



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

**BİYOLOJİK AKTİVİTE POTANSİYELİNE SAHİP PİRAZOLON
TÜREVİ BAZI BİLEŞİKLERİN YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN
HESAPSAL YÖNTEMLER İLE İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

GAMZE GÜLER

OCAK

GAMZE GÜLER

FİZİK ANABİLİM DALI

OCAK 2025

**BİYOLOJİK AKTİVİTE POTANSİYELİNE SAHİP PİRAZOLON TÜREVİ
BAZI BİLEŞİKLERİN YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN HESAPSAL
YÖNTEMLER İLE İNCELENMESİ**

Gamze GÜLER

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZİK ANABİLİM DALI**

Danışman

Doç. Dr. Serpil ERYILMAZ

**AMASYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2025

Yüksek Lisans Tezi Kabul ve Onay Sayfası

Gamze GÜLER tarafından hazırlanan “Biyolojik Aktivite Potansiyeline Sahip Pirazolon Türevi Bazı Bileşiklerin Yapısal Özelliklerinin Hesapsal Yöntemler İle İncelenmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Amasya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Serpil ERYILMAZ

Fizik Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

Başkan: Prof. Dr. Arzu ÖZEK YILDIRIM

Fizik Anabilim Dalı, Giresun Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

Üye: Prof. Dr. Betül ÇETİN

Fizik Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

Tez Savunma Tarihi: 13/01/2025

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Doç. Dr. Ümit YILDIRIM

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Amasya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Gamze GÜLER

13.01.2025

BİYOLOJİK AKTİVİTE POTANSİYELİNE SAHİP PİRAZOLON TÜREVİ BAZI
BİLEŞİKLERİN YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN HESAPSAL YÖNTEMLER İLE
İNCELENMESİ
(Yüksek Lisans Tezi)

Gamze GÜLER

AMASYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2025

ÖZET

Bu tez çalışması kapsamında, pirazolon türevi altı bileşik biyolojik aktivitesi bilinen çeşitli heterohalkalı yapılar ile türevlendirilerek modellenmiş ve yapısal özellikleri hesapsal yöntemler ile incelenmiştir. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (YFT), B3LYP fonksiyoneli ve 6-311++G(d,p) baz seti seçimi ile optimize edilerek bileşiklerin kararlı geometrileri elde edilmiştir. Dipol moment değerleri, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritaları, öncü moleküler orbital (HOMO-LUMO) dağılımları ve bazı reaktivite parametreleri kuramsal olarak incelenmiştir. YFT yaklaşımına dayanan analizler Gaussian 09W ve GaussView 5.0 programları ile gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin bazı farmakolojik özellikleri *in siliko* yöntemler ile değerlendirilmiştir. Modellenen yapıların ilaç etkin bileşik olabilme potansiyelleri ADME/T, fizikokimyasal, ilaç benzerliği ve tıbbi kimyaya ilişkin parametreler ile SwissAdme ve ProTox 3.0 web sunucuları kullanılarak incelenmiştir. Ağrı ve inflamasyona neden olan prostaglandin sentezinde önemli rol oynayan ve aynı zamanda steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların hedefi olan COX-1 enzimini inhibe etme potansiyelleri, moleküler yerleştirme simülasyon tekniği ile değerlendirilmiştir.

Sayfa Adedi	: 77
Anahtar Kelimeler	: Pirazolon, YFT, ADME/T, Moleküler Yerleştirme
Danışman	: Doç. Dr. Serpil ERYILMAZ

INVESTIGATION OF STRUCTURAL PROPERTIES OF SOME PYRAZOLONE
DERIVATIVE COMPOUNDS HAVING BIOLOGICAL ACTIVITY POTENTIAL
WITH COMPUTATIONAL METHODS

(M. Sc. Thesis)

Gamze GÜLER

AMASYA UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2025

ABSTRACT

In this thesis study scope, six pyrazolone derivative compounds were modelled by derivatizing them with various heterocyclic structures with known biological activities, and computational methods investigated their structural properties. The stable geometries of the compounds were achieved by optimising with Density Functional Theory (DFT), B3LYP functional and 6-311++G(d,p) basis set selection. Dipole moment values, molecular electrostatic potential (MEP) maps, frontier molecular orbital (HOMO-LUMO) distributions and some reactivity parameters were examined theoretically. Analysis based on the DFT approach was performed with Gaussian 09W and GaussView 5.0 programs. Some pharmacological properties of the compounds were evaluated by *in silico* methods. The potentials of the modelled structures to be drug-active compounds were investigated with ADME/T, physicochemical, drug-likeness and medicinal chemistry parameters using SwissAdme and ProTox 3.0 web servers. Their potential to inhibit the COX-1 enzyme, which plays an important role in the synthesis of prostaglandin that causes pain and inflammation, and also the target of non-steroidal anti-inflammatory drugs, was evaluated by molecular docking simulation technique.

Number of pages : 77
Keywords : Pyrazolone, DFT, ADME/T, Molecular Docking
Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Serpil ERYILMAZ

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin her aşamasında desteğini ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Serpil ERYILMAZ’a teşekkürü bir borç bilirim. Tez çalışmama değerli yorum ve önerileri ile katkı sağlayan Sayın Prof. Dr. Melek GÜL’e çok teşekkür ederim. Tez savunma jürisinde yer alarak tezime görüş ve önerileri ile katkı sağlayan Sayın Prof. Dr. Arzu ÖZEK YILDIRIM ve Sayın Prof. Dr. Betül ÇETİN hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışması süresince benden desteklerini esirgemeyen eşim, kızım ve aileme teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ	3
2.1. Pirazolon Bileşikleri.....	3
2.1.1. Genel özellikleri.....	3
2.1.2. Pirazolon türevlerinin biyolojik önemi.....	4
2.2. Moleküler Modelleme.....	8
2.2.1. Moleküler mekanik yöntemler.....	9
2.2.2. Elektronik yapı hesabına dayanan yöntemler.....	10
2.2.3. Moleküler dinamik.....	11
2.2.4. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı.....	11
2.3. Kuantum Mekaniksel Kavramlar.....	13
2.4. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi.....	19
2.5. B3LYP Hibrit Fonksiyoneli.....	23
2.6. Baz Setleri.....	24
2.7. Geometri Optimizasyonu	26

	Sayfa
2.8. Moleküler Dipol Moment	28
2.9. Moleküler Elektrostatik Potansiyel.....	29
2.10. Öncü Moleküler Orbitaller.....	30
2.11. Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma, Atılım ve Toksikite Parametreleri.....	32
2.12. Fizikokimyasal, İlaç Benzerliği ve Tıbbi Kimya Parametreleri	34
2.13. Moleküler Yerleştirme	36
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	40
3.1. YFT Temelli Hesaplamalar.....	40
3.1.1. Gaussian 09W programı.....	40
3.1.2. GausView 5.0 ara yüz programı.....	41
3.2. SwisAdme.....	41
3.3. Protox3.0.....	41
3.4. UCSF Chimera.....	42
3.5. AutoDock 4.....	42
3.6. Discovery Studio 2021.....	42
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	43
4.1. YFT Temelli Bulgular.....	43
4.2. ADME/T, Fizikokimyasal, İlaç Benzerliği ve Tıbbi Kimya Analizine İlişkin Bulgular.....	49
4.3. Moleküler Yerleştirme Analizine İlişkin Bulgular	58
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
KAYNAKLAR	69
ÖZGEÇMİŞ	77

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Bileşiklerin toplam enerji ve dipol moment değerleri.....	43
Çizelge 4.2. Bileşikler için hesaplanan HOMO-LUMO enerjileri, ΔE değerleri ve bazı reaktivite parametreleri.....	49
Çizelge 4.3. Bileşiklerin bazı fizikokimyasal parametreleri.....	50
Çizelge 4.4. Bileşiklerin lipofilisite özellikleri.....	50
Çizelge 4.5. Bileşiklerin suda çözünürlük özellikleri.....	51
Çizelge 4.6. Bileşiklerin farmakokinetik özellikleri.....	52
Çizelge 4.7. Bileşiklerin ilaç benzerliği özellikleri.....	55
Çizelge 4.8. Bileşiklerin tıbbi kimyaya uygunluk özellikleri.....	57
Çizelge 4.9. Bileşiklerin bazı organ toksitite tahminleri.....	57
Çizelge 4.10. Bileşiklerin bağlanma afinite ve inhibisyon katsayı değerleri.....	58
Çizelge 4.11. Ligand bileşikler ile hedef proteinin etkileşim türlerine ilişkin detaylar.....	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Pirazolonun açık yapısı.....	3
Şekil 2.2. FDA onaylı ve araştırma sürecinde bulunan pirazolon halkası içeren bazı ilaçlar.....	5
Şekil 2.3. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı için temsili iş akışı.....	12
Şekil 2.4. 6-311++G(d,p) baz setinin temsili.....	26
Şekil 2.5. Üç boyutlu Pey görseli.....	27
Şekil 2.6. Öncü moleküler orbitallerin temsili gösterimi.....	31
Şekil 2.7. ADME farmakokinetik parametrelerinin temsili gösterimi.....	33
Şekil 2.8. Moleküler yerleştirme tekniğinin şematik gösterimi.....	37
Şekil 4.1. Bileşiklerin optimize edilmiş moleküler geometrileri ve dipol moment vektörlerinin yönelimleri.....	44
Şekil 4.2. Bileşiklerin MEP harita görselleri.....	46
Şekil 4.3. Bileşiklerin HOMO ve LUMO dağılımları.....	47
Şekil 4.4. Bileşiklerin haşlanmış yumurta modeli görselleri.....	54
Şekil 4.5. Bileşiklerin biyoyararlanım radar görselleri.....	56
Şekil 4.6. Bileşiklerin moleküler yerleştirme analizi ile üç boyutlu ligand-protein kompleksleri.....	59
Şekil 4.7. Bileşiklerin moleküler yerleştirme analizi ile iki boyutlu ligand-protein etkileşimleri.....	60
Şekil 4.8. Yerleştirme prosedürü öncesi (kırmızı) ve sonrası (mavi) için CEL ligandlarının üstüste bindirilmesi.....	64
Şekil 5.1. Bileşikler için incelenen bazı parametrelerin grafiksel temsili.....	66
Şekil 5.2. Tüm bileşikler için haşlanmış yumurta modeli görseli.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, yanda açıklamaları verilmek üzere aşağıda listelenmiştir.

Simgeler	Açıklama
$\hat{H}$	Hamiltonyen işlemcisi
Ψ	Dalga fonksiyonu
N	Elektron sayısı
M	Çekirdek sayısı
e	Elektron yükü
m_e	Elektronun kütlesi
Z	Çekirdek yükü
$\hat{h}_i$	Tek elektron işlemcisi
$\hat{F}$	Fock işlemcisi
ε_i	i. orbitale karşılık gelen minumum enerji
$\rho(r)$	Yük yoğunluğu
E_T	Elektronlar için kinetik enerji
E_V	İtme potansiyel enerji
E_J	Coulomb etkileşim enerjisi
E_X	Değiş-tokuş enerjisi
E_C	Korelasyon enerjisi
μ	Dipol moment
$V(r)$	Elektrostatik potansiyel
I	İyonlaşma enerjisi
A	Elektron ilgisi

χ	Elektronegativite
η	Kimyasal sertlik
S	Kimyasal yumuşaklık
ω	Elektrofilisite
Å	Angstrom

Kısaltmalar**Açıklama**

MM	Moleküler mekanik
MD	Moleküler dinamik
BDİT	Bilgisayar destekli ilaç tasarımı
YFT	Yoğunluk fonksiyonel teorisi
ADME/T	Absorbsiyon, dağılım, metabolizma, atılım, toksitite
FDA	ABD gıda ve ilaç idaresi
B3LYP	LYP korelasyon enerjili üç parametrelili Becke karma modeli
COX	Siklooksijenaz
DNA	Deoksiriboz nükleik asit
RNA	Ribonükleik asit
NMR	Nükleer manyetik rezonans
EM	Elektron mikroskopisi
QSAR	Kantitatif yapı aktivite ilişkileri
HF	Hartree-Fock yaklaşımı
SCF	Öz uyumlu alan yöntemi
KS	Kohn-Sham orbitalleri
YYY	Yerel yoğunluk yaklaşımı
YSYY	Yerel spin yoğunluğu yaklaşımı

GGY	Genel gradyent yaklaşımı
LCAO	Atomik orbitallerin doğrusal kombinasyonu
STO	Slater tip orbitaller
GTO	Gaussian tip orbitaller
PEY	Potansiyel enerji yüzeyi
MEP	Moleküler elektrostatik potansiyel
HOMO	En yüksek dolu moleküler orbital
LUMO	En düşük dolu olmayan moleküler orbital
PDB	Protein veri bankası
SMILES	Basitleştirilmiş moleküler giriş satır giriş sistemi
MF	Molekül formülü
MA	Molekül ağırlığı
DBS	Dönebilen bağ sayısı
HBAS	Hidrojen bağı alıcı sayısı
HBVS	Hidrojen bağı verici sayısı
MK	Molar kırınım
TPSA	Topolojik kutup yüzey alanı
GI	Gastrointestinal emilim
BBB	Kan-Beyin bariyeri
LOGP	Partisyon (dağılım) katsayısı
P-gp	P-glikoprotein substratı
CYP	Sitokrom P450 inhibitör
RMSD	Kök ortalama kare sapma

1. GİRİŞ

Hesapsal yöntemler, çeşitli teknik ve algoritmalar aracılığı ile karmaşık sistemlerin modellenmesini ve simülasyonunu sağlayarak, araştırmacılara ihtiyaç duydukları verileri analiz edebilme olanağı sağlamaktadır. Her geçen gün gelişim gösteren yazılım teknolojileri, farklı birçok disiplin için hesapsal yöntemleri işlevsel bir araç haline getirmiştir. Atomik ve moleküler sistemlerin yapısal özelliklerinin tayininde, ilaç keşif ve geliştirme süreçlerinde modelleme ve simülasyon tekniklerine oldukça sık başvurulmaktadır. Moleküler mekanik (MM), elektronik yapı hesabına dayanan yöntemler, moleküler dinamik (MD) ve bilgisayar destekli ilaç tasarımı (BDİT) bu teknikler arasında yer almaktadır.

Yoğunluk fonksiyonel teorisi (YFT), kuantum mekaniğine özgü ilkeler ile atomik ve moleküler sistemlerin çeşitli yapısal özelliklerinin incelenmesini sağlayan elektronik yapı hesabına dayanan yöntemler arasındadır. YFT, sistemlerin enerjisini elektron yoğunluğu kavramı ile ilişkilendirilen bazı fonksiyoneller aracılığı ile hesaplar ve incelenen sistemin farklı koşullar altında bile türüne ve boyutuna bağlı olarak, bazı özelliklerinin kuramsal olarak değerlendirilmesine olanak tanır.

Yeni bir ilaç tasarımı; sentez, klinik uygulamalar öncesi incelemeler (faz 0), klinik denemeler (faz 1, 2, 3), ruhsatlandırma ve pazarlama sonrası denemeler gibi aşamaları içeren oldukça karmaşık, riskli, zaman alıcı, yoğun emek ve yüksek maliyet gerektiren bir süreçtir. İstatistiki veriler, yeni bir ilacın pazara sunulmasına kadar geçen sürenin 10-15 yıl aralığında, yatırım maliyetinin ise yaklaşık iki milyar dolar olduğunu göstermektedir (Wu ve diğerleri, 2024). Modelleme yaklaşımlarından biri olan BDİT özellikle zaman ve maliyet verimliliği açısından ilaç keşif ve geliştirme süreçlerini önemli ölçüde etkilemekte olup, sentez, klinik öncesi ve sonrası aşamalarında umut vadeden sanal yapıların seçimlerinde *in siliko* bulgular ile araştırmacılara yardımcı olmaktadır. Latince kökenli *in siliko* terimi; bilgisayar algoritmaları ve modelleri aracılığıyla yürütülen hesaplamaları veya simülasyonlarının tümünü ifade ederken, *in vitro*; genellikle test tüpleri, petri kapları veya kültür şişeleri gibi kontrollü laboratuvar ortamlarında canlı bir organizmanın dışında gerçekleştirilen deneyleri, *in vivo* ise canlı bir organizma içinde yürütülen deneyleri veya çalışmaları ifade etmektedir.

İlaç keşif ve geliştirme süreçlerinde karşılaşılan problemlerden biri, güçlü bir biyolojik etkiye sahip aday bileşiklerin aynı zamanda iyi farmakokinetik özelliklere ve en azından tolere edilebilecek düşük seviyede toksisiteye sahip olmasının beklenmesidir. Absorpsiyon (Absorption), Dağılım (Distribution), Metabolizma (Metabolism), Atılım (Excretion) ve Toksikite (Toxicity) parametrelerinin *in siliko* olarak değerlendirilmesi ile bileşiklerin ADME/T profillerinin tayini, klinik öncesi ve deneme aşamalarında önemli bir avantaj sağlayabilir.

Moleküler yerleştirme, BDİT yaklaşımlarının aşamalarından biri olan yapı temelli ilaç tasarımı oldukça sık başvurulan bir simülasyon yöntemidir. İlaç adayı bir bileşiğin (ligand), hedef bir biyolojik makromoleküle (reseptör) kararlı bir kompleks yapı oluşturmak üzere bağlanabilmesi için tercih edilebilecek yönelimlerini belirlemek adına kullanılır (Sarı, 2018). Ligand ve hedef arasındaki etkileşimin gücüne dair tahminler sunarak, araştırmacıların bağlanma mekanizmalarını anlamalarına ve ilaç adayı bileşiklerini optimize edebilmelerine yardımcı olur. Ayrıca enzim mekanizmalarını, protein-protein, nükleik asit (DNA ve RNA)-ligand ve nükleik asit-protein-ligand etkileşimlerini de inceleyebilme şansı tanımaktadır (Stanzione, Giangreco ve Cole, 2021:60).

Pirazolon halkası, türevlerinin sergiledikleri geniş biyolojik aktivite özellikleri ile çeşitli farmakolojik uygulamalarda sıkça yer alan beş üyeli heterohalkalı bileşikler ailesinin önemli bir bileşenidir. İlaç endüstrisinde birçok pirazolon türevi bileşik, FDA (U.S. Food and Drug Administration) onaylı kullanımı ile ve araştırma sürecinde bulunan ilaç adayı yapı tanımlaması ile önemli bir rol oynamaktadır.

Bu yüksek lisans tez çalışmasında, biyolojik aktivite potansiyeli taşıyan pirazolon türevi bileşiklerin hesapsal analizler ile kuramsal olarak bazı yapısal özelliklerinin belirlenmesi ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaca yönelik olarak, çeşitli aromatik ve aromatik olmayan heterohalkalı yapılar ile modellenen altı bileşik ana materyal olarak belirlenmiştir. Modellenen bileşiklerin geometrik optimizasyonları YFT, B3LYP hibrit fonksiyoneli ve 6-311++G(d,p) baz seti ile gerçekleştirilmiş ve çeşitli parametreler ile yapısal özellikleri belirlenmiştir. Farmakolojik önemleri, *in siliko* ADME/T, fizikokimyasal, ilaç benzerliği ve tıbbi kimya parametrelerinin değerlendirilmesi ile, bir siklooksijenaz I (COX-1) enzim inhibitörü olarak kullanılabilme potansiyelleri ise moleküler yerleştirme simülasyon tekniği ile incelenmiştir.

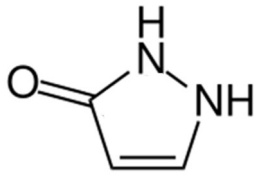
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

Bu bölümde; tez çalışması sürecinde yararlanılan kuramsal kavramlara ve literatür özetlerine yer verilmiştir.

2.1. Pirazolon Bileşikleri

2.1.1. Genel özellikleri

İlk olarak 1883'te Ludwig Knorr tarafından etil asetoasetatın fenil hidrazinle reaksiyonu yoluyla sentezlenen pirazolon, iki bitişik nitrojen atomu (N–N) ve bir karbonil grubu (C=O) içeren beş üyeli heterohalkalı amid (laktam) bileşiğidir (Knorr, 1883). Basit formülü $C_3H_4N_2O$ şeklinde olan pirazolon bileşiğinin açık yapısı Şekil 2.1 ile verilmektedir.



Şekil 2.1 Pirazolonun açık yapısı

Pirazolonların aromatik doğası, çift bağ ve –NH azotu üzerindeki eşleşmemiş elektron çiftinden kaynaklanmaktadır (Ömerustaoğlu, 2017). Hem asidik hem de bazik karakter sergileyebilen pirazonlar, sulu alkali çözeltilerde kolaylıkla çözünebilmektedir. Yüksek molekül ağırlığına sahip olan pirazonlar birçok organik çözücünde çözünebilirken, düşük molekül ağırlığına sahip olanlar sıcak suda çözünebilirler (Koç, 2019). Ayrıca pirazolonlar keto-enol tautomerizmi sergileyebilir ve bu formlarda hidrojen bağı güçlü bir etkiye sahiptir.

Pirazolon türevleri, endüstriyel olarak birçok azo boyası ve pigmenti için öncül bileşikler olarak rol oynar ve deri, yün, pamuk, ipek, sentetik elyaf, plastik ürünlerin boyanmasında, renk filtreleri uygulamalarında fotoğrafik boyalar olarak kullanılırlar (Heise ve Hintzmann, 2000: 552). İlk boya bazlı pirazolon türevi olan *Tartrazin* (E102), günümüzde hala yiyecek ve içeceklerle parlak sarı renk vermek için kullanılan bir katkı maddesidir (Ziegler ve Locher,

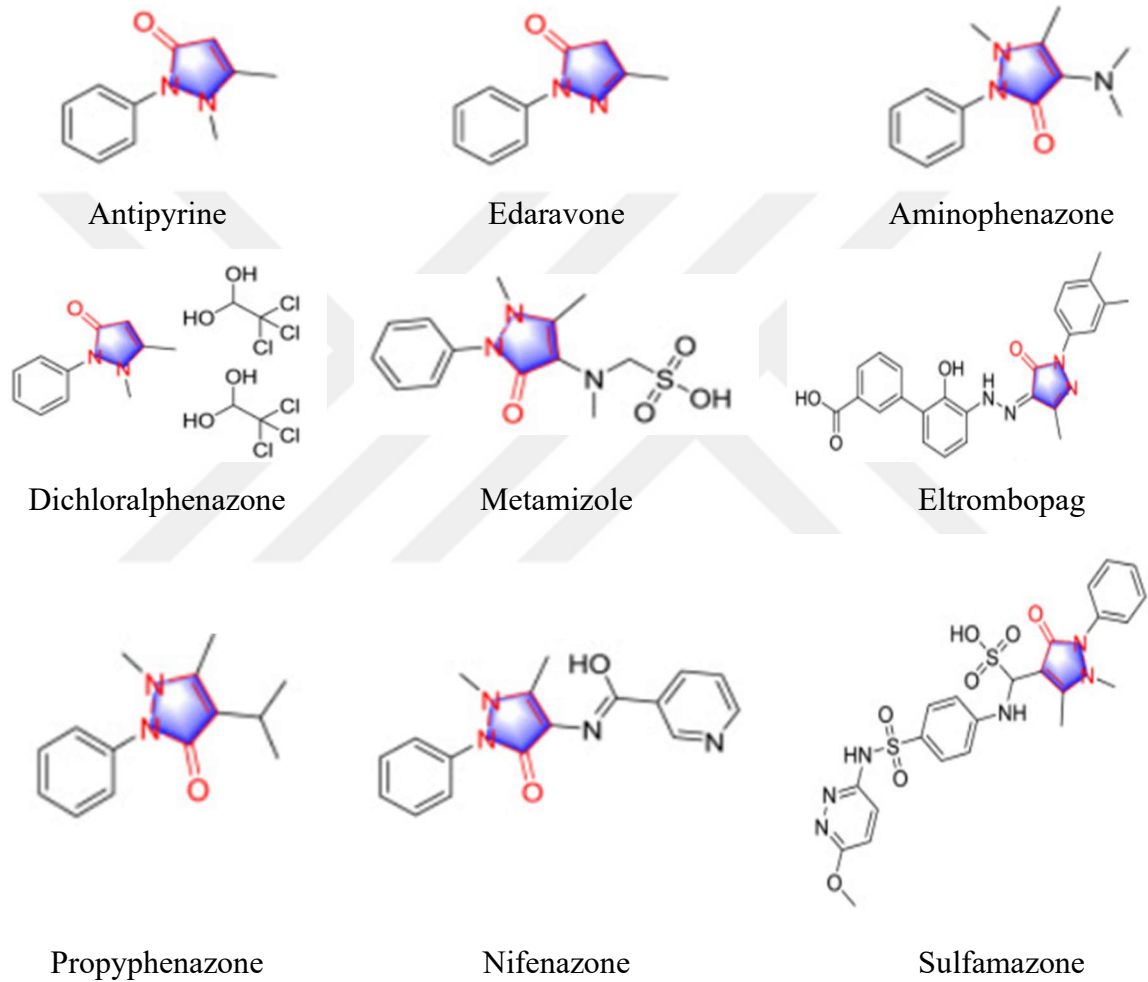
1887). Ayrıca, koordinasyon kimyasında önemli bir yere sahip olup, organometalik yapıların sentez süreçleri için son derece uygun olan şelatlayıcı ajan rolleriyle metal ekstraksiyonunda sıkça yer alan bir grup olma özelliğine sahiptirler (Casas, Garcia-Tasende, Sanchez, Sordo ve Touceda, 2007).

2.1.2. Pirazolon türevlerinin biyolojik önemi

L. Knorr (1883) tarafından bildirilen sentez süreci analjezik (ağrı kesici), antipiretik (ateş düşürücü) ve anti-inflamatuvar (iltihap giderici) etkili ilk sentetik bazlı ilaçlardan biri olan Antipirin'in (Antipyrine) ya da Fenazon'un keşfine öncülük etmiştir (Wiley ve Wiley, 2009:4). Ağız yoluyla ve kulak damlası olarak uygulanabilen antipirin, genellikle karaciğerdeki ilaç metabolize eden enzimler üzerindeki diğer ilaçların veya hastalıkların etkilerini test etmek için de kullanılır. Keşfinden itibaren uzun süre ateş ve grip benzeri enfeksiyonları tedavi etmede oldukça başarılı olduğu kanıtlanarak dünyada en yaygın kullanılan ilaçlardan biri haline gelmiş olsa da bazı ciddi yan etkilerle ilişkilendirilmiş ve yerini asetilsalisilik asit olarak da bilinen Aspirin'e bırakmıştır (Pal, Mareddy ve Devi, 2008).

İlerleyen yıllarda pirazolon halkası içeren ve biyolojik öneme sahip yeni bileşiklerin sentezlenme süreci devam etmiştir. Günümüze kadar pek çok pirazolon türevi yapı FDA tarafından onaylı ilaç olarak kabul edilmiştir (Zhao ve diğerleri, 2020). Bunlardan biri olan, Radicava, Radicut ve Xavron marka adları ile satışa sunulan Edaravone, felç ve amiotrofik lateral skleroz (ALS) tedavisinde serbest radikal temizleyici olarak kullanılan antioksidan (antioxidant) aktivite sergileyen bir bileşiktir. Bir fenazon türevi olan Aminofenazon (Aminophenazone) narkotik olmayan analjezik, anti-inflamatuvar ve antipiretik aktivitelere sahip olup, karaciğer fonksiyon değerlendirmelerinde sitokrom P-450 metabolik aktivitesini ölçmek için nefes testlerinde kullanılmaktadır. Dikloralfenazon (Dichloralphenazone) tansiyon ve vasküler baş ağrılarının giderilmesinde ilaçların aktif bileşeni olarak rol oynamaktadır. Novalgin ve Analgin ticari isimleri ile tanınan Metamizol (Metamizole) perioperatif ağrı, kanser ağrısı, akut yaralanma ve diğer ağrı formları için ateş ve kas spazmlarından kaynaklanan ağrının yönetiminde kullanılan güçlü bir analjezik, antipiretik ve spazmolitik (kas kasılmalarını gevşetici) etkiye sahiptir. Promacta ve Revolade ticari isimleri ile tanınan Eltrombopag, idiyopatik kronik immün trombositopeni (anormal derecede düşük trombosit sayısı) olan yetişkinlerde ve bir kan hastalığı olan aplastik

aneminin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca pirazolon halkası içeren analjezik etkiye sahip Propifenazon (Propyphenazone) ve Nifenazon (Nifenazone), antipiretik etkiye sahip Sülfamazone (Sulfamazone) araştırma aşamasında bulunan ilaç adayı bileşikler olarak kabul edilmiştir (Zhao ve diğerleri, 2020). Sözü edilen bileşiklerin açık yapısının şematik gösterimi Şekil 2.2 ile verilmektedir.



Şekil 2.2 FDA onaylı ve araştırma sürecinde bulunan pirazolon halkası içeren bazı ilaçlar (Zhao ve diğerleri, 2020)

İlgili mevcut literatür, pirazolon türevlerinin sergilediği geniş biyolojik aktivite özelliklerinden dolayı farmakolojik bir öneme sahip olduğunu ve ilaç keşif çalışmalarında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. FDA onaylı ilaçlar ile bilinen analjezik, antipiretik, anti-inflamatuvar ve antioksidan etkilerinin yanında; antitüberküloz (antitubercular), antifungal, antimikrobiyal (antimicrobial), antibakteriyel (antibacterial), antiviral, antikanser (anticanser), anti-hiperglisemik (antihyperglycemic), antidiyabetik (antidiabetic)

CNS (central nervous system) etkisi, protein inhibitörleri vb. gibi aktivite potansiyeline sahip oldukları bildirilmiştir (Alharbi, Abdel-Rahman, Alshammari ve El-Avia, 2021; Asif, Imran ve Husain, 2021; Mustafa ve diğerleri, 2022; Sharma ve diğerleri, 2021).

