilir. Katsayı parametreleri molekülün dönme modlarının yerini tutan katsayılara dayanan vektörlerdir. CoMFA ve CoMSIA gibi EVA da üç boyutlu bilgileri içine alır. Bu yöntem CoMMA da olduğu gibi moleküler düzenlenme ve moleküllerin üst üste çakıştırılmasını dikkate almaz ve sadece moleküler konformasyonu dikkate alır [47].

2.1.3.4.7. WHIM

Weighted Holistic Invariant Molecular parametreler olarak adlandırılan WHIM Prof. Roberto Todeschini tarafından geliştirilen 3D-moleküler parametreleridir. WHIM parametreleri hacim, şekil, simetri ve atom dağılımları ile moleküler yapının tamamı hakkında bilgi verir. Üç boyutlu moleküler yapının en düşük enerjili konformeri x, y, z kordinatlarında hesaplanır. Fizikokimyasal özellikleri ve biyolojik aktiviteyi modellemede yüksek kapasiteye sahip bu parametreler QSAR çalışmalarına yeni bir boyut kazandırmıştır. Heterojen bileşikler için de kullanışlıdır [48].

2.1.3.4.8. ALMOND

ALMOND yapı-aktivite ilişkisini hızlı bir şekilde oluşturmak ve test etmek için, moleküler tanımlayıcıların yeni bir üretim şeklini ve istatistiksel bir alan sunar. Geleneksel QSAR metotlarında fonksiyonel grupların belirlenmesi ve moleküllerin üst üste çakıştırılması çok zaman alan işlemlerdir. Molekülleri süperimpoz etmeye ihtiyaç duymaksızın 3D QSAR modelleri oluşturmaktadır. ALMOND hızlıdır ve daha objektif olarak daha karmaşık metotların tahmin gücüne sahip olur. ALMOND ve tanımlayıcıları farmakoforik bölgelerin iç geometriksel ilişkisini temsil ettiği için,

farmakodinamik özelliklerin tahmini için yararlıdır(yani spesifik reseptör-ligand etkileşimi). Avantajları şunlardır:

- Diğerlerinin aksine ilk düzenleme gerekmediği için ALMOND' un 3D QSAR analizi kısa zamanda yapılabilir.
- Klasik oto korelasyon metotlarından farklı olarak ALMOND tanımlayıcıları, orijinal bilgilerin yeniden kurulmasına izin verir [49].

2.1.3.5. 4D-QSAR

Hopfinger 1997 yılında 3D-QSAR modeline dördüncü boyutu kazandırdı ve 4D-QSAR analizi terimini ortaya çıkardı. Bu metodun CoMFA dan başlıca farkı, konformasyonları eşleştirme işlemi yaparak, biyolojik aktivite bilgileri ile moleküler yapıların bir setinden geliştirilen modelde hem moleküler konformerleri hemde moleküllerin üst üste çakışması incelemelerini birleştirmesidir. 4D-QSAR analizinin dördüncü boyutu eşleştirme ortalamasından kaynaklanır. Bu metoda göre, çoğu 3D-QSAR metodlarından farklı olarak, aktif konformasyon minimum enerjili konformer değildir. Sistematik konformasyonel araştırma yerine, konformasyonel eşleştirme özelliklerini belirlemek için MDS (multi-temperature molecular dynamics) yi kullanır. Minimum enerjili konformerin 2Kcal/mol içinde olan tüm konformerleri çalışılan bileşik serisindeki her bir bileşiğin en aktif konformeri olarak tanımlanır. Düşük enejili konformerlerin bu serisi en iyi sonucu veren 3D-QSAR modellerinde ayrı ayrı hesaplanır. Moleküler çakışma problemi benzer örnekleme ve hesaplama tekniği ile çözülmüştür. Her bileşiğin konformerleri, CoMFA metodunda olduğu gibi, en iyi çakışmayı bulmak için daha önceden belirlenmiş dikdörtgen şekilli bir yüzeye yerleştirilir ve 3D parametreleri bilgisayarda hesaplanır, daha sonra PLS teknikleri kullanılarak biyolojik aktivite ile korelasyonu yapılır. 3D-QSAR modelleri PLS tekniği ile ortaya çıkarılmıştır. Bu metot en iyi çakışmayı sonuçlandırana kadar tekrar edilir. Aktif konformer, aktivite değerini en iyi veren, uygun 3D-QSAR modelinden seçilir. Bu metot 3D-QSAR modellerini geliştirmek için kullanılmıştır [28].

Vedani son yıllarda QUASAR olarak adlandırılan paket programda 4D-QSAR yaklaşımını ortaya çıkarmıştır. Vedani ve grubuna göre bu program, çok yönlü konformasyonların etkilerinin birleştirilmesi ile, 4D-QSAR kavramlarını kullanır.Bu

metot özellikle, ligandın reseptöre bağlanma serbest enerjisi tahmin edilirken, reseptör yapısı bilinmediği zamanlarda kullanışlıdır [50].

2.1.3.6. Moleküler Modelleme ve QSAR

Moleküler modelleme, bilgisayarlı kimya ve grafiksel tasarım teknikleri kullanılarak moleküler yapı ve özellikleri araştırmak için kullanılan bir tekniktir [51]. Moleküler modelleme yaklaşımları, bilgisayarlı analiz ve interaktif tasarım olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Modern moleküler modelleme yaklaşımlarından en önemli üçü, yapı analizi, homolog modelleme ve etkileşimdir. Aslında en iyi modelleme teknikleri, moleküler dinamik, moleküler mekanik ve kuantum mekanik olmak üzere üç temel sınıfa ayrılır [52].

Çoğu moleküler modelleme çalışmaları üç basamak içerir. İlk adımda moleküler içi ve moleküller arası etkileşimleri açıklamak için bir model seçilir. Moleküler modellemede kullanılan en genel iki model QM ve MM hesaplamaları ile elde edilir. Bu modeller, hesaplanan sistemde moleküllerin ve atomların enerji düzenlemesine imkan tanır ve bu modeller atom ve moleküllerin pozisyonundaki değişimlerin sistemin enerjisini nasıl değiştirdiğini belirlemeyi sağlar. Moleküler modelleme çalışmalarının ikinci basamağında konformasyonel araştırma, Monte Carlo Simülasyonu veya moleküler dinamik hesaplaması yapılır. Son olarak hesaplama sonuçları analiz edilir. Sadece özellikler hesaplanmaz aynı zamanda uygun bir biçimde gerçekleştirilmesini yapar.

Kısaca moleküler modellemeye başlamak için üç ana metot kullanılır.

1. İlk olarak, özellikle bağ açısı ve bağ uzunlukları gibi geometrik özellikler yapılandırılır.

2. Molekül optimize edilerek uygun geometriye sahip olan fragmentler ortaya çıkarılır.

3. X-ışınları kristalografisi, nötron difraksiyonu veya NMR gibi fiziksel deney sonuçlarından elde edilen bilgiler kullanılarak yapılandırma işlemi yapılır.

Basit olarak moleküler modelleme ya moleküler ve biyolojik özellikleri tahmin eden yada molekülleri ve moleküler sistemleri analiz edebilen, deneysel bilgilere ve teorik kimyasal metotlara dayanan bir bilgisayar tekniği olarak düşünülebilir. Geçerli mevcut teknikler biyolojik aktiviteden sorumlu olan hidrofobisite, atomun ve molekülün elektronik özellikleri, molekülün geometrisi gibi özellikleri açıklar. Bütün bu özellikler ilaç tasarımında yapı-aktivite ilişkisini anlamakta önemlidir. SYBYL, AMBER, DOCK, MODELER ve RasMol moleküler modellemede en çok kullanılan programlardır [53].

2.1.4. Biyoalıcı İle İlaç Molekülün Etkileşim Mekanizması

Biyolojik aktivite, incelenen molekül ve biyoalıcının etkileşimi ile doğrudan ilişkilidir. Bu etkileşimin mekanizması oldukça karmaşık olduğu gibi biyokimyanın en zor problemlerinden birisidir. Biyoalıcılar hakkındaki bilgiler genellikle sınırlıdır ve ilaç molekülleri ile etkileşimleri, metabolizma gibi harici etkilerden dolayı oldukça karmaşıktır. Bu problem, ilaç-biyoalıcı etkileşiminin her bir kademesinde değişik biyolojik yöntemlere ve fizikokimyasal metotlara başvurmakla çözülebilir. Fakat, genel olarak bu yol çok uzun ve çözülmesi zordur. Diğer taraftan bilinen moleküler yapı ve maddelerin biyolojik aktiviteleri üzerine oldukça fazla miktarda deneysel bilgiler mevcuttur. İlaç-biyoalıcı etkileşiminin biyomekanizmasını dikkate almadan, bu probleme aktif ve inaktif bileşikleri deneysel metotlarla tespit ederek aralarındaki benzerlikleri ve farklılıkları açıklayan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardaki bilgilere dayanarak, aktiviteden sorumlu bileşiklerin temel özelliklerine karar verilebilir ve biyolojik aktivite için bazı tahmini kurallar formüllendirilebilir.

Kullanılan QSAR metotlarında problemin en zor kısmı, biyoalıcı ile ilaç molekülünün etkileşim mekanizmasını net olarak ortaya koyamamasıdır. Bu nedenle, ilaç-biyoalıcı etkileşim mekanizması bilinmeyen bir kapalı kutu gibi düşünülebilir. Sadece bu kapalı kutudaki girdiler ve çıktılar analiz edilebilir ve ayrıntılı olarak karşılaştırılabilir. Bu işlemde, çıktılar, biyolojik aktivite olarak tanımlanan deneysel olarak belirlenmiş kantitatif biyoalıcı-ilaç molekülü etkileşimidir. Bu kapalı kutu için girdinin kesinliği daha da azdır. Hakikaten molekülün hangi tür özelliklerinin biyolojik aktivite formülünde kullanılacağı belirli değildir.

Molekülün hangi tür özelliklerinin biyolojik aktivite formülünde kullanılacağı belirli olmadığından incelenecek girdilerin kesinliği azdır. Birçok QSAR yaklaşımında, moleküler modelleme metodu bilgisayar hesaplamalarında kullanıldı (topolojik indisler, moleküler grafikler kartezyen koordinatlar atomik yükler bağ mertebesi bağ uzunlukları gibi). Molekülü tanımlayan bu metotlar genellikle biyolojik aktiviteyi doğru şekilde tahmin edecek kadar etkili değildirler. Tanımlama biçiminin parametreleri genellikle fiziksel ve kimyasal değişkenlere gereksinim duyarlar. Bu parametreleri kimyacılar geçmiş deneyimlerine dayanarak doğrudan kullanamazlar ve direkt olarak yeni bileşiklere uygulayamazlar. Bilgisayar hesaplamalarıyla QSAR' da çözüm üretmek bu yüzden anlamlı ve temel gereksinimdir. QSAR metotlarının ana problemi doğru ve yeterli parametreleri bularak genel ve hassas biyolojik aktivite tahmininde bulunmasındaki zorluğudur.

2D-QSAR analizi üzerinde çok çalışılmış bir alandır. Moleküler parametrelerin değişik türlerinin yüzlercesini içeren QSAR çalışmaları, birbirini izleyen uygun metotların sürekli geliştirilmeleri ile hızla artmaktadır. Biyoalıcının üç boyutlu yapısının bilindiği durumlarda bağımsız olarak geliştirilen QSAR eşitliği, bağlanma bölgesinin polar ve apolar özelliklerini yansıtır.

Bununla birlikte, 2D-QSAR çalışmalarında, analiz yapmak için moleküllerin üç boyutlu yapıları hakkında hiçbir bilgi gerekmez. Bilgisayarların gücünün düşük olduğu günlerde bu bir avantajdı. Ancak bilinen bir molekül serisinden bilinmeyen molekül serisine extrapolasyon yapmak zordur.

Moleküler parametreler, genellikle QSAR analizinin bir parçası olarak modern kuantum kimya hesaplamalarından elde edilir. Mesela, özel bir atomda en yüksek enerjili dolu orbitaldeki (HOMO) veya en düşük enerjili boş orbitaldeki (LUMO) kısmi atomik katsayılar biyolojik aktivite ile ilişkili olabilir. Bu metotlar üç boyutlu bir yapı gerektirmemelerine rağmen, moleküler parametreler uzaydaki özelliklerin tanımlayıcıları değildirler. Bu yetersizliklerin üstesinden gelmek için 3D-QSAR metotları geliştirilmiştir [54-58]. 3D-QSAR metotları önceden ölçülmüş veya hesaplanmış sübstitüent değişkenlerinin tablosuna bağlı değildir, fakat bunun yerine analizdeki bütün moleküllerin özelliklerini dikkate alırlar. Sonuç olarak yeni moleküller

analize daha kolay dahil edilirler. Bunun yanı sıra, hem Hansch eşitliği hem de 3D-QSAR metotları aynı özellikleri tanımlayabilirler ve tanımlayıcı modelleri verebilirler. Bu yaklaşımlara bir yenilik ise, Güzel, Y. tarafından geliştirilen ve ilk kez bu çalışmada kullanılan CoMCET metodu ile moleküllerin üç boyutlu elektronik topolojik özellikleri (yük, atomlar arası mesafe, bağ mertebesi, bağ uzunluğu vs.) dikkate alınarak aktiviteden sorumlu Pha ve onun etrafında bulunan ve aktivite değerlerini artıran, AG veya azaltan, APS gruplarının belirlenmesidir.

2.1.5. QSAR Yöntemi Olarak CoMCET Programı

TIBO türevlerinde incelenen bileşiklerin deneysel aktiviteleri kaynaklardan toplanarak molekül serisi belirlenmiştir. Moleküllerin konformasyonları dikkate alınarak "Spartan Pro 1x" programında kuantum kimya hesaplamaları yapılmıştır. Bu sonuçlar CoMCET programında ele alınarak her bir konformere ait elektronik özellikler, molekülün üç boyutta sayısal bir gösterimi olan ETMC matrisinde gösterilmiştir. Matrislerin karşılaştırmasıyla aktiviteden sorumlu farmakofor, Pha, belirlenerek, Pha yı bulunduran konformerler için aktiviteyi azaltan grup, APS ve aktiviteyi artıran, AG gruplarına ait torsiyon açıları, Pha'den uzaklıkları ve bu grupların etkin katsayı değerleri bulunur. Bu karakteristik özellikler, Pha'in yanında aktivitenin değerine etki eder ve onun nicel olarak incelenmesine imkan sağlar. CoMCET programı ile elde edilen sonuçlar istatistik hesaplamalarda değerlendirilerek 3D-QSAR incelemeleri tamamlanır. Biyoalıcının moleküllerle olan etkileşim mekanizması bu programın sunduğu 3D-QSAR sonuçlarından sağlanır ve onun yapısı hakkında ön bilgiler elde edilir.

2.1.6. Farmakofor Tanımlamasına Genel Bakış

İlaç tasarımında farmakofor (Pha) terimi ana kavramlardan biridir. Reseptörün üç boyutlu yapısı bilinmediği zaman farmakofor tanımlaması, yeni farmakolojik ilaçların rasyonel tasarımında bir anahtardır. Pha modelleri, reseptör yapıları deneysel olarak açıklanamadığı zaman reseptör-ligand etkileşimini açıklamada kimyacılara yardım eder [59].

Farmakofor kavramı Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımında, (CADD- Computer-Assisted Drug Design), reseptör veya enzim ile etkileşen çeşitli moleküllerdeki genel üç boyutlu özelliklerin araştırılmasında kullanılır [60].

Farmakofor terimi 1900' lerin başında Ehrlich tarafından ortaya çıkarılmış ve ilaç aktivitesinden sorumlu temel özellikleri taşıyan moleküler iskelet ile ilgili olduğu ifade edilmiştir. Günümüzde ise Pha terimi üç boyutlu moleküler yapılara uygulandığında farklı bir anlam kazanır çünkü 3D farmakofor, özellikle kimyasal özellik (fonksiyonel gruplar) ile uzaydaki düzenlenmelerin bir toplamı olarak tanımlanır [61].

Pha, araştırmacılara bağlı olarak çeşitli şekillerde tanımlanmıştır. Ancak Pha çoğunlukla, kesin bir biyolojik aktivite sağlamak zorunda olan bileşiğin, kimyasal, yapısal ve fiziksel özelliklerinin kombinasyonlarını kapsayan bir grup özelliği olarak ifade edilir [62].

Probleme ilk yaklaşım olarak bu tanım kullanışlı olabilir. Bununla birlikte EC metodu ve bu alandaki son çalışmalar göstermiştir ki, Pha nın yukarıdaki tanımı iyi bir aktivite tahminini yapmak için yetersizdir. EC metotta Pha tanımlaması işlemi QSAR yaklaşımında kullanılandan daha farklıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Pha dışındaki bazı atom gruplarınında (out-of-Pha=OOP) aktiviteye önemli derecede etki ettiğini göstermiştir. Bu gruplarda biyoalıcılar ile önemli derecede etkileşime girmektedir.

I.B.Bersuker EC metodunda, Pha nın tanımını aşağıdaki üç önemli aşamada göstermiştir.

1- Pha sadece atomlar ile değil moleküldeki atomların elektronik özellikleri ile de ilgilidir. Bilindiği gibi farklı bileşiklerde, aynı atomlar için farklı ve farklı atomlar için aynı olabilen elektronik özellikler olabilir.

2- Pha nın geometrik parametreleri ve elektronik özelliklerinin her ikisi de aktif bir bileşikten diğerine belirli sınırlar içerisinde değişir ve aktivite bu değişikliklerin (Pha esnekliği) bir fonksiyonu olabilir.

3- Pha aktivitenin tanımlanmasında gereklidir fakat tek başına yeterli değildir. Pha nın olmasına rağmen aktivite Pha dışındaki gruplar tarafından azaltılabilir (APS) yada artırılabilir (AG). Bu gruplar, Pha nın biyoalıcı ile uygun etkileşimini engelleyen APS (A.Dimoglo çalışmalarında APS grubunu anti farmakofor grup olarak tanımlamıştır) ve moleküldeki hidrofobisite gibi özellikleri sağlayan AG gruplarıdır [16].

Pha'nın belirlenmesi için bu tanım temel olarak alınır. İlaç moleküllerinde, konformerleri, geometrisi ve elektronik özellikleri önemlidir. Kantitatif biyolojik aktivite tahmini regresyon analizi ve molekülün özelliklerinin değerlendirilmesi ile yapılırken, EC metodunda ise Pha belirlenmesi, kuantum kimya hesaplamalarından elde edilen moleküler özelliklerin bilgisayarla matriks haline getirilmesi ile yapılır.

Genelde, Pha, farklı bileşiklerin bir serisinde gözlemlenmiş biyolojik aktivitenin nedenini anlamak ve daha aktif bileşiklerin tasarımına yardımcı olmak için kullanılır. [63-67].

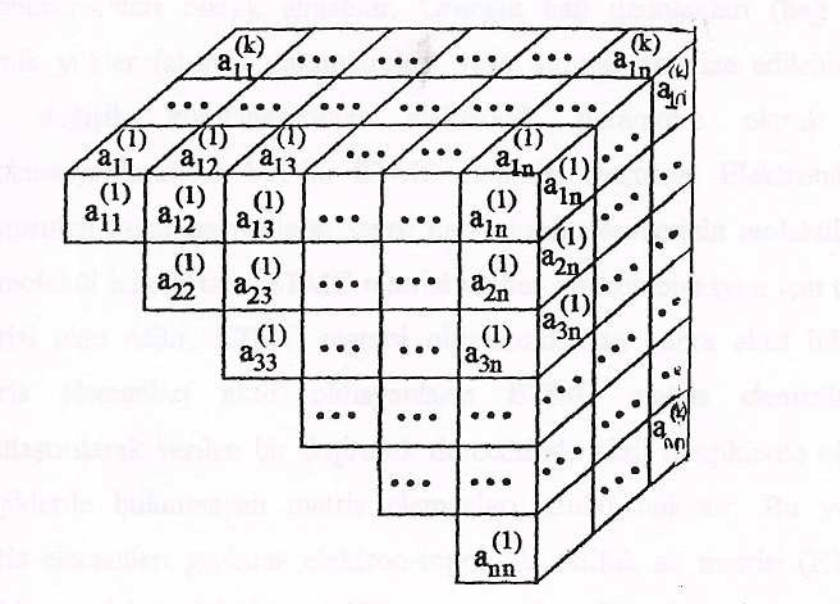
Enzimler veya biyoalıcılar hakkında yeterli bilgi bulunmadığından ve bunların özelliklerini belirlemek zor olduğundan, önemli stereo-elektronik parametreleri belirlemek için ilaç özelliği gösteren bir seri bileşiğin karşılaştırmalı yapı-aktivite ilişkisine dikkate alınması çalışmaları kolaylaştırır. Bu durumda moleküler modelleme yaklaşımı, bilinen aktif/inaktif moleküllerin yapısal özelliklerinin ayrıntılandırılmış analizinden oluşur ve bilinmeyen biyoalıcı bölgesinin yapısı elde edilen parametrelerin yorumlanması ile açıklanır. Bu problemleri çözmek için çeşitli metotlar vardır.

Pha tanımlamak için kullanılan birçok yeni metot, ilaç-biyoalıcı etkileşim bölgesinin hesaplamalarını içerirler. Martin ve grubu tarafından geliştirilen DİSCO (Distance Comparison) adlı bir program bu metotlara örnek olarak verilebilir. Bu programın ilk adımında temsili bileşik grubu seçilir. Daha sonra her bir bileşiğin düşük enerjili konformerini bulmak için bir konformasyonal analiz uygulanır. Daha sonra her bir bileşik için farmakofor grubu ile ilgili özellikler hesaplanır. DISCO'nun önemli bir özelliği hidrojen bağı yapabilen ve yapamayan bölgelerinin hesaplanmasıdır [68].

Ticari moleküler modelleme programlarına bir ek olarak, ChemX programının içerisinde farmakofor haritalandırma yöntemi kullanıma hazırdır. Bu yaklaşım bilinen bir farmakofor tanımı işlemini takip eder. İlk önce, seçilen molekül serisinde düşük enerjili konformerleri belirlemek için konformasyonal analiz yapılır. Daha sonraki adım ise hidrojen bağı yapabilen ve yapamayan bölgelerle, pozitif yüklü atomlar ve aromatik halka merkezleri olan potansiyel Pha noktaları belirlenir. Bu işlem sırasında, nokta çiftleri (mesafe anahtarı) ile sayısal bilgiler ve noktalar arası ilişkiler arasındaki mesafeler hesaplanır (formül anahtarı). Pha belirlenmesi mesafe ve formül anahtarlarının araştırılmasıyla tamamlanır. Daha sonra her bileşiğin en az bir konformeri bu Pha'lerle karşılaştırılır [69].

Bu tezin başlangıç noktası olarak sunulan, Pha tanımlama metotlarından bir tanesi de elektron topolojik yaklaşımdır [70-71]. Bu yaklaşımda, bir molekülün geometrik ve elektronik özellikleri bir matris içinde tanımlanır. Her bir molekül için, bir elektron topolojik matris, sadece konformasyonal analizinden seçilen bir konformere dayanarak yapılır. Elektron topolojik matris diyagonal elemanları ile bir elektronik yapısal parametre içeren gerekli atomlar arası mesafe matrisidir. Kimyasal olarak bağlı olan iki atom için non-diyagonal elemanları bağa ait (bağ sırası, Wieberg indisi, bağ enerjisi vb.) bilgileri depolamak için kullanılır. Bir seride aktif bileşikler için matrisler daha sonra, inaktif bileşiklerde bulunmayan ortak özellikleri bulmak için karşılaştırılırlar. Bu ortak özellikler aktivitenin elektron topolojik alt matrisinden çıkan Pha ile temsil edilir. Pha'nın sonuçlarının incelenen aktiviteyi temsil ettiği öne sürülür.

Konformasyon analizi yapılan elektronik yapısı hesaplanan ve deneysel biyolojik aktivitesi bilinen bileşik serisinin Elektron-Topolojik yöntemle incelenmesi şu şekildedir.



Şekil 2.2. Üç Boyutlu Elektron-Topolojik (Three Dimensional-ETMC TDETMC).

Şekil 2.2' de görüldüğü gibi her bir molekülün Elektron-Topolojik Uygunluk Matrisi (ETMC) ya da üç boyutlu ETMC (TDETMC) matrisi hazırlanır. ETMC matrisinin her biri köşegen elemanlarına (ay^a^*) göre simetrik olduğundan şekilde sadece matrisin üst yansı gösterilmiştir. Moleküldeki atom sayısı n ise bağımsız elemanların toplam sayısı n(n+l)/2' dir. TDETMC matrisinde ETMC matrisinin sayısı (m) elektronik parametrelerin seçimine bağlıdır. Molekülün elektronik özelliklerini tanımlayan atomik yükler valens aktiviteleri polarize edilebilirlik ve HOMO-LUMO enerjileri gibi atomik parametreler köşegen elemanları a^ (i=l 2 3...n, ve k=l 2 3....m) olarak seçilir. Köşegen dışı elemanlar (a^iki çeşittir, a. Eğer i ve j birbirine kimyasal bağ ile bağlı iki komşu atomu gösteriyor ise a^, polarize edilebilirlik, bağ mertebesi (Wiberg indeks) ve bağ enerjisi (toplam kovalent iyonik) gibi i-j bağının elektronik parametrelerinden birisi olabilir. b. i ve j birbirine kimyasal bağ ile bağlı olmayan atomları gösterir ise, o zaman aj/^Rji^ atomlar arası uzaklığı gösterir. Böylece her matris hem elektronik (aij) hem de geometrik parametreyi (Ry) içerir.

Bir molekülün belli bir konformasyonu için geometrik parametrelerin sabit olmasına karşın elektronik parametreler atomik ve bağ parametrelerinin değişik kombinasyonları olarak alınabilir. Örneğin bağ uzunlukları (bağ parametresi) ile atomik yükler (atomik parametreler) veya atomik polarize edilebilirlik-bağ enerjisi

gibi değişik kombinasyonlar elektronik parametre olarak alınabilir. Bu kombinasyonların her biri bir ETMC matrisini oluşturur. Elektronik parametre için oluşturulan kombinasyonların sayısı m ve incelenen serinin molekül sayısı n ise her bir molekül için m tane ETMC matrisi ve her bir kombinasyon için de n tane ETMC matrisi elde edilir. ETMC matrisi oluşturulduktan sonra aktif bileşiklerin ETMC matris elemanları aktif olmayanların ETMC matris elemanları ile tek-tek karşılaştırılarak verilen bir doğruluk derecesinde aktif bileşiklerde olan ancak inaktif bileşiklerde bulunmayan matris elemanları grubu bulunur. Bu yolla elde edilen matris elemanları grubuna elektron-topolojik aktiflik alt matrisi (ETSA) adı verilir. ETSA matrisi molekülün aktiflikten sorumlu olan elektron-topolojik fragmentini temsil eder.

Şayet m>l ise ETSA matrisini belirleme işlemi m defa tekrarlanmalıdır. Bu yolla elde edilen ETSA matrisleri aynı ya da farklı olabilir. Bunlardan bazıları daha fazla bilgi verebilir ve aktif bileşiklerin inaktif bileşiklerden daha iyi ayrılmasını sağlar. Bu nedenle incelenen bileşik serisinin analizinde en fazla bilgi ihtiva eden ETSA matrislerinin elektronik ve geometrik parametreleri kullanılır.

Aktivite kantitatif olarak biliniyorsa incelenen seri belli bir aktivite değerinden itibaren ikiye bölünür. Bu değerin üstündekiler aktif altındakiler inaktif olarak kabul edilir. Her grup için ETSA matrisi bulunur. Bulunan ETSA matrislerinin matris elemanlarının karşılaştırılması ile aktivite ETSA parametrelerinin bir fonksiyonu olarak ifade edilir. Bir çok problem bu metodun en basit versiyonu ile çözülmüştür. Bu basit versiyon bir bütün halinde bu yaklaşımın ana özelliklerinin faydasını şu uygulamalarla açıklamıştır; misk kokusunun çıkışı [72-73], sarımsak aktivitesi [74-75], et kokusu [76-77], thymidine fosforilasin inhibe aktivitesi [78-79], bitki büyüme düzenleyicisi aktivitesi [80], dibenzo [a,d] sikloalkeniminlerin bir serisinin yapı-antagonist aktivitesi [79], glikolik asit oksidaz'ın inhibe aktivitesi [81], sandal ağacı kokusu [82], kehribar kokusu [83] ve benzerleri.

Bu çalışmaların çoğunluğunda ana hedef, Pha'i açıklamaktır. Pha kavramının değeri, eğer aktivite tahmininin kantitatif bir ölçüsü ile tanımlanırsa veya en azından büyüklük sırasına dizilirse anlamlı bir şekilde artar. Diğer araştırmaların arasından anlatılanlar bu incelemede yapılmıştır.

Bu çalışmada TIBO türevlerinin aktiviteleri bir QSAR tekniği olan CoMCET metodu ile incelenmiştir. Çalışılan ilk seride 70 bileşikten 65’ i aktif, 5’ i inaktif bulunmuş, ikinci seride incelenen 38 bileşikten ise hepsi aktif bulunmuştur.

BÖLÜM 3

YÖNTEM

3.1. Materyal

Bu çalışmada:

1) Spartan Pro 1X software paket programında kuantum kimyasal hesaplamalar yapılmıştır. Bu programda;
   1a. Moleküler Mekanik hesaplamalar,
   1b. Kuantum kimyasal hesaplamalar,

2) Güzel tarafından geliştirilen CoMCET içerisinde;
   2a. Her bir konformerin topolojisini üç boyutlu olarak temsil eden konformerlerin topolojik matrisleri (Electron Topologic Matrix of Conformers, ETMC) çıkartan program,
   2b. ETMC matrislerinin süperpozisyona göre yeniden düzenleyen program,
   2c. Benzeşen atom gruplarından muhtemel Pha'leri ve buna göre AG ve APS grupları belirleyen program,

kullanılmıştır.

Tüm programlar için Pentium(R)-4 CPU 3.20 GHz, 1GB RAM bilgisayar kullanıldı.

3.2. Metot

Spartan Pro.1x programında molekül iskeletlerinin çizimi ve iskelet dinamizmine göre en düşük enerji halleri minimize edilerek molekül yapılarının çıkartılması.

Moleküler Mekanik, MMFF, metoduyla uygun konformerlerin belirlenmesi.

Programda bulunan ''Align'' anahtar kelimesi ile moleküller üst üste çakıştırılarak molekülün aynı yapıya sahip yüksek enerjili konformerleri silinir.

Daha sonra silinme işleminden sonra kalan konformerlerin kuantum kimya hesaplamalarırı Semi-empirik AM1 metoduyla yapılır. Hesaplama sonucunda, oda sıcaklığında düşük enerjili konformerler seçilir (örneğin göreceli entalpi değeri 1cal'den büyük olanlar silinir).

Uygun atomlar tekrar ''align'' yapılarak benzer veya az farklı konformerler işlem dışı bırakılır.

Biyolojik aktivite gösteren moleküllerin biyoalıcılar ile etkileşmesinde aktiflik mekanizmalarının açıklanması ve aktif fragmentin çıkartılması için yukarıda belirtilen beş kademedeki Spartan paket programı kullanılmasından sonra seri bileşiklerin incelenmesi için CoMCET metodu kullanılır.

Uygun elektron konformasyonal matris (ETMC) oluşturulur ve düzenlenir.

ETMC'lerin referans konformere bağlı olarak karşılaştırılır.

Pha'ler belirlenir.

Pha'lere bağlı olarak, her bir Pha için bir veya birden fazla AG'nin ve APS bulunur.

Regresyon analiz değerlerine göre en uygun tek bir Pha ve onun AG ve APS'leri sonuçlandırılır

Aktivitenin Elektron Konformasyonal alt matrisi ("Electron Conformer Sub-Matrix"; ECSA) ile Pha, AG ve APS grupları çıkartılır.

Denenmemiş yeni bir molekül için Pha, AG ve APS grupların etkisi ile aktivite hesaplanır.

3.2.1. Konformasyon Analiz İşlemi

Moleküllerin konformasyon analizi Spartan paket programındaki moleküler mekanik, MMFF, metodu ile yapılır. Moleküler Mekanik, bir molekülün konformasyon enerjisini

ve yapısını çıkarmak için kullanılan hesap metodudur. Bu metotta molekülün toplam potansiyel enerjisini minimum yapan molekül yapısı bulunur. Moleküldeki atomlar arasında mümkün olan tüm karşılıklı etkileşimler dikkate alınarak hesaplamalar yapılır. Kullanılan program oldukça hızlıdır ve enzimler gibi büyük yapılı sistemler için dahi tepkime ısısı ve konformasyon kararlılıkları gibi nicelikler kolaylıkla hesaplanabilir. Ayrıca elektronik yapıya bağlı olan özellikler ya da elektronik yapı hakkında bilgi edinilebilir.

Molekülün konformasyon enerjisi, mekanik model esas alınarak mümkün olan etkileşme enerjilerinin (Van der Waals, dönme, elektrostatik, hidrojen bağı, valens bağı, valens açısı gerilme enerjileri) toplamı şeklindedir.

a) Van-der Waals etkileşim enerjisi;

Lennard-Jones (3.1) ya da Buckingham (3.2) olarak bilinen potansiyelle belirlenir.

$$U_W = -A / r^6 + B / r^{12} \tag{3.1}$$

$$U_W = -A / r^6 + Be^{-Cr} \tag{3.2}$$

Burada A,B,C ampirik parametrelerdir. r; Van-der Waals yarıçapıdır. Her iki ifadede birinci terim çekmeyi, ikinci terim ise itmeyi karakterize etmektedir.

b) Dönme enerjisi;

$$U_d = \frac{U_0}{2}(1 \pm n\cos\phi) \tag{3.3}$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada U_0 potansiyel engelin yüksekliğini karakterize eden ampirik parametre, ϕ iki yüzlü dönme açısı, n ise atom elektronlarının kendi etrafında dönmesi ile oluşan valens halleri ile ilgili bir parametre, ± işaretleri ise başlangıç konformasyonunun seçilmesi ile ilgilidir.

c) Elektrostatik enerji;

$$U_{el} = K \sum \frac{q_i \, q_j}{\varepsilon \, r_{ij}} \tag{3.4}$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada q_i ve q_j karşılıklı etkileşen atomların yükleri, r_{ij} onlar arasındaki uzaklık, ε ise molekülün yer aldığı ortamın (di elektrik) katsayısı, K ise angistrom ile ölçüldüğünde enerjinin kcal/mol ile ifade edilmesi için gereken dönüşüm parametresidir. (K=232)

d) Hidrojen bağının enerjisi;

Morse potansiyeli olarak bilinen,

$$U_{hb} = D[1 - \exp(-c\Delta r)]^2 - D \tag{3.5}$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada D hidrojen bağının ayrışma enerjisi (dissosiasyon) enerjisi,

$$\Delta r = r - r_0 \tag{3.6}$$

olup r_0 hidrojen bağının denge halindeki uzunluğu, r herhangi bir andaki uzunluğu (uzanımı), c ise ampirik bir parametredir.

Birçok organik ve biyolojik moleküller makro moleküller bileşiklerde molekül içi hidrojen bağları mevcuttur. Bu bağların enerjileri de molekülün toplam enerjisini (konformasyon enerjisini) etkilemektedir.

e) Valens açısı enerjisi;

$$U_{açı} = \sum_{i=1}^{N_0} C_i \, (\alpha_1 - \alpha_1^0)^2 \tag{3.7}$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada C_i uygun esneklik katsayısı, N_0 valens açılarının sayısı, C_i ve α_1^0'ler ampirik parametrelerdir.

f) Valens bağı enerjisi;

$$U_{vb} = \sum K_i \, (r_i - r_i^0)^2 \tag{3.8}$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada r^0 ve r kimyasal bağ uzunluklarının ideal ve gerçek değerleri, K_i esneklik katsayısı, K_i ve r_i ampirik parametrelerdir. Molekülde titreşim hareketinin olmaması halinde valens açılarının ve valens bağ uzunluklarının sabit kaldığı söylenir. Bu enerjilerin toplamı, molekülün konformasyon enerjisini verir.

$$U = U_W + U_d + U_{el} + U_{hb} + U_{tit} \, (U_{va} + U_{vb}) \tag{3.9}$$

3.2.2. Kuantum Kimyası Hesaplamaları

Moleküler mekanik hesaplamaların ardından bütün moleküller için çalışılacak konformerler tespit edildikten sonra bu konformerler Semi-ampirik programında Austin Model-1 (AM1) metodu ile tekrar hesaba alındı. Ardından göreceli olarak, toplam enerjileri <1 olan konformerlerin sonuçları *.txt dosyaları halinde farklı olarak kaydedildi.

Bu çalışmada *.txt dosyalarındaki bilgiler içerisinden atomların yükleri ve kartezyen koordinatları, moleküle ait enerjiler ET-matrisine dönüştürüldü. Bu matris değerleri, moleküllerin karşılaştırma ile aktif fragmentinin bulunması için kullanıldı. Bir molekülün detaylı yapısı kuantum mekaniksel metotla incelenir. Dolayısıyla molekül için, Schrödinger denkleminin çözülmesi gerekir. Fakat Schrödinger denklemi, yalnız hidrojen atomu ve ona benzer iyonlar için hassas çözülebilir.
İkiden fazla elektrona sahip atomların veya kuantum mekaniksel sistemlerin çözümü için Schrödinger denkleminin hassas çözümü mümkün değildir. Bunun için simulasyon metotlar kullanılmaktadır. Örneğin; N elektronlu atom için Hamilton operatörü;

$$H = - \frac{h^2}{2m} \sum_{i=1}^{N} \nabla_i^2 - Ze^2 \sum_{i=1}^{N} \frac{1}{r_i} + e^2 \sum_{i>j}^{N} \sum_{j=1}^{N} \frac{1}{r_{ij}} + R \tag{3.10}$$

şeklinde verilmektedir. Burada Z; çekirdek yükü, e; elektron yükü, m; atom kütlesi, ∇_i^2; ise koordinatlara bağlı olup ikinci mertebeden diferansiyel operatörlerinin toplamını göstermektedir. Atomun tam hareketi dikkate alınmamıştır. Denklem (3.10)' daki birinci terim elektronların kinetik, ikinci ve üçüncü terimler ise elektronların atom çekirdeği ve birbirleri arasındaki karşılıklı etki enerjisinin operatörleridir. R ise relativistik etkileri dikkate alan terimdir. Deney verileri göstermiştir ki; dış alan etkimediğinde hafif atomlar için relativistik etkiler dikkate alınmayabilir. Bu sebepten izole olmuş atomlar için relativistik olmayan Schrödinger denklemi genel halde,

$$H\Psi = E\Psi$$

$$\left\{-\frac{h^2}{2m}\sum_{i=1}^{N}\nabla_i^2 - Ze^2\sum_{i=1}^{N}\frac{1}{r_i} + e^2\sum_{i>j}^{N}\sum_{j=1}^{N}\frac{1}{r_{ij}}\right\} \quad \Psi\left(r_1, r_2, ...r_N, \sigma_1, \sigma_2, ..., \sigma_N\right)$$

$$= E\Psi\left(r_1, r_2, ...r_N, \sigma_1, \sigma_2, ..., \sigma_N\right) \qquad (3.11)$$

şeklinde yazılabilir. Burada r; x,y,z koordinatlarını, N moleküldeki elektronların sayısını, σ_N ise çekirdeklerin sayısını göstermektedir. Atomun hal fonksiyonu Ψ (r_1, r_2,.....r_N, $\sigma_1, \sigma_2, \ldots \sigma_N$) elektronların 3N sayıda uzay ve N sayıda spin koordinatları ile ilgilidir. Atomun yapısı tüm karşılıklı etkilere bağlıdır. Her bir elektronun durumu ise, çekirdeğin yanı sıra N-1 elektronun durumuna da bağlıdır. (3.11) denkleminin çözülmesi, atomun E enerjisinin ve Ψ hal fonksiyonunun bulunmasına, bunların bilinmesi ise atomu karakterize eden tüm parametrelerin bilinmesine imkan vermektedir.

Spartan paket programında AM1 metodu kullanılarak her bir bileşiğin, HOMO-LUMO enerji ve katsayıları, atomlar arası yoğunlukları ve atom yükleri, elektronik yükler ve bileşiğin toplam enerjisi gibi elektronik yapı parametreleri aşağıda gösterilen bağıntılardan hesap edilmiştir.

a) Atomlar arası elektron yoğunlukları ve atom yükleri,

$$P_{pq} = \sum_{j=1}^{N} C_{pj}^{*} C_{qj} \qquad (3.12)$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada, P_{pq} yoğunluk matrisi, C_{pq}^{*} ve C_{qj} orbital katsayılarıdır.

b) Elektronik yükler ve atom orbitalleri üzerindeki elektron yoğunlukları,

$$P_{AA} = \sum_{p=1}^{M} P_{pp} \tag{3.13}$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada, P_{AA} atomun elektron yoğunluk matrisi, P_{PP} yoğunluk matris elemanlarını göstermektedir.

c) Elektronik enerjiler,

$$E_A = 2\sum_{k=1}^{N_A} P_{kk} U_{kk}^{A} + \sum_{k=1}^{N_A}\sum_{m=1}^{N_B} (2P_{kk} P_{mm} - P_{km}^{2})\Gamma_{AA} \tag{3.14}$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada, E_A elektronik enerjiyi, N_A ve N_B A ve B atomlarında dikkate alınan orbitallerin sayısını, P_{kk}, P_{mm} ve P_{km}; k ve m orbitallerinin yoğunluk matrislerini, U_{kk}^{A} iyonlaşma potansiyeli, Γ_{AA} ise bir atom içinde değişik orbitallerde yer alan iki elektronun karşılıklı etkileşme integralini gösterir.

d) Bağlanma enerjisi,

$$E_{AB} = \sum_{k=1}^{N_A}\sum_{m=1}^{N_B} (4P_{km}\beta_{km} - 2P_{km}^{2}\Gamma_{AB}) + \frac{Z_A^{*} Z_B^{*}}{R_{AB}} - 2 P_{AA} V_B^{A} + 4P_{AA} P_{BB} \Gamma_{AB}^{A} \tag{3.15}$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada, E_{AB} bağlanma enerjisi, Z_A^{*} ve Z_B^{*} etkin çekirdek yükünü, V_B^{A} B atomunun k orbitalinde bulunan elektron ile A atomu çekirdeği arasındaki çekim integrali, P_{AA} ve P_{BB} A ve B atomlarının yük yoğunluk matrislerini, Γ_{AB} A atomunun k orbitalinde bulunan elektronla B atomunun m orbitalinde bulunan elektronun karşılıklı etkileşme integrali ($\Gamma_{km} = \Gamma_{AB}$)'dir.

e) Molekülün toplam enerjisi,

$$E_T = \sum_{\alpha>\beta}^{k}\sum_{\beta=1}^{k}\frac{Z_\alpha Z_\beta e^2}{R_{\alpha\beta}} + \sum_{k=1}^{m}\sum_{k=1}^{m}P_{km}(2H_{km} + \sum_{p=1}^{m}\sum_{q=1}^{m}(2<km|V|pq> - <kq|V|pm>) = \sum_{A=1}^{k}E_A + \sum_{A>B}^{k}E_{AB}$$

(3.16)

denklemi ile hesaplanmıştır. Bu denklemde, Z_α ve Z_β α ve β atomlarının çekirdek yüklerini, E_A elektronik enerjiyi, E_{AB} bağlanma enerjisini, $R_{\alpha\beta}$ α ve β atomları arası uzaklığı, P_{km} ise k ve m orbitallerinin yoğunluk matrisini ifade etmektedir. $|V|$ ise $(Z_A^* Z_B^*) / R_{AB}$ ifadesine eşittir. H_{km}; k ve m orbitallerinin çakışma integrallerine eşit bir değer olup ($H_{km} = S_{km}\ \beta_{km}$)' dir. β_{km} ise $\beta_A^0 + \beta_B^0$ rezonans integralleri olan parametrelerin toplamına eşittir. β_A^0 ve β_B^0 parametreleri A ve B atomlarının türüne bağlıdır.

f) Molekülün reaksiyon merkezleri,

$$RM = \sum_{i=1}^{N} C_i \qquad (3.17)$$

denklemi ile bulunmuştur. Burada, RM reaksiyon merkezlerini, C_i atomik orbitallerin HOMO-LUMO' larının katsayılarını ifade etmektedir.

3.3. Karşılaştırmalı Moleküler Konformer Elektron Topolojik Metot (CoMCET)

3.3.1. CoMCET Metodunun Gereği

Bir molekülün biyolojik aktivite tahmini için gerekli olan; Pha, Auxilary Group (AG) (aktivitenin artmasında yardımcı olan) ve aktivitenin azalmasında rol alan perdeleyici APS grupları tanımlamada kullanılan CoMCET metodun temelleri verilecektir. Önceki benzer çalışmalara göre yapılan yenilik APS ve diğer AG grupların etkilerini ve konformasyonal problemi içerir. Konformasyonal problem oda sıcaklığında yoğun olarak bulunan bütün konformerlerin dağılımlarını hesaba katarak çözüldü. İkinci önemli gelişme biyoaktivitenin nicel formülüne APS ve AG gruplarının doğru bir şekilde parametrize edilmesiyle başarıldı. Bu iki temel gelişmeyle biyoaktivitenin tahmini saf nitel olmaktan çıkarılıp nicel hale dönüştürüldü.

İnceleme altındaki bileşik serisi deneme ve 8-12 moleküllü test set olarak rasgele 2 parçaya bölünür. APS ve AG'nin etkisi aktivitedeki rollerini yaklaşık olarak hesaba katarak parametirize edilebilir. Pha'e benzer şekilde bu parametirize etme işlemi CoMCET tarafından bulunan aynı elektronik ve geometrik parametrelerle AG ve APS grupların tanımlanmasına dayanır. Daha sonra aktivitelere oranla incelenen set için bu parametreleri işleterek ve en küçük kareler yöntemini kullanarak, aktivitede rol alan parametrelerin her birisinin etkinliğini temsil eden değişkenleri bulunur. Her bir konformerin bulunma yüzdesini, enerjisini ve sıcaklığı bir fonksiyon olarak ekleyerek biyoaktivitenin nicel tahmini için bir formül çıkartılır. CoMCET, Pha'in APS ve AG grupların parametreleriyle tamamlanmasıyla, Pha fikrini biyoaktivite tahmini için nitel bir araç olmaktan çıkarıp nicel bir araca yükseltir.

3.3.2. Konformerlerin Belirlenmesi

CoMCET metodun aslı şudur; biyolojik aktivitesi bilinen ve inceleme altına alınan bir seri molekülün (training set) olduğu düşünülürse, bu setteki bütün bileşikler için aynı deneysel metot uygulanarak aktivitelerin bulunması önemli bir aşamadır. İlgilenilen aktivite için sadece bir tek Pha'in sorumlu olduğu düşünülür. Aktif moleküllerin aktiviteleri, her bir etkin konformerinin Pha'i taşımasına göre değer alır. Bu konformerlerin etkileri, taşıdıkları atom pozisyonlarına göre aktiviteyi azaltır veya artırır. Tüm bu konformer özellikleri dikkate alınarak CoMCET programında yer alır. Programda çıkartılan fonksiyonal özellikler deneme serisi (test set) bileşikler için uygulanarak onların deneysel aktiviteleri teorik hesaplanan ile doğrulanır. Bir katkı sağlama yapıldığını ve aktivitesi tahmin edilmiş yeni bileşikler içinde aynı şey istenilir.

Çalışma sırasında öncelikle incelenen setin bileşiklerinin konformerlerinin enerjileri yaklaşık olarak hesaplanır ve oda sıcaklığında yoğun olarak bulunması beklenenler ayrılır. Daha sonra modern kuantum kimyasal metotlarla moleküllerin her birisinin bulunma ihtimali çok olan konformerlerin hepsinin elektronik yapısı hesaplanır. Eğer aynı veya yakın enerjilerde birden fazla konformer varsa düşük enerjili konformer bu küçük aralıkta bulunan konformerleri temsil edeceğinden diğerleri silinir.

3.3.3. ETMC Matrisleri Oluşturulması

ETMC molekülün hem elektronik hem de geometrik yapı özelliklerini içerir. Daha önceleri kullanılan bu yaklaşımın basit versiyonunda [84-85], her bir molekülü temsil eden ETMC için sadece en düşük enerjili olan temel hal (ground-state) konformeri dikkate alınırdı. CoMCET programını kullanarak, relatif enerji farkı 1-1.5 kcal/mol arasında olan konformerler atıldıktan sonra, geriye kalan düşük enerjili her bir konformer için ETMC matrisleri, (ECMC, Electron Conformational Matrix Congruity), oluşturulur.

ECMC, diyagonal elemanlarına göre simetrik olan kare matristir. Bundan dolayı simetrisinin üst tarafının kullanılmasıyla oluşan üçgen matris alınır. ECMC'de bağımsız elemanların tam sayısı s*(s+1)/2 dir. Burada s moleküldeki atomların sayısıdır. Molekülde atomların elektronik özelliklerini tanımlayan bir atomik parametre olan ve atomik yüklerden oluşan a_{ii} ECMC matrisinin diyagonal elemanlarıdır. Atomik yükler Mulliken elektronegativitesi ile hesaplanır. Matrisin non-diyagonal elemanları ise a_{ij} olup iki çeşittir; birincisinde eğer i ve j kimyasal olarak bağlı olan iki komşu atom ise, a_{ij} i-j bağının, bağ derecesi, wiberg sabiti, bağ enerjisi (toplam, kovalent, iyonik), HOMO (veya LUMO) katkısı veya polarlanabilirliği gibi elektronik parametrelerinden birisi olabilir. İkincisinde ise eğer i ve j bağ yapmamış iki atom ise, $a_{ij} = R_{ij}$ olur ve atomlar arası uzaklık parametre olarak kullanılır. Bu yolla her bir ECMC, biyoreseptörle etkileşimi göz önüne alındığında, incelenen molekülün konformasyonel özelliklerini tam olarak ifade edebilen, hem a_{ii} ve a_{ij} elektronik karakterini hem de R_{ij} geometrik karakterini içerir [62] a_{ii} ve a_{ij} elektronik parametreleri olarak da sadece atom yükleri ve bağ dereceleri kullanılırdı. Prensip olarak verilen bir konformerin R_{ij} aynı atomlar arası mesafeyi koruyarak elektronik parametrelerin a_{ii} sabit kalarak a_{ij} ile yukarıda bahsedildiği gibi değişik kombinasyonların en iyi elektronik tanımlayıcıyı bulmak için yapılabilir.

EC metodunda kullanılan ECMC nin diyagonal elemanları, ilgili atomun yüklerini gösterir. ETM metodunda atom yükleri yaygın olarak kullanılmıştır. Dönor-akseptör etkileşimlerinde ve H bağı oluşumunda çok önemli olan orbital kontrollü etkileşimlerde (ilaç-biyoalıcı etkileşim) ne atomik yük ne de onun türevi olan elektrostatik alan, dikkate alınır. I.B Bersuker çalışmalarında atom yükleri yerine ilgilenilen atomun yük-

orbital kontrollü atom indeksini kullanmıştır. Bu ifadeyi kısaca etkileşim indeksi *(II)* olarak adlandırmış ve A atomu için aşağıdaki formül ile göstermiştir [71].

$$II(A) = g^A \exp\left(-(2\alpha^A)^{1/2} R_0 \right) \quad (3.18)$$

Burada g^A incelenen serideki bir molekülün, A atomunun en dış orbitalindeki elektron yoğunluğu (H için 1s orbitali, ikinci ve üçüncü grup elementleri için np dir); α^A, molekülde atomun valens orbitalinden elektronun iyonlaşma enerjisini belirtir, R_0 ise hedef atomun dalga fonksiyonu ile maksimum çakışmanın olduğu kabul edilen noktaya, elektron yoğunuluğunun maksimum uzaklığını gösterir. Valens haldeki iyonlaşma potansiyeli, α^A, elektronik konfigürasyonun ve atomik yükün bir fonksiyonu olarak kolayca hesaplanabilir. Molekülün elektronik yapısı belirlenirse g ve α değerleri doğrudan elde edilebilir. R_0 değeri belirlidir. R_0 değerinin 2 au olduğu değer en uygun değerdir. Çünkü bu değer hidrojen atomu için yaklaşık 3 au, (1.5 Å), ve ikinci kabuktaki bir atom için 4 au, (yaklaşık 2.1 Å), değerini alır. *II* değerleri 0-1 arasında olup elektronik yapı hesaplamalarından doğrudan çıkartılabilir. *II* en yüksek değerde iken, en güçlü elektron dönor veya proton akseptör, en düşük değerde iken en güçlü proton dönor veya elektron akseptör özelliği söz konusudur.

3.3.4. CoMCET'de Farmakofor Tanımlama

Tasarımdaki bir sonraki basamak; bütün ECMC'leri ilgili moleküllerin aktiviteleri ve matrisin diyagonal ve non-diyagonal elemanlarını verilen belirli tolerans aralıklarında, karşılaştırarak bütün aktif moleküller için ortak olan, inaktif moleküllerde ise bulunmayan elektron topolojik özellikleri tespit etmektedir. Bu çalışmalar CoMCET programı kullanılarak yapılır. Matriksleri karşılaştırmak için bileşik serisindeki yapı olarak en basit molekül referans olarak seçilir. (ETMC de ise aktifliği en fazla olan molekül referans olarak seçilir) Burada önce nitel olarak moleküllerin aktif-inaktif olarak sınıflandırılması gerekir. Bunun içinde sınır bir değer belirlenir. Bu değerden küçük olanlar inaktif, büyük olanlar ise aktif sınıfındadır. Bu sınırı tanımlarken aktif olmayanlar veya aktif denilemeyecek kadar küçük aktiviteye sahip olanlardan büyük bir değer alınır. Karşılaştırma işlemi yapılarak bütün aktif bileşiklerin bulundurduğu ortak özellik Pha olarak bulunur ve bu özelliği temsil eden ve matriks elemanları sayısı daha az olan, elektron konformasyonal alt matrisi (ECSA) oluşturulur. Eğer farklı elektronik

yapı parametreleri denenmek istenirse (valens aktiviteleri, polarlanabilirliği, HOMO veya LUMO), ECMC oluşturulur ve ECSA, parantez içinde verilen yukarıdaki her bir parametre için tekrar bulunur, daha sonra farklı elektronik yapı parametreleri ile elde edilen ECSA karşılaştırması ile, inaktif bileşiklerden aktif bileşikleri ayırmada hangi parametrenin en iyi olacağı bulunur.

QSAR çalışmalarında bilinen yöntemlerin çoğu bileşiklerin enantiyomerlerinden birini diğerinden ayırmak için yetersiz kaldığı halde, ECMC de enantiyomerlerin farkı ortaya konulabilir. iki enantiyomerin matris elemanlarının mutlak değerleri aynı olmalarına rağmen, iki matrisdeki karşılıklı pozisyonları farklıdır (açı ve torsiyon açısı). Eğer ECSA (Pha) enantiyomerlerden birinde var ise, diğer enantiyomerde olmasını gerektirmez; eğer Pha her ikisinde de varsa, APS ve AG gruplarının pozisyonları farklı olacağından farklı aktiviteleri ortaya çıkarırlar. Moleküler sistemde atomları numaralandırma yolu (saat yönü veya tersi) önemlidir. Çünkü bu işlem ECMC de matris elemanlarının düzenini belirler. Bir tanesinin seçilmesiyle bütün konformerler ve enantiyomerler için korunur.

ECSA sonuçları, inceleme altındaki aktif Pha yı gösterir. Matris elemanları elektronik ve konformasyonal özelliklere karşılık geldiği için, ECSA prensip olarak, molekülün aktif konformeri, topoloji ve yük dağılımı ile açıklanan, aktif bölgesi (Pha) hakkında bilgi verir. Tolerans değerlerinin verilmesi şartı ile, elektronik ve konformasyonel parametreler kullanılarak aktifliğin sayısal değeri, aktiflik kalitatif (aktiflik var yada yok) olarak bilindiği zaman bile kantitatif olarak elde edilebilir. Aktiflik kantitatif olarak bilindiği zaman bu işlem aktiflik değerinin her bir değeri için tekrarlanabilir ve daha sonra elektronik ve konformasyonel parametreler aktifliğin bir fonksiyonu olarak dikkate alınır. ECSA tarafından bulunan Pha tanımı, aktivite için yeni bileşiklerin taranmasında kullanılabilir.

Başlangıç farmakoforunu belirlemek için konformer sayısı az ve en basit yapıya sahip olan aktif yada inaktif bileşiklerden biri seçilir. Aktivitenin azalmasına ya Pha nın olmaması yada APS grupların olması durumlarından biri katkıda bulunur. Başlangıç farmakofor deneme setinin kötü bir seçimi sonucu olumsuz etkiler, bu nedenle iyi bir sonuç elde etmek için daha fazla çalışma gerekir.

Bu durum, APS ye sahip olmayan benzer inaktif bileşikler ile karşılaştırılması ile de ilişkilidir. Bileşik serisindeki aktif ve inaktif bileşiklerin en iyi ayrımını yapmak için parametrelerin minimum aralığını (tolerans değerleri) karşılaştırmak için çok önemlidir. Pha deneme setinden elde edilen ECSA, diğer aktif bileşiklerin ECSA ları ile karşılaştırırlır.

ECMC'nin ETMC ye göre diğer üstünlüğü de AG [86-87] ve APS grupları [81-82] tanımlayarak hesaba katmasıdır. Bu grupların aktiviteye katkıları, CoMCET programını kullanarak, Pha ile birlikte hesaplanmıştır. Aslında Pha'i bulunduran bir konformerdeki her bir atomun aktiviteye sayısal bir değer yansıtması söz konusudur ancak bu atomların incelen seri içinde en çok molekül içinde bulunan ve en etkili olanları göz önüne alınabilmektedir.

3.3.5. APS ve AG

Yukarıda belirtildiği gibi, Pha aktivite için çok önemli şartlardan biri olmasına rağmen tek başına yeterli değildir. Aynı Pha ya sahip farklı bileşikler neden, oldukça farklı aktivite gösterdiğini açıklayamaz. Pha aktivite için gerekli bir grup atomu içerir ancak molekülde Pha dışında aktiviteye etki eden diğer gruplarda bulunmaktadır. Bu gruplar atomlar olabildiği gibi atom grupları da olabilir ve aktiviteyi artırıcı yada azaltıcı etki gösterebilirler. Bunlar sterik sınırlamalara neden olan APS gruplar ve aktiviteye hidrofobisite gibi etkilerle katkıda bulunan AG gruplardır. AG gruplar hidrofobisiteyi artırıcı özellik gösterebilirler veya biyoalıcı ile H-bağı yapabilirler. Bu atomların bu özellikleri aktiviteyi artırıcı özelliktir. APS gruplar ise biyoalıcı ile etkileşim esnasında sterik engel veya perdeleme yaparak aktiviteyi azaltıcı yönde etki ederler.

Pha dışındaki bazı gruplar biyoalıcı ile etkileşime katılmaz. Pha ile bu inert gruplar temel iskeleti oluştururlar. Pha ile temel iskelet arasındaki fark, yaklaşık olarak aynı aktiviteye sahip olan bileşikler için ECMC elemanlarının farklı olması veya bu elemanların olmamasıdır. Bu gruplar, eğer varsa, Pha nın dışında kalmış fazla etkisi olmayan bölgelerini veya biyoalıcının boşluklarındaki bazı boş yerleri işgal edecekleri için hiçbir katkıda bulunmazlar ve bunlar ligand-biyoalıcı etkileşimine katılmazlar. Temel iskelet kabaca, yaklaşık olarak aynı aktiviteye sahip farklı bileşiklerin üst üste

çakışmaları ile ortaya çıkarılabilir. Bazı moleküller, temel iskelet bölgesinin içinde boşluğa sahiptirler.

AG ve APS grupların etkisi onların pozisyonuna ve reaktifliğe bağlıdır. Benzer durumun Pha da olduğu bilinmektedir. Pha atomlarından farklı olarak, (Pha geometrisi ve elektronik parametreleri), APS ve AG grupların parametreleri bir bileşikten diğerine tamamen değişir. Bu grupların her birinin aktiviteye katkısını açıklamak için ECMC den elde edilen elektronik ve yapısal parametreler kullanılır. Bileşikten bileşiğe APS ve AG grupları ve bu grupların pozisyonları değiştiği için bu parametrelerin (sayısı ve çeşitliliği) seçimi kısmen keyfidir. Bunları seçimi için en iyi model regresyon analizidir [16].APS ve AG'ye karar vermek için aktif bileşiklerin üst üste çakıştırılmış yapılarını incelememiz gerekir. Biyoalıcıdaki konformasyonel değişiklikler bilinirse AG doğrudan hesaplanabilir ancak çalışmalarda biyoreseptör bilinmediği için AG yi tanımlamak daha zordur [66].

3.3.6. Aktivitenin Genel Formülü

APS grupları aktiviteyi kısmen veya tamamen azaltan ve sterik engele neden olan atom grupları olarak da tanımlanır. Eğer biyoalıcı yapısı biliniyorsa hem sterik engeli hemde aktiviteyi azaltan yükleri doğrudan hesaplanabilir. Biyoalıcının yapısı bilinmiyorsa bu işlem zorlaşır. Bu problemi çözmek için, Pha da olduğu gibi bileşiklerin relatif aktivite değerleri ile yapısal ve elektronik parametrelerin istatistiksel karşılaştırılması yapılabilir. Bunun için hem sterik engelleri hemde aktiviteyi azaltan yükleri ortaya çıkarmak için APS değerlerini kantitatif olarak (sayısal olarak) karakterize eden S ile gösterilen bir parametreyi dikkate alırız. Bileşikler ile biyoalıcılar arasındaki etkileşim diğer moleküller arası etkileşim (en azından, sterik ve diğer enerji bariyer faktörleri göz önüne alınabilir) ile benzediğinden dolayı aktivitenin (A) eksponansiyel olarak (e üzeri bir fonksiyon olarak) S ye bağlıdır. Yani AG ve APS gruplarının etkisini hesaba katmak için aktiviteyi artıran yada azaltan S fonksiyonunu kullanırız. S fonksiyonu AG ve APS'yi temsil eden bir grup parametreye bağlıdır.

$$A \sim e^{-S} \tag{3.19}$$

Molekül-biyoalıcı etkileşiminde AG ve APS grupları exp(-E'n/kT) nin bir faktörü olarak E' miktarı kadar aktiviteyi artırır yada azaltırlar. APS için E'>0 ve aktivite azalırken, AG grupları için E'<0 ve aktivite artar. $S_{ni}=E'_{ni}/kT$ olarak gösterilmiştir ve genel olarak S fonksiyonu aşağıdaki eşitlik ile ifade edilir.

$$S_{ni} = \sum_{j=1}^{N} \kappa_j a_{ni}^{(j)} \qquad (3.20)$$

Burada $a_{ni}^{(j)}$, (ECMC de verilen a_{ii} parametrelerden farklıdır.) n'inci bileşiğin i'inci konformerindeki APS veya AG nin j'inci tür özelliğini temsil eden (bağ açısı, torsiyon açısı, yük, *II* ve atomlar arası uzaklık) bir parametre olup her bir problem için spesifik olduğu söylenilebilir. N seçilen AG parametrelerinin sayısı ve κ_j toplu analiz sonucundan elde edilen değişken bir katsayıdır.

$a_{ni}^{(j)}$ parametresinin seçimi önemlidir. Pha için $a_{ni}^{(j)}$ parametresi atomik etkileşim indeksi, *II,* değerleri ve ECSA dan elde edilen Pha atomları arasındaki mesafeler olarak alınabilir. APS gruplar için $a_{ni}^{(j)}$ parametresinin seçimi dah fazla kimyasal bilgileri gerektirir. APS parametreleri ise Pha nın ve temel iskeletin dışında kalan pozisyonlarına göre belirlenen sterik faktörler olarak alınır. κ_j değerleri farklı birimlerde verilebilir ve birimsiz bir ifadedir. κ_j nin daha büyük değeri, hesaplanan biyoaktiviteye karşılık gelen parametrelerde daha etkilidir. $\kappa_j>0$ için aktivite bu bileşiklerde artar. Kısacası κ_j katsayısının mutlak değerinin büyüklüğü, aktivite üzerindeki etkiyi gösterir ve APS ve AG gruplarını üç boyutlu yapı içinde tanımak Pha'dan sonra ikinci derecede öneme sahiptir.

Konformasyonel analiz, bilgisayar destekli ilaç tasarımında genellikle oldukça karışık olarak görülen bir problemdir ve çoğunlukla organik yapılara sahip ilaç moleküllerinin birçok konformeri vardır. Bu nedenle bu problemi basitleştirmek için ilaç-biyoalıcı bağlanmasındaki enerji farklılıkları için, (3.20) eşitliği ile birlikte sıcaklığın ve enerjinin bir fonksiyonu olarak her bir konformerin Boltzman dağılımını hesaba katarak n. bileşik için aktivite genel formülünü aşağıdaki eşitlik halinde elde ederiz:

$$A_n = A_0 \frac{\sum_{i=1}^{m_n} \delta_{ni}[Pha] e^{-S_{ni}} e^{-E_{ni}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_n} e^{-E_{ni}/kT}} \qquad (3.21)$$

A_0 aşağıda açıklanacağı üzere sabittir ve m_n n. molekülün konformer sayısıdır. Bu formülde δ, Dirac δ fonksiyonunun bir çeşididir ve δ_{ni}[Pha], Pha bulunduğu zaman 1, Pha bulunmadığı zaman 0 dır.

Bu formülde sadece Pha'i bulunduran konformerler aktiviteye katkıda bulunur ve bu katkılar onların APS ve AG gruplarının etkilerine göre ağırlıklı olarak alınır ve enerji aktif konformasyonlardaki moleküllerin relatif sayısına bağlıdır. Bu sayılar E_{ni} konformerin enerjisiyle hızla azalır. (E_{ni} de konformasyonun enerji değeri yaklaşık 2.8 kcal/mol ise tüm konformerler göz önüne alındığı zaman bu değerin katkısı 0.01 den daha azdır.)

Bu formülde A_0 sabittir ve bu değeri delirlemek için, çalışılan molekül setinden (training set) aktivitesi bilinen bir referans molekül (l) seçeriz ve bu molekül için aktiviteyi (A_l) aşağıdaki eşitlik ile hesaplarız.

$$A_l = A_0 \frac{\sum_{i=1}^{m_l} \delta_{li}[Pha] e^{-S_{li}} e^{-E_{li}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_l} e^{-E_{li}/kT}} \qquad (3.22)$$

A_n ve A_l için yazılan bu iki formül birleştirilirse A_0 lar birbirini götüreceği için bilinmesine gerek kalmadan aşağıdaki formül elde edilir.

$$A_n = A_l \frac{\sum_{i=1}^{m_l} e^{-E_{li}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_n} e^{-E_{ni}/kT}} \frac{\sum_{i=1}^{n} \delta_{ni}[Pha] e^{-S_{ni}} e^{-E_{ni}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_l} \delta_{li}[Pha] e^{-S_{li}} e^{-E_{li}/kT}} \qquad (3.23)$$

Bu formüle bağlı olarak önemli yoğunluktaki konformerlerin kuantum kimyasal hesaplamaları Spartan Pro 1X programı ile yapılır ve daha sonra CoMCET programı ile ECMC matriksleri oluşturulur. Daha sonra ECMC, aktiviteyi tahmin etmek için Pha nın ve APS/AG grupların etkisinin açıklanmasında kullanılır. APS/AG grupların parametrelerinin tahmini, onları ECMC den ayıracak bir algoritma bulunmadığı için zaman alıcıdır ve böylece her bir konformer için ayrı ayrı hesap yapılması gererkir. Özellikle reseptör yapısı bilinemediği durumlarda, reseptörle etkileşim sırasında molekülün yapısında meydana gelen konformasyonel değişim ihtimalinden dolayı belirsizlik ortaya çıkar.

Bu problem molekül-biyoalıcı etkileşimlerinin bazı genel özelliklerini dikkate alarak çözülmüştür. İlk olarak, enzim katalizli reaksiyonlarda, reaksiyonun daha önceden dengede olduğu hesaba katılarak Boltzman dağılımı kullanılır. Önemli bir nokta da, önemli yoğunluktaki konformerlerin arasında 2-3 kcal/mol olan enerji farkından daha büyük olan (10-20 kcal/mol) substrat-enzim bağlanma enerjisidir. Bu durumda ligandın en az bir konformeri Pha ya sahiptir ve diğer tüm konformerler enerji kazanmak ve resptöre bağlanmak için denge dönüşümüne uğrarlar.

Pha ya sahip olan konformer *P* ile gösterilirse enerjisi E_{np} olur. (en düşük enerjili konformeri $E_{n0}=0$ olarak gösterilir.) Pha sahip birçok konformer varsa *p* biyoalıcıya en iyi bağlanandır ve genellikle en düşük E_{np} değerindedir. Reseptöre bağlandıktan sonra bağ yapmış durumdaki bu konformerin enerjisi $E_{np}+E'_{np}-\Delta$ olur. Burada E'_{np} APS ve AG grupların katkısı ve Δ molekül-biyoalıcı bağlanma enerjisidir. $\Delta>\delta$ olursa bu bağlanma en düşük enerjilidir. (Bkz. Şekil..) Termal dönüşümden sonra diğer tüm konformerlerin enerjileri E_{np} ve dengede bağlanma enerjisi $E_{n\,i} - [\Delta-(E_{np}+E'_{np})]$ olur

$$A_n = A_0 \frac{\sum_i \exp\left[\left(-E_{ni} + \Delta - E_{np} - E'_{np}\right)/kT\right]}{\sum_i \exp\left(-E_{ni}/kT\right)} = A_0 \exp\left[\left(\Delta - E_{np} - E'_{np}\right)/kT\right]$$

(3.24)

expΔ sabittir ve A_0 a dahil edilebilir. Yukarıdaki formülde $S_{np} = E'_{np} / kT$ eşitliği kullanılarak

$$A_n = A_0 e^{-E_{np}/kT} e^{-S_{np}}$$

(3.25)

eşitliğini yazabiliriz. Aktivitesi A_l olarak bilinen, l referans bileşiği ile karşılaştırılarak A_0 belirlenir. Böylece eşitlik:

$$A_n = A_l e^{-(E_{np}-E_{lp})/kT} e^{-(S_{np}-S_{lp})}$$

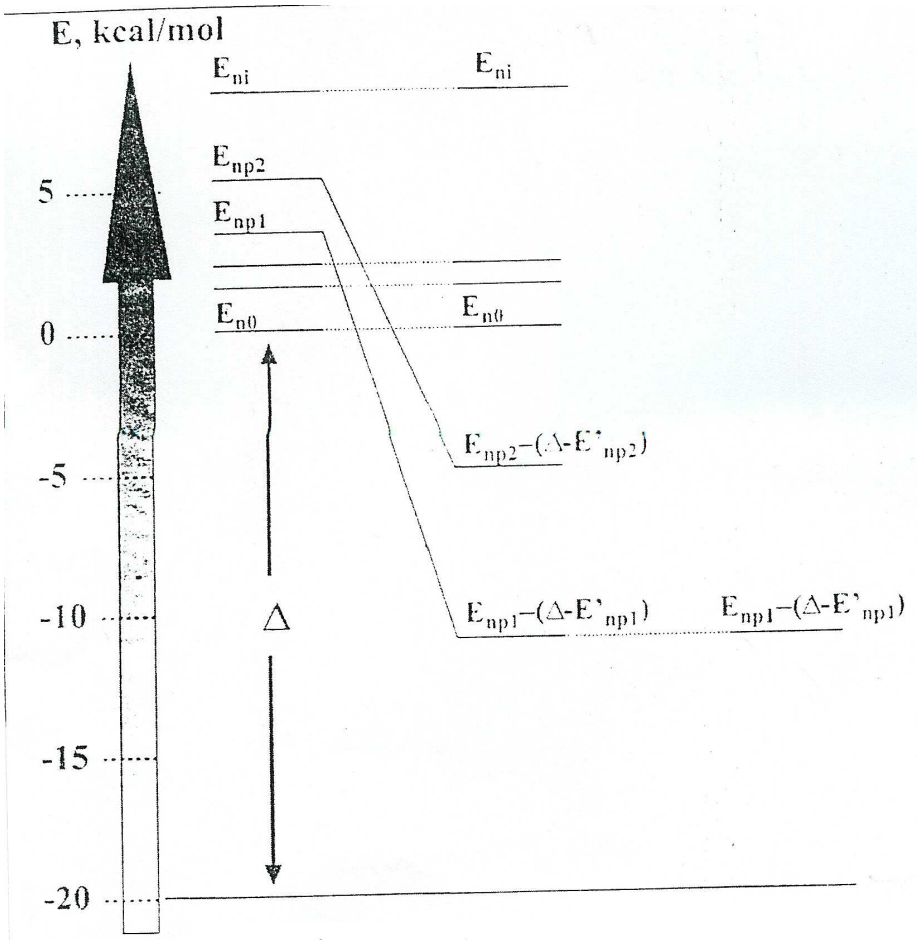
(3.26)

haline dönüşür. Bu formül sadece, Pha ya sahip en düşük enerjili konformerin biyoaktiviteyi tahmin etmek için kullanılır. Elde edilen bu son formül Eşitlik 3.23 ün basitleştirilmiş halidir. Çünkü eksponensiyal faktörden dolayı, *exp(-E'np / kT),* yüksek enerjili konformerler ihmal edilir. (oda sıcaklığında E_{np} değeri yaklaşık olarak 1.5 kcal/mol olduğu için *exp(-E'np / kT)* ifadesinin sayısal değeri yaklaşık 0.08 dir.) çoğu durumda Pha temel hal koformasyonunda bulunur.

Molekül setindeki bileşiklerin bilinen deneysel aktiviteleri kullanılarak yukarıdaki formül işletilir ve hesaplanan aktivite değeri, A_n^{calc}, deneysel aktivite değeri, A_n^{exp}, ve M molekül sayısı olmak üzere, $\sum_n^M |A_n^{calc} - A_n^{exp}|^2$ fonksiyonu üzerinden en küçük kareler yöntemi kullanılarak değişken κ_j katsayıları elde edilir.

Bu yolla elde edilen κ_j ile aktiviteleri bilinmeyen aynı tür başka bileşikler için aktivite tahmini yapılabilir. Bu çalışmada 108 molekül içeren TIBO türevleri için aktivite

tahmini bu yolla yapıldı. Bağlı durumda olmayan yani serbest haldeki ilaç molekülünün (substrat) konformerlerinin ve bağ yapmış ilaç-biyoalıcı yapısının enerji karşılaştırmaları Şekil 3.1.' de verilmiştir.



Şekil 3.1. Serbest Haldeki İlaç Molekülünün Konformerlerinin ve Bağ Yapmış İlaç-Biyoalıcı Yapısının Enerji Karşılaştırmaları.

Δ, Pha dan dolayı SE bağlanmasının enerji farkıdır ve E'_{np} ise Aps ve AG gruplarından dolayı bağlanma enerjisindeki azalmadır. Bağlanma ve dönüşümden sonra yani 300 K de E_0 yerine $-\Delta + E_{np}+E'_{np}$ eşitliği kullanılır [16].

3.3.7. Matriks Karşılaştırması İle ECMC ve ECSA nın Hesaplanması

Karşılaştırma işleminin yapılması için gereken programlar ve algoritmaların temeli, elektronik yapı hesaplamaları ve moleküler mekanik simülasyonları (Spartan gibi) için kullanılan ticari paket programlara dayanır. Konformasyonal analiz moleküler mekanik hesaplamaları ile yapılırken, elektronik yapı hesaplamaları semiempirik AM1 hesaplamaları ile gerçekleştirilmiştir.

CoMCET programı, C# temelli olarak Y. Güzel tarafından, ECSA ve ECMC yi hesaplamak için yazılmıştır. Bu işlem CoMCET ile Pha nın belirlenmesinde çok önemlidir. Fakat yeterince açık değildir ve bazı açıklamalara ihtiyaç duyar. İki matrisin karşılaştırılması diyagonal elemanları ile yapılır. Referans bileşiğin ECMC sinden başlayarak, program ikinci matrisin diyagonal elemanlarının hepsini bulur. Verilen toleranslar her iki matris içinde aynıdır ve her iki matriste de çakışmayan diyagonal elemanlar için sıfır konulur. Daha sonra non diyagonal elemanlar satır ve sütunlara yerleştirilir. İkinci matris ilk matriste aynı değerler ile iki diyagonal elemanın satır ve sütunlarını işgal eder. Tekrar çakışan diyagonal matris elemanları korunur, oysa çakışmayan elemanlar sıfır olarak elde edilmiştir. Benzer diyagonal elemanlar nondiyagonal yerlerde sıfıra ek olarak, diğer diyagonal elemanlara bağlı sıfır olan nondiyagonal elemanlara sahiptir.

Referans bileşik ile karşılaştırılarak, çalışılan serideki bütün bileşikler için ECMC oluşturulur. Bu karşılaştırma EC metotta yapıldığında, değerler birbirini tutmuyorsa bu durumda diğer bileşikler için oluşturulan matrikslerde elemanlar sıfır olarak alınır. CoMCET de ise bu karşılaştırma bileşiklerin fonksiyonel atomlarına göre düzenlenmesinden dolayı matriksin diyagonal ve nondiyagonal elemanları sıfır olarak alınmaz ve bu düzenlenme EC metoduna göre önemli bir avantaj sağlamaktadır. Sonuç olarak, diyagonal ve nondiyagonal matriks elemanlarının hepsi ile ECSA elde edilir ve çalışılan bileşik serisinden seçilen bütün aktif bileşikler için aynıdır.

Bu işlemin sonuçları matriks elemanları için verilen toleranslara bağlıdır. Büyük değerdeki toleranslar büyük ve genel alt matrisleri oluştururken, küçük tolerans değerleri ise deneme setinde ECSA yı vermeyebilir. Bu nedenle bu toleransların iyi kontrol edilmesi gerekir ve bu kontrol dikkatli bir şekilde yapılır. İlk olarak, belli bir

aktiviteye sahip olduğu bilinen referans (en düşük enerjili konformer yapıyı) bir bileşik seçeriz. Böylece ECMC nin farmakofor içerdiği kesin olarak belirlenmiş olur. Daha sonra referans bileşik ile diğer bütün aktif bileşiklerin ECMC sinin karşılaştırılması, önce relatif olarak büyük tolerans değerlerini alarak gerçekleştirilir. Başlangıç tolerans değerleri elektronik (kimyasal olarak bağlı çiftler için diyagonal ve non diyagonaldir) ve geometrik parametreler için farklıdır. Toleranslar değerleri iyi bir sonuç elde dilinceye kadar azar azar düşürülür. Son ayarlamalar, aynı bileşiğin farklı parametreleri için, atomlar arası mesafelerde ve torsiyon açılarında olduğu gibi, tolerans değerleri daha büyük alınabilir, bazı parametre değerleri ise, yüklerde olduğu gibi, tolerans değişimlerine karşı diğerlerinden daha duyarlı olabilir.

Bilgisayar hızına bağlı olarak matriks karşılaştırması çok kısa zamanda gerçekleştirilebilir. Çakışan matriks elemanları hemen elde edilir. Fakat karşılaştırma işleminde bazı bileşikler için çok büyük sayılar ortaya çıkabilir, bu süreyi uzatabilir. Bilgisayarla yapılan kıyaslamalarda sonuca ulaşmak için karşılaştırılacak sayıların fazla olması gerekir. Bu işlemi basitleştirmek için, tercihen APS ve AG grupların aktiviteye etki etmediği, en küçük molekül yapılı en az sayıda aktif bileşik, Pha yı belirlemek için ilk adım olarak hesaplanır. Tahmini Pha nın belirlenmesi için daha küçük bir molekül serisi seçimi belli bir kontrol ile yapılır. Daha sonra, ilk bulunan Pha ya göre diğer bileşiklerin hepsi kontrol edilir. Bütün aktif bileşiklerin aynı Pha ya sahip olduğu farz edildiği için, molekül serisindeki en basit bileşiklerin sınırlı sayısından elde edilen Pha için ilk değerler, sonucu kesinleştirmek için relatif olarak küçük değişmeler yapıldığında büyük değişiklikler meydana gelir.

Bu daha küçük serilerden Pha elde etmek için kullanılan ilk yaklaşım kesin sonuç olarak alınamaz. Kalan bileşiklerin ekstra atomlar içermeyeceği garanti değildir. Özellikle inaktif bileşikler için (Pha olmamasından dolayı APS ve AG gruplarında etkisinin olmadığı için inaktif kabul edilir.) daha sonraki karşılaştırmalar ECSA parametreleri için doğru toleranslara izin verir. Sonuçta bu parametreler inaktif bileşiklerin tam olarak ayrılması ile ortaya çıkarlar. Bu durumda arta kalan aktif moleküllerdeki Pha karakterlerinin sınırları belirlenir. ECSA parametrelerindeki toleranslar ilaç etkisini ortaya çıkaran enzimle etkileşiminin bazı hassas durumları yansıtan biyoalıcı ve Pha nın her ikisinin önemli karakterleridir. Başlangıç deneme seti temel hal konformerinde aktif

olduğu kabul edilen, küçük sayılı bir bileşik serisinden seçilmelidir ve bu gereksinim özellikle referans bileşik için önemlidir. Bazı aktif bileşiklerin ECMC lerinin karşılaştırılması işlemi başarısız olursa, daha önceden etkisi ihmal edilmiş 1.5 kcal/mol üzerindeki konformasyonlarda dikkate alınarak çalışılabilir.

ADIM 1: Pha BELİRLENMESİ

Deneysel verilerden deneme seti seçilir.

↓

Konformasyonel analiz yapılır ve oda sıcaklığında yoğun olan konformerler ayrılır.

↓

Elektronik parametreler hesaplanır ve ECMC oluşturulur.

↓

ECSA yı belirlemek için ECMC kullanılır.

ADIM 2: MUHTEMEL Pha BULUNMASI VE APS VE AG GRUPLARIN ETKİSİNİN HESAPLANMASI

Karşılaştırma ile Pha nın dışındaki APS ve AG gruplar seçilir.

↓

Muhtemel Pha ve APS ve AG grupların etkisi için parametreler seçilir ve ECMC ve ECSA dan bunların parametreleri belirlenir.

↓

Aktivite formülleri kullanılarak en küçük kareler yöntemi uygulanır ve k_j katsayıları hesaplanır.

ADIM 3: YENİ BİLEŞİKLERE UYGULANMASI

Yeni bileşiklerin mümkün konformerleri ve enerjileri hesaplanır ve ECMC leri oluşturulur.

↓

Molekülün Pha taşıyıp taşımadığına bakılır. Molekül Pha taşımıyorsa inaktiftir ve işlem bırakılır. Pha varsa aktiftir ve işleme devam edilir.

↓

AG ve APS gruplar belirlenir ve parametreleri hesaplanır.

↓

Adım 2 de elde edilen k_j değerleri ve aktivite formülleri kullanılarak beklenen aktivite hesaplanır.

Şekil 3.2. EC Metodundaki Algoritma.

Çalışılacak molekül serisi belirlenir.

↓

Konformasyonel analiz yapılır ve yüksek enerjili konformerler elimine edilir.

↓

Bileşiklerin ECMC leri, referans bileşiğin fonksiyonel atomlarına göre düzenlenerek hazırlanır.

↓

Muhtemel Pha hesaplanır.

↓

Aktif moleküllerin taşıdığı Pha larda kartezyen kordinatlar kullanılarak üst üste çakıştırma işlemi uygulanır.

↓

AG ve APS grupların etkileri tek tek değil kombinasyonları yapılarak en küçük kareler yöntemindeki sonucuna göre değerlendirilir

↓

Her bir pozisyondaki AG ve APS grupların etkinlik değerleri olan k_j sabitleri belirlenir. Bunun için istatistiksel hesaplamalar yapılır.

↓

Her bir molekülün teorik aktivitesi belirlenir.

Şekil 3.3. CoMCET Metodundaki Algoritma.

BÖLÜM 4
BULGULAR

4.1. Bulgular

4.1.1. Elektron-Topolojik Matris

Bu çalışmada TIBO bileşiklerinin iki serisi alındı.Çalışılan ilk seride 70 tane bileşik olup serideki bileşiklerin deneysel aktiviteleri 3.740 ile 8.521 arasında değişmektedir. İkinci seride ise 38 tane bileşik olup deneysel aktiviteleri 3.07 ile 8.52 arasında değişmektedir. İlk seride 70 bileşiğin 65' inin aktif 5' inin bileşiğin inaktif olduğu belirlenmiştir. İkinci seride ise 38 bileşiğin hepsinin de aktif olduğu belirlenmiştir. Spartan Pro 1X programında bileşikler için moleküler mekanik (MMFF) hesaplaması yapılarak konformerleri bulunmuş, daha sonra elektronik ve geometrik parametrelerini hesaplamak için semiempirik AM1 hesaplaması yapılmış ve üksek enerjili konformerler elimine edilmiştir. Relatif enerji farkı 1 kcal/mol den yüksek olanlar dikkate alınmamıştır. Hesaplama sonucu elde edilen sonuçlarda, CoMCET metodu uygulanarak bütün bileşiklerin ECMC'leri oluşturulmuştur. ECSA yı açıklamak için yapı olarak en basit ve en az sayıda konformeri olan bir referans bileşik seçilir. Bu bileşiğin ECMC'si ile serideki diğer bileşikler karşılaştırılarak bütün bileşikler için ECSA bulunur. ECSA ile birlikte de Pha belirlenmiş olur.

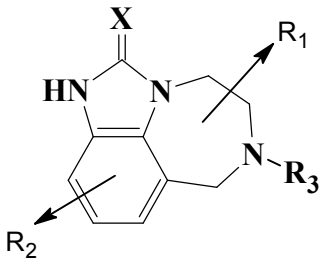
Bu bölümde sadece referans hesaplanan değerleri verilecektir. TT serisinden TT01, HH serisinden ise HH01 bileşiği referans olarak alınmıştır. Matrisi çok büyüttüğü ve tekrarlanan benzer özelliklere sahip olduğundan fazla önemli olmayan, karbon atomlarına bağlı hidrojen atomları gösterilmemiştir.

4.1.2. Bileşiklerin Elektronik ve Geometrik Parametreleri

Bu çalışmada incelenen bileşikler iki gruba ayrılmıştır. İncelenen bileşiklerin iki grubu da TIBO türevleridir. Bu TIBO bileşiklerine bağlı gruplar farklı konumlarda bulunmaktadır.

4.1.2.1. Çalışılan İlk Bileşik Serisi (TT)

Daha önce aynı bileşik serisinin yapısal parametrelerini açıklamak için kuantum kimyasal hesaplamalarının olduğu 3D QSAR incelemesi yapılmıştır. Daha önce yapılan bu çalışmada çoklu lineer regresyon teknikleri (MLRA) kullanılmış, log P hesaplanmış ve bulunulan regresyon değerleri yorumlanmıştır [6]. Bu çalışmada ise CoMCET metodunu kullanarak 3D QSAR incelemeleri yapılmıştır ve sonuçlar hem regresyona bakılarak hem de Pha, AG, APS gibi özellikler dikkate alınarak yorumlanmıştır. Çalışılan ilk bileşik serisi TIBO türevleri olup bileşik serileri Tablo 4.1. de ve Şekil 4.1. de gösterilmiştir. Verilen tablolar ise referans bileşiğe aittir. TT bileşik serisi için seçilen en basit molekül olan TT01 nolu referans molekülüne ait hesaplanan değerler aşağıda verilmiştir. Şekil 4.1.' de şekillerin altında verilen değerler sırasıyla daha önce yapılan çalışmadaki[6] teorik aktiviteler, üzerinde tek yıldız olanlar bizim CoMCET metoduyla bulduğumuz teorik aktiviteler, üzerinde iki yıldız olanlar ise daha önce yapılan çalışmada[6] bulunan deneysel aktivitelerdir.



Tablo 4.1 Çalışılan İlk Bileşik Serisi (TT) ve Deneysel Aktivite Değerleri.

Molekül No	R1	X	R2	R3	Aktivite
1	H	S	8-Cl	DMA	7.340
2	H	S	9-Cl	DMA	6.790
3	5-Et	O	H	2-MA	4.300
4	5-i-Pr	O	H	2-MA	5.000
5	5-i-Pr	O	H	DMA	5.000
6	5,5-di-Me	O	H	2-MA	4.640
7	4-Me	O	H	2-MA	4.490
8	4-Me	S	9-Cl	2-MA	6.170
9	4-Me	S	9-Cl	$CH_2CH(CH_2)_2$	5.660
10	4-i-Pr	O	H	n-Pr	4.130
11	4-i-Pr	O	H	2-MA	4.900
12	4-n-Pr	O	H	n-Pr	3.740
13	4-n-Pr	O	H	2-MA	4.320
14	7-Me	O	H	n-Pr	4.080
15	7-Me	O	H	DMA	4.920
16	7-Me	O	8-Cl	DMA	6.840
17	7-Me	O	9-Cl	DMA	6.790
18	7-Me	S	H	n-Pr	5.610
19	7-Me	S	H	DMA	7.110
20	7-Me	S	8-Cl	DMA	7.920
21	7-Me	S	9-Cl	DMA	7.640
22	4,5-di-Me (cis)	O	H	DMA	4.250
23	4,5-di-Me (cis)	S	H	DMA	5.650
24	4,5-di-Me (trans)	S	H	$CH_2CH(CH_2)_2$	4.870
25	4,5-di-Me (trans)	S	H	DMA	4.840
26	4-keto-5-Me	S	9-Cl	n-Pr	4.300
27	4,5-di-benzo	S	H	$CH_2CH(CH_2)_2$	5.000
28	5,7-di-Me (trans)	S	H	DMA	7.380

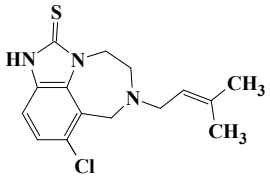
Tablo 4.1(Devamı) Çalışılan İlk Bileşik Serisi (TT) ve Deneysel Aktivite Değerleri.

29	5,7-di-Me (cis)	S	H	DMA	5.940
30	5,7-di-Me (R,R;trans)	O	9-Cl	DMA	6.640
31	5,7-di-Me (R,R;trans)	S	9-Cl	DMA	6.320
32	5,7-di-Me (S,S;trans)	O	9-Cl	DMA	5.300
33	4,7-di-Me (trans)	S	H	DMA	4.590
34	5,6-$CH_2C(=CHCH_3)CH_2$ (S)	S	9-Cl	DMA	5.420
35	6,7-$(CH_2)_4$	S	9-Cl	DMA	5.700
36	5-Me (S)	S	8-Cl	DMA	8.300
37	5-Me (S)	O	9-Cl	DMA	6.740
38	5-Me (S)	S	9-Cl	DMA	7.370
39	5-Me (S)	S	9-Cl	$CH_2CH(CH_2)_2$	7.470
40	5-Me (S)	S	H	$CH_2CH(CH_2)_2$	7.220
41	5-Me	O	H	n-Pr	4.220
42	5-Me	S	H	n-Pr	5.780
43	5-Me	O	H	2-MA	4.460
44	5-Me	S	H	DMA	7.010
45	5-Me (S)	O	H	DMA	5.480
46	5-Me (S)	S	H	2-MA	7.580
47	H	O	H	DMA	4.900
48	H	O	H	2-MA	4.330
49	H	O	H	n-Pr	4.050
50	H	O	H	2-EA	4.430
51	5-Me (S)	S	H	DMA	7.355
52	5-Me (S)	O	H	Allyl	4.154
53	5-Me (S)	O	H	n-Bu	3.999
54	5-Me (S)	S	8-F	DMA	8.235
55	5-Me (S)	O	8-Br	DMA	7.324
56	5-Me (S)	S	8-Br	DMA	8.521
57	5-Me (S)	S	8-Me	DMA	7.865
58	5-Me (S)	S	8-OMe	DMA	7.468
59	5-Me (S)	S	9,10-di-Cl	DMA	7.592
60	5-Me (S)	O	8-CN	DMA	5.940
61	5-Me (S)	S	8-CN	DMA	7.250
62	5-Me (S)	O	8-Me	DMA	6.000
63	5-Me (S)	S	10-OMe	DMA	5.330
64	5-Me (S)	O	10-OMe	DMA	5.180
65	5-Me (S)	S	10-Br	DMA	5.970

Tablo 4.1(Devamı) Çalışılan İlk Bileşik Serisi (TT) ve Deneysel Aktivite Değerleri.

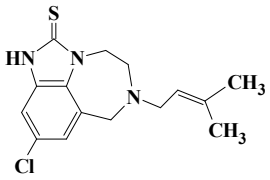
66	5-Me (S)	S	8-CHO	DMA	6.730
67	5-Me (S)	O	8-I	DMA	7.060
68	5-Me (S)	S	8-I	DMA	7.320
69	5-Me (S)	O	8-C^{o}CH	DMA	6.360
70	5-Me (S)	S	8-C^{o}CH	DMA	7.530

(DMA =3,3-dimetilallil, 2-MA=2-metilallil, 2-EA=2-etilallil)



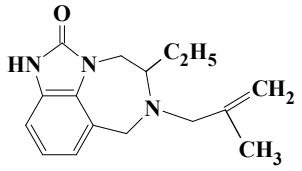
TT01

7.340, 7.340*, 7.687**



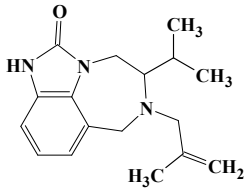
TT02

6.790, 6.992*, 6.790**



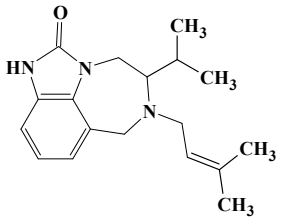
TT03

4.300, 5.090**



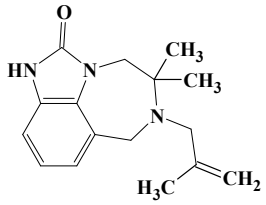
TT04

5.000, 3.583*, 5.257**



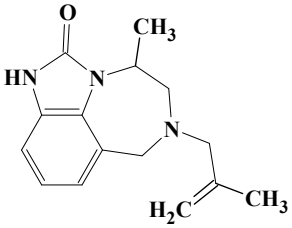
TT05

5.000, 4.627*, 5.544**



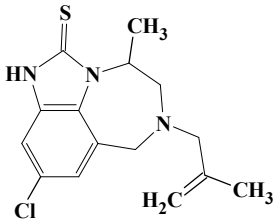
TT06

4.640, 4.040*, 4.859**



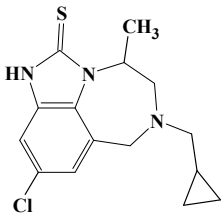
TT07

4.490, 4.397*, 3.672**



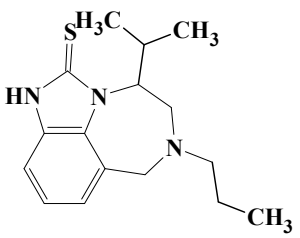
TT08

6.170, 7.271*, 5.703**



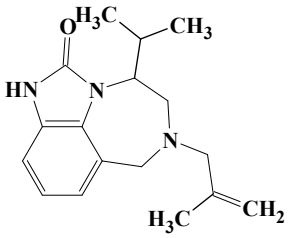
TT09

5.660, 7.087*, 5.722**



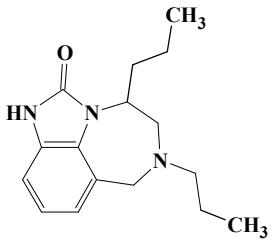
TT10

4.130, 3.365*, 4.113**



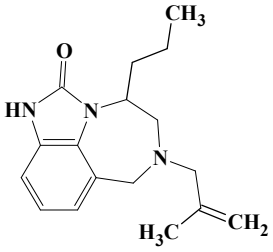
TT11

4.900, 3.490*,4.168**



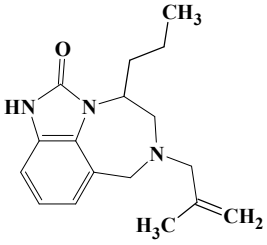
TT12

3.740, 4.788*, 4.379**



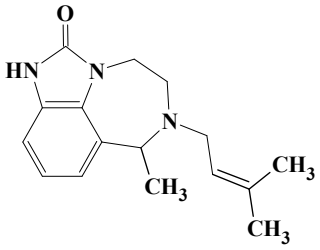
TT13

4.320, 4.184*, 4.333**



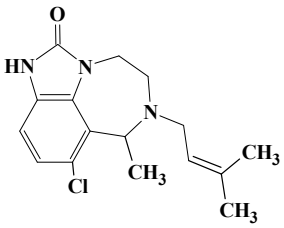
TT14

4.080, 4.912*, 4.715**



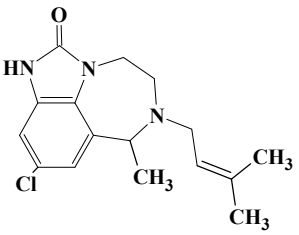
TT15

4.920, 6.127*, 5.067**



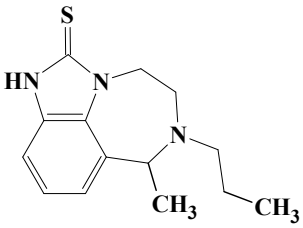
TT16

6.840, 6.856*, 6.758**



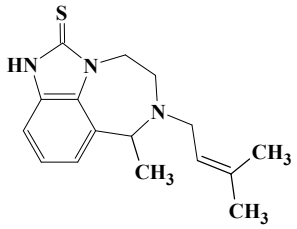
TT17

6.790, 6.698*, 5.845**



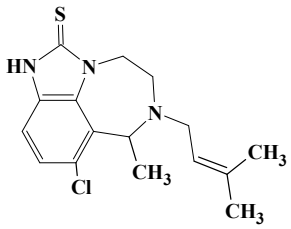
TT18

5.610, 6.311*, 5.977**



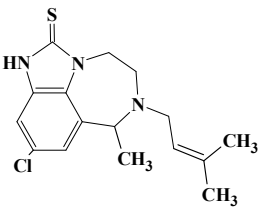
TT19

7.110, 7.250*, 6.330**



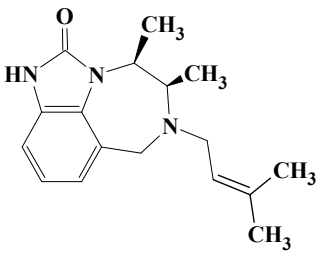
TT20

7.920, 6.505*, 8.022**



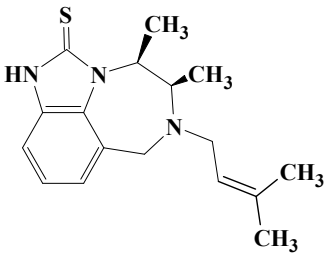
TT21

7.640, 7.224*, 7.106**



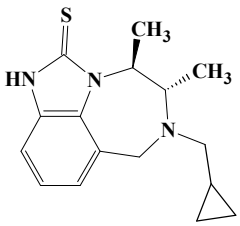
TT22

4.250, 4.140**



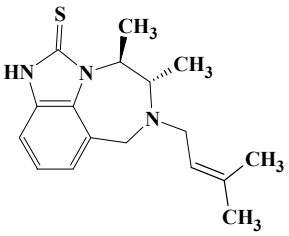
TT23

5.650, 5.401**



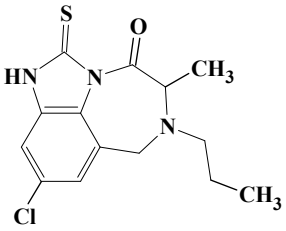
TT24

4.870, 5.136**



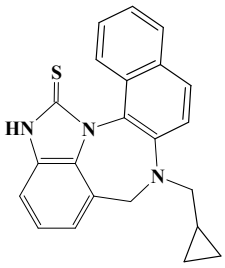
T T25

4.840, 5.401**



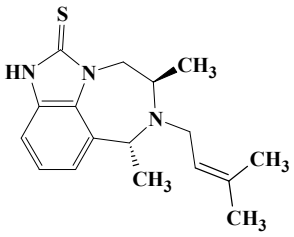
TT26

4.300, 4.422**



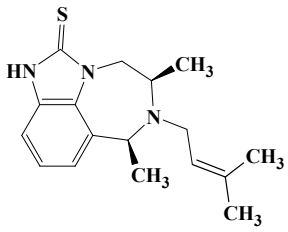
TT27

5.000, 2.950*, 5.473**



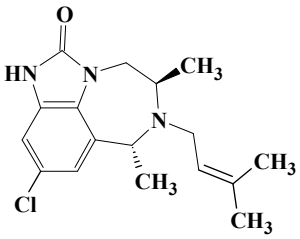
TT28

7.380, 9.174*, 6.549**



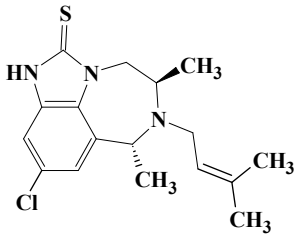
TT29

5.940, 6.220*, 6.549**



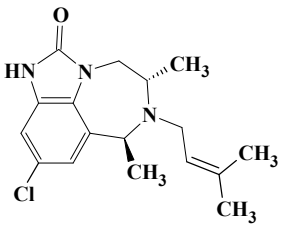
TT30

6.640, 6.130*, 6.066**



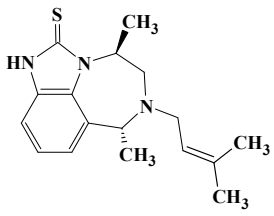
TT31

6.320, 6.382*, 7.327**



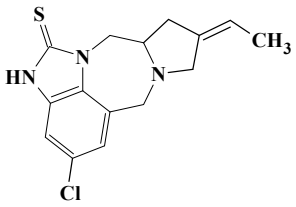
TT32

5.300, 4.365*, 6.066**



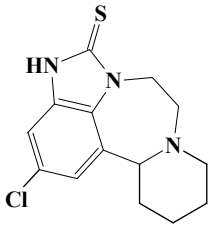
TT33

4.590, 6.199*, 5.420**



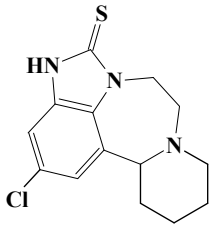
TT34

5.420, 5.150*, 6.448**



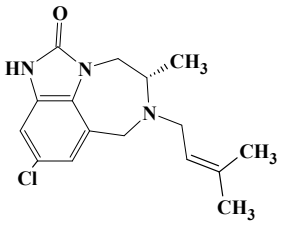
TT35

5.700, 7.218*, 7.083**



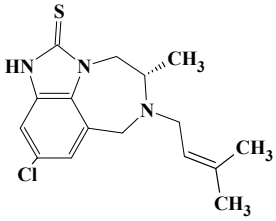
TT36

8.300, 8.953*, 8.014**



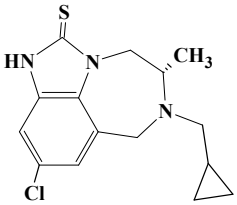
TT37

6.740, 4.943*, 5.846**



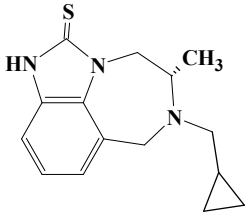
TT38

7.370, 6.513*, 7.111**



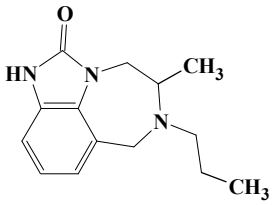
TT39

7.470, 5.971*, 6.838**



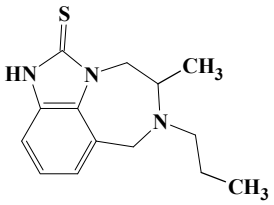
TT40

7.220, 6.287*, 6.065**



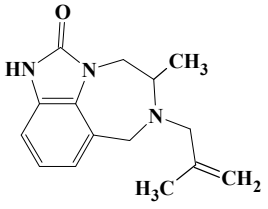
TT41

4.220, 4.667*, 4.7158**



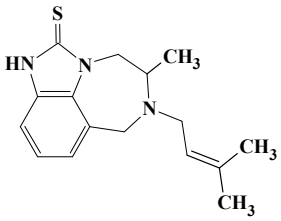
TT42

5.780, 6.305*, 5.983**



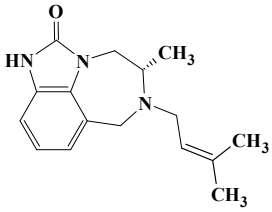
TT43

4.460, 4.798*, 4.783**



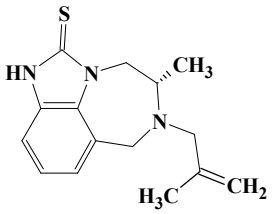
TT44

7.010, 4.855*, 6.335**



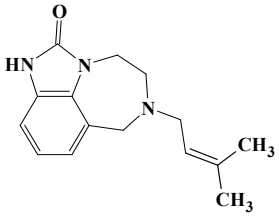
TT45

5.480, 4.968*, 5.480**



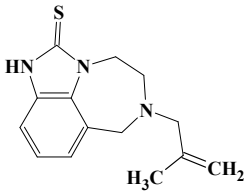
TT46

7.580, 6.080*, 7.580**



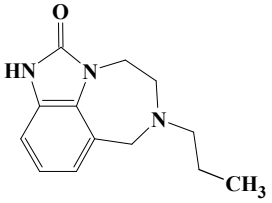
TT47

4.900, 5.410*



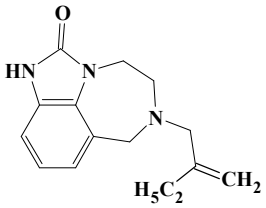
TT48

4.330, 4.589*



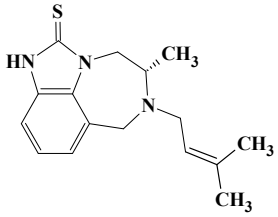
TT49

4.050, 4.432*



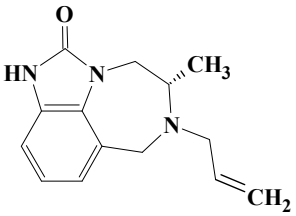
TT50

4.430, 4.810*



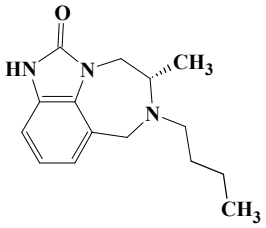
TT51

7.355, 6.572*



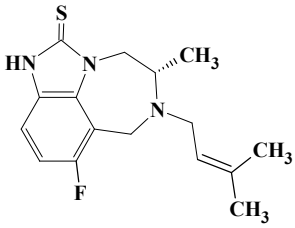
TT52

4.154, 5.081*



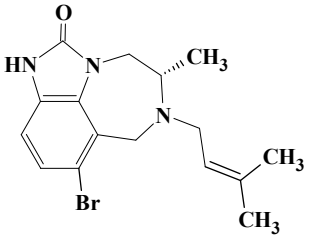
TT53

3.999, 5.901*



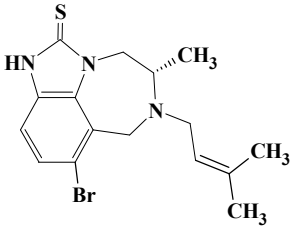
TT54

8.235, 8.007*



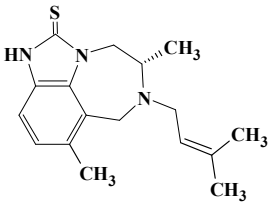
TT55

7.324, 6.226*



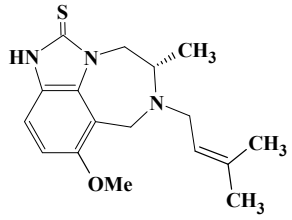
TT56

8.521, 7.233*



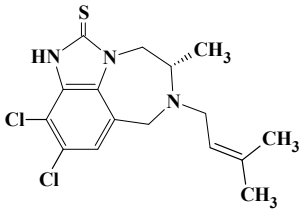
TT57

7.865, 7.098*



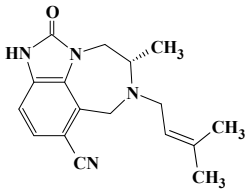
TT58

7.468, 7.229*



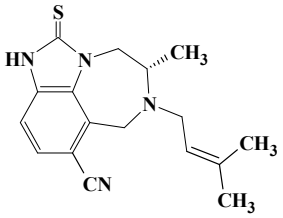
TT59

7.592, 6.635*



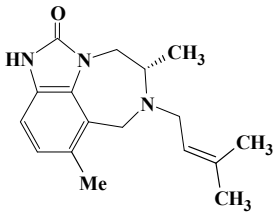
TT60

5.940, 7.768*



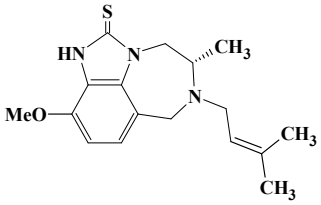
TT61

7.250, 7.342*



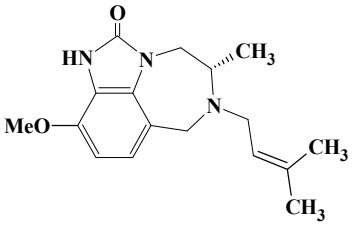
. TT62

6.000, 6.789*



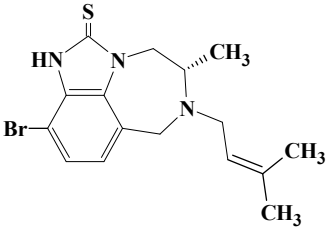
TT63

5.330, 4.142*



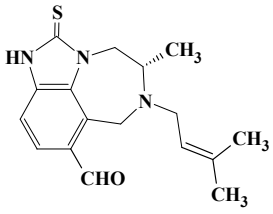
TT64

5.180, 4.489*



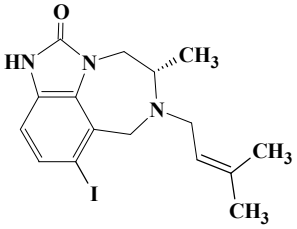
TT65

5.970, 6.878*



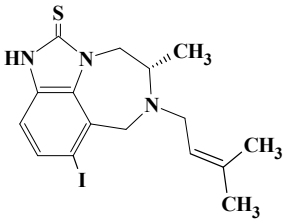
TT66

6.730, 6.404*



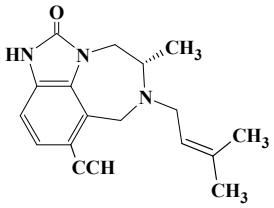
TT67

7.060, 6.208*



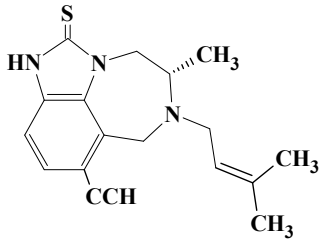
TT68

7.320, 7.037*



TT69

6.360, 5.942*



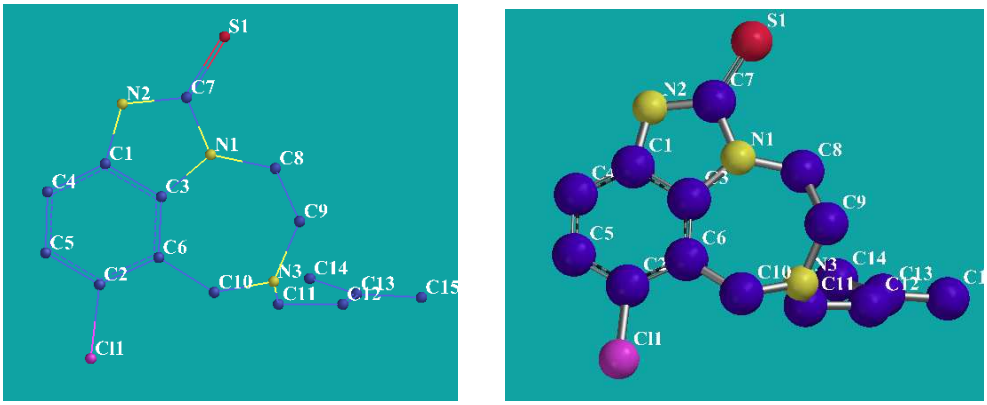
TT70

7.530, 7.144*

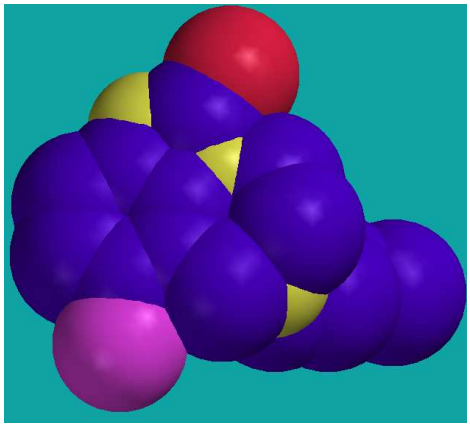
Şekil 4.1. Çalışılan Bileşik Serilerinden TT Serisi İçin Temel Molekül Yapıları ve Deneysel Olarak Aktiviteleri Verilmiştir.

Şekillerin altında verilen değerler sırasıyla daha önce yapılan çalışmadaki[6] teorik aktiviteler, üzerinde tek yıldız olanlar bizim CoMCET metoduyla bulduğumuz teorik aktiviteler, üzerinde iki yıldız olanlar ise daha önce yapılan çalışmada[6] bulunan deneysel aktivitelerdir.

İncelenen TT serisinde referans olarak seçilen TT01 nolu bileşiğin yapısal top ve çubuk modeli ve top modeli Şekil 4.2. de ve uzay dolum görünümü Şekil 4.3. de gösterilmiştir. Üzerindeki numaralar atomlara ait numaralandırmayı gösterir.



Şekil 4.2. TT01 Referans Bileşiğinin Uzaydaki Top ve Çubuk Modeli ve Top Modeli.



Şekil 4.3. TT01 Referans Bileşiğinin Uzay Dolum Modeli Görünümleri.

İlk seri olan TT molekül serisinde çok sayıda bileşik olduğundan bütün bileşikler yerine referans olarak seçilen TT01 bileşiğine ait, semiempirik AM1 hesaplaması yapılarak elde edilen kartezyen koordinatlar, atom yükleri ve bağ mertebeleri, sırasıyla, Tablo 4.2, Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.2 TT01 nolu Referans Bileşiğinin Kartezyen Koordinatları.

Kartezyen Koordinatlar (Angstrom)			
Atom	X	Y	Z
C1	-0.4820	-2.8513	-1.0238
C2	0.5388	-1.0620	-2.8620
C3	-0.8148	-1.4413	-0.9340
C4	0.3658	-3.3359	-2.0140
C5	0.8771	-2.4186	-2.9283
C6	-0.3154	-0.5332	-1.8733
H3	0.6221	-4.4020	-2.0800
N1	-1.7069	-1.3043	0.1532
N2	-1.1568	-3.5074	0.01472
H10	-1.1575	-4.4797	0.1915
C7	-1.9039	-2.5744	0.7566
C8	-2.0402	-0.0979	0.8606
H7	-1.2303	0.1213	1.6193
H9	-3.0023	-0.2959	1.4222
C1	-0.4820	-2.8513	-1.0238
C2	0.5388	-1.0620	-2.8620
C3	-0.8148	-1.4413	-0.9340
C4	0.3658	-3.3359	-2.0140

Tablo 4.2(Devamı) TT01 nolu Referans Bileşiğinin Kartezyen Koordinatlar.

C5	0.8771	-2.4186	-2.9283
C6	-0.3154	-0.5332	-1.8733
H3	0.6221	-4.4020	-2.0800
N1	-1.7069	-1.3043	0.1532
N2	-1.1568	-3.5074	0.01472
H10	-1.1575	-4.4797	0.1915
C7	-1.9039	-2.5744	0.7566
C8	-2.0402	-0.0979	0.8606
H7	-1.2303	0.1213	1.6193
H9	-3.0023	-0.2959	1.4222
C10	-0.7136	0.9147	-1.9355
H15	-1.6011	0.9657	-2.6381
S1	-2.8164	-2.9128	2.0119
H12	0.1300	1.5000	-2.4094
N3	-1.0856	1.6285	-0.7425
C9	-2.2384	1.1344	-0.0362
H8	-2.6032	1.9583	0.6437
H11	-3.0479	0.9235	-0.7918
C11	-0.0040	2.1443	0.0709
H5	-0.4689	2.8054	0.8618
H6	0.6169	2.8131	-0.5989
C12	0.9235	1.1771	0.73226
H14	0.9104	0.1421	0.3532
C13	1.7666	1.5353	1.7135
C14	1.8269	2.9178	2.2467
H13	2.6868	3.0441	2.9489
H17	0.8836	3.1617	2.7984
H18	1.9392	3.6557	1.4127
C15	2.6981	0.5621	2.3334
H2	3.7563	0.8753	2.1485
H19	2.5573	-0.4666	1.9208
H20	2.5337	0.52526	3.4396
H1	1.5537	-2.7734	-3.7223
Cl1	1.2022	-0.0492	-4.0644

Tablo 4.3. TT01 nolu Referans Bileşiğin Elektronik Yükleri.

Atom	Yükler
C1	0.0025
C2	-0.0656
C3	0.0119
C4	-0.1259
C5	-0.1153
C6	-0.0763
H3	0.1500
N1	-0.1924
N2	-0.2561
H10	0.2806
C7	0.0946
C8	-0.0653
H7	0.1022
H9	0.1384
C10	-0.0146
H15	0.1082
S1	-0.2193
H12	0.1171
N3	-0.2837
C9	-0.0571
H8	0.1056
H11	0.1062
C11	-0.0222
H5	0.0953
H6	0.0997
C12	-0.2208
H14	0.1316
C13	-0.0987
C14	-0.1866
H13	0.0825
H17	0.0831
H18	0.0818
C15	-0.1824
H2	0.0839
H19	0.0800
H20	0.0841
H1	0.1537
Cl1	-0.0107

Tablo 4.4 TT01 nolu Referans Bileşiğin Bağ Mertebeleri.

1-3	1.4515	1-4	1.3907	1-9	1.4016	2-5	1.3997
2-6	1.4095	2-38	1.7060	3-6	1.3987	3-8	1.4129
4-5	1.3924	4-7	1.0984	5-37	1.1019	6-15	1.5030
8-11	1.4199	8-12	1.4377	9-10	0.9883	9-11	1.4068
11-17	1.5883	12-13	1.1312	12-14	1.1315	12-20	1.5369
15-16	1.1332	15-18	1.1308	15-19	1.4392	19-20	1.4394
19-23	1.4483	20-21	1.1288	20-22	1.1272	23-24	1.1307
23-25	1.1320	23-26	1.4944	26-27	1.1023	26-28	1.3424
28-29	1.4830	28-33	1.4829	29-30	1.1173	29-31	1-1197
29-32	1.1192	33-34	1.1190	33-35	1.1172	33-36	1.1189

Referans bleşiklerin ECMC'sinin matris değerleri sırasıyla Şekil 4.4 ve Şekil 4.8'de verilmiştir. Hesaplamalarda ise bu değerlerin hepsi kullanılmıştır. Bu matriste; atomlar üzerindeki özellikler, diyagonal değerleri yükler olarak (Q_{ii}) ve nondiyagonal değerler olarak atomlar arası özellikler, bağ mertebeleri (W_{ij}) veya molekül içinde kimyasal olarak bağ yapmış ve yapmamış atomlar arasındaki mesafeler (R_{ij}) olarak verilmiştir.

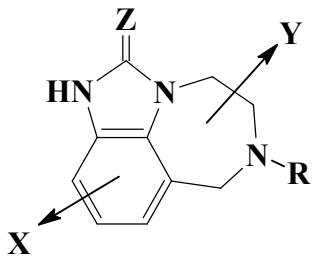
TT01_01

C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	H10	C7	C8	C10	S1	N3	C9	C11	C12	C13	C14	C15	Cl1	
0.002	2.760	1.451	1.390	2.379	2.474	2.297	1.401	2.141	2.295	3.682	3.881	3.829	4.528	4.466	5.136	4.613	5.638	7.022	5.747	4.464	C1
	-0.065	2.386	2.432	1.399	1.409	3.767	4.138	4.886	4.620	4.630	2.516	6.199	3.790	4.530	4.379	4.252	5.402	6.602	5.855	1.706	C2
		0.011	2.479	2.791	1.398	1.412	2.299	3.258	2.308	2.554	2.562	3.853	3.087	3.076	3.811	3.557	4.746	6.008	5.199	3.975	C3
			-0.125	1.392	2.887	3.622	2.542	2.914	3.661	4.953	4.386	5.149	5.326	5.538	5.875	5.312	6.291	7.706	6.287	3.963	C4
				-0.115	2.467	4.173	3.739	4.256	4.619	5.315	3.824	6.187	5.000	5.540	5.530	5.131	6.162	7.493	6.315	2.647	C5
					-0.076	2.576	3.621	4.532	3.688	3.261	1.503	5.197	2.558	3.139	3.323	3.353	4.634	5.785	5.289	2.708	C6
						-0.192	2.274	3.222	1.419	1.437	3.205	2.696	3.128	2.503	3.846	3.662	4.750	5.890	5.257	5.275	N1
							-0.256	0.988	1.406	3.622	4.853	2.663	5.191	4.766	5.768	5.175	6.071	7.427	6.066	5.844	N2
								0.280	2.122	4.519	5.815	2.919	6.179	5.721	6.724	6.051	6.859	8.237	6.698	6.581	H10
									0.094	2.482	4.564	1.588	4.536	3.807	5.132	4.697	5.592	6.804	5.788	6.266	C7
										-0.065	3.256	3.138	2.541	1.536	3.130	3.228	4.229	5.096	5.005	5.896	C8
											-0.014	5.886	1.439	2.445	2.457	3.141	4.455	5.287	5.476	3.021	C10
												-0.219	5.586	4.572	6.103	5.687	6.393	7.457	6.525	7.827	S1
													-0.283	1.439	1.448	2.532	3.765	4.368	4.991	4.368	N3
														-0.057	2.454	3.254	4.388	4.991	5.505	5.428	C9
															-0.022	1.494	2.490	2.946	3.863	4.834	C11
																-0.220	1.342	2.477	2.468	4.958	C12
																	-0.098	1.483	1.482	6.017	C13
																		-0.186	2.513	7.001	C14
																			-0.182	6.598	C15
																				-0.010	C11

Şekil 4.4. TT01 Referans Bileşiğine Ait ECMC Matrisi.

4.1.2.2. Çalışılan İkinci (HH) Bileşik Serisi

Daha önce aynı bileşik serisi için yapılmış olan çalışmada bileşik serilerinin aktiviteleri bir QSAR tekniği olan MLRA ile hesaplanmış ve aynı temel iskeletteki TIBO bileşiklerinden farklı sübstitüentler kullanılarak aktiviteyi en çok artıran gruplarla bileşik tespit edilmiştir [88]. Çalışılan bu ikinci bileşik serisi yine TIBO türevleri olup bileşik serileri Tablo 4.5.' de gösterilmiştir. Verilen tablolar ise referans bileşiğe aittir.HH bileşik serisi için seçilen en basit molekül olan HH01 nolu referans molekülüne ait hesaplanan değerler aşağıda verilmiştir. Şekil 4.5.' de şekillerin altında verilen değerler sırasıyla daha önce yapılan çalışmadaki[88] teorik aktiviteler, üzerinde tek yıldız olanlar bizim CoMCET metoduyla bulduğumuz teorik aktiviteler, üzerinde iki yıldız olanlar ise daha önce yapılan çalışmada[88] bulunan deneysel aktivitelerdir.



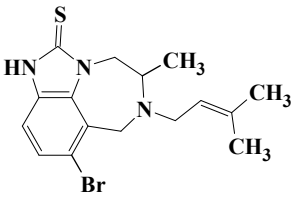
Tablo 4.5 Çalışılan İkinci Bileşik Serisi (HH) ve Deneysel Aktivite Değerleri.

Molekül No	X	Y	Z	R	Aktivite
1	8-Br	5-CH_3	S	DMA	8.52
2	8-Cl	5-CH_3	S	DMA	8.37
3	8-F	5-CH_3	S	DMA	8.24
4	8-Cl	7-CH_3	S	DMA	7.92
5	8-CH_3	5-CH_3	S	DMA	7.87
6	9-F	5-CH_3	S	DMA	7.60
7	9-Cl	5-CH_3	S	DMA	7.47
8	H	5,7-$(CH_3)_2$	S	DMA	7.38
9	H	5-CH_3	S	DMA	7.36
10	8-Cl	H	S	DMA	7.34
11	8-Br	5-CH_3	O	DMA	7.33
12	8-I	5-CH_3	S	DMA	7.32
13	8-CN	5-CH_3	S	DMA	7.25
14	H	7-CH_3	S	DMA	7.11
15	8-I	5-CH_3	O	DMA	7.06
16	H	5-CH_3	S	DMA	7.01
17	8-Cl	7-CH_3	O	DMA	6.84
18	9-Cl	7-CH_3	O	DMA	6.80
19	9-Cl	H	S	DMA	6.80
20	9-CF_3	5-CH_3	S	DMA	6.31
21	8-CH_3	5-CH_3	O	DMA	6.00
22	8-CN	5-CH_3	O	DMA	5.94

Tablo 4.5(Devamı) Çalışılan İkinci Bileşik Serisi (HH) ve Deneysel Aktivite Değerleri.

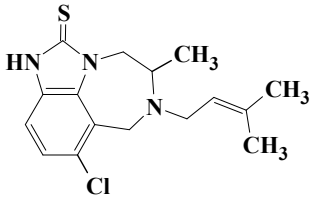
23	H	7-CH_3	S	C_3H_7	5.61
24	9-NO_2	5-CH_3	S	CPM	5.61
25	H	5-CH_3	O	DMA	5.48
26	10-OCH_3	5-CH_3	S	DMA	5.33
27	9-CF_3	5-CH_3	O	DMA	5.23
28	10-OCH_3	5-CH_3	O	DMA	5.18
29	H	7-CH_3	O	DMA	4.92
30	9-NO_2	5-CH_3	O	CPM	4.48
31	H	5-CH_3	O	$CH_2C(C_2H_5)=C_2H_5$	4.43
32	H	5-CH_3	O	$CH_2CH_2CH=CH_2$	4.30
33	H	5-CH_3	O	C_3H_7	4.22
34	H	5-CH_3	O	$CH_2CH=CH_2$	4.15
35	H	4-$CH(CH_3)_2$	O	C_3H_7	4.13
36	H	5-CH_3	O	$CH_2(CH_2)_2CH_3$	4.00
37	H	5-CH_3	O	$CH_2CO(O)CH_3$	3.07
38	8-NH_2	5-CH_3	O	CPM	3.07

(DMA=3,3-dimetilallil, CPM=Siklopropilmetil grubu)



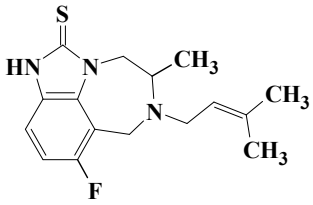
HH01

8.52, 8.52*,8.28**



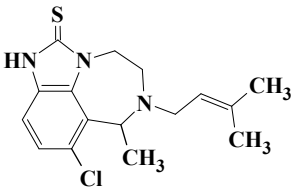
HH02

8.37, 8.995*, 7.71**



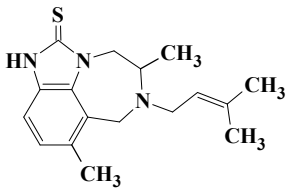
HH03

8.24, 7.625*, 7.20**



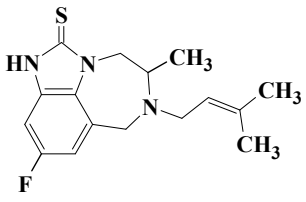
HH04

7.92, 7.820*, 7.60**



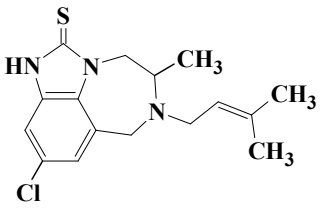
HH05

7.87, 10.726*, 7.62**



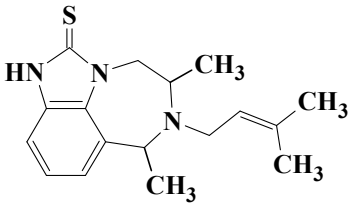
HH06

7.60, 8.299*,7.24**



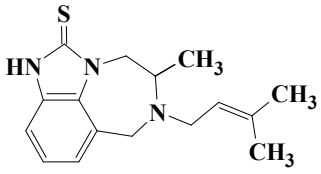
HH07

7.47, 7.470*,7.83**



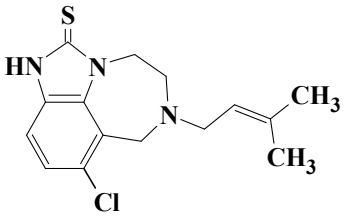
HH08

7.38, 7.019*, 7.69**



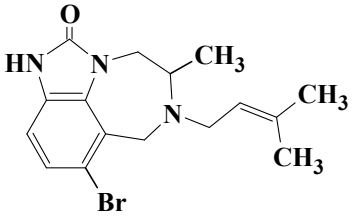
HH09

7.36, 7.377*, 6.94**



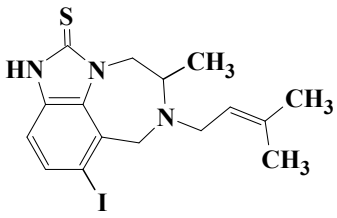
HH10

7.34, 8.099*, 6.85**



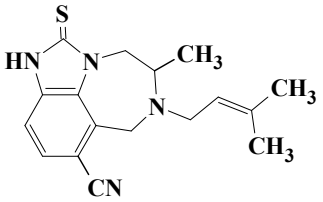
HH11

7.33, 6.540*, 6.66**



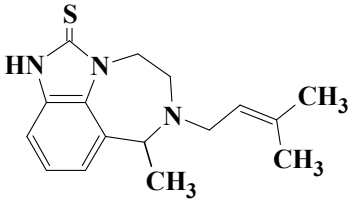
HH12

7.32, 8.551*, 8.65**



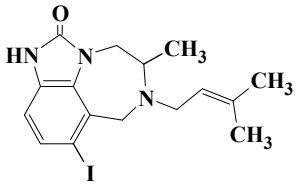
HH13

7.25, 8.732*, 7.28**



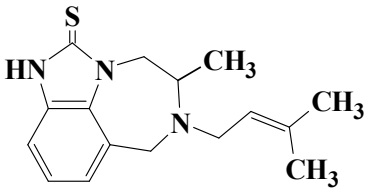
HH14

7.11, 8.152*, 6.82**



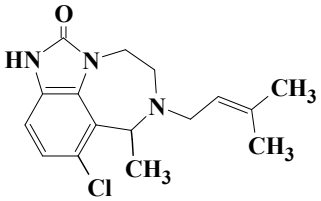
HH15

7.06, 5.454*, 7.028**



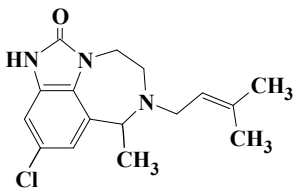
HH16

7.01, 8.025*, 6.940**



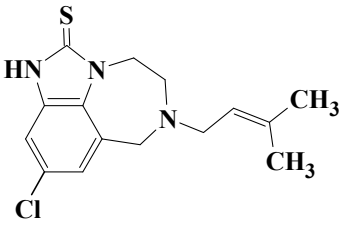
HH17

6.84, 7.118*, 5.980**



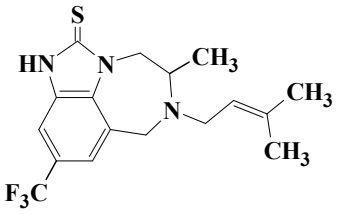
HH18

6.80, 7.351*, 6.10**



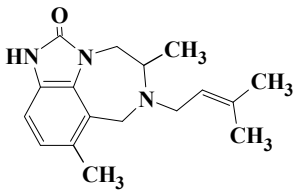
HH19

6.80, 6.671*, 6.97**



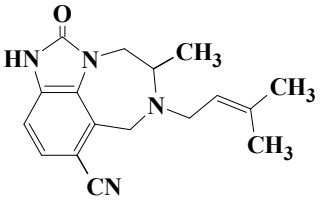
HH20

6.31, 8.118*, 6.58**



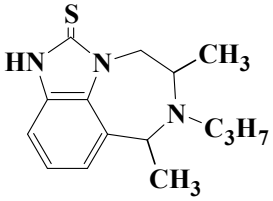
HH21

6.00, 4.963*, 6.01**



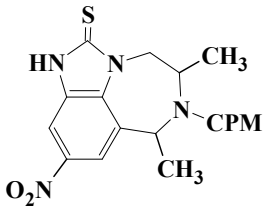
HH22

5.94, 5.279*, 5.66**



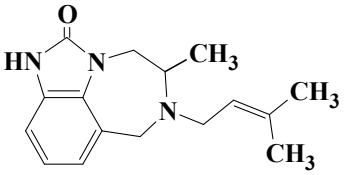
HH23

5.61, 5.490*, 5.46**



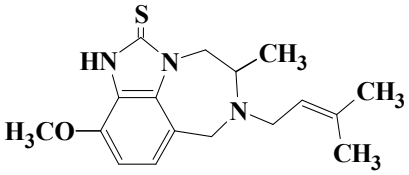
HH24

5.61, 5 490*, 5.50**



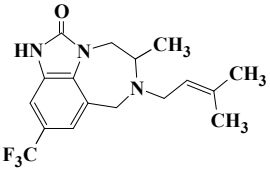
HH25

5.48, 4.821*, 5.32**



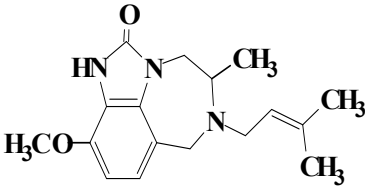
HH26

5.33, 8.177*, 7.26**



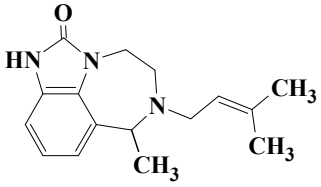
HH27

5.23, 6.044*, 4.96**



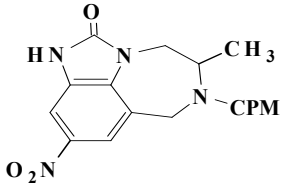
HH28

5.18, 6.483*, 5.65**



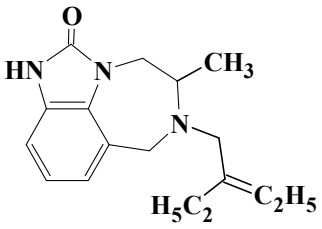
HH29

4.92, 7.110*, 5.21**



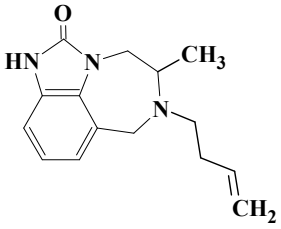
HH30

4.48, 3.044*, 3.89**



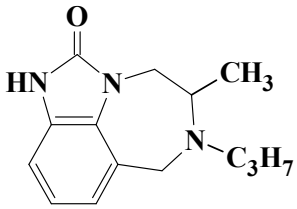
HH31

4.43, 4.166*, 4.79**



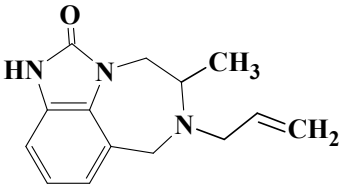
HH32

4.30, 4.089*, 3.96**



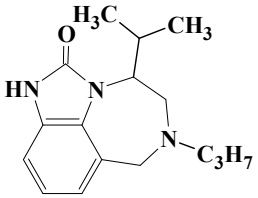
HH33

4.22, 3.883*, 3.96**



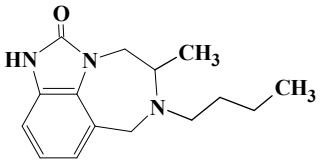
HH34

4.15, 3.950*, 3.96**



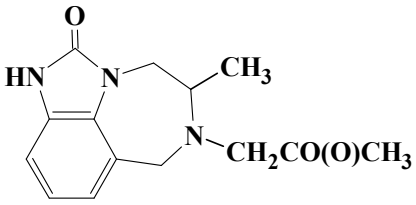
HH35

4.13, 5.082*, 5.52**



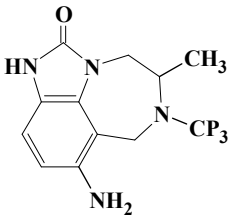
HH36

4.00, 3.632*, 3.96**



HH37

3.07, 3.400*, 4.24**



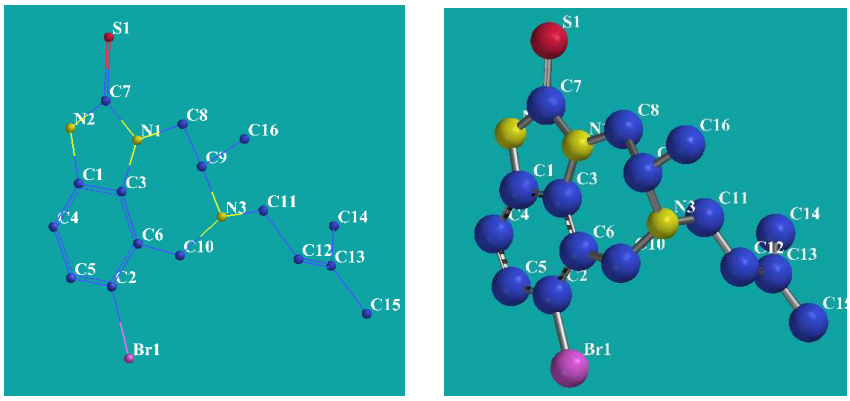
HH38

3.07, 1.242*, 3.77**

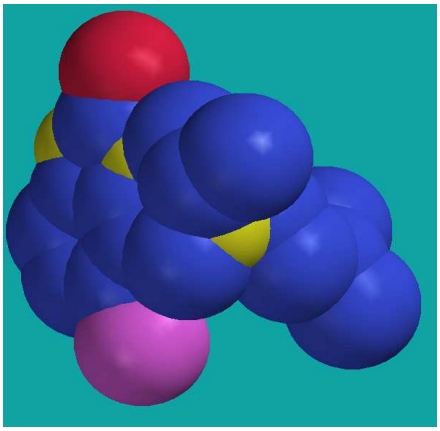
Şekil 4.5. Çalışılan Bileşik Serilerinden HH Serisi İçin Temel Molekül Yapıları ve Deneysel Olarak Aktiviteleri Verilmiştir.

Şekillerin altında verilen değerler sırasıyla daha önce yapılan çalışmadaki[88] teorik aktiviteler, üzerinde tek yıldız olanlar bizim CoMCET metoduyla bulduğumuz teorik aktiviteler, üzerinde iki yıldız olanlar ise daha önce yapılan çalışmada[88] bulunan deneysel aktivitelerdir.

İncelenen HH serisinde referans olarak seçilen HH01 nolu bileşiğin yapısal top ve çubuk modeli ve top modeli Şekil 4.6' da ve uzay dolum görünümü Şekil 4.7.' de gösterilmiştir. Üzerindeki numaralar atomlara ait numaralandırmayı gösterir.



Şekil 4.6. HH01 Referans Bileşiğinin Uzaydaki Top ve Çubuk Modeli ve Top Modeli Görünümleri.



Şekil 4.7. HH01 Referans Bileşiğinin Uzay Dolum Modeli Görünümleri.

İkinci seri olan HH molekül serisinde çok sayıda bileşik olduğundan bütün bileşikler yerine referans olarak seçilen HH01 bileşiğine ait, semiempirik AM1 hesaplaması yapılarak elde edilen kartezyen koordinatlar, atom yükleri ve bağ mertebeleri, sırasıyla, Tablo 4.6, Tablo 4.7. ve Tablo 4.8.'de verilmiştir.

Tablo 4.6 HH01 nolu Referans Bileşiğinin Kartezyen Koordinatları.

Kartezyen Koordinatlar (Angstrom)			
Atom	X	Y	Z
C1	-2.8670	-1.4730	-0.0229
C2	-0.8193	-2.9827	-1.1159
C3	-1.4932	-1.2512	0.3893
C4	-3.1896	-2.4269	-0.9820
C5	-2.1444	-3.1702	-1.5241
C6	-0.4588	-2.0252	-0.1471
H7	-4.2274	-2.5946	-1.3002
N8	-1.5265	-0.2456	1.3818
N9	-3.6719	-0.5908	0.7086
H10	-4.6575	-0.5271	0.6721
C11	-2.8672	0.1801	1.5688
C12	-0.4324	0.5540	1.8606
H13	-0.7522	0.9915	2.8539
H14	-0.2537	1.4091	1.1425
C15	0.9673	-1.9450	0.3236
H16	1.6432	-2.2535	-0.5300
H17	1.0720	-2.7246	1.1394
N18	1.5070	-0.7165	0.8427
C19	0.8912	-0.2228	2.0606
H;20	0.6774	-1.1330	2.7019
C21	1.9423	0.2602	-0.1320
H22	2.7118	-0.2545	-0.7844
H23	2.4813	1.0790	0.4306
C24	0.9279	0.8801	-1.038
H25	-0.0432	0.3644	-1.1192
C26	1.1766	1.9849	-1.7584
C27	2.4714	2.7049	-1.6927
H28	3.3253	1.9911	-1.8083
H29	2.5791	3.2167	-0.7029
H30	2.5462	3.4772	-2.4967
C31	0.1620	2.5634	-2.6722
H32	-0.0683	3.6159	-2.3704
H33	-0.7884	1.9763	-2.6606
H34	0.5545	2.5789	-3.7199
H35	-2.3803	-3.9288	-2.2889
S36	-3.3963	1.2899	2.5742
C37	1.8139	0.6907	2.8729
H38	1.3942	0.7999	3.9019
H39	1.8908	1.7047	2.4130
H40	2.8371	0.2516	2.9488
Br41	0.4650	-4.0985	-1.9204

Tablo 4.7 HH01 nolu Referans Bileşiğin Elektronik Yükleri.

Atom	Yükler
C1	0.0140
C2	-0.1717
C3	0.0040
C4	-0.1355
C5	-0.0954
C6	-0.0552
H3	0.1502
N1	-0.1920
N2	-0.2567
H10	0.2809
C7	0.0946
C8	-0.0634
H7	0.1390
H9	0.1044
C10	-0.0171
H15	0.1201
H12	0.1095
N3	-0.2860
C9	-0.0012
H8	0.1083
C11	-0.0213
H5	0.0985
H6	0.0981
C12	-0.2190
H14	0.1310
C13	-0.1004
C14	-0.1860
H13	0.0814
H17	0.0827
H18	0.0822
C15	-0.1821
H2	0.0840
H19	0.0797
H20	0.0834
H1	0.1530
S1	-0.2190
C16	-0.2128
H21	0.0845
H22	0.0789
H23	0.0953
Br1	0.0574

Tablo 4.8 HH01 nolu Referans Bağ Mertebeleri.

1-3	1.4514	1-4	1.3907	1-9	1.4004	2-5	1.3992
2-6	1.4089	2-41	1.8820	3-6	1.3989	3-8	1.4133
4-5	1.3924	4-7	1.0984	5-35	1.1028	6-15	1.5039
8-11	1.4190	8-12	1.4373	9-10	0.9884	9-11	1.4078
11-36	1.5883	12-13	1.1315	12-14	1.1308	12-19	1.5477
15-16	1.1317	15-17	1.1333	15-18	1.4387	18-19	1.4513
18-21	1.4469	19-20	1.1338	19-37	1.5316	21-22	1.1326
21-23	1.1302	21-24	1.4947	24-25	1.1024	24-26	1.3423
26-27	1.4829	26-31	1.4829	27-28	1.1190	27-29	1.1194
27-30	1.1173	31-32	1.1188	31-33	1.1171	31-34	1.1189
37-38	1,1167	37-39	1.1160	37-40	1.1161		

HH01_01

C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	H10	C7	C8	C10	N3	C9	C11	C12	C13	C14	C15	S1	C16	Br1	
0.013	2.768	1.451	1.390	2.378	2.473	2.297	1.400	2.140	2.294	3.685	3.878	4.522	4.475	5.113	4.579	5.596	6.981	5.699	3.828	5.914	4.647	C1
	-0.171	2.391	2.438	1.399	1.408	3.772	4.145	4.894	4.626	4.638	2.518	3.792	4.542	4.371	4.240	5.391	6.596	5.843	6.205	6.028	1.881	C2
		0.003	2.478	2.787	1.398	1.413	2.298	3.258	2.308	2.559	2.557	3.080	3.088	3.789	3.527	4.713	5.975	5.163	3.853	4.569	4.156	C3
			-0.135	1.392	2.883	3.620	2.542	2.915	3.661	4.956	4.383	5.320	5.546	5.854	5.281	6.255	7.673	6.244	5.148	7.043	4.126	C4
				-0.095	2.459	4.168	3.737	4.257	4.616	5.315	3.820	4.995	5.545	5.514	5.106	6.136	7.473	6.285	6.185	7.064	2.797	C5
					-0.055	2.577	3.621	4.532	3.688	3.268	1.503	2.560	3.153	3.314	3.340	4.620	5.774	5.274	5.198	4.654	2.880	C6
						-0.192	2.274	3.222	1.418	1.437	3.197	3.116	2.511	3.818	3.625	4.705	5.843	5.213	2.697	3.776	5.451	N1
							-0.256	0.988	1.407	3.623	4.848	5.182	4.773	5.740	5.135	6.019	7.373	6.006	2.663	6.034	6.027	N2
								0.280	2.123	4.520	5.811	6.169	5.727	6.695	6.008	6.801	8.176	6.630	2.917	6.943	6.761	H10
									0.094	2.480	4.557	4.523	3.811	5.101	4.656	5.538	6.746	5.730	1.588	4.886	6.448	C7
										-0.063	3.250	2.532	1.547	3.113	3.218	4.211	5.067	4.993	3.136	2.467	6.061	C8
											-0.017	1.438	2.447	2.453	3.136	4.452	5.286	5.472	5.879	3.763	3.150	C10
												-0.285	1.451	1.446	2.533	3.764	4.366	4.992	5.573	2.489	4.489	N3
													0.001	2.479	3.289	4.420	5.015	5.540	4.575	1.531	5.572	C9
														-0.021	1.494	2.491	2.948	3.863	6.073	3.038	4.937	C11
															-0.218	1.342	2.478	2.468	5.649	4.014	5.077	C12
																-0.100	1.482	1.482	6.337	4.850	6.127	C13
																	-0.186	2.512	7.391	5.033	7.096	C14
																		-0.182	6.465	6.081	6.711	C15
																			-0.219	5.253	8.009	S1
																				-0.212	6.908	C16
																					0.057	Br1

Şekil 4.8. HH01 Referans Bileşiğine Ait ECMC Matrisi.

4.1.3. CoMCET Metodunun Uygulanması

CoMCET metodu EC metodu gibi iki bölümden oluşur. İlk kısmında ECMC oluşturularak Pha belirlenirken ikinci kısmında kantitatif biyoaktivite tahmini yapılır. İlk olarak, elektronik yapı hesaplamaları ve matriks karşılaştırması için bilgisayarlı metotlar kullanılırken, kantitatif biyoaktivite tahmini için istatistiksel metotlar kullanılır.

Molekül serisindeki molekülün yapı-aktivite ilişkilerinin belirlenmesi için; sahip olduğu her bir konformerin, oluşum entalpileri göz önüne alınarak bu konformerlerin aktif fragmenti Pha belirlenmiştir. Bir konformerin etkisi, biyoalıcı ile temel etkileşim alanı olan Pha'i taşımasına bağlıdır. Pha etrafında yer alan ve aktivite üzerinde etkili olan AG ve APS grupların bulunması için, torsiyon açısına ve uzaklığa bağlı olarak belirli toleranslar verilmiş; söz konusu atom ve Pha üzerindeki ilk üç atomun torsiyon açısına ve koordinat merkezinden göreceli uzaklığına göre sınıflandırılmıştır. Konformerlerdeki tüm atomlar bu iki özellikte belirli tolerans değerlerine göre sınıflandırılmış ve etkin atomlar bulunmuştur. Bu atomlar; a_{ni}^{j} parametresi ile, n'nci molekülün i'nci konformerinin j'nci pozisyonları, yani Tablo 4.9. ve Tablo 4.11.' de a, b, c, d, e ve f harfleri ile temsil edilen AG ve APS gruplar olarak işaretlenmiştir. Pha ile birlikte bu atomların etkileri ile, aktivite değerleri belirlenmiş ve κ_j sabiti değerleri en küçük kareler yöntemi kullanılarak bulunmuştur. κ_j nin negatif değeri aktiviteyi azaltan, APS, grubu, pozitif değeri ise aktiviteyi artıran, AG, grubu temsil eder. Burada atom yük değeri a_{ni}^{j} ile etkinlik katsayısı κ^{j}'nin kullanılması ile her bir n'nci molekülün teorik aktiviteleri hesaplanmıştır. Tablo 4.10 ve Tablo 4.12'de bileşiklerin bu hesaplamalara göre yapılan teorik aktiviteleri verilmiştir.

Tablo 4.9 ve Tablo 4.11' de Pha'i oluşturan atom simgeleri ve ECSA matrisi ile bu matrisin diagonal (Δd) ve nondiagonal (Δdd) tolerans değerleri, konformerlerin çoğu için AG ve APS grupların sınıflandırılmasında kullanılan tolerans torsiyon açıları (ΔT) ve tolerans uzaklık değeri (Δr), pozisyonun belirlenmesinde kullanılan konformer ile o konformerin aktiviteye etki eden atomunun ismi ve bu pozisyonun özellikleri olan atomun torsiyon ve mesafe değerleri verilmiştir.

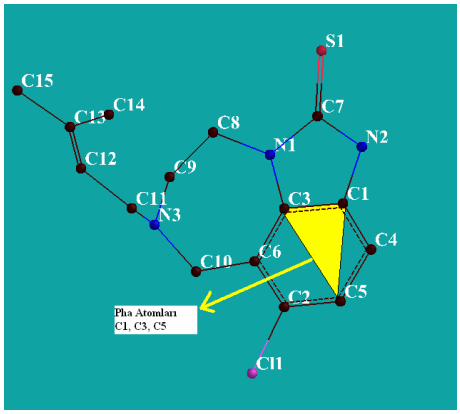
Tablo 4.10 ve Tablo 4.12'de moleküllerin deneysel aktiviteleri ve hesaplanan aktiviteleri ile birlikte her bir konformerin oluşum entalpileri (kcal.mol^{-1}), bu konformerlerin taşıdığı AG ve APS grupları gösteren atom işareti (a^j) verilmiştir. Konformerler üzerindeki '$' işareti; Pha'i taşımayan konformerleri göstermektedir. Bu atomlar Δr yarıçap ve ΔT torsiyon açısı tolerans değerlerine ve T, torsiyon açısı ve r, yarıçap mesafesine göre, j-grup pozisyonu olarak, a,b,c vs. simgeleriyle, sınıflandırılmıştır. Bu grupta AP ve AGS grupları taşıyan konformerin oluşum entalpi değerinin yanında a^j işareti bulunmaktadır. κ^j değerinin $a_{ni}{}^j$ ile çarpım sonucu '+' (pozitif) çıktığında belirtilen atomun Pha ile birlikte aktiviteyi artırdığını, yani o atomun AG grup olarak etki ettiğini, '-' (negatif) değerde ise azalttığını, yani APS grup olarak etki ettiğini gösterir.

Tablo 4.9 TT01 Aktivitesine Ait AG ve APS Grupların Özellikleri.

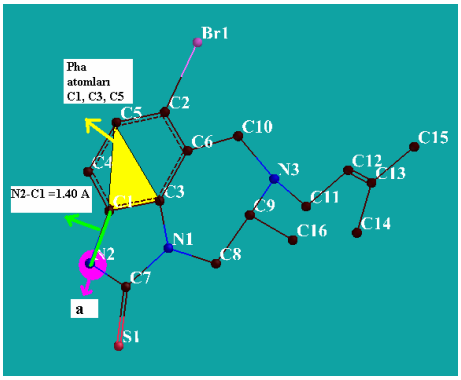
Mol no	Atom no	Torsiyon açısı	Mesafe/ Å	Etkin değeri	Pozisyon
TT56_01	N2	N2-C1-C3-C5 = 182.0	N2-C1= 1.40	k1= -3.80	a
TT56_01	N3	C3-N3-C5-C1 = 5.3	N3-C5 = 4.49	k2= -4.15	b
TT36_01	C11	C5-C11-C3-C1 = 340.2	C11-C1= 5.13	k3= -9.66	c
TT36_01	C15	C5-C3-C1-C15 = 300.0	C15-C3= 5.74	k4= 4.84	d
TT12_01	O1	C3-C1-O1-C5 = 1.80	O1-C1= 3.48	k5= -8.93	e
TT10_01	C13	C3-C13-C1-C5 = 326.7	C13-C5= 5.69	k6= -2.40	f

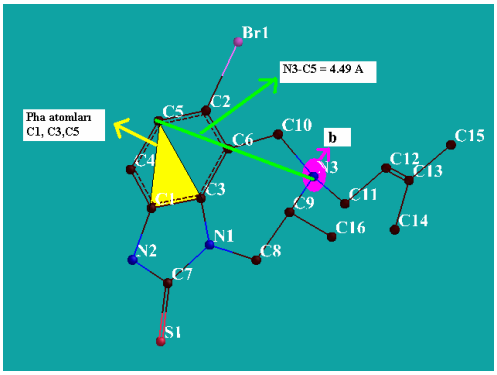
C1	C3	C5		
0.002	1.452	2.379	C1	Δd=0.1 Δdd=0.15
	0.012	2.792	C3	ΔT=10 Δr =1
		-0.115	C5	

Aşağıdaki şekillerde formüllerin daha net görülmesi için H' ler atılmıştır. Şekil 4.9.' da TT serisine ait referans molekül yani TT01 molekülü için Pha atomları gösterilmiştir. Şekil 4.10., Şekil 4.11. ve Şekil 4.12.' de ise TT serisine ait AG ve APS grupları gösterilmiştir.

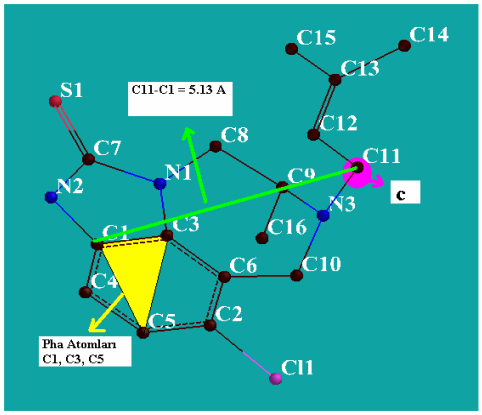


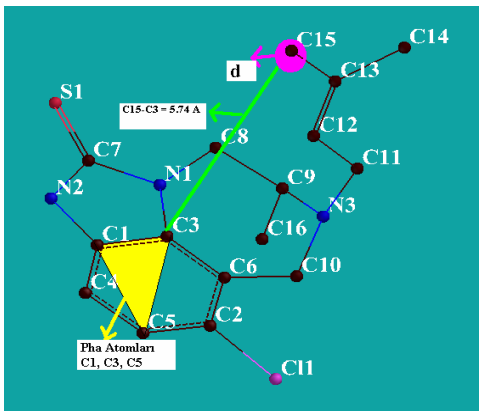
Şekil 4.9. TT Serisine Ait Referans Molekülündeki Pha Atomları (C1, C3, C5).



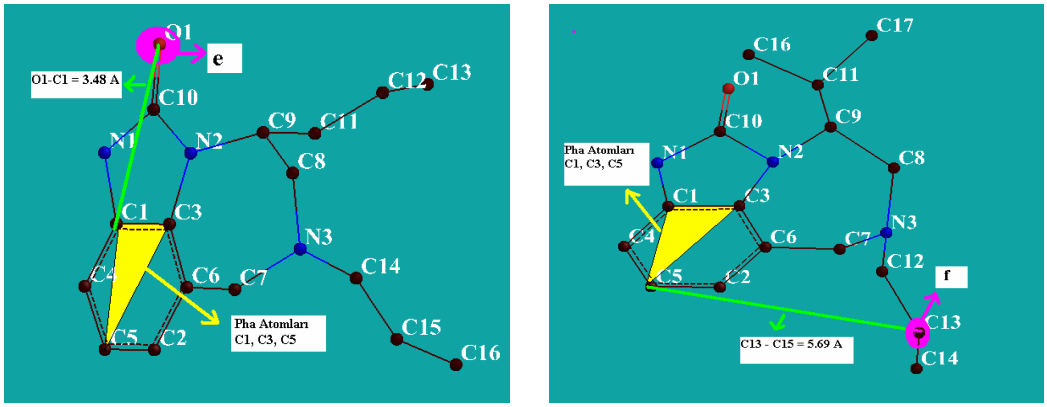


Şekil 4.10. TT Serisine Ait Pha Atomları a ve b Olarak İşaretlenmiş AG Grupları.





Şekil 4.11. TT Serisine Pha Atomları c Olarak İşaretlenmiş AG Grubu ve d Olarak İşraretlenmiş APS Grubu.



Şekil 4.12. TT Serisine Ait Pha Atomları , e ve f Olarak İşaretlenmiş AG Grubu.

Tablo 4.10 TT Bileşiklerinin Aktivitesine Etki Ettiği Belirlenmiş AG ve APS Parametreleri ve Bu Parametreleri Taşıyan Konformerler.

Konformerlerin oluşum entalpileri ve sahip oldukları APS ve AG grupların a, b, c, d gibi harflerle gösterimi																	
Mol no	**Den. Akt**	**Teo. Akt**	**(1)**	**(2)**	**(3)**	**(4)**	**(5)**	**(6)**	**(7)**	**(8)**	**(9)**	**(10)**	**(11)**	**(12)**	**(13)**	**(14)**	**(15)**
TT01	7.340	7.340	76.95 a,b,c,d,e	76.96 a,b,e	76.97 a,b,c,d,e	77.40 a,b,c,e,f	77.45 a,b,e										
TT02	6.790	6.992	75.26 a,b,e	75.26 a,b,c,d,e	75.69 a,b,e	75.69 a,b,c,e,f	75.79 a,b,e	75.79 a,b,c,e,f									
TT04	5.000	3.583	27.31 a,b,e	27.36 a,b,e	27.37 a,b,e	27.46 a,b,e	27.89 a,b,c,e,f	28.13 a,b,c,e,f	28.24 a,b,c, e,f								
TT05	5.000	4.627	17.77 a,b,e	17.86 a,b,e	17.89 a,b,c,d,e	18.15 a,b,c,d,e,f	18.34 a,b,c,d,e,f	18.34 a,b,c,e,f	18.47 a,b,c, d,e,f	18.58 a,b,e	18.62 a,b,c,e, f	18.71 a,b,c,d, e,f	18.75 a,b,c,d,e,f				
TT06	4.640	4.040	37.54 a,b,c,e,f	37.54 a,b,c,e	37.58 a,b,c,e,f	37.65 a,b,c,e,f		38.32 a,b,c,e	38.32 a,b,c, e,f	38.32 a,b,c,e							
TT07	4.490	4.397	36.42 a,b,e	36.44 a,b,e	36.85 a,b,c,e,f	36.95 a,b,c,e,f	37.08 a,b,c,e,f	37.11 a,b,c,e,f	37.12 a,b,e	37.22 a,b,e	37.22 a,b,c,e, f	37.24 a,b,c,e, f	37.34 a,b,e				
TT08	6.170	7.271	83.81 a,b,c,e,f	84.07 a,b,c,e,f	84.12 a,b,e	84.13 a,b,c,e,f	84.19,a,b, c,e,f	84.29 a,b,e	84.35 a,b,e	84.40 a,b,e	84.42 a,b,e						
TT09	5.660	7.087	94.51 a,b,e	94.95 a,b,e	94.97 a,b,e	95.02 a,b,e	95.08 a,b,c,e,f	95.34 a,b,c,e,f	95.42 a,b,c, e,f	95.46 a,b,e							
TT10	4.130	3.365	3.86 a,b,c,e,f	3.96 a,b,e	3.99 a,b,c,e,f	4.32 a,b,c,e	4.35 a,b,c,e,f	4.38 a,b,c,e,f	4.62 a,b,c, e,f	4.71a,b ,c,e,f	4.78 a,b,e						
TT11	4.900	3.490	28.03 a,b,c,e,f	28.11 a,b,c,e,f	28.32 a,b,c,e,f	28.69 a,b,c,e,f	28.81 a,b,e										
TT12	3.740	4.788	-0.30 a,b,e	0.06 a,b,e	0.14 a,b,e	0.25 a,b,e	0.37 a,b	0.62 a,b,c,e,f	0.65 a,b,c, e	0.67 a,b,c,e, f							
TT13	4.320	4.184	24.36 a,b,c,e,f	24.67a,b,c ,e,f	24.78 a,b,e	24.94 a,b,e	25.12 a,b,c,e,f	25.13 a,b,c,e,f	25.34 a,b,c, e,f								
TT14	4.080	4.912	12.98 a,b,c,e,f	13.01 a,b,c,e,f	13.42 a,b,c,e	13.54 a,b,c,e,f	13.60 a,b,c,e,f										
TT15	4.920	6.127	27.59 a,b,c,d,e	27.96 a,b,c,d,e,f	28.09 a,b,c,e,f	28.53 a,b,c,e,f											
TT16	6.840	6.856	22.83 a,b,c,d,e,f	23.11 a,b,c,e,f	23.11 a,b,c,d,e,f	23.68 a,b,c,e,f											

Tablo 4.10(Devamı) TT Bileşiklerinin Aktivitesine Etki Ettiği Belirlenmiş AG ve APS Parametreleri ve Bu Parametreleri Taşıyan Konformerler.

TT17	6.790	6.698	20.94 a,b,c,d,e	21.14 a,b,c,d,e,f	21.36 a,b,c,d,e,f	21.92 a,b,c,e,f											
TT18	5.610	6.311	65.85 a,b,c,e,f	65.89 a,b,c,e,f	66.20 a,b,c,e	66.42 a,b,c,e,f	66.46 a,b,c,e,f										
TT19	7.110	7.250	80.35 a,b,c,d,e	80.58 a,b,c,e,f	80.85 a,b,c,e,f												
TT20	7.920	6.505	76.16 a,b,c,e,f	76.28 a,b,c,e,f	76.85 a,b,c,e,f	76.93 a,b,c,e	76.97 a,b,c,e,f	77.05 a,b,c,e,f	77.08 a,b,c, d,e,f								
TT21	7.640	7.274	73.94 a,b,c,d,e	74.17 a,b,c,e,f	74.44 a,b,c,e,f												
TT26	4.300	5.774	35.72 a,b,c,e	36.02 a,b,c,e	36.29 a,b,c,e	36.55 a,b,c,e	36.59 a,b,c,e										
TT27	5.000	2.950	171.68 a,b,c,e	172.09 a,b,c,e	172.14a,b, c,e	172.29 a,b,c,e											
TT28	7.380	9.174	77.95 a,b,c,e	77.99 a,b,c,e	78.75 a,b,c,e												
TT29	5.940	6.220	77.99 a,b,c,e,f	78.23 a,b,c,d,e	78.74 a,b,c,e,f												
TT30	6.640	6.130	18.62 a,b,c,d,e	18.64 a,b,c,d,e,f	18.76 a,b,c,e,f	19.41 a,b,c,e,f											
TT31	6.320	6.382	71.53 a,b,c,d,e	71.57 a,b,c,e,f	72.31 a,b,c,e,f												
TT32	5.300	4.365	18.62 a,b,c,e	18.64 a,b,c,e	19.41 a,b,c,e												
TT33	4.590	6.199	78.48 a,b,c,e	78.72 a,b,c,e	78.94 a,b,c,d,e,f	79.33 a,b,c,e											
TT34	5.420	5.150	84.89 a,b,e														
TT35	5.700	7.218	66.35 a,b,e	66.89 a,b,e	66.94 a,b,c,e												
TT36	8.300	8.953	74.79 a,b,c,d,e	75.14 a,b,c,e,f	75.14 a,b,c,e,f	75.16 a,b,c,d,e,f	75.18 a,b,c,d,e,f	75.18 a,b,c,d,e, f	75.20 a,b,c, d,e,f	75.74 a,b,e	75.75 a,b,c,e, f	75.76 a,b,c,d, e,f					
TT37	6.740	4.943	19.81 a,b,e	20.23 a,b,c,1d,e	20.58 a,b,c,e,f	20.59 a,b,c,e,f	20.62 a,b,e	20.76 a,b,e									
TT38	7.370	6.513	72.94a,b,e	73.13 a,b,c,d,e	73.48 a,b,c,e,f	73.53 a,b,c,e,f	73.65 a,b,e										
TT39	7.470	5.971	94.06 a,b,c,e	94.18 a,b,e	94.25 a,b,c,e,f	94.33 a,b,c,e,f	94.64 a,b,c,e,f	94.71 a,b,c,e,f	94.85 a,b,c, d,e,f	94.93 a,b,c,e							

Tablo 4.10(Devamı) TT Bileşiklerinin Aktivitesine Etki Ettiği Belirlenmiş AG ve APS Parametreleri ve Bu Parametreleri Taşıyan Konformerler.

TT40	7.220	6.287	100.02 a,b,e	100.12 a,b,e	100.56 a,b,e	100.66 a,b,c,e,f	100.74 a,b,c,e,f										
TT41	4.220	4.667	11.80 a,b,c,e,f	12.34 a,b,c,e	12.39 a,b,c,e	12.40 a,b,c,e,f	11.80 a,b,e	12.34 a,b,c,e,f	12.39 a,b,c, e,f	12.40 a,b,e	12.40 a,b,e	12.79 a,b,e					
TT42	5.780	6.305	64.54 a,b,c,e,f	65.04 a,b,c,e	65.08 a,b,c,e	65.12 a,b,c,e	65.16 a,b,c,e,f	65.49 a,b,c,e	64.54 a,b,e	65.03 a,b,e	65.08 a,b,c,e, f	65.12 a,b,c,e, f	65.16 a,b,e	65.49 a,b,c,e			
TT43	4.460	4.798	36.32 a,b,c,e,f	36.69 a,b,c,e	36.84 a,b,c,e	36.96, ,b,c,e	37.22 a,b,e	37.25 a,b,c,e,f	36.69 a,b,c, e,f	36.83 a,b,c,e, f	36.84 a,b,c,e, f	36.96 a,b,c,e, f	37.22 a,b,c,e,f	37.25 a,b,e			
TT44	7.010	4.855	79.1 a,b,c,d,e	79.33 a,b,c,e,f	79.55 a,b,c,e	79.93 a,b,c,e	79.99 a,b,c,e,f	80.05 a,b,c,e,f	79.12 a,b,e	12.39 a,b,c,e, f	79.57 a,b,c,d, e	12.4 a,b,e	79.93 a,b,c,e,f	80.05 a,b,e			
TT45	5.480	4.968	26.41 a,b,e	26.85 a,b,c,d,e	26.95 a,b,e	27.18 a,b,c,e,f	27.19 a,b,c,e,f	27.36 a,b,e									
TT46	7.580	6.080	88.99 a,b,e	89.02 a,b,e	89.47 a,b,c,e,f	89.53 a,b,c,e,f	89.56 a,b,c,e,f										
TT47	4.900	5.410	28.87 a,b,c,d,e	28.87 a,b,e	29.29 a,b,e	29.33 a,b,e	29.35 a,b,c,d,e,f										
TT48	4.330	4.589	38.83 a,b,e	38.91 a,b,e	38.91 a,b,c,e,f	38.92 a,b,c,e,f	39.78 a,b,c,e,f	39.78 a,b,e									
TT49	4.050	4.432	14.38 a,b,e	14.41 a,b,e	14.41 a,b,c,e,f	14.79 a,b,e	14.95 a,b,e	14.97 a,b,c,e,f	14.97 a,b,e								
TT50	4.430	4.810	33.28 a,b,e	33.28 a,b,c,e,f	33.33 a,b,c,e,f	33.33 a,b,c,e,f	33.33 a,b,e	33.38 a,b,c,e,f	33.42 a,b,e	33.42 a,b,c,e, f	33.4 a,b,c,e, f	33.52 a,b,e	33.52 a,b,c,e,f	33.64 a,b,c,e,f	33.64 a,b,e	33.67 a,b,e	33.73 a,b,c,e,f
TT51	7.355	6.572	79.13 a,b,e	79.33 a,b,e	79.55 a,b,c,d,e	79.93 a,b,c,e,f	80.00 a,b,e	80.04 a,b,e									
TT52	4.154	5.081	43.33 a,b,e	43.36 a,b,e	43.68 a,b,c,e	43.85 a,b,e	43.88 a,b,c,e,f	43.94 a,b,c,e,f	44.06 a,b,e								
TT53	3.999	5.901	5.54 a,b,c,e,f	5.57 a,b,c,e,f	6.0 a,b,c,d,e	6.06 a,b,c,e,f	6.15 a,b,c,e,f	6.26 a,b,c,e,f	6.27 a,b,c, d,e,f	6.30 a,b,c,d, e,f	6.30 a,b,c,e, f	6.34 a,b,e	6.36 a,b,c,d,e,f	6.42 a,b,c,e,f			
TT54	8.235	8.007	36.12 a,b,c,d,e	36.51 a,b,c,e,f	36.54 a,b,c,e,f	36.65 a,b,e	36.80 a,b,c,d,e,f	36.89 a,b,c,d,e, f	37.09 a,b,c, e,f								
TT55	7.324	6.226	33.86 a,b,e	34.19 a,b,e	34.27 a,b,c,d,e	34.51 a,b,c,d,e,f	34.56 a,b,c,d,e,f	34.73 a,b,c,e,f	34.84 a,b,c, d,e,f	34.84 a,b,e							

Tablo 4.10(Devamı) TT Bileşiklerinin Aktivitesine Etki Ettiği Belirlenmiş AG ve APS Parametreleri ve Bu Parametreleri Taşıyan Konferler.

TT56	8.521	7.233	87.06 a,b,e	87.24 a,b,c,d,e	87.44 a,b,c,d,e,f	87.45 a,b,c,d,e,f	87.57 a,b,c,e,f	87.64 a,b,c,e,f	87.72 a,b,e	87.94 a,b,c,e	88.03 a,b,c,d,e,f	88.03 a,b,c,d,e,f					
TT57	7.865	7.098	73.00 a,b,e	73.16 a,b,e	73.46 a,b,c,d,e	73.74 a,b,c,e,f	73.86 a,b,c,e,f	73.89 a,b,e	73.98 a,b,c,d,e,f								
TT58	7.468	7.229	43.00 a,b,e	43.45 a,b,c,d,e	43.80 a,b,c,e,f	43.87 a,b,c,e,f											
TT59	7.592	6.635	67.54 a,b,e	67.75 a,b,e	67.94 a,b,c,d,e	68.28 a,b,c,e,f	68.34 a,b,c,e,f	68.46 a,b,e	68.49 a,b,c,d,e								
TT60	5.940	7.768	59.92 a,b,c,d,e	60.25 a,b,c,e,f	60.35 a,b,c,d,e,f	60.53 a,b,e											
TT61	7.250	7.342	112.59 a,b,e	112.84 a,b,e	112.99 a,b,c,d,e	112.99 a,b,c,d,e	113.18 a,b,e	113.36 a,b,c,e,f	113.53 a,b,e	113.55 a,b,c,d,e,f							
TT62	6.000	6.789	20.54 a,b,e	20.95 a,b,c,d,e	21.22 a,b,c,d,e,f	21.23 a,b,c,d,e,f	21.28 a,b,c,e,f	21.32 a,b,e									
TT63	5.330	4.142	42.45 a,b,c,d,e	42.77 a,b,c,e,f	42.82 a,b,c,e,f	42.95 a,b,e											
TT64	5.180	4.489	-10.51 a,b,e	-10.39 a,b,e	-10.30 a,b,e	-10.07 a,b,c,d,e	-9.75 a,b,c,d,e,f	-9.56 a,b,c,e									
TT65	5.970	6.878	84.17 a,b,e	84.40 a,b,e	84.57 a,b,c,d,e	85.04 a,b,c,d,e,f	85.12 a,b,e										
TT66	6.730	6.404	51.19 a,b,e	51.27 a,b,e	51.60 a,b,c,d,e	51.87 a,b,c,e,f	52.02 a,b,c,e,f	52.03 a,b,c,d,e,f	52.13 a,b,c,d,e,f	52.18 a,b,c,e,f							
TT67	7.060	6.208	45.67 a,b,e	45.73 a,b,c,d,e	45.98 a,b,c,d,e,f	46.04 a,b,c,d,e,f	46.20 a,b,c,e,f	46.32 a,b,c,d,e,f	46.39 a,b,e	46.54 a,b,c,d,e,f	46.55 a,b,e	46.60 a,b,c,e,f					
TT68	7.320	7.037	98.34 a,b,e	98.73 a,b,c,d,e	98.91 a,b,c,d,e,f	98.95 a,b,c,d,e,f	99.06 a,b,c,e,f	99.12 a,b,c,e,f	99.28 a,b,e								
TT69	6.360	5.942	82.52 a,b,e	82.83 a,b,e	82.93 a,b,c,d,e	83.16 a,b,c,d,e,f	83.38 a,b,c,e,f	83.42 a,b,c,d,e,f	83.51 a,b,e								
TT70	7.530	7.144	135.36 a,b,e	135.74 a,b,c,d,e	136.06a,b,c,e,f	136.14 a,b,c,e,f	136.25 a,b,e	136.26 a,b,c,d,e,f									

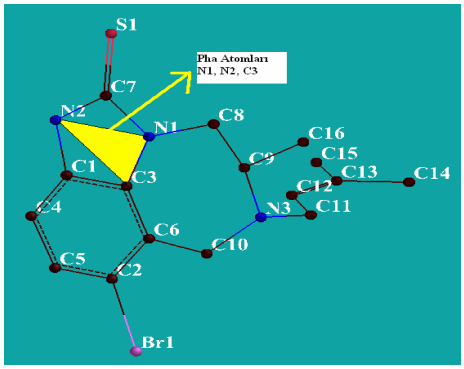
Tablo 4.11 HH Bileşiklerinin Aktivitesine Ait AG ve APS Grupların Özellikleri.

Mol No	Atom No	Torsiyon açısı	Mesafe/ Å	Etkin değeri	Pozisyon
HH01_01	C7	N1-C7-C3-N2 = 358.98	C7-N1 = 1.42	k1= 1.15	a
HH01_01	C1	C1-N2-N1-C3 = 0.42	C1-N1 = 2.30	k2= 0.78	b
HH04_01	C15	N2-C3-N1-C15 = 97.7	C15-N1 = 5.34	k3= -0.63	c
HH38_01	N4	N2-N4-C3-N1 = 118.04	N4-N1 = 5.01	k4= -1.55	d

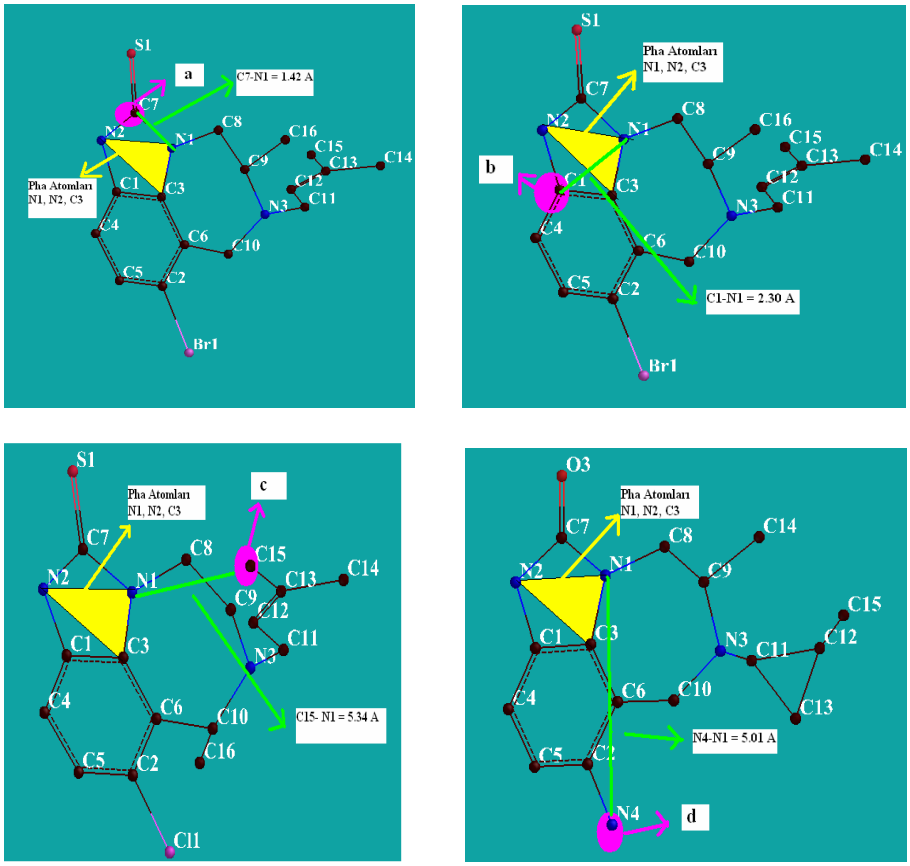
Pha

N1	N2	C3			
-0.198	2.273	1.412	N1	Δd=0.1	Δdd=0.15
	-0.255	2.3	N2	ΔT=10	Δr =1
		0.009	C3		

Aşağıdaki şekillerde formüllerin daha net görülmesi için H' ler atılmıştır. Şekil 4.13.' de TT serisine ait referans molekül yani TT01 molekülü için Pha atomları gösterilmiştir. Şekil 4.14.' de ise TT serisine ait AG grupları gösterilmiştir.



Şekil 4.13. HH Serisine Ait Referans Molekülündeki Pha Atomları (N1, N2 ve C3).



Şekil 4.14. HH Serisine Ait Pha Atomları , a, b, c ve d Olarak İşaretlenmiş AG Grupları.

Tablo 4.12 HH Bileşiklerinin Aktivitesine Etki Ettiği Belirlenmiş AG ve APS Parametreleri ve Bu Parametreleri Taşıyan Konformerler.

Konformerlerin oluşum entalpileri ve sahip oldukları APS ve AG grupların a, b, c, d gibi harflerle gösterimi														
Mol no	**Den. Akt**	**Teo. Akt**	**(1)**	**(2)**	**(3)**	**(4)**	**(5)**	**(6)**	**(7)**	**(8)**	**(9)**	**(10)**	**(11)**	**(12)**
HH01	8.520	8.520	86.83 a,b	87.09 a,b	87.24,a,b,c,d	87.44,a,b,c	87.45,a,b,c,d	87.58,a,b,d	87.62,a,b,d					
HH02	8.370	8.511	74.37,a,b	74.80,a,b,c,d	75.15,a,b,d	75.15,a,b,d	75.16,a,b,c	75.18,a,b,c,d						
HH03	8.240	8.357	35.70,a,b	35.97,a,b	36.13,a,b,c,d	36.48,a,b,d	36.53,a,b,d	36.65,a,b						
HH04	7.920	8.603	75.94,a,b,c,d	76.16,a,b,d	76.28,a,b,d	76.85,a,b	76.93,a,b							
HH05	7.870	8.781	73.94,a,b,c,d	74.14,a,b,c	74.31,a,b,c,d	74.36,a,b,c								
HH06	7.600	8.668	35.23,a,b,c,d	35.58,a,b,d	35.64,a,b,d	35.75,a,b	35.95,a,b,d	36.17,a,b,c	36.20,a,b,c,d					
HH07	7.470	8.377	72.73,a,b	72.94,a,b	73.13,a,b,c,d	73.48,a,b,d	73.53,a,b,d	73.64,a,b						
HH08	7.380	8.313	87.31,a,b	87.31,a,b,c,d	87.38,a,d	87.38,b	87.50,a,b,d	87.50,a,b	87.51,a,b,d	87.79,a,b	87.86,a,b	87.86,a,b, c	88.14,a,b,d	88.14,a,b
HH09	7.360	8.356	79.12,a,b	79.33,a,b	79.57,a,b,c,d	79.88,a,b,d	79.93,a,b,d	79.99,a,b	80.04,a,b					
HH10	7.340	8.487	76.95,a,b	76.96,a,b,c,d	77.39,a,b,d	77.45,a,b	77.45,a,b,d							
HH11	7.330	8.191	34.19,a,b	34.27,a,b,c,d	34.51,a,b,d	34.53,a,b,c,d	34.73,a,b,d	34.84,a,c	34.84,a,b	35.14,a,b				
HH12	7.320	8.628	98.58,a,b	98.73,a,b,c,d	98.92,a,b,c	98.95,a,b,c,d	99.06,a,b,d	99.12,a,b,d	99.52,a,b,c,d					
HH13	7.250	8.470	112.59,a,b	112.98,a,b,c,d	113.36,a,b,d	113.40,a,b,d	113.53,a,b	113.55,a,b,c						
HH14	7.110	8.696	80.35,a,b,c,d	80.57,a,b,d	80.84,a,b,d									
HH15	7.060	8.007	45.35,a,b	45.67,a,b	45.98,a,b,d	45.98,a,b,d	46.05,a,b,c,d	46.21,a,b,d	46.32,a,b,c					
HH16	7.010	8.385	79.13,a,b	79.55,a,b,c,d	79.64,a,b	79.93,a,b,d	80.05,a,b							
HH18	6.800	8.323	20.94,a,b,c,d	21.36,b,d	21.49,b	21.92,b								
HH19	6.800	8.505	75.26,a,b,c,d	75.26,a,b	75.68,a,b									
HH20	6.310	8.499	-76.20 a,b	-76.00 a,b	-75.82 a,b,c,d	-75.81 a,b,c,d	-75.74 a,b,c,d	-75.47 a,b,d	-75.40 a,b,d	-75.40 a,b,d	-75.29 a,b			

Tablo 4.12(Devamı) HH Bileşiklerinin Aktivitesine Etki Ettiği Belirlenmiş AG ve APS Parametreleri ve Bu Parametreleri Taşıyan Konformerler.

HH21	6.000	7.867	20.52,a,d	20.71,a,d	20.95,b,c,d	21.23,b,d	21.28,b,d	21.32,a,d						
HH22	5.940	7.858	59.52,a,b,d	59.92,a,b,c,d	60.14,a,b,d	60.25,a,b,d	60.35,a,b,d	60.53,a,b,d						
HH23	5.610	8.238	65.85,a,b	65.89,a,b	66.20,a,b,d	66.42,a,b	66.46,a,b							
HH24	5.610	8.174	103.33,a,b	103.88,a,b										
HH25	5.480	7.657	26.41,a	26.64,a	26.86,b,c,d	27.18,b,d	27.21,b,d	27.22,a	27.37,a					
HH26	5.330	8.386	42.03,a,b	42.45,a,b,c,d	42.77,a,b,d	42.82,a,b,d	42.95,a,b							
HH27	5.230	7.976	-129.36,a	-129.09,a	-128.95,b,c,d	-128.94,b,c,d	-128.93,b,c,d	-128.59,b,d	-128.58,b,d	-128.57,b,d	-128.42,a	-128.41,a		
HH28	5.180	8.301	-10.06,b,c,d	-9.76,b,d	-9.73,b,d	-9.28,a,c,d	-9.25,a	-9.12,b						
HH30	4.480	7.342	49.94,a	50.45,a										
HH31	4.430	7.672	15.22,a	15.23,a	15.28,a	15.61,a	15.63,b	15.73,b,d	15.78,b,d	15.80,b	15.98,b	16.09,b	16.14,a,b	16.20,b,d
HH32	4.300	7.605	36.29,a	36.84,b	36.90,b	36.90,a	36.98,b	37.13,a	37.21,b					
HH33	4.220	7.584	11.80,a	12.34,b	12.39,b	12.40,a	12.40,a	12.47,b,d	12.79,a					
HH34	4.150	7.673	43.23,a	43.68,b,d	43.85,a	43.88,b	43.94,b,d	44.06,a	$0.00					
HH35	4.130	7.395	3.48,a	3.78,a	3.96,b	3.99,a	4.32,a	4.35,a	4.53,a					
HH36	4.000	7.484	4.99,a	5.54,b	5.54,a	5.57,b	5.72,a	5.73,a	5.98,a					
HH37	3.070	6.755	-59.60,a	-59.21,a	-59.02,a	-58.87,b	-58.67,b							
HH38	3.070	7.407	47.54,a,d	47.57,a,d	47.58,a,b,d	47.59,b,d	47.82,a,d							
HH29	4.920	8.317	27.56,b,c,d	27.78,b,d	27.97,b,d	28.53,b								
HH17	6.840	8.304	22.83,b,c,d	23.08,b,d	23.11,b,d	23.68,b	23.83,b							

TT56_01, TT36_01, TT12_01 ve TT10_01 nolu konformer göz önüne alınarak teorik aktivite değerinin hesaplanması aktivite formülleri kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca bu hesaplama Tablo 4.9, Tablo 4.10, Tablo 4.11 ve Tablo 4.12 deki değerlerin nasıl kullanıldığını da açıklamaktadır.

$$S_{ni} = \sum_{j=1}^{N} \kappa_j a_{ni}^{(j)} \tag{4.1}$$

denklemi kullanılarak n. molekülün (TT56, TT36, TT12 ve TT10) ve i. konformerinin (TT56_01, TT36_01, TT12_01 ve TT10_01) j-pozisyonlarının (a,b,c vs. gibi) aktiviteye katkı değeriyle (κ^j) bu konformerin ilgili pozisyondaki atomun yükünün (a_{ni}^j) çarpımlarının toplam katkısı hesaplanır (S_{ni}). Bu işlemi gerçekleştirmek için Tablo 4.10' dan TT56, TT36, TT12 ve TT10 nolu bileşik bulunarak, konformerlerinin oluşum entalpileri değerleri ile birlikte verilen a, b, c, d harfleri dikkate alınır. İlk olarak bu harflerin Tablo 4.9 de, κ^j değerlerini temsil eden, k_1, k_2, k_3 ve k_4 değerleri belirlenir. Bu değerler Tablo 4.10' daki konformerlerde belirtilen atomların yükleri ile çarpılır. Böylece konformerlerin aktiviteye katkıları belirlenmiş olur. Yapılan bu işlemlerle bütün konformerlerin aktiviteye toplam katkısı bulunmuş olur.

$$A_n = A_0 x \frac{\sum_{i=1}^{n} e^{-Ea/RT} x \sum_{i=1}^{n} e^{sni}}{\sum_{i=1}^{n} e^{-Ea/RT}} x \frac{\sum_{i=1}^{m} e^{-E_{li}/RT} x}{\sum_{i=1}^{m} e^{-Eli/RT} x \sum_{i=1}^{m} e^{sni}} \tag{4.2}$$

Bu denklemi uygulamak için Tablo 4.10 da verilen TT56, TT36, TT12 ve TT10 nolu bileşiklerin ve TT01 nolu referans bileşiğin oluşum entalpileri dikkate alınır. Denklemdeki E_a ifadesi yerine TT56, TT36, TT12 ve TT10 nolu bileşiklerin oluşum entalpi değerleri, E_{li} ifadesi yerine de referans bileşiğin oluşum entalpi değerleri yazılır. S_{ni} ise hem referans bileşik hem de aktivitesini hesaplamak istediğimiz bileşik için

yukarıda anlatıldığı gibi ayrı ayrı hesaplanarak formülde yerine yazılır. Bu denklemde A_0, Tablo 4.10' dan alınan referans bileşiğin aktivite değeridir.

Örnek olarak çalışılan ilk bileşik serisinden TT34 nolu bileşiğin yukarıda açıklanan ifadelerinin yerine yazılmasıyla elde edilen aktivite hesaplaması Eşitlik 4.3' de verilmiştir.

$$An = \frac{7.340\left[e^{-84.89/RT}\left(e^{-3.80x-0.200} + e^{-4.15x-0.260} + e^{-9.66x-0.140} + e^{-8.93x-0.223}\right)\right]}{e^{*84.89/RT}} \mathbf{x}$$

$$\frac{e^{76.95/RT} + e^{76,96/RT} + e^{76.97/RT} + e^{-77.40/RT} + e^{-77.45/RT}}{\left[e^{-76.95/RT}\left(e^{-3.80x-0.256} + e^{-4.15x-0.283} + e^{-9.66x-0.022} + e^{4.84x-0.182} + e^{-8.93x-0.220}\right)\right.} = 5,150$$

$$+ e^{-76.96/RT}\left(e^{-3.80x-0.256} + e^{-4.15x-0.283} + e^{-9.66x-0.182}\right)$$

$$+ e^{-76.97/RT}\left(e^{-3.80x-0.256} + e^{-4.15x-0.283} + e^{-9.66x-0.022} + e^{4.84x-0.182} + e^{-8.93x-0.022}\right)$$

$$+ e^{77.40/RT}\left(e^{-3.80x-0.256} + e^{-4.15x-0.283} + e^{-9.66x-0.022} + e^{-8.93x-0.220}\right)$$

$$\left. + e^{77.45/RT}\left(e^{-3.80x-0.256} + e^{-4.15x-0.283} + e^{-8.98x-0.220}\right)\right] \qquad (4.3)$$

BÖLÜM 5

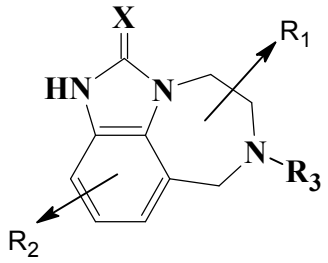
SONUÇ

5.1. TIBO Türevlerinin Aktivitesi

Bu çalışmada incelenen bileşikler iki gruba ayrılmıştır. İncelenen bileşiklerin iki grubu da TIBO türevleridir. Bu TIBO bileşiklerine bağlı gruplar farklı konumlarda bulunmaktadır. İlk bileşik serisi TT, ikinci bileşik serisi ise HH bileşik serisidir. İlk seri olan TT' de deneysel aktivite 8.521 ile 3.740 arasında değişirken HH' de 8.520 ile 3.070 arasında değişmektedir.

5.1.1. Çalışılan İlk Bileşik Serisi (TT)

Aynı bileşik serisiyle yapılan daha önceki çalışmada aktivite oktanol/su partisyon katsayısı olan (log P) ile açıklamıştır [6]. Fakat bizim çalışmamızda aktivite Pha, AG ve APS ile daha detaylı olarak açıklanmıştır. Böylece bu yöntemle ligand-reseptör ilişkisi de açıklanabilir. Bu da CoMCET yönteminin üstünlüğünü gösterir. Tablo 5.1.' de bizim yaptığımız çalışmada bulduğumuz teorik aktivite "teorik aktivite*" ile daha önceki çalışmada [6] bulunan teorik aktivite "teorik aktivite**" ile gösterilmiştir.



Şekil 5.1. Çalışılan İlk Bileşik Serisi (TT)

Tablo 5.1 TT Serisindeki Bileşiklerin Deneysel Aktivite Değerleri, CoMCET ve MLRA Metodu İle Hesaplanan Teorik Aktivite Değerleri.

Mol No	R1	X	R2	R3	Deneysel Aktivite	Teorik Aktivite*	Teorik Aktivite**
T01	H	S	8-Cl	DMA	7.340	7.340	7.684
TT02	H	S	9-Cl	DMA	6.790	6.992	6.790
TT04	5-i-Pr	O	H	2-MA	5.000	4.583	5.257
TT05	5-i-Pr	O	H	DMA	5.000	4.627	5.544
TT06	5,5-di-Me	O	H	2-MA	4.640	4.100	4.859
TT07	4-Me	O	H	2-MA	4.490	4.397	3.672
TT08	4-Me	S	9-Cl	2-MA	6.170	7.271	5.703
TT09	4-Me	S	9-Cl	$CH_2CH(CH_2)_2$	5.660	7.087	5.722
TT10	4-i-Pr	O	H	n-Pr	4.130	3.800	4.113
TT11	4-i-Pr	O	H	2-MA	4.900	3.950	4.168
TT12	4-n-Pr	O	H	n-Pr	3.740	4.788	4.379
TT13	4-n-Pr	O	H	2-MA	4.320	4.184	4.333
TT14	7-Me	O	H	n-Pr	4.080	4.300	4.715
TT15	7-Me	O	H	DMA	4.920	6.127	5.067
TT16	7-Me	O	8-Cl	DMA	6.840	6.856	6.758
TT17	7-Me	O	9-Cl	DMA	6.790	7.100	5.845
TT18	7-Me	S	H	n-Pr	5.610	6.311	5.977
TT19	7-Me	S	H	DMA	7.110	7.250	6.330
TT20	7-Me	S	8-Cl	DMA	7.920	6.505	8.022
TT21	7-Me	S	9-Cl	DMA	7.640	7.274	7.106
TT26	4-keto-5-Me	S	9-Cl	n-Pr	4.300	4.200	4.422
TT27	4,5-di-benzo	S	H	$CH_2CH(CH_2)_2$	5.000	2.950	5.473
TT28	5,7-di-Me (trans)	S	H	DMA	7.380	9.174	6.549
TT29	5,7-di-Me (cis)	S	H	DMA	5.940	6.010	6.549
TT30	5,7-di-Me (R,R;trans)	O	9-Cl	DMA	6.640	6.500	6.066
TT31	5,7-di-Me (R,R;trans)	S	9-Cl	DMA	6.320	6.200	7.327
TT32	5,7-di-Me (S,S;trans)	O	9-Cl	DMA	5.300	5.225	6.066
TT33	4,7-di-Me (trans)	S	H	DMA	4.590	4.830	5.420
TT34	5,6-$CH_2C(=CHCH_3)CH_2$ (S)	S	9-Cl	DMA	5.420	5.525	6.448
TT35	6,7-$(CH_2)_4$	S	9-Cl	DMA	5.700	5.525	7.083
TT36	5-Me (S)	S	8-Cl	DMA	8.300	8.953	8.014
TT37	5-Me (S)	O	9-Cl	DMA	6.740	7.120	5.846
TT38	5-Me (S)	S	9-Cl	DMA	7.370	6.513	7.111

Tablo 5.1(Devamı) TT Serisindeki Bileşiklerin Deneysel Aktivite Değerleri, CoMCET ve MLRA Metodu İle Hesaplanan Teorik Aktivite Değerleri.

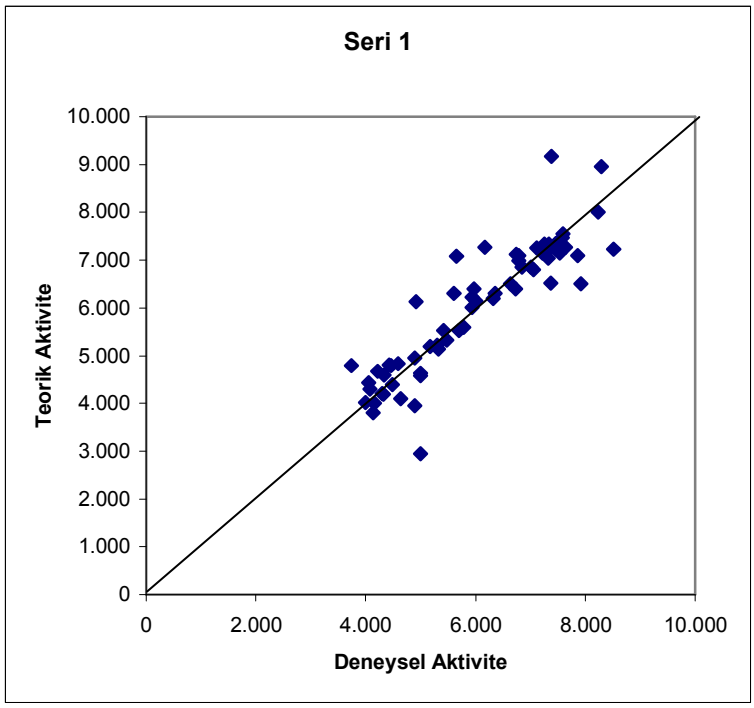
TT39	5-Me (S)	S	9-Cl	$CH_2CH(CH_2)_2$	7.470	7.350	6.838
TT40	5-Me (S)	S	H	$CH_2CH(CH_2)_2$	7.220	7.150	6.065
TT41	5-Me	O	H	n-Pr	4.220	4.667	4.718
TT42	5-Me	S	H	n-Pr	5.780	5.600	5.983
TT43	5-Me	O	H	2-MA	4.460	4.798	4.783
TT44	5-Me	S	H	DMA	7.010	6.850	6.335
TT45	5-Me (S)	O	H	DMA	5.480	5.325	5.071
TT46	5-Me (S)	S	H	2-MA	7.580	7.472	6.045
TT47	H	O	H	DMA	4.900	4.950	-
TT48	H	O	H	2-MA	4.330	4.589	-
TT49	H	O	H	n-Pr	4.050	4.432	-
TT50	H	O	H	2-EA	4.430	4.810	-
TT51	5-Me (S)	S	H	DMA	7.355	7.273	-
TT52	5-Me (S)	O	H	Allyl	4.154	4.000	-
TT53	5-Me (S)	O	H	n-Bu	3.999	4.020	-
TT54	5-Me (S)	S	8-F	DMA	8.235	8.007	-
TT55	5-Me (S)	O	8-Br	DMA	7.324	7.200	-
TT56	5-Me (S)	S	8-Br	DMA	8.521	7.233	-
TT57	5-Me (S)	S	8-Me	DMA	7.865	7.098	-
TT58	5-Me (S)	S	8-OMe	DMA	7.468	7.229	-
TT59	5-Me (S)	S	9,10-di-Cl	DMA	7.592	7.545	-
TT60	5-Me (S)	O	8-CN	DMA	5.940	6.230	-
TT61	5-Me (S)	S	8-CN	DMA	7.250	7.342	-
TT62	5-Me (S)	O	8-Me	DMA	6.000	6.150	-
TT63	5-Me (S)	S	10-OMe	DMA	5.330	5.142	-
TT64	5-Me (S)	O	10-OMe	DMA	5.180	5.200	-
TT65	5-Me (S)	S	10-Br	DMA	5.970	6.400	-
TT66	5-Me (S)	S	8-CHO	DMA	6.730	6.404	-
TT67	5-Me (S)	O	8-I	DMA	7.060	6.800	-
TT68	5-Me (S)	S	8-I	DMA	7.320	7.037	-
TT69	5-Me (S)	O	8-C^{o}CH	DMA	6.360	6.300	-
TT70	5-Me (S)	S	8-C^{o}CH	DMA	7.530	7.144	-

Daha önce yapılan bu çalışmada hesaplanan teorik aktivite değerleri 46'a kadar verilmiş olup sonrasında teorik aktivite hesaplaması yapılmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada MLRA tekniği yerine CoMCET metodu kullanılmıştır.

CoMCET metodu ile hesaplanan teorik aktivite değerleri deneysel değerler ile genellikle uyum içindedir. Sonuçlara genel olarak bakılacak olunursa DMA grupları aktiviteyi daha çok artırmıştır. TT41 ve TT42 bileşikleri incelendiğinde R1, R2 ve R3 grupları aynı olduğu halde X grubu O olduğunda yani TT41'de teorik aktivite azalmış , TT42'de ise S olduğunda teorik aktivite artmıştır. Buradan S' ün aktiviteyi O' den daha çok arttırdığını söyleyebiliriz.

Çalışılan bu bileşik serisinde CoMCET metodu ile referans bileşiğe göre ECSA oluşturulduktan sonra bu seriye ait Pha C1, C3, C5 atomları olarak bulunmuştur. Buna ek olarak, atom yükü ve κ_j değerleri çarpımı APS ve AG grupların aktiviteye katkısını gösterdiğinden, yük ve κ_j değerinin çarpımları pozitif olan N2, N3, C11, O1 ve C13 atomları aktiviteyi artıran AG grup olarak belirlenirken, atom yükleri ve κ_j değerleri çarpımı negatif olan C15 atomu ise APS grup olarak belirlenmiştir.

κ_j değerleri, k_1= -3.80, k_2 = -4.15, k_3 = -9.66, k_4 = 4.84 k_5 = -8.93 ve k_6 = -2.40 olarak hesaplanmıştır. Deneysel ve teorik aktiviteler arasındaki regresyon Şekil 5.2. de gösterilmiştir. Deneysel ve teorik değerler arasındaki regresyon katsayısı R^2 = 0.812 ve standart hata se= 0.828 olarak belirlenmiştir.

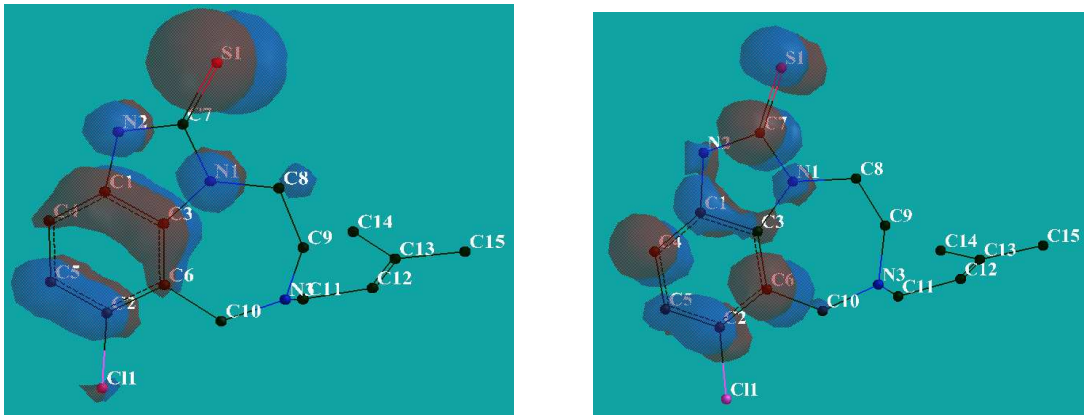


Şekil 5.2. Deneysel Ve Teorik Aktiviteler Arasındaki Regresyon.

Yukarıdaki grafikte görüldüğü gibi teorik ve deneysel aktiviteler uyum içindedir. Buda kullandığımız CoMCET metodunun daha iyi olduğunu gösterir.

Ayrıca bu çalışmada seri içinden seçilen en yüksek ve en düşük aktiviteli bileşiklerin HOMO ve LUMO orbitalleri Spartan Pro 1X programı ile hesaplanmış ve bu orbitaller aktivitenin karşılaştırılmasında kullanılmıştır.

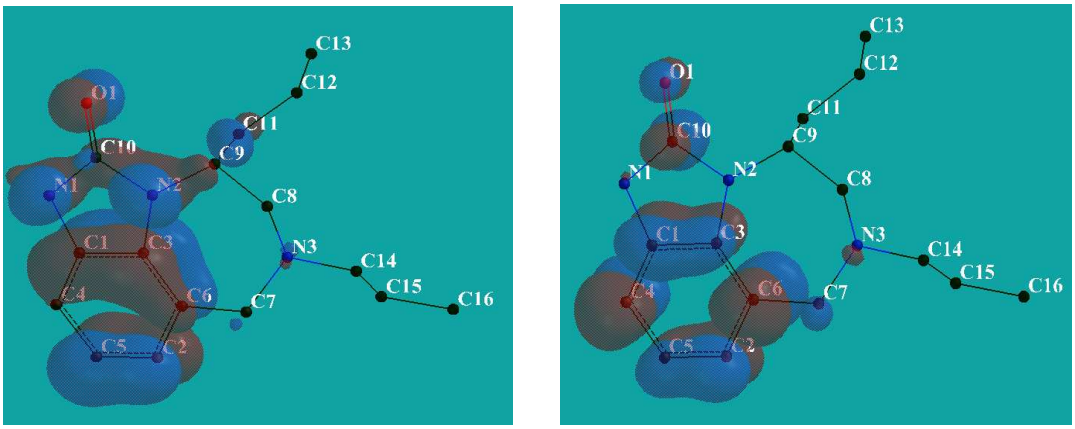
Referans bileşik ile deneysel olarak en yüksek aktiviteli ve en düşük aktiviteli iki bileşiğin HOMO ve LUMO orbitalleri sıra ile Şekil 5.3., Şekil 5.4. ve Şekil 5.5. de verilmiştir.



a) **b)**

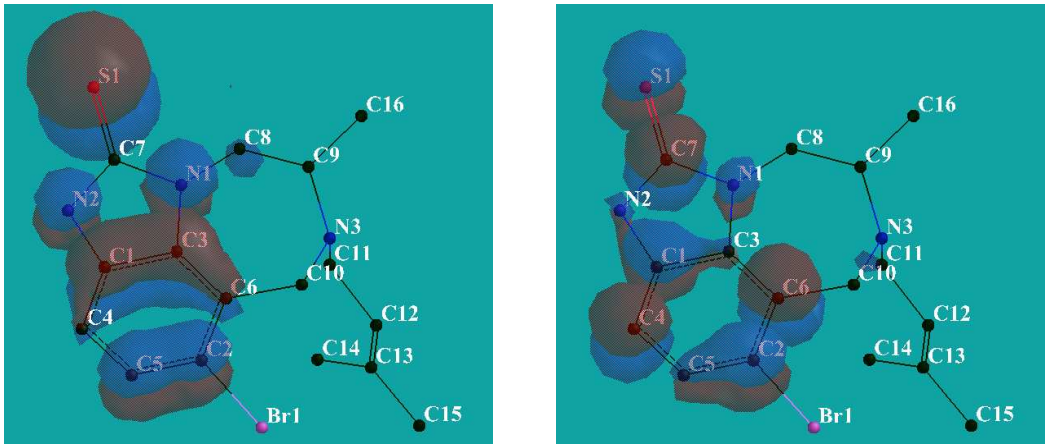
Şekil 5.3. a) Referans bileşiğin (TT01) HOMO orbital dağılımı (b) Referans bileşiğin LUMO orbital Dağılımı.

Referans bileşiğe bakıldığında HOMO ve LUMO orbital katkılarının birbirine benzediğini ancak HOMO' da C7' nin orbital dağılımına katılmadığı ancak LUMO' da orbital dağılımına katıldığı görülmektedir. Ayrıca S1' in HOMO katkısının LUMO katkısından daha fazla olduğu görülmektedir.



a) **b)**

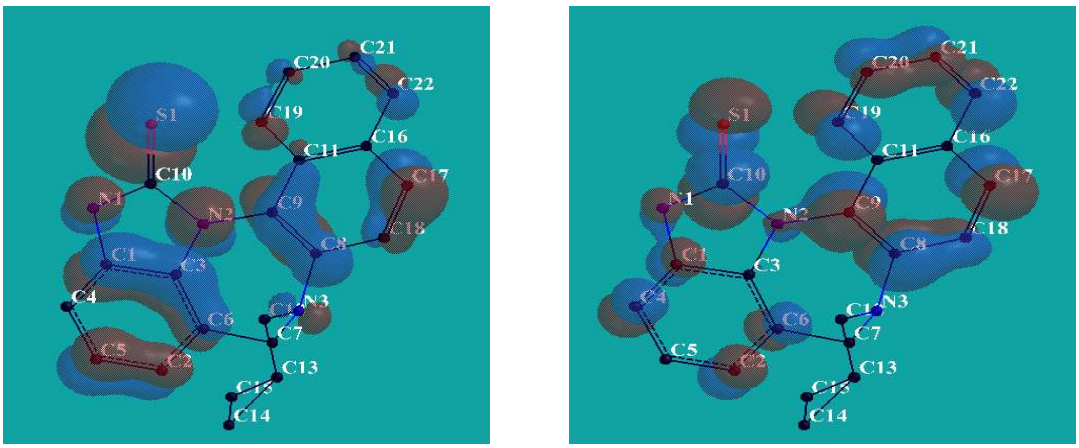
Şekil 5.4. a) Deneysel Olarak En Düşük Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin (TT12) HOMO Orbital Dağılımı b) Deneysel Olarak En Düşük Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı.



a) **b)**

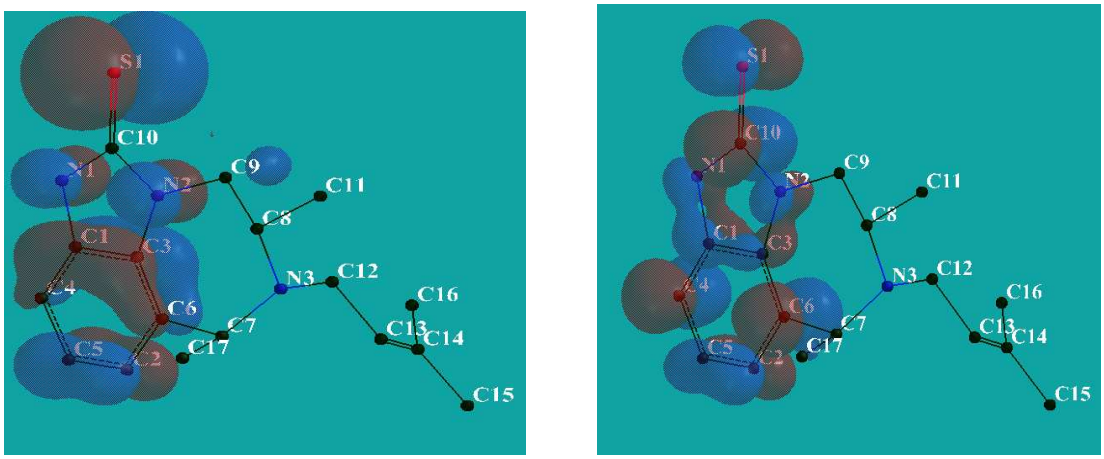
Şekil 5.5. a) Deneysel Olarak En Yüksek Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin (TT56) HOMO Orbital Dağılımı b) Deneysel Olarak En Yüksek Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı.

Teorik olarak en düşük aktiviteye sahip bileşik (TT27) ile teorik olarak en yüksek aktiviteye sahip bileşiğin(TT28) HOMO ve LUMO orbital dağılımları Şekil 5.6. ile 5.7. de verilmiştir.



a) **b)**

Şekil 5.6. a) Teorik Olarak Hesaplanan En Düşük Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin (TT27) HOMO Orbital Dağılımı b) Teorik Olarak Hesaplanan En Düşük Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı.



a) **b)**

Şekil 5.7. a) Teorik Olarak Hesaplanan En Yüksek Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin (TT28) HOMO Orbital Dağılımı b) Teorik Olarak Hesaplanan En Yüksek Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı.

Teorik olarak en düşük aktiviteye sahip bileşikte HOMO katkısının benzen halkası, S1 atomu, N1, N2 atomları üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir.Ayrıca bağlı olan dibenzo halkası üzerinde de C8, C9, C18, C17 atomlarında HOMO orbital katkısı gözlenmiştir. Deneysel olarak en düşük aktiviteli bileşikte benzen halkası üzerinde HOMO katkısı gözlenirken farklı olarak C10 atomu üzerinde de belli bir HOMO orbital katkısı söz konusudur.

Deneysel olarak en düşük aktiviteye sahip bileşiğin LUMO' suna bakıldığında LUMO katkısı daha çok benzen halkası üzerinde yoğunlaşmış fakat teorik olarak en düşük aktiviteye sahip bileşikte ise dibenzo grubu üzerinde yoğunlaşmıştır.

Deneysel olarak en düşük aktiviteye sahip bileşiğin HOMO' sunda N1, N2 atomları katkı sağlarken teorik en düşük aktiviteye sahip bileşiğin HOMO' sunda bu atomların katkısı yoktur.

Teorik olarak en düşük aktiviteye sahip bileşiğe bakıldığında dibenzo grubu HOMO' da daha az katkı sağlarken LUMO' da daha çok katkı sağlamaktadır.

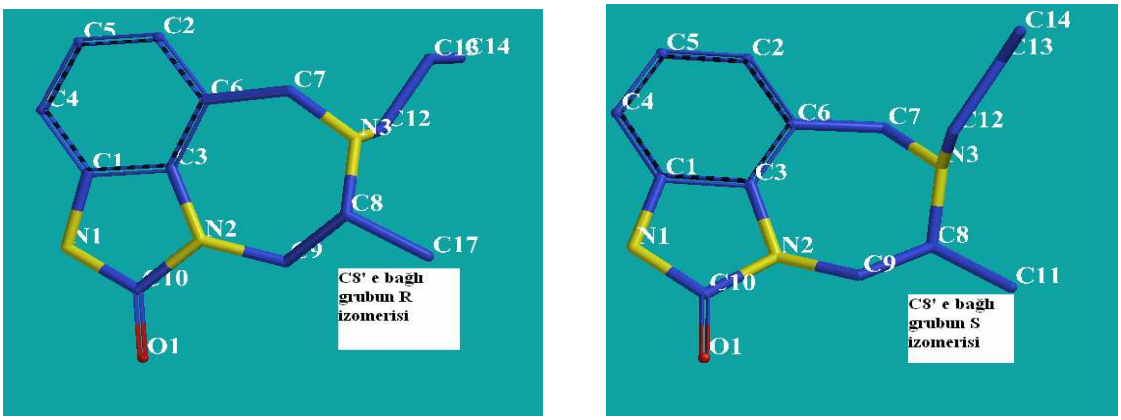
N2, N3, C11, C15, C13 atomları AG O1 atomu ise APS olarak belirlenmiş ve burada en düşük aktiviteli bileşiklerde çok az miktarda N3 katkısı gözlenmiş en yüksek aktiviteli bileşiklerde bu katkının olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca genel olarak bakıldığında S1 atomunun HOMO orbital katkılarında daha çok orbital katkı sağladığı görülmüştür.

Teorik olarak en yüksek aktiviteye sahip olan bileşikle deneysel olarak en yüksek aktiviteye sahip olan bileşiklerin HOMO' ları birbirine oldukça benzemektedir. Deneysel olarak en yüksek aktiviteye sahip olan bileşikte C7, teorik olarak en yüksek aktiviteye sahip olan bileşikte C10 HOMO orbital dağılımına katkıda bulunmamaktadır.

Yine teorik olarak en yüksek aktiviteye sahip olan bileşikle deneysel olarak en yüksek aktiviteye sahip olan bileşik karşılaştırıldığında LUMO' larının da birbirine oldukça benzediği görülmektedir. Deneysel olarak en yüksek aktiviteye sahip olan bileşikte C7, teorik olarak en yüksek aktiviteye sahip olan bileşikte C10 HOMO orbital dağılımına katkıda bulunmazken LUMO' da katkıda bulunmaktadır.

Referans olarak alınan makalede[6] TT41, TT42, TT43, TT44 bileşiklerinde C8' e bağlı olan grupların R yada S olduğu belirtilmediği için bu bileşiklerin R ve S izomerileri de incelenmiştir.

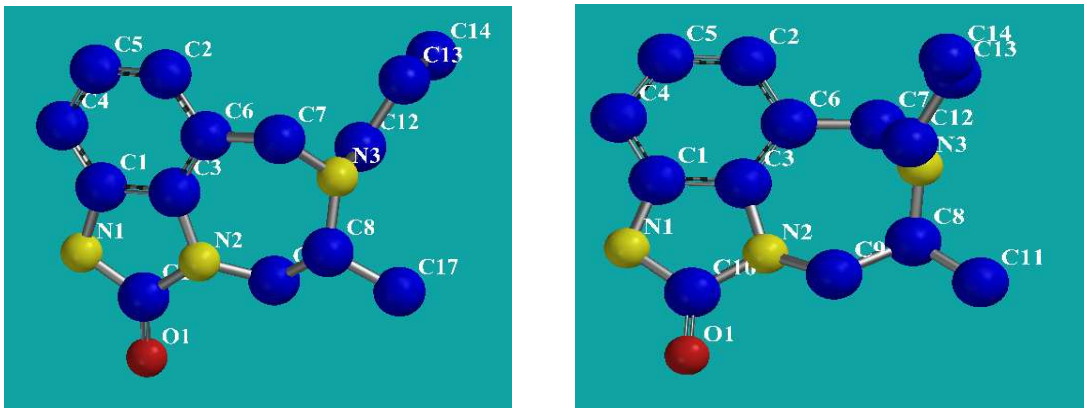
Şekil 5.8' de TT41(R) ve TT41(S) izomerisinin çubuk modeli olarak görünüşü verilmiştir.



a) **b)**

Şekil 5.8. a) TT41 nolu Bileşiğin R İzomerisi b) TT41 nolu Bileşiğin S İzomerisi.

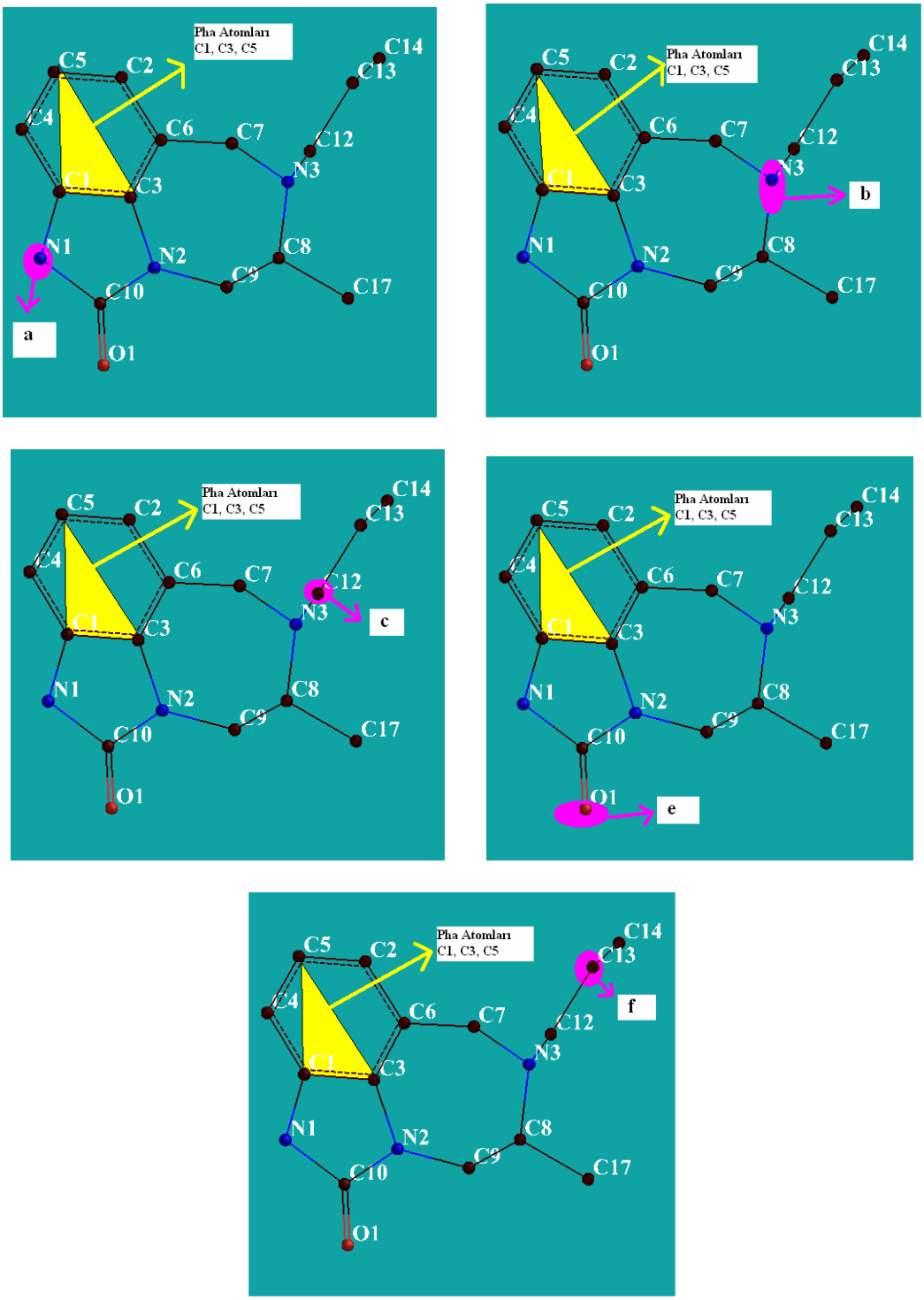
Şekil 5.9' da TT41(R) ve TT41(S) bileşiğinin uzaydaki top modeli verilmiştir.



a) **b)**

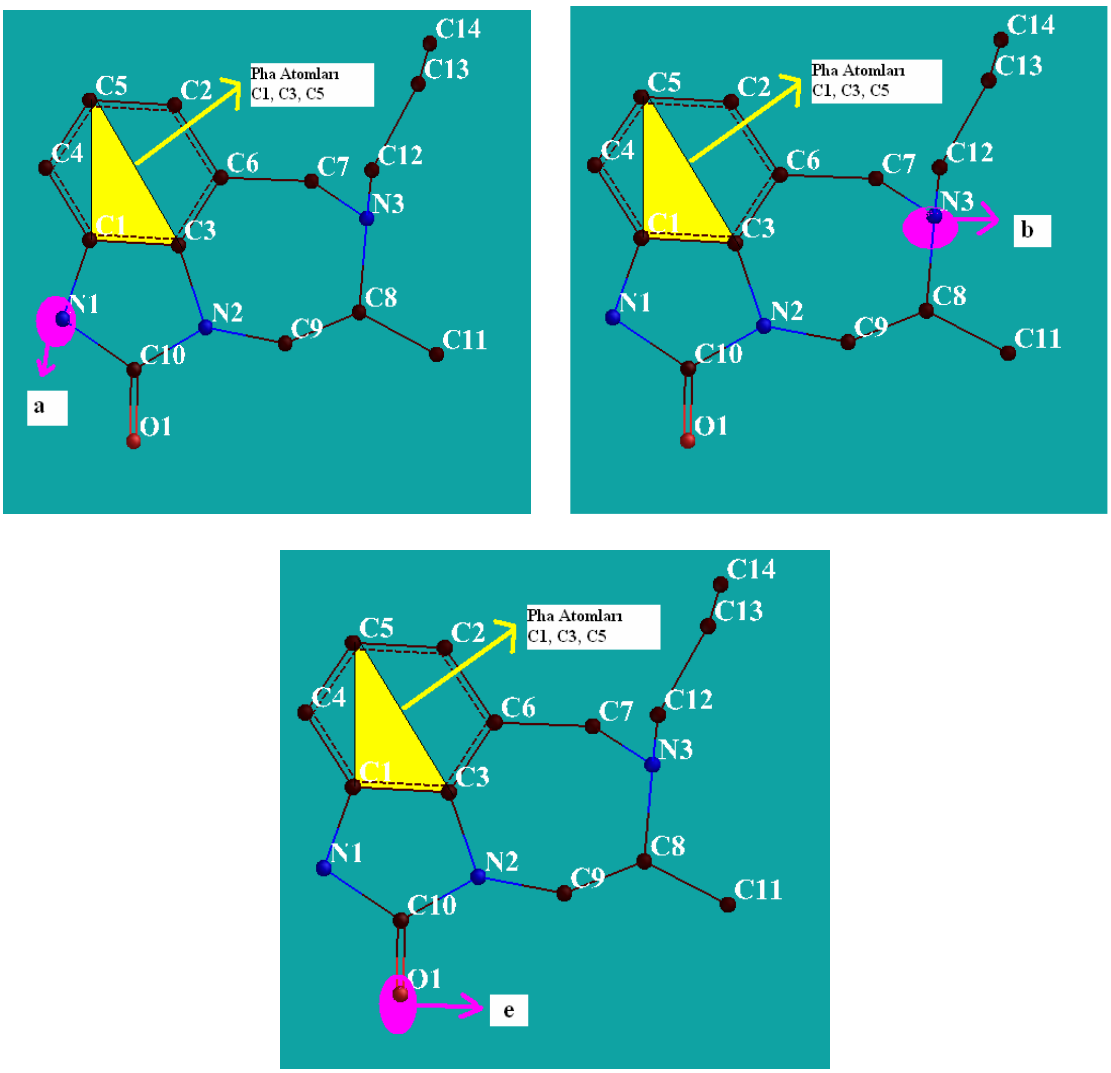
Şekil 5.9. a) TT41(R) nolu Bileşiğin Uzaydaki Top Modeli.
b) TT41(S) nolu Bileşiğin Uzaydaki Top Modeli.

Şekil 5.10’ da TT41(R) izomerisinin AG grup etkileri gösterilmiştir.



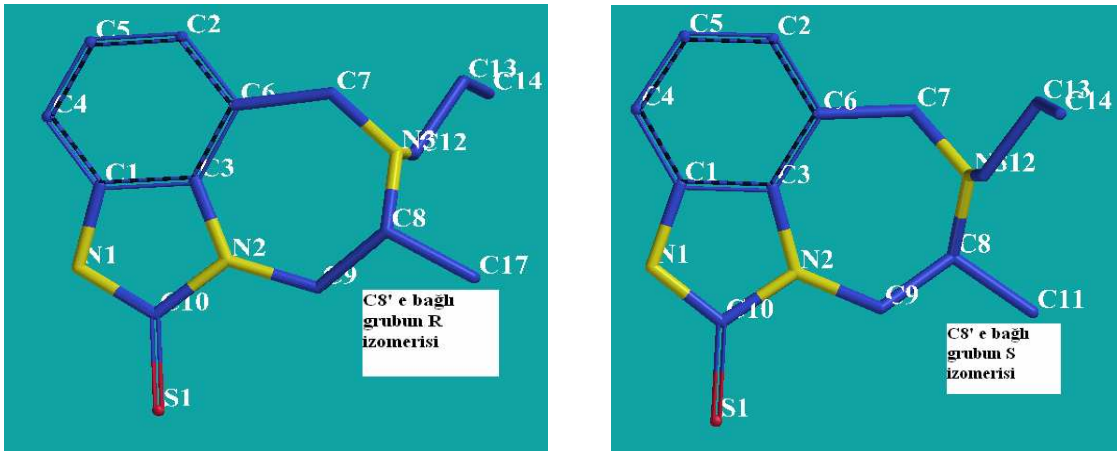
Şekil 5.10. TT41(R) İzomerisinin a, b, c, e,f ile Gösterilen AG Grupları.

Şekil 5.11’ de TT41(S) izomerisinin AG grup etkileri gösterilmiştir.



Şekil 5.11. TT41(S) İzomerisinin a, b, e Harfleri ile Gösterilen AG Grupları.

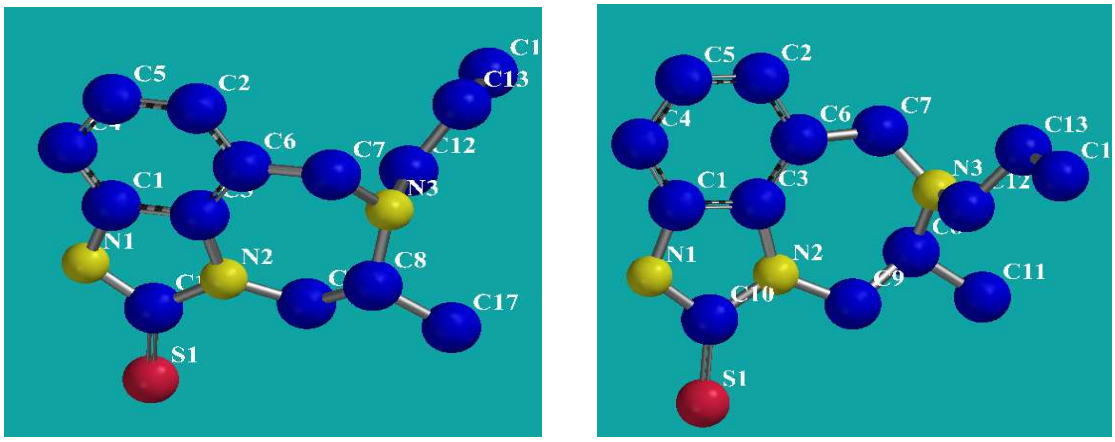
Şekil 5.12’ de TT42(R) ve TT42(S) izomerisinin çubuk modeli olarak görünüşü verilmiştir.



a) **b)**

Şekil 5.12. a) TT42 nolu Bileşiğin R izomerisi b) TT42 nolu Bileşiğin S izomerisi.

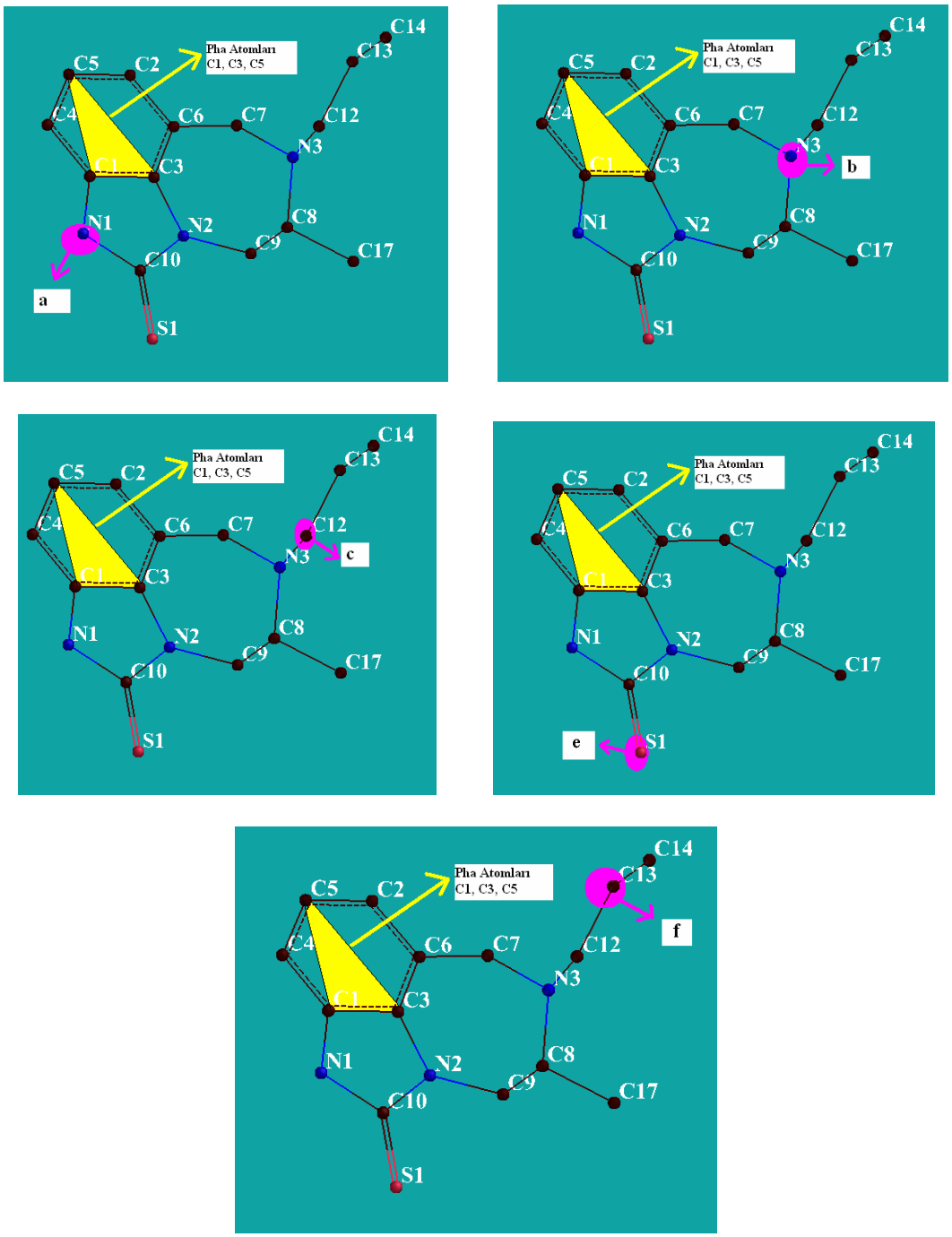
Şekil 5.13’ de TT41(R) ve TT41(S) bileşiğinin uzaydaki top modeli verilmiştir.



a) **b)**

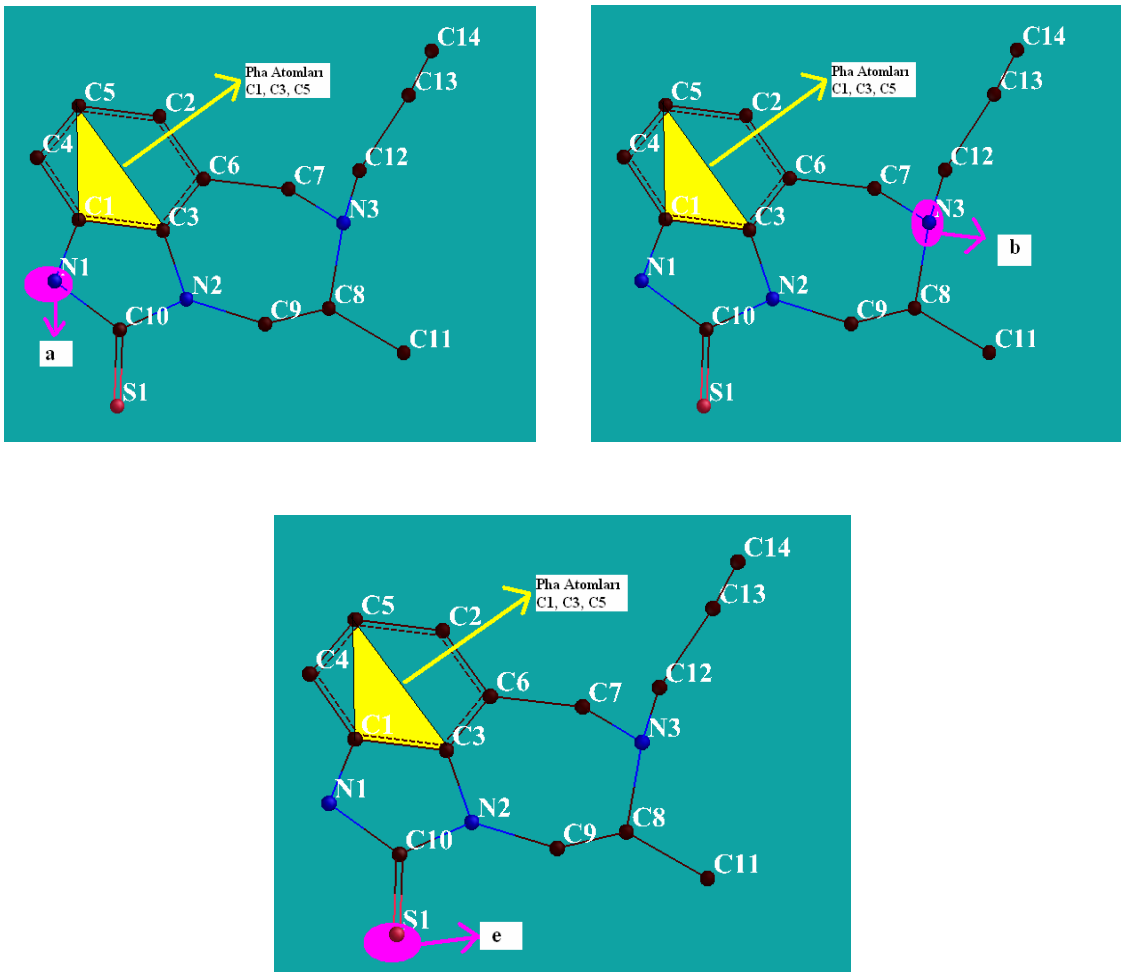
Şekil 5.13. a) TT42(R) nolu Bileşiğin Uzaydaki Top Modeli.
b) TT42(S) nolu Bileşiğin Uzaydaki Top Modeli.

Şekil 5.14’ da TT42(R) izomerisinin AG grup etkileri gösterilmiştir.



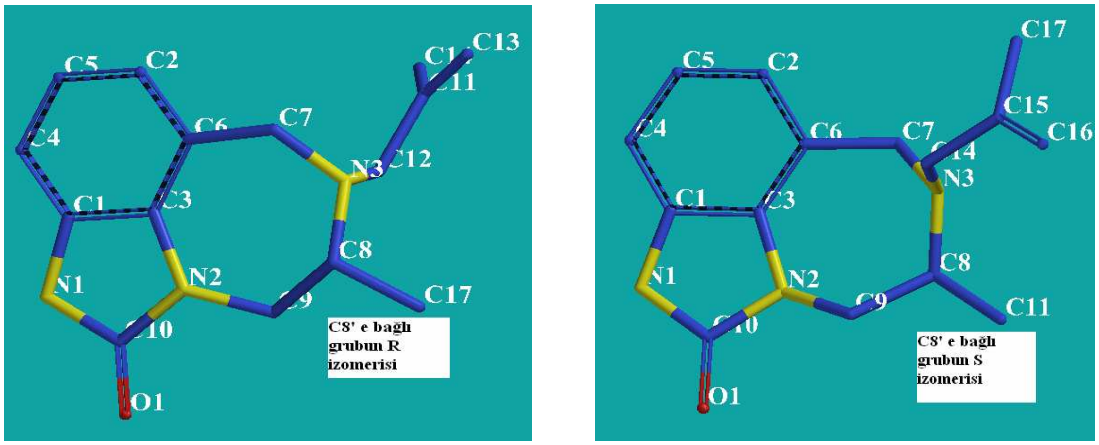
Şekil 5.14. TT42(R) İzomerisinin a, b, c, e, f ile Gösterilen AG Grupları.

Şekil 5.15’ de TT42(S) izomerisinin AG grup etkileri gösterilmiştir.



Şekil 5.15. TT42(S) İzomerisinin a, b, e Harfleri ile Gösterilen AG Grupları.

Şekil 5.16' da TT43(R) ve TT43(S) izomerisinin çubuk modeli olarak görünüşü verilmiştir.

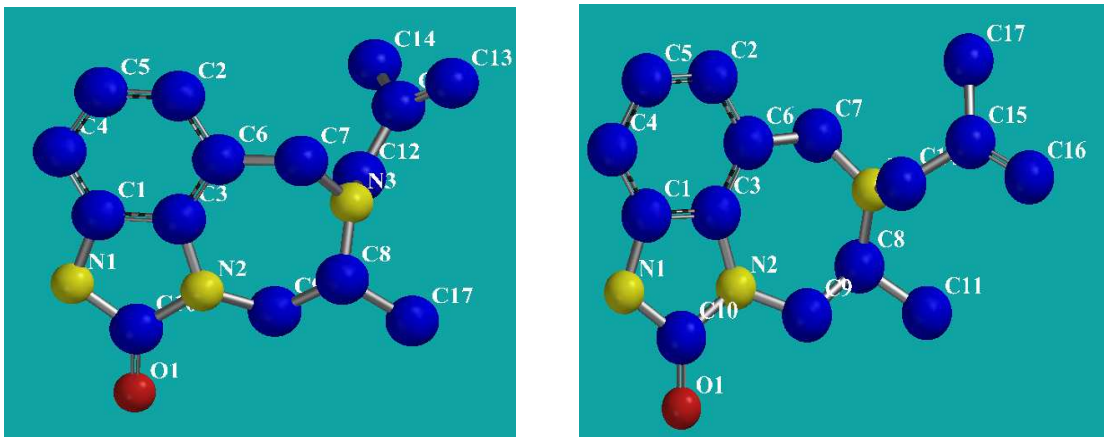


a) **b)**

Şekil 5.16. a) TT43 nolu bileşiğin R izomerisi b) TT43 nolu bileşiğin S izomerisi

.

Şekil 5.17' de TT41(R) ve TT41(S) bileşiğinin uzaydaki top modeli verilmiştir.

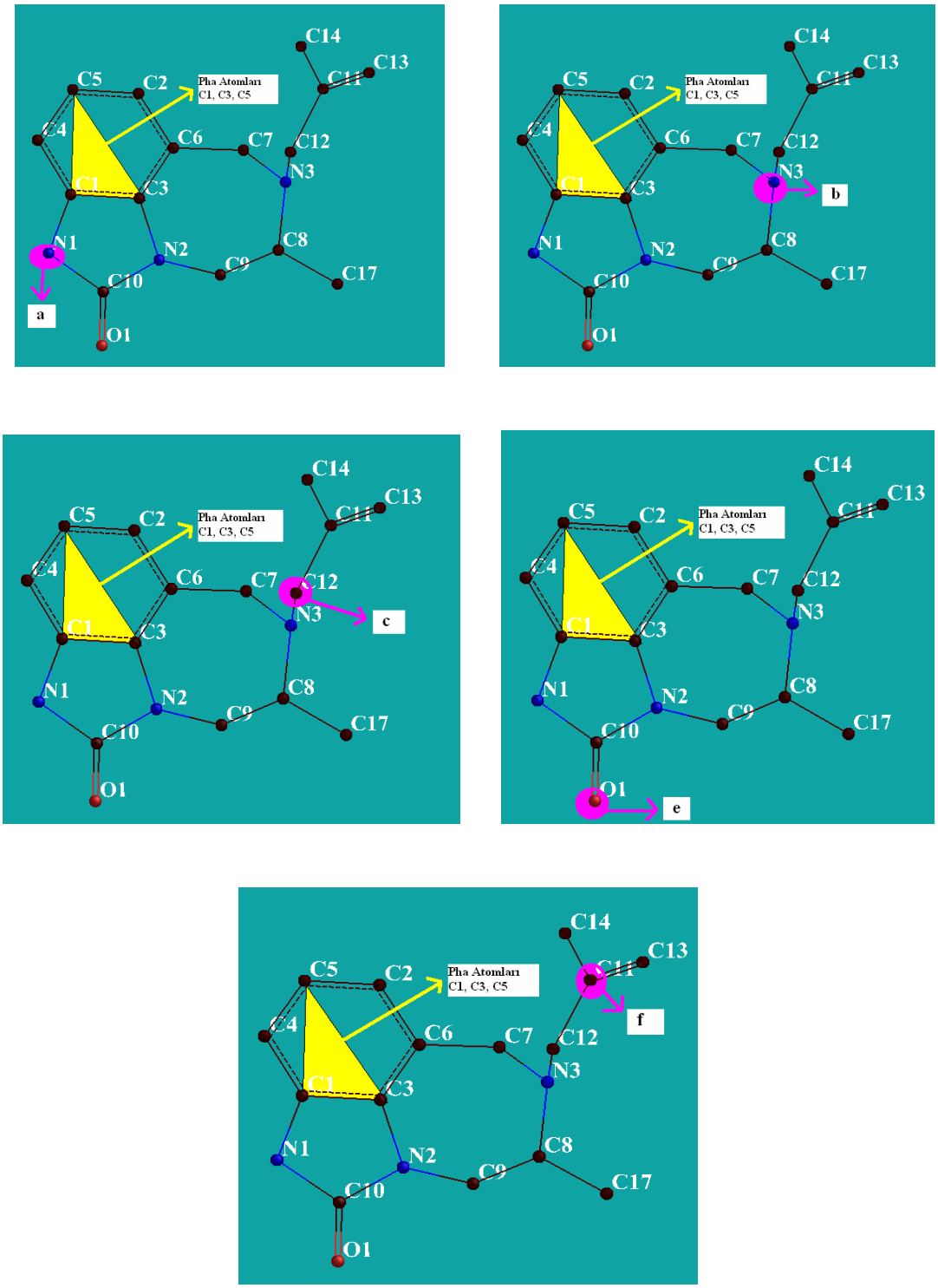


a) **b)**

Şekil 5.17. a) TT43(R) nolu Bileşiğin Uzaydaki Top Modeli.
b) TT43(S) nolu Bileşiğin Uzaydaki Top Modeli.

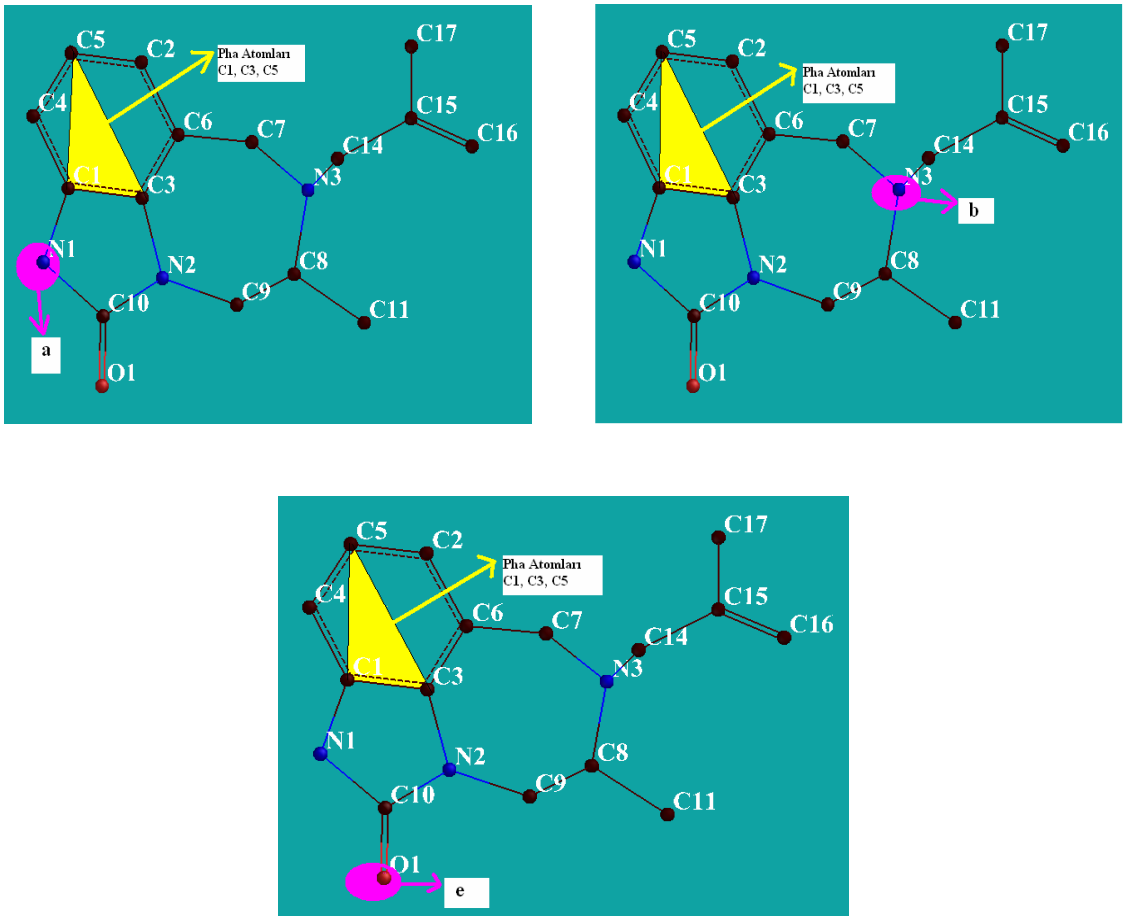
.

Şekil 5.18’ de TT43(R) izomerisinin AG grup etkileri gösterilmiştir.



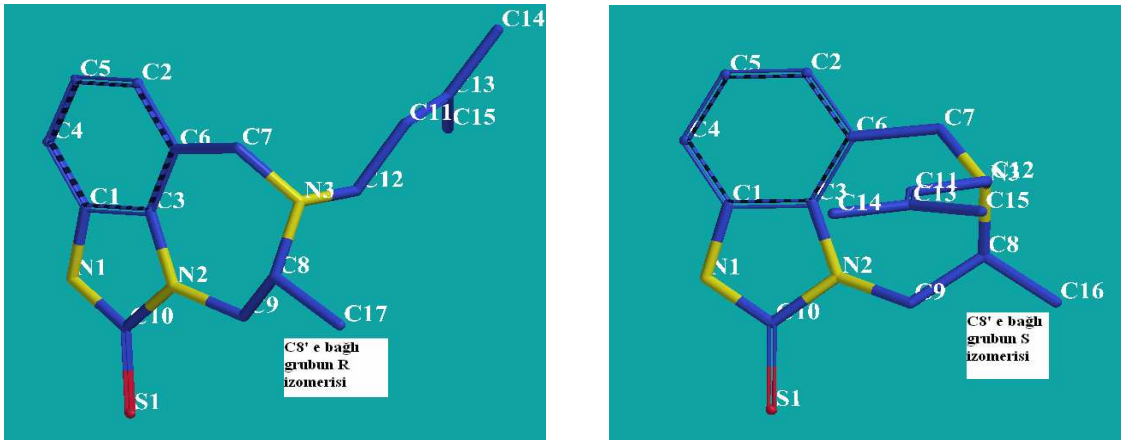
. **Şekil 5.18.** TT43(R) İzomerisinin a, b, c, e,f ile Gösterilen AG Grupları.

Şekil 5.19’ da TT43(S) izomerisinin AG grup etkileri gösterilmiştir.



Şekil 5.19. TT43(S) İzomerisinin a, b, e Harfleri ile Gösterilen AG Grupları.

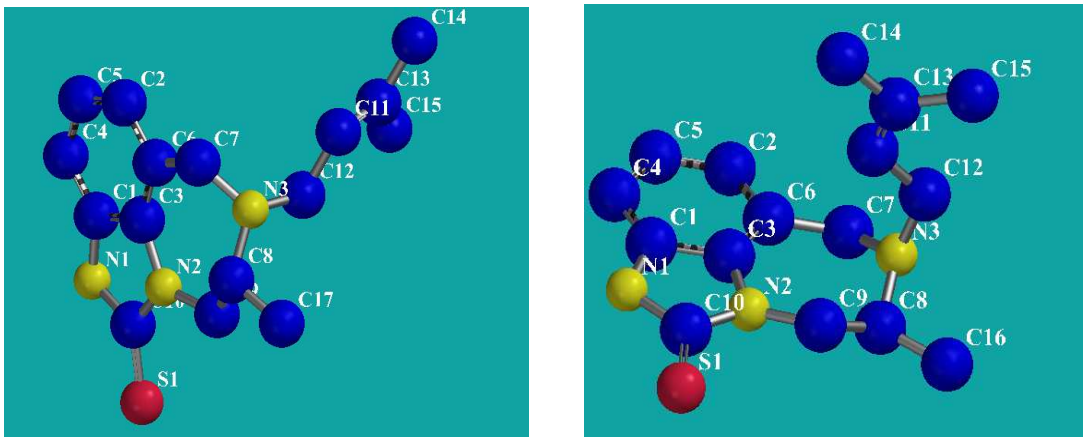
Şekil 5.20’ de TT44(R) ve TT44(S) izomerisinin çubuk modeli olarak görünüşü verilmiştir.



a) **b)**

Şekil 5.20. a) TT44 nolu bileşiğin R izomerisi b) TT44 nolu bileşiğin S izomerisi.

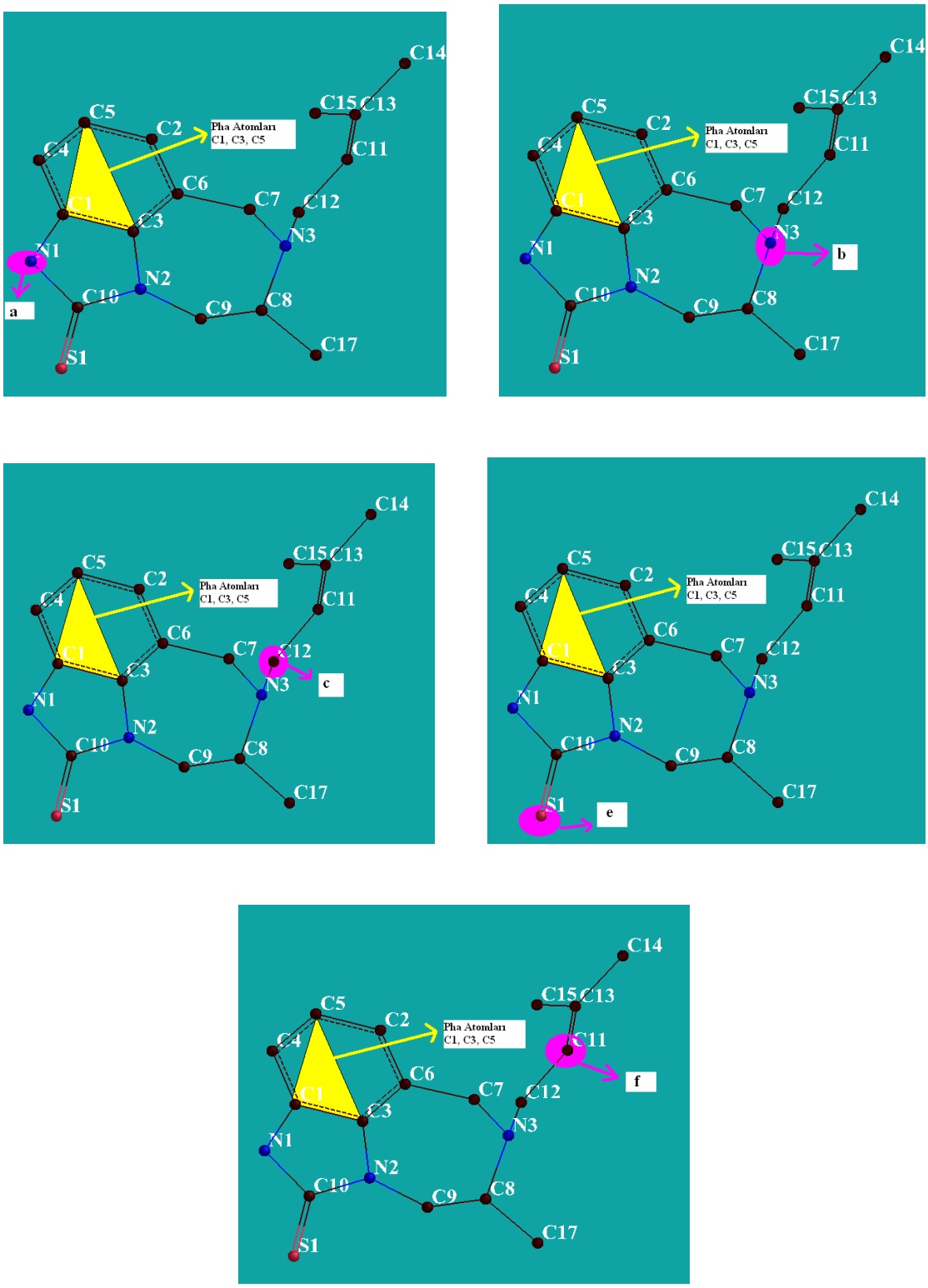
Şekil 5.21’ de TT41(R) ve TT41(S) bileşiğinin uzaydaki top modeli verilmiştir.



a) **b)**

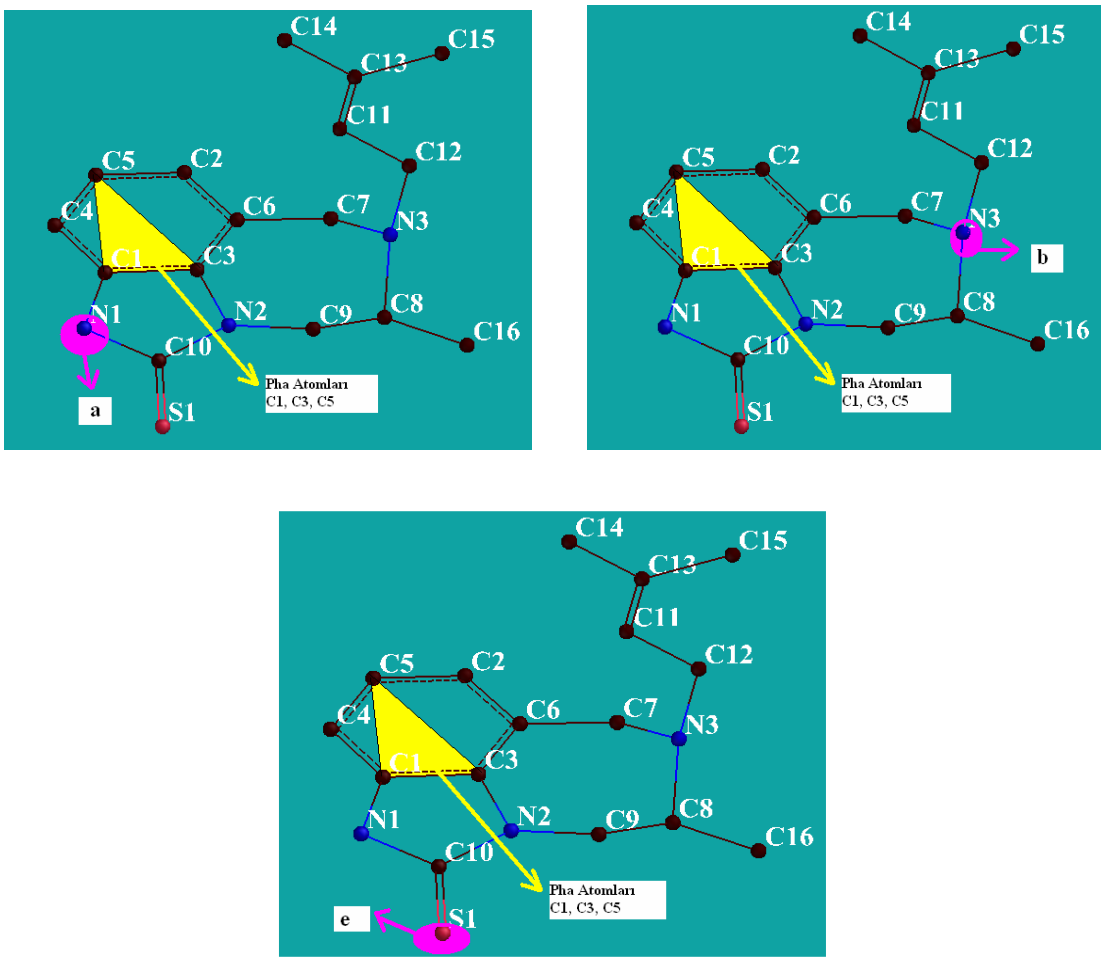
Şekil 5.21. a) TT44(R) nolu bileşiğin Uzaydaki Top Modeli. b) TT44(S) nolu bileşiğin Uzaydaki Top Modeli.

Şekil 5.22' de TT44(R) izomerisinin AG grup etkileri gösterilmiştir.



Şekil 5.22. TT44(R) izomerisinin a, b, c, e, f ile gösterilen AG grupları.

Şekil 5.23’ de TT44(S) izomerisinin AG grup etkileri gösterilmiştir.



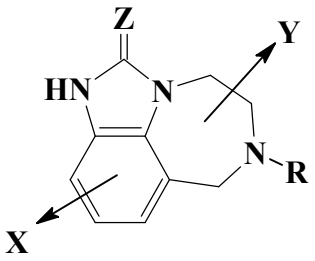
Şekil 5.23. TT44(S) izomerisinin a, b, e harfleri ile gösterilen AG grupları.

Yukarıdaki şekillerden Şekil 5.10., Şekil 5.11., Şekil 5.14., Şekil 5.15., Şekil 5.18., Şekil 5.19., Şekil 5.22., Şekil 5.23. incelendiğinde TT41, TT42, TT43, TT44 bileşiklerinin R izomerilerinde ortak olarak a, b, c, e ve f etkileri gözlenirken S izomerilerinde ise a, b ve e etkileri gözlemlenmiştir.Bu pozisyonlara karşılık gelen atomların yüklerine bakılmış ve κ_j değerleri ile çarpılmıştır. Bu işlemler sonucunda değerler “+” bulunmuştur. R ve S izomerilerindeki bu atomların hepsi AG grubu olarak etki etmektedir. R izomerilerinde 5 tane AG grubu varken S izomerilerinde ise 3 tane AG grubu vardır.Bu durum bize R izomerilerinin daha aktif olduğunu gösterebilir.

Ayrıca bu izomerilerde atomlar arası uzaklık, torsiyon açışı gibi özelliklere bakılmış ve bu özelliklerin birbirine oldukça benzediği görülmüştür. ECMC matrisleri ise birbirinden farklı olduğu görülmüştür.

5.1.2. Çalışılan İkinci Bileşik Serisi (HH)

Tablo 5.2.' de bizim yaptığımız çalışmada bulduğumuz teorik aktivite "teorik aktivite*" ile daha önceki çalışmada[88] bulunan teorik aktivite "teorik aktivite**" ile gösterilmiştir.



Şekil 5.24. Çalışılan İlk Bileşik Serisi (HH)

Tablo 5.2 HH Serisindeki Bileşiklerin Deneysel Aktivite Değerleri, CoMCET ve MLRA Metodu ile Hesaplanan Teorik Aktivite Değerleri.

Mol No	X	Y	Z	R	Deneysel Aktivite	Teorik Aktivite*	Teorik Aktivite**
HH01	8-Br	5-CH_3	S	DMA	8.520	8.520	8.28
HH02	8-Cl	5-CH_3	S	DMA	8.370	7.750	7.71
HH03	8-F	5-CH_3	S	DMA	8.240	7.525	7.20
HH07	9-Cl	5-CH_3	S	DMA	7.470	6.822	7.83
HH08	H	5,7-$(CH_3)_2$	S	DMA	7.380	6.829	7.69
HH09	H	5-CH_3	S	DMA	7.360	6.900	6.94
HH10	8-Cl	H	S	DMA	7.340	6.850	6.85
HH13	8-CN	5-CH_3	S	DMA	7.250	6.330	7.28
HH15	8-I	5-CH_3	O	DMA	7.060	6.800	7.028
HH16	H	5-CH_3	S	DMA	7.010	6.500	6.940
HH19	9-Cl	H	S	DMA	6.800	6.300	6.97
HH20	9-CF_3	5-CH_3	S	DMA	6.310	5.725	6.58
HH21	8-CH_3	5-CH_3	O	DMA	6.000	5.550	6.01
HH22	8-CN	5-CH_3	O	DMA	5.940	4.800	5.66
HH25	H	5-CH_3	O	DMA	5.480	5.129	5.32
HH26	10-OCH_3	5-CH_3	S	DMA	5.330	4.893	7.26
HH27	9-CF_3	5-CH_3	O	DMA	5.230	4.750	4.96
HH38	8-NH_2	5-CH_3	O	CPM	3.070	2.978	3.77
HH37	H	5-CH_3	O	$CH_2CO(O)CH_3$	3.070	2.973	4.24

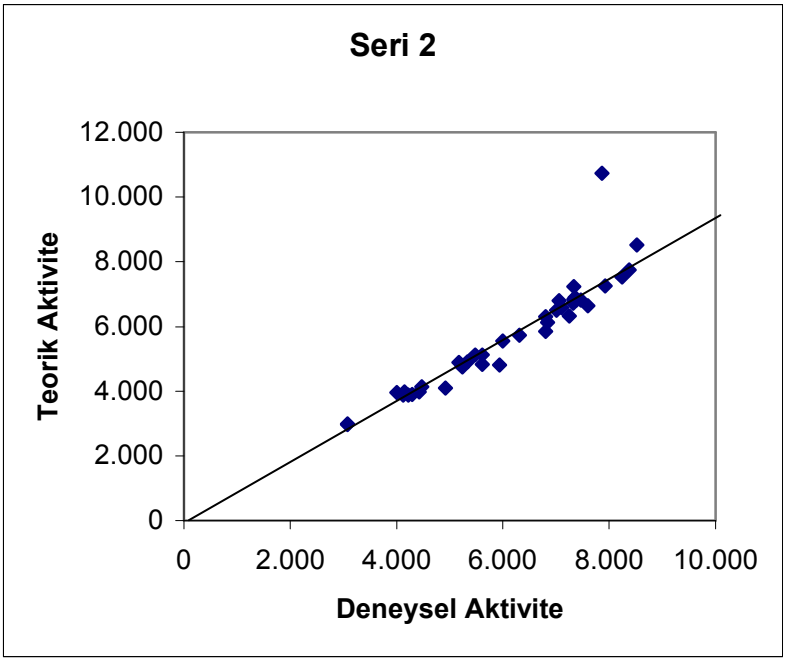
Tablo 5.2(Devamı) HH Serisindeki Bileşiklerin Deneysel Aktivite Değerleri, CoMCET ve MLRA Metodu ile Hesaplanan Teorik Aktivite Değerleri.

HH36	H	5-CH_3	O	$CH_2(CH_2)_2CH_3$	4.000	3.950	3.96
HH35	H	4-$CH(CH_3)_2$	O	C_3H_7	4.130	3.875	5.52
HH34	H	5-CH_3	O	$CH_2CH=CH_2$	4.150	3.978	3.96
HH33	H	5-CH_3	O	C_3H_7	4.220	3.876	3.96
HH32	H	5-CH_3	O	$CH_2CH_2CH=CH_2$	4.300	3.893	3.96
HH31	H	5-CH_3	O	$CH_2C(C_2H_5)=C_2H_5$	4.430	3.975	4.79
HH30	9-NO_2	5-CH_3	O	CPM	4.480	4.135	3.89
HH29	H	7-CH_3	O	DMA	4.920	4.100	5.21
HH28	10-OCH_3	5-CH_3	O	DMA	5.180	4.875	5.65
HH24	9-NO_2	5-CH_3	S	CPM	5.610	4.825	5.50
HH23	H	7-CH_3	S	C_3H_7	5.610	5.125	5.46
HH18	9-Cl	7-CH_3	O	DMA	6.800	5.856	6.10
HH17	8-Cl	7-CH_3	O	DMA	6.840	6.125	5.980
HH14	H	7-CH_3	S	DMA	7.110	6.575	6.82
HH12	8-I	5-CH_3	S	DMA	7.320	6.725	8.65
HH11	8-Br	5-CH_3	O	DMA	7.330	7.230	6.66
HH06	9-F	5-CH_3	S	DMA	7.600	6.650	7.24
HH05	8-CH_3	5-CH_3	S	DMA	7.870	10.726	7.62
HH04	8-Cl	7-CH_3	S	DMA	7.920	7.250	7.60

Tablo 5.2. dikkatle incelenirse S' ün O' den daha çok aktiviteyi arttırdığı görülmektedir. N' a bağlı olan R gruplarında ise en çok aktiviteyi arttıran grubun DMA olduğu görülmektedir. Dolayısıyla R için en uygun grup DMA grubudur diyebiliriz.

Çalışılan bu bileşik serisinde CoMCET metodu ile referans bileşiğe göre ECSA oluşturulduktan sonra bu seriye ait Pha N1, N2, C3 atomları olarak bulunmuştur. Buna ek olarak, atom yükü ve κ_j değerleri çarpımı APS ve AG grupların aktiviteye katkısını gösterdiğinden, yük ve κ_j değerinin çarpımları pozitif olan C7, C1, C15, N4 atomları aktiviteyi artıran AG grup olarak belirlenmiştir.APS grup bulunmamıştır.

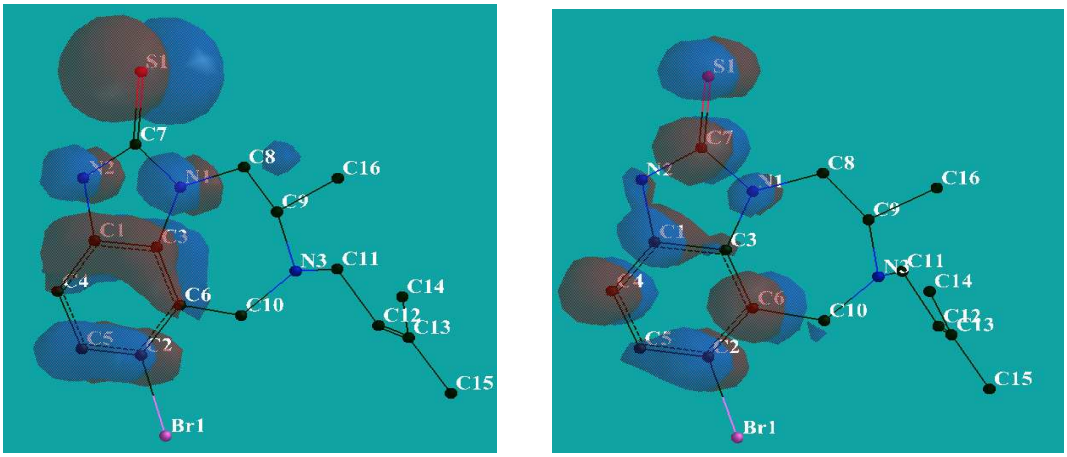
κ_j değerleri, k_1= 1.15, k_2 = 0.78, k_3 = -0.63, k_4 = -1.55 olarak hesaplanmıştır. Deneysel ve teorik aktiviteler arasındaki regresyon Şekil 5.25. de gösterilmiştir. Deneysel ve teorik değerler arasındaki regresyon katsayısı R^2 = 0.864 ve standart hata se= 0.712 olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.25. Deneysel Ve Teorik Aktiviteler Arasındaki Regresyon

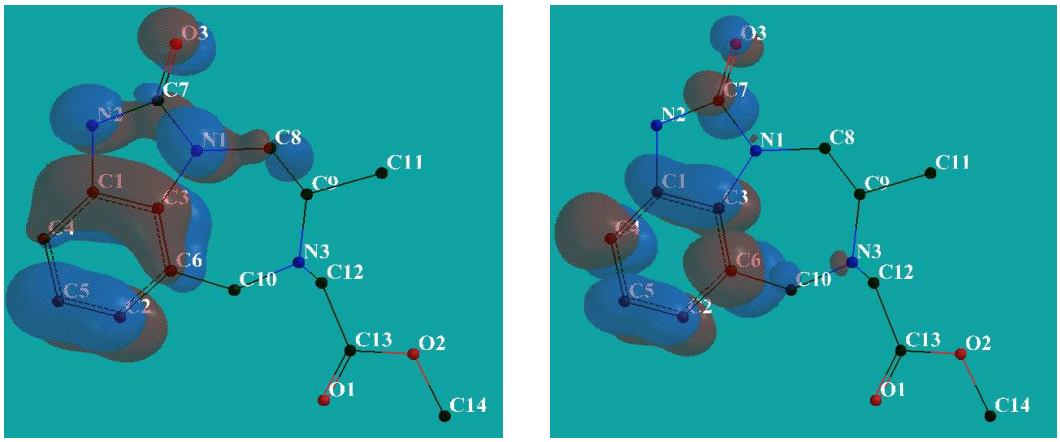
Yukarıdaki grafikte görüldüğü gibi teorik ve deneysel aktiviteler uyum içindedir. Ayrıca bu çalışmada seri içinden seçilen en yüksek ve en düşük aktiviteli bileşiklerin HOMO ve LUMO orbitalleri Spartan Pro 1X programı ile hesaplanmış ve bu orbitaller aktivitenin karşılaştırılmasında kullanılmıştır.

Referans bileşik ile deneysel olarak en yüksek aktiviteli ve en düşük aktiviteli iki bileşiğin HOMO ve LUMO orbitalleri sıra ile Şekil 5.26., Şekil 5.27. ve Şekil 5.28. de verilmiştir.



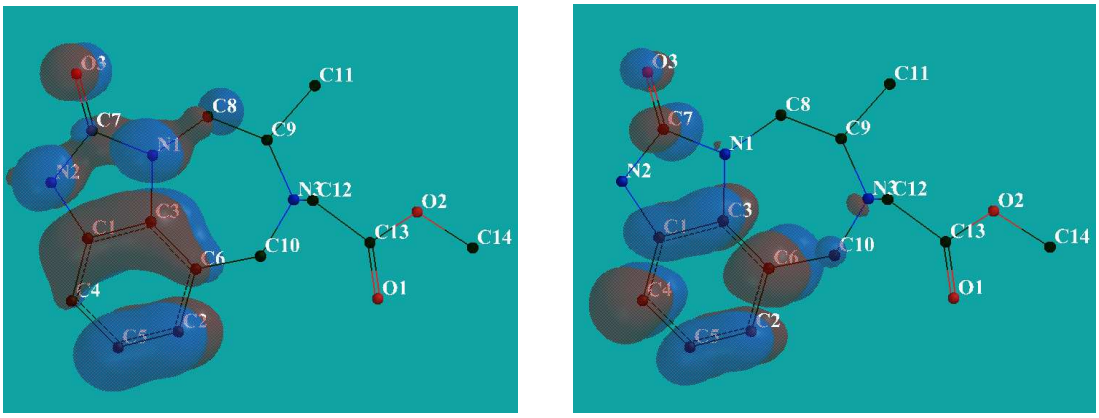
a) **b)**

Şekil 5.26. a) Referans Bileşiğin (HH01) HOMO Orbital Dağılımı
b) Referans Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı



a) **b)**

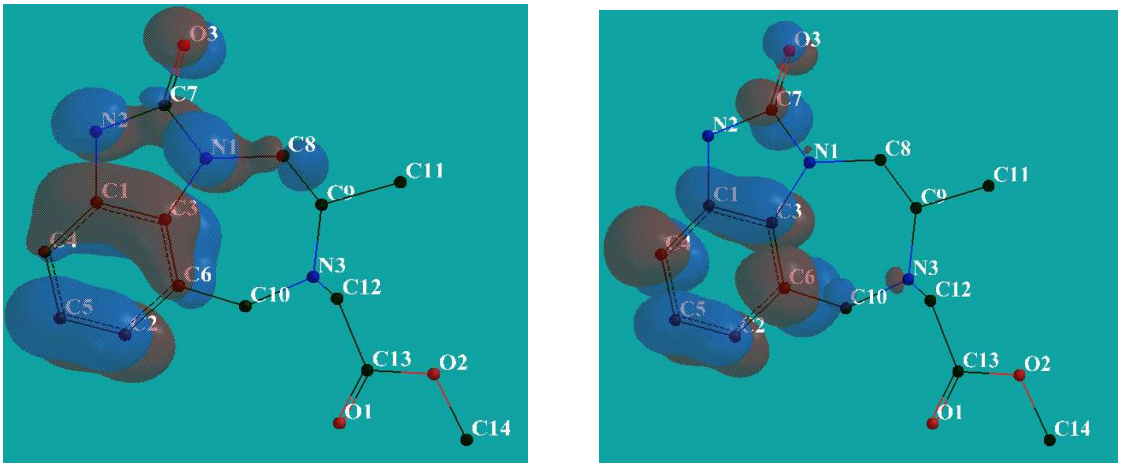
Şekil 5.27. a) Deneysel Olarak En Düşük Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin (HH38) HOMO Orbital Dağılımı b) Deneysel Olarak En Düşük Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı.



a) **b)**

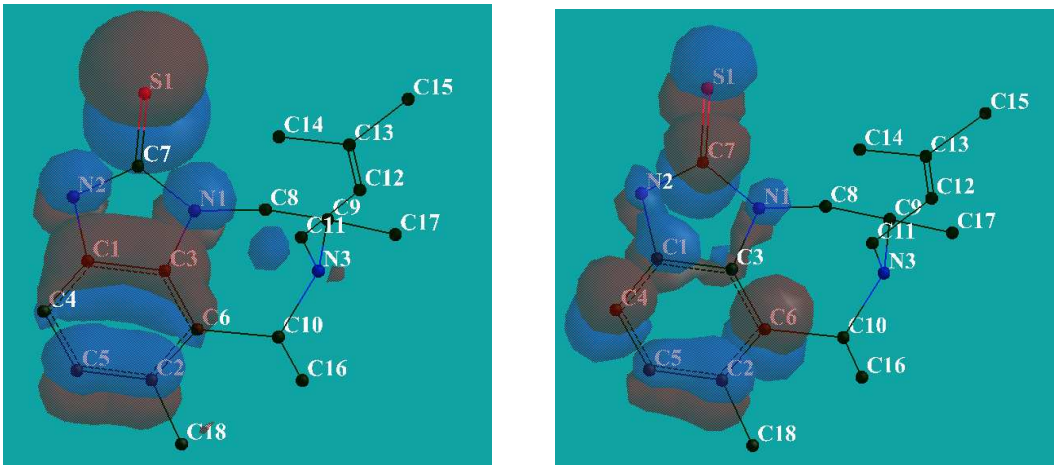
Şekil 5.28. a) Deneysel Olarak En Yüksek Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin (HH01) HOMO Orbital Dağılımı b) Deneysel Olarak En Yüksek Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı.

Teorik olarak en düşük aktiviteye sahip bileşik (HH38) ile teorik olarak en yüksek aktiviteye sahip bileşiğin(HH05) HOMO ve LUMO orbital dağılımları Şekil 5.29. ile 5.30. de verilmiştir.



a) **b)**

Şekil 5.29. a) Teorik Olarak Hesaplanan En Düşük Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin (HH38) HOMO Orbital Dağılımı b) Teorik Olarak Hesaplanan En Düşük Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı.



a) **b)**

Şekil 5.30. a) Teorik Olarak Hesaplanan En Yüksek Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin (HH05) HOMO Orbital Dağılımı b) Teorik Olarak Hesaplanan En Yüksek Aktiviteye Sahip Olan Bileşiğin LUMO Orbital Dağılımı.

En yüksek deneysel aktiviteye sahip olan bileşiğin HOMO orbital dağılımı en yüksek teorik aktiviteye sahip olan bileşiğin HOMO orbital dağılımından temel iskelet üzerinde daha az yoğunlaşmıştır. En yüksek deneysel aktiviteye sahip olan bileşiğin HOMO orbital dağılımında C7 orbital dağılımına katkıda bulunurken en yüksek teorik aktiviteye sahip olan bileşiğin HOMO orbital dağılımına C7' nin orbital dağılımına katkısı yoktur.

En yüksek teorik aktiviteye sahip olan bileşikteki LUMO dağılımının en yüksek deneysel aktiviteye sahip olan bileşikteki LUMO dağılımından daha yoğun olduğu görülmüştür. En yüksek deneysel aktiviteye sahip olan bileşikte N1, N2 LUMO orbital dağılımına katılmazken en yüksek teorik aktiviteye sahip olan bileşikte katılmaktadır.

Teorik ve deneysel olarak gözlemlenen en düşük ve en yüksek aktiviteli bileşiklerin HOMO'ları Pha gruplarını (N1, N2, C3) içermektedirler. Fakat teorik ve deneysel olarak gözlemlenen en düşük ve en yüksek aktiviteli bileşiklerin LUMO'ları Pha gruplarının bir kısmını içerdiği görülmektedir.

Yine bu seride de S1 atomlarının orbital dağılımlarına O1'den daha çok katkıda bulunduğu ve aktivitelerinin de daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Buradan da S1'in O1'den aktiviteye daha çok katkıda bulunduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Fujita, T., Et al, The role of QSAR in Drug Design, Eds, Academic Press, London, 1984.
2. Bersuker, I. B., Dimoglo, A. S., Gorbachov, M. Yu., The Electron-Topologic Approach to The QSAR Problem Illustrated by Inhibitor Activity for Thymidine Phosphorylase and á-Chymo-Trypsin, In QSAR in Drug Design and Toxicology, ed: Hadzi, D., Jerman-Blazic, B., Vol:10, Elsevier,Amsterdam, (1987), pp:43-48.
3. Hopfinger, A. J., Tokarski, J. S. Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In Practical Application of Computer-Aided Drug Design', Charifson, P. S., Ed., Marcel Dekker, New York, pp 105-164. , 1997.
4. Oprea, T. I., Waller, C. L. Theoretical and Practical Aspects of Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In Reviews in Computational Chemistry, Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds., Wiley-VCH, New York, Vol. 11, pp 127-182. , 1997.
5. http://bornova.ege.edu.tr/~eunal/aids.html
6. Huuskonen, J., QSAR Modelling with the Electrotopological State. TIBO Derivatives.
7. Greco, G., Novellino, E., Martin, Y. C. Approaches to Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In Reviews in Computational Chemistry, Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds., Wiley-VCH, New York, Vol.11.pp 183-240, 1997.
8. Bökesoy, T. A., Onaran, H.O., Genel Farmakoloji, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi.
9. Kaymakçalan, Ş., Genel Farmakoloji, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 1970.
10. http://vizyon2023.tubitak.gov.tr/teknolojiongorusu/paneller/raporozet/saglik.pdf
11. Roberto, G., et. al., Computer-Assisted Drug Development (CADD): An Emerging Technology for Designing First-time-in-man and Proof-of-Concept Studies from Preclinical Experiments, J. Pharm. Sci. 13, 261–270, 2001.

12. McCarthy, D. J., Computational Approaches to Structure-Based Ligand Design, Pharmacology & Therapeutics, 84, 179–191,1999.

13. Matilu, M., McMichael. J. A., A Review of Vaccines for HIV Prevention, J. Gene. Med., 5, 3–10, 2003.

14. http://www.infeksiyon.com/detail.asp?ctg=10&Article=189

15. Poyraz, Ö., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, 1998.

16. Bersuker I. B., Pharmacophore Identification and Quantitative Bioactivity Prediction Using the Electron-Conformational Method Current Pharmaceutical Design, 9, (20), 1575-1606, 2003.

17. http://fred.hmc.psu.edu/ds/retrieve/fred/meshdescriptor/D013329

18. Eriksson, L., et al., Methods for Reliability and Uncertainty Assessment and for Applicability Evaluations of Classification- and Regression- Based QSARs, Environmental Health Perspectives, Vol. 111, No 10, August 2003.

19. Anonymous, QSAR for prediction of fate and effects of chemicals in the environment. Environmental Technologies RTD Programme (DGXII/D-1), Contract EV5V-CT92-0211, Brussels:Commission of the European Union, 1995.

20. Fate and activity modeling of environmental pollutants using structure-activity relationships (FAME). Contract number ENV4-CT96-0221. Brussels: Environment and Climate Programme of the European Union, 1999.

21. http://www.medicalglossary.org/structureactivity_relationship_quantitative_structureactivity_relationship_definitions.html

22. Patrick, G., Medicinal Chemistry The Instant Notes Series, Department of Chemistry and Chemical Engineering, Paisley University, Paisley, Scotland.

23. Kubinyi, H., From Narcosis to Hyperspace: The History of QSAR, Quant.Struct.-Act.Relat., 21, 348-356, 2002.

24. QSAR and Drug Design, Bevan R. D. Department of Biochemistry and Anaerobic Microbiology Virginia Polytechnic Institute and State University Blacksburg,USA,http://www.biochem.vt..edu/courses/modeling/qsar_drug..html June, 2000.

25. Kubinyi, H., ed., 3D QSAR in Drug Design. Theory, Methods and Applications, ESCOM Science Publishers, 1993.

26. http://molvis.chem.indiana.edu/C687_S99/lecture4.html.

27. Perkins, R., Fang, H., Tong, W., Welsh, W. J. Quantitative Structure-Activity Relationship Methods: Perspectives on Drug Discovery and Toxicology, Environmental Toxicology and Chemistry, Vol. 22, No. 8, 2003.

28. Debnath, A. K., Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Paradigm – Hansch Era to New Millennium, Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 1, 187-195 187, 2001.

29. Kubinyi, H., QSAR and 3D QSAR in Drug Design vol 2, 457-467, 11 Nov 1997.

30. Kubinyi, H., "QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches", Vol. 1 of "Methods and Principles in Medicinal Chemistry", R. Mannhold et al., Eds., VCH, Weinheim, 1993.

31. Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A. A., Çalış, Ü., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D. D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak C., Farmasötik kimya Ankara, 2000.

32. David, R., Tripos, L., HQSAR A New, Highly Predictive QSAR Technique, Inc. Tripos Technical Notes, Vol 1, No. 5.

33. http://www.tripos.com/sciTech/inSilicoDisc/strActRelationship/hqsar.html.

34. Zheng, W., Cho, S. J., Tropsha, A., Rational Combinatorial Library Design.1. Focus-2D: A New Approach to the Design of Targeted Combinatorial Chemical Libraries, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 38 (2), 251 -258, 1998.

35. Zheng, W., Cho, S. J., Tropsha, A., Rational Combinatorial Library Design. 2. Rational Design of Targeted Combinatorial Peptide Libraries Using Chemical Similarity Probe and the Inverse QSAR Approaches, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 38 (2), 259 -268, 1998.

36. Gao, H., Lajiness, M. S., Van Drie J., Enhancement of Binary QSAR Analysis by a GA-Based Variable Selection Method, J. Mol. Graph. Model., 20(4), 259-68, 2002.

37. Kubinyi, H., Folkers, G., Martin, Y.C., 3D-QSAR Drug Design Recent Advances Volume 3, Kluwer/ Escom, Boston, 1998.

38. http://molvis.chem.indiana.edu/C687_S99/lecture4.html

39. Kubinyi, H., Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA), BASF AG, D-67056 Ludwigshafen, Germany.

40. Van De Waterbeemd, H. R., Carter, E., Grassy, G., Kubinyi, H., Martin, Y. C., Tute, M. S., Willett, P., International Union Ofpure and Applied Chemistry and Human Health Division Medicinal Chemistry Section Glossary of Terms Used Incomputantional Drug Design, 1997.

41. Mishra, H., Parrill, A. L., Williamson, J. S., Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship and Comparative Molecular Field Analysis of Dipeptide Hydroxamic Acid Helicobacter pylori Urease Inhibitors Antimicrobial Agents and Chemotherapy, August, 46(8), 2613-2618, 2002

42. Hasegawa K., Arakawa, M., Funatsu, K., Rational Choice of Bioactive conformations Through Use of Conformation Analysis and 3-Way Partial Least Squares Modeling, Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 50*, 253-261, 2000.

43. Richon, A. B., Young, S. S., Network Science An Introduction to QSAR Methodology http://www.netsci.org/Science/Compchem/feature19.html October, 1997.

44. Klebe, G., "Comparative Molecular Similarity Indices: CoMSIA." 3D QSAR in Drug Design, Kubinyi, H.;Folkers, G.; Martin, Y. C. (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Great Britain, 3, 87, 1998.

45. Hou, T., Li, Y., Liao, N., Xu, X., Three-Dimension Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of Some Cinnamamides Using Comparative Molecular Similarity Indices Analysis (CoMSIA), J. Mol. Model., 6, 438 – 445, 2000.

46. Silverman, B. D., Platt, D. E.,. Comparative Molecular Moment Analysis (CoMMA): 3D-QSAR without Molecular Superposition, J. Med. Chem., 39 (11), 2129 -2140, 1996.

47. Ferguson, A. M., Heritage, T., Jonathon, P., et al. "EVA: A new theoretically based molecular descriptor for use in QSAR/QSPR analysis." J. Comp.-Aided Mol. Des., 11, 143, 1997.

48. Todeschini, R., Lasagni, M., Marengo E., J.Chemometrics, 8, 263 – 272, 1994.

49. http://www.tripos.com/sciTech/inSilicoDisc/strActRelationship/almond.html.

50. Vedani, A., Briem, H., Dobler, M., Dollinger, H., McMasters, D. R., J. Med. Chem., 43, 4416, 2000.

51. http://www.genomicglossaries.com/content/molecular_modeling_gloss.asp

52. Smith, C., "Molecular Modeling - Seeing the Whole Picture with Modeling Software Packages", Scientist, 12(17), 31, 1998.

53. Gund, T., Molecular Modelling of Small Molecules. In Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design, Cohen, N.C., Ed., 55-92, Academic Press, New York, 1996.

54. Kubinyi, H., Folkers, G., Martin, Y.C., 3D QSAR in Drug Design, Ligand-Protein Interactions and Molecular Similarity, Eds., Kluwer/ Escom, Boston, 1998.

55. Kubinyi, H., 3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications, Ed., ESCOM, Leiden, The Netherlands, 1993.

56. Hopfinger, A. J., Tokarski, J. S. Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In Practical Application of Computer-Aided Drug Design, Charifson, P.S., Ed., 105-164, Marcel Dekker, New York, 1997.

57. Oprea, T. L., Waller, C. L., Theoretical and Practical Aspects of Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In Reviews in Computational Chemistry, Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds., 11, 127-182, Wiley-VCH, New York, 1997.

58. Greco, G., Novellino, E., Martin, Y. C., Approaches to Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In Reviews in Computational Chemistry, Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds., 11, 183-240, Wiley-VCH, New York, 1997.

59. Finn P. W., Kavraki, L. E., Computational Approaches to Drug Design, Springer-Verlag New York Inc. Algorithmica, 25, 347–371,1999.

60. Mason, J. S., Good, A. C., Martin, E. J., 3-D Pharmacophores in Drug Discovery Current Pharmaceutical Design, 7, 567-597, 2001.

61. Tropsha, A., Zheng, W., Identification of the Descriptor Pharmacophores Using Variable SelectionQSAR: Applications to Database Mining, Current Pharmaceutical Design, 7, 599-612, 2001.

62. Bersuker, I. B., Bahceci, S., Boggs, J. E., Improved Electron- Conformational Method of Pharmacophore Identification and Bioactivity Prediction -Application to Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors Journal of Chemical Information and Computer Sciences, 40, 1363-1376, 2000.

63. Marshall, G. R., Molecular Modeling in Drug Design. In Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Principles and Practice, 5th ed., Wolff, M. E.,Ed., 1, 573-659, John Wiley, New York, 1995.

64. Ghose, A. K., Wendoloski, J. J. Pharmacophore Modelling, Methods, Experimental Verification and Applications. In 3D QSAR in Drug Design, Ligand-Protein Interactions and Molecular Similarity, Kubinyi, H., Folkers, G., Martin, Y. C., Eds., Vol.2, pp 253-271, Kluwer/ Escom, Boston, 1998.

65. Wermuth, C. G., Langer, T. Pharmacophore Identification. In 3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications, Kubinyi, H., Ed., Vol.1., pp 117-136, ESCOM, Leiden, The Netherlands, 1993.

66. Glonder, V. E., Vorpagel, E. R. Computer-Assisted Pharmacophore Identification. In 3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications, Kubinyi, H., Ed., Vol. 1. pp 137-149, ESCOM, Leiden, The Netherlands, 1993.

67. Doucet, J. P., Weber, J. Computer-Aided Molecular Design, Theory, and Applications, pp 364-404, Academic Press, San Diego, 1996.

68. Application in Chem-X Lead Generation I. Automatic Pharmacophore Identification for a Set of Compounds, Chemical Ltd, Oxon, UK, 1995.

69. Pearlman, R.S. 3D Molecular Structures, Generation and Use in 3D Searching. In 3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Application, Kubinyi, H., Ed., Vol.1. pp 41-79, ESCOM, Leiden, 1993.

70. Bersuker I. B., Dimoglo, A. S., Gorbachov, M. Yu. , Vlad, P. F., Pesaro, M. Origin of Musk Fragrance Activity, The Electron-Topological Approach. New J. Chem. 15, 307-320, 1991.

71. Bersuker, I. B., Dimoglo, A. S., Gorbachov, M. Yu., Greni, A. I., Vysotskaya, L. E., Mikhailova, T. V. Study of the Electronic and Structural Properties of the Chemical Compounds in Garlic Aroma. Die Nahrung- Food 33, 405-411, 1989.

72. Dimoglo, A. S., Gorbachov, M. Yu., Bersuker, I. B., Greni, A. I., Vysotskaya, L. E., Stepanova, O. V., Lukash, E. Yu. Structural and Electronic Origin of Meat Odour of Organic Hetero-Atomic Compounds. Die Nahrung- Food 32, 461-473, 1988.

73. Bersuker, I. B., Dimoglo, A. S., Gorbachov, M. Yu., Vlad, P. F., Koltsa, M. N. Structural and Electronic Origin of Odour Properties of Organic Compounds as Revealed by the Electron-Topologic Approach to the QSAR Problem. In QSAR

in Drug Design and Toxicology, Hadzi, D., Jerman-Blazic, B., Eds., Vol.10, pp 340-342, Elsevier, Amsterdam, 1987.

74. Bersuker, I. B., Dimoglo, A. S., Gorbachov, M. Yu., The Electron-Topologic Approach to the QSAR Problem Illustrated by Inhibitor Activity for Thymidine Phosphorylase and α-Chymo-Trypsin. In QSAR in Drug Design and Toxicology, Hadzi, D., Jerman-Balzic, B., Eds., Vol.10, pp 43-48, Elsevier, Amsterdam, 1987.

75. Bersuker, I. B., Dimoglo, A. S., Gorbachov, M. Yu., The Electron-Topologic Approach to Structure-Activity Relationships. Inhibition of Thymidine Phosphorylase by Uracil Derivatives. Bioogan. Khim. 13, 38-44, 1987.

76. Dimoglo, A. S., Bersuker, I. B., Popa, D. P., Kuchkova, K. I. Electron-Topological Study of Plant Growth-Regulator Activity in a Series of Analogs of Abscisic Acid. Theor. Eksp. Khim. 5, 590, 1989.

77. Guzel, Y., Saripinar, E., Yildirim. I. Electron-Topological(ET) Investigation of Structure- Antagonist Activity of a Series of di benzo[a,d] cycloalkenimines. J.Mol.Struc. (Theochem) 418, 83-91, 1997.

78. Guzel, Y. Investigation of the Relationship Between the Inhibitory Activity of Glycolic Acid Oxidase and its Chemical Structure, Electron- Topological Approach. J. Mol. Structure. (Theochem) 366, 131-137, 1996.

79. Dimoglo, A. S., Beda, A. A., Shvets, N. M., Gorbachov, M. Yu., Kheifits, L. A., Aulchenko, I. S. Investigation of the Relationship Between Sandalwood Odor and Chemical Structure, Electron- Topological Approach. New J. Chem. 19, 149-154, 1995.

80. Dimoglo, A. S., Vlad, P. F., Shvets, N. M., Koltsa, M. N., Güzel, Y., Saracoğlu, M., Saripinar, E., Patat, S. Electron-Topological Investigations of the Relationship Between Chemical Structure and Ambergris Odor, New J. Chem. 19, 1217-1226, 1995.

81. Bersuker, I. B., Bahceci, S., Boggs, J. E., Atomic İndex of Charge and Orbital Controlled İntermolecular İnteraction in Molecular Modeling for QSAR in Drug Design, 219, 594, J. Am. Chem. Soc., 2000.

82. Bersuker I. B., Dimoglo, A. S., Gorbachov, M. Yu. , Vlad, P. F., Pesaro, M. Origin of Musk Fragrance Activity, The Electron-Topological Approach. New J. Chem. 15, 307-320, 1991.

83. Bersuker, I. B., Dimoglo, A. S., Gorbachov, M. Yu., Greni, A. I., Vysotskaya, L. E., Mikhailova, T. V. Study of the Electronic and Structural Properties of the Chemical Compounds in Garlic Aroma, Die Nahrung- Food 33, 405-411, 1989.

84. Bersuker, I. B; Bahceci, S.; Boggs, E. J.; Pearlman, R. S. An Electron-Conformational Method of Identification of Pharmacophore and Anti-Pharmacophore Shielding Application of Rice Blast Activity, J. Compund-Aided Mol. Des. 13, 419-434, 1999.

85. Bersuker, I. B; Bahceci, S.; Boggs, E. J.; Pearlman, R. S. A Novel Electron Conformational Approach to Molecular Modeling for QSAR by Identification of Pharmacophore and Anti- Pharmacophore Shielding. SAR and QSAR in Env. Res. 10, 157-173, 1999.

86. Bersuker, I. B., Dimoglo, A. S., Gorbachov, M. Yu., Greni, A .I., Vysotskaya, L. E., Mikhailova, T.V. Study of the Electronic and Structural Properties of the Chemical Compounds in Garlic Aroma. Die Nahrung- Food 33, 405-411, 1989.

87. Bersuker, I. B; Bahceci, S.; Boggs, E. J.; Pearlman, R. S. An Electron-Conformational Method of Identification of Pharmacophore and Anti-Pharmacophore Shielding Application of Rice Blast Activity. J.Compund-Aided Mol. Des. 13, 419-434, 1999.

88. F. Jalbout, A., Li, X., Anti-HIV-1 inhibitıors of Various Molecules Using Principles of Connectivitiy.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Tülay HIZCAN
Baba Adı : Yaşar
Anne Adı : Semiha
Doğum Yeri : Kayseri
Doğum Tarihi : 10.04.1980

İlk, orta ve lise öğrenimini Kayseri'de tamamladı. Yüksek öğrenimini Erciyes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde 1998-2003 yılları arasında tamamladı. 2003 yılında Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde Yüksek Lisans öğrenimine başladı.

Adres : Çorakçılar Mah. Sokullu Cad. No:30 Melikgazi/KAYSERİ
Tel : (0 352) 336 55 70