

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

VEGFR-2 İnhibitörü olan Amino Sübstitüentlenen Azotlu Heterosiklik Üreler Üzerinde QSAR
İncelemesi

FBA-12-3578

Normal Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. Yahya Güzel
Fen Fakültesi/Kimya

Araştırmacının Adı Soyadı
Yrd. Doç. Dr. Hayriye Yılmaz
Kayseri Meslek Yüksekokulu/Biyomedikal Cihaz Teknolojileri

Ekim 2014
KAYSERİ

TEŐEKKÖR

Bu alıŐma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP Proje No: FBA-12-3578) tarafından Normal Araştırma Projesi olarak desteklenmiŐtir. Üniversitemiz içerisinde bu proje ile alakadar idari ve ilmi personele destek ve yardımlarından dolayı teŐekkÖrlerimi bildiririm.

Çalışma süresince bilgi ve deneyimleriyle önemli rol alan Prof. Dr. Jerzy Leszczynski ve Dr. Bakhtiyor Rasulev'e National Academy of Sciences of Ukraine'de görev yapan Prof. Dr. Viktor Kuzmin'e ayrıca "Interdisciplinary Center for Nanotoxicity, Jackson State University Jackson, Mississippi, United States" alıŐanlarına teŐekkÖr ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	4
3.1. QSAR metodu olan CORAL SEA	4
3.2. QSAR metodu olan SiRMS	5
3.3. 4D QSAR metodu olan MCET	6
4. BULGULAR	7
4.1. CORAL SEA'dan elde edilen bulgular.	7
4.2. SiRMS'dan elde edilen bulgular	23
4.3. MCET'den elde edilen bulgular	24
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	32
6. KAYNAKLAR	33

ÖZET: Bu proje kapsamında amino sübstituentlenmiş nitrojen heterosiklik üre bileşiklerinin bir seti üzerinde Yapı Aktivite Nicel İlişkisi (QSAR) çalışılmıştır. SMILES tabanlı uygun tanımlayıcı yaklaşımı (CORAL), parça temelli SiRMS ve Moleküler konformasyonel Elektron Topolojik Metod (MCET) olmak üzere üç farklı metod uygulanmıştır. En iyi tanımlayıcıları bulmada denge korelasyon (BC) tasarımı ve model inşa eden klasik tasarımın karşılaştırması göstermiştir ki; CORAL yaklaşımı ile heterosiklik üre türevlerinin incelenmiş pIC_{50} için BC tasarımı, klasik tasarımdan daha gerçekçi tahminler sağlamaktadır. Ayrıca Moleküler Konformer Elektron Topolojik (MCET) metodu kullanılarak KDR inhibitörü olan 63 amino sübstituentlenmiş nitrojen heterosiklik üre türevinden oluşan bir seri için Dört Boyutlu Kantitatif Yapı İlişkisi 4D-QSAR analizi yapılmış ve bileşiklere ait pIC_{50} aktivite değerlerinin yüksek oranda topoloji, boyut ve elektrostatik özelliklerine bağlı olduğu bulunmuştur. Bu üç metod karşılaştırıldığında üçünün de KDR inhibitör aktiviteleri (pIC_{50}) tahmininde çok iyi performans sergilemiştir.

Anahtar Kelimeler: İlaç tasarımı, QSAR, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörlü Reseptör-2, Amino sübstitüentlenen azotlu heterosiklik üreler.

ABSTRACT: Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) study was performed on a set of amino substituted nitrogen heterocyclic urea derivatives in this project. Three different approaches were applied – SMILES-based optimal descriptors approach (CORAL) fragment-based SiRMS (Simplex Representation of Molecular Structure) approach and Molecular Electron Topological Method (MCET). A four dimensional quantitative structure activity relationship analysis was applied to a series of 63 amino substituted nitrogen heterocyclic urea inhibitors of protein tyrosine kinase by the Molecular Comparative Electron Topological (MCET) method in this study. It was found that the pIC_{50} values of the compounds were highly dependent on the topology, size and electrostatic character of the substituent. Comparison of the classic scheme of building up the model and Balance of Correlation (BC) scheme for optimal descriptors approach shows that the BC scheme provides more robust predictions than the classic scheme for the considered pIC_{50} of the heterocyclic urea derivatives with CORAL approach. Comparison of three methods has confirmed good performance of both techniques in prediction of KDR inhibitory activity (pIC_{50}) of the studied compounds.

Key Words: Drug Design, QSAR, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2, Amino Substituted Nitrogen Heterocyclic Urea.

1. GİRİŞ/AMAÇ VE KAPSAM

Bu çalışmanın amacı bilgisayar destekli ilaç tasarımıyla, önceden sentezlenmiş moleküllerin deneysel aktivitelerine dayanarak yeni biyo-aktif moleküllerin yapılarını aydınlatmak ve aktivitenin molekülün hangi özelliğinden kaynaklandığını tespit etmektir. Oldukça geniş kullanımlı bir yaklaşım olan QSAR bu çalışmada CORAL (CORrelation And Logic), SiRMS (Simplex Representation of Molecular Structure) ve MCET (Molecular Comformer Electron Topologic) metotlarıyla ele alınmıştır. Ligandların yapısal değişimleriyle gözlenen biyoyapı-aktivite ilişkisine ait gerçekçi bir model belirlenecektir. Amino sübstitüentlenen azotlu heterosiklik üre türevlerinden bir serinin biyolojik aktivitesi, fonksiyonel gruplara bağlı olarak tahmin edilecektir. 4D QSAR ile yapılan çalışmalar hem incelenen moleküllerin aktivitelerinin belirlenmesinde hem de onların biyolojik etkileşim modellerinde önemli bir ilerleme sağlayacak ve reseptör tarafındaki etkileşim yerlerinin üç boyutlu geometrisi hakkında bilgi verecektir.

2. GENEL BİLGİLER

VEGFR-2 özel hücre içi sinyal üreterek hücre çoğalmasına, yer değiştirmesine, hayatta kalmasına ve hücre membran geçirgenliğine yol açar. Bunların her biri anjiyogenik cevaba katkıda bulunur. Mevcut vaskulardan yeni kan damarlarının oluşumu demek olan anjiyogenez, tümörün büyümesi ve yayılması için gereklidir [1]. Bu sebeple, kanser tedavisinde anjiyogenezi durduran VEGFR-2 inhibisyonu önemli etkiye sahiptir. VEGFR-2 veya kinaz insertdomain reseptör (KDR) son 10 yılda güncel anti kanser ilaçların geliştirilmesinde yer almaktadır [2].

Biyolojik aktivite ve oktanol-su kısmi katsayıları arasındaki ilişki Hansch tarafından ilk QSAR incelemesi olarak yapılmıştır [3]. Bunun yanı sıra bileşiklerin kendi reseptörleriyle sterik, elektronik ve hidrofobik etkileşimleri üzerinde sübstitüentlerin etkilerinin toplamı onların biyolojik aktivitelerini belirler [4-6]. QSAR modellerini kurmaktaki ilk adım yeter bir sayıya kadar moleküllerin yapısal özelliklerindeki geçerliliği temsil eden bir veya daha fazla molekül tanımlayıcıların bulunmasıdır [7]. Günümüzde tanımlayıcıların geniş bir aralığı Karelson yaklaşımına göre farklı kategoriler içine sınıflandırılabilen QSAR

incelemeleri içinde kullanılmaktadır [8]. Bu yaklaşım yapısal, geometriksel, topolojikselse, kuantum kimyasal ve benzer diğer temelleri içerir. Metotların kullanabildiği farklı değişken seğimleri vardır ki; çoklu lineer regresyon (MLR), genetik algoritma (GA), temel bileşen veya faktör analizleri (PCA/FA) ve benzerlerini içerir. Molekül tanımlayıcı ve aktivite arasında matematiksel ilişkiler biyolojik aktiviteyi etkileyen parametreleri bulmak için ve/veya diğer moleküllerin özelliklerini tahmin etmek için kullanılır [8].

Son zamanlarda biyomoleküller üç boyutlu olarak ele alınıp elektronik özellikleriyle aktivite değerleri bulunmuş ve bu çalışmalar üç boyutlu QSAR (3D-QSAR) olarak isimlendirilmiştir [9-11]. Başka serideki tüm moleküller, referans molekül ile karşılaştırılarak hem elektron topolojik metot (ETM) ile hem de CoMFA ile 3D-QSAR incelemeleri yapılmıştır [12-14]. İlaç tasarımı için konformasyonun üç boyutlu elektronik yapısı ile molekülün deneysel biyolojik aktivitesi arasındaki ilişki; fonksiyonel gruplara göre 4D-QSAR olarak incelenmiştir [15-16]. İlaç tasarımı ve onun çeşitli yaklaşımları çok hızlı gelişen bir alandır [17-18]. İlaç tasarımının gayesi yeni kılavuz yapıların tasarımı, keşfi ve optimizasyonu içinde yardımcı olacak bilgisayar metotlarını kullanmaktır.

Bu çalışmada, KDR inhibitör aktivitesi için gerekli olan yapısal ve kimyasal özelliklere daha ileri seviyede ışık tutmak için amino süstitüe azot heterosiklik ürelerin büyük bir seti (Tablo 1) için tahmini bir QSAR modeli oluşturulmaya karar verilmiştir. Üre fonksiyonlu simetrik bir yapıdan ve moleküllerin değişken yapısından dolayı QSAR analizi içinde üst üste çakıştırma kuralının her bir moleküle uygulanması zor olacaktır. KDR ve ligand arasındaki bağlanma modunu açıklayabilmek için 63 adet bileşik üç ayrı metot da kullanılacaktır. Türetilmiş QSAR modeli istenilen inhibitör aktiviteli yeni bileşiklerin tasarlanması için yapısal düzenlemelerde bazı faydalı bilgileri sağlayacak ve aktivite üzerinde sterik ve elektrostatik etkilere ışık tutacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. QSAR metodu olan CORAL SEA

CORAL SEA bir QSAR-QSPR tekniği olup Monte Carlo simülasyonuna dayanmaktadır [19]. Bir sistemin simülasyonu, bu sistemi temsil edebilecek bir model oluşturma işlemidir. CORAL SEA kullanılan Monte Carlo simülasyonu ise niceliklerin belli olasılık dağılımlarına sahip olduğu varsayımından yola çıkılarak tanımlayıcıların izlerini bir-bir takip eden simülasyon yöntemidir. Rastgele üretilen sayılardan faydalanılarak istatistiksel

simülasyonlar Monte Carlo metoduyla yapılır. Monte-Carlo Nicholas Constantine Metropolis (1915-1999) tarafından bulunmuştur ve Atom bombasının geliştirildiği Los Alamos Ulusal Laboratuvarında, bombanın patlamasından sonra dağılan nötronlara karşı kalkan modellemek için Stanislaw Ulam tarafından günümüze taşınmıştır.

Deney girdileri belirli olmayan, kesin olmayan bir şekilde gelmesi bekleniyorsa ve dağılım bir fonksiyonla hesaplanabileceksen kullanılır. Monte Carlo, rastgele sayıları baz alarak tahmini sistemleri modeller. Hücre Similasyonu, Borsa Modelleri, Dağılım Fonksiyonları, Sayısal Analiz, Doğal olayların simülasyonu, Atom ve Molekül Fiziği, Nükleer Fizik ve Yüksek Enerji Fiziği modellerini test eden simülasyonlar, Deneylerde kullanılan aletlerin simülasyonu (Örneğin bir madde içerisinde X-ışınlarının dağılımı) vs. bu yöntemle modellenir.

3.2. QSAR metodu olan SiRMS

Yukarıda bahsedilen yaklaşıma ilaveten Moleküler yapının basit sunumu (SiRMS) tekniği [22] ile iki boyutlu tanımlayıcılar kullanılarak hesaplama yapılmıştır. SiRMS metodunun uygulanmasında her molekülün farklı yalın halleri (topolojisi ve kompozisyonları ile birlikte) bir sistem olarak sunulabilir. Bu metod geçmişteki bir çok farklı yapı aktivite problemlerin çözümlerinde iyi sonuçlar vermiştir [23-25]. SiRMS'in ilerleyişi ve gelişimi aşağıdaki gibidir;

Erimenin Gibbs Serbest Enerjisi ΔG_e 'in tahmini için (SiRMS) QSPR yaklaşımında sadece tüm molekülün değerleri değil aynı zamanda onun yapısal parçalarının kombinasyonu söz konusudur. Bu özel yapısal parametrelerin gelişmesini gerektirir. Bu amaç için 2D boyutunda sabit kombinasyonlar ve topolojilerin bağlanmış veya bağlanmamış basit tanımlayıcıları üretilir. Basitleştirmeler atom özelliği (element ve tipi), kısmi yük, lipofilité, refraksiyon ve H-bağının verici veya alıcı olabilmesiyle zorlaşmıştır. İstatistiksel modeller kısmi en küçük kareler (Partial Least Squares/ Projections on Latent Structure - PLS) metoduyla elde edilmiştir. PLS ile kombinasyonda SiRMS'in bir uygulaması böyle fragment parçalarının ve onların kombinasyonlarını belirlemeye fırsat vermiştir ki; buna göre ΔG_e 'in tahmini için önemlidir. Her bir molekül basitleştirilmiş fragment topluluklarının bir setiyle temsil edilir ve bu setten açıkça yeniden düzeltmeler olabilir.

3.3. 4D QSAR metodu olan MCET

MCET metodunda oynak yapı ve farklı iskeletli molekülleri etkin olarak üst üste çakıştırmak için ve bu moleküllerin biyoaktif konformasyonunu tanımak için öngörülen farmakofor (pharmacophore-Pha) yapının ilk üç atomu üst üste çakıştırılmada temel alınarak ve buna göre yönlendirilmiş diğer atomlar tanımlayıcı fonksiyonlar olarak elde edilir [26]. 4D QSAR tekniği olan MCET metodu Güzel, Y. tarafından geliştirilmiştir. Bu yaklaşıma göre molekül konformerlerinin üç boyutlu elektronik topolojik özellikleriyle ETM dosyası hazırlanmıştır. Üç geometrik parametre olan mesafe, açı ve torsiyon açısı ile molekülün stereo yapısını ortaya çıkartabilmektedir. Konformerlerin ETM dosyalarını karşılaştırarak moleküldeki atomların koordinat değerleri Pha atomlarının “align” yapılması sonucu yeniden düzenlenmiştir. Pha etrafındaki tüm atomların maksimum düzeyde çakışması için “Genetik Algoritma” kullanılmıştır. Newton Rapson yaklaşımıyla reseptörde ön görülen biyoaktif yapıyı oluşturan Pha ve onun etrafındaki fonksiyonel grupların reseptör tarafındaki κ etkileşim katsayıları en küçük kareler yöntemine göre otomatik olarak belirlenmiştir. κ değerleri ile fonksiyonel gruplardan aktiviteyi artıran özellik Auxiliary Group (AG) veya aktiviteyi azaltan özellik Anti Farmakofor Shielding (APS) belirlenebilir. Moleküllerin etkin bütün konformeri modelde hesaba katılmasıyla 4D QSAR analizi gerçekleştirilmiştir.

$$A_n = A_1 \frac{\sum_{i=1}^{m_i} e^{-E_{ni}/kT} \sum_{i=1}^{m_n^{Pha}} e^{-S_{ni}} e^{-E_{ni}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_n} e^{-E_{ni}/kT} \sum_{i=1}^{m_i^{Pha}} e^{-S_{ni}} e^{-E_{ni}/kT}} \quad (1)$$

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

$$(S_{ni} = \sum_{j=1}^N \kappa_j a_{ni}^{(j)}) \quad (2)$$

Eşitlik 2'e göre S fonksiyonu AG ve APS'yi temsil eden bir grup parametreye bağlıdır. Burada $a_{ni}^{(j)}$ n'inci bileşiğin i'inci konformerinin j'inci tür APS veya AG özelliğini temsil eder. $a_{ni}^{(j)}$ her bir problem için spesifik bir parametredir. Bu fonksiyon ile birlikte

sıcaklığının ve enerjisinin bir fonksiyonu olan Boltzmann dağılımını hesaba katarak genel formülü Eşitlik 1 elde edilmiştir. Bu eşitliğe göre S_{ni} 'in önünde negatif işareti olmasına dikkat ederek S_{ni} değerinin pozitif veya negatif katkı sağlaması mümkündür. S_{ni} 'in pozitif olduğu durumlarda üstel olarak eşitliğin negatif sayısal değeri ortaya çıkacak ve n-nolu molekülün i-nolu konformeri 1'den küçük bir katsayı ile etkileşim enerjisine katkıda bulunacak ve aktiviteyi azaltacaktır. Negatif olduğu durumlarda ise bunun tersidir ve aktiviteyi artıracaktır. S_{ni} 'inin pozitif veya negatif çıkması κ ve $a_{ni}^{(i)}$ değerlerinin çarpımının pozitif ve negatif olmasına bağlı olarak toplam değer ortaya çıkar. Bu çarpım pozitif çıktığında aktiviteyi azaltan (APS) özellik negatif çıktığında aktiviteyi artıran (AG) özellikten bahsedebiliriz. Her bir molekülün seçilmiş konformerinde S_{ni} 'inin pozitif çıkması APS'lerin baskın veya negatif çıkması AG'lerin baskın olduğunu gösterir.

4. BULGULAR

4.1. CORAL SEA'dan elde edilen bulgular.

CORAL SEA programını kullanmak için giriş verileri SMILES formatında hazırlanmalıdır [20]. CORAL SEA programına ait arayüz şekil 4.1'de verilmiştir. Eğitim set ve test set molekülleri SMILES grafiksel gösterimi ile hazırlanmış olup Tablo 4.1 de gösterilmiştir. Bileşik serisi eğitim seti(+), kalibrasyon seti(-) ve test set(#) olarak üçe ayrılmış olmalıdır. CORAL SEA; GRAPH (Eşitlik 3), SMILES (Eşitlik 4) ve ikisinin birleşiminden oluşan HİBRİD (Eşitlik 5) adı verilen üç temel tanımlayıcı grubundan oluşur. HSG, HFG ve GAO tanımlayıcılarına ait moleküller diyagramlar sırasıyla Şekil 1, 2, 3' de gösterilmiş ve kısaca izah edilmiştir.

$$Graph (Threshold, N epoch) = a \sum CW (A_k) + \sum CW (^0EC_k) + \beta \sum CW (^1EC_k) + \gamma CW (^2EC_k) + \delta CW (^3EC_k) \quad (3)$$

$$SMILES (Threshold, N epoch) = a \sum CW (S_k) + \beta \sum CW (SS_k) + \gamma \sum CW (SSS_k) + \delta CW (PAIR) + x CW (NOSP) + y CW (HALO) + z CW (BOND) \quad (4)$$

S_k , SS_k , ve SSS_k moleküller fragmentleri belirtir, örneğin, SMILES = Clc1ccccc1, $s_k = (Cl, c, 1, c, c, c, c, c, 1)$; $ss_k = (Clc, c1, cc, cc, cc, cc, cc, c1)$; $sss_k = (Clc1, c1c, ccc, ccc, ccc)$ NOSP; N,O,S, ve F atomlarının varlığını sorgulayan tanımlayıcıdır.

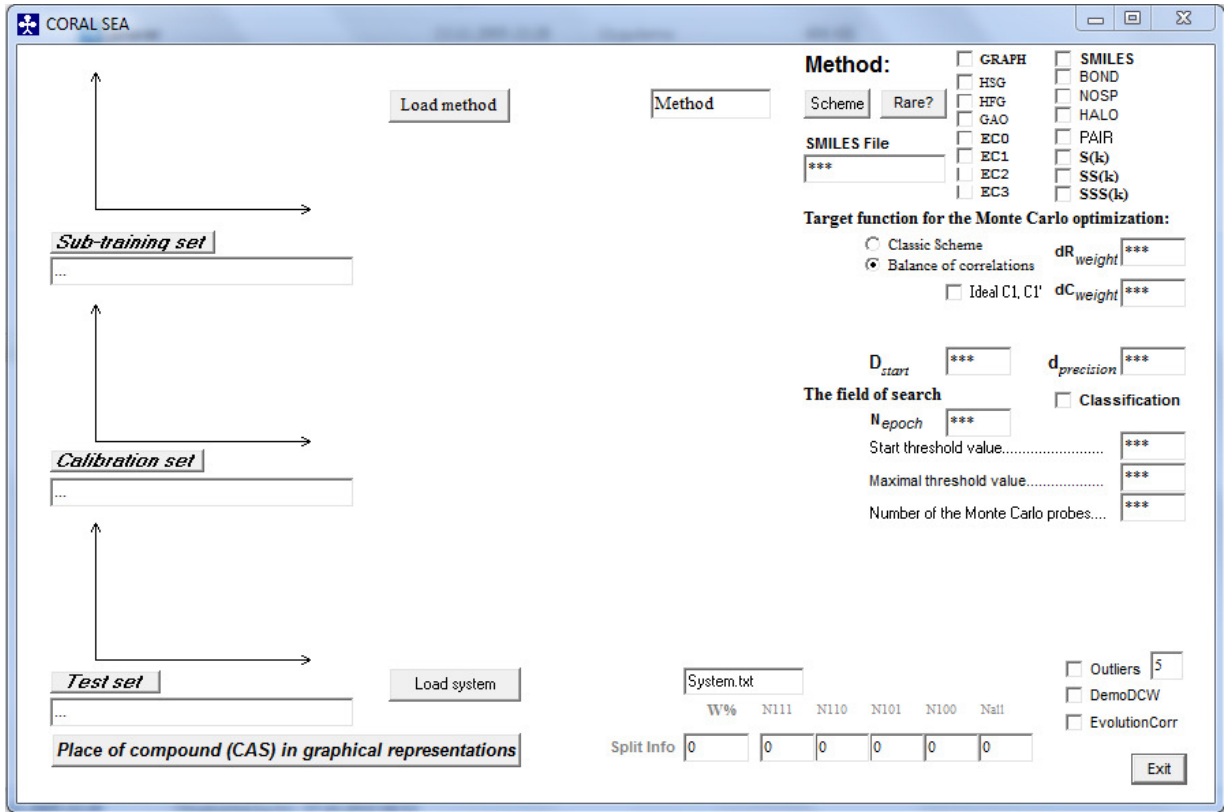
HALO; F,Cl, ve Br atomlarının varlığını sorgulayan tanımlayıcıdır.

BOND; çift, üçlü ve stereo spesifik varlığını sorgulayan tanımlayıcıdır.

$$Hybrids (Threshold, N epoch) = Graph (Threshold, N epoch) + SMILES (Threshold, N epoch) \quad (5)$$

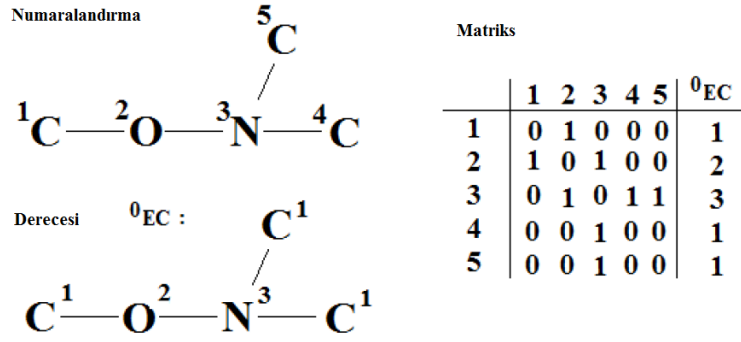
HFG moleküldeki hidrojen atomlarının kullanılarak matrisin hazırlanması temeline dayanır. Tablo 1 CORAL yaklaşımı ile elde edilmiş en iyi istatistikî sonuçlar ve moleküler tanımlayıcıları içermektedir. Molekülleri en iyi tanımlayan model olarak EC0, HSG, S_k, SS_k, NOSP, HALO, ve PAIRS çiftlerini içeren hibrit temelli model seçilmiştir. Klasik ve denge korelasyonunu treshold aralığı 0' dan 3' e kadar denenerek 4 kısım şeklinde eğitim, test ve kalibrasyon istatistik değerleri olarak Tablo 1'de verilmiştir. pIC₅₀ teorik değerleri için en iyi veri (Split 1, Probe 2, Threshold=0) olarak bulunmuştur. CORAL yaklaşımı ile elde edilen matematiksel model Eşitlik 6'daki gibidir.

$$pIC_{50} = -0.587 (\pm 0.081) + 0.114 (\pm 0.001) * DCW(0,30) \quad (6)$$



Şekil 1. CORAL SEA programına ait arayüz

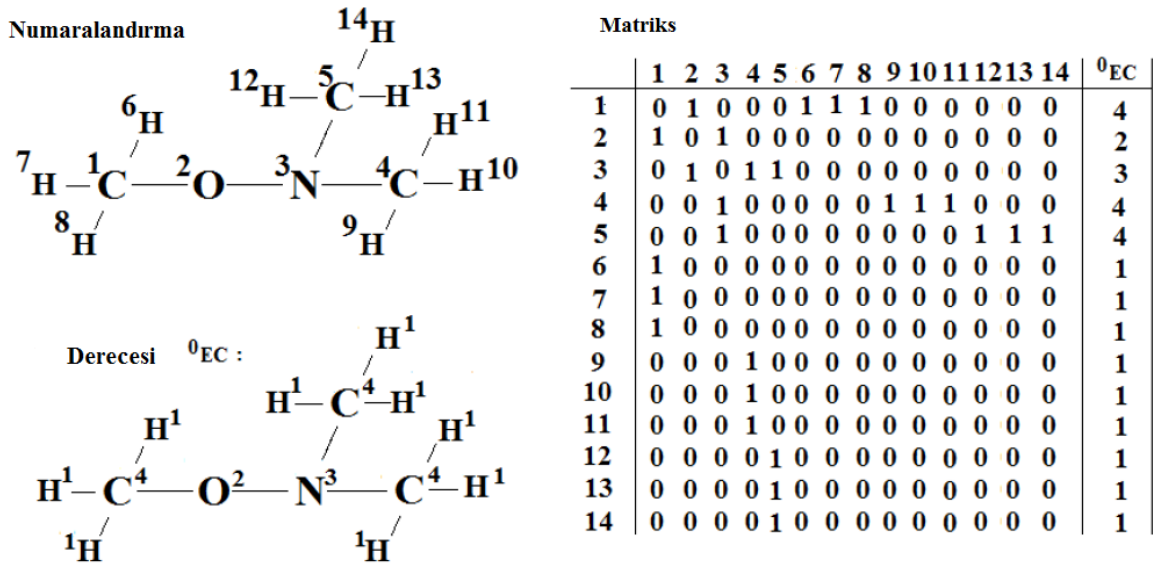
HSG



Şekil 2. HSG tanımlayıcısına ait moleküler diyagram.

HSG moleküldeki hidrojen atomlarının kullanılmadan matrisinin hazırlanması temeline dayanır.

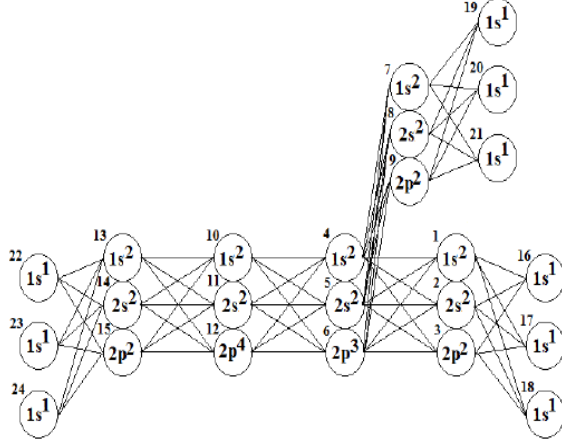
HFG



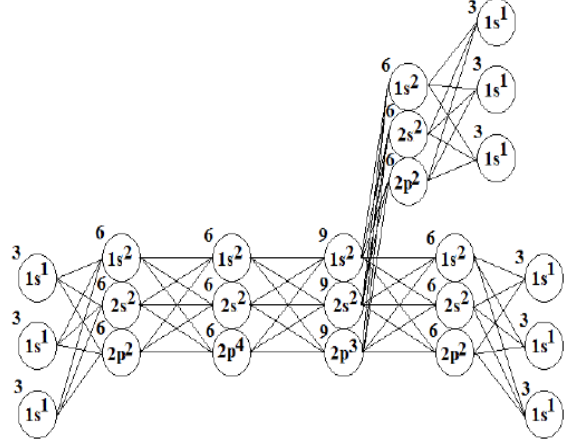
Şekil 3. HFG tanımlayıcısına ait moleküler diyagram.

GAO

Numaralandırma



Derecesi ⁰EC:



Bir model için iyi tahmin kapasitesine sahip olduğu eğitim R_m^2 değerinin 0,5 den büyük olmasıyla anlaşılır. Bu metotta R_m^2 değeri 0.70 civarında olduğu için 11 bileşik için ortalama eğitim değeri oldukça tatmin edici bir değerdir. Eşitlik 6'a göre bir modelin iyi olduğunu iki şekilde anlayabiliriz.

- 1) Eğitim set için standart hatanın eğitim setin standart hatasına yakın olması
- 2) Eğitim ve test seti içindeki aktivite değerlerinin etkili bir nüfusunun olağan sistemden çıkmamış olması

Biyolojik aktivite; aktiviteyi artırması, azaltması ve bazılarının hiç etkisi olmaması moleküler fragmentelerin farklı rolleriyle alakalıdır. Bu fragmentler optimizasyon prosedürüyle birbirlerinde ayrılabilir. Bu yaklaşıma göre inhibitör aktivitesi ve korelasyon ağırlığı (CW) ile hesaplanmış tanımlayıcılar ve istatistiki değerler hesaplanmıştır. Eşitlik 6 kullanılarak deneysel ve hesaplanmış pIC_{50} değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Tablo 3, Eşitlik 6 ile hesaplanmış corelasyon ağırlıklarını içermektedir. SA_k SMILES işaretleri içinde bir semboldür. Alt-eğitim seti ($N_{\text{eğitim}}$), kalibrasyon (N_{kalib}) ve test seti (N_{test}) yapı özelliklerinin dağılımını sunar.

		1s ²	2s ²	2p ²	1s ²	2s ²	2p ³	1s ²	2s ²	2p ²	1s ²	2s ²	2p ⁴	1s ²	2s ²	2p ²	1s ¹	1s ¹	1s ¹	1s ¹	1s ¹	1s ¹	1s ¹	1s ¹	1s ¹	1s ¹	0 ^{EC}
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		
1s ²	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	6
2s ²	2	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	6
2p ¹	3	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	6
1s ²	4	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9
2s ²	5	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9
2p ³	6	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9
1s ²	7	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	6
2s ²	8	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	6
2p ³	9	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	6
1s ²	10	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
2s ²	11	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
2p ⁴	12	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
1s ²	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	6
2s ²	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	6
2p ³	15	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	6
1s ¹	16	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
1s ¹	17	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
1s ¹	18	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
1s ¹	19	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
1s ¹	20	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
1s ¹	21	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
1s ¹	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
1s ¹	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
1s ¹	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3

Şekil 4. GAO tanımlayıcısına ait moleküler diyagram

GAO $1S^1 2s^2 2p^5 3d^{10}$ gibi atomik orbitallerin kullanılarak matrisinin hazırlanması temeline dayanır [21].

Tablo 1. CORAL yaklaşımı ile elde edilmiş istatistikî sonuçlar

Trshd	N _{act}	Probe	<u>EğitimSeti</u>				<u>KalibrasyonSeti</u>				<u>TestSeti</u>				
			n_t	r_t^2	s_t	F_t	n_c	r_c^2	s_c	F_c	n_v	r_v^2	s_v	F_v	R_m^2
Split1DengeKorelasyonları															
0	93	1	39	0.8506	0.313	211	13	0.9815	0.531	585	11	0.7537	0.497	28	0.7369
0	93	2	39	0.8522	0.312	213	13	0.9851	0.510	728	11	0.7873	0.465	33	0.7834
0	93	3	39	0.8496	0.314	209	13	0.9873	0.513	852	11	0.7502	0.500	27	0.7468
0				0.8508	0.313	211		0.9846	0.518	722		0.7637	0.487	29	0.7557
1	90	1	39	0.8482	0.316	207	13	0.9887	0.506	962	11	0.7413	0.513	26	0.7320
1	90	2	39	0.8460	0.318	203	13	0.9850	0.517	723	11	0.7526	0.505	27	0.7408
1	90	3	39	0.8505	0.313	210	13	0.9871	0.516	840	11	0.7047	0.548	21	0.6737
1				0.8482	0.316	207		0.9869	0.513	842		0.7329	0.522	25	0.7155
2	73	1	39	0.8329	0.331	184	13	0.9816	0.580	587	11	0.7218	0.527	23	0.7212
2	73	2	39	0.8403	0.324	195	13	0.9762	0.554	450	11	0.7309	0.519	24	0.7065
2	73	3	39	0.8294	0.335	180	13	0.9839	0.560	674	11	0.7245	0.528	24	0.6873
2				0.8342	0.330	186		0.9806	0.565	570		0.7257	0.524	24	0.7050
Split1KlasikŞema															
0	93	1	52	0.8648	0.295	320					11	0.7990	0.485	36	0.6607
0	93	2	52	0.8647	0.295	319					11	0.7137	0.591	22	0.5350

0	93	3	52	0.8630	0.297	315					11	0.7789	0.515	32	0.6551
0				0.8642	0.295	318						0.7639	0.530	30	0.6169
1	90	1	52	0.8654	0.294	321					11	0.7616	0.535	29	0.6273
1	90	2	52	0.8652	0.294	321					11	0.7855	0.510	33	0.6356
1	90	3	52	0.8668	0.293	325					11	0.8001	0.531	36	0.6684
1				0.8658	0.294	323						0.7824	0.525	33	0.6438
2	73	1	52	0.8588	0.301	304					11	0.7484	0.525	27	0.6310
2	73	2	52	0.8564	0.304	298					11	0.7655	0.497	29	0.6812
2	73	3	52	0.8544	0.306	293					11	0.7564	0.504	28	0.6847
2				0.8565	0.304	299						0.7568	0.508	28	0.6656

Split2DengeKorelasyonları

0	29	1	42	0.8023	0.395	162	11	0.8870	0.439	71	10	0.7752	0.400	28	0.5824
0	29	2	42	0.8036	0.394	164	11	0.8848	0.425	69	10	0.7629	0.417	26	0.5875
0	29	3	42	0.8024	0.395	162	11	0.8879	0.438	71	10	0.5886	0.560	11	0.4300
0				0.8028	0.395	163		0.8866	0.434	70		0.7089	0.459	22	0.5333
1	29	1	42	0.8027	0.395	163	11	0.8857	0.417	70	10	0.6891	0.479	18	0.5334
1	29	2	42	0.8002	0.397	160	11	0.8868	0.439	71	10	0.6689	0.496	16	0.5318
1	29	3	42	0.8025	0.395	163	11	0.8872	0.446	71	10	0.7280	0.438	21	0.5773
1				0.8018	0.396	162		0.8866	0.434	70		0.6953	0.471	18	0.5475
2	28	1	42	0.6852	0.499	87	11	0.8873	0.389	71	10	0.7887	0.397	30	0.5450

2	28	2	42	0.6867	0.497	88	11	0.8870	0.389	71	10	0.6295	0.532	14	0.3921
2	28	3	42	0.6838	0.500	87	11	0.8898	0.404	73	10	0.7627	0.409	26	0.5067
2				0.6852	0.499	87		0.8881	0.394	71		0.7270	0.446	23	0.4813

Split2KlasikŞema

0	29	1	53	0.8078	0.383	214					10	0.7227	0.500	21	0.5357
0	29	2	53	0.8057	0.385	211					10	0.7701	0.454	27	0.5577
0	29	3	53	0.8067	0.384	213					10	0.5627	0.633	10	0.3850
0				0.8067	0.384	213						0.6852	0.529	19	0.4928
1	29	1	53	0.8081	0.382	215					10	0.7612	0.458	25	0.5240
1	29	2	53	0.8075	0.383	214					10	0.7213	0.498	21	0.5341
1	29	3	53	0.8078	0.383	214					10	0.7077	0.511	19	0.5139
1				0.8078	0.383	214						0.7301	0.489	22	0.5240
2	28	1	53	0.7094	0.470	125					10	0.7628	0.474	26	0.5223
2	28	2	53	0.7123	0.468	126					10	0.7498	0.474	24	0.4727
2	28	3	53	0.7124	0.468	126					10	0.6805	0.540	17	0.4303
2				0.7114	0.469	126						0.7311	0.496	22	0.4751

Split3DengeKorelasyonları

0	31	1	40	0.7755	0.372	131	13	0.9646	0.348	300	10	0.5978	0.844	12	0.5730
0	31	2	40	0.7762	0.371	132	13	0.9628	0.355	285	10	0.5654	0.896	10	0.5378
0	31	3	40	0.7734	0.373	130	13	0.9662	0.357	314	10	0.5860	0.857	11	0.5695

0				0.7750	0.372	131		0.9645	0.354	300		0.5831	0.866	11	0.5601
1	31	1	40	0.7775	0.370	133	13	0.9641	0.361	295	10	0.5876	0.862	11	0.5638
1	31	2	40	0.7737	0.373	130	13	0.9659	0.355	312	10	0.5792	0.857	11	0.5701
1	31	3	40	0.7758	0.371	132	13	0.9603	0.333	266	10	0.5612	0.918	10	0.5226
1				0.7757	0.371	131		0.9634	0.350	291		0.5760	0.879	11	0.5522
2	28	1	40	0.6032	0.494	58	13	0.9515	0.273	216	10	0.6680	0.910	16	0.4494
2	28	2	40	0.6039	0.494	58	13	0.9529	0.269	223	10	0.6675	0.910	16	0.4503
2	28	3	40	0.6069	0.492	59	13	0.9511	0.264	214	10	0.6727	0.896	16	0.4597
2				0.6047	0.493	58		0.9518	0.269	217		0.6694	0.905	16	0.4532

Split3KlasikŞema

0	29	1	53	0.8125	0.338	221					10	0.6292	0.777	14	0.6130
0	29	2	53	0.8131	0.338	222					10	0.6174	0.794	13	0.5942
0	29	3	53	0.8119	0.339	220					10	0.6407	0.756	14	0.6104
0				0.8125	0.338	221						0.6291	0.776	14	0.6058
1	29	1	53	0.8125	0.338	221					10	0.6233	0.789	13	0.6047
1	29	2	53	0.8130	0.338	222					10	0.6139	0.795	13	0.5857
1	29	3	53	0.8120	0.339	220					10	0.6307	0.769	14	0.6062
1				0.8125	0.338	221						0.6226	0.785	13	0.5989
2	28	1	53	0.6817	0.441	109					10	0.7703	0.735	27	0.5530

2	28	2	53	0.6835	0.440	110	10	0.7601	0.756	25	0.5410
2	28	3	53	0.6846	0.439	111	10	0.7428	0.788	23	0.5216
2				0.6833	0.440	110		0.7577	0.759	25	0.5385

*) Thrsd (the threshold) bir eşiktir; N_{act} : modeli kurmada yer alan SMILEs katkılarının sayısıdır. Probe Monte Carlo metot hesaplamalarının çalışma sayısıdır. n , r , s , ve F sırasıyla, setteki bileşenlerin sayısı, korelasyon katsayısı, ortalama standart hatanın karekökü ve Fisher F-oranıdır. t , c , ve v terimleri sırasıyla, eğitim set, kalibrasyon set ve test set için göstergelerdir.

Tablo 2. Amino süstitüentlenmiş azotlu heterosiklik 63 adet ürelerin deneysel ve hesapsal (CORAL) aktivite pIC₅₀ değerleri.

Set	SMILES	DCW		Deneysel-	ID	
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1ccccc1</chem>	69.700	7.190	7.331	-0.141	1
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cccc(c1)F</chem>	72.280	7.640	7.624	0.016	4
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1ccc(cc1)C</chem>	76.495	7.920	8.103	-0.183	7
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cccc(c1)CC</chem>	77.901	8.220	8.263	-0.043	8
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cccc(c1)Cl</chem>	77.552	8.100	8.223	-0.123	9
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(c1)Br</chem>	69.940	7.440	7.358	0.082	10
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cccc(c1)C(F)(F)F</chem>	77.679	8.000	8.238	-0.238	11
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cccc(c1)O</chem>	68.989	7.260	7.250	0.010	12
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(c1)F</chem>	72.783	8.400	7.681	0.719	13
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1ccc(c1)C(F)F</chem>	75.566	8.400	7.998	0.402	14
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1ccc(c1)F</chem>	74.699	7.440	7.899	-0.459	15
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(c1)C(F)F</chem>	73.656	7.050	7.781	-0.731	16
+	<chem>n1n(c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cccc(c1)C)C</chem>	68.176	7.960	7.158	0.802	17
+	<chem>n1n(c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(c1)C)COC</chem>	60.506	5.510	6.287	-0.777	19
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2)C)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(c1)C</chem>	80.405	8.520	8.547	-0.027	20
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2OC)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cccc(c1)C</chem>	76.195	7.590	8.069	-0.479	21
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2F)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cccc(c1)C</chem>	78.237	8.300	8.301	-0.001	22
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2OCCN(CC)CC)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cccc(c1)C</chem>	71.920	7.460	7.583	-0.123	25
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2OCCN1CCCC1=O)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(c1)C</chem>	72.061	7.600	7.599	0.001	27
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2OCCOC)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cccc(c1)C</chem>	72.237	7.680	7.619	0.061	28

+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2CNN1CCOCC1)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C</chem>	61.583	6.410	6.409	0.001	29
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2OCCOC)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)Cl</chem>	73.293	7.890	7.739	0.151	31
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2OCCOC)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1c(ccc(c1)C)F</chem>	71.308	7.680	7.514	0.166	32
+	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2OCCN1CCOCC1)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1c(ccc(c1)C)F</chem>	65.316	7.210	6.833	0.377	34
+	<chem>n1n(c2c(c1NC(=O)C)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C)C</chem>	48.445	4.920	4.917	0.003	35
+	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(en2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C)N)Br</chem>	68.721	7.140	7.220	-0.080	37
+	<chem>c1cc2n(n1)c(c(en2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C)N</chem>	72.939	7.330	7.699	-0.369	38
+	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(en2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C)N)c1ccccc1</chem>	72.105	7.660	7.604	0.056	39
+	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(en2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C)N)c1ccsc1</chem>	75.226	7.960	7.959	0.001	42
+	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(en2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C)N)c1ccc2c(c1)OCO2</chem>	73.421	7.770	7.754	0.016	44
+	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(en2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C)N)c1nn(cc1)C</chem>	79.131	8.400	8.403	-0.003	46
+	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(en2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C)N)C#N</chem>	58.251	6.030	6.031	-0.001	47
+	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(en2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C)N)C(=O)NC</chem>	65.586	7.000	6.864	0.136	49
+	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(en2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C)N)C(=O)N1CCN(CC1)C</chem>	59.955	6.100	6.224	-0.124	50
+	<chem>c1cc2n(n1)c(c(en2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C(F)(F)F)N</chem>	73.255	8.050	7.735	0.315	54
+	<chem>c1cc2n(n1)c(c(en2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)Cl)N</chem>	70.138	7.360	7.381	-0.021	55
+	<chem>c1cc2n(n1)c(c(en2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1c(ccc(c1)C(F)(F)F)F)N</chem>	71.148	7.850	7.496	0.354	57
+	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(en2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C(F)(F)F)N)c1cn(nc1)C</chem>	78.680	8.520	8.351	0.169	58
+	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(en2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(c(cc1)F)C(F)(F)F)N)c1cn(nc1)C</chem>	76.573	8.220	8.112	0.108	61
-	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1ccccc1)C</chem>	76.495	8.520	8.103	0.417	2
-	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1ccccc1F</chem>	70.364	7.090	7.407	-0.317	3
-	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1ccc(cc1)F</chem>	72.280	7.170	7.624	-0.454	5

-	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cccc1C</chem>	70.813	7.060	7.458	-0.398	6
-	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2OCCN1CCCC1)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cccc(c1)C</chem>	73.014	7.510	7.708	-0.198	26
-	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2CN1CCN(CC1)C)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1ccc(cc1)C</chem>	65.923	5.920	6.902	-0.982	30
-	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2OCCN(CC)CC)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1c(ccc(c1)C)F</chem>	70.991	7.130	7.478	-0.348	33
-	<chem>c1cc2n(n1)c(c(cn2)C)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C)N</chem>	72.643	7.410	7.666	-0.256	40
-	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(cn2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C)N)C1CC1</chem>	74.085	7.800	7.829	-0.029	43
-	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(cn2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C)N)C(=O)OCC</chem>	73.238	7.600	7.733	-0.133	48
-	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(cn2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cccc1)N)Br</chem>	65.435	5.800	6.847	-1.047	53
-	<chem>c1cc2n(n1)c(c(cn2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1c(ccc(c1)C)F)N</chem>	71.142	7.130	7.495	-0.365	56
-	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(cn2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1c(ccc(c1)C)F)N)c1cn(nc1)C</chem>	76.567	8.300	8.111	0.189	60
#	<chem>n1n(c2c(c1N)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cccc(c1)C)CCO</chem>	57.426	6.220	5.937	0.283	18
#	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2Br)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cccc(c1)C</chem>	69.665	8.000	7.327	0.673	23
#	<chem>n1[nH]c2c(c1N)c(ccc2OCCN(C)C)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cccc(c1)C</chem>	69.109	7.420	7.264	0.156	24
#	<chem>n1n(c2c(c1N(C)C)c(ccc2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C)C</chem>	51.535	5.490	5.268	0.222	36
#	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(cn2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C)N)c1cccs1</chem>	73.770	7.820	7.794	0.026	41
#	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(cn2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C)N)c1cnccc1</chem>	75.269	8.050	7.964	0.086	45
#	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(cn2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C)N)C(=O)NCCN(CC)CC</chem>	61.312	6.300	6.378	-0.078	51
#	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(cn2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1ccc(cc1)C)N)Br</chem>	68.721	6.090	7.220	-1.130	52
#	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(cn2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)Cl)N)c1cn(nc1)C</chem>	75.563	8.400	7.997	0.403	59
#	<chem>c1c(c2n(n1)c(c(cn2)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)F)N)c1cn(nc1)C</chem>	73.281	8.000	7.738	0.262	62
#	<chem>c12c(c(c(cc1)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc1cccc(c1)C)N)ncn2</chem>	66.390	6.770	6.955	-0.185	63

*) ‘+’, ‘-’ ve ‘#’ sembolleri, sırasıyla eğitim, kalibrasyon ve test setler için göstergelerdir.

Tablo 3. Eşitlik 1’de kullanılan (SMILES) da Hesap için Korelasyon Kesri (DCW).

SA _k	CW(SA _k)	N _{train}	N _{calib}	N _{test}
#.	-2.44150	1	0	0
(.(.	7.79887	6	0	0
(.	-0.95894	39	13	11
++++B2--B3==	-1.52444	1	0	0
++++F---B2==	0.26281	14	5	1
++++F---N===	-0.16006	14	5	1
++++F---O===	0.20794	14	5	1
++++CL--N===	0.33213	3	0	1
++++CL--O===	1.13663	3	0	1
++++Br--B2==	-0.13863	2	1	2
++++Br--N===	-2.68450	2	1	2
++++Br--O===	0.03606	2	1	2
++++Cl--B2==	2.87200	3	0	1
++++N---B2==	8.05269	39	13	11
++++N---B3==	-3.19050	1	0	0
++++N---O===	9.31931	39	13	11
++++N---S===	-0.19131	1	0	1
++++O---B2==	8.84956	39	13	11
++++O---B3==	-4.11250	1	0	0
++++O---S===	0.99619	1	0	1
++++S---B2==	-2.30469	1	0	1
1.(.	3.79988	39	13	11
1.	-0.79406	39	13	11
2.(.	1.41125	29	10	8
2.	-1.97956	39	13	11
2.1.	0.99500	0	0	1
=(.	1.90125	39	13	11

=.	0.57331	39	13	11
=.1.	5.67387	1	0	0
C.#.	-3.43750	1	0	0
C.(.	0.29106	39	13	11
C.	-0.42569	39	13	11
C.1.	1.26863	4	4	0
C.2.	5.18650	2	1	0
C.C.	1.87500	10	5	3
BOND10000000	9.25481	38	13	11
BOND11000000	-2.22175	1	0	0
F.(.	-0.57613	14	4	1
F.	-0.28706	14	5	1
F.1.	4.16887	3	1	0
F.2.	7.23338	1	0	0
EC0-C.1.	2.28525	29	10	11
EC0-C.2.	-0.04388	39	13	11
EC0-C.3.	-2.05969	39	13	11
EC0-C.4.	7.18350	6	0	0
EC0-F.1.	-1.51262	14	5	1
EC0-Br.1.	-0.00681	2	1	2
EC0-Cl.1.	1.99719	3	0	1
EC0-N.1.	15.74219	38	13	10
EC0-N.2.	-1.69731	39	13	11
EC0-N.3.	-3.86419	21	9	9
EC0-O.1.	-5.31931	39	13	11
EC0-O.2.	1.61137	10	3	1
EC0-s.2.	1.09856	1	0	1
H.	1.07331	22	7	2
Br.(.	-0.09175	2	1	2
Br.	-1.51944	2	1	2

Br.2.	1.00200	0	0	1
Cl.(.	-3.56550	3	0	1
Cl.	0.43450	3	0	1
N.#.	-2.11037	1	0	0
N.(.	-0.65725	39	13	11
N.	-1.94531	39	13	11
N.1.	-2.28325	26	7	4
N.C.	-2.36919	39	13	11
N.N.	-3.82512	1	0	0
O.(.	2.47275	39	13	11
O.	-2.50881	39	13	11
O.2.	3.87100	8	2	1
O.=.	3.97175	39	13	11
O.C.	-1.99800	10	3	2
NOSP11000000	9.06450	39	13	11
[.	1.98438	22	7	2
[.1.	3.74019	22	7	2
[.H.	2.99800	22	7	2
c.(.	1.69150	39	13	11
c.	0.98838	39	13	11
c.1.	0.26863	39	13	11
c.2.	0.58394	39	13	11
c.N.	9.94150	39	13	11
c.[.	4.05669	22	7	2
c.c.	-1.39544	39	13	11
n.(.	1.18850	17	6	9
n.	-0.35256	39	13	11
n.1.	6.86037	39	13	10
n.2.	3.49619	14	6	7
n.H.	0.54488	22	7	2

n.[.	1.73238	22	7	2
n.c.	1.68369	14	5	7
n.n.	-1.56450	1	0	0
s.	-0.36238	1	0	1
s.1.	1.00200	0	0	1
s.c.	0.79387	1	0	1

*) N_{train} , N_{calib} , ve N_{test} , sırasıyla eğitim, kalibrasyon ve test setlerindeki SA_k 'in sıklığıdır.

4.2. SiRMS'dan elde edilen bulgular

SiRMs ile elde edilen sonuçlar Tablo 4 te özetlenmiştir. 1S modelinde bağ yapmış dört atom ihtiva eden fragmentler kullanılmıştır. 2S modelinde bağ yapmamış 4 atom ihtiva eden fragmentler kullanılmıştır. 3S modelinde ise 2 den 5' e kadar bağ yapmamış fragmentler kullanılmıştır. Her model 9 adet tanımlayıcı içermektedir. Tablo 4'te görüldüğü gibi bütün modeller yakın istatistik karakterleri içermektedir. Buna rağmen birinci ve üçüncü modellerde yapısal izomerler ayırlamadığı için ikinci bir model düşünmek gerekir. Böylece 9 önemli tanımlayıcılar 4 grupta birleştirilebilir.

- Atom tipi
- Lipofilite
- Van-der Waals etkileşimler
- Kısmi yük

Göreceli etkileri yüzde olarak Şekil 5' de verilmiştir.

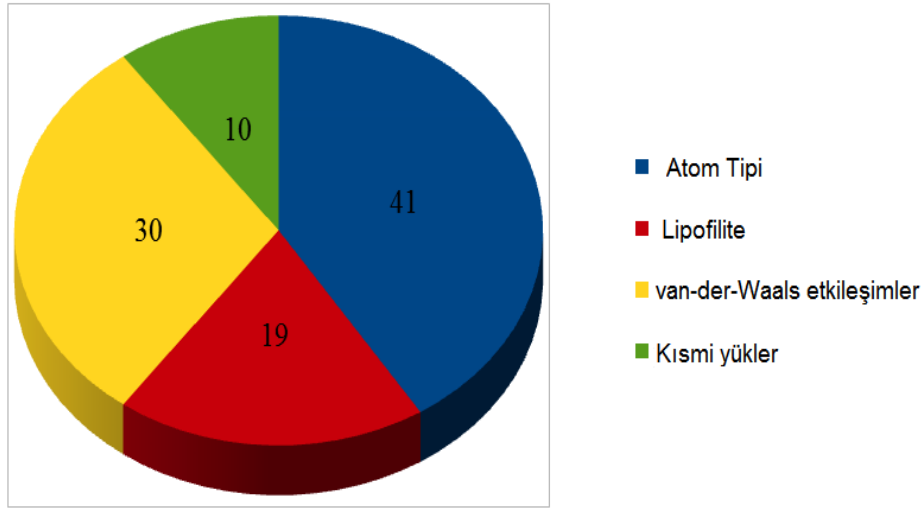
Atom tipinin üç tanımlayıcısı molekülün bazı yerlerinde bulunan fonksiyonel gruplar boyunca farklılıkları yansıtır. Kısmi yük tanımlayıcısı aromatik substitüentlerin farklılıklarını tanımlar. Lipofilite moleküllerin aromatik parçalarının arasında non-aromatik bağlayıcılar için farklılıkları tanımlar. van-der-Waals tanımlayıcılarının bir seti dört tanımlayıcıyı içerir ve onlar fonksiyonel grupların ve aromatik substitüentlerin etkilerini tanımlar.

Birinci basamakta atomların birbirleriyle bağlanmasını, atom tipini ve bağ yapıları ele alınmıştır. Her özelliğin 4 ila 7 arasında birer rakamla ifade edilmiştir. Bütün atomlar çeşitli gruplara bölünmüş atomik yansımalar ($A < 1.5 < B < 3 < C < 8 < D$), kısmi yükler ($A < -0.5 < B < 0 < C < 0.5$), elektronegativite ($A < 2.19 < B < 2.5 < C < 3 < D$) ve lipofilite ($A < -1 < B < -$

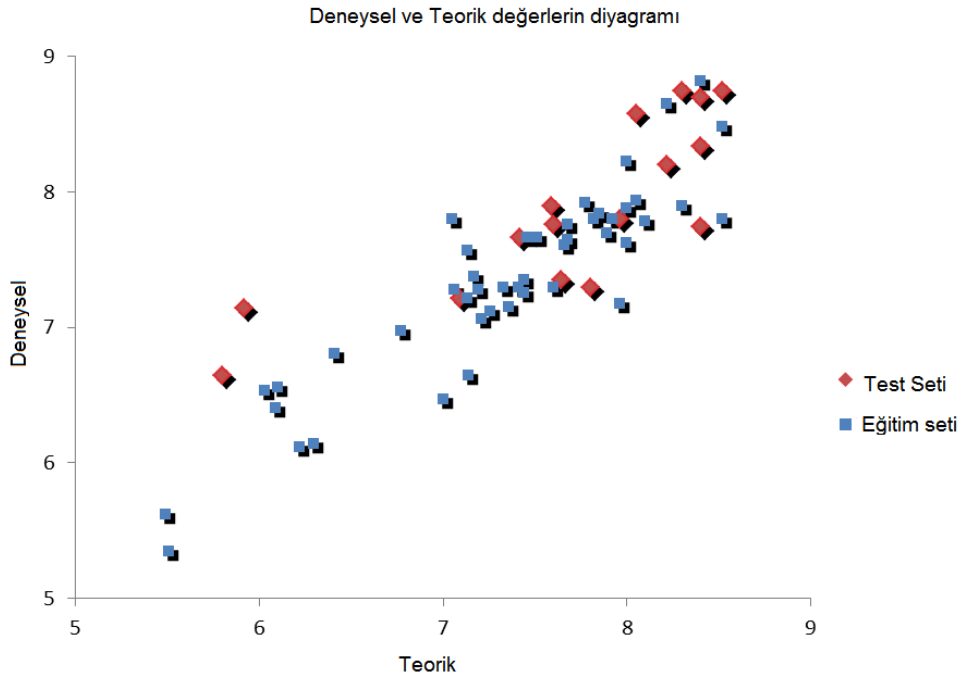
0.5<C<-0.1<D<0.1<E< 0.5<F<1<G). Moleküllerin bütün özelliklerini basit gösterimlerle (A-B-D-G gibi) tanımlayıcı olarak ifade edilmiş ve hesaplamalar yapılmıştır. SiRMS yaklaşımında deneysel (gözlenmiş) ve teorik (tahmin edilen) logaritmik aktivite değerlerine ait regresyon grafiği Şekil 6' da gösterilmiştir.

Tablo 4. SiRMS yaklaşımıyla geliştirilmiş her bir modelin özetlenmiş istatistiksel gelişimi.

Model	$R^2_{eğitim}$	$S_{eğitim}$	Q^2	$S_{cross-validation}$	R^2_{test}	S_{test}
1S	0.86	0.31	0.81	0.37	0.75	0.47
2S	0.84	0.33	0.79	0.39	0.70	0.50
3S	0.82	0.35	0.76	0.42	0.72	0.49



Şekil 5. SiRMS tanımlayıcılarının çeşitli gruplarının % lik içinde göreceli etki diyagramı.



Şekil 6. SiRMS yaklaşımında deneysel (gözlenmiş) ve teorik (tahmin edilen) logaritmik aktivite değerlerinin karşılaştırılması.

4.3. MCET'den elde edilen bulgular

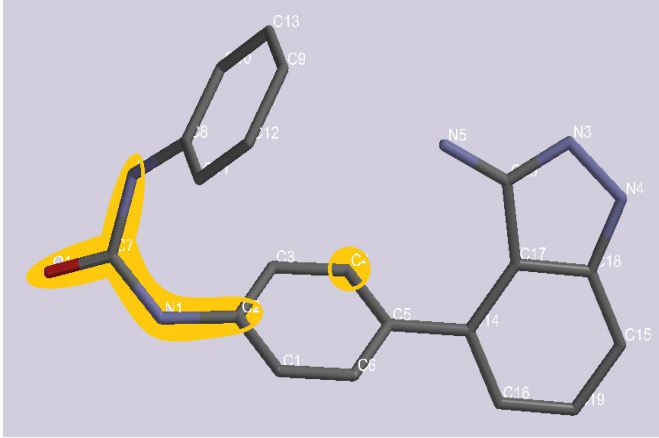
Çalışılan bileşik serisinden seçilen referans bileşiğine (N01) göre tüm konformerlerin ETM'si karşılaştırılarak farmakofor (Pha) grup belirlenmiştir. Pha grubunu temsil eden Elektron Topolojik Alt Matrisi (ETSM) diagonal tolerans (Δ^{Dia}) ve nondiagonal (Δ^{NDia}) tolerans değerleri ile Tablo 5'de gösterilmiştir. Şekil 7'de Pha'ın atomları (**C4**, **C2**, **N1**, **N2**, **C7** ve **O1**) temel iskelet üzerinde (turuncu renkli olarak) işaretlenmiştir. Tablo 6' da pozisyonların hangi molekül konformerlerinin hangi atomlarından açı, torsiyon açısı ve mesafe parametrelerine göre pozisyonların belirlendiği gösterilmiştir. Pozisyonlar a, b, c gibi harflerle işaretlenmiş ve onlara ait reseptör tarafındaki Kapa sabitleri eğitim setindeki moleküllere bağlı olarak otomatik olarak hesaplanmıştır. Kapa değerlerinin pozitif veya negatif olması, ligandın ilgili yere ait atomunun negatif veya pozitif olmasına bağlı olarak S_{ni} değerinin pozitif veya negatif olmasına sebep olur.

Tablo 5 Çalışılan bileşik serisi için aktif fragmenti (Pha) gösteren matris.

C4	C2	N1	N2	C7	O1	
-0.202	2.399	3.713	4.189	4.349	5.514	C4
	0.186	1.421	2.981	2.519	3.57	C2

-0.774	2.35	1.367	2.261	N1
	-0.775	1.365	2.261	N2
		0.995	1.235	C7
			-0.742	O1

- Diagonal elementlerde tolerans değeri $\Delta^{Dia} = \pm 0.2$
- Nondiagonal elementlerde tolerans $\Delta^{NDia} = \pm 0.85$



Şekil 7. Çalışılan bileşik serisi için farmokofor (Pha) kısmı turuncu renk ile N01 de gösterilmiştir.

Tablo 6. Seçilmiş konformerlere ait atomların torsiyon, açı ve mesafeleriyle pozisyon belirlenmesi ve reseptörün etkileşim noktasındaki Kapa (κ) sabitleri.

Rf-Mkl	Atom	Tors_Açı	Açı	r_mesafe	Pozisyn	κ _Sbti
N35_01	H12	27.82	146.37	6.27	a=	0.898
N02_01	C11	-63.54	67.12	4.10	b=	-0.312
N59_01	N5	-58.08	91.06	4.88	c=	-0.262
N35_01	C18	7.40	140.55	4.54	d=	0.337
N02_01	C10	-88.44	42.98	4.57	e=	-0.460
N58_01	F3	-73.20	76.83	6.69	f=	0.243
N14_01	H7	-29.52	7.68	4.63	g=	-0.411
N59_01	N6	-56.55	98.73	7.50	h=	0.435
N53_01	H12	-60.71	130.07	4.33	i=	-0.199
N35_01	C6	-6.73	60.08	2.38	j=	0.177
N19_06	C13	18.45	35.69	7.32	k=	0.377

Pozisyon olarak belirlenen noktalardan birisinde hem ligandın hem de reseptörün değerleri her ikisi birden pozitif veya negatif ise bunların Eşitlik 2 eşitliği ile verilen S_{ni} içerisindeki

çarpım değeri pozitifdir. Pozitif sonuçlanan çarpım değeri Eşitlik 1'deki $\exp(-S_{ni})$ 'in “-” işaretten dolayı hesap değerine negatif katkı yapar ve aktiviteyi azaltır. Ligand tarafındaki ilgili süstitüent APS olarak hareket eder. Bunlardan birisi negatif diğeri pozitif ise çarpım değeri negatiftir ve ligand tarafındaki süstitüent AG olarak hareket eder.

Tablo 7. Moleküllerin deneysel ve teorik aktiviteleri. Seçilmiş konfermerin oluşum entalpisi ve reseptörle etkileşmiş olduğu pozisyonlar. Pozisyonlar $\Delta^{TrsAç1} = 10.0^\circ$, $\Delta^{Mesafe} = 0.7 \text{ \AA}$, $\Delta^{Aç1} = 20.0^\circ$ tolerans değerleriyle moleküller sınıflandırılmıştır.

Konfrm	Dnysl Aktivite	Hspsl Aktivite	Sapma^2	E _{Konf} ve pozsynlr
N01_03 [□]	7.190	7.190	0	-2909540.10bdei
N02_01	8.52	8.607	0.007569	-3011463.50bde
N03_01	7.09	7.239	0.022201	-3167693.90dgj
N04_01 [□]	7.640	7.586	0.002916	-3167691.86cde
N05_01	7.17	7.249	0.006241	-3167693.90dgj
N06_01	7.06	7.357	0.088209	-3011464.11bdei
N07_01	7.92	8.114	0.037636	-3011464.07d
N08_01	8.22	7.965	0.065025	-3113382.98def
N09_01	8.1	7.173	0.859329	-4108926.84def
N10_01 [□]	7.440	7.304	0.018496	-9630008.69cdef
N11_01	8.0	7.618	0.145924	-3785978.87bcdef
N12_01	7.26	7.665	0.164025	-3105029.79dijk
N13_01 [□]	8.400	8.436	0.001296	-3269641.31deij
N14_01	8.4	7.891	0.259081	-3269625.15dgj
N15_01	7.44	7.674	0.054756	-3269647.89dej
N16_01	7.05	6.846	0.041616	-4044123.43bcj
N17_01 [□]	7.960	8.418	0.209764	-3113374.50
N18_01	6.22	6.202	0.000324	-3410750.64bdef
N19_02	5.51	6.066	0.309136	-3770810.70k
N20_01	8.52	8.347	0.029929	-3113389.24bdefi
N21_01 [□]	7.590	7.188	0.161604	-3308808.85dei
N22_01	8.3	8.629	0.108241	-3269602.80bdef
N23_02	8.0	7.162	0.702244	-9731930.99bde
N24_02 [□]	7.420	6.852	0.322624	-3758205.69adgj
N25_01	7.46	7.801	0.116281	-3962045.38adgj
N26_01	7.51	7.216	0.086436	-3959014.39bde
N27_01	7.6	7.688	0.007744	-4151535.65bde

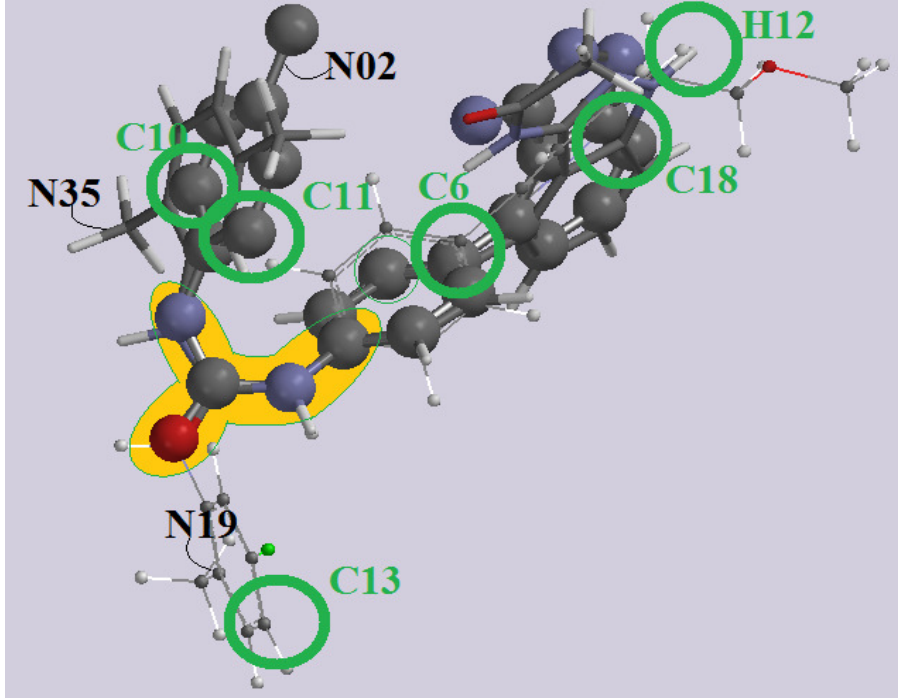
N28_01	7.68	8.764	1.175056	-3708085.81bde
N29_02	6.41	7.304	0.799236	-3857092.85bde
N30_01 □	5.920	6.026	0.011236	-3907228.24adgj
N31_01	7.89	8.574	0.467856	-4805548.73adgj
N32_01	7.68	7.984	0.092416	-3966265.38cdgj
N33_03	7.13	7.157	0.000729	-4220227.98d
N34_01	7.21	7.477	0.071289	-4412626.18dij
N35_01	4.92	4.715	0.042025	-3509672.52adj
N36_01	5.49	5.539	0.002401	-3419101.08d
N37_01	7.14	6.937	0.041209	-9773688.82k
N38_01	7.33	7.937	0.368449	-3053198.10d
N39_01	7.66	7.262	0.158404	-3652530.79j
N40_01 □	7.410	6.914	0.246016	-3155131.58abdef
N41_01	7.82	8.025	0.042025	-4490526.56j
N42_02 □	7.960	8.590	0.3969	-4490523.56bcfh
N43_01	7.8	6.495	1.703025	-3355791.64j
N44_02	7.77	7.013	0.573049	-4142272.18bdeij
N45_01 □	8.050	7.308	0.550564	-3694267.86j
N46_01	8.4	8.071	0.108241	-3738981.00j
N47_01	6.03	5.428	0.362404	-3292748.80
N48_01	7.6	8.721	1.256641	-3749912.70abdefij
N49_01	7	7.061	0.003721	-3593139.01agij
N50_01	6.1	6.15	0.0025	-4141455.85bcfh
N51_01 □	6.300	6.079	0.048841	-4042614.38bcfh
N52_01	6.09	6.884	0.630436	-9773655.62bdeij
N53_01	5.8	5.279	0.271441	-9671758.37dij
N54_01	8.05	8.153	0.010609	-3827730.38adjk
N55_01	7.36	8.079	0.516961	-4150661.9bdefij
N56_01 □	7.130	7.213	0.006889	-3311349.50bde
N57_01	7.85	7.555	0.087025	-4085870.59adjk
N58_01	8.52	8.694	0.030276	-4513491.8bdefij
N59_01	8.4	7.544	0.732736	-4836444.80bcefh
N60_01	8.3	7.9	0.16	-3997135.47d
N61_01 □	8.220	7.613	0.368449	-4771655.32a
N62_01	8	7.421	0.335241	-3895203.16bdefi
N63_03	6.77	6.8	0.0009	-3110415.45dgj

□ Test sete ait konformerler. a,b,c vs harfler; konformerlerin sahip olduğu pozisyonlar.

Şekil 8’ de sırasıyla N02, N19 ve N35 bu bileşiklerin üst üste çakıştırılması, bileşiklerde Pha dışında aktiviteye etki ettiği belirlenen atomları (APS veya AG yeşil renk ile) ve taşıdıkları pozisyonlar atom harf ve numaralarıyla ve Pha atomları (turuncu renkle) gösterilmiştir. 63 KDR inhibitör aktiviteleri (pIC_{50}) 4-D QSAR olarak incelendi. Çalışılan bileşik serisinde daha önceden bahsedildiği gibi Eşitlik 1 kullanılarak teorik aktivite hesapları yapıldı. Moleküllerin aktivitelerindeki artma/azalma aşağıdaki parametrelere göre ele alınmıştır.

- I. Konformerlerin Pha’ı taşıyıp taşıyamaması (özellikle düşük oluşum enerjideki konformerler) önemlidir.
- II. Bir molekülün konformerlerinin hangi pozisyonlarda AG ve APS’ye sahip olduğu ve bu pozisyonlardaki konformerin atom yük tipi (pozitif veya negatif olması) ve büyüklük miktarı etkilidir.

Tablo 7’ de konformerlere ait AG ve APS pozisyonları a, b, c olarak işaretlenmiştir. Eşitlik 1 den görüleceği üzere n-nolu molekülün aktivitesi Pha taşıyan konformerlerin tüm konformerlere kesir sayısı ile etkilenir. Eğer tüm konformerler Pha’yı bulunduruyorsa Boltzmann dağılımına göre molekülün nüfus dağılımı 1 olarak değer kazanır. Pha’yı taşımayan konformerin enerjisi düşük seviyede olursa nüfus dağılımı 1’den 0’a doğru hızla azalır. Yüksek enerjili konformer için popülasyondaki azalma önemli miktardadır.



Şekil 8. Pha etrafında yönlenmiş pozisyonlar. Pozisyonların belirlendiği N02 (Top ve Çubuk), N19 (Top ve Tel) ve N35 (Çubuk) örnek moleküller.

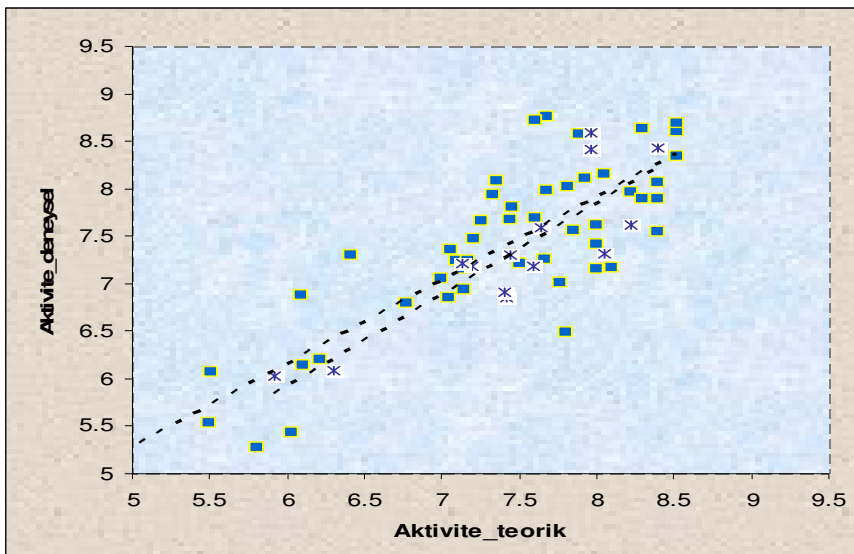
Pha taşımayan konformerlerin arasında en iyi çakışan ve süper impoz olabilen konformer kendi molekülünün diğer konformerlerini de temsil etmek üzere seçilmiştir. Eşitlik 1 deki n-nolu molekülün seçilmiş konformerin belirlenmiş pozisyonlara karşılık gelen atomların ve reseptör tarafındaki kapanın değerleri L-R arasındaki etkileşim miktarını belirler.

Aktivite hesaplanırken sadece bu etkileşim noktalarındaki enerjiler değil aynı zamanda diğer konformerlerin seçilmiş olana dönüşümü sırasındaki alınan veya verilen enerjiler de bu eşitlikte aktivite hesabı için kullanılmaktadır.

Tüm moleküllerde AG ve APS gruplarının parametre katsayıları ve onlara karşılık gelen bağımsız değişken değerleri (örneğin yük miktarları) Eşitlik 2 içerisinde kullanılarak aktiviteler hesaplanmıştır. Referans molekülün tüm konformerleri Pha'yı bulundurmakla birlikte farklı pozisyonlarda AG ve APS'yi taşır. Eşitlik 1'dan beklenildiği üzere referans molekülün deneysel ve teorik aktiviteleri aynı çıkmalıdır. Moleküllerdeki konformerlerin taşıdığı pozisyonlar ile referansın taşıdığı pozisyonlar arasındaki farka bakarak hangi pozisyonun AG veya APS olacağı belirlenemez çünkü enerji değişimleri sadece L-R arasındaki etkileşmeden değil aynı zamanda konformerlerin birbirlerine geçişleri sırasındaki enerji miktarı ayrıca ele alınmalıdır. Her bir molekülün reseptörle etkileşen seçilmiş konformerlerinin ilgili pozisyonda tanımlayıcı ile reseptör tarafındaki κ -değerinin

çarpımından sonuçlanan sayının negatif/pozitif olması ve büyüklüğü o pozisyonda çalışan ilgili konformer atomunun AG veya APS olarak çalıştığı söylenebilir.

Bu çalışmadaki molekül serisine göre sonuç olarak söylenebilir ki; Pha grubunu bulduracak temel iskelete sahip yeni, farklı ve kılavuz bir molekül belirlemek mümkündür. KDR inhibitör aktiviteleri (pIC_{50}) artırmak için Pha'yı taşıyan temel iskeletin yanı sıra AG pozisyonlarının bulunması ve APS pozisyonlarının bulunmaması dikkat edilecek temel özelliklerdir. MCET metoduyla hazırlanan model üç boyutlu yapıyı biyo-yapıyı bulmak için kullanılmıştır. İnhibitör substitüentlerinin pozisyonları aktivite için önemli olduğu kanıtlanmış olup topolojik yapıları MCET metoduyla gösterilmiştir. Bilinen deneysel aktivite değerleri ve hesaplanan teorik değerlerdeki veri noktaları aracılığıyla korelasyon katsayısının karesi R^2 olarak verilir. Her iki değer karşılıklı olarak sapmasına ilişkin sapma oranı olarak yorumlanabilir. Regresyondaki her teorik değer için tahmini deneysel değerinin standart hatasını verir. Standart hata (se), tek bir teorik değer için deneysel değer tahminindeki hata miktarının ölçümüdür. Bu çalışmadaki tüm moleküle ait her iki istatistiksel değer $se = 0.47$ ve $R^2 = 0.70$ olarak belirlenmiştir. Ayrıca, çalışılan bileşik serisi, eğitim set ve test set olarak ikiye bölünmüş ve Tablo 7' de eğitim set ve test setin, deneysel aktivitesi ve hesaplanan aktiviteleri verilmiştir. "Leave One Out Cross Validation: LOO-CV" ile eğitim seti için bulunan parametreler test sette denenmiştir. Buna göre belirlenmiş değerler; $Q^2_{CV} = 0.65$, $R^2_{-ext}^{predictive} = 0.63$ ve $R^2_{-int}^{predictive} = 0.63$ olmak üzere Şekil 9' da her iki setin deneysel aktiviteleri teorik değerleriyle grafik olarak karşılaştırılmıştır.



Şekil 9. Eğitim ve test setin deneysel ve hesaplanan aktiviteleri: Eğitim setine ve test setine ait moleküller \blacksquare ve \ast işaretleriyle gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Amino substitüentlenmiş heterosiklik üre türevlerinin bir seti üzerinde Yapı aktivite ilişkisi CORAL, SiRMs ve MCET metotlarıyla inceleme yapılmıştır. CORAL yaklaşımında uygun tanımlayıcılar alt-eğitim, kalibrasyon ve test seti olmak üzere üç farklı bölümde ele alınmıştır. Denge korelasyonu ve klasik şemalar karşılaştırıldığında çalışılmış bileşiklerin pIC_{50} değerleri üzerinde denge korelasyonunun daha güvenilir ve kesin sonuçlar verdiği görülmüştür. SiRMs yaklaşımında üç farklı tanımlayıcı seti çalışılmıştır. MCET metodunda ise molekül serisi eğitim ve test set olmak üzere ikiye bölünmüş ve eğitim setinde Pha yapısına bağlı olarak 11 ayrı yönlendirilmiş bölgede (a'dan k'a kadar işaretlenmiş) reseptör-ligand arasındaki etkileşimler tespit edilmiş ve buna göre reseptör tarafındaki etkileşim sabitleri K_{ap} değerleri eş zamanlı olarak hesaplanmıştır. Belirlenen sabitler test setteki moleküller için uygulanmış ve doğruluğu onaylanmıştır. Kapanın pozitif veya negatif olması ve ona karşılık gelen atomik özelliğin (yük, katsayı vs.) pozitif veya negatif olmasına bağlı olarak biyolojik aktivitenin artması veya azalması açık bir şekilde tartışılmıştır. Bu metodun önemli bir özelliği de reseptör ile etkileşen molekülün rast gele bir konformeri veya çok konformeri değil ama reseptöre uyumlu seçkin konformeri ele alınmış ve onların numaraları N-molekül numarasından sonra _01, _02, _03 vs. sayılarıyla Tablo 7' de gösterilmiştir.

CORAL, SiRMs ve MCET metotlarındaki istatistiksel sonuçların kalitesi, yeterli ve güvenli olduğunu göstermiştir. Amino substitüentlenmiş heterosiklik üre türevlerinin KDR üzerinde inhibitör aktivitesi için deneysel ve teorik sonuçlarının istatistiksel dağılımı Şekil 6' da ve Şekil 9' da yeterli olduğu görülmektedir. Bu çalışmada kullanılan üç QSAR metodu uygulanmış ve çok iyi performans sağlamış ve Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 7' de görüldüğü üzere her bir moleküle ait tatminkâr sonuçlar elde edilmiştir.

6. KAYNAKLAR

1. Xiaoyun, L., Yadong C., Qidong, Y., Pharmacophore Guided 3D-QSAR CoMFA Analysis of Amino Substituted Nitrogen Heterocycle Ureas as KDR Inhibitors, *QSAR Comb. Sci.* 28, No. 11-12, 1524 – 1536 (2009).
2. <http://www.cancer.gov/dictionary/?CdrID=600471>
3. Hansch, C., Maloney, P.P., Fujita, T., Muir, R.M. Correlation of Biological Activity of Phenoxyacetic Acids with Hammett Substituent Constants and Partition Coefficients. *Nature*, 194, 178-240, (1962).
4. Fujita, T., Iwasa, J., Hansch, C. A New Substituent Constant, π , Derived from Partition Coefficients. *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 5175-5240, (1964).
5. Hansch, C., Quantitative Approach to Biochemical Structure-Activity Relationships. *Acc. Chem. Res.*, 2, 232-239. (1968) .
6. Hansch, C., Clayton, J.M. Lipophilic Character and Biological Activity of Drugs II: The Parabolic Case. *J. Pharm. Sci.*, 62, 1-21, (1973).
7. Agatonovic-Kustrin, S., Tucker, I.G., Zecevic, M., Ziva-novic, L.J. Prediction of Drug Transfer into Human Milk from Theoretically Derived Descriptors. *Anal. Chem. Acta*, 424, 241-195, (2000).
8. Mohajeri, A., Hemmateenejad, B., Mehdipour A., Miri, R. Modeling Teorikium Channel Antagonistic Activity of Dihydropyridine Derivatives Using QTMS Indices Analyzed by GA-PLS and PC-GA-PLS. *J. Mol. Graph. Model.*, 26, 1057-1065, (2008).
9. Wermuth, C.G., Langer, T., Pharmacophore Identification, In *3D-QSAR in Drug Design , Theory, Methods and Applications*, ed: Kubinyi, H., Vol:1., ESCOM,Leiden, The Netherlands ,pp : 117-136, (1993).
10. Glonder, V.E., Vorpagel, E.R., Computer-Assisted Pharmacophore Identification , In *3D-QSAR in Drug Design,Theory, Methods and Applications*, ed: Kubinyi, H., Vol.1, ESCOM,Leiden ,The Netherlands, pp :137-149, (1993).
11. Doucet, J.P., Weber, J., *Computer-Aided Molecular Design, Theory and Applications* , Academic Press, San Diegopp : 364-404.,(1996).
12. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S. The Electron-Topological Approach to the QSAR Problem. In *Reviews in Computational Chemistry*, Lipkowitz, K.B., Boyd, D.B., Eds., Vol.2, pp 423-460, VCH, New York, (1991).
13. Kubinyi, H. Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA). In *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Schleyer, P. v. R., Allinger, N. L., Clark, T., Gasteiger, J., Kollman, P. A., Schaefer, III, H. F., Schreiner, P. R., Eds., John Wiley & Sons: Chichester, UK:, (1998)

14. Grace Shiahuy Chen, C.–S.C., Wai Ming Kan, Chih–Long Chang, K. C. Wang and Ji–Wang Chern, Novel Lead Generation through Hypothetical Pharmacophore Three–Dimensional Database Searching: Discovery of Isoflavonoids as Nonsteroidal Inhibitors of Rat 5 α –Reductase, *J. Med. Chem.*, 44, 3759–3763, (2001).
15. Bersuker, I.B., Bahceci, S., Boggs, E.J., Pearlman, R.S., An Electron –Conformational Method of Identification of Pharmacophore and Anti-Pharmacophore Shielding, Application to Rice Blast Activity, *J. Comput-Aided Mol. Des.*, 13, 419-434, (1999).
16. Yanmaz, E., Sarıpınar, E., Şahin, K., Geçen, N., Çopur, F., 4D-QSAR Analysis and Pharmacophore Modeling: Electron Conformational-Genetic Algorithm Approach for Penicillins *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 7, 2199-210, (2011).
17. Veselovsky, A.V. and Ivanov, A.S. Strategy of computer-aided drug design. *Curr. Drug Targets Infect. Disord.* 3, 33–40, (2003).
18. Schneider, G. and Fechner, U. Computer-based de novo design of drug-like molecules. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 4, 649–663, (2005).
19. Toropov, A.A., Benfenati, E., SMILES in QSPR/QSAR modeling: results and perspectives, *Curr. Drug Discov. Technol.* 4, 77–116, (2007).
20. Toropov, A.A., Rasulev B.F., Leszczynski J. QSAR modeling of acute toxicity by balance of correlations, *Bioorg. Med. Chem.* 16, 5999–6008, (2008).
21. Toropov, A.A., Toropova, A.P., Benfenati, E., Simplified molecular input line entry system based optimal descriptors: quantitative structure–activity relationship modeling mutagenicity of nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons, *Chem. Biol. Drug Des.* 73, 515–525, (2009).
22. Hamby, J.M., Showalter, H.D.H., Small Molecule Inhibitors of Tumor Promoted Angiogenesis, Including Protein Kinase Inhibitors *Pharmacol. Ther.* 82, 169-193(1999).
23. Ognichenko, L.N., Kuz'min, V.E., Gorb, L., Hill, F.C., Artemenko, A.G., Polishchuk, P.G., Leszczynski, J. QSPR prediction of lipophilicity for organic compounds using random forest technique on the basis of simplex representation of molecular structure, *Molecular Informatics*, 31(3-4), 273-280, (2012)
24. Kuz'min, V.E., Polishchuk, P.G. , Artemenko, A.G., Andronati, S.A. Interpretation of QSAR models based on random forest methods, *Molecular Informatics*, 30(6-7), 593-603, (2011).
25. Kovdienko, N.A., Polishchuk, P.G., Muratov, E.N., Artemenko, A.G., Kuz'min, V.E., Gorb, L., Hill, F., Leszczynski, J. Application of random forest and multiple linear regression techniques to QSPR prediction of an aqueous solubility for military compounds, *Molecular Informatics*, 29(5), 394-406, (2010).
26. Ognichenko, L.N., Kuz'min, V.E., Artemenko, A.G. New structural descriptors of molecules on the basis of symbiosis of the informational field model and simplex representation of molecular structure, *QSAR and Combinatorial Science*, 28(9), 939-945, (2009).

27. Yılmaz, H. Güzel, Y. Önal Z., Altıparmak G. Kocakaya O.S."4D-QSAR Study of p56lck Protein Tyrosine Kinase Inhibitory Activity of Flavonoid Derivatives Using MCET Method", Journal of Bulletin of the Korean Chemical Society, 32, 12, 4352, (2011).