Araştırmacılar pirazolon türevlerinin geniş bir spektruma sahip farmakolojik potansiyelini değerlendirirken, deneysel yöntemlerin yanında hesaplamalı yöntemlere de sıkça başvurmuşlardır. Bu yöntemlerden biri olan moleküler yerleştirme simülasyon tekniği, pirazolon türevleri ile potansiyel biyolojik hedefler arasındaki olası etkileşimleri incelemek adına kullanılmaktadır. Gerçekleştirilen çalışmalar içinde anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu bilinen pirazolonların, COX enzimlerini inhibe etme eğiliminde olduklarını bildiren analizler oldukça dikkat çekicidir.

Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ilaç gruplarından biri olan steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar, kas-iskelet sistemine ait hastalıklarda inflamasyon ve ağrının tedavisinde kullanıldığı gibi, Alzheimer hastalığı, kolorektal kanser ve diğer hastalıklardan kaynaklanan kronik ağrıların tedavisinde de rol oynamaktadırlar. Bu ilaç grupları ağrı ve inflamasyona neden olan prostaglandin sentezinden sorumlu COX enzimini inhibe ederek etki ederler (Gönüllü, Yener ve Üner, 2003). İlk olarak 1976 yılında saflaştırılan, 1988 yılında klonlanan COX'un ilerleyen yıllarda COX-1 ve COX-2 olarak tanımlanan iki izoformu olduğu belirlenmiştir. COX-3 diye isimlendirilen bir üçüncü formu daha belirlenmiş olsa da henüz işlevi ve klinik etkileri üzerine araştırmalar devam etmektedir (Deniz ve Saygı, 2000; Warner ve Mitchell, 2002).

Kavitha ve Velraj (2017), pirazolon türevi olan bir bileşik için yapısal karakterizasyonunda hem spektral tekniklere, hem de YFT/B3LYP teorik seviyesinde ve 6-31++G(d,p) baz seti seçimi ile kuramsal analizlere yer vermiştir. İnceledikleri bileşiğin anti-inflamatuar etkiye sahip bir ilaç adayı bileşik olarak kullanılabilirliğini, moleküler yerleştirme simülasyonu ile değerlendirmişlerdir. Yapının mümkün on konformeri içinde, COX-1 (PDB:3KK6) ve COX-2 (PDB:4COX) enzimleri ile olan etkileşimi için elde ettikleri en iyi bağlanma afinitesi değerleri sırasıyla -7,83 ve -8,96 kcal/mol olarak bildirilmiştir. Pirazolon türevi yapının COX-2 enzimine karşı daha iyi bir bağlanma afinitesi sergilediğini, anti-inflamatuar hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini, ancak uygulama öncesi gerekli biyolojik testlerin yapılma zorunluluğu olduğunu vurgulamışlardır (Kavitha ve Velraj, 2017).

El Sayed ve diğerleri (2018), pirazolon ve bir pirazolon türevi olan antipirin grubu içeren yeni heterohalkalı bileşikler tasarlamış ve sentezlemiş, yapısal karakterizasyonlarını bazı spektral teknikler ile sağlamışlardır. Bileşiklerin anti-inflamatuar aktivitelerini deneysel olarak incelemiş ve COX-1, COX-2 inhibisyon etkilerini değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçları moleküler yerleştirme hesaplamalarıyla doğrulamışlardır. Yapı aktivite ilişkilerini incelemişler ve enzimatik inhibisyon aktivite değerleri iyi olan bileşikler için gerçekleştirdikleri moleküler yerleştirme simülasyonu ile COX-1 (PDB:3KK6) ve COX-2 (PDB:4COX) enzimleri için sırasıyla -7,4 ile -28, 9 kcal/mol ve -6,8 ile -11,5 kcal/mol aralığında bağlanma afinitesi sergilediklerini belirlemişlerdir (El Sayed ve diğerleri, 2018).

Abdelgawad ve diğerleri (2018), aminosülfonil farmakoforuна sahip yeni pirazolon türevlerini COX-1, COX-2 ve 5-LOX enzimlerinin inhibitörleri olarak tasarlamış, sentezlemiş, spektral yöntemler ve elementel analiz ile yapılarını aydınlatmış, *in vivo* analjezik ve anti-inflamatuar etkilerini ve *in vitro* enzim inhibisyonlarını araştırmışlardır. Ayrıca, sentezlenen tüm bileşiklerin COX-2 (PDB:3LN1) ve 5-LOX (PDB:3V99) reseptörleriyle olası bağlanma konformasyonlarını araştırmak amacıyla moleküler yerleştirme çalışması gerçekleştirmişlerdir. Moleküler yerleştirmeye tabi tutulan pirazolon türevi bileşiklerin COX-2 aktif bölgesine iyi uyum sağladığını, -11,22 ile -15,06 kcal/mol arasında değişen bağlanma skorları sergilediğini belirtmişlerdir (Abdelgawad ve diğerleri, 2018).

Bazı pirazolon ve izoksazolon türevlerini kapsayan bir seri bileşiği sentezleyen Anwar ve diğerleri (2020), bu yapıların karakterizasyonunu spektral teknikler ile sağlayarak, analjezik ve antioksidan aktivite potansiyelini deneysel yöntemler aracılığı ile değerlendirmiştir. Sahip oldukları bazı kemoinformatik tanımlayıcıları *in siliko* olarak inceleyip, etkili analjezik aktivite sergileyen nitro (NO₂) grubuna sahip iki bileşik için bağlanma etkileşimlerini COX-1 (PDB:3N8X) ve COX-2 (PDB:3LN1) reseptörleri ile moleküler yerleştirme yöntemi ile analiz etmişlerdir. Bu iki bileşikten pirazolon türevi olan yapı için COX-1 enzimi ile -7,9 kcal/mol, COX-2 enzimi ile -8,1 kcal/mol değerinde bağlanma afinitesi elde etmişlerdir. Elde ettikleri bulgular ile sentezledikleri bileşiklerin geleneksel steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlara kıyasla daha az olumsuz etkiye sahip analjezik ve antioksidan ilaçların geliştirilmesinde öncü moleküller olarak kabul edilebileceği sonucuna varmışlardır (Anwar ve diğerleri, 2020).

Kaleli (2023) gerçekleştirmiş olduğu doktora tez çalışmasında, sentezlenen pirazolon türevi on sekiz adet bileşiğin farklı kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkilerini ve COX-1, COX-2 ve 5-LOX enzim inhibitör etkinliklerini deneysel metotlar ile incelemiştir. COX enzimi inhibisyonunun kanser tedavi süreçlerinde yeni bir umut olabileceğine işaret eden çalışmanın bulguları, pirazolon türevi yapıların kanserli hücreler üzerinde seçici inhibisyon etki gösterdiğini ve özellikle beyin tümörleri için gelecek vaat eden potansiyel antikanser ajanlar olarak kullanılabilmesinin olası olduğunu ifade etmektedir (Kaleli, 2023).

2.2. Moleküler Modelleme

Madde ve madde doğasını kavrayabilme çabası, atomik ölçekten daha karmaşık makro moleküllere kadar sistemlerin yapısal özelliklerinin, etkileşimlerinin ve davranışlarının belirlenmesine yönelik ilgi ve merakı beraberinde getirmektedir. Halihazırda doğada var olan maddelerin yanı sıra bir takım reaksiyon mekanizmaları ile sentetik olarak elde edilen yapıların karakterizasyonu çeşitli spektroskopik, kromatografik, elektrokimyasal, termal vb. aletli analiz teknikleri ile sağlanabilmektedir. Deneysel bulguların yapı aydınlatma süreçlerindeki kritik rolü yadsınamaz bir gerçektir. Ancak, bilim insanları süregelen teknolojik gelişmeler neticesinde bilgisayar simülasyonları aracılığı ile sürdürülen modelleme çalışmalarının da bu süreçlere sağladığı katkıya kayıtsız kalmamışlardır.

Moleküler modelleme, araştırmacılara belirli ilke ve teorik yasalar temelinde hesaplamalı teknikler aracılığı ile moleküler sistemlerin simüle edilerek incelenilme olanağı sunmaktadır. Bilgisayar destekli modelleme uygulamaları; fizik, kimya, biyoloji gibi temel bilimlerden, malzeme, jeomorfoloji, nanoteknoloji, tıp, farmakoloji ve genetik vb. bilim dalları gibi farklı disiplinlere kadar geniş bir ölçekte etkin bir araç olarak kullanılmaktadır (Pimentel, Guimaraes ve Miller, 2013). Araştırılan sistemin türüne ve boyutuna bağlı olarak geliştirilen algoritmalar ve yazılım programları yardımı ile;

- Moleküler sistemlerin üç boyutlu yapısı,
- Moleküler geometriyi şekillendiren parametrelerin belirlenmesi,
- Moleküllerin kimyasal ve fiziksel özelliklerinin tayini,
- Bir molekülün yapısının diğer farklı moleküllerle karşılaştırılması,
- Farklı moleküller ya da makromoleküller arasında oluşan komplekslerin görselleştirilmesi,

- Yeni ilgili moleküllerin nasıl görünebileceğine dair olası tahminler,
- İlaç etkin bileşiklerin ve etki mekanizmalarının tayini ve ilaç-reseptör etkileşimlerine ilişkin tahminler

vb. bulgular elde edilebilmektedir (Silakari ve Singh, 2020:1).

Moleküler yapıların atomik düzeyde incelenme süreçlerinde araştırmacıların başvurdukları bilgisayar destekli modelleme tekniklerinden bazıları; moleküler mekanik, elektronik yapı hesabına dayanan metotlar, moleküler dinamik ve bilgisayar destekli ilaç tasarımına yönelik yöntemler olarak ifade edilebilir. İlgili disiplin alanına yönelik olarak incelenen sistemin parametrelerini iyi tanımlayan tekniklerin belirlenmesi ve uygulanması modelleme çalışmalarının güvenilirliğini etkileyen temel unsurlardandır. Kapsamlı bir analiz için çoğu zaman sözü edilen bu tekniklerin bir kombinasyonuna da ihtiyaç duyulabilir.

2.2.1. Moleküler mekanik yöntemler

Moleküler mekanik (MM) yöntemler, moleküler sistemlerin davranışlarını ve yapısal özelliklerini klasik fizik öngörülerini ile inceleyen modelleme yöntemlerinden biridir (Memik, 2018). Basit cebirsel ifadeler ile gerçekleştirilen hesaplamaların odağında çekirdek etkileşimleri yer alırken, elektronların davranışları göz ardı edilir. Moleküler sistemi şekillendiren atomlar yüklü kürelere, küreler arasındaki kimyasal bağlar ise yaylara benzetilir. Sistemin enerjisi, moleküldeki atomların konumlarına göre değişkenlik gösterir ve atomlar arasında var olan etkileşimler potansiyel enerji tanımı ile ifade edilir. MM yöntemler potansiyel enerjinin hesaplanabilmesi için etkileşim türlerine özgü parametreleri içeren deneysel bir enerji fonksiyonu kümesi olan kuvvet alanları kavramını kullanır. Kimyasal bağlar ile bağlı ve bağlı olmayan atomlar arası etkileşimler enerjinin temel fonksiyonel biçimini şekillendirir.

MM yöntemler klasik fiziğin basit formülasyonu nedeniyle araştırmacılara hızlı sonuçlar verir, taban durumundaki sistemin enerjisi kolayca hesaplanabilir. Özellikle çok sayıda atomlara sahip büyük boyutlara sahip moleküller, organo-metaller, polimer yapılar ve DNA segmentleri vb. sistemlerin modellenmesinde tercih edilir (Bıçak, 2021; Salgın, 2015). Fakat hesaplamalarda elektron etkileşimlerini göz ardı etmesi nedeniyle, elektronik yapıdan kaynaklanan etkileri ve bu etkilere dayanan moleküler özellikler ile ilgili yeterli bilgi

verememektedir. AMBER, CHARMM, GROMACS, GROMOS, HYPERCHEM, MOE ve Q-CHEM vb. paket programları MM yöntemlerin uygulandığı programlara örnek olarak verilebilir.

2.2.2. Elektronik yapı hesabına dayanan yöntemler

Elektronik yapı hesabına dayanan yöntemler, atom ve moleküler sistemlerin yapısal özelliklerinin kuantum mekaniğine özgü ilkeler ile incelenmesini sağlar. Sistemin enerjisi ve ilişkin parametreler Schrödinger eşitliğinin çözümü ile belirlenir. Tek elektrona sahip bir sistem için çözümü mümkün olan Schrödinger eşitliğinin yapısındaki bazı matematiksel zorluklar, çok parçacıklı sistemler için çözüme ulaşılmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle elektronik yapı hesabına dayanan yöntemler için çözüm aşamasında bazı yaklaşımların uygulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu yaklaşımlardan biri Latince “başlangıçtan itibaren” anlamını taşıyan *ab-initio* yöntemlerdir. Schrödinger eşitliğinin çözümüne getirdiği matematiksel yaklaşım, karmaşık bir fonksiyonun daha basit fonksiyonlara indirgenmesine yöneliktir (Kızak, 2020). Işık hızı, Planck sabiti, çekirdek ve elektron kütlesi, yükü gibi temel fiziksel sabitler dışında deneysel parametrelere yer vermeden, tamamen kuantum mekaniksel ilkelerle çözüme ulaştıran yöntemlerdir. Bu yöntemler ile moleküler sistemin boyutuna bağlı olarak hesaplama süresi MM yöntemlere nazaran artmakta olup, özellikle küçük moleküler yapıların incelenmesinde daha çok tercih edilmektedir. CACHE, GAUSSIAN, GAMESS, Q-CHEM, HYPERCHEM, vb. paket programlar *ab-initio* yöntemlerin uygulanabildiği programlara örnek olarak verilebilir.

Bir diğer yaklaşım, MM yöntemler gibi deneysel parametreler içeren, *ab-initio* yöntemler gibi matematiksel temeli kuantum mekaniksel ilkelere dayanan yarı-deneysel (semi-empirical) yöntemlerdir. Schrödinger denkleminin çözümünde karşılaşılan zorlukları ortadan kaldırmaya yönelik, özellikle elektronlar arası etkileşimleri ifade eden hesaplanması güç integraller için çok sayıda yaklaşım uygulanırken, bazıları da ihmal edilir. İncelenen sisteme benzer yapıda olanlardan spektroskopik veri, iyonlaşma enerjisi veya dipol moment gibi deneysel süreçlerin sonunda elde edilen bilgilerden oluşturulmuş parametreler kullanılır. Deneysel parametrelerin kullanılması hesaplamaları basitleştirirken, kimyasal açıdan kullanılabilir ve güvenilir bir yöntem olmasını sağlar. Ayrıca hesaplanması gereken

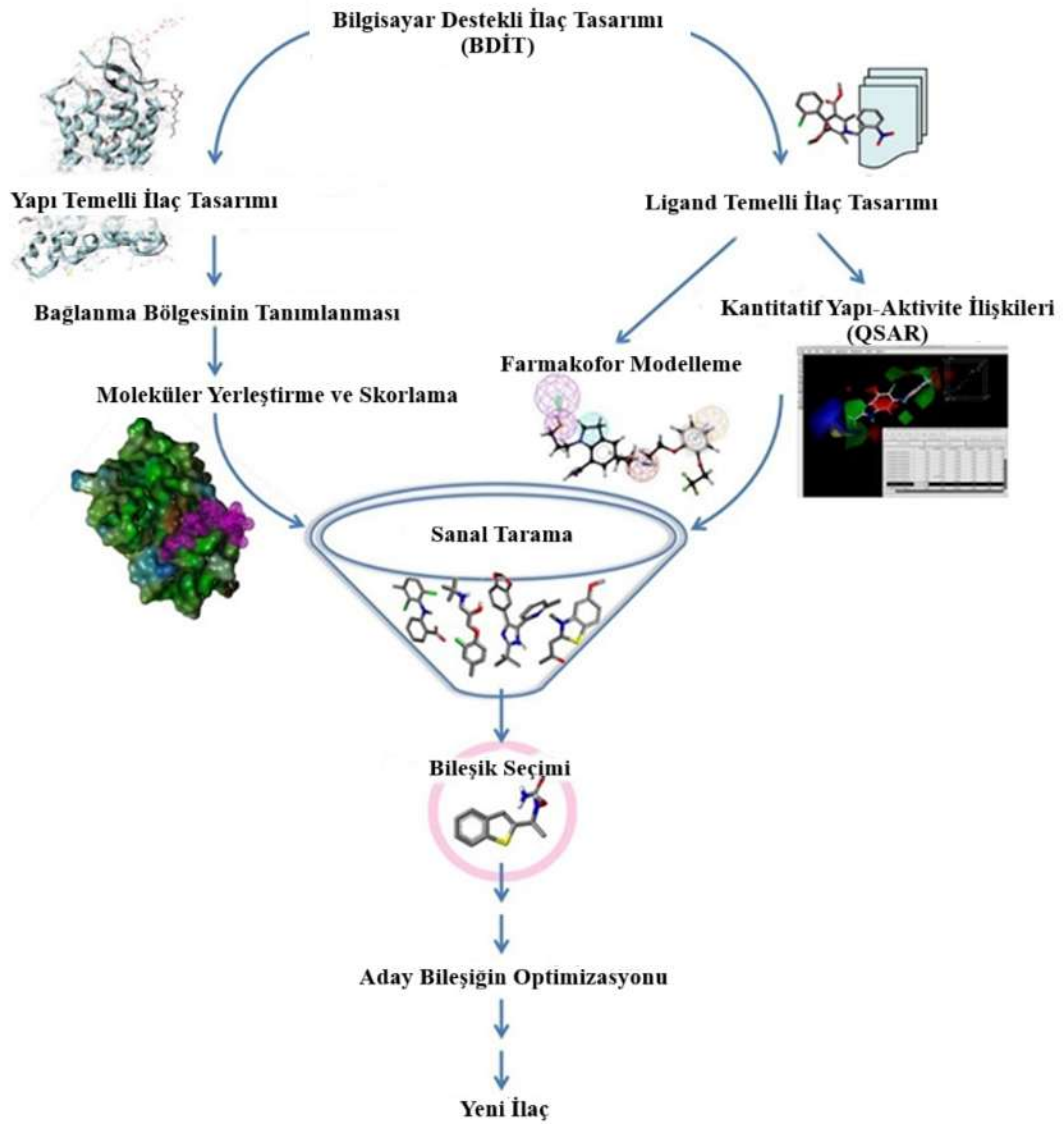
parametrelerin yerine deneysel verilerin kullanılması ile zaman konusunda avantaj sağlar (Mesci, 2020). AM1 (Austin Model 1), PM3 (Parametric Model 3), PM5 (Parametric Model 5), CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap), MNDO (Modified Neglect of Differential Overlap) vb. gibi yarı deneysel yöntemler GAUSSIAN, HYPERCHEM, MOPAC, AMPAC, Q-CHEM gibi paket programlar ile uygulanabilmektedir (Memik, 2018).

2.2.3. Moleküler dinamik

Moleküler dinamik (MD), atom ve moleküllerin fiziksel hareketlerinin ve davranışlarının belirlenmesinde uygulanan simülasyon yöntemlerinden biridir. Mikroskobik sistemlerin zamana bağlı davranışlarını klasik mekaniğe dayanan ilkelerle inceleyerek, sistemlerin mikroskobik ve makroskobik etkileşimleri arasında bir köprü görevi görmektedir (Tiftikçi, 2008). Belirlenen sabit bir süre boyunca etkileşime giren parçacıklardan oluşan sistemin enerjisi, molekül içi ve moleküller arası etkileşimleri ifade eden kuvvet alanları ve potansiyel enerji fonksiyonları ile belirlenir. Etkileşim sürecinde çok parçalı sistemlerin zamana bağlı davranışlarının numerik çözümlemesi Newton hareket yasaları ile belirlenir. MD simülasyonları ile proteinler, hücre membranları, nükleik asitler ve DNA gibi biyolojik sistemler ile makromoleküllerin yapısal davranışlarına dair öngörüler sunar (Bıçak, 2021; Eren ve Yalçın, 2020). MD simülasyonlarını gerçekleştirmek için AMBER, CHARMM, GROMACS, NAMD vb. gibi simülasyon paketleri yaygın olarak kullanılmaktadır (Savaş ve Karaca, 2021).

2.2.4. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı

Belirli reaksiyon mekanizmaları ile elde edilen sentetik ürünlerin ilaç etkin bir kimyasal olarak değerlendirilmesi, farklı disiplinlerin katkısını gerektiren karmaşık, maliyetli ve zaman alıcı bir süreçtir. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (BDİT), ilaçlar ve biyolojik hedefler arasındaki etkileşimleri tahmin etmeye ve hedeflenen biyolojik aktiviteye sahip yeni aday bileşiklerin keşfinde, zaman ve maliyet avantajı sağlamaya yönelik *in silico* bulgular ile moleküler modellemenin önemli bir alanını teşkil eder (Xu, 2006). BDİT uygulamaları yapı temelli ve ligand temelli ilaç tasarımı olmak üzere iki ana yaklaşıma dayanmaktadır. Bu yaklaşımlara ilişkin temsili bir iş akışı Şekil 2.3 ile sunulmaktadır.



Şekil 2.3. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı için temsili iş akışı (Macalino ve diğerleri, 2015)

Yapı temelli yaklaşım, protein, enzim gibi hedef bir makromolekülün üç boyutlu yapısına ilişkin verilere dayanmaktadır. X-ışını kristalografisi, nükleer manyetik rezonans (NMR), kriyo-elektron mikroskopisi (kriyo-EM), homoloji modellemesi veya MD teknikleri ile elde edilen yapısal özellikler, makromolekülün aktif bağlanma bölgesine dair bilgi edinilmesine yardımcı olur (Bajad ve diğerleri 2021; Macalino, Gosu, Hong ve Choi, 2015). Edinilen bu bilgi ile ilaç etkin potansiyeli bulunan moleküllerin veya ligandların, hedef makromoleküle bağlanacağı bölgelerin tayini ve nasıl bir etkileşim türü sergileyecekleri belirlenebilir. Öngörülen hedef-ligand etkileşimleri simüle edilerek yeni ligand türleri tanımlanabilir veya tasarlanabilir. Moleküler yerleştirme (molecular docking), yapı temelli yaklaşımlar için başvurulan bir simülasyon tekniğidir.

Ligand temelli yaklaşımda ise, hedef makromolekülün üç boyutlu yapısına dair ayrıntılı verinin eksik olduğu durumlarda ilgili hedefe karşı aktif olduğu bilinen bir ligand kümesinden alınan bilgiler kullanılır. Yapısal olarak benzer moleküllerin benzer biyolojik tepki ve etkileşim gösterme olma olasılığının yüksek olması varsayımına dayanır (Prathipati, Dixit ve Saxena, 2007). Kantitatif yapı aktivite ilişkileri (QSAR) ve farmakofor modellemesi, ligand temelli ilaç tasarımında en önemli ve yaygın olarak kullanılan araçlardır. QSAR, bir dizi ligand bileşiğin yapısal özellikleri ile sergiledikleri biyolojik aktiviteler arasındaki korelasyonu belirleyebilmek için istatistiksel bir hesaplama yöntemi sunarken, farmakofor modelleme, bir molekülün farmakolojik aktivitesi için önem arz eden temel moleküler özelliklerin mekânsal düzenlemelerinin tanımlanmasını içeren bir model sunar (Acharya, Coop, Polli ve MacKerell, 2011; Niazi ve Mariam, 2023). BDİT uygulamalarında, sözü edilen her iki yaklaşımın da birbirini destekler nitelikte bütüncü şekilde kullanılması etkin ilaç tasarımlarında önem arz etmektedir.

2.3. Kuantum Mekaniksel Kavramlar

Madde doğasını atomik ölçekte inceleyebilmek, kendine özgü matematiksel bir dil sunan kuantum mekaniğinin ilke ve kavramlarını kullanarak mümkün olmaktadır. Schrödinger eşitliği, dalga fonksiyonu kavramını enerji kavramı ile ilişkilendiren kısmi bir diferansiyel denklemdir. Bir moleküler sistemin sahip olduğu toplam enerjinin ifade edilebilmesi, sistem için Schrödinger denkleminin çözümü ile sağlanmaktadır. $\hat{H}$; sistemdeki etkileşimleri ifade eden Hamiltonyen (Hamiltonian) işlemcisi, Ψ ; sistemin kuantum durumunu ifade eden matematiksel bir fonksiyon olan dalga fonksiyonu ve E ; sistemin enerji özdeğeri olmak üzere zamandan bağımsız Schrödinger denklemi;

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2.1)$$

şeklinde ifade edilmektedir. Hamiltonyen işlemcisi ise;

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_{k=1}^M \frac{\hbar^2}{2M_k} \nabla_k^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^M \frac{e^2 Z_k}{r_{ik}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{k=1}^M \sum_{l>k}^M \frac{e^2 Z_k Z_l}{R_{kl}} \quad (2.2)$$

olarak tanımlanmaktadır. Bu eşitlikte sistemin elektron sayısı; N , çekirdek sayısı; M , elektron yükü; e , çekirdek yükü; Z ile temsil edilmektedir. İlk iki terim elektron ve çekirdek için kinetik enerji, diğer terimler ise sırasıyla, elektron-çekirdek, elektron-elektron ve çekirdek-çekirdek etkileşimlerinden kaynaklanan potansiyel enerjileri ifade eder.

Hidrojen atomu veya tek elektrona sahip hidrojen benzeri bir sistem için matematiksel çözümü mümkün olan Schrödinger denklemi, çok elektrona sahip sistemler için yapısındaki bir takım matematiksel zorluklar nedeniyle çözülememektedir. Hamiltonyen işlemcisinin hem elektronların hem de çekirdeklerin koordinatlarına bağımlı oluşu, özellikle çok parçacıklı sistemler söz konusu olduğunda matematiksel hesaplamalarda gözlenen zorlukların ana unsurlarındandır. Schrödinger denkleminin böyle sistemler için çözüm aşamasında bazı yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Max Born ve Robert Oppenheimer tarafından 1927 yılında öne sürülen bir yaklaşım ile çekirdeklerin ve elektronların hareketlerini ayrı ayrı incelemek mümkün olabilmıştır. Born-Oppenheimer yaklaşımı, çekirdeğin kütlesinin elektronun kütlesinden çok büyük olması ve elektronların çekirdeğe göre çok daha hızlı hareket ediyor olması nedeniyle, Hamiltonyen eşitliğinde çekirdekler için ifade edilen kinetik enerji teriminin ihmal edilebileceğini öne sürer (Born ve Oppenheimer, 1927). Bunun yanında çekirdek-çekirdek etkileşimlerinden kaynaklanan potansiyel enerji terimini ise, çekirdekler arası mesafenin değişmeyecek olmasına dayanarak, bir sabite değere eşit olacak şekilde kabul etmektedir. Bu durumda Hamiltonyen işlemcisi atomik birimlerde (a.b.);

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^M \frac{Z_k}{r_{ik}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.3)$$

şeklinde ifade edilebilir.

Born-Oppenheimer yaklaşımının Schrödinger denkleminin çözümüne sağladığı katkı; çekirdeklerin ve elektronların hareketlerinin iki ayrı kısım halinde incelenebilmesini sağlayarak, Hamiltonyen eşitliğini (2.3) ile tanımlanan elektronik Hamiltonyen ifadesine dönüştürmesi ve yeniden düzenlenmesini sağlamasıdır. Çözüm aşamasında sağladığı kolaylık nedeniyle temel bir yaklaşım olarak kabul edilmesine rağmen, bazı uyarılmış

moleküler sistemlerde çekirdeğin sergilediği hızlı hareketler elektronlar tarafından eşzamanlı olarak fark edilemeyebilir. Bu durumda, çekirdek ve elektronların hareketleri ayırt edilemediği için yaklaşım geçersiz hale gelebilir (Szabo ve Ostlund, 1996:43).

Çok parçacıklı sistemlerde Schrödinger denkleminin çözümlenmesinde kullanılan bir diğer yaklaşım, elektronik Hamiltonyen ifadesine odaklı olarak elektronların hareketlerinin ayrıştırılmasını ve dalga fonksiyonu yaklaşımını öngören Hartree-Fock (HF) yaklaşımıdır. Öz uyumlu alan yöntemi (SCF) olarak da bilinen HF yaklaşımı, ilk olarak Douglas Rayner Hartree tarafından 1928 yılında öne sürülmüş olup, N elektrona sahip bir sistem için toplam dalga fonksiyonun, (2.4) eşitliğinde verildiği gibi tek elektronlu dalga fonksiyonlarının çarpımı şeklinde ifade edilebileceğini öngörmektedir (Hartree, 1928; Levine, 2000:305, 426).

$$\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) = \prod_{i=1}^N \psi_i(\vec{r}_i) \quad (2.4)$$

Bu yöntemle göre, sistemdeki her bir elektronun, çekirdek ve diğer tüm elektronların bağlı olduğu küresel bir potansiyel alan içerisinde hareket ettiği düşünülür. Her bir elektron tek bir parçacık olarak düşünüldüğünde, Schrödinger denklemi sadece bu elektron ve ortalama bir potansiyel enerji için çözülür (Gören, 2009).

Bu durumda N elektrona sahip bir sistemin Hamiltonyen işlemcisi;

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^N \hat{h}_i + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.5)$$

ile ifade edilebilir. Bu eşitlikte; $\hat{h}_i$; kinetik enerji ve elektron-çekirdek etkileşim potansiyel enerjilerinin toplamını içeren tek elektron işlemcisini, ikinci terim ise elektronlar arasındaki Coulomb etkileşim potansiyel enerjisini temsil etmektedir.

