

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ÇOK SÜBSTİTÜE ESTRADIOL TÜREVLERİNİN GÖRECELİ
BAĞLANMA EĞİLİMLERİNİN CoMCET YÖNTEMİ İLE 3D
QSAR İNCELEMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Nazmiye GEÇEN**

**Tezi Yöneten
Prof. Dr. Yahya GÜZEL**

**Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Temmuz 2005
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ÇOK SÜBSTİTÜE ESTRADIOL TÜREVLERİNİN GÖRECELİ
BAĞLANMA EĞİLİMLERİNİN CoMCET YÖNTEMİ İLE 3D
QSAR İNCELEMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Nazmiye GEÇEN**

**Tezi Yöneten
Prof. Dr. Yahya GÜZEL**

**Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Temmuz 2005
KAYSERİ**

Prof. Dr. Yahya GÜZEL danışmanlığında **Nazmiye GEÇEN** tarafından hazırlanan “**Çoklu Sübstitüentlenmiş Estradiol Türevlerinin Göreceli Bağlanma Eğilimlerinin CoMCET Yöntemi İle 3D QSAR İncelemesi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

09 / 08 / 2005

JÜRİ:

Başkan : Prof. Dr. İsmail YILDIRIM

Üye : Prof. Dr. Yahya GÜZEL

Üye : Doç. Dr. Zeki BÜYÜKMUMCU

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulunun **18./08./2005** tarih ve **2005.28/15** sayılı kararı ile onaylanmıştır.



..18 / 08. / 2005

N. Ayyıldız

Prof. Dr. Nusret AYYILDIZ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince yardımlarını ve emeğini esirgemeyen, geniş bilgi ve deneyimleriyle bana yön veren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yahya GÜZEL' e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

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

Ayrıca çalışmalarım süresince benden maddi ve manevi her türlü desteklerini esirgemeyen ve her an yanımda olan aileme, özellikle hayatım boyunca bana katlanan canım anneme, sonsuz sevgi ve minnetlerimi sunarım.

Bana değerli sevgi ve arkadaşlığını veren Hayriye Yılmaz'a ve diğer tüm yakın arkadaşlarıma da sevgi ve şükranlarımı sunarım.

ÇOK SÜBSTİTÜE ESTRADİOL TÜREVLERİNİN GÖRECELİ BAĞLANMA EĞİLİMLERİNİN CoMCET YÖNTEMİ İLE 3D QSAR İNCELEMESİ

Nazmiye GEÇEN

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi, Temmuz 2005

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yahya GÜZEL

ÖZET

Bu çalışmada; “Karşılaştırmalı Moleküler Konformer Elektron Topolojik” (Comparative Molecular Conformer Electron Topological; CoMCET) metodu ile biyolojik aktivite tahmininin yapılması, Pha, AG ve APS’ ye ait ana özelliklerin çıkartılması amaçlanmıştır. Yapı düzenlemelerini tahmin ederek aktiviteyi optimize etmek ve üç boyutlu yapı-aktivite ilişkisini tanımlamak için CoMCET metodu kullanılmış ve başarısı çoklu sübstitüentlenmiş estradiol türevlerinin bazı serisinde kanıtlanmıştır. Bu metod moleküllerin aktivitelerini tahmin etmek kadar onların biyolojik etkileşim modellerinin anlaşılmasında da önemli bir ilerleme sağlar. Estradiol bileşiklerinin konformerlerini süperimpoz yaparak (aynı fonksiyonel atomları çoklukla birbiri üzerinde çakıştırarak) moleküllerin tüm çiftleri arasındaki benzerlik indisleri matrisinden Pha O1, C5 ve H5 atomları olarak belirlenmiştir. Pha atomları üst üste çakıştırıldıktan sonra AG (auxiliary groups) ve APS (anti-pharmacophore shielding) grupları için hipotez yürütülür. Estradiol bileşikleri için biyoaktivitenin nicel formülündeki kimyasal fonksiyonların geometrik bir düzenlemesi olarak AG, C4, C16 ve C10 atomlarından ve APS ise C7, C8, O2 ve O3 atomlarından oluşmaktadır. Bu seri için $R^2 = 0,64$; se (standart hata) = 0,30 olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: İlaç tasarımı, nicel yapı-aktivite ilişkisi; QSAR, elektron topolojik metod, farmakofor, Pha.

3D QSAR STUDIES WITH CoMCET METHOD ON RELATIVE BINDING AFFINITIES OF MULTISUBSTITUTED ESTRADIOL DERIVATES

Nazmiye GEÇEN

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

Ph. D. Thesis, July 2005

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Yahya GÜZEL

ABSTRACT

In this study, it is aimed that predicting the biological activity for a series of multisubstituted estradiol derivatives using the Comparative Molecular Conformer Electron Topological (CoMCET) Method and revealing main properties of Pha, AG and APS. The success and the acceptance of CoMCET are attested to in this series using the procedure to describe three-dimensional structure–activity relationships and to predict structural modifications for optimizing activities. This method offers a significant advance both in the understanding of the model of biological interaction of the estradiols as well as modeling and predicting their activity. From a matrix of the similarity indices between all pairs by superimposing the conformers of the estradiol compounds the pharmacophore (Pha) is defined as a group of specific atoms (O1, C5 and H5) in a given geometric arrangement that is deemed to exert the activity. After Pha is aligned, hypothesis are generated for the auxiliary groups (AG) and anti-pharmacophore shielding (APS) groups. AG consists of C4, C16 and C10, and APS C7, C8, O2, and O3 as a geometric arrangement of chemical functions in a quantitative formula of bioactivity for estradiol compounds. It is found that $R^2 = 0,64$ and se (standart error) = 0,30 for this series.

Keywords: drug design, quantitative structure-activity relationship; QSAR, electron topologic method, pharmacophore, Pha

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	I	
TEŞEKKÜR	II	
ÖZET	III	
ABSTRACT	IV	
KISALTMALAR ve SİMGELER	VIII	
TABLolar LİSTESİ	IX	
ŞEKİLLER LİSTESİ	X	
BÖLÜM 1		
GİRİŞ	1	
BÖLÜM 2		
QSAR		
2.1	İlaç Tasarımı ve Yeni İlaç Geliştirme	4
2.2	İlaç Geliştirme Yolları	5
2.2.1	Öncü bileşiğin Bulunması	5
2.2.2	Öncü Bileşiğin Optimizasyonu	6
2.3	İlaçların Hücrelere Tesirleri ve Reseptörleri	7
2.3.1	Bağlanma Etkileşimleri	7
2.3.2	İyonik Bağlanma	8
2.3.3	Hidrojen Bağı	8

2.3.4	Van der Waals Bağı	8
2.3.5	Takviyeli İyon Bağı	8
2.3.6	Kovalent Bağı	8
2.4	Östrojenler	9
2.5	QSAR	11
2.5.1	QSAR' ın Tarihi Gelişimi	12
2.5.2	QSAR' ın Teorisi	12
2.5.3	QSAR Yöntemi	14
2.5.4	QSAR' da Çok Boyutluluk	18
2.5.6	Bazı QSAR Teknikleri	18
2.5.6.1	HQSAR (Hologram QSAR)	18
2.5.6.2	ALMOND	19
2.5.6.3	COMSIA (Comparative Molecular Indices Analysis, Karşılaştırmalı Moleküler Benzerlik İndisleri Analizi)	20
2.5.6.4	CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis)	20
2.5.6.5	QSAR Yöntemi Olarak CoMCET Programı	21
2.6	Farmakofor Kavramı	22
2.7	Farmakofor Tanımlama Metotları	22

BÖLÜM 3

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1	Materyal	28
3.2.	Yöntem	28

VII

3.2.1	Konformasyon Analiz İşlemi	30
3.2.2	Kuantum Kimyası Hesaplamaları	32
3.3	Karşılaştırmalı Moleküler Konformer Elektron Topolojik Metot (CoMCET)	35
3.3.1	CoMCET Metodunun Gereği	35
3.3.2	Konformerlerin Belirlenmesi	36
3.3.3	ETMC Matrisleri Oluşturulması	37
3.3.4	CoMCET’de Farmakofer Tanımlama	38
3.3.5	APS ve AG	39
3.3.6	Aktivitenin Genel Formülü	40

BÖLÜM 4

BULGULAR

4.1	Bileşiklerin Elektronik ve Geometrik Parametreleri	42
4.2	Elektron-Topolojik Matris	44
4.3	CoMCET Metodunun Uygulanması	48

BÖLÜM 5

TARTIŞMA VE SONUÇ	55
-------------------	----

KAYNAKLAR	61
-----------	----

ÖZGEÇMİŞ	67
----------	----

KISALTMALAR VE SİMGELER

QSAR	: Kantitatif yapı aktivite ilişkisi
3D-QSAR	: Üç boyutlu kantitatif yapı aktivite ilişkisi
CoMCET	: Karşılaştırmalı Moleküler Konformerlerin Elektron Topolojik Metodu
Pha	: Farmakofor
APS	: Aktiviteyi perdeleyici grup
AG	: Aktiviteyi artırıcı yardımcı grup
ER	: Östrojen Reseptörü
ETMC	: Elektron Topolojik Matris
CADD	: Bilgisayar destekli ilaç tasarımı
OOP	: Out-Of- Pharmacophore (Farmakofor dışındaki gruplar)
DES	: Dietilstilbestrol

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo No		<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1	Model Bileşiğinin Kartezyen Koordinatları	42
Tablo 4.2	Model Bileşiğinin Elektronik Yükleri	43
Tablo 4.3	Model Bileşiğinin Bağ Mertebeleri	44
Tablo 4.4	Pha' yı Oluşturan Atomlar ve Matris Değerleri	49
Tablo 4.5	Pha Dışında Aktiviteye Etki Eden Grupların(OOP) Bazı Özellikleri	50
Tablo 4.6	Aktiviteye Etki Ettiği Belirlenen Parametreler ve Bu Parametreleri Taşıyan Konformerler	50
Tablo 5.1	Çalışılmış Olan Bileşik Serisi	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>		Sayfa No
Şekil 2.1	Hücre İçindeki Östrojen ve ER	9
Şekil 2.1	Östrojen- Östrojen Reseptörü Etkileşimi	10
Şekil 3.1	CoMCET Uygulamasındaki Algoritma	29
Şekil 4.1	N1 Model ve Referans Bileşiğine Ait ETMC Matrisi ve Uzaydaki Üç Boyutlu Yapısı	45
Şekil 4.2	Serideki Bileşiklerin Üst üste Çakıştırılmasının Gösterilmesi	46
Şekil 4.3	Pha' yı Oluşturan Atomların Referans Olarak Alınması ve Torsiyon Açısının Belirlenmesi	48
Şekil 5.1	Çalışılmış Olan Bileşik Serisine Ait Temel İskelet	55
Şekil 5.2	Pha ve Diğer Etkin Atomların N1, N2 ve N28 Bileşiklerinde Toplu Gösterimi	58
Şekil 5.3	DeneySEL ve Teorik Aktiviteler Arasındaki Regresyon	59

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Günümüzde bilgisayar destekli ilaç tasarımı ve toksikoloji farmasotik endüstrisinde oldukça iyi bilinen ve hızla gelişmekte olan bir bilim dalıdır. Bu bilim dalının genel unsurları moleküler yapı ve özellikleri tanımlamak ve yapı aktivite ilişkisini ortaya çıkarmaktır. Bir enzim ya da antikoru bağlayan bir bileşik serisine ait biyolojik aktivite ile ilgili verilere sahip olmak genel bir durumdur, fakat aktif bölgenin üç boyutlu yapısına ait kesin bir bilgiye sahip olmak zordur. Bu amaçla gerçekleştirilen “Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi (Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR)” analizi, molekül setinin genelinde bulunan fonksiyonel grupların benzerliğine göre aktif bölge tarafından tanınabilen atomların üç boyutlu bir düzenlenmesini ele alır. QSAR, kimyasal yapı ve biyolojik aktivite arasında ilişki kurar ve türetilen modeller test edilmemiş kimyasalların aktivitelerini tahmin etmek için kullanılır [1]. Ligand reseptör etkileşimlerini tanımlamak ve en çok istenilen farmakolojik özelliklere sahip olan kimyasal yapıları tahmin etmek için bilgisayar destekli ilaç tasarımına yönelinmiştir. Kimya ve biyolojinin çeşitli alanlarında yaygın olarak kullanılan QSAR metodu bilgisayar teknolojisinin zaman içerisinde gelişmesiyle üç boyutlu QSAR(3D QSAR) halini almıştır. Başlangıçta QSAR metodu bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerine göre aktiviteyi açıklamıştır. 3D QSAR metodu ise bileşiklerin aktivite değerlerini, klasik QSAR metotlarında yer almayan elektronik özellikleri hesaba katarak açıklamıştır. 3D QSAR metodu olarak kullanılan “Karşılaştırmalı Moleküler Konformerlerin Elektron Topolojik (Comperative Molecular Conformer Electron Topological, CoMCET)” metot, biyoalıcı ile karşılıklı etkileşimdeki moleküllerin elektronik yapılarıyla ilgili bilgiler sunar [2]. Pratik bakımdan oldukça uzun ve zor olan böyle bir problemin çözümü; deneysel olarak belirli bir aktivite gösterdiği bilinen bileşikleri birbiri ile karşılaştırarak aktivite göstermelerine neden olan ortak yapıdaki aktif

fragmenti bulmakla olur. Böylece molekülün yapı-aktivite ilişkisinde, moleküler aktiviteden sorumlu olan temel üç boyutlu elektronik özellik belirlenmiş olur [3- 5].

Hem insanda hem de doğada üretilen ve oldukça farklı kimyasal yapılara sahip bileşiklerin önemli bir kısmı östrojenik aktiviteye sahiptir [6]. Son zamanlardaki çalışmalar, ligand yapısı-östrojen RBA' sı ilişkisini açıklamak için moleküler modellemeye odaklanmıştır [7,8]. Bununla birlikte reseptör bağlanması ve aktivite arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır. ER' ye bağlanan ligandların farmakoforik elementlerinin belirlenmesi östrojenlerin biyolojik etkilerinin anlaşılması bakımından son derece önemlidir.

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

Bu çalışmada çok süstitüe estradiol türevlerinin biyomoleküler bağlanma aktiviteleri incelenerek, aktiviteden sorumlu fragment olan Pha çıkartılacaktır. Aktif fragmentteki (Pha) elektronik özellikler ile {anti-pharmacophore shielding (APS) ve auxiliary gruplar (AG)} APS ve AG gruplarının aktivite ile ilişkisi regresyon analizinde yapılacak ve bu ilişkinin modellenmesi sonucunda biyoalıcı-molekül etkileşim mekanizması aydınlatılacaktır

Burada, östrojenlerin yapısal özelliklerini tanımlamak ve ayırmak için CoMCET yöntemine dayanan üç boyutlu bir QSAR sunuyoruz [9]. CoMCET hesaplamalarında, moleküldeki her bir konformerin üç boyutlu elektronik özellikleri dikkate alınarak model kullanılır. Her bir molekül için deneysel aktivite verileri hesaplanan veriler ile uyum göstermesi ölçüsünde başarılıdır. Aktivitede rol alan temel iskelete göre yeni moleküllerin tasarlanarak sentezlenmesi ve mevcut olan moleküllerin biyolojik aktivitelerinin tahmini için CoMCET ile çıkartılan sonuçlar kullanılır.

QSAR' ın doğuşundan sonra, ilaç tasarımına yeni bir boyut kazandıran ve bilgisayarların güçlerinin artmasına ve hızla gelişen bilgisayar ve yazılım teknolojilerine paralel olarak, ortaya çıkan (Computer Aided Drug Design, CADD) bilgisayar yardımcı

ilaç tasarımı önemli bir ilerleme kaydetmiştir. Literatürde mevcut olan ve CADD'ın kullanımını, başvurularını ve gelişimini anlatan birçok monograflar, eleştiriler ve orijinal çalışmalar mevcuttur [10- 14].



BÖLÜM 2

QSAR

2.1. İlaç Tasarımı ve Yeni İlaç Geliştirme

İlaç tasarımı, yapı-aktivite ilişkilerinden yararlanarak, farmakolojik aktivitesi öngörülebilir potansiyel ilaç moleküllerinin tasarımıdır. İlaç tasarımının amacı ise ilaç ve biyoalıcı arasındaki bağlanma etkileşimini geliştirmek ve ilacın biyoalıcı için seçiciliğini arttırmaktır. Elde edilen ilacın yan etkilerinin öncekilere göre azalması, aktivitesinin ise artırılması istenmektedir. Daha güçlü ve daha seçici bağlanma için ilaç, bağlanma bölgesine göre uygun büyüklükte olmalı ve bağlanma için gerekli fonksiyonel gruplara sahip olmalı. Bu fonksiyonel gruplar birbirlerine göre doğru pozisyonda olmalı ki hepsi aynı zamanda bağlanabilsinler. Mevcut ilaçların hemen hemen hiç biri ideal özelliklere sahip olmadıklarından, araştırma kurumlarında ve ilaç endüstrisinin araştırma geliştirme laboratuvarlarında, sürekli ilaç olabileceği düşünülen bileşiklerin sentezi yapılmakta ve bunlar belirli farmakolojik testlere tabii tutulmaktadır. İlacın özellikleri:

- a. Seçici olmalı: Sadece istenen bölgeye etki etmeli vücudun diğer kısımlarını etkilememeli. Fakat böyle ilaçlar fazla değildir çoğu ilacın yan etkisi vardır.
- b. Etkisi geçici olmalı: Uzun ve kalıcı etki zehirlenmeye yol açabilir kısa olması etkiyi azaltabilir.
- c. Etkisi doza bağlı olmalı: Hastalıkların tedavisinde doz miktarı çok önemlidir ve doz miktarları farklıdır.

Organizmanın ilaç molekülünün organizmadaki yolculuğunun ve hedef moleküllerle etkileşiminin karmaşıklığı düşünüldüğünde, ilaç tasarımının ve ilaç tasarımında başarının ne kadar zor olduğu kolaylıkla görülebilir. Kaldı ki bugün pek çok hastalığının

nedenleri henüz tam olarak anlaşılmadığından, bu hastalıklar için ilaç geliştirmek daha da güçtür. Farmasotik amaçlarla sentezi yapılan on bine yakın bileşikten ancak birkaç tanesi çeşitli aşamaları geçip, klinik incelemelere kadar gelebilmekte ve bunlardan sadece bir tanesi ilaç olarak kullanıma girebilmektedir. Tüm bu aşamalardan sonra bir molekülün ilaç olarak kullanıma girmesi 10–12 yıl sürmektedir. İlaç olarak sentezi yapılan birçok bileşik aşamalardan herhangi birinde elenir. Çünkü sentezi yapılan bileşikler:

- Beklenen aktiviteyi göstermeyebilir.
- Gösterdiği aktivitenin gücü düşük olabilir, yani var olan ilaçlara hiç göre hiçbir üstünlük getirmeyebilir.
- Yeterince aktif olmasına rağmen toksik olabilir veya istenmeyen ciddi yan etkiler gösterebilir.
- Dayanıklı olmayabilir.
- Elde edilmesi çok zor veya pahalı olabilir.
- Farmasotik preparat haline getirilmesinde teknolojik güçlükler çıkarabilir.

Ruhsatlandıktan sonra da izlenen ilaçta, toksik, teratojenik veya yan etkileri çıkabilir ve bu ilacın piyasadan çekilmesine yol açabilir.

2.2. İlaç Geliştirme Yolları

İlaç geliştirmede iki önemli aşama söz konusudur.

2.2.1. Öncü bileşiğin Bulunması

Öncü bileşik belli bir farmakolojik aktivite için model moleküldür. Bu bileşik arzu edilen farmakolojik etkiler, toksisite veya farmakokinetik problemler gibi istenmeyen özellikleri de taşıyabilir. Öncü bileşiğin bulunmasında başlıca yollar şöyle sıralanabilir.

- Doğal kaynaklar
- Tesadüfen bulma
- Klinik gözlemler
- Farmakoloji tarama testleri

- İlaç metabolizma çalışmaları
- Etkin endojen moleküllerinin yapılarını taklit etme
- Akılcı (rasyonel ilaç tasarımı)

Akılcı ilaç tasarımıyla yeni ilaç molekülüne ulaşmak üzere kullanılan önemli yöntemler aşağıdaki gruplar altında toplanabilir:

- a. Bilgisayar Yardımlı İlaç Tasarımı: Bir serinin en ümit verici bileşiklerini saptamak üzere ilaç aktivitesinde önemli fizikokimyasal parametreler, kantitatif yapı-aktivite ilişkileri ve kuantum kimyasal modellerle ilgilidir.
- b. Moleküler Modelleme: Moleküler konformasyon analizi olarak da adlandırılır. Bu yöntemle öncü molekül veya analog tasarımı için bilgisayar programları veya X-ışınları kristalografisi gibi yöntemlerle ilacın moleküler şekli ve konformasyonu araştırılır.
- c. Kalıp Tanıma ve Küme Analizi: Her biri birçok parametre ile karakterize çok sayıda bileşik içinde en uygun bileşiğe ulaşmak için gelişmiş istatistik ve bilgisayar yöntemlerinin kullanıldığı sayısal tekniklerdir.
- d. Reseptör-Uyum veya Reseptör Tanımlama Yöntemleri: Çeşitli modern spektroskopik teknikler yardımıyla, reseptörle ilaç arasındaki ilişkilerin ve bu ilişkilerde hangi güçlerin önemli olduğunun incelenmesi ve reseptörle en iyi uyumu sağlayacak molekülün tasarlanmasında bu bilgilerin kullanılmasıdır.

2.2.2. Öncü Bileşiğin Optimizasyonu

Öncü bileşiğin bulunmasından sonraki aşama, amaçlanan aktivitenin gücüne artıracak ve istenen etkilerin gücünü artıracak ve istenmeyen etkilerin veya özelliklerin iyileştirilmesini sağlayacak moleküler modifikasyonun yapılmasıdır. Bu amaçla öncelikle molekülün farmakofor kısmının (farmakolojik aktiviteden sorumlu bölgesinin) bulunması gerekir. İlacın reseptörle etkileşimi çok özeldir ve öncü molekülün ancak belli bir kısmı reseptörle etkileşmeye girmektedir; buna farmakofor bölge denir.

