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

DİPEPTİDİL BOR BİLEŞİKLERİNİN ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK ALGORİTMA (EC-GA) METODU İLE 4D-QSAR ANALİZİ

Hazırlayan
Sevinç ÇATALKAYA

Danışman
Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Yüksek Lisans Tezi

Eylül 2014
KAYSERİ

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

DİPEPTİDİL BOR BİLEŞİKLERİNİN ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK ALGORİTMA (EC-GA) METODU İLE 4D-QSAR ANALİZİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Sevinç ÇATALKAYA

Danışman
Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Eylül 2014
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

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

Sevinç Çatalkaya

YÖNERGEYE UYGUNLUK

''Dipeptidil Bor Bileşiklerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu İle 4D QSAR Analizi'' adlı Yüksek Lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
Sevinç ÇATALKAYA

Danışman
Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Kimya ABD Başkanı
Prof. Dr. Talat ÖZPOZAN

Prof. Dr. Emin SARIPINAR danışmanlığında **Sevinç ÇATALKAYA** tarafından hazırlanan "**Dipeptidil Bor Bileşiklerinin Elektron Konformasyonel -Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu ile 4D-QSAR Analizi**" adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

.

02 /09 /2014

JÜRİ:

Danışman :Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Üye :Prof. Dr. Zülbiye KÖKBUDAK

Üye :Prof. Dr. Zeki BÜYÜKMUMCU

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 09/09/2014 tarih ve 2014/41-05 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

09/09/2014

Prof. Dr. Kâzım KEŞLİOĞLU

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ilminden faydalandığım insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım ve hocam sayın Prof. Dr. Emin SARIPINAR' a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

111T889 nolu TÜBİTAK projesinde yer almama ve bursiyer olarak çalışmama destek veren Yrd.Doç.Dr Kader ŞAHİN'e ve TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimimde emeği geçen bütün hocalarıma, tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Sevtap ÇAĞLAR'a ve arkadaşlarım Reyhan ÖZDOĞAN ve Yakup MEMİŞ'e teşekkür ederim.

Ayrıca; hayatım boyunca her konuda desteğini esirgemeyen ve sabır gösteren sevgili aileme teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Sevinç ÇATALKAYA
Kayseri, Eylül 2014

DİPEPTİDİL BOR BİLEŞİKLERİNİN ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK ALGORİTMA (EC-GA) METODU İLE 4D-QSAR ANALİZİ

Sevinç ÇATALKAYA

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi, Eylül 2014

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

ÖZET

Bu çalışmada, dipeptidil bor bileşik serisine ait farmakofor grubunun belirlenmesi ve nicel biyoaktivite tahmini tarafımızdan geliştirilen Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) 4D-QSAR metodu kullanılarak yapılmıştır. Kuantum kimyasal hesaplamalar HF metodu 3-21 G temel seti kullanılarak (sulu ortamda) yapıldıktan sonra yük, bağ derecesi, kartezyen koordinatları ve konformasyon analiz bilgilerinden faydalanılarak serideki bileşiklerin bütün konformerleri için Elektron Konformasyonel Uygunluk Matrisleri (ECMC) hazırlanmıştır. EMRE programı kullanılarak ECMC'ler belirli tolerans değerleri içerisinde karşılaştırılıp dipeptidil bor bileşik serisi için aktiviteden sorumlu farmakofor grubu bulunmuştur. Seride aktivitiye en fazla etkisi olan alt parametre setini seçmek ve teorik aktivite değerlerini hesaplamak için EMRE yazılımı içinde olan genetik algoritma ve doğrusal olmayan en küçük kareler (Isqnonlin) yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca bileşikler eğitim ve test seti olarak sınıflandırılarak modellerin doğruluğu çapraz doğrulama ve istatistiksel olarak yapılmıştır. Model için $R^2_{eğitim}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1}, q^2_{ext2}, q^2_{ext3} ve con1, con2 ve con3 değerleri sırasıyla 0.850, 0.809, 0.755, 0.776, 0.759, 0.735, 0.922, 0.846, 0.905'tir.

Anahtar Kelimeler: QSAR; ilaç tasarımı; dipeptidil bor bileşikleri; farmakofor; elektron konformasyonel metot; genetik algoritma.

PHARMACOPHORE IDENTIFICATION AND BIOACTIVITY CALCULATION FOR DİPEPTİDLY BORON COMPOUNDS USING 4D-QSAR ELECTRON CONFORMASYONEL-GENETIC ALGORITHM METHOD

Sevinç ÇATALKAYA

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

M.Sc. Thesis, September 2014

Supervisor: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

ABSTRACT

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

ECMC's were compared within a certain tolerance values by using the program EMRE and responsible pharmacophore group for dipeptidly boron compound series was found. For selecting of sub-parameter which had the most effect on activity in serial and calculation of theoretical activity values non-linear least square method and genetic algorithm which was taken part in EMRE program was used. In addition, compounds were classified as the training and test set and accuracy of the models was made as cross-validation and the statistical. For model $R^2_{eğitim}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1}, q^2_{ext2}, q^2_{ext3} ve con1, con2 and con3 values were 0.850, 0.809, 0.755, 0.776, 0.759, 0.735, 0.922, 0.846, 0.905 respectively.

Keywords: QSAR; drug design; dipeptidly boron compounds; pharmacophore; electron conformational method; genetic algorithm.

İÇİNDEKİLER

DİPEPTİDİL BOR BİLEŞİKLERİNİN ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK ALGORİTMA (EC-GA) METODU İLE 4D-QSAR ANALİZİ

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

1. BÖLÜM
GENEL BİLGİLER

1.1. BİLGİSAYAR DESTEKLİ İLAÇ TASARIMI 6
1.2. QSAR (Nicel Yapı Aktivite İlişkisi) Metotları 8

2. BÖLÜM
GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç 11
2.2. Metot 12
2.2.1. Elektron Topolojik Metot (ETM) 12
2.2.2. Elektron Konformasyonel Metot (ECM) 12
2.2.2.1. Konformerler ve ECMC Matrislerinin Oluşturulması 13
2.2.2.2. Farmakofor Tanımlama 13
2.2.2.3. APS ve AG Grupları 15
2.2.2.4. Aktivitenin Genel Formülü 15
2.2.3. Optimizasyon ve Genetik Algoritma 17

2.2.4. Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu 17
2.2.4.1. EMRE Yazılım Sistemi 20
2.2.4.2. Adım 1: Bileşik Serisinin Seçimi 21
2.2.4.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz 22
2.2.4.4. Adım 3: ECMC'lerin Oluşturulması 23
2.2.4.5. Adım 4: ECMC'lerin Karşılaştırılması ve Farmakofor Belirleme ... 24
2.2.4.6. Adım 5: Parametre Hazırlama ve APS/AG Grupları 29
2.2.4.7. Adım 6: Genetik Algoritma ile Parametre Seçimi, Aktivite Hesabı . 34
2.2.4.8. Adım 7: Model Doğrulama 35
2.2.4.8.1. Dahili Doğrulama (İnternal Validation) 36
2.2.4.8.2. Harici Doğrulama (External Validation) 36

3. BÖLÜM
BULGULAR

3.1. Bileşik Serilerinin Seçimi 40
3.1.1. Dipeptidil Bor Bileşik 40
3.2. Dipeptidil Bor Bileşik Serisi için ECMC Hazırlanması ve Farmakofor Belirlenmesi 51
3.2.1. Dipeptidil Bor Bileşik Serisine ait Farmakofor 53
3.3. Dipeptidil Bor Bileşik Serisi için Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı 55
3.3.1. Dipeptidil Bor Bileşik Serisinin Eğitim ve Test Seti Olarak Hesaplanması 56
3.3.1.1. Dipeptidil Bor Bileşik Serisinde 60 Bileşik Eğitim ve 22 Bileşik Test Seti Olarak Aktivite Hesaplaması 57
4. BÖLÜM 72
TARTIŞMA VE SONUÇ 72
KAYNAKLAR 77
EK-1 85
ÖZGEÇMİŞ 110

KISALTMALAR VE SİMGELER

QSAR : Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi

SAR : Yapı Aktivite İlişkisi

4D-QSAR : Dört Boyutlu Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi

3D-QSAR : Üç Boyutlu Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi

2D-QSAR : İki Boyutlu Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi

Pha : Farmakofor

APS : Aktiviteyi perdeleyici grup

AG : Aktiviteyi artırıcı yardımcı grup

CADD : Bilgisayar destekli ilaç tasarımı

CoMFA : Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi

CoMSIA : Karşılaştırmalı Moleküler Şekil Analizi

ETM : Elektron Topolojik Metot

ECMC : Elektron Konformasyonel Uygunluk Matris

ETMC : Elektron Topolojik Uygunluk Matris

ECSA : Elektron Konformasyonel Alt Matris

ECGA : Elektron Konformasyonel Genetik Algoritma

PLS : Kısmi En Küçük Kareler Regresyon Analizi

GA : Genetik Algoritma

PCA : Temel Bileşen Analizi

E : E istatistik değeri

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

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

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

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

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

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

CCC : Uyum Korelasyon Katsayısı

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.1. QSAR yaklaşımlarının boyutlarına göre sınıflandırılması 10
Tablo 2.1. Dipeptidil bor bileşik serisine ait temel iskelet 21
Tablo 2.2. Dipeptidil bor bileşik serisindeki 18 nolu bileşiğe ait adet konformeri için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri 22
Tablo 2.3. Çalışmada kullanılan parametrelerin sınıflandırılması 30
Tablo 3.1. Dipeptidil bor bileşik serisine ait temel iskelet, sübstitüentler, konformer sayıları, deneysel aktivite değerleri 41
Tablo 3.2. Dipeptidil bor bileşik serisi için farmakofor atomları ve bağıl ve tolerans değerleri 66
Tablo 3.3. Dipeptidil bor bileşik serisi 60 bileşik eğitim, 22 bileşik test seti için elde edilen 1-7 κ_j değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri 68
Tablo 3.4. Dipeptidil bor bileşik serisinde 8-15 κ_j için hesaplanan 70
Tablo 3.5. Dipeptidil bor bileşik serisi 60 bileşik eğitim 22 bileşik test seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri 70
Tablo 3.6. Dipeptidil bor bileşik serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri 71
Tablo 3.7. Dipeptidil bor bileşik serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 12 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 18. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri 67
Tablo 3.8. Dipeptidil bor bileşik serisinde 12 moleküler parametrenin her birinin model performansına etksini gösteren E, $R^2_{training}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1}, q^2_{ext2}, con1, con2, con3 69
Tablo 4.1. Dipeptidil bor bileşik serisinde aktivitesi bilinmeyen 18 bileşik için hesaplanan aktivite değerleri 75

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Deneysel aktivite değeri Ki(nM) olan proteazom inhibitörü olarak kullanılan dipeptidil bor bileşiklerine ait temel iskelet 2

Şekil 2. Bortezomib Bileşiğinin Açık Formülü 3

Şekil 2.1. İlaç tasarımında EMRE yazılım sisteminin adamları..... 20

Şekil 2.2. ECMC'nin üç boyutlu gösterimi 24

Şekil 2.3. Dipeptidil bor bileşik serisi için hazırlanmış atm dosyası 28

Şekil 2.4. ECSP programına ait arayüz..... 29

Şekil.3.1. Dipeptidil bor bileşik serisinde 18.bileşiğin 1.konformerine aitECMC'nin genel görünüşü 52

Şekil 3.2. Dipeptidil bor bileşik serisi 60 bileşik eğitim 22 bileşik test seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q2 grafiği 54

Şekil 3.3. Dipeptidil bor bileşik serisi için a(2) ve a (4) parametresinin gösterimi..... 58

Şekil 3.4. Dipeptidil bor bileşik serisi eğitim ve test seti için 12 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tüm konformerler dahil)..... 70

Şekil 3.5. Dipeptidil bor bileşik serisi eğitim ve test seti için 12 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tek konformer)..... 70

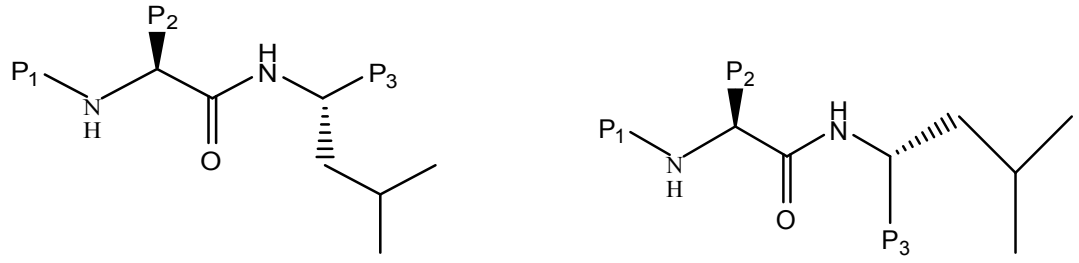
Şekil 3.6. Dipeptidil bor bileşik serisi 60 bileşik eğitim 22 bileşik test seti için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği 71

Şekil 4.1. Dipeptidil bor bileşik serisine ait temel iskelet; (a) ve (b) ile işaretlenmiş atomlar kiral atomları göstermektedir..... 74

GİRİŞ

Bilgisayar-Destekli İlaç Tasarımı, (Computer-Assisted Drug Design, CADD) ilaç geliştirme çalışmaları için ortaya çıkan bir tekniktir ve ilaç olarak kullanılan, biyolojik olarak aktif bileşiklerin optimizasyonu, tasarımı ve araştırılması aşamalarını içeren bilgisayar destekli tekniklerin, QSAR da dahil, çok geniş bir uygulama alanına sahiptir [1]. Bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemleri, deneysel yöntemler kullanılarak bir ilacın keşfinden ticari olarak satılmasına kadar geçen sürenin ve maliyetinin düşürülmesi amacıyla son yıllarda hem ilaç firmaları hem de üniversitelerde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Günümüzde bilgisayar-destekli ilaç tasarımı konusunda birçok çalışma yapılmasına rağmen, ülkemizde henüz bu konuda herhangi bir yerli yazılım bulunmaması nedeniyle araştırmacılar yabancı kaynaklı yazılımlara yönelmektedirler ve bu paket programları yurtdışından yüksek ücretlerle temin etmek zorunda kalmaktadırlar. Bu çalışmamızda algoritması grubumuz tarafımızdan ortaya koyulan yeni yazılımlar geliştirilmiş ve bu çalışma kapsamında dipeptidil bor bileşik 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. Bu çalışmada amacımız proteazom inhibitörleri olarak hareket eden bor atomu içeren dipeptit inhibitörlerinin [2-4] tarafımızdan geliştirilen Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) yöntemi [5,6] ile aktiviteden sorumlu farmakofor (Pha) grubun bulunması ve kantitatif biyoaktivite tahminini yaparak Aktiviteyi artıran (AG) ve azaltan (APS) parametrelerin bulunması amaçlanmıştır. Bu bileşiklerin çok sayıda parametrelerini hazırlayarak bir optimizasyon yöntemi olan genetik algoritma ile aktiviteyi temsil eden parametrelerin en iyi alt seti belirlemek için çalışmalar yapılacaktır. Bileşik serisi eğitim ve test seti olarak sınıflandırıldıktan sonra eğitim seti için bir 4D-QSAR modeli geliştirilerek oluşturulan modeli test seti için uygulayarak modelin performansını ve geçerliliğini kontrol ettikten sonra aynı Pha'yı içeren bileşik serisinin

sentezi yapılmamış bileşiklerin parametrelerinin belirlenmesi ve aktivitelerinin tahmin edilmesi amaçlanmıştır. Deneysel bir çalışma yapmadan geliştirilen model ile ilgili bileşik serisinin aktivitelerini tahmin etmek hedeflenmiştir. Şekil 1'de seriye ait bor türevinin temel iskeletleri verilmiştir. Bu çalışmada Hatree-Fock (HF) metodu 3-21G (sulu ortam) temel setini kullanarak incelenecek bileşik serisinin konformasyon ve kuantum kimyasal hesaplamalarının yapılması planlanmıştır. Bu seride genel olarak boranatlar (borik asit esterleri) ve borik asit türevlerini içeren alfa amino asit yapıları bulunmaktadır. Yong-Qiang Zhu ve arkadaşları [3] tarafından 59 tane dipeptidil bor bileşiği (46 bileşik eğitim seti 13 bileşik test seti) 3D-QSAR çalışmaları Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi (CoMFA) ve Karşılaştırmalı Moleküler Şekil Analizi (CoMSIA) metotuna göre yapılmış sonuçları yayınlanmıştır. Çalışmamızda 60 bileşik eğitim seti 22 bileşik test seti ve 18 bilinmeyen bileşik (toplam 100 bileşik) alınarak EC-GA (Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma) metoduna göre model kurulmuştur. Her iki QSAR çalışmanın sonuçları tartışma ve sonuç kısmında verilmiştir.

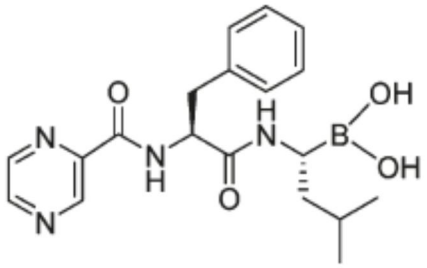


Boranatlar Borik asit türevleri

Şekil 1. Deneysel aktivite değeri K_i (nM) olan proteazom inhibitörü olarak kullanılan dipeptidil bor bileşiklerine ait temel iskeletler

Çok sayıda aminoasitten oluşan proteazomlar proteinleri parçalayarak tekrar aminoasitlere dönüştürürler. Yani proteazomlar hücre içi protein dengesini sağlamada oldukça önemlidir. Proteazomlar, hücrelerin bağlanamamış proteinleri atmasını ve özelleşmiş proteinlerin derişiminin kontrol edilmesini sağlayan büyük bir sistemin parçalarıdır. Bu yapılar, ökaryot (hücrelerinin yapısından dolayı beraber gruplandırılmış bir canlılar grubudur) canlılarda, arkealar da (canlı organizmaların bir ana bölümüdür) ve çoğu bakteri türünde yer almaktadır. Ökaryot yapılı canlılarda bu yapılar çekirdekte

ve sitoplâzmada bulunur. Büyük protein yapılardan oluşan proteazom moleküllerin görevi, hasar görmüş veya işe yaramayan proteinleri, proteoliz adı verilen ve peptit bağlarını kırarak çalışan bir enzim aracılığıyla vücuttan atmak veya tekrar kullanılabileceği aminoasitlere dönüştürmektir [7]. Ayrıştırma ve parçalama tepkimeleri ubikitin ligaz adı verilen bir enzim aracılığıyla sürer [8]. Proteazom aktivitesinin inhibisyonu, çeşitli insan tümör hücresinde büyümenin inhibisyonuna ve apopitoza (organizmanın ihtiyaç duymadığı, biyolojik görevini tamamlamış veya hasarlanmış hücrelerin, zararsız bir biçimde ortadan kaldırılmasını sağlayan ve genetik olarak kontrol edilen programlı hücre ölümü) yol açmaktadır, buna bağlı olarak kanser tedavisinde yeni bir etki prensibi oluşturur [9,10]. Proteazom İnhibisyonu, büyüme faktörleri, hücre adezyon molekülleri, anti-apopitoz faktörlerinin oluşumunda bir artışa yol açmakta ve böylece kanser hücrelerin çoğalmasına ve apoptozdan korunmalarına neden olmaktadır. Proteazom inhibitörlerinin multiple miyelomdaki anti-tümör etkinliklerinin bu proteinin inhibisyonuna bağlıdır [11]. Proteazom inhibitörü olarak insanlarda test edilen ilk tedavi edici bileşik Bortezomib'dir [3,4]. PS-341 olarak kodlanan Bortezomib (Lösin ve fenilalanin oluşan bir dipeptit) Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi tarafından gerekli izin verilerek Velcade adı altında piyasada satılmaktadır. Bu bileşiğin formülü Şekil 2.'de gösterilmektedir.



Şekil 2. Bortezomib Bileşiğinin Açık Formülü

Dr. Orhan Sezer tarafından proteazom inhibitörleriyle kanser tedavisine yeni bir tedavi stratejisi geliştirilmiştir. Bortezomib, bu yeni ilaç sınıfının ilk maddesidir. Bu ilacın multiple miyelomdaki (bir tür kan kanseri) etkinliği talidomid (miyeloma hastalığının tedavisinde kullanılan ilaç) ile aynı düzeyde olduğu ve talidomid tedavisine dirençli hastaların tedavisinde Bortezomib tedavisine yanıt verdiği bulunmuştur [12]. Lenfoma, prostat, karaciğer ve kemik iliği tedavisinde de kullanılmaktadır. Dipeptidil bor bileşikleri Yongqiang Zhu ve arkadaşları tarafından bu amaçlar için sentez edilmiş ve

pKi (çoğu ligandın bağlanma yeri ve etkileşimi bağlanma afinitesi olarak tanımlanabilir) değerleri deneysel olarak bulunmuştur [2]. Günümüzde birçok yeni proteazom inhibitörleri geliştirme çalışmaları yapılmakta ve bu bileşiklerden bazıları Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından klinik çalışmalarda kullanılmasına izin verilmektedir. Bu nedenle bu bileşik serileri kanser ilaçlarının geliştirilmesinde oldukça önemlidir. Bu çalışmada sentez edilmemiş ve aktivitesi bilinmeyen bor atomu içeren farklı yeni dipeptit proteazom inhibitörlerinin aktiviteden sorumlu olan farmakofor (Pha) gruplarının ve kantitatif aktivite değerlerinin bulunması amaçlanmıştır. Bu amaç için bizim tarafımızdan geliştirilen EC-GA metodunu kullanarak ve deneysel aktivite değerleri pKi olarak bilinen 82 dipeptidil bor bileşiklerinin optimizasyon yapılarak metotun geçerliliği test edilecektir. Çalışılacak seride bileşiğin biyolojik aktivite göstermelerine neden olan Pha ve aktiviteyi arttırıcı yönde etkide bulunan AG ile aktiviteyi azaltıcı yönde etkide bulunan APS gruplarının ortaya çıkarılması, aynı zamanda bu grupların elektronik, topolojik ve geometrik özelliklerinin üç boyutlu olarak belirlenmesi ve aktivite tahmininin yapılması bu çalışma kapsamında yer almaktadır. Bu çalışmada APS ve diğer AG gruplarının etkileri ve bileşiklerin konformasyonel yapıları da hesaplamalara dâhil edilmektedir. Konformasyonel problem, oda sıcaklığında yoğun olarak bulunan bütün konformerlerin katkılarının Boltzmann dağılımına göre hesaba katılmasıdır. Boltzmann dağılımının bilinmesi gereken en önemli özelliklerinden biri popülasyon dağılımlarının enerji ile sıcaklığın üstel bir fonksiyonu olmasıdır. Bu formül Ei ve Ej hallerdeki tanecik sayılarının oranı olan Ni/Nj büyüklüğü

$$Ni/Nj=e^{-(Ei-Ej)/kT}$$

şeklinde tanımlanır. Bu çalışmada EC-GA metot kullanılarak orijinal bileşiklerin tasarlanması, bileşiğin aktiviteden sorumlu grupların bulunması dolayısıyla kimyasal ilaç olabilecek moleküllerin belirlenmesi, kısa zamanda yüzlerce molekül arasından ayrıştırılabilmesi açısından bu güne kadar kullanılan geleneksel metotlara göre daha hızlı, ucuz ve güvenilir bir yöntemdir. Bu çalışma proteazom inhibitörü olan dipeptidil bor bileşikleri için gerçekleştirilecektir.

Ligand-reseptör etkileşimlerini anlamak ve en çok istenilen farmakolojik özelliklere sahip olan kimyasal yapıları tahmin etmek için konformasyon analizi yapılan, elektronik

yapısı hesaplanan ve deneysel biyolojik aktivitesi bilinen bor atomu içeren dipeptit proteazom inhibitör bileşikleri elektron konformasyonel olarak incelenecektir. Konformasyonel analizi gerçekleştirilen bileşiklerin bütün konformerleri için moleküler parametreler EMRE programı ile hazırlanacaktır. Hazırlanan bu parametreler arasından molekülü tanımlayan en iyi parametrelerin seçimi klasik matematiksel yöntemler ile mümkün olmadığı için genetik algoritma (GA) optimizasyon tekniği kullanılarak yapılacaktır.

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. BİLGİSAYAR DESTEKLİ İLAÇ TASARIMI

İlaç keşfi ve yeni ilaçların tasarlanması deneme-yanılma ile ilerleyen disiplinler arası, zahmetli, zaman alıcı ve son derece pahalı bir süreçtir [13]. Deneysel yöntemler kullanılarak bir bileşiğin ilaç olarak kullanılabilmesi için geçen sürenin ortalama 10 yıl ve maliyetinin yaklaşık 1 milyar dolar olması nedeniyle harcanan süre ve maliyetin düşürülmesi amacıyla bilgisayar-destekli ilaç tasarım yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD) ve ilacın toksikolojisi ilaç sanayinde en hızlı şekilde gelişen çok önemli konular arasında yer almaktadır. Bilgisayar destekli ilaç dizaynındaki temel amaç, biyolojik aktivite ile bileşiğin kimyasal yapısından belirlenen moleküler özellikleri arasındaki mümkün olan lineer ve nonlineer matematiksel ilişkileri bulmak ve farklı QSAR modelleme yaklaşımlarını kullanarak ilaç olmaya aday bileşikleri ortaya çıkarmaktır [14]. Molekülün yapısı ve biyolojik aktivitesi arasında bir ilişki olduğu temeline dayanan QSAR analizi, bu ilişkiyi çeşitli yapısal özelliklerin bir fonksiyonu olarak matematiksel bir eşitlikle ifade etmeye çalışarak genellikle aynı sınıfına ait olan bileşikler için biyolojik aktivite tahmini yapar. Aktivitenin kimyasal yapıdaki değişikliklere nasıl bağlı olduğunu açıklar [15]. QSAR çalışmaları temel olarak farmakofor tanımlama, deneysel veri toplama, moleküler parametre oluşturulması ve seçilmesi, model kurulması ve modelin değerlendirilmesi basamaklarını içermektedir. Çoğu biyolojik özellikler, molekülün üç boyutlu konformerlerine dayanmasına rağmen 3D-QSAR metotlarında her ligand molekülü tek bir biyoaktif konformasyon ve yönlenme ile temsil edilir. Diğer konformerler 3D-QSAR tekniklerinde analiz edilmez ve modellenmez. Genellikle en düşük enerjili konformer model oluşturulmasında kullanılır. Bileşiklerin yapıları ve biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için çok boyutlu QSAR teknikleri

kullanılması daha uygundur. Hopfinger ve arkadaşları tarafından geliştirilen [16] ve 3D-QSAR'ın bir uzantısı olarak düşünülen 4D-QSAR analizinde her bir ligand molekülü tek bir konformer yerine konformerler grubu ile temsil edilir.

İlaç tasarımında önemli bir yere sahip olan farmakofor kavramı bir bileşiğin yapısındaki bazı kısımların belirli biyoalıcılarla güçlü bir şekilde etkileşirken, diğer kısımlarının etkileşimdeki rolünün daha az olduğu fikrine dayanır. Buna göre farmakofor, belli bir biyolojik aktivite gösteren ligand grubunun tüm aktif konformasyonlarında ortak olan biyolojik özelliklerin üç boyutlu bir haritası olarak tanımlanabilir [17]. Farmakofor tanımlama ve uygulamaları üzerine birçok metot geliştirilmiştir [18]. Elektron topolojik (ET) metot [19-21] ve elektron konformasyonel (EC) metot [22-25] farmakofor tanımlaması için kullanılan QSAR metotlarından iki tanesidir. EC metot ile sadece farmakofor tanımlama değil aynı zamanda doğrusal olmayan matematiksel modellere dayanarak biyoaktivite tahmini de mümkündür.

QSAR'da karşılaşılan temel problemlerden birisi de moleküler özellikleri karakterize edebilen uygun parametreleri kullanarak moleküler bilginin elde edilmesi ve matematiksel ilişki kurmak için bu parametrelere uygulanacak olan istatistiksel metodun seçilmesidir. Son yıllarda fiziksel ve kimyasal özellikleri belirten çok sayıda farklı moleküler parametreler tanımlanmıştır [26,27]. Moleküllerin fizikokimyasal ve yapısal özelliklerinin temsil edilmesinde kullanılan parametreler QSAR analizlerinin bir parçası olarak kuantum kimyasal hesaplamalardan elde edilirler ve molekülün aktivitesi bir şekilde bu parametrelerin değerleri ile ilişkilidir. Fakat bir bileşik için oluşturulan parametrelerin hepsi aynı derecede öneme sahip değildir. Bu nedenle çok sayıda parametre içerisinden daha önemli olanları seçmek ve tahmin gücü yüksek modeller oluşturmak için birçok parametre seçim metodu mevcuttur. Temel bileşen analizi (principal-component analysis, PCA) [28] kısmi en küçük kareler (partial least-squares, PLS) [29] sinir ağları (networks, NNs) [30] ve genetik algoritma (GA) [31] QSAR çalışmalarında parametre seçimi için sıklıkla kullanılan yöntemlerden bazılarıdır.

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

1.2. QSAR (Nicel Yapı Aktivite İlişkisi) Metotları

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

Moleküllerin fizikokimyasal özelliklerini biyolojik aktivite ile nicel olarak ilişkilendiren ve "nicel yapı-aktivite ilişkisi, quantitative structure-activity relationship (QSAR)" olarak bilinen bu kavram ilk olarak 1960'ların başında Corwin Hansch [32] tarafından ortaya konuldu. Aktivite ile fizikokimyasal özellikler arasındaki ilişkiyi kuran Hansch tipi yaklaşım çok değişkenli regresyon metodunu kullanarak enzim inhibisyonu, metabolizma, ligand reseptör bağlanması, toksiklik gibi problemlere çözüm getirmek için uygulanır.

Boyuta göre sınıflandırılan QSAR metotları zaman içerisinde 2D-QSAR'dan 3D-QSAR'a ve son zamanlarda da 4D-, 5D- ve 6D-QSAR'a [33] gelişmiştir. Günümüzde QSAR, 2D/3D/4D-QSAR yaklaşımlarını kullanan ligand temelli (reseptör yapısından bağımsız) ve 3D/4D-QSAR metotlarını kullanan reseptör-temelli (yapı-temelli) çalışmalar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

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

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

ve Van der Waals kuvvetleri gibi) yönlendiren enerjik özellikleri dikkate almaz. Fakat uygulamaları konjenerik (aynı türden olan) bileşikler ile sınırlıdır. 2D-QSAR analizi kantitatif ilişkileri elde etmek için lineer regresyon tekniklerini kullanır.

3D-QSAR adından da anlaşılacağı üzere model oluşturmak için molekülün üç boyutlu özelliklerini tanımlayan parametreleri kullanır. Çeşitli geometrik, fiziksel özellikler ve kuantum kimyasal parametreler ligandların üç boyutlu özelliklerini tanımlamak için kullanılabilirler. 3D-QSAR çalışmalarında molekülerin en uygun konformerlerin bulunması çok önemli bir parametre olmasına rağmen sadece her bir bileşiğin sadece bir konformeri kullanılmaktadır. Aktif bileşiğin doğru yönlenmiş tek konformerin belirlenmesi ve bioreseptör-ligand etkileşimi 3D-QSAR (CoMFA ve CoMSIA ilaç tasarımında en yaygın kullanılan metodlar) çalışmalarında ana problemlerinden biridir [34,35]. Biyoalıcı ve ligand arasındaki etkileşimleri daha iyi anlayabilmek için hesaplama açısından zahmetli olan daha yüksek boyutlu QSAR tekniklerini ele almak gerekir. Bunlardan 4D-QSAR her bileşik için birden fazla konformeri dikkate alır.

