



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
BİYOMÜHENDİSLİK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

PAR1 VE PAR4 GENLERİ İLE ANTİKOAGÜLAN İLAÇ
ETKİLEŞİMLERİNİN KENETLENME YÖNTEMİ İNCELENMESİ VE
OLASI DAHA AKTİF İLAÇ MOLEKÜLLERİNİN TASARIMININ
YAPILMASI

Ceren KAYA

Tez Danışmanı
Dr.Öğr.Üyesi Vildan ENİSOĞLU ATALAY

İSTANBUL-2020

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
BİYOMÜHENDİSLİK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

PAR1 VE PAR4 GENLERİ İLE ANTİKOAGÜLAN İLAÇ
ETKİLEŞİMLERİNİN KENETLENME YÖNTEMİ İNCELENMESİ VE
OLASI DAHA AKTİF İLAÇ MOLEKÜLLERİNİN TASARIMININ
YAPILMASI

Ceren KAYA

Tez Danışmanı
Dr.Öğr.Üyesi Vildan ENİSOĞLU ATALAY

İSTANBUL-2020

ÖZET

PAR1 VE PAR4 GENLERİ İLE ANTİKOAGÜLAN İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN KENETLENME YÖNTEMİ İNCELENMESİ VE OLASI DAHA AKTİF İLAÇ MOLEKÜLLERİNİN TASARIMININ YAPILMASI

Gelişmekte olan ülkelerde kardiyovasküler hastalıklar en sık ölüm nedenlerinden biridir. Tromboz, dünyada ilk üç arasında kardiyovasküler hastalıklar yer almaktadır. Tromboz tedavisinde kullanılan trombin reseptörlerinden Proteaz ile aktive olan reseptörler, ilaç geliştirme için önemli hedeflerden biridir.

Öncelikle incelediğimiz 19 adet bileşiğin geometri optimizasyonları, DFT/B3YLP/6- 31+G* metodu ile Spartan' 14 programıyla hesaplanmış, sistem için uygun doking programı ve uygun trombosit agregasyon inhibitörlerinin yapısını belirlemek için Protein Data Bankasından alınan PAR1 ve PAR4 ait üç-boyutlu yapı koordinatlarını içeren 3VW7 ve 3QDZ kodlu yapılar kullanılarak Autodock ve Autodock Vina Programları ile moleküler kenetlenme çalışması yapılmasıyla, Discovery Studio Visualer programı görselleştirmeler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kenetlenme sonucu afiniteleri yüksek olan moleküllere hidrofilik ve lipofilik fonksiyonel gruplar takılarak tekrar afiniteler gözlenmiştir. PAR1 enzimi için 3VW7 PDB ID kodlu protein yapısı İndobufen molekülüyle kenetlenmesi ile afinitesi -9,0 kcal/mol 'den -9,9 kcal /mol 'e , PAR4 enzimi için 3QDZ PDB ID kodlu protein yapısı Vorapaxar molekülüyle kenetlenmesi ile afinitesi -8,6 kcal/mol'den -9,1 kcal /mol 'e çıkarılmıştır. Elde edilen docking çalışmaları ve aminoasit ligand etkileşimleri PAR1 ve PAR4 enzimi için daha iyi bağlanma enerjisine sahip olabilecek iki adet aday molekül tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler hastalıklar, Kenetlenme, PAR1, PAR4, Tromboz

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ANTICOAGULANT DRUG INTERACTIONS WITH PAR1 AND PAR4 GENES BY DOCKING METHODS AND DESIGNING POSSIBLE MORE ACTIVE DRUG MOLECULES

Cardiovascular disease is one of the most common causes of death in developing countries. Thrombosis, cardiovascular diseases are among the top three in the world. One of the thrombin receptors used in thrombosis treatment, protease-activated receptors are one of the important targets for drug development.

First of all, geometry optimizations of the 19 compounds we examined were calculated with Spartan '14 program with DFT / B3YLP / 6- 31 + G * method, the appropriate docking program for the system and the three-dimensional data of PAR1 and PAR4 taken from the Protein Data Bank to determine the structure of the appropriate platelet aggregation inhibitors. By using 3VW7 and 3QDZ coded structures containing structure coordinates, molecular interlocking studies were carried out with Autodock and Autodock Vina Programs, and by using Discovery Studio Visualer program visualizations. By attaching hydrophilic and lipophilic functional groups to molecules with high affinity as a result of coupling, affinities were observed again. 3VW7 PDB ID coded protein structure for PAR1 enzyme has an affinity from -9.0 kcal / mol to -9.9 kcal / mol by coupling with indobufen molecule, 3QDZ PDB ID coded protein structure for PAR4 enzyme has an affinity of by coupling with Vorapaxar molecule. It was increased from -8.6 kcal / mol to -9.1 kcal / mol. Obtained docking studies and amino acid ligand interactions. Two candidate molecules that could have better binding energy for PAR1 and PAR4 enzymes were determined.

Keywords: Cardiovascular diseases, Docking, PAR1, PAR4, Thrombosis

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, bana her türlü konuda ilham veren ve tecrübeleriyle ufkumu genişleten kendi zamanından önemli bir kısmını ayıran, her zaman beni sabırla dinleyerek yol gösteren, desteğini üzerimden esirgemeyen değerli hocam, değerli danışmanım ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Vildan ENİSOĞLU ATALAY'a en derin teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim süresince emeği geçen bütün hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca her adımında yanımda olan, hayallerimi devam ettirmem için desteklerini gösteren sevgili aileme tüm hayatım boyunca bana olan inançlarını asla kaybetmeyip desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, beni bu günlere getiren aileme teşekkürlerimi bir borç bilirim.

BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, tarafımdan üretildiğini ve şkdar niversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim

26.08.2020

Ceren KAYA

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU	iv
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvii
1.GİRİŞ.....	1
1.1. Antitrombotik İnhibitörler	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı	5
2.1.1. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR)	6
2.2. Moleküler Kenetlenme (Docking) Yöntemi	6
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	7
3.1. Molekül Setinin Spartan' 14 Programında İncelenmesi	7
3.1.1. Molekül Setinin Konformer Analizi	7
Molekül setinin konformelerini uygulamak için Şekil 4'de örnek molekül için Semi-Empirical/AM1 metodu ile incelenmiştir.	7
3.1.2. Konformer Analizi Yapılan Molekülün Optimize Edilmesi.....	8
3.2. PAR1 ve PAR4 Enzimlerinin Autodock Programı İle Hazırlanması	8
3.2.1. Discovery Studio Visualer Programı için Hazırlanması.....	8
3.2.2. XYZ Koordinatlarının Elde Edilmesi	8
3.3. Enzimlerin ve Ligandların Autodock Programı ile pdbqt Formatına Çevrilmesi	9
3.4. Autodock Vina ve Cmd Programları Kullanılarak Afinite Değerlerinin Bulunması	10

3.5. Enzim-Ligand Etkileşimlerinin Görüntülemelerinin İncelenmesi.....	10
3.6. MS Office Excel Programı ile Çoklu Lineer Regresyon Analizi	10
3.7. Molekül Setine Fonksiyonel Grup Eklenerek Afinitelerin ve Ligand-Enzim Görüntülemelerinin İncelenmesi.....	11
3.8. İlaç benzerliği ve ADME özellikleri tahmini.....	11
4. BULGULAR.....	12
4.1. Moleküllerin Spartan' 14 Programında İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler	12
4.2. Moleküllerin Enzim-Ligand Etkileşimlerinin İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler	13
4.3. Moleküllerin 3VW7 Enzimi ile Etkileşimlerinin İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler	13
4.4. Moleküllerin 3QDZ Enzimi ile Etkileşimlerinin İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler	23
4.5. Moleküllerin MS Office Programında MLR Analizi ile İncelenmesi	33
4.5.1. PAR1 Enzimine Ait Parametrelerin Regresyon Sonuçları	33
4.5.2. PAR4 Enzimine Ait Parametrelerin Regresyon Sonuçları	33
4.6. İndobufen Molekülünün PAR1 Enziminin 3VW7 Kodlu Yapı ile Afinite Değerlerinin Arttırılması.....	34
4.6.1. İndobufen Molekülünün Spartan' 14 Programında İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler	35
4.6.2. İndobufen Molekülünün PAR1 Enziminin 3VW7 Kodlu Yapısı İçin Afinite Değerlerinin İncelenmesi	36
4.7. Picotamide Molekülünün PAR1 Enziminin 3VW7 Kodlu Yapı ile Afinite Değerlerinin Arttırılması.....	37
4.7.1. Picotamide Molekülünün Spartan' 14 Programında İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler	39
4.7.2. Picotamide Molekülünün PAR1 Enziminin 3VW7 Kodlu Yapısı İçin Afinite Değerlerinin İncelenmesi	40
4.8. Picotamide Molekülünün PAR4 Enziminin 3QDZ Kodlu Yapı ile Afinite Değerlerinin Arttırılması.....	41

4.8.1. Picotamide Molekülünün Spartan'14 Programında İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler	43
4.8.2. Picotamide Molekülünün PAR4 Enziminin 3QDZ Kodlu Yapısı İçin Afinite Değerlerinin İncelenmesi	45
4.9. Vorapaxar Molekülünün PAR4 Enziminin 3QDZ Kodlu Yapı ile Afinite Değerlerinin Arttırılması.....	46
4.9.1. Vorapaxar Molekülünün Spartan' 14 Programında İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler	47
4.9.2. Vorapaxar Molekülünün PAR4 Enziminin 3QDZ Kodlu Yapısı İçin Afinite Değerlerinin İncelenmesi	48
4.10. Türev Moleküllerin MS Office Programında MLR Analizi ile İncelenmesi.....	49
4.11. Türev Moleküllerin PAR1 ve PAR4 Enzimleri İçin Enzim Ligand Etkileşimlerinin İncelenmesi	51
5.TARTIŞMA	61
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
EKLER	67
Ek 1. Diğer Türev Moleküllerin PAR1 ve PAR4 Enzimleri İçin Enzim Ligand Etkileşimlerinin İncelenmesi	67
Ek 2. Özgeçmiş	95

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: Spartan'14 programında elde edilen veriler.....	12
Tablo 2: Moleküllerin afinite değerlerinin verileri.....	13
Tablo 3: Moleküllerin PAR1 enzimidaki regresyon sonucu.....	33
Tablo 4: PAR1 enzimine ait çoklu lineer regresyon analizi sonucu.....	33
Tablo 5: Moleküllerin PAR4 enzimidaki regresyon sonucu.....	33
Tablo 6: PAR4 enzimine ait çoklu lineer regresyon analizi sonucu.....	34
Tablo 7: İndobufen molekülüne bağlanan fonksiyonel gruplar ve bağlanma pozisyonları.....	35
Tablo 8: İndobufen molekülüne bağlanan fonksiyonel grupların Spartan'14 programında elde edilen veriler.....	36
Tablo 9: İndobufen molekülünün PAR1 enziminin 3VW7 kodlu yapı için afinite değerleri.....	37
Tablo 10: Picotamide molekülüne bağlanan fonksiyonel gruplar ve bağlanma pozisyonları.....	39
Tablo 11: Picotamide molekülüne bağlanan fonksiyonel grupların Spartan'14 programında elde edilen veriler.....	40
Tablo 12: Picotamide molekülünün PAR1 enziminin 3VW7 kodlu yapı için afinite değerleri.....	41
Tablo 13: Picotamide molekülüne bağlanan fonksiyonel gruplar ve bağlanma pozisyonları.....	43
Tablo 14: Picotamide molekülüne bağlanan fonksiyonel grupların Spartan'14 programında elde edilen veriler.....	44
Tablo 15: Picotamide molekülünün PAR4 enziminin 3QDZ kodlu yapı için afinite değerleri.....	45
Tablo 16: Vorapaxar molekülüne bağlanan fonksiyonel gruplar ve bağlanma pozisyonları.....	47
Tablo 17: Vorapaxar Molekülüne Bağlanan Fonksiyonel Grupların Spartan'14 Programında Elde Edilen Veriler.....	48
Tablo 18: Vorapaxar molekülünün PAR4 enziminin 3QDZ kodlu yapı için afinite değerleri.....	49
Tablo 19: Türev moleküllerin PAR1 regresyon sonucu	49
Tablo 20: Türev moleküllere ait PAR1 için çoklu lineer regresyon analizi sonucu	50
Tablo 21: Türev moleküllerin PAR4 regresyon sonucu.....	50

Tablo 22: Türev moleküllere ait PAR4 için çoklu lineer regresyon analizi sonucu.....	50
---	----



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: Tromboz oluşumunda trombositler ve bazı ilaçların etkileri.....	2
Şekil 2: PAR' ların bağlı ligand aracılı reseptör aktivasyon mekanizması.....	3
Şekil 3: PAR' ların aktivasyon mekanizması.....	4
Şekil 4: Konforme analizinde incelenen metodun incelenmesi.....	7
Şekil 5: Moleküllerin optimize edilmesinde kullanılan metodun incelenmesi.....	8
Şekil 6: 3VW7 kodlu yapı için ligandla oluşturulmuş config örneği.....	9
Şekil 7.1: Asetilsalisilik asit molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	14
Şekil 7.2: Cangrelor molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	14
Şekil 7.3: Cilastazol molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	15
Şekil 7.4: Clopidogrel molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	15
Şekil 7.5: Cloricromen molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	16
Şekil 7.6: Dipyridamole molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	16
Şekil 7.7: Ditazole molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	17
Şekil 7.8: Epoprostenol molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	17
Şekil 7.9: İloprost molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	18
Şekil 7.10: İndobufen molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	18
Şekil 7.11: Picotamide molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	19
Şekil 7.12: Prasgurel molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	19
Şekil 7.13: Selexipag molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	20
Şekil 7.14: Ticagrelor molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	20
Şekil 7.15: Ticlopidine molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	21
Şekil 7.16: Tirofiban molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	21
Şekil 7.17: Treprostinil molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	22
Şekil 7.18: Triflusal molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	22
Şekil 7.19: Vorapaxar molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi.....	23
Şekil 8.1: Asetilsalisilik asit molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	23
Şekil 8.2: Cangrelor molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	24
Şekil 8.3: Cilostazol molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	24
Şekil 8.4: Clopidogrel molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	25

Şekil 8.5: Cloricromen molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	25
Şekil 8.6: Dipyridamole molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	26
Şekil 8.7: Ditazole molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	26
Şekil 8.8: Epoprostenol molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	27
Şekil 8.9: İloprost molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	27
Şekil 8.10: İndobufen molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	28
Şekil 8.11: Picotamide molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	28
Şekil 8.12: Prasgurel molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	29
Şekil 8.13: Selexipag molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	29
Şekil 8.14: Ticagrelor molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	30
Şekil 8.15: Ticlopidine molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	30
Şekil 8.16: Tirofiban molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	31
Şekil 8.17: Treprostinil molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	31
Şekil 8.18: Triflusal molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	32
Şekil 8.19: Vorapaxar molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi.....	32
Şekil 9: İndobufen molekülünün bağlanma bölgeleri.....	34
Şekil 10: Picotamide molekülüne PAR1 enzimi için bağlanma bölgeleri.....	38
Şekil 11: Picotamide molekülüne PAR4 enzimi için bağlanma bölgeleri.....	41
Şekil 12: Vorapaxar molekülüne PAR4 enzimi için bağlanma bölgeleri.....	45
Şekil 13.1: İndobufen-3 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	51
Şekil 13.2: İndobufen-5 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	51
Şekil 13.3: İndobufen-9 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	52
Şekil 13.4: Picotamide-6 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	52
Şekil 13.5: Picotamide-8 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	53
Şekil 13.6: Picotamide-9 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	53
Şekil 13.7: Picotamide-13 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	54

Şekil 13.8: Picotamide-6 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	54
Şekil 13.9: Picotamide-13 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	55
Şekil 13.10: Picotamide-18 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	55
Şekil 13.11 : Picotamide-19 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	56
Şekil 13.12: Vorapaxar-2 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	56
Şekil 13.13: Vorapaxar-3 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	57
Şekil 13.14: Vorapaxar-6 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	57
Şekil 13.15: Vorapaxar-8 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	58
Şekil 13.16: Vorapaxar-16 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	58
Şekil 13.17: Vorapaxar-18 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	59
Şekil 14.1: PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucu İndobufen-9 molekülünün ADME özellikleri.....	60
Şekil 14.2: PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucu Vorapaxar-8 molekülünün ADME özellikleri.....	60
Ek1. Şekil 1.1: İndobufen-1 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	67
Ek1. Şekil 1.2: İndobufen-2 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	67
Ek1. Şekil 1.3: İndobufen-4 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	68
Ek1. Şekil 1.4: İndobufen-6 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	68
Ek1. Şekil 1.5: İndobufen-7 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	69

Ek1. Şekil 1.6: İndobufen-10 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	69
Ek1. Şekil 1.7: İndobufen-11 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	70
Ek1. Şekil 1.8: İndobufen-12 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	70
Ek1. Şekil 1.9: İndobufen-13 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	71
Ek1. Şekil 1.10: İndobufen-14 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	71
Ek1. Şekil 1.11: İndobufen-15 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	72
Ek1. Şekil 1.12: İndobufen-16 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	72
Ek1. Şekil 1.13: İndobufen-17 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	73
Ek1. Şekil 1.14: İndobufen-18 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	73
Ek1. Şekil 1.15: Picotamide-1 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	74
Ek1. Şekil 1.16: Picotamide-2 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	74
Ek1. Şekil 1.17: Picotamide-3 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	75
Ek1. Şekil 1.18: Picotamide-4 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	75
Ek1. Şekil 1.19: Picotamide-5 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	76

Ek1. Şekil 1.20: Picotamide-7 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	76
Ek1. Şekil 1.21: Picotamide-10 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	77
Ek1. Şekil 1.22: Picotamide-11 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	77
Ek1. Şekil 1.23: Picotamide-12 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	78
Ek1. Şekil 1.24: Picotamide-14 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	78
Ek1. Şekil 1.25: Picotamide-15 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	79
Ek1. Şekil 1.26: Picotamide-16 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	79
Ek1. Şekil 1.27: Picotamide-17 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	80
Ek1. Şekil 1.28: Picotamide-18 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	80
Ek1. Şekil 1.29: Picotamide-1 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	81
Ek1. Şekil 1.30: Picotamide-2 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	81
Ek1. Şekil 1.31: Picotamide-3 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	82
Ek1. Şekil 1.32: Picotamide-4 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	82
Ek1. Şekil 1.33: Picotamide-5 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	83

Ek1. Şekil 1.34: Picotamide-7 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	83
Ek1. Şekil 1.35: Picotamide-8 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	84
Ek1. Şekil 1.36: Picotamide-9 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	84
Ek1. Şekil 1.37: Picotamide-10 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	85
Ek1. Şekil 1.38: Picotamide-11 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	85
Ek1. Şekil 1.39: Picotamide-12 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	86
Ek1. Şekil 1.40: Picotamide-14 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	86
Ek1. Şekil 1.41: Picotamide-15 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	87
Ek1. Şekil 1.42: Picotamide-16 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	87
Ek1. Şekil 1.43: Picotamide-17 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	88
Ek1. Şekil 1.44: Picotamide-20 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	88
Ek1. Şekil 1.45: Vorapaxar-1 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	89
Ek1. Şekil 1.46: Vorapaxar-4 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	89
Ek1. Şekil 1.47: Vorapaxar-5 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	90

Ek1. Şekil 1.48: Vorapaxar-7 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	90
Ek1. Şekil 1.49: Vorapaxar-9 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	91
Ek1. Şekil 1.50: Vorapaxar-10 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	91
Ek1. Şekil 1.51: Vorapaxar-11 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	92
Ek1. Şekil 1.52: Vorapaxar-12 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	92
Ek1. Şekil 1.53: Vorapaxar-13 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	93
Ek1. Şekil 1.54: Vorapaxar-14 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	93
Ek1. Şekil 1.55: Vorapaxar-15 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	94
Ek1. Şekil 1.56: Vorapaxar-17 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi.....	94

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKS : Akut Koroner Sendrom

BDH : Beyin Damar Hastalıkları

DMAH : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler,

GP : Glikoprotein,

UF : Unfraksiyone

PDB: Protein Data Bank

PAR : Proteaz ile Aktive Edilen Reseptörler

PAR1 : Proteaz ile Aktive Edilen Reseptör 1

PAR2 : Proteaz ile Aktive Edilen Reseptör 2

PAR3 : Proteaz ile Aktive Edilen Reseptör 3

PAR4 : Proteaz ile Aktive Edilen Reseptör 4

TF : Doku Faktörü

FX : Faktör X

FXa : Aktif FX

FVIIa : Aktive Faktör VII

DFT : Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi

B3LYP : Becke'nin Üç Parametrelili Hibrit Fonksiyonu

QSAR : Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri

Log P : Partisyon katsayısı

α : Polarizability

V: Hacim

μ : Dipol Moment

M_A : Molekül Ağırlığı

1. GİRİŞ

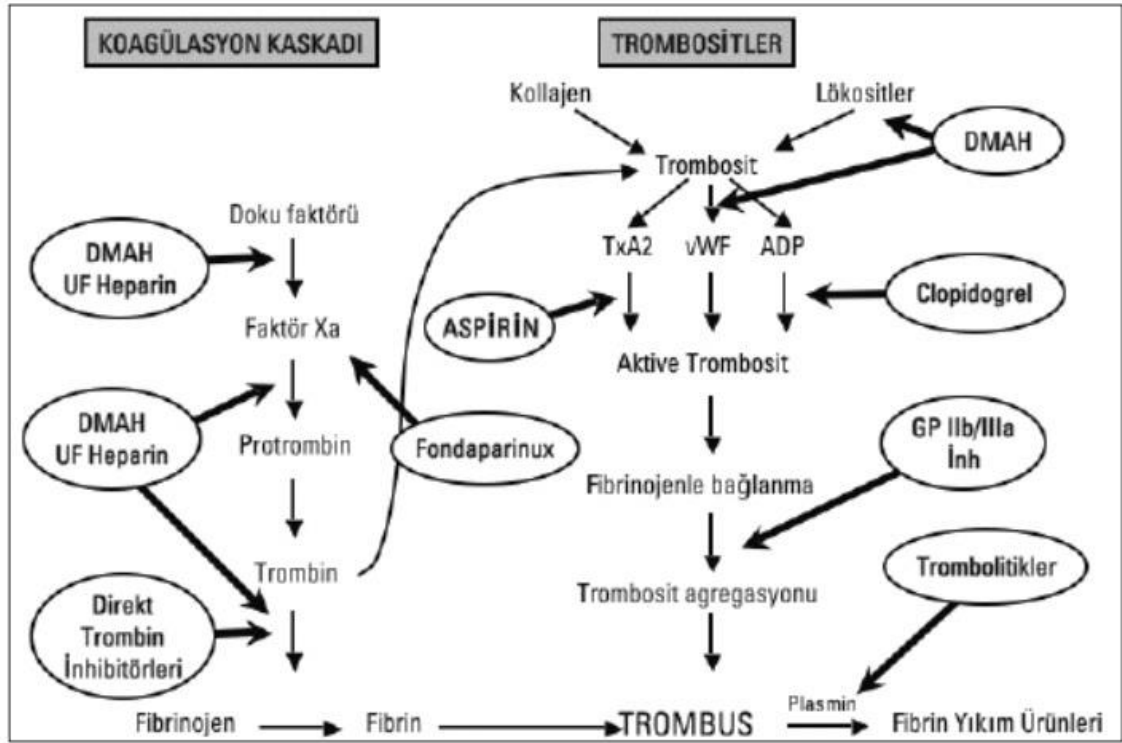
Dolaşım sistemini etkileyen kardiyovasküler hastalıkların ölüm sebeplerinin başında trombotik hastalıklar gelmektedir. 2012 yılında 38 milyon insan kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Her yıl ABD’de 6 milyon insan trombotik hastalıklardan dolayı acil servise başvurmakta ve 2 milyon insan bu trombotik hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir (Töbü, 2009).

Trombozun oluşumunda damar çeperi ve trombositlerin aktivasyonu önemlidir. Venöz tromboz, pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonuna bağlı olarak damar çeperleri normal ve trombosit aktivasyonun önemsizdir. Arteriyel trombozda ise damar sertliğine bağlı gelişen pıhtılaşma akut koroner sendrom (AKS) ve beyin damar hastalıkları (BDH) insanlarda halen en fazla görülen ölüm nedenlerini oluşturmaktadırlar. Antitrombositler, koroner arter hastalıklarında kanın pıhtılaşmasını düşüren tromboz iyileşmesinde son yıllarda uygulanan ve üstünde yapılan araştırmalar olan ilaç kategorisinde yer alır. Venöz tromboz ve arteriyel tromboz olmak üzere iki grupta incelenir. Venöz tromboz fibrin içeren kırmızı tromboz ve arteriyel tromboz ise platelet içeren beyaz tromboz olarak bilinir (Akgün ve ark., 2004).

Antikoagülanlar başta pulmoner emboli, kalp kapak ve derin ven trombozu gibi hastalıkların tedavilerinde kullanılır. Oral antikoagülan tedavisi uygulanan hasta grubu genel anlamda ilaç kullanan hastaların %5’ini oluşturur (Culclasure, Bray, & Hasbergen, 1994).

1.1. Antitrombotik İnhibitörler

Kan, damar içerisinde plazma denilen sıvı ve elementlerden meydana gelen damar dışında ise katı hale gelen ve pıhtı adı verdiğimiz kanamayı önleyen çok önemli özelliğe sahiptir. Damar içinde oluşan patolojik durumlarda trombus adı verilir. Damar sertliği akut koroner sendrom (AKS)’un tetikleyicisi olarak trombus oluşumunun başlıca sebeplerindendir. Trombus oluşumunda trombositler ve bazı ilaçların etkileri Tablo A’ da gösterilmiştir (Payzin, 2006)



Şekil 1: Tromboz oluşumunda trombositler ve bazı ilaçların etkileri (Selwyn, 2003)

Antitrombotik inhibitörler 7 grupta incelenir.

2. K vitamini antagonistleri
3. Heparin grubu
4. Trombosit agregasyon inhibitörleri heparin hariç
5. Enzimler
6. Doğrudan trombin inhibitörleri
7. Doğrudan faktör Xa inhibitörleri
8. Diğer antitrombotik ajanlar

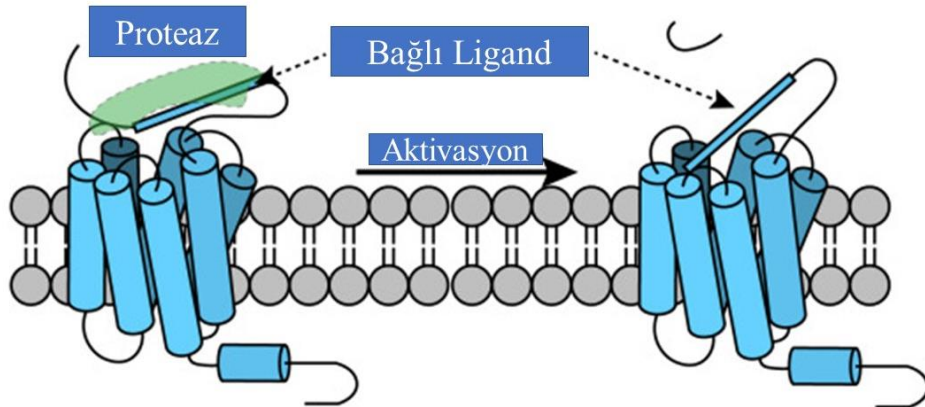
Bu çalışmada, belirlenen antitrombotik inhibitörlerden trombosit agregasyonu heparin hariç inhibitörlerden yararlanarak düşük yan etkiye sahip ilaç aday moleküllerinin tasarlanmasını hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Trombin reseptörü olarak tanımlanan Proteaz ile Aktive Edilen Reseptörler, N-terminaliyle serin proteaz enziminin ayrılmasını sağlayarak G- proteinin aktifleşmesini sağlar. Yani PAR, G- proteinine bağlı reseptör olarak da tanımlanır. Bu reseptörlerin ailesi 4 alt tipten oluşan PAR1, PAR2, PAR3 ve PAR4'tür. PAR1, bu alt tipten en karakterize olan reseptördür (Zhang ve ark., 2012).

Bu reseptör ailesi çok sayıda hücre üstünde; endotel hücreleri, monositleri, plateletleri, T lenfositler ve düz kas hücrelerini ifade etmektedir (Hollenberg & Compton, 2002).

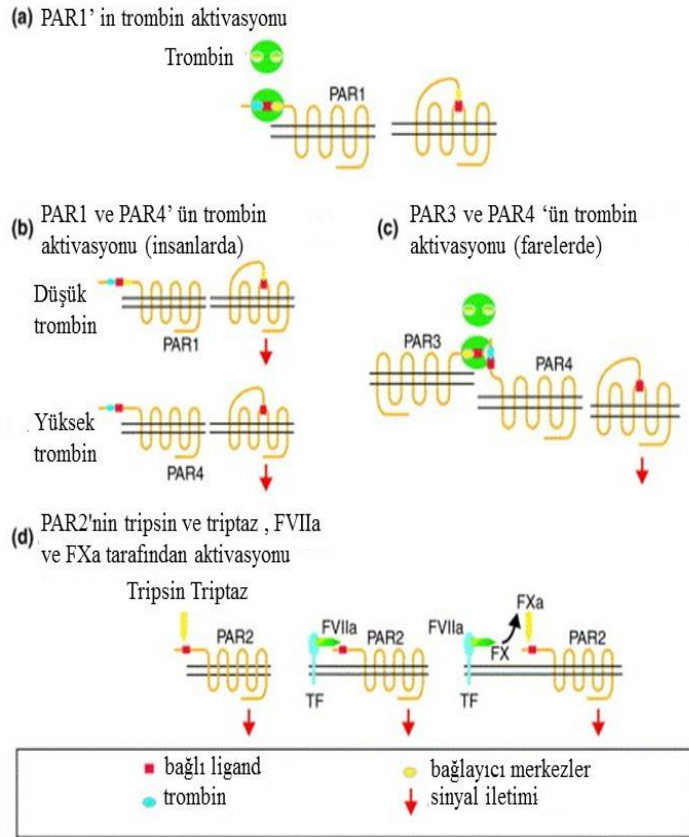
Proteaz ile aktive edilen reseptörler (PAR'lar), hücre dışı proteazları hücre içi sinyalleme mekanizmasına bağlayan anahtar araçlardır. PAR'lar, ligand bağlanma bölgesine intramoleküler olarak bağlanan bağlı bir ligand oluşturmak için N-terminalinin bölünmesiyle aktive edilir (Şekil 1). PAR'lar, kan damarı duvarı (endotel hücresi, fibroblastlar, miyositler) ve kan (trombositler, nötrofiller, makrofajlar) ile ilişkili çoğu hücre dahil olmak üzere birçok hücre tipinin yüzeyinde eksprese edilir (Austin, Covic, & Kulopulos, 2013; Coughlin, 2005; Ossosvskaya & Bunnett, 2004; Malito ve ark., 2013; Junge ve ark., 2004).



Şekil 2: PAR'ların bağlı ligand aracılı reseptör aktivasyon mekanizması

PAR'lar, proteazlar tarafından N-terminallerinin enzimatik bölünmesi ile aktive edilebilir. Yeni açığa çıkan N-terminali, reseptörü aktive etmek için bağlı bir ligand

görevi görür. PAR'lar, hücre zarı boyunca hücre dışı proteaz sinyalini ileten anahtar araçlardır.



Şekil 3: PAR'ların aktivasyon mekanizması

- (a) Trombin hücre dışı PAR1 bölgelerine bağlanır ve daha sonra bölünmüş reseptörü bağlayan ve aktive eden bağlı ligandı açığa çıkarmak için bölünür.
- (b) İnsan trombositleri PAR1 ve PAR4'ü ifade eder. PAR1, bağlanma bölgeleri sayesinde düşük trombin konsantrasyonlarına yanıt verirken, trombin bağlanma bölgelerinden yoksun olan PAR4 yalnızca daha yüksek trombin konsantrasyonlarına yanıt verir.
- (c) Fare trombositleri PAR3 ve PAR4'ü ifade eder. PAR3 sinyal vermese de, trombine bağlanır ve hücre yüzeyinde PAR4'e yakın bir yerde lokalize eder. Trombin artık PAR4'ü parçalayabilir ve etkinleştirebilir.
- (d) PAR2'nin aktivasyonu. Tripsin ve triptaz reseptöre bağlanmadan PAR2'yi FVIIa, PAR2'yi yalnızca hücre yüzeyine doku faktörü (TF) ile bağlıysa etkinleştirebilir . FVIIa ve TF kompleksi ayrıca hücre yüzeyindeki FX' ten FXa üretir ve bu da PAR2 aktivasyonunu kolaylaştırır (Fabien Schmidlin, 2001, s. 575-582).

Trombin, bölünme bölgesini saran reseptörün hücre dışı N-terminalindeki iki bölgede PAR1'e bağlanır (Şekil 3 (a)). Bölünme yerinin akış aşağısında bulunan bölge, trombine de bağlanan bir anti-pıhtılaştırıcı olan hirudin içindeki bir bölgeye benzer. Trombin, ile yeni bir N-terminal bağlı ligand alanını ortaya çıkarmak için Arg41 ve Ser42 arasında PAR1'i böler. Bağlı ligand, reseptörün hücre dışı halkası 2' deki alanlarla etkileşime girer; bu, G proteinlerine bağlanmaya izin vermek için reseptörün yapısını değiştirdiği düşünülür. PAR3 ayrıca trombin bağlanma bölgelerini de içerir. PAR4, bu tür bölgelerden yoksundur ve bu nedenle yalnızca daha yüksek trombin konsantrasyonlarına yanıt verir. Trombinin PAR1, PAR3 ve PAR4' ü bağlama ve aktive etme kabiliyetindeki farklılıklar fonksiyonel çıkarımlara sahiptir. İnsan trombositleri PAR1 ve PAR4'ü ifade eder (Şekil 3 (b)). Düşük konsantrasyonlarda trombin, trombin bağlanma bölgeleri nedeniyle düşük konsantrasyonlara yanıt verebilen, esas olarak PAR1 aracılığıyla trombosit agregasyonunu tetikler. PAR4, bu tür bölgelerden yoksundur ve bu nedenle yüksek trombin konsantrasyonlarına yanıtlara aracılık eder. Bu ikili reseptör sistemi, trombositlerin bir dizi trombin konsantrasyonuna düzenlenmiş bir şekilde yanıt vermesine izin verir. Fare trombositleri PAR3 ve PAR4'ü ifade eder, ancak PAR1'i ifade etmez (Şekil 3 (c)). Fare PAR3, trombin için bir bağlanma bölgesi içermesine rağmen, fare PAR3, aşırı ifade edildiğinde bile trombin sinyallemesine aracılık etmez. PAR3'e trombin bağlanması, enzimi geçici olarak PAR4'ü parçalayabilen ve aktive edebildiği hücre yüzeyine tutturur (Şekil 3 (c)) (Nakanishi-Matsui ve ark., 2000).

PAR2 üzerinde proteazlar için bilinen bağlanma yerleri yoktur. Aktifleştirilen proteazlar, bağlı ligand (insan PAR2) açığa çıkarmak için Arg36 ve Ser37 'de PAR2'yi yararlanarak sinyal transdüksiyonunu aktive eder (Şekil 1 d). Bununla birlikte, kofaktörler, belirli proteazların PAR2'yi aktive etme kapasitesini artırabilir. FVIIa' nın PAR2 'yi aktive etme yeteneği, FVIIa'yı hücre yüzeyinde lokalize eden ve aktivitesini artıran bir integral membran proteini olan doku faktörünün varlığına bağlıdır (Şekil 3 (d)) (Camerer, Huang, & Coughlin, 2000).

2.1.Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

İlaç tasarım yöntemlerinin ilk başlangıçtaki önemli adımlarından biri bilgisayarlardır. Yapı analizi, önder bileşik tasarımı ve/veya geliştirilmesi, aktif bölge tayini, ligand bağlama, protein bağlanma eğilimi, yapı etkileşimleri ve QSAR 'ıda barındıran birçok uygulama tanımlanmasını sağlar. Son yıllarda yapı-etki ilişkileri ve nicel yapı-etki ilişkileri araştırılmıştır. QSAR metodu ilk zamanlar fizikokimyasal

özellikler ve biyolojik aktivite arasındaki ilişkiyi incelese de son zamanlarda moleküllerin nitel olarak biyolojik aktiviteleri; nicel olarak belirlemek 3D QSAR ile çözümlenmiştir. Yeni bileşiklerin tasarlanması ve geliştirilmesinde bilgisayarlar önemli rol oynamaktadır (Bersuker vd., 1987; Hopfinger vd.,1997; Oprea vd., 1997).

2.1.1. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR)

1964 yılında yürüttüğü çalışmalar sonucunda Corvin Hansch baş harfleriyle ortaya çıkan “Quantitative Structure Activity Relationships” QSAR kantatif yapı-etki ilişkilerini fizikokimyasal özellikleri belirten parametreleri incelemiştir.

QSAR analizleri;

1. Kimyasal bileşiklerin farmakokinetik ilişkilerin belirlenmesini,
2. Kimyasal bileşiklerin hedefle (reseptör, enzim) arasındaki bağlantılarının belirlenmesi,
3. Kimyasal bileşiklerin enzimarik ilişkilerinin belirlenmesi,
4. Kimyasal bileşiklerin toksik etkilerinden kurtulmasını sağlar.

QSAR analizi bu maddelerle yeni ilaç etken maddesi ve öncü bileşiklerin tasarlanması konusunda yardımcı olacaktır (Şener ve Yalçın, 2003).

