T.C
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTİ-HIV ETKİLİ HEPT, TIBO, TİYAZOLİDİN VE DABO TÜREVLERİNİN ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK ALGORİTMA METODU KULLANILARAK YENİ BİR 4D-QSAR YÖNTEMİ İLE AKTİF GRUPLARININ BELİRLENMESİ

Tezi Hazırlayan
Lalehan AKYÜZ

Tezi Yöneten
Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Kimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Aralık 2010
KAYSERİ

T.C
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTİ-HIV ETKİLİ HEPT, TIBO, TİYAZOLİDİN VE DABO TÜREVLERİNİN ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK ALGORİTMA METODU KULLANILARAK YENİ BİR 4D-QSAR YÖNTEMİ İLE AKTİF GRUPLARININ BELİRLENMESİ

Tezi Hazırlayan
Lalehan AKYÜZ

Tezi Yöneten
Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Kimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (FBA-06-04) ve TÜBİTAK (Proje no: 105T396) tarafından desteklenmiştir

Aralık 2010
KAYSERİ

Prof. Dr. Emin SARIPINAR danışmanlığında **Lalehan AKYÜZ** tarafından hazırlanan **"Anti-HIV Etkili HEPT, TIBO, Tiyazolidin ve DABO Türevlerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma Metodu Kullanılarak Yeni Bir 4D-QSAR Yöntemi ile Aktif Gruplarının Belirlenmesi"** adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

17/01/2011

KABUL VE ONAY

JÜRİ:

Başkan: Prof. Dr. Esin AKI

Üye : Prof. Dr. İsmail YALÇIN

Üye : Prof. Dr. Zeki BÜYÜKMUMCU

Üye : Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Üye : Doç. Dr. İlhan Özer İLHAN

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulunun 01/02/2011 tarih ve 2011/05-06 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

01/02/2011

Prof. Dr. Necmettin MARAŞLI

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca geniş bilgi ve deneyimleri ile her konuda yol gösterici olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak bana yeni ufuklar açan yardımlarını ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Emin SARIPINAR' a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım esnasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez izleme komitesi üyeleri Prof. Dr. Zeki BÜYÜKMUMCU ve Doç. Dr. İlhan Özer İLHAN'a teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarım Ersin YANMAZ, Ebru KAYA, Nazmiye GEÇEN, Mustafa YILDIRIM ve Fatih ÇOPUR'a teşekkür ederim.

Bugüne kadarki hayatımda bana inançla destek olan, beni her zaman düşünen ve bu günlere gelmemdeki en büyük paya sahip olan anneme ve babama, benim için her türlü zorluğa büyük bir sabırla katlanmış olan kardeşim Şerife KULAK' a; ve ailemin diğer bireylerine sükranlarımı sunuyorum.

Ve tabii ki; en sıkıntılı zamanlarımda dahi bana katlanmak zorunda kalan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, varlığıyla bana güç veren, her zaman yanımda olan sevgili eşim Levent AKYÜZ'e ve benimle birlikte bütün zorlukları yaşayan en mutsuz anlarımda bile yaramazlıkları ile yüzümü güldüren oğlum Yusuf Kaan AKYÜZ' e teşekkürü bir borç bilirim.

ANTİ-HIV ETKİLİ HEPT, TIBO, TİYAZOLİDİN VE DABO TÜREVLERİNİN ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK ALGORİTMA METODU KULLANILARAK YENİ BİR 4D-QSAR YÖNTEMİ İLE AKTİF GRUPLARININ BELİRLENMESİ

Lalehan AKYÜZ
Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Doktora Tezi, Aralık 2010
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

ÖZET

Bu çalışmada, Elektron Konformasonel metot ve Genetik Algoritma optimizasyon metodunun kombinasyonu şeklinde, hibrid bir 4D-QSAR yaklaşımı olan Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma EC-GA metot 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 türevlerinin farmakoforunu açıklamak ve anti-HIV-1 aktivitesini tahmin etmek için uygulanmıştır**.** Bu amaçla kapsamlı bir 4D-QSAR yazılım paketi (EMRE, ECSP ve Matlab kodları) geliştirilmiştir. EC-GA metodun ilk kısmında her bir serideki bileşiklerin semiempirik-PM3/HF metodu ile kuantum kimyasal hesaplamaları ve konformasyonel analizleri gerçekleştirilmiştir. Elektronik ve yapısal özelliklerle temsil edilen elektron konformasyonel uygunluk matrisleri (ECMC) kuantum kimyasal hesaplamalardan elde edilen verileri kullanarak her bir bileşiğin her bir konformeri için EMRE programı ile hazırlanmıştır. Referans olarak seçilen en aktif bileşiğin en düşük enerjili konformerinin ECMC si diğer bileşiklerin ECMC'leri ile belirli tolerans aralığında ECSP programı ile karşılaştırılmış vefarmakoforu temsil eden elektron konformasyonel alt matris (ECSA) belirlenmiştir. Daha sonra belirlenen farmakoforu da dikkate alarak EMRE programı ile her bir bileşik serisi için bir parametre havuzu oluşturulmuştur. Her bir seride aktiviteye en fazla etkisi olan alt parametre setini seçmek ve teorik aktivite değerlerini hesaplamak için genetik algoritma ve doğrusal olmayan en küçük kareler (lsqnonlin) yöntemi kullanılmıştır. HEPT, TIBO, Tiyazolidin ve DABO serileri için $R^2_{eğitim}$, R^2_{test} ve q^2değerleri sırasıyla 0.867, 0.923, 0.811; 0.889, 0.916,0.824; 0.759, 0.795, 0.641 and 0.805, 0.743, 0.692'dir.

Anahtar Kelimeler: QSAR, farmakofor, elektron konformasyonel metot, genetik algoritma, HEPT, TIBO, Tiyazolidin ve DABO.

DETERMINATION OF THE ACTIVE GROUPS OF ANTI-HIV EFFECTIVE HEPT, TIBO, THIAZOLIDIN AND DABO DERIVATIVES USING ELECTRON CONFORMATIONAL-GENETIC ALGORITHM METHOD AS A NEW 4D-QSAR METHOD

Lalehan AKYÜZ
Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences
Ph.D. Thesis, December 2010
Thesis Supervisor: Prof.Dr. Emin SARIPINAR

ABSTRACT

In this work, electron conformational-genetic algorithm, EC-GA method, a hybrid 4D-QSAR approach that combines genetic algorithm optimization method (GA) and electron conformational (EC) method, has been applied in order to explain pharmacophore (Pha) and to predict anti HIV-1 activity for 1-[(2-hydroxyethoxy)-methyl]-6-(phenylthio) thymine (HEPT), tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepinone and thione **(**TIBO), dihydro-alkyl (or cyclo-alkyl)thio-benzyloxopyrimidines (DABO) and 2,3-Diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones derivatives. We present a pharmacophore identification, molecular descriptor and activity calculation using a comprehensive 4D-QSAR program package (EMRE, ECSP and codes of activity) which runs on personal computers. In the part of EC-GA method, the three dimensional structures of compounds were geometry-optimized and subjected to conformational analysis by means of the semiemprical PM3/HF method. The electron-conformational matrices of congruity (ECMCs) which are representation of structural and electronic features are constructed for each conformer of the molecules in the compound series by EMRE programme using the data obtained from quantum chemical calculations. ECMC of the most active compound chosen as a template is compared with other ECMCs to reveal Pha by ECSP software, within given tolerances and identified electron conformational submatrix of activity (ECSA) which represents the Pha. Later, a descriptor pool was generated for each compound series taking into account the revealed pharmacophore with EMRE software. To predict the theoretical activity and select the best subset of variables affecting bioactivities, nonlinear least square regression method and genetic algorithm were performed. For HEPT, TIBO, Thiazolidin and DABO series $R^2_{training}$, R^2_{test} ve q^2 values are 0.867, 0.923, 0.811; 0.889, 0.916,0.824; 0.759, 0.795, 0.641 and 0.805, 0.743, 0.692 respectively.

Keywords: QSAR, pharmacophore, electron conformational method, genetic algorithm, HEPT, TIBO, Thiazolidin, DABO.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i
TEŞEKKÜR ii
ÖZET iii
ABSTRACT iv
İÇİNDEKİLER v
TABLOLAR LİSTESİ viii
ŞEKİLLER LİSTESİ xi
KISALTMALAR VE SİMGELER xiii

1.BÖLÜM 1
TEMEL KAVRAMLAR 1
1.1. Giriş 1
1.2. İlaç, İlaç Geliştirme Aşamaları ve Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı 2
1.3.AIDS 5
1.4. HIV Nedir ve İnsan Vücudunu Nasıl Etkiler 5

2. BÖLÜM 12
QSAR METOTLARI 12
2.1.2D ve 3D-QSAR 14
2.2. 4D-QSAR 16
2.3. Moleküler Modelleme ve QSAR 17

3. BÖLÜM 19
YÖNTEM 19
3.1.Materyal 19
3.2.Metot 19
3.2. Elektron Topolojik Metot 21
3.3. Elektron Konformasyonel Metot 22
3.3.1. Konformerlerin Belirlenmesi 23
3.3.2. ECMC Matrislerinin Oluşturulması 23
3.3.3. EC Metodunda Farmakofor Tanımlama 23
3.3.4. APS ve AG Grupları 26
3.3.5. Aktivitenin Genel Formülü 27

3.4. Optimizasyon ve Genetik Algoritma 32
3.4.1. Genetik Algoritmanın Temel Teoremi ve Kavramları 34
3.4.1.1. Genetik Algoritmanın Temel Adımları 35
3.5. Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu 37
3.5.1. EMRE Yazılım Sisteminin Geliştirilmesi 40
3.5.2. Adım 1: Bileşik Serilerinin Seçimi 42
3.5.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz 43
3.5.4. Adım 3: ECMC lerin Hazırlanması 48
3.5.5. Adım 4: Farmakofor Belirlenmesi 51
3.5.6. Adım 5: Parametre Hazırlanması 57
3.5.6.1. Moleküler Parametreler 60
3.5.7. Adım 6: Aktivitenin Hesaplanması 64
3.5.8. EC-GA Metodunda Genetik Algoritmanın Uygulanışı ve İstatistiksel Analiz 65

4. BÖLÜM 73
BULGULAR 73
4.1. Bileşik Serileri İçin ECMC Matrislerinin Hazırlanması ve Farmakofor Grubun Bulunması 73
4.1.1.HEPT Serisine ait Farmakofor Grubu 80
4.1.2. TIBO serisine ait Farmakofor Grubu 83
4.1.3. Tiyazolidin serisine ait Farmakofor Grubu 85
4.1.4.DABO serisine ait Farmakofor Grubu 87
4.2. HEPT, TIBO, Tiyazolidin ve DABO Bileşik Serilerinde Aktivite Hesaplamalarında Kullanılan Parametrelerin Hazırlanması 89
4.3. HEPT, TIBO, Tiyazolidin ve DABO Serilerinin Aktivite Hesaplamaları 90
4.3.1. HEPT Serisi için Anti-HIV-1 Aktivite Hesaplamaları 91
4.3.2. TIBO Serisi için Anti-HIV-1 Aktivite Hesaplamaları 111
4.3.3. Tiyazolidin Serisi için Anti-HIV-1 Aktivite Hesaplamaları 123
4.3.4. DABO Serisi için Anti-HIV-1 Aktivite Hesaplamaları 135

5. BÖLÜM 147
SONUÇ VE TARTIŞMA 147

KAYNAKLAR 152
EK-1 163
HEPT SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN) 163
EK-2 171
TIBO SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN) 171
EK-3 176
TİYAZOLİDİN SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN) 176
EK-4 180
DABO SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN) 180

ÖZGEÇMİŞ 187

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. QSAR yaklaşımlarının boyutlarına göre sınıflandırılması 13
Tablo 3.1. HEPT serisindeki 32 nolu referans bileşiğe ait 7 adet konformer için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri 44
Tablo 3.2. TIBO serisindeki 12 nolu referans bileşiğe ait 17 adet konformer için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri 44
Tablo 3.3. Tiyazolidin serisindeki 53 nolu referans bileşiğe ait 7 adet konformer için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri 45
Tablo 3.4. DABO serisindeki 42 nolu referans bileşiğe ait 12 adet konformer için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri 45
Tablo 3.1. Bu çalışmada kullanılan parametrelerin özet olarak tanımlanması 64
Tablo 4.1 HEPT serisi için (a) 32 nolu referans bileşiğe ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 55 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 52 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 1233 konformer için ECSA tolerans matrisi ... 81
Tablo 4.2 TIBO serisi için (a) 12 nolu referans bileşiğe ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 27 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 25 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 625 konformer için ECSA tolerans matrisi 84
Tablo 4.3 Tiyazolidin serisi için (a) 53 nolu referans bileşiğe ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 38 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 36 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 794 konformer için ECSA tolerans matrisi 86
Tablo 4.4. DABO serisi için (a) 42 nolu referans bileşiğe ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 33 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 32 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 510 konformer için ECSA tolerans matrisi 88
Tablo 4.5. HEPT serisi için elde edilen κ değerlerine göre hesaplanan $-\log(EC_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (1-7). 92
Tablo 4.6. HEPT serisi için elde edilen κ değerlerine göre hesaplanan $-\log(EC_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (8-14). 95
Tablo 4.7. HEPT serisi için hesaplamalardan elde edilen κ değerleri ve parametre numaraları 98

