T.C
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

3-(1,1-DİOKSO-2H-(1,2,4)-BENZOTİYODİAZİN-3-İL)-4-HİDROKSİ-2(1H)-KİNOLİN BİLEŞİK SERİSİNİN HEPATİT C İNHİBİTÖRÜ OLARAK ELEKTRON KONFORMASYON-GENETİK ALGORİTMA (EC-GA) YÖNTEMİ İLE QSAR İNCELENMESİ

Tezi Hazırlayan

Semiha AYDIN

Tezi Yöneten

Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Temmuz 2010

KAYSERİ

T.C
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

3-(1,1-DİOKSO-2H-(1,2,4)-BENZOTİYODİAZİN-3-İL)-4-HİDROKSİ-2(1H)-KİNOLİN BİLEŞİK SERİSİNİN HEPATİT C İNHİBİTÖRÜ OLARAK ELEKTRON KONFORMASYON-GENETİK ALGORİTMA (EC-GA) YÖNTEMİ İLE QSAR İNCELENMESİ

Tezi Hazırlayan

Semiha AYDIN

Tezi Yöneten

Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından FBY-09-933 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Temmuz 2010

KAYSERİ

Prof. Dr. Emin SARIPINAR danışmanlığında **Semiha AYDIN** tarafından hazırlanan **"3-(1,1-Diokso-2*H*-(1,2,4)-Benzotiyodiazin-3-il)-4-Hidroksi-2(1*H*)-Kinolin Bileşik Serisinin Hepatit C İnhibitörü olarak Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma (EC-GA) Yöntemi ile QSAR İncelenmesi"** adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

27/07/2010

JÜRİ:

Başkan : Prof. Dr. Şerife Tokalıoğlu

Üye : Prof. Dr. Emin Sarıpınar

Üye : Doç. Dr. İlhan Özer İlhan

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 10/08/2010 tarih ve 2010/28-3 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

27/07/ 2010

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.

Çalışmalarımda desteklerini esirgemeyen çalışma grubu arkadaşlarım Ersin Yanmaz, Nazmiye Geçen ve Kader Şahin 'e minnettarlıklarımı sunarım.

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından FBY-09-933 kodlu proje ile desteklenmiş olup, yetkililerine teşekkür ederim.

Ayrıca tüm çalışmalarım sırasında hayatım boyunca yanımda olan ve her konuda benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme şükranlarımı özellikle vurgulamak isterim.

3-(1,1-DİOKSO-2H-(1,2,4)-BENZOTİYODİAZİN-3-İL)-4-HİDROKSİ-2(1H)-KİNOLİN BİLEŞİK SERİSİNİN HEPATİT C İNHİBİTÖRÜ OLARAK ELEKTRON KONFORMASYON-GENETİK ALGORİTMA (EC-GA) YÖNTEMİ İLE QSAR İNCELENMESİ

Semiha AYDIN

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Temmuz 2010
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

ÖZET

Bu çalışmada 3-(1,1-Diokso-2H-(1,2,4)-Benzotiyodiazin-3-il)-4-Hidroksi-2(1H)-Kinolin bileşik serisinin Elektron Konformasyon Genetik Algoritma (EC-GA) yöntemi ile QSAR incelemesi yapılmıştır. Seride deneysel aktivitesi bilinen 111 bileşik için kuantum kimyasal hesaplamalar HF-3-21G metodu kullanılarak kantitatif aktivite hesaplanmış ve farmakofor (Pha) grup tanımlaması yapılmıştır. Elektron Konformasyonel Uygunluk Matrisleri (ECMC), bileşiklerin elektronik yapı hesaplamaları ve konformasyon analiz bilgilerinden faydalanılarak EMRE programı ile hazırlanmıştır. ECMC ler Pha grubu temsil eden ve aktif bileşiklerin hepsinde aynı olan Elektron Konformasyonel Alt Matrisi (ECSA) bulmak için karşılaştırılır. Moleküler parametreler serideki bütün bileşiklerin her bir konformeri için çalışma grubumuz tarafından geliştirilen EMRE programı ile hazırlandı ve bu parametreler, aktiviteyi hesaplamak için Genetik Algoritma Optimizasyon Tekniğinde kullanıldı. Biyolojik aktivite hesaplaması için 1064 parametre hazırlandı. Ancak bu moleküler parametrelerin hepsi aktivite hesaplaması için önemli değildir. Bu parametrelerin önemli olanlarını seçmek ve aktivitelerine karar vermek için genetik algoritma optimizasyon tekniği ve en küçük kareler yöntemi kullanılmıştır. Kinolin serisinde yer alan 111 bileşik, eğitim (90 bileşik) ve test seti (21 bileşik) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Deneysel ve hesaplanan aktivite arasındaki regresyon katsayısı, r^2, eğitim seti için 0.7395, test seti için 0.9019 olarak hesaplanmıştır. Leave One Out Cross Validation (LOOCV) yöntemi ile hesaplanan modelin geçerlilik katsayısı, q^2, değeri 0.6387 bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: QSAR, EC-GA, Hepatit C, Farmakofor

QSAR STUDIES WITH ELECTRON CONFORMATION-GENETIC ALGORITHM (EC-GA) METHOD ON 3-(1,1-DIOXO-2H-(1,2,4)-BENZOTHIADIAZINE-3-YL)-4-HYDROXY-2(1*H*)-QUINOLINE COMPOUNDS AS HEPATITIS C INHIBITOR

Semiha AYDIN

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences
M.Sc. Thesis, July 2010
Thesis Supervisor: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

ABSTRACT

We present in this study the results of pharmacophore (Pha) identification and quantitative Hepatitis C activity prediction for the class of 3-(1,1-Dioxo-2*H*-(1,2,4)-Benzothiadiazine-3-yl)-4-Hydroxy-2(1*H*)-Quinoline using the Electron Confomation-Genetic Algorithm (EC-GA) method. At first, conformational analysis and electronic structure calculation of each of the molecules in the compound series are performed by HF-3-21G method. The Electron Conformational Matrices of Congruity (ECMCs) are constructed from the data of conformational analysis and electronic structure calculation of each molecules in the compound series by EMRE programme. Later, the ECMC is processed by means of a special program of matrix comparisons (ECSP) in order to reveal the Electron Conformational Submatrix of Activity (ECSA), which represent the Pha, same for all the active compounds. The molecular descriptors of every conformer of the compounds are performed with EMRE which is prepared by us and these descriptors are used in Genetic Algorithm Optimization Tecnique (GA) for calculating the activity. Every conformer of each compound is described by 1064 are molecular descriptors available for predicting biological activity. To select the important variables for describing the inhibition activities, the variable selection method using GA and nonlinear least square regression methods (lsqnonlin) were applied. In addition to this calculation, the compound series divided into training set and testing set. Using the molecular descriptor values found biological activity of the test set are determined. The correlation coffecient, between estimated activity and experimentally measured activity, r^2 values, obtained are 0.7395 and 0.9019 for the training and testing sets, respectively.

Keywords: QSAR, EC-GA, Hepatitis C , Pharmacophere

İÇİNDEKİLER

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

1. BÖLÜM 1
GİRİŞ……1
1.1. Giriş……..... 1
1.2. İlaç Nedir?……. 3
1.2.1. İlaç Tasarımı……3
1.3. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı…….. 4
1.4. Hepatit C……5

2. BÖLÜM 7
QSAR METOTLARI…… 7
2.1. QSAR'a Genel Bakış……..7
2.2. Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi……..8
2.3. QSAR Teknikleri…….....12
2.4. 2D-QSAR Analizi…….14
2.5. 3D-QSAR Metodu……15
2.6. 4D, 5D ve 6D QSAR Metodları……... 16
2.7. Moleküler Modelleme ve QSAR…….17
2.8. Biyoalıcı İle İlaç Molekülünün Etkileşim Mekanizması……18

3. BÖLÜM 20
MATERYAL VE METOT……..... 20
3.1. Materyal……...20
3.2. Metot…….....20
3.2.1. Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Hesaplama Teknikleri……21
3.3. Elektron Topolojik Metot ……..……22
3.4. Elektron Konformasyonel Metot……..23
3.4.1. ECMC Matrislerinin Oluşturulması……..24
3.4.2. Farmakofor Tanımlama……24
3.4.3. APS ve AG Grupları……27
3.4.4. Aktivitenin Genel Formülü……...28

3.5. Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu……...31
3.5.1. EMRE Yazılım Sisteminin Geliştirilmesi…… 34
3.5.2. Adım 1……... 37
3.5.3. Adım 2……... 43
3.5.3.1. Boltzmann Dağılımı…….....44
3.5.4. Adım 3……... 47
3.5.5. Adım 4……... 51
3.5.6. Adım 5……... 55
3.5.6.1. Moleküler Parametreler…….. 56
3.5.7. Adım 6……... 61
3.5.7.1. Optimizasyon…….62
3.5.7.2. Genetik Algoritma…….....64
3.5.7.3. Genetik Algoritmanın Elektron Konformasyonel Yönteme Uygulanışı…… 67
3.5.7.4. İstatiksel Analiz……..... 70
3.5.7.4.1. Çapraz Doğrulama (Cross Validation)……70
3.5.7.4.2. Dahili Doğrulama (İnternal Validation)……..71
3.5.7.4.3. Harici Doğrulama (External Validation)……71

4. BÖLÜM 72

BULGULAR……..... 72

4.1. ECMC Matrislerinin Hazırlanması ve Farmakofor Bulunması……72
4.2. Aktivite Hesaplamasında Kullanılan Parametreler……...75
4.3. Kinolin Serisinin Aktivite Hesaplaması……... 91
4.3.1. Kinolin Serisinin Eğitim ve Test Seti Olarak Hesaplanması……... 91
4.3.1.1. Kinolin Serisinde 90 Bileşik Eğitim ve 21 Bileşik Test Seti Olarak Aktivite Hesaplaması…….....93
4.3.1.2. Kinolin Serisinde 80 Bileşik Eğitim ve 31 Bileşik Test Seti Olarak Aktivite Hesaplaması…….....100
4.3.1.3. Kinolin Serisinde 60 Bileşik Eğitim ve 51 Bileşik Test Seti Olarak Aktivite Hesaplaması…….....106

5. BÖLÜM 113

SONUÇ…….....113

5.1. EMRE, ECSP ve Matlab Yazılımları……. 113
5.2. Kinolin Türevlerinin Teorik Aktivite Hesaplama Sonuçları…… 114

KAYNAKLAR…….....122

ÖZGEÇMİŞ…..…….....127

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. QSAR teknikleri ve kullanılan parametreler……..17

Tablo 3.1. Kinolin bileşik serisinin deneysel aktivite değerleri ve Konformer sayıları …39

Tablo 3.2. 19.Bileşiğin Bütün Konformerleri İçin Boltzman Dağılımı ve Bağıl Enerji Değerleri……....46

Tablo 3.3. 19.Bileşiğinin Eliminasyonu Sonucu Kalan Konformerlerin Boltzmann Dağılımı ve Bağıl Enerji Değerleri…….....47

Tablo 4.1. Hesaplamalarda kullanılan parametreler ve 1.bileşiğe ait sayısal değerler …..77

Tablo 4.2. Kinolin serisi 90 bileşik eğitim, 21 bileşik test seti için elde edilen 1-7 κj değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri……...94

Tablo 4.3. Kinolin serisi 90 bileşik eğitim, 21 bileşik test seti için elde edilen 8-14κj değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri. ……96

Tablo 4.4. Kinolin serisi 90 bileşik eğitim, 21 bileşik test için aktivite hesaplamalarında elde edilen parametre numaraları ve κj değerleri……..... 99

Tablo 4.5. Kinolin serisi 80 bileşik eğitim, 31 bileşik test seti için elde edilen 1-7κj değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri…….……101

Tablo 4.6. Kinolin serisi 80 bileşik eğitim, 31 bileşik test seti için elde edilen 7-13 κj değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri……. …...103

Tablo 4.7. Kinolin serisi 80 bileşik eğitim, 31 bileşik test için aktivite hesaplamalarında elde edilen parametre numaraları ve κj değerleri…….....106

Tablo 4.8. Kinolin serisi 60 bileşik eğitim, 51 bileşik test seti için elde edilen 1-7 κj değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri……107

Tablo 4.9. Kinolin serisi 60 bileşik eğitim, 51 bileşik test seti için elde edilen 8-15 κj değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri……109

Tablo 4.10. Kinolin serisi 60 bileşik eğitim, 51 bileşik test için aktivite hesaplamalarında elde edilen parametre numaraları ve κj değerleri……..112

Tablo.5.1. Kinolin serisinde 90 bileşik eğitim ve 21 bileşik test seti için 14 parametreye göre deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri……....115

Tablo 5.2. Kinolin serisinde 90 bileşik eğitim ve 21 bileşik test seti için en iyi 14 moleküler parametre ve Kappa (kj) değerleri…….....117

Tablo 5.3. Kinolin bileşik serisinde 90 bileşik eğitim ve 21 bileşik test seti için (14 kappa) kullanılan parametreler…….....……..118

Tablo 5.4. Kinolin bileşik serisinde 90 bileşik eğitim, 21 bileşik test seti için Leave-One Out (LOOCV) Hesaplama Sonuçları……..119

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1. İlaç tasarımında EMRE yazılım sisteminin basamakları.....33

Şekil 3.2. EC-GA metodunda takip edilen aşamalar.....36

Şekil 3.3. 3-(1,1-Diokso-2H-(1,2,4)-Benzotiyodiazin-3-il)-4-Hidroksi-2(1H)-Kinolin Bileşiklerinin Temel Yapısı…….37

Şekil 3.4. Aktivitesi En Yüksek 19 nolu Bileşiğin Top-Çubuk Modeli Görünümü…..44

Şekil 3.5. Kinolin serisinden s19 bileşiğine ait 10 adet konformerin üst üste çakıştırılması……47

Şekil 3.6. Üç boyutlu ECMC'nin gösterimi 48

Şekil 3.7. EMRE programına ait girdiler sekmesi 49

Şekil 3.8. EMRE programına ait matris hazırlama sekmesi.....49

Şekil 3.9. En Basit Bileşiğe Göre Diğer Bileşiklerin Fonksiyonel Grupları ve Moleküllerde Birbirine Karşılık Gelen Atomlar…….53

Şekil 3.10. ECSP programına ait arayüz 54

Şekil 3.11. Emre programına ait parametrik sekmesi 56

Şekil 3.12. Optimum tasarım prosesi 62

Şekil 3.13. Genetik algoritmanın aşamaları.....69

Şekil 4.1. s19a Bileşiğinin Muliken Yükleri Kullanılarak Oluşturulan ECMC Matrisi..73

Şekil 4.2. s19j Bileşiğinin Muliken Yükleri Kullanılarak Oluşturulan ECMC Matrisi...74

Şekil 4.3. Kinolin serisi (90 bileşik eğitim, 21 bileşik test) için optimum parametre sayısına karşılık regresyon katsayısı ve q2 grafiği……99

Şekil 4.4. Kinolin serisi (80 bileşik eğitim, 31 bileşik test) için optimum parametre sayısına karşılık regresyon katsayısı ve q2 grafiği……106

Şekil 4.5. Kinolin serisi (60 bileşik eğitim, 51 bileşik test) için optimum parametre sayısına karşılık regresyon katsayısı ve q2 grafiği……..112

Şekil 5.1. Kinolin bileşik serisinde en aktif bileşiğe ait ECSA, Farmakofor Grubu Atomları ve 1099 konformer için tolerans değeri…….115

Şekil 5.2. Kinolin serisinde (90 bileşik eğitim ve 21 bileşik test seti) 14 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin eğitim seti için çizilmiş r^2 grafiği.....119

Şekil 5.3. Kinolin serisinde (90 bileşik eğitim ve 21 bileşik test seti) 14 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin test seti için çizilmiş r^2 grafiği…….....120

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

Pha :Farmakofor

APS :Aktiviteyi perdeleyici grup

AG :Aktiviteyi artırıcı yardımcı grup

CADD :Bilgisayar destekli ilaç tasarımı

HTS :Çok Sayıdaki Bileşiği Ayırma Yöntemi (High Throughput Screening)

CoMFA :Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi

MSA :Moleküler Şekil Analizi

CoMSIA :Karşılaştırmalı Moleküler Şekil Analizi

CoMMA :Karşılaştırmalı Moleküler Moment Analizi

ECMC :Elektron Konformasyonel Uygunluk Matris

ECSA :Elektron Konformasyonel Alt Matris

1. BÖLÜM

GİRİŞ

1.1. Giriş

Teorik hesaplamaların bilgisayar ortamında yapılmaya başlanmasıyla birlikte birçok yöntem geliştirilmiş ve uygulanmaya başlanmıştır. Baş döndürücü şekilde gelişen bilgisayar teknolojisi araştırmacıları bu konu üzerinde çalışmaya yönlendirmiştir. Bu amaçla sürekli yeni yöntemler geliştirilerek, yöntemlerin hız ve güvenilirlikleri ile birlikte deneysel sonuçlara olan paralellikleri de artmaya başlamıştır. Her gün geliştirilen yeni yöntemler ile bu hesaplamalar deneysel yöntemi izlemede, test etmede ve hatta deneysel yöntemi doğrulamada kullanılmaya başlanmıştır.

Bilgisayar Destekli İlaç Tasarım ve Geliştirme yeni ve faydalı olabilecek bileşiklerin bulunması için hesaplamalı kimyayı ve kimyasal bilgi teknolojilerini kullanan bir yöntemdir. Kimyasal bilgi teknolojileri çeşitli kimyasal yapıların elektronik, üç boyutlu, geometrik ve fizikokimyasal parametrelerini içerir. Moleküler modelleme ve hesaplamalı kimya yeni ilaç olabilecek maddelerin geliştirilmesinde ve sentezinde araştırmacılara yardımcı olmakta, ilaç-biyoalıcı etkileşmesinin temelini anlamakta gittikçe önemli bir rol oynamaktadır.

Bilgisayar destekli moleküler modelleme yaklaşımında ligant ve hedef protein arasındaki kimyasal etkileşim oldukça önemlidir. Biyoalıcının (enzim/protein) üç boyutlu yapısı biliniyorsa bu etkileşimi anlamak kolaylaşmaktadır. Fakat çoğu zaman biyoalıcının yapısı bilinmemektedir. Bu nedenle yeni ilaçların tasarımı oldukça zorlaştığından ligant temelli 3D-QSAR, (Üç boyutlu Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi) yaklaşımları kullanılmaktadır.

İleride bahsedileceği gibi son yıllarda çeşitli modeller ve yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bu konularda uzman bazı ticari yazılım firmaları tarafından piyasada kullanım ücretleri oldukça yüksek çeşitli yazılımlar bulunmaktadır (SYBYL, DOCK, CODESSA, DRAGON).

Bu çalışmada ligant temelli bilgisayar destekli rasyonel tasarım teknikleri kullanarak ve ileride (bölüm 3) ayrıntıları açıklanacak yeni yazılımlar geliştirerek ilaç etken maddesi olabilecek aday bileşiklerin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Özellikle Türkiye'nin yazılım alanında büyük ölçüde yabancı kaynaklardan besleniyor olması yazılım sektörünün, aynı zamanda da ekonominin zarar görmesine neden olmaktadır. Türkiye, kendi bünyesindeki kişisel yetenekleri üzerine uzmanlaşmış sektör temsilcileri yerine dış kaynaklara yönelmiş durumdadır.

Bu nedenle dışarıya karşı yönelimleri, eğilimleri en az düzeye indirgeyip, kendi içinde güç kazanacak bir yapıya gidilmeli gerçeğini savunmakta ve var olan paket programlar yerine ECSP programı, EMRE programı ve biyoaktiviteyi hesaplamak için MATLAB 7.0 paket programında genetik algoritma optimizasyon tekniğini kullanarak hesaplamaları gerçekleştiren yeni bir yazılım olmak üzere üç farklı program geliştirilmiştir. Bu sayede hem yazılım sektörüne katkıda bulunulmuş, hem de ekonomik anlamda bir değer oluşturularak ödemelerin yurt dışında program geliştiren şirketler yerine istihdam edilen personele yapılması sağlanmıştır.

Geliştirilen bu yazılımlar ile biyoalıcılarla organizmada etkileşen ilaç olduğu düşünülen bileşiklerin, moleküler ve fizikokimyasal özelliklerinin tanımlanması ile üç boyutlu kantitatif yapı-aktivite ilişkileri açıklanmakta ve aktiviteden sorumlu olan farmakofor, Pha, grup belirlenmektedir [1,4].

Bu çalışmadaki amaç ise EC-GA, Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma, metodunun uygulanması ile Hepatit C hastalığının tedavisinde kullanılan 3-(1,1-Diokso-2H-(1,2,4)-Benzotiyodiazin-3-il)-4-Hidroksi-2(1H)-Kinolin bileşiklerinin [5], Pha grubunun bulunması ve bu gruba etki eden aktiviteyi artıran AG (Auxiliary Group) ve aktiviteyi azaltan APS (Anti Pharmacophere Shielding Group) grupların geliştirilen yazılımlar ile belirlenmesidir. Konunun daha iyi anlaşılabilmesi ve öneminin daha iyi vurgulanabilmesi için bu ve ileriki bölümlerde ilaç, ilacın önemi, ilaç tasarım aşamaları,

bilgisayar-destekli ilaç tasarımı, çalışma konumuz olan Hepatit C bu bölümde anlatılırken, QSAR yöntemleri ise ikinci bölümde anlatılmıştır.

1.2. İlaç Nedir?

İlaçlar genellikle biyolojik süreci etkileyen moleküller olarak tanımlanır. İlaçların vücudun belirli bölgelerine etki etmesi istendiğinden, vücuda yeterli konsantrasyonda verilmesi gerekmektedir. Ek olarak, ilaçlar güvenli olmalı ve vücuttan atılırken herhangi bir yan etkiye sebep olmamalıdır.

İlaçların büyük çoğunluğu spesifik biyolojik reseptörlerin aktivitelerini hafifleten ve onların etkileşimlerini, bağlanmalarını düzenleyen küçük moleküllerdir. Reseptörler ise, hayatın korunması için gereken çeşitli fonksiyonları yerine getiren diğer moleküllerle etkileşen ve bağlanan proteinlerdir. Birçok kaynakta reseptör terimi, organizmada efektörlere afinite gösteren ve efektörlerle etkileşerek biyolojik yanıt oluşturabilen yapılar olarak kullanılmakla birlikte, gerçekte hücre membran yüzeyinde ya da stoplazma veya çekirdeğinde yer alan bir seri olay sonucu belirli bir biyolojik yanıtı oluşturabilen proteinler olarak tanımlanmaktadır. [6]

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 [7]. Ayrıca ilaç ve biyoalıcı arasındaki bağlanma etkileşimini geliştirmek ve ilacın biyoalıcı için seçiciliğini arttırmaktır. Daha güçlü ve daha seçici bağlanma için ilaç, bağlanma bölgesine göre uygun büyüklükte olmalı ve bağlanma için gerekli fonksiyonel gruplara sahip olmalıdır. Bu fonksiyonel gruplar birbirlerine göre doğru pozisyonda olmalılar ki hepsi aynı zamanda bağlanabilsinler. Mevcut ilaçların hemen hemen hiçbiri ideal özelliklere sahip olmadıklarından, araştırma kurumlarında ve ilaç endüstrisinin araştırma geliştirme laboratuarlarında, sürekli ilaç olabileceği düşünülen bileşiklerin sentezi yapılmakta ve bunlar belirli farmakolojik testlere tabii tutulmaktadır. İlaçların seçici, etkisi geçici ve doza bağlı olmalı gibi özelliklere sahip olmalıdır.

Organizmanın ve ilaç molekülünün organizmadaki yolculuğunun ve hedef moleküllerle etkileşiminin karmaşıklığı düşünüldüğünde, ilaç tasarımının ve ilaç tasarımında başarının ne kadar zor olduğu kolaylıkla görülebilir. Farmasotik amaçlarla sentezi yapılan otuz bine yakın bileşikten ancak birkaç tanesi çeşitli aşamaları geçip, klinik incelemelere kadar gelebilmekte ve bunlardan sadece bir tanesi ilaç olarak kullanıma girmesi 12–15 yıl sürmektedir.

Bilgisayarlı ilaç tasarımı teknikleri ile daha önceleri tek bir ilaç bile dizayn edilememesine rağmen, bu tekniklerin gelişmesi uzun sürmemiştir. Günümüzde bütün dünyada farmakoloji ve biyoteknoloji şirketleri bilgisayar destekli ilaç tasarımı tekniklerini kullanmaktadır [8].

1.3. Bilgisayar-Destekli İlaç Tasarımı

1950 lerde başlayan bilgisayar teknolojisi, el hesap makineleri kullanılarak çok zor bir şekilde yapılan kuantum mekanik hesaplamalarını, schrödinger denkleminin bilgisayar ile çözülmesi sonucunda çok kolay hale getirmiştir. Ancak o dönemlerde sadece birkaç atomlu küçük moleküllere uygulanabilen ab initio yöntemler ile hesaplamalar yapılıyordu. Daha sonrasında ise semiempirik moleküler orbital teori ile çok büyük moleküller için de hesaplamalar yapılmaktadır. Aynı zamanda fizikokimyacılar tarafından geliştirilen empirik modelleme metodları ile büyük biyolojik sistemlerin üç boyutlu konformasyonel davranışları ve yapıları daha net olarak açıklanmıştır. Moleküler mekanik metod olarak adlandırılan bu metot ab initio ve semiempirik metotlardan çok daha hızlıdır. Ayrıca 1960 ve 1970 lerde fizikokimyacılar ilaç tasarımında, bileşiklerin lipofilik veya hidrofilik karakterini hesaplayan metotlar geliştirmişlerdir.

Böylece günümüzde bilgisayar destekli ilaç tasarımı, (Computer-Assisted Drug Design, CADD) olarak adlandırılan ve ilaç geliştirme çalışmaları için kullanılan bir teknik ortaya çıkmıştır [9,10]. CADD ilaç olarak kullanılan biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin optimizasyonu, tasarımı ve araştırılması aşamalarını içeren bilgisayar destekli tekniklerin tümünü kapsamaktadır. İlk bilgisayar destekli, yapı bazlı ilaç tasarımı metotları 1980 lerin başında ortaya çıkmış olup ilk olarak Hammet eşitliği

kullanılmış ve zaman içerisinde gelişim göstermiştir. Günümüzde ise gelişimi halen devam etmektedir [11].

Herhangi bir bileşiğin yapısı ve kimyası denel yöntemlerle belirlenebilir, ancak hesaplama yolu ile öngörünün yapılabilmesi çok yararlıdır ve pek çok uygulama alanı bulmuştur. Örneğin farmakolojide yeni ilaçların geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kimyacılar bilgisayar kullanarak sentezden önce ilaçların yapıları hakkında önbilgiye sahip olarak ilaçta istenen özellikleri belirleyip bu özelliklere uygun bileşiklerin sentezlerini gerçekleştirirler. Bu da para ve zaman kaybını önlemektedir.
Bilgisayar-destekli ilaç tasarım yöntemleri, deneysel yöntemler kullanılarak bir ilacın keşfinden ticari olarak satılmasına kadar geçen sürenin ve maliyetinin düşürülmesi amacıyla son yıllarda hem ilaç firmaları hem de üniversitelerde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Bilgisayar-destekli ilaç tasarımında, ligand-temelli (ligand-based etki gösteren moleküllerin yapısından reseptör yapısının yorumlanması) ve yapı-temelli (structure-based bilinen reseptör yapısından hareketle etki gösterebilecek moleküllerin tasarlanması) olmak üzere iki temel yöntem bulunmaktadır. Eğer ilacın vücut içinde etkileştiği hedef protein yapısı bilinmiyorsa, QSAR (quantitative-structure activity relationship) gibi yöntemler kullanılırken, "Hedef protein" yapısı biliniyorsa Moleküler dinamik (MD), simulasyon (zamana karşı konformasyon analizi) ve Docking (protein-ligand kilitlenmesi) yöntemleri kullanılmaktadır.

Bilgisayar destekli ilaç tasarımı, ile 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) ile 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 olmaktadır [12]. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı ile ilaç özelliği gösteren yeni moleküllere ulaşmak üzere kullanılan önemli yöntemler Moleküler Modelleme, Kalıp Tanıma (pattern recognition), Kümeleme analizi (Cluster Analysis), Reseptör Uyum veya Reseptör Tanımlama Yöntemleri şeklinde genel olarak sınıflandırılabilir.

1.4. Hepatit C

Hepatit, karaciğer iltihaplanması anlamına gelmektedir. **Viral hepatit** ise Hepatit A, B, C, D ve E virüslerinin neden olduğu, karaciğere ağır hasarlar verebilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Virüslerin neden olduğu çeşitli hepatit tipleri bulunmaktadır. Bunlar A, B, C, D ve E tipi olarak sınıflandırılır. Kronikleşme tehlikeleri ve yaygınlıkları nedeni ile en önemlileri Hepatit B ve Hepatit C'dir.

Hepatit C, hepatitis C virüsünün sebep olduğu bir karaciğer enfeksiyonudur. Kronik Hepatit C enfeksiyonu dünya çapında yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilemekte olup kronik karaciğer hastalığının ana nedenlerinden biri ve karaciğer naklinin en sık nedenidir. İnsan hepatit virüsleri,hepatit A'dan hepatit E'ye kadar 5 ayrı virüs ailesine mensupturlar ve her birinin farklı genomik yapıları ve replikasyon stratejileri vardır. Ayrıca klinik özellikleri de farklılık gösterir. HCV, Flaviviridae ailesine ait Hepacivirus cinsindendir. Virüsün yapısı ve özellikleri incelendiğinde 40-50 nm büyüklüğünde lipid bir zarf taşıyan küçük bir virüstür. [13-15].

Hepatit C 1970'lerin ortalarında bulundu. 1989 yılına kadar kendine özgü antikorları tespit eden (anti–hcv gibi) bir test olmadığından, mevcut testlerle gösterilemediğinden varlığı bilinmesine rağmen ne A ne de B hepatit deniyordu. Yalnızca hastalığın önemli ölçüde kronikleşerek ciddi karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanserine kadar ilerlemesi ve sonunda yeni bir karaciğer gerektirecek kadar ciddi tablolara yol açması değil, hastalığın sinsi seyretmesi, klinik belirti vermemesi ve hastalığı taşıyan kişilerin toplumda bir rezervuar oluşturması da onu farklı ve önemli kılıyor. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalara göre HCV sıklığı % 1-2.4 arasında değişiyor. Çalışmalarımızda üzerinde çalışılan bileşik serisi Hepatit C 'ye karşı etkili olan kinolin türevi bileşikleridir.

2. BÖLÜM

QSAR METOTLARI

2.1. QSAR'a Genel Bakış

Modern kimyanın en önemli problemlerinden biri, belirli bir hastalığa iyi geldiği bilinen bir ilacın biyoalıcılar ile etkileşim mekanizmasının nasıl olduğunu açıklayamamasıdır. 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 biyomoleküller üç boyutlu olarak ele alınıp elektronik özellikleriyle aktivite değerleri bulunmuş ve bu çalışmalar 3D QSAR olarak adlandırılmıştır. QSAR yaklaşımlarındaki tüm gelişmeler hızlı bilgisayarların 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. Bu bölümde ilaç tasarımının temelini oluşturan Hansch analizi, Free Wilson Analizi ve QSAR çalışmalarında kullanılan çeşitli metotlar açıklanmıştır.

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.

2.2. Kantitatif Yapı Etki İlişkisi (QSAR)

Kantitatif yapı aktivite ilişkisi, QSAR, biyolojik aktiviteyi kimyasal yapı ile açıklamaya çalışan kantitatif regresyon modelidir yani bir molekülün farmakolojik, toksikolojik ve biyolojik aktivitesinin kantitatif tahminini yapar. QSAR teorisi, bir bileşiğin farklı yapısal ve kimyasal özelliklerinin, kendi biyolojik aktivitesine doğrusal toplam katkısının göz önüne alınmasına dayanır. QSAR ve ilgili metotlar kimya, biyoloji ve toksikoloji bilimlerini de içine alan bilimsel uygulamalara başvurur. QSAR metodunun, hem çevresel toksikoloji hemde ilaç tasarımı uygulamalarında, test edilmemiş kimyasal maddelerin biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi ve sınıflandırılması için kullanılan, bilimsel olarak güvenilir bir metod olduğu kabul edilir. QSAR farmasotik endüstrisinde ilaç tasarımından optimizasyonuna kadar her aşamada çok gerekli ve değişmez bir araç olmuştur [16,17].

Aslında 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.

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

Çoğu organik bileşiğin yapısı eskiden tam olarak bilinmediği için, bu ilişki kullanılarak diğer örneklerin aktivitesi açıklanamıyordu. Fakat bugün ilaç moleküllerinde bulunan bütün atomların ayrıntıları, hatta çoğu durumda bağlanma bölgesinin üç boyutlu yapısı bile bilinmektedir. 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. $\Delta\Phi$ ile ΔC, ya yapısal parametreler (Free-Wilson analizi) ya da moleküler özelliklerdeki değişim göz önüne alınarak (Hansch analizi) doğrudan ilişkilendirilebilir. Bu ilişki aşağıda verilmiştir.

$$\Delta\Phi = f(\Delta C) \qquad (2.2)$$

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. Aynı zamanda 1984 de E. Fischer farklı enzimler ile glikozitlerin hidrolitik bölünmesini araştırdı ve anahtar-kilit modelini öne sürdü [18].
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 sübstitüentlerin aktiviteyi nasıl etkilediğini açıklayarak, QSAR'ın gelişimine büyük katkılarda bulunmuştur. 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 [19].

C. Hansch, T. Fujita, tarafından yapılan çalışmada farklı fizikokimyasal parametreler kullanılarak sübstitüe fenoksi asetik asit 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.

$$\text{Log}1/C = a\pi + b\sigma + cE_s + \ldots\ldots\ldots + \text{sabit} \qquad (2.3)$$

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.

Hansch ve grubu, hidrofobik ilaçlar ve biyolojik aktivite arasında parabolik bir ilişkinin olduğunu ortaya çıkararak QSAR analizinde kullanmışlardır [20]. İlacın n-oktanol/su sistemindeki dağılma katsayısı (hidrofobisite) ve biyolojik aktivite arasında ikinci dereceden bir ilişki olduğunu aşağıdaki formül ile göstermişlerdir.

$$\text{Log } 1/C = a(\log P)^2 + b(\log P) + c\sigma + \ldots\ldots + k \qquad (2.4)$$

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 kavramının 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, ($\Pi_X = \log P_{RX} - \log P_{RH}$) 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 [21].

$$P\sigma = \log K_{RX} - \log K_{RH} \qquad (2.5)$$

$$P\sigma = \log k_{RX} - \log k_{RH} \qquad (2.6)$$

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.

$$\text{Log } \tau_i - \log \tau_{Et} = \alpha\beta_i \qquad (2.7)$$

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 [22]. 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.

Free ve Wilson analizi genel yapısal özellikleri açıklamak için yeni bir matematiksel model olup sübstitüentlerin bulunması veya bulunmaması durumunda biyolojik aktivite korelasyonunu kullanan bir regresyon tekniğidir [23].

Bu modelin esası, herhangi bir konumdaki sübstitüentin, temel molekül yapısına biyolojik katkısının olduğu ve her bir substituentin bu katkısının, molekülde varolan diğer gruplardan bağımsız olduğu varsayımına dayanır [24]. Free Wilson analizinde biyolojik aktivite aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$\log 1/C = \sum a_i + \mu \qquad (2.8)$$

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 ya da 0 değerlerini kullanır. Başka bir deyişle, Free Wilson analizi Hansch analizinden daha sınırlıdır.

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.

Bunlar;

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

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

2.3. QSAR Teknikleri

QSAR teknikleri iki temel bölümde incelenir. Bunlardan ilki klasik Hansch tipi analizi içeren 2D-QSAR ve CoMFA gibi teknikleri içeren 3D-QSAR yöntemleridir. QSAR genel olarak üç adımdan oluşur.

- kimyasal bir serinin seçilmesi.
- biyolojik aktivite ile kimyasal yapı arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaracak değişkenlerin belirlenmesi.
- kimyasal yapının değişimi ile biyolojik aktivitenin nasıl değiştiğini gösterebilmek için istatistiksel metodların kullanılması.

QSAR metodlarından iyi bir sonuç elde etmek için üç adımın her birinin uygulanması birkaç faktöre bağlıdır ki bunlardan biri training (deneme) seti dışındaki kimyasal serilerin aktivitesinin de tahmin edilmesidir.

QSAR modelinin geliştirilmesindeki en önemli etken deneysel verilerin doğru ve güvenilir olmasıdır. Deneysel veriler doğru ve kesin olmaması durumunda anlamlı bir model elde etmek ve geliştirmek imkânsızdır. Uygun bir QSAR modelinin geliştirilmesi için bu verilerin benzer kimyasal bileşik serilerinden oluşması gerekmektedir. Daha önceden biyolojik aktivitesi deneysel olarak belirlenmiş, kimyasal yapısı tanımlanmış bir seri bileşik seçilir.

Klasik Hansch tipi uygulamalar en çok sübstitüentlere ait özellikleri kullanırken, aynı zamanda yük gibi atomik özellikleri, orbital enerjisi, logP, molar refraktivite gibi moleküler özellikleri de kullanır. Değişkenler güçlü bir model elde etmek için çok

dikkatli seçilmelidir. Bu durum ancak QSAR çalışmalarında kullanılan moleküler değişkenlerin çok çeşitli olması ile açıklanabilir. Ek olarak, değişkenlerin değerleri deneysel olarak belirlenmeli veya hesaplanmalıdır. Klasik QSAR çalışmalarında kullanılan değişkenler seçimi ve hesaplanması çok zaman alan bir prosestir. Kimyasal yapıyı tanımlayan değişkenlerin birçoğu bazı ticari programlarla elde edilebilir. Bu ticari programlardan ikisi CODESSA ve DRAGON programlarıdır. Bu programların her ikisi de topolojik, geometrik, yapısal, termodinamik, elektrostatik ve kuantum mekaniksel özellikleri hazırlamaktadır. Ancak CODESSA programı ile bu değişkenleri elde edebilmek için GAUSSIAN VE AMPAC output dosyalarını kullanırken, DRAGON programı Sybyl, Molfiles, Multiple SD, HyperChem, SMILES MacroModel output dosyalarını kullanır. Bu programlarda sadece bir bileşiğin en düşük enerjili bir konformerini dikkate alarak parametreler hesaplanmaktadır. Halbuki bir bileşiğin yüzlerce konformeri olduğu için diğer konformerlerin moleküler parametrelerini hesaplayamamaktadır. GAUSSIAN, AMPAC, SYBYL, MOLFILES, MULTIPLE SD, HYPERCHEM, SMILES gibi programlar konformer hesabını yapamamaktadır. Bu nedenle CODESSA ve DRAGON programları sadece bir bileşiğin bir konformeri ile ilgili parametreleri hazırlamaktadır. Spartan (WAVEFUNCTION INC. 2006) paket programı ise Monte Carlo yöntemine göre bileşiklerin konformer hesaplarını yapabilmekte, relatif olarak enerjilerini hesaplayabilmektedir. Bu nedenle Spartan programı çalışmalarımız için en iyi programlardan biridir. CODESSA ve DRAGON programlarını bileşiklerin bütün konformerlerini hesaplamaya dahil ettiğimiz için kullanamadığımızdan moleküler parametreleri hazırlamak için ve ayrıca kendi ülkemizde kendi yazılımlarımızı geliştirilmesine katkıda bulunmak için çalışma grubumuz tarafından EMRE adı verilen bir program geliştirilmiştir. Geliştirilen bu program ise her birinin output dosyaları farklı olan SPARTAN 02, SPARTAN 04, SPARTAN 06, SPARTAN 08 programlarının output dosyalarını kullanmaktadır. EMRE programının diğer iki programa göre üstünlüğü ise hem matris, hem de farmakofor grup belirlendikten sonra farmakofor düzlemine moleküldeki en uzak atomun dik uzaklığı, farmakofor düzlemi ile iki atom arasındaki açı, atomlar arası açı, torsiyon açısı ve van der waals yarıçapı gibi çeşitli özellikleri de hazırlamasıdır. Maliyeti ise verilen diğer iki programdan daha düşük olmakla beraber bu yazılımı geliştirmek amacı ile yeni özellikler üzerinde çalışılmaktadır.

İstatistiksel olarak güçlü bir model elde edilmesi yapı aktivite ilişkisinin değişimini açıklayan değişkenlerin ne kadar iyi seçildiğine bağlıdır. Kimyasal bileşiklerin biyolojik mekanizması hakkında daha çok bilgiye sahip olan kimyacılar özel moleküler değişkenleri daha iyi seçebilirler.

Yapı-aktivite ilişkisinin uygun korelasyonunu geliştirmek için seçilen QSAR metodu oldukça önemlidir. Buna rağmen moleküler değişkenler ile biyolojik aktivite arasındaki ilişki lineer olabilir ya da olmayabilir. Günümüzde QSAR modelinde en küçük kareler yöntemi (PLS) ile çoklu lineer regresyon (MLR) kullanılır. Biyolojik aktivite hesaplamalarında karşılaşılan en yaygın problem değişkenlerin sayısının bileşiklerin sayısını aşmasıdır. Hesaplama sonunda kalan parametre sayısının bileşik sayısını aşmaması istatistiksel hesaplamalarda önemlidir. Başlangıçta QSAR olarak ortaya çıkan bu metot zamanla gelişim göstererek aşağıda verilen yeni QSAR metotları şeklinde uygulama alanı bulmuştur.

2.4. 2D-QSAR Analizi

Aktivite ve toksisite de fizikokimyasal özelliklerin etkisinin araştırılması 19. yy a dayanır. 1935'te 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 [25].

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 değişkenleri sadece iki boyutlu yapıda tanımlanırlar, aksine üç boyutlu değişkenler kimyasal yapının üç boyutlu yapısını gerektirir. Fizikokimyasal parametreler ise tek bir değere sahiptir ve molekülün tamamının özelliklerini karakterize eder. 2D-QSAR için parametreleri yapısal, topolojik, geometrik, elektrostatik, kuantum kimyasal ve termodinamik parametreler olarak sınıflandırabiliriz.

2.5. 3D-QSAR Metodu

Biyolojik aktivite ile kimyasal bir serinin üç boyutlu özellikleri arasındaki bağıntıyı kullanan 3D-QSAR, son yıllarda QSAR metotlarının en dikkat çekeni olmuştur. Hansch ve Free-Wilson analizleri üç boyutlu (3D) nicel yapı-aktivite ilişkisinin (3D-QSAR) temelini oluşturur. 3D-QSAR metodlarından günümüzde en çok kullanılan karşılaştırmalı moleküler alan analizi (comparative molecular field analysis, CoMFA) ve Karşılaştırmalı Moleküler Şekil Analizi (comparative molecular similarity indices analysis, CoMSIA) [26] dir.

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

- Konformasyonel analiz tekniklerini kullanarak minimum enerjili konformer seçilir.
- İki atom arasındaki mesafe, halkalı sistemlerin optimizasyonu, dönor-akseptör hidrojen bağı ya da yüklü fonksiyonel gruplar tanımlanır.
- 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.
- Farmakoforun, dipol momenti, polaritesi, nokta yükleri, moleküler elektrostatik potansiyeli, HOMO ve LUMO orbitalleri, şekil ve hacim gibi özellikleri belirlenir. Önemli farmakofor özellikleri seçilir.

2.6. 4D, 5D ve 6D QSAR Metodları

Son yıllarda 2D-QSAR ve 3D-QSAR metotlarına ek olarak yeni QSAR metotları geliştirilmiştir. 4D-QSAR, 5D-QSAR, 6D-QSAR, Hologram QSAR (HQSAR), Inverse QSAR, Binary QSAR bunlardan bazılardır. Aşağıda 4D-QSAR, 5D-QSAR, 6D-QSAR ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

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 2 kcal/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.

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 [27].

Vedani tarafından geliştirilen 5D-QSAR yöntemi ile QSAR tekniklerine daha güçlü, yeni bir boyut kazandırıldı. 5D-QSAR, birçok ligandın proteine bağlanması sürecinde meydana gelen değişikliklerin de incelendiği bir yöntemdir [28].

6D-QSAR tekniği yine Vedani tarafından geliştirilen bir modeldir. 6D-QSAR tekniği diğer QSAR tekniklerine ek olarak çözücü molekülleri ve çözünen madde arasında zayıf kovalent bağların oluştuğu çeşitli çözünme modellerini de inceler [27] tablo 2.1'de bütün QSAR tekniklerinde kullanılan parametreler özet olarak verilmiştir.

Tablo 2.1. QSAR teknikleri ve kullanılan parametreler.

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

2.7. Moleküler Modelleme ve QSAR

Moleküler modelleme, bilgisayarlı kimya ve grafiksel tasarım teknikleri kullanılarak moleküler yapı ve özellikleri araştırmak için kullanılan bir tekniktir [50]. 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 [29].

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 (kuantum mekanik) ve MM (moleküler mekanik)

hesaplamaları ile elde edilir. Bu modeller, hesaplanan sistemde moleküllerin ve atomların enerji düzenlemesine imkân 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 [30]:

- İlk olarak, özellikle bağ açısı ve bağ uzunlukları gibi geometrik özellikler yapılandırılır.
- Molekül optimize edilerek uygun geometriye sahip olan fragmentler ortaya çıkarılır.
- X-ışınları kristalografisi, nötron difraksiyonu veya NMR gibi fiziksel deney sonuçlarından elde edilen bilgiler kullanılarak yapılandırma işlemi yapılır.

2.8. Biyoalıcı İle İlaç Molekülünün 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.

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. 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 yetersizliklerin üstesinden gelmek için 3D-QSAR metotları geliştirilmiştir [31-35].

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.

3. BÖLÜM

MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Bu çalışmada:

1) Spartan 06 ve 02 paket programında kuantum kimyasal hesaplamalar yapılmıştır. Bu programlarda; semiempirik hesaplamalar (PM3) ve Hartree-Fock 3-21G kuantum kimyasal hesaplamaları yer almaktadır.
2) Her bir konformerin topolojisini üç boyutlu olarak temsil eden konformerlerin topolojik matrisleri (Electron Conformational Matrix of Congruity, ECMC) hazırlayan program EMRE programı,

3) ECMC matrislerini atomlara göre karşılaştırarak alt matrisi (Electron Conformational Sub Matrix, ECSA) belirleyen program (ECSP),
4) Biyolojik aktiviteyi hesaplayan Matlab 7.0 paket programı,
5) Yazılımların geliştirilmesi için Delphi 6.0 ve C programları,
6) HP Workstation (iş istasyonu) xw 8200, Fujitsu-siemens celcius iş istasyonu,
7) Core 2 Quad işlemcili 5 adet pc, Dual 2 core işlemcili 1 adet pc, HP Notebook,
8) Veri depolama aygıtı,
9) 10 kVA'lık online güç kaynağı kullanılmıştır**.**

3.2. Metot

Bu çalışmada aşağıda belirtilen aşamalar uygulanmıştır.

- Spartan 02 paket programında kinolin türevi bileşiklerin çizimi yapılarak en düşük enerjili molekül yapıları çıkartılır.

- Semiempirik PM3 metodu ile yapılan hesaplama sonucunda, oda sıcaklığında düşük enerjili konformerler seçilir.
  (örneğin göreceli entalpi değeri 1.5 kcal/mol'den büyük olanlar silinir).
- Hartree-Fock 3-21G metoduyla Spartan 06 paket programında kuantum kimyasal hesaplamalar yapılır.
- Spartan programında bulunan "Align" anahtar kelimesi ile moleküller üst üste çakıştırılarak molekülün aynı yapıya sahip yüksek enerjili konformerleri silinir.
- EMRE veya ECSP programlarından herhangi biri kullanılarak uygunluk elektron konformasyonal matrisi (ECMC) oluşturulur ve düzenlenir.
- ECMC'ler alt matrisi bulmak için ECSP programı ile referans bileşiğinin en düşük enerjili konformerine bağlı olarak karşılaştırılır.
- Aktivitenin Elektron Konformasyonal alt matrisi ("Electron Conformational Sub-Matrix"; ECSA) yani Farmakofor (Pharmacophere, Pha) grubu belirlenir.
- EMRE programı kullanılarak molekülü temsil eden elektronik, geometrik ve fizikokimyasal parametreler hazırlanır.
- Matlab 7.0 de kullanılarak geliştirilmiş olan kodlar ile genetik algoritma sayısal optimizasyon tekniği kullanılarak en uygun parametreler ile aktivite bütün bileşik serisi için hesaplanır.
- Regresyon analizi yapılarak en uygun r^2 değerleri ve LOOCV (Leave-One Out Cross Validation) yöntemi ile modelin geçerlilik katsayısı, q^2, değeri bulunur.

3.2.1. Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Hesaplama Teknikleri

Çalışmalarımızda kuantum kimyasal hesaplamaları yapmak üzere Spartan 02 ve 06 programı kullanılmıştır. Kuantum kimyasal hesaplamalar içerisinde semiemprik, HF, DFT, Moller Plesset (MP2) olmak üzere çeşitli hesaplama yöntemleri bulunmaktadır. Bu metotlar arasında en hızlı olan semiemprik metodudur. Biyoalıcı ile molekülün etkileşimde bileşiğin geometrik yapısı çok önemlidir. Bu çalışmada ab-initio yöntemlerden Hartree-Fock Self Consistent Field (HF-SCF) 3-21G metodu kullanılmıştır. Herbir bileşik için çalışılacak konformerler tespit edildikten sonra göreceli enerji değeri 1.5 kcal/mol'den büyük olanlar silinir. Moleküller üst üste çakıştırılarak eliminasyon işlemi yapılır. Daha sonra tüm bileşikler için toplam enerjileri 1.5 kcal/mol den küçük olan konformerlerin sonuçları, içerisinde atomların yükleri,

kartezyen koordinatları, moleküle ait enerjileri kapsayan *.txt dosyaları halinde kaydedildi. Txt dosyaları kullanılarak elektron konformasyonel matrisleri oluşturuldu. Moleküllerin konformasyon analizi Spartan 06 paket programında Hartree-Fock 3-21G metodu kullanılarak yapılmıştır. 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. Konformasyonel problemi bilgisayar destekli ilaç tasarımında çok karışık problemlerden biri olarak düşünülür. İlaç molekülleri çok sayıda konformasyona sahiptir ve bu konformerlerin geometrik özellik gibi yapısal parametreleri ve elektronik özellikleri birbirinden farklıdır. Çoğu QSAR çalışmalarında konformerler hesaba katılmamaktadır. Bu çalışmada ise konformerlerde hesaba katılmış ve 111 bileşik için konformasyonal analiz işlemleri Hartree-Fock Single Point 3-21G yöntemi kullanılarak yapılmıştır. HF metodu kullanılarak yapılan konformasyon analiz işlemi, her bir bileşik için ortalama 2 gün alması dolaysıyla oldukça uzun zamanda tamamlanmıştır.

3.3. Elektron Topolojik Metot

A.S. Dimoglo ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen elektron topolojik metodun [36] genel özellikleri aktiviteyi bazı alt yapısal özelliklere bağlaması, moleküllerin yapısını elektronik faktörlerle tanımlayan bir matris kullanması ve aktivite özelliklerinin seçimi için olasılık tahmini yapılmasıdır. Elektron Topolojik Metot (ETM) moleküler mekanik yöntemle bileşiklerin Z matrisini çıkararak eski programlardan olan CNDO yöntemiyle elektronik ve geometrik hesaplamalar yapmakta daha sonra bileşiklerin sadece tek konformeri için üç boyutlu matris oluşturarak pha'yı bulmaktadır. Elektron-Topolojik Metodu ile her bir molekülün Elektron-Topolojik Uygunluk Matrisi (ETMC) ya da üç boyutlu ETMC (TDETMC) matrisi hazırlanır. Molekülün elektronik özelliklerini tanımlayan atomik yükler valens aktiviteleri polarize edilebilirlik ve HOMO-LUMO enerjileri gibi atomik parametreler köşegen elemanları olarak seçilir. Köşegen dışı elemanlar; polarize edilebilirlik, bağ mertebesi (Wiberg indeks) ve bağ enerjisi gibi bağın elektronik parametrelerinden birisi olabilir. ETM, SAR yöntemleri gibi analiz edilen çok sayıda veri oluşturur ve başlangıç olarak bileşikleri aktif ya da inaktif olarak sınıflandırır. Ele alınan bileşikler benzer temel yapıya sahip değil ise klasik QSAR teknikleri ile ETM verilerini analiz etmek ve aktif bileşikleri tahmin etmeyi imkânsız kılmasa da zorlaştırır. ETM verileri üç boyutlu kimyasal yapı ile

biyolojik aktiviteyi yarı nicel (aktif ya da inaktif) olarak ilişkilendiren önemli bir veri tabanı sağlamaktadır.

ET metodunda 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 alt matris bulunur. Bulunan alt matrislerin elemanlarının karşılaştırılması ile aktivite alt matris parametrelerinin bir fonksiyonu olarak ifade edilir. Oysa inaktif olarak nitelendirilen bileşikler aktif olarak sınıflandırılan bileşiklere göre düşük olsada aktivite göstermektedirler ve aktivitelerindeki bu düşüş moleküle bağlı olan sübstitüentlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Çoğu zaman aktiflikleri arasında büyük bir fark olmadığı için keyfi olarak yapılan bu bölme hatalara götürmektedir. Bu yönüyle sübstitüentlerin etkisini dikkate almamaktadır. Bu da yöntemin en önemli eksikliklerinden biridir. Bunu elimine etmek için zaman zaman birden fazla farmakofor hesaplama yoluna gidilmiştir. ETM'de Pha sadece yüksek aktiviteli bileşiklerde aranmakta, ECM'de ise incelenen bütün bileşik serisi içinde aranmaktadır.

ETM de bileşiklerin bütün konformerleri değil de tek bir konformeri hesaba katılır. Biyoalıcının aktif durumdaki üç boyutlu yapısı bilinemediği için biyoalıcının ilgili molekülün konformerlerinden (bir bileşiğin yüzlerce konformer yapısı bulunmaktadır.) hangisi ile etkileştiği bilinmemektedir. Hâlbuki moleküllerin düşük enerjili olan birden çok konformeri mevcuttur ve bunların o bileşiğin aktivitesine katkısı ihmal edilemez. Her bir konformerin aktiviteye katkısı Boltzmann dağılımına göre dikkate alınması gerekir. ETM' de göz ardı edilen bu etken Elektron Konformasyonel Metot (ECM) adı verilen bir metotta ise sadece farmakofor grubu bulmak için dikkate alınmıştır. Aktivite hesaplamalarında ise konformerler hesaba katıldığında işlemin çok karışık olduğundan aktiviteyi bu şekilde hesaplayamamışlardır ve bu nedenle konformerleri dikkate almamışlardır. Bizim hesaplamalarımızda hem ECMC ler karşılaştırılırken hem de aktivite hesaplamaları yapılırken bütün konformerler dikkate alınmıştır.

3.4. Elektron Konformasyonel Metot

EC metotta [37-40] ise ETM'den farklı olarak bileşiklerin konformerleri de hesaba katılarak ve üç boyutlu matrislerini kullanarak farmakofor grubu belirlenmiştir. Bunun

için bütün bileşiklerin tüm konformerleri referans bileşik ile verilen tolerans aralığında karşılaştırılır. Tüm konformerler de ortak olan atom grubu belirlenir. Metot biyolojik aktivitesi bilinen bir bileşik serisinde belirli biyolojik aktiviteden sorumlu tek bir Pha olduğunu varsayar ve prensipte bir yapı aktivite ilişkisidir. Ancak ECM'de Pha'nın varlığı aktivite için gereklidir fakat yeterli şart değildir. Bunun için hem sterik engeller hem de aktiviteyi azaltan (APS) veya aktiviteyi artıran (AG) gruplar da hesaba katılır [41]. Ayrıca Bersuker farmakoforlara bağlı olarak aktivitenin hesaplanmasında kullanılmak üzere eşitlik 3.3'de verilen aktivite denklemini geliştirerek eğitim ve test bileşiklerinin aktivitelerini hesaplayabilmektedir.

3.4.1. ECMC Matrislerinin Oluşturulması

ECMC, molekülün hem elektronik hem de geometrik yapı özelliklerini içerir. Daha önceleri ETM de, her bir molekülü temsil eden ETMC için sadece en düşük enerjili olan temel hal (ground-state) konformeri dikkate alınırdı. Ancak EC metodunda, relatif enerji farkı 1.5 kcal/mol den büyük olan konformerler silindikten sonra, geriye kalan düşük enerjili her bir konformer için ECMC matrisleri oluşturulur [38,39].

EC metodunda kullanılan ECMC nin diyagonal elemanları, ilgili atomun yüklerini gösterir nondiyagonal elemanlar birbirine bağlı atomlar ise bağ derecesi, bağlı değilse atomlar arasındaki mesafeyi gösterir. ETM metodunda atom yükleri yaygın olarak kullanılmıştır [42]. I.B. Bersuker, EC metodu ile gerçekleştirdiği çalışmalarında atom yükleri yerine etkileşim indeks değerini kullanmıştır. Bu çalışmada ise mulliken yükleri kullanılmıştır.

3.4.2. Farmakofor Tanımlama

İlaç tasarımında (Pha) terimi ana kavramlardan biri olup 1900'lerin başında Ehrlich [43] tarafından ortaya çıkarılmış ve 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 [59]. İncelenen molekül serisinde ilaç etkisinden sorumlu olan Pha grubudur. Deneme setindeki aktif moleküllerde aktiviteden sorumlu belli bir geometrik düzende üç boyutlu yapısı olan atomlar veya atom gruplarına farmakofor denir. Bu tanımlama, belli bir moleküler sistemde Pha'nın varlığında veya

yokluğunda aktivitenin kalitatif olarak (aktivite var yada yok) belirlenmesinde kullanılabilir. Fakat Pha'nın var yada yok şeklinde tanımlanması, aktifliğin kantitatif ölçümü için yetersizdir. Örneğin Pha var fakat aktiflik küçük ise, bileşik deneysel olarak inaktif şeklinde sınıflandırılabilir [41].

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 reseptör veya enzim ile etkileşen çeşitli moleküllerdeki genel üç boyutlu özelliklerin araştırılmasında kullanılır [44]. 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 [40, 44-49].

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 sınır değerler içerisinde değişebilir 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) ya da artırılabilir (AG). Bu gruplar, Pha nın biyoalıcı ile uygun etkileşimini engelleyen APS ve moleküldeki hidrofobisite gibi özellikleri sağlayan AG gruplarıdır [41].

Pha'nın belirlenmesi için burada anlatılan bilgiler temel olarak alınır. İlaç moleküllerinde, konformerleri, geometrisi ve elektronik özellikleri önemlidir. EC metodunda Pha belirlenmesi, kuantum kimya hesaplamalarından elde edilen moleküler özelliklerin bilgisayarla matris haline getirilmesi ile kantitatif biyolojik aktivite tahmini

ise regresyon analizi ve molekülün özelliklerinin değerlendirilmesi ile yapılır [41]. Bunun sonucu olarak Pha, farklı bileşiklerin bir serisinde gözlemlenmiş biyolojik aktivitenin nedenini anlamak ve daha aktif bileşiklerin tasarımına yardımcı olmak için kullanılır.

EC metodunda bileşiklerin ECMC'lerinde matrisin diyagonal ve non-diyagonal elemanlarını verilen belirli tolerans aralıklarında, karşılaştırarak bütün aktif moleküller için ortak olan, inaktif moleküllerde ise bulunmayan elektron topolojik özellikler tespit edilir. Matrisleri karşılaştırmak için bileşik serisindeki istenilen yapı referans olarak seçilebilir. Çalışmalarda hangi bileşiğin hangi konformerinin referans olarak seçildiği belirtilmelidir. En basit yapılı bileşiğinde aktivitesi olduğuna göre farmakofor grubu bu bileşikte de bulunmak zorundadır. Bu nedenle referans alınmasında bir mahsur bulunmamaktadır. ETM de ise aktifliği en fazla olan molekül referans olarak seçilir ve bu yöntemde bileşikler aktif ve inaktif olarak ikiye bölündüğü için matrislerin karşılaştırılmasında aktivitelerde dikkate alınır.

ECMC'ler hazırlandıktan sonra referans bileşiğe göre karşılaştırma işlemi yapılarak bütün aktif bileşiklerin bulundurduğu ortak özellik Pha olarak bulunur ve bu özelliği temsil eden ve matris elemanları sayısı daha az olan, elektron konformasyonal alt matrisi (ECSA) oluşturulur.

QSAR çalışmalarında bilinen yöntemlerin çoğu bileşiklerin enantiyomerlerinden birini diğerinden ayırmak için yetersiz kaldığı halde, ECMC de enantiyomerlerin farkı ortaya konulabilir. İki enantiyomerin matris elemanlarının mutlak değerleri aynı olmalarına rağmen, iki 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, anti pharmacophore shielding (APS) ve auxiliary group (AG) gruplarının pozisyonları farklı olacağından farklı aktiviteleri ortaya çıkarırlar. Moleküler sistemde atomları numaralandırma yolu (saat yönü veya tersi) önemlidir. Çünkü bu işlem ECMC de matris elemanlarının düzenini belirler. 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.

Bir bileşik serisinde aktivitenin azalmasına Pha nın olmaması ya da aktivite azaltıcı grupların varlığı sebep olabilir. Matrislerin minimum aralığını (tolerans değerleri) karşılaştırmak için bileşik serisindeki aktif ve düşük aktiviteli bileşikler şeklinde sınıflandırmak gerekir. Pha deneme setinden elde edilen ECSA, diğer aktif bileşiklerin ECSA ları ile karşılaştırılır.

ECMC'nin ETMC ye göre diğer üstünlüğü de AG ve APS grupları [50] tanımlayarak hesaba katmasıdır. Bu grupların aktiviteye katkıları, Pha ile birlikte hesaplanmasıdır. Aslında Pha'i bulunduran bir konformerdeki her bir atomun aktiviteye sayısal bir değer yansıtması söz konusudur ancak bu atomların incelenen seri içinde molekül içinde bulunan en etkili olan parametreler göz önüne alınabilmektedir.

3.4.3. APS ve AG Grupları

Pha aktivite için çok önemli şartlardan biri olmasına rağmen tek başına yeterli değildir. Aynı Pha ya sahip farklı bileşiklerin neden farklı aktivite gösterdiğini açıklayamaz. Pha aktivite için gerekli bir grup atomu içerir ancak molekülde Pha dışında aktiviteye etki eden diğer gruplarda (Out-of-Pha groups, OOP) 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 ki bu gruplar hidrojence zengin olan ve aktiviteyi artırıcı özellik gösteren gruplardır. Bu atomların hidrofob özellikleri aktiviteyi artırıcı özellik gösterirler. 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 molekülün temel iskeletini 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.

AG ve APS grupların etkisi onların pozisyonuna ve reaktifliğe bağlıdır. Pha atomlarından farklı olarak APS ve AG grupların parametreleri ve bunların sayısal değerleri bir bileşikten diğerine değiştiği gibi konformerden konformere de değişmektedir. 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. 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 [41].

3.4.4. 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 EC metotta hem sterik engelleri hemde aktiviteyi azaltan yükleri ortaya çıkarmak için APS değerlerini kantitatif olarak (sayısal olarak) karakterize eden S ile gösterilen bir parametre dikkate alınır. Bileşikler ile biyoalıcılar arasındaki etkileşim diğer moleküller arası etkileşim (en azından, sterik ve diğer enerji bariyer faktörleri göz önüne alınabilir) ile benzediğinden dolayı aktivite (A) eksponansiyel olarak (e üzeri bir fonksiyon olarak) S ye bağlıdır. Yani AG ve APS gruplarının etkisini hesaba katmak için aktiviteyi artıran ya da azaltan S fonksiyonunu kullanırız. S fonksiyonu AG ve APS'yi temsil eden bir grup parametreye bağlıdır.

$$A \sim e^{-S} \tag{3.1}$$

Molekül-biyoalıcı etkileşiminde AG ve APS grupları exp(-E'n/kT) nin bir faktörü olarak E' miktarı kadar aktiviteyi artırır ya da azaltırlar. APS için E'>0 ve aktivite azalırken, AG grupları için E'<0 ve aktivite artar. $S_{ni}=E'_{ni}/kT$ olarak gösterilmiştir ve genel olarak S fonksiyonu aşağıdaki eşitlik ile ifade edilir.

$$S_{ni} = \sum_{j=1}^{N} \kappa_j a_{ni}^{(j)} \tag{3.2}$$

Burada $a_{ni}^{(j)}$, (ECMC de verilen a_{ii} parametrelerden farklıdır.) n'inci bileşiğin i'inci konformerindeki APS veya AG nin j'inci tür özelliğini temsil eden (bağ açısı, torsiyon açısı, yük, atomik etkileşim indeksi (*II)* ve atomlar arası uzaklık) bir parametre olup her bir problem için 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, 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 ilgili parametrenin birimine bağlı olarak farklı birimlerde değerler alır ve o parametre ile κ_j nin çarpımı birimsiz bir ifadedir. κ_j nin daha büyük değeri, hesaplanan biyoaktiviteye karşılık gelen parametrelerde daha etkilidir. Yani $\kappa_j>0$ ve $a_{np}^{(j)} < a_{lp}^{(j)}$ için aktivite bu bileşiklerde artar ve $a_{np}^{(j)} > a_{lp}^{(j)}$ ise azalır. $\kappa_j<0$ ise tam tersi doğrudur. Kısacası κ_j katsayısının mutlak değerinin büyüklüğü, aktivite üzerindeki etkiyi gösterir ve APS ve AG gruplarını üç boyutlu yapı içinde tanımlamak Pha'dan sonra ikinci derecede öneme sahiptir [41].

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, eşitlik 3.2 ile birlikte sıcaklığın ve enerjinin bir fonksiyonu olarak her bir konformerin Boltzmann dağılımını hesaba katarak n. bileşik için aktivite genel formülünü aşağıdaki eşitlik halinde elde ederiz:

$$A_n = A_l \frac{\sum_{i=1}^{m_l} e^{-E_{li}/kT} \sum_{i=1}^{m_n} \delta_{ni}[Pha] e^{-S_{ni}} e^{-E_{ni}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_n} e^{-E_{ni}/kT} \sum_{i=1}^{m_l} \delta_{li}[Pha] e^{-S_{li}} e^{-E_{li}/kT}} \quad (3.3)$$

A_l aşağıda açıklanacağı üzere sabittir ve m_n n. molekülün konformer sayısıdır. Bu formülde δ, Dirac δ fonksiyonunun bir çeşididir.

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

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.) [41]. Bu formülde A_l sabittir ve bu değeri belirlemek için, çalışılan molekül setinden (eğitim seti) aktivitesi bilinen bir referans molekül (l) seçeriz ve bu molekül için aktiviteyi (A_n) eşitlik 3.3 ile hesaplarız.

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 Boltzmann dağılımı kullanılır. Önemli bir nokta da, önemli yoğunluktaki konformerlerin arasında 2–3 kcal/mol olan enerji farkından daha büyük olan substrat-enzim bağlanma enerjisidir (10–20 kcal/mol). Bu durumda ligandın en az bir konformeri Pha ya sahiptir ve diğer tüm konformerler enerji kazanmak ve resptöre bağlanmak için denge dönüşümüne uğrarlar [41].

$$A_n = A_l e^{-\left(E_{np} - E_{lp}\right)/kT} e^{-\left(S_{np} - S_{lp}\right)} \quad (3.4)$$

Bersuker Eşitlik 3.4'de gösterilen formül kullanarak bir bileşiğin tüm konformerlerini hesaba katarak aktivite hesaplaması için algoritma geliştiremediğinden dolayı sadeleştirilmiş formül olan ve en düşük enerjili bir konformeri hesaba katan eşitlik 3. 8'yi kullanmıştır. Diğer konformerlerin inaktif pozisyonda olduğunu kabul etmiştir. Bu çalışmanın en zor kısmını kj değerlerini hesaplama kısmı oluşturmaktadır. Bersuker çalışmalarında cross-validation yöntemlerinden olan leave one out metodunu kullanarak en uygun kappa sayısını ve değerini hesaplama yoluna gitmiştir [41].

Molekül setindeki bileşiklerin bilinen deneysel aktiviteleri kullanılarak yukarıdaki formül çözülür ve hesaplanan aktivite değeri A_n^{hes}, deneysel aktivite değeri A_n^{den}, ve N molekül sayısı olmak üzere, $\sum_{n=1}^{N}\left|A_n^{den} - A_n^{hes}\right|^2$ 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. Δ, Pha'dan dolayı 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 $-\Delta + E_{np}+E'_{np}$ eşitliği kullanılır [41].

EC Metodu bizim çalışmalarımızın temelini oluşturmaktadır. EC metodunu esas alarak geliştirilen EC-GA, Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma, yöntemi biyolojik aktivitenin hesaplamaları gerçekleştirilmiştir.

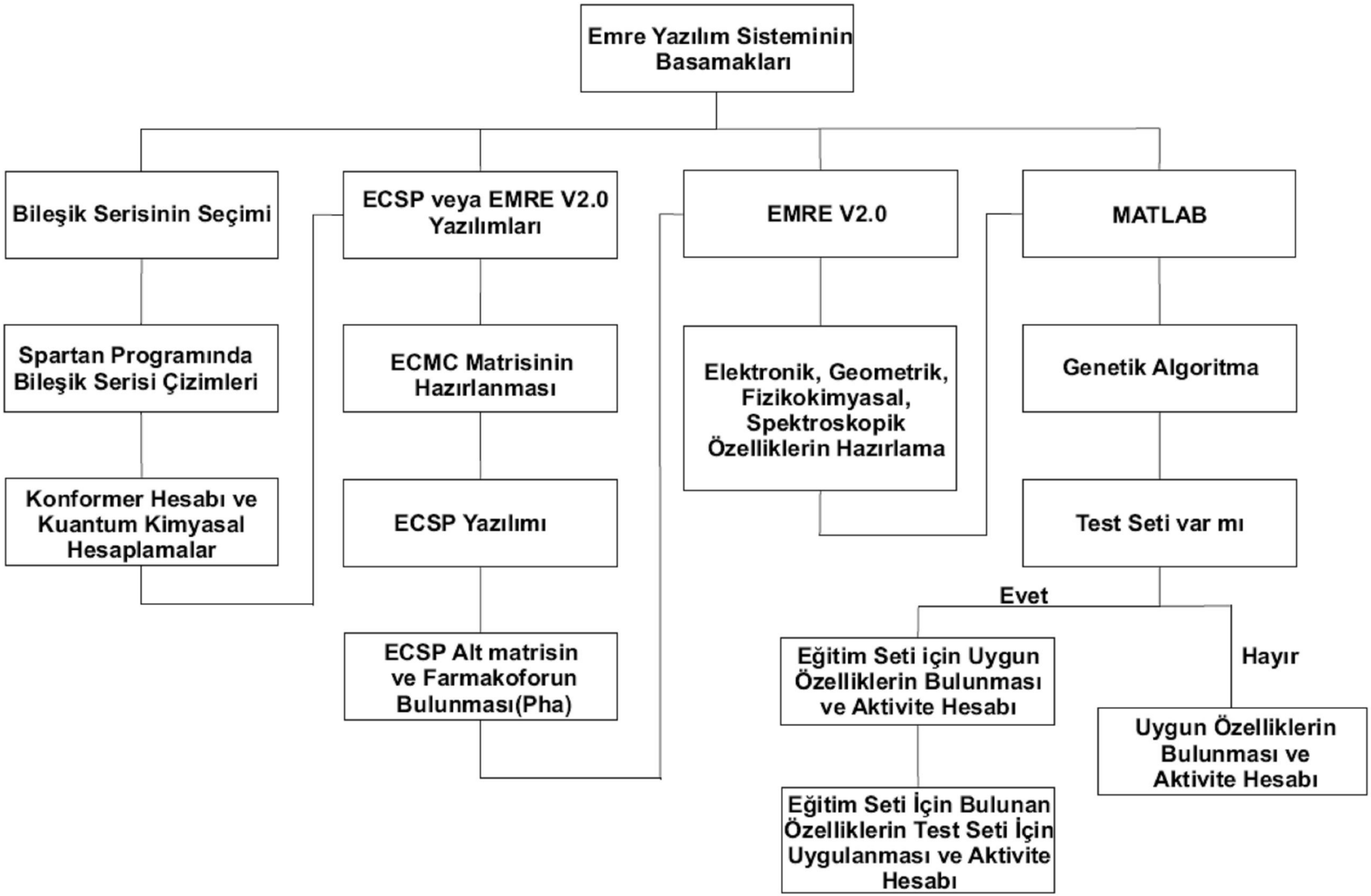
3.5. Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu

EC metodunda birini dışarıda bırakarak çapraz doğrulama (leave-one-out cross validation) yöntemi ile sadece en düşük enerjili tek bir konformer kullanılarak teorik aktivite hesaplamaları yapılmaktadır. Farmakofor belirlenmesinde ise serideki bileşiklerin bütün konformerlerini dikkate almaktadır [38-40, 42, 51]. Bu çalışmada kullanılan ve bizim tarafımızdan geliştirilen paket programlarda ise (EMRE, ECSP programlarının ve Matlab 7.04 için yazılan kodlar) bütün konformerler aktivite hesaplamalarına da dâhil edilmiştir.

EC-GA Metodu, Pha grubu, aktiviteyi artıran (AG) ve aktiviteyi azaltan (APS) grupları tanımlamak ve biyolojik aktiviteyi hesaplamak için kullanılan bir metottur. EC-GA

Metodu, EC Metottan farklı olarak aktiviteye etki eden parametrelerin belirlenmesi ve aktivite hesaplanmasında genetik algoritma optimizasyon tekniğini kullanmaktadır.
Bu metotta molekülü ve konformerlerini tanımlayacak yüzlerce parametre hazırlamak ve bunların içinden hem eğitim hem de test seti için en uygun olan parametreleri seçmek mümkündür. Çünkü bazı parametreler eğitim seti için uygun olurken test seti için kötü olabilmektedir.

İleride ayrıntılı olarak açıklanacağı gibi geliştirilen bu yazılımların tamamını şekil 3.1'de gösterilen ilaç tasarımında EMRE yazılım sistemi şeklinde isimlendirilmiştir. Şekilden görüldüğü gibi EC-GA metodu içerisinde Spartan paket programı, çalışma grubumuz tarafından geliştirilen EMRE, ECSP programı ve son olarakta yine çalışma grubumuz tarafından geliştirilen, aktiviteyi ve kj değerlerini hesaplamak için Matlab 7.04 paket programında genetik algoritma optimizasyon tekniğini kullanarak hesaplamaları gerçekleştiren yeni bir yazılım olmak üzere üç farklı program kullanılmaktadır.



Şekil 3.1. İlaç tasarımında EMRE yazılım sisteminin basamakları.

3.5.1. EMRE Yazılım Sisteminin Geliştirilmesi

Sistem geliştirme aşamalarından programlama, test ve dokümantasyon adımları yazılım geliştirme olarak adlandırılır. Bu çalışmada geliştirilen yazılımlar TÜBİTAK tarafından desteklenen proje ile hizmet alımı şeklinde yapılmış olup yazılım mühendisleri ve programcılar tarafından bizim tarafımızdan belirlenen algoritma mantığı çerçevesinde yazılmıştır. Bu konudaki çalışmaların uzun yıllar devam edeceğini düşünmekteyiz. Çünkü yeni program geliştirme uzun bir süreci kapsamaktadır. Bu yazılımları geliştirmekteki amacımız QSAR çalışmalarında kullanılabilecek yeni programları ülkemize kazandırabilmekdir. Ayrıca hesaplamalarda çok sayıda veri kullanıldığından ve bunların her birinin formatı farklı olduğundan hesaplamaları basit olarak el ile yapmak mümkün değildir. Örneğin sadece ECMC matrislerinin hazırlanması mümkün olmamaktadır. Bu nedenle matris hazırlanması için yeni yazılımlar geliştirilmesi yoluna gidilerek çalışma grubumuz tarafından Delphi 7.0 programlama dilini kullanan EMRE programı geliştirilmiştir.

Çalışma grubumuz tarafından bu amaçla, ileride ayrıntıları açıklanacak programların geliştirilmesi için aşağıda verilmiş olan genel kurallar uygulanmıştır. Yazılım geliştirme (veya programlama) için izlenmesi gereken aşamalar şunlardır:

1. Program analizi;

   A Program amaçlarının saptanması: Çözülmek istenen problemin açık tanımı yapılmalıdır. Yazılması gereken programın hedefleri saptanmalıdır.

   B Girdilerin saptanması: Programa veri olarak neler girileceği belirlenmelidir.

   C Çıktıların saptanması: Program çıktılarının neler olacağı belirlenmelidir. Raporlar, grafikler ekranda görüntülenebilir veya yazıcıdan bastırılabilir.

   D İşlemlerin tanımlanması: Programa girilen verinin çıktıya dönüştürülürken yapılması gereken işlemler tanımlanmalıdır.

   E Program gerçekleştirme yapılabilirliğinin araştırılması: Programın gerçekleştirilmesi için bütçenin durumu, süresi, eleman yeterliliği gözden geçirilmelidir.

   F Analizin belgelenmesi: Programın hedefleri, girdisi, çıktısı ve gereken işlemler, daha sonra başvuru amacıyla belgelenmelidir.

2. Program tasarımı; Program tasarımı, iki aşamadan oluşur.

A ilk aşamada, program mantığı belirlenerek sıradüzen diyagramı (hierachy chart) hazırlanır.

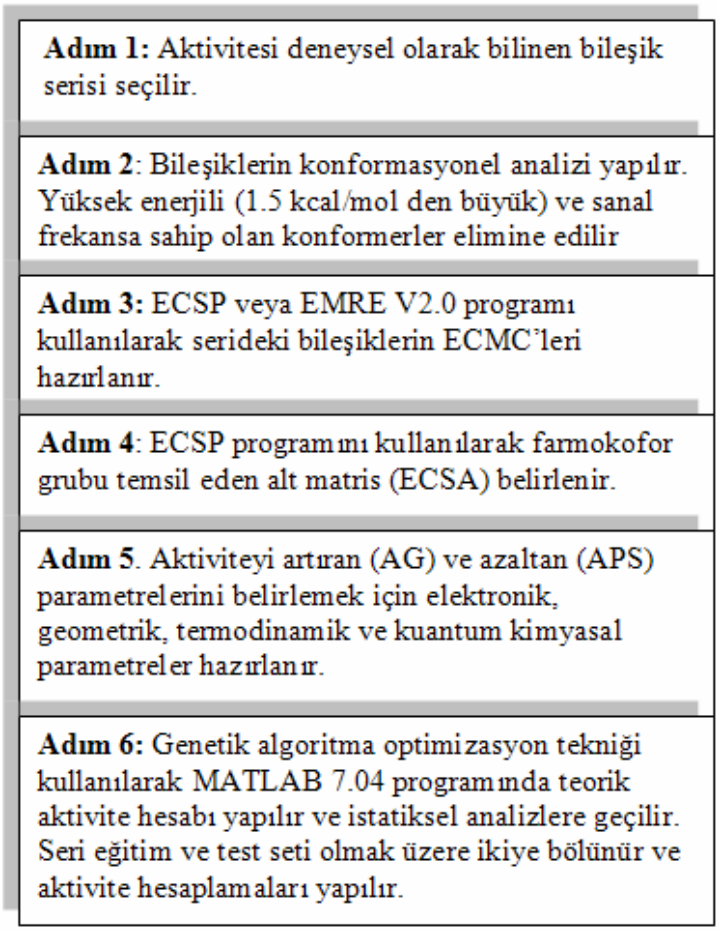
B Daha sonra, ayrıntılı tasarım yapılarak, program, sözdekod (pseudocode) veya akış diyagramı (flowchart) yollarından biriyle açıklanır. Ayrıntılı tasarımda, sırasal, koşul, döngü gibi çeşitli kontrol yapıları kullanılır.

3. Program kodlanması Çoğu kişi, kodlamayı programlama olarak sanırlar. Ancak kodlama, programlama aşamalarından yalnız biridir. Şu aşamalardan oluşur: A Programlama dili seçimi: Yüzlerce programlama dili vardır. Bütün diller her amaca uygun değildir. Bazı diller matematiksel işlemler için, bazıları veritabanı yönetimi için daha uygundur. Bu dillerden, programın amacına uygun olanı veya kurumda yaygın olarak kullanılanı, programlama yapmak için seçilir. B Programın yazılması: Program bilgisayar kullanılarak seçilen programlama dilinin kurallarına göre yazılır. Program, daha sonra üzerinde başka programcıların değişiklik yapmasına olanak tanıyacak şekilde kolay anlaşılır ve açıklayıcı olmalıdır.
4. Program testi Programı yazanlar kodlama sırasında hata yapabilirler. İki tür hata vardır: sözdizimi (syntax) ve mantık (semantic veya logic). A Sözdizimi hatası, seçilen programlama dilinin kurallarına uyulmamasıdır. B Mantık hatası, programın istenen işlevi gerçekleştirmemesi veya yanlış olarak gerçekleştirmesidir. Program testi sırasında program, sözdizimi ve mantık hatalarından temizlenir. Hataların temizlenmesi (debug) için çeşitli yöntemlerden bir ya da bir kaç tanesi kullanılabilir: Masabaşı inceleme: Programcı, program kodlarını kontrol ederek sözdizimi veya mantık hatalarını düzeltmeye çalışır. Ayrıca mantık hatalarını bulmak için, örnek verinin program komutları tarafından nasıl işlendiği el veya hesap makinesi ile takip ederek doğru sonuçlar elde edip etmediğini bulmaya çalışır. Derleyici programı: programlar, Derleyici program tarafından makine diline çevrilip çalıştırılır. Program çalıştırılmadan önce, programın sözdizimi hatasının olmaması gerekir. Derleyici program, sözdizimi hatalarının bulunmasına yardımcı olur. Gerçek veriyle çalıştırma (alfa testi): Programın bütün sözdizimi hataları temizlendikten sonra, mantık hatası olup olmadığı araştırılır. Bunun için çıktısı bilinen girdiler verilerek programın doğru sonuçlara ulaşıp ulaşmadığına bakılır ve mantık hataları düzeltilir.

Beta testi: En sonunda, program bir grup potansiyel kullanıcıya deneme için bir süre kullandırılır. Kullanıcılar, karşılaştıkları sorunları programcılara bildirirler.

5. Program belgeleme ve bakım Belgeleme, programı ve nasıl kullanılacağını anlatan yazılı açıklamalardır. Aslında belgeleme, yazılım bittikten sonra değil, yazılım geliştirmenin bütün aşamalarında yapılır. Bu aşamada, daha önce hazırlanan belgeler gözden geçirilerek son haline getirilir. Belgeleme, programın içinde, programın nasıl çalıştığını ve ne yaptığını anlatan yorum satırları ve kullanım kılavuzu olarak yapılır. Belgeleme, programda daha sonra yapılacak güncellemeler açısından önemlidir.

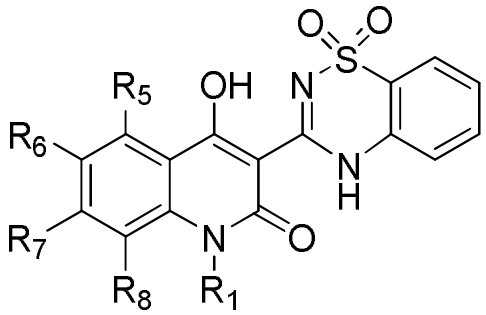
Bu mantık çerçevesi içinde bu yazlımlar ETM, ECM ve EC-GA metotlarını da kapsamaktadır. Bu yazılımlar kullanılarak bütün bileşik serileri için ECMC matrisleri ve geometrik, elektronik ve fizikokimyasal parametreler hazırlanabilir ve teorik aktivite hesaplamaları yapılabilir. Şekil 3.2'de ise EC-GA metodunda takip edilen aşamalar gösterilmektedir [52, 53].



Şekil 3.2. EC-GA metodunda takip edilen aşamalar.

3.5.2. Adım 1

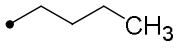
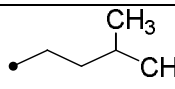
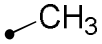
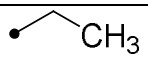
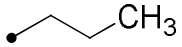
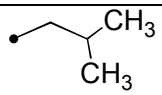
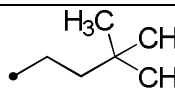
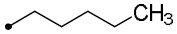
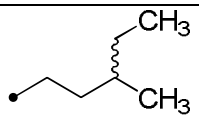
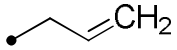
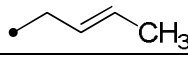
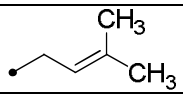
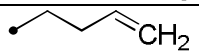
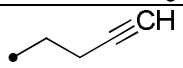
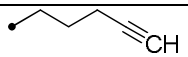
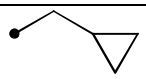
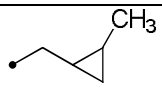
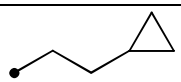
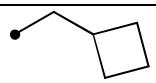
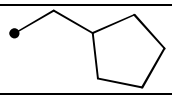
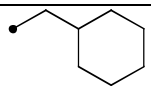
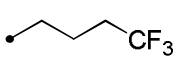
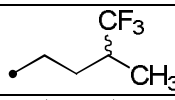
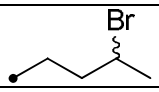
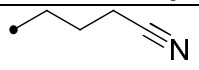
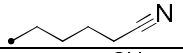
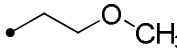
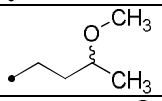
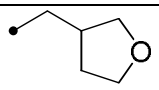
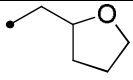
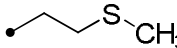
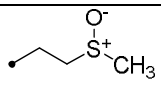
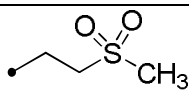
Şekil 3.2 de 1.adımda görüldüğü gibi, EC-GA metodunda deneysel aktivitesi bilinen bir bileşik serisi seçildikten sonra Spartan paket programında serideki tüm bileşikler için çizimler yapılır. Deneysel çalışmaları desteklemek ya da deneysel çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden öngörmek amacıyla hesaplamalı yöntemleri kullanacak olan kimyacılar için moleküler mekanik, semiempirik, ab initio, yoğunluk fonksiyonel teori, moller-pleset gibi çeşitli hesaplama yöntemleri mevcut olup bunlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada kuantum kimyasal hesaplamalarda Hartree-Fock Single Point 3-21G metodu kullanılmıştır.



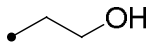
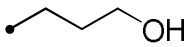
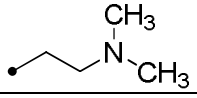
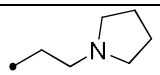
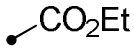
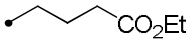
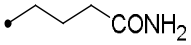
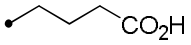
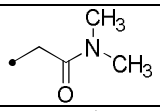
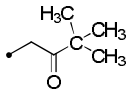
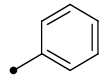
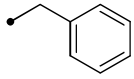
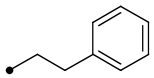
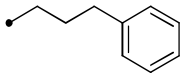
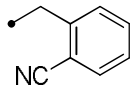
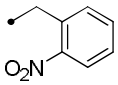
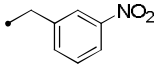
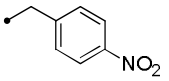
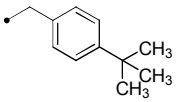
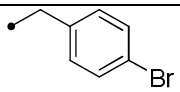
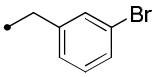
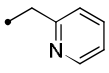
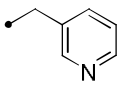
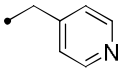
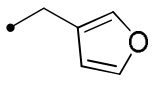
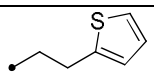
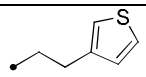
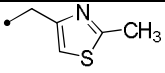
Şekil 3.3. 3-(1,1-Diokso-2H-(1,2,4)-Benzotiyodiazin-3-il)-4-Hidroksi-2(1H)-Kinolin Bileşiklerinin Temel Yapısı.

Şekil 3.3'de ele alınan bileşik serisine ait temel iskelet görülmektedir. Tablo 3.1 de kinolin bileşik serisi için temel iskelete bağlı olan sübstitüentler, hesaplamalarımız sonucu belirlenen konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri yer almaktadır.

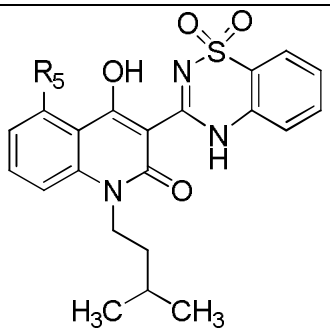
Tablo.3.1. Kinolin Bileşik Serisinin Deneysel Aktivite Değerleri ve Konformer Sayıları.

No	R_1	Deneysel Aktivite	Konf. sayısı	No	R_1	Deneysel Aktivite	Konf. Sayısı
1		6.6990	10	**2**		7.4949	14
3	H	5.0000	2	**4**		5.2524	2
5		5.6536	5	**6**		5.8097	4
7		6.9666	7	**8**		7.6778	3
9		7.0969	10	**10**		7.1871	15
11		5.0000	12	**12**		6.8239	7
13		6.5391	9	**14**		7.0458	15
15		6.9281	4	**16**		6.7471	4
17		7.1079	9	**18**		7.3872	4
19		7.8861	10	**20**		7.3098	5
21		6.8794	8	**22**		6.4353	6
23		6.9747	4	**24**		7.3565	2
25		6.5376	3	**26**		6.7645	4
27		6.1249	19	**28**		6.0867	9
29		7.0862	2	**30**		6.3152	4
31		6.2774	9	**32**		7.2757	17
33		5.5957	12	**34**		5.6341	12

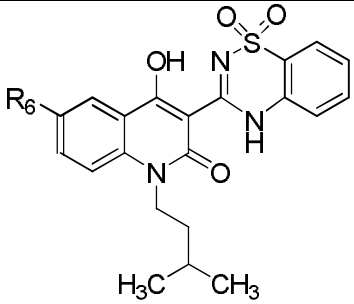
Tablo 3.1. Kinolin Bileşik Serisinin Deneysel Aktivite Değerleri ve Konformer Sayıları (Devamı).

No	R_1	Deneysel Aktivite	Konf. sayısı	No	R_1	Deneysel Aktivite	Konf. Sayısı
35		5.0000	2	**36**		5.5505	2
37		5.8857	3	**38**		5.0000	13
39		5.0000	5	**40**		5.0000	12
41		5.6912	18	**42**		5.0000	8
43		5.0000	4	**44**		5.0000	2
45		5.0000	2	**46**		6.1574	10
47		5.0000	2	**48**		7.0862	7
49		5.0000	7	**50**		5.0000	6
51		6.1079	9	**52**		5.0000	4
53		7.0915	13	**54**		5.6123	14
55		5.0000	5	**56**		7.0223	5
57		7.4437	7	**58**		5.5696	10
59		6.5003	11	**60**		7.2147	5
61		7.5686	14	**62**		5.0000	15
63		5.0000	12	**64**		6.5171	9

Tablo 3.1. Kinolin Bileşik Serisinin Deneysel Aktivite Değerleri ve Konformer Sayıları (Devamı).

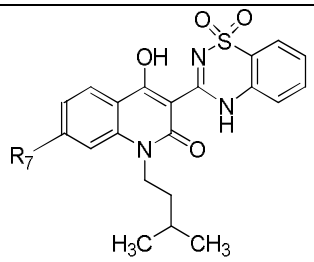


No	R_5	Deneysel Aktivite	Konf. sayısı	No	R_5	Deneysel Aktivite	Konf. Sayısı
65	F	6.4685	12	**66**	Cl	7.4815	14
67	Br	6.9788	17	**68**	CH3	6.6861	10
69	Ph	6.8416	12	**70**	OH	7.3279	19
71	NO2	6.4711	33				

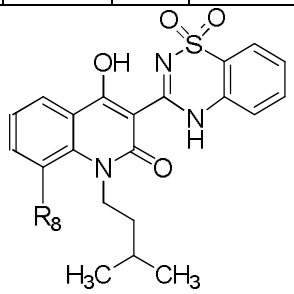


No	R_6	Deneysel Aktivite	Konf. sayısı	No	R_6	Deneysel Aktivite	Konf Sayısı
72	F	7.6990	11	**73**	Cl	7.3665	11
74	Br	6.6882	14	**75**	I	5.0000	11
76	CH3	7.3279	11	**77**	NO_2	6.3420	29
78	NH_2	7.2076	26	**79**	OH	6.7033	16
80	OCH3	7.6383	8	**81**	CO_2Et	5.0000	21
82	CO_2H	5.9851	12	**83**	OCH_2Ph	5.4034	21
84	OCH_2CN	7.4685	5	**85**	$O(CH_2)_3CN$	5.3637	2
86	$O(CH_2)_2OCH3$	5.7592	7	**87**	OCH_2CONH_2	7.6198	2
88	$NHCH_2CO_2H$	7.6778	17	**89**	$NHCH_2CO_2Et$	6.9393	15
90	$NH(CH_2)_2OH$	7.3188	6	**91**	$NHCOCH_3$	5.0000	21
92	$NHCOCH_2CH(CH_3)_2$	5.1869	15	**93**	$NHCOCH_2N(CH_3)_2$	5.2362	9
94	NHCO-cylclopentyl	6.0119	14	**95**	NHCOPh	5.3731	3

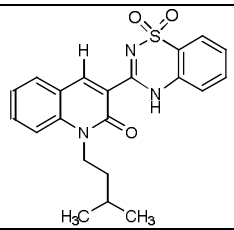
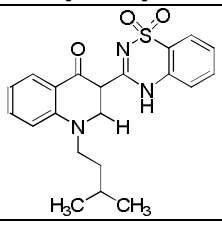
Tablo 3.1. Kinolin Bileşik Serisinin Deneysel Aktivite Değerleri ve Konformer Sayıları (Devamı).

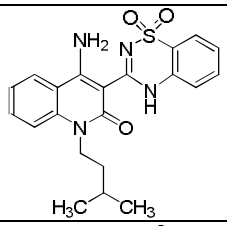
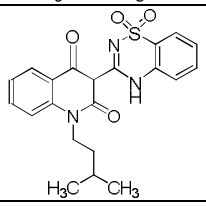
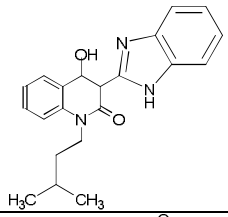
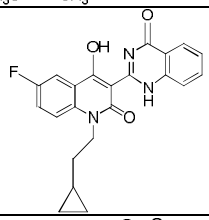
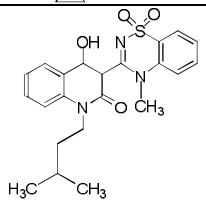


No	R_7	Deneysel Aktivite	Konf Sayısı	No	R_7	Deneysel Aktivite	Konf Sayısı
96	F	6.2565	17	**97**	Cl	5.0000	16
98	Br	5.0000	12	**99**	NO_2	5.0000	37
100	CO_2Et	5.0000	15	**101**	CO_2H	5.0000	7
102	$H_2C{=}CHCONH_2$	5.0000	2				



No	R_8	Deneysel Aktivite	Konf. Sayısı	No	R_8	Deneysel Aktivite	Konf. Sayısı
103	F	7.0458	2	**104**	NO_2	5.0000	2

No		Deneysel Aktivite	Konf. Sayısı
105		5.0000	9
106		5.0000	7

107		5.0000	14
108		5.0026	6
109		5.0000	9
110		5.0000	8
111		5.6146	6

3.5.3. Adım 2

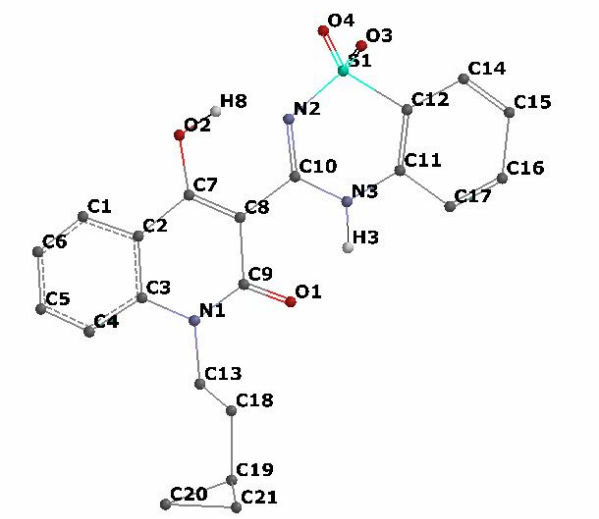
Adım 2 de seçilen bileşik serisinin konformerleri belirlenerek konformasyonel analizi ve kuantum kimyasal hesaplamaları yapılmıştır. Yüksek enerjili (1.5 kcal/mol den büyük olan) ve sanal frekansa sahip konformerler elimine edilmiştir. Çünkü sanal frekansın bulunması molekülün geçiş haline karşılık gelmektedir ve molekülün tam optimize edilemediği anlamına gelir. Daha sonra moleküller üst üste çakıştırılarak molekülün aynı yapıya sahip yüksek enerjili konformerleri silinir. Boltzmann dağılımına göre oda sıcaklığında düşük enerjili konformerler seçilir. Düşük enerjili konformerlerin oda sıcaklığında bulunma ihtimalleri daha yüksektir. Düşük enerjili konformerler ile yüksek enerjili konformerler arasında bileşiklere bağlı olarak 1/1000 gibi dağılım farkı ortaya çıkmaktadır. Spartan paket programının kullanıldığı bu

aşamadan sonra, çalışma grubumuz tarafından yazılan programlar devreye girecektir ve bundan sonraki aşamalarda bu programlar kullanılacaktır.

Moleküllerin konformasyon analizi ilk olarak Spartan-02 paket programındaki semiempirik, PM3 metodu ile yapılmıştır. Bu metotta molekülün toplam potansiyel enerjisini minimum yapan molekül yapısı bulunmuştur. Moleküldeki atomlar arasında mümkün olan tüm karşılıklı etkileşimler dikkate alınarak hesaplamalar yapılır. Konformasyon analizi için bu yöntemin kullanılmasındaki amaç oldukça hızlı olması ve enzimler gibi büyük yapılı sistemler için dahi tepkime ısısı, konformasyon kararlılıkları gibi niceliklerin kolaylıkla hesaplanabilir olmasıdır.

Semiemprik PM3 yöntemi ile yapılan konformer hesaplamalarında her bir bileşik için yaklaşık 100 konformer bulunmuştur. Relatif enerji değeri 1.5 kcal/mol den büyük olan konformerler elimine edilmiştir. Bağıl enerji değerleri 1.5 kcal/mol den küçük moleküller için daha sonra Spartan 06 programında Hartree-Fock 3-21G hesaplamaları yapılmıştır. Tüm bileşiklerin gösterimi çok uzun olacağından örnek teşkil etmesi amacı ile en yüksek aktiviteye sahip olan molekülün bütün konformerlerinin boltzman dağılımı ve bağıl enerji değerleri Tablo 3.2 de verilmiştir. Tablodaki relatif enerji değerleri ile boltzman dağılımları karşılaştırıldığında, relatif enerji değeri azaldıkça boltzman dağılımı değerinin arttığı görülmektedir. Relatif enerjisi 1.5 kcal/mol den büyük olanlarda bu dağılım oldukça küçük olmaktadır. Bu durum çalışmada incelenen bütün bileşikler için geçerlidir. Bu nedenle boltzmann dağılımının yüksek olması oda sıcaklığında düşük enerjili olanların bulunma ihtimalinin daha fazla olduğunu gösterdiğinden literatürde verilen bilgilere göre [41] 1.5 kcal/mol den büyük olan konformerler ihmal edilmiştir.

Seride aktivitesi en yüksek olan 19 nolu bileşik için top-çubuk görünümü şekil 3.4 de gösterilmiştir. Üzerindeki numaralar atomlara ait numaralandırmayı göstermektedir.



Şekil 3.4. Aktivitesi En Yüksek 19 nolu Bileşiğin Top-Çubuk Modeli Görünümü

3.5.3.1. Boltzmann Dağılımı

Boltzmann dağılımı; farklı enerjili hallerin popülasyonlarını hesaplamak için ortaya atılan bir formüldür. Boltzmann dağılımının bilinmesi gereken en önemli özelliklerinden biri popülasyon dağılımlarının enerji ile sıcaklığın üstel bir fonksiyonu olduğudur. Bu formül E_i ve E_j hallerdeki her bir bileşiğin konformer sayılarının oranı olan N_i/N_j büyüklüğünü

$$N_i/N_j=e^{-(E_i-E_j)/kT} \quad (3.9)$$

şeklinde tanımlar. Boltzmann dağılımının yorumlanmasına ilişkin önemli bir nokta, bu ifadenin seviyelerin değil enerji hallerinin popülasyonlarına işaret ettiğidir [54]. Boltzmann dağılımı dikkate alınarak düşük enerjili konformerler seçilmiş ve diğer konformerler elimine edilmiştir. Ancak relatif enerji değerleri ile boltzmann dağılımları karşılaştırılırsa, relatif enerji değeri azaldıkça boltzmann dağılımı değerlerinin arttığı (boltzmann dağılımının yüksek olması oda sıcaklığında düşük enerjili yapıların bulunma ihtimalinin daha fazla olduğunu gösterir) görülmüştür.

Boltzmann dağılımı dikkate alınarak düşük enerjili konformerler seçilmiş ve diğer konformerler elimine edilmiştir. Ancak relatif enerji değerleri ile boltzmann dağılımları karşılaştırılırsa, relatif enerji değeri azaldıkça boltzman dağılımı değerlerinin arttığı (boltzman dağılımının yüksek olması oda sıcaklığında düşük enerjili yapıların bulunma ihtimalinin daha fazla olduğunu gösterir) görülmüştür. Tablo 3.2'de kinolin serisindeki en aktif bileşik için konformerler, her bir konformerin relatif enerjisi ve bu enerjilere

karşılık gelen Boltzmann değerleri verilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi konformerlerin bağıl enerjileri arttıkça Boltzmann dağılımı değerleri azalmaktadır.

Tablo 3.2. 19. Bileşiğin Bütün Konformerleri İçin Boltzmann Dağılımı ve Bağıl Enerji Değerleri

Konformer No	Bağıl Enerji (kcal/mol)	Boltzman Dağılımı
047	0.0000	0.0866
001	0.0182	0.0839
012	0.2108	0.0607
003	0.2117	0.0606
023	0.2120	0.0605
041	0.2133	0.0604
034	0.3849	0.0452
045	0.3856	0.0452
033	0.3860	0.0451
046	0.3863	0.0451
042	0.3873	0.0450
011	0.3883	0.0449
036	0.4429	0.0410
048	0.9608	0.0171
017	1.0218	0.0154
049	1.0256	0.0153
050	1.0293	0.0152
051	1.0297	0.0152
037	1.0324	0.0152
038	1.0334	0.0151
014	1.0672	0.0143
043	1.1280	0.0129
015	1.1348	0.0128
002	1.1364	0.0127
004	1.1955	0.0115
040	1.1970	0.0115
005	1.1972	0.0115
006	1.2060	0.0113
028	1.5565	0.0063
007	1.5565	0.0063
008	1.5581	0.0062
024	1.6804	0.0051
044	1.6836	0.0051
009	1.6863	0.0050
010	1.7050	0.0049
029	1.7219	0.0047
026	1.9001	0.0035
039	1.9005	0.0035
013	1.9133	0.0034

027	2.0922	0.0025
016	2.1467	0.0023
025	2.2482	0.0019
018	2.3046	0.0018
030	2.4445	0.0014
019	2.4937	0.0013
032	2.6969	0.0009
020	2.7233	0.0009
021	2.7407	0.0008
022	2.8082	0.0008
031	4.1148	0.0001
035	5.0642	0.0000

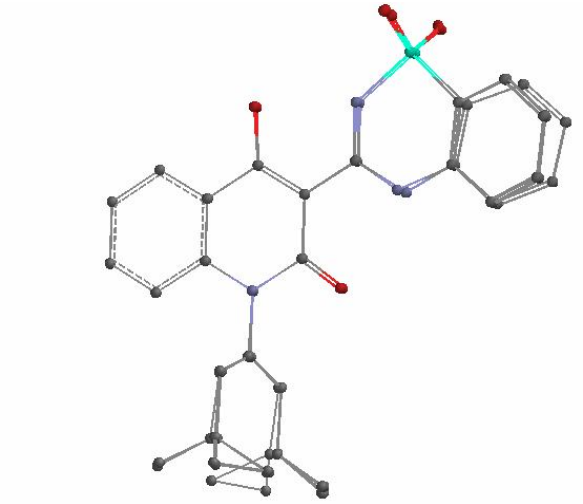
Kalan konformerler arasında üst üste çakıştırma işlemi (align) yapılmış ve birbirinin aynı ya da yakın enerjili olan birden fazla konformer varsa yüksek enerjili konformerler silinmiştir. 19 nolu bileşiği için eliminasyondan sonra kalan konformerlerin bağıl enerji ve Boltzmann dağılım değerleri Tablo 3.3 de verilmiştir. Buradan görüldüğü gibi eliminasyondan sonra Boltzmann dağılım değerleri değişmiştir. Bunun nedeni Boltzmann dağılım formülüne göre molekül sayısının dikkate alınmasıdır. Eliminasyondan önce 51 konformer dikkate alınırken eliminasyondan sonra 10 konformer kalmıştır.

Tablo 3.3. 19. Bileşiğinin Eliminasyonu Sonucu Kalan Konformerlerin Boltzman Dağılımı ve Bağıl Enerji Değerleri.

Konformer No	**Bağıl Enerji (kcal/mol)**	**Boltzmann Dağılımı**
11	0.0000	0.1239
33	0.1017	0.1043
34	0.1204	0.1011
46	0.1267	0.1000
36	0.1344	0.0988
45	0.1520	0.0958
03	0.1529	0.0957
23	0.1531	0.0957
42	0.1572	0.0950
12	0.1940	0.0893

Kalan konformerlerin Spartan çıktıları *.txt dosyaları halinde kaydedilmiştir. Seride bulunan 111 bileşiğin hepsi için konformer hesaplamaları ve üst üste çakıştırma işlemleri yapılmış ancak bu kısımda, çok sayıda konformerin gösterimi oldukça uzun olacağından, örnek olması açısından sadece en aktif olan 19 nolu bileşik için Şekil 3.6. da 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 on adet konformer görülmektedir.



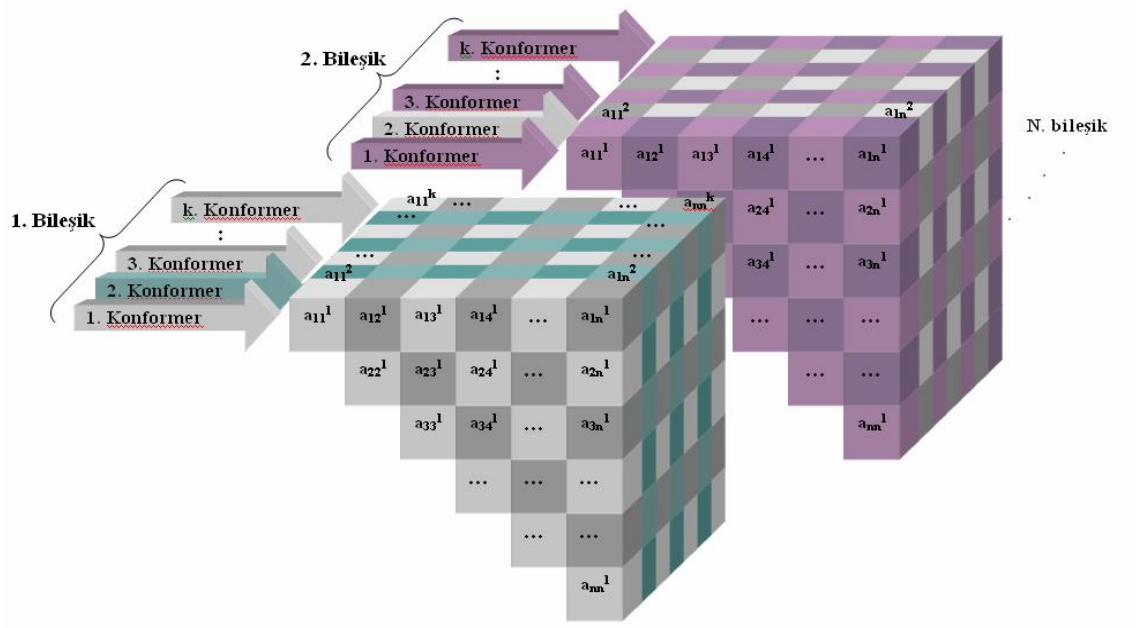
Şekil 3.5. Kinolin serisinden s19 bileşiğine ait 10 adet konformerin üst üste çakıştırılması.

3.5.4. Adım 3

Referans bileşiğin (aktivitesi en yüksek olan bileşiğin en düşük enerjili konformeri referans olarak seçilir) fonksiyonel atomlarına göre serideki bileşiklerin her bir konformeri için ECMC matrisleri hazırlanmıştır. Diyagonal elemanlarına göre simetrik olan bu kare matrisin sadece üst kısmını içeren üçgen matris kullanılır. Matrisin diyagonal elemanları atomların elektronik özelliklerini tanımlayan atomik yüklerden oluşur. Non-diyagonal elemanlar (a_{ij}) ise iki çeşittir. Birincisinde, i ve j ile ifade edilen atomlar birbirine kimyasal olarak bağlı ise a_{ij} elemanı bağ derecesini gösterir. İkincisinde ise, i ve j bağ yapmamış atomlar ise bu eleman atomlar arası mesafeyi verir. Böylece her bir konformer bütün özelliklerinin elektronik ve geometrik olarak temsil edildiği kabul edilir. Bunları hazırlamak için EMRE programı kullanılmıştır. Şekil 3.6'da ECMC üç boyutlu olarak gösterilmiştir. Her bir matris küçük alt birimlerden oluşmuştur ve bu alt birimler moleküldeki atomların atomik özelliklerini ya da atomlar arasındaki özellikleri temsil etmektedir. Matrislerdeki sütun/satır sayıları moleküldeki atom sayısına (n) karşılık gelmektedir. Matrislerin dikey tabakalardan oluştuğu düşünülürse her bir tabaka bileşiğin farklı bir konformerine karşılık gelmektedir. Böylece her bir bileşik için o bileşiğin konformer sayısı (k) kadar tabaka olacak ve her

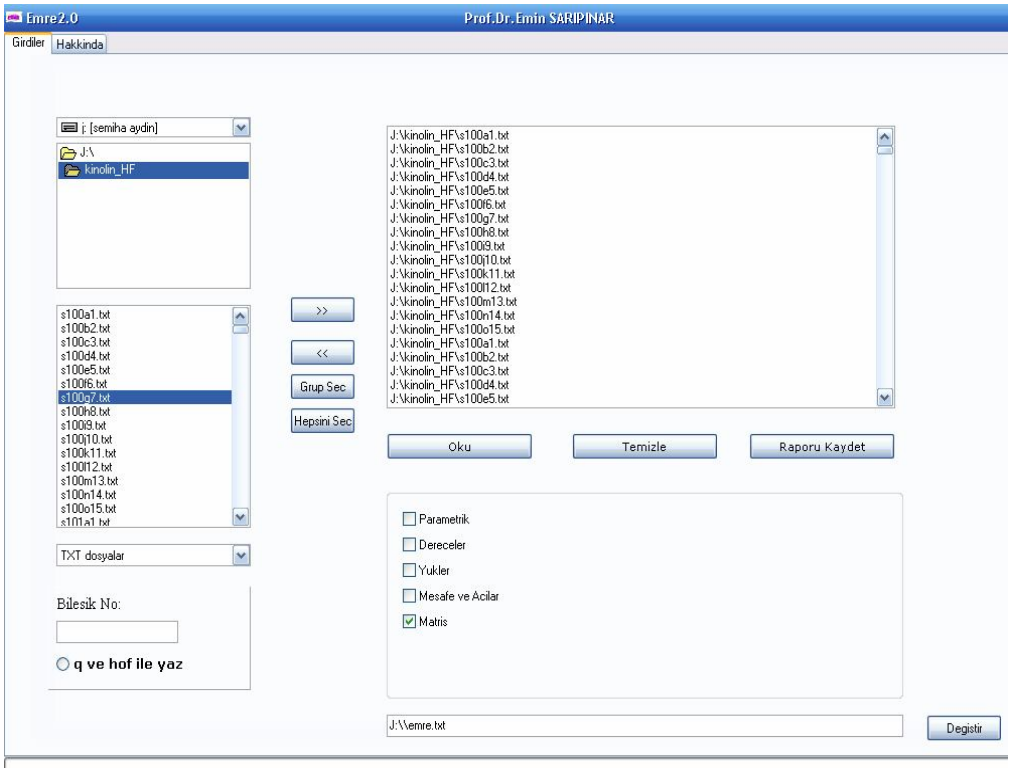
bir tabakada moleküldeki atomlara ait özellikler yer alacaktır. Bu şekilde serideki her bir bileşik için benzer bir matris oluşturulmuştur.

EMRE programına ait girdiler sekmesi Şekil 3.7 de verilmiştir. Şekil 3.8 de ise programa ait matris sekmesinin arayüzü görülmektedir. Spartan programından elde edilen .txt dosyalarının okunması EMRE programında yer alan "Girdiler" sekmesinde gerçekleştirilmektedir. Txt dosyaları okunduktan sonra programın "Matris" sekmesinde ilgili bileşik için aktivite değeri girilerek matris hazırlanır. Program, txt dosyalarındaki kartezyen koordinat, bağ dereceleri ve yük değerlerini kullanarak her bileşiğin her bir konformeri için ECMC hazırlar. "Parametrik" ve "Dereceler" sekmelerinde ise aktivite hesabı için kullanılan değişkenler hazırlanır.



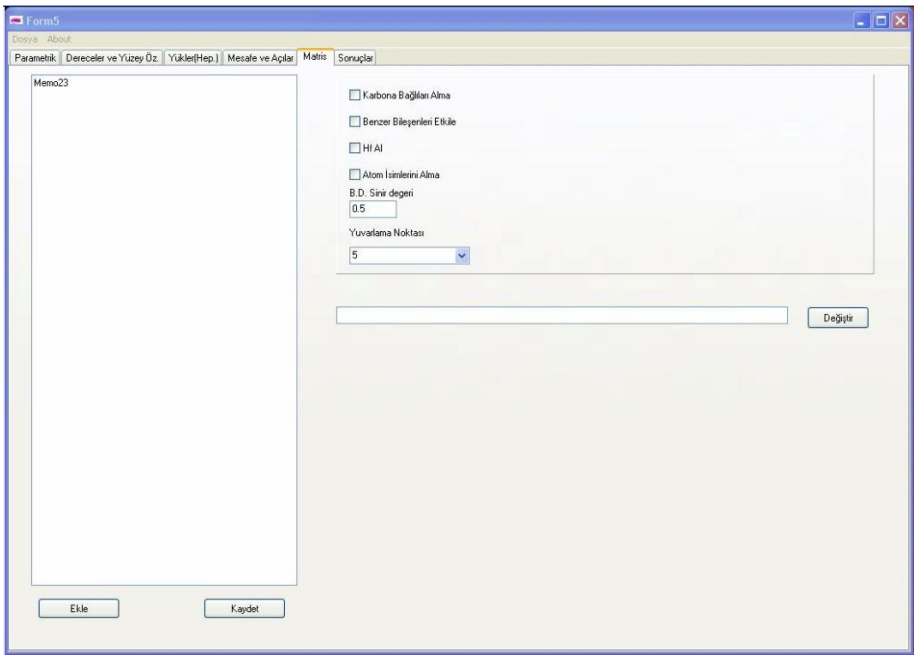
Şekil 3.6. Üç boyutlu ECMC'nin gösterimi.

EMRE programına ait girdiler sekmesi şekil 3.7'de gösterilmektedir.



Şekil 3.7. EMRE programına ait girdiler sekmesi.

EMRE programına ait matris sekmesi şekil 3.8'de gösterilmektedir.



Şekil 3.8. EMRE programına ait matris hazırlama sekmesi.

3.5.5. Adım 4

Farmakofor (Pha) grubun bulunması, çoğunlukla, kesin bir biyolojik aktivite sağlamak zorunda olan bileşiğin, kimyasal, yapısal ve fiziksel özelliklerinin kombinasyonlarını kapsayan bir grup özelliği olarak ifade edilir. Pha tanımlayan grup ECSA alt-matrisi ile gösterilir. Adım 3'te olduğu gibi; hazırlanan bu matrisler kullanılarak ECSP adını verdiğimiz program ile Pha'yı temsil eden alt matris belirlenmiştir. ECSP programı ile alt matris belirleme işleminde süreyi en aza indirmek ve boyutu çok büyük olan matrislerle hesaplama yapabilmek için program paralel hale getirilmiştir. Literatür çalışmaları incelendiğinde bileşiklerin üç boyutlu matris ile belirtilmesi çalışmaları ve farmakofor grubun bulunması ile ilgili çalışmalar 1991 yılında aynı çalışma grubunda olan A.S. Dimoglu ve I.B.Bersuker tarafından gerçekleştirilmiştir. Daha sonraları bu kişiler çalışmalarına ayrı devam etmişlerdir. Elektron Topolojik Metot (ETM) ile çalışan A.S. Dimoglu ve grubu moleküler mekanik yöntemle bileşiklerin Z matrisini çıkararak eski programlardan olan CNDO yöntemiyle elektronik ve geometrik hesaplamalar yapmakta daha sonra bileşiklerin sadece tek konformeri için üç boyutlu matris oluşturarak pha'yı bulmaktadır. Bunun için tolerans değerlerini tek tek girilerek aylarca süren hesaplamalar yapılmaktadır. ETM yöntemi ile hesaplama yapılan programların dos ortamında ve PC 286 makinelerde çalıştığı bilinmektedir. ETM yönteminde sadece mulliken yükleri kullanılırken bizim programımızda istenildiği takdirde mulliken, elektrostatik ve atomik valens yüklerine göre matrisler oluşturulup hesaplamalar yapılabilmektedir. I.B.Bersuker ise bileşiklerin konformerlerinide hesaba katarak üç boyutlu matrislerini kullanarak farmakofor grubunu belirlemiştir. Bunun için referans bileşiğine göre diğer tüm konformerler % bağıl sapma olarak hesaplanmıştır. Grubumuz tarafından geliştirilen ECSP programı ise bileşiklerin en düşük enerjili tek konformerini hesaba kattığı gibi bütün konformerlerinide dikkate alarak hesaplama yapabilmektedir. Ayrıca hesaplamaları belirli tolerans değerleri arasında tarama yaptığı gibi % bağıl sapma olarak veya her ikisinin karışımını dikkate alarak hesaplama yapabilmektedir. Bizim program istenilen bileşik serisi için çok rahatlıkla uygulanabilmektedir. ECSP programında alt matris belirleme işlemi yapılırken her bileşik için spartan atomlara farklı numara vermektedir ve her bileşik için atomların numaralandırmasına karşılık gelen atm dosyası oluşturulmuştur. Bu dosya en basit yapılı bileşiğe göre oluşturulmuştur. Şekil 3.9'da bileşiklerdeki her bir atomun

karşılaştırılarak yazılmasıyla oluşan ve atm adı verilen dosyadan örnek gösterilmiştir. Görüldüğü gibi serideki her bir bileşiğin temel iskeletindeki atomlar bu dosyada üst üste çakıştırılarak yazılmıştır. Bu dosya alt matris hesaplaması yapılırken atomların karşılaştırılmasında programın çalışma hızını artırmakta ve çalışma grubumuza oldukça büyük bir kolaylık sağlamaktadır.

1.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C20
2.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21
3.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 H7
4.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13
5.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C18
6.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19
7.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C20
8.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C22
9.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21
10. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C22
11. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19
12. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C20
13. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21
14. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21
15.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C20
16.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 H22
17.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C20
18. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21
19. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21
20. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21
21. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C22
22. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C23
23.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 F2 F3
24.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 F2 F3
25. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19Br1
26. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 N4
27. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21 N4
28. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19
29. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21
30. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21C22
31. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21 O5
32. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 S2 C19
33. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 S2 C19 O5
34.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 S2 C19 O6
35.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C18 O5 H7
36.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C18 C19 H7
37.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 O5 H19
38.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 N4 C20
39.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 N4 C22
40.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 N4H19
41.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19 O5
42.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19 O5
43.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19H15
44.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19 O5
45.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19 O5
46.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19 C22
47.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21 C20
48.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C23 C20
49.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C18 C19C21

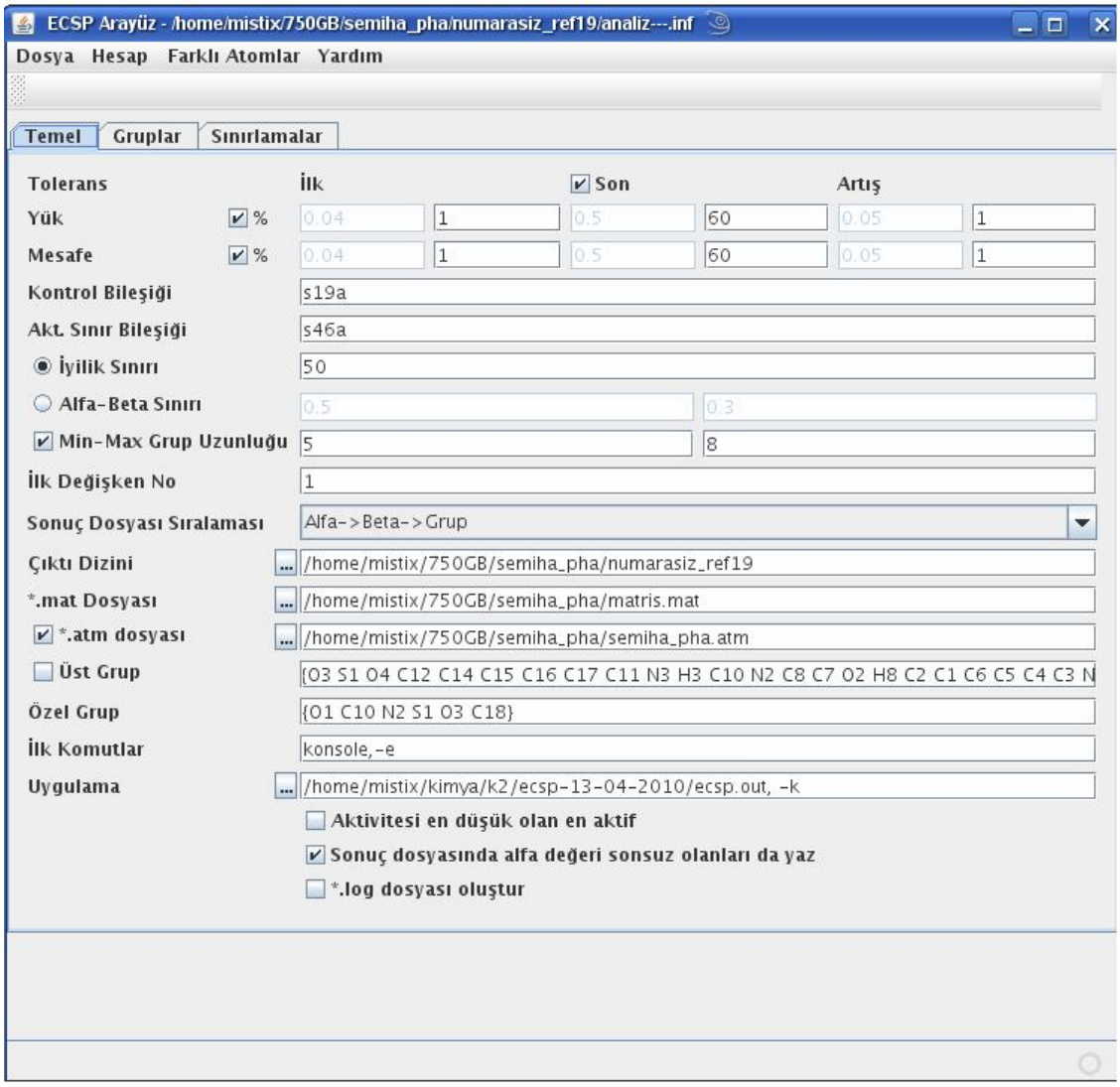
50.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19 C22
51.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C20 N4
52.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21 O5
53.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21 O5
54.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C20 O5
55.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21 C27
56.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C20 Br1
57.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21 Br1
58.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21 Br1
59. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C22 C19
60.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 N4 C19
61.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19 C21
62.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19 S2
63. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19 C22
64.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 N4 C21
65.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19 F1
66. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19 Cl1
67. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19 Br1
68.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21 C22
69.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21 C24
70.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21 O5 H1
71.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21 N4 O5
72. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C20 F1
73. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C20 Cl1
74. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C20 Br1
75.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21 C20 I1
76.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13C20C22
77. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 O5 O6
78. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 H6 H23
79. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 O5 H6
80.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 O5 C22
81.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C23 C24
82. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 O5 H6
83.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C27 C26
84.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C23 N4
85. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C25 N4
86. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 O6 C24
87. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 H13 O6
88. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 H13 O5
89. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C25 O5
90. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 O5 H25
91. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C23 O5
92. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C25 O5
93. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C25 O5
94. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C24 O5
95. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C25 O5
96. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 F1
97. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 Cl1
98. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21 Br1
99. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 O5 O6
100. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C23C24
101.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 O5 H5
102.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 H5 O5
103.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 F1
104.O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 N4 O6
105. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13
106. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13
107. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21 H6
108. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C18 C21

109. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19 C20
110. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C21 C20
111. O3 S1 O4 C12 C14 C16 C17 C11 N3 H3 C10 N2 C8 C7 O2 H8 C2 C1 C3 N1 C9 O1 C13 C19 C20

Şekil 3.9. En Basit Bileşiğe Göre Diğer Bileşiklerin Fonksiyonel Grupları ve Moleküllerde Birbirine Karşılık Gelen Atomlar.

Alt matris belirleme işlemi için grubumuz tarafından geliştirilen ECSP programına ait ara yüzü Şekil 3.10'de verilmektedir.

- **İlk / Son:** Yük ve mesafe için başlangıç ve bitiş tolerans değerleri
- **Artış:** Tolerans değerlerinde ne kadarlık artışlarla tarama yapılacağı
- ***.mat:** Konformerlere ait matrislerin bulunduğu dosya
- **Çıktı Dizini:** Çıktıların kaydedileceği dizin
- **Kontrol Bileşiği**: En yüksek aktiviteye sahip bileşiğin en düşük enerjili konformeri
- **Akt. Sınır bileşiği**: En düşük aktiviteye sahip bileşiğin en yüksek enerjili konformeri
- **İyilik Sınırı:** Serideki bütün konformerler içerisinde Pha'yı içeren minimum konformer sayısı
- **Üst grup:** Bütün bileşiklerde ortak olan yapı
- Programın sol üst kısmında yer alan "gruplar" bölümü ise, Pha olduğunu düşündüğümüz grupları analiz ermek istediğimiz zaman oldukça kullanışlıdır. Verilen tolerans değerleri aralığında tarama yaptıktan sonra hesaplama sonuçlarını analiz ederek belirtilen gruplar için istatistiksel değerleri bu aralıklar dâhilinde verir. Buna göre en uygun Pha belirlenir.
- İstenilen gruplara ait alt matrisi, bu grupların hangi konformerlerde bulunduğunu ve konformerlerin kaç tanesinde bu grubun bulunduğu hakkında bilgi edinebiliriz.



Şekil 3.10. ECSP programına ait arayüz.

Programın arayüzünde bulunan sekmelerin açıklaması:

- **İlk / Son:** Yük ve mesafe için başlangıç ve bitiş tolerans değerleri
- **Artış:** Tolerans değerlerinde ne kadarlık artışlarla tarama yapılacağı
- ***.mat:** Konformerlere ait matrislerin bulunduğu dosya
- **Çıktı Dizini:** Çıktıların kaydedileceği dizin
- **Kontrol Bileşiği**: En yüksek aktiviteye sahip bileşiğin en düşük enerjili konformeri
- **Akt. Sınır bileşiği**: En düşük aktiviteye sahip bileşiğin en yüksek enerjili konformeri
- **İyilik Sınırı:** Serideki bütün konformerler içerisinde Pha'yı içeren minimum konformer sayısı
- **Üst grup:** Bütün bileşiklerde ortak olan yapı

- Programın sol üst kısmında yer alan "gruplar" bölümü ise, Pha olduğunu düşündüğümüz grupları analiz ermek istediğimiz zaman oldukça kullanışlıdır. Verilen tolerans değerleri aralığında tarama yaptıktan sonra hesaplama sonuçlarını analiz ederek belirtilen gruplar için istatistiksel değerleri bu aralıklar dâhilinde verir. Buna göre en uygun Pha belirlenir.
- İstenilen gruplara ait alt matrisi, bu grupların hangi konformerlerde bulunduğunu ve konformerlerin kaç tanesinde bu grubun bulunduğu hakkında bilgi edinebiliriz.

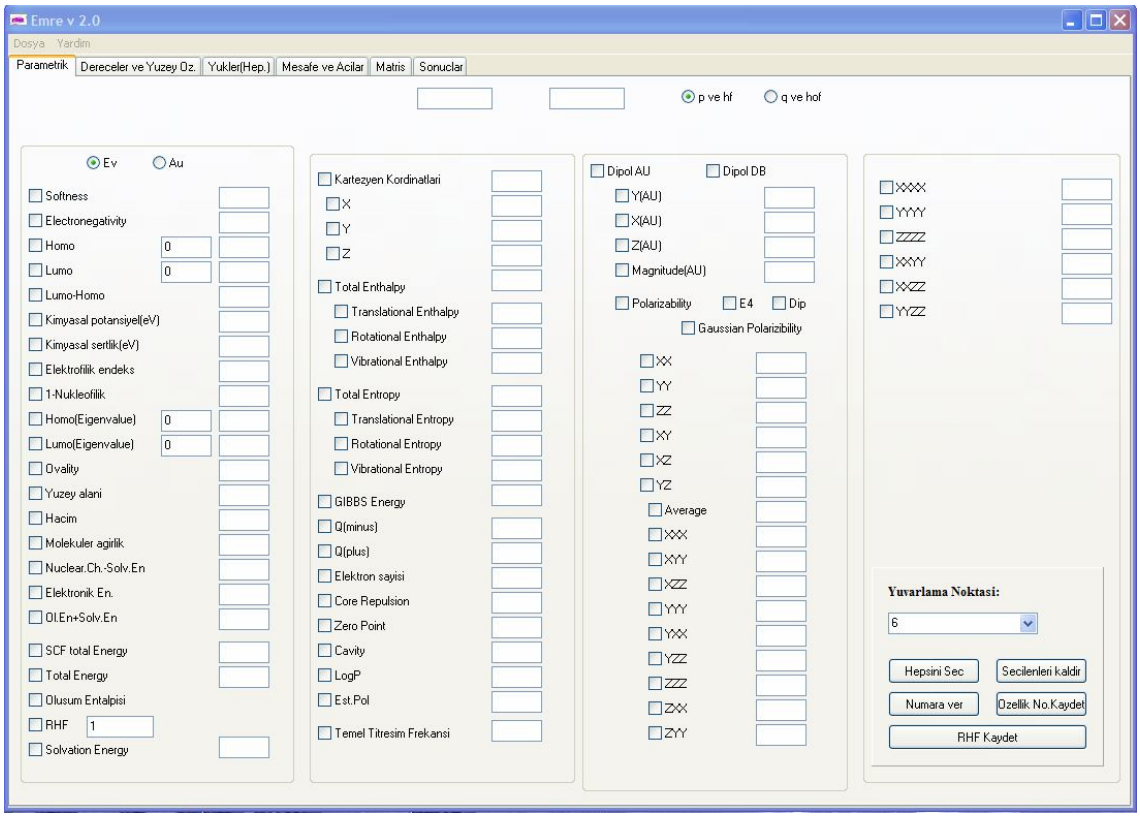
Bersuker ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada [55] izlenen adımların bir kısmı bizim çalışmamızda da izlenmiştir. Bu işlem için önce aktivitesi en yüksek olan ilk 10 bileşik seçilir. İlk 10 bileşik için en düşük enerjili konformerler esas alınarak belirli tolerans değerleri içerisinde karşılaştırma yapılmıştır. Burada bulunan ortak en büyük matris atomları üst grup olarak belirlenir. Daha sonra moleküller belirli tolerans değerleri içinde veya en küçük bağıl sapmaya göre köşegen matris elemanları (yükler) karşılaştırılır. Bu karşılaştırmada iki matrisin belirli tolerans değerlerinde birbirlerine benzeyen alt matrisleri aranmaktadır. Bunun için her iki matrisin 3x3 lük bütün alt matrisleri, 4x4 lük bütün alt matrisleri, ... ,nxn lik bütün alt matrisleri karşılaştırılmalıdır. Yani 21x21 lik bir referans matris ile 20x20' lik bir matrisin benzer alt matrisleri aranırken, en az P(21,3)xP(20,3)+P(21,4)xP(20,4)+...+P(21,20)xP(20,20)=$1.98x10^{38}$ adet karşılaştırma yapılmalıdır. Ancak gereksiz eleman karşılaştırmasının önüne geçebilecek bir yapı ve algoritma tasarlanmıştır.

Referansın her bir atomunun yükü, molekülün her bir atomunun yükü ile karşılaştırılır. Yükler farkı tolerans değerinden büyük olan atomlar elenir. Bir sonraki aşamada sadece yük testinden geçen atomların mesafeleri karşılaştırılacağından önemli bir eleme gerçekleştirilmiş olur. Bu işlemden sonra diğer moleküllerin en düşük enerjili konformerlerinin ECMC'lerinden bir alt matris (Pha) belirlemek için referans bileşiğin en düşük enerjili konformerine ait matris ile karşılaştırmalar yapılır.

3.5.6. Adım 5

Alt matrisin belirlenmesinden sonra moleküllerde aktiviteye etki eden gruplar, serideki bileşiklerin temel iskeletine bağlı olan sübstituentlerin etkisine göre araştırılmıştır. Aktiviteyi azaltan veya artıran elektronik, geometrik ve fizikokimyasal gibi özellikleri belirlemek için APS ve AG değerlerini kantitatif olarak karakterize eden S fonksiyonu

eşitlik 3.2'de formülize edilmiştir. Serideki tüm bileşikler için farklı $a_{ni}^{(j)}$ değişkenleri belirlendikten sonra, txt dosyalarından aktivite hesaplama formülündeki formata uygun hale getirilebilmesi için, Delphi 7.0 programlama dili kullanılarak yazılan yeni bir program (EMRE) ile aktivite üzerinde etkisi olduğu tahmin edilen bu değişkenler düzenlenir. Şekil 3.7'de EMRE programına ait girdiler sekmesi gösterilmiştir. Şekil 3.11'de EMRE programına ait parametrik sekmesi gösterilmiştir. İlgili bileşik serisinin hesaplanmasında Parametrik sekmesinde hangi özellikler kullanılacaksa ilgili özellikler buradan seçilmektedir.



Şekil 3.11. Emre programına ait parametrik sekmesi.

3.5.6.1. Moleküler Parametreler

Bu çalışmada kullanılan elektronik, geometrik ve fizikokimyasal parametreler kısaca açıklanmıştır.

HOMO (highest occupied molecular orbital) bir moleküldeki en yüksek enerjili dolu orbitali, LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) ise bir moleküldeki en düşük enerjili boş orbitali belirtir. ε_{HOMO} ve ε_{LUMO} şeklinde gösterilir [56].

Hardness: Hardness (η) moleküllerin dayanıklılığıdır ve lumo ile homo enerjileri arasındaki farkın yarısına eşittir. Sonuçlar au (atomic unite) cinsinden elde edilir. Şu şekilde gösterilir.

$$\eta \approx \frac{1}{2}(I - A) \approx \frac{1}{2}(\varepsilon_{\mathrm{LUMO}} - \varepsilon_{\mathrm{HOMO}}) \tag{3.5}$$

$$I \approx -\varepsilon_{\mathrm{HOMO}} \quad \text{ve} \quad A \approx -\varepsilon_{\mathrm{LUMO}} \tag{3.6}$$

Formuldeki *I* iyonizasyon potansiyeli, *A* ise elektron afinitesini göstermektedir.

Sistemden bir elektron çıkarıldığı zamanki enerji değişimine iyonizasyon potansiyeli (I), bir elektron eklendiği zamanki enerji varyasyonuna ise elektron afinitesi (E) denir [73].

Elektron affinitesi: Bir ligandın bir donör atomdan tam olarak bir elektron alma yatkınlığıdır. Eigenvalue LUMO nun ters işaretlisidir.

İyonizasyon potansiyeli: Eigenvalue HOMO nun ters işaretlisidir.

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

Softness: Softness kimyasal reaktivitenin derecesini ölçen moleküllerin bir özelliğidir**.** Ayrıca Hardness' ın tersidir. S şeklinde gösterilir**.**

$$S = \frac{1}{\eta} \tag{3.7}$$

Kimyasal potansiyel: μ şeklinde gösterilir ve aşağıdaki formülle hesaplanır [73].

$$\mu \approx -\frac{1}{2}(I + A) \approx \frac{1}{2}(\varepsilon_{\mathrm{HOMO}} + \varepsilon_{\mathrm{LUMO}}) \tag{3.8}$$

Elektronegatiflik: Bir moleküldeki atomun elektronları kendine çekme kapasitesidir. Kimyasal potansiyelin zıt işaretlisidir. χ şeklinde gösterilir.

$$\chi = -\mu \qquad \chi = \frac{I + A}{2} \tag{3.9}$$

Elektrofilik indeks: Donör ve akseptör arasındaki elektron alışverişi sırasında oluşan enerji azalmasının bir ölçüsüdür. (ω) şeklinde gösterilir ve aşağıdaki formülle hesaplanır [56].

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \tag{3.10}$$

Ovality: Bir molekülün nasıl küre yada silindirik şekilde olacağının bir ölçüsüdür. Hacim ve alan oranına bakılarak aşağıdaki şekilde tanımlanır.

$$O = A / (4*Pi* ((3*V) / 4*Pi) ^ (2/3)) \tag{3.11}$$

A: alan, V: hacim, O: ovality i ifade etmektedir.

Bağ dipol moment: Bir moleküldeki kimyasal bağın polarlığının bir ölçüsüdür. Bağ dipolu (μ) şu şekilde verilir:

$$\mu = \delta\, d \tag{3.12}$$

$^{+}\delta - \delta^{-}$ şeklinde gösterilen bağ dipolunda ki d kısmi pozitif ve kısmi negatif yükler arasındaki uzaklığı verir. $^{+}\delta - \delta^{-}$ ise bağ ile paralel olan ve pozitiften negatife giden bir vektör demektir.

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

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

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

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

Polarizability: Polarizability yük dağılımının bağıl bir ölçüsüdür. Yani bir atom yada moleküldeki elektron bulutudur ki bu en dış elektrik alanla molekül yada atomun biçiminin bozularak iyon yada dipole yakın bir görünüme sahip olmasıyla gerçekleşir.

α ile gösterilen elektronik polarizability bir atomun indüklenmiş dipol momentinin (P), bu dipol momenti oluşturan elektrik alana (E) oranıdır [57].

$$P = \alpha E \tag{3.13}$$

Bağ açısı: Bir moleküldeki üç atom arasındaki açıdır.

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

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

Bağ derecesi: iki atom arasındaki bağ sayısı olup bağ derecesi kaçlı bağ olduğunu gösterir. Diğer bir deyişle, iki atom 2 elektron paylaşırsa tek bağ, 4 elektron paylaşırsa çift bağ, 6 elektron paylaşırsa üçlü bağ meydana gelir. Bağ derecesi arttıkça bağ uzunluğu azalır.

$$\textbf{Bağ derecesi} = \frac{\textbf{Bağ MO deki é sayısı toplamı} - \textbf{Karşıbağ MȮ é sayısı toplamı}}{\textbf{2}} \tag{3.14}$$

Elektronlar, kovalent bağlarda atomları bir arada tutar. Bağ derecesinin yüksekliği, daha çok elektronun bulunduğunu ve böylece atomların daha sıkıca bir arada tutulduğunu gösterir.

Dik uzaklık: Bir moleküldeki en uzak atomun seçilen belli bir düzleme (farmakofor düzlemi) dik uzaklığıdır.

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

İlaç benzeri maddelerin içeriğindeki moleküler büyüklük ile birlikte, dönen bağların sayısı ve hidrojen bağlarına yatkınlık, LogP değeri; absorpsiyon, biyoyararlılık, hidrofobik ilaç reseptör etkileşimi metabolizma ve toksisite ile ilişkilidir.

$a_{ni}^{(j)}$ parametresinin yani değişkenlerin seçimi önemlidir. Çünkü aktiviteye etki eden grup özelliklerinin elde edilmesini sağlar. Aktivite üzerinde etkisi olduğu tahmin edilen ve QSAR çalışmalarında kullanılan bu parametreler, EMRE programı kullanılarak, S fonksiyonundaki formata uygun şekilde hazırlanır. EMRE programı, serideki bileşiklerin toplamda yüzlerce konformerinin olduğu düşünülürse bu konformerlerin her

biri için oluşturulması gereken çok sayıda değişkenin, yaklaşık 2400–2500 sayfalık çıktılar halinde bulunan txt. dosyalarından yerlerinin tespit edilip istenilen formatta elle yazılması mümkün olmamasından dolayı 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 programında gerçekleştirilmiştir. Son olarak yine bu programda düzlem ile seçilen iki atom arasındaki açıyı ölçmek için yine bu program kullanılmıştır**.**

3.5.7. Adım 6

Alt matrisin belirlenmesinden sonra elektronik, geometrik ve fizikokimyasal özellikler kullanılarak teorik aktivite hesaplanacaktır. Bu özelliklerin etkisini aktiviteye etkisini hesaba katmak için S fonksiyonu (eşitlik 3.2) kullanılmıştır. Aktivite hesaplamaları genetik algoritma optimizasyon tekniği ile eşitlik 3.3 kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmalarda κ_j adedi, populasyon sayısı ve κ_j limitleri değiştirilerek çeşitli denemeler yapılarak değişik bağıl hataya sahip birçok sonuç elde edildi ve bu sonuçların içinden en uygunlarını seçmek için istatistiksel olarak değerlendirme işlemine geçilir. İstatistiksel değerlendirme işlemi regresyon analizi yapılarak gerçekleştirilir. Regresyon işlemi ile elde edilen sonuçların değerlendirilmesi hesaplanan değerlerin birbirlerini ne oranda temsil ettiğini gösteren r^2 (regresyon katsayısı) ve doğru değerden ne kadar sapma olduğunu gösteren standart hata kavramları ile yapılır. İstatistiksel hesaplamalarda r kavramını hesaplayabilmek için ilk olarak eşitlik 3.19 kullanılır. Standart hatayı hesaplamak için eşitlik 3.20'de verilen formül kullanılır. İstatistiksel olarak elde edilen sonuçlara karar vermek için daha çok r^2 değerinin 1'e yakın, standart hata değerinin sıfıra yakın olması gerektiğinden ancak bu şartlar sağlandığında elde edilen sonuçların kesinliği ve doğruluğu iyidir denilebilir.

$$r^2=\left(\frac{\left(\sum xy-\frac{\sum x\sum y}{n}\right)^2}{\left(\sum x^2-\frac{(\sum x)^2}{n}\right)\left(\sum y^2-\frac{(\sum y)^2}{n}\right)}\right)^2 \tag{3.19}$$

$$se=\sqrt{\frac{1-r^2}{n-2}} \tag{3.20}$$

Ayrıca kurulan modelin doğruluğunu test etmek için çapraz doğrulama katsayısı (q2) eşitlik 3.23 ile hesaplanmıştır. q2 değerinin 0.35 den büyük değeri kabul edilebilir değerdir. Ayrıca q2 nin 1'e yakınlığı kurulan modelin doğruluğunu gösterir [58].

Yukarıdaki modelleme ve simülasyon işlemi başarıyla uygulandıktan sonra bulunan κ_j değerleri ve aktivitesi bilinmeyen bileşiğin konformerlerine ait parametreler denklemde yerine koyularak aktiviteleri hesaplanmıştır.

3.5.7.1. Optimizasyon

Optimizasyon bir problemin en iyi çözümünü bulma işlemidir. Optimizasyon bir tasarımda en uygun tasarımı bulmak için kullanılır. Tasarımda amaç sistemden minimum maliyetle maksimum performansı sağlamaktır. Klasik bir tasarımda tasarım tamamen tasarımcının bilgisi ve tecrübesi dâhilinde gerçekleştirilir. Tasarımcı tasarımın istenen performansa uygunluğunu deneyerek veya tecrübelerine dayanarak gözden geçirir ve tasarımı gerçekleştirir. Bu yaklaşım bazı yönleri ile tatmin edici olmasına karşın tasarım üzerindeki kısıtlamalar ve değişkenlerin fazla olması durumunda tasarımcı karmaşa yaşar ve tasarım istenen düzeyde olamaz. Fakat bu süreç bir optimizasyon yaklaşımı ile ele alındığında tasarım problemi bütün yönleri ile ele alınmış olur. Çünkü; optimizasyon teknikleri temel olarak matematiksel modellemelerle tasarımcıya büyük avantajlar sağlar. Şekil 3.12'de optimum tasarım prosesi gösterilmektedir. Şekilde tasarımla ilgili değişkenler ve tasarım kısıtlamaları belirlendikten sonra tasarımla ilgili bilgiler değerlendirilerek bir başlangıç tasarımı ortaya konur. Bu aşamadan sonra tasarım kısıtları kontrol edilir ve tasarımın istenen performansı sağlayıp sağlamadığı belirlenir. Eğer tasarım istenen performansa uygunsa

tasarım başarıyla tamamlanmıştır. Eğer tasarım istenen performansa uygun değilse optimizasyona bağlı olarak tasarım yeniden analiz edilerek farklı çözümler üretilir.



Şekil 3.12. Optimum tasarım prosesi.

Tasarım yaparken veya üretim yaparken sistemi tanımlayan birçok parametre vardır ve bu parametrelerden en uygun olanların seçilmesi gerekir. İşte bu nedenlerle optimizasyon kullanılır ve sistemde parametrelerin optimum değerlerinin bulunması gerekir. Optimum kelime anlamı olarak en iyi, optimizasyon ise en iyileme anlamındadır. Optimizasyon, reel bir fonksiyonu maksimize veya minimize etme probleminin çözümünü, çözüm için izin verilen bir küme dâhilinde ki reel veya tamsayı değerlerini sistematik bir şekilde kullanarak arama işlemidir. Tanımdan da anlaşılacağı gibi bir işi yapmış olmakla en iyi yapmış olmak arasında fark vardır. Bu nedenle optimizasyon teknikleri kullanılır ve bu teknikler matematiksel metotlardır. Optimizasyonda amaç, optimizasyon tekniklerini kullanarak bir sistemin veya tasarımın optimum çözümünü bulmaktır. Günümüzde optimum çözümler için hâlâ diferansiyel hesap yöntemleri kullanılmaktadır [59].

Optimizasyonu problemlerinde dikkat etmemiz gereken üç önemli husus vardır. Bunlar:

1. Problemin hedefi içeren bir hedef fonksiyonu olacaktır.
2. Tasarım değişkenleri olmalıdır.
3. Problemdeki sınırlayıcı koşulları tanımlayan kısıtlar olmalıdır.

Hedef Fonksiyon (Objective Function) ; Tasarımı yapılacak veya optimizasyonu yapılacak sistemin iyilik derecesini belirtir. Maksimum veya minimum olacak şekilde tanımlanır.
Tasarım-Problem Değişkenleri (Variables) ; Tasarımı yapılacak veya optimizasyonu yapılacak problemin değişkenlerini gösterir.
Kısıtlayıcılar (Constraints) ; Tasarım veya probleme getirilen sınırlamalara denir. Bir optimizasyon probleminde problemin uygun olduğunu gösteren ifadelere denir.

Kullanılan fonksiyonlara bağlı olarak çok sayıda optimizasyon yöntemleri bulunmaktadır. Aktivitede hesaplamasında kullanılan formül üstel ve nonlineer olduğu için en uygun optimizasyon fonksiyonunun lsqnonlin olduğu belirlenerek bu problemin çözümünde kullanılmıştır.

Lsqnonlin en küçük kareler yöntemini kullanarak lineer olmayan problemleri çözer ve sürekli fonksiyonların minimize edilmesinde kullanılır. Alınan sonuçlar lokal, yani belirli alt ve üst sınırlar içerisinde kalan sonuçlardır. En küçük kareler yöntemi, birbirine bağlı olarak değişen iki fiziksel büyüklük arasındaki matematiksel bağlantıyı, mümkün olduğunca gerçeğe uygun bir denklem olarak yazmak için kullanılan, standart bir regresyon yöntemidir. Bir başka deyişle bu yöntem, ölçüm sonucu elde edilmiş veri noktalarına "mümkün olduğu kadar yakın" geçecek bir fonksiyon eğrisi bulmaya yarar.

3.5.7.2. Genetik Algoritma

Günümüzün karmaşık ve zor koşulları problemlere hızlı ve kolay çözüm veren yeni çözüm yöntemleri arayışına neden olmuştur. Özellikle sert(hard) optimizasyon teknikleri yerine, yumuşak hesaplama (soft computing) ve evrimsel algoritma (evolutionary algorithm) kullanımı ön plana çıkmıştır. Evrimsel yaklaşımlardan olan genetik algoritmalar da, bu arayışlar içinde önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Uygulama başarıları artan ve sürekli geliştirilmeye çalışılan genetik algoritmalar diğer yumuşak hesaplama yöntemleri ile birlikte kullanılarak hibrid (hybrid) çözümler geliştirilmesine çalışılmaktadır. Genetik algoritmalar, doğal seçim ilkelerine dayanan bir arama ve optimizasyon yöntemidir. Temel ilkeleri John Holland tarafından ortaya atılmıştır. Genetik algoritmaların, fonksiyon optimizasyonu, çizelgeleme, mekanik öğrenme, tasarım, hücresel üretim gibi alanlarda başarılı uygulamaları bulunmaktadır. Geleneksel optimizasyon yöntemlerine göre farklılıkları olan genetik algoritmalar,

parametre kümesini değil kodlanmış biçimlerini kullanırlar. Olasılık kurallarına göre çalışan genetik algoritmalar, yalnızca amaç fonksiyonuna gereksinim duyar. Çözüm uzayının tamamını değil belirli bir kısmını tararlar. Böylece, etkin arama yaparak çok daha kısa bir sürede çözüme ulaşırlar [60]. Diğer bir önemli üstünlükleri ise çözümlerden oluşan populasyonu eş zamanlı incelemeleri ve böylelikle yerel en iyi çözümlere takılmamalarıdır. "Reeves; ulusal hükümetler ve organizasyonlar tarafından genetik algoritma tabanlı projelere, tavlama benzetimi (simulated annealing) ve yasaklı arama (tabu search) tabanlı projelere göre daha fazla kaynak ayrılmakta olduğunu belirtmektedir" [61]. Bu ifadeden anlaşılacağı üzere, genetik algoritmaların geleneksel optimizasyon yöntemlerine olduğu gibi sözü edilen yapay zeka yöntemlerine göre de çeşitli alanlarda üstünlükleri bulunmaktadır. Bu üstünlükler genetik algoritmaların arama yapısı ile ilgilidir. Genetik algoritmaların arama yapısı ise, alt diziler teoremi ve yapı blokları hipoteziyle açıklanmaktadır.

Genetik algoritmaların nasıl arama yaptığı alt dizi kavramıyla açıklanmaktadır. Alt diziler, genetik algoritmaların davranışlarını açıklamak için kullanılan teorik yapılardır. Bir alt dizi, belirli dizi kümeleri arasındaki benzerliği tanımlayan bir dizidir. Alt diziler, {0 ,1 , *} alfabesi kullanılarak tanımlanır. Örneğin H alt dizisi, ilk konumunda 0, ikinci ve dördüncü konumunda 1 değeri olan kromozomlar kümesi içindir.

H = 0 1 * 1 *

* sembolü dizinin o konumunun hangi değeri alıp almadığının önemli olmadığı anlamındadır. Dizi o konumda 0 veya 1 değeri alabilir. Eğer bir x dizisi, alt dizinin kalıbına uyarsa x dizisine "H'nin bir örneğidir" denir. Alt dizilerin iki özelliği mevcuttur. Bu özellikler aşağıda verilmiştir [60].

1. Alt dizi derecesi: Bir H alt dizisinin derecesi o(H) ile gösterilir ve mevcut alt dizi kalıbında bulunan sabit konumların sayısıdır. Bu sayı ikili alfabede 0 ve 1 değerlerinin sayısının toplamına eşittir.

2. Alt dizi uzunluğu: Bir H alt dizisinin uzunluğu δ(H) ile gösterilir ve mevcut alt dizi kalıbında bulunan belirli ilk ve son konumlar arasındaki uzaklıktır. Alt dizi derecesi ve alt dizi uzunluğu kavramlarının genetik algoritmaların temel teoreminde son derece önemli bir yeri vardır. Alt dizi derecesi düşük, alt dizi uzunluğu kısa olan diziler "yapı blokları" olarak adlandırılır. Bu fikir yapı blokları hipotezi olarak bilinmektedir. Genetik algoritmanın temel teoremi ise şöyle açıklanmaktadır [61]: Populasyon

ortalamasının üstünde uyum gücü gösteren, kısa uzunluğa ve düşük dereceye sahip alt diziler zamanın ilerlemesiyle üstsel olarak çoğalırlar. Bu çoğalma, genetik işlemler aracılığı ile gerçekleşmektedir ve sonucunda ana-babadan daha üstün özellikler taşıyan bireyler ortaya çıkmaktadır. Bu çözüm kalitesinin kuşaktan kuşağa artması iki nedene bağlanmaktadır. Bu nedenler şöyle açıklanabilir:

- Başarısız olan bireylerin üreme şansları azaltıldığı için kötüye gidiş zorlaşmaktadır.
- Genetik algoritmaların yapısı kötüye gidişi engellemekle kalmamakta, genetik algoritmaların temel teoremi uyarınca, zaman içinde hızlı bir iyiye gidiş de sağlayabilmektedir.

Genetik algoritmaların işleme adımları incelendiğinde bu nedenler daha iyi anlaşılmaktadır. Genetik algoritmalar yapısı gereği, kötü bireyleri yani uygun olmayan çözümleri, operatörleri sayesinde elemektedir. Bu işlemler bir döngü içerisinde durdurma kriteri sağlanana kadar devam etmektedir.

Bir çok alanda uygulama imkanı ve uygulamaları olan genetik algoritmaların işleme adımları şöyle açıklanabilir [62]:

- Arama uzayındaki tüm mümkün çözümler dizi olarak kodlanır. Bir problemin çözümü için genetik algoritma geliştirmenin ilk adımı, tüm çözümlerin aynı boyutlara sahip bitler dizisi biçiminde gösterilmesidir. Parametrelerin kodlanması, probleme özgü bilgilerin genetik algoritmanın kullanacağı şekle çevrilmesine olanak tanır [63].
- Genellikle rastsal bir çözüm kümesi seçilir ve başlangıç populasyonu olarak kabul edilir. Olası çözümlerin kodlandığı bir çözüm grubu oluşturulur. Çözüm grubu populasyon, çözümlerin kodları da kromozom olarak adlandırılır. İkili alfabenin kullanıldığı kromozomların gösteriminde, ilk populasyonun oluşturulması için rastsal sayı üreticileri kullanılabilir.
- Bir kuşak oluşturulduktan sonraki ilk adım, populasyondaki her üyenin uygunluk değerini hesaplama adımıdır. Örneğin, bir maksimizasyon problemi için i. üyenin uygunluk değeri f(i), genellikle o noktadaki amaç fonksiyonunun değeridir [63]. Çözümü aranan her problem için bir uygunluk fonksiyonu mevcuttur. Verilen belirli bir kromozom için uygunluk fonksiyonu, o kromozomun temsil ettiği çözümün kullanımıyla veya yeteneğiyle orantılı olan sayısal bir uygunluk değeri verir. Bu bilgi, her kuşakta daha uygun çözümlerin

seçiminde yol göstermektedir. Bir çözümün uygunluk değeri ne kadar yüksekse, yaşama ve çoğalma şansı o kadar fazladır ve bir sonraki kuşakta temsil edilme oranı da o kadar yüksektir [61].

- Çoğalma operatöründe diziler, amaç fonksiyonuna göre kopyalanır ve iyi kalıtsal özellikleri gelecek kuşağa daha iyi aktaracak bireyler seçilir. Üreme operatörü yapay bir seçimdir. Dizileri uygunluk değerlerine göre kopyalama, daha yüksek uygunluk değerine sahip dizilerin, bir sonraki kuşaktaki bir veya daha fazla yavruya daha yüksek bir olasılıkla katkıda bulunması anlamına gelmektedir. Çoğalma, bireyleri seçme işleminden, seçilmiş bireyleri bir eşleme havuzuna kopyalama işleminden ve havuzda bireyleri çiftler halinde gruplara ayırma işleminden oluşur [64]. Bu yöntemin amacı, ortalama uygunluğun üzerindeki değerlere çoğalma fırsatı tanımaktır.
- Mevcut gen havuzunun potansiyelini araştırmak üzere, bir önceki kuşaktan daha iyi nitelikler içeren yeni kromozomlar yaratmak amacıyla çaprazlama operatörü kullanılmaktadır. Çaprazlama genellikle, verilen bir çaprazlama oranına eşit bir olasılıkla seçilen aile çeşitlerine uygulanmaktadır [63]. Genetik algoritmanın performansını etkileyen önemli parametrelerden biri olan çaprazlama operatörü doğal populasyonlardaki çaprazlamaya karşılık gelmektedir. Çoğalma işlemi sonucunda elde edilen yeni populasyondan rastsal olarak iki kromozom seçilmekte ve karşılıklı çaprazlama işlemine tabi tutulmaktadır.
- Çaprazlama mevcut gen potansiyellerini araştırmak üzere kullanılır. Fakat populasyon gerekli tüm kodlanmış bilgiyi içermez ise, çaprazlama tatmin edici bir çözüm üretemez. Bundan dolayı, mevcut kromozomlardan yeni kromozomlar üretme yeteneğine sahip bir operatör gerekmektedir. Bu görevi mutasyon gerçekleştirir. Yapay genetik sistemlerde mutasyon operatörü, bir daha elde edilemeyebilir iyi bir çözümün kaybına karşı koruma sağlamaktadır .
- Yeni kuşak çoğalma, çaprazlama ve mutasyon işlemlerinden sonra tanımlanmakta ve bir sonraki kuşağın ebeveynleri olmaktadırlar. Süreç yeni kuşakla çoğalma için belirlenen uygunluk ile devam eder. Bu süreç, önceden belirlenen kuşak sayısı kadar veya bir hedefe ulaşılıncaya kadar ya da başka bir durdurma kriteri sağlanana kadar devam eder. [65].

Genetik algoritma performansı üzerinde parametreler önemli etkiye sahiptir. Optimal kontrol parametreleri bulmak için birçok çalışma yapılmıştır fakat tüm problemler için

genel olarak kullanılabilecek parametreler bulunamamıştır [66]. Bu parametreler, kontrol parametreleri olarak adlandırılmaktadır. Kontrol parametreleri populasyon büyüklüğü, çaprazlama olasılığı, mutasyon olasılığı, kuşak aralığı, seçim stratejisi ve fonksiyon ölçeklemesi olarak sayılabilir.

Karmaşık problemleri hızlı ve optimale yakın olarak çözebilen genetik algoritmalar, çeşitli problem tiplerine uygulanabilmektedir. Büyük çözüm uzaylarının geleneksel yöntemlerle taranması hesaplama zamanını arttırmaktadır. Ancak bu tip problemlere, genetik algoritmalar ile kısa sürede, kabul edilebilir çözümler bulunabilmektedir [67]. Genetik algoritmalar özellikle çözüm uzayının geniş, süreksiz ve karmaşık olduğu problem tiplerinde başarılı sonuçlar vermektedir.

3.5.7.3. Genetik Algoritmanın Elektron Konformasyonel Yönteme Uygulanışı

4D-QSAR çalışmalarımızda moleküllerin konformerleride dikkata alındığı için çok sayıda parametre ortaya çıkmakta aktiviteye etkisi fazla olan en iyi parametre ve parametre grubunu ortaya çıkarmak ve incelenen bileşik serisi için bir model oluşturabilmek için elektron konformasyonel QSAR çalışması ile genetik algoritma tekniği birleştirilerek EC-GA metodu geliştirlmiştir. Bu çalısmada aktivite denklemini çözmek ve aktiviteye en çok etki eden parametre grubunu bulmak için MATLAB 7.04 programında optimizasyon metotlarından olan genetik algoritma tekniğini kullanan yeni bir kod yazılmıştır. Yazılan bu kodda genetik algoritma optimizasyon tekniği içerisinde yer alan lsqnonlin komutu kullanılmıştır.

Genetik algoritma optimizasyon tekniğinde kullanılacak olan akış şeması aşağıda şekil 3.13'deki gibidir. Kareler içindeki sayılar gösterimin daha iyi anlaşılabilmesi için oluşturulmuş ve hesaplamalarda kullanılan rasgele seçilmiş moleküler parametrelerden bazılarını göstermektedir.

Programda sayısı kullanıcı tarafından belirlenen, satır sayısı popülasyon sayısına eşit ve sütun sayısı da kappa adedine eşit olan bir matris oluşturulur. EMRE programı kullanılarak hazırlanan parametre (özellik) listesinden rasgele seçilen özellikler ile bu matrisin elemanları oluşturulur. Matrisin her bir satırı (kappa seti) lsqnonlin fonksiyonuna gönderilerek κ değerleri hesaplanır.

Matrisin her bir satırı hesaplanan fonksiyon değerine göre küçükten büyüğe doğru sıraya dizilir ve kullanıcının belirlediği sayıda en iyi elemanlar (elit count) seçilir ve kalan satırlar silinir.

Matristen rasgele iki satır (κ seti) seçilir. Bu iki κ seti rasgele noktalardan çaprazlanarak yeni setler oluşturulur. Matrisin kalan kısmının %75'i çaprazlama işlemiyle oluşturulur. Kalan kısmın ise %0.015'i mutasyon olarak adlandırılan işlemle oluşturulur. Bu işlemde ise rasgele seçilen bir satırdan yine rasgele seçilen bir noktadan çıkarılan κ yerine parametre listesinden yeni bir κ yerleştirilir. Matrisin kalan son kısmı da yine parametre listesinden rasgele seçilen parametrelerle doldurulur. Bütün bu işlemler ile yeniden oluşturulan matris için tekrar hesaplama yapılır. Böylece iyi olan κ setleri tutularak iyi olmayan setler elimine edilmiş olur. Jenerasyon sayısı, uygunluk değeri ifadelerinde yer alan limit değerleri tamamlanıncaya kadar döngü devam eder. Jenerasyon sayısı için limit değer 500, popülasyon boyutu 500 ve iterasyon sayısı da 500 olarak alınmıştır. Uygunluk fonksiyonu (fitness function) olarak toplam bağıl hata formülü kullanılır:

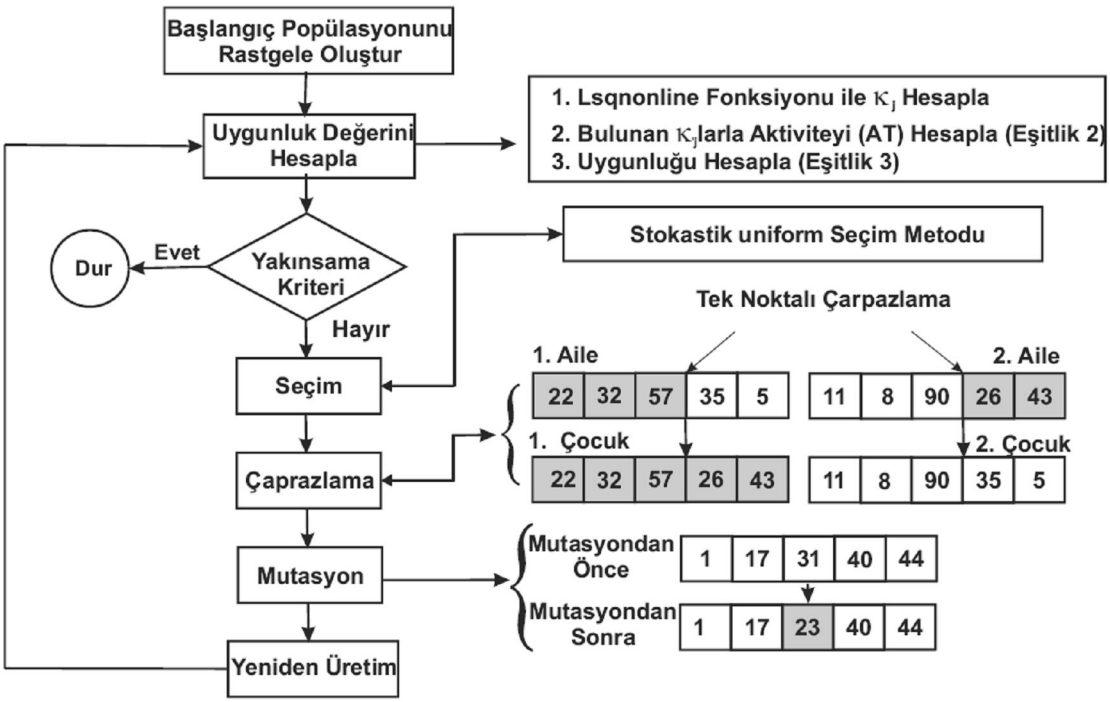
$$f = \mathrm{PRESS_N} = \sum_{n=1}^{N} \left| \mathrm{A_n^{den}} - \mathrm{A_n^{hes}} \right|^2 \qquad (3.21)$$

A_n^{den} : Deneysel aktivite değeri

A_n^{hes} : Hesaplanan aktivite değeri

n: Bileşik sayısı

Çalışmalarda κ_j adedi, popülasyon sayısı ve κ_j limitleri değiştirilerek çeşitli denemeler yapılarak değişik bağıl hataya sahip birçok sonuç elde edilir ve bu sonuçların içinden en uygunlarını seçmek için istatistiksel olarak değerlendirme işlemine geçilir. İstatistiksel değerlendirme işlemi regresyon analizi yapılarak gerçekleştirilir.



Şekil 3.13. Genetik algoritmanın aşamaları.

3.5.7.4. İstatiksel Analiz

Model parametrelerinin doğruluğu, çapraz doğrulama tekniği kullanılarak test edilmiştir. Çapraz doğrulama tüm veriyi kullanmayı sağlayan bir metottur. Veri seti rasgele 2 eşit kısma ayrılır. İlk veri setiyle model kurulur, kurulan model diğer veri setiyle test edilir ve doğruluk oranı hesaplanır.

3.5.7.4.1. Çapraz Doğrulama (Cross Validation)

QSAR modellerinin önemli karakteristiklerinden biri de tahmin gücüdür. Model geçerliliği dahili (internal) ve harici (external) doğrulama (validation) teknikleri ile test edilmiştir [68].

3.5.7.4.2. Dahili doğrulama (İnternal Validation)

PRESS (The predictive residual sum of squares) model geçerliliğini ölçmek için geçerli örnek sayısı için çapraz doğrulama (LOO cross validation) temelli standart bir indekstir. *PRESS* gözlemlenen aktivite değerleri ile tahmin edilen aktivite değerleri arasındaki farkın kareleri toplamıdır.

$$PRESS_N = \sum_{n=1}^{N} \left| A_n^{den} - A_n^{hes} \right|^2 \tag{3.22}$$

Burada A_n^{den} deneysel aktivite değerlerini, A_n^{hes} ise LOO çapraz doğrulama metodu ile hesaplanan aktivite değerlerini göstermektedir. Modelin tahmini performansının bir ölçümü olarak (q^2) eşitlik 3.23 ile hesaplanmaktadır.

$$q^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^{N} \left| A_n^{den} - A_n^{hes} \right|^2}{\sum_{n=1}^{N} \left| A_n^{den} - \overline{A}_n^{den} \right|^2} \equiv 1 - \frac{PRESS}{SSY} \tag{3.23}$$

Burada N eğitim setindeki bileşiklerin sayısı, $\overline{A}_n^{den}$ ise deneysel aktivite değerlerinin ortalamasını göstermektedir.

3.5.7.4.3. Harici Doğrulama (External Validation)

Harici Doğrulama (External Validation) metodu eğitim setinde bulunmayan bileşikler seçilerek oluşturulmuş test seti bileşiklerine uygulanır. QSAR modeli eğitim setindeki bileşikler kullanılarak oluşturulur ve modelin tahmin gücünü doğrulamak için test seti bileşiklerine uygulanır. Bu metot QSAR modelinin gücünü saptamak için sadece bir yoldur. Harici Doğrulamadan q^2 hesaplamak için Schüüremann ve arkadaşlarının kullandığı iki farklı eşitlik vardır [69, 70].

$$q_{ext1}^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^{N} \left| A_{n_{test}}^{den} - A_{n_{test}}^{hes} \right|^2}{\sum_{n=1}^{N} \left| A_{n_{test}}^{den} - \overline{A}_{eğitim}^{den} \right|^2} \tag{3.24}$$

$$q_{ext2}^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^{N} \left| A_{n_{test}}^{den} - A_{n_{test}}^{hes} \right|^2}{\sum_{n=1}^{N} \left| A_{n_{test}}^{den} - \overline{A}_{n_{test}}^{den} \right|^2} \tag{3.25}$$

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

4. BÖLÜM

BULGULAR

4.1. ECMC Matrislerinin Hazırlanması ve Farmakofor Bulunması

Bu çalısmada *.txt dosyalarındaki bilgiler içerisinden atomların yükleri, kartezyen koordinatları, bağ dereceleri ve atomlar arası mesafeler ile moleküle ait enerjiler kullanılarak 3. bölümde açıklandığı gibi ECMC oluşturulmuştur [4].

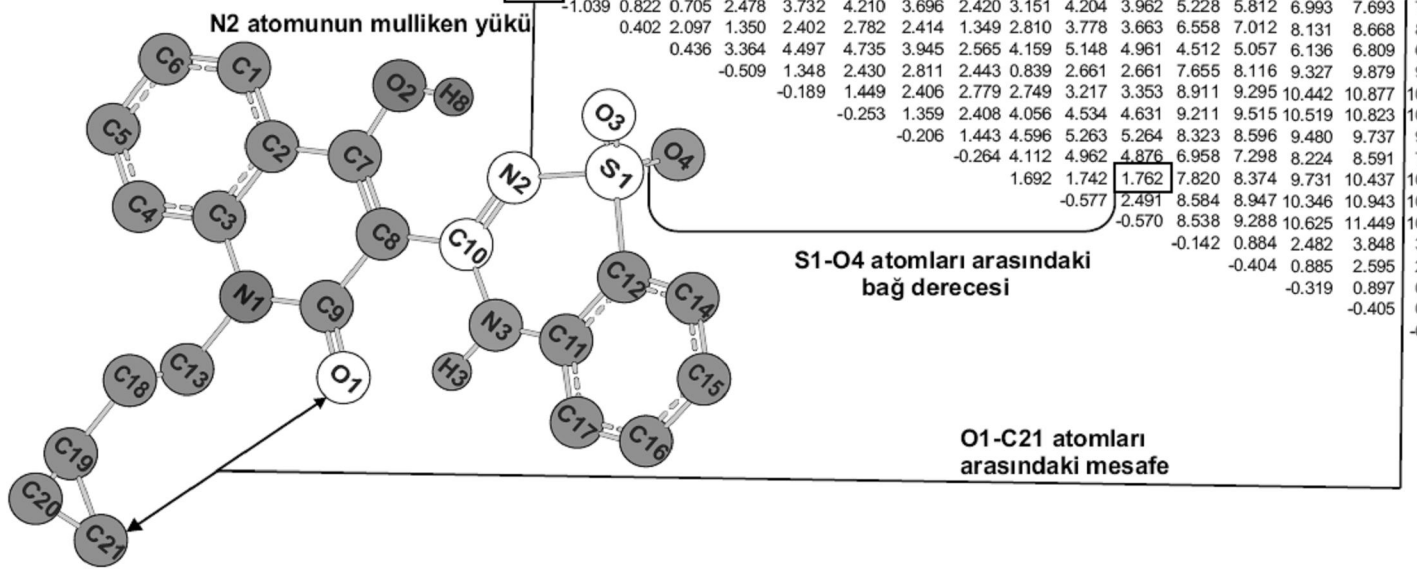
Bu çalışmada, matris hesaplamalarında txt dosyalarından hem elektrostatik hemde muliken yükleri kullanılarak matris oluşturulmuştur ve farmafokorun belirlenmesi ile buna bağlı olarak aktivite hesaplaması bu iki matris serisi ayrı ayrı dikkate alınarak gerçekleştirilecektir. Şekil 4.1 ve Şekil 4.2 de kinolin serisindeki 19 nolu referans bileşiğinin 1. ve 10. konformerleri için muliken yükleri kullanılarak oluşturulan iki farklı ECMC matrisi gösterilmiştir. Konformerler değiştikçe matris değişmektedir. Aynı konformerin ise elektrostatik ve mulliken yükleri kullanılarak hazırlanan matrislerinde ise sadece diyagonal değerlerinin farklı olduğu görülür. Karbona bağlı hidrojen atomları reseptörle etkileşimde çok fazla etkiye sahip olmadığı için matriste dikkate alınmamıştır [4, 59, 60].

Verilen matrislerde köşegen elemanlardan biri olan N2 atomuna ait Mulliken yükü değerini göstermektedir. Köşegen olmayan diğer iki eleman ise S1-O4 atomları için bağ derecesini ve O1-C21 atomları için arasındaki mesafeyi göstermektedir. Konformerlerdeki atomların farklı yönlenmeleri nedeniyle, her iki matrisin sayısal değerlerindeki farklılık atomlar arası mesafede daha belirgin olarak gözlenmektedir. Teorik aktivite hesaplama formülünde her bir konformerin katkısı Boltzmann dağılımlarına göre verilmektedir. Enerjisi düşük olan molekülün oda sıcaklığında bulunma ihtimali diğerlerine göre daha yüksektir. Ligand temelli QSAR çalışmalarında reseptör ile ligandın etkileşmesi dikkate alınmamaktadır.

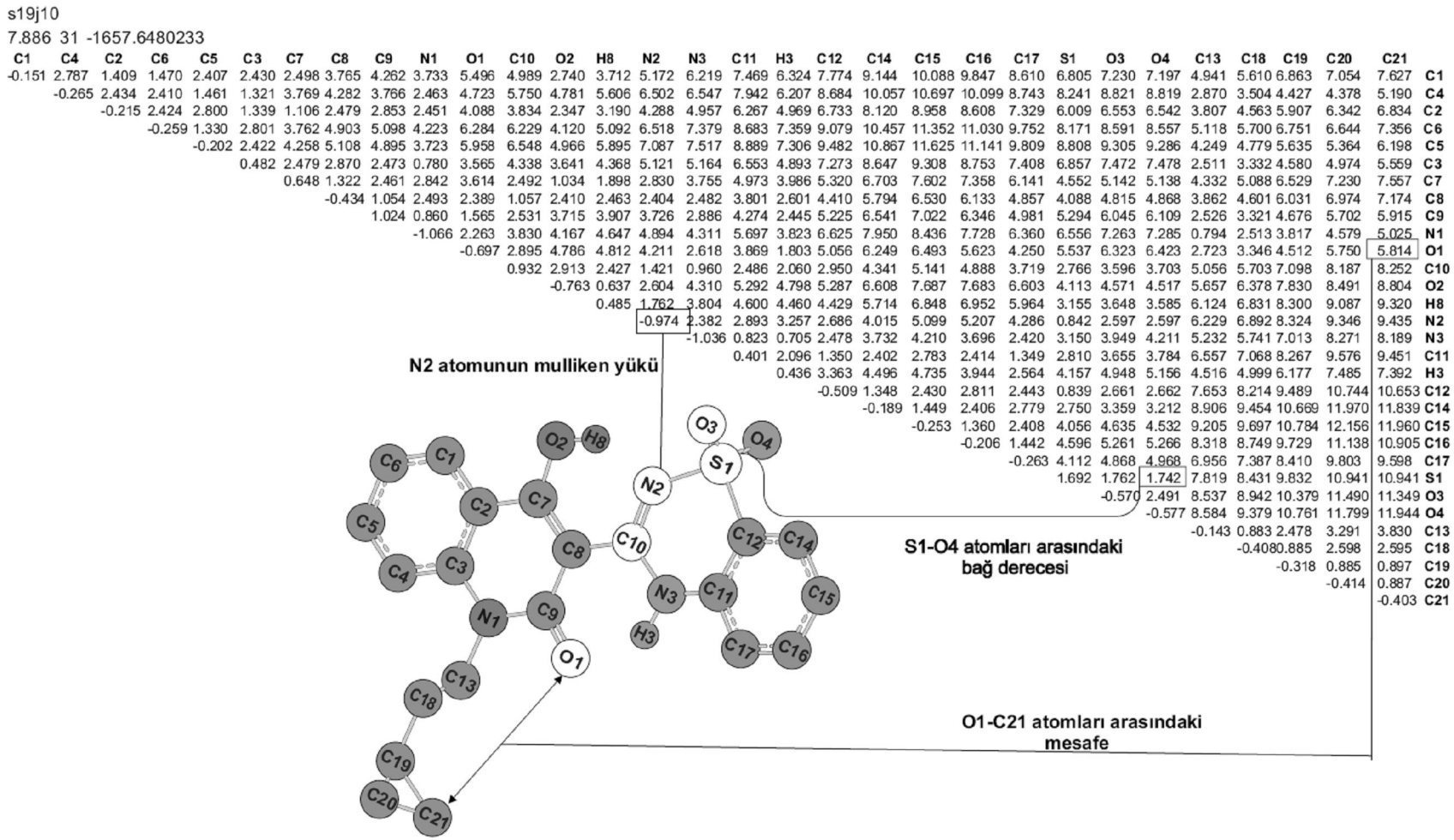
s19a1

7.8861 31 -1657.6483325

C1	C4	C2	C6	C5	C3	C7	C8	C9	N1	O1	C10	O2	H8	N2	N3	C11	H3	C12	C14	C15	C16	C17	S1	O3	O4	C13	C18	C19	C20	C21	
-0.150	2.786	1.409	1.471	2.406	2.430	2.497	3.765	4.261	3.733	5.496	4.989	2.739	3.711	5.171	6.221	7.469	6.326	7.773	9.142	10.087	9.847	8.610	6.803	7.182	7.240	4.944	5.614	6.932	8.126	8.123	C1
	-0.260	2.433	2.410	1.461	1.321	3.769	4.282	3.766	2.463	4.725	5.750	4.780	5.606	6.502	6.546	7.945	6.208	8.688	10.063	10.705	10.107	8.749	8.241	8.821	8.818	2.876	3.545	4.552	5.885	5.855	C4
		-0.216	2.424	2.800	1.339	1.107	2.479	2.853	2.452	4.088	3.835	2.347	3.190	4.288	4.958	6.268	4.971	6.734	8.122	8.961	8.610	7.331	6.009	6.536	6.558	3.809	4.560	5.948	7.136	7.007	C2
			-0.260	1.329	2.802	3.762	4.903	5.098	4.224	6.285	6.230	4.119	5.090	6.516	7.381	8.684	7.362	9.079	10.457	11.352	11.032	9.754	8.170	8.544	8.599	5.123	5.721	6.861	8.089	8.184	C6
				-0.201	2.423	4.258	5.109	4.896	3.723	5.960	6.548	4.965	5.895	7.087	7.518	8.891	7.309	9.484	10.870	11.630	11.147	9.812	8.807	9.281	9.307	4.255	4.816	5.774	7.046	7.144	C5
					0.483	2.480	2.870	2.473	0.779	3.566	4.338	3.642	4.369	5.121	5.163	6.556	4.893	7.277	8.654	9.315	8.760	7.412	6.858	7.480	7.471	2.515	3.345	4.640	5.916	5.748	C3
						0.648	1.322	2.461	2.844	3.613	2.493	1.034	1.898	2.830	3.755	4.974	3.987	5.320	6.705	7.604	7.360	6.142	4.552	5.133	5.146	4.334	5.070	6.524	7.598	7.362	C7
							-0.434	1.054	2.494	2.389	1.057	2.410	2.463	2.405	2.482	3.803	2.602	4.413	5.798	6.534	6.136	4.860	4.089	4.866	4.818	3.862	4.592	6.000	6.983	6.592	C8
								1.024	0.860	1.563	2.531	3.715	3.908	3.727	2.884	4.277	2.444	5.229	6.547	7.029	6.352	4.986	5.295	6.109	6.047	2.525	3.313	4.636	5.661	5.165	C9
									-1.067	2.263	3.831	4.169	4.650	4.898	4.306	5.702	3.819	6.633	7.962	8.450	7.741	6.368	6.560	7.303	7.250	0.793	2.512	3.824	5.065	4.676	N1
										-0.698	2.894	4.786	4.811	4.210	2.617	3.870	1.803	5.057	6.251	6.497	5.626	4.253	5.537	6.413	6.333	2.721	3.331	4.427	5.275	4.593	O1
											0.935	2.914	2.428	1.420	0.959	2.487	2.061	2.951	4.343	5.143	4.889	3.720	2.766	3.699	3.603	5.056	5.693	7.042	7.873	7.410	C10
												-0.763	0.637	2.604	4.311	5.292	4.799	5.287	6.608	7.688	7.683	6.604	4.112	4.510	4.575	5.659	6.346	7.817	8.851	8.667	O2
													0.485	1.762	3.805	4.600	4.461	4.429	5.714	6.848	6.952	5.964	3.154	3.579	3.652	6.125	6.789	8.261	9.222	8.981	H8
														-0.974	2.382	2.893	3.257	2.686	4.016	5.101	5.207	4.286	0.843	2.596	2.597	6.229	6.842	8.244	9.065	8.683	N2
															-1.039	0.822	0.705	2.478	3.732	4.210	3.696	2.420	3.151	4.204	3.962	5.228	5.812	6.993	7.693	7.070	N3
																0.402	2.097	1.350	2.402	2.782	2.414	1.349	2.810	3.778	3.663	6.558	7.012	8.131	8.668	8.056	C11
																	0.436	3.364	4.497	4.735	3.945	2.565	4.159	5.148	4.961	4.512	5.057	6.136	6.809	6.114	H3
																		-0.509	1.348	2.430	2.811	2.443	0.839	2.661	2.661	7.655	8.116	9.327	9.879	9.354	C12
																			-0.189	1.449	2.406	2.779	2.749	3.217	3.353	8.911	9.295	10.442	10.877	10.346	C14
																				-0.253	1.359	2.408	4.056	4.534	4.631	9.211	9.515	10.519	10.823	10.227	C15
																					-0.206	1.443	4.596	5.263	5.264	8.323	8.596	9.480	9.737	9.063	C16
																						-0.264	4.112	4.962	4.876	6.958	7.298	8.224	8.591	7.893	C17
																							1.692	1.742	1.762	7.820	8.374	9.731	10.437	10.021	S1
																								-0.577	2.491	8.584	8.947	10.346	10.943	10.704	O3
																									-0.570	8.538	9.288	10.625	11.449	10.914	O4
																										-0.142	0.884	2.482	3.848	3.337	C13
																											-0.404	0.885	2.595	2.602	C18
																												-0.319	0.897	0.887	C19
																													-0.405	0.888	C20
																														-0.406	C21



Şekil 4.1. s19a Bileşiğinin Muliken Yükleri Kullanılarak Oluşturulan ECMC Matrisi.



Şekil 4.2. s19j Bileşiğinin Muliken Yükleri Kullanılarak Oluşturulan ECMC Matrisi.

Hesaplamalar ile elde edilen sonuçların mevcut yeni yöntemlerle değerlendirilmesi ve hesaplamalar sonucunda bileşiklerin elde edilen kuantum kimyasal özelliklerin output dosyalarından matrislerin hazırlanması için EMRE veya ECSP programı kullanılmıştır. Bu programlar Spartan 02, Spartan 04, Spartan 06 ve Spartan 08 programı ile elde edilen oldukça karışık çıktı dosyalarının düzenli birer matris dosyası haline dönüştürür ve bu program kullanılarak kinolin serisine ait 111 bileşiğin 1064 adet konformerinin hepsi için matrisler oluşturulmuştur. Şekil 4.1 ve 4.2'de görülen matrisler tek konformer için üç boyutlu olarak hazırlanmıştır. Bileşik serilerine ait tüm konformerler için şekil 3.6'da gösterildiği gibi dört boyutlu matris hazırlanmıştır. Her bir konformerin. txt dosyasının büyüklüğü yaklaşık olarak 7.00 – 10.00 MB büyüklükte olup yaklaşık binlerce sayfa olduğundan matrislerin elle hazırlanması mümkün değildir. EMRE programı işimizi oldukça kolaylaştırmıştır.

Hazırlanan ECMC matrisleri kullanılarak atomik yükler ve atomlar arası mesafelerin karşılaştırılması ile ECSP (Elektron Konformasyon Alt Matris Programı) programı ile farmokofor grubu temsil eden alt matris (ECSA elektron konformasyonel alt matris) belirlenmiştir. ECSP programı serideki bütün bileşiklerin konformerlerinin matrislerinin yer aldığı .mat uzantılı dosyayı kullanarak verilen tolerans değerleri içerisinde tarama yaparak sonuçların bulunduğu çıktı dizinini oluşturur. Bu çıktı dizininde oluşan dosyalar incelendiğinde, elde edilen hesaplama sonuçları içerisinden analiz yapılarak en uygun olan farmakofor grup belirlenir.

ECSP programı kullanılarak kinolin serisi için aktiviteden sorumlu olan farmakofor grubu bulunmuştur. Birden fazla alt matris bulunma ihtimali olduğu için farmakoforu temsil eden matrisin (grubun) hangisi olacağına grubun hem düşük tolerans değerine ve aynı zamanda da bileşik serisinin bütün konformerlerin hepsinde o grubun çıkıp çıkmamasına bakılarak karar verilir. Buna göre çıkan guruplar tekrar analiz edilerek en uygun grup bulunmaya çalışılır ve bulunan bu alt matris farmakofor grubu olarak tanımlanır.

4.2. Aktivite Hesaplamasında Kullanılan Parametreler

Farmakofor grubu bulunduktan sonra seçilen bileşik serisinde aktivite hesaplamalarına geçilmiştir. Bunun için aktiviteye etki ettiği düşünülen 1064 adet parametre kinolin

serisindeki 111 bileşiğin her bir konformeri için EMRE programında aktivite formülünde (eşitlik 3.3) kullanılabilmesi için uygun formatta hazırlanmıştır. Bileşik ve konformer sayısı arttıkça üstel olarak parametre sayısı da artacağından, kinolin serisinde bütün konformerler için 1064 adet parametre hazırlanmıştır. Bileşik serisi için hesaplamalarda kullanılan parametreler ve 1. bileşiğinin en düşük enerjili konformerine ait sayısal değerler tablo 4.1'de verilmiştir. Bütün bileşiklerin bütün konformerlerinin parametrelerini ve sayısal değerlerini vermek çok yer kaplayacağından sadece ilk bileşiğin en düşük enerjili konformerinin değeri verilmiştir.

Tablo 4.1. Hesaplamalarda kullanılan parametreler ve 1.bileşiğe ait sayısal değerler.

Özellik No	**Özellik**	**1. bileşiğin ilk konformerindeki sayısal değeri**
1	Softness	0.1934
2	Electronegativity	3.8097
3	Homo	-8.9560
4	Lumo	1.1949
5	Lumo-Homo	10.1509
6	Kimyasal potansiyel (eV)	-3.8805
7	Kimyasal sertlik (eV)	5.0754
8	Elektrofilik indeks (eV)	38.2145
9	1-Nükleofilik	0.6741
10	Homo (Eigenvalue)	-0.3291
11	Lumo (Eigenvalue)	0.0439
12	Ovality	1.5470
13	Yüzey Alanı ($Å^2$)	388.3200
14	Hacim	373.9600
15	Moleküler ağırlık	397.4530
16	OI.En.+Solv.En.	-149.7890
17	SCF Total Enerji	-1620.0395
18	Solvasyon Enerji	-149.7890
19	Q (minus)	-1.0648
20	Q (plus)	0.4853
21	Elektron sayısı	208.0000
22	LogP	0.2700
	Yüzeye Dik Uzaklık (A^o)	
50	O1 C10 N2 - N1	1.4522
51	O1 C10 N2 - C13	1.3351
52	O1 C10 N2 - C20	1.0526
53	O1 C10 N2 - C4	2.9708

54	O1 C10 N2 - C5	3.7331
55	O1 C10 N2 - C6	3.7788
56	O1 C10 N2 - C1	3.0620
57	O1 C10 N2 - C2	2.2765
58	O1 C10 N2 - C7	1.5199
59	O1 C10 N2 - O2	1.6348
60	O1 C10 N2 - C8	0.7534
61	O1 C10 N2 - C9	0.6842
62	O1 C10 N2 - N3	0.6506
63	O1 C10 N2 - H3	0.6894
64	O1 C10 N2 - C11	1.6306
65	O1 C10 N2 - C12	1.7803
66	O1 C10 N2 - C14	2.7416
67	O1 C10 N2 - C15	3.5230
68	O1 C10 N2 - C16	3.3616
69	O1 C10 N2 - C17	2.4239
70	O1 C10 N2 - S1	0.8081
71	O1 C10 N2 - O3	0.1841
72	C10 N2 S1 - N1	0.0811
73	C10 N2 S1 - C13	0.2503
74	C10 N2 S1 - C20	3.2743
75	C10 N2 S1 - C4	0.0125
76	C10 N2 S1 - C5	0.0597
77	C10 N2 S1 - C6	0.1241
78	C10 N2 S1 - C1	0.1196
79	C10 N2 S1 - C2	0.0474
80	C10 N2 S1 - C7	0.0474
81	C10 N2 S1 - O2	0.1098
82	C10 N2 S1 - C8	0.0142
83	C10 N2 S1 - C9	0.1142
84	C10 N2 S1 - N3	0.0733
85	C10 N2 S1 - H3	0.0429
86	C10 N2 S1 - C11	0.1988
87	C10 N2 S1 - C12	0.2366
88	C10 N2 S1 - C14	0.4730
89	C10 N2 S1 - C15	0.6591
90	C10 N2 S1 - C16	0.6171
91	C10 N2 S1 - C17	0.3915
92	C10 N2 S1 - O1	0.2165
93	C10 N2 S1 - O3	1.3115
94	O3 S1 N2 - N1	1.5717
95	O3 S1 N2 - C13	2.6064
96	O3 S1 N2 - C20	3.4313
97	O3 S1 N2 - C4	0.0974
98	O3 S1 N2 - C5	1.1102
99	O3 S1 N2 - C6	2.1263
100	O3 S1 N2 - C1	1.9218

101	O3 S1 N2 - C2	0.6971
102	O3 S1 N2 - C7	0.4708
103	O3 S1 N2 - O2	1.5040
104	O3 S1 N2 - C8	0.7442
105	O3 S1 N2 - C9	1.7893
106	O3 S1 N2 - N3	2.2682
107	O3 S1 N2 - H3	2.9277
108	O3 S1 N2 - C11	2.5211
109	O3 S1 N2 - C12	1.5943
110	O3 S1 N2 - C14	1.9458
111	O3 S1 N2 - C15	3.1711
112	O3 S1 N2 - C16	4.0817
113	O3 S1 N2 - C17	3.7638
114	O3 S1 N2 - O1	2.8869
115	O3 S1 N2 - C10	0.9866
116	O1 S1 O3 - N1	2.1457
117	O1 S1 O3 - C13	1.7417
118	O1 S1 O3 - C20	1.2898
119	O1 S1 O3 - C4	4.4955
120	O1 S1 O3 - C5	5.8291
121	O1 S1 O3 - C6	6.2352
122	O1 S1 O3 - C1	5.2987
123	O1 S1 O3 - C2	3.9303
124	O1 S1 O3 - C7	2.9334
125	O1 S1 O3 - O2	3.4309
126	O1 S1 O3 - C8	1.5822
127	O1 S1 O3 - C9	1.1686
128	O1 S1 O3 - N3	0.7918
129	O1 S1 O3 - H3	0.9989
130	O1 S1 O3 - C11	1.8204
131	O1 S1 O3 - C12	1.5919
132	O1 S1 O3 - C14	2.6701
133	O1 S1 O3 - C15	3.9308
134	O1 S1 O3 - C16	4.1426
135	O1 S1 O3 - C17	3.0963
136	O1 S1 O3 - N2	0.9674
137	O1 S1 O3 - C10	0.5697
138	C10 S1 O3 - N1	0.8220
139	C10 S1 O3 - C13	0.1571
140	C10 S1 O3 - C20	0.4592
141	C10 S1 O3 - C4	2.9473
142	C10 S1 O3 - C5	4.2958
143	C10 S1 O3 - C6	4.9550
144	C10 S1 O3 - C1	4.2548
145	C10 S1 O3 - C2	2.8767
146	C10 S1 O3 - C7	2.1281
147	C10 S1 O3 - O2	2.8545

148	C10 S1 O3 - C8	0.7651
149	C10 S1 O3 - C9	0.0899
150	C10 S1 O3 - N3	1.3953
151	C10 S1 O3 - H3	1.7857
152	C10 S1 O3 - C11	2.1752
153	C10 S1 O3 - C12	1.6682
154	C10 S1 O3 - C14	2.5187
155	C10 S1 O3 - C15	3.8255
156	C10 S1 O3 - C16	4.3153
157	C10 S1 O3 - C17	3.4987
158	C10 S1 O3 - N2	0.6423
159	C10 S1 O3 - O1	1.1068
160	O1 C10 S1 - N1	0.2307
161	O1 C10 S1 - C13	0.2679
162	O1 C10 S1 - C20	3.0364
163	O1 C10 S1 - C4	0.5617
164	O1 C10 S1 - C5	0.7443
165	O1 C10 S1 - C6	0.8059
166	O1 C10 S1 - C1	0.6796
167	O1 C10 S1 - C2	0.4913
168	O1 C10 S1 - C7	0.3517
169	O1 C10 S1 - O2	0.4277
170	O1 C10 S1 - C8	0.1562
171	O1 C10 S1 - C9	0.1256
172	O1 C10 S1 - N3	0.3301
173	O1 C10 S1 - H3	0.2922
174	O1 C10 S1 - C11	0.2161
175	O1 C10 S1 - C12	0.0856
176	O1 C10 S1 - C14	0.0188
177	O1 C10 S1 - C15	0.0850
178	O1 C10 S1 - C16	0.2165
179	O1 C10 S1 - C17	0.2792
180	O1 C10 S1 - N2	0.1198
181	O1 C10 S1 - O3	1.2505
	Yüzey Dik Uzaklık + Van Der Waals (A^O)	
200	O1 C10 N2 - C20 (H15)	2.7508
201	O1 C10 N2 - C4 (H4)	4.6720
202	O1 C10 N2 - C5 (H5)	5.4286
203	O1 C10 N2 - C6 (H6)	5.4740
204	O1 C10 N2 - C1 (H1)	4.7595
205	O1 C10 N2 - O2 (H8)	3.2095
206	O1 C10 N2 - C9 (O1)	2.6822
207	O1 C10 N2 - N3 (H3)	2.2665
208	O1 C10 N2 - H3 (H3)	1.2894
209	O1 C10 N2 - C14 (H12)	4.4399
210	O1 C10 N2 - C15 (H10)	5.2181

211	O1 C10 N2 - C16 (H11)	5.0571
212	O1 C10 N2 - C17 (H9)	4.1218
213	O1 C10 N2 - S1 (O3)	3.0191
214	O1 C10 N2 - O3 (O3)	0.9441
215	C10 N2 S1 - C20 (H15)	4.9725
216	C10 N2 S1 - C4 (H4)	1.7137
217	C10 N2 S1 - C5 (H5)	1.7553
218	C10 N2 S1 - C6 (H6)	1.8192
219	C10 N2 S1 - C1 (H1)	1.8170
220	C10 N2 S1 - O2 (H8)	1.6845
221	C10 N2 S1 - C9 (O1)	2.1122
222	C10 N2 S1 - N3 (H3)	1.6893
223	C10 N2 S1 - H3 (H3)	0.6429
224	C10 N2 S1 - C14 (H12)	2.1713
225	C10 N2 S1 - C15 (H10)	2.3542
226	C10 N2 S1 - C16 (H11)	2.3126
227	C10 N2 S1 - C17 (H9)	2.0895
228	C10 N2 S1 - O1 (O1)	0.9765
229	C10 N2 S1 - O3 (O3)	2.0715
230	O3 S1 N2 - C20 (H15)	5.1295
231	O3 S1 N2 - C4 (H4)	1.7986
232	O3 S1 N2 - C5 (H5)	2.8057
233	O3 S1 N2 - C6 (H6)	3.8215
234	O3 S1 N2 - C1 (H1)	3.6193
235	O3 S1 N2 - O2 (H8)	3.0787
236	O3 S1 N2 - C9 (O1)	3.7873
237	O3 S1 N2 - N3 (H3)	3.8841
238	O3 S1 N2 - H3 (H3)	3.5277
239	O3 S1 N2 - C14 (H12)	3.6441
240	O3 S1 N2 - C15 (H10)	4.8662
241	O3 S1 N2 - C16 (H11)	5.7772
242	O3 S1 N2 - C17 (H9)	5.4617
243	O3 S1 N2 - O1 (O1)	3.6469
244	O3 S1 N2 - C10 (C10)	0.9866
245	O1 S1 O3 - C20 (H15)	2.9880
246	O1 S1 O3 - C4 (H4)	6.1967
247	O1 S1 O3 - C5 (H5)	7.5247
248	O1 S1 O3 - C6 (H6)	7.9304
249	O1 S1 O3 - C1 (H1)	6.9962
250	O1 S1 O3 - O2 (H8)	5.0056
251	O1 S1 O3 - C9 (O1)	3.1667
252	O1 S1 O3 - N3 (H3)	2.4078
253	O1 S1 O3 - H3 (H3)	1.5989
254	O1 S1 O3 - C14 (H12)	4.3684
255	O1 S1 O3 - C15 (H10)	5.6259
256	O1 S1 O3 - C16 (H11)	5.8381
257	O1 S1 O3 - C17 (H9)	4.7942

258	O1 S1 O3 - N2 (N2)	1.7424
259	O1 S1 O3 - C10 (C10)	0.5697
260	C10 S1 O3 - C20 (H15)	2.1575
261	C10 S1 O3 - C4 (H4)	4.6485
262	C10 S1 O3 - C5 (H5)	5.9913
263	C10 S1 O3 - C6 (H6)	6.6501
264	C10 S1 O3 - C1 (H1)	5.9523
265	C10 S1 O3 - O2 (H8)	4.4292
266	C10 S1 O3 - C9 (O1)	2.0879
267	C10 S1 O3 - N3 (H3)	3.0113
268	C10 S1 O3 - H3 (H3)	2.3857
269	C10 S1 O3 - C14 (H12)	4.2171
270	C10 S1 O3 - C15 (H10)	5.5206
271	C10 S1 O3 - C16 (H11)	6.0108
272	C10 S1 O3 - C17 (H9)	5.1966
273	C10 S1 O3 - N2 (N2)	1.4173
274	C10 S1 O3 - O1 (O1)	1.8668
275	O1 C10 S1 - C20 (H15)	4.7346
276	O1 C10 S1 - C4 (H4)	2.2629
277	O1 C10 S1 - C5 (H5)	2.4398
278	O1 C10 S1 - C6 (H6)	2.5011
279	O1 C10 S1 - C1 (H1)	2.3770
280	O1 C10 S1 - O2 (H8)	2.0024
281	O1 C10 S1 - C9 (O1)	2.1236
282	O1 C10 S1 - N3 (H3)	1.9461
283	O1 C10 S1 - H3 (H3)	0.8922
284	O1 C10 S1 - C14 (H12)	1.7171
285	O1 C10 S1 - C15 (H10)	1.7801
286	O1 C10 S1 - C16 (H11)	1.9120
287	O1 C10 S1 - C17 (H9)	1.9771
288	O1 C10 S1 - N2 (N2)	0.8948
289	O1 C10 S1 - O3 (O3)	2.0105
	Yüzey Doğru Açısı (Derece)	
320	O1 C10 N2 - C7 C8	33.4219
321	O1 C10 N2 - C8 C9	2.7159
322	O1 C10 N2 - C7 O2	4.9583
323	O1 C10 N2 - C2 C7	31.2486
324	O1 C10 N2 - C2 C3	2.0261
325	O1 C10 N2 - C9 N1	32.5895
326	O1 C10 N2 - N1 C3	33.0101
327	O1 C10 N2 - C3 C4	31.8055
328	O1 C10 N2 - C4 C5	33.5509
329	O1 C10 N2 - C5 C6	1.8755
330	O1 C10 N2 - C6 C1	31.3002
331	O1 C10 N2 - C1 C2	33.8825
332	O1 C10 N2 - C12 C11	6.1220
333	O1 C10 N2 - N3 H3	2.1900

334	O1 C10 N2 - N3 C11	43.2994
335	O1 C10 N2 - C15 C14	34.3216
336	O1 C10 N2 - C16 C15	6.6509
337	O1 C10 N2 - C16 C17	42.6218
338	O1 C10 N2 - C11 C17	34.3473
339	O1 C10 N2 - N1 C20	29.9655
340	C10 N2 S1 - C7 C8	2.5375
341	C10 N2 S1 - C8 C9	3.9230
342	C10 N2 S1 - C7 O2	2.6891
343	C10 N2 S1 - C2 C7	0.0012
344	C10 N2 S1 - C2 C3	2.8779
345	C10 N2 S1 - C9 N1	1.3274
346	C10 N2 S1 - N1 C3	2.3315
347	C10 N2 S1 - C3 C4	0.4364
348	C10 N2 S1 - C4 C5	3.0034
349	C10 N2 S1 - C5 C6	2.6355
350	C10 N2 S1 - C6 C1	0.1865
351	C10 N2 S1 - C1 C2	2.9341
352	C10 N2 S1 - C12 C11	1.5399
353	C10 N2 S1 - N3 H3	6.5659
354	C10 N2 S1 - N3 C11	10.9790
355	C10 N2 S1 - C15 C14	7.7172
356	C10 N2 S1 - C16 C15	1.7281
357	C10 N2 S1 - C16 C17	9.3746
358	C10 N2 S1 - C11 C17	7.8768
359	C10 N2 S1 - N1 C20	39.5508
360	O3 S1 N2 - C7 C8	60.8313
361	O3 S1 N2 - C8 C9	45.6695
362	O3 S1 N2 - C7 O2	50.9556
363	O3 S1 N2 - C2 C7	8.9228
364	O3 S1 N2 - C2 C3	46.4058
365	O3 S1 N2 - C9 N1	8.7806
366	O3 S1 N2 - N1 C3	61.4146
367	O3 S1 N2 - C3 C4	9.2049
368	O3 S1 N2 - C4 C5	61.1042
369	O3 S1 N2 - C5 C6	46.5890
370	O3 S1 N2 - C6 C1	8.5253
371	O3 S1 N2 - C1 C2	60.3733
372	O3 S1 N2 - C12 C11	41.3212
373	O3 S1 N2 - N3 H3	40.4835
374	O3 S1 N2 - N3 C11	10.1962
375	O3 S1 N2 - C15 C14	62.1373
376	O3 S1 N2 - C16 C15	40.8001
377	O3 S1 N2 - C16 C17	13.2744
378	O3 S1 N2 - C11 C17	62.0998
379	O3 S1 N2 - N1 C20	21.7674
380	O1 S1 O3 - C7 C8	76.1932

381	O1 S1 O3 - C8 C9	16.4412
382	O1 S1 O3 - C7 O2	21.9600
383	O1 S1 O3 - C2 C7	43.1127
384	O1 S1 O3 - C2 C3	16.7812
385	O1 S1 O3 - C9 N1	43.2565
386	O1 S1 O3 - N1 C3	75.7296
387	O1 S1 O3 - C3 C4	43.5062
388	O1 S1 O3 - C4 C5	75.2240
389	O1 S1 O3 - C5 C6	16.8752
390	O1 S1 O3 - C6 C1	42.7395
391	O1 S1 O3 - C1 C2	76.2334
392	O1 S1 O3 - C12 C11	9.3677
393	O1 S1 O3 - N3 H3	11.7608
394	O1 S1 O3 - N3 C11	46.0370
395	O1 S1 O3 - C15 C14	65.4481
396	O1 S1 O3 - C16 C15	8.7428
397	O1 S1 O3 - C16 C17	49.0763
398	O1 S1 O3 - C11 C17	65.1493
399	O1 S1 O3 - N1 C20	9.8274
400	C10 S1 O3 - C7 C8	78.3848
401	C10 S1 O3 - C8 C9	27.5268
402	C10 S1 O3 - C7 O2	33.0965
403	C10 S1 O3 - C2 C7	30.8784
404	C10 S1 O3 - C2 C3	27.9927
405	C10 S1 O3 - C9 N1	30.8968
406	C10 S1 O3 - N1 C3	78.5515
407	C10 S1 O3 - C3 C4	31.2250
408	C10 S1 O3 - C4 C5	77.8597
409	C10 S1 O3 - C5 C6	28.1152
410	C10 S1 O3 - C6 C1	30.4923
411	C10 S1 O3 - C1 C2	77.9947
412	C10 S1 O3 - C12 C11	21.1749
413	C10 S1 O3 - N3 H3	22.5965
414	C10 S1 O3 - N3 C11	33.0763
415	C10 S1 O3 - C15 C14	70.5356
416	C10 S1 O3 - C16 C15	20.5752
417	C10 S1 O3 - C16 C17	36.1347
418	C10 S1 O3 - C11 C17	70.2683
419	C10 S1 O3 - N1 C20	14.8031
420	O1 C10 S1 - C7 C8	8.0755
421	O1 C10 S1 - C8 C9	1.2013
422	O1 C10 S1 - C7 O2	3.2740
423	O1 C10 S1 - C2 C7	5.4917
424	O1 C10 S1 - C2 C3	2.2734
425	O1 C10 S1 - C9 N1	4.2257
426	O1 C10 S1 - N1 C3	8.2801
427	O1 C10 S1 - C3 C4	5.1306

428	O1 C10 S1 - C4 C5	7.6073
429	O1 C10 S1 - C5 C6	2.5247
430	O1 C10 S1 - C6 C1	5.2520
431	O1 C10 S1 - C1 C2	7.6791
432	O1 C10 S1 - C12 C11	5.3359
433	O1 C10 S1 - N3 H3	2.1412
434	O1 C10 S1 - N3 C11	4.5772
435	O1 C10 S1 - C15 C14	2.7406
436	O1 C10 S1 - C16 C15	5.4111
437	O1 C10 S1 - C16 C17	2.5981
438	O1 C10 S1 - C11 C17	2.5729
439	O1 C10 S1 - N1 C20	34.0208
	Yüzey Doğru Açısı (Radyan)	
460	O1 C10 N2 - C7 C8	0.5833
461	O1 C10 N2 - C8 C9	0.0474
462	O1 C10 N2 - C7 O2	0.0865
463	O1 C10 N2 - C2 C7	0.5454
464	O1 C10 N2 - C2 C3	0.0354
465	O1 C10 N2 - C9 N1	0.5688
466	O1 C10 N2 - N1 C3	0.5761
467	O1 C10 N2 - C3 C4	0.5551
468	O1 C10 N2 - C4 C5	0.5856
469	O1 C10 N2 - C5 C6	0.0327
470	O1 C10 N2 - C6 C1	0.5463
471	O1 C10 N2 - C1 C2	0.5914
472	O1 C10 N2 - C12 C11	0.1068
473	O1 C10 N2 - N3 H3	0.0382
474	O1 C10 N2 - N3 C11	0.7557
475	O1 C10 N2 - C15 C14	0.5990
476	O1 C10 N2 - C16 C15	0.1161
477	O1 C10 N2 - C16 C17	0.7439
478	O1 C10 N2 - C11 C17	0.5995
479	O1 C10 N2 - N1 C20	0.5230
480	C10 N2 S1 - C7 C8	0.0443
481	C10 N2 S1 - C8 C9	0.0685
482	C10 N2 S1 - C7 O2	0.0469
483	C10 N2 S1 - C2 C7	0.0000
484	C10 N2 S1 - C2 C3	0.0502
485	C10 N2 S1 - C9 N1	0.0232
486	C10 N2 S1 - N1 C3	0.0407
487	C10 N2 S1 - C3 C4	0.0076
488	C10 N2 S1 - C4 C5	0.0524
489	C10 N2 S1 - C5 C6	0.0460
490	C10 N2 S1 - C6 C1	0.0033
491	C10 N2 S1 - C1 C2	0.0512
492	C10 N2 S1 - C12 C11	0.0269

493	C10 N2 S1 - N3 H3	0.1146
494	C10 N2 S1 - N3 C11	0.1916
495	C10 N2 S1 - C15 C14	0.1347
496	C10 N2 S1 - C16 C15	0.0302
497	C10 N2 S1 - C16 C17	0.1636
498	C10 N2 S1 - C11 C17	0.1375
499	C10 N2 S1 - N1 C20	0.6903
500	O3 S1 N2 - C7 C8	1.0617
501	O3 S1 N2 - C8 C9	0.7971
502	O3 S1 N2 - C7 O2	0.8893
503	O3 S1 N2 - C2 C7	0.1557
504	O3 S1 N2 - C2 C3	0.8099
505	O3 S1 N2 - C9 N1	0.1533
506	O3 S1 N2 - N1 C3	1.0719
507	O3 S1 N2 - C3 C4	0.1607
508	O3 S1 N2 - C4 C5	1.0665
509	O3 S1 N2 - C5 C6	0.8131
510	O3 S1 N2 - C6 C1	0.1488
511	O3 S1 N2 - C1 C2	1.0537
512	O3 S1 N2 - C12 C11	0.7212
513	O3 S1 N2 - N3 H3	0.7066
514	O3 S1 N2 - N3 C11	0.1780
515	O3 S1 N2 - C15 C14	1.0845
516	O3 S1 N2 - C16 C15	0.7121
517	O3 S1 N2 - C16 C17	0.2317
518	O3 S1 N2 - C11 C17	1.0838
519	O3 S1 N2 - N1 C20	0.3799
520	O1 S1 O3 - C7 C8	1.3298
521	O1 S1 O3 - C8 C9	0.2870
522	O1 S1 O3 - C7 O2	0.3833
523	O1 S1 O3 - C2 C7	0.7525
524	O1 S1 O3 - C2 C3	0.2929
525	O1 S1 O3 - C9 N1	0.7550
526	O1 S1 O3 - N1 C3	1.3217
527	O1 S1 O3 - C3 C4	0.7593
528	O1 S1 O3 - C4 C5	1.3129
529	O1 S1 O3 - C5 C6	0.2945
530	O1 S1 O3 - C6 C1	0.7459
531	O1 S1 O3 - C1 C2	1.3305
532	O1 S1 O3 - C12 C11	0.1635
533	O1 S1 O3 - N3 H3	0.2053
534	O1 S1 O3 - N3 C11	0.8035
535	O1 S1 O3 - C15 C14	1.1423
536	O1 S1 O3 - C16 C15	0.1526
537	O1 S1 O3 - C16 C17	0.8565
538	O1 S1 O3 - C11 C17	1.1371
539	O1 S1 O3 - N1 C20	0.1715

540	C10 S1 O3 - C7 C8	1.3681
541	C10 S1 O3 - C8 C9	0.4804
542	C10 S1 O3 - C7 O2	0.5776
543	C10 S1 O3 - C2 C7	0.5389
544	C10 S1 O3 - C2 C3	0.4886
545	C10 S1 O3 - C9 N1	0.5393
546	C10 S1 O3 - N1 C3	1.3710
547	C10 S1 O3 - C3 C4	0.5450
548	C10 S1 O3 - C4 C5	1.3589
549	C10 S1 O3 - C5 C6	0.4907
550	C10 S1 O3 - C6 C1	0.5322
551	C10 S1 O3 - C1 C2	1.3613
552	C10 S1 O3 - C12 C11	0.3696
553	C10 S1 O3 - N3 H3	0.3944
554	C10 S1 O3 - N3 C11	0.5773
555	C10 S1 O3 - C15 C14	1.2311
556	C10 S1 O3 - C16 C15	0.3591
557	C10 S1 O3 - C16 C17	0.6307
558	C10 S1 O3 - C11 C17	1.2264
559	C10 S1 O3 - N1 C20	0.2584
560	O1 C10 S1 - C7 C8	0.1409
561	O1 C10 S1 - C8 C9	0.0210
562	O1 C10 S1 - C7 O2	0.0571
563	O1 C10 S1 - C2 C7	0.0958
564	O1 C10 S1 - C2 C3	0.0397
565	O1 C10 S1 - C9 N1	0.0738
566	O1 C10 S1 - N1 C3	0.1445
567	O1 C10 S1 - C3 C4	0.0895
568	O1 C10 S1 - C4 C5	0.1328
569	O1 C10 S1 - C5 C6	0.0441
570	O1 C10 S1 - C6 C1	0.0917
571	O1 C10 S1 - C1 C2	0.1340
572	O1 C10 S1 - C12 C11	0.0931
573	O1 C10 S1 - N3 H3	0.0374
574	O1 C10 S1 - N3 C11	0.0799
575	O1 C10 S1 - C15 C14	0.0478
576	O1 C10 S1 - C16 C15	0.0944
577	O1 C10 S1 - C16 C17	0.0453
578	O1 C10 S1 - C11 C17	0.0449
579	O1 C10 S1 - N1 C20	0.5938

Bağ Dereceleri

600	C9 O1	1.5640	**613**	N2 C10	1.4190
601	C9 N1	0.8590	**614**	C10 N3	0.9590
602	C7 O2	1.0340	**615**	N3 H3	0.7050
603	N1 C3	0.7790	**616**	N3 C11	0.8210
604	C4 C3	1.3210	**617**	C17 C16	1.4430

605	C4 C5	1.4610	**618**	C16 C15	1.3590
606	C5 C6	1.3290	**619**	C15 C14	1.4490
607	C6 C1	1.4700	**620**	C14 C12	1.3480
608	C1 C2	1.2940	**621**	C11 C17	1.3490
609	C2 C7	1.1060	**622**	C12 S1	0.8390
610	C7 C8	1.3220	**623**	S1 O3	1.7620
Fukui Homo (eV)			**Fukui Lumo (eV)**		
640	S1	0.0003	**680**	S1	0.0073
641	O3	0.0024	**681**	O3	0.0043
642	O4	0.0024	**682**	O4	0.0030
643	C12	0.0237	**683**	C12	0.0102
644	C14	0.0164	**684**	C14	0.0017
645	C15	0.0589	**685**	C15	0.0109
646	C16	0.0041	**686**	C16	0.0007
647	C17	0.0316	**687**	C17	0.0077
648	C11	0.0396	**688**	C11	0.0117
649	C12	0.0237	**689**	C12	0.0102
650	N3	0.0705	**690**	N3	0.0172
651	H3	0.0001	**691**	H3	0.0000
652	C10	0.0023	**692**	C10	0.0779
653	N2	0.0013	**693**	N2	0.0545
654	C8	0.0488	**694**	C8	0.0631
655	C9	0.0034	**695**	C9	0.0029
656	O1	0.0584	**696**	O1	0.0036
657	N1	0.0777	**697**	N1	0.0313
658	C3	0.0478	**698**	C3	0.0706
659	C2	0.0564	**699**	C2	0.0524
660	C7	0.0006	**700**	C7	0.2338
661	O2	0.0004	**701**	O2	0.0665
662	C1	0.0079	**702**	C1	0.1188
663	C6	0.0734	**703**	C6	0.0010
664	C5	0.0146	**704**	C5	0.1604
665	C4	0.0233	**705**	C4	0.0391
Mulliken Yükü (e^-)			**Elektrostatik Yük (e^-)**		
720	S1	1.6922	**760**	S1	1.5701
721	O3	-0.5704	**761**	O3	-0.6603
722	O4	-0.5774	**762**	O4	-0.6716
723	C12	-0.5087	**763**	C12	-0.4250
724	C14	-0.1887	**764**	C14	-0.0259
725	C15	-0.2530	**765**	C15	-0.2754
726	C16	-0.2058	**766**	C16	0.0105
727	C17	-0.2635	**767**	C17	-0.4449
728	C11	0.4029	**768**	C11	0.5798
729	C12	-0.5087	**769**	C12	-0.4250

730	N3	-1.0401	**770**	N3	-0.8785
731	H3	0.4362	**771**	H3	0.4708
732	C10	0.9355	**772**	C10	1.0480
733	N2	-0.9745	**773**	N2	-0.8427
734	C8	-0.4339	**774**	C8	-1.0462
735	C9	1.0242	**775**	C9	1.0773
736	O1	-0.6974	**776**	O1	-0.6990
737	N1	-1.0648	**777**	N1	-0.5514
738	C3	0.4828	**778**	C3	0.5262
739	C2	-0.2159	**779**	C2	-0.3890
740	C7	0.6482	**780**	C7	0.8248
741	O2	-0.7631	**781**	O2	-0.6674
742	C1	-0.1502	**782**	C1	0.0158
743	C6	-0.2595	**783**	C6	-0.2944
744	C5	-0.2005	**784**	C5	-0.0086
745	C4	-0.2601	**785**	C4	-0.4048
Valens Yükü (e^-)					
800	S1	5.8930	**813**	N2	3.2854
801	O3	2.2045	**814**	C8	4.1046
802	O4	2.2057	**815**	C9	4.2882
803	C12	4.1836	**816**	O1	2.3167
804	C14	4.1346	**817**	N1	3.5916
805	C15	4.1368	**818**	C3	4.1994
806	C16	4.1367	**819**	C2	4.1929
807	C17	4.1295	**820**	C7	4.1951
808	C11	4.2068	**821**	O2	2.4056
809	C12	4.1836	**822**	C1	4.1246
810	N3	3.4833	**823**	C6	4.1376
811	H3	0.9991	**824**	C5	4.1351
812	C10	4.2334	**825**	C4	4.1298
Mesafe (Å)					
840	O1 N1	2.2632	**867**	N2 C16	5.2079
841	O1 C8	2.3887	**868**	S1 N3	3.1515
842	O1 C7	3.6132	**869**	S1 H3	4.1596
843	O1 O2	4.7852	**870**	S1 C14	2.7490
844	O1 C4	4.7251	**871**	S1 C15	4.0557
845	O1 N3	2.6165	**872**	S1 C9	5.2954
846	O1 H3	1.8023	**873**	S1 N1	6.5597
847	O1 C17	4.2531	**874**	S1 C7	4.5515
848	O1 C15	6.4979	**875**	S1 O2	4.1118
849	O1 O4	6.4113	**876**	S1 C4	8.2412
850	C10 C9	2.5309	**877**	S1 C5	8.8068
851	C10 O4	3.6973	**878**	O3 C14	3.3511
852	C10 C7	2.4924	**879**	O3 C15	4.6317
853	C10 O2	2.9135	**880**	O3 N3	3.9660
854	C10 N1	3.8310	**881**	O3 H3	4.9652
855	C10 C4	5.7502	**882**	O3 N1	7.2533

856	C10 C5	6.5481	**883**	O3 C4	8.8195
857	C10 C17	3.7200	**884**	O3 C5	9.3073
858	C10 C16	4.8896	**885**	O3 O2	4.5717
859	N2 N3	2.3822	**886**	O3 C7	5.1450
860	N2 O4	2.5962	**887**	O3 C9	6.0499
861	N2 C8	2.4047	**888**	O1 O3	6.3353
862	N2 H3	3.2578	**889**	O1 N2	4.2103
863	N2 O2	2.6033	**890**	O1 C10	2.8937
864	N2 C1	5.1708	**891**	C10 S1	2.7664
865	N2 C6	6.5162	**892**	C10 O3	3.6043
866	N2 N1	4.8980	**893**	N2 O3	2.5969
Açılar (Derece)					
960	N2 C10 N3	121.6451	**970**	C1 C6 C5	119.9828
961	C8 C9 N1	119.5310	**971**	C4 C5 C3	30.1564
962	C8 C9 O1	124.2986	**972**	N1 C3 C4	120.6994
963	O2 C7 C8	124.6184	**973**	O2 C7 C2	114.5277
964	N2 S1 O3	108.6355	**974**	O4 S1 O3	118.2558
965	N2 C10 C8	118.8253	**975**	O3 N2 O1	135.7542
966	C9 N1 C3	120.5746	**976**	S1 N2 C10	128.6188
967	S1 C12 C11	123.1729	**977**	O1 C10 O3	154.1443
968	N3 C11 C17	117.1838	**978**	N1 C13 C20	134.7625
969	C14 C15 C16	119.8629			
Açılar (Radyan					
1000	N2 C10 N3	2.1231	**1010**	C1 C6 C5	2.0941
1001	C8 C9 N1	2.0862	**1011**	C4 C5 C3	0.5263
1002	C8 C9 O1	2.1694	**1012**	N1 C3 C4	2.1066
1003	O2 C7 C8	2.1750	**1013**	O2 C7 C2	1.9989
1004	N2 S1 O3	1.8960	**1014**	O4 S1 O3	2.0640
1005	N2 C10 C8	2.0739	**1015**	O3 N2 O1	2.3694
1006	C9 N1 C3	2.1044	**1016**	S1 N2 C10	2.2448
1007	S1 C12 C11	2.1498	**1017**	O1 C10 O3	2.6903
1008	N3 C11 C17	2.0452	**1018**	N1C13C20	2.3520
1009	C14 C15C16	2.0920			
Mesafe + Van Der Waals (Å)					
900	O1(O1) N1(C20)	8.8879	**924**	S1(O3) N3(H3)	6.9783
901	O1(O1) C8	3.1487	**925**	S1(O3) H3(H3)	6.9705
902	O1(O1) C7	4.3732	**926**	S1(O3) C14(H12)	6.6582
903	O1(O1) O2(H8)	7.1199	**927**	S1(O3) C15(H10)	7.9617
904	O1(O1) C4(H4)	7.1863	**928**	S1(O3) C9(O1)	9.5043
905	O1(O1) N3(H3)	4.9924	**929**	S1(O3) O2(H8)	7.8974
906	O1(O1) H3(H3)	3.1623	**930**	S1(O3) C4(H4)	12.1533
907	O1(O1) C17(H9)	6.7110	**931**	S1(O3) C5(H5)	12.7133
908	O1(O1)C15(H10)	8.9530	**932**	O3(O3) C14(H12)	5.8095
909	O1(O1) O4(O4)	7.9313	**933**	O3(O3) C15(H10)	7.0868
910	C10 C9(O1)	4.5289	**934**	O3(O3) N3(H3)	6.3419
911	C10 O4(O4)	4.4573	**935**	O3(O3) H3(H3)	6.3252
912	C10 O2(H8)	4.4882	**936**	O3(O3) N1(C20)	13.8780

913	C10 C4(H4)	7.4514	**937**	O3(O3) C4(H4)	11.2807
914	C10 C5(H5)	8.2436	**938**	O3(O3) C5(H5)	11.7628
915	C10 C17(H9)	5.4179	**939**	O3(O3) O2(H8)	6.9064
916	C10 C16(H11)	6.5852	**940**	O3(O3) C7	5.9050
917	N2 N3(H3)	3.9982	**941**	O3(O3) C9(O1)	8.8079
918	N2 O4(O4)	3.3562	**942**	O1(O1) O3(O3)	7.8553
919	N2 H3(H3)	3.8578	**943**	O1(O1) N2	4.9703
920	N2 O2(H8)	4.1780	**944**	O1(O1) C10	3.6537
921	N2 C1(H1)	6.8682	**945**	C10 S1(O3)	4.9773
922	N2 C6(H6)	8.2113	**946**	C10 O3(O3)	4.3643
923	N2 C16(H11)	6.9034	**947**	N2 O3(O3)	3.3569
Diğer Parametreler					
1020	rel. E (kcal/mol)	0.0000	**1025**	CFD(HBD)	1.0000
1021	E (kcal/mol)	10165.013	**1026**	CFD(HBA)	7.0000
1022	Eaq (kcal/mol)	-10166.813	**1027**	CFD(POS)	1.0000
1023	rel. Eaq (kcal/mol)	0.0000	**1028**	Boltzmann Dağ.	0.2422
1024	PSA (Ų)	76.7523	**1029**	Boltzmann Dağ. (aq)	0.2388
Dihedral Açısı (Derece)					
1030	O1,C9,C10,N2	171.1421	**1036**	C14,C12,C11,N3	178.2008
1031	O2,C8,C10,N3	173.8769	**1037**	C1,C2,C7,O2	-0.4697
1032	O1,C9,N1,C3	-177.2918	**1038**	C8,C10,N2,S1	-179.3679
1033	C4,C3,N1,O1	176.3053	**1039**	O3,S1,N2,C10	-107.4652
1034	O2,C7,C8,N2	-1.0686	**1040**	C1,C6,C5,C4	-0.2006
1035	N2,C10,N3,C11	-16.9340	**1041**	C20,N1,C9,O1	-39.5635
Kimyasal Kayma(ppm)					
1042	N1	146.1787	**1048**	H3	10.2531
1043	N2	67.5628	**1049**	H9	7.6015
1044	N3	167.3227	**1050**	O2	215.6537
1045	C8	89.7726	**1051**	O3	144.6778
1046	C9	165.1270	**1052**	O1	13.2566
1047	C10	161.3226	**1053**	S1	354.2846

Kinolin bileşik serisinde 111 bileşiğin herbir konformeri için belirlenen değişkenler hazırlandıktan sonra Matlab 7.0 paket programında yazılan kod ile eşitlik 3.3'deki formüle göre aktivite hesaplamaları yapıldı. Bileşik serisinin Aktivite hesaplamaları -Log (IC_{50}) değerlerine göre yapılmıştır.

IC_{50} değeri, agonistin belirli bir etkisini % 50 oranında inhibe eden antagonist konsantrasyonudur. İlaç konsantrasyonları genellikle logaritmik eksende gösterildiğinden IC50 değeri pIC_{50} (-log IC50) gibi logaritmik birimler halinde belirtilir.

Bir ilacın diğerinin etkisini kalitatif ve/veya kantitatif bakımdan değiştirmesine **ilaç etkileşmesi** denir. Etkileşme için, iki ilacın, genellikle birlikte alınması ve vücutta aynı

zamanda bulunması gerekir. Etkileşme, iki ilaç birlikte alındıkları zaman daha yararlı oldukları için bazen istenerek oluşturulur. Çoğu zaman da istenmeyen ve bazen de öngörülmeyen bir şekilde ortaya çıkar. Bir ilaç diğerinin farmakokinetiğini (absorpsiyon, dağılım, metabolizma) değiştirmek suretiyle onun plazmadaki ve dolayısıyla etki yerindeki konsantrasyonunu değiştiriyorsa (yani bunun sonucu etkisini azaltıyor ya da çoğaltıyorsa), bu tür etkileşmelere **farmakokinetik etkileşme** denir. Farmakodinamik etkileşmeler, etkideki değişme yönüne göre **antagonizma** (etkinin azaltılması) veya **sinerjizma** (etkinin artırılması) şeklinde olur. Antagonizmada, etkisi azalan ilaç **agonist**, etkiyi azaltan ilaç **antagonist**tir. Agonist, hücre reseptörlerine bağlanarak hücrede bir tepki oluşturan bileşiklerdir. Agonistler genelde doğal olarak bulunan maddelerin davranışlarını taklit ederler. Agonistler eylem oluşturur, buna karşın antagonist bileşikler ise bir eylemin oluşumunu engellerler.

4.3. Kinolin Serinin Aktivite Hesaplaması

Kinolin bileşik serisi için hazırlanan 1064 parametre içerisinden aktivite üzerine en çok etkisi olan parametrelerin seçimi genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak yapılmıştır. En iyi parametreler ve bu parametrelere ait κ_j değerleri hesaplandıktan sonra aktivite hesaplamaları eşitlik 3.3 kullanılarak yapılmıştır. Kullanılan bu denklem lineer olmadığı için bu denklemin çözümü lsqnonlin fonksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Kinolin serisi için yapılan hesaplamalar ilerleyen bölümlerde açıklanmıştır. Aktivite hesaplamalarında kullanılan parametre sayısının az, R^2 değerinin maksimum, standart hata değerinin minimum ve q^2 değerinin maksimum olduğu durum en uygun durumdur. Bu nedenle çalışmamızda en yüksek R^2, en düşük standart hata ve q^2 değerlerinin maksimum olduğu sonuçlar hem kimyasal açıdan hem de istatistiksel açıdan en uygun sonuçlar olduğuna karar verilmiştir.

Taramalar sonucunda parametre sayısı arttıkça R^2 ve q^2 değerlerinde bir artış olduğu gözlenmektedir. Ayrıca kinolin serisinde oluşturulan modelin etkinliğini arttırmak ve modelin performansını ölçmek için 3 farklı bileşik setinde hesaplamalar yapılarak modelleme geliştirilmiştir. Bu hesaplamalara ilişkin sonuçlar aşağıda verilmektedir.

4.3.1. Kinolin Serisinin Eğitim ve Test Seti Olarak Hesaplanması

Geliştirilen bir modelde en önemli etken verilerin eğitim ve test seti şeklinde ikiye ayrılmasıdır. Nedeni genetik algoritmada en iyi parametrelerin yani kappa değerlerinin ve regresyon katsayılarının belirlenebilmesi, geliştirilen optimizasyon modelinin biyolojik aktivite hesaplamalarında deneye ihtiyaç duyulmadan aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivite hesaplamalarını tahmin edebilmesi ve ayrıca modelin performansını ölçmektir. Aktivite değerlerinin sınıflandırılması ya da tahmin edilebilmesinde modelin oluşturulması için kullanılan veri setinin bir kısmı eğitim seti olarak tarif edilir. Eğitim seti farklı modelleri değerlendirmek için kullanılan test seti ile bağlantılı olarak kullanılır. Eğitim ve test seti için bileşik sayıları belirlendikten sonra yazılan matlab kodlarıyla bu bileşikler rastgele seçilerek hesaplamalar başlatılmıştır. Hazırlanan parametreler arasından aktivite üzerine en çok etki eden parametrelerin seçimi genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. En iyi parametrelerin ve bu parametreler karşılık gelen kappa değerlerinin bulunmasıyla işleme başlanmıştır. Başlangıç değeri olarak sıfır olacak şekilde işleme başlanarak geniş bir uzay alanında tarama yapılır. Bu taramadaki amaç uygun parametre ve kappa değerleri için doğru çıktıları üretecek değerleri bulmaktır. Bunun için defalarca (ortalama 2000) iterasyon yapılır. Uygun kappa değerlerine, regresyon katsayısının maksimum ve standart hatanın minimum olduğunda ulaşılmış olur. Eğitim setinin uygun bir şekilde hazırlanmış olduğunu gösterir. Bu duruma *"eğitim setinin öğrenmesi"* denir. Setin öğrenip öğrenmediğini (performansını ölçme) yani aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin (test setinin) aktivitesinin belirlenmesi için yapılan denemelere ise *"setin test edilmesi"* denir. Eğitim seti için bulunan moleküler parametreler ve kappa değerleri değiştirilmeden aynı aktivite formülü (eşitlik 3.3) kullanılarak test seti için yeni hesaplamalar yapılır. Test seti için de regresyon katsayısı ve q^2 nin maksimum olduğu hesaplama sonucu en iyi değerdir. Bu şekilde eğitim setinin uygunluğu test edilmiş olur. Elde edilen çıktıların doğruluk değerleri setin öğrenmesi hakkında bilgiler verir. Geçerliliği en iyi olan modeli belirleyebilmek, modelin performansını ölçmek ve sonuçların doğruluğunu test etmek için 3 ayrı hesaplama seti ile çalışılmıştır.Aşağıda sırasıyla çalışılan setler için sonuçlar yer almaktadır.

4.3.1.1. Kinolin Serisinde 90 Bileşik Eğitim ve 21 Bileşik Test Seti Olarak Aktivite Hesaplaması

Serideki bileşikler rastgele (random) 90 bileşik eğitim, 21 bileşik test seti olarak seçildikten sonra bileşik seti sabit tutulup 1 parametreden (1 κ_j) 14 parametreye (14 κ_j) kadar taramalar yapılarak elde edilen hesaplamalara ilişkin sonuçlar aşağıda tablo 4.2 ve 4.3'de verilmektedir. 14 parametreden sonrası için taramalar yapılmıştır fakat sonuçlarda önemli bir değişiklik olmadığı için 14 parametreden sonraki hesaplamalar verilmemiştir. Ayrıca literatürlerde baş parmak (Thumb approach) kuralına göre, iyi bir model elde etmek için data seti (eğitim seti) seçilen parametre sayısının yaklaşık 5-7 katı olmalıdır yani [71] aktivite hesaplamalarında kullanılan parametre sayısının az olması gerektiğinden 14 parametreden sonrası için olan hesaplama sonuçları tabloda verilmemiştir.

Tablo 4.2. Kinolin serisi 90 bileşik eğitim, 21 bileşik test seti için elde edilen 1-7 κj değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri.

Bileşikler	1 κ_j	2 κj	3 κ_j	4 κ_j	5 κ_j	6 κ_j	7 κ_j
1	7.885	7.598	7.652	7.610	7.603	7.609	7.392
2	7.886	7.734	7.765	7.531	7.480	7.565	7.244
3	4.985	3.053	3.599	3.883	4.002	3.985	3.893
4	7.892	4.612	5.183	5.615	5.820	5.714	5.812
5	7.886	6.560	6.830	6.701	6.721	6.766	6.633
6	7.886	6.759	6.988	6.842	6.852	6.962	6.699
7*	7.884	6.236	6.550	6.675	6.761	6.847	6.820
8	7.886	8.044	8.010	7.850	7.811	7.860	7.864
9*	7.886	7.865	7.859	7.675	7.630	7.680	7.328
10	7.886	7.373	7.477	7.436	7.442	7.522	7.432
11	4.985	4.346	4.743	4.787	4.796	4.866	4.621
12	7.884	7.159	7.311	7.204	7.212	7.271	7.082
13	7.885	7.014	7.188	7.039	7.022	7.138	6.775
14*	7.886	6.958	7.137	7.225	7.265	7.161	6.848
15	7.887	7.948	7.940	7.950	7.934	7.421	7.060
16	7.886	7.233	7.363	7.331	7.351	7.348	7.405
17	7.884	7.121	7.279	7.025	6.996	7.147	7.095
18	7.884	7.772	7.804	7.607	7.575	7.673	7.456
19	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886
20	7.884	8.249	8.170	7.853	7.778	7.807	7.665
21*	7.884	6.462	6.745	6.729	6.777	6.928	6.802
22	7.884	7.161	7.299	7.288	7.308	7.339	7.416
23	7.888	6.988	7.158	7.008	7.013	6.735	6.861
24	7.888	7.702	7.746	7.018	6.883	6.888	6.733
25	7.886	6.140	6.484	6.649	6.731	6.769	6.132

26	7.888	6.890	6.615	6.739	6.908	6.638	6.356
27	7.887	7.525	7.062	7.003	7.123	6.896	6.872
28	7.886	6.702	6.470	6.439	6.574	6.572	6.359
29	7.886	7.923	7.382	7.615	7.775	7.734	7.265
30*	7.886	6.305	6.154	6.346	6.543	6.350	6.242
31	7.885	6.877	6.586	6.350	6.446	6.602	6.820
32	7.888	7.929	7.379	7.345	7.465	7.318	7.337
33*	7.887	7.028	6.237	6.177	6.414	6.419	6.395
34	7.889	7.444	6.100	5.953	6.255	6.143	6.218
35	4.985	4.767	4.757	4.471	4.473	4.457	4.534
36	7.885	8.195	7.580	7.304	7.356	6.936	6.966
37	7.886	7.492	7.054	6.908	6.991	7.017	6.582
38	4.985	5.167	5.063	4.958	4.995	5.213	5.161
39	4.985	5.491	5.305	5.391	5.455	5.628	5.505
40	4.985	5.125	5.019	5.010	5.072	5.247	5.248
41	7.898	7.864	7.331	7.138	7.226	6.860	6.982
42	4.985	5.119	5.028	5.279	5.392	5.505	5.524
43	4.985	5.207	4.748	4.975	5.167	5.305	5.398
44	4.985	5.182	5.077	5.330	5.442	5.576	5.553
45	4.985	4.996	4.583	4.496	4.492	4.575	4.819
46	7.889	8.300	7.649	7.467	7.304	7.502	7.052
47	4.985	5.028	5.324	5.298	5.272	5.255	5.074
48*	7.884	7.263	7.379	7.421	7.439	7.375	7.111
49	4.985	5.867	6.006	5.958	5.883	5.906	5.877
50*	4.985	4.413	4.782	4.733	4.723	4.887	4.822
51	7.884	6.216	6.102	6.138	6.313	6.200	6.407
52	4.985	4.502	3.947	4.017	4.253	4.416	4.252
53	7.887	7.521	6.129	6.086	6.409	6.228	6.253
54	7.887	6.767	5.638	5.615	5.941	5.834	5.737
55	4.985	4.634	4.974	5.011	5.008	4.949	5.108
56	7.885	6.504	6.748	6.860	6.928	6.767	6.625
57	7.886	8.156	8.095	7.832	7.752	7.333	7.220
58	7.884	6.836	6.555	6.433	6.549	6.592	6.593
59*	7.886	6.729	6.469	6.465	6.610	6.373	6.398
60	7.885	7.037	6.706	6.865	7.038	6.665	6.563
61	7.885	6.715	6.469	6.388	6.514	6.424	6.362
62	4.985	5.621	5.408	5.435	5.485	5.292	5.666
63	4.985	5.729	5.492	5.420	5.451	5.498	4.839
64	7.885	6.132	5.600	5.618	5.877	6.021	6.359
65	7.887	7.626	7.680	7.363	7.312	6.870	7.021
66*	7.882	6.862	7.061	6.967	6.986	6.554	6.595
67*	7.883	7.128	7.280	7.207	7.223	6.702	7.199
68*	7.878	6.758	6.978	6.817	6.833	6.548	7.026
69*	7.880	7.107	7.263	6.912	6.879	6.878	7.143
70	7.886	7.401	6.984	6.831	6.935	6.529	7.151
71	7.887	7.597	6.193	5.845	6.098	5.989	6.135
72	7.887	7.118	7.272	7.113	6.883	7.103	6.846

73	7.886	7.049	7.215	7.052	6.778	6.783	6.914
74	7.887	7.279	7.399	7.244	6.923	6.854	6.838
75	4.985	4.673	5.017	4.918	4.668	4.807	4.731
76	7.885	7.431	7.524	7.422	7.143	7.128	6.796
77	7.890	7.311	6.005	5.983	6.097	5.717	6.031
78	7.885	7.802	7.283	7.212	7.077	7.795	7.080
79*	7.885	7.080	6.744	6.722	6.645	7.235	6.704
80	7.885	7.366	6.958	6.984	6.712	7.077	6.696
81	4.985	4.867	4.828	4.903	4.465	3.937	4.197
82*	7.888	6.924	6.627	6.663	6.469	5.848	5.996
83	7.885	7.013	6.701	6.946	6.633	6.816	6.677
84	7.886	7.603	6.647	6.707	6.815	7.122	6.901
85	7.886	6.799	6.099	6.452	5.892	5.776	5.791
86*	7.886	6.542	5.910	6.282	5.853	5.869	5.685
87	7.886	7.397	6.060	6.384	6.394	6.540	6.481
88	7.886	6.984	6.222	6.412	6.203	6.585	6.274
89	7.885	7.109	6.309	6.527	6.335	6.771	6.401
90	7.886	7.371	6.498	6.678	6.457	6.881	6.361
91	4.985	5.116	4.680	4.758	4.520	4.681	4.610
92*	7.885	6.903	6.162	6.455	6.118	6.060	6.019
93	7.885	7.107	5.879	6.091	5.721	5.625	5.886
94	7.885	7.352	6.478	6.443	5.889	5.773	5.957
95	7.886	7.282	6.436	6.541	5.919	5.677	5.985
96	7.887	7.430	7.521	7.367	7.340	6.955	6.846
97*	4.985	4.642	4.988	5.023	5.017	4.989	4.817
98	4.985	4.924	5.226	5.156	5.119	5.150	5.090
99	4.985	5.033	4.303	4.355	4.574	4.516	4.602
100	4.985	4.714	4.711	4.901	5.014	4.859	4.951
101	4.985	4.961	4.905	5.009	5.095	4.913	4.977
102*	4.985	4.883	4.510	4.753	4.945	5.670	4.679
103	7.881	8.181	8.117	7.382	7.239	6.912	6.411
104	4.985	5.686	4.741	4.040	4.077	4.234	4.295
105	4.985	4.915	5.607	5.627	5.496	5.135	5.230
106	4.985	4.657	5.372	5.336	5.232	4.946	5.061
107	4.985	5.093	5.369	5.036	4.964	4.886	4.958
108	7.503	5.077	5.560	4.508	4.421	4.814	5.057
109*	4.985	3.131	4.533	4.807	4.501	4.447	4.489
110	4.985	3.673	4.792	4.942	5.112	5.086	4.605
111*	7.781	7.415	7.504	5.042	4.655	5.477	5.724

Aşağıdaki tablo 4.4'de 8 parametreden (8 κ_j) 14 parametreye (14 κ_j) kadar eğitim ve test seti için hesaplanan aktivite değerleri verilmiştir.

Tablo 4.3. Kinolin serisi 90 bileşik eğitim, 21 bileşik test seti için elde edilen 8-14κj değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri.

Bileşikler	**8 κ_j**	**9 κj**	**10 κ_j**	**11 κ_j**	**12 κ_j**	**13 κ_j**	**14 κ_j**
1	7.560	7.409	7.498	7.575	7.510	7.576	7.444
2	7.447	7.214	7.283	7.342	7.266	7.261	7.174
3	4.118	4.073	4.049	3.941	4.067	3.990	4.066
4	5.843	5.936	5.892	5.867	5.849	5.798	5.857
5	6.655	6.630	6.819	6.921	6.799	6.874	6.733
6	6.185	6.146	6.297	6.228	6.343	6.200	6.144
7*	6.990	6.978	7.116	7.156	7.157	7.176	7.165
8	7.812	7.815	7.780	7.760	7.751	7.696	7.754
9*	7.573	7.316	7.405	7.479	7.406	7.444	7.304
10	7.531	7.469	7.514	7.496	7.518	7.460	7.497
11	4.643	4.560	4.739	4.759	4.773	4.829	4.686
12	7.181	7.092	7.262	7.348	7.250	7.311	7.175
13	7.216	6.879	6.922	6.939	6.942	6.869	6.900
14*	7.130	6.902	7.039	7.178	7.080	7.235	7.027
15	7.342	6.943	6.884	6.963	6.916	7.053	7.062
16	7.275	7.342	7.378	7.424	7.358	7.397	7.377
17	7.031	7.070	7.209	7.258	7.174	7.157	7.096
18	7.646	7.464	7.534	7.532	7.524	7.466	7.498
19	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886
20	7.663	7.605	7.688	7.772	7.627	7.690	7.573
21*	7.036	6.968	7.136	7.158	7.154	7.125	7.104
22	7.478	7.479	7.435	7.432	6.921	6.847	6.997
23	6.586	6.666	6.653	6.670	6.613	6.634	6.757
24	6.350	6.343	6.461	6.584	6.079	6.090	6.003
25	6.777	6.224	6.395	6.495	6.479	6.540	6.407
26	6.516	6.259	6.273	6.312	6.307	6.384	6.314
27	6.782	6.763	6.767	6.793	6.224	6.239	6.237
28	6.473	6.244	6.203	6.264	6.207	6.256	6.246
29	7.894	7.348	7.182	7.095	7.279	7.218	7.284
30*	6.470	6.348	6.417	6.456	6.483	6.573	6.521
31	6.480	6.695	6.695	6.676	6.638	6.560	6.643
32	7.167	7.203	7.199	7.312	7.186	7.332	7.157
33*	6.107	6.163	6.243	6.311	6.218	6.310	6.109
34	5.834	5.921	5.876	5.826	5.844	5.785	5.779
35	3.923	4.070	4.061	3.885	4.165	3.961	4.147
36	6.839	6.751	6.608	6.533	6.591	6.498	6.776
37	6.958	6.563	6.524	6.531	6.535	6.511	6.458
38	5.006	5.059	5.112	5.079	5.123	5.083	5.018

39	5.475	5.440	5.444	5.320	5.137	5.029	5.039
40	5.004	5.146	5.262	5.193	5.277	5.270	5.147
41	5.957	6.030	5.819	5.915	5.701	5.604	5.737
42	5.385	5.405	5.320	5.151	5.377	5.303	5.411
43	5.151	5.229	5.104	4.936	5.148	5.089	5.171
44	5.406	5.421	5.371	5.213	5.427	5.363	5.414
45	4.108	4.446	4.521	4.535	4.906	4.922	4.975
46	7.156	6.896	7.041	7.062	7.074	7.055	6.920
47	4.712	4.696	4.815	4.865	4.803	4.861	4.735
48*	7.442	7.202	7.278	7.426	7.338	7.482	7.315
49	5.851	5.784	5.649	5.664	5.687	5.698	5.745
50*	4.880	4.807	4.797	4.770	4.501	4.386	4.517
51	5.923	6.138	6.201	6.183	6.163	6.134	6.196
52	4.608	4.547	4.731	4.880	4.494	4.661	4.349
53	6.239	6.225	6.191	6.147	6.223	6.194	6.223
54	5.858	5.749	5.781	5.750	5.812	5.767	5.783
55	5.244	5.170	4.928	5.089	5.005	5.057	5.237
56	7.008	6.766	6.769	7.009	6.845	7.017	6.941
57	7.203	7.046	6.965	7.037	6.939	7.044	7.087
58	6.551	6.392	6.171	6.245	6.142	6.196	6.343
59*	6.389	6.384	6.427	6.415	6.455	6.483	6.555
60	6.766	6.577	6.559	6.555	6.645	6.710	6.793
61	6.636	6.423	6.299	6.567	6.347	6.479	6.424
62	5.555	5.580	5.112	5.447	5.177	5.324	5.407
63	5.492	4.833	5.475	5.527	5.107	5.058	5.072
64	6.080	6.252	6.059	6.092	6.048	6.056	6.203
65	7.241	7.224	7.154	7.032	7.094	7.086	7.469
66*	7.046	6.869	6.795	6.877	7.052	7.311	7.529
67*	7.629	7.522	6.957	7.568	6.520	7.475	7.562
68*	7.085	7.050	6.507	6.918	6.586	7.331	7.445
69*	7.104	7.124	6.883	7.058	6.949	7.131	7.280
70	7.019	7.031	6.319	7.052	6.200	7.268	7.196
71	6.479	6.535	6.574	6.525	6.794	6.651	6.890
72	7.255	7.071	7.239	7.104	7.314	7.159	7.376
73	7.227	7.202	7.133	7.168	7.187	7.130	7.360
74	7.328	7.123	6.991	7.132	6.490	6.454	6.673
75	4.969	4.894	4.938	5.097	5.010	5.064	5.105
76	7.132	6.756	6.685	6.664	6.689	6.601	6.780
77	6.528	6.598	6.457	6.391	6.502	6.451	6.648
78	6.921	6.833	7.400	7.115	7.374	7.292	7.226
79*	6.792	6.701	7.181	6.843	7.197	7.027	7.076
80	6.731	6.653	6.972	6.688	6.938	6.760	6.842
81	4.293	4.306	4.077	4.165	4.134	4.220	4.245
82*	6.522	6.367	6.175	6.207	6.228	6.289	6.439
83	6.607	6.628	6.808	6.641	6.846	6.809	6.891
84	7.188	7.067	7.197	7.056	7.341	7.286	7.291
85	6.035	5.981	5.971	5.945	5.836	5.775	5.780

86*	5.950	5.814	5.919	5.867	6.023	6.001	5.943
87	6.630	6.607	6.647	6.613	6.851	6.995	6.901
88	6.231	6.226	6.554	6.437	6.614	6.597	6.497
89	6.312	6.312	6.687	6.534	6.572	6.532	6.437
90	6.368	6.240	6.604	6.501	6.646	6.655	6.491
91	4.415	4.452	4.486	4.439	4.537	4.544	4.480
92*	6.069	5.992	5.943	6.004	6.036	6.110	6.059
93	5.653	5.801	5.665	5.731	5.629	5.671	5.592
94	5.750	5.825	5.681	5.784	5.696	5.733	5.694
95	5.783	5.888	5.668	5.819	5.716	5.795	5.769
96	7.187	7.007	7.019	7.000	7.111	7.245	6.583
97*	5.019	4.960	5.153	5.149	5.234	5.319	5.233
98	5.076	5.162	5.371	5.349	4.982	5.011	4.827
99	4.968	5.010	5.033	5.178	5.011	4.948	4.708
100	5.101	5.162	5.192	5.225	5.242	5.283	5.350
101	5.217	5.223	5.226	5.313	5.240	5.245	5.416
102*	5.473	5.119	5.946	5.720	5.935	5.474	4.982
103	7.286	6.723	6.798	6.733	6.772	6.748	7.065
104	4.859	4.988	4.967	4.833	4.984	4.922	4.914
105	5.370	5.351	5.233	4.885	5.309	4.854	5.016
106	4.971	4.965	4.781	4.758	4.849	4.974	5.052
107	4.891	4.992	5.047	5.247	5.197	5.547	5.331
108	4.813	5.038	4.935	4.746	5.049	4.986	4.864
109*	5.399	5.209	5.088	4.008	5.125	3.531	5.142
110	5.211	4.811	5.204	4.826	5.185	4.739	5.471
111*	5.383	5.821	6.176	5.879	5.918	5.214	5.654
Not: Test bileşikleri "*" simgesi ile gösterilmiştir.							

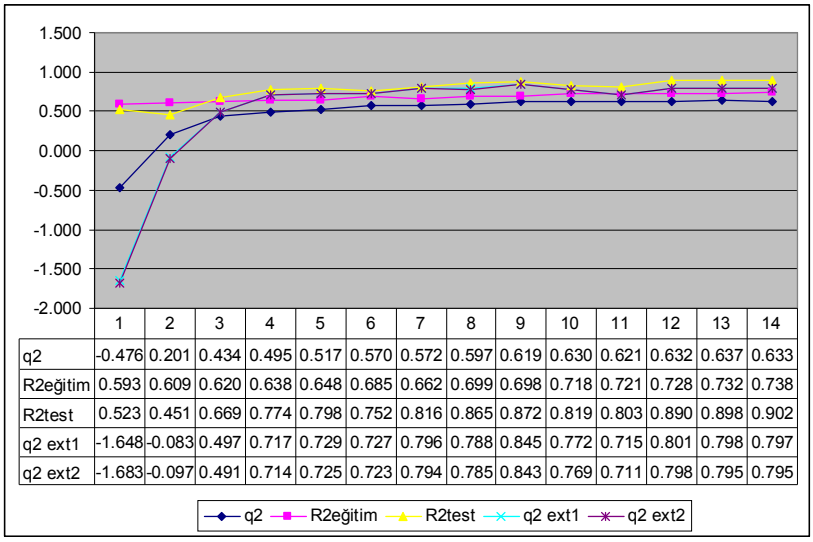
Tablo 4.4'de Kinolin serisinde 90 bileşik eğitim, 21 bileşik test seti için aktivite hesaplamalarında aktiviteye en fazla etkisi olan parametre numaraları ile buna karşılık gelen κ_j değerleri görülmektedir.

Tablo 4.4. Kinolin serisi 90 bileşik eğitim, 21 bileşik test için aktivite hesaplamalarında elde edilen parametre numaraları ve κj değerleri.

κ_j adedi	**Parametre No**	**Kj değeri**
1	1067	-0.083
2	1067, 96	-0.114, -0.074
3	1067, 96, 1026	-0.089, 0.071, -0.066
4	1067, 96, 1026, 564	-0.075, 2.691, 0.066, -0.064
5	1067, 96, 1026, 564, 99	-0.068, 0.028, 3.215, 0.048, -0.064
6	1067, 96, 1026, 564, 99,650	-0.062, 0.036, 2.628, 0.406 , 0.042, -0.063
7	1067, 96, 1026, 564, 99,650,	-0.059, 0.039, 3.101, 0.540, 11.445, 0.043,

	685	-0.065
8	1067, 96, 1026, 564, 99,650, 685, 603	-0.048, 0.036, 3.458, -2.317, 0.564, 13.742, 0.040, -0.065
9	1067, 96, 1026, 564, 99,650, 685, 603, 702	-0.048, 0.037, -0.080, 2.890, -2.177, 0.587, 11.673, 0.031, -0.061
10	1067, 96, 1026, 564, 99,650, 685, 603, 702, 1031	-0.040, 0.035, 3.173, -2.464, 0.558, 13.927, -0.611, 0.0314, 0.003, -0.061
11	1067, 96, 1026, 564, 99,650, 685, 603, 702, 1031, 269	-0.040, 0.036, -0.023, 3.332, -2.622, 0.606, 14.939, -0.708, 0.032, 0.002, -0.062
12	1067, 96, 1026, 564, 99,650, 685, 603, 702,1031,269, 662	-0.041, 0.048, -0.024, 3.452, -2.878, 0.352, -1.476, 14.250, -0.709, 0.035, 0.003, -0.061
13	1067, 96, 1026, 564, 99,650, 685, 603, 702, 1031, 269, 662, 742	-0.038, 0.048, -0.022, 3.459, -2.782, 0.323, -1.566, 16.463, -0.761, -0.531, 0.039, 0.003, -0.060
14	1067, 96, 1026, 564, 99,650, 685, 603, 702, 1031, 269, 662, 742, 853	-0.038, 0.053, -0.022, 3.353, -3.026, 0.212, -2.042, 16.034, -0.752, 0.116, -0.537, 0.038, 0.003, -0.060

Şekil 4.3'de kinolin serisinde 90 bileşik eğitim, 21 bileşik test seti için optimum parametre sayısına karşılık regresyon katsayısı ve q2 grafiği verilmiştir. Bu hesaplamalarda belli bir parametre sayısına kadar regresyon katsayısının ve q^2'nin yükseldiği görülmektedir. Hem baş parmak kuralına göre hem de şekil 4.5'de yapılan hesaplamalara ilişkin sonuçlarda serisinde eğitim ve test seti için 14 parametre sayısından sonra istatistiksel hesaplamalarda önemli bir değişiklik olmadığı için en uygun parametre sayısı olarak 14 parametre belirlenmiştir.



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
q2	-0.476	0.201	0.434	0.495	0.517	0.570	0.572	0.597	0.619	0.630	0.621	0.632	0.637	0.633
R2eğitim	0.593	0.609	0.620	0.638	0.648	0.685	0.662	0.699	0.698	0.718	0.721	0.728	0.732	0.738
R2test	0.523	0.451	0.669	0.774	0.798	0.752	0.816	0.865	0.872	0.819	0.803	0.890	0.898	0.902
q2 ext1	-1.648	-0.083	0.497	0.717	0.729	0.727	0.796	0.788	0.845	0.772	0.715	0.801	0.798	0.797
q2 ext2	-1.683	-0.097	0.491	0.714	0.725	0.723	0.794	0.785	0.843	0.769	0.711	0.798	0.795	0.795

Şekil 4.3. Kinolin serisi (90 bileşik eğitim, 21 bileşik test) için optimum parametre sayısına karşılık regresyon katsayısı ve q2 grafiği.

4.3.1.2. Kinolin Serisinde 80 Bileşik Eğitim ve 31 Bileşik Test Seti Olarak Aktivite Hesaplaması

Serideki bileşikler rastgele (random) 80 bileşik eğitim, 31 bileşik test seti olarak seçildikten sonra bileşik seti sabit tutulup 1 parametreden (1 κ_j) 13 parametreye (13 κ_j) kadar taramalar yapılarak elde edilen hesaplamalara ilişkin sonuçlar aşağıda tablo 4.5 ve 4.6'de verilmektedir. 13 parametreden sonrası için taramalar yapılmıştır fakat sonuçlarda önemli bir değişiklik olmadığı için 13 parametreden sonraki hesaplamalar verilmemiştir.

Tablo 4.5. Kinolin serisi 80 bileşik eğitim, 31 bileşik test seti için elde edilen 1-7κj değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri.

Bileşikler	1 κ_j	2 κj	3 κ_j	4 κ_j	5 κ_j	6 κ_j	7 κ_j
1*	7.885	7.547	7.597	7.573	7.533	7.534	7.532
2*	7.886	7.679	7.711	7.721	7.731	7.733	7.600
3	4.983	3.170	3.611	3.806	3.820	3.835	3.953
4	7.892	4.718	5.136	5.453	5.512	5.529	5.664
5	7.886	6.612	6.809	6.803	6.721	6.727	6.646
6*	7.886	6.749	6.924	6.932	6.929	6.935	6.966
7	7.884	6.678	6.857	6.842	6.888	6.894	6.866
8	7.886	8.037	8.013	8.019	8.033	8.033	7.938
9	7.886	8.341	8.259	8.246	8.187	8.185	8.037
10	7.886	7.393	7.469	7.472	7.521	7.525	7.471
11	4.983	4.446	4.788	4.734	4.659	4.666	4.715
12*	7.884	7.131	7.251	7.230	7.189	7.192	7.140
13*	7.885	6.991	7.127	7.129	7.221	7.228	7.099
14	7.886	7.416	7.486	7.486	7.330	7.331	7.360
15	7.887	7.947	7.940	7.948	7.459	7.455	7.615
16	7.886	7.258	7.353	7.353	7.315	7.318	7.292
17*	7.884	7.095	7.219	7.153	7.141	7.145	7.002
18	7.884	7.779	7.802	7.776	7.803	7.805	7.679
19	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886
20*	7.884	8.168	8.122	8.120	8.036	8.034	7.898
21	7.884	6.912	7.065	7.070	7.133	7.138	7.022
22	7.884	7.187	7.288	7.291	7.357	7.361	6.923
23*	7.888	6.964	7.097	7.089	6.731	6.731	6.752
24	7.888	7.711	7.743	7.719	7.404	7.402	6.865
25	7.886	6.205	6.457	6.426	6.468	6.477	6.513
26	7.888	6.931	6.551	6.667	6.449	6.449	6.582
27	7.887	7.535	7.006	7.121	6.890	6.887	6.522
28	7.886	6.748	6.405	6.488	6.561	6.565	6.503
29	7.886	7.923	7.328	7.435	7.620	7.621	7.713
30	7.886	6.748	6.397	6.498	6.333	6.333	6.443

31*	7.885	6.858	6.480	6.529	6.625	6.628	6.465
32	7.888	7.928	7.325	7.431	7.321	7.316	7.357
33	7.887	7.486	6.447	6.587	6.548	6.543	6.490
34	7.889	7.463	5.960	6.207	6.099	6.092	6.089
35*	4.983	4.821	4.742	4.752	4.546	4.548	4.633
36*	7.885	8.119	7.479	7.554	7.082	7.073	7.119
37	7.886	7.507	6.996	7.146	7.209	7.211	7.102
38	4.983	5.248	5.088	5.095	5.221	5.226	5.160
39	4.983	5.561	5.336	5.352	5.502	5.506	5.274
40	4.983	5.205	5.043	5.050	5.099	5.103	5.122
41	7.898	7.865	7.276	7.453	7.086	7.079	7.092
42	4.983	5.201	5.051	5.060	5.227	5.232	5.356
43*	4.983	5.245	4.705	4.777	5.012	5.015	5.128
44*	4.983	5.221	5.068	5.079	5.247	5.252	5.388
45*	4.983	5.038	4.539	4.556	4.538	4.538	4.432
46*	7.889	8.217	7.549	7.520	7.587	7.582	7.553
47	4.983	5.114	5.387	5.276	5.079	5.083	5.146
48	7.884	7.727	7.746	7.719	7.630	7.630	7.614
49	4.983	5.928	6.093	6.026	6.068	6.071	6.077
50*	4.983	5.245	4.705	4.777	5.012	5.015	5.128
51	7.884	6.279	6.032	6.077	5.920	5.921	5.965
52	4.983	4.600	3.899	4.026	4.102	4.104	3.926
53	7.887	7.532	5.991	6.202	6.058	6.050	6.126
54*	4.983	5.221	5.068	5.079	5.247	5.252	5.388
55	4.983	4.725	5.027	4.963	5.080	5.089	5.078
56	7.885	6.550	6.728	6.703	6.637	6.643	6.701
57*	4.983	5.038	4.539	4.556	4.538	4.538	4.432
58	7.884	6.874	6.492	6.582	6.809	6.814	6.634
59	7.886	7.180	6.732	6.795	6.506	6.502	6.550
60	7.885	7.068	6.645	6.658	6.337	6.333	6.539
61	7.885	6.759	6.405	6.474	6.550	6.553	6.480
62*	7.889	8.217	7.549	7.520	7.587	7.582	7.553
63	4.983	5.794	5.528	5.533	5.674	5.676	5.648
64*	7.885	6.142	5.459	5.600	5.930	5.936	5.836
65	7.887	7.637	7.675	7.654	7.103	7.098	7.047
66	7.882	7.319	7.404	7.284	6.792	6.788	6.953
67	7.883	7.592	7.639	7.540	7.424	7.423	6.918
68	7.878	7.213	7.316	7.129	7.140	7.142	6.984
69*	7.880	7.510	7.570	7.430	7.449	7.450	7.229
70	7.886	7.419	6.926	7.023	7.246	7.248	6.988
71	7.887	7.609	6.053	6.200	5.970	5.960	6.002
72	7.887	7.148	7.260	7.117	7.154	7.158	7.085
73	7.886	7.080	7.202	7.015	7.034	7.037	6.952
74*	7.887	7.243	7.341	7.171	7.189	7.192	6.692
75	4.983	4.765	5.071	4.893	4.959	4.966	4.923
76	7.885	7.449	7.517	7.349	7.354	7.356	7.278
77*	7.890	7.274	5.827	5.932	5.731	5.722	5.808

78*	7.885	7.743	7.180	7.099	7.211	7.209	7.192
79	7.885	7.542	7.023	6.945	7.056	7.055	6.983
80	7.885	7.385	6.899	6.809	6.921	6.921	6.898
81	4.983	4.955	4.847	4.616	4.321	4.320	4.490
82	7.888	7.382	6.898	6.785	6.338	6.331	6.440
83	7.885	7.047	6.638	6.502	6.623	6.624	6.740
84	7.886	7.613	6.546	6.448	6.610	6.606	6.698
85	7.886	6.842	5.994	5.732	5.837	5.834	5.883
86	7.886	6.994	6.101	6.111	6.355	6.355	6.480
87	7.886	7.415	5.921	5.990	6.293	6.289	6.514
88*	7.886	6.964	6.077	6.036	6.261	6.261	6.365
89	7.885	7.139	6.206	6.142	6.369	6.368	6.358
90	7.886	7.393	6.395	6.202	6.338	6.334	6.465
91	4.983	5.198	4.667	4.448	4.547	4.546	4.647
92*	7.885	7.304	6.325	6.107	6.226	6.222	6.392
93	7.885	7.138	5.740	5.486	5.632	5.625	5.718
94*	7.885	7.314	6.333	5.890	5.899	5.892	5.974
95	7.886	7.308	6.333	5.868	5.866	5.858	6.013
96*	7.887	7.388	7.464	7.465	7.037	7.035	7.146
97	4.983	5.022	5.298	5.237	5.012	5.015	5.094
98	4.983	5.010	5.286	5.217	5.029	5.033	4.774
99	4.983	5.117	4.259	4.371	4.270	4.267	4.290
100	4.983	4.806	4.726	4.738	4.557	4.560	4.712
101*	4.983	5.007	4.892	4.906	4.676	4.678	4.787
102	4.983	5.273	4.724	4.784	4.949	4.951	4.941
103	7.881	8.168	8.123	7.892	7.178	7.169	6.969
104	4.983	5.753	4.701	4.981	4.915	4.911	4.607
105*	4.983	4.963	5.676	5.288	4.641	4.641	4.822
106	4.983	4.750	5.469	5.736	5.478	5.488	5.687
107*	4.983	5.134	5.398	5.132	4.814	4.815	4.851
108	7.502	5.170	5.530	5.230	5.083	5.090	4.641
109	4.983	3.445	4.891	4.946	5.093	5.120	5.098
110	4.983	3.784	4.895	4.970	5.146	5.039	5.152
111	7.781	7.885	7.883	7.401	7.086	7.082	5.690

Tablo 4.6. Kinolin serisi 80 bileşik eğitim, 31 bileşik test seti için elde edilen 7-13 κj değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri.

Bileşikler	**8 κ_j**	**9 κj**	**10 κ_j**	**11 κ_j**	**12 κ_j**	**13 κ_j**
1*	7.551	7.552	7.551	7.579	7.412	7.413
2*	7.525	7.499	7.506	7.473	7.180	7.163
3	3.770	3.778	3.855	4.077	3.928	3.995
4	5.536	5.511	5.554	5.711	5.735	5.797
5	6.658	6.645	6.657	6.710	6.607	6.577
6*	6.829	6.995	7.027	7.092	6.841	6.250
7	6.942	6.937	6.961	7.050	7.020	7.047
8	7.882	7.864	7.866	7.816	7.764	7.734

9	7.939	7.913	7.903	7.819	7.597	7.540
10	7.470	7.460	7.475	7.493	7.402	7.406
11	4.666	4.692	4.757	4.772	4.562	4.573
12*	7.169	7.159	7.167	7.209	7.050	7.037
13*	7.070	7.043	7.070	7.140	6.773	6.773
14	7.357	7.359	7.344	7.343	7.198	7.182
15	7.583	7.600	7.533	7.421	7.177	7.141
16	7.312	7.303	7.310	7.290	7.284	7.277
17*	7.026	7.011	7.025	7.059	6.939	6.909
18	7.664	7.648	7.657	7.643	7.434	7.424
19	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886
20*	7.815	7.785	7.775	7.738	7.577	7.549
21	7.023	7.001	7.026	7.107	6.998	7.026
22	7.333	6.785	6.768	6.771	6.745	6.801
23*	6.750	6.748	6.719	6.623	6.559	6.551
24	6.912	6.569	6.530	6.261	6.049	5.964
25	6.636	6.638	6.666	6.710	6.253	6.319
26	6.586	6.617	6.585	6.540	6.325	6.336
27	6.903	6.351	6.281	6.201	6.186	6.206
28	6.516	6.509	6.522	6.473	6.174	6.148
29	7.736	7.760	7.763	7.799	7.422	7.444
30	6.464	6.498	6.476	6.567	6.502	6.515
31*	6.465	6.456	6.475	6.475	6.421	6.375
32	7.315	7.343	7.314	7.255	7.255	7.244
33	6.476	6.497	6.474	6.355	6.274	6.230
34	6.009	6.059	6.018	5.874	5.784	5.775
35*	4.317	4.538	4.588	4.514	4.447	4.062
36*	7.327	7.412	7.360	7.122	6.905	6.967
37	6.979	6.963	6.965	6.960	6.571	6.548
38	5.029	5.060	5.136	5.120	4.956	4.953
39	5.452	5.113	5.158	5.123	4.989	5.037
40	5.026	5.070	5.135	5.155	5.099	5.095
41	7.032	7.042	6.991	6.119	5.892	5.935
42	5.334	5.383	5.462	5.436	5.296	5.336
43*	5.098	5.157	5.232	5.221	5.071	5.086
44*	5.366	5.419	5.497	5.452	5.275	5.335
45*	4.509	4.401	4.436	4.206	4.215	4.222
46*	7.550	7.643	7.644	7.250	6.937	7.060
47	5.118	5.145	5.189	4.941	4.739	4.706
48	7.612	7.612	7.602	7.599	7.463	7.475
49	5.922	5.952	6.025	5.945	5.746	5.774
50*	4.916	4.558	4.619	4.580	4.339	4.380
51	6.063	6.081	6.069	5.953	5.957	5.985
52	4.271	4.024	4.063	3.965	4.592	4.312
53	6.299	6.401	6.365	6.335	6.340	6.332
54*	5.855	5.940	5.923	5.907	5.782	5.815
55	5.059	5.091	5.185	5.245	5.038	5.086

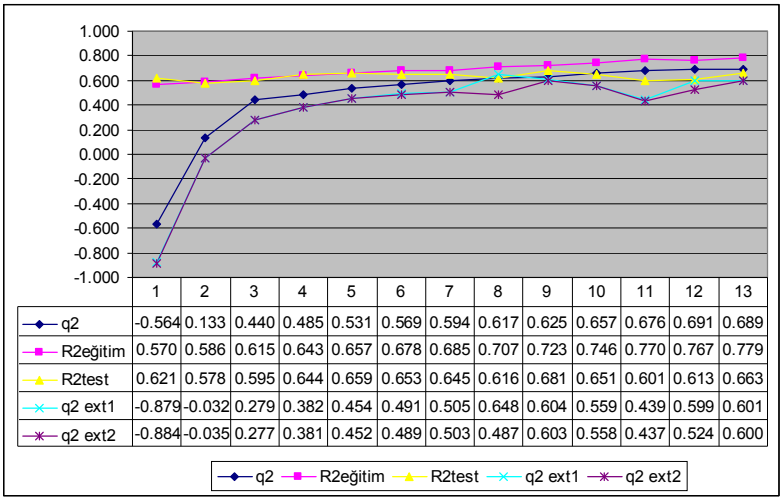
56	6.795	6.815	6.824	6.899	6.729	6.806
57*	7.478	7.476	7.415	7.303	7.152	7.090
58	6.633	6.593	6.624	6.479	6.152	6.147
59	6.541	6.574	6.535	6.540	6.540	6.502
60	6.650	6.717	6.669	6.715	6.644	6.658
61	6.480	6.494	6.509	6.562	6.317	6.333
62*	5.728	5.821	5.922	5.812	5.606	5.683
63	5.504	5.547	4.849	4.821	4.919	4.957
64*	5.898	5.903	5.947	5.951	5.827	5.847
65	7.032	6.969	6.907	7.119	7.107	7.118
66	7.206	7.462	7.446	7.526	7.382	7.478
67	7.736	7.155	7.134	7.084	6.980	7.221
68	7.138	7.146	7.164	7.132	6.899	6.946
69*	7.234	7.274	7.296	7.203	6.952	6.999
70	7.344	7.240	7.280	7.230	7.066	6.974
71	6.113	6.376	6.353	6.603	6.704	6.744
72	7.155	7.222	7.251	7.199	7.049	7.146
73	7.017	7.055	7.076	7.125	7.101	7.197
74*	7.129	6.554	6.530	6.500	6.373	6.512
75	5.053	5.143	5.251	5.228	5.024	5.129
76	7.379	7.369	7.379	7.211	6.876	6.865
77*	5.904	5.951	5.898	6.364	6.586	6.622
78*	7.639	7.770	7.810	7.382	7.141	7.154
79	7.097	7.150	7.164	6.959	6.853	6.845
80	6.833	6.818	6.812	6.672	6.599	6.587
81	4.009	4.005	3.980	4.199	4.237	4.201
82	6.179	6.148	6.060	6.412	6.493	6.437
83	6.641	6.680	6.672	6.562	6.584	6.595
84	7.017	7.220	7.235	7.244	7.181	7.247
85	5.663	5.464	5.403	5.462	5.554	5.622
86	5.905	5.896	5.866	5.838	5.819	5.860
87	6.404	6.585	6.584	6.589	6.610	6.705
88*	6.493	6.618	6.639	6.452	6.371	6.428
89	6.657	6.617	6.626	6.394	6.359	6.407
90	6.767	6.916	6.922	6.683	6.555	6.562
91	4.511	4.601	4.642	4.588	4.483	4.446
92*	6.194	6.267	6.232	6.209	6.150	6.107
93	5.592	5.577	5.528	5.561	5.677	5.614
94*	5.826	5.893	5.845	5.823	5.817	5.721
95	5.734	5.799	5.736	5.756	5.863	5.777
96*	7.046	7.132	7.090	7.347	7.220	7.148
97	5.197	5.283	5.346	5.404	5.336	5.354
98	5.186	4.828	4.863	4.886	4.900	4.945
99	4.702	4.705	4.750	4.820	5.231	5.172
100	4.917	4.964	5.011	5.056	5.255	5.276
101*	4.988	4.995	5.032	5.043	5.249	5.244
102	5.337	5.287	5.372	5.353	5.484	5.512

103	7.342	7.315	7.254	7.482	7.084	6.984
104	4.268	4.327	4.374	4.992	4.957	5.009
105*	5.251	5.276	5.285	5.248	6.322	5.378
106	5.033	5.224	5.297	4.773	5.064	5.136
107*	4.860	5.009	5.051	5.110	6.092	5.043
108	4.460	4.549	4.592	4.344	4.994	4.998
109	5.018	5.002	4.985	5.044	5.104	4.962
110	5.497	5.579	5.206	5.220	5.323	5.232
111	5.511	5.382	5.413	5.166	5.016	5.495

Tablo 4.7. Kinolin serisi 80 bileşik eğitim, 31 bileşik test için aktivite hesaplamalarında elde edilen parametre numaraları ve κj değerleri.

κ_j adedi	**Parametre No**	**Kj değeri**
1	1067	-0.083
2	1067, 96	-0.109, -0.072
3	1067, 96, 1026	-0.091, 0.078, -0.063
4	1067, 96, 1026, 55	0.027, -0.091, 0.066, -0.065
5	1067, 96, 1026, 55,642	0.039, -0.082, 8.262, 0.050, -0.064
6	1067, 96, 1026, 55, 642, 564	0.034, -0.079, 1.441, 5.887, 0.052, -0.063
7	1067, 96, 1026, 55, 642, 564, 702	0.033, -0.0792, 1.568, 5.705, -0.551, 0.050, -0.062
8	1067, 96, 1026, 55, 642, 564, 702, 1	-2.612, 0.038, -0.084, 1.474, 5.421, -0.603, 0.053, -0.064
9	1067, 96, 1026, 55, 642, 564, 702, 1, 99	-4.507, -0.000062 , -0.070, 0.044, 2.558, 5.466, -0.771, 0.045, -0.063
10	1067, 96, 1026, 55, 642, 564, 702, 1, 99, 241	-4.761, 0.002, -0.065, 0.046, -0.071, 1.994, 6.774, 0.041, -0.073, 0.011
11	1067, 96, 1026, 55, 642, 564, 702, 1, 99, 241, 603	-3.898, -0.003, -0.057, 0.046, -0.024, 3.010 , -2.021, 6.227, -0.890, 0.039, -0.060
12	1067, 96, 1026, 55, 642, 564, 702, 1, 99, 241, 603,214	-5.384, 0.010, -0.059, 0.042, -0.055, -0.011, 4.742, -2.524, 4.052 , -0.816, 0.030, -0.060
13	1067, 96, 1026, 55, 642, 564, 702, 1, 99, 241, 603, 214, 687	-0.043, 0.054, -0.020, 0.049, 3.390, -3.384, 0.047, -2.348, 16.466, -0.785, 0.139 0.189, -0.616

Şekil 4.4. Kinolin serisi (80 bileşik eğitim, 31 bileşik test) için optimum parametre sayısına karşılık regresyon katsayısı ve q2 grafiği.



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
q2	-0.564	0.133	0.440	0.485	0.531	0.569	0.594	0.617	0.625	0.657	0.676	0.691	0.689
R2eğitim	0.570	0.586	0.615	0.643	0.657	0.678	0.685	0.707	0.723	0.746	0.770	0.767	0.779
R2test	0.621	0.578	0.595	0.644	0.659	0.653	0.645	0.616	0.681	0.651	0.601	0.613	0.663
q2 ext1	-0.879	-0.032	0.279	0.382	0.454	0.491	0.505	0.648	0.604	0.559	0.439	0.599	0.601
q2 ext2	-0.884	-0.035	0.277	0.381	0.452	0.489	0.503	0.487	0.603	0.558	0.437	0.524	0.600

4.3.1.3. Kinolin Serisinde 60 Bileşik Eğitim ve 51 Bileşik Test Seti Olarak Aktivite Hesaplaması

Serideki bileşikler rastgele (random) 60 bileşik eğitim, 51 bileşik test seti olarak seçildikten sonra bileşik seti sabit tutulup 1 parametreden (1 κ_j) 15 parametreye (15 κ_j) kadar taramalar yapılarak elde edilen hesaplamalara ilişkin sonuçlar aşağıda tablo 4.8 ve 4.9'da verilmektedir. 15 parametreden sonrası için taramalar yapılmıştır fakat sonuçlarda önemli bir değişiklik olmadığı için 15 parametreden sonraki hesaplamalar verilmemiştir.

Tablo 4.8. Kinolin serisi 60 bileşik eğitim, 51 bileşik test seti için elde edilen 1-7 κj değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri.

Bileşikler	1 κ_j	2 κj	3 κ_j	4 κ_j	5 κ_j	6 κ_j	7 κ_j
1*	7.885	7.885	7.693	7.647	7.660	7.663	7.660
2*	7.886	7.886	7.788	7.567	7.492	7.537	7.545
3	5.000	5.188	3.913	4.159	4.584	4.566	4.528
4*	7.892	7.892	5.634	5.988	6.321	6.317	6.295
5*	7.886	7.886	7.029	6.873	6.929	6.962	6.958
6*	7.886	7.886	7.157	6.989	7.030	7.091	7.098
7*	7.884	7.884	7.060	7.061	7.181	7.243	7.252
8*	7.886	7.886	7.986	7.841	7.765	7.787	7.792
9*	7.886	7.886	8.173	7.901	7.762	7.775	7.777
10	7.886	7.886	7.554	7.503	7.525	7.569	7.577
11	5.000	5.188	4.880	4.918	4.960	4.962	4.934
12	7.884	7.885	7.422	7.304	7.332	7.359	7.359
13	7.885	7.885	7.317	7.156	7.230	7.309	7.324

14*	7.886	7.886	7.564	7.535	7.521	7.480	7.462
15	7.887	7.887	7.932	7.938	7.752	7.558	7.496
16*	7.886	7.886	7.460	7.418	7.386	7.407	7.407
17	7.884	7.884	7.395	7.136	7.133	7.208	7.221
18	7.884	7.885	7.825	7.635	7.594	7.639	7.649
19	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886
20	7.884	7.884	8.113	7.827	7.735	7.741	7.740
21	7.884	7.884	7.235	7.098	7.200	7.275	7.288
22	7.884	7.885	7.404	7.373	7.442	7.484	7.491
23	7.888	7.887	7.287	7.133	6.956	6.881	6.844
24	7.888	7.888	7.777	7.092	6.670	6.696	6.686
25	7.886	7.886	6.743	6.856	6.921	6.991	7.000
26	7.888	7.271	6.708	6.814	6.729	6.650	6.569
27*	7.887	7.270	7.054	7.009	6.930	6.860	6.790
28*	7.886	7.269	6.588	6.545	6.458	6.507	6.463
29	7.886	7.269	7.326	7.554	7.602	7.596	7.542
30	7.886	7.269	6.574	6.662	6.765	6.718	6.646
31	7.885	7.268	6.673	6.447	6.394	6.488	6.457
32	7.888	7.271	7.319	7.303	7.194	7.166	7.103
33	7.887	6.701	6.501	6.384	6.172	6.211	6.123
34	7.889	6.179	6.022	5.918	5.658	5.664	5.533
35	5.000	4.782	4.792	4.541	4.390	4.404	4.347
36*	7.885	7.268	7.483	7.250	6.943	6.842	6.933
37	7.886	7.269	7.057	6.927	6.898	6.939	6.895
38*	5.000	4.782	5.036	4.966	4.952	5.007	4.965
39*	5.000	4.782	5.224	5.340	5.358	5.388	5.340
40	5.000	4.782	4.993	5.016	5.054	5.086	5.038
41	7.898	7.279	7.282	7.117	5.935	5.889	5.858
42	5.000	4.782	5.008	5.267	5.268	5.284	5.232
43	5.000	4.408	4.683	4.928	4.926	4.956	4.875
44*	5.000	4.782	5.048	5.309	5.275	5.297	5.247
45*	5.000	4.408	4.544	4.496	4.233	4.276	4.315
46*	7.889	7.272	7.534	7.392	6.898	6.954	7.100
47	5.000	5.188	5.358	5.348	5.008	4.951	4.907
48*	7.884	7.884	7.768	7.705	7.684	7.685	7.682
49	5.000	5.188	5.901	5.893	5.816	5.806	5.785
50*	5.000	5.188	5.098	4.996	4.998	5.069	5.064
51	7.884	7.268	6.287	6.297	6.098	6.102	6.042
52	5.000	4.063	3.953	4.044	3.995	4.044	4.053
53	7.887	6.178	6.034	6.029	5.977	5.953	5.921
54*	7.887	6.178	5.640	5.640	5.612	5.626	5.633
55*	5.000	5.188	5.061	5.103	5.226	5.233	5.233
56*	7.885	7.885	6.941	7.016	7.117	7.162	7.166
57*	7.886	7.886	8.053	7.815	7.599	7.450	7.399
58	7.884	7.268	6.647	6.528	6.321	6.411	6.379
59*	7.886	7.269	6.838	6.743	6.697	6.629	6.550
60	7.885	7.268	6.770	6.917	6.933	6.819	6.728

61*	7.885	7.268	6.580	6.495	6.538	6.585	6.540
62	5.000	4.782	5.308	5.373	5.319	5.316	5.397
63	5.000	4.782	5.376	5.353	5.290	5.317	5.268
64	7.885	6.700	5.730	5.741	5.718	5.848	5.788
65	7.887	7.887	7.719	7.418	7.675	7.453	7.379
66	7.882	7.883	7.499	7.294	7.410	7.062	7.131
67	7.883	7.883	7.690	7.509	7.574	7.060	7.081
68	7.878	7.879	7.430	7.155	7.054	6.889	6.826
69*	7.880	7.881	7.675	7.226	7.023	7.037	7.028
70	7.886	7.270	6.999	6.861	6.885	6.827	6.930
71	7.887	6.178	6.093	5.808	6.063	6.075	6.097
72	7.887	7.887	7.386	7.217	7.194	7.245	7.444
73*	7.886	7.886	7.339	7.166	7.271	7.307	7.503
74*	7.887	7.887	7.489	7.329	7.390	7.391	7.579
75	5.000	5.188	5.104	5.016	5.117	5.134	5.402
76*	7.885	7.885	7.592	7.486	7.312	7.284	7.459
77	7.890	6.180	5.943	5.951	6.563	6.522	6.536
78	7.885	7.268	7.240	7.190	6.783	6.718	7.019
79	7.885	7.269	7.078	6.971	6.730	6.717	6.832
80*	7.885	7.269	6.977	7.005	6.849	6.818	6.931
81	5.000	4.782	4.846	4.937	5.233	5.143	5.057
82*	7.888	7.271	6.979	6.925	7.367	7.224	7.125
83*	7.885	7.268	6.774	6.998	6.880	6.823	6.928
84*	7.886	6.701	6.586	6.666	6.673	6.714	6.802
85*	7.886	6.701	6.152	6.485	6.573	6.572	6.644
86	7.886	6.701	6.235	6.518	6.499	6.483	6.548
87*	7.886	6.177	5.985	6.313	6.323	6.314	6.338
88*	7.886	6.700	6.247	6.432	6.284	6.270	6.517
89	7.885	6.700	6.318	6.531	6.350	6.322	6.568
90	7.886	6.701	6.473	6.655	6.420	6.383	6.629
91	5.000	4.408	4.626	4.735	4.657	4.657	4.690
92	7.885	6.700	6.446	6.659	6.580	6.549	6.611
93*	7.885	6.176	5.845	6.064	6.059	6.074	6.119
94*	7.885	6.700	6.453	6.438	6.314	6.327	6.437
95*	7.886	6.700	6.423	6.533	6.459	6.453	6.520
96*	7.887	7.887	7.588	7.432	7.731	7.556	7.497
97*	5.000	5.188	5.282	5.259	5.415	5.324	5.411
98*	5.000	5.188	5.272	5.218	5.383	5.308	5.400
99*	5.000	4.063	4.234	4.322	4.526	4.505	4.631
100*	5.000	4.782	4.752	4.947	5.090	5.005	5.051
101	5.000	4.782	4.909	5.029	5.115	5.022	5.067
102*	5.000	4.408	4.671	4.879	4.988	5.003	5.122
103*	7.881	7.882	8.071	7.397	7.686	7.505	7.639
104	5.000	4.063	4.580	3.996	4.782	4.814	4.824
105*	5.000	5.628	5.702	5.721	5.698	5.722	5.899
106	5.000	5.628	5.508	5.470	4.821	4.805	4.802
107	5.000	5.188	5.390	5.096	5.107	5.199	5.220

108*	7.505	7.535	5.912	4.825	4.280	4.576	4.524
109	5.000	6.623	5.218	5.362	5.765	5.024	5.159
110*	5.000	6.105	5.137	5.237	5.441	5.381	5.550
111*	7.781	7.790	7.865	5.375	4.864	5.206	5.346

Tablo 4.9. Kinolin serisi 60 bileşik eğitim, 51 bileşik test seti için elde edilen 8-15 κj değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri.

Bileşikler	**8 κ_j**	**9 κj**	**10 κ_j**	**11 κ_j**	**12 κ_j**	**13 κ_j**	**14 κ_j**	**15 κ_j**
1*	7.659	7.650	7.660	7.651	7.443	7.442	7.432	7.449
2*	7.555	7.504	7.496	7.464	7.101	7.078	7.110	7.062
3	4.672	4.716	4.642	4.728	4.833	4.847	4.832	4.920
4*	6.513	6.663	6.557	6.690	7.062	6.970	6.893	6.906
5*	6.919	6.901	6.907	6.910	6.885	6.886	6.878	6.867
6*	7.061	7.047	7.047	7.042	6.863	6.849	7.082	7.077
7*	7.196	7.210	7.235	7.257	7.332	7.344	7.299	7.293
8*	7.811	7.756	7.738	7.724	7.691	7.670	7.706	7.632
9*	7.807	7.733	7.725	7.677	7.310	7.298	7.351	7.320
10	7.565	7.556	7.555	7.556	7.478	7.468	7.465	7.398
11	4.859	4.874	4.885	4.867	4.774	4.762	4.698	4.706
12	7.350	7.349	7.365	7.352	7.226	7.223	7.209	7.220
13	7.301	7.299	7.306	7.278	6.789	6.764	6.785	6.760
14*	7.438	7.424	7.425	7.428	7.209	7.214	7.195	7.188
15	7.481	7.442	7.426	7.435	6.966	7.010	6.983	6.939
16*	7.387	7.359	7.360	7.379	7.495	7.511	7.491	7.259
17	7.173	7.136	7.165	7.128	7.117	7.120	7.121	7.172
18	7.635	7.583	7.594	7.570	7.283	7.250	7.268	7.348
19	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886	7.886
20	7.750	7.693	7.697	7.646	7.493	7.512	7.544	7.571
21	7.261	7.272	7.281	7.269	7.215	7.213	7.202	7.211
22	7.464	7.441	7.438	7.455	7.462	7.469	7.467	7.442
23	6.811	6.789	6.769	6.777	6.917	6.954	6.903	6.869
24	6.696	6.537	6.522	6.443	6.286	6.298	6.347	6.308
25	6.901	6.892	6.926	6.976	6.319	6.356	6.285	6.279
26	6.546	6.576	6.554	6.612	6.368	6.390	6.358	6.278
27*	6.783	6.783	6.762	6.797	6.824	6.848	6.855	6.893
28*	6.428	6.453	6.458	6.478	6.178	6.151	6.152	6.222
29	7.542	7.587	7.572	7.622	6.965	6.959	6.999	6.835
30	6.592	6.616	6.610	6.672	6.657	6.689	6.657	6.644
31	6.452	6.436	6.452	6.445	6.681	6.652	6.648	6.612
32	7.121	7.135	7.120	7.139	7.204	7.224	7.235	7.197
33	6.089	6.069	6.075	6.112	6.237	6.310	6.334	6.388
34	5.548	5.576	5.553	5.594	5.719	5.754	5.772	5.790
35	4.336	4.273	4.265	4.223	4.349	4.357	4.469	4.597
36*	6.956	6.893	6.877	6.972	6.945	6.945	6.946	6.917
37	6.912	6.869	6.840	6.852	6.312	6.292	6.362	6.194
38*	4.946	4.927	4.932	4.901	4.923	4.908	4.905	4.936
39*	5.325	5.339	5.345	5.330	5.277	5.266	5.260	5.268

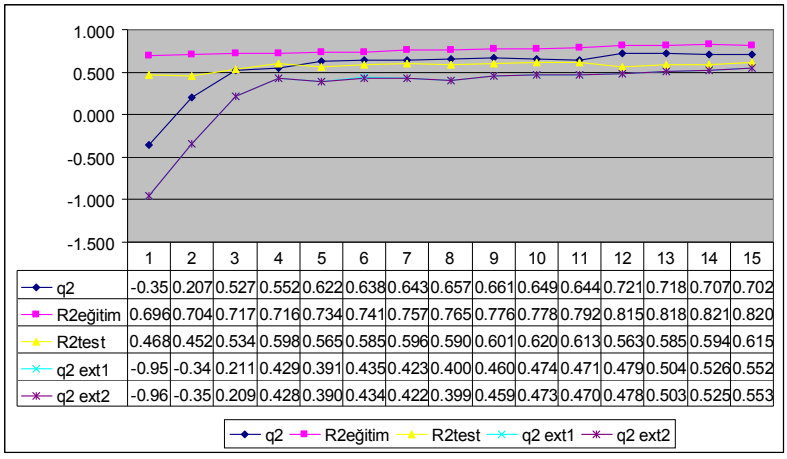
40	5.000	5.009	5.016	5.002	5.180	5.177	5.164	5.165
41	5.918	5.989	5.942	5.927	6.032	5.875	5.665	5.686
42	5.191	5.217	5.227	5.248	5.313	5.325	5.275	5.103
43	4.842	4.873	4.872	4.909	5.037	5.052	5.050	5.027
44*	5.214	5.248	5.258	5.273	5.333	5.342	5.284	5.246
45*	4.329	4.362	4.360	4.399	4.917	4.859	4.795	4.846
46*	7.197	7.198	7.185	7.244	6.962	6.815	6.706	6.682
47	4.814	4.868	4.904	4.839	4.787	4.822	4.755	4.809
48*	7.696	7.647	7.658	7.654	7.393	7.344	7.310	7.305
49	5.781	5.740	5.742	5.687	5.554	5.544	5.519	5.472
50*	5.022	4.990	5.007	4.965	4.852	4.834	4.800	4.653
51	5.945	5.997	6.031	6.062	6.421	6.457	6.329	6.284
52	4.028	4.109	4.134	4.213	4.334	4.335	4.517	4.488
53	5.925	5.944	5.952	6.080	6.196	6.193	6.214	6.129
54*	5.615	5.671	5.679	5.826	5.838	5.810	5.770	5.817
55*	5.184	5.156	5.180	5.183	5.116	5.074	5.011	5.054
56*	7.153	7.175	7.191	7.227	6.974	6.913	6.819	7.016
57*	7.423	7.298	7.274	7.259	7.052	7.040	7.033	7.010
58	6.349	6.393	6.388	6.387	6.134	6.100	6.118	6.143
59*	7.230	7.076	7.151	7.139	7.229	7.178	7.158	7.046
60	7.382	7.290	7.393	7.411	7.248	7.202	7.105	7.145
61*	6.493	6.509	6.520	6.538	6.269	6.217	6.202	6.311
62	5.406	5.420	5.426	5.481	5.567	5.551	5.522	5.486
63	5.258	5.246	5.249	5.584	4.938	4.926	4.919	5.067
64	5.728	5.834	5.844	5.888	6.114	6.097	6.103	6.021
65	7.359	7.338	7.332	7.300	7.258	7.222	7.342	7.310
66	7.031	7.044	7.063	7.156	7.127	7.129	7.112	7.065
67	6.975	6.931	6.926	7.049	7.135	7.147	7.142	7.124
68	6.658	6.703	6.748	6.700	6.633	6.654	6.694	6.690
69*	6.936	6.972	7.004	6.909	6.839	6.798	6.834	6.829
70	6.948	7.612	7.626	7.520	7.334	7.199	7.341	7.363
71	6.085	5.918	5.943	6.104	6.341	6.362	6.345	6.363
72	7.472	7.421	7.424	7.509	7.371	7.345	7.287	7.223
73*	7.533	7.438	7.445	7.497	7.548	7.516	7.483	7.416
74*	7.623	7.544	7.534	7.679	7.558	7.518	7.500	7.404
75	5.421	5.346	5.348	5.408	5.405	5.347	5.306	5.241
76*	7.470	7.379	7.366	7.318	6.786	6.787	6.822	6.763
77	6.552	6.269	6.265	6.374	6.632	6.432	6.502	6.509
78	7.051	7.042	7.030	7.133	7.125	7.224	7.240	7.251
79	6.832	6.581	6.568	6.641	6.664	6.753	6.761	6.755
80*	6.923	6.591	6.572	6.565	6.506	6.565	6.584	6.598

81	5.001	4.867	4.865	4.581	4.433	4.366	4.359	4.370
82*	7.099	6.819	6.802	6.718	6.549	6.447	6.495	6.446
83*	6.884	6.911	6.912	6.762	6.735	6.799	6.773	6.818
84*	6.810	6.942	6.963	7.108	7.081	7.078	7.050	7.093
85*	6.585	6.402	6.423	6.233	6.119	6.169	6.113	6.149
86	6.509	6.377	6.373	6.127	5.878	5.917	5.912	5.915
87*	6.291	6.675	6.715	6.578	6.487	6.548	6.513	6.622
88*	6.510	6.577	6.588	6.560	6.598	6.648	6.628	6.670
89	6.562	6.644	6.648	6.614	6.660	6.717	6.703	6.765
90	6.643	6.703	6.691	6.670	6.515	6.559	6.576	6.603
91	4.662	4.612	4.610	4.467	4.410	4.402	4.393	4.449
92	6.582	6.551	6.552	6.332	6.133	6.140	6.138	6.203
93*	6.081	6.080	6.086	5.825	5.830	5.826	5.852	6.000
94*	6.434	6.332	6.325	6.017	5.868	5.847	5.885	5.962
95*	6.490	6.432	6.439	6.054	5.901	5.894	5.910	5.979
96*	7.480	7.211	7.195	7.269	7.123	7.091	7.044	6.939
97*	5.387	5.535	5.551	5.545	5.554	5.494	5.479	5.459
98*	5.379	5.369	5.382	5.423	5.629	5.561	5.512	5.486
99*	4.633	4.695	4.718	4.889	5.224	5.222	5.327	5.373
100*	5.000	5.156	5.169	5.233	5.501	5.490	5.487	5.526
101	5.029	5.162	5.170	5.217	5.387	5.384	5.424	5.460
102*	5.100	5.378	5.414	5.483	5.223	5.134	5.235	5.214
103*	7.786	7.055	7.133	7.322	6.747	7.194	7.226	7.064
104	5.000	5.152	5.132	5.026	4.991	5.073	4.960	4.937
105*	5.596	5.609	5.872	5.828	5.941	6.047	5.014	5.115
106	5.101	5.044	5.036	4.969	5.098	5.143	5.286	5.218
107	5.047	4.945	4.949	4.922	5.060	5.034	5.054	5.067
108*	4.291	4.506	5.295	4.743	4.626	4.971	4.724	5.264
109	5.321	5.111	4.880	5.052	5.232	5.289	5.201	5.071
110*	5.800	5.747	5.646	6.067	5.942	5.883	5.777	5.583
111*	5.313	4.888	5.813	5.243	5.260	5.597	5.209	5.515

Tablo 4.10. Kinolin serisi 60 bileşik eğitim, 51 bileşik test için aktivite hesaplamalarında elde edilen parametre numaraları ve κj değerleri.