2.2.Moleküler Kenetlenme (Docking) Yöntemi

Moleküler kenetlenme, ilaç keşif sürecinde kullanılan en önemli biyoinformatik araçlardan biridir. Bu, esas olarak enzimlerin ve ligandların yapılarına odaklanan sanal tarama yöntemlerinden biridir. Bağlanma geometrilerini ve ligand-enzim kompleksinin bağlanma enerjisini tahmin eder. Kenetlenme yazılımı kullanılarak ligand ve enzimden oluşturulan model, bir puanlama işlevi kullanılarak sıralanır ve gruplandırılır. Puanlama fonksiyonu, enzim ve ligand arasındaki kovalent olmayan ve diğer etkileşimlerin bağlanma afinitesini ve kuvvetini tahmin etmek için matematiksel bir yöntemdir. Bu çalışmalar, hem ilaç geliştirme maliyetlerini hem de zamanı azalttığından, bu çalışmaların ilaç geliştirme ve yeniden kullanım amacına yönelik uygulamaları vardır (Kumar & Kumar, 2019, s. 161-189).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

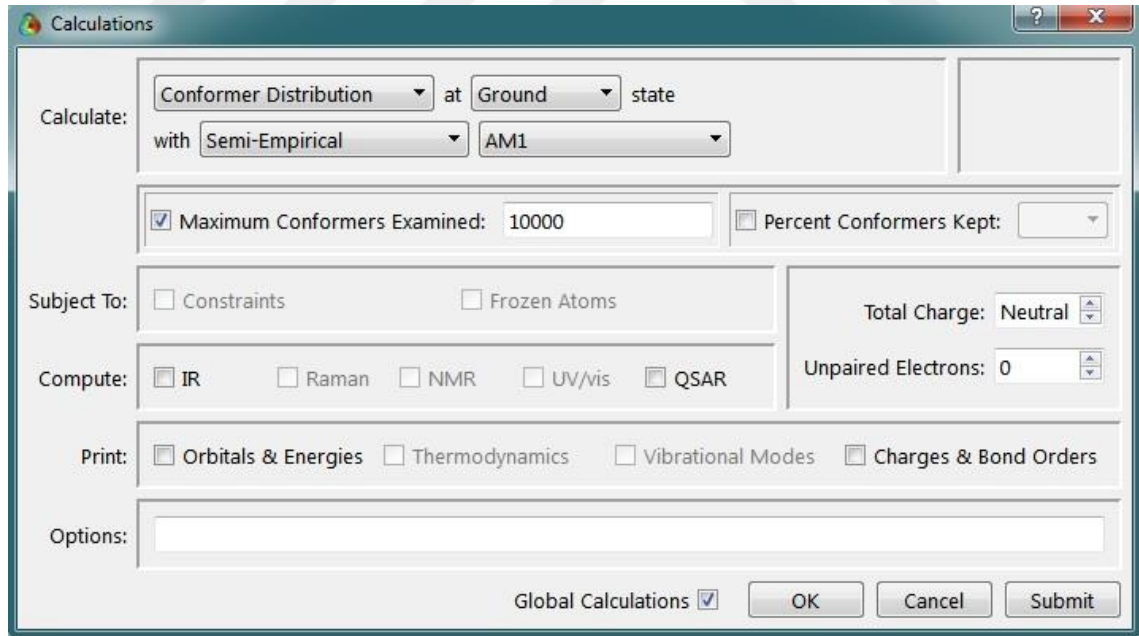
3.1. Molekül Setinin Spartan'14 Programında İncelenmesi

Spartan'14, Wavefunction'ın bilgisayarlı kimya ve moleküler modelleme için kullanılan uygulamasıdır (Young, 2001, s. 330).

Moleküllerin konformelerini yapmak için Semi-Empirical/AM1 metodu uygulanarak incelenmiştir. Bu uygulanan konformelerin en kararlı durumunda olan moleküller DFT/B3YLP/6-31+G* metodu ile optimize edilmiştir. Optimize uygulanan moleküllerden logP, polarizability, hacim, dipol moment, ağırlık parametreleri elde edilmiştir.

3.1.1. Molekül Setinin Konformer Analizi

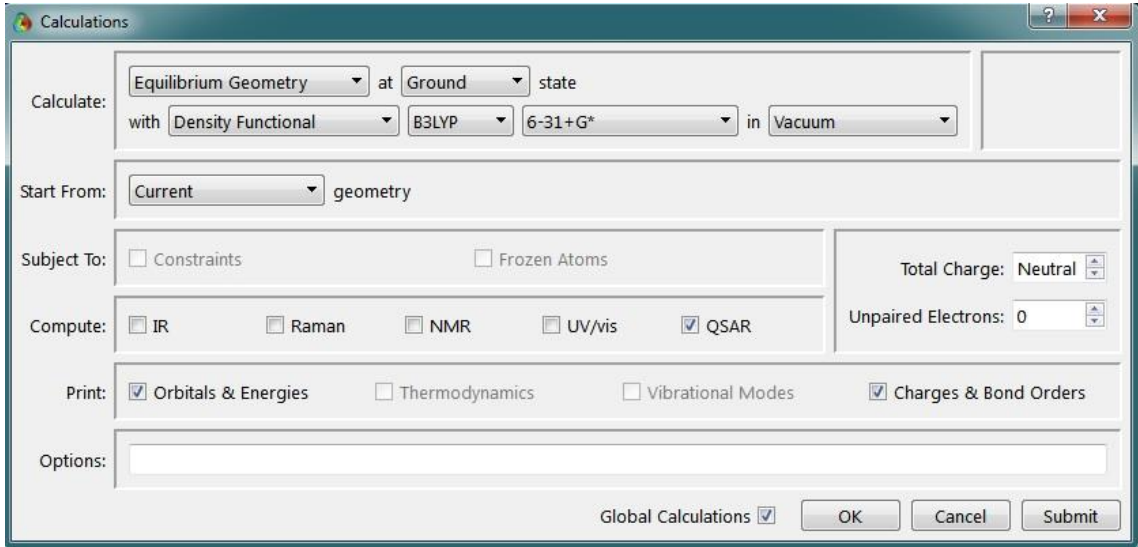
Molekül setinin konformelerini uygulamak için Şekil 4'de örnek molekül için Semi-Empirical/AM1 metodu ile incelenmiştir.



Şekil 4: Konforme analizinde incelenen metodun incelenmesi

3.1.2. Konformer Analizi Yapılan Molekölün Optimize Edilmesi

Konforme analizinden elde edilen en kararlı molekül optimizesi Şekil 5’de gösterildiği üzere DFT/B3YLP/6-31+G* metodu ile incelenmiştir. Optimize uygulanan moleküllerden logP, polarizability, hacim, dipol moment, ağırlık parametreler MLR analizinde kullanılmıştır.



Şekil 5: Moleküllerin optimize edilmesinde kullanılan metodun incelenmesi

3.2. PAR1 ve PAR4 Enzimlerinin Autodock Programı İle Hazırlanması

3.2.1. Discovery Studio Visualer Programı için Hazırlanması

Protein Data Bank’tan PAR1 enzimine ait X-ray kristal yapısı 3VW7 kodlu yapı, PAR4 enzimine ait X-ray kristal yapısı 3QDZ kodlu yapı pdb formatında elde edilmiştir. Bu elde edilen yapılar Discovery Studio Visualer programı kullanarak içindeki ligand ve sular çıkarılmıştır. Bu hazırlanan yapı doking hesaplamalarında kullanılmak için pdb formatında kaydedilmiştir.

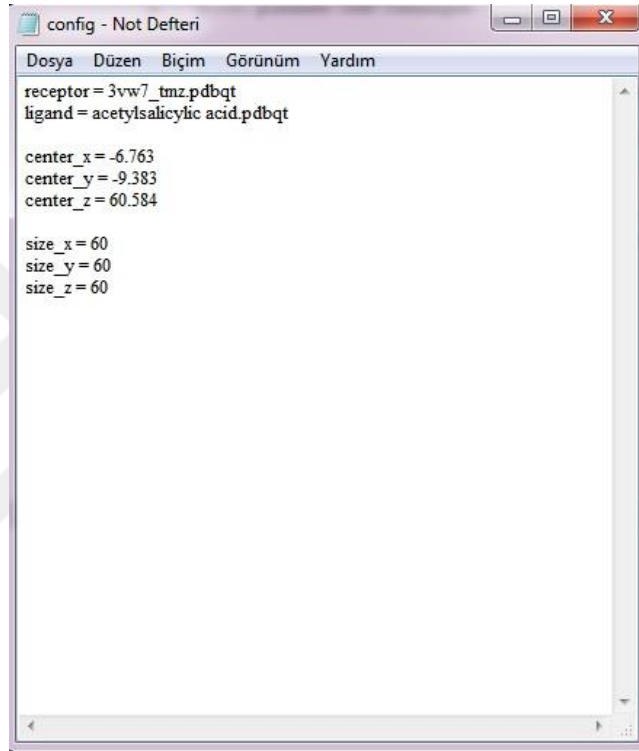
3.2.2. XYZ Koordinatlarının Elde Edilmesi

Protein Data Bank’tan elde edilen enzimler Discovery Studio Visualer programı kullanarak incelenip ligand seçilerek XYZ koordinatları belirlenmiştir. 3VW7 kodlu yapı için x = - 6.763, y = - 9.383, z = 60.584 ve 3QDZ kodlu yapı için x= 4.812, y = - 32.358, z = - 2.503 şeklinde elde edilmiştir. Grid kutusu 60 X 60 X 60 Å³’lük bir küp içerisine alınmıştır.

3.3. Enzimlerin ve Ligandların Autodock Programı ile pdbqt Formatına Çevrilmesi

19 adet ligand ve 2 adet enzim için pdbqt formatına çevrilmesi için yapılan işlemler aşağıda verilmiştir.

1. Enzimin ve ligandın pdb uzantılı dosyaları ile config dosyası bir klasör içine konulur. Config dosyası metin belgesi oluşturularak ; 3VW7 kodlu yapı için ayrıntılı şekilde Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6: 3VW7 kodlu yapı için ligandla oluşturulmuş config örneği

2. Autodock programı açılır, File > Read Molecule komutu ile enzimin pdb uzantılı dosya açılır.
3. Edit > Hydrogens > Add komutu verilerek açılan pencerede All Hydrogens, >Method; noBondOrder > Renumber atoms to include new hydrogens ; yes seçenekleri işaretlenip OK butonuna tıklanır.
4. Grid > Macromolecule > Choose... butonuna tıklayıp açılan pencerede enzimin ismi çift tıklanarak açılan pencerede Tamam butonuna basılarak klasöre enzimin pdbqt uzantılı hali kaydedilir.

5. Dashboard bölümünde enzimin isminin sağ yanındaki kırmızı yuvarlağa tıklanıp enzim arka plana atılır.
6. Ligand > Input > Open ile ligandın pdb uzantılı hali açılır.Ligand > Torsion Tree > Choose Root komutu verilir.
7. Ligand > Torsion Tree > Detect Root komutu verilir.
8. Ligand > Torsion Tree > Choose Torsions komutu verilir ve açılan pencerede Done butonu tıklanır.
9. Ligand > Torsion Tree > Set Number of Torsions komutu verilir ve açılan pencerede Dismiss butonuna tıklanır.
10. Ligand > Output > Save as PDBQT komutu verilir ve ligandın pdbqt uzantılı hali klasöre kaydedilir.

3.4. Autodock Vina ve Cmd Programları Kullanılarak Afinite Değerlerinin Bulunması

Komut sistemi (cmd) kullanarak Autodock Vina programı çalıştırılıp afinite değerleri metin belgesi olarak log dosyası halinde elde edilir. Bunun için dosyaların klasör uzantısı pdb , pdbqt ve config dosyaları kullanılır. Autodock Vina programının komut sistemi (cmd) ile çalıştırılması ile afinite değeri elde edilir. Afinite değerleri cmd programı ile hesaplanıp, hesaplama bittikten sonra klasöre log dosyası olarak kaydedilir.

3.5. Enzim-Ligand Etkileşimlerinin Görüntülemelerinin İncelenmesi

Enzim ve ligand etkileşimleri Discovery Studio Visualizer programı ile enzim ve ligand etkileşimlerinin görüntülemeleri ve bağ uzunlukları elde edilmiştir (Rizvi, Shakil, & Haneef, 2013, s. 831-857).

3.6. MS Office Excel Programı ile Çoklu Lineer Regresyon Analizi

Spatan'14 programında optimize uygulanan moleküllerden logP, polarizability, hacim, dipol moment, ağırlık parametreleri docking sonucu elde edilen afinite değerleri MS Office Excel programı ile elde edilmiştir. Afinitesi etki olan moleküller ile hesaplama yapılmıştır.

3.7. Molekül Setine Fonksiyonel Grup Eklenerek Afinitelerin ve Ligand-Enzim Görüntülemelerinin İncelenmesi

Doking sonucunda afiniteleri yüksek bulduğumuz her iki enzimdeki toplam 4 molekülün fonksiyonel grup (-OH, -CH₂OH, -NH₂, fenil, fenol, -CH₂CH₃, -CH₂OCH₃) eklenerek afiniteleri incelenmiştir. Fonksiyonel grup eklenmesinin ardından İndobufen ve Picotamide moleküllerinin 3VW7 kodlu yapı PAR1 enzimiyle, Picotamide ve Vorapaxar moleküllerinin 3QDZ kodlu yapı PAR4 enzimiyle incelenmiştir. Elde edilen yeni ligandlar ile enzim ligand etkileşimleri Discovery Studio Visualizer programı ile enzim ve ligand etkileşimlerinin görüntülemeleri elde edilmiştir.

3.8. İlaç benzerliği ve ADME özellikleri tahmini

SwissADME, ADME parametreleri (Absorpsiyon, Dağıtım, Metabolizma ve Ekskresyon) özel yöntemlerle ayrı ayrı değerlendirilebilir, ilaç benzerliğini ve küçük moleküllerin farmakokinetik özelliklerini değerlendirmede kullanılan ücretsiz bir çevrimiçi web aracı, inhibitörlerin ADME ve ilaç benzerlik özelliklerini tahmin etmek için kullanılmıştır (Daina, Michielin, & Zoete, 2017).

4. BULGULAR

4.1. Moleküllerin Spartan' 14 Programında İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler

Spartan'14 programında optimize edilen moleküllerden logP, polarizability, hacim, dipol moment, ağırlık parametreleri elde edilmiştir. Elde edilen veriler Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1: Spartan'14 programında elde edilen veriler

Molekül Adı	LogP	α	V	μ	M _A
Asetilsalisilik Asit	1,18	54,33	175,07	5,8	180,159
Cangrelor	3,17	85,45	568,01	7,2	776,364
Cilostazol	4,17	71,16	381,93	3,31	369,469
Clopidogrel	0,82	64,97	305,73	2,74	321,828
Cloricromen	3,06	72,79	398,11	3,08	395,883
Dipyridamole	3,00	82,14	512,95	1,76	504,636
Ditazole	0,46	68,14	341,35	3,09	324,38
Epoprostenol	2,01	71,34	385,57	3,58	352,471
İloprost	3,3	72,71	404,68	3,1	360,494
İndobufen	3,26	65,18	306,56	3,14	295,338
Picotamide	0,98	71,39	385,16	5,97	376,416
Prasugrel	2,93	69,83	366,22	3,69	373,448
Selexipag	3,46	81,72	509,43	6,7	496,632
Ticagrelor	3,41	79,59	484,31	6,1	522,577
Ticlopidine	2,63	61,06	258,23	2,26	263,792
Tirofiban	3,36	77,03	455,71	2,28	440,605
Treprostinil	3,92	74,17	420,15	2,58	390,52
Triflusal	2,1	56,93	207,06	2,46	246,156
Vorapaxar	4,92	81,35	505,69	4,94	492,591

4.2. Moleküllerin Enzim-Ligand Etkileşimlerinin İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler

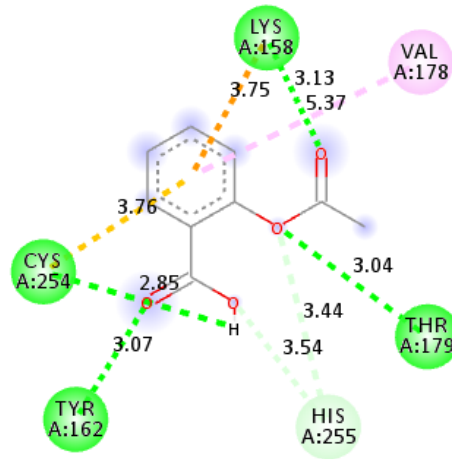
Protein Data Bank'tan PAR1 enzimine ait X-ray kristal yapısı 3VW7 kodlu yapı, PAR4 enzimine ait X-ray kristal yapısı 3QDZ kodlu yapı doking sonucu elde edilen afinite değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Moleküllerin afinite değerlerinin verileri

Molekül Adı	PAR1 3VW7	PAR4 3QDZ
Asetilsalisilik Asit	-7,4	-5,4
Cangrelor	-5,9	-6,7
Cilostazol	-6,8	-6,7
Clopidogrel	-8,0	-5,8
Cloricromen	-7,3	-5,6
Dipyridamole	-6,0	-5,5
Ditazole	-6,5	-6,3
Epoprostenol	-8,0	-6,8
İloprost	-6,6	-5,6
İndobufen	-9,0	-6,6
Picotamide	-9,0	-8,2
Prausgrel	-8,0	-6,8
Selexipag	-7,4	-6,6
Ticagrelor	-6,5	-6,9
Ticlopidine	-7,9	-5,7
Tirofiban	-6,7	-6,5
Treprostinil	-7,1	-5,4
Triflusal	-7,5	-6,4
Vorapaxar	-7,7	-8,6

4.3. Moleküllerin 3VW7 Enzimi ile Etkileşimlerinin İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler

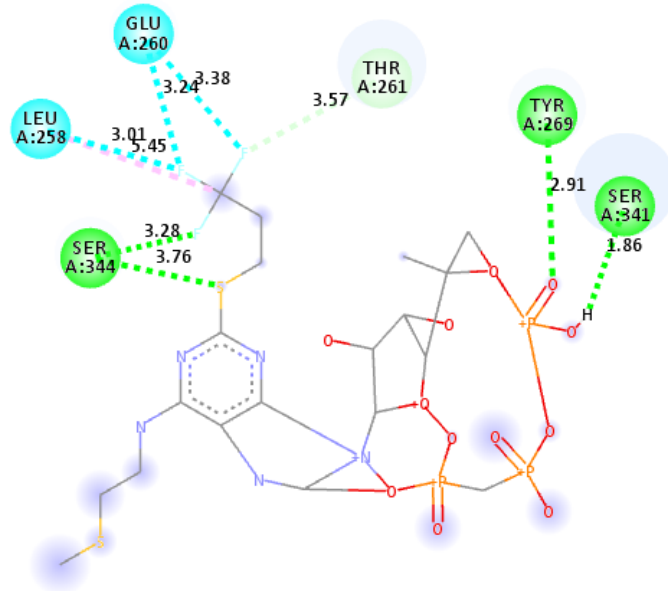
Moleküllerin PAR1 enzimine ait 3VW7 kodlu yapı ile doking sonucu elde edilen out pdb formatına çevrilip verilerin Discovery Studio Visualizer programıyla etkileşimlerinin iki boyutlu görüntülemeleri Şekil 7.1-7.19'da ayrıntılı bir şekilde verilmiştir.



Interactions

—	Conventional Hydrogen Bond	—	Pi-Sulfur
—	Carbon Hydrogen Bond	—	Pi-Alkyl
—	Pi-Cation		

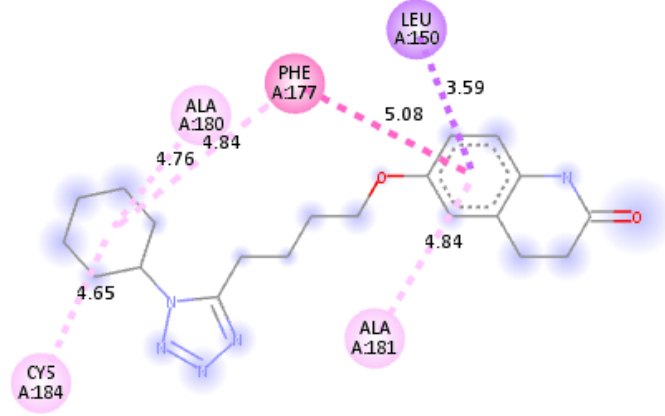
Şekil 7.1: Asetilsalisilik asit molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



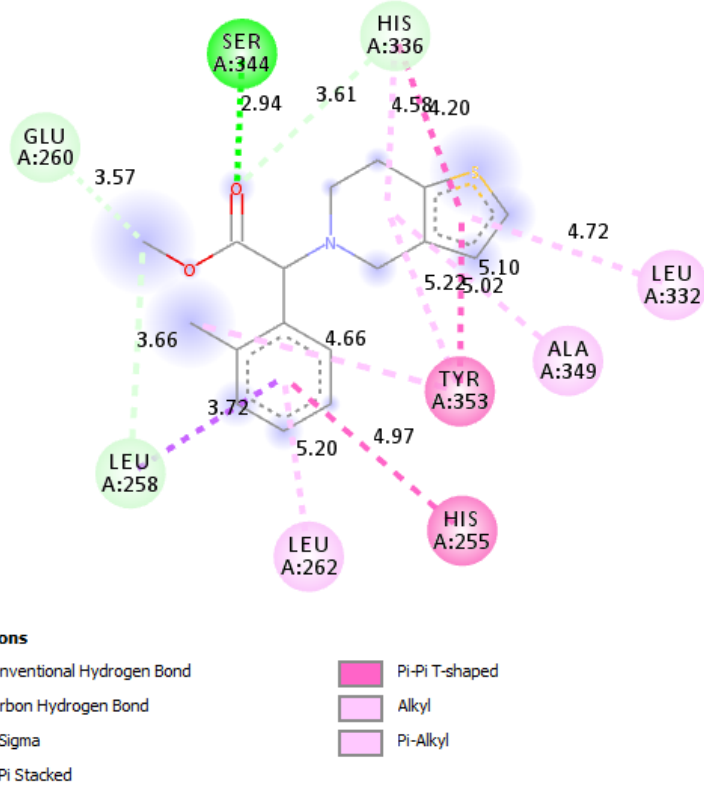
Interactions

—	Conventional Hydrogen Bond	—	Halogen (Fluorine)
—	Carbon Hydrogen Bond	—	Alkyl

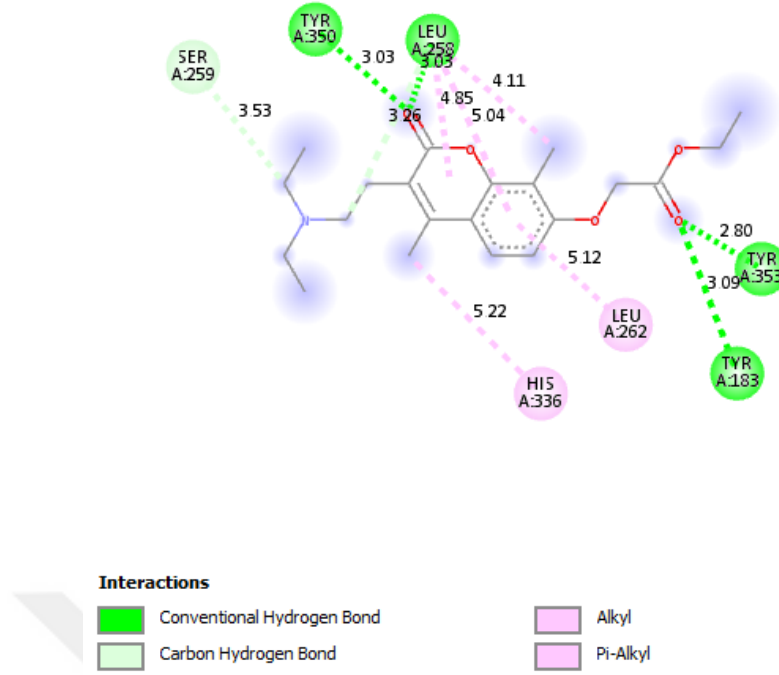
Şekil 7.2: Cangrelor molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



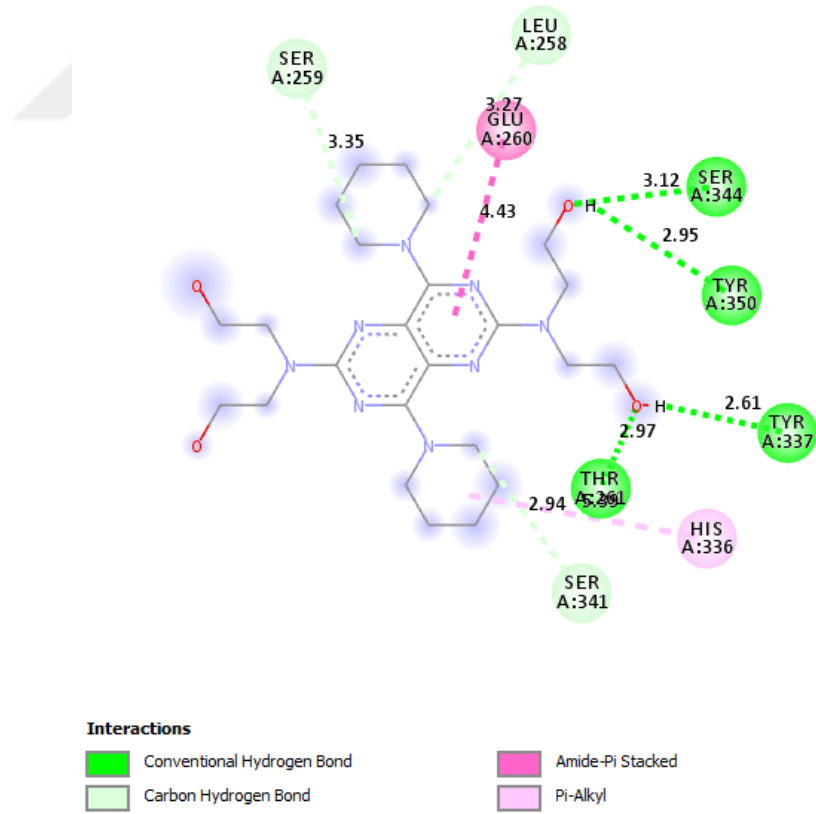
Şekil 7.3: Cilastazol molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



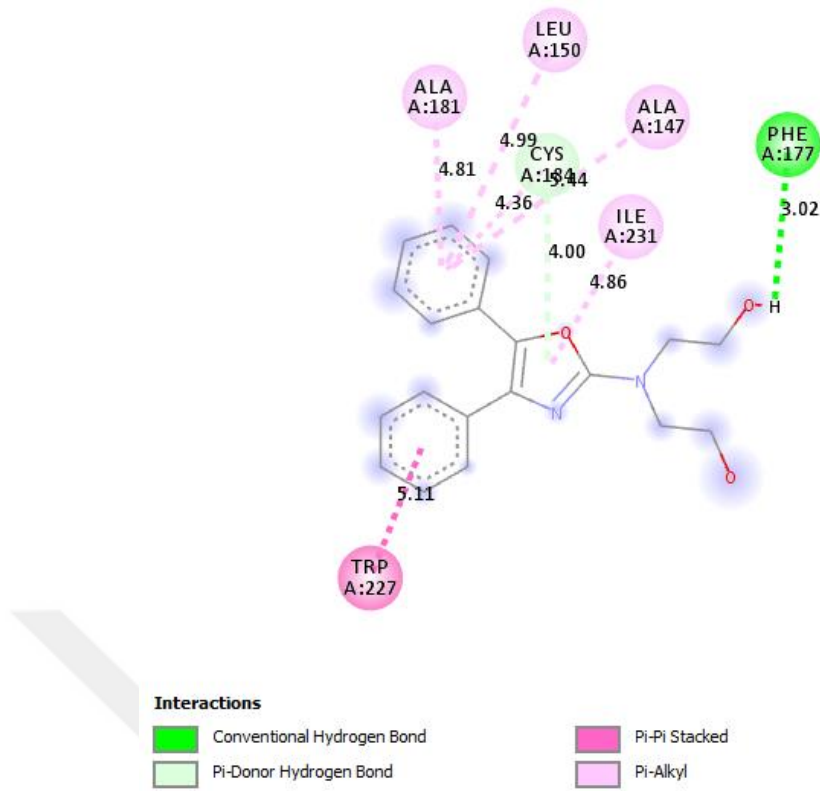
Şekil 7.4: Clopidogrel molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



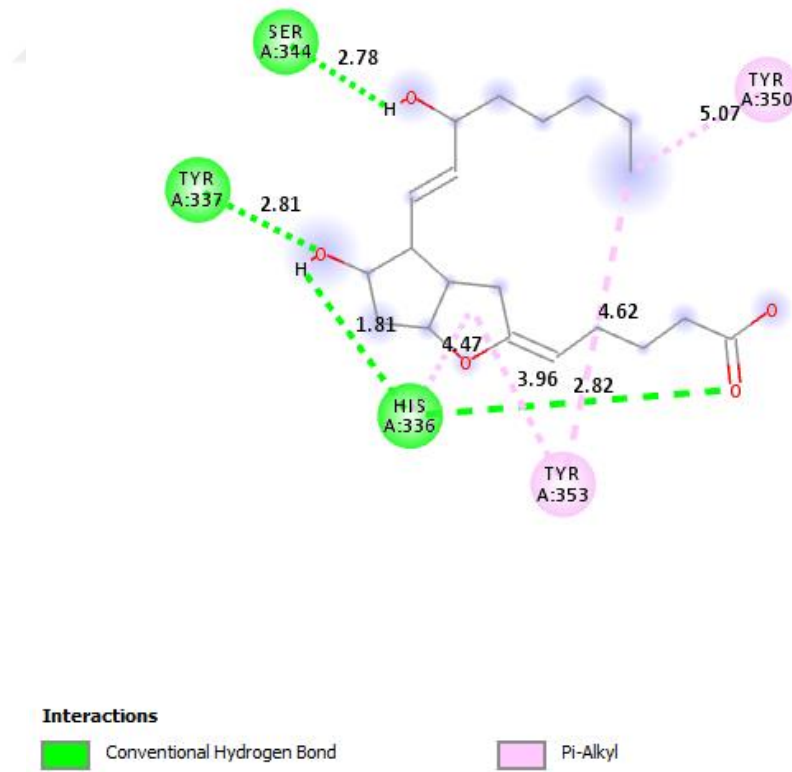
Şekil 7.5: Cloricromen molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



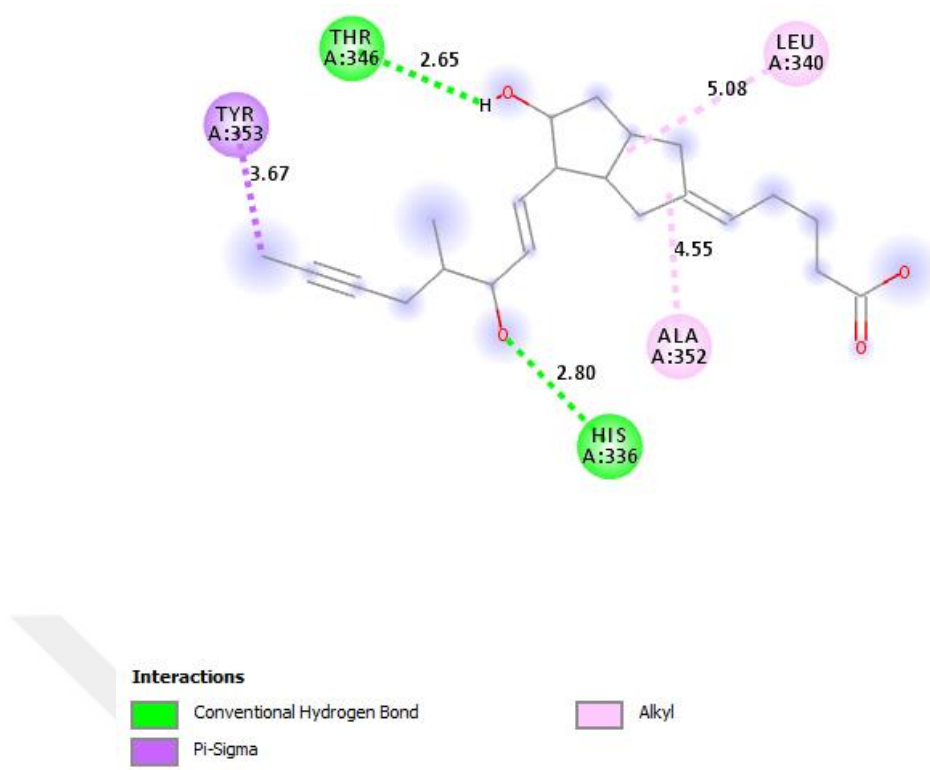
Şekil 7.6: Dipyradamole molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



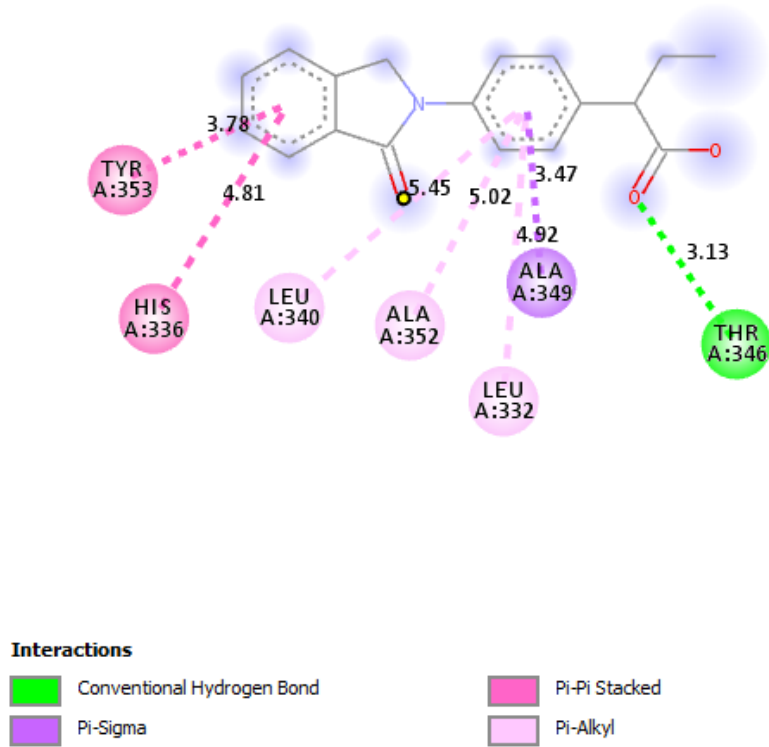
Şekil 7.7: Ditazole molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



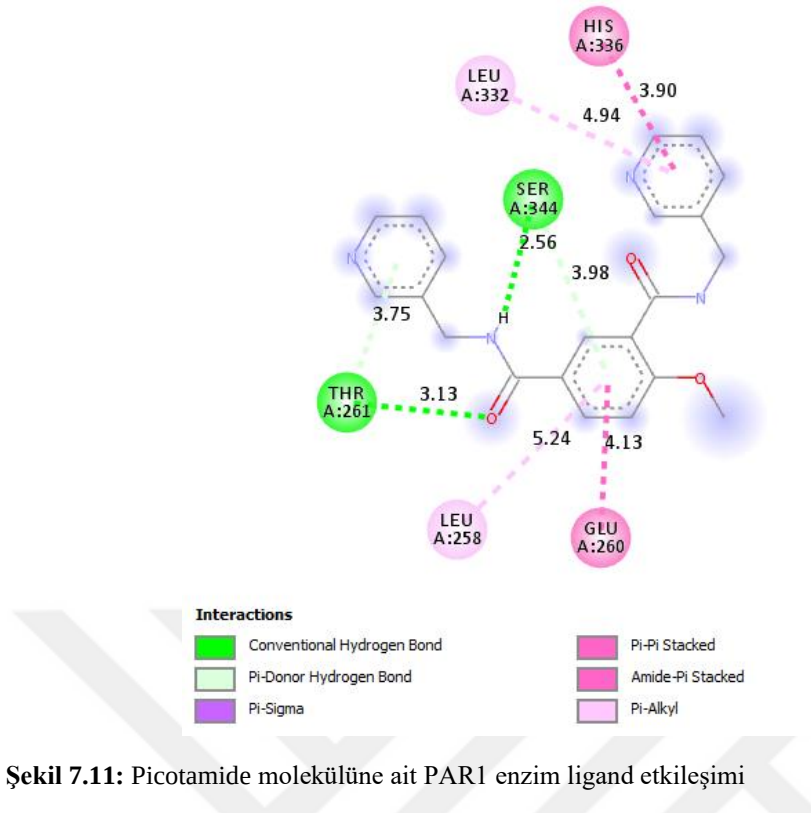
Şekil 7.8: Epoprostenol molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



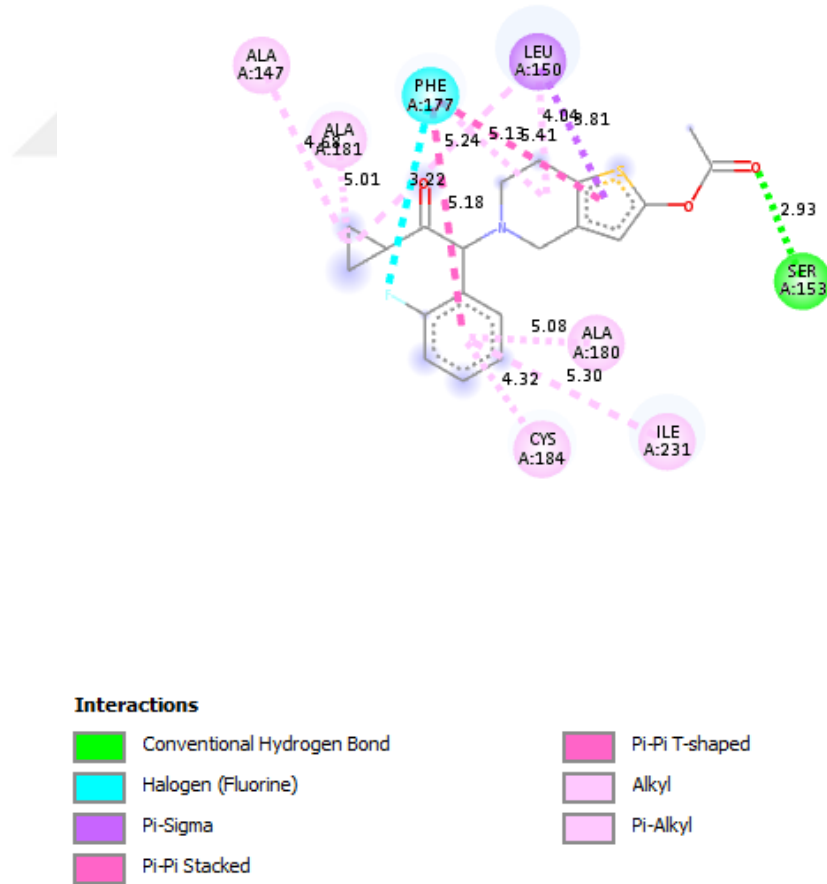
Şekil 7.9: İloprost molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



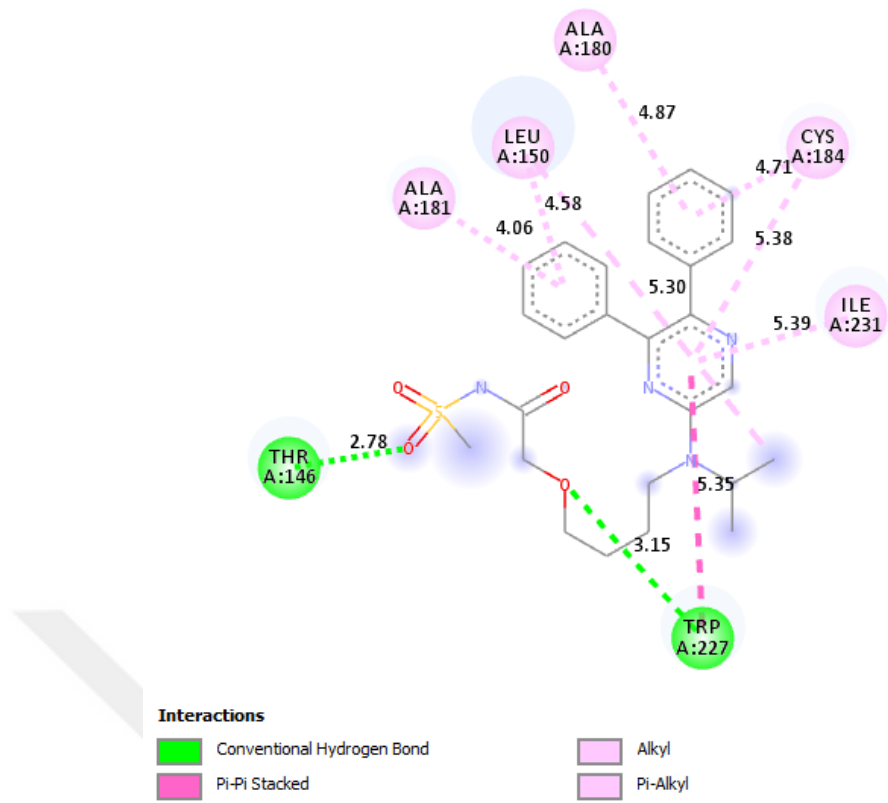
Şekil 7.10: İndobufen molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