Eşitlik (2.4) ile verilen tanımlama çok elektrona sahip sistem için dalga fonksiyonunun tek elektronlu dalga fonksiyonlarının çarpımı şeklinde temsil edilebileceğini öngörmektedir. Bu

durumda Hartree yaklaşımı ile sistemin dalga fonksiyonu simetrik özellik taşımaktadır. Çok elektronlu atomik sistemlerin elektron dağılımlarına dair ilkeler sunan Pauli dışarlama ilkesi, iki fermiyonun aynı anda sistem içerisinde aynı kuantum sayıları takımına sahip olamayacağını ve iki özdeş fermiyon çiftinin değiş-tokuşu sırasında toplam dalga fonksiyonunun antisimetrik özelliğe sahip olması gerektiğini vurgular. Vladimir Fock, bu ilkeyi göz önünde bulundurarak, elektronların spin durumlarını dikkate alan, sistemi iyi tanımlayan toplam dalga fonksiyonunu antisimetrik özellik taşıyacak şekilde düzenlemiştir (Fock, 1930). HF yaklaşımına göre N elektronlu bir moleküler sistemin dalga fonksiyonu Slater determinantı ile (Slater, 1930);

$$\Psi(1,2, \dots, N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \varphi_{\alpha}(1) & \varphi_{\beta}(1) & \cdots & \varphi_{\nu}(1) \\ \varphi_{\alpha}(2) & \varphi_{\beta}(2) & \cdots & \varphi_{\nu}(2) \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ \varphi_{\alpha}(N) & \varphi_{\beta}(N) & \cdots & \varphi_{\nu}(N) \end{vmatrix} \quad (2.6)$$

şeklinde ele alınır. Slater determinantında dalga fonksiyonun temsili uzaysal ve spin fonksiyonlarının çarpımı şeklinde ifade edilen tek elektronlu φ_i spin orbitalleridir. Elektronun elektronik durumunu belirleyen tüm kuantum sayıları takımı ($n l m m_s$), $\alpha, \beta, \dots, \nu$ sembolleri ile ifade edilir. Determinantın iki satırı ya da iki sütunu yer değiştirdiğinde antisimetri ilkesi gereği determinantın işareti değişmektedir. Ayrıca Pauli dışarlama ilkesini sağlayacak şekilde, iki satırın elemanları aynı olduğunda determinantın değeri sıfır olmaktadır (Mısıır, 2019).

HF yaklaşımı ile sistemin en kararlı halinde sahip olduğu enerji varyasyon yöntemi ile belirlenir. Varyasyon yöntemine göre sistemin enerjisi;

$$E = \frac{\int \psi^* \hat{H} \psi d\tau}{\int \psi^* \psi d\tau} \quad (2.7)$$

eşitliği ile belirlenir. Elde edilen bu enerji değeri, hiçbir zaman sistemin taban durumuna karşılık gelen enerji değerinden (E_0) küçük olamaz yani $E \geq E_0$ şartını sağlamalıdır. Bu

nedenle, taban durumuna en yakın enerjiyi elde etmek için bu eşitlik ile verilen ifadenin minimumu oluşturulmalıdır. Bunun için ise;

$$\delta \int \psi^* (\hat{H} - E) \psi d\tau = 0 \quad (2.8)$$

şeklinde tanımlanan varyasyon denklemini çözmek gerekir.

HF yaklaşımına göre, N elektrona sahip bir sistem için eşitlik (2.5) ile tanımlanan Hamiltonyen işlemcisi ve (2.6) eşitliği ile tanımlanan sistemin toplam dalga fonksiyonu ifadeleri ile varyasyon denklemi çözüldüğünde, $n=N/2$ moleküler orbital sayısını göstermek üzere sistemin enerjisi;

$$E = 2 \sum_{i=1}^n h_i + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (2.9)$$

olarak tanımlanır. Bu eşitliğin çözüm aşamasında (a.b.) ile tanımlanmış üç tür integral formu elde edilmektedir. İlk integral tanımlaması;

$$h_i = \int \varphi_i^* (1) \hat{h} \varphi_i(1) d\sigma_1 \quad (2.10)$$

ile verilen tek elektron integrali olup, elektronun kinetik ve çekirdekle etkileşim enerjisinin ortalama değerini ifade eder. İkinci integral;

$$J_{ij} = \int \int \varphi_i^* (1) \varphi_j^* (2) \left(\frac{1}{r_{12}} \right) \varphi_i(1) \varphi_j(2) d\sigma_1 d\sigma_2 \quad (2.11)$$

olup, spin durumundan bağımsız ve iki elektronun yük dağılımlarının karşılıklı etkileşimini ifade eden Coulomb integralini, üçüncü integral ise;

$$K_{ij} = \int \int \varphi_i^*(1) \varphi_j^*(2) \left(\frac{1}{r_{12}} \right) \varphi_j(1) \varphi_i(2) d\sigma_1 d\sigma_2 \quad (2.12)$$

eşitliği ile tanımlanan elektronların özdeşliği ve antisimetrik dalga fonksiyonları ile ifade edilmeleri sonucu ortaya çıkan değiş-tokuş integralidir.

HF yaklaşımında değişkenler göz önünde bulundurularak varyasyon eşitliği çözüldüğünde, $\hat{F}$; Fock işlemcisi ve ε_i ; i. orbitale karşılık gelen minimum enerji olmak üzere;

$$\hat{F} \varphi_i(1) = \varepsilon_i \varphi_i(1) \quad (2.13)$$

şeklinde tanımlanan HF denklemi elde edilir. Bir özdeğer denklemi olan HF denklemi öz uyumlu alan yöntemi ile çözülebilir ve $\hat{F}$ işlemcisi;

$$\hat{F} = \hat{h} + \sum_j (2\hat{J}_j(1) - \hat{K}_j(1)) \quad (2.14)$$

olarak tanımlanır. Bu ifadede yer alan $\hat{J}_j$ ve $\hat{K}_j$ işlemcileri sırasıyla Coulomb ve değiş-tokuş işlemcileri olarak isimlendirilir.

HF yaklaşımına odaklanan hesaplamalarda diferansiyel denklemlerin ve katlı integrallerin matematiksel olarak çözüm süreci, atomlar veya iki atomlu moleküler sistemler için kısmen mümkün olsa da diğer çok parçacıklı moleküler sistemler için hala bazı yaklaşımlara ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Fischer, 1977:308; Kobus, Laaksonen ve Sundholm, 1996). Ayrıca HF yaklaşımı, N elektrona sahip sistemde herhangi bir elektronun kendisi dışında yer alan N-1 tane elektrondan kaynaklanan ortalama bir potansiyel içinde hareket ettiği kabulü ile bir etkileşim potansiyel enerjisi sunar. Bu durumda ise elektronun anlık konumu dikkate alınır ve diğer komşu elektronların varlığından etkilenmemesi kabulü vardır. Ancak yüklü parçacıkların etkileşimleri göz önünde bulundurulduğunda, elektronlar birbirine itici bir kuvvet uygulamakta ve böylece bir elektronun diğer elektronlara yakın olduğu konumlarda bulunma olasılıkları daha düşük olmaktadır (Kızak, 2020; Tekpetek, 2014). Slater

determinantı ile belirlenen HF dalga fonksiyonları antisimetrik özelliği nedeniyle elektron etkileşimlerini kısmen dikkate alsa da anlık elektron-elektron etkileşimlerini göz ardı etmektedir. Bu etkileşimlerde korelasyon etkilerinin dikkate alınmaması ile sistemin rölativistik olmayan gerçek toplam enerjisi ile HF enerjisi arasında bir fark ortaya çıkmaktadır.

2.4. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi

Yoğunluk fonksiyonel teorisi (YFT), özellikle çok parçacıklı sistemlerin davranışlarını anlamak ve tahmin etmek için, elektronik yapılarını kuantum mekaniğine dayanan bir hesaplama yöntemi ile inceleyen etkili yaklaşımlardan biridir. HF yaklaşımı ile çok elektronlu dalga fonksiyonlarını tek elektronlu dalga fonksiyonları ile temsil etme noktasında benzer bir bakış açısı sunmasına rağmen, sistemin sahip olduğu toplam enerjinin ve ilişkin özelliklerinin belirlenmesinde farklılık göstermektedir. HF yaklaşımında elektron korelasyon etkisinden kaynaklanan gerçek enerji değerini elde etmede yaşanan soruna öngörüler ile alternatif bir yaklaşım getirmektedir. YFT'nin temelinde incelenen sistem adına $\rho(\mathbf{r})$ ile ifade edilen elektron yoğunluğu kavramını ve bu kavrama bağlı bazı fonksiyonelleri hesaplama sürecine dahil etmesi yatmaktadır.

Elektron yoğunluğu kavramının sistemlerin enerji hesaplamalarında yer almasının gelişim süreci, 1927 yılında birbirlerinden bağımsız olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarla Llewellyn Thomas ve Enrico Fermi ile başlamıştır (Fermi, 1927; Thomas, 1927). Ardından 1930 yılında Paul Adrien Maurice Dirac, Thomas-Fermi modelinde ihmal edilen değiş-tokuş enerji terimi için yerel yaklaşımı formüle ederek, enerji fonksiyonelinin ifade edilmesine önemli bir katkı sağlamıştır (Dirac, 1930). 1964 yılında, bir sistemin temel durum enerjisinin ve diğer özelliklerinin elektron yoğunluğu kavramı ile temsil edilmesi ve YFT'nin formüle edilmesi Pierre Hohenberg ve Walter Kohn tarafından gerçekleştirilmiştir (Hohenberg ve Kohn, 1964). W. Kohn ve Lu Jeu Sham ise 1965 yılında dalga fonksiyonu ve elektron yoğunluğu kavramlarını ilişkilendirerek, varyasyonel bir yaklaşımla sistemin elektronik enerji ifadesini, değiş-tokuş korelasyon enerji terimini de yoğunluğun bir fonksiyoneli olarak tanımlayarak ifade etmişlerdir (Kohn ve Sham, 1965).

Bir moleküler sistemin toplam elektronik enerjisi elektron yoğunluğunun bir fonksiyonu olarak;

$$E = E_T + E_V + E_J + E_{XC} \quad (2.15)$$

şeklinde tanımlanmaktadır. Eşitlikte verilen simgesel gösterimler,

E_T ; elektronların hareketlerinden kaynaklanan kinetik enerjiyi,

E_V ; çekirdek-elektron çekim ve çekirdek çiftleri arasındaki itme potansiyel enerjiyi,

E_J ; elektron yoğunluğunun karşılıklı Coulomb etkileşimi olarak bilinen elektron-elektron itme terimini,

E_{XC} ; elektronlar arası etkileşimleri içeren değiş-tokuş (E_X) ve korelasyon (E_C) terimlerinin toplamını

temsil etmektedir.

N elektrona sahip bir sistem için $\rho(\mathbf{r})$ yük yoğunluğu $\psi_i(\mathbf{r})$ ile temsil edilen Kohn-Sham (KS) orbitalleri cinsinden;

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\psi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (2.16)$$

şeklinde ifade edilir. KS orbitalleri;

$$\hat{H}_{KS}\psi_i(\mathbf{r}) = \epsilon_i\psi_i(\mathbf{r}) \quad (2.17)$$

$$\left(-\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla^2 + V_{KS}(\mathbf{r}) \right) \psi_i(\mathbf{r}) = \epsilon_i\psi_i(\mathbf{r}) \quad (2.18)$$

eşitlikleri ile verilen Schrödinger eşitliğinin çözümünü sağlamaktadır (Akçay, 2014).

Bu eşitliklerde $V_{KS}(\mathbf{r})$ ile tanımlanan Kohn-Sham potansiyeli; çekirdeksel konfigürasyon tarafından elektronların üzerine etki eden dış potansiyel; $V_{dış}(\mathbf{r})$ ile,

$$V_H(\mathbf{r}) = e^2 \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' \quad (2.19)$$

eşitliği ile tanımlanan ve Hartree potansiyeli olarak bilinen; $V_H(\mathbf{r})$, ve

$$V_{XC}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{XC}(\mathbf{r})}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (2.20)$$

eşitliği ile tanımlanan değiş-tokuş enerjisinin fonksiyonel türevi olarak tanımlanan değiş-tokuş potansiyeli; $V_{XC}(\mathbf{r})$ terimlerinin toplamından oluşmaktadır. Bu durumda KS Hamiltonyen işlemcisi;

$$\hat{H}_{KS} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla^2 + V_H(\mathbf{r}) + V_{XC}(\mathbf{r}) + V_{dış}(\mathbf{r}) \quad (2.21)$$

şeklinde ve KS denklemi kapalı formda;

$$(\hat{H}_{KS} - \epsilon_i) \psi_i(\mathbf{r}) = 0 \quad (2.22)$$

eşitliği ile ifade edilir.

Taban durum enerjisi ise elektron yoğunluğunun bir fonksiyoneli olarak;

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho(\mathbf{r})] + E_H[\rho(\mathbf{r})] + E_{XC}[\rho(\mathbf{r})] + \int d\mathbf{r} V_{dış}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) \quad (2.23)$$

şeklinde düzenlenebilir. Bu ifadede, ilk terim etkileşmeyen elektronların kinetik enerjisini, ikinci terim Hartree enerjisini ve üçüncü terim ise değiş-tokuş korelasyon enerjisini ifade etmektedir.

KS denklemlerinin çözüm süreci; $V_{XC}(\mathbf{r})$ teriminin hesaplanabilmesi ve $E_{XC}[\rho(\mathbf{r})]$ enerji teriminin tam olarak tanımlanması ile mümkün olmaktadır. Bu süreç oldukça karmaşık olmasına rağmen bazı yaklaşık fonksiyoneller kullanılarak sistem için çözüme ulaşılabılır. $E_{XC}[\rho(\mathbf{r})]$ enerjisi için fonksiyonel tanımına olan en basit ve iyi yaklaşım; homojen elektron gazının bilinen değiş-tokuş korelasyon enerjisini temel alan Yerel Yoğunluk Yaklaşımı (YYY) olup ilk kez Kohn ve Sham tarafından önerilmiştir (Kohn ve Sham, 1965). YYY; sistemin herhangi bir noktasındaki değiş-tokuş korelasyon enerjisinin, homojen bir elektron

gazı içindeki gibi her noktada aynı olduğunu kabul eder ve elektron yoğunluğuna bağlı olarak fonksiyonel;

$$E_{XC}^{YYY}[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) \epsilon_{XC}[\rho(\mathbf{r})] d(\mathbf{r}) \quad (2.24)$$

şeklinde ifade edilir. Burada $\epsilon_{XC}\rho(r)$ terimi, ρ yoğunluklu homojen elektron gazı için parçacık başına düşen değiş-tokuş korelasyon enerjisini temsil eder.

Elektron yoğunluğunun homojen olduğu sistemlerde YYY fonksiyoneli başarılyken, yörüngeleri elektronlarca tamamen dolu olmayan sistemler için Yerel Spin Yoğunluğu Yaklaşımı (YSYY) daha başarılıdır. YSYY, Ulf von Barth ve Lars Hedin tarafından homojen elektron gazındaki spin polarizasyon durumu temel alınarak, ortaya atılan bir yaklaşım olup, α ve β spinli elektronlara ψ_{α}^{KS} ve ψ_{β}^{KS} şeklinde farklı KS orbitalleri atayarak,

$$E_X^{YSYY} = -\frac{4}{3} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int [\rho_{\alpha}(\mathbf{r})^{4/3} + \rho_{\beta}(\mathbf{r})^{4/3}] dV \quad (2.25)$$

$$E_C^{YSYY} = \int (\rho_{\alpha} + \rho_{\beta}) \epsilon_k[\rho_{\alpha}, \rho_{\beta}] dV \quad (2.26)$$

eşitlikleri ile çözüm sunar (Von Barth ve Hedin, 1972).

Değiş-tokuş ve korelasyon enerjisinin belirsizliğinde kullanılan bir diğer yaklaşım ise; Genelleştirilmiş Gradyent Yaklaşımı (GGY)'dır. GGY'da homojen olmayan elektron gazı dikkate alınmakta olup, değiş-tokuş enerjisinin yerelleşmemiş elektron yoğunluğu ve onun gradyenti olarak ifade edilen değiş-tokuş korelasyon enerji fonksiyoneli ile;

$$E_{XC}^{GGY}[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) \epsilon_{XC}^{GGY}[\rho(\mathbf{r}), \nabla \rho(\mathbf{r})] d(\mathbf{r}) \quad (2.27)$$

olarak tanımlanmaktadır (Yavuz, 2018).

HF yönteminde hesaplama sürecine net şekilde dahil edilemeyen değiş-tokuş korelasyon enerji terimi için sunulan bu yaklaşımlar, YFT'yi sistemlerin yapısal özelliklerinin tayininde daha hassas sonuçlar veren bir yöntem olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır. Buna

rağmen, sistemin toplam enerjisi hesaplanırken önemli terimlerinden biri olan kinetik enerji ifadesi için HF yönteminin başarısı göz ardı edilememektedir. Bu nedenle toplam elektronik enerjinin formülasyonunda, her iki yöntemin de öngörülerini içeren hibrit ya da karma fonksiyoneller üretilmiştir. Bu fonksiyoneller ile yapılan hesaplamalar; toplam enerji, bağ uzunlukları, bağ açıları ve iyonlaşma enerjileri gibi sistemin birçok yapısal özelliklerini tayin etmede oldukça iyi sonuçlar vermektedir. Bir hibrit fonksiyoneli;

$$E_{XC}^{Hibrit} = c_{HF}E_X^{HF} + c_{YFT}E_{XC}^{YFT} \quad (2.28)$$

şeklinde ifade edilir. Bu eşitlikte ilk terim HF tipi değiş-tokuş fonksiyoneli, ikinci terim YFT tipi değiş-tokuş korelasyon fonksiyoneli temsil etmekte olup ve c'ler ise birer sabittir. B3LYP, B3P86, P3PW91, HSE, PBE0, M06 vb. hesaplamalarda tercih edilen diğer hibrit fonksiyonelleridir.

2.5. B3LYP Hibrit Fonksiyoneli

Axel D. Becke ile Chengteh Lee, Weitao Yang ve Robert G. Parr'ın gerçekleştirdikleri çalışmalara istinaden B3LYP kısaltması ile verilen fonksiyonel, hesaplamalarda oldukça sık tercih edilen ve iyi sonuçlar veren hibrit fonksiyonellerinden biridir. Becke'nin üç parametrelili değiş-tokuş ve Lee, Yang ve Parr'ın korelasyon fonksiyonel yaklaşımları ile şekillenen B3LYP hibrit fonksiyoneli (Becke, 1993; Lee, Yang ve Parr, 1988);

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x)E_x^{YSYY} + a_0E_x^{HF} + a_xE_x^{B88} + (1 - a_c)E_c^{VMN} + a_cE_c^{LYP} \quad (2.29)$$

şeklinde ifade edilir. Bu eşitlikte;

E_x^{YSYY} , gradyent düzeltmesi içermeyen değiş-tokuş enerji fonksiyoneli,

E_x^{HF} , KS orbitallerine dayanan HF değiş-tokuş enerji fonksiyoneli,

E_x^{B88} , gradyent düzeltmeli Becke88 değiş-tokuş enerji fonksiyoneli,

E_c^{VMN} , gradyent düzeltmeli Vosko, Wilk ve Nusair korelasyon fonksiyoneli,

E_c^{LYP} , gradyent düzeltmeli Lee, Yang ve Parr korelasyon fonksiyoneli

temsil etmektedir. a_0 , a_x ve a_c terimleri ise moleküler atomizasyon enerjileri için en yakın değerleri verecek şekilde ayarlanabilen parametrelerdir.

2.6. Baz Setleri

Baz seti ya da temel set kavramı atomik orbitallerin matematiksel olarak temsilini ifade etmektedir. Çok parçacıklı sistemlerin yapısal özelliklerinin aydınlatılmasında seçilen yaklaşım yönteminin türü kadar baz seti seçimi de önem arz etmektedir. Hesaplamaların doğruluğu ve güvenilirliği incelenen sistemi iyi tanımlayan atomik orbitallerden oluşan doğru fonksiyon setinin belirlenmesi ile mümkündür.

Moleküler orbitallerin tek elektronlu atomik orbitallerin lineer kombinasyonu ile temsil edilebilir öngörüsünü sunan LCAO (Linear combination of atomic orbitals) yaklaşımına göre; ψ_i moleküler orbitalleri, χ_p tek elektronlu atomik baz fonksiyonları cinsinden;

$$\psi_i = \sum_p^M C_{pi} \chi_p \quad (2.30)$$

şeklinde tanımlanmaktadır. Bu ifadede yer alan; C_{pi} ; lineer toplam katsayısını, M; atomik baz fonksiyonlarının sayısını göstermektedir.

Moleküler sistemler için gerçekleştirilen hesaplamalı yaklaşımlar çok merkezli moleküler integraller içerir. Bu moleküler integrallerin çözüm sürecinde ise yaygın olarak kullanılan baz setleri;

$$\chi_{\xi,n,l,m}(r, \theta, \phi) = N Y_{l,m}(\theta, \phi) r^{n-1} e^{-\xi r} \quad (2.31)$$

eşitliği ile tanımlanan Slater tip (STO) ve

$$\chi_{\xi,n,l,m}(r, \theta, \phi) = N Y_{l,m}(\theta, \phi) r^{2n-2-l} e^{-\xi r^2} \quad (2.32)$$

eşitliği ile tanımlanan Gaussian tip (GTO) orbitallerdir. Verilen ifadelerde N; normalizasyon katsayısını, $Y_{l,m}(\theta, \phi)$; küresel harmonikleri, ξ ; perdeleme sabitini, n, l, m ; kuantum sayıları takımını temsil etmektedir.

Atomik ve küçük moleküler sistemler için gerçekleştirilen hesaplamalarda STO'lar oldukça tatmin edici sonuçlar verirken, sistemin boyutları büyüdükçe çözümlenmesi gereken integrallerin sayısı da artmakta ve hesaplama süresi uzamaktadır. GTO'lar ise, çekirdeğe yakın ve uzak mesafeler gibi bazı sınır durumlarında karşılaşılan matematiksel zorluklar dışında, STO'lara göre daha kolay ve hızlı bir şekilde sonuca ulaştırmaktadır. Her iki baz setinin avantaj sağlayan yönleri göz önünde bulundurularak, hesaplamalarda STO'lar kadar iyi ve GTO'lar kadar kolay ve hızlı sonuç veren baz setlerinin belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ihtiyaç, GTO'ların doğrusal bileşimleri kullanılarak STO'lara yakın fonksiyonlar elde ederek doğru sonuçları hızlı ve daha kolay sunacak baz setlerinin geliştirilmesini sağlamıştır.

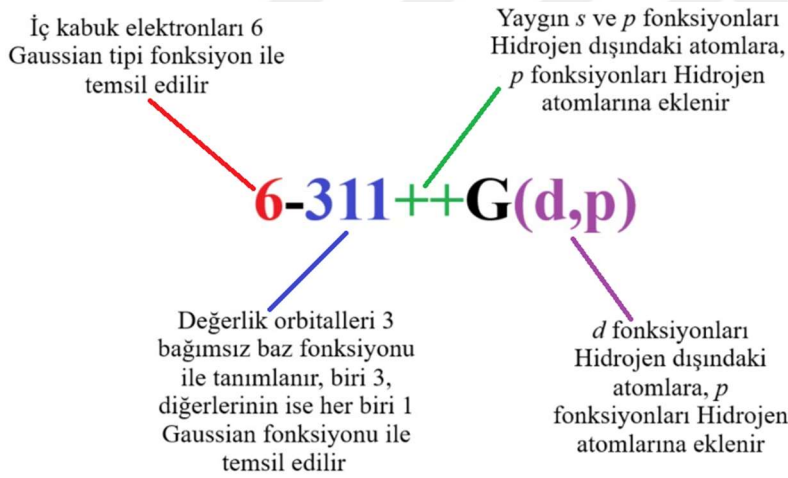
Geliştirilen baz setleri içinde en basit forma sahip olan ve genel yapısı STO-nG şeklinde ifade edilen minimal baz setleridir. Bir atomun iç kabuk ve değerlik kabuğundaki elektronların hepsini bulundurabilecek, küresel simetriyi sağlayabilecek her tip orbital için birer tane olmak üzere en az sayıda baz fonksiyonu içerirler. Temsilinde yer alan n değeri STO'ya yaklaşmak için kullanılan GTO sayısını ifade eder. Basit yapılu küçük moleküller için kullanışlı olup, STO-3G ve STO-6G en sık kullanılan minimal baz setleridir (Davidson ve Feller, 1986).

Genel formu; k -nlG ya da k -nlmG temsilleri ile sembolize edilen bölünmüş değerlik (split valance) baz setleri ile moleküler orbitaller için daha esnek bir yapı tanımlaması sağlanabilir. İç kabuk ile değerlik orbitalleri ayrı ayrı dikkate alınır. k sembolü; iç kabuk orbitallerinin kaç GTO'nun doğrusal bileşiminden oluştuğunu, nl ve nlm sembolleri ise; ikili ya da üçlü yarıma olmak üzere değerlik orbitallerinin kaç ilkel GTO fonksiyonla temsil edildiğini göstermektedir (Soyak, 2019). Örneğin; 6-31G bölünmüş baz seti; iç kabuk orbitallerinin 6 GTO, değerlik orbitallerinin ise iç kısmının 3 GTO, dış kısmının 1 GTO ile temsil edilmesiyle şekillenmiştir. 3-21G, 4-31G, 6-31G ve 6-311G hesaplamalarda kullanılan diğer bölünmüş değerlik baz setlerine örnek olarak verilebilir.

Bölünmüş değerlik baz setleri temsilde açısal momentum kuantum sayısı yüksek Gaussian fonksiyonları ilave edilerek oluşturulan kutuplanmış (polarized) baz setleri, bir atomdaki elektronun diğer atom ve elektronların yük dağılımından etkilenmesi ile oluşan kutuplanma etkisi dikkate alınarak şekillenmiştir. Hidrojen atomu haricinde diğerlerine d ve f (geçiş metalleri için) orbitalleri eklenir ve p orbitalleri ile karıştırılarak kutuplanma etkisi ile

orbitalin şekli değişir. 6-31G(d) ya da 6-31G*, 6-31G(d,p) ya da 6-31G** gösterimleri sık uygulanan kutuplanmış baz setlerini temsil etmektedir. 6-31G(d) baz seti; hidrojen dışındaki atomlar için *d* fonksiyonlarının, 6-31G(d,p) baz seti ise; hidrojen dışındaki atomlar için *d* fonksiyonlarının, hidrojen atomları için *p* fonksiyonlarının eklendiğini ifade etmektedir.

Bir diğer baz seti ise; özellikle elektronları çekirdekten nispeten uzakta konumlanmış, çiftlenmemiş elektronlara sahip, anyonlar ve diğer negatif yüklü sistemler, düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan uyarılmış haldeki vb. durumlarda bulunan moleküler sistemler için daha çok tercih edilen yaygın (diffuse) baz setleridir (Foresman ve Frisch, 1996: 99). Yaygın baz setleri; temsile eklenen “+” ve “++” sembolleri ile ifade edilirler. Bütün ağır atomlara yaygın fonksiyonları eklenmişse “+”, hidrojen atomlarına da eklenmiş ise “++” sembolü kullanılır. 6-31+G, 6-311+G, 6-31+G(d,p) ve 6-311G++(d,p) bu baz setlerine örnek olarak verilebilir. 6-311++G(d,p) baz setini şekillendiren her bir terimin anlamı Şekil 2.4 ile görselleştirilmiştir.



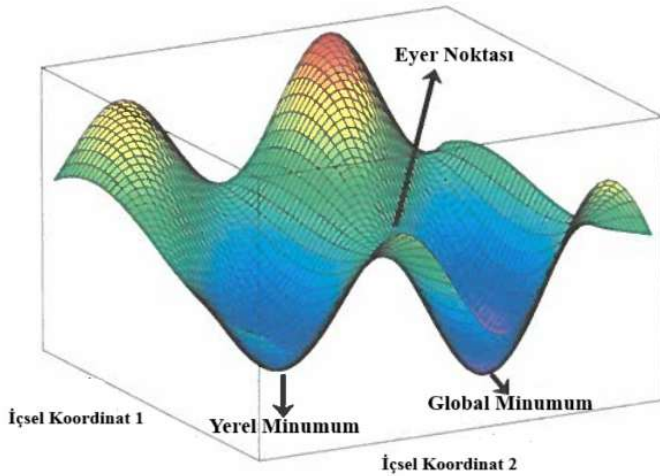
Şekil 2.4. 6-311++G(d,p) baz setinin temsili (Grauso, Teta, Esposito, Menna ve Mangoni, 2019)

2.7. Geometri Optimizasyonu

Modelleme yaklaşımlarının moleküler sistemlere uygulanma sürecinde moleküler geometrinin belirlenmesi ilk adım olarak kabul edilir. Yapısal ve diğer özelliklerin tayinine yönelik ilgili tüm hesaplamalar bir moleküler geometri formu üzerinden gerçekleştirilir. Sistemin elektronlarının dizilimi atomları, atomların dizilimi de moleküler geometriyi şekillendirir. Atomlar arası bağ uzunluğu ya da bağ açıları gibi parametrelerin değişimi,

moleküler geometrinin şeklini ve dolayısıyla sistemin sahip olduğu toplam enerji değerini değiştirir. Geometri optimizasyonu işlemi ile sistemin en düşük enerjili denge geometrisi ve beraberinde en kararlı olduğu hal belirlenir.

