

T.C.

GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NPY Y1 ANTAGONİSTLERİ OLARAK
SENTEZLENMİŞ KARBAZOL TÜREVLERİNİN
OBEZİTE TEDAVİSİ İÇİN KANTİTATİF
YAPI-AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

KİMYA BÖLÜMÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

SEVDA EBRU ÖZDAL
AĞUSTOS 2013

AĞUSTOS, 2013

Yüksek Lisans Kimya Bölümü

SEVDA EBRU ÖZDAL

**NPY Y1 Antagonistleri Olarak Sentezlenmiş Karbazol
Türevlerinin Obezite Tedavisi İçin Kantitatif Yapı-Aktivite
Çalışmaları**

Gaziantep Üniversitesi

Kimya Bölümü

Yüksek Lisans Tezi

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Tuğba TAŞKIN TOK

Sevda Ebru ÖZDAL

Ağustos 2013

©2013 [Sevda Ebru ÖZDAL].

T.C.

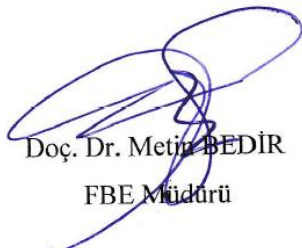
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
ANA BİLİM DALI

Tezin Adı: NPY Y1 Antagonistleri Olarak Sentezlenmiş Karbazol Türevlerinin
Obezite Tedavisi İçin Kantitatif Yapı-Aktivite Çalışmaları

Öğrencinin, Adı Soyadı: Sevda Ebru ÖZDAL

Tez Savunma Tarihi: 13/08/2013

Fen Bilimleri Enstitüsü onayı


Doç. Dr. Metin BEDİR
FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ
Enstitü ABD Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi
olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Tuğba TAŞKIN TOK
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi
olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ

Yrd. Doç. Dr. Mustafa ULAŞLI

Yrd. Doç. Dr. Tuğba TAŞKIN TOK

İmzası


İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.

Sevda Ebru ÖZDAL

ÖZET

NPY Y1 ANTAGONİSTLERİ OLARAK SENTEZLENMİŞ KARBAZOL TÜREVLERİNİN OBEZİTE TEDAVİSİ İÇİN KANTİTATİF YAPI-AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

ÖZDAL, Sevda Ebru

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Bölümü

Tez Yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Tuğba TAŞKIN TOK

Ağustos 2013, 51 sayfa

Bu çalışmada aktiviteleri daha önceden belirlenmiş 21 adet NPY Y1 antagonistinin yapı aktivite ilişkileri teorik olarak araştırılmıştır. Yapılan hesaplamalarda çalışılan yapıların aydınlatılması için Oluşum Enerjisi, Dipol Moment, HOMO, LUMO, Kimyasal sertlik, Yumuşaklık, Elektronegativite, Kimyasal Potansiyel, Elektrofilisiti index parametreleri yarı deneysel metot olan PM3, YFT (Yoğunluk Fonksiyon Teorisi) olan B3LYP/6-31G ve B3LYP/6-31G* temel setleri kullanılarak belirlenmiştir. Deneysel sonuçlar, Gaussian09 programından üç temel set ile hesaplanan sonuçlarla karşılaştırılmıştır. YFT/B3LYP/6-31G sonuçları çalışılan bileşiklerin deneysel verileri ile uyumlu bulunmuştur. Bu sebeple moleküllerin özelliklerinin yorumlanmasında bu metottan elde edilen verilere odaklanılmıştır.

Anahtar Kelimeler; NPY Y1, antagonist, YFT

ABSTRACT

QSAR STUDIES FOR TREATMENT OF OBESITY OF SYNTHESIZED CARBAZOLE DERIVATES AS NPY Y1 ANTAGONISTS

ÖZDAL, Sevda Ebru

Master Thesis, Chemistry Department

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Tuğba TAŞKIN TOK

August 2013, 51 pages

In this study, structure activity relationships of the synthesized and determined activities of 21 NPY Y1 antagonists were investigated theoretically. Heat of formation energy, dipole moment, HOMO, LUMO, chemical hardness, softness, electronegativity, chemical potential, electrophilicity index parameters have been calculated to elucidate the structures with semi-empirical methods PM3 basis set and DFT (Density Functional Theory) method B3LYP/6-31G and B3LYP/6-31G* basis sets. The experimental results were compared with the calculated results with three type basis sets from Gaussian09 program. The DFT/B3LYP/6-31G results were compatible with the experimental data of the studied compounds. Therefore, we focused on the obtained data in this method, and explained the properties of the carbazole derivatives as NPY Y1 antagonists.

Key Words; NPY Y1, Antagonist, DFT

Çok kıymetli aileme.....

TEŞEKKÜR

Bu alıŐma sűresince tűm bilgilerini benimle paylaŐmaktan kaçınmayan, her tűrlű konuda desteęini benden esirgemeyen ve tezimde bűyűk emeęi olan Gaziantep Ŭniversitesi űęretim űyelerinden danıŐman hocam, Sayın Yrd. Doç. Dr. Tuęba TAŐKIN TOK'a sonsuz minnet ve teŐekkűrlerimi sunarım.

Yűksek lisans eęitimim sűresince emeęi geçen bűtűn hocalarıma saygı ve teŐekkűrlerimi sunarım.

Tez çalıŐmam sűresince beni her zaman destekleyen, gűvenen maddi ve manevi desteęini hiçbir zaman esirgemeyen baŐta sevgili eŐim Ferhat ŬZDAL ve tűm aileme sonsuz teŐekkűrlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
ŞEMALAR LİSTESİ	xiii
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	xiv
BÖLÜM 1	1
1. GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2	2
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. NÖROPEPTİD Y (NPY).....	2
2.1.1. Nöropeptid Y'nin Yapısı	2
2.1.2. Nöropeptid Y Reseptörleri.....	4
2.1.3. Reseptör Yerleşim Yerleri ve Etkileri	5
2.1.4. NPY Y1 Reseptörü	5
2.1.5. NPY ve Obezite	6
2.1.5.1.Obezitenin Tedavisi	7
2.1.6. NPY Y1 Agonist ve Antagonistleri	8
2.2. KARBAZOL YAPISI ve ÖZELLİKLERİ.....	11
2.3. HESAPLAMALI KİMYA	14
2.3.1.Moleküler Modelleme ve Teknikleri	16
2.3.1.1. Moleküler Mekanik.....	16
2.3.1.2. Elektronik Yapı Metotları.....	17
2.3.1.2.1. Yarı Deneysel Metot.....	18
2.3.1.2.2. Ab-initio Yöntemi.....	18
2.4. QSAR	19
2.4.1. QSAR'in Kullanım Alanları	22
2.4.2. 2D QSAR.....	24
2.4.3. Fizikokimyasal Parametreler	24

2.4.3.1. Hidrofobik Parametreler	25
2.4.3.2. Elektronik Parametreler	26
2.4.4. QSAR Modellerinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	28
2.4.4.1. Doğrusal Regresyon.....	28
2.4.4.2. Doğrusal Olmayan Regresyon	28
2.4.4.3. Çoklu Doğrusal Regresyon	29
BÖLÜM 3	31
3. MATERYAL VE METOTLAR	31
4. BULGULAR	33
BÖLÜM 5	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	41
KAYNAKLAR	43
EKLER.....	50

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1. NPY reseptörleri ve fizyolojik rolleri	4
Tablo 2.2. X ve Y Değişkenlerinin Deneysel Olarak Ölçülmüş pIC50 Değerleri	11
Tablo 2.3. QSAR Yönteminin tarihçesi	18
Tablo 4.1. Dokuz değişken ve simge ile gösterimleri	32
Tablo 4.2. PM3 Temel Setinde Yapılar İçin Değişkenler	33
Tablo 4.3. 6-31G Temel Setinde Yapılar İçin Değişkenler.....	34
Tablo 4.4. 6-31G* Temel Setinde Yapılar İçin Değişkenler.....	35
Tablo 4.5. PM3 Temel Set İçin Ölçülen ve Hesaplanan Y Değerleri	43
Tablo 4.6. 6-31G Temel Set İçin Ölçülen ve Hesaplanan Y Değerleri.....	43
Tablo 4.7. 6-31G* Temel Set İçin Ölçülen ve Hesaplanan Y Değerleri.....	44

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil.2.1. Nöropeptid Y'nin Yapısı	3
Şekil 2.2. Yeni bir Y1 antagonisti, BMS-193.885	8
Şekil. 2.3. İndol, İndol alkaloidi ve Tetrahidrokarbazol	8
Şekil 2.4. NPY Y1 Reseptörü Agonist ve Antagonistleri	9
Şekil 4.1. PM3 Ölçülen ve Hesaplanan Y değerleri	38
Şekil 4.2. YFT/6-31G Ölçülen ve Hesaplanan Y değerleri	38
Şekil 4.3. PM3 Ölçülen ve Hesaplanan Y değerleri	39

ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 2.1. Fizikokimyasal Parametreler	24
---	----

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

Simgeler

I; İyonlaşma enerjisi

A; Elektron İlgisi

μ ; Dipol Moment

S; Yumuşaklık

χ ; Elektronegativite

η ; Kimyasal sertlik

ω ; Elektrofilisite İndex

r; Korelasyon Katsayısı

F; Fisher Testi

s; Standart Hata

q^2 ; Önerme Gücü Katsayısı

SPRESS; Önerme Gücü Standart Hatası

Kısaltmalar

NPY : Nöropeptid Y

QSAR : Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi

2D-QSAR : İki Boyutlu Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

HF : Hartree Fock

YFT : Yoğunluk Fonksiyon Teorisi

B3LYP : Karma yoğunluk fonksiyonu

HOMO : En yüksek dolu molekül orbital

LUMO : En düşük boş molekül orbital

pIC50 :Maksimum inhibisyonun %50 'sini oluşturan ilaç konsantrasyonunun logaritmik değeri

BÖLÜM 1

1. GİRİŞ

Nöropeptidlerin anksiyete (gerginlik) ve depresyon gibi birçok psikiyatrik bozukluğun etiyolojisinde ve tedavisindeki önemi giderek artmaktadır. Yapılan birçok çalışma, merkezi sinir sisteminde yaygın dağılımı olan Nöropeptid Y (NPY) üzerine odaklanmaktadır. Nöropeptid Y ilk olarak 1982'de domuz beyninden izole edilmiştir. Otuzaltı aminoasitten oluşan ve memeli sinir sisteminde yüksek oranda bulunan bir polipeptittir [1]. Özellikle, obezite ve psikojenik strese bağlı kardiyovasküler hastalıkların etiyolojisinde NPY'nin rolü, toplumdaki ölüm nedenlerinin büyük bir oranını oluşturan bu hastalıkların engellenmesinde, yeni terapötik ajanları gündeme getirecektir.

Son on yıl boyunca yapılan çalışmalarda, obezite ve psikojenik strese bağlı kardiyovasküler hastalıklara neden olan NPY Y1 reseptörü üzerine birçok çalışmalar olmasına karşın, istenilen düzeyde gelişme sağlanamamıştır. Bu çalışmamızda amaç aktiviteleri belirlenmiş ve reseptör yapısı üzerine etkinliği gözlenen 21 tane tetrahidrokarbazol NPY Y1 antagonistlerinin, yapı aktivite ilişkileri incelenerek hem reseptörün aydınlatılmasında hem de bu reseptörün neden olduğu hastalıkların tedavisinde daha etkin ve seçici ilaç etken maddelerinin bulunmasıdır.

Günümüzde bilgisayar destekli ilaç tasarımı oldukça iyi bilinen ve hızla gelişmekte olan bir bilim dalıdır. Bu amaçla gerçekleştirilen “Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi (QSAR)” kimyasal yapı ve biyolojik aktivite arasında ilişki kurar ve türetilen modeller test edilmemiş kimyasalların aktivitelerini tahmin etmek için kullanılır [2]. Ligand reseptör etkileşimlerini tanımlamak ve en çok istenilen farmakolojik özelliklere sahip olan kimyasal yapıları tahmin etmek için bilgisayar destekli ilaç tasarımına yönelinmiştir [3].

BÖLÜM 2

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NÖROPEPTİD Y (NPY)

Beynimiz her durumda farklı kimyasal madde salgılar ve bu kimyasallara *nöropeptit* diyoruz. NPY, 1982 yılında beyin dokusunda yoğun olarak bulunan peptid olarak ilk defa domuz beyninde Tatemoto ve Mutt tarafından keşfedilmiştir. Nöropeptid Y'nin birçok fizyopatolojik durumlarla da ilgili olduğu görülmüştür [4].

2.1.1. Nöropeptid Y'nin Yapısı

Nöropeptit Y'nin aminoasit dizilimi;

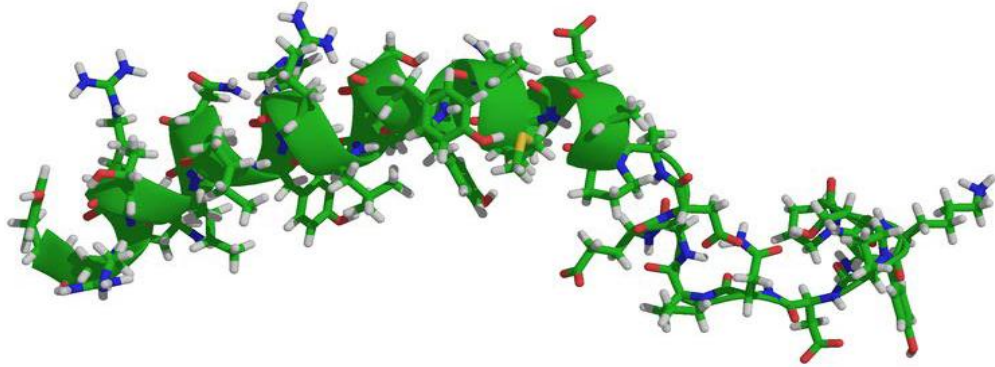
Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro-Asp-Asn-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Pro-Ala-Glu-Asp-Leu-Ala-Arg-Tyr-Tyr-Ser-Ala-Leu-Arg-His-Tyr-Ile-Asn-Leu-Ile-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr-NH₂ [1].

Yaygın olarak, merkezi sinir sisteminde (MSS) [5] bulunur ve periferik nöronlarda [6] dağıtılmış biyolojik bir etki dizisine sahiptir. Beslenme, merkezi otonom işlevleri, öğrenme, stres yanıtları, cinsel ve motor davranışları da dâhil olmak üzere birçok nöroendokrin işlevin düzenlenmesinde görev aldığı gösterilmiştir [7]. Ayrıca, uyku-uyanıklık siklusunun düzenlenmesi, günlük sirkadiyen ritm [8], kan basıncının düzenlenmesi [9] ve beslenme gibi birçok fizyolojik fonksiyon için gereklidir. NPY anksiyete, yeme bozuklukları, Huntington hastalığı, Alzheimer, Parkinson, epilepsi ve çeşitli nöbetlerin patogenezinde katkı sağlar [10]. NPY özellikle motivasyon ve duygusallık ile ilgili kortikal ve limbik bölgelerde yüksek oranlarda bulunur [11].

Periferik sinir sisteminde ise perivasküler sinir pleksuslarında, adrenal medullada, adrenerjik sinir uçlarında nöradrenalinle birlikte işlev görür [12,13]. Merkezi sinir sisteminde özellikle serebral korteks, hipokampus, talamus, hipotalamus ve beyin

sapında yer alır [13]. NPY vücutta daha düşük seviyede salgılandığında kişi daha karamsar olur ve stresli durumlarla baş etmede başarı gösteremez. Bu kişiler depresyona da daha eğilimli olurlar. Ayrıca, NPY'nin en önemli etkisi olan beslenmedeki fizyolojik rolünün hangi reseptörle ilgili olduğu NPY'nin hipotalamustaki doğal etkilerinin karmaşıklığından dolayı tam olarak belirlenememiştir.

Öte yandan nöropeptid Y stres esnekliğini düzenleyen sistemlerden biridir. Uzun süreli ya da tekrarlayan stres durumlarında Nöropeptid Y (**Şekil 2.1**) beyin anahtar bölgelerinden salınır. Bu sistemin stresle ilgili bozukluklara yatkınlığı farklı kişilerde farklı esneklikte işleyiş gösterir. Gen-çevre etkileşimleri için özellikle ilgi çekici olan, strese duyarlı sinyal moleküllerini kodlayan genlerin değişimidir. Bu durum strese yatkınlığa ya da esnekliğe katkıda bulunabilir [14]. Nöropeptid Y sistemi de strese davranışsal uyumda, anahtar rol oynamaktadır [15]. Nöropeptid Y düzeyinin azalmış olması tedaviye dirençli depresyonda ve travma sonrası stres bozukluğunda da gözlenmiştir. Düşük nöropeptid Y ekspresyonu ya da strese yanıt olarak nöropeptid Y sisteminin yeterince işlevsel olmaması sonucunda ortaya çıkan, stres esnekliğinin az olması stresle ilişkili bozukluklara yatkınlığı arttırabilmektedir [5].



Şekil.2.1. Nöropeptid Y'nin Yapısı [95]

2.1.2. Nöropeptid Y Reseptörleri

NPY'nin G-proteinine bağılı altı tane reseptörü vardır; Y1, Y2, Y3, Y4, Y5 ve Y6.

Tüm bu reseptörler G proteinine bağlanıp adenil siklazı inhibe ederler [16-18,19-22].

Y1 Reseptörü:

Bu reseptör genellikle postsinaptik membranda bulunur ve NPY'nin periferik etkilerinin çoğundan sorumludur. Y1 reseptörü serebral korteks, talamus ve amigdalanın bazı nukleuslarında yoğun olarak bulunur [18,19].

Y2 Reseptörü:

Y2 reseptörü hipokampus, talamus, hipotalamus ve beyin sapında olmak üzere beynin çeşitli bölgelerinde bulunur. Periferik sinir sisteminde sempatik, parasempatik ve sensoryal nöronlarda yer alır [19].

Y3 Reseptörü:

Farelerde klonlanmış, sıçanlarda henüz klonlanamamış bir reseptördür [22].

Y4 Reseptörü:

İnsanda kolon, ince bağırsak ve pankreasta yüksek seviyelerde bulunurken, sıçanlarda ise sadece testis ve akciğerlerde yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır [19].

Y5 Reseptörü:

Sıçanlarda yüksek oranda beyin ve testiste yer alırken, bu dağılım insanlarda da benzerdir [19].

Y6 Reseptörü:

Y6 reseptörü budanmış (eksik) bir reseptördür. Kalpte bol miktarda bulunurken iskelet kasında, gastrointestinal dokuda ve adrenal bezde düşük seviyede bulunmuştur [19].

2.1.3. Reseptör Yerleşim Yerleri ve Etkileri

NPY ve NPY reseptörleri, amigdala, hipokampus, neokorteks, septum, kaudat putamen, hipotalamus ve locus seruleus gibi psikopatolojiden sorumlu bölgelerde yoğunudur [23]. NPY'nin fizyolojik etkileri NPY1, NPY2, NPY4 ve NPY5 olmak üzere 4 reseptör tarafından sağlanır.

Tablo 2.1. NPY reseptörleri ve fizyolojik rolleri

Fizyolojik Rolü	Reseptörler
Besin Alımı	Y1,Y2,Y4,Y5
Kan Basıncının Düzenlenmesi	Y1, Y2
Anksiyete (Gerginlik)	Y1,Y2,Y5
Ağrı Duyarlılığı	Y1,Y2
Depresyon	Y1,Y2

2.1.4. NPY Y1 Reseptörü

İnsanda Y1 reseptörü 384 aminoasitten oluşur [24] ve esas olarak merkezi sinir sistemi içinde serebral korteks, talamus ve amigdala'da [25], ayrıca adipoz dokularda ve vasküler düz kas hücrelerinde de bulunur [26,27]. NPY Y1 reseptörü 1986 yılında ilk kez tanımlanmıştır [28]. 1990 yılında, sıçan DNA'sının klonlanmasından sonra Y1 reseptörünün kodları bulunmuştur [29-31]. Bundan sonra, fareden insanlar için homolog türleri belirlenmiştir [32-35].

Geçmişte NPY Y1 reseptörünün özellikle meme kanseri hücrelerinde aşırı bir artışa ve yoğun şekilde yayılmaya neden olduğu görülmüştür [36]. Y1 reseptörü seçici peptidler ve radyoaktif eşlenikleri ya da kemoterapi ile geliştirilmiş ve bu yaklaşımla meme kanseri için yeni bir spesifik tümör hedefleyicisinin elde edilmesi amaçlanmıştır [37-40]. Meme kanseri 2012 yılında ABD'de kadınlarda en sık teşhis edilen hastalıklardandır ve yaşanan ölüm vakaları tahmini olarak 39,510 gibi bir sayısal değere sahiptir [41]. 2001 yılında, Reubi ve arkadaşları meme tümörlerinde NPY reseptör alt tiplerinde Y2 den Y1'e bir geçiş gözlemlemiştir [42]. Bu keşifle

NPY türevi olan Y1 reseptör ligandları ile tümör metastaz oluşumunun hedeflenmesi sağlandı [43]. Ancak, burada sadece bir yan etki olup olmadığı ya da reseptör alt tipinin bu tümör değişiminin geliştirilmesinde işlevsel bir rol oynayıp oynamadığı henüz bilinmemektedir. Bunun dışında, daha öncede yapılan çalışmalarda reseptörün beslenme üzerine etkileri tartışılmıştır. NPY hormonunun fazla salgılanması ile iştah artışının orantılı olarak arttığı gözlenmiştir. Çalışmamızda, henüz net bir aydınlanma sağlanmadığı için NPY Y1 reseptörünün daha önceden belirlenmiş etkilerini de göz önünde bulundurarak obezite için daha etkin ilaç etken maddelerini araştırmayı amaçladık.

2.1.5. NPY ve Obezite

Fare ve maymun çalışmaları tekrarlayan stres, yüksek yağ ve şekerli diyetin, NPY salgılamasını uyararak karın bölgesinde yağ birikmesine neden olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar iştah hormonları ile oynayarak arzu edilmeyen yerlerde biriken yağları eritebileceklerine inanmaktadır [44]. NPY1 ve NPY5 reseptörleri iştah uyarımı ile sıkı ilişkilidir. Oysa NPY2 ve NPY4 reseptörleri iştahın baskılanmasına yol açar [45]. Son zamanlarda araştırmacılar laboratuvar koşullarında strese bağlı artan merkezi NPY düzeyinin özellikle yüksek yağ ve yüksek glukoz düzeyleri ile birlikte ateroskleroz, obezite ve metabolik sendrom benzeri durumların oluşumuna aracılık ettiğini göstermiştir [46].

NPY'nin santral yolla uygulanması besin alınmasını artırıp tok hayvanlardaki termojenezisi azaltırken, endojen NPY düzeylerindeki azalma ise besin alımını azaltmaktadır [47]. NPY 'nin santral sinir sistemine uygulanmasına dayalı birçok çalışmada, NPY'nin besin alımı ve vücut ağırlığını regüle ettiği gösterilmiştir [48-50]. Manipulatif olarak endojen NPY baskılandığında spontan beslenmenin de baskılandığı görülmüştür. Besin alımının manipulatif olarak artırılmasında (besin alımını ilk başta kısıtlamak gibi) NPY salgılanması, dokulardaki içerik, sentez ve gen ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Bu bulgular, endojen NPY'nin beslenme davranışı üzerindeki düzenleyici rolünü göstermektedir [49]. NPY güçlü bir oreksijenik (iştah artırıcı) asittir. Kemirgenlerde NPY, beslenme sıklığını değiştirmeden esas olarak beslenme miktarını artırır [48]. NPY'nin kronik olarak beyine uygulanmasında, kronik aşırı beslenme ve buna bağlı olarak obezite görülür

[50,51]. NPY'nin bu etkisine karşı tolerans gelişmez [48]. Bu da NPY'nin, vücut yağ depolarındaki potansiyel düzenleyiciliğini ve NPY'nin kısa ve uzun süreli doygunluk belirtilerini etkileyebildiğini gösterir [48,50]. NPY'nin temel gıdalar üzerindeki selektif etkisi denendiğinde, karbonhidrat tüketimindeki etkisinin, yağ tüketimine göre daha belirgin olduğu görülmüştür [48]. Tüm bunlar, NPY'nin fizyolojik beslenme regülasyonunda önemli rolü olduğunu gösterir [52].

2.1.5.1. Obezitenin Tedavisi

a) Obezite Tedavisinin Tarihi Gelişimi:

Obezitenin ilaçla tedavisi birçok kez talihsizliklerle sonuçlanmıştır. Tedavi için kullanılan tiroid hormonu; hipertiroidizm'e [53], dinitrofenol; katarakt ve nöropatiye [54], amfetamin; bağımlılığa [55] neden olmuştur. Yine tedavide kullanılan ilaçlardan olan Aminoreks'in pazardan çekilmesinin nedeni ise, onun primer pulmoner hipertansiyona yol açtığı belirlenmesidir [56]. Aynı şekilde, fenfluramin'in valvular kalp hastalıklarıyla ilişkili olduğunun gözlenmesiyle bu uygulamadan da vazgeçilmiştir [57]. Bütün bu bulgular, obezite tedavisinde kullanılan fizyolojik kontrol sisteminin düzenlenmesi gerektiğini düşündürmüştür [58].

b) Günümüzde Mevcut Obezite Tedavisi:

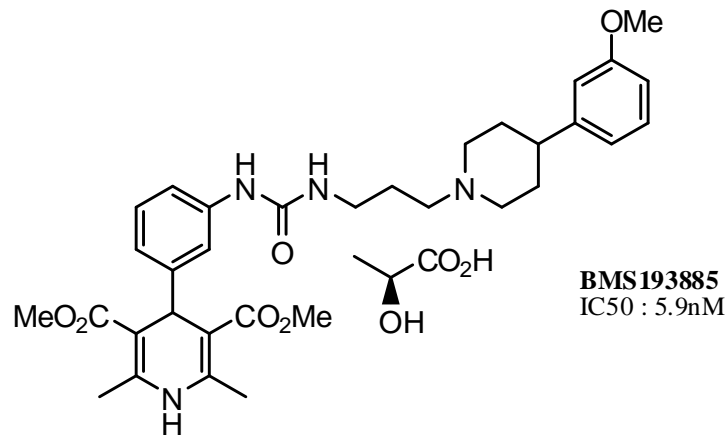
Obezitenin tedavisi, enerji girişini enerji tüketiminin altına indirmekten ibarettir [58]. Bu amaçla düzenlenen diyetlerin çoğunda diyetin büyük kısmı besin değeri olmayan selülozlu maddelerden oluşturulmaktadır [58]. Bu kitle mideyi şişirerek tokluk hissi oluşturur. Obezitenin ilaçla tedavisi de diyet tedavisinin yeterli olmadığı durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Günümüzün en önemli hastalıklarından biri olan obezite aynı zamanda birçok hastalığa da zemin hazırlamaktadır. Bunlar, kardiyovasküler sistem, hipertansiyon, diyabet ve depresyon gibi yine en çok karşılaşılan hastalıklardır. Dolayısıyla obezite için bulunan etkili ilaç tedavisi ile diğer hastalıklara yakalanma riski de azaltılmış olacaktır. Cerrahi tedavi son derece tehlikeli olduğu için diğer bütün tedavi yöntemleri denenip başarısız olduysa başvurulmalıdır.

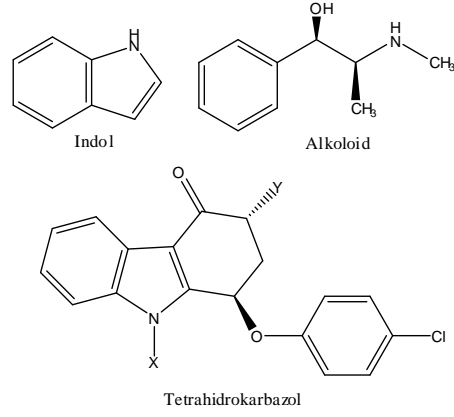
2.1.6. NPY Y1 Agonist ve Antagonistleri

Agonistler üzerine yapılan ilk çalışmalarda da tok sıçanlarda NPY Y1 reseptörünün agonistleri olan (Leu³¹, Pro³⁴)NPY ve (Pro³⁴)NPY oreksijenik etkisine kısmen aracılık etmiştir çünkü yiyecek alımı uyarılmıştır [59-61].

İlk NPY Y1 antagonisti, BIBP3226, 1994 yılında kullanılabilir hale geldi ve NPY kaynaklı beslenmeyi engelleyebilmek için birkaç grup ile gösterildi [62]. Ancak bu bileşik daha fazla gıda alımını etkiledi ve böylece daha fazla çalışmada kullanıldı. Kullanımı sınırlı olabilecek bazı çalışmalarda, merkezi sinir sistemi toksisitesi görüntülenmiştir [63,64]. Hipotalamus içine enjekte edildiğinde benzer şekilde kuvvetli Y1 reseptör antagonisti olan BIBO3304 tarafından açlık engellenmiştir [65]. LY357897 dahil diğer Y1 reseptör antagonistleri, J-104870 ve GR231118'in de NPY'ye bağlı gıda alımını azalttığı yönünde çalışmalar mevcuttur [66-69]. Bu Y1 antagonistlerinin çoğu klinik kan-beyin bariyeri (KBB) ve istenmeyen kardiyovasküler yan etkilerin varlığını geçmek için yetersizlerdir. Yeni bir Y1 antagonisti olan BMS-193.885, (Şekil 2.2) KBB'ni geçerek herhangi bir olumsuz kardiyovasküler etki oluşturmadan sıçanlarda gıda alımını ve vücut ağırlığını azaltabilen önemli yeteneğe sahiptir [70]. Bu da yapılan çalışmanın bir anti-obezite ajanı olarak Y1 antagonizm olma olasılığını vurgulamaktadır.



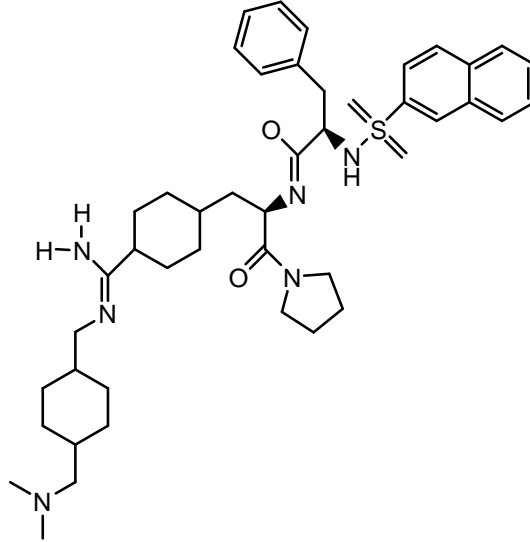
Şekil 2.2. Yeni bir Y1 antagonisti, BMS-193.8



Şekil. 2.3. İndol, İndol alkaloidi ve Tetrahidrokarbazol

İlaç sanayinde en çok kullanılan kimyasal yapılar indol, indol alkaloidleri ve tetrahidrokarbazoller ve türevleridir.

İlk oral ilaç olarak bulunan NPY Y1 antagonisti SR120819A yapısıdır [71].



SR120819A
(IC₅₀ = 8.4nM)

Agonistler;

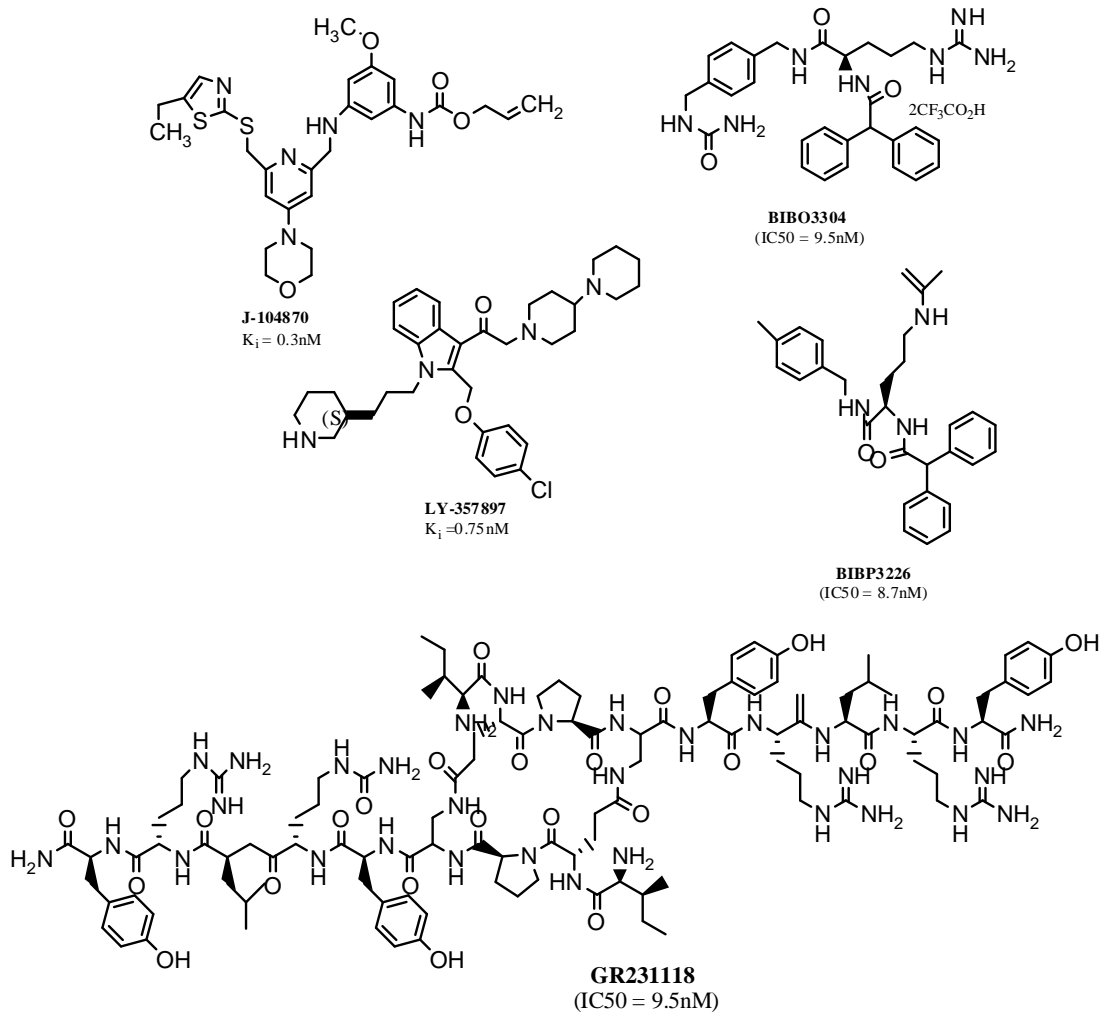
(Pro³⁴) Nöropeptid Y

Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro-Pro-Asn-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Pro-Ala-Glu-Asp-Met-Ala-Arg-Tyr-Tyr-Ser-Ala-Leu-Arg-His-Tyr-Ile-Asn-Leu-Ile-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr

(Leu³¹, Pro³⁴) Nöropeptid Y

Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro-Asp-Asn-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Pro-Ala-Glu-Asp-Met-Ala-Arg-Tyr-Tyr-Ser-Ala-Leu-Arg-His-Tyr-Ile-Asn-Leu-Leu-Thr-Arg-Pro-Arg-Tyr-NH₂

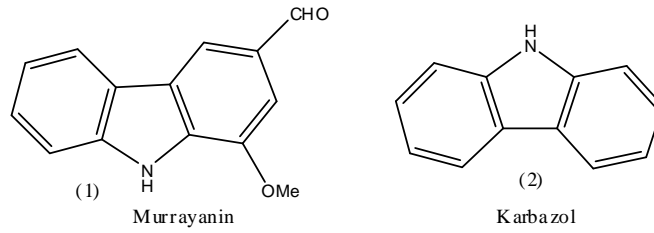
Antagonistler;



Şekil 2.4. NPY Y1 Reseptörü Agonist ve Antagonistleri

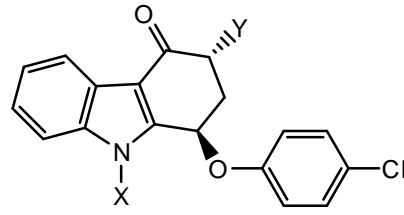
2.2. KARBAZOL YAPISI ve ÖZELLİKLERİ

İlk rapor edilen doğal karbazol alkaloit Murrayanin(1)'dir. Karbazol(2) (Cz) 2-bifenilamin, 2-nitrofenil ve petrol ürünlerinden elde edilen mat beyaz bir monomerdur. Alkol, benzen, toluen ve susuz asetik asitle kristallenebilir. Erime noktası 245°C dir. UV ışığa maruz kaldığında kuvvetli floresans ve uzun floresans gösterir. UV ışığa duyarlı fotografik levhalarının yapımında kullanılır. Suda çözünmez, kinolin, piridin, aseton, eter, benzen, asetonitrilde çözünür. Petrol eteri, klorlanmış hidrokarbonlar ve asetik asitte kısmen çözünür.



Organik kimyacıların en önemli amaçlarından birisi yeni kullanılabilir heterosiklik bileşikler sentezlemektir. Bu bileşiklerden doğal veya sentetik total sentezlere geçmek ise bir diğer önemli amaçlardan birisidir. Tetrahidrokarbozoller veya indol alkaloidler ilaç sanayisinde kullanılan önemli bileşiklerdendir. Literatürde tetrahidrokarbozollere yeni halkalar katılması ile yapılan birçok çalışma mevcuttur [72].

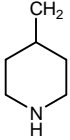
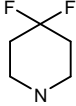
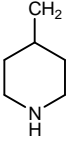
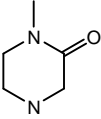
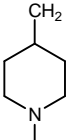
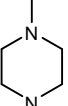
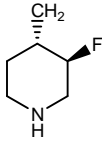
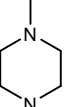
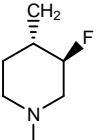
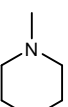
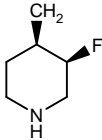
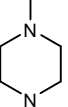
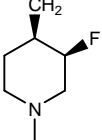
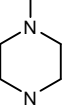
Çalışmamızda kullanacağımız bileşikler etkinliği daha önce deneysel olarak ölçülmüş tetrahidrokarbazol türevli 21 tane yapıdan oluşmaktadır. Aşağıda kullanacağımız temel iskelet yapımız olan Tetrahidrokarbazol yapısı görülmektedir. Buradaki X ve Y değişkenlerinin her birine sırayla bağlanan yapılar ve etkinlikleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir.



Tablo 2.2. X ve Y Degiskenlerinin Deneysel Olarak Ölçülmüş pIC50 Degerleri

Bilesik	X	Y	pIC50
A	CH ₃		4.60
B			5.88
C		H	5.14
D			4.80
E			5.47
F			6.19
G			6.48

H			7.03
I			7.31
I*			6.11
J			7.43
K			7.65
K*			7.01
L			7.00

M			5.73
N			5.41
O			7.47
P			6.62
Q			6.36
R			6.73
S			6.77

2.3. HESAPLAMALI KİMYA

Günümüz bilgisayar teknolojisi, daha önce sadece hayal edilebilen kimyasal hesaplamaları, hemen herkese kolay ve hızlı bir şekilde yapabilme imkânı sunmaktadır [73].

Teorik Kimya, kimyayı matematiksel yöntemlerle tanımlar ve kimyasal yapıların ve kimyasal tepkimelerin açıklamasını temel fizik kanunlarına dayanarak yapar. Hesaplamalı kimya ise teorik kimya ile deneysel kimya arasında köprü görevi görür.

Hesaplamalı kimya ile sadece kararlı molekülleri değil kararsız ara ürünleri de çalışmak mümkündür. Böylece deneysel olarak elde edilmesi mümkün olmayan moleküller ve tepkimeler hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar.

John Pople, bazı deneysel hataların da bilgisayar hesaplamaları sayesinde önceden tahmin edilebileceğine ilişkin bir tespitte bulunmuştur. Bu görüşe göre önce tahmini bir model oluşturulur. Bu modelin parametreleri gerçek modellerle karşılaştırılarak birbiri ile olan uyumu araştırılır. Eğer bir uyum söz konusuysa tahmini modelin parametrelerine güven duyulabilir ve bu parametreler deneysel sonuçları olmayan diğer moleküller için de kullanılabilir [74].

Günümüzde kimyasal araştırmalarda moleküllerin yapısı, enerjisi ve diğer özelliklerin kuramsal incelenmesinde yaygın olarak kullanılan teorik hesaplama yöntemleri ile moleküllerin birçok özelliği deney yapmaya gerek kalmadan hesaplanmaya başlanmıştır. Deneysel verileri bilinen sistemlerle ilgili teorik inceleme ile teorik yaklaşımın eksikleri belirlenebilmekte ve daha iyi teorik yaklaşımlar türetilmektedir. Hatta bu yaklaşımlar ile şimdiye kadar elde edilmemiş veya edilememiş ve gerçek koşullarda var olamayacak bileşiklerle ilgili uygun sonuçlar alınabilmektedir.

Moleküler yapı, termodinamik değerler, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, elektron yükleri, elektron yoğunlukları, bağ uzunlukları gibi birçok bilgiyi elde etmek bir tek deneyle mümkün değildir. Ancak teorik hesaplama yöntemleri ile bu bilgilere çok daha kısa sürede ve az maliyetle ulaşmak mümkün olmaktadır. Bu tür verilerin deneysel yöntemler ile hesaplanmasında sonuçların güvenilirliği de göz önünde bulundurulursa, yaygınlaşmakta olan birçok hesaplama yöntemi sonuçlarının, deneysel sonuçlara göre ne kadar güvenilir olduğu görülebilir. Kısaca, çalışmayı yürüten kişinin gözlemleri ve titizliği, çalışma ne kadar hassas olursa olsun, elde edilen doğruluğunu doğrudan belirler. Ayrıca reaksiyon ortamında oluşabilecek yan ürünlerin varlığı da sonuçların güvenilirliğini azaltacaktır.

Ancak tüm bu olumlu özelliklerine rağmen hiçbir zaman teorik hesaplamalar deneysel hesaplamaların yerini alamaz. Sonuçta önemli olan, elde edilen sonuçların güncel yaşamda kullanılabilirliği olduğundan, her kimyager için en gerçek ve güvenilir sonuç deneysel veriler olacaktır. Bunun yanında teorik veriler her zaman deneysel

çalışmayı yönlendirici ve aydınlatıcı olmakta ve birkaç istisna dışında teorik çalışma ile deneysel çalışma kıyaslamak olarak kullanılmakta ve yorumlanmaktadır. Böylece deneysel çalışmaların veya bulguların güvenilirliği artmakta veya yöntem desteklenmektedir [75].

Deneysel çalışmaları desteklemek ya da deneysel çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla hesaplamalı yöntemleri kullanacak olan araştırmacılar için;

2.3.1.Moleküler Modelleme ve Teknikleri

Teorik metotlarla bilgisayar üzerinde moleküllerin özelliklerinin ve davranışlarının hesaplanması ve simüle edilmesidir. Moleküler modelleme ile Moleküler geometri, Moleküllerin geçiş halleri ve enerjileri, Kimyasal reaktivite, IR, UV ve NMR spektrumları, Substrat-enzim etkileşimleri, Self-assembly sistemlerin morfolojik özellikleri ve Fizikokimyasal özellikler hesaplanabilir.

1. Moleküler Mekanik Yöntemleri (MM)

2. Elektronik Yapı Metotları

- Yarı-deneysel Yöntem
- Ab-initio Yöntemi

2.3.1.1. Moleküler Mekanik

Moleküler mekanik; simülasyonları, molekülün yapı ve özelliklerini yorumlarken klasik fizik kanunlarını kullanır [76]. Klasik mekaniğin moleküllere uygulanmasıyla yapılan hesapsal yöntemler moleküler mekanik hesaplamalardır. Moleküler mekanik metotlar hızlı olması sebebiyle özellikle büyük moleküllerin hesaplanmasında oldukça iyi bir metottur. Fakat birçok bileşik çeşidi için elde edilebilecek parametrelerin eksik olmasından dolayı eksiklikleri bulunmaktadır. Bununla birlikte elektronları ve orbitalleri hesaba katmadığı için moleküllerin reaktivitesi ve kimyasal reaksiyonlar üzerinde çalışmalar için uygun değildir.

2.3.1.2. Elektronik Yapı Metotları

Elektronik yapı metotları, hesaplamalar için temel olarak klasik fizikten daha fazla kuantum mekanik kanunlarını kullanır [77]. Bir molekülün enerji ve diğer ilgili özellikleri kuantum mekaniğinde Schrödinger eşitliğini çözerek elde edilir.

$$H\psi(r, R) = \sum_{I=1}^N -\frac{\hbar^2}{2M_I} \nabla_I^2 \psi(r, R) - \frac{\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 \psi(r, R) - \sum_{i=1}^n \sum_{I=1}^N \frac{e^2 Z_I}{r_{iI}} \psi(r, R) + \sum_{i=1}^n \sum_{j<i} \frac{e^2}{r_{ij}} \psi(r, R) + \sum_{I=1}^N \frac{Z_I Z_J e^2}{R_{IJ}} \psi(r, R)$$

Burada;

$\psi(r, R)$; molekülün toplam dalga fonksiyonunu

r ; elektron koordinatlarını

R ; çekirdek koordinatlarını

m ; elektron kütlesi

M_I ; I çekirdeğinin kütlesini

Z_i ve Z_j ; i ve j çekirdeklerinin atom numaralarını ifade etmektedirler.

Denklemin atomik birimlerle daha sade halini elde ederiz.

$$H\psi(r, R) = \sum_{I=1}^N -\frac{1}{2M_I} \nabla_I^2 \psi(r, R) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 \psi(r, R) - \sum_{i=1}^n \sum_{I=1}^N \frac{Z_I}{r_{iI}} \psi(r, R) + \sum_{i=1}^n \sum_{j<i} \frac{1}{r_{ij}} \psi(r, R) + \sum_{I=1}^N \frac{Z_I Z_J}{R_{IJ}} \psi(r, R)$$

Herhangi bir küçük sistem için, Schrödinger eşitliğinin gerçek çözümü, matematiksel işlem olarak, pratik değildir. Schrödinger eşitliğinin çözümü için elektronik yapı metotları, değişik yaklaşımlarla karakterize edilir. Elektronik yapı metotları başlıca iki gruba ayrılır.

2.3.1.2.1. Yarı Deneysel Metot

Yarı-deneysel metotlar, Schrödinger eşitliğinde yaklaşımı basitleştirmek için, deneysel verilerden türetilen parametreler kullanılarak, karakterize edilir. Böylece, görelî olarak pahalı değildir ve çok büyük moleküllere de pratik olarak uygulanabilir. Yarı-deneysel metotların birçok çeşidi vardır. AM1, PM3 ve MNDO en iyi bilinen yarı-deneysel metotlardandır [78].

PM3; Yapının tespit edilmesinde PM3 genellikle üç yarı deneysel model arasında en iyisidir. Özellikle periyodik cetvelin 2. sırasındaki ve daha ağır elementler için AM1 ve MNDO dan daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür.

2.3.1.2.2. Ab-initio Yöntemi

Ab initio metotları, moleküler mekanik ve yarı deneysel metotların tersine hesaplamalar için ışık hızı, Planck sabiti, elektronun kütlesi gibi temel fizik sabitlerini kullanır. Deneysel değerlere ihtiyaç duymaz. Ab-initio hesaplamalarında iki farklı matematiksel yaklaşım uygulanır; Hartree-Fock (HF) ve Yoğunluk fonksiyonel Teorisi (YFT).

YFT; Son yıllarda popüler olan bir teoremdir ve benzer metotlara göre kısa zamanda gerçekleştirilebilen gözleme dayanmaktadır. Parçacık sisteminin toplam enerjisini, elektriksel yük yoğunluğunun bir fonksiyonu olarak inceleyen, Schrödinger denkleminin çözümünde kullanılan bu teori 1960'lı yıllarda WALTER KOHN ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. YFT çoğu şekilde *ab initio* metoduna benzer. YFT hesaplamaları, HF gibi hesaplama kaynağının aynı niceliklerini gerektirir, ama en azından *ab initio* metodundan daha ucuzdur. YFT metotları diğer metotlara göre daha dikkat çekicidir çünkü modelde elektron korelasyonunun etkisini içerir. Bir moleküler sistemdeki elektronlar diğerinin hareketini etkiler. HF hesaplamaları bu etkiyi ortalama bir etki olarak düşünür ve her bir elektronu göz

önüne alır ve ortalama elektron yoğunluğu kabul edilir. Oysa elektron korelasyonunu içeren metotlar, zıt spinli elektron çiftlerinin ani etkileşimlerini hesap eder. Bu yaklaşım, bazı sistemler için HF'dan daha az hassas sonuç vermesine sebep olur.

2.4. QSAR

Biyolojik olarak aktif bileşiklerin tahmininde ve planlanmasında QSAR'ın önemi gün geçtikçe daha iyi fark edilmeye başlandı [79,80]. QSAR'ın tarihi 19.yy'a dayanmaktadır. 1863'de Strasbourg Üniversitesi'nde A.F.A. Cros, alkollerin suda çözünürlüğü azaldıkça memelilerde zehir etkisi ortaya çıkardığını gözlemlemiştir. Bütün QSAR analizleri, farklı yapısal özelliklerin lineer toplanabilir katkılarının tahminine ya da bileşiklerin biyolojik aktivitesine dayanır. Kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) analizleri, kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri (fizikokimyasal/yapısal özellikleri) ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle nicel olarak çözümlene çalışmalarıdır.

Günümüzde, yeni ilaç etken madde tasarım veya bilinen ilaç moleküllerini modifiye ederek daha spesifik ve etkili hale getirme çalışmaları, artık etki mekanizmalarının tanımlanmaya çalışıldığı mekanistik tasarım yöntemleri kullanılarak yürütülmektedir. Bu durumda, kimyasal bileşiğin etki yöresindeki hedefle etkileşerek biyolojik yanıtın ortaya çıkmasına neden olan farmakodinamik etmenlerin tanımlanması gerekir. Bu etmenlerin, organizmaya giren kimyasal bileşiğin moleküler nitelikleri ile doğrudan bağıntılı olduğu düşünülürse, kimyasal bileşiğin fizikokimyasal özellikleri ile biyolojik aktivitesi arasındaki ilişkilerin belirlenmesi önem kazanır. Bu ilişkilerin belirlenmesi ve tanımlanması ise QSAR analizleri yardımıyla gerçekleştirilir.

Genel anlamda değerlendirildiğinde, QSAR analizleri, kimyasal bileşiklerin nicel olarak saptanan moleküler nitelikleri ile gözlenen biyolojik aktivite değerleri arasındaki ilişkilerin çözümlenmesini sağlayarak, yeni önder bileşiklerin rasyonel biçimde tasarlanması veya geliştirilmesine katkı sağlayacak öngörülerini elde etmek için kullanılırlar.

Tablo2.3. QSAR Yönteminin Tarihçesi

<u>Crum-Brown and Fraser (1868)</u>	Maddelerin fizyolojik faaliyetleri, kimyasal bileşimi ve yapısı ile ilişkiliyken nicel bir şekilde kimyasal yapısının temsilini göstermemiştir.
<u>Richardson (1868)</u>	Çözünürlüğünün bir fonksiyonu olarak kimyasal yapı ifade edilir.
<u>Mills (1884)</u>	Seri olarak erime ve kaynama noktalarının tahmini için bir QSPR modeli geliştirmiştir, sonuçları bir dereceye kadar doğrudur.
<u>Richet (1893)</u>	Alkoller, eterler ve ketonlar sulu çözünürlüğe sahip bir dizi toksisite ve sitotoksikler ile ters orantılı bunlara karşılık gelen su çözünürlükleri ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir.
<u>Overton and Meyer (1897,189)</u>	Organik bileşik gruplarıyla bağımlı partiyon katsayılarına sahip olan anestezi yatıştırıcı aktivitesi ile moleküllerin lipofillliğe bağlı olduğu sonucuna varılmıştır.
<u>Hammett (1935, 1937)</u>	Elektronik Sigma-Rho sabitlerinin ve doğrusal serbest enerji ilişkisi (LFER) prensibinin arasında kurulan ayrılma sabitesi ile benzoik asit üzerindeki bir süstitüente ilavesiyle etkisi arasında orantı olduğu varsayılmaktadır.
<u>Ferguson (1939)</u>	Uçucu bileşiklerin bağıl doygunluk ile yatıştırıcılık özelliği orantılıdır ve toksisite için bir termodinamik ifadedir.
<u>Bell and Roblin (1942)</u>	Kendi iyonlaşmaları yönünden bir dizi sulfanilamidin antibakteriyel aktiviteleri çalışıldı.
<u>Albert (1948)</u>	Çok sayıda aminoakridinlerin iyonlaşma / elektron

	dağılımı ve enerjileri üzerine sterik erişim etkilerini inceledi.
<u>Taft (1952)</u>	Polar, sterik ve rezonans etki ayrılması için bir yöntem öne sürdü ve ilk sterik parametre tanıtıldı.(E _s)
<u>Hansch ve Muir (1962)</u>	Hammett sabitlerinin ve hidrofobikliği ile bitki büyüme düzenleyicilerinin biyolojik aktiviteleri arasındaki bağıntı.
<u>Hansch ve Fujita (1964)</u>	Lineer Hansch denklemi ve birçok genişletilmiş formlarını elde etmek için Hammett elektronik sabitleri ile hidrofobik sabitleri birleştirilmiştir.
<u>Hansch (1969)</u>	Genişletilmiş hidrofobiklik aralıkları ile başa çıkmak için parabolik Hansch denklemini geliştirdi.
<u>Free ve Wilson (1964)</u>	Etkinliği farklı süstitüent maddelerinin katkılarının basit bir toplamı olarak ayrıklaştırılmış bir katkı modeli formüle edilmiştir.
<u>Fujita and Ban (1971)</u>	Basitleştirilmiş Serbest-Wilson denklemi serisi olmayan süstitüe bileşik için aktivite tahmini ve diğer serbest enerji ile ilgili terimleri doğrultusunda aktivite parametresi olan aktivite logaritmayı geliştirdi ve bu Fujita-Ban denklemdir.
<u>Kubinyi (1976)</u>	Sulu ve lipoidal bölme sistemleri üzerinden ilaçların taşınması araştırıldı ve daha üstün bir çift doğrusal (lineer olmayan) QSAR modeli geliştirmek için Hansch'ın parabolik denklemi geliştirildi.
<u>Hansch ve Gao (1997)</u>	C-QSAR programına dâhil karşılaştırmalı QSAR (C-QSAR), geliştirildi.
<u>Heritage ve Lowis (1997)</u>	Yapılara belirli bir tamsayı atanır ve daha sonra moleküler hologram oluşturmak için bir parmak izi olarak tüm olası kısımları dönüştüren Hologram QSAR (HQSAR) geliştirildi. Bu hologramlar

	kutularının doluluk oranı moleküllerin kimyasal ve topolojik bilgi kodlama, QSAR tanımlayıcıları olarak kullanılır.
<u>Cho ve Diğerleri (1998)</u>	İstenilen aktivite değerine sahip moleküler tanımlayıcıların değerlerini bulmak için ters QSAR'ı, geliştirdi. Diğer bir deyişle, bu tanımlayıcı değerlerin iyi bir hedef etkinliğine uygun ve tanımlayıcı değerlerinin çözelti kümesinden aday yapıların odaklandığı optimum kümelerin bulunduğu bir kütüphane oluşturmuştur.
<u>Labute (1999)</u>	Yüksek verimli tarama ikili aktivite ölçümleri ile geliştirilen QSAR (örneğin, başarısız/geçen ya da aktif / pasif) ve moleküler tanımlayıcı vektörler girdi olarak alınır. Aktif ve aktif olmayanlar için bir olasılık dağılımı daha sonra Bayes teoremi dikkate alınarak belirlenmiştir.

2.4.1. QSAR'in Kullanım Alanları

Bu bağlamda, QSAR analizleri;

- ✓ Kimyasal bileşiklerin organizmadaki emilim, dağılım ve iletiminde rol oynayan farmakokinetik ilişkilerin tanımlanması,
- ✓ Kimyasal bileşiklerin hedefle (reseptör, enzim ve diğerleri) arasındaki etkileşmelerde rol oynayan dinamiklerin belirlenmesi,
- ✓ Kimyasal bileşiklerin organizmada biyotransformasyonunu sağlayan enzimatik ilişkilerin tanımlanması ve
- ✓ Kimyasal bileşiklerin istenmeyen veya toksik etkilerden arındırılması

gibi çözümlenmelere ulaşılmasını sağlayarak, ilaç etken maddesi olabilecek yeni önder bileşiklerin tasarım ve/veya geliştirilmesine ışık tutacak önermelerin açığa çıkartılmasına yardımcı olur.

QSAR yaklaşımı ile kimyasal yapının nitelikleri ve biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkiler, fiziko-kimyasal özellikleri arasındaki ilişkiler ile kimyasalların çevresel ve toksikolojik davranışlarının irdelenmesi yapılabilmektedir.

Uygulandığı alanlar:

- Farmakolojik molekül aktivitelerinin modellenmesi ve analizi
- Deneysel kimyasal özelliklerin değerlendirilmesi
- Çevre ile ilgili molekül etkisinin değerlendirilmesi
- Toksikolojik molekül aktivitelerinin modellenmesi ve değerlendirilmesi
- Sentezlenmemiş moleküllerin davranışları, aktiviteleri veya özellikleri hakkında tahminde bulunma

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada QSAR'ı kullanmamızın sebebi; etkinliği daha önce deneysel olarak kanıtlanmış NPY Y1 reseptörünün iştah artırıcı [45] özelliğinden dolayı neden olduğu obezite hastalığı ve diğer hastalıklara karşı antagonist yapılarının teorik olarak etkilerini incelemek ve böylece reseptörün aydınlatılmasını sağlamaktır.

Çok boyutlu QSAR teknikleri, protein- ligand etkileşiminin tanımlanmasında son derece önemlidir. Boyutlarına göre QSAR ;

1D QSAR → Moleküler bağlanma pKa, logP, vb. fizikokimyasal parametrelerle ilişkilendirilir.

2D QSAR → Bağlanma eğilimi yapısal parametrelerle (yapısal topolojik, geometrik, elektrostatik, termodinamik) belirlenir.

3D QSAR → Molekülleri çevreleyen kovalent olmayan etkileşim alanları ile aktivitesi bağıntılı. Yani Moleküler bağlanma uzaydaki üç boyutlu elektrostatik, sterik, hidrojen bağı ve hidrofobik özellikleriyle belirlenir.

4D QSAR → Ligand veri setini içeren moleküllerin çoklu gösterimine (konformasyonlar, protonlanma hali, stereoizomer) izin verir. Ek olarak 3D-QSAR ligand konfigürasyonlar da dâhildir.

5D QSAR → 4D QSAR' dan da farklı olarak Pha' nın (farmakofor) sekiz farklı eş zamanlı, yönelmiş pozisyonların değerlendirilmesine izin verir.

6D QSAR → En uygun çözünme modeli tarafsız bir şekilde tanımlanır. Çözünmemenin derecesi, yüzeyden çözücünün uzaklaştırılması ve farklı protonlanma hallerinin katkısı gibi anlık gelişmelere fırsat verir.

Klasik QSAR yöntemleri, 3D-QSAR yaklaşımlarına göre çok daha basit, daha hızlı ve otomasyona daha uygundur.

2.4.2. 2D QSAR

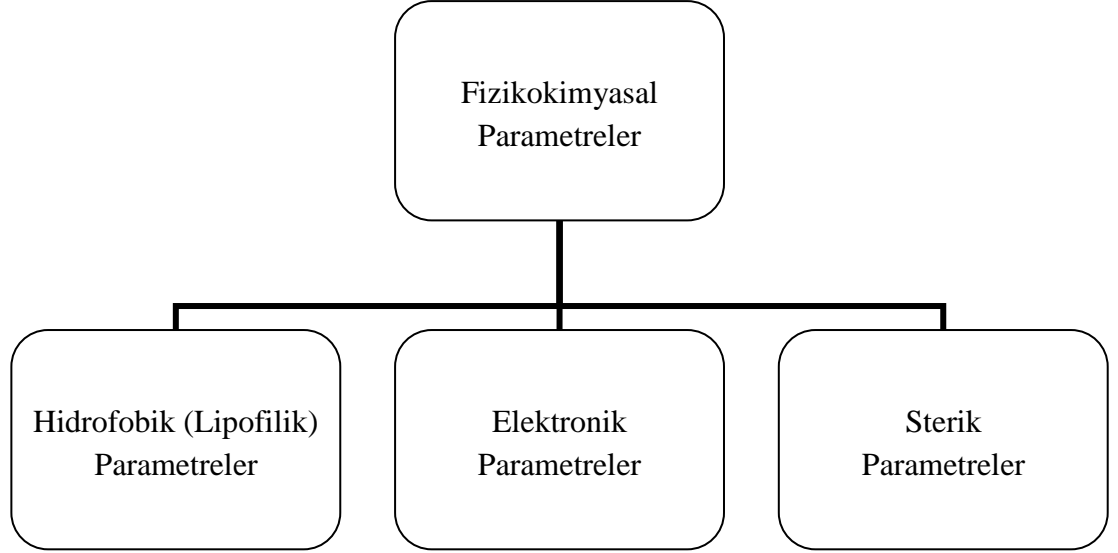
2D QSAR'da moleküler bağlantı ve ya topoloji özellikler önemlidir. Moleküler etkileşim için önemli moleküler özellikleri karakterize etmelidir. Bunlar; Hidrofobik, elektronik, sterik parametreler, boyut, şekil ve hidrojen bağı gibi özelliklerdir. Bunlara ek olarak; Fizikokimyasal özellikler (logP), Türetilmiş özellikler (yüzey elektrostatik potansiyel dağılımı), Özet özellikleri (parmak izi = kısım sayısı) gibi özellikler de hesaplanabilir.

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

2.4.3. Fizikokimyasal Parametreler

Kantitatif yapı-etki ilişkilerinin çözümlenmesi için yürütülen matematiksel denklemlerde bağımsız değişkenler olarak kullanılan fizikokimyasal parametreler, moleküler ve/veya süstitüent sabiteleri şeklinde yer alırlar. Bu amaçla, gerek efektör-hedef arasındaki etkileşmelerde rol oynayan dinamiklerin, gerekse de ilaç

etken maddesi kimyasal bileşimin organizmadaki transportunu içeren farmakokinetik olayların çözümlenmesinde, etkinlikleri tanımlayan moleküler ve/veya süstitüent sabiteleri, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde en yaygın olarak kullanılan fizikokimyasal parametreleri oluştururlar.



Şema 2.1. Fizikokimyasal Parametreler

2.4.3.1. Hidrofobik Parametreler

Lipofilik etkinlikler, biyolojik yanıtın ortaya çıkışı sırasında, ilaç etken maddesi bileşiklerin organizmada dağılımı, biyoçevirimi, etki yöresine taşınması veya hedefle etkileşimleri içeren olaylarda, önemli rol oynarlar [81-89].

- ✓ **Pi Aromatik Süstitüent Sabitesi (π)**
- ✓ **Kromatografik Dağılım Sabitesi (R_M)**
- ✓ **Hidrofobik Fragment Sabitesi (f)**
- ✓ **Partisyon Katsayı Sabitesi ($\log P$);** Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde en eski ve en yaygın olarak kullanılan bu parametre, kimyasal bileşimin organik (lipid) faz ile sulu fazdaki partisyon katsayısını tanımlayan P nin logaritmik değeridir

2.4.3.2. Elektronik Parametreler

a) Elektronik Süstitüent Sabiteleri;

- ✓ **Sigma (σ) Elektronik Süstitüent Sabiteleri;**
- ✓ **Diğer Elektronik Süstitüent Sabiteleri;**
 - Alan (F) ve rezonans (R) etki sabiteleri
 - Elektrik dipol momentini (μ)
 - Yük transfer sabitesi (C_T ve/veya κ)

b) Elektronik Moleküler Parametreler;

- ✓ **İyonizasyon Sabitesi (pK_a);** İyonizasyon sabitesi (pKa), organik moleküllerin elektronik özelliklerinin bir fonksiyonu olarak ortaya çıkar ve bileşiklerin gerek etki yöresine taşınması gerekse de hedefle etkileşmesi ile ilgili olayların çözümlenmesinde önemli bir fizikokimyasal parametre olarak kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde kullanılır [90,91].

c) Kuantum Mekanik Parametreler;

E_{HOMO} : HOMO, molekül temel durumda yani kararlı haldeyken molekülden koparılması en kolay olan elektronun koparılabilmesi için moleküle verilmesi gereken enerji olarak tanımlanabilir.

E_{LUMO} : LUMO, HOMO'daki bir elektron uyarıldığında elektronun yerleşeceği ilk orbitaldir. E_{LUMO} , LUMO'daki bir elektronun moleküle bağlanma enerjisi olarak tanımlanabilir.

İyonlaşma enerjisi (I): Molekülden bir elektron koparmak için gereken enerjidir.

DFT'ye göre ; $I = - E_{HOMO}$ 'dur.

Elektron İlgisi (A): Molekülü negatif yüklü iyon haline getirebilmek için gerekli enerjidir.

DFT'ye göre ; $A = - E_{LUMO}$ 'dur.

Dipol Moment (μ): Dipol moment molekülün polarlığını belirten bir tanımlayıcıdır ve bir molekül için klasik tanımı aşağıdaki bağıntı ile verilir:

$$\mu = \sum q r$$

Elektronegativite (χ): DFT'ye göre elektronegativite, aşağıdaki eşitlikler ile verilir:

$$\chi = (I + A) / 2 \text{ ya da } \chi = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2$$

Kimyasal Sertlik (η): DFT'ye göre kimyasal sertlik,

$$\eta = (I - A) / 2 \text{ ya da } \eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) / 2$$

eşitlikleri ile verilir.

Yumuşaklık (S): Bir molekülün kimyasal reaktivitesinin ne ölçüde olduğunu gösteren bir ölçüttür.

$$S = 1 / \eta$$

Kimyasal potansiyel (μ):

$$\mu = -(I + A) / 2 \text{ ya da } \mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2$$

Elektrofilisite indeksi (ω): QSAR çalışmalarında yaygın olarak kullanılan bir moleküler tanımlayıcıdır. Elektrofilik güç anlamına gelmektedir.

$$\omega = \mu^2 / 2\eta$$

2.4.3.3. Sterik Parametreler

a) Geometrik özellikleri Tanımlayan Parametreler;

- ✓ Taft'ın Sterik Sübstitüent Sabitesi (E_s)
- ✓ Charton'un Sterik Sübstitüent Sabitesi (ν)
- ✓ STERIMOL Sabiteleri (L, B_1-B_5)

b) Moleküler Farklılıkları Tanımlayan Parametreler

- ✓ Minimal Sterik Farklılık (MSD)
- ✓ Minimal Topolojik Farklılık (MTD)

c) Polarize Özellikleri Tanımlayan Parametreler

- ✓ Molar Refraktivite (MR)
- ✓ Parakor (Pr)

2.4.4. QSAR Modellerinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel veya Kemometrik teknikler bir QSAR modeli oluşturmak için matematiksel temeli oluşturur. Regresyon analizi aralarında sebep sonuç ilişkisi olan iki veya daha fazla değişken arasındaki ilişkiyi incelemek ve o konuyla ilgili tahmin yapabilmek amacıyla oluşturulan ve matematiksel bir model ile belirtilen istatistiksel bir analizdir. Bağımlı değişkenler ile bağımsız değişkenler arasında kurulan istatistiksel modellerle bağımsız değişkenlerin belirli değerleri için bağımlı değişkenlerin alacağı değeri tahmin etme yöntemidir [92]. Burada bir bağımlı değişken (Y) ile bir bağımsız değişken (X_1) arasındaki bağıntıyı inceleyen yöntemine basit regresyon, bir bağımlı değişken (Y) ile iki ya da daha fazla bağımsız değişken ($X_1, X_2, X_3, \dots, X_p$) arasındaki bağıntıları modeller aracılığı ile inceleyen yöntemine ise çoklu regresyon adı verilmektedir. [93]

2.4.4.1. Doğrusal Regresyon

Bir bağımlı değişken (Y) ve birden fazla bağımsız değişken (X) arasındaki fonksiyonel ilişkiyi inceleme yöntemidir.

$Y = a + bX$ biçiminde ifade edilen modele basit doğrusal regresyon adı verilir.

Basit regresyon modelinde bağımlı değişken ile bağımsız değişken arasındaki fonksiyonel bağıntı matris formu ile aşağıdaki gibi gösterilir.

$$Y = X\epsilon\beta \dots [93]$$

2.4.4.2. Doğrusal Olmayan Regresyon

İstatistik biliminde gözlemi yapılan verilerin bir veya birden fazla bağımsız değişkenin model parametrelerinin doğrusal olmayan bileşimi olan ve bir veya daha çok sayıda bağımsız değişken ihtiva eden bir fonksiyonla modellenmesini içeren

bir regresyon (bağlanım) analizi türüdür. Veriler arka-arkaya yapılan yaklaşımlarla kurulan modele uydurularak çözümlene yapılır.

2.4.4.3. Çoklu Doğrusal Regresyon

Çoklu doğrusal regresyon (MLR) kapsamında tanımlayıcıların bazıları veya tümü üzerine ilacın bağımlılık özelliğini belirlemek için standart çok değişkenli regresyon hesaplamaları yaparak QSAR denklemleri üretir.

Genelde çoklu regresyon analizi:

- 1- Bağımlı değişkendeki değişimi açıklayabilmek için kullanılır.
- 2- Faktörlerin, diğer faktörlerin etkisi olmaksızın bağımlı değişkene etkilerinin kestirimi için yapılır. Bu kestirim her değişken için bulunur. Bunlardan hangilerinin açıklamada daha önemli oldukları da aynı amaç içinde incelenir.
- 3- Bağımlı değişkene ilişkin ortalama Y ya da Y değerlerinin bulunması amacıyla kullanılır [94].

Çalışmaların çoğunda bağımlı değişkeni etkileyen birden çok bağımsız değişken söz konusudur. Burada amaç; bağımlı değişkene etki eden birden çok bağımsız değişkenin etkisini incelemek ya da sadece aralarındaki karmaşık yapıyı tanımlamak olabildiği gibi, bağımsız değişkenlerden hangisi ya da hangilerinin bağımlı değişkeni daha çok etkilediğini bulmaktır. Örneğin, bir bağımlı değişkeni etkileyen üç bağımsız değişken söz konusu olduğu zaman kestirimlerde kullanılacak regresyon denklemi:

Çoklu Regresyon Modeli:

$$Y = a X_1 + b X_2 + c X_3$$

a,b,c ; Regresyon katsayıları

Y ; Tahmin edilen y değeri

Korelasyon Katsayısı (R) ; Analizlenen bileşiklerin gözlenen ve analiz sonucu hesaplanan biyolojik etki değerleri arasındaki fark ne kadar az ise, R değeri o oranda 1'e yakın bir değer olarak ortaya çıkar.

Standart Sapma (s) ; Elde edilen modelin standart hatasını gösteren bu değer sıfıra doğru yaklaştıkça modelin uyumu ve korelasyon katsayı (R) değeri yükselir.

Fisher Testi (F) ; Korelasyon denkleminin saptanan genel F testi değeri, bu denklemin serbestlik derecesine (DF) bağlıdır.

$$DF = n-k-1$$

n ; Kimyasal bileşik sayısı

k ; Fizikokimyasal parametre

Önerme Gücü Katsayısı (q^2) ; Hesaplanan q^2 değeri ne kadar 1'e yakınsa modelin geçerliliği o kadar artar.

Önerme Gücü Standart Hatası (S_{PRESS}) ; Elde edilen PRESS değeri küçüldükçe q^2 değeri büyür.

BÖLÜM 3

3. MATERYAL VE METOTLAR

Gaussian 09 [96], Gaussian elektronik yapı programlarının en sonucusudur. Çok çeşitli şartlar altında bulunan ve geniş bir yelpaze oluşturan moleküler sistemleri modellemek için tasarlanmış olan Gaussian, kuantum mekaniğinin temel yasalarını kullanarak hesaplamalar yapar.

Gaussian kimyacılar, fizikçiler ve mühendisler tarafından, kimya ile ilgili yerleşmiş ve yeni gelişmekte olan ilgi alanlarında araştırma yapmak, moleküller üzerinde ve deneysel olarak incelenmesi imkânsız veya çok zor olan durağan türleri ve bileşikleri de içeren (mesela kısa ömürlü ara birimler, geçiş yapıları ve benzerleri gibi) kesin veya potansiyel reaksiyonlar üzerinde çalışmak için kullanılmaktadır.

Gaussian 09 bilgisayar programı kullanılarak moleküllerin üç boyutlu (3D) şekli oluşturularak, moleküllerin geometrisi ve enerjisi (geometri optimizasyonu ile), moleküllerin bağ açıları, bağ uzunlukları, dipol momentleri, Teorik IR, UV ve NMR frekansları, moleküllerin MO diyagramlarının hesabı, HOMO-LUMO enerji ve orbitallerinin şekli, Moleküler elektrostatik potansiyel enerji haritası (MEP), Molekülün tek ve iki boyutlu konformasyon analizi hesabı ve ligand bir atoma sahip kompleks bir molekülün de optimize hesabı gibi hesaplamalar yapılmaktadır.

Bu çalışmada Gaussian-09 bilgisayar programı kullanılmıştır. Gaussian-09 bilgisayar programı moleküllerin özelliklerini ve hesaplama metotlarını programın baz setlerini kullanarak yapar. Bilgisayar alanındaki gelişmeler çeşitli simülasyon yöntemlerinin gelişimini de beraberinde getirmiştir. Çok sayıda simülasyon yöntemi mevcuttur. Öncelikle yarı deneysel metot olan PM3 ve daha sonra son zamanlarda sıkça kullanılan simülasyon yöntemleri arasında yer alan YFT (Yoğunluk Fonksiyon Teoremi) metodunu kullanarak NPY Y1 antagonisti olan karbazol türevlerinin B3LYP/6-31G ve B3LYP/6-31G* baz setlerinin kullanılarak incelenmesini kapsar. Belirtilen üç temel setteki, PM3; B3LYP/6-31G ve

B3LYP/6-31G* hesaplamalar sonucunda dolaylı ve dolaysız olarak kuantum mekanik parametreleri, E_{HOMO} , E_{LUMO} , dipol moment, kimyasal sertlik, oluşum enerjisi... vs elde edilmiştir.

Gaussian 09 programı ile elde edilen kuantum mekanik parametreleri kullanılarak BILIN [97] programı ile ele alınan bileşiklerin yapı aktivite ilişkilerini ifade edebilen QSAR modelleri oluşturulmuştur. Oluşturulan QSAR modelleri içinde en iyi model istatistiksel değerler ile kıyaslamalar sonucunda belirlenmiştir.

BÖLÜM 4

4. BULGULAR

Ele alınan antagonist yapılar G09 programı ile üç farklı temel sette optimize edilmiştir ve elde edilen bu yapılar için hesaplamalar sonucunda elde edilen 9 değişken Tablo 4.1'de gösterilmiştir. İlk dört değişken programdan elde edilen verilerdir. Diğer değişkenler ise Bölüm 2'deki kuantum mekanik parametreler kısmındaki hesaplamalar sonucunda elde edilmiştir.

Tablo. 4.1. Dokuz değişken ve simge ile gösterimleri

Değişken	Simge
Oluşum Enerjisi	X-1
Dipol Moment	X-2
HOMO	X-3
LUMO	X-4
Kimyasal Sertlik	X-5
Yumuşaklık	X-6
Elektronegativite	X-7
Kimyasal Potansiyel	X-8
Elektrofilisite indeks	X-9

Tablo 4.2. PM3 Temel Setinde Yapılar İçin Değişkenler

	Yapı Adı	pIC50	Oluşum Enerjisi (kcal/mol)	Dipol Moment(D)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Kimyasal sertlik (η)	Yumuşaklık (S)	Elektronegativite(χ)	Kimyasal Potansiyel(μ)	Elektrofilisiti index (ω)
1	A	4.60	-4.9813	4.1681	-8.5716	-0.4471	8.125	0.1231	4.509	-4.509	1.251
2	B	5.88	-21.8629	4.5343	-8.5226	-0.3826	8.140	0.1229	4.453	-4.453	1.218
3	C	5.14	-29.9543	4.8019	-8.5158	-0.3791	8.137	0.1229	4.447	-4.447	1.215
4	D	4.80	-60.4537	5.7487	-8.5613	-0.4248	8.137	0.1229	4.493	-4.493	1.241
5	E	5.47	-32.7121	5.2829	-8.5145	-0.3728	8.142	0.1228	4.444	-4.444	1.213
6	F	6.19	-38.5663	5.2701	-8.5155	-0.3744	8.141	0.1228	4.445	-4.445	1.213
7	G	6.48	-19.0158	4.5253	-8.5245	-0.3842	8.140	0.1228	4.454	-4.454	1.219
8	H	7.03	-25.8283	5.3328	-8.4921	-0.4825	8.010	0.1248	4.487	-4.487	1.257
9	I	7.31	-13.4819	3.5276	-8.6208	-0.5129	8.108	0.1233	4.567	-4.567	1.286
10	I*	6.11	-15.4215	3.6916	-8.6266	-0.4942	8.132	0.1230	4.560	-4.560	1.279
11	J	7.43	-59.2961	3.2553	-8.6388	-0.4993	8.140	0.1229	4.569	-4.569	1.282
12	K	7.65	-32.1355	4.5333	-8.6208	-0.4887	8.132	0.1230	4.555	-4.555	1.276
13	K*	7.01	-32.2331	2.7319	-8.5659	-0.4419	8.124	0.1231	4.504	-4.504	1.248
14	L	7.00	-74.5828	6.1549	-8.6671	-0.5421	8.125	0.1231	4.605	-4.605	1.305
15	M	5.73	-122.4943	5.6672	-8.7052	-0.5840	8.121	0.1231	4.645	-4.645	1.328
16	N	5.41	-52.0967	5.1942	-8.6788	-0.5807	8.098	0.1235	4.630	-4.630	1.323
17	O	7.47	-17.3893	3.9147	-8.6116	-0.4816	8.130	0.1230	4.547	-4.547	1.271
18	P	6.62	-57.4416	3.5943	-8.7373	-0.5954	8.142	0.1228	4.666	-4.666	1.337
19	Q	6.36	-58.8957	3.8119	-8.7210	-0.5810	8.140	0.1229	4.651	-4.651	1.329
20	R	6.73	-55.2133	5.0285	-8.5906	-0.4463	8.144	0.1228	4.518	-4.518	1.253
21	S	6.77	-57.2762	5.2983	-8.5743	-0.4321	8.142	0.1228	4.503	-4.503	1.245

Tablo 4.3. 6-31G Temel Setinde Yapılar İçin Değişkenler

	Yarı Adı	pIC50	Oluşum Enerjisi (kcal/mol)	Dipol Moment(D)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Kimyasal sertlik (η)	Yumuşaklık (S)	Elektronegativite (χ)	Kimyasal Potansiyel(μ)	Elektrofilisiti index (ω)
1	A	4.60	-1069737.511	4.0672	-5.2205	-1.3867	3.834	0.2608	3.3036	-3.304	1.423
2	B	5.88	-1276336.325	4.9049	-5.1849	-1.3081	3.877	0.2579	3.2465	-3.246	1.359
3	C	5.14	-1084359.378	5.3957	-5.7503	-1.2787	4.472	0.2236	3.5145	-3.514	1.381
4	D	4.80	-1264138.599	6.8770	-5.3138	-1.4183	3.896	0.2567	3.3661	-3.366	1.454
5	E	5.47	-1241627.926	5.1321	-5.1840	-1.2868	3.897	0.2566	3.2354	-3.235	1.343
6	F	6.19	-1266292.685	5.2171	-5.1966	-1.2906	3.906	0.2560	3.2436	-3.244	1.347
7	G	6.48	-1251675.491	4.4220	-5.1473	-1.2860	3.861	0.2590	3.2167	-3.217	1.340
8	H	7.03	-1276337.919	4.6885	-5.1993	-1.3510	3.848	0.2599	3.2752	-3.275	1.394
9	I	7.31	-1227005.319	4.0435	-5.1685	-1.4710	3.697	0.2705	3.3198	-3.320	1.490
10	I*	6.11	-1227009.307	4.2427	-5.2115	-1.3832	3.828	0.2612	3.2973	-3.297	1.420
11	J	7.43	-1298821.755	3.1234	-5.1283	-1.4150	3.713	0.2693	3.2716	-3.272	1.441
12	K	7.65	-1216965.675	4.4336	-5.2289	-1.3633	3.866	0.2587	3.2961	-3.296	1.405
13	K*	7.01	-1216962.537	3.8667	-5.2945	-1.4583	3.836	0.2607	3.3764	-3.376	1.486
14	L	7.00	-1279227.797	6.9736	-5.4738	-1.4787	3.995	0.2503	3.4763	-3.476	1.512
15	M	5.73	-1316827.611	7.2789	-5.6292	-1.5445	4.085	0.2448	3.5869	-3.587	1.575
16	N	5.41	-1273457.409	5.8689	-5.4891	-1.5687	3.920	0.2551	3.5289	-3.529	1.588
17	O	7.47	-1251667.719	4.2583	-5.2107	-1.3823	3.828	0.2612	3.2965	-3.297	1.419
18	P	6.62	-1289266.196	4.0914	-5.2608	-1.4857	3.775	0.2649	3.3733	-3.373	1.507
19	Q	6.36	-1307198.063	3.7214	-5.1699	-1.3051	3.865	0.2587	3.2375	-3.237	1.356
20	R	6.73	-1289262.534	5.9926	-5.1533	-1.3214	3.832	0.2610	3.2373	-3.237	1.368
21	S	6.77	-1314177.454	4.4533	-5.5117	-1.1440	4.368	0.2290	3.3278	-3.328	1.268

Tablo 4.4.6-31G* Temel Setinde Yapılar İçin Değişkenler

	Yapı Adı	pIC50	Oluşum Enerjisi (kcal/mol)	Dipol Moment(D)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Kimyasal sertlik (η)	Yumuşaklık (S)	Elektronegativite(χ)	Kimyasal Potansiyel(μ)	Elektrofilisiti index (ω)
1	A	4.60	-1069965.9060	3.7888	-5.5408	-1.1736	4.367	0.2290	3.357	-3.357	1.290
2	B	5.88	-1276622.2200	4.5913	-5.5035	-1.0999	4.404	0.2271	3.302	-3.302	1.238
3	C	5.14	-1084584.3480	4.9792	-5.7495	-1.0729	4.677	0.2138	3.411	-3.411	1.244
4	D	4.80	-1264420.9570	6.0480	-5.3922	-1.1910	4.201	0.2380	3.292	-3.292	1.289
5	E	5.47	-1241898.4660	4.7731	-5.4458	-1.0765	4.369	0.2289	3.261	-3.261	1.217
6	F	6.19	-1266569.2410	4.8497	-5.4553	-1.0825	4.373	0.2287	3.269	-3.269	1.222
7	G	6.48	-1251953.4790	4.1024	-5.4679	-1.0822	4.386	0.2280	3.275	-3.275	1.223
8	H	7.03	-1276622.1370	4.4351	-5.5190	-1.1391	4.380	0.2283	3.329	-3.329	1.265
9	I	7.31	-1227277.5520	3.7297	-5.4768	-1.2419	4.235	0.2361	3.359	-3.359	1.332
10	I*	6.11	-1227281.9040	3.8707	-5.5359	-1.1728	4.363	0.2292	3.354	-3.354	1.289
11	J	7.43	-1299144.2160	3.8918	-5.4240	-1.1959	4.228	0.2365	3.310	-3.310	1.296
12	K	7.65	-1217228.9460	4.0243	-5.4896	-1.1524	4.337	0.2306	3.321	-3.321	1.271
13	K*	7.01	-1217226.0940	3.3824	-5.5987	-1.2376	4.361	0.2293	3.418	-3.418	1.340
14	L	7.00	-1279500.8000	5.9913	-5.6855	-1.2452	4.440	0.2252	3.465	-3.465	1.352
15	M	5.73	-1317108.3920	5.9880	-5.7993	-1.2885	4.511	0.2217	3.544	-3.544	1.392
16	N	5.41	-1273744.5770	5.3815	-5.5884	-1.3442	4.244	0.2356	3.466	-3.466	1.416
17	O	7.47	-1251947.5360	3.9724	-5.5323	-1.1657	4.367	0.2290	3.349	-3.349	1.284
18	P	6.62	-1289552.3350	3.6752	-5.5909	-1.2670	4.324	0.2313	3.429	-3.429	1.360
19	Q	6.36	-1314217.6420	3.8963	-5.5849	-1.2558	4.329	0.2310	3.420	-3.420	1.351
20	R	6.73	-1289549.4370	5.3929	-5.4845	-1.1252	4.359	0.2294	3.305	-3.305	1.253
21	S	6.77	-1314177.4538	4.4533	-5.5117	-1.1440	4.368	0.2290	3.328	-3.328	1.268

NPY Y1 antagonistleri olan etkinliği daha önceden hesaplanmış 21 yapı için yapılan QSAR çalışmaları ile ulaşılan sonuçlar aşığıdaki gibidir:

En iyi model için oluşturulabilecek tüm bağımsız değişken olasılıkları hesaplanmıştır ve bu doğrultuda 54 bağımsız değişken elde edilmiştir.

➤ *PM3 Temel Set için en iyi model 18 bileşik arasından 4 değişkenli model;*

PM3 Temel Set (18 Bileşik)

4 Değişkenli;

$$X-14 = X-5^2$$

$$X-18 = X-9^2$$

$$X-39 = X-3 * X-9$$

$$X-41 = X-4 * X-6$$

$$\mathbf{pIC50 = - 35.39 (\pm 16.5) X-14}$$

$$- 1168 (\pm 395) X-18$$

$$- 386.6 (\pm 156) X-39$$

$$+ 5618 (\pm 3345) X-41$$

$$+ 334.9 (\pm 205)$$

$$n = 18;$$

$$r = 0.921;$$

$$s = 0.341;$$

$$F = 18.042;$$

$$Q_1 = 0.718;$$

$$s\text{-PRESS} = 0.463$$

Burada X-41 = LUMO ve YUMUŞAKLIK arasındaki etkileşim sonucu oluşan değişkeninin oluşturulan model üzerinde en çok etkiye sahip olduğunu görüyoruz ve ayrıca X-18 değişkeni ise negatif yönde etki sağlamakta bu değişkenimiz ise ELEKTROFİLİSİTİ İNDEX değerinin karesini ifade eden değerimizdir.

➤ *6-31G Temel Set için ise 17 bileşik arasından 4 değişkenli en iyi model;*

6-31G Temel Set (17 Bileşik)

4 Değişkenli;

$$X-20 = X-1 * X-3$$

$$X-22 = X-1 * X-5$$

$$X-24 = X-1 * X-7$$

$$X-25 = X-1 * X-8$$

$$\begin{aligned} \mathbf{pIC50} = & + 4.978 (\pm 0.57) \mathbf{X-20} \\ & + 2.488 (\pm 0.28) \mathbf{X-22} \\ & + 4.612 (\pm 0.53) \mathbf{X-24} \\ & - 0.365 (\pm 0.22) \mathbf{X-25} \\ & - 1.000 (\pm 1.53) \end{aligned}$$

$$n = 17;$$

$$F = 112.210;$$

$$r = 0.987;$$

$$Q_1 = 0.930;$$

$$s = 0.165;$$

$$s\text{-PRESS} = 0.271$$

Model üzerinde X-20 ve X-24 değişkenleri en çok pozitif etkide bulunmuştur. Bu değişkenler sırasıyla Oluşum enerjisi ile HOMO değişkenleri arasındaki diğeri ise Oluşum enerjisi ile Kimyasal sertlik değişkenlerinin arasındaki etkileşimlerdir.

➤ *6-31G* Temel Seti için ise 19 bileşik arasından 2 değişkenli en iyi model;*

6-31G* Temel Set (19 Bileşik)

2 Değişkenli;

$$X-1 = \text{Oluşum Enerjisi}$$

$$X-30 = X-2 * X-6$$

$$\mathbf{pIC50} = - 0.00839 (\pm 0.0042) \mathbf{Oluşum Enerjisi}$$

$$- 3.218 (\pm 1.58) \mathbf{X-30}$$

$$- 0.945 (\pm 5.11)$$

$$n = 19;$$

$$F = 14.432;$$

$$r = 0.802;$$

$$Q_1 = 0.463;$$

$$s = 0.552;$$

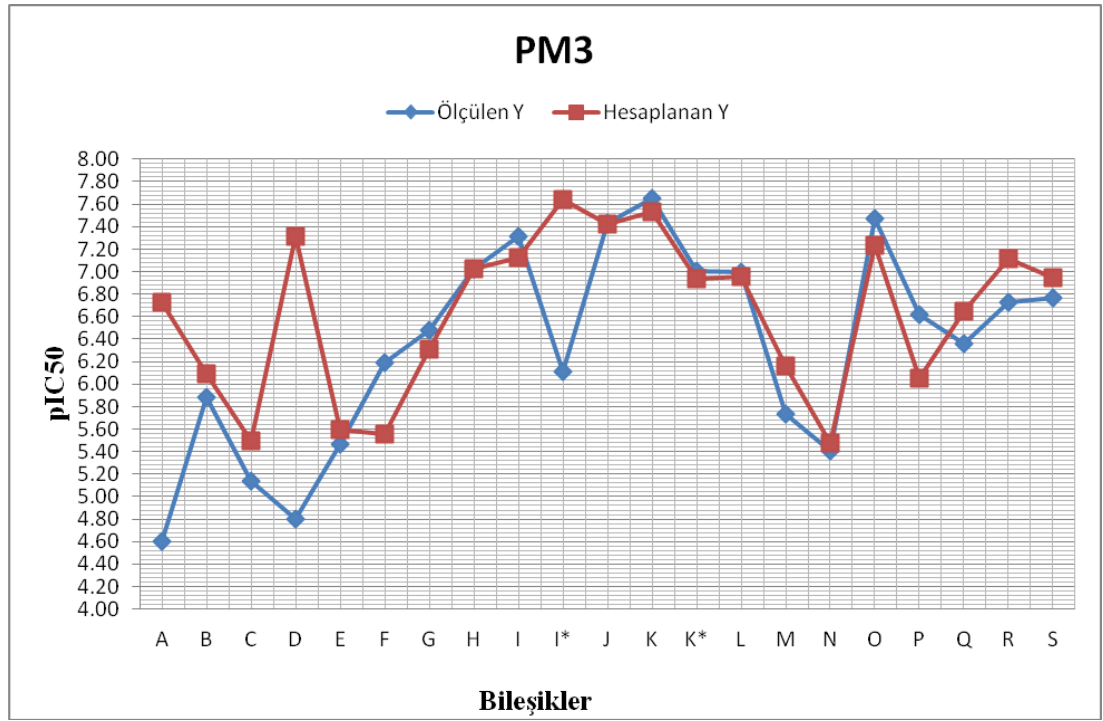
$$s\text{-PRESS} = 0.678$$

İleri sürülen model üzerinde X-30 değişkeni en fazla etkiye sahip değişkendir. Bu

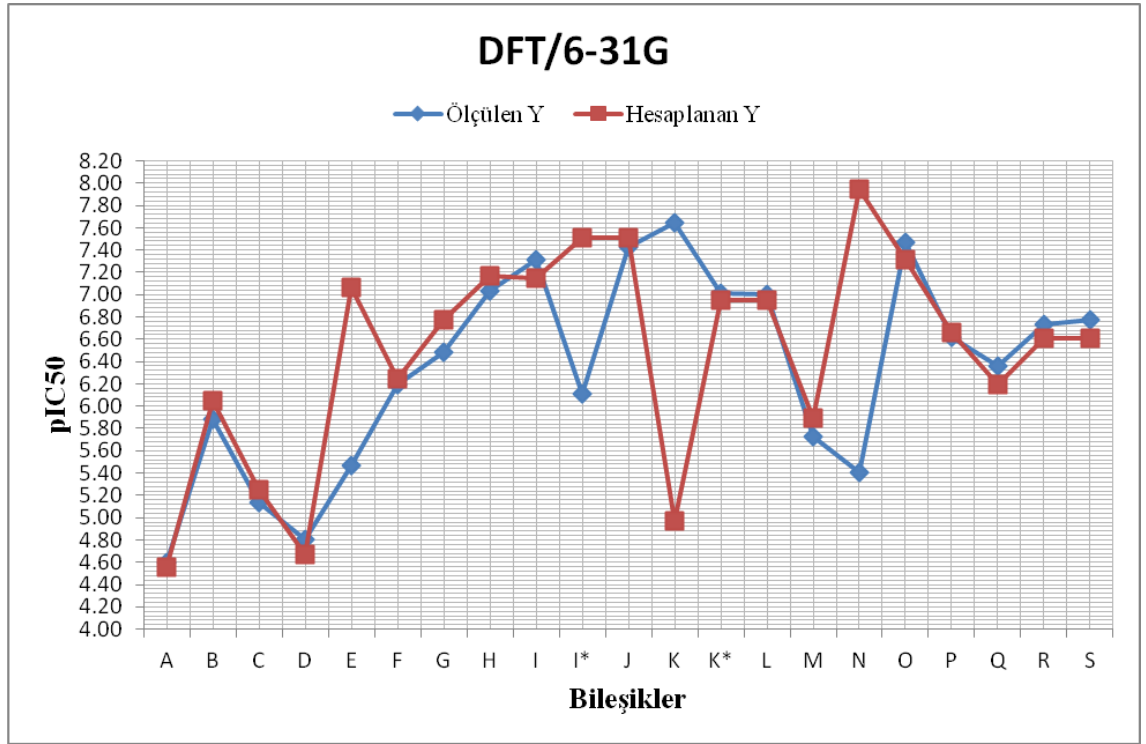
değişken Dipol Moment ve Yumuşaklık değişkenlerinin arasındaki etkileşimlerde türetilmiştir ve model üzerinde negatif bir etki göstermektedir.

Yukarda her bir metod için öne sürmüş olduğumuz QSAR modellerinin dataları EKLER bölümünde gösterilmiştir. Deneysel olarak ölçülen pIC50 değerleri ve oluşturulan modellere göre hesaplanan pIC50 değerleri arasındaki değişimleri Şekil 4.1’de ifade edilmiştir.

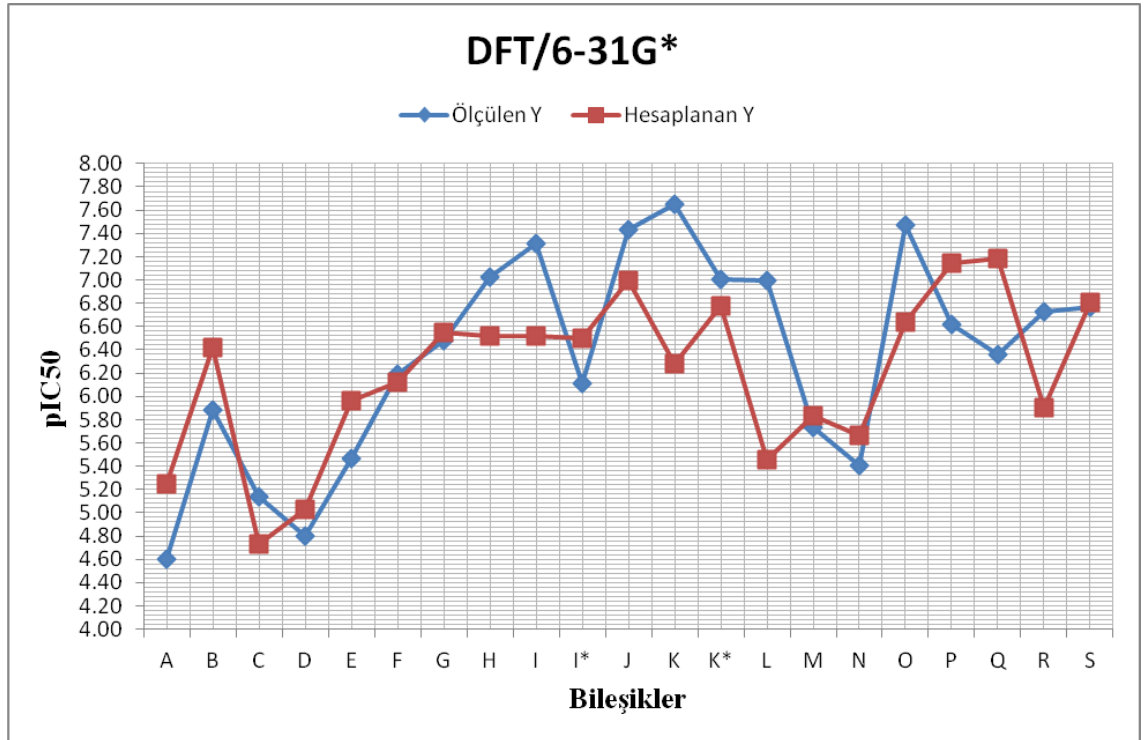
Şekil 4.1. PM3 Ölçülen ve Hesaplanan Y değerleri



Şekil 4.2. DFT/6-31G Ölçülen ve Hesaplanan Y Değerleri



Şekil 4.3. DFT/6-31G* Ölçülen ve Hesaplanan Y Değerleri



BÖLÜM 5

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda ele aldığımız tetrahidrokarbazol türevli 21 bileşiğin yapılan QSAR hesaplaması sonucunda en iyi modeller ve bu modellere göre en etkin değişkenler belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki YFT metodunun 6-31G temel seti ile yapılan hesaplama ve modeller gerçek değerleri ile daha uyumlu çıkmaktadır. Arkasından Yarı-deneysel metodun PM3 temel seti ve DFT metodunun 6-31G* temel seti uyumluluk ve doğruluk bakımından sıralayabiliriz. Ayrıca bunları yüksek regresyon katsayısı, düşük standart hata değerleri ve modeller ile elde edilen etkinlik değerlerinin deneysel verilerle kıyaslandığı grafikler ile daha iyi anlayabiliriz.

Bunun yanında yapıların etkinliğe katkılarının en fazla olduğu değişkenlerimiz Oluşum enerjisi, HOMO ve Kimyasal sertliktir; Ancak hesaplanan veya program ile elde edilen değişkenlerin tek başına katkılarının olmayıp, daha çok birbirleri arasındaki etkileşimleri, yapıların etkinlikleri üzerine katkı sağlamaktadır.

Ele alınan 21 bileşiğimizin hangisinin daha biyokimyasal olarak etkin olduğunu ifade etmek istersek en iyi modelimiz olan 6-31G temel seti ile elde edilmiş Tablo 4.3'deki elektrofilisite index değeri ile ifade edebiliriz. Tablo 4.3 ve Tablo 5.1'deki elektrofilisite index değerleri 1.588- 1.405 aralığı içinde yer alan en olası etkin yapılar **N, M, L, P, I, K*, D, J, A,I*,O, K** 'dir.

Tablo 5.1 6-31G Temel Seti için Elektrofilisiti İndex Değerleri

	DFT	Yapı Adı	pIC50	Elektrofilisiti index (ω)
1	16	N	5.41	1.588
2	15	M	5.73	1.575
3	14	L	7.00	1.512
4	18	P	6.62	1.507
5	9	I	7.31	1.490
6	13	K*	7.01	1.486
7	4	D	4.80	1.454
8	11	J	7.43	1.441
9	1	A	4.60	1.423
10	10	I*	6.11	1.420
11	17	O	7.47	1.419
12	12	K	7.65	1.405

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışma bundan sonra yapılacak olan araştırmalara ışık tutacaktır. Ayrıca, istenmeyen etkilerin elimine edilerek, önder ilaç etken yapılarının bulunmasını kolaylaştıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Tatemoto ve Arkadaşları, (1982). Neuropeptide Y: Complete amino acid sequence of the brain peptide.
2. Tong, W., et al., (10 October 1997). Environmental Health Perspectives, Volume 105, Number.
3. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu., (1987). The Electron-Topologic Approach to The QSAR Problem Illustrated by Inhibitor Activity for Thymidine Phosphorylase and α -Chymo-Trypsin, In QSAR in Drug Design and Toxicology, ed: Hadzi, D., Jerman-Blazic, B., Vol. 10, Elsevier, Amsterdam, pp: 43–48.
4. Orallar H., (2006). Sıçanlarda Nöropeptid Y nin Penisilin Modeli Deneysel Epilepsi Üzerine Etkileri (Yüksek Lisans Tezi) Abant İzzet Baysal Üniversitesi sosyal Bilimler Enstitüsü.
5. O'Donohue, T. L.; Chronwall, B. M.; Pruss, R. M.; Mezey, E.; Kiss, J. Z.; Eiden, L. E.; Massari, J.; Tessel, E.; Pickel, V. M.; Dimaggio, D. A.; Hotchkiss, A. J.; Crowley, W. R.; Zukowska-Grojec, Z. (1985). *Peptides*, **6**, 755.
6. Tatemoto, K.; Mann, M. J.; Shimizu, M. (1992). Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 89, 1174.
7. Kose S, Gulec MY, Ozalmete OA, Ozturk M, Gulec H, Sayar K. (2010). Plasma neuropeptide Y levels in medication naive adolescents with major depressive disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*; **20**:132-138.
8. Yannielli PC, Harrington ME. (2001). Neuropeptide Y in the mammalian circadian system: effects on light-induced circadian responses. *Peptides*; **22**: 547-556.
9. Hu Y, Dunbar JC. (1997). Intracerebroventricular administration of NPY increases sympathetic tone selectively in vascular beds. *Brain Res Bull*; **44**: 97-103.
10. Chen SH, Cheung RTF. (2005). Neuropeptide Y and its receptor analogs differentially modulate the immunoreactivity for neuronal or endothelial nitric oxide synthase in the rat brain following focal ischemia with reperfusion. *Journal of Biomedical science*; **12**: 267-278.
11. Gülsün M., Tamam L., Özçelik F., (2012). Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar; **4(1)**:14-36 doi:10.5455/cap.20120402 ©
12. Criscione L, Wyss P, Stricker-Krongrad A, Brunner L, Miller J, Crossthwaite A et al. (1998). The pharmacology of neuropeptide Y (NPY) receptor-mediated feeding in rats characterizes better Y5 than Y1, but not Y2 or Y4 subtypes. *Regul Pept*; **75-76**:363-371.
13. Gehlert DR. (1999). Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides*; **33**:329-338.
14. Barr CS, Goldman D. (2006) Non-human primate models of inheritance vulnerability to alcohol use disorders. *Addict Biol*; **11**:374-385.
15. Lindell SG, Schwandt ML, Sun H, Sparenborg JD, Bjork K, Kasckow JW et al. (2010). Functional NPY variation as a factor in stress resilience and alcohol consumption in rhesus macaques. *Arch Gen Psychiatry*; **67**:423-431.

16. Aramakıs VB, Stanley BG and Ashe JH: (1996). Neuropeptide Y receptor agonists: Multiple effects on spontaneous activity in the paraventricular hypothalamus. *Peptides* **17(8)**:1349-57.
17. Bannon AW, et al: (2000). Behavioral characterization of neuropeptide Y knockout mice. *Brain Research* 868:**79-87**.
18. O'Shea D, et al: Neuropeptide Y induced feeding in the rat is mediated by a novel receptor. *Endocrinology* **138(1)**:196.
19. Gehlert DR: (1999). Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding, and obesity. *Neuropeptides* **33(5)**:329-338.
20. Wyss P, et al: (1998). The pharmacology of NPY receptor-mediated feeding in rats characterizes better Y5 than Y1, but not Y2 or Y4 subtypes. *Regul Pept* **75-76**, 363-371.
21. Nakajima M, et al: (1998). Neuropeptide Y produces anxiety via Y2-type receptors. *Peptides* **19(2)**:359-63.
22. Polidori C, et al: (2000). Neuropeptide Y receptor(s) mediating feeding in the rat: characterization with antagonists. *Peptides* **21**:29-35.
23. Reuss S, Hurlbut EC, Speh JC, Moore RY. (1990). Neuropeptide Y localization in telencephalic and diencephalic structures of the ground squirrel brain. *Am J Anat*; **188**:163-174.
24. Herzog H, Hort YJ, Ball HJ, Hayes G, Shine J, Selbie LA. (1992). Cloned human neuropeptide Y receptor couples to two different second messenger systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*; **89**:5794-8.
25. Cabrele C, Beck-Sickinger AG. (2000). Molecular characterization of the ligand-receptor interaction of the neuropeptide Y family. *J. Pept. Sci.* 2000; **6**: 97-122.
26. Lindner D, Stichel J, Beck-Sickinger AG. (2008). Molecular recognition of the NPY hormone family by their receptors. *Nutrition*; **24**: 907-917.
27. Castan I, Valet P, Larrouy D, Voisin T, Remaury A, Daviaud D, Laburthe M, Lafontan M. (1993). Distribution of PYY receptors in human fat cells: an antilipolytic system alongside the alpha 2-adrenergic system. *Am. J. Physiol*; **265**: E74-E80.
28. C. Wahlestedt, N. Yanaihara, R. Hakanson, ((1986)). Evidence for different pre- and post-junctional receptors for neuropeptide Y and related peptides, *Regul. Pept.* 3-4 307-318.
29. Eva, C., Keinaänen, K., Monyer, K., Seeburg, P. & Sprengel, R. (1990). Molecular cloning of a novel G protein-coupled receptor that may belong to the neuropeptide receptor family. *FEBS Lett.*, **271**, 81 ± 84.
30. Krause J, Eva C, Seeburg P, Sprengel R. (1992). Neuropeptide Y 1 subtype pharmacology of a recombinantly expressed neuropeptide receptor. *Mol Pharmacol*; **41**: 817-21.
31. Petitto JM, Lysle DT, Gariépy JL, Lewis MH. (1994). Association of genetic differences in social behavior and cellular immune responsiveness: Effects of social experience. *Brain, Behavior, and Immunity* **8(2)**:111-122.

32. Eva C, Oberto A, Strengel R, Genazzani E (1992). The murine NPY- 1 receptor gene. Structure and delineation of tissue-specific expression. *FEBS Lett* **314**:285–288
33. Larhammar, D., Blomqvist, A. G., Yee, F., Jazin, E., Yoo, H., Wahlestedt, C. (1992). Cloning and functional expression of a human neuropeptide Y/peptide YY receptor of the Y1 type. *J. Biol. Chem.* **267**: 10935-10938.
34. Blomqvist P.R.T. Bell, H. Olofsson, U. Stenstedter and K. Vrede. (1995). Plankton and water chemistry in Lak Njupfatet before and after liming. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.* **52**: 551-565.
35. Michel, P., and Froeschlé, Ch. 1998, , in press.
36. Körner M, Reubi JC. (2007). NPY receptors in human cancer: a review of current knowledge. *Peptides.* **28**: 419–25.
37. Zwanziger D, Böhme I, Lindner D, Beck-Sickinger AG. (2009). First selective agonist of the neuropeptide Y1-receptor with reduced size. *J Pept Sci.* **15** :856–66.
38. Zwanziger D, Khan IU, Neundorff I, Sieger S, Lehmann L, Friebe M, Dinkelborg L, Beck-Sickinger AG. (2008). Novel chemically modified analogues of neuropeptide Y for tumor targeting. *Bioconjug Chem.***19**: 1430–8.
39. Ahrens VM, Frank R, Stadlbauer S, Beck-Sickinger AG, Hey- Hawkins E. (2011). Incorporation of ortho-carbaboranyl-N α -modified L-lysine into neuropeptide Y receptor Y1- and Y2-selective analogues. *J Med Chem.* **54**: 2368–77.
40. Zwanziger D, Beck-Sickinger AG. (2008). Radiometal targeted tumor diagnosis and therapy with peptide hormones. *Curr Pharm Des.***14**: 2385–400.
41. Cancer Facts & Figures (2012). American Cancer Society.
42. Reubi et al. (2001). *Cancer Research* **61**, 4636–4641.
43. Khan and Zwanziger et al. (2010). *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 1155–1158.
44. Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU, Li L, Baker SB, Johnson MD et al. (2007). Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nat Med*; **13**: 803-811.
45. Kaye WH, Berrettini W, Gwirtsman H, George DT. (1990). Altered cerebrospinal fluid neuropeptide Y and peptide YY immunoreactivity in anorexia and bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*; **47**: 548-556.
46. Abe K, Kuo L, Zukowska Z. (2010). Neuropeptide Y is a mediator of chronic vascular and metabolic maladaptations to stress and hypernutrition. *Exp Biol Med (Maywood)*; **235**:1179-1184.
47. Inui A. (1999). Neuropeptide Y: a key molecule in anorexia and cachexia in wasting disorders? *Molecular Medicine Today*, **5**: 79-85.
48. Gehlert DR: (1999). Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding, and obesity. *Neuropeptides* **33(5)**:329-338.
49. Bivens LM, Thomas WJ, Stanley BG: (1998). Similar feeding patterns are induced by perifornical neuropeptide Y injection and by food deprivation. *Brain Research* **782**:271-280.

50. Woods SC, et al: (1998). NPY and food intake: Discrepancies in the model. *Regul Pept* **75-76**: 403-408.
51. Morgan DGA, et al: (1998). The NPY Y1 receptor antagonists BIBP3226 locks NPY induced feeding via a non-specific mechanisms. *Regul Pep* 75-76: 377-382.
52. Kanatani A, et al: (2000). Role of the Y1 receptor in the regulation of neuropeptide Y-mediated feeding: comparison of wild-type, Y1 receptor-deficient and Y5 receptor-deficient mice. *Endocrinology* **141(3)**:1011-6.
53. Gardner DF, Kaplan MM, Stanley CA, Utiger RD. (1979). Effect of tri-iodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *N Engl J Med*, **300**: 579-584.
54. Paterson CA. (1971). Effects of drugs on the lens. *Int Ophthalmol Clin*, **11**: 63-97.
55. Guy-Grand B. (1997). Pharmacological approaches to intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord*, **21**: 22-24.
56. Kramer MS. and Lane DA. (1998). Aminorex, dexfenfluramine, and primary pulmonaryhypertension. *J Clin Epidemiol*, **51**: 361-364.
57. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD. et al., (1997). Valvular heart disease associated with fenfluraminephentermine. *N Engl J Med*, **337**: 581-8.
58. Greenway FL, Smith SR. (2000). The future of obesity research. *Nutrition*, **16**: 976-982.
59. C. Fekete, S. Sarkar, W.M. Rand, J.W. Harney, C.H. Emerson, A.C. Bianco, A. Beck-Sickinger, R.M. Lechan, (2002). Neuropeptide Y1 and Y5 receptors mediate the effects of neuropeptide Y on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, *Endocrinology* **12** 4513–4519.
60. A. Lecklin, I. Lundell, S. Salmela, P.T. Mannisto, A.G. Beck-Sickinger, D. Larhammar, (2003). Agonists for neuropeptide Y receptors Y1 and Y5 stimulate different phases of feeding in guinea pigs, *Br. J. Pharmacol.* **8** 1433–1440.
61. D. Mullins, D. Kirby, J. Hwa, M. Guzzi, J. Rivier, E. Parker, (2001). Identification of potent and selective neuropeptide Y Y(1) receptor agonists with orexigenic activity in vivo, *Mol. Pharmacol.* **3** 534–540.
62. K. Rudolf, W. Eberlein, W. Engel, H.A. Wieland, K.D. Willim, M. Entzeroth, W. Wienen, A.G. Beck-Sickinger, H.N. Doods, (1994). The first highly potent and selective non-peptide neuropeptide Y Y1 receptor antagonist: BIBP3226, *Eur. J. Pharmacol.* **2-3** R11–3.
63. H.N. Doods, H.A. Wieland, W. Engel, W. Eberlein, K.D. Willim, M. Entzeroth, W. Wienen, K. Rudolf, (1996). BIBP 3226, the first selective neuropeptide Y1 receptor antagonist: a review of its pharmacological properties, *Regul. Pept.* **1** 71–77.
64. D. O'Shea, D.G. Morgan, K. Meeran, C.M. Edwards, M.D. Turton, S.J. Choi, M.M. Heath, I. Gunn, G.M. Taylor, J.K. Howard, C.I. Bloom, C.J. Small, O. Haddo, J.J. Ma, W. Callinan, D.M. Smith, M.A. Ghatei, S.R. Bloom, (1997). Neuropeptide Y induced feeding in the rat is mediated by a novel receptor, *Endocrinology* **1** 196–202.

65. H.A. Wieland, W. Engel, W. Eberlein, K. Rudolf, H.N. Doods, (1998). Subtype selectivity of the novel nonpeptide neuropeptide Y Y1 receptor antagonist BIBO 3304 and its effect on feeding in rodents, *Br. J. Pharmacol.* **3** 549–555.
66. P.A. Hipskind, K.L. Lobb, J.A. Nixon, T.C. Britton, R.F. Bruns, J. Catlow, D.K. Dieckman-McGinty, S.L. Gackenheimer, B.D. Gitter, S. Iyengar, D.A. Schober, R.M. Simmons, S. Swanson, H. Zarrinmayeh, D.M. Zimmerman, D.R. Gehlert, Potent, (1997). Potent and selective 1,2,3-trisubstituted indole NPY Y-1 antagonists, *J. Med. Chem.* **23** 3712–3714.
67. A. Ishihara, T. Tanaka, A. Kanatani, T. Fukami, M. Ihara, T. Fukuroda, (1998). A potent neuropeptide Y antagonist, 1229U91, suppressed spontaneous food intake in Zucker fatty rats, *Am. J. Physiol.* **2** (5 Pt) R1500–4.
68. A. Kanatani, M. Hata, S. Mashiko, A. Ishihara, O. Okamoto, Y. Haga, T. Ohe, T. Kanno, N. Murai, Y. Ishii, T. Fukuroda, T. Fukami, M. Ihara, (2001). A typical Y1 receptor regulates feeding behaviors: effects of a potent and selective Y1 antagonist, J-115814, *Mol. Pharmacol.* **3** 501–505.
69. A. Kanatani, T. Kanno, A. Ishihara, M. Hata, A. Sakuraba, T. Tanaka, Y. Tsuchiya, T. Mase, T. Fukuroda, T. Fukami, M. Ihara, (1999). The novel neuropeptide Y Y(1) receptor antagonist J-104870: a potent feeding suppressant with oral bioavailability, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1** 88–91.
70. I. Antal-Zimanyi, M.A. Bruce, K.L. Leboulluec, L.G. Iben, G.K. Mattson, R.T. McGovern, J.B. Hogan, C.L. Leahy, S.C. Flowers, J.A. Stanley, A.A. Ortiz, G.S. Poindexter, (2008). Pharmacological characterization and appetite suppressive properties of BMS-193885, a novel and selective neuropeptide Y(1) receptor antagonist, *Eur. J. Pharmacol.* **1–3** 224–232.
71. Gal, Claudine Serradeil-Le; Valette, Gérard; Rouby, Pierre-Eric; Pellet, Alain; Oury-Donat, Florence; Brossard, Gabrielle; Lespy, Liliane; Marty, Eléonore; Neliat, Gervais; de Cointet, Paul; Maffrand, Jean-Pierre; Le Fur, Gérard. (1995). *FEBS Letters* vol. 362 issue 2 April 3. p. 192-196
72. Proje Numarası: **02/03.06.02** Proje Adı: Tetrahidrokarbazol Türevleri Sentezi
Proje Yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Adnan BULUT
73. Gasyna, Z.L. and Rice, S.A. (1999). Computational Chemistry in the Undergraduate Chemistry Curriculum: Development of a Comprehensive Course Formula, *J. Chemical Education.* **76** (7).
74. Hargittai, M., Schulz, A., Reffy B., Kolonits.,(2001). *J.Am. Chem. Soc.*,**123**,1149.
75. Yarlıgan, S., (2001). Bazı Piridazinon Türevleri Üzerine Sentetik Deneysel ve Teorik Çalışmalar, Osmangazi Üni. Fen Bil. Ens. Doktora Tezi.
76. Dykstra, C. E.(1994). Introduction to Quantum Chemistry, *Prentice Hall*.
77. P. A. M. Dirac. Proc. Roy. Soc., A123, 714 (1929).
78. Parr, R. G., and W. Yang, (1989). Density-Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford University Press.
79. Cardozo, M.G., Iimura, Y., Sugimoto, H., Yamanishi, Y., and Hopfinger, A.J., (1992). QSAR analyses of the substituted indanone and benzylpiperidine rings of a

series of indanone-benzylpiperidine inhibitors of acetylcholinesterase, *J Med. Chem.*, **35**, 584-589.

80. Dimoglo, A.S., (1985). Compositional Approach to Electronic Structure Description of Chemical Compounds, Oriented Computer Analysis of Structureactivity Relation, *Chem. Pharm. Zh.* (Russ.), 19, 438.
81. H. Kubinyi, (1993). "QSAR, Hansch Analysis and Related Approaches, Methods and Principles in Medicinal Chemistry, Vol. 1", eds. R. Mannhold, P. Krosgaard-Larsen, H. Timmermann, VCH, VVeinheim, s. 21.
82. R.F. Rekker,(1977). "The Hydrophobic Fragmental Constant. Its Derivation and Application. A Means of Characterizing Membrane Systems. Pharmacochem. Libr. 1", Elsevier, Amsterdam.
83. C. Hansch, A. Leo, (1979). "Süstitüent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology", Wiley, New York.
84. H. Van de VWaterbeemd, B. Testa, (1987). *Adv. Drug. Res.*, **16**, s. 85-225.
85. P.J. Taylor, (1990). "üantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry, Vol. 4", ed. C A. Ramsden, Pergamon Press, Oxford, s. 241-294.
86. A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, (1971). *Chem. Rev.*, **71**, s. 525-616.
87. H. Kubinyi, *Arzneim. (1979). Forsch.*, **23**, s. 97-198.
88. A.J. Leo, (1990). "Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry, Vol. 4", ed. C.A. Ramsden, Pergamon Press, Oxford, s. 295.
89. R. Franke, (1984). "Theoretical Drug Design Methods, Pharmacochemistry Library, Vol. 7", eds., W. Th. Nauta, R.F. Rekker, Elsevier, Amsterdam, s. 30.
90. K. Bovvden, (1990). "Ouantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry, Vol. 4", ed. C.A. Ramsden, Pergamon Press, Oxford, s. 218-221.
91. R. Franke, (1984). "Theoretical Drug Design Methods, Pharmacochemistry Library, Vol. 7", eds., W. Th. Nauta, R.F. Rekker, Elsevier, Amsterdam, s. 108-115.
92. Şahinler, S., (2000). En Küçük Kareler Yöntemi İle Doğrusal Regresyon Modeli Oluşturmanın Temel Prensipleri. *Mustafa Kemal Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 5(1-2), 57-73.
93. Özdamar, K., (1999). Paket Programlar ile İstatistiksel Veri Analizi. *Kaan Kitap Evi*, Eskişehir, 137-210.
94. Şıklar, E., (2000). Regresyon Analizine Giriş. T.C. *Anadolu Üniversitesi Yayınları*, s.1-51, Eskişehir.
95. Monks SA, Karagianis G, Howlett GJ, Norton RS. (1996). Solution structure of human neuropeptide Y. *J Biomol NMR*; 8: 379-390.
96. Gaussian 09, Revision A.1, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand,

J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2009).

- 97.** BILIN Programme Prof. Dr. Hugo Kubinyi Donnersbergstrasse 9 D-67256 Weisenheim am Sand Germany

EKLER

Tablo.4.5. PM3 Temel Set İçin Ölçülen ve Hesaplanan Y değerleri

N	Bileşik	Ölçülen Y	Hesaplanan Y	Y Farkı
*1	A	4.600	6.730	-2.130
2	B	5.880	6.093	-0.213
3	C	5.140	5.495	-0.355
* 4	D	4.800	7.318	-2.518
5	E	5.470	5.594	-0.124
6	F	6.190	5.555	0.635
7	G	6.480	6.313	0.167
8	H	7.030	7.022	0.008
9	I	7.310	7.128	0.182
10	I	6.110	7.641	-1.531
11	J	7.430	7.418	0.012
12	K	7.650	7.531	0.119
13	K*	7.010	6.939	0.071
14	L	7.000	6.960	0.040
15	M	5.730	6.166	-0.436
16	N	5.410	5.477	-0.067
17	O	7.470	7.237	0.233
18	P	6.620	6.047	0.573
19	Q	6.360	6.651	-0.291
20	R	6.730	7.111	-0.381
21	S	6.770	6.941	-0.171

*hata payının yüksek olduğu bileşikleri göstermektedir.

Tablo.4.6. 6-31G Temel Set İçin Ölçülen ve Hesaplanan Y değerleri

N	Bileşik	Ölçülen Y	Hesaplanan Y	Y Farkı
1	A	4.600	4.558	0.042
2	B	5.880	6.050	-0.170
3	C	5.140	5.253	-0.113
4	D	4.800	4.665	-0.135
*5	E	5.470	7.068	-1.598
6	F	6.190	6.241	-0.051
7	G	6.480	6.773	-0.293
8	H	7.030	7.171	-0.141
9	I	7.310	7.151	0.159
10	I	6.110	7.508	-1.398
11	J	7.430	7.512	-0.082
*12	K	7.650	4.969	2.681
13	K*	7.010	6.951	0.059
14	L	7.000	6.950	0.050
15	M	5.730	5.893	-0.163

*16	N	5.410	7.950	-2.540
17	O	7.470	7.315	0.155
18	P	6.620	6.656	-0.036
19	Q	6.360	6.199	0.161
20	R	6.730	6.607	0.123
21	S	6.770	6.604	0.166

* hata payının yüksek olduğu bileşikleri göstermektedir.

Tablo.4.7. 6-31G* Temel Set İçin Ölçülen ve Hesaplanan Y değerleri

N	Bileşik	Ölçülen Y	Hesaplanan Y	Y Farkı
1	A	4.600	5.243	-0.643
2	B	5.880	6.417	-0.537
3	C	5.140	4.736	0.404
4	D	4.800	5.031	-0.231
5	E	5.470	5.963	-0.493
6	F	6.190	6.120	0.070
7	G	6.480	6.553	-0.073
8	H	7.030	6.514	0.516
9	I	7.310	6.519	0.791
10	I*	6.110	6.498	-0.388
11	J	7.430	6.996	0.434
*12	K	7.650	6.283	1.367
13	K*	7.010	6.773	0.237
*14	L	7.000	5.456	1.544
15	M	5.730	5.836	-0.106
16	N	5.410	5.667	-0.257
17	O	7.470	6.636	0.834
18	P	6.620	7.146	-0.526
19	Q	6.360	7.187	-0.827
20	R	6.730	5.901	0.829
21	S	6.770	6.802	-0.032

* hata payının yüksek olduğu bileşikleri göstermektedir.