3D-QSAR metotlarında yer alan sınırlamaları ve eksiklikleri gidermek için Hopfinger ve arkadaşları tarafından 4D-QSAR yaklaşımı geliştirilmiştir. 4D-QSAR yaklaşımında eğitim ve test setindeki her bir ligand molekülü Hopfinger tarafından ilk defa önerilen konformerlerin dikkate alınarak yaptığı çalışmalardır. Bu metoda göre çoğu 3D-QSAR metotlarından farklı olarak, aktif konformasyon minimum enerjili tek konformer olmadığı fikrini ortaya atmıştır [16].

4D-QSAR yaklaşımının arkasındaki mantık; belli bir biyolojik aktiviteden sorumlu ligandların aktiviteleri arasındaki farklılığın, bu ligandların Boltzmann uzaysal dağılımlarıyla uyumluluk göstermesidir [36,37]. 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 [38]. 5D-QSAR, ilaç reseptörleri statik yapılar olmadığı ve substrat (ligand) tarafından etkileneceği için birden fazla induced-fit modelini birleştirir. 5D QSAR tekniğinde farklı konformasyonel değişiklikler, alternatif bağlanma modelleri sunularak açıklanabilir [39].

6D-QSAR beşinci boyuta ilave olarak çözücü ve çözünen molekülleri arasında zayıf kovalent bağların oluştuğu çoklu çözünme modellerini de inceler [38,40]. Tablo 1.1'de QSAR analizlerindeki çok boyutluluk kavramı kısaca özetlenmiştir.

Tablo 1.1. QSAR yaklaşımlarının boyutlarına göre sınıflandırılması

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

2. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu çalışmada:

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

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

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

4. Biyolojik aktiviteyi hesaplamaları yapmak üzere Matlab R2011b [41] ile yazılmış program,

5. Yazılımların geliştirilmesi için Delphi 7.0 ve C programları,

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

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

8. Veri depolama aygıtı,

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

2.2. Metot

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

2.2.1. Elektron Topolojik Metot (ETM)

3D-QSAR analizinde kullanılan yapı temelli farmakofor tanımlama metotlarından birisi de A.S. Dimoglo ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen elektron topolojik (ET) metottur [42]. ET metotta moleküler mekanik yöntemle bileşiklerin Z matrisini çıkartılmaktadır. Eski bir yöntem olan CNDO yöntemiyle elektronik ve geometrik hesaplamalar yapmaktadır. Bu metotta molekülün kuantum kimyasal hesaplamalardan elde edilen geometrik ve elektronik özellikleri elektron topolojik uygunluk matrisi (ETMC) denilen bir matris ile temsil edilir [21] ve her molekülün konformasyonel analiz ile seçilen tek bir konformeri için üç boyutlu ETMC hesaplanarak farmakofor bulunur. ETM'de farmakofor sadece yüksek aktiviteli bileşiklerin tek konformerinde aranmaktadır. Oysa konformerler arasındaki relatif enerji farkı çok düşük olduğu için kolaylıkla birbirine dönüşebilmekte ve aralarında dinamik bir denge ortaya çıkmaktadır. ETM'de yüksek aktiviteli bileşiklerin alt matris elemanları (Pha, farmakofor) bulunmasına rağmen aktivitesi düşük olan bileşiklerin farmakoforuna ait alt matris elemanları bulunmamaktadır. Bu yöntemde QSAR için önemli olan aktivitenin belirlenmesi için matematiksel bir model ortaya konulamamaktadır.

2.2.2. Elektron Konformasyonel Metot (ECM)

Bersuker ve çalışma arkadaşları, bileşiklerin konformerlerinin dikkate alınmasını gerektiğini savunarak farmakofor grubunu bulan ve kantitatif biyoaktivite hesabı yapabilen Elektron Konformasyonel Metodunu (ECM) geliştirmişlerdir. Bersuker'in geliştirdiği bu metotda Pha'nın olmasına rağmen aktivite Pha dışındaki aktiviteyi

kısmen veya tamamen azaltan ve sterik engele neden olan atom grupları tarafından azaltılabilir (APS, anti pharmacophore shielding) ya da arttırılabilir (AG, auxiliary group). Bu gruplar, Pha nın biyoalıcı ile uygun etkileşimini engelleyen APS ve moleküldeki hidrofobisite gibi özellikleri sağlayan AG gruplarıdır [43]. EC metotta bileşikler elektron konformasyonel uygunluk matrisiyle (ECMC), aktiviteden sorumlu grubu temsil eden atomlar ise elektron konformasyonel alt matris (ECSA) ile temsil edilir.

2.2.2.1. Konformerler ve ECMC Matrislerinin Oluşturulması

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

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

2.2.2.2. Farmakofor Tanımlama

Pha çoğunlukla, kesin bir biyolojik aktivite sağlamak zorunda olan bileşiğin, kimyasal, yapısal ve fiziksel özelliklerinin kombinasyonlarını kapsayan bir grup özelliği olarak ifade edilir [43]. Reseptörün üç boyutlu yapısı bilinmediği durumlarda farmakofor tanımlaması, yeni farmakolojik ilaçların tasarımında bir anahtardır ve oldukça önemlidir. Pha modelleri, reseptör yapıları deneysel olarak açıklanamadığı zaman veya açıklanması zor olduğunda reseptör-ligand etkileşimini açıklamada kimyacılara yardım eder.

EC metodunda matrislerin hazırlanmasından sonraki adım, bileşiklerin ECMC'lerinde diyagonal ve non-diyagonal elemanları verilen belirli tolerans aralıklarında karşılaştırarak bütün aktif moleküller için ortak olan, inaktif moleküllerde ise

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

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

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

2.2.2.3. APS ve AG Grupları

Farmakofor aktivite için çok önemli şartlardan biri olmasına rağmen tek başına yeterli değildir. Aynı farmakofora sahip farklı bileşiklerin neden farklı aktivite gösterdiğini açıklayamaz. Pha aktivite için gerekli bir grup atomu içerir ancak molekülde Pha dışında aktiviteye etki eden diğer gruplar da (Out-of-Pha groups, OOP) bulunmaktadır. APS ve AG grupları farmakofor dışında aktiviteye etki eden atom ya da atom grupları olarak tanımlanabilirler. APS grupları biyoalıcı ile etkileşim esnasında sterik engel veya perdeleme yaparak aktiviteyi azaltıcı yönde etki gösterirler. AG grupları ise hidrofobisite gibi etkilerle aktiviteye katkıda bulunurlar. Bu atomların hidrofob özellikleri aktiviteyi artırıcı özellik gösterirler [43].

2.2.2.4. Aktivitenin Genel Formülü

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

$$A \sim e^{-S} \qquad (2.1)$$

İlaç molekülü-biyoalıcı arasındaki etkileşim bilinen moleküller arası etkileşim teorilerine benzediğinden dolayı aktivite A ve S arasında üstel bir ilişki vardır. Molekül-biyoalıcı etkileşiminde AG ve APS grupları exp (-E'n/kT) nin bir faktörü olarak E' miktarı kadar aktiviteyi artırır ya da azaltırlar. APS için E'>0 ve aktivite azalırken, AG grupları için E'<0 ve aktivite artar. $S_{ni}=E'_{ni}/kT$ olarak gösterilmiştir ve genel olarak S fonksiyonu aşağıdaki eşitlik ile ifade edilir [43].

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

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

Konformasyonel analiz, bilgisayar destekli ilaç tasarımında genellikle oldukça karışık olarak görülen bir problemdir ve çoğunlukla organik yapılara sahip ilaç moleküllerinin birçok konformeri vardır. QSAR çalışmalarında yaygın olarak kullanılan CoMFA ve CoMSIA metodlarında ya en düşük enerjili konformer kullanılmakta veya aktif konformer bulunma yoluna gidilmektedir. Bu nedenle bu problemi çözmek ve bütün konformerleri hesaba katmak için ilaç-biyoalıcı bağlanmasındaki enerji farklılıkları için, eşitlik 2.3 ile birlikte sıcaklığın ve enerjinin bir fonksiyonu olarak her bir konformerin Boltzmann dağılımını hesaba katarak n. bileşik için aktivite genel formülünü aşağıdaki eşitlik halinde elde ederiz:

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

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

A_l referans maddenin aktivitesi, A_n hesaplanması düşünülen maddenin aktivitesidir, m_n n. molekülün konformer sayısıdır, [Pha] farmakofordur. R: gaz sabiti; T: Kelvin dir. Bu formülde δ, Kronecker δ fonksiyonunun bir çeşididir. Bu formülde sadece Pha'i bulunduran konformerler aktiviteye katkıda bulunur. Bu katkılar onların APS ve AG gruplarının etkilerine göre ağırlıklı olarak alınır ve enerji aktif konformasyonlardaki moleküllerin relatif sayısına bağlı olarak değişir [43]. Bersuker eşitlik 2.3'de gösterilen formül ile bileşiklerin bütün konformerleri kullanılarak aktivite hesaplamalarının yapılmasını önermesine rağmen denklemi çözecek bir algoritma geliştiremediğinden dolayı bu denklemi sadeleştirerek, en düşük enerjili tek konformer için çözebilmiştir. Bu nedenle EC metodu bir 3D-QSAR çalışmasıdır [1,6,20,43-48]. Bersuker ise bileşiklerin konformerlerini de hesaba katmanın önemini vurgulamış olmasına rağmen tek konformerin üç boyutlu matrislerini kullanarak farmakofor grubunu belirlemiştir. Yaptığımız çalışmalarda çoklu konformer kullanıldığında elde edilen sonuçların tekli konformer kullanıldığındaki sonuçlardan çok daha iyi olduğu kurulan modellerle ve

geliştirilen EC-GA metodu ile gösterilmiştir [5,6,44-48]. Molekül setindeki bileşiklerin bilinen deneysel aktiviteleri kullanılarak yukarıdaki formül çözülür ve hesaplanan aktivite değeri, A_n^{hes}, deneysel aktivite değeri, A_n^{den}, ve M molekül sayısı olmak üzere, $\sum_n^M |A_n^{hes}-A_n^{den}|^2$ fonksiyonu üzerinden en küçük kareler yöntemi ve genetik algoritma kullanılarak değişken κ_j katsayıları elde edilir. Bu yolla elde edilen κ_j ile aktiviteleri bilinmeyen aynı tür başka bileşikler için aktivite tahmini yapılabilir.

2.2.3. Optimizasyon ve Genetik Algoritma

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

GA pek çok problem türü için uygun parametreler ile çalışıldığı takdirde optimuma yakın çözümler verir. GA'da amaç, doğal sistemlerde bireylerin çevrelerine uyum sağlama özelliğini dikkate alarak yapay sistemleri tasarlamaktır. GA geleneksel yöntemlerle çözümü zor veya imkânsız olan problemlerin çözümünde kullanılmaktadır [49]. EC metodunda verilen denklemi Bersuker çözemediğinden GA kullanılarak denklem çözülmüş ve EC-GA metodu geliştirilmiştir.

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

EC-GA metodu kapsamında daha önce grubumuz tarafından farklı seriler üzerinde çalışmalar yapılmış bu metodun temeli ve ayrıntıları literatürlerde verildiği için burada ayrıntısına girilmeden aşağıda özeti yapılmıştır [5,44,46-48].

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

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

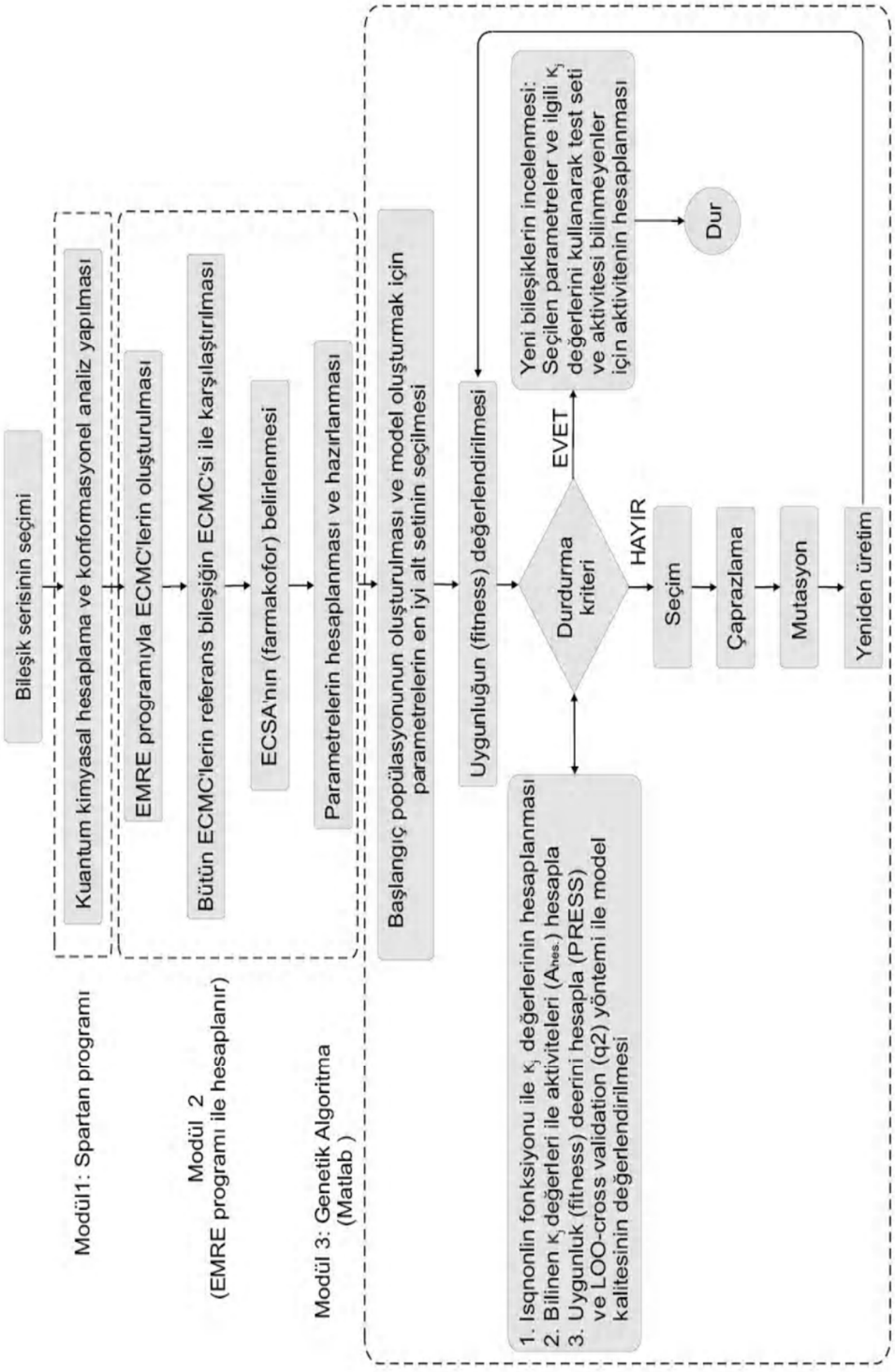
Bu çalışmalarda geliştirilen 4D QSAR metodu ile oluşturulan modellerin benzer yapılara sahip yeni bileşiklerin tasarlanmasında kullanılabileceği görülmüştür. Yapılan

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

Nifedipin analoğu 1,4-dihidropiridin, nitroimidazolil analoğu 1,4-dihidropiridin, artemisinin ve triazolpiridin oksazol serileri için çalışmalar yapılmış olup sonuçlar tezde verilmiştir [45]. Pirazol, benzotriazin, tetrahidrodibenzazosin, 4- (3-bromoanilino)-6,7-dimetoksikinazolin serileri için çalışmalar yapılmış olup sonuçlar tezde verilmiştir [50]. Penisilin türevleri için çalışmalar yapılmış olup sonuçlar tezde verilmiştir [51]. Kinolin serisi için çalışmalar yapılmış olup sonuçlar tezde verilmiştir [52]. 1-[(2-hidroksietoksi)metil]-6- (feniltiyo)timin (HEPT), tetrahidro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2 (1H)-on ve -tion (TIBO), dihidro-alkil (yada siklo-alkil)tiyo-benzil-oksopirimidin (DABO), ve 2,3-Diaril-1,3-tiyazolidin-4-on serileri için çalışmalar yapılmış olup sonuçlar tezde verilmiştir [53]. Rutenyum(II) Aren Kompleksleri için çalışmalar yapılmış olup sonuçlar tezde verilmiştir [54].

Çalışmada izlenen adımlar ve hangi aşamalarda hangi programların kullanıldığı Şekil 2.1'de gösterilmiştir. Geliştirilen EC-GA metodunun tamamı ilaç tasarımında EMRE yazılım sistemi şeklinde isimlendirilmiştir EC-GA metodu 3 temel adım bulunmaktadır. Modül 1, bileşik serisinin seçiminden sonra Spartan programı ile bileşiklerin kuantum kimyasal hesaplamalarının ve konformasyonel analizlerinin yapılmasını kapsamaktadır. Modül 2'de görülen ECMC'lerin oluşturulması, verilen tolerans aralığında referans bileşiğin ECMC'si ile diğer ECMC'lerin karşılaştırılarak ECSA'nın (farmakofor) belirlenmesi ve parametre havuzunun hazırlanmasını içermektedir.

Modül 3 ise aktivite förmülünün çözümü ve κ_j değerlerinin hesaplanması, aktiviteye etki eden iyi parametre alt setinin belirlenmesi ve aktivite hesaplaması için Matlab R2011b paket programında genetik algoritma optimizasyon tekniğinin kullanımını kapsamaktadır.



Şekil 2.1. İlaç tasarımında EMRE yazılım sisteminin adımları

2.2.4.1. EMRE Yazılım Sistemi

Emre programı hem 3D- hem de 4D-QSAR çalışmalarında kullanılmak üzere Delphi, C+, Java ve Matlab dillerini kullanarak grubumuz tarafından belirlenen algoritma mantığı çerçevesinde geliştirilmiş bir yazılımdır. Bu programın modülleri: 1: Kuantum

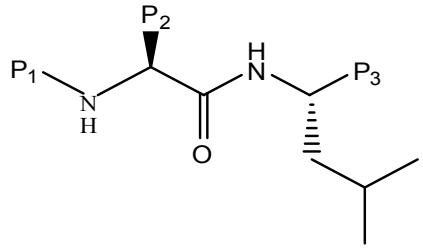
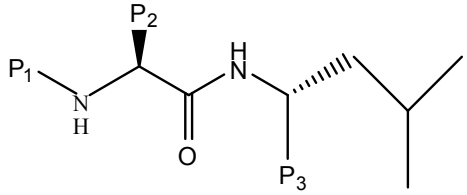
kimyasal veya deneysel yöntemlerden elde edilen verileri kullanarak parametre hazırlamakta, 2: Bileşiklerin üç boyutlu elektron konformasyonel matrislerini oluşturmakta, 3: Bu matrislerin karşılaştırmasını yaparak biyolojik aktiviteden sorumlu farmakoforu bulmakta, 4: Matlabda yazılan kodlarla genetik algoritma tekniği ile optimizasyon yaparak aktivite ve LOO-CV hesaplamaları yapmakta, 5: Dahili, harici ve uyumluluk korelasyon katsayısı (CCC) ile doğrulama yapmaktadır. Akış diyagramı Şekil 2.1'de verilmiştir. EMRE programında istenildiği takdirde elektrostatik, mulliken, natural ve atomik valens yüklerine göre ve mulliken ve lowdin bağ derecesine göre veya bunların kombinasyonlarına göre matrisler oluşturulup farmakofor grubu hesaplamaları yapılabilmektedir. EMRE programının ECSP (farmakofor bulma) modülü ise bileşiklerin en düşük enerjili tek konformerini dikkate alıp hesaba kattığı gibi bütün konformerlerini de alarak belirli tolerans değerleri ile % bağıl sapma değerlerini hesaplayabilmektedir. Çalışma grubumuz tarafımızdan geliştirilen bu program, istenilen sayıda ve istenilen bileşik serisi için çok rahatlıkla uygulanabilmektedir.

2.2.4.2. Adım 1: Bileşik Serisinin Seçimi

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

Çalışmada ele alınan deneysel aktivitesi bilinen bileşik serisinin iskelet yapısı Tablo 2.1'de verilmiştir [3,4].

Tablo 2.1. Dipeptidil bor bileşik serisine ait temel iskeletler

	
A) 1. Seri	B) 2. Seri

2.2.4.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz

Spartan programı ile bileşiklerin üç boyutlu yapıları çizilmiş ve semi-empirik PM3/Hartree-Fock 3-21 G metotlarıyla kuantum kimya hesaplamaları yapılarak bileşikler optimize edilmiş, konformasyonel yapıları çıkartılmıştır. Boltzmann dağılımına göre herhangi bir bileşik için, enerji olarak bulunabilmesi mümkün konformerler arasında düşük enerjili konformerlerin nüfusu daha yüksek olacaktır. Relatif enerji değerleri ile Boltzmann dağılımları karşılaştırıldığında, relatif enerji değeri azaldıkça Boltzmann dağılımı değerlerinin arttığı görülmektedir. Buna göre Boltzmann dağılımının yüksek olması oda sıcaklığında düşük enerjili olanların bulunma ihtimalinin daha fazla olduğunu gösterir.

Tablo 2.2. Dipeptidil bor bileşik serisindeki 18 nolu referans bileşiğe ait 14 adet konformeri için bağıl enerji ve boltzmann değerleri

Konformer No.	rel. E (kcal/mol)	Boltzmann Dağılımı
1	0.0000	0.5161
2	0.7312	0.1503
3	0.7319	0.1501
4	1.0742	0.0842
5	1.8509	0.0227
6	1.8672	0.0221
7	2.0087	0.0174
8	2.2450	0.0117
9	2.4231	0.0086
10	2.8138	0.0045
11	2.8229	0.0044
12	2.8242	0.0044
13	3.1648	0.0025
14	3.6392	0.0011

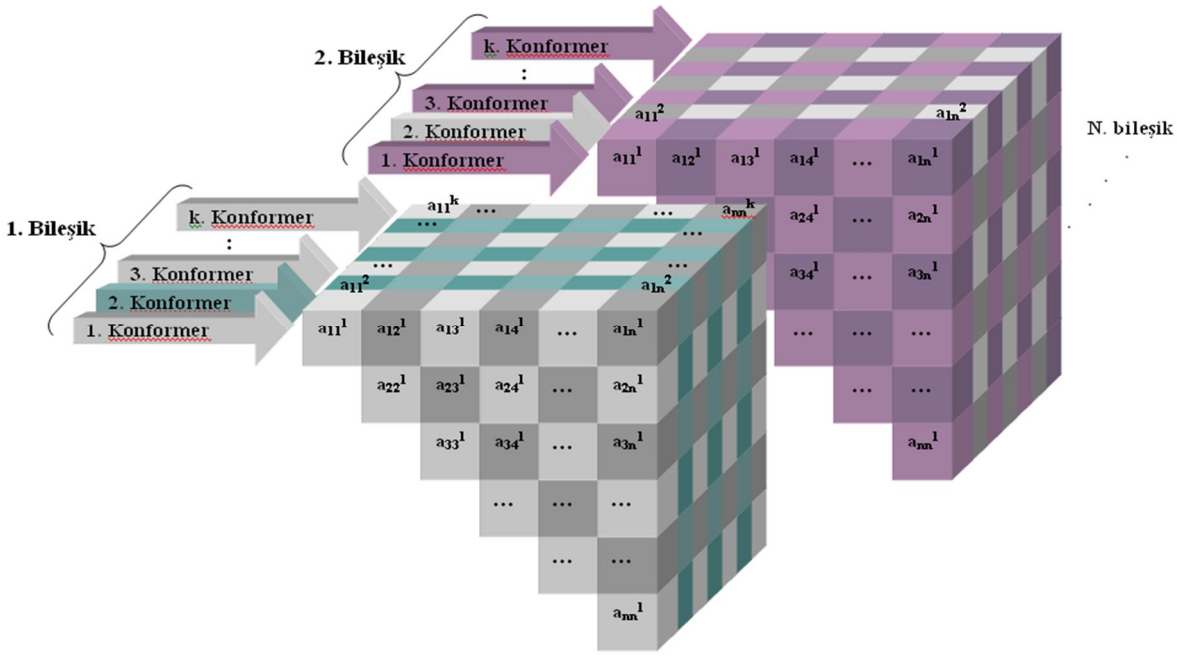
Eliminasyon işleminden sonra bileşiklerin kalan tüm konformeleri için birer Spartan.txt dosyası oluşturulmuştur. Bundan sonraki adımlarda, çalışma grubumuz tarafından yazılan ve geliştirilmesi devam eden programlar kullanılmıştır.

2.2.4.4. Adım 3: ECMC'lerin Oluşturulması

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

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

Şekil 2.2'de ECMC üç boyutlu olarak gösterilmiştir. Her bir matris küçük alt birimlerden oluşmuştur ve bu alt birimler moleküldeki atomların atomik özelliklerini ya da atomlar arasındaki özellikleri temsil etmektedir. Matrislerdeki sütun/satır sayıları moleküldeki atom sayısına (n) karşılık gelmektedir. Matrislerin dikey tabakalardan oluştuğu düşünülürse her bir tabaka bileşiğin farklı bir konformerine karşılık gelmektedir. Böylece her bir bileşik için o bileşiğin konformer sayısı (k) kadar tabaka olacak ve her bir tabakada moleküldeki atomlara ait özellikler yer alacaktır. Bu şekilde serideki her bir bileşik için benzer bir matris oluşturulmuştur. Çalışma grubumuz tarafından geliştirilen EMRE programı ile dipeptidil bor bileşiklerin her bir konformeri için ECMC hazırlanmıştır.



Şekil 2.2. ECMC'nin üç boyutlu gösterimi

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

Referans bileşik ile diğer bileşiklerin köşegen matris elemanları (yükler) yük için belirlenen tolerans aralığında karşılaştırılarak yük değerleri arasındaki benzerlik karşılaştırılır. Referans molekülündeki her bir atomun yükü, diğer molekülün her bir atomunun yükü ile karşılaştırılır. İki matrisin diagonal elemanlarının değerleri arasındaki fark, tolerans değerini aşmayan matris elemanı tutulur, aşanlar ise ihmal edilir. Bunun için her iki matrisin 3x3 lük bütün alt matrisleri, 4x4 lük bütün alt matrisleri, ... ,nxn lik bütün alt matrisleri karşılaştırılmalıdır. Yani 21x21 lik bir referans matris ile 20x20' lik bir matrisin benzer alt matrisleri aranırken, en az P (21,3)xP (20,3) + P (21,4)xP (20,4) +...+ P (21,20)xP (20,20) =$1.98x10^{38}$ adet karşılaştırma yapılmalıdır. Ancak kullandığımız ECSP programı ile gereksiz eleman karşılaştırmasının önüne geçebilecek bir yapı ve algoritma tasarlanmıştır. Bu şekilde minimum tolerans değerinden maksimum tolerans değerine kadar belirlenen bir artış ile nxn'lik matris içerisindeki ortak matris elemanlarını ortaya çıkarmak için matrisin boyutu küçültülür. Bir sonraki aşamada sadece yük testinden geçen atomların mesafeleri karşılaştırılacağından önemli bir eleme gerçekleştirilmiş olur. Böylece karşılıklı atomlardan gruplar oluşturulacağından gereksiz karşılaştırma yapılmamış olur. Şöyle ki: Yükler karşılaştırılırken yükler farkı tolerans değerinden büyük olan atomlar zaten

elenmişti. Testi geçen atomlardan ise referanstaki o atomun karşılığı olmayanlar da elenir. Eğer referansın o atomu için karşılık yoksa sadece başka atomların karşılığı olan atomlar elenir. Daha sonra yük testini geçen diagonal matris elemanlarının kesişim noktasında kalan non-diagonal elemanlar karşılaştırılır. Benzer şekilde mesafe için verilen tolerans değerini aşmayan matris elemanları tutulur, diğerleri elenir. Bu karşılaştırma işleminin tüm ECMC'ler için gerçekleştirilmesinden sonra, daha küçük boyutta çok sayıda alt matris elde edilir. Karşılaştırma sonucu ortaya çıkan olası alt matrisler içerisinden en iyi olanı belirlemek için ETM' de olduğu gibi farmakoforun bulunabilme ihtimalini gösteren P_α ve α_a ifadeleri kullanılmıştır [21,55]. Genellikle 0.6'dan büyük değerleri yeterli olarak kabul edilmiştir.

$$P_\alpha = (n_1+1)/ (n_1+n_3+2), \quad (2.4)$$

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

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

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

Adım 3'te bahsedildiği şekilde hazırlanan ECMC'ler kullanılarak, ECSP adını verdiğimiz bir program ile dipeptidil bor bileşik serisi için farmakoforu temsil eden ECSA belirlenmiştir.