Tablo 4.8. HEPT serisinde model 4 ten elde edilen en iyi 11 moleküler parametre, 32. Bileşiğin 1. Konformeri için parametrenin sayısal değeri ve Kappa (κ_j) değerleri.....100

Tablo 4.9. HEPT serisinde bileşiklerin konformer sayıları 80 bileşik eğitim ve 27 bileşik test seti için model 4 ten elde edilen 11 parametreye göre hesaplanan aktivite değerleri.....102

Tablo 4.10. HEPT serisinde 11 moleküler parametrenin her birinin model 4 ün performansına etkisini gösteren E, $R^2_{eğitim}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1} ve q^2_{ext2} 105

Tablo 4.11. HEPT türevlerinin aktivite tahmininde istatistiksel parametrelere göre 4 modelin karşılaştırılması. Istatistiksel verilere göre hesaplanan aktivite değerleri tablo 4.9 da verilmiştir. 107

Tablo 4.12. HEPT serisinde model 1 den elde edilen en iyi 12 moleküler parametre ve Kappa (κ_j) değerleri.....108

Tablo 4.13. HEPT serisinde model 2 den elde edilen en iyi 12 moleküler parametre ve Kappa (κ_j) değerleri.....109

Tablo 4.14. HEPT serisinde model 3 den elde edilen en iyi 12 moleküler parametre ve Kappa (κ_j) değerleri.....110

Tablo 4.15. HEPT serisi için farklı metotlarla elde edilen sonuçlar 111

Tablo 4.16. TIBO serisinde Model 3 için elde edilen κ değerlerine göre hesaplanan – log(EC_{50}) cinsinden aktivite değerleri (1-7).....112

Tablo 4.17. TIBO serisinde Model 3 için elde edilen κ değerlerine göre hesaplanan – log(EC_{50}) cinsinden aktivite değerleri (8-13).....113

Tablo 4.18. TIBO serisi için geliştirilen Model 1 hesaplamalarından elde edilen κ değerleri ve parametreler.....115

Tablo 4.19. TIBO serisinde 39 bileşik eğitim ve 13 bileşik test seti için en iyi 8 moleküler parametre, 12. Bileşiğin 1. Konformeri için parametrenin sayısal değeri ve Kappa (kj) değerileri.....117

Tablo 4.20. TIBO serisinde bileşiklerin konformer sayıları, 39 bileşik eğitim ve 13 bileşik test seti için 8 parametreye göre deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.....119

Tablo 4.21. TIBO serisinde 8 moleküler parametrenin her birinin model 1 in performansına etkisini gösteren E, $R^2_{eğitim}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1} ve q^2_{ext2} değerleri. 120

Tablo 4.22. TIBO türevlerinin aktivite tahmininde istatistiksel parametrelere göre 2 modelin karşılaştırılması. 122
Tablo 4.23. TIBO serisinde model 2 den elde edilen en iyi 10 moleküler parametre ve Kappa (κ_j) değerleri..... 122
Tablo 4.24. TIBO serisi için farklı metotlarla elde edilen sonuçlar..... 123
Tablo 4.25. Tiyazolidin serisi için elde edilen κ değerlerine göre hesaplanan –log(EC_{50}) cinsinden aktivite değerleri (1-7). 124
Tablo 4.26. Tiyazolidin serisi için elde edilen κ değerlerine göre hesaplanan –log(EC_{50}) cinsinden aktivite değerleri (8-14). 126
Tablo 4.27. Tiyazolidin serisi için hesaplamalardan elde edilen κ değerleri ve parametreler..... 128
Tablo 4.28. Tiyazolidin serisinde 62 bileşik eğitim ve 12 bileşik test seti için en iyi 12 moleküler parametre, 53. Bileşiğin 1. Konformeri için parametrenin sayısal değeri ve Kappa (κ_j) değerileri. 130
Tablo 4.29. Tiyazolidin serisinde 62 bileşik eğitim ve 12 bileşik test seti olmak üzere 12 parametreye göre deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri. 131
Tablo 4.30. Tiyazolidin serisinde 12 moleküler parametrenin her birinin modelin performansına etkisini gösteren E, $R^2_{eğitim}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1} ve q^2_{ext2} değerleri 133
Tablo 4.31. DABO serisi için elde edilen κ değerlerine göre hesaplanan –log(EC_{50}) cinsinden aktivite değerleri (1-7). 135
Tablo 4.32. DABO serisi için elde edilen κ değerlerine göre hesaplanan –log(EC_{50}) cinsinden aktivite değerleri (8-14). 137
Tablo 4.33. DABO serisi için hesaplamalardan elde edilen κ değerleri ve parametreler 139
Tablo 4.34. DABO serisinde 50 bileşik eğitim ve 10 bileşik test seti için en iyi 10 moleküler parametre, 42. Bileşiğin 1. Konformeri için parametrenin sayısal değeri ve Kappa (κ_j) değerileri. 141
Tablo 4.35. DABO serisinde 50 bileşik eğitim ve 15 bileşik test seti olmak üzere 10 parametreye göre deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri. 142
Tablo 4.36. DABO serisinde 10 moleküler parametrenin her birinin modelin performansına etkisini gösteren E, $R^2_{eğitim}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1} ve q^2_{ext2} değerleri. 145

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1 Yeni ilaç etken maddesi araştırma ve geliştirme yolları 3
Şekil 1.2. HIV-1 Virüsünün Yapısı (a) Olgunlaşmamış ve (b) Olgunlaşmış..... 6
Şekil1.3. 1-[(2-hidroksietoksi)metil]-6-(feniltiyo)timin, HEPT bileşiklerinin temel yapısı 9
Şekil1.4. Tetrahidro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-on ve –tion, TIBO bileşiklerinin temel yapısı 9
Şekil1.5. 2,3-Diaril-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin temel yapısı 10
Şekil1.6. Dihidro-alkil (yada siklo-alkil) tiyo-benzil-oksopirimidin DABO, bileşiklerinin temel yapıları..... 10
Şekil 3.1. Serbest haldeki ilaç molekülünün konformerlerinin ve bağ yapmış ilaç-biyoalıcı yapısının enerji karşılaştırmaları 32
Şekil 3.2. İlaç tasarımında EMRE yazılım sisteminin basamakları 39
Şekil 3.3. HEPT serisinden 32. bileşiğe ait 7 adet konformerin üst üste çakıştırılması.. 47
Şekil 3.4. TIBO serisinden 12. bileşiğe ait 17 adet konformerin üst üste çakıştırılması. 47
Şekil 3.5. Tiyazolidin serisinden 53. bileşiğe ait 6 adet konformerin üst üste çakıştırılması. 48
Şekil 3.6. DABO serisinden 42. bileşiğe ait 12 adet konformerin üst üste çakıştırılması. 48
Şekil 3.7. Üç boyutlu ECMC'nin gösterimi 49
Şekil 3.8. EMRE 2.0 programının arayüzü 51
Şekil 3.9. EMRE 2.0 programının matris sekmesinin arayüzü 51
Şekil 3.10. TIBO serisi için en basit bileşiğe göre düzenlenmiş atm dosyası..... 53
Şekil 3.11. ECSP 1.0 programına ait arayüz..... 55
Şekil 3.12. EMRE 2.0 programına ait "parametrik" sekmesi 59
Şekil 3.13. EMRE 2.0 programına ait "dereceler" sekmesi 60
Şekil 3.14. Genetik algoritma optimizasyon tekniğinin çalışma prensibi..... 67
Şekil 3.15. Dahili ve harici doğrulama..... 71
Şekil 4.1. HEPT bileşikleri için referans bileşiğin muliken yükleri kullanılarak oluşturulan ECMC matrisi. 75

Şekil 4.2. TIBO bileşikleri için referans bileşiğinin muliken yükleri kullanılarak oluşturulan ECMC matrisi. 76

Şekil 4.3. DABO bileşikleri için referans bileşiğin muliken yükleri kullanılarak oluşturulan ECMC matrisi. 77

Şekil 4.4. Tiyazolidin bileşikleri için referans bileşiğinin muliken yükleri kullanılarak oluşturulan ECMC matrisi. 78

Şekil 4.5. HEPT serisi için model 4 ten elde edilen en uygun parametre sayısı-regresyon katsayısı grafiği 99

Şekil 4.6. O4-C5 atomlarının oluşturduğu doğru ile C8-C7-O1 düzlemi arasndaki açı ($a^{(8)}$), C7-C6 mesafesi+H6 atomunun Van der Waals yarıçapı, ($a^{(9)}$), N1-C2 atomları arasındaki mesafe, ($a^{(5)}$). 101

Şekil 4.7. HEPT serisinde model 4 ile elde edilen 11 parametre ile hesaplanan teorik aktivitenin eğitim ve test seti için çizilmiş R^2 grafiği. 106

Şekil 4.8. TIBO serisi için model 1 den elde edilen en uygun parametre sayısı-regresyon katsayısı grafiği 116

Şekil 4.9. $a^{(3)}$, N3- N3 e bağlı en uzak atom (C15) atomlarının oluşturduğu doğru ile H25-C1-C9 düzlemi. $a^{(4)}$, S1-C1-N1 atomları arasındaki açı. 118

Şekil 4.10. TIBO serisinde 8 parametre ile hesaplanan teorik aktivitenin eğitim ve test seti için çizilmiş R^2 grafiği. 121

Şekil 4.11. Tiyazolidin serisi için elde edilen en uygun parametre sayısı-regresyon katsayısı grafiği 129

Şekil 4.12. Tiyazolidin serisinde 12 parametre ile hesaplanan teorik aktivitenin eğitim ve test seti için çizilmiş R^2 grafiği. 134

Şekil 4.13. DABO serisi için elde edilen en uygun parametre sayısı-regresyon katsayısı grafiği 140

Şekil 4.14. DABO serisinde 10 parametre ile hesaplanan teorik aktivitenin eğitim ve test seti için çizilmiş R^2 grafiği. 146

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

HQSAR **:**Hologram 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

MSA **:**Moleküler Şekil Analizi

CoMSIA **:**Karşılaştırmalı Moleküler Şekil Analizi

CoMMA **:**Karşılaştırmalı Moleküler Moment Analizi

ECMC **:**Elektron Konformasyonel Uygunluk Matris

ECSA **:**Elektron Konformasyonel Alt Matris

MLR **:**Çoklu Lineer Regresyon Analizi

PLS **:**Kısmi En Küçük Kareler Regresyon Analizi

GA **:**Genetik Algoritma

ANN **:**Yapay Sinir Ağları

PCA **:**Principal Component Analysis

1. BÖLÜM
TEMEL KAVRAMLAR

1.1. Giriş

İlaç keşfi ve geliştirilmesinde yeni ilaçların tasarlanması deneme-yanılma ile ilerleyen disiplinler arası, zahmetli, zaman alıcı ve son derece pahalı bir süreçtir [1]. Bu nedenle ilaç adaylarının aktiviteyle ilgili özelliklerinin önceden tahmin edilmesi bu alanda önemli bir problem olup, yapısal bilgilerden yararlanarak biyolojik aktivitenin tahmin edilmesi için daha etkili ve daha pratik metotların kullanılması kaçınılmazdır. Nicel yapı-aktivite ilişkisi (Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR) çalışmaları biyoaktif moleküllerin davranışlarını anlamak ve olası yeni ilaçların tanımlanmasına imkân sağlamak amacıyla ilaç keşfi alanında yaygın olarak uygulanmaktadır.

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 [2]. QSAR çalışmaları temel olarak deneysel veri toplama, farmakor tanımlama, moleküler parametre oluşturulması ve seçilmesi, model kurulması ve modelin değerlendirilmesi basamaklarını içermektedir.

Kimyasal etkileşimler üç boyutta gerçekleşen olaylar olduğu için QSAR çalışmaları çoğu zaman ilgili bileşikler için oluşturulan üç boyutlu moleküler modellere dayanır. 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 [3] ve 3D-QSAR'ın bir uzantısı olarak düşünülen 4D-QSAR analizinde her bir ligand molekülü tek bir konformer yerine konformerler grubu ile temsil edilir. Böylece biyoaktif konformasyonun belirlenmesindeki önyargının da önüne geçilmiş olur.

Bu çalışmada ise amaç farmakofor tanımlama ve biyoaktivite tahmini için yeni bir 4D-QSAR yaklaşımı olarak geliştirilen Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma metodunun uygulanması ile (EC-GA) [4,5], AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrome) tedavisinde kullanılabilan, çeşitli QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship, Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi) çalışmaları PLS [6] , MLR [7], CoMFA [8], PCA [9], SMF (substructural molecular fragment) [10] ve yapay sinir ağları [11,12] gibi yöntemlerle konformerleri dikkate alınmadan, farklı çalışma grupları tarafından daha öncesinde de yapı-aktivite ilişkileri araştırılmış olan **1-[(2-hidroksietoksi)metil]-6-(feniltiyo)timin (HEPT),** [13] **tetrahidro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-on ve -tion (TIBO)** [14] **dihidro-alkil (yada siklo-alkil)tiyo-benzil-oksopirimidin (DABO),** [15] **ve 2,3-Diaril-1,3-tiyazolidin-4-on,** [16] bileşiklerinin, Pha grubu ile bu gruba etki eden, aktiviteyi artıran AG (Auxiliary Group) ve aktiviteyi azaltan APS (Anti Pharmacophere Shielding Group) grupların belirlenmesi ve biyoaktivitenin geliştirilen yazılımlar ile hesaplanmasıdır. EC-GA metodu, son zamanlarda oldukça hızlı bir şekilde gelişen Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (CADD) yöntemlerinde bir QSAR yaklaşımı olarak düşünülebilir.