κ_j adedi	Parametre No	Kj değeri
1	1067	-0.082
2	1067, 1026	0.081, -0.076
3	1067, 1026, 96	-0.072, 0.078, -0.066
4	1067, 1026, 96, 424	-0.061, 0.043, 0.071, -0.063
5	1067, 1026, 96, 424, 603	-0.045, 0.058, -2.720, 0.066, -0.061
6	1067, 1026, 96, 424, 603, 661	-0.040, 0.050, -2.591, 10.150, 0.061, -0.061
7	1067, 1026, 96, 424, 603, 661, 1	-2.424, -0.039, 0.048, -2.581, 13.400, 0.066, -0.061
8	1067, 1026, 96, 424, 603, 661, 1, 51	-10.359, -0.234, -0.037, 0.054, -2.685, 15.364, 0.059, -0.062
9	1067, 1026, 96, 424, 603, 661, 1, 51, 604	-3.085, 0.066, -0.037, 0.052, -2.849, -2.224, 17.741, 0.063, -0.062
10	1067, 1026, 96, 424, 603, 661, 1, 51, 604, 168	-3.107, 0.075, -0.036, -0.147, 0.055, -2.907, -2.317, 18.568, 0.062, -0.066
11	1067, 1026, 96, 424, 603, 661, 1, 51, 604, 168, 233	-4.466, 0.070, -0.033, -0.101, 0.018, 0.061, -2.876, -1.554, 16.971, 0.059, -0.063
12	1067, 1026, 96, 424, 603, 661, 1, 51, 604, 168, 233, 214	-5.797, 0.069, -0.027, -0.083, -0.106, 0.033, 0.061, -2.619, -0.754, 15.172, 0.045, -0.058
13	1067, 1026, 96, 424, 603, 661, 1, 51, 604, 168, 233, 214,738	-5.487, 0.064, -0.027, -0.137, -0.109, 0.035, 0.063, 2.797, -0.737, 12.271, 0.942, 0.045, -0.058
14	1067, 1026, 96, 424, 603, 661, 1, 51, 604, 168, 233, 214,738, 604	-5.473, 0.074, -0.028, 8.398, -0.134, -0.128, 0.039, 0.064, -2.578, -0.289, 11.328, 1.060, 0.048, -0.058
15	1067, 1026, 96, 424, 603, 661, 1, 51, 604, 168, 233, 214,738, 604, 696	-5.220, 0.045, -0.024, -0.110, -0.113, 0.031, 0.019, 0.058, -3.101, -1.296, 11.292, 12.538, 1.353, 0.036, -0.059

Şekil 4.5. Kinolin serisi (60 bileşik eğitim, 51 bileşik test) için optimum parametre sayısına karşılık regresyon katsayısı ve q2 grafiği.



5. BÖLÜM

SONUÇ

5.1. EMRE, ECSP ve Matlab Yazılımları

Günümüzde bilgisayar-destekli ilaç tasarımı konusunda birçok çalışma yapılmasına rağmen, ülkemizde henüz bu konuda herhangi bir yerli yazılım bulunmaması nedeniyle araştırmacılar yabancı kaynaklı yazılımlara yönelmektedirler ve bu paket programları yurtdışından yüksek ücretlerle temin etmek zorunda kalmaktadırlar. Bu çalışmamızda algoritması bizim tarafımızdan ortaya koyulan yeni yazılımlar geliştirilmiş ve bu çalışma kapsamında kinolin serisi için başarıyla uygulanarak iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca geliştirilen bu programların ticarileştirilmesi ve patent alma gibi potansiyelleri de bulunmaktadır. Böylece geliştirilen bu yeni yazılımlar hem ülke ekonomisine hem de bilime katkı sağlayacaktır. Hazırlanan yazılımlarla; deneysel aktivitesi bilinen bileşiklerin teorik aktivitelerinin öngörülmesi; bilinmeyenlerin aktivitelerinin öngörülmesi ve bilinmeyen bileşiklerin tasarlanması amaçlanmaktadır. Çalışma grubumuz tarafından yazılımları gerçekleştirilen programlar 3 aşamadan oluşmaktadır:

EMRE programı (Delphi 7.0 programlama dili kullanılarak hazırlanmış) bileşiklerin ve konformerlerin Spartan, Gaussian ve Codessa programlarının hesaplamaları sonucu elde edilen çıktı dosyalarından bileşiklerin elektronik, geometrik ve fizikokimyasal özellikleri kullanılarak aktivite üzerinde etkisi olduğu tahmin edilen bu değişkenleri hazırlamaktadır. Ayrıca hazırlanan parametreler sadece aktivite hesaplamalarında (SAR ve QSAR çalışmaları) değil araştırmacıya bağlı olarak istatistiksel (SPSS programında, kümeleme

analizlerinde, excel hesaplamalarında, regresyon ve korelasyon) hesaplamalarda kullanılabilmektedir. Bileşiklerin ve konformerlerin mulliken, elektrostatik yükleri ve atomik valensleri kullanarak matrisin köşegen olan elemanlarını; kartezyen koordinatlar, mesafe ve bağ dereceside kullanılarak köşegen olmayan elemanlarını hesaplayarak bileşiklerin üç boyutlu matrisini (ECMC) hazırlamaktadır. C programlama dili kullanılarak yazılmış ve arayüzü java ile yapılmış olan ECSP programı konformasyon matrislerini kullanarak alt matrisleri yani farmakofor grubunu hesaplamaktadır. Her iki programa ait arayüzler hem fonksiyonel hemde kullanılırlık açısından başarılıdır.

MATLAB, teknik hesaplamalar ve matematiksel problemlerin çözümü ve analizi için tasarlanmış bir yazılım geliştirme aracıdır. Özellikle mühendislik alanındaki sistemlerin analizinde kullanılan MATLAB, yapay sinir ağları, optimizasyon, veri elde etme, veritabanı, gibi araçları ile hesaplamalar için mükemmel bir ortam sunar. MATLAB'de yazılan programlar, MATLAB'ın kendine özgü dili kullanılarak yazılır ve MATLAB içinde çalıştırılır. Çalışmalarımızda kullanmak üzere yazılan kodlar ile hesaplamarımız başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

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

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

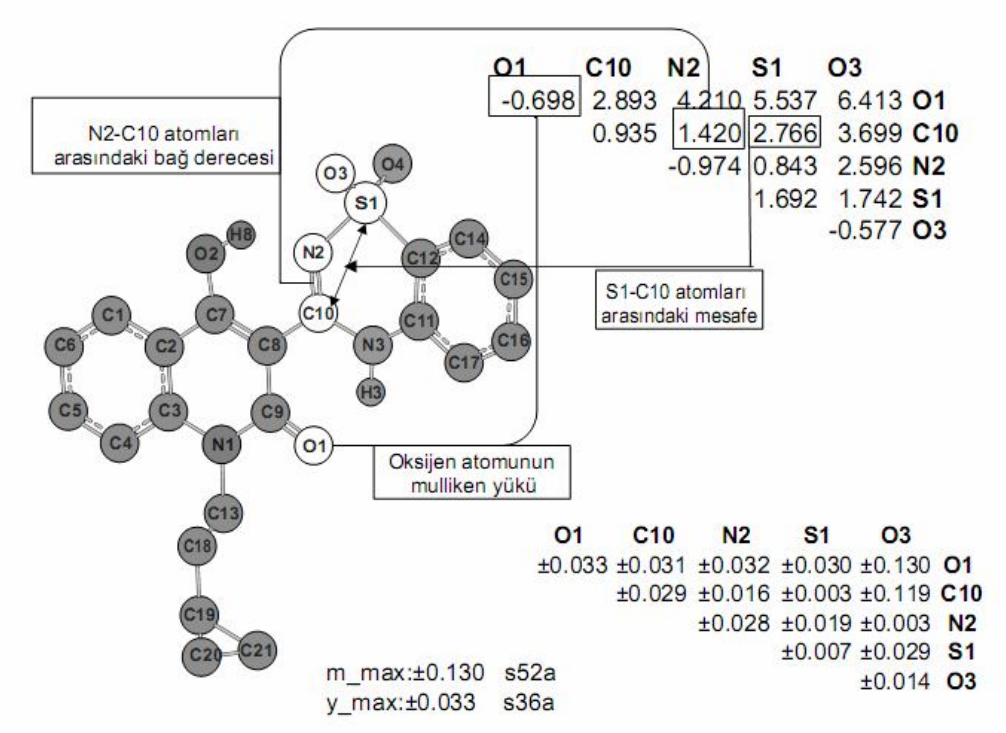
Konformerler arasındaki enerji farkı çok az olduğu için (oda sıcaklığında ortalama 0-2 kcal/mol) biyoalıcıyla ilacın hangi konformerin veya konformerlerin etkileştiği bilinemediği için hesaplamalarda bileşiklerin bütün konformerleri geliştirilen bu programlarda Boltzmann dağılımlarıyla orantılı olarak dikkate alınarak hesaplamalar gerçekleştirilmesi nedeniyle bu çalışma bir 4D-QSAR çalışmasıdır.

5.2. Kinolin Bileşik Serisinin Teorik Aktivite Hesaplama Sonuçları

Çalışmalarda daha önceden de belirtildiği gibi 3-(1,1-Diokso-2*H*-(1,2,4)-Benzotiyodiazin-3-il)-4-Hidroksi-2(1*H*)-Kinolin bileşiklerinin deneysel aktivite hesaplamaları EC-GA

metodu ile serideki bileşikler eğitim ve test set şeklinde sınıflandırılarak aktivite hesaplamaları gerçekleştirilmiştir.

Çalışılan bu bileşik serisinde aktivitesi en yüksek olan s19 referans bileşiğine göre ECMC lerin karşılaştırılması ile Şekil 5.1 de gösterildiği gibi O1, C10, N2, S1 ve O3 atomları farmakofor grup olarak bulunmuştur. O1 atomu karbonil grubu oksijeni olması dolaysıyla kimyasal yönden oldukça önemli olan fonksiyonel bir gruptur.



Şekil 5.1. Kinolin bileşik serisinde en aktif bileşiğe ait ECSA, Farmakofor Grubu Atomları ve 1099 konformer için tolerans değeri.

Kinolin türevi bileşik serisi üzerinde 3 farklı model uygulanmıştır. Teorik aktivite hesaplamaları yapılırken random olarak 90:21, 80:31, 60:51 olmak üzere 3 farklı set üzerinde çalışılmıştır. Aktivite hesaplamalarında kullanılan parametre sayısının az, R^2 değerinin maksimum, standart hata değerinin minimum ve q^2 değerinin maksimum olduğu durum en uygun durumdur. Bu nedenle çalışmamızda en yüksek R^2, en düşük standart hata ve q^2 değerlerinin maksimum olduğu sonuçlar hem kimyasal açıdan hem de istatistiksel açıdan en uygun sonuçlar olduğuna karar verilmiştir. Sonuç olarak teorik hesaplama sonuçları ve yapılan istatistik analizler sonucu 90 bileşik eğitim 21 bileşik

test setinin diğer 2 set grubuna göre daha iyi sonuçlar verdiği belirlenmiştir.Tablo 5.1 de bu set için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri verilmiştir.

Tablo.5.1. Kinolin serisinde 90 bileşik eğitim ve 21 bileşik test seti için 14 parametreye göre deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.

Bileşik No	Deneysel Aktivite	Hesaplanan Aktivite	Bileşik No	Deneysel Aktivite	Hesaplanan Aktivite
1	6.6990	7.4308	**39**	5.0000	5.0193
2	7.4949	7.1643	**40**	5.0000	5.1387
3	5.0000	4.0196	**41**	5.6912	5.7435
4	5.2524	5.8276	**42**	5.0000	5.4001
5	5.6536	6.7323	**43**	5.0000	5.1756
6	5.8097	6.1756	**44**	5.0000	5.3988
7*	6.9666	7.1570	**45**	5.0000	4.9573
8	7.6778	7.7650	**46**	6.1574	6.9019
9*	7.0969	7.2897	**47**	5.0000	4.7127
10	7.1871	7.4935	**48***	7.0862	7.2817
11	5.0000	4.6535	**49**	5.0000	5.7177
12	6.8239	7.1704	**50***	5.0000	4.4967
13	6.5391	6.8835	**51**	6.1079	6.2096
14*	7.0458	6.9959	**52**	5.0000	4.2987
15	6.9281	7.0260	**53**	7.0915	6.2272
16	6.7471	7.3831	**54**	5.6123	5.7779
17	7.1079	7.1096	**55**	5.0000	5.2034
18	7.3872	7.5024	**56**	7.0223	6.9044
19	7.8861	7.8861	**57**	7.4437	7.0748
20	7.3098	7.5821	**58**	5.5696	6.3731
21*	6.8794	7.0978	**59***	6.5003	6.5530
22	6.4353	7.0040	**60**	7.2147	6.7688
23	6.9747	6.7628	**61**	7.5686	6.4062
24	7.3565	6.0302	**62**	5.0000	5.371
25	6.5376	6.3591	**63**	5.0000	5.0751
26	6.7645	6.2871	**64**	6.5171	6.2505
27	6.1249	6.2374	**65**	6.4685	6.9216
28	6.0867	6.2486	**66***	7.4815	7.5401
29	7.0862	7.2529	**67**	6.9788	7.5266
30*	6.3152	6.4983	**68***	6.6861	7.4216
31	6.2774	6.6817	**69***	6.8416	7.2092
32	7.2757	7.1581	**70**	7.3279	6.8318
33*	5.5957	6.1224	**71**	6.4711	6.4988
34	5.6341	5.8002	**72**	7.6990	7.3657
35	5.0000	4.1647	**73**	7.3665	7.3647
36	5.5505	6.7804	**74**	6.6882	6.6555
37	5.8857	6.4419	**75**	5.0000	5.0883
38	5.0000	5.0098	**76**	7.3279	6.7738

Bileşik No	Deneysel Aktivite	Hesaplanan Aktivite	Bileşik No	Deneysel Aktivite	Hesaplanan Aktivite
77	6.3420	6.6323	**95**	5.3731	5.7590
78	7.2076	7.3373	**96**	6.2565	7.3245
79*	6.7033	7.1877	**97***	5.0000	5.1982
80	7.6383	6.9041	**98**	5.0000	4.9189
81	5.0000	4.1659	**99**	5.0000	5.0612
82*	5.9851	6.3892	**100**	5.0000	5.3456
83	5.4034	6.9206	**101**	5.0000	5.3722
84	7.4685	7.3139	**102***	5.0000	4.9814
85	5.3637	5.7340	**103**	7.0458	7.0253
86*	5.7592	5.9183	**104**	5.0000	4.9574
87	7.6198	6.8828	**105**	5.0000	5.0132
88	7.6778	6.5387	**106**	5.0000	4.9934
89	6.9393	6.4908	**107**	5.0000	5.3396
90	7.3188	6.5400	**108**	5.0026	4.9311
91	5.0000	4.4790	**109***	5.0000	5.0066
92*	5.1869	6.0519	**110**	5.0000	5.4513
93	5.2362	5.6068	**111***	5.6146	5.7697
94	6.0119	5.7110			
Not: Test seti bileşikleri "*" üstsimgesi ile belirtilmiştir.					

90:21 bileşik seti için belirlenen en iyi 14 moleküler parametreler ve bu parametrelere karşılık gelen Kappa (kj) değerleri tablo 5.2 de verilmiştir.

Tablo 5.2. Kinolin serisinde 90 bileşik eğitim ve 21 bileşik test seti için en iyi 14 moleküler parametre ve Kappa (kj) değerleri.

$a_{ni}^{(j)}$= Moleküler Parametreler	**Kj değerleri**
$a^{(1)}$ O3-S1-N2 yüzeyine C20 atomunun dik uzaklığı	-0.0409
$a^{(2)}$ O3-S1-N2 yüzeyine C6 atomunun dik uzaklığı	0.0459
$a^{(3)}$ O1-C10-N2 yüzeyine C14 atomunun dik uz.+ van der waals yarıçapı	-0.0185
$a^{(4)}$ O1-C10-S1 yüzeyi ile C2-C3 doğrusu arasındaki açı (radyan)	3.5976
$a^{(5)}$ N1-C3 atomları arasındaki bağ derecesi	-2.9273
$a^{(6)}$ N2 atomunun Fukui Homo değeri	-0.6261
$a^{(7)}$ C1 atomunun Fukui Homo değeri	4.7687
$a^{(8)}$ C15 atomunun Fukui Lumo değeri	-2.2029
$a^{(9)}$ C1 atomunun Fukui Lumo değeri	18.8274
$a^{(10)}$ C1 atomunun mulliken yükü	-0.7971
$a^{(11)}$ C10-O2 atomları arasındaki mesafe	0.1223
$a^{(12)}$ CFD (HBA)	0.0267
$a^{(13)}$ O2-C8-C10-N3 atomları arasındaki torsiyon açısı	0.0023
$a^{(14)}$ O1-S1 atomları arasındaki mesafe	-0.0587

Tablo 5.3. Kinolin bileşik serisinde 90 bileşik eğitim ve 21 bileşik test seti için (14 kappa) kullanılan parametreler.

Özellik No	Özellik
96	O3-S1-N2 yüzeyine C20 atomunun dik uzaklığı
99	O3-S1-N2 yüzeyine C6 atomunun dik uzaklığı
209	O1-C10-N2 yüzeyine C14 atomunun dik uz.+ van der waals yarıçapı
564	O1-C10-S1 yüzeyi ile C2-C3 doğrusu arasındaki açı (radyan)
603	N1-C3 atomları arasındaki bağ derecesi
650	N2 atomunun Fukui Homo değeri
662	C1 atomunun Fukui Homo değeri
685	C15 atomunun Fukui Lumo değeri
702	C1 atomunun Fukui Lumo değeri
742	C1 atomunun mulliken yükü
853	C10-O2 atomları arasındaki mesafe
1026	CFD (HBA)
1031	O2-C8-C10-N3 atomları arasındaki torsiyon açısı
1067	O1-S1 atomları arasındaki mesafe

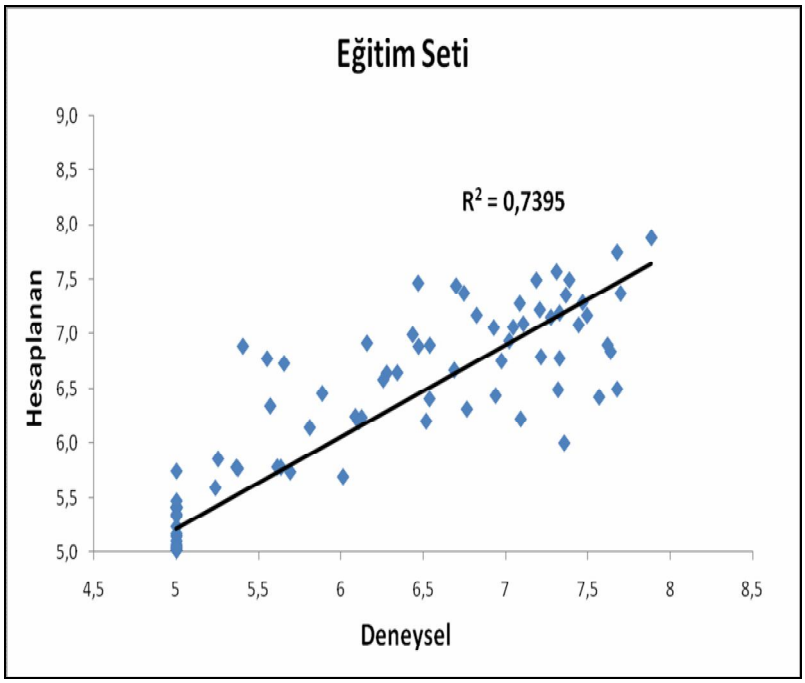
Kinolin bileşik serisinde en iyi modeli bulduktan sonra aktiviteye en fazla katkısı olan parametreyi bulmak için ve kullanılan modelin geçerliliğini ispatlamak için Leave One Out Cross Validation işlemi uygulanmıştır. Elde elden sonuçlar tablo 5.4 te verilmiştir. Kullanılan 14 parametrenin her biri birer kez dışarda kalacak şekilde kalan 13 parametre ile çapraz doğrulama (cross validation) yapılmıştır. Ayrıca E istatistik değerleri hesaplanarak 14 parametre içerisinde hangi parametrenin aktivite üzerinde daha etkili olduğunu bulunmuştur. E ve q^2 değelerindeki düşüş, $\mathbf{a}^{(14)}$ ile simgelenen 1067 parametresinin aktiviteye en fazla etkisi olduğunu göstermektedir. E ve q^2 değelerindeki artış ise $\mathbf{a}^{(10)}$ ile simgelenen 742 nolu parametrenin aktivite üzerindeki etkisinin az olduğunu göstermektedir.

Eşitlik 3.2 dikkate alındığında parametrenin sayısal değeri ile kj değerinin çarpımı eğer pozitif ise bu parametre aktiviteyi artırıcı yönde negatif ise aktiviteyi azaltıcı yönde etki yapmaktadır. Tablo 5.2'e bakıldığında 99, 564, 662, 702, 742, 853, 1026, 1031 nolu parametreler aktiviteyi artırıcı (AG) yönde bir etkiye sahip iken 96, 209, 603, 650, 685, 1067 nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı yönde (APS) bir etkiye sahiptir.

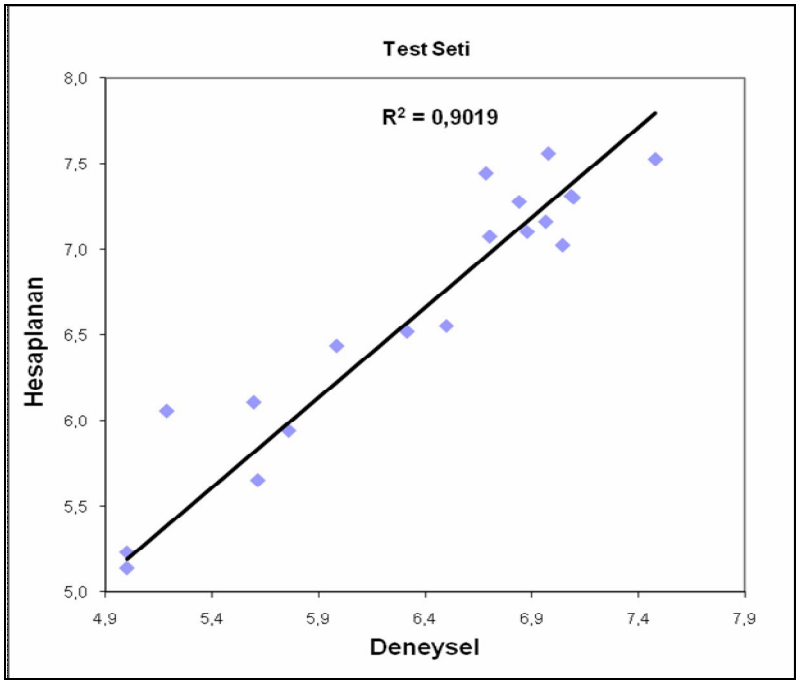
Tablo 5.4. Kinolin bileşik serisinde 90 bileşik eğitim, 21 bileşik test seti için Leave-One Out (LOOCV) Hesaplama Sonuçları.

	İndeks	Parametreler	E	$R^2_{eğitim}$	R^2_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
ELENEN PARAMETRELER	$a^{(1)}$	96	0.831	0.695	0.866	0.558	0.624	0.619
	$a^{(2)}$	99	0.784	0.678	0.785	0.531	0.714	0.710
	$a^{(3)}$	209	0.957	0.728	0.892	0.616	0.826	0.824
	$a^{(4)}$	564	0.712	0.697	0.533	0.484	0.056	0.044
	$a^{(5)}$	603	0.792	0.699	0.875	0.536	0.842	0.840
	$a^{(6)}$	650	1.008	0.741	0.887	0.635	0.769	0.766
	$a^{(7)}$	662	0.966	0.718	0.899	0.620	0.840	0.838
	$a^{(8)}$	685	0.821	0.715	0.860	0.552	0.763	0.760
	$a^{(9)}$	702	0.943	0.726	0.873	0.610	0.766	0.763
	$a^{(10)}$	742	1.013	0.733	0.896	0.637	0.808	0.805
	$a^{(11)}$	853	0.991	0.734	0.893	0.629	0.810	0.808
	$a^{(12)}$	1026	0.900	0.712	0.846	0.592	0.770	0.767
	$a^{(13)}$	1031	0.915	0.712	0.886	0.598	0.781	0.778
	$a^{(14)}$	1067	0.160	0.092	0.495	-1.290	0.457	0.450

Şekil 5.2. Kinolin serisinde (90 bileşik eğitim ve 21 bileşik test seti) 14 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin eğitim seti için çizilmiş R^2 grafiği.



Şekil 5.3. Kinolin serisinde (90 bileşik eğitim ve 21 bileşik test seti) 14 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin test seti için çizilmiş R^2 grafiği.



Kinolin bileşik serisi için EC-GA yöntemi ile ilk kez biyoaktivite hesabı yapılmış ve farmakofor grup belirlenmiştir. Bu çalışma EC-GA metodu olarak isimlendirildiği gibi genetik algoritma sayısal optimizasyon tekniğinin yoğun ve başarılı bir şekilde kullanılmasından dolayı Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma Metodu olarakta isimlendirilebilir. Bu metot ile Hepatit C inbitörü olarak kullanılabilecek kinolin bileşiklerinin aktivite tahmini ve Pha grubunun belirlenmesi için etkili bir metot olduğu anlaşılmıştır. Sonuçlar kantitatif aktivite tahminini sağlayan bu metodun başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir. Bu metot ile moleküler ve elektronik yapıların bütün özellikleri ayrıntılı olarak incelenmiştir.

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., , Elsevier,Amsterdam, 10, 43-48,1987,
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, 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, 11, 1997, 127-182.
5. Tedesco, R., Shaw A.N., Bambal R., Chai D., Concha N.O, Darcy M.G, Dhanak,D., Duke M. Fitch, Adam Gates, Warren G. Gerhardt, Dina L. Halegoua, Chao Han, Glenn A. Hofmann,Victor K. Johnston,Arun C. Kaura, Nannan Liu, Richard M. Keenan, Juili Lin-Goerke, Robert T. Sarisky,Kenneth J. Wiggall, Michael N. Zimmerman, and Kevin J. Duffy, J.Med.Chem., 49, 971-983, 2006.
6. Şener, E. A., Yalçın İ., Farmasötik/Medisinal Kimyada İlaç Etken Madde Tasarım Yöntemleri-1 Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizleri (QSAR), Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara , 2-10, 2002.
7. http://netsci.org/scgi-bin/Courseware/Drugs/Intro/top.html
8. Rıchards W. G., Computer Aided Drug Design, Pure Appl. Chem., 66, 8, 1589-1596, 1994.
9. Rattı E., Trist D., Continuing Evolution of the Drug Discovery Process in the Pharmaceutical Industry, Pure Appl. Chem., 73, 67-75, 2001.
10. 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.
11. Mccarthy, D. J., Computational Approaches to Structure-Based Ligand Design, Pharmacology & Therapeutics, 84, 179–191, 1999.

12. http://vizyon2023.tubitak.gov.tr/teknolojiongorusu/paneller/raporozet/saglik.pdf

13. www.hepatit.info

14. www.sağlikbilgisi.com

15. Ergül A., Hepatit Virüslerinin Moleküler Biyolojisi, Ankara Üniversitesi, Hepatoloji Enstitüsü, Ankara , 2003

16. http://www.medicalglossary.org/structureactivity_relationship_quantitative_structureactivity_relationship_definitions.html

17. Perkıns, R., Fang, H., Tong, W., Welsh, W. J. Quantitative Structure-Activity Relationship Methods: Perspectives on Drug Discovery and Toxicology, Environmental Toxicology and Chemistry, 22, 8, 2003.

18. Kubınyı, H., From Narcosis to Hyperspace: The History of QSAR, Quant.Struct.-Act.Relat., 21, 348-356, 2002.

19. Bevan, R.D., QSAR and Drug Design, 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.

20. Debnath, A. K., Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Paradigm – Hansch Era to New Millennium, Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 1, 187-195, 2001.

21. Kubınyı, H., QSAR and 3D QSAR in Drug Design vol 2, 457-467, 1997.

22. Perkıns, R., Fang, H., Tong, W., Welsh, W. J. Quantitative Structure-Activity Relationship Methods: Perspectives on Drug Discovery and Toxicology, Environmental Toxicology and Chemistry, 22, 8, 2003.

23. Kubınyı, H., "QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches", Vol. 1 "Methods and Principles in Medicinal Chemistry", R. Mannhold et al., Eds., VCH, Weinheim, 1993.

24. 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.

25. Perkıns, 2003; Perkıns, R., Fang, H., Tong, W., Welsh, W. J. Quantitative Structure-Activity Relationship Methods: Perspectives on Drug Discovery and Toxicology, Environmental Toxicology and Chemistry, 22, 8, 2003.

26. Wavefunction inc. 18401 Von Karman Avenue, Suite 370, Irvine, CA 92612 USA, 2006.

27. Vedani, A., et al., Multiple-Conformation and Protonation-State Representation in 4D-QSAR: The Neurokinin-1 Receptor System, J. Med. Chem., 43, 4416-4427, 2000.

28. Lill, M.A., Multi-Dimensional QSAR in Drug Discovery, Drug Discovery Today, 12, 1013-1017, 2007.

29. Smith, C., Molecular Modeling-Seeing the Whole Picture with Modeling Software Packages, Scientist, 12(17), 31, 1998.

30. Gund, T., Molecular Modelling of Small Molecules. In Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design, Cohen, N.C. (ed.), pp. 55-92, Academic Press, New York, 1996.

31. 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, 327-334, 2001.

32. Marenich, A.V., et al., Quantitative Antidiabetic Activity Prediction for the Class of Guanidino- and Aminoguanidinopropionic Acid Analogs Based on Electron-Conformational Studies, J. Chem. Inf. Model., 48, 556-568, 2008.

33. Parthasarathi, R., et al., Electrophilicty Index as a Possible Descriptor of Biological Activity, Bioorganic & Medicinal Chemical, 12, 5533-5543, 2004.

34. Klunzinger, P., What are the units of polarizabilty, Wavefunction Support, USA, http://www.wavefun.com/support/sp_compfaq/Properties_FAQ.html, 3 Jun, 2006.

35. Franke, R., Theoretical Drug Design Methods, Elsevier, Amsterdam, 1984.

36. Dimoglo, A.S., The Electron-Topological Approach in the Search and Design of Biologically Active Compounds, Thesis of Doctor of Sciences, Rostow-Don University, Russia, 1987.

37. Bersuker, I.B., et al., Origin of Musk Fragrance Activity: The Electron-Topological Approach, New J. Chem., 15, 307-320, 1991.

38. Bersuker, I.B., et al., An Electron- Conformational Method of Identification of Pharmacophore and Anti- Pharmacophore Shielding: Application to Rice Blast Activity, J. Comput-Aided Mol. Design, 13, 419–434, 1999.

39. Bersuker, I.B., et al., A Novel Electron-Conformational Approach to Molecular Modeling for QSAR by Identification of Pharmacophore and Anti-Pharmacophore Shielding, SAR and QSAR Environ. Res., 10, 157–173, 1999.

40. Bersuker, I.B., Bahçeci, S., Boggs, J.E., Improved Electron-Conformational Method of Pharmacophore Identification and Bioactivity Prediction. Application to Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 40(6), 1363-1376, 2000.

41. Bersuker, I.B., Pharmacophore Identification and Quantitative Bioactivity Prediction Using the Electron-Conformational Method, Curr. Pharm. Design, 9, 1575–1606, 2003.

42. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., The Electron-Topological Approach to the QSAR Problem, Reviews in Computational Chemistry, Vol. 2, pp. 423–460, Lipkowitz, K.B., Boyd, D.B. (eds.), VCH, New York, 1991.

43. Ehrlich, P., Ueber den jetzigen Stand der Chemotherapie, Dtsch. Chem. Ges. 42, 17–47, 1909.

44. Mason, J.S., Good, A.C., Martin, E.J., 3-D Pharmacophores in Drug Discovery, Current Pharmaceutical Design, 7, 567-597, 2001.

45. Marshall, G.R., Molecular Modeling in Drug Design. In Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Principles and Practice, Vol. 1, pp. 573-659, 5th ed., Wolff, M.E. (ed.), John Wiley and Sons Inc., New York, 1995.

46. 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.), Kluwer-Escom, Boston, 2, 253-271, 1998.

47. Wermuth, C.G., Langer, T., Pharmacophore Identification. In 3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications, Vol. 1., pp. 117-136, Kubinyi, H. (ed.), Escom, Leiden, The Netherlands, 1993.

48. Glonder, V.E., Vorpagel, E.R., Computer-Assisted Pharmacophore Identification. In 3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications, 1, 137-149, Kubinyi, H. (ed.), Escom, Leiden, The Netherlands, 1993.

49. Doucet, J.P., Weber, J., Computer-Aided Molecular Design: Theory and Applications, pp. 364-404, Academic Press, San Diego, 1996.

50. Dimoglo, A.S., et al., Electronic-Topological Investigations of the Relationships Between Chemical Structure and Ambergris Odor, New Journal of Chemistry 19, 1217-1226, 1995.

51. Bersuker, I.B., Bahceci, S., Boggs, J.E., The Electron-Conformational Method of Identification of Pharmacophore and Anti-Pharmacophore Shielding, Pharmacophore Perception, Development, and Use in Drug Design, pp. 457–474, Guner, O.F. (ed.), International University Line, La Jolla, 2000.

52. Sarıpınar, E., Geçen, N., Sahin, K., Yanmaz, E., Pharmacophore Identification and Bioactivity Prediction for Triaminotriazine Derivatives by Electron Conformational-Genetic Algorithm QSAR Method, European Journal of Medicinal Chemistry Article in Press, accepted 6 June 2010.

53. Sahin, K., Sarıpınar, E., Yanmaz, E., Geçen, N., Quantitative Bioactivity Prediction and Pharmacophore Identification for Benzotriazines Derivatives by Electron Conformational-Genetic Algorithm QSAR Method, SAR QSAR Environ. Res., Submitted manuscript.

54. 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, 327-334, 2001.

55. Marenich, A.V., et al., Quantitative Antidiabetic Activity Prediction for the Class of Guanidino- and Aminoguanidinopropionic Acid Analogs Based on Electron-Conformational Studies, J. Chem. Inf. Model., 48, 556-568, 2008.

56. Parthasarathi, R., et al., Electrophilicty index as a possible descriptor of biological activity, Bioorganic & Medicinal Chemical, 12, 5533-5543, 2004.

57. Klunzinger, P., What are the units of polarizabilty, Wavefunction Support, USA, http://www.wavefun.com/support/sp_compfaq/Properties_FAQ.html, 3 Jun, 2006.

58. Fan, F., et al., Novel Dimer Based Descriptors with Solvational Computation for QSAR Study of Oxadiazoylbenzoyl-ureas as Novel Insect-growth Regulators, Journal of Computational Chemistry. 31, 586–591, 2009.

59. Chapra, S.C., Canale, R., Numerical Methods for Engineers: With Software and Programming Applications, McGraw-Hill Science, 4 edition,16 July 2001.

60. Goldberg, D.E., Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning, pp. 1-7, Addison-Wesley Longman Publishing Co. Inc., Boston, MA, USA, 1989.

61. Yeniay, Ö., An Overview of Genetic Algorithms, Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi, 2(1), 37-49, 2001.

62. Engin, O., Akış Tipi Çizelgeleme Problemlerinin Genetik Algoritma ile Çözüm Performansının Arttırılmasında Parametre Optimizasyonu, Yayınlanmamış Doktora Tezi, İTÜ, İstanbul, 2001.

63. Jang, J.S.R., Derivative-Free Optimization, In:Neuro-Fuzzy and Soft Computing: A Computational Approach To Learning and Machine Intelligence, pp. 173-196, Chapter 7, Prentice-Hall, USA, 1997

64. Fığlalı, A., Engin, O., Genetik Algoritmalarla Akış Tipi Çizelgelemede Üreme Yöntemi Optimizasyonu, İTÜ Dergisi,, s.1-6, 2002.

65. Fung, R.Y.K., Tang, J., Wang, D., Extension Of A Hybrid Genetic Algorithm For Nonlinear Programming Problems With Equality And Inequality Constraints, Computers & Operations Research, 29(3), 261-274, 2001.

66. Altıparmak, F., Dengiz, B., Smith, A.E., An Evolutionary Approach For Reliability Optimization in Fixed Topology Computer Networks, Transactions On Operational Research, 12, 57-75, 2000.

67. Gonzales, E.L., Fernandez, M.A.R., Genetic Optimisation of A Fuzzy Distribution Model, International Journal of Physical Distribution and Logistics Management, 30, 681-696, 2000.

68. Gramatica, P., Pilutti, P., Papa, E., Validated QSAR Prediction of OH Tropospheric Degradation of VOCs: Splitting intoTraining-Test Sets and Consensus Modeling, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 44, 1794-1802, 2004.

69. Schuurmann, G., et al., External Validation and Prediction Employing the Predictive Squared Correlation Coefficients Test Set Activity Mean vs Training Set Activity Mean, J. Chem. Inf. Model., 48, 2140–2145, 2008.

70. Consonni, V., Ballabio, D.,Todeschini, R., Comments on the Definition of the Q2 Parameter for QSAR Validation, J. Chem. Inf. Model. 49, 2009, 1669–1678.

71. Waller, C.L., A Comparative QSAR Study Using CoMFA, HQSAR, and FRED/ SKEYS Paradigms for Estrogen Receptor Binding Affinities of Structurally Diverse Compounds, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 44, 758-765, 2004.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Semiha Aydın
Baba Adı : Hasan
Anne Adı : Ayşe
Doğum Yeri : Kayseri
Doğum Tarihi : 14.01.1985

İlk, orta ve lise öğrenimini Kayseri'de tamamladı. Yüksek öğrenimini 2003-2007 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde tamamladı. 2007 yılında Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümünde yüksek lisans öğrenimine başladı. 2007-2009 yılları arasında Teknoloji Araştırma Uygulama Merkezinde araştırma görevlisi olarak görev yaptı. 2010 yılından itibaren aynı kurumda uzman olarak görevine devam etmektedir.

Adres: Erciyes Üniversitesi
Teknoloji Araştırma Uygulama Merkezi

Tel: 05374647308-13200
e-mail: semihaaydin@erciyes.edu.tr