ECSP programı ile bileşiklerin en düşük enerjili tek konformeri hesaba katıldığı gibi bütün konformerlerini de dikkate alarak hesaplama yapabilmektedir. Ayrıca hesaplamaları belirli tolerans değerleri arasında tarama yaptığı gibi % bağıl sapma olarak veya her ikisinin karışımını dikkate alarak hesaplama yapabilmektedir. Ayrıca bileşiklerin spartan dosyalarındaki atom numaraları temel alınarak oluşturulmuş *.atm dosyasında bileşiklerin temel iskeletindeki atomların referans bileşiğine göre karşılıkları yer almaktadır. Bu dosya alt matris hesaplaması yapılırken atomların karşılaştırılmasında programın çalışma hızını arttırmakta ve büyük bir kolaylık sağlamaktadır. Aşağıda Şekil 2.3'te dipeptidil bor bileşik serisi için hazırlanmış atm dosyası örnek olarak gösterilmektedir.

c1	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C12	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c2	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C12	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c3	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c4	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c5	O4	C15	C7	C14	C6	O3	N1	H14	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c6	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C9	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c7	N2	H29	C16	C1	C15	O3	N1	H20	C8	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c8	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C6	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c9	N2	H15	C7	C13	C6	O3	N1	H14	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c10	N2	H29	C16	C1	C15	O3	N1	H20	C5	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c11	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C12	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c12	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c13	N2	H14	C7	C13	C6	O3	N1	H5	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c14	N1	C2	C7	C6	C12	O2	N2	H6	C13	C14	C15	C16	C17	B1	O3	O4
c15	C7	H3	C8	H5	C9	O1	N1	H2	C10	C11	C12	C13	C14	B1	O2	O3
c16	H1	-	C1	H3	C9	O1	N1	H2	C10	C11	C12	C13	C14	B1	O2	O3
c17	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c18	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C7	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c19	N1	H14	C1	C2	C14	O1	N2	H3	C15	C16	C17	C18	C19	B1	O2	O3
c20	C1	H3	C5	C2	C9	O1	N1	H2	C10	C11	C12	C13	C14	B1	O2	O3
c21	N2	C6	C1	C2	C9	O1	N1	H2	C10	C11	C12	C13	C14	B1	O2	O3
c22	N2	H7	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C12	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c23	N2	H5	C1	C4	C9	O1	N1	H2	C10	C11	C12	C13	C14	B1	O2	O3
c24	N2	H38	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C12	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c25	N2	H38	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C6	C7	C8	C9	C10	B1	O2	O1
c26	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C3	C4	C5	C6	C7	B1	O2	O1
c27	N2	H29	C16	C2	C15	O3	N1	H20	C8	C9	C10	C11	C12	B1	O2	O1
c28	N2	H38	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C11	C12	C13	C14	C22	B1	O2	O1
c29	N2	H38	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C11	C12	C13	C14	C26	B1	O2	O1
c30	N2	H7	C1	C3	C15	O3	N1	H20	C11	C12	C13	C14	C16	B1	O2	O1
c31	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c32	N2	H38	C16	C1	C15	O3	N1	H20	C11	C12	C13	C14	C24	B1	O2	O1
c33	N2	H22	C5	C3	C9	O1	N1	H2	C10	C11	C12	C13	C14	B1	O2	O3

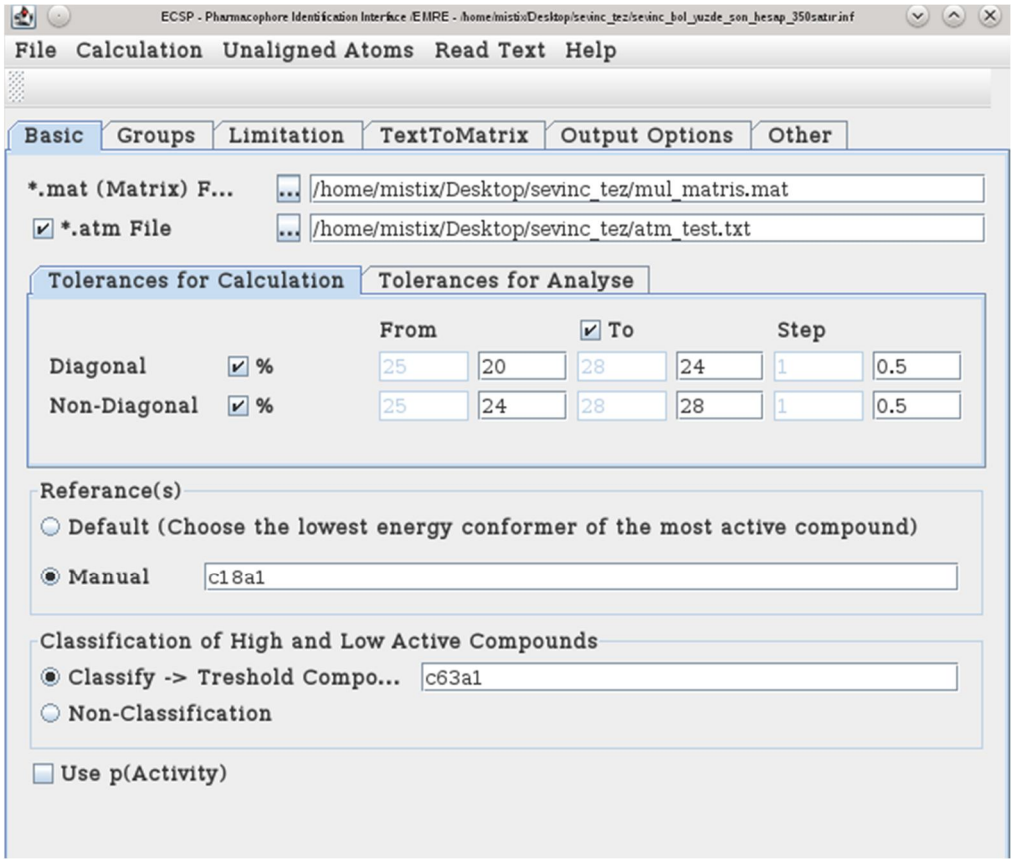
c34	N2	H22	C5	C3	C9	O1	N1	H2	C10	C11	C12	C13	C14	B1	O2	O3
c35	N2	H38	C16	C6	C15	O3	N1	H20	C11	C14	C20	C21	C22	B1	C12	C13
c36	N1	H11	C12	C11	C14	O1	N2	H3	C15	C16	C17	C18	C19	B1	O2	O3
c37	N1	H11	C1	C2	C14	O1	N2	H3	C15	C16	C17	C18	C19	B1	O2	O3
c38	N2	H7	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C11	C12	C13	C14	C20	B1	O2	O1
c39	N2	H7	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C11	C12	C13	C14	C20	B1	O2	O1
c40	N1	H11	C1	C2	C14	O1	N2	H3	C15	C16	C17	C18	C19	B1	O2	O3
c41	N2	H7	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C11	C12	C13	C14	C23	B1	O2	O1
c42	N1	H14	C1	C2	C14	O1	N2	H3	C15	C16	C17	C18	C19	B1	O2	O3
c43	N2	H17	C7	C10	C6	O3	N1	H14	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c44	C2	H4	C1	H2	C14	O1	N2	H3	C15	C16	C17	C18	C19	B1	O2	O3
c45	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C11	C12	C13	C14	C18	B1	O2	O1
c46	N1	H1	C1	C2	C14	O1	N2	H3	C15	C16	C17	C18	C19	B1	O2	O3
c47	N1	H1	C1	C3	C14	O1	N2	H3	C15	C16	C17	C18	C19	B1	O2	O3
c48	N1	H5	C1	C2	C14	O1	N2	H3	C15	C16	C17	C18	C19	B1	O2	O3
c49	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C11	C12	C13	C14	C25	B1	O2	O1
c50	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C11	C12	C13	C14	C26	B1	O2	O1
c51	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C12	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c52	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C6	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c53	N2	C20	C7	C9	C6	O3	N1	H5	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c54	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C9	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c55	N2	H8	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c56	N2	H8	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c57	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c58	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c59	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c60	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c61	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c62	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C12	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c63	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c64	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	C11	C12
c65	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	H8	H23
c66	N1	C27	C12	C11	C14	O1	N2	H3	C15	C16	C17	C18	C19	B1	O2	O3
c67	N2	H21	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c68	N2	H21	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c69	N2	H21	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c70	N2	H21	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c71	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C12	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c72	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C12	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c73	N2	H21	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c74	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C12	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c75	N2	H8	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c76	N2	H21	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c77	N2	H21	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c78	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c79	N2	H29	C16	C1	C15	O3	N1	H20	C8	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c80	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	C11	O1
c81	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C12	C11	C14	C13	C26	B1	C22	C23
c82	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C12	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1

c83	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C7	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c84	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C7	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c85	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C7	C11	C14	C13	C26	B1	O2	O1
c86	N2	H15	C7	C13	C6	O3	N1	H14	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c87	N2	H15	C7	C13	C6	O3	N1	H14	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c88	N2	H15	C7	C13	C6	O3	N1	H14	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c89	C1	H3	C5	C2	C9	O1	N1	H2	C10	C11	C12	C13	C14	B1	O2	O3
c90	C1	H3	C5	C2	C9	O1	N1	H2	C10	C11	C12	C13	C14	B1	O2	O3
c91	C1	H3	C5	C2	C9	O1	N1	H2	C10	C11	C12	C13	C14	B1	O2	O3
c92	N1	H5	C1	C2	C14	O1	N2	H3	C15	C16	C17	C18	C19	B1	O2	O3
c93	N1	H5	C1	C2	C14	O1	N2	H3	C15	C16	C17	C18	C19	B1	O2	O3
c94	N1	H5	C1	C2	C14	O1	N2	H3	C15	C16	C17	C18	C19	B1	O2	O3
c95	N2	H7	C1	C3	C15	O3	N1	H20	C11	C12	C13	C14	C16	B1	O2	O1
c96	N2	H7	C1	C3	C15	O3	N1	H20	C11	C12	C13	C14	C16	B1	O2	O1
c97	N2	H7	C1	C3	C15	O3	N1	H20	C11	C12	C13	C14	C16	B1	O2	O1
c98	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c99	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1
c100	N2	H29	C16	C17	C15	O3	N1	H20	C1	C2	C3	C4	C5	B1	O2	O1

Şekil 2.3. Dipeptidil bor bileşik serisi için hazırlanmış atm dosyası

Yukarıda bahsedildiği şekilde ECMC karşılaştırarak ECSA'nın bulunmasında kullanılan ECSP programına ait arayüz Şekil 2.4'te gösterilmiştir.

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



Şekil 2.4. ECSP programına ait arayüz

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

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

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

Tablo 2.3. Çalışmada kullanılan parametrelerin sınıflandırılması

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kimyasal potansiyel (μ): Aşağıdaki formülle hesaplanır:

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

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

Elektrofilik indeks (*ω*): Donör ve akseptör arasındaki elektron alışverişi sırasında oluşan enerji azalmasının bir ölçüsüdür. $\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$ formülü ile ifade edilir [56].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bağ açısı: Bir molekülde üç atom arasındaki açıdır.

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

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

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

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

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

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

Kararlılık İndeksi:

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

Aktivasyon Enerji İndeksi:

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

Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi:

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

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

Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi:

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

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

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

$C_{iLUMO,}$ en düşük boş molekül orbital katsayısı [57]

Q-minus: En büyük negatif yüktür.

HBA: Hidrojen bağ alıcısı

HBD: Hidrojen bağ vericisi

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

Alt matrisin belirlenmesinden sonra hazırlanan parametreler kullanılarak eşitlik 2.3'te verilen formülle aktivite hesaplanır. Parametre sayısından dolayı, hangi parametrelerin üzerinden işleme devam edileceğine karar vermek çok zordur. Bunun için, üzerinde çalışılan proses hakkında gerekli alt yapıyı bilmek, anlamak ve prosesi modellemek için sayısal çözüm metotlarına ihtiyaç vardır. Bu çalışmada problemi çözmek için MATLAB R2011b programında optimizasyon metotlarından olan genetik algoritma tekniğini kullanan yeni bir kod yazılmıştır. GA tekniği, çözüm uzayının büyüklüğüne rağmen iyi bir çözüme kısa zamanda yakınsamaktadır. Genetik algoritma rastlantısal arama tekniklerini kullanarak çözüm bulmaya çalışan, parametre kodlama esasına dayanan sezgisel bir arama tekniğidir [49]. Bu çalışmada genetik algoritma optimizasyon tekniği içerisinde yer alan lsqnonlin komutu kullanılacaktır. Lsqnonlin en küçük kareler yöntemini kullanarak lineer olmayan problemleri çözer ve sürekli fonksiyonların minimize edilmesinde kullanılır [46]. Programda kullanıcının tanımlayacağı sayıdaki popülasyon, yine kullanıcının tanımlayacağı sayıda alt parametre setinden rastgele oluşturulur. Yani parametre listesinden rastgele seçilen parametrelerle popülasyon sayısı kadar alt parametre seti oluşturulur. Popülâsyondaki her bir alt parametre seti lsqnonlin fonksiyonuna gönderilerek κ değerleri hesaplanır. Her alt parametre seti için uygunluk fonksiyonunun değeri hesaplanır ve fonksiyonun altığı değere göre her bir alt set küçükten büyükten doğru sıralanır. Kullanıcının belirlediği sayıda en iyi alt parametre seti seçilir (elit count) ve kalan alt setler silinir. Matristen rastgele iki satır (κ seti) seçilir. Bu iki k seti rastgele noktalardan çaprazlanarak yeni setler oluşturulur. Matrisin kalan kısmının %75'i çaprazlama işlemiyle oluşturulur. Kalan kısmın ise %0.015'i mutasyon olarak adlandırılan işlemle oluşturulur. Bunun için rastgele seçilen bir alt parametre setinin yine rastgele seçilen bir elemanı, parametre listesinden seçilen bir parametre ile değiştirilir. Popülâsyonun kalan kısmı ise parametre listesinden rastgele seçilen parametrelerle doldurulur. Bu şekilde yeni popülasyondaki yeni alt parametre setleri için uygunluk değerleri hesaplanır ve aynı işlemler tekrar edilir. Böylece iyi olan alt parametre setleri için κ değerleri tutulur, kötüler elimine edilir.

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

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

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

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

N: Eğitim setindeki bileşiklerin toplam sayısı

P: Seçilen parametre sayısı

2.2.4.8. Adım 7: Model Doğrulama

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

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

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

$$se = \sqrt{\frac{1-r^2}{n-2}} \quad (2.17)$$

İstatistiksel olarak elde edilen sonuçlara karar vermek için daha çok R^2 değerinin 1'e, standart hata değerinin sıfıra yakın olması gerekir. Ancak bu şartlar sağlandığında elde edilen sonuçların kesinliği ve doğruluğu iyidir denilebilir. QSAR modellerinin önemli karakteristiklerinden biri de tahmin gücüdür. Model geçerliliği dâhili (internal) ve harici (external) doğrulama (validation) teknikleri ile test edilmelidir [25,43].

2.2.4.8.1. Dahili Doğrulama (İnternal Validation)

PRESS (The predictive residual sum of squares) model geçerliliğini ölçmek için geçerli örnek sayısı için çapraz doğrulama (LOO cross validation) temelli standart bir indekstir. PRESS gözlemlenen aktivite değerleri ile tahmin edilen aktivite değerleri arasındaki farkın kareleri toplamıdır. QSAR çalışmalarında çapraz doğrulama LOO-CV işlemi tüm veriyi kullanmayı sağlayan bir metottur. İncelenen bileşik serisi rastgele eğitim ve test seti olmak üzere 2 kısıma ayrılır. Eğitim setindeki her bir bileşik sırasıyla birer kez dışarıda bırakılarak model kurulur. Kurulan bu model dışarıda kalan bileşiğin aktivitesini tahmin etmekte kullanılır. Denklem 2.18'de gösterilmiştir [58-61].

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

Burada A_n^{den} deneysel aktivite değerlerini, A_n^{hes} ise LOO çapraz doğrulama metodu ile hesaplanan aktivite değerlerini göstermektedir. Modelin tahmini performansının bir ölçümü olarak çapraz doğrulama katsayısı değeri (q^2) eşitlik 2.18 ile hesaplanmaktadır. q^2 değerinin 0.55'ten büyük olduğu QSAR modellerinin kabul edilebilir olup, q^2 nin 1'e yakınlığı kurulan modelin doğruluğunu gösterir [58,59].

2.2.4.8.2. Harici Doğrulama (External Validation)

Harici doğrulama metodunda ise eğitim setinde olmayan bileşikler seçilerek oluşturulmuş test seti bileşiklerine uygulanır. QSAR modeli eğitim setindeki bileşikler kullanılarak oluşturulur ve modelin tahmin gücünü doğrulamak için test seti bileşiklerine uygulanır. Bu metot QSAR modelinin gücünü saptamak için sadece bir yoldur. Harici doğrulamada q^2 hesaplamak için Schüüremann ve arkadaşlarının

kullandığı iki farklı eşitlik (2.19 ve 2.20) vardır [62]. Nicola C. tarafından 2011 yılında yayınlanan çalışmada QSAR yönteminin güvenirliğini daha da artırmak için üçüncü bir eşitlik daha ileri sürülmüştür (2.21) [59]. Bu çalışma kapsamında ilk defa q3 (eşitlik 2.21) ve CCC (Uyum Korelasyon Katsayısı) (eşitlik 2.22, 2.23, 2.24) eşitlikleri 4D-QSAR çalışmasında kullanılmıştır. Uyum korelasyon katsayısının bir modelin harici ve tahmin edici olarak en sınırlayıcı kriter olduğu bulunmuştur. Ayrıca diğer doğrulama kriterleriyle karşılaştırıldığında uyum korelasyon katsayısının iyi bir kararlılığa sahip olduğu ve beklenildiği gibi data dağılımı arttıkça uyum korelasyon katsayısının azaldığı görülmüştür. Chirico ve arkadaşları, uyum korelasyon katsayısının diğer doğrulama kriterleriyle karşılaştırıldığında iyi bir kararlılığa sahip olduğunu ve bir QSAR metodunun gerçek tahmin ediciliğinin değerlendirilmesinde tek doğrulama ölçütü olabileceğini ileri sürmüşlerdir [59]. Uyum korelasyon katsayısı eğitim, test seti ve bileşiklerin tamamı için çözülür.

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

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

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

Burada N test bileşiklerinin sayısını, A_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.

Uyum korelasyon katsayısı kavramsal ve basit istatistiksel bir parametre olup yeni kimyasalların aktivitelerinin tahmin edildiği QSAR metodunun harici doğrulamasında bir kriter olarak değerlendirilir [59].

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

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

(2.23)

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

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

değerlerini, $\overline{A}^{hes}$: Hesaplanan aktivite değerleri ortalamasını, $\overline{A}^{den}$: Deneysel aktivite değerleri ortalamasını göstermektedir.

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

Genetik algoritma ile en iyi model, dolayısıyla da bu modeli oluşturan en iyi parametreler belirlendikten sonra, alt parametre setindeki parametrelerden hangisinin biyolojik aktiviteye katkısının daha fazla olduğunu tahmin etmek için E-statistik [46,63,64] tekniği kullanılır. Bu teknikte alt parametre setindeki her bir parametre sırasıyla ihmal edilip kalan parametrelerle model oluşturulur. İhmal edilen parametrenin etkisi, oluşan model yorumlanarak belirlenir. Bu işlem her parametre birer kez çıkarılıncaya kadar tekrarlanır. E değerinin büyümesi parametrenin katkısının az olduğu anlamına gelmektedir. E değerini hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılır:

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

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

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Bileşik Serilerinin Seçimi

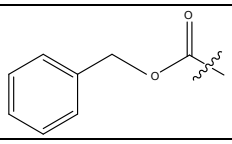
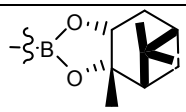
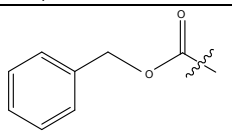
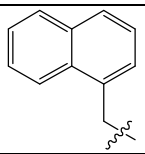
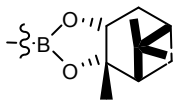
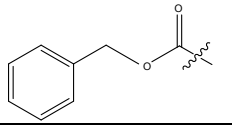
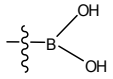
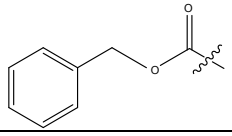
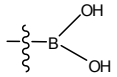
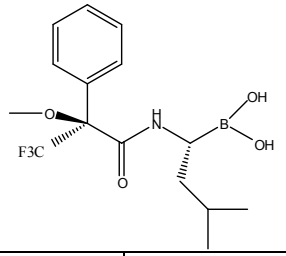
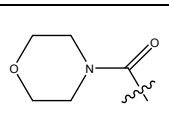
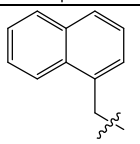
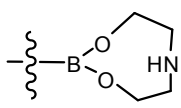
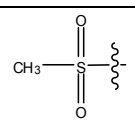
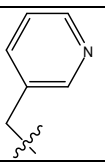
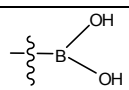
Bölüm 2 Adım1-2'de açıklandığı gibi çalışmada kullanılan yapısal ve deneysel veriler literatürlerden alınmıştır ve seri için kuantum kimyasal hesaplamalar ve konformasyonel analiz yapılmıştır. Çalışmada dipeptidil bor bileşik serisi kullanılmıştır. İncelenen bileşik serisi içerisinde belirli sayıda kiral bileşikler olup, enantiomerlerin (R,S) aktivite üzerine etkisi incelenmiştir.

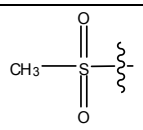
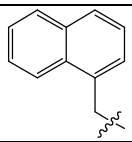
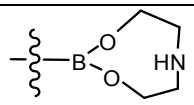
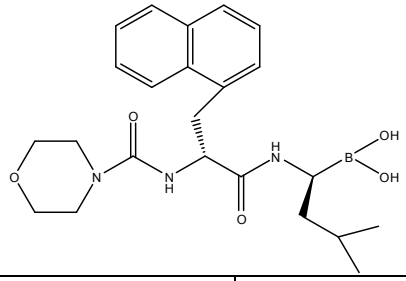
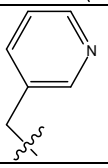
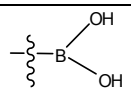
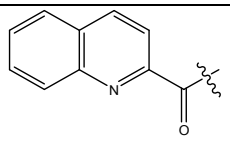
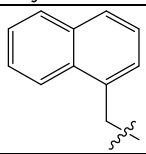
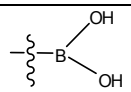
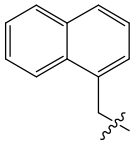
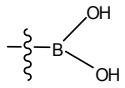
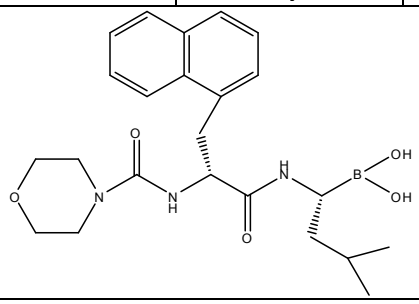
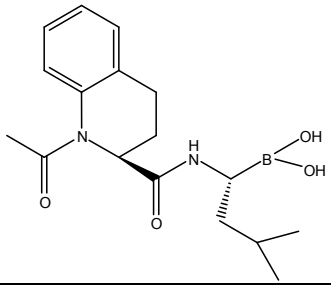
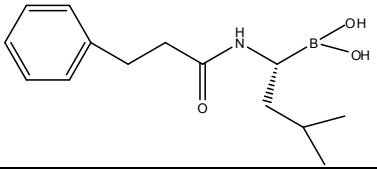
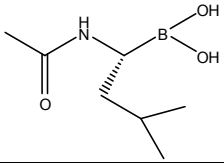
3.1.1. Dipeptidil Bor Bileşik

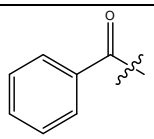
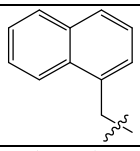
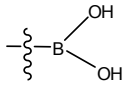
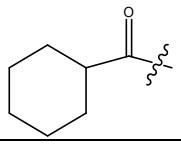
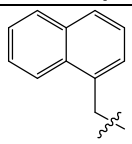
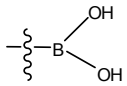
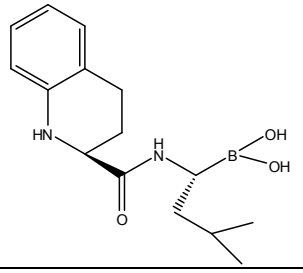
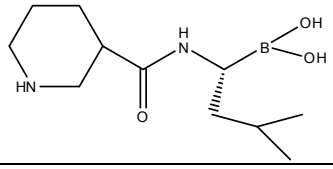
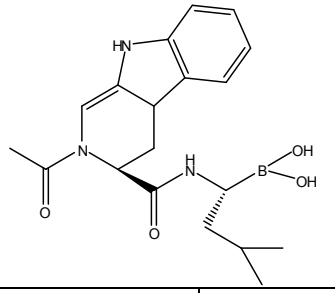
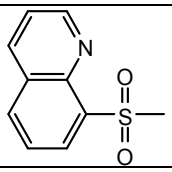
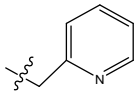
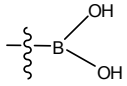
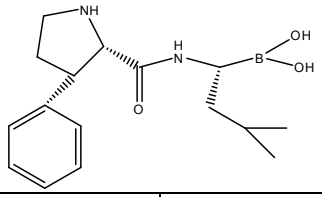
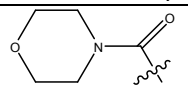
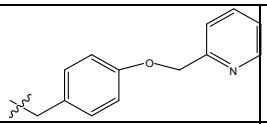
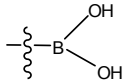
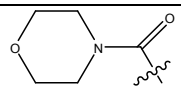
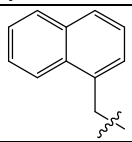
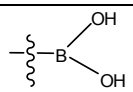
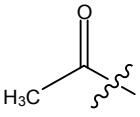
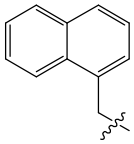
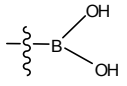
İlaç olarak kullanılan bor bileşikleri son yıllarda piyasada azda olsa yer almaktadır. Günümüzde biyoaktif bor bileşikleri kemoterapide etkili ilaçlar olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle bu bileşiklerle ilgili çalışmalar son zamanlarda giderek artmaktadır. Özellikle borik asit ve bor içeren heterosiklik bileşikler proteazom inhibitörü, beta laktam inhibitörleri, dipeptidil peptidaz inhibitörleri, inositol trifosfat reseptör moderatörleri, antibakteriyal ve anti östrojen (kanser hücrelerinin östrojene aç bırakarak kanser hücrelerinin büyümelerini ve çoğalmalarını engellemektir) inhibitörleri olarak önem arz etmektedir [65,66]. Dipeptidil boranat olarak adlandırılan Bortezomib faz I klinik çalışmalarında kullanılmış farmodinamik ve farmokinetik çalışmaları yapılarak enzimler üzerinde inhibitör etkisi araştırılmıştır [67]. Dipeptidil bor bileşikleri antitümor ve antienflamatuar (enfeksiyon giderici) etkisi farklı hayvan türleri üzerinde araştırmaları yapılmıştır [68]. Çeşitli alfa amino asit içeren borik asit türevleri sentez edilmiş ve thrombin (Fibrinojeni fibrine çeviren enzim) inhibitors olarak aktiviteleri deneysel olarak bulunmuştur [69]. Diğer bir çalışmada proteazom inhibitör aktivitesi bağırsak enfeksiyonu ve ishale yol açan bir bakteri (Salmonella enterica) üzerine etkisi araştırılmıştır [70]. Yongqiang Zhu ve çalışma arkadaşları tarafından bor atomu içeren yeni dipeptit proteazom inhibitörleri sentez edilmiş, yapı aktivite ilişkileri ve farmakofor modelleme çalışmaları Catalyst firması tarafından

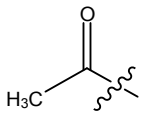
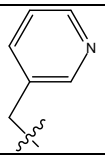
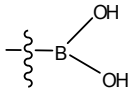
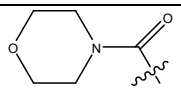
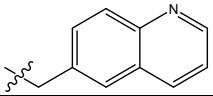
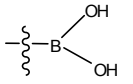
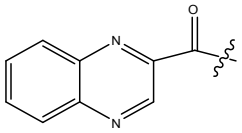
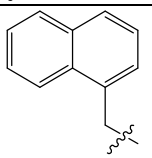
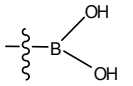
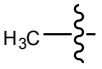
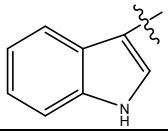
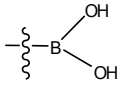
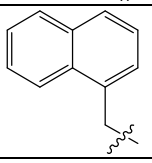
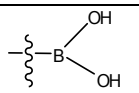
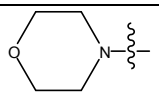
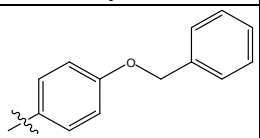
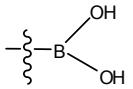
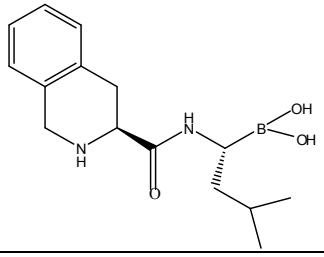
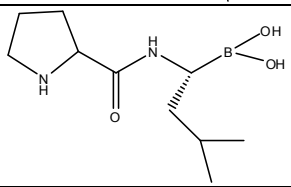
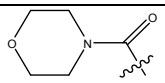
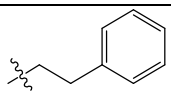
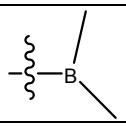
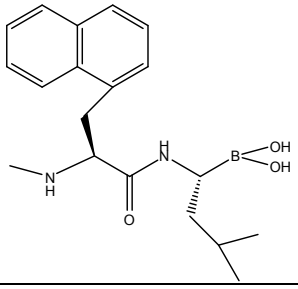
geliştirilen HypoGen programı kullanılarak çalışılmıştır. Bu çalışmada Bortezomib bileşiğinin sadece Docking (yerleştirme) çalışması yapılmıştır [71]. Dipeptidil bor bileşik serisinde deneysel aktivitesi bilinen ve aktivite tahmini için model kurulmasında kullanılan 82 adet bileşik yer almaktadır. Bu bileşiklerden bazıları 2 bazıları 3 kiral merkez içermektedir. [83-100] numaralı bileşiklerin deneysel aktivitesi ise bulunmamaktadır. Bu bileşikler Tablo 3.1'de aktivitesi bilinmeyen bileşiklerde dikkate alınmış ve model kurulmasına dahil edilmemiştir. Seriye ait bileşiklerin temel iskeletleri, bağlı olan sübstitüentler, konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri verilmiştir (Tablo 3.1).

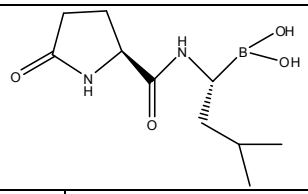
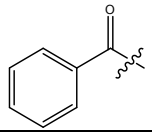
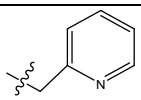
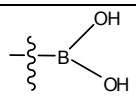
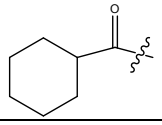
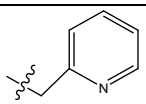
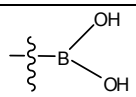
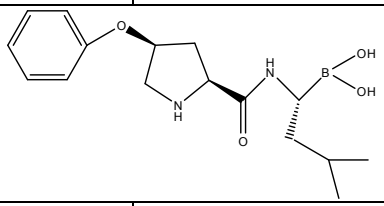
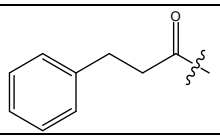
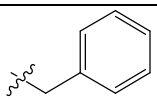
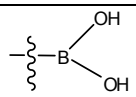
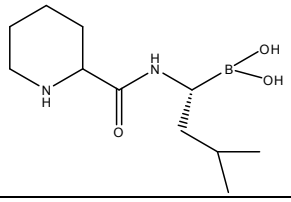
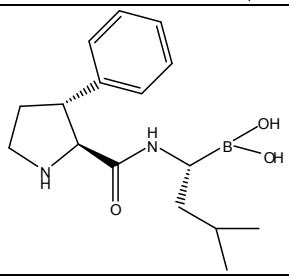
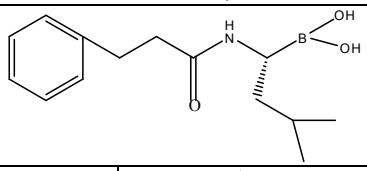
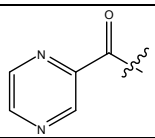
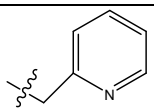
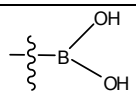
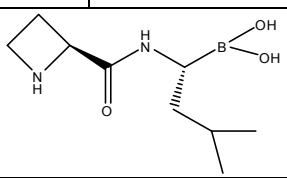
Tablo 3.1. Dipeptidil bor bileşik serisine ait temel iskelet, sübstitüentler, konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri

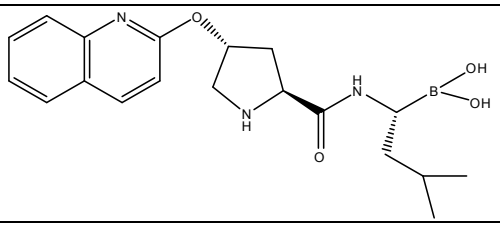
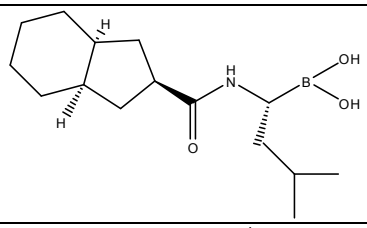
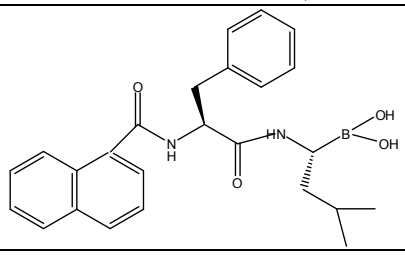
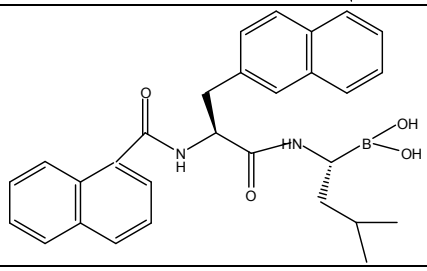
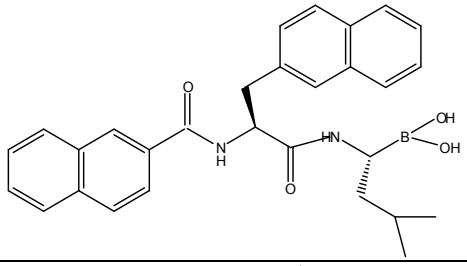
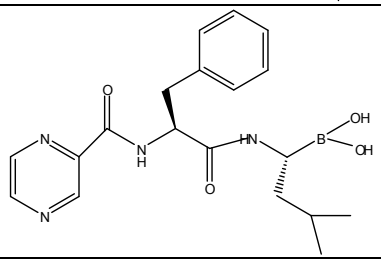
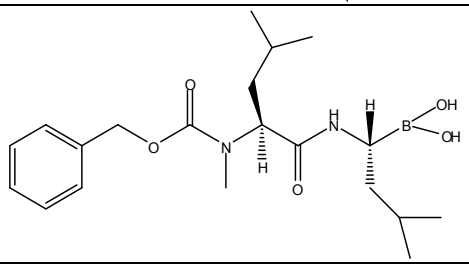
	p^1	p^2	p^3	Konformer sayısı	pK_i	K_i(nM)
c1				3	6.92	119
c2				8	10.00	0.1
c3				13	10.08	0.083
c4				8	8.52	3
c5				9	5.92	1200
c6				2	9.82	0.15
c7				16	8.20	6.3

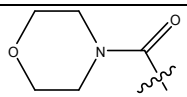
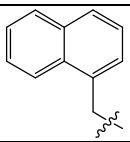
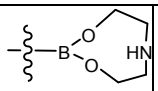
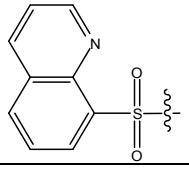
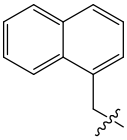
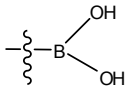
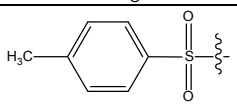
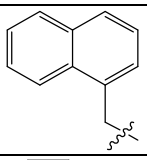
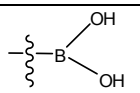
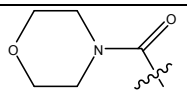
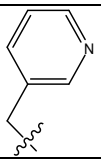
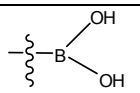
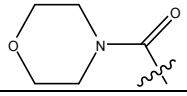
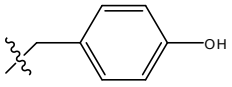
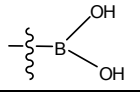
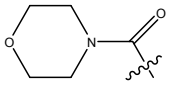
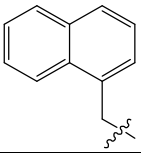
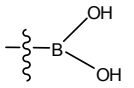
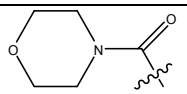
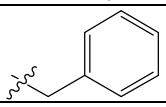
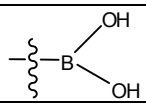
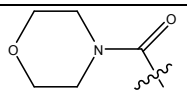
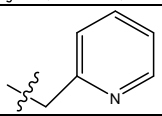
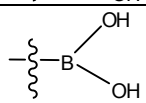
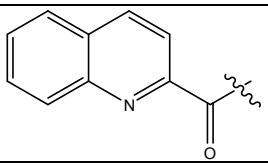
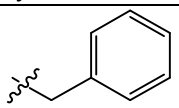
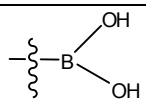
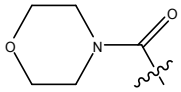
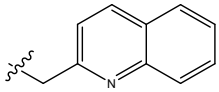
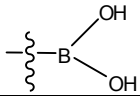
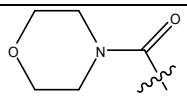
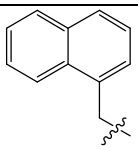
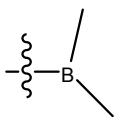
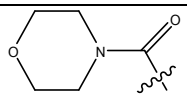
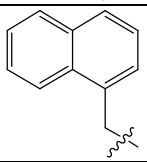
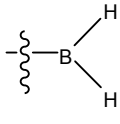
c8				4	9.55	0.28
c9				9	5.64	2300
c10	H			16	6.82	152
c11				3	10.12	0.075
c12	H			3	8.12	7.5
c13				10	6.72	189
c14				10	7.05	90
c15				10	7.38	42
c16				9	6.07	850

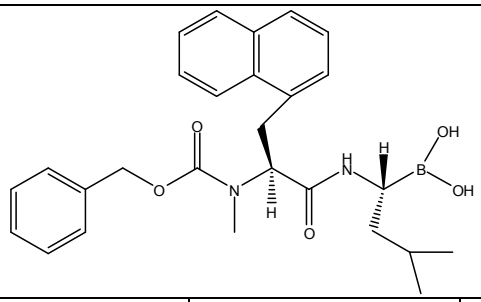
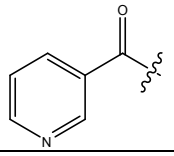
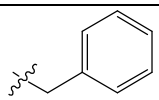
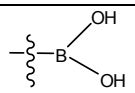
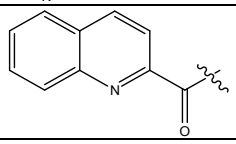
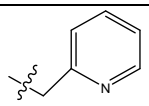
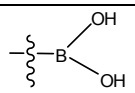
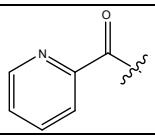
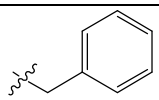
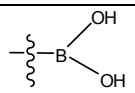
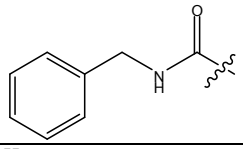
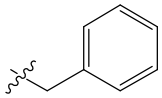
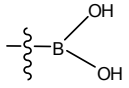
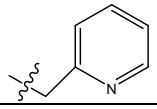
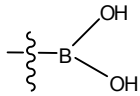
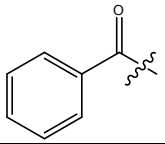
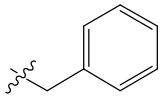
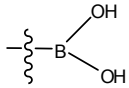
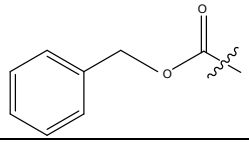
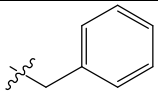
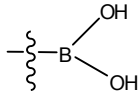
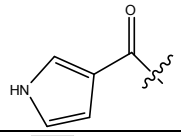
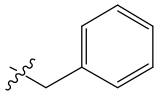
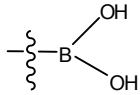
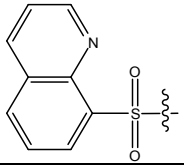
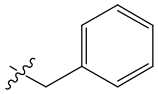
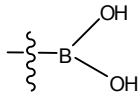
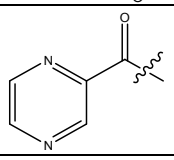
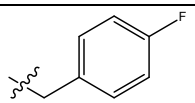
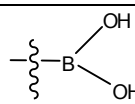
c17				6	10.06	0.088
c18				14	10.52	0.03
c19				6	6.64	230
c20				1	5.80	1600
c21				5	7.29	51
c22				11	7.54	29
c23				8	8.26	5.5
c24				13	9.70	0.20
c25				10	9.74	0.18
c26				10	9.77	0.17

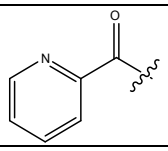
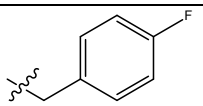
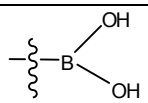
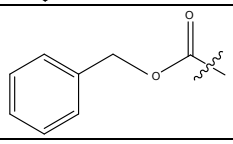
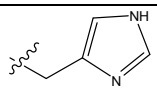
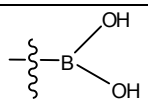
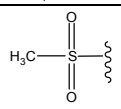
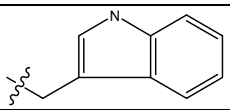
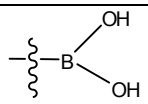
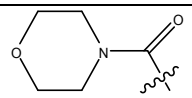
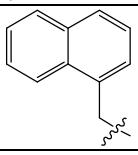
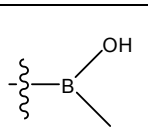
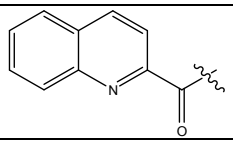
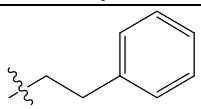
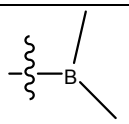
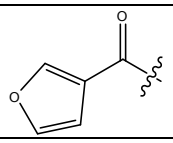
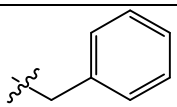
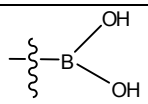
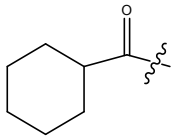
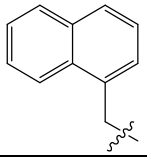
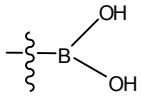
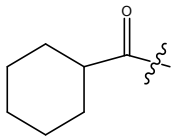
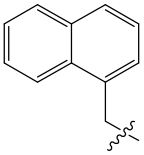
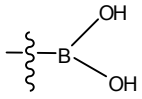
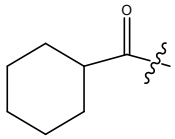
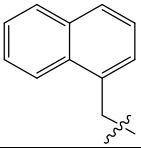
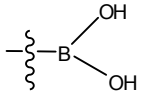
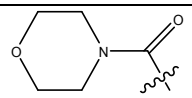
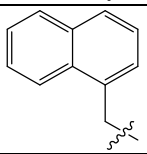
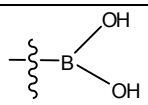
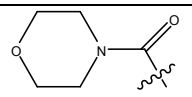
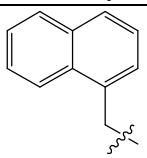
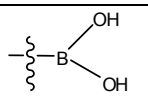
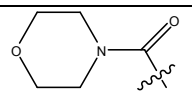
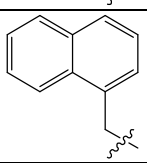
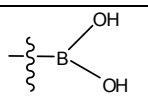
c27				8	8.27	5.4
c28				9	8.22	6.0
c29				12	9.85	0.14
c30				12	8.89	1.3
c31	H			2	8.41	3.9
c32				2	9.64	0.23
c33				7	7.66	22
c34				8	7.70	20
c35				7	8.66	2.2
c36				8	8.96	1.1

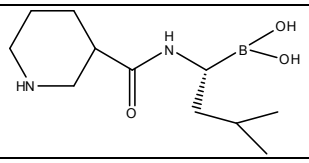
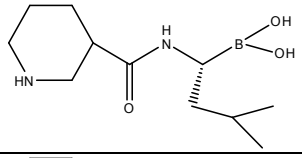
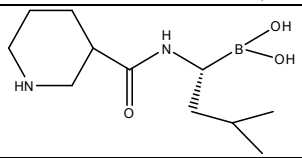
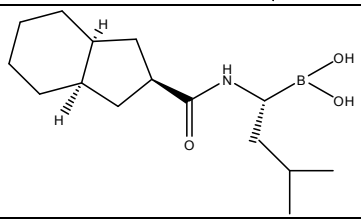
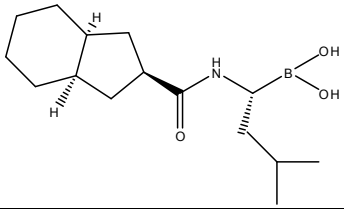
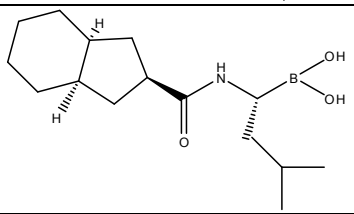
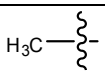
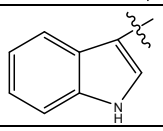
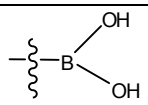
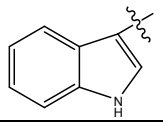
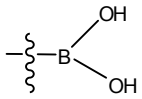
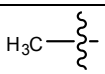
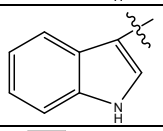
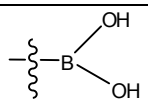
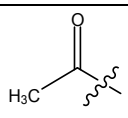
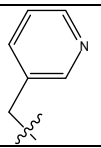
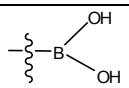
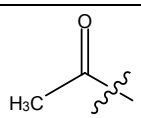
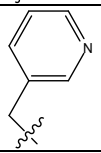
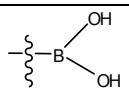
c37			12	6.32	480
c38				6	9.12	0.76
c39				10	8.96	1.1
c40			9	7.74	18
c41				4	9.82	0.15
c42			1 2	7.64	23
c43			7	8.46	3.45
c44			8	5.82	1500
c45				9	8.25	5.6
c46			9	7.62	24.2

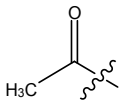
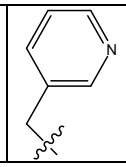
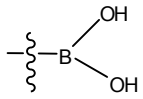
c47		6	7.64	23
c48		8	7.04	92
c49		9	9.66	0.22
c50		10	9.89	0.13
c51		7	8.72	1.90
c52		12	9.22	0.54
c53		8	6.00	1000

c54				8	8.52	3.02
c55				12	8.77	1.70
c56				3	9.77	0.17
c57				14	8.89	1.29
c58				11	9.29	0.51
c59				8	9.14	0.72
c60				6	9.09	0.81
c61				4	8.20	6.31
c62				7	9.72	0.19
c63				4	8.66	2.19
c64				4	6.19	646
c65				7	8.70	1.99

c66				2	9.02	0.95
c67				18	9.60	0.25
c68				4	8.85	1.41
c69				6	9.38	0.42
c70				12	9.85	0.14
c71	H			5	7.50	31.62
c72				7	9.82	0.15
c73				4	9.89	0.13
c74				16	9.85	0.14
c75				6	8.36	4.37
c76				9	9.02	0.95

c77				12	9.08	0.83
c78				10	7.60	25.12
c79				18	8.24	5.75
c80				1	7.00	100
c81				10	8.55	2.82
c82				12	9.77	0.17
c83				9	-	-
c84				5	-	-
c85				12	-	-
c86				11	-	-
c87				10	-	-
c88				3	-	-

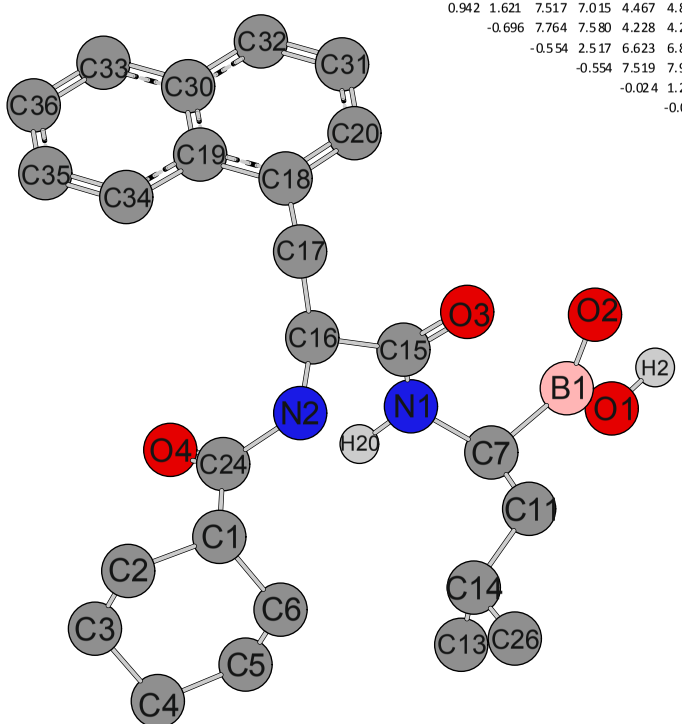
c89				7	-	-
c90				6	-	-
c91				6	-	-
c92				10	-	-
c93				10	-	-
c94				6	-	-
c95				7	-	-
c96				13	-	-
c97				10	-	-
c98				17	-	-
c99				12	-	-

c100				13	-	-

3.2. Dipeptidil Bor Bileşik Serisi için ECMC Hazırlanması ve Farmakofor Belirlenmesi

Bu aşamada kuantum kimyasal hesaplamalar ve konformasyonel analiz sonucu elde edilen çıktı dosyalarındaki bilgiler içerisinden atomların yükleri, kartezyen koordinatları, bağ dereceleri ve atomlar arası mesafeler ile moleküle ait enerji değerleri kullanılarak bir önceki bölümde açıklandığı gibi ECMC'ler oluşturulmuştur. Serideki en basit molekül yapısına sahip referans bileşiğin en düşük enerjili konformeri için örnek ECMC'ler Şekil 3.1'de gösterilmektedir. Matrislerdeki köşegen elemanlar mulliken yüklerini göstermektedir. Köşegen olmayanlar ise kimyasal olarak bağlı iki atom çifti için bağ derecesini, bağ yapmamış atomlar için ise atomlar arası mesafeyi ifade etmektedir. Şekilde yük, bağ derecesi ve atomlar arası mesafe için birer örnek, kutu içine alınarak gösterilmiştir. Dipeptidil bor bileşik serisinde 848 adet konformer yer almaktadır ve her bir konformer için EMRE programı ile ECMC oluşturulmuştur. Tekli bağ etrafındaki dönmelerden dolayı atomların uzaydaki yönlenmeleri de değiştiği için ECMC elemanları da konformerden konformere değişmektedir. Genel çalışma akışı dikkate alındığında (Şekil 2.1) bir sonraki adımda aktiviteden sorumlu ECSA'yı ortaya çıkarmak için ECSP programıyla ECMC'lerin karşılaştırılması yer almaktadır. Hazırlanan ECMC matrisleri kullanılarak atomik yükler ve atomlar arası mesafelerin karşılaştırılması ile ECSP (Elektron Konformasyon Alt Matris Programı) programı ile farmakofor grubu temsil eden ECSA belirlenmiştir. ECSP programı serideki bütün bileşiklerin konformerlerinin matrislerinin yer aldığı .mat uzantılı dosyasını kullanarak verilen tolerans değerleri arasında 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 dipeptidil bor bileşik serisi için aktiviteden sorumlu olan farmakofor grupları bulunmuştur. Birden fazla alt matris bulunma ihtimali olduğu için farmakoforu temsil eden matrisin (grubun) hangisi olacağına P_α ve α_a değerlerine bakılarak karar verilmiştir. En yüksek değere sahip olan alt matris farmakofor grubu olarak tanımlanır.

B1	C11	C14	N1	H20	C15	O3	C16	C17	N2	H29	C24	O4	C26	C13	C18	C19	C20	C30	C31	C32	C33	C34	C35	C36	O1	H2	O2	H1	C1	C3	C5	C4	C6	C2	C7	
1.070	2.573	3.985	2.594	3.328	3.167	3.098	4.580	4.908	5.470	5.206	6.788	7.328	4.542	5.083	4.838	5.889	4.228	6.306	4.803	5.805	7.543	6.856	7.957	8.271	1.121	1.991	1.038	2.008	7.768	9.752	8.390	9.754	7.782	9.201	0.720	B1
	-0.404	0.898	2.505	3.176	3.159	3.228	4.527	5.564	5.181	4.935	6.378	6.951	2.551	2.515	5.729	6.439	5.665	7.002	6.304	6.926	7.976	6.985	7.922	8.387	3.373	3.296	3.370	4.168	7.249	8.857	7.069	8.523	6.839	8.647	0.921	C11
		-0.310	3.060	3.371	3.756	4.109	4.792	6.034	5.401	5.326	6.397	6.832	0.912	0.920	6.165	6.576	6.349	7.118	6.915	7.268	7.867	6.877	7.622	8.096	4.829	4.636	4.702	5.572	7.281	8.482	6.632	8.032	6.744	8.544	2.609	C14
			-0.900	0.802	1.060	2.271	2.423	3.197	3.563	3.690	4.733	5.063	3.782	4.407	3.236	3.990	3.373	4.702	4.200	4.780	5.789	4.622	5.684	6.206	3.125	2.834	3.732	4.524	5.941	7.553	6.396	7.643	6.057	7.230	0.767	N1
				0.413	1.999	3.147	2.525	3.162	3.847	4.207	4.838	4.920	3.776	4.815	2.860	3.295	3.137	3.897	3.773	4.101	4.883	3.918	4.863	5.291	3.987	3.768	4.273	5.110	6.185	7.532	6.588	7.720	6.412	7.334	2.134	H20
					0.962	1.503	0.881	2.504	2.383	2.405	3.658	4.199	4.796	4.824	3.155	4.108	3.545	5.127	4.695	5.358	6.259	4.547	5.755	6.523	3.126	2.467	4.490	5.126	4.765	6.614	5.504	6.743	4.950	6.123	2.498	C15
						-0.738	2.394	3.222	2.624	2.142	3.962	4.785	5.349	4.898	4.102	5.215	4.320	6.253	5.536	6.370	7.443	5.657	6.910	7.724	2.616	1.715	4.474	4.948	4.732	6.879	5.561	6.885	4.756	6.216	2.889	O3
							-0.086	0.858	0.828	2.090	2.445	2.754	5.740	5.819	2.571	3.297	3.498	4.567	4.721	5.145	5.579	3.383	4.630	5.609	4.465	3.768	5.851	6.474	3.802	5.447	4.841	5.841	4.350	4.971	3.854	C16
								-0.415	2.474	3.054	3.152	3.183	6.819	7.192	0.922	2.561	2.493	3.845	3.807	4.319	5.004	2.974	4.333	5.198	4.654	4.104	6.049	6.544	4.481	6.154	6.049	6.844	5.399	5.466	4.543	C17
									-0.926	0.772	0.958	2.248	6.574	6.110	3.827	4.522	4.769	5.874	6.071	6.524	6.807	4.316	5.497	6.656	5.100	4.227	6.821	7.371	2.424	4.394	3.720	4.719	2.981	3.750	4.842	N2
										0.408	2.063	3.159	6.636	5.889	4.429	5.305	5.168	6.616	6.511	7.120	7.635	5.246	6.458	7.573	4.670	3.726	6.582	7.060	2.595	4.866	3.834	4.986	2.830	4.093	4.754	H29
											0.942	1.621	7.517	7.015	4.467	4.869	5.602	6.266	6.854	7.128	7.005	4.287	5.303	6.611	6.430	5.557	8.126	8.690	0.843	3.151	3.119	3.747	2.534	2.527	6.081	C24
												-0.696	7.764	7.580	4.228	4.281	5.513	5.644	6.629	6.682	6.197	3.418	4.276	5.643	7.115	6.322	8.604	9.220	2.431	3.076	3.702	3.995	3.514	2.791	6.510	O4
													-0.554	2.517	6.623	6.820	6.691	7.071	6.953	7.132	7.657	7.197	7.749	7.972	5.661	5.672	4.894	5.817	8.539	9.552	7.858	9.168	8.099	9.721	3.166	C26
														-0.554	7.519	7.955	7.766	8.584	8.413	8.790	9.295	8.121	8.848	9.418	5.747	5.478	5.770	6.542	7.636	8.737	6.587	8.025	6.801	8.882	3.935	C13
															-0.024	1.219	1.551	2.450	2.421	2.804	3.746	2.505	3.738	4.237	4.897	4.623	5.734	6.270	5.890	7.295	7.238	8.013	6.764	6.773	4.449	C18
																-0.092	2.412	1.330	2.803	2.446	2.442	1.240	2.416	2.805	6.153	5.894	6.694	7.321	6.362	7.286	7.477	8.087	7.264	7.012	5.230	C19
																	-0.228	2.782	1.249	2.397	4.200	3.730	4.827	5.025	4.326	4.311	4.895	5.323	6.954	8.556	8.323	9.207	7.750	7.949	4.204	C20
																		-0.095	2.407	1.231	1.238	2.436	2.788	2.412	6.762	6.687	6.856	7.477	7.767	8.592	8.770	9.381	8.627	8.392	5.693	C30
																			-0.234	1.579	3.704	4.225	5.026	4.819	5.165	5.354	5.125	5.545	8.261	9.693	9.503	10.363	9.043	9.191	4.777	C31
																				-0.197	2.469	3.736	4.206	3.708	6.310	6.432	6.120	6.644	8.605	9.709	9.696	10.438	9.421	9.380	5.475	C32
																					-0.197	2.785	2.396	1.570	8.090	7.998	8.047	8.717	8.496	8.937	9.303	9.765	9.355	8.936	6.774	C33
																						-0.261	1.570	2.409	7.077	6.665	7.785	8.464	5.747	6.234	6.714	7.120	6.691	6.154	6.000	C34
																							-0.245	1.252	8.302	7.929	8.798	9.520	6.697	6.724	7.404	7.639	7.602	6.886	6.990	C35
																								-0.237	8.763	8.535	8.922	9.640	8.044	8.124	8.710	8.999	8.915	8.289	7.344	C36
																									-0.797	0.678	2.374	2.507	7.247	9.455	8.158	9.500	7.324	8.714	2.626	O1
																										0.439	3.224	3.466	6.302	8.548	7.243	8.578	6.362	7.786	2.715	H2
																										-0.755	0.781	9.140	11.092	9.721	11.092	9.152	10.562	2.527	O2
																											0.423	9.638	11.709	10.358	11.731	9.679	11.080	3.405	H1
																												-0.418	2.560	2.551	2.987	0.890	0.908	7.163	C1
																													-0.422	2.527	0.907	2.962	0.910	8.855	C3
																														-0.415	0.908	0.908	2.964	7.437	C5
																															-0.406	2.526	2.543	8.791	C4
																																-0.381	2.536	7.088	C6
																																	-0.369	8.529	C2
																																		-0.373	C7



-0.261: C34 atomunun yükü

3.222: C17-O3 mesafesi

1.038: O2-B1 bağ derecesi

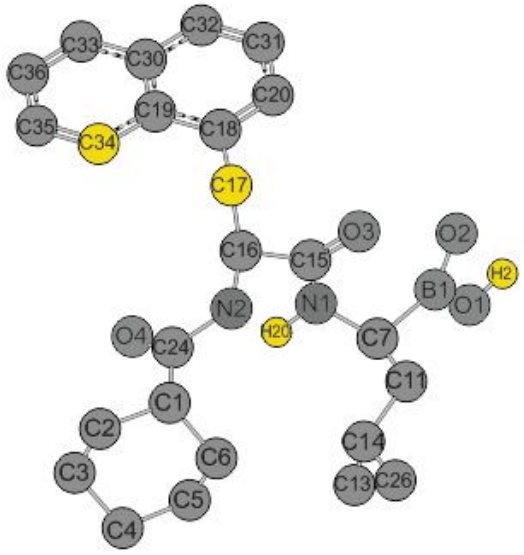
Şekil.3.1. Dipeptidil bor bileşik serisinde 18.bileşiğin 1.konformerine ait ECMC'nin genel görünüşü

3.2.1. Dipeptidil Bor Bileşik Serisine ait Farmakofor

Dipeptidil bor bileşik serisinde pK_i=8.66 aktivite sınır değeri olarak kabul edilmiş ve buna göre 82 adet bileşikten $pK_i \geq 8.66$ olan 42 bileşik yüksek aktiviteli ve diğer 40 bileşik ise düşük aktiviteli olarak dikkate alınmıştır. En yüksek aktiviteli bileşiğin en düşük enerjili konformeri referans olarak seçilmiştir. ECSP programıyla bütün bileşikler ve konformerleri referans olarak alınabilmesine karşın her referans için farklı matris değerleri ve tolerans değerleri karşımıza çıkacağından bu durum karışıklığa neden olmaktadır. Bu yüzden bir bileşiğin tek konformeri referans alınmıştır. Birden fazla alt matris bulunma ihtimali olduğu için farmakoforu temsil eden matrisin (grubun) hangisi olacağına karar verirken, grubun yüksek aktiviteli bileşiklerde düşük tolerans sahip olmasına ve aynı zamanda da bileşik serisinin bütün konformerlerinde o grubun bulunması dikkate alınmıştır. Buna göre çıkan gruplar tekrar analiz edilerek en uygun grup bulunmaya çalışılır ve bulunan bu alt matris farmakofor grubu olarak tanımlanır. Önce diagonal sonra non-diagonal matris elemanlarının karşılaştırılmasıyla H20, C34, C17 ve H2 atomları tüm bileşikler için ortak olan ECSA olarak belirlenmiştir. Bu farmakofora ait ECSA'nın hem yüksek ve düşük aktiviteli bileşikler için hem de aktivitesi bilinmeyen bileşik setleri için tolerans ve bağıl değerleri Tablo 3.2'de verilmiştir. İlgili 4 farmakofor atomu sarı renkte gösterilmiştir.

Tabloda görüldüğü yüksek ve düşük aktiviteli bileşiklerin tolerans ve bağıl değerleri birbirinden farklıdır. Genel olarak yüksek aktiviteli bileşiklere ait yüzde değerleri düşük aktiviteli bileşiklerinkinden küçüktür. Örneğin H2 atomunun yüküne ait yüzde değeri yüksek aktiviteli bileşiklerde %19.13 iken düşük aktiviteli bileşiklerdeki yüzde değeri %24.63'dir. Benzer şekilde H2 ve H20 atomları arasındaki mesafeye ilişkin yüzde değeri yüksek aktiviteli bileşiklerde %19.13 olup, düşük aktiviteli bileşiklerdeki yüzde değerinden (% 5.50) daha düşüktür. Bu grubun farmakofor olma ihtimalini ifade eden parametrelerin değerleri P_α =0.8333, α_a =0.6595'dır. Bu analiz H20, C34, C17 ve H2 atomlarının dipeptidil bor bileşik serisinin biyokimyasal etkileşim mekanizmasında önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 3.2. Dipeptidil bor bileşik serisi için farmakofor atomları ve bağıl ve tolerans değerleri *;



a) Referans bileşiğe (18) ait ECSA(Elektron konformasyonel alt matris)

H20	C17	C34	H2	Pha Atm.
+0.4130	+3.1620	+3.9180	+3.7680	**H20**
	-0.4150	+2.9740	+4.1040	**C17**
		-0.2610	+6.6650	**C34**
			+0.4390	**H2**

b) Yüksek aktiviteli 42 bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA bağıl matrisi (yüzde)

H20	C17	C34	H2	Pha Atm.
%283.54	%20.56	%24.32	%19.13	**H20**
	%80.96	%19.23	%22.49	**C17**
		%560.92	%20.63	**C34**
			%270.16	**H2**

c) Yüksek aktiviteli 42 bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA tolerans matrisi

H20	C17	C34	H2	Pha Atm.
±0.9290	±0.9360	±0.9520	±0.9810	**H20**
	±0.3360	±0.8380	±0.9720	**C17**
		±1.2050	±0.8240	**C34**
			±1.1860	**H2**

d) Düşük aktiviteli 40 bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA bağıl matrisi (yüzde)

H20	C17	C34	H2	Pha Atm.
%157.87	%25.55	%31.09	%24.63	**H20**
	%404.82	%21.59	%21.49	**C17**
		%428.35	%20.39	**C34**
			%310.25	**H2**

e) Düşük aktiviteli 40 bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA tolerans matrisi

H20	C17	C34	H2	Pha Atm.
±0.6520	±0.8080	±1.2180	±0.9980	**H20**
	±1.6800	±0.9770	±0.9900	**C17**
		±0.5040	±1.1800	**C34**
			±1.3610	**H2**

f) Toplam 100 bileşiğin 848 konformeri için ECSA bağıl matrisi (yüzde)

H20	C17	C34	H2	Pha Atm.
%330.27	%25.55	%31.09	%24.63	**H20**
	%412.53	%21.59	%22.49	**C17**
		%602.68	%23.27	**C34**
			%328.47	**H2**

g) Toplam 100 bileşiğin 848 konformeri için ECSA tolerans matrisi

H20	C17	C34	H2	Pha Atm.
±1.3650	±0.9360	±1.2180	±0.9980	**H20**
	±1.7120	±0.9770	±1.0910	**C17**
		±1.5870	±1.1800	**C34**
			±1.4450	**H2**

h) Aktivitesi bilinmeyen 18 bileşiğin 167 konformeri için ECSA tolerans matrisi

H20	C17	C34	H2	Pha Atm.
±1.3650	±0.7550	±1.1760	±0.9090	**H20**
	±1.5320	±0.8330	±1.0910	**C17**
		±1.5760	±0.8080	**C34**
			±1.4450	**H2**

*a) Referans bileşiğe (18) ait ECSA, b) Yüksek aktiviteli 42 bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA bağıl matrisi (yüzde), c) Yüksek aktiviteli 42 bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA tolerans matrisi, d) Düşük aktiviteli 40 bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA bağıl matrisi (yüzde), e) Düşük aktiviteli 40 bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA tolerans matrisi ,f) Toplam 100 bileşiğin 848 konformeri için ECSA bağıl matrisi (yüzde), g) Toplam 100 bileşiğin 848 konformeri için ECSA tolerans matrisi, h) Aktivitesi bilinmeyen 18 bileşiğin 167 konformeri için ECSA tolerans matrisi

3.3. Dipeptidil Bor Bileşik Serisi için Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı

Bu basamakta bileşik serisi için belirlenen farmakofor dikkate alınarak aktiviteye etki ettiği düşünülen parametrelerin yer aldığı parametre havuzu EMRE programı ile oluşturulmuştur. Seri için hem farmakofor grup hem de serideki bileşiklerin moleküler farklılığını ortaya koyacak şekilde dipeptidil bor bileşik serisindeki her bir bileşiğin tek konformeri için 2177 (100 bileşik sayısı x 848 konformer sayısı x 2177 parametre sayısı) adet parametre hazırlanmıştır. Her bir bileşiğin her bir konformeri için hazırlanan

bu parametrelerin listesi oldukça uzun olduğu için tez sonunda seriye ait parametre listesi EK1'de yer almaktadır.

Parametre hazırlanmasını takiben Matlab R2011b paket programında yazılan kod ile eşitlik 2.3'e göre aktivite hesaplamaları yapılmıştır. Aktivite hesaplamaları bileşiklerin pK_i değerlerine göre yapılmıştır. Hazırlanan parametreler arasından aktivite üzerine en çok etkisi bulunan parametrelerin seçimi genetik algoritma optimizasyon tekniği ile yapılmıştır. En iyi parametreler ve bu parametrelere ait κ_j değerleri hesaplandıktan sonra aktivite hesaplamaları eşitlik 2.3 kullanılarak yapılmıştır. Kullanılan bu denklem lineer olmadığı için bu denklemin çözümü lsqnonlin fonksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Dipeptidil bor bileşik serisi için yapılan hesaplamalar ilerleyen bölümlerde açıklanmıştır. Aktivite hesaplamalarında kullanılan parametre sayısının az, R^2 değerinin maksimum, standart hata değerinin minimum ve q^2 değerinin maksimum olduğu durum en uygun durumdur. Bunun yanı sıra harici ve dahili doğrulama sonucu elde edilen q^2_{ext1}, q^2_{ext2}, q^2_{ext3} değerleri ile Uyum Korelasyon Katsayısı (CCC) değerlerinin de literatürde kabul edilen değerlere eriştiği durum en uygun durumdur. Bu nedenle çalışmamızda tüm bu değerlerin maksimum olduğu sonuçlar hem kimyasal açıdan hem de istatistiksel açıdan en uygun sonuçlar olduğuna karar verilmiştir.

3.3.1. Dipeptidil Bor Bileşik Serisinin Eğitim ve Test Seti Olarak Hesaplanması

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

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

3.3.1.1. Dipeptidil Bor Bileşik Serisinde 60 Bileşik Eğitim ve 22 Bileşik Test Seti Olarak Aktivite Hesaplaması

82 adet bileşik içeren dipeptidil bor bileşik serisi rastgele 60 bileşikten oluşan eğitim setine ve 22 bileşikten oluşan test setine ayrılmıştır. En uygun parametre sayısı önceden bilinmediği için, modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi için çok sayıda hesaplama yapılması gerekmektedir. Bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinden en uygun alt parametre setini seçmek için 1 parametreden 15 parametreye kadar taramalar yapılmıştır. Mümkün olan en az sayıda parametre kullanarak model kurulması daha önemli olduğu için 15 parametreden sonraki taramalar yapılmamıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu eğitim ve test seti için 1-15 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, R^2, standart hata ve q^2 değerleri Tablo 3.3'te verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır. Tablolarda yıldızla simgelenen bileşikler aktivitesi bilinmeyen bileşiklerdir.

Tablo 3.3. Dipeptidil bor bileşik serisi 60 bileşik eğitim, 22 bileşik test seti için elde edilen 1-7 κ_j değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ								
No	**Den.**	**1κ**	**2κ**	**3κ**	**4κ**	**5κ**	**6κ**	**7κ**
1	6.920	6.130	7.445	6.950	6.870	7.150	7.248	7.086
2	10.000	6.847	8.113	8.622	8.975	8.545	9.132	9.106
4	8.520	9.897	10.353	9.351	8.936	9.073	8.937	8.998
6	9.820	10.655	11.719	10.298	9.828	9.571	10.100	9.938
7	8.200	8.396	8.334	8.503	8.653	8.526	8.651	8.701
8	9.550	10.080	10.539	9.588	9.316	9.265	9.633	9.509
10	6.820	7.892	6.917	7.244	6.991	7.002	7.141	7.169
11	10.120	10.553	10.670	9.445	9.222	9.516	9.495	9.599
12	8.120	7.706	6.792	7.161	7.152	7.234	7.570	7.434
13	6.720	5.714	6.728	6.747	6.583	7.005	6.860	6.969
15	7.380	7.699	6.787	6.925	6.605	6.649	7.060	7.112
16	6.070	7.699	6.787	5.615	5.503	5.890	5.813	6.043
18	10.520	10.520	10.520	10.520	10.520	10.520	10.520	10.520
19	6.640	7.334	6.840	7.282	7.200	6.830	6.390	6.437
20	5.800	7.699	6.787	6.770	6.398	6.349	6.690	6.318
21	7.290	9.001	8.244	7.295	7.818	8.089	8.233	8.301
22	7.540	7.796	8.674	9.100	8.406	8.939	8.512	8.514
23	8.260	7.698	6.787	6.625	6.498	6.609	6.888	6.990
24	9.700	8.821	8.803	9.023	9.240	9.271	9.370	9.427
25	9.740	9.217	9.928	9.151	9.399	9.379	9.485	9.610
27	8.270	9.880	9.944	8.911	8.771	9.055	9.100	9.220
28	8.220	8.584	9.002	9.640	9.820	10.019	9.440	8.368
30	8.890	8.220	8.773	8.977	9.035	8.839	9.216	9.227
33	7.660	8.106	8.070	8.116	7.939	7.956	7.436	7.519
35	8.660	6.879	7.527	7.077	7.055	7.278	7.463	7.468
37	6.320	8.056	7.007	7.320	7.027	6.694	6.430	6.453
38	9.120	7.373	8.371	8.683	8.559	8.743	8.621	8.671
40	7.740	7.835	7.703	7.271	7.342	7.729	7.144	7.329
42	7.640	8.282	7.173	7.041	7.325	7.157	6.546	6.705
43	8.460	8.001	8.184	8.564	8.193	8.346	8.972	8.856
44	5.820	5.475	5.221	5.644	6.152	6.000	6.160	6.137
46	7.620	7.699	6.787	7.095	7.164	6.869	7.273	7.325
47	7.640	7.917	7.029	6.785	7.483	7.588	7.184	7.419
48	7.040	7.954	7.672	8.036	8.312	8.301	8.325	8.419

Tablo 3.3'ün devamı

No.	Den.	1к	2к	3к	4к	5к	6к	7к
49	9.660	7.725	8.722	9.397	8.853	9.341	9.074	9.031
50	9.890	9.657	10.137	10.073	9.702	9.819	10.104	10.102
53	6.000	9.174	9.843	9.177	8.844	6.674	6.364	6.347
54	8.520	11.422	10.459	9.560	9.821	9.950	9.745	7.783
55	8.770	9.572	9.894	10.405	10.793	10.496	10.222	10.233
56	9.770	10.184	10.119	9.623	9.372	9.442	10.005	10.041
57	8.890	8.600	8.660	8.580	8.911	8.841	8.993	9.094
60	9.090	11.283	11.119	10.110	10.208	10.460	9.859	10.008
61	8.200	7.598	8.489	8.736	8.067	8.351	8.209	8.202
62	9.720	10.176	10.065	10.034	10.349	10.300	10.131	10.217
63	8.660	11.440	10.331	9.328	9.015	9.189	9.226	9.333
64	6.190	6.889	7.061	6.814	7.277	7.105	7.290	6.552
65	8.700	7.031	7.130	6.879	7.191	7.076	7.250	8.015
66	9.020	8.320	8.921	8.212	8.139	7.858	7.812	7.668
67	9.600	10.599	10.495	10.254	10.498	10.315	10.114	10.179
68	8.850	11.282	9.920	10.590	9.625	9.564	9.271	9.187
69	9.380	9.154	9.645	8.741	8.938	9.112	9.292	9.219
70	9.850	8.939	9.840	9.636	9.859	9.741	9.545	9.625
71	7.500	7.767	6.833	7.236	6.897	7.022	7.059	7.110
72	9.820	10.763	10.157	9.350	9.572	9.680	9.617	9.710
75	8.360	8.836	8.572	8.171	8.482	8.188	7.835	7.969
76	9.020	7.552	8.162	8.185	8.581	8.691	8.414	8.511
77	9.080	9.409	9.413	9.384	8.703	8.966	8.968	8.956
78	7.600	10.810	9.416	8.661	8.051	7.935	7.628	7.673
81	8.550	8.255	8.828	7.855	7.817	8.338	8.244	8.091
82	9.770	9.054	9.567	9.296	9.563	9.630	9.692	9.801
	R^2	*0.292*	*0.515*	*0.552*	*0.594*	*0.668*	*0.733*	*0.777*
	se	*0.111*	*0.091*	*0.088*	*0.084*	*0.076*	*0.068*	*0.062*
	q^2	*-0.188*	*0.201*	*0.398*	*0.463*	*0.527*	*0.631*	*0.673*
				TEST SETİ				
No.	**Den.**	**1к**	**2к**	**3к**	**4к**	**5к**	**6к**	**7к**
3	10.080	9.133	9.882	9.709	9.659	9.861	9.988	10.066
5	5.920	5.469	6.378	6.441	6.433	6.667	6.546	6.650
9	5.640	6.364	7.010	7.439	7.642	7.733	7.417	7.498
14	7.050	8.626	8.206	8.100	8.120	8.094	7.876	7.968
17	10.060	10.951	10.720	11.187	10.062	9.782	9.747	9.579
26	9.770	7.894	8.936	9.601	9.597	9.882	9.322	9.325

Tablo 3.3'ün devamı

29	9.850	7.658	8.770	9.281	9.357	9.745	9.274	9.303
31	8.410	7.584	6.714	7.402	7.703	7.602	7.624	7.710
32	9.640	7.013	8.042	8.011	8.643	9.245	9.148	9.384
34	7.700	8.407	7.244	7.666	7.714	7.462	7.434	7.492
36	8.960	7.445	8.541	9.008	9.264	9.282	9.415	9.448
39	8.960	8.327	9.216	8.829	9.042	9.272	8.969	9.120
41	9.820	8.048	8.359	8.797	8.305	8.505	8.251	8.227
45	8.250	7.691	8.478	9.102	8.449	8.897	8.432	8.396
51	8.720	9.474	9.989	9.472	8.740	8.986	9.114	9.121
52	9.220	9.657	9.796	10.127	9.313	9.292	9.331	9.226
58	9.290	9.139	8.386	7.963	8.317	8.188	7.567	7.739
59	9.140	10.945	10.662	9.359	8.139	8.751	8.868	8.919
73	9.890	7.653	8.608	9.309	9.850	10.212	9.547	9.621
74	9.850	10.662	10.010	10.132	9.433	9.515	9.518	9.469
79	8.240	8.515	9.061	9.111	8.724	8.746	8.254	8.282
80	7.000	7.775	8.739	8.757	8.476	8.776	8.461	8.240
***83**	-	11.141	10.637	10.934	10.861	10.836	10.261	10.281
***84**	-	5.369	6.182	7.182	7.825	7.789	7.345	7.422
***85**	-	5.449	6.295	7.435	8.443	8.218	7.705	7.795
***86**	-	7.723	8.285	8.296	7.820	8.045	8.223	8.213
***87**	-	5.836	6.757	7.452	7.298	7.605	7.726	7.742
***88**	-	8.142	9.671	9.540	9.858	9.899	9.769	9.841
***89**	-	7.682	6.780	6.730	6.804	6.801	7.094	7.094
***90**	-	7.682	6.780	7.272	7.238	7.039	7.548	7.308
***91**	-	7.682	6.780	7.569	7.786	7.475	8.086	7.804
***92**	-	7.715	7.099	7.065	6.672	6.681	6.632	6.583
***93**	-	8.289	8.099	8.514	8.146	8.330	8.741	8.731
***94**	-	7.604	6.805	6.519	6.046	6.322	5.770	5.889
***95**	-	7.683	8.036	8.479	8.426	8.280	7.938	7.952
***96**	-	8.104	7.830	8.110	7.579	7.423	7.598	7.575
***97**	-	8.166	9.089	8.520	9.155	9.400	9.266	9.458
***98**	-	6.781	6.583	6.444	6.679	6.615	6.137	6.292
***99**	-	9.306	9.951	9.707	9.444	9.554	9.805	9.815
***100**	-	6.581	7.009	6.874	7.142	7.544	7.590	7.644
	R^2	*0.289*	*0.403*	*0.496*	*0.620*	*0.622*	*0.622*	*0.648*
	se	*0.189*	*0.173*	*0.159*	*0.138*	*0.138*	*0.138*	*0.133*
	q^2_{ext1}	*0.028*	*0.376*	*0.504*	*0.632*	*0.628*	*0.638*	*0.657*
	q^2_{ext2}	*-0.044*	*0.331*	*0.468*	*0.605*	*0.622*	*0.612*	*0.632*

Tablo 3.4. Dipeptidil bor bileşik serisinde 8-15 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ									
No.	**Den.**	**8κ**	**9κ**	**10 κ**	**11 κ**	**12 κ**	**13 κ**	**14 κ**	**15 κ**
1	6.920	7.034	7.164	7.033	6.838	7.030	7.055	7.033	7.015
2	10.000	9.071	9.166	9.259	9.304	9.700	9.844	9.844	9.894
4	8.520	8.901	8.946	9.223	9.161	9.108	8.903	9.052	9.027
6	9.820	10.104	10.239	9.963	9.895	9.526	9.637	9.589	9.726
7	8.200	8.766	8.685	8.668	8.662	8.524	8.434	8.556	8.699
8	9.550	9.449	9.548	9.864	10.154	9.637	9.612	9.700	9.627
10	6.820	7.142	7.241	7.227	7.197	7.172	7.217	7.318	7.370
11	10.120	9.527	9.937	10.236	10.254	10.456	10.368	10.370	10.442
12	8.120	7.628	7.793	7.728	7.781	7.713	7.790	7.796	7.987
13	6.720	6.897	6.916	7.214	7.004	6.913	6.785	6.702	6.704
15	7.380	7.035	7.100	7.144	7.139	7.124	7.162	7.254	7.180
16	6.070	5.949	5.953	5.923	5.847	5.890	6.063	6.122	6.012
18	10.520	10.520	10.520	10.520	10520	10.520	10.520	10.520	10.520
19	6.640	6.813	6.913	6.812	6.793	6.819	6.755	6.721	6.654
20	5.800	6.262	6.286	6.334	6.317	6.316	6.349	6.002	5.919
21	7.290	8.207	8.054	8.046	8.271	8.053	8.193	8.042	8.090
22	7.540	8.456	8.416	8.154	8.125	7.997	8.135	8.127	8.084
23	8.260	6.902	6.963	6.972	6.955	6.948	7.022	7.133	7.045
24	9.700	9.329	9.368	9.504	9.686	9.434	9.445	9.424	9.417
25	9.740	9.433	9.739	9.604	9.557	9.423	9.176	9.049	8.940
27	8.270	9.109	9.315	9.073	8.926	8.970	8.723	8.738	8.720
28	8.220	8.579	8.848	8.814	8.929	8.757	8.746	8.828	8.816
30	8.890	9.060	8.996	8.779	8.902	8.837	8.654	8.735	8.734
33	7.660	7.453	7.331	7.665	7.583	7.663	7.671	7.630	7.710
35	8.660	8.230	8.215	8.322	8.204	8.238	8.294	8.333	8.441
37	6.320	6.396	6.492	6.521	6.423	6.438	6.499	6.549	6.572
38	9.120	8.559	8.391	8.243	8.471	8.613	8.593	8.654	8.587
40	7.740	7.216	7.071	7.083	7.321	7.304	7.108	7.023	7.080
42	7.640	6.616	6.730	6.642	6.522	6.534	6.657	6.614	6.604
43	8.460	8.806	8.510	8.345	8.523	8.398	8.047	8.099	8.067
44	5.820	5.965	5.978	6.047	5.935	5.924	5.946	5.981	5.921
46	7.620	7.178	7.278	7.347	7.362	7.335	7.350	7.501	7.433
47	7.640	7.342	7.425	7.391	7.650	7.703	7.398	7.359	7.480
48	7.040	8.393	8.323	8.204	8.166	8.131	7.807	7.855	7.809
49	9.660	8.970	9.000	8.989	9.099	8.835	9.043	9.140	9.106
50	9.890	10.116	10.335	10.138	10.683	10.838	10.739	10.223	10.675
53	6.000	6.262	6.167	6.154	6.162	6.049	6.023	6.052	6.077
54	8.520	8.001	7.956	7.997	8.047	8.181	8.067	8.153	8.042
55	8.770	10.150	10.020	9.552	9.371	9.246	9.225	9.056	9.055
56	9.770	9.939	9.932	9.688	9.567	9.693	9.585	9.555	9.708
57	8.890	8.970	8.871	8.759	8.900	8.810	8.904	9.049	9.001
60	9.090	9.983	9.963	10.054	9.862	9.691	9.728	9.796	9.743
61	8.200	8.109	7.970	8.025	8.343	8.571	8.725	8.686	8.685
62	9.720	10.313	10.474	10.138	10.050	10.037	9.918	9.962	10.033
63	8.660	9.327	9.111	8.824	8.753	8.970	8.964	9.072	9.013
64	6.190	6.904	6.569	6.655	6.509	6.626	6.687	6.701	6.745

Tablo 3.4'ün devamı

65	8.700	8.956	8.858	8.986	9.069	9.080	9.044	9.003	8.813
66	9.020	7.668	7.491	7.649	7.832	7.904	7.844	7.849	8.008
67	9.600	10.081	10.055	9.559	9.368	9.432	9.417	9.342	9.283
68	8.850	9.363	9.120	8.766	8.727	8.628	8.521	8.597	8.608
69	9.380	9.437	9.519	9.068	9.068	8.856	9.026	8.998	9.054
70	9.850	9.525	9.699	9.420	9.668	9.863	9.833	9.799	9.705
71	7.500	7.155	7.259	7.219	7.163	7.143	7.126	7.152	7.356
72	9.820	9.774	9.898	9.742	9.705	9.931	9.901	9.972	10.083
75	8.360	7.900	7.994	7.817	8.212	8.300	8.663	8.727	8.739
76	9.020	8.479	8.671	8.756	8.769	8.677	8.683	8.682	8.728
77	9.080	8.979	9.018	8.940	8.904	9.075	8.927	8.925	9.007
78	7.600	7.744	7.668	7.823	8.037	8.051	7.912	7.846	7.848
81	8.550	8.129	7.822	7.761	7.738	7.737	7.834	7.940	8.018
82	9.770	9.715	9.671	9.479	9.627	9.413	9.337	9.372	9.293
	R^2	0.796	0.810	0.824	0.842	0.850	0.860	0.865	0.869
	se	0.059	0.057	0.055	0.052	0.051	0.049	0.048	0.048
	q^2	0.706	0.708	0.734	0.741	0.755	0.752	0.755	0.750

TEST SETİ

No.	**Den.**	**8к**	**9к**	**10 к**	**11 к**	**12 к**	**13 к**	**14 к**	**15 к**
3	10.080	10.268	10.307	10.097	10.387	10.195	10.118	10.053	9.918
5	5.920	6.480	6.128	6.144	5.828	6.057	6.076	6.085	6.119
9	5.640	7.410	7.385	7.555	7.358	7.230	7.117	7.013	7.064
14	7.050	7.849	7.729	7.823	7.718	7.498	7.298	7.366	7.367
17	10.060	9.630	9.490	9.295	9.071	9.106	8.954	8.881	8.934
26	9.770	9.202	9.306	9.524	6.772	9.269	9.447	9.388	9.344
29	9.850	9.391	9.723	9.639	9.816	9.523	9.516	9.352	9.409
31	8.410	7.709	7.870	7.791	7.761	7.707	7.750	7.692	7.749
32	9.640	9.290	8.863	8.372	8.727	9.031	9.366	9.236	9.122
34	7.700	7.457	7.612	7.574	7.554	7.524	7.576	7.650	7.700
36	8.960	9.227	9.254	8.890	8.753	8.719	8.654	8.486	8.491
39	8.960	9.015	9.035	8.899	9.270	9.035	8.966	8.840	8.748
41	9.820	8.370	8.600	8.750	8.925	8.714	8.692	8.798	8.907
45	8.250	8.544	8.623	8.838	8.658	8.386	8.345	8.186	8.247
51	8.720	9.030	9.012	8.704	8.654	8.608	8.650	8.550	8.493
52	9.220	9.269	9.183	9.090	9.024	8.917	8.797	8.866	8.880
58	9.290	7.744	7.914	8.176	8.177	8.091	8.134	8.143	8.244
59	9.140	8.989	9.060	9.281	9.182	9.467	9.381	9.411	9.514
73	9.890	9.492	9.576	9.588	9.765	9.323	9.602	9.648	9.605
74	9.850	9.499	9.471	9.177	9.086	9.297	9.166	9.250	9.290
79	8.240	8.135	8.201	8.058	7.951	8.060	8.188	8.054	8.026
80	7.000	8.450	8.090	7.484	7.183	7.425	7.111	6.866	7.023
***83**	-	10.242	10.290	10.330	10.272	10.544	10.687	10.659	10.730
***84**	-	7.266	7.045	7.021	6.608	6.735	6.710	6.547	6.611
***85**	-	7.637	7.464	7.287	6.840	6.862	6.758	6.543	6.608
***86**	-	8.170	8.287	8.154	8.119	8.151	7.987	8.034	8.033
***87**	-	7.691	7.670	7.427	7.255	7.465	7.442	7.418	7.424
***88**	-	9.675	9.541	8.889	9.034	9.334	9.558	9.521	9.481
***89**	-	6.996	7.071	7.070	7.070	7.052	7.113	6.582	6.524
***90**	-	7.229	7.318	7.353	7.385	7.342	7.135	6.982	6.919
***91**	-	7.722	7.850	7.865	7.929	7.854	7.816	7.338	7.285

Tablo 3.4'ün devamı

***92**	-	6.632	6.448	6.482	6.771	6.855	6.710	6.825	6.893
***93**	-	8.746	8.658	8.523	8.667	8.785	8.417	8.501	8.626
***94**	-	5.816	5.606	5.514	5.670	5.821	5.682	5.680	5.715
***95**	-	7.758	7.665	7.558	7.643	7.957	7.950	7.974	8.064
***96**	-	7.476	7.395	7.439	7.635	7.997	7.957	8.111	8.203
***97**	-	9.441	9.524	9.048	8.970	9.614	9.315	9.223	9.497
***98**	-	6.169	5.959	6.104	6.164	6.250	6.262	6.319	6.290
***99**	-	9.796	9.896	9.590	9.792	9.770	9.848	9.955	9.981
***100**	-	7.753	7.494	7.488	7.539	7.281	7.394	7.500	7.515
	R^2	*0.665*	*0.737*	*0.751*	*0.772*	*0.809*	*0.835*	*0.849*	*0.862*
	se	*0.130*	*0.115*	*0.112*	*0.107*	*0.098*	*0.091*	*0.087*	*0.083*
	q^2_{ext1}	*0.674*	*0.738*	*0.734*	*0.772*	*0.776*	*0.801*	*0.800*	*0.808*
	q^2_{ext2}	*0.650*	*0.719*	*0.715*	*0.755*	*0.759*	*0.786*	*0.785*	*0.794*

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

Tablo 3.5. Dipeptidil bor bileşik serisi 60 bileşik eğitim 22 bileşik test seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	**$A_{deneysel}$**	**$A_{hesaplanan}$**	**Bileşik No**	**$A_{deneysel}$**	**$A_{hesaplanan}$**
1	6.920	7.030	**50**	9.890	10.838
2	10.000	9.700	**51[a]**	8.720	8.608
3[a]	10.080	10.195	**52[a]**	9.220	8.917
4	8.520	9.108	**53**	6.000	6.049
5[a]	5.920	6.057	**54**	8.520	8.181
6	9.820	9.526	**55**	8.770	9.246
7	8.200	8.524	**56**	9.770	9.693
8	9.550	9.637	**57**	8.890	8.810
9[a]	5.640	7.230	**58[a]**	9.290	8.091
10	6.820	7.172	**59[a]**	9.140	9.467
11	10.120	10.456	**60**	9.090	9.691
12	8.120	7.713	**61**	8.200	8.571
13	6.720	6.913	**62**	9.720	10.037
14[a]	7.050	7.498	**63**	8.660	8.971
15	7.380	7.124	**64**	6.190	6.626
16	6.070	5.890	**65**	8.700	9.080
17[a]	10.060	9.106	**66**	9.020	7.904
18	10.520	10.520	**67**	9.600	9.432
19	6.640	6.819	**68**	8.850	8.628
20	5.800	6.316	**69**	9.380	8.856
21	7.290	8.053	**70**	9.850	9.862
22	7.540	7.997	**71**	7.500	7.143
23	8.260	6.948	**72**	9.820	9.931
24	9.700	9.434	**73[a]**	9.890	9.323

Tablo 3.5'in devamı

25	9.740	9.423	**74**[a]	9.850	9.297
26[a]	9.770	9.269	**75**	8.360	8.300
27	8.270	8.970	**76**	9.020	8.677
28	8.220	8.757	**77**	9.080	9.075
29[a]	9.850	9.523	**78**	7.600	8.051
30	8.890	8.837	**81**	8.550	7.737
31[a]	8.410	7.707	**82**	9.770	9.413
32[a]	9.640	9.031	**83**[*]	-	10.544
33	7.660	7.664	**84**[*]	-	6.734
34[a]	7.700	7.524	**85**[*]	-	6.862
35	8.660	8.238	**86**[*]	-	8.151
36[a]	8.960	8.719	**87**[*]	-	7.465
37	6.320	6.438	**88**[*]	-	9.334
38	9.120	8.613	**89**[*]	-	7.052
39[a]	8.960	9.035	**90**[*]	-	7.342
40	7.740	7.304	**91**[*]	-	7.854
41[a]	9.820	8.714	**92**[*]	-	6.855
42	7.640	6.534	**93**[*]	-	8.785
43	8.460	8.398	**94**[*]	-	5.821
44	5.820	5.924	**95**[*]	-	7.957
45[a]	8.250	8.386	**96**[*]	-	7.997
46	7.620	7.335	**97**[*]	-	9.614
47	7.640	7.703	**98**[*]	-	6.250
48	7.040	8.131	**99**[*]	-	9.770
49	9.660	8.835	**100**[*]	-	7.281

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

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

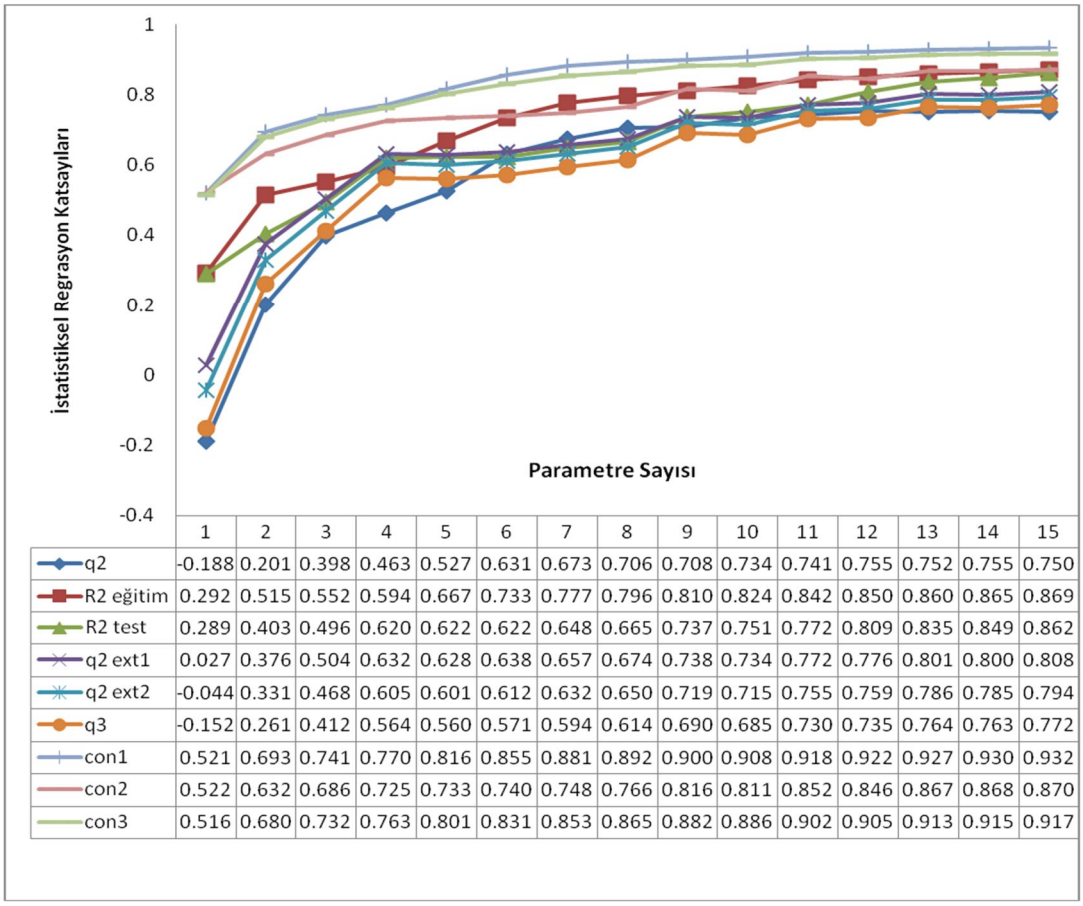
Tablo 3.6. Dipeptidil bor bileşik serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	2202	-0.134
2	975, 2202	-0.074, -0.103
3	500, 975, 2202	-0.054, -0.061, -0.081
4	500, 975, 2202, 2217	-0.061, -0.053, -0.069, 0.034
5	500, 975, 1249, 2202, 2217	-0.048, -0.071, 1.553, -0.062, 0.028
6	500, 975, 1249, 1397, 2202, 2217	-0.065, -0.081, 1.657, 0.135, -0.068, 0.024
7	500, 620, 975, 1249, 1397, 2202, 2217	-0.059, 0.046, -0.079, 1.787, 0.129, -0.066, 0.027
8	500, 620, 909, 975, 1249, 1397, 2202, 2217	-0.060, 0.041, -0.047, -0.079, 2.129, 0.136, -0.069, 0.026
9	500, 620, 909, 975, 1238, 1249, 1397, 2202, 2217	-0.064, 0.044, -0.061, -0.087, 0.069, 2.138, 0.138, -0.074, 0.028
10	500, 620, 909, 975, 1238, 1249, 1397, 1746, 2202, 2217	-0.064, 0.047, -0.058, -0.076, 0.096, 1.759, 0.150, -0.077, -0.070, 0.025
11	500, 620, 909, 975, 1238, 1249, 1397, 1691, 1746, 2202, 2217	-0.068, 0.047, -0.069, -0.056, 0.101, 1.799, 0.178, -0.090, -0.100, -0.079, 0.026
12	500, 620, 909, 975, 1213, 1238, 1249, 1397, 1691, 1746, 2202, 2217	-0.064, 0.047, -0.064, -0.054, -0.070, 0.123, 1.712, 0.170, -0.089, -0.074, -0.078, 0.024
13	500, 620, 909, 975, 1213, 1238, 1249, 1397, 1638, 1691, 1746, 2202, 2217	-0.059, 0.048, -0.074, -0.052, -0.080, 0.130, 1.774, 0.163, 0.057, -0.124, -0.076, -0.078, 0.025
14	500, 620, 909, 975, 1213, 1238, 1249, 1397, 1638, 1691, 1746, 1919, 2202, 2217	-0.061, 0.047, -0.074,-0.046, -0.081, 0.131, 1.737, 0.183, 0.063, -0.136, -0.098, 0.192, -0.081, 0.024
15	500, 620, 873, 909, 975, 1213, 1238, 1249, 1397, 1638, 1691, 1746, 1919, 2202, 2217	-0.063, 0.052, -0.021, -0.067, -0.045, -0.098, 0.138, 1.702, 0.181, 0.065, -0.128, -0.100, 0.183, -0.080, 0.024

*PIN: Hazırlanan 2217 parametre havuzundaki parametrelerin indeks numarası

En uygun parametre sayısını belirlemek için aktivite hesaplamasında kullanılan parametre sayısı, R^2 (eğitim ve test seti için) , q^2, q^2_{ext1}, q^2_{ext2}, q^2_{ext3} ve ccc değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (Şekil 3.2). Grafikte görüldüğü gibi parametre sayısının artması başlangıçta R^2 ve q^2 değerlerinde artışa neden olsa da 12 parametre sayısından sonra bu değerlerdeki artış doyum noktasına ulaşmakta ve model performansında fazla bir değişikliğe neden olmamaktadır. Bu nedenle dipeptidil bor bileşik serisi için aktiviteye en fazla etkisi olan model, 12 parametrenin bir kombinasyonu olarak elde edilmiştir. Topliss oranı da dikkate alındığında 60 eğitim bileşiği için kullanılabilecek maksimum parametre sayısı 12'dir. q^2 değerinin 5 parametreye kadar düşük olduğu görülmektedir. 6 parametreden sonra q^2 değerinde artış görülmüştür. Eğitim seti için 12'dan fazla parametre ile model kurulması aşırı-uygun (over-fitting) sonuçlar elde edilmesini sağlar.