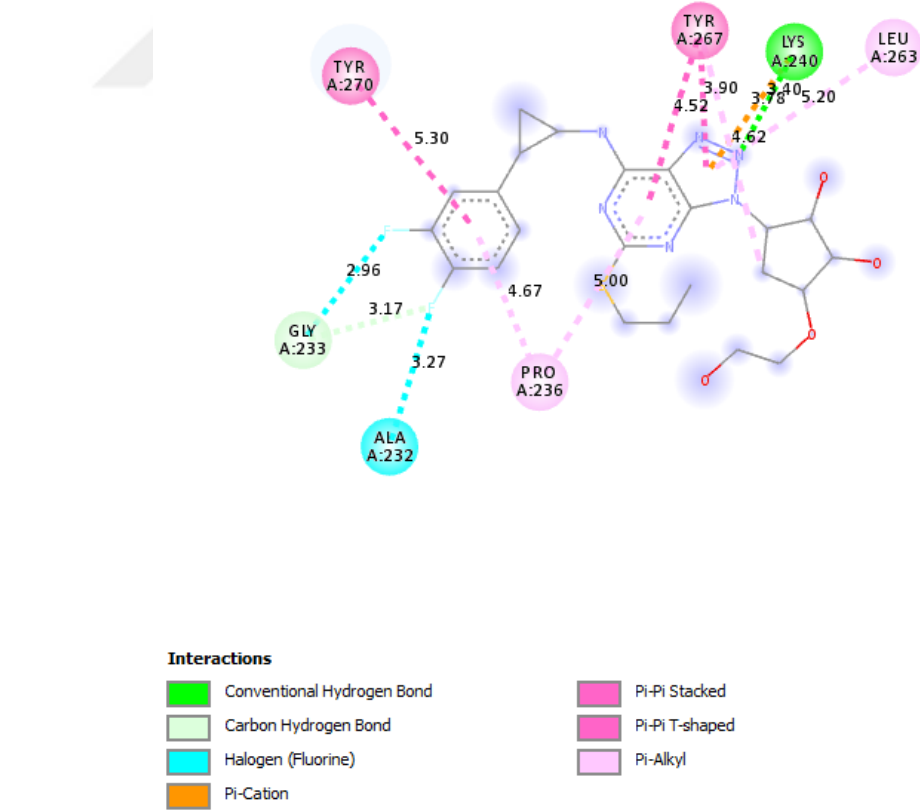
Şekil 7.11: Picotamide molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



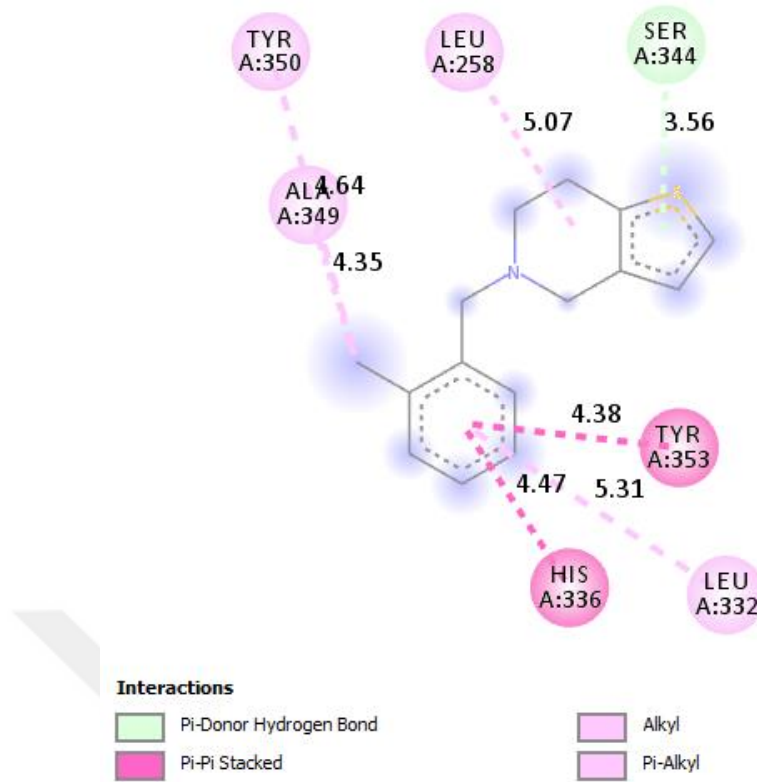
Şekil 7.12: Prasugrel molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



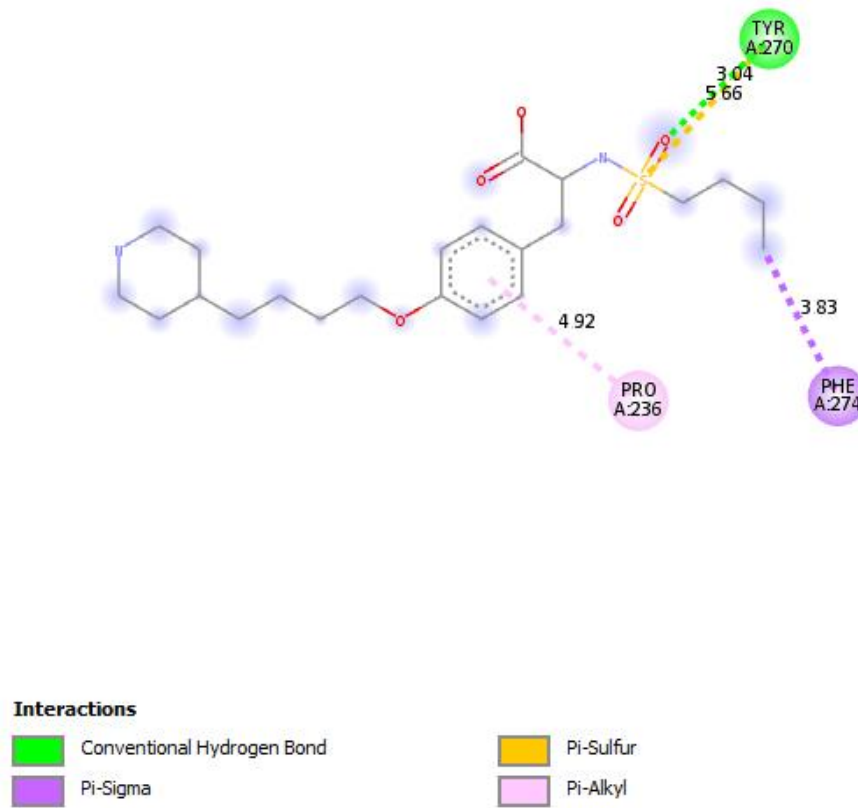
Şekil 7.13: Selexipag molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



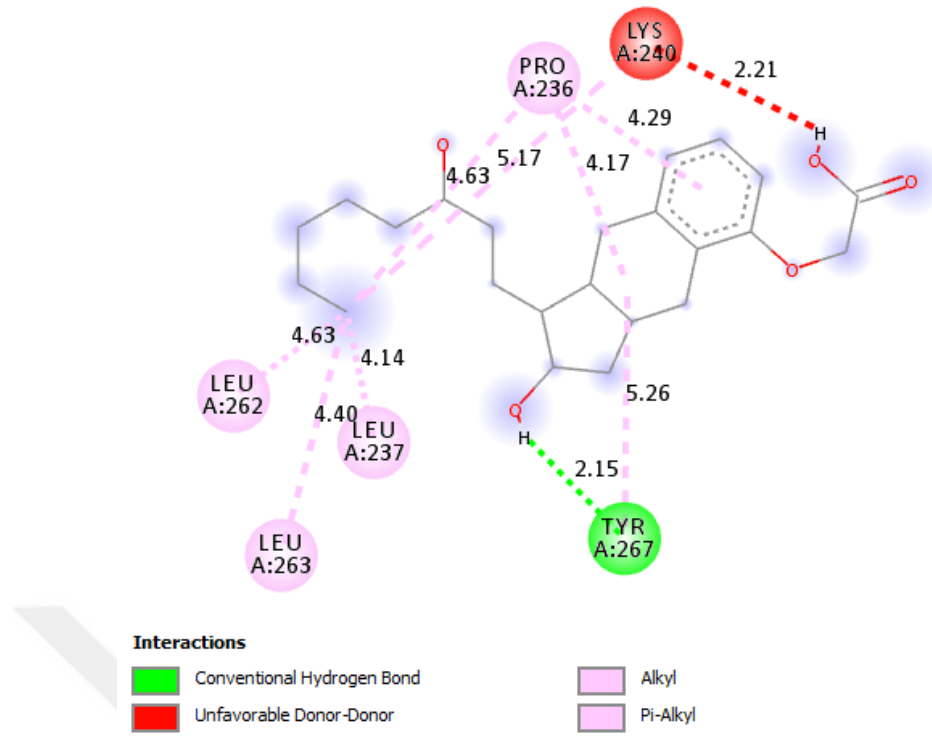
Şekil 7.14: Ticagrelor molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



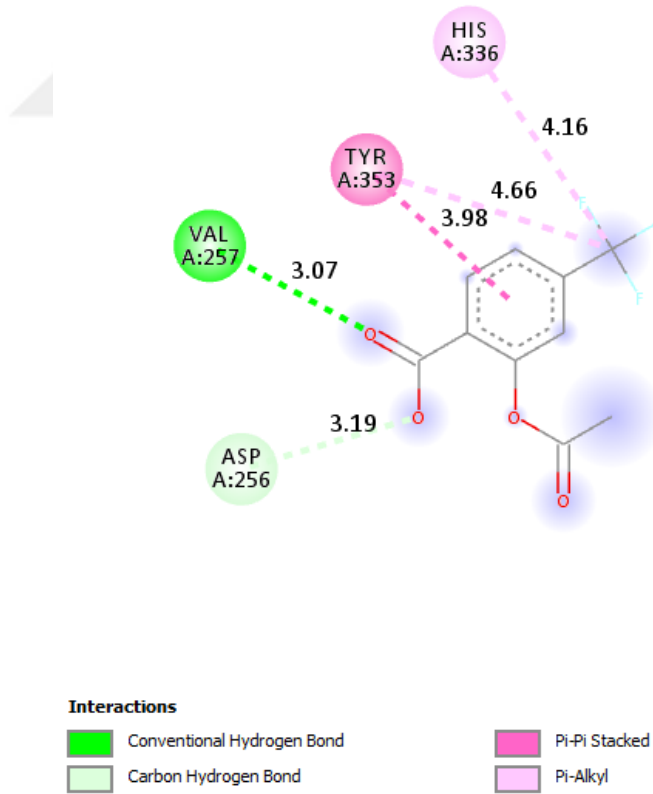
Şekil 7.15: Ticlopidine molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



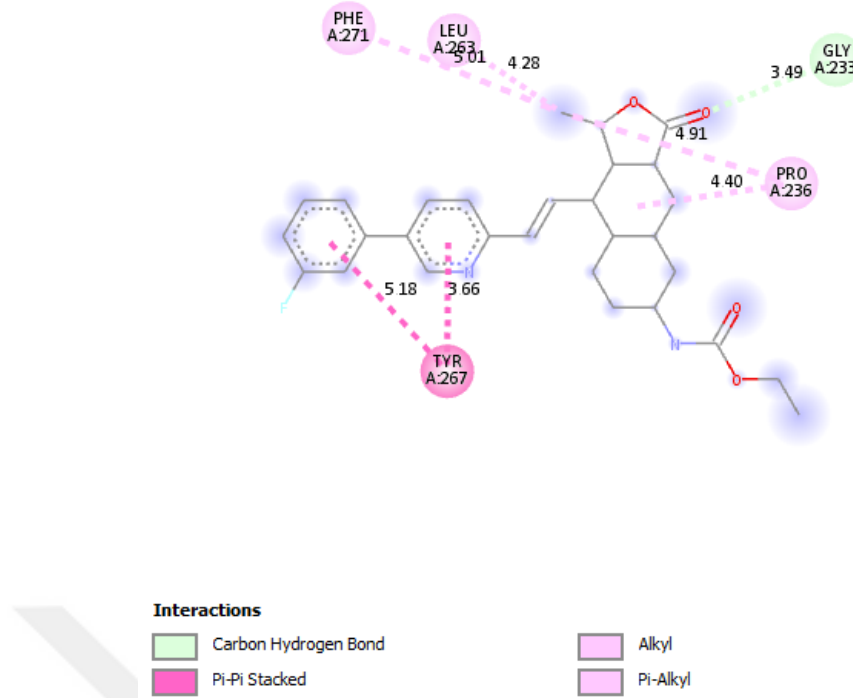
Şekil 7.16: Tirofiban molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



Şekil 7.17: Treprostinil molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



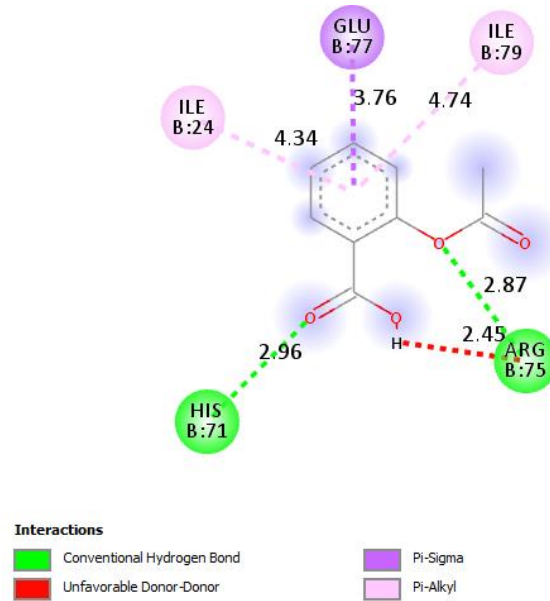
Şekil 7.18: Triflusal molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi



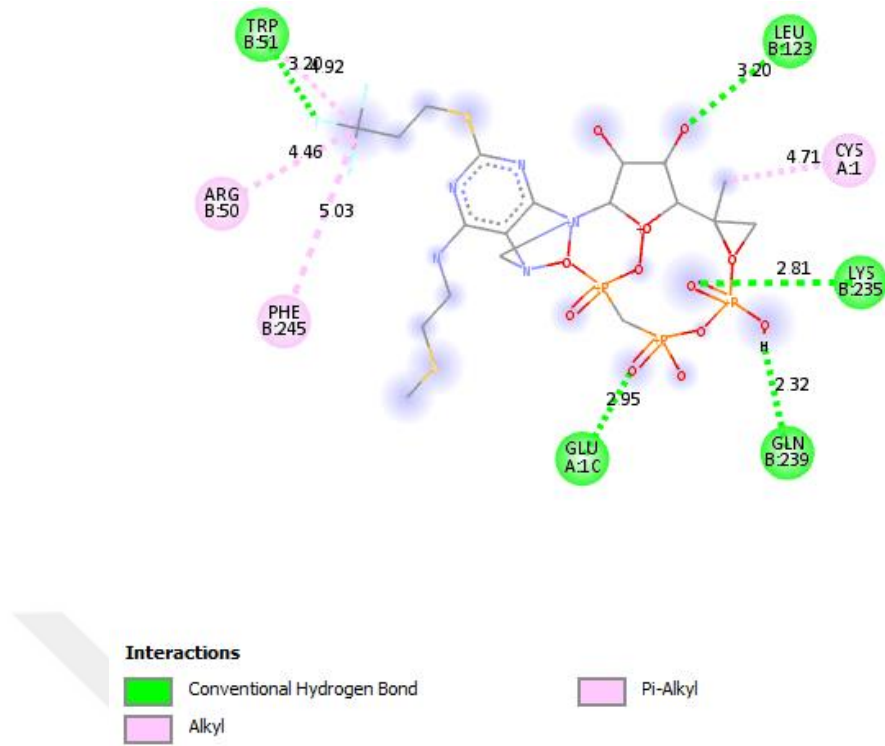
Şekil 7.19: Vorapaxar molekülüne ait PAR1 enzim ligand etkileşimi

4.4. Moleküllerin 3QDZ Enzimi ile Etkileşimlerinin İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler

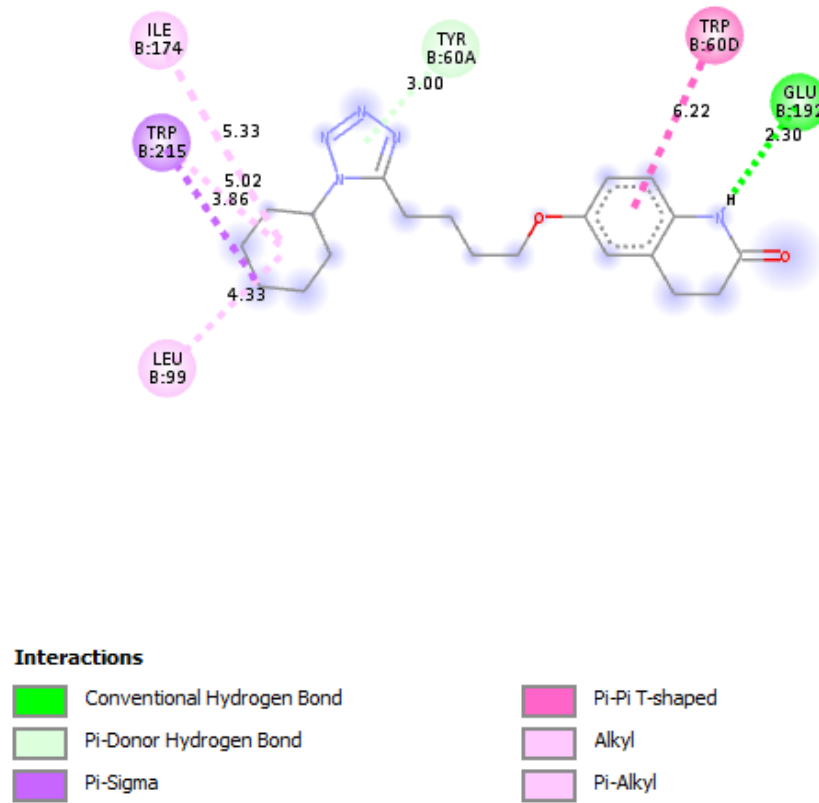
Moleküllerin PAR4 enzimine ait 3QDZ kodlu yapı doking sonucu elde edilen out pdb formatına çevrilip verilerin Discovery Studio Visualizer programıyla etkileşimlerinin iki boyutlu görüntülemeleri Şekil 8.1-8.19’da ayrıntılı bir şekilde verilmiştir



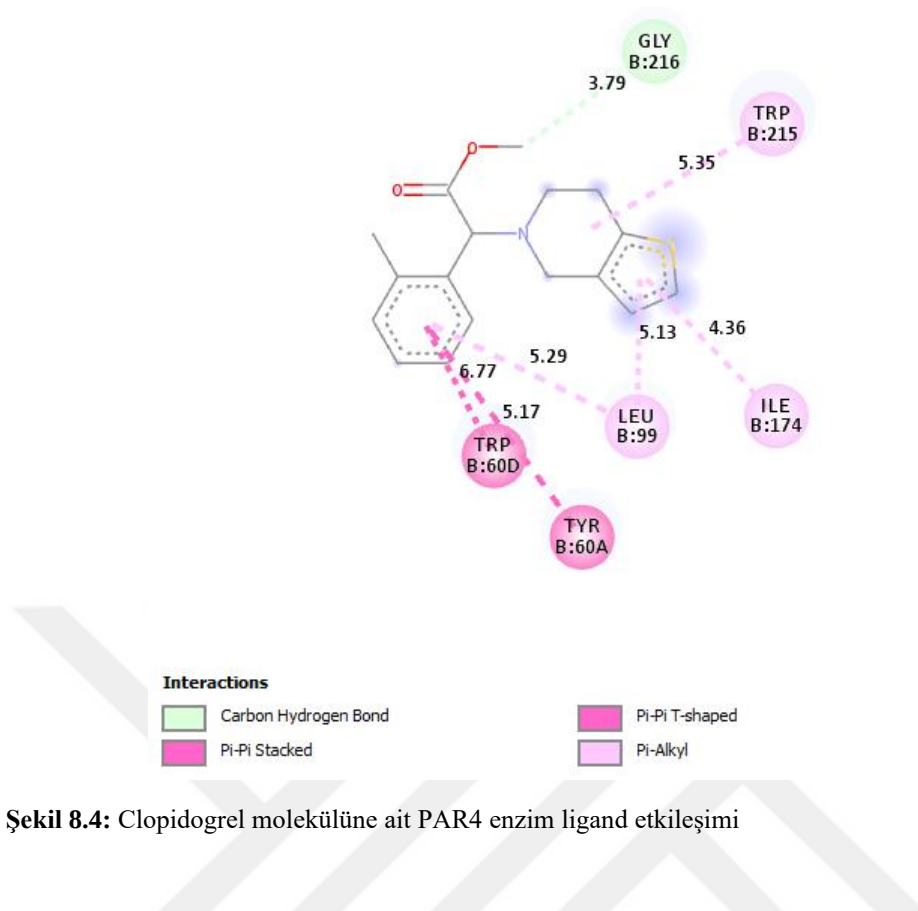
Şekil 8.1: Asetilsalisilik asit molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



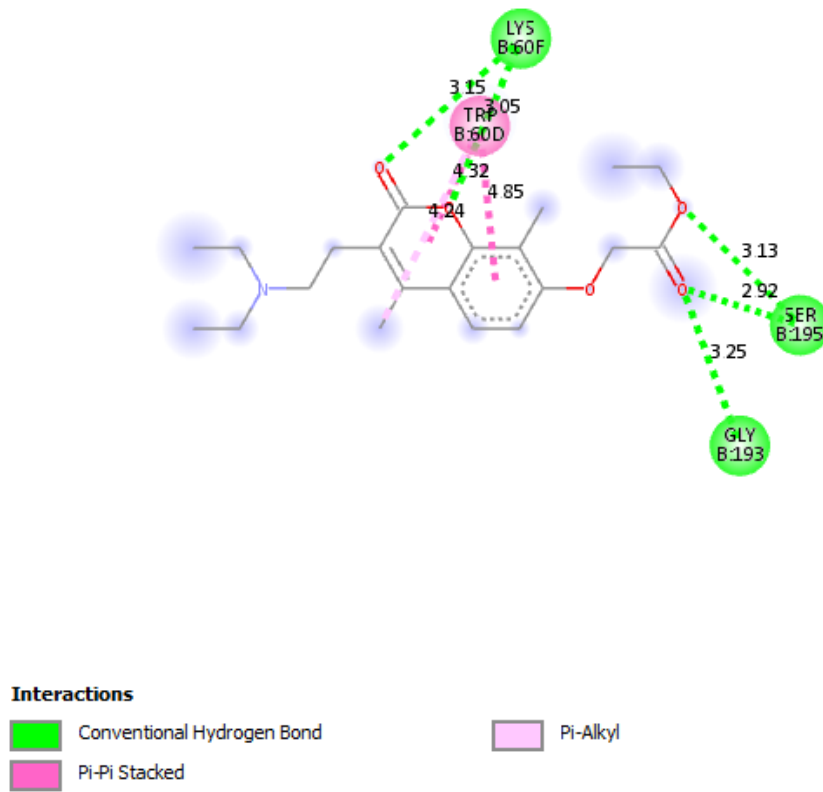
Şekil 8.2: Cangrelor molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



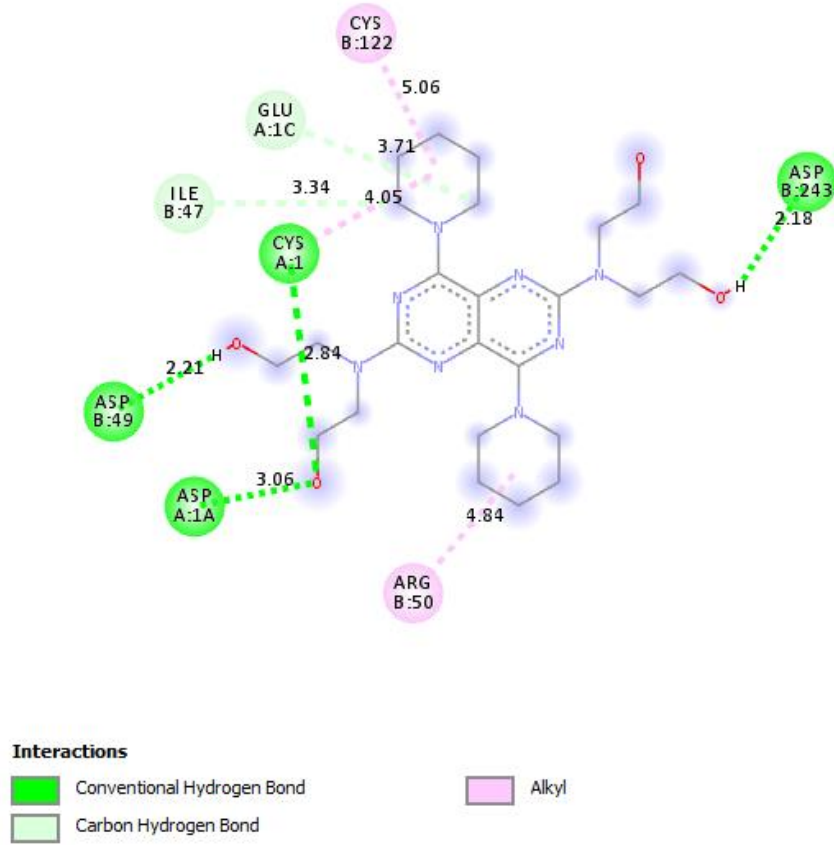
Şekil 8.3: Cilostazol molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



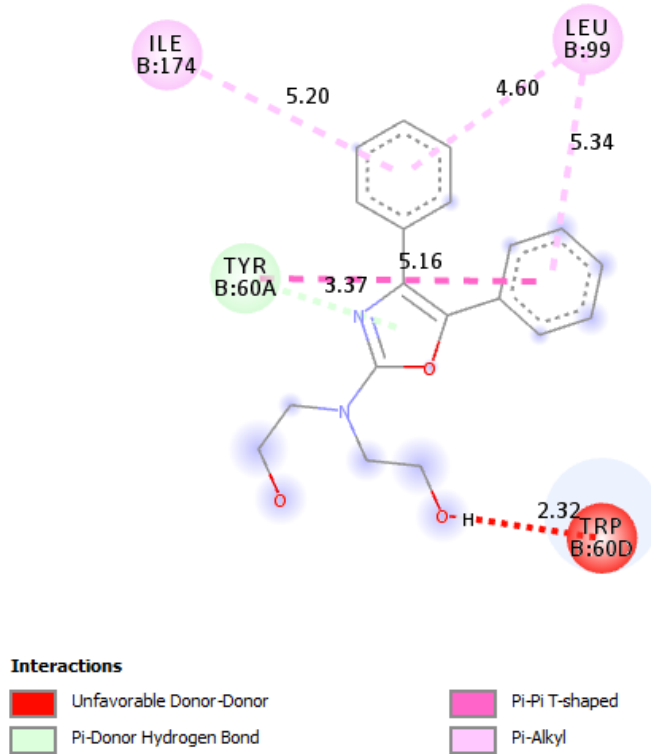
Şekil 8.4: Clopidogrel molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



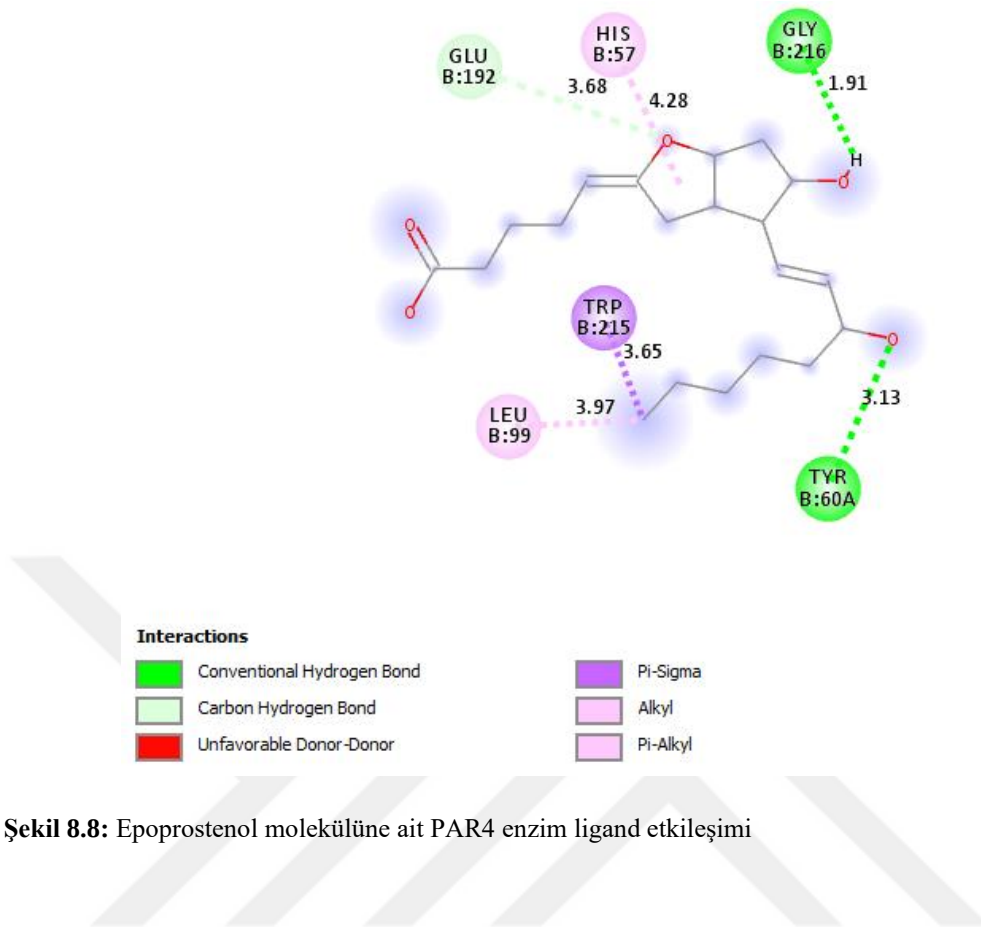
Şekil 8.5: Cloricromen molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



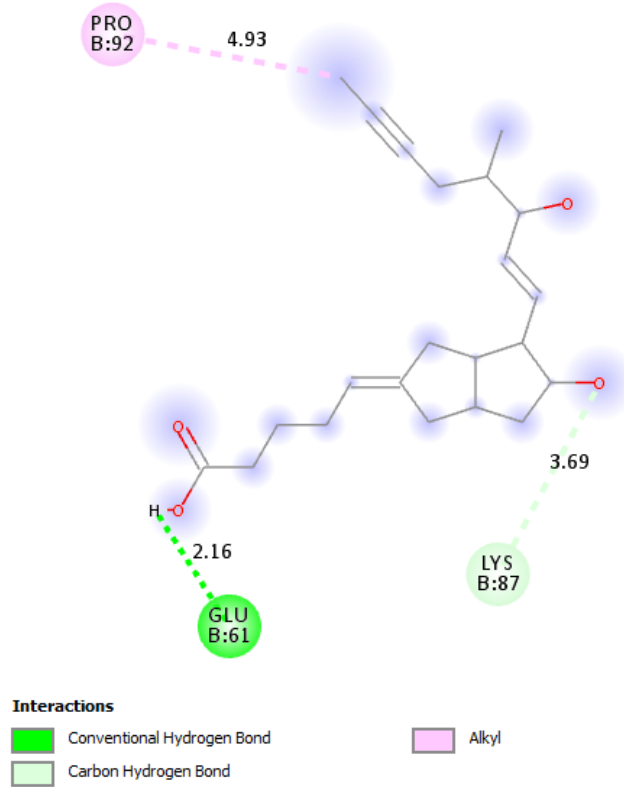
Şekil 8.6: Dipyradamole molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



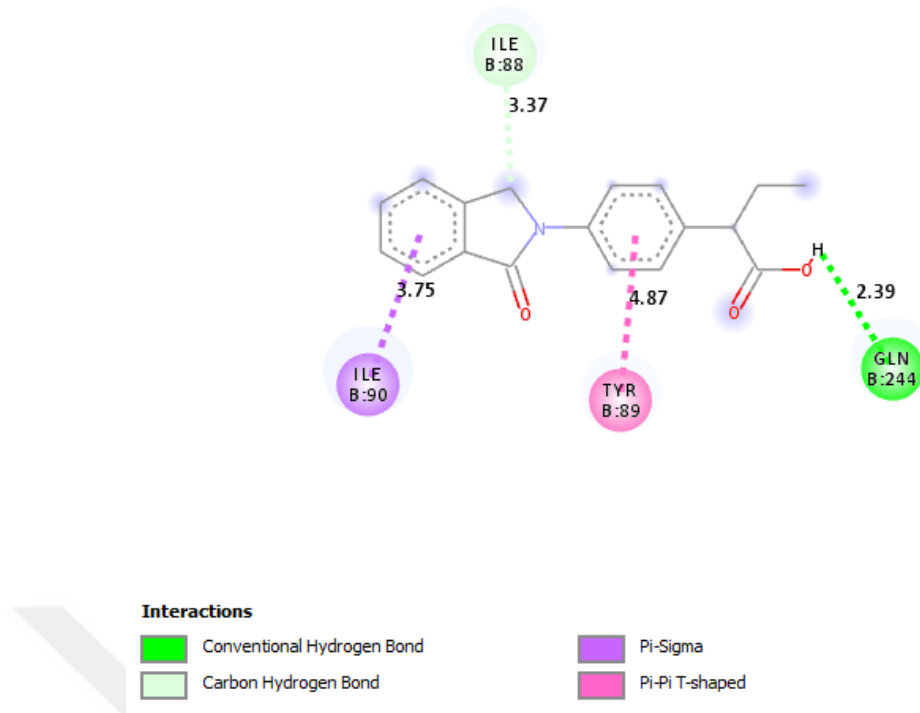
Şekil 8.7: Ditazole molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



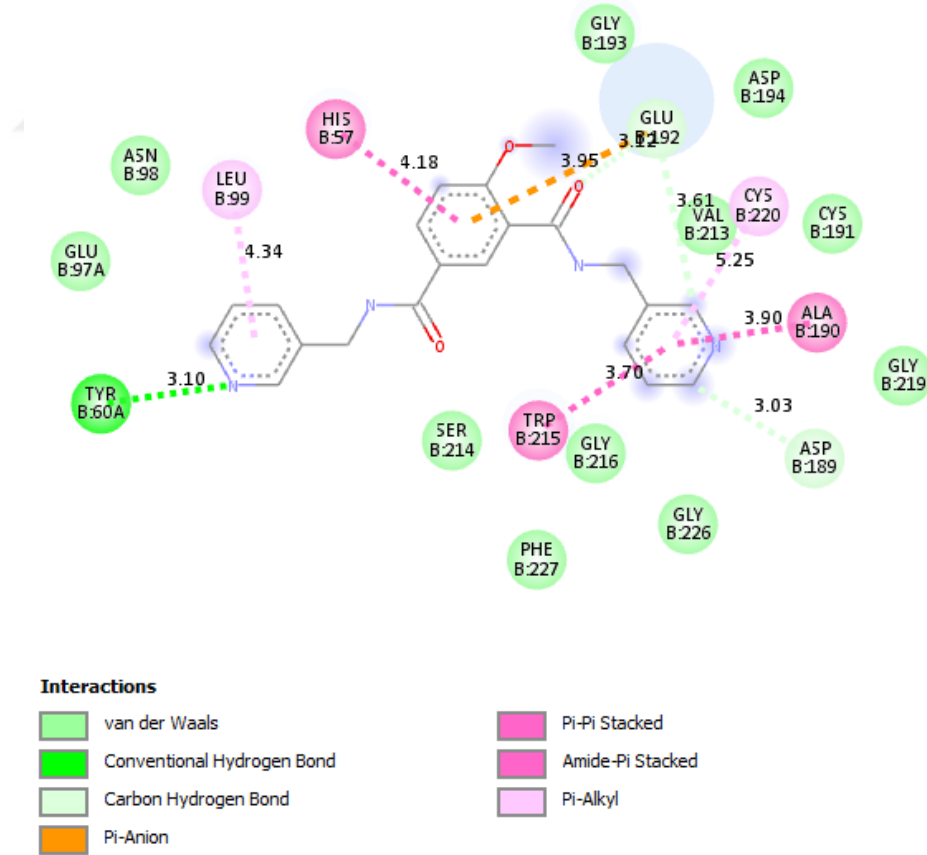
Şekil 8.8: Epoprostenol molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



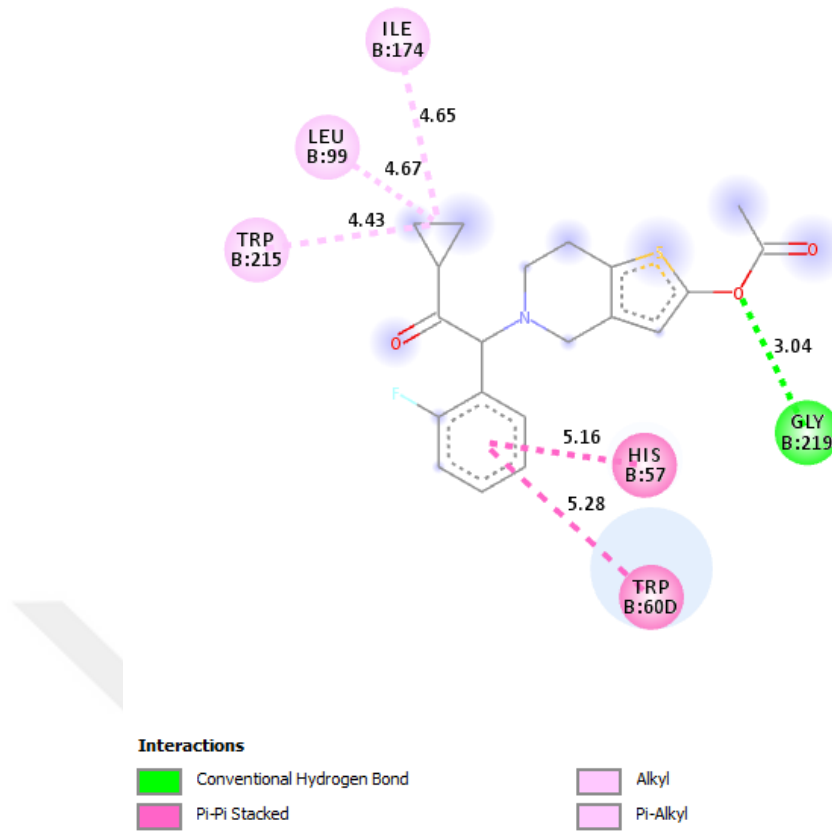
Şekil 8.9: İlprost molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