Farmakofor kısımlarda yapılan değişikliklerle, molekülün reseptörle daha kuvvetli bağlar yapması ve etkinliğini arttırması farmakofor kısmının dışında kalan bölgede yapılacak değişikliklerle molekülün özelliklerinin iyileştirilmesi sağlanabilir.

Öncü bileşiğin optimizasyonunda kullanılan önemli yollar aşağıda verilen başlıklar altında toplanabilir.

- Moleküler modifikasyon
- Latent ilaç (ön ilaç, hedeflendirilmiş ilaç) tasarımı
- Yumuşak (soft) ilaç tasarımı
- Kantitatif yapı aktivite ilişkisi

Öncü bileşiğin bulunması ve optimizasyonu için kullanılan yöntemleri kesin olarak ayırmak mümkün değildir. Çünkü bazı yollar her iki amaç içinde kullanılabilir. Ancak konunun anlaşılmasında pratik yarar sağlayacağı düşüncesiyle böyle bir sınıflandırma yapılmıştır. Çok yoğun çalışılan bir konu olması nedeniyle çeşitli kaynaklarda farklı yöntemlerin bulunması mümkündür [15].

2.3. İlaçların Hücrelere Tesirleri ve Reseptörleri

İlaçlar hücrelerin yüzeyinde veya içinde hücre yapısına ait belirli kimyasal gruplarla birleşmek, bağlanmak veya temas etmek suretiyle tesirlerini gösterirler. Hücrenin ilaç molekülleri tarafından işgal edilen kısımlarına reseptör adı verilir. Reseptörler çoğunlukla hücrelerin yüzeyinde yer aldığından birçok ilaçlar tesirlerini hücre sathında daha bariz bir şekilde gösterirler. Bir ilaç hücrenin neresine tesir ederse etsin, hücrede husule getireceği etki ancak hücre faaliyetinde kantitatif bir değişiklik olacaktır. Yani ilaçlar hücrenin faaliyetini azaltabilir veya çoğaltabilir; fakat asla hücre faaliyetinde kalitatif bir değişiklik husule getiremezler. Bir hücre bir ilacın tesiri ile olağan olarak yaptığı işten başka bir iş yapamaz. Mesela esas vazifesi kontraksiyon olan bir adale hücresi bir ilacın tesiriyle salgı yapamaz.

2.3.1. Bağlanma Etkileşimleri

Yapı ve aktivite arasındaki ilişkiden elde edilen bilgilerin en yararlı kısımlarından biri, ilacın biyoalıcıya bağlanmasında önemli olan atomların ve fonksiyonel grupların tipidir. İlaçlar hedef bölgelere moleküller arası bağlanma kuvvetlerini kullanarak bağlanırlar. Bununla birlikte bazı ilaçlar kovalent bağları oluşturabilir.

2.3.2. İyonik Bağlanma

Zıt yüklü gruplar arasında oluşur. Vücudun doğal kimyasal habercilerinin çoğu vücut pH'ında iyonlaşan amin grubu içerir. Bu tür kimyasal habercileri taklit eden ya da antagonize eden ilaçlar iyonik olarak bağlanmak için iyonize olmuş bir amin grubuna sahip olması gerekir. Bu yüzden iyonik bağ ilaç biyoalıcı etkileşimlerinde önemli bir özelliktir. İyonik etkileşimler güçlü karakterdedir.

2.3.3. Hidrojen Bağı

Elektrofilik bir hidrojen atomu ile elektronegatif bir atom arasında oluşan hidrojen bağı iyonik bağdan daha zayıftır fakat ilaç- biyoalıcı etkileşimlerinde hala önemlidir. Hidrojen bağının kuvveti 2–5 kcal/mol olarak kabul edilmektedir

2.3.4. Van der Waals Bağı

Hem iyonik hem de hidrojen bağından daha zayıftır. Aromatik halka ya da alkil zinciri gibi hidrofobik gruplar arasında meydana gelir. Bu gruplardaki elektronların düzensiz dağılımı sonucu bu bölgelerde elektron yoğunluğunun kısmen az ve fazla olduğu bölgeler oluşur. Kısa sürelidir. Bu bağ çok yakın bir mesafeden teşekkül edeceği için bahis konusu iki molekülün (ilaç ve reseptör) bir birine çok iyi bir şekilde uyması gerekir. Van der Waals bağının kuvveti 0,5 kcal/mol olarak kabul edilir. İlaçla reseptör arasında bu şekilde teşekkül edecek zayıf bir bağdan doğal olarak önemli bir farmakolojik tesir beklenemez.

2.3.5. Takviyeli İyon Bağı

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

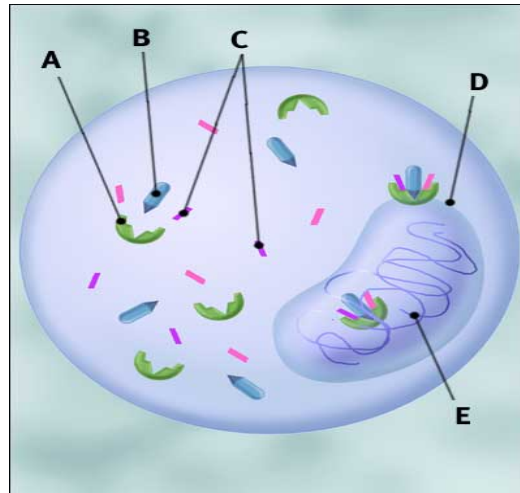
2.3.6. Kovalent Bağı

İki atom arasındaki elektronların ortaklaşa kullanılmasıyla oluşur. Bu bağ tipi, bağ tipleri arasında en kuvvetli olanıdır. Bu bağın kuvveti 40–100 kcal/mol olarak kabul edilir. Bu bağlanmaya çok nadir rastlanır [16].

2.4. Östrojenler

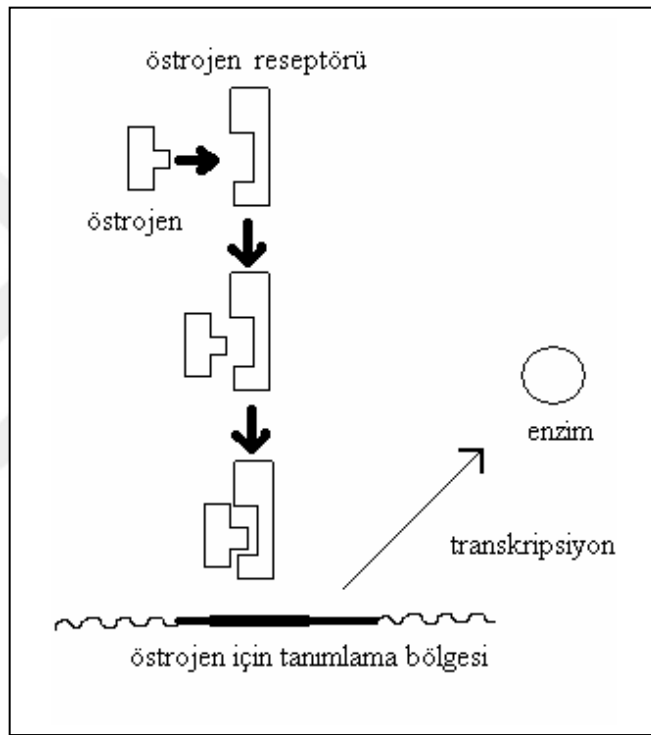
Östrojenler (ya da oestrojenler) başlıca dişi cinsiyet hormonları olarak görev yapan ve çok çeşitli fonksiyonları olan bir grup steroid bileşiktir. Başlıca yumurtalıklarda ve plasentada üretilen östrojenlerin bazıları ise küçük miktarlarda diğer dokularda da üretilir (karaciğer, böbreküstü bezi ve göğüslerde). Östrojen reseptörü (Estrogen Receptor, ER), steroid hormonu reseptörü ailesine ait olan [17,18] ve başka bir proteinle bir kompleks oluşturmuş olarak sitoplazmada bulunan bir hücre içi reseptördür. Farklı ER-ligandları, diğer önemli proteinlerle etkileşme kabiliyetini etkileyen reseptörde, farklı yapısal değişiklikler meydana getirir. ER seçiciliği östrojen reseptör şekillerinin ve düzenleyicilerinin çeşitliliğini yansıtır. Gelişme, farklılaşma ve çeşitli hedef dokuların görevini yerine getirmesini düzenleyen östrojenlerin ER- α ve ER- β olmak üzere iki izoformu vardır. İki izoformun ligand bağlama özellikleri benzer olmakla birlikte, dağılımlarında ve farklı dokulardaki ER agonist ve antagonistlerin seçici etkilerine katkıda bulunan RBA' ları arasında farklılıklar vardır [19]. Ayrıca büyüklük olarak da farklılık gösterirler (ER- α 595, ER- β 485 amino asit içerir). Dişi üreme sisteminde baskın tür ER- α iken, kemiklerde ve erkek prostat dokularında ER- β baskındır [20].

Östrojen hücreye girdiğinde reseptör-protein kompleksine bağlanarak reseptör-protein kompleksinin ayrılmasına neden olur. Daha sonra reseptör-ligand kompleksi çekirdeğe girer ve DNA zincirine bağlanır. Böylece çeşitli fonksiyonel ve yapısal proteinlere dönüştürülen mRNA' nın kopyalanmasını aktive eder.



Şekil 2.1. Hücre İçindeki Östrojen ve ER

- A östrojen reseptör
- B östrojen
- C östrojen yardımcı proteinleri
- D hücre çekirdeği
- E Hücre çekirdeği içinde DNA



Şekil 2.2. Östrojen- Östrojen Reseptörü Etkileşimi

Sağlık ve üreme fonksiyonunda hem pozitif hem de negatif etkilere neden olabilen östrojenler, üreme kontrolünde [21] kullanılmaktadır ve menopoz dönemindeki kadınlarda hormon destek tedavisi olarak kemik mineral yoğunluğu ve kardiyovasküler sağlığın korunması amacıyla tavsiye edilmektedir [22]. Steroid hormonlar (özellikle östrojenler) göğüs ve yumurtalık kanseri gibi bazı kanser türlerinin risklerinin artmasıyla ilişkilidir [23]. Diethylstilbestrol (DES)'ün artan yan etkileri insan embriyosunun östrojenik bileşiklere karşı hassasiyetini kanıtlamaktadır [1]. Son zamanlarda östrojenik aktiviteye sahip bileşiklerin insan ve diğer canlılardaki yan etkilerine dair endişe hızla artmaktadır. Bu yüzden 70.000 ya da daha fazla bileşik için

östrojenik aktivite değerlendirilmesi gerekmektedir. Fakat xenoestrogen' in kimyasal yapıları çok çeşitli olduğu için, östrojenlik kimyasal yapının basit bir incelemesinden anlaşılmaz. Ayrıca bu amaçla yapılan canlı araştırmalarının çoğu, büyük çaba gerektiren, zaman alıcı ve pahalı araştırmalardır.

2.5. QSAR

Bilgisayarlar ilaç tasarımı yöntemlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve yapı analizleri, yapı karşılaştırmaları, öncü bileşik tasarımı, aktif konformasyon ve farmakofor belirlenmesi, protein ve bağlanma alanı yapısı, ligand bağlama, QSAR ve 3D QSAR' ı da içeren çok geniş bir uygulama alanına sahiptir. Bu bölümde bunlardan QSAR ve 3D QSAR ele alınacaktır.

Bilgisayar destekli ilaç tasarımının temel unsurları, moleküler yapı ve özellikleri tanımlamak için hesapsal kimyayı, yapı- aktivite ilişkisini ortaya çıkarmak için de istatistiksel yaklaşımları kapsar. İlaç etkisinin ilaç molekülünün belirli bir biyoalıcıyla etkileşmesi sonucu oluştuğunu kabul edersek, ilaç aktivitesini biyoalıcıya bağlanan ilaç molekülünün bazı özelliklerine bağlayabiliriz. Bu problemi çözmek için esas yol, aktif moleküllerin biyoalıcıyla etkileşme mekanizmasının ortaya çıkarılmasıdır. Bu durum pratiklikten çok uzaktır ve zordur. Diğer taraftan, moleküler yapısı ve bileşimi bilinen kimyasalların biyolojik aktiviteleri ile ilgili çok fazla deneysel veri mevcuttur. Problem için deneysel yaklaşım; aktif bileşikler, ilgili yapılara sahip olan inaktif bileşiklerle karşılaştırmak ve aralarındaki benzerlikleri ve farklılıkları ortaya çıkarmaktır. Bu bilgiye dayanarak aktiviteden sorumlu moleküllerin temel özellikleri belirlenebilir. Bu alandaki çalışmalar, aktivite için gerekli moleküler özelliklerin tahminine imkan sağlayan “Structure-Activity Relationship, SAR (yapı- aktivite ilişkisi)” ya da “Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR (kantitatif yapı- aktivite ilişkisi)” adı altında yayınlanmıştır. Çoğu QSAR yaklaşımlarında, bilgisayarlarla kolaylıkla ele alınabilen biçimsel moleküler tanım metotları kullanılmaktadır (yapısal eleman vektörleri, moleküler grafikler ve topolojik indisler gibi). Molekülü tanımlayan bu metotlar, molekülün biyolojik aktivitesini temsil etmek için yeterli bilgiyi genellikle vermez. Çünkü biçimsel tanım parametreleri tüm fizikokimyasal ve kimyasal içerikten yoksundur. Moleküllerin biyolojik aktivitelerindeki en önemli özellikleri temsil edecek yeterli bir tanımın yapılması QSAR metotlarının esas problemidir.

QSAR' ı belirlemeyi tasarlayan çok sayıda metot vardır. Bunların hepsi de kimyasalların moleküler yapı ve biyolojik aktiviteleri arasında doğrudan bir ilişki olduğu ve bilinen aktivitedeki bileşiklerin verilen bir setinden elde edilen QSAR' ın yeni bileşiklere de uygulanabileceği düşüncesine dayanır. Bazı metotlar incelenen serideki tüm aktif (ya da inaktif) bileşiklerin tamamı için genel olan yapısal özellikleri elde etmeyi ve biyolojik aktivite için tahmin kurallarını formülleştirmeyi amaçlar.

2.5.1. QSAR' ın Tarihi Gelişimi

QSAR' ın tarihi 19.yy' a dayanır. 1863' de Strasbourg Üniversitesi' nde A.F.A. Cros, alkollerin suda çözünürlüğü azaldıkça memelilerde zehir etkisi ortaya çıkardığını gözlemlemiştir. 1890' larda, Marburg Üniversitesinden Han Horst Meyer ve Zürih Üniversitesinden Charles Ernest Overton, birbirinden bağımsız olarak çalışarak organik bileşiklerin zehir etkisinin lipofiliteye bağlılığına dikkat çektiler. Louis Hammett' in çalışmalarına kadar QSAR' ın gelişmesi çok yavaştı. Louis Hammett, organik asit ve bazların elektronik özellikleri ile denge sabiti ve denge reaktivitesi arasında ilişki kurmuştur. Lipofilit ile kesin olmayan biyolojik özellikler (narkotik, bakteriyel, hemolitik ve toksik özellikler) arasındaki ilişkiler yüzyılın başından beri bilinmesine rağmen, 1964' te Free Wilson metodu ve Hansch analizinin bağımsız yayınları QSAR gelişiminde bir dönüm noktası olmuştur [24].

2.5.2. QSAR' ın Teorisi

Bütün QSAR analizleri, farklı yapısal özelliklerin lineer toplanabilir katkılarının tahminine ya da bileşiklerin biyolojik aktivitesine dayanır. Bu basit tahmin, bazı araştırmalar tarafından ispat edilmiştir. Örneğin; de novo ilaç dizaynı programı LUDI (2.1) [25,27] işaret fonksiyonuyla yapılan birçok Free Wilson ve Hansch analizleri birleştirilerek bu görüşü desteklemektedirler.

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

Bütün öteleme ve dönme entropileri kaybı; $\Delta G_0 = + 5,4 \text{ kJ/ mol}$

İdeal nötral hidrojen bağı; $\Delta G_{\text{hb}} = - 4,7 \text{ kJ/ mol}$

İdeal iyonik etkileşim; $\Delta G_{\text{iyonik}} = - 8,3 \text{ kJ/ mol}$

Lipofilik bağlantı; $\Delta G_{\text{lipo}} = - 0,17 \text{ j / mol } (\text{\AA})^2$

Ligandın her dönebilen bağına ait entropi kaybı; $\Delta G_{\text{dönme}} = + 1,4 \text{ kJ / mol}$

Eşitlik (2.1), serbest bağlanma enerjisi $\Delta G_{\text{bağlanma}}$ ile ΔG_0 arasında ilişki kurar ve bu ilişki bütün öteleme ve dönme serbestlik derecesi kayıplarını açıklar. ΔG_{hb} , ΔG_{iyonik} , ΔG_{lipo} nötral ve yüklenmiş hidrojen bağı etkileşimleri ve ligand-protein arasındaki hidrofobik etkileşimlerin yapı türevli enerji terimleridir. $\Delta G_{\text{dönme}}$ ligandın iç dönme serbestlik derecesi kaybını gösterir. Eşitlik (2.1) geniş bir enerji aralığını içine alır: 45 farklı ligand-protein kompleksine ait $\Delta G_{\text{bağlanma}}$ değerleri -9 ila -75 kJ / mol arasında değişir. Bu değerler $2,5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ ve $4 \cdot 10^{-14} \text{ M}$ arasındaki bağlanma sabitlerine karşılık gelir. 7,9 kJ/mol değerindeki standart sapma, ligand bağlanma sabitlerinde 1,4 log birimi hata verir.

Serbest enerji ΔG ve denge sabiti K (ya da oran sabiti) (k_b = birleşme sabiti), (k_a = ayrışma sabiti) arasındaki ilişkiden dolayı, bazı değerlerin logaritmaları bağlanma eğilimleri ile ilişkilendirilebilir.

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

Belirli bir biyolojik etki oluşturan molar konsantrasyonun logaritması, $\log C$, moleküler özelliklerle ya da fizikokimyasal özelliklerle ilişkilendirilebilir. Ayrıca bu serbest enerji ilişkileri denge sabitleridir. Konsantrasyonun tersinin logaritması, $\log(1/C)$, daha aktif benzerlikler için yüksek değerler elde etmeyi sağlar.

1960'larda Hansch ve Fujita tarafından yapılan öncü bir çalışmada moleküllerin biyolojik aktivitelerindeki değişikliklerin nicel olarak moleküllerdeki ölçülmüş fizikokimyasal özelliklerle ilişkili olduğu gösterildi [28,29]. Klasik Hansch eşitliği (2.3) molekülün sterik (taft E_s), pK_a (Hammett σ olarak parametrelendirmiştir), hidrofobisite ($\log P$) ile biyolojik aktivite ($\log 1 / c$) arasındaki lineer ve parabolik ilişkiyi gösterir.

$$\log 1 / c = a + b * \log P + c * (\log P)^2 + d * \sigma + e * E_s + \quad (2.3)$$

Hansch eşitliği türetmek için kullanılan süstitüentler her fizikokimyasal parametre için değerlerin iyi bir dağılımını temsil etmeli ve ayrıca parametreler arasındaki farkı ayırt edebilmelidir.

Bir Hansch analizi yapmak isteyen araştırmacı her bir satırın bir bileşiği temsil ettiği tablo hazırlar. Bu tablodaki her bir sütun ise moleküllerin değişik özelliklerini gösterir. Genellikle analiz edilen bileşikler ortak bir iskeleti paylaşırlar. Bu yüzden moleküllerin biyolojik aktivitelerindeki farklılıklar iskelete eklenen süstitüentlerin değişen özelliklerinin etkilerinden kaynaklanır. Log P veya pKa gibi süstitüentlerin moleküller üzerindeki etkileri tablolarda mevcuttur. Regresyon analizi, moleküllerin hangi fizikokimyasal özelliklerinin hangi kombinasyonlarının moleküllerin biyolojik aktivitelerini en iyi şekilde etkilediğini açıklar.

1964' te Free ve Wilson tarafından türetilen matematiksel model, belirli yapısal özelliklerin var ya da yok olduğunu 1 ya da 0 değerleriyle tanımlar ve yapısal matrisleri biyolojik aktivite değerleriyle ilişkilendirir. Aşağıdaki eşitlikte verilen a_i değeri; bir bileşiğin farklı pozisyonlarındaki süstitüentlerin, biyolojik aktiviteye olan grup katkısını temsil eder. M ise referans bileşiğin, çoğu zaman serideki en basit yapıya sahip olan bileşiğin, aktivitesidir.

$$\log 1/C = \sum a_i + \mu$$

2.5.3. QSAR Yöntemi

QSAR modelleri, bileşiklerin kimyasal özellikleri ve biyolojik aktiviteleri arasındaki karmaşık ilişkilere çözüm bulmaya çalışan matematiksel modellerdir [30]. QSAR, aktif bileşiklerin özelliklerini ve yapısal ilişkilerini anlatır. Böyle modellerin genel amaçları: a) Test edilmemiş ve bazen de henüz mevcut olmayan bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin tahminine izin vermek ve b) Bileşiklerin biyolojik aktiviteleri için hangi kimyasal özelliklerinin belirleyici unsurlar olduğunu çıkarmaktır. QSAR modelleri kurmak için kullanılan en yaygın teknikler regresyon analizi, yapay sinir ağları ve sınıflandırma yaklaşımlarına dayanır. Regresyon esaslı yaklaşımlar arasında çoklu lineer regresyon metodu (Multi Linear Regression, MLR) ve kısmi en küçük kareler (Partial Least Squares, PLS) regresyonu en iyi örneklerdir. QSAR modelleri otoriteler, endüstriler ve çevreye salınan kimyasalların risk değerlendirmesi için diğer kuruluşlar tarafından gittikçe daha fazla kullanılmaktadır [31,32].

QSAR gibi tahmine dayalı yöntemler kimyasalların düzenlenmesinde yardım için gereklidirler. Çünkü maliyeti önemli oranda düşürebilir, hayvan testlerine engel olabilir

ve idari kararları hızlandırabilir. Bu ise bileşiklerin uygun özelliklerinin optimize edilerek, daha az istenmeyen yan etkili bileşiklerin tasarımına yol gösterebilir. QSAR’ da kullanılan aktiviteler fizikokimyasal ölçümleri ve biyolojik testleri içine alır. QSAR şu anda pek çok ilaç tasarımında, çevresel risk değerlendirmelerinde ve birçok bilim dalında uygulanmaktadır.

Kantitatif yapı- aktivite ilişkileri, bir grup bileşiğin biyolojik aktivitelerini fizikokimyasal özellikleriyle ilişkilendiren matematiksel bir formül türetmeyi kapsar. Fizikokimyasal özellikler için kantitatif değerler ölçülür veya hesaplanır, ve bunlar matematiksel bir eşitlik kullanılarak biyolojik aktivite ile ilişkilendirilir. Geleneksel QSAR’ ın dışına çıkmak için, aynı iskelete sahip fakat farklı süstitüentleri olan bir analog seri sentezlenir. Analogların aktivitesi ölçülür ve bu aktiviteleri önemli olduğu düşünülen fizikokimyasal özelliklerle (örn: büyüklük, hidrofobisite, elektronegativite, dipol moment, hidrojen bağlama yeteneği vb.) ilişkilendiren bir formül düzenlenir. Bu fizikokimyasal özelliklerin bir kısmının aktiviteyi etkilemesi muhtemeldir ve bir fizikokimyasal özelliğin diğerlerinden bağımsız olarak değiştirildiği analoglar sentezlenebilirse, ideal olur. Fakat bu nadiren mümkündür. Genellikle, süstitüenti değiştirmek aynı zamanda bazı fizikokimyasal özelliklerin değişmesiyle sonuçlanır. Bu da bir fizikokimyasal özelliğin diğerinden daha önemli olup olmadığını belirlemeyi zorlaştırır. Bu nedenle, verilerin anlamlı olması için uygun bilgisayar yazılım paketlerinin kullanılması gerekir. Önsezi tek başına yeterli değildir.

QSAR eşitliklerini türetmeye yardım eden birçok yazılım programları vardır. Fakat hangi verilerin konulacağına karar vermek tıbbi kimyacıların bileceği iştir. Kesinlikle her bileşiğin biyolojik aktivitesi dâhil edilmelidir. Fakat biyolojik aktivite için hangi fizikokimyasal özelliklerin en önemli olabileceğine kimyacılar karar vermek ve sonrasında bu özelliklerin gerçekten önemli olup olmadığını test etmek için bir eşitlik türetmek zorundadırlar. QSAR, ancak bir bilgisayara yerleştirilecek kadar çok verinin kullanıldığı ve bilgisayarın, hepsini anlamlı kılması beklenen bir sorun değildir. Aslında, bir ya da iki fizikokimyasal özelliğe dayanan bir başlangıç eşitliği türetmek en iyisidir. Başlangıç eşitliğinin, hesaplanan aktiviteleri deneysel olarak ölçülenlere yakın vermesi umulur. Fakat matematiksel eşitliğe uymayan bileşikler büyük ihtimalle olacaktır. Böyle bileşikler baş belası olarak görülmemeli. Kimyacı bu moleküller üzerinde çalışabilir ve bu moleküllerin sahip olduğu ve diğerlerinin sahip olmadığı bir

fizikokimyasal özelliği belirlemeye çalışabilir, sonra ise o özelliği içeren daha gelişmiş bir formülü araştırabilir.

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

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

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

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

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

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

c. Sterik faktör: Farklı sübstitüentlerin büyüklükleri bileşiklerin aktivitesi için önemli olabilir. Hacimli gruplar ilaçların bağlanma bölgesine uygun bir şekilde yaklaşmasını engelleyerek aktiviteyi düşürebilir. Diğer taraftan hacimli bir sübstitüent, bağlanma için gerekli aktif konformasyonu seçmesi için bir bileşiği güçlendirerek aktiviteyi arttırabilir. Sübstitüentlerin sterik özelliklerini ölçmek hidrofobik ya da elektronik özelliklerinin ölçümü gibi açık değildir. Bununla birlikte genel olarak kullanılan üç yöntem vardır. a) Taft sterik faktör(E_s), deneysel olarak ölçülür. b) Molar

refraktivite (MR) ise, süstitüentin moleküler ağırlığından, refraksiyon indeksinden ve yoğunluğundan hesaplanan bir büyüklüktür. c) Sterimol denilen yazılım programları kullanmak bir diğer seçenektir. Verloop sterik parametreleri olarak bilinen sterik faktörleri hesaplar [33].

Moleküler tanımlayıcılar genellikle QSAR analizinin bir parçası olarak modern kuantum kimya hesaplamalarından elde edilirler. Mesela, özel bir atomda HOMO veya LUMO orbitallerindeki kısmi atomik katsayılar biyolojik aktivite ile ilişkili olabilirler. Bu metotlar üç boyutlu bir yapı gerektirmemelerine rağmen, moleküler tanımlayıcılar uzaydaki özelliklerin tanımlayıcıları değildirler. Bu yetersizliklerin üstesinden gelmek için 3D QSAR metotları geliştirildi [3,4,5,34,35]. 3D QSAR geleneksel QSAR metotlarından farklıdır ve birçok avantajları vardır. 3D QSAR metodunda her molekülün fizikokimyasal özellikleri bilgisayarla hesaplanır ve hiçbir deneysel sabit yer almaz. İkinci olarak, hesaplanan özellikler tüm molekül içindir, özel süstitüentler için değil. Bu özellikler “alanlar” olarak bilinir ve çoğu 3D QSAR çalışmaları bir sterik alanın ve bir elektrostatik alanın hesaplanmasını kapsar. Bunlardan ilki molekülün şeklini tanımlar, ikincisi ise molekülün elektronik karakterini belirler. İlginç olan, hidrofobik özelliklerin 3D QSAR’ da daha az önemli olmasıdır. Yukarıda bahsedilen alanlar hesaplandığı için QSAR’ dakinden daha çeşitli moleküllerle çalışmak mümkündür. Mesela geleneksel QSAR deneysel sabitleri bulunmadığı için alışılmamış süstitüente sahip moleküllerle baş edemez. İkinci olarak, QSAR aynı temel iskelete sahip moleküllerle sınırlıyken, 3D QSAR’ da bu durum söz konusu değildir. Üçüncü olarak ise, QSAR’ ın aksine 3D QSAR yeni moleküllerin sentezi için kullanılabilir [33]. Bu 3D QSAR metotları moleküllerin ilgili biyolojik gücünü moleküllerin üç boyutlu uzaydaki elektrostatik, sterik, hidrojen bağı ve hidrofobik özellikleri ile birleştirirler. 3D QSAR metotları önceden ölçülmüş veya hesaplanmış süstitüent değişkenlerinin tablosuna bağlı değildir, fakat bunun yerine analizdeki bütün moleküllerin özelliklerini dikkate alırlar. Sonuç olarak yeni moleküller analize daha kolay dâhil edilirler. Bunun yanı sıra, hem Hansch eşitliği hem de 3D QSAR metotları aynı özellikleri tanımlayabilirler ve tanımlayıcı modelleri verebilirler. Bu yaklaşımlara bir yenilik ise, Güzel, Y. tarafından geliştirilen ve bu çalışmada kullanılan CoMCET metodudur. Bu metot ile moleküllerin üç boyutlu elektron topolojik özellikleri (yük, atomlar arası mesafe, bağ mertebesi, bağ uzunluğu vs.) dikkate alınarak, aktiviteden sorumlu Pha ve

onun etrafında bulunan ve aktivite değerlerini artıran, AG veya azaltan, APS grupları belirlenmektedir.

2.5.4. QSAR' da Çok Boyutluluk

Çok boyutlu QSAR teknikleri ($n > 3$) protein- ligand etkileşiminin tanımlanmasında son derece güçlüdür. Fakat ligandların üst üste çakıştırılmasında oldukça hassastır. Yani ligand moleküllerinin biyoaktif konformasyonundan ya da yönlendirilmesinden başka temellere dayanan simülasyonlar, ilaç tasarımı çalışmalarında tahmin amaçlı olarak faydalı değildir.

1D QSAR: Moleküler bağlanma pK_a , $\log P$, vb. fizikokimyasal parametrelerle ilişkilendirilir.

2D QSAR: Bağlanma eğilimi yapısal parametrelerle(yapısal topolojik, geometrik, elektrostatik, termodinamik) belirlenir.

3D QSAR: Moleküler bağlanma uzaydaki üç boyutlu elektrostatik, sterik, hidrojen bağı ve hidrofobik özellikleriyle belirlenir.

4D QSAR: Ligand veri setini içeren moleküllerin çoklu gösterimine (konformasyonlar, protonlanma hali, stereoizomer) izin verir.

5D QSAR: 4D QSAR' dan farklı olarak Pha' nın sekiz farklı eş zamanlı, yönlenmiş pozisyonların değerlendirilmesine izin verir.

6D QSAR: En uygun çözünme modeli tarafsız bir şekilde tanımlanır. Çözünmemenin derecesi, yüzeyden çözücünün uzaklaştırılması ve farklı protonlanma hallerinin katkısı gibi anlık gelişmelere fırsat verir. Bu tanımlamadaki özellik yerine CoMCET metodunda agonist/antagonist etkisi 6D olarak kullanılmıştır.

2.5.6. Bazı QSAR Teknikleri

2.5.6.1. HQSAR (Hologram QSAR)

HQSAR, fragment esaslı yapı-aktivite ilişkileri üretmek için moleküler hologramları(çok boyutlu görüntü) ve PLS' yi kullanır. 3D QSAR metotlarından farklı olarak, HQSAR çok geniş veri setlerinin otomatikleştirilmiş analizlerine izin verir.

Böylece moleküllerin düzenlenmelerini gerektirmez. Kabul edilen çalışmalar göstermektedir ki, HQSAR çok daha karmaşık olan diğer 3D QSAR teknikleriyle karşılaştırılacak düzeyde tahmin yeteneğine sahiptir.

QSAR analiz teknikleri yeni bileşiklerin keşfedilme araştırmaları için hızlandırıldı. HQSAR bu güçlü tekniğin uygulanabilirliğini genişletti. Hızlı ve kullanımı kolay olmakla birlikte gelecekteki sentez çalışmalarına yol gösterecek kesin aktivite tahmini sağlamaktadır. Avantajları ise şunlardır:

- Kimyasal yapıyı biyolojik aktivite ya da özelliklerle ilişkilendirecek kantitatif modelleri otomatik olarak oluşturur.
- İsteğe bağlı kullanıcı girdilerine olan ihtiyacı en aza indirir-üç boyutlu yapı, konformasyonel ya da atomları üst üste çakıştırma kararları yoktur.
- Geleneksel boyutlardaki setlerle birlikte binlerce yapıyı içeren geniş veri setlerine uygulanabilir.
- Bir veri setinin SAR profilini hızlı bir şekilde tanımlar.
- İlgilenilen özelliğe pozitif ya da negatif katkıda bulunan moleküler fragmentteki renk kodlayan atomlar vasıtasıyla, kolaylıkla yorumlanabilen modeller üretir.
- Yapı koleksiyonlarına tahmin üretmek için veritabanlarını araştırır [36].

2.5.6.2. ALMOND

ALMOND yapı-aktivite ilişkisini hızlı bir şekilde oluşturmak ve test etmek için, moleküler tanımlayıcıların yeni bir üretim şeklini ve istatistiksel bir alan sunar. Geleneksel QSAR metotlarında fonksiyonel grupların belirlenmesi ve moleküllerin üst üste çakıştırılması çok zaman alan işlemlerdir. Molekülleri süperimpoz (aynı fonksiyonel atomları çoklukla birbiri üzerinde çakıştırma) etmeye ihtiyaç duymaksızın 3D QSAR modelleri oluşturmaktadır. ALMOND hızlıdır ve daha objektif olarak daha karmaşık metotların tahmin gücüne sahip olur. ALMOND ve tanımlayıcıları farmakoforik bölgelerin iç geometriksel ilişkisini temsil ettiği için, farmakodinamik özelliklerin tahmini için yararlıdır(yani spesifik reseptör-ligand etkileşimi). Avantajları şunlardır:

- Diğerlerinin aksine ilk düzenleme gerekmediği için ALMOND' un 3D QSAR analizi kısa zamanda yapılabilir.
- Klasik oto korelasyon metotlarından farklı olarak ALMOND tanımlayıcıları, orijinal bilgilerin yeniden kurulmasına izin verir [37].

2.5.6.3. COMSIA (Comperative Molecular Indices Analysis, Karşılaştırmalı Moleküler Benzerlik İndisleri Analizi)

CoMSIA, CoMFA metodunun son zamanlarda geliştirilmiş bir uzantısıdır [38,39]. Moleküler benzerlik, benzerlik indisleri yolu ile karşılaştırılır. Standart CoMFA tekniğine göre avantajları, hem bölge değişiklikleri hem de align” olan üst üste çakıştırılmış atomlardaki küçük değişiklikler hususunda daha güçlü olmasıdır. Bu ise benzerlik indisleri uygulamasının bir sonucudur. Benzerlik indisleri, Lennard-Jones ve Coulomb potansiyeli yerine Gaussian tipi bir mesafe bağılılığı kullanarak hesaplanır. Çünkü onlar kesim değerlerinin daha fazla/az isteğe bağlı uygulamasını yaparlar. Dahası CoMSIA tekniği ile sadece sterik ve elektrostatik alanlar değil aynı zamanda hidrofobik, hidrojen bağı verici ve hidrojen bağı alıcı alanları da dikkate alınır. Benzerlik indisleri, align öncesi moleküller için, düzenli bir şekilde yerleştirilmiş grid olan örgün kafes noktasında hesaplanır [40].

2.5.6.4. CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis)

3D QSAR türetmede kullanılan en popüler metottur. 1988’ de ilk olarak Cremer tarafından tanıtılan CoMFA metodu Tripos Software Ltd. tarafından geliştirilmiştir. Çalışmada kullanılan her molekül bilgisayarda moleküler modelleme yazılımları kullanılarak oluşturulur. Eğer molekül çeşitli konformasyonlarda bulunabiliyorsa, aktif konformasyonlar tanımlanmalı. Aksi takdirde diğer moleküller anlamsız olur. Her molekül için Pha daha sonra belirlenir.

İkinci aşamada her molekül bir örgü kafesine yerleştirilir. Burada, her molekülün kafes içinde aynı göreceli pozisyon ve yönlenmede olduğundan emin olmak önemlidir. Molekül kafes içine bir kez yerleştirildi mi, molekül etrafındaki sterik ve elektrostatik alanlar ölçülebilir. Bu etkileşim alanları ilk önceleri sterik ve elektrostatik alanlardı, fakat daha sonra hidrofobik alanlar ve hidrojen bağı alıcı ve hidrojen bağı verici alanlarla genişletildi. Bunun için özel olarak belirlenmiş bir prob atom, kafes noktasının

her birine sırasıyla yerleştirilir ve molekülle prob atom arasındaki elektrostatik ve sterik etkileşimler hesaplanır. Prob atomu moleküle ne kadar yakınsa, sterik etkileşim enerjisi de o kadar yüksek olur. Aynı sterik etkileşim enerjisine sahip kafes noktaları, sterik alanları belirlemek için çizgilerle birleştirilir. Uygun bir çevre çizgisi seçerek, molekülün şekli belirlenebilir.

Elektrostatik alan da benzer şekilde hesaplanabilir. Prob atomu pozitif yüklü olduğu için, pozitif elektrostatik etkileşimler molekülün negatif karakterde olan bölgelerini belirtir. Negatif etkileşimler ise molekülün pozitif karakterdeki bölgelerini belirtir. Molekülün pozitif ve negatif bölgelerini belirtmek için aynı enerjili kafes noktaları çevre çizgileriyle birleştirilir. Aktivitede sterik ve elektrostatik etki olup olmadığını belirlemek için, moleküllerin biyolojik aktiviteleri hesaplanan sterik ve elektrostatik alanlarla karşılaştırılır. Böylece moleküller kendi alan özellikleri ile temsil edilmiş olurlar. Tüm moleküllerin alanları içindeki genel bölgeleri ortaya çıkarmak için çok değişkenli istatistikler uygulanır. CoMFA yönteminde kısmi en küçük kareler (partial least squares, PLS) regresyon metodu kullanılır. Oldukça karmaşık lineer eşitlik formundaki bir QSAR hesaplanır. Her regresyon eşitliği gibi QSAR da en küçük kareler uygunluğunun kalanlarından hesaplanan r^2 korelasyon katsayısı ile tanımlanır. Bu katsayı, modelin giriş verisine ne kadar uyduğunun ya da onu ne oranda yansıttığının bir ölçümüdür. Regresyon kalitesinin tahmini için diğer parametreler standart tahmin hatası SE ve F değeridir. Her kafes noktası bir QSAR katsayısına sahip olduğu için, CoMFA QSAR eşitliği üç boyutlu çevre haritası şeklinde grafiksel olarak özetlenir. Tahmin edilen yapılar model türetilmesinde kullanılanlara benzemek şartıyla yeni bileşiklerin özellik değerlerinin tahmininde de CoMFA QSAR eşitliği kullanılabilir. CoMFA’ da molekül setinin önceden uygun bir şekilde “align” yapılması gerekir. Moleküllerin align yapılması, onları belirli kurallara göre üst üste koymak demektir. Bu ise moleküller alanların karşılaştırılabilmesini kesinleştirir [40].

2.5.6.5. QSAR Yöntemi Olarak CoMCET Programı

ER’ deki incelenen bileşiklerin deneysel aktiviteleri kaynaklardan toplanarak molekül serisi belirlenir. Moleküllerin konformasyonları dikkate alınarak “Spartan ES V2.0.1” programında kuantum kimya hesaplamaları yapılır. Bu sonuçlar CoMCET programında ele alınarak her bir konformere ait elektronik özellikler, molekülün üç boyutta sayısal

bir gösterimi olan ETMC matrisinde gösterilir. Matrislerin karşılaştırmasıyla aktiviteden sorumlu Pha belirlenir. Bu Pha' yı bulunduran konformerler için APS ve AG gruplarına ait torsiyon açıları, Pha' dan uzaklıkları ve bu grupların etkin katsayı değerleri bulunur. Bu karakteristik özellikler, Pha' nın yanında aktivitenin değerine etki eder ve onun nicel olarak incelenmesine imkân sağlar. CoMCET programı ile elde edilen sonuçlar istatistik hesaplamalarda değerlendirilerek 3D QSAR incelemeleri tamamlanır. Biyoalıcının moleküllerle olan etkileşim mekanizması bu programın sunduğu 3D QSAR sonuçlarından sağlanır ve onun yapısı hakkında ön bilgiler elde edilir.

2.6. Farmakofor Kavramı

İlaç etkisinden sorumlu olduğu düşünülen moleküllerin tek özelliklerinin bir seti, farmakofor (Pha), deneme setinde sadece aktif moleküllerde olan ve verilen bir geometrik düzenlemedeki atom veya atomik grupların bir seti olarak tanımlanır. Başka bir tanımı ise, verilen bir bileşik serisinde ilgilenilen biyoaktiviteyi temsil eden verilen, bir geometrik düzenlemedeki bir grup özel atom olarak tanımlanır. Farmakofor kavramı yapı aktivite ilişkilerinde olduğu gibi ilaç tasarımı ve toksikolojide de çok yararlı olduğunu kanıtlamıştır. Pha' yı tanımlamak biyoaktivitenin var ya da yok olduğunun tahmin edilebileceği anlamına gelir. Bu şekilde herhangi bir kantitatif aktivite belirtisi olmaksızın aktivitenin kalitatif tahmini için Pha bir belirleyicidir. Aktivitenin böylesine kuramsal bir ölçümü pratik kullanım için yetersizdir. Bu probleme ilk yaklaşım olarak faydalı olabilir. Bununla birlikte, bu alandaki son çalışmalar bu farmakofor tanımının oldukça kaba ve makul bir aktivite tahmini için yetersiz olduğunu göstermektedir. EC Metoduna dayanarak geliştirilmiş Pha tanımı için üç önemli özellik belirtilmiştir[41]:

1. Pha sadece bir grup atom olarak tanımlanmamalı. Moleküldeki uygun atomların elektronik özellikleriyle de tanımlanmalı. Elektronik özellikler ise farklı bileşiklerde; aynı atomlar için farklı, farklı atomlar için ise aynı olabilir.
2. Pha' nın hem elektronik özellikleri hem de geometrik parametreleri, belirli sınırlar içerisinde, bir bileşikten diğer bir bileşiğe değişiklik gösterir ve aktivite bu varyasyonların bir fonksiyonu olabilir.
3. Pha aktivite için gerekli fakat yeterli bir şart değildir. Çünkü Pha varlığında bile molekülün aktivitesi OOP(Out-of-Pha) grupları tarafından sıfıra kadar azaltılabilir.

2.7. Farmakofor Tanımlama Metotları

Aktif ve inaktif bileşikleri yapısal olarak tanımlamak için kullanılan Pha tanımlama metotlarından birisi, aktif-benzeşim yaklaşımıdır. Başlangıçta Marshall tarafından sunuldu [42]. Aktif- benzeşim yaklaşımı iki adımdan oluşur. İlk adımda bir grup aktif bileşikten oluşan deneme setindeki farklı fonksiyonel grupların ilaç-biyoalıcı tanınmasında önemli etkisine bakılır. Bunun için bulunan bilgi, bir grup ilacın bağlanmadan sorumlu olan biyoalıcıdaki fonksiyonel grupların doğası hakkında biraz bilgi verebilir. İkinci adımda ya farklı ve aynı serideki fonksiyonel grupların arasında ya da biyoalıcı içinde varlığı kabul edilen noktalarla tanımlanmış bağlanma noktaları arasındaki benzerlik düşünülerek bir hipotez ileri sürülür.

