T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

RUTENYUM(II) AREN KOMPLEKSLERİNİN ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK ALGORİTMA (EC-GA) METODU İLE FARMAKOFOR MODELLEMESİ VE 4D QSAR ANALİZİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Sevtap ÇAĞLAR

Danışman
Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından FBY-12-4037 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Haziran 2013
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Sevtap ÇAĞLAR

YÖNERGEYE UYGUNLUK

''Rutenyum(II) Aren Komplekslerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu İle Farmakofor Modellemesi ve 4D QSAR Analizi'' adlı Yüksek Lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
Sevtap ÇAĞLAR

Danışman
Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Kimya ABD Başkanı
Prof. Dr. Talat ÖZPOZAN

Prof. Dr. Emin SARIPINAR danışmanlığında **Sevtap ÇAĞLAR** tarafından hazırlanan "**Rutenyum(II) Aren Komplekslerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu ile Farmakofor Modellemesi ve 4D-QSAR Analizi**" adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

.

10/06/2013

JÜRİ:

Danışman	Prof. Dr. Emin SARIPINAR	.....
Üye	Prof. Dr. Nilgün ÖZPOZAN	.....
Üye	Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN	.....

ONAY:
Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 23/08/2013 tarih ve 2013/37-02 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

23/08/2013

Prof. Dr. Kâzım KEŞLİOĞLU
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince geniş bilgi ve deneyimleri ile her konuda yol gösterici olan, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Emin SARIPINAR' a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim süresince emeği geçen bütün hocalarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli çalışma arkadaşım Uzman Semiha Köprü'ye teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasına maddi destek veren Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje No: FBY-12-4037) teşekkür ederim.

Ayrıca; hayatım boyunca yanımda olan ve her konuda benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme minnettarlıklarımı bildiririm.

Sevtap ÇAĞLAR
Kayseri, Haziran 2013

RUTENYUM(II) AREN KOMPLEKSLERİNİN ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK ALGORİTMA (EC-GA) METODU İLE FARMAKOFOR MODELLEMESİ VE 4D QSAR ANALİZİ

Sevtap ÇAĞLAR

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi, Haziran 2013

Danışman: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

ÖZET

Bu çalışmada, rutenyum(II) aren komplekslerinin türevlerine ait molekül serisi için sorumlu farmakofor grubunun belirlenmesi ve bileşik serisinin nicel biyoaktivite tahmini tarafımızdan geliştirilen Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) 4D-QSAR metodu kullanılarak yapılmıştır. Kuantum kimyasal hesaplamalar HF 3-21 G* metodu kullanılarak (sulu ortamda) yapıldıktan sonra yük, bağ derecesi, kartezyen koordinatları ve konformasyon analiz bilgilerinden faydalanılarak serideki bileşiklerin bütün konformerleri için Elektron Konformasyonel Uygunluk Matrisleri (ECMC) hazırlanmıştır. EMRE programı kullanılarak ECMC'ler belirli tolerans değerleri içerisinde karşılaştırılıp rutenyum(II) aren kompleksleri için aktiviteden sorumlu farmakofor grubu bulunmuştur. Seride aktivitiye en fazla etkisi olan alt parametre setini seçmek ve teorik aktivite değerlerini hesaplamak için EMRE yazılımı içinde olan genetik algoritma ve doğrusal olmayan en küçük kareler (Isqnonlin) yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca bileşikler eğitim ve test seti olarak sınıflandırılarak modellerin doğruluğu çapraz doğrulama ve istatistiksel olarak yapılmıştır. Bu çalışmada iki farklı set ile hesaplamalar yapılmıştır. Model 1 için $R^2_{\text{eğitim}}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1}, q^2_{ext2}, q^2_{ext3} ve con1, con2 ve con3 değerleri sırasıyla 0.817, 0.868, 0.718, 0.867, 0.849, 0.895, 0.895, 0.930, 0.905; model 2 için $R^2_{\text{eğitim}}$, q^2, con1 ve con3 değerleri sırasıyla 0.880, 0.839, 0.935, 0.935'tir.

Anahtar Kelimeler: QSAR; rutenyum(II) aren kompleksleri; ilaç tasarımı; farmakofor; elektron konformasyonel metot; genetik algoritma.

PHARMACOPHORE MODELLING AND 4D-QSAR ANALYSIS OF RUTHENIUM(II) ARENE COMPLEXES BY ELECTRON CONFORMATIONAL-GENETIC ALGORITHM METHOD (EC-GA)

Sevtap ÇAĞLAR

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

M.Sc. Thesis, June 2013

Supervisor: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

ABSTRACT

In this study, the electron conformational genetic algorithm (EC-GA) method had been employed as a 4D-QSAR approach to reveal the pharmacophore (Pha) and to predict anticancer activity of the ruthenium(II) arene complexes derivatives. After quantum chemical calculations were made by using the HF 3-21 G * method (aqueous medium), the Electron Conformational Matrices of Congruity (ECMC) were prepared by means of the charge, bond order, the cartesian coordinates conformational analysis information for all conformers of compounds in the series.

ECMC's were compared within a certain tolerance values by using the program EMRE and responsible pharmacophore group for ruthenium(II) arene complexes was found. For selecting of sub-parameter which had the most effect on activity in serial and calculation of theoretical activity values non-linear least square method and genetic algorithm which was taken part in EMRE program was used. In addition, compounds were classified as the training and test set and accuracy of the models was made as cross-validation and the statistical. In this study, calculations were made by two different sets. For model 1 $R^2_{eğitim}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1}, q^2_{ext2}, q^2_{ext3} ve con1, con2 and con3 values were 0.817, 0.868, 0.718, 0.867, 0.849, 0.895, 0.895, 0.930, 0.905 respectively, and for model 1 $R^2_{eğitim}$, q^2, con1 and con3 values were 0.880, 0.839, 0.935, 0.935 respectively.

Keywords: QSAR; ruthenium(II) arene complexes; drug design; pharmacophore; electron conformational method; genetic algorithm.

İÇİNDEKİLER

RUTENYUM(II) AREN KOMPLEKSLERİNİN ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK ALGORİTMA (EC-GA) METODU İLE FARMAKOFOR MODELLEMESİ VE 4D QSAR ANALİZİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ii
ONAY iii
TEŞEKKÜR iv
ÖZET v
ABSTRACT vi
İÇİNDEKİLER vii
KISALTMALAR VE SİMGELER x
TABLOLAR LİSTESİ xi
ŞEKİLLER LİSTESİ xiii
GİRİŞ 1

1. BÖLÜM
GENEL BİLGİLER

1.1. BİLGİSAYAR DESTEKLİ İLAÇ TASARIMI 4
1.2. QSAR (Nicel Yapı Aktivite İlişkisi) Metotları 6

2. BÖLÜM
GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç 9
2.2. Yöntem 10
2.2.1. Elektron Topolojik Metot 10
2.2.2. Elektron Konformasyonel Metot 10
2.2.2.1. Konformerler ve ECMC Matrislerinin Oluşturulması 11
2.2.2.2. Farmakofor Tanımlama 11
2.2.2.3. APS ve AG Grupları 13

2.2.2.4. Aktivitenin Genel Formülü 13
2.2.3. Optimizasyon ve Genetik Algoritma 15
2.2.4. Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu..... 15
2.2.4.1. EMRE Yazılım Sistemi 19
2.2.4.2. Adım 1: Bileşik Serisinin Seçimi 19
2.2.4.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz 21
2.2.4.4. Adım 3: ECMC'lerin Oluşturulması 22
2.2.4.5. Adım 4: ECMC'lerin Karşılaştırılması ve Farmakofor Belirleme 24
2.2.4.6. Adım 5: Parametre Hazırlama ve APS/AG Grupları 29
2.2.4.7. Adım 6: Genetik Algoritma ile Parametre Seçimi, Aktivite Hesabı 34
2.2.4.8. Adım 7: Model Doğrulama 35
2.2.4.8.1. Dahili Doğrulama (İnternal Validation) 36
2.2.4.8.2. Harici Doğrulama (External Validation) 37

3. BÖLÜM
BULGULAR

3.1. Bileşik Serilerinin Seçimi 40
3.1.1. Rutenyum(II) Aren Kompleks Türevleri 40
3.2. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisi için ECMC Hazırlanması ve Farmakofor Belirlenmesi 46
3.2.1. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisine ait Farmakofor 48
3.3. Rutenyum(II) Aren Kompleks Türevleri için Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı 50
3.3.1. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisinin Eğitim ve Test Seti Olarak Hesaplanması 51
3.3.1.1. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisinde 50 Bileşik Eğitim ve 18 Bileşik Test Seti Olarak Aktivite Hesaplaması 52
3.3.1.2. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisinde Bölmeden 68 Bileşik Eğitim Seti Olarak Aktivite Hesaplaması 66

4. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ..... 82
KAYNAKLAR..... 85
EK-1 92
ÖZGEÇMİŞ..... 104

KISALTMALAR VE SİMGELER

QSAR : Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi

SAR : Yapı Aktivite İlişkisi

4D-QSAR : Dört Boyutlu Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi

3D-QSAR : Üç Boyutlu Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi

2D-QSAR : İki Boyutlu Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi

Pha : Farmakofor

APS : Aktiviteyi perdeleyici grup

AG : Aktiviteyi artırıcı yardımcı grup

CADD : Bilgisayar destekli ilaç tasarımı

CoMFA : Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi

CoMSIA : Karşılaştırmalı Moleküler Şekil Analizi

ETM : Elektron Topolojik Metot

ECMC : Elektron Konformasyonel Uygunluk Matris

ETMC : Elektron Topolojik Uygunluk Matris

ECSA : Elektron Konformasyonel Alt Matris

ECGA : Elektron Konformasyonel Genetik Algoritma

PLS : Kısmi En Küçük Kareler Regresyon Analizi

GA : Genetik Algoritma

PCA : Temel Bileşen Analizi

E : E istatistik değeri

$\mathbf{R^2_{eğitim}}$: Eğitim seti için regrasyon katsayı değeri

$\mathbf{R^2_{test}}$: Test seti için regrasyon katsayı değeri

$\mathbf{q^2}$: Dahili çapraz doğrulama değeri

$\mathbf{q^2_{ext1}}$: Harici çapraz doğrulama değeri (Eğitim ortalama)

$\mathbf{q^2_{ext2}}$: Harici çapraz doğrulama değeri (Test ortalama)

$\mathbf{q^2_{ext3}}$: Harici çapraz doğrulama değeri (Eğitim ve Test seti içerir)

CCC : Uyum Korelasyon Katsayısı

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.1. QSAR yaklaşımlarının boyutlarına göre sınıflandırılması 8
Tablo 2.1. Rutenyum(II) aren kompleks serisine ait temel iskelet 20
Tablo 2.2. Rutenyum(II) aren kompleks serisindeki 50 nolu bileşiğe ait 6 adet konformeri için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri 22
Tablo 2.3. Çalışmada kullanılan parametrelerin sınıflandırılması 30
Tablo 3.1. Rutenyum(II) aren kompleks serisine ait temel iskelet, sübstitüentler, konformer sayıları, deneysel aktivite değerleri 41
Tablo 3.2. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için (a) Referans bileşiğe (8) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 33 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 35 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 68 bileşiğin 129 konformeri için ECSA tolerans matrisi, (e) Aktivitesi bilinmeyen 24 bileşiğin en düşük enerjili konformeri için ECSA tolerans matrisi, (f) Aktivitesi bilinmeyen 39 konformer için ECSA tolerans matrisi 49
Tablo 3.3. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 50 bileşik eğitim, 18 bileşik test seti için elde edilen 1-7 κ_j değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri 53
Tablo 3.4. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 8-15 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri 56
Tablo 3.5. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 50 bileşik eğitim 18 bileşik test seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri 58
Tablo 3.6. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri 60
Tablo 3.7. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 10 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 8. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri 62
Tablo 3.8. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 10 moleküler parametrenin her birinin model performansına etksini gösteren E, $R^2_{training}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1}, q^2_{ext2} 63

Tablo 3.9. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 68 bileşik eğitim seti için elde edilen 1-7 κj değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri 67
Tablo 3.10. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 8-15 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri..... 70
Tablo 3.11. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 68 bileşik eğitim seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri..... 72
Tablo 3.12. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri..... 74
Tablo 3.13. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 12 moleküler parametre ve aktivite hesaplamasında kullanılan κ_j değerleri 75
Tablo 3.14. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 12 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training,}$, q^2 77
Tablo 3.15. Rutenyum(II) aren kompleks serisinin EC-GA metodu ile oluşturulan model 1 ve model 2 'e ait istatistiksel sonuçlar 81

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. İlaç tasarımında EMRE yazılım sisteminin adımları..... 18
Şekil 2.2. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 50. bileşiğe ait 6 konformerin üst üste çakıştırılması..... 21
Şekil 2.3. ECMC'nin üç boyutlu gösterimi 23
Şekil 2.4. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için hazırlanmış atm dosyası 26
Şekil 2.5. ECSP programına ait ara yüz 29
Şekil 3.1. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 8. bileşiğin 1. konformerine ait ECMC'nin genel görünüşü..... 47
Şekil 3.2. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 50 bileşik eğitim 18 bileşik test seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği 61
Şekil 3.3. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için $a^{(4)}$ parametresinin gösterimi.. 63
Şekil 3.4. Rutenyum(II) aren kompleks serisi eğitim ve test seti için 10 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tüm konformerler dahil) .. 65
Şekil 3.5. Rutenyum(II) aren kompleks serisi eğitim ve test seti için 10 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tek konformer)..... 65
Şekil 3.6. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 50 bileşik eğitim 18 bileşik test seti için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği 66
Şekil 3.7. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 68 bileşik eğitim seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği 75
Şekil 3.8. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için $a^{(1)}$ ve $a^{(3)}$ parametrelerinin gösterimi..... 76
Şekil 3.9. Rutenyum(II) aren kompleks serisi eğitim seti için 12 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tüm konformerler dahil)..... 78
Şekil 3.10. Rutenyum(II) aren kompleks serisi eğitim seti için 12 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tek konformer)..... 79
Şekil 3.11. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 68 bileşik eğitim seti için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği..... 79

GİRİŞ

İlaç tasarımı, yapı-aktivite ilişkilerinden yararlanarak, farmakolojik aktivitesi öngörülebilen potansiyel ilaç moleküllerinin tasarlanmasıdır.

İdeal ilaç geliştirmedeki amaç daha etkili, daha az toksik ve daha az yan etkili olan ilaçlar elde etmektir. Yeni ilaç geliştirilmesi, uzun, zahmetli ve oldukça yüksek harcamaları gerektiren bir süreçtir. Son zamanlarda yapılan bir hesaplamaya göre, yeni ilaç geliştirilmesi yaklaşık 12–15 yılı ve 1 milyar USD harcamayı gerektirmektedir. Sürecin bu kadar uzun olması, yeni ilaç geliştirilmesinin zorluğu hakkında ipucu vermektedir.

Deneysel çalışmalar yapmadan bilgisayar hesaplamalarından yararlanarak ilaçların yapıları hakkında önbilgiye sahip olunabilmektedir. Elde edilen bu ön bilgiler kullanılarak ilaçta olması gereken özellikler belirlenerek uygun bileşiklerin sentezi gerçekleştirilebilir. Bilgisayar-Destekli İlaç Tasarımı, (Computer-Assisted Drug Design, CADD) ilaç geliştirme çalışmaları için ortaya çıkan bir tekniktir ve ilaç olarak kullanılan, biyolojik olarak aktif bileşiklerin optimizasyonu, tasarımı ve araştırılması aşamalarını içeren bilgisayar destekli tekniklerin, QSAR da dahil, çok geniş bir uygulama alanına sahiptir.

Hesaplamalı metotlar ile yeni moleküllerin dizaynı; ilaçların biyolojik aktivitelerinin QSAR teknikleri ile incelenmesi, veri analizlerinin matematiksel ve istatistiksel yöntemleri; teorik ve hesaplamalı bilgisayar metotlarının uygulamaları yapılır.

Son yıllarda rutenyum kompleksleri düşük toksisitesi ve kanser hücreleri için yüksek seçimliliği sayesinde anti-kanser bileşiklerin geliştirilmesinde büyük ilgi odağı olmuştur. Nötral ya da katyonik rutenyum(II) aren kompleksleri hem hidrofilik hem de hidrofobik özellikleri ve kararlılığı sayesinde metal bazlı anti-kanser ilaçların geliştirilmesinde büyük bir potansiyele sahiptir.

Bu çalışmada, rutenyum(II) aren kompleks serisinin farmakofor (Pha) grubunun belirlenmesi ve bileşiklerin nicel biyoaktivite tahmini, geliştirdiğimiz 4D-QSAR Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) metodu ile yapılacaktır. Çalışmanın ilk kısmında molekül yapıları, iskelet dinamizmine göre en düşük enerji halleri minimize edilerek olası konformerleri belirlenecektir. Bileşiğin iyonik yapısı (katyonik kısmı) hesaplanacaktır. Bu konformerlerin Hartree-Fock (HF) 3-21G temel seti ile sulu relatif enerji ve boltzmann dağılımına göre bulunma yüzdeleri belirlenerek bütün konformerlerin kuantum kimyasal hesaplamaları yapılacaktır. Bileşiklerin atom yükleri, bağ derecesi ve atomlar arası mesafe kullanılarak bileşiklerin her bir konformeri için üç boyutlu elektron konformasyonel uygunluk matrisleri (ECMC) hazırlanacaktır. Daha sonra en basit yapılı bileşiğin en düşük enerjili konformerinin ECMC'si referans alınarak diğer ECMC'ler belirli tolerans aralığında karşılaştırılarak aktiviteden sorumlu olan farmakofor grup (Pha) yani elektron konformasyonel alt matris (ECSA) belirlenecektir. Pha'yı etki eden yani aktiviteyi arttırıcı (AG) ve aktiviteyi azaltıcı gruba (APS) ait üç boyutlu elektron topolojik özellikler çıkartılacak ve biyolojik aktivite tahmini yapılacaktır. Aktivite hesaplamalarında kullanılmak üzere elektronik, geometrik ve fizikokimyasal özellikler gibi çok sayıda değişkenin hazırlanması, farmakofor grubun bulunması ve QSAR modellerinin geliştirilmesi 4D-QSAR çalışmalarında başarılı sonuçlar elde edilen EC-GA metodu ve EMRE paket programı kullanılacaktır. Yumurtalık kanser hücrelerine karşı etkili olabileceği düşünülen rutenyum(II) aren komplekslerinin biyolojik aktivitesine etki eden önemli değişkenlerin seçilmesi, aktiviteyi artıran ve azaltan grupların belirlenmesi için global optimizasyon modelleme ve similasyonu metodu olan genetik algoritma kullanılacaktır.

Bu çalışma kapsamında bileşik serileri eğitim ve test seti şeklinde sınıflandırılarak üç ve dört boyutlu (3D-, 4D-) QSAR modelleri oluşturulacaktır. Bu çalışmada belirli sayıda R,S yapısındaki bileşikler modellenerek farmakofor grubu ve aktiviteleri hesaplanacaktır. Modellerin geçerliliğini ve güvenirliğini doğrulamak için LOO-çapraz doğrulama (Leave-one-out Cross Validation), regresyon, dahili ve harici doğrulama ve uyum korelasyon katsayısı (CCC) analizleri istatiksel olarak yapılacaktır. Ayrıca aktiviteye etki eden ve genetik algoritma ile bulunan en uygun alt parametre setindeki her bir parametrenin katkısını bulmak için E istatistik yöntemi de bu çalışma kapsamında yapılacaktır. Çalışmanın sonucunda sentez edilmemiş aktivitesi bilinmeyen

yumurtalık kanserine karşı etkili yüksek aktiviteli inhibitörler olabilecek yeni bileşiklerin belirlenmesi hedeflenmektedir.

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. BİLGİSAYAR DESTEKLİ İLAÇ TASARIMI

İlaç keşfi ve yeni ilaçların tasarlanması deneme-yanılma ile ilerleyen disiplinler arası, zahmetli, zaman alıcı ve son derece pahalı bir süreçtir [1]. Deneysel yöntemler kullanılarak bir bileşiğin ilaç olarak kullanılabilmesi için geçen sürenin ortalama 10 yıl ve maliyetinin yaklaşık 1 milyar dolar olması nedeniyle harcanan süre ve maliyetin düşürülmesi amacıyla bilgisayar-destekli ilaç tasarım yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD) ve ilacın toksikolojisi ilaç sanayinde en hızlı şekilde gelişen çok önemli konular arasında yer almaktadır. Bilgisayar destekli ilaç dizaynındaki temel amaç, biyolojik aktivite ile bileşiğin kimyasal yapısından belirlenen moleküler özellikleri arasındaki mümkün olan lineer ve nonlineer matematiksel ilişkileri bulmak ve farklı QSAR modelleme yaklaşımlarını kullanarak ilaç olmaya aday bileşikleri ortaya çıkarmaktır [2]. Molekülün yapısı ve biyolojik aktivitesi arasında bir ilişki olduğu temeline dayanan QSAR analizi, bu ilişkiyi çeşitli yapısal özelliklerin bir fonksiyonu olarak matematiksel bir eşitlikle ifade etmeye çalışarak genellikle aynı sınıfına ait olan bileşikler için biyolojik aktivite tahmini yapar. Aktivitenin kimyasal yapıdaki değişikliklere nasıl bağlı olduğunu açıklar [3]. QSAR çalışmaları temel olarak deneysel veri toplama, farmakor tanımlama, moleküler parametre oluşturulması ve seçilmesi, model kurulması ve modelin değerlendirilmesi basamaklarını içermektedir. Çoğu biyolojik özellikler, molekülün üç boyutlu konformerlerine dayanmasına rağmen 3D-QSAR metotlarında her ligand molekülü tek bir biyoaktif konformasyon ve yönlenme ile temsil edilir. Diğer konformerler 3D-QSAR tekniklerinde analiz edilmez ve modellenmez. Genellikle en düşük enerjili konformer model oluşturulmasında kullanılır. Bileşiklerin yapıları ve biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için çok boyutlu QSAR teknikleri kullanılması daha uygundur. Hopfinger ve arkadaşları tarafından geliştirilen [4] ve 3D-

QSAR'ın bir uzantısı olarak düşünülen 4D-QSAR analizinde her bir ligand molekülü tek bir konformer yerine konformerler grubu ile temsil edilir.

İlaç tasarımında önemli bir yere sahip olan farmakofor kavramı bir bileşiğin yapısındaki bazı kısımların belirli biyoalıcılarla güçlü bir şekilde etkileşirken, diğer kısımlarının etkileşimdeki rolünün daha az olduğu düşüncesine dayanır. Buna göre farmakofor, belli bir biyolojik aktivite gösteren ligand grubunun tüm aktif konformasyonlarında ortak olan biyolojik özelliklerin üç boyutlu bir haritası olarak tanımlanabilir [5]. Farmakofor tanımlama ve uygulamaları üzerine birçok metot geliştirilmiştir [6]. Elektron topolojik (ET) metot [7-9] ve elektron konformasyonel (EC) metot [10-13] farmakofor tanımlaması için kullanılan QSAR metotlarından iki tanesidir. EC metot ile sadece farmakofor tanımlama değil aynı zamanda doğrusal olmayan matematiksel modellere dayanarak biyoaktivite tahmini de mümkündür.

QSAR'da karşılaşılan temel problemlerden birisi de moleküler özellikleri karakterize edebilen uygun parametreleri kullanarak moleküler bilginin elde edilmesi ve matematiksel ilişki kurmak için bu parametrelere uygulanacak olan istatistiksel metodun seçilmesidir. Son yıllarda fiziksel ve kimyasal özellikleri belirten çok sayıda farklı moleküler parametreler tanımlanmıştır [14,15]. Moleküllerin fizikokimyasal ve yapısal özelliklerinin temsil edilmesinde kullanılan parametreler QSAR analizlerinin bir parçası olarak kuantum kimyasal hesaplamalardan elde edilirler ve molekülün aktivitesi bir şekilde bu parametrelerin değerleri ile ilişkilidir. Fakat bir bileşik için oluşturulan parametrelerin hepsi aynı derecede öneme sahip değildir. Bu nedenle çok sayıda parametre içerisinden daha önemli olanları seçmek ve tahmin gücü yüksek modeller oluşturmak için birçok parametre seçim metodu mevcuttur. Temel bileşen analizi (principal-component analysis, PCA) [16], kısmi en küçük kareler (partial least-squares, PLS) [17] sinir ağları (networks, NNs) [18] ve genetik algoritma (GA) [19] QSAR çalışmalarında parametre seçimi için sıklıkla kullanılan yöntemlerden bazılarıdır.

Bu çalışmada farmakofor tanımlama ve biyoaktivite tahmini için yeni bir 4D-QSAR yaklaşımı olarak geliştirilen elektron konformasyonel-genetik algoritma metodu kullanılmıştır.

1.2. QSAR (Nicel Yapı Aktivite İlişkisi) Metotları

Kimyasal yapıdaki herhangi bir değişiklik biyoaktivitede pozitif ya da negatif bir değişiklik meydana getirir. Böyle bir sistematik sebep-sonuç ilişkisine "yapı aktivite ilişkisi, structure-activity relationship (SAR)" denir. SAR'ın amacı; değişen ilaç yapısının kimyasal sonuçlarını belirlemek ve daha sonra kimyasal yapıdaki ve özelliklerdeki hangi değişikliklerin daha iyi biyolojik aktivite sağlayacağını saptamaktır. Biyolojik aktiviteleri bilinen benzer bileşiklerin kimyasal yapılarından yola çıkarak yeni ya da test edilmemiş kimyasalların biyolojik aktiviteleri (ya da özellik, reaktivite gibi) QSAR modelleri ile belirlenebilir.

Moleküllerin fizikokimyasal özelliklerini biyolojik aktivite ile nicel olarak ilişkilendiren ve "nicel yapı-aktivite ilişkisi, quantitative structure-activity relationship (QSAR)" olarak bilinen bu kavram ilk olarak 1960'ların başında Corwin Hansch [20] tarafından ortaya konuldu. Aktivite ile fizikokimyasal özellikler arasındaki ilişkiyi kuran Hansch tipi yaklaşım çok değişkenli regresyon metodunu kullanarak enzim inhibisyonu, metabolizma, ligand reseptör bağlanması, toksiklik gibi problemlere çözüm getirmek için uygulanır.

Boyuta göre sınıflandırılan QSAR metotları zaman içerisinde 2D-QSAR'dan 3D-QSAR'a ve son zamanlarda da 4D-, 5D- ve 6D-QSAR'a [21] gelişmiştir. Günümüzde QSAR, 2D/3D/4D-QSAR yaklaşımlarını kullanan ligand temelli (reseptör yapısından bağımsız) ve 3D/4D-QSAR metotlarını kullanan reseptör-temelli (yapı-temelli) çalışmalar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Hansch-Fujita ya da 2D-QSAR olarak da bilinen geleneksel QSAR ile 3D-QSAR, oluşturdukları parametreler ve kullandıkları istatistiksel metotlar yönünden birbirinden ayrılırlar.

2D-QSAR modelleri ligand-reseptör etkileşimlerini fazlaca basitleştirmektedir ve bu parametreler ligand-reseptör arasındaki özel etkileşimleri modellemek için analizlerde yetersiz kalmaktadırlar. 2D-QSAR metodunun temel eksikliği hiçbir üç boyutlu bilgi içermemesidir. Böylece hem temel geometrik özellikleri hem de ligand-reseptör etkileşimini ve kovalent olmayan etkileşimleri (hidrojen bağı, elektrostatik etkileşimler ve Van der Waals kuvvetleri gibi) yönlendiren enerjik özellikleri dikkate almaz. Fakat

uygulamaları konjenerik (aynı türden olan) bileşikler ile sınırlıdır. 2D-QSAR analizi kantitatif ilişkileri elde etmek için lineer regresyon tekniklerini kullanır.

3D-QSAR adından da anlaşılacağı üzere model oluşturmak için molekülün üç boyutlu özelliklerini tanımlayan parametreleri kullanır. Çeşitli geometrik, fiziksel özellikler ve kuantum kimyasal parametreler ligandların üç boyutlu özelliklerini tanımlamak için kullanılabilirler. 3D-QSAR çalışmalarında molekülerin en uygun konformerlerin bulunması çok önemli bir parametre olmasına rağmen sadece her bir bileşiğin sadece bir konformeri kullanılmaktadır. Aktif bileşiğin doğru yönlenmiş tek konformerin belirlenmesi ve bioreseptör-ligand etkileşimi 3D-QSAR (CoMFA ve CoMSIA ilaç tasarımında en yaygın kullanılan metodlar) çalışmalarında ana problemlerinden biridir [22,23].

Biyoalıcı ve ligand arasındaki etkileşimleri daha iyi anlayabilmek için hesaplama açısından zahmetli olan daha yüksek boyutlu QSAR tekniklerini ele almak gerekir. Bunlardan 4D-QSAR her bileşik için birden fazla konformeri dikkate alır.

3D-QSAR metotlarında yer alan sınırlamaları ve eksiklikleri gidermek için Hopfinger ve arkadaşları tarafından 4D-QSAR yaklaşımı geliştirilmiştir. 4D-QSAR yaklaşımında eğitim ve test setindeki her bir ligand molekülü Hopfinger tarafından ilk defa önerilen konformerlerin dikkate alınarak yaptığı çalışmalardır. Bu metoda göre çoğu 3D-QSAR metotlarından farklı olarak, aktif konformasyon minimum enerjili tek konformer olmadığı fikrini ortaya atmıştır [4].

4D-QSAR yaklaşımının arkasındaki mantık; belli bir biyolojik aktiviteden sorumlu ligandların aktiviteleri arasındaki farklılığın, bu ligandların Boltzmann uzaysal dağılımlarıyla uyumluluk göstermesidir. 4D-QSAR yaklaşımındaki dördüncü boyut, birden çok konformasyon, üst üste çakıştırma (alignment) ve farmakofor örneklenmesini ve Boltzmann dağılımlarıyla ağırlandırılarak dâhil edilmesini ifade etmektedir. Bu yaklaşım özellikle reseptör yapısının bilinmediği durumlarda kullanışlı olup, bu alanda yapılan birçok çalışma mevcuttur [24,25]. Vedani son yıllarda QUASAR olarak adlandırılan paket programda 4D-QSAR yaklaşımını ortaya çıkarmıştır. Vedani ve grubuna göre bu program, çok yönlü konformasyonların etkilerinin birleştirilmesi ile 4D-QSAR kavramlarını kullanır. Bu metot özellikle,

ligandın reseptöre bağlanma serbest enerjisi tahmin edilirken, reseptör yapısı bilinmediği zamanlarda kullanışlıdır [26].

5D-QSAR, ilaç reseptörleri statik yapılar olmadığı ve substrat (ligand) tarafından etkileneceği için birden fazla induced-fit modelini birleştirir. 5D QSAR tekniğinde farklı konformasyonel değişiklikler, alternatif bağlanma modelleri sunularak açıklanabilir [27].

6D-QSAR beşinci boyuta ilave olarak çözücü ve çözünen molekülleri arasında zayıf kovalent bağların oluştuğu çoklu çözünme modellerini de inceler [26,28]. Tablo 1.1'de QSAR analizlerindeki çok boyutluluk kavramı kısaca özetlenmiştir.

Tablo 1.1. QSAR yaklaşımlarının boyutlarına göre sınıflandırılması

QSAR Tekniği	**Kullanılan Parametreler**
1D QSAR	pKa, logP gibifizikokimyasal parametreler
2D QSAR	1D QSAR+Yapısal, geometrik, elektrostatik, termodinamik parametreler
3D QSAR	2D QSAR+Elektrostatik, sterik, hidrofobik parametreler
4D QSAR	3D QSAR+Konformasyonlar, protonlanma ve stereoizomerlerle ilgili parametreler
5D QSAR	4D QSAR+Ligand-protein bağlanmasında oluşan konformasyonel değişiklikler ile ilgili parametreler
6D QSAR	5D QSAR+Çözünme ile ilgili parametreler

2. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu çalışmada:

1. Semiempirik ve Hartree-Fock hesaplamaları yapmak için Spartan 08 ve 10 paket programları,

2. Her bir bileşiğin her bir konformerinin yapısını üç boyutlu olarak belirleyen topolojik matrisleri (Electron Conformational Matrix of Congruity, ECMC) hazırlayan ve aktivite hesaplamasında kullanılmak üzere bileşiğin özelliklerini gösteren sayısal parametreleri hazırlayan EMRE V2.0 programı,

3. ECMC matrislerini atomlara göre karşılaştırarak elektron konformasyonel alt matrisi (Electron Conformational Sub Matrix, ECSA) belirleyen ECSP programı,

4. Biyolojik aktiviteyi hesaplamaları yapmak üzere Matlab 7.0 [29] ile yazılmış program,

5. Yazılımların geliştirilmesi için Delphi 7.0 ve C programları,

6. HP Workstation (iş istasyonu) xw 8200, Fujitsu-siemens celcius iş istasyonu,

7. Core 2 Quad işlemcili 5 adet pc, Dual 2 core işlemcili 1 adet pc, HP Notebook,

8. Veri depolama aygıtı,

9. 10 kVA'lık online güç kaynağı kullanılmıştır**.**

2.2. Yöntem

Çalışmalarımızda kuantum kimyasal hesaplamaları yapmak üzere spartan'08 ve 10 programı kullanılmıştır. Kuantum kimyasal hesaplamalar içerisinde semi-emprik, HF, DFT, moller plesset (MP2) olmak üzere çeşitli hesaplama yöntemleri bulunmaktadır. Bu metotlar arasında en hızlı olan semiemprik metodudur. Fakat hesaplamaların biyolojik sistemler için HF ve DFT metoduyla sulu ortamda yapılması daha doğru ve güvenilir olduğundan 4D-QSAR modellemelerin sulu fazda elde edilen parametreler sayesinde özgünlüğü daha da artmaktadır. Bu nedenle hesaplamalarda HF 3-21G (sulu ortam) metodu kullanılmıştır. Çalışılan bileşiğin iyonik yapısı (katyonik kısmı) hesaplanmıştır. Teorik aktivite hesaplamaları için de Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma (EC-GA) metodu kullanılmıştır.

2.2.1. Elektron Topolojik Metot

3D-QSAR analizinde kullanılan yapı temelli farmakofor tanımlama metotlarından birisi de A.S. Dimoglo ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen elektron topolojik (ET) metottur [30]. ET metotta moleküler mekanik yöntemle bileşiklerin Z matrisini çıkartılmaktadır. Eski bir yöntem olan CNDO yöntemiyle elektronik ve geometrik hesaplamalar yapmaktadır. Bu metotta molekülün kuantum kimyasal hesaplamalardan elde edilen geometrik ve elektronik özellikleri elektron topolojik uygunluk matrisi (ETMC) denilen bir matris ile temsil edilir [9] ve her molekülün konformasyonel analiz ile seçilen tek bir konformeri için üç boyutlu ETMC hesaplanarak farmakofor bulunur. ETM'de farmakofor sadece yüksek aktiviteli bileşiklerin tek konformerinde aranmaktadır. Oysa konformerler arasındaki relatif enerji farkı çok düşük olduğu için kolaylıkla birbirine dönüşebilmekte ve aralarında dinamik bir denge ortaya çıkmaktadır. ETM'de yüksek aktiviteli bileşiklerin alt matris elemanları (Pha, farmakofor) bulunmasına rağmen aktivitesi düşük olan bileşiklerin farmakofuruna ait alt matris elemanları bulunmamaktadır. Bu yöntemde QSAR için önemli olan aktivitenin belirlenmesi için matematiksel bir model ortaya konulamamaktadır.

