

QSAR MODEL OLUŞTURMA VE UYGULAMA PRATİĞİ

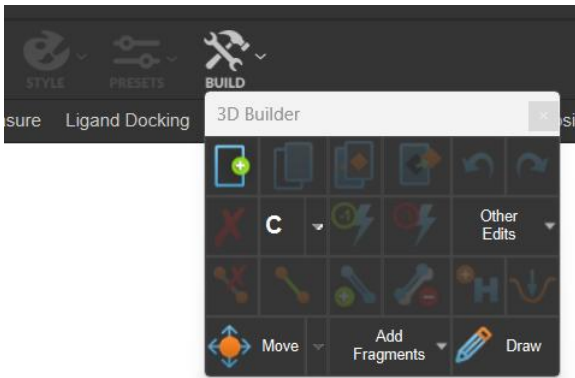
Bu hafta laboratuvarında kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (QSAR) üzerine bir çalışma yapılacaktır. Bu çalışmada, kinazolin çekirdeğine sahip toplam 17 adet bileşik sentezlenmiş ve bu bileşiklerin butirilkolinesteraz (BuChE) enzimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri deneysel olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen IC_{50} değerleri kullanılarak yapı-aktivite ilişkilerinin anlaşılması amaçlanmış olup bu amaçla QSAR modelleme çalışmaları gerçekleştirilecektir.

Deneysel aktivite verilerine dayalı olarak oluşturulan QSAR modeli sayesinde, kinazolin türevlerinin BuChE inhibitör potansiyelini belirleyen temel moleküler tanımlayıcılar (descriptors) ve yapısal özellikler ortaya konulacaktır. Ayrıca geliştirilen model kullanılarak, henüz sentezlenmemiş olan 4 adet yeni kinazolin türevinin inhibitör aktiviteleri hesaplamalı olarak tahmin edilecek ve bu bileşikler arasından en yüksek potansiyele sahip adaylar önceliklendirilerek ileri sentez ve biyolojik test çalışmalarına yön verilecektir.

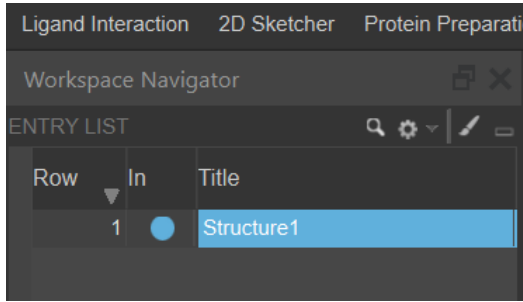
Bu yaklaşım, deneysel çalışmaları destekleyen hesaplamalı yöntemlerle daha etkin bileşik tasarımı ve kaynakların daha verimli kullanılması açısından önemli bir strateji sunmaktadır.

ÇALIŞMA BASAMAKLARI

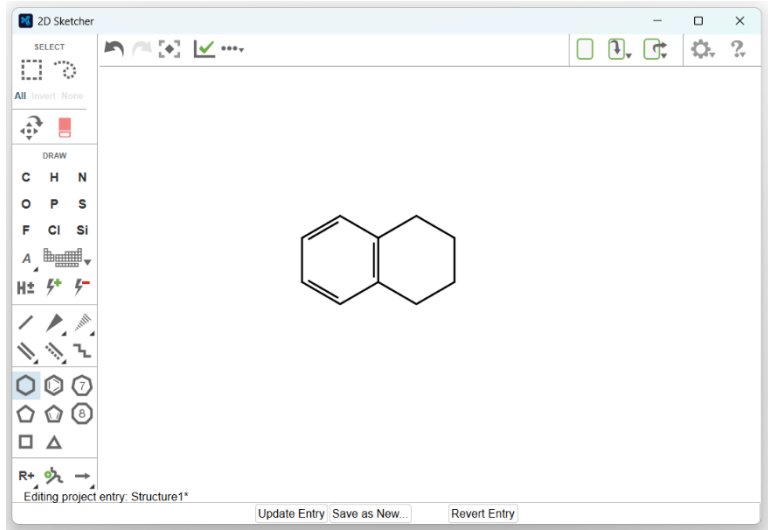
İlk olarak Bilgisayardan Console açılır. Buraya **source /etc/bashrc && maestro -SGL** yazılarak Enter'a basılır ve **Maestro** programının açılması sağlanır. QSAR modeli oluşturmak için verilen molekülü çizmek için **Build**'e basılır ve + ile Project Table'a structurelar eklenir.



Structure1'in üzerine tıklanarak moleküle istenen isim verilir. Molekölü çizmek için **2D Sketcher**'a geçilir.



Açılan **2D Sketcher** ekranına molekülün kimyasal formülü çizilir ve **Save Changes**'a basılarak kaydedilir.



Bu şekilde verilen tüm moleküller tek tek çizilerek **Project Table**'a eklenir.

Daha sonra çizilen moleküllerin butirilkolinesteraz inhibitör aktivite sonuçları eklenir. Bunları eklemek için ilk olarak size verilen IC_{50} değerlerini QSAR modellerinde sıklıkla kullanılan **pIC₅₀** değerlerine dönüştürmeniz gerekir. Bu dönüştürme için aşağıdaki formülü kullanınız.

İlk olarak IC_{50} değerleri Molar (M) birime dönüştürülür. Daha sonra $pIC_{50} = -\log_{10}(IC_{50})$ formülünden pIC_{50} değerleri bulunur.

Örnek $IC_{50} = 1 \mu M$ ise; $1 \mu M = 1 \times 10^{-6} M$ yapar. $pIC_{50} = -\log_{10}(10^{-6}) = 6$ olarak bulunur.

Bu şekilde tüm bileşiklerin pIC_{50} değerleri bulunur ve programda sağ üst köşedeki **Table** sekmesinden bileşiğin karşısına işlenir.

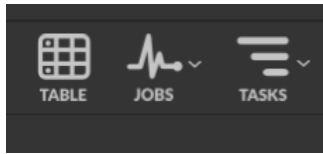
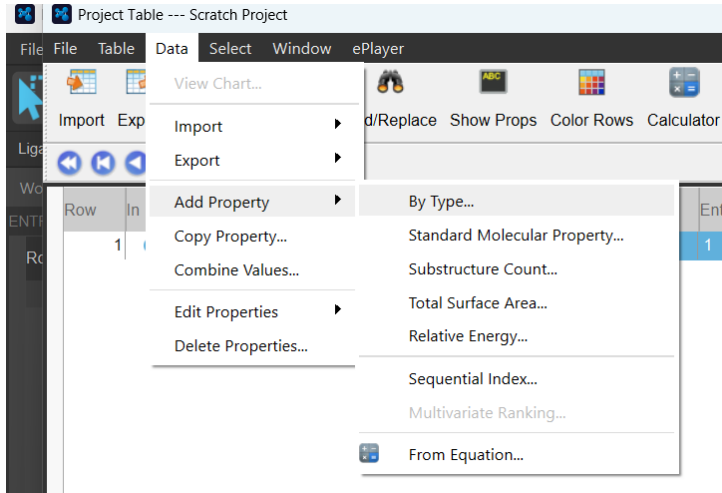
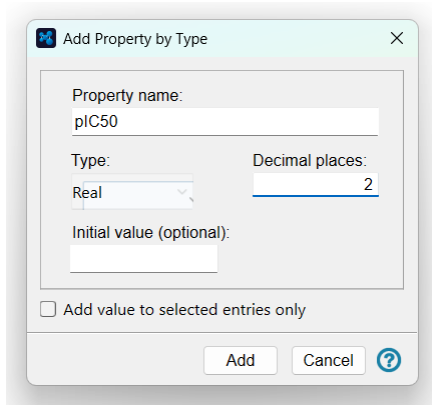


Table sekmesinden **Data – Add Property – By Type** açılır.



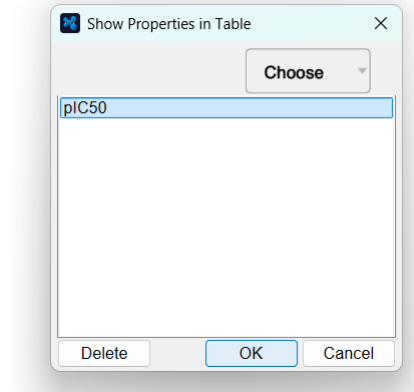
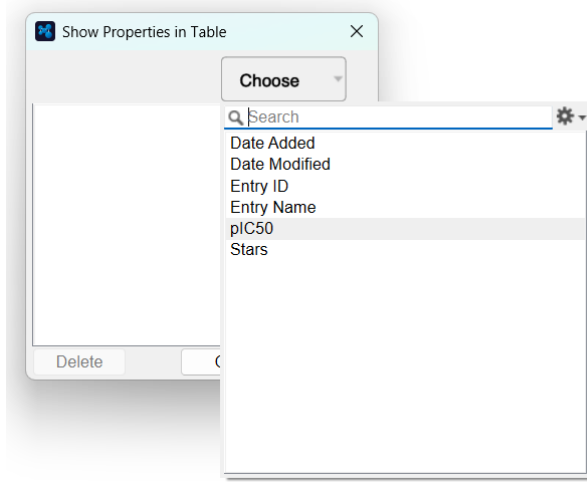
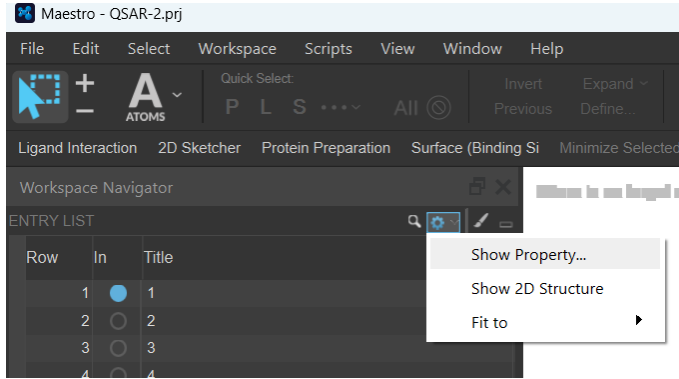
Açılan ekranda aşağıda gösterildiği gibi seçim yapılarak **Add**'e basılarak devam edilir.



pIC₅₀ sütununa moleküllerin bulunan pIC₅₀ değerleri girilir.

Row	In	Title	Stars	Entry ID	Date Added	Date Modified	pIC50
1	1	1	☆☆☆☆	1	15.11	15.11	
2	2	2	☆☆☆☆	2	15.11	15.11	
3	3	3	☆☆☆☆	3	15.11	15.11	
4	4	4	☆☆☆☆	4	15.11	15.11	
5	5	5	☆☆☆☆	5	15.11	15.11	
6	6	6	☆☆☆☆	6	15.11	15.11	
7	7	7	☆☆☆☆	7	15.11	15.11	
8	8	8	☆☆☆☆	8	15.11	15.11	
9	9	9	☆☆☆☆	9	15.11	15.11	
10	10	10	☆☆☆☆	10	15.11	15.11	
11	11	11	☆☆☆☆	11	15.11	15.11	
12	12	12	☆☆☆☆	12	15.11	15.11	
13	13	13	☆☆☆☆	13	15.11	15.11	
14	14	14	☆☆☆☆	14	15.11	15.11	
15	15	15	☆☆☆☆	15	15.11	15.11	
16	16	16	☆☆☆☆	16	15.11	15.11	
17	17	17	☆☆☆☆	17	15.11	15.11	
18	18	18	☆☆☆☆	18	15.11	15.11	
19	19	19	☆☆☆☆	19	15.11	15.11	
20	20	20	☆☆☆☆	20	15.11	15.11	

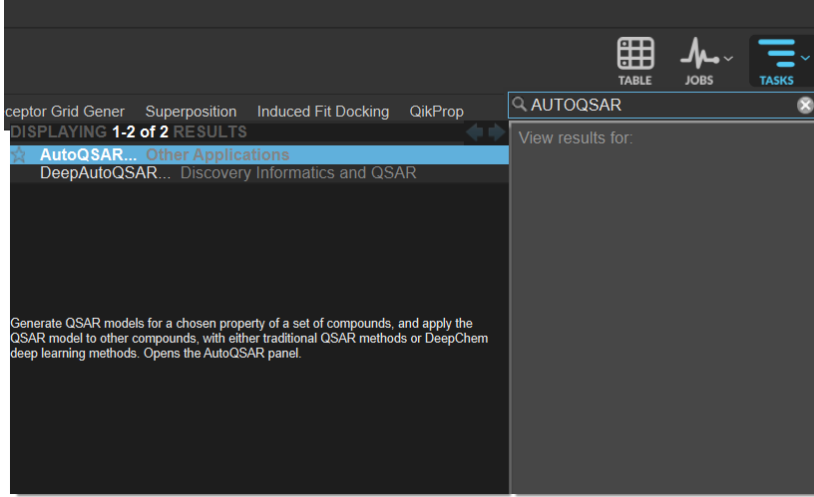
Daha sonra Table ekranı kapatılır ve girilen pIC₅₀ değerlerini Project Table'a getirmek için **Show Property - pIC₅₀** seçilir ve OK tuşu ile eklenmiş olur.



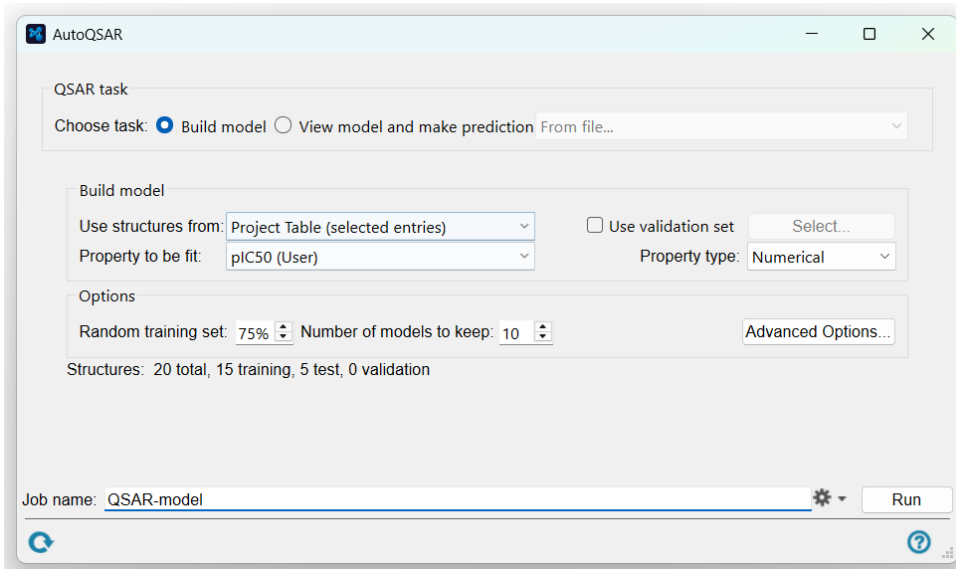
Eklendikten sonra artık değerler bu şekilde görünür hale gelecektir.

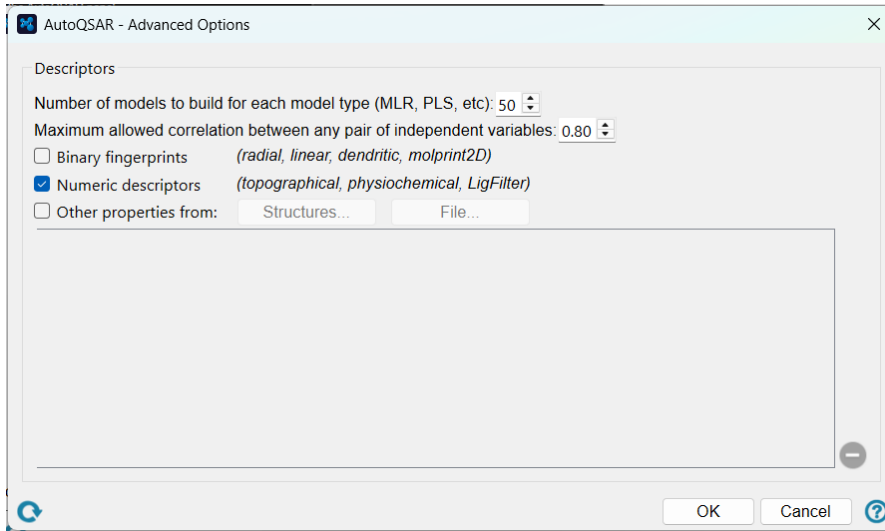
Row	In	Title	pIC50
1	☒	1	1.00
2	☐	2	2.00
3	☐	3	3.00
4	☐	4	4.00
5	☐	5	5.00
6	☐	6	6.00
7	☐	7	7.00
8	☐	8	8.00
9	☐	9	9.00
10	☐	10	10.00
11	☐	11	11.00
12	☐	12	12.00
13	☐	13	13.00
14	☐	14	14.00
15	☐	15	15.00
16	☐	16	16.00
17	☐	17	17.00
18	☐	18	18.00
19	☐	19	19.00
20	☐	20	20.00

Şimdi artık bir QSAR modeli oluşturmaya hazırız. Bunun için ilk olarak Workspace de bulunan tüm molekülleri seçili hale getirmek gerekir. Daha sonra sağ üst köşedeki **Tasks** sekmesi açılır ve arama yerine AUTOQSAR yazılarak **AUTOQSAR** modülü açılır.

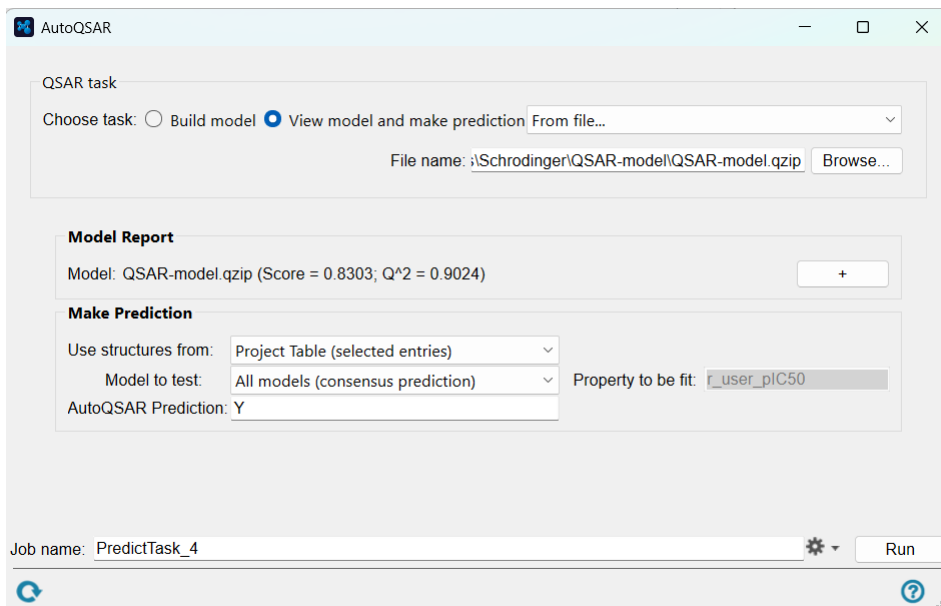


Açılan modülde aşağıda belirtildiği şekilde gerekli seçimler yapılır. **Build model** görevinde, **Project table (selected entries)**, **Property to be fit: pIC₅₀ (user)**, **Property type: Numerical** olarak seçilmelidir. Advanced Options seçeneğinden ise sadece **Numeric descriptors** seçili olarak kalmalıdır. OK dedikten sonra artık Run tuşuna basarak QSAR modeli oluşturmayı başlatabiliriz. Bu aşamada 2-3 dakika sürecektir.

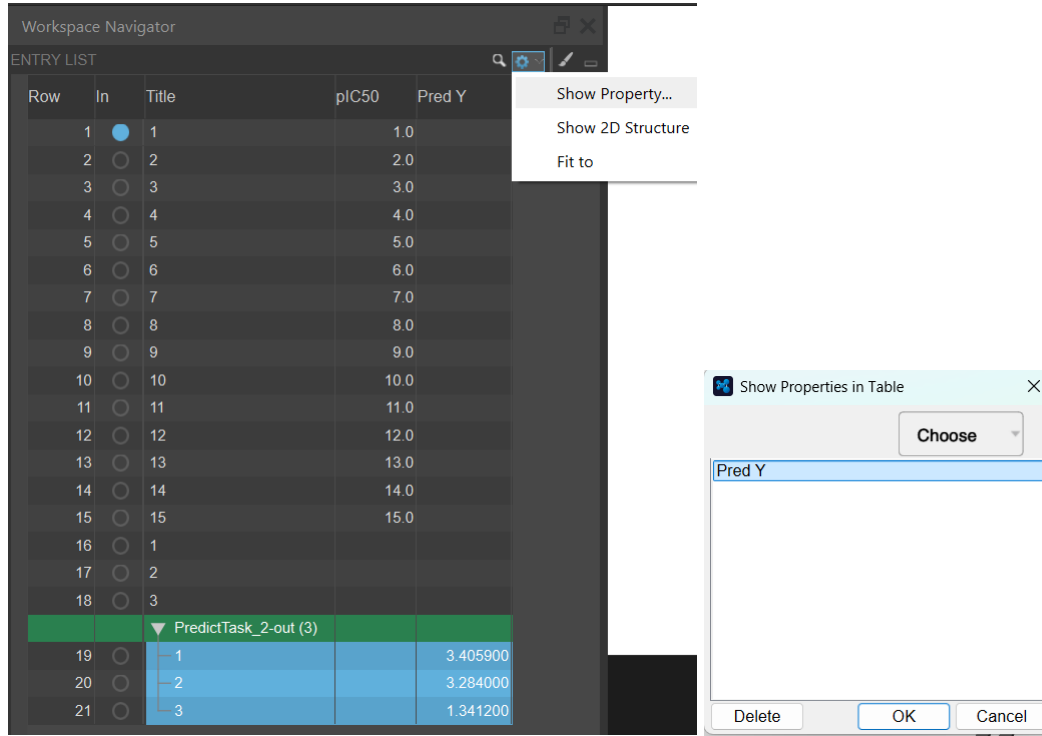




Modeli oluşturduktan sonra bu model üzerinde denenerek aktivite tahminlerini yapmak istediğimiz molekülleri de aynı şekilde Build kısmından çizerek seçili hale getirip AUTOQSAR modelinden devam ediyoruz. Artık oluşturulan modeli görüntülemek ve tahmin yapmak için **View model and make prediction** kutucuğu işaretlenir. Buraya **Browse**'dan az önce oluşturduğumuz QSAR modelinin **.qzip** uzantılı dosyası girilir. Model report kısmından + ya basılarak oluşturulan modeller görüntülenebilir. Score ve Q^2 değeri ne kadar yüksekse o modelin doğruluğu o kadar iyi demektir. Buradan istenen diğer modeller seçilebilir, en iyi model (best model) kullanılabilir veya all models ile tüm modeller üzerinden tahmin yapılabilir. Score ve Q^2 değeri en yüksek olan model seçilerek **Run** tuşu ile aktivitesi bilinmeyen maddelerin aktivite tahminlerini yapmak üzere uygulama çalıştırılır.



