

# **3D-QSAR**

## **3D KANTİTATİF YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ**

### **CoMFA ANALİZLERİ**

**Comparative Molecular Field Analysis  
Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizleri**

# COMPARATIVE MOLECULAR FIELD ANALYSIS

## KARŞILAŞTIRMALI MOLEKÜLER ALAN ANALİZLERİ

- Bilgisayar Programı ↑ SYBYL
- CoMFA Analizleri 3D (3 Boyutlu) Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizlerini gerçekleştirmek için geliştirilmiştir.
- CoMFA Analizleri sonucu bilinmeyen hedefin 3-boyutlu haritası çıkarılır
- Moleküle ait fizikokimyasal ve konformasyonel özellikleri içeren parametreler ile biyolojik etki ilişkiye sokulmaktadır.
- 3 Boyutlu özellikler XYZ koordinatları ile ilişkili olarak binlerce parametreyi içermektedir.
- İstatistiksel Yöntem olarak 3-D QSAR Analizlerinde PLS (Partial Least Squares) yöntemi kullanılır.
- Benzer özellikteki parametreler tek bir vektör haline getirilir, böylece şans korelasyonlarının önüne geçilir.
- $R^2$  yerine kros-valide edilmiş  $Q^2$  kullanılır

**Bu analiz sonucunda araştırılan moleküllerin biyolojik etkiden sorumlu olan yöreleri belirlenerek, bu yöreler bilgisayar ekranında 3-boyutlu alan gösterimleri şeklinde (contour map) ortaya çıkartılır.**

**Örnek:**

**Sterik alanlar,**

**Elektrostatik alanlar**

**Hidrofobik alanlar**

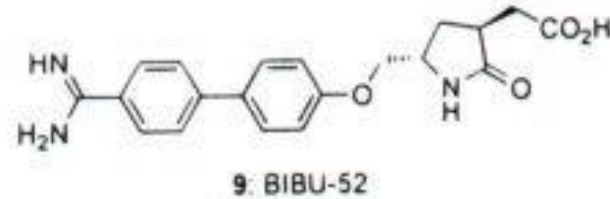
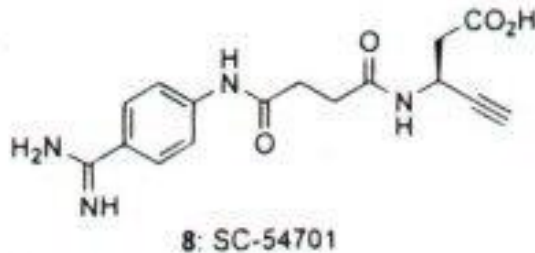
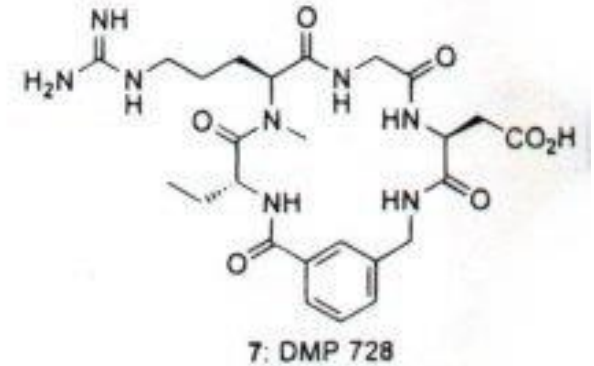
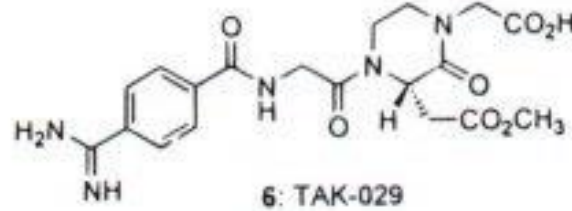
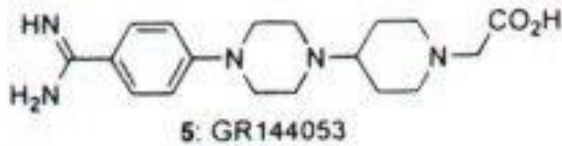
**H-bağı akseptörü**

