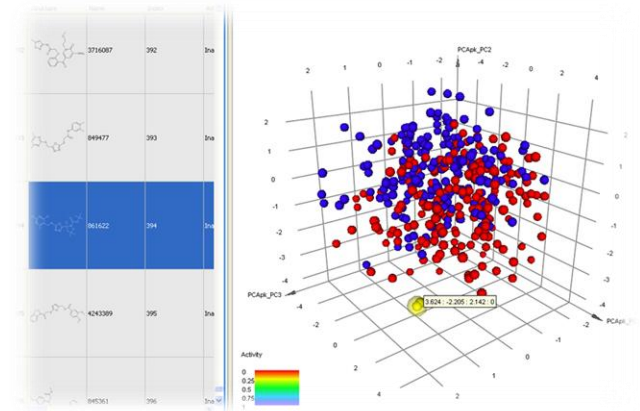


FARMASÖTİK KİMYA IV UYGULAMA DERSİ

KANTİTATİF YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİLERİ (QSAR)

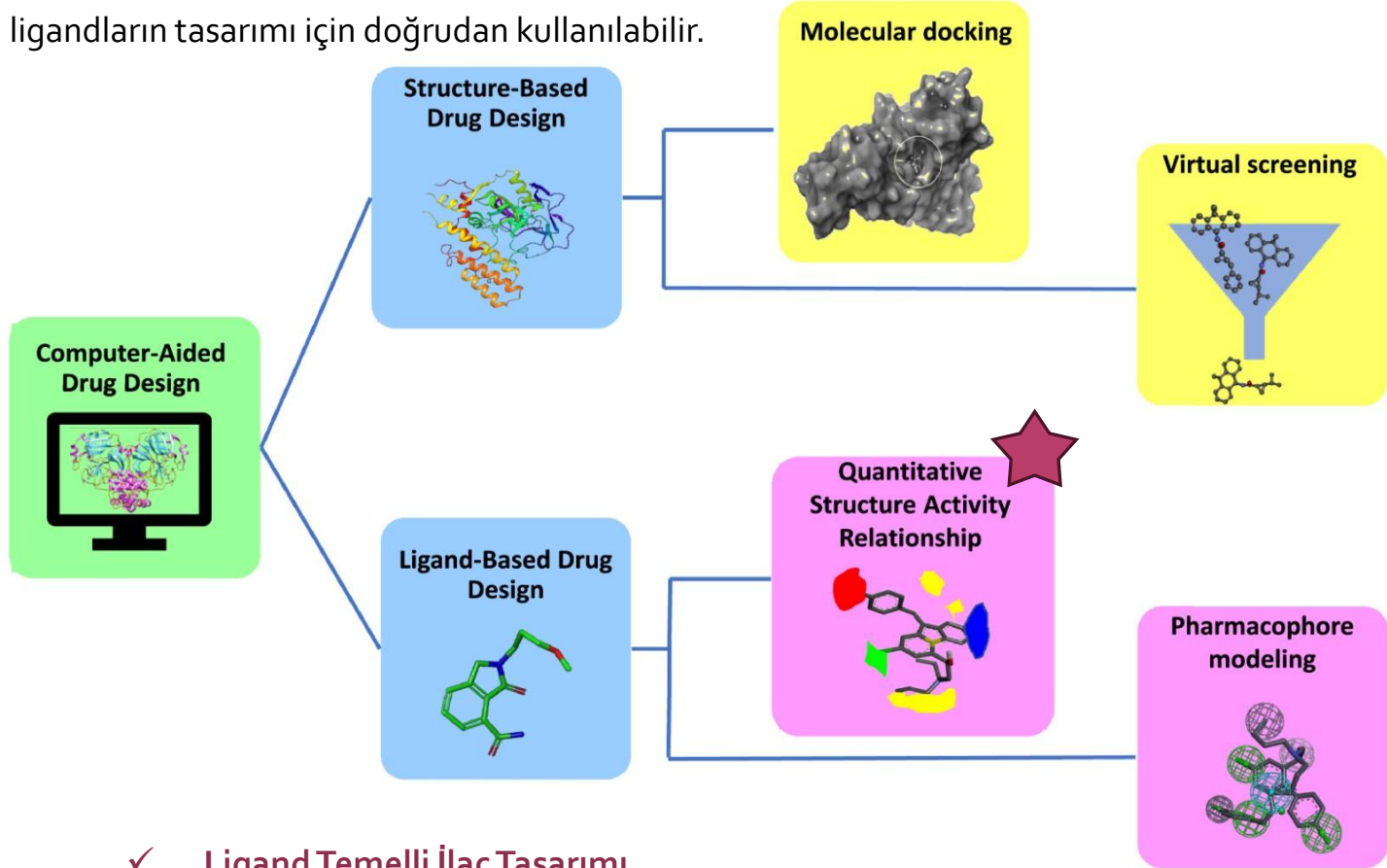
Arş. Gör. Dr. Özge KUYRUKÇU ÖZTÜRK



İLAÇ TASARIM YÖNTEMLERİ

✓ Yapı Temelli İlaç Tasarım

Hedef proteinin üç boyutlu yapısı biliniyorsa, bu bilgi yeni ligandların tasarımı için doğrudan kullanılabilir.



✓ Ligand Temelli İlaç Tasarımı

Hedef proteinin üç boyutlu yapısı mevcut olmadığında veya mevcutsa bile sadece bilinen aktif moleküller tarafından sağlanan bilgiler kullanılabılır.

QSAR Nedir?

QSAR bir molekülün geometrik ve kimyasal (fizikokimyasal) özellikleriyle biyolojik aktivitesi arasındaki matematiksel ilişkidir.

$$\text{Aktivite} = f(\text{moleküler özellikler})$$

QSAR biyolojik aktivite ile moleküler özellikler arasında tutarlı bir ilişki kurmaya çalışır, böylece bu “kurallar” kullanılarak henüz sentezi yapılmamış/etkisi saptanmamış bir bileşiğin, etki değerini tahmin etmek ve biyolojik aktivitesi geliştirilmiş yeni moleküller tasarlamak amacıyla kullanılabilir.

QSAR ve İlaç Tasarımı

Sentezlenen moleküller+ Biyolojik aktivite



Geliştirilmiş biyolojik aktiviteye
sahip yeni moleküller

Yeni İlaç Keşfi ve Geliştirme

- Rastlantısal
- Biyolojik Etki Tarama
- Kimyasal Çeşitleme
- Mekanistik Tasarım

yöntemlerinin kullanıldığı görülmektedir.

Ancak bu yöntemlerden bir tanesini kullanarak ilaç geliştirilmesi zordur!

Bu yüzden farklı yöntemlerin bir arada kullanıldığı çalışmalara önem verilmeye başlanmıştır. Böylelikle hem zaman hem de maliyetten tasarruf edilerek daha iyi sonuçlar ortaya koyabilecek yeni ilaç moleküllerine ulaşılmaktadır.

Bu amaçla QSAR kullanılan önemli yöntemlerden birisidir.

QSAR hangi alanlarda kullanılır?

- Kimyasal bileşiklerin hedefle (reseptör, enzim vb.) etkileşimlerinde rol oynayan dinamiklerin tanımlanması
- Kimyasal bileşiklerin biyolojik sistemde emilimi, dağılımı, ve hedef yöresine ulaşmasında rol oynayan çözünürlük ilişkilerinin tanımlanması
- Kimyasal bileşiklerin biyotransformasyonu sırasında rol oynayan ilişkilerin tanımlanması
- Kimyasal bileşiklerin istenmeyen/toksik etkilerinden arındırılması gibi çözümlemelere ulaşılmasını sağlar.



Öncü olabilecek yeni bileşiklerin tasarlanmasına ışık tutacak önermelerin açığa çıkmasına yardımcı olur.

QSAR tarihsel gelişimi

- 1868, D. Mendeleev; Periyodik Tablo
- 1868, A. Crum-Brown and T.R. Fraser ; $\Phi=f(c)$
 Φ : fizyolojik aktivite C : kimyasal yapının bir fonksiyonudur.
- 1869, B.J. Richardson; primer alkol türevlerinin narkotik etkileri moleküler ağırlıkları ile orantılı olarak değişmektedir.
- 1893, C. Richet; bazı basit organik bileşiklerin (eterler, alkoller, ketonlar) toksisitelerinin sudaki çözünürlükleriyle ters orantılı olduğunu göstermiştir.

- 1899, H. Meyer and 1901, E. Overton; narkotik bileşiklerin LogP değerleri ile etkileri arasındaki ilişkiyi bulmuşlardır.
- 1904, J. Traube; narkotik bileşiklerin yüzey gerilimi ile aktiviteleri arasındaki doğrusal ilişkiyi bulmuştur.
- 1937, L.P. Hammett; sübstitüe benzenlerin kimyasal reaktiviteleri üzerinde çalışmıştır.

Hammett eşitliği, Linear Free Energy Relationship (LFER)

- 1939, J. Fergusson; narkotik aktivite ile LogP arasındaki ilişkiyi formüle etmiştir.
- 1952- 1956, R.W. Taft; polar, sterik ve rezonans etkilerin ayrılması için bir yöntem geliştirmiştir.

- 1964, C. Hansch and T. Fujita;
Hammett eşitliğinin biyolojik uyarlaması
- 1964, Free and Wilson; yapısal fragmanlar üzerinde QSAR
- 1970–1980; 2D QSAR geliştirilmesi (parametreler, matematiksel formüller).
- 1980–1990; 3D QSAR geliştirilmesi (farmakoforlar, CoMFA, docking)
- 1990–günümüz, virtual screening

QSAR Çalışmasında

1. Dataset / Training Set

Gözlenen biyolojik etkiyi aynı mekanizmaya dayalı olarak ortaya çıkaran bir seri kimyasal bileşik ve ölçülmüş biyolojik aktivite sonuçları

2. Parametreler (Descriptors)

Bileşik serisine ait uygun yapısal ve niteliksel verileri kodlayan sayısal değerler

3. Matematiksel Eşitlikler (Statistical methods)

Parametreler ve biyolojik etki verileri arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik matematiksel işlemler.