2.2.2. Elektron Konformasyonel Metot

Bersuker ve çalışma arkadaşları, bileşiklerin konformerlerinin dikkate alınmasını gerektiğini savunarak farmakofor grubunu bulan ve kantitatif biyoaktivite hesabı yapabilen Elektron Konformasyonel Metodunu (ECM) geliştirmişlerdir. Bersuker'in

geliştirdiği bu metotda Pha'nın olmasına rağmen aktivite Pha dışındaki aktiviteyi kısmen veya tamamen azaltan ve sterik engele neden olan atom grupları tarafından azaltılabilir (APS, anti pharmacophore shielding) ya da arttırılabilir (AG, auxiliary group). Bu gruplar, Pha nın biyoalıcı ile uygun etkileşimini engelleyen APS ve moleküldeki hidrofobisite gibi özellikleri sağlayan AG gruplarıdır [31]. EC metotta bileşikler elektron konformasyonel uygunluk matrisiyle (ECMC), aktiviteden sorumlu grubu temsil eden atomlar ise elektron konformasyonel alt matris (ECSA) ile temsil edilir.

2.2.2.1. Konformerler ve ECMC Matrislerinin Oluşturulması

EC metodunda öncelikle bileşiklerin konformerlerinin enerjileri değerlendirilir ve oda sıcaklığında popülâsyonu yüksek olabilecek konformerler ayrılır. Daha sonra kuantum kimyasal metotlarla moleküllerin tüm konformerlerinin elektronik yapıları hesaplanır. Eğer enerjisi birbirine eşit ya da yakın olan birden çok konformer varsa bunlardan daha küçük enerjili olan tercih edilir, diğeri elimine edilir ve her molekül için elektron konformasyonel uygunluk matrisi (ECMC) oluşturulur.

ECMC diyagonal elemanlarına göre simetrik olan bir kare matristir ve sadece üst kısmını içeren üçgen matris kullanılır. Matrisin diyagonal elemanları atomların elektronik özelliklerini tanımlayan atomik yük, etkileşim indeksi, polarlanabilirlik gibi parametrelerden oluşur. Diyagonal olmayan elemanlar ise iki çeşittir. Birbirine kimyasal olarak bağlı iki atomlar için matrisin non-diyagonal elemanı bağ derecesini gösterir.

2.2.2.2. Farmakofor Tanımlama

Pha çoğunlukla, kesin bir biyolojik aktivite sağlamak zorunda olan bileşiğin, kimyasal, yapısal ve fiziksel özelliklerinin kombinasyonlarını kapsayan bir grup özelliği olarak ifade edilir [31]. Reseptörün üç boyutlu yapısı bilinmediği durumlarda farmakofor tanımlaması, yeni farmakolojik ilaçların tasarımında bir anahtardır ve oldukça önemlidir. Pha modelleri, reseptör yapıları deneysel olarak açıklanamadığı zaman veya açıklanması zor olduğunda reseptör-ligand etkileşimini açıklamada kimyacılara yardım eder.

EC metodunda matrislerin hazırlanmasından sonraki adım, bileşiklerin ECMC'lerinde diyagonal ve non-diyagonal elemanları verilen belirli tolerans aralıklarında

karşılaştırarak bütün aktif moleküller için ortak olan, inaktif moleküllerde ise bulunmayan matris elemanlarının tespit edilmesidir. Bu şekilde tüm aktif bileşikler için ortak olan daha küçük bir matris, elektron konformasyonel alt matris (EC submatrix of activity, ECSA) elde edilir. Eğer farklı elektronik özellikler (polarlanabilirlik, HOMO-LUMO enerjileri gibi) denenecek olursa, ECMC'lerin oluşturulması ve ECSA'nın belirlenmesi her parametre seti için tekrarlanmalıdır. Farklı elektronik parametrelerden elde edilen ECSA'ların karşılaştırılmasıyla, hangi elektronik özelliğin aktif bileşikleri inaktiflerden daha iyi ayırdığına karar verilebilir.

Matrisleri karşılaştırmak için bileşik serisindeki istenilen yapı referans olarak seçilebilir. Çalışmalarda hangi bileşiğin hangi konformerinin referans olarak seçildiği belirtilmelidir. En basit yapılı bileşiğin de aktivitesi olduğuna göre farmakofor grubu bu bileşikte de bulunmak zorundadır. Bu nedenle referans alınmasında bir mahsur bulunmamaktadır. ETM de ise aktifliği en fazla olan molekül referans olarak seçilir ve bu yöntemde bileşikler aktif ve inaktif olarak ikiye bölündüğü için matrislerin karşılaştırılmasında aktivitelerde dikkate alınır.

QSAR çalışmalarında bilinen yöntemlerin çoğu bileşiklerin enantiyomerlerinden birini diğerinden ayırmak için yetersiz kaldığı halde, ECMC'de enantiyomerlerin farkı ortaya konulabilir. İki enantiyomerin matris elemanlarının mutlak değerleri aynı olmalarına rağmen, iki matristeki karşılıklı pozisyonları farklıdır (açı ve torsiyon açısı). Eğer ECSA (Pha) enantiyomerlerden birinde var ise, diğer enantiyomerde olmasını gerektirmez; eğer Pha her ikisinde de varsa, anti pharmacophore shielding (APS) ve auxiliary group (AG) gruplarının pozisyonları farklı olacağından farklı aktiviteleri ortaya çıkarırlar. Moleküler sistemde atomları numaralandırma yolu (saat yönü veya tersi) önemlidir. Çünkü bu işlem ECMC de matris elemanlarının düzenini belirler. Elde edilen ECSA'nın ilgili aktiviteden sorumlu farmakoforu temsil ettiği varsayılır. Matris elemanları elektronik ve konformasyonel özellikleri tanımladığı için ECSA molekülün aktif konformasyonu hakkında da bilgi verir. Matris elemanları elektronik ve geometrik özelliklere karşılık geldiği için ECSA molekülün aktif konformasyonu hakkında bilgi verir. Bunun sonucu olarak Pha, farklı bileşiklerin bir serisinde gözlemlenmiş biyolojik aktivitenin nedenini anlamak ve daha aktif bileşiklerin tasarımına yardımcı olmak için kullanılır.

2.2.2.3. APS ve AG Grupları

APS ve AG grupları farmakofor dışında aktiviteye etki eden atom ya da atom grupları olarak tanımlanabilirler. Pha aktivite için çok önemli şartlardan biri olmasına rağmen tek başına yeterli değildir. Aynı Pha ya sahip farklı bileşiklerin neden farklı aktivite gösterdiğini açıklayamaz. Pha aktivite için gerekli bir grup atomu içerir ancak molekülde Pha dışında aktiviteye etki eden diğer gruplar da (Out-of-Pha groups, OOP) bulunmaktadır. APS grupları biyoalıcı ile etkileşim esnasında sterik engel veya perdeleme yaparak aktiviteyi azaltıcı yönde etki gösterirler. AG grupları ise hidrofobisite gibi etkilerle aktiviteye katkıda bulunurlar. Bu atomların hidrofob özellikleri aktiviteyi artırıcı özellik gösterirler.

2.2.2.4. Aktivitenin Genel Formülü

Yukarıda bahsedilen AG ve APS gruplarının etkilerini dikkate almak için EC metotta, aktiviteyi üstel olarak azaltan ya da arttıran S fonksiyonu tanımlanmıştır:

$$A \sim e^{-S} \tag{2.1}$$

İlaç molekülü-biyoalıcı arasındaki etkileşim bilinen moleküller arası etkileşim teorilerine benzediğinden dolayı aktivite A ve S arasında üstel bir ilişki vardır. Molekül-biyoalıcı etkileşiminde AG ve APS grupları exp (-E'n/kT) nin bir faktörü olarak E' miktarı kadar aktiviteyi artırır ya da azaltırlar. APS için E'>0 ve aktivite azalırken, AG grupları için E'<0 ve aktivite artar. $S_{ni}=E'_{ni}/kT$ olarak gösterilmiştir ve genel olarak S fonksiyonu aşağıdaki eşitlik ile ifade edilir.

$$S_{ni} = \sum_{j=1}^{N} \kappa_j a_{ni}^{(j)} \tag{2.2}$$

Burada $a_{ni}^{(j)}$, (ECMC de verilen a_{ii} parametrelerden farklıdır) n'inci bileşiğin i'inci konformerindeki APS veya AG nin j'inci tür özelliğini temsil eden (bağ açısı, torsiyon açısı, yük, atomik etkileşim indeksi *(II)* ve atomlar arası uzaklık) bir parametre olup her bir problem için özel olduğu söylenilebilir. N seçilen AG parametrelerinin sayısı ve κ_j toplu analiz sonucundan elde edilen değişken bir katsayıdır.

Konformasyonel analiz, bilgisayar destekli ilaç tasarımında genellikle oldukça karışık olarak görülen bir problemdir ve çoğunlukla organik yapılara sahip ilaç moleküllerinin birçok konformeri vardır. QSAR çalışmalarında yaygın olarak kullanılan CoMFA ve CoMSIA metodlarında ya en düşük enerjili konformer kullanılmakta veya aktif konformer bulunma yoluna gidilmektedir. Bu nedenle bu problemi çözmek ve bütün konformerleri hesaba katmak için ilaç-biyoalıcı bağlanmasındaki enerji farklılıkları için, eşitlik 4.2 ile birlikte sıcaklığın ve enerjinin bir fonksiyonu olarak her bir konformerin Boltzmann dağılımını hesaba katarak n. bileşik için aktivite genel formülünü aşağıdaki eşitlik halinde elde ederiz:

$$A_n = A_l \frac{\sum_{i=1}^{m_l} e^{-E_{li}/kT} \sum_{i=1}^{m_n} \delta_{ni}[Pha] e^{-S_{ni}} e^{-E_{ni}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_n} e^{-E_{ni}/kT} \sum_{i=1}^{m_l} \delta_{li}[Pha] e^{-S_{li}} e^{-E_{li}/kT}} \qquad (2.3)$$

$$\delta_{ni}[\text{Pha}] = \begin{cases} 0, \text{ Pha bulunmadığı zaman} \\ 1, \text{ Pha bulunduğu zaman} \end{cases}$$

A_l referans maddenin aktivitesi, A_n hesaplanması düşünülen maddenin aktivitesidir, mn n. molekülün konformer sayısıdır, [Pha] farmakofordur. R: gaz sabiti; T: Kelvin dir. Bu formülde δ, Kronecker δ fonksiyonunun bir çeşididir. Bu formülde sadece Pha'i bulunduran konformerler aktiviteye katkıda bulunur. Bu katkılar onların APS ve AG gruplarının etkilerine göre ağırlıklı olarak alınır ve enerji aktif konformasyonlardaki moleküllerin relatif sayısına bağlı olarak değişir [31]. Bersuker eşitlik 2.3'de gösterilen formül ile bileşiklerin bütün konformerleri kullanılarak aktivite hesaplamalarının yapılmasını önermesine rağmen denklemi çözecek bir algoritma geliştiremediğinden dolayı bu denklemi sadeleştirerek, en düşük enerjili tek konformer için çözebilmiştir. Bu nedenle EC metodu bir 3D-QSAR çalışmasıdır [8,31-38]. Bersuker ise bileşiklerin konformerlerini de hesaba katmanın önemini vurgulamış olmasına rağmen tek konformerin üç boyutlu matrislerini kullanarak farmakofor grubunu belirlemiştir.

Yaptığımız çalışmalarda çoklu konformer kullanıldığında elde edilen sonuçların tekli konformer kullanıldığındaki sonuçlardan çok daha iyi olduğu kurulan modellerle ve geliştirilen EC-GA metodu ile gösterilmiştir [32-37,39]. Molekül setindeki bileşiklerin bilinen deneysel aktiviteleri kullanılarak yukarıdaki formül çözülür ve hesaplanan aktivite değeri, A_n^{hes}, deneysel aktivite değeri, A_n^{den}, ve M molekül sayısı olmak üzere, $\sum_n^M |A_n^{hes}-A_n^{den}|^2$ fonksiyonu üzerinden en küçük kareler yöntemi ve genetik algoritma kullanılarak değişken κ_j katsayıları elde edilir. Bu yolla elde edilen κ_j ile aktiviteleri bilinmeyen aynı tür başka bileşikler için aktivite tahmini yapılabilir.

2.2.3. Optimizasyon ve Genetik Algoritma

Optimizasyon; bir problemde belirli koşullar altında mümkün olan alternatifler içinden en iyisini seçmektir. Optimizasyon QSAR modellemesinde temel konulardan biridir ve model kurmak için gerekli olan parametrelerin seçiminde önemli bir rol oynamaktadır. Modellemede önemli olan nokta minimum sayıda parametre kullanarak tahmin gücü yüksek bir model geliştirmektir. Bu nedenle çok sayıda parametre içerisinden en iyi alt set seçilmelidir.

QSAR modellemelerinde yaygın olarak kullanılan optimizasyon yöntemlerinden birisi olan genetik algoritma, rasgele arama yöntemini kullanarak en uygun çözümü bulmaya çalışan, parametre kodlama esasına dayalı optimizasyon metodu olup biyolojik süreci modelleyerek fonksiyonları optimize eden gelişim algoritmasıdır. GA pek çok problem türü için uygun parametreler ile çalışıldığı taktirde optimuma yakın çözümler verir. GA'da amaç, doğal sistemlerde bireylerin çevrelerine uyum sağlama özelliğini dikkate alarak yapay sistemleri tasarlamaktır. GA geleneksel yöntemlerle çözümü zor veya imkânsız olan problemlerin çözümünde kullanılmaktadır [40]. EC metodunda verilen denklemi Bersuker çözemediğinden GA kullanılarak denklem çözülmüş ve EC-GA metodu geliştirilmiştir.

2.2.4. Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu

Kuantum kimyasal hesaplamalarına ve deneysel çalışmalara göre konformerler arası enerji farkı düşük olduğu için konformerler dinamik olarak davranmaktadırlar. EC-GA metodunda lineer olmayan en küçük kareler yöntemi (LSQNONLIN) ve genetik algoritma optimizasyon yöntemi kullanılarak daha önce çözülememiş nonlineer üstel bir fonksiyon olan denklem 2.3 çözülmüştür. EC-GA, farmakofor, AG ve APS gruplarının

belirlenmesi için EC metot ile aktiviteye etkisi ve katkısı en fazla olan en iyi parametre ve/veya parametre grubunu ortaya çıkarmak için genetik algoritma (GA) optimizasyon tekniği birleştirilerek oluşturulan yeni bir hibrid metod olup 4D-QSAR model çalışmaları için çok uygun olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda EMRE paket programına bileşiklerin bütün konformerlerinin Pha grubunun bulunması ve aktivite hesaplamalarının yapılması dâhil edilmiştir. Pha grubunu, AG ve APS gruplarını tanımlamak ve biyolojik aktivitelerini hesaplamak için EC-GA metodu kullanıldığında çok daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. 4D-QSAR çalışmalarında kullanılmak üzere sadece bir molekülün bir konformeri için çok sayıda (binlerce) parametre ortaya çıkmaktadır. Hazırlanan bu parametrelerin içinden aktivite üzerinde en etkili olan parametre seçimi örneğin 100 parametre içerisinden en iyi 10 parametrenin seçimi $1.73x10^{13}$ gibi bir işlem gerektirmektedir ve bunun için de normal bir bilgisayarda hesaplama için uzun (10-20 yıl gibi) süre gerekmektedir. Bir bileşik serisi için yaklaşık 1000 parametre hazırlandığını varsayarsak bu sayı çok daha artmakta ve bütün olasılıkları denemek neredeyse imkansız olmaktadır. EC-GA metodunda ilaç molekülünün aktivitesine etki eden en iyi parametreleri belirlemek ve kısa zamanda sonuca ulaşmak için genetik algoritma optimizasyon tekniği (en iyileştirme) kullanılmıştır. Bu metotta molekülü ve konformerlerini tanımlayacak binlerce parametre hazırlamak ve bunların içinden hem eğitim hem de test seti için en uygun olan parametreleri seçmek mümkündür. Genetik algoritma optimizasyon tekniği ile bir model oluşturduktan sonra bu modelin geçerliliğini ve deneysel aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivitelerini doğru tahmin etmek için bileşiklerden biri her defasında dışarıda bırakılarak çapraz doğrulama (leave-one-out cross validation, LOO-CV) yöntemi ile test edilir. Bu işlemin yapılması bileşik sayısı ve konformer sayısı kadar hesaplama süresinin artması dolayısı ile hızın o oranda yavaşlaması demektir. Hesaplama süresini kısaltmak ve daha iyi sonuç elde etmek ve yazılımların kullanabilirliğini iyileştirebilmek için EMRE programı Linux ortamında parelelleştirilmiştir. Parametrelerin otomatik olarak seçilmesini sağlamak üzere Matlab ortamında genetik algoritma kodları yazılmıştır.

Çalışmada izlenen adımlar ve hangi aşamalarda hangi programların kullanıldığı Şekil 2.1'de gösterilmiştir. Geliştirilen EC-GA metodunun tamamı ilaç tasarımında EMRE yazılım sistemi şeklinde isimlendirilmiştir EC-GA metodu 3 temel adım bulunmaktadır.

Modül 1, bileşik serisinin seçiminden sonra Spartan programı ile bileşiklerin kuantum kimyasal hesaplamalarının ve konformasyonel analizlerinin yapılmasını kapsamaktadır. Modül 2'de görülen ECMC'lerin oluşturulması, verilen tolerans aralığında referans bileşiğin ECMC'si ile diğer ECMC'lerin karşılaştırılarak ECSA'nın (farmakofor) belirlenmesi ve parametre havuzunun hazırlanmasını içermektedir.

Modül 3 ise κ_j değerlerinin hesaplanması, aktiviteye etki eden iyi parametre alt setinin belirlenmesi ve aktivite hesaplaması için Matlab 7.0 paket programında genetik algoritma optimizasyon tekniğinin kullanımını kapsamaktadır.

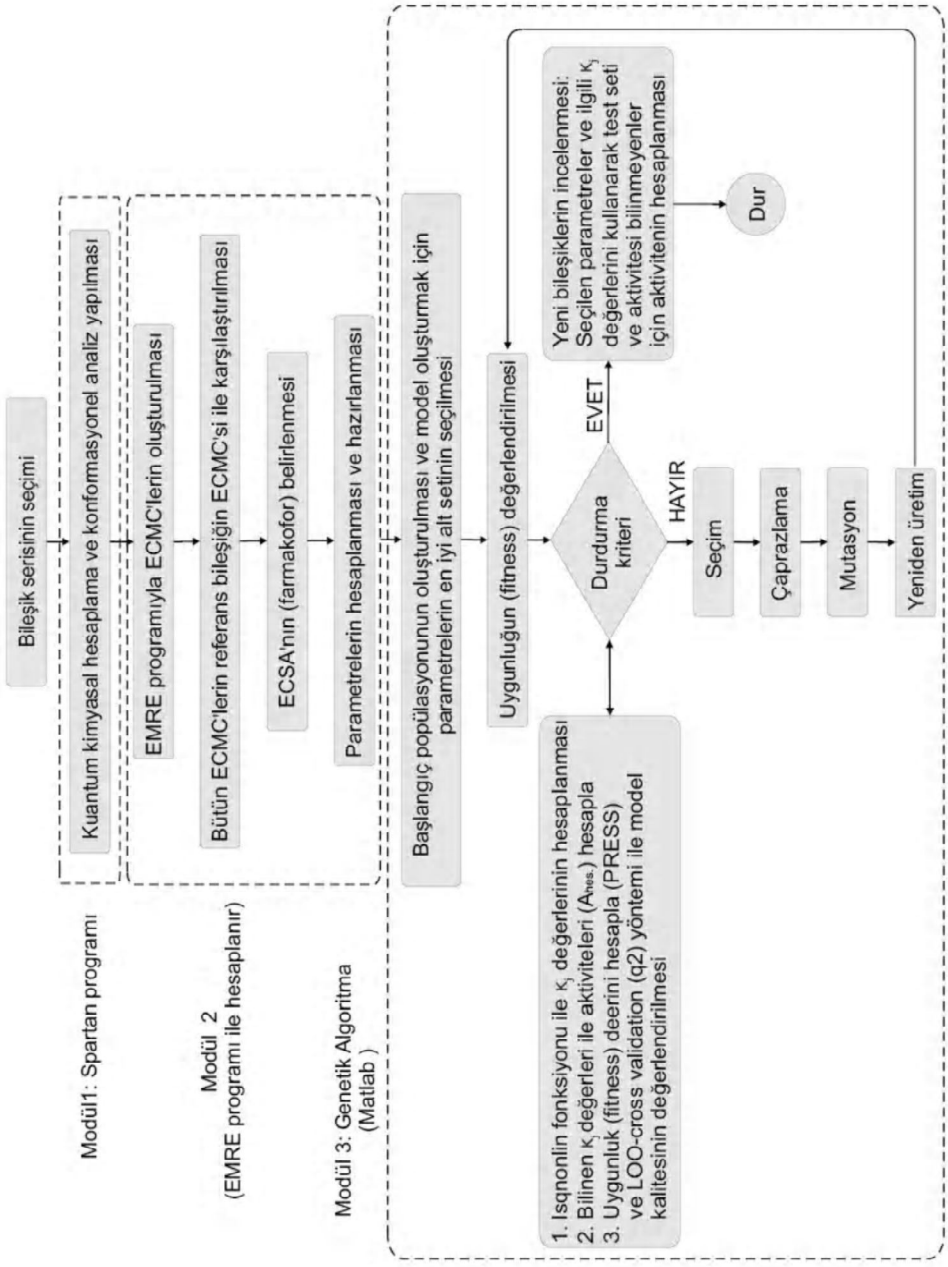
EC-GA metodu kapsamında daha önce gurubumuz tarafından farklı seriler üzerinde çalışmalar yapılmış bunlarda bir kısmı uluslararası dergilerde yayınlanmıştır [33,35,36,37,39].

Yapılan lisansüstü tezlerde çok sayıda bileşik için çalışmalar yapılmış bunlardan bazıları aşağıda verilmiştir.

Nifedipin analoğu 1,4-dihidropiridin, nitroimidazolil analoğu 1,4-dihidropiridin, artemisinin ve triazolpiridin oksazol serileri için çalışmalar yapılmış olup sonuçlar tezde verilmiştir [34]. Pirazol, benzotriazin, tetrahidrodibenzazosin, 4- (3-bromoanilino)-6,7-dimetoksikinazolin serileri için çalışmalar yapılmış olup sonuçlar tezde verilmiştir [41]. Penisilin türevleri için çalışmalar yapılmış olup sonuçlar tezde verilmiştir [42]. Kinolin serisi için çalışmalar yapılmış olup sonuçlar tezde verilmiştir [43].

1-[(2-hidroksietoksi)metil]-6- (feniltiyo)timin (HEPT), tetrahidro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2 (1H)-on ve -tion (TIBO), dihidro-alkil (yada siklo-alkil)tiyo-benzil-oksopirimidin (DABO), ve 2,3-Diaril-1,3-tiyazolidin-4-on serileri için çalışmalar yapılmış olup sonuçlar tezde verilmiştir [44].

Bu çalışmalarda geliştirilen 4D QSAR metodu ile oluşturulan modellerin benzer yapılara sahip yeni bileşiklerin tasarlanmasında kullanılabileceği görülmüştür.



Şekil 2.1. İlaç tasarımında EMRE yazılım sisteminin adımları

2.2.4.1. EMRE Yazılım Sistemi

Türkiye'de QSAR çalışmaları yapılmasına rağmen, henüz bu konuda program geliştirilmemiş olması, bu konuda çalışma yapan araştırma grupları paket programları yurtdışından yüksek ücretlerle temin etmek zorunda bırakmaktadır. Emre programı hem 3D- hem de 4D-QSAR çalışmalarında kullanılmak üzere Delphi, C+, Java ve Matlab dillerini kullanarak grubumuz tarafından algoritması geliştirilmiş yazılımlardır. Bu programın modülleri: 1: Kuantum kimyasal veya deneysel yöntemlerden elde edilen verileri kullanarak parametre hazırlamakta, 2: Bileşiklerin üç boyutlu elektron konformasyonel matrislerini oluşturmakta, 3: Bu matrislerin karşılaştırmasını yaparak biyolojik aktiviteden sorumlu farmakoforu bulmakta, 4: Matlabda yazılan kodlarla genetik algoritma tekniği ile optimizasyon yaparak aktivite ve LOO-CV hesaplamaları yapmakta, 5: Dahili, harici ve uyumluluk korelasyon katsayısı (CCC) ile doğrulama yapmaktadır. Akış diyagramı Şekil 2.1'de verilmiştir. EMRE programında istenildiği takdirde mulliken, elektrostatik, natural ve atomik valens yüklerine göre ve mulliken ve lowdin bağ derecesine göre veya bunların kombinasyonuna göre matrisler oluşturulup farmakofor grubu hesaplamaları yapılabilmektedir. EMRE programının ECSP (farmakofor bulma) modülü ise bileşiklerin en düşük enerjili tek konformerini hesaba kattığı gibi bütün konformerlerini de dikkate alarak belirli tolerans değerleri arasında tarama yaptığı gibi % bağıl sapma olarak dikkate alarak da hesaplamaları yapabilmektedir. Tarafımızdan geliştirilen bu program, istenilen sayıda ve istenilen bileşik serisi için çok rahatlıkla uygulanabilmektedir. Bu çalışmada geliştirilen yazılımlar TÜBİTAK tarafından desteklenen proje ile hizmet alımı şeklinde yapılmış olup bizim tarafımızdan belirlenen algoritma mantığı çerçevesinde yazılım mühendisleri ve programcılar tarafından yazılmıştır. Bu yazılımların Linux ortamda yeniden yazılmasıyla paralel ve çok çekirdekli bilgisayarlarda çalışmaya uygun olması nedeniyle çalışma sürelerinde iyileştirme olmuştur.

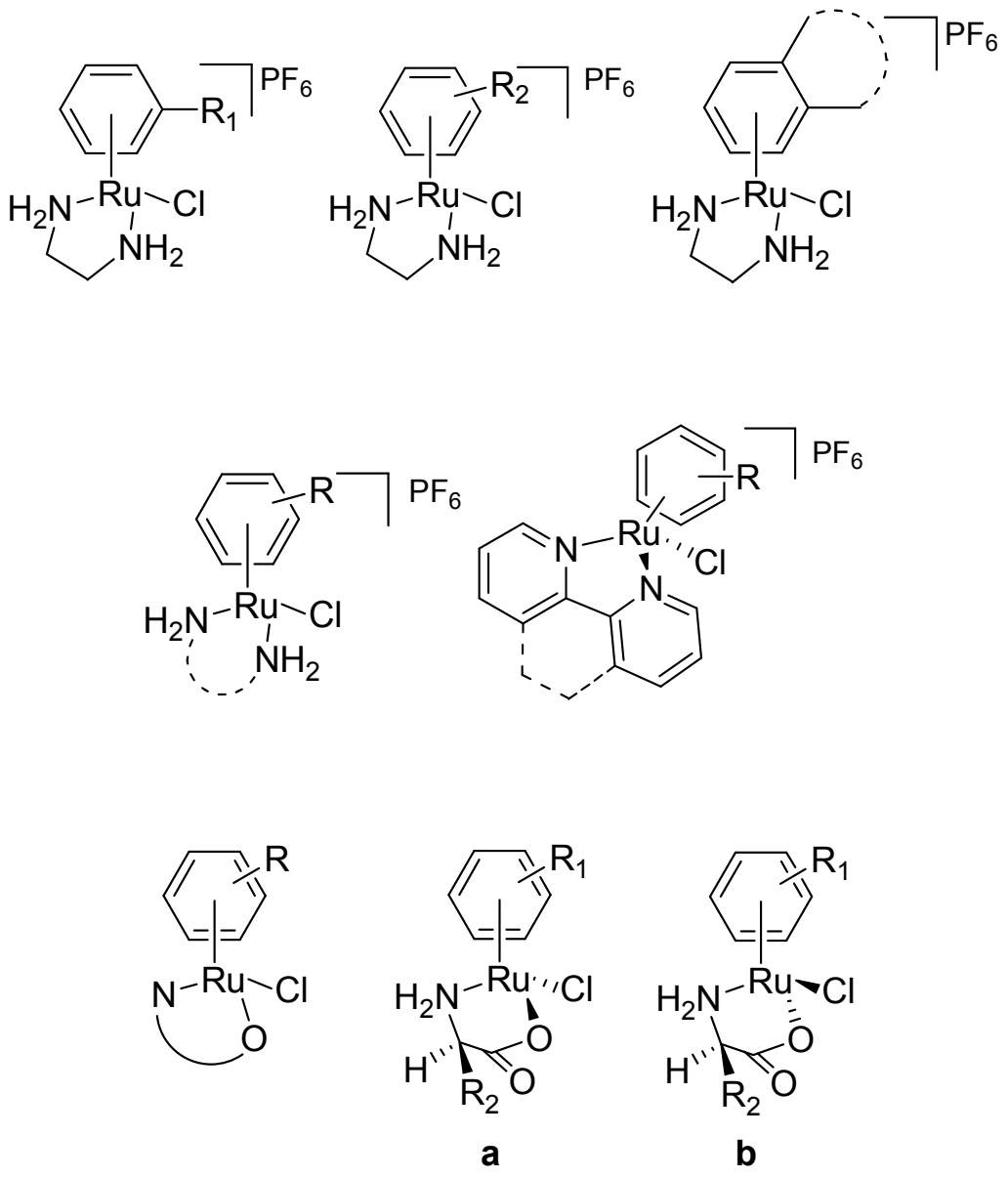
2.2.4.2. Adım 1: Bileşik Serisinin Seçimi

QSAR analizinde deneysel verilerin hem doğru hem de kesin olması anlamlı bir model geliştirmek için şarttır. Uygun bir QSAR modelinin geliştirilmesi için bu verilerin benzer kimyasal bileşik serilerinden oluşması gerekmektedir. Bu nedenle bu çalışmada

doğruluğuna ve sonuçların güvenilir olduğuna inandığımız rutenyum(II) aren kompleks türevleri [45,46] literatürden alınmıştır.

Bu çalışmada ele alınan deneysel aktivitiesi bilinen bileşik serisi Tablo 2.1'de verilmiştir.

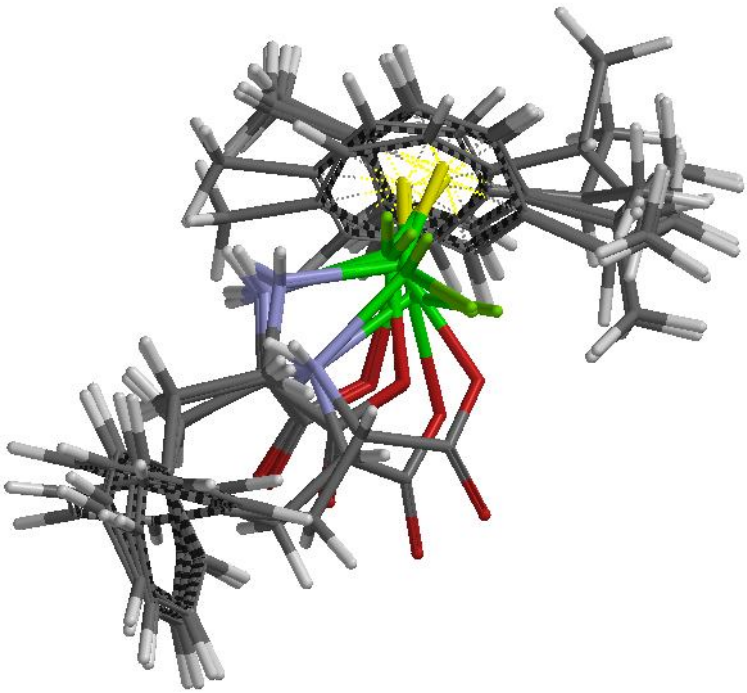
Tablo 2.1. Rutenyum(II) aren kompleks serisine ait temel iskelet



Rutenyum(II) aren kompleks türevleri

2.2.4.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz

Spartan programı ile bileşiklerin üç boyutlu yapıları çizilmiş ve semi-emprik PM3/Hartree-Fock 3-21 G* metotlarıyla kuantum kimya hesaplamaları yapılarak bileşikler optimize edilmiş, konformasyonel yapıları çıkartılmıştır. Boltzmann dağılımına göre herhangi bir bileşik için, enerji olarak bulunabilmesi mümkün konformerler arasında düşük enerjili konformerlerin nüfusu daha yüksek olacaktır. Bu konformerler diğerlerine göre aktivitede daha etkili olacağından, bileşiklerin 1.5–2 kcal/mol'den yüksek enerjiye sahip olan konformerleri olması durumunda elimine edilir. Konformerler en düşük enerjili konformer temel alınarak üst üste çakıştırılmıştır. Aynı yapıya sahip olan konformerlerden enerjisi daha yüksek olan silinmiştir. Şekil 2.2'de rutenyum(II) aren kompleks serisine ait 50. bileşiğin konfomerlerinin üst üste çakıştırılma işlemi gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 50. bileşiğe ait 6 konformerin üst üste çakıştırılması

Yukarıda bahsedilen işlemler doğrultusunda rutenyum(II) aren kompleks serisindeki 50 nolu bileşik için konformasyonel analiz ve eliminasyon sonunda kalan 6 adet konformer için relatif enerji ve Boltzmann dağılım değerleri Tablo 2.2'de listelenmiştir. Relatif enerji değerleri ile Boltzmann dağılımları karşılaştırıldığında, relatif enerji değeri

azaldıkça Boltzmann dağılımı değerlerinin arttığı görülmektedir. Buna göre Boltzmann dağılımının yüksek olması oda sıcaklığında düşük enerjili olanların bulunma ihtimalinin daha fazla olduğunu gösterir.

Tablo 2.2. Rutenyum(II) aren kompleks serisindeki 50 nolu bileşiğe ait 6 adet konformeri için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri

Konformer No.	rel. E (kcal/mol)	Boltzmann Dağılımı
1	0.0000	0.5080
2	0.0601	0.4590
3	2.2386	0.0116
4	2.3018	0.0104
5	2.6794	0.0055
6	2.6858	0.0055

Bir bileşik serisi için genel olan üç boyutlu yapısal özellikleri ortaya çıkarmak için en kolay yol üst üste çakıştırma (süperimpozisyon) işleminin uygulanmasıdır. Topolojik analoglar ele alındığında üst üste çakıştırma işlemi bellidir. Fakat kimyasal olarak ilişkili olmayan yapılar karşılaştırıldığında bu açık değildir.

Bu çalışmada serideki her bir bileşiğe ait konformer sayısı az olduğundan eliminasyon işlemi yapılmadan tüm konformerler için birer Spartan.txt dosyası oluşturulmuştur. Bundan sonraki adımlarda, çalışma grubumuz tarafından yazılan ve geliştirilmesi devam eden programlar kullanılmıştır.