Temel olarak, aktif-benzeşim yaklaşımı işleyişi aşağıdaki gibidir:

Aktif moleküller bulunması mümkün olan konformerlerinden birisi ile süperimpoz yapılır, böylelikle birbirinin yerini tutan önemli gruplar (örneğin Pha) çakışır. Pha atomları arasındaki mesafe izinli konformerlerin her birisi için sistematik olarak kaydedilir. Bu yolla, istenilen şartları taşımayan ve bir Pha modelinin yapısı için alakalı olmayan konformerler, işleyişin ilk adımlarında çıkartılır. Gibbs enerjilerindeki büyüklükten dolayı Boltzmann dağılımına göre bu konformerlerin sayıları azalacaktır. Az nüfuzdaki konformerler de elimine edilebilir. Bütün aktif moleküller tarafından başarılabilen atomlar arası mesafeler grubu var olması muhtemel olan Pha geometrisini temsil eder. Bu yaklaşım yeterince homolog olan bileşikler içerir, bu yüzden süperpozisyon tanımsız veya anlamsız değildir. Ayrıca enerji faktörleri göz önüne alınarak konformerlerin taşıdıkları Pha, AG ve APS ile ilgili henüz hiçbir hesaplama yapılmadığından, süperpozisyondaki kararlar henüz niteldir (aktif/inaktif), nicel değildir.

Birincide öncü bir Pha modeli aktif-benzeşim yaklaşımı kullanılarak saptanır, bir saflaştırma genellikle yapılır. Fonksiyonel atomları çoklukla birbiri üzerinde çakıştırılan konformerler kullanılarak onların belirli tolerans aralığı ile ortak olarak taşıdıkları aktif fragment Pha tanımlanabilir. Bu işleyiş analiz için düşünülen bütün ligandlara bir geçiş sınırı tanımlayabilen genel bir duruş ve pozisyon meydana getirebilir. Bu yaklaşım kullanılarak değişik ligandların topolojilerinin karşılaştırılması ve bunun Pha, AG ve APS olarak hesaplanmasıyla, biyolojik sorumluluğun farkını göstermek mümkündür.

Aynı yolla, mesela enzim inhibitörleri için aktivite veya inaktivite veya proteinler için agonist veya antagonist aktivite açıklanabilir.

Aktif-benzeşim yaklaşımı esas olarak konformer olarak sınıflandırılmış ve etkili bileşikler bilindiğinde ve birisi bu bileşikler daha esnek moleküllerin süperpozisyonu için şablon olarak ele alabildiğinde kullanılabilir. Düşünülebilen konformasyonel esneklikteki sistemler için, çeşitli metotlarla konformasyonel uzayı araştırmak ve sonra geriye ve/veya uzaklık kriterine dayanan saptanmış konformerleri analiz etmek için kullanışlı olarak tanıtılır. Pha tespiti için konformer analizinin kullanımının basitleştirilmiş hali Consentino tarafından ele alınmıştır [43].

3D QSAR teknikleri, çalışılan molekül serisinin dışındaki bileşiklerin potansiyelini tahmin için ve de çalışılan bileşiklerin potansiyelini uygun hale getiren nicel biyolojik modelleri araştırmak ve çalıştırmak için kullanılır. Gerçekte birçok 3D QSAR metotlarının başvuruları önerilmiş bir Pha modelini gerektirir [3,4,5,35,44]. QSAR metotları direkt olarak Pha çıkarmak için nadiren kullanılmasına rağmen, ön modellerin kalitesinin geliştirilmesi için değerli metotlardır. Birleştirildiklerinden beri bu yaklaşımlara Cramer [45] tarafından daha çok dikkat harcanmıştır. Cramer'in karşılaştırmalı moleküler alan düzenlemesi (CoMFA), 3D QSAR metotları için geniş olarak kullanılmaktadır. 90' dan fazla CoMFA çalışmaları basılmıştır ve bunlardan en az 25 tanesi data setin dışındaki bileşikler için doğru aktivite tahminini içerirler.

Bir QSAR çalışması, eğer yapısal parametreler gerçekten biyolojik aktivitedeki farklılıklarla ilişkili değilse başarılı olamaz. Yapısal parametrizasyonun bu sorununa yeni bir yaklaşım, moleküler şeklin biyolojik aktivite ile ilişkili olduğuna ve ligand-biyoalıcı etkileşiminin kovalent bağlanmada nadiren değişiklikler içerdiği inanışlarının birleştirilmesine dayanır. Bu felsefe CoMFA' yı temel olarak geleneksel QSAR' dan ayırır. CoMFA, üst üste çakıştırılmış bir grup bileşiğin etrafındaki sterik ve elektrostatik alanın uygun bir örneklenmesinin moleküllerin biyolojik özelliklerini anlamak için gerekli bütün bilgileri sağlayabildiğini kabul eder [45]. CoMFA, anlaşılabilir moleküler tanımları, istatistik analizleri ve sonuçların grafiksel sunumlarından dolayı çekicidir.

CoMFA, çözümünü üretmek için iki kritere başvuran ve tekrarlanabilen bir işlem olan kısmi en küçük kareler analizini (Partial Least Squares- PLS) kullanır. İlk önce yeni bir

eleman çekmek için kriter, kolektif yapısal parametreler sütunlarının hepsi ile deneysel bilgiler arasındaki genelleştirmenin derecesini artırmaktır. İkinci adımda, bir PLS tekrarlanabilirliğinin değerlendirilme safhasında henüz meydana getirilmiş prensip unsurlarının kabulü için kriter, bağlı değişkenleri tahmin etmek için tahmin yeteneğindeki bir ilerlemedir. PLS’ de bir QSAR’ ın tahmin yeteneğine değer biçmek için kullanılan teknik “cross-validation” dır. Cross-validation tahmin performansına değer biçmek için en iyi yol, tahmin etmektir fikrine dayanır. PLS kullanımında bir gizli tehlike vardır; PLS’nin deneme set içindeki her ilişkiyi açıklayacağına garanti yoktur. CoMFA prosesinin bir sonucu olarak her bir tip CoMFA alanı için gösterilmiş iki tür çevre seviyesi olacak; en çok pozitif ve en çok negatif. Daha yüksek özellik değerlerine sahip olabilecek yeni bileşikler önermeye yardımcı olan bu çevre haritaları bütün moleküller için ortak olan Pha’ yı göstermezler.

Pha haritalandırmak için birçok yeni yaklaşımlar potansiyel biyoalıcı etkileşim bölgelerinin davranışını ve hesaplama fikrini tekniklerinin ana özelliklerinden birisi olarak içerirler. Bunlara örnek olarak, DISCO (Distance Comparison) isimli bir program Martin ve ortak çalışanları tarafından geliştirildi [46]. Program yapısal olarak farklı olan bileşikler için süperpozisyon kurallarını söyleme yeteneğine sahiptir. Bir bileşiğin birçok düşük enerjili konformerlerini ve noktalarını bulmakta faydalı olabilir. Prosesin ilk adımı ilgilenilen biyolojik hedef için iyi etki gösterecek temsili bileşiklerin bir grubunu seçmektir. Daha sonra her bir bileşik için bir grup düşük enerjili temsili konformerler bulmakta bir konformasyonel analiz işletilir. Daha sonra her bir bileşik için bütün potansiyel farmakoferik unsurlar hesaplanır. Bu unsurlar kullanıcı tarafından kontrol edilebilen bir altyapı araştırma dili olarak algılanır. Tipik olarak araştırmacı her bileşiğin hidrojen bağı yapabilen bölgeleri, hidrojen bağı yapamayan bölgeleri, hidrofobik bölgeleri ve diğer kilit atomları potansiyel farmakoferik bölgeler gibi kullanır. DISCO’ nun önemli bir özelliği hidrojen bağı yapabilen ve hidrojen bağı yapamayan bölgelerin hesaplanmasıdır. Bu noktalar bileşikteki ilgilenilen atomlardan otomatik olarak hesaplanır ve biyolojik hedef ile etkileşimin kabul edilen (varsayılan) bölgelerini gösterirler. Sonunda, bir referans bileşiği (genellikle en az konformerli birisi) kullanıcı tarafından seçilir.

Hazır bir ticari moleküler modelleme programında bütünleştirilmiş bir ilave farmakofer haritalandırma stratejisi ChemX programının içerisinde kullanıma hazırdır. Yaklaşım

aşına bir farmakofer tanımı prosesini takip eder. İlk önce, veri set için düşük enerjili konformerleri belirlemek için bir konformasyonel analiz yapılır. Sıradaki adım ise hidrojen bağı yapabilen bölgeler, hidrojen bağı yapamayan bölgeler, pozitif yüklenmiş atomlar ve aromatik halka merkezleri olan potansiyel Pha noktalarının otomatik görevlendirilmesidir. Bu proses sırasında, bu noktaların çiftleri (mesafe anahtarı) ile sayısal bilgiler, tipler ve noktalar arası ilişkiler arasındaki mesafeler depolanır (formül anahtarı). Önerilmiş Pha' lar mümkün olan üç veya dört noktalı Pha' lar için mesafe ve formül anahtarlarının araştırılmasıyla tanımlanır. Daha sonra her bileşiğin en az bir konformerinin bu Pha' larla karşılaştırılmasıyla onaylanmalıdır. ChemX' in Pha haritalandırma fonksiyonu geçmişte sekiz serotonin reseptör antagonistlerinin bir grubu için bir Pha haritasının çıkarılmasında kullanıldı [47].

Bu tezin başlangıç noktası olarak sunulan, Pha tanımlama metotlarından bir tanesi de elektron topolojik yaklaşımdır [48,49]. Bu yaklaşımda, bir molekülün geometrik ve elektronik özellikleri bir matris içinde tanımlanır. Her bir molekül için, bir elektron topolojik matris, konformasyonel analizinden seçilen sadece bir konformere dayanarak yapılır. Elektron topolojik matris diyagonal elemanları ile bir elektronik yapısal parametre içeren gerekli bir atomlar arası mesafe matrisidir. Kimyasal olarak bağlı olan iki atom için non-diyagonal elemanları bağa ait (bağ sırası, Wieberg indisi, bağ enerjisi vb.) bilgileri depolamak için kullanılır. Bir seride aktif bileşikler için matrisler daha sonra, inaktif bileşiklerde bulunmayan ortak özellikleri bulmak için karşılaştırılırlar. Bu ortak özellikler aktivitenin elektron topolojik alt matrisinden çıkan Pha ile temsil edilir. Pha' nın sonuçlarının incelenen aktiviteyi temsil ettiği öne sürülür. Birçok problem bu metodun en basit versiyonu ile çözülmüştür. Bu basit versiyon bir bütün halinde bu yaklaşımın ana özelliklerinin faydasını şu uygulamalarla açıklamıştır; misk kokusunun çıkışı [50,51], sarımsak aktivitesi [52,53], et kokusu [2,54], thymidine fosforilasin inhibe aktivitesi [2,53], bitki büyüme düzenleyicisi aktivitesi [55], dibenzo [a,d] sikloalkeniminlerin bir serisinin yapı-antagonist aktivitesi [56], glikolik asit oksidaz'ın inhibe aktivitesi [57], sandal ağacı kokusu [58], kehribar kokusu [59] ve benzerleri.

Bu çalışmaların çoğunluğunda ana hedef, bileşiklerin incelenen bir serisinde aktivitede rol aldıkları zannedilen, düzenlenmiş geometride verilen spesifik atomların bir grubu olarak tanımlanan Pha' yı açıklamaktır. Pha' nın yerini tayin etmek biyoaktivitenin varlığını veya yokluğunu tanımlayabilme yeteneği demektir. Bu şekilde Pha bir araç

olarak hiçbir nicel büyüklük bildirmeden aktivitenin nitel (evet/hayır) tahmini için bilgi sağlar.

Aktivitenin böyle bir saf nitel ölçümü pratikte kullanım için etkin olmayabilir. Mesela, eğer Pha mevcutsa fakat aktivite küçük ise bileşik deneysel olarak inaktif olarak sınıflandırılır. Pha kavramının değeri, eğer aktivite tahmininin nicel bir ölçüsü ile tanımlanırsa veya en azından büyüklük sırasına dizilirse anlamlı bir şekilde artar. Diğer araştırmaların arasından anlatılanlar bu incelemede başarılmıştır.

Bu çalışmada 48' i aktif, 1' i aktif olmayan toplam 49 bileşiğin ER aktiviteleri bir QSAR tekniği olan CoMCET metodu ile incelenmiştir.

BÖLÜM 3

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Bu çalışmada:

- 1) Spartan ES V2.0.1 yazılım paket programında kuantum kimyasal hesaplamalar yapılmıştır. Bu programda;
 - 1a. Moleküler Mekanik hesaplamalar,
 - 1b. Kuantum kimyasal hesaplamalar,
 - 2) Güzel tarafından geliştirilen CoMCET içerisinde;
 - 2a. Her bir konformerin topolojisini üç boyutlu olarak temsil eden konformerlerin topolojik matrisleri (Electron Topologic Matrix of Conformers, ETMC) çıkartan program,
 - 2b. ETMC matrislerini süperpozisyona göre yeniden düzenleyen program,
 - 2c. Benzeşen atom gruplarından muhtemel Pha'leri ve buna göre AG ve APS grupları belirleyen program,
- kullanılmıştır.

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

3.2. Yöntem

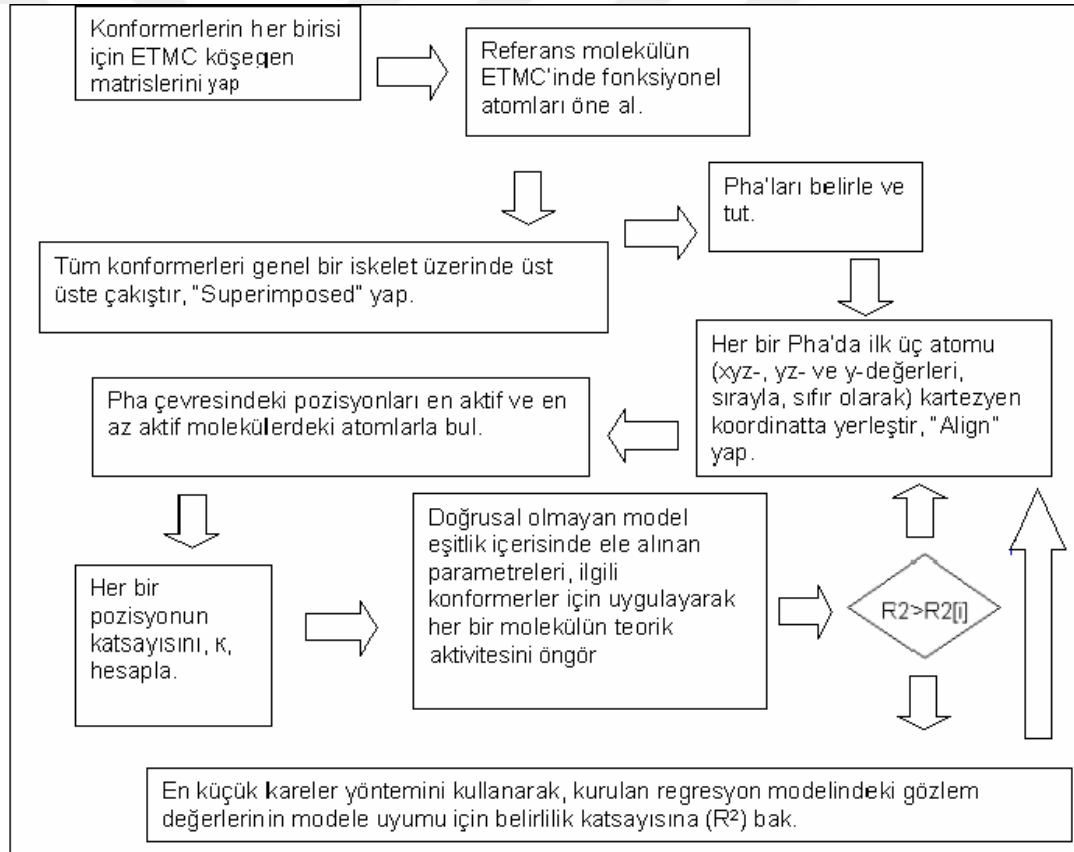
Spartan ES V2.0.1 programında molekül iskeletlerinin çizimi ve iskelet dinamizmine göre en düşük enerji halleri minimize edilerek molekül yapılarının çıkartılması.

“Align” yapılarak moleküldeki aynı konformerlerin silinmesiyle temsil edici konformerlerin tutulması ve Semi-empirik AM1 metoduyla konformerlerin kuantum kimya hesaplamalarının yapılması.

Düşük enerjili olanların seçilmesi (örneğin göreceli entalpi değeri 1 kcal'den büyük olanlar silinir). Bu demektir ki; molekül nüfusunun % 85' i inceleme altında tutulmaktadır.

Uygun atomlar tekrar "align"(atomların üst üste çakıştırılması) yapılarak benzer veya az farklı konformerlerin işlem dışı bırakılması.

Biyolojik aktivite gösteren moleküllerin biyoalıcılar ile etkileşmesinde aktiflik mekanizmalarının açıklanması ve aktif fragmentin çıkartılması için yukarıda belirtilen, Spartan paket programı kullanılındıktan sonra, seri bileşiklerin incelenmesi için CoMCET metodunun uygulanmasındaki algoritma Şekil 3.1deki gibidir:



Şekil 3.1. CoMCET Uygulamasındaki Algoritma

Uygun elektron konformasyonel matrisin (ETMC) oluşturulması ve düzenlenmesi.

ETMC'lerin referans konformere bağlı olarak karşılaştırılması.

Pha'lerin belirlenmesi.

Pha' lara bağılı olarak, her bir Pha için bir veya birden fazla AG' nin ve APS' nin bulunması.

Regresyon analiz değerlerine göre en uygun tek bir Pha ve onun AG ve APS' lerini sonuçlandırılması.

Aktivitenin Elektron Konformasyonel Alt Matrisi ("Electron Conformer Sub-Matrix"; ECSM) ile Pha, AG ve APS' nin çıkartılması.

Denenmemiş yeni bir molekül için Pha, AG ve APS' lerden aktivitenin hesaplanması.

3.2.1. Konformasyon Analiz İşlemi

Moleküllerin konformasyon analizi Spartan paket programındaki MMFF metodu ile yapılır. Moleküler Mekanik, bir molekülün konformasyon enerjisini ve yapısını çıkarmak için kullanılan hesap metodudur. Bu metotta molekülün toplam potansiyel enerjisini minimum yapan molekül yapısı bulunur. Moleküldeki atomlar arasında mümkün olan tüm karşılıklı etkileşimler dikkate alınarak hesaplamalar yapılır. Kullanılan program oldukça hızlıdır ve enzimler gibi büyük yapıli sistemler için dahi, tepkime ısısı ve konformasyon kararlılıkları gibi nicelikler kolaylıkla hesaplanabilir. Ayrıca elektronik yapıya bağılı olan özellikler ya da elektronik yapı hakkında bilgi edinilebilir.

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

a) Van-der Waals etkileşim enerjisi;

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

$$U_w = -A / r^6 + B / r^{12} \quad (3.1)$$

$$U_w = -A / r^6 + Be^{-Cr} \quad (3.2)$$

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

b) Dönme enerjisi;

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

denklemleri ile hesaplanmıştır. Burada U_0 , potansiyel engelin yüksekliğini karakterize eden deneysel parametre; ϕ , iki yüzlü dönme açısı, n ise atom elektronlarının kendi etrafında dönmesi ile oluşan valens halleri ile ilgili bir parametredir. $\pm$ işaretleri ise başlangıç konformasyonunun seçilmesi ile ilgilidir.

c) Elektrostatik enerji;

$$U_{el} = K \sum \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \quad (3.4)$$

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

d) Hidrojen bağının enerjisi;

Morse potansiyeli olarak bilinen,

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

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

$$\Delta r = r - r_0 \quad (3.6)$$

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

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

e) Valens açısı enerjisi;

$$U_{açı} = \sum_{i=1}^{N_0} C_i (\alpha_i - \alpha_i^0)^2 \quad (3.7)$$

denklemini ile hesaplanmıştır. Burada C_i uygun esneklik katsayısı, N_0 valens açıların sayısı, C_i ve α_i^0 ' ler deneysel parametrelerdir.

f) Valens bağı enerjisi;

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

denklemini ile hesaplanmıştır. Burada r^0 ve r , kimyasal bağ uzunluklarının ideal ve gerçek değerleri; K_i , esneklik katsayısı ve r_i de deneysel parametredir. Molekülde titreşim hareketinin olmaması halinde valens açıların ve valens bağ uzunluklarının sabit kaldığı söylenir. Bu enerjilerin toplamı, molekülün konformasyon enerjisini verir.

$$U = U_w + U_d + U_{el} + U_{hb} + U_{tit} (U_{va} + U_{vb}) \quad (3.9)$$

3.2.2. Kuantum Kimyası Hesaplamaları

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

Bu çalışmada her bir molekül konformerine ait n_i.txt dosyalarındaki bilgilerden atomların yükleri ve kartezyen koordinatları, moleküle ait enerjiler ET-matrisine dönüştürüldü. Bu matris değerleri, moleküllerin karşılaştırma ile aktif fragmentinin bulunması için kullanıldı. Bir molekülün detaylı yapısı kuantum mekaniksel metotla incelenir. Dolayısıyla molekül için, Schrödinger denkleminin çözülmesi gerekir. Fakat Schrödinger denklemi, yalnız hidrojen atomu ve ona benzer iyonlar için mutlak çözülebilir.

İkiden fazla elektrona sahip atomların veya kuantum mekaniksel sistemlerin çözümü için Schrödinger denkleminin mutlak çözümü mümkün değildir. Bunun için simülasyon metotları kullanılmaktadır. Örneğin; N elektronlu atom için Hamilton operatörü;

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

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

$$\begin{aligned} H\Psi &= E\Psi \\ \left\{ -\frac{h^2}{2m} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - Ze^2 \sum_{i=1}^N \frac{1}{r_i} + e^2 \sum_{i>j}^N \sum_{j=1}^N \frac{1}{r_{ij}} \right\} \Psi(r_1, r_2, \dots, r_N, \sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_N) \\ &= E\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N, \sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_N) \end{aligned} \quad (3.11)$$

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

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

a) Atomlar arası elektron yoğunlukları ve atom yükleri,

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

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

b) Elektronik yükler ve atom orbitalleri üzerindeki elektron yoğunlukları,

$$P_{AA} = \sum_{p=1}^M P_{pp} \quad (3.13)$$

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

c) Elektronik enerjiler,

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

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

d) Bağlanma enerjisi,

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

denklemini ile hesaplanmıştır. Yukarıdaki formülde;

E_{AB} , bağlanma enerjisini,

Z_A^* ve Z_B^* , etkin çekirdek yükünü,

V_B^A , atomunun k orbitalinde bulunan elektron ile A atomu çekirdeği arasındaki çekim integralini,

P_{AA} ve P_{BB} , A ve B atomlarının yük yoğunluk matrislerini,

Γ_{AB} , A atomunun k orbitalinde bulunan elektronla B atomunun m orbitalinde bulunan elektronun karşılıklı etkileşme integralini ($\Gamma_{km} = \Gamma_{AB}$), ifade ederler.

e) Molekülün toplam enerjisi,

$$E_T = \sum_{\alpha>\beta} \sum_{\beta=1}^k \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{R_{\alpha\beta}} + \sum_{k=1}^m \sum_{k=1}^m P_{km} (2H_{km} + \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m (2\langle km|V|pq\rangle - \langle kq|V|pm\rangle)) = \sum_{A=1}^k E_A + \sum_{A>B} E_{AB} \quad (3.16)$$

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

f) Molekülün reaksiyon merkezleri,

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

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

3.3 Karşılaştırmalı Moleküler Konformer Elektron Topolojik Metot (CoMCET)

3.3.1 CoMCET Metodunun Gereği

Bir molekülün biyolojik aktivite tahmini için gerekli olan; Pha, Auxilary Group (AG) (aktivitenin artmasında yardımcı olan) ve aktivitenin azalmasında rol alan perdeleyici APS gruplarını tanımlamada kullanılan CoMCET metodunun temelleri verilecektir. Önceki benzer çalışmalara göre yapılan yenilik APS ve diğer AG grupların etkilerini ve konformasyonel problemi içerir. Konformasyonel problem oda sıcaklığında yoğun olarak bulunan bütün konformerlerin dağılımlarını hesaba katarak çözüldü. İkinci önemli gelişme biyoaktivitenin nicel formülüne APS ve AG gruplarının doğru bir

şekilde parametrize edilmesiyle başarıldı. Bu iki temel gelişmeyle biyoaktivitenin tahmini saf nitel olmaktan çıkarılıp nicel hale dönüştürüldü.

CoMCET metodunda da, EC metodunda olduğu gibi, Pha fikri aşağıdaki üç önemli özellik ile tanımlanır [41]:

1. Pha sadece bir grup atom olarak tanımlanmamalı, moleküldeki uygun atomların elektronik özellikleriyle de tanımlanmalıdır. Elektronik özellikler ise farklı bileşiklerde; aynı atomlar için farklı, farklı atomlar için ise aynı olabilir.
2. Pha' nın hem elektronik özellikleri hem de geometrik parametreleri, belirli sınırlar içerisinde, bir bileşikten diğer bir bileşiğe değişiklik gösterir ve aktivite bu varyasyonların bir fonksiyonu olabilir.
3. Pha aktivite için gerekli fakat yeterli bir şart değildir. Çünkü Pha varlığında bile molekülün aktivitesi, reseptör ile etkileşimini engelleyen APS grup tarafından (tamamen veya kısmen) azaltılabilir veya hidrofobisite, lipofilite gibi başka özelliklerle AG grup tarafından artırılabilir.

APS ve AG' nin etkisi aktivitedeki rollerini yaklaşık olarak hesaba katarak parametrize edilebilir. Pha' ya benzer şekilde bu parametrize etme işlemi CoMCET tarafından bulunan aynı elektronik ve geometrik parametrelerle AG ve APS grupların tanımlanmasına dayanır. Daha sonra aktivitelere oranla incelenen set için bu parametreleri işleterek ve en küçük kareler yöntemini kullanarak, aktivitede rol alan parametrelerin her birisinin etkinliğini temsil eden değişkenleri bulunur. Her bir konformerin bulunma yüzdesini, enerjisini ve sıcaklığı bir fonksiyon olarak ekleyerek biyoaktivitenin nicel tahmini için bir formül çıkartılır. CoMCET, Pha' nın APS ve AG grupların parametreleriyle tamamlanmasıyla, Pha fikrini biyoaktivite tahmini için nitel bir araç olmaktan çıkarıp nicel bir araca dönüştürür.

3.3.2 Konformerlerin Belirlenmesi

CoMCET metodun aslı şudur; biyolojik aktivitesi bilinen ve inceleme altına alınan bir seri molekülün (deneme seti) olduğu düşünülürse, bu setteki bütün bileşikler için aynı deneysel metot uygulanarak aktivitelerin bulunması önemli bir aşamadır. İlgilenilen aktivite için sadece bir tek Pha' nın sorumlu olduğu düşünülür. Aktif moleküllerin aktiviteleri, her bir etkin konformerinin Pha' yı taşımasına göre değer alır. Bu

konformerlerin etkileri, taşıdıkları atom pozisyonlarına göre aktiviteyi azaltır veya artırır. Tüm bu konformer özellikleri dikkate alınarak CoMCET programında yer alır. Programda çıkartılan fonksiyonel özellikler deneme serisi (test set) bileşikleri için uygulanarak onların deneysel aktiviteleri teorik hesaplanan ile doğrulanır. Bir katkı sağlama yapıldığını ve aktivitesi tahmin edilmiş yeni bileşikler içinde aynı şey istenilir.

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

3.3.3 ETMC Matrisleri Oluşturulması

Her bir konformer için ETMC matrisleri oluşturulur. ETMC, diyagonal elemanlarına göre simetrik olan kare matristir. Bundan dolayı simetrisinin üst tarafının kullanılmasıyla oluşan üçgen matris alınır.

CoMCET’ de bağımsız elemanların tam sayısı $s*(s+1)/2$ ’ dir. Burada s moleküldeki atomların sayısıdır. Diyagonal elemanları için, molekülde atomların elektronik özelliklerini tanımlayan bir atomik parametre olan a_{ii} , atomik yüklerden oluşur. Bu yükler Mulliken elektronegativitesi ile hesaplanır. Matrisin non-diyagonal elemanları ise a_{ij} olup iki çeşittir; ilk türünde eğer i ve j kimyasal olarak bağlı atomlar iseler, a_{ij} i-j bağının elektronik parametrelerinden birisi olabilir, örneğin bağ derecesi, wiberg sabiti, bağ enerjisi veya polarlanabilirliği gibi. İkinci türünde ise eğer i ve j bağ yapmamış iki atom iseler, $a_{ij} = R_{ij}$ olur ve atomlar arası mesafe bir parametre olarak kullanılır. Bu yolla her bir ETMC, hem a_{ii} ve a_{ij} elektronik karakterini hem de R_{ij} geometrik karakterini içerir. Bu parametrelerle ETMC’ nin incelenen molekülün konformerinin bütün özelliklerini temsil ettiği kabul edilir. ETMC molekülün hem elektronik hem de geometrik yapı özelliklerini içerir. Daha önceleri kullanılan bu yaklaşımın basit versiyonunda [49,50], her bir molekülde sadece tek bir konformer için kullanılırdı ve bu konformerde en düşük enerjili olan temel hal (ground-state) konformeriydi. a_{ii} ve a_{ij} elektronik parametreleri olarak da sadece atom yükleri ve bağ dereceleri kullanılırdı. Prensip olarak verilen bir konformerin R_{ij} aynı atomlar arası mesafeyi koruyarak

elektronik parametrelerin a_{ii} sabit kalarak a_{ij} ile yukarıda bahsedildiği gibi değişik kombinasyonların en iyi elektronik tanımlayıcıyı bulmak için yapılabilir. Ne atomik yük ne de onun türevi olan elektrostatik alan molekül içi etkileşimleri modellemede geniş olarak kullanılmaz. Bu ikisi etkileşimlerde orbitallerin etkisini hesaba katmaz ancak orbitallerin etkisi çok önemli olabilir, örneğin hidrojen bağı için. Bütün bu anlatılanlar atomik etkileşim dizini (II) dir [60]. Atomik etkileşim dizini (II), Fukui-Klopman tipinin [61,62] rölatif ölçümünün bir türevi olarak yük ve orbital kontrollü hedef atomla etkileşimi açıklar. Atomik etkileşim dizininin basitleştirilmiş ve normalize edilmiş formülü (3.18)' de gösterildiği gibidir [60];

$$II(A) = g^A \exp(-2(2E_A)^{1/2}) \quad (3.18)$$

Burada g^A molekülün HOMO' sundaki en dış orbitalin yoğunluğunu, E_A bu orbitalin valens haldeki iyonlaşma potansiyelini belirtir. Bu valens haldeki iyonlaşma potansiyeli elektronik konfigürasyonun ve atomik yükün bir fonksiyonu olarak kolayca hesaplanabilir. Gerçekte eşitlik (3.18)' deki exponansiyel davranış en dıştaki elektronların yoğunluğunu yansıtır.

Hesaplanmış elektronik ve geometrik parametreler ile her bir molekülün temel-hal (ground-state) konformeri s tane atomu ile ETMC' sinde temsil edilir. Burada, s sayısı molekülden moleküle değişir.

3.3.4 CoMCET' de Farmakofer Tanımlama

Tasarımdaki bir sonraki basamak; bütün ETMC' leri ilgili moleküllerin aktiviteleri ve matrisin diyagonal ve non-diyagonal elemanlarını verilen belirli tolerans aralıklarında, karşılaştırarak bütün aktif moleküller için ortak olan, inaktif moleküllerde ise bulunmayan elektron topolojik özellikleri tespit etmektedir. Burada önce nitel olarak moleküllerin aktif-inaktif olarak sınıflandırılması gerekir. Bunun için de sınır bir değer belirlenir. Bu değerden küçük olanlar inaktif, büyük olanlar ise aktif sınıfındadır. Bu sınırı tanımlarken aktif olmayanlar veya aktif denilemeyecek kadar küçük aktiviteye sahip olanlardan büyük bir değer alınır. Karşılaştırma işlemi yapılarak daha çok aktif bileşiklerin bulundurduğu ortak özellik Pha olarak bulunur ve bu özelliği temsil eden elektron topolojik alt matrisi (ETSM) oluşturulur. Eğer farklı elektronik yapı parametreleri denenmek istenirse (valens aktiviteleri, polarlanabilirliği. HOMO veya

LUMO), ETMC yapısı ve ETSM' yi göstermek için kullanılan metot, her bir setin parametresi için tekrarlanır, daha sonra farklı elektronik yapı parametreleri ile elde edilen ETSM karşılaştırması ile inaktif bileşiklerden aktif bileşikleri ayırmada hangisinin en iyi olacağı tahmin edilebilir. Bu matris açıklamasının enantiyomerleri ayırmaya izin verip vermediği önemli bir sorudur. Bu sorunun açıklaması evettir, enantiyomerler çeşitli ETMC tarafından açıklanırlar; iki enantiyomerin matris elementlerinin mutlak değerleri aynı olmalarına rağmen, iki matristeki karşılıklı pozisyonları farklıdır. Ayrıca kolon ve dizilerde yer değiştirmelerine izin verilmez. Bu eğer ECSM (Pha) enantiyomerlerden birinde var ise, diğer enantiyomerde olmasını gerektirmez; eğer varsa, farklı APS ve AG ile farklı aktivitelerin ortaya çıkmasında eşlik eder. Moleküler sistemde atomları numaralandırma yolu (saat yönü veya tersi) önemlidir. Çünkü bu işlem ETMC de matris elementlerinin düzenini belirler. Bir tanesinin seçilmesiyle bütün konformerler ve enantiyomerler korunur. ETSM tarafından sağlanan Pha tanımı, yeni bileşiklerin aktivitelerini nitel olarak göstermede direkt olarak kullanılabilir [45].

CoMCET' in diğer üstünlüğü de AG [64] ve APS grupları [59] tanımlayarak hesaba katmasıdır. Bu grupların aktiviteye katkıları Pha ile birlikte hesap içine alınmıştır. Aslında Pha' yı bulunduran bir konformerdeki her bir atomun aktiviteye sayısal bir değer yansıtması söz konusudur ancak, bu atomların incelen seri içinde en çok molekül içinde bulunan ve en etkili olanları göz önüne alınabilmektedir.

3.3.5 APS ve AG

APS ve diğer AG' ye karar vermek için aktif bileşiklerin süperpozisyon yapılmış yapılarını incelememiz gerekir. Pha, aktivite için gerekli bir grup atomu içerir. Pha' da bulunan atomlara ilave olarak, mevcut olan moleküler yapıdaki atom veya atom gruplarının varlığı aktiviteyi azaltıcı veya artırıcı yönde etki yapabilir. Bazı grup atomlar hidrofobisiteyi artırıcı özellik gösterebilirler veya biyoalıcı ile H-bağı yapabilirler. Bu atomların bu özellikleri aktiviteyi artırıcı özellik olup, bu grup atomlara AG atomlar denir. Bazı grup atomlar ise biyoalıcı ile etkileşim esnasında sterik engel veya perdeleme yapabilecekleri için aktiviteyi azaltıcı yönde etki ederler ve bu yüzden bu tür grup atomlara ise APS atomlar denir.

Bu grupların tanımlanması 3D QSAR’ da önemlidir. Çünkü moleküller 3 boyutlu olarak incelendiği için bulunan grupların üç boyutlu uzaydaki dizilişinin de incelenmesi gerekmektedir. Eğer bu gruplar tespit edilmezse inceleme 3D-QSAR olmaktan çıkıp 2D QSAR ve hatta sadece QSAR olur. Yani aktivitenin nicel miktarı verilir ancak aktivitenin kaynağı moleküler iskelet içinde tam olarak açıklanamaz.

3.3.6 Aktivitenin Genel Formülü

AG ve APS gruplarının etkisini hesaba katmak için aktiviteyi artıran ya da azaltan S fonksiyonunu kullanırız:

$$A \sim e^{-S} \quad (3.19)$$

S fonksiyonu AG ve APS’yi temsil eden bir grup parametreye bağlıdır. Genel olarak şöyle kabul edebiliriz:

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

Burada $a_{ni}^{(j)}$ n’ inci bileşiğin i’ inci konformerinin j’ inci tür APS veya AG özelliğini temsil eder. $a_{ni}^{(j)}$ her bir problem için spesifik bir parametredir. κ_j toplu analiz sonucundan elde edilen ayarlanabilen bir sabittir. Bu sabitin mutlak değerinin büyüklüğü referans olduğu atomun aktivite üzerinde ne kadar etkili olduğunu gösterir ve bu tip atomları üç boyutlu yapı içinde tanımak Pha’ dan sonra ikinci derecede öneme sahiptir. Bu fonksiyon ile birlikte sıcaklığının ve enerjisinin bir fonksiyonu Boltzman dağılımını hesaba katarak aşağıdaki genel formülü elde ederiz:

$$A_n = A_0 \frac{\sum_{i=1}^{m_n} e^{-S_{ni}} e^{-E_{ni}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_n} e^{-E_{ni}/kT}} \quad (3.21)$$

A_0 aşağıda açıklanacağı üzere sabittir ve m_n n. molekülün konformerinin sayısıdır. A ’nın exponansiyel olarak s ’ ye bağlı olduğunu kabul ediyoruz. Çünkü ilaç-biyoalıcı arasındaki etkileşim herhangi bir molekül içi etkileşime benzerdir. Bu formülde sadece Pha’yı bulunduran konformerler aktiviteye katkıda bulunur ve aktif konformerleri olan

moleküllerin sayısına bağlı olarak bu katkılar gerçekleşir. Bu sayılar konformerin enerjisiyle (E_{ni}), ani olarak düşer. Bu yüzden çoğu zaman yüksek enerjili konformerlerin katkılarını ihmal edebiliriz.

Bu formülde A_0 sabittir ve bilinmez. Bunun için molekül setinden (deneme seti) aktivitesi bilinen bir referans molekül (I) seçeriz ve A_I ' yi

$$A_1 = A_0 \frac{\sum_{i=1}^{m_1} e^{-S_{n1}} e^{-E_{n1}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_I} e^{-E_{ni}/kT}} \quad (3.22)$$

A_n ve A_I için yazılan bu iki formül birleştirilirse A_0 bilinmesine gerek kalmadan devre dışı bırakılır.

$$A_n = A_I \frac{\sum_{i=1}^{m_I} e^{-E_{ni}/kT} \sum_{i=1}^{m_n} e^{-S_{ni}} e^{-E_{ni}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_n} e^{-E_{ni}/kT} \sum_{i=1}^{m_1} e^{-S_{n1}} e^{-E_{n1}/kT}} \quad (3.23)$$

Molekül setindeki bileşiklerin bilinen deneysel aktiviteleri kullanılarak yukarıdaki formül işletilir ve $|A_n - A_n^{\text{exp}}|^2$ fonksiyonu üzerinden en küçük kareler yöntemi kullanılarak, ayarlanabilir κ_j sabitlerini elde ederiz. Bu yolla elde edilen κ_j ile aktiviteleri bilinmeyen aynı tür başka bileşikler için aktivite tahmini yapılabilir. Bu çalışmada 49 molekül içeren estradiol türevleri için aktivite tahmini bu yolla yapıldı.

BÖLÜM 4

BULGULAR

4.1. Bileşiklerin Elektronik ve Geometrik Parametreleri

İncelenen bileşik serisinde ilk sırada yer alan ve en basit yapılardan biri olduğu için model olarak seçilen (Şekil 4.1) N1 bileşiğine ait; kartezyen koordinatlar, elektronik yükler ve bağ mertebeleri, sırasıyla, Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’ de verilmiştir.

Tablo 4.1. Model Bileşiğe (N1) Ait Kartezyen Koordinatlar

Kartezyen koordinatları (Å)			
Atom	X	Y	Z
H1	0.5838808	-3.2694202	-1.2138220
C1	-0.2412788	-2.8508992	-1.8103924
C4	-2.3556966	-1.8467228	-3.3121382
C2	-0.7675212	-1.5910645	-1.4920959
C6	-0.7376998	-3.6072421	-2.8643745
C5	-1.7992169	-3.1056888	-3.6271808
C3	-1.8455544	-1.0871783	-2.2374021
H6	-0.3158059	-4.5921002	-3.1104651
C7	-0.2233088	-0.8289910	-0.3224385
C8	-0.5937896	0.6535282	-0.3967092
H9	-0.0651447	1.0908221	-1.2942631
C9	-2.4792625	0.2294418	-1.9546164
H3	-2.1807754	0.9442063	-2.7709769
H12	-3.5970388	0.1219182	-2.0085265
C10	-2.0894619	0.8014139	-0.6100002
H13	-2.6420735	0.2729981	0.2105018
H14	-2.3777641	1.8839106	-0.5662652
O1	-2.2588017	-3.8824296	-4.6631942
H5	-2.9903632	-3.4091025	-5.0897255
C11	1.2894493	-0.9349090	-0.1782996
H7	1.6035227	-2.0088342	-0.1100116
C12	1.7575790	-0.2313455	1.0783383
H10	2.8739676	-0.3165774	1.1526355

Tablo 4.1.' in devamı

H11	1.3179103	-0.7564191	1.9696211
C13	1.3667480	1.2421784	1.1414712
C14	-0.1285705	1.4386004	0.8168427
H18	-0.2818051	2.5327429	0.5863784
C15	-0.8742794	1.1335313	2.1143331
H15	-1.1694612	0.0547416	2.1585535
H20	-1.8104877	1.7414933	2.1784734
C16	0.0774164	1.4675314	3.2533251
H19	0.1445792	0.6222641	3.9805307
H21	-0.2586547	2.3808277	3.8063913
C19	1.4676400	1.7403025	2.6264896
C17	2.2428965	2.0621086	0.2175199
H16	2.1749652	1.6676701	-0.8252526
H17	3.3085248	2.0119147	0.5483206
H22	1.9188121	3.1315716	0.2101298
O2	1.6307470	3.1576018	2.6800790
H23	2.5212485	3.3592464	2.3679032
H24	-0.6971776	-1.2750088	0.6014680
H25	1.7859968	-0.4956499	-1.0819624
F1	-3.3927309	-1.3834452	-4.0583506
C18	2.5313845	1.0833230	3.3609552
H2	4.1740144	0.0889252	4.5471001
C20	3.4024419	0.5582141	3.9911020

Tablo 4.2. Model Bileşiminin Elektronik Yükleri

Atom	Yük
H1	0.139170
C1	-0.107506
C4	-0.005978
C2	-0.071101
C6	-0.141787
C5	0.052853
C3	-0.051949
H6	0.154740
C7	-0.057862
C8	-0.091496
H9	0.094458
C9	-0.123543
H3	0.097572
H12	0.100177
C10	-0.150872
H13	0.087369

Atom	Yük
H14	0.087103
O1	-0.244264
H5	0.228403
C11	-0.148023
H7	0.080286
C12	-0.148011
H10	0.086901
H11	0.087297
C13	-0.060208
C14	-0.091456
H18	0.099055
C15	-0.154107
H15	0.082780
H20	0.087275
C16	-0.146507
H19	0.093697

Atom	Yük
H21	0.110447
C19	0.189852
C17	-0.209921
H16	0.084003
H17	0.073575
H22	0.084200
O2	-0.314253
H23	0.204426
H24	0.101084
H25	0.087415
F1	-0.113958
C18	-0.192108
H2	0.223499
C20	-0.192726

Tablo 4.3. Model Bileşiğın Bağ Uzunlukları

Bağ Uzunlukları							
1–2	1.1009	2–4	1.4019	2–5	1.3890	3–6	1.4121
3–7	1.4115	3–43	1.3590	4–7	1.4041	4–9	1.4983
5–6	1.4001	5–8	1.0993	6–18	1.3740	7–12	1.4883
9–10	1.5299	9–20	1.5233	9–41	1.1301	10–11	1.1297
10–15	1.5180	10–26	1.5184	12–13	1.1254	12–14	1.1242
12–15	1.5123	15–16	1.1215	15–17	1.1211	18–19	0.9701
20–21	1.1210	20–22	1.5144	20–42	1.1208	22–23	1.1221
22–24	1.1240	22–25	1.5258	25–26	1.5427	25–34	1.5696
25–35	1.5145	26–27	1.1286	26–28	1.5273	28–29	1.1193
28–30	1.1181	28–31	1.5214	31–32	1.1171	31–33	1.1193
31–34	1.5492	34–39	1.4277	34–44	1.4500	35–36	1.1169
35–37	1.1169	35–38	1.1175	39–40	0.9649	44–46	1.1965
45–46	1.0605						

4.2. Elektron-Topolojik Matris

Serideki toplam 49 bileşikden 48' i aktif, 1' i de aktif_olmayan olarak iki gruba ayrılmıştır. Elektron topolojik metot ile bütün bileşiklerin ETMC' leri oluşturulmuştur.