QSAR

$$\text{aktivite} = f(\text{moleküler özellikler})$$

Bağımsız değişkenler (x)

Bağımlı değişkenler (y)

x: seçilen parametreler (σ , π vb.)

y: Training setten elde edilen biyolojik aktivite sonuçları ($\log 1/C$, $\log C$, C)

y = ax+b (matematiksel eşitlikler)

Moleküler QSAR Parametreleri

- Kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkilerin nicel analizinde, molekülün değişik fizikokimyasal özelliklerini tanımlayan çeşitli sabiteler, bağımsız değişken **parametreler** olarak kullanılır.

Moleküler QSAR Parametreleri

- Kimyasal bileşiğin organizmada dağılımı ve etki yöresine taşınmasını içeren farmakokinetik olaylar da, molekülün fizikokimyasal nitelikleri ile ilgilidir.
- Bu durumda, molekülün fizikokimyasal özelliklerini nicel olarak belirten sabiteler olmadan, yapı ile etki arasındaki ilişkilerde rol oynayan kinetik ve dinamik etmenlerin çözümlenmesi olası değildir.

***QSPR** (Quantitative Structure Property Relationships)

Moleküler QSAR Parametreleri

1. Yapısal (Constitutional)

Toplam atom sayısı, belirli bir atomun sayısı, bağ sayısı, halka sayısı

2. Topolojik

Molekül şekli, dallanma derecesi

3. Geometrik

van der Waals hacmi, moleküler yüzey

4. Elektronik

Kısmi atomik yükler, dipol momentler

5. Quantum Mekaniği

Total enerji, iki atom arası enerji, atom çekirdekleri arası itme

6. Fizikokimyasal

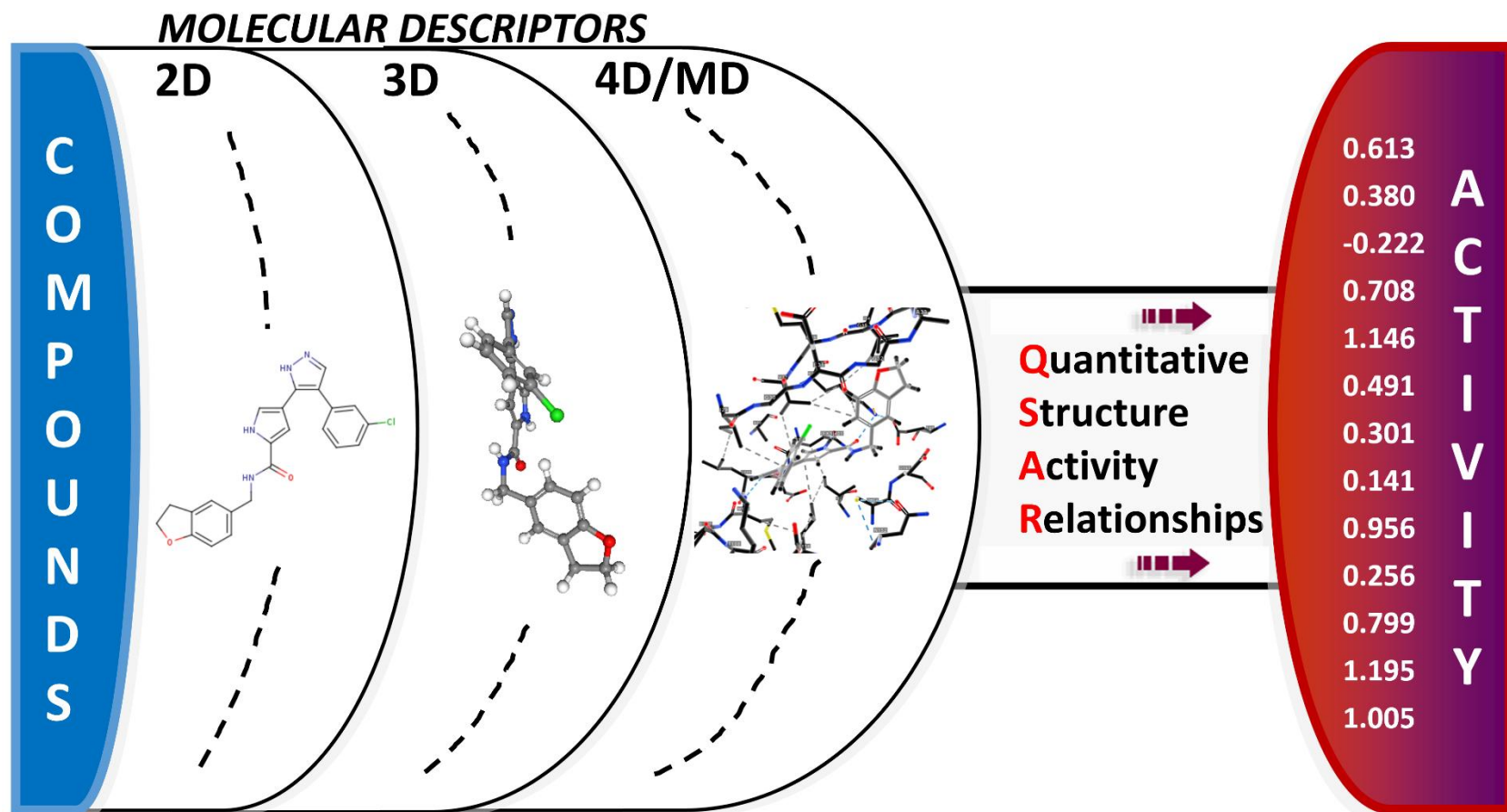
Çözünürlük, $\log P$, kaynama noktası

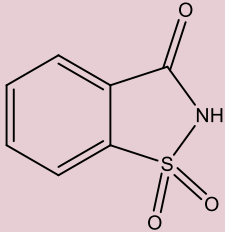
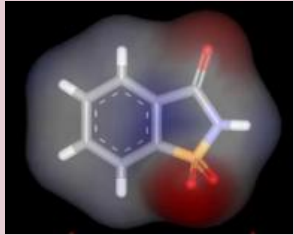
QSAR Sınıflandırılması

- **1D**; molekül formülü (atom sayıları, MA, fonksiyonel grup sayısı)
- **2D**; moleküler bağlar, topoloji
- **3D**; molekül geometrisi/stereokimyası (geometrik parametreler, quantum mekanik parametreler)



4D, 5D



1D	2D	3D
$C_7H_5NO_3S$		
N sayısı = 1	H bağı akseptörü = 3	Moleküler Hacim=117.6 cm ³
O sayısı = 3	H bağı donörü = 1	Yüzey alanı = 168.6 Å ²
MA = 183.2 g/mol	Halka Sayısı = 2	Dipol Moment = 2.2 debye
	Serbest rotasyonlu bağı = 0	

Moleküler Özellikler	İlgili Etkileşimler	Parametreler
Lipofilisite	Hidrofobik Etkileşimler	$\log P$, π , R_M , f
Polarizasyon	Wander-Walls Etkileşimleri	M_R , P_r
Elektron yoğunluğu	İyonik bağlar, dipol-dipol etkileşimleri, hidrojen bağı, yük transfer etkileşimleri	σ , F , R , μ , C_T ve kuantum mekanik parametreler
Topoloji	Sterik engel Geometrik uyum	E_s , v , L , B_1 - B_5 MSD , MTD



2D-QSAR

Kantitatif yapı-etki ilişkilerinin çözümlenmesi için yürütülen matematiksel denklemlerde bağımsız değişkenler olarak kullanılan fizikokimyasal parametreler, **moleküler** ve/veya **süstitüent sabiteleri** şeklinde yer alır.

Fizikokimyasal parametreler genel olarak 3 başlık altında toplanabilir.

- **Elektronik**
- **Hidrofobik (Lipofilik)**
- **Sterik Parametreler**

Elektronik Parametreler

Moleküle ait elektronik özellikler, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla, biyolojik yanıtın ortaya çıkışını sağlayan efektör-hedef etkileşmelerinde rol oynayan kimyasal reaksiyonlarda ve/veya kimyasal bileşiğin organizmadaki dağılım olaylarında etkinlik gösterirler.

- yük-transfer etkileşimleri
- hidrojen bağ oluşumları
- elektrostatik etkileşimleri
- polarizasyon ve iyonizasyon

- 
- Elektronik substituent sabiteleri
 - Moleküler elektronik parametreler
 - Kuantum mekanik parametreler

Sigma (σ) Elektronik Sübstitüent Sabiteleri

Elektronik sübstitüent sabitesi olarak tanımlanan σ_x terimi X elektronik etki katkı değerini belirten bir parametridir.

Alan (F) ve rezonans (R) etki sabiteleri

Elektrik dipol momenti (μ)

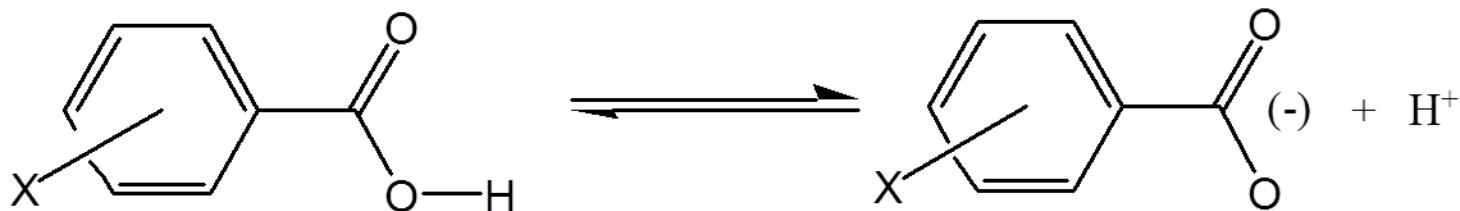
Yük transfer sabitesi (C_T ve/veya κ)

İyonizasyon Sabitesi(pK_a) organik moleküllerin elektronik özelliklerinin bir fonksiyonu olup bileşiklerin gerek etki yöresine taşınması gerekse de hedefle etkileşmesi ile ilgili olayların çözümlenmesinde önemli bir fizikokimyasal parametredir.

➤ Elektronik Sübstitüent Sabiteleri

Bu sabitelerin ortaya çıkışı, aromatik bileşiklerin taşıdığı sübstitüentlere ait elektronik etkilerin, organik reaksiyonlardaki kimyasal reaktivite üzerinde oynadığı rolü nicel olarak saptamak amacıyla, 1937 yılında Hammet'in gerçekleştirdiği çalışmalarla başlamıştır.

Hammett sübstitüent sabiti(σ)



$$K_a = \frac{[COO^-][H^+]}{[COOH]}$$

$$\sigma_X = \log K_X - \log K_H$$

Elektron çekici sübstitüent taşıyan türevlerde $K_X > K_H$ bu durumda σ_X **pozitif** olur örn: Cl, CN, CF₃

Elektron salıcı sübstitüent taşıyan türevlerde $K_X < K_H$ bu durumda σ_X **negatif** olur örn: Me, Et, t-Bu

$$pK_a = -\log K_a$$

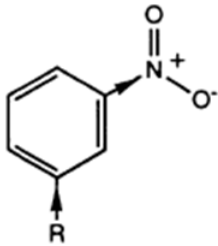
Hammett sabiti **rezonans** ve **indüktif** etkileri içermektedir bu nedenle para veya meta konumdaki sübstitüentler için farklı değerlere sahiptir.

Hammett çeşitli sübstitüentler için bulduğu sabitleri tablolar haline getirmiştir.

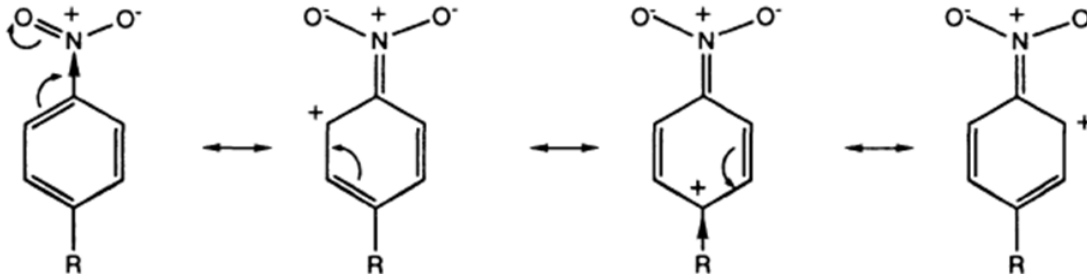
Sübstitüent	σ para	σ meta
-H	0.00	0.00
-NO ₂	0.78	0.71
-Cl	0.23	0.37
-OCH ₃	-0.27	0.12

NO_2 grubu için σ_p : 0.78 ve σ_m : 0.71

Meta konumda elektron çekme gücü indüktif etki ile para konumunda indüktif ve rezonans yolla!



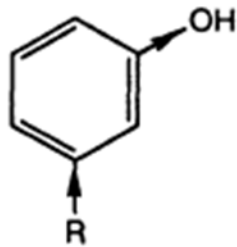
e-çekici etki (indüktif etki)



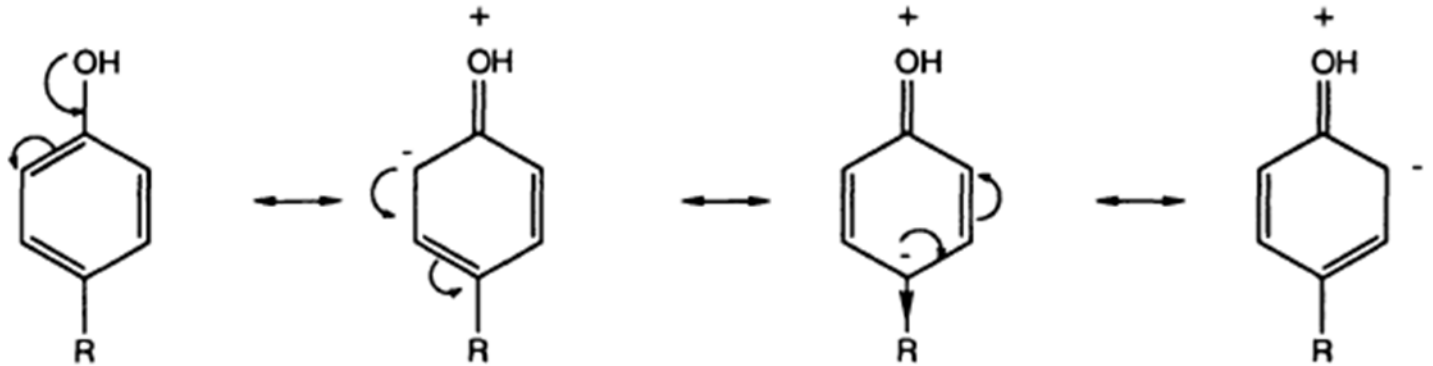
**e-çekici etki
(indüktif +
rezonans etki)**

OH grubu için σ_m : 0.12 σ_p : -0.37

Meta konumunda elektron çekici etki indüktif,
Para konumunda elektron salıcı etki rezonans yolla ve
indüktif etkiden daha önemli



e-çekici etki (indüktif etki)

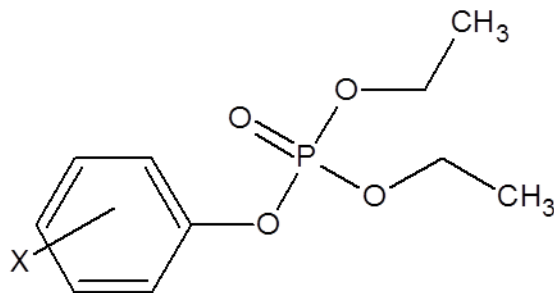


e-salıcı etki (rezonans yolla)

Alan (F) ve rezonans (R) etki sabiteleri

Sübs.	F	R	Sübs.	F	R
H	0.00	0.00	COOH	0.33	0.15
F	0.43	0.34	CHO	0.31	0.13
Cl	0.41	-0.15	CF ₃	0.38	0.19
Br	0.44	-0.17	CN	0.51	0.19
I	0.40	-0.19	OH	0.29	-0.64
CH ₃	-0.04	-0.13	OCH ₃	0.26	-0.51
C ₂ H ₅	-0.05	-0.10	OC ₂ H ₅	0.22	-0.44
NO ₂	0.67	0.16	NH ₂	0.02	-0.68

Dietilfenil fosfatların insektisit aktivitesi



$$\text{Log } 1/C = 2.282 \sigma - 0.348$$

$$(r: 0.976 \quad r^2: 0.952 \quad s: 0.286)$$

Denkleme göre **pozitif σ** değeri taşıyan sübstitüentler **aktiviteyi artırır**

➤ Moleküler Elektronik Parametreler ve Kuantum Mekanik Parametreler

Kimyasal bileşiklere özgü elektronik özellikleri belirleyen sabiteler moleküler parametreler şeklinde tanımlanır.

Bu parametreler, moleküle ait iyonizasyon özelliklerinin ölçümü (İyonizasyon Sabitesi(pK_a)) ve/veya moleküler kuantum mekanik niteliklerinin (E_{LUMO} ve E_{HOMO} gibi) hesaplanması sonucu saptanır.

Hidrofobik Parametreler

İlacın hidrofobik karakteri, biyolojik yanıtın ortaya çıkışı sırasında hücre membranlarını geçmede ve hedefle etkileşimde önemlidir.

Partisyon Katsayısı (P): Lipit faz ile sulu fazdaki dağılımı tanımlar. Hidrofobik bileşiklerin P değeri yüksek, hidrofilik bileşiklerin P değeri düşüktür.

P= ilacın oktanoldeki konsantrasyonu / ilacın sudaki konsantrasyonu

$$\log P = \log C_{\text{organik}} / C_{\text{su}}$$

Log P

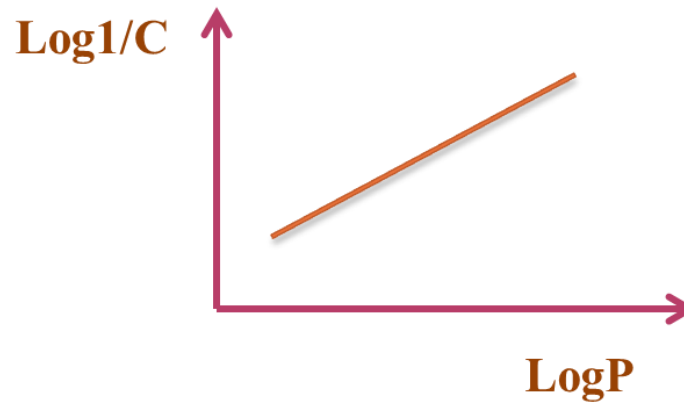
$$\log 1/C = k_1 \log P + k_2$$

Örnek : 42 ilacın serum albumine bağlanmaları hidrofobik olma özellikleri ile tanımlanmış ve aşağıdaki denklem elde edilmiştir

$$\text{Log } 1/C = 0.75 \log P + 2.30 \quad (n:42 \text{ } r:0.960 \text{ } s:0.159)$$

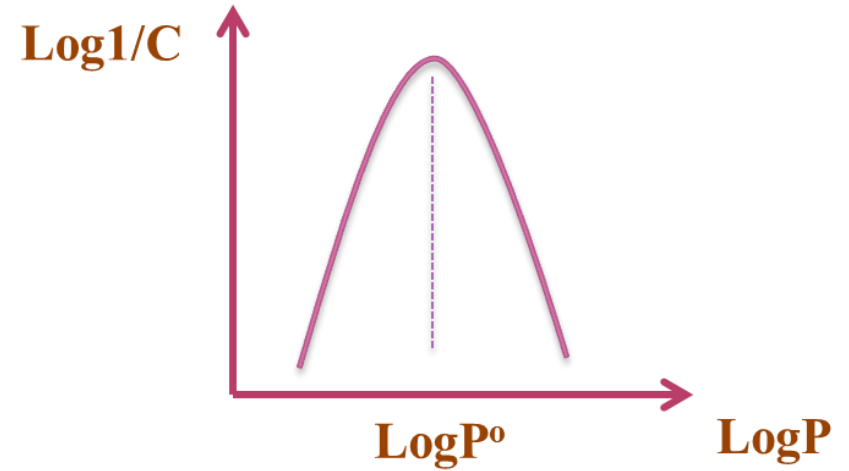
$\log P$ değerleri 1-4 arasında ise genellikle doğru elde edilebilir

$$\log 1/C = 0.75 \log P + 2.30$$



Eğer grafikte çok yüksek log P değerleri varsa genellikle parabolik bir eğri elde edilir. Çünkü

