T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

F_2-NH-DABOs VE S-DABOs BİLEŞİK SERİLERİNİN HIV-1 İNHİBİTÖRÜ OLARAK EC YÖNTEMİ İLE QSAR İNCELENMESİ

Tezi Hazırlayan
Sibel GÖKTAŞ

Tezi Yöneten
Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından 105T396 kodlu proje ile destelenmiştir.

Kasım 2007

KAYSERİ

Prof. Dr. Emin SARIPINAR danışmanlığında **Sibel GÖKTAŞ** tarafından hazırlanan **"F_2-NH-DABOs VE S-DABOs Bileşik Serilerinin HIV-1 İnhibitörü Olarak EC Yöntemi İle QSAR İncelenmesi"** adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

20 /11/2007

JÜRİ:

Başkan : Prof. Dr. Yahya GÜZEL

Üye : Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Üye : Yrd. Doç. Dr. Zülbiye Önal

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun ~~23/11/2007~~ tarih ve ~~2007/1048~~ sayılı kararı ile onaylanmıştır.

23 / 11 / 2007

Prof. Dr. Nusret AYYILDIZ

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 saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Desteklerinden dolayı TÜBİTAK çalışanlarına da sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez çalışmalarımda yardımcı olan Mustafa Yıldırım, Sancar Hudaiberdiev ve Fatih Çopur'a teşekkürlerimi sunarım.

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

Ayrıca tüm çalışmalarım sırasında benden desteğini esirgemeyen, Ebru KAYA ve Lale AKYÜZ' e ve hayatım boyunca yanımda olan ve her konuda benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme minnettarlıklarımı bildiririm.

F_2-NH-DABOs VE S-DABOs BİLEŞİK SERİLERİNİN HIV-1 İNHİBİTÖRÜ OLARAK EC YÖNTEMİ İLE QSAR İNCELEMESİ

Sibel GÖKTAŞ

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Ekim2007
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

ÖZET

5-alkil-2-alkilamino-6-(2,6-diflorofenilalkil)-3,4-dihidroprimidin-4(3H)-on (F_2-NH-DABOs) ve dihidro-alkiloksi(alkiltiyo)-benzil-oksoprimidin(S-DABOs) bileşik serilerinin "Elektron Konformasyonel -EC" metotu ile kantitatif aktivite tahmini yapılmıştır.

Bu metot ile Pha, aktiviteyi artıran (AG) ve aktiviteyi azaltan (APS) grupların parametrelerinin bir fonksiyonu olarak kantitatif aktivite hesaplanabilir ve moleküllerin biyolojik maddelerle etkileşim mekanizmasının açıklanmasına yardımcı olur.

Bu çalışmada konformasyonel analiz, elektronik yapı hesaplamaları ve matris karşılaştırması F_2-NH-DABOs serisi için 53, S-DABOs serisi için ise 65 tane bileşik için yapılmıştır. Her iki seri için elektron konformasyonel matrisi (ETMC) ESCP V1.0 programında hazırlandı. Farmakofor grubu belirlemek için elektron-konformasyonel alt matrisi (ECSA). F_2-NH-DABOs serisinde farmakofor grup C7, C8, C10, C11, N2 VE O1 atomları , S-DABOs serisinde ise farmakofor grup C5, N2, S1, O1, N1 ve H9 atomları bulunmuştur. Bu bileşik serileri için bileşiklerin elektronik, geometrik ve fizikokimyasal özelliklerini gösteren parametreler Delphi programlama dilinde yazılan EMRE 1.0 programında hazırlandı. Hazırlanan değişkenlerden yararlanarak Matlab programında genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak aktivite hesaplamaları yapıldı. Teorik olarak çıkan sonuçların deneysel sonuçlarla uyum içinde olduğunu görülmüştür. Her iki seride de en aktif bileşiğin yanı sıra farklı bileşikler referans alınarak bileşiklerin aktivitesini en iyi veren parametreler bulunmuştur. F2-NH-DABOs serisinde en iyi sonuç 60 parametre (kappa) değeri ile elde edilmiş ve R^2 değeri 0,99673 olarak hesaplanmıştır. S-DABOs serisinde en iyi sonuç tek 30 kappa değeri ile elde edilmiş ve R^2 değeri 0,99998 olarak hesaplanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Farmakofor, , QSAR, elektron konformasyonel metot. DABO, Genetik algoritma, İlaç Tasarımı.

QSAR STUDIES WITH EC METHOD ON 2-F_2-NH-DABOs AND S-DABOs COMPOUNDS AS HIV-1 INHIBITOR

Sibel GÖKTAŞ

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences
M.Sc. Thesis, October 2007
Thesis Supervisor: Professor Emin SARIPINAR

ABSTRACT

Quantitative activity prediction for a series of 2-Alkylamino-6-[1-2,6-difluorophenyl)alkyl]-3,4-dihyro-5-alkylprimidin-4(3H)-ones (F2-NH-DABOs) and dihyro-alkoxy-benzyl-oxopyrimidine (S-DABOs) derivatives are revealed by "Electron Conformational" EC method.

Quantitative activite can calculate as a function of Pha, APS groups that decrease the activity and AG groups that increase the activity with this method and this method conduce to explain of the model of biological interaction of the molecule.The main features of this method is that in addition to revealing the activity by Pha groups, explains activity as set of atomic electronic features, superimposing in a special geometry and explains to 3D structure-activity relationship. This method allows for prediction of the parameters of the Pha, APS groups that decrease the activity and AG groups that increase the activity and offers a significant advance both in the understanding the model of biological interaction of the molecule and in the predicting its activity.In this study conformational analysis, electronic structure calculations and matrix comparisons are performed for the 53 (F2-NH-DABOs) , 65 (S-DABOs) serials. ETMC was prepared for each of these two series. ECSA was prepared in ESCP in order to determine Pha group. While C7, N2, S1, O1, N1, H9 atoms of Pha gruop are present in F2-NH-DABOs, C5, N2, S1, O1, H9 atoms of pha group are present in S-DABOs. Parametres was prepared in EMRE V1.0 programme which was foematted in Delphi Programme by depending on Pha atoms. The activity calculation was made by using prepared parametre in Matlab programme by englaying genetic algoritma optimization. We that saw it was confirmed that the theorical results. The best result in F2-NH-DABOs series was found by using d49 and d2 compounds as referance with 60 kappa level and R2 value was calculated as 0,99673. The best result in S-DABOs series was found s56 compound as the single referance with 30 kappa level and R2 value was calculated as 0,99998.

Keywords:Pharmacophere, Auxilary Group, Anti Pharmacophere Shielding Group, QSAR, electron conformational method.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i
TEŞEKKÜR ii
ÖZET iii
ABSTRACT iv
KISALTMALAR VE SİMGELER viii
TABLOLAR LİSTESİ ix
ŞEKİLLER LİSTESİ x

1. BÖLÜM

GİRİŞ

1.1. Amaç 1
1.2. İlaç Nedir? 2
1.2.1. İlaç Tasarımı 3
1.2.2. İlaç Geliştirme Aşamaları 3
1.2.2.1. Öncü Bileşiğin Bulunması 3
1.2.2.1.1. Rasyonel İlaç Tasarımı 4
1.2.2.2. Öncü bileşiğin Optimizasyonu 5
1.3. AIDS 5
1.4. HIV Nedir ve İnsan Vücudunu Nasıl Etkiler 6

2. BÖLÜM

QSAR METOTLARI

2.1. SAR (Yapı Aktivite İlişkisi) ve QSAR (Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi) 11
2.1.1. SAR 11
2.1.2. QSAR 11
2.1.2.1. QSAR Teorisi 13
2.1.2.2. 2D-QSAR Analizi 14
2.1.2.2.1. Hansch Analizi 15
2.1.2.2.2. Free-Wilson Analizi 18
2.1.3. Yeni QSAR metotları 19
2.1.3.1. Hologram QSAR (HQSAR) 19
2.1.3.2. Inverse QSAR 20
2.1.3.3. Binary QSAR 21

2.1.3.4. 3D-QSAR 22
2.1.3.4.1. CoMFA 23
2.1.3.4.2. Aktif Analog Yaklaşımı 25
2.1.3.4.3. Moleküler Şekil Analizi (MSA) 25
2.1.3.4.4. CoMSIA (Comparative Molecular Shape Indices Analysis) 26
2.1.3.4.5. CoMMA (Comparative Molecular Moment Analysis) 27
2.1.3.4.6. EVA 27
2.1.3.4.7. WHIM 27
2.1.3.5. 4D-QSAR 27
2.1.3.6. Moleküler Modelleme ve QSAR 28
2.1.4. Biyoalıcı İle İlaç Molekülün Etkileşim Mekanizması 29
2.1.5. QSAR Yöntemi Olarak Electron-Konformasyonel metod 31
2.1.6. Farmakofor Tanımlamasına Genel Bakış 32

3. BÖLÜM

YÖNTEM

3.1. Materyal 38
3.2. Metot 38
3.2.1. Konformasyon Analiz İşlemi 39
3.2.2. Kuantum Kimyası Hesaplamaları 42
3.3. ELEKTRON KONFORMASYONEL (EC-QSAR) 45
3.3.1. EC Metodu 45
3.3.2. Konformerlerin Belirlenmesi 45
3.3.3. ETMC Matrisleri Oluşturulması 46
3.3.4. EC-QSAR'da Farmakofor Tanımlama 47
3.3.5. APS ve AG 49
3.3.6. Aktivitenin Genel Formülü 50
3.3.7. Matris Karşılaştırması İle ECMC ve ECSA' nın Hesaplanması 55

4. BÖLÜM

BULGULAR

4.1 F_2-NH-DABOs (1.Serideki) Deneysel Bulgular.....57

4.2 Sayısal Optimizasyon 73

4.3 S-DABOs (2.Serideki) Deneysel Bulgular.....74

5. BÖLÜM

SONUÇ

5.1 F_2-NH-DABOs (1.seri) Türevinin Sonuçları.....83

5.2 S-DABOs (2.seri) Türevinin Sonuçları 99

KAYNAKLAR.....120

ÖZGEÇMİŞ.....130

KISALTMALAR VE SİMGELER

QSAR	: Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
SAR	: Yapı Aktivite İlişkisi
3D-QSAR	: Üç Boyutlu Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
2D-QSAR	: İki Boyutlu Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
HQSAR	: Hologram Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
EC	: Elektron Konformasyonel
Pha	: Farmakofor
APS	: Aktiviteyi perdeleyici grup
AG	: Aktiviteyi artırıcı yardımcı grup
ETMC	: Elektron Topolojik Matris
CADD	: Bilgisayar destekli ilaç tasarımı
HTS	: Çok Sayıdaki Bileşiği Ayırma Yöntemi (High Throughput Screening)
AIDS	: Edinilmiş Yetersiz Bağışıklık Sistemi Sendromu
HIV	: Vücut Bağışıklık Sistemi Virüsü
CoMFA	: Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi
MSA	: Moleküler Şekil Analizi
CoMSIA	: Karşılaştırmalı Moleküler Şekil Analizi
CoMMA	: Karşılaştırmalı Moleküler Moment Analizi
ECMC	: Elektron Konformasyonel Matris
ECSA	: Elektron Konformasyonel Alt Matris

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1. 1.Bileşik Serisinin Temel İskeleti, Deneysel Aktivite Değerleri ile Bu İskelete Bağlı Olan Substituentler 57
Tablo 4.2. 2.Bileşik Serisinin Temel İskeleti, Deneysel Aktivite Değerleri ile Bu İskelete Bağlı Olan Substituentler 75
Tablo 5.1. 1. F_2-NH-DABOs Türevlerinin 30 Kappaya Göre Deneysel ve Hesaplanan Aktiviteleri 83
Tablo 5.2. F_2-NH-DABOs Serisinde Hazırlanan Değişkenler 85
Tablo 5.3. Değişik Kappa Değerleri İle Hesaplan R^2 Sonuçlar 93
Tablo 5.4. Farklı Kappa Değerleri ile Hesaplanan R^2 Sonuçlar 95
Tablo 5.5. S-DABOs Türevlerinin 40 Kappaya Göre Deneysel ve Hesaplanan Aktiviteleri 99
Tablo 5.6. S-DABOs Serisinde Hazırlanan Değişkenler 102
Tablo 5.7. Değişik Kappa Değerleri İle Hesaplan R^2 Sonuçları 113
Tablo 5.8. Değişik Kappa Değerleri İle Hesaplan R^2 Sonuçları 117

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. İlaç Geliştirme Aşamaları 3
Şekil 1.2. HIV-1 Virüsünün Yapısı 7
Şekil 1.3. Virüs RNA sı İle Konak Hücre DNA sından Provirüs Oluşumu 9
Şekil 2.1. HQSAR da Hologramların Ortaya Çıkarılması Ve Bu Hologramlardan Aktivitenin Değerinin Elde Edilmesi 20
Şekil 2.2. Üç Boyutlu Elektron-Topolojik (Three Dimensional-ETMC TDETMC 37
Şekil 3.1. Serbest Haldeki İlaç Molekülünün Konformerlerinin Ve Bağ Yapmış İlaç-biyoalıcı Yapısının Enerji Karşılaştırmaları 54
Şekil 4.1. d36 Aktivitesi En Yüksek Bileşiğin Uzaydaki Top ve Uzaydaki DolumModeli Görünümleri 59
Şekil 4.2. d36 Bileşiği ve Konformerlerinin Üst Üste Çakıştırma İşlemi 61
Şekil 4.3. Alt Matris Hesabının Ara Yüz Şekli 62
Şekil 4.4. d36a Bileşiğinin Muliken Yükleri Kullanılarak Oluşturulan ETMC Matrisi 63
Şekil 4.5. d36b Bileşiğinin Muliken Yükleri Kullanılarak Oluşturulan ETMC Matrisi 64
Şekil 4.6. En Basit Bileşiğe Göre Diğer Bileşiklerin Fonksiyonel Grupları Ve Atomlarının Düzenlenmesi Yani Moleküllerde Birbirine Karşılık Gelen Atomlar 66
Şekil 4.7. DABO türevleri için aktif fragmenti gösteren ECSA (elektron konformasyonel alt matris) Ve Farmakofor Grubu Temsil Eden Atomlar 67
Şekil 4.8. EMRE V1.0 Programın Şekli 69
Şekil 4.9. Genetik Algoritma Akış Şeması 73
Şekil 4.10. d36 Aktivitesi En Yüksek Bileşiğin Uzaydaki Top ve Uzaydaki Dolum Modeli Görünümleri 77
Şekil 4.11. s42 Bileşiği ve Konformerlerinin Üst Üste Çakıştırma İşlemi 78
Şekil 4.12. s42a Bileşiğinin Muliken Yükleri Kullanılarak Oluşturulan ETMC Matrisi 79

Şekil 4.13. s42b Bileşiğinin Muliken Yükleri Kullanılarak Oluşturulan ETMC Matrisi.80
Şekil 4.14. En Basit Bileşiğe Göre Diğer Bileşiklerin Fonksiyonel Grupları Ve Atomlarının Düzenlenmesi Yani Moleküllerde Birbirine Karşılık Gelen Atomlar 82
Şekil 4.15. DABO Türevleri İçin Aktif Fragmenti Gösteren ECSA (Elektron Konformasyonel Alt Matris) Ve Farmakofor Grubu Temsil Eden Atomlar ..82
Şekil 5.1. d39 Bileşiğinin Numaralandırılmış Şekli 89
Şekil 5.2. 30 Kappa Hesabının R^2 Değeri ve Grafiği..... 90
Şekil 5.3. 35 Kappa Hesabının R^2 Değeri ve Grafiği. 92
Şekil 5.4. Sırasıyla Kappa 38, 40 ve 60 Hesaplamaların Grafikleri. ..... .95
Şekil 5.5. Sırasıyla Kappa 5,10,15,20,25,30,40,50,60 Hesaplamaların Grafikleri. 99
Şekil 5.6. s42 Bileşiğinin Numaralandırılmış Şekli.....107
Şekil 5.7. 40 Kappa Hesabının R^2 Değeri ve Grafiği. 108
Şekil 5.8. 85 Kappa Hesabının R^2 Değeri ve Grafiği. 112
Şekil 5.9. Sırasıyla 10, 40, 50 ve 85 Kappa Hesabının R^2 Değeri ve Grafiği. 115
Şekil 5.10. 30 Kappa Hesabının R^2 Değeri ve Grafiği. 117
Şekil 5.11. Sırasıyla 10, 20, 25, 30 ve 35 Kappa Hesabının R^2 Değeri ve Grafiği. 119

1. BÖLÜM

GİRİŞ

1.1. Amaç

Modern kimyanın en önemli problemlerinden biri; belirli bir hastalığa iyi geldiği bilinen bir ilacın biyoalıcılar ile etkileşim mekanizmasının nasıl olduğunu açıklayamamasıdır [1]. Son 20 yıl boyunca bu alandaki çalışmalar "yapı-aktivite ilişkisi" (Structure-Activity Relationship, SAR) ve "nicel yapı-aktivite ilişkisi" (Quantitative SAR, QSAR) başlığı altında yayınlanmıştır. Başlangıçta QSAR metodu bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerine göre aktiviteyi açıklamıştır. Fakat son zamanlarda biyo moleküller üç boyutlu olarak ele alınıp elektronik özellikleriyle aktivite değerleri bulunmuş ve bu çalışmalar 3D QSAR olarak adlandırılmıştır. QSAR yaklaşımlarındaki tüm gelişmeler bilgisayar kullanımı ile olmuştur. Pratik bakımdan oldukça uzun ve zor olan böyle bir problemin çözümü; deneysel olarak belirli bir aktivite gösterdiği bilinen bileşikleri birbiri ile karşılaştırarak aktivitelerine neden olan ortak yapıdaki sorumlu fragmenti bulmakla olur. Böylece molekülün yapı-aktivite ilişkisinde, aktiviteden sorumlu olan temel üç boyutlu elektronik özelliği belirlenmiş olur [2-4].

Yapı-aktivite incelemeleri bilgisayar modelleriyle birleştirildiğinde bileşik serisi içerisindeki aktiviteden sorumlu, molekül içinde bulunan ortak ve genel bir parçanın elektronik ve geometrik özelliği aktif fragment veya farmakofor (Pharmacophere, Pha) olarak tanıtılır. Her bir molekül için deneysel aktivite verileri hesaplanan veriler ile uyum göstermesi ölçüsünde başarılıdır. Aktivitede rol alan temel iskelete göre yeni moleküllerin dizayn edilerek sentezlenmesi ve mevcut olan moleküllerin biyolojik

aktivitelerinin tahmini için elektron konformasyonel (EC-QSAR) metodu ile çıkartılan sonuçlar kullanılır.

Bu çalışmadaki amaç EC-QSAR metodu uygulaması ile 5-alkil-2-alkilamino-6-(2,6-diflorofenilalkil)-3,4-dihidroprimidin-4(3H)-on (F_2-NH-DABOs) ve dihidro-alkiloksi(alkiltiyo)-benzil-oksoprimidin(S-DABOs) bileşiklerinin, Pha grup ile bu gruba etki eden aktiviteyi artıran AG (Auxiliary Group) ve aktiviteyi azaltan APS (Anti Pharmacophere Shielding Group) gruplarını belirlemektir.

1.2. İlaç Nedir?

İlaçların büyük çoğunluğu spesifik biyolojik reseptörlerin aktivitelerini hafifleten ve onların etkileşimlerini, bağlanmalarını düzenleyen küçük moleküllerdir. Reseptörler, hayatın korunması için gereken çeşitli fonksiyonları yerine getiren diğer moleküllerle etkileşen ve bağlanan proteinlerdir. Proteinler; hormon reseptörleri, hücre-sinyal reseptörleri gibi hücre-yüzey reseptörleri, enzimler ve diğer fonksiyonel proteinlerin çok büyük bir dizisinden oluşurlar. İlaçların en önemli rolü bazı tıbbi problemlere çare bulmak amacı ile bu reseptörlerin fonksiyonlarını düzenlemektir[5].

İlaçlar genellikle aşağıda verilen üç aşamada çalışır:

- Bakteri, parazit yada virüslerin biyolojik fonksiyonlarına müdahale eder.

  - Antibiyotiklerin tümü bu kategoriye girer
  - HIV ilaçları, insan bağışıklık sistemi virüsünde proteaz yada reverse transcriptase enzimlerinin fonksiyonunu kesmek için halen kullanılır.

- Bakteri, parazit yada virüslerin sistemlerimiz ile etkileşimini engellemek

- Biyolojik fonksiyonlarımızın artmasına müdahale eder.

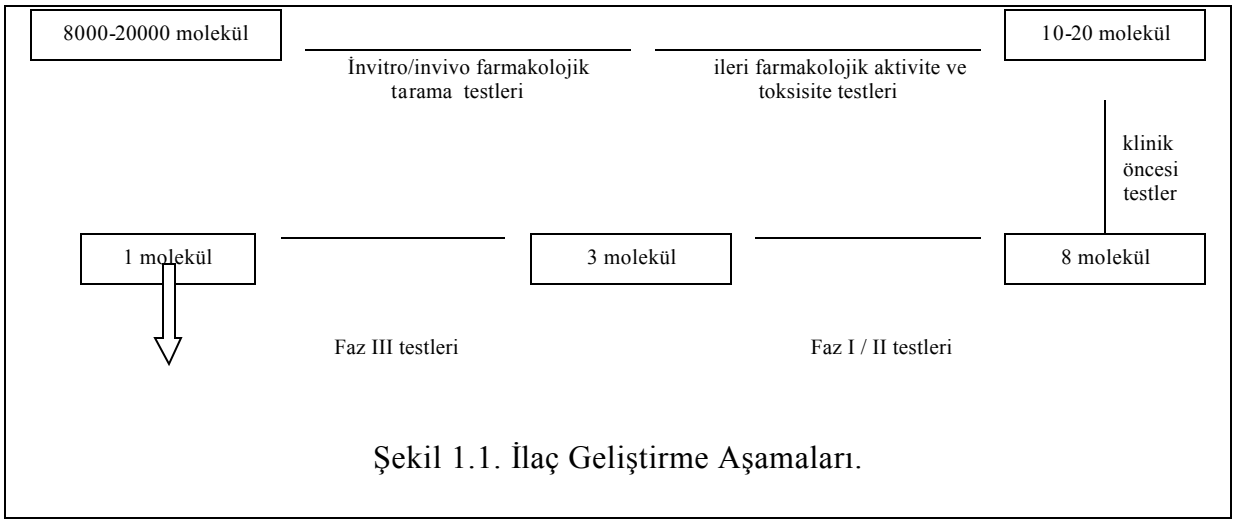
  - Aşılar bağışıklığımızı artırır.
  - Insülin, diyabetik hastalar için kandaki şeker düzeyini kontrol etmeye yardım eder.
  - Kanserin ilaçla tedavisi anormal hücre gelişimini durdurmaya çalışır.

1.2.1. İlaç Tasarımı

İlaç tasarımı, daha önceden tanımlanmış yapı-aktivite ilişkilerinden yararlanarak, farmakolojik aktivitesi öngörülebilen potansiyel ilaç moleküllerinin tasarlanmasıdır. Yeni ilaç geliştirmenin amacı, var olanlardan daha güçlü, daha az toksik ve yan etkileri en aza indirilmiş, yararlı terapotik bileşikler geliştirmektir.

1.2.2. İlaç Geliştirme Aşamaları

İlaç geliştirmede Öncü bileşiğin bulunması ve Öncü bileşiğin optimizasyonu olmak üzere iki önemli aşama söz konusudur. Şekil 1.1. de moleküllerin sentezinden itibaren ilaç olarak piyasaya sürülene kadar geçirdiği aşamalar verilmiştir. Şekil 1.1 den görüldüğü gibi 8000-20000 molekülden ancak bir tanesi ilaç olarak piyasaya sürülebilmektedir. Bunun için ileri düzeyde hücre dışı (invitro) ve hücre içi (invivo) olmak üzere pahalı ve zaman alıcı çalışmaların yapılması gerekir.



Şekil 1.1. İlaç Geliştirme Aşamaları.

1.2.2.1. Öncü Bileşiğin Bulunması

Öncü bileşik, belli bir farmakolojik aktiviteye sahip molekül olup çalışmalarda model olarak alınır. Bu molekül istenilen aktiviteyi gösterdiği gibi yan etkisi olabilecek diğer farmakolojik özelliklere de sahip olabilir. Doğal kaynaklar, tesadüfen bulma, klinik

gözlemler, farmakolojik tarama testleri, ilaç metabolizma çalışmaları, rasyonel ilaç tasarımı gibi yollar öncü bileşiğin bulunmasında kullanılır.

1.2.2.1.1. Rasyonel İlaç Tasarımı

Rasyonel ilaç tasarımı yöntemleri tedavi edici özelliği olan yeni moleküllerin bulunmasını hızlandıran metotlardır. CADD (Computer Aided Drug Design) kullanılarak orijinal bileşiklerin tasarlanması, kombinatoryal kimya metotları (çok sayıda bileşiğin etkin ve hızlı bir şekilde beraber sentezlenmesini amaçlayan metot) ve HTS yöntemleri (high throughput screening) milyonlarca bileşiğin aktivitesinin denenmesi için kullanılan çok hızlı bir yöntem) kullanarak yeni kimyasal ilaç olabilecek moleküllerin belirlenmesi, doğal kaynaklı bileşiklerin etkilerinin yine HTS teknikler kullanılarak kısa zamanda milyonlarca molekül arasından ayrıştırılabilmesi bu güne kadar kullanılan konvansiyonel (klasik) metotlara göre çok daha hızlı ve ucuz bir yöntemdir [6].

Rasyonel ilaç tasarımı ile ilaç özelliği gösteren yeni moleküllere ulaşmak üzere kullanılan önemli yöntemler aşağıdaki gruplar altında toplanabilir.

1- Moleküler Modelleme: Moleküler grafik veya konformasyon analizi olarak da adlandırılır. Bu yöntemle, öncü molekül veya analog tasarımı (öncü bileşiğe yapısal olarak benzemesine rağmen farmakolojik etkisi kendi özelliklerinin sonucu olan bileşik tasarımı) için bilgisayar programları veya X-ışınları kristalografisi gibi yöntemlerle ilacın moleküler şekli veya konformasyonu araştırılır.

2- Kalıp Tanıma (pattern recognition) ve Küme (cluster) Analizi: Her biri birçok parametre ile karakterize edilmiş çok sayıda bileşik içinden en uygun bileşiğe ulaşmak için gelişmiş istatistik ve bilgisayar yöntemlerinin kullanıldığı sayısal tekniklerdir.

3- Reseptör Uyum veya Reseptör Tanımlama Yöntemleri: Çeşitli modern spektroskopik yöntemlerle reseptörle ilaç arasındaki ilişkilerin ve bu ilişkilerde hangi

etkilerin fazla olduğu konularının incelenmesi ile reseptörle en iyi şekilde uyum sağlayacak molekülün tasarlanmasında elde edilen bilgilerin kullanılmasıdır.

4- Computer-Assisted Drug Design (CADD): Bilgisayar destekli ilaç tasarımı, CADD ilaç geliştirme çalışmaları için ortaya çıkan bir tekniktir [7] ve ilaç olarak kullanılan biyolojik olarak aktif bileşiklerin optimizasyonu, tasarımı ve araştırılması aşamalarını içeren bilgisayar destekli tekniklerin tümünü kapsar. İlk bilgisayar destekli, yapı bazlı ilaç tasarımı metotları 1980 lerin başında ortaya çıkmıştır ve ilk olarak Hammet eşitliği kullanılmıştır. ve zaman içerisinde gelişim göstermiştir. Günümüzde ise bu gelişimi halen devam etmektedir [8].

1.2.2.2. Öncü bileşiğin Optimizasyonu

Öncü bileşiğin bulunmasından sonra, amaçlanan aktiviteyi artıracak ve istenmeyen etkilerin iyileştirilmesini sağlayacak moleküler modifikasyonların yapılmasıdır. Bu amaç için önce molekülün farmakofor kısmı bulunur. Bu kısımda yapılan değişikliklerle molekülün reseptörle daha kuvvetli bağlar yapması sağlanır. Daha sonra öncü bileşik için yapı-aktivite ilişkisi geliştirilerek uygun özelliklere sahip ilaç molekülüne ulaşılmaya çalışılır.

1.3. AIDS

AIDS, Acquired Immuno Deficiency Syndrome kelimelerinin kısaltması olarak ortaya çıkmış ve Edinilmiş Yetersiz Bağışıklık Sistemi Sendromu olarak Türkçe'ye çevrilmiştir. AIDS ilk olarak 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde keşfedilmiştir. Keşfinden hemen sonra hızla yayılarak bilinen tarihte en korkunç salgın hastalık olmuştur [9]. Son 20 yıl içinde kırk milyon insanın bu hastalıktan öldüğü belirlenmiştir ve Dünya Sağlık Örgütü 2001 de her gün 14000 insanın bu hastalığa yakalandığını tahmin etmektedir. Gelecek 10 yıl içinde 100 milyondan fazla insanın AIDS hastalığından etkileneceği de tahminler arasında yer almaktadır [10].

HIV, Human Immune Deficiency Virus, vücut bağışıklık sistemi virüsü, AIDS tamamen vücut bağışıklık sistemi ile ilgili olduğundan, hastalığa sebep olan virüse bu isim

verilmiştir. Virüs, insan vücudunun hastalıklara karşı direncini sağlayan bağışıklık sistemini etkisiz hale getirmektedir. Vücut bağışıklık sisteminin etkisiz hale gelmesi, virüsten etkilenmeden önce kolayca baş edebildiği diğer hastalık mikroplarıyla artık çarpışamayacak duruma gelmesi demektir. Bu da basit bir enfeksiyonun bile ölümcül hale gelmesine sebep olabilir. AIDS hastalarının yarısından çoğu bağışıklık sistemlerinin etkisiz hale gelmesi yüzünden basit enfeksiyonlara yenilerek hayata veda etmişlerdir.

İnsan vücuduna bir defa HIV virüsü bulaşmışsa artık bu virüsün hiçbir şekilde yok edilmesi yada vücuttan atılması mümkün değildir. Fakat,virüsün etkilerine engel olmak için bir takım ilaçlar geliştirilmiştir. Bunlardan ilki ve en çok bilineni AZT (Zidovudine-3'-azido-2', 3'-dideoksitimidin) adı verilen ilaçtır. Bu ilaç virüsün çoğalmasını engellemektedir. AZT AIDS virüsünün meydana getirdiği belirtilerin görülmesini engellemekte ve AIDS'li hastanın yaşamının kısmen de olsa uzamasını sağlamaktadır. Bilim adamları AIDS'le savaşabilmenin diğer yollarını aramaya devam etmektedirler. Son yıllarda bu konuda büyük gelişme kaydedilmiştir. AIDS'e karşı korunmak için aşıların testleri halen deneysel aşamadadır. 1990 yılının başlarından itibaren bu konuda başarılı sonuçlar kaydedilmektedir.

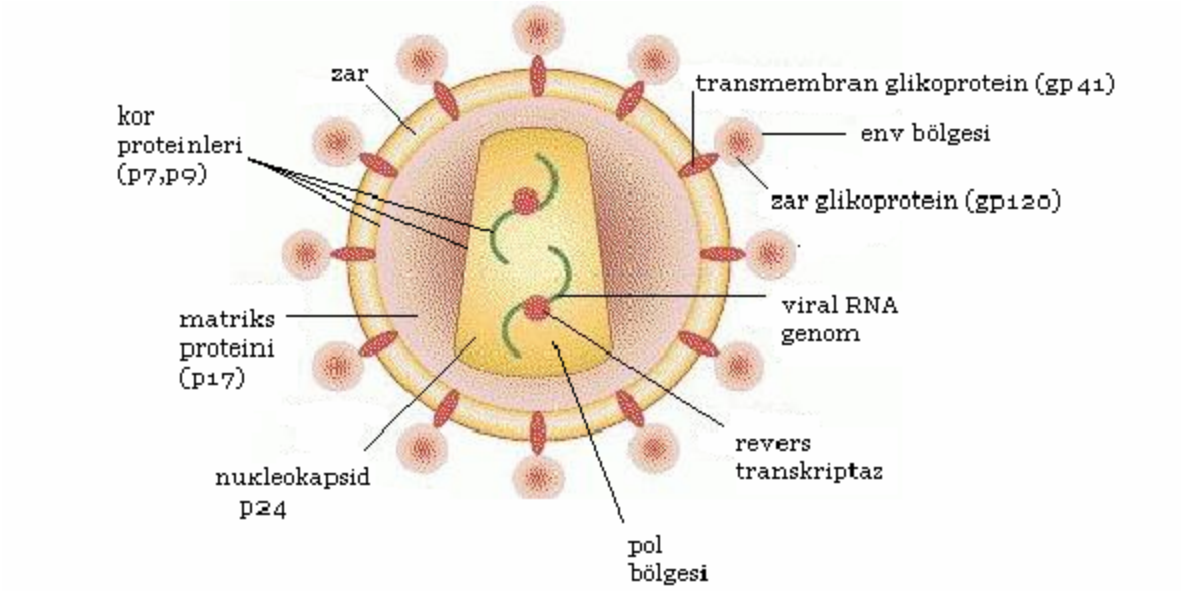
1.4. HIV Nedir ve İnsan Vücudunu Nasıl Etkiler

AIDS'e neden olan virüs ilk defa 1981 yılında Dr.Luc Montagnier tarafından bulunmuş, daha sonra Paris Pasteur Enstitüsündeki bilim adamları tarafından izlenmeye devam edilmiştir. Enstitü araştırmacıları virüse Lymphadenopathy-AssociatedVirüs (LAV) adını vermişlerdir. Çünkü bilim adamları virüse bir hastanın lenf düğümlerinde rastlamışlardı. Bu araştırmalarla aynı zamanlarda, başka bir yerde Dr.Robert Gallo ve meslektaşları Ulusal Kanser Enstitüsü'nde yaptıkları araştırmalarda AIDS virüsünün izine rastladılar. Dr.Gallo ve meslektaşları virüse Human T-Cell Lymphotropic Virüs III (HTLV-III) adını verdiler. Gallo ve personeli yeni tanımladıkları bu virüse benzeyen diğer virüsleri de ayırarak ayrılan virüsler HTLV-I ve HTLV-II isimlerini verdiler. Yeni tanımlanan bu virüsün etiketlenmesinden sonra Uluslararası Virüs Sınıflandırma Komitesi (International Commite on The Taxonomy of Viruses) virüsün adını Human Immuno Deficiency Virüs HIV olarak belirledi. Halen tıbbi topluluklar virüsün tanımlanmasında bu ismi kullanmaktadır [9].

HIV diğer virüslerden çok farklıdır. AIDS hastalığına sebep olan HIV virüsü, lentivirüs ailesine mensup bir retrovirüs tipi olarak bilinir [11].

Retrovirüsler 90-120 nm çaplı, etere duyarlı, çift kopyalanmış tek sarmal RNA çekirdeğine sahip (genom) virüslerdir [12]. Retrovirüslerde diğer virüsler gibi iki farklı membran ile sarılmış genetik yapıya ve protein kılıfına sahiptir. Retrovirüsler genetik bilgilerini Deoxiribonukleikasit, DNA yerine Ribonükleikasit, RNA larda saklarlar. Retrovirüsler kendilerini eşlemek, yani viral RNA larından yeni bir DNA oluşturmak için "reverse transcriptase" adı verilen bir enzimi kullanırlar.

Aşağıdaki şekilde HIV-1 Virüsünün şematik yapısı görülmektedir.



Şekil 1.2. HIV-1 Virüsünün Yapısı.

HIV, %10 hipoklorit, %50 etilalkol ve %0.3 H_2O_2 ile 10 dakikada inaktive olur. Kuru proteinli yapılarda, albumin gibi liyofilize kan ürünlerinde güçlükle (3 gün 68°C) inaktive edilebilir. Dışta lipid yapılı bir zarfı bulunan HIV; çift kopyalanmış tek sarmal RNA'dan oluşan viral genomu saran santral kor protein ile replikasyon sırasında viral

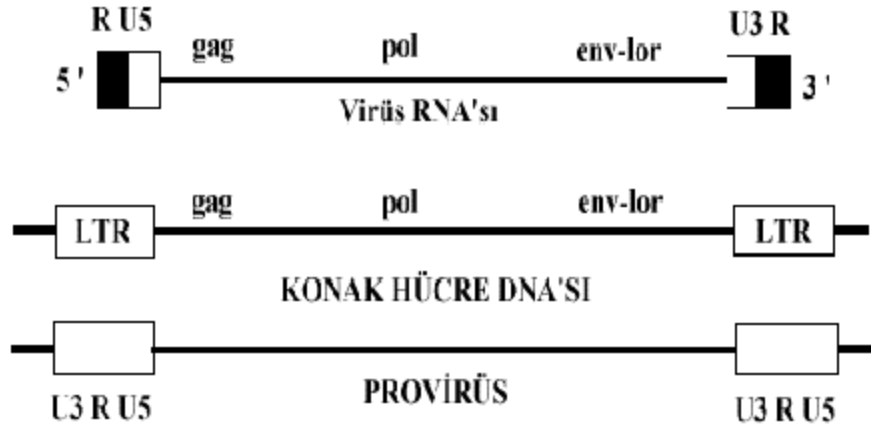
RNA'dan proviral DNA'nın sentezlenmesinden sorumlu olan Reverse transcriptase (RT) enzimini barındıran nükleokapsid'den oluşur. (bkz Şekil1.2.)

Genomda Long Terminal Repeate(LTR) segmentlerinin içerdiği Gag, Pol ve Env genlerinin etkinlikleri önemlidir. Gag bölgesi; protein55 denen öncü kor peptidinden; proteaz enziminin etkisi ile kor proteinleri (p7, p9), matriks proteini (p17) ve p24 yapısal proteini oluşumundan sorumludur. Pol bölgesi; Reverse Transcriptase, viral proteaz ve endonükleaz'ı kodlar. Env bölgesi; Zarfa ait gp120 ve transmembran proteini olan gp41' i oluşturan gp160 öncü proteinini kodlar. Virüse karşı aşı geliştirilemeyişinin en önemli nedeni, çok sık yapısal değişikliğe uğrayan env geninin kodlayarak ürettiği zarf proteinlerinin de izolatlarda değişiklik göstermesidir [12].

HIV virüsünün girişine, virüs dış çeperi proteini gp120 ve transmembran gp41 proteini vasıta olur. Her iki protein de gp160 proteinin proteolitik parçalanmasından oluşur [13].

gp120 CD4+ hücrelere affinitesi ile p66 reverse transkriptase aktivitesi ile p24 de kuvvetli antijenite göstermesi ve virüsün çekirdeğini oluşturması ile özelleşmiştir [14]. HIV virüsünün ilk hedefi CD4+T yardımcı hücresi (AKYUVAR) adı verilen beyaz kan hücreleridir. Akyuvarların görevi bağışıklık sistemini yöneterek istenmeyen organizmalara karşı vücudu korumaktır [9].

HIV, hedef hücre olan CD4+ T lenfositlerine gp120'sinin Peptid bağı ile bağlanır. Daha sonra gp41 ile hücre membranında füzyon oluşturarak hücre içine girer. Zarfını kaybeden virüsün kor içeriği hedef hücre stoplazmasına yayılır. RT enzimi etkileşimde kilit rol oynar. Viral RNA'nın çift sarmallı lineer veya sirküler formda DNA kopyalarını yaptırır, yani oluşturulan DNA virüsün etkilemek istediği hücrenin DNA sı ile birleşir. Sirküler formlar genelde hedef hücre çekirdeği içinde sessiz kalırken, lineer formlar viral integraz enzimi ile hedef hücre DNA'sına girer. Virüsün oluşturduğu DNA ile birleşen hücre DNA'sına Proviral DNA veya provirüs adı verilmektedir.



Şekil 1.3. Virüs RNA sı İle Konak Hücre DNA sından Provirüs Oluşumu.

Yukarıdaki şekilde hücre RNA'sının (RU5-U3R) konak hücreyle (LTR) birleşerek provirüsü (U3RU5LTR) oluşturması gösterilmektedir. Provirüs hücrenin genetik yapısının tamamını kendi kendini sürekli yenilemek için kullanır. Bu durumda retrovirüsler diğer virüslerde olduğu gibi yeni virüsler oluşturabilmek için gerekli mekanizmayı bulaştıkları hücreden temin ederler.

Proviral DNA oluşumundan sonra virüs çoğalmaya başlar. Yeni virüs partikülleri kendilerini kan akıntısına bırakarak enfekte edecek yeni akyuvar hücreleri aramaya başlarlar. HIV enfeksiyonunun ilerleyen dönemlerinde hücrelerin parçalanmasıyla beraber çok sayıda virüs dolaşıma geçer. Her gün yaklaşık olarak 1milyar viral partikül dolaşıma katılır. Viral yük ile CD4+ T Lenfosit sayısı arasında tersine bir ilişki söz konusudur.

Bir akyuvar hücresinin içinde HIV bulunması bu hücrenin görevini kısmen yada tamamen yapamaması anlamına gelmektedir. Akyuvar sayısının azalması vücut bağışıklık sisteminin normal zamanda kolayca üstesinden gelebileceği enfeksiyonlarla artık savaşamayacak duruma gelmesi demektir. Böylece bağışıklık sistemi zayıflar ve kişinin ölümüne neden olur [15].

Beyaz kan hücrelerinin diğer bir çeşidi olan makrofajlarda AIDS virüsü tarafından enfekte edilebilir. Makrofaj hücreleri kan dolaşım sisteminin dışında kalan bölgelerde mevcut olan organizmalarla savaşırlar. Makrofaj hücreleri beyine dahi taşınabilirler.

HIV virüsü makrofaj hücrelerini kullanarak beyine girdiğinde glial hücrelerine saldırır. Bu hücreler sinir sistemi için yapısal destek ve izolasyon sağlayan hücrelerdir. Eğer virüs bu hücrelerin büyük bir kısmını yok ederse, kişinin akıl ve düşünme fonksiyonları tekrar onarılamayacak bir hal alır [9].

AIDS hastalığının kontrolünde HIV inhibitörlerinin geliştirilmesi çok önemli adımlardan biridir. Özellikle viral RNA dan poliviral DNA oluşumundan sorumlu olan HIV-1 Reverse Transcriptase, (HIV-1 RT), enzimi [16] ve HIV-1 proteaz, (HIV-1 PR), enzimi anti-HIV ilaçlarının geliştirilmesi için ilk hedeftir [17]. Ayrıca gp120 proteinin üç boyutlu yapısının aydınlatılması da AIDS aşılarının geliştirilmesi için çok önemlidir.

Bu nedenle bu alanla ilgili olarak, Reverse Transcriptase ve Proteaz enzimi inhibitörleri ile ilgili çalışmalar son yıllarda çok büyük önem ve hız kazanmıştır.

Bu çalışmada Reverse Transcriptase inhibitörü, (HIV-1 RT), olarak 5-alkil-2-alkilamino-6-(2,6-diflorofenilalkil)-3,4-dihidroprimidin-4(3H)-on (F_2-NH-DABOs) ve dihidro-alkiloksi(alkiltiyo)-benzil-oksoprimidin (S-DABOs) incelendi. 5-alkil-2-alkilamino-6-(2,6-diflorofenilalkil)-3,4-dihidroprimidin-4(3H)-on (F_2-NH-DABOs) ve dihidro-alkiloksi(alkiltiyo)-benzil-oksoprimidin(S-DABOs) bileşik serilerinin HIV-1 virüsünün aktivitesini azalttığı belirlenmiştir. DABOs bileşikleri HIV–1 virüsünün non-nükleosid reverse transcriptase enzimi inhibitörleri (NNRTIs) olarak kullanılırlar [18].

NNRTIs HIV enfeksiyonlarının davranışında çok önemli bir rol oynar ve hastalığın tedavisinde kullanmak için bu inhibitörlerin bazıları üzerinde çalışılarak, HIV-1 virüsünün aktivitesini büyük oranda azalttığı görülmüştür [19]. İlk bileşik serisinin QSAR incelemesi Antonello Mai ve Marino Artico [20] ile ikinci bileşik serinin QSAR incelenmesi Gianluca Sbardella ve Antonello Mai tarafından gerçekleştirilmiştir [21].

2. BÖLÜM

QSAR METOTLARI

2.1. SAR (Yapı Aktivite İlişkisi) ve QSAR (Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi

2.1.1. SAR

SAR terimi bileşiklerin kimyasal yapıları ile biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri arasındaki ilişkinin kalitatif olarak belirlenmesi anlamına gelir. Yani bir molekül aktif veya inaktif şeklinde sınıflandırılır. Bileşiklerin yapı-aktivite ilişkisi açıklanırken, genellikle fonksiyonel grupların etkisi, stereokimyasal yapısı, büyüklüğü ve şekli dikkate alınır. Yapı-aktivite ilişkisine diğer katkılar ise kimyasal reaktiflik, elektronik etkiler, rezonans ve indüktif etkilerdir [22].

2.1.2. QSAR

QSAR bir molekülün farmakolojik, toksikolojik ve biyolojik aktivitesinin kantitatif tahminini yapar. Bu metot, benzer bileşik serisinden ortaya çıkan yapı ve aktivite bilgilerini temel alır [23].

QSAR tarihinin başlangıç noktası kesin değildir. 1860 lardan 1960 lara kadar yüzyılı aşkın bir süre içinde gelişim göstermiştir. Moleküller arasındaki ilişkiyi ve biyolojik özellikleri gösteren ilk çalışma 1863'te Strasburg Üniversitesi'nde A.F.A. Cros tarafından sunulmuştur. A.F.A. Cros, alkollerin sudaki çözünürlükleri azaldıkça memeliler üzerindeki toksik etkisinin arttığını gözlemiştir. 1868'de A. Crum Brown ve T. Fraser alkaloidlerin biyolojik etkileri üzerinde çalışmışlar ve genel yapı-aktivite ilişkisini formüllendirerek fizyolojik aktivitenin kimyasal bileşimin yani konsantrasyonun bir fonksiyonu olarak değiştiğini bulmuşlardır (Eşitlik 2.1.).

$\Phi = f(C)$ (2.1)

Çoğu organik bileşiğin yapısı henüz bilinmediği için bu ilişkiyi kullanarak aktiviteyi diğer örnekler üzerinde açıklamakta yetersiz kalıyorlardı fakat bugün ilaçlardaki her atom ile ilgili ayrıntılar bilinmektedir. (çoğu durumda bağlanma bölgesinin üç boyutlu yapısı). Bu etkileşimi, farklı kimyasal moleküller ile etkileşim potansiyeli, üç boyutlu yapısı, yüzey özellikleri ve fizikokimyasal özellikler gibi farklı yollar kullanarak açıklayabiliriz. Fakat Eşitlik 2.1 bunu açıklamakta yetersiz kalmaktadır. ? Φ ile ?C, ya yapısal parametreler (Free-Wilson analizi) yada moleküler özelliklerdeki değişim göz önüne alınarak (Hansch analizi) doğrudan ilişkilendirilebilir. Bu ilişki aşağıda verilmiştir.

$? \Phi = f(?C)$ (2.2)

Aynı zamanda Crum Brown ve Fraser kendi genel yapı-aktivite formüllerini geliştirmişler ve B.J. Richardson, alkollerin uyuşturucu aktivitelerinin molekül ağırlıkları ile orantılı olduğunu göstermiştir. 1893'te, C. Richet eterler, aldehitler, alkoller, ketonlar ve diğer bileşiklerin toksik etkilerinin sudaki çözünürlükleri ile ilişkili olduğunu gözlemlediler. 1890'larda, Marburg Üniversitesinden H.H. Meyer ve Zürih Üniversitesinden C.E. Overton, birbirinden bağımsız olarak çalışarak nötral organik bileşiklerin toksik etkisinin lipofilik ve su fazı arasındaki partisyon katsayısına bağlı olduğuna dikkat çektiler [24].

Louis Hammett'in çalışmalarına kadar QSAR'ın gelişmesi aslında çok yavaştı. Ancak Louis Hammett, organik asit ve bazların elektronik özellikleri ile denge sabiti ve reaktiflikleri arasında ilişki kurarak, benzoik asit ile çeşitli türevlerinin disosiasyonunu incelemişler ve bağlı olan substituentlerin aktiviteyi nasıl etkilediğini açıklayarak, QSAR'ın gelişimine büyük katkılarda bulunmuştur [25].

Uyuşturucu, bakteriyel, hemolitik ve toksik özellikler ile lipofilite arasındaki ilişkiler yüzyılın başından beri bilinmesine rağmen, 1964'te Free-Wilson metodu ve Hansch analizi ile ilgili yayınlar sonucunda, daha açık bir şekilde ortaya konulmuştur [26].

2.1.2.1. QSAR Teorisi

Bir bileşiğin farklı yapısal ve kimyasal özelliklerinin, kendi biyolojik aktivitesine doğrusal toplam katkısının göz önüne alınmasına dayanır. Burada biyolojik aktivitenin belirli fizikokimyasal özelliklere dayanarak taşınma ve bağlanma ile lineer ilişki içerisinde olduğu ispatlanmıştır.

Bu durum, bazı araştırmalar, Örneğin; de novo ilaç dizaynı programı LUDI (2.3), tarafından ispat edilmiştir. Buna ek olarak, Free Wilson ve Hansch analizleri birleştirilerek yapılan çalışmaların sonucunda bu görüş desteklenmiştir [27].

$$?G_{baglanma} = ?G_0 + ?G_{hb} + ?G_{iyonik} + ?G_{lipo} + ?G_{dönme} \quad (2.3)$$

Öteleme ve dönme entropilerinin toplam kaybı; $?G_0 = + 5,4$ kjmol^{-1}
İdeal nötral hidrojen bağı; $?G_{hb} = - 4,7$ kjmol^{-1}
İdeal iyonik etkileşim; $?G_{iyonik} = - 8,3$ kjmol^{-1}
Lipofilik (veya hidrofobik) bağlantı; $?G_{lipo} = - 0,17$ jmol^{-1} $A^{0\ -2}$
Ligandın her dönebilen bağına ait entropi kaybı; $?G_{dönme} = + 1,4$ kjmol^{-1}

Eşitlik (2.3), serbest bağlanma enerjisi $?G_{baglanma,}$ bütün öteleme ve dönme serbestlik derecesi kayıplarını açıklayan $?G_0$ sabiti, nötral ve iyonik hidrojen bağı etkileşimleri ile ligand-protein arasındaki hidrofobik (veya lipofilik) etkileşimlerin yapıya bağlı enerji terimleri olan $?G_{hb}$, $?G_{iyonik}$, $?G_{lipo}$ ve ligandın iç dönme serbestlik derecesi kaybını gösteren $?G_{dönme}$ enerji terimi ile ilişkilidir. Eşitlik (2.3) enerji değerlerinin geniş bir aralığına sahiptir: 45 farklı ligand-protein kompleksine ait $?G_{baglanma}$ değerleri -9 ila -75 kjmol^{-1} arasında değişir. Bu değerler $2,5.10^{-2}$ M ve 4.10^{-14} M arasındaki bağlanma sabitlerine karşılık gelir. Matematiksel modelden, ligand bağlanma sabitlerinde yaklaşık 1,4 log birimlik hataya karşılık gelen standart sapma değeri 7,9 kjmol^{-1} olduğu bulunmuştur [27].

Serbest enerji ?G ve denge sabiti K yada oran sabiti k (k_b= birleşme sabiti, k_a= ligand-reseptör kompleks ayrışma sabiti) arasındaki termodinamik ilişkiden dolayı, bu değerlerin logaritması ile bağlanma affiniteleri aralarında bir bağlantı kurulabilir.

$$?G ? -2{,}303RT \log K ? -2{,}303RT \log \frac{k_b}{k_a} \qquad (2.4)$$

Belirli biyolojik etkiye karşılık gelen molar konsantrasyonun logaritması, logC, moleküler özellikler yada fizikokimyasal özellikler ile ilişkilendirilebilir. Bu fizikokimyasal özellikler Eşitlik 2.4 de verildiği gibi serbest enerji ile ilişkisi olan denge sabitleridir. Normal olarak konsantrasyonun tersinin logaritmasının değeri, log(1/C), aktifliği fazla olan bileşiklerde daha yüksektir.

Başlangıçta QSAR olarak ortaya çıkan bu metot zamanla gelişim göstererek aşağıda verilen yeni QSAR metotları şeklinde uygulama alanı bulmuştur.

2.1.2.2. 2D-QSAR Analizi

Aktivite ve toksisite de fizikokimyasal özelliklerin etkisinin araştırılması 19. yy a dayanır. 1935 de Hammett sabiti, σ, organik asit ve bazların reaktifliği ile denge sabitleri arasındaki bağıntıyı açıklamak için kullanılmıştır. 1969 da Hansch tarafından yapılan yarı deneysel çalışmada ise QSAR için yeni bir dönem başlamıştır. QSAR da çeşitli biyolojik aktiviteyi tahmin etmek için oktanol-su dağılma katsayısı (logP) hidrofobik özellik olarak tanımlanmıştır. logP veya hidrofobik özelliğin diğer ölçümleri toksikolojide ve ilaç araştırmalarında halen geniş çapta kullanılmaktadır. 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. QSAR daki temel çalışmalar Hansch tarafından yapılmıştır.

2D-QSAR analizi kantitatif ilişkileri elde etmek için lineer regresyon tekniklerini kullanır. 2D-QSAR tekniklerinin çoğunun istatistiksel verileri şüphelidir. Ligand ve reseptör arasındaki başlangıç etkileşimi üzerinde durur. 2D-QSAR, 3D-QSAR kadar açık değildir. Genellikle yapı temelli farmakofor tanımlaması yapar ve reaksiyon bilgileri, yapısal özelliklerin tahmini ile kimyasal bilgiler üzerinde durur [28].

2D-QSAR da kullanılan moleküler parametreler genellikle üç grupta toplanır.

1. Moleküler bağlanma gibi iki boyutlu parametreler
2. Moleküler yüzey alanı gibi üç boyutlu parametreler
3. LogP gibi fizikokimyasal özellikler

2D-QSAR için parametreleri yapısal, topolojik, geometrik, elektrostatik, kuantum kimyasal ve termodinamik parametreler olarak sınıflandırabiliriz. En basit tanımlayıcı, geometrik veya elektronik yapıya bakmadan moleküler yapıyı yansıtan yapısal parametredir ki bu parametre atom sayısı, moleküler ağırlık, bağ sayısı ve H bağı sayısı ile ilgilenir. Topolojik parametreler, moleküldeki iki atom çifti arasındaki bağ bilgilerini kapsar. Geometrik parametre, yapının üç boyutlu koordinatlarını gerektiren, molekül yüzey alanı, moleküler yoğunluk ve hacim gibi özellikleri içine alır. Kuantum kimyasal parametreler ise moleküllerin elektronik özellikleri hakkında bilgi sağlayan HOMO ve LUMO gibi tanımlayıcılardır. Termodinamik parametreler, ilk olarak Hansch analizinde kullanılan molar refraktivite, oluşum ısısı, hidrofobik özellik ve oktanol ve sudaki serbest solvatasyon enerjisidir.

2D-QSAR da kullanılan moleküler parametreleri, ya deneysel metotlardan (X-Ray, NMR gibi) yada moleküler mekanik (MM) hesaplamalarından elde etmek etkili bir yoldur. Ancak, HOMO ve LUMO gibi bazı parametreler kuvantum mekaniksel (QM) hesaplamaları gerektirir. Son yıllarda Tong, moleküler parametrelerin aynı seti için, MM de hesaplanan geometri ile QM de hesaplanan geometrileri kullanarak elde ettiği sonuçları QSAR modelinde karşılaştırmıştır. QM parametreleri kullanarak elde edilen QSAR sonuçları MM parametreleri kullanarak elde edilen QSAR sonuçlarından daha iyi olduğu görülmüştür [29].

2.1.2.2.1. Hansch Analizi

1964 de, C. Hansch, T. Fujita, tarafından yapılan çalışmada farklı fizikokimyasal parametreler kullanılarak substitue fenoksiasetikasit türevlerinde biyolojik aktivite ve lipofilite değişimleri incelenmiştir. QSAR daki başlıca ilerleme de Hansch ın bu çalışmasında biyolojik aktivitenin serbest enerji terimleri ile bağlantılı olduğunu ispat etmesinden sonra olmuştur. Bu yaklaşım başlangıçta lineer serbest enerji ilişkisi, LFER, olarak adlandırılmış daha sonra termodinamik yaklaşım olarak değiştirilmiş ve aşağıdaki eşitlik ile açıklanmıştır.

$$Log1/C = a\pi + b\sigma + cE_s + ……..+ sabit \quad (2.5)$$

C; biyolojik aktiviteden sorumlu olan bileşiğin molar konsantrasyonu, π; substituentin hidrofobik katkısıdır ve log P_X / P_H olarak verilir. σ; substituentin Hammett elektronik katsayısıdır ve log K_X / K_H olarak verilir. $E_{s;}$ Taft sterik parametresi ve a, b, c ise uygun katsayılardır. Bu açıklamada P_X ve P_H sıra ile substitue olmuş ve olmamış bileşiklerin oktanol ve su fazındaki dağılma katsayısını ifade ederken K_X ve K_H ise sıra ile meta yada para substitue olmuş veya substitue olmamış benzoik asit türevlerinin 25 ºC deki iyonizasyon sabitleridir.

Korelasyon modeli tek bir parametre veya çeşitli parametrelerin kombinasyonu kullanılarak ortaya çıkarılabilir. Bu parametreler π, logP, σ gibi deneysel verilerden yada ClogP, LUMO ve HOMO enerjisi ve yük gibi teorik olarak hesaplanan değerlerden elde edilebilir.

Hansch ve grubu, hidrofobik ilaçlar ve biyolojik aktivite arasında parabolik bir ilişkinin olduğunu ortaya çıkararak QSAR analizinde kullanmışlardır [30]. ilacın n-oktanol/su sistemindeki dağılma katsayısı (hidrofobisite) ve biyolojik aktivite arasında ikinci dereceden bir ilişki olduğunu aşağıdaki formül ile göstermişlerdir.

$$Log\ 1/C = a(logP)^2 + b(logP) + c\sigma + …….+ k \quad (2.6)$$

P = n-oktanol/su dağılma katsayısı, σ = Hammet elektronik parametresi, a,b,c = regresyon katsayıları, k = sabit terim. Bu eşitlik ilacın taşınması ve bağlanma affinitesi kavramlarından geliştirilmiştir. İlacın enzim veya reseptör gibi biyolojik aktif bölgelere bağlanması lipofilite, elektronik ve diğer serbest enerji özelliklerine bağlıdır ki buna bağlanma affinitesi de denir.

Bu eşitlik taşınma ve bağlanma kavramınının her ikisini de içeren matematiksel modeldir. Eşitlikte farklı fizikokimyasal özelliklerin bu kombinasyonu ve lineer olmayan lipofilite bağlılığı için parabolik terimin ortaya çıkmasına ek olarak, Hansch ve Fujita X substituentlerinin lipofilite parametresi olan π yi tanımladılar, (Π_X = log P_{RX} –

log P_{RH}) yaklaşık 30 yıl önce Hammett aynı anlama gelen elektronik parametre σ yı açıklamıştır (eşitlik). Hammett çalışmalarında referans olarak substitue benzoik asitlerin iyonizasyon sabitlerini kullanarak aşağıdaki matematiksel bağıntıları önermiştir [31].

$$\rho\sigma = \log K_{RX} - \log K_{RH} \quad (2.7)$$

$$\rho\sigma = \log k_{RX} - \log k_{RH} \quad (2.8)$$

ρ belirli reaksiyonlar için özel olan reaksiyon sabiti ve σ substituentlerin elektron verici veya çekici özelliklerine bağlı bir parametre olan elektronik Hammett sabitidir. K denge sabiti ve k aromatik bileşiklerin reaksiyon hız sabitidir.

Doğal olarak bu eşitlik ilaç tasarımında ve biyolojide de kullanılabilir. Bu durumda biyolojik aktivitenin Hammett σ değerleri ile ilişkisi yada biyolojik Hammett eşitliği olarak tanımlanır.

$$\text{Log } \tau_i - \log \tau_{Et} = \alpha\beta_i \quad (2.9)$$

τ_i ve $\tau_{Et;}$ biyolojik aktivite değerleri, α; biyolojik aktivitenin belirli bir çeşidi için geçerli olan bir sabit ve β_i; X_i substituentinin etil grubuna göre daha az veya daha fazla olan sabit aktivite katkısı. Eşitlik özel olmayan bir biyolojik aktiviteyi açıklamasına rağmen genel bir model olarak kabul edilemez.

Özellikle laboratuar çalışmalarında biyolojik aktiviteyi farklı şekilde açıklama yeteneğine ve esnekliğine sahip olması nedeni ile Hansch analizi oldukça avantajlıdır [24]. Bir Hansch analizi yapmak isteyen araştırmacı, her bir satırın bir bileşiği, her bir sütunun ise moleküllerin değişik özelliklerini gösterdiği bir tablo hazırlar. Genellikle analiz edilen bileşiklerin ortak özellikleri bir noktada kesişirler. Bu yüzden moleküllerin biyolojik aktivitelerindeki farklılıklar molekülün temel iskeletine eklenen sübstitüentlerin değişen özelliklerinden kaynaklanır. Sübstitüentlerin LogP veya pKa gibi özellikler üzerine etkileri tablolarda mevcuttur. Regresyon analizi, moleküllerin hangi fiziksel özelliklerinin, biyolojik aktivitelerine en iyi şekilde nasıl etki ettiğini açıklar.

2.1.2.2.2. Free-Wilson Analizi

1964 te Free ve Wilson genel yapısal özellikleri açıklamak için yeni bir matematiksel model geliştirdiler. Bu model substituentlerin bulunması veya bulunmaması durumunda biyolojik aktivite korelasyonunu kullanan bir regresyon tekniğidir [32].

Bu modelin esası, herhangi bir konumdaki substituentin, temel molekül yapısına biyolojik katkısının olduğu ve her bir substituentin bu katkısının, molekülde varolan diğer gruplardan bağımsız olduğu varsayımına dayanır [33]. Free Wilson analizinde biyolojik aktivite aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$\log 1/C = ?a_i + \mu \qquad (2.10)$$

a_i biyolojik aktivite değerlerine X_i substituentlerinin grup katkıları ve μ daha çok substitue olmamış analog olarak adlandırılan referans bileşiğin hesaplanmış biyolojik aktivite değeridir. Free Wilson analizi uygulama yapmak için daha kolaydır. Biyolojik aktiviteyi açıklamakta fizikokimyasal özelliklere ihtiyaç duymaz. Genel substituentlerin varlığı veya yokluğunu göstermek için 1 yada 0 değerlerini kullanır. Başka bir deyişle, Free Wilson analizi Hansch analizinden daha sınırlıdır [24].

Free-Wilson analizi bir QSAR modeli ortaya çıkarmak için bileşiklerin kimyasal yapısının ve biyolojik aktivite değerlerinin bilinmesini gerektirir. Free-Wilson analizi için aşağıda verilen şartlar geçerlidir [31].

Bunlar;

1. Bileşiğe bağlı substituentin regresyon katsayısı değerlerini bulmak için bileşik kimyasal olarak modifiye edilir.
2. Farklı bir substituent bağlandığında yeni bileşen için tahminler yapılır
3. Molekülün üç boyutlu yapısını göz önüne almaz, substituenti tek noktada tayin eder bu nedenle istatistiksel sonuçlar için belirsizdir.
4. Çoğu serbestlik derecesi her substituenti açıklamada ihmal edilir

Free-Wilson analizi, biyolojik aktivite için önemli olan fizikokimyasal özelliklerin farkını görmede sık sık kullanılır.

Fujita ve Ban 1971 de Free-Wilson modelinin eksikliklerini gidermek için, aktivitenin logaritmasını kullanarak yeni bir eşitlik geliştirdiler. Bu eşitlik aşağıda verilmiştir.

$$\text{Log } A/A_0 = ? \ G_iX_i \qquad (2.11)$$

A ve A_0 sıra ile substitue olmuş ve olmamış bileşiklerin aktivite değeri, G_i i substituentinin aktivite katkısının logaritmasıdır ve X_i ise substituent bulunduğunda 1, bulunmadığında 0 olan bir değerdir. Substituentlerin bir seti için eşitlik aşağıdaki şekli alır.

$$\text{Log } A = ? \; G_i X_i + \mu \qquad (2.12)$$

burada μ sabit bir terimdir.

Geliştirilmiş bu modelin başlıca avantajları şunlardır.

1. Yapısal matriks biçiminin değiştirilmesine ihtiyaç duymaz

Eşitlik için hiçbir sınırlama yoktur.

2. Her bir pozisyondaki grup katkıları referans bileşiğe dayanır.

Sabit terim μ en küçük kareler yöntemi ile hesaplanır ve substitue olmamış bileşik için değeri teorik olarak bulunur. Bir bileşiğin dışarıda bırakılması yada hesaba katılması grup katkıları değerini önemli derecede etkilemez.

Bu avantajlar nedeni ile Fujita-Ban metodu Free-Wilson metodundan daha iyidir [30].

2.1.3. Yeni QSAR metotları

2.1.3.1. Hologram QSAR (HQSAR)

Son yıllarda Tripos tarafından ortaya çıkarılan Hologram QSAR fragment bazlı bir QSAR yaklaşımıdır [29].

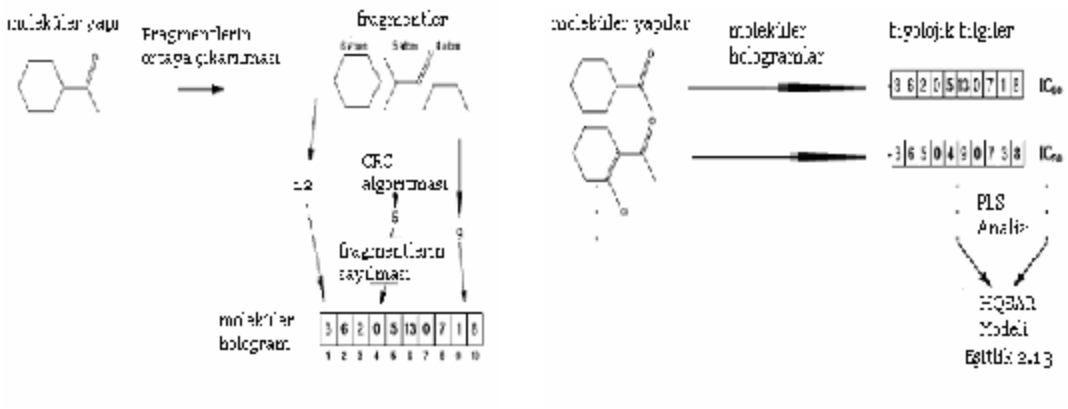
HQSAR, yapı-aktivite ilişkisini ortaya çıkarmak için kullanılan fizikokimyasal parametrelere ve üç boyutlu yapıya ihtiyaç duymayan yeni bir tekniktir. Bu metot biyolojik aktivite ve molekülün iki boyutlu yapısı arasındaki bağıntıyı temel alır [30].

HQSAR da, seçilen bileşik serisindeki her bir molekül yapısal fragmentlerine ayrılır, daha sonra bu fragmentler CRC (cyclic redundancy check) algoritması kullanılarak özel bir sayı olarak tayin edilir. Bu sayılar sabit uzunluktaki bir sayı dizisinde depolanarak düzenlenir. Burada elde edilen diziler moleküler hologram olarak bilinir ve moleküler hologram dizileri, tanımlayıcılar olarak kullanılır. Bu tanımlayıcılar moleküllerin kimyasal ve topolojik bilgilerini tahmin etmek için kullanılır. QSAR modeli PLS regresyon tekniği kullanılarak geliştirilmiş ve “leave-one-out” cross-validation tekniği kullanılarak geçerli kılınmıştır. Aktivite ile hologram dizileri arasındaki korelasyon, PLS ile elde edilen aşağıdaki eşitlik kullanılarak geçerli olmuştur.

$$A_i = C + \sum_{l=1}^{L} X_{il} C_{il} \qquad (2.13)$$

Bu eşitlikte, A_i, i bileşiğinin aktivitesi, C bir sabit, X_{il}, l dizininde yada i pozisyonunda bileşiğin moleküler hologramını işgal eden değer, C_{il}, PLS tekniğinden türetilen diziler için bir katsayı ve L ise hologram uzunluğudur.

Aşağıda verilen ilk şekilde moleküler hologramların ortaya çıkarılma prosedürü ve ikinci şekilde ise bu hologramların kullanılarak aktiflik değerlerinin elde edilmesi gösterilmiştir [34].



(a) (b)

Şekil 2.1. HQSAR da Hologramların Ortaya Çıkarılması ve Bu Hologramlardan Aktivite Değerinin Elde Edilmesi.

HQSAR ve Free-Wilson metotu gibi diğer fragment bazlı QSAR teknikleri arasındaki temel fark, üst üste çakışan fragmentleri içeren bütün mümkün fragmentleri kapsamasıdır. Metot çok hızlıdır ve ClogP gibi fizikokimyasal özelliklerin tahmininde kullanılabilir.

2.1.3.2. Inverse QSAR

Inverse QSAR Focus-2D olarak bilinen bu yaklaşım yapısal olarak benzer bileşiklerin benzer biyolojik aktiviteyi göstereceği hipotezi üzerinde durur [35]. Bu yaklaşım

topolojik parametreler gibi çeşitli kimyasal yapı parametrelerini, olasılık araştırma algoritmalarını ve kimyasal benzerlik fonksiyonlarını kullanır.

Bu metot özellikle peptit bileşik arşivindeki moleküllerin rasyonel dizaynı için Cho tarafından geliştirilen bir yaklaşımdır. Bu metodun amacı arşiv sentezi için çoğunlukla benzer olarak sunulan amino asitlerin alt serilerini seçmektir [36].
Bileşik arşivindeki yüksek aktiviteli bileşikleri seçmek için daha önceden özellikleri belirlenmiş QSAR metotları kullanılır. Bu metot, 28 bradykinin-potentiating BK pentapeptit bileşiğinin bir serisinden GA-PLS genetic algorithm partial lest squares metodu kullanılarak geliştirilen QSAR eşitliği ile geçerli kılınmış ve eşitlikten en aktif iki peptitin aktivitesi tahmin edilmiştir. Topolojik tanımlayıcılar Malconn-X programı ile hesaplanmıştır. Birçok amino asit temelli tanımlayıcılar olan elektronik özellikler ve hidrofobisite sıra ile elektronik yük indeksi (electronic charge index ECI) ve izotropik yüzey alanı (isotropic surface area ISA) kullanılarak anlatılmıştır.

2.1.3.3. Binary QSAR

Biyolojik aktiviteye sahip yeni bileşiklerin sentezlenerek arşive dahil edilmesinde kombinatoryal kimyanın ortaya çıkmasından sonra araştırmacılar kısa zamanda milyonlarca bileşiğin denenmesi için hızlı ve yeni metotlar araştırmışlardır. Bunun sonucu olarak, hızlı metot olarak HTS (high throughput screening) metodu geliştirilmiştir. Genellikle bu metot aktif yada inaktif şeklinde bilgiler ürettiği için sonuçlarda hatalara rastlanılır.

Binary QSAR ise, çalışılan molekül serisinde aktif ve inaktif bileşikler için olasılık hesaplaması yapan ve biyolojik aktivitenin binary ifadesi (aktif=1 ve inaktif=0) ile bileşiklerin yapısal özelliklerini ilişkilendiren HTS analizini kullanan bir yaklaşımdır [37].

Bu metot biyolojik aktivite için gereken önemli yapısal bilgileri çıkarmada ve ilaç tasarımı için arşivlerin tasarımında yardım eder. Metodun daha ayrıntılı şekli Labute'nin [38] ve Gao'nun [39] makalelerinde yer almaktadır.

Bu QSAR modelinin performansı modelden tahmin edilen üç aşamanın belirlenmesi ile ölçülebilir. m_0 aktif bileşiklerin sayısı, m_1 inaktif bileşiklerin sayısı ve c_0 ve c_1 ise sıra ile model tarafından doğru olarak tahmin edilen aktif ve inaktif bileşiklerin sayısı olmak üzere $100(c_0/m_0)$ aktif bileşiklerin yüzdesini ve $100(c_1/m_1)$ ise inaktif bileşiklerin yüzdesini ve $100(c_0+c_1)/(m_0+m_1)$ tüm bileşikler için ayrıntılı yüzdeyi verir.

Binary QSAR metodunun avantaj ve dezavantajları Labute tarafından makalesinde sunulmuştur. Bu metot HTS için bileşiklerin seçiminde ve kombinatoryal arşivlerinin tasarımında kullanışlıdır. Binary QSAR metodunun başlıca dezavantajı parametrelerin yorumlanmasında kolay olmamasıdır [30].

2.1.3.4. 3D-QSAR

C. Hansch grubu ve diğer araştırmacıların üzerinde durduğu QSAR yaklaşımları, biyolojik aktivite veya moleküldeki fiziksel ve yapısal değişimler ile yapısal parametreler arasındaki kantitatif ilişkileri gösterir. Bu metotlar, birçok ticari ilaç ve pestisitlerin geliştirilmesinde ve ilaç reseptör etkileşimlerinin aydınlatılmasında yardım eder. Bununla birlikte, bu metotlar bazı sınırlamalara sahiptir. En önemli sınırlama, yeni substituentler için sayısal parametrelerin bulunmamasıdır. Aktif Analog Yaklaşımı, Moleküler Şekil Analizi, Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi (CoMFA, Comparative Molecular Field Analysis) gibi birçok 3D-QSAR modeli yaklaşımı 1980 lerde ortaya çıkmıştır. Birçok yeni metot 1990 larda geliştirilmiş ve bu alan son on yıl boyunca ilaç tasarımı için oldukça fazla gelişim göstermiştir [30].

Bilgisayar çalışmalarından önce bile kimyacılar incelenen bir molekül serisi içinde yapı aktivite ilişkilerinin nasıl olduğunu tahmin edebilirlerdi. Genellikle molekülün yapısındaki küçük değişiklikler aktivite değişimini fazla etkilemez. Benzer fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olan bileşikler benzer biyolojik aktiviteye sahiptir.

Bir bileşiğe biyolojik aktivite kazandıran molekülün üç boyutlu yapısı olduğu için 3D-QSAR, moleküldeki yapısal değişikliklerin biyolojik özelliklerin değişimlerini nasıl etkilediğini anlamamıza yardım eder. 3D-QSAR teknikleri yapı-aktivite ilişkilerini bilgisayar destekli olarak ortaya koyar. Hızı ve kesinliğinden dolayı 3D-QSAR

metodları ile ligand-reseptör kompleks yapısı üzerindeki hesaplamalar yapılabilir. 3D QSAR teknikleri, incelenen molekül serisi dışındaki bileşiklerin aktifliğini veya inaktifliğinin tahmini için de kullanılır [40].

3D-QSAR da genel kurallar aşağıda maddeler halinde gösterilmiştir.

1. Konformasyonel analiz tekniklerini kullanarak minimum enerjili konformer seçilir.
2. İki atom arasındaki mesafe, halkalı sistemlerin optimizasyonu, dönor-akseptör hidrojen bağı yada yüklü fonksiyonel gruplar tanımlanır.
3. Aktif Küme (Perform Cluster Analysis) sınıflandırma metodları ile bağlayıcı konformer seçilir. "Aktif Küme" aktif bileşiklerin yüksek konsantrasyonu ve inaktif bileşiklerin düşük konsantrasyonuna sahiptir. Aktif kümede her bir yapının en düşük enerjili konformeri reseptör ile etkileşen konformer olarak alınır.
4. Farmakoforun, dipol momenti, polaritesi, nokta yükleri, moleküler elektrostatik potansiyeli, HOMO ve LUMO orbitalleri, şekil ve hacim gibi özellikleri belirlenir.
5. Önemli farmakofor özellikleri seçilir [41].

Biyolojik aktivite ile kimyasal bir serinin üç boyutlu özellikleri arasındaki bağıntıyı kullanan 3D-QSAR, son yıllarda QSAR metotlarının en dikkat çekeni olmuştur. Çünkü aktivite hesabı için kimyasal yapıyı anlatan parametreler kullanılır. 3D-QSAR metodu, parametre tipine göre iki temel sınıfa ayrılır. Birincisi hacim bazlı (lattice-based, incelenecek bir bileşik bir hacim içine yerleştirilerek özelliklerinin araştırılması) ve ikincisi yüzey bazlı parametrelerdir. Hacim bazlı metot olarak, 3D-QSAR metodunda en çok kullanılan CoMFA dır.

2.1.3.4.1. CoMFA

1979 da Cramer ve Milne molekülleri karşılaştırmak için uzayda molekülleri üst üste çakıştırarak üç boyutlu olarak incelemişlerdir. Bunu izleyen yıllarda bu yaklaşım CoMFA nın ilk uygulamalı modeli şeklinde, DYLOMMS (dynamic lattice-oriented molecular modelling system) metod olarak geliştirilmiş olmasına rağmen bilim adamları tarafından yetersiz olarak gösterilmiştir. Bunun ardından Cramer çeşitli çalışmalarla bu modelini geliştirerek 1988 de CoMFA olarak adlandırdığı bu yeni metodu ortaya

çıkarmıştır ve bu metot geniş çapta kullanım alanı bularak, QSAR ve ilaç tasarımı için kullanılan en güçlü yöntemlerden biri olmuştur. CoMFA molekülün özelliklerini (biyolojik aktivite dahil) molekülün yapısı ile ilişkilendiren istatitiksel (PLS, PCA) ve grafiksel bir modeldir [42].

Aktivitenin doğrudan sistemin yapısal özellikleri ile ilgili olduğunu kabul eden CoMFA metotları 3D yapı-aktivite ilişkilerini kantitatif anlamda açıklar. Bu amaçla ilk olarak analizde kullanılacak olan molekül seti seçilir. En önemli ön koşul, benzer yapıya sahip olan moleküller aynı tip reseptörle (iyon kanalları, enzim, proteinler, hormonlar vb. gibi) aynı şekilde etkileşmesi (ligand-biyoalıcı etkileşimi) ile aynı bağlanma bölgelerini kullanması şartıdır. İkinci adım olarak, CoMFA modeli oluşturmak için moleküllerden bir alt grup (training set) seçilir. Geriye kalan moleküller test seti olarak düşünülür. Atomik yükler ve düşük enerjili konformasyonlar hesaplanır [42].

CoMFA da kimyasal yapının düzenlenmesi önemli olduğundan bu modelde moleküller birbiri üzerinde çakıştırılır ve bu çakıştırma için yapısal benzerlik esas alınır. Çakışmış moleküller üç boyutlu bir yüzeye yerleştirilir. Sonra sterik ve elektrostatik alanlarda moleküllerin her yüzey noktasında bütün moleküller için bilgisayarla hesaplama yapılır. En küçük kareler metodu (Partial Least Squares- PLS) kullanılarak sterik ve elektrostatik alanlardaki değişimler, biyolojik aktivitede ki değişimler ile ilişkilendirilir. PLS analizi genellikle parametrelerin (yapısal, konformasyonel, geometrik, elektronik ve termodinamik gibi fizikokimyasal özellikler) sayısı kimyasal modellerin sayısından daha büyük olduğu zaman kullanılır. En küçük kareler analizi, basit doğrusal, çoklu regresyon modellerinin çözümlenmesinde kullanıldığı gibi, çok denklemli ekonometrik modellerin çözümündede kullanılan tekniklerden biridir [43].

PLS analizlerinden alınan datalar kullanılarak CoMFA haritaları düzenlenir. Bu haritalar analizdeki bileşiklerin elektrostatik ve sterik özelliklerini açıklamak ta kullanılır. Daha yüksek özellik değerlerine sahip olabilecek yeni bileşikleri önermeye yardımcı olan bu haritalar, bütün moleküller için ortak olan Pha'i göstermezler [44]. CoMFA da, örgü noktalarının belirlenmesinin güçlüğü, sonuçların biyoaktif konformasyonun seçimine ve moleküllerin çakıştırılması kurallarına bağımlı olması gibi

bazı temel problemler olmasına rağmen, günümüzde metodun 3D-QSAR modelleri için oldukça kullanışlı bir araç olduğuna karar verilmiştir [45].

2.1.3.4.2. Aktif Analog Yaklaşımı

1979 da Marshall tarafından geliştirilen bu metodun temeli, benzer konformerler benzer aktiviteyi gösterir varsayımına dayanır. Bu metotta ilk olarak biyolojik olarak yüksek aktiviteye sahip bir bileşiğin konformerleri hesaplanır. Molekül serisindeki bütün bileşiklere bu işlem uygulandıktan sonra yüksek enerjili konformerler elimine edilir. Daha sonra aktif konformer belirlenir, moleküler hacim her bir molekül için hesaplanır ve moleküller üst üste çakıştırılır. Üst üste çakışmış konformerlerin belirli tolerans aralığında ortak olarak taşıdıkları aktif fragment Pha tanımlanır [46].

2.1.3.4.3. Moleküler Şekil Analizi (MSA)

Hopfinger ve grubu 1980 de QSAR analizinde moleküllerin şekillerini ortaya çıkardılar ve bu metodu moleküler şekil analizi olarak adlandırdılar. Bu metodun asıl amacı QSAR da konformasyonel analizi gerçekleştirmektir. 3D-QSAR da bu metodu kullanarak yapılandırma aşağıda verilen maddeler ile gerçekleştirilir.

1. İlk olarak konformasyonel analiz yapılır.
2. Çalışılan molekül serisindeki biyolojik olarak aktif konformer tanımlanır.
3. Referans bileşik seçilir.
4. Referans moleküle göre her bir bileşiğin üst üste çakıştırılması gerçekleştirilir.
5. Moleküler şekil parametreleri belirlenir.
6. Diğer Hansch tipi parametreler belirlenir.
7. MSA 3D-QSAR yapılandırılır.

Çakışmış hacim V_{ov} ve çakışmamış hacim V_{non} gibi moleküler parametreler moleküler şeklin kantitatif ölçümleri olarak hesaplanır. Bu 3D parametreleri Hansch analizinde kullanılan fizikokimyasal özellikler ile birlikte denenmiş 3D-QSAR modellerini ortaya çıkarmak için kullanılır [30].

2.1.3.4.4. CoMSIA (Comparative Molecular Shape Indices Analysis)

Karşılaştırmalı Moleküler Şekil Analizi olarak adlandırılan ve Gerhard Klebe tarafından geliştirilen CoMSIA, CoMFA ile benzerlik gösterir. Fakat CoMFA da Lennard-jones ve Coulomb potansiyeli kullanılırken CoMSIA, hidrojen bağı, hidrofobisite, elektrostatik ve sterik özellikleri tayin etmek için daha çok Gaussian fonksiyonunu kullanır [47]. Klasik CoMFA metoduna benzer olarak CoMSIA yaklaşımından elde edilen 3D-QSAR metodu aşağıda verilen üç basamakta özetlenebilir.

1. İlk olarak, incelenen bütün moleküller yapı bazlı yada alan bazlı olarak çakıştırılır.

2. Moleküllerin toplamını kapsayacak şekilde düzgün aralıklı ve dikdörtgen şekilli bir yüzey oluşturulmuştur. Bazı özelliklere sahip incelenen atom elektrostatik, sterik, hidrofobik, H-bağı verici veya alıcı özelliğini ölçmek için her örgü noktasına yerleştirilmiştir.

3. Sonuç olarak, alan örneklemesinden elde edilen sonuçlar test edilen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri ile birleştirilerek bir tablo içine yerleştirilir ve PLS son CoMSIA modelini elde etmek için uygulanır.

Genel olarak "leave-one-out cross-validation" tekniği CoMSIA modeli için kantitatif ölçüm aracı olarak kullanılabilir. CoMSIA da benzerlik farklı fizikokimyasal özelliklerin (sterik engel, kısmi atomik yük, bölgesel hidrofobik özellik ve H-bağı dönor yada akseptör özelliği) terimleri ile açıklanır. Mesafeye bağlı Gaussian tipi fonksiyon fizikokimyasal özelliklerin farklı türlerini hesaplamak için kullanılır. İndeks, $A_{EK,}$ ilgilenilen bileşikler ve prob atom arasında aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanır.

$$A_{F.K}^{q}(j) = -\sum_{i=1}^{n} \omega_{probe,k}\,\omega_{ik}\,e^{-\alpha r_{iq}^{2}} \qquad (2.14)$$

i: incelenen j molekülünün bütün atomlarının toplam indeksi; ω_{ik}: k atomunun fizikokimyasal özelliğinin gerçek değeri; $\omega_{prob\ k}$: +1 yüklü, 1Å yarıçaplı, +1 hidrofobisiteye sahip, H-bağı dönor ve akseptör özellikleri +1 olan prob atom; α: düzeltme faktörü; $r_{iq:}$ incelenen molekülün i atomunun ve yüzey noktası q daki prob atom arasındaki karşılıklı mesafe [48].

CoMFA ve CoMSIA metodlarına ek olarak, moleküler düzenlenmenin (moleküllerin üst üste çakıştırılmadığı) kullanılmadığı COMMA, WHIM ve EVA gibi yeni 3D-QSAR teknikleri geliştirilmiştir [29].

2.1.3.4.5. CoMMA (Comparative Molecular Moment Analysis)

Karşılaştırmalı Moleküler Moment Analizi olarak adlandırılan CoMMA, ilaç-reseptör etkileşiminde molekülün şekli kadar onun kütle ve yük dağılımlarının da önemli olduğunu dikatte alan bir metottur ve CoMMA da moleküllerin üst üste çakıştrılması işlemi yapılmaz [49].

2.1.3.4.6. EVA

EVA (EigenVAlue) parametreleri deneysel IR ve Raman moleküler dönme ve öteleme frekanslarından elde edilir. Katsayı parametreleri molekülün dönme modlarının yerini tutan katsayılara dayanan vektörlerdir. CoMFA ve CoMSIA gibi EVA da üç boyutlu bilgileri içine alır. Bu yöntem CoMMA da olduğu gibi moleküler düzenlenme ve moleküllerin üst üste çakıştrılmasını dikkate almaz ve sadece moleküler konformasyonu dikkate alır [50].

2.1.3.4.7. WHIM

Weighted Holistic Invariant Molecular parametreler olarak adlandırılan WHIM Prof. Roberto Todeschini tarafından geliştirilen 3D-moleküler parametreleridir. WHIM parametreleri hacim, şekil, simetri ve atom dağılımları ile moleküler yapının tamamı hakkında bilgi verir. Üç boyutlu moleküler yapının en düşük enerjili konformeri x, y, z kordinatlarında hesaplanır. Fizikokimyasal özellikleri ve biyolojik aktiviteyi modellemede yüksek kapasiteye sahip bu parametreler QSAR çalışmalarına yeni bir boyut kazandırmıştır. Heterojen bileşikler için de kullanışlıdır [51].

2.1.3.5. 4D-QSAR

Hopfinger 1997 yılında 3D-QSAR modeline dördüncü boyutu kazandırdı ve 4D-QSAR analizi terimini ortaya çıkardı. Bu metodun CoMFA dan başlıca farkı, konformasyonları eşleştirme işlemi yaparak, biyolojik aktivite bilgileri ile moleküler yapıların bir setinden

geliştirilen modelde hem moleküler konformerleri hemde moleküllerin üst üste çakışması incelemelerini birleştirmesidir. 4D-QSAR analizinin dördüncü boyutu eşleştirme ortalamasından kaynaklanır. Bu metoda göre, çoğu 3D-QSAR metodlarından farklı olarak, aktif konformasyon minimum enerjili konformer değildir. Sistematik konformasyonel araştırma yerine, konformasyonel eşleştirme özelliklerini belirlemek için MDS (multi-temperature molecular dynamics) yi kullanır. Minimum enerjili konformerin 2Kcal/mol içinde olan tüm konformerleri çalışılan bileşik serisindeki her bir bileşiğin en aktif konformeri olarak tanımlanır. Düşük enerjili konformerlerin bu serisi en iyi sonucu veren 3D-QSAR modellerinde ayrı ayrı hesaplanır. Moleküler çakışma problemi benzer örnekleme ve hesaplama tekniği ile çözülmüştür. Her bileşiğin konformerleri, CoMFA metodunda olduğu gibi, en iyi çakışmayı bulmak için daha önceden belirlenmiş dikdörtgen şekilli bir yüzeye yerleştirilir ve 3D parametreleri bilgisayarda hesaplanır, daha sonra PLS teknikleri kullanılarak biyolojik aktivite ile korelasyonu yapılır. 3D-QSAR modelleri PLS tekniği ile ortaya çıkarılmıştır. Bu metot en iyi çakışmayı sonuçlandırana kadar tekrar edilir. Aktif konformer, aktivite değerini en iyi veren, uygun 3D-QSAR modelinden seçilir. Bu metot 3D-QSAR modellerini geliştirmek için kullanılmıştır [30].

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 [52].

2.1.3.6. Moleküler Modelleme ve QSAR

Moleküler modelleme, bilgisayarlı kimya ve grafiksel tasarım teknikleri kullanılarak moleküler yapı ve özellikleri araştırmak için kullanılan bir tekniktir [53]. Moleküler modelleme yaklaşımları, bilgisayarlı analiz ve interaktif tasarım olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Modern moleküler modelleme yaklaşımlarından en önemli üçü, yapı analizi, homolog modelleme ve etkileşimdir. Aslında en iyi modelleme teknikleri, moleküler dinamik, moleküler mekanik ve kuantum mekanik olmak üzere üç temel sınıfa ayrılır [54].

Çoğu moleküler modelleme çalışmaları üç basamak içerir. İlk adımda moleküler içi ve moleküller arası etkileşimleri açıklamak için bir model seçilir. Moleküler modellemede kullanılan en genel iki model QM ve MM hesaplamaları ile elde edilir. Bu modeller, hesaplanan sistemde moleküllerin ve atomların enerji düzenlemesine imkan tanır ve bu modeller atom ve moleküllerin pozisyonundaki değişimlerin sistemin enerjisini nasıl değiştirdiğini belirlemeyi sağlar. Moleküler modelleme çalışmalarının ikinci basamağında konformasyonel araştırma, Monte Carlo Simülasyonu veya moleküler dinamik hesaplaması yapılır. Son olarak hesaplama sonuçları analiz edilir. Sadece özellikler hesaplanmaz aynı zamanda uygun bir biçimde gerçekleştirilmesini yapar.

Kısaca moleküler modellemeye başlamak için üç ana metod kullanılır.

1. İlk olarak, özellikle bağ açısı ve bağ uzunlukları gibi geometrik özellikler yapılandırılır.

2. Molekül optimize edilerek uygun geometriye sahip olan fragmentler ortaya çıkarılır.

3. X-ışınları kristalografisi, nötron difraksiyonu veya NMR gibi fiziksel deney sonuçlarından elde edilen bilgiler kullanılarak yapılandırma işlemi yapılır.

Basit olarak moleküler modelleme ya moleküler ve biyolojik özellikleri tahmin eden yada molekülleri ve moleküler sistemleri analiz edebilen, deneysel bilgilere ve teorik kimyasal metotlara dayanan bir bilgisayar tekniği olarak düşünülebilir. Geçerli mevcut teknikler biyolojik aktiviteden sorumlu olan hidrofobisite, atomun ve molekülün elektronik özellikleri, molekülün geometrisi gibi özellikleri açıklar. Bütün bu özellikler ilaç tasarımında yapı-aktivite ilişkisini anlamakta önemlidir. SYBYL, AMBER, DOCK, MODELER ve RasMol moleküler modellemede en çok kullanılan programlardır [55].

2.1.4. Biyoalıcı İle İlaç Molekülün Etkileşim Mekanizması

Biyolojik aktivite, incelenen molekül ve biyoalıcının etkileşimi ile doğrudan ilişkilidir. Bu etkileşimin mekanizması oldukça karmaşık olduğu gibi biyokimyanın en zor problemlerinden birisidir. Biyoalıcılar hakkındaki bilgiler genellikle sınırlıdır ve ilaç

molekülleri ile etkileşimleri, metabolizma gibi harici etkilerden dolayı oldukça karmaşıktır. Bu problem, ilaç-biyoalıcı etkileşiminin her bir kademesinde değişik biyolojik yöntemlere ve fizikokimyasal metotlara başvurmakla çözülebilir. Fakat, genel olarak bu yol çok uzun ve çözülmesi zordur. Diğer taraftan bilinen moleküler yapı ve maddelerin biyolojik aktiviteleri üzerine oldukça fazla miktarda deneysel bilgiler mevcuttur. İlaç-biyoalıcı etkileşiminin biyomekanizmasını dikkate almadan, bu probleme aktif ve inaktif bileşikleri deneysel metotlarla tespit ederek aralarındaki benzerlikleri ve farklılıkları açıklayan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardaki bilgilere dayanarak, aktiviteden sorumlu bileşiklerin temel özelliklerine karar verilebilir ve biyolojik aktivite için bazı tahmini kurallar formüllendirilebilir.

Kullanılan QSAR metotlarında problemin en zor kısmı, biyoalıcı ile ilaç molekülünün etkileşim mekanizmasını net olarak ortaya koyamamasıdır. Bu nedenle, ilaç-biyoalıcı etkileşim mekanizması bilinmeyen bir kapalı kutu gibi düşünülebilir. Sadece bu kapalı kutudaki girdiler ve çıktılar analiz edilebilir ve ayrıntılı olarak karşılaştırılabilir. Bu işlemde, çıktılar, biyolojik aktivite olarak tanımlanan deneysel olarak belirlenmiş kantitatif biyoalıcı-ilaç molekülü etkileşimidir. Bu kapalı kutu için girdinin kesinliği daha da azdır. Hakikaten molekülün hangi tür özelliklerinin biyolojik aktivite formülünde kullanılacağı belirli değildir.

Molekülün hangi tür özelliklerinin biyolojik aktivite formülünde kullanılacağı belirli olmadığından incelenecek girdilerin kesinliği azdır. Birçok QSAR yaklaşımında, moleküler modelleme metodu bilgisayar hesaplamalarında kullanıldı (topolojik indisler, moleküler grafikler kartezyen koordinatlar atomik yükler bağ mertebesi bağ uzunlukları gibi). Molekülü tanımlayan bu metotlar genellikle biyolojik aktiviteyi doğru şekilde tahmin edecek kadar etkili değildirler. Tanımlama biçiminin parametreleri genellikle fiziksel ve kimyasal değişkenlere gereksinim duyarlar. Bu parametreleri kimyacılar geçmiş deneyimlerine dayanarak doğrudan kullanamazlar ve direkt olarak yeni bileşiklere uygulayamazlar. Bilgisayar hesaplamalarıyla QSAR' da çözüm üretmek bu yüzden anlamlı ve temel gereksinimdir. QSAR metotlarının ana problemi doğru ve yeterli parametreleri bularak genel ve hassas biyolojik aktivite tahmininde bulunmasındaki zorluğudur.

2D-QSAR analizi üzerinde çok çalışılmış bir alandır. Moleküler parametrelerin değişik türlerinin yüzlercesini içeren QSAR çalışmaları, birbirini izleyen uygun metotların sürekli geliştirilmeleri ile hızla artmaktadır. Biyoalıcının üç boyutlu yapısının bilindiği durumlarda bağımsız olarak geliştirilen QSAR eşitliği, bağlanma bölgesinin polar ve apolar özelliklerini yansıtır.

Bununla birlikte, 2D-QSAR çalışmalarında, analiz yapmak için moleküllerin üç boyutlu yapıları hakkında hiçbir bilgi gerekmez. Bilgisayarların gücünün düşük olduğu günlerde bu bir avantajdı. Ancak bilinen bir molekül serisinden bilinmeyen molekül serisine extrapolasyon yapmak zordur.

Moleküler parametreler, genellikle QSAR analizinin bir parçası olarak modern kuantum kimya hesaplamalarından elde edilir. Mesela, özel bir atomda en yüksek enerjili dolu orbitaldeki (HOMO) veya en düşük enerjili boş orbitaldeki (LUMO) kısmi atomik katsayılar biyolojik aktivite ile ilişkili olabilir. Bu metotlar üç boyutlu bir yapı gerektirmemelerine rağmen, moleküler parametreler uzaydaki özelliklerin tanımlayıcıları değildirler. Bu yetersizliklerin üstesinden gelmek için 3D-QSAR metotları geliştirilmiştir [56-60]. 3D-QSAR metotları önceden ölçülmüş veya hesaplanmış sübstitüent değişkenlerinin tablosuna bağlı değildir, fakat bunun yerine analizdeki bütün moleküllerin özelliklerini dikkate alırlar. Sonuç olarak yeni moleküller analize daha kolay dahil edilirler. Bunun yanı sıra, hem Hansch eşitliği hem de 3D-QSAR metotları aynı özellikleri tanımlayabilirler ve tanımlayıcı modelleri verebilirler. Bu yaklaşımlara bir yenilik ise, elektron-konformasyonel metod ile moleküllerin üç boyutlu elektronik topolojik özellikleri (yük, atomlar arası mesafe, bağ mertebesi, bağ uzunluğu vs.) dikkate alınarak aktiviteden sorumlu Pha ve onun etrafında bulunan ve aktivite değerlerini artıran, AG veya azaltan, APS gruplarının belirlenmesidir.

2.1.5. QSAR Yöntemi Olarak Electron-Konformasyonel metod

5-alkil-2-alkilamino-6-(2,6-diflorofenilalkil)-3,4-dihidroprimidin-4(3H)-on (F_2-NH-DABOs) ve dihidro-alkiloksi(alkiltiyo)-benzil-oksoprimidin (S-DABOs) de incelenen bileşiklerin deneysel aktiviteleri kaynaklardan toplanarak molekül serisi belirlenmiştir. Moleküllerin konformasyonları dikkate alınarak “Spartan ES” programında kuantum kimya hesaplamaları yapılmıştır. Bu sonuçlar bu programda ele alınarak her bir konformere ait yükler bağ derecesi ve atomlar arası özellikler, molekülün üç boyutta

sayısal bir gösterimi olan ETMC matrisinde gösterilmiştir. Matrislerin karşılaştırmasıyla aktiviteden sorumlu farmakofor, Pha, belirlenerek, Pha yı bulunduran konformerler için aktiviteyi azaltan grup, APS ve aktiviteyi artıran, AG gruplarına ait torsiyon açıları, Pha'den uzaklıkları ve bu grupların etkin katsayı değerleri bulunur. Bu karakteristik özellikler, Pha'in yanında aktivitenin değerine etki eder ve onun nicel olarak incelenmesine imkan sağlar.

2.1.6. Farmakofor Tanımlamasına Genel Bakış

İlaç tasarımında farmakofor (Pha) terimi ana kavramlardan biridir. Reseptörün üç boyutlu yapısı bilinmediği zaman farmakofor tanımlaması, yeni farmakolojik ilaçların rasyonel tasarımında bir anahtardır. Pha modelleri, reseptör yapıları deneysel olarak açıklanamadığı zaman reseptör-ligand etkileşimini açıklamada kimyacılara yardım eder [61].

Farmakofor kavramı Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımında, (CADD- Computer-Assisted Drug Design), reseptör veya enzim ile etkileşen çeşitli moleküllerdeki genel üç boyutlu özelliklerin araştırılmasında kullanılır [62].

Farmakofor terimi 1900 lerin başında Ehrlich tarafından ortaya çıkarılmış ve ilaç aktivitesinden sorumlu temel özellikleri taşıyan moleküler iskelet ile ilgili olduğu ifade edilmiştir. Günümüzde ise Pha terimi üç boyutlu moleküler yapılara uygulandığında farklı bir anlam kazanır çünkü 3D farmakofor, özellikle kimyasal özellik (fonksiyonel gruplar) ile uzaydaki düzenlenmelerin bir toplamı olarak tanımlanır [63].

Pha, araştırmacılara bağlı olarak çeşitli şekillerde tanımlanmıştır. Ancak Pha çoğunlukla, kesin bir biyolojik aktivite sağlamak zorunda olan bileşiğin, kimyasal, yapısal ve fiziksel özelliklerinin kombinasyonlarını kapsayan bir grup özelliği olarak ifade edilir [64].

İncelenen molekül serisinde ilaç etkisinden sorumlu olan Pha grubudur. Deneme setindeki aktif moleküllerde aktiviteden sorumlu belli bir geometrik düzende olan atomlar veya atom gruplarına farmakofor denilir. Bu tanımlama, belli bir moleküler

sistemde Pha nın varlığında veya yokluğunda aktivitenin kalitatif olarak (aktivite var yada yok) belirlenmesinde kullanılabilir. Fakat Phanın var yada yok şeklinde tanımlanması, aktifliğin kalitatif ölçümü için yetersiz olabilir. Örneğin Pha var fakat aktiflik küçük ise, bileşik deneysel olarak inaktif şeklinde sınıflandırılabilir [64].

Probleme ilk yaklaşım olarak bu tanım kullanışlı olabilir. Bununla birlikte EC metodu ve bu alandaki son çalışmalar göstermiştir ki, Pha nın yukarıdaki tanımı iyi bir aktivite tahminini yapmak için yetersizdir. EC metotta Pha tanımlaması işlemi QSAR yaklaşımında kullanılandan daha farklıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Pha dışındaki bazı atom gruplarınında (out-of-Pha=OOP) aktiviteye önemli derecede etki ettiğini göstermiştir. Bu gruplarda biyoalıcılar ile önemli derecede etkileşime girmektedir.

I.B.Bersuker EC metodunda, Pha nın tanımını aşağıdaki üç önemli aşamada göstermiştir.

1- Pha sadece atomlar ile değil moleküldeki atomların elektronik özellikleri ile de ilgilidir. Bilindiği gibi farklı bileşiklerde, aynı atomlar için farklı ve farklı atomlar için aynı olabilen elektronik özellikler olabilir.

2- Pha nın geometrik parametreleri ve elektronik özelliklerinin her ikisi de aktif bir bileşikten diğerine belirli sınırlar içerisinde değişir ve aktivite bu değişikliklerin (Pha esnekliği) bir fonksiyonu olabilir.

3- Pha aktivitenin tanımlanmasında gereklidir fakat tek başına yeterli değildir. Pha nın olmasına rağmen aktivite Pha dışındaki gruplar tarafından azaltılabilir (APS) yada artırılabilir (AG). Bu gruplar, Pha nın biyoalıcı ile uygun etkileşimini engelleyen APS (A.Dimoglo çalışmalarında APS grubunu anti farmakofor grup olarak tanımlamıştır) ve moleküldeki hidrofobisite gibi özellikleri sağlayan AG gruplarıdır [65].

Pha'nın belirlenmesi için bu tanım temel olarak alınır. İlaç moleküllerinde, konformerleri, geometrisi ve elektronik özellikleri önemlidir. Kantitatif biyolojik aktivite tahmini regresyon analizi ve molekülün özelliklerinin değerlendirilmesi ile

yapılırken, EC metodunda ise Pha belirlenmesi, kuantum kimya hesaplamalarından elde edilen moleküler özelliklerin bilgisayarla matriks haline getirilmesi ile yapılır.

Genelde, Pha, farklı bileşiklerin bir serisinde gözlemlenmiş biyolojik aktivitenin nedenini anlamak ve daha aktif bileşiklerin tasarımına yardımcı olmak için kullanılır. [66-70].

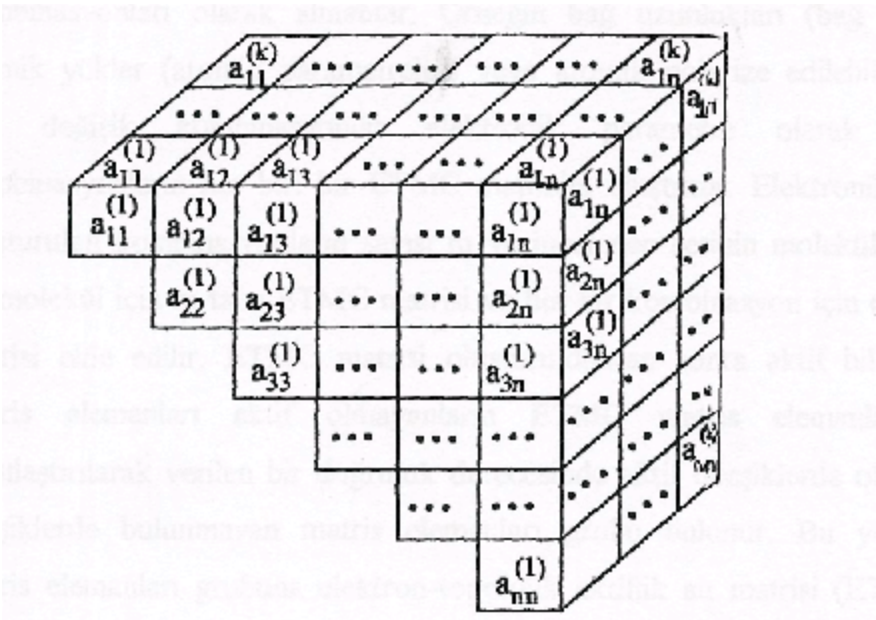
Enzimler veya biyoalıcılar hakkında yeterli bilgi bulunmadığından ve bunların özelliklerini belirlemek zor olduğundan, önemli stereo-elektronik parametreleri belirlemek için ilaç özelliği gösteren bir seri bileşiğin karşılaştırmalı yapı-aktivite ilişkisine dikkate alınması çalışmaları kolaylaştırır. Bu durumda moleküler modelleme yaklaşımı, bilinen aktif/inaktif moleküllerin yapısal özelliklerinin ayrıntılandırılmış analizinden oluşur ve bilinmeyen biyoalıcı bölgesinin yapısı elde edilen parametrelerin yorumlanması ile açıklanır. Bu problemleri çözmek için çeşitli metotlar vardır.

Pha tanımlamak için kullanılan birçok yeni metot, ilaç-biyoalıcı etkileşim bölgesinin hesaplamalarını içerirler. Martin ve grubu tarafından geliştirilen DİSCO (Distance Comparison) adlı bir program bu metotlara örnek olarak verilebilir. Bu programın ilk adımında temsili bileşik grubu seçilir. Daha sonra her bir bileşiğin düşük enerjili konformerini bulmak için bir konformasyonal analiz uygulanır. Daha sonra her bir bileşik için farmakofor grubu ile ilgili özellikler hesaplanır. DISCO'nun önemli bir özelliği hidrojen bağı yapabilen ve yapamayan bölgelerinin hesaplanmasıdır [71].

Ticari moleküler modelleme programlarına bir ek olarak, ChemX programının içerisinde farmakofor haritalandırma yöntemi kullanıma hazırdır. Bu yaklaşım bilinen bir farmakofor tanımı işlemini takip eder. İlk önce, seçilen molekül serisinde düşük enerjili konformerleri belirlemek için konformasyonal analiz yapılır. Daha sonraki adım ise hidrojen bağı yapabilen ve yapamayan bölgelerle, pozitif yüklü atomlar ve aromatik halka merkezleri olan potansiyel Pha noktaları belirlenir. Bu işlem sırasında, nokta çiftleri (mesafe anahtarı) ile sayısal bilgiler ve noktalar arası ilişkiler arasındaki mesafeler hesaplanır (formül anahtarı). Pha belirlenmesi mesafe ve formül anahtarlarının araştırılmasıyla tamamlanır. Daha sonra her bileşiğin en az bir konformeri bu Pha'lerle karşılaştırılır[72].

Bu tezin başlangıç noktası olarak sunulan, Pha tanımlama metotlarından bir tanesi de elektron topolojik yaklaşımdır [73-74]. Bu yaklaşımda, bir molekülün geometrik ve elektronik özellikleri bir matris içinde tanımlanır. Her bir molekül için, bir elektron topolojik matris, sadece konformasyonal analizinden seçilen bir konformere dayanarak yapılır. Elektron topolojik matris diyagonal elemanları ile bir elektronik yapısal parametre içeren gerekli atomlar arası mesafe matrisidir. Kimyasal olarak bağlı olan iki atom için non-diyagonal elemanları bağa ait (bağ sırası, Wieberg indisi, bağ enerjisi vb.) bilgileri depolamak için kullanılır. Bir seride aktif bileşikler için matrisler daha sonra, inaktif bileşiklerde bulunmayan ortak özellikleri bulmak için karşılaştırılırlar. Bu ortak özellikler aktivitenin elektron topolojik alt matrisinden çıkan Pha ile temsil edilir. Pha'nın sonuçlarının incelenen aktiviteyi temsil ettiği öne sürülür.

Konformasyon analizi yapılan elektronik yapısı hesaplanan ve deneysel biyolojik aktivitesi bilinen bileşik serisinin Elektron-Topolojik yöntemle incelenmesi şu şekildedir.



Şekil 2.2. Üç Boyutlu Elektron-Topolojik (Three Dimensional- ETMC TDETMC).

Şekil 2.2' de görüldüğü gibi her bir molekülün Elektron-Topolojik Uygunluk Matrisi (ETMC) ya da üç boyutlu ETMC (TDETMC) matrisi hazırlanır. ETMC matrisinin her biri köşegen elemanlarına (ay^a^*) göre simetrik olduğundan şekilde sadece matrisin üst yarısı gösterilmiştir. Moleküldeki atom sayısı n ise bağımsız elemanların toplam sayısı n(n+l)/2' dir. TDETMC matrisinde ETMC matrisinin sayısı (m) elektronik parametrelerin seçimine bağlıdır. Molekülün elektronik özelliklerini tanımlayan atomik yükler valens aktiviteleri polarize edilebilirlik ve HOMO-LUMO enerjileri gibi atomik parametreler köşegen elemanları a^ (i=l 2 3...n, ve k=l 2 3....m) olarak seçilir. Köşegen dışı elemanlar (a^iki çeşittir, a. Eğer i ve j birbirine kimyasal bağ ile bağlı iki komşu atomu gösteriyor ise a^, polarize edilebilirlik, bağ mertebesi (Wiberg indeks) ve bağ enerjisi (toplam kovalent iyonik) gibi i-j bağının elektronik parametrelerinden birisi olabilir. b. i ve j birbirine kimyasal bağ ile bağlı olmayan atomları gösterir ise, o zaman aj/^Rji^ atomlar arası uzaklığı gösterir. Böylece her matris hem elektronik (aij) hem de geometrik parametreyi (Ry) içerir.

Bir molekülün belli bir konformasyonu için geometrik parametrelerin sabit olmasına karşın elektronik parametreler atomik ve bağ parametrelerinin değişik kombinasyonları olarak alınabilir. Örneğin bağ uzunlukları (bağ parametresi) ile atomik yükler (atomik parametreler) veya atomik polarize edilebilirlik-bağ enerjisi gibi değişik kombinasyonlar elektronik parametre olarak alınabilir. Bu kombinasyonların her biri bir ETMC matrisini oluşturur. Elektronik parametre için oluşturulan kombinasyonların sayısı m ve incelenen serinin molekül sayısı n ise her bir molekül için m tane ETMC matrisi ve her bir kombinasyon için de n tane ETMC matrisi elde edilir. ETMC matrisi oluşturulduktan sonra aktif bileşiklerin ETMC matris elemanları aktif olmayanların ETMC matris elemanları ile tek-tek karşılaştırılarak verilen bir doğruluk derecesinde aktif bileşiklerde olan ancak inaktif bileşiklerde bulunmayan matris elemanları grubu bulunur. Bu yolla elde edilen matris elemanları grubuna elektron-topolojik aktiflik alt matrisi (ETSA) adı verilir. ETSA matrisi molekülün aktiflikten sorumlu olan elektron-topolojik fragmentini temsil eder.

Şayet m>l ise ETSA matrisini belirleme işlemi m defa tekrarlanmalıdır. Bu yolla elde edilen ETSA matrisleri aynı ya da farklı olabilir. Bunlardan bazıları daha fazla bilgi verebilir ve aktif bileşiklerin inaktif bileşiklerden daha iyi ayrılmasını sağlar.

Bu nedenle incelenen bileşik serisinin analizinde en fazla bilgi ihtiva eden ETSA matrislerinin elektronik ve geometrik parametreleri kullanılır.

Aktivite kantitatif olarak biliniyorsa incelenen seri belli bir aktivite değerinden itibaren ikiye bölünür. Bu değerin üstündekiler aktif altındakiler inaktif olarak kabul edilir. Her grup için ETSA matrisi bulunur. Bulunan ETSA matrislerinin matris elemanlarının karşılaştırılması ile aktivite ETSA parametrelerinin bir fonksiyonu olarak ifade edilir. Bir çok problem bu metodun en basit versiyonu ile çözülmüştür. Bu basit versiyon bir bütün halinde bu yaklaşımın ana özelliklerinin faydasını şu uygulamalarla açıklamıştır; misk kokusunun çıkışı [75 - 76], sarımsak aktivitesi [77-78], et kokusu [79-80], thymidine fosforilasin inhibe aktivitesi [81-82], bitki büyüme düzenleyicisi aktivitesi [83], dibenzo [a,d] sikloalkeniminlerin bir serisinin yapı-antagonist aktivitesi [66], glikolik asit oksidaz'ın inhibe aktivitesi [84], sandal ağacı kokusu [85], kehribar kokusu [86] ve benzerleri.

Bu çalışmaların çoğunluğunda ana hedef, Pha'i açıklamaktır. Pha kavramının değeri, eğer aktivite tahmininin kantitatif bir ölçüsü ile tanımlanırsa veya en azından büyüklük sırasına dizilirse anlamlı bir şekilde artar. Diğer araştırmaların arasından anlatılanlar bu incelemede yapılmıştır.

Bu çalışmada 1.serideki 53 ile 2.serideki 65 bileşiğin anti HIV-1 aktiviteleri QSAR tekniği olan EC-QSAR metodu ile incelenmiştir.

3. BÖLÜM

YÖNTEM

3.1. Materyal

Bu çalışmada:

1) Spartan ES paket programında kuantum kimyasal hesaplamalar yapılmıştır. Bu programda;

1a. Semiempirik hesaplamalar,

1b. Kuantum kimyasal hesaplamalar,

2) Electron-Konformasyonel (EC-QSAR)metodu içerisinde;

2a. Her bir konformerin topolojisini üç boyutlu olarak temsil eden konformerlerin topolojik matrisleri (Electron Topologic Matrix of Conformers, ETMC) çıkartan program,

2b. ETMC matrislerinin süperpozisyona göre yeniden düzenleyen program,

2c. Benzeşen atom gruplarından muhtemel Pha'leri ve buna göre AG ve APS grupları belirleyen program,

kullanılmıştır.

3.2. Metot

Spartan ES programında molekül iskeletlerinin çizimi ve iskelet dinamizmine göre en düşük enerji halleri minimize edilerek molekül yapılarının çıkartılması.

Semiempirik , PM3, metoduyla uygun konformerlerin belirlenmesi.

Programda bulunan ‘’Align’’ anahtar kelimesi ile moleküller üst üste çakıştırılarak molekülün aynı yapıya sahip yüksek enerjili konformerleri silinir.

Silinme işleminden sonra kalan konformerlerin kuantum kimya hesaplamarı Semi-empirik PM3 metoduyla yapılır. Hesaplama sonucunda, oda sıcaklığında düşük enerjili konformerler seçilir (örneğin göreceli entalpi değeri 1.5cal’den büyük olanlar silinir).

Uygun atomlar tekrar ‘’align’’ yapılarak benzer veya az farklı konformerler işlem dışı bırakılır.

Biyolojik aktivite gösteren moleküllerin biyoalıcılar ile etkileşmesinde aktiflik mekanizmalarının açıklanması ve aktif fragmentin çıkartılması için yukarıda belirtilen beş kademedeki Spartan paket programı kullanılmasından sonra seri bileşiklerin incelenmesi için EC-QSAR metodu kullanılır.

Uygun elektron konformasyonal matris (ETMC) oluşturulur ve düzenlenir.

ETMC’ler referans konformere bağlı olarak karşılaştırılır.

Pha’ler belirlenir.

Regresyon analiz değerlerine göre en uygun tek bir Pha ve onun AG ve APS’leri sonuçlandırılır.

Aktivitenin Elektron Konformasyonal alt matrisi (“Electron Conformer Sub-Matrix”; ECSA) ile Pha atomlar belirlenir.

Denenmemiş yeni bir molekül için Pha, AG ve APS grupların etkisi ile aktivite hesaplanır.

3.2.1. Konformasyon Analiz İşlemi

Moleküllerin konformasyon analizi Spartan paket programındaki semiempirik, PM3, metodu ile yapılır. Semiempirik, bir molekülün konformasyon enerjisini ve yapısını çıkarmak için kullanılan hesap metodudur. Bu metotta molekülün toplam potansiyel enerjisini minimum yapan molekül yapısı bulunur. Moleküldeki atomlar arasında mümkün olan tüm karşılıklı etkileşimler dikkate alınarak hesaplamalar yapılır. Kullanılan program oldukça hızlıdır ve enzimler gibi büyük yapılı sistemler için dahi tepkime ısısı ve konformasyon kararlılıkları gibi nicelikler kolaylıkla hesaplanabilir.

Ayrıca elektronik yapıya bağlı olan özellikler ya da elektronik yapı hakkında bilgi edinilebilir.

Molekülün konformasyon enerjisi, mekanik model esas alınarak mümkün olan etkileşme enerjilerinin (Van der Waals, dönme, elektrostatik, hidrojen bağı, valens bağı, valens açısı gerilme enerjileri) toplamı şeklindedir.

a)Van-der Waals etkileşim enerjisi;

Lennard-Jones (3.1) ya da Buckingham (3.2) olarak bilinen potansiyelle belirlenir.

$$U_W = -A / r^6 + B / r^{12} \tag{3.1}$$

$$U_W = -A / r^6 + Be^{-Cr} \tag{3.2}$$

Burada A,B,C ampirik parametrelerdir. r; Van-der Waals yarıçapıdır. Her iki ifadede birinci terim çekmeyi, ikinci terim ise itmeyi karakterize etmektedir.

b) Dönme enerjisi;

$$U_d = \frac{U_0}{2}(1 \pm n\cos\phi) \tag{3.3}$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada U_0 potansiyel engelin yüksekliğini karakterize eden ampirik parametre, ϕ iki yüzlü dönme açısı, n ise atom elektronlarının kendi etrafında dönmesi ile oluşan valens halleri ile ilgili bir parametre, $\pm$ işaretleri ise başlangıç konformasyonunun seçilmesi ile ilgilidir.

c)Elektrostatik enerji;

$$U_{el} = K\sum \frac{q_i q_j}{\varepsilon r_{ij}} \tag{3.4}$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada q_i ve q_j karşılıklı etkileşen atomların yükleri, r_{ij} onlar arasındaki uzaklık, ε ise molekülün yer aldığı ortamın (di elektrik) katsayısı, K ise angistrom ile ölçüldüğünde enerjinin kcal/mol ile ifade edilmesi için gereken dönüşüm parametresidir. (K=232)

d) Hidrojen bağının enerjisi;

Morse potansiyeli olarak bilinen,

$$U_{hb} = D\,[\,1 - \exp\,(\,-c\Delta r\,)]^2 - D \tag{3.5}$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada D hidrojen bağının ayrışma enerjisi (dissosiasyon) enerjisi,

$$\Delta r = r - r_0 \tag{3.6}$$

olup r_0 hidrojen bağının denge halindeki uzunluğu, r herhangi bir andaki uzunluğu (uzanımı), c ise ampirik bir parametredir.

Birçok organik ve biyolojik moleküller makro moleküller bileşiklerde molekül içi hidrojen bağları mevcuttur. Bu bağların enerjileri de molekülün toplam enerjisini (konformasyon enerjisini) etkilemektedir.

e) Valens açısı enerjisi;

$$U_{açı} = \sum_{i=1}^{N_0} C_i\,(\alpha_1 - \alpha_1^{\,0})^2 \tag{3.7}$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada C_i uygun esneklik katsayısı, N_0 valens açılarının sayısı, C_i ve $\alpha_1{}^0$ ' ler ampirik parametrelerdir.

f)Valens bağı enerjisi;

$$U_{vb} = \sum K_i\,(\,r_i - r_i^0\,)^2 \tag{3.8}$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada r^0 ve r kimyasal bağ uzunluklarının ideal ve gerçek değerleri, K_i esneklik katsayısı, K_i ve r_i ampirik parametrelerdir. Molekülde titreşim hareketinin olmaması halinde valens açılarının ve valens bağ uzunluklarının sabit kaldığı söylenir. Bu enerjilerin toplamı, molekülün konformasyon enerjisini verir.

$$U = U_W + U_d + U_{el} + U_{hb} + U_{tit}\,(\,U_{va} + U_{vb}) \tag{3.9}$$

3.2.2. Kuantum Kimyası Hesaplamaları

Semiempirik hesaplamaların ardından bütün moleküller için çalışılacak konformerler tespit edildikten sonra bu konformerler Semi-ampirik programında PM3 metodu ile tekrar hesaba alındı. Ardından göreceli olarak, toplam enerjileri <1 olan konformerlerin sonuçları *.txt dosyaları halinde farklı olarak kaydedildi.

Bu çalışmada *.txt dosyalarındaki bilgiler içerisinden atomların yükleri ve kartezyen koordinatları, moleküle ait enerjiler ET-matrisine dönüştürüldü. Bu matris değerleri, moleküllerin karşılaştırma ile aktif fragmentinin bulunması için kullanıldı. Bir molekülün detaylı yapısı kuantum mekaniksel metotla incelenir. Dolayısıyla molekül için, Schrödinger denkleminin çözülmesi gerekir. Fakat Schrödinger denklemi, yalnız hidrojen atomu ve ona benzer iyonlar için hassas çözülebilir.

İkiden fazla elektrona sahip atomların veya kuantum mekaniksel sistemlerin çözümü için Schrödinger denkleminin hassas çözümü mümkün değildir. Bunun için simulasyon metotlar kullanılmaktadır. Örneğin; N elektronlu atom için Hamilton operatörü;

$$H = -\frac{h^2}{2m}\sum_{i=1}^{N}\nabla_i^2 - Ze^2\sum_{i=1}^{N}\frac{1}{r_i} + e^2\sum_{i>j}^{N}\sum_{j=1}^{N}\frac{1}{r_{ij}} + R \qquad (3.10)$$

şeklinde verilmektedir. Burada Z; çekirdek yükü, e; elektron yükü, m; atom kütlesi, ∇_i^2; ise koordinatlara bağlı olup ikinci mertebeden diferansiyel operatörlerinin toplamını göstermektedir. Atomun tam hareketi dikkate alınmamıştır. Denklem (3.10)'daki birinci terim elektronların kinetik, ikinci ve üçüncü terimler ise elektronların atom çekirdeği ve birbirleri arasındaki karşılıklı etki enerjisinin operatörleridir. R ise relativistik etkileri dikkate alan terimdir. Deney verileri göstermiştir ki; dış alan etkimediğinde hafif atomlar için relativistik etkiler dikkate alınmayabilir. Bu sebepten izole olmuş atomlar için relativistik olmayan Schrödinger denklemi genel halde,

$$H\Psi = E\Psi$$

$$\left\{-\frac{h^2}{2m}\sum_{i=1}^{N}\nabla_i^2 - Ze^2\sum_{i=1}^{N}\frac{1}{r_i} + e^2\sum_{i>j}^{N}\sum_{j=1}^{N}\frac{1}{r_{ij}}\right\} \quad \Psi(r_1, r_2, ...r_N, \sigma_1, \sigma_2, ..., \sigma_N)$$

$$= E\Psi(r_1, r_2, ...r_N, \sigma_1, \sigma_2, ..., \sigma_N) \qquad (3.11)$$

şeklinde yazılabilir. Burada r; x,y,z koordinatlarını, N moleküldeki elektronların sayısını, σ_N ise çekirdeklerin sayısını göstermektedir. Atomun hal fonksiyonu Ψ (r_1, r_2,.....r_N, σ_1, σ_2, ... σ_N) elektronların 3N sayıda uzay ve N sayıda spin koordinatları ile ilgilidir. Atomun yapısı tüm karşılıklı etkilere bağlıdır. Her bir elektronun durumu ise, çekirdeğin yanı sıra N-1 elektronun durumuna da bağlıdır. (3.11) denkleminin çözülmesi, atomun E enerjisinin ve Ψ hal fonksiyonunun bulunmasına, bunların bilinmesi ise atomu karakterize eden tüm parametrelerin bilinmesine imkan vermektedir.

Spartan paket programında PM3 metodu kullanılarak her bir bileşiğin, HOMO-LUMO enerji ve katsayıları, atomlar arası yoğunlukları ve atom yükleri, elektronik yükler ve bileşiğin toplam enerjisi gibi elektronik yapı parametreleri aşağıda gösterilen bağıntılardan hesap edilmiştir.

a) Atomlar arası elektron yoğunlukları ve atom yükleri,

$$P_{pq} = \sum_{j=1}^{N} C_{pj}^{*} C_{qj} \qquad (3.12)$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada, P_{pq} yoğunluk matrisi, C_{pq}^{*} ve C_{qj} orbital katsayılarıdır.

b) Elektronik yükler ve atom orbitalleri üzerindeki elektron yoğunlukları,

$$P_{AA} = \sum_{p=1}^{M} P_{pp} \qquad (3.13)$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada, P_{AA} atomun elektron yoğunluk matrisi, P_{PP} yoğunluk matris elemanlarını göstermektedir.

c) Elektronik enerjiler,

$$E_A = 2\sum_{k=1}^{N_A} P_{kk} U_{kk}^{A} + \sum_{k=1}^{N_A}\sum_{m=1}^{N_B} (2P_{kk} P_{mm} - P_{km}^{2})\Gamma_{AA} \qquad (3.14)$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada, E_A elektronik enerjiyi, N_A ve N_B A ve B atomlarında dikkate alınan orbitallerin sayısını, P_{kk}, P_{mm} ve P_{km}; k ve m orbitallerinin

yoğunluk matrislerini, U_{kk}^{A} iyonlaşma potansiyeli, Γ_{AA} ise bir atom içinde değişik orbitallerde yer alan iki elektronun karşılıklı etkileşme integralini gösterir.

d) Bağlanma enerjisi,

$$E_{AB} = \sum_{k=1}^{N_A}\sum_{m=1}^{N_B}(4P_{km}\beta_{km} - 2P_{km}^{2}\Gamma_{AB}) + \frac{Z_A^{*} Z_B^{*}}{R_{AB}} - 2P_{AA}V_B^{A} + 4P_{AA}P_{BB}\Gamma_{AB}^{A} \qquad (3.15)$$

denklemi ile hesaplanmıştır. Burada, E_{AB} bağlanma enerjisi, Z_A^{*} ve Z_B^{*} etkin çekirdek yükünü, V_B^{A} B atomunun k orbitalinde bulunan elektron ile A atomu çekirdeği arasındaki çekim integrali, P_{AA} ve P_{BB} A ve B atomlarının yük yoğunluk matrislerini, Γ_{AB} A atomunun k orbitalinde bulunan elektronla B atomunun m orbitalinde bulunan elektronun karşılıklı etkileşme integrali ($\Gamma_{km} = \Gamma_{AB}$)'dir.

e) Molekülün toplam enerjisi,

$$E_T = \sum_{\alpha>\beta}^{k}\sum_{\beta=1}^{k}\frac{Z_\alpha Z_\beta e^{2}}{R_{\alpha\beta}} + \sum_{k=1}^{m}\sum_{k=1}^{m}P_{km}(2H_{km} + \sum_{p=1}^{m}\sum_{q=1}^{m}(2<kp|q> - <kq|pm>)) = \sum_{A=1}^{k}E_A + \sum_{A>B}^{k}E_{AB}$$

(3.16)

denklemi ile hesaplanmıştır. Bu denklemde, Z_α ve Z_β α ve β atomlarının çekirdek yüklerini, E_A elektronik enerjiyi, E_{AB} bağlanma enerjisini, $R_{\alpha\beta}$ α ve β atomları arası uzaklığı, P_{km} ise k ve m orbitallerinin yoğunluk matrisini ifade etmektedir. $|V|$ ise $(Z_A^{*}Z_B^{*}) / R_{AB}$ ifadesine eşittir. H_{km}; k ve m orbitallerinin çakışma integrallerine eşit bir değer olup ($H_{km} = S_{km}\beta_{km}$)' dir. β_{km} ise $\beta_A^{0} + \beta_B^{0}$ rezonans integralleri olan parametrelerin toplamına eşittir. β_A^{0} ve β_B^{0} parametreleri A ve B atomlarının türüne bağlıdır.

f) Molekülün reaksiyon merkezleri,

$$RM = \sum_{i=1}^{N} C_i \qquad (3.17)$$

denklemi ile bulunmuştur. Burada, RM reaksiyon merkezlerini, C_i atomik orbitallerin HOMO-LUMO'larının katsayılarını ifade etmektedir.

3.3. Elektron Konformasyonel (EC-QSAR)

3.3.1. EC Metodu

Bir molekülün biyolojik aktivite tahmini için gerekli olan; Pha, aktivitenin artmasında yardımcı olan (AG) ve aktivitenin azalmasında rol alan perdeleyici (APS) grupları tanımlamada kullanılan EC metodun temelleri verilecektir. Konformasyonal problem oda sıcaklığında yoğun olarak bulunan bütün konformerlerin dağılımlarını hesaba katarak çözüldü. İkinci önemli gelişme biyoaktivitenin nicel formülüne APS ve AG gruplarının doğru bir şekilde parametrize edilmesiyle başarıldı. Bu iki temel gelişmeyle biyoaktivitenin tahmini saf nitel olmaktan çıkarılıp nicel hale dönüştürüldü.

Her bir konformerin bulunma yüzdesini, enerjisini ve sıcaklığı bir fonksiyon olarak ekleyerek biyoaktivitenin nicel tahmini için bir formül çıkartılır. EC, Pha'in APS ve AG grupların parametreleriyle tamamlanmasıyla, Pha fikrini biyoaktivite tahmini için nitel bir araç olmaktan çıkarıp nicel bir araca yükseltir.

3.3.2. Konformerlerin Belirlenmesi

EC-QSARmetodun aslı şudur; biyolojik aktivitesi bilinen ve inceleme altına alınan bir seri molekülün (training set) olduğu düşünülürse, bu setteki bütün bileşikler için aynı deneysel metot uygulanarak aktivitelerin bulunması önemli bir aşamadır. İlgilenilen aktivite için sadece bir tek Pha'in sorumlu olduğu düşünülür. Aktif moleküllerin aktiviteleri, her bir etkin konformerinin Pha'i taşımasına göre değer alır. Bu konformerlerin etkileri, taşıdıkları atom pozisyonlarına göre aktiviteyi azaltır veya artırır. Tüm bu konformer özellikleri dikkate alınarak EC-QSAR programında yer alır. Programda çıkartılan fonksiyonal özellikler deneme serisi bileşikler için uygulanarak onların deneysel aktiviteleri teorik hesaplanan ile doğrulanır. Bir katkı sağlama yapıldığını ve aktivitesi tahmin edilmiş yeni bileşikler içinde aynı şey istenilir.

Çalışma sırasında öncelikle incelenen setin bileşiklerinin konformerlerinin enerjileri yaklaşık olarak hesaplanır ve oda sıcaklığında yoğun olarak bulunması beklenenler ayrılır. Daha sonra modern kuantum kimyasal metotlarla moleküllerin her birisinin bulunma ihtimali çok olan konformerlerin hepsinin elektronik yapısı hesaplanır. Eğer aynı veya yakın enerjilerde birden fazla konformer varsa düşük enerjili konformer bu küçük aralıkta bulunan konformerleri temsil edeceğinden diğerleri silinir.

3.3.3. ETMC Matrisleri Oluşturulması

ETMC molekülün hem elektronik hem de geometrik yapı özelliklerini içerir. Daha önceleri kullanılan bu yaklaşımın basit versiyonunda [87-88], her bir molekülü temsil eden ETMC için sadece en düşük enerjili olan temel hal (ground-state) konformeri dikkate alınırdı. EC-QASR programını kullanarak, relatif enerji farkı 1-1.5 kcal/mol arasında olan konformerler atıldıktan sonra, geriye kalan düşük enerjili her bir konformer için ETMC matrisleri, (ECMC, Electron Conformational Matrix Congruity), oluşturulur.

ECMC, diyagonal elemanlarına göre simetrik olan kare matristir. Bundan dolayı simetrisinin üst tarafının kullanılmasıyla oluşan üçgen matris alınır. ECMC'de bağımsız elemanların tam sayısı s*(s+1)/2 dir. Burada s moleküldeki atomların sayısıdır. Molekülde atomların elektronik özelliklerini tanımlayan bir atomik parametre olan ve atomik yüklerden oluşan a_{ii} ECMC matrisinin diyagonal elemanlarıdır. Atomik yükler Mulliken elektronegativitesi ile hesaplanır. Matrisin non-diyagonal elemanları ise a_{ij} olup iki çeşittir; birincisinde eğer i ve j kimyasal olarak bağlı olan iki komşu atom ise, a_{ij} i-j bağının, bağ derecesi, wiberg sabiti, bağ enerjisi (toplam, kovalent, iyonik), HOMO (veya LUMO) katkısı veya polarlanabilirliği gibi elektronik parametrelerinden birisi olabilir. İkincisinde ise eğer i ve j bağ yapmamış iki atom ise, $a_{ij} = R_{ij}$ olur ve atomlar arası uzaklık parametre olarak kullanılır. Bu yolla her bir ECMC, biyoreseptörle etkileşimi göz önüne alındığında, incelenen molekülün konformasyonel özelliklerini tam olarak ifade edebilen, hem a_{ii} ve a_{ij} elektronik karakterini hem de R_{ij} geometrik karakterini içerir [64]. a_{ii} ve a_{ij} elektronik parametreleri olarak da sadece atom yükleri ve bağ dereceleri kullanılırdı. Prensip olarak verilen bir konformerin R_{ij} aynı atomlar arası mesafeyi koruyarak elektronik parametrelerin a_{ii} sabit kalarak a_{ij} ile yukarıda bahsedildiği gibi değişik kombinasyonların en iyi elektronik tanımlayıcıyı bulmak için yapılabilir.

EC metodunda kullanılan ECMC nin diyagonal elemanları, ilgili atomun yüklerini gösterir. ETM metodunda atom yükleri yaygın olarak kullanılmıştır. Dönor-akseptör etkileşimlerinde ve H bağı oluşumunda çok önemli olan orbital kontrollü etkileşimlerde (ilaç-biyoalıcı etkileşim) ne atomik yük ne de onun türevi olan elektrostatik alan, dikkate alınır. I.B Bersuker çalışmalarında atom yükleri yerine ilgilenilen atomun yük-

orbital kontrollü atom indeksini kullanmıştır. Biz bu çalışmalarımız da mulliken yüklerini kullandık.

Bu ifadeyi kısaca etkileşim indeksi (II) olarak adlandırmış ve A atomu için aşağıdaki formül ile göstermiştir [85].

$$II(A) = g^A \exp (-(2\alpha^A)^{1/2} R_0) \quad (3.18)$$

Burada g^A incelenen serideki bir molekülün, A atomunun en dış orbitalindeki elektron yoğunluğu (H için 1s orbitali, ikinci ve üçüncü grup elementleri için np dir); α^A, molekülde atomun valens orbitalinden elektronun iyonlaşma enerjisini belirtir, R_0 ise hedef atomun dalga fonksiyonu ile maksimum çakışmanın olduğu kabul edilen noktaya, elektron yoğunuluğunun maksimum uzaklığını gösterir. Valens haldeki iyonlaşma potansiyeli, α^A, elektronik konfigürasyonun ve atomik yükün bir fonksiyonu olarak kolayca hesaplanabilir. Molekülün elektronik yapısı belirlenirse g ve α değerleri doğrudan elde edilebilir. R_0 değeri belirlidir. R_0 değerinin 2 au olduğu değer en uygun değerdir. Çünkü bu değer hidrojen atomu için yaklaşık 3 au, (1.5 Å), ve ikinci kabuktaki bir atom için 4 au, (yaklaşık 2.1 Å), değerini alır. II değerleri 0-1 arasında olup elektronik yapı hesaplamalarından doğrudan çıkartılabilir. II en yüksek değerde iken, en güçlü elektron dönor veya proton akseptör, en düşük değerde iken en güçlü proton dönor veya elektron akseptör özelliği sözkonusudur.

3.3.4. EC-QSAR'da Farmakofor Tanımlama

Tasarımdaki bir sonraki basamak; bütün ECMC'leri ilgili moleküllerin aktiviteleri ve matrisin diyagonal ve non-diyagonal elemanlarını verilen belirli tolerans aralıklarında, karşılaştırarak bütün aktif moleküller için ortak olan, inaktif moleküllerde ise bulunmayan elektron topolojik özellikleri tespit etmektedir. Bu çalışmalar EC-QSAR programı kullanılarak yapılır. Matriksleri karşılaştırmak için bileşik serisindeki yapı olarak en basit molekül referans olarak seçilir. (ETMC de ise aktifliği en fazla olan molekül referans olarak seçilir) Burada önce nitel olarak moleküllerin aktif-inaktif olarak sınıflandırılması gerekir. Bunun içinde sınır bir değer belirlenir. Bu değerden küçük olanlar inaktif, büyük olanlar ise aktif sınıfındadır. Bu sınırı tanımlarken aktif olmayanlar veya aktif denilemeyecek kadar küçük aktiviteye sahip olanlardan büyük bir değer alınır. Karşılaştırma işlemi yapılarak bütün aktif bileşiklerin bulundurduğu ortak

özellik Pha olarak bulunur ve bu özelliği temsil eden ve matriks elemanları sayısı daha az olan, elektron konformasyonal alt matrisi (ECSA) oluşturulur. Eğer farklı elektronik yapı parametreleri denenmek istenirse (valens aktiviteleri, polarlanabilirliği, HOMO veya LUMO), ECMC oluşturulur ve ECSA, parantez içinde verilen yukarıdaki her bir parametre için tekrar bulunur, daha sonra farklı elektronik yapı parametreleri ile elde edilen ECSA karşılaştırması ile, inaktif bileşiklerden aktif bileşikleri ayırmada hangi parametrenin en iyi olacağı bulunur.

QSAR çalışmalarında bilinen yöntemlerin çoğu bileşiklerin enantiyomerlerinden birini diğerinden ayırmak için yetersiz kaldığı halde, ECMC de enantiyomerlerin farkı ortaya konulabilir. iki enantiyomerin matris elemanlarının mutlak değerleri aynı olmalarına rağmen, iki matrisdeki karşılıklı pozisyonları farklıdır (açı ve torsiyon açısı). Eğer ECSA (Pha) enantiyomerlerden birinde var ise, diğer enantiyomerde olmasını gerektirmez; eğer Pha her ikisinde de varsa, APS ve 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. Bir tanesinin seçilmesiyle bütün konformerler ve enantiyomerler için korunur.

ECSA sonuçları, inceleme altındaki aktif Pha yı gösterir. Matris elemanları elektronik ve konformasyonal özelliklere karşılık geldiği için, ECSA prensip olarak, molekülün aktif konformeri, topoloji ve yük dağılımı ile açıklanan, aktif bölgesi (Pha) hakkında bilgi verir. Tolerans değerlerinin verilmesi şartı ile, elektronik ve konformasyonel parametreler kullanılarak aktifliğin sayısal değeri, aktiflik kalitatif (aktiflik var yada yok) olarak bilindiği zaman bile kantitatif olarak elde edilebilir. Aktiflik kantitatif olarak bilindiği zaman bu işlem aktiflik değerinin her bir değeri için tekrarlanabilir ve daha sonra elektronik ve konformasyonel parametreler aktifliğin bir fonksiyonu olarak dikkate alınır. ECSA tarafından bulunan Pha tanımı, aktivite için yeni bileşiklerin taranmasında kullanılabilir.

Başlangıç farmakoforunu belirlemek için konformer sayısı az ve en basit yapıya sahip olan aktif yada inaktif bileşiklerden biri seçilir. Aktivitenin azalmasına ya Pha nın olmaması yada APS grupların olması durumlarından biri katkıda bulunur. Başlangıç farmakofor deneme setinin kötü bir seçimi sonucu olumsuz etkiler, bu nedenle iyi bir sonuç elde etmek için daha fazla çalışma gerekir.

Bu durum, APS ye sahip olmayan benzer inaktif bileşikler ile karşılaştırılması ile de ilişkilidir. Bileşik serisindeki aktif ve inaktif bileşiklerin en iyi ayrımını yapmak için parametrelerin minimum aralığını (tolerans değerleri) karşılaştırmak için çok önemlidir. Pha deneme setinden elde edilen ECSA, diğer aktif bileşiklerin ECSA ları ile karşılaştırırlır.

ECMC'nin ETMC ye göre diğer üstünlüğü de AG [88-89] ve APS grupları [83-84] tanımlayarak hesaba katmasıdır. Bu grupların aktiviteye katkıları, EC programını kullanarak, Pha ile birlikte hesaplanmıştır. Aslında Pha'i bulunduran bir konformerdeki her bir atomun aktiviteye sayısal bir değer yansıtması söz konusudur ancak bu atomların incelen seri içinde en çok molekül içinde bulunan ve en etkili olanları göz önüne alınabilmektedir.

3.3.5. APS ve AG

Yukarıda belirtildiği gibi, Pha aktivite için çok önemli şartlardan biri olmasına rağmen tek başına yeterli değildir. Aynı Pha ya sahip farklı bileşiklerin neden, oldukça farklı aktivite gösterdiğini açıklayamaz. Pha aktivite için gerekli bir grup atomu içerir ancak molekülde Pha dışında aktiviteye etki eden diğer gruplarda bulunmaktadır. Bu gruplar atomlar olabildiği gibi atom grupları da olabilir ve aktiviteyi artırıcı ya da azaltıcı etki gösterebilirler. Bunlar sterik sınırlamalara neden olan APS gruplar ve aktiviteye hidrofobisite gibi etkilerle katkıda bulunan AG gruplardır. AG gruplar hidrofobisiteyi artırıcı özellik gösterebilirler veya biyoalıcı ile H-bağı yapabilirler. Bu atomların bu özellikleri aktiviteyi artırıcı özelliktir. APS gruplar ise biyoalıcı ile etkileşim esnasında sterik engel veya perdeleme yaparak aktiviteyi azaltıcı yönde etki ederler.

Pha dışındaki bazı gruplar biyoalıcı ile etkileşime katılmaz. Pha ile bu inert gruplar temel iskeleti oluştururlar. Pha ile temel iskelet arasındaki fark, yaklaşık olarak aynı aktiviteye sahip olan bileşikler için ECMC elemanlarının farklı olması veya bu elemanların olmamasıdır. Bu gruplar, eğer varsa, Pha nın dışında kalmış fazla etkisi olmayan bölgelerini veya biyoalıcının boşluklarındaki bazı boş yerleri işgal edecekleri için hiçbir katkıda bulunmazlar ve bunlar ligand-biyoalıcı etkileşimine katılmazlar. Temel iskelet kabaca, yaklaşık olarak aynı aktiviteye sahip farklı bileşiklerin üst üste çakışmaları ile ortaya çıkarılabilir. Bazı moleküller, temel iskelet bölgesinin içinde boşluğa sahiptirler.

AG ve APS grupların etkisi onların pozisyonuna ve reaktifliğe bağlıdır. Benzer durumun Pha da olduğu bilinmektedir. Pha atomlarından farklı olarak, (Pha geometrisi ve elektronik parametreleri), APS ve AG grupların parametreleri bir bileşikten diğerine tamamen değişir. Bu grupların her birinin aktiviteye katkısını açıklamak için ECMC den elde edilen elektronik ve yapısal parametreler kullanılır. Bileşikten bileşiğe APS ve AG grupları ve bu grupların pozisyonları değiştiği için bu parametrelerin (sayısı ve çeşitliliği) seçimi kısmen keyfidir. Bunların seçimi için en iyi model regresyon analizidir [65]. APS ve AG'ye karar vermek için aktif bileşiklerin üst üste çakıştırılmış yapılarını incelememiz gerekir. Biyoalıcıdaki konformasyonel değişiklikler bilinirse AG doğrudan hesaplanabilir ancak çalışmalarda biyoreseptör bilinmediği için AG yi tanımlamak daha zordur [64].

3.3.6. Aktivitenin Genel Formülü

APS grupları aktiviteyi kısmen veya tamamen azaltan ve sterik engele neden olan atom grupları olarak da tanımlanır. Eğer biyoalıcı yapısı biliniyorsa hem sterik engeli hemde aktiviteyi azaltan yükleri doğrudan hesaplanabilir. Biyoalıcının yapısı bilinmiyorsa bu işlem zorlaşır. Bu problemi çözmek için, Pha da olduğu gibi bileşiklerin relatif aktivite değerleri ile yapısal ve elektronik parametrelerin istatistiksel karşılaştırılması yapılabilir. Bunun için hem sterik engelleri hemde aktiviteyi azaltan yükleri ortaya çıkarmak için APS değerlerini kantitatif olarak (sayısal olarak) karakterize eden S ile gösterilen bir parametreyi dikkate alırız. Bileşikler ile biyoalıcılar arasındaki etkileşim diğer moleküller arası etkileşim (en azından, sterik ve diğer enerji bariyer faktörleri göz önüne alınabilir) ile benzediğinden dolayı aktivitenin (A) eksponansiyel olarak (e üzeri bir fonksiyon olarak) S ye bağlıdır. Yani AG ve APS gruplarının etkisini hesaba katmak için aktiviteyi artıran yada azaltan S fonksiyonunu kullanırız. S fonksiyonu AG ve APS'yi temsil eden bir grup parametreye bağlıdır.

$$A \sim e^{-S} \tag{3.19}$$

Molekül-biyoalıcı etkileşiminde AG ve APS grupları exp(-E'n/kT) nin bir faktörü olarak E' miktarı kadar aktiviteyi artırır yada 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.

$$S_{ni} = \sum_{j=1}^{N} \kappa_j a_{ni}^{(j)} \qquad (3.20)$$

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, II ve atomlar arası uzaklık) bir parametre olup her bir problem için spesifik olduğu söylenilebilir. N seçilen AG parametrelerinin sayısı ve κ_j toplu analiz sonucundan elde edilen değişken bir katsayıdır.

$a_{ni}^{(j)}$ parametresinin seçimi önemlidir. Pha için $a_{ni}^{(j)}$ parametresi atomik etkileşim indeksi, II, değerleri ve ECSA dan elde edilen Pha atomları arasındaki mesafeler olarak alınabilir. APS gruplar için $a_{ni}^{(j)}$ parametresinin seçimi daha fazla kimyasal bilgileri gerektirir. APS parametreleri ise Pha nın ve temel iskeletin dışında kalan pozisyonlarına göre belirlenen sterik faktörler olarak alınır. κ_j değerleri farklı birimlerde verilebilir ve birimsiz bir ifadedir. κ_j nin daha büyük değeri, hesaplanan biyoaktiviteye karşılık gelen parametrelerde daha etkilidir. $\kappa_j>0$ için aktivite bu bileşiklerde artar. Kısacası κ_j katsayısının mutlak değerinin büyüklüğü, aktivite üzerindeki etkiyi gösterir ve APS ve AG gruplarını üç boyutlu yapı içinde tanımak Pha'dan sonra ikinci derecede öneme sahiptir.

Konformasyonel analiz, bilgisayar destekli ilaç tasarımında genellikle oldukça karışık olarak görülen bir problemdir ve çoğunlukla organik yapılara sahip ilaç moleküllerinin birçok konformeri vardır. Bu nedenle bu problemi basitleştirmek için ilaç-biyoalıcı bağlanmasındaki enerji farklılıkları için, (3.20) eşitliği ile birlikte sıcaklığın ve enerjinin bir fonksiyonu olarak her bir konformerin Boltzman dağılımını hesaba katarak n. bileşik için aktivite genel formülünü aşağıdaki eşitlik halinde elde ederiz:

$$A_n = A_0 \frac{\sum_{i=1}^{m_n} \delta_{ni}[Pha] e^{-S_{ni}} e^{-E_{ni}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_n} e^{-E_{ni}/kT}} \qquad (3.21)$$

A_0 aşağıda açıklanacağı üzere sabittir ve m_n n. molekülün konformer sayısıdır. Bu formülde δ, Dirac δ fonksiyonunun bir çeşididir ve δ_{ni}[Pha], Pha bulunduğu zaman 1, Pha bulunmadığı zaman 0 dır.

Bu formülde sadece Pha'i bulunduran konformerler aktiviteye katkıda bulunur ve bu katkılar onların APS ve AG gruplarının etkilerine göre ağırlıklı olarak alınır ve enerji aktif konformasyonlardaki moleküllerin relatif sayısına bağlıdır. Bu sayılar E_{ni} konformerin enerjisiyle hızla azalır. (E_{ni} de konformasyonun enerji değeri yaklaşık 2.8 kcal/mol ise tüm konformerler göz önüne alındığı zaman bu değerin katkısı 0.01 den daha azdır.)

Bu formülde A_0 sabittir ve bu değeri delirlemek için, çalışılan molekül setinden (training set) aktivitesi bilinen bir referans molekül (l) seçeriz ve bu molekül için aktiviteyi (A_l) aşağıdaki eşitlik ile hesaplarız.

$$A_l = A_0 \frac{\sum_{i=1}^{m_l} \delta_{li}[Pha] e^{-S_{li}} e^{-E_{li}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_l} e^{-E_{li}/kT}} \qquad (3.22)$$

A_n ve A_l için yazılan bu iki formül birleştirilirse A_0 lar birbirini götüreceği için bilinmesine gerek kalmadan aşağıdaki formül elde edilir.

$$A_n = A_l \frac{\sum_{i=1}^{m_l} e^{-E_{li}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_n} e^{-E_{ni}/kT}} \frac{\sum_{i=1}^{n} \delta_{ni}[Pha] e^{-S_{ni}} e^{-E_{ni}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_l} \delta_{li}[Pha] e^{-S_{li}} e^{-E_{li}/kT}} \qquad (3.23)$$

Bu formüle bağlı olarak önemli yoğunluktaki konformerlerin kuantum kimyasal hesaplamaları Spartan ES programı ile yapılır ve daha sonra EC-QSAR programı ile ECMC matriksleri oluşturulur. Daha sonra ECMC, aktiviteyi tahmin etmek için Pha nın ve APS/AG grupların etkisinin açıklanmasında kullanılır. APS/AG grupların parametrelerinin tahmini, onları ECMC den ayıracak bir algoritma bulunmadığı için zaman alıcıdır ve böylece her bir konformer için ayrı ayrı hesap yapılması gerekir. Özellikle reseptör yapısı bilinemediği durumlarda, reseptörle etkileşim sırasında molekülün yapısında meydana gelen konformasyonel değişim ihtimalinden dolayı belirsizlik ortaya çıkar.

Bu problem molekül-biyoalıcı etkileşimlerinin bazı genel özelliklerini dikkate alarak çözülmüştür. İlk olarak, enzim katalizli reaksiyonlarda, reaksiyonun daha önceden dengede olduğu hesaba katılarak Boltzman dağılımı kullanılır. Önemli bir nokta da,

önemli yoğunluktaki konformerlerin arasında 2-3 kcal/mol olan enerji farkından daha büyük olan (10-20 kcal/mol) substrat-enzim bağlanma enerjisidir. Bu durumda ligandın en az bir konformeri Pha ya sahiptir ve diğer tüm konformerler enerji kazanmak ve resptöre bağlanmak için denge dönüşümüne uğrarlar.

Pha'ya sahip olan konformer P ile gösterilirse enerjisi E_{np} olur. (en düşük enerjili konformeri $E_{n0}=0$ olarak gösterilir.) Pha sahip birçok konformer varsa p biyoalıcıya en iyi bağlanandır ve genellikle en düşük E_{np} değerindedir. Reseptöre bağlandıktan sonra bağ yapmış durumdaki bu konformerin enerjisi $E_{np}+E'_{np}-?$ olur. Burada E'_{np} APS ve AG grupların katkısı ve ? molekül-biyoalıcı bağlanma enerjisidir. ?> δ olursa bu bağlanma en düşük enerjilidir. (Bkz. Şekil.3.1.) Termal dönüşümden sonra diğer tüm konformerlerin enerjileri E_{np} ve dengede bağlanma enerjisi $E_{n\,i}$ - [?-($E_{np}+E'_{np}$)] olur.

$$A_n = A_0 \frac{\sum_i \exp\left[\left(-E_{ni} + \Delta - E_{np} - E'_{np}\right)/kT\right]}{\sum_i \exp\left(-E_{ni}/kT\right)} = A_0 \exp\left[\left(\Delta - E_{np} - E'_{np}\right)/kT\right]$$

(3.24)

exp? sabittir ve A_0 a dahil edilebilir. Yukarıdaki formülde $S_{np}= E'_{np} / kT$ eşitliği kullanılarak

$$A_n = A_0 e^{-E_{np}/kT} e^{-S_{np}}$$

(3.25)

eşitliğini yazabiliriz. Aktivitesi A_l olarak bilinen, l referans bileşiği ile karşılaştırılarak A_0 belirlenir. Böylece eşitlik:

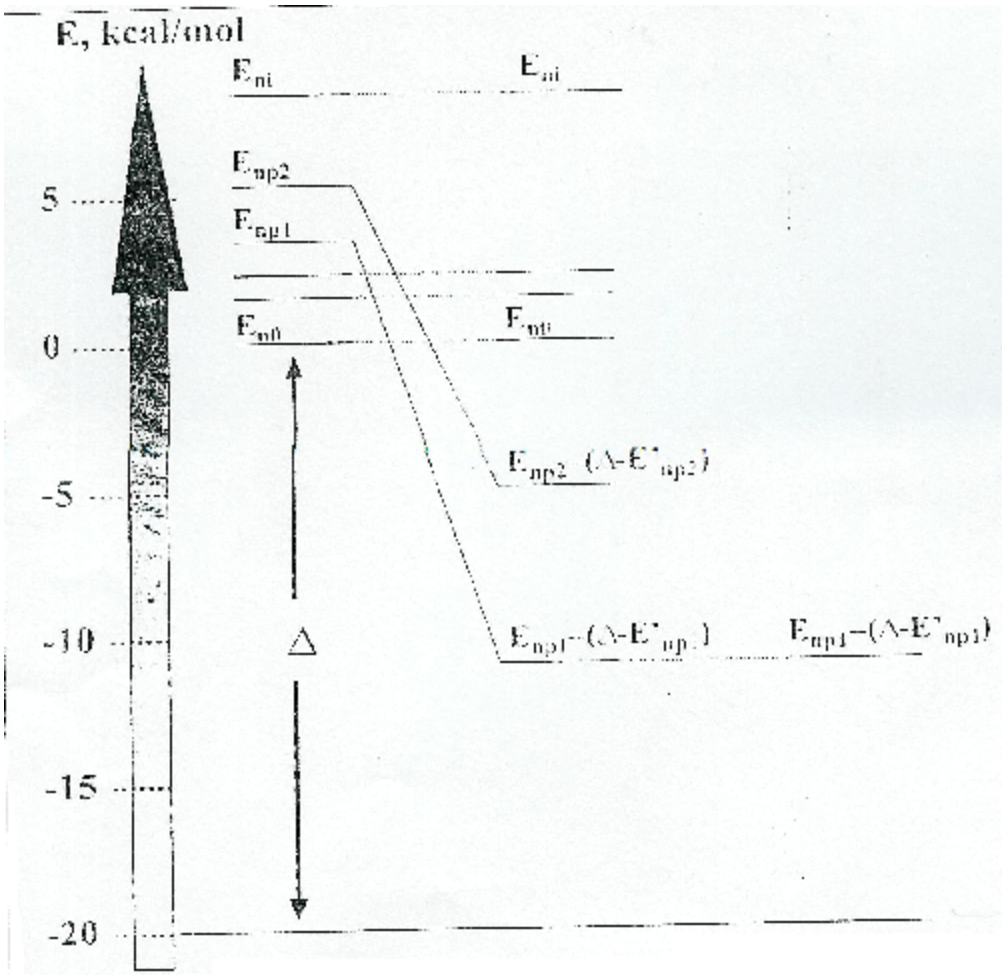
$$A_n = A_l e^{-(E_{np}-E_{lp})/kT} e^{-(S_{np}-S_{lp})}$$

(3.26)

haline dönüşür. Bu formül sadece, Pha ya sahip en düşük enerjili konformerin biyoaktiviteyi tahmin etmek için kullanılır. Elde edilen bu son formül Eşitlik 3.23 ün basitleştirilmiş halidir. Çünkü eksponensiyal faktörden dolayı, $\exp(-E'_{np} / kT)$, yüksek enerjili konformerler ihmal edilir. (oda sıcaklığında E_{np} değeri yaklaşık olarak 1.5 kcal/mol olduğu için $\exp(-E'_{np} / kT)$ ifadesinin sayısal değeri yaklaşık 0.08 dir.) çoğu durumda Pha temel hal koformasyonunda bulunur.

Molekül setindeki bileşiklerin bilinen deneysel aktiviteleri kullanılarak yukarıdaki formül işletilir ve hesaplanan aktivite değeri, A_n^{calc}, deneysel aktivite değeri, A_n^{exp}, ve M molekül sayısı olmak üzere, $?_n^M |A_n^{calc}-A_n^{exp}|^2$ fonksiyonu üzerinden en küçük kareler yöntemi kullanılarak değişken κ_j katsayıları elde edilir.

Bu yolla elde edilen κ_j ile aktiviteleri bilinmeyen aynı tür başka bileşikler için aktivite tahmini yapılabilir. Bu çalışmada 1.seride 53 molekül içeren 5-alkil-2-alkilamino-6-(2,6-diflorofenilalkil)-3,4-dihidroprimidin-4(3H)-on (F_2-NH-DABOs) ile 65 molekül içeren dihidro-alkiloksi(alkiltiyo)-benzil-oksoprimidin(S-DABOs) türevleri için aktivite tahmini bu yolla yapıldı. Bağlı durumda olmayan yani serbest haldeki ilaç molekülünün (substrat) konformerlerinin ve bağ yapmış ilaç-biyoalıcı yapısının enerji karşılaştırmaları Şekil 3.1. de verilmiştir.



Şekil 3.1. Serbest Haldeki İlaç Molekülünün Konformerlerinin Ve Bağ Yapmış İlaç- Biyoalıcı Yapısının Enerji Karşılaştırmaları.

?, Pha dan dolay ı SE bağlanmasının enerji farkıdır ve E'_{np} ise APS ve AG gruplarından dolayı bağlanma enerjisindeki azalmadır. Bağlanma ve dönüşümden sonra yani 300 K de E_0 yerine -? + E_{np}+E'_{np} eşitliği kullanılır [65].

3.3.7. Matris Karşılaştırması İle ECMC ve ECSA nın Hesaplanması

Bu metodun genel şeması Şekil 3.3.'de gösterilmiştir. Karşılaştırma işleminin yapılması için gereken programlar ve algoritmaların temeli, elektronik yapı hesaplamaları ve semiempirik simülasyonları (Spartan gibi) için kullanılan ticari paket programlara dayanır. Konformasyonal analiz semiempirik hesaplamaları ile yapılırken, elektronik yapı hesaplamaları semiempirik PM3 hesaplamaları ile gerçekleştirilmiştir.

Referans bileşiğin ECMC sinden başlayarak, program ikinci matrisin diyagonal elemanlarının hepsini bulur. Verilen toleranslar her iki matris içinde aynıdır ve her iki matriste de çakışmayan diyagonal elemanlar için sıfır konulur. Daha sonra non diyagonal elemanlar satır ve sütunlara yerleştirilir. İkinci matris ilk matriste aynı değerler ile iki diyagonal elemanın satır ve sütunlarını işgal eder. Tekrar çakışan diyagonal matris elemanları korunur, oysa çakışmayan elemanlar sıfır olarak elde edilmiştir. Benzer diyagonal elemanlar nondiyagonal yerlerde sıfıra ek olarak, diğer diyagonal elemanlara bağlı sıfır olan nondiyagonal elemanlara sahiptir.

Bu işlemin sonuçları matriks elemanları için verilen toleranslara bağlıdır. Büyük değerdeki toleranslar büyük ve genel alt matrisleri oluştururken, küçük tolerans değerleri ise deneme setinde ECSA yı vermeyebilir. Bu nedenle bu toleransların iyi kontrol edilmesi gerekir ve bu kontrol dikkatli bir şekilde yapılır. İlk olarak, belli bir aktiviteye sahip olduğu bilinen referans (en basit yapılı konformeri) bir bileşik seçeriz. Böylece ECMC nin farmakofor içerdiği kesin olarak belirlenmiş olur. Daha sonra referans bileşik ile diğer bütün aktif bileşiklerin ECMC sinin karşılaştırılması, önce relatif olarak büyük tolerans değerlerini alarak gerçekleştirilir. Başlangıç tolerans değerleri elektronik (kimyasal olarak bağlı çiftler için diyagonal ve non diyagonaldir) ve geometrik parametreler için farklıdır. Toleranslar değerleri iyi bir sonuç elde dilinceye kadar azar azar düşürülür.

Bilgisayar hızına bağlı olarak matriks karşılaştırması çok kısa zamanda gerçekleştirilebilir. Çakışan matriks elemanları hemen elde edilir. Fakat karşılaştırma işleminde bazı bileşikler için çok büyük sayılar ortaya çıkabilir, bu süreyi uzatabilir. Bilgisayarla yapılan kıyaslamalarda sonuca ulaşmak için karşılaştırılacak sayıların fazla

olması gerekir. Bu işlemi basitleştirmek için, tercihen APS ve AG grupların aktiviteye etki etmediği, en küçük molekül yapılı en az sayıda aktif bileşik, Pha yı belirlemek için ilk adım olarak hesaplanır. Tahmini Pha nın belirlenmesi için daha küçük bir molekül serisi seçimi belli bir kontrol ile yapılır. Daha sonra, ilk bulunan Pha ya göre diğer bileşiklerin hepsi kontrol edilir. Bütün aktif bileşiklerin aynı Pha ya sahip olduğu farz edildiği için, molekül serisindeki en basit bileşiklerin sınırlı sayısından elde edilen Pha için ilk değerler, sonucu kesinleştirmek için relatif olarak küçük değişmeler yapıldığında büyük değişiklikler meydana gelir.

Adım1

Deneysel aktivitesi bilinen bileşik serisi seçilir

|

Adım 2

Konformasyonel analizi yapılır ve yüksek enerjili (1.5 kcal/mol den büyük olan) konformerler elimine edilir

|

Adım 3

Referans bileşiğin fonksiyonel atomlarına göre serideki bileşiklerin ETMC (Elektron konformasyonel matris) matrisleri hazırlanır.

|

Adım 4

Farmakofor grup belirlenerek ECSA matris oluşturulur.

|

Adım 5

Aktiviteyi artıran ve azaltan gruplar belirlenir.

|

Adım 6

Teorik aktivite hesaplanır

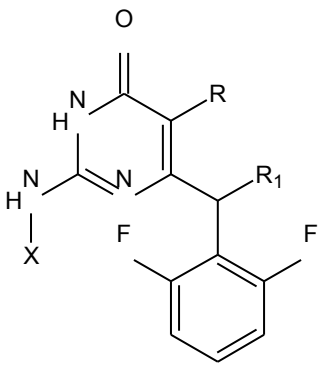
4. BÖLÜM

BULGULAR

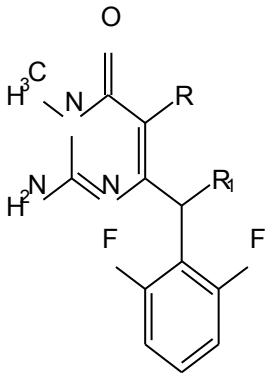
4.1 F_2-NH-DABOs (1.Serideki) Deneysel Bulgular

Deneysel aktivitesi bilinen 5-alkil-2-alkilamino-6-(2,6-diflorofenilalkil)-3,4-dihidroprimidin-4(3H)-on (F_2-NH-DABOs)serisinden 53 adet bileşik alınmıştır. Tablo 4.1 çalışılan bileşik serisinin temel iskeleti, deneysel aktivite değerleri ile bu iskelete bağlı olan substituentler gösterilmiştir.

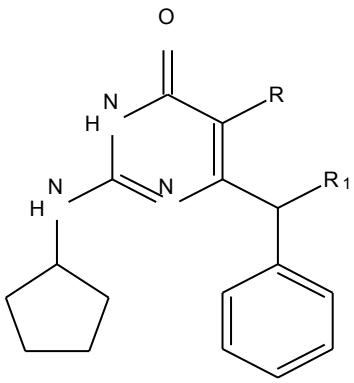
Tablo 4.1.1.Bileşik Serisinin Temel İskeleti, Deneysel Aktivite Değerleri ile Bu İskelete Bağlı Olan Substituentler



d1-d40 , d44-d49



d41-d43



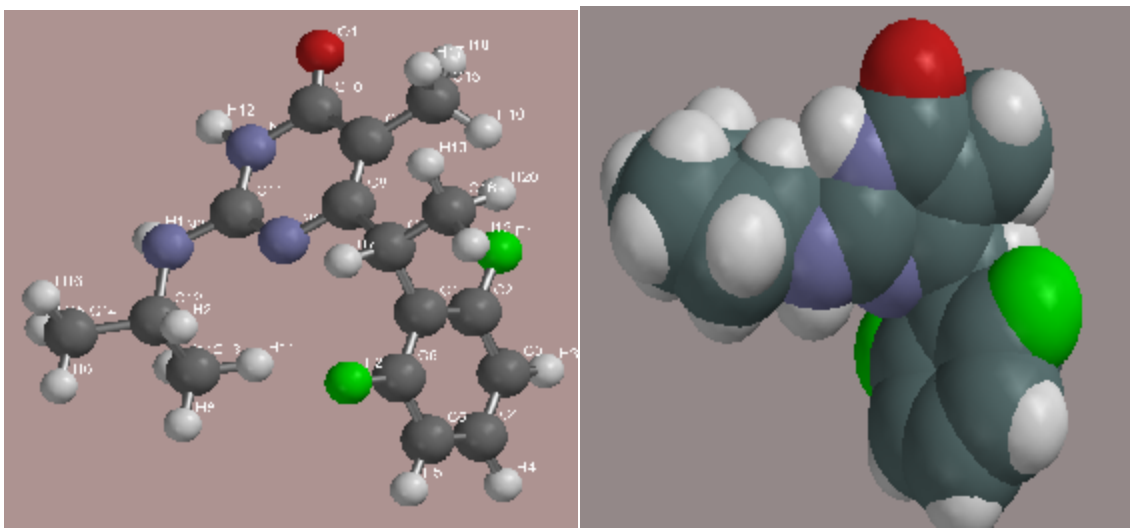
d50-d53

Molekül No	R	R_1	X	EC_{50}	-log EC_{50}
d1	H	H	Metil	1,50	-0,1761
d2	H	H	Etil	0,80	0,0969
d3	H	H	n-Propil	0,11	0,9586
d4	H	H	İzo-Propil	0,4	0,3979
d5	H	H	SikloPropil	3,17	-0,5011
d6	H	H	n-Butil	0,1	1,0000

d7	H	H	sec-Butil	0,13	0,8861
d8	H	H	Metoksietil	0,80	0,0969
d9	H	H	Metiltiyoetil	0,3	0,5229
d10	H	H	Siklohekzil	0,14	0,8539
d11	H	H	Fenil	0,29	0,5376
d12	Metil	H	Metil	0,4	0,3979
d13	Metil	H	n-Propil	0,02	1,6990
d14	Metil	H	İzo-Propil	0,03	1,5229
d15	Metil	H	n-Butil	0,02	1,6990
d16	Metil	H	sec-Butil	0,06	1,2218
d17	Metil	H	Metiltiyoetil	0,016	1,7959
d18	Metil	H	Siklohekzil	0,03	1,5229
d19	Metil	H	Fenil	0,06	1,2218
d20	Metil	H	2,6-F_2-Fenil	0,14	0,8539
d21	Metil	H	2-Cl-Fenil	0,13	0,8861
d22	Metil	H	3-Cl-Fenil	0,2	0,6990
d23	Metil	H	4-Cl-Fenil	0,1	1,0000
d24	Metil	H	4-Me-Fenil	0,18	0,7447
d25	Metil	H	1-Naftalin	200	-2,3010
d26	Metil	H	Fenilmetil	0,05	0,3010
d27	H	Metil	Metil	0,11	0,9586
d28	H	Metil	n-propil	0,02	1,6990
d29	H	Metil	İzo-Propil	0,03	1,5229
d30	H	Metil	n-Butıl	0,03	1,5229
d31	H	Metil	Sec-Butıl	0,04	1,3979
d32	H	Metil	Metiltiyoetil	0,013	1,8861
d33	H	Metil	Siklohekzil	0,022	1,6576
d34	Metil	Metil	Metil	0,03	1,5229
d35	Metil	Metil	n-propil	0,006	2,2218
d36	Metil	Metil	İzo-Propil	0,005	2,3010
d37	Metil	Metil	n-Butıl	0,01	2,0000
d38	Metil	Metil	Metiltiyoetil	0,1	0,8539

d39	Metil	Metil	Siklohekzil	0,026	1,5850
d40	Metil	Metil	Fenil	0,024	1,6198
d41	H	H	-	55	-1,7404
d42	H	Metil	-	2,4	-0,3802
d43	Metil	Metil	-	93	-1,9686
d44	H	H	H	108	-2,0334
d45	H	H	CN	200	-2,3010
d46	Metil	H	CN	200	-2,3010
d47	H	H	NO_2	200	-2,3010
d48	Metil	H	NO_2	200	-2,3010
d49	H	H	$COCH_2CH_3$	200	-2,3010
d50	H	H	Siklopentil	0,09	1,0458
d51	H	H	Siklopentil	0,02	1,6990
d52	H	H	Siklopentil	0,03	1,5229
d53	H	H	Siklopentil	0,02	1,6990

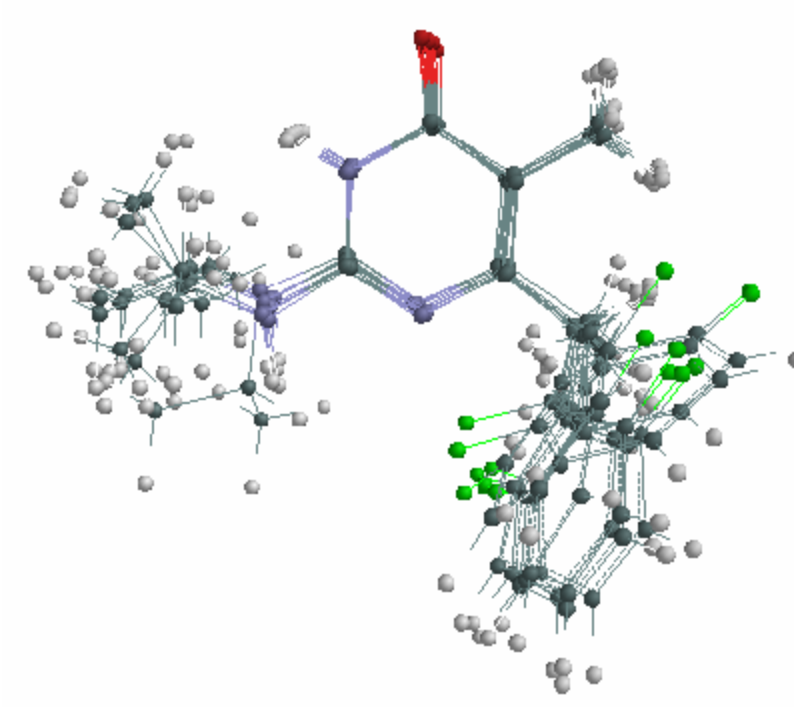
1.seride aktivitesi en yüksek d36 nolu bileşiği için top ve uzay dolum görünümü Şekil 4.1.de gösterilmiştir. Üzerindeki numaralar atomlara ait numaralandırmayı göstermektedir.



Şekil 4.1. d36 Aktivitesi En Yüksek Bileşiğin Uzaydaki Top ve Uzaydaki Dolum Modeli Görünümleri.

Moleküllerin konformasyon analizi Spartan ES paket programındaki semiempirik, PM3, metodu ile yapılmıştır. Semiempirik, bir molekülün konformasyon enerjisini ve yapısını çıkarmak için kullanılan hesap metodudur. Bu metotta molekülün toplam potansiyel enerjisini minimum yapan molekül yapısı bulunmuştur. Moleküldeki atomlar arasında mümkün olan tüm karşılıklı etkilesimler dikkate alınarak hesaplamalar yapılır. Kullanılan program oldukça hızlıdır ve enzimler gibi büyük yapılı sistemler için dahi tepkime ısısı ve konformasyon kararlılıkları gibi nicelikler kolaylıkla hesaplanabilir.

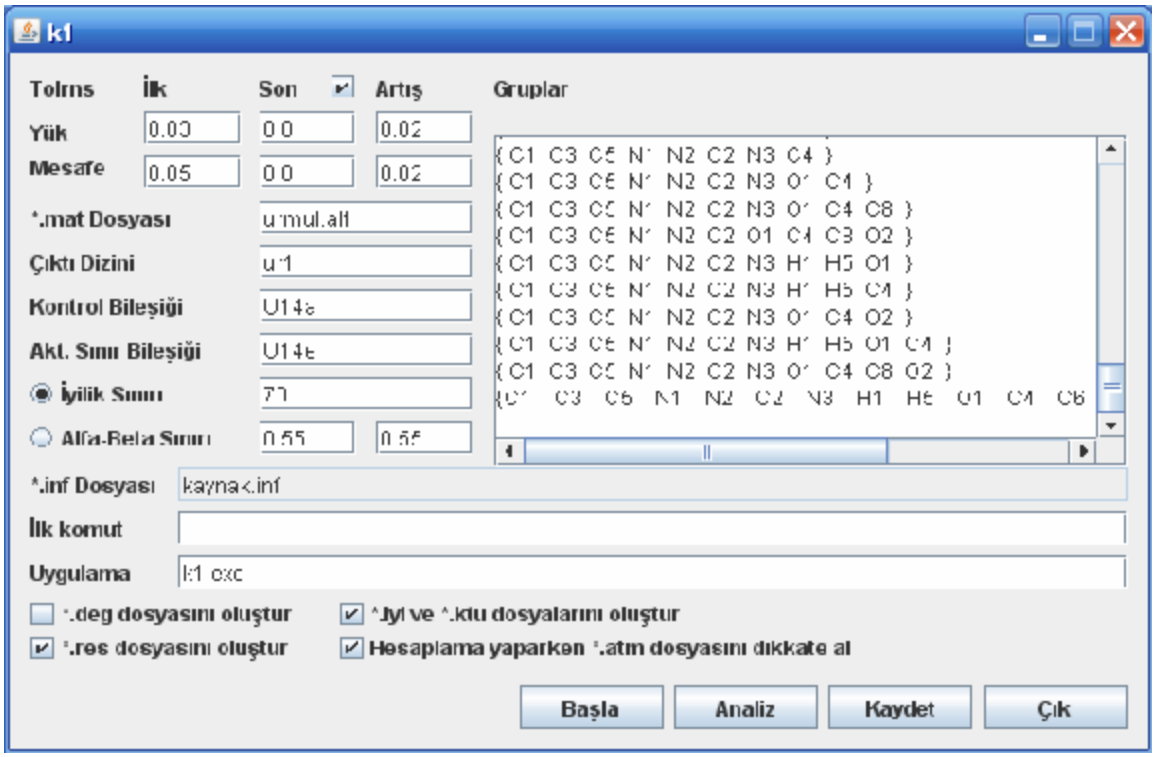
Daha sonra ikinci adıma geçilerek, çalışmada yer alan bilesikler için Spartan programı kullanılarak PM3 yöntemi ile yapılan konformer hesaplamalarında her bir bileşik için yaklaşık 90-100 konformer bulunmuştur. Ancak relatif enerji değerleri ile boltzman dağılımları karşılaştırılırsa, relatif enerji değeri azaldıkça boltzman dağılımı değerlerinin arttığı (boltzman dağılımının yüksek olması oda sıcaklığında düşük enerjili olanların bulunma ihtimalinin daha fazla olduğunu gösterir) görülmüştür. Relatif enerjisi 1.5 kcal/mol den büyük olanlarda bu dağılım oldukça küçük (yaklaşık 10^{-4}-10^{-5}) olmaktadır. Literatürde verilen bilgilere göre [89] 1.50 kcal/mol den büyük olan konformerler ihmal edilmiştir. Kalan konformerler arasında üst üste çakıştırma işlemi (align) yapılmış ve birbirinin aynı ya da yakın enerjili olan birden fazla konformer varsa yüksek enerjili konformerler silinmiştir. Küçük relatif enerjili olan ve üst üste çakışmayan bileşiklerin konformerlerinin Spartan çıktıları *.txt dosyaları halinde kaydedilmiştir. Seride 53 bileşik ve toplam 453 konformer bulunmaktadır. Hepsi için konformer hesaplamaları ve üst üste çakıştırma işlemleri yapılmış ancak bu raporda, çok sayıda konformerin gösterimi oldukça uzun olacağından, sadece en aktif d36 bileşiği için Şekil 4.2 de kalan konformerlerin üst üste çakışması gösterilmiştir. Bu şekilde, yüksek enerjili ve birbirinin aynı olan konformerlerin silinme işleminden sonra, üst üste çakıştırılamayan ve farklı enerjilere sahip olan sekiz adet konformeri görülmektedir.



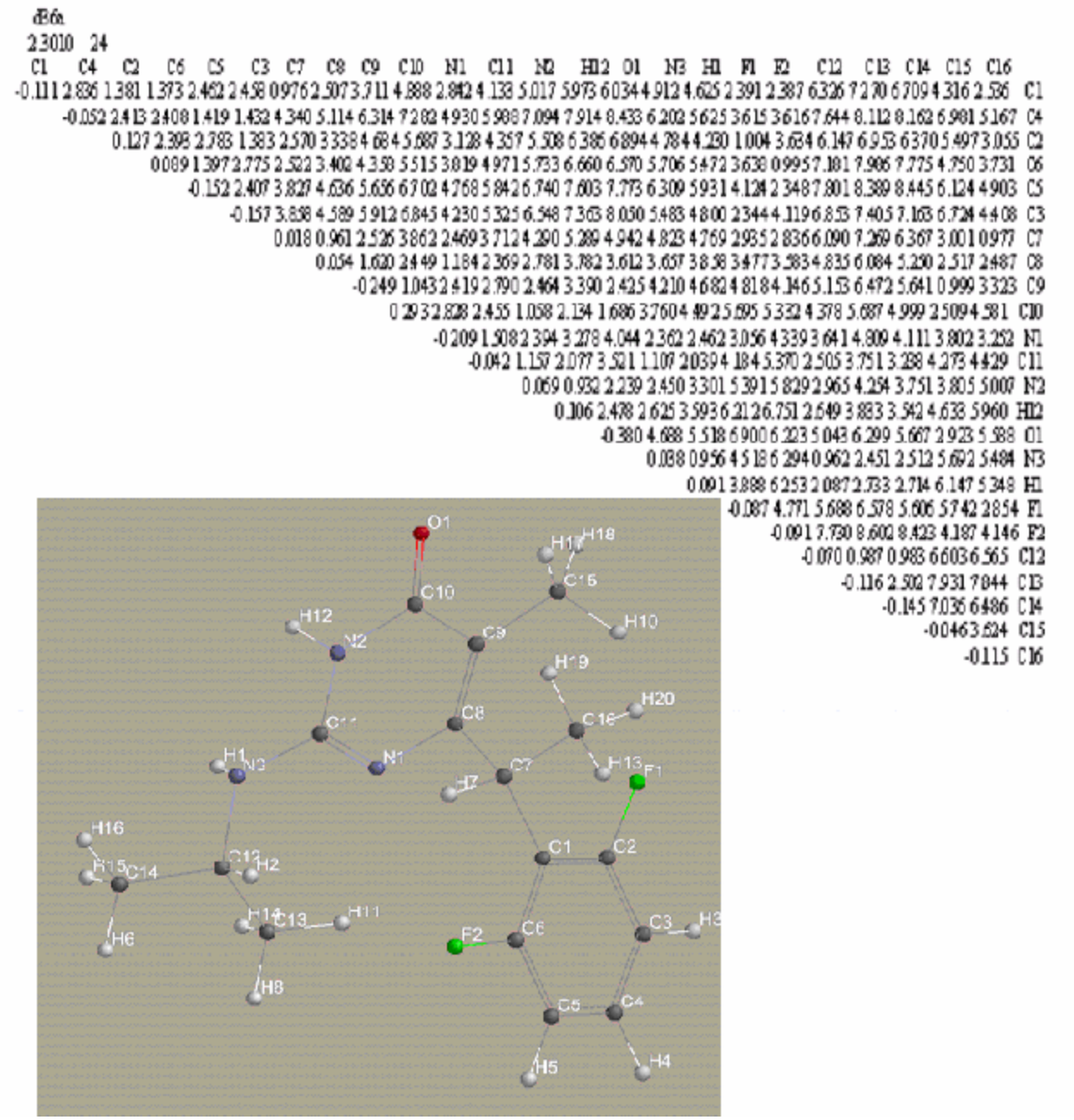
Şekil 4.2. d36 Bileşiği ve Konformerlerinin Üst Üste Çakıştırma İşlemi.

Adım 3 te olduğu gibi; Bu çalısmada *.txt dosyalarındaki bilgiler içerisinden atomların yükleri, kartezyen koordinatları, bağ dereceleri ve atomlar arası mesafeler ile moleküle ait enerjiler kullanılarak Elektron Topolojik Matris (ETMC) oluşturulmuştur. ETMC, diyagonal elemanlarına göre simetrik olan kare matristir. Bundan dolayı simetrisinin üst tarafının kullanılmasıyla oluşan üçgen matris alınmıştır. ETMC'de bağımsız elemanların tam sayısı s*(s+1)/2 dir. Burada s moleküldeki atomların sayısıdır. Molekülde atomların elektronik özelliklerini tanımlayan bir atomik parametre olan ve atomik yüklerden oluşan a_{ii} ETMC matrisinin köşegen (diyagonal) elemanlarıdır. Atomik yükler Mulliken elektronegativitesi ile hesaplanır. Matrisin non-diyagonal elemanları ise a_{ij} olup iki çeşittir; birincisinde eğer i ve j kimyasal olarak bağlı olan iki komşu atom ise, a_{ij} i-j bağının, bağ derecesini (wiberg sabiti) gösteren bir elektronik parametredir. İkincisinde ise eğer i ve j bağ yapmamış iki atom ise, $a_{ij} = R_{ij}$ olur ve atomlar arası uzaklık parametre olarak kullanılır. Bu yolla her bir konformerin matrisi, biyoreseptörle etkileşimi göz önüne alındığında, incelenen molekülün konformasyonel özelliklerini tam olarak ifade edebilen, hem a_{ii} ve a_{ij} elektronik karakterini hem de R_{ij} geometrik karakterini içermektedir [91].

Bu çalışmada, matris hesaplamalarında txt dosyalarından hem elektrostatik hemde muliken yükleri kullanılarak matris oluşturulmuştur ve farmafokorun belirlenmesi ile buna bağlı olarak aktivite hesaplaması bu iki matris serisi (her bir seride 453 tane konformeri temsil eden matris bulunmaktadır) ayrı ayrı dikkate alınarak gerçekleştirilecektir.Konformerler değiştikçe matris değişmektedir. Matris incelendiğinde sadece diyagonal değerlerinin farklı olduğu görülür. Karbona bağlı hidrojen atomları reseptörle etkileşimde çok fazla etkiye sahip olmadığı için matrisde dikkate alınmamıştır [89-91].



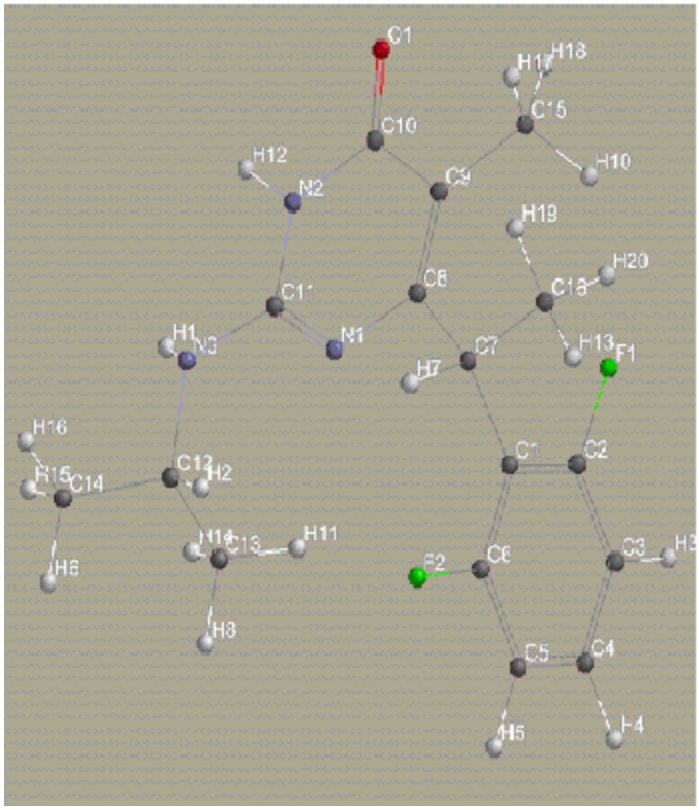
Şekil 4.3. Alt Matris Hesabının Ara Yüz Şekli.



Şekil 4.4. d36a Bileşiğinin Muliken Yükleri Kullanılarak Oluşturulan ETMC Matrisi.

d36b
2.301 0 24

C1	C4	C2	C6	C5	C3	C7	C8	C9	C10	N1	C11	N2	H12	O1	N3	H1	F1	F2	C12	C13	C14	C15	C16	
-0.110	2.837	1.381	1.373	2.462	2.458	0.976	2.308	3.713	4.887	2.837	4.138	5.021	5.968	6.026	4.966	4.648	2.391	2.387	6.187	6.204	7.297	4.316	2.538	C1
-0.053	2.414	2.408	1.419	1.433	4.340	5.116	6.320	7.282	4.924	6.000	7.105	7.906	8.418	6.335	5.681	3.614	3.616	7.287	6.838	8.191	6.989	5.172		C4
0.127	2.392	2.783	1.382	2.571	3.350	4.696	5.704	3.148	4.384	5.532	6.408	6.908	4.839	4.272	1.034	3.634	6.114	6.173	6.990	5.497	3.053			C2
0.088	1.397	2.775	2.521	3.390	4.352	5.494	3.791	4.959	5.721	6.626	6.534	5.803	5.496	3.637	0.995	6.823	6.544	8.031	4.754	3.739				C6
-0.153	2.407	3.826	4.629	5.653	6.685	4.744	5.836	6.734	7.571	7.737	6.440	5.970	4.123	2.348	7.352	6.880	8.458	6.132	4.911					C5
-0.158	3.859	4.599	5.924	6.860	4.243	5.353	6.573	7.381	8.058	5.581	4.858	2.343	4.119	6.694	6.504	7.469	6.729	4.408						C3
0.018	0.962	2.524	3.860	2.471	3.712	4.289	5.288	4.941	4.822	4.772	2.938	2.834	6.098	6.384	7.268	2.991	0.977							C7
0.054	1.620	2.449	1.185	2.368	2.780	3.781	3.613	3.656	3.859	3.499	3.560	4.835	5.243	6.085	2.513	2.485								C8
-0.250	1.044	2.420	2.789	2.463	3.389	2.426	4.209	4.683	4.838	4.127	5.151	5.621	6.477	0.999	3.312									C9
0.294	2.830	2.456	1.058	2.134	1.685	3.760	4.493	5.730	5.289	4.375	4.973	5.698	2.513	4.580										C10
-0.269	1.506	2.395	3.279	4.046	2.362	2.463	3.104	4.295	3.642	4.106	4.808	3.800	3.264											N1
-0.042	1.157	2.077	3.522	1.109	2.039	4.231	5.339	2.505	3.228	3.754	4.272	4.426												C11
0.068	0.932	2.239	2.449	3.301	5.432	5.795	2.964	3.730	4.264	3.807	5.000													N2
0.106	2.478	2.624	3.592	6.265	6.689	2.646	3.518	3.847	4.635	5.969														H12
-0.380	4.687	5.518	6.940	6.161	5.039	5.636	6.312	2.929	5.598															O1
0.039	0.956	4.515	6.384	0.962	2.513	2.451	5.692	5.404																N3
0.091	3.927	6.262	2.089	2.728	2.724	6.147	5.328																	H1
-0.085	4.771	5.917	6.274	6.594	5.739	2.846																		F1
-0.091	7.296	6.981	8.636	4.192	4.157																			F2
-0.070	0.982	0.987	6.602	6.816																				C12
-0.145	2.502	7.014	7.256																					C13
-0.116	7.939	7.798																						C14
-0.047	3.391																							C15
-0.116																								C16



Şekil 4.5. d36b Bileşiğinin Muliken Yükleri Kullanılarak Oluşturulan ETMC Matrisi

Şekil 4.4 ve Şekil 4.5 ile karşılaştırıldığında aynı bileşik olmasına rağmen konformerlerdeki farklılıktan dolayı matrislerinde farklı olduğu görülür. Bağ mesafeleri, bağ dereceleri ve yüklerindeki bu farklılıktan dolayı her birinin aktiviteye katkısı farklı olmaktadır.

Bu matris değerleri, moleküllerin karşılaştırma ile aktif fragmentinin (farmakofor:aktiviteden sorumlu grup) bulunması için kullanılacaktır.
Hesaplamalar ile elde edilen sonuçların mevcut yeni yöntemlerle değerlendirilmesi ve hesaplamalar sonucu elde edilen kuantum kimyasal özelliklerin ve bilgisayarda elde edilen out dosyalarının ETM de hazırlanması için kuantum kimyasal hesaplamalar ile bileşiklerin konformasyonel analizlerini gerçekleştirerek matrix oluşturan programına ihtiyaç duyulmuştur ve bu program C# dilinde yazılmıştır Bu program, Spartan 03 programı ile elde edilen oldukça karışık out dosyalarının düzenli birer matris dosyası haline dönüştürür ve bu program kullanılarak 53 bileşiğin 453 konformerinin hepsi için matrisler oluşturulmuştur. Her bir konformerin txt dosyasının büyüklüğü yaklaşık olarak 7.00 – 10.00 MB büyüklükte olup yaklaşık 3450-3500 sayfa olduğu düşünülürse tezde belirtilmesi düşünülmemektedir.

Adım 4 te ise; hazırlanan ETMC matrisleri kullanılarak atomik yükler ve atomlar arası mesafelerin karşılaştırılması ile ECSP V1.0 (Elektron Konformasyon Alt Matris Programı) adını verdiğimiz program ile farmokofor grubu temsil eden alt matris (ECSA elektron konformasyonel alt matris) belirlenmiştir.

İlaç tasarımında (Pha) terimi ana kavramlardan biri olup 1900 lerin başında Ehrlich tarafından ortaya çıkarılmış, serideki aktif moleküllerde ilaç aktivitesinden sorumlu belli bir geometrik düzende olan atomlar veya atom gruplarına farmakofor denir. Moleküller 3D olduğundan Pha terimi de üç boyutlu olarak açıklanmalıdır. Çünkü (3D) farmakofor, özellikle kimyasal özellik (fonksiyonel gruplar) ile uzaydaki düzenlenmelerin bir toplamı olarak tanımlanır [92]. 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 . Farmakofor kavramı Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımında, (CADD- Computer-Assisted Drug Design), reseptör veya enzim ile etkileşen çeşitli moleküllerdeki genel üç boyutlu özelliklerin araştırılmasında kullanılır [93]. Pha çoğunlukla, biyolojik aktivite sağlamak zorunda olan bir bileşiğin, fizikokimyasal (logP, ovality, hacim, yüzey alanı vb. gibi) geometrik (uzaklık, açı, torsiyon açısı, atomların farmakofor düzlemine uzaklığı ve açısı vb. gibi) ve elektronik (HOMO,

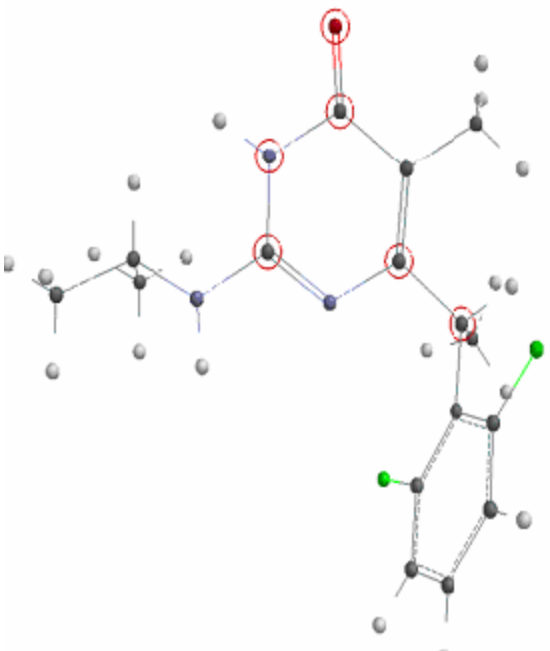
LUMO, yükler, kimyasal sertlik, dipol moment, elektronegatiflik vb gibi) özelliklerinin kombinasyonlarını kapsayan bir grup özelliği olarak ifade edilir [94-99].

d44 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 H8 H12 H13 H9
d36 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C13H12 C15C16
d35 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1C12 H12C15 C16
d37 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1C12 H12C16 C17
d32 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1C12 H12H13 C15
d17 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1C12 H12C15 H9
d53 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 - - H1 C14 H12 C12 C13
d51 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 - - H1 C12 H12 C17 H9
d28 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1C12 H12H13 C13
d15 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12C16 H9
d13 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 C15 H9
d33 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1C1 H12 H25C16
d40 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1C12 H12C18C19
d39 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1C12H12C19C16
d14 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 C15 H9
d18 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 C18 H9
d52 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 - - H1 C12 H12 H6 C17
d34 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12C13C14
d29 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12H13C13
d30 O1C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12H13C13
d31 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12H13C16
d16 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12C16 H9
d19 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12C18 H9
d50 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 H13 H9
d23 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 C18 H9
d6 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 H13 H9
d27 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1C12 H12 H13C13
d3 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 H13 H9
d21 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 C18 H9
d7 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 H13 H9
d20 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 C18 H9
d38 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1C12 H12C16C15
d10 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 H13H9
d24 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 C18H9
d22 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 C18H9
d11 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 H13H9
d9 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 H13 H9
d12 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 C13H9
d4 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 H13H9
d26 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C6 C5 C4 C3 C2 F2 F1 H1 C12 H12 C13H7
d8 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 H13 H9
d2 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 H13 H9
d1 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 H6 H9
d42 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 H6 C12 H13 C13
d5 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 H13 H9

d41 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 H15 C13 H13 H9
d43 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 H15C13 C12C14
d25 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C13 H12 C15 H9
d45 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 H13 H9
d46 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 C13 H9
d47 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 N4 H12 H13 H9
d48 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 N4 H12 C12 H9
d49 O1 C10 N1 N2 N3 C11 C8 C9 C7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 F1 F2 H1 C12 H12 H13 H9

Şekil 4.6.En Basit Bileşiğe Göre Diğer Bileşiklerin Fonsiyonel Grupları Ve Atomlarının Düzenlenmesi Yani Moleküllerde Birbirine Karşılık Gelen Atomlar.

Farmokofor grubu temsil eden ECSA matrisi Şekil 4.7 de gösterilmiş olup belirlenen bu atomlar temel iskelet üzerinde de işaretlenmiştir.C7, C8, C10, C11, N2 ve O1 atomları farmakofor grup olarak belirlenmiş ve matriste yer alan yük, bağ derecesi ve mesafeler Şekil 4.4, Şekil 4.5 de gösterilmiştir. ECSA matrisinin belirlenmesi için ECSP V1.0 adlı programda mulliken yükleri, bağ dereceleri ve mesafeler için tolerans değerleri girilerek ve bu değerler 0.01 oranında artırılarak, ETMC matrisleri en aktif bileşiğe göre karşılaştırılmış sonuç olarak en uygun olan ECSA seçilmiştir. Belirlenen ECSA matrisinde atom yükler, atomlar arası uzaklıklar ve bağ dereceleri ile tolerans değerleri aşagıdaki ikinci tabloda verilmiştir.



C7	C8	C10	C11	N2	O1	
+0.018	+0.961	+3.862	+3.712	+4.290	+4.942	C7
	+0.054	+2.449	+2.369	+2.78:	+3.612	C8
		+0.293	+2.455	+1.058	+1.686	C10
			-0.042	+1.157	+3.521	C11
				+0.069	+2.239	N2
					-0.380	O1

C7	C8	C10	C11	N2	O1	
±0.037	±0.016	±0.059	±0.051	±0.03:	±0.057	C7
	±0.037	±0.009	±0.022	±0.042	±0.021	C8
		±0.021	±0.017	±0.032	±0.030	C10
			±0.049	±0.053	±0.036	C11
				±0.056	±0.051	N2
					±0.028	O1

Şekil 4.17. DABO Türevleri İçin Aktif Fragmenti Gösteren ECSA (Elektron Konformasyonel Alt Matris) Ve Farmakofor Grubu Temsil Eden Atomlar.

Adım 5 te ise; seçilen bileşik serisinde aktivite hesaplamalarına geçildi. Pha'nın varlığı aktivite için gereklidir fakat yeterli şart değildir. Bu nedenle alt matrisin belirlenmesinden sonra moleküllerde aktiviteye etki eden gruplar, serideki bileşiklerin temel iskeletine bağlı olan substituentlerin etkisine göre araştırılması için aşağıdaki aktivite formülü kullanıldı. Bunun için hem sterik engelleri hem de aktiviteyi azaltan (APS) veya aktiviteyi artıran (AG) grupları ortaya çıkarmak için APS ve AG değerlerini kantitatif olarak karakterize eden ve S ile gösterilen bir parametre dikkate alınmıştır. Bileşikler ile biyoalıcılar arasındaki etkileşim diğer moleküller arası etkileşim ile benzediğinden dolayı aktivite (A) eksponansiyel olarak S ye bağlıdır. Yani AG ve APS gruplarının etkisini hesaba katmak için aktiviteyi artıran yada azaltan S fonksiyonunu kullanılmıştır.

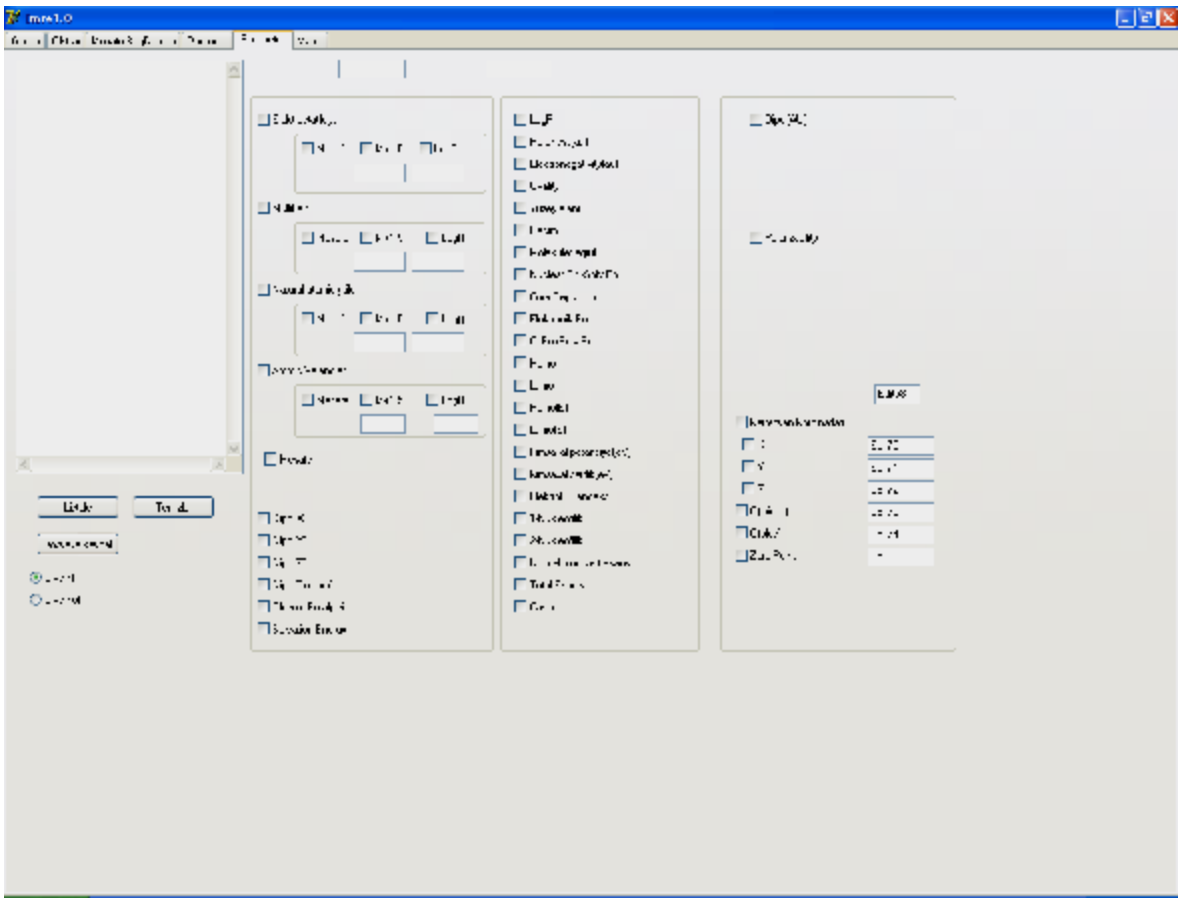
$A \sim e^{-S}$

Molekül-biyoalıcı etkileşiminde AG ve APS grupları exp(-E'n/kT) nin bir faktörü olarak E' (oluşum enerjisi) miktarı kadar aktiviteyi artırır ya da azaltırlar. Pha grubuna sahip herhangi bir bileşiğin konformeri p ile gösterilirse enerjisi E_{np} olur. Bileşiğin en düşük enerjili konformeri $E_{n0}=0$ olarak gösterilir. Pha grubuna sahip birçok konformer varsa p konformeri, biyoalıcıya en iyi bağlananlardan biridir ve genellikle en düşük E_{np} değerindedir. Reseptöre bağlandıktan sonra bağ yapmış durumdaki bu konformerin enerjisi $E_{np}+E'_{np}-?$ olur. Burada E'_{np} APS ve AG grupların katkısı ve ? molekül-biyoalıcı bağlanma enerjisidir (Bkz. Şekil 1.3.). Bağlanmadan sonra 300 K de E_0 (en düşük enerjili konformer) yerine $-? + E_{np}+E'_{np}$ eşitliği kullanılır ve dengede bağlanma enerjisi $E_{ni} - [?-(E_{np}+E'_{np})]$ olup S ifadesinde yerine yazıldığında $S_{np}=E'_{np}/kT$ şeklinde gösterilir . Genel olarak S fonksiyonu aşağıdaki eşitlik ile ifade edilir.

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

Burada $a_{ni}^{(j)}$, n'inci bileşiğin i'inci konformerindeki APS veya AG nin j'inci tür özelliğini temsil eden torsiyon açısı, elektrostatik veya muliken yükleri, dik uzaklık, HOMO, LUMO, kimyasal potansiyel, oluşum entalpisi, solvatasyon, logP, hardness, negativity, ovality, elektrofilik indeks ve atomlar arası uzaklık gibi özellikler ile tanımlanmış bir parametredir. Bu parametreler molekülün özelliklerini tanımlayan ve QSAR çalışmalarında yaygın olarak kullanılan değişkenlerdir [99]. N seçilen parametrelerin sayısı ve kj (kappa) toplu analiz sonucundan hesaplanan değişken bir

katsayıdır. kj değerleri birimsiz ifadedir. kj katsayısının mutlak değerinin büyüklüğü, aktivite üzerindeki etkiyi gösterir ve APS ve AG gruplarını üç boyutlu yapı içinde tanımlamak için Pha'dan sonra ikinci derecede öneme sahiptir.



Şekil 4.8. EMRE V1.0 Programın Şekli.

$a_{ni}^{(j)}$ parametresinin seçimi önemlidir. Çünkü aktiviteye etki eden grup özelliklerinin elde edilmesini sağlar. Serideki 53 bileşik için 99 farklı $a_{ni}^{(j)}$ değişkeni belirlendikten sonra, txt. dosyalarından aktivite hesaplama formülündeki formata uygun hale getirilebilmesi için, Delphi 7.0 programlama dili kullanılarak yazılan ve şuan geliştirilmeye çalışılan yeni bir program kodu ile (EMRE V1.0) aktivite üzerinde etkisi olduğu tahmin edilen ve QSAR çalışmalarında kullanılan bu değişkenler uygun formatta hazırlandı. 53 bileşiğin toplam 453 konformerinin her biri için oluşturulması gereken 99 adet değişkenin, yaklaşık 3400-3500 sayfalık çıktılar halinde bulunan txt. dosyalarından yerlerinin tespit edilip istenilen formatta elle yazılması haftalar hatta aylar alabildiğinden dolayı yeni bir program geliştirilmiştir. Ayrıca bu programda txt.

dosyalarında çıktı olarak bulunmayan ve aktivite hesaplamalarında çok büyük önem taşıyan torsiyon açısı, farmakofor olarak belirlenen düzleme diğer atomların dik uzaklığının hesaplanması ve en uzak atomların farmakofor düzlemine olan dik uzaklığının logaritması ile bu uzaklığa Hidrojen atomunun van der waals yarıçapı olan 1.5Å mesafesinin toplamı da matematiksel olarak ifade edilen bunun gibi değişkenlerin hesaplanması ve bulunması da EMRE V1.0 programında gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bu programda son olarak düzlem ile seçilen iki atom arasındaki açıyı ölçmek için kullanılan bir ifade geliştirilmiştir.

Adım 6 da ise; serideki 53 bileşik ve konformerleri için belirlenen bu değişkenler hazırlandıktan sonra Matlab 7.0 paket programında yazılan ve genetik algoritma (GA) optimizasyon tekniği kullanarak çalışan yeni bir kod ile aşağıda belirtilen formüle göre aktivite hesaplamaları yapıldı.

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

Burada A_l referans bileşiğin deneysel aktivitesi, E_l referans bileşiğinin oluşum entalpisi, A_n aktivitesi hesaplanacak bileşiğin aktivitesi, E_n aktivitesi hesaplanacak bileşiğin oluşum entalpisi, m_l referans bileşiğin konformer sayısı, m_n aktivitesi bulunacak bileşiğin konformer sayısı, k Boltzman sabiti (burada gaz fazında hesaplamalar yapıldığı için bir mol bileşik için kcal/mol cinsinden R, gaz sabiti olarak alınmaktadır.), T ise kelvin cinsinden sıcaklığı ifade etmektedir

Burada görülen bu iki denklemde tanımlanan $a_{ni}^{(j)}$ parametresine bağlı olarak hesaplanması gereken çok sayıda kj değeri ortaya çıkmakta, bileşik sayısına ve hesaplanması gereken kj değerine bağlı olarak bilinmeyen sayısı ile denklem sayısı eşit olmamakla birlikte bazı durumlarda denklemler bilinen çoğu matematiksel kurallar ile çözülememekte ve çalışmanın en zor kısmını k_j değerlerinin hesaplanması oluşturmaktadır. Örneğin biz çalışmalarımızda 15 değişkene karşılık 36 denklem ile karşılaştık ve Mathematica paket programını kullanarak bu karmaşık denklem

sistemlerini çözemedik. Bu nedenle oluşan bu karmaşık denklem sistemlerinin çözülebilmesi için Matlab 7.0 paket pogramında yeni bir kod yazıldı ve ancak genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak aktivite ve kj hesaplamaları gerçekleştirildi.

Bileşik serisinde deneysel aktivitesi yüksek ve düşük olanlar hesaplama sonuçlarına göre ikiye ayrıldı. Birinci grup ve ikinci grup bileşikler için bu grupların kendi içinden seçilen iki referans bileşik kullanıldı [100]. Hesaplama sonuçları dikkate alındığında ilk grupta bulunan bileşiklerde temel iskelete bağlı substituentlerin aktiviteyi azalttığı, ikinci grupta bulunan bileşiklerdeki substituentlerin ise aktiviteyi artırdığı tespit edildi. İlk gruptaki bileşiklerin R'' pozisyonlarının hepsinde metil gruplarının, R' pozisyonlarında ise düz ve uzun zincirli substituentlerin bulunduğu tespit edilmiştir. ikinci grupta ise R'' pozisyonlarında izopropil gibi dallanmış yapıların olduğu, R' pozisyonlarında ise dallanmış yapıların ve özellikle fenil halkasının olduğu belirlenmiştir. ilk grupta X konumunda sadece O atomu bulunurken ikinci grupta aynı konum O ve S atomları arasında değişiklik göstermektedir. Böylece bileşik serisindeki benzer substituentlerin hem deneysel hem de hesaplanan aktivite değerlerine doğrudan etki ettiği ve iki farklı grup oluştuğu tespit edilmiştir.

Yukarıda bahsedildiği gibi aktivite ve kj sabitlerinin hesaplamasında kullanılan genetik algoritma mantığının çalışma prensibi ise aşağıdaki sistem üzerine kurulmuştur.
Genetik algoritmalar yapay zekanın gittikçe genişleyen bir kolu olan evrimsel hesaplama tekniğinin bir parçasını oluşturmaktadır. Adından da anlaşıldığı üzere, evrimsel hesaplama tekniğinin bir parçası olan genetik algoritma Darwin'in evrim teorisinden esinlenerek oluşturulmuştur. Herhangi bir problemin genetik algoritma ile çözümü, problemi sanal olarak evrimden geçirmek suretiyle yapılmaktadır.
Evrimsel hesaplama ilk olarak 1960'larda I.Rechenberg tarafından "Evrim Stratejileri (Evolutionsstrategie)" isimli eserinde tanıtılmıştır. Onun fikri daha sonra başka araştırmacıların da ilgisini çekmiş ve geliştirilmiştir. John Holland evrim sürecinin bir bilgisayar yardımıyla kullanılarak, bilgisayara anlayamadığı çözüm yöntemlerinin öğretilebileceğini düşündü. Genetik Algoritma (GA) böylece John Holland tarafından bu düşüncenin bir sonucu olarak bulundu. Onun öğrencileri ve arkadaşları tarafından geliştirildi ve bu sayede Holland'ın kitabı "Doğal ve Yapay Sistemlerde Adaptasyon (Adaption in Natural and Artificial Systems)" 1975 yılında yayınlandı.

1992 yılında John Koza genetik algoritmayı kullanarak çeşitli görevleri yerine getiren programlar geliştirdi. Bu metoda Genetik Programlama adını verdi.

Genetik algoritma geleneksel yöntemlerle çözümü zor veya imkansız olan problemlerin çözümünde kullanılmaktadır [101]. GA tekniği, çözüm uzayının büyüklüğüne rağmen iyi bir çözüme kısa zamanda yakınsamaktadır. Genetik algoritma raslantısal arama tekniklerini kullanarak çözüm bulmaya çalışan, parametre kodlama esasına dayanan sezgisel bir arama tekniğidir. Genetik algoritmalar doğadaki canlıların geçirdiği süreci örnek alır ve iyi nesillerin kendi yaşamlarını muhafaza edip kötü nesillerin yok olması prensibine dayanır. matematiksel modellemenin yapılamadığı veya kesin çözümün olmadığı problemlerde genetik algoritmadan yararlanılır [102]. Genetik algoritma , seçim çaprazlama ve mutasyon olmak üzere üç temel işlemden (operatörden) meydana gelmektedir [103].

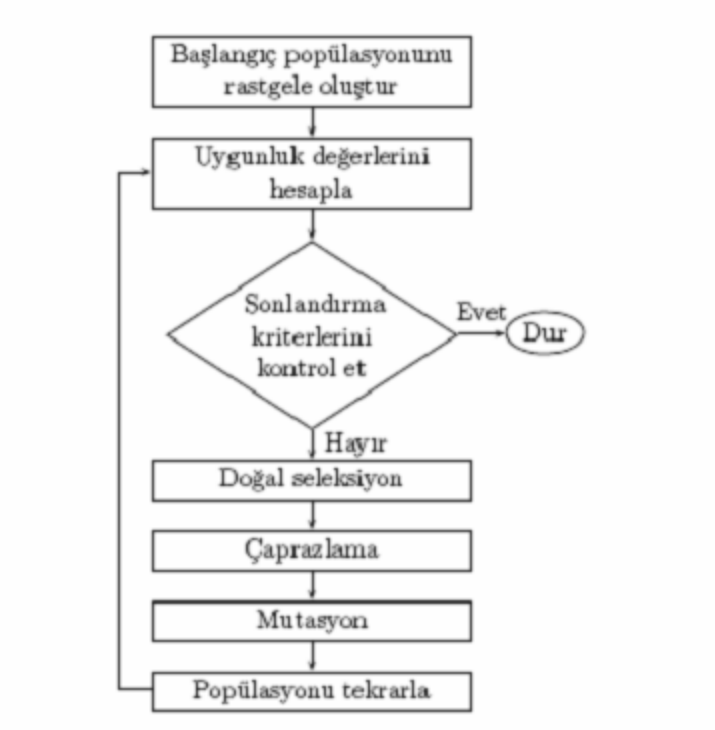
Genetik algoritmanın önemli özelliklerinden biride bir grup üzerinde çözüm araması ve bu sayede çok sayıda çözümün içinden en iyiyi seçmesidir. Genetik algoritma tek bir alana bağımlı kalarak çözüm aramaz yığının tamamında çözüm arar. Genetik algoritmanın uygulanmasında kullanılan operatörler raslantısal yöntemler dayanır ve kesin yöntemler kullanmaz [102].

Algoritma ilk olarak populasyon diye tabir edilen bir çözüm (kromozomlarla ifade edilir) seti ile başlatılır. Bir populasyondan alınan sonuçlar bir öncekinden daha iyi olacağı beklenen yeni bir populasyon oluşturmak için kullanılır. Yeni populasyon oluşturulması için seçilen çözümler uyumluluklarına göre seçilir. Çünkü uyumlu olanların daha iyi sonuçlar üretmesi olasıdır. Bu istenen çözüm sağlanıncaya kadar devam ettirilir.

Görüldüğü üzere genetik algoritmanın yapısı oldukça geneldir ve herhangi bir probleme uygulanabilir. Kromozomların tanımlanması genellikle ikili düzendeki sayılarla yapılır. Çaprazlama işlemi için kullanılan bireyler iyi bireylerden seçilir [101].

Başlangıçta sürekli olmayan (nonlinear) en iyileme problemlerine uygulanan genetik algoritma, sonraları karmaşık problemeler de başarıyla uygulanmıştır. Son yıllarda üretim, planlama tasarım, elektronik ve finansman gibi farklı ve çok geniş sahaları kapsayan konuların alt birimlerinde yapılan gerek teorik gerekse uygulamalı genetik algoritma çalışmalarının sayısı artmaktadır [102].

Genetik Algoritmanın Aşamaları:



Şekil 4.9. Genetik Algoritma Akış Şeması.

1. Başlangıç popülasyonunu rastgele oluştur.

2. Popülasyondaki her bir bireyin uygunluk değerini hesapla.

3. Optimizasyonu/işleyişi sonlandırma kriterlerini kontrol et, eğer sağlanıyor ise bitir, aksi taktirde;

- Doğal seleksiyon işlemini uygula
- Çaprazlama işlemini uygula
- Mutasyon işlemini uygula
- Eğer var ise kullanıcı tarafından yazılan operasyonları uygula

4.Tekrar popülasyonu üret ve 2. adıma git.

4.2 Sayısal Optimizasyon

Kök arama ve optimizasyon bir bakıma birbirine benzerler. Kök arama, fonksiyonların sıfır olduğu noktaların aranması işlemidir. Optimizasyon hesaplamalarında ise minimum ve maksimum noktaların aranması söz konusudur. Türevin sıfır olduğu noktayı bulma işlemi kök bulma gibi yorumlanır ise kök bulma yöntemlerinin optimizasyon yöntemleri olarak da kullanılabileceği düşünülebilir.
MATLAB ortamında, optimimizasyon problemlerinde kullanılacak metotlar üç başlık altında toplanmıştır.

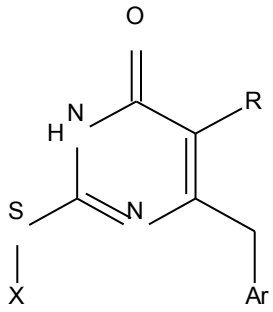
- L => Büyük ölçekli optimizasyon metotları
- M => Orta ölçekli optimizasyon metotları

- B => Hem büyük hem orta ölçekli optimizasyon metotları

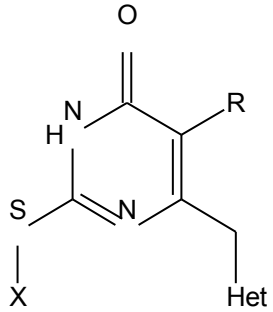
Optimizasyon tipleri, bunların matematiksel modelleri ve bu modelleri çözmek için kullanılan MATLAB komutlar verilmiştir [104]. Biz hesaplamalarımızda fmincon konudunu kullanmaktayız.

4.3 S-DABOs (2.Serideki) Deneysel Bulgular

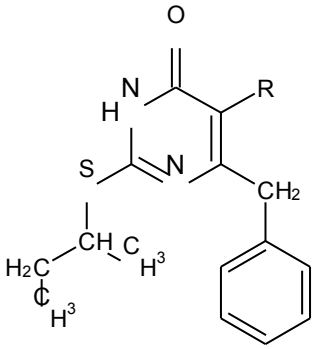
Deneysel aktivitesi bilinen dihidro-alkiloksi(alkiltiyo)-benzil-oksoprimidin(S-DABOs) serisinden 65 adet bileşik alınmıştır. Tablo 4.2 çalışılan bileşik serisinin temel iskeleti, deneysel aktivite değerleri ile bu iskelete bağlı olan substituentler gösterilmiştir.



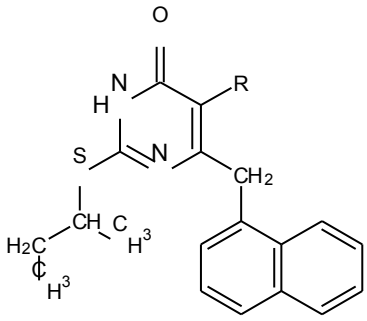
S1-S37



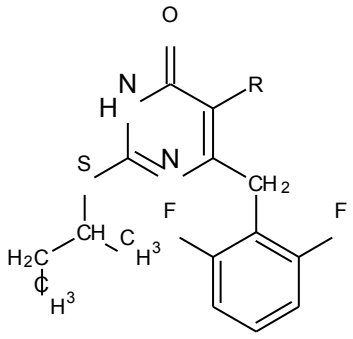
S44-S65



S38-S39



S40-S41



S42-S4

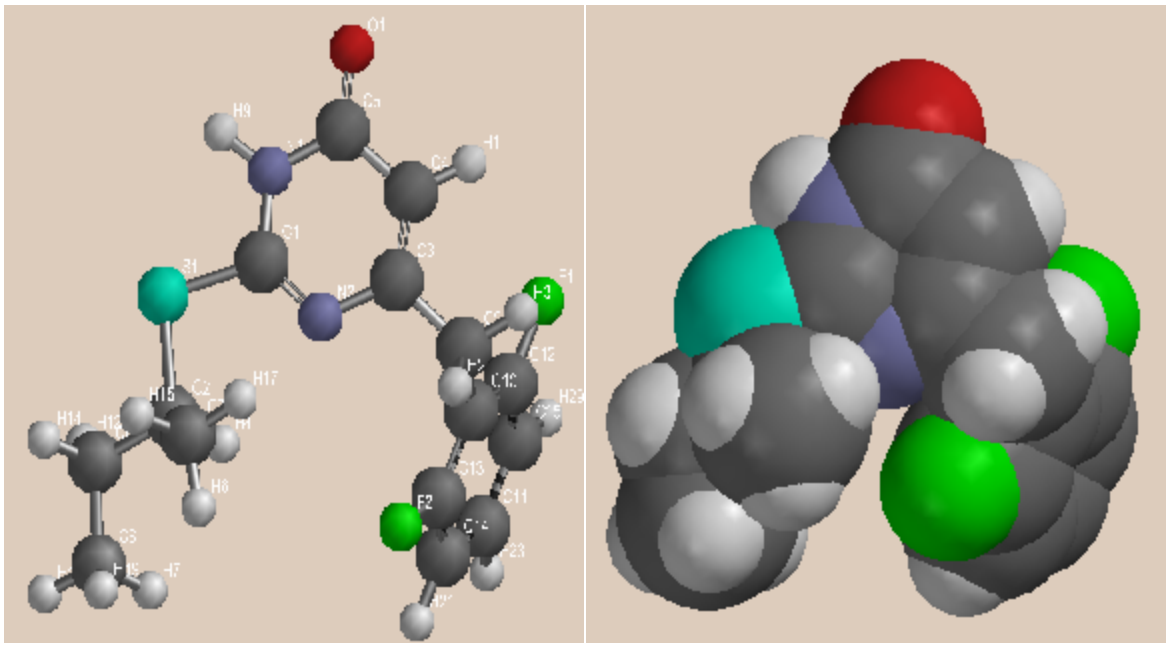
Tablo 4.2. 2.Bileşik Serisinin Temel İskeleti, Deneysel Aktivite Değerleri ile Bu İskelete Bağlı Olan Substituentler.

Molekül No	R	Ar/Het	X	EC_{50}	-log EC_{50}
S1	H	2-Me-Ph	s-Bütil	1,8	-0,2553
S2	H	2-Me-Ph	Siklopentil	3,4	-0,5315
S3	H	4-Me-Ph	s-Bütil	0,6	0,2218
S4	H	2-MeO-Ph	s-Bütil	0,96	0,0177
S5	H	3-MeO-Ph	s-Bütil	1,2	-0,0792
S6	H	4-MeO-Ph	s-Bütil	14,7	-1,1673
S7	H	2-CF_3-Ph	s-Bütil	32	-1,5051
S8	H	4-CF_3-Ph	s-Bütil	25	-1,3979
S9	H	2-NH_2-Ph	s-Bütil	21,2	-1,3263
S10	H	4-NH_2-Ph	s-Bütil	23	-1,3617
S11	Metil	2-Me-Ph	s-Bütil	1,7	-0,2304
S12	Metil	4-Me-Ph	s-Bütil	0,8	0,0969
S13	Etil	Ph	s-Bütil	1,0	0,0000
S14	Alil	Ph	s-Bütil	3	-0,4771
S15	n-Propil	Ph	s-Bütil	12	-1,0792
S16	i-Propil	Ph	s-Bütil	2,7	-0,4314
S17	n-Bütil	Ph	s-Bütil	200	-2,3010
S18	Etil	1-Nafil	s-Bütil	5,3	-0,7243
S19	Etil	2,6-Cl_2Ph	i-Propil	0,82	0,0862
S20	Etil	2,6-F_2Ph	s-Propil	2,1	-0,3222
S21	Etil	2,6-F_2Ph	i-Propil	0,1	1,0000
S22	Etil	2,6-F_2Ph	s-Propil	0,08	1,0970
S23	Etil	2,6-F_2Ph	Siklopentil	0,2	0,6990
S24	İ-Propil	2,6-F_2Ph	i-Propil	0,4	0,3979
S25	İ-Propil	2,6-F_2Ph	s-Propil	0,1	1,0000
S26	İ-Propil	2,6-F_2Ph	s-Bütil	0,8	0,0969
S27	I	Ph	s-Bütil	4,3	-0,6334

S28	Br	Ph	s-Bütil	6,7	-0,8261
S29	Cl	Ph	s-Bütil	16	-1,2041
S30	I	1-Naftil	s-Bütil	62	-1,7924
S31	Br	1-Naftil	s-Bütil	200	-2,3010
S32	CH_2-NMe2	Ph	s-Bütil	200	-2,3010
S33	CH_2-piperidin	Ph	s-Bütil	200	-2,3010
S34	CH_2-piperazNMe	Ph	s-Bütil	200	-2,3010
S35	CH_2-piperidin	1-Naftil	s-Bütil	26	-1,4150
S36	COOH	Ph	s-Bütil	200	-2,3010
S37	COOEt	Ph	s-Bütil	27,8	-1,4440
S38	H	Ph	s-Bütil	1,2	-0,0792
S39	Me	Ph	s-Bütil	0,6	0,2218
S40	H	1-Naftil	s-Bütil	0,33	0,4815
S41	Me	1-Naftil	s-Bütil	1,0	0
S42	H	2,6-F_2Ph	s-Bütil	0,04	1,3979
S43	Me	2,6-F_2Ph	s-Bütil	0,05	1,3010
S44	H	2-tienil	s-Bütil	17	-1,2304
S45	H	2-tienil	Siklopentil	46	-1,6628
S46	H	2-tienil	Siklohekzil	40	-1,6021
S47	H	3-tienil	s-Bütil	24	-1,3802
S48	H	3-tienil	Siklopentil	112	-2,0492
S49	H	3-tienil	Siklohekzil	33	-1,5185
S50	H	2-pridil	s-Bütil	7	-0,8451
S51	H	2-pridil	Siklohekzil	7,3	-0,8633
S52	H	3-pridil	s-Bütil	59	-1,7708
S53	H	3-pridil	Siklopentil	140	-2,1461
S54	H	3-pridil	Siklohekzil	59	-1,7708
S55	H	4-pridil	s-Bütil	80	-1,9031
S56	H	1-pridil	s-Bütil	200	-2,3010
S57	H	Flatilimido	s-Bütil	35	-1,5441
S58	H	1-indol	s-Bütil	29	-1,4624

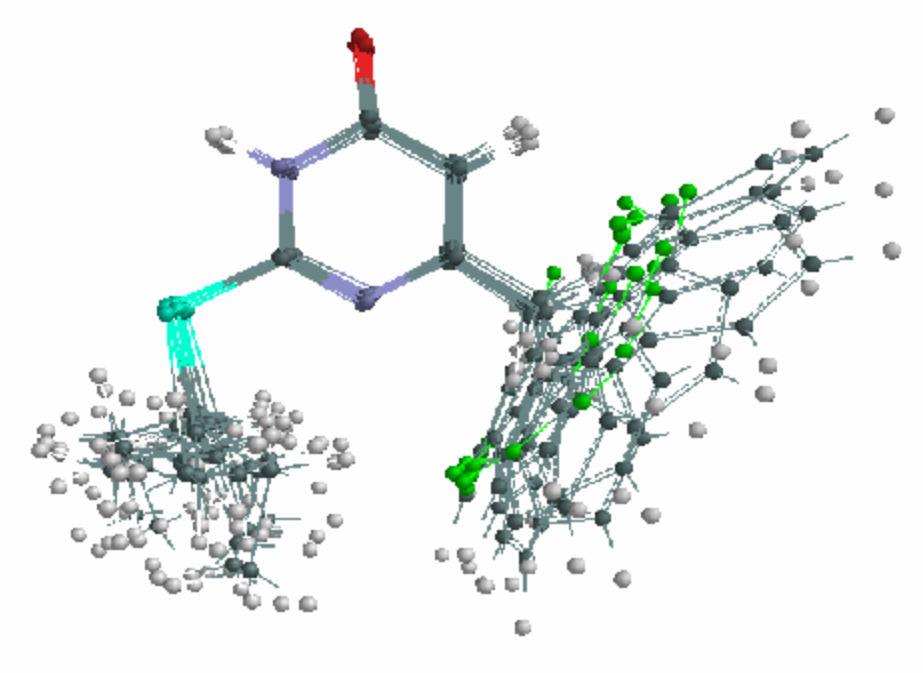
S59	H	3-indol	s-Bütil	38	-1,5798
S60	H	3-tiyanaf	i-Propil	4,4	-0,6434
S61	H	3-tiyanaf	s-Propil	3	-0,4771
S62	H	3-tiyanaf	Siklopentil	8,8	-0,9445
S63	H	3-tiyanaf	Siklohekzil	2,7	-0,4314
S64	Metil	3-tiyanaf	i-Propil	7,2	-0,8573
S65	Metil	3-tiyanaf	s-Bütil	1,6	-0,2041

2.seride aktivitesi en yüksek s42 nolu bileşiği için top ve uzay dolum görünümü Şekil 4.10.de gösterilmiştir. Üzerindeki numaralar atomlara ait numaralandırmayı göstermektedir.



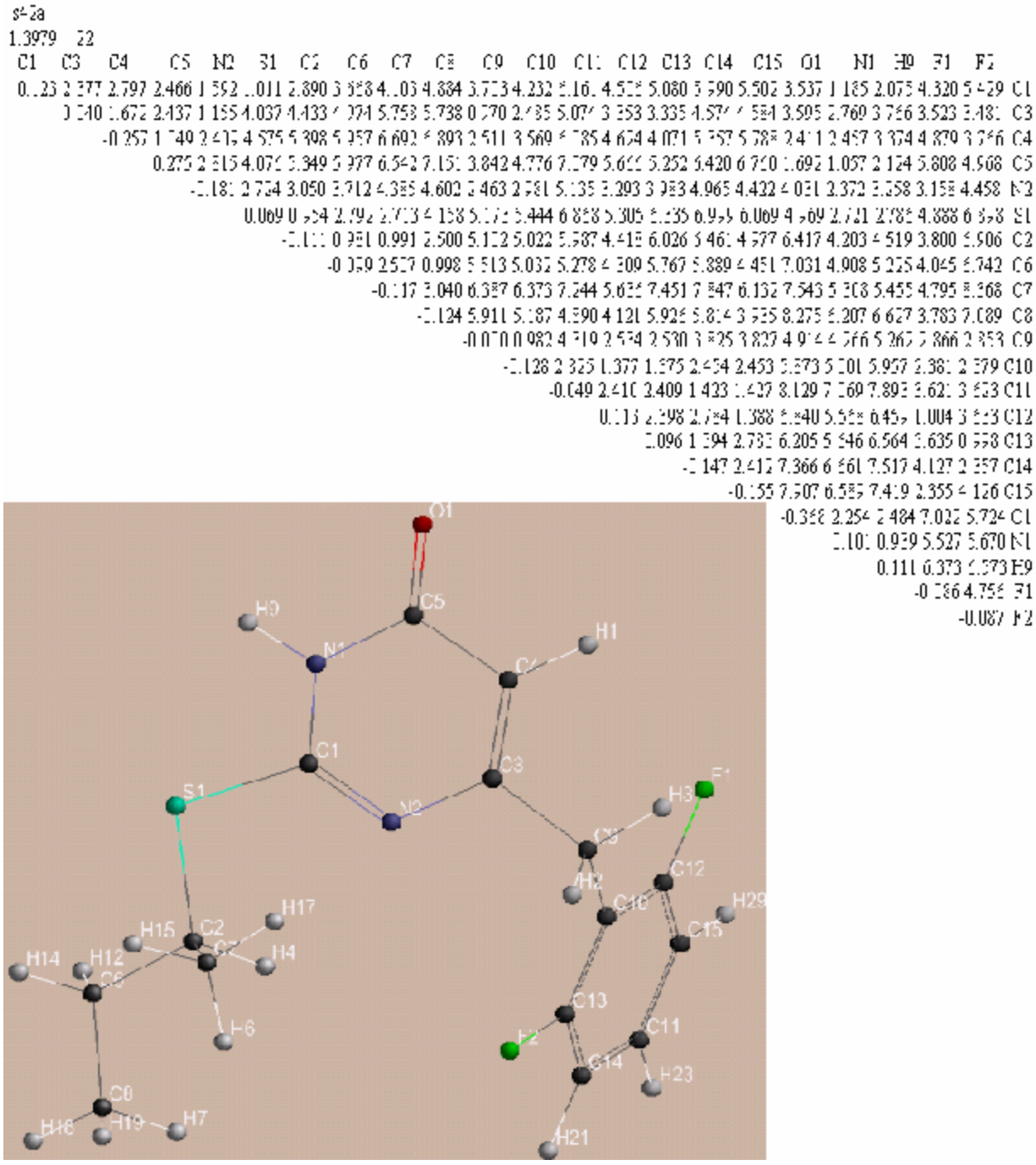
Şekil 4.10. s42 Aktivitesi En Yüksek Bileşiğin Uzaydaki Top ve Uzaydaki Dolum Modeli Görünümleri.

En aktif s42 bileşiği için Şekil 4.11 de kalan konformerlerin üst üste çakışması gösterilmiştir. Bu şekilde, yüksek enerjili ve birbirinin aynı olan konformerlerin silinme işleminden sonra, üst üste çakıştırılamayan ve farklı enerjilere sahip olan oniki adet konformeri görülmektedir.

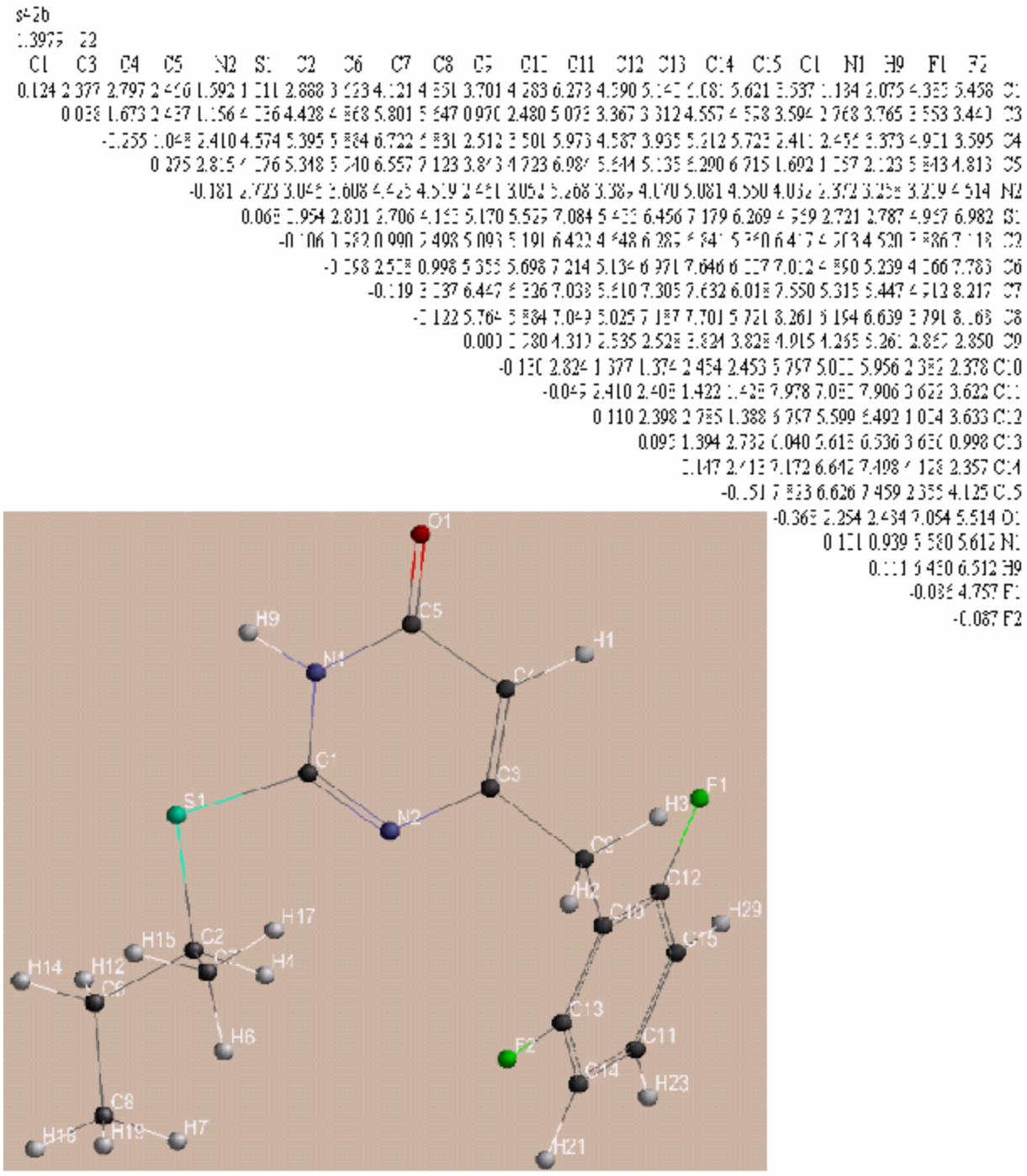


Şekil 4.11. s42 Bileşiği ve Konformerlerinin Üst Üste Çakıştırma İşlemi.

Bu çalışmada, matris hesaplamalarında txt dosyalarından hem elektrostatik hemde muliken yükleri kullanılarak matris oluşturulmuştur ve farmafokorun belirlenmesi ile buna bağlı olarak aktivite hesaplaması bu iki matris serisi (her bir seride 509 tane konformeri temsil eden matris bulunmaktadır) ayrı ayrı dikkate alınarak gerçekleştirilecektir. Konformerler değiştikçe matris değişmektedir. Matris incelendiğinde sadece diyagonal değerlerinin farklı olduğu görülür. Karbona bağlı hidrojen atomları reseptörle etkileşimde çok fazla etkiye sahip olmadığı için matrisde dikkate alınmamıştır.



Şekil 4.12. s42a Bileşiğinin Muliken Yükleri Kullanılarak Oluşturulan ETMC Matrisi.



Şekil 4.13. s42b Bileşiğinin Muliken Yükleri Kullanılarak Oluşturulan ETMC Matrisi.

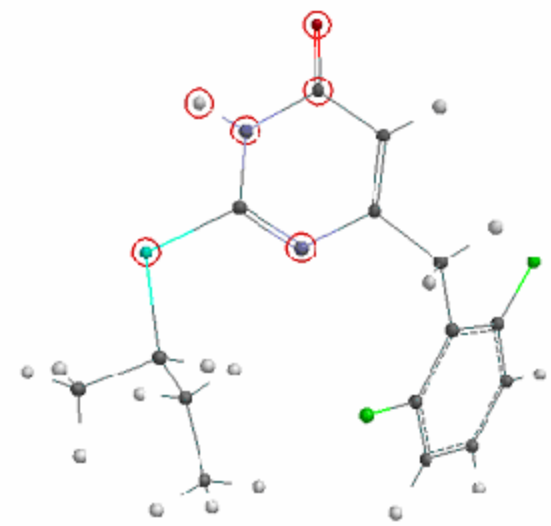
s47 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C11 H16 C12 C13 C10 S2
s1 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 H23 C13 C14 C12 C15
s2 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 H16 C13 C14 C12 C15
s3 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 H20 C13 C14 C12 C15
s4 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 H16 C13 C14 C12 C15
s5 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 H23 C13 C14 C12 C15
s6 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 H16 C13 C14 C12 C15
s7 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 H16 C13 C14 C12 C15

s8 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 H23 C13 C14 C12 C15
s9 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 H6 C13 C14 C12 C15
s10 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 H6 C13 C14 C12 C15
s11 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 C17 C13 C14 C12 C15
s12 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 C17 C13 C14 C12 C15
s13 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 C20 C13 C14 C12 C15
s14 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 C20 C13 C14 C12 C15
s15 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 C20 C13 C14 C12 C15
s16 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 C20 C13 C14 C12 C15
s17 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 C20 C13 C14 C12 C15
s18 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 * C9 C10 C20 C13 C14 C12 C15
s19 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 * C9 C10 C20 C13 C14 C12 C15
s20 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 C20 C13 C14 C12 C15
s21 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 * C9 C10 C20 C13 C14 C12 C15
s22 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 C20.C13.C14.C12 C15
s23 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 C20 C13 C14 C12 C15
s24 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 * C9 C10 C20 C13 C14 C12 C15
s25 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 * C9 C10 C20 C13 C14 C12 C15
s26 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 C20 C13 C14 C12 C15
s27 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 I1 C13 C14 C12 C15
s28 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 Br1 C13 C14 C12 C15
s29 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 Cl1 C13 C14 C12 C15
s30 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 * C9 C10 I1 C13 C14 C12 C15
s31 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 * C9 C10 Br1 C13 C14 C12 C15
s32 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C16 C10 C18 C21 C16 C19
s33 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 * C9 C10 C20 C13 C14 C12 C15
s34 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C16 C10 C18 C21 C19 C20
s35 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 * C9 C11 C20 C10 C14 C13 C15
s36 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 C16 C13 C14 C12 C15
s37 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 C16 C13 C14 C12 C15
s38 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 H23 C13 C14 C12 C15
s39 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 C20 C13 C14 C12 C15
s40 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 * C9 C10 H5 C13 C14 C12 C15
s41 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 * C9 C10 C20 C13 C14 C12 C15
s42 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 * C9 C10 H1 C13 C14 C12 C15
s43 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 * C9 C10 C20 C13 C14 C12 C15
s44 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 H16 C11 C12 C10 S2
s45 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 H16 C11 C12 C10 S2
s46 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 H16 C11 C12 C10 S2
s48 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C11 H16 C12 C13 C10 S2
s49 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C11 H16 C12 C13 C10 S2
s50 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 * C9 C10 H1 C11 C12 N3 C14
s51 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C10 H1 C11 C12 N3 C14
s52 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C13 H1 C12 C11 C14 N3
s53 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C13 H1 C12 C11 C14 N3
s54 H9 O1 H1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C13
s55 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C12 H1 C11 C10 C13 C14
s56. H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 N3 H24 C11 C12 C10 C13
s57 H15 O3 N2 C13 N3 C10 C11 C12 S1 C14 C15 C16 C17 C9 N1 H12 C8 C6 C7 C1

s58 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 N3 H16 C17 C16 C15 C12
s59 H9 O1 N1 C1 N2 C3 C4 C5 S1 C2 C6 C7 C8 C9 C16 H16 C17 N3 C12 C15
s60 H15 O1 N1 C5 N2 C2 C3 C4 S1 C6 C7 C8 * C1 C10 H4 C11 S2 C13 C12
s61 H15 O1 N1 C5 N2 C2 C3 C4 S1 C6 C7 C8 C9 C1 C10 H4 C11 S2 C13 C12
s62 H15 O1 N1 C5 N2 C2 C3 C4 S1 C6 C7 C8 C9 C1 C10 H4 C11 S2 C13 C12
s63 H15 O1 N1 C5 N2 C2 C3 C4 S1 C6 C7 C8 C9 C1 C10 H4 C11 S2 C13 C12
s64 H15 O1 N1 C5 N2 C2 C3 C4 S1 C6 C7 C8 * C1 C10 C9 C11 S2 C13 C12
s65 H15 O1 N1 C5 N2 C2 C3 C4 S1 C6 C7 C8 C18 C1 C11 C9 C11 S2 C13 C12

Şekil 4.14. En Basit Bileşiğe Göre Diğer Bileşiklerin Fonsiyonel Grupları Ve Atomlarının Düzenlenmesi Yani Moleküllerde Birbirine Karşılık Gelen Atomlar.

C5, N2, S1, O1, N1 ve H9 atomları farmakofor grup olarak belirlenmiş ve matriste yer alan yük, bağ derecesi ve mesafeler Şekil 4.12, Şekil 4.13, de gösterilmiştir. ECSA matrisinin belirlenmesi için ECSP V1.0 adlı programda mulliken yükleri, bağ dereceleri ve mesafeler için tolerans değerleri girilerek ve bu değerler 0.01 oranında artırılarak, ETMC matrisleri en aktif bileşiğe göre karşılaştırılmış sonuç olarak en uygun olan ECSA seçilmiştir. Belirlenen ECSA matrisinde atom yükler, atomlar arası uzaklıklar ve bağ dereceleri ile tolerans değerleri aşagıdaki ikinci tabloda verilmiştir.



C5	N2	S1	O1	N1	H9	
+0.275	+2.815	+4.076	+1.692	+1.057	+2.124	C5
-0.181	+2.724	+4.031	+2.372	−3.258		N2
+0.069	+4.969	+2.721	+2.786			S1
-0.368	+2.254	−2.484				O1
+0.101	−0.939					N1
+0.111						H9

C5	N2	S1	O1	N1	H9	
±0.030	±0.034	±0.030	±0.055	±0.043	±0.011	C5
±0.023	±0.037	±0.024	±0.016	±0.012		N2
±0.017	±0.067	±0.037	±0.060			S1
±0.034	±0.029	±0.048				O1
±0.036	±0.004					N1
±0.006						H9

Şekil 4.15. S-Dabos Türevleri İçin Aktif Fragmenti Gösteren ECSA (Elektron Konformasyonel Alt Matris) Ve Farmakofor Grubu Temsil Eden Atomlar

5. BÖLÜM

SONUÇ

5.1 F_2-NH-DABOs (1.seri) Türevinin Sonuçları

Serideki 53 bileşiğin deneysel aktiviteleri ve bazı bileşiklerin genetik algoritma optimizasyon tekniği ile bu formül kullanılarak hesaplanan aktiviteleri Tablo 5.1 de verilmiştir,

Tablo 5.1. 1. F_2-NH-DABOs Türevlerinin 30 Kappaya Göre Deneysel ve Hesaplanan Aktiviteleri.

Molekül No	R	R_1	X	Deneysel Aktivite -log EC	Hesaplanan Aktivite -log EC
d1	H	H	Metil	-0,1761	-0,1761
d2	H	H	Etil	0,0969	0,1329
d3	H	H	n-Propil	0,9586	1,0881
d4	H	H	İzo-Propil	0,3979	0,3979
d5	H	H	SikloPropil	-0,5011	-0,5011
d6	H	H	n-Butil	1,0000	1,0686
d7	H	H	sec-Butil	0,8861	1,0423
d8	H	H	Metoksietil	0,0969	0,1039
d9	H	H	Metiltiyoetil	0,5229	0,5372
d10	H	H	Siklohekzil	0,8539	0,8539
d11	H	H	Fenil	0,5376	0,3686

d12	Metil	H	Metil	0,3979	0,3974
d13	Metil	H	n-Propil	1,6990	1,6667
d14	Metil	H	İzo-Propil	1,5229	0,8593
d15	Metil	H	n-Butil	1,6990	1,6990
d16	Metil	H	sec-Butil	1,2218	1,2218
d17	Metil	H	Metiltiyoetil	1,7959	2,1779
d18	Metil	H	Siklohekzil	1,5229	1,5229
d19	Metil	H	Fenil	1,2218	1,2219
d20	Metil	H	2,6-F_2-Fenil	0,8539	0,8539
d21	Metil	H	2-Cl-Fenil	0,8861	0,7457
d22	Metil	H	3-Cl-Fenil	0,6990	0,3740
d23	Metil	H	4-Cl-Fenil	1,0000	1,1000
d24	Metil	H	4-Me-Fenil	0,7447	0,8495
d25	Metil	H	1-Naftalin	-2,3010	-2,3010
d26	Metil	H	Fenilmetil	0,3010	0,3010
d27	H	Metil	Metil	0,9586	1,1195
d28	H	Metil	n-propil	1,6990	1,6990
d29	H	Metil	İzo-Propil	1,5229	1,4736
d30	H	Metil	n-Butıl	1,5229	1,5229
d31	H	Metil	Sec-Butıl	1,3979	1,3979
d32	H	Metil	Metiltiyoetil	1,8861	1,6784
d33	H	Metil	Siklohekzil	1,6576	0,8887
d34	Metil	Metil	Metil	1,5229	1,5229
d35	Metil	Metil	n-propil	2,2218	2,2218
d36	Metil	Metil	İzo-Propil	2,3010	2,3010
d37	Metil	Metil	n-Butıl	2,0000	2,0020
d38	Metil	Metil	Metiltiyoetil	0,8539	0,8414
d39	Metil	Metil	Siklohekzil	1,5850	1,5672
d40	Metil	Metil	Fenil	1,6198	1,6198
d41	H	H	-	-1,7404	-1,7403
d42	H	Metil	-	-0,3802	0,3802
d43	Metil	Metil	-	-1,9686	-1,9685

d44	H	H	H	-2,0334	-1,1473
d45	H	H	CN	-2,3010	-1,0540
d46	Metil	H	CN	-2,3010	-2,3010
d47	H	H	NO_2	-2,3010	-2,7457
d48	Metil	H	NO_2	-2,3010	-2,3010
d49	H	H	$COCH_2CH_3$	-2,3010	-2,3010
d50	H	H	Siklopentil	1,0458	1,0457
d51	H	H	Siklopentil	1,6990	1,9077
d52	H	H	Siklopentil	1,5229	1,8852
d53	H	H	Siklopentil	1,6990	1,6755

Yapılan Matlab hesaplamasında, aktivite değerleri ikiye bölünmüştür bölünme noktası olarak negatif aktivite değerinin bittiği d1 bileşiği seçilip hesaba öyle verilmiştir. Referans olarak negatif değerlerde aktifliği en fazla olan d1 bileşiği ile pozitif değerlerde aktifliği en fazla olan d36 bileşiği seçilmiştir.

Tablo 5.2. F_2-NH-DABOs Serisinde Hazırlanan Değişkenler.

Özellik No	ElektrostatikYük	Özellik No	Diğer Özellikler
1	X	52	Log P
2	N3'e Bağlı H	53	Hardness (kimyasal sertlik)
3	N2'ye Bağlı H	54	Negativity
4	N1	55	Ovality
5	N2	56	Yüzey Alan
6	N3	57	Hacim
7	R	58	Moleküler Ağırlık
8	R1	59	Oluşum Enerjisi+Solvatasyon Enerjisi
9	O1	60	HOMO
10	C7	61	LUMO
11	C8	62	HOMO (E)
12	C9	63	LUMO(E)

13	C11	64	Kimyasal Potansiyel
	Muliken Yük	65	Kimyasal Sertlik
14	X	66	Elektrofilik İndeks
15	N3'e Bağlı H	67	1-Nükleofilik
16	N2'ye Bağlı H	68	2-Nükleofilik
17	N1	69	Normal Mod ve Frekans
18	N2	Özellik No	Dİpol(Au)
19	N3	70	X
20	R	71	Y
21	R1	72	Z
22	O1	73	Mag
23	C7		Polarizibility(dipol)
24	C8	74	XX
25	C9	75	YY
26	C11	76	ZZ
Özellik No	Mesafe	77	XY
27	C10-N2'ye bağlı atom	78	XZ
28	C10-N2'ye bağlı atom (log+1,5)	79	YZ
29	C7-C10	80	Averge
30	C7-C10 (log+1,5)	Özellik No	Dik Uzakllık
31	N3'e bağlı atom-C10	81	[(C11-C10-C7) C4]
32	N3'e bağlı atom-C10 (log+1,5)	82	[(C11-C10-C7) R]
33	N3-C10	83	[(C11-C10-C7) R']
34	N3-C10 (log+1,5)	84	[(C11-C10-C7) X'e bağlı en uzak atom]
35	O1-C10	85	[(C11-C10-C7) X'e bağlı en uzak diğer atom]

36	O1-C10 (log+1,5)	86	[(N2-C10-C7)C4]
37	C4-C10	87	[(N2-C10-C7)CR]
38	C4-C10 (log+1,5)	88	[(N2-C10-C7)R']
39	R1-C10	89	[(N2-C10-C7) X'e bağlı en uzak atom]
40	R1-C10 (log+1,5)	90	[(N2-C10-C7) X'e bağlı en uzak diğer atom]
41	R-C10	Özellik No	Açı
42	R-C10 (log+1,5)	91	C7-C8-C9
43	X'e bağlı en uzak atom-C10	92	C11-N3-X
44	X'e bağlı en uzak atom-C10 (log+1,5)	93	C10-C9-R
45	X'e bağlı diğer en uzak atom-C10	Özellik No	Torsiyon Açısı
46	X'e bağlı diğer en uzak atom-C10 (log+1,5)	94	C1-C7-C8-C9
Özellik No	Diğer Özellikler	95	C12-N3-C11-N2
47	Dİpol (X)	96	R-C9-C8-C7
48	Dİpol (Y)	97	R'-C7-C8-C9
49	Dİpol (Z)	Özellik No	Mesafe
50	Dİpol (Top)	98	C10-C12
51	Solvatasyon	99	C10-C12 (log+1,5)

99 adet değişkenin içinden hesaplamalar sonucu elde edilen 30 adet özellik ve hesaplanan kappa değerleri aşağıda verilmiştir.

1.Özellik: C12 (Muliken yük)

2.Özellik: H1 (" ")

3.Özellik: H12 (“ “)

4.Özellik: N2 (“ “)

5.Özellik: N3 (“ “)

6.Özellik: R1 (“ “)

7.Özellik: O1 (“ “)

8.Özellik: C9 (“ “)

9.Özellik: C8 (“ “)

10.Özellik: H1-C10(log+1,5)

11.Özellik: R-C10 (log+1,5)

12.Özellik: X’e bağlı en uzak atom-C10 (log+1,5)

13.Özellik: Dipol Y

14.Özellik:Dipol Z

15.Özellik:Log P

16.Özellik: Negativity

17.Özellik: HOMO

18.Özellik: LUMO

19.Özellik: Kimyasal Potansiyel

20.Özellik: Normal Mod ve Frekans

21.Özellik:Polarizabilitiy(dipol) XX

22.Özellik: Polarizabilitiy(dipol) XZ

23.Özellik: Average

24.Özellik: [(C11-C10-C7) C4]

25.Özellik:[(C11-C10-C7) X’e bağlı en uzak atom]

26.Özellik: [(C11-C10-C7) X’e bağlı en uzak diğer atom]

27.Özellik: [(N2-C10-C7) X’e bağlı en uazak atom]

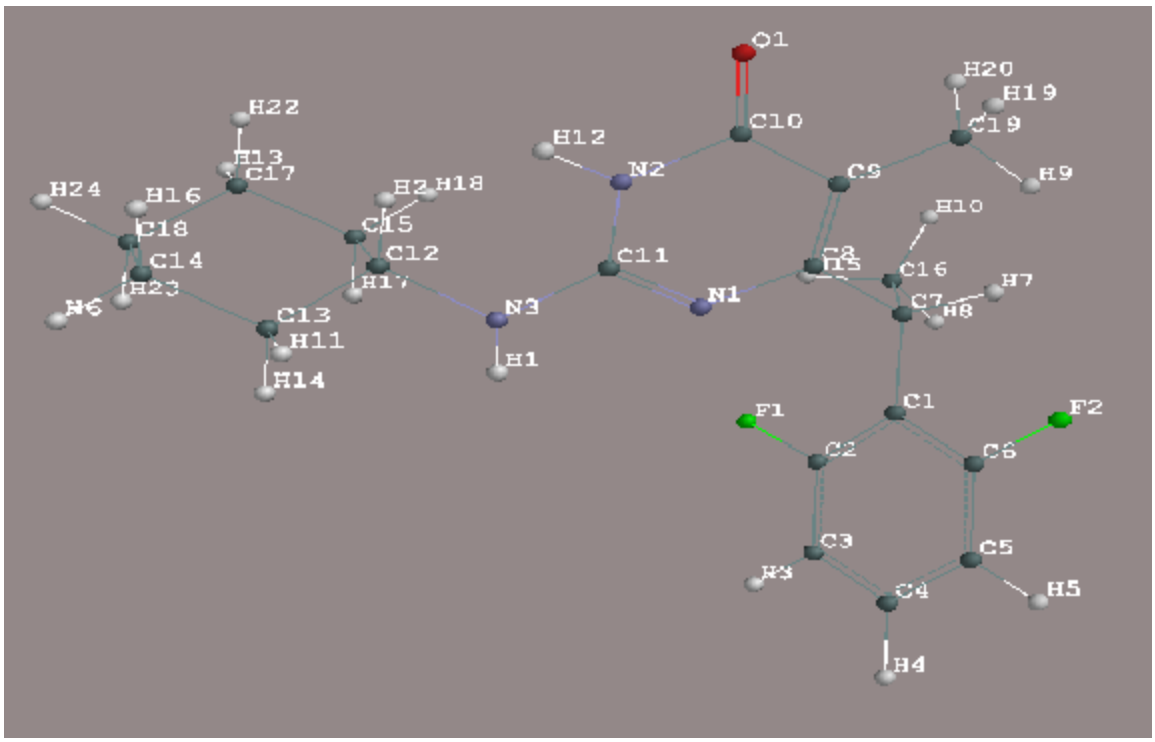
28.Özellik: C7-C8-C9

29.Özellik: C11-N3-X

30.Özellik: C10-C12 (log+1,5)

İlk dokuz parametre aktivite üzerinde etkisi olan atomların müliken yüklerini, 10,11,12 ve 30. özellik aktivite üzerinde etkisi olan atomlar arası mesafenin log+1,5 değerini , 13,14 dipol Y ve Z ‘yi, 15. özellik moleküllerin logP (oktanol-su arasındaki dağılım katsayısı) değerleri, 17 ve 18 sırasıyla HOMO ve LUMO enerjisini, 19 kimyasal

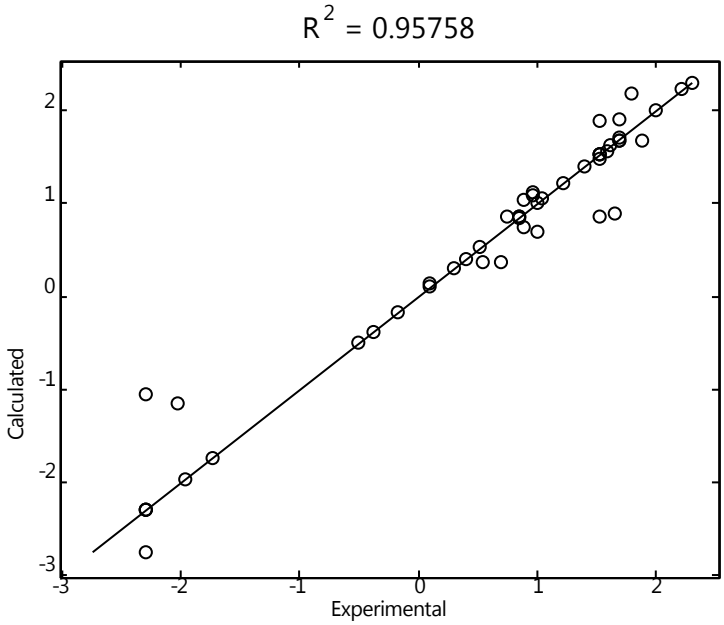
potansiyel, 20 normal mod ve frekansı, 21 ve 22. özellik sırasıyla polarizabiliteyi (dipol) XX, ZZ değerini 23. özellik ise average gösterir. 24,25,26 ve 27. özellik Pha düzlemi ile moleküldeki seçilen bazı atomlar arasındaki dik uzaklığı, 28 ve29. özellik ise C7-C8-C9 ve C11-N3-X atomları arasındaki açıyı göstermektedir.



Şekil 5.1. d39 Bileşiğinin Numaralandırılmış Şekli.

Belirlenen bu parametrelere bağlı olarak hesaplanan kappa değerleri ise aşağıda verilmiştir.

k_1= 1.19276	k_{11}= -0.9763	k_{21}= 0.0006
k_2= -12.2797	k_{12}= 2.1069	k_{22}= 0.0058
k_3= -8.7359	k_{13}= 0.0073	k_{23}= 0.0018
k_4= 23,9370	k_{14}= -0.9076	k_{24}= -0.3214
k_5= 5,6001	k_{15}= 0.0717	k_{25}= -0.2053
k_6= -10.5395	k_{16}= -3.6524	k_{26}= -1.5974
k_7= -17.1590	k_{17}= -4,5992	k_{27}= 0.2360
k_8= 19.4415	k_{18}= -2.9380	k_{28}= -0.6093
k_9= 28.6982	k_{19}= 7.2952	k_{29}= -0.0228
K_{10}= 23,9370	k_{20}= -0.0650	k_{30}= -1.3157



Şekil 5.2. 30 Kappa Hesabının R^2 Değeri ve Grafiği.

99 adet değişkenin içinden hesaplamalar sonucunda en iyi sonuç 35 adet de çıkmıştır. Özellik ve hesaplanan kappa değerleri aşağıda verilmiştir.

1.Özellik: C12 (Muliken Yük)
2.Özellik: H1 (“ “)
3.Özellik: H12 (“ “)
4.Özellik: N1 (“ “)
5.Özellik: N3 (“ “)
6.Özellik: R (“ “)
7.Özellik: R1 (“ “)
8.Özellik: C8 (“ “)
9.Özellik: C9 (“ “)
10.Özellik: C11 (“ “)
11.Özellik: C10-H12 (log+1,5)
12.Özellik: O1-C10 (log+1,5)
13.Özellik: X-C10 (log+1,5)
14.Özellik: C10-C12(log+1,5)
15.Özellik:Dipol X

16.Özellik:Dipol Y

17.Özellik: Dipol Z

18.Özellik: Negativity

19.Özellik: LUMO(E)

20.Özellik: Kimyasal Potansiyel

21.Özellik: Elektrofilik İndeks

22.Özellik:Polarizabilitiy(dipol) YY

23.Özellik: Polarizabilitiy(dipol) XY

24.Özellik: Polarizabilitiy(dipol) YZ

25.Özellik: [(C11-C10-C7) C4]

26.Özellik:[(C11-C10-C7) R]

27.Özellik: [(C11-C10-C7) X'e bağlı en uzak atom]

28.Özellik: [(N2-C10-C7) X'e bağlı en uzak diğer atom]

29.Özellik: [(N2-C10-C7) C4]

30.Özellik: [(N2-C10-C7) R]

31.Özellik: [(N2-C10-C7) R']

32.Özellik:[(N2-C10-C7) X]

33.Özellik: C7-C8-C9

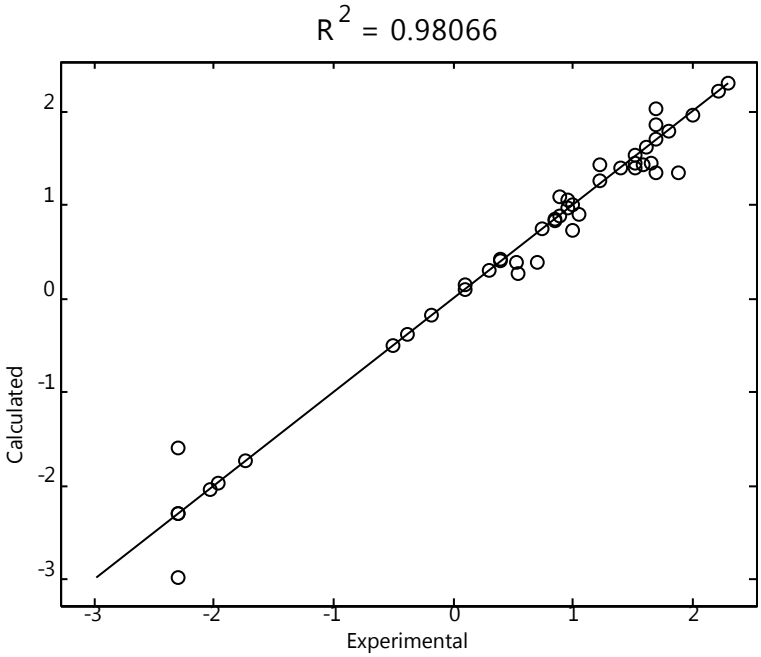
34.Özellik: C11-N3-X

35.Özellik: R-C9-C8-C7

İlk on parametre aktivite üzerinde etkisi olan atomların müliken yüklerini, 11,12,13 ve 14. özellik aktivite üzerinde etkisi olan atomlar arası mesafenin log+1,5 değerini , 15. , 16. ve 17. özellik dipol X, Y ve Z 'yi, 18. özellik negativity, 19. özellik LUMO (E) enerjisini, 20. özellik kimyasal potansiyel, 21 elektrofilik indeks'i, 22, 23 ve 24. özellik sırasıyla polarizabilitiy (dipol) YY XY, YZ değerini göstermektedir. 25 ila 32 arasındaki özellik Pha düzlemi ile moleküldeki seçilen bazı atomlar arasındaki dik uzaklığı, 33 ve 34. özellik ise C7-C8-C9 ve C11-N3-X atomları arasındaki açıyı ve 35. özellik torsiyon açısını göstermektedir.

Belirlenen bu parametrelere bağlı olarak hesaplanan kappa değerleri ise aşağıda verilmiştir.

k_1= 1,732255
k_2= -17,5617
k_3= -19,2728
k_4= 0,962102
k_5= 4,749839
k_6= -11,217
k_7= -11,5739
k_8= -50
k_9= -12,7763
k_{10}= 14,96486
k_{11}= -46,5998
k_{12}= 1,85832
k_{13}= -0,04186
k_{14}= -0,02368
k_{15}= -0,06149
k_{16}= -0,5626
k_{17}= -2,47771
k_{18}= 26,9808
k_{19}= -1,21897
k_{20}= -0.00197
k_{21}= 0.005375
k_{22}= 0.00399
k_{23}= -0,02225
k_{24}= -0,12431
k_{25}= -0,68712
k_{26}= 0,92843
k_{27}= -0,06376
k_{28}= -0,49029
k_{29}= -0,07622
k_{30}= 0,434118
k_{31}= -0,77938
k_{32}= -0,52483
k_{33}= -0,08147
k_{34}= -0,13022
k_{35}= -0,51268



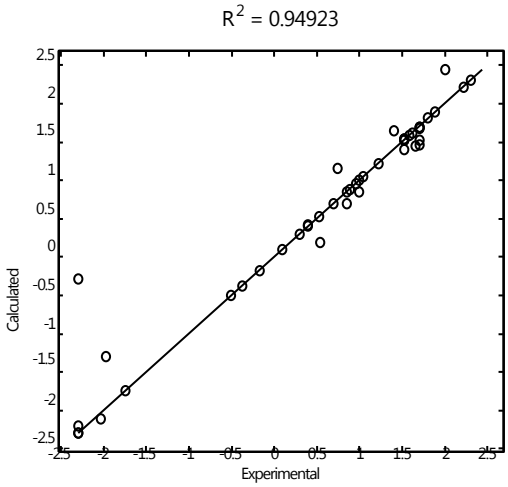
Şekil 5.3. 35 Kappa Hesabının R^2 Değeri ve Grafiği.

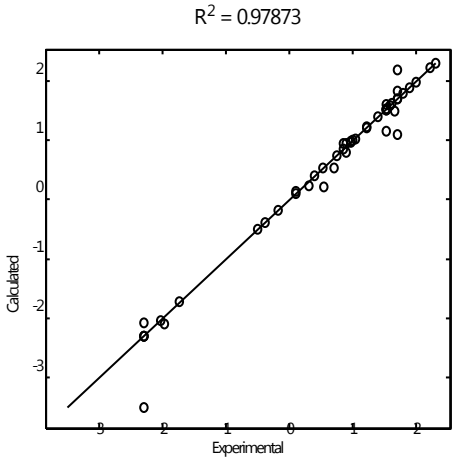
30 ve 35 kappa kullanılarak seçilen referansla 38, 40 ve 60 kappa hesaplamaları da verilmiştir. Hesaplama sonucunda çıkan R^2 değerleri Tablo 5.2 de belirtilmiştir.

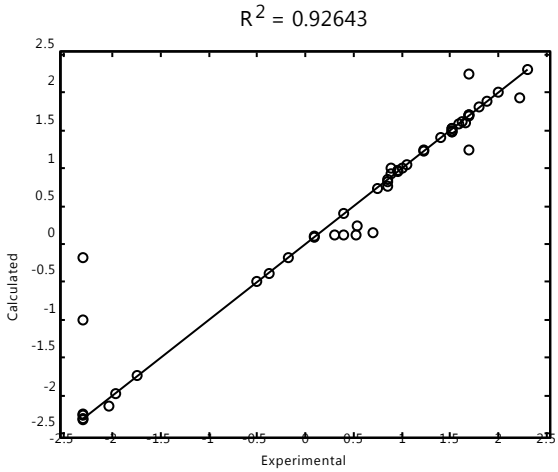
Tablo 5.3. Değişik Kappa Değerleri İle Hesaplan R^2 Sonuçlar.

Kappa Sayısı	R^2 Değeri	Özellikler	Kappa Değerleri
30	0,9576	14,15,16,18,19,21,22,25, 26,32,42,46,48,49,52,54, 60,61,64,69,74,78,80,81, 84,85,89,91,92,99	1,92755,-12,2797,-8,73594, 23,93702, 5,600092,-10,5395 , -17,159,19,4415,28,69828, -6,76844,-0,97627,2,106914, 0,007317,-0,90764,0,071687, -3,65239,-4,59918,2,93803, 7,295258,-0,06503,0,000646, 0,005823,0,001767,-0,32145, -0,2053,-1,59739,0,23597, -0,6093,-0,02277,-1,31567
35	0,9807	14,15,16,17,19,20,21,24, 25,26,28,36,44,47,48,49, 54,63,64,66,75,77,79,81, 83,84,85,86,87,88,89,91, 92,96,99	1,732255,-17,5617,-19,2728, 0,962102,4,749839,-11,217, -11,5739,-50,-12,7763, 14,96486,-46,5998,1,858316, -0,04186,-0,02368,-0,06149, -0,5626,-2,47771,26,98081, -1,21897,-0,00197,0,005375, -0,00399,-0,02225,-0,12431, -0,68712,0,92843,-0,06376, -0,49029,-0,07622,0,434118, -0,77938,-0,52483,-0,08147, -0,13022,-0,51268
38	0,9492	14,16,22,23,24,28,32,36, 38,46,49,50,51,52,54, 60,61,62,65,66,69,75,76, 77,78,80,82,83,84,87, 88,89,90,91,92,95,96,97	-0,00945,-10,8975,-38,7847, 0,861277,-2,36281,-11,6693, -7,18659,1,784803,38,37352, 1,764416,-0,46499,-0,42493, -0,02158,0,118757,-5,04249, -3,36758,1,043091,-0,15031, 4,480728,-0,01139,-0,14534, -0,00593,-0,00806,-0,01556, -0,00945,0,020678,-0,33606, 3,11667,1,784489,17,33634, -0,99195,-1,72547,-1,14421, -0,24802,-0,17904,0,002296, -0,19713,-0,01147
40	0,9787	14,15,16,19,20,21,22,26, 30,38,46,49,50,51,52, 54,57,58,60,62,64,66,74, 75,76,79,80,81,82,83,	1,061377,-0,00623,-7,00685, 5,882619,-20,2413,-8,72011, 16,58713,47,71881,-4,55249, 4,826209,0,557562,-0,83499, -0,33,-0,01481,0,023251, -3,2706,-0,01145,0,010284,

		85,86,87,89,90,91,92,95, 97,99	-1,52078,-0,1569,0,206533, -0,02757,0,043198,0,049617, 0,055282,-0,02073,-0,1468, 0,076845,-0,51059,0,702584, -0,02359,-0,35376,0,527031, 0,055905,-0,77526,-0,6828, -0,09221,-0,00167,-0,00556, -0,89745
60	0,9264	14,15,16,17,18,19,20,21, 22,23,24,25,26,28,30, 32,34,36,38,40,42,44,47, 48,49,50,51,52,54,56, 57,60,61,62,63,64,65,66, 74,75,76,77,78,79,80, 81,82,83,84,85,86,87,88, 89,90,91,92,95,97,99	3,481545,-16,4573,-11,0174, 0,488275,-14,6573,7,887306, 6,0188,-5,22457,-4,48963, 2,9041,-3,24767,-3,69851, 1,372817,-2,00489,-0,26383, -3,5883,-1,38577,-0,09345, 4,408371,0,436347,0,561567, -0,00524,0,005926,-0,01492, -0,39436,-0,2119,-0,00649, -0,03615,3,824965,0,034183, -0,04583,-0,2732,0,144475, -0,00826,-0,03065,-0,19963, -0,67246,-0,0606,1,787153, 1,806417,1,806436,0,003805, 0,001271,-0,04104,-5,37639, -0,3095,-0,59595,-1,19289, 0,577248,-0,23581,0,062423, 0,913411,0,208895,-0,58275, 0,16159,-0,57446,-0,08961, 0,000525,0,022924,0,323869







Şekil 5.4. Sırasıyla Kappa 38, 40 ve 60 Hesaplamaların Grafikleri.

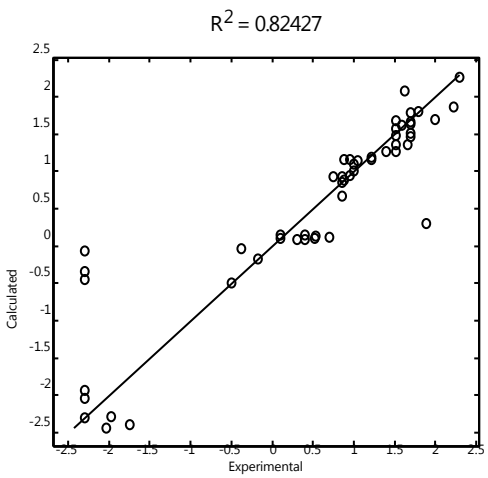
Yapılan başka bir Matlab hesaplamasında, aktivite değerleri yine ikiye bölünmüştür bölünme noktası olarak negatif aktivite değerinin bittiği d1 bileşiği seçilmiştir.Referans olarak negatif değer arasında aktivitesi en az d49 bileşiği ile pozitif değerlerde aktivitesi en az d2 bileşiği seçilip hesaplama yapılmıştır elde edilen grafikler aşağıda belirtilmiştir.

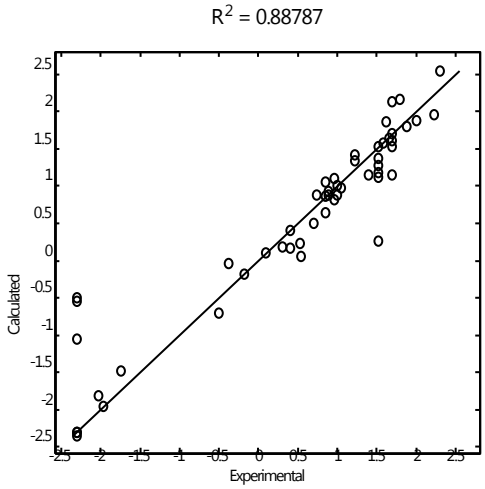
Tablo 5.4. Farklı Kappa Değerleri ile Hesaplanan R^2 Sonuçlar.

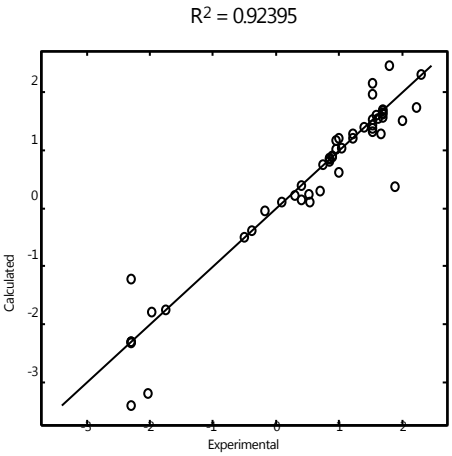
Kappa Sayısı	R^2 Değeri	Özellikler	Kappa Değerleri
5	0,8243	28,80,84,97,99	19,04818,0,008023,0,057639, 0,026894,-2,25879
10	0,8879	28,49,65,77,80,85,86,88, 95,99,	35,47422,-0,45685,0,762549, -0,01432,0,007168,-0,2226, -0,74299,1,737113,-0,00028, -0,48189
15	0,9239	14,15,19,23,28,34,38,48, 50,54,77,86,89,91,99	1,285268,-14,232,3,055091, 48,1238,33,50629,50,22,3943, -0,05029,-0,00362,-0,18768, -0,00476,-0,46306,0,13586, -0,74253,-1,48013
20	0,9285	16,20,24,38,40,46,47,57,	-8.46869,10.03007,-38.9849,

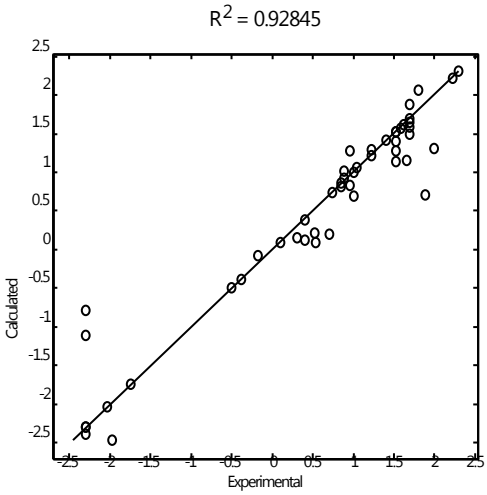
		60,63,66,80,84,85,86,87, 91,92,95,99	-3.76039,1.937629,0.244815, 0.044526,-0.00072,-0.083, 29.36096,0.178576,0.009348, 0.038844,-0.28773,-0.96671, 4.565272,-0.62926,-0.03777, 0.001542,-1.3626
25	0,9410	19,20,21,22,24,25,26,28, 32,34,38,42,49,56,63,65, 66,76,78,81,84,86,91,92, 99	3.706526,24.01155,-13.6182, -50,-45.4587,27.36785,20.91617, 26.57547,-3.06488,10.45688, -12.771,0.393507,-0.42885, -0.00048,-12.5062,3.49138, 4.23E-05,0.006017,-0.01786, 0.063027,0.155889,-1.2022, -0.63235,-0.07816,-1.64664
30	0,97	21,22,25,26,28,32,38,49, 52,54,62,66,69,75,76,77, 78,79,80,84,85,86,88,89, 90,91,95,96,97,99	-24.4123,-49.9612,32.24318, -14.5245,38.14663,-27.4562, -39.6048,-0.45653,0.051655, -2.96836,-24.7127,-0.01395, -0.00091,-0.00133,0.002113, -0.01711,0.001873,-0.01048, 0.006274,0.070878,-0.73736, -1.08214,0.762646,0.004586, 0.547881,-1.07442,-0.00547, -0.03414,-0.02796,-0.64574
40	0,9855	14,15,16,17,19,20,21,22, 23,24,25,26,28,30,32,34, 38,40,42,44,46,48,49,52, 56,58,61,64,69,74,75,79, 82,84,76,88,89,91,96,97	-0.07548,15.98418,-20.658, -18.597,0.840513,-44.8723, -48.04,-25.2468,50,-29.0598, -28.7757,-1.83704,-26.2066, -2.66015,-20.3436,-6.39617, 36.66558,-9.25235,0.148348, -0.02609,-0.16303,0.023708, -0.7567,0.121558,-0.02811, 0.027917,4.509207,-5.2225, -0.01747,-0.00154,0.002547, -0.02856,-0.66813,0.148711, -0.88673,0.675023,0.046018, -0.48608,-0.72627,0.007823
50	0,9917	14,16,17,18,19,20,21,23, 24,28,32,34,38,40,42,44, 46,48,49,50,52,56,57,61, 62,63,64,65,66,69,74,76, 77,78,79,80,81,83,84,85, 86,87,88,89,90,91,92,95, 96,99	1.974683,-7.00675,-22.237, -14.3644,4.055792,-4.90609, -17.6572,14.48208,-32.1929, 5.647938,-2.82004,1.302118, 27.92126,-3.11165,-0.28204, -0.0648,1.665075,-0.06885, -0.61967,-0.50049,0.074121, -0.0337,0.040035,0.450519, -0.17275,0.081367,-1.45618, 3.971244,-0.00546,-0.01579,

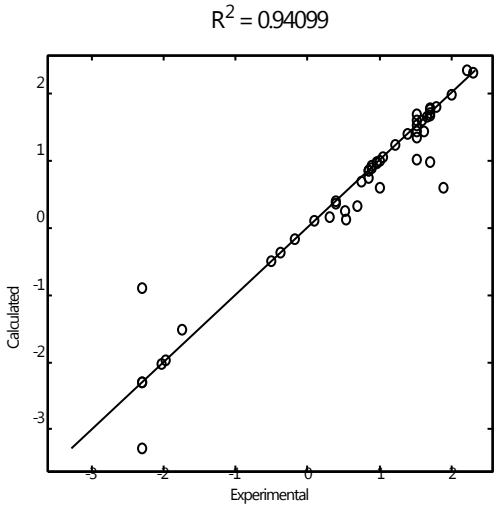
			-8.2E-05,0.015832,0.003966, -0.00677,-0.03594,-0.01107, 0.9593,2.745962,1.013931, 0.239561,-1.52544,4.023697, -1.509,-0.84442,-1.20103, -0.55734,-0.11329,0.006627, -0.18266,-0.3864
60	0,9967	14,15,16,17,18,19,20,21, 22,23,24,25,26,28,30,32, 34,36,38,40,42,44,46,48, 49,50,51,52,54,57,58,60, 61,62,63,64,65,66,69,76, 77,78,79,80,81,82,83,84, 85,86,87,88,89,90,91,92, 95,96,98,99	0.682897,-3.00695,-6.7949, -23.9436,9.463146,2.638534, 3.281228,-26.9871,-5.8616, 20.45616,-42.2051,19.55096, 11.71597,13.93127,-14.4475, 9.637624,2.54341,0.511825, 12.77496,-4.22398,-0.01249, -0.06122,1.41877,-0.0183, -0.0191,-0.71858,-0.28023, -0.00364,0.039454,-14.0043, -0.01776,0.022201,-1.97078, 1.696508,-0.0865,0.064926, 1.478992,1.312684,0.032322, -0.03016,0.014332,-0.01213, -0.0178,-0.016,-0.01697, 0.528262,6.974534,2.523543, 3.025304,-1.15952,2.422482, -1.17781,0.049114,-3.92057, -0.7574,-0.07737,0.006184, -0.62243,-0.00797,-0.27563

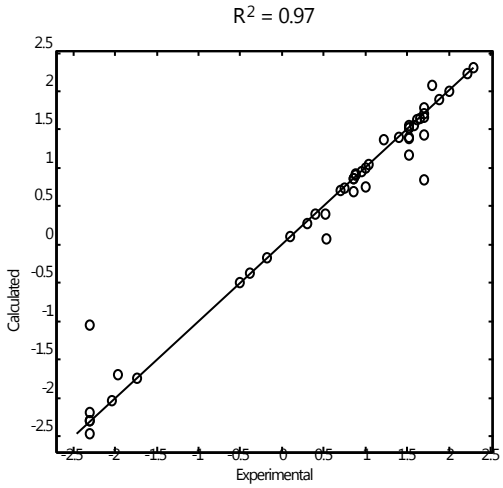


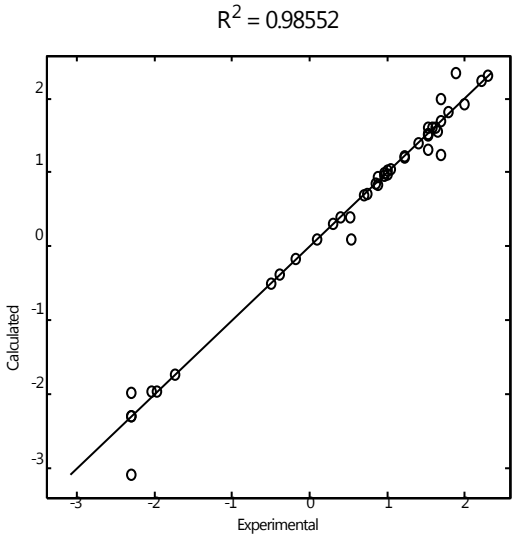


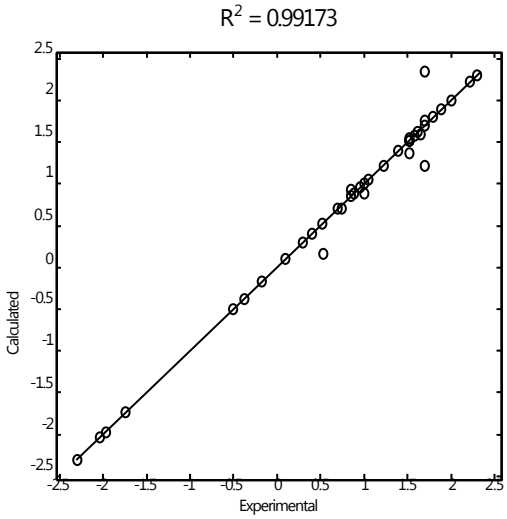

R2 = 0.92395
Calculated
Experimental

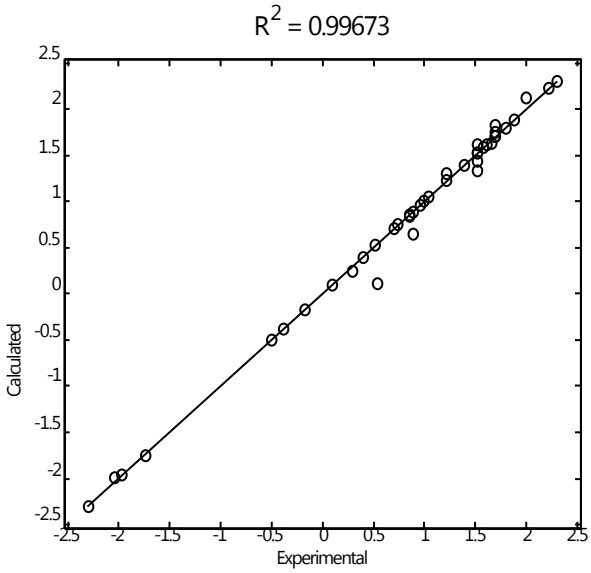

R2 = 0.92845
Calculated
Experimental


R2 = 0.94099
Calculated
Experimental


R2 = 0.97
Calculated
Experimental


R2 = 0.98552
Calculated
Experimental


R2 = 0.99173
Calculated
Experimental



Şekil 5.5. Sırasıyla Kappa 5,10,15,20,25,30,40,50,60 Hesaplamaların Grafikleri.

5.2 S-DABOs (2.seri) Türevinin Sonuçları

2. serideki 65 bileşiğin deneysel aktiviteleri ve bazı bileşiklerin genetik algoritma optimizasyon tekniği ile bu formül kullanılarak hesaplanan aktiviteleri Tablo 5.4 de verilmiştir.

Tablo 5.5. S-DABOs Türevlerinin 40 Kappaya Göre Deneysel ve Hesaplanan Aktiviteleri

Molekül No	R	Ar/Het	X	Deneysel Aktivite EC	Hesaplanan Aktivite EC
S1	H	2-Me-Ph	s-Bütil	1,8	0,47
S2	H	2-Me-Ph	Siklopentil	3,4	3,40
S3	H	4-Me-Ph	s-Bütil	0,6	0,62
S4	H	2-MeO-Ph	s-Bütil	0,96	0,96
S5	H	3-MeO-Ph	s-Bütil	1,2	1,20
S6	H	4-MeO-Ph	s-Bütil	14,7	14,7

S7	H	2-CF_3-Ph	s-Bütil	32	32
S8	H	4-CF_3-Ph	s-Bütil	25	25
S9	H	2-NH_2-Ph	s-Bütil	21,2	13,10
S10	H	4-NH_2-Ph	s-Bütil	23	23
S11	Metil	2-Me-Ph	s-Bütil	1,7	1,70
S12	Metil	4-Me-Ph	s-Bütil	0,8	0,80
S13	Etil	Ph	s-Bütil	1,0	1,0
S14	Alil	Ph	s-Bütil	3	2,1724
S15	n-Propil	Ph	s-Bütil	12	1,05
S16	i-Propil	Ph	s-Bütil	2,7	2,7
S17	n-Bütil	Ph	s-Bütil	200	200
S18	Etil	1-Nafil	s-Bütil	5,3	2,35
S19	Etil	2,6-Cl_2Ph	i-Propil	0,82	0,82
S20	Etil	2,6-F_2Ph	s-Propil	2,1	0,01
S21	Etil	2,6-F_2Ph	i-Propil	0,1	0,1
S22	Etil	2,6-F_2Ph	s-Propil	0,08	0,09
S23	Etil	2,6-F_2Ph	Siklopentil	0,2	0,26
S24	İ-Propil	2,6-F_2Ph	i-Propil	0,4	0,4
S25	İ-Propil	2,6-F_2Ph	s-Propil	0,1	0,1
S26	İ-Propil	2,6-F_2Ph	s-Bütil	0,8	0,69
S27	I	Ph	s-Bütil	4,3	4,3
S28	Br	Ph	s-Bütil	6,7	6,7
S29	Cl	Ph	s-Bütil	16	1,79
S30	I	1-Naftil	s-Bütil	62	62
S31	Br	1-Naftil	s-Bütil	200	200
S32	CH_2-NMe2	Ph	s-Bütil	200	202
S33	CH_2-piperidin	Ph	s-Bütil	200	55
S34	CH_2-piperazNMe	Ph	s-Bütil	200	200
S35	CH_2-piperidin	1-Naftil	s-Bütil	26	26
S36	COOH	Ph	s-Bütil	200	200
S37	COOEt	Ph	s-Bütil	27,8	27

S38	H	Ph	s-Bütil	1,2	1,2
S39	Me	Ph	s-Bütil	0,6	0,6
S40	H	1-Naftil	s-Bütil	0,33	0,33
S41	Me	1-Naftil	s-Bütil	1,0	1,40
S42	H	2,6-F_2Ph	s-Bütil	0,04	0,04
S43	Me	2,6-F_2Ph	s-Bütil	0,05	0,05
S44	H	2-tienil	s-Bütil	17	6,87
S45	H	2-tienil	Siklopentil	46	23,97
S46	H	2-tienil	Siklohekzil	40	52,54
S47	H	3-tienil	s-Bütil	24	24,7
S48	H	3-tienil	Siklopentil	112	70,47
S49	H	3-tienil	Siklohekzil	33	4,45
S50	H	2-pridil	s-Bütil	7	7
S51	H	2-pridil	Siklohekzil	7,3	7,3
S52	H	3-pridil	s-Bütil	59	28
S53	H	3-pridil	Siklopentil	140	140
S54	H	3-pridil	Siklohekzil	59	0,43
S55	H	4-pridil	s-Bütil	80	80
S56	H	1-pridil	s-Bütil	200	200
S57	H	Flatilimido	s-Bütil	35	0,13
S58	H	1-indol	s-Bütil	29	29
S59	H	3-indol	s-Bütil	38	38
S60	H	3-tiyanaf	i-Propil	4,4	4,4
S61	H	3-tiyanaf	s-Propil	3	3
S62	H	3-tiyanaf	Siklopentil	8,8	7,95
S63	H	3-tiyanaf	Siklohekzil	2,7	2,7
S64	Metil	3-tiyanaf	i-Propil	7,2	3,68
S65	Metil	3-tiyanaf	s-Bütil	1,6	1,6

Matlab hesaplamasında, aktivite değerlerinde 1 sayısı olduğu için EC değerinin logaritması sıfır olacağından matlab hesabı sonsuza gitmekteydi bu nedenle EC aktivite

değerinin kendisini kullandık bölünme noktası s48 bileşiği seçilip hesaba bu şekilde verilmiştir. Referans olarak s42 ile s53 bileşikleri seçilmiştir.

Tablo 5.6. S-DABOs Serisinde Hazırlanan Değişkenler.

Özellik No	Muliken Yük	Özellik No	Diğer Özellikler
1	S1	66	Solvatasyon
2	O1	67	Log P
3	N1	68	Hardness (kimyasal sertlik)
4	N2	69	Negativity
5	C1	70	Ovality
6	C3	71	Yüzey Alan
7	C4	72	Hacim
8	C5	73	Moleküler Ağırlık
9	C9	74	Oluşum Enerjisi+Solvatasyon Enerjisi
10	S1'e Bağlı X	75	HOMO
11	N1'e Bağlı Grup	76	LUMO
12	C4'e Bağlı R	77	HOMO (E)
13	Hetero Gruptaki(N,S)	78	LUMO(E)
14	Aromatik Halkaya Bağlı 1.Grup	79	Kimyasal Potansiyel
15	Aromatik Halkaya Bağlı 2. Grup	80	Kimyasal Sertlik
16	C4'e Bağlı Grubun En Uzak Atomu	81	Elektrofilik İndeks
17	Aromatik Halkaya Bağlı 1.Grubun Bulunduğu C Atomu	82	1-Nükleofilik
18	Aromatik Halkaya Bağlı 2. Grubun	83	2-Nükleofilik

	Bulunduğu C Atomu		
19	C9’ a Bağlı Atom	84	Normal Mod ve Frekans
Özellik No	Mesafe		Dİpol(Au)
20	C5-C9	85	X
21	C5-C9 + log+1,5	86	Y
22	C5-S1	87	Z
23	C5-S1+ log+1,5	88	Mag
24	C5-O1		Polarizibility(dipol)
25	C5-O1+ log+1,5	89	XX
26	C5-C2	90	YY
27	C5-C2+ log+1,5	91	ZZ
28	H9-O1	92	XY
29	H9-O1+ log+1,5	93	XZ
30	S1-O1	94	YZ
31	S1-O1+ log+1,5	95	Averge
32	O1-N2	Özellik No	Açı
33	O1-N2+ log+1,5	96	C9-C3-C4
34	S1-N2	97	C1-S1-C2
35	S1-N2+ log+1,5	98	C5-C4-R
36	H9-N2	99	C3-C9-C9’a Bağlı Atom
37	H9-N2+ log+1,5	100	C5-N1-H9
38	C9-X’e Bağlı En Uzak Atom	101	C5-S1-S1’e Bağlı En Uzak Atom
39	C9-X’e Bağlı En Uzak Atom+log+1,5	102	C5-C9-C9’a Bağlı En Uzak Atom
40	S1-C9	103	C5-C4-C4’e Bağlı En Uzak Atom
41	S1-C9+ log+1,5	Özellik No	Dik Uzaklık
42	S1-C9’a Bağlı En Uzak Atom	104	[(S1-N2-O1) X]

43	S1-C9'a Bağlı En Uzak Atom+ log+1,5	105	[(S1-N2-O1) C4'e Bağlı En Uzak Atom]
44	C5-C2'ye Bağlı En Uzak 1.Atom	106	[(S1-N2-O1) C9'a Bağlı En Uzak Atom]
45	C5-C2'ye Bağlı En Uzak 1.Atom+ log+1,5	107	[(S1-N2-O1) Aromatik Halkadaki 1. Grup]
46	C5-C2'ye Bağlı En Uzak 2.Atom	108	[(S1-N2-O1) Aromatik Halkadaki 2. Grup]
47	C5-C2'ye Bağlı En Uzak .Atom+ log+1,5	109	[(S1-N2-O1) C2]
48	C5-(Ar-Het) Yapısındaki En Uzak Atom	110	[(S1-N2-O1) C9'a Bağlı Atom]
49	C5-Ar-Het Yapısındaki En Uzak Atom+ log+1,5	111	[(H9-N2-O1) X]
50	C5-Aromatik Halkaya Bağlı 1. Grup	112	[(H9-N2-O1) C4'e Bağlı En Uzak Atom]
51	C5-Aromatik Halkaya Bağlı 1. Grup+ log+1,5	113	[(H9-N2-O1) C9'a Bağlı En Uzak Atom]
52	C5-Aromatik Halkaya Bağlı 2. Grup	114	[(H9-N2-O1) Aromatik Halkadaki 1. Grup]
53	C5-Aromatik Halkaya Bağlı 2. Grup+ log+1,5	115	[(H9-N2-O1) Aromatik Halkadaki 2. Grup]

54	C5-Hetero Yapısındaki (N,S)	116	[(H9-N2-O1) C2]
55	C5-Hetero Yapısındaki (N,S) + log+1,5	117	[(H9-N2-O1) C9'a Bağlı Atom]
56	C5-C4'e Bağlı Grubun En Uzak Atomu	118	[(C10-C15-C14) S1'e Bağlı En Uzak Atom]
57	C5-C4'e Bağlı Grubun En Uzak Atomu+ log+1,5	119	[(C10-C15-C14) S1]
58	C2' ye Bağlı En Uzak Atom – C9'a Bağlı En Uzak Atom	120	[(C10-C15-C14) C2]
59	C2' ye Bağlı En Uzak Atom – C9'a Bağlı En Uzak Atom+ log+1,5	Özellik No	Torsiyon Açısı
60	C9'a Bağlı En Uzak Atom- C4'e Bağlı En Uzak Atom	121	C10-C9-C3-C4
61	C9'a Bağlı En Uzak Atom- C4'e Bağlı En Uzak Atom+ log+1,5	122	N1-C1-S1-C2
Özellik No	Diğer Özellikler	123	O1-C5-C4-C4'e Bağlı En Uzak Atom
62	Dİpol (X)	124	C2-S1-N2-C5
63	Dİpol (Y)	125	C5-N1-S1-S1'e Bağlı En Uzak Atom
64	Dİpol (Z)	126	C5-N2-C9-C9'a Bağlı En Uzak Atom
65	Dİpol (Top)	127	S1'e Bağlı En Uzak Atom- S1-C9- C9'a Bağlı En Uzak Atom

127 adet değişkenin içinden hesaplamalar sonucu elde edilen 40 adet özellik ve hesaplanan kappa değerleri aşağıda verilmiştir.

1.Özellik: O1 (Muliken Yük)
2.Özellik: N1 (“ ”)
3.Özellik: N2 (“ ”)
4.Özellik: C1 (“ ”)
5.Özellik: C4 (“ ”)
6.Özellik: C5 (“ ”)
7.Özellik: C9 (“ ”)
8.Özellik: C2 (“ ”)
9.Özellik: Hetero gruptaki(S,N) (“ ”)
10.Özellik: Aromatik Halkaya Bağlı1.Grup (“ ”)
11.Özellik: C4’e Bağlı En Uzak Atom (“ ”)
12.Özellik: C5-S1
13.Özellik: C9-X’e Bağlı En Uzak Atom
14.Özellik: S1-C9
15.Özellik: C5-Aromatik Halkadaki X2
16.Özellik: C9’a Bağlı En Uzak Atom-C4’e bağlı En uzak Atom
17.Özellik: Dipol Y
18.Özellik: Dipol Z
19.Özellik: Dipol Toplam
20.Özellik: Solvatasyon
21.Özellik: Hacim
22.Özellik: Molekül Ağırlığı
23.Özellik: HOMO(E)
24.Özellik: LUMO(E)
25.Özellik: Normal Mod ve Frekans
26.Özellik: Polarizability XX
27.Özellik: C9-C3-C4
28.Özellik: C1-S1-C2
29.Özellik: C5-C4-R

30.Özellik: C5-S1-S1'e Bağlı En Uzak Atom

31.Özellik: [(S1-N2-O1) Aromatik Halkadaki X1]

32.Özellik: [(H9-N2-O1)C8]

33.Özellik: [(H9-N2-O1)C4'e Bağlı En UzakAtom]

34.Özellik: [(H9-N2-O1)C9'a Bağlı En UzakAtom]

35.Özellik: [(H9-N2-O1)C4'e Bağlı Grup]

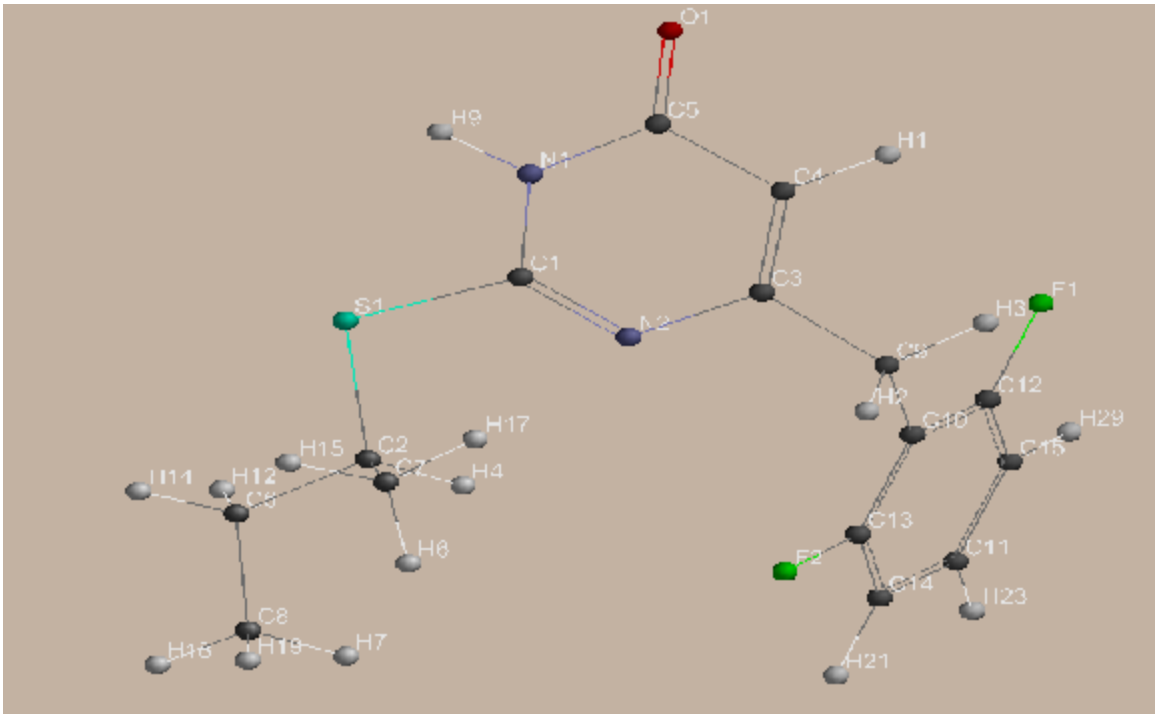
36.Özellik: [(C10-C15-C14)S1'e Bağlı En Uzak Atom]

37.Özellik: [(C10-C15-C14) S1]

38.Özellik: [(C10-C15-C14) C1]

39.Özellik: C5-N2-C9-C9'a Bağlı En Uzak Atom

40.Özellik: C5-N1-C9-C9'a Bağlı En Uzak Atom



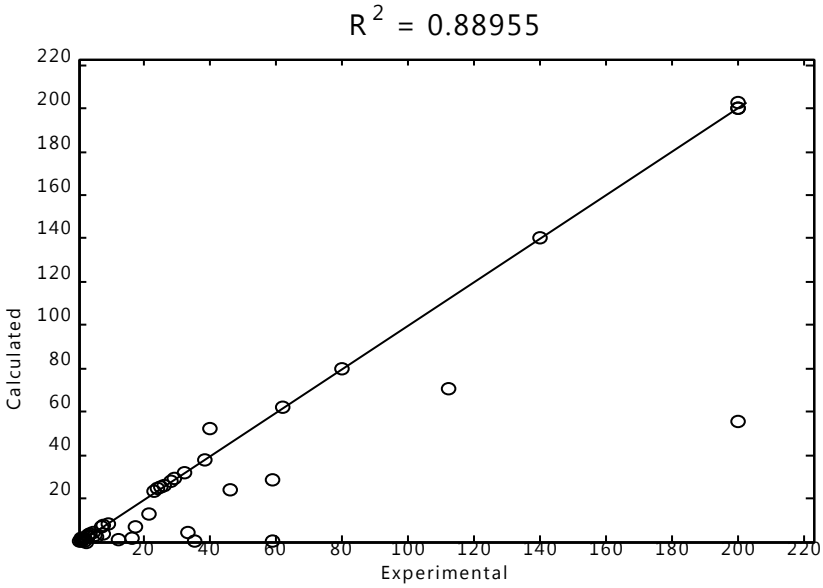
Şekil 5.6. s42 Bileşiğinin Numaralandırılmış Şekli.

İlk oniki parametre aktivite üzerinde etkisi olan atomların müliken yüklerini, 12-16. özellikler aktivite üzerinde etkisi olan atomlar arası mesafeyi, 17. , 18. ve 19. özellik dipol Y ve Z ve toplam dipolu göstermekte, 20. özellik solvatasyon enerjisini , 20. özellik hacim, 21. özellik molekül ağırlığını 23 ve 24. özellik ise HOMO(E) ve LUMO (E) enerjisini, 25. özellik normal mod ve frekansı 26. özellik polarizabilitiy (dipol) XX değerini göstermektedir. 27 ila 30 arasındaki özellik atomlar arasındaki açıyı, 31 ila38

arasındaki özellikler Pha düzlemi ile moleküldeki seçilen bazı atomlar arasındaki dik uzaklığı, 39 ve 40. özellik ise torsiyon açısını göstermektedir.

Belirlenen bu parametrelere bağlı olarak hesaplanan kappa değerleri ise aşağıda verilmiştir.

k_1= 16,32
k_2= -1,36
k_3= 23,77
k_4= 4,18
k_5= -4,23
k_6= 15,53
k_7= -41,55
k_8= 37,22
k_9= -1,36
k_{10}= -5,99
k_{11}= 16,91
k_{12}= 2.68
k_{13}= 0.13
k_{14}= -1,13
k_{15}= 0.56
k_{16}= -0,16
k_{17}= 0,13
k_{18}= -1,43
k_{19}= -1,72
k_{20}= 0,07
k_{21}= -0,02
k_{22}= 0.04
k_{23}= -49,28
k_{24}= 50
k_{25}= 0,07
k_{26}= -0,01
k_{27}= 0.05
k_{28}= -0.02
k_{29}= 1,08
k_{30}= 0,01
k_{31}= -0,08
k_{32}= 1,61
k_{33}= 0.72
k_{34}= 0,02
k_{35}= -2,63
k_{36}= -1.31
k_{37}= 1,44
k_{38}= 0,52
k_{39}= 0.02
k_{40}= 0,04



Şekil 5.7. 40 Kappa Hesabının R^2 Değeri ve Grafiği.

127 değişkenin içinden hesaplamalar sonucunda en iyi sonuç 85 adet de çıkmıştır. Özellik ve hesaplanan kappa değerleri aşağıda verilmiştir.

1.Özellik: S1(Muliken Yük)

2.Özellik: O1 (“ ”)

3.Özellik: N1 (“ ”)

4.Özellik: N2 (“ ”)

5.Özellik: C1 (“ ”)

6.Özellik: C3 (“ ”)

7.Özellik: C4 (“ ”)

8.Özellik: C5 (“ ”)

9.Özellik: C9 (“ ”)

10.Özellik: S1’e Bağlı C2 (“ ”)

11.Özellik: C4’e Bağlı R (“ ”)

12.Özellik: Hetero Gruptaki (N,S) (“ ”)

13.Özellik: Aromatik Halkaya Bağlı 1.Grup (“ ”)

14.Özellik: Aromatik Halkaya Bağlı 2. Grup (“ ”)

15.Özellik: C4’e Bağlı Grubun En Uzak Atomu (“ ”)

16.Özellik: Aromatik Halkaya Bağlı 1.Grubun Bulunduğu C Atomu (“ ”)

17.Özellik: Aromatik Halkaya Bağlı 2. Grubun Bulunduğu C Atomu (“ ”)

18.Özellik: C9’ a Bağlı Atom (“ ”)

19.Özellik: C5-C9 + log+1,5

20.Özellik: C5-S1+ log+1,5

21.Özellik: C5-S1+ log+1,5

22.Özellik: C5-C2+ log+1,5

23.Özellik: S1-O1+ log+1,5

24.Özellik: O1-N2+ log+1,5

25.Özellik: S1-N2+ log+1,5

26.Özellik: C9-X’e Bağlı En Uzak Atom+ log+1,5

27.Özellik: S1-C9+ log+1,5

28.Özellik: S1-C9’a Bağlı En Uzak Atom+ log+1,5

29.Özellik: C5-C2’ye Bağlı En Uzak 1.Atom+ log+1,5

30.Özellik: C5-C2’ye Bağlı En Uzak .Atom+ log+1,5

31.Özellik: C5-Ar-Het Yapısındaki En Uzak Atom+ log+1,5

32.Özellik: C5-Aromatik Halkaya Bağlı 1. Grup+ log+1,5

33.Özellik: C5-Aromatik Halkaya Bağlı 2. Grup+ log+1,5

34.Özellik: C5-Hetero Yapısındaki (N,S) + log+1,5

35.Özellik: C5-C4'e Bağlı Grubun En Uzak Atomu+ log+1,5

36.Özellik: C2' ye Bağlı En Uzak Atom – C9'a Bağlı En Uzak Atom+ log+1,5

37.Özellik: Dİpol (X)

38.Özellik: Dİpol (Y)

39.Özellik: Dİpol (Z)

40.Özellik: Dİpol (Top)

41.Özellik: Solvatasyon

42.Özellik: Log P

43.Özellik: Yüzey Alan

44.Özellik: Hacim

45.Özellik: Moleküler Ağırlık

46.Özellik: HOMO

47.Özellik: LUMO

48.Özellik: HOMO (E)

49.Özellik: LUMO(E)

50.Özellik: Kimyasal Potansiyel

51.Özellik: Kimyasal Sertlik

52.Özellik: Elektrofilik İndeks

53.Özellik: Normal Mod ve Frekans

54.Özellik: Polarizibility(XXl)

55.Özellik: Polarizibility(YY)

56.Özellik: Polarizibility(ZZ)

57.Özellik: Polarizibility(XY)

58.Özellik: Polarizibility(XZ)

59.Özellik: Polarizibility(YZ)

60.Özellik: Polarizibility(Averge)

61.Özellik: C9-C3-C4

62.Özellik: C1-S1-C2

63.Özellik: C5-C4-R

64.Özellik: C3-C9-C9'a Bağlı Atom

65.Özellik: C5-N1-H9

66.Özellik: C5-S1-S1'e Bağlı En Uzak Atom

67.Özellik: C5-C9-C9'a Bağlı En Uzak Atom

68.Özellik: C5-C4-C4'e Bağlı En Uzak Atom

69.Özellik: [(S1-N2-O1) X]

70.Özellik: [(S1-N2-O1) C4'e Bağlı En Uzak Atom]

71.Özellik: [(S1-N2-O1) C9'a Bağlı En Uzak Atom]

72.Özellik: [(S1-N2-O1) Aromatik Halkadaki 1. Grup]

73.Özellik: [(S1-N2-O1) Aromatik Halkadaki 2. Grup]

74.Özellik: [(S1-N2-O1) C2]

75.Özellik: [(S1-N2-O1) C9'a Bağlı Atom]

76.Özellik: [(H9-N2-O1) X]

77.Özellik: [(H9-N2-O1) C4'e Bağlı En Uzak Atom

78.Özellik: [(H9-N2-O1) C9'a Bağlı En Uzak Atom]

79.Özellik: [(H9-N2-O1) Aromatik Halkadaki 1. Grup]

80.Özellik: [(H9-N2-O1) Aromatik Halkadaki 2. Grup]

81.Özellik: [(H9-N2-O1) C2]

82.Özellik: [(H9-N2-O1) C9'a Bağlı Atom]

83.Özellik: [(C10-C15-C14) S1'e Bağlı En Uzak Atom]

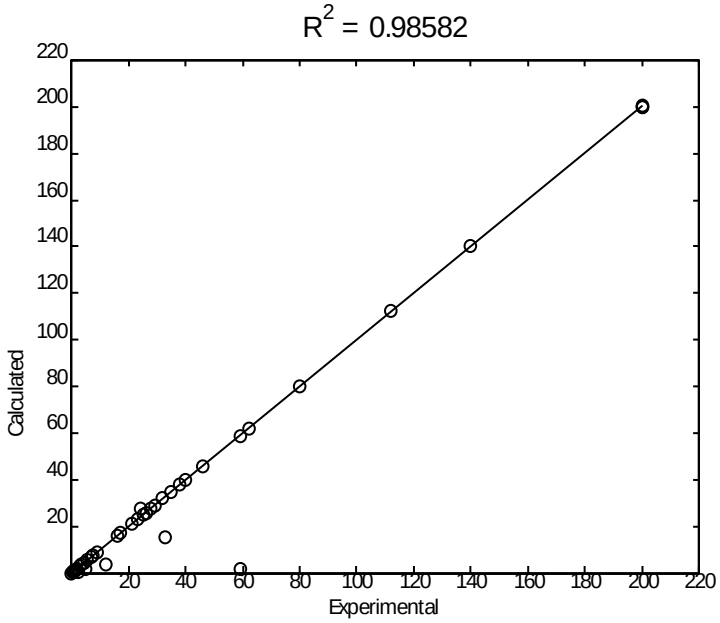
84.Özellik: [(C10-C15-C14) S1]

85.Özellik: [(C10-C15-C14) C2]

Belirlenen bu parametrelere bağlı olarak hesaplanan kappa değerleri ise aşağıda verilmiştir.

k_1= 9.329047	k_{30}= 0.275104	k_{59}= 0.00075
k_2= -1.51159	k_{31}= -3.41752	k_{60}= 0.00194
k_3= 6.049208	k_{32}= -1.1745	k_{61}= -0.70419
k_4= 3.436431	k_{33}= 5.207529	k_{62}= 0.035005
k_5= 7.333581	k_{34}= -0.52501	k_{63}= 0.478278
k_6= 6.591787	k_{35}= -7.81014	k_{64}= 0.022175
k_7= 0.332335	k_{36}= -0.29423	k_{65}= -0.22951
k_8= 2.935123	k_{37}= -0.34651	k_{66}= 0.094474
k_9= -13.003	k_{38}= -0.279	k_{67}= -0.00252

k_{10}= 13.01768
k_{11}= 1.075731
k_{12}= -1.52621
k_{13}= -6.89457
k_{14}= -0.40033
k_{15}= 6.949962
k_{16}= 0.231004
k_{17}= -7.20199
k_{18}= 3.641713
k_{19}= 0.374921
k_{20}= 0.85288
k_{21}= -0.03814
k_{22}= -0.83749
k_{23}= -0.19514
k_{24}= 0.037165
k_{25}= 0.037502
k_{26}= -0.74156
k_{27}= 4.234156
k_{28}= 1.963787
k_{29}= -14.8025
k_{39}= -0.81939
k_{40}= -0.71732
k_{41}= -0.01268
k_{42}= 0.207661
k_{43}= -0.00412
k_{44}= 0.078259
k_{45}= 0.004143
k_{46}= 1.309118
k_{47}= 8.938012
k_{48}= -1.18594
k_{49}= 0.329636
k_{50}= 0.277216
k_{51}= 5.061684
k_{52}= 2.511336
k_{53}= 0.002928
k_{54}= 0.002582
k_{55}= -0.01886
k_{56}= -0.11064
k_{57}= 0.015435
k_{58}= 0.007157
k_{68}= -0.0074
k_{69}= -0.2739
k_{70}= 0.092274
k_{71}= -1.16786
k_{72}= 0.40225
k_{73}= 0.909129
k_{74}= -1.55832
k_{75}= -1.84501
k_{76}= 2.394325
k_{77}= 0.209212
k_{78}= 1.779357
k_{79}= -0.47393
k_{80}= -2.03497
k_{81}= 0.162334
k_{82}= -1.99122
k_{83}= -0.37969
k_{84}= -2.53574
k_{85}= 2.707009



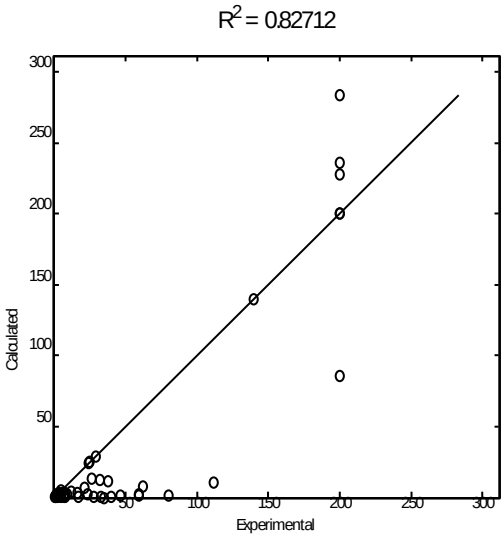
Şekil 5.8. 85 Kappa Hesabının R^2 Değeri ve Grafiği.

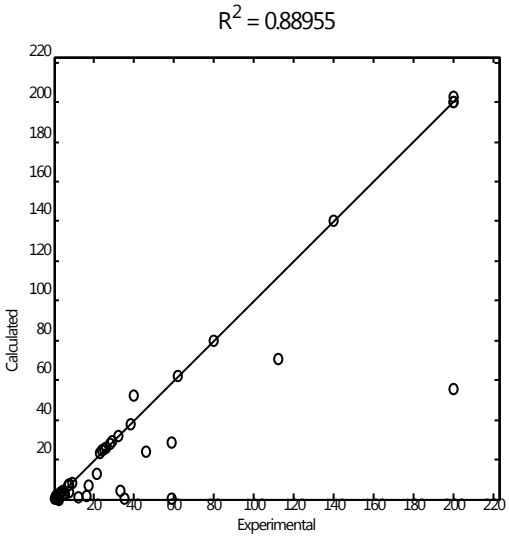
40 ve 85 kappa kullanılarak seçilen referansla 10,40,50 ve 85 kappa hesaplamaları da verilmiştir. Hesaplama sonucunda çıkan R^2 değerleri Tablo 5.7 de belirtilmiştir.

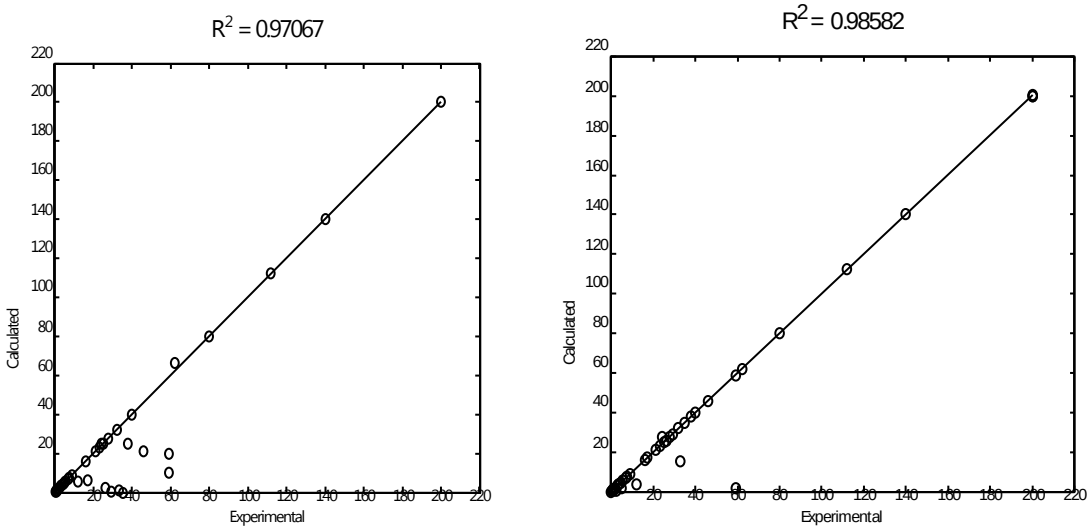
Tablo 5.7. Değişik Kappa Değerleri İle Hesaplanan R^2 Sonuçları.

Kappa Sayısı	R^2 Değeri	Özelikler	Kappa Değerleri
10	0,8271	2,3,9,17,38,64,92,103,106,110	-26.2322,29.64007,-0.10878, 14.71773,0.966886,-1.47807, 0.029214,-0.00331,0.926009, -4.08199
40	0,8895	2,3,4,5,7,8,9,10,13,14,16,22, 38,40,52,60,63,64,65,66,72, 73,77,78,84,89,96,97,98,101, 107,111,112,113,117,118, 119,120,125,126	16.32381,-1.36111,23.7711, 4.18339,-4.23852,15.53351, -41.5476,37.22514,-1.3646, -5.9964,16.91244,2.681664, 0.126543,-1.12608,0.562573, -0.16373,0.127055,-1.43152, -1.72338,0.006947,-0.02352, 0.036422,-49.2812,50,0.073404, -0.01494,0.046932,-0.02421, 1.076916,0.010978,-0.18595, 1.607326,0.715514,0.017538, -2.62838,-1.31064,1.444439, 0.519984,0.017347,-0.00392
50	0,9707	2,6,8,9,10,11,13,16,17, 18,19,20,26,28,32,42,46, 48,50,52,58,62,64,65,66, 79,81,84,89,90,92,93,94, 96,99,103,104,106,107, 108,109,110,111,113,114, 116,117,122,123,125	-4.28041,16.52339,-27.1342, -35.5981,11.53862,-0.24581, -0.07991,3.947696,14.85907, 7.94635,5.31459,25.63924, 20.28722,1.991731,28.71885, -0.06107,-0.05309,-0.22577, -0.04556,0.584609,-0.16941, -0.16035,-1.69461,-1.50902, 0.000875,-4.00821,-7.35844, -0.03366,0.005728,0.003342, 0.058892,0.065333,0.056109, -0.77902,0.017927,-0.00076, 3.127063,-1.2791,16.84628, -0.02016,-0.27911,-1.3383, -2.31718,3.154441,-16.8656, 0.451962,-1.9737,-0.00063, -0.02153,0.001992
85	0,9858	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,13,14,15, 16,17,18,19,21,23,25,27,31,33,	9.329047,-1.51159,6.049208, 3.436431,7.333581,6.591787,

		35,39,41,43,45,47,49,51,53,55, 57,59,62,63,64,65,66,67,71,72, 73,75,76,77,78,79,80,81,84,89, 90,91,92,93,94,95,96,97,98,99, 100,101,102,103,104,105,106, 107,108,109,110,111,112,113, 114,115,116,117,118,119,120	0.332335,2.935123,-13.003, 13.01768,1.075731,-1.52621, -6.89457,-0.40033,6.949962, 0.231004,-7.20199,3.641713, 0.374921,0.85288,-0.03814, -0.83749,-0.19514,0.037165, 0.037502,-0.74156,4.234156, 1.963787,-14.8025,0.275104, -3.41752,-1.1745,5.207529, -0.52501,-7.81014,-0.29423, -0.34651,-0.279,-0.81939, -0.71732,-0.01268,0.207661, -0.00412,0.078259,0.004143, 1.309118,8.938012,-1.18594, 0.329636,0.277216,5.061684, 2.511336,0.002928,0.002582, -0.01886,-0.11064,0.015435 ,0.007157,0.00075,0.00194, -0.70419,0.035005,0.478278 0.022175 -0.22951 0.094474 -0.00252 -0.0074 -0.2739 0.092274 -1.16786 0.40225 0.909129 -1.55832 -1.84501 2.394325 0.209212 1.779357 -0.47393 -2.03497 0.162334 -1.99122 -0.37969 -2.53574 2.707009







Şekil 5.9. Sırasıyla 10, 40, 50 ve 85 Kappa Hesabının R^2 Değeri ve Grafiği.

Yapılan diğer matlab hesabında EC değerleri 1000 ile çarpılıp logaritmasına alınmış ve bölmeden referans olarak s56 bileşiği seçilip hesaplamalar yapılmıştır..

127 değişkenin içinden hesaplamalar sonucunda en iyi sonuç 30 adet de çıkmıştır. Özellik ve hesaplanan kappa değerleri aşağıda verilmiştir.

1.Özellik: N1 (Muliken Yük)
2.Özellik: C1 (“ “)
3.Özellik: C3 (“ “)
4.Özellik: C5 (“ “)
5.Özellik: S1’e Bağlı X (“ “)
6.Özellik: N1’e Bağlı Grup (“ “)
7.Özellik: C4’ Bağlı R (“ “)
8.Özellik: C4’e Bağlı Gruptaki En Uzak Atom (“ “)
9.Özellik: Aromatik Halkaya Bağlı 1.Grubun Bulunduğu C Atomu (“ “)
10.Özellik: C9’ a Bağlı Atom (“ “)
11.Özellik: C5-O1
12.Özellik: O1-N2+ log+1,5
13.Özellik: S1-C9’a Bağlı En Uzak Atom
14.Özellik: C5-Aromatik Halkaya Bağlı 2. Grup+ log+1,5
15.Özellik: C5-C4’e Bağlı Grubun En Uzak

16.Özellik: C9'a Bağlı En Uzak Atom- C4'e Bağlı En Uzak Atom

17.Özellik: Dİpol (Y)

18.Özellik: Dİpol (Y)

19.Özellik: Dİpol (Top)

20.Özellik: Log P

21.Özellik: Hacim

22.Özellik: LUMO

23.Özellik: Polarizibility(ZZ)

24.Özellik: C1-S1-C2

25.Özellik: [(S1-N2-O1) C4'e Bağlı En Uzak Atom]

26.Özellik: [(S1-N2-O1) C9'a Bağlı En Uzak Atom]

27.Özellik: [(S1-N2-O1) C2]

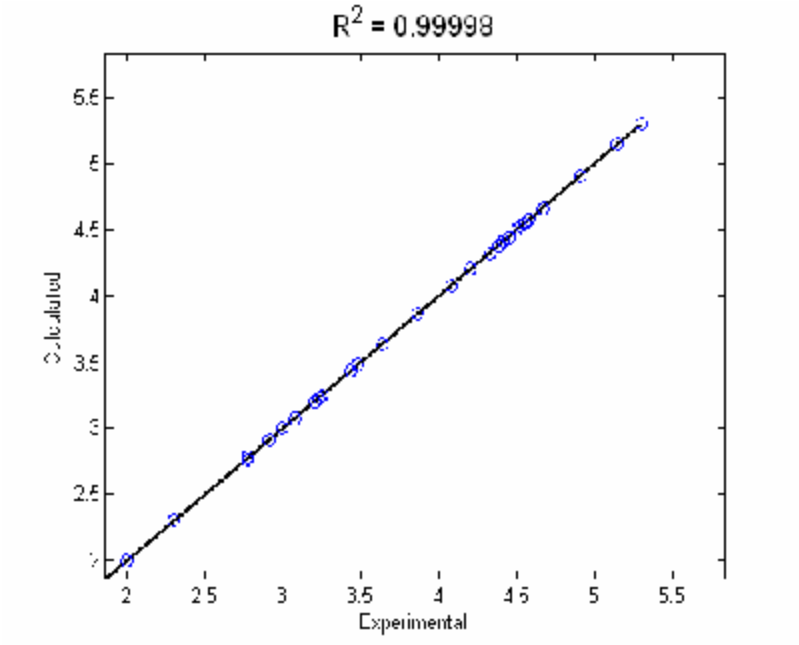
28.Özellik: [(S1-N2-O1) C9'a Bağlı Atom]

29.Özellik: [(H9-N2-O1) Aromatik Halkadaki 2. Grup]

30.Özellik: O1-C5-C4-C4'e Bağlı En Uzak Atom

Belirlenen bu parametrelere bağlı olarak hesaplanan kappa değerleri ise aşağıda verilmiştir.

k_1= -0.59308	k_{11}= -28.537	k_{21}= 0.003563
k_2= 29.43209	k_{12}= 48.21481	k_{22}= 1.449139
k_3= 1.290998	k_{13}= 0.018219	k_{23}= -0.01392
k_4= -28.3245	k_{14}= 0.270082	k_{24}= -0.00272
k_5= -3.47628	k_{15}= 0.057889	k_{25}= -0.05339
k_6= 8.856019	k_{16}= -0.0656	k_{26}= 0.166403
k_7= -1.52837	k_{17}= -0.01848	k_{27}= 0.328925
k_8= 9.2227	k_{18}= -0.009	k_{28}= 0.125062
k_9= 2.367813	k_{19}= -0.02339	k_{29}= 0.213344
k_{10}= -0.11886	k_{20}= 0.2341	k_{30}= -0.03178

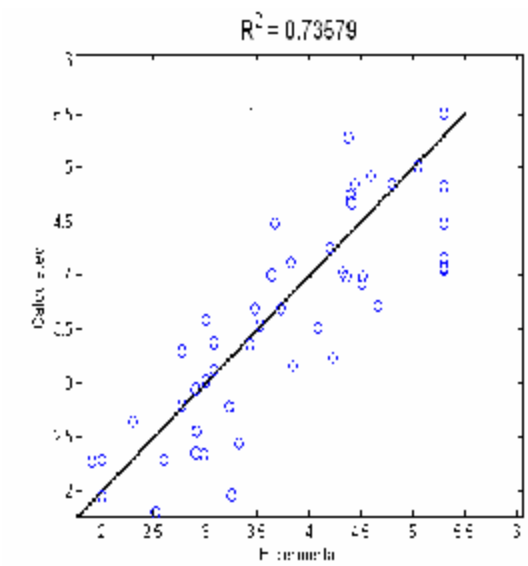


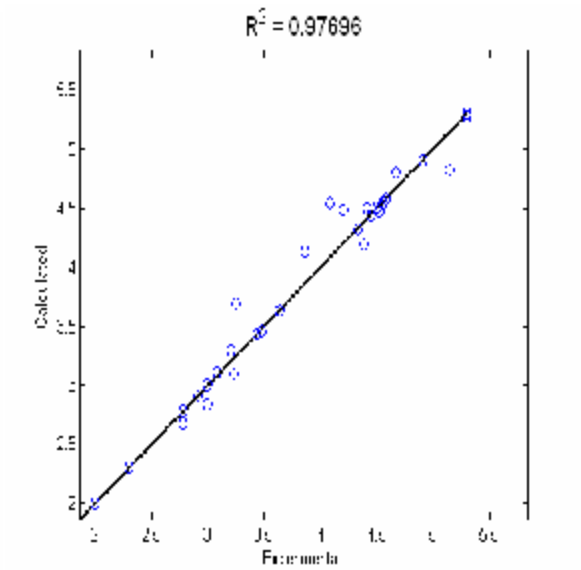
Şekil 5.10. 30 Kappa Hesabının R^2 Değeri ve Grafiği.

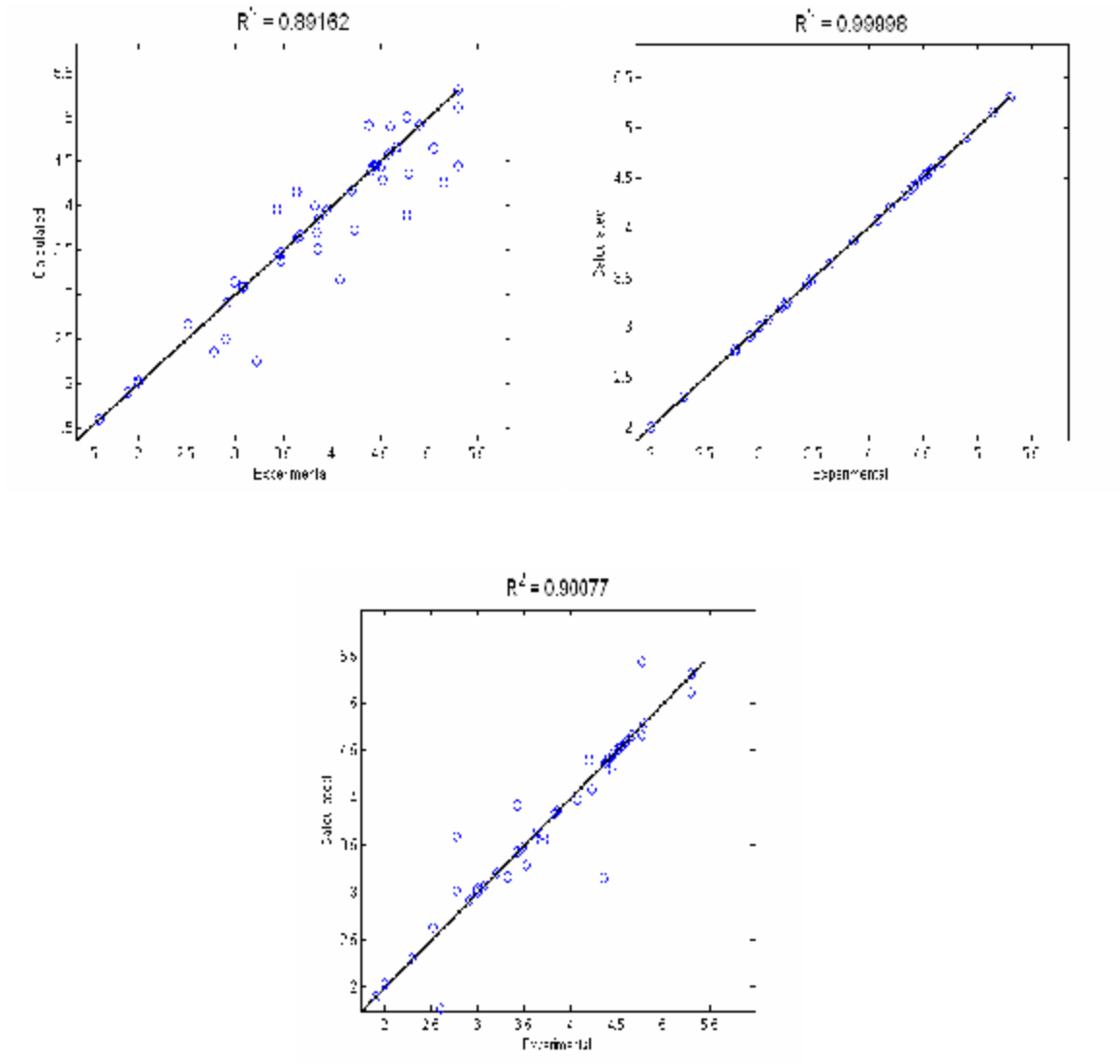
Tablo 5.8. Değişik Kappa Değerleri İle Hesaplanan R^2 Sonuçları.

Kappa Sayısı	R^2 Değeri	Özellik	Kappa Değerleri
10	0,7357	52,57,60,120,126,	0.12404,-1.04623,-0.02372, 0.175093,0.00899
20	0,9769	61,73,87,90,104,116,117,119, 122,126	-1.2981,-0.00293,0.662433, 0.004342,0.333795,-0.10099, -0.4484,0.229722,-0.04016, 0.004933
25	0,8916	3,14,28,55,56,61,62,63,73, 78,88,89,91,92,96,98,111, 114,115,118,119,120,121, 123,127,	-22.9403,-1.98303,-13.6585, -0.15482,-0.27094,1.256351, -0.06522,-0.06196,0.013345, 20.00719,0.360523,-0.0015, -0.02354,0.003051,0.273896, 0.355027,0.101658,-0.06574, -0.08872,0.084566,0.365495, -0.29806,-0.00801,0.004375, 0.003302
30	0,99998	3,5,6,8,10,11,12,16,17,19,24, 33,42,53,56,60,63,64,65,67, 72,76,91,97,105,106,109,110, 115,123,	-0.59308,29.43209,1.290998, -28.3245,-3.47628,8.856019, -1.52837,9.2227,2.367813, -0.11886,-28.537,48.21481, 0.018219,0.270082,0.057889, -0.0656,-0.01848,-0.009, -0.02339,0.2341,0.003563,

			1.449139,-0.01392,-0.00272, -0.05339,0.166403,0.328925, 0.125062,0.213344,-0.03178
35	0,9007	1,5,9,22,23,31,38,39,41,42,48, 59,60,67,68,71,73,74,82,83,86, 87,88,91,93,97,98,105,112,113, 118,119,121,125,127,	6.874743,3.291589,1.913917, -21.8761,1.789684,0.728497, 0.882917,-8.97158,35.85451, 0.056245,0.015426,0.023552, -0.01164,-0.02045,22.76663, 0.018841,-0.00558,-0.00027, 20.39517,0.701951,0.06534 2,0.136858,0.088906,-0.03161, 0.008967,0.066342,-0.08859, -0.301420.224812 0.015484 0.069117 0.40769 -0.00202 -0.00379 -0.00068







Şekil 5.11. Sırasıyla 10, 20, 25, 30 ve 35 Kappa Hesabının R^2 Değeri ve Grafiği.

KAYNAKLAR

1. Fujita, T., Et al, The role of QSAR in Drug Design, Eds, Academic Press, London, 1984.
2. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu., The Electron-Topologic Approach to The QSAR Problem Illustrated by Inhibitor Activity for Thymidine Phosphorylase and á-Chymo-Trypsin, In QSAR in Drug Design and Toxicology, ed: Hadzi, D., Jerman-Blazic, B., Vol:10, Elsevier,Amsterdam, (1987), pp:43-48.
3. Hopfinger, A. J., Tokarski, J. S. Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In Practical Application of Computer-Aided Drug Design', Charifson, P. S., Ed., Marcel Dekker, New York, pp 105-164. , 1997.
4. Oprea, T. I., Waller, C. L. Theoretical and Practical Aspects of Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In Reviews in Computational Chemistry', Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds., Wiley-VCH, New York, Vol. 11, pp 127-182. , 1997.
5. http://www.newdrugdesign.com.
6. http://vizyon2023.tubitak.gov.tr/teknolojiongorusu/paneller/raporozet/saglik.pdf
7. Roberto, G., et. al., Computer-Assisted Drug Development (CADD): An Emerging Technology for Designing First-time-in-man and Proof-of-Concept Studies from Preclinical Experiments, J. Pharm. Sci. 13, 261–270, 2001.
8. McCarthy, D. J., Computational Approaches to Structure-Based Ligand Design, Pharmacology & Therapeutics, 84, 179–191,1999.
9. http://bornova.ege.edu.tr/~eunal/aids.html
10. Matilu, M., McMichael. J. A., A Review of Vaccines for HIV Prevention, J. Gene. Med., 5, 3–10, 2003.
11. Roy, K., Leonard. J. T., Classical QSAR Modeling of Anti-HIV 2,3-Diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones, QSAR Comb. Sci., 2004.
12. http://www.infeksiyon.com/detail.asp?ctg=10&Article=189
13. Hallenberger, S., et. al., The role of Eukaryotic Subtilisin- Like Endoproteases for the Activation of Human Immunodeficiency Virus Glycoproteins in Natural Host cells, J. Virol. 71, 1036–1045, 1997

14. De Vita, Jr., et. al., AIDS:Biology, Diagnosis, Treatment and Prevention, Lippicott-Raven Publishers, fourth edition 1997.
15. Horowitz H.W., Telzak, E.E., Sepkowitz, K.A., Wormser G.P., Human Immunodeficiency Virus Infection, Part 1, 44 (10), 545-608,1998.
16. Tisdale, M., et. al., Structural Characterization of HIV Reverse Transcriptase: A Target For The Design of Specific Virus Inhibitors, J.Antimicrob. Chemother., 23A, 47 – 54, 1989.
17. Roy, K., Leonard, J.T., Classical QSAR Modeling of HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor 2-Amino-6- arylsulfonylbenzonitriles and Congeners, QSAR Comb. Sci., 23, 2004.
18. Artico, M. Selected non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors(NNRTIs): the DaBOs family. Drug Fut. 2002, 27, 159.
19. Mai, A.; Artico, M.; Sbardella, G.;Quartarone, S.; Massa, S.; Loi, A. G.; De Montis, A.;Scintu, F.; Putzolu, M.; La Colla, P. Dihyro(alkylthio)(naphthylmethyl) oxopryrimidines: novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of the S-DABO series. J. Med. Chem. 1997, 40, 1447.
20. Mai, A.; Artico, M.; Sbardella, G.;Ragno, R.; Massa, S.; Cadeddu, A.; Mura, M.;Musiu, M.; Maga, G.; La Colla, P. 5 -alkil-2-alkilamino-6-(2,6-diflorofenilalkil)-3,4-dihidroprimidin-4(3H)-ones, a new series of potent, broad-specrtum non-nucleoside reverse transsriptase inhibitors belonging to the DABO family. Bioorganic & Medicinal Chemstry. 2005, 13, 2065-2077.
21. Sbardella, G.; Mai, A.; Artico, M.; Chimenti,P.; Massa, S.; Loddo,R.; La Colla, P.; Pani, A.; Structure-activity relationship studies on new DABOs: effect of Substitutions at pyrimidine C-5 and C-6 positions on anti-HIV-1 activitiy. Antiviral Chemistry& Chemotherapy 2001,12, 37-50
22. http://fred.hmc.psu.edu/ds/retrieve/fred/meshdescriptor/D013329
23. http://www.medicalglossary.org/structureactivity_relationship_quantitative_structureactivity_relationship_definitions.html
24. Kubinyi, H., From Narcosis to Hyperspace: The History of QSAR, Quant.Struct.-Act.Relat., 21, 348-356, 2002
25. QSAR and Drug Design, Bevan R.D.Department of Biochemistry and Anaerobic Microbiology Virginia Polytechnic Institute and State University

Blacksburg,USA,http://www.biochem.vt..edu/courses/modeling/qsar_drug..html June, 2000.

26. Fruhbeis, H., Klein, R., Wallmeier, H. Computer-Assisted Molecular Design (CAMD), An Overview. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 26, 403-418, 1987.
27. Fruhbeis, H., Klein, R., Wallmeier, H. Computer-Assisted Molecular Design (CAMD), An Overview. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 26, 403-418, 1987.
28. http://molvis.chem.indiana.edu/C687_S99/lecture4.html
29. Perkins, R., Fang, H., Tong, W., Welsh, W. J. Quantitative Structure-Activity Relationship Methods: Perspectives on Drug Discovery and Toxicology, Environmental Toxicology and Chemistry, Vol. 22, No. 8, 2003.
30. Debnath, A. K., Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Paradigm – Hansch Era to New Millennium, Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 1, 187-195 187, 2001.
31. Kubinyi, H., QSAR and 3D QSAR in Drug Design vol 2, 457-467, 11 Nov 1997
32. Kubinyi, H., "QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches", Vol. 1 of "Methods and Principles in Medicinal Chemistry", R. Mannhold et al., Eds., VCH, Weinheim, 1993.
33. Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A.A., Çalış, Ü., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D.D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak C., Farmasötik kimya Ankara, 2000.
34. David, R., Tripos, L., HQSAR A New, Highly Predictive QSAR Technique, Inc. Tripos Technical Notes, Vol 1, No. 5
35. Zheng, W., Cho, S. J., Tropsha, A., Rational Combinatorial Library Design.1. Focus-2D: A New Approach to the Design of Targeted Combinatorial Chemical Libraries, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 38 (2), 251 -258, 1998.
36. Zheng, W., Cho, S. J., Tropsha, A., Rational Combinatorial Library Design. 2. Rational Design of Targeted Combinatorial Peptide Libraries Using Chemical Similarity Probe and the Inverse QSAR Approaches, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 38 (2), 259 -268, 1998.
37. Gao, H., Lajiness, M.S., Van Drie J., Enhancement of Binary QSAR Analysis by a GA-Based Variable Selection Method, J. Mol. Graph. Model., 20(4), 259-68, 2002

38. Labute, P., A New Method For the Determination of Quantitative Structure Activity Relationships, Pac. Symp. Biocomput., 444, 1999
39. Gao, H., Williams, C., Labute, P., Bajorath, J., Binary Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Analysis of Estrogen Receptor Ligands J. Chem. Inf. Comput. Sci., 39, 164, 1999.
40. Kubinyi, H., Folkers, G., Martin, Y.C., 3D-QSAR Drug Design Recent Advances Volume 3, Kluwer/ Escom, Boston, 1998.
41. http://molvis.chem.indiana.edu/C687_S99/lecture4.htm
42. Kubinyi, H., Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA), BASF AG, D-67056 Ludwigshafen, Germany
43. Van De Waterbeemd, H. R., Carter, E., Grassy, G., Kubinyi, H., Martin, Y.C., Tute, M. S., Willett, P., International Union Ofpure and Applied Chemistry and Human Health Division Medicinal Chemistry Section Glossary of Terms Used Incomputantional Drug Design, 1997
44. Mishra, H., Parrill, A. L., Williamson, J. S., Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship and Comparative Molecular Field Analysis of Dipeptide Hydroxamic Acid Helicobacter pylori Urease Inhibitors Antimicrobial Agents and Chemotherapy, August, 46(8), 2613-2618, 2002
45. Hasegawa K., Arakawa, M., Funatsu, K., Rational Choice of Bioactive conformations Through Use of Conformation Analysis and 3-Way Partial Least Squares Modeling, Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 50, 253-261, 2000.
46. Richon, A. B., Young, S. S., Network Science An Introduction to QSAR Methodology http://www.netsci.org/Science/Compchem/feature19.html October, 1997
47. Klebe, G., "Comparative Molecular Similarity Indices: CoMSIA." 3D QSAR in Drug Design, Kubinyi, H.;Folkers, G.; Martin, Y. C. (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Great Britain, 3, 87, 1998
48. Hou, T., Li, Y., Liao, N., Xu, X., Three-Dimension Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of Some Cinnamamides Using Comparative Molecular Similarity Indices Analysis (CoMSIA), J. Mol. Model., 6, 438 – 445, 2000,

49. Silverman, B. D., Platt, D. E.,. Comparative Molecular Moment Analysis (CoMMA): 3D-QSAR without Molecular Superposition, J. Med. Chem., 39 (11), 2129 -2140, 1996.
50. Ferguson, A. M., Heritage, T., Jonathon, P., et al. "EVA: A new theoretically based molecular descriptor for use in QSAR/QSPR analysis." J. Comp.-Aided Mol. Des., 11, 143, 1997.
51. Todeschini, R., Lasagni, M., Marengo E., J.Chemometrics, 8, 263 – 272, 1994,
52. Vedani, A., Briem, H., Dobler, M., Dollinger, H., McMasters, D. R., J. Med. Chem., 43, 4416, 2000.
53. http://www.genomicglossaries.com/content/molecular_modeling_gloss.asp
54. Smith, C., "Molecular Modeling - Seeing the Whole Picture with Modeling Software Packages", Scientist, 12(17), 31, 1998.
55. Gund, T., Molecular Modelling of Small Molecules. In Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design, Cohen, N.C., Ed., 55-92, Academic Press, New York, 1996.
56. Kubinyi, H., Folkers, G., Martin, Y.C., 3D QSAR in Drug Design, Ligand-Protein Interactions and Molecular Similarity, Eds., Kluwer/ Escom, Boston, 1998.
57. Kubinyi, H., 3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications, Ed., ESCOM, Leiden, The Netherlands, 1993.
58. Hopfinger, A.J., Tokarski, J.S. Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In Practical Application of Computer-Aided Drug Design, Charifson, P.S., Ed., 105-164, Marcel Dekker, New York, 1997.
59. Oprea, T.L., Waller, C.L., Theoretical and Practical Aspects of Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In Reviews in Computational Chemistry, Lipkowitz, K.B., Boyd, D.B., Eds., 11, 127-182, Wiley-VCH, New York, 1997.
60. Greco, G., Novellino, E., Martin, Y.C., Approaches to Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In Reviews in Computational Chemistry, Lipkowitz, K.B., Boyd, D.B., Eds., 11, 183-240, Wiley-VCH, New York, 1997.
61. Finn P. W., Kavraki, L. E., Computational Approaches to Drug Design, Springer-Verlag New York Inc. Algorithmica, 25, 347–371,1999.

62. Mason, J. S., Good, A. C., Martin, E. J., 3-D Pharmacophores in Drug Discovery Current Pharmaceutical Design, 7, 567-597, 2001.
63. Tropsha, A., Zheng, W., Identification of the Descriptor Pharmacophores Using Variable SelectionQSAR: Applications to Database Mining, Current Pharmaceutical Design, 7, 599-612, 2001.
64. Bersuker, I. B., Bahceci, S., Boggs, J. E., 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, 2000
65. Bersuker I. B., Pharmacophore Identification and Quantitative Bioactivity Prediction Using the Electron-Conformational Method Current Pharmaceutical Design, 9, (20), 1575-1606, 2003.
66. Marshall, G.R., Molecular Modeling in Drug Design. In Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Principles and Practice, 5th ed., Wolff, M.E.,Ed., 1, 573-659, John Wiley, New York, 1995.
67. Ghose, A.K., Wendoloski, J.J. Pharmacophore Modelling, Methods, Experimental Verification and Applications. In 3D QSAR in Drug Design, Ligand-Protein Interactions and Molecular Similarity, Kubinyi, H., Folkers, G., Martin, Y.C., Eds., Vol.2, pp 253-271, Kluwer/ Escom, Boston, 1998.
68. Wermuth, C.G., Langer, T. Pharmacophore Identification. In 3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications, Kubinyi, H., Ed., Vol.1., pp 117-136, ESCOM, Leiden, The Netherlands, 1993.
69. Glonder, V. E., Vorpagel, E.R. Computer-Assisted Pharmacophore Identification. In 3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications, Kubinyi, H., Ed., Vol. 1. pp 137-149, ESCOM, Leiden, The Netherlands, 1993
70. Doucet, J.P., Weber, J. Computer-Aided Molecular Design, Theory, and Applications, pp 364-404, Academic Press, San Diego, 1996
71. Application in Chem-X Lead Generation I. Automatic Pharmacophore Identification for a Set of Compounds, Chemical Ltd, Oxon, UK, 1995
72. Pearlman, R.S. 3D Molecular Structures, Generation and Use in 3D Searching. In 3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Application, Kubinyi, H., Ed., Vol.1. pp 41-79, ESCOM, Leiden, 1993

73. Bersuker I.B., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu. , Vlad, P.F., Pesaro, M. Origin of Musk Fragrance Activity, The Electron-Topological Approach. New J. Chem. 15, 307-320, 1991.

74. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu., Greni, A.I., Vysotskaya, L.E., Mikhailova, T.V. Study of the Electronic and Structural Properties of the Chemical Compounds in Garlic Aroma. Die Nahrung- Food 33, 405-411, 1989

75. Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu., Bersuker, I.B., Greni, A.I., Vysotskaya, L.E., Stepanova, O.V., Lukash, E.Yu. Structural and Electronic Origin of Meat Odour of Organic Hetero-Atomic Compounds. Die Nahrung- Food 32, 461-473, 1988

76. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu., Vlad, P.F., Koltsa, M.N. Structural and Electronic Origin of Odour Properties of Organic Compounds as Revealed by the Electron-Topologic Approach to the QSAR Problem. In QSAR in Drug Design and Toxicology, Hadzi, D., Jerman-Blazic, B., Eds., Vol.10, pp 340-342, Elsevier, Amsterdam, 1987.

77. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu., The Electron-Topologic Approach to the QSAR Problem Illustrated by Inhibitor Activity for Thymidine Phosphorylase and α-Chymo-Trypsin. In QSAR in Drug Design and Toxicology, Hadzi, D., Jerman-Balzic, B., Eds., Vol.10, pp 43-48, Elsevier, Amsterdam, 1987.

78. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu., The Electron-Topologic Approach to Structure-Activity Relationships. Inhibition of Thymidine Phosphorylase by Uracil Derivatives. Bioogan. Khim. 13, 38-44, 1987.

79. Dimoglo, A.S., Bersuker, I.B., Popa, D.P., Kuchkova, K.I. Electron-Topological Study of Plant Growth-Regulator Activity in a Series of Analogs of Abscisic Acid. Theor. Eksp. Khim. 5, 590, 1989.

80. Guzel, Y., Saripinar, E., Yildirim. I. Electron-Topological(ET) Investigation of Structure- Antagonist Activity of a Series of di benzo[a,d] cycloalkenimines. J.Mol.Struc. (Theochem) 418, 83-91, 1997.

81. Guzel, Y. Investigation of the Relationship Between the Inhibitory Activity of Glycolic Acid Oxidase and its Chemical Structure, Electron- Topological Approach. J. Mol. Structure. (Theochem) 366, 131-137, 1996.

82. Dimoglo, A.S., Beda, A.A., Shvets, N.M., Gorbachov, M.Yu., Kheifits, L.A., Aulchenko, I.S. Investigation of the Relationship Between Sandalwood Odor and Chemical Structure, Electron- Topological Approach. New J. Chem. 19, 149-154, 1995.
83. Dimoglo, A.S., Vlad, P.F., Shvets, N.M., Koltsa, M.N., Güzel, Y., Saracoğlu, M., Saripinar, E., Patat, S. Electron-Topological Investigations of the Relationship Between Chemical Structure and Ambergris Odor, New J. Chem. 19, 1217-1226, 1995.
84. Bersuker, I.B., Bahceci, S., Boggs, J.E., Atomic İndex of Charge and Orbital Controlled İntermolecular İnteraction in Molecular Modeling for QSAR in Drug Design, 219, 594, J. Am. Chem. Soc., 2000
85. Bersuker I.B., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu. , Vlad, P.F., Pesaro, M. Origin of Musk Fragrance Activity, The Electron-Topological Approach. New J. Chem. 15, 307-320, 1991.
86. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu., Greni, A.I., Vysotskaya, L.E., Mikhailova, T.V. Study of the Electronic and Structural Properties of the Chemical Compounds in Garlic Aroma, Die Nahrung- Food 33, 405-411, 1989.
87. Bersuker, I.B; Bahceci, S.; Boggs, E.J.; Pearlman, R.S. An Electron-Conformational Method of Identification of Pharmacophore and Anti-Pharmacophore Shielding Application of Rice Blast Activity, J. Compund-Aided Mol. Des. 13, 419-434, 1999
88. Bersuker, I.B; Bahceci, S.; Boggs, E.J.; Pearlman, R.S. A Novel Electron Conformational Approach to Molecular Modeling for QSAR by Identification of Pharmacophore and Anti- Pharmacophore Shielding. SAR and QSAR in Env. Res. 10, 157-173, 1999.
89. Bersuker, I.B., Current Pharmaceutical Design, 2003, 1575-1606
90. Bersuker, I. B., Bahceci, S., Boggs, J. E., Journal of Chemical Information and Computer Sciences, 40, 1363-1376, 2000
91. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu., The Electron-Topologic Approach to The QSAR Problem Illustrated by Inhibitor Activity for Thymidine Phosphorylas and á-Chymo-Trypsin, In QSAR in Drug Design and Toxicology, ed: Hadzi, D., Jerman-Blazic, B., Vol:10, Elsevier,Amsterdam, (1987), pp:43-48

92. Tropsha, A., Zheng, W., Identification of the Descriptor Pharmacophores Using Variable SelectionQSAR: Applications to Database Mining, Current Pharmaceutical Design, 7, 599-612, 2001.. 5. Finn P. W., Kavraki, L. E., Computational Approaches to Drug Design, Springer-Verlag New York Inc. Algorithmica, 25, 347–371,1999
93. Mason, J. S., Good, A. C., Martin, E. J., 3-D Pharmacophores in Drug Discovery Current Pharmaceutical Design, 7, 567-597, 2001.
94. Bersuker, I. B., Bahceci, S., Boggs, J. E., 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, 2000 ,
95. Marshall, G.R., Molecular Modeling in Drug Design. In Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Principles and Practice, 5th ed., Wolff, M.E.,Ed., 1, 573-659, John Wiley, New York, 1995.
96. Ghose, A.K., Wendoloski, J.J. Pharmacophore Modelling, Methods, Experimental Verification and Applications. In 3D QSAR in Drug Design, Ligand-Protein Interactions and Molecular Similarity, Kubinyi, H., Folkers, G., Martin, Y.C., Eds., Vol.2, pp 253-271, Kluwer/ Escom, Boston, 1998.
97. Wermuth, C.G., Langer, T. Pharmacophore Identification. In 3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications, Kubinyi, H., Ed., Vol.1., pp 117-136, ESCOM, Leiden, The Netherlands, 1993
98. Glonder, V. E., Vorpagel, E.R. Computer-Assisted Pharmacophore Identification. In 3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications, Kubinyi, H., Ed., Vol. 1. pp 137-149, ESCOM, Leiden, The Netherlands, 1993.
99. Doucet, J.P., Weber, J. Computer-Aided Molecular Design, Theory, and Applications, pp 364-404, Academic Press, San Diego, 1996.
100. Rosines, E., Bersuker, I. B., Boggs, J. E., Pharmacophere Identification and Bioactivity Prediction for Group I Metabotropic Glutamate Receptor Agonists by the Electron-Conformational QSAR Method, Quant. Struct.-Act. Relat., 20, 2001.
101. Kurt, M., Semetay, C., Genetik Algoritma ve Uygulama Alanları
102. Biroğul, S., Genetik Algoritma Yaklaşımıyla Atölye Çizelgeleme, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ocak 2005, Ankara.

103. Uçaner, M. E., Özdemir, O. N., Genetik Algoritmalar İle İçme Suyu Şebekelerinde Ek Klorlama Optimizasyonu, Gazi Üniv. Müh. Mim. Fak. Der., 17, 157-170, 2002

104. Arifoğlu, U., Matlab Simulink ve Mühendislik Uygulamaları, ALFA Basım Yayım Dağıtım Ltd. Şti., İstanbul, Ağustos 2005

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Sibel Göktaş
Baba Adı : Erol
Anne Adı : Ayşe
Doğum Yeri : Kayseri
Doğum Tarihi : 14.04.1983

İlk, orta ve lise öğrenimini Kayseri'de tamamladı. Yüksek öğrenimini Erciyes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 2005 de mezun oldum 2005 yılında Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde Yüksek Lisans öğrenimine başladı.

Adres: Mevlana Mah. Akşemsttin Cad. No:71/17 Kocasinan /KAYSERİ
Tel: 0-352 339 23 97