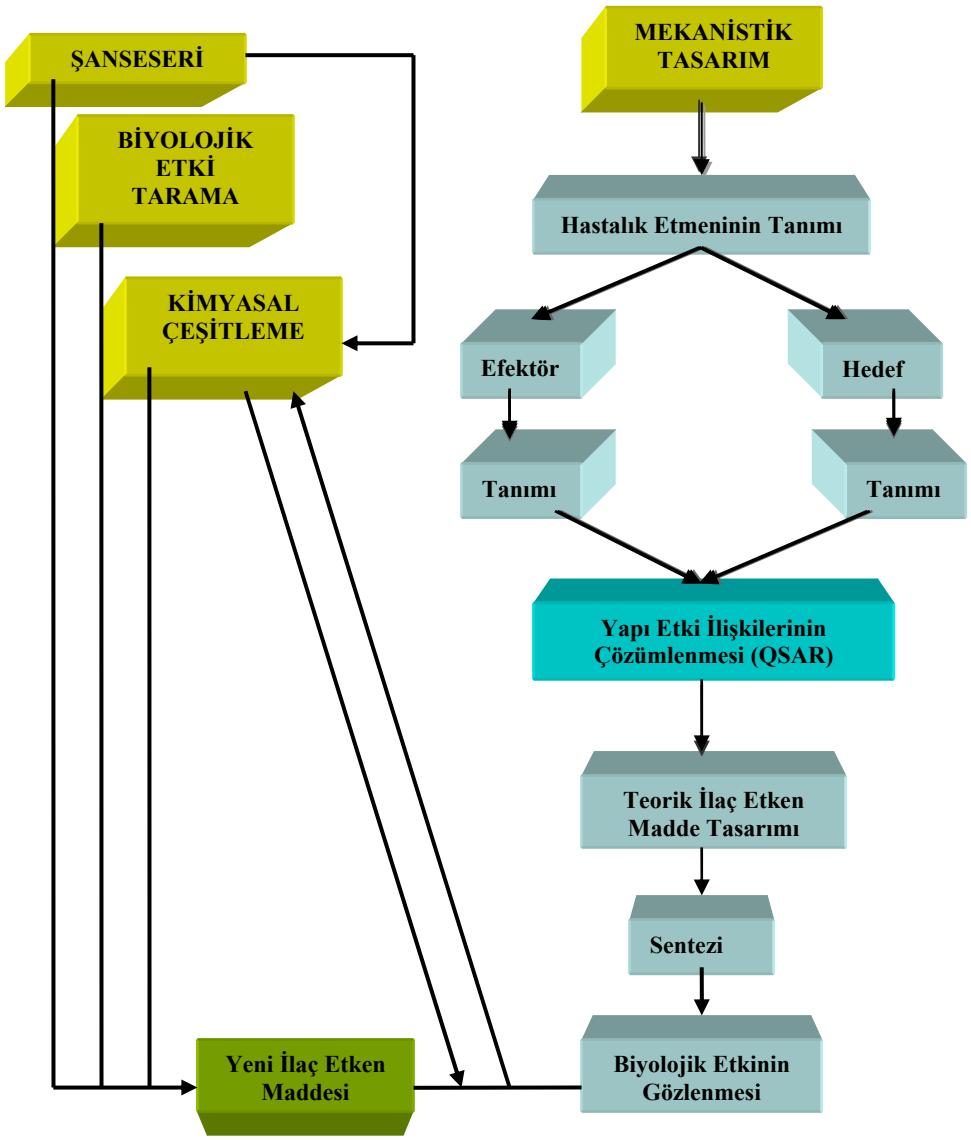
1.2. İlaç, İlaç Geliştirme Aşamaları ve Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

İlaçlar, hastalıkların teşhisi, tedavisi ve önlenmesini sağlayarak insan sağlığını korumak ve yaşam kalitesini yükselterek sağlıklı bir toplumsal yaşam oluşturmak amacıyla kullanılırlar. Ancak, bu hedeflere istenilen verimlilikte ulaşabilmek için, günümüzde seçici ve radikalik etkinlik gösteren toksik etkisi bulunmayan yeni ilaçlara gereksinim duyulmaktadır. Orijinal ve daha etkili ilaçlar üretebilmek için ise, yoğun bir bilgi birikimini içeren teknolojilerin kullanıldığı araştırma-geliştirme etkinliklerine önem vermek gerekir [17]. İlaç tasarımı, daha önceden tanımlanmış yapı-aktivite

ilişkilerinden yararlanarak, farmakolojik aktivitesi öngörülebilen potansiyel ilaç moleküllerinin tasarlanmasıdır. Yeni ilaç geliştirmenin amacı, var olanlardan daha güçlü, daha az toksik ve yan etkileri en aza indirilmiş, yararlı terapotik bileşikler geliştirmektir. Günümüzde, orijinal bir ilacın ortaya çıkışında ilaç etken maddesi olarak kullanılan kimyasal bileşikler Şekil 1.1 den de görüldüğü gibi;

- Şans eseri bulma
- Biyolojik tarama
- Kimyasal çeşitleme
- Mekanik tasarım

şeklindeki yol ve yöntemler aracılığı ile elde edilmektedir.



Şekil 1.1 Yeni ilaç etken maddesi araştırma ve geliştirme yolları

Organizmanın ve ilaç molekülünün organizmadaki yolculuğunun ve hedef moleküllerle etkileşiminin karmaşıklığı düşünüldüğünde, ilaç tasarımının ve ilaç tasarımında başarının ne kadar zor olduğu kolaylıkla görülebilir. Bu nedenle son yıllarda yeni ve faydalı olabilecek bileşiklerin bulunması için moleküler modelleme, moleküler grafik, yapı bazlı ilaç tasarımı, hesaplamalı kimyayı ve kimyasal bilgi teknolojilerini kullanan bilgisayar destekli ilaç tasarımı ve geliştirme yöntemleri geliştirilmiştir. Kimyasal bilgi teknolojileri çeşitli kimyasal yapıların elektronik, üç boyutlu geometrik ve fizikokimyasal parametrelerini içerir. Moleküler modelleme ve hesaplamalı kimya günümüzde yeni ilaç olabilecek maddelerin geliştirilmesinde ve yapı aktivite ilişkisinin açıklanmasında araştırmacılara yardımcı olan geçerliliği kanıtlanmış yöntemlerdir.

Bilgisayar destekli moleküler modelleme yaklaşımında ligant ve hedef protein arasındaki kimyasal etkileşim oldukça önemlidir. Biyoalıcının (enzim/protein) üç boyutlu yapısı biliniyorsa bu etkileşimi anlamak kolaylaşmaktadır. Fakat çoğu zaman biyoalıcının yapısı bilinmemektedir. X ışınları difraksiyonu ve NMR teknikleri kullanılarak kimyasal yapısı aydınlatılan biyoalıcıların ise etkileşim anındaki aktif yapısı tam olarak tespit edilememektedir. Bu nedenle yeni ilaçların tasarımı oldukça zorlaştığından ligant temelli QSAR yaklaşımları kullanılmaktadır.

Bu çalışmada ligant temelli bilgisayar destekli rasyonel tasarım teknikleri kullanarak ve ileride ayrıntıları açıklanacak yeni yazılımlar geliştirerek ilaç etken maddesi olabilecek aday bileşiklerin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Yazılım anlamında dışarıya karşı bağımlılığı ve yönelimleri en az düzeye indirgeyip bilgisayar destekli ilaç tasarım tekniklerinde kullanılan paket programlar yerine araştırma grubumuz tarafından ortaya konulan EMRE yazılım sistemi geliştirilmiştir. Geliştirilen bu yazılım sistemi ile aktiviteden sorumlu olan farmakofor, Pha, grup belirlenmekte, biyoalıcılarla organizmada etkileşen, ilaç olduğu düşünülen bileşiklerin moleküler ve fizikokimyasal özellikleri tanımlanmakta, tanımlanan bu özellikler içinden aktiviteye katkısı en fazla olan özellikler seçilmekte ve böylece üç boyutlu kantitatif yapı-aktivite ilişkileri açıklanmaktadır. Bu metotta parametre seçimi için Genetik Algoritma optimizasyon tekniği kullanılmakta ve 4D-QSAR modelleri oluşturulmaktadır. Oluşturulan modellerin geçerliliği LOO (leave-one-out) ve istatistiksel analizler ile doğrulanmaktadır [18,19].

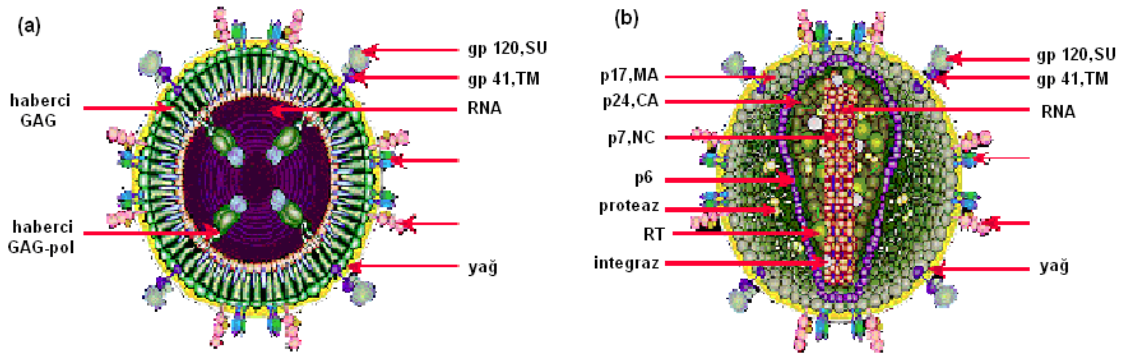
Bu bölümde çalışma konumuz olan AIDS hastalığı ile incelenen bileşik serileri hakkında genel bilgiler verilirken, QSAR yöntemleri ise ikinci bölümde anlatılmıştır.

1.3. AIDS

AIDS, Acquired Immuno Deficiency Syndrome kelimelerinin kısaltması olarak ortaya çıkmış ve Edinilmiş Yetersiz Bağışıklık Sistemi Sendromu olarak Türkçe'ye çevrilmiştir. AIDS tamamen vücut bağışıklık sistemi ile ilgili olduğundan, hastalığa sebep olan virüs HIV, Human Immune Deficiency Virus, vücut bağışıklık sistemi virüsü, olarak adlandırılmıştır. Virüs, insan vücudunun hastalıklara karşı direncini sağlayan bağışıklık sistemini etkisiz hale getirmektedir. Vücut bağışıklık sisteminin etkisiz hale gelmesi, virüsten etkilenmeden önce kolayca baş edebildiği diğer hastalık mikroplarıyla artık çarpışamayacak duruma gelmesi demektir. Bu da basit bir enfeksiyonun bile ölümcül hale gelmesine sebep olabilmektedir. İnsan vücuduna bir defa HIV virüsü bulaşmışsa artık bu virüsün hiçbir şekilde yok edilmesi ya da vücuttan atılması mümkün değildir. AIDS hastalarının yarısından çoğu bağışıklık sistemlerinin etkisiz hale gelmesi yüzünden basit enfeksiyonlara yenilerek hayata veda etmişlerdir [20].

1.4. HIV Nedir ve İnsan Vücudunu Nasıl Etkiler

AIDS hastalığına sebep olan HIV virüsü, insan hücresi DNA sını kendi RNA sına dönüştürdüğü için, lentivirüs ailesine mensup bir retrovirüs tipi olarak bilinir. Retrovirüsler 90-120 nm çaplı, etere duyarlı, çift kopyalanmış tek sarmal RNA çekirdeğine sahip (genom) virüslerdir. Retrovirüslerde diğer virüsler gibi iki farklı membran ile sarılmış genetik yapıya ve protein kılıfına sahiptir. Retrovirüsler genetik bilgilerini Deoxiribonukleikasit, DNA yerine Ribonükleikasit, RNA larda saklarlar. Retrovirüsler kendilerini eşlemek, yani viral RNA larından yeni bir DNA oluşturmak için "reverse transcriptase" adı verilen bir enzimi kullanırlar.



Şekil 1.2. HIV-1 Virüsünün Yapısı (a) Olgunlaşmamış ve (b) Olgunlaşmış.

Şekil 1.2 den görüldüğü gibi, HIV virüsünün en dış bölgesinde lipid yapılı gp120 ve gp41 olarak adlandırılan iki ana viral glikoprotein içeren ve maturasyon (olgunlaşma) sürecinde hücreden ayrılan çift katlı yağımsı bir tabaka vardır. HIV virüsünün bütünlüğünü sağlayan ve viral yapının şeklini veren membrana bağlı olan bir protein içerir. Bu protein HIV hücresinde p24 proteinini içeren silindir karakterli çekirdeğin çevresindedir. Çekirdeğin içinde iki özdeş RNA zinciri vardır ve bu iki zincir tek sarmal halindedir. Viral RNA, p15 proteaz enziminin bileşenleri, p12 integraz proteini, p9 nükleoproteini ile ilgili olan ve viral RNA'dan proviral DNA'nın sentezlenmesinden sorumlu olan, Revers Transkriptaz olarak adlandırılan DNA polimeraz enzimine bağlıdır [7, 16, 21].