2.2.4.4. Adım 3: ECMC'lerin Oluşturulması

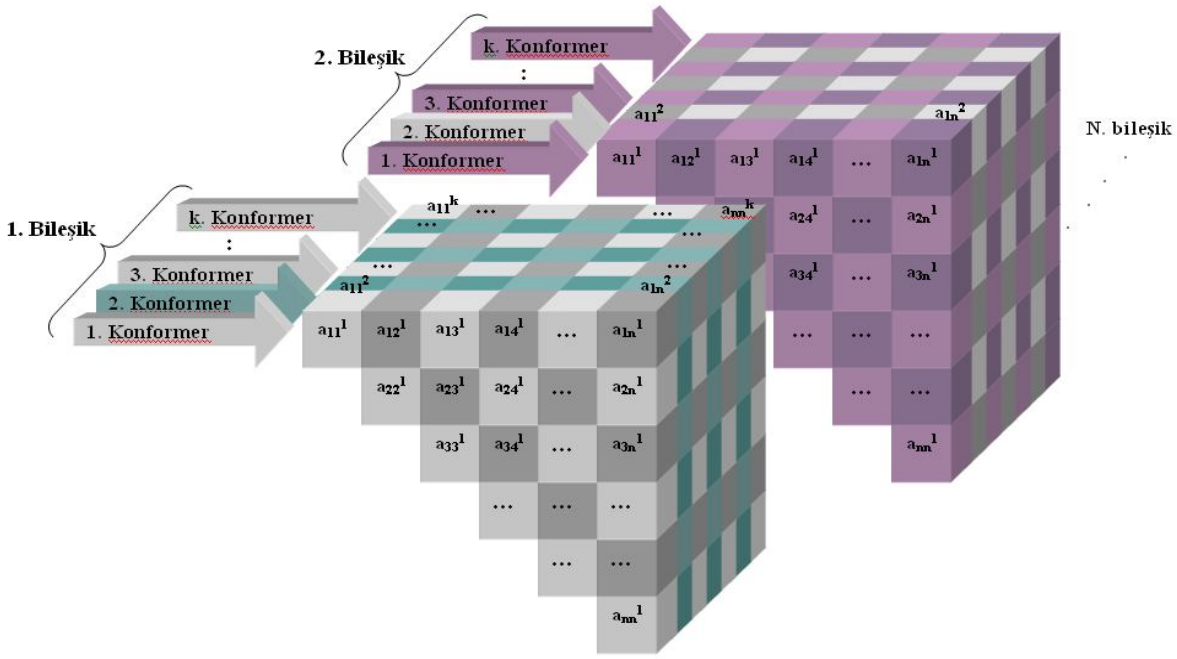
Bir önceki adımda kaydedilen *.txt dosyalarındaki bilgiler içerisinden atomik yükler ve kartezyen koordinatları, moleküle ait enerjiler elektron konformasyonel matrislere dönüştürülür. Moleküler özelliklerin (sterik durum, elektrostatik potansiyel ve hidrofobisite gibi) üç boyutta göz önüne alınması, aktif ve inaktif bileşikler arasındaki benzerlikler ve farklılıkları belirlemek için ilk adımdır.

Daha önceki çalışmalarımızda [32] referans bileşiğin (aktivitesi en yüksek olan bileşiğin en düşük enerjili konformeri referans olarak seçilir) fonksiyonel atomlarına göre serideki bileşiklerin her bir konformeri için ECMC matrisleri hazırlanırken bu çalışmada molekül yapısı en basit olan bileşik referans olarak seçilmiştir. Diyagonal elemanlarına göre simetrik olan bu kare matrisin sadece üst kısmını içeren üçgen matris

kullanılır. Matrisin diyagonal elemanları atomların elektronik özelliklerini tanımlayan atomik yüklerden (mulliken, elektrostatik, natural ve atomik valens yükler) oluşur. Non-diyagonal elemanlar (a_{ij}) ise iki çeşittir. Birincisinde, i ve j ile ifade edilen atomlar birbirine kimyasal olarak bağlı ise a_{ij} elemanı bağ derecesini (mulliken ya da lowdin bağ derecesi) gösterir. İkincisinde ise, i ve j bağ yapmamış atomlar ise bu eleman atomlar arası mesafeyi verir. Böylece her bir konformer bütün özelliklerinin elektronik ve geometrik olarak temsil edildiği kabul edilir.

Şekil 2.3'te ECMC üç boyutlu olarak gösterilmiştir. Her bir matris küçük alt birimlerden oluşmuştur ve bu alt birimler moleküldeki atomların atomik özelliklerini ya da atomlar arasındaki özellikleri temsil etmektedir. Matrislerdeki sütun/satır sayıları moleküldeki atom sayısına (n) karşılık gelmektedir. Matrislerin dikey tabakalardan oluştuğu düşünülürse her bir tabaka bileşiğin farklı bir konformerine karşılık gelmektedir. Böylece her bir bileşik için o bileşiğin konformer sayısı (k) kadar tabaka olacak ve her bir tabakada moleküldeki atomlara ait özellikler yer alacaktır. Bu şekilde serideki her bir bileşik için benzer bir matris oluşturulmuştur.

Çalışma grubumuz tarafından geliştirilen EMRE programı ile rutenyum(II) aren kompleks türevi bileşiklerin her bir konformeri için ECMC hazırlanmıştır.



Şekil 2.3. ECMC'nin üç boyutlu gösterimi

2.2.4.5. Adım 4: ECMC'lerin Karşılaştırılması ve Farmakofor Belirleme

Referans bileşik ile diğer bileşiklerin köşegen matris elemanları (yükler) yük için belirlenen tolerans aralığında karşılaştırılarak yük değerleri arasındaki benzerlik karşılaştırılır. Referans molekülündeki her bir atomun yükü, diğer molekülün her bir atomunun yükü ile karşılaştırılır. İki matrisin diagonal elemanlarının değerleri arasındaki fark, tolerans değerini aşmayan matris elemanı tutulur, aşanlar ise ihmal edilir. Bunun için her iki matrisin 3x3 lük bütün alt matrisleri, 4x4 lük bütün alt matrisleri, ... ,nxn lik bütün alt matrisleri karşılaştırılmalıdır. Yani 21x21 lik bir referans matris ile 20x20' lik bir matrisin benzer alt matrisleri aranırken, en az P (21,3)xP (20,3) + P (21,4)xP (20,4) +...+ P (21,20)xP (20,20) =$1.98x10^{38}$ adet karşılaştırma yapılmalıdır. Ancak kullandığımız ECSP programı ile gereksiz eleman karşılaştırmasının önüne geçebilecek bir yapı ve algoritma tasarlanmıştır. Bu şekilde minimum tolerans değerinden maksimum tolerans değerine kadar belirlenen bir artış ile nxn'lik matris içerisindeki ortak matris elemanlarını ortaya çıkarmak için matrisin boyutu küçültülür. Bir sonraki aşamada sadece yük testinden geçen atomların mesafeleri karşılaştırılacağından önemli bir eleme gerçekleştirilmiş olur. Böylece karşılıklı atomlardan gruplar oluşturulacağından gereksiz karşılaştırma yapılmamış olur. Şöyle ki: Yükler karşılaştırılırken yükler farkı tolerans değerinden büyük olan atomlar zaten elenmişti. Testi geçen atomlardan ise referanstaki o atomun karşılığı olmayanlar da elenir. Eğer referansın o atomu için karşılık yoksa sadece başka atomların karşılığı olan atomlar elenir. Daha sonra yük testini geçen diagonal matris elemanlarının kesişim noktasında kalan non-diagonal elemanlar karşılaştırılır. Benzer şekilde mesafe için verilen tolerans değerini aşmayan matris elemanları tutulur, diğerleri elenir. Bu karşılaştırma işleminin tüm ECMC'ler için gerçekleştirilmesinden sonra, daha küçük boyutta çok sayıda alt matris elde edilir. Karşılaştırma sonucu ortaya çıkan olası alt matrisler içerisinden en iyi olanı belirlemek için ETM' de olduğu gibi farmakoforun bulunabilme ihtimalini gösteren P_α ve α_a ifadeleri kullanılmıştır [9,47]. Genellikle 0.6'dan büyük değerleri yeterli olarak kabul edilmiştir.

$$P_\alpha = (n_1+1)/ (n_1+n_3+2), \tag{2.4}$$

$$\alpha_a = (n_1*n_4-n_2*n_3)/ (N_1*N_2*N_3*N_4)^{1/2}, \tag{2.5}$$

n_1 ve n_2 farmakofora sahip olan ve olmayan yüksek aktiviteli bileşik sayısıdır. n_3 ve n_4 farmakofora sahip olan ve olmayan düşük aktiviteli bileşik sayısıdır. N_1 ve N_2, sırasıyla yüksek ve düşük aktiviteli bileşiklerin sayısıdır. $N_3=n_1+n_3$; $N_4=n_2+n_4$. P_α sadece yüksek aktiviteli bileşiklerle ilgili iken, α_a değeri aktivite özelliğinin bulunduğu hem yüksek hem de düşük aktiviteli bileşiklerle ilgilidir. P_α ve α_a değerleri dikkate alınarak belirlenen ve Elektron konformasyonel alt matris (electron conformational submatrix of activity, ECSA) denilen bu matris farmakofor grubu temsil etmektedir.

Karşılaştırma işleminde öncelikle bileşiklerin en düşük enerjili konformerleri dikkate alınır. Eğer yüksek aktiviteli bileşiklerin en düşük enerjili konformerleri ECSA'yı içermiyorsa, bu durumda daha yüksek enerjili konformerlerinde ECSA aranır. Genellikle ECSA için yüksek aktiviteli bileşiklerin tolerans değerleri, düşük aktiviteli bileşiklerinkinden daha düşüktür. Daha sonra herhangi bir tolerans sınırlaması getirmeksizin, en iyi ECSA için tüm bileşiklerin tüm konformerlerindeki maksimum tolerans değerleri belirlenir. Bu yaklaşımla bulunan alt matris (farmakofor) molekülün yapısal ve kimyasal özelliklerinin 3 boyutlu bir düzenlenmesini temsil eder.

Adım 3'te bahsedildiği şekilde hazırlanan ECMC'ler kullanılarak, ECSP adını verdiğimiz bir program ile rutenyum(II) aren kompleks serisi için farmakoforu temsil eden ECSA belirlenmiştir.

ECSP programı ile bileşiklerin en düşük enerjili tek konformeri hesaba katıldığı gibi bütün konformerlerini de dikkate alarak hesaplama yapabilmektedir. Ayrıca hesaplamaları belirli tolerans değerleri arasında tarama yaptığı gibi % bağıl sapma olarak veya her ikisinin karışımını dikkate alarak hesaplama yapabilmektedir. Ayrıca bileşiklerin spartan dosyalarındaki atom numaraları temel alınarak oluşturulmuş *.atm dosyasında bileşiklerin temel iskeletindeki atomların referans bileşiğine göre karşılıkları yer almaktadır. Bu dosya alt matris hesaplaması yapılırken atomların karşılaştırılmasında programın çalışma hızını arttırmakta ve büyük bir kolaylık sağlamaktadır. Aşağıda Şekil 2.4'te rutenyum(II) aren kompleks serisi için hazırlanmış atm dosyası örnek olarak gösterilmektedir.

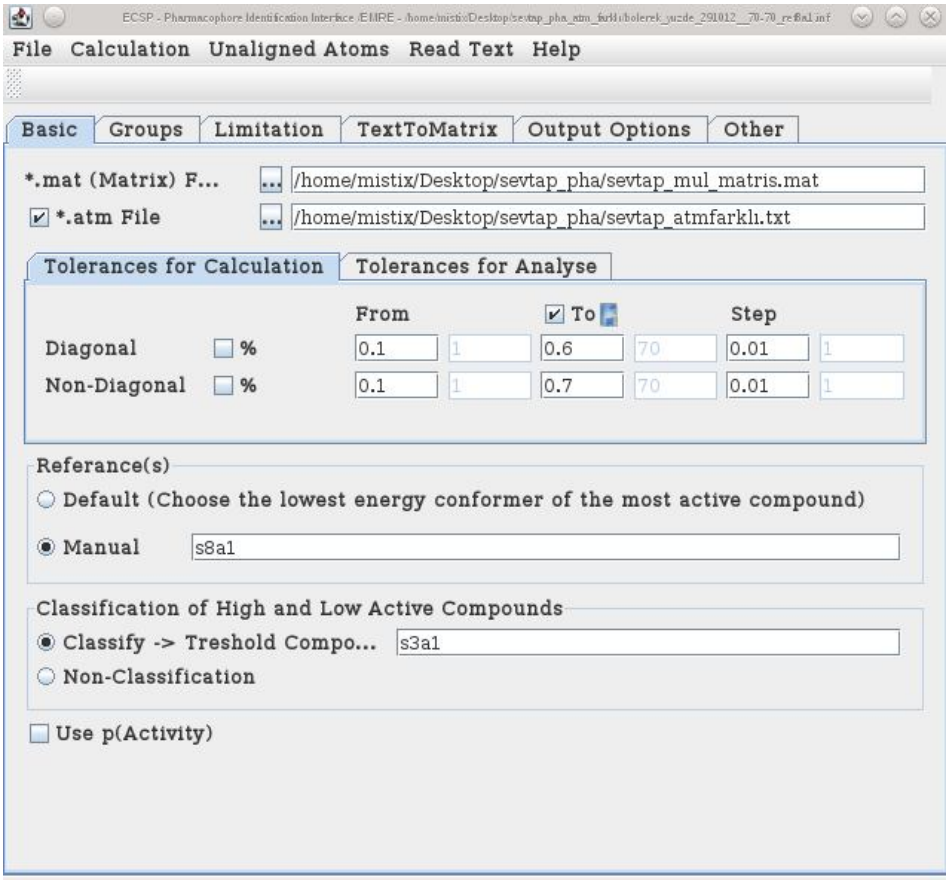
s1	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s2	C6	C5	C4	C3	C2	C1	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s3	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N2	C8	-	C7	N1
s4	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s5	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s6	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N2	C8	-	C7	N1
s7	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N2	C8	-	C7	N1
s8	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s9	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s10	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	CI1	N2	C8	-	C7	N1
s11	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	CI1	N2	C8	-	C7	N1
s12	C6	C5	C4	C3	C2	C1	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s13	C6	C1	C2	C3	C4	C5	Ru1	CI1	N2	C8	-	C7	N1
s14	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s15	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N2	C8	-	C7	N1
s16	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N2	C8	-	C7	N1
s17	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s18	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C8	-	C7	N2
s19	C2	C3	C4	C5	C6	C1	Ru1	CI1	N2	C7	-	C8	N1
s20	C2	C3	C4	C5	C6	C1	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s21	C2	C3	C4	C5	C6	C1	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s22	C5	C6	C1	C2	C3	C4	Ru1	CI1	N2	C7	-	C8	N1
s23	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N2	C7	-	C8	N1
s24	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C13	C8	C7	N2
s25	C2	C3	C4	C5	C6	C1	Ru1	CI1	N2	C7	-	C8	N1
s26	C2	C3	C4	C5	C6	C1	Ru1	CI1	N1	C12	C8	C7	N2
s27	C2	C3	C4	C5	C6	C1	Ru1	CI1	N2	C13	-	C8	N1
s28	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C8	-	C7	N2
s29	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C8	-	C7	N2
s30	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	CI1	N2	C7	-	C8	N1
s31	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	CI1	N2	C7	-	C8	N1
s32	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	CI1	N1	C8	-	C7	N2
s33	C3	C4	C5	C6	C1	C2	Ru1	CI1	N1	C8	-	C7	N2
s34	C3	C4	C5	C6	C1	C2	Ru1	CI1	N1	C8	-	C7	N2
s35	C2	C1	C6	C5	C4	C3	Ru1	CI1	N1	C8	-	C7	N2
s36	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C8	-	C7	N2
s37	C3	C2	C1	C6	C5	C4	Ru1	CI1	N1	C19	-	C14	N2
s38	C3	C4	C5	C6	C1	C2	Ru1	CI1	N1	C19	-	C14	N2
s39	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N2	C14	-	C19	N1
s40	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	CI1	N2	C14	-	C19	N1
s41	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	CI1	N2	C14	-	C19	N1
s42	C6	C5	C4	C3	C2	C1	Ru1	CI1	N2	C19	-	C13	N1
s43	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	CI1	N2	C19	-	C13	N1
s44	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	CI1	N2	C19	-	C13	N1
s45	C3	C2	C1	C6	C5	C4	Ru1	CI1	N1	C12	-	C11	O1
s46	C3	C2	C1	C6	C5	C4	Ru1	CI1	N1	C12	-	C11	O1
s47	C3	C2	C1	C6	C5	C4	Ru1	CI1	N1	C12	-	C11	O1
s48	C3	C4	C5	C6	C1	C2	Ru1	CI1	N1	C12	-	C11	O1

s49	C3	C2	C1	C6	C5	C4	Ru1	Cl1	N1	C12	-	C11	O1
s50	C3	C2	C1	C6	C5	C4	Ru1	Cl1	N1	C12	-	C11	O1
s51	C5	C6	C1	C2	C3	C4	Ru1	Cl1	N1	C14	-	C13	O1
s52	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	N2	C7	-	C16	O1
s53	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	O2	C7	C8	C13	O1
s54	C6	C1	C2	C3	C4	C5	Ru1	Cl1	O2	C7	C8	C13	O1
s55	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	O1	C13	C8	C7	O2
s56	C6	C1	C2	C3	C4	C5	Ru1	Cl1	O2	C7	C8	C13	O1
s57	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	O2	C7	C8	C13	O1
s58	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	O1	C13	C8	C7	O2
s59	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	O2	C7	C8	C13	O1
s60	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	O2	C7	C8	C13	O1
s61	C4	C5	C6	C1	C2	C3	Ru1	Cl1	O3	C7	C8	C13	O1
s62	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	O3	C7	C8	C13	O1
s63	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	Cl1	N1	C7	-	C8	N2
s64	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	Br1	N1	C7	-	C8	N2
s65	C6	C1	C2	C3	C4	C5	Ru1	I1	N1	C7	-	C8	N2
s66	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	I1	N2	C8	-	C7	N1
s67	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	Cl2	N1	C15	C14	C13	-
s68	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	N2	C8	-	C7	N1
s69	C2	C3	C4	C5	C6	C1	Ru1	Cl1	N1	C8	-	C7	N2
s70	C2	C3	C4	C5	C6	C1	Ru1	Cl1	N1	C8	-	C13	N2
s71	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	Cl1	N2	C7	-	C8	N1
s72	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	Cl1	N1	C8	-	C7	N2
s73	C5	C6	C1	C2	C3	C4	Ru1	Cl1	N1	C8	-	C7	N2
s74	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	Cl1	N2	C7	-	C8	N1
s75	C4	C5	C6	C1	C2	C3	Ru1	Cl1	N1	C8	-	C7	N2
s76	C3	C2	C1	C6	C5	C4	Ru1	Cl1	N1	C12	-	C11	O1
s77	C3	C4	C5	C6	C1	C2	Ru1	Cl1	N1	C12	-	C11	O1
s78	C3	C4	C5	C6	C1	C2	Ru1	Cl1	N1	C12	-	C11	O1
s79	C3	C4	C5	C6	C1	C2	Ru1	Cl1	N1	C12	-	C11	O1
s80	C5	C4	C3	C2	C1	C6	Ru1	Cl1	N1	C14	-	C13	O1
s81	C5	C4	C3	C2	C1	C6	Ru1	Cl1	N1	C14	-	C13	O1
s82	C5	C4	C3	C2	C1	C6	Ru1	Cl1	N1	C14	-	C13	O1
s83	C5	C6	C1	C2	C3	C4	Ru1	Cl1	N1	C14	-	C13	O1
s84	C5	C6	C1	C2	C3	C4	Ru1	Cl1	N1	C14	-	C13	O1
s85	C5	C4	C3	C2	C1	C6	Ru1	Cl1	N1	C14	-	C13	O1
s86	C5	C6	C1	C2	C3	C4	Ru1	Cl1	N1	C14	-	C13	O1
s87	C4	C5	C6	C1	C2	C3	Ru1	Cl1	N2	C7	-	C16	O1
s88	C4	C5	C6	C1	C2	C3	Ru1	Cl1	O3	C7	C8	C13	O1
s89	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	Cl1	O3	C7	C8	C13	O1
s90	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	N1	C7	-	C8	N2
s91	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	N2	C8	-	C7	N1
s92	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	N1	C7	-	C8	N2

Şekil 2.4. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için hazırlanmış atm dosyası

Yukarıda bahsedildiği şekilde ECMC karşılaştırarak ECSA'nın bulunmasında kullanılan ECSP programına ait ara yüz Şekil 2.5'te gösterilmiştir.

- **İlk / Son:** Yük ve mesafe için başlangıç ve bitiş tolerans değerleri
- **Artış:** Tolerans değerlerinde ne kadarlık artışlarla tarama yapılacağı
- ***.mat:** Konformerlere ait matrislerin bulunduğu dosya
- ***.atm:** Bileşiklerin temel iskeletindeki atomlar
- **Kontrol Bileşiği (default):** En yüksek aktiviteye sahip bileşiğin en düşük enerjili konformeri
- Programın sol üst kısmında yer alan "gruplar" bölümü ise, Pha olduğunu düşündüğümüz grupları analiz ermek istediğimiz zaman oldukça kullanışlıdır. Verilen tolerans değerleri aralığında tarama yaptıktan sonra hesaplama sonuçlarını analiz ederek belirtilen gruplar için istatistiksel değerleri bu aralıklar dâhilinde verir. Buna göre en uygun Pha belirlenir.
- İstenilen gruplara ait alt matrisi, bu grupların hangi konformerlerde bulunduğunu ve konformerlerin kaç tanesinde bu grubun bulunduğu hakkında bilgi edinebiliriz.



Şekil 2.5. ECSP programına ait ara yüz

2.2.4.6. Adım 5: Parametre Hazırlama ve APS/AG Grupları

Moleküllerde aktiviteye etki eden gruplar, serideki bileşiklerin temel iskeletine bağlı olan sübstitüentlerin etkisine göre araştırılmıştır. Aktiviteyi azaltan veya artıran elektronik, geometrik, fizikokimyasal ve yük gibi özellikleri belirlemek için APS ve AG değerlerini S fonksiyonu kullanılır. Aktivite denkleminde hangi $a_{ni}^{(j)}$ parametrelerinin kullanılacağı belli değildir. Bunun için parametre seçim metodu kullanılmalıdır. Serideki tüm bileşikler için parametre havuzunu oluşturacak farklı parametreler belirlendikten sonra bu parametrelerin hazırlanması için, spartan çıktı dosyalarından ilgili veriler alınarak parametre seçimi için uygun formatta düzenlenir. Bunun için yine çalışma grubumuz tarafından Delphi 7.0 programlama dili kullanılarak yazılan EMRE V2.0 programı kullanılmıştır.

Bu çalışmada kullanılan parametreler termodinamik, kuantum kimyasal, elektrostatik ve geometrik olmak üzere 4 temel sınıfa ayrılabilir. Tablo 2.3'te her parametre sınıfına ait hangi parametrelerin hazırlandığı görülmektedir ve bunlardan bazıları aşağıda kısaca açıklanmıştır.

Tablo 2.3. Çalışmada kullanılan parametrelerin sınıflandırılması

Parametre Sınıfı	Parametre isimleri
Termodinamik Parametreler	Titreşim, öteleme ve dönme entalpisi, titreşim, öteleme ve dönme entropisi, eigenvalues, mutlak sıfır noktası enerjisi (ZPE), gibss enerjisi, temel titreşim frekansı, solvatasyon enerjisi, oluşum enerjisi, log P
Kuantum Kimyasal Parametreler	HOMO ve LUMO enerjisi, LUMO-HOMO farkı, Fukui atomik nükleofilik reaktivite indeksi, Fukui atomik elektrofilik reaktivite indeksi, bağ derecesi, yumuşaklık, sertlik, elektronegativite, kimyasal potansiyel
Elektrostatik Parametreler	Mulliken ve elektrostatik yükler, atomik valens, minimum ve maksimum kısmi atomic yükler, polarlanabilirlik parametreleri, dipol moment, moleküler polarlanabilirlik (alfa), ilk hiperpolarlanabilirlik (beta), ikinci hiperpolarlanabilirlik (gama)
Geometrik Parametreler	Moleküler yüzey alanı ve hacim, ovalite, açı, torsiyon açısı, yüzey-doğru açısı, atomlar arası mesafe

HOMO (highest occupied molecular orbital) enerjisi (ε_{HOMO}): Bir moleküldeki en yüksek enerjili dolu orbitalin enerjisidir.

LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) enerjisi (ε_{LUMO}): Bir moleküldeki en düşük enerjili boş orbitalin enerjisidir [48].

Elektoron afinitesi (A): Bir ligandın donör bir atomdan tam olarak bir elektron alma yatkınlığıdır. Eigenvalue LUMO'nun ters işaretlisidir ($A \approx - \varepsilon_{LUMO}$).

İyonizasyon potansiyeli (I): Sistemden bir elektron çıkarıldığı zamanki enerji değişimini gösterir. Eigenvalue HOMO'nun ters işaretlisidir ($I \approx - \varepsilon_{HOMO}$).

Hardness (η): Hardness moleküllerin dayanıklılığıdır ve LUMO ile HOMO enerjileri arasındaki farkın yarısına eşittir. Sonuçlar au (1 atomic unite of energy = 1 hartree = 4.360 × 10−18 J= 27.211 eV = 2625 kJ/mol = 627.5 kcal/mol) cinsinden elde edilir. Şu şekilde gösterilir:

$$\eta \approx \frac{1}{2}(I - A) \approx \frac{1}{2}(\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}) \qquad (2.6)$$

Kimyasal sertlik: Hardness ile aynı formülle hesaplanır fakat sonuç eV (elektron volt) cinsinden bulunur.

Softness (*S*): Softness kimyasal reaktivitenin derecesini ölçen moleküler bir özelliğidir**.** Ayrıca hardness'ın tersidir. $S = \frac{1}{\eta}$ ile ifade edilir.

Kimyasal potansiyel (μ): Aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$\mu \approx -\frac{1}{2}(I + A) \approx \frac{1}{2}(\varepsilon_{LUMO} + \varepsilon_{HOMO}) \tag{2.7}$$

Elektronegatiflik (χ): Bir moleküldeki atomun elektronları kendine çekme kapasitesidir. Kimyasal potansiyelin zıt işaretlisidir, χ=- μ. $\chi = \frac{I + A}{2}$ ile ifade edilir.

Elektrofilik indeks (*ω*): Donör ve akseptör arasındaki elektron alışverişi sırasında oluşan enerji azalmasının bir ölçüsüdür. $\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$ formülü ile ifade edilir [48].

Ovality: Bir molekülün nasıl küre ya da silindirik şekilde olacağının bir ölçüsüdür. Hacim ve alan oranına bağlı olarak aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$$O = \frac{A}{4\pi\left(\frac{3V}{4\pi}\right)^{2/3}} \tag{2.8}$$

A: alan, V: hacim ve O: ovality'dir.

Bağ dipol moment (μ): Bir moleküldeki kimyasal bağın polarlığının bir ölçüsüdür. μ = δ·d ile ifade edilir. +δ−δ- şeklinde gösterilen bağ dipolündeki kısmi pozitif ve kısmi negatif yükler arasındaki uzaklık d ile simgelenir. $^{+}\delta-\delta^{-}$ ise bağ ile paralel olan ve pozitiften negatife giden bir vektör demektir.

Nükleer yüklerin bir setteki kuantum mekanik dalga fonksiyonunun dağılması 3 yolla mümkündür. Bunlar Mulliken yükler, natural yükler ve elektrostatic yüklerdir.

1. Mulliken yük standart mulliken analizini kullanarak iki atom merkezinin yoğunluk/dalga fonksiyonunu alır ikiye böler, böylece herbir bileşen atomundaki elektron bulutunun yarısı alınmış olur.

2. Natural yükler mulliken yüklere benzerdir fakat büyük setler için matematiksel hesaplamalarla daha iyi sonuçlar elde edilir. Natural ve mulliken yükler herbir atomun yükünün kimyasal reaktivitesini saptamak için kullanılan en iyi yöntemlerdir.

3. Elektrostatik yük bütün dalga boylarının meydana getirdiği elektrostatik alandan yüklerin oluşturulduğu sayısal bir metottur. Molekül ya da atomun elektrostatik potansiyelinin yarısı söz konusu olduğunda elektrostatik yükü kullanmak daha uygundur.

Polarlanabilirlik: Yük dağılımının bağıl bir ölçüsüdür. Yani bir atom ya da moleküldeki elektron bulutudur ve bu en dış elektrik alanla molekül ya da atomun biçiminin bozularak iyon ya da dipole yakın bir görünüme sahip olmasıyla gerçekleşir. α ile gösterilen elektronik polarlanabilirlik bir atomun indüklenmiş dipol momentinin (P), bu dipol momenti oluşturan elektrik alana (E) oranıdır, $P=\alpha \cdot E$.

Bağ açısı: Bir molekülde üç atom arasındaki açıdır.

Torsiyon açısı: Bir molekülde dört atomdan oluşan iki düzlem arasındaki açıdır.

Atomlar arası mesafe ve bağ mesafesi: Atomlar arası mesafe atomlar arası denge mesafesidir ve itici ve çekici güçler arasında bir denge ile oluşur. Bağ mesafesi ise kovalent olarak bağlı iki atomun çekirdekleri arasındaki mesafedir

Bağ derecesi: İki atom arasındaki kimyasal bağ sayısıdır. Diğer bir deyişle, iki atom 2 elektron paylaşırsa tek bağ, 4 elektron paylaşırsa çift bağ, 6 elektron paylaşırsa üçlü bağ meydana gelir. Bağ derecesi arttıkça bağ uzunluğu azalır.

Bağ derecesi= (Bağlayıcı MO'deki e sayısı-Karşı bağlayıcı MO'deki e sayısı)/2

Dik uzaklık: Herhangi bir molekülde seçilen bir atomun belirlenen bir düzleme (farmakofor düzlemi) olan dik uzaklığıdır.

Log P: Yüklü ya da yüksüz küçük organik moleküllerdeki oktanol-su çözünme katsayısıdır. Oktanol-su çözünme katsayısı, su ve oktanoldaki diferansiyel çözünürlüğün bir ölçüsüdür. Bu ise bir maddenin bağıl hidrifobisite ve hidrofilisitesinin bir ölçüsüdür.

Kararlılık İndeksi:

$$f_{H/L} = \frac{\varepsilon_{HOMO}}{\varepsilon_{LUMO}} \tag{2.9}$$

Aktivasyon Enerji İndeksi:

$$AEI = \varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{HOMO_1} \tag{2.10}$$

Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi:

Karmaşık formül $$N_A = \sum_{i \in A} C_{iHOMO}^2 / (1 - \varepsilon_{HOMO}) \tag{2.11}$$

Basit formül $$N_A' = \sum_{i \in A} C_{iHOMO}^2 \tag{2.12}$$

Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi:

Karmaşık Formül $$E_A = \sum_{i \in A} C_{iLUMO}^2 / (\varepsilon_{LUMO} + 10) \tag{2.13}$$

Basit Formül $$E_A' = \sum_{i \in A} C_{iLUMO}^2 \tag{2.14}$$

$\varepsilon_{LUMO,}$ en düşük boş molekül orbital enerjisi

$C_{iLUMO,}$ en düşük boş molekül orbital katsayısı [49].

Q-minus: En büyük negatif yüktür.

HBA: Hidrojen bağ alıcısı

HBD: Hidrojen bağ vericisi

2.2.4.7. Adım 6: Genetik Algoritma ile Parametre Seçimi, Aktivite Hesabı

Alt matrisin belirlenmesinden sonra hazırlanan parametreler kullanılarak eşitlik 2.3'te verilen formülle aktivite hesaplanır. Parametre sayısından dolayı, hangi parametrelerin üzerinden işleme devam edileceğine karar vermek çok zordur. Bunun için, üzerinde çalışılan proses hakkında gerekli alt yapıyı bilmek, anlamak ve prosesi modellemek için sayısal çözüm metotlarına ihtiyaç vardır. Bu çalışmada problemi çözmek için MATLAB 7.0 programında optimizasyon metotlarından olan genetik algoritma tekniğini kullanan yeni bir kod yazılmıştır. GA tekniği, çözüm uzayının büyüklüğüne rağmen iyi bir çözüme kısa zamanda yakınsamaktadır. Genetik algoritma rastlantısal arama tekniklerini kullanarak çözüm bulmaya çalışan, parametre kodlama esasına dayanan sezgisel bir arama tekniğidir [50].

Bu çalışmada genetik algoritma optimizasyon tekniği içerisinde yer alan lsqnonlin komutu kullanılacaktır. Lsqnonlin en küçük kareler yöntemini kullanarak lineer olmayan problemleri çözer ve sürekli fonksiyonların minimize edilmesinde kullanılır [35]. Programda kullanıcının tanımlayacağı sayıdaki popülasyon, yine kullanıcının tanımlayacağı sayıda alt parametre setinden rastgele oluşturulur. Yani parametre listesinden rastgele seçilen parametrelerle popülasyon sayısı kadar alt parametre seti oluşturulur. Popülâsyondaki her bir alt parametre seti lsqnonlin fonksiyonuna gönderilerek κ değerleri hesaplanır. Her alt parametre seti için uygunluk fonksiyonunun değeri hesaplanır ve fonksiyonun altığı değere göre her bir alt set küçükten büyükten doğru sıralanır. Kullanıcının belirlediği sayıda en iyi alt parametre seti seçilir (elit count) ve kalan alt setler silinir. Matristen rastgele iki satır (κ seti) seçilir. Bu iki k seti rastgele noktalardan çaprazlanarak yeni setler oluşturulur. Matrisin kalan kısmının %75'i çaprazlama işlemiyle oluşturulur. Kalan kısmın ise %0.015'i mutasyon olarak adlandırılan işlemle oluşturulur. Bunun için rastgele seçilen bir alt parametre setinin yine rastgele seçilen bir elemanı, parametre listesinden seçilen bir parametre ile değiştirilir. Popülâsyonun kalan kısmı ise parametre listesinden rastgele seçilen parametrelerle doldurulur. Bu şekilde yeni popülasyondaki yeni alt parametre setleri için uygunluk değerleri hesaplanır ve aynı işlemler tekrar edilir. Böylece iyi olan alt parametre setleri için κ değerleri tutulur, kötüler elimine edilir.

Jenerasyon sayısı, uygunluk değeri ifadelerinde yer alan limit değerleri tamamlanıncaya kadar döngü devam eder. Uygunluk fonksiyonu (fitness function) olarak PRESS (predicted residual errors sum of squares) ifadesi kullanılır:

$$PRESS_P = \sum_{n=1}^{N} \left| A_n^{den} - A_n^{hes} \right|^2 \tag{2.15}$$

A_n^{den} : Eğitim setindeki n. bileşiğin deneysel aktivite değeri

A_n^{hes} : Eğitim setindeki n. bileşiğin hesaplanan aktivite değeri

N: Eğitim setindeki bileşiklerin toplam sayısı

P: Seçilen parametre sayısı

2.2.4.8. Adım 7: Model Doğrulama

QSAR modelinin gücünün ve tahmin yeteneğinin değerlendirilmesi işlemine model doğrulama denir. Model doğrulama, sonuçların tekrarlanabilirliğini ve geliştirilen modelin istenilen uygulama için uygun olup olmadığını belirler. Çalışmalarda κ_j adedi (aynı zamanda alt parametre setindeki parametre sayısı), popülasyon sayısı ve κ_j limitleri değiştirilmesiyle farklı denemeler yapılarak farklı birçok sonuç elde edilir. Bu şekilde her alt parametre seti ve bunlara karşılık gelen κ_j değerleri kullanılarak bir model oluşturulur. Bunlar içerisinden en iyi modeli belirlemek için en yüksek R^2 (regresyon katsayısı) ve en düşük standart hataya (se) sahip olan model aranır. R^2 hesaplanan değerlerin birbirlerini ne oranda temsil ettiğini gösterirken, standart hata doğru değerden ne kadar sapma olduğunu ifade eder. R^2 ve standart hata değerlerini hesaplamak için sırasıyla eşitlik 2.16 ve 2.17 kullanılır:

$$R^2 = \left[\frac{\left(\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n} \right)^2}{\left(\sum x^2 - \frac{\left(\sum x\right)^2}{n} \right)\left(\sum y^2 - \frac{\left(\sum y\right)^2}{n} \right)} \right]^2 \tag{2.16}$$

Burada x hesaplanan aktivite değerleri, y deneysel aktivite değerleri ve n ise veri sayısıdır.

$$se = \sqrt{\frac{1-r^2}{n-2}} \tag{2.17}$$

İstatistiksel olarak elde edilen sonuçlara karar vermek için daha çok R^2 değerinin 1'e, standart hata değerinin sıfıra yakın olması gerekir. Ancak bu şartlar sağlandığında elde edilen sonuçların kesinliği ve doğruluğu iyidir denilebilir. QSAR modellerinin önemli karakteristiklerinden biri de tahmin gücüdür. Model geçerliliği dâhili (internal) ve harici (external) doğrulama (validation) teknikleri ile test edilmelidir [13,31].