Elektron Topolojik matrisine örnek olarak model bileşiğının ETMC' sinin uzaydaki gösterimi, matris değerleri ile Şekil 4.1' de verilmiştir. Bu matriste; atomlar üzerindeki özellikler, yük değerleri (Q_{ii}) olarak ve atomlar arası özellikler ise a) bağ mertebeleri (W_{ij}) ve b) molekül içinde kimyasal olarak bağ yapmamış atomlar arasındaki mesafeler (R_{ij}) olarak optimize edilmiştir. Matrisi çok büyüttüğü ve tekrarlanan benzer özelliklere sahip olduğu için, fazla önemli olmayan karbon atomlarına bağlı hidrojen atomları gösterilmemiştir.

Aktif fragmentlerin çıkartılması, prensip olarak seri içerisindeki bileşiklerden en aktif fakat daha önemlisi en basit olanının ölçü bileşiği olarak alınması ve bunun ETMC' si ile tüm bileşiklerin oluşturulmuş ETMC' lerinin kıyaslanması düşüncesine dayanır. Bu çalışmada seri içerisindeki N1 bileşiği, kontrol bileşiği olarak alınmıştır.

nz01 02 num Of AtmInMolkl = 25 actOfMolkl = 1.86 Heat Of Formation = -89.545

C1	C4	C2	C6	C5	C3	C7	C8	C9	C10	O1	H5	C11	C12	C13	C14	C15	C16	C19	C17	O2	H23	F1	C18	C20
-0.107	2.781	1.402	1.389	2.406	2.422	2.510	3.795	3.810	4.265	3.643	4.315	2.946	4.381	5.294	5.031	5.626	6.639	6.603	5.873	7.672	8.470	4.139	7.079	7.675
	-0.006	2.428	2.432	1.412	1.411	3.810	4.226	2.483	3.792	2.445	2.449	4.892	6.229	6.573	5.727	6.364	7.734	7.917	6.998	8.707	9.547	1.359	8.787	9.626
		-0.070	2.439	2.813	1.404	1.498	2.503	2.541	2.872	4.186	4.602	2.527	3.851	4.415	3.862	4.519	5.691	5.744	5.038	6.703	7.520	3.676	6.462	7.237
			-0.141	1.400	2.823	3.800	4.926	4.310	5.132	2.371	3.172	4.298	5.758	6.630	6.275	6.873	7.968	7.969	7.114	9.000	9.816	3.663	8.467	9.051
				0.052	2.451	4.311	5.101	3.792	4.944	1.374	1.910	5.113	6.561	7.186	6.572	7.194	8.455	8.554	7.611	9.466	10.30	2.385	9.241	9.947
					-0.052	2.523	2.826	1.488	2.504	3.724	3.851	3.753	4.971	5.209	4.319	4.980	6.343	6.524	5.721	7.311	8.141	2.407	7.443	8.328
						-0.058	1.529	2.978	2.495	5.684	6.085	1.523	2.498	2.991	2.539	3.194	4.242	4.255	3.842	5.271	6.060	4.930	4.994	5.823
							-0.091	2.482	1.517	6.446	6.653	2.472	2.914	2.558	1.518	2.571	3.795	3.813	3.231	4.491	5.328	5.039	4.916	5.949
								-0.123	1.512	4.928	4.829	4.325	5.231	5.038	3.830	4.466	5.930	6.229	5.516	6.801	7.606	2.803	7.365	8.385
									-0.150	6.195	6.212	3.823	4.327	3.898	2.507	3.001	4.480	4.897	4.592	5.458	6.208	4.284	6.109	7.183
										-0.244	0.970	6.434	7.901	8.548	7.930	8.542	9.819	9.926	8.919	10.82	11.67	2.809	10.59	11.27
											0.228	6.968	8.407	8.910	8.159	8.773	10.12	10.28	9.252	11.11	11.96	2.308	11.06	11.81
												-0.147	1.514	2.544	2.937	3.770	4.339	3.873	3.172	4.937	5.734	6.097	4.273	4.926
													-0.150	1.526	2.533	3.141	3.208	2.518	2.500	3.697	4.402	7.365	2.759	3.454
														-0.021	1.542	2.447	2.481	1.567	1.514	2.405	3.247	7.520	2.521	3.576
															-0.095	1.527	2.447	2.429	2.528	3.041	3.834	6.511	3.704	4.838
																-0.151	1.521	2.473	3.768	3.281	3.762	7.124	3.635	4.719
																	-0.178	1.550	3.778	2.436	2.629	8.573	2.476	3.516
																		0.187	2.546	1.428	1.943	8.832	1.449	2.646
																			-0.196	2.652	3.581	7.875	3.303	4.217
																				-0.312	0.964	9.496	2.362	3.410
																					0.202	10.33	2.487	3.357
																						-0.114	9.821	10.73
																							-0.191	1.196
																								-0.192

N1_02

01 02 H5 H23 F1 C5 C19 C4 C6 C9 C1 C2 C3 C7 C8 C10 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 C18
C20

N2_02

01 02 H5 H23 C10 C5 C19 C4 C6 C14 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C11 C12 C13 C15 C16 C17

N3_02

01 02 H5 H23 C10 C5 C19 C4 C6 C14 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C11 C12 C13 C15 C16 C17 C18 C20

N3_03

01 02 H5 H23 C10 C5 C19 C4 C6 C14 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C11 C12 C13 C15 C16 C17 C18 C20

N3_04

01 02 H5 H23 C10 C5 C19 C4 C6 C14 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C11 C12 C13 C15 C16 C17 C18 C20

N4_02

01 02 H5 H23 C18 C5 C19 C6 C4 C20 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C10 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17

N4_03

01 02 H5 H23 C20 C5 C19 C4 C6 C18 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C10 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17

N4_04

01 C17 H5 H23 C11 C5 C14 C4 C6 C20 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C10 C12 C13 C15 C16 C19 02 C18

N4_05

01 02 H5 H23 C11 C5 C13 C6 C4 C20 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C10 C12 C14 C15 C16 C19 C17 C18

N5_02

01 02 H5 H23 F1 C5 C19 C4 C6 C9 C1 C2 C3 C7 C8 C10 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 C18
C20

N5_03

01 02 H5 H23 F1 C5 C19 C4 C6 C9 C1 C2 C3 C7 C8 C10 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 C18
C20

N6_02

01 02 H5 H23 C10 C5 C19 C4 C6 C21 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 C18
C20

N06_03

01 02 H5 H23 C10 C5 C19 C4 C6 C21 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 C18
C20

N06_04

01 02 H5 H23 C10 C5 C19 C4 C6 C21 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 C18
C20

N7_02

01 02 H5 C18 F1 C5 C19 C4 C6 C9 C1 C2 C3 C7 C8 C10 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 H23
C20 I1

N7_03

01 02 H5 H23 F1 C5 C19 C4 C6 C9 C1 C2 C3 C7 C8 C10 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 C18
C20 I1

N7_04

01 02 H5 I1 F1 C5 C19 C4 C6 C10 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 H23
C18 C20

N8_02

01 02 H5 H23 F1 C5 C19 C6 C4 C9 C1 C2 C3 C7 C8 C10 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 C18
C20

N9_02

01 02 H5 H23 C21 C5 C19 C6 C4 C14 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C10 C11 C12 C13 C15 C16 C17

N09_03

01 C17 H5 H23 C11 C5 C14 C4 C6 C21 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C10 C12 C13 C15 C16 C19 02

N9_04
01 02 H5 H23 C11 C5 C13 C6 C4 C17 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C10 C12 C14 C15 C16 C19 C21

N10_02
01 02 H5 H23 F1 C5 C19 C4 C6 C11 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C10 C12 C13 C14 C15 C16 C17 C18
C20 C21

N11_02
01 02 H5 H23 F1 C5 C19 C4 C6 C9 C1 C2 C3 C7 C8 C10 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 C18
C20 I1

N11_03
01 02 H5 H23 F1 C5 C19 C4 C6 C9 C1 C2 C3 C7 C8 C10 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 C18
C20 I1

N11_04
01 02 H5 H23 F1 C5 C19 C4 C6 C9 C1 C2 C3 C7 C8 C10 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 C18
C20 I1

N12_02
01 02 H5 C18 F1 C5 C19 C6 C4 C9 C1 C2 C3 C7 C8 C10 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 H23
C20 I1

N12_03
01 02 H5 H23 F1 C5 C19 C6 C4 C9 C1 C2 C3 C7 C8 C10 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 C18
C20 I1

N12_04
01 02 H5 I1 F1 C5 C19 C6 C4 C10 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 H23
C18 C20

N13_02
01 02 H5 H23 C10 C5 C19 C4 C6 C14 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C11 C12 C13 C15 C16 C17 C18 C20
C11

N13_03
01 02 H5 H23 C10 C5 C19 C4 C6 C14 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C11 C12 C13 C15 C16 C17 C18 C20
C11

N13_04
01 02 H5 C11 C10 C5 C19 C4 C6 C14 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C11 C12 C13 C15 C16 C17 H23 C18
C20

N14_02
01 02 H5 H23 C10 C5 C19 C4 C6 C14 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C11 C12 C13 C15 C16 C17 C18 C20
I1

N14_03
01 02 H5 C18 C10 C5 C19 C4 C6 C14 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C11 C12 C13 C15 C16 C17 H23 C20
I1

N14_04
01 02 H5 C18 C10 C5 C19 C4 C6 C14 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C11 C12 C13 C15 C16 C17 H23 C20
I1

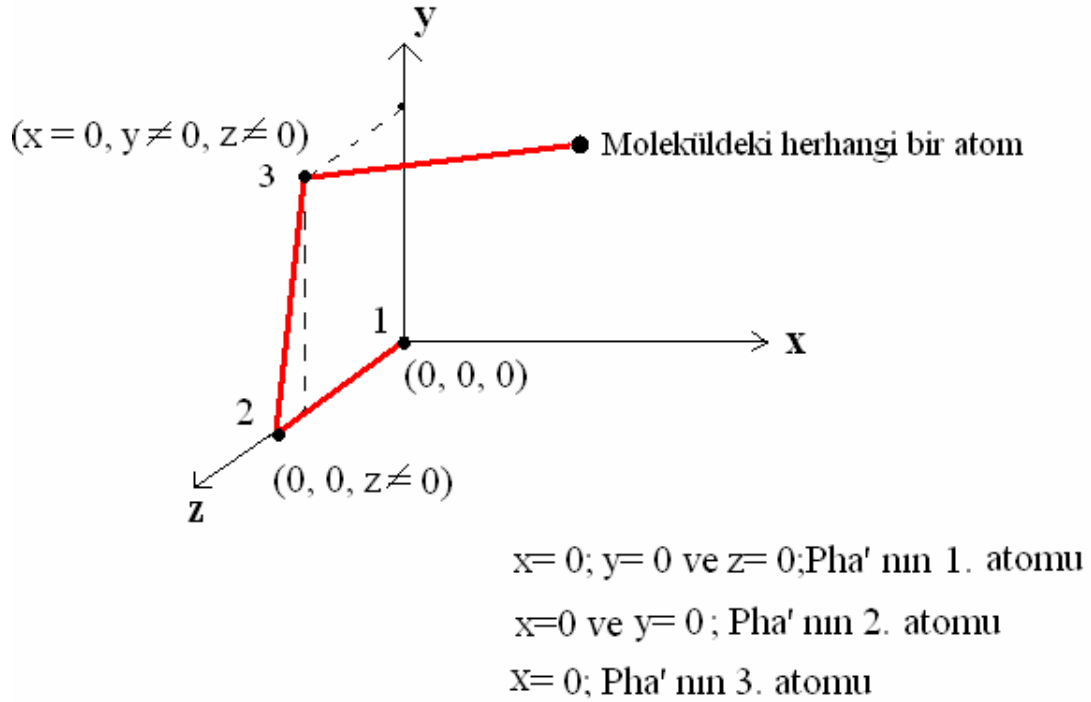
N14_05
01 02 H5 H23 C10 C5 C19 C4 C6 C15 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C11 C12 C13 C14 C16 C17 C18 C20
I1

N14_06
01 02 H5 H23 C10 C5 C19 C4 C6 C15 C1 C2 C3 C7 C8 C9 C11 C12 C13 C14 C16 C17 C18 C20
I1

Şekil 4.2. Serideki Bileşiklerin Üst üste Çakıştırılmasının Gösterilmesi

4.3. CoMCET Metodunun Uygulanması

Molekül serisindeki molekülün yapı-aktivite ilişkilerinin belirlenmesi için; sahip olduğu her bir konformerinin oluşum entalpileri göz önünde tutularak, konformerin kendi molekülü içinde sayısal orantı kesirleri belirlenmiştir. Bir konformerin etkisi, bu kesir orantısıyla birlikte, biyoalıcının etkileşeceği esas bölge olan Pha' yı taşımasına bağlıdır. Pha etrafında yer alan ve aktivite üzerinde etkili olan atomların bulunması için; söz konusu atom ve Pha üzerindeki ilk üç atom, belirli tolerans sınırları içerisinde, torsiyon açısına ve koordinat merkezinden göreceli uzaklığına göre sınıflandırılmıştır. Konformerdeki tüm atomların pozisyonlarını belirlemek amacıyla, Pha' yı oluşturan atomlar referans alınır.



Şekil 4. 3. Pha' yı Oluşturan Atomların Referans Olarak Alınması ve Torsiyon Açısının Belirlenmesi

Pha' nın 1. sıradaki atomu koordinat sisteminin merkezine yerleştirilerek, yani $x = 0$; $y = 0$ ve $z = 0$ alınarak tüm atomların mesafesi de buna göre belirlenir.

Pha' nın 2. sıradaki atomu için $x = 0$ ve $y = 0$; 3. sıradaki atomu için ise $x = 0$ alınır. Böylece molekülün ele alınan atomu ile Pha' nın 3. , 2. ve 1. atomları, sırasıyla, torsiyon açısının noktaları olarak alınır.

Konformerdeki tüm atomlar yukarıda anlatıldığı şekilde, belirli tolerans değerlerine göre pozisyonlarıyla sınıflandırılmış ve etkin atomlar bulunmuştur. Bu atomlar; n' inci molekülün i' inci konformerinin j' inci pozisyonları olarak işaretlenmiştir. Konformerlerin aktivite değerleri, Pha ile birlikte her bir pozisyonda bulundurdıkları atomların katkılarıyla belirlenmiştir. Burada atom yük değeri a_{ni}^j ile etkinlik katsayısı κ^j nin çarpım değerlerinin toplamı, her bir n' inci molekülün teorik aktiviteleri hesaplanmasında kullanılmıştır. Tablo 4.6' da bileşiklerin teorik aktiviteleri bu hesaplamalara göre verilmiştir.

Tablo 4.4' de Pha' yı oluşturan atomların simgeleri ve matris değerleri ile bu matrisin diyagonal (Δ_{DiaTlr}) ve nondiyagonal ($\Delta_{NdiaTlr}$) tolerans değerleri verilmiştir. Tablo 4.5' de ise konformerlerin çoğu için, Pha dışında aktiviteyi değiştiren atomların;

-sınıflandırılmasında kullanılan tolerans torsiyon açıları ($\Delta_{TorsTlr}$) ve tolerans mesafe boyutu (Δ_r),

-pozisyonlarının belirlenmesinde kullanılan; konformerin ismi, konformerin aktivitede etkili olan atomlarının ismi ve pozisyonu, ve bu pozisyonun özellikleri olarak atomun torsiyon açısı ve mesafe değerleri verilmiştir. Torsiyon açıları ve mesafe değerleri, Şekil 4.2' de gösterildiği gibi belirlenmektedir.

Tablo 4.4. Pha' yı Oluşturan Atomlar ve Matris Değerleri

Pha		
O1	C5	H5
-0.244	1.374	0.97
	0.052	1.91
		0.228

$$\Delta_{NdiaTlr} = 0.15 \quad \Delta_{DiaTlr} = 0.1$$

$$\Delta_{TorsTlr} = 10 \quad \Delta_r = 1$$

Tablo 4.5. Pha Dışında Aktiviteye Etki Eden Grupların (OOP) Bazı Özellikleri

Molk. No	Atom No	Torsiyon Açısı	Mesafe (Å)	Etkin Değeri	Pozisyon
N1_01	C4	359.95	$r = 2.45$	$\kappa 1 = -0.43$	a
N1_01	C16	5.96	$r = 9.84$	$\kappa 2 = -1.08$	b
N1_01	C7	0.18	$r = 5.68$	$\kappa 3 = 0.23$	c
N1_01	C8	355.98	$r = 6.45$	$\kappa 4 = 0.60$	d
N48_01	O2	8.93	$r = 10.86$	$\kappa 5 = 0.70$	e
N48_01	C16	357.97	$r = 9.75$	$\kappa 6 = -1.93$	f
N48_01	C10	10.48	$r = 5.96$	$\kappa 7 = -0.27$	g
N44_01	O3	339.28	$r = 6.61$	$\kappa 8 = 1.17$	h

Tablo 4.6’ da moleküllerin deneysel aktiviteleri ve hesaplanan aktiviteleri ile birlikte her bir konformerin oluşum entalpileri (kcal/ mol), ve bu konformerlerde aktiviteye etki eden atomların pozisyonlarını gösteren atom işareti (a^j) verilmiştir. Bu konformerler üzerindeki ‘\$’ işareti; Pha’yı taşımayan konformerleri gösterirken, bu atomlar Δr yarıçap ve $\Delta_{TorsTlr}$ torsiyon açısı tolerans değerlerinde ve r , yarıçap mesafesi t , torsiyon açısına göre, j-grup pozisyon olarak, a,b,c vs. simgeleriyle, sınıflandırılmıştır.

Bu grupta bir atom taşıyan konformerin oluşum entalpisinin yanında a^j işareti bulunmaktadır. κ^j değerinin a_{ni}^j ile çarpım sonucu ‘+’ (pozitif) çıktığında belirtilen atomun Pha ile birlikte aktiviteyi artırdığını ‘-’ (negatif) de ise azalttığını gösterir.

Tablo 4.6. Aktiviteye Etki Ettiği Belirlenen Parametreler ve Bu Parametreleri Taşıyan Konformerler

Molk. No	Den Akt.	Teo. Akt.	Konformerlerin Oluşum Entalpileri * ve Sahip Oldukları Pozisyonlar					
			1 (7, 13, 19)	2 (8, 14, 20)	3 (9, 15, 21)	4 (10, 16, 22)	5 (11, 17, 23)	6 (12, 18, 24)
nz01	2.080	2.080	-90.49 a,b,c,d,f,g	-89.55 b,c,d,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz02	2.000	1.606	-111.55 b,c,d,f,g	-111.53 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz03	2.000	1.969	-46.50 b,c,d,f,g	-46.46 a,b,c,d,e,f,g	-45.54 b,c,d,f,g	-45.50 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00
nz04	1.890	1.514	-117.80 b,c,d,e,g,h	-117.78 a,b,c,d,e,f,g	-117.76 b,c,d,g,h	-117.51 b,c,d,e,f,g,h	-117.49 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00

* Konformerlerin oluşum entalpileri kcal/mol olarak verilmiştir..