- sulu fazda daha az çözünür
- yağlı dokularda birikir
- metabolizasyona daha açıktır



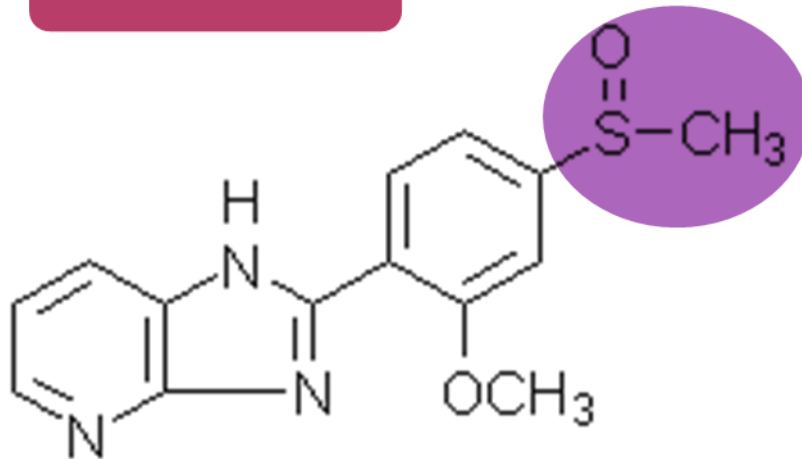
Parabolik eğride;

$$\log 1/C = - k_1 (\log P)^2 + k_2 \log P + k_3$$

- P küçük olduğunda, $(\log P)^2$ çok küçük olacağı için $\log P$ daha fazla etkilidir.
- P büyük olduğunda, $(\log P)^2$ daha fazla etkili olur ve aktivite azalır.

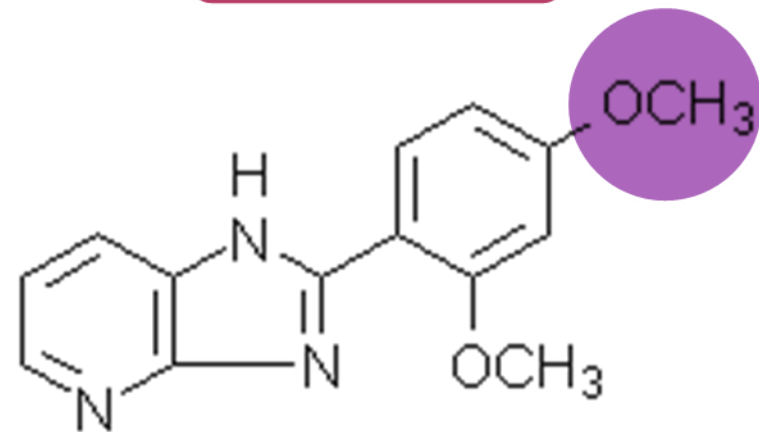
Örnek ; Azalmış CNS yan etki

$\log P = 1.17$



Sulmazole

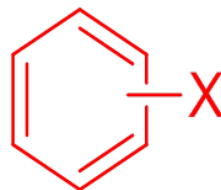
$\log P = 2.49$



Sübstitüent hidrofobiklik sabiti (π)

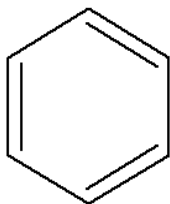
- Partisyon katsayıları, sübstitüentlerin hidrofobikliğe katkıları bulunarak hesaplanabilir.
- Hidrofobiklik sabiti π bir sübstitüentin hidrojene göre hidrofobikliğinin bir ölçüsüdür.

$$\log P_X = \Pi_x + \log P_H$$

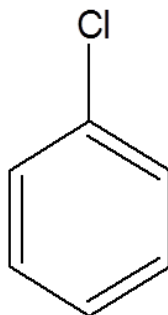


$$\Pi_x = \log P_x - \log P_H$$

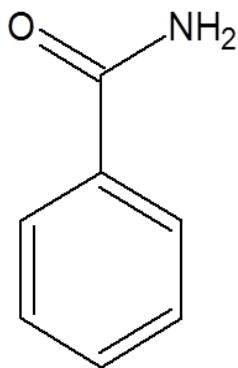
Group	CH ₃	Bu ^t	OH	OCH ₃	CF ₃	Cl	Br	F
π (Aliphatic Substituents)	0.50	1.68	-1.16	0.47	1.07	0.39	0.60	-0.17
π (Aromatic Substituents)	0.52	1.68	-0.67	-0.02	1.16	0.71	0.86	0.14



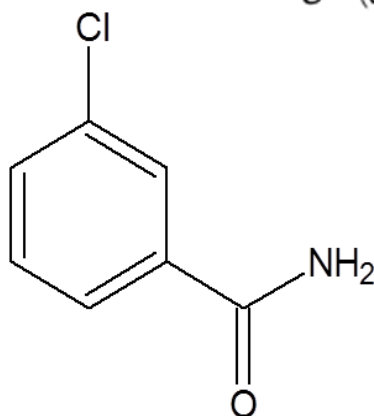
Benzen log P: 2.13



Klorobenzen log P: 2.84



Benzamid log P: 0.64



m-klorobenzamid logP :?

$$\begin{aligned}\log P_{(\text{chlorobenzamide})} &= \log P_{(\text{benzene})} + \pi_{\text{Cl}} + \pi_{\text{CONH}_2} \\ &= 2.13 + 0.71 + (-1.49) \\ &= 1.35.\end{aligned}$$

log *P* value for this compound is 1.51.

Kromatografik Dağılım Sabitesi (RM)

Serideki bileşiklere sıvı-sıvı kromatografik yöntem uygulanması sonucu elde edilen Rf değeri üzerinden hesaplanır.

$$RM = \log(1/ R_f - 1)$$

Hidrofobik Fragment Sabitesi (f)

Atom ve/veya atom gruplarını içeren yapısal parçaların bağlı hidrofobik katkı değerleri.

$$\log P = \sum a_i f_i$$

f_i : i fragmentinin hidrofobik sabitesi

a_i : i fragmentinin molekülde kaç kez yer aldığı

Sterik Parametreler

İlacın büyüklüğü ve şekli bağlanma yörenesi ile etkileşimini etkilemektedir.

- **Geometrik özellikleri tanımlayan parametreler**

Taft'ın Sterik Sübstituent Sabitesi (E_s)

Charton'un Sterik Sübstituent Sabitesi (ν)

Sterimol Sabiteleri (L , B_1 - B_5)

- **Moleküler farklılıkları tanımlayan parametreler**

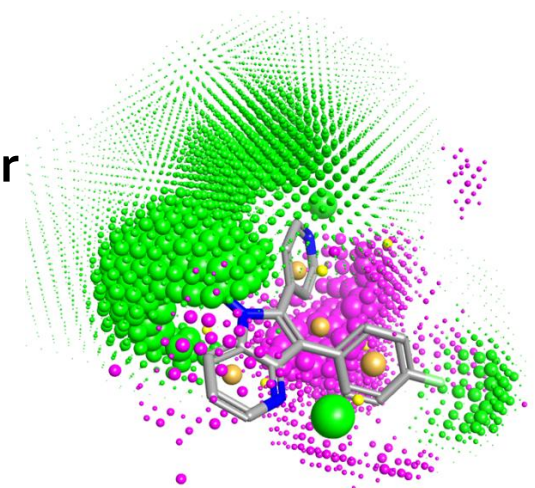
Minimal Sterik Farklılık (MSD)

Minimal Topolojik Farklılık (MTD)

- **Polarize özellikleri tanımlayan parametreler**

Molar Refraktivite (MR)

Parakor (Pr)



Taft'ın Sterik Sübstituent Sabitesi (E_s)

E_s , alifatik sübstitüe esterlerin asidik koşullarda hidroliz hızlarının standart esterle karşılaştırması ile hesaplanır

$$E_s: \log k_x - \log k_o$$

k_x : X sübstitüenti taşıyan esterin hidroliz hızı

k_o : referans esterin hidroliz hızı

H	F	Me	Et	n-Pr	n-Bu	i-Pr	i-Bu	siklopentil
1.24	0.78	0	-0.07	-0.36	-0.39	-0.47	-0.93	-0.51

Molar Refraktivite (MR)

$$MR = MV \cdot \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2}$$

MV: Molar Hacim

$MV = MA / d$

n: refraksiyon indeksi

Parakor (Pr)

$$Pr = \frac{{}^4\sqrt{\gamma} \text{ Ma}}{d}$$

${}^4\sqrt{\gamma}$: yüzey geriliminin dördüncü kökü

Geleneksel QSAR analiz yöntemleri

- **Hansch Analiz metodu*****
- Free-Wilson Analiz metodu
- Fujita-Ban Analiz metodu
- Karışım Analiz metodu
- Bilineer Analiz metodu

Biyolojik aktivitenin nicel olarak belirlenmesi iki farklı yol takip edilerek gerçekleştirilebilir

- Sabit bir biyolojik yanıt oluşturan dozun belirlenmesi şeklinde gerçekleştirilen ölçümler
- Sabit bir doz uygulaması ile oluşan biyolojik yanıtın gözlenmesi şeklinde gerçekleştirilen ölçümler

LD_{50} (deneklerin %50 sinde mortaliteye neden olan doz)

ED_{50} (deneklerin %50 sinde biyolojik yanıt sağlayan doz)

IC_{50} (%50 inhibitör etkiyi ortaya çıkaran doz)

MIK (mimumum inhibitör konsantrasyonu sağlayan doz)

Hansch analizinde gözlenen biyolojik yanıt değerinin kullanılabilmesi için molar konsantrasyonda belirlenmesi gerekebilir.