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



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
q2	-0.188	0.201	0.398	0.463	0.527	0.631	0.673	0.706	0.708	0.734	0.741	0.755	0.752	0.755	0.750
R2 eğitim	0.292	0.515	0.552	0.594	0.667	0.733	0.777	0.796	0.810	0.824	0.842	0.850	0.860	0.865	0.869
R2 test	0.289	0.403	0.496	0.620	0.622	0.622	0.648	0.665	0.737	0.751	0.772	0.809	0.835	0.849	0.862
q2 ext1	0.027	0.376	0.504	0.632	0.628	0.638	0.657	0.674	0.738	0.734	0.772	0.776	0.801	0.800	0.808
q2 ext2	-0.044	0.331	0.468	0.605	0.601	0.612	0.632	0.650	0.719	0.715	0.755	0.759	0.786	0.785	0.794
q3	-0.152	0.261	0.412	0.564	0.560	0.571	0.594	0.614	0.690	0.685	0.730	0.735	0.764	0.763	0.772
con1	0.521	0.693	0.741	0.770	0.816	0.855	0.881	0.892	0.900	0.908	0.918	0.922	0.927	0.930	0.932
con2	0.522	0.632	0.686	0.725	0.733	0.740	0.748	0.766	0.816	0.811	0.852	0.846	0.867	0.868	0.870
con3	0.516	0.680	0.732	0.763	0.801	0.831	0.853	0.865	0.882	0.886	0.902	0.905	0.913	0.915	0.917

Şekil 3.2. Dipeptidil bor bileşik serisi 60 bileşik eğitim 22 bileşik test seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği

Genetik algoritma ile seçilen en uygun 12 parametre ve bu parametreler için hesaplanan κ_j değerleri ve örnek olarak referans bileşiğin 1. konformeri için bu parametrelerin sayısal değerleri (PSD) Tablo 3.7'de verilmiştir. Hesaplamalarda her bir bileşiğin her bir konformeri için bütün parametrelerin sayısal değerleri kullanılmaktadır. Her bir konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri farklıdır.

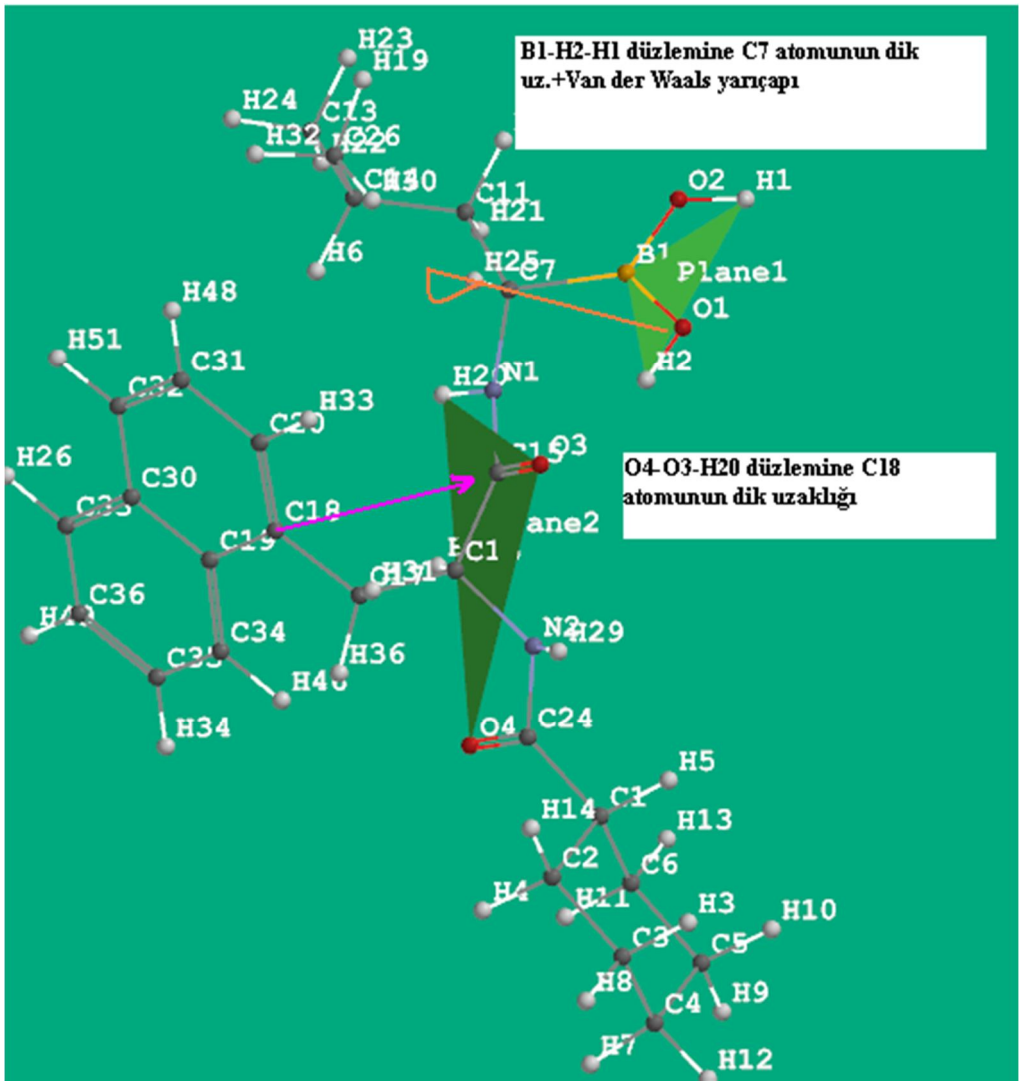
AG ve APS gruplarının belirlenmesinde parametrelerin sayısal değerleri ve κj değerleri dikkate alınır. Eşitlik 2.2' de belirtilen S fonksiyonu, ilgili parametrenin sayısal değeri ile κ_j değerinin çarpımı sonucu pozitif ise bu parametre aktiviteyi azaltıcı (APS), çarpım negatif ise aktiviteyi arttıcı (AG) yönde etki göstermektedir. Çünkü eşitlik 2.3'te verilen aktivite denkleminde S fonksiyonu negatif işaretlidir. Buna göre Tablo 3.7'de 500, 909, 975, 1213, 1691 ve 1746 nolu parametreler aktiviteyi artırıcı etki

gösterirken, 620, 1238, 1249 ve 1397 nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı etkiye sahiptirler. Bazı konformerlerin torsiyon açı değerleri (2202, 2177 nolu parametreler) hem pozitif hem de negatif değere sahip oldukları için bazı konformerler aktiviteyi artırırken bazı konformerler aktiviteyi azaltıcı etki gösterirler. Yani hem APS hem de AG grup olarak davranmaktadırlar.

Tablo 3.7. Dipeptidil bor bileşik serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 12 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 18. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(j)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD*
$a^{(1)}$	**500**	O3-B1-O2 düzlemine C18 atomunun dik uzaklığı + Van der Waals yarıçapı (Å)	-0.064	5.877
$a^{(2)}$	**620**	B1-H2-H1 düzlemine C7 atomunun dik uzaklığı + Van der Waals yarıçapı (Å)	0.047	1.837
$a^{(3)}$	**909**	H29-H20-H2 düzlemine O1 atomunun dik uzaklığı (Å)	-0.064	0.115
$a^{(4)}$	**975**	O4-O3-H20 düzlemine C18 atomunun dik uzaklığı (Å)	-0.054	2.424
$a^{(5)}$	**1213**	C24-N2-H29 düzlemi ile C7-C11 doğrusu arasındaki açı (radyan)	-0.070	0.946
$a^{(6)}$	**1238**	O4-N2-C16 düzlemi ile N1-C13 doğrusu arasındaki açı (radyan)	0.123	1.091
$a^{(7)}$	**1249**	C16-C15-O3 düzlemi ile C15-N1 doğrusu arasındaki açı (radyan)	1.712	0.030
$a^{(8)}$	**1397**	O3-B1-O2 düzlemi ile N2-H29 doğrusu arasındaki açı (radyan)	0.170	0.585
$a^{(9)}$	**1691**	O4-O3-H20 düzlemi ile N1-C7 doğrusu arasındaki açı (radyan)	-0.089	0.195
$a^{(10)}$	**1746**	C17-C34-H2 düzlemi ile C24-C1 doğrusu arasındaki açı (radyan)	-0.074	0.849
$a^{(11)}$	**2202**	N2 -C16 -C15 -N1 torsiyon açısı (radyan)	-0.078	2.696
$a^{(12)}$	**2217**	C35-C34-C17-C16 torsiyon açısı (radyan)	0.024	-0.808

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



Şekil 3.3. Dipeptidil bor bileşik serisi için $a^{(2)}$ ve $a^{(4)}$ parametresinin gösterimi

Parametrelerin Katkısı: E-istatistik; Seri için en iyi modeli oluşturan ve GA ile bulunan bu 12 parametrenin aktiviteye katkısı eşit değildir. Bu parametrelerin her birinin aktivite üzerindeki bireysel etkilerini ve katkısını incelemek için E-istatistik yöntemi kullanılmıştır [43]. Bunun için her bir parametre LOO-çapraz doğrulama yönteminde olduğu gibi her bir parametre sırasıyla dışarıda bırakılarak diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre dâhil edilmediğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir (Tablo 3.8). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2 değerleri yorumlanarak belirlenir.

Tablo 3.8. Dipeptidil bor bileşik serisinde 12 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1}, q^2_{ext2}, con1, con2, con3

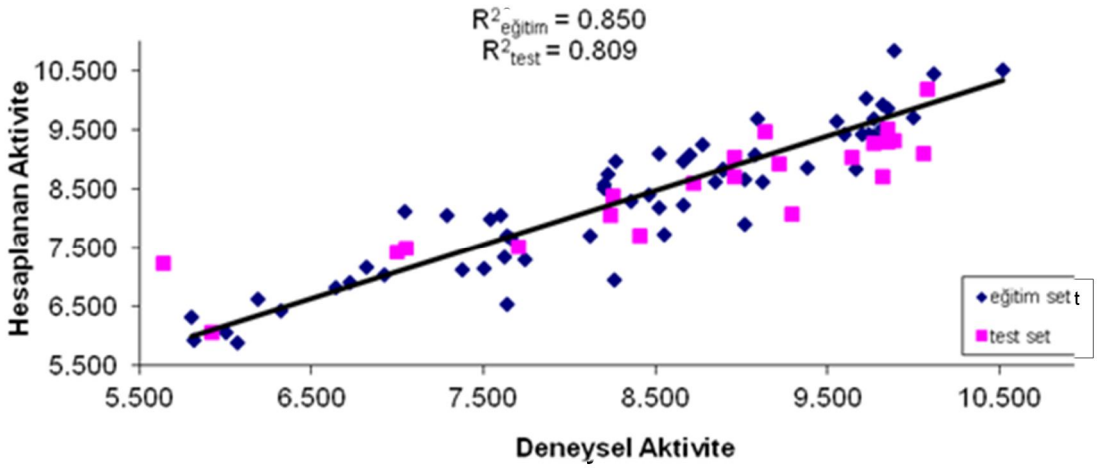
Parametreler $a_{ni}^{(j)}$	PIN*	E	$R^2_{training}$	R^2_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	con1	con2	con3
$a^{(1)}$	500	0.483	0.711	0.502	0.493	0.528	0.493	0.838	0.686	0.804
$a^{(2)}$	620	0.748	0.800	0.777	0.673	0.756	0.738	0.894	0.836	0.880
$a^{(3)}$	909	0.840	0.818	0.756	0.709	0.710	0.689	0.904	0.785	0.878
$a^{(4)}$	975	0.741	0.798	0.836	0.670	0.769	0.752	0.893	0.850	0.882
$a^{(5)}$	1213	0.944	0.842	0.772	0.740	0.772	0.755	0.918	0.852	0.902
$a^{(6)}$	1238	0.866	0.822	0.706	0.717	0.703	0.681	0.907	0.791	0.880
$a^{(7)}$	1249	0.690	0.771	0.817	0.645	0.675	0.651	0.876	0.775	0.852
$a^{(8)}$	1397	0.674	0.766	0.761	0.637	0.730	0.710	0.875	0.796	0.860
$a^{(9)}$	1691	0.979	0.834	0.769	0.750	0.720	0.700	0.913	0.793	0.886
$a^{(10)}$	1746	0.959	0.839	0.751	0.745	0.738	0.719	0.916	0.818	0.894
$a^{(11)}$	2202	0.345	0.622	0.184	0.291	0.125	0.061	0.789	0.386	0.702
$a^{(12)}$	2217	0.852	0.815	0.670	0.713	0.683	0.659	0.903	0.798	0.877

* PIN: Hazırlanan 2217 parametre havuzundaki parametrelerin indeks numarası

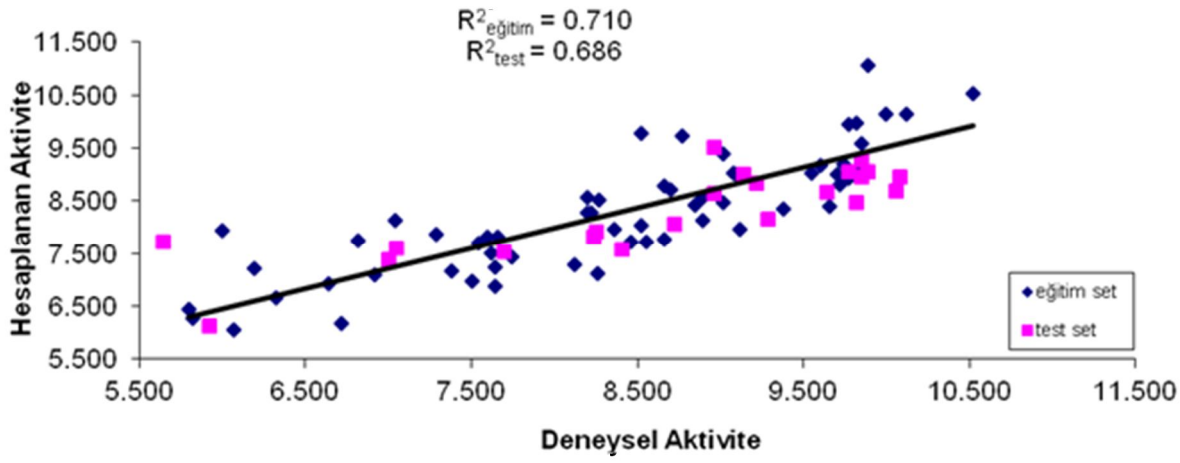
12 parametre kullanılarak elde edilen modelin q^2 değeri 0.755 iken, $a^{(11)}$ nolu parametrenin (N2 -C16 -C15 -N1 torsiyon açısı) ihmal edilmesiyle bu değer 0.291'e düşmüştür. Tablo incelendiğinde E değeri en küçük (0.345) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan $a^{(11)}$ parametresinin modele katkısı diğer parametrelerden daha fazladır. Bu parametre ihmal edildiğinde model performansında düşüşe yol açacağı oldukça düşük olan $R^2_{training}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1}, q^2_{ext2} değerlerinden de belli olmaktadır. En yüksek E değerine sahip olan $a^{(9)}$ nolu parametrenin (O4-O3-H20 düzlemi ile N1-C7 doğrusu arasındaki açı) ise model performansına katkısı en azdır. $a^{(11)}$'in ihmal edilmesiyle q^2 değerinde meydana gelen düşüşün diğer parametrelerin ihmal edilmesindeki düşüşten daha az olması, aktivite üzerindeki etkisinin de az olduğunu göstermektedir. Buna göre parametrelerin modele olan katkıları sırasıyla şöyledir: $a^{(11)}$, $a^{(1)}$, $a^{(8)}$, $a^{(7)}$, $a^{(4)}$, $a^{(2)}$, $a^{(3)}$, $a^{(12)}$, $a^{(6)}$, $a^{(5)}$, $a^{(10)}$, $a^{(9)}$.

60 eğitim bileşiği kullanılarak kurulan EC-GA modeli, 22 test bileşiği ile kontrol edilmiştir. Eğitim setinde lsqnonline fonksiyonu ile elde edilen κ_j değerleri, test setinin aktivite değerlerini hesaplamakta kullanılmıştır. Modelin uyum iyiliği R^2 ile verilir ve veri setinin dağılımını açıklar. Tüm konformerler hesaba dahil edildiğinde en uygun 12

parametre ile eğitim seti için 0.051 standart hataya sahip R^2 değeri (0.850) tatmin edicidir (Şekil 3.4). Benzer şekilde test seti için elde edilen R^2 ve standart hata değerleri sırasıyla 0.809 ve 0.098'dir (Şekil 3.4). Her bileşiğin tek bir konformeri kullanılarak hesaplama yapıldığında en uygun 12 parametre ile eğitim seti için 0.071 standart hataya sahip R^2 değeri 0.710'dir. Test seti için elde edilen R^2 ve standart hata değerleri sırasıyla 0.686 ve 0.125'tir (Şekil 3.5). Bileşiklerin çoklu konformerlerini kullanarak geliştirdiğimiz modeller ile tek konformerli modellere göre çok daha fazla başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

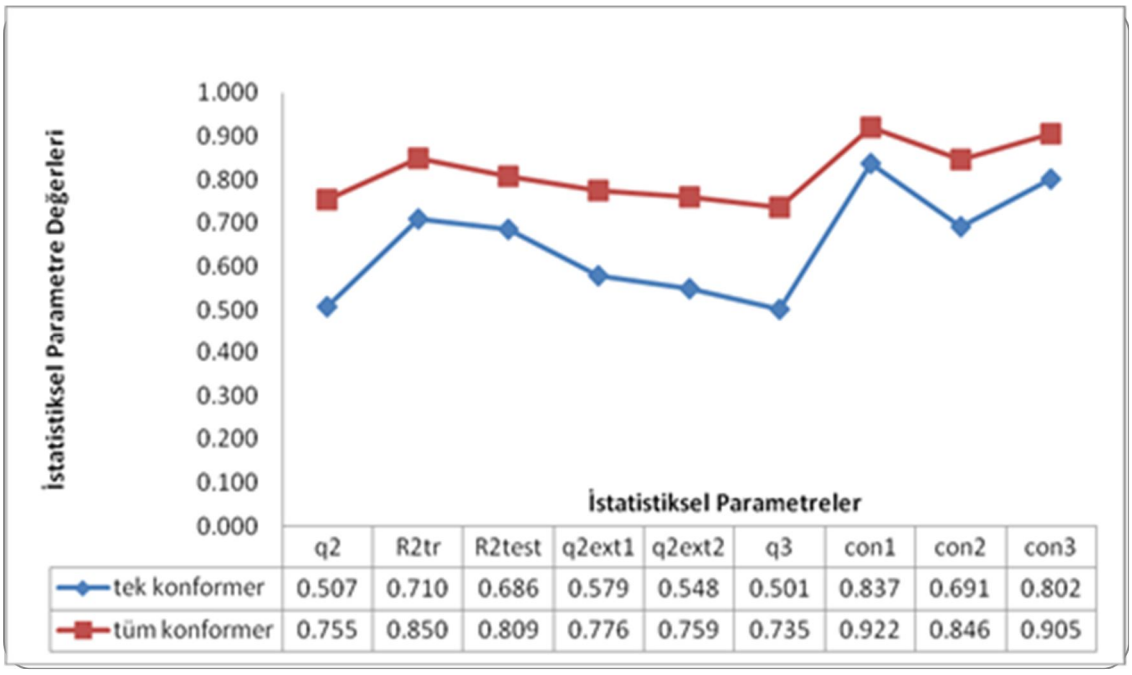


Şekil 3.4. Dipeptidil bor bileşik serisi eğitim ve test seti için 12 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tüm konformerler dahil)



Şekil 3.5. Dipeptidil bor bileşik serisi eğitim ve test seti için 12 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tek konformer)

Tek ve tüm konformerler için optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri Şekil 3.6'da gösterilmiştir. Buna göre bileşiklerin tüm konformerlerini kullandığımızda elde edilen sonuçların, tek konformer kullandığımızdaki sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Özellikle q^2 değerlerini karşılaştırdığımızda tüm konformerlerde 0.755 iken tek konformerlerde 0.507'dir. Diğer istatistiksel değerlerde aynı şekilde tek konformerlerde azalmıştır.



	q2	R2tr	R2test	q2ext1	q2ext2	q3	con1	con2	con3
tek konformer	0.507	0.710	0.686	0.579	0.548	0.501	0.837	0.691	0.802
tüm konformer	0.755	0.850	0.809	0.776	0.759	0.735	0.922	0.846	0.905

Şekil 3.6. Dipeptidil bor bileşik serisi 60 bileşik eğitim 22 bileşik test seti için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği

4. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda ligand temelli bilgisayar destekli ilaç tasarımı yapılmıştır. EC metot ve genetik algoritma optimizasyon tekniğini birleştiren ve yeni bir 4D-QSAR yaklaşımı olan EC-GA metodu kullanılmıştır. Geliştirilen bu metot ve EMRE yazılımları modelleme ve similasyon sonuçları doğrultusunda deneysel çalışmalara temel oluşturması amacıyla zaman kaybetmeden, özgün yeni aktif inhibitörleri önerme potansiyeli bulundurmaktadır.

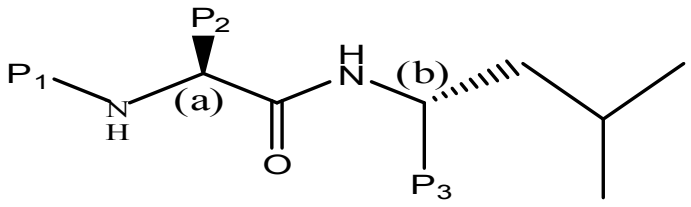
EC-GA metodu iki kısımdan oluşmaktadır: farmakofor tanımlaması ve aktiviteye etki eden grupların/özelliklerin parametrelendirilerek biyoaktivite tahmininin yapılması bu metot ile güvenilir deneysel veriler mevcut olduğu sürece nicel olarak aktivitenin tahmini mümkün olmaktadır. Sarıpınar, E. ve çalışma grubu tarafından hazırlanan yazılımlarla; deneysel aktivitesi bilinen bileşiklerin teorik aktivitelerinin öngörülmesi; bilinmeyenlerin aktivitelerinin öngörülmesi ve bilinmeyen bileşiklerin tasarlanması amaçlanmaktadır. Bu çalışmadaki diğer önemli bir özellik de hem farmakofor tanımlamasında hem de biyoaktivite tahmininde bütün bileşiklerin konformasyonal esnekliğinin Boltzmann dağılımına bağlı olarak dikkate alınmasıdır.

4D-QSAR çalışması olmayan dipeptidil bor bileşik serisi için, geliştirilen EC-GA modelleri bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin kontrolünde önemli rol oynayan moleküler özelliklerin anlaşılmasına imkan sağlamıştır. Bu amaç için farmakofor tanımlama, moleküler parametre ve aktivite hesaplamasında kullanılmak üzere kapsamlı bir şekilde geliştirilen EMRE yazılım paketi dipeptidil bor bileşik serisi için başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Seri için farmakofor tanımlanmış, buna bağlı olarak aktiviteye etki eden önemli parametreler ve parametrelere karşılık gelen κj değerleri bulunmuştur. İstenildiğinde her seri için konjenerik herhangi bir bileşiğin ilgili parametre değerleri ve κj değerleri aktivite formülünde yerine koyularak çözüldüğünde aktivitesi bilinmeyen

ve üzerinde deneysel çalışması yapılmayan bileşiklerin aktivite tahminlerinin başarılı bir şekilde yapılabileceği hesaplanan R^2 (eğitim ve test seti için), q^2, q^2_{ext1}, q^2_{ext2}, q^2_{ext3}, ccc ve standart hata değerlerinden anlaşılmaktadır. Konformerler arasındaki enerji farkı çok az olduğu için (oda sıcaklığında ortalama 0-2 kcal/mol) biyoalıcıyla ilacın hangi konformerin veya konformerlerin etkileştiği bilinemediği için hesaplamalarda bileşiklerin bütün konformerleri geliştirilen bu programlarda Boltzmann dağılımlarıyla orantılı olarak dikkate alınarak hesaplamalar gerçekleştirildiği için bu çalışma bir 4D-QSAR çalışmasıdır. Çalışmada çoklu konformer kullanıldığında elde edilen sonuçların tekli konformer kullanıldığından çok daha iyi sonuçların elde edildiği kurulan modellerle ve geliştirilen EC-GA metodu ile gösterilmiştir. İncelenen seri içerisinde belirli sayıda kiral bileşik bulunmaktadır. R,S yapısındaki bileşikler modellenerek farmakofor grubu ve aktiviteleri hesaplanmıştır. Bileşik serisi eğitim ve test seti olarak ikiye ayrılmıştır ve bu şekilde eğitim setinin uygunluğu test edilmiştir. Modellerin geçerliliğini ve güvenirliğini doğrulamak için LOO-çapraz doğrulama (Leave-one-out Cross Validation), regresyon, dahili ve harici doğrulama ve uyum korelasyon katsayısı (CCC) analizleri istatiksel olarak yapılmıştır. Ayrıca aktiviteye etki eden ve genetik algoritma ile bulunan en uygun alt parametre setindeki her bir parametrenin katkısını bulmak için E-istatistik yapılmıştır. Bu çalışmada eğitim ve test setinin dışında 18 tane bilinmeyen bileşik alınmıştır. Bunlar aktivitesi bilinenen bileşiklerin farklı diasteromer yapıları dikkate alınarak kuantum kimyasal hesaplamaları yapılarak akviteleri diğer kiral yapılarla karşılaştırılmıştır.

Literatür incelendiğinde, dipeptidil bor bileşik serisi için 4D-QSAR ve farmakofor ile ilgili bir çalışma yoktur. Ancak Yong ve çalışma arkadaşları tarafından 59 bileşik için COMFA ve COMSIA metotları uygulanarak 3D-QSAR modelleri oluşturulmuş ve çalışma sonuçları yayınlanmıştır. Elde ettikleri en iyi modelde q^2 değerleri sırayla 0.676 ve 0.630'dur. Eğitim seti için R^2 değerleri 0.989 ve 0.956'dır. Test seti için R^2 değerleri 0.963 ve 0.919'dir [3]. EC-GA modeliyle elde ettiğimiz sonuçlarda q^2 değeri 0.755, $R^2_{eğitim}$ 0.850 ve R^2_{test} 0.809'dur. COMFA ve COMSIA yöntemiyle elde edilen sonuçlarda eğitim ve test seti için regresyon katsayı değerleri EC-GA sonuçlarına göre kısmen yüksek olsa da verilen değerler bilinmeyen bileşiklere uygulanması durumundaki performansı hakkında bilgi vermez. Ayrıca EC-GA metodunda harici çapraz doğrulama değerleri ve uyum korelasyon katsayısı değerleri bulunmaktadır. Her

ne kadar bu değerlerin yüksek olması modellemenin iyi olduğu anlamına gelmemektedir yani Kubinyi paradoksu olma ihtimali bulunmaktadır [72]. Bu yüzden bu alanda bir karşılaştırma yapılamamaktadır. q^2_{ext1}, q^2_{ext2}, q^2_{ext3} ve con1, con2 ve con3 değerleri sırasıyla 0.776, 0.759, 0.735, 0.922, 0.846, 0.905'tir. EC-GA yöntemiyle elde edilen 12 parametreli model hem eğitim hem test seti için oldukça yüksek değerlere sahip olduğu için tahmin gücü de oldukça iyidir. Bu çalışmada kullanılan bileşik serisi için EC-GA metodu ile elde edilen sonuçlar literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında, EC-GA metodunun mevcut yöntemlerle yarışabilecek durumda olduğu görülmektedir. Üstelik dahili ve harici (literatürde 46 eğitim seti için bu değerler bulunmamaktadır) çapraz doğrulama değerlerinin yüksek olması bizim metodun diğer metotlardan daha iyi olduğunu göstermektedir. Literatürdeki çalışmada 3D-QSAR çalışması kapsamında yer almaktadır [3]. Ayrıca bu çalışmada her bir bileşiğin bir tane konformeri dikkate alınmıştır. Bu açıdan bir 4D-QSAR yaklaşımı olan EC-GA yöntemi bileşiklerin tüm konformerlerini dikkate aldığı için diğer metotlara üstünlük sağlamaktadır. Aynı zamanda EC-GA metodu biyolojik aktiviteden sorumlu farmakofor grubun bulunmasını ve tanımlamasını mümkün kılmaktadır. Bu metodun diğer bir üstünlüğü ise deneysel olarak aktivitesi bilinen veya bilinmeyen enantiomerlerden her birinin aktivitesinide tahmin etme gücüne sahip olmasıdır. Çalışmanın sonucunda sentez edilmemiş aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktiviteleri tahmin edilmiştir.



Şekil 4.1. Dipeptidil bor bileşik serisine ait temel iskelet; (a) ve (b) ile işaretlenmiş atomlar kiral atomları göstermektedir.

Tablo 4.1. görüldüğü gibi * ile gösterilen bileşiklerin aktivitesi bilinmemesine rağmen EC-GA metodu ile aktivite değerleri bulunmuştur. Bunun doğruluğu yukarıda bahsedildiği gibi dahili ve harici çapraz doğrulama değerleri ile anlaşılmıştır. Mutlak doğruluğu ise ancak bu bileşikler sentez edilerek ve aynı şartlarda aktivite değerleri ölçülerek bulunabilir.

Tablo 4.1. Dipeptidil bor bileşik serisinde aktivitesi bilinmeyen 18 bileşik için hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	(a)	(b)	Deneysel	Hesaplanan
18	S	R	10.520	10.520
83*	S	S	-	10.544
84*	R	R	-	6.734
85*	R	S	-	6.862
25	S	R	9.740	9.423
86*	R	R	-	8.151
87*	S	S	-	7.465
88*	R	S	-	9.334
20	S	R	5.800	6.316
89*	R	R	-	7.052
90*	S	S	-	7.342
91*	R	S	-	7.854
48	S	R	7.040	8.131
92*	R	R	-	6.855
93*	S	S	-	8.785
94*	R	S	-	5.821
30	S	R	8.890	8.837
95*	R	R	-	7.957
96*	S	S	-	7.997
97*	R	S	-	9.614
27	S	R	8.270	8.970
98*	R	R	-	6.250
99*	S	S	-	9.770
100*	R	S	-	7.281

Aşağıdaki eşitlikle bulunan aktivite değerlerini yerine koyduğumuzda örneğin 99.bileşik (S,S) izomerisi için aktivite değeri temel iskeleti aynı olup kiral yapısı (S,R) 27 nolu bileşikten yaklaşık 32 kat fazla aktif olduğu görülmektedir. Dönüşüm hesaplamaları aşağıdaki eşitlikte verilmiştir.

$$9\text{-}\log(K_i) = pK_i \qquad (4.1)$$

$9\text{-}\log(K_i)=9.770$

$\log(K_i)= -0.770$ Hesaplanan $K_{i(nM)}= 0.1698$nM ; Deneysel $K_{i(nM)}= 5.4$nM; nM=nano molar

Deneysel $K_{i(nM}/$Hesaplanan $K_{i(nM)}= 5.4/0.1698 = 31.7975$

Araştırmada zaman ve para kaybını önlemek için sadece 99 nolu bileşiği sentez edip aktivite değerlerini kontrol etmek daha doğru bir yol olacaktır. Diğer bileşikleri sentez etmeye gerek olmadığını düşünmekteyiz. Diğer bileşikler içinde benzer hesaplamalar yapılabilir.

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Gomeni, R., Bani, M., D'Angeli, C., Corsi, M., Bye, A., 2001. Computer-assisted drug development (cadd): an emerging technology for designing first-time-in-man and proof-of-concept studies from preclinical experiments. **Journal of Pharmaceutical Sciences, 13,** 261-270.
2. Zhu, Y., Zhao, X., Zhu, X., Wu, G., Li, Y., Ma, Y., Yuan, Y., Yang, J., Hu, Y., Ai, L., Gao, Q., 2009. Design, synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationship (SAR) discussion of dipeptidyl boronate proteasome inhibitors, Part I: comprehensive understanding of the SAR of r-amino acid boronates. **Journal of Medicinal Chemistry, 52**, 4192–4199.
3. Yong-Qiang, Zhu., Meng, Lei., Ai-Jun, Lu., Xin, Zhao., Xiao-Jin, Yin., Qing-Zhi, Gao., 2009. 3d-qsar studies of boron-containing dipeptides as proteasome inhibitors with CoMFA and CoMSIA methods. **European Journal of Medicinal Chemistry, 44**, 1486–1499.
4. Meng, Lei., Xin, Zhao., Zhanli, Wang., Yongqiang, Zhu., 2009. Pharmacophore modeling, docking studies, and synthesis of novel dipeptide proteasome inhibitors containing boron atoms. **Journal of Chemical Informational and Modeling, 49**, 2092–2100.
5. Sarıpınar, E., Geçen, N., Şahin, K., Yanmaz, E., 2010. Pharmacophore identification and bioactivity prediction for triaminotriazine derivatives by electron conformational-genetic algorithm qsar method. **European Journal of Medicinal Chemistry, 45**, 4157-4168.
6. Şahin, K., Sarıpınar, E., Yanmaz, E., Geçen, N., 2011. Quantitative bioactivity prediction and pharmacophore identification for benzotriazines derivatives by electron conformational-genetic algorithm qsar method. **SAR and QSAR in Environmental Research, 22**, 217–238.
7. Peters, J.M, Franke, W.W., Kleinschmidt, J.A., 1994. Distinct 19 S and 20 S subcomplexes of the 26 S proteasome and their distribution in the nucleus and the cytoplasm. **The Journal of Biological Chemistry, 269(10)**, 7709–7718.
8. Lodish, H., Berk, A., Matsudaira, P., Kaiser, C.A., Krieger, M., Scott, M.P., Zipursky, S.L., Darnell, J., 2004. Molecular cell biology. Vol:5, W.H. Freeman and Company, New York, pp:178-180.

9. Naujokat, C., Sezer, O., Zinke, H., Leclere, A., Hauptmann, S., Possinger, K., 2000. Proteasome inhibitors induce caspasedependent apoptosis and accumulation of p21 WAF1/Cip1 in human immature leukemic cells. **European Journal of Haematology, 65**, 221-236.

10. Jakob, C., Zavrski, I., Heider, U., Bollow, M., Schulz, C.O., Fleissner, C., Eucker, J., Michael, R., Hamm, B., Possinger , K., Sezer, O., 2003. Serum levels of carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen (ICTP) are elevated in patients with multiple myeloma showing skeletal manifestations in magnetic resonance imaging but lacking lytic bone lesions in conventional radiography. **Clinical Cancer Research, 9,** 3047-3051.

11. Hideshima, T., Chauhan, D., Richardson, P., Mitsiades, C., Mitsiades, N., Hayashi, T., Munshi, N., Dang, L., Castro, A., Palombella, V., Adams, J., Anderson, K.C., 2002. NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma. **Journal of Biological Chemistry, 277**, 16639–16647.

12. Sezer, O., 2004. Multipl Miyelom: Güncel Tedavi, XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi, Antalya-Türkiye, pp:40-50.

13. Itai, A., Tomioka, N., Kato, K., 1995. QSAR and drug design: New developments and applications. **Elsevier Science Publication Company**, **23**, 3-4.

14. Puzyn, T., Leszczynski, J., Cronin, M. T., 2010. Recent Advances In Qsar Studies: Methods And Applications. Springer, London New York, 423 pp.

15. Thomas, G., 2003. Fundamentals of Medicinal Chemistry. Wiley-Blackwell, Weinheim, 56-70 pp.

16. Hopfinger, A. J., Wang, S., Tokarski, J. S., Jin, B., Albuquerque, M., Madhav, P. J., Duraiswami, C., 1997. Construction of 3d-qsar models using the 4d-qsar analysis formalism. **Journal of the American Chemical Society**, **119**, 10509-10524.

17. Wermuth, C. G., 2006. Pharmacophores: historical perspective and viewpoint from a medicinal chemist, pp. 3-11. In: Pharmacophores and pharmacophore searches (Eds. R. Mannhold, H. Kubinyi, G. Folkers) Wiley-VCH, Weinheim.

18. Güner, O. F., 2002. History and evolution of the pharmacophore concept in computer-aided drug design. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, **2**, 1321-1332.

19. Dimoglo, A. S., et al., 1995. Electronic-topological investigations of the relationships between chemical structure and ambergris odor. **New Journal of Chemistry, 19**, 1217-1226.

20. Sarıpınar, E., Güzel, Y., Patat, Ş., Yıldırım, İ., Akçamur, Y., Dimoglo, A., 1996. Electron-topological investigation of the structure-antitubercular activity relationship of thiosemicarbazone derivatives. **Arzneimittel-Forschung Drug Research, 46**, 824-828.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

41. MATLAB (ver R2011b), The MathWorks Inc., 3 Apple Hill Drive, Natick, MA 01760-2098.

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

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

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

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

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

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

48. Akyüz, L., Sarıpınar, E., 2012. Conformation depends on 4d-qsar analysis using ec-ga method: pharmacophore identification and bioactivity prediction of tibos

as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry,** DOI:10.3109/14756366.2012.684051.

49. Devillers, J., 1996. Principles of Qsar and Drug Design 1, Genetic Algorithms in Molecular Modeling, Academic Press Inc, San Diego, 327 pp.
50. Şahin, K., 2010. Elektron Konformasyonel Genetik Algoritma 4D-Qsar Metodu İle Pirazol, Benzotriazin, Dibenzazosin ve Kinazolin Serilerinde Farmakofor Belirlenmesi ve Biyoaktivite Hesabı. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kayseri, 158 s.
51. Yanmaz, E., 2010. Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma Qsar Metodu ile Penisilin Türevlerine Ait Farmakofor Grubunun Belirlenmesi ve Biyoaktivite Hesabı. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 142 s.
52. Aydın, S., 2010. 3- (1,1-Diokso-2H- (1,2,4)-Benzotiyodiazin-3-il)-4-Hidroksi-2 (1H)-Kinolin Bileşik Serisinin Hepatit C İnhibitörü olarak Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Yöntemi ile QSAR İncelenmesi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 127 s.
53. Akyüz, L., 2011. Timin, Benzodiazepin, Tiyazolidin, Pirimidin ve İmidazolidinon Türevlerinin Kantitatif Aktivitelerinin Belirlenmesi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kayseri, 187 s.
54. Çağlar, S., 2013. Rutenyum(II) Aren Komplekslerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu ile Farmakofor Modellemesi ve 4D QSAR Analizi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 104 s.
55. Dimoglo, A. S., Shvets, N. M., Tetko, I. V., Livingstone, D. J., 2001. Electronic-topological investigation of the structure – acetylcholinesterase inhibitor activity relationship in the series of n-benzylpiperidine derivatives. **Quantitative Structure-Activity Relationship, 20,** 31-45.
56. Parthasarathi, R., Subramanian, V., Roy, D. R., Chattaraj, P. K., 2004. Electrophilicty index as a possible descriptor of biological activity. **Bioorganic & Medicinal Chemical, 12,** 5533-5543.
57. Franke, R., 1984. Theoretical drug design methods. Elsevier, Amsterdam, 412 pp.

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

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

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

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

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

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

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

65. Groziak, M. P., 2001. Boron therapeutics on the horizon. **American Journal of Therapeutics, 8(5)**, 321-328.

66. Kuhn, D.J., Zeger, E.L., Orlowski, R.Z., 2006. Proteasome inhibitors and modulators of heat shock protein function, update on cancer therapeutics. Elsevier, 1, 91–116.

67. Lightcap, E.S., McCormack, T.A., Pien, C.S., Chau, V., Adams, J., Elliott, P.J., 2000. Proteasome inhibition measurements: Clinical Application. **Clinical Chemistry, 46(5)**, 673–683.

68. Adams, J., Behnke, M., Chen, S., Cruickshank, A. A., Dick L. R., Grenier, L., Klunder, J. M., Yu-Ting, Ma., Plamondon, L., Stein, R.L., 1998. Potent and selective inhibitors of the proteasome: dipeptidyl boronic acids. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 8**, 333–338.

69. Dembitsky, V.M., Srebnik, M., 2003. Synthesis and biological activity of a-aminoboronic acids, amine-carboxyboranes and their derivatives. Tetrahedron, 59, 579–593.

70. Frase, H., Lee, I., 2007. Peptidyl boronates inhibit salmonella enterica serovar typhimurium lon protease by a competitive ATP-dependent mechanism, biochemistry, 46, 6647–6657.

71. Zhu, Y., Zhu, X., Wu, G., Ma, Y., Li, Y., Zhao, X., Yuan, Y., Yang, J., Yu, S., Shao, F., Li, R., Ke, Y., Lu, A., Liu, Z., Zhang, L., 2010. Synthesis, in vitro and in vivo biological evaluation, docking studies, and structure-activity relationship (SAR) discussion of dipeptidyl boronic acid proteasome inhibitors composed of β-amino acids, **Journal of Medicinal Chemistry, 53**, 1990–1999.

72. John H. Van Drie., 2003. Pharmacophore discovery-lessons learned. **Current pharmaceutical design, 9(20)**, 1649-1664.

EK-1

DİPEPTİDİL BOR BİLEŞİK SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)

PIN	Parametreler	PIN	Parametreler
	MESAFE (Å)		
1	O4 H29	**15**	C17 C34
2	O4 C35	**16**	N2 N1
3	O4 C34	**17**	H29 H20
4	O4 O3	**18**	C17 H20
5	O4 C15	**19**	C34 H20
6	O4 B1	**20**	N1 H12
7	O4 H1	**21**	H20 H12
8	O4 H2	**22**	H20 H26
9	-	**23**	H2 H12
10	B1 C35	**24**	C17 H26
11	B1 C34	**25**	C15 H12
12	B1 C18	**26**	C15 H26
13	B1 C17	**27**	C7 O4
14	O4 H20	**28**	C7 H20
	MESAFE + Van der Waals (Å)		
29	O4(O4) H29(H29)	**43**	C17(H31) C34(H46)
30	O4(O4) C35(H34)	**44**	N2(H29) N1(H20)
31	O4(O4) C34(H46)	**45**	H29(H29) H20(H20)
32	O4(O4) O3(O3)	**46**	C17(H31) H20(H20)
33	O4(O4) C15(O3)	**47**	C34(H46) H20(H20)
34	O4(O4) B1(O2)	**48**	N1(H20) H12(H12)
35	O4(O4) H1(H1)	**49**	H20(H20) H12(H12)
36	O4(O4) H2(H2)	**50**	H20(H20) H26(H26)
37	-	**51**	H2(H2) H12(H12)
38	B1(O2) C35(H34)	**52**	C17(H31) H26(H26)
39	B1(O2) C34(H46)	**53**	C15(O3) H12(H12)
40	B1(O2) C18(C19)	**54**	C15(O3) H26(H26)
41	B1(O2) C17(H31)	**55**	C7(H25) O4(O4)
42	O4(O4) H20(H20)	**56**	C7(H25) H20(H20)
	YÜZEY DİK UZAKLIĞI (Å)		
	O4-C24-N2 düzlemine		
57	-	**67**	N1
58	-	**68**	H20
59	-	**69**	C7
60	H29	**70**	C11
61	C16	**71**	B1
62	C17	**72**	O2
63	C18	**73**	O1
64	C34	**74**	H1
65	C15	**75**	H2
66	O3		

	O4-N2-H29 düzlemine		
95	-	**105**	N1
96	C24	**106**	H20
97	-	**107**	C7
98	-	**108**	C11
99	C16	**109**	B1
100	C17	**110**	O2
101	C18	**111**	O1
102	C34	**112**	H1
103	C15	**113**	H2
104	O3		
C24-N2-H29 düzlemine			
133	O4	**143**	N1
134	-	**144**	H20
135	-	**145**	C7
136	-	**146**	C11
137	C16	**147**	B1
138	C17	**148**	O2
139	C18	**149**	O1
140	C34	**150**	H1
141	C15	**151**	H2
142	O3		
O4-N2-C16 düzlemine			
171	-	**181**	N1
172	C24	**182**	H20
173	-	**183**	C7
174	H29	**184**	C11
175	-	**185**	B1
176	C17	**186**	O2
177	C18	**187**	O1
178	C34	**188**	H1
179	C15	**189**	H2
180	O3		
C16-C15-O3 düzlemine			
209	O4	**219**	N1
210	C24	**220**	H20
211	N2	**221**	C7
212	H29	**222**	C11
213	-	**223**	B1
214	C17	**224**	O2
215	C18	**225**	O1
216	C34	**226**	H1
217	-	**227**	H2
218	-		
C16-C15-N1 düzlemine			
247	O4	**257**	-
248	C24	**258**	H20
249	N2	**259**	C7
250	H29	**260**	C11
251	-	**261**	B1
252	C17	**262**	O2

253	C18	**263**	O1
254	C34	**264**	H1
255	-	**265**	H2
256	O3		
C16-O3-H20 düzlemine			
285	O4	**295**	N1
286	C24	**296**	-
287	N2	**297**	C7
288	H29	**298**	C11
289	-	**299**	B1
290	C17	**300**	O2
291	C18	**301**	O1
292	C34	**302**	H1
293	C15	**303**	H2
294	-		
O3-N1-H20 düzlemine			
323	O4	**333**	-
324	C24	**334**	-
325	N2	**335**	C7
326	H29	**336**	C11
327	C16	**337**	B1
328	C17	**338**	O2
329	C18	**339**	O1
330	C34	**340**	H1
331	C15	**341**	H2
332	-		
O3-C15-H20 düzlemine			
361	O4	**371**	N1
362	C24	**372**	-
363	N2	**373**	C7
364	H29	**374**	C11
365	C16	**375**	B1
366	C17	**376**	O2
367	C18	**377**	O1
368	C34	**378**	H1
369	-	**379**	H2
370	-		
O3-N1-C7 düzlemine			
399	O4	**409**	-
400	C24	**410**	H20
401	N2	**411**	-
402	H29	**412**	C11
403	C16	**413**	B1
404	C17	**414**	O2
405	C18	**415**	O1
406	C34	**416**	H1
407	C15	**417**	H2
408	-		
O3-C7-B1 düzlemine			
437	O4	**447**	N1
438	C24	**448**	H20

439	N2	**449**	-
440	H29	**450**	C11
441	C16	**451**	-
442	C17	**452**	O2
443	C18	**453**	O1
444	C34	**454**	H1
445	C15	**455**	H2
446	-		
O3-B1-O2 düzlemi			
475	O4	**485**	N1
476	C24	**486**	H20
477	N2	**487**	C7
478	H29	**488**	C11
479	C16	**489**	-
480	C17	**490**	-
481	C18	**491**	O1
482	C34	**492**	H1
483	C15	**493**	H2
484	-		
O3- B1-O1 düzlemine			
513	O4	**523**	N1
514	C24	**524**	H20
515	N2	**525**	C7
516	H29	**526**	C11
517	C16	**527**	-
518	C17	**528**	O2
519	C18	**529**	-
520	C34	**530**	H1
521	C15	**531**	H2
522	-		
B1- O2-O1 düzlemine			
551	O4	**561**	N1
552	C24	**562**	H20
553	N2	**563**	C7
554	H29	**564**	C11
555	C16	**565**	-
556	C17	**566**	-
557	C18	**567**	-
558	C34	**568**	H1
559	C15	**569**	H2
560	O3		
	B1- H2-H1 düzlemine		
589	O4	**599**	N1
590	C24	**600**	H20
591	N2	**601**	C7
592	H29	**602**	C11
593	C16	**603**	-
594	C17	**604**	O2
595	C18	**605**	O1
596	C34	**606**	-
597	C15	**607**	-

598	O3		
O4-O3-O2 düzlemine			
627	-	**637**	N1
628	C24	**638**	H20
629	N2	**639**	C7
630	H29	**640**	C11
631	C16	**641**	B1
632	C17	**642**	-
633	C18	**643**	O1
634	C34	**644**	H1
635	C15	**645**	H2
636	-		
O4-O3-O1 düzlemine			
665	-	**675**	N1
666	C24	**676**	H20
667	N2	**677**	C7
668	H29	**678**	C11
669	C16	**679**	B1
670	C17	**680**	O2
671	C18	**681**	-
672	C34	**682**	H1
673	C15	**683**	H2
674	-		
O4-O3-B1 düzlemine			
703	-	**713**	N1
704	C24	**714**	H20
705	N2	**715**	C7
706	H29	**716**	C11
707	C16	**717**	-
708	C17	**718**	O2
709	C18	**719**	O1
710	C34	**720**	H1
711	C15	**721**	H2
712	-		
C18-C17-C16 düzlemine			
741	O4	**751**	N1
742	C24	**752**	H20
743	N2	**753**	C7
744	H29	**754**	C11
745	-	**755**	B1
746	-	**756**	O2
747	-	**757**	O1
748	C34	**758**	H1
749	C15	**759**	H2
750	O3		
C11- C7-N1 düzlemine			
779	O4	**789**	-
780	C24	**790**	H20
781	N2	**791**	-
782	H29	**792**	-
783	C16	**793**	B1

784	C17	**794**	O2
785	C18	**795**	O1
786	C34	**796**	H1
787	C15	**797**	H2
788	O3		
C24- C15-B1 düzlemine			
817	O4	**827**	N1
818	-	**828**	H20
819	N2	**829**	C7
820	H29	**830**	C11
821	C16	**831**	-
822	C17	**832**	O2
823	C18	**833**	O1
824	C34	**834**	H1
825	-	**835**	H2
826	O3		
N2- N1-B1 düzlemine			
855	O4	**865**	-
856	C24	**866**	H20
857	-	**867**	C7
858	H29	**868**	C11
859	C16	**869**	-
860	C17	**870**	O2
861	C18	**871**	O1
862	C34	**872**	H1
863	C15	**873**	H2
864	O3		
H29- H20-H2 düzlemine			
893	O4	**903**	N1
894	C24	**904**	-
895	N2	**905**	C7
896	-	**906**	C11
897	C16	**907**	B1
898	C17	**908**	O2
899	C18	**909**	O1
900	C34	**910**	H1
901	C15	**911**	-
902	O3		
O4-H29-O3 düzlemine			
931	-	**941**	N1
932	C24	**942**	H20
933	N2	**943**	C7
934	-	**944**	C11
935	C16	**945**	B1
936	C17	**946**	O2
937	C18	**947**	O1
938	C34	**948**	H1
939	C15	**949**	H2
940	-		
O4-O3-H20 düzlemine			
969	-	**979**	N1

970	C24	**980**	-
971	N2	**981**	C7
972	H29	**982**	C11
973	C16	**983**	B1
974	C17	**984**	O2
975	C18	**985**	O1
976	C34	**986**	H1
977	C15	**987**	H2
978	-		
H20-C17-C34 düzlemine			
1007	O4	**1017**	N1
1008	C24	**1018**	-
1009	N2	**1019**	C7
1010	H29	**1020**	C11
1011	C16	**1021**	B1
1012	-	**1022**	O2
1013	C18	**1023**	O1
1014	-	**1024**	H1
1015	C15	**1025**	H2
1016	O3		
H20-C17-H2 düzlemine			
1045	O4	**1055**	N1
1046	C24	**1056**	-
1047	N2	**1057**	C7
1048	H29	**1058**	C11
1049	C16	**1059**	B1
1050	-	**1060**	O2
1051	C18	**1061**	O1
1052	C34	**1062**	H1
1053	C15	**1063**	-
1054	O3		
C17-C34-H2 düzlemine			
1083	O4	**1093**	N1
1084	C24	**1094**	H20
1085	N2	**1095**	C7
1086	H29	**1096**	C11
1087	C16	**1097**	B1
1088	-	**1098**	O2
1089	C18	**1099**	O1
1090	-	**1100**	H1
1091	C15	**1101**	-
1092	O3		
	YÜZEY DİK UZAKLIĞI +Vander Waals (Å)		
O4-C24-N2 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
76	-	**86**	N1(H20)
77	-	**87**	H20(H20)
78	-	**88**	C7(H25)
79	H29(H29)	**89**	C11(H21)
80	C16(H27)	**90**	B1(O2)
81	C17(H31)	**91**	O2(H1)
82	C18(C19)	**92**	O1(H2)

83	C34(H46)	**93**	H1(H1)
84	C15(O3)	**94**	H2(H2)
85	O3(O3)		
O4-N2-H29 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
114	-	**124**	N1(H20)
115	C24(C1)	**125**	H20(H20)
116	-	**126**	C7(H25)
117	-	**127**	C11(H21)
118	C16(H27)	**128**	B1(O2)
119	C17(H31)	**129**	O2(H1)
120	C18(C19)	**130**	O1(H2)
121	C34(H46)	**131**	H1(H1)
122	C15(O3)	**132**	H2(H2)
123	O3(O3)		
C24-N2-H29 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
152	O4(O4)	**162**	N1(H20)
153	-	**163**	H20(H20)
154	-	**164**	C7(H25)
155	-	**165**	C11(H21)
156	C16(H27)	**166**	B1(O2)
157	C17(H31)	**167**	O2(H1)
158	C18(C19)	**168**	O1(H2)
159	C34(H46)	**169**	H1(H1)
160	C15(O3)	**170**	H2(H2)
161	O3(O3)		
O4-N2-C16 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
190	-	**200**	N1(H20)
191	C24(C1)	**201**	H20(H20)
192	-	**202**	C7(H25)
193	H29(H29)	**203**	C11(H21)
194	-	**204**	B1(O2)
195	C17(H31)	**205**	O2(H1)
196	C18(C19)	**206**	O1(H2)
197	C34(H46)	**207**	H1(H1)
198	C15(O3)	**208**	H2(H2)
199	O3(O3)		
C16-C15-O3 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
228	O4(O4)	**238**	N1(H20)
229	C24(C1)	**239**	H20(H20)
230	N2(H29)	**240**	C7(H25)
231	H29(H29)	**241**	C11(H21)
232	-	**242**	B1(O2)
233	C17(H31)	**243**	O2(H1)
234	C18(C19)	**244**	O1(H2)
235	C34(H46)	**245**	H1(H1)
236	-	**246**	H2(H2)
237	-		
C16-C15-N1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
266	O4(O4)	**276**	-
267	C24(C1)	**277**	H20(H20)
268	N2(H29)	**278**	C7(H25)

269	H29(H29)	**279**	C11(H21)
270	-	**280**	B1(O2)
271	C17(H31)	**281**	O2(H1)
272	C18(C19)	**282**	O1(H2)
273	C34(H46)	**283**	H1(H1)
274	-	**284**	H2(H2)
275	O3(O3)		
C16-O3-H20 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
304	O4(O4)	**314**	N1(H20)
305	C24(C1)	**315**	-
306	N2(H29)	**316**	C7(H25)
307	H29(H29)	**317**	C11(H21)
308	-	**318**	B1(O2)
309	C17(H31)	**319**	O2(H1)
310	C18(C19)	**320**	O1(H2)
311	C34(H46)	**321**	H1(H1)
312	C15(O3)	**322**	H2(H2)
313	-		
O3-N1-H20 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
342	O4(O4)	**352**	-
343	C24(C1)	**353**	-
344	N2(H29)	**354**	C7(H25)
345	H29(H29)	**355**	C11(H21)
346	C16(H27)	**356**	B1(O2)
347	C17(H31)	**357**	O2(H1)
348	C18(C19)	**358**	O1(H2)
349	C34(H46)	**359**	H1(H1)
350	C15(O3)	**360**	H2(H2)
351	-		
O3-C15-H20 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
380	O4(O4)	**390**	N1(H20)
381	C24(C1)	**391**	-
382	N2(H29)	**392**	C7(H25)
383	H29(H29)	**393**	C11(H21)
384	C16(H27)	**394**	B1(O2)
385	C17(H31)	**395**	O2(H1)
386	C18(C19)	**396**	O1(H2)
387	C34(H46)	**397**	H1(H1)
388	-	**398**	H2(H2)
389	-		
O3-N1-C7 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
418	O4(O4)	**428**	-
419	C24(C1)	**429**	H20(H20)
420	N2(H29)	**430**	-
421	H29(H29)	**431**	C11(H21)
422	C16(H27)	**432**	B1(O2)
423	C17(H31)	**433**	O2(H1)
424	C18(C19)	**434**	O1(H2)
425	C34(H46)	**435**	H1(H1)
426	C15(O3)	**436**	H2(H2)
427	-		

O3-C7-B1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
456	O4(O4)	**466**	N1(H20)
457	C24(C1)	**467**	H20(H20)
458	N2(H29)	**468**	-
459	H29(H29)	**469**	C11(H21)
460	C16(H27)	**470**	-
461	C17(H31)	**471**	O2(H1)
462	C18(C19)	**472**	O1(H2)
463	C34(H46)	**473**	H1(H1)
464	C15(O3)	**474**	H2(H2)
465	-		
O3-B1-O2 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
494	O4(O4)	**504**	N1(H20)
495	C24(C1)	**505**	H20(H20)
496	N2(H29)	**506**	C7(H25)
497	H29(H29)	**507**	C11(H21)
498	C16(H27)	**508**	-
499	C17(H31)	**509**	-
500	C18(C19)	**510**	O1(H2)
501	C34(H46)	**511**	H1(H1)
502	C15(O3)	**512**	H2(H2)
503	-		
O3-B1-O1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
532	O4(O4)	**542**	N1(H20)
533	C24(C1)	**543**	H20(H20)
534	N2(H29)	**544**	C7(H25)
535	H29(H29)	**545**	C11(H21)
536	C16(H27)	**546**	-
537	C17(H31)	**547**	O2(H1)
538	C18(C19)	**548**	-
539	C34(H46)	**549**	H1(H1)
540	C15(O3)	**550**	H2(H2)
541	-		
B1-O2-O1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
570	O4(O4)	**580**	N1(H20)
571	C24(C1)	**581**	H20(H20)
572	N2(H29)	**582**	C7(H25)
573	H29(H29)	**583**	C11(H21)
574	C16(H27)	**584**	-
575	C17(H31)	**585**	-
576	C18(C19)	**586**	-
577	C34(H46)	**587**	H1(H1)
578	C15(O3)	**588**	H2(H2)
579	O3(O3)		
B1-H2-H1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
608	O4(O4)	**618**	N1(H20)
609	C24(C1)	**619**	H20(H20)
610	N2(H29)	**620**	C7(H25)
611	H29(H29)	**621**	C11(H21)
612	C16(H27)	**622**	-
613	C17(H31)	**623**	O2(H1)