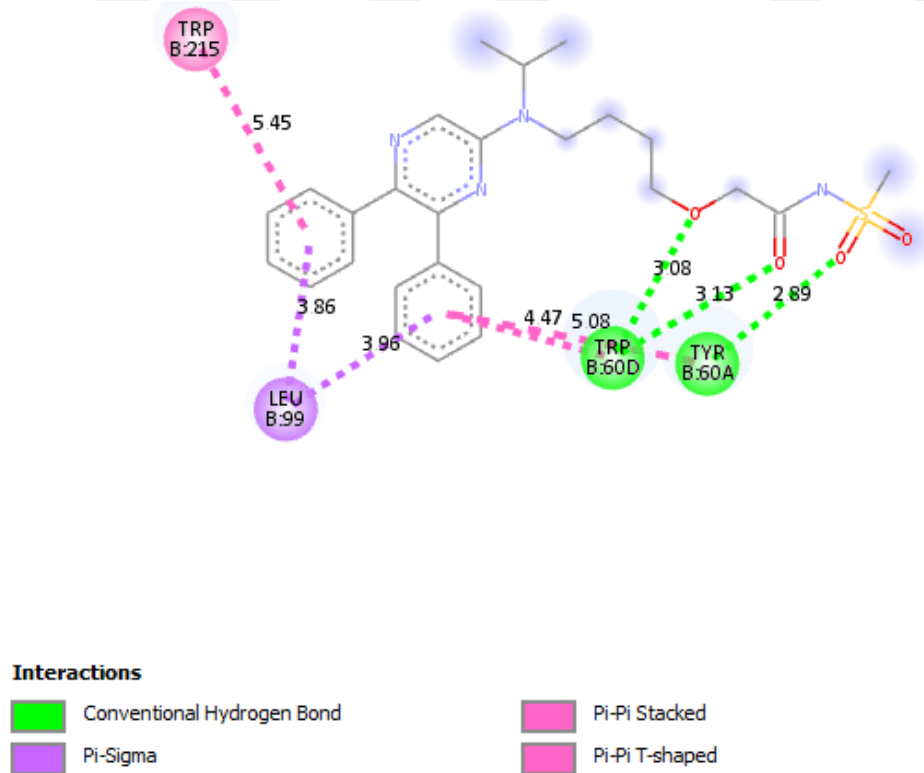
Şekil 8.10: İndobufen molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



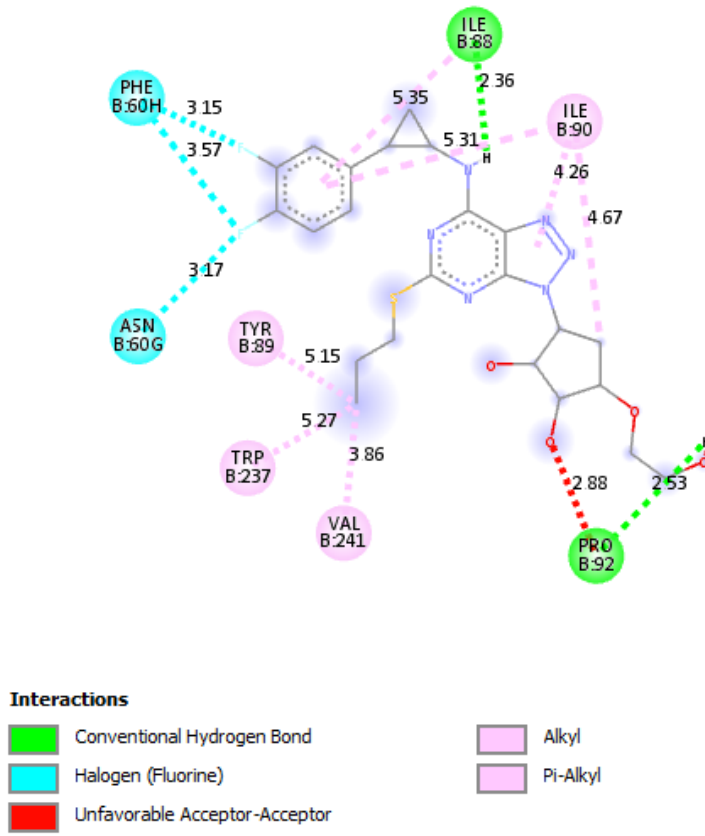
Şekil 8.11: Picotamide molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



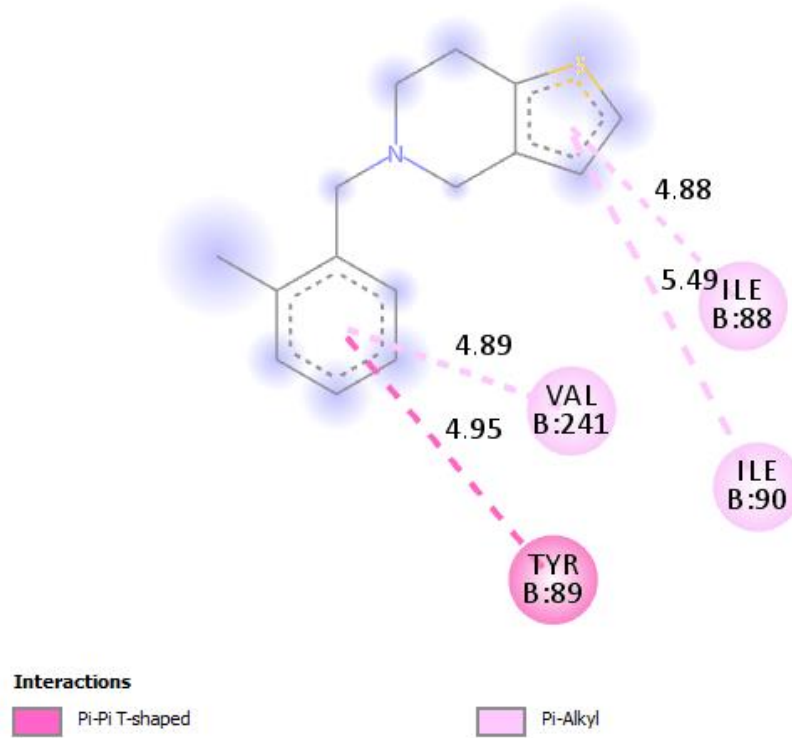
Şekil 8.12: Prasugrel molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



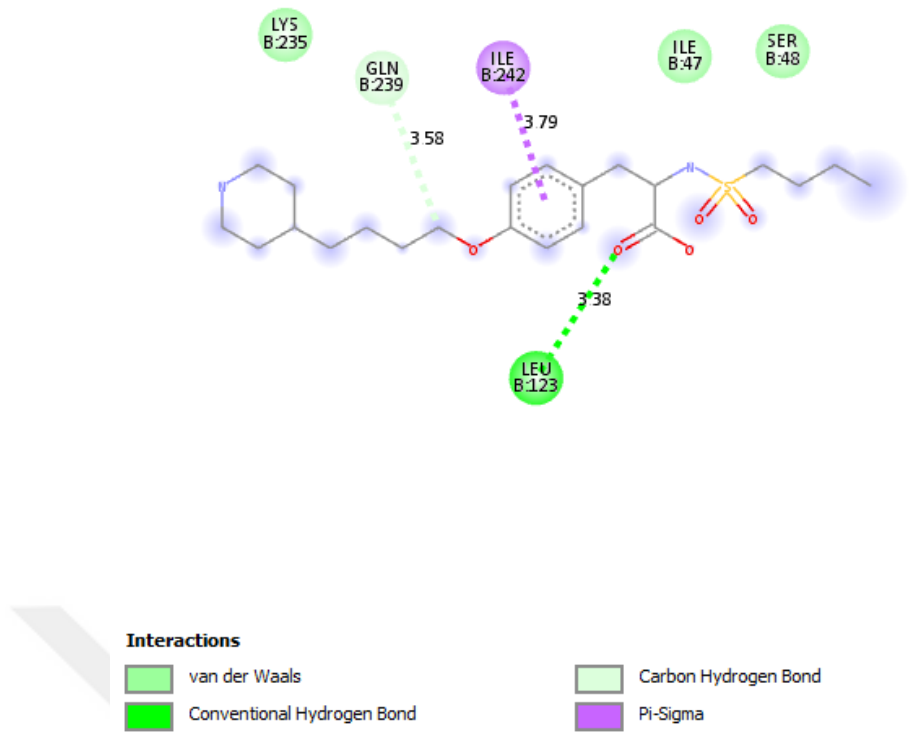
Şekil 8.13: Selexipag molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



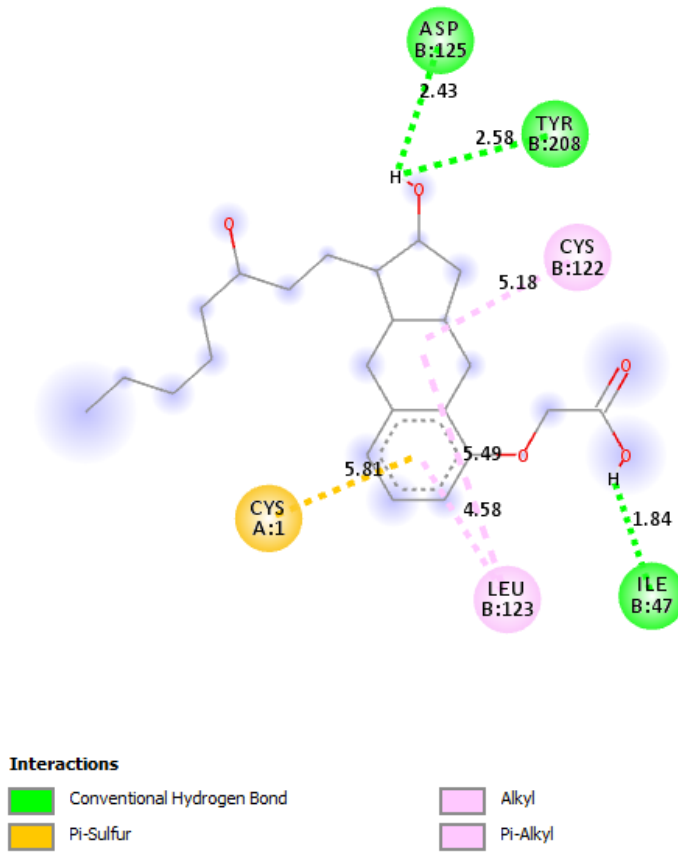
Şekil 8.14: Ticagrelor molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



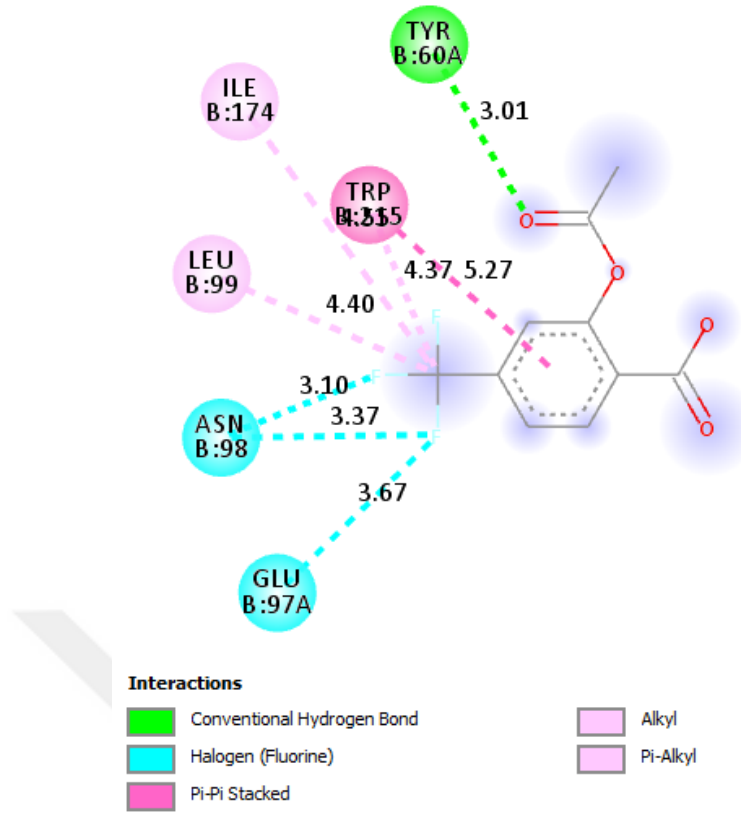
Şekil 8.15: Ticlopidine molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



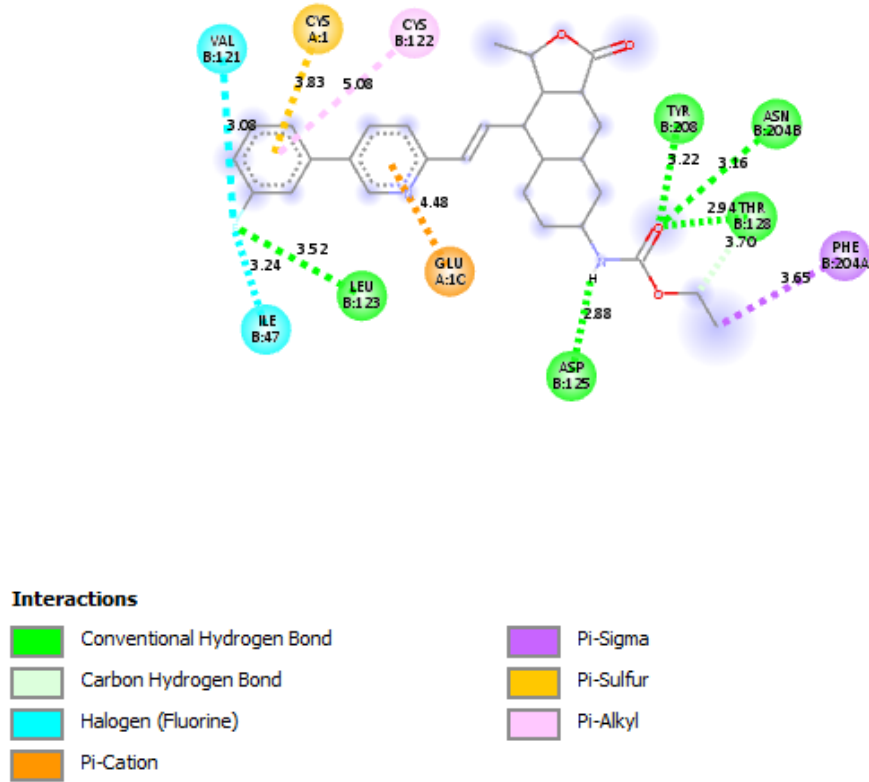
Şekil 8.16: Tirofiban molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



Şekil 8.17: Treprostlinil molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



Şekil 8.18: Triflusal molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi



Şekil 8.19: Vorapaxar molekülüne ait PAR4 enzim ligand etkileşimi

4.5. Moleküllerin MS Office Programında MLR Analizi ile İncelenmesi

Moleküllerin Spartan'14 programında optimizasyonları sonucu elde edilen parametreler MS Office programında MLR analizi yaparak incelenmiştir.

4.5.1. PAR1 Enzimine Ait Parametrelerin Regresyon Sonuçları

PAR1 enzimine ait parametrelerin regresyon sonuçları aşağıdaki Tablo 3 ve 4'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Moleküllerin PAR1 enzimindeki regresyon sonucu

R Kare	Çoklu R	Ayarlı R Kare	Standart Hata
0,999	0,999	0,996	0,035

Tablo 4: PAR1 enzimine ait çoklu lineer regresyon analizi sonucu

	Katsayılar	Standart Hata	t	P-değeri
Sabit	4,283	0,525	8,151	0,077
LogP	0,696	0,029	-23,593	0,026
Polarizability	0,291	0,011	-24,440	0,026
Hacim	0,011	0,001	9,630	0,065
Dipol Moment	0,959	0,028	-33,163	0,019
Ağırlık	0,025	0,001	21,630	0,029

Analiz sonucunda parametrelerden oluşan denklem aşağıdaki gibidir;

Afinite = 4,283 ($\pm 0,525$) +0,696 ($\pm 0,029$) logP +0,291 ($\pm 0,011$) Polarizability +0,011 ($\pm 0,001$) Hacim +0,959 ($\pm 0,028$) Dipol Moment +0,025 ($\pm 0,001$) Ağırlık

4.5.2. PAR4 Enzimine Ait Parametrelerin Regresyon Sonuçları

PAR4 enzimine ait parametrelerin regresyon sonuçları aşağıdaki Tablo 5 ve 6' da gösterilmiştir.

Tablo 5: Moleküllerin PAR4 enzimindeki regresyon sonucu

R Kare	Çoklu R	Ayarlı R Kare	Standart Hata
0,871	0,933	0,227	0,715

Tablo 6: PAR4 enzimine ait çoklu lineer regresyon analizi sonucu

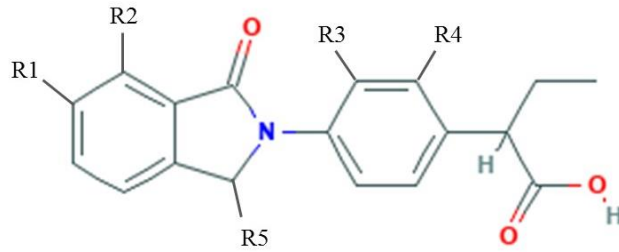
	Katsayılar	Standart Hata	t	P-değeri
Kesişim	-5,055	4,109	-1,230	0,434
LogP	-0,480	0,467	-1,028	0,491
Polarizability	0,040	0,083	0,482	0,713
Hacim	-0,032	0,018	-1,787	0,324
Dipol Moment	-0,976	0,615	-1,585	0,358
Ağırlık	0,034	0,018	1,862	0,313

Analiz sonucunda parametrelerden oluşan denklem aşağıdaki gibidir;

Afinite = -5,055 ($\pm 4,109$) -0,480 ($\pm 0,467$) logP +0,040 ($\pm 0,083$) Polarizability -0,032 ($\pm 0,018$) Hacim -0,976 ($\pm 0,615$) Dipol Moment +0,034 ($\pm 0,018$) Ağırlık

4.6. İndobufen Molekülünün PAR1 Enziminin 3VW7 Kodlu Yapı ile Afinite Değerlerinin Arttırılması

İndobufen molekülünün yapısına fonksiyonel gruplar takılarak bağlama noktaları Şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 9: İndobufen molekülünün bağlanma bölgeleri

Bağlanma bölgelerine -OH, -CH₂OH, -NH₂, CH₂CH₃, CH₂OCH₃, fenol ve fenil fonksiyonel grupların eklenmesi ile 18 adet kombinasyon ile indobufen molekülüne benzer moleküller elde edilmiştir. İndobufen molekülüne bağlanan fonksiyonel gruplar ve bağlanma pozisyonları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: İndobufen molekülüne bağlanan fonksiyonel gruplar ve bağlanma pozisyonları

Molekül No	R1	R2	R3	R4	R5
İndobufen-1	OH				
İndobufen-2		OH			
İndobufen-3			OH		
İndobufen-4				OH	
İndobufen-5	CH ₂ OH		OH		
İndobufen-6		CH ₂ OH	OH		
İndobufen-7			OH	CH ₂ OH	
İndobufen-8	CH ₂ OH		OH	CH ₂ CH ₃	
İndobufen-9	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	OH		
İndobufen-10		NH ₂	OH		
İndobufen-11	CH ₂ OH	NH ₂	OH		
İndobufen-12			OH		fenil
İndobufen-13			OH		fenol
İndobufen-14			OH		CH ₂ CH ₃
İndobufen-15	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	OH	CH ₂ OH	
İndobufen-16	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	OH		CH ₂ OH
İndobufen-17	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	OH	CH ₂ CH ₃	
İndobufen-18	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	OH		CH ₂ CH ₃

4.6.1. İndobufen Molekülünün Spartan'14 Programında İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler

Fonksiyonel grupların indobufen molekülüne takılması ile her yeni moleküle konformelerini yapmak için Semi-Empirical/AM1 metodu uygulanarak incelenmiştir. Bu uygulanan konformelerin en kararlı durumunda olan moleküller DFT/B3YLP/6-31+G* metodu ile optimize edilmiştir. Optimizasyon sonra elde edilen parametreler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: İndobufen molekülüne bağlanan fonksiyonel grupların Spartan'14 programında elde edilen veriler

Molekül adı	LogP	α	V	μ	M _A
İndobufen-1	3,33	65,43	313,93	4,29	311,337
İndobufen-2	3,45	65,46	313,92	4,97	311,337
İndobufen-3	3,42	65,45	312,45	4,69	311,337
İndobufen-4	3,39	65,49	313,80	4,94	311,337
İndobufen-5	3,49	65,90	330,86	4,63	325,364
İndobufen-6	3,52	65,86	337,49	6,15	325,364
İndobufen-7	3,76	65,99	335,79	6,50	341,363
İndobufen-8	3,90	66,59	363,72	4,37	353,418
İndobufen-9	3,86	67,10	361,58	4,38	353,418
İndobufen-10	3,62	66,98	322,62	4,56	326,352
İndobufen-11	3,69	66,48	340,93	4,44	340,379
İndobufen-12	4,03	67,15	394,43	4,64	387,345
İndobufen-13	4,85	63,19	402,57	6,95	403,434
İndobufen-14	3,67	62,19	345,79	4,69	339,391
İndobufen-15	4,27	66,10	386,13	3,93	383,444
İndobufen-16	4,18	66,38	385,34	3,28	383,444
İndobufen-17	4,34	66,06	395,20	4,13	381,472
İndobufen-18	4,27	66,15	389,31	4,38	381,472

4.6.2. İndobufen Molekülünün PAR1 Enziminin 3VW7 Kodlu Yapısı İçin Afinite Değerlerinin İncelenmesi

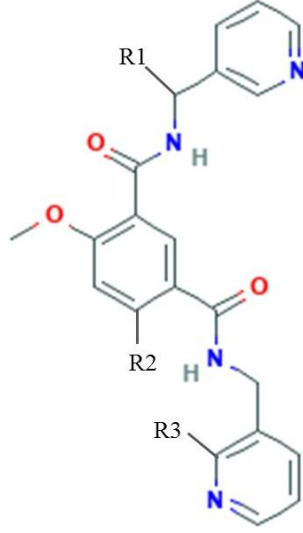
İndobufen molekülünün PAR1 enziminin 3VW7 yapısının doking edilmesi sonucunda Tablo 9'da afinite değerleri gösterilmiştir.

Tablo 9: İndobufen molekülünün PAR1 enziminin 3VW7 kodlu yapı için afinite değerleri

Molekül No	R1	R2	R3	R4	R5	Afinite
İndobufen-1	OH					-8,9
İndobufen-2		OH				-8,9
İndobufen-3			OH			-9,2
İndobufen-4				OH		-8,9
İndobufen-5	CH ₂ OH		OH			-9,6
İndobufen-6		CH ₂ OH	OH			-7,8
İndobufen-7			OH	CH ₂ OH		-8,1
İndobufen-8	CH ₂ OH		OH	CH ₂ CH ₃		-8,4
İndobufen-9	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	OH			-9,9
İndobufen-10		NH ₂	OH			-7,8
İndobufen-11	CH ₂ OH	NH ₂	OH			-6,9
İndobufen-12			OH		fenil	-7,7
İndobufen-13			OH		fenol	-7,6
İndobufen-14			OH		CH ₂ CH ₃	-6,9
İndobufen-15	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	OH	CH ₂ OH		-6,8
İndobufen-16	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	OH		CH ₂ OH	-9,0
İndobufen-17	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	OH	CH ₂ CH ₃		-7,0
İndobufen-18	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	OH		CH ₂ CH ₃	-6,9

4.7. Picotamide Molekülünün PAR1 Enziminin 3VW7 Kodlu Yapı ile Afinite Değerlerinin Arttırılması

Picotamide molekülünün yapısına fonksiyonel gruplar takılarak bağlama noktaları Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10 : Picotamide molekülüne PAR1 enzimi için bağlanma bölgeleri

Bağlanma bölgelerine -OH, -CH₂OH, -NH₂, CH₂CH₃ ve CH₂OCH₃ fonksiyonel grupların eklenmesi ile 17 adet kombinasyon ile picotamide molekülüne benzer moleküller elde edilmiştir. Picotamide molekülüne bağlanan fonksiyonel gruplar ve bağlanma pozisyonları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Picotamide molekülüne bağlanan fonksiyonel gruplar ve bağlanma pozisyonları

Molekül No	R1	R2	R3
Picotamide-1	OH		
Picotamide-2		OH	
Picotamide-3			OH
Picotamide-4	OH	CH ₂ OH	
Picotamide-5	OH		CH ₂ OH
Picotamide-6		NH ₂	
Picotamide-7	OH	NH ₂	
Picotamide-8	CH ₂ OH	NH ₂	
Picotamide-9	CH ₂ CH ₃	NH ₂	
Picotamide-10	OH		NH ₂
Picotamide-11		OH	NH ₂
Picotamide-12	CH ₂ OH	OH	
Picotamide-13	CH ₂ OH		OH
Picotamide-14	CH ₂ OH	OH	NH ₂
Picotamide-15	CH ₂ CH ₃		OH
Picotamide-16	CH ₂ CH ₃	OH	
Picotamide-17	CH ₂ OCH ₃	OH	
Picotamide-18	CH ₂ OCH ₃		OH

4.7.1. Picotamide Molekülünün Spartan' 14 Programında İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler

Fonksiyonel grupların picotamide molekülüne takılması ile her yeni moleküle konformelerini yapmak için Semi-Empirical/AM1 metodu uygulanarak incelenmiştir. Bu uygulanan konformelerin en kararlı durumunda olan moleküller DFT/B3YLP/6-31+G* metodu ile optimize edilmiştir. Optimizasyon sonra elde edilen parametreler Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Picotamide molekülüne bağlanan fonksiyonel grupların Spartan'14 programında elde edilen veriler

Molekül adı	LogP	α	V	μ	M _A
Picotamide-1	1,25	75,56	391,85	8,89	392,415
Picotamide-2	2,79	72,15	392,56	9,28	392,415
Picotamide-3	1,15	73,10	392,11	7,66	392,415
Picotamide-4	2,98	72,40	417,63	7,46	422,441
Picotamide-5	2,62	71,77	414,52	7,94	422,441
Picotamide-6	1,74	72,74	402,62	7,49	407,430
Picotamide-7	2,86	73,45	401,47	7,88	407,430
Picotamide-8	2,64	73,41	402,18	8,02	407,430
Picotamide-9	2,39	75,47	415,23	10,58	422,441
Picotamide-10	1,63	72,31	417,10	9,52	422,441
Picotamide-11	1,75	71,99	426,76	9,51	437,456
Picotamide-12	2,74	71,38	425,55	7,66	420,469
Picotamide-13	2,09	73,51	427,96	9,28	420,469
Picotamide-14	2,32	74,18	436,86	8,87	436,438
Picotamide-15	1,77	73,27	433,34	9,05	436,438
Picotamide-16	1,98	72,93	395,98	5,91	391,431
Picotamide-17	2,17	74,94	420,28	7,04	421,457
Picotamide-18	2,69	77,69	431,39	5,91	419,485

4.7.2. Picotamide Molekülünün PAR1 Enziminin 3VW7 Kodlu Yapısı İçin Afinite Değerlerinin İncelenmesi

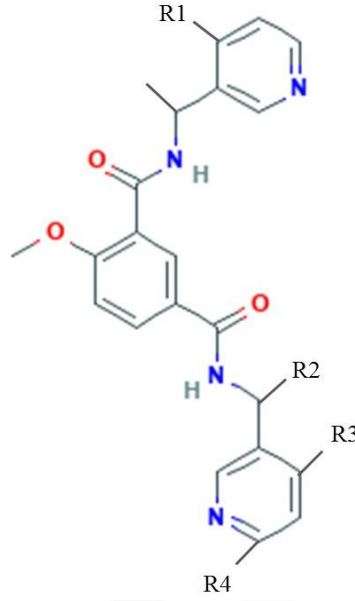
Picotamide molekülünün PAR1 enziminin 3VW7 yapısının doking edilmesi sonucunda Tablo 12’de afinite değerleri gösterilmiştir.

Tablo 12: Picotamide molekülünün PAR1 enziminin 3VW7 kodlu yapı için afinite değerleri

Molekül No	R1	R2	R3	Afinite
Picotamide-1	OH			-9,00
Picotamide-2		OH		-8,70
Picotamide-3			OH	-8,70
Picotamide-4	OH	CH ₂ OH		-8,30
Picotamide-5	OH		CH ₂ OH	-8,40
Picotamide-6		NH ₂		-9,50
Picotamide-7	OH	NH ₂		-8,80
Picotamide-8	CH ₂ OH	NH ₂		-9,20
Picotamide-9	CH ₂ CH ₃	NH ₂		-9,40
Picotamide-10	OH		NH ₂	-8,90
Picotamide-11		OH	NH ₂	-8,60
Picotamide-12	CH ₂ OH	OH		-8,80
Picotamide-13	CH ₂ OH		OH	-9,10
Picotamide-14	CH ₂ OH	OH	NH ₂	-8,80
Picotamide-15	CH ₂ CH ₃		OH	-8,20
Picotamide-16	CH ₂ CH ₃	OH		-9,00
Picotamide-17	CH ₂ OCH ₃	OH		-8,80
Picotamide-18	CH ₂ OCH ₃		OH	-9,00

4.8. Picotamide Molekülünün PAR4 Enziminin 3QDZ Kodlu Yapı ile Afinite Değerlerinin Arttırılması

Picotamide molekülünün yapısına fonksiyonel gruplar takılarak bağlama noktaları Şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 11: Picotamide molekülüne PAR4 enzimi için bağlanma bölgeleri

Bağlanma bölgelerine -OH, -CH₂OH, -NH₂, CH₂CH₃ ve CH₂OCH₃ fonksiyonel grupların eklenmesi ile 20 adet kombinasyon ile picotamide molekülüne benzer moleküller elde edilmiştir. Picotamide molekülüne bağlanan fonksiyonel gruplar ve bağlanma pozisyonları Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13 : Picotamide molekülüne bağlanan fonksiyonel gruplar ve bağlanma pozisyonları

Molekül No	R1	R2	R3	R4
Picotamide-1	OH			
Picotamide-2		OH		
Picotamide-3			OH	
Picotamide-4	CH ₂ OH	OH		
Picotamide-5	CH ₂ CH ₃	OH		
Picotamide-6	NH ₂	OH		
Picotamide-7	NH ₂	OH		CH ₂ OH
Picotamide-8	NH ₂	OH		CH ₂ CH ₃
Picotamide-9	NH ₂	OH	CH ₂ OH	
Picotamide-10	NH ₂	OH	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃
Picotamide-11	NH ₂	OH	CH ₂ CH ₃	
Picotamide-12	NH ₂	OH	CH ₂ OCH ₃	
Picotamide-13		OH	CH ₂ OH	
Picotamide-14		OH	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃
Picotamide-15		OH	CH ₂ OH	CH ₂ OH
Picotamide-16		OH	NH ₂	
Picotamide-17				CH ₂ CH ₃
Picotamide-18				CH ₂ OCH ₃
Picotamide-19				CH ₂ OH
Picotamide-20			CH ₂ OH	CH ₂ OCH ₃

4.8.1. Picotamide Molekülünün Spartan'14 Programında İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler

Fonksiyonel grupların picotamide molekülüne takılması ile her yeni moleküle konformelerini yapmak için Semi-Empirical/AM1 metodu uygulanarak incelenmiştir. Bu

uygulanan konformelerin en kararlı durumunda olan moleküller DFT/B3YLP/6-31+G* metodu ile optimize edilmiştir. Optimizasyon sonra elde edilen parametreler Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14: Picotamide molekülüne bağlanan fonksiyonel grupların Spartan’14 programında elde edilen veriler

Molekül adı	LogP	α	V	μ	M _A
Picotamide-1	0,93	70,16	393,47	7,26	391,431
Picotamide-2	0,78	70,14	394,13	6,07	391,431
Picotamide-3	1,70	70,29	393,67	8,63	391,431
Picotamide-4	0,89	71,17	419,02	4,61	421,457
Picotamide-5	2,73	70,97	426,39	5,94	419,485
Picotamide-6	1,96	70,74	404,10	6,06	406,446
Picotamide-7	1,82	71,75	429,74	8,04	436,472
Picotamide-8	1,49	71,60	439,94	6,12	434,500
Picotamide-9	1,76	72,87	425,91	7,22	436,472
Picotamide-10	2,84	72,11	464,10	4,85	464,526
Picotamide-11	3,62	70,95	440,04	5,00	434,500
Picotamide-12	3,23	71,83	449,32	3,47	450,499
Picotamide-13	3,79	72,67	415,94	6,78	421,457
Picotamide-14	3,45	74,37	454,73	6,09	449,511
Picotamide-15	3,84	73,09	443,96	6,56	451,483
Picotamide-16	1,63	72,74	403,80	4,59	406,446
Picotamide-17	2,01	73,12	422,96	7,50	403,486
Picotamide-18	4,99	79,85	432,44	9,43	419,485
Picotamide-19	4,89	79,34	412,73	9,40	405,458
Picotamide-20	4,77	79,10	454,24	11,28	449,511

4.8.2. Picotamide Molekülünün PAR4 Enziminin 3QDZ Kodlu Yapısı İçin Afinite Değerlerinin İncelenmesi

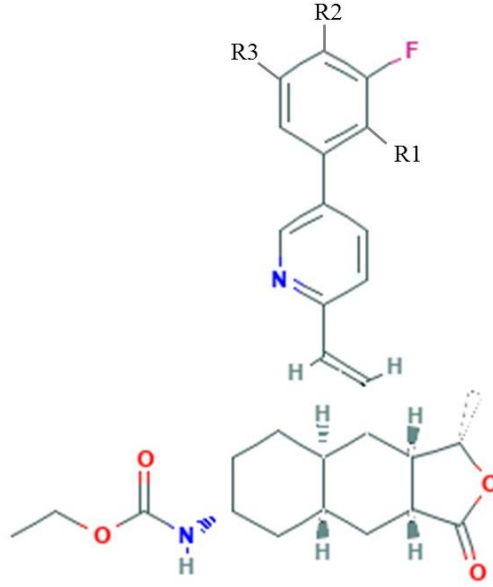
Picotamide molekülünün PAR4 enziminin 3QDZ yapısının doking edilmesi sonucunda Tablo 15’de afinite değerleri gösterilmiştir.

Tablo 15: Picotamide molekülünün PAR4 enziminin 3QDZ kodlu yapı için afinite değerleri

Molekül No	R1	R2	R3	R4	Afinite
Picotamide-1	OH				-7,50
Picotamide-2		OH			-8,10
Picotamide-3			OH		-7,10
Picotamide-4	CH ₂ OH	OH			-8,20
Picotamide-5	CH ₂ CH ₃	OH			-7,10
Picotamide-6	NH ₂	OH			-8,80
Picotamide-7	NH ₂	OH		CH ₂ OH	-7,30
Picotamide-8	NH ₂	OH		CH ₂ CH ₃	-7,50
Picotamide-9	NH ₂	OH	CH ₂ OH		-8,20
Picotamide-10	NH ₂	OH	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	-6,70
Picotamide-11	NH ₂	OH	CH ₂ CH ₃		7,70
Picotamide-12	NH ₂	OH	CH ₂ OCH ₃		-7,80
Picotamide-13		OH	CH ₂ OH		-8,70
Picotamide-14		OH	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	-8,10
Picotamide-15		OH	CH ₂ OH	CH ₂ OH	-8,10
Picotamide-16		OH	NH ₂		-6,90
Picotamide-17				CH ₂ CH ₃	-7,90
Picotamide-18				CH ₂ OCH ₃	-8,70
Picotamide-19				CH ₂ OH	-8,70
Picotamide-20			CH ₂ OH	CH ₂ OCH ₃	-7,10

4.9. Vorapaxar Molekülünün PAR4 Enziminin 3QDZ Kodlu Yapı ile Afinite Değerlerinin Arttırılması

Vorapaxar molekülünün yapısına fonksiyonel gruplar takılarak bağlama noktaları Şekil 12’de gösterilmiştir.



Şekil 12: Vorapaxar molekülüne PAR4 enzimi için bağlanma bölgeleri

Bağlanma bölgelerine -OH, -CH₂OH, -NH₂, ve CH₂CH₃ fonksiyonel grupların eklenmesi ile 18 adet kombinasyon ile vorapaxar molekülüne benzer moleküller elde edilmiştir. Vorapaxar molekülüne bağlanan fonksiyonel gruplar ve bağlanma pozisyonları Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16: Vorapaxar molekülüne bağlanan fonksiyonel gruplar ve bağlanma pozisyonları

Molekül No	R1	R2	R3
Voraxapar-1	OH		
Voraxapar-2		OH	
Voraxapar-3			OH
Voraxapar-4	CH ₂ OH		OH
Voraxapar-5	CH ₂ OH	OH	
Voraxapar-6	CH ₂ OH	NH ₂	OH
Voraxapar-7		CH ₂ OH	OH
Voraxapar-8		NH ₂	OH
Voraxapar-9		OH	CH ₂ OH
Voraxapar-10		CH ₂ CH ₃	OH
Voraxapar-11	NH ₂		OH
Voraxapar-12	NH ₂	CH ₂ CH ₃	OH
Voraxapar-13	NH ₂	CH ₂ OH	OH
Voraxapar-14	CH ₂ CH ₃		OH
Voraxapar-15	CH ₂ CH ₃	NH ₂	OH
Voraxapar-16		NH ₂	
Voraxapar-17		NH ₂	CH ₂ OH
Voraxapar-18		NH ₂	CH ₂ CH ₃

4.9.1. Vorapaxar Molekülünün Spartan' 14 Programında İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler

Fonksiyonel grupların vorapaxar molekülüne takılması ile her yeni moleküle konformelerini yapmak için Semi-Empirical/AM1 metodu uygulanarak incelenmiştir. Bu uygulanan konformelerin en kararlı durumunda olan moleküller DFT/B3YLP/6-31+G* metodu ile optimize edilmiştir. Optimizasyon sonra elde edilen parametreler Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17: Vorapaxar Molekülüne Bağlanan Fonksiyonel Grupların Spartan' 14 Programında Elde Edilen Veriler

Molekül adı	LogP	α	V	μ	M _A
Vorapaxar-1	5,01	82,11	519,57	7,33	508,590
Vorapaxar-2	5,09	82,15	510,76	4,75	508,590
Vorapaxar-3	5,08	82,13	510,62	5,59	508,590
Vorapaxar-4	5,76	84,67	535,88	9,00	538,616
Vorapaxar-5	5,70	84,55	536,05	4,85	538,616
Vorapaxar-6	6,47	84,90	542,59	4,18	553,631
Vorapaxar-7	5,78	84,79	535,40	4,70	538,616
Vorapaxar-8	5,52	84,16	521,17	4,79	523,605
Vorapaxar-9	5,54	84,99	536,38	6,05	538,616
Vorapaxar-10	5,42	83,89	545,01	5,59	536,644
Vorapaxar-11	5,38	84,32	521,04	4,96	532,605
Vorapaxar-12	6,79	84,23	555,20	4,97	551,659
Vorapaxar-13	6,93	84,85	545,75	4,06	553,631
Vorapaxar-14	5,83	84,43	540,24	5,76	536,644
Vorapaxar-15	6,84	85,19	549,02	4,98	551,659
Vorapaxar-16	4,98	81,90	514,37	6,81	507,606
Vorapaxar-17	4,94	83,18	539,92	8,88	537,632
Vorapaxar-18	5,36	85,69	548,78	6,64	535,660

4.9.2. Vorapaxar Molekülünün PAR4 Enziminin 3QDZ Kodlu Yapısı İçin Afinite Değerlerinin İncelenmesi

Vorapaxar molekülünün PAR4 enziminin 3QDZ yapısının doking edilmesi sonucunda Tablo 18'de afinite değerleri gösterilmiştir.