Hansch analizinde, biyolojik aktivite sonuçlarının parametrik sabiteler olarak kullanılabilmesi için doğrusal pozitif değerler taşıyacak şekilde tanımlanması gerekebilir. (genellikle $\log_1/C$)

Örneğin;

MA=268 olan bir bileşğin E.coli ye karşı antibakteriyel etkisinde gözlenen MİK 50µg/L ise bu değer QSAR için bir parametre olabilmesi için,

$$C = \text{MIK/MA} \quad 0.05/268=0.0001866 \quad \text{Log}_1/C= 3.7291$$

Uygun sübstitüent seçimi

Substituent	H	Me	Et	n-Pr	n-Bu
π	0.00	0.56	1.02	1.50	2.13
<i>MR</i>	0.10	0.56	1.03	1.55	1.96

Değerler arasında korelasyon var
 π veya *MR* arasında fark ?

Substituent	H	Me	OMe	NHCONH ₂	I	CN
π	0.00	0.56	-0.02	-1.30	1.12	-0.57
<i>MR</i>	0.10	0.56	0.79	1.37	1.39	0.63

Değerler arasında korelasyon yok
 π ve *MR* etkisi analiz edilebilir

- Bağımsız değişkenler (x)
- Bağımlı değişkenler (y)

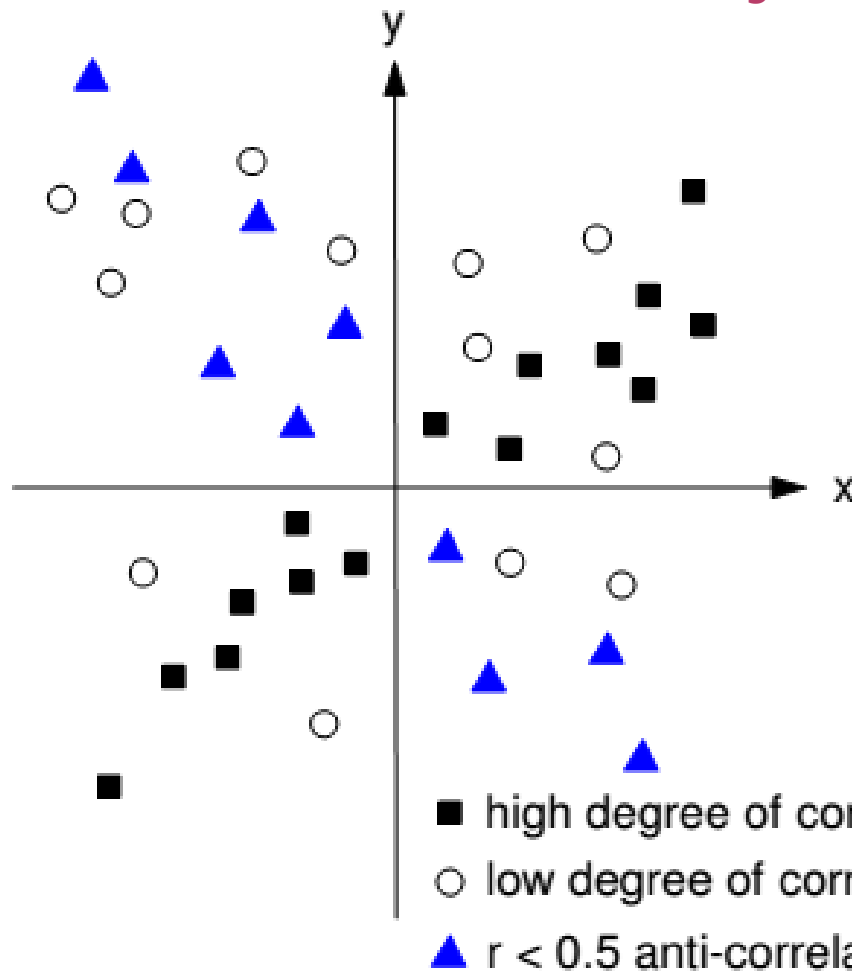
Y : $\log 1/C$

X : seçilen parametre (σ, π v.b)

$$y=ax+b \quad \text{ve} \quad r^2$$

Hesaplanarak bulunan sonuçların yorumlanması.

En Az 5 nokta/molekül kullanılmalı !!!!



Hansch analizi: Çoklu lineer regresyon analizi

$$\log (1/C) = -k \pi^2 + k'\pi + \sigma\rho + k''$$

$$\log 1/C = k_1 \log P + k_2 \sigma + k_3 E_s + k_4$$

$$\log 1/C = -k_1(\log P)^2 + k_2 \log P + k_3 \sigma + k_4 E_s + k_5$$

$$\log 1/C = -k \pi^2 + k_1 \pi + k_2 \sigma + k_3 E_s + k_4 S + k_5$$

Hansch Analiz Modeli

$$\log 1/C = k_1 \pi + k_2 \sigma + k_3 Es + k_o$$

Kimyasal Bileşiğin
Organizmadaki
Transportu Ve
Hedef İle
Hidrofobik
Etkileşimlerini Tanımlar

Kimyasal Bileşiğin
Hedef İle
Elektronik Ve
Polar Etkileşimlerin
Tanımlar

Kimyasal Bileşiğin
Hedef İle
Konformasyonel
Uyumunu Ve
Sterik Etkileşimlerini Tanımlar

C = Aktivite Gösteren Molar Konsantrasyon

Log 1/C = Etki gözlenen konsantrasyonun ters logaritması

HANSCH ANALİZ METODU UYGULAMA AKIŞ BASAMAKLARI

ARAŞTIRILACAK KAYNAK
BİLEŞİK YAPILARININ
BELİRLENMESİ
(TRAINING SET OLUŞTURMA)

BASAMAK; 1

BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ

HANSCH ANALİZ METODU UYGULAMA AKIŞ BASAMAKLARI

Araştırılacak Kaynak Bileşiklerin Seçimi

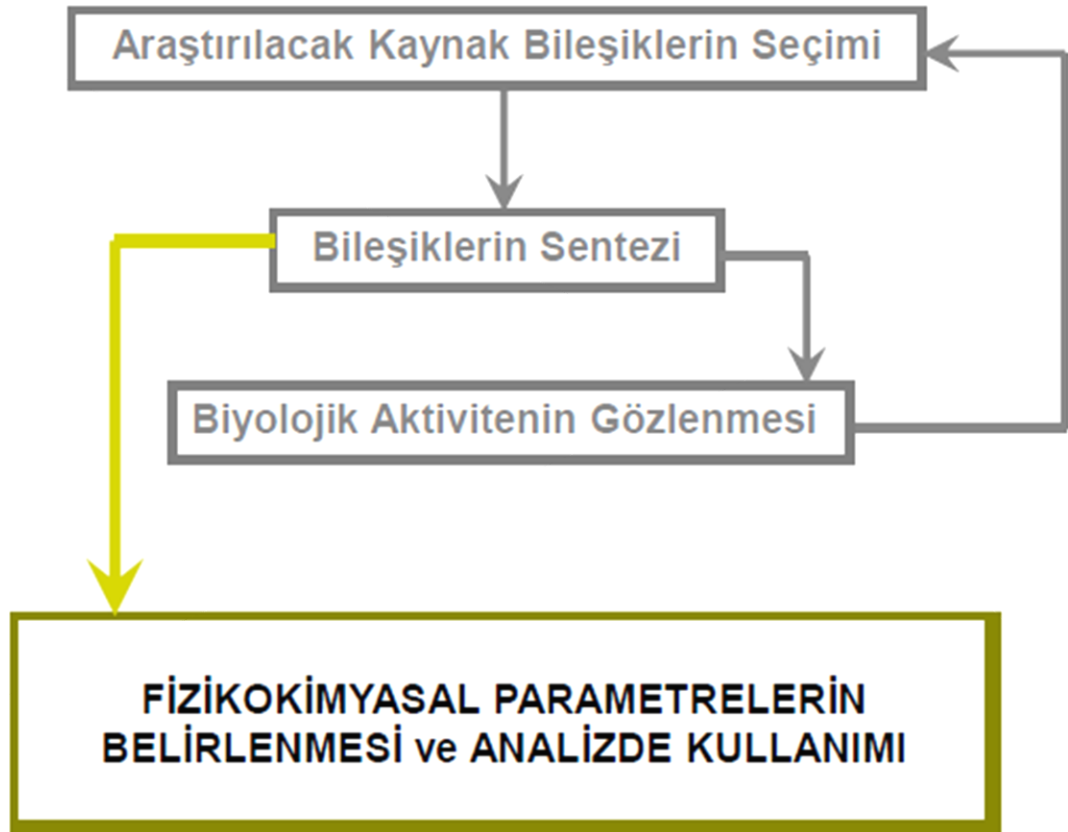
Bileşiklerin Sentezi

BİYOLOJİK AKTİVİTENİN GÖZLENMESİ

BASAMAK; 2



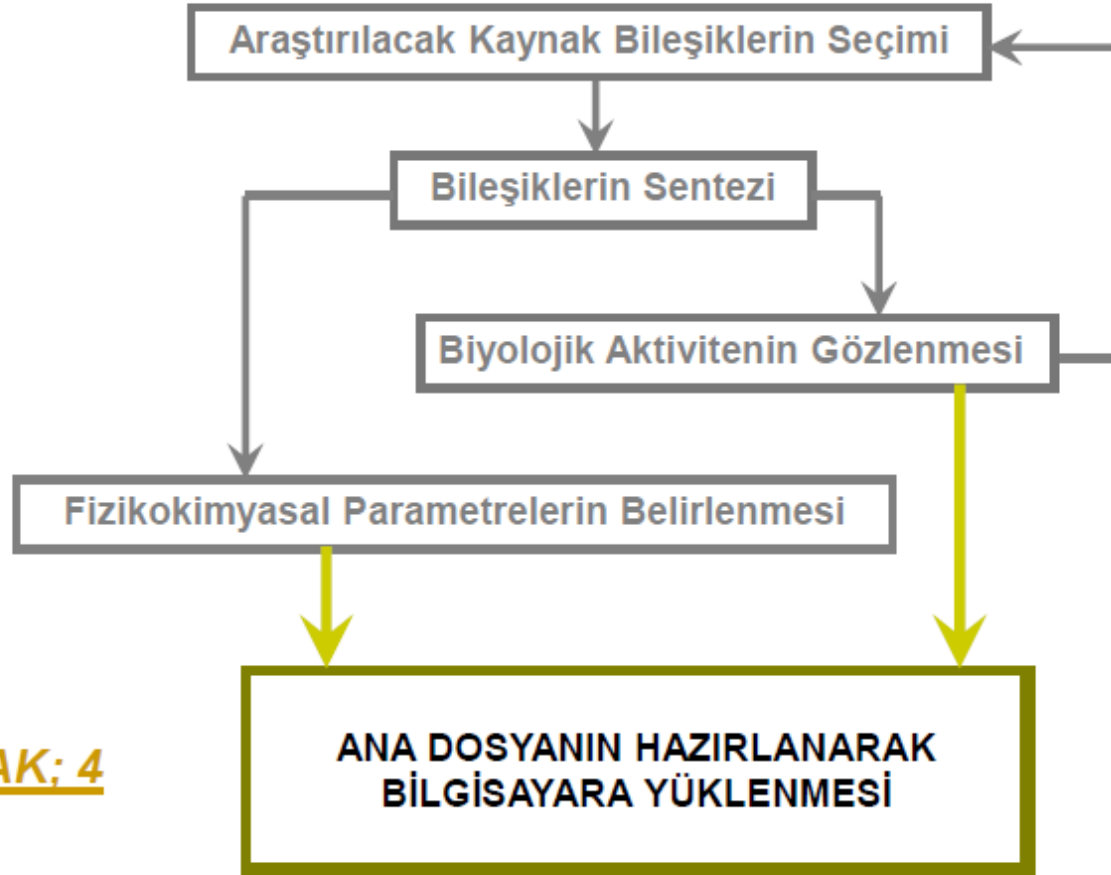
HANSCH ANALİZ METODU UYGULAMA AKIŞ BASAMAKLARI