614	C18(C19)	**624**	O1(H2)
615	C34(H46)	**625**	-
616	C15(O3)	**626**	-
617	O3(O3)		
O4-O3-O2 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
646	-	**656**	N1(H20)
647	C24(C1)	**657**	H20(H20)
648	N2(H29)	**658**	C7(H25)
649	H29(H29)	**659**	C11(H21)
650	C16(H27)	**660**	B1(O2)
651	C17(H31)	**661**	-
652	C18(C19)	**662**	O1(H2)
653	C34(H46)	**663**	H1(H1)
654	C15(O3)	**664**	H2(H2)
655	-		
O4-O3-O1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
684	-	**694**	N1(H20)
685	C24(C1)	**695**	H20(H20)
686	N2(H29)	**696**	C7(H25)
687	H29(H29)	**697**	C11(H21)
688	C16(H27)	**698**	B1(O2)
689	C17(H31)	**699**	O2(H1)
690	C18(C19)	**700**	-
691	C34(H46)	**701**	H1(H1)
692	C15(O3)	**702**	H2(H2)
693	-		
O4-O3-B1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
722	-	**732**	N1(H20)
723	C24(C1)	**733**	H20(H20)
724	N2(H29)	**734**	C7(H25)
725	H29(H29)	**735**	C11(H21)
726	C16(H27)	**736**	-
727	C17(H31)	**737**	O2(H1)
728	C18(C19)	**738**	O1(H2)
729	C34(H46)	**739**	H1(H1)
730	C15(O3)	**740**	H2(H2)
731	-		
C18-C17-C16 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
760	O4(O4)	**770**	N1(H20)
761	C24(C1)	**771**	H20(H20)
762	N2(H29)	**772**	C7(H25)
763	H29(H29)	**773**	C11(H21)
764	-	**774**	B1(O2)
765	-	**775**	O2(H1)
766	-	**776**	O1(H2)
767	C34(H46)	**777**	H1(H1)
768	C15(O3)	**778**	H2(H2)
769	O3(O3)		
C11-C7-N1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
798	O4(O4)	**808**	-
799	C24(C1)	**809**	H20(H20)

800	N2(H29)	**810**	-
801	H29(H29)	**811**	-
802	C16(H27)	**812**	B1(O2)
803	C17(H31)	**813**	O2(H1)
804	C18(C19)	**814**	O1(H2)
805	C34(H46)	**815**	H1(H1)
806	C15(O3)	**816**	H2(H2)
807	O3(O3)		
C24-C15-B1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
836	O4(O4)	**846**	N1(H20)
837	-	**847**	H20(H20)
838	N2(H29)	**848**	C7(H25)
839	H29(H29)	**849**	C11(H21)
840	C16(H27)	**850**	-
841	C17(H31)	**851**	O2(H1)
842	C18(C19)	**852**	O1(H2)
843	C34(H46)	**853**	H1(H1)
844	-	**854**	H2(H2)
845	O3(O3)		
N2-N1-B1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
874	O4(O4)	**884**	-
875	C24(C1)	**885**	H20(H20)
876	-	**886**	C7(H25)
877	H29(H29)	**887**	C11(H21)
878	C16(H27)	**888**	-
879	C17(H31)	**889**	O2(H1)
880	C18(C19)	**890**	O1(H2)
881	C34(H46)	**891**	H1(H1)
882	C15(O3)	**892**	H2(H2)
883	O3(O3)		
H29-H20-H2 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
912	O4(O4)	**922**	N1(H20)
913	C24(C1)	**923**	-
914	N2(H29)	**924**	C7(H25)
915	-	**925**	C11(H21)
916	C16(H27)	**926**	B1(O2)
917	C17(H31)	**927**	O2(H1)
918	C18(C19)	**928**	O1(H2)
919	C34(H46)	**929**	H1(H1)
920	C15(O3)	**930**	-
921	O3(O3)		
O4-H29-O3 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
950	-	**960**	N1(H20)
951	C24(C1)	**961**	H20(H20)
952	N2(H29)	**962**	C7(H25)
953	-	**963**	C11(H21)
954	C16(H27)	**964**	B1(O2)
955	C17(H31)	**965**	O2(H1)
956	C18(C19)	**966**	O1(H2)
957	C34(H46)	**967**	H1(H1)
958	C15(O3)	**968**	H2(H2)

959	-		
O4-O3-H20 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
988	-	**998**	N1(H20)
989	C24(C1)	**999**	-
990	N2(H29)	**1000**	C7(H25)
991	H29(H29)	**1001**	C11(H21)
992	C16(H27)	**1002**	B1(O2)
993	C17(H31)	**1003**	O2(H1)
994	C18(C19)	**1004**	O1(H2)
995	C34(H46)	**1005**	H1(H1)
996	C15(O3)	**1006**	H2(H2)
997	-		
H20-C17-C34 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
1026	O4(O4)	**1036**	N1(H20)
1027	C24(C1)	**1037**	-
1028	N2(H29)	**1038**	C7(H25)
1029	H29(H29)	**1039**	C11(H21)
1030	C16(H27)	**1040**	B1(O2)
1031	-	**1041**	O2(H1)
1032	C18(C19)	**1042**	O1(H2)
1033	-	**1043**	H1(H1)
1034	C15(O3)	**1044**	H2(H2)
1035	O3(O3)		
H20-C17-H2 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
1064	O4(O4)	**1074**	N1(H20)
1065	C24(C1)	**1075**	-
1066	N2(H29)	**1076**	C7(H25)
1067	H29(H29)	**1077**	C11(H21)
1068	C16(H27)	**1078**	B1(O2)
1069	-	**1079**	O2(H1)
1070	C18(C19)	**1080**	O1(H2)
1071	C34(H46)	**1081**	H1(H1)
1072	C15(O3)	**1082**	-
1073	O3(O3)		
C17-C34-H2 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
1102	O4(O4)	**1112**	N1(H20)
1103	C24(C1)	**1113**	H20(H20)
1104	N2(H29)	**1114**	C7(H25)
1105	H29(H29)	**1115**	C11(H21)
1106	C16(H27)	**1116**	B1(O2)
1107	-	**1117**	O2(H1)
1108	C18(C19)	**1118**	O1(H2)
1109	-	**1119**	H1(H1)
1110	C15(O3)	**1120**	-
1111	O3(O3)		
	AÇILAR (Derece)		
1121	O4 C24 C1	**1137**	N1 C7 B1
1122	O4 C24 H7	**1138**	C7 B1 O2
1123	O4 C24 N2	**1139**	C7 B1 O1
1124	O4 N2 H29	**1140**	C17 C1 B1
1125	H29 N2 C16	**1141**	B1 O2 H1

1126	C16 C17 C18	**1142**	B1 O1 H2
1127	C16 C17 C34	**1143**	O2 B1 O1
1128	C16 C17 C35	**1144**	O4 H29 C15
1129	C16 C15 O3	**1145**	O4 N2 O3
1130	C17 C16 C15	**1146**	O3 H20 B1
1131	C34 C17 H20	**1147**	C34 H20 H2
1132	C34 C17 H2	**1148**	C18 H20 H2
1133	C17 H20 H2	**1149**	C34 C17 H1
1334	O3 C15 N1	**1150**	C17 H20 H1
1335	C15 N1 C7	**1151**	H29 N2 B1
1336	C15 N1 H20		
	YÜZEY DOĞRU AÇISI (Derece)		
	O4-C24-N2 düzlemine		
1152	C24 C1	**1163**	N1 C7
1153	-	**1164**	C7 B1
1154	-	**1165**	B1 O2
1155	N2 H29	**1166**	O2 H1
1156	N2 C16	**1167**	B1 O1
1157	C16 C17	**1168**	O1 H2
1158	C17 C18	**1169**	C7 C11
1159	C16 C15	**1170**	C34 C35
1160	C15 O3	**1171**	C17 C34
1161	C15 N1	**1172**	N1 C13
1162	N1 H20	**1173**	C17 C13
	O4-N2-H29 düzlemine		
1174	C24 C1	**1185**	N1 C7
1175	C24 O4	**1186**	C7 B1
1176	C24 N2	**1187**	B1 O2
1177	-	**1188**	O2 H1
1178	N2 C16	**1189**	B1 O1
1179	C16 C17	**1190**	O1 H2
1180	C17 C18	**1191**	C7 C11
1181	C16 C15	**1192**	C34 C35
1182	C15 O3	**1193**	C17 C34
1183	C15 N1	**1194**	N1 C13
1184	N1 H20	**1195**	C17 C13
C24-N2-H29 düzlemine			
1196	C24 C1	**1207**	N1 C7
1197	C24 O4	**1208**	C7 B1
1198	-	**1209**	B1 O2
1199	-	**1210**	O2 H1
1200	N2 C16	**1211**	B1 O1
1201	C16 C17	**1212**	O1 H2
1202	C17 C18	**1213**	C7 C11
1203	C16 C15	**1214**	C34 C35
1204	C15 O3	**1215**	C17 C34
1205	C15 N1	**1216**	N1 C13
1206	N1 H20	**1217**	C17 C13
O4-N2-C16 düzlemine			
1218	C24 C1	**1229**	N1 C7
1219	C24 O4	**1230**	C7 B1

1220	C24 N2	**1231**	B1 O2
1221	N2 H29	**1232**	O2 H1
1222	-	**1233**	B1 O1
1223	C16 C17	**1234**	O1 H2
1224	C17 C18	**1235**	C7 C11
1225	C16 C15	**1236**	C34 C35
1226	C15 O3	**1237**	C17 C34
1227	C15 N1	**1238**	N1 C13
1228	N1 H20	**1239**	C17 C13
C16-C15-O3 düzlemine			
1240	C24 C1	**1251**	N1 C7
1241	C24 O4	**1252**	C7 B1
1242	C24 N2	**1253**	B1 O2
1243	N2 H29	**1254**	O2 H1
1244	N2 C16	**1255**	B1 O1
1245	C16 C17	**1256**	O1 H2
1246	C17 C18	**1257**	C7 C11
1247	-	**1258**	C34 C35
1248	-	**1259**	C17 C34
1249	C15 N1	**1260**	N1 C13
1250	N1 H20	**1261**	C17 C13
C16-C15-N1 düzlemine			
1262	C24 C1	**1273**	N1 C7
1263	C24 O4	**1274**	C7 B1
1264	C24 N2	**1275**	B1 O2
1265	N2 H29	**1276**	O2 H1
1266	N2 C16	**1277**	B1 O1
1267	C16 C17	**1278**	O1 H2
1268	C17 C18	**1279**	C7 C11
1269	-	**1280**	C34 C35
1270	C15 O3	**1281**	C17 C34
1271	-	**1282**	N1 C13
1272	N1 H20	**1283**	C17 C13
C16-O3-H20 düzlemine			
1284	C24 C1	**1295**	N1 C7
1285	C24 O4	**1296**	C7 B1
1286	C24 N2	**1297**	B1 O2
1287	N2 H29	**1298**	O2 H1
1288	N2 C16	**1299**	B1 O1
1289	C16 C17	**1300**	O1 H2
1290	C17 C18	**1301**	C7 C11
1291	C16 C15	**1302**	C34 C35
1292	C15 O3	**1303**	C17 C34
1293	C15 N1	**1304**	N1 C13
1294	N1 H20	**1305**	C17 C13
O3-N1-H20 düzlemine			
1306	C24 C1	**1317**	N1 C7
1307	C24 O4	**1318**	C7 B1
1308	C24 N2	**1319**	-
1309	N2 H29	**1320**	O2 H1
1310	N2 C16	**1321**	-

1311	C16 C17	**1322**	O1 H2
1312	C17 C18	**1323**	C7 C11
1313	C16 C15	**1324**	C34 C35
1314	C15 O3	**1325**	C17 C34
1315	C15 N1	**1326**	N1 C13
1316	-	**1327**	C17 C13
O3-C15-H20 düzlemine			
1328	C24 C1	**1339**	N1 C7
1329	C24 O4	**1340**	C7 B1
1330	C24 N2	**1341**	B1 O2
1331	N2 H29	**1342**	O2 H1
1332	N2 C16	**1343**	B1 O1
1333	C16 C17	**1344**	O1 H2
1334	C17 C18	**1345**	C7 C11
1335	C16 C15	**1346**	C34 C35
1336	-	**1347**	C17 C34
1337	C15 N1	**1348**	N1 C13
1338	N1 H20	**1349**	C17 C13
O3-N1-C7 düzlemine			
1350	C24 C1	**1361**	-
1351	C24 O4	**1362**	C7 B1
1352	C24 N2	**1363**	B1 O2
1353	N2 H29	**1364**	O2 H1
1354	N2 C16	**1365**	B1 O1
1355	C16 C17	**1366**	O1 H2
1356	C17 C18	**1367**	C7 C11
1357	C16 C15	**1368**	C34 C35
1358	C15 O3	**1369**	C17 C34
1359	C15 N1	**1370**	N1 C13
1360	N1 H20	**1371**	C17 C13
O3-C7-B1 düzlemine			
1372	C24 C1	**1383**	N1 C7
1373	C24 O4	**1384**	-
1374	C24 N2	**1385**	B1 O2
1375	N2 H29	**1386**	O2 H1
1376	N2 C16	**1387**	B1 O1
1377	C16 C17	**1388**	O1 H2
1378	C17 C18	**1389**	C7 C11
1379	C16 C15	**1390**	C34 C35
1380	C15 O3	**1391**	C17 C34
1381	C15 N1	**1392**	N1 C13
1382	N1 H20	**1393**	C17 C13
O3-B1-O2 düzlemine			
1394	C24 C1	**1405**	N1 C7
1395	C24 O4	**1406**	C7 B1
1396	C24 N2	**1407**	-
1397	N2 H29	**1408**	O2 H1
1398	N2 C16	**1409**	B1 O1
1399	C16 C17	**1410**	O1 H2
1400	C17 C18	**1411**	C7 C11
1401	C16 C15	**1412**	C34 C35

1402	C15 O3	**1413**	C17 C34
1403	C15 N1	**1414**	N1 C13
1404	N1 H20	**1415**	C17 C13
O3-B1-O1 düzlemine			
1416	C24 C1	**1427**	N1 C7
1417	C24 O4	**1428**	C7 B1
1418	C24 N2	**1429**	B1 O2
1419	N2 H29	**1430**	O2 H1
1420	N2 C16	**1431**	-
1421	C16 C17	**1432**	O1 H2
1422	C17 C18	**1433**	C7 C11
1423	C16 C15	**1434**	C34 C35
1424	C15 O3	**1435**	C17 C34
1425	C15 N1	**1436**	N1 C13
1426	N1 H20	**1437**	C17 C13
B1-O2-O1 düzlemine			
1438	C24 C1	**1449**	N1 C7
1439	C24 O4	**1450**	C7 B1
1440	C24 N2	**1451**	-
1441	N2 H29	**1452**	O2 H1
1442	N2 C16	**1453**	-
1443	C16 C17	**1454**	O1 H2
1444	C17 C18	**1455**	C7 C11
1445	C16 C15	**1456**	C34 C35
1446	C15 O3	**1457**	C17 C34
1447	C15 N1	**1458**	N1 C13
1448	N1 H20	**1459**	C17 C13
B1-H2-H1 düzlemine			
1460	C24 C1	**1471**	N1 C7
1461	C24 O4	**1472**	C7 B1
1462	C24 N2	**1473**	B1 O2
1463	N2 H29	**1474**	O2 H1
1464	N2 C16	**1475**	B1 O1
1465	C16 C17	**1476**	O1 H2
1466	C17 C18	**1477**	C7 C11
1467	C16 C15	**1478**	C34 C35
1468	C15 O3	**1479**	C17 C34
1469	C15 N1	**1480**	N1 C13
1470	N1 H20	**1481**	C17 C13
O4-O3-O2 düzlemine			
1482	C24 C1	**1493**	N1 C7
1483	C24 O4	**1494**	C7 B1
1484	C24 N2	**1495**	B1 O2
1485	N2 H29	**1496**	O2 H1
1486	N2 C16	**1497**	B1 O1
1487	C16 C17	**1498**	O1 H2
1488	C17 C18	**1499**	C7 C11
1489	C16 C15	**1500**	C34 C35
1490	C15 O3	**1501**	C17 C34
1491	C15 N1	**1502**	N1 C13
1492	N1 H20	**1503**	C17 C13

O4-O3-O1 düzlemine			
1504	C24 C1	**1515**	N1 C7
1505	C24 O4	**1516**	C7 B1
1506	C24 N2	**1517**	B1 O2
1507	N2 H29	**1518**	O2 H1
1508	N2 C16	**1519**	B1 O1
1509	C16 C17	**1520**	O1 H2
1510	C17 C18	**1521**	C7 C11
1511	C16 C15	**1522**	C34 C35
1512	C15 O3	**1523**	C17 C34
1513	C15 N1	**1524**	N1 C13
1514	N1 H20	**1525**	C17 C13
O4-O3-B1 düzlemine			
1526	C24 C1	**1537**	N1 C7
1527	C24 O4	**1538**	C7 B1
1528	C24 N2	**1539**	B1 O2
1529	N2 H29	**1540**	O2 H1
1530	N2 C16	**1541**	B1 O1
1531	C16 C17	**1542**	O1 H2
1532	C17 C18	**1543**	C7 C11
1533	C16 C15	**1544**	C34 C35
1534	C15 O3	**1545**	C17 C34
1535	C15 N1	**1546**	N1 C13
1536	N1 H20	**1547**	C17 C13
C18-C17-C16 düzlemine			
1548	C24 C1	**1559**	N1 C7
1549	C24 O4	**1560**	C7 B1
1550	C24 N2	**1561**	B1 O2
1551	N2 H29	**1562**	O2 H1
1552	N2 C16	**1563**	B1 O1
1553	-	**1564**	O1 H2
1554	-	**1565**	C7 C11
1555	C16 C15	**1566**	C34 C35
1556	C15 O3	**1567**	C17 C34
1557	C15 N1	**1568**	N1 C13
1558	N1 H20	**1569**	C17 C13
C11-C7-N1 düzlemine			
1570	C24 C1	**1581**	-
1571	C24 O4	**1582**	C7 B1
1572	C24 N2	**1583**	B1 O2
1573	N2 H29	**1584**	O2 H1
1574	N2 C16	**1585**	B1 O1
1575	C16 C17	**1586**	O1 H2
1576	C17 C18	**1587**	-
1577	C16 C15	**1588**	C34 C35
1578	C15 O3	**1589**	C17 C34
1579	C15 N1	**1590**	N1 C13
1580	N1 H20	**1591**	C17 C13
C24-C15-B1 düzlemine			
1592	C24 C1	**1603**	N1 C7
1593	C24 O4	**1604**	C7 B1

1594	C24 N2	**1605**	B1 O2
1595	N2 H29	**1606**	O2 H1
1596	N2 C16	**1607**	B1 O1
1597	C16 C17	**1608**	O1 H2
1598	C17 C18	**1609**	C7 C11
1599	C16 C15	**1610**	C34 C35
1600	C15 O3	**1611**	C17 C34
1601	C15 N1	**1612**	N1 C13
1602	N1 H20	**1613**	C17 C13
N2-N1-B1 düzlemine			
1614	C24 C1	**1625**	N1 C7
1615	C24 O4	**1626**	C7 B1
1616	C24 N2	**1627**	B1 O2
1617	N2 H29	**1628**	O2 H1
1618	N2 C16	**1629**	B1 O1
1619	C16 C17	**1630**	O1 H2
1620	C17 C18	**1631**	C7 C11
1621	C16 C15	**1632**	C34 C35
1622	C15 O3	**1633**	C17 C34
1623	C15 N1	**1634**	N1 C13
1624	N1 H20	**1635**	C17 C13
H29-H20-H2 düzlemine			
1636	C24 C1	**1647**	N1 C7
1637	C24 O4	**1648**	C7 B1
1638	C24 N2	**1649**	B1 O2
1639	N2 H29	**1650**	O2 H1
1640	N2 C16	**1651**	B1 O1
1641	C16 C17	**1652**	O1 H2
1642	C17 C18	**1653**	C7 C11
1643	C16 C15	**1654**	C34 C35
1644	C15 O3	**1655**	C17 C34
1645	C15 N1	**1656**	N1 C13
1646	N1 H20	**1657**	C17 C13
O4-H29-O3 düzlemine			
1658	C24 C1	**1669**	N1 C7
1659	C24 O4	**1670**	C7 B1
1660	C24 N2	**1671**	B1 O2
1661	N2 H29	**1672**	O2 H1
1662	N2 C16	**1673**	B1 O1
1663	C16 C17	**1674**	O1 H2
1664	C17 C18	**1675**	C7 C11
1665	C16 C15	**1676**	C34 C35
1666	C15 O3	**1677**	C17 C34
1667	C15 N1	**1678**	N1 C13
1668	N1 H20	**1679**	C17 C13
O4-O3-H20 düzlemine			
1680	C24 C1	**1691**	N1 C7
1681	C24 O4	**1692**	C7 B1
1682	C24 N2	**1693**	B1 O2
1683	N2 H29	**1694**	O2 H1
1684	N2 C16	**1695**	B1 O1

1685	C16 C17	**1696**	O1 H2
1686	C17 C18	**1697**	C7 C11
1687	C16 C15	**1698**	C34 C35
1688	C15 O3	**1699**	C17 C34
1689	C15 N1	**1700**	N1 C13
1690	N1 H20	**1701**	C17 C13
H20-C17-C34 düzlemine			
1702	C24 C1	**1713**	N1 C7
1703	C24 O4	**1714**	C7 B1
1704	C24 N2	**1715**	B1 O2
1705	N2 H29	**1716**	O2 H1
1706	N2 C16	**1717**	B1 O1
1707	C16 C17	**1718**	O1 H2
1708	C17 C18	**1719**	C7 C11
1709	C16 C15	**1720**	C34 C35
1710	C15 O3	**1721**	-
1711	C15 N1	**1722**	N1 C13
1712	N1 H20	**1723**	C17 C13
H20-C17-H2 düzlemine			
1724	C24 C1	**1735**	N1 C7
1725	C24 O4	**1736**	C7 B1
1726	C24 N2	**1737**	B1 O2
1727	N2 H29	**1738**	O2 H1
1728	N2 C16	**1739**	B1 O1
1729	C16 C17	**1740**	O1 H2
1730	C17 C18	**1741**	C7 C11
1731	C16 C15	**1742**	C34 C35
1732	C15 O3	**1743**	C17 C34
1733	C15 N1	**1744**	N1 C13
1734	N1 H20	**1745**	C17 C13
C17-C34-H2 düzlemine			
1746	C24 C1	**1757**	N1 C7
1747	C24 O4	**1758**	C7 B1
1748	C24 N2	**1759**	B1 O2
1749	N2 H29	**1760**	O2 H1
1750	N2 C16	**1761**	B1 O1
1751	C16 C17	**1762**	O1 H2
1752	C17 C18	**1763**	C7 C11
1753	C16 C15	**1764**	C34 C35
1754	C15 O3	**1765**	-
1755	C15 N1	**1766**	N1 C13
1756	N1 H20	**1767**	C17 C13
BAĞ DERECESİ (MULLİKEN)			
1768	C24 C1	**1778**	N1 H20
1769	C24 O4	**1779**	N1 C7
1770	C24 N2	**1780**	C7 B1
1771	N2 H29	**1781**	B1 O2
1772	N2 C16	**1782**	O2 H1
1773	C16 C17	**1783**	B1 O1
1774	C17 C18	**1784**	O1 H2
1775	C16 C15	**1785**	C7 C11

1776	C15 O3	**1786**	C34 C35
1777	C15 N1		
BAĞ DERECESİ (LOWDİN)			
1787	C24 C1	**1797**	N1 H20
1788	C24 O4	**1798**	N1 C7
1789	C24 N2	**1799**	C7 B1
1790	N2 H29	**1800**	B1 O2
1791	N2 C16	**1801**	O2 H1
1792	C16 C17	**1802**	B1 O1
1793	C17 C18	**1803**	O1 H2
1794	C16 C15	**1804**	C7 C11
1795	C15 O3	**1805**	C34 C35
1796	C15 N1		
	YÜKLER		
	Mulliken (e^-)		
1806	C1	**1817**	O3
1807	O4	**1818**	N1
1808	C24	**1819**	H20
1809	N2	**1820**	C7
1810	H29	**1821**	C11
1811	C16	**1822**	B1
1812	C17	**1823**	O2
1813	C18	**1824**	O1
1814	C34	**1825**	H1
1815	C35	**1826**	H2
1816	C15		
	Natural (e^-)		
1827	C1	**1838**	O3
1828	O4	**1839**	N1
1829	C24	**1840**	H20
1830	N2	**1841**	C7
1831	H29	**1842**	C11
1832	C16	**1843**	B1
1833	C17	**1844**	O2
1834	C18	**1845**	O1
1835	C34	**1846**	H1
1836	C35	**1847**	H2
1837	C15		
	Elektrostatik (e^-)		
1848	C1	**1859**	O3
1849	O4	**1860**	N1
1850	C24	**1861**	H20
1851	N2	**1862**	C7
1852	H29	**1863**	C11
1853	C16	**1864**	B1
1854	C17	**1865**	O2
1855	C18	**1866**	O1
1856	C34	**1867**	H1
1857	C35	**1868**	H2
1858	C15		
	Mulliken Valens (e^-)		

1869	C1	**1880**	O3
1870	O4	**1881**	N1
1871	C24	**1882**	H20
1872	N2	**1883**	C7
1873	H29	**1884**	C11
1874	C16	**1885**	B1
1875	C17	**1886**	O2
1876	C18	**1887**	O1
1877	C34	**1888**	H1
1878	C35	**1889**	H2
1879	C15		
	Lowdin Valens (e^-)		
1890	C1	**1901**	O3
1891	O4	**1902**	N1
1892	C24	**1903**	H20
1893	N2	**1904**	C7
1894	H29	**1905**	C11
1895	C16	**1906**	B1
1896	C17	**1907**	O2
1897	C18	**1908**	O1
1898	C34	**1909**	H1
1899	C35	**1910**	H2
1900	C15		
	Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu		
1911	C1	**1922**	O3
1912	O4	**1923**	N1
1913	C24	**1924**	H20
1914	N2	**1925**	C7
1915	H29	**1926**	C11
1916	C16	**1927**	B1
1917	C17	**1928**	O2
1918	C18	**1929**	O1
1919	C34	**1930**	H1
1920	C35	**1931**	H2
1921	C15		
	Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi		
1932	C1	**1943**	O3
1933	O4	**1944**	N1
1934	C24	**1945**	H20
1935	N2	**1946**	C7
1936	H29	**1947**	C11
1937	C16	**1948**	B1
1938	C17	**1949**	O2
1939	C18	**1950**	O1
1940	C34	**1951**	H1
1941	C35	**1952**	H2
1942	C15		
	Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu		
1953	C1	**1964**	O3
1954	O4	**1965**	N1
1955	C24	**1966**	H20

1956	N2	**1967**	C7
1957	H29	**1968**	C11
1958	C16	**1969**	B1
1959	C17	**1970**	O2
1960	C18	**1971**	O1
1961	C34	**1972**	H1
1962	C35	**1973**	H2
1963	C15		
	Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi		
1974	C1	**1985**	O3
1975	O4	**1986**	N1
1976	C24	**1987**	H20
1977	N2	**1988**	C7
1978	H29	**1989**	C11
1979	C16	**1990**	B1
1980	C17	**1991**	O2
1981	C18	**1992**	O1
1982	C34	**1993**	H1
1983	C35	**1994**	H2
1984	C15		
	Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi		
1995	C1	**2006**	O3
1996	O4	**2007**	N1
1997	C24	**2008**	H20
1998	N2	**2009**	C7
1999	H29	**2010**	C11
2000	C16	**2011**	B1
2001	C17	**2012**	O2
2002	C18	**2013**	O1
2003	C34	**2014**	H1
2004	C35	**2015**	H2
2005	C15		
	Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi		
2016	C1	**2027**	O3
2017	O4	**2028**	N1
2018	C24	**2029**	H20
2019	N2	**2030**	C7
2020	H29	**2031**	C11
2021	C16	**2032**	B1
2022	C17	**2033**	O2
2023	C18	**2034**	O1
2024	C34	**2035**	H1
2025	C35	**2036**	H2
2026	C15		
	Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi (eV)		
2037	C1	**2048**	O3
2038	O4	**2049**	N1
2039	C24	**2050**	H20
2040	N2	**2051**	C7
2041	H29	**2052**	C11
2042	C16	**2053**	B1

2043	C17	**2054**	O2
2044	C18	**2055**	O1
2045	C34	**2056**	H1
2046	C35	**2057**	H2
2047	C15		
	Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi (eV)		
2058	C1	**2069**	O3
2059	O4	**2070**	N1
2060	C24	**2071**	H20
2061	N2	**2072**	C7
2062	H29	**2073**	C11
2063	C16	**2074**	B1
2064	C17	**2075**	O2
2065	C18	**2076**	O1
2066	C34	**2077**	H1
2067	C35	**2078**	H2
2068	C15		
	Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi (eV)		
2079	C1	**2090**	O3
2080	O4	**2091**	N1
2081	C24	**2092**	H20
2082	N2	**2093**	C7
2083	H29	**2094**	C11
2084	C16	**2095**	B1
2085	C17	**2096**	O2
2086	C18	**2097**	O1
2087	C34	**2098**	H1
2088	C35	**2099**	H2
2089	C15		
	Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi (eV)		
2100	C1	**2111**	O3
2101	O4	**2112**	N1
2102	C24	**2113**	H20
2103	N2	**2114**	C7
2104	H29	**2115**	C11
2105	C16	**2116**	B1
2106	C17	**2117**	O2
2107	C18	**2118**	O1
2108	C34	**2119**	H1
2109	C35	**2120**	H2
2110	C15		
	ELEKTRONİK PARAMETRELER		
2121	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı	**2141**	LUMO (eV)
2122	Kararlılık İndeksi	**2142**	Nükleofilik İndeks (eV)
2123	Aktivasyon Enerji İndeksi	**2143**	relE
2124	Hardness	**2144**	E
2125	Elektronegatiflik İndeksi	**2145**	Dipol
2126	Kimyasal Potansiyel	**2146**	CPK Area
2127	Softness	**2147**	CPK Volume
2128	Electrofilik İndeks	**2148**	acc area
2129	HOMO	**2149**	min el pot

2130	LUMO	**2150**	min loc pot
2131	Nükleofilik İndeks	**2151**	LogP
2132	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı (eV)	**2152**	HBD Count
2133	Kararlılık İndeksi (eV)	**2153**	PSA
2134	Aktivasyon Enerji İndeksi (eV)	**2154**	CPK Ovality
2135	Hardness (eV)	**2155**	Polar area
2136	Elektronegatiflik İndeksi (eV)	**2156**	ac polar area
2137	Kimyasal Potansiyel (eV)	**2157**	max el pot
2138	Softness (eV)	**2158**	Polarizability
2139	Elektrofilik İndeks (eV)	**2159**	HBA Count
2140	HOMO (eV)		
DİHEDRAL (Torsiyon) AÇISI (Derece)			
2160	(O4 C24 N2 H29)	**2169**	(C1 C24 N2 H29)
2161	(O4 C24 C15 O3)	**2170**	(H29 N2 N1 H20)
2162	(N2 C16 C15 N1)	**2171**	(H20 C17 C34 H2)
2163	(C16 C15 N1 H20)	**2172**	(O4 O3 O2 O1)
2164	(C15 N1 C7 B1)	**2173**	(H29 H20 H1 H2)
2165	(H1 O2 B1 C7)	**2174**	(C34 B1 O1 H2)
2166	(H1 O2 B1 O1)	**2175**	(C34 B1 O2 H1)
2167	(H2 O1 B1 O2)	**2176**	(C34 C15 N1 H20)
2168	(C18 C17 C16 C15)	**2177**	(C35 C34 C17 C16)

2200-2217 numaralı parametreler torsiyon açılarını (radyan) göstermektedir. Çok yer kapladığından bu aralık tabloda gösterilmemiştir.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Sevinç ÇATALKAYA
Uyruğu: Türkiye (TC)
Doğum Tarihi ve Yeri: 16 Kasım 1987, Sarıoğlan
Medeni Durumu: Bekâr
Tel: +90 546 576 46 58
email: se.catalkaya@gmail.com
Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Melikgazi/KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	EÜ Fen Bilimleri Enstitüsü	2014
Lisans	NÜ Fen Edebiyat Fakültesi	2010
Lise	Melikgazi Mustafa Eminoğlu Lisesi, Kayseri	2005

YABANCI DİL

İngilizce