Moleküler enerji ile moleküler geometri arasındaki ilişki, geometrinin bir fonksiyonu olarak enerji ifadesini veren, potansiyel enerji yüzeyi (PEY) ile görselleştirilir. PEY’den yararlanılarak denge durumundaki geometrik şekillenime karşılık gelen minimum enerji bulunabilir. Geometri optimizasyonuna yönelik matematiksel hesaplamalar, gradyent optimizasyonu veya kuvvet metodu olarak bilinen yöntem ile gerçekleştirilir. Bunun için bir başlangıç geometrisi belirlenir ve bu geometriye karşılık gelen enerji değerleri hesaplanır, bu değerler PEY üzerinde bir ya da birden fazla noktaya karşılık gelir. Belirli bir bölgede en düşük enerjili durum yerel minimum, tüm PES üzerindeki en düşük enerjili nokta global minimum ve geçiş yapısına karşılık gelen nokta eyer noktası (saddle point) olarak isimlendirilir. Üç boyutlu bir PEY görseli Şekil 2.5 ile verilmektedir.



Şekil 2.5. Üç boyutlu PEY görseli (Külünk, 2018)

Enerji değerinin artış hızının minimum olduğu yönde PEY’de gidilecek yönelimi belirlemek için enerjinin gradyenti hesaplanır (Kan, 2013). Bunun için, E , sistemin başlangıç enerjisi, $x_1, x_2, \dots$ atomik koordinatlar olmak üzere;

$$\langle g | \equiv \mathbf{g} = \left(\frac{\partial E}{\partial X_1}, \frac{\partial E}{\partial X_2}, \dots \right) \quad (2.33)$$

eşitliği ile verilen gradyent vektörü hesaplanır. Hesaplanan enerji gradyentinin büyüklüğüne bağlı olarak geometri değiştirilir. Ardından,

$$\langle \mathbf{g} | = (0,0, \dots) \quad (2.34)$$

sağlayacak şekilde enerji gradyenti sıfır bulunana kadar devam edilir ve sıfır değerini veren noktalar bulunur. Bu noktalar minimum enerjili duruma karşılık gelir ve molekülün bu durumdaki geometrisi denge durum geometrisi olarak kabul edilir.

Enerjinin atomik koordinatlara göre birinci dereceden türevi yani gradyent vektörü minimum ya da eyer noktasında sıfır olurken, gradyentin negatif kuvveti vereceğinden bu noktalarda kuvvet de sıfır olacaktır. Enerjinin ikinci dereceden türevi ise kuvvet sabitlerini verir. Optimizasyon algoritmalarının çoğu kuvvet sabitlerini Hessian matrisi kullanarak hesaplar veya tahmin eder. Bu noktadaki yüzeyin eğriliği kuvvet sabitleri ile tanımlanır ve bir sonraki aşamanın belirlenmesinde yardımcı olur. Optimizasyon yakınsadığında hesaplama süreci tamamlanmış olur. Kısacası, hesaplanan geometride gradyent vektörü sıfır ve bir sonraki aşamada hesaplanan geometrik parametrelerin değerleri ile hesaplanan değerler arasındaki fark ihmal edilebilir bir değerde ise optimizasyon tamamlanmış olur (Dadakdeniz, 2007).

Moleküler modelleme için tasarlanan paket programlar, incelenecek sistemin en kararlı geometrik şekillenimini; seçilen yöntem, fonksiyonel ve baz seti gibi bazı parametrelere bağlı olarak optimizasyon işlemiyle belirler. Optimize edilmiş kararlı bir moleküler geometri, sistemin yapısal aydınlatılmasına yönelik gerçekleştirilecek olan tüm diğer hesaplamalar için ilk iş basamağı olarak önem arz etmektedir.

2.8. Moleküler Dipol Moment

Aralarındaki $\mathbf{r}$ kadar uzaklık bulunan $+q$ ve $-q$ yükün oluşturduğu sistem elektriksel dipol moment olarak tanımlanır. Vektörel bir büyüklük olan $\boldsymbol{\mu}$ dipol moment;

$$\boldsymbol{\mu} = q\mathbf{r} \quad (2.35)$$

olarak ifade edilir ve yönü $-q$ 'dan $+q$ 'ya doğrudur. Birimi Debye (D) olarak tanımlanmıştır.

Dipol moment, moleküler bir sistemde pozitif ve negatif yüklerin ayrılması ile şekillenir ve kimyasal bir bağda yer alan atomlar arasındaki elektronegatiflik farklılıklarından kaynaklanır. Farklı elektronegatifliklere sahip iki atom bir bağ oluşturduğunda, daha elektronegatif atom elektron yoğunluğunu kendine doğru çeker, kendi tarafında kısmi negatif yük (-) oluşturur ve diğer atomun tarafında ise kısmi pozitif yük (+) bırakır. Bir dipol momentinin varlığı moleküler polariteyi gösterir. Polar bir bağ, bir elektriksel alanla temas ettirilirse, bağ belli bir ölçüde bir döndürme kuvvetinin etkisi altında kalır. Polarlığı yüksek olan bağa, polarlığı az olana göre daha çok kuvvet etki eder.

Moleküler bir sistem için dipol moment; moleküldeki bağ dipol momentlerinin vektörel toplamı ile;

$$\mu = \sum_i q_i \mathbf{r}_i \quad (2.36)$$

şeklinde tanımlanır (Veit, Wilkins, Yang, Distasio ve Ceriotti, 2020). Moleküler sistemi oluşturan çekirdek ve elektronlar dipol momentin oluşumuna katkı sağlar ve dipol moment bir bütün olarak molekülün polarlığının bir ölçüsünü sunar.

2.9. Moleküler Elektrostatik Potansiyel

Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası, moleküler sistemlerin elektron yoğunluğu dağılımını görselleştirerek sunan bir araçtır. Bir moleküler sistem için elektrostatik potansiyel; $V(\mathbf{r})$ ifadesi; $\mathbf{R}_A$; çekirdeğin konumunu, Z_A ; çekirdek yükünü ve $\rho(\mathbf{r}')$ elektronik yoğunluk fonksiyonunu temsil etmek üzere,

$$V(\mathbf{r}) = \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' \quad (2.37)$$

şeklinde tanımlanmakta olup, ilk terim çekirdeklerden, ikinci terim ise elektronlardan potansiyel ifadesine olan katkırı ifade etmektedir (Politzer ve Truhlar, 2013: 8)

MEP haritalarında; moleküler sistemin yüzeyindeki yerel yük yoğunlukları elektrostatik potansiyele göre farklı renk kodları ile görselleştirilir. Bu süreçte, hayali bir pozitif test yükünün molekül etrafında hareket ettiği ve moleküldeki atomlar üzerine dağılmış olan yüklerin bu nokta yüküne olan elektrostatik etkileşimi temel alınmaktadır. Elektron yoğunluğunun az olduğu bölgeler mavi, elektron yoğunluğunun fazla olduğu bölgeler ise kırmızı ve sarı renk ile temsil edilir. Yeşil renk kodu ise nötr olan bölgeleri tanımlamaktadır.

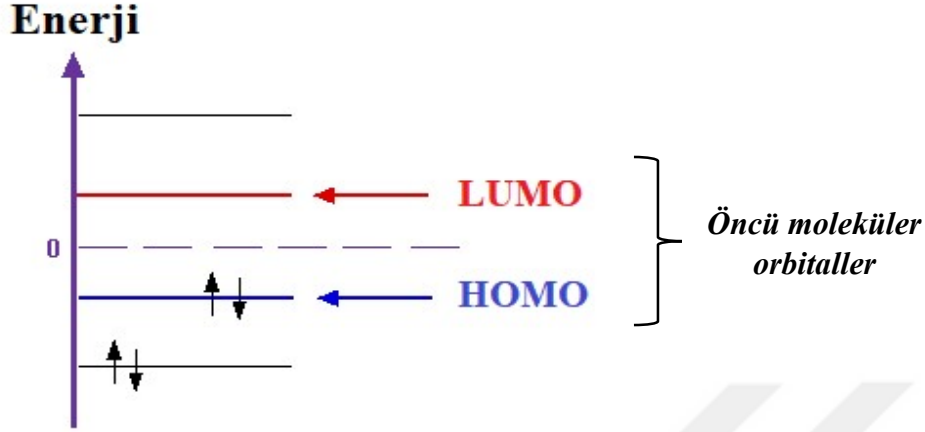
MEP analizi, yük dağılımlarının üç boyutlu görselini sağlamak, moleküler sistemin elektrofilik ve nükleofilik ataklara yatkın bölgelerini ve molekül içi hidrojen bağ oluşumu gibi bir takım etkileşim türlerini belirlemek adına öngörülerde bulunmak adına kullanılır (Chidangil ve Mishra, 1997). Ayrıca moleküler yerleştirme simülasyonlarında ligand-hedef protein arasındaki elektrostatik etkileşimler için muhtemel aktif bölgeleri tahmin etme süreçlerine de katkı sağlar.

2.10. Öncü Moleküler Orbitaller

Bir moleküler sistemin diğer türler ile etkileşime girme şekli öncü ya da sınır orbitalleri olarak adlandırılan moleküler orbitaller ile tahmin edilebilir. HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) kısaltması elektronlar tarafından işgal edilmiş en yüksek enerjili, LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) kısaltması ise elektronlar tarafından işgal edilmemiş en düşük enerjili moleküler orbitali temsil etmek üzere kullanılır (Şekil 2.6).

HOMO'lar sistemin elektron bağışlama yeteneği, LUMO'lar ise elektron kabul etme yeteneği ile ilişkilendirilir. Bir molekülün başka bir moleküler sistem ile olan etkileşiminde; HOMO'su diğer molekülün LUMO'su, ya da LUMO'su diğer molekülün HOMO'su ile etkileşim içinde olabilir. Bu etkileşimlerde öncü moleküler orbitallerin molekül içindeki bölgesel dağılım yoğunlukları ve sahip oldukları enerji değerleri olası etkileşimlerin yerelliğini belirler. ΔE ile sembolize edilen band boşluğu ya da HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki fark ($E_{LUMO} - E_{HOMO}$), sistemin kararlılığını ya da reaktifliğini değerlendirmek için incelenen parametrelerden biridir. Dar bir band boşluğu ya da küçük bir ΔE değeri, moleküler sistemin daha kutuplanabilir, daha reaktif veya reaksiyonlara girmeye daha eğilimli, daha yumuşak bir moleküler yapı ve düşük bir kinetik kararlılık gibi özellikler

ile karakterize edilmesini sağlar (Govindarajan ve Karabacak, 2012; Lefi, Kazachenko, Raja, Issaoui ve Kazachenko, 2023).



Şekil 2.6. Öncü moleküler orbitallerin temsili gösterimi

Moleküler sistemlerin genel reaktivite davranışlarını kuramsal olarak belirlemeye yardımcı olan bazı parametrelerin hesaplanmasında, öncü moleküler orbitallerin sahip olduğu enerji değerleri bir başlangıç noktası olarak değerlendirilir. Bu parametrelerden olan, bir molekülden bir elektronu uzaklaştırmak için gerekli olan minimum enerji olarak tanımlanan iyonlaşma enerjisi (I) ve moleküle bir elektron eklendiği zaman değişen enerji miktarı olarak tanımlanan elektron ilgisi (A) tanımlayıcıları iyi bir yaklaşıklıkla;

$$I \approx -E_{HOMO} \quad \text{ve} \quad A \approx -E_{LUMO} \quad (2.38)$$

olarak ifade edilebilir. Bir atomun kimyasal bir bağın parçası olduğunda elektronları çekebilme eğiliminin bir ölçüsü olarak tanımlanan elektronegativite parametresi (χ) Mulliken tarafından (Mulliken, 1934);

$$\chi = \frac{I + A}{2} \quad (2.39)$$

şeklinde tanımlanmaktadır.

Bir molekülün elektron yük yoğunluğunun transferinin engellenmesinin bir ölçütü olarak kabul edilen kimyasal sertlik (η) ve yumuşaklık (S) tanımlayıcıları (Pearson 2005; Yang ve Parr, 1985);

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad \text{ve} \quad S = \frac{1}{\eta} \quad (2.40)$$

eşitlikleri ile hesaplanabilir. Bir kimyasal türün bir elektrofil veya bir elektron alıcısı olarak hareket etme eğilimi elektrofilité indeksi (ω); (Parr, Szentpály ve Liu, 1999) ve;

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (2.41)$$

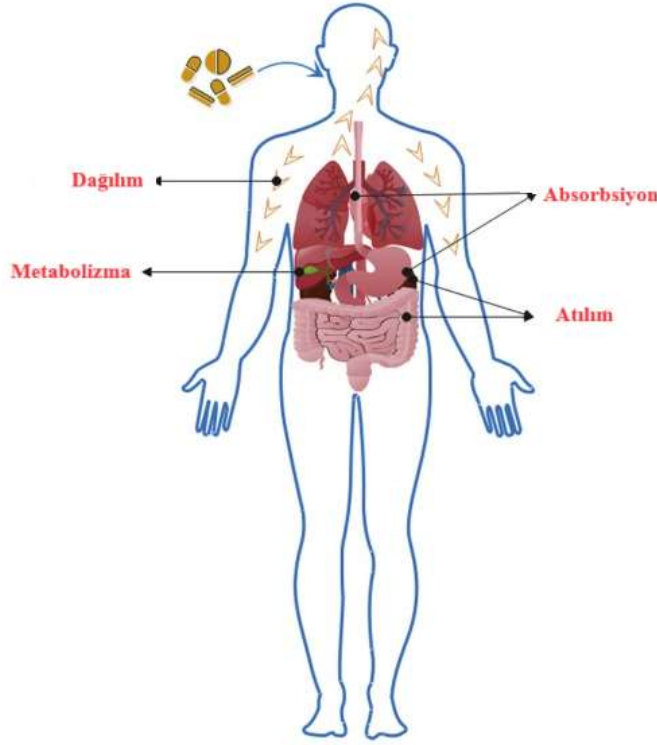
ile niceliksel olarak ifade edilebilir. Bu eşitlikte μ niceliği kimyasal potansiyel olmak üzere $\mu = -\chi$ şeklinde tanımlanmaktadır.

2.11. Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Atılım ve Toksikite Parametreleri

ADME, Torsten Teorell ve Eino Nelson'ın öncülüğünde farmakolojinin bir alt dalı olan ve ilaçların canlı organizmalardaki etki mekanizması ile ilgilenen farmakokinetik alanı için önem arz eden terimlerin dört harfli bir kısaltmasını ifade eder (Nelson, 1961; Teorell, 1937). İlerleyen süreçlerde Absorpsiyon (Absorption), Dağılım (Distribution), Metabolizma (Metabolism) ve Atılım (Excretion) terimlerinin yanında Toksikite (Toxicity) tanımının da eklenmesi ile ADME/T; literatürde yaygın olarak kullanılan standart bir terim haline gelmiştir (Doogue ve Polasek, 2013).

Absorpsiyon ya da emilim, farmakokinetiğin ilk aşaması olup, bir ilacın vücuda alındığı andan itibaren emilimini ve ardından kan dolaşımına geçiş sürecini ifade eder. Dağılım; ilacın kan dolaşımına dahil olduktan sonra etki edeceği hedef dokulara taşınma süreci olarak tanımlanabilir. Metabolizma; ilacın karaciğer ya da diğer dokular tarafından metabolize edilerek, aktif bileşenlerine dönüştürüldüğü ve parçalandığı aşamayı tanımlar. Atılım ise; ilacın ya da bileşenlerinin vücuttan uzaklaştırıldığı ve terapötik etkinin sonlandırılmasını ifade etmektedir. ADME parametrelerinin insan vücudu üzerindeki etki aşamalarının

şematik gösterimi Şekil 2.7 ile verilmektedir. Toksisite parametresi ise; bir kimyasal bileşenin ya da ilacın canlı organizma üzerinde meydana getireceği olumsuz etkileri ifade etmektedir.



Şekil 2.7. ADME farmakokinetik parametrelerinin temsili gösterimi (Chandrasekaran, 2018: 732)

İlaç keşfi ve geliştirme, hedef hastalığın seçimi, seçilen hedef için etkin yoldaki proteinin ve enzimin seçimi, öncü keşif ve optimizasyon, klinik fazların deneme ve değerlendirme vb. gibi aşamaları içeren karmaşık ve maliyeti yüksek bir süreçtir. Bir ilaç adayı bileşiğin öncelikle terapötik hedefe karşı güçlü bir biyolojik aktivite sergilemesi, farmakokinetik parametreleri sağlaması ve en azından elimine edilebilecek seviyede düşük toksisiteye sahip olması beklenir. Etkinlik ve güvenli kullanım eksikliği, aday bileşiklerin başarısızlığına yol açan nedenler arasındadır, dolayısıyla kimyasalların ADME/T özelliklerinin değerlendirilmesi, ilaç keşfi ve geliştirmenin her aşamasında hayati öneme sahiptir (Guan ve diğerleri, 2019). Ancak, çok sayıda aday bileşik söz konusu olduğunda, ADME/T özelliklerin tayininde başvurulana mevcut deneysel prosedürlerin uygulanması pratik bir yol sağlamamaktadır. Bu durum, ilaç keşfinde *in siliko* ADME/T tahmini sunan modellemeleri tercih edilen bir yöntem haline getirmiştir (Wang ve diğerleri, 2015).

Günümüzde ilaç adayı bileşiklerin, ADME farmakokinetik ve toksisite özelliklerinin yanında bazı fizikokimyasal, ilaç benzerliği ve tıbbi kimya alanına ilişkin önemli parametrelerini tahmin etmek için geliştirilen web tabanlı programlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu programlara SwissADME, PreADMEt, ADMETlab, pkCSM, Toxtree vb. web araçları örnek olarak verilebilir.

2.12. Fizikokimyasal, İlaç Benzerliği ve Tıbbi Kimya Parametreleri

İlaçlar biyolojik davranışlarının bağlı olduğu bir dizi fizikokimyasal özelliğe sahiptirler. Bir ilaç adayı bileşiğin fizikokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesinin, ilaç keşif ve geliştirme süreçlerinin erken aşamalarında ADME farmakokinetik özelliklerinin yorumlanması üzerinde bir etkisi olduğu bilinmektedir (Chandrasekaran ve diğerleri, 2018: 733). Boyut, lipofilisite, polarite, çözünürlük, esneklik, doygunluk ve geçirgenlik gibi bir takım fizikokimyasal tanımlayıcılar *in siliko* hesaplama araçları ile değerlendirilebilir.

Etkili bir ilaç molekülünün, canlı organizma içinde anatomik veya hücre içi hedeflere nüfuz edebilmesi ve beklenen terapötik etkiyi yaratabilmesi için vücut sıvısında çözünmesi önem arz etmektedir. Lipofilisite ya da lipofiliklik parametresi, bir bileşiğin yağlarda, lipidlerde ve heksan veya toluen gibi polar olmayan çözücülerde çözünebilme yeteneğini ifade etmektedir. Bir bileşiğin bir yağ ve bir sıvı faz sisteminde (n-oktanol/su sisteminde) her iki fazda denge halindeki konsantrasyonlarının oranını ifade eden dağılım katsayısı (partition coefficient); P olmak üzere genellikle $\text{Log}P$ ($\text{Log}P_{o/w}$) ile temsil edilir. Deneysel tahmini zahmetli olan $\text{Log}P$ değerinin hesaplanabilmesi için farklı yöntemler geliştirilmiştir. Ancak *in siliko* yaklaşımlar ile ilaç adayı bileşikler için tanımlanmış bir optimum aralıkta değerlendirilmesi sağlanabilir. Gerçekleştirilen çalışmalar 1-3 arası elde edilen $\text{Log}P$ değerinin, bileşiklerin uygun fizikokimyasal özelliklere sahip olabilmesi için beklenen bir aralık olduğunu belirtmektedir. Yüksek lipofilisite değeri (>5) çoğunlukla hızlı metabolik dönüşüm, düşük çözünürlük ve zayıf emilim ile ilişkilendirilirken, çok düşük değerler ise bileşiğin zayıf ADMET profili sergileyeceğine işaret etmektedir (Arnot ve Planey, 2012).

Çözünürlük, gerekli farmakolojik yanıtı elde edebilmek için sistemik dolaşımda istenen ilaç konsantrasyonuna ulaşmak için önemli parametrelerden biridir. Geliştirilme sürecinde olan ilaç etkin bileşiklerin %40'tan fazlası pratik olarak suda çözünmez. Suda zayıf çözünen

ilaçlar yavaş emilime sahip olup, yetersiz ve değişken biyoyararlanıma ve gastrointestinal mukozal toksisiteye yol açabilir (Savjani, Gajjar ve Savjani, 2012). Dolayısıyla, suda çözünürlük ilacın vücuda alınması, transferi ve atılımının belirlenmesindeki rolü nedeniyle, ilaç geliştirmenin hemen hemen her aşamasında yer alan önemli bir fizikokimyasal parametredir. Bileşiklerin çözünürlüğü; lipofilisite ve kristal yapının sıklığı gibi iki önemli faktörden etkilenir ve her iki parametrenin de çözünürlükle ters orantılı olduğu belirtilmektedir (Chandrasekaran ve diğerleri, 2018: 738). Bileşiklerin suda çözünürlük özellikleri farklı tahmin yöntemleri ile hesaplanabilir ve değerler sudaki molar çözünürlüğün ondalık logaritması; $\log S$ ile temsil edilir. $\log S$ ölçeğine göre çözünürlük sınıfının nitel bir tahmini; $\text{çözünmez} < -10 < \text{zayıf çözünür} < -6 < \text{orta çözünür} < -4 < \text{çok iyi çözünür} < -2 < \text{çok fazla çözünür}$ şeklinde yorumlanabilir (Daina, Michielin ve Zoete, 2017).

İlaç benzerliği (Druglikeness), bir bileşiğin ilaç adayı olabilme potansiyelini çeşitli fizikokimyasal ve yapısal parametreler ile değerlendirilmesini ifade etmektedir. Bu kavram, kabul edilebilir bir farmakokinetik profile muhtemelen uyumsuz özelliklere sahip aday bileşikler filtreleyerek, klinik çalışmaların geç aşamalarında başarısızlık riskini en aza indirebilmek ve araştırmacıları daha yüksek başarı şansına sahip bileşiklere yönlendirmek için kullanılır. Bir bileşiği “ilaç benzeri” olarak tanımlayabilmek için kurallar ve sınırlandırmalar sunan ölçütler kullanılmaktadır. Bir bileşiğin oral bir ilaç olma olasılığını bazı fizikokimyasal parametreler ile değerlendiren ve en sık başvurulan ölçüt “Lipinski’nin 5 Kuralı” ya da “Pfizer’in 5 Kuralı” olarak bilinir. Bu ölçütte kurallar; molekül ağırlığının ≤ 500 g/mol (Dalton), $\log P \leq 5$, hidrojen bağı verici sayısının ≤ 5 ve hidrojen bağı alıcı sayısının ≤ 10 olmalı şeklinde tanımlanmıştır. Aday bileşik bu kısıtlamaları sağlamadığında, oral aktivite sorunlarıyla karşılaşılma olasılığı yüksektir. Ancak, Lipinski’nin 5 kuralını ihlalsiz sağlayan bir bileşiğin de ilaç benzeri olarak tanımlanabilmesinin garantisi bulunmamaktadır (Lipinski, Lombardo, Dominy ve Feeney, 1997; Lipinski, 2004). Ayrıca, onaylı ilaç kalitesini iyileştirmeyi amaçlayan diğer büyük ilaç şirketlerinin analizleri ile belirlenen Ghose (Amgen), Veber (GSK), Egan (Pharmacia) ve Muegge (Bayer) tarafından sunulan ölçütler de ilaç benzerliği değerlendirmelerinde tercih edilebilir (Daina ve diğerleri, 2017).

Tıbbi kimyada (medicinal chemistry), PAINS (Pan Assay Interference Compounds) ve Brenk; zayıf farmakokinetik özellikten sorumlu bileşikler tahmin etmek, biyolojik

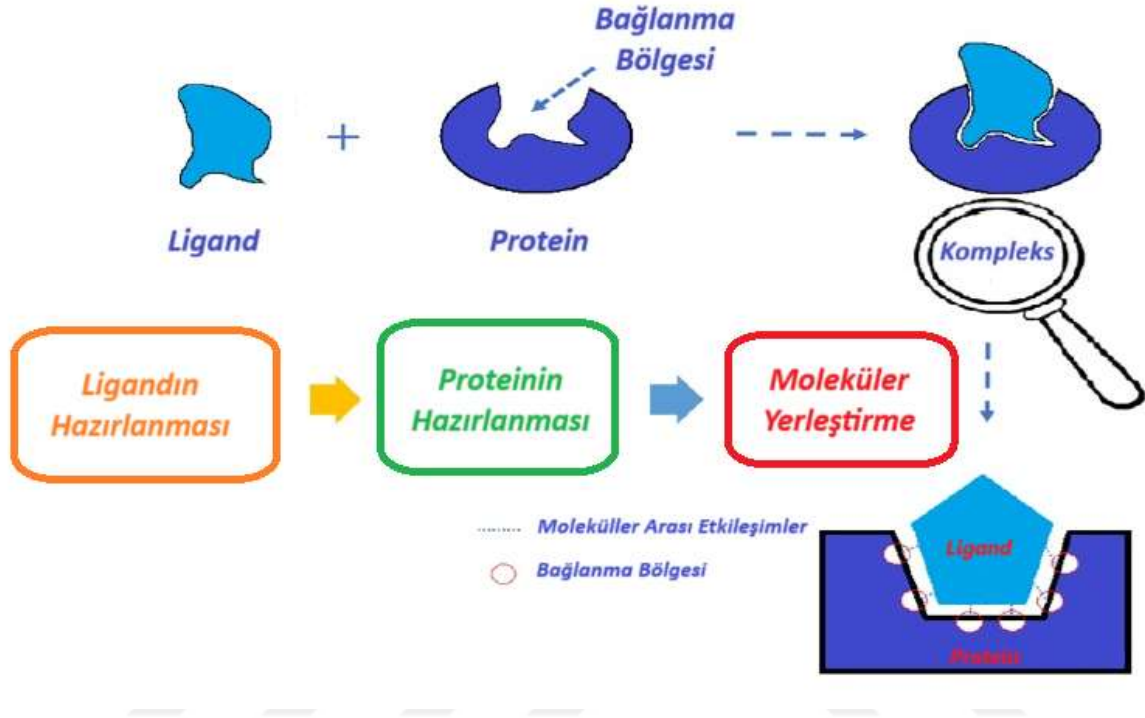
analizlerde veya klinik çalışmalarda yanlış pozitif sonuçlara yol açabilecek istenmeyen kimyasal bileşikleri belirlemek için kullanılan fizikokimyasal filtrelerdir. PAINS, biyolojik analizlere karşı bir yanıt olup olmadığını belirlemeye yardımcı olurken; Brenk, kabul edilen toksik seviyeye, kimyasal reaktiviteye ve metabolik olarak dengesizliğe sahip bileşikleri belirlemek için kullanılan bir filtredir (Prabha ve Ezhilarasi, 2020). Bir bileşiğin öncü benzerlik (Leadlikeness) değerlendirmesi, ilaç benzerliğinden farklı olarak üç parametre için; $250 \leq \text{moleküler ağırlık} \leq 350$, $XLOGP \leq 3,5$, dönebilen bağ sayısı ≤ 7 kuralları ile sağlanır ve bir referans bileşiğin yapısal ve fizikokimyasal özelliklerine benzerlik ile karakterize edilir (Hacıfazlıoğlu, 2022). Sentetik erişilebilirlik (synthetic accessibility) ise bir bileşiğin mevcut sentetik yöntemler ve reaktifler kullanılarak sentezlenebilme kolaylığını ifade eden tıbbi kimya parametrelerinden biridir. Genellikle 1 (çok kolay) ile 10 (çok zor) arasında değişen sayısal bir değer ile puanlanır ve düşük puanlanan aday bileşikler için sentetik erişilebilirliğinin mümkün olabileceğini ifade eder (Daina ve diğerleri, 2017).

2.13. Moleküler Yerleştirme

1980'lerin başında Irwin D. Kuntz ve arkadaşlarının literatüre kazandırdığı moleküler yerleştirme ya da moleküler kenetleme (molecular docking), ilaç adayı bileşiklerin biyomoleküler hedefler ile olası etkileşimlerini belirleyebilmek adına yapı temelli ilaç tasarımında kullanılan bir yöntemdir (Kuntz, Blaney, Oatley, Langridge ve Ferrin, 1982). Küçük bir molekül (ligand) ile bir hedef (protein, enzim vb.) makromolekül arasındaki etkileşimi değerlendirmek üzere tasarlanan yöntem ile ilerleyen süreçlerde; bilgisayar teknolojilerindeki gelişime paralel olarak, küçük molekül ve protein yapılarının sayısının ve bunlara erişimin kolaylaşması ile protein-protein, nükleik asit (DNA ve RNA)-ligand ve nükleik asit-protein-ligand etkileşimleri de incelenebilir hale gelmiştir (Stanzione ve diğerleri, 2021: 275).

Yöntemin temeli, ligand ve reseptör olarak rol oynayan iki moleküler yapının kararlı bir kompleks yapı oluşturmak üzere bağlanabilmesi ve bu aşamada tercih edilen konformasyonların simülasyon tekniği ile tahminine dayanmaktadır. İlaç keşif ve geliştirme çalışmalarında genellikle ilgilenilen hastalığın tedavisinde önemli bir role sahip olan hedef protein seçilir. İlaç adayı ligand bileşiği bu biyolojik süreçte, seçilen proteinin aktif bağlanma bölgesine ya da boşluğuna geometrik olarak hizalanarak yerleşir, bu yerleşim için olası etkileşim pozları değerlendirilir ve kararlı bir kenetlenmeyi temsil eden en iyi bağlanma

modu tahmin edilir. Belirli bir skorlama işlevi ile ligand-protein arasındaki bağlanma gücü ya da eğilimi (binding affinity) hesaplanır ve etkileşim türleri belirlenebilir. Moleküler yerleştirme çalışmalarının aşamaları ana hatları ile Şekil 2.8 ile görselleştirilmiştir.



Şekil 2.8. Moleküler yerleştirme tekniğinin şematik gösterimi (Bıçak, 2021)

Moleküler yerleştirme simülasyon tekniği çoğunlukla bir anahtar-kilit ikilisi ile ilişkilendirilir. Kilitin açılması için uygun bir anahtar ve anahtar için de kilide uyum sağlayan pozisyon ya da yerleşim aranmaktadır. Moleküler yerleştirme çalışmalarının büyük çoğunluğu için zaman ve hesaplama basamakları göz önünde bulundurulduğunda; proteinin sabit, ligandın esnek olabileceği anahtar-kilit yaklaşımı tercih edilmesine rağmen, biyolojik sistemlerde protein ve ligandın esnek olduğu düşünülürse el-eldiven modellemesi daha gerçekçi olabilir. Proteinin liganda uyum göstermek üzere sınırlı bir esneklik sergilediği el-eldiven modeline daha uygun olan indüklenmiş uyum yaklaşımı daha kesin öngörüler için tercih edilmektedir (Sarı, 2018).

Moleküler yerleştirme simülasyon tekniği ile gerçekleştirilen hesaplamaların ilk aşaması, hedef proteinin yapısını elde etmek olup, ilgilenilen makromoleküllerin yapıları, deneysel yöntemlerle elde edilen üç boyutlu atomik koordinatlara erişim sağlayan Protein Veri Bankası'ndan (PDB) edinilebilir. Proteinin deneysel üç boyutlu yapısının mevcut olmaması

durumunda, karşılaştırmalı ve *ab initio* modelleme gibi hesaplamalı tahmin yöntemleri, proteinlerin üç boyutlu yapısını elde etmek için kullanılabilir (Torres, Sodero, Jofily ve Silva-Jr, 2019). İlaç adayı olabilme potansiyeline sahip olduğu düşünülen ligand molekülü doğrudan mevcut değilse, küçük molekül veri tabanları taranarak bir seçim yapılabilir. Ligand molekülünün protein ile kenetlenebileceği aktif bağlanma bölgeleri ilgili literatürden yararlanılarak genellikle bilinebilir. Fakat, bağlanma bölgesine ilişkin yeterli veriye sahip olunmadığında ise; ya en olası bağlanma yerleri algoritmik olarak tahmin edilir ya da tüm hedef yapıyı kapsayan bir "kör yerleştirme" simülasyonu gerçekleştirilir. Ayrıca, bu aşamada bağlanma bölgelerini belirleyebilmek adına geliştirilen mevcut yazılımlardan da yararlanmak mümkündür (Hetényi ve van der Spoel, 2006).

Bir sonraki aşama, yerleştirme algoritmasının seçimi olup, protein-ligand kompleksi için mümkün olabilecek konformasyonların belirlenmesi sürecidir. Arama algoritması, ligandın rotasyonel ve iç serbestlik derecelerini dikkate alarak, hedef makromolekülün bağlanma bölgesindeki ligand pozunu analiz eder ve üretir. Arama stratejileri genellikle sistematik, stokastik ve deterministik olarak sınıflandırılır.

Sistematik arama algoritmaları, normalde ligandın tüm serbestlik derecelerini araştırarak tüm olası ligand bağlanma konformasyonlarını üreten esnek ligand yerleştirme için kullanılır. Her ligandın serbestlik derecesini arttırarak araştırır ve serbest dönebilen bağların sayısı arttıkça, değerlendirilmesi gereken konformasyon türlerinin sayısı da artar. Stokastik arama algoritmalarında ise ligand bağlanma yönelimleri ve konformasyonları her adımda rastgele değişiklikler yapılarak örneklenir. Rastgele değişiklik, olasılıksal bir kritere göre kabul edilir veya reddedilir. Ligandın serbestlik derecelerinde rastgele değişikliklerin gerçekleştirildiği ve yaygın olarak kullanılan genetik algoritmadır. Yerleştirme yazılımlarında kullanılan genetik algoritma, olası rotasyonları denerken bir sonraki seferde daha düşük enerjili konformasyonu bulmaya çalışır. Bu süreçte elde edilen her pozun skoru bir sonrakini seçmek için uyumluluk fonksiyonu görevi görür (Sarı, 2018). Deterministik arama algoritmaları; ligandı esnek bir gövde olarak ele alarak moleküler simülasyonlar gibi deterministik yöntemler içerir ve bireysel parçacıkların hareketinin zamanın bir fonksiyonu olarak ayrıntılarını sağlar. Bu arama algoritması Newton'un hareket denklemleri ile yapılan hesaplamalara dayanmaktadır (Bıçak, 2021; Brooijmans ve Kuntz, 2003; Huang ve Zou, 2010).

Arama algoritmaları ile ligand yönelimleri belirlendikten sonra, mümkün olan konformasyonları sıralamak için skorelama veya puanlama fonksiyonları kullanılır. Puanlama fonksiyonları kenetlenme gerçekleştikten sonra bağlanma afinitesini tahmin etmek için kullanılan matematiksel fonksiyonları ifade eder (Stanzione ve diğerleri, 2021: 280). Bağlanma afinitesini etkileyen çok sayıda etmen söz konusudur ve skorelama fonksiyonları bu etmenleri göz önüne alarak elde edilen ligand pozlarını skorlar. Kuvvet alanı tabanlı puanlama fonksiyonları; ligand bağlanma enerjisinin van der Waals enerjileri, elektrostatik enerjiler, bağ germe/bükme/burulma enerjileri vb. gibi bireysel etkileşim terimlerine ayrıştırılmasına dayanır. Bu tür fonksiyonlar genellikle çözücü etkilerini ve entropileri göz ardı eder. Ampirik ya da deneysel tabanlı puanlama fonksiyonları nicel yapı-aktivite ilişkilerinden türetilir ve bilinen deneysel bağlanma afinitesi verilerini kullanarak yüksek doğrulukla bağlanma afinitesini tahmin eder. Bir kompleksin bağlanma afinitesi, van der Waals enerjisi, elektrostatik enerji, hidrojen bağı enerjisi, desolvasyon terimi, entropi terimi, hidrofobik terimi vb. gibi ağırlıklı bir dizi deneysel enerji terimi toplanarak hesaplanır.

Bilgi tabanlı puanlama fonksiyonları ise; ligand-hedef komplekslerinin deneysel olarak belirlenen üç boyutlu yapılarında gözlemlenen atom çiftleri etkileşimlerinin sıklığına dayanır. Bilgi tabanlı puanlama fonksiyonlarının potansiyel parametreleri, deneysel olarak belirlenen protein-ligand komplekslerindeki yapısal bilgilerden doğrudan türetilir. Bilgi tabanlı puanlama fonksiyonlarının temel ilkesi, ters Boltzmann ilişkisiyle tanımlanan ortalama kuvvet potansiyeli tanımıdır (Huang ve Zou, 2010; Torres ve diğerleri, 2019).

Çok sayıda olası ligand-protein kompleksinin hızlı ve etkili şekilde taranmasını sağlayan moleküler yerleştirme simülasyon tekniği, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarının daha verimli hale getirilmesinde ve yeni ilaç geliştirme süreçlerinde önemli bir rol oynar. Yaygın olarak kullanılan moleküler yerleştirme yazılımlarına örnek olarak; Autodock, Autodock Vina, MolDock, FlexX, GOLD, Glide, GEMDOCK, SwissDock vb. verilebilir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu tez çalışması kapsamında farklı heterohalkalı gruplar ile türevlendirilen pirazolon halkası içeren altı bileşik modellenmiştir. Modellenen bileşiklerin bazı yapısal özellikleri, YFT temeline dayanan analizler ile incelenmiştir. İlaç etkin bileşik olabilme potansiyelleri; farmakokinetik ADME/T, fizikokimyasal, ilaç benzerliği ve tıbbi kimyaya ilişkin parametreler ile, COX-1 enzim inhibitörü olarak kullanılabilme potansiyelleri ise moleküler yerleştirme simülasyon tekniği ile değerlendirilmiştir.

Bu bölümde; incelenen bileşikler için gerçekleştirilen hesapsal yöntemlerin ayrıntıları, kullanılan modelleme programları ve web araçları hakkında bilgiler sunulmaktadır.

3.1. YFT Temelli Hesaplamalar

Pirazolon türevi yapıların kuramsal analizleri YFT ve B3LYP hibrit fonksiyoneli ile 6-311++G(d,p) baz seti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Öncelikle yapıların moleküler geometri optimizasyonu sağlanarak toplam enerji ve dipol moment değerleri, MEP haritaları, öncü moleküler orbital enerjileri ve bazı reaktivite parametreleri incelenmiştir. Tüm bu analizler Gaussian 09W ve GaussView 5.0 programları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.1.1. Gaussian 09W programı

Gaussian 09W, araştırmacılara moleküler mekanik ve elektronik yapı hesabına dayanan yöntemleri, birçok fonksiyonel ve baz seti seçeneği sunan bir modelleme programıdır (Frisch ve diğerleri, 2009). Atomik ve moleküler sistemlerin yapısal özelliklerinin belirlenebilmesi amacı ile kullanılmaktadır. Gaussian 09W programı ile sistemlerin geometrik optimizasyonları gerçekleştirilebilir, toplam enerji ve dipol moment değerleri, HOMO-LUMO ve atomik yük dağılımları, MEP haritaları, termokimyasal özellikleri, reaksiyon basamakları, bağ ve reaksiyon enerjileri, kutuplanabilirlik parametreleri vb. pek çok özelliği kuramsal düzeyde incelenebilir. Bunun yanında infrared (IR), nükleer manyetik rezonans (NMR), ultraviyole-görünür bölge (UV-Vis) spektral teknikleri ile ilişkin parametreleri değerlendirmek mümkündür. Hesaplamalar için taban ya da uyarılmış durum, gaz fazı ya da

çözücü ortam seçenekleri sunarak farklı koşullarda bile sistemlerin özelliklerinin belirlenebilmesini sağlamaktadır.

3.1.2. GausView 5.0 ara yüz programı

GaussView 5.0, Gaussian paket programına dahil edilmiş bir ara yüz programıdır (Dennington, Keith ve Millam, 2009). Atomik ve moleküler sistemlerin üç boyutlu tasarımlarının görselini sunmak, giriş dosyalarını oluşturmak ve ilgilenilen hesaplamaların başlatılmasını sağlamak amacıyla kullanılır. Modellenen sistemler için hesaplama sonuçlarını, optimize edilmiş geometrilerini, moleküler orbital diyagramlarını, MEP haritalarını ve hatta IR, Raman, UV-Vis, NMR gibi spektroskopik teknikler ile elde edilebilecek spektrumları dahi görselleştirebilir.

3.2. SwissAdme

SwissADME, ilaç keşif ve geliştirme süreçlerinde ilaç adayı bileşiklerin ADME farmakokinetik profilini, bazı fizikokimyasal tanımlayıcılarını, ilaç benzeri doğasını ve tıbbi kimyaya uygunluğu için ilişkilendirilen parametreleri tahmin etmek amacı ile kullanılan ve <http://www.swissadme.ch/> adresi ile erişilen ücretsiz bir web aracıdır (Daina ve diğerleri, 2017). Bilgisayar destekli ilaç tasarımında önemli bir araç olan SwissAdme ile gerçekleştirilen analizler ile ilaç adayı yapılar adına birçok özellik tahmin edilebilir ve görselleştirilebilir. Örneğin, gastrointestinal emilim (GI), kan-beyin bariyeri (BBB) ve P-glikoprotein substratı gibi önemli farmakokinetik tanımlayıcıları ile lipofiliklik (WLOGP) ve topolojik kutup yüzey alanı (TPSA) gibi iki fizikokimyasal parametreyi birlikte değerlendirerek grafiksel bir temsilini sunan, haşlanmış yumurta modeli (BOILED-Egg Model) olarak tanımlanan görseli ve biyoyararlanım radar görselini inceleyebilmek mümkündür (Daina ve Zoete, 2016).

3.3. Protox 3.0

Protox, ilaç tasarım ve geliştirme süreçlerinde küçük moleküllerin oral toksisitelerinin *in siliko* tahmini için sanal bir laboratuvar sunan ve <https://tox.charite.de/protox3/> adresi ile erişilen ücretsiz bir web aracıdır (Banerjee, Kemmler, Dunkel ve Preissner, 2024).

3.4. UCSF Chimera

UCSF Chimera, moleküler yerleştirme simülasyonu öncesi protein veya ligand yapıların hazırlanma aşamasında ve sonuçların görselleştirme aşamasında kullanıldığı gibi, yoğunluk haritaları, yörüngeler ve dizi hizalamaları dahil olmak üzere moleküler yapıların ve ilgili verilerin etkileşimli görselleştirilmesi ve analizi için kullanılan ve <https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/> adresi ile erişilen ücretsiz bir yazılımdır (Pettersen ve diğerleri, 2004).

3.5. AutoDock 4

AutoDock 4, Scripps Research Institute tarafından geliştirilen ve <https://ccsb.scripps.edu/> adresi ile ücretsiz olarak erişim sağlanabilen, özellikle moleküler yerleştirme analizleri için tasarlanmış bir moleküler modelleme simülasyon yazılım paketidir. Araştırmacıların, ilaç adayı küçük moleküllerin, kararlı bir kompleks oluşturmak için biyolojik hedeflere nasıl bağlandığını tahmin etmelerini sağlar. Küçük moleküllerin (ligand) konformasyonlarını göz önünde bulundurmak, ligand-biyolojik hedef kompleksinin termodinamik dengesini sağlamak ve skorum fonksiyonunu minimize etmek için stokastik yaklaşımlı Lamarckian genetik algoritmasını kullanmaktadır (Morris ve diğerleri, 2009). AutoDock Tools 1.5.7 grafiksel kullanıcı arayüzü ile yerleştirme tekniğinin uygulanacağı moleküler yapıların (örneğin; bir ligand ve protein ikilisi) hazırlanması, grid (ızgara) kutusunun belirlenmesi, hesaplama algoritmasının seçimi, hesaplama sonrası ligand ve proteinin bağlanma afinitesini ve aralarındaki etkileşim türlerinin görselleştirilmesi sağlanır (Sanner, 1999).

3.6. Discovery Studio 2021

Discovery Studio 2021, BIOVIA tarafından geliştirilen, ilaç keşif ve geliştirme aşamalarında da kullanılabilen hesaplamalı modelleme ve simülasyon için geliştirilen bir yazılım paketidir. Moleküler yerleştirme simülasyonu sonrası ligand-protein etkileşimlerinin görselleştirilmesi, etkileşim türlerinin ve ligandların etkileşimde bulundukları aminoasit kalıntılarının belirlenmesi vb. gibi farklı amaçlar için kullanılmaktadır (Biovia, 2021).

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu bölümde; tez çalışması süresince pirazolon türevi bileşikler için gerçekleştirilen kuramsal analizlerden elde edilen bulgular sunulmaktadır.

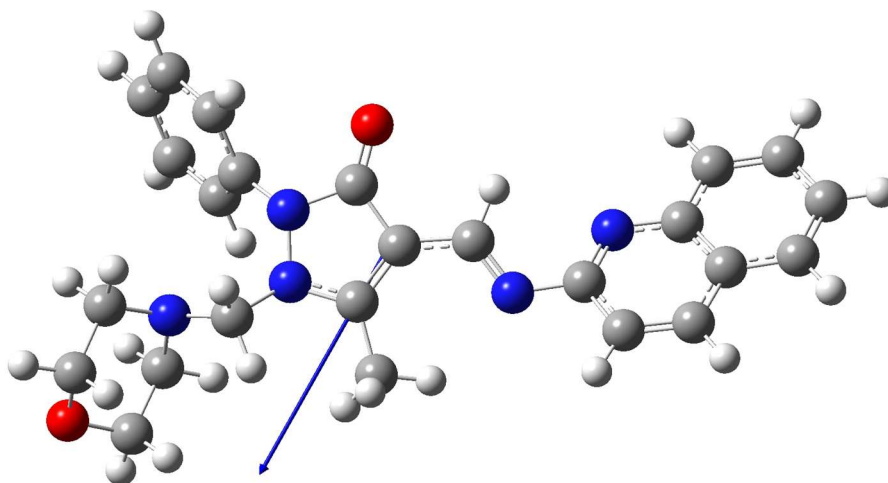
4.1. YFT Temelli Bulgular

Pirazolon iskeletine sahip bileşikler, çeşitli biyolojik aktivite özellikleri sergilediği bilinen bazı heterohalkalı gruplar ile türevlendirilerek GausView 5.0 ara yüz programı ile modellenmiştir. Bileşik (I) morfolin ve kinolin, bileşik (II) morfolin ve pirol, bileşik (III) morfolin ve tiyofen, bileşik (IV) piperidin ve kinolin, bileşik (V) piperidin ve tiyazol, bileşik (VI) piperidin ve triazol halkalı yapıları ile şekillenmiştir. Modellenen bileşiklerin geometrik optimizasyonu, gaz fazında Gaussian 09W programı kullanılarak, YFT ve B3LYP hibrit fonksiyoneli, 6-311++G(d,p) baz seti seçimleri ile gerçekleştirilmiştir.

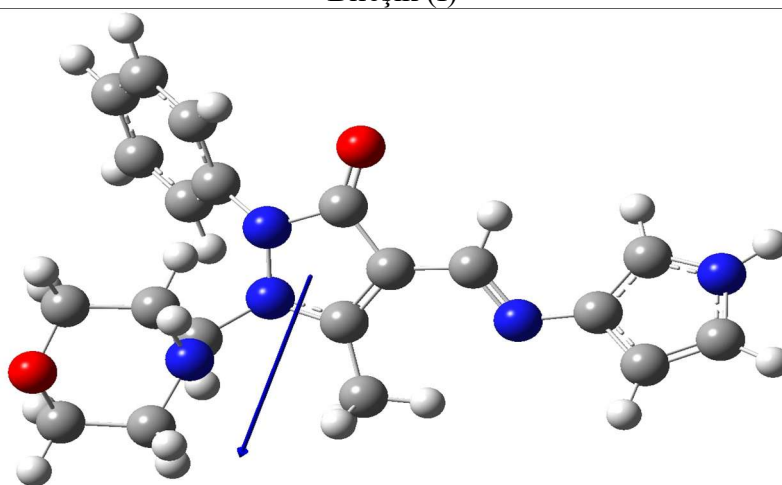
Bileşiklerin optimize edilmiş kararlı geometrilerinin sahip oldukları toplam enerji ve dipol moment değerleri Çizelge 4.1 ile, kararlı moleküler geometrileri ve dipol moment vektörlerinin yönelimleri Şekil 4.1 ile verilmektedir. Bileşikler için YFT yaklaşımı ile incelenen diğer parametreler elde edilen kararlı geometrik formları üzerinden hesaplanmıştır. Çizelge 4.1’de verilen dipol moment değerleri incelendiğinde bileşikler için (V)<(IV)<(VI)<(II)<(I)<(III) şeklinde artış gösteren bir sıralama olduğu belirlenmiştir. Hesaplanan 5,5497 Debye dipol moment değeri ile bileşik (III) için diğerlerine nazaran geometrisini şekillendiren yük dağılımının daha polarize ya da daha kutuplanabilir olduğu söylenebilir.

Çizelge 4.1. Bileşiklerin toplam enerji ve dipol moment değerleri

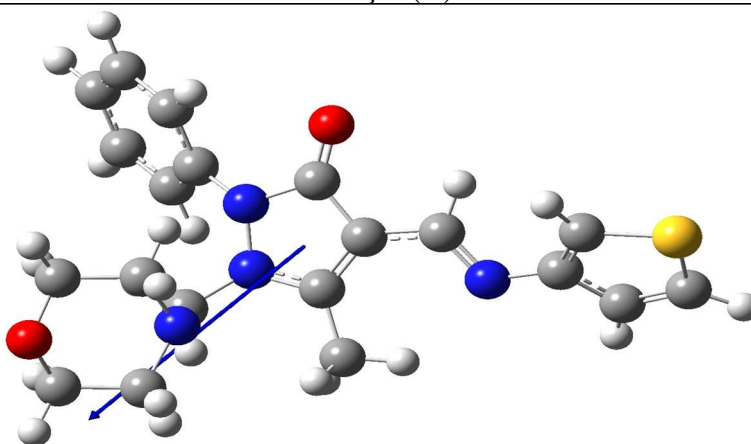
Bileşikler	Toplam Enerji (Hartree)	Dipol Moment (Debye)
(I)	-1392,239408	5,0762
(II)	-1200,433335	2,9563
(III)	-1543,277286	5,5497
(IV)	-1239,850163	1,6644
(V)	-1406,943070	1,1148
(VI)	-1119,476400	2,0415



Bileşik (I)

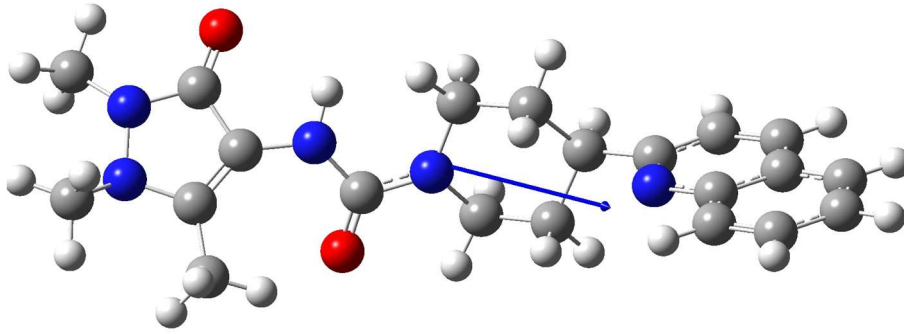


Bileşik (II)

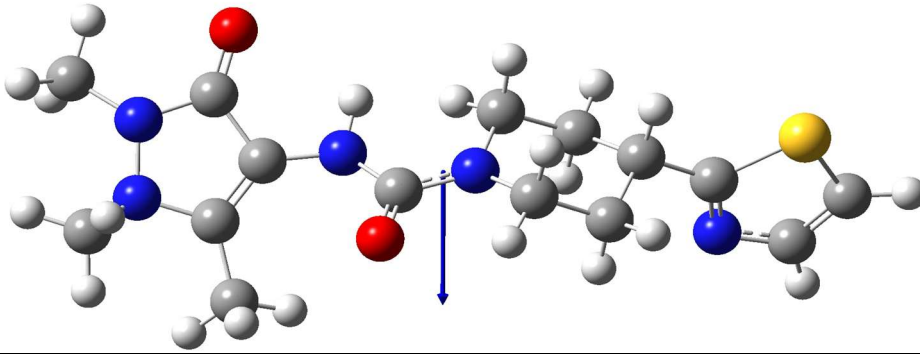


Bileşik (III)

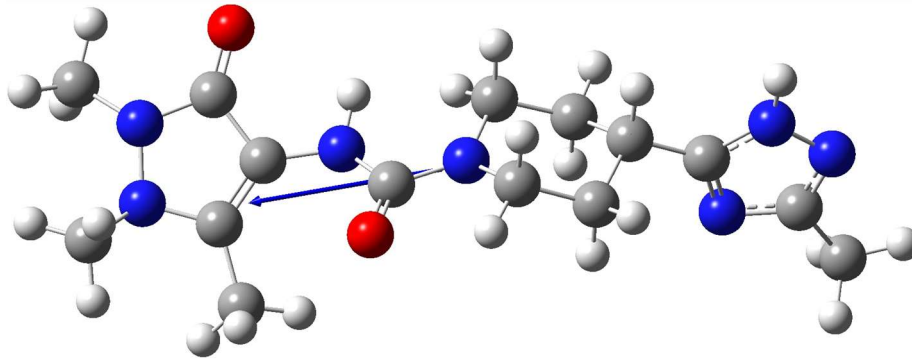
Şekil 4.1. (devamı)



Bileşik (IV)



Bileşik (V)

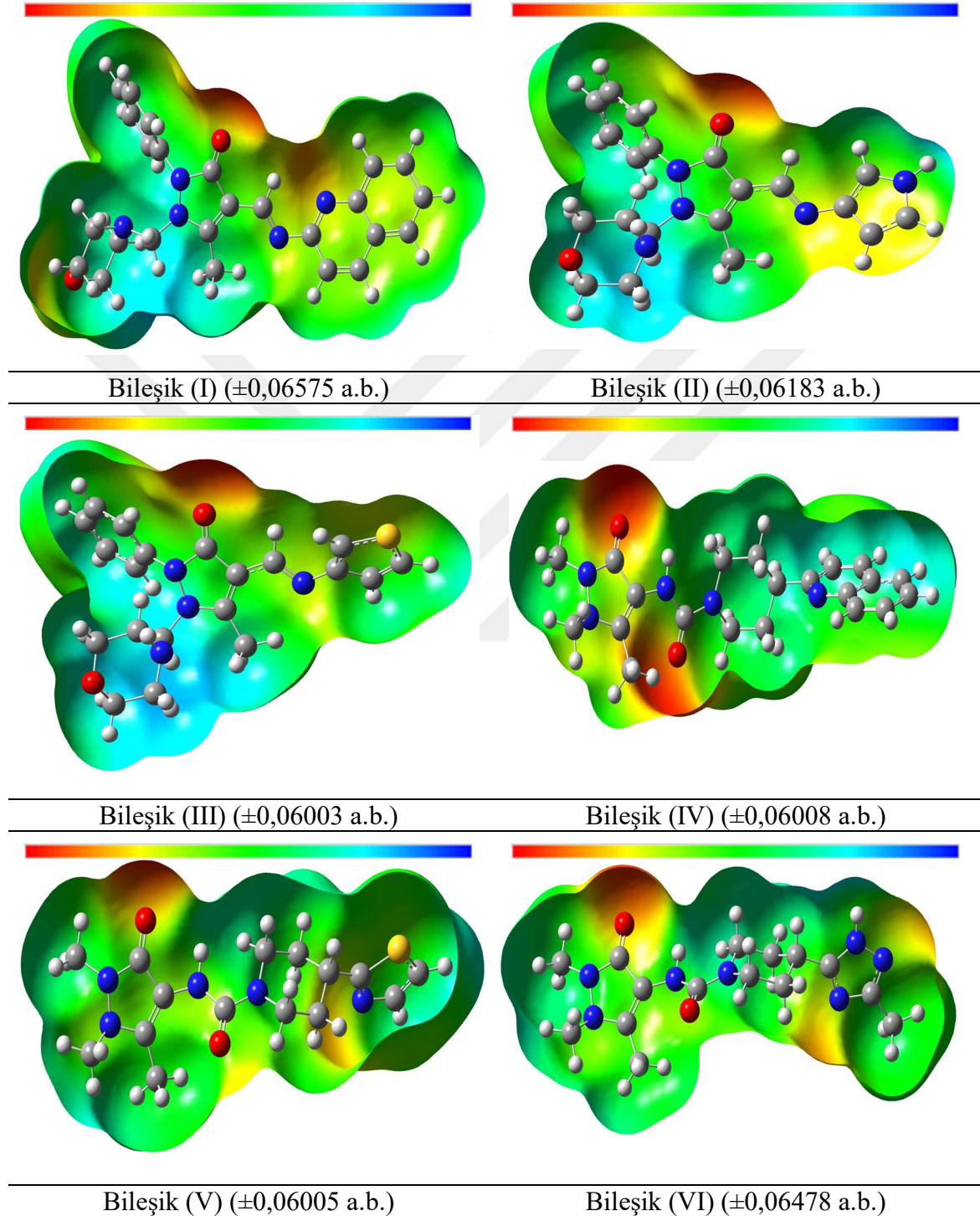


Bileşik (VI)

Şekil 4.1. Bileşiklerin optimize edilmiş moleküler geometrileri ve dipol moment vektörlerinin yönelimleri

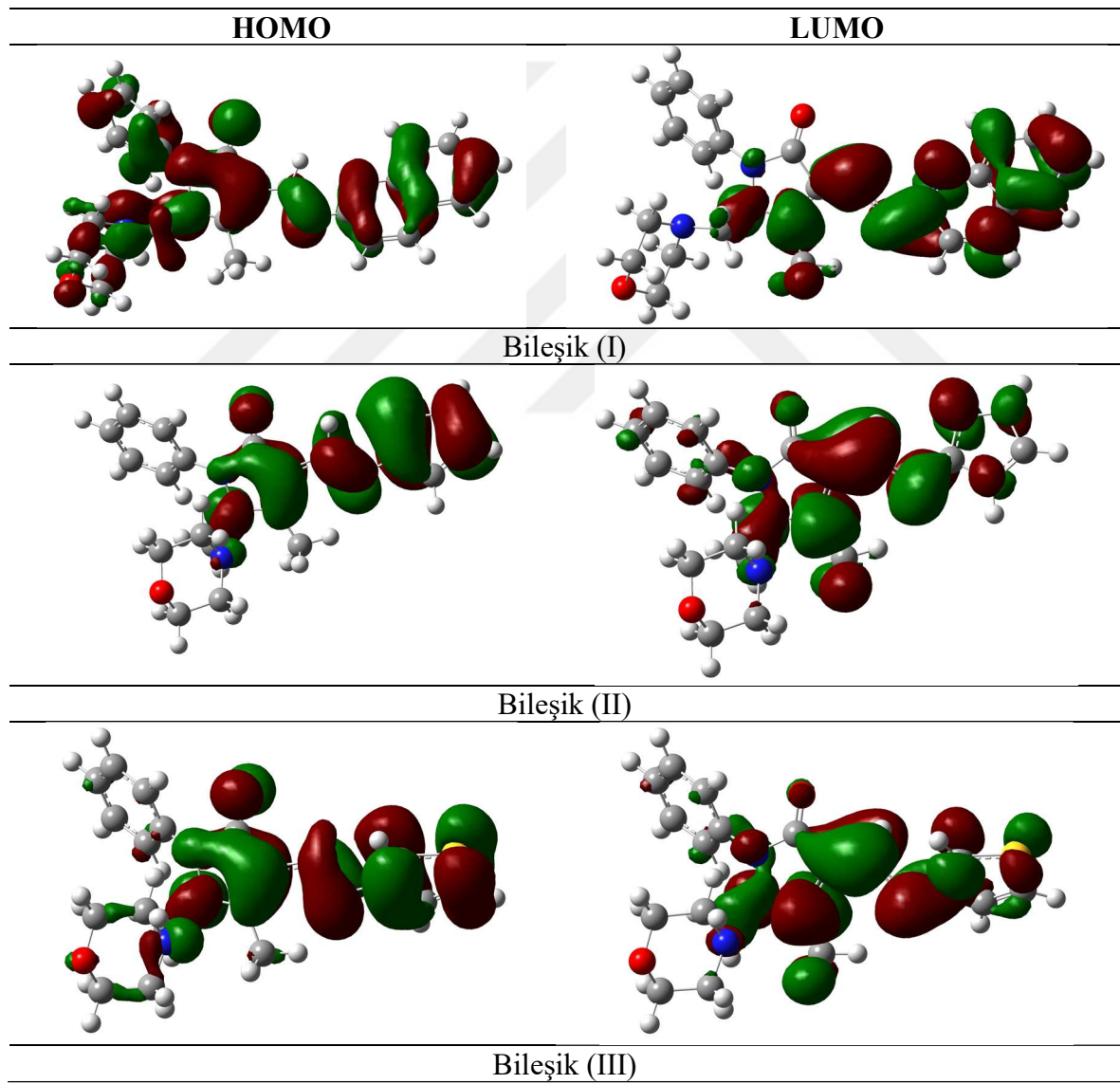
Bileşiklerin yük yoğunluklarının dağılımlarına yönelik tahminlerde bulunulmasını sağlayan MEP haritaları görselleştirilmiş ve Şekil 4.2 ile sunulmuştur. Bu görseller aracılığı ile bileşikler için kırmızı renk tonu ile temsil edilen elektronca zengin bölgelerin özellikle pirazolon halkası oksijen atomu ($C=O$) çevresinde daha fazla yoğunlaştığı belirlenmiştir. Benzer şekilde yine karbonil grubuna sahip bileşikler için oksijen atomu çevresi ve bazı azot atomlarının yer aldığı bölgeler de kısmen kırmızı ve sarı renkler ile ön plana çıkmaktadır. Bileşikler için olası bir elektrofilik atak için sözü edilen bölgelerin daha yatkın olabileceği belirtilebilir. Daha az elektron yoğunluğuna sahip bölgeler ise mavi renk kodu ile temsil

edilmiştir. Genellikle metil gruplarının ve halkalı yapıların hidrojen atomları çevresinde yoğunlaşan bu bölgeler nükleofilik atak etkileşimlerinde rol oynayabilir.