HIV virüsünün HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki farklı tipi tanımlanmıştır. İki zincir antijenik olarak birbirinden farklıdır. HIV-2 virüsünün bulaşıcılık etkisi daha az olduğundan dünyanın çoğu bölgesinde daha nadir görülür. HIV-1 ve HIV-2 kendi RNA larını farklı şekilde ortaya çıkarırlar.

HIV virüsünün ilk hedefi CD4+T yardımcı hücresi (AKYUVAR) adı verilen beyaz kan hücreleridir. Akyuvarların görevi bağışıklık sistemini yöneterek istenmeyen organizmalara karşı vücudu korumaktır. HIV, hedef hücre olan CD4+ T lenfositlerine Peptid bağı ile bağlanır ve hücre içine girerek hücre stoplazmasına yayılır. RT enzimi etkileşimde kilit rol oynar. RT ve genomik RNA, DNA halkasına girer ve böylece çift sarmallı lineer veya sirküler formda DNA kopyalarını yaptırır. Oluşturulan DNA virüsün etkilemek istediği hücrenin DNA sı ile birleşir. Lineer formlar viral integraz enzimi ile hedef hücre DNA'sına girer. Virüsün oluşturduğu DNA ile birleşen hücre DNA'sına Proviral DNA veya provirüs adı verilmektedir. Proviral DNA oluşumundan

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

Bir akyuvar hücresinin içinde HIV bulunması bu hücrenin görevini kısmen yada tamamen yapamaması anlamına gelmektedir. Akyuvar sayısının azalması vücut bağışıklık sisteminin normal zamanda kolayca üstesinden gelebileceği enfeksiyonlarla artık savaşamayacak duruma gelmesi demektir. Böylece bağışıklık sistemi zayıflar ve kişinin ölümüne neden olur [22].

AIDS hastalığının kontrolünde HIV inhibitörlerinin geliştirilmesi çok önemli adımlardan biridir. Özellikle viral RNA dan poliviral DNA oluşumundan sorumlu olan HIV-1 Reverse Transcriptase, (HIV-1 RT), enzimi [22] ve HIV-1 proteaz, (HIV-1 PR), enzimi anti-HIV ilaçlarının geliştirilmesi için ilk hedeftir [23]. Bu nedenle, Reverse Transcriptase ve Proteaz enzimi inhibitörleri ile ilgili çalışmalar son yıllarda çok büyük önem ve hız kazanmıştır. Ayrıca gp120 proteinin aktif durumdaki üç boyutlu yapısının aydınlatılması da AIDS aşılarının geliştirilmesi için çok önemlidir.

Virüsün etkilerine engel olmak için bir takım ilaçlar geliştirilmiştir ve HIV ilaçları 5 farklı sınıfta incelenmektedir. Bunlar sıra ile giriş inhibitörleri, integraz inhibitörleri, proteaz inhibitörleri, bağlanma ve gelişme inhibitörleri, reverse transcriptase inhibitörleridir. Bu ilaçların birkaç tanesi birlikte alındığında, HIV hastası birçok kişide uzun süre boyunca virüsün yeniden oluşmasını yavaşlatabilir veya neredeyse durdurabilir.

Giriş inhibitörleri: Giriş inhibitörleri HIV ilaç sınıfında en yeni gruptur ve virüsün hücreye girişini engeller.

İntegraz İnhibitörleri: Bu ilaçlar HIV virüsünün integraz enzimine müdahele eder. Bu tür ilaçlar vücut hücresindeki genetik yapı üzerine HIV virüsünün kendi genetik materyalini yerleştirmesini engeller.

Proteaz İnhibitörleri: Bu ilaçlar HIV'in kendisini kopyalamak için kullandığı proteaz enzimine müdahele ederek HIV virüsünün yeniden oluşmasını önler. HIV insan

vücuduna enfekte olduktan sonra DNA hücrelerinde kendi genetik materyalini oluşturur ve böylece HIV in yeni kopyaları ortaya çıkar. HIV in genetik materyali bir kere T hücrelerinin DNA sına girerse genetik materyalinin uzun bir zincirini oluşturur. Proteaz enzimi yeni oluşturulan protein zincirlerini küçük parçalara ayırır. Bu küçük parçalar daha sonra yeni virüsler oluşturmak için kullanılır. Proteaz inhibitörleri bu enzimin etkisini ve yeni virüs oluşumunu önlerler.

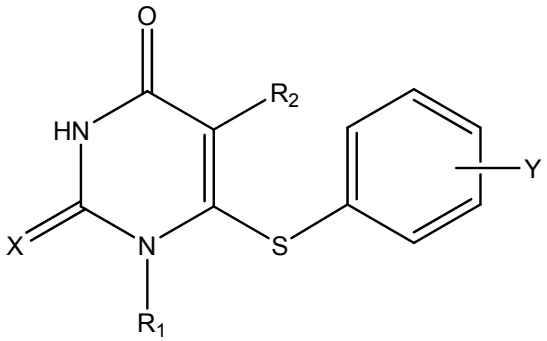
Bağlanma ve Gelişme İnhibitörleri: Bu tür ilaçlar yeni virüs parçacıklarının çoğalmaması için HIV in vücuttaki yaşam sürecinin son adımına müdahale eder. CD4 hücrelerinin dışında yeni virüslerin gelişmesini engellerler.

Reverse Transcriptase İnhibitörleri: Bu tür ilaçlar viral RNA dan poliviral DNA oluşumundan sorumlu olan HIV-1 Reverse Transcriptase, (HIV-1 RT), enzimine müdahale ederler. Reverse Transcriptase İnhibitörleri bilinen en eski HIV ilaçlarıdır. Non-Nükleosid Reverse Transcriptase İnhibitörleri (NNRTIs), Nükleotid Reverse Transcriptase İnhibitörleri ve Nükleosid Reverse Transcriptase İnhibitörleri (NRTIs) olmak üzere 3 farklı tipte Reverse Transcriptase İnhibitörleri ilaçları vardır.
Bilim adamları AIDS'le savaşabilmenin diğer yollarını aramaya devam etmektedirler. Son yıllarda bu konuda büyük gelişme kaydedilmiştir. AIDS'e karşı korunmak için aşıların testleri halen deneysel aşamadadır. 1990 yılının başlarından itibaren bu konuda başarılı sonuçlar kaydedilmektedir.

AIDS tedavisinde kullanılan ilaçların etken maddelerinin birçoğu primidin türevidir. Bu nedenle bu çalışmada primidin türevi olan 1-[(2-hidroksietoksi)metil]-6-(feniltiyo)timin (HEPT) [13] ve dihidro-alkil (yada siklo-alkil)tiyo-benzil-oksopirimidin (DABO) [15] türevlerine ek olarak 2,3-Diaril-1,3-tiyazolidin-4-on [16] bileşikleri ile benzodiazepin türevi olan tetrahidro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-on ve -tion (TIBO) [14] bileşikleri incelenmiştir.

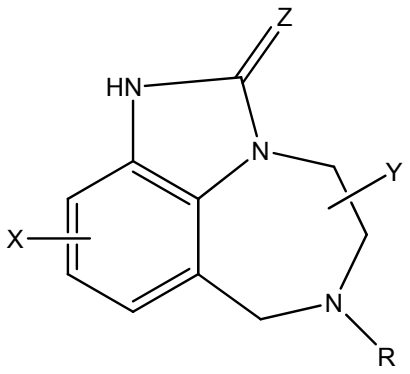
Kimyasal yapısı Şekil 1.3 de verilen HEPT bileşikleri doğal maddelerin analoglardır ve NNRTI inhibitörleridir [25-28]. HEPT türevleri DNA-polimeraz enzimine bağımlı DNA ve RNA nın bağlanma bölgeleri ile etkileşmez. Bu ligantların yan etkileri belirlenmemiştir. HEPT ligantları enzimin sterik engelli bölgelerine bağlanmazlar ve bu da substrat ile bağlanmayı doğrudan etkilemez. NNRTI, serbest enzim molekülünden

çok ligant-enzim kompleksine bağlanmak için daha yüksek bir affiniteye sahiptir. HEPT ligandı ile enzim etkileşimi enzimatik konformasyonel değişikliklere yol açar ve bunun anlamı enzimin aktif kısmının affinitesinin azalmasıdır. Bu özellik sadece HIV-1 RT enzimine özgüdür. HEPT bileşikleri diğer retrovirüslere ve HIV-2 virüsüne karşı inaktiftir.



Şekil 1.3. 1-[(2-hidroksietoksi)metil]-6-(feniltiyo)timin, HEPT bileşiklerinin temel yapısı

HIV-1 RT inhibisyonu için oldukça seçici olan NNRTIs sınıfı bileşikler olan TIBO türevlerinin temel kimyasal yapısı Şekil 1.4 de verilmiştir [29-31]. Birçok TIBO-RT kompleksinin kristal yapısı belirlenmiştir. Bu kompleksler RT de TIBO türevlerinin etkileşimini ve bağlanmasının araştırılmasında çok yararlı olmaktadır [14]. TIBO türevleri sadece HIV-1 RT inhibisyonunda seçici özellik gösterir ve HIV-2 RT içeren polimeraz enzimleri için seçici değildir [32].

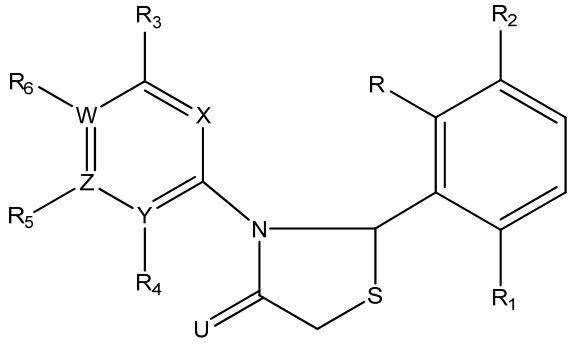


Şekil 1.4. Tetrahidro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-on ve –tion, TIBO bileşiklerinin temel yapısı

Deneysel araştırmalar TIBO bileşiklerinin inhibisyon mekanizmasının henüz yeterince açıklanamadığını göstermiştir. Moleküllerin sterik ve elektronik karakteri ilaç-reseptör

etkileşiminde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle sterik ve elektronik özelliklerinin korelasyon çalışmaları TIBO türevlerinin anti-HIV mekanizmasının açıklanmasına önemli oranda katkı sağlamaktadır [33].

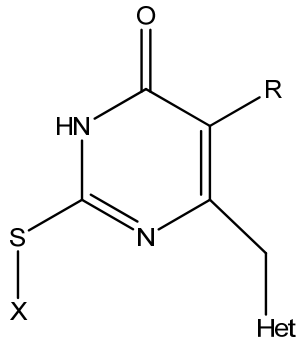
Temel kimyasal yapısı Şekil 1.5 de verilen 2,3-Diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri HIV-1 virüsünün NNRTIs enzimi inhibitörleri olarak kullanılırlar ve bu bileşiklerin nanomolar konsantrasyonlarda bile HIV-1 virüsü üzerinde yüksek bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir [34-38].



Şekil 1.5. 2,3-Diaril-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin temel yapısı

2,3-Diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri kelebek konformasyonuna benzer bir yapıya sahip olup bu konformasyon şekli ile daha iyi inhibitör aktivitesi gösterdiği daha önceki çalışmalarda belirlenmiştir. [16, 39].

Temel yapısı şekil 1.6 de verilen S-DABO bileşiklerinin tiyo analogları HIV-1 virüsünün çoğalmasını engelleyen bileşiklerdir [40]. S-DABO türevleri kimyasal yapı olarak HEPT bileşiklerine benzemektedir. Bu nedenle daha önceden yapılmış çalışmalarda [41-42] yapı-aktivite ilişkisi çalışmaları için NNRT inhibitörü olarak seçilmişlerdir. HEPT bileşiklerinde anti-HIV-1 aktivitesi primidin halkasında C-5 atomundaki metil, etil ya da izopropil substituentlere bağlıdır. S-DABO bileşiklerinde ise HEPT bileşiklerinden farklı olarak primidin halkasında C-5 pozisyonunda metil yerine etil grubu gelirse anti-HIV-1 aktivitesi sürekli olarak azalmaktadır [42]. Daha önceden yapılan çalışmalarda S-DABO türevlerinin HIV-1 inhibitörü olarak daha etkin olmamasına karşın daha seçici olduğu görülmüştür [40]. S-DABO bileşikleri ise primidin halkasındaki S atomu yerine O atomu olan DABO türevlerinden sentezlenmiş ve S-DABO türevlerinin daha yüksek anti-HV-1 aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir [43].