**H-bağı donörü**

# CoMFA ANALİZLERİ > ÖRNEK

## Glukoprotein II-b III-a Reseptör Antagonistlerinin Tasarımı

- > Glukoprotein IIb-IIIa Reseptörleri > Aktive olmuş plateletlerin yüzeyinde yer alan fibrinojenlerin bağlandığı reseptörlerdir.
- > Fibrinojenin bağlanmasının inhibe edilmesi ile > platelet agregasyonu inhibe edilir. > miyokardiyal enfarktüs, iskemi atakları, periferik arteriyel hastalıklarla mücadele
- > Reseptörün yapısı bilinmiyor
- > Antagonist etkisi bilinen bileşiklerden yola çıkılır.
- > Antagonist etkisi bilinen 5 bileşik:



# CoMFA ANALİZLERİ > ÖRNEK

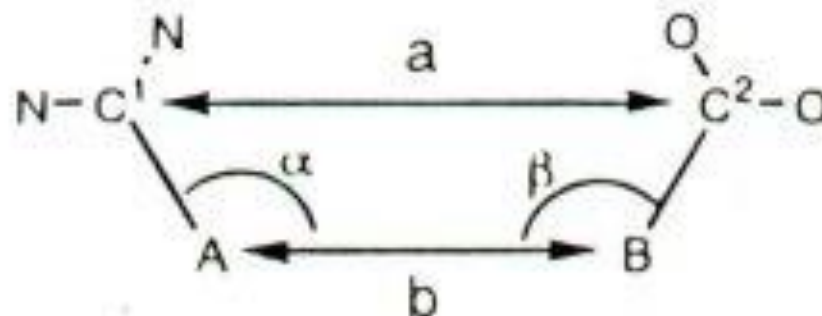
## 5 Antagonistin Uyum (Alignment) Çalışması | Farmakofofor Analizi



Uyum çalışması yapılan 5 bileşik > Beyaz, Mor Turuncu Mavi Sarı  
Daha sonra sentezlenen bileşik > Yeşil

# CoMFA ANALİZLERİ > ÖRNEK

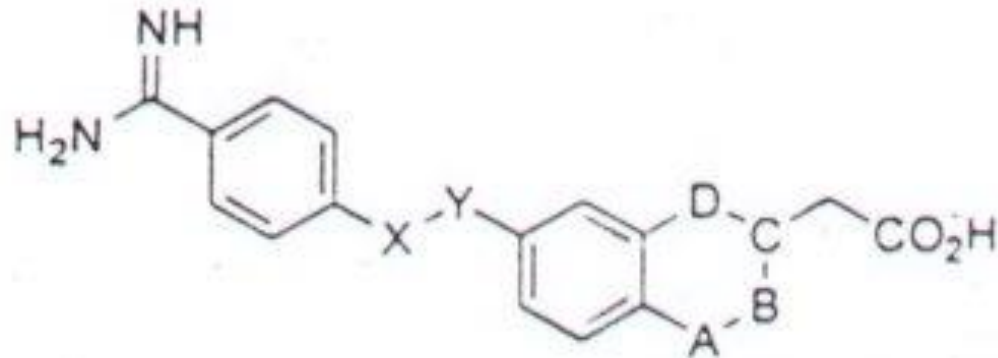
## Farmakofor Analizi Parametrizasyonu



compd	distance, Å		angle, deg	
	a	b	α	β
5 <sup>a</sup>	13.66	11.78	156.84	105.75
6 <sup>b</sup>	13.90	12.35	166.32	88.96
7 <sup>c</sup>	14.19	12.44	165.50	106.28
8 <sup>d</sup>	13.85	12.46	156.02	87.82
9 <sup>e</sup>	13.89	12.31	166.81	91.00

# CoMFA ANALİZLERİ > ÖRNEK

## Farmakofor Analizi Sonucu Yeni Sentezlenen ve Etkisi Saptanan Bileşikler

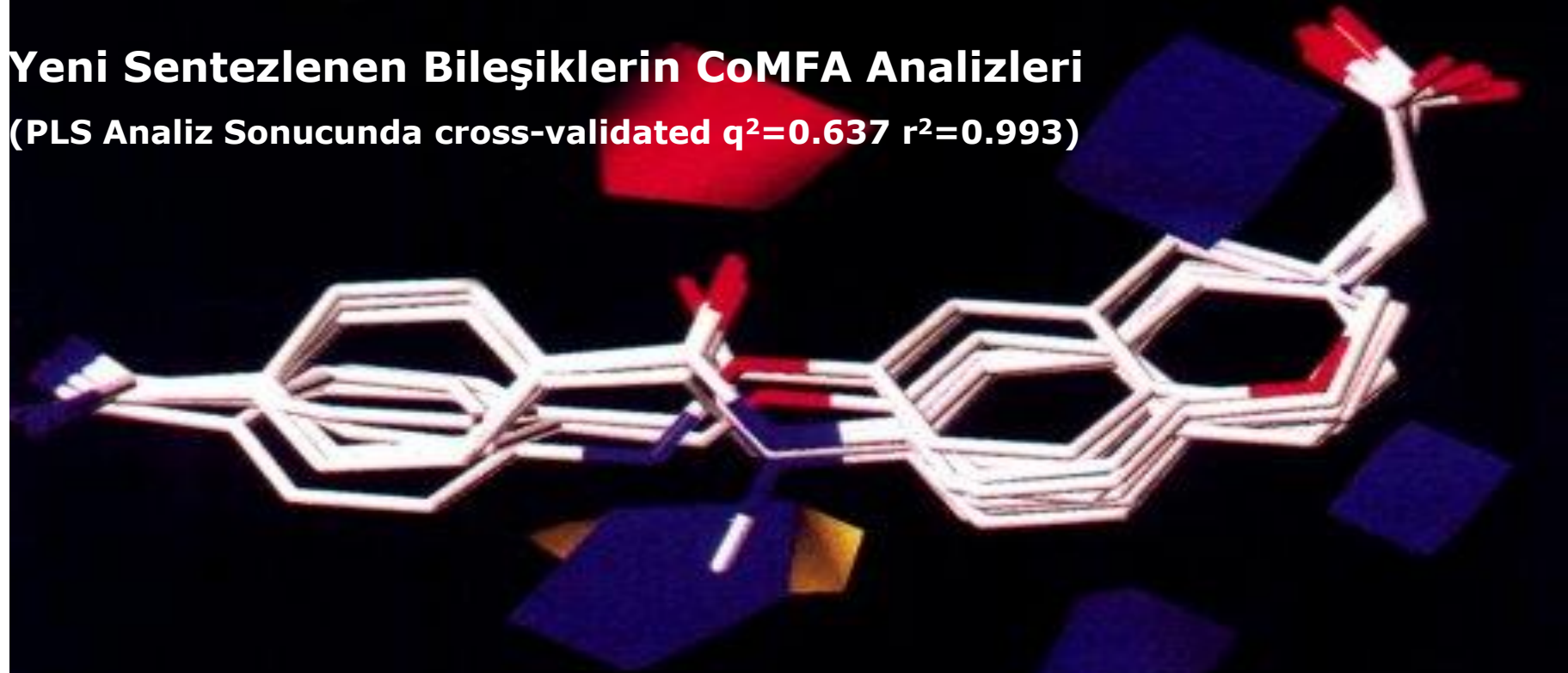


- 10a: A = B = D = CH<sub>2</sub>, C = CH, X-Y = C(=O)-NH  
10b: A = B = D = CH<sub>2</sub>, C = CH, X-Y = C(=O)-N(CH<sub>3</sub>)  
10c: A = O, B = D = CH<sub>2</sub>, C = CH, X-Y = C(=O)-NH  
10d: A = B = D = CH<sub>2</sub>, C = N, X-Y = C(=O)-NH  
10e: A = B = D = CH<sub>2</sub>, C = CH, X-Y = NH-C(=O)  
10f: A = B = D = CH<sub>2</sub>, C = CH, X-Y = CH<sub>2</sub>-O  
10g: A-B = CH=CH, C-D = C=CH, X-Y = CH<sub>2</sub>-O  
10h: A = B = D = CH<sub>2</sub>, C = CH, X-Y = CH=CH  
10i: A = B = D = CH<sub>2</sub>, C = CH, X-Y = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

# CoMFA ANALİZLERİ > ÖRNEK

## Yeni Sentezlenen Bileşiklerin CoMFA Analizleri

(PLS Analiz Sonucunda cross-validated  $q^2=0.637$   $r^2=0.993$ )



**CoMFA Analizleri ile elde edilen sterik ve elektrostatik alanlar.**

**Sarı (Negatif) > Hacimli Grup (Daha az hacimli grup isteniyor).**

**Mavi > Elektron yoğunluğunun pozitif katkısı.**

**Kırmızı > Reseptör ile amit grubu arasında Elektrostatik Etkileşmenin negatif katkısı.**



# CoMFA ANALİZLERİ > ÖRNEK

## SONUÇ:

CoMFA ANALİZLERİ SONUCUNDA ELDE EDİLEN VERİLERE GÖRE YANDAKİ BİLEŞİKLER SENTEZLENİR:

BU BİLEŞİKLER BİR ÖNCEKİ GRUBA GÖRE OLDUKÇA ETKİLİ BULUNURLAR



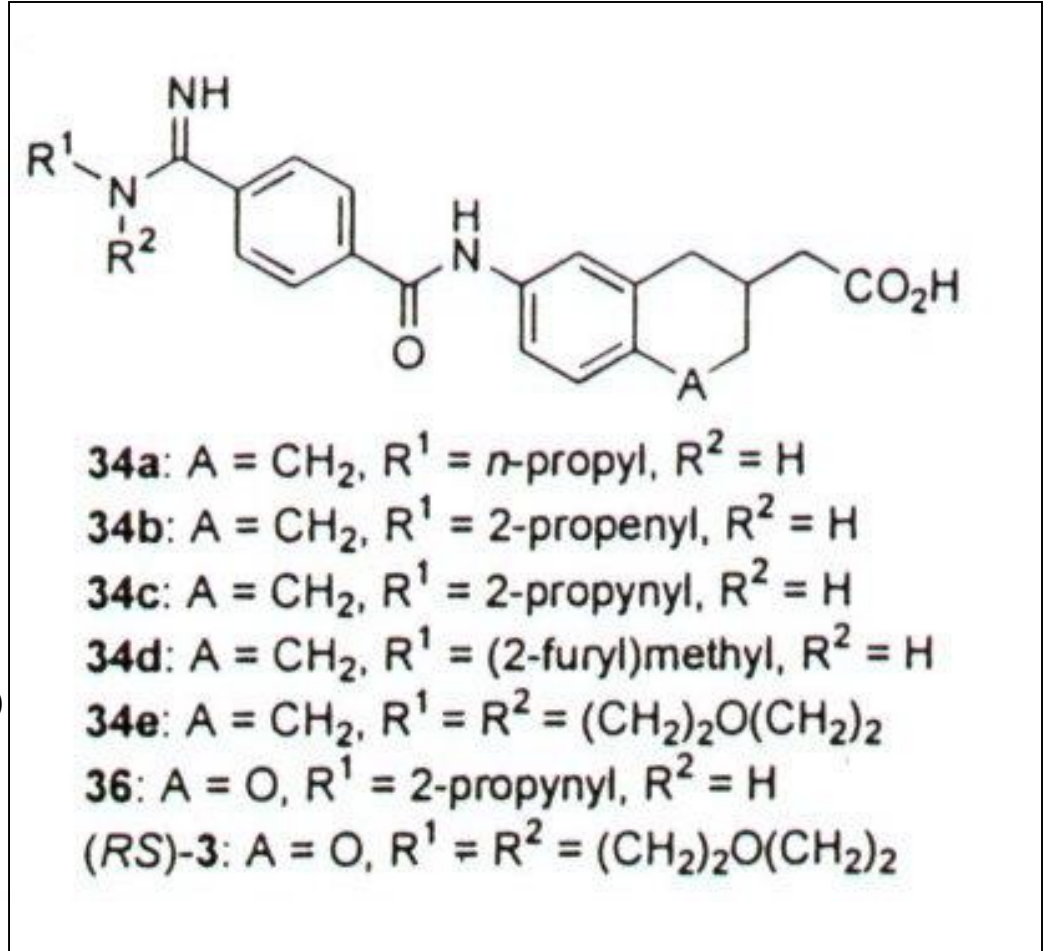
EN ÜMİT VERİCİ OLAN EN SON BİLEŞİK



2 ENANTIOMERİ OLAN SON BİLEŞİĞİN (S) ŞEKLİNİN ETKİLİ OLDUĞU SAPTANIR.



**KLİNİK ARAŞTIRMALARA SEVKEDİLİR.**



# STERIC and ELECTROSTATIC CONTOURED FIELDS