2.2.4.8.1. Dahili Doğrulama (İnternal Validation)

PRESS (The predictive residual sum of squares) model geçerliliğini ölçmek için geçerli örnek sayısı için çapraz doğrulama (LOO cross validation) temelli standart bir indekstir. PRESS gözlemlenen aktivite değerleri ile tahmin edilen aktivite değerleri arasındaki farkın kareleri toplamıdır. QSAR çalışmalarında çapraz doğrulama LOO-CV işlemi tüm veriyi kullanmayı sağlayan bir metottur. İncelenen bileşik serisi rastgele eğitim ve test seti olmak üzere 2 kısıma ayrılır. Eğitim setindeki her bir bileşik sırasıyla birer kez dışarıda bırakılarak model kurulur. Kurulan bu model dışarıda kalan bileşiğin aktivitesini tahmin etmekte kullanılır. Denklem 2.18'de gösterilmiştir [51-53].

$$q^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^{N} \left| A_n^{den} - A_n^{hes} \right|^2}{\sum_{n=1}^{N} \left| A_n^{den} - \bar{A}_n^{den} \right|^2} \equiv 1 - \frac{PRESS}{SSY} \tag{2.18}$$

Burada A_n^{den} deneysel aktivite değerlerini, A_n^{hes} ise LOO çapraz doğrulama metodu ile hesaplanan aktivite değerlerini göstermektedir. Modelin tahmini performansının bir ölçümü olarak çapraz doğrulama katsayısı karesi (q^2) eşitlik 2.18 ile hesaplanmaktadır. q^2 değerinin 0.55'den büyük olduğu QSAR modellerinin kabul edilebilir olup, q^2 nin 1'e yakınlığı kurulan modelin doğruluğunu gösterir [50,51].

2.2.4.8.2. Harici Doğrulama (External Validation)

Harici doğrulama metodunda ise eğitim setinde bulunmayan bileşikler seçilerek oluşturulmuş test seti bileşiklerine uygulanır. QSAR modeli eğitim setindeki bileşikler kullanılarak oluşturulur ve modelin tahmin gücünü doğrulamak için test seti bileşiklerine uygulanır. Bu metot QSAR modelinin gücünü saptamak için sadece bir yoldur. Harici doğrulamada q^2 hesaplamak için Schüüremann ve arkadaşlarının kullandığı iki farklı eşitlik (2.19 ve 2.20) vardır [54]. Nicola C. tarafından 2011 yılında yayınlanan çalışmada QSAR yönteminin güvenirliğini daha da artırmak için üçüncü bir eşitlik daha ileri sürülmüştür (2.21) [51]. Bu çalışma kapsamında ilk defa q3 (eşitlik 2.21) ve CCC (Uyum Korelasyon Katsayısı) (eşitlik 2.22, 2.23, 2.24) eşitlikleri 4D-QSAR çalışmasında kullanılmıştır. Uyum korelasyon katsayısı kavramsal ve basit istatistiksel bir parametre olup yeni kimyasalların aktivitelerinin tahmin edildiği QSAR metodunun harici doğrulamasında bir kriter olarak değerlendirilir. Uyum korelayon katsayısının bir modelin harici ve tahmin edici olarak en sınırlayıcı kriter olduğu bulunmuştur. Ayrıca diğer doğrulama kriterleriyle karşılaştırıldığında uyum korelayon katsayısının iyi bir kararlılığa sahip olduğu ve beklenildiği gibi data dağılımı arttıkça uyum korelasyon katsayısının azaldığı görülmüştür. Chirico ve arkadaşları, uyum korelasyon katsayısının diğer doğrulama kriterleriyle karşılaştırıldığında iyi bir kararlılığa sahip olduğunu ve bir QSAR metodunun gerçek tahmin ediciliğinin değerlendirilmesinde tek doğrulama ölçütü olabileceğini ileri sürmüşlerdir [51]. Uyum korelasyon katsayısı eğitim, test seti ve bileşiklerin tamamı için çözülür.

$$q^2_{ext1} = 1 - \frac{\sum_{n=1}^{N_{test}} \left| A^{den}_{n_{test}} - A^{hes}_{n_{test}} \right|^2}{\sum_{n=1}^{N_{test}} \left| A^{den}_{n_{test}} - \overline{A}^{den}_{eğitim} \right|^2} \qquad (2.19)$$

$$q^2_{ext2} = 1 - \frac{\sum_{n=1}^{Ntest} \left| A^{den}_{n_{test}} - A^{hes}_{n_{test}} \right|^2}{\sum_{n=1}^{Ntest} \left| A^{den}_{n_{test}} - \overline{A}^{den}_{n_{test}} \right|^2} \tag{2.20}$$

$$q^2_{ext3} = 1 - \frac{\left[\sum_{n=1}^{Ntest} \left| A^{den}_{n_{test}} - A^{hes}_{n_{test}} \right|^2 \right] \Big/ N_{test}}{\left[\sum_{n=1}^{N_{eğitim}} \left| A^{den}_{n_{eğitim}} - A^{den}_{eğitim} \right|^2 \right] \Big/ N_{eğitim}} \tag{2.21}$$

Burada N test bileşiklerinin sayısını, A^{den}_n deneysel aktivite değerlerini, A^{hes}_n hesaplanan aktivite değerlerini, $\overline{A}^{den}_{eğitim}$ eğitim seti için aktivite değerleri ortalaması, $\overline{A}^{den}_{n_{test}}$ test seti için aktivite değerleri ortalamasını göstermektedir.

$$CCC = \hat{P}_{eğitim} = \frac{2 \sum_{i=1}^{n_{eğitim}} (A^{hes}_i - \overline{A}^{hes})(A^{den}_i - \overline{A}^{den})}{\sum_{i=1}^{n_{eğitim}} (A^{hes}_i - \overline{A}^{hes})^2 + \sum_{i=1}^{n_{eğitim}} (A^{den}_i - \overline{A}^{den})^2 + n_{eğitim} (\overline{A}^{hes} - \overline{A}^{den})^2} \tag{2.22}$$

$$CCC = \hat{P}_{test} = \frac{2 \sum_{i=1}^{n_{test}} (A^{hes}_i - \overline{A}^{hes})(A^{den}_i - \overline{A}^{den})}{\sum_{i=1}^{n_{test}} (A^{hes}_i - \overline{A}^{hes})^2 + \sum_{i=1}^{n_{test}} (A^{den}_i - \overline{A}^{den})^2 + n_{test} (\overline{A}^{hes} - \overline{A}^{den})^2} \tag{2.23}$$

$$CCC = \hat{P}_{hepsi} = \frac{2 \sum_{i=1}^{n_{hepsi}} (A^{hes}_i - \overline{A}^{hes})(A^{den}_i - \overline{A}^{den})}{\sum_{i=1}^{n_{hepsi}} (A^{hes}_i - \overline{A}^{hes})^2 + \sum_{i=1}^{n_{hepsi}} (A^{den}_i - \overline{A}^{den})^2 + n_{hepsi} (\overline{A}^{hes} - \overline{A}^{den})^2} \tag{2.24}$$

Yukarıdaki formüllerde CCC: Concordance Correlation Coefficient (Uyum Korelasyon Katsayısı), $n_{\text{eğitim}}$: eğitim bileşikleri sayısını, n_{test}: test bileşikleri sayısını, n_{hepsi}: bütün bileşiklerin sayısını, A_i^{den}: Deneysel aktivite değerlerini, A_i^{hes}: Hesaplanan aktivite değerlerini, $\overline{A}^{hes}$: Hesaplanan aktivite değerleri ortalamasını, $\overline{A}^{den}$: Deneysel aktivite değerleri ortalamasını göstermektedir.

Elde edilen modeller, istatistiksel analiz sonucu elde edilen R^2, q^2, q^2_{ext1}, q^2_{ext2}, q^2_{ext3} ve ccc değerlerine göre değerlendirilerek en iyi alt parametre seti ve model belirlenir. En iyi alt parametre seti ve bunlara karşılık gelen κ_j değerleri kullanılarak aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivitesi eşitlik 2.3 kullanılarak hesaplanır.

Genetik algoritma ile en iyi model, dolayısıyla da bu modeli oluşturan en iyi parametreler belirlendikten sonra, alt parametre setindeki parametrelerden hangisinin biyolojik aktiviteye katkısının daha fazla olduğunu tahmin etmek için E-statistik [55,56] tekniği kullanılır. Bu teknikte alt parametre setindeki her bir parametre sırasıyla ihmal edilip kalan parametrelerle model oluşturulur. İhmal edilen parametrenin etkisi, oluşan model yorumlanarak belirlenir. Bu işlem her parametre birer kez çıkarılıncaya kadar tekrarlanır. E değerinin büyümesi parametrenin katkısının az olduğu anlamına gelmektedir. E değerini hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılır:

$$E = \frac{PRESS_P}{PRESS_{P-1}} \tag{2.25}$$

Buna göre bir parametre modelle ne kadar ilişkili ise o parametrenin ihmal edilmesi model performansını o kadar düşürür.

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Bileşik Serilerinin Seçimi

Bölüm 2 Adım1-2'de açıklandığı gibi çalışmada kullanılan yapısal ve deneysel veriler literatürlerden alınmıştır ve seri için kuantum kimyasal hesaplamalar ve konformasyonel analiz yapılmıştır. Çalışmada rutenyum(II) aren kompleks serisi kullanılmıştır. İncelenen bileşik serisi içerisinde belirli sayıda kiral bileşikler olup, enantiomerlerin (R,S) aktivite üzerine etkisi incelenmiştir. İlgili serilere ait yapısal ve deneysel veriler Tablo 3.1'de verilmiştir. Tabloda bileşiklerin temel iskeletleri, bağlı olan sübstitüentler, konformer sayıları, deneysel ve model1-model2 için teorik aktivite değerleri yer almaktadır.

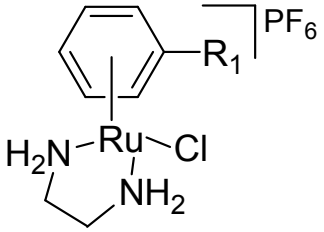
3.1.1. Rutenyum(II) Aren Kompleks Türevleri

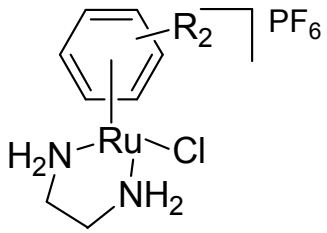
Rutenyum komplekslerinin antikanser ajanları olarak tasarımı son zamanlarda çok ilgi çekmektedir [57,58]. Metal-karbon bağları içeren organometalik rutenyum(II) aren komplesleri antikanser ajan işlevi görmektedir [59,60]. Bazı rutenyum(II) aren komplekslerinin kolon, pankreas ve akciğer hücrelerine karşı aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu kompleksler A2780 insan yumurtalık kanser hücrelerine karşı en aktif moleküllerdir [45].

Rutenyum(II) aren komplekslerinin 4D-QSAR ile incelenmesi şuana kadar literatürde yer almamış olup ilk defa bu tez çalışması kapsamında yapılmıştır. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde deneysel aktivitesi bilinen ve aktivite tahmini için model kurulmasında kullanılan 68 adet bileşik yer almaktadır. Bileşiklerden 15 tanesi kiral özellik göstermektedir. Bu bileşiklerin bazıları tek kiral atom içerirken, bazıları ise

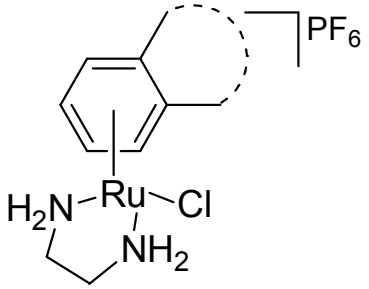
birden fazla (2 ve 3) kiral merkez içermektedir. Yapıdaki kiral atomları belirtmek için rutenyumdan başlanarak iskelet yapısındaki dallanmış gruplara yakın olan atomlara sırasıyla en küçük numara verilmiştir (Ru1-N2-C3-C4-N5). 69-92 numaralı bileşiklerin deneysel aktivitesi ise bulunmamaktadır. Bu bileşikler Tablo 3.1'de aktivitesi bilinmeyen bileşikler olarak dikkate alınmış ve model kurulmasına dahil edilmemiştir. Seriye ait bileşiklerin temel iskeletleri, bağlı olan sübstitüentler, konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri verilmiştir (Tablo **3.**1).

Tablo 3.1. Rutenyum(II) aren kompleks serisine ait temel iskelet, sübstitüentler, konformer sayıları, bileşiklere ait enatiomerler ve deneysel aktivite değerleri

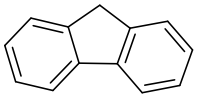
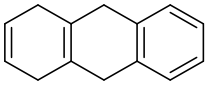
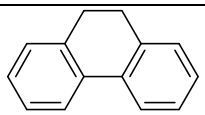
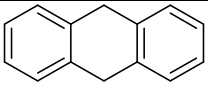
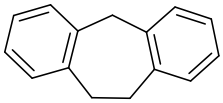
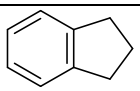
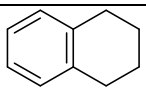
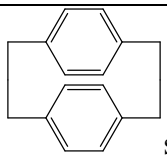


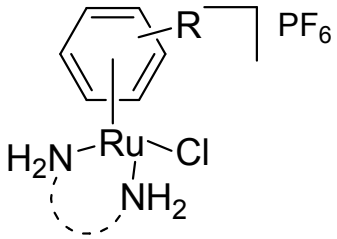


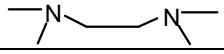
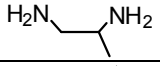
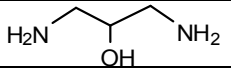
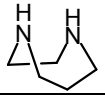
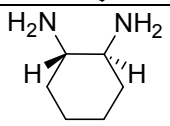
No	R_1	R_2	KS[a]	En[b]	A^{den}
1	OPh		3	-	4.7447
2	COPh		3	-	4.2596
3	$CONH_2$		2	-	4.4815
4	CH_2OH		3	-	4.0000
5	Br		1	-	4.2218
6	COOMe		1	-	4.2518
7	COOEt		6	-	4.2840
8	H		1	-	4.6990
9	Ph		1	-	5.3010
10		1-Me,3-iPr (p-simen)	2	-	5.0000
11	CMe_2Ph		3	-	4.9586
12		Me_6	1	-	5.0458
13		1,2-Ph	1	-	4.0000
14		1,3,5-Ph	1	-	5.5229

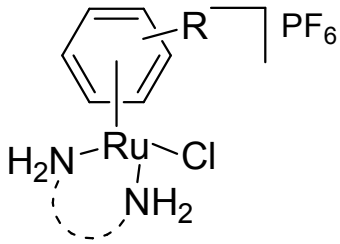


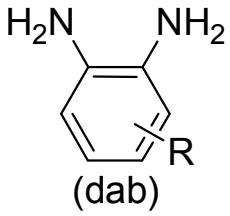
No	Aren	KS[a]	En[b]	A^{den}

15	 fluoren (flu)	1	-	5.6990
16	 tetrahidroantrasen (tha)	1	-	6.3979
17	 5,6-dihidrofenantren(dhf)	1	-	6.0000
18	 dihidroantrasen (dha)	1	-	5.6990
19	 dibenzosuberan (dbs)	1	-	5.0969
20	 indan	1	-	5.0969
21	 tetralin	1	-	4.6990
22	 siklofen	1	-	4.0000

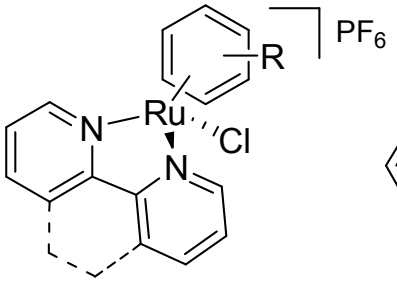


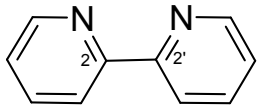
No	Aren	Diamin	KS[a]	En[b]	A[den]
23	p-simen		3	-	4.0000
24	p-simen		2	-	5.0000
25	İndan		1	Ru1(S)-C3(S)	5.0969
26	İndan		4	-	4.0000
27	İndan		1	N2(S)-N5(S)	4.3010
28	İndan		1	C3(S)-C4(R)	4.6198

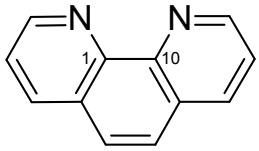




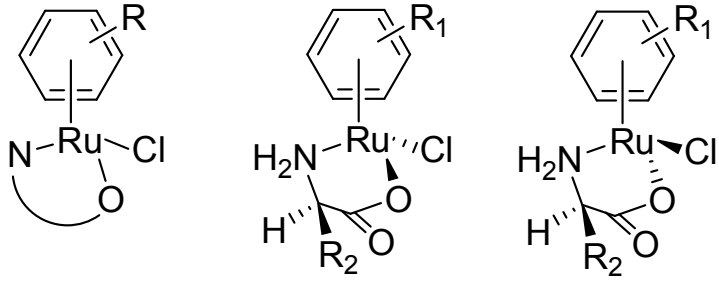
No	Aren	Diamin	KS[a]	En[b]	A[den]
29	p-simen	dab	2	-	4.9586
30	İndan	4-Me-dab	1	Ru1(S)	5.3979
31	İndan	4,5-Me_2-dab	1	Ru1(R)	4.8539
32	bifenil	dab	1	-	5.3010
33	Tetralin	dab	1	-	4.8861
34	Dha	dab	1	-	5.1549
35	Tha	dab	1	-	4.6383
36	p-simen	3-hidroksi-dab	4	Ru1(S)	4.4949







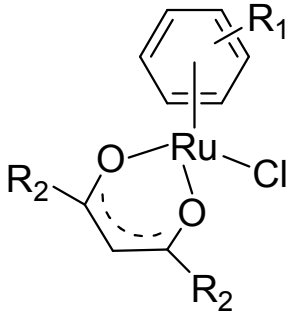
No	Aren	bipiridin	KS[a]	En[b]	A[den]
37	İndan	bip	1	-	4.0000
38	Bip	bip	1	-	4.0000
39	İndan	4,4'-Me_2-bip	1	-	4.0000
40	İndan	4,4'-$(CO_2Me)_2$-bip	1	-	4.0000
41	İndan	4,4'-$(CHOH)_2$-bip	1	-	4.0000
42	İndan	phen	1	-	4.2840
43	İndan	2,9-Me_2-phen	1	-	4.3010
44	İndan	$(PhSO_3Na)_2$-phen	1	-	4.0000

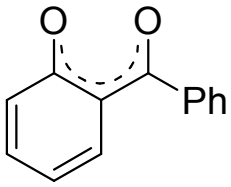


a **b**

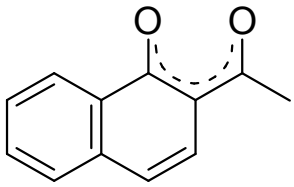
No	Aren	N,O-şelat ligand	KS[a]	En[b]	A[den]
45	p-simen	glisin	2	Ru1(R)	4.0000

46	p-simen	L-alanin	2	Ru1(R)-C3(S)	4.0000
47	p-simen	D-alanin	2	-	4.0000
48	p-simen	β-alanin	2	-	4.0000
49	p-simen	L-fenilalanin	6	Ru1(R)-C3(S)	4.0000
50	p-simen	D-fenilalanin	5	Ru1(R)-C3(R)	4.0000
51	Bip	L-prolin	1	Ru1(S)-N2(S)-C3(S)	4.0000
52	p-simen	8-hidroksikinolin	1	Ru1(S)	4.0000





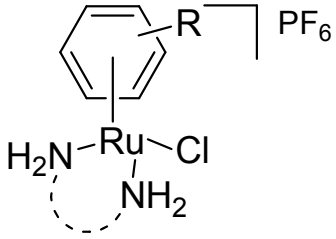
a

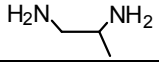
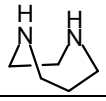


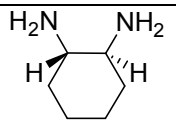
b

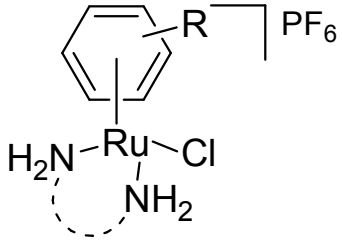
No	**Aren**	**R_2**	**KS[a]**	**En[b]**	**A^{den}**
53	p-simen	CH_3	5	-	4.7212
54	Bip	CH_3	1	-	4.6778
55	Benzen	CH_3	2	-	4.3010
56	İndan	CH_3	2	-	4.3010
57	Dha	CH_3	1	-	4.1549
58	p-simen	Ph	2	-	4.9586
59	p-simen	CMe_3	4	-	4.8539
60	p-simen	CF_3	3	-	4.0000
61	p-simen	**a**	3	Ru1(R)	4.0000
62	p-simen	**b**	1	Ru1(R)	4.0809

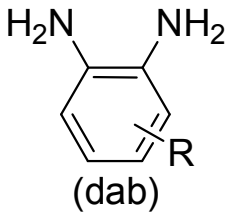
No	**Kompleks**	**KS[a]**	**-**	**A^{den}**
63	$[(\eta^6\text{-p-simen})RuCl(CH_3CN)_2]PF_6$	4	-	3.8239
64	$[(\eta^6\text{-p-simen})RuBr(CH_3CN)_2]PF_6$	4	-	3.8239
65	$[(\eta^6\text{-}C_6H_6)RuI(en)]PF_6$	1	-	4.6990
66	$[(\eta^6\text{-p-simen})RuI(en)]PF_6$	2	-	5.0969
67	$[(\eta^6\text{-p-simen})RuCl2(izonikotinamit)]$	1	-	3.8239
68	$[(\eta^6\text{-}C_6H_5C_6H_5)RuCl(en\text{-}Et)]PF_6$	3	Ru1(S)-N2(R)	5.2218



No	**Aren**	**Diamin**	**KS[a]**	**En[b]**	**A^{den}**
69*	İndan		1	Ru1(R)-C3(S)	-
70*	İndan		1	N2(R)-N5(S)	-

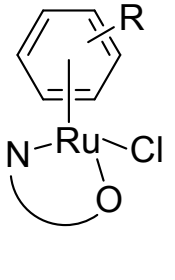
71*-72*	İndan		1	C3(R)-C4(S) C3(R)-C4(R)	-

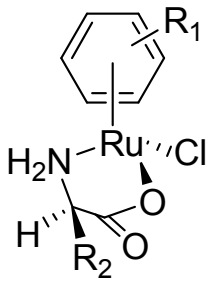




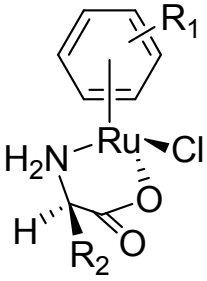
(dab)

No	Aren	Diamin	KS[a]	En[b]	A[den]
73*	İndan	4-Me-dab	1	Ru1(R)	-
74*	İndan	4,5-Me_2-dab	1	Ru1(S)	-
75*	p-simen	3-hidroksi-dab	4	Ru1(R)	-



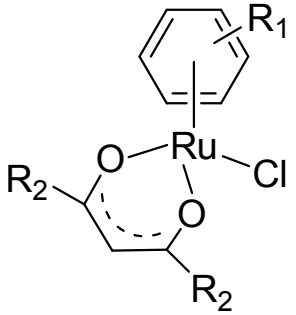


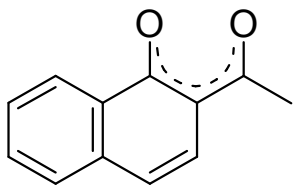
a



b

No	Aren	R_2	KS[a]	En[b]	A[den]
76*	p-simen	glisin	2	Ru1(S)	-
77*	p-simen	L-alanin	1	Ru1(S)-C3(R)	-
78*	p-simen	L-fenilalanin	2	Ru1(S)-C3(S)Ö	-
79*	p-simen	D-fenilalanin	4	Ru1(S)-C3(R)	-
80*-86*	Bip	L-prolin	1	Ru1(R)-N2(S)-C3(S) Ru1(R)-N2(S)-C3(R) Ru1(R)-N2(R)-C3(S) Ru1(S)-N2(S)-C3(R) Ru1(S)-N2(R)-C3(R) Ru1(R)-N2(R)-C3(R) Ru1(S)-N2(R)-C3(S)	-
87*	p-simen	8-hidroksikinolin	1	Ru1(R)	-





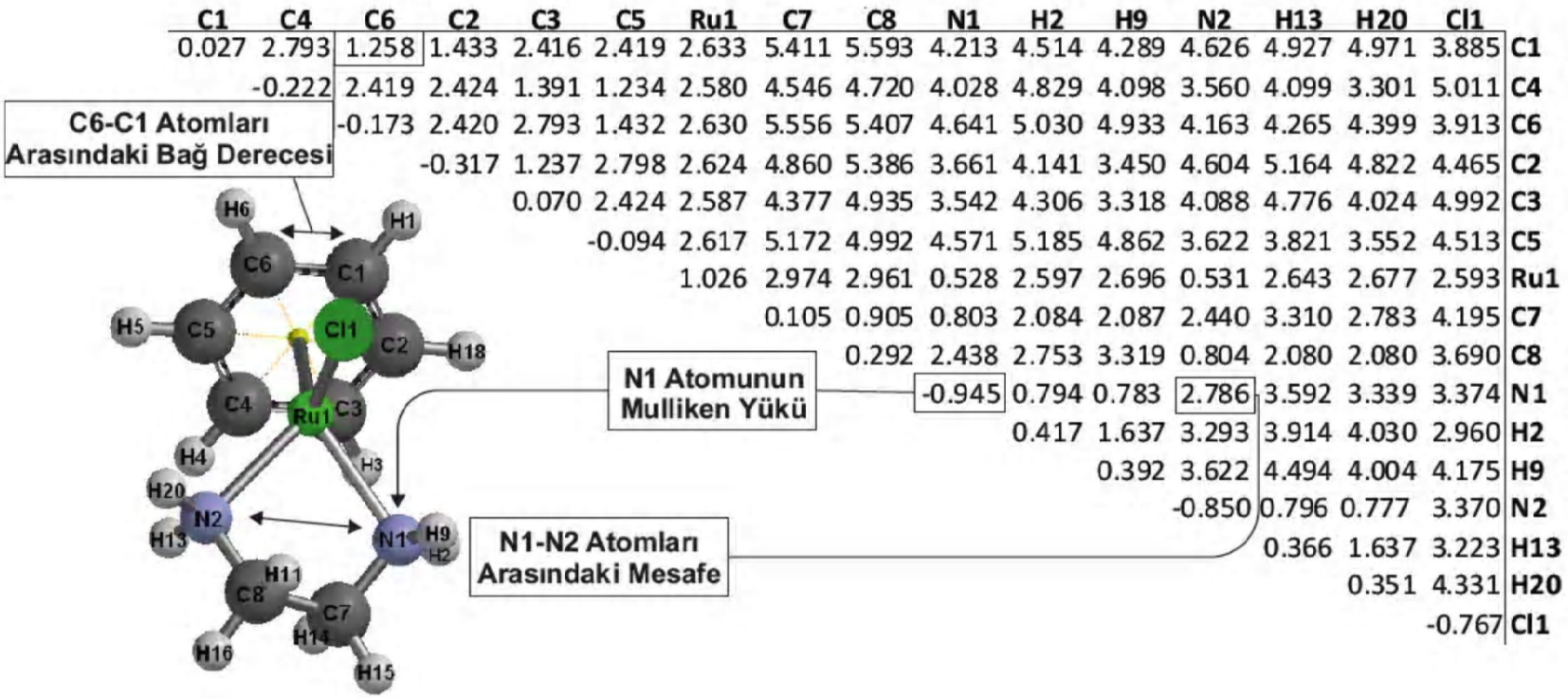
b

No	Aren	R_2	KS[a]	En[b]	A[den]
88*	p-simen	**a**	2	Ru1(S)	-
89*	p-simen	**b**	1	Ru1(S)	-

90*-92*	$[(\eta^6\text{-}C_6H_5C_6H_5)RuCl(en\text{-}Et)]PF_6$	3	Ru1(R)-N2(R) Ru1(R)-N2(S) Ru1(S)-N2(S)	-
[a]**KS:** Konformer sayısı**,** * simgesi aktivitesi bilinmeyen bileşikleri, [b]**En:** Bileşiklere ait enatiomerleri göstermektedir.				

3.2. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisi için ECMC Hazırlanması ve Farmakofor Belirlenmesi

Bu aşamada kuantum kimyasal hesaplamalar ve konformasyonel analiz sonucu elde edilen çıktı dosyalarındaki bilgiler içerisinden atomların yükleri, kartezyen koordinatları, bağ dereceleri ve atomlar arası mesafeler ile moleküle ait enerji değerleri kullanılarak bir önceki bölümde açıklandığı gibi ECMC'ler oluşturulmuştur. Serideki en basit molekül yapısına sahip referans bileşiğin en düşük enerjili konformeri için örnek ECMC'ler Şekil 3.1'de gösterilmektedir. Matrislerdeki köşegen elemanlar mulliken yüklerini göstermektedir. Köşegen olmayanlar ise kimyasal olarak bağlı iki atom çifti için bağ derecesini, bağ yapmamış atomlar için ise atomlar arası mesafeyi ifade etmektedir. Şekilde yük, bağ derecesi ve atomlar arası mesafe için birer örnek, kutu içine alınarak gösterilmiştir. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 129 adet konformer yer almaktadır ve her bir konformer için EMRE programı ile ECMC oluşturulmuştur. Tekli bağ etrafındaki dönmelerden dolayı atomların uzaydaki yönlenmeleri de değiştiği için ECMC elemanları da konformerden konformere değişmektedir. Genel çalışma akışı dikkate alındığında (Şekil 2.1) bir sonraki adımda aktiviteden sorumlu ECSA'yı ortaya çıkarmak için ECSP programıyla ECMC'lerin karşılaştırılması yer almaktadır. Hazırlanan ECMC matrisleri kullanılarak atomik yükler ve atomlar arası mesafelerin karşılaştırılması ile ECSP (Elektron Konformasyon Alt Matris Programı) programı ile farmokofor grubu temsil eden ECSA belirlenmiştir. ECSP programı serideki bütün bileşiklerin konformerlerinin matrislerinin yer aldığı .mat uzantılı dosyasını kullanarak verilen tolerans değerleri içerisinde tarama yaparak sonuçların bulunduğu çıktı dizinini oluşturur. Bu çıktı dizininde oluşan dosyalar incelendiğinde, elde edilen hesaplama sonuçları içerisinden analiz yapılarak en uygun olan farmakofor grup belirlenir. ECSP programı kullanılarak rutenyum(II) aren kompleks serisi için aktiviteden sorumlu olan farmakofor grupları bulunmuştur. Birden fazla alt matris bulunma ihtimali olduğu için farmakoforu temsil eden matrisin (grubun) hangisi olacağına P_α ve α_a değerlerine bakılarak karar verilmiştir. En yüksek değere sahip olan alt matris farmakofor grubu olarak tanımlanır.



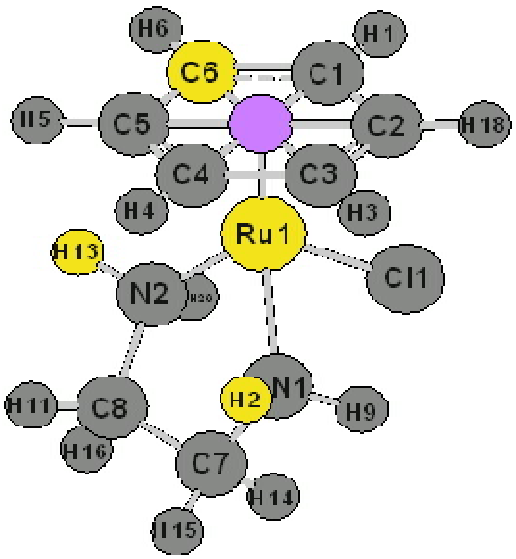
Şekil 3.1. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 8. bileşiğin 1. konformerine ait ECMC'nin genel görünüşü

3.2.1. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisine ait Farmakofor

Rutenyum(II) aren kompleks serisinde pIC50=4.4815 aktivite sınır değeri olarak kabul edilmiş ve buna göre 68 adet bileşikten pIC50≥4.4815 olan 33 bileşik yüksek aktiviteli ve diğer 35 bileşik ise düşük aktiviteli olarak dikkate alınmıştır. En basit yapılı 8. bileşiğin en düşük enerjili konformeri referans olarak seçilmiştir. ECSP programıyla bütün bileşikler ve konformerleri referans olarak alınabilmesine karşın her referans için farklı matris değerleri ve tolerans değerleri karşımıza çıkacağından bu durum karışıklığa neden olmaktadır. Bu nedenle bir bileşiğin tek konformeri referans alınmıştır. Birden fazla alt matris bulunma ihtimali olduğu için farmakoforu temsil eden matrisin (grubun) hangisi olacağına karar verirken, grubun yüksek aktiviteli bileşiklerde düşük tolerans sahip olmasına ve aynı zamanda da bileşik serisinin bütün konformerlerinde o grubun bulunması dikkate alınmıştır. Buna göre çıkan gruplar tekrar analiz edilerek en uygun grup bulunmaya çalışılır ve bulunan bu alt matris farmakofor grubu olarak tanımlanır. Önce diagonal sonra non-diagonal matris elemanlarının karşılaştırılmasıyla C6, Ru1, H2 ve H13 atomları tüm bileşikler için ortak olan ECSA olarak belirlenmiştir. Bu farmakofora ait ECSA'nın hem yüksek ve düşük aktiviteli bileşikler için hem de aktivitesi bilinmeyen bileşik setleri için tolerans değerleri Tablo 3.2'de verilmiştir. İlgili 4 farmakofor atomu sarı renkte gösterilmiştir.

Tabloda görüldüğü yüksek ve düşük aktiviteli bileşiklerin tolerans değerleri birbirinden farklıdır. Genel olarak yüksek aktiviteli bileşiklere ait tolerans değerleri düşük aktiviteli bileşiklerinkinden küçüktür. Örneğin H13 atomunun yüküne ait tolerans değeri yüksek aktiviteli bileşiklerde ±1.1590 iken düşük aktiviteli bileşiklerdeki tolerans değeri ±1.1860 'dir. Benzer şekilde H13 ve Ru1 atomları arasındaki mesafeye ilişkin tolerans değeri yüksek aktiviteli bileşiklerde ±0.0920 olup, düşük aktiviteli bileşiklerdeki tolerans değerinden (±0.5990) daha düşüktür. Bu grubun farmakofor olma ihtimalini ifade eden parametrelerin değerleri P_α =0.9333, α_a =0.8019 oldukça yüksektir. Bu analiz C6, Ru1, H2 ve H13 atomlarının rutenyum(II) aren kompleks serisinin biyokimyasal etkileşim mekanizmasında önemli role sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 3.2. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için (a) Referans bileşiğe (8) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 33 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 35 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 68 bileşiğin 129 konformeri için ECSA tolerans matrisi, (e) Aktivitesi bilinmeyen 24 bileşiğin en düşük enerjili konformeri için ECSA tolerans matrisi, (f) Aktivitesi bilinmeyen 39 konformer için ECSA tolerans matrisi



a) Referans bileşiğe (8) ait ECSA

C6	Ru1	H2	H13	Pha Atomları
-0.1730	**+2.6300**	**+5.0300**	**+4.2650**	**C6**
	+1.0260	**+2,5970**	**+2.6430**	**Ru1**
		+0.4170	**+3.9140**	**H2**
			+0.3660	**H13**

b) Yüksek aktiviteli 33 bileşik için ECSA tolerans matrisi

C6	Ru1	H2	H13	Pha Atomları
±0.6340	±0.1410	±0.4000	±0.4900	**C6**
	±0.2470	±0.4270	±0.0920	**Ru1**
		±1.1770	±0.2540	**H2**
			±1.1590	**H13**

c) Düşük aktiviteli 35 bileşik için ECSA tolerans matrisi

C6	Ru1	H2	H13	Pha Atomları
±0.6570	±0.1500	±0.5980	±0.7690	**C6**
	±0.2330	±0.6460	±0.5990	**Ru1**
		±1.1490	±0.4960	**H2**
			±1.1860	**H13**

Tablo 3.2'nin devamı

C6	Ru1	H2	H13	Pha Atomları
±0.7360	±0.5190	±0.5980	±0.7690	**C6**
	±2.4760	±0.6460	±0.5990	**Ru1**
		±1.3370	±0.5630	**H2**
			±1.3120	**H13**

e) Aktivitesi bilinmeyen 24 bileşiğin en düşük enerjili konformeri için ECSA tolerans matrisi

C6	Ru1	H2	H13	Pha Atomları
±0.3590	±0.0980	±0.5320	±0.5770	**C6**
	±0.2120	±0.4500	±0.4590	**Ru1**
		±0.6580	±0.4590	**H2**
			±1.1590	**H13**

f) Aktivitesi bilinmeyen 39 konformer için ECSA tolerans matrisi

C6	Ru1	H2	H13	Pha Atomları
±0.5970	±0.1590	±0.5320	±0.5770	**C6**
	±2.0630	±0.4500	±0.4590	**Ru1**
		±1.3480	±0.4590	**H2**
			±1.1590	**H13**

3.3. Rutenyum(II) Aren Kompleks Türevleri için Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı

Bu basamakta her bileşik serisi için belirlenen farmakoforlar dikkate alınarak aktiviteye etki ettiği düşünülen parametrelerin yer aldığı parametre havuzu alınarak EMRE programı ile oluşturulmuştur. Her bir seri için hem farmakofor grup hem de serideki bileşiklerin moleküler farklılığını ortaya koyacak şekilde rutenyum(II) aren kompleks serisi için 1007 adet parametre hazırlanmıştır. Her bir bileşiğin her bir konformeri için hazırlanan bu parametrelerin listesi oldukça uzun olduğu için tez sonunda seriye ait parametre listesi EK1'de yer almaktadır.

Parametre hazırlanmasını takiben Matlab 7.0 paket programında yazılan kod ile eşitlik 2.3'e göre aktivite hesaplamaları yapılmıştır. Aktivite hesaplamaları bileşiklerin IC_{50} değerlerine göre yapılmıştır. IC_{50} değeri biyolojik veya biyokimyasal fonksiyonların engellenmesinde bir bileşiğin etkinliğinin bir ölçümü olarak tarif edilmektedir. İlaç konsantrasyonları genellikle logaritmik eksende gösterildiğinden IC_{50} değeri pIC_{50} (-log IC_{50}) gibi logaritmik birimler halinde belirtilebilir.

Hazırlanan parametreler arasından aktivite üzerine en çok etki eden parametrelerin seçimi genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak yapılmıştır. En iyi

parametreler ve bu parametrelere ait κ_j değerleri hesaplandıktan sonra aktivite hesaplamaları eşitlik 2.3 kullanılarak yapılmıştır. Kullanılan bu denklem lineer olmadığı için bu denklemin çözümü lsqnonlin fonksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için yapılan hesaplamalar ilerleyen bölümlerde açıklanmıştır. Aktivite hesaplamalarında kullanılan parametre sayısının az, R^2 değerinin maksimum, standart hata değerinin minimum ve q^2 değerinin maksimum olduğu durum en uygun durumdur. Bunun yanı sıra harici ve dahili doğrulama sonucu elde edilen q^2_{ext1}, q^2_{ext2}, q^2_{ext3} değerleri ile Uyum Korelasyon Katsayısı (CCC) değerlerinin de literatürde kabul edilen değerlere eriştiği durum en uygun durumdur. Bu nedenle çalışmamızda tüm bu değerlerin maksimum olduğu sonuçlar hem kimyasal açıdan hem de istatistiksel açıdan en uygun sonuçlar olduğuna karar verilmiştir. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde oluşturulan modelin etkinliğini arttırmak ve modelin performansını ölçmek için 3 farklı bileşik setinde hesaplamalar yapılarak modelleme geliştirilmiştir. Bu hesaplamalara ilişkin sonuçlar aşağıda verilmektedir.

3.3.1. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisinin Eğitim ve Test Seti Olarak Hesaplanması

Geliştirilen bir modelde en önemli etken verilerin eğitim ve test seti şeklinde ayrılmasıdır. İncelenen serilerin bu şekilde sınıflandırılmasının nedeni geliştirilen optimizasyon modelinin biyolojik aktivite hesaplamalarında deneye ihtiyaç duyulmadan aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivite hesaplamalarını tahmin etmek ve modelin performansını ölçmektir. Aktivite değerlerinin sınıflandırılması ya da tahmin edilebilmesinde modelin oluşturulması için kullanılan veri setinin bir kısmı eğitim seti olarak tarif edilir. Eğitim seti farklı modelleri değerlendirmek için kullanılan test seti ile bağlantılı olarak kullanılır. Verilerin büyük kısmını eğitim seti ve küçük kısmını ise test seti oluşturmaktadır. Eğitim ve test seti için benzer veriler kullanılarak veri farklılıklarının etkisi minimize edilebilir ve modelin daha iyi anlanması sağlanır. QSAR çalışmalarında eğitim ve test seti için sınıflandırma oranları ortalama olarak sırasıyla %70, %30 olarak alınmaktadır. Eğitim ve test seti için bileşik sayıları belirlendikten sonra yazılan matlab kodlarıyla bu bileşikler rastgele seçilerek hesaplamalar başlatılmıştır. Hazırlanan parametreler arasından aktivite üzerine en çok etki eden parametrelerin seçimi genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. En iyi parametrelerin ve bu parametrelere karşılık gelen kappa

değerlerinin bulunmasıyla işleme başlanmıştır. En iyi değerin bulunması için çok sayıda iterasyon işlemi yapılmıştır. Regresyon katsayısı ve çapraz doğrulama katsayısı q^2 değerlerinin maksimum ve standart hatanın minimum olduğu eğitim seti bizim için en uygun olandır. Bu şekilde öğrenmesi sağlanan eğitim seti aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivitelerinin tahmin edilebilmesi için test edilmelidir. Bu amaç için eğitim setinde olmayan bileşikler kullanılır. Eğitim seti için bulunan moleküler parametreler ve kappa değerleri değiştirilmeden aynı aktivite formülü (eşitlik 2.3) kullanılarak test seti için yeni hesaplamalar yapılır. Test seti için de regresyon katsayısı ve çapraz doğrulama katsayısı q^2 değerlerinin maksimum ve standart hata değeri minimum olan hesaplama sonucu en iyi değerdir. Bu şekilde eğitim setinin uygunluğu test edilmiş olur.

Ayrıca hesaplama sonuçlarının doğruluğunu test etmek için tek bir hesaplama seti ile değil 3 farklı hesaplama seti ile çalışılmıştır. Aşağıda sırasıyla bu setlerin sonuçları yer almaktadır.

3.3.1.1. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisinde 50 Bileşik Eğitim ve 18 Bileşik Test Seti Olarak Aktivite Hesaplaması

68 adet bileşik içeren rutenyum(II) aren kompleks türevleri serisi rastgele 50 bileşikten oluşan eğitim setine ve 18 bileşikten oluşan test setine ayrılmıştır. En uygun parametre sayısı önceden bilinmediği için, modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi için çok sayıda hesaplama yapılması gerekmektedir. Bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinden en uygun alt parametre setini seçmek için 1 parametreden 15 parametreye kadar tarama yapılmıştır. Mümkün olan en az sayıda parametre kullanarak model kurulması daha önemli olduğu için 15 parametreden sonraki taramalar yapılmamıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu eğitim ve test seti için 1-15 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, R^2, standart hata ve q^2 değerleri Tablo 3.3'te verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır. Tablolarda yıldızla simgelenen bileşikler aktivitesi bilinmeyen bileşiklerdir.

Tablo 3.3. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 50 bileşik eğitim, 18 bileşik test seti için elde edilen 1-7 κ_j değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ								
No	**Den.**	**1κ**	**2κ**	**3κ**	**4κ**	**5κ**	**6κ**	**7κ**
2	4.260	4.713	4.300	4.378	4.235	4.140	4.065	3.833
3	4.482	4.671	4.797	4.764	4.658	4.668	4.366	4.188
5	4.222	4.736	4.763	4.770	4.528	4.357	4.476	4.332
6	4.252	4.707	4.707	4.693	4.837	4.618	4.349	4.250
7	4.284	4.714	4.741	4.726	4.697	4.389	4.320	4.199
8	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699
10	5.000	4.747	4.672	4.706	4.543	4.534	4.624	4.945
11	4.959	4.804	4.764	4.908	5.036	4.938	4.874	4.849
12	5.046	4.709	4.790	4.867	4.702	4.757	4.875	4.913
15	5.699	4.718	4.836	4.966	5.220	5.272	5.212	5.037
16	6.398	4.818	4.750	4.879	4.859	5.074	5.340	5.943
17	6.000	4.697	4.780	4.914	4.994	5.063	5.205	5.173
18	5.699	4.660	4.617	4.735	4.844	4.915	5.041	5.182
19	5.097	4.781	4.951	5.091	4.950	4.984	4.929	4.871
20	5.097	4.737	4.642	4.673	4.596	4.616	4.740	4.876
21	4.699	4.701	4.652	4.683	4.525	4.500	4.278	4.707
22	4.000	4.773	4.713	4.932	4.867	4.755	4.624	4.584
23	4.000	3.352	3.352	3.206	3.386	3.390	3.409	3.629
24	5.000	4.762	4.704	4.750	4.857	4.928	5.066	4.816
26	4.000	4.722	4.631	4.642	4.666	4.671	4.633	4.665
27	4.301	4.585	4.583	4.600	4.564	4.878	4.634	4.410
29	4.959	4.734	4.674	4.774	4.720	4.795	4.537	4.410
30	5.398	4.830	4.739	4.879	4.716	4.750	4.637	5.267
31	4.854	4.717	4.900	5.031	4.895	4.918	5.032	4.894
32	5.301	4.892	4.987	5.139	5.121	5.171	5.172	5.118
33	4.886	4.839	4.770	4.886	4.895	5.076	5.193	4.892
34	5.155	4.755	4.877	5.012	4.891	4.915	4.950	4.798
39	4.000	4.182	4.218	4.222	4.145	4.072	4.333	4.277
42	4.284	4.182	4.074	4.127	4.106	4.157	4.107	4.078
43	4.301	4.182	4.172	4.233	4.210	4.145	4.227	4.240
44	4.000	4.182	4.179	4.142	4.024	4.299	4.311	4.161

Tablo 3.3'ün devamı

No.	Den.	1к	2к	3к	4к	5к	6к	7к
45	4.000	4.182	4.182	4.150	4.054	3.966	4.002	3.951
47	4.000	4.182	4.132	4.096	4.000	3.961	4.018	3.932
48	4.000	4.182	4.244	4.205	4.100	3.959	3.936	3.921
50	4.000	4.182	4.080	4.117	4.093	4.130	4.331	4.243
51	4.000	4.182	4.132	4.157	4.166	4.213	4.023	4.007
52	4.000	4.182	4.291	4.408	4.445	4.351	4.247	4.385
53	4.721	4.182	4.185	4.218	4.291	4.301	4.261	4.242
54	4.678	4.182	4.179	4.231	4.260	4.245	4.518	4.469
55	4.301	4.182	4.205	4.225	4.191	4.144	3.991	4.013
57	4.155	4.182	4.086	4.156	4.434	4.408	4.433	4.396
58	4.959	4.182	4.306	4.354	4.319	4.213	4.149	4.225
60	4.000	4.182	4.110	4.060	3.936	3.927	3.993	3.882
61	4.000	4.182	4.281	4.361	4.359	4.349	4.396	4.451
62	4.081	4.182	4.234	4.355	4.397	4.518	4.475	4.537
63	3.824	4.182	4.182	4.106	4.000	3.955	3.798	3.735
64	3.824	4.182	4.158	4.210	4.230	4.301	4.137	4.142
65	4.699	4.687	4.692	4.818	4.958	4.779	4.914	4.788
66	5.097	4.735	4.671	4.814	4.830	4.709	4.732	4.756
68	5.222	4.723	4.766	4.874	5.083	5.300	4.961	4.791
	R^2	*0.387*	*0.416*	*0.453*	*0.499*	*0.556*	*0.628*	*0.730*
	se	*0.089*	*0.071*	*0.082*	*0.072*	*0.068*	*0.074*	*0.083*
	q^2	*0.323*	*0.336*	*0.354*	*0.380*	*0.419*	*0.476*	*0.577*
				TEST SETİ				
No.	**Den.**	**1к**	**2к**	**3к**	**4к**	**5к**	**6к**	**7к**
1	4.745	4.710	4.759	4.838	4.832	4.692	4.818	4.723
4	4.000	4.668	4.572	4.587	4.563	4.457	4.439	4.282
9	5.301	4.745	4.731	4.846	5.175	5.198	4.866	4.756
13	4.000	4.720	4.648	4.774	4.974	4.799	4.765	4.618
14	5.523	4.736	4.712	4.867	4.918	4.906	5.358	5.094
25	5.097	4.783	4.985	5.007	4.922	4.929	5.002	4.849
28	4.620	4.720	4.650	4.678	4.594	4.665	4.376	5.014
35	4.638	4.723	4.670	4.794	4.813	4.989	5.014	4.786
36	4.495	4.731	4.664	4.783	4.779	4.909	4.625	4.503
37	4.000	4.182	4.226	4.221	4.135	3.952	4.185	4.159

Tablo 3.3'ün devamı

No.	Den.	1к	2к	3к	4к	5к	6к	7к
38	4.000	4.182	4.156	4.199	4.159	4.153	4.145	4.139
40	4.000	4.182	4.178	4.153	4.047	3.980	4.047	3.992
41	4.000	4.182	4.226	4.231	4.153	4.038	4.210	4.186
46	4.000	4.182	4.146	4.117	4.026	3.962	4.016	3.947
49	4.000	4.182	4.132	4.168	4.144	4.181	4.216	4.174
56	4.301	4.182	4.266	4.284	4.356	4.198	4.057	4.108
59	4.854	4.182	4.127	4.173	4.245	4.301	4.290	4.249
67	3.824	4.182	4.091	4.044	3.925	3.990	4.138	3.985
***69**	-	4.757	4.663	4.696	4.618	4.655	4.786	5.401
***70**	-	4.498	4.400	4.397	4.310	4.618	4.943	5.386
***71**	-	4.725	4.883	4.898	4.751	4.744	4.791	4.565
***72**	-	4.712	4.670	4.702	4.527	4.504	4.521	4.291
***73**	-	4.777	4.761	4.886	4.747	4.807	4.886	4.690
***74**	-	4.802	4.713	4.861	4.739	4.983	4.852	5.595
***75**	-	4.811	4.929	5.052	4.989	5.121	4.975	4.903
***76**	-	4.182	4.236	4.200	4.107	4.035	3.870	3.864
***77**	-	4.182	4.174	4.143	4.044	3.943	3.896	3.864
***78**	-	4.182	4.163	4.198	4.170	4.218	4.178	4.157
***79**	-	4.182	4.227	4.259	4.227	4.206	4.200	4.207
***80**	-	4.182	4.114	4.143	4.182	4.176	4.405	4.316
***81**	-	4.182	4.088	4.113	4.202	4.238	4.305	4.220
***82**	-	4.182	4.114	4.147	4.190	4.150	4.452	4.363
***83**	-	4.182	4.162	4.189	4.232	4.276	4.653	4.533
***84**	-	4.182	4.135	4.163	4.204	4.275	4.569	4.452
***85**	-	4.182	4.110	4.141	4.172	4.196	4.462	4.359
***86**	-	4.182	4.096	4.123	4.230	4.208	4.376	4.289
***87**	-	4.182	4.089	4.212	4.248	4.438	4.300	4.321
***88**	-	4.182	4.137	4.222	4.222	4.199	4.292	4.304
***89**	-	4.182	4.097	4.222	4.265	4.395	4.778	4.720
***90**	-	4.291	4.264	4.296	4.300	4.042	3.871	3.939
***91**	-	4.500	4.463	4.537	4.643	4.682	4.562	4.571
***92**	-	4.313	4.330	4.374	4.600	4.674	4.423	4.616
	R^2	*0.396*	*0.462*	*0.501*	*0.531*	*0.585*	*0.616*	*0.633*
	se	*0.156*	*0.125*	*0.119*	*0.126*	*0.113*	*0.152*	*0.119*
	q^2_{ext1}	*0.455*	*0.510*	*0.537*	*0.567*	*0.624*	*0.647*	*0.672*
	q^2_{ext2}	*0.381*	*0.443*	*0.474*	*0.508*	*0.573*	*0.599*	*0.627*

Tablo 3.4. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 8-15 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ									
No.	**Den.**	**8κ**	**9κ**	**10 κ**	**11 κ**	**12 κ**	**13 κ**	**14 κ**	**15 κ**
2	4.260	3.928	4.206	4.197	4.230	4.248	4.229	4.201	4.206
3	4.482	4.307	4.334	4.333	4.422	4.460	4.447	4.450	4.444
5	4.222	4.471	4.451	4.454	4.399	4.448	4.458	4.447	4.417
6	4.252	4.495	4.393	4.406	4.494	4.442	4.379	4.435	4.449
7	4.284	4.381	4.316	4.364	4.353	4.335	4.306	4.304	4.308
8	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699
10	5.000	5.190	5.206	5.200	5.262	5.248	5.160	5.172	5.086
11	4.959	4.795	4.773	4.997	4.975	4.949	4.898	4.950	4.919
12	5.046	5.082	5.023	5.052	5.007	5.096	5.106	5.109	5.010
15	5.699	5.295	5.278	5.441	5.455	5.460	5.459	5.424	5.342
16	6.398	6.122	6.123	6.138	6.210	6.233	6.210	6.256	6.358
17	6.000	5.382	5.529	5.611	5.545	5.604	5.579	5.665	5.715
18	5.699	5.447	5.389	5.517	5.468	5.454	5.412	5.311	5.360
19	5.097	4.883	4.710	4.589	4.616	4.690	4.689	4.681	4.718
20	5.097	4.890	4.673	4.703	4.647	4.663	4.655	4.703	4.716
21	4.699	4.754	4.691	4.897	4.914	4.944	4.878	4.846	4.932
22	4.000	4.484	4.393	4.418	4.268	4.287	4.310	4.302	4.193
23	4.000	3.832	3.849	3.860	3.825	3.962	3.990	4.031	3.969
24	5.000	5.030	5.087	5.135	5.128	5.125	5.105	5.142	5.126
26	4.000	4.690	4.467	4.527	4.449	4.420	4.433	4.461	4.487
27	4.301	4.553	4.435	4.438	4.460	4.515	4.569	4.524	4.466
29	4.959	4.483	4.490	4.411	4.349	4.350	4.375	4.427	4.473
30	5.398	5.292	5.295	5.155	5.184	5.220	5.399	5.401	5.361
31	4.854	4.975	5.079	5.034	4.975	5.072	5.063	5.048	5.035
32	5.301	5.300	5.402	5.392	5.360	5.394	5.431	5.506	5.645
33	4.886	4.879	4.699	4.689	4.822	4.873	4.878	4.831	4.836
34	5.155	4.605	4.585	4.656	4.752	4.856	4.846	4.921	5.031
39	4.000	4.390	4.319	4.134	4.144	4.067	4.024	4.028	4.003
42	4.284	3.967	4.010	4.134	4.122	4.083	4.080	4.127	4.066
43	4.301	4.069	4.057	4.204	4.128	4.090	4.073	4.095	4.043
44	4.000	4.134	4.170	4.287	4.238	4.181	4.180	4.248	4.215
45	4.000	3.847	3.808	3.832	3.937	4.039	3.980	3.985	3.971
47	4.000	3.850	3.777	3.794	3.862	3.925	3.894	3.897	3.910
48	4.000	3.831	3.823	3.988	3.851	3.902	3.879	3.874	3.959
50	4.000	4.121	4.028	3.927	4.049	4.132	4.104	4.122	4.131
51	4.000	4.036	4.052	3.836	3.728	3.748	3.723	3.730	3.764
52	4.000	4.278	4.358	4.275	4.373	4.387	4.409	4.412	4.366
53	4.721	4.353	4.340	4.540	4.649	4.755	4.777	4.745	4.771
54	4.678	4.591	4.656	4.774	4.687	4.821	4.863	4.787	4.840
55	4.301	3.966	4.037	4.081	4.143	4.236	4.278	4.257	4.307
57	4.155	4.305	4.217	4.107	4.072	4.091	4.104	4.067	4.135
58	4.959	4.202	4.204	4.388	4.499	4.376	4.519	4.499	4.455

Tablo 3.4'ün devamı

No.	Den.	8к	9к	10 к	11 к	12 к	13 к	14 к	15 к
60	4.000	4.024	3.973	4.058	4.116	3.827	3.971	3.976	4.040
61	4.000	4.478	4.502	4.327	4.290	4.042	3.981	3.949	3.969
62	4.081	4.450	4.503	4.625	4.662	4.508	4.387	4.352	4.346
63	3.824	3.788	3.758	3.694	3.633	3.655	3.655	3.638	3.684
64	3.824	4.167	4.174	3.990	3.937	3.966	3.957	3.966	3.996
65	4.699	4.735	4.760	4.728	4.759	4.769	4.934	4.969	4.974
66	5.097	4.884	4.859	4.748	4.850	4.848	4.787	4.828	4.793
68	5.222	4.906	4.961	5.375	5.371	5.378	5.362	5.416	5.426
	R^2	*0.767*	*0.788*	*0.817*	*0.832*	*0.848*	*0.857*	*0.861*	*0.866*
	se	*0.073*	*0.067*	*0.066*	*0.059*	*0.056*	*0.055*	*0.054*	*0.053*
	q^2	*0.667*	*0.690*	*0.718*	*0.727*	*0.749*	*0.754*	*0.741*	*0.742*

TEST SETİ

No.	Den.	8к	9к	10 к	11 к	12 к	13 к	14 к	15 к
1	4.745	4.866	4.826	4.924	4.923	4.966	4.944	4.766	4.734
4	4.000	4.206	4.127	3.993	3.976	3.962	3.954	3.939	3.917
9	5.301	4.807	4.839	5.383	5.312	5.260	5.242	5.260	5.387
13	4.000	4.491	4.432	4.345	4.350	4.310	4.297	4.208	4.175
14	5.523	5.287	5.399	5.390	5.466	5.554	5.539	5.652	5.583
25	5.097	5.090	5.072	5.146	5.268	5.349	5.330	5.346	5.428
28	4.620	5.206	5.084	5.029	4.900	4.825	4.761	4.767	4.725
35	4.638	5.005	4.906	4.697	4.777	4.822	4.818	4.909	4.758
36	4.495	4.582	4.616	4.561	4.508	4.512	4.536	4.480	4.503
37	4.000	4.023	4.021	3.939	4.040	3.977	4.000	4.059	4.137
38	4.000	4.040	4.038	4.199	4.134	4.058	4.019	4.023	4.059
40	4.000	3.875	3.831	3.982	3.895	3.884	3.876	3.892	3.927
41	4.000	4.005	3.943	4.021	3.925	3.848	3.820	3.846	3.885
46	4.000	3.847	3.790	3.761	3.861	3.966	3.914	3.926	3.912
49	4.000	4.087	4.049	4.053	4.115	4.231	4.238	4.260	4.196
56	4.301	4.066	4.059	4.008	3.990	4.048	4.060	4.098	4.115
59	4.854	4.362	4.383	4.508	4.605	4.720	4.973	5.025	5.098
67	3.824	3.920	3.873	3.633	3.618	3.608	3.648	3.753	3.840
***69**	-	5.458	5.259	5.422	5.340	5.321	5.267	5.286	5.290
***70**	-	5.708	5.634	5.737	5.740	5.868	5.864	5.935	5.796
***71**	-	4.750	4.666	4.587	4.576	4.634	4.623	4.681	4.626
***72**	-	4.181	4.046	4.112	4.163	4.227	4.226	4.192	4.227
***73**	-	4.822	4.824	4.797	4.685	4.738	4.760	4.819	4.845
***74**	-	5.709	5.741	5.901	5.955	6.035	5.986	5.841	5.672
***75**	-	4.925	5.021	5.438	5.394	5.462	5.485	5.367	5.481
***76**	-	3.850	3.909	3.779	3.686	3.720	3.692	3.704	3.736
***77**	-	3.799	3.772	3.779	3.649	3.706	3.673	3.680	3.695
***78**	-	4.086	4.100	4.118	4.004	4.065	4.035	4.060	4.055
***79**	-	4.094	4.126	4.203	4.085	4.178	4.144	4.164	4.180
***80**	-	4.490	4.544	4.376	4.370	4.467	4.447	4.498	4.520
***81**	-	4.413	4.427	4.340	4.355	4.426	4.364	4.286	4.267
***82**	-	4.530	4.587	4.456	4.421	4.507	4.437	4.515	4.539

Tablo 3.4'ün devamı

No.	Den.	8к	9к	10 к	11 к	12 к	13 к	14 к	15 к
***83**	-	4.681	4.779	4.878	4.857	4.990	4.934	5.044	5.032
***84**	-	4.526	4.598	4.441	4.438	4.549	4.561	4.683	4.686
***85**	-	4.539	4.602	4.443	4.440	4.514	4.456	4.541	4.561
***86**	-	4.289	4.294	4.195	4.189	4.247	4.189	4.198	4.187
***87**	-	4.297	4.360	4.096	4.060	4.046	4.119	4.180	4.247
***88**	-	4.178	4.136	4.145	4.146	4.151	4.150	4.184	4.127
***89**	-	4.689	4.774	4.530	4.578	4.515	4.428	4.513	4.475
***90**	-	3.878	3.879	4.022	4.050	4.106	4.061	4.049	4.080
***91**	-	4.760	4.731	4.624	4.739	4.770	4.703	4.740	4.803
***92**	-	4.671	4.721	4.992	4.953	4.987	4.944	4.980	5.019
	R^2	*0.703*	*0.770*	*0.868*	*0.900*	*0.918*	*0.931*	*0.944*	*0.954*
	se	*0.134*	*0.116*	*0.118*	*0.079*	*0.072*	*0.066*	*0.059*	*0.054*
	q^2_{ext1}	*0.726*	*0.790*	*0.867*	*0.894*	*0.902*	*0.913*	*0.922*	*0.930*
	q^2_{ext2}	*0.688*	*0.761*	*0.849*	*0.880*	*0.889*	*0.901*	*0.911*	*0.921*

Tablo 3.5'te serideki her bir bileşik için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri verilmiştir. Deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri arasındaki fark elde edilen sonuçların güvenilirliği açısından 1' den küçük olmalıdır. Tablo 3.5 incelendiğinde değerler arasındaki farkın 1'den küçük olduğu görülmektedir.

Tablo 3.5. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 50 bileşik eğitim 18 bileşik test seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	$A_{deneysel}$	$A_{hesaplanan}$	Bileşik No	$A_{deneysel}$	$A_{hesaplanan}$
1[a]	4.745	4.924	**47**	4.000	3.794
2	4.260	4.197	**48**	4.000	3.988
3	4.482	4.333	**49**[a]	4.000	4.053
4[a]	4.000	3.993	**50**	4.000	3.927
5	4.222	4.454	**51**	4.000	3.836
6	4.252	4.406	**52**	4.000	4.275
7	4.284	4.364	**53**	4.721	4.540
8	4.699	4.699	**54**	4.678	4.774
9[a]	5.301	5.383	**55**	4.301	4.081
10	5.000	5.200	**56**[a]	4.301	4.008
11	4.959	4.997	**57**	4.155	4.107
12	5.046	5.052	**58**	4.959	4.388
13[a]	4.000	4.345	**59**[a]	4.854	4.508
14[a]	5.523	5.390	**60**	4.000	4.058
15	5.699	5.441	**61**	4.000	4.327
16	6.398	6.138	**62**	4.081	4.625
17	6.000	5.611	**63**	3.824	3.694
18	5.699	5.517	**64**	3.824	3.990

Tablo 3.5'in devamı

19	5.097	4.589	**65**	4.699	4.728
20	5.097	4.703	**66**	5.097	4.748
21	4.699	4.897	**67**[a]	3.824	3.633
22	4.000	4.418	**68**	5.222	5.375
23	4.000	3.860	**69***	-	5.422
24	5.000	5.135	**70***	-	5.737
25[a]	5.097	5.146	**71***	-	4.587
26	4.000	4.527	**72***	-	4.112
27	4.301	4.438	**73***	-	4.797
28[a]	4.620	5.029	**74***	-	5.901
29	4.959	4.411	**75***	-	5.438
30	5.398	5.155	**76***	-	3.779
31	4.854	5.034	**77***	-	3.779
32	5.301	5.392	**78***	-	4.118
33	4.886	4.689	**79***	-	4.203
34	5.155	4.656	**80***	-	4.376
35[a]	4.638	4.697	**81***	-	4.340
36[a]	4.495	4.561	**82***	-	4.456
37[a]	4.000	3.939	**83***	-	4.878
38[a]	4.000	4.199	**84***	-	4.441
39	4.000	4.134	**85***	-	4.443
40[a]	4.000	3.982	**86***	-	4.195
41[a]	4.000	4.021	**87***	-	4.096
42	4.284	4.134	**88***	-	4.145
43	4.301	4.204	**89***	-	4.530
44	4.000	4.287	**90***	-	4.022
45	4.000	3.832	**91***	-	4.624
46[a]	4.000	3.761	**92***	-	4.992

Not: "[a]" ile simgelenen bileşikler test bileşikleri, "*" ile simgelenen bileşikler aktivitesi bilinmeyen bileşiklerdir.

Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 1 parametreden 15 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan κ_j değerleri Tablo 3.6'da yer almaktadır. Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen parametre isimleri EK-1'de yer almaktadır. Bu tablodaki parametrelerin sayısal değerleri ve ilgili κ_j değerlerinin kullanılmasıyla'deki teorik aktivite değerleri hesaplanmıştır. Her yeni parametre ilavesinde κ_j değerleri yeniden hesaplanarak genetik algoritma ile en uygun değer elde edilmeye çalışılmıştır. Bu nedenle bir önceki parametre setine yeni bir parametre ilave edildiğinde hesaplanan κ_j değerleri bir öncekinden farklı olmaktadır.

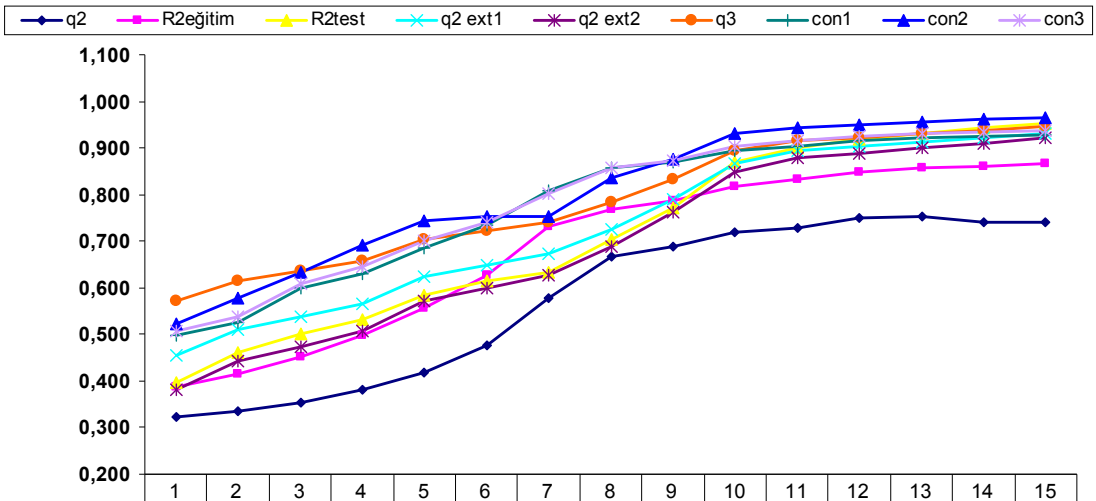
Tablo 3.6. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	755	-0.332
2	332, 755	0.058, -0.345
3	332, 755, 963	0.055, -0.391, -0.373
4	332, 755, 843, 963	0.053, -0.340, -0.023, -0.745
5	332, 411, 755, 843, 963	0.040, 0.231, -0.428, -0.031, -1.121
6	306, 332, 411, 755, 843, 963	0.061, 0.0421, 0.212, -0.414, -0.016, -1.226
7	306, 332, 411, 755, 843, 856, 963	0.049, 0.059, 0.155, -0.308, -0.014, -1.232, -1.442
8	306, 307, 332, 411, 755, 843, 856, 963	0.078, -0.059, 0.050, 0.210, -0.331, -0.024, -1.285, -1.293
9	306, 307, 314, 332, 411, 755, 843, 856, 963	0.077, -0.114, -0.043, 0.073, 0.261, -0.357, -0.026, -1.368, -1.496
10	205, 306, 307, 314, 332, 411, 755, 843, 856, 963	0.045, 0.086, -0.143, -0.062, 0.116, 0.259, -0.385, -0.038, -1.656, -1.447
11	205, 306, 307, 314, 332, 384, 411, 755, 843, 856, 963	0.044, 0.091, -0.147, -0.066, 0.122, 0.027, 0.278, -0.401, -0.039, -1.604, -1.573
12	205, 306, 307, 314, 332, 384, 411, 755, 843, 856, 955, 963	0.047, 0.098, -0.151, -0.069, 0.131, 0.031, 0.301, -0.380, -0.034, -1.611, 4.178, -1.644
13	205, 298, 306, 307, 314, 332, 384, 411, 755, 843, 856, 955, 963	0.046, -0.015, 0.095, -0.145, -0.068, 0.132, 0.029, 0.317, -0.404, -0.033, -1.535, 5.563, -1.634
14	205, 298, 306, 307, 314, 332, 384, 411, 755, 843, 846, 856, 955, 963	0.042, -0.019, 0.097, -0.141, -0.076, 0.130, 0.028, 0.346, -0.427, -0.040, 0.017, -1.470, 6.407, -1.673
15	205, 298, 306, 307, 314, 332, 384, 411, 755, 843, 846, 856, 955, 963, 1165	0.041, -0.022, 0.090, -0.139, -0.087, 0.142, 0.025, 0.343, -0.445, -0.042, 0.020, -1.422, 6.667, -1.576, -0.016

*PIN: Parametre indeks numarası

En uygun parametre sayısını belirlemek için aktivite hesaplamasında kullanılan parametre sayısı, R^2 (eğitim ve test seti için) , q^2, q^2_{ext1}, q^2_{ext2}, q^2_{ext3} ve ccc değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (**Şekil 3.**2). Grafikte görüldüğü gibi parametre sayısının artması başlangıçta R^2 ve q^2 değerlerinde artışa neden olsa da 10 parametre sayısından sonra bu değerlerdeki artış doyum noktasına ulaşmakta ve model performansında fazla bir değişikliğe neden olmamaktadır. Bu nedenle rutenyum(II) aren kompleks serisi için aktiviteye en fazla etkisi olan model, 10 parametrenin bir kombinasyonu olarak elde edilmiştir. Topliss oranı da dikkate alındığında 50 eğitim bileşiği için kullanılabilecek maksimum parametre sayısı ondur. Eğitim seti için 10'dan fazla parametre ile model kurulması aşırı-uygun (over-fitting) sonuçlar elde edilmesini sağlar. Bu durum ilgili

veri için her ne kadar iyi gibi görünse de modelin tahmin gücünü zayıflatır ve başka veriler için başarılı sonuçlar vermez.



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
q2	0,322	0,335	0,353	0,379	0,419	0,475	0,577	0,667	0,690	0,718	0,727	0,749	0,754	0,741	0,742
R2eğitim	0,387	0,416	0,453	0,498	0,556	0,628	0,730	0,767	0,788	0,817	0,832	0,848	0,857	0,861	0,866
R2test	0,396	0,461	0,501	0,531	0,585	0,615	0,633	0,703	0,770	0,868	0,900	0,918	0,931	0,944	0,954
q2 ext1	0,455	0,510	0,536	0,566	0,624	0,647	0,671	0,725	0,789	0,866	0,894	0,902	0,912	0,921	0,930
q2 ext2	0,380	0,443	0,473	0,507	0,572	0,599	0,626	0,688	0,761	0,848	0,879	0,889	0,901	0,911	0,920
q3	0,570	0,613	0,635	0,658	0,703	0,721	0,741	0,783	0,834	0,894	0,916	0,923	0,931	0,938	0,945
con1	0,498	0,525	0,598	0,630	0,684	0,735	0,809	0,858	0,869	0,895	0,904	0,916	0,921	0,924	0,928
con2	0,523	0,576	0,632	0,692	0,744	0,752	0,753	0,836	0,877	0,929	0,944	0,950	0,956	0,961	0,965
con3	0,506	0,538	0,608	0,645	0,700	0,740	0,800	0,856	0,873	0,904	0,915	0,925	0,930	0,933	0,937

Şekil 3.2. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 50 bileşik eğitim 18 bileşik test seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği

Genetik algoritma ile seçilen en uygun on parametre ve bu parametreler için hesaplanan κ_j değerleri ve örnek olarak referans bileşiğin 1. konformeri için bu parametrelerin sayısal değerleri (PSD) Tablo 3.7'de verilmiştir. Hesaplamalarda her bir bileşiğin her bir konformeri için bütün parametrelerin sayısal değerleri kullanılmaktadır. Her bir konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri farklıdır.

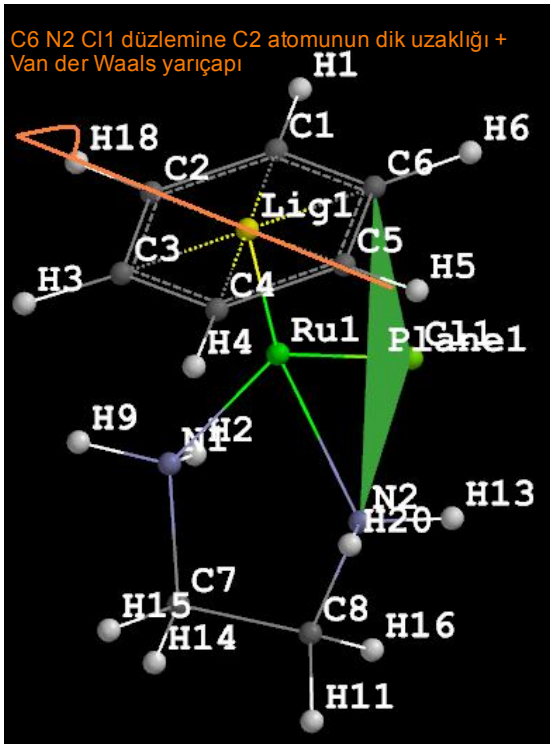
En iyi on parametreden biri olan 314 nolu (C6 N2 Cl1 düzlemine C2 atomunun dik uzaklığı + Van der Waals yarıçapı) parametrenin örnek gösterimi Şekil 3.3'te gösterilmiştir. AG ve APS gruplarının belirlenmesinde parametrelerin sayısal değerleri ve κj değerleri dikkate alınır. Eşitlik 2.2' de belirtilen S fonksiyonu, ilgili parametrenin sayısal değeri ile κ_j değerinin çarpımı sonucu pozitif ise bu parametre aktiviteyi azaltıcı (APS), çarpım negatif ise aktiviteyi arttıcı (AG) yönde etki göstermektedir. Çünkü eşitlik 2.3'te verilen aktivite denkleminde S fonksiyonu negatif işaretlidir. Buna göre

Tablo 3.7'de 307, 314, 755 ve 856 nolu parametreler aktiviteyi artırıcı etki gösterirken, 205, 306, 332, 411, 843 ve 963 nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı etkiye sahiptirler. Tablo incelendiğinde en iyi modelin elde edilmesinde geometrik ve elektronik özelliklerin katkısının daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 3.7. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 10 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 8. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(j)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD*
$a^{(1)}$	**205**	C6 Ru1 H2 düzlemine C3 atomunun dik uzaklığı (Å)	0.045	24.556
$a^{(2)}$	**306**	C6 N2 Cl1 düzlemine C4 atomunun dik uzaklığı (Å)	0.086	1.0814
$a^{(3)}$	**307**	C6 N2 Cl1 düzlemine C5 atomunun dik uzaklığı (Å)	-0.143	0.084
$a^{(4)}$	**314**	C6 N2 Cl1 düzlemine C2 atomunun dik uzaklığı + Van der Waals yarıçapı (Å)	-0.062	4.081
$a^{(5)}$	**332**	N1 Ru1 Cl1 düzlemine H1 atomunun dik uzaklığı (Å)	0.116	0.853
$a^{(6)}$	**411**	C1 C3 C5 düzlemine Cl1 atomunun dik uzaklığı (Å)	0.259	3.745
$a^{(7)}$	**755**	H20 atomunun elektrostatik yükü	-0.385	0.350
$a^{(8)}$	**843**	C2 atomunun nükleofilik atomik sınır elektron yoğunluk indeksi	-0.038	-2.421
$a^{(9)}$	**856**	H13 atomunun nükleofilik atomik sınır elektron yoğunluk indeksi	-1.656	0.050
$a^{(10)}$	**963**	Aktivasyon enerji indeksi	-1.447	-0.741

*PSD: Referans bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değeri, PIN: Parametre indeks numarası



Şekil 3.3. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için $a^{(4)}$ parametresinin gösterimi

Seri için en iyi modeli oluşturan 10 parametre aktiviteye en fazla katkısı olduğu düşünülen parametrelerdir. Fakat bu parametrelerin hepsinin de aktiviteye katkısı eşit değildir. Bu parametrelerin her birinin aktivite üzerindeki bireysel etkilerini incelemek için E-statistik tekniği kullanılmıştır. Bunun için her bir parametre sırasıyla dışarıda bırakılarak diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre dâhil edilmediğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir (**Tablo 3.**8). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2 değerleri yorumlanarak belirlenir.

Tablo 3.8. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 10 moleküler parametrenin her birinin model performansına etksini gösteren E, $R^2_{training}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1}, q^2_{ext2}

Parametreler $a_{ni}^{(j)}$	**PIN***	**E**	$R^2_{training}$	R^2_{test}	$\mathbf{q^2}$	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
$a^{(1)}$	205	0.908	0.789	0.776	0.690	0.791	0.763
$a^{(2)}$	306	0.666	0.737	0.632	0.577	0.634	0.584
$a^{(3)}$	307	0.643	0.745	0.711	0.562	0.741	0.706
$a^{(4)}$	314	0.853	0.786	0.784	0.670	0.795	0.767
$a^{(5)}$	332	0.780	0.761	0.751	0.639	0.754	0.720

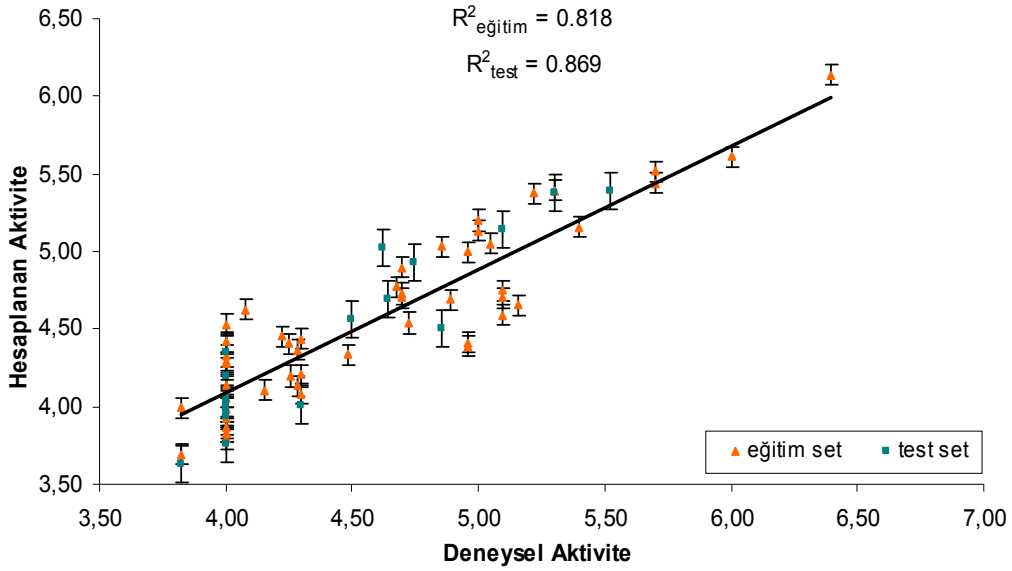
Tablo 3.8'in devamı

Parametreler $a_{ni}^{(j)}$	**PIN***	**E**	$R^2_{training}$	R^2_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
$a^{(6)}$	411	0.819	0.780	0.794	0.656	0.805	0.778
$a^{(7)}$	755	0.445	0.622	0.612	0.367	0.649	0.602
$a^{(8)}$	843	0.766	0.755	0.745	0.632	0.774	0.743
$a^{(9)}$	856	0.555	0.667	0.774	0.492	0.765	0.733
$a^{(10)}$	963	0.555	0.680	0.774	0.492	0.799	0.771

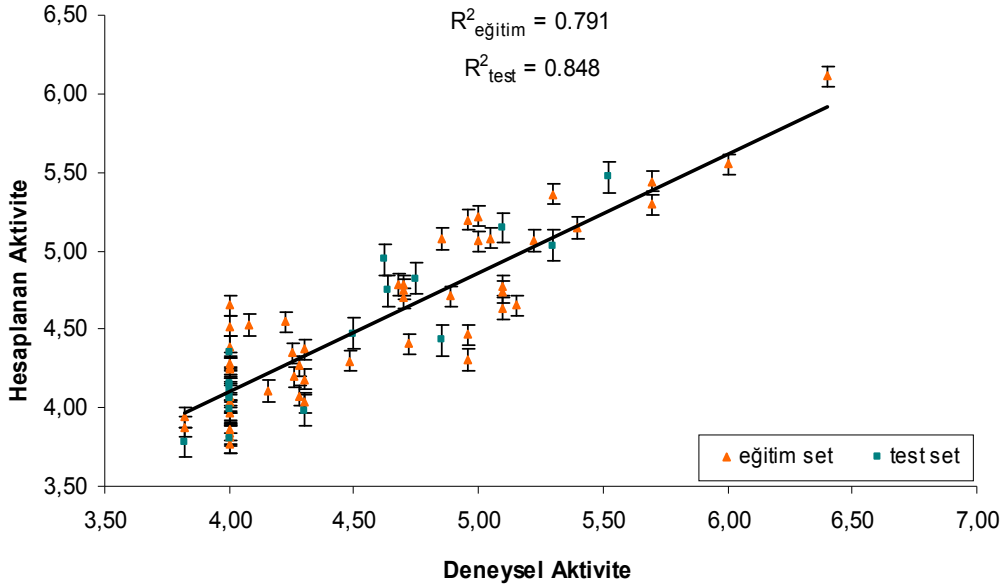
* PIN: Parametre indeks numarası

10 parametre kullanılarak elde edilen modelin q^2 değeri 0.718 iken, $a^{(7)}$ nolu parametrenin (H20 atomunun elektrostatik yükü) ihmal edilmesiyle bu değer 0.367'ye düşmüştür. Tablo incelendiğinde E değeri en küçük (0.445) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan $a^{(7)}$ parametresinin modele katkısı diğer parametrelerden daha fazladır. Bu parametrenin ihmalinin model performansında düşüşe yol açacağı oldukça düşük olan $R^2_{training}$, R^2_{test}, q^2_{ext1}, q^2_{ext2} değerlerinden de belli olmaktadır. En yüksek E değerine sahip olan $a^{(1)}$ nolu parametrenin (C6 Ru1 H2 düzlemine C3 atomunun dik uzaklığı) ise model performansına katkısı en azdır. $a^{(1)}$'in ihmal edilmesinde q^2 değerinde meydana gelen düşüşün diğer parametrelerin ihmal edilmesindeki düşüşten daha az olması, aktivite üzerindeki etkisinin de az olduğunu göstermektedir. Buna göre parametrelerin modele olan katkıları sırasıyla şöyledir: $a^{(7)}$, $a^{(10)}$, $a^{(9)}$, $a^{(3)}$, $a^{(2)}$, $a^{(8)}$, $a^{(5)}$, $a^{(6)}$, $a^{(4)}$ ve $a^{(1)}$.

50 eğitim bileşiği kullanılarak kurulan EC-GA modeli, 18 test bileşiği ile kontrol edilmiştir. Eğitim setinde lsqnonline fonksiyonu ile elde edilen κ_j değerleri, test setinin aktivite değerlerini hesaplamakta kullanılmıştır. Modelin uyum iyiliği R^2 ile verilir ve veri setinin dağılımını açıklar. Tüm konformerler hesaba dahil edildiğinde en uygun 10 parametre ile eğitim seti için 0.066 standart hataya sahip R^2 değeri (0.818) tatmin edicidir (Şekil 3.4). Benzer şekilde test seti için elde edilen R^2 ve standart hata değerleri sırasıyla 0.869 ve 0.118'dir (Şekil 3.4). Her bileşiğin tek bir konformeri kullanılarak hesaplama yapıldığında en uygun 10 parametre ile eğitim seti için 0.066 standart hataya sahip R^2 değeri 0.791'dir. Test seti için elde edilen R^2 ve standart hata değerleri sırasıyla 0.848 ve 0.093'dür (Şekil 3.5). Bileşiklerin çoklu konformerlerini kullanarak geliştirdiğimiz modeller ile tek konformerli modellere göre çok daha fazla başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

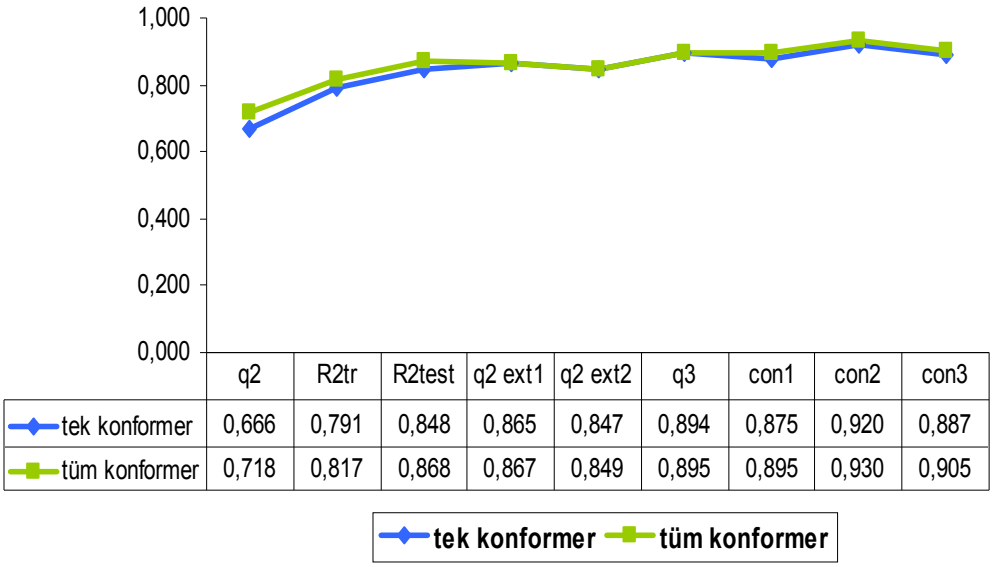


Şekil 3.4. Rutenyum(II) aren kompleks serisi eğitim ve test seti için 10 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tüm konformerler dahil)



Şekil 3.5. Rutenyum(II) aren kompleks serisi eğitim ve test seti için 10 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tek konformer)

Tek ve tüm konformerler için optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri Şekil 3.6'da gösterilmiştir. Buna göre bileşiklerin tüm konformerlerini kullandığımızda elde edilen sonuçların, tek konformer kullandığımızdaki sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmüştür.



	q2	R2tr	R2test	q2 ext1	q2 ext2	q3	con1	con2	con3
tek konformer	0,666	0,791	0,848	0,865	0,847	0,894	0,875	0,920	0,887
tüm konformer	0,718	0,817	0,868	0,867	0,849	0,895	0,895	0,930	0,905

Şekil 3.6. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 50 bileşik eğitim 18 bileşik test seti için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği

3.3.1.2. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisinde Bölmeden 68 Bileşik Eğitim Seti Olarak Aktivite Hesaplaması

68 bileşiğin tamamı eğitim seti olarak alınmıştır. 24'ü ise aktivitesi bilinmeyen bileşikler olarak ayrılmıştır. Modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi için çok sayıda hesaplama yapılmıştır. Farklı sayıdaki alt parametre setleri içerisinden en uygun olanı belirlemek için 1 parametreden 15 parametreye kadar tarama yapılmıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu eğitim seti için 1-15 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, R^2, standart hata ve q^2 değerleri Tablo 3.9-3.10'da verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim (68 bileşik) setini oluşturan bileşikler ile aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin numaraları, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır. Diğer sütunlarda farklı sayıda parametreler kullanıldığında hesaplanan aktivite değerleri yer almaktadır.

Tablo 3.9. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 68 bileşik eğitim seti için elde edilen 1-7 κj değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ								
No	**Den.**	**1κ**	**2κ**	**3κ**	**4κ**	**5κ**	**6κ**	**7κ**
1	4.745	4.699	4.753	4.869	4.940	4.901	4.916	4.989
2	4.260	4.700	4.484	4.601	4.363	4.313	4.449	4.363
3	4.482	4.700	4.508	4.471	4.436	4.383	4.318	4.413
4	4.000	4.699	4.662	4.645	4.595	4.460	4.476	4.521
5	4.222	4.701	4.690	4.781	4.861	4.671	4.756	4.872
6	4.252	4.702	4.683	4.735	4.670	4.625	4.525	4.663
7	4.284	4.701	4.726	4.794	4.811	4.644	4.657	4.766
8	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699
9	5.301	4.694	4.382	4.674	4.876	4.930	4.931	4.919
10	5.000	4.691	4.803	4.824	4.732	4.756	4.619	4.704
11	4.959	4.693	4.431	4.497	4.583	4.795	4.767	4.727
12	5.046	4.695	4.663	4.730	4.844	4.587	4.660	4.543
13	4.000	4.699	4.648	4.621	4.591	4.411	4.432	4.312
14	5.523	4.699	4.958	5.094	5.058	5.060	5.128	5.228
15	5.699	4.698	4.729	4.811	4.941	4.712	4.785	4.856
16	6.398	4.704	4.740	4.869	4.862	5.472	5.437	5.619
17	6.000	4.698	4.949	5.128	5.257	5.574	5.508	5.258
18	5.699	4.697	4.850	4.870	4.754	5.074	5.100	4.995
19	5.097	4.706	4.378	4.399	4.647	4.704	4.745	4.827
20	5.097	4.698	4.663	4.803	4.799	4.824	4.871	4.936
21	4.699	4.697	4.410	4.365	4.370	4.386	4.394	4.489
22	4.000	4.690	4.630	4.606	4.402	4.364	4.296	4.189
23	4.000	3.705	3.843	3.907	4.067	4.013	3.977	4.043
24	5.000	4.695	4.997	5.063	4.962	5.456	5.480	5.467
25	5.097	4.684	4.643	4.696	4.908	4.978	4.840	4.965
26	4.000	4.692	4.712	4.777	4.733	4.816	4.803	4.743
27	4.301	3.911	3.754	3.794	3.963	4.012	3.989	4.111
28	4.620	4.695	4.427	4.410	4.422	4.535	4.558	4.437
29	4.959	4.709	4.903	4.896	4.774	4.886	4.725	4.543
30	5.398	4.725	5.008	5.044	4.363	4.399	4.858	4.996
31	4.854	4.722	4.831	4.824	4.857	4.956	4.765	4.846

Tablo 3.9'un devamı

No	Den.	1к	2к	3к	4к	5к	6к	7к
32	5.301	4.720	4.982	4.933	4.652	4.560	4.527	4.765
33	4.886	4.709	4.677	4.653	4.380	4.469	4.434	4.607
34	5.155	4.706	4.678	4.663	4.671	4.771	4.709	4.955
35	4.638	4.713	4.890	4.824	4.634	4.852	4.768	4.980
36	4.495	4.709	4.893	4.881	4.762	4.880	4.723	4.549
37	4.000	4.284	4.000	4.010	3.793	3.739	3.664	3.856
38	4.000	4.292	4.023	3.980	3.623	3.552	3.530	3.634
39	4.000	4.298	4.447	4.477	4.562	4.486	4.320	4.338
40	4.000	4.277	4.299	4.337	3.955	3.875	3.861	3.752
41	4.000	4.285	4.415	4.459	4.106	4.018	3.979	3.903
42	4.284	4.321	4.326	4.453	4.478	4.346	4.346	4.310
43	4.301	4.573	4.650	4.800	4.333	4.232	4.300	4.261
44	4.000	4.609	4.653	4.824	4.409	4.284	4.359	4.322
45	4.000	4.692	4.412	4.388	4.130	4.252	4.234	4.223
46	4.000	4.683	4.420	4.390	4.125	4.197	4.186	4.159
47	4.000	4.695	4.428	4.413	4.127	4.210	4.103	4.046
48	4.000	4.695	4.524	4.501	4.009	4.037	3.951	3.962
49	4.000	4.681	4.422	4.410	4.061	4.175	4.166	4.169
50	4.000	4.704	4.485	4.479	4.256	4.319	4.224	4.090
51	4.000	3.912	3.682	3.712	3.834	3.752	3.617	3.721
52	4.000	4.308	4.144	4.048	4.060	4.005	3.954	3.987
53	4.721	4.160	4.353	4.285	4.242	4.243	4.434	4.552
54	4.678	4.160	4.307	4.295	4.395	4.583	4.871	4.642
55	4.301	4.160	4.088	4.018	4.064	4.217	4.249	4.292
56	4.301	4.160	3.892	3.853	4.065	4.117	4.413	4.296
57	4.155	4.160	4.018	3.983	4.034	4.078	4.375	4.200
58	4.959	4.160	4.289	4.217	4.309	4.340	4.481	4.577
59	4.854	4.160	4.321	4.258	4.191	4.228	4.418	4.535
60	4.000	4.160	4.383	4.313	4.232	4.235	4.451	4.569
61	4.000	4.160	4.419	4.352	4.300	4.325	4.142	3.924
62	4.081	4.160	4.413	4.401	4.465	4.470	4.266	4.263
63	3.824	4.160	4.194	4.211	4.262	4.089	3.911	3.842
64	3.824	4.160	4.086	4.054	4.074	3.933	3.750	3.587
65	4.699	4.703	4.754	4.744	4.731	4.600	4.604	4.584

Tablo 3.9'un devamı

No	Den.	1к	2к	3к	4к	5к	6к	7к
66	5.097	4.694	4.775	4.780	4.694	4.711	4.581	4.667
67	3.824	4.160	4.013	4.082	4.173	4.571	4.509	4.562
68	5.222	4.680	4.355	4.440	4.614	4.545	4.435	4.469
	R^2	*0.194*	*0.296*	*0.337*	*0.466*	*0.548*	*0.599*	*0.643*
	se	*0.111*	*0.103*	*0.100*	*0.090*	*0.083*	*0.078*	*0.074*
	q^2	*0.180*	*0.258*	*0.272*	*0.369*	*0.434*	*0.476*	*0.520*

BİLİNMEYEN

No	Den.	1к	2к	3к	4к	5к	6к	7к
69	-	4.693	4.668	4.711	4.675	4.795	4.784	4.769
70	-	4.701	4.641	4.706	4.684	4.778	4.810	4.886
71	-	4.684	4.429	4.445	4.669	4.677	4.681	4.678
72	-	4.693	4.761	4.819	4.815	4.979	5.016	5.187
73	-	4.724	4.623	4.542	4.018	4.020	4.066	3.970
74	-	4.708	4.408	4.393	3.934	4.009	3.957	3.949
75	-	4.725	4.429	4.402	4.580	4.721	4.754	4.586
76	-	4.692	4.388	4.432	4.741	4.900	4.759	4.885
77	-	4.683	4.466	4.441	3.996	4.052	4.051	4.058
78	-	4.696	4.479	4.449	3.992	4.005	3.967	3.956
79	-	4.680	4.492	4.477	4.018	4.118	4.114	4.144
80	-	4.693	4.563	4.538	4.029	4.037	4.085	4.234
81	-	4.686	4.606	4.633	4.122	4.111	4.051	4.190
82	-	4.673	4.718	4.715	4.143	4.189	4.059	4.183
83	-	4.672	4.698	4.696	4.297	4.390	4.415	4.247
84	-	4.694	4.662	4.650	4.346	4.430	4.368	4.183
85	-	4.690	4.759	4.762	4.179	4.267	4.182	4.320
86	-	4.686	4.925	4.967	4.594	4.591	4.641	4.525
87	-	4.309	4.115	4.069	4.102	4.063	3.913	3.745
88	-	4.160	4.024	3.975	4.033	4.070	3.886	3.750
89	-	4.160	4.325	4.287	4.260	4.391	4.186	4.129
90	-	4.701	4.439	4.434	4.448	4.824	4.867	4.972
91	-	4.699	4.617	4.596	4.538	4.553	4.402	4.477
92	-	4.694	4.379	4.465	4.632	4.595	4.655	4.731

Tablo 3.10. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 8-15 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ									
No.	**Den.**	**8κ**	**9κ**	**10 κ**	**11 κ**	**12 κ**	**13 κ**	**14 κ**	**15 κ**
1	4.745	5.017	5.200	5.088	5.080	5.083	5.084	5.116	5.141
2	4.260	4.422	4.329	4.212	4.197	4.342	4.340	4.234	4.259
3	4.482	4.329	4.181	3.981	3.985	4.042	4.057	4.078	4.110
4	4.000	4.477	4.534	4.408	4.380	4.418	4.422	4.437	4.460
5	4.222	4.746	4.697	4.498	4.521	4.516	4.486	4.466	4.451
6	4.252	4.551	4.275	4.096	4.132	4.178	4.178	4.191	4.211
7	4.284	4.669	4.417	4.196	4.229	4.230	4.200	4.173	4.167
8	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699
9	5.301	4.949	5.275	5.236	5.252	5.215	5.117	5.254	5.284
10	5.000	4.519	4.789	5.084	5.051	4.983	4.997	4.981	4.944
11	4.959	4.732	5.052	5.020	5.027	4.969	5.035	5.134	5.187
12	5.046	4.316	4.903	4.959	4.907	4.959	4.948	4.875	4.844
13	4.000	4.295	4.529	4.401	4.342	4.353	4.351	4.178	4.153
14	5.523	5.315	5.516	5.334	5.334	5.285	5.299	5.265	5.272
15	5.699	4.879	5.425	5.294	5.204	5.199	5.189	5.219	5.233
16	6.398	5.781	5.725	6.213	6.316	6.291	6.350	6.263	6.233
17	6.000	5.253	5.775	5.715	5.788	5.906	6.009	5.928	5.927
18	5.699	5.026	5.108	5.163	5.210	5.535	5.546	5.583	5.602
19	5.097	4.891	5.179	5.028	5.020	5.104	5.053	5.134	5.156
20	5.097	4.996	4.958	5.112	5.122	5.149	5.114	5.136	5.151
21	4.699	4.478	4.550	4.837	4.788	4.832	4.826	4.799	4.797
22	4.000	4.197	4.306	4.223	4.169	4.031	3.952	4.021	4.028
23	4.000	3.879	3.903	4.076	4.094	4.095	4.073	4.022	4.016
24	5.000	5.177	5.347	5.111	5.117	5.205	5.181	5.227	5.185
25	5.097	5.035	5.089	4.965	4.987	5.220	5.144	5.140	5.100
26	4.000	4.722	4.599	4.615	4.413	4.362	4.201	4.157	4.098
27	4.301	3.958	4.004	4.038	4.251	4.241	4.292	4.325	4.332
28	4.620	4.231	4.291	4.645	4.705	4.618	4.515	4.549	4.511
29	4.959	4.572	4.584	4.470	4.522	4.508	4.459	4.528	4.531
30	5.398	5.013	5.076	5.506	5.506	5.468	5.433	5.450	5.456
31	4.854	4.935	5.026	4.850	4.899	4.857	4.818	4.833	4.835
32	5.301	4.690	5.336	5.349	5.258	5.261	5.261	5.247	5.245
33	4.886	4.660	4.753	4.652	4.632	4.599	4.597	4.644	4.662
34	5.155	5.061	5.205	5.018	5.037	4.951	4.910	4.895	4.879
35	4.638	5.045	5.207	5.036	5.008	4.917	4.939	4.920	4.918
36	4.495	4.581	4.594	4.479	4.519	4.485	4.432	4.500	4.476
37	4.000	3.932	3.941	4.004	4.019	3.988	3.981	3.977	4.039
38	4.000	3.654	3.704	3.766	3.761	3.880	3.895	3.922	4.002
39	4.000	4.435	4.461	4.449	4.542	4.374	4.332	4.288	4.285
40	4.000	3.775	3.705	3.752	3.800	3.764	3.735	3.800	3.815
41	4.000	3.937	3.887	3.929	3.987	4.058	4.034	4.065	4.111
42	4.284	4.421	4.348	4.333	4.399	4.309	4.405	4.254	4.243

Tablo 3.10'un devamı

No.	Den.	8к	9к	10 к	11 к	12 к	13 к	14 к	15 к
43	4.301	4.314	4.213	4.182	4.192	4.189	4.249	4.326	4.361
44	4.000	4.383	4.274	4.229	4.146	4.150	4.182	4.260	4.069
45	4.000	4.136	4.289	4.176	4.223	4.125	4.134	4.093	4.085
46	4.000	4.077	4.221	4.115	4.165	4.100	4.104	4.065	4.057
47	4.000	3.971	4.034	3.948	3.981	3.920	3.905	3.861	3.850
48	4.000	3.914	3.978	3.933	3.915	4.064	4.062	3.967	3.963
49	4.000	4.192	4.182	4.093	4.146	4.063	4.059	4.012	4.009
50	4.000	4.109	4.081	3.984	4.024	4.046	4.008	3.948	3.931
51	4.000	3.822	3.832	3.968	3.968	4.065	3.988	3.948	3.879
52	4.000	4.035	4.144	4.115	4.137	4.179	4.256	4.337	4.032
53	4.721	4.625	4.756	4.697	4.635	4.630	4.610	4.597	4.607
54	4.678	4.692	4.737	4.619	4.670	4.570	4.571	4.489	4.456
55	4.301	4.360	4.439	4.404	4.368	4.483	4.458	4.453	4.482
56	4.301	4.374	4.377	4.268	4.279	4.201	4.177	4.214	4.231
57	4.155	4.222	4.331	4.261	4.257	4.248	4.247	4.269	4.290
58	4.959	4.665	4.789	4.714	4.686	4.765	4.739	4.726	4.739
59	4.854	4.608	4.722	4.667	4.632	4.615	4.605	4.616	4.636
60	4.000	4.388	4.198	4.027	4.074	4.066	4.056	4.101	4.099
61	4.000	3.947	3.958	3.976	3.988	4.130	4.097	4.120	4.143
62	4.081	4.352	4.383	4.405	4.412	4.356	4.313	4.275	4.278
63	3.824	3.707	3.511	3.475	3.411	3.391	3.437	3.465	3.497
64	3.824	3.572	3.773	3.855	3.725	3.684	3.777	3.852	3.930
65	4.699	4.634	4.751	4.602	4.567	4.559	4.559	4.583	4.607
66	5.097	4.701	4.928	4.932	4.878	4.803	4.831	4.860	4.884
67	3.824	4.520	4.199	4.100	3.807	3.755	3.825	3.797	3.809
68	5.222	4.445	4.954	4.906	4.806	4.735	4.725	4.804	4.833
	R^2	*0.666*	*0.795*	*0.852*	*0.863*	*0.880*	*0.884*	*0.896*	*0.905*
	se	*0.071*	*0.056*	*0.047*	*0.046*	*0.043*	*0.042*	*0.040*	*0.038*
	q^2	*0.541*	*0.724*	*0.814*	*0.822*	*0.839*	*0.843*	*0.851*	*0.862*

BİLİNMEYEN

No.	Den.	8к	9к	10 к	11 к	12 к	13 к	14 к	15 к
69	-	4.782	4.788	5.267	5.272	5.188	5.075	5.023	4.976
70	-	4.877	4.922	5.286	5.493	5.463	5.358	5.329	5.302
71	-	4.532	4.549	4.297	4.364	4.337	4.275	4.377	4.365
72	-	5.287	5.320	5.100	5.146	5.160	5.076	5.057	5.048
73	-	3.939	3.974	3.898	3.866	3.770	3.762	3.869	3.918
74	-	3.955	3.938	4.442	4.366	4.194	4.114	4.098	4.106
75	-	4.644	4.663	4.510	4.565	4.707	4.676	4.847	4.904
76	-	4.867	5.057	4.846	4.970	5.210	5.117	5.011	4.987
77	-	4.007	4.090	4.019	4.044	4.227	4.248	4.196	4.214
78	-	3.957	3.964	3.906	3.896	4.035	4.023	3.932	3.939
79	-	4.158	4.156	4.083	4.116	4.280	4.300	4.219	4.236
80	-	4.230	4.352	4.285	4.276	4.411	4.396	4.485	4.537

Tablo 3.10'un devamı

No.	Den.	8к	9к	10 к	11 к	12 к	13 к	14 к	15 к
81	-	4.203	4.269	4.236	4.240	4.399	4.376	4.452	4.509
82	-	4.183	4.280	4.261	4.268	4.439	4.422	4.493	4.555
83	-	4.216	4.282	4.181	4.275	4.213	4.181	4.323	4.352
84	-	4.160	4.217	4.117	4.196	4.153	4.100	4.243	4.255
85	-	4.322	4.411	4.368	4.348	4.528	4.509	4.561	4.613
86	-	4.514	4.589	4.466	4.557	4.638	4.587	4.685	4.695
87	-	3.781	3.775	3.768	3.820	3.674	3.696	3.813	3.541
88	-	3.782	3.924	3.980	3.960	3.990	3.965	4.062	4.120
89	-	4.191	4.208	4.233	4.253	4.189	4.144	4.134	4.142
90	-	4.987	5.192	5.003	5.018	5.230	5.350	5.461	5.555
91	-	4.412	4.926	4.940	4.833	4.839	4.896	4.964	5.015
92	-	4.704	5.255	5.313	5.234	5.080	5.079	5.174	5.213

Serideki her bir bileşik için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri Tablo 3.11'de verilmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçların güvenilirliği açısından deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri arasındaki farkın 1' den küçük olması istenir. Tablo 3.11 incelendiğinde değerler arasındaki farkın 1'den küçük olduğu görülmektedir.

Tablo 3.11. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 68 bileşik eğitim seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	$A_{deneysel}$	$A_{hesaplanan}$	Bileşik No	$A_{deneysel}$	$A_{hesaplanan}$
1	4.745	5.084	**47**	4.000	3.905
2	4.260	4.340	**48**	4.000	4.062
3	4.482	4.057	**49**	4.000	4.059
4	4.000	4.422	**50**	4.000	4.008
5	4.222	4.486	**51**	4.000	3.988
6	4.252	4.178	**52**	4.000	4.256
7	4.284	4.200	**53**	4.721	4.610
8	4.699	4.699	**54**	4.678	4.571
9	5.301	5.117	**55**	4.301	4.458
10	5.000	4.997	**56**	4.301	4.177
11	4.959	5.035	**57**	4.155	4.247
12	5.046	4.948	**58**	4.959	4.739
13	4.000	4.351	**59**	4.854	4.605
14	5.523	5.299	**60**	4.000	4.056
15	5.699	5.189	**61**	4.000	4.097
16	6.398	6.350	**62**	4.081	4.313
17	6.000	6.009	**63**	3.824	3.437
18	5.699	5.546	**64**	3.824	3.777
19	5.097	5.053	**65**	4.699	4.559
20	5.097	5.114	**66**	5.097	4.831
21	4.699	4.826	**67**	3.824	3.825

Tablo 3.11'in devamı

Bileşik No	$A_{deneysel}$	$A_{hesaplanan}$	Bileşik No	$A_{deneysel}$	$A_{hesaplanan}$
22	4.000	3.952	**68**	5.222	4.725
23	4.000	4.073	**69***	-	5.188
24	5.000	5.181	**70***	-	5.463
25	5.097	5.144	**71***	-	4.337
26	4.000	4.201	**72***	-	5.160
27	4.301	4.292	**73***	-	3.770
28	4.620	4.515	**74***	-	4.194
29	4.959	4.459	**75***	-	4.707
30	5.398	5.433	**76***	-	5.210
31	4.854	4.818	**77***	-	4.227
32	5.301	5.261	**78***	-	4.035
33	4.886	4.597	**79***	-	4.280
34	5.155	4.910	**80***	-	4.411
35	4.638	4.939	**81***	-	4.399
36	4.495	4.432	**82***	-	4.439
37	4.000	3.981	**83***	-	4.213
38	4.000	3.895	**84***	-	4.153
39	4.000	4.332	**85***	-	4.528
40	4.000	3.735	**86***	-	4.638
41	4.000	4.034	**87***	-	3.674
42	4.284	4.405	**88***	-	3.990
43	4.301	4.249	**89***	-	4.189
44	4.000	4.182	**90***	-	5.230
45	4.000	4.134	**91***	-	4.839
46	4.000	4.104	**92***	-	5.080

Not: "*" ile simgelenen bileşikler aktivitesi bilinmeyen bileşiklerdir.

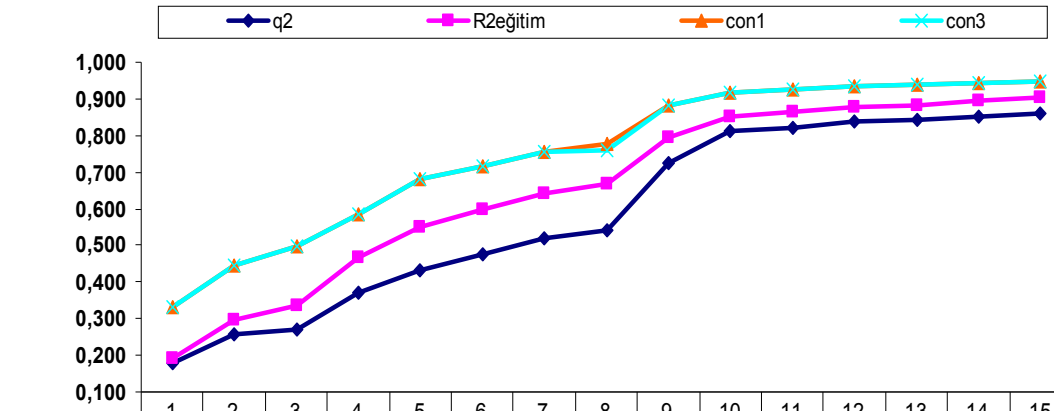
Seride 1 parametreden 15 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan κ_j değerleri Tablo 3.12'de yer almaktadır. Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen parametre isimleri EK-1'de yer almaktadır. Her yeni parametre ilavesinde κ_j değerleri yeniden hesaplanarak genetik algoritma ile en uygun değer elde edilmeye çalışılmıştır.

Tablo 3.12. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	**PIN***	**κ_j değerleri**
1	735	-0.274
2	223, 735	0.100, -0.267
3	223, 399, 735	0.108, -0.017, -0.269
4	223, 343, 399, 735	0.080, 0.071, -0.022, -0.236
5	223, 343, 378, 399, 735	0.073, 0.082, 0.077, -0.082, -0.315
6	208, 223, 343, 378, 399, 735	-0.061, 0.071, 0.076, 0.073, -0.087, -0.336
7	208, 223, 343, 378, 398, 399, 735	-0.075, 0.075, 0.069, 0.068, -0.043, -0.096, -0.336
8	208, 223, 343, 378, 398, 399, 735, 859	-0.076, 0.074, 0.076, 0.069, -0.049, -0.104, -0.324, 0.857
9	208, 223, 343, 378, 398, 399, 735, 808, 859	-0.083, 0.078, 0.080, 0.058, -0.060, -0.086, -0.342, -14.746, 57.103
10	208, 223, 343, 378, 398, 399, 735, 808, 859, 890	-0.069, 0.079, 0.066, 0.050, -0.062, -0.080, -0.245, -17.621, 68.297, -99.998
11	13, 208, 223, 343, 378, 398, 399, 735, 808, 859, 890	0.174, -0.073, 0.080, 0.077, 0.067, -0.057, -0.096, -0.259, -15.482, 59.958, -95.079
12	13, 208, 223, 284, 343, 378, 398, 399, 735, 808, 859, 890	0.213, -0.079, 0.099, -0.046, 0.081, 0.075, -0.057, -0.114, -0.267, -16.882, 65.072, -81.194
13	13, 208, 223, 284, 309, 343, 378, 398, 399, 735, 808, 859, 890	0.265, -0.085, 0.101, -0.049, -0.019, 0.080, 0.095, -0.059, -0.124, -0.266, -17.990, 69.219, -70.030
14	13, 21, 208, 223, 284, 309, 343, 378, 398, 399, 735, 808, 859, 890	0.320, 0.120, -0.094, 0.083, -0.051, -0.023, 0.080, 0.105, -0.045, -0.130, -0.296, -18.941, 72.662, -47.261
15	13, 21, 208, 223, 284, 309, 343, 378, 398, 399, 735, 808, 859, 890, 956	0.357, 0.150, -0.096, 0.076, -0.055, -0.029, 0.076, 0.110, -0.044, -0.134, -0.291, -19.687, 75.510, -36.437, 8.084

* PIN: Parametre indeks numarası

En uygun parametre sayısını belirlemek için aktivite hesaplamasında kullanılan parametre sayısı, $R^2_{eğitim}$, q^2, q^2_{ext1}, q^2_{ext2}, q^2_{ext3} ve ccc değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (**Şekil 3.**7). Grafikte görüldüğü gibi parametre sayısının artması başlangıçta R^2 ve q^2 değerlerinde artışa neden olsa da 12 parametre sayısından sonra bu değerlerdeki artış doyum noktasına ulaşmakta ve model performansında fazla bir değişikliğe neden olmamaktadır. Bu nedenle rutenyum(II) aren kompleks serisi için aktiviteye en fazla etkisi olan model, 12 parametrenin bir kombinasyonu olarak elde edilmiştir.



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
q2	0,179	0,258	0,271	0,369	0,434	0,475	0,520	0,541	0,723	0,814	0,822	0,839	0,842	0,851	0,862
R2eğitim	0,193	0,296	0,337	0,466	0,548	0,598	0,642	0,665	0,794	0,852	0,862	0,880	0,884	0,896	0,905
con1	0,329	0,447	0,497	0,584	0,682	0,717	0,756	0,776	0,883	0,918	0,924	0,934	0,936	0,943	0,948
con3	0,329	0,447	0,497	0,584	0,682	0,717	0,756	0,760	0,883	0,918	0,924	0,934	0,936	0,943	0,948

Şekil 3.7. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 68 bileşik eğitim seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği

En iyi 12 parametre, bu parametrelerin her birisi için hesaplanan κ_j değerleri ve referans bileşiğin en düşük enerjili konformeri için parametrelerin sayısal değerleri Tablo 3.13'te verilmiştir. Tablo 3.13 incelendiğinde en iyi modelin elde edilmesinde geometrik özelliklerin katkısının daha fazla olduğu görülmektedir. $a^{(2)}$, $a^{(4)}$, $a^{(7)}$, $a^{(8)}$, $a^{(9)}$, $a^{(10)}$ ve $a^{(12)}$ numaralı parametreler aktiviteyi arttırıcı yönde etki gösterirken, $a^{(1)}$, $a^{(3)}$, $a^{(5)}$, $a^{(6)}$ ve $a^{(11)}$ numaralı parametrelerin aktiviteyi azaltıcı yönde etki gösterdiği görülmektedir.

Tablo 3.13. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 12 moleküler parametre ve aktivite hesaplamasında kullanılan κ_j değerleri

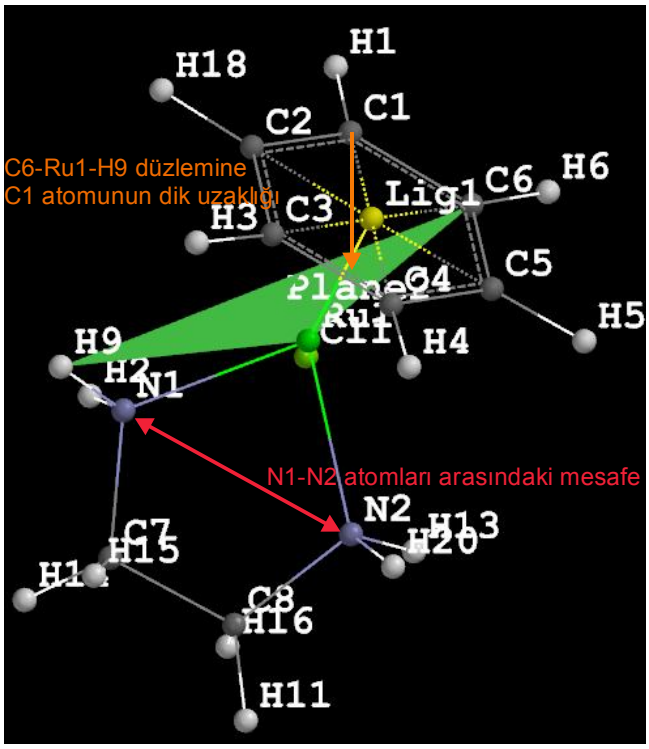
$a_{ni}^{(j)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD
$a^{(1)}$	13	N1-N2 atomları arasındaki mesafe	0.357	2.784
$a^{(2)}$	208	C6 Ru1 H2 düzlemine N1 atomunun dik uzaklığı (Å)	-0.096	0.646
$a^{(3)}$	223	C6 Ru1 H9 düzlemine C1 atomunun dik uzaklığı (Å)	0.076	0.658
$a^{(4)}$	284	C6 N1 Cl1 düzlemine C2 atomunun dik uzaklığı (Å)	-0.055	1.400
$a^{(5)}$	343	N1-Ru1-H1 düzlemine C1 atomunun dik uzaklığı (Å)	0.076	0.632

Tablo 3.13'ün Devamı

$a_{ni}^{(j)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD
$a^{(6)}$	378	N2-Ru1-Cl1 düzlemine C7 atomunun dik uzaklığı + Van der Waals yarıçapı (Å)	0.110	0.645
$a^{(7)}$	398	N2-Ru1-H1 düzlemine C6 atomunun dik uzaklığı + Van der Waals yarıçapı (Å)	-0.044	2.773
$a^{(8)}$	399	N2-Ru1-H1 düzlemine C7 atomunun dik uzaklığı + Van der Waals yarıçapı (Å)	-0.134	2.194
$a^{(9)}$	735	H2 atomunun natural yükü	-0.291	0.443
$a^{(10)}$	808	C1 atomunun elektrofilik atom sınır elektron yoğunluğu indeksi	-19.687	0.066
$a^{(11)}$	859	C1 atomunun fukui atomik nükleofilik reaktivite indeksi	75.510	0.017
$a^{(12)}$	890	H13 atomunun fukui atomik elektrofilik reaktivite indeksi	-36.437	0.004

*PSD: Referans bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değeri, PIN: Parametre indeks numarası

En iyi 12 parametreden 13 nolu (N1-N2 atomları arasındaki mesafe) ve 223 nolu (C6 Ru1 H9 düzlemine C1 atomunun dik uzaklığı) parametrenin örnek gösterimi Şekil 3.8'de gösterilmiştir.



Şekil 3.8. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için a $^{(1)}$ ve a $^{(3)}$ parametrelerinin gösterimi

Seri için en iyi modeli oluşturan parametreler aktiviteye en fazla katkısı olduğu düşünülen ve Tablo 3.13'te yer alan 12 parametredir. Bu parametrelerin her birinin oluşturulan modele ve aktiviteye katkısını belirlemek için uygulanan E-statistik tekniğinin sonuçları Tablo 3.14'de yer almaktadır. 12 parametrenin her biri sırasıyla dışarıda bırakımış, diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre ihmal edildiğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir. Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2 değerleri yorumlanarak belirlenir.

Tablo 3.14. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 12 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training,}$, q^2

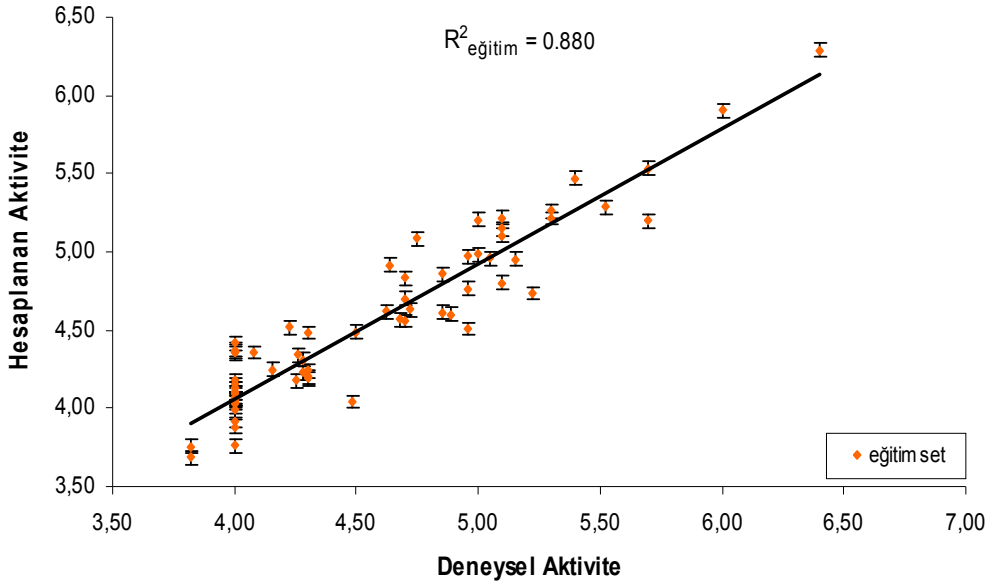
Parametreler $a_{ni}^{(j)}$	**PIN***	**E**	$R^2_{training}$	**q^2**
$a^{(1)}$	13	0.905	0.867	0.822
$a^{(2)}$	208	0.639	0.815	0.748
$a^{(3)}$	223	0.604	0.809	0.733
$a^{(4)}$	284	0.904	0.865	0.822
$a^{(5)}$	343	0.442	0.754	0.636
$a^{(6)}$	378	0.687	0.832	0.766
$a^{(7)}$	398	0.590	0.806	0.727
$a^{(8)}$	399	0.461	0.750	0.650
$a^{(9)}$	735	0.399	0.723	0.596
$a^{(10)}$	808	0.444	0.746	0.637
$a^{(11)}$	859	0.440	0.744	0.634
$a^{(12)}$	890	0.741	0.847	0.783

* PIN: Parametre indeks numarası

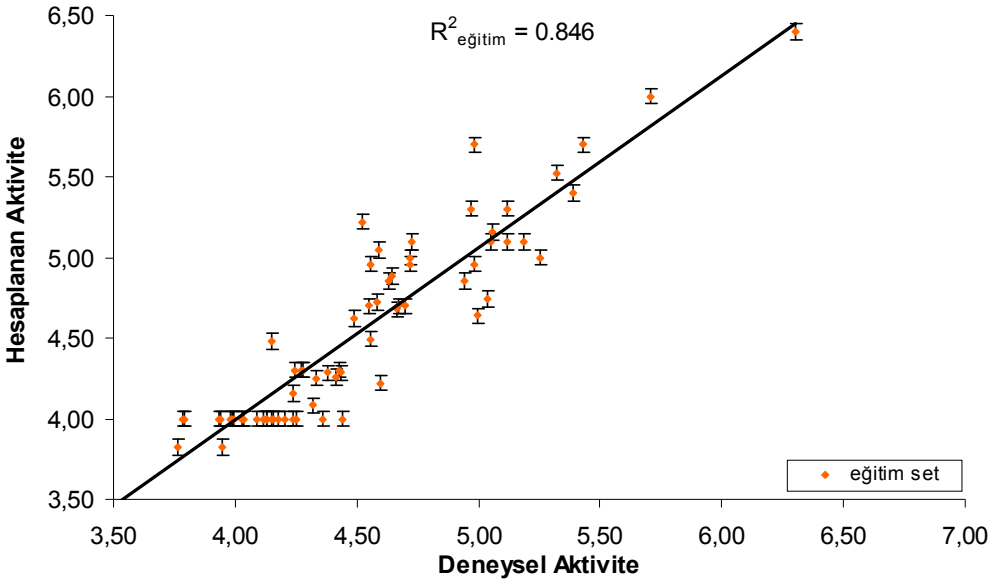
12 parametre kullanılarak elde edilen modelin q^2 değeri 0.839 iken, $a^{(9)}$ nolu parametrenin (H2 atomunun natural yükü) ihmal edilmesiyle bu değer 0.596'ya düşmüştür. Tablo 3.14 incelendiğinde aktivite üzerinde en fazla etkiye sahip olan parametre, E değeri en küçük (0.399) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan $a^{(9)}$'dur. Ayrıca tablodaki en düşük $R^2_{training}$ değerlerinin de $a^{(9)}$ parametresine ait olması model performansındaki düşüşü göstermektedir. En yüksek E değerine (0.905) sahip olan $a^{(1)}$ nolu parametrenin ise model performansına katkısı en azdır. $a^{(1)}$ ihmal edildiğinde q^2 değerinin 0.822 olması, bu parametrenin model performansında bir

kayba neden olmaksızın, model ve aktivite üzerindeki etkisinin ihmal edilebileceği anlamına gelmektedir. Modele katkısı en fazla olan ikinci parametre ise E değeri 0.440 ve q^2 değeri de 0.634 olan $a^{(11)}$ (C1 atomunun fukui atomik nükleofilik reaktivite indeksi)'dir.

Tüm konformerler kullanılarak yapılan hesaplamalar sonucunda belirlenen 12 parametre için 68 bileşikli eğitim setine ait deneysel-hesaplanan aktivite regresyon grafiği ve R^2 değeri Şekil 3.9'da yer almaktadır. Buna göre kurulan EC-GA modelinde eğitim seti için R^2= 0.880 (Şekil 3.9), se=0.043'tür. Her bileşiğin tek bir konformeri kullanılarak hesaplama yapıldığında en uygun 12 parametre ile eğitim seti için 0.048 standart hataya sahip R^2 değeri 0.846'dır (Şekil 3.10).

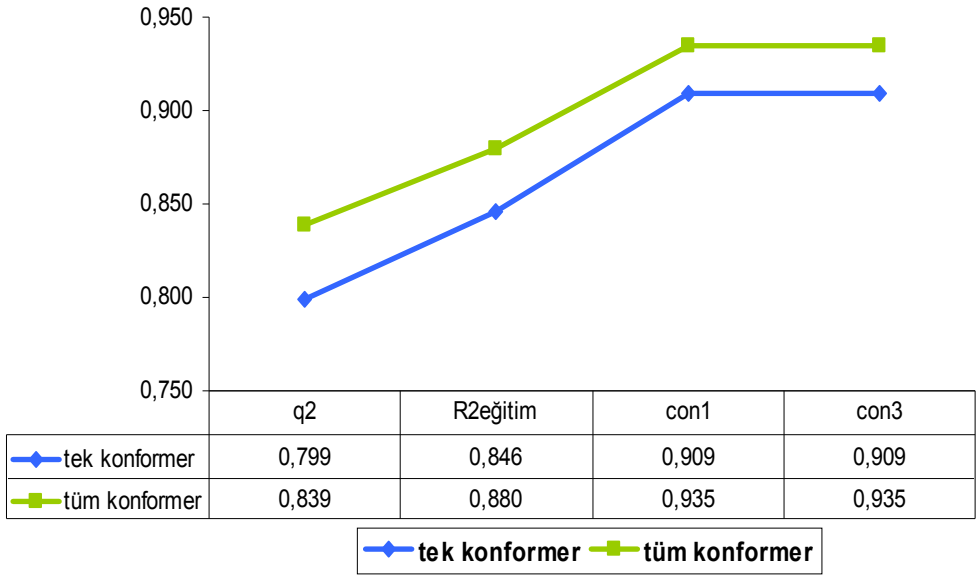


Şekil 3.9. Rutenyum(II) aren kompleks serisi eğitim seti için 12 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tüm konformerler dahil)



Şekil 3.10. Rutenyum(II) aren kompleks serisi eğitim seti için 12 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tek konformer)

Şekil 3.11'de tek ve tüm konformerler için optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri gösterilmiştir. Buna göre bileşiklerin tüm konformerlerini kullandığımızda elde edilen sonuçların, tek konformer kullandığımızdaki sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmüştür.



Şekil 3.11. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 68 bileşik eğitim seti için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği

Bir modelin geliştirilmesinin en önemli parçası verilerin eğitim ve test seti şeklinde ayrılmasıdır. Bileşiklerin eğitim ve test seti şeklinde sınıflandırılmasının nedeni, geliştirilen optimizasyon modelinin biyolojik aktivite hesaplamalarında deneye ihtiyaç duyulmadan aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivite hesaplamalarını tahmin etmek ve modelin performansını ölçmektir. Bu çalışmada geçerliliği en iyi olan modeli belirleyebilmek, modelin performansını ölçmek ve sonuçların doğruluğunu test etmek için iki ayrı hesaplama seti kullanılmıştır.

Model 1'de, 68 adet bileşik içeren rutenyum(II) aren kompleks türevleri serisi rastgele olarak 50 bileşikten oluşan eğitim setine ve 18 bileşikten oluşan test setine ayrılmıştır.

Model 2'de ise 68 bileşiğin tamamı eğitim seti olarak alınmıştır. Aktivitesi bilinmeyen ve tahmin edilecek olan 24 adet bileşik vardır. Her iki model için de en uygun parametre sayısı önceden bilinmediği için, modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi için çok sayıda hesaplama yapılmıştır. Model 1'de bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinden en uygun alt parametre setini seçmek için 1 parametreden 15 parametreye kadar tarama yapılmıştır. Model 2 için de 1 parametreden 15 parametreye kadar tarama yapılmıştır. Her iki model için de regresyon katsayısı ve q^2'nin maksimum olduğu durum en ideal durumdur. Bunun yanı sıra harici doğrulama ve ccc katsayısı (concordance correlation coefficient) sonuçları da modelin performansı hakkında bilgi verir.

Aktivite değerlerinin sınıflandırılması ya da tahmin edilebilmesinde modelin oluşturulması için kullanılan veri setinin bir kısmı eğitim seti olarak ayrılır. Bu nedenle aktivite tahmin performansı açısından model 1 daha önemlidir. Çünkü eğitim ve test seti için benzer veriler kullanılarak veri farklılıklarının etkisi minimize edilebilir ve modelin daha iyi anlaşılması sağlanır. Tablo 3.15'te rutenyum(II) aren kompleks serisinin EC-GA metodu ile oluşturulan model 1 ve model 2 'ye ait istatistiksel sonuçları verilmiştir.

Tablo 3.15. Rutenyum(II) aren kompleks serisinin EC-GA metodu ile oluşturulan model 1 ve model 2 'e ait istatistiksel sonuçlar

$a^{(j)}$	$R^2_{eğitim}$		R^2_{test}	q^2		q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	q^2_{ext3}	*con1*		*con2*	*con3*	
	Model1	Model2	Model1	Model1	Model2	Model1	Model1	Model1	Model1	Model2	Model1	Model1	Model2
1	0.387	0.194	0.396	0.323	0.180	0.455	0.381	0.571	0.498	0.330	0.523	0.506	0.330
2	0.416	0.296	0.462	0.336	0.258	0.510	0.443	0.614	0.525	0.447	0.577	0.539	0.447
3	0.453	0.337	0.501	0.354	0.272	0.537	0.474	0.635	0.598	0.498	0.632	0.608	0.498
4	0.499	0.466	0.531	0.380	0.369	0.567	0.508	0.658	0.630	0.585	0.692	0.646	0.585
5	0.556	0.548	0.585	0.419	0.434	0.624	0.573	0.704	0.685	0.683	0.745	0.701	0.683
6	0.628	0.599	0.616	0.476	0.476	0.647	0.599	0.722	0.735	0.718	0.752	0.740	0.718
7	0.730	0.643	0.633	0.577	0.520	0.672	0.627	0.741	0.809	0.757	0.754	0.801	0.757
8	0.767	0.666	0.703	0.667	0.541	0.726	0.688	0.784	0.859	0.776	0.837	0.856	0.776
9	0.788	0.795	0.770	0.690	0.724	0.790	0.761	0.834	0.869	0.883	0.877	0.873	0.883
10	0.817	0.852	0.868	0.718	0.814	0.867	0.849	0.895	0.895	0.918	0.930	0.905	0.918
11	0.832	0.863	0.900	0.727	0.822	0.894	0.880	0.917	0.905	0.924	0.945	0.915	0.924
12	0.848	0.880	0.918	0.749	0.839	0.902	0.889	0.923	0.916	0.935	0.951	0.925	0.935
13	0.857	0.884	0.931	0.754	0.843	0.913	0.901	0.931	0.921	0.937	0.956	0.930	0.937
14	0.861	0.896	0.944	0.741	0.851	0.922	0.911	0.938	0.924	0.943	0.961	0.934	0.943
15	0.866	0.905	0.954	0.742	0.862	0.930	0.921	0.945	0.928	0.948	0.965	0.938	0.948

4. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemleri, deneysel yöntemler kullanılarak bir ilacın keşfinden ticari olarak satılmasına kadar geçen sürenin ve maliyetinin düşürülmesi amacıyla son yıllarda hem ilaç firmaları hem de üniversitelerde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Günümüzde bilgisayar-destekli ilaç tasarımı konusunda birçok çalışma yapılmasına rağmen, ülkemizde henüz bu konuda herhangi bir yerli yazılım bulunmaması nedeniyle araştırmacılar yabancı kaynaklı yazılımlara yönelmektedirler ve bu paket programları yurtdışından yüksek ücretlerle temin etmek zorunda kalmaktadırlar. Bu çalışmamızda algoritması grubumuz tarafımızdan ortaya koyulan yeni yazılımlar geliştirilmiş ve bu çalışma kapsamında rutenyum(II) aren kompleks serisi için başarıyla uygulanarak iyi sonuçlar elde edilmiştir Ayrıca geliştirilen bu programların ticarileştirilmesi ve patent alma gibi potansiyelleri de bulunmaktadır. Böylece geliştirilen bu yeni yazılımlar hem ülke ekonomisine hem de bilime katkı sağlayacaktır. Hazırlanan yazılımlarla; deneysel aktivitesi bilinen bileşiklerin teorik aktivitelerinin öngörülmesi; bilinmeyenlerin aktivitelerinin öngörülmesi ve bilinmeyen bileşiklerin tasarlanması amaçlanmaktadır.

Geliştirilen EC-GA Metodu ve EMRE yazılımları modelleme ve similasyon sonuçları doğrultusunda deneysel çalışmalara temel oluşturması amacıyla zaman kaybetmeden, özgün yeni aktif inhibitörleri önerme potansiyeli bulundurmaktadır.

Çalışmamızda ligand temelli bilgisayar destekli ilaç tasarımı yapılmıştır. EC metot ve genetik algoritma optimizasyon tekniğini birleştiren ve yeni bir 4D-QSAR yaklaşımı olan EC-GA metodu kullanılmıştır. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için, geliştirilen EC-GA modelleri bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin kontrolünde önemli rol oynayan moleküler özelliklerin anlaşılmasına imkan sağlamıştır.

EC-GA metodu iki kısımdan oluşmaktadır: farmakofor tanımlaması ve aktiviteye etki eden grupların/özelliklerin parametrelendirilerek biyoaktivite tahmininin yapılması. Bu metot ile güvenilir deneysel veriler mevcut olduğu sürece nicel olarak aktivitenin tahmini mümkün olmaktadır.

Bu çalışmadaki diğer önemli bir özellik de hem farmakofor tanımlamasında hem de biyoaktivite tahmininde bütün bileşiklerin konformasyonal esnekliğinin Boltzmann dağılımına bağlı olarak dikkate alınmasıdır. Bu amaç için farmakofor tanımlama, moleküler parametre ve aktivite hesaplamasında kullanılmak üzere kapsamlı bir şekilde geliştirilen EMRE yazılım paketi rutenyum(II) aren kompleks serisi için başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Seri için farmakofor tanımlanmış, buna bağlı olarak aktiviteye etki eden önemli parametreler ve parametrelere karşılık gelen κ_j değerleri bulunmuştur. İstenildiğinde her seri için konjenerik herhangi bir bileşiğin ilgili parametre değerleri ve κ_j değerleri aktivite formülünde yerine koyularak çözüldüğünde aktivitesi bilinmeyen ve üzerinde deneysel çalışması yapılmayan bileşiklerin aktivite tahminlerinin başarılı bir şekilde yapılabileceği hesaplanan R^2 (eğitim ve test seti için), q^2, q^2_{ext1}, q^2_{ext2}, q^2_{ext3} ve ccc ve standart hata değerlerinden anlaşılmaktadır.

Çalışılan bileşik serisi ile ilgili literatürde yer alan bir 4D-QSAR çalışması olmadığından karşılaştırma yapılamamıştır. Konformerler arasındaki enerji farkı çok az olduğu için (oda sıcaklığında ortalama 0-2 kcal/mol) biyoalıcıyla ilacın hangi konformerin veya konformerlerin etkileştiği bilinemediği için hesaplamalarda bileşiklerin bütün konformerleri geliştirilen bu programlarda Boltzmann dağılımlarıyla orantılı olarak dikkate alınarak hesaplamalar gerçekleştirildiği için bu çalışma bir 4D-QSAR çalışmasıdır. Çalışmada çoklu konformer kullanıldığında elde edilen sonuçların tekli konformer kullanıldığından çok daha iyi sonuçların elde edildiği kurulan modellerle ve geliştirilen EC-GA metodu ile gösterilmiştir. İncelenen seri içerisinde belirli sayıda kiral bileşik bulunmaktadır. R,S yapısındaki bileşikler modellenerek farmakofor grubu ve aktiviteleri hesaplanmıştır. Geçerliliği en iyi olan modeli belirleyebilmek, modelin performansını ölçmek ve sonuçların doğruluğunu test etmek için iki ayrı model kullanılmıştır. Model 1 model 2'ye göre aktivite tahmin performansı açısından daha önemlidir. Çünkü model 1'de bileşik serisi eğitim ve test seti olarak ikiye ayrılmıştır ve bu şekilde eğitim setinin uygunluğu test edilmiştir. Modellerin

geçerliliğini ve güvenirliğini doğrulamak için LOO-çapraz doğrulama (Leave-one-out Cross Validation), regresyon, dahili ve harici doğrulama ve uyum korelasyon katsayısı (CCC) analizleri istatiksel olarak yapılmıştır. Ayrıca aktiviteye etki eden ve genetik algoritma ile bulunan en uygun alt parametre setindeki her bir parametrenin katkısını bulmak için E istatistik yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda sentez edilmemiş aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktiviteleri tahmin edilmiştir. Rastgele çizilen bu bileşiklerin aktivite değerleri, literatürden alınan ve aktivitesi bilinen bileşiklerin deneysel aktivite değer aralığında bulunmuştur [45,46]. Hesaplamalar sonucunda enantiomerlerin (R,S) aktiviteleri arasında önemli derecede bir fark görülmemiştir.

EC-GA metodunun sonuçlarına bakıldığında yeni bileşikleri dizayn etmek için bu metodun kullanışlı olduğu görülmektedir. Kullanılan bilgisayarların hızları yeterli ise geliştirlen bu programlar ile Hartree Fock, Density Functional Theory ve Møller Plesset hesaplamalarının sonuçları da aktivite hesaplamalarında kullanılabilmektedir.

Bu çalışma farklı disiplinler ile işbirliği içerisinde olması açısından özgün bir çalışmadır. Kimya bilimi dışında denklem, üç boyutlu matris çözümleri ve yazılımlar içerdiğinden matematik ve bilgisayar mühendisliği gibi disiplinler de bu çalışmanın içinde bulunmaktadır.

Deneysel çalışmalara temel oluşturması amacıyla aktivite gösterebilecek yeni bileşikleri çeşitli ilaç firmalarına önermek ve firmaların AR-GE çalışmalarına katkıda bulunulmasını sağlaması açısından oldukça önemli bir çalışmadır.

KAYNAKLAR

1. Itai A., Tomioka N., Kato K., 1995. QSAR and drug design: New developments and applications. **Elsevier Science Publication Company**, **23**, 3-4.
2. Puzyn T., Leszczynski J., Cronin M. T., 2010. Recent Advances In Qsar Studies: Methods And Applications. Springer, London New York, 423 pp.
3. Thomas G., 2003. Fundamentals of Medicinal Chemistry. Wiley-Blackwell, Weinheim, 56-70 pp.
4. Hopfinger A. J., Wang S., Tokarski J. S., Jin B., Albuquerque M., Madhav P. J., Duraiswami C., 1997. Construction of 3d-qsar models using the 4d-qsar analysis formalism. **Journal of the American Chemical Society**, **119**, 10509-10524.
5. Wermuth C. G., 2006. Pharmacophores: historical perspective and viewpoint from a medicinal chemist, pp. 3-11. *In*: Pharmacophores and pharmacophore searches (Eds. R. Mannhold, H. Kubinyi, G. Folkers) Wiley-VCH, Weinheim.
6. Güner O. F., 2002. History and evolution of the pharmacophore concept in computer-aided drug design. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, **2**, 1321-1332.
7. Dimoglo A. S., et al., 1995. Electronic-topological investigations of the relationships between chemical structure and ambergris odor. **New Journal of Chemistry, 19**, 1217-1226.
8. Sarıpınar E., Güzel Y., Patat Ş., Yıldırım İ., Akçamur Y., Dimoglo A., 1996. Electron-topological investigation of the structure-antitubercular activity relationship of thiosemicarbazone derivatives. **Arzneimittel-Forschung Drug Research, 46**, 824-828.

9. Güzel Y., Sarıpınar E., Yıldırım İ., 1997. Electron-topological (ET) investigation of structure-antagonist activity of a series of dibenzo[a,d]cycloalkenimines. **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, **418**, 83-91.

10. Rosines E., Bersuker I. B., Boggs J. E., 2001. Pharmacophere identification and bioactivity prediction for group i metabotropic glutamate receptor agonists by the electron-conformational qsar method. **Quantitative Structure-Activity Relationships, 20**, 327-334.

11. Makkouk Al H., Bersuker I. B., Boggs J. E., 2004. Quantitative drug activity prediction for inhibitors of human breast carcinoma. **International Journal of Pharmaceutical Medicine, 18**, 81-89.

12. Marenich A. V., et al., 2008. Quantitative antidiabetic activity prediction for the class of guanidino- and aminoguanidinopropionic acid analogs based on electron-conformational studies. **Journal of Chemical Information and Modeling, 48,** 556-568.

13. Bersuker I. B., Bahçeci S., Boggs J. E., Pearlman R. S., 1999. A novel electron-conformational approach to molecular modeling for qsar by identification of pharmacophore and anti-pharmacophore shielding. **SAR and QSAR in Environmental Research, 10,** 157-173.

14. Ehresmann B., Groot M. J., Alex A., Clark T., 2004. New molecular descriptors based on local properties at the molecular surface and a boiling-point model derived from them. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences, 44** (2): 658–668.

15. Duchowicz P. R., Bucknum M. J., Castro E. A., 2007. New molecular descriptors based upon the euler equations for chemical graphs. **Journal of Mathematical Chemistry, 41,** 193-208.

16. Eriksson L., Andersson P. L., Johansson E., Tysklind M., 2006. Megavariate analysis of environmental qsar data. part 1 – a basic framework founded on principal component analysis (PCA), partial least squares (PLS), and statistical molecular design (SMD). **Molecular Diversity, 10**, 169–186.

17. Dudek A. Z., Arodz T., Galvez J., 2006. Computational methods in developing quantitative structure-activity relationships (qsar): a review. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 9**, 213-228.

18. Guha R., Jurs P. C., 2005. Interpreting computational neural network qsar models: a measure of descriptor importance. **Journal of Chemical Information and Modeling, 45**, 800-806.

19. Holland J. H., 1992. Adaptation in Natural and Artificial Systems: An Introductory Analysis with Applications to Biology, Control, and Artificial Intelligence. University of Michigan, Michigan, 211 pp.

20. Hansch C., et al., 1962. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with hammett substituent constants and partition coefficients. **Nature, 194**, 178-180.

21. Debnath A. K., 2001. Quantitative structure-activity relationship (qsar) paradigm-hansch era to new millennium. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 1**, 187–195.

22. Klebe G., 1998. Comparative Molecular Similarity Indices: Comsia." 3D Qsar in Drug Design. **Kluwer Academic Publishers, 3**, 87 pp.

23. Cramer R., Patterson D., Bunce J. J., 1988. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. **Journal of the American Chemical Society, 110,** 5959-5967.

24. Krasowski M. D., Hong X., Hopfinger A. J., Harrison N. L., 2002. 4D-Qsar analysis of a set of propofol analogues: mapping binding sites for an anesthetic phenol on the gabaa receptor. **Journal of Medicinal Chemistry, 45** (15): 3210–3221.

25. Venkatarangan P., Hopfinger A. J., 1999. Prediction of ligand−receptor binding free energy by 4d-Qsar analysis: application to a set of glucose analogue inhibitors of glycogen phosphorylase, **Journal of Chemical Information and Computer Sciences, 39** (6): 1141–1150.

26. Vedani A., et al., 2000. Multiple-conformation and protonation-state representation in 4d-Qsar: the neurokinin-1 receptor system. **Journal of Medicinal Chemistry, 43**, 4416- 4427.

27. Vedani A., Dobler M., 2002. 5D-Qsar: the key for simulating induced fit?. **Journal of Medicinal Chemistry, 45**, 2139–2149.

28. Greener M., 2005. Qsar: prediction beyond the fourth dimension. **Drug Discovery&Development, 8** (5): 44.

29. MATLAB (ver 7.0), The MathWorks Inc., 3 Apple Hill Drive, Natick, MA 01760-2098.

30. Dimoglo A. S., 1987. The Electron-Topological Approach İn The Search And Design Of Biologically Active Compounds. Rostow/Don University, Thesis of Doctor of Sciences, Russia.

31. Bersuker I. B., Bahçeci S., Boggs J. E., 2000. Improved electron-conformational method of pharmacophore identification and bioactivity prediction application to angiotensin converting enzyme inhibitors. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences, 40**, 1363–1376.

32. Şahin K., Sarıpınar E., Yanmaz E., Geçen N., 2011. Quantitative bioactivity prediction and pharmacophore identification for benzotriazines derivatives by electron conformational-genetic algorithm qsar method. **SAR and QSAR in Environmental Research, 22**, 217–238.

33. Geçen N., Sarıpınar E., Yanmaz E., Şahin K., 2012. Application of electron conformational–genetic algorithm approach to 1,4-dihydropyridines as calcium channel antagonists: pharmacophore identification and bioactivity prediction. **The Journal of Molecular Modeling, 18**, 65–82.

34. Geçen N., 2010. 1,4-Dihidropiridin, Artemisinin ve Triazolpiridinoksazol Türevlerinin Nicel Yapı Aktivite İlişkilerinin İncelenmesi ve Biyoaktif Yapının Belirlenmesi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kayseri, 182 s.

35. Yanmaz E., Sarıpınar E., Şahin K., Geçen N., Çopur F., 2011. 4D-qsar analysis and pharmacophore modeling: electron conformational-genetic algorithm approach for penicillins. **Bioorganic & Medicinal Chemistry, 19**, 2199–2210.

36. Akyüz L., Sarıpınar E., Kaya E., Yanmaz E., 2012. 4D-qsar study of hept derivatives by electron conformational-genetic algorithm method. **SAR and QSAR in Enviramental Research, 23**, 409-433.

37. Akyüz L., Sarıpınar E., 2012. Conformation depends on 4d-qsar analysis using ec-ga method: pharmacophore identification and bioactivity prediction of tibos as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry,** DOI:10.3109/14756366.2012.684051.

38. Gomeni R., Bani M., D'Angeli C., Corsi M., Bye A., 2001. Computer-assisted drug development (cadd): an emerging technology for designing first-time-in-man and proof-of-concept studies from preclinical experiments. **Journal of Pharmaceutical Sciences, 13,** 261-270.

39. Sarıpınar E., Geçen N., Şahin K., Yanmaz E., 2010. Pharmacophore identification and bioactivity prediction for triaminotriazine derivatives by electron conformational-genetic algorithm qsar method. **European Journal of Medicinal Chemistry, 45**, 4157-4168.

40. Devillers J., 1996. Principles of Qsar and Drug Design 1, Genetic Algorithms in Molecular Modeling, Academic Press Inc, San Diego, 327 pp.

41. Şahin K., 2010. Elektron Konformasyonel Genetik Algoritma 4D-Qsar Metodu İle Pirazol, Benzotriazin, Dibenzazosin ve Kinazolin Serilerinde Farmakofor Belirlenmesi ve Biyoaktivite Hesabı. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kayseri, 158 s.

42. Yanmaz E., 2010. Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma Qsar Metodu ile Penisilin Türevlerine Ait Farmakofor Grubunun Belirlenmesi ve Biyoaktivite Hesabı. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 142 s.

43. Aydın S., 2010. 3- (1,1-Diokso-2H- (1,2,4)-Benzotiyodiazin-3-il)-4-Hidroksi-2 (1H)-Kinolin Bileşik Serisinin Hepatit C İnhibitörü olarak Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Yöntemi ile QSAR İncelenmesi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 127 s.

44. Akyüz L., 2011. Timin, Benzodiazepin, Tiyazolidin, Pirimidin ve İmidazolidinon Türevlerinin Kantitatif Aktivitelerinin Belirlenmesi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kayseri, 187 s.

45. Habtemariam A., Melchart M., Fernández R., et al., 2006. Structure-activity relationships for cytotoxic ruthenium (II) arene complexes containing N,N-, N,O- and O,O- chelating ligands. **Journal of Medicinal Chemistry, 49**, 6858-6868.

46. Morris R. E., Aird R. E., Murdoch P. S., et al., 2001. Inhibition of cancer cell growth by ruthenium (II) arene complexes. **Journal of Medicinal Chemistry, 44**, 3616-3621.

47. Dimoglo A. S., Shvets N. M., Tetko I. V., Livingstone D. J., 2001. Electronic-topological investigation of the structure – acetylcholinesterase inhibitor activity relationship in the series of n-benzylpiperidine derivatives. **Quantitative Structure-Activity Relationship, 20,** 31-45.

48. Parthasarathi R., Subramanian V., Roy D. R., Chattaraj P. K., 2004. Electrophilicty index as a possible descriptor of biological activity. **Bioorganic & Medicinal Chemical, 12,** 5533-5543.

49. Franke, R., 1984. Theoretical Drug Design Methods. **Elsevier**, Amsterdam, 412 pp.

50. Consonni V., Ballabio D., Todeschini R., 2009. Comments on the definition of the q^2 parameter for qsar validation. **Journal of Chemical Information and Modeling, 49,** 1669–1678.

51. Chirico N., Gramatica P., 2011. Real external predictivity of qsar models: how to evaluate it? Comparison of different validation criteria and proposal of using the concordance correlation coefficient. **Journal of Chemical Information and Modeling, 51**, 2320-2335.

52. Chirico N., Gramatica P., 2012. Real external predictivity of qsar models. part 2. new intercomparable thresholds for different validation criteria and the need for scatter plot inspection. **Journal of Chemical Information and Modeling, 52**, 2044−2058.

53. Lin L. I., 1989. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility, **Biometrics, 45,** 255−268.

54. Schüürmann G., Ebert R. U., Chen J., Wang B., Kühne R., 2008. External validation and prediction employing the predictive squared correlation coefficients test set activity mean vs training set activity mean. **Journal of Chemical Information and Modeling, 48,** 2140–2145.

55. Livingstone D., 1995. Data Analysis for Chemists. Oxford University, England, 155 s.

56. Wold S., 1978. **Technometrics, 20** (4): 397-405.

57. Clarke M. J., Zhu F., Frasca D. R., 1999. Non-platinum chemotherapeutic metallopharmaceuticals. **Chemical Reviews, 99**, 2511-2533.

58. Allardyce C. S., Dyson P. J., 2001. Ruthenium in medicine: current clinical uses and future prospects. **Platinum Metals Review, 45**, 62-69.

59. Yan Y. K., Melchart M., Habtemariam A., Sadler P. J., 2005. Organometallic chemistry, biology and medicine: ruthenium arene anticancer complexes. **Chemical Communications, 38**, 4764-4776.

60. Melchart M., Sadler P. J., 2006. Ruthenium Arene Anticancer Complexes. In Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 39-64 pp.

EK-1

RUTENYUM(II) AREN KOMPLEKS TÜREVLERİ SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)

PIN	Parametreler	PIN	Parametreler
	MESAFE (Å)		
1	Ru1-C1	**2**	Ru1-C2
3	Ru1-C3	**4**	Ru1-C4
5	Ru1-C5	**6**	Ru1-C6
7	Ru1-H2	**8**	Ru1-H9
9	Ru1-H13	**10**	Ru1-H20
11	Ru1-C7	**12**	Ru1-C8
13	N1-N2	**14**	N1-Cl1
15	N2-Cl1	**16**	Ru1-H1
17	Ru1-H18	**18**	Ru1-H3
19	Ru1-H4	**20**	Ru1-H5
21	Ru1-H6		
	MESAFE + Van der Waals (Å)		
22	Ru1 (Ru1)-C1 (H1)	**23**	Ru1 (Ru1)-C2 (H18)
24	Ru1 (Ru1)-C3 (H3)	**25**	Ru1 (Ru1)-C4 (H4)
26	Ru1 (Ru1)-C5 (H5)	**27**	Ru1 (Ru1)-C6 (H6)
28	Ru1 (Ru1)-H2 (H2)	**29**	Ru1 (Ru1)-H9 (H9)
30	Ru1 (Ru1)-H13 (H13)	**31**	Ru1 (Ru1)-H20 (H20)
32	Ru1 (Ru1)-C7 (H14)	**33**	Ru1 (Ru1)-C8 (H11)
34	N1 (H2)-N2 (H13)	**35**	N1 (H2)-Cl1 (Cl1)
36	N2 (H13)-Cl1 (Cl1)	**37**	Ru1 (Ru1)-H1 (H1)
38	Ru1 (Ru1)-H18 (H18)	**39**	Ru1 (Ru1)-H3 (H3)
40	Ru1 (Ru1)-H4 (H4)	**41**	Ru1 (Ru1)-H5 (H5)
42	Ru1 (Ru1)-H6 (H6)		
	YÜZEY DİK UZAKLIĞI (Å)		
	Ru1-N1-N2 düzlemine		
43	C1	**44**	C2
45	C3	**46**	C4
47	C5	**48**	C6
49	C7	**50**	C8
51	Cl1	**52**	H1
	Ru1-C6-Cl1 düzlemine		
63	C1	**64**	C2
65	C3	**66**	C4
67	C5	**68**	N1
69	C7	**70**	C8
71	N2	**72**	H1
	Ru1-N1-C6 düzlemine		
83	C1	**84**	C2
85	C3	**86**	C4
87	C5	**88**	N2
89	C7	**90**	C8

91	Cl1	**92**	H1
	Ru1-N2-C6 düzlemine		
103	C1	**104**	C2
105	C3	**106**	C4
107	C5	**108**	N1
109	C7	**110**	C8
111	Cl1	**112**	H1
	Ru1-N1-Cl1 düzlemine		
123	C1	**124**	C2
125	C3	**126**	C4
127	C5	**128**	C6
129	N2	**130**	C7
131	C8	**132**	H1
	Ru1-N2-Cl1 düzlemine		
143	C1	**144**	C2
145	C3	**146**	C4
147	C5	**148**	C6
149	N1	**150**	C7
151	C8	**152**	H1
	Ru1-C8-N1 düzlemine		
163	C1	**164**	C2
165	C3	**166**	C4
167	C5	**168**	C6
169	C7	**170**	N2
171	Cl1	**172**	H1
	Ru1-C7-N2 düzlemine		
183	C1	**184**	C2
185	C3	**186**	C4
187	C5	**188**	C6
189	C8	**190**	N1
191	Cl1	**192**	H1
	C6-Ru1-H2 düzlemine		
203	C1	**204**	C2
205	C3	**206**	C4
207	C5	**208**	N1
209	C7	**210**	C8
211	N2	**212**	H1
	C6-Ru1-H9 düzlemine		
223	C1	**224**	C2
225	C3	**226**	C4
227	C5	**228**	N1
229	C7	**230**	C8
231	N2	**232**	H1
	C6-Ru1-H13 düzlemine		
243	C1	**244**	C2
245	C3	**246**	C4
247	C5	**248**	N1
249	C7	**250**	C8
251	N2	**252**	H1
	C6-Ru1-H20 düzlemi		
263	C1	**264**	C2

265	C3	**266**	C4
267	C5	**268**	N1
269	C7	**270**	C8
271	N2	**272**	H1
	C6- N1-Cl1 düzlemine		
283	C1	**284**	C2
285	C3	**286**	C4
287	C5	**288**	H2
289	C7	**290**	C8
291	N2	**292**	H1
	C6- N2-Cl1 düzlemine		
303	C1	**304**	C2
305	C3	**306**	C4
307	C5	**308**	N1
309	C7	**310**	C8
311	H2	**312**	H1
	N1- Ru1-C1 düzlemine		
323	C2	**324**	C3
325	C4	**326**	C5
327	C6	**328**	C7
329	C8	**330**	N2
331	Cl1	**332**	H1
	N1- Ru1-H1 düzlemine		
343	C1	**344**	C2
345	C3	**346**	C4
347	C5	**348**	C6
349	C7	**350**	C8
351	N2	**352**	Cl1
	N2- Ru1-C1 düzlemine		
363	C2	**364**	C3
365	C4	**366**	C5
367	C6	**368**	C7
369	C8	**370**	N1
371	Cl1	**372**	H1
	N2- Ru1-H1 düzlemine		
383	C1	**384**	C2
385	C3	**386**	C4
387	C5	**388**	C6
389	C7	**390**	C8
391	N1	**392**	Cl1
	C1-C3-C5 düzlemine		
403	C2	**404**	C4
405	C6	**406**	C7
407	C8	**408**	H2
409	N1	**410**	N2
411	Cl1	**412**	H1
	C2- C4-C6 düzlemine		
423	C1	**424**	C3
425	C5	**426**	C7
427	C8	**428**	H2
429	N1	**430**	N2

431	Cl1	**432**	H1
YÜZEY DİK UZAKLIĞI +Vander Waals (Å)			
Ru1-N1-N2 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
53	C1 (H1)	**54**	C2 (H18)
55	C3 (H3)	**56**	C4 (H4)
57	C5 (H5)	**58**	C6 (H6)
59	C7 (H14)	**60**	C8 (H16)
61	Cl1 (Cl1)	**62**	H1 (H1)
Ru1-C6-Cl1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
73	C1 (H1)	**74**	C2 (H18)
75	C3 (H3)	**76**	C4 (H4)
77	C5 (H5)	**78**	N1 (H2)
79	C7 (H14)	**80**	C8 (H16)
81	N2 (H13)	**82**	H1 (H1)
Ru1-N1-C6 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
93	C1 (H1)	**94**	C2 (H18)
95	C3 (H3)	**96**	C4 (H4)
97	C5 (H5)	**98**	N2 (H13)
99	C7 (H14)	**100**	C8 (H16)
101	Cl1 (Cl1)	**102**	H1 (H1)
Ru1-N2-C6 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
113	C1 (H1)	**114**	C2 (H18)
115	C3 (H3)	**116**	C4 (H4)
117	C5 (H5)	**118**	N1 (H2)
119	C7 (H14)	**120**	C8 (H16)
121	Cl1 (Cl1)	**122**	H1 (H1)
Ru1-N1-Cl1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
133	C1 (H1)	**134**	C2 (H18)
135	C3 (H3)	**136**	C4 (H4)
137	C5 (H5)	**138**	C6 (H6)
139	N2 (H13)	**140**	C7 (H14)
141	C8 (H16)	**142**	H1 (H1)
Ru1-N2-Cl1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
153	C1 (H1)	**158**	C6 (H6)
154	C2 (H18)	**159**	N1 (H2)
155	C3 (H3)	**160**	C7 (H14)
156	C4 (H4)	**161**	C8 (H16)
157	C5 (H5)	**162**	H1 (H1)
Ru1-C8-N1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
173	C1 (H1)	**174**	C2 (H18)
175	C3 (H3)	**176**	C4 (H4)
177	C5 (H5)	**178**	C6 (H6)
179	C7 (H14)	**180**	N2 (H13)
181	Cl1 (Cl1)	**182**	H1 (H1)
Ru1-C7-N2 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
193	C1 (H1)	**194**	C2 (H18)
195	C3 (H3)	**196**	C4 (H4)
197	C5 (H5)	**198**	C6 (H6)
199	C8 (H16)	**200**	N1 (H2)
201	Cl1 (Cl1)	**202**	H1 (H1)
C6-Ru1-H2 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			

213	C1 (H1)	**214**	C2 (H18)
215	C3 (H3)	**216**	C4 (H4)
217	C5 (H5)	**218**	N1 (H2)
219	C7 (H14)	**220**	C8 (H16)
221	N2 (H13)	**222**	H1 (H1)
	C6-Ru1-H9 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
233	C1 (H1)	**234**	C2 (H18)
235	C3 (H3)	**236**	C4 (H4)
237	C5 (H5)	**238**	N1 (H2)
239	C7 (H14)	**240**	C8 (H16)
241	N2 (H13)	**242**	H1 (H1)
	C6-Ru1-H13 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
253	C1 (H1)	**254**	C2 (H18)
255	C3 (H3)	**256**	C4 (H4)
257	C5 (H5)	**258**	N1 (H2)
259	C7 (H14)	**260**	C8 (H16)
261	N2 (H13)	**262**	H1 (H1)
	C6-Ru1-H20 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
273	C1 (H1)	**274**	C2 (H18)
275	C3 (H3)	**276**	C4 (H4)
277	C5 (H5)	**278**	N1 (H2)
279	C7 (H14)	**280**	C8 (H16)
281	N2 (H13)	**282**	H1 (H1)
	C6-N1-Cl1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
293	C1 (H1)	**294**	C2 (H18)
295	C3 (H3)	**296**	C4 (H4)
297	C5 (H5)	**298**	H2 (H2)
299	C7 (H14)	**300**	C8 (H16)
301	N2 (H13)	**302**	H1 (H1)
	C6-N2-Cl1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
313	C1 (H1)	**314**	C2 (H18)
315	C3 (H3)	**316**	C4 (H4)
317	C5 (H5)	**318**	N1 (H2)
319	C7 (H14)	**320**	C8 (H16)
321	H2 (H2)	**322**	H1 (H1)
	N1-Ru1-C1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
333	C2 (H18)	**334**	C3 (H3)
335	C4 (H4)	**336**	C5 (H5)
337	C6 (H6)	**338**	C7 (H14)
339	C8 (H16)	**340**	N2 (H13)
341	Cl1 (Cl1)	**342**	H1 (H1)
	N1-Ru1-H1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
353	C1 (H1)	**354**	C2 (H18)
355	C3 (H3)	**356**	C4 (H4)
357	C5 (H5)	**358**	C6 (H6)
359	C7 (H14)	**360**	C8 (H16)
361	N2 (H13)	**362**	Cl1 (Cl1)
	N2-Ru1-C1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
373	C2 (H18)	**374**	C3 (H3)
375	C4 (H4)	**376**	C5 (H5)
377	C6 (H6)	**378**	C7 (H14)

379	C8 (H16)	**380**	N1 (H2)
381	Cl1 (Cl1)	**382**	H1 (H1)
	N2-Ru1-H1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
393	C1 (H1)	**394**	C2 (H18)
395	C3 (H3)	**396**	C4 (H4)
397	C5 (H5)	**398**	C6 (H6)
399	C7 (H14)	**400**	C8 (H16)
401	N1 (H2)	**402**	Cl1 (Cl1)
	C1-C3-C5 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
413	C2 (H18)	**414**	C4 (H4)
415	C6 (H6)	**416**	C7 (H14)
417	C8 (H16)	**418**	H2 (H2)
419	N1 (H2)	**420**	N2 (H13)
421	Cl1 (Cl1)	**422**	H1 (H1)
	C2-C4-C6 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
433	C1 (H1)	**434**	C3 (H3)
435	C5 (H5)	**436**	C7 (H14)
437	C8 (H16)	**438**	H2 (H2)
439	N1 (H2)	**440**	N2 (H13)
441	Cl1 (Cl1)	**442**	H1 (H1)
	AÇILAR (Derece)		
443	Ru1-N1-N2	**444**	Ru1-N1-H2
445	Ru1-N1-H9	**446**	Ru1-N2-H13
447	Ru1-N2-H20	**448**	N2-Ru1-Cl1
449	N1-Ru1-Cl1	**450**	C6-Ru1-N1
451	C6-Ru1-N2	**452**	C6-Ru1-C7
453	C6-Ru1-C8		
	YÜZEY DOĞRU AÇISI (Derece)		
	Ru1-N1-N2 düzlemine		
454	C1-C3	**455**	C3-C5
456	C2-C4	**457**	C1-C4
458	C1-Cl1	**459**	C2-Cl1
460	C3-C4	**461**	C2-C3
462	C7-C8	**463**	H2-H9
	Ru1-C6-Cl1 düzlemine		
464	C1-C3	**465**	C3-C5
466	C2-C4	**467**	C1-C4
468	N1-N2	**469**	H13-H20
470	C3-C4	**471**	C2-C3
472	C7-C8	**473**	H2-H9
	Ru1-N1-C6 düzlemine		
474	C1-C3	**475**	C3-C5
476	C2-C4	**477**	C1-C4
478	C1-Cl1	**479**	C2-Cl1
480	C3-C4	**481**	C2-C3
482	C7-C8	**483**	H2-H9
	Ru1-N2-C6 düzlemine		
484	C1-C3	**485**	C3-C5
486	C2-C4	**487**	C1-C4
488	C1-Cl1	**489**	C2-Cl1
490	C3-C4	**491**	C2-C3

492	C7-C8	**493**	H2-H9
	Ru1-N1-Cl1 düzlemine		
494	C1-C3	**495**	C3-C5
496	C2-C4	**497**	C1-C4
498	C2-C5	**499**	H13-H20
500	C3-C4	**501**	C2-C3
502	C7-C8	**503**	H2-H9
	Ru1-N2-Cl1 düzlemine		
504	C1-C3	**505**	C3-C5
506	C2-C4	**507**	C1-C4
508	C2-C5	**509**	H13-H20
510	C3-C4	**511**	C2-C3
512	C7-C8	**513**	H2-H9
	Ru1-C8-N1 düzlemine		
514	C1-C3	**515**	C3-C5
516	C2-C4	**517**	C1-C4
518	C1-Cl1	**519**	C2-Cl1
520	C3-C4	**521**	C2-C3
522	C2-C5	**523**	H2-H9
	Ru1-C7-N2 düzlemine		
524	C1-C3	**525**	C3-C5
526	C2-C4	**527**	C1-C4
528	C1-Cl1	**529**	C2-Cl1
530	C3-C4	**531**	C2-C3
532	C2-C5	**533**	H2-H9
	C6-Ru1-H2 düzlemine		
534	C1-C3	**535**	C3-C5
536	C2-C4	**537**	C1-C4
538	C1-Cl1	**539**	C2-Cl1
540	C3-C4	**541**	C2-C3
542	C7-C8	**543**	N1-N2
	C6-Ru1-H9 düzlemine		
544	C1-C3	**545**	C3-C5
546	C2-C4	**547**	C1-C4
548	C1-Cl1	**549**	C2-Cl1
550	C3-C4	**551**	C2-C3
552	C7-C8	**553**	N1-N2
	C6-Ru1-H13 düzlemine		
554	C1-C3	**555**	C3-C5
556	C2-C4	**557**	C1-C4
558	C1-Cl1	**559**	C2-Cl1
560	C3-C4	**561**	C2-C3
562	C7-C8	**563**	H2-H9
	C6-Ru1-H20 düzlemine		
564	C1-C3	**565**	C3-C5
566	C2-C4	**567**	C1-C4
568	C1-Cl1	**569**	C2-Cl1
570	C3-C4	**571**	C2-C3
572	C7-C8	**573**	H2-H9
	C6-N1-Cl1 düzlemine		
574	C1-C3	**575**	C3-C5

576	C2-C4	**577**	C1-C4
578	Ru1-C7	**579**	H13-H20
580	C3-C4	**581**	C2-C3
582	C7-C8	**583**	H2-H9
	C6-N2-Cl1 düzlemine		
584	C1-C3	**585**	C3-C5
586	C2-C4	**587**	C1-C4
588	Ru1-C7	**589**	H13-H20
590	C3-C4	**591**	C2-C3
592	C7-C8	**593**	H2-H9
	N1-Ru1-C1 düzlemine		
594	C2-C5	**595**	C3-C5
596	C2-C4	**597**	C2-C6
598	H13-H20	**599**	C2-Cl1
600	C3-C4	**601**	C2-C3
602	C7-C8	**603**	H2-H9
	N1-Ru1-H1 düzlemine		
604	C1-C3	**605**	C3-C5
606	C2-C4	**607**	C2-C6
608	H13-H20	**609**	C2-Cl1
610	C3-C4	**611**	C2-C3
612	C7-C8	**613**	H2-H9
	N2-Ru1-C1 düzlemine		
614	C2-C5	**615**	C3-C5
616	C2-C4	**617**	C2C6
618	H13-H20	**619**	C2-Cl1
620	C3-C4	**621**	C2-C3
622	C7-C8	**623**	H2-H9
	N2-Ru1-H1 düzlemine		
624	C1-C3	**625**	C3-C5
626	C2-C4	**627**	C2-C6
628	C1-Cl1	**629**	C2-Cl1
630	C3-C4	**631**	C2-C3
632	C7-C8	**633**	H2-H9
	C1-C3-C5 düzlemine		
634	Ru1-C7	**635**	Ru1-Cl1
636	C2-C4	**637**	C2-C6
638	N1-N2	**639**	C2-Cl1
640	N1-C7	**641**	H13-H20
642	C7-C8	**643**	H2-H9
	C2-C4-C6 düzlemine		
644	Ru1-C7	**645**	C3-C5
646	N1-N2	**647**	C1-C5
648	C1-Cl1	**649**	H13-H20
650	N1-C7	**651**	Ru1-C8
652	C7-C8	**653**	H2-H9
	BAĞ DERECESİ (MULLİKEN)		
654	C1-C2	**655**	C2-C3
656	C3-C4	**657**	C4-C5
658	C5-C6	**659**	C1-C6
660	Ru1-Cl1	**661**	Ru1-N1

662	Ru1-N2	**663**	N1-H2
664	N1-H9	**665**	N2-H13
666	N2-H20	**667**	N1-C7
668	N2-C8	**669**	C7-C8
670	C1-H1	**671**	C2-H18
672	C3-H3	**673**	C4-H4
674	C5-H5	**675**	C6-H6
676	C7-H14	**677**	C7-H15
678	C8-H11	**679**	C8-H16
	BAĞ DERECESİ (LOWDİN)		
680	C1-C2	**681**	C2-C3
682	C3-C4	**683**	C4-C5
684	C5-C6	**685**	C1-C6
686	Ru1-Cl1	**687**	Ru1-N1
688	Ru1-N2	**689**	N1-H2
690	N1-H9	**691**	N2-H13
692	N2-H20	**693**	N1-C7
694	N2-C8	**695**	C7-C8
696	C1-H1	**697**	C2-H18
698	C3-H3	**699**	C4-H4
700	C5-H5	**701**	C6-H6
702	C7-H14	**703**	C7-H15
704	C8-H11	**705**	C8-H16
	YÜKLER		
	Mulliken (e^-)		
706	C1	**707**	C2
708	C3	**709**	C4
710	C5	**711**	C6
712	Ru1	**713**	Cl1
714	N1	**715**	N2
716	C7	**717**	C8
718	H2	**719**	H9
720	H13	**721**	H20
722	H1		
	Natural (e^-)		
723	C1	**724**	C2
725	C3	**726**	C4
727	C5	**728**	C6
729	Ru1	**730**	Cl1
731	N1	**732**	N2
733	C7	**734**	C8
735	H2	**736**	H9
737	H13	**738**	H20
739	H1		
	Elektrostatik (e^-)		
740	C1	**741**	C2
742	C3	**743**	C4
744	C5	**745**	C6
746	Ru1	**747**	Cl1
748	N1	**749**	N2
750	C7	**751**	C8

752	H2	**753**	H9
754	H13	**755**	H20
756	H1		
	Mulliken Valens (e^-)		
757	C1	**758**	C2
759	C3	**760**	C4
761	C5	**762**	C6
763	Ru1	**764**	Cl1
765	N1	**766**	N2
767	C7	**768**	C8
769	H2	**770**	H9
771	H13	**772**	H20
773	H1		
	Lowdin Valens (e^-)		
774	C1	**775**	C2
776	C3	**777**	C4
778	C5	**779**	C6
780	Ru1	**781**	Cl1
782	N1	**783**	N2
784	C7	**785**	C8
786	H2	**787**	H9
788	H13	**789**	H20
790	H1		
	Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu		
791	C1	**792**	C2
793	C3	**794**	C4
795	C5	**796**	C6
797	Ru1	**798**	Cl1
799	N1	**800**	N2
801	C7	**802**	C8
803	H2	**804**	H9
805	H13	**806**	H20
807	H1		
	Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi		
808	C1	**809**	C2
810	C3	**811**	C4
812	C5	**813**	C6
814	Ru1	**815**	Cl1
816	N1	**817**	N2
818	C7	**819**	C8
820	H2	**821**	H9
822	H13	**823**	H20
824	H1		
	Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu		
825	C1	**826**	C2
827	C3	**828**	C4
829	C5	**830**	C6
831	Ru1	**832**	Cl1
833	N1	**834**	N2
835	C7	**836**	C8
837	H2	**838**	H9

839	H13	**840**	H20
841	H1		
	Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi		
842	C1	**843**	C2
844	C3	**845**	C4
846	C5	**847**	C6
848	Ru1	**849**	Cl1
850	N1	**851**	N2
852	C7	**853**	C8
854	H2	**855**	H9
856	H13	**857**	H20
858	H1		
	Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi		
859	C1	**860**	C2
861	C3	**862**	C4
863	C5	**864**	C6
865	Ru1	**866**	Cl1
867	N1	**868**	N2
869	C7	**870**	C8
871	H2	**872**	H9
873	H13	**874**	H20
875	H1		
	Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi		
876	C1	**877**	C2
878	C3	**879**	C4
880	C5	**881**	C6
882	Ru1	**883**	Cl1
884	N1	**885**	N2
886	C7	**887**	C8
888	H2	**889**	H9
890	H13	**891**	H20
892	H1		
	Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi (eV)		
893	C1	**894**	C2
895	C3	**896**	C4
897	C5	**898**	C6
899	Ru1	**900**	Cl1
901	N1	**902**	N2
903	C7	**904**	C8
905	H2	**906**	H9
907	H13	**908**	H20
909	H1		
	Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi (eV)		
910	C1	**911**	C2
912	C3	**913**	C4
914	C5	**915**	C6
916	Ru1	**917**	Cl1
918	N1	**919**	N2
920	C7	**921**	C8
922	H2	**923**	H9

924	H13	**925**	H20
926	H1		
	Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi (eV)		
927	C1	**928**	C2
929	C3	**930**	C4
931	C5	**932**	C6
933	Ru1	**934**	Cl1
935	N1	**936**	N2
937	C7	**938**	C8
939	H2	**940**	H9
941	H13	**942**	H20
943	H1		
	Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi (eV)		
944	C1	**945**	C2
946	C3	**947**	C4
948	C5	**949**	C6
950	Ru1	**951**	Cl1
952	N1	**953**	N2
954	C7	**955**	C8
956	H2	**957**	H9
958	H13	**959**	H20
960	H1		
	ELEKTRONİK PARAMETRELER		
961	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı	**962**	Kararlılık İndeksi
963	Aktivasyon Enerji İndeksi	**964**	Hardness
965	Elektronegatiflik İndeksi	**966**	Kimyasal Potansiyel
967	Softness	**968**	Electrofilik İndeks
969	HOMO	**970**	LUMO
971	Nükleofilik İndeks	**972**	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı (eV)
973	Kararlılık İndeksi (eV)	**974**	Aktivasyon Enerji İndeksi (eV)
975	Hardness (eV)	**976**	Elektronegatiflik İndeksi (eV)
977	Kimyasal Potansiyel (eV)	**978**	Softness (eV)
979	Electrofilik İndeks (eV)	**980**	HOMO (eV)
981	LUMO (eV)	**982**	Nükleofilik İndeks (eV)
983	relE	**984**	E
985	relEaq	**986**	Eaq
987	Solvasyon Enerjisi	**988**	Dipol
989	CPK Area	**990**	CPK Volume
991	HBD Count	**992**	PSA
993	CPK Ovality	**994**	Polarizability
995	HBA Count		
	DİHEDRAL (Torsiyon) AÇISI (Derece)		
996	C1 C5 C3 Ru1	**997**	C2 C4 C6 Ru1
998	N1 Ru1 C1 C1'e bağlı en yakın	**999**	N1 Ru1 C1 C1'e bağlı en uzak
1000	N2 Ru1 C1 C1'e bağlı en yakın	**1001**	N2 Ru1 C1 C1'e bağlı en uzak
1002	C7 C8 N1 C6	**1003**	C7 C8 N2 C6
1004	N1 N2 Cl1 C6	**1005**	C1 C2 N1 N2
1006	C7 N1 Ru1 C1	**1007**	C8 N2 Ru1 C1

1010-1020 numaralı parametreler açı (radyan), 1021-1220 numaralı parametreler yüzey doğru açı (radyan), 1221-1232 numaralı parametreler torsiyon açılarını (radyan) göstermektedir. Çok yer kapladığından bu aralık tabloda gösterilmemiştir.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Sevtap ÇAĞLAR

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 16 Nisan 1987, Taşköprü

Medeni Durumu: Bekâr

Tel: +90 544 583 73 70

email: scaglar@erciyes.edu.tr

Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü

Melikgazi/KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	**Kurum**	**Mezuniyet Tarihi**
Yüksek Lisans	EÜ Fen Bilimleri Enstitüsü	2013
Lisans	CÜ Fen Edebiyat Fakültesi	2009
Lise	İMKB Çok Programlı Lisesi, Ordu	2004

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	**Kurum**	**Görev**
2010-Halen	Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Araştırma Görevlisi

YABANCI DİL

İngilizce