S-DABO (dihidro-alkil (yada siklo-alkil)tiyo-benzil-oksopirimidin)
Het = fenil, tienil, pridil, prril, indolil, ftalimido, tianafthenil

Şekil 1.6. Dihidro-alkil (yada siklo-alkil) tiyo-benzil-oksopirimidin DABO, bileşiklerinin temel yapıları

2. BÖLÜM

QSAR METOTLARI

İlaç tasarımının temel özelliği; sadece istenilen etkiyi meydana getirme gücü ve yararlılık açısından değil aynı zamanda farmakokinetik özellikler ve yan etkiler açısından da sürekli olarak daha iyi analogları elde etmek amacıyla öncü bileşiklerin analoglarını sentez etmek ve onların biyolojik aktivitesini test etmektir. Bu konuda kabul edilen temel varsayım kimyasal yapıdaki herhangi bir değişikliğin biyoaktivitede pozitif ya da negatif bir değişiklik meydana getirdiği yönündedir. Böyle bir sistematik sebep-sonuç ilişkisine "yapı aktivite ilişkisi, structure-activity relationship (SAR)" denir. SAR terimi bileşiklerin kimyasal yapıları ile biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri arasındaki ilişkinin kalitatif olarak belirlenmesi anlamına gelir. Yani bir molekül aktif veya inaktif şeklinde sınıflandırılır.

Nicel yapı-aktivite ilişkisi, quantitative structure-activity relationship (QSAR) ise biyolojik aktiviteyi kimyasal yapı ile açıklamaya çalışan kantitatif regresyon modelidir yani bir molekülün farmakolojik, toksikolojik ve biyolojik aktivitesinin kantitatif tahminini yapar. Başlangıçta QSAR metodu bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerine göre aktiviteyi açıklamıştır. 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 [44] 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. O zamandan beri gelişen birçok yeni metot, ilaç araştırma alanında büyük değişiklikler meydana getirmiştir. Bu alandaki farklı bakış açılarını ortaya koyan birçok çalışma yayınlanmıştır [45-49].

Son zamanlarda biyomoleküller üç boyutlu olarak ele alınıp elektronik özellikleriyle aktivite değerleri bulunmuş ve bu çalışmalar 3D QSAR olarak adlandırılmıştır. QSAR yaklaşımlarındaki tüm gelişmeler hızlı bilgisayarların kullanımı ile olmuştur. Pratik bakımdan oldukça uzun ve zor olan böyle bir problemin çözümü; deneysel olarak belirli bir aktivite gösterdiği bilinen bileşikleri birbiri ile karşılaştırarak aktivitelerine neden olan ortak yapıdaki sorumlu fragmenti bulmakla olur. Böylece molekülün yapı-aktivite ilişkisinde, aktiviteden sorumlu olan temel üç boyutlu elektronik özelliği belirlenmiş olur.

Boyuta göre sınıflandırılan QSAR metotları zaman içerisinde 2D-QSAR'dan 3D-QSAR'a ve son zamanlarda da 4D-, 5D- ve 6D-QSAR'a [50] gelişmiştir. Hansch'ın çalışmasının yayınlanmasından sonra QSAR çalışmaları bilgisayar teknolojisindeki gelişmelere de bağlı olarak çarpıcı bir şekilde ilerledi. 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 [51]. Tablo 2.1 de bütün QSAR tekniklerinin boyutuna göre sınıflandırılması ile bu metotlarda kullanılan parametreler özet olarak verilmiştir.

Tablo 2.1. QSAR yaklaşımlarının boyutlarına göre sınıflandırılması

QSAR Tekniği	**Kullanılan Parametreler**
1D QSAR	pKa, logP 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

2.1. 2D ve 3D-QSAR

2D-QSAR Hansch-Fujita analizi olarak da bilinen bir QSAR metodudur ve sterik, hidrofobik ve elektrostatik özellikler aktivitenin değişimine katkıda bulunan değişkenler olarak kullanılır [52]. QSAR da çeşitli biyolojik aktiviteyi tahmin etmek için oktanol-su dağılma katsayısı (logP) hidrofobik özellik olarak tanımlanmıştır. logP veya hidrofobik özelliğin diğer ölçümleri toksikolojide ve ilaç araştırmalarında halen geniş çapta kullanılmaktadır. Sterik özellikler moleküler yapıyı yansıtan yapısal parametredir ki bu parametreler atom sayısı, moleküler ağırlık, bağ sayısı ve H bağı sayısı ile ilgilidir. Elektrostatik özellikler ise atom yükleridir [53].

2D-QSAR analizi kantitatif ilişkileri elde etmek için lineer regresyon tekniklerini kullanır. 2D-QSAR tekniklerinin çoğunun istatistiksel verileri şüphelidir. Ligand ve reseptör arasındaki başlangıç etkileşimi üzerinde durur. 2D-QSAR, 3D-QSAR kadar açık değildir. Genellikle yapı temelli farmakofor tanımlaması yapar ve reaksiyon bilgileri, yapısal özelliklerin tahmini ile kimyasal bilgiler üzerinde durur [54].

3D-QSAR analizi 1980 lerin başında geliştirilmiş ve bu tarihten itibaren oldukça hızlı bir gelişme kaydetmiştir. 3D-QSAR analizinde üç boyutlu bilgilerinde elde edilmesi ile birlikte QSAR kavramı daha yaygın hale gelmiştir. Bir bileşiğe biyolojik aktivite kazandıran molekülün üç boyutlu yapısı olduğu için 3D-QSAR, moleküldeki yapısal değişikliklerin biyolojik özelliklerin değişimlerini nasıl etkilediğini anlamamıza yardım eder [51]. 3D-QSAR teknikleri yapı-aktivite ilişkilerini bilgisayar destekli olarak ortaya koyar. Hızı ve kesinliğinden dolayı 3D-QSAR metodları ile ligand-reseptör kompleks yapısı üzerindeki hesaplamalar yapılabilir. 3D QSAR teknikleri, incelenen molekül serisi dışındaki bileşiklerin aktifliğini veya inaktifliğinin tahmini için de kullanılır [55].

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

1. Konformasyonel analiz tekniklerini kullanarak minimum enerjili konformer seçilir.
2. İki atom arasındaki mesafe, halkalı sistemlerin optimizasyonu, dönor-akseptör hidrojen bağı ya da yüklü fonksiyonel gruplar tanımlanır.
3. Aktif Küme (Perform Cluster Analysis) sınıflandırma metodları ile bağlayıcı konformer seçilir. “Aktif Küme” aktif bileşiklerin yüksek konsantrasyonu ve inaktif

bileşiklerin düşük konsantrasyonuna sahiptir. Aktif kümede her bir yapının en düşük enerjili konformeri reseptör ile etkileşen konformer olarak alınır.

4. Farmakoforun, dipol momenti, polaritesi, nokta yükleri, moleküler elektrostatik potansiyeli, HOMO ve LUMO orbitalleri, şekil ve hacim gibi özellikleri belirlenir.
5. Önemli farmakofor özellikleri seçilir [50].

2D ve 3D-QSAR modelleri arasında farklılıklar vardır. Önemli farklardan biri çıktılarındaki değişikliktir. Her iki metot da elde edilmesi istenen QSAR modelinin geçerliliğini kanıtlayabilmek için istatistiksel kanıtlar sunar fakat 3D-QSAR analizi ile yapısal özelliklerin üç boyutlu grafikleri elde edilebilir. Modelin görüntülenmesi çalışılan bileşiklerin yapı ve özelliklerinin daha iyi anlaşılmasını sağlar ve ligantların kimyasal alternatiflerinin ortaya çıkarılmasında yardımcı olur.

2D-QSAR için en önemli sınırlama, sadece referans yapının birkaç pozisyonu için bulunan sayısal parametrelerin yapısal substitusyon ve modifikasyonlar için bulunamamasıdır. Bu nedenle 2D-QSAR analizi sadece benzer moleküllerin küçük bir grubuna uygulanabilir. Sonuçların etkileşimlerini açıklayabilmek için grafiksel olarak değerlendirilemez. 3D QSAR metodları ise bu sınırlamaları ortadan kaldırmaktadır. 3D-QSAR çoklu istatistiksel analiz ve teorik kimyanın gelişmesi ile benzer olmayan çok sayıda bileşiğe uygulanabilmektedir [52].

3D-QSAR 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. Bu tür moleküler parametreler daha sonra ligandların biyolojik aktivitesinden sorumlu farmakoforun belirlenmesi için birleştirilirler. Geliştirilen farmakofor modelin kararlılığı ve istatistiksel önemi test edilir. Bu alanda yapılan ilk 3D-QSAR çalışması Cramer ve arkadaşları tarafından ortaya konulan ve yaygın olarak kullanılan QSAR metotlarından biri olan Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi (Comparative Molecular Field Analysis, CoMFA)'dir [56]. Bu metotta molekül bir kafes içine yerleştirilerek molekülün üç boyutlu sterik ve elektrostatik özellikleri belirlenir ve bir prob atom ile kafesin her noktası için etkileşim enerjileri hesaplanır. CoMFA analizi, deneme setindeki herbir molekül için bir konformer alınarak, bu konformerlerin analizi ile başlar. Herbir konformer ilgili o bileşiğin aktif yapısı olarak ele alınır. Konformerler üst

üste çakıştırılır ve bu çakıştırma için yapısal benzerlik esas alınır. Çakışmış moleküller üç boyutlu bir kafes içerisine yerleştirilip bu tanımlanan alan (kafes) boyunca düzenli aralıklarla sterik (Lennard-Jones) ve elektrostatik (Coulombic) alanların büyüklükleri her nokta için hesaplanır. Daha sonra bu alan analizi sonuçları, her bir satırın deneme setindeki bir molekülü, sütunların ise tek bir kafes noktası için bu alanların enerji değerlerini temsil ettiği bir tabloya yerleştirilir. Biyolojik aktivite ölçümleri CoMFA'da bağımlı değişkenlerdir. Bağımsız değişkenler ise her bir kafes noktası için ölçülen alan değerleridir. Deneme setindeki tüm moleküller incelendikten sonra, kısmi en küçük kareler metodu (Partial Least Squares- PLS) kullanılarak sterik ve elektrostatik alanlardaki değişimler, biyolojik aktivitede ki değişimler ile ilişkilendirilir. Bu yöntem bileşiğin gerçek biyoaktif konformasyonu bilindiğinde ve buna göre moleküller üst üste çakıştırıldığında kullanışlıdır.

Ayrıca Aktif Analog Yaklaşımı [57], Moleküler Şekil Analizi, Karşılaştırmalı Moleküler Şekil Analizi (CoMSIA, Comparative Molecular Shape Indices Analysis) [58] Karşılaştırmalı Moleküler Moment Analizi (CoMMA, Comparative Molecular Moment Analysis) [59] gibi metodlar son on yıl boyunca ilaç tasarımı için kullanılan 3D-QSAR metodlarıdır [50].

Bu çalışma ise moleküllerin bütün konformerleri dikkate alınarak gerçekleştirildiğinden yani dördüncü bir boyut kullanıldığından 4D-QSAR ayrı bir başlık altında açıklanmıştır.

1. 2.2. 4D-QSAR

Hopfinger 1997 yılında 3D-QSAR modeline dördüncü boyutu kazandırarak 4D-QSAR analizi terimini ortaya çıkarmıştır [3]. Bu metodun CoMFA dan başlıca farkı, konformasyonları eşleştirme işlemi yaparak, biyolojik aktivite bilgileri ile moleküler yapıların bir setinden geliştirilen modelde hem moleküler konformerleri hemde moleküllerin üst üste çakışması incelemelerini birleştirmesidir. 4D-QSAR analizinin dördüncü boyutu eşleştirme ortalamasından kaynaklanır. Bu metoda göre, çoğu 3D-QSAR metodlarından farklı olarak, aktif konformasyon minimum enerjili konformer değildir. Sistematik konformasyonel araştırma yerine, konformasyonel eşleştirme özelliklerini belirlemek için MDS (multi-temperature molecular dynamics) yi kullanır. Minimum enerjili konformerin 2 Kcal/mol içinde olan tüm konformerleri çalışılan

bileşik serisindeki her bir bileşiğin en aktif konformeri olarak tanımlanır. Düşük enerjili konformerlerin bu serisi en iyi sonucu veren 3D-QSAR modellerinde ayrı ayrı hesaplanır. Moleküler çakışma problemi benzer örnekleme ve hesaplama tekniği ile çözülmüştür. Her bileşiğin konformerleri, CoMFA metodunda olduğu gibi, en iyi çakışmayı bulmak için daha önceden belirlenmiş dikdörtgen şekilli bir yüzeye yerleştirilir ve 3D parametreleri bilgisayarda hesaplanır, daha sonra PLS teknikleri kullanılarak biyolojik aktivite ile korelasyonu yapılır. 3D-QSAR modelleri PLS tekniği ile ortaya çıkarılmıştır. Bu metot en iyi çakışmayı sonuçlandırana kadar tekrar edilir. Aktif konformer, aktivite değerini en iyi veren, uygun 3D-QSAR modelinden seçilir. Bu metot 3D-QSAR modellerini geliştirmek için kullanılmıştır [60–61].

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 [62].

Ayrıca Vedani tarafından geliştirilen 5D QSAR ve 6D QSAR yöntemleri ile QSAR tekniklerine daha güçlü, yeni bir boyut kazandırıldı. 5D QSAR, birçok ligandın proteine bağlanması süresince meydana gelen değişikliklerin de incelendiği bir yöntemdir. Ligantların proteinlere bağlanması ile oluşan konformasyonal değişikliklerin belirlenmesi QSAR teknikleri için en önemli ilerlemelerden biri olmuştur. Aslında konformasyonel değişikliklerin mekanizması ve derecesinin belirlenmesi, proteinin yapısı bilinmediği durumlarda mümkün değildir. Ancak 5D QSAR tekniğinde, farklı konformasyonel değişiklikler alternatif bağlanma modelleri sunularak açıklanabilir [62-65]. 6D QSAR tekniği diğer QSAR tekniklerine ek olarak çözücü molekülleri ve çözünen madde arasında zayıf kovalent bağların oluştuğu çeşitli çözünme modellerini de inceler [62, 63, 65].

2.3. Moleküler Modelleme ve QSAR

Moleküler modelleme, bilgisayarlı kimya ve grafiksel tasarım teknikleri kullanılarak moleküler yapı ve özellikleri araştırmak için kullanılan bir tekniktir. Moleküler modelleme yaklaşımları, bilgisayarlı analiz ve interaktif tasarım olmak üzere iki ana

gruba ayrılır. Modern moleküler modelleme yaklaşımlarından en önemli üçü, yapı analizi, homolog modelleme ve etkileşimdir. Aslında en iyi modelleme teknikleri, moleküler dinamik, moleküler mekanik ve kuantum mekanik olmak üzere üç temel sınıfa ayrılır [66].

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

Kısaca moleküler modellemeye başlamak için üç ana metod kullanılır.

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

Basit olarak moleküler modelleme ya moleküler ve biyolojik özellikleri tahmin eden ya da molekülleri ve moleküler sistemleri analiz edebilen, deneysel bilgilere ve teorik kimyasal metotlara dayanan bir bilgisayar tekniği olarak düşünülebilir. Geçerli mevcut teknikler biyolojik aktiviteden sorumlu olan hidrofobisite, atomun ve molekülün elektronik özellikleri, molekülün geometrisi gibi özellikleri açıklar. Bütün bu özellikler ilaç tasarımında yapı-aktivite ilişkisini anlamakta önemlidir. SYBYL, AMBER, DOCK, MODELER ve RasMol moleküler modellemede en çok kullanılan programlardır [67].

3. BÖLÜM

YÖNTEM

3.1. Materyal

Bu çalışmada:

1). Semiempirik ve Hartree-Fock hesaplamaları yapmak için Spartan 02, 06 ve 08 paket programları [68],

2). Her bir konformerin yapısını üç boyutlu olarak belirleyen topolojik matrisleri (Electron Conformational Matrix of Congruity, ECMC) hazırlayan program (EMRE 2.0),

3). ECMC matrislerini atomlara göre karşılaştırarak alt matrisi (Electron Conformational Sub Matrix, ECSA) belirleyen program (ECSP 1.0),

4). Biyolojik aktiviteyi hesaplamaları yapmak üzere Matlab 7.0 [69] ile yazılmış program,

5). Yazılımların geliştirilmesi için Delphi 6.0 ve C programları

6). HP Workstation (iş istasyonu) xw 8200

7). Fujitsu-siemens celcius iş istasyonu

8). Core 2 Duo işlemcili 5 adet pc

9). HP Notebook kullanılmıştır.

1a. 3.2. Metot

Bu çalışmada biyolojik aktiviteyi tahmin etmek için bir 4D-QSAR analizi olarak geliştirilen Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma (EC-GA) metodu kullanılmıştır. Çalışmalarımızda kuantum kimyasal hesaplamaları yapmak üzere spartan'02 ve 08 programı kullanılmıştır. Kuantum kimyasal hesaplamalar içerisinde semi-emprik, HF, DFT, moller plesset (MP2) olmak üzere çeşitli hesaplama yöntemleri bulunmaktadır.

Bu metotlar arasında en hızlı olan semiemprik metodudur. Biyoalıcı ile molekülün etkileşiminde bileşiğin geometrik yapısı çok önemlidir. Semiempirik yöntemlerden molekülün geometrik yapısını en iyi veren metot PM3 metodu olduğu için bizim çalışmalarımızda bu metot kullanılmıştır. Ayrıca bu çalışmada HF hesaplama yöntemi de kullanılmıştır. Moleküllerin konformasyon analizi Spartan paket programındaki semiempirik, PM3, metodu kullanılarak yapılır. Konformasyonel problemi bilgisayar destekli ilaç tasarımında çok karışık problemlerden biri olarak düşünülür. İlaç molekülleri çok sayıda konformasyona sahiptir ve bu konformerlerin geometrik özellik gibi yapısal parametreleri ve elektronik özellikleri birbirinden farklıdır. Çoğu QSAR çalışmalarında konformerler hesaba katılmamaktadır. Bu çalışmada ise konformerler hesaba katıldığından semiempirik PM3 yöntem kullanılarak moleküllerin konformasyonal analiz işlemleri yapılmıştır.

Bu metotta aşağıda belirtilen aşamalar uygulanarak çalışmalar yapılmıştır.

- Spartan 02 ve spartan 08 paket programında HEPT, DABO, TIBO ve Tiyazolidin türevlerinin çizimi ve en düşük enerjili molekül yapıları çıkartılır
- Semiempirik, PM3, metoduyla molekülün konformerleri belirlenir.
- Hesaplama sonucunda, oda sıcaklığında düşük enerjili konformerler seçilir (örneğin göreceli entalpi değeri 1.5 kcal/mol'den büyük olanlar silinir).
- Spartan programında bulunan ''Align'' anahtar kelimesi ile moleküller üst üste çakıştırılarak molekülün aynı yapıya sahip yüksek enerjili konformerleri silinir.
- DABO bileşikleri Hartree Fock STO-3G metodu ile yeniden hesaplanır.
- EMRE 2.0 veya ECSP 1.0 programlarından herhangi biri kullanılarak uygunluk elektron konformasyonal matrisi (ECMC) oluşturulur ve düzenlenir.
- ECMC'ler alt matrisi bulmak için ECSP 1.0 programı ile referans bileşiğinin en düşük enerjili konformerine bağlı olarak karşılaştırılır.
- Aktivitenin Elektron Konformasyonal alt matrisi ("Electron Conformer Sub-Matrix"; ECSA) yani Farmakofor (Pharmacophere, Pha) grubu belirlenir.
- EMRE 2.0 programı kullanılarak molekülü temsil eden elektronik, geometrik ve fizikokimyasal parametreler hazırlanır.
- Matlab 7.0 da kullanılarak geliştirilmiş olan kodlar ile genetik algoritma sayısal optimizasyon tekniği kullanılarak en uygun parametreler ile aktivite bütün bileşik serisi için hesaplanır.

- Regresyon analizi yapılarak en uygun R^2 değerleri bulunur.
- Pha grubu içeren denenmemiş yeni bir molekül için (test seti) eğitim setinde bulunan kj ve moleküler parametreler kullanılarak aktivite hesaplanır.
- Eğitim ve deneme setleri için sırasıyla leave one out cross-validation regresyon katsayısı q^2 ve q^2_{ext} değerleri hesaplanır.

3.2. Elektron Topolojik Metot

3D-QSAR analizinde kullanılan yapı temelli farmakofor tanımlama metotlarından Elektron Topolojik Metottur (Electron Topological Method, ETM) [70-73]. Bu yaklaşımda, bir molekülün geometrik ve elektronik özellikleri ETMC adı verilen bir matris içinde tanımlanır [71]. Her molekülün konformasyonel analiz ile seçilen tek bir konformeri için ETMC oluşturulur. ETMC, diyagonal elemanlarını atomik yük, polarlanabilirlik, HOMO-LUMO enerjisi gibi elektronik parametrelerin oluşturduğu bir matristir. Köşegen olmayan elemanlar, kimyasal olarak bağlı atomlar için bağ ile ilgili özellikleri (bağ derecesi, Wiberg indeksi, bağ enerjisi gibi) özellikleri ifade eder. ET metot, başlangıç olarak bileşikleri aktif ya da inaktif olarak sınıflandırır. ET metotta aktivite kantitatif olarak biliniyorsa incelenen seri belli bir aktivite değerinden itibaren ikiye bölünür. Bu değerin üstündekiler aktif altındakiler inaktif olarak kabul edilir. Daha sonra aktiflerde bulunan ama inaktiflerde aynı kombinasyonda bulunmayan ortak özellikleri bulmak için aktif bileşiklerin matrisleri karşılaştırılır. Belirlenen ortak matris elemanlarına elektron-topolojik alt matris (ETSA) denir ve aktiviteden sorumludur. Bu metottaki temel amaç, belirli bir biyolojik aktiviteden sorumlu farmakofor grubu ortaya çıkarmaktır. Farmakoforun tespit edilmesi, biyoaktivitenin var ya da yok olduğunun belirlenmesi demektir. Bu şekilde farmakofor, herhangi bir nicel belirleme olmaksızın aktivitenin nitel olarak tahmin edilmesine imkân sağlar [74]. Fakat aktivitenin bu şekilde nitel olarak tahmin edilmesi pratik açıdan yetersiz olabilir. Örneğin farmakofor içermesine rağmen aktivitesi küçük olan bir bileşik deneysel olarak inaktif şeklinde sınıflandırılacaktır. Oysa inaktif olarak nitelendirilen bileşikler aktif olarak sınıflandırılan bileşiklere göre düşük de olsa aktivite göstermektedirler ve aktivitelerindeki bu düşüş moleküle bağlı olan sübstitüentlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

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

3.3. Elektron Konformasyonel Metot

Temelini ET metodun oluşturduğu elektron-konformasyonel (EC) metot Bersuker ve arkadaşları tarafından farmakofor tanımlama ve biyoaktivite tahmini için geliştirilmiş bir metottur [75-78]. Bileşiklerin elektronik ve geometrik özellikleri içeren matrislerle temsil edilmesi ve tüm aktif bileşiklerde ortak olan farmakofora ait alt matrisin belirlenmesi her iki metotta da ortaktır. EC metotta bileşikler elektron konformasyonel uygunluk matrisiyle (ECMC), aktiviteden sorumlu grubu temsil eden atomlar ise elektron konformasyonel alt matris (ECSA) ile temsil edilir. EC metottaki farklılık ilgili bileşiklerin dikkate değer tüm konformerlerinin katkılarının ve farmakofor dışındaki atomik grupların aktiviteye etkisini kapsamaktadır. Farmakofor tanımlanmasında ET metotta her bileşiğin tek bir konformeri dikkate alınırken, EC metotta oda sıcaklığında en fazla bulunan tüm konformerlerin katkısı dikkate alınır. Bununla birlikte EC metot farmakofor tanımlamasında tüm konformerleri dikkate almasına rağmen biyoaktivite tahmininde sadece en düşük enerjili konformeri kullanmaktadır. EC metodun ikinci üstünlüğü ise farmakofor dışındaki grupların (AG ve APS) aktivite üzerindeki etkisinin nicel aktivite formülünde yer almasıdır. Böylece bu iki gelişme ile biyoaktivite tahmini nitel olarak kalmayıp nicel hale dönüşmüştür [79].

1b. 3.3.1. Konformerlerin Belirlenmesi

ECM de; biyolojik aktivitesi bilinen ve inceleme altına alınan bir seri molekülün (training set) olduğu düşünülürse, bu setteki bütün bileşikler için aynı deneysel metot uygulanarak aktivitelerin bulunması önemli bir aşamadır. Hesaplanacak aktivitelerden sadece bir tek Pha'in sorumlu olduğu düşünülür. Aktif moleküllerin aktiviteleri, her bir konformerinin taşıdıkları atom veya atom gruplarının konumuna göre aktiviteyi azaltır veya artırır. Tüm bu konformerlerin özellikleri ECM de dikkate alınır.

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

1c. 3.3.2. ECMC Matrislerinin Oluşturulması

ECMC, molekülün hem elektronik hem de geometrik yapı özelliklerini içerir. Daha önceleri ETM de, her bir molekülü temsil eden ETMC için sadece en düşük enerjili olan temel hal (ground-state) konformeri dikkate alınırdı. Ancak EC metodunda, relatif enerji farkı 1.5 kcal/mol den büyük olan konformerler silindikten sonra, geriye kalan düşük enerjili her bir konformer için ECMC matrisleri, oluşturulur [75,77].

EC metodunda kullanılan ECMC nin diyagonal elemanları, ilgili atomun yüklerini gösterir nondiyagonal elemanlar ise birbirine bağlı atomlar ise bağ derecesi, bağlı değilse bağ mesafesini gösterir. ETM metodunda atom yükleri yaygın olarak kullanılmıştır [80]. I.B Bersuker EC metodu ile gerçekleştirdiği çalışmalarında atom yükleri yerine etkileşim indeks değerini kullanmıştır. Bu çalışmada ise mulliken yükleri kullanılmıştır.

1d. 3.3.3. EC Metodunda Farmakofor Tanımlama

İlaç tasarımında (Pha) terimi ana kavramlardan biri olup 1900 lerin başında Ehrlich tarafından ortaya çıkarılmış ve Pha, araştırmacılara bağlı olarak çeşitli şekillerde

tanımlanmıştır. Ancak Pha çoğunlukla, kesin bir biyolojik aktivite sağlamak zorunda olan bileşiğin, kimyasal, yapısal ve fiziksel özelliklerinin kombinasyonlarını kapsayan bir grup özelliği olarak ifade edilir [78]. İncelenen molekül serisinde ilaç etkisinden sorumlu olan Pha grubudur. Deneme setindeki aktif moleküllerde aktiviteden sorumlu belli bir geometrik düzende üç boyutlu yapısı olan atomlar veya atom gruplarına farmakofor denir. Bu tanımlama, belli bir moleküler sistemde Pha nın varlığında veya yokluğunda aktivitenin kalitatif olarak (aktivite var yada yok) belirlenmesinde kullanılabilir. Fakat Phanın var ya da yok şeklinde tanımlanması, aktifliğin kantitatif ölçümü için yetersizdir. Örneğin Pha var fakat aktiflik küçük ise, bileşik deneysel olarak inaktif şeklinde sınıflandırılabilir [80].

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, aktiviteyi azaltan (APS, anti pharmacophore shielding) ve aktiviteyi artıran (AG, auxiliary group) 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.

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

ECMC'nin ETMC'ye göre diğer üstünlüğü de AG ve APS grupları [81] tanımlayarak hesaba katmasıdır. Bu grupların aktiviteye katkıları, farmakofor ile birlikte hesaplanmasıdır. Aslında farmakoforu bulunduran bir konformerdeki her bir atomun aktiviteye sayısal bir değer yansıtması söz konusudur ancak, bu atomların incelen seri içinde molekül içinde bulunan en etkili olan parametreler göz önüne alınabilmektedir. EC metodunda Pha belirlenmesi, kuantum kimya hesaplamalarından elde edilen moleküler özelliklerin bilgisayarla matris haline getirilmesi ile kantitatif biyolojik aktivite tahmini ise regresyon analizi ve molekülün özelliklerinin değerlendirilmesi ile yapılır [81]. Bunun sonucu olarak Pha, farklı bileşiklerin bir serisinde gözlemlenmiş biyolojik aktivitenin nedenini anlamak ve daha aktif bileşiklerin tasarımına yardımcı olmak için kullanılır.

1e. 3.3.4. APS ve AG Grupları

APS ve AG atomlarını veya parametrelerini belirlemek için, aktif bileşiklerin yapılarının üst üste çakıştırılarak incelenmesi gerekir. Farmakofor, aktivite için gerekli olan minimum atom grubunu içerir. Bu minimum atom grubuyla birlikte diğer moleküler grupların varlığı aktiviteyi azaltabileceği gibi aktiviteyi arttıran özelliklere (hidrofobisite gibi) katkıda bulunabilir. Aktif moleküllerin incelenmesi göstermektedir ki bazen farmakofor grupta dikkate değer bir büyüme olmasına rağmen bu durum aktiviteyi etkilememektedir. Buna göre farmakoforu içeren ve aktiviteyi etkilemeyen en büyük atom grubu temel iskelet olarak adlandırılabilir.

Pha aktivite için çok önemli şartlardan biri olmasına rağmen tek başına yeterli değildir. Aynı Pha ya sahip farklı bileşiklerin neden farklı aktivite gösterdiğini açıklayamaz. Pha aktivite için gerekli bir grup atomu içerir ancak molekülde Pha dışında aktiviteye etki eden diğer gruplarda (Out-of-Pha groups, OOP) bulunmaktadır. Bu gruplar atomlar olabildiği gibi atom grupları da olabilir ve aktiviteyi artırıcı ya da azaltıcı etki gösterebilirler. Bunlar sterik sınırlamalara neden olan APS parametreleri ve aktiviteye hidrofobisite gibi etkilerle katkıda bulunan AG parametreleridir ki bu parametreler hidrojence zengin olan ve aktiviteyi artırıcı özellik gösteren atom veya özellikleri içermektedir. APS gruplar ise biyoalıcı ile etkileşim esnasında sterik engel veya perdeleme yaparak aktiviteyi azaltıcı yönde etki ederler [81].

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

Biyoalıcının yapısı biliniyorsa AG'nin katkısı en azından esas itibariyle değerlendirilebilir. Fakat burada olduğu gibi biyoalıcı yapısının bilinmediği durumlarda durum daha karmaşıktır. Bu problemi çözmek için, farmakofor da olduğu gibi

bileşiklerin relatif aktivite değerleri ile yapısal ve elektronik parametrelerin istatistiksel karşılaştırılması yapılabilir. Farmakofor kavramında olduğu gibi AG ve APS grupları yapısal ve elektronik parametrelerle tanımlanır ve bunların aktivite üzerine etkisi minimizasyon işlemi ile ortaya çıkarılır [81]. Farmakofor atomlarından farklı olarak APS ve AG parametreleri ve bunların sayısal değerleri bir bileşikten diğerine değiştiği gibi konformerden konformere de değişmektedir.

1f. 3.3.5. Aktivitenin Genel Formülü

APS parametreleri sırasıyla, aktiviteyi kısmen veya tamamen azaltan ve sterik engele neden olan atomları ve AG parametreleri ise aktiviteyi artıran özellikler olarak tanımlanır. Eğer biyoalıcı yapısı biliniyorsa hem sterik engel, hem de aktiviteyi azaltan yükler ve aktiviteyi artıran özellikler doğrudan hesaplanabilir. Biyoalıcının yapısı bilinmediğinden, EC metotta hem sterik engelleri hemde aktiviteyi artıran/azaltan özellikleri ortaya çıkarmak için, APS ve AG değerlerini kantitatif olarak (sayısal olarak) karakterize eden S ile gösterilen bir parametre dikkate alınır. Bileşikler ile biyoalıcılar arasındaki etkileşim diğer moleküller arası etkileşim (en azından, sterik ve diğer enerji bariyer faktörleri göz önüne alınabilir) ile benzediğinden aktivite (A) eksponansiyel olarak (e üzeri bir fonksiyon olarak) S ye bağlıdır. Yani AG ve APS gruplarının etkisini hesaba katmak için aktiviteyi artıran ya da azaltan S fonksiyonunu kullanırız. S fonksiyonu AG ve APS'yi temsil eden bir grup parametreye bağlıdır.

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

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

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

Burada $a_{ni}^{(j)}$, (ECMC de verilen a_{ii} parametrelerden farklıdır.) n'inci bileşiğin i'inci konformerindeki APS veya AG nin j'inci tür özelliğini temsil eden (bağ açısı, torsiyon

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

$a_{ni}^{(j)}$ parametresinin seçimi önemlidir. Pha için $a_{ni}^{(j)}$ parametresi atomik etkileşim indeksi, değerleri ve ECSA dan elde edilen Pha atomları arasındaki mesafeler olarak alınabilir. APS gruplar için $a_{ni}^{(j)}$ parametresinin seçimi daha fazla kimyasal bilgileri gerektirir. APS parametreleri ise Pha nın ve temel iskeletin dışında kalan pozisyonlarına göre belirlenen sterik faktörler olarak alınır. κ_j değerleri farklı birimlerde verilebilir ve birimsiz bir ifadedir. κ_j nin daha büyük değeri, hesaplanan biyoaktiviteye karşılık gelen parametrelerde daha etkilidir. Yani $\kappa_j>0$ ve $a_{np}^{(j)}< a_{lp}^{(j)}$ için aktivite bu bileşiklerde artar ve $a_{np}^{(j)}> a_{lp}^{(j)}$ ise azalır. $\kappa_j<0$ ise tam tersi doğrudur. Kısacası κ_j katsayısının mutlak değerinin büyüklüğü, aktivite üzerindeki etkiyi gösterir ve APS ve AG gruplarını üç boyutlu yapı içinde tanımlamak Pha'dan sonra ikinci derecede öneme sahiptir [81].

Konformasyonel analiz, bilgisayar destekli ilaç tasarımında genellikle oldukça karışık olarak görülen bir problemdir ve çoğunlukla organik yapılara sahip ilaç moleküllerinin birçok konformeri vardır. Bu nedenle bu problemi basitleştirmek için ilaç-biyoalıcı bağlanmasındaki enerji farklılıkları için, (3.2) eşitliği ile birlikte sıcaklığın ve enerjinin bir fonksiyonu olarak her bir konformerin Boltzman dağılımını hesaba katarak n. bileşik için aktivite genel formülünü aşağıdaki eşitlik halinde elde ederiz:

$$A_n = A_0 \frac{\sum_{i=1}^{m_e} \delta_{ni}[Pha]\, e^{-S_{ni}} e^{-E_{ni}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_e} e^{-E_{ni}/kT}} \qquad (3.3)$$

A_0 aşağıda açıklanacağı üzere sabittir ve m_n n. molekülün konformer sayısıdır. Bu formülde δ, Dirac δ fonksiyonunun bir çeşididir

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

Bu formülde sadece Pha'i bulunduran konformerler aktiviteye katkıda bulunur ve bu katkılar onların APS ve AG gruplarının etkilerine göre ağırlıklı olarak alınır ve enerji aktif konformasyonlardaki moleküllerin relatif sayısına bağlıdır. Bu sayılar E_{ni} konformerin enerjisiyle hızla azalır. (E_{ni} de konformasyonun enerji değeri yaklaşık 2.8 kcal/mol ise tüm konformerler göz önüne alındığı zaman bu değerin katkısı 0.01 den daha azdır.) [81].

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

$$A_l = A_o \frac{\sum_{i=1}^{m_l} \delta_{li}[Pha] e^{-S_{li}} e^{-E_{li}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_l} e^{-E_{li}/kT}} \tag{3.4}$$

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

$$A_n = A_l \frac{\sum_{i=1}^{m_l} e^{-E_{li}/kT} \sum_{i=1}^{m_n} \delta_{ni}[Pha] e^{-S_{ni}} e^{-E_{ni}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_n} e^{-E_{ni}/kT} \sum_{i=1}^{m_l} \delta_{li}[Pha] e^{-S_{li}} e^{-E_{li}/kT}} \tag{3.5}$$

APS/AG parametrelerin tahmini, onları ECMC den ayıracak bir algoritma bulunmadığı için zaman alıcıdır ve böylece her bir konformer için ayrı ayrı hesap yapılması gerekir. Özellikle reseptör yapısı bilinemediği durumlarda, reseptörle etkileşim sırasında molekülün yapısında meydana gelen konformasyonel değişim ihtimalinden dolayı

belirsizlik ortaya çıkar.

Bu problem molekül-biyoalıcı etkileşimlerinin bazı genel özelliklerini dikkate alarak çözülmüştür. İlk olarak, enzim katalizli reaksiyonlarda, reaksiyonun daha önceden dengede olduğu hesaba katılarak Boltzman dağılımı kullanılır. Önemli bir nokta da, önemli yoğunluktaki konformerlerin arasında 2-3 kcal/mol olan enerji farkından daha büyük olan substrat-enzim bağlanma enerjisidir (10-20 kcal/mol). Bu durumda ligandın en az bir konformeri Pha ya sahiptir ve diğer tüm konformerler enerji kazanmak ve resptöre bağlanmak için denge dönüşümüne uğrarlar [81].

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

$$A_n = A_0 \frac{\sum_i \exp\left[\left(-E_{ni}+\Delta-E_{np}-E'_{np}\right)/kT\right]}{\sum_i \exp\left(-E_{ni}/kT\right)} = A_0 \exp\left[\left(\Delta-E_{np}-E'_{np}\right)/kT\right] \tag{3.6}$$

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

$$A_n = A_0 e^{-E_{np}/kT} e^{-S_{np}} \tag{3.7}$$

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

$$A_n = A_l e^{-\left(E_{np}-E_{lp}\right)/kT} e^{-\left(S_{np}-S_{lp}\right)} \tag{3.8}$$

haline dönüşür. Bu formül sadece, Pha ya sahip en düşük enerjili konformerin biyoaktivitesini tahmin etmek için kullanılır. Elde edilen bu son formül Eşitlik 3.5 in basitleştirilmiş halidir. Çünkü eksponensiyal faktörden dolayı, $exp(-E'_{np} / kT)$, yüksek

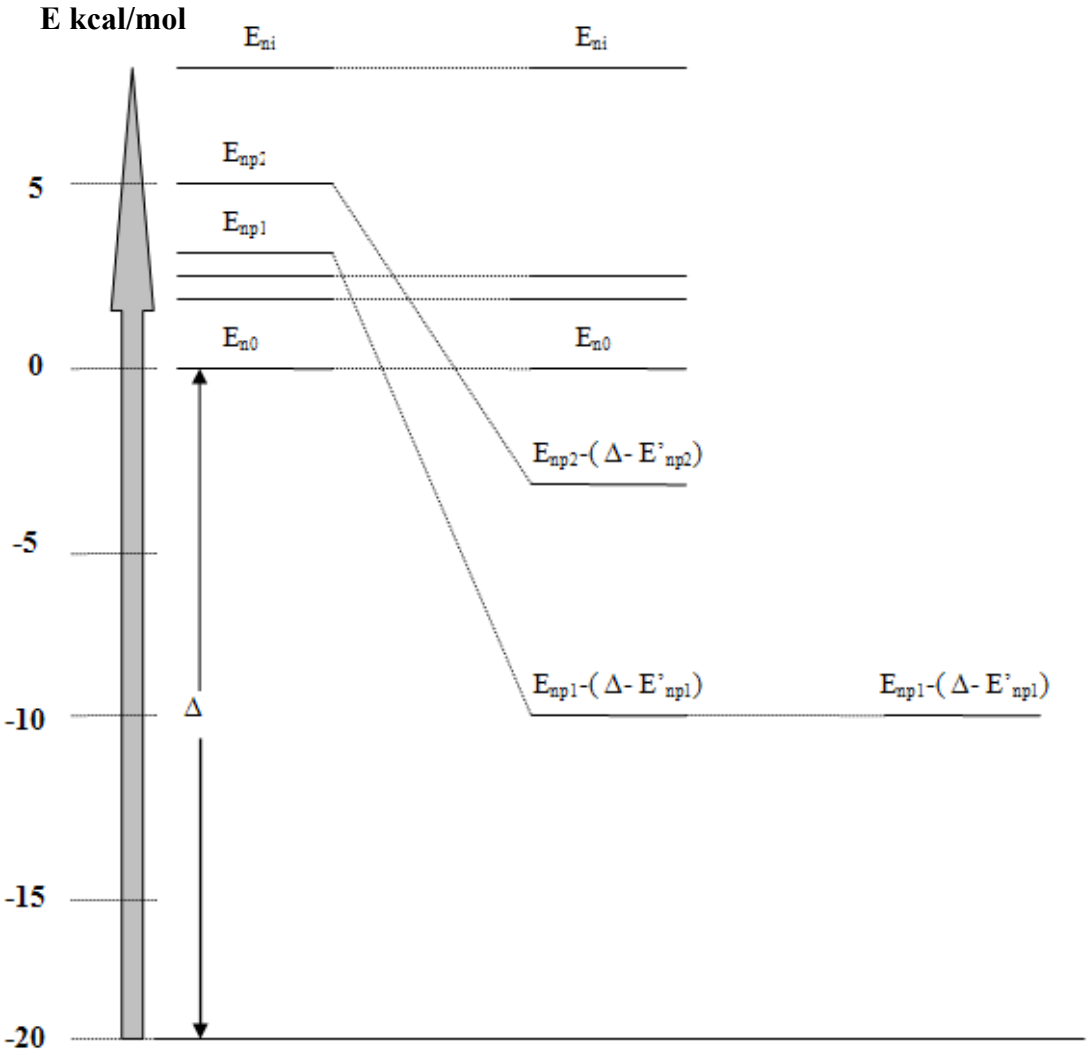
enerjili konformerler ihmal edilebilir. (oda sıcaklığında E_{np} değeri yaklaşık olarak 1.5 kcal/mol olduğu için $exp(-E'_{np} / kT)$ ifadesinin sayısal değeri yaklaşık 0.08 dir.) çoğu durumda Pha temel hal koformasyonunda bulunur. Bersuker Eşitlik 3.23 de gösterilen formül kullanarak bir bileşiğin tüm konformerlerini hesaba katarak aktivite hesaplaması için algoritma geliştiremediğinden dolayı sadeleştirilmiş formül olan ve en düşük enerjili bir konformeri hesaba katan Eşitlik 3. 26 yı kullanmıştır. Diğer konformerlerin inaktif pozisyonda olduğunu kabul etmiştir. Bu çalışmanın en zor kısmını kj değerlerini hesaplama kısmı oluşturmaktadır. Bersuker çalışmalarında cross-validation yöntemlerinden olan leave one out metodunu kullanarak en uygun kappa sayısını ve değerini hesaplama yoluna gitmiştir [81].

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

Bu yolla elde edilen κ_j ile aktiviteleri bilinmeyen aynı tür başka bileşikler için aktivite tahmini yapılabilir. Bağlı durumda olmayan yani serbest haldeki ilaç molekülünün (substrat) konformerlerinin ve bağ yapmış ilaç-biyoalıcı yapısının enerji karşılaştırmaları Şekil 3.1. de verilmiştir.

Δ, Pha dan dolayı SE bağlanmasının enerji farkıdır ve E'_{np} ise APS ve AG gruplarından dolayı bağlanma enerjisindeki azalmadır. Bağlanma ve dönüşümden sonra yani 300 K de E_0 yerine $-\Delta + E_{np}+E'_{np}$ eşitliği kullanılır [81].

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



Şekil 3.1. Serbest haldeki ilaç molekülünün konformerlerinin ve bağ yapmış ilaç- biyoalıcı yapısının enerji karşılaştırmaları.

3.4. Optimizasyon ve Genetik Algoritma

Optimizasyon; bir problemde belirli koşullar altında mümkün olan alternatifler içinden en iyisini seçmektir. Optimizasyonda amaç, optimizasyon tekniklerini kullanarak bir sistemin veya tasarımın optimum çözümünü bulmaktır. Günümüzde optimum çözümler için hâlâ diferansiyel hesap yöntemleri kullanılmaktadır [82]. 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. Parametre seçimi için adımsal regresyon, geri eliminasyon ve ileri seçim gibi istatistiksel yöntemler

bulunmasına rağmen bu metotlar genellikle doğrusal regresyon modelleri ile sınırlı olup, güven aralığını hatalı bir şekilde daraltması ve regresyon katsayılarında hatalara neden olması gibi birçok sınırlamalara sahiptir. Bu sınırlamalardan dolayı parametre seçiminde optimizasyon algoritmalarından faydalanılır.

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

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

QSAR modellemelerinde yaygın olarak kullanılan optimizasyon yöntemlerinden birisi olan genetik algoritma, doğal seçim ilkelerine dayanan bir arama ve optimizasyon yöntemidir. Temel ilkeleri John Holland tarafından ortaya atılmıştır [83]. Genetik algoritmaların, fonksiyon optimizasyonu, çizelgeleme, mekanik öğrenme, tasarım, hücresel üretim gibi alanlarda başarılı uygulamaları bulunmaktadır. Geleneksel optimizasyon yöntemlerine göre farklılıkları olan genetik algoritmalar, parametre kümesini değil kodlanmış biçimlerini kullanırlar. Olasılık kurallarına göre çalışan genetik algoritmalar, yalnızca amaç fonksiyonuna gereksinim duyar. Geniş arama algoritmalarının aksine, genetik algoritmalar en iyiyi seçmek için tüm farklı durumları üretmez. Yani çözüm uzayının tamamını değil belirli bir kısmını tararlar. Böylece, etkin arama yaparak çok daha kısa bir sürede çözüme ulaşırlar [84]. Diğer bir önemli üstünlükleri ise çözümlerden oluşan popülâsyonu eş zamanlı incelemeleri ve böylelikle yerel en iyi çözümlere takılmamalarıdır. Ayrıca şartlara uyum sağlayabilir. Bunun anlamı, önceden hiç bilgisi olmamasına karşın, olayları ve bilgiyi öğrenme ve toplama

yeteneğine sahip olmasıdır. Genetik algoritmalar, sağlam ve gerçek problemlere hızla uygulanabilen arama metotlarıdır. Bununla birlikte genetik algoritmalar büyük bilgisayarlar ve dağıtık sistemlerin imkânlarını kullanabilmek için kolaylıkla paralelleştirilebilirler. Ayrıca genetik algoritmaların farklı optimizasyon yöntemleri ya da istatistiksel tekniklerle birleştiği hibrid sistemler daha güçlü modelleme araçlarını oluşturarak karmaşık problemlerin çözümünde kullanılmaktadırlar.

3.4.1. Genetik Algoritmanın Temel Teoremi ve Kavramları

Genetik algoritmalar, biyolojik süreci modelleyerek fonksiyonları optimize eden evrim algoritmalarıdır. Bir problem evrimsel süreç kullanılarak çözülmektedir. Genetik algoritmanın çözmesi istenilen problemin her bir mümkün çözümüne kromozom denir. Bir kromozomun elemanlarından her birisi çözümün bir özelliğini göstermektedir. Bunlara da "gen" adı verilmektedir. Problemin en iyi çözümünü aramak için kullanılan ve rastgele olarak belirlenmiş başlangıç çözüm setine popülasyon denir. Tamamen rastgele olarak seçilmiş olan bir popülâsyonla çözüme başlamanın en iyi yol olduğu düşünülmektedir. Eğer kromozom sayısı az olursa GA çözüm aranan uzayın ancak bir kısmını gezebilir ve çaprazlama için fazla bir seçeneği yoktur. Kromozom sayısı çok fazla olursa genetik algoritma çok yavaş çalışır. Araştırmalar belli bir noktadan sonra popülasyon sayısını artırmanın bir yararı olmadığını göstermiştir. Kromozomların ne kadar iyi bir çözüm verdiğini uygunluk fonksiyonu (fitness function) ile hesaplanır. Uygunluk fonksiyonu, tasarımın veya parametre değerinin ne kadar iyi olduğunu gösterir ki, bunun için mantıklı bir uygunluk fonksiyonunun modelleme sırsında seçilmesi önemli bir aşamayı temsil eder. Algoritma popülasyon adı verilen ve kromozomlarla temsil edilen bir çözüm kümesi ile başlamaktadır. Bir popülasyondaki çözümler yeni popülasyon üretilmesinde kullanılmaktadır. Bu işlem, yeni popülasyonun eskisinden daha iyi olacağı umuduyla yapılmaktadır. Yeni çözümler (yavru) üretmek için alınan çözümler uygunluklarına (fitness) göre seçilmektedir. Daha uygun olan, tekrar üretim için daha fazla şansa sahiptir. Bu süreç belli bir durum (örneğin belli sayıda toplum veya en iyi çözümün gelişmesi) karşılanana kadar tekrar edilmektedir.

Genetik algoritma parametre seçimi için kullanıldığında, her kromozom ilgili problem için olası bir çözüme karşılık gelen ve araştırılan parametre havuzundan seçilen

parametre setini temsil eder. Bunun uygunluk fonksiyonu (fitness function) ise türetilen QSAR modelinin tahmin yeteneğini temsil eder.

3.4.1.1. Genetik Algoritmanın Temel Adımları

1. Başlangıç: Genetik algoritmanın ilk basamağı başlangıç popülâsyonunu oluşturmaktır. Kullanıcının tanımlayacağı sayıda kromozomdan (alt parametre seti) oluşan rastgele popülasyon oluşturulur (problemin olası çözümleri). Kromozomun yani alt parametre setinin büyüklüğü kullanıcı tarafından belirlenir.

2. Uygunluk: Popülâsyondaki her x kromozomu için f(x) uygunluk değeri hesaplanır ve değerlendirilir. Bulunan uygunluk değerleri dizilerin çözüm kalitesini gösterir. Parametre seçiminde ise bu işlem, her alt parametre seti için bir model oluşturulmasına ve oluşturulan modellerin kalitesinin uygunluk fonksiyonu ile değerlendirilmesine karşılık gelir. Uygunluk fonksiyonu mevcut problemin doğasına bağlıdır. Her kromozomun uygunluğu değerlendirildikten sonra popülasyon derecelendirilir. Bir çözümün uygunluk değeri ne kadar yüksekse, yaşama ve çoğalma şansı o kadar fazladır ve bir sonraki kuşakta temsil edilme oranı da o kadar yüksektir.

3. Yeni popülasyon: Aşağıdaki adımlar izlenerek yeni popülasyon üretilir:

a. Seçim: Popülasyondan uygunluklarına göre iki birey seçilir. Uygunluk değeri yüksek olanın seçilme sansı daha fazladır.

b. Çaprazlama: Seçim sonrası belli bir olasılıkla kromozomların ikili olarak eşleşmesi ve rastgele belirlenen bir noktanın sağ tarafındaki genlerinin karşılıklı olarak değiştirilmesi sonucu çaprazlama işlemi gerçekleştirilmiş olur. İki kromozomdan iki adet yeni kromozom üretilmektedir. Bir önceki kuşaktan daha iyi niteliklere sahip yeni kromozomlar elde etmek amacıyla çaprazlama yapılır. Eğer çaprazlama yapılmazsa, yavrular önceki bireylerin tıpatıp aynısı olacaktır. Çözüm uzayından kaç adet kromozomum çaprazlanacağı önceden belirlenen çaprazlama oranına göre belirlenmektedir. Eğer iki kromozom yüksek uygunluk değerine sahipse, bu kromozomların belirli kısımları uygunluk derecesini daha fazla etkilemektedir. Bu nedenle bu iki kromozom çaprazlandığında elde edilecek yeni bireylerin önceki bireylerinkine eşit ya da daha yüksek uygunluk derecesine sahip olmaları beklenir.

c. Mutasyon: Yeni çözümleri aramanın kolaylaştırılması ve aramanın yönünü değiştirmek amacı ile bir kromozomun bir elemanının (gen) değiştirilmesi işlemidir. Yani bir parametre alt setindeki parametrelerden birinin yerine parametre havuzundan rastgele seçilen yeni bir parametre eklenir. Mutasyon sonucu oluşan yeni parametre alt seti, yeni popülâsyona eklenir. Mutasyon oluşan yeni çözümlerin önceki çözümü kopyalamasını önlemek ve sonuca daha hızlı ulaşmak amacıyla yapılır. Toplulukta çeşitlilik yaratabilmek, çaprazlama sonucunda kaybolabilen iyi özellikleri geri kazanabilmek ve genel en iyiye ulaşabilmek için bireylerdeki belli bir oranda değişime uğratılmaktadır.

d. Kabul: Yukarıdaki işlemlerle oluşan birey, yeni popülasyona eklenir.

4. Değiştir: Yeni kromozomlara yer açmak için mