

De Novo Analizleri

Crum Brown ve Fraser'in [1], 19. Yüzyılda ileriye sürdükleri biyolojik etkiden (BA) kimyasal bileşimin moleküler yapısının (C) sorumlu olduğunu ifade eden tanımlama, matematiksel açıdan çözümlendiğinde [2], moleküler yapıdaki değişimlerin (ΔC), biyolojik aktivite sonuçlarını da değiştiren (ΔBA) bir fonksiyon içerdiğini göstermektedir (Bkz. eşitlik 8/1 ve 8/2).

$$BA = f(C) \quad 8/1$$

$$\Delta BA = f(\Delta C) \quad 8/2$$

Bu tanımlama, medisinal kimya açısından ele alındığında, yapı ile etki arasındaki ilişkilerin başlangıç basamağını oluşturmuş ve bu bağıntıdan yararlanarak, moleküler yapı ile biyolojik aktivite arasındaki nicel ilişkilerin nasıl ve ne şekilde çözümü ulaştırılacağı araştırılmaya başlanmıştır.

Bu araştırmalar sonucunda, bileşiklerin taşıdığı moleküler yapıdaki değişik atom ve/veya atom gruplarını bağımsız birimler halinde ele alarak, yapısal parametrik değişkenler şeklinde kullanılan *de novo* analiz yöntemleri [3], yapı ile etki arasındaki ilişkileri çözümlenmek amacıyla geliştirilmiştir.

De novo yönteminin en önemli avantajı, molekülde yer alan atom ve/veya atom gruplarının biyolojik etkiye olan katkılarının nicel olarak saptanabilmesine olanak tanımasıdır. Bu durum Hansch Metodu ile gerçekleştirilen analizler ile gözlenemez.

Eğer, analizde yer alan moleküller sınırlı sayıda süstitüent taşır durumda bulunursa, bu gibi durumlarda Hansch Metodu'nun uygulanması zaten kısıtlanır hale gelmiş olur. Bu nedenle, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde, fizikokimyasal özelliklerin parametre olarak saptanamadığı veya kullanımlarının uygun olmadığı ortamlarda, *de novo* yöntemi alternatif bir analiz metod olarak kullanılır.

Ayrıca, *de novo* yöntemi, özellikle molekül üzerinde birden fazla konumun aktiviteye olası katkısının araştırıldığı durumlarda, molekülün etkiye en duyarlı olan konumunun belirlenmesine de yardımcı olarak, araştırmacının karışık konum bağımlılığından kurtulmasını sağlar [4].

Bu yöntem içerisinde yer alan ve yaygın olarak kullanım alanı bulan başlıca analiz metodları; Free-Wilson [5] ve onun modifiye edilmiş şekli olan Fujita-Ban [6] metodlarıdır. Bu bölümde, adı geçen analiz metodları tek tek ele alınarak prensipleri tanımlanacak, kantitatif yapı-etki ilişkilerine uyarlanma biçimleri örneklerle gösterilmeye çalışılacaktır.