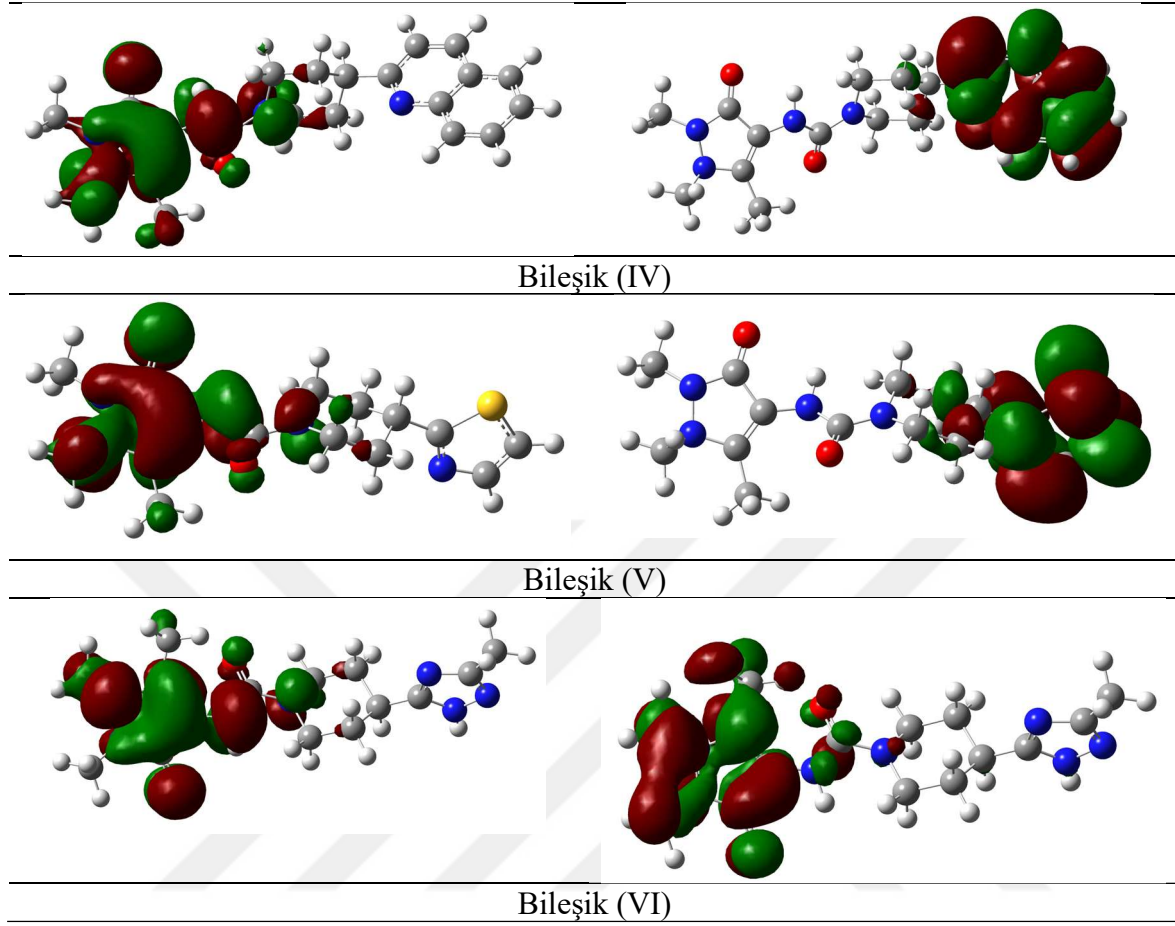


Şekil 4.2. Bileşiklerin MEP harita görselleri

Bileşikler için elde edilen öncü moleküler orbital dağılımları Şekil 4.3 ile verilmektedir. Bileşik (I) için HOMO'lar tüm yapı üzerinde neredeyse homojen bir dağılım gösterirken, LUMO'lar kısmen pirazolon ve kinolin grupları üzerinde, bileşik (II) ve (III) için ise HOMO ve LUMO dağılımları fenil ve morfolin grupları hariç yapının pirazolon ve diğer halkalı grupları (pirol ve tiyofen) üzerinde yoğunlaşmıştır. Bileşik (IV) ve (V) için HOMO'lar pirazolon halkası çevresinde dağılım gösterirken, LUMO'lar sırasıyla kinolin ve tiyazol grupları üzerinde, bileşik (VI) için ise HOMO ve LUMO dağılımlarının triazol ve piperidin grupları hariç pirazolon halkası çevresinde yoğunlaştığı belirlenmiştir.



Şekil 4.3. (devamı)



Şekil 4.3. Bileşiklerin HOMO ve LUMO dağılımları

Belirtilen teorik seviye ile bileşikler için E_{HOMO} , E_{LUMO} , ΔE ve diğer reaktivite tanımlayıcıları hesaplanmış ve elde edilen değerler Çizelge 4.2 ile sunulmuştur. Daha yüksek bir HOMO enerjisi ya da daha düşük bir iyonlaşma potansiyeli (I) değeri yapıların elektron bağışlama, daha düşük bir LUMO değeri ya da daha yüksek bir elektron ilgisi (A) değeri ise elektron kabul etme yetenekleri ile ilişkilendirilmektedir (The, Minh ve Van, 2019). Hesaplanan I değerlerinin bileşikler için (II)<(IV)<(V)<(VI)<(III)<(I), A değerlerinin ise (VI)<(V)<(II)<(III)<(IV)<(I) şeklinde bir sıralama sergilediği belirlenmiştir. Daha düşük I değerine (5,409 eV) sahip bileşik (II) için elektron bağışlama, daha yüksek A değerine (2,103 eV) sahip bileşik (I) için elektron kabul etme yeteneğinin diğerlerine göre daha iyi olduğu ifade edilebilir. ΔE değerleri ise bileşikler için (IV)<(I)<(II)<(III)<(V)<(VI) şeklinde sıralanmıştır. 3,709 eV değerinde daha dar bir band boşluğuna sahip olan bileşik (IV) için; diğerlerine nazaran daha yüksek bir kimyasal reaktivite, düşük bir kinetik kararlılık ve yumuşak bir moleküler yapı sergilediği söylenebilir.

Çizelge 4.2 ile sunulan diğer reaktivite parametreleri incelendiğinde bileşiklerin elektronegativite (χ) için; (VI)<(V)<(II)<(IV)<(III)<(I), kimyasal sertlik için; (IV)<(I)<(II)<(III)<(V)<(VI), kimyasal yumuşaklık (S) için; (VI)<(V)<(III)<(II)<(I)<(IV), elektrofilite indeksi (ω) için; (VI)<(V)<(II)<(III)<(IV)<(I) şeklinde bir sıralamaya sahip olduğu belirlenmiştir. Bu sıralama grup içinde; daha elektronegatif karakter sergileyen bileşiğin (I), daha yumuşak bir moleküler forma sahip bileşiğin (IV) ve daha elektrofilik karakter sergileyen bileşiğin (I) nolu yapılar olduğunu ifade etmektedir.

Çizelge 4.2. Bileşikler için hesaplanan HOMO-LUMO enerjileri, ΔE değerleri ve bazı reaktivite parametreleri

Bileşikler	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	ΔE (eV)	I (eV)	A (eV)	χ (eV)	η (eV)	S (eV) ⁻¹	ω (eV)
(I)	-5,947	-2,103	3,844	5,947	2,103	4,025	1,921	0,520	4,216
(II)	-5,409	-1,458	3,951	5,409	1,458	3,433	1,975	0,506	2,985
(III)	-5,783	-1,732	4,051	5,783	1,732	3,758	2,025	0,493	3,486
(IV)	-5,543	-1,834	3,709	5,543	1,834	3,688	1,854	0,539	3,668
(V)	-5,688	-1,040	4,648	5,688	1,040	3,364	2,323	0,430	2,435
(VI)	-5,736	-0,718	5,018	5,736	0,718	3,227	2,509	0,398	2,075

4.2. ADME/T, Fizikokimyasal, İlaç Benzerliği ve Tıbbi Kimya Analizine İlişkin Bulgular

Modellenen pirazolon türevi bileşiklerin ADME/T ve diğer özelliklerini değerlendirmek için bir kimyasal notasyon yöntemi olan SMILES (Basitleştirilmiş Moleküler Giriş Satır Giriş Sistemi) kodları oluşturulmuş ve bu kodlar ile SwissAdme ve ProTox 3.0 web sunucuları kullanılarak ilgili parametreler incelenmiştir.

Bileşiklerin molekül formülleri (MF), moleküler ağırlıkları (MA), döneabilen bağ sayısı (DBS), hidrojen bağı alıcı sayısı (HBAS) ve verici sayısı (HBVS), molar kırınım (MK), topolojik kutup yüzey alanı (TPSA) ve sp^3 karbon atomlarının oranı (Fcsp3) gibi bazı fizikokimyasal özellikleri Çizelge 4.3 ile verilmektedir. Tüm bileşikler için MA değerleri <500 g/mol olup, 333,39-427,50 g/mol aralığındadır. İlaç adayları bileşiklerin proteinlerin aktif bölgelerine etkili bir yerleşim sağlayabilmesi için önemli bir parametre olan DBS değerleri bileşik (I), (II) ve (III) için 5, bileşik (IV), (V) ve (VI) için 4 olarak, bunun yanında etkileşim

türlerinin belirlenmesinde rol oynayan HBAS değerleri tüm bileşikler için <10 olup, 3-5 aralığında, HBVS değerleri ise <5 olup, 0-2 aralığında elde edilmiştir. Aday bir bileşiğin ilaç benzerliğini tahmin etmek adına değerlendirilen, öncelikli olarak azot ve oksijen olmak üzere tüm polar atomları dikkate alarak yüzey üzerindeki polar bölgelerin toplamını ifade TPSA parametresi, emilim ve BBB erişimi gibi terapötik etki açısından önem arz etmektedir. Bileşikler için elde edilen TPSA değerleri 64,65-100,84 Å² aralığında elde edilmiştir. Bileşikler için yapıların polarize edilebilirliğinin bir göstergesi olan MK parametresi; 94,20-130,26 aralığında, FCsp³ parametresi ise 0,24-0,60 aralığında değerler almıştır.

Çizelge 4.3. Bileşiklerin bazı fizikokimyasal parametreleri

Bileşikler	MF	MA (g/mol)	DBS	HBAS	HBVS	TPSA (Å ²)	MK	FCsp ³
(I)	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₂	427,50	5	5	0	64,65	130,26	0,24
(II)	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₂	365,43	5	4	1	67,55	109,31	0,30
(III)	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	382,48	5	4	0	80,00	112,84	0,30
(IV)	C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₂	379,46	4	3	1	72,16	114,60	0,38
(V)	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	335,42	4	3	1	100,40	94,97	0,53
(VI)	C ₁₅ H ₂₃ N ₇ O ₂	333,39	4	4	2	100,84	94,20	0,60

Bileşiklerin lipofilisite özellikleri Log $P_{o/w}$ değerine bağlı olarak, web sunucusunun sağladığı beş farklı yöntem ve bu yöntemlerle elde edilen sonuçların aritmetik ortalaması ile değerlendirilmiş ve Çizelge 4.4 ile sunulmuştur.

Çizelge 4.4. Bileşiklerin lipofilisite özellikleri

Bileşikler	Log $P_{o/w}$					
	(iLOGP)	(XLOGP3)	(WLOGP)	(MLOGP)	(SILICOS-IT)	Ort.
(I)	3,37	3,86	3,00	3,50	3,68	3,48
(II)	2,82	2,05	1,78	1,55	2,76	2,19
(III)	3,38	2,94	2,52	2,35	3,88	3,01
(IV)	2,92	2,37	2,42	2,59	1,76	2,41
(V)	2,42	1,13	1,33	1,13	1,39	1,48
(VI)	1,44	0,56	0,30	0,79	0,23	0,66

Bileşikler için tahmin edilen ve aynı zamanda Lipinski'nin beş kuralından biri olan MLOGP (Moriguchi-LOGP) değerleri $\leq 4,15$ olup, 0,79-3,50 aralığında, ortalama Log P_{ow} değerleri ise 0,66-3,48 aralığında belirlenmiştir.

Bileşiklerin suda çözünürlük özellikleri, Log S değerine bağlı olarak web sunucusunun sağladığı üç farklı yöntem ile değerlendirilmiş ve sonuçlar Çizelge 4.5 ile sunulmuştur. Tüm bileşiklerin incelenen modeller ile suda çözünürlükleri için tahmin edilen sınıflandırılması “orta”, “zayıf” ve “çözünür” olarak belirlenmiştir. Ayrıca biyoyararlanım puanını etkileyen niceliklerden biri olan Log S (ESOL) değerlerinin tüm bileşikler için optimal aralık olan $-6 < \text{ESOL} < 0$ aralığında olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.5. Bileşiklerin suda çözünürlük özellikleri

Bileşikler	Log S		
	(ESOL)	(Ali)	(SILICOS-IT)
(I)	-5,08	-4,91	-6,80
	Orta Çözünür	Orta Çözünür	Zayıf Çözünür
(II)	-3,51	-3,10	-4,76
	Çözünür	Çözünür	Orta Çözünür
(III)	-4,17	-4,28	-4,80
	Orta Çözünür	Orta Çözünür	Orta Çözünür
(IV)	-3,82	-3,53	-4,91
	Çözünür	Çözünür	Orta Çözünür
(V)	-2,69	-2,83	-2,53
	Çözünür	Çözünür	Çözünür
(VI)	-2,30	-2,25	-2,49
	Çözünür	Çözünür	Çözünür

Bileşiklerin gastrointestinal emilim (GI), kan-beyin bariyeri (BBB) geçirgenliği, P-glikoprotein (P-gp) substratı, deri geçirgenliği (Log K_p) ve Sitokrom P450 (CYP) inhibitörleri gibi farmakokinetik parametreleri incelenmiş ve Çizelge 4.6 ile sunulmuştur. GI, ilacın uygulanma bölgesinden organizmadan atılımına kadar ilerleyen süreçte sindirim sistemi yolu ile kan dolaşımına ya da lenf sistemine karışma sürecini ifade etmektedir. İlaç adayları bileşiklerin farmakolojik etkilerini gösterebilecekleri biyolojik hedeflere

ulaşabilmeleri için yüksek GI değeri sergilemesi beklenmektedir. İncelenen tüm bileşikler için GI değeri tahmini “yüksek” olarak belirlenmiş olup, sistem içinde iyi bir emilim gösterebileceklerini ifade etmektedir. Kan-beyin bariyeri (BBB), merkezi sinir sistemini koruyan, dolaşımdaki kanın ya da ilaçların beyine ulaşımını ifade eden bir geçirgenlik bariyeridir. İncelenen (I), (II) ve (IV) nolu bileşiklerin BBB’den pasif olarak geçebileceği, (III), (V) ve (VI) nolu bileşiklerin ise geçemeyeceği tahmin edilmektedir. Çoklu ilaç direnç proteini olarak bilinen P-gp, zararlı etki gösterebilecek maddeleri hücrelerin dışına taşıyarak terapötik etkinliklerini etkileyebilen bir proteindir. Bileşikler için elde edilen tahminler, bileşik (III) hariç diğerlerinin bir P-gp substratı olabileceği yönündedir. Log K_p parametresi için elde edilen değerler, aday bileşiklerin deri geçirgenliği üzerine öngörülerde bulunmak adına değerlendirilir ve daha negatif bir değere sahip bileşik için deri geçirgenliğinin az olabileceği düşünülebilir. Bileşikler için elde edilen tüm Log K_p değerleri <0 olup, grup içinde deri geçirgenliği en az olan bileşiğin (VI) nolu bileşik olabileceği tahmin edilmektedir.

Çizelge 4.6. Bileşiklerin farmakokinetik özellikleri

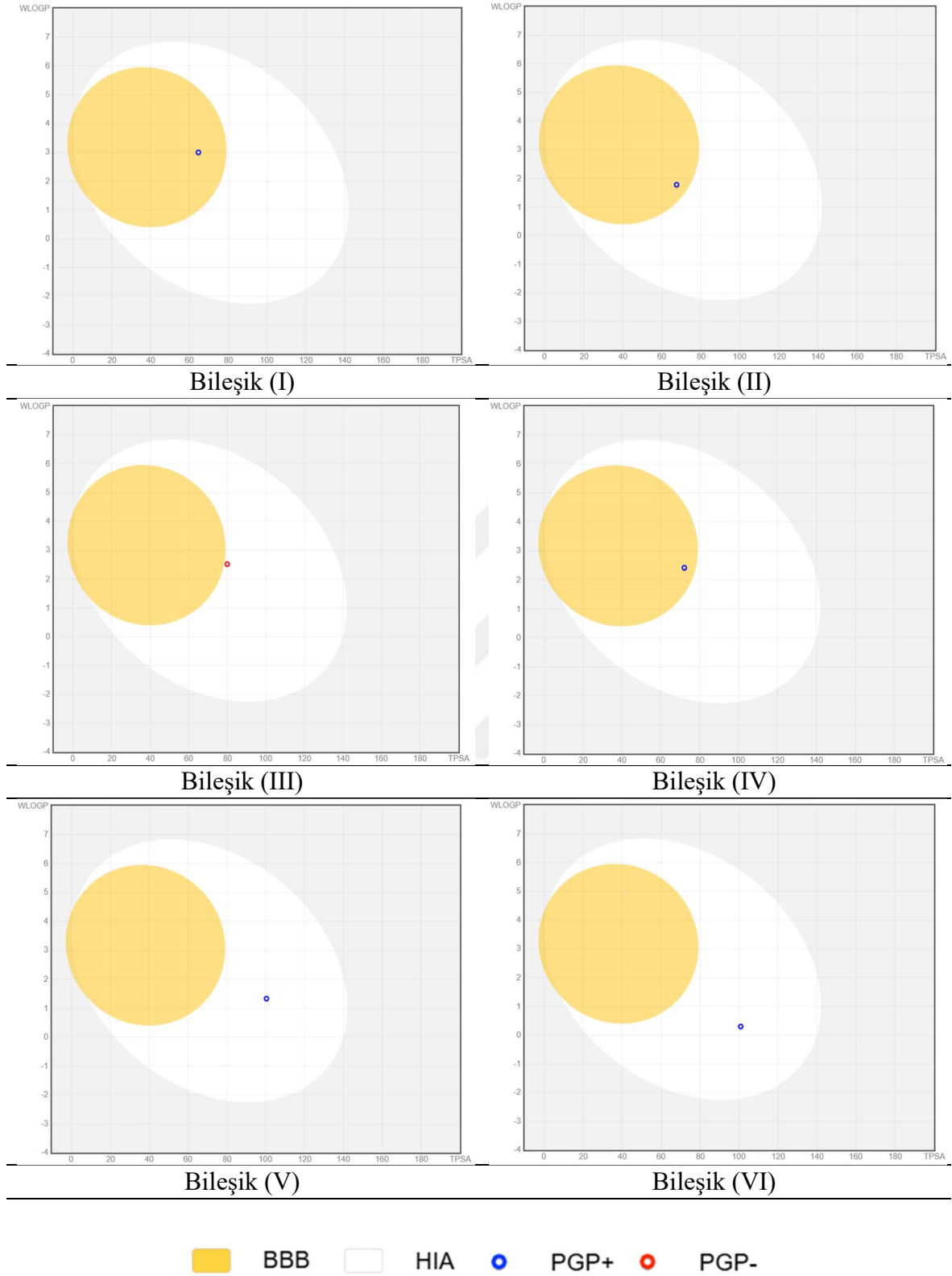
Bileşikler	Gastrointestinal Emilim (GI)	Kan-Beyin Bariyeri Geçirgenliği (BBB)	P-gp Substratı	Log K_p (cm/s)	
(I)	Yüksek	Var	Olabilir	-6,17	
(II)	Yüksek	Var	Olabilir	-7,07	
(III)	Yüksek	Yok	Değil	-6,55	
(IV)	Yüksek	Var	Olabilir	-6,93	
(V)	Yüksek	Yok	Olabilir	-7,54	
(VI)	Yüksek	Yok	Olabilir	-7,94	
CYP İnhibitörleri					
	1A2	2C19	2C9	2D6	3A4
(I)	Değil	Olabilir	Olabilir	Değil	Olabilir
(II)	Değil	Değil	Olabilir	Değil	Değil
(III)	Değil	Olabilir	Olabilir	Değil	Olabilir
(IV)	Değil	Değil	Olabilir	Değil	Değil
(V)	Değil	Değil	Değil	Değil	Değil
(VI)	Değil	Değil	Değil	Değil	Değil

CYP'ler, özellikle karaciğerde bulunan ve ilaçlar ya da diğer yabancı maddelerin vücuttan atılmasını sağlayan ve metabolik süreçlerde önemli rol oynayan enzimlerdir. CYP inhibitörü olarak değerlendirilen yapılar, CYP enzimlerine bağlanarak normal işlevlerini yerine getirmelerini zorlaştırabilir. Bileşikler için CYP'nin beş izoformu değerlendirilmiştir. Bileşiklerin hiçbirisi 1A2 ve 2D6 inhibitörü değilken, bileşik (II), (IV), (V) ve (VI) 2C19 ve 3A4 inhibitörü değildir. Ancak bileşik (I) ve (III), 2C19 ve 3A4 inhibitörü olabilirken, bileşik (V) ve (VI) hariç diğerleri 2C9 inhibitörü olabilirler.

Bileşiklerin her biri için bazı önemli fizikokimyasal ve farmakokinetik parametrelerin değerlendirilmesi ile elde edilen haşlanmış yumurta modeli görselleri Şekil 4.4 ile verilmektedir. Bu görsellerde beyaz renkli bölge, muhtemel gastrointestinal sistem tarafından pasif emilim (HIA) olasılığının yüksek olduğu, sarı renkli bölge ise muhtemel BBB geçirgenliği olasılığının yüksek olduğu alanları işaret etmektedir. Görselde yer alan mavi noktalar (PGP+) incelenen yapıların P-gp substratı olabileceğini, kırmızı noktalar (PGP-) ise P-gp substratı olamayacağını ifade etmektedir (Daina ve Zoete, 2016).

Çizelge 4.6'da sunulan değerlendirme sonuçları ile uyumlu olarak, Şekil 4.4'te görüleceği üzere tüm bileşikler için gerçekleştirilen işaretlemelerin beyaz bölge sınırları içinde olduğu (GI emilim olasılığı yüksek), bileşik (I), (II) ve (IV) için ise sarı bölge sınırları içinde olduğu (BBB geçirgenliği olasılığı yüksek) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca görsellerde mavi nokta ile işaretlenmiş; bileşikler (I), (II), (IV), (V) ve (VI) (P-gp substratı olabilir) iken, kırmızı nokta ile işaretlenen tek bileşiğin (III) nolu bileşik (P-gp substratı değil) olduğu görülebilir.

Bileşiklerin ilaç benzerliği özellikleri Çizelge 4.7 ile verilen ölçütler ile değerlendirilmiştir. Bileşikler, beş farklı yöntemin sınırlandırmalarına göre incelendiğinde; bileşik (I) hariç diğerlerinin tümü ihlalsiz, beklenen kriterleri sağlamaktadır. Bileşik (I) ise Ghose yönteminin kriterlerinden biri olan ve moral kırımının, $40 \leq MK \leq 130$ optimal aralığında yer alması koşulunu sağlayamadığı için bir ihlal sayısına sahip olmuştur. Biyoyararlanım puanı (BP), organizmaya alınan bir ilacın dolaşım sistemine katılarak etkin olabilecek şekilde ne ölçüde ve ne oranda dönüşebileceğini ifade eden bir ölçüt olarak kabul edilmektedir. İncelenen tüm bileşikler için BP değeri 0,55 olarak tahmin edilmektedir.