Tablo 4.6. ' nın devamı

nz06	1.750	-1.200	\$0.00	-47.17 a,b,c,d,e,f,g,h	-46.28 b,c,d,f,g	-46.24 a,b,c,d,e,f,g,h	\$0.00	\$0.00
nz07	1.830	2.064	-110.52 b,c,d,f,g	-110.42 a,b,c,d,e,f,g	-110.35 b,c,d,f,g	-109.54 b,c,d,f,g	\$0.00	\$0.00
nz08	1.810	1.777	-91.19 a,b,c,d,e,f,g	-90.25 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz09	1.810	1.598	-112.29 b,c,d,f,g,h	-112.26 a,b,c,d,e,f,g	-111.78 b,c,d,e,f,g,h	-111.77 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00
nz10	1.800	2.148	-91.19 a,b,c,d,e,f,g	-90.28 a,b,c,d,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz11	1.750	2.029	-115.17 a,b,c,d,f,g	-115.00 a,b,c,d,f,g	-114.63 b,c,d,f,g	-114.18 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00
nz12	1.730	1.771	-111.23 a,b,c,d,e,f,g	-111.12 a,b,c,d,e,f,g	-111.07 a,b,c,d,e,f,g	-110.24 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00
nz13	1.730	1.929	-53.43 b,c,d,f,g	-53.40 a,b,c,d,e,f,g	-52.46 b,c,d,f,g	-52.43 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00
nz14	1.700	1.830	-66.57 b,c,d,f,g	-66.53 a,b,c,d,e,f,g	-66.48 b,c,d,e,f,g	-66.46 a,b,c,d,e,f,g	-66.39 b,c,d,f,g	-66.34 a,b,c,d,e,f,g
			-65.60 b,c,d,f,g	-65.58 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz15	1.690	1.835	-72.29 a,b,c,d,f,g	-72.26 a,b,c,d,e,f,g	-72.16 b,c,d,f,g	-72.15 a,b,c,d,e,f,g	-71.88 b,c,d,f,g	-71.85 a,b,c,d,e,f,g
			-71.83 b,c,d,f,g	-71.80 a,b,c,d,e,f,g	-71.38 b,c,d,f,g	-71.38 a,b,c,d,e,f,g		
nz16	1.650	1.880	-67.30 b,c,d,f,g	-67.28 b,c,d,e,f,g	-67.27 a,b,c,d,e,f,g,h	-67.23 a,b,c,d,e,f,g,h	-67.20 b,c,d,f,g	-67.15 a,b,c,d,e,f,g,h
			-66.38 b,c,d,f,g	-66.36 a,b,c,d,e,f,g,h	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz17	1.640	1.803	-72.04 b,c,d,f,g	-72.03 a,b,c,d,e,f,g,h	-71.83 b,c,d,e,f,g	-71.80 a,b,c,d,e,f,g,h	-71.44 b,c,d,f,g	-71.41 a,b,c,d,e,f,g,h
nz18	1.630	1.544	-77.33 a,b,c,d,e,f,g	-77.29 b,c,d,f,g,h	-77.28 a,b,c,d,e,f,g	-76.90 b,c,d,e,f,g,h	-76.89 b,c,d,f,g,h	-76.86 a,b,c,d,e,f,g
			-76.85 b,c,d,f,g,h	-76.85 a,b,c,d,e,f,g	-76.84 a,b,c,d,e,f,g	-76.66 b,c,d,f,g,h	-76.63 a,b,c,d,e,f,g	-76.43 b,c,d,e,f,g,h
			-76.42 a,b,c,d,e,f,g	-76.42 a,b,c,d,e,f,g,h	-76.38 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz19	1.600	1.828	-71.23 b,c,d,f,g	-71.22 a,b,c,d,e,f,g	-71.06 b,c,d,f,g	-71.03 a,b,c,d,e,f,g	-70.66 a,b,c,d,f,g	-70.63 a,b,c,d,e,f,g
nz20	1.580	1.554	-145.08 a,b,c,d,e,f,g,h	-145.02 a,b,c,d,e,f,g,h	-145.01 a,b,c,d,e,f,g,h	-144.94 a,b,c,d,f,g,h	-144.79 a,b,c,d,e,g,h	-144.74 a,b,c,d,e,f,g,h
			-144.71 a,b,c,d,e,f,g,h	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz21	1.580	1.851	-54.14 b,c,d,f,g	-54.10 a,b,c,d,e,f,g,h	-53.21 b,c,d,f,g	-53.17 a,b,c,d,e,f,g,h	\$0.00	\$0.00
nz22	1.570	1.100	-108.60 a,b,c,d,e,f,g,h	-108.55 a,b,c,d,e,f,g,h	-108.49 a,b,c,d,e,f,g,h	-107.61 a,b,c,d,e,f,g,h	\$0.00	\$0.00
nz23	1.570	1.831	-73.09 a,b,c,d,f,g	-73.06 a,b,c,d,e,f,g,h	-72.98 b,c,d,f,g	-72.97 a,b,c,d,e,f,g,h	-72.70 b,c,d,f,g	-72.67 a,b,c,d,e,f,g,h
			-72.54 b,c,d,e,f,g	-72.51 b,c,d,e,f,g,h	-72.16 b,c,d,f,g	-72.15 a,b,c,d,e,f,g,h	\$0.00	\$0.00
nz24	1.560	2.087	-115.96 a,b,c,d,f,g	-115.76 a,b,c,d,e,f,g	-115.40 b,c,d,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz25	1.540	1.426	-109.10 a,b,c,d,f,g,h	-109.07 a,b,c,d,e,g,h	-108.96 a,b,c,d,e,f,g	-108.72 a,b,c,d,e,g,h	-108.69 a,b,c,d,e,f,g,h	-108.65 a,b,c,d,e,f,g,h
			-108.65 a,b,c,d,e,f,g,h	-108.60 a,b,c,d,e,f,g	-108.58 a,b,c,d,e,f,g	-108.56 a,b,c,d,e,f,g	-108.55 a,b,c,d,e,f,g,h	-108.55 a,b,c,d,e,f,g
			-108.47 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz26	1.520	2.384	-89.27 a,b,c,d,e,f,g	-88.39 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00

Tablo 4.6. ' nın devamı

nz27	1.520	1.421	-94.07 a,b,c,d,e,g,h	-93.96 a,b,c,d,e,f,g	-93.83 a,b,c,d,e,g,h	-93.72 a,b,c,d,e,f,g	-93.65 a,b,c,d,f,g,h	-93.63 a,b,c,d,e,g,h
			-93.56 a,b,c,d,e,f,g	-93.52 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz28	1.510	1.312	-101.21 a,b,c,d,e,f,g,h	-101.11 a,b,c,d,e,f,g	-100.99 a,b,c,d,e,f,g	-100.98 a,b,c,d,f,g,h	-100.96 b,c,d,e,g,h	-100.88 a,b,c,d,e,f,g
			-100.86 a,b,c,d,e,g,h	-100.83 a,b,c,d,e,f,g	-100.77 a,b,c,d,e,f,g,h	-100.74 a,b,c,d,e,f,g	-100.66 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00
nz29	1.500	1.222	-113.03 a,b,c,d,e,f,g,h	-112.78 a,b,c,d,e,f,g	-112.65 a,b,c,d,e,f,g,h	-112.59 a,b,c,d,e,f,g,h	-112.55 a,b,c,d,e,f,g	-112.54 a,b,c,d,e,f,g,h
			-112.51 a,b,c,d,e,f,g,h	-112.48 a,b,c,d,e,f,g	-112.46 a,b,c,d,e,f,g	-112.42 a,b,c,d,e,f,g,h	-112.41 a,b,c,d,e,f,g	-112.34 a,b,c,d,e,f,g,h
			-112.34 a,b,c,d,e,f,g	-112.29 a,b,c,d,e,f,g	-112.27 a,b,c,d,e,g,h	-112.23 a,b,c,d,e,f,g	-112.07 a,b,c,d,e,g,h	-112.05 a,b,c,d,e,f,g,h
nz30	1.470	1.452	-88.12 a,b,c,d,e,g,h	-88.09 a,b,c,d,f,g,h	-88.02 a,b,c,d,e,f,g	-88.00 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00
nz31	1.460	1.689	-111.94 a,b,c,d,e,f,g,h	-111.93 a,b,c,d,e,f,g,h	-111.88 a,b,c,d,e,f,g,h	-111.02 a,b,c,d,e,f,g,h	\$0.00	\$0.00
nz32	1.450	1.271	-145.81 a,b,c,d,e,f,g	-145.76 a,b,c,d,e,f,g	-145.72 a,b,c,d,e,f,g	-145.70 a,b,c,d,e,f,g	-145.51 a,b,c,d,e,f,g	-145.50 a,b,c,d,e,f,g
			-145.42 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz33	1.440	1.392	-105.78 a,b,c,d,f,g,h	-105.72 b,c,d,e,f,g,h	-105.71 a,b,c,d,e,f,g	-105.63 a,b,c,d,e,f,g	-105.54 a,b,c,d,f,g,h	-105.53 a,b,c,d,e,g,h
			-105.45 a,b,c,d,e,f,g	-105.42 a,b,c,d,e,f,g	-105.06 a,b,c,d,e,g,h	-105.00 a,b,c,d,f,g,h	-104.92 a,b,c,d,e,f,g	-104.92 b,c,d,e,g,h
			-104.91 a,b,c,d,e,f,g,h	-104.82 a,b,c,d,e,f,g	-104.81 a,b,c,d,e,f,g	-104.79 a,b,c,d,e,f,g,h	\$0.00	\$0.00
nz34	1.440	1.514	-149.72 a,b,c,d,f,g,h	-149.54 a,b,c,d,e,f,g,h	-149.50 a,b,c,d,e,f,g,h	-149.48 a,b,c,d,f,g,h	-149.35 a,b,c,d,e,f,g,h	-148.99 a,b,c,d,f,g,h
			-148.89 a,b,c,d,e,f,g,h	-148.87 a,b,c,d,e,f,g,h	-148.77 a,b,c,d,e,g,h	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz35	1.320	1.454	-87.11 a,b,c,d,e,g,h	-87.00 a,b,c,d,e,f,g	-86.86 a,b,c,d,e,g,h	-86.75 a,b,c,d,e,f,g	-86.68 a,b,c,d,f,g,h	-86.67 a,b,c,d,e,g,h
			-86.58 a,b,c,d,e,f,g	-86.56 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz36	1.250	1.933	-129.34 a,b,c,d,e,f,g	-129.28 a,b,c,d,e,f,g	-128.91 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz37	1.230	1.446	-111.54 a,b,c,d,e,f,g,h	-111.49 a,b,c,d,e,f,g,h	-111.45 b,c,d,f,g,h	-111.38 a,b,c,d,e,f,g	-111.35 a,b,c,d,f,g,h	-111.33 a,b,c,d,e,f,g
			-111.31 a,b,c,d,f,g,h	-111.28 a,b,c,d,e,f,g	-111.21 a,b,c,d,e,f,g	-111.11 a,b,c,d,f,g,h	-111.05 a,b,c,d,e,g,h	-111.02 a,b,c,d,e,f,g
			-111.01 b,c,d,e,f,g,h	-111.01 a,b,c,d,e,g,h	-110.88 b,c,d,e,g,h	-110.77 a,b,c,d,e,f,g	-110.76 a,b,c,d,e,f,g,h	-110.66 a,b,c,d,e,f,g
			-110.66 a,b,c,d,e,f,g	-110.57 a,b,c,d,e,g,h	-110.56 a,b,c,d,f,g,h	-110.54 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00
nz38	1.220	1.711	-125.11 a,b,c,d,f,g,h	-125.04 a,b,c,d,e,g,h	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz39	1.200	1.554	-125.87 a,b,c,d,e,f,g	-125.75 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz40	1.190	1.565	-81.17 a,b,c,d,e,g,h	-81.12 a,b,c,d,f,g,h	-81.06 a,b,c,d,e,f,g	-81.03 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00
nz41	1.130	1.273	-150.46 a,b,c,d,e,f,g	-150.24 a,b,c,d,e,f,g	-150.24 a,b,c,d,e,f,g	-150.07 a,b,c,d,e,f,g	-149.73 a,b,c,d,e,f,g	-149.62 a,b,c,d,e,f,g
			-149.60 a,b,c,d,e,f,g	-149.49 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz42	1.080	1.680	-116.66 a,b,c,d,e,f,g,h	-116.48 a,b,c,d,e,f,g,h	-116.11 a,b,c,d,e,f,g,h	-115.66 a,b,c,d,e,f,g,h	\$0.00	\$0.00
nz43	1.000	1.139	-152.11 a,b,c,d,g,h	-152.01 a,b,c,d,e,f,g	-151.89 a,b,c,d,e,g,h	-151.79 a,b,c,d,e,f,g	-151.69 a,b,c,d,e,g,h	-151.67 a,b,c,d,g,h

Tablo 4.6. ' nın devamı

			-151.61 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz44	0.850	1.124	-146.16 a,b,c,d,g,h	-146.13 a,b,c,d,e,g,h	-146.06 a,b,c,d,e,f,g	-146.05 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00
nz45	0.790	1.835	-115.85 a,b,c,d,e,f,g	-115.71 a,b,c,d,e,f,g	-115.33 a,b,c,d,e,f,g	-114.88 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00
nz05	1.870	2.205	-128.63 a,b,c,d,f,g	-128.58 b,c,d,f,g	-128.20 b,c,d,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz46	0.700	2.013	-103.95 a,b,c,d,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz47	0.080	1.724	-105.93 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00
nz48	-0.400	-1.200	-92.12 a,b,c,d,e,f,g	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00	\$0.00

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

$$A_n = A_l \frac{\sum_{i=1}^{m_l} e^{-E_{li}/kT} \sum_{i=1}^{m_n^{Pha}} e^{-S_{ni}} e^{-E_{ni}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_n} e^{-E_{ni}/kT} \sum_{i=1}^{m_l^{Pha}} e^{-S_{li}} e^{-E_{li}/kT}} \quad (4.2)$$

(4.1) denkleminde n-molekül ve i-konformerinin j-pozisyonlarının katkı değeriyle (κ^j) bu konformerin ilgili pozisyonundaki atomun yükünün (a_{ni}^j) çarpım toplamı süstituent katkısıdır (S_{ni}).

(4.2) denkleminde “ l ” alt indisi referans bileşiği belirtmek için, “ n ” alt indisi ise ele alınan bileşiği belirtmek için kullanılmıştır. m_l^{Pha} ve m_n^{Pha} sırasıyla, referans ve ele alınan bileşikteki Pha bulunduran konformerlerin sayısını ifade etmektedir. Pha’ın bulundurduğu aktivite A_0 göz önüne alınarak, n’ inci molekülün aktivitesi (A_n) hesaplanmıştır.

(4.1) ve (4.2) denklemlerine göre; N2 bileşiği için aktivite hesabı aşağıda verilmiştir:

$$R = 1.987 \cdot 10^{-3} \text{ kcal/ mol} \cdot \text{K},$$

T = 298 K olarak alınmıştır.

$$A_n = 2.00 * \frac{[e^{-(-90.46)/RT} + e^{-(-89.55)/RT}]}{[e^{-(-111.55)/RT} + e^{-(-111.53)/RT}]}$$

$$\frac{[e^{-(-111.55)/RT} * e^{(-1.08)*(-0.195) + 0.23*(-0.055) + 0.6*(-0.09) + (-1.93)*(-0.195) + (-0.27)*(-0.152)}] + [e^{-(-111.53)/RT} * e^{(-0.43)*(-0.114) + (-1.08)*(-0.147) + (0.23)*(-0.058) + 0.6*(-0.091) + (-1.93)*(-0.147) + (-0.27)*(-0.151)}]}$$

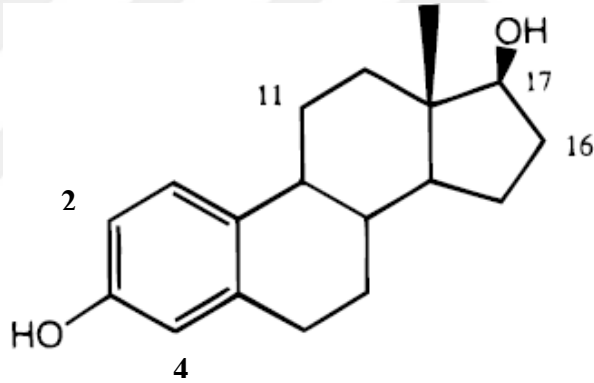
$$\frac{e^{(-(-0.43)*(-0.217) + (-1.08)*(-0.195) + 0.23*(-0.055) + 0.6*(-0.09) + (0.7)*(-0.32) + (-1.93)*(-0.195) + (-0.27)*(-0.152))}}{+ (e^{-(-89.55)/RT} * e^{(-1.08)*(-0.147) + 0.23*(-0.058) + 0.6*(-0.091) + (-1.93)*(-0.147) + (-0.27)*(-0.151)})}]$$

$$= 1.606$$

BÖLÜM 5

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tablo 5.1’ deki seride verilen bileşiklerinin deneysel aktiviteleri; aynı metotların uygulandığı çalışmaları bulunduran literatürden alınmıştır [22]. Şekil 5.1’ de serideki bileşiklerin hidrojensiz olarak temel iskeleti gösterilmiştir. Referans molekülü olarak N1 tüm moleküllerde kıyaslama için kullanılmıştır.



Şekil 5.1. Çalışılmış Olan Bileşik Serisine Ait Temel İskelet

Tablo 5.1. Çalışılmış Olan Bileşik Serisi

Süstitüentler						Deneysel Akt.
	2	4	7a	11 β	17a	
N01	H	F	H	H	C≡CH	2.08
N02	H	H	H	H	H	2.00
N03	H	H	H	H	CH≡CH	2.00
N04	H	H	H	Et	H	1.89
N05	H	F	H	H	CH=CH ₂	1.87
N06	H	H	Me	H	C≡CH	1.86
N07	H	F	H	H	CH=CHI(Z)	1.83

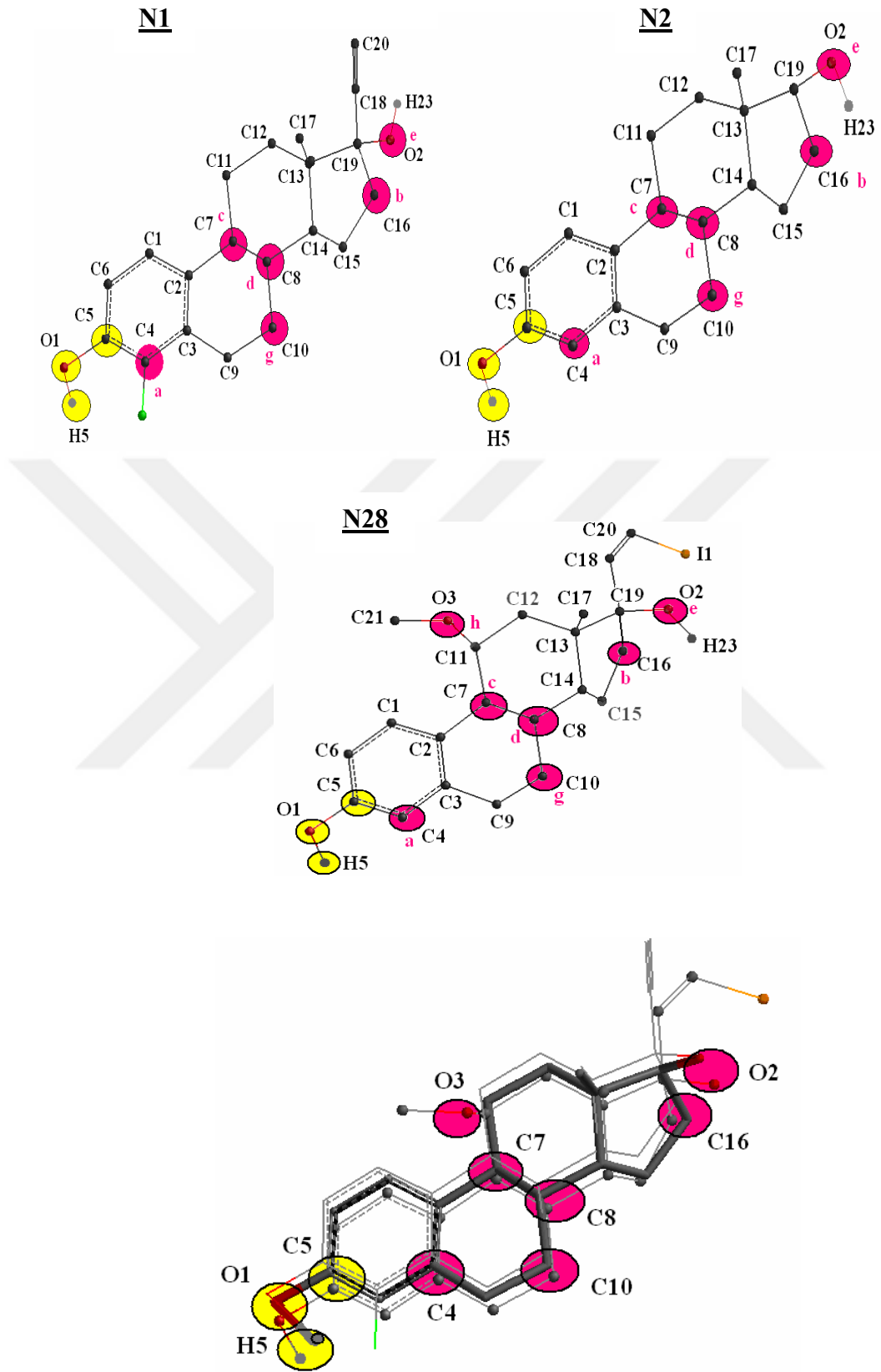
Tablo 5.1. ' in devamı

N08	F	H	H	H	C≡CH	1.81
N09	H	H	H	Me	H	1.81
N10	H	F	Me	H	C≡CH	1.80
N11	H	F	H	H	CH=CHI(<i>E</i>)	1.75
N12	F	H	H	H	CH=CHI(<i>Z</i>)	1.73
N13	H	H	H	H	C≡CCl	1.73
N14	H	H	H	H	CH=CHI(<i>Z</i>)	1.70
N15	H	H	H	H	CH=C(I)Cl	1.69
N16	H	H	Me	H	CH=CHI(<i>Z</i>)	1.65
N17	H	H	Me	H	CH=CHI(<i>E</i>)	1.64
N18	H	H	H	Et	CH=CHI(<i>E</i>)	1.63
N19	H	H	H	H	CH=CHI(<i>E</i>)	1.60
N20	H	F	H	OMe	CH=CHI(<i>Z</i>)	1.58
N21	H	H	Me	H	C≡CCl	1.58
N22	H	F	Me	H	CH=CHI(<i>Z</i>)	1.57
N23	H	H	Me	H	CH=C(I)Cl	1.57
N24	H	F	Me	H	CH=CHI(<i>E</i>)	1.56
N25	H	H	H	OMe	CH=C(I)Cl	1.54
N26	F	H	Me	H	C≡CH	1.52
N27	H	H	H	OEt	C≡CCl	1.52
N28	H	H	H	OMe	CH=CHI(<i>Z</i>)	1.51
N29	H	H	H	OEt	CH=C(I)Cl	1.50
N30	H	H	H	OMe	C≡CCl	1.47
N31	F	H	Me	H	CH=CHI(<i>Z</i>)	1.46
N32	F	H	H	OMe	CH=CHI(<i>Z</i>)	1.45
N33	H	H	H	OMe	CH=CHI(<i>E</i>)	1.44
N34	H	F	H	OMe	CH=CHI(<i>E</i>)	1.44
N35	H	H	H	OEt	C≡CH	1.32
N36	F	H	H	H	CH=CH ₂	1.25
N37	H	H	H	OEt	CH=CHI(<i>E</i>)	1.23
N38	H	F	H	OMe	C≡CH	1.22
N39	F	H	H	OMe	C≡CH	1.20
N40	H	H	H	OMe	C≡CH	1.19
N41	F	H	H	OMe	CH=CHI(<i>E</i>)	1.13
N42	F	H	Me	H	CH=CHI(<i>E</i>)	1.08
N43	H	H	H	OEt	H	1.00
N44	H	H	H	OMe	H	0.85