BASAMAK; 3

**FİZİKOKİMYASAL PARAMETRELERİN
BELİRLENMESİ ve ANALİZDE KULLANIMI**

HANSCH ANALİZ METODU UYGULAMA AKIŞ BASAMAKLARI



BASAMAK; 4

HANSCH ANALİZ METODU UYGULAMA AKIŞ BASAMAKLARI

Ana Dosyanın Hazırlanarak Bilgisayara Yüklenmesi



REGRESYON İŞLEMİ



REGRESYON DENKLEMLERİNİN ELDESİ

BASAMAK; 5

HANSCH ANALİZ METODU UYGULAMA AKIŞ BASAMAKLARI

Fizikokimyasal Parametrelerin Seçimi

Ana Dosyanın Hazırlanarak Bilgisayara Yüklenmesi

Regresyon İşlemi

Regresyon Denklemlerinin Eldesi

İSTATİKSEL VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

KORELASYON DENKLEMİNİN SEÇİMİ ve
YENİ İLEÇ ETKEN MADDESİ ÖNERME

BASAMAK: 6

HANSCH ANALİZİ DENKLEMİNİN İSTATİSTİKSEL YÖNDEN TANIMI

n: REGRESYON ANALİZİNDE YER ALAN BİLEŞİKLERİN (OBJELERİN) SAYISI

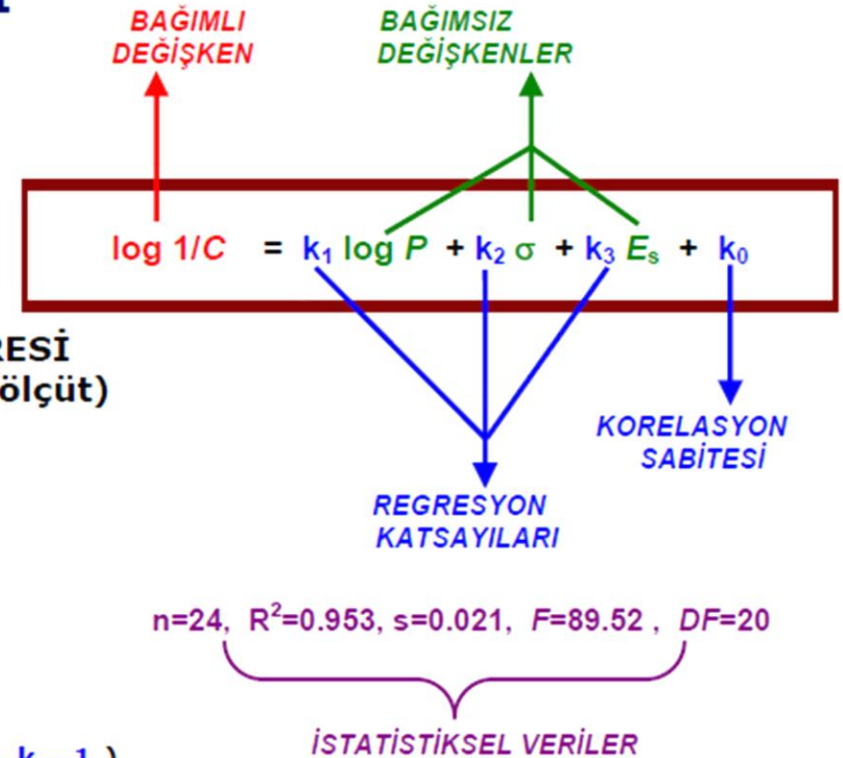
r veya **R**: KORELASYON KATSAYISI (Goodness of Fit)

r² veya **R²**: KORELASYON KATSAYISI KARESİ (Uyumun yüzde oranını gösteren ölçüt)

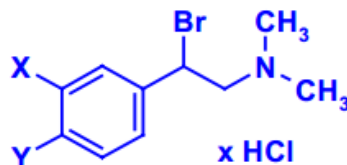
s: STANDARD HATA ORANI

F: (FISHER TESTİ DEĞERİ) HESAPLANAN KORELASYON DENKLEMİNİN %95 VEYA %99 OLASILIK LİMİTLERİ İÇERİSİNDE İSTATİSTİKSEL YÖNDEN NE KADAR UYUMLU OLDUĞUNU GÖSTEREN ÖLÇÜT

DF: MODELİN SERBESTLİK DERECESİ ($DF = n - k - 1$)



Meta, para-disübstitüe N,N-Dimetil- α -bromofeniletıl aminler Antiadrenerjik Aktivite



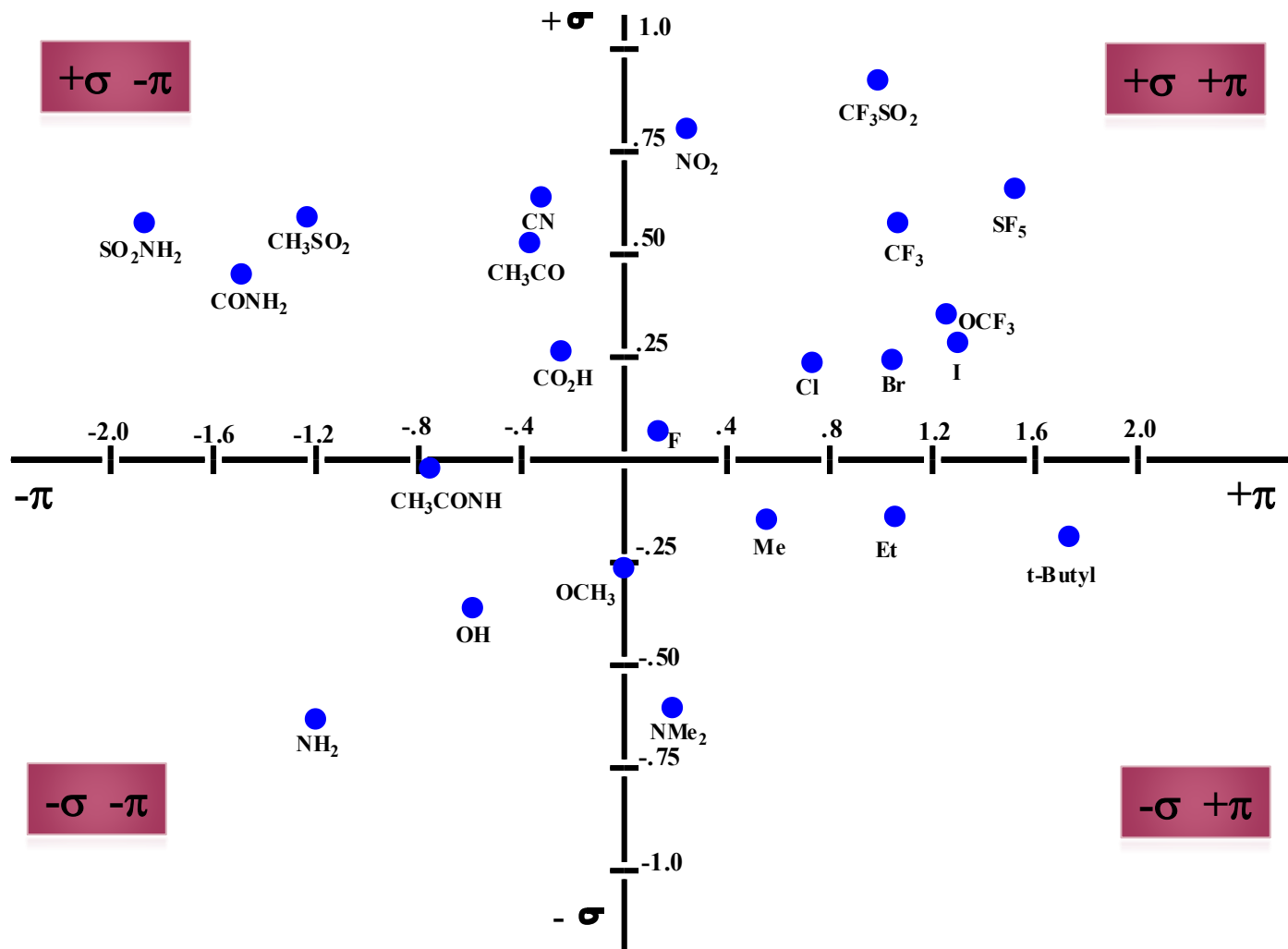
meta	para	log 1/C	meta	para	log 1/C
H	H	7.46	Cl	F	8.19
H	F	8.16	Br	F	8.57
H	Cl	8.68	Me	F	8.82
H	Br	8.89	Cl	Cl	8.89
H	I	9.25	Br	Cl	8.92
H	Me	9.30	Me	Cl	8.96
F	H	7.52	Cl	Br	9.00
Cl	H	8.16	Br	Br	9.35
Br	H	8.30	Me	Br	9.22
I	H	8.40	Me	Me	9.30
Me	H	8.46	Br	Me	9.52

$$\text{Log } 1/C = 1.22\pi - 1.59\sigma + 7.89$$

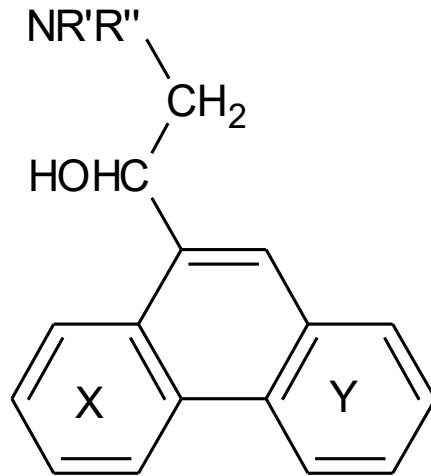
(n: 22, r^2 :0.841, s:0.238)

Aktivite, sübstitüentler pozitif π ve negatif σ değerine sahipse artar
Başka bir deyişle sübstitüentler hidrofobik ve elektron salıcı olmalıdır

Craig Plot



$$\text{Log } 1/C: -0.015 (\log P)^2 + 0.14 \log P + 0.27 \Sigma\pi_X + 0.40 \Sigma\pi_Y + 0.65 \Sigma\sigma_X + 0.88 \Sigma\sigma_Y + 2.34$$



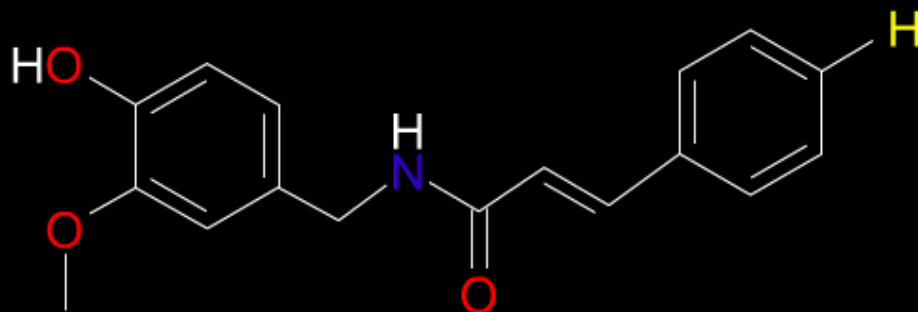
Fenantren aminometilkarbinoller
(antimalaryal aktivite)

Bu eşitliğe göre, antimalaryal aktivite için optimum bir P değeri vardır; aktivite, X halkasındaki ve özellikle de Y halkasındaki hidrofobik sübstitüentlerle önemli ölçüde artar. Buna göre molekülün bu yöreleri ile reseptör arasında hidrofobik bağların oluştuğu düşünülebilir. Her iki halkadaki elektron çeken sübstitüentler aktivite için yararlıdır ve Y halkasındaki elektron çeken sübstitüentlerin katkısı, X halkasındakilerden daha önemlidir.

QSAR

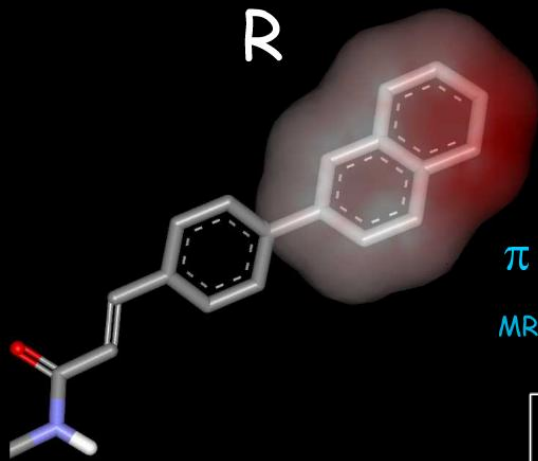
Capsaicin analogları örneği

Aktivite: analjezik etki



Compound	R	EC ₅₀ (mM)
1	H	11.80
2	Cl	1.24
3	NO ₂	4.58
4	CN	26.50
5	C ₆ H ₅	0.24
6	N(CH ₃) ₂	4.39
7	I	0.35

Capsaicin analoglarında biyolojik aktivitenin R sübstütientinin lipofilitesinden etkilendiği görülmektedir.
Bu nedenle π ve MR parametreleri seçilmiştir.

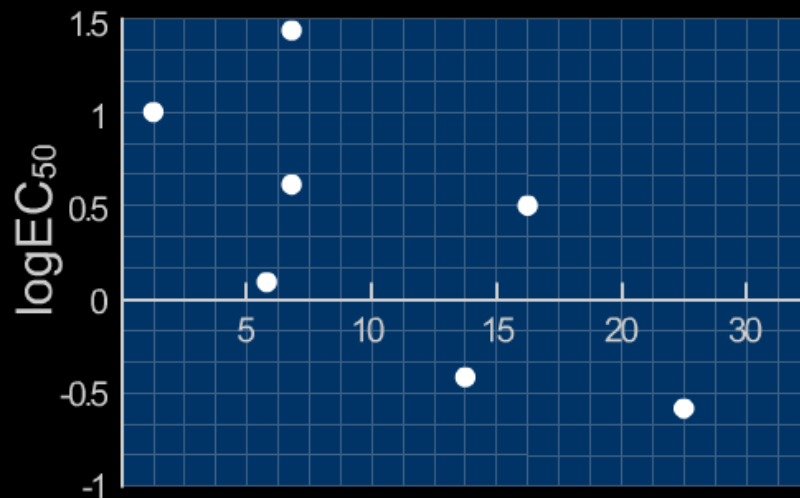


Lipophilicity Descriptors

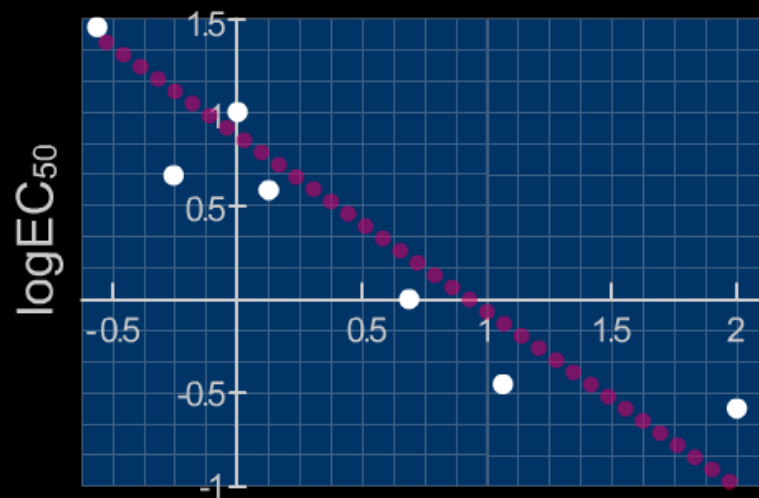
π : encodes the lipophilic behavior

MR: contains information on the volume

Compound	log EC ₅₀	π	MR
1	1.07	0	1.03
2	0.09	0.71	6.03
3	0.66	-0.28	7.36
4	1.42	-0.57	6.33
5	-0.62	1.96	25.36
6	0.64	0.18	15.55
7	-0.46	1.12	13.94

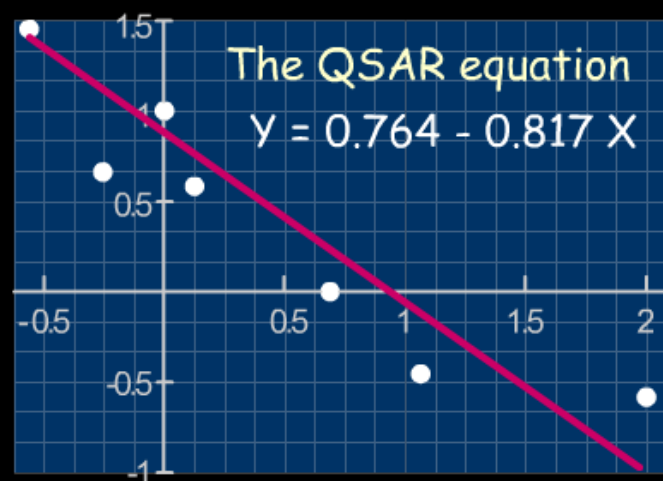


MR

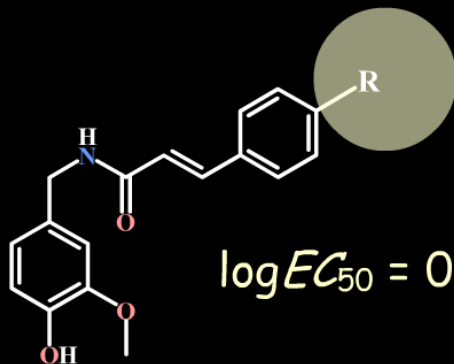


π

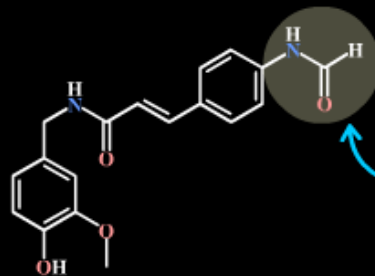
#	LogEC ₅₀	π
1	1.07	0
2	0.09	0.71
3	0.66	-0.28
4	1.42	-0.57
5	-0.62	1.96
6	0.64	0.18
7	-0.46	1.12



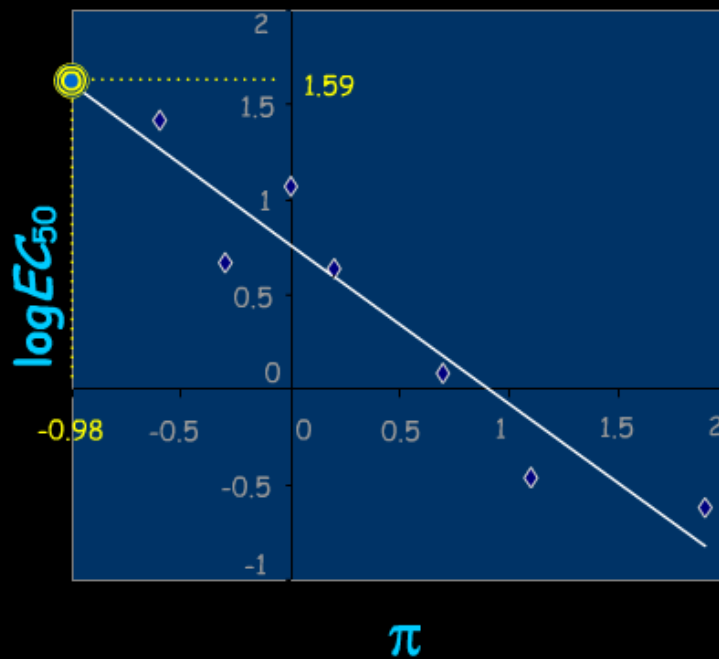
π



$$\log EC_{50} = 0.794 - 0.817 \times \pi$$



$$\pi_{\text{NHCHO}} = -0.98$$



$$\log EC_{50} = 0.794 - 0.817 \times \pi$$

$$\log EC_{50} = 0.794 - (0.817 \times -0.98)$$

$$\log EC_{50} = 1.59$$

$$\text{predicted } EC_{50} = ?$$

Free-Wilson Analizi

$$\log (1/C) = \Sigma(k_n x_n) + Z$$

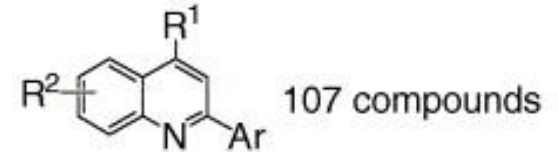
$$\text{Aktivite} = k_1 X_1 + k_2 X_2 + \dots k_n X_n + Z$$

Ana yapının aktivitesi belirlenir ve farklı sübstitüentler taşıyan türevlerin aktiviteleri karşılaştırılır, **denklem belirli sübstitüentlerin yapıda olması/olmamasına göre ilişkilendirilir.**

X_n : indikatör değişken (1 veya 0 olabilir, sübstitüent (n) var veya yok)

Her bir sübstitüentin (n) katkısı k_n ile belirlenir

Z : Çalışılan yapıların ortalama aktivitesini gösteren sabit değer



Ar = 2-naphthyl or substituted phenyl (20 groups)

R¹ = substituted alkylamino (20 groups)

R² = F, Cl, CF₃, Ph

3D-QSAR

İki boyutlu QSAR çalışmaları atom ve bağ düzeyinde sonuçlar elde edilirken, üç boyutlu QSAR çalışmalarına atomlar ve koordinatları dahil olmakta, bu bilgilere göre moleküle ait atomların uzaydaki bağlı pozisyonları tanımlanarak bilgisayarda modeli oluşturulmaktadır. 3D-QSAR çalışmasında, molekülün gerçek yapısı bilindiği için, moleküle ait gerçek bağlanma özellikleri de bilinmektedir.

Fiziksel özellikler molekülün tamamı için ölçülmüştür

Özellikler bilgisayar ile hesaplanır

Deneyisel sabiteler/parametreler veya ölçümler yoktur

Özellikle Alan (Fields) şeklinde tanımlanır

Sterik alan; molekülün şekli ve ebatlarını tanımlar

Elektrostatik alan; molekülün elektronca zengin ve fakir bölgelerini tanımlar

Hidrofobik özellikler göreceli olarak daha az öneme sahiptirler

Deneyisel veriye bağımlı değildir

Olağandışı/farklı sübstitüentler taşıyan moleküllere uygulanabilir

Aynı yapısal sınıfa ait moleküller ile sınırlı kalınmaz

Tahmin kapasitesi daha yüksek

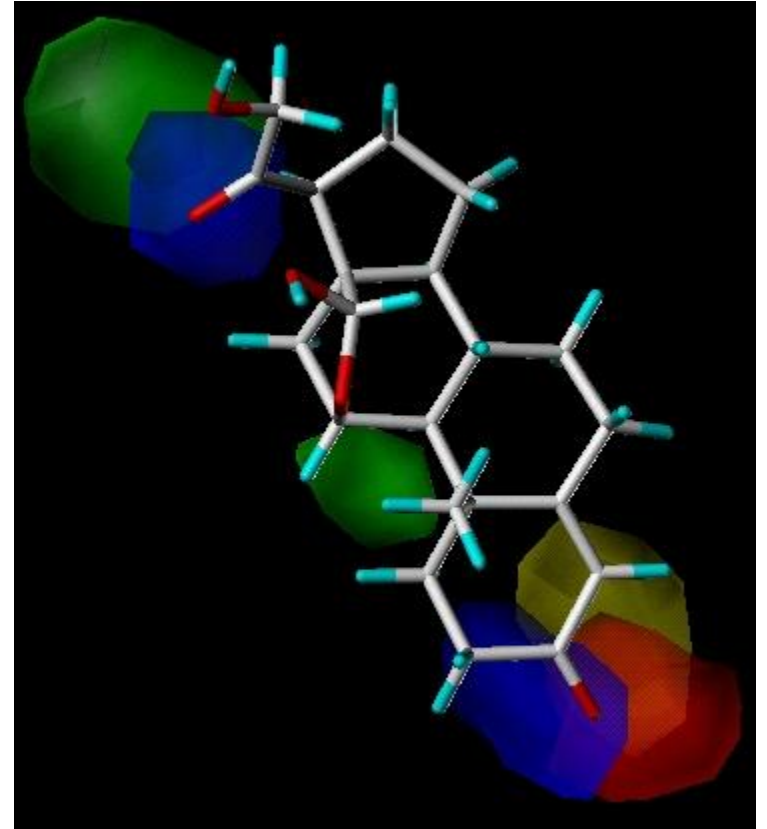


3D-QSAR

- Eğer ligantların yapıları biliniyorsa, 3D alanda etkili olan kimyasal parametreler haritalandırılabilir.
- Bu sayede ligantların önemli fonksiyonel bölgeleri 3D olarak şablonlaştırılır.
- İstenen veya istenmeyen etkileşimlerden sorumlu bölgelerin görsel olarak tanımlanması sağlanır.
- Genellikle sterik ve elektrostatik olarak incelenir.
- Kısmi En Küçük Kareler (Partial least squares, PLS) analizi kullanılarak alan değerleri ve biyolojik aktivite arasında ilişki kurulur.
- Genel farmakofor yapısı gereklidir.

Farmakofor Modelde

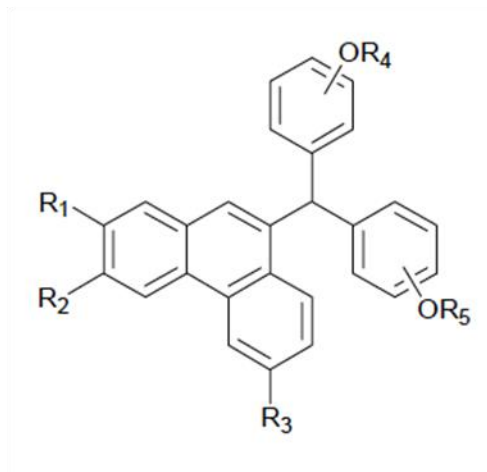
- Hesaplanan sonuçlar çizilmiş alanlar olarak gösterilir.
- Sterik Hacim:
 - Yeşil = İstenen Sterik
 - Sarı = İstenmeyen Sterik
- Elektrostatik:
 - Kırmızı = İstenen elektronegativite
 - Mavi = İstenmeyen elektronegativite



Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA)

- **Prensip:** Bağlanma/aktivitede gözlenen farklılıklar genellikle molekül çevresindeki **non-kovalent alanların** farklılığından kaynaklanmaktadır.
- **Metot:**
 1. Test molekülleri sıralanır
 2. 3D sistemde yerleştirilir (2 Å aralıkla)
 3. Her molekül için Sterik (van der Waals) ve elektrostatik (Coulomb) enerjiler hesaplanır
 4. Hesaplanan enerjiler ile aktivite arasındaki ilişki incelenir
 5. 3D- QSAR sonuçları renkler ve/veya sınırlarla molekül çevresinde gösterilerek ifade edilir.

CoMFA

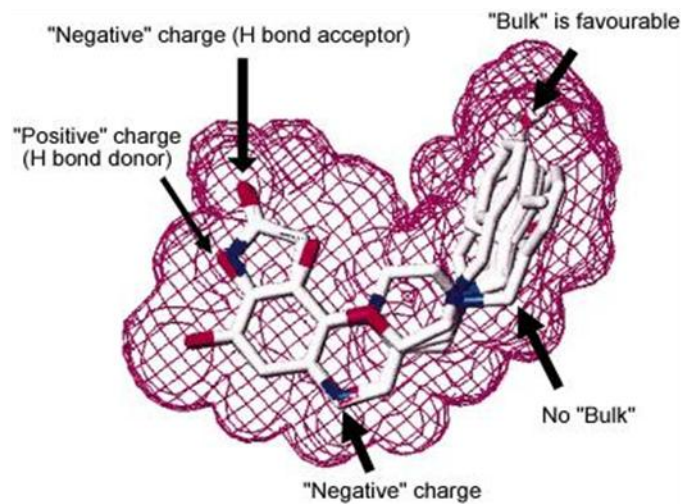


44 compounds
(37 training, 7 test)

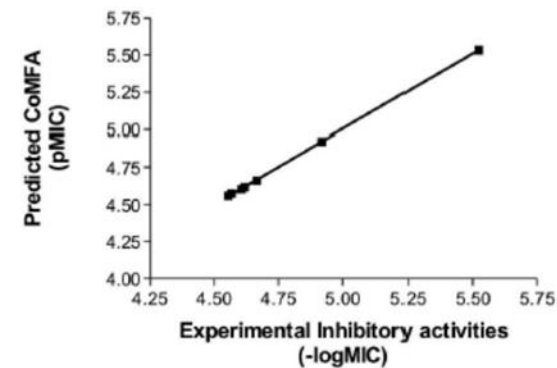
3D alignment



CoMFA
QSAR



Correlation coeff. $r^2 = 0.96$



CoMSiA

(Comparative Molecular Similarity Index Analysis)