Hesaplanan değerleri Workspace de görüntülemek için **Show propertyden- Pred Y** seçilecek ve pIC_{50} değerleri görünür hale gelecektir.



Workspace Navigator

ENTRY LIST

Row	In	Title	pIC ₅₀	Pred Y
1	☒	1	1.0	
2	☐	2	2.0	
3	☐	3	3.0	
4	☐	4	4.0	
5	☐	5	5.0	
6	☐	6	6.0	
7	☐	7	7.0	
8	☐	8	8.0	
9	☐	9	9.0	
10	☐	10	10.0	
11	☐	11	11.0	
12	☐	12	12.0	
13	☐	13	13.0	
14	☐	14	14.0	
15	☐	15	15.0	
16	☐	1		
17	☐	2		
18	☐	3		
PredictTask_2-out (3)				
19	☐	1		3.405900
20	☐	2		3.284000
21	☐	3		1.341200

Show Property...
Show 2D Structure
Fit to

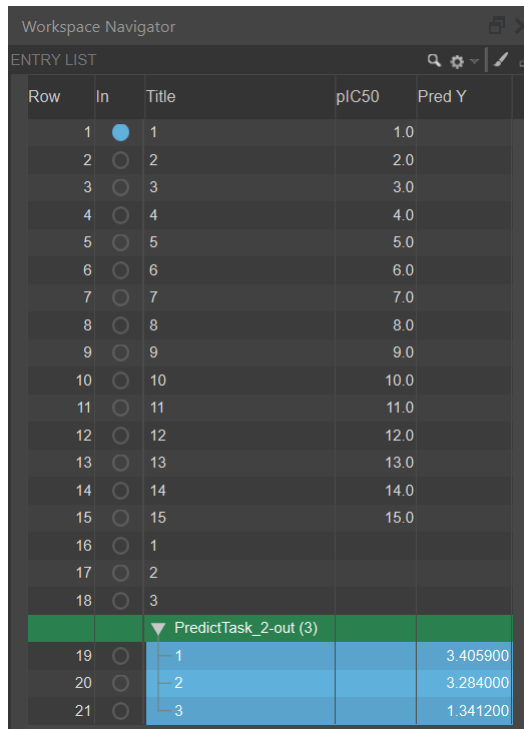
Show Properties in Table

Choose

Pred Y

Delete OK Cancel

Artık yeniden tasarlanan moleküllerin aktivite taramalarını yapmadan oluşturulan QSAR modeli ile pIC_{50} değerleri hesaplanarak bileşiklerin olası inhibitör aktiviteleri tahmin edilmiş olur.



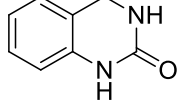
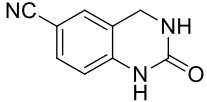
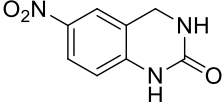
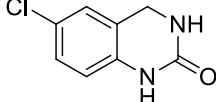
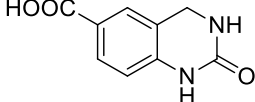
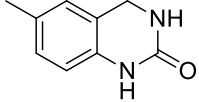
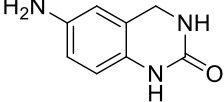
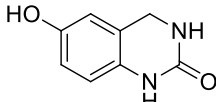
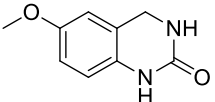
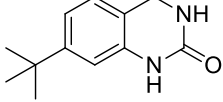
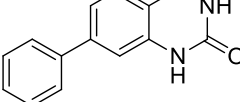
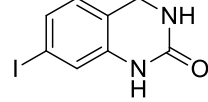
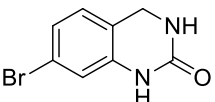
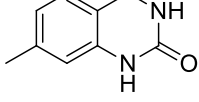
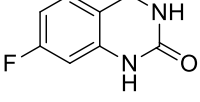
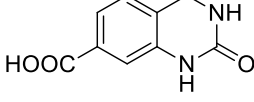
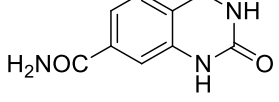
Workspace Navigator

ENTRY LIST

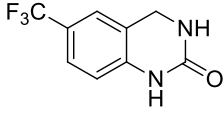
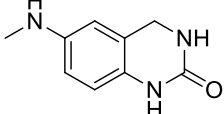
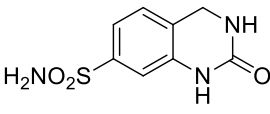
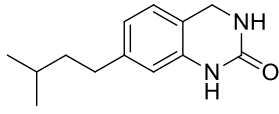
Row	In	Title	pIC ₅₀	Pred Y
1	☒	1	1.0	
2	☐	2	2.0	
3	☐	3	3.0	
4	☐	4	4.0	
5	☐	5	5.0	
6	☐	6	6.0	
7	☐	7	7.0	
8	☐	8	8.0	
9	☐	9	9.0	
10	☐	10	10.0	
11	☐	11	11.0	
12	☐	12	12.0	
13	☐	13	13.0	
14	☐	14	14.0	
15	☐	15	15.0	
16	☐	1		
17	☐	2		
18	☐	3		
PredictTask_2-out (3)				
19	☐	1		3.405900
20	☐	2		3.284000
21	☐	3		1.341200

Bu aşamadan sonra sizin bu QSAR çalışmasıyla ilgili bir rapor yazmanız istenecektir. Öncelikle hesaplanan pIC_{50} değerlerinden hareketle yeni bileşiklerin IC_{50} değerlerine geçmeniz gerekmektedir. Daha sonra QSAR modelinde kullanılan tüm bileşiklerin kimyasal yapılarını dikkatle inceleyerek IC_{50} değerleri ile aralarında nasıl yapı-aktivite ilişkisi olduğuna dair çıkarımda bulunmanız beklenmektedir. Son olarak yeni tasarlanan bileşiklerin IC_{50} değerlerini ve kimyasal yapılarını da inceleyerek bu bileşiklerin inhibitör etkinliklerinin tahmin edilen IC_{50} değerleriyle uyuyup uyuşmadığı konusunda yorum yapmanız istenmektedir.

QSAR MODELİ OLUŞTURULACAK BuChE İNHİBİTÖR AKTİVİTESİ BİLİNER BİLEŞİKLER
(DATA SET)

 1: IC₅₀ = 3.2 µM			
 2: IC₅₀ = 6.3 nM	 3: IC₅₀ = 3.2 nM	 4: IC₅₀ = 158 nM	 5: IC₅₀ = 79 nM
 6: IC₅₀ = 15.8 µM	 7: IC₅₀ = 125.9 µM	 8: IC₅₀ = 63.1 µM	 9: IC₅₀ = 39.8 µM
 10: IC₅₀ = 1.3 nM	 11: IC₅₀ = 2.5 nM	 12: IC₅₀ = 12.6 nM	 13: IC₅₀ = 39.8 nM
 14: IC₅₀ = 1.6 µM	 15: IC₅₀ = 79.4 µM	 16: IC₅₀ = 316.2 µM	 17: IC₅₀ = 630.9 µM

OLUŞTURULAN QSAR MODELİNE GÖRE AKTİVİTESİ TAHMİNİ BELİRLENECEK BİLEŞİKLER

 L1: IC₅₀ = ?	 L2: IC₅₀ = ?	 L3: IC₅₀ = ?	 L4: IC₅₀ = ?
---	---	--	---