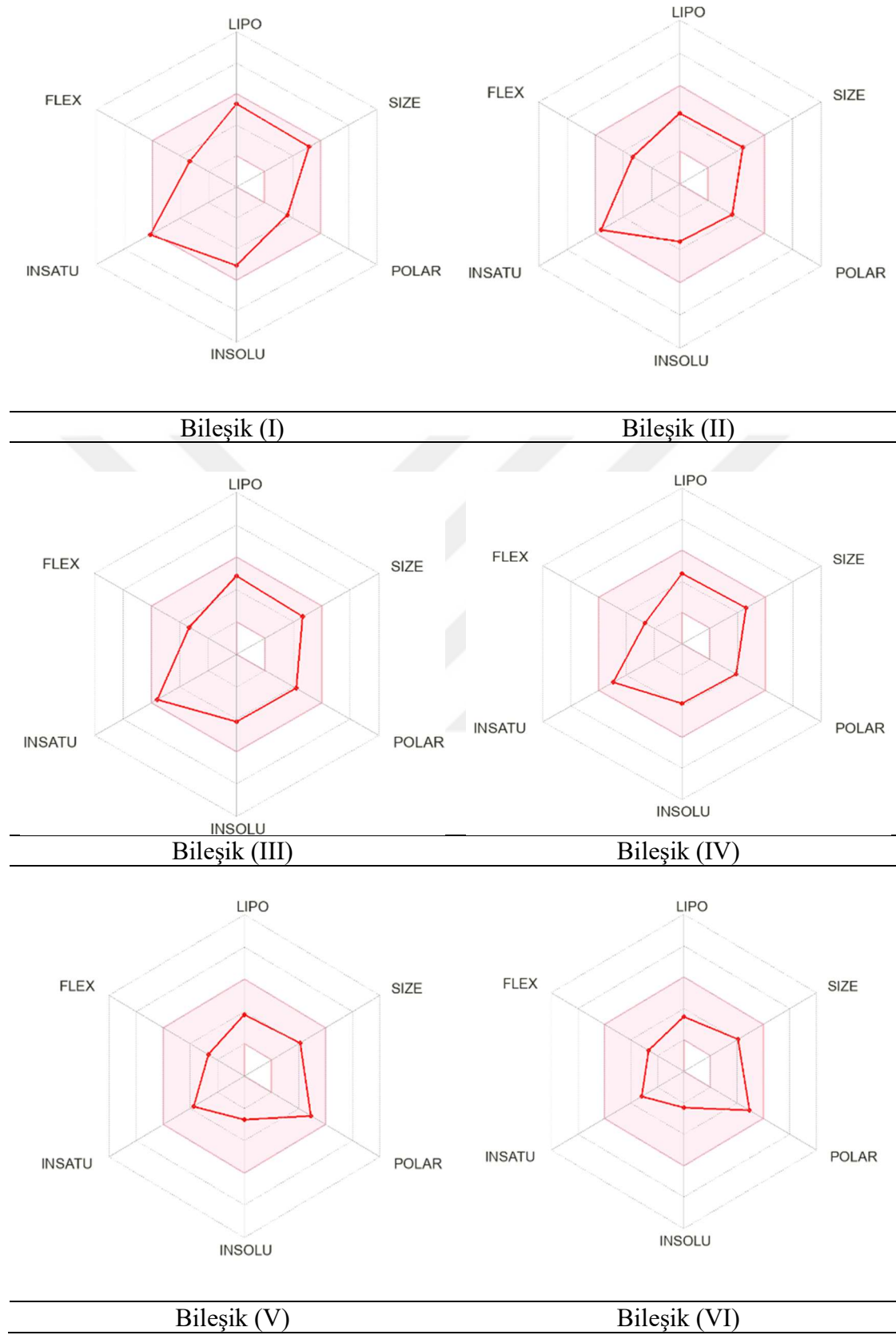
Şekil 4.4. Bileşiklerin haşlanmış yumurta modeli görselleri

Çizelge 4.7 Bileşiklerin ilaç benzerliği özellikleri

Bileşikler	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge	BP
	İhlal Sayısı					
(I)	0	1	0	0	0	0,55
(II)	0	0	0	0	0	0,55
(III)	0	0	0	0	0	0,55
(IV)	0	0	0	0	0	0,55
(V)	0	0	0	0	0	0,55
(VI)	0	0	0	0	0	0,55

Bileşiklerin sergiledikleri ilaç benzerliği özellikleri için lipofilisite (LIPO), boyut (SIZE), polarite (POLAR), çözünürlük (INSOLU), esneklik (FLEX) ve doygunluk (INSATU) parametrelerine bağlı olarak temsil edilen oral biyoyararlanım radar görselleri Şekil 4.5 ile verilmektedir. Biyoyararlanım radar görsellerinde pembe renk ile temsil edilen alan, her bir parametre için optimal aralığı temsil etmektedir. Bu aralıklar, LIPO için; $-0,7 < XLOGP3 < +5,0$, SIZE için: $-150\text{g/mol} < MA < 500\text{ g/mol}$, POLAR için; $20 \text{ Å}^2 < TPSA < 130 \text{ Å}^2$, INSOLU için; $-6 < \text{LOG } S \text{ (ESOL)} < 0$, INSATU için; $0,25 < \text{FCp3} < 1$ ve FLEX için; $0 < \text{DBS} < 9$ şeklinde tanımlanmaktadır (Daina ve diğerleri, 2017). İlaç adayı bir bileşik için belirlenen bu fizikokimyasal tanımlayıcıların görselde pembe alanda işaretlenmiş olması oral yoldan biyoyararlanımı mümkün ve ilaç benzeri bir doğaya sahip olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Bileşiklerin Şekil 4.5 ile verilen biyoyararlanım görselleri incelendiğinde; tümünün tanımlanan optimal aralıklarda değer aldığı ve ilaç adayı bileşikler olarak değerlendirilebilme potansiyeline sahip oldukları söylenebilir.

Bileşiklerin tıbbi kimyaya uygunluk özellikleri, Çizelge 4.8 ile verilen ölçütler ile değerlendirilmiştir. PAINS filtresi için incelenen bileşiklerin hiç birisi uyarı vermemiştir. Ancak Brenk filtresi için (I), (II) ve (III) nolu bileşikler birer uyarı vermiş, diğerlerinde ise hiç uyarı belirlenmemiştir. Öncü benzerlik değerlendirmesinde; bileşik (I) için 2 ihlal, bileşik (II), (III) ve (IV) için 1 ihlal, bileşik (V) ve (VI) için ise ihlal edilen bir kriter olmadığı, ayrıca bileşiklerin sentetik erişilebilirlik puanlarının 3,13-3,98 aralığında olduğu ve sentez süreçlerinin nispeten kolay olabileceği belirlenmiştir.



Şekil 4.5. Bileşiklerin biyoyararlanım radar görselleri

Çizelge 4.8. Bileşiklerin tıbbi kimyaya uygunluk özellikleri

Bileşikler	PAINS	Brenk	Öncü Benzerlik	Sentetik Erişilebilirlik
	Uyarı Sayısı		İhlal Sayısı	
(I)	0	1	2	3,98
(II)	0	1	1	3,68
(III)	0	1	1	3,64
(IV)	0	0	1	3,15
(V)	0	0	0	3,13
(VI)	0	0	0	3,18

Bileşiklerin Hepatotoksisite (HTok), Nörotoksisite (NöTok), Nefrotoksisite (NeTok), Solunum (STok) ve Kardiyotoksisite (KTok) gibi bazı organ toksisite tahminleri Çizelge 4.9 ile verilmektedir.

Çizelge 4.9 Bileşiklerin bazı organ toksisite tahminleri

Bileşikler	HTok	NöTok	NeTok	STok	KTok
(I)	İnaktif	Aktif	İnaktif	Aktif	İnaktif
(II)	İnaktif	Aktif	İnaktif	Aktif	İnaktif
(III)	İnaktif	Aktif	İnaktif	Aktif	İnaktif
(IV)	İnaktif	Aktif	İnaktif	Aktif	İnaktif
(V)	İnaktif	Aktif	İnaktif	Aktif	İnaktif
(VI)	İnaktif	Aktif	İnaktif	Aktif	İnaktif

Oral toksisite tahmin sonuçları; tüm bileşiklerin karaciğer hasarına neden olabilecek hepatotoksik, böbrek fonksiyonlarına zarar verebilecek nefrotoksik ve aynı zamanda kalbi etkileyebilecek herhangi bir kardiyotoksik bir etkiye sahip olmadıklarını ifade etmektedir. Ancak, bileşiklerin tümü için; sinir ve solunum sisteminde hasara neden olabilecek nörotoksik ve solunum toksik etkiler sergileyebilecekleri tahmin edilmektedir.

4.3. Moleküler Yerleştirme Analizine İlişkin Bulgular

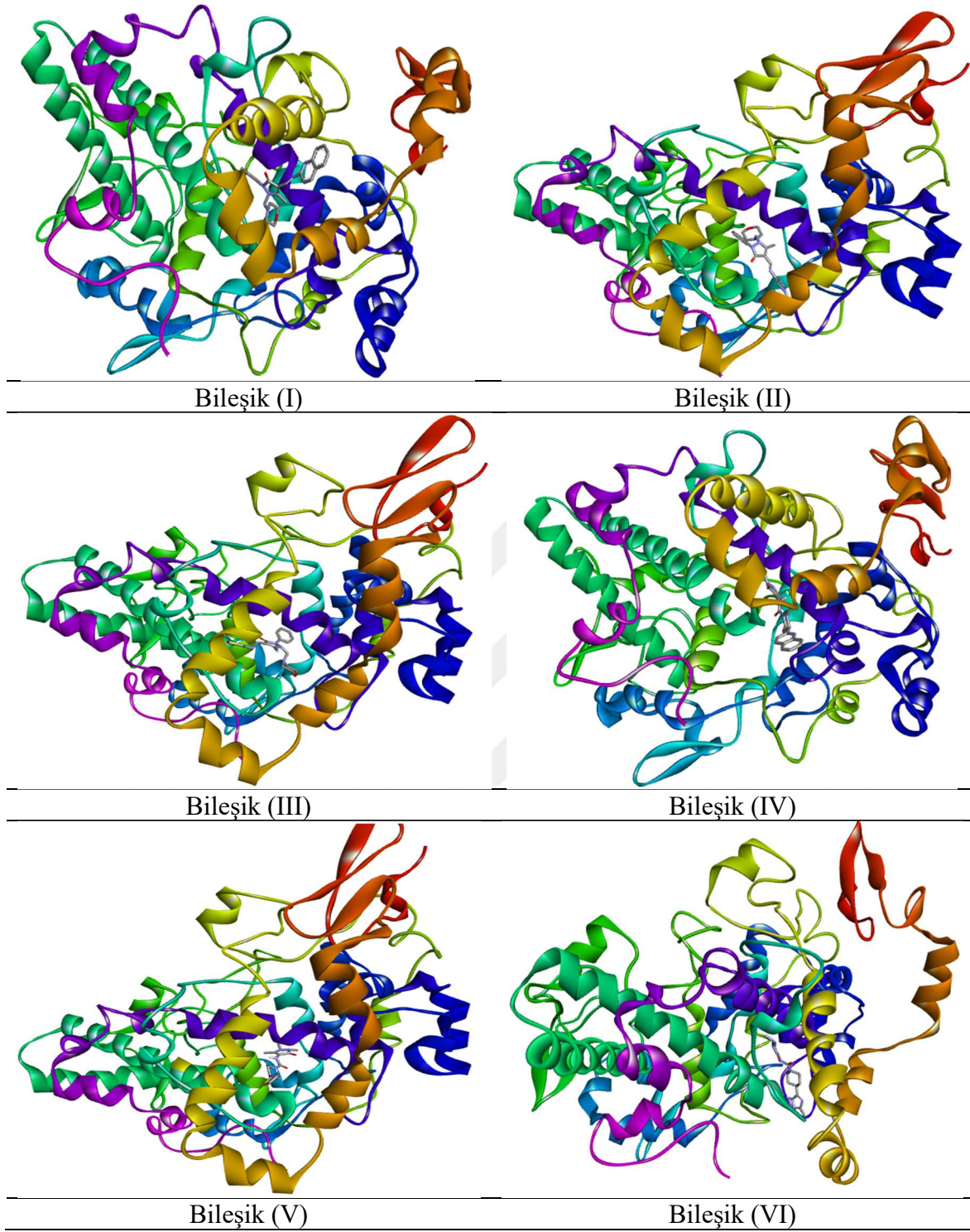
Tez çalışması kapsamında modellenen pirazolon türevi bileşikler için gerçekleştirilen moleküler yerleştirme simülasyonu, AutoDock 4 programı ile Lamarckian genetik algoritma yaklaşımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Potansiyel hedef protein olarak bir COX-1 enzim inhibitörü olan PDB ID:3KK6 seçilmiştir. Hedef proteinin kristal yapısına, RCSB PDB (Structural Bioinformatics PDB Research Collaboration) çevrimiçi veri tabanından <https://www.rcsb.org/> adresi ile erişim sağlanmıştır. UCSF Chimera ve AutoDock Tools 1.5.7 programları ile seçilen protein, yerleştirme analizine hazır hale getirilmiştir. Bu süreçte proteinin A zinciri seçilmiş, su molekülleri kristal yapıdan arındırılmış, polar hidrojen atomları ve Kollman yükleri eklenmiştir. Hedef proteinin aktif bölgelerine ligand rolü ile yerleştirilecek bileşiklerin YFT yaklaşımı ile optimize edilmiş kararlı geometrileri kullanılmıştır. Proteinin aktif bölgesindeki ızgara kutusu (grid box) boyutu 0,5 Å grid aralığı ile 50x50x50 Å³ ve x: -30,00, y: 45,04, z: -5,0 koordinatlarına sahip olacak şekilde belirlenmiştir. Protein-ligand etkileşim türlerinin analizi ve görselleştirilmesi Discovery Studio 2021 web sunucusu ile gerçekleştirilmiştir.

Bileşiklerin seçilen hedef protein ile gerçekleştirilen moleküler yerleştirme analizi sonucu elde edilen bağlanma afinite değerleri; -7,88 ile -10,47 kcal/mol aralığında elde edilmiş olup, tüm değerler hesaplanan inhibisyon katsayıları ile Çizelge 4.10'da verilmektedir.

Çizelge 4.10 Bileşiklerin bağlanma afinite ve inhibisyon katsayı değerleri

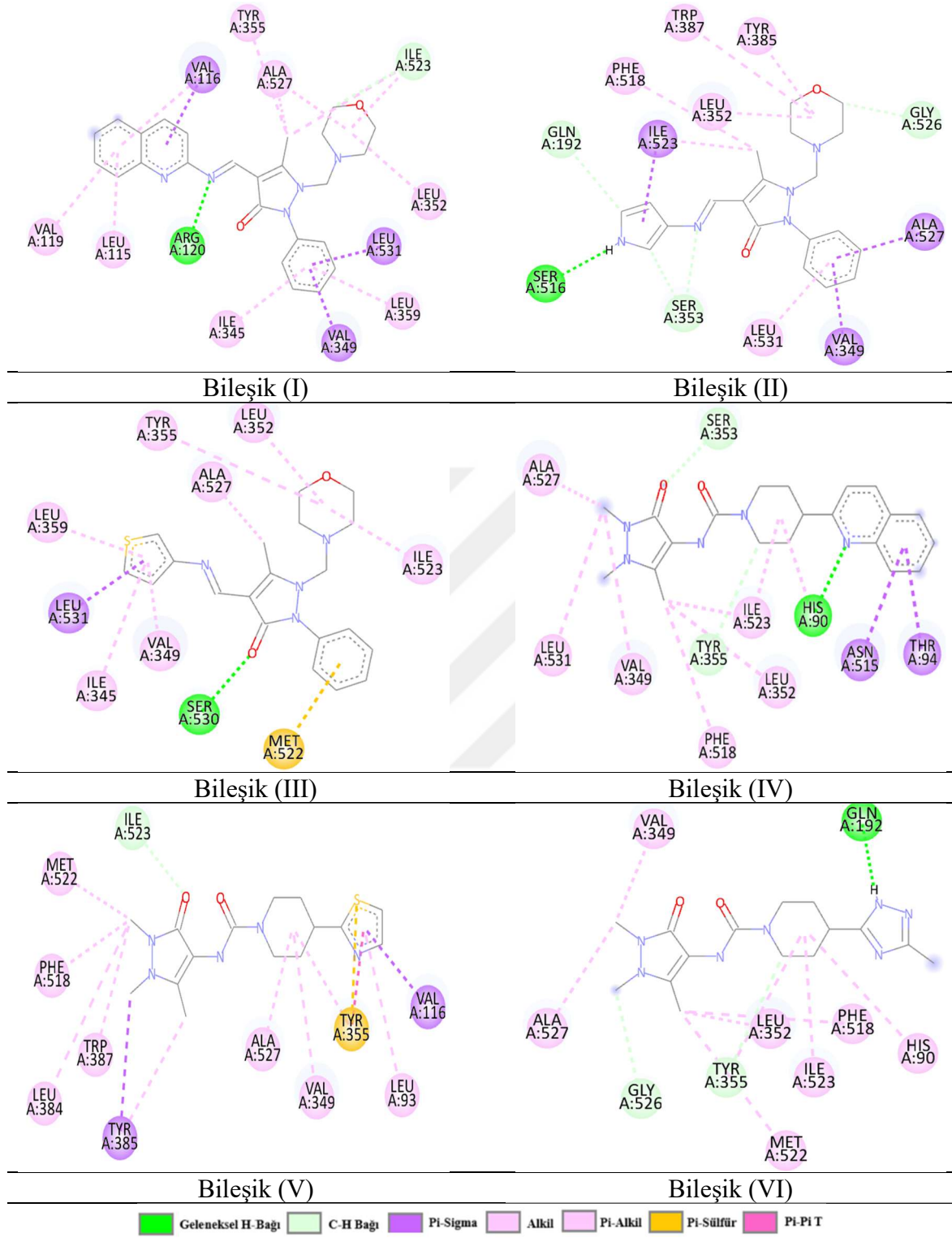
Bileşikler	Bağlanma Afinitesi (kcal/mol)	İnhibisyon Katsayısı (nM)
(I)	-8,99	258,42
(II)	-8,54	548,88
(III)	-9,25	165,42
(IV)	-10,47	21,29
(V)	-7,88	1670
(VI)	-8,56	531,64

İncelenen ligand bileşiklerin, hedef proteinin aktif bölgelerine yerleşimi sonrası oluşan kompleksler için en iyi bağlanma poz görselleri Şekil 4.6 ile verilmektedir.



Şekil 4.6. Bileşiklerin moleküler yerleştirme analizi ile üç boyutlu ligand-protein kompleksleri

Ligand bileşikler ile hedef proteinin amino asit kalıntıları arasında gerçekleşen etkileşimlerin iki boyutlu görseli Şekil 4.7 ile verilmektedir.



Şekil 4.7. Bileşiklerin moleküler yerleştirme analizi ile elde edilen iki boyutlu ligand-protein etkileşimleri

Ligand bileşikler ile hedef proteinin amino asit kalıntıları arasında gerçekleşen etkileşim türlerinin detayları Çizelge 4.11 ile verilmektedir. Hedef proteinin aktif bölgelerine bağlanan ligand bileşikler ile genel olarak geleneksel hidrojen bağları, karbon-hidrojen (C-H) bağları

ve hidrofobik etkileşimler gerçekleştirdiği belirlenmiştir. Ligand (I) bileşiğinin imin grubu azot atomunun, proteinin aktif bölgesindeki ARG120 kalıntısı ile 1,909 Å mesafesinde, (II) bileşiğinin pirol halkası (NH) hidrojeninin SER516 kalıntısı ile 2,0680 Å mesafesinde, (III) bileşiğinin pirazolon halkası karbonil oksijenin SER530 kalıntısı ile 2,2368 Å mesafesinde, (IV) bileşiğinin kinolin halkası azot atomunun HIS90 kalıntısı ile 2,3143 Å mesafesinde, (V) bileşiğinin pirazolon halkası oksijen atomunun ILE523 kalıntısı ile 3,0277 Å mesafesinde ve (VI) bileşiğinin triazol halkası (NH) hidrojeninin GLN192 kalıntısı ile 1,6519 Å mesafesinde hidrojen bağ etkileşimi bulunmaktadır. Ligand bileşikler (III) ve (V) için diğerlerinden farklı olarak aromatik halka π -elektronları ile sülfür atomu arasında, hidrojen bağ etkileşimine nazaran daha zayıf etkiye sahip π -sülfür etkileşimi olduğu belirlenmiştir. Bu etkileşim (III) ligandı için proteinin MET522 kalıntısı ile fenil halkası π -orbitalleri, (V) ligandı için ise tiyazol grubu ve TYR355 kalıntısı arasında, sırasıyla 5,8582 ve 4,4763 Å mesafesinde gerçekleşmiştir. Ligand bileşiklerin aromatik halka grupları ile π -sigma etkileşimleri sergileyen kalıntılar; VAL116, LEU531, VAL349 (I için), ILE523, ALA527, VAL349 (II için), LEU531 (III için), ASN515, THR94 (IV için) ve TYR385, VAL116 (V için) olarak belirlenmiş, ancak bileşik (VI) için bu tür bir etkileşim gözlenmemiştir. Ayrıca pirazolon halkasının hedef protein ile çoğunluğu alkil ve π -alkil olmak üzere hidrofobik etkileşimlerde rol oynadığı belirlenmiştir.

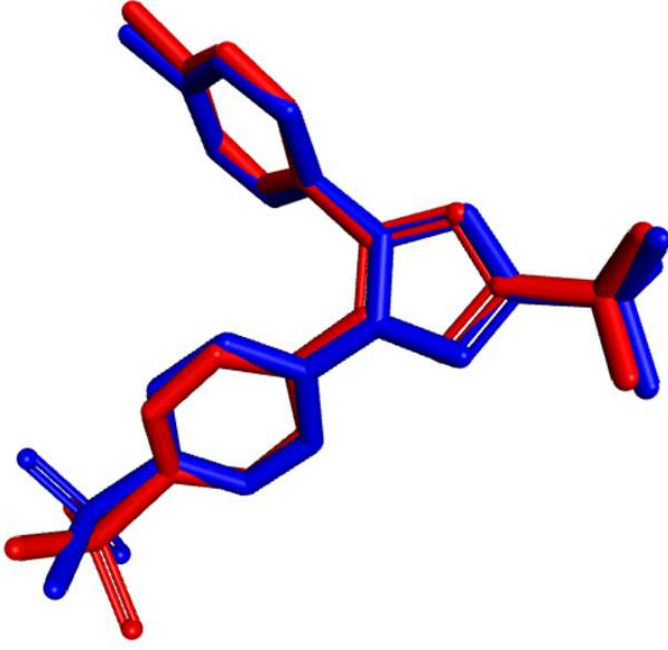
Ligand bileşikler için uygulanan yerleştirme protokolü, seçilen proteinin doğal ligandlarından biri olan *Celecoxib*-CEL (selekoksib) için yeniden yerleştirme prosedürü ile doğrulanmıştır. *Celecoxib* FDA onaylı steroid olmayan anti-inflamatuar etkiye sahip bir ilaçtır ve iyi bilinen bir COX-2 inhibitörüdür. Ancak, Rimon ve ekibi 2010 yılında gerçekleştirdikleri bir çalışma ile PDB ID: 3KK6 proteini ile kompleksini elde etmiş ve COX-1 inhibitörü olarak da moleküler yerleştirme sürecinin validasyonunda yani doğrulanmasında kontrol bileşiği olarak kullanmışlardır (Rimon ve diğerleri, 2010). CEL ligandı için gerçekleştirilen yeniden yerleştirme prosedürü ile elde edilen üst üste bindirilmiş ligandların görselleri Şekil 4.8 ile verilmektedir. Üst üste bindirilmiş ligandların Kök ortalama kare sapma (RMSD) değeri 0,5530 Å olarak elde edilmiş ve kabul edilen RMSD değeri için beklenen < 2 Å eşiğiyle uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.11. Ligand bileşikler ile hedef proteinin etkileşim türlerine ilişkin detaylar

Ligand Bileşikler	Amino Asit Kalıntıları	Etkileşim Türleri	Bağ Mesafesi (Å)
(I)	ARG120	H-Bağı	1,909
	ILE523	C-H Bağı	3,467
	VAL116	Hidrofobik π -Sigma	3,479
	VAL349		3,046
	LEU531		3,097
	LEU352	Hidrofobik Alkil	4,777
	ILE523		4,638
	ALA527		4,019
	TYR355	Hidrofobik π -Alkil	4,622
	LEU115		4,723
	VAL116		5,276
	VAL119		4,934
	ILE345		5,425
	LEU359		4,746
	SER516	H-Bağı	2,0680
(II)	SER353	C-H Bağı	3,4117
	GLN192		3,3660
	GLY526		3,3570
	VAL349	Hidrofobik π -Sigma	3,5424
	ILE523		3,4891
	ALA527		3,7319
	LEU352	Hidrofobik Alkil	3,9880
	ILE523		5,4941
	TYR385	Hidrofobik π -Alkil	4,5504
	TRP387		5,186
	PHE518		5,4472
	LEU531		4,2354
(III)	SER530	H-Bağı	4,4031
	LEU531	Hidrofobik π -Sigma	2,2368
	MET522		2,9762
	LEU352	Hidrofobik Alkil	5,8582
	ILE523		5,0093
	ALA527		3,9517
	TYR355	Hidrofobik π -Alkil	3,2813
	ILE345		5,3313
	VAL349		4,4722
	LEU359		4,6746
			4,0727

Çizelge 4.11. (devamı)

(IV)	HIS90	H-Bağı	2,3143
	SER353	C-H Bağı	3,4158
	TYR355		3,7136
	THR94	Hidrofobik	3,9436
	ASN515	π -Sigma	3,8642
	ILE523	Hidrofobik Alkil	4,6049
	ALA527		3,5932
	LEU352		5,2810
	ILE523		4,5296
	VAL349		4,2762
	LEU531		4,5859
	HIS90	Hidrofobik	4,8586
	PHE518	π -Alkil	4,5034
(V)	ILE523	C-H Bağı	3,0277
	VAL116	Hidrofobik	3,7226
	TYR385	π -Sigma	3,8252
	TYR355	π -Sülfür	4,4763
	TYR355	π - π -T	4,4127
	VAL349	Hidrofobik Alkil	4,8171
	ALA527		4,3514
	LEU384		5,1161
	MET522		3,7001
	TYR355	Hidrofobik π -Alkil	5,4291
	TYR385		5,4247
	TRP387		4,9549
	PHE518		4,3505
	LEU93		4,1316
	LEU93		5,0159
(VI)	GLN192	H-Bağı	1,6519
	TYR355	C-H Bağı	3,2580
	GLY526		3,4448
	ILE523	Hidrofobik Alkil	4,2866
	ALA527		3,8830
	LEU352		5,1314
	MET522		5,2181
	VAL349		4,2096
	HIS90	Hidrofobik π -Alkil	4,9982
	TYR355		5,2078
	PHE518		4,1757



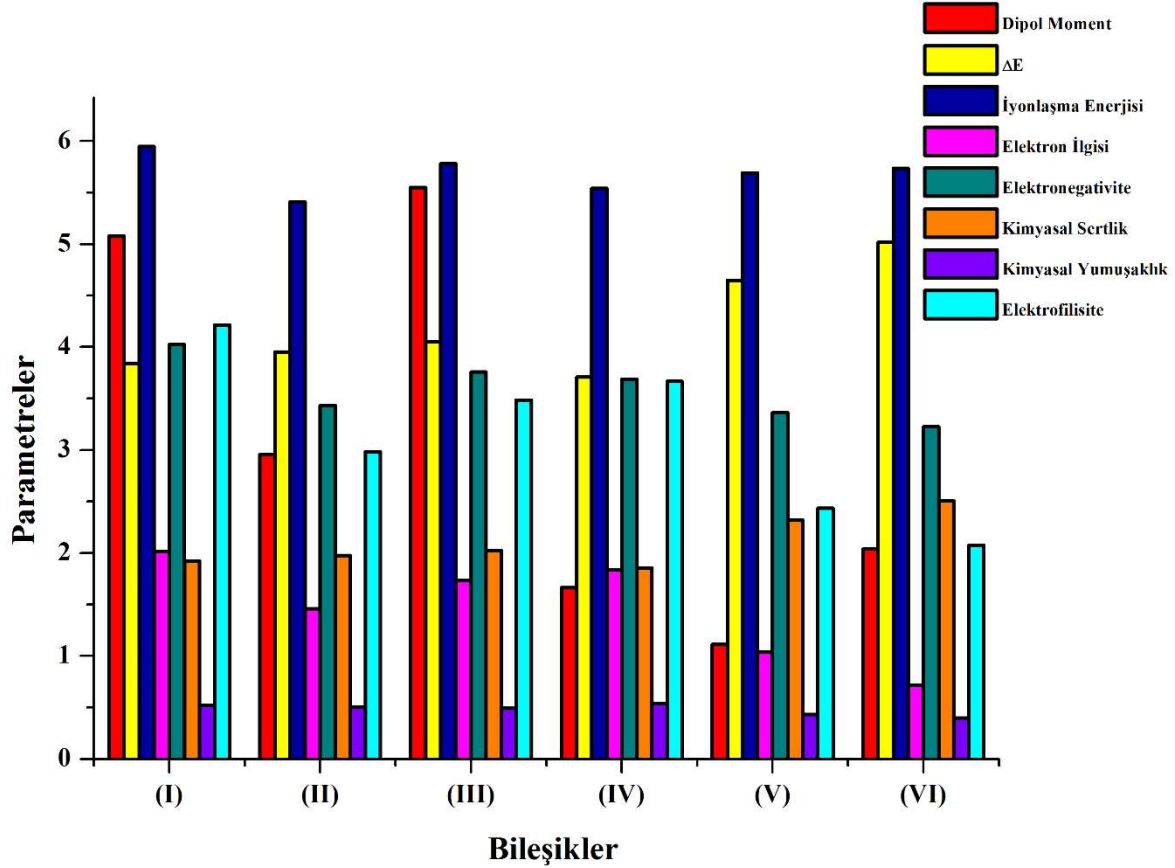
Şekil 4.8. Yerleştirme prosedürü öncesi (kırmızı) ve sonrası (mavi) için CEL ligandlarının üst üste bindirilmesi (RMSD=0,5530)

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında, çeşitli biyolojik aktivite özellikleri sergilediği bilinen pirazolon iskeletine sahip altı bileşik modellenmiş ve yapısal özellikleri hesapsal yöntemler ile incelenmiştir. Modelleme aşamasında sentetik erişilebilirliği mümkün olabilecek farmakolojik öneme sahip heterohalkalı yapılar seçilmiştir. Kuramsal analiz sürecinin ilk aşaması olan YFT yaklaşımına dayanan hesaplamalar, B3LYP fonksiyoneli ve 6-311++G(d,p) baz seti seçimi ile şekillendirilmiştir. Pirazolon türevi bileşiklerin modellenen yapıları belirtilen teorik seviyede optimize edilerek kararlı geometrileri elde edilmiştir. Optimize edilmiş geometrileri ile yine YFT yaklaşımına dayanan bazı yapısal özellikleri incelenmiştir. Bileşiklerin sahip oldukları toplam enerji ve dipol moment değerleri, MEP haritaları, öncü moleküler orbital dağılımları ve bazı reaktivite parametreleri değerlendirilmiştir. Sonraki aşamalarda ise; *in siliko* olarak farmakokinetik ADME/T, fizyokimyasal, ilaç benzerliği ve tıbbi kimyaya ilişkin parametreleri incelenmiş, bir COX-1 enzim inhibitörü olabilme potansiyelleri ise moleküler yerleştirme simülasyon tekniği ile belirlenmiştir.

Hesaplanan dipol moment değerleri; (V)<(IV)<(VI)<(II)<(I)<(III) şeklinde bir sıralama göstermiş olup, tiyofen ve morfolin gruplarına sahip (III) nolu bileşik için yük dağılımının daha kutuplanabilir bir forma sahip olduğu belirlenmiştir. İncelenen MEP haritaları ile bileşiklerin çeşitli etkileşimlere yatkın bölgeleri, sahip oldukları yük yoğunluklarına bağlı olarak incelenmiştir. Bileşiklerin elektron yük yoğunluğu açısından zengin bölgelerinin; özellikle pirazolon halkası karbonil grubu ve yapıların sahip oldukları azot atomları çevresinde, fakir bölgelerinin ise genellikle hidrojen atomları çevresinde olduğu belirlenmiştir. Bileşikler için gerçekleştirilen ligand-protein etkileşimine dair çalışmaların değerlendirme sürecinde; ligand rolü üstelenen bileşiklerin, hedef makromolekülün aktif bağlanma bölgeleri ile arasındaki etkileşimlerin bu haritalarda ön plana çıkan gruplar ile sağlandığı ve dolayısıyla MEP haritalarının işlevsel bir görsel olduğu görülmüştür. Bileşiklerin HOMO ve LUMO dağılımları incelenmiş ve reaktivite özelliklerini değerlendirmek adına öncü orbitallerin enerji değerleri belirlenmiştir. Hesaplanan parametreler değerlendirildiğinde; daha düşük iyonlaşma enerjisine sahip bileşik (II) için elektron bağışlama, daha yüksek elektron ilgisi değerine sahip bileşik (I) için elektron kabul etme yeteneği ön plana çıkmıştır. Daha dar bir band boşluğu ($\Delta E=3,709$ eV) ve daha yüksek bir kimyasal yumuşaklık değerlerine sahip olan bileşik (IV), daha yüksek bir kimyasal

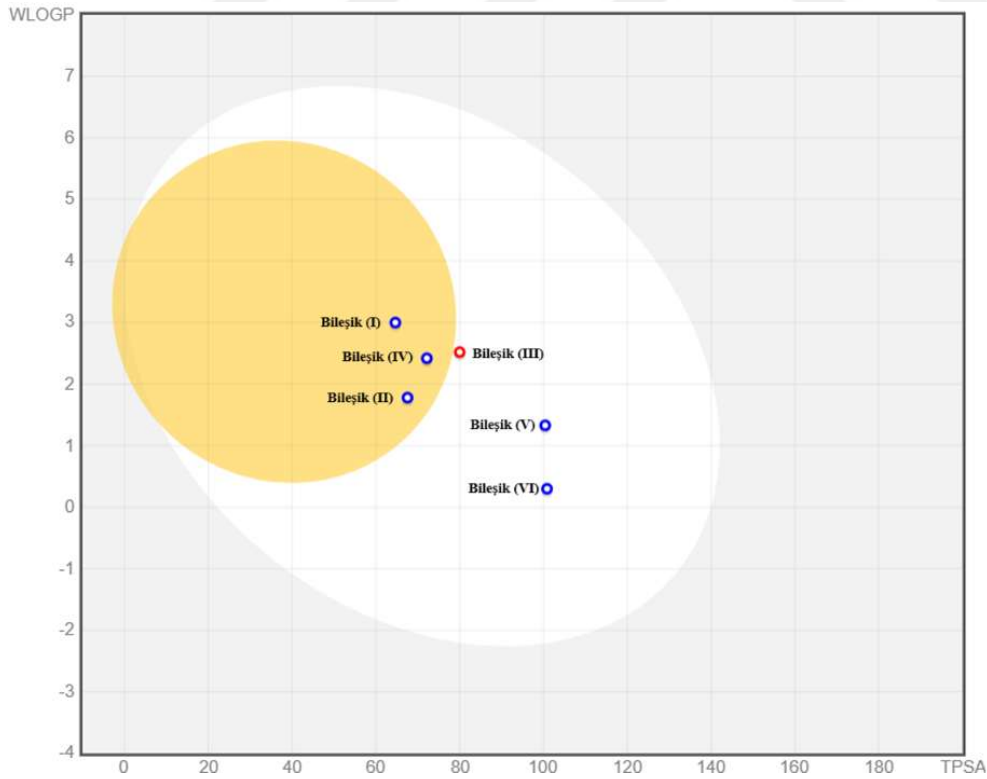
reaktivite, düşük bir kinetik kararlılık ve yumuşak bir moleküler yapı sergilemiştir. Ayrıca grup içinde daha elektronegatif ve daha elektrofilik bir karakter özelliği, bileşik (I) için tahmin edilmektedir. YFT yaklaşımı ile incelenen parametrelerin bileşikler için karşılaştırmalı grafiksel bir temsili Şekil 5.1 ile verilmektedir.



Şekil 5.1. Bileşikler için incelenen bazı parametrelerin grafiksel temsili

Bileşiklerin tümü için incelenen bazı fizikokimyasal nicelikler ile belirlenen ilaç benzerliği analizi sonucu, Lipinski'nin beş kuralını ihlalsiz, ayrıca bazı ilaç şirketlerinin ölçütleri ile belirlenen Ghose, Veber, Egan ve Muegge tarafından sunulan filtreleri, bileşik (I) için elde edilen bir ihlal dışında, diğer bileşiklerin ihlalsiz sağladıkları belirlenmiştir. Bileşikler için farklı yöntemler ile değerlendirilen ortalama lipofilisite değerleri 0,66-3,48 aralığında, sudaki çözünürlük özellikleri ise zayıf, orta ve çözünür şeklinde sınıflandırılmıştır. Gastrointestinal emilim (GI), kan-beyin bariyeri (BBB) geçirgenliği, P-glikoprotein (P-gp) substratı, deri geçirgenliği ($\log K_p$) ve Sitokrom P450 (CYP) inhibitörleri gibi önemli farmakokinetik parametreleri incelenmiş ve tüm bileşiklerin gastrointestinal sistem içinde iyi bir emilim gösterebilecekleri, (III), (V) ve (VI) nolu bileşiklerin ise BBB'den

geçemeyeceği, ancak (I), (II) ve (IV) nolu bileşiklerin pasif olarak geçebileceği ve bileşik (III) dışında diğerlerinin bir P-gp substratı olabileceği tahmin edilmektedir. Bazı fizikokimyasal ve farmakokinetik parametrelerin değerlendirilmesi ile elde edilen haşlanmış yumurta modeli görseli tüm bileşikler için görsel hale getirilmiş ve Şekil 5.2 ile sunulmuştur. Bileşikler için elde edilen deri geçirgenliği değerlerinin sıfırdan küçük ve grup içinde deri geçirgenliği en az olan bileşiğin (VI) nolu bileşik olabileceği tahmin edilmektedir. Bileşikler için metabolik süreçlerde önemli rol oynayan CYP inhibitörü olabilme potansiyelleri çeşitli izoformları ile değerlendirilmiş ve tümünün 1A2 ve 2D6 inhibitörü olmadığı, bileşik (II), (IV), (V) ve (VI)'ün 2C19 ve 3A4 inhibitörü olmadığı, bileşik (I) ve (III), 2C19 ve 3A4 inhibitörü olabilirken, bileşik (V) ve (VI) hariç diğerlerinin 2C9 inhibitörü olabilme potansiyeli taşıdığı belirlenmiştir. Ayrıca bileşiklerin biyoyararlanım radar görselleri incelenmiş ve tümünün incelenen parametrelerin optimal aralıklarında değerlere sahip olduğu, ilaç benzeri bir doğa sergiledikleri ve aday bileşikler olarak değerlendirilme potansiyeline sahip oldukları tahmin edilmektedir. Tüm bileşikler için biyoyararlanım puanı 0,55 olarak belirlenmiştir.



Şekil 5.2. Tüm bileşikler için haşlanmış yumurta modeli görseli

Bileşiklerin tıbbi kimyaya uygunluk özellikleri belirlenen ölçütler ile değerlendirilmiş, PAINS filtresi için bileşiklerin hiç birisi uyarı vermezken, Brenk filtresi için bir uyarı veren bileşikler; (I), (II) ve (III) nolu bileşikler olmuştur. Öncü benzerlik değerlendirmesinde; bileşik (I) için 2 ihlal, bileşik (II), (III) ve (IV) için 1 ihlal, bileşik (V) ve (VI) için ihlal edilen bir kriter bulunmamaktadır. Bileşiklerin sentetik erişilebilirlik puanları 3,13-3,98 aralığında belirlenmiş olup, “1 değeri; çok kolay”, “10 değeri; çok zor” değerlendirmesine göre; sentetik erişilebilirliklerinin kısmen kolay olabileceği tahmin edilmektedir. Bileşiklerin yine *in siliko* olarak bazı organ toksisite potansiyelleri incelenmiş ve tüm bileşiklerin hepatotoksik, nefrotoksik ve kardiyotoksik bir etkiye sahip olmadıkları, ancak nörotoksik ve solunum toksik etkiler sergileyebilecekleri tahmin edilmektedir.

Bileşiklerin, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların hedefi olan COX-1 (siklooksijenaz I) enzimini inhibe etme potansiyelleri, moleküler yerleştirme simülasyonu ile değerlendirilmiştir. Seçilen hedef protein (PDB ID: 3KK6) ile ligand bileşiklerin, uygulanan yerleştirme protokolü sonucu elde edilen bağlanma afinitesi değerleri -7,88 ile -10,47 kcal/mol aralığında ve RMSD değeri 0,5530 olarak belirlenmiştir. Hedef makromolekülün aktif bölgelerine yerleşen ligandları stabilize eden, proteinin aktif bölgelerindeki amino asit kalıntıları arasında gerçekleşen geleneksel hidrojen bağları, karbon-hidrojen bağları, π -sülfür ve alkil, π -alkil, π -sigma gibi hidrofobik etkileşimler olduğu belirlenmiştir. Moleküler yerleştirme analizinden elde edilen bulgular, incelenen pirazolon türevi bileşiklerin yeni COX-1 inhibitörlerinin geliştirilmesinde değerlendirilme potansiyeline sahip olduklarına işaret etmektedir. Modellenen yapılar içinde kinolin ve piperidin halkalı yapılarına sahip olan bileşik (IV), daha iyi bir bağlanma afinitesi sergileyerek ön plana çıkmaktadır. Ayrıca bileşik (IV) iyi bir ADME/T profiline sahip olmasının yanında, enzim inhibisyon aktivitelerinde de öneme sahip özellikle düşük bir ΔE , yüksek bir S değeri gibi reaktivite parametreleri ile biyolojik aktivitesine atfedilen nihai etkileşimlerin daha olası görüldüğü bir bileşik olmuştur.

Bu tez çalışmasında incelenen pirazolon türevi bileşiklerin farmakolojik olarak kullanım potansiyelleri *in siliko* olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular sentez süreçlerine, gerçekleştirilecek olan *in vitro* ve *in vivo* analizlere temel oluşturacak niteliktedir. İlerleyen süreçlerde, bileşiklerin anti-inflamatuar aktiviteleri yine hesapsal teknikler ile farklı hedef proteinler seçilerek değerlendirilebileceği gibi, sergileyecekleri farklı biyolojik aktivite veya enzim inhibisyonu özellikleri de incelenebilir.

KAYNAKLAR

- Abdelgawad, M. A., Labib, M. B., Ali, W. A., Kamel, G., Azouz, A. A. and EL-Shaymaa, E. N. (2018). Design, synthesis, analgesic, anti-inflammatory activity of novel pyrazolones possessing aminosulfonyl pharmacophore as inhibitors of COX-2/5-LOX enzymes: Histopathological and docking studies. *Bioorganic Chemistry*, 78, 103-114.
- Acharya, C., Coop, A., E Polli, J. and D. MacKerell, A. (2011). Recent advances in ligand-based drug design: relevance and utility of the conformationally sampled pharmacophore approach. *Current Computer-aided Drug Design*, 7(1), 10-22.
- Akçay, A. (2014). *Platin Oksit (PtO) ve Platin Dioksit (PtO₂) Kümelerinin Tek tabakalı Alüminyum Nitrata Tutunması (Adsorblanması)*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Alharbi, A. S., Abdel-Rahman, R. M., Alshammari, N. A. and El-Avia, K. M. (2021). Synthesis, chemical reactivities, and biological properties of pyrazolone/pyrazolinone as a blocking unit for building various heterobicyclic systems: a review. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 18(2), 221-236.
- Anwar, T., Nadeem, H., Sarwar, S., Naureen, H., Ahmed, S., Khan, A. and Arif, M. (2020). Investigation of antioxidant and anti-nociceptive potential of isoxazolone, pyrazolone derivatives, and their molecular docking studies. *Drug Development Research*, 81(7), 893-903.
- Arnott, J. A. and Planey, S. L. (2012). The influence of lipophilicity in drug discovery and design. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 7(10), 863-875.
- Asif, M., Imran, M. and Husain, A. (2021). Approaches for chemical synthesis and diverse pharmacological significance of pyrazolone derivatives: a review. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 66(2), 5149-5163.
- Bajad, N. G., Rayala, S., Gutti, G., Sharma, A., Singh, M., Kumar, A. and Singh, S. K. (2021). Systematic review on role of structure-based drug design (SBDD) in the identification of anti-viral leads against SARS-Cov-2. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 2, 100026.
- Banerjee, P., Kemmler, E., Dunkel, M. and Preissner, R. (2024). ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W513-W520.
- Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. the role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7): 5648-5652.
- Bıçak, B. (2021). *Terapötik Peptid Yüklü Polimerik Nano İlaç Formülasyonlarının Geliştirilmesi Ve Moleküler Modelleme Çalışmaları İle İncelenmesi*, Yayınlanmamış Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

- Biovia, D. S. (2021). BIOVIA Discovery Studio Academic Research Suite v21.1.0.20298, San Diego: Dassault Systèmes.
- Born, M. and Oppenheimer, R. (1927). Zur Quantentheorie der Molekeln. *Annalen der Physik* v. 84., 389(20), 457-484.
- Brooijmans, N. and Kuntz, I.D. (2003). Molecular Recognition and Docking Algorithms. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 32(1), 335-373.
- Casas, J. S., Garcia-Tasende, M. S., Sanchez, A., Sordo, J. and Touceda, A. (2007). Coordination modes of 5-pyrazolones: A solid-state overview. *Coordination Chemistry Reviews*, 251(11-12), 1561-1589.
- Chandrasekaran, B., Abed, S. N., Al-Attraqchi, O., Kuche, K. and Tekade, R. K. (2018). Computer-aided prediction of pharmacokinetic (ADMET) properties. In *Dosage form design parameters* Academic Press, 732, 733, 738.
- Chidangil, S. and Mishra, P. C. (1997). Structure-activity relationship for some 2', 3'-dideoxynucleoside anti-HIV drugs using molecular electrostatic potential mapping. *Molecular Modeling Annual*, 3, 172-181.
- Dadakdeniz, F. (2007). *Halotiyofen Moleküllerinin Elektronik ve Çizgisel Olmayan Optik Özelliklerinin Teorik İncelenmesi*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Daina, A. and Zoete, V. (2016). A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *ChemMedChem*, 11(11), 1117-1121.
- Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 42717.
- Davidson, E. R. and Feller, D. (1986). Basis set selection for molecular calculations. *Chemical Reviews*, 86(4), 681-696.
- Deniz, G. and Saygı, Ş. (2000). The clinical importance of selective inhibitors of COX-2 and new antiinflammatory agents without gastrointestinal toxicity. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 20(2), 102-6.
- Dennington, R., Keith, T. and Millam, J. (2009). *GaussView, Version 5*. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS.
- Dirac, P. A. M. (1930). Note on Exchange Phenomena in the Thomas Atom. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 26(3), 376-385.
- Doogue, M. P. and Polasek, T. M. (2013). The ABCD of clinical pharmacokinetics. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 4(1), 5-7.
- El Sayed, M. T., El-Sharief, M. A. S., Zarie, E. S., Morsy, N. M., Elsheakh, A. R., Voronkov, A., Berishvili, V. and Hassan, G. S. (2018). Design, synthesis, anti-inflammatory

- activity and molecular docking of potential novel antipyrine and pyrazolone analogs as cyclooxygenase enzyme (COX) inhibitors. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 28(5), 952-957.
- Eren, D. ve Yalçın, İ. (2020). Rasyonel ilaç tasarımı moleküler mekanik ve moleküler dinamik yöntemlerin kullanılma amacı. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44(2), 334-355.
- Fermi, E. (1927) Un metodo statistico per la determinazione di alcune prioprietà dell'atomo. *Rendiconti Academia Dei Lincei*, 6, 602-607.
- Fischer C. F. (1977). *The Hartree-Fock Method for Atoms, A Numerical Approach*. New York: Wiley, 308.
- Fock, V. (1930). Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems. *Zeitschrift für Physik*, 61, 126-148.
- Foresman, J. B. and Frisch, Æ. (1996). *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods* (Second edition). Pittsburgh, PA: Gaussian, Inc, xxv, 99.
- Frisch, M. J., et al. (2009). Gaussian, Inc., Wallingford CT, *Gaussian 09, Revision C.01*.
- Govindarajan, M. and Karabacak, M. (2012). Spectroscopic properties, NLO, HOMO–LUMO and NBO analysis of 2, 5-Lutidine. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 96, 421-435.
- Gönüllü, Ü., Yener, G. ve Üner, M. (2003). Spesifik COX-2 İnhibitörü Selekoksib. *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 4(2), 155-164.
- Gören, Y. (2009). *Fenazopridin Molekülünün Konformasyon Analizi ve Ab Initio Dft Yöntemleri ile Titreşim Frekans ve Kiplerinin İncelenmesi*, Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniveritesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Grauso, L., Teta, R., Esposito, G., Menna, M. and Mangoni, A. (2019). Computational prediction of chiroptical properties in structure elucidation of natural products. *Natural Product Reports*, 36(7), 1005-1030.
- Guan, L., Yang, H., Cai, Y., Sun, L., Di, P., Li, W., Liu, G. and Tang, Y. (2019). ADMET-score—a comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness. *Med. Chem. Commun.* 10(1), 148-157.
- Hacıfazlıoğlu, E. (2022). *Bazı Triazol Türevi Bileşiklerin İlaç Etken Maddesi Olarak Kullanılabilirliğinin Adme ve Moleküler Kenetlenme Özellikleri İle İncelenmesi*, Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Rize.
- Hartree, D. R. (1928). The wave mechanics of an atom with non-coulombic central field, *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 24(89), 111-132.

- Heise, H. and Hintzmann, M. (2000). *Pyrazolone derivatives. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 552.
- Hetényi, C. and van der Spoel, D. (2006). Blind docking of drug-sized compounds to proteins with up to a thousand residues. *FEBS Letters*, 580(5), 1447-1450.
- Hohenberg, P. and Kohn, W. (1964). Inhomogeneous electron gas. *Physical Review*, 136(3B), B864.
- Huang, S. Y. and Zou, X. (2010). Advances and challenges in protein-ligand docking. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(8), 3016-3034.
- Kaleli, S. N. B. (2023), *Pirazonon Türevi Maddelerin Cox Enzimleri ve Hsp Proteinleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması*, Yayımlanmamış Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Kan, H. (2013). *NiMnIn Mikrotopaklarının Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi İle Elektronik Ve Yapısal Özelliklerinin İncelenmesi*, Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli.
- Kavitha, T. and Velraj, G. (2017). Density functional theory analysis and molecular docking evaluation of 1-(2, 5-dichloro-4-sulfophenyl)-3-methyl-5-pyrazolone as COX2 inhibitor against inflammatory diseases. *Journal of Molecular Structure*, 1141, 335-345.
- Kızak, H. (2020). *Teorik Hesaplamalar ile Yeni Sentezlenen Disazo Boyarmaddelerin Yapısal ve Spektroskopik Özelliklerinin İncelenmesi*, Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli.
- Knorr, L. (1883). Einwirkung von acetessigester auf phenylhydrazin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 16(2), 2597-2599.
- Kobus J., Laaksonen L. and Sundholm D. (1996). A Numerical Hartree-Fock Program for Diatomic Molecules. *Computer Physics Communications*, 98(3), 346-358.
- Koç, E. (2019). *Pirazonon Grubu Taşıyan Hidrazonoksim Ligandlarının ve Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi ve Spektrofotometrik İncelenmesi*, Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Kohn, W. and Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review*, 140(4A), A1133.
- Kuntz I. D., Blaney J. M., Oatley S. J., Langridge R. and Ferrin T. E. (1982). A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *Journal of Molecular Biology*, 161(2), 269-88.
- Külünk, G. (2018). *Metoksi Grubu İçeren Salisilaldehit Türevi Bazı Schiff Bazlarının Yapısal Özelliklerinin Deneyisel X-Işını Kırınımı ve Kuramsal Yöntemlerle İncelenmesi*, Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Giresun Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Giresun.

- Lee, C., Yang, W. and Parr, R. G. (1988). Development of The Colle-Salvetti Correlation-energy Formula into a Functional of The Electron Density. *Physical Review B*, 37(2), 785-789.
- Lefi, N., Kazachenko, A. S., Raja, M., Issaoui, N. and Kazachenko, A. S. (2023). Molecular structure, spectral analysis, molecular docking and physicochemical studies of 3-bromo-2-hydroxypyridine monomer and dimer as bromodomain inhibitors. *Molecules*, 28(6), 2669.
- Levine, I. N. (2000). *Quantum Chemistry* (5th Edition). New Jersey:Prentice-Hall, 305, 426.
- Lipinski, C. A. (2004). Lead-and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug discovery today: Technologies*, 1(4), 337-341.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. and Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23(1-3), 3-25.
- Macalino, S. J. Y., Gosu, V., Hong, S. and Choi, S. (2015). Role of computer-aided drug design in modern drug discovery. *Archives of Pharmacal Research*, 38, 1686-1701.
- Memik, O. U. (2018). *Bazı Schiff Bazı Bileşiklerin Moleküler Özelliklerinin Kuantum Mekaniksel Yöntemlerle İncelenmesi*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Sinop Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Sinop.
- Mesci, K. (2020). *Bazı İzoksazol ve Hidrazon Türevlerinin Spektroskopik ve Kuramsal Yöntemlerle İncelenmesi*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Amasya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Amasya.
- Mısıır, E. (2019). *Heterohalkalı Bileşiklerin Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi ile Spektroskopik Özelliklerinin İncelenmesi*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Amasya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Amasya.
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S. and Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785-2791.
- Mulliken, R. S. (1934). A new electroaffinity scale; together with data on valence states and on valence ionization potentials and electron affinities. *The Journal of Chemical Physics*, 2(11), 782-793.
- Mustafa, G., Zia-ur-Rehman, M., Sumrra, S. H., Ashfaq, M., Zafar, W. and Ashfaq, M. (2022). A critical review on recent trends on pharmacological applications of pyrazolone endowed derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1262, 133044.
- Nelson, E. (1961). Kinetics of drug absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(3), 181-192.

- Niazi, S. K. and Mariam, Z. (2023). Computer-aided drug design and drug discovery: a prospective analysis. *Pharmaceuticals*, 17(1), 22.
- Ömerustaoğlu, H. (2017). *5-pirazolon-üre Türevli Schiff Bazlarının Sentezi ve Karakterizasyonu*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ordu.
- Pal, S., Mareddy, J. and Devi, N. S. (2008). High speed synthesis of pyrazolones using microwave-assisted neat reaction technology. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 19, 1207-1214.
- Parr, R. G., Szentpály, L. V. and Liu, S. (1999). Electrophilicity index. *Journal of the American Chemical Society*, 121(9), 1922-1924.
- Pearson, R. G. (2005). Chemical hardness and density functional theory. *Journal of Chemical Sciences*, 117, 369-377.
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C. and Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605-1612.
- Pimentel, A. S., Guimarães, C. R. W. and Miller, Y. (2013). Molecular modeling: advancements and applications. *Journal of Chemistry*, 2013, 1-2.
- Politzer, P. and Truhlar, D. G. (eds.). (2013). *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials: Reactivity, Structure, Scattering, and Energetics of Organic, Inorganic, and Biological Systems*. New York: Springer Science & Business Media, 8.
- Prabha, B. and Ezhilarasi, M. (2020). Synthesis, spectral characterization, *in vitro* and *in silico* studies of benzodioxin pyrazoline derivatives. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11, 9126-9138.
- Prathipati, P., Dixit, A. and Saxena, A. K. (2007). Computer-aided drug design: Integration of structure-based and ligand-based approaches in drug design. *Current Computer-Aided Drug Design*, 3, 133-148.
- Rimon, G., Sidhu, R. S., Lauver, D. A., Lee, J. Y., Sharma, N. P., Yuan, C. and Smith, W. L. (2010). Coxibs interfere with the action of aspirin by binding tightly to one monomer of cyclooxygenase-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(1), 28-33.
- Salgın G. U. (2015). *Bazı Yeni 2-Pirazolin Türevlerinin Sentezi Ve Monoamin Oksidaz (MAO) İnhibitör Aktiviteleri Üzerinde Çalışmalar*, Yayınlanmamış Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Sanner, M. F. (1999). Python: a programming language for software integration and development. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 17(1), 57-61.

- Sarı, S. (2018). *(Arilalkil) Azol Yapısında Yeni Oksim Ester Türevleri Üzerinde Çalışmalar: Sentez, Biyolojik Aktivite ve Moleküler Modelleme*, Yayınlanmamış Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Savaş, B. ve Karaca, E. (2021). Türk Ulusal Bilim e-Altyapısı TRUBA’da Moleküler Dinamik Paketi GROMACS’in Performans Optimizasyonu. *International Journal of Advances in Engineering and Pure Sciences*, 33(4), 609-613.
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K. and Savjani, J. K. (2012). Drug solubility: importance and enhancement techniques. *International Scholarly Research Notices*, 2012(1), 195727.
- Sharma, R., Chawla, P. A., Chawla, V., Verma, R., Nawal, N. and Gupta, V. (2021). A therapeutic journey of 5-pyrazolones as a versatile scaffold: a review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 21(13), 1770-1795.
- Silakari, O. and Singh, P. K. (2020). *Concepts and experimental protocols of modelling an informatics in drug design*. Academic Press, 1.
- Slater, J. C. (1930). Note on Hartree's method, *Physical Review*, 35(2), 210.
- Soyak, P. (2019). *3,5-Dimetilpirazolinium Pikrat Molekülünün Geometrik, Spektroskopik ve Optiksel Özelliklerinin Teorik Yöntemlerle İncelenmesi*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
- Stanzione, F., Giangreco, I. and Cole, J. C. (2021). Use of molecular docking computational tools in drug discovery. *Progress in Medicinal Chemistry*, 60, 275, 280.
- Szabo, A. and Ostlund, N. S. (1996). *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, New York:McGraw-Hill Publishing Company, 43.
- Tekpetek, T. (2014). *Amoksisilin Molekülünün Moleküler Modellemesi*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Teorell, T. (1937). Kinetics of distribution of substances administered to the body, I: The extravascular modes of administration. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 57, 205-225.
- The S. N., Minh, T. D., Van, T. N. (2019). Isoflavones and Isoflavone Glycosides: Structural-Electronic Properties and Antioxidant Relations-A Case of DFT Study. *Journal of Chemistry*, 2019(1), 4360175.
- Thomas, L. H. (1927). The Calculation of Atomic Fields. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 23(5), 542-548.
- Tiftikçi, E. E. (2008). *Taç Eterlerin Katyon Bağlama Özelliklerinin Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi Ve Moleküler Dinamik Simülasyonu Yöntemleriyle İncelenmesi*, Yayınlanmamış Doktora Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

- Torres, P. H., Sodero, A. C., Jofily, P. and Silva-Jr, F. P. (2019). Key topics in molecular docking for drug design. *International journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4574.
- Veit, M., Wilkins, D. M., Yang, Y., DiStasio, R. A. and Ceriotti, M. (2020). Predicting molecular dipole moments by combining atomic partial charges and atomic dipoles. *The Journal of Chemical Physics*, 153(2), 024113.
- Von Barth, U. and Hedin, L. (1972). A local exchange-correlation potential for the spin polarized case. i. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 5(13), 1629.
- Yavuz, M. (2018). *Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi ile Bazi Kristallerin Elektronik ve Titreşim Özelliklerinin İncelenmesi*, Yayınlanmamış Doktora Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Wang, Y., Xing, J., Xu, Y., Zhou, N., Peng, J., Xiong, Z. and Jiang, H. (2015). In silico ADME/T modelling for rational drug design. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 48(4), 488-515.
- Warner, T. D. and Mitchell, J. A. (2002). Cyclooxygenase-3 (COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum? *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(21), 13371-13373.
- Wiley, R. H. and Wiley, P. F. (eds.). (2009). *Pyrazolones, Pyrazolidones, and Derivatives, Volume 20*, New York: John Wiley & Sons, 4.
- Wu, H., Liu, J., Zhang, R., Lu, Y., Cui, G., Cui, Z. and Ding, Y. (2024). A review of deep learning methods for ligand-based drug virtual screening. *Fundamental Research*, 4, 715-737.
- Xu, X. (2006). New concepts and approaches for drug discovery based on traditional Chinese medicine. *Drug Discovery Today: Technologies*, 3(3), 247-253.
- Yang, W. and Parr, R. G. (1985). Hardness, softness, and the fukui function in the electronic theory of metals and catalysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(20), 6723-6726.
- Zhao, Z., Dai, X., Li, C., Wang, X., Tian, J., Feng, Y. and Zheng, X. (2020). Pyrazolone structural motif in medicinal chemistry: Retrospect and prospect. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 186, 111893.
- Ziegler, J. H. and Locher, M. (1887). About the Tartrazine, a New Class of Dyes. *Berichte*, 20, 834.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı : Gamze GÜLER

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet Yılı
Pedagojik Formasyon	Çankırı Karatekin Üniversitesi	2014
Lisans	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik ABD	2012
Lise	Amasya Lisesi	2007

Bilimsel Faaliyetler (Yayınlar, Bildiriler, Katıldığı Projeler)

Güler, G., Eryılmaz, S. (2024). Evaluation of Structural and Pharmacological Properties of Morpholine, Quinoline-pyrazolone Hybrid Structures with DFT and *in silico* Adme/t Analysis, Karadeniz 15th International Conference On Applied Sciences, March 8-10, 2024, Rize/Turkey, (Sözlü Bildiri/Tam Metin).