Tablo 5.1. ' in devamı

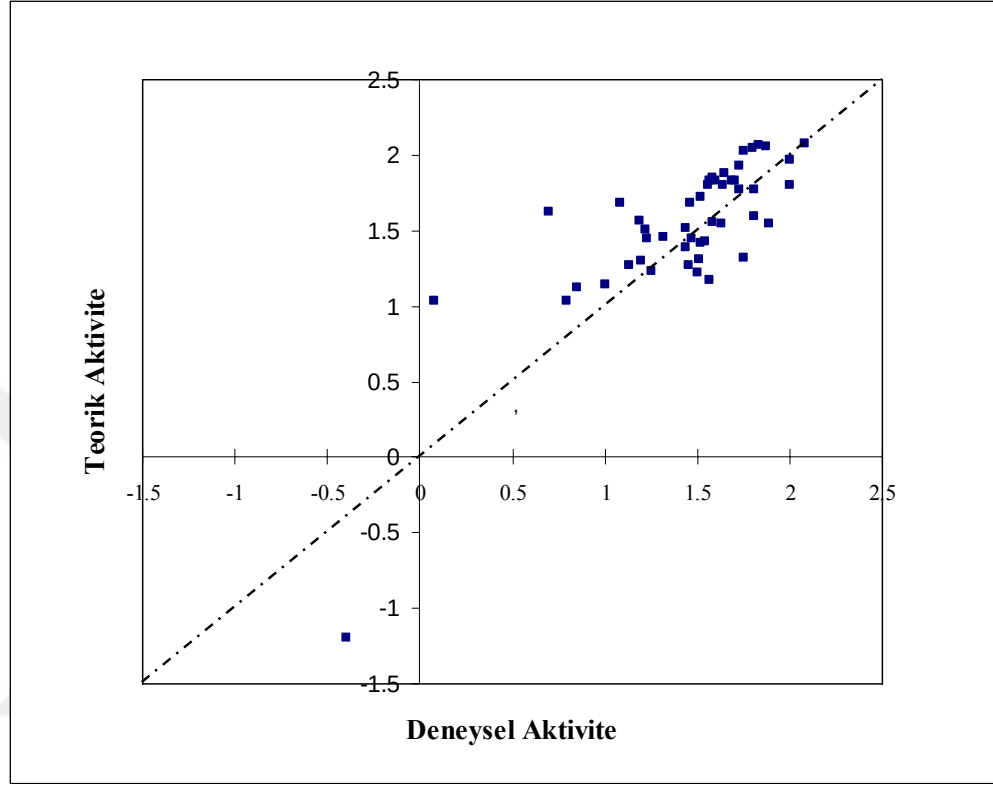
N45	F	H	H	H	CH=CHI(E)	0.79
N46	H	Br	H	H	H	0.70
N47	Br	H	H	H	H	0.08
N48	I	H	H	H	H	-0.40
N49	H	I	H	H	H	-1.00

CoMCET ile ilgili denklemler “4.3. CoMCET Metodunun Uygulanması” nda açıklandığı gibi kullanılır. Tüm moleküllere ait teorik aktivite değerleri Tablo 4.6’ da verilmiştir. Ayrıca CoMCET programı ile elde edilen Pha’ ya ait bilgiler ve aktivitede etkili olan OOP gruplarına (Out-Of-Pha, Pha dışındaki atomlar/ gruplar) ait bilgiler, sırasıyla, Tablo 4.4 ve Tablo 4.5’ de bulunmaktadır. Tablo 4.4’ e göre N1 referans bileşiğindeki O1, C5 ve H5 atomlarından oluşan yapı, aktiviteden sorumlu grup (Pha) olarak verilmiştir. Pha, Şekil 5.2’ de sarı daire içine alınarak belirtilmiştir. Pha etrafında bulunan ve aktiviteye, ayrıca arttırıcı veya azaltıcı yönde katkıda bulunan atomlar ise pembe daireler içinde gösterilmiştir. Bu atomlar yük değerleri ile etkinlik katsayılarının (κ) çarpım sonucuna bağlı olarak aktivite artırmış veya azaltmıştır. Etkinlik katsayısı ile ilgili pozisyonlardaki yük değerleri çarpımının (+) olması aktiviteyi artırırken, (-) olması aktiviteyi azaltmaktadır. Buna göre; hem etkinlik katsayıları hem de yük değerleri (-) olan C4, C16 ve C10 atomları aktiviteyi arttırıcı, yani AG atomları olarak belirlenmiş ve a, b ve g pozisyonları ile gösterilmiştir. C7, C8 ve O2 atomları ise (-) yük değerlerine ve (+) etkinlik değerlerine sahiptirler. Dolayısıyla aktiviteyi azaltıcı APS atomları olarak belirlenmiş ve c,d ve e ile gösterilmiştir. Ayrıca N28 bileşiğinde bulunan O3 atomu da APS atom olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.2. Pha, AG ve APS' nin N1, N2 ve N28 Bileşiklerinde Toplu Gösterimi

Şekil 5.2' de moleküllerin çakıştırılmış olarak bulunduğu durumda; çubuk modeli, tüp modeli ve top-çubuk modeli sırasıyla N1, N2 ve N28 bileşiklerine aittir.



Şekil 5.3. Deneysel ve Teorik Aktiviteler Arasındaki Regresyon

Kurulan regresyon modelinde, gözlemlenen değerlerin modelle uyumluluk içerisinde olup olmadığını belirlilik katsayısı (R^2) ile değerlendirebiliriz. Bulunan belirlilik katsayısı, bağımsız değişken değerlerindeki değişimlerin ne kadarının (%) kurulan regresyon modeli ile açıklandığını gösterir. Değer 0 ile 1 arasında değişmektedir. 1'e yaklaştıkça modelin uygunluğu artmaktadır. Molekül serisine ait istatistik hesaplamalarla belirlilik katsayısı $R^2=0.64$ ve kurulan regresyon modelindeki katsayıların anakütle değerlerine ne kadar yakın olduğu yani güvenilirliği, katsayıların standart hatalarına bakılarak ölçülmektedir. Standart hata, anakütleden örnek olarak alınan gözlem değerleri için kullanılan terimdir. Standart hata $se=0.30$ olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar; doğrusal olmayan denkleme göre çıkartılan bir modelleme ve simülasyondan elde edilmiştir. İleri sürülen modellemenin tüm biyo-aktif moleküllere göre uygulanabilir olması önemlidir. Biyo-aktif moleküllerin aktiviteleri, molekül yapısında bulunan ortak ve genel bir parça olan Pha (Tablo 4.4, O1 C5 H5)' in yanı sıra, Pha

haricindeki diğer atomların her birinin aktiviteye katkısı olacaktır. Fakat bunlar, etkilerinin az olmasından dolayı ele alınmamıştır. Bu ihmaller standart sapmaya neden olmaktadır. Ayrıca CoMCET metodunda biyolojik aktivitenin yalnızca agonist değerleri ele alınmış, antagonist değerleri ise ele alınmamıştır. Pha bulunması ve etkin grupların pozisyonlarının belirlenmesi sırasında kullanılan tolerans değerleri yine regresyon hesaplamalarında standart hataya neden olmaktadır.

Bazen bir fonksiyonel özellik molekül serisi içerisinde yalnızca bir molekülde bulunabilir. Hesaplamalarda sadece birkaç molekülde bulunan fonksiyonel özellikler dikkate alınsaydı, sonuçların değerlendirilmesi çok karmaşık olacaktı. Hesaplamalarda seri içerisindeki çoğu molekülde bulunan fonksiyonel özellikler kullanılmış ve üç fonksiyonel özellik (Tablo 4.5, a,b ve c fonksiyonel bağımsız değişkenler) ile yapılan bir çözümleme de oldukça tatminkardır.

Burada ilgili moleküle ait konformerlerde, j= a, b, c, d, e, f, g ve h molekülde bulunan pozisyonları göstermektedir. Pozisyonların Pha üzerindeki sayısal etkinlik değerleri $K_a = -0.43$, $K_b = -1.08$, $K_c = 0.23$, $K_d = 0.60$, $K_e = 0.70$, $K_f = -1.93$, $K_g = -0.27$, $K_h = 1.17$ olarak bulunmuştur. Moleküllere ait konformerlerde bazı pozisyonlar geometrik değişimden dolayı kaybolur. Örneğin, N1 molekülünün 1. konformerinde a,b,c,d,f,g- pozisyonları varken, 2. konformerinde yalnızca b,c,d,f,g pozisyonları vardır.

KAYNAKLAR

1. Tong, W., et al., Environmental Health Perspectives, Volume 105, Number 10, October, 1997.
2. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu., The Electron-Topologic Approach to The QSAR Problem Illustrated by Inhibitor Activity for Thymidine Phosphorylase and α -Chymo-Trypsin, In QSAR in Drug Design and Toxicology, ed: Hadzi, D., Jerman-Blazic, B., Vol. 10, Elsevier, Amsterdam, pp: 43–48, 1987.
3. Hopfinger, A. J., Tokarski, J. S., Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships, In Practical Application of Computer-Aided Drug Design, Charifson, P. S., Ed., Marcel Dekker, New York, pp 105-164, 1997.
4. Oprea, T. I., Waller, C. L., Theoretical and Practical Aspects of Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships, In Reviews in Computational Chemistry, Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds., Wiley-VCH, New York, Vol. 11, pp 127-182, 1997.
5. Greco, G., Novellino, E., Martin, Y. C., Approaches to Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In Reviews in Computational Chemistry, Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds., Wiley-VCH, New York, Vol. 11, pp 183-240, 1997.
6. McLachlan, J.A., ed. Estrogens in the Environment II: Influences on Development, New York, Elsevier, 1985.
7. Brann, D. W., Hendry, L. B., Mahesh, V. B., Emerging Diversities in the Mechanism of Action of Steroid Hormones, J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 52, 113-133, 1995.
8. Anstead, G. M., Carlson, K.E., Katzenellenbogen, J.A., The Estradiol Pharmacophore: Ligand Structure-Estrogen Receptor Binding Affinity

- Relationships and a Model for The Receptor Binding Site, *Steroids*, 62, 268-303, 1997.
9. Tong, W., et al., QSAR Models for Binding of Estrogenic Compounds to Estrogen Receptor α and β Subtypes, *The Endocrine Society*, Vol. 138, No. 9, 1997.
 10. Charifson, P.S., Kuntz, I.D., Recent Successes and Continuing Limitations in Computer-Aided Drug Design In *Practical Applications of Computer-Aided Drug Design*, Charifson, P.S., Ed., pp 1-37, Marcel Dekker, Newyork, 1997.
 11. Itai, A., Mizutani, M.Y., Nishibata, Y., Tomioka, N., Computer-Assisted New Lead Design, In *Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design*, Cohen, N.C., Ed., pp 93-137, Academic Press, New York, 1996.
 12. Gund, P., Magggiora, G., Snyder, J.P., Computer-Assisted Drug Discovery, In *Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design*, Cohen, N.C., Ed., pp 219-233, Academic Press, New York, 1996.
 13. Balbes, L.M., Mascarella, S.W., Boyd, D.B., A Perspective of Modern Methods in Computer-Aided Drug Design, In *Reviews in Computational Chemistry*, Lipkowitz, K.B., Boyd, D.B., Eds., Vol.5, pp 337-379, VCH, Newyork, 1997.
 14. Martin, Y.C., Kim, K.H., Bures, M.G., Computer-Assisted Drug Design in the 21st Century, Wermuth, C.G., Koga, N., Konig, H., Metcalf, B.W. Eds., pp 295-317, Blackwell Scientific, Oxford, 1992.
 15. Akgün, H., Balkan, A., *Farmasötik Kimya-1*, Ankara, 2000.
 16. Kaymakçalan, Ş., *Genel Farmakoloji*, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 1970.
 17. Mangelsdorf, D.J. , Thummel, C. , Beato, M., The nuclear receptor superfamily: The second decade, *Cell* 83, 835-839, 1995.
 18. Katzenellenbogen, B.S. , Estrogen receptors: bioactivities and interactions with cell signaling pathways, *Biol. Reprod.*, 54, 287-293, 1996.
 19. Kramer, V.J. , Giesy, J.P., *The Science of the Total Environment*, 233, 141-161, 1999.
 20. Mukherjee, S. , Saha, A. and Roy, K., *Bioorganic and Med. Chem. Letters*, 15, 957-961, 2005.
 21. Mishell, J.R., Noncontraceptive benefits of oral contraceptives, *J. Reprod. Med.*, 38 (supp. 112), 1021–1029, 1993.

22. Gao, H., Katzenellenbogen, J.A., Garg, R., and Hansch, C., Comparative QSAR Analysis of Estrogen Receptor Ligands, *Chem. Rev.*, 99, 723-744, 1999.
23. Azzaoui, K. , et al., Effect of Steroids on DNA Synthesis in an Vitro Replication System: Initial Quantitative Structure-Activity Relationship Studies and Construction of a Non-Estrogen Receptor Pharmacophore, *J. Med. Chem.*, 41, 1392-1398, 1998.
24. Kubinyi, H., QSAR and 3D QSAR in Drug Design Part 1: Methodoloji, DDT, Vol. 2, No. 11, 1997.
25. Hansch, C. and Fujita, T., *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1616-1626, 1964.
26. Kubinyi, H., ed., 3D QSAR in Drug Design. Theory, Methods and Applications, ESCOM Science Publishers, 1993.
27. Böhm, H-J., *J. Computer-Aided Molecular Design*, 8, 243–256, 1994.
28. Sanz, I., Giraldo, J., and Manaut F., Eds., QSAR and Modelling, Concepts, Computational, Tools and Biological Applications, Prous Science Publishers, Barcelona (Spain), 1995.
29. Hansch C., Fujita, T.,*J.*, *Am. Chem. Soc.*, 86, 1616–1626, 1964.
30. Eriksson, L., et al., Methods for Reliability and Uncertainty Assessment and for Applicability Evaluations of Classification- and Regression- Based QSARs, *Environmental Health Perspectives*, Vol. 111, No. 10, August, 2003.
31. Anonymous, QSAR for prediction of fate and effects of chemicals in the environment, Environmental Technologies RTD Programme (DGXII/D-1), Contract EV5V-CT92-0211, Brussels:Commission of the European Union, 1995.
32. Fate and Activity Modeling of Environmental Pollutants Uusing Structure-Activity Relationships (FAME), Contract number ENV4-CT96-0221. Brussels: Environment and Climate Programme of the European Union, 1999.
33. Patrick, G., Medicinal Chemistry The Instant Notes Series, Department of Chemistry and Chemical Engineering, Paisley University, Paisley, Scotland, 2001.
34. Kubinyi, H., Folkers, G., Martin, Y.C., Eds., 3D QSAR in Drug Design, Ligand-Protein Interactions and Molecular Similarity, Kluwer / Escom , Boston, 1998.
35. Kubinyi, H., Ed., 3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications, ESCOM, Leiden, The Netherlands, 1993.

36. <http://www.tripos.com/sciTech/inSilicoDisc/strActRelationship/hqsar.html>.
37. <http://www.tripos.com/sciTech/inSilicoDisc/strActRelationship/almond.html>.
38. Klebe, G., Abraham, U., Mietzner, T., Molecular Similarity Indices in a Comparative Analysis (CoMSIA) of Drug Molecules to Correlate and Predict Their Biological Activity, *J. Med. Chem.*, 37, 4130-4146, 1994.
39. Klebe, G., Comparative molecular similarity indices analysis: CoMSIA, Kubinyi, H., Folkers, G., Martin, Y.C. (Ed.), *3D QSAR in Drug Design: Recent Advances*, 3, pp. 87–104, KLUWER / ESCOM, Dordrecht, Boston, London, 1998.
40. Wellsow, J. , Serotonin Transporter Ligands: CoMFA and CoMSIA Studies for the Prediction of New PET Radiotracers, zu Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften, der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 2002.
41. Bersuker, I.B., Pharmacophore Identification and Quantitative Bioactivity Prediction Using the Electron-Conformational Method, *Current Pharmaceutical Design*, 9, 1575-1606, 2003.
42. Marshall, G.R., Barry, C.D., Bosshard, H.E., Damkoehler, R.A., Dunn, D.A., The Conformational Parameter in Drug Design, The Active Analog Approach, In *Symposium on Computer-Assisted Drug Design*, ACS Symposium Series 112, Olson, E.C., Christoffersen, R.E., Eds., pp 205-226, American Chemical Society, Washington, D.C., 1979.
43. Cosentino, U., Moro, G., Pitea, D., Scolastico, S., Todeschini, R., Scolastico, C., Pharmacophore Identification by Molecular Modeling and Chemometrics, The Case of HMG-CoA Reductase inhibitors, *J. Computer-Aided Molecular Design*, 6, 47-60, 1992.
44. Kubinyi, H., Folkers, G., Martin, Y.C., Eds., *3D QSAR in Drug Design, Ligand-Protein Interactions and Molecular Similarity*, Kluwer/ Escom, Boston, 1998.
45. Cramer III, R.D., Patterson, D.E., Bunce, J.D., Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) 1. Effect of Shape on Binding of Steroids to Carrier Proteins, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 5959-5967, 1988.
46. Martin, Y.C., Bures, M.G., Danaher, E.A., DeLazzer, J., Lico, I., Pavlik, P.A., A Fast New Approach to Pharmacophore Mapping and Its Application of

- Dopamingergic and Benzodiazepine Agonists, *J. Computer-Aided Molecular Design*, 7, 83-102, 1993.
47. Application in Chem-X Lead Generation I. Automatic Pharmacophore Identification for a Set of Compounds, Chemical Ltd, Oxon, UK, 1995.
 48. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., The Electron-Topological Approach to the QSAR Problem, In *Reviews in Computational Chemistry*, Lipkowitz, K.B., Boyd, D.B., Eds., Vol. 2, pp 423–460, VCH, New York, 1991.
 49. Bersuker, I.B., et al., Origin of Musk Fragrance Activity, The Electron-Topological Approach, *New J. Chem.*, 15, 307-320, 1991.
 50. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu., Greni, A.I., Vysotskaya, L.E., Mikhailova, T.V., Study of the Electronic and Structural Properties of the Chemical Compounds in Garlic Aroma, *Die Nahrung- Food*, 33, 405-411, 1989.
 51. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., Electron-Topology of Garlic's Biologically Active Thioallyl Compounds, In *First World Congress on the Health Significance of Garlic and Garlic Constituents*, Washington, D.C., 1990.
 52. Dimoglo, A.S., et al., Structural and Electronic Origin of Meat Odour of Organic Hetero-Atomic Compounds, *Die Nahrung- Food*, 32, 461-473, 1988.
 53. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu., Vlad, P.F., Koltsa, M.N., Structural and Electronic Origin of Odour Properties of Organic Compounds as Revealed by the Electron-Topologic Approach to the QSAR Problem, In *QSAR in Drug Design and Toxicology*, Hadzi, D., Jerman-Blazic, B., Eds., Vol. 10, pp 340–342, Elsevier, Amsterdam, 1987.
 54. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu., The Electron-Topologic Approach to Structure-Activity Relationships, Inhibition of Thymidine Phosphorylase by Uracil Derivatives, *Bioorgan. Khim.* 13, 38–44, 1987.
 55. Guzel, Y., Investigation of the Relationship Between the Inhibitory Activity of Glycolic Acid Oxidase and its Chemical Structure, Electron- Topological Approach, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 366, 131–137, 1996.
 56. Dimoglo, A.S., Beda, A.A., Shvets, N.M., Gorbachov, M.Yu., Kheifits, L.A., Aulchenko, I.S., Investigation of the Relationship Between Sandalwood Odor and Chemical Structure, Electron- Topological Approach, *New J. Chem.*, 19, 149-154, 1995.

57. Dimoglo, A.S., Vlad, P.F., Shvets, N.M., Koltsa, M.N., Güzel, Y., Saracoglu, M., Saripinar, E., Patat, S., Electron-Topological Investigations of the Relationship Between Chemical Structure and Ambergris Odor, *New J. Chem.*, 19, 1217-1226, 1995.
58. Bersuker, I.B., Bahçeci, S., Boggs, J.E., Improved Electron-Conformational Method of Pharmacophore Identification and Bioactivity Prediction. Application to Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 40(6), 1363–1376, 2000.
59. Bersuker, I.B, Bahceci, S., Boggs, E.J., The Electron-Conformational Method of Identification of Pharmacophore and Anti-Pharmacophore Shielding, In *Pharmacophore Perception, Development, and Use in Drug Desing*, Guner, O., Ed., International University Line, March, 2000.
60. Fukui, K., *Theory of Orientation and Stereoselection*, Springer-Verlag, Berlin, 1975.
61. Klopman, G., *The Generalized Perturbation Theory of Chemical Reactivity and Its Applications In Chemical Reactivity and Reaction Paths*, Klopman, G., Ed., pp 55-65, Wiley- Interscience, New York, 1974.
62. Pearlman, R.S., *CONCORD User's Manual*, Tripos Associates, St. Louis, MO, 1988.
63. Bersuker, I.B, Bahceci, S., Boggs, E.J., Pearlman, R.S., An Electron-Conformational Method of Identification of Pharmacophore and Anti-Pharmacophore Shielding Application of Rice Blast Activity, *J. Computer-Aided Molecular Design*, 13, 419-34, 1999.
64. Bersuker, I.B., Bahceci, S., Boggs, E.J., Pearlman, R.S., A Novel Electron Conformational Approach to Molecular Modeling for QSAR by Identification of Pharmacophore and Anti-Pharmacophore Shielding, *SAR and QSAR in Environmental Research*, 10, 157-173, 1999.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Nazmiye GEÇEN

Baba Adı : Mehmet

Anne Adı : Aliye

Doğum yeri : Kayseri

Doğum tarihi : 10.10.1981

1981 yılında Kayseri’ de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Kayseri’ de tamamladı. Yüksek öğrenimini Erciyes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde 1999-2003 yılları arasında tamamladı. 2003 yılında Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde Yüksek Lisans öğrenimine başladı.

Adres : Bahçeli Evler Mah. 1. Gençlik Sok. Fatih Sit. G Blok No:2 Talas / KAYSERİ

Tel : 0-352 437 16 14

E-mail: nazgeen@yahoo.com