Tablo 18: Vorapaxar molekülünün PAR4 enziminin 3QDZ kodlu yapı için afinite değerleri

Molekül No	R1	R2	R3	Afinite
Vorapaxar-1	OH			-8,30
Vorapaxar-2		OH		-8,80
Vorapaxar-3			OH	-9,00
Vorapaxar-4	CH ₂ OH		OH	-8,20
Vorapaxar-5	CH ₂ OH	OH		-8,10
Vorapaxar-6	CH ₂ OH	NH ₂	OH	-8,30
Vorapaxar-7		CH ₂ OH	OH	-8,80
Vorapaxar-8		NH ₂	OH	-9,10
Vorapaxar-9		OH	CH ₂ OH	-7,90
Vorapaxar-10		CH ₂ CH ₃	OH	-8,50
Vorapaxar-11	NH ₂		OH	-8,60
Vorapaxar-12	NH ₂	CH ₂ CH ₃	OH	-8,60
Vorapaxar-13	NH ₂	CH ₂ OH	OH	-8,60
Vorapaxar-14	CH ₂ CH ₃		OH	-8,50
Vorapaxar-15	CH ₂ CH ₃	NH ₂	OH	-8,40
Vorapaxar-16		NH ₂		-8,80
Vorapaxar-17		NH ₂	CH ₂ OH	-8,30
Vorapaxar-18		NH ₂	CH ₂ CH ₃	-8,70

4.10. Türev Moleküllerin MS Office Programında MLR Analizi ile İncelenmesi

Moleküllerin Spartan' 14 programında optimasyonları sonucu elde edilen parametreler MS Office programında MLR analizi yaparak incelenmiştir. Bu parametrelerin regresyon sonuçları PAR1 ve PAR4 için incelenmiştir. PAR1 için Tablo 19 ve 20'de gösterilmiştir.

Tablo 19: Türev moleküllerin PAR1 regresyon sonucu

R Kare	Çoklu R	Ayarlı R Kare	Standart Hata
0,859	0,927	0,157	0,256

Tablo 20: Türev moleküllere ait PAR1 için çoklu lineer regresyon analizi sonucu

	Katsayılar	Standart Hata	t	P-değeri
Sabit	-78,45	48,01	-1,633	0,349
LogP	-0,438	0,285	-1,540	0,366
Polarizability	1,613	1,077	1,496	0,375
Hacim	0,146	0,096	1,528	0,368
Dipol Moment	-0,682	0,565	-1,206	0,440
Ağırlık	-0,249	0,158	-1,573	0,360

Analiz sonucunda parametrelerden oluşan denklem aşağıdaki gibidir;

Afinite = -78,45 ($\pm 48,01$) -0,438 ($\pm 0,285$) logP +1,613 ($\pm 1,077$) Polarizability +0,146 ($\pm 0,096$) Hacim -0,682 ($\pm 0,565$) Dipol Moment -0,249 ($\pm 0,158$) Ağırlık

MLR analizi PAR4 için Tablo 21 ve 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21: Türev moleküllerin PAR4 regresyon sonucu

R Kare	Çoklu R	Ayarlı R Kare	Standart Hata
0,961	0,923	0,542	0,094

Tablo 22: Türev moleküllere ait PAR4 için çoklu lineer regresyon analizi sonucu

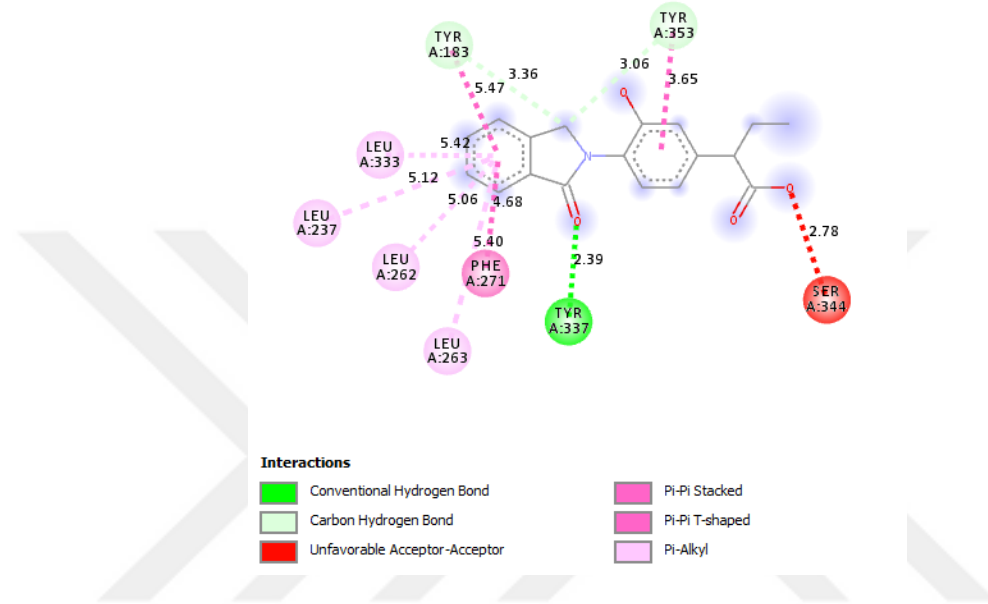
	Katsayılar	Standart Hata	t	P-değeri
Sabit	-3,342	4,843	-0,690	0,615
LogP	-0,391	0,275	-1,423	0,389
Polarizability	-0,293	0,129	-2,268	0,264
Hacim	0,034	0,018	1,895	0,309
Dipol Moment	-0,119	0,097	-1,224	0,435
Ağırlık	0,007	0,020	0,359	0,780

Analiz sonucunda parametrelerden oluşan denklem aşağıdaki gibidir;

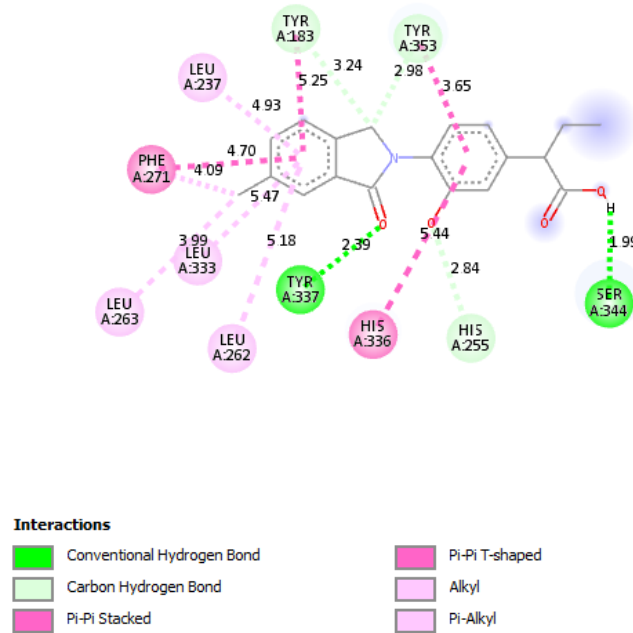
Afinite = -3,342 ($\pm 4,843$) -0,391 ($\pm 0,275$) logP -0,293 ($\pm 0,129$) Polarizability +0,034 ($\pm 0,018$) Hacim -0,119 ($\pm 0,097$) Dipol Moment -0,007 ($\pm 0,020$) Ağırlık

4.11. Türev Moleküllerin PAR1 ve PAR4 Enzimleri İçin Enzim Ligand Etkileşimlerinin İncelenmesi

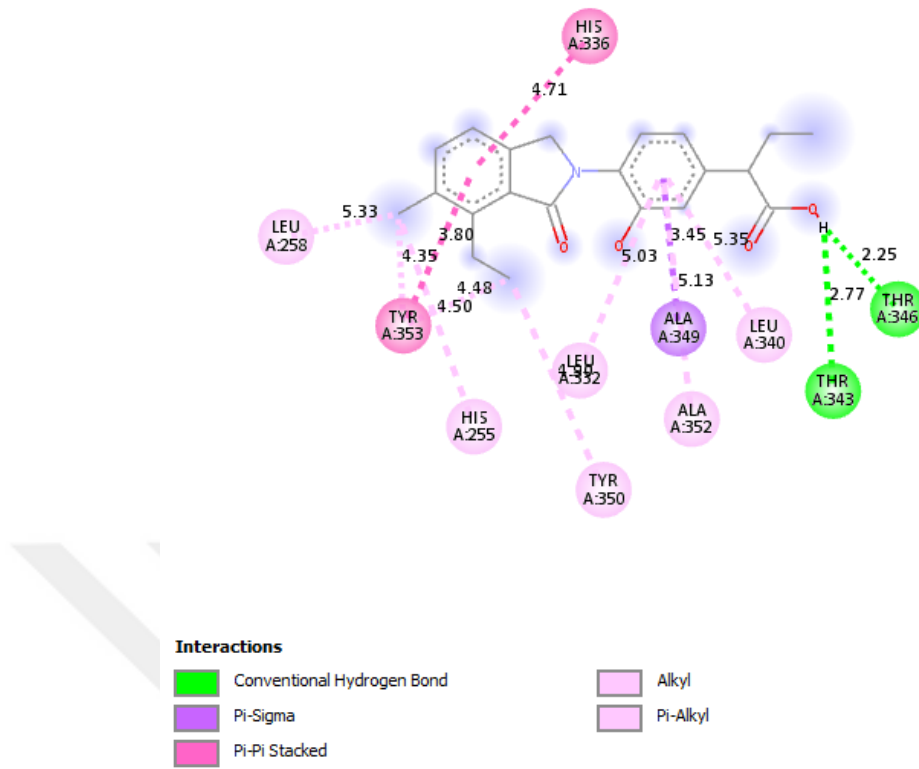
Türev moleküllerin 3VW7 ve 3QDZ kodlu protein yapıları ile doking sonucu elde edilen out pdb formatına çevrilip verilerin Discovery Studio Visualizer programıyla etkileşimlerinin iki boyutlu görüntülemeleri Şekil 13.1-13.15’de gösterilmiştir. Diğer moleküllerin iki boyutlu görüntülemeleri Ek1 bölümünde gösterilmiştir.



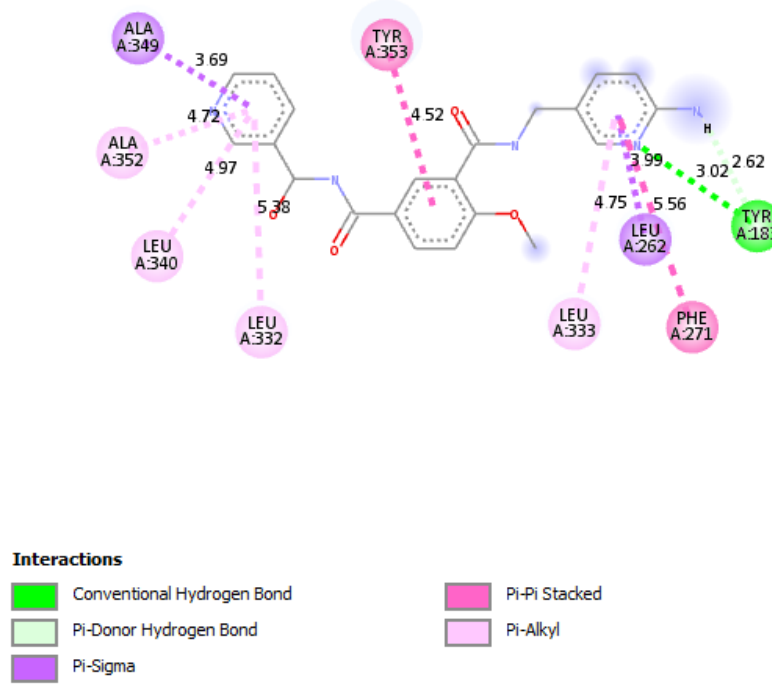
Şekil 13.1: İndobufen-3 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



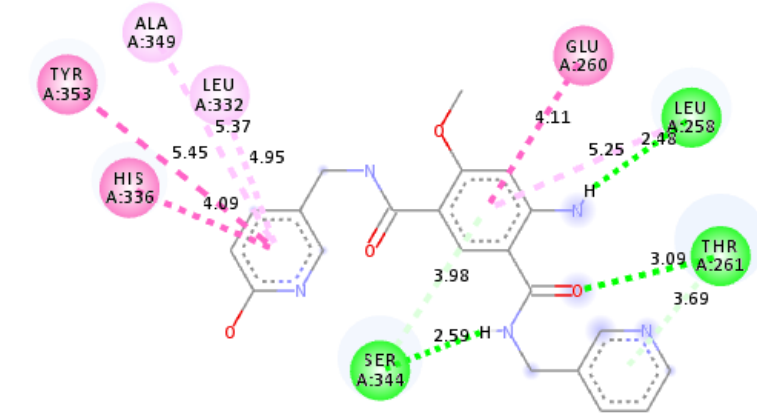
Şekil 13.2: İndobufen-5 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Şekil 13.3: İndobufen-9 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



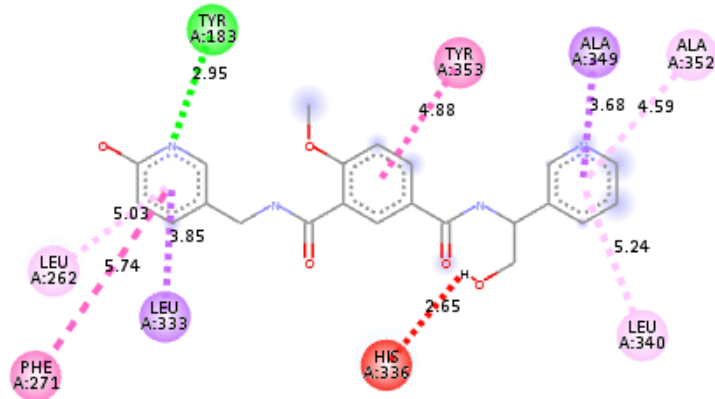
Şekil 13.4: Picotamide-6 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Interactions

■ Conventional Hydrogen Bond	■ Pi-Pi Stacked
■ Pi-Donor Hydrogen Bond	■ Amide-Pi Stacked
■ Pi-Sigma	■ Pi-Alkyl

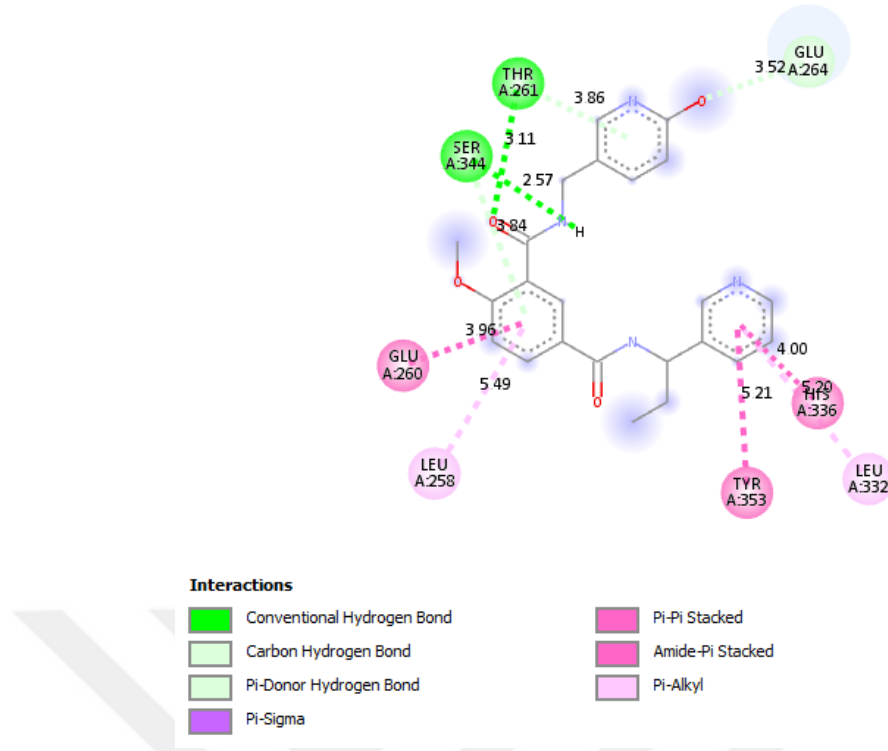
Şekil 13.5: Picotamide-8 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



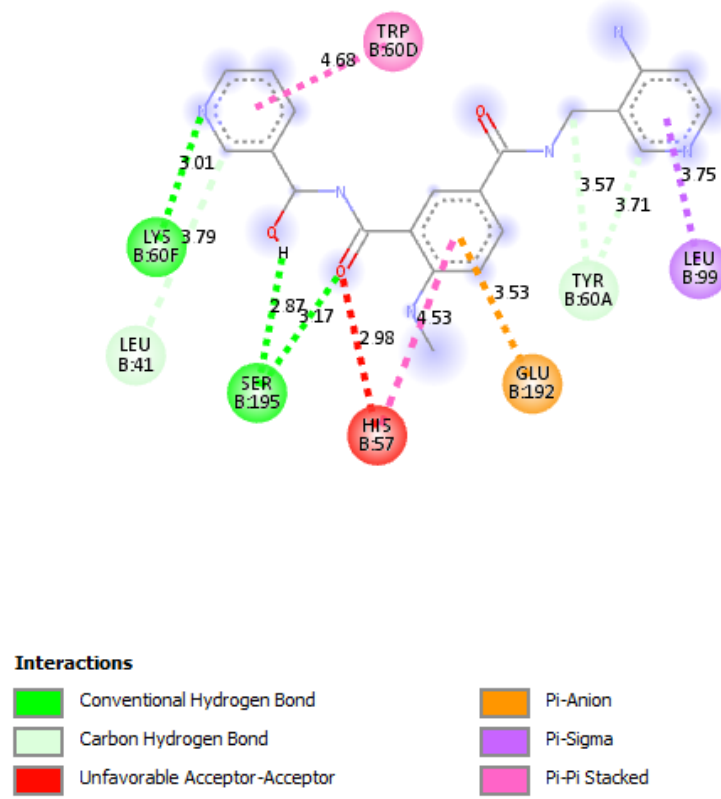
Interactions

■ Conventional Hydrogen Bond	■ Pi-Pi Stacked
■ Unfavorable Donor-Donor	■ Pi-Alkyl
■ Pi-Sigma	

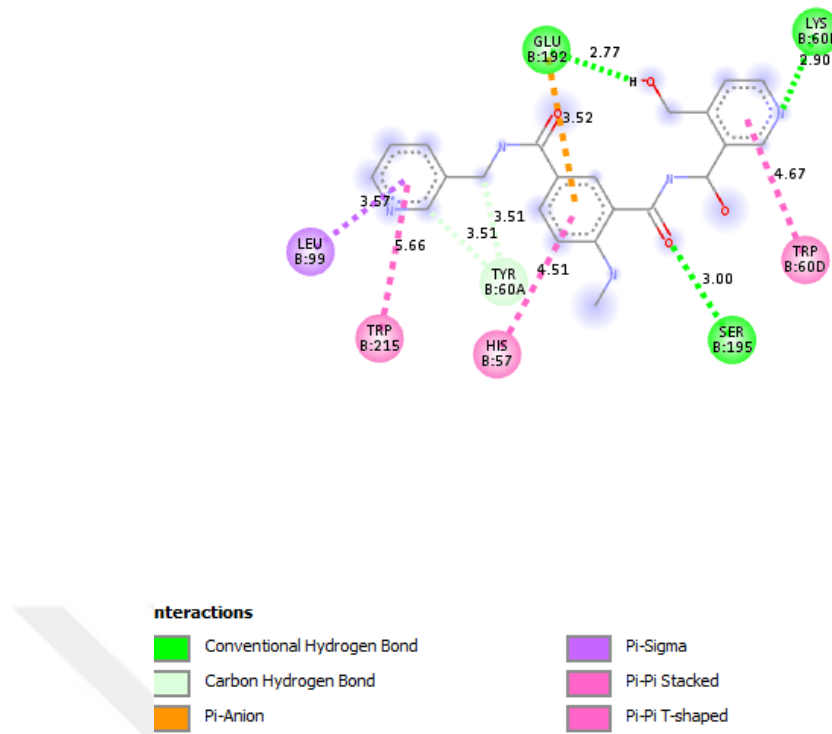
Şekil 13.6: Picotamide-9 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



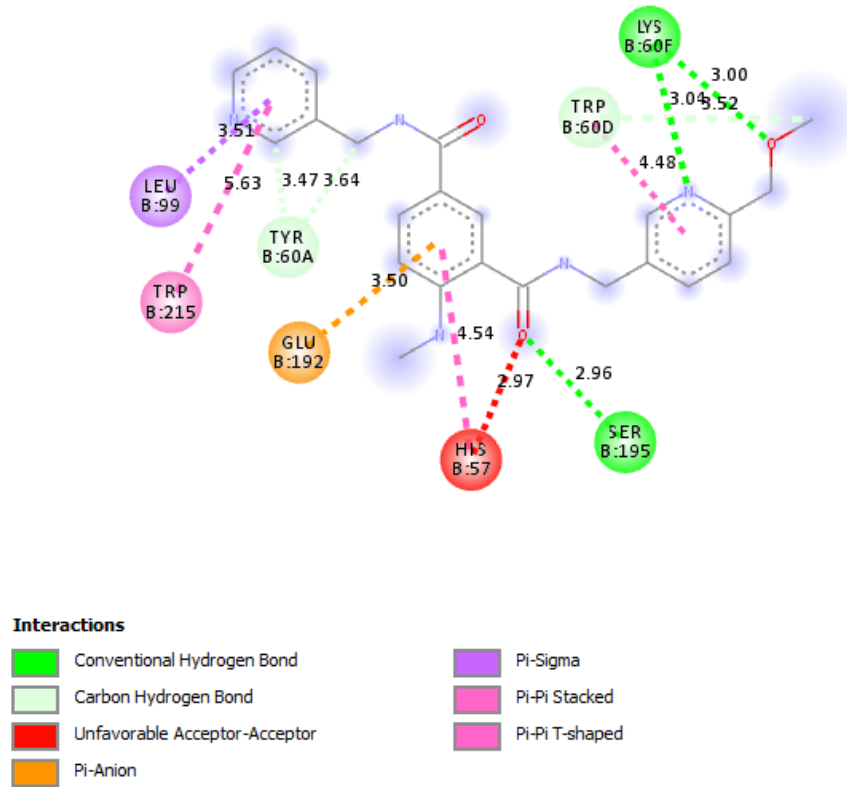
Şekil 13.7: Picotamide-13 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



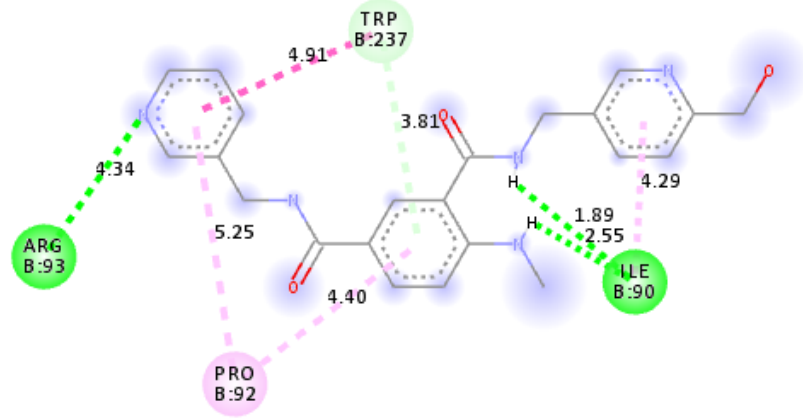
Şekil 13.8: Picotamide-6 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Şekil 13.9: Picotamide-13 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



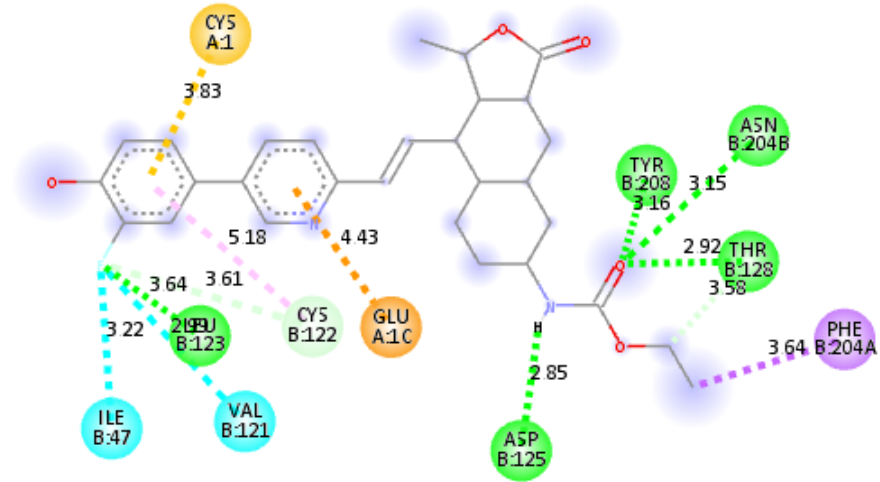
Şekil 13.10: Picotamide-18 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Interactions

■	Conventional Hydrogen Bond	■	Pi-Pi T-shaped
■	Pi-Donor Hydrogen Bond	■	Pi-Alkyl

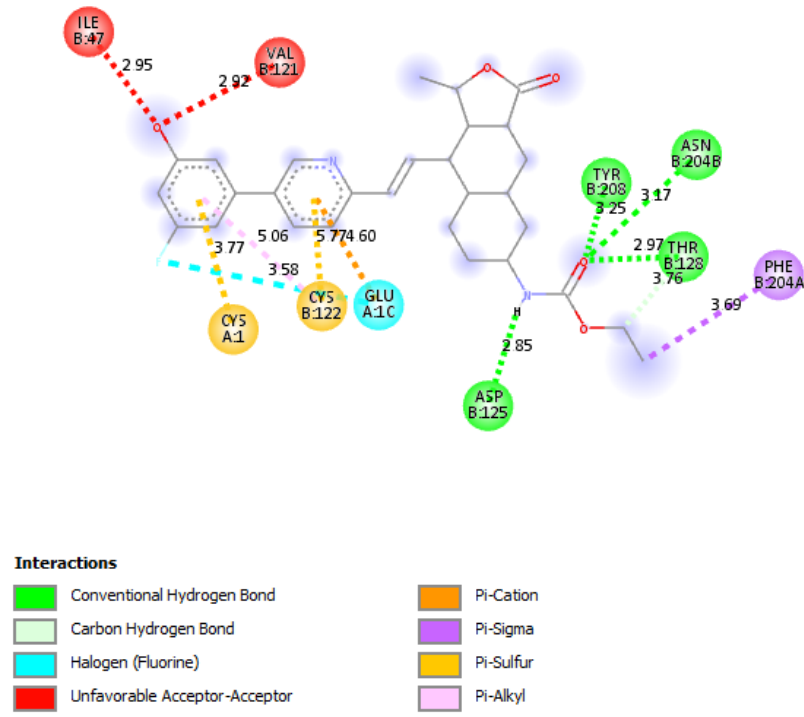
Şekil 13.11 : Picotamide-19 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



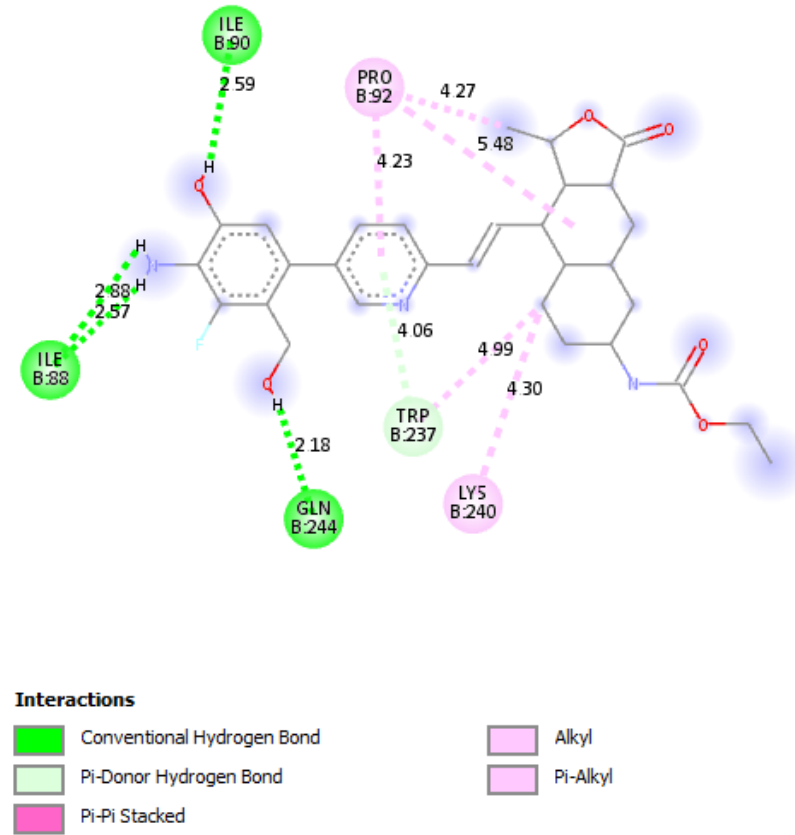
Interactions

■	Conventional Hydrogen Bond	■	Pi-Sigma
■	Carbon Hydrogen Bond	■	Pi-Sulfur
■	Halogen (Fluorine)	■	Pi-Alkyl
■	Pi-Cation		

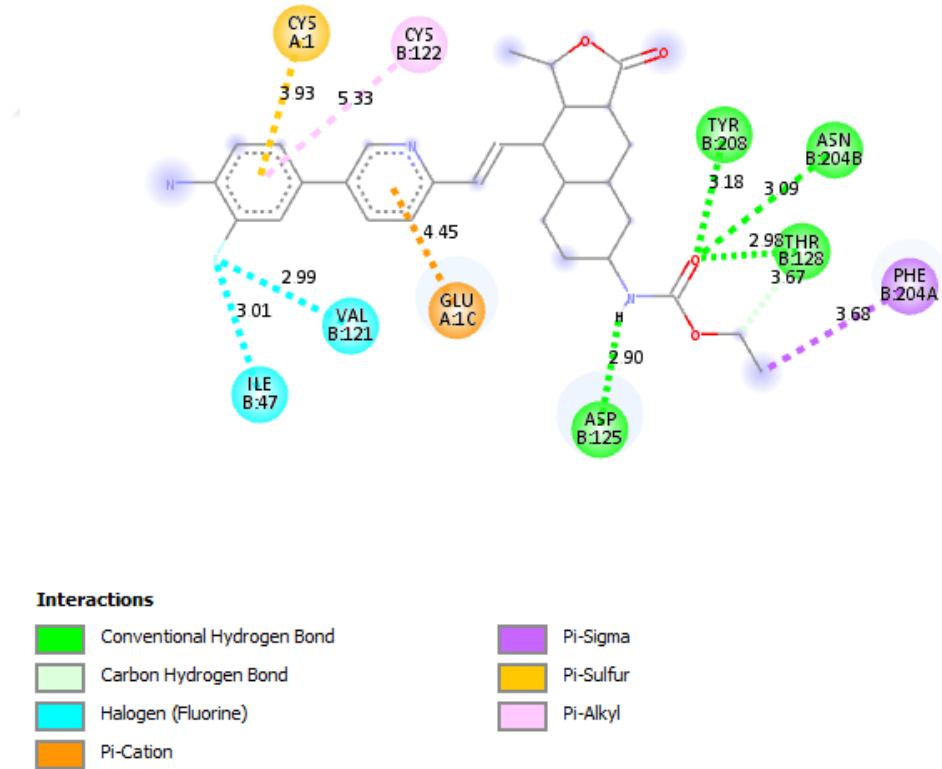
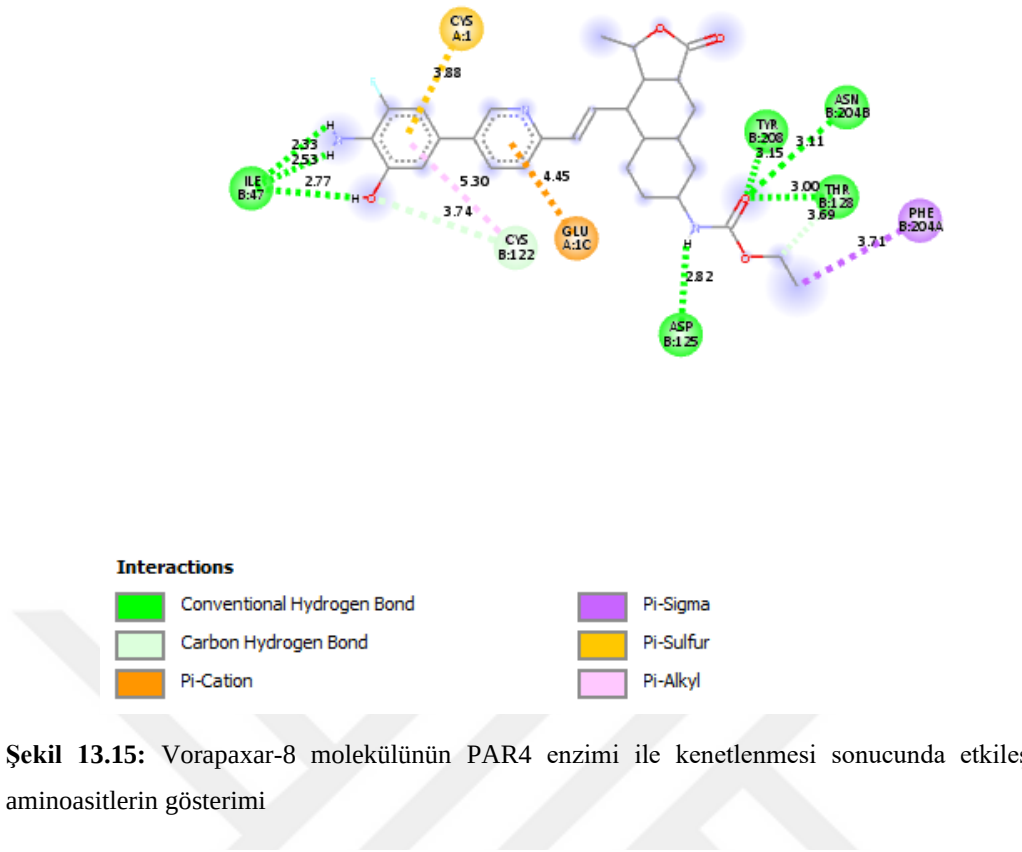
Şekil 13.12: Vorapaxar-2 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi

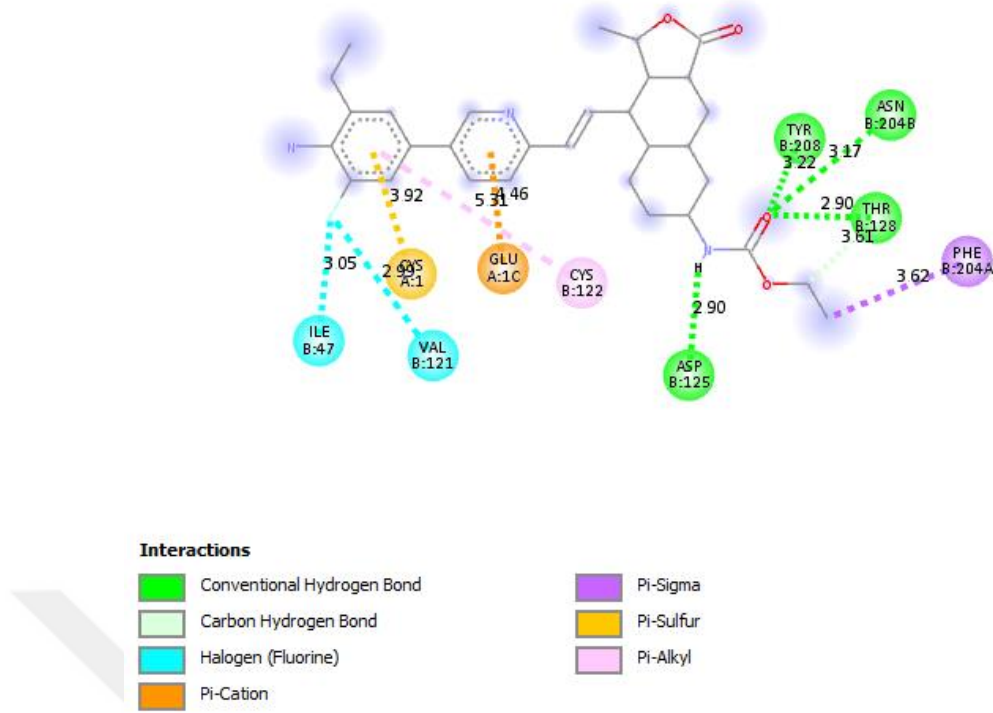


Şekil 13.13: Vorapaxar-3 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Şekil 13.14: Vorapaxar-6 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi

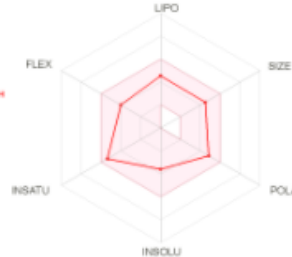
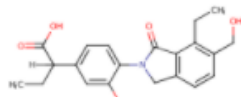




Şekil 13.17: Vorapaxar-18 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi

4.12.En İyi Bağlanma Enerjisine Sahip Moleküllerin ADME Özellikleri

PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucu İndobufen-9 molekülü ve PAR4 enzimi ile kenetlenmesi ile Vorapaxar-8 molekülünün özellikleri ADME kullanılarak tahmin edildi ve Şekil 14.1 ve Şekil 14.2’de gösterilmiştir.



SMILES CCC(c1ccc(c(c1)O)N1Cc2c(C1=O)c(CC)c(cc2)CO)C(=O)O

Physicochemical Properties

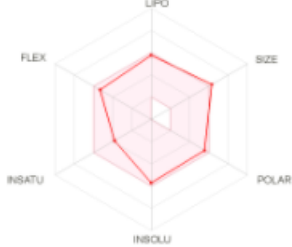
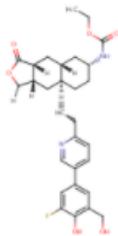
Formula	C ₂₁ H ₂₃ NO ₅
Molecular weight	389.41 g/mol
Num. heavy atoms	27
Num. arom. heavy atoms	12
Fraction Csp ³	0.33
Num. rotatable bonds	6
Num. H-bond acceptors	5
Num. H-bond donors	3
Molar Refractivity	105.62
TPSA	98.07 Å ²

Lipophilicity

Log P _{OW} (ILOGP)	2.65
Log P _{OW} (XLOGP3)	2.46
Log P _{OW} (WLOGP)	2.50
Log P _{OW} (MLOGP)	2.18
Log P _{OW} (SILICOS-IT)	3.52
Consensus Log P _{OW}	2.66

Water Solubility	
Log S (ESOL)	-3.81
Solubility	9.00e-02 mg/ml ; 2.44e-04 mol/l
Class	Soluble
Log S (Ali)	-4.16
Solubility	2.54e-02 mg/ml ; 6.88e-05 mol/l
Class	Moderately soluble
Log S (SILICOS-IT)	-4.90
Solubility	4.66e-03 mg/ml ; 1.26e-05 mol/l
Class	Moderately soluble
Pharmacokinetics	
GI absorption	High
BBB permeant	No
P-gp substrate	Yes
CYP1A2 inhibitor	No
CYP2C19 inhibitor	No
CYP2C9 inhibitor	No
CYP2D6 inhibitor	Yes
CYP3A4 inhibitor	No
Log K _p (skin permeation)	-8.81 cm/s
Druglikeness	
Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	Yes
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	Yes
Bioavailability Score	0.56
Medicinal Chemistry	
PAINS	0 alert
Brenk	0 alert
Leadlikeness	No; 1 violation: MW>350
Synthetic accessibility	3.19

Şekil 14.1: PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucu İndobufen-9 molekülünün ADME özellikleri



SMILES CCOC(=O)N[C@@H](C1CC[C@@H]2[C@@H](C1)C[C@@H]1[C@@H](C2)COC1=O)[H]=CCc1ccc(cn1)c1cc(F)c(c1)CO)O

Physicochemical Properties

Formula	C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₆
Molecular weight	526.60 g/mol
Num. heavy atoms	38
Num. arom. heavy atoms	12
Fraction Csp ³	0.52
Num. rotatable bonds	8
Num. H-bond acceptors	8
Num. H-bond donors	3
Molar Refractivity	142.45
TPSA	117.98 Å ²

Lipophilicity

Log P _{OW} (ILOGP)	0.00
Log P _{OW} (XLOGP3)	4.62
Log P _{OW} (WLOGP)	4.35
Log P _{OW} (MLOGP)	2.81
Log P _{OW} (SILICOS-IT)	4.51
Consensus Log P _{OW}	3.26

Water Solubility	
Log S (ESOL)	-5.72
Solubility	1.00e-03 mg/ml ; 1.90e-06 mol/l
Class	Moderately soluble
Log S (Ali)	-6.82
Solubility	7.92e-05 mg/ml ; 1.50e-07 mol/l
Class	Poorly soluble
Log S (SILICOS-IT)	-7.01
Solubility	5.11e-05 mg/ml ; 9.71e-08 mol/l
Class	Poorly soluble
Pharmacokinetics	
GI absorption	High
BBB permeant	No
P-gp substrate	Yes
CYP1A2 inhibitor	No
CYP2C19 inhibitor	No
CYP2C9 inhibitor	No
CYP2D6 inhibitor	No
CYP3A4 inhibitor	Yes
Log K _p (skin permeation)	-6.23 cm/s
Druglikeness	
Lipinski	Yes; 1 violation: MW>500
Ghose	No; 3 violations: MW>480, MR>130, #atoms>70
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	Yes
Bioavailability Score	0.55
Medicinal Chemistry	
PAINS	0 alert
Brenk	1 alert: more_than_2_esters
Leadlikeness	No; 3 violations: MW>350, Rotors>7, XLOGP3>3.5
Synthetic accessibility	5.12

Şekil 14.2: PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucu Vorapaxar-8 molekülünün ADME özellikleri

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, ilk aşamasında, Spartan'14 programında Trombosit agregasyon inhibitörleri heparin hariç moleküller konformelerini yapmak için Semi-Empirical/AM1 metodu uygulanarak incelenmiştir. Uygulanan konformelerin en kararlı durumunda olan moleküller DFT/B3YLP/6-31+G* metodu ile optimize edilmiş ve elde edilen parametrelerin MRL analizi yapılmıştır. Protein Data Bank'tan PAR1 enzimine ait X-ray kristal yapısı 3VW7 kodlu yapı, PAR4 enzimine ait X-ray kristal yapısı 3QDZ kodlu yapı pdb formatında elde edilmiştir. Moleküller afinite değerleri cmd programı ile hesaplanıp, elde edilen yapılar Discovery Studio Visualer programı kullanarak içindeki aminoasit ligand etkileşimleri gösterilmiştir.

MLR analizinde; PAR1 enzimi için Tablo 3'te görüldüğü üzere R , R^2 ve ayarlı R 0,99' dur. Bu değer 1' e ne kadar yaklaştığımızı göstererek elde edilen verilerin ve regresyon analizinin istatistiksel olarak anlamlı kıldığını ifade eder. PAR1 için regresyon analizi sonucunda incelenen 5 parametrenin afiniteye etkisi Tablo 4' de gösterilmiştir. Tablodaki dipol moment ve logp afinite ile doğru orantılı yani afinite değerini yükseltirken; polarizability, hacim ve ağırlık ters orantılı olarak afiniteyi düşürdüğü gözlenmiştir.

PAR4 enzimi için Tablo 5'e baktığımızda R^2 0,87'dir. Regresyon analizinin istatistiksel olarak doğruluğuna yaklaşılmıştır. PAR4 enzimi için Tablo 6'da 5 parametrenin afinite değerleri ile ilişkisi, dipol moment ve logp ile doğru orantılı olurken; polarizability, hacim ve dipol moment ile ters orantılı olarak afinitenin düşüşü gözlenmiştir.

Türev moleküllerin analizine bakıldığında PAR1 enzimi için R^2 0,99 olduğu için iyi bir R^2 değeridir. PAR4 enzimi için Tablo 21' de R^2 değeri 0,92'dir. Yeniden yapılandığımız moleküllerin kenetlenme için daha iyi sonuç vererek afinite değerlerinin yükseldiği gözlenmiştir.

Çalışılan moleküllerden, PAR1 enzimi için 3VW7 PDB ID kodlu protein yapısı doking sonucunda afinite değerleri indobufen ve picotamide moleküllerinin afiniteleri - 9,0 kcal/mol bulunmuştur. PAR4 enzimi için 3QDZ PDB ID kodlu protein yapısı doking

sonucunda afinite değerleri picotamide ve vorapaxar moleküllerinin afiniteleri sırasıyla -8,2 kcal/mol ve -8,6 kcal/mol bulunmuştur.

PAR1 enzimi için 3VW7 PDB ID kodlu protein yapısı ile doking yapılan indobufen molekülüne ilk önce R3 ucuna OH fonksiyonel grubu takılarak afinitesinin yükseldiği gözlenmiştir. Daha sonra R1 ucuna hidrofilik CH₂OH ve R2 ucuna CH₂CH₃ fonksiyonel grup takılarak molekülün afinitesi -9,0 kcal/mol' den -9,9 kcal/mol'e yükselterek İndobufen-9 elde edilmiştir.

Yine aynı PAR1 enzimi için 3VW7 PDB ID kodlu protein yapısı doking yapılan picotamide molekülüne ilk önce R1 ucuna OH ve R2 ucuna NH₂ fonksiyonel grubu takılarak afinite değeri -9,00 kcal/mol'den -9,40kcal/mol' e yükselterek Picotamide-9 elde edilmiştir. R2 ucu NH₂ fonksiyonel grubu ile sabit tutularak R1 ucuna hidrofilik ve lipofilik fonksiyonel gruplar takılarak afinitenin anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir. Bu durumda R3 ucuna takılan OH ve NH₂ afiniteyi düşürerek olumsuz sonuçlar göstermiştir.

PAR4 enzimi için 3QDZ PDB ID kodlu protein yapısı ile doking yapılan picotamide molekülüne R1 ucuna NH₂ ve R2 ucuna OH fonksiyonel grup eklenerek afinite değeri -8,20 kcal/mol'den -8,80 kcal/mol' e yükselterek Picotamide-6 elde edilmiştir. Bu durumda R3 ucuna ve R4 ucuna hidrofilik ve lipofilik gruplar eklenerek afinite değerinin düştüğü gözlenmiştir. Aynı moleküle R2 ucuna OH, R3 ucuna CH₂OH takılarak afinitenin anlamlı şekilde yükseldiği gözlenerek R4 ucuna lipofilik ve hidrofilik grupları takarak afinite değerinin düştüğü gözlenmiştir. R4 ucuna tek başına CH₂OH VE CH₂OCH₃ grupları takılarak anlamlı afinite artışı gözlenmiştir.

Yine aynı PAR4 enzimi için 3QDZ PDB ID kodlu protein yapısı ile doking yapılan vorapaxar molekülüne R2 ucuna NH₂, R3 ucuna OH takılarak afinite değeri -8,60 kcal/mol' den -9,10 kcal/mol' e yükselterek vorapaxar-8 elde edilmiştir. Bu durumda R1 ucuna CH₂OH takılarak afinite azalmış olsa da vorapaxar molekülden afinitesi yüksektir. Bakılan kombinasyonlarda R2 ucuna takılan NH₂, vorapaxar molekülü için afinite yükselten fonksiyonel grup ve bağlanma bölgesi olduğu gözlenmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PAR1 enzimi için 3VW7 PDB ID kodlu protein yapısı ile indobufen molekülünün arasındaki docking çalışmasında molekülün yeniden yapılandırıldığı İndobufen-9 formundan elde edilen değer bağlanmayı -9,0 kcal/mol'den -9,9 kcal/mol'e düşürmüştür.

PAR4 enzimi için 3QDZ PDB ID kodlu protein yapısı ile vorapaxar molekülünün arasındaki doking çalışmasında molekülün yeniden yapılandırıldığı Voraxapar-8 formundan elde edilen değer bağlanmayı -8,6 kcal/mol'den -9,1 kcal/mol'e düşürmüştür. Ayrıca, tasarlanan moleküller üzerinde yapılan ADME çalışması, iyi bir farmakokinetik profil göstermiştir.

Bu tez çalışması ile PAR1 ve PAR4 enzimleri için daha iyi bağlanma enerjisine sahip olabilecek iki adet aday molekül tespit edilmiştir. Devamındaki çalışmalarda bu yapıların deneysel olarak incelenmesi önerilmektedir.

7.KAYNAKLAR

Akgün, H., Balkan , A., Bilgin, A. A., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S., . . . Tozkoparan, B. (2004). Farmasötik Kimya. Hacettepe Üniversitesi Yayınları.

Austin, K. M., Covic, L., & Kulopulos, A. (2013). Matrix metalloproteases and PAR1 activation. *Blood*(121 (3)), 431-439. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-355958>

Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu., Hadzi, D. and Blazic, B.J., 1987.

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. Elsevier, Amsterdam, 10, 43-48.

BIOVIA. <https://www.3dsbiovia.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/visualization-download.php>

Camerer, E., Huang, W., & Coughlin, S. R. (2000). Tissue factor- and factor X-dependent activation of protease-activated receptor 2 by factor VIIa. *PNAS*(97 (10)), 5255-5260. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.10.5255>

Computational Chemistry, David Young, Wiley-Interscience, 2001. Appendix A. A. 1.6 pg 330, Spartan

Coughlin, S. R. (2005). Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(8), 1800-1814. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01377.x>

Culclasure, T. F., Bray, V. J., & Hasbergen, J. A. (1994). The Significance of Hematuria in the Anticoagulated Patient. *Arch Intern Med*, 649-652. doi:10.1001/archinte.1994.00420060075008

Daina, A., Michielin, O. & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports* 7 <https://doi.org/10.1038/srep42717>

Fabien Schmidlin, N. W. (2001). *Current Opinion in Pharmacology*. Elsevier.
[https://doi.org/10.1016/S1471-4892\(01\)00099-6](https://doi.org/10.1016/S1471-4892(01)00099-6)

Hollenberg, M. D., & Compton, S. J. (2002). *Pharmacological Reviews* (54 (2) b.).
<https://doi.org/10.1124/pr.54.2.203>

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

Junge, C. E., Lee, C. J., Hubbard, K. B., Zhang, Z., Olson, J. J., Hepler, J. R., . . . Traynelis, S. F. (2004, July). Protease-activated receptor-1 in human brain: localization and functional expression in astrocytes. *Experimental Neurology*, 188(1), 94-103.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.02.018>

Kumar , S., & Kumar, S. (2019). Chapter 6 - Molecular Docking: A Structure-Based Approach for Drug Repurposing. In *Silico Drug Design* (s. 161-189).
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816125-8.00006-7>

Malito, E., Faleri, A., Surdo, P. L., Veggi, D., Maruggi, G., Grassi, E., . . . Massignani, V. (2013, February 26). Defining a protective epitope on factor H binding protein, a key meningococcal virulence factor and vaccine antigen. *PNAS*, 110(9).
<https://doi.org/10.1073/pnas.1222845110>

Nakanishi-Matsui, M., Zheng, Y.-W., Sulciner, D. J., Weiss, E. J., Ludeman, M. J., & Coughlin, S. R. (2000). PAR3 is a cofactor for PAR4 activation by thrombin. *Nature*(404), 609-613.

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

Ossosvskaya, V. S., & Bunnett, N. W. (2004, April). Protease-Activated Receptors: Contribution to Physiology and Disease. *Physiological Reviews*, 84(2).
<https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2003>

Payzin, S. (2006). Antitrombotikler (Antitrombin tedavisi). *Anadolu Kardiyol Derg*(6 Özel Sayı 1), 20-24.

Rizvi, S. D., Shakil, S., & Haneef, M. (2013, September 23). A simple click by click protocol to perform docking: AutoDock 4.2 made easy for non-bioinformaticians. EXCLI Journal, 12. EXCLI Journal.

Spartan 14, Wavefunction Inc. Irvine CA, USA, 2014

Selwyn, A. P. (2003). Prothrombotic and antithrombotic pathways in acute coronary syndromes. The American Journal of Cardiology(91(12A):3H-11H). doi:10.1016/s0002-9149(03)00428-4

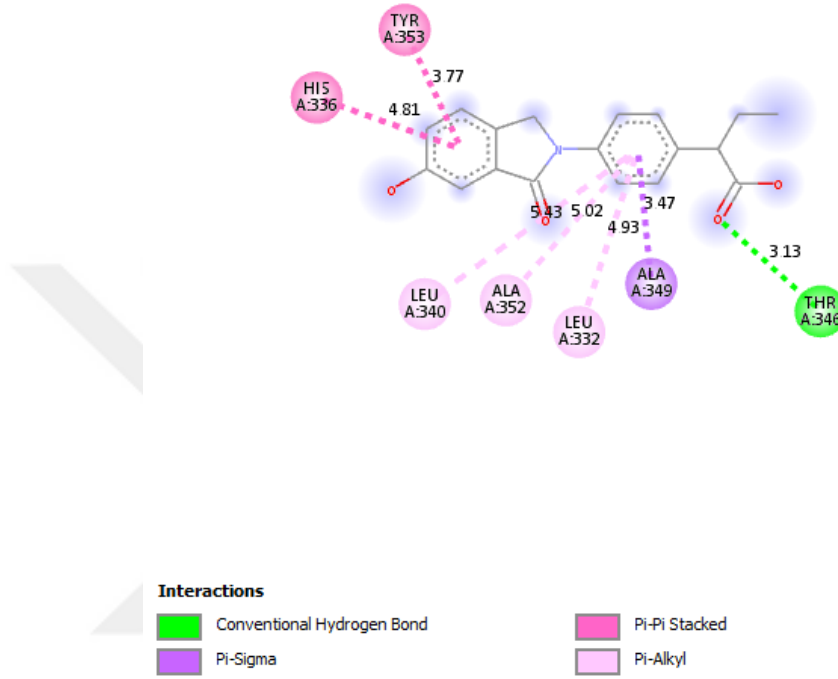
Şener, E.A. ve Yalçın, İ., 2003. Farmasötik/Medisinal Kimya'da İlaç Etken Madde Tasarım Yöntemleri-I, Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizleri (QSAR). Eczacılık Fakültesi yayınları, Ankara, No:86, ISBN 975-482-585-8, 323 s., 57.

Töbü, M. (2009). Antikoagülan Tedavi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 78-84.

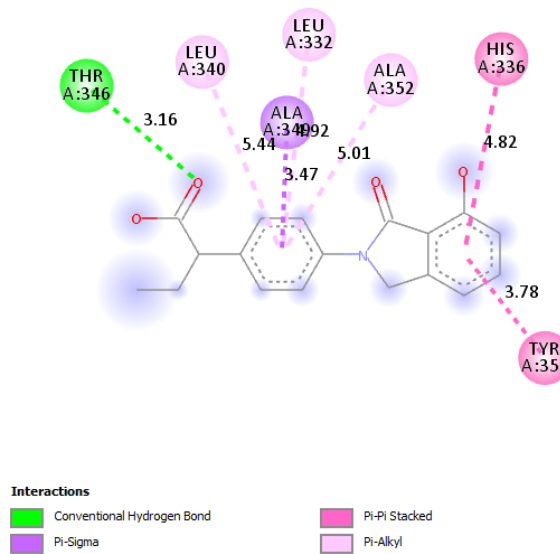
Zhang, C., Srinivasan, Y., Arlow, D. H., Jose Fung, J., Palmer, D., Zheng, Y., . . . Kobilka, B. K. (2012, December 20). High-resolution crystal structure of human protease-activated receptor 1. *Nature*, 492(7429), 387-392. doi:10.1038/nature11701

EKLER

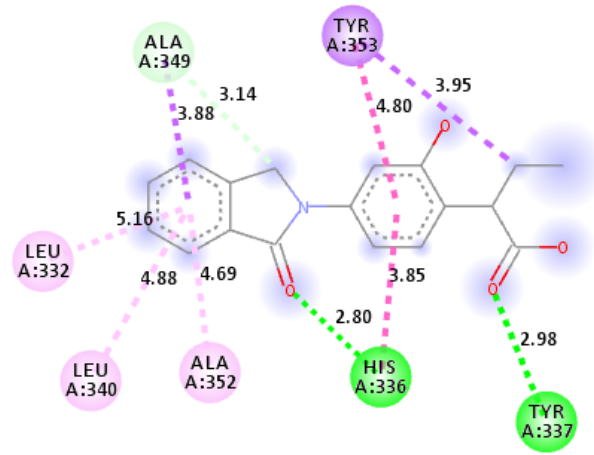
Ek 1. Diğer Türev Moleküllerin PAR1 ve PAR4 Enzimleri İçin Enzim Ligand Etkileşimlerinin İncelenmesi



Ek1. Şekil 1.1: İndobufen-1 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



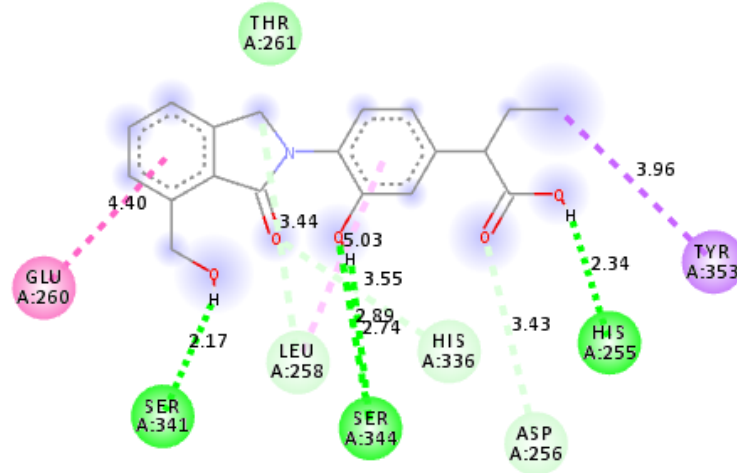
Ek1. Şekil 1.2: İndobufen-2 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Interactions

—	Conventional Hydrogen Bond	—	Pi-Pi Stacked
—	Carbon Hydrogen Bond	—	Pi-Alkyl
—	Pi-Sigma		

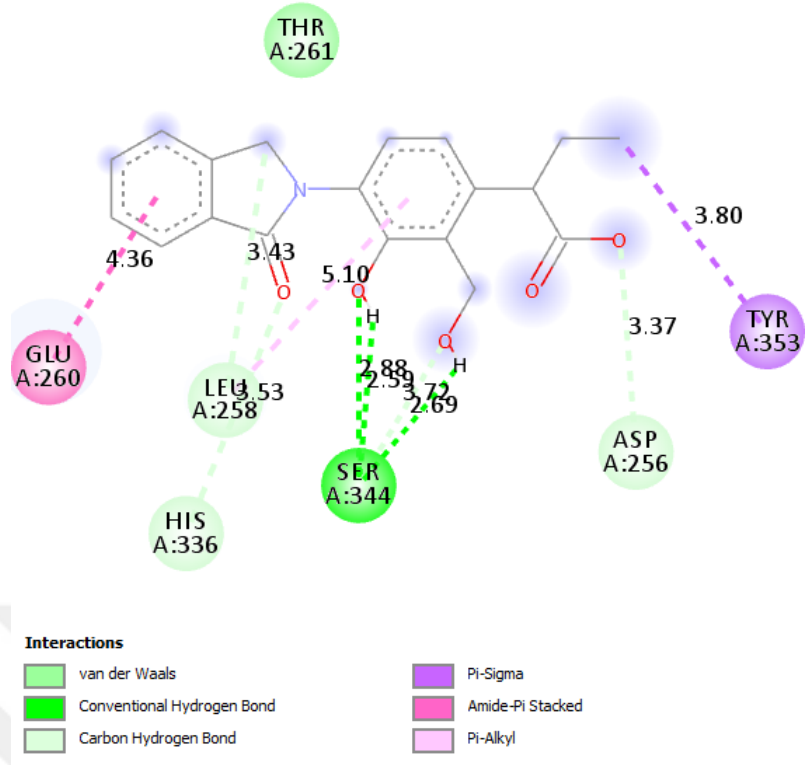
Ek1. Şekil 1.3: İndobufen-4 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



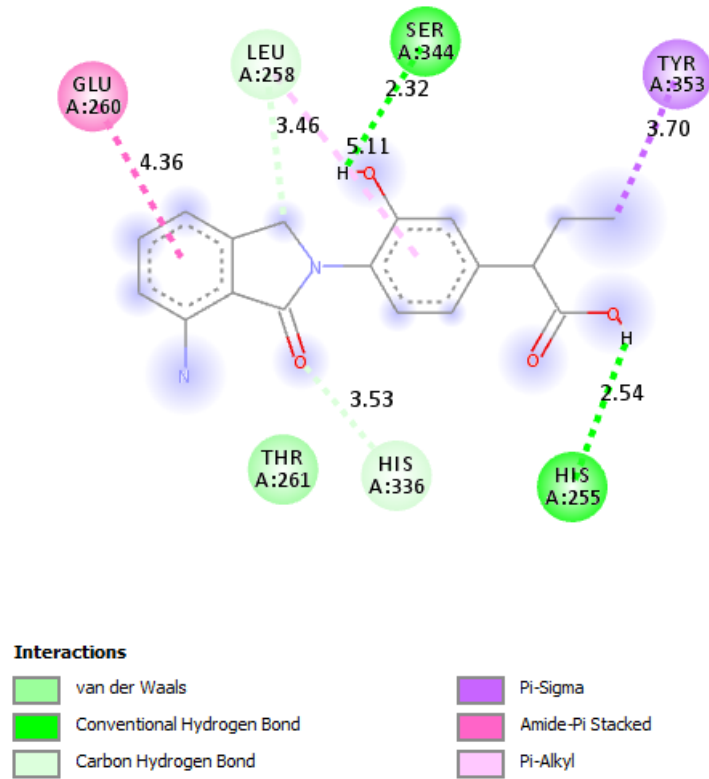
Interactions

—	van der Waals	—	Pi-Sigma
—	Conventional Hydrogen Bond	—	Amide-Pi Stacked
—	Carbon Hydrogen Bond	—	Pi-Alkyl

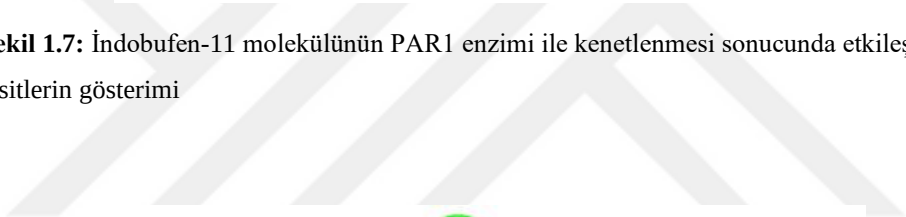
Ek1. Şekil 1.4: İndobufen-6 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



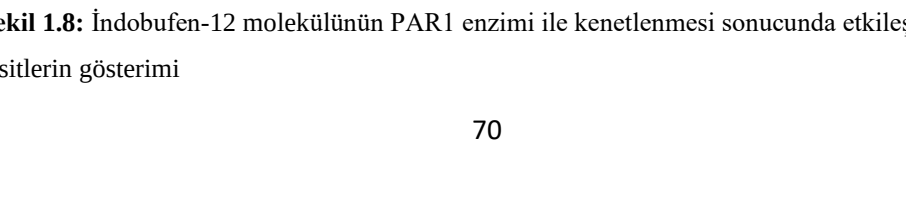
Ek1. Şekil 1.5: İndobufen-7 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



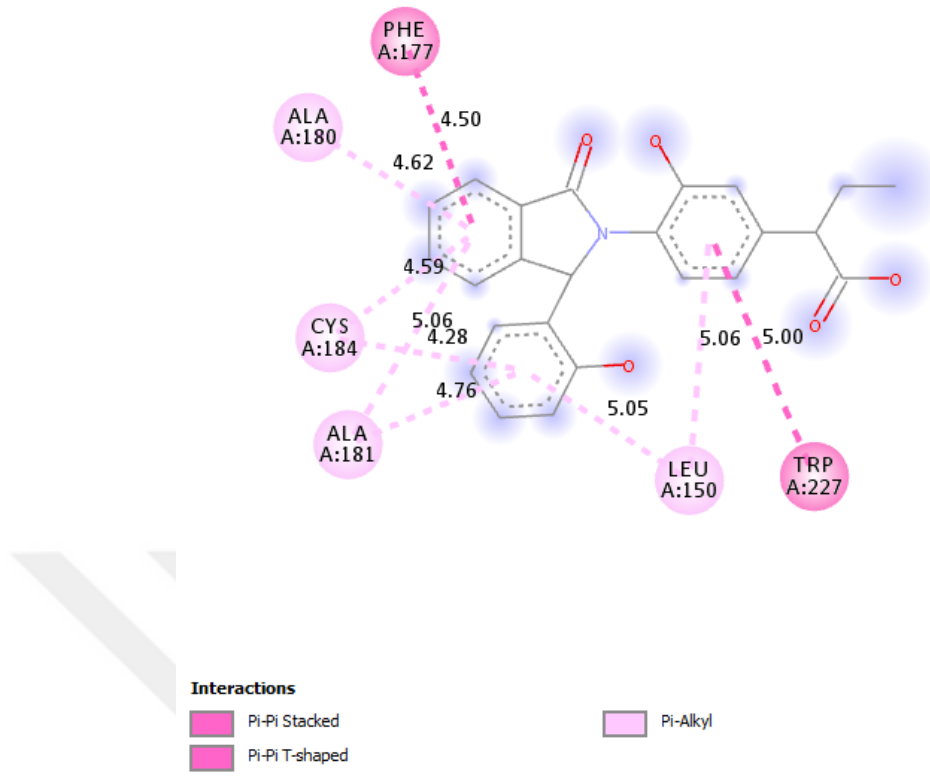
Ek1. Şekil 1.6: İndobufen-10 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



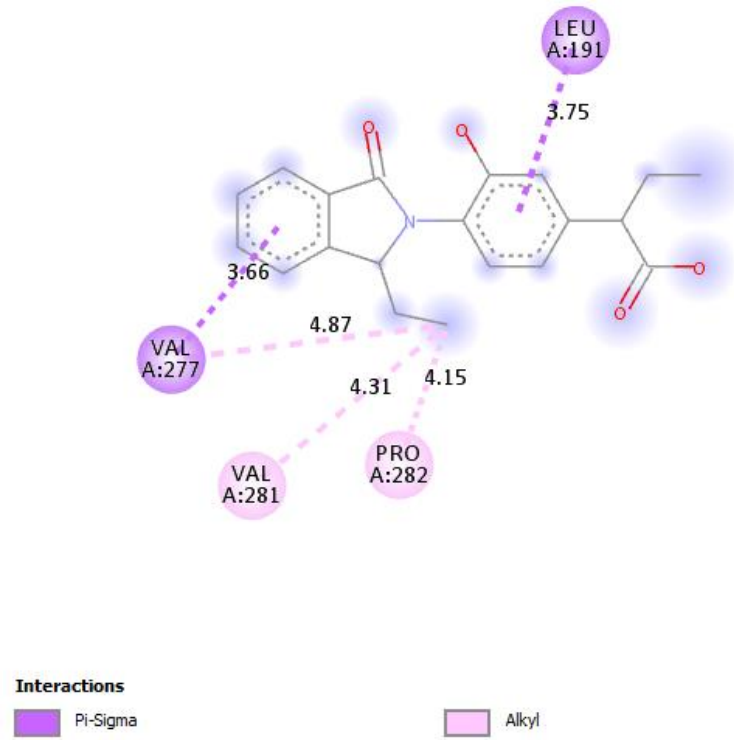
Şekil 1.7: İndobufen-11 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşim bölgelerinin gösterimi



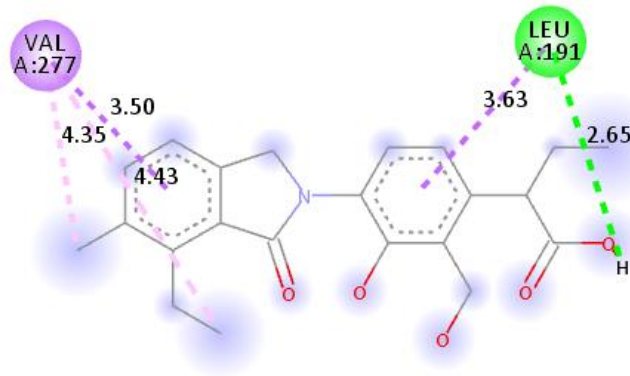
Ekil 1.8: İndobufen-12 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşim bölgelerinin gösterimi



Ek1. Şekil 1.9: İndobufen-13 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Ek1. Şekil 1.10: İndobufen-14 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi

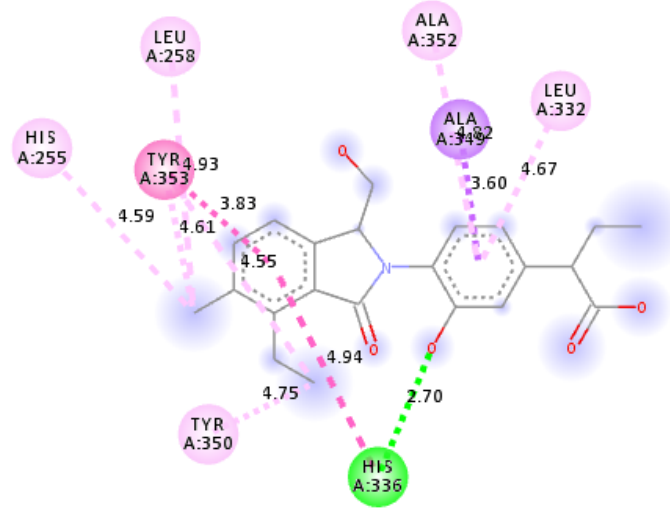


Interactions

- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma

■ Alkyl

Ek1. Şekil 1.11: İndobufen-15 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



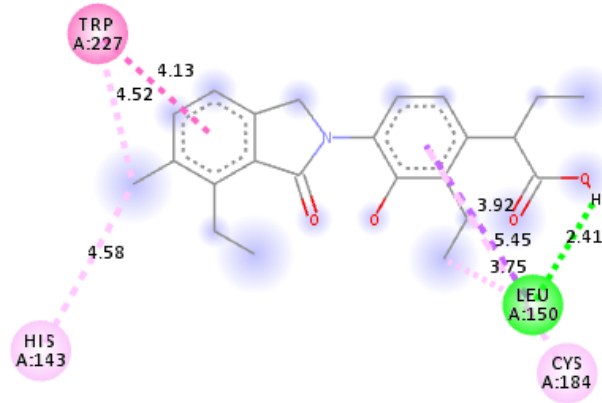
Interactions

- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Pi Stacked

■ Alkyl

■ Pi-Alkyl

Ek1. Şekil 1.12: İndobufen-16 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi

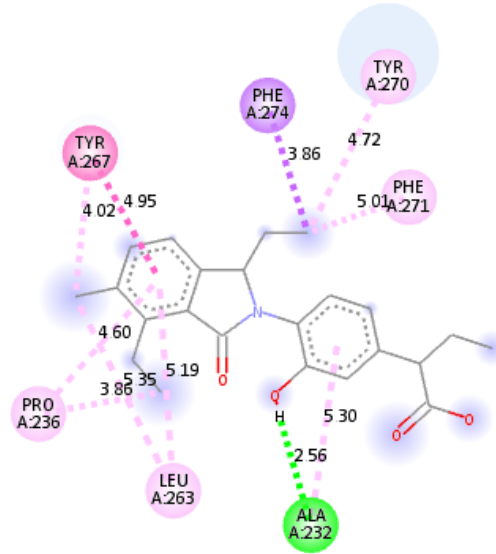


Interactions

- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Pi Stacked

- Alkyl
- Pi-Alkyl

Ek1. Şekil 1.13: İndobufen-17 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi

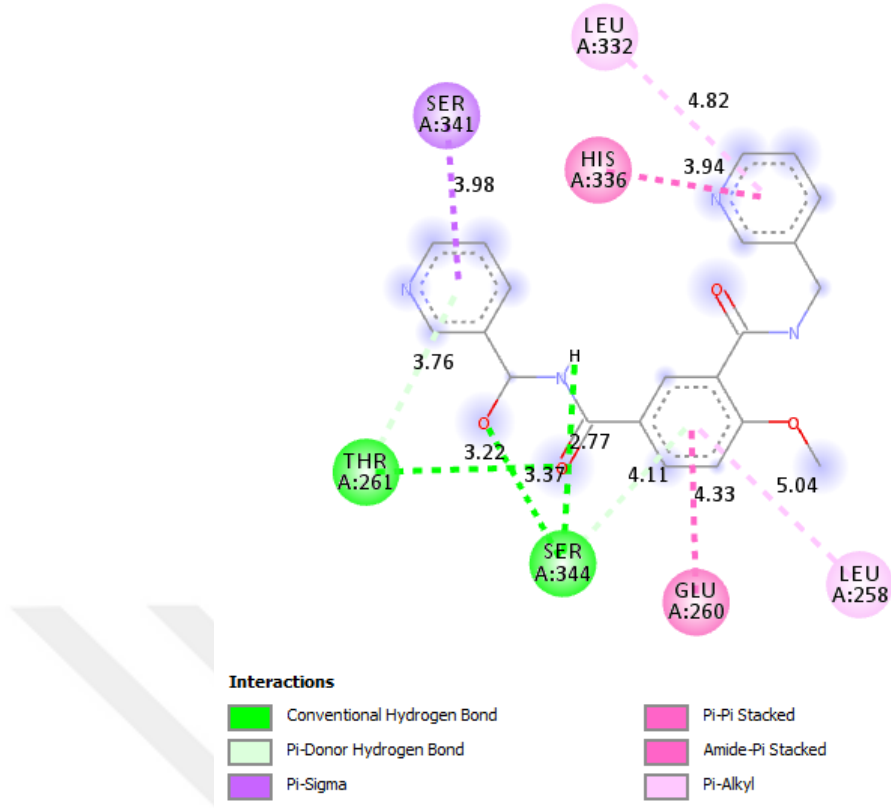


Interactions

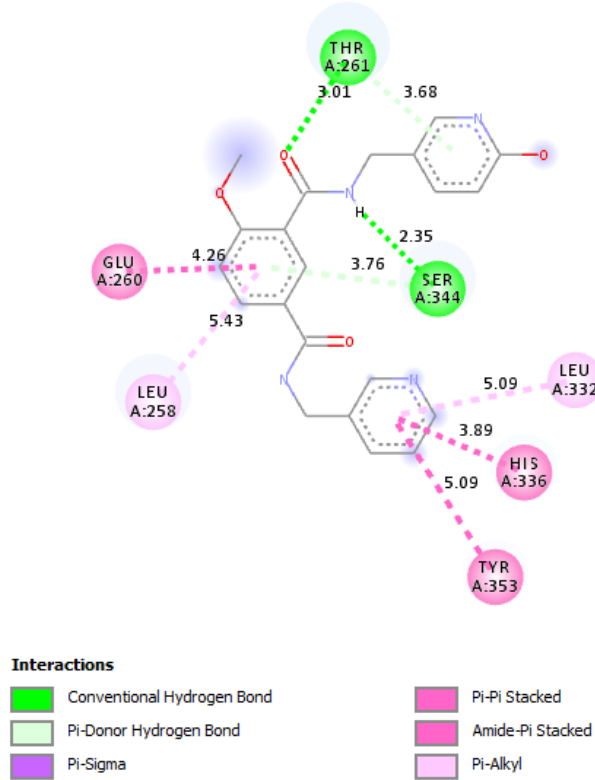
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Pi Stacked

- Alkyl
- Pi-Alkyl

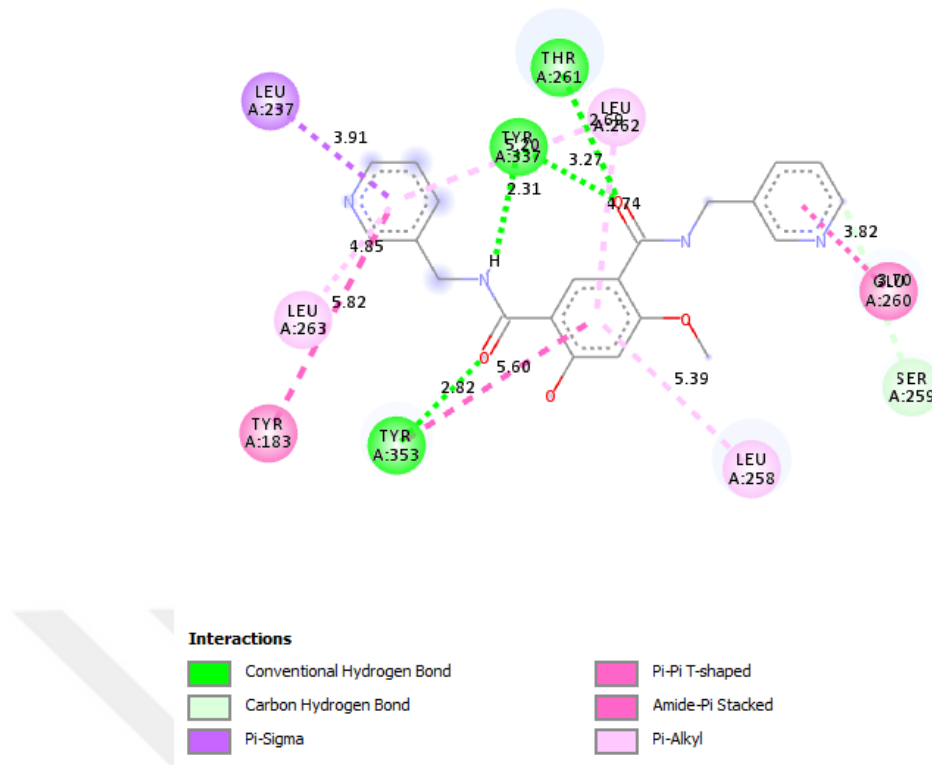
Ek1. Şekil 1.14: İndobufen-18 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



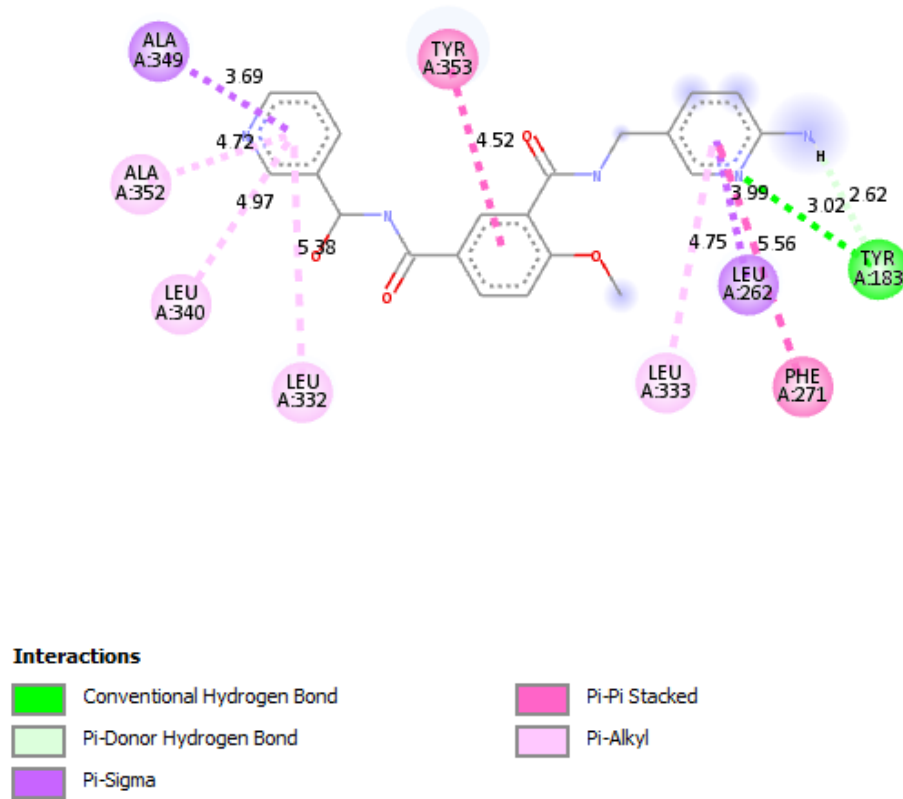
Ek1. Şekil 1.15: Picotamide-1 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



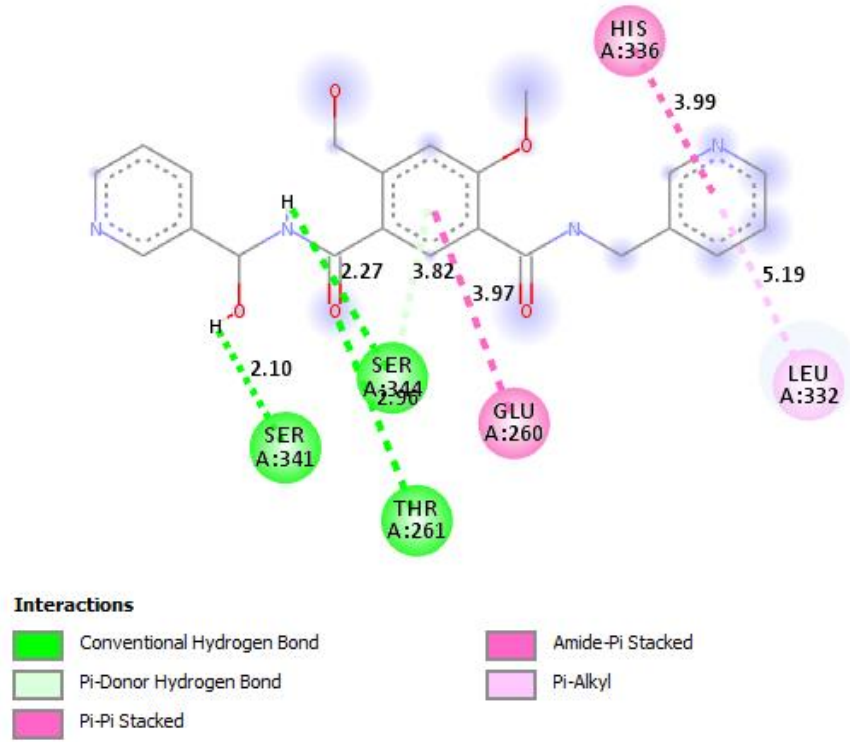
Ek1. Şekil 1.16: Picotamide-2 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



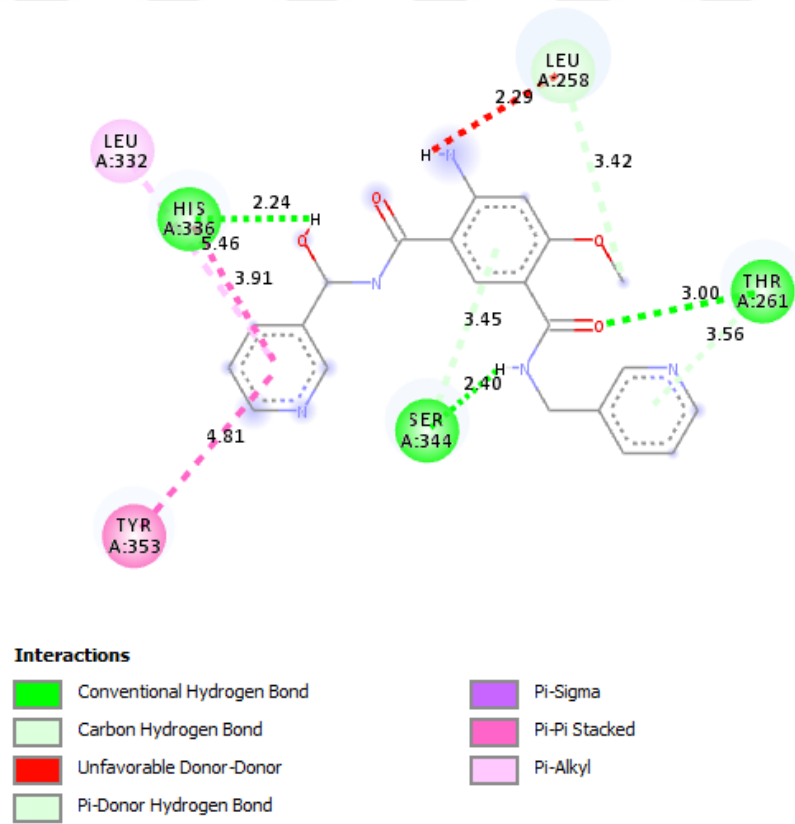
Ek1. Şekil 1.17: Picotamide-3 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



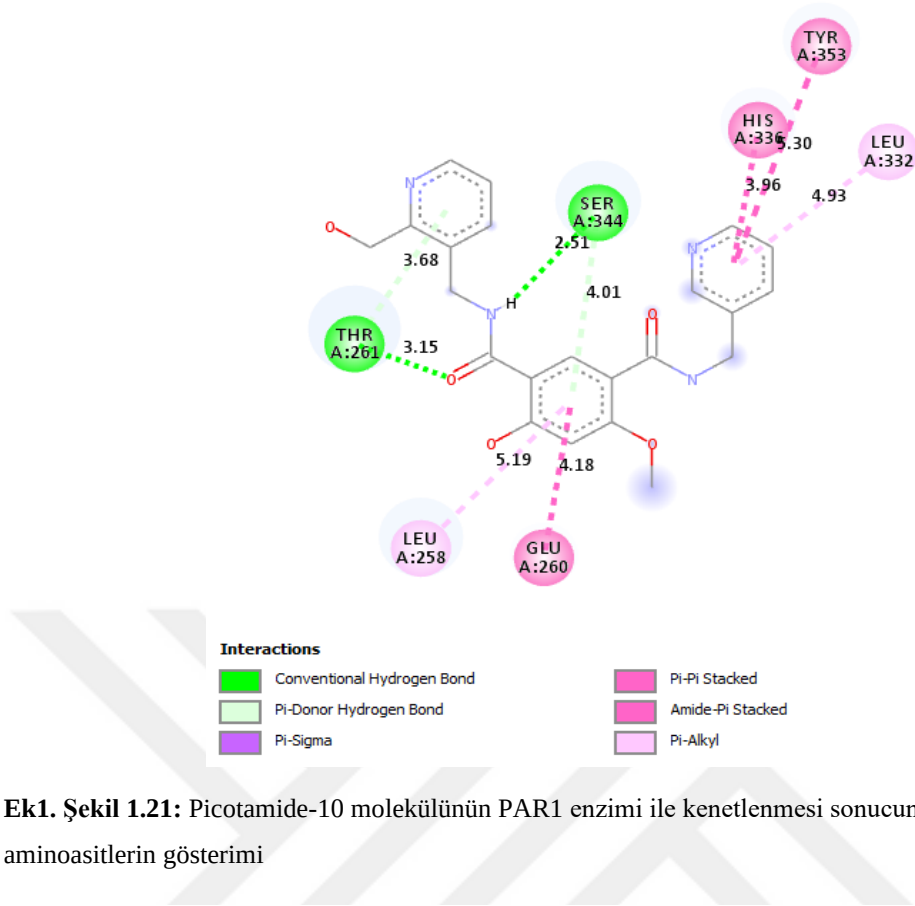
Ek1. Şekil 1.18: Picotamide-4 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



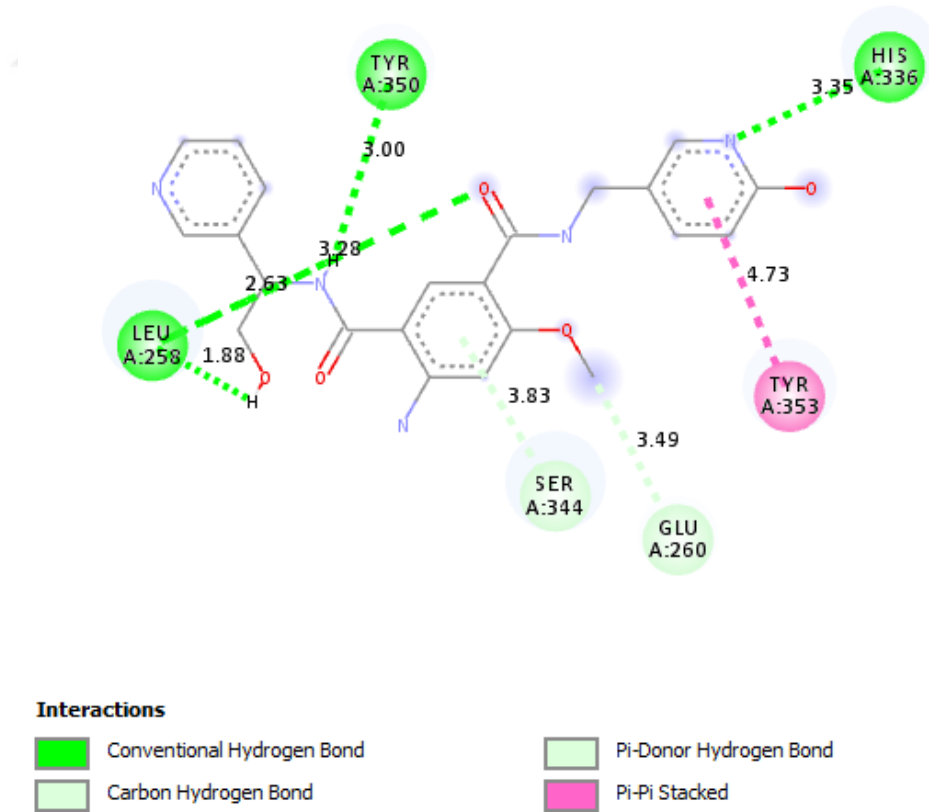
Ek1. Şekil 1.19: Picotamide-5 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



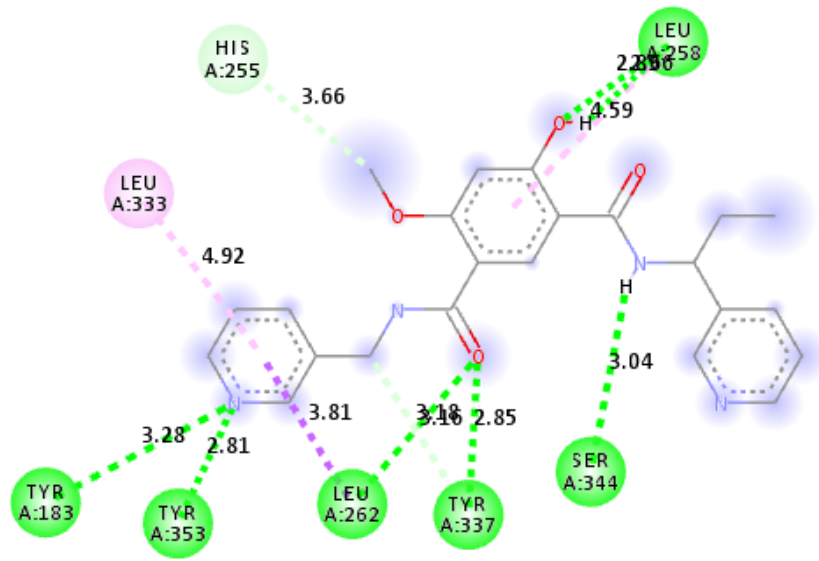
Ek1. Şekil 1.20: Picotamide-7 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Ek1. Şekil 1.21: Picotamide-10 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



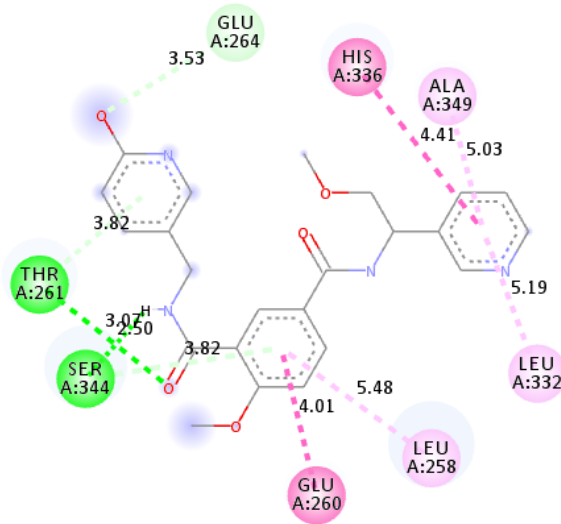
Ek1. Şekil 1.22: Picotamide-11 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Interactions

—	Conventional Hydrogen Bond	—	Pi-Sigma
—	Carbon Hydrogen Bond	—	Pi-Alkyl

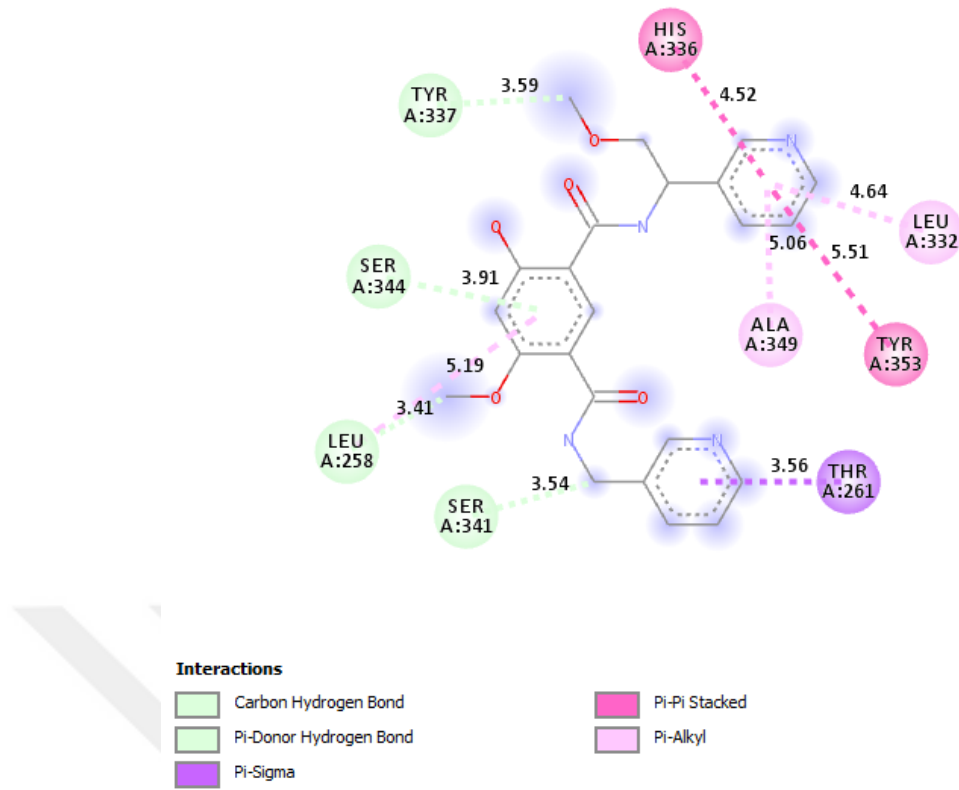
Ek1. Şekil 1.23: Picotamide-12 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



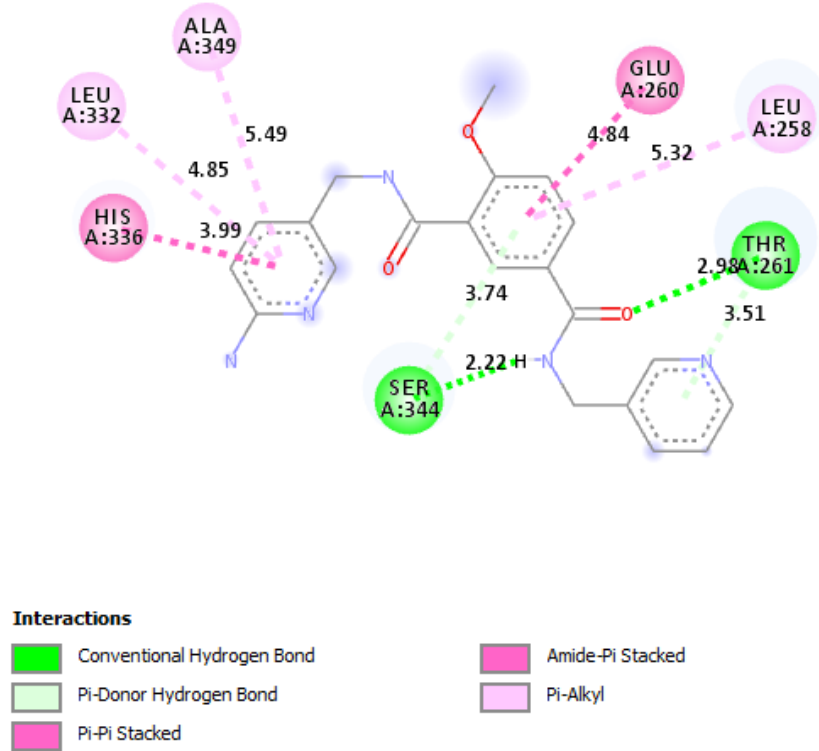
Interactions

—	Conventional Hydrogen Bond	—	Pi-Pi Stacked
—	Carbon Hydrogen Bond	—	Amide-Pi Stacked
—	Pi-Donor Hydrogen Bond	—	Pi-Alkyl
—	Pi-Sigma		

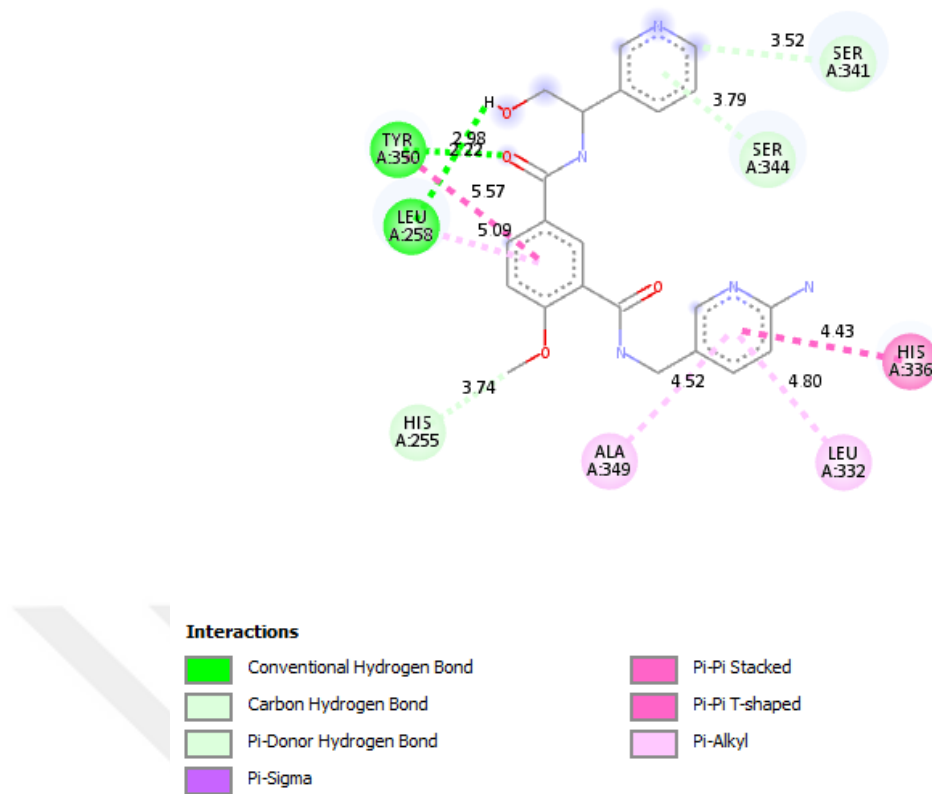
Ek1. Şekil 1.24: Picotamide-14 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



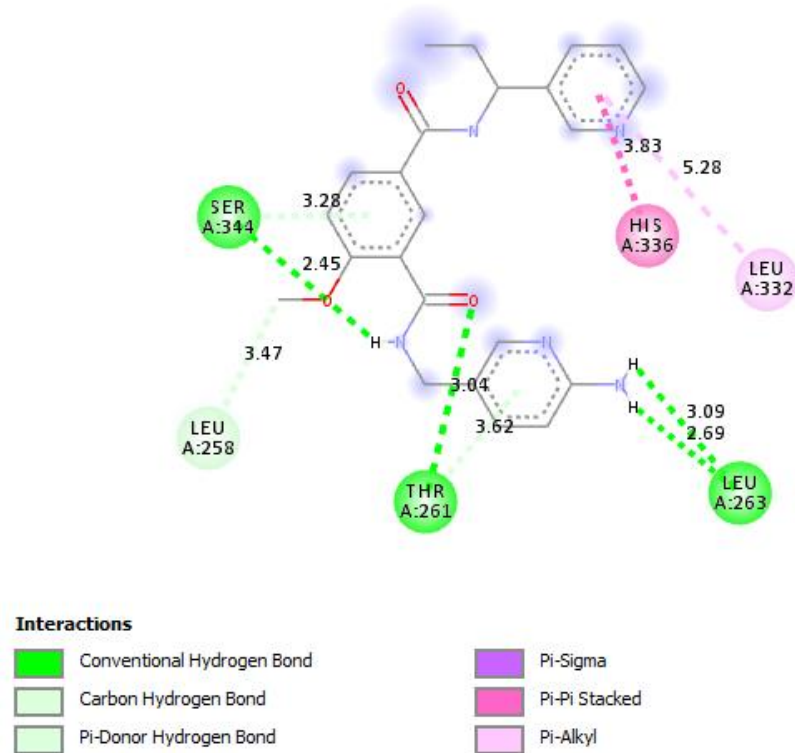
Ek1. Şekil 1.25: Picotamide-15 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



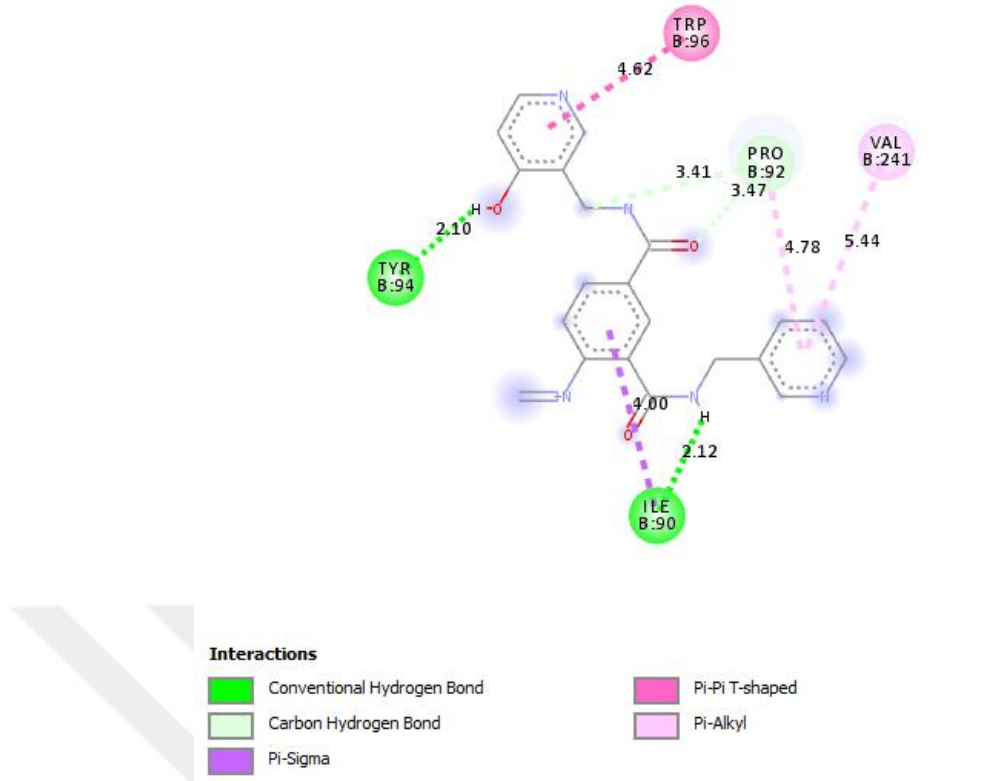
Ek1. Şekil 1.26: Picotamide-16 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



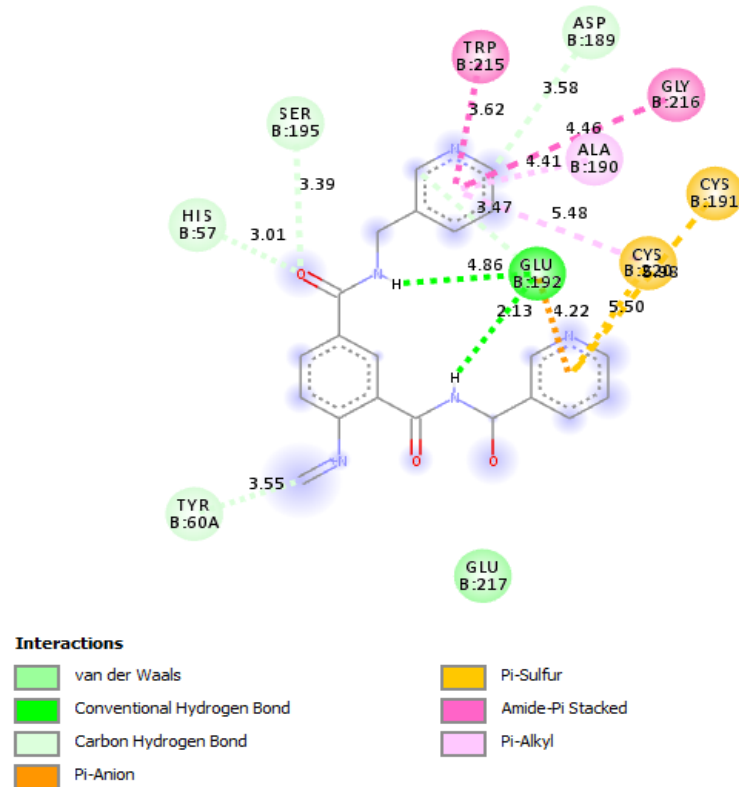
Ek1. Şekil 1.27: Picotamide-17 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



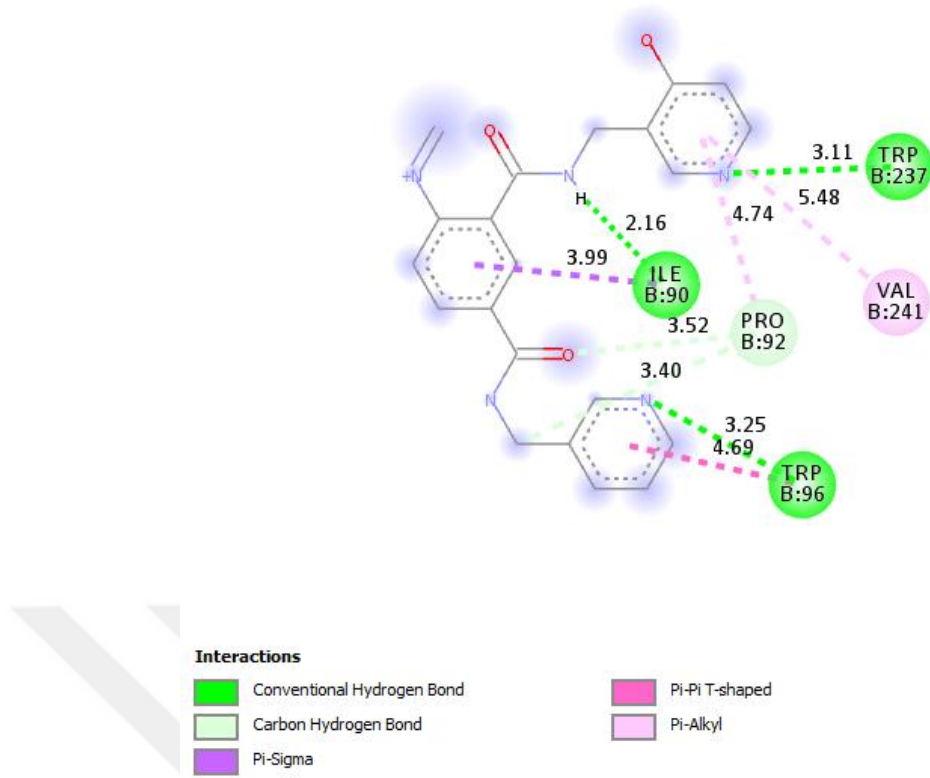
Ek1. Şekil 1.28: Picotamide-18 molekülünün PAR1 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



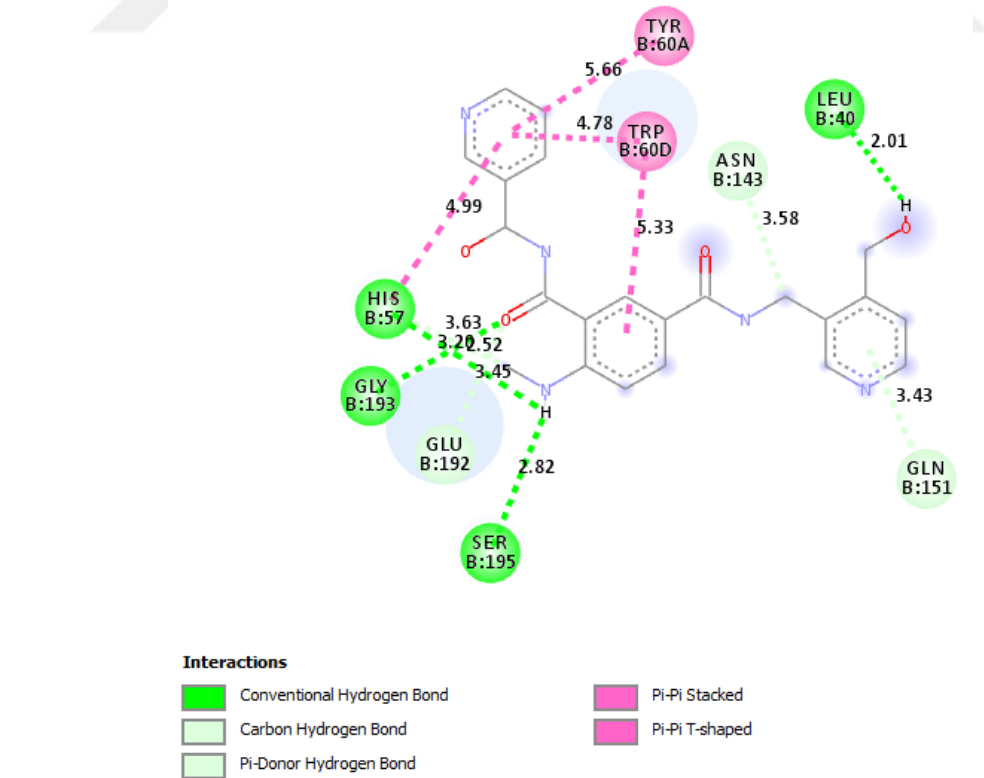
Ek1. Şekil 1.29: Picotamide-1 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



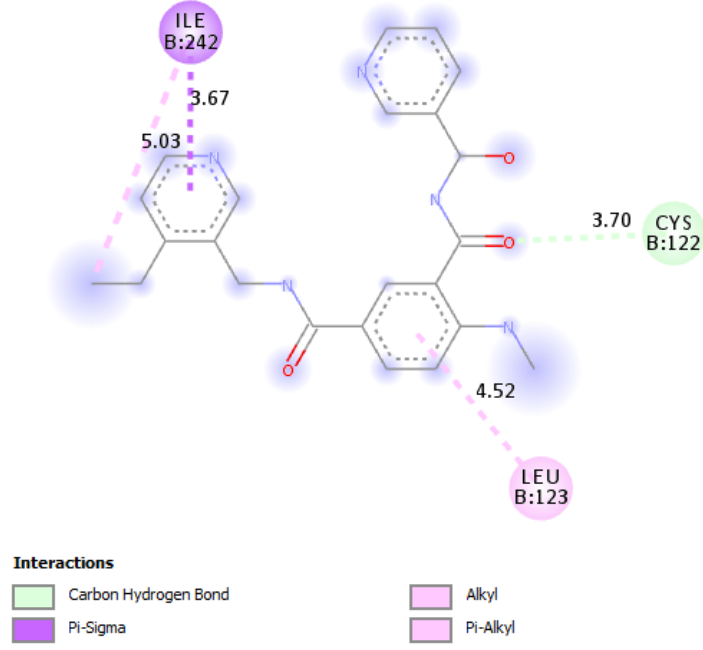
Ek1. Şekil 1.30: Picotamide-2 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



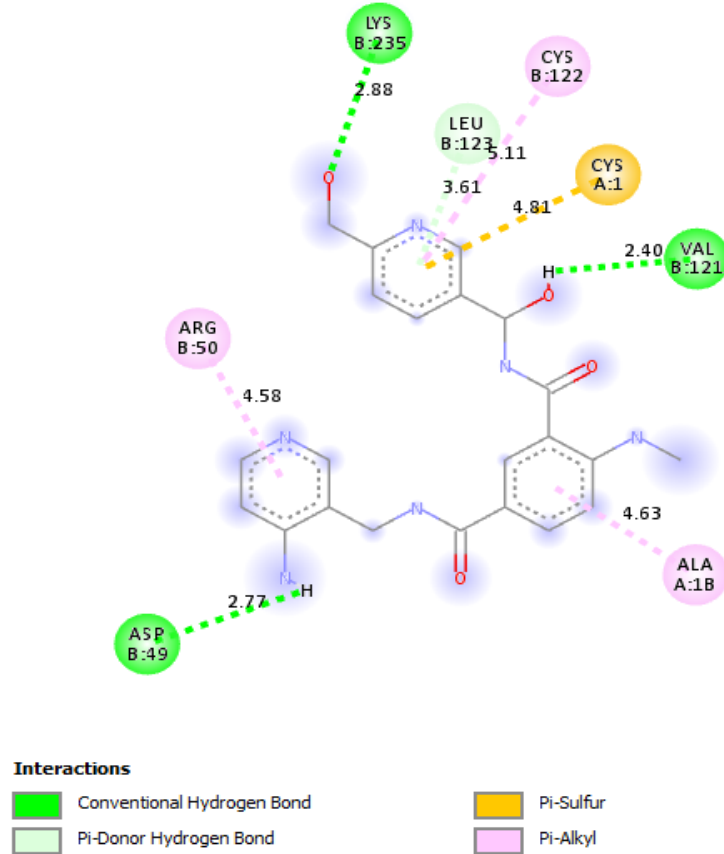
Ek1. Şekil 1.31: Picotamide-3 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



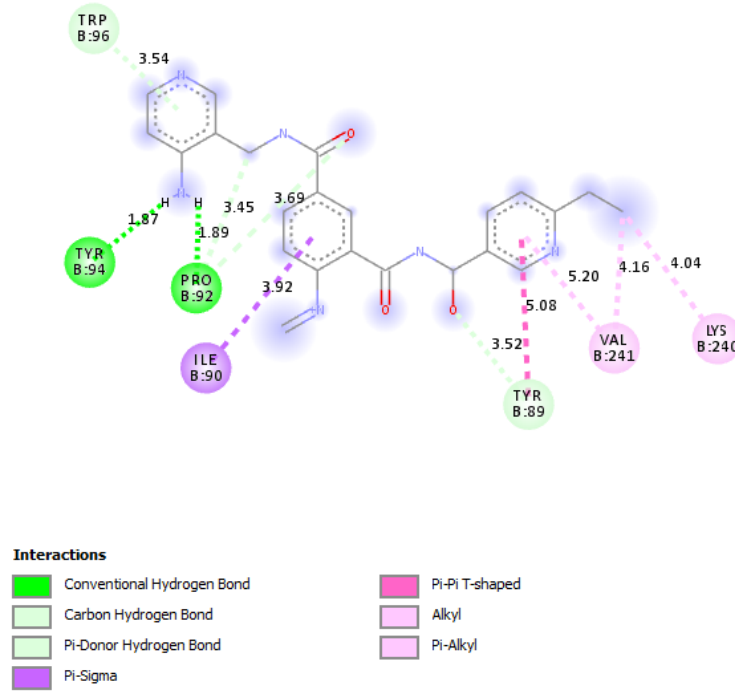
Ek1. Şekil 1.32: Picotamide-4 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



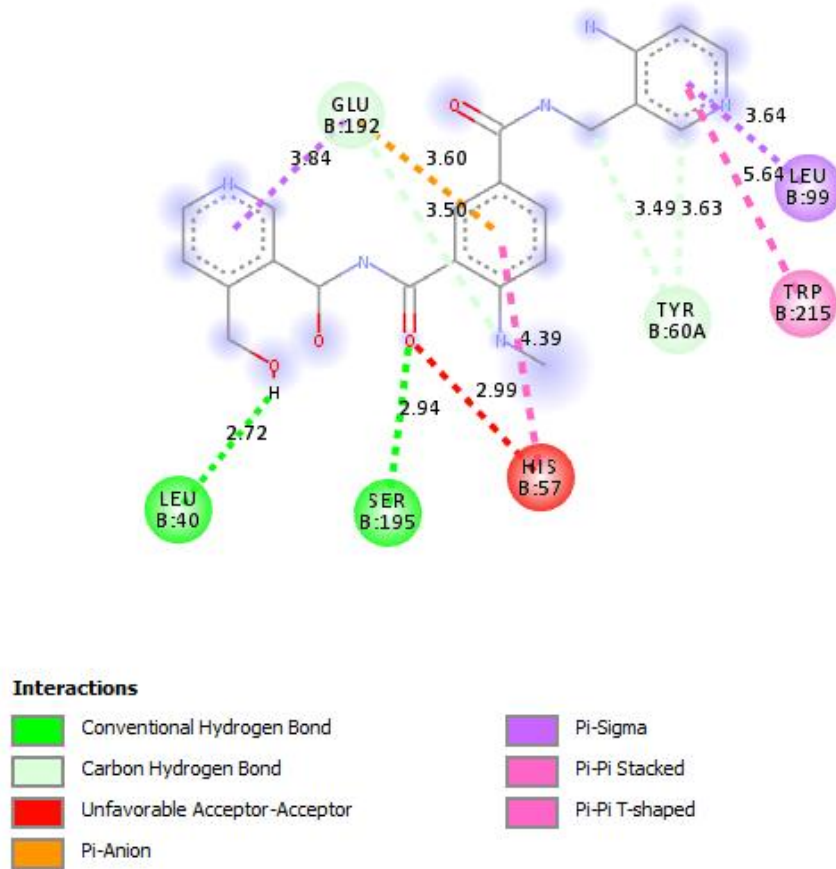
Ek1. Şekil 1.33: Picotamide-5 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



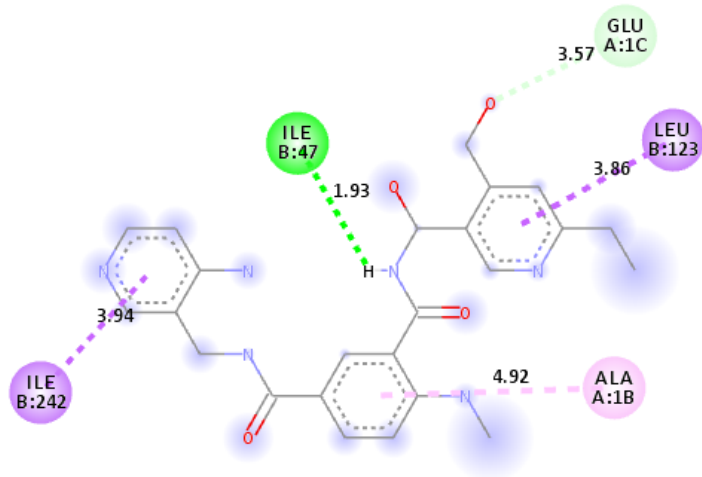
Ek1. Şekil 1.34: Picotamide-7 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Ek1. Şekil 1.35: Picotamide-8 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



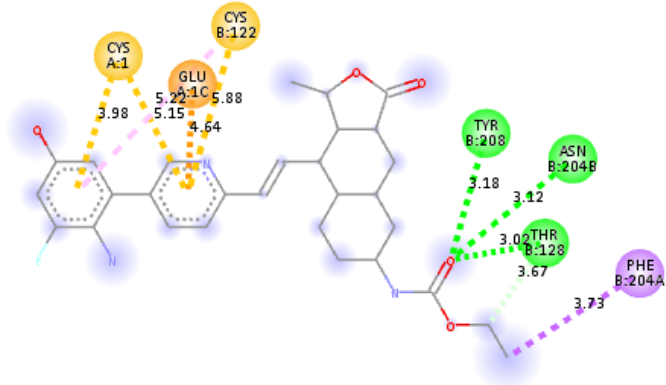
Ek1. Şekil 1.36: Picotamide-9 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Interactions

■ Conventional Hydrogen Bond	■ Pi-Sigma
■ Carbon Hydrogen Bond	■ Pi-Alkyl

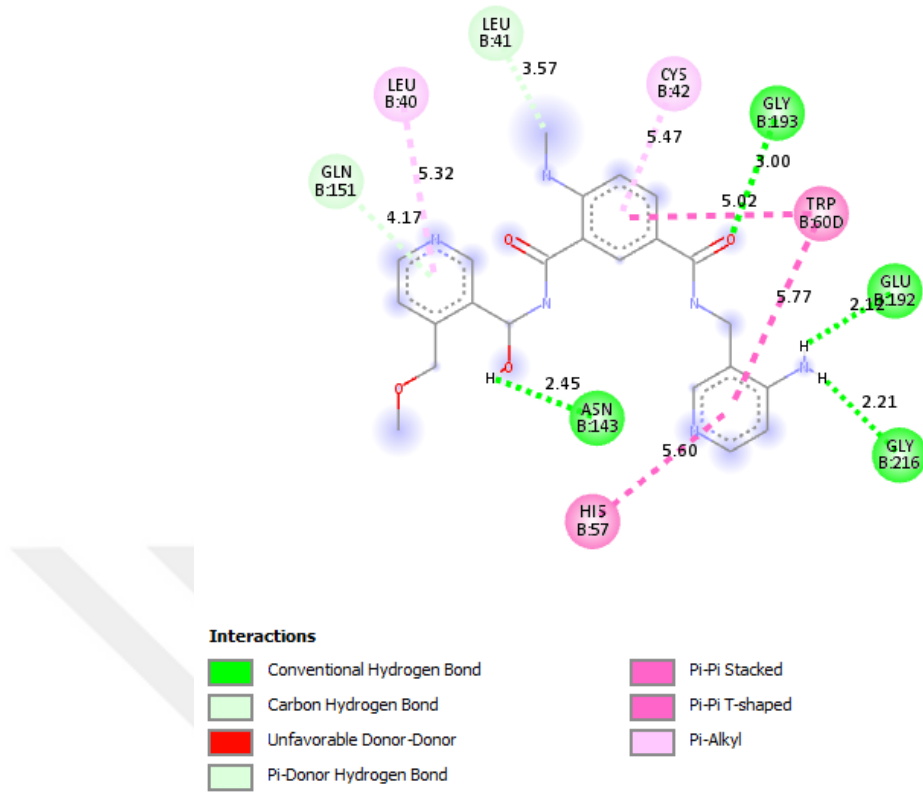
Ek1. Şekil 1.37: Picotamide-10 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



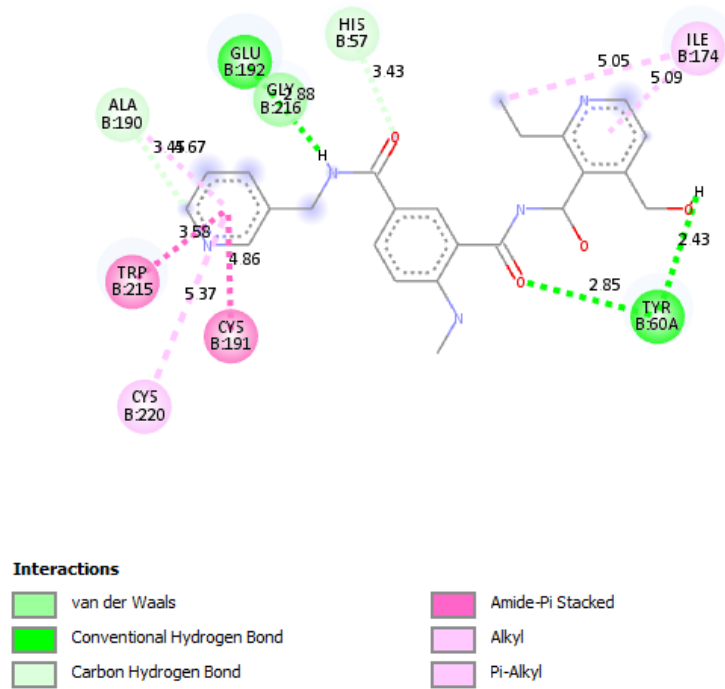
Interactions

■ Conventional Hydrogen Bond	■ Pi-Sigma
■ Carbon Hydrogen Bond	■ Pi-Sulfur
■ Pi-Cation	■ Pi-Alkyl

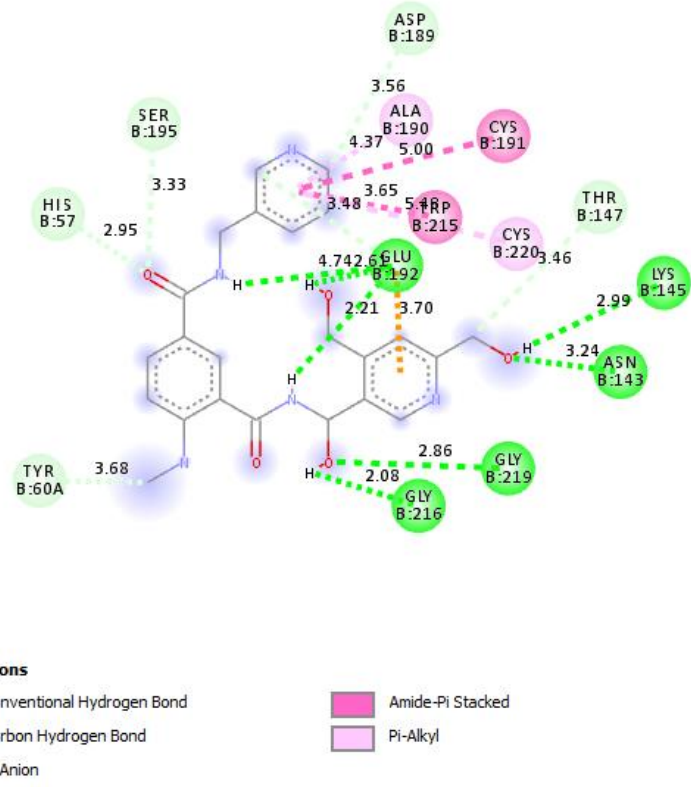
Ek1. Şekil 1.38: Picotamide-11 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



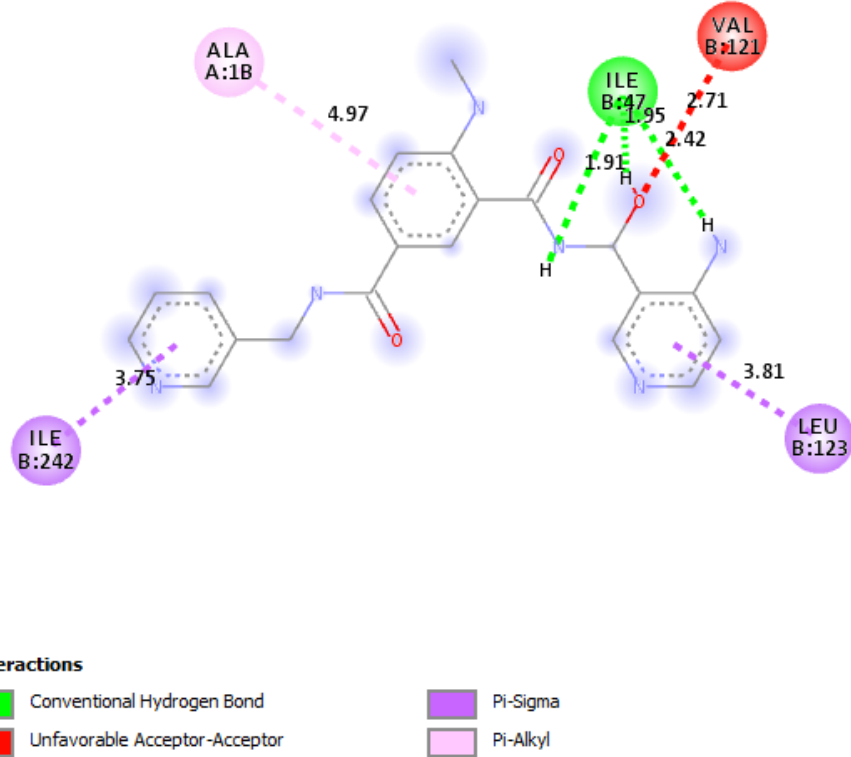
Ek1. Şekil 1.39: Picotamide-12 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



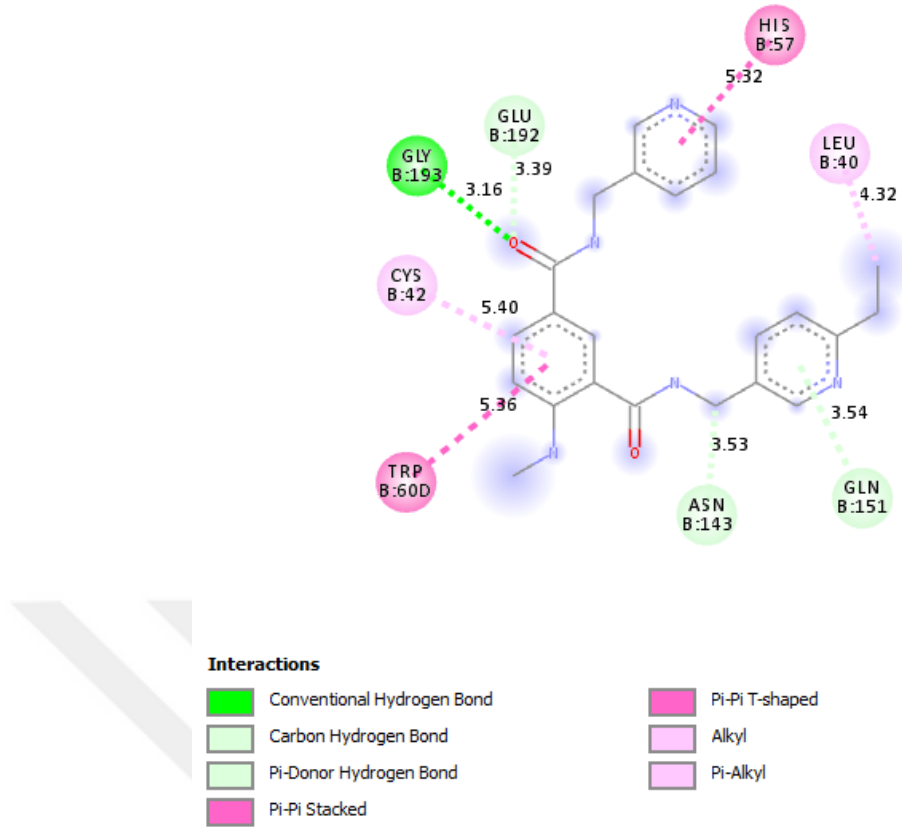
Ek1. Şekil 1.40: Picotamide-14 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



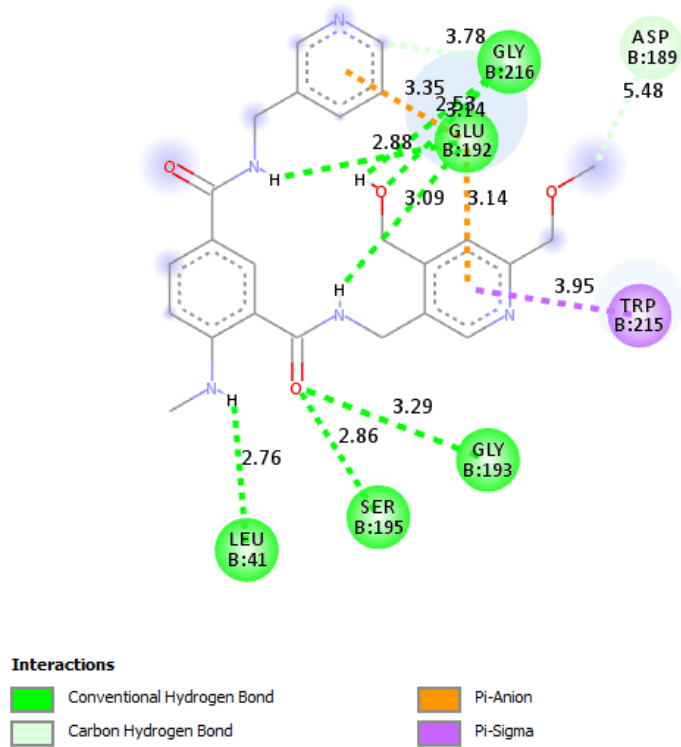
Ek1. Şekil 1.41: Picotamide-15 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



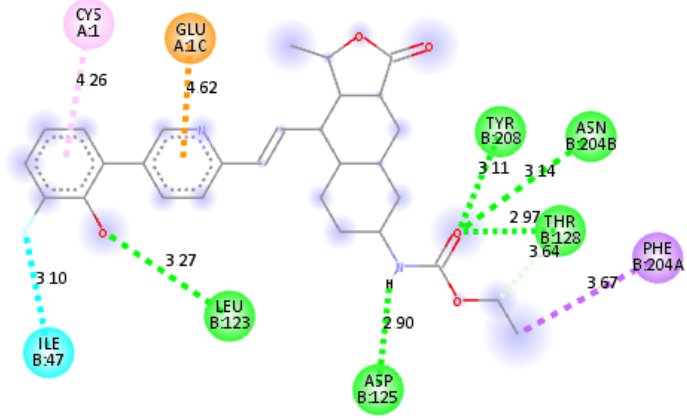
Ek1. Şekil 1.42: Picotamide-16 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Ek1. Şekil 1.43: Picotamide-17 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



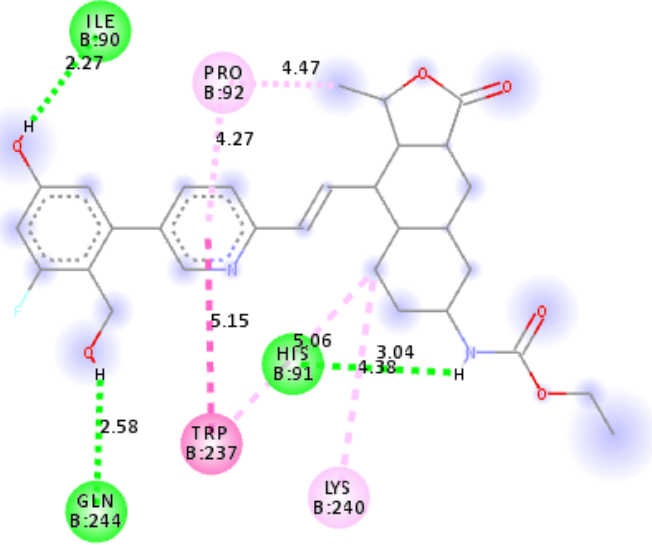
Ek1. Şekil 1.44: Picotamide-20 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Interactions

 Conventional Hydrogen Bond	 Pi-Cation
 Carbon Hydrogen Bond	 Pi-Sigma
 Halogen (Fluorine)	 Pi-Alkyl

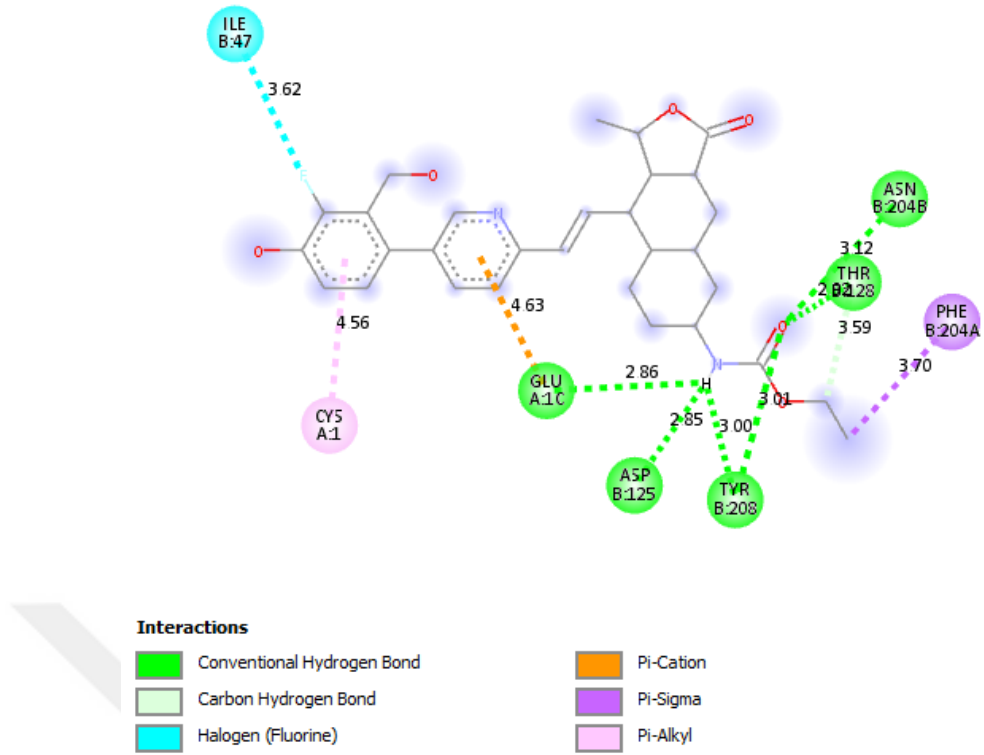
Ek1. Şekil 1.45: Vorapaxar-1 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



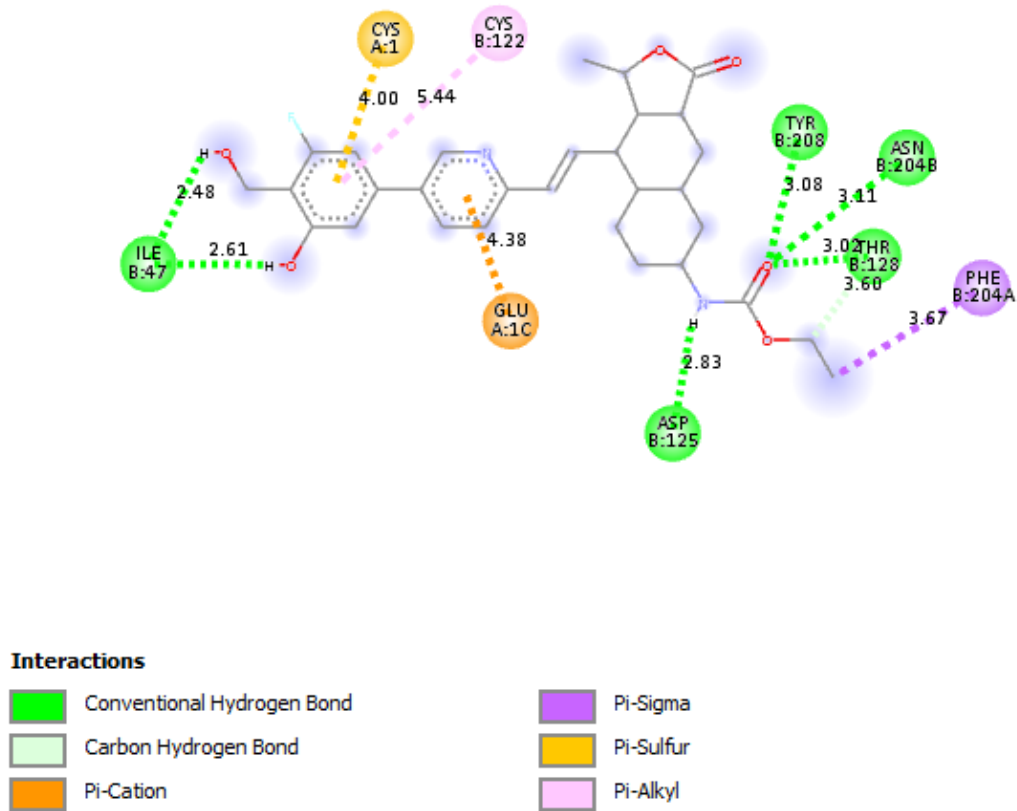
Interactions

 Conventional Hydrogen Bond	 Alkyl
 Unfavorable Donor-Donor	 Pi-Alkyl
 Pi-Pi Stacked	

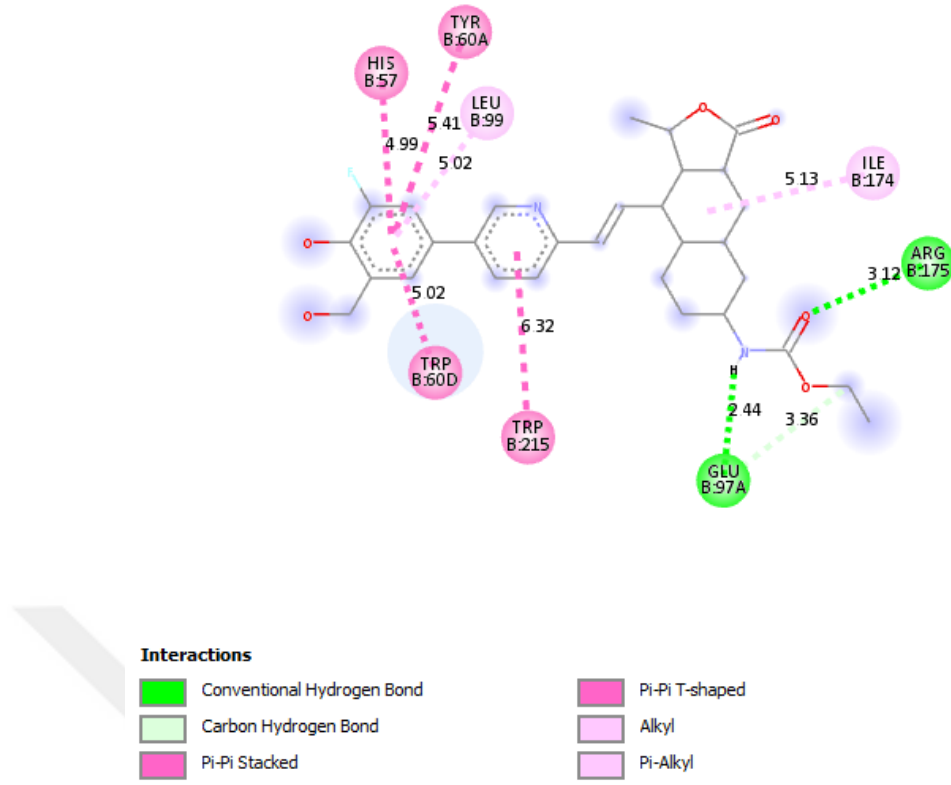
Ek1. Şekil 1.46: Vorapaxar-4 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



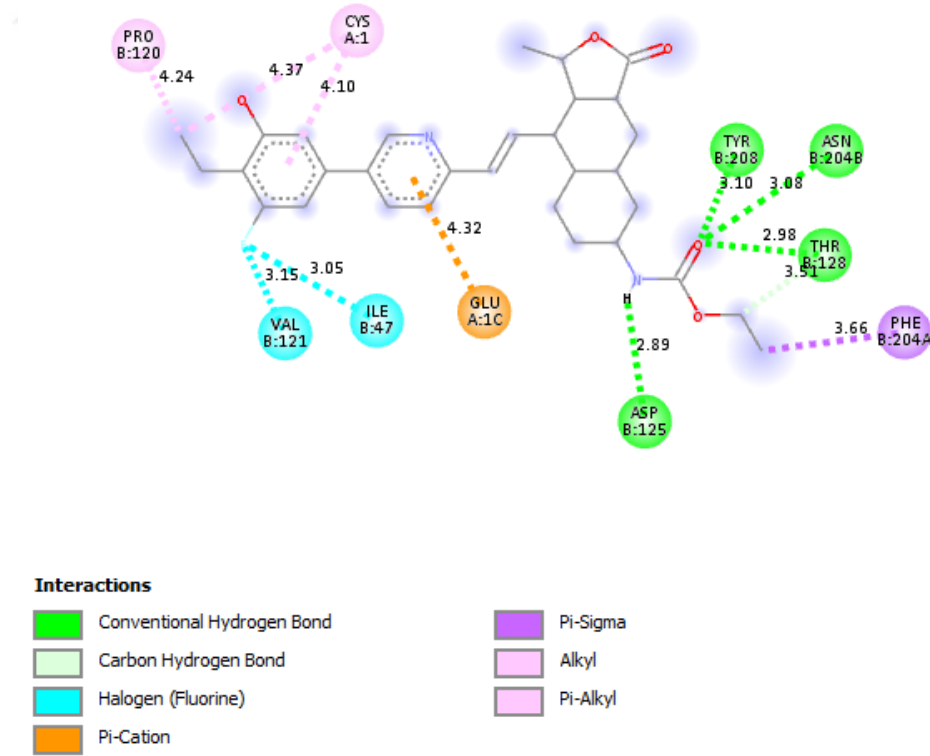
Ek1. Şekil 1.47: Vorapaxar-5 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



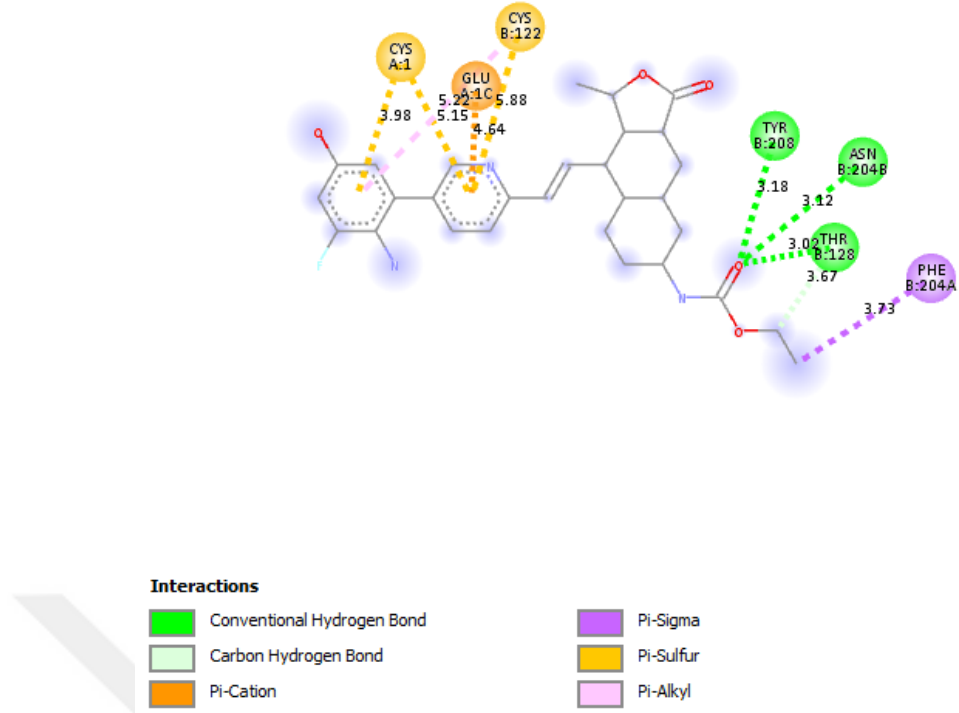
Ek1. Şekil 1.48: Vorapaxar-7 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



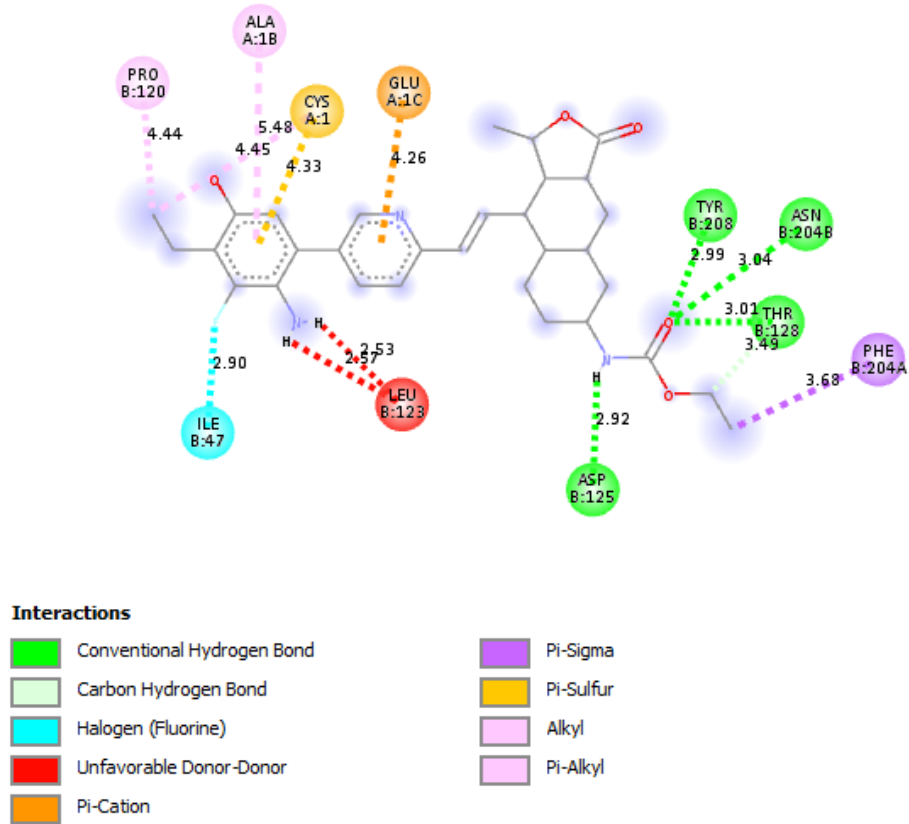
Ek1. Şekil 1.49: Vorapaxar-9 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



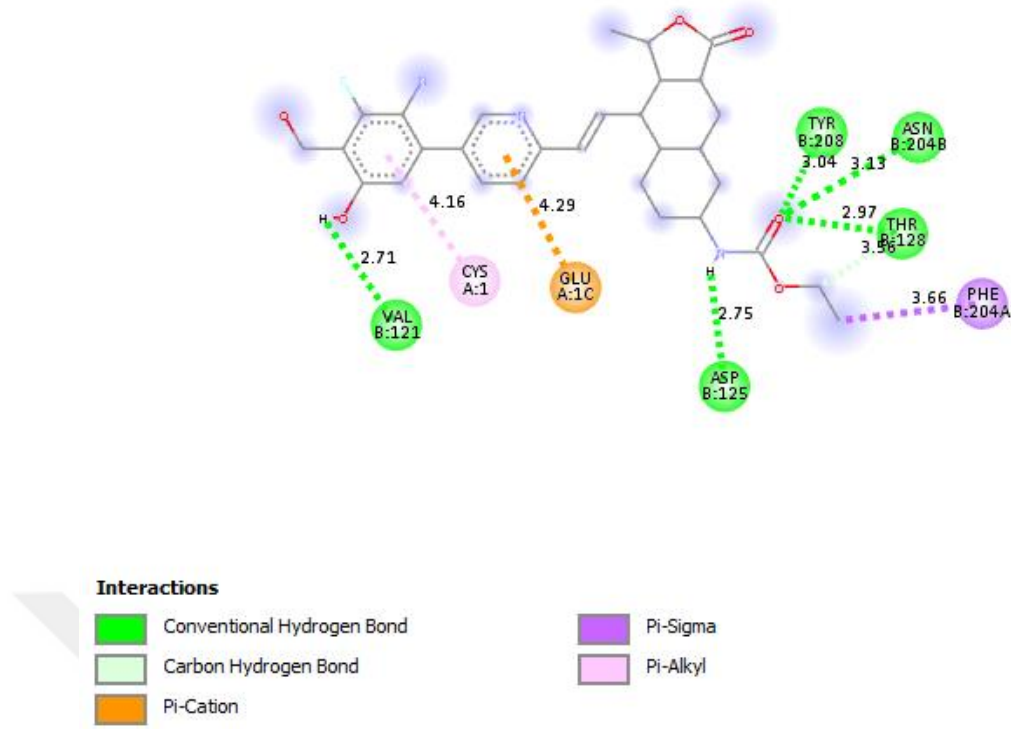
Ek1. Şekil 1.50: Vorapaxar-10 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



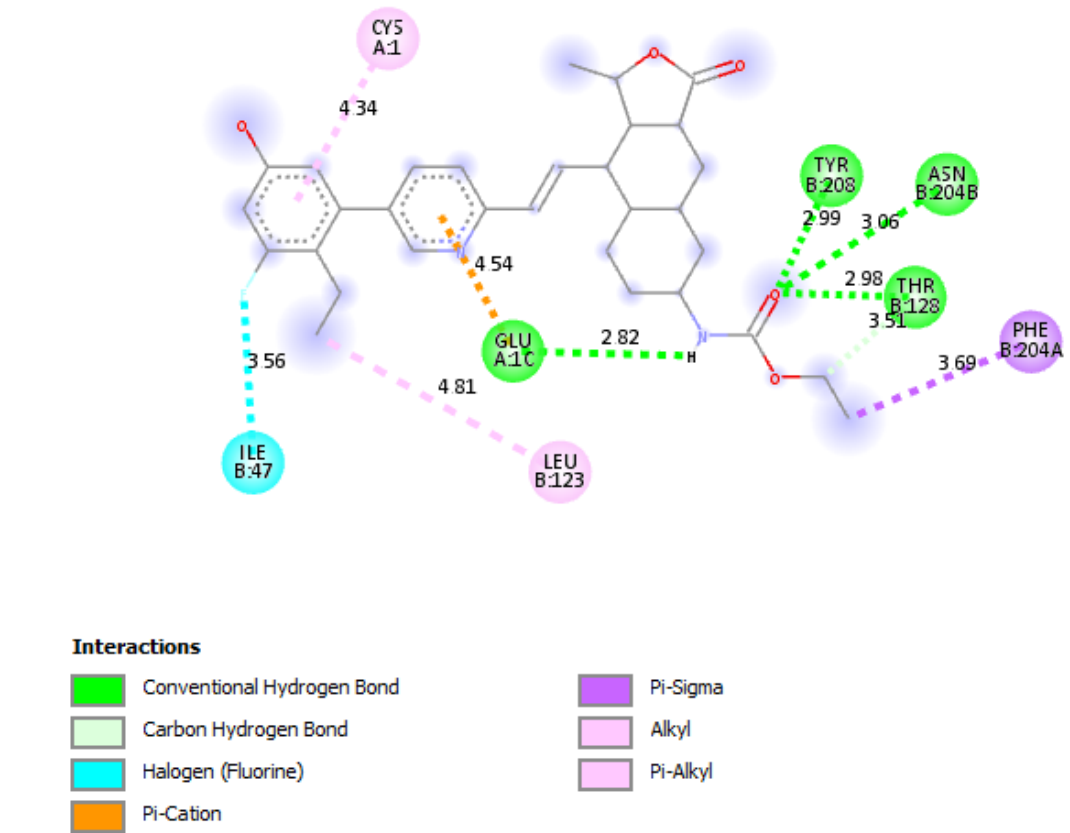
Ek1. Şekil 1.51: Vorapaxar-11 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Ek1. Şekil 1.52: Vorapaxar-12 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Ek1. Şekil 1.53: Vorapaxar-13 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Ek1. Şekil 1.54: Vorapaxar-14 molekülünün PAR4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi

Ek 2. Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ceren Kaya
Doğum Yeri ve Tarihi : Kadıköy / 14.05.1993
Yabancı Dili : İngilizce (Orta)
Telefon : +905375211367
E-Posta : ceren.kaya@hotmail.com

Eğitim Durumu :

Lise : Üsküdar Çamlıca Kız Lisesi
Lisans : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi / Kimya
Yüksek Lisans : Üsküdar Üniversitesi / Biyomühendislik

İş Tecrübesi:

Meditera Group / Antineoplastik İlaç Hazırlama Görevlisi (11.2016-04.2017)
Boreas Medikal / Antineoplastik İlaç Hazırlama Görevlisi (05.2017-04.2018)
Atlas CRO / Klinik Araştırma Saha Koordinatörü (08.2018-10.2018)
MyCRO Sağlık Hizmetleri / Klinik Araştırma Saha Koordinatörü (10.2018-devam)