



AZƏRBAYCAN ELM FONDU

Azərbaycan Elm Fondunun
Ümummilli Lider Heydər Əliyevin 100-illik
yubileyinə həsr olunmuş
“Əsas qrant müsabiqəsi-2023” ün
(AEF-MCG-2023-1(43)) qalibi olmuş
layihənin yerinə yetirilməsi üzrə aralıq
(rüblük olaraq 1-ci mərhələ)

ELMI-TEXNİKİ HESABAT

Layihənin adı: **Qrinyar reagentləri və benzamidlər əsasında sintez olunan ketonların xərçəng əleyhinə in siliko və in vitro tədqiqatları**

Layihə rəhbərinin soyadı, adı və atasının adı: **Qasimov Eldar Köçəri oğlu**

Layihənin nömrəsi: **AEF-MCG-2023-1(43)-13/09/3-M-09**

Müqavilənin imzalanma tarixi: **17 noyabr 2023-cü il**

Qrant layihəsinin yerinə yetirilmə müddəti: **24 ay**

Layihənin icra müddəti (başlama və bitmə tarixi): **01 dekabr 2023-cü il – 01 dekabr 2025-ci il**

Layihənin I mərhələ üzrə (rüb) məbləği:

Hesabatda aşağıdakı məsələlər işıqlandırılmalıdır:

| | |
|----------|--|
| 1 | <p>Layihənin həyata keçirilməsi üzrə cari rübdə yerinə yetirilmiş elmi işlər</p> <p>Xərçəng, bir və ya daha çox hüceyrədə böyüməyə nəzarətin itirildiyi və ya şiş kimi tanınan bərk hüceyrə kütləsinə və ya qan xərçənginə səbəb olduğu bir xəstəlikdir. Bütün dünyada müşahidə olunan xərçəng formalarında böyük fərqlər Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının 1950-ci ildə ev sahibliyi etdiyi konfrans nümayəndələrinin diqqətini cəlb etmişdi. İlk müalicələrdən əldə edilən uğurlu nəticələr ilə çoxlu sayda xərçəng əleyhinə dərmanlar işlənib hazırlanmışdır.</p> <p>Bu gün xərçəng xəstəliyinin artması ilə tərkibində sitotoksik dərmanlar olan müalicələrdən geniş istifadə olunur. Əhalinin qocalması (və getdikcə xərçəngə həssaslığın artması) və yeni müalicə vasitələrinin gəlməsi ilə əlaqədar olaraq, növbəti 10 il ərzində xərçəng xidmətlərinə tələbatın iki dəfədən çox artacağı gözlənilir. Hətta daha çox selektiv müalicə üsulları (məsələn, antigenlər və ya molekulyar hədəfləmə agentləri) inkişaf etdirilsə belə, müalicə sxemləri klassik sitotoksik agentlərlə əlaqələndirilmədə davam edəcəkdir. Bu dərmanların əhəmiyyətli dərəcədə toksikliyi onların tətbiqini məhdudlaşdırdı və yalnız hormonal aktiv məhsullar nisbətən orqanizm tərəfindən yaxşı qəbul edilir. Bundan əlavə, insan bədxassəli şişlərinin əksəriyyəti kimya terapiyaya qarşı müqavimət göstərdiyi sübut olunmuşdur.</p> <p>Nəticə etibarlı ilə, daha geniş antitümör spektrinə malik daha az toksik birləşmələrin tapılmasına hələ də kəskin ehtiyac vardır. Bahalı, əmək və nümunə sərf edən bioloji/biokimyəvi üsullarla sınaqdan</p> |
|----------|--|

keçirilməli olan molekulların sayı son illərdə həddindən artıq artmışdır. Bu vəziyyət dərman dizaynında səmərəli metodların ixtirasına ehtiyacı artırmışdır.

Bunu nəzərə alaraq, layihənin əsas məqsədi ketonlar əsasında yeni xərçəng əleyhinə dərmanlar hazırlamaq, Gaussian/Maestro proqramından istifadə etməklə molekulyar səviyyədə bu maddələri araşdıraraq ən aktiv olanları müəyyən etmək və in vitro testlər aparmaqdır.

Bu səbəbdən aşağıdakı problemlər həll edilməlidir:

- Yeni 360 birləşmə arasında aktiv agentlərinin təyini üçün in siliko tədqiqatlar
- Grinyar reagentləri və müxtəlif farmakofor qrupları daşıyan benzamid törəmələri əsasında yeni ketonların sintezi və xarakteristikası
- CaCO_3 , CaSiO_3 , GO (qrafen oksid) nanohissəciklərinin sintezi və xarakteristikası
- Əvvəllər məlum olmayan ketonlara və nanohissəciklərə əsaslanan yeni nano supramolekulyar ansamblların sintezi və analizi
- Sintez olunmuş ansamblların xərçəng əleyhinə xüsusiyyətlərinin in vitro tədqiqatları

Təklif olunan layihənin elmi əsaslandırması in siliko tədqiqatlara, ketonlara, Grinyar reagentlərə, benzamid törəmələrinə, xərçəng əleyhinə aktiv birləşmələrə, nanohissəciklərə (GO, CaCO_3 və CaSiO_3), supramolekulyar ansambllara əsaslanan tədqiqatlar və in vitro xərçəng əleyhinə tədqiqatlar kimi yuxarıda verilmiş problemlərdə qeyd olunan əsas məsələləri tədqiq etməklə asanlıqla müəyyən oluna bilər. Bütün bunlar qısaca aşağıdakı məqamlarda təqdim olunur:

- Hesablama kimyası müxtəlif bioloji aktiv birləşmələrin artması ilə dərmanların kəşfi imkanlarını qarşılıyır. Son illərdə, müvafiq bioloji aktivliyin tapılması məqsədi ilə minlərlə birləşmədən ibarət kolleksiyaların yoxlanıldığı in siliko metodları ilə yüksək məhsuldarlıqlı skrining yeni bioaktiv birləşmələrin tapılmasında dəyərli olduğunu sübut etmişdir. Bu faktı nəzərə alaraq, in siliko skriningi ilə ən aktiv bioloji birləşmələrin aktivliyinin proqnozlaşdırılması öz həllini tapacaq ilk hədəf olacaqdır. Bundan əlavə, xərçəng əleyhinə aktiv ketonların sintezi üçün in siliko skriningin tətbiqi nümunəsi ədəbiyyatda vardır.
- Yeni ketonlara əsaslanan xərçəng əleyhinə agentlərin sintez ideyası bu birləşmələrin geniş spektrumlu fəaliyyətə malik xüsusən xərçəng əleyhinə aktivliyi insanın ağciyər xərçəngi hüceyrəsi A549, insan mədə adenokarsinoma hüceyrəsi SGC, bağırsağ xərçəngi hüceyrəsi HCT116, insan döş xərçəngi hüceyrəsi MCF-7, insan miyeloid leykemiya hüceyrələri K562 və K562R, döş xərçəngi hüceyrə xətləri 4T1 (siçan); H460: ağciyər xərçəngi; MDA-MB-231: döş adenokarsinoması; A375: melanoma; PC3: prostat xərçəngi; HepG2: hepatoselüler karsinomaya qarşı bioloji aktiv maddələr kimi vədindən irəli gəlir. Bu layihədə bioloji aktiv ketonların sintezi geniş spektrumlu N-Boc amidlərin xemo-selektiv C(O)-N rabitəsinin qırılması yolu ilə Grinyar reagentlərlə hədəflənmiş aril ketonlara çevrilməklə həyata keçiriləcəkdir. Reaksiyanın müsbət tərəfi ondan ibarətdir ki, o, katalizatorsuz şəraitdə müxtəlif aril, alkil və alkenil Grinyar reagentlərinin iştirakı ilə gedir. Bundan əlavə, Grinyar reagentləri bir çox çarpaz birləşmə reaksiyalarında istifadə olunan güclü aril donorlardır. Grinyar reagentlərinin Weinreb amidləri ilə reaksiyası üzvi sintezdə yaxşı məlumdur və ketonların yüksək çıxımla əldə olunmasını təmin etmişdir. Beləliklə, ketonların sintezi həll olunacaq ikinci hədəf olacaqdır. Ketonların sintezi reaksiyasında istifadə olunacaq ikinci komponent Grinyar reagentləridir. Onların sintetik nöqtəyi-nəzərdən reagent kimi götürülməsinin səbəbi aparılan tədqiqatlara əsasən müxtəlif Grinyar reagentlərinin iştirakı ilə ketonların sintezi üçün zəruri olan katalizatorun istifadə edilməməsi ilə hədəf molekulun qiymətinin azalmasıdır. Bu reagentlərin digər üstünlüyü onların qısa reaksiya müddətidir (30 dəqiqədən 2 saata qədər). Grinyar reagentləri bir çox çarpaz birləşmə reaksiyalarında istifadə olunan güclü aril donorlarıdır. Grinyar reagentlərinin Weinreb amidləri ilə reaksiyası üzvi sintezdə yaxşı məlumdur və ketonların

yüksək çıxımla əldə olunmasını təmin edir. Struktur cəhətdən deformasiya olunmuş Nasilazetidilər və Grinyar reagentlərindən aril ketonların sintezi Szostak və digərləri tərəfindən tədqiq edilmişdir. Bununla belə, orqanolitium birləşmələrindən fərqli olaraq, aril Grinyar reagentləri yüksək reaksiya temperaturu, yəni 60°C-ə qədər daha az reaktivlik göstərmişdir. Bioloji aktivlik baxımından hər iki Grinyar reagenti əsasında sintez olunan keton törəmələri geniş spektrumlu aktivliyə malikdir. Onlar yeni xərçəng əleyhinə dərmanların sintezi üçün əsas təməl kimi xidmət edirlər. Beləliklə, Grinyar reagentləri və benzamid törəmələri əsasında xərçəng əleyhinə aktivliyə malik yeni ketonların dizaynı perspektivli tədqiqat istiqamətlərindən biridir.

- Dərman dizaynı zamanı digər əsas məsələ onun effektiv çatdırılmasıdır. Dərmanların hədəfə çatdırılması və müalicə nəticələrinin yaxşılaşdırılması istiqamətində bir çox unikal üstünlüklərinə görə nanotexnologiyanın erkən inkişafından bəri, nanomateriallər tibbdə geniş şəkildə tədqiq edilmiş və davamlı olaraq daha çox klinik istifadəyə doğru irəliləmişdir. Onlar arasında nanotibbi tədqiqatların təxminən üçdə ikisinin xərçəngə qarşı strategiyaların təkmilləşdirilməsi ilə bağlı xüsusi olaraq aparıldığı qeyd edilmişdir. Xərçəngin kliniki müalicəsində əsas çətinlik kimyaterapevtik agentlərə qarşı dərmanların yaratdığı müqavimətdir. Kimyaterapiyanın məhdudiyətlərini aradan qaldırmaq məqsədilə tədqiqatçılar onkoterapiyada texnoloji nailiyyətləri inkişaf etdirməklə əhəmiyyətli irəliləyiş əldə edirlər, bu yolla kimyaterapevtik agentlərin artan dərman miqdarı hədəflənmiş nöqtələrə çatdırılması təmin edilir. Preklinik və klinik sınaqlarda bir sıra xərçəng şiş hüceyrələrini hədəfləyən nano-dərman daşıyan sistemlər bədxassəli şişlərin müalicəsi üçün ümidverici nəticələr göstərmişdir. Belə perspektivli nəticələr alimlərin diqqətini nanohissəciklər əsasında çatdırılma sistemlərinin hazırlanmasına yönəltdi və bizim tədqiqat komandamız da bu məsələdə istisna deyil. Beləliklə, xərçəng əleyhinə agentlərimizin ikinci komponenti nanohissəciklərdir. Layihə çərçivəsində aşağıdakı 3 növ nanohissəciklər seçilmişdir: CaCO_3 , CaSiO_3 və GO (qrafen oksid). Qrafen oksid (GO) nanotəbəqələri səmərəli çatdırılma üçün istifadə olunan bir çox yanaşma və komponentlərin parlaq nümunəsidir. GO nanotəbəqələrinin 2D strukturu və fəza quruluşu onların populyarlığını izah edir. GO təbəqələrinin səthlərində müxtəlif kimyəvi reaktiv oksigen tərkibli qruplar var. Nəticədə, onların hüduqlarındakı karboksil turşu qrupları, eləcə də əsas müstəvilərindəki epoksi və hidroksil qrupları müxtəlif reaksiyaların başlanğıcını qoya bilər. Bundan əlavə, komponentin çatdırılma sistemi kimi tətbiqi zamanı nəzərə alınmalı olan digər mühüm amil onun sitotoksikliyidir. Bu sahədə müxtəlif tədqiqatlar aparılıb, ona əsasən məlum olub ki, siçanlar üzərində in vivo tədqiqatlar zamanı GO-nun zəhərli təsiri heyvanın 10 mq/kg konsentrasiyasında müşahidə olunub. Bununla yanaşı, müəyyən edilmişdir ki, GO nanotəbəqələrinin konyuqasiyası onun toksikliyinə azalmasına səbəb ola bilər. Dərman çatdırılması üçün istifadə edilə bilən digər nanohissəciklər CaCO_3 və CaSiO_3 -dür. Kalsium karbonat nanohissəciklərinin və kalsium silikatın tətbiqi genişdir. Buraya PVC plastizol örtüklərinin reoloji xassələrinin yaxşılaşdırılması, fenol biosensörləri üçün əsas matrix kimi fəaliyyət göstərilməsi, epoksi qatranların, boyaların, kağız və plastiklərin mexaniki xüsusiyyətlərinin yaxşılaşdırılması, bioaktiv proteinlərin və hidrofilik dərmanların çatdırılması, idarə olunan pestisid daşıyıcılarında, təkmilləşdirilmiş neft bərpa agentləri kimi və bir çox başqa sahələrdə istifadəsi daxildir. Beləliklə, təklif olunan layihədə xərçəng əleyhinə agentlərin ikinci maddəsi CaCO_3 , CaSiO_3 və qrafen oksid (GO) nanohissəcikləri olacaqdır. Nəticə etibarlı ilə, sözügedən nanohissəciklər və ketonlar əsasında supramolekulyar ansambların sintezi layihə zamanı əldə olunacaq üçüncü hədəf olacaqdır. Nəticədə, ketonlar və nanohissəciklər əsasında sintez edilmiş

hibrid supramolekulyar ansambllar güclü sinergetik təsir göstərərək xərçəngə qarşı effektiv olacaqdır. Qrafen oksid nanohissəciklərinin struktur xüsusiyyətləri onun istifadəsi üçün əsas yaradır. GO təbəqələrinin səthində kimyəvi cəhətdən reaktiv bir sıra oksigen daşıyan qruplar var. Nəticədə, onların hüduqlarındakı karboksil turşu qrupları, eləcə də əsas müstəvilərindəki epoksi və hidroksil qrupları müxtəlif reaksiyaların başlanğıcını qoya bilər. Bundan əlavə, oksidləşməmiş sp² şəbəkələri üzərindəki GO təbəqələri hidrofobik, və ya van der Waals qarşılıqlı təsirləri vasitəsilə müəyyən molekullarla qeyri-kovalent bağlanmanı təmin edə bilər. Nəticə olaraq, dərmanı GO nanotəbəqələrinə kovalent şəkildə bağlamaqdan əlavə, həmçinin onu GO nanotəbəqələrinə qeyri-kovalent konyuqasiya etmək mümkündür. Bir çox dərmanlar suda həll olmasa da, dərman preparatlarının GO ilə konjugasiya edilməsi həll ola bilən sabit məhlulların əmələ gəlməsinə imkan verir (sonifikasiya altında). Buna görə dərmanların GO ilə konjugasiya prosesi onların suda həll olmasını əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırıla bilər. Qrafen oksid nanotəbəqələrinin mühüm xərçəng əleyhinə dərman kimi istifadə olunan doksorubisin ilə konjuqasiyası ümidverici nəticələrə nümunədir. DNT-ni bərpa etmə təsirinə görə, doksorubisin müxtəlif növ xərçənglərin müalicəsində antrasiklin antibiotiki kimi geniş istifadə edilir. Bununla belə, onun ənənəvi olaraq venadaxili tətbiqi dərmanın qeyri-bərabər paylanması və hüceyrə sərhdənlərini aşma bilməməsi ilə nəticələnə bilər. Bu çatışmazlığı təcili olaraq aradan qaldırmaq üçün dərman molekullarını hərəkətsizləşdirə və onları hüceyrə maneələrindən keçirə bilən dərman daşıyıcısına ehtiyac vardı və belə bir dərman daşıyıcısı GO seçildi. Qrafen oksid nanotəbəqələrinə dərmanın hopdurulması, pH-dan asılı olaraq onun sərbəst buraxılması və in vitro tədqiqatlara həsr olunmuş müxtəlif araşdırmalar aparıldı və ümidverici nəticələr əldə edilmişdir. Belə əlverişli nəticələr GO-nun xərçəng əleyhinə dərmanlar olan kamptotesin, ellagik turşusu və anti-inflamator dərman ibuprofen kimi dərmanlarla konyuqasiya etməklə əldə edilmişdir. Bundan əlavə, komponentin sitotoksikliyi onu daşıyıcı mexanizm kimi istifadə edərkən nəzərə alınmalı olan vacib bir məqamdır. Bu sahədə çoxlu tədqiqatlar aparılmış və 10 mq/kg heyvan dozasında siçanlar üzərində aparılan in vivo testlər zamanı GO-nun zərərli təsirlərinin görüldüyü aşkar edilmişdir. Bundan əlavə, GO nanotəbəqələrinin konyuqasiyasının onun toksikliyi minimuma endirə biləcəyi göstərilmişdir. Layihə çərçivəsində istifadə olunacaq xərçəng əleyhinə agentlərin digər komponenti CaCO₃ nanohissəcikləridir. Məlumdur ki, CaCO₃ nanohissəcikləri əvvəlki onilliklərdə müxtəlif istehsal sahələrində təqdim və tətbiq edilmişdir. CaCO₃ nanohissəciklərinin mövcudluğu, cüzi toksikliyi və yavaş bioloji parçalanma qabiliyyəti sayəsində o, dərmanların tənzimlənən paylanması, biosensasiyası və əczaçılıqda zülal kapsullaşması üçün istifadə edilmişdir. Xərçəng əleyhinə dərmanların paylanmasını hədəfləmək və idarə etmək üçün CaCO₃ hissəciklərinin pH həssaslığı yeni imkanlar açır. Bu nanohissəciklər normal fizioloji pH-da (7.4) yavaş-yavaş parçalanır, lakin turş pH (<6.5) şəraitində dərmanın parçalanması və sərbəst buraxılması daha sürətli baş verir. Bütün bu üstünlüklər bizi xərçəng əleyhinə agentlərin hazırlanması üçün ikinci komponent olaraq CaCO₃ nanohissəciklərini seçməyə sövq etdi. Təklif olunan layihə zamanı əldə ediləcək son dördüncü hədəf sintez edilmiş agentlərin in vitro xərçəng əleyhinə aktivliyinin müəyyən edilməsi olacaqdır. Beləliklə, bütün layihənin nəticəsi in vitro tədqiqatlardan uğurla keçən və daha sonra in vivo tədqiqatlarda iştirak edə bilən xərçəng əleyhinə agentlər olacaqdır.

Beləliklə, benzamid törəmələrinin Qrinyar reagentləri ilə qarşılıqlı təsiri nəticəsində sintez ediləcək ketonlar ilə GO, kalsium silikat və kalsium karbonat kimi nanohissəciklər əsasında xərçəng əleyhinə agentlər hazırlanacaqdır. Bununla belə, üzvi bioaktiv molekulların sintezi kor-koranə aparılmamalıdır. Xüsusi protein(lər)-ferment(lər)ə fokuslanacaq bioaktiv molekulların məqsədyönlü sintezi

aparılmalıdır. Bu, ümumi səyləri azaldacaq və səmərəliliyi artıracaqdır. Digər nöqtəyi nəzərdən, müasir tədqiqatın inkişafı birləşmələrin bioloji funksiyalarını izah etmək üçün müxtəlif hesablama vasitələrin istifadəsini ehtiva edir.

Aşağıdakı məqamlar layihənin multidisiplinarlığını və mürəkkəbliyini ortaya qoyur:

- Məqsədlərə çatmaq üçün kompleks və bir-biri ilə əlaqəli tədqiqat layihələri qurulur.
- Məlumatların təhlili inteqrasiya olunmuş, fənlərarası və mürəkkəb metodologiyanı tələb edir. Layihədən göründüyü kimi, məqsədə çatmaq üçün çoxsaylı spektroskopik, kimyəvi və bioloji prosedurlar tətbiq edilməlidir. Layihənin mürəkkəbliyi və multidisiplinar aspekti səbəbindən bir çox tədqiqat sahələrindən olan tədqiqatçılar cəlb edilmişdir.

Qeyd olunanları nəzərə alaraq, tədqiqatın birinci mərhələsinə ən aktiv molekulları təyin etmək üçün *in silico* tədqiqatların yerinə yetirilməsi daxildir və alınan nəticələr əsasında növbəti mərhələlərdə ən yüksək molekulyar dokinq dəyərlərinə malik və xərçəngə qarşı təsirli olacağı gözlənilən keton mənşəli birləşmələrin sintezi və xarakteristikasıdır. Yuxarıda qeyd olunduğu kimi ketonlar N-Boc-benzamidlərin və Grinyar reaktivlərin əsasında sintez olunacaqlar. Reaksiya zamanı istifadə olunacaq benzamidlər isə benzoyl xlorid törəmələrinin aminlərlə kondensləşməsindən alınaraq, Boc₂O reagentin təsiri ilə azot atomu Boc qrupu ilə örtüləcəkdir. Benzamidlərin sintezi 2,2'-(Etilendioksi)bis(etilamin) əsasında göstərilmiş, lakin reaksiya zamanı tris(2-aminoetil)amin və 4,9-dioksa-1,12-doderandiamində istifadə olunacaqdır.

Qeyd olunanları nəzərə alaraq, 12 benzoyl xlorid və 30 magnezium bromid seçilmiş və onların əsasında ümumi olaraq 360 keton molekulu dizayn edilmiş. Daha sonra dizayn edilmiş molekullar Reaxis bazasında yoxlanılmış və müəyyən olunmuşdur ki, qeyd olunan molekullardan 230 yenidir və heç kim tərəfindən indiyə qədər sintez olunmayıb. Benzoyl xlorid törəmələri kimi 1-Naftoyl xlorid, 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoyl xlorid, 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoyl xlorid, 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoyl xlorid, Pentafluorobenzoylxlorid, 4-(trifluorometil)benzoylxlorid, 4-(dimetilamino)benzoyl xlorid, 2,5-difluorobenzoyl xlorid, 5-xloro-2-fluorobenzoyl xlorid, 2,3,4,5-tetrafluorobenzoylxlorid, 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoyl xlorid və 4-nitrobenzoyl xlorid götürülmüşdür. Qrinyar reagentləri törəməsi kimi isə 4-metoksifenil magnezium bromid, 4-fluorofenil magnezium bromid, 4-xlorofenil magnezium bromid, p-tolilmagneziyum bromid, 4-tioanisolmagneziyum bromid, 4-[bis(trimetilsilil)amino]fenilmagneziyum bromid, 4-bifenil magnezium bromid, Feniletinilmagneziyum bromid, etinilmagneziyum bromid, Allilmagneziyum bromid, 3,5-Bis(trifluorometil)fenil magnezium bromid, 3-metoksifenil magnezium bromid, 3,4-dimetoksifenil magnezium bromid, (1,3-Dioksolan-2-ilmetil)magneziyum bromid, 3-Metil-2-tienilmagneziyum bromid Isopropenilmagneziyum bromide, o-tolilmagneziyum bromid, [2-(1-Pirrolidinilmetil)fenil]magneziyum bromid, [4-(1-Pirrolidinilmetil)fenil]magneziyum bromid, [4-(1-Piperidinilmetil)fenil]magneziyum bromid, Fenantren-9-ilmagneziyum bromid, Fenetilmagneziyum bromid, Tsikloheksankarbonilmagneziyum bromid, vinilmagneziyum bromid, Tsiklopropankarbonilmagneziyum bromid, Tsiklopentankarbonilmagneziyum bromid, prop-1-in-1-ilmagneziyum bromid, but-3-en-2-ilmagneziyum bromid, (Z)-but-2-en-2-ilmagneziyum bromid və (2-metilprop-1-en-1-il)magneziyum bromid götürülmüşdür.

Zülal-ferment səviyyəsində birləşmə mexanizmini və onun birləşmə strukturu ilə necə əlaqəli olduğunu başa düşmək bu inteqrasiya olunmuş yanaşma (struktur-fəaliyyət əlaqəsi) ilə mümkün olur. Bunun üçün kvant kimyəvi təsvirediciləri, kəmiyyət struktur-aktivlik əlaqəsi, Fukui funksiyaları və digər tədqiqatlardan istifadə olunur. Buna baxmayaraq, molekulyar dokinq ən yaxşı yöntəm sayılır. Məhz buna görə də layihə çərçivəsində hədəflənmiş sintezi həyata keçirmək üçün molekulyar dokinq və digər *in silico* simulyasiyalarından istifadə olunacaqdır.

Daha sonra dizayn edilmiş keton törəmələri su fazasında M062X/6-31+G (d) səviyyəsində

| | |
|----|---|
| | <p>optimallaşdırılmış və Schrödinger Maestro proqram təminatından istifadə etməklə OPLS 4 texnikasında pH =7±2 şəraitində kiçildilmişdir. Hədəf zülalları olaraq DNT-yə Bağlı NF-Kappa-B P52 (PDB ID: 1A3Q; https://www.rcsb.org/structure/1A3Q) və VEGFR2 reseptorunun trimerik mutant TM domeni (PDB ID: 2MET; https://www.rcsb.org/structure/2MET) seçilmişdir. Hədəf zülalların maksimum 5 aktiv sahəsi (reseptorun bağlanma yeri daxil olmaqla) götürülmüş və reseptorun bağlanma sahəsi molekulyar dokinqdən istifadə etməklə hesablanmışdır. Molekulyar dokinq tədqiqatlarında hər bir struktur üçün maksimum üç bağlama mövqeyi qiymətləndirilmişdir. Məlum olduğu kimi molekulyar dokinq tədqiqatlarında molekulların hədəf zülalları ilə birləşməsini göstərən əsas parametr olaraq BA parametri sayılır və BA parametri nə gədər çox neqativ olarsa o gədər molekullar hədəf zülalları ilə güvvətli birləşmiş olurlar. Alınan nəticələrdən görüldüyü kimi, dizayn olunmuş ketonların hamısının qeyd olunan hədəf zülallarına qarşı hərisliyi vardır. Bəzi ketonların hədəf zülallarına qarşı hərisliyi təyin olunmuş və hərislikdə hədəf zülalların müxtəlif aminturşuları iştirak etmiş və hərisliyin yaranmasına səbəb olan müxtəlif qeyri-kovalent əlaqələr tədqiq edilmiş.</p> |
| 2 | Layihənin həyata keçirilməsi üzrə planda nəzərdə tutulmuş işlərin yerinə yetirilmə dərəcəsi (cari rüb üçün, faizlə qiymətləndirməli) |
| | 100% |
| 3 | Hesabat dövründə alınmış elmi nəticələr , onların yenilik dərəcəsi |
| | 12 benzoyl xlorid törəməsi və 30 Qrinyar reaktivi əsasında ümumi olaraq 360 molekul dizayn edilmiş. Reaksiyada axtarış zamanı müəyyən edilmişdir ki, dizayn olunmuş molekulların 230-u yenidir və indiyə qədər heç kim tərəfindən sintez olunmayıb. Dizayn olunmuş molekulların molekulyar dokinq tədqiqatları zamanı müəyyən olunmuşdur ki, bütün molekullar hədəf zülallarına qarşı hərisliyə sahibdirlər. Bundan əlavə, hər bir maddə üçün hərislikdə iştirak edən aminturşular və aralarında yaranan əlaqələr göstərilmişdir. |
| 4 | Layihənin yerinə yetirilməsi zamanı istifadə olunan üsul və yanaşmalar |
| | Layihənin qeyd olunan mərhələsində Reaksiyada məlumatlar bazasından və Maestro proqramından (hesablama kimyanın metodları) istifadə edilmişdir. |
| 5 | Layihə üzrə elmi nəşrlər (məqalələr, monoqrafiyalar, icmallar, konfrans materialları, tezislər) (dərç olunmuş, çapa qəbul olunmuş və çapa göndərilmişləri ayrılıqda qeyd etməklə) <i>(surətlərini əlavə etməli!)</i> |
| | - |
| 6 | İxtira və patentlər, səmərələşdirici təkliflər |
| | - |
| 7 | Layihə üzrə ezamiyyətlər |
| | - |
| 8 | Layihə üzrə elmi ekspedisiyalarda iştirak |
| | - |
| 9 | Layihə üzrə digər tədbirlərdə iştirak |
| | - |
| 10 | Layihə mövzusu üzrə elmi məruzələr (seminarlar, konfranslar, dəyirmi masalar və s. çıxışlar) |
| | - |
| 11 | Layihə üzrə əldə olunmuş cihaz, avadanlıq və qurğular, mal və materiallar |
| | - |
| 12 | Yerli həmkarlarla əlaqələr |
| | - |
| 13 | Xarici həmkarlarla əlaqələr |

| | |
|----|---|
| | Türkiyənin Sivas Cümhuriyyət Universitetin Fən fakültəsinin professoru Koray Sayın, CUTAM mərkəzinin əməkdaşları Mustafa Demiralp və Halil İbrahim Çetintaş |
| 14 | Layihə mövzusu üzrə kadr hazırlığı |
| | Layihənin yerinə yetirilməsi zamanı magistrant və doktorantlar cəlb olunublar. |
| 15 | Sərgilərdə iştirak |
| | - |
| 16 | Təcrübəartırmada iştirak və təcrübə mübadiləsi |
| | - |
| 17 | Layihə mövzusu ilə bağlı elmi-kütləvi nəşrlər, kütləvi informasiya vasitələrində çıxışlar, yeni yaradılmış internet səhifələri və s. |
| | - |

Layihə rəhbərinin imzası _____ **Qasımov Eldar Köçəri oğlu**

Tarix _____

QEYD: bütün hallarda uyğun olan bəndlər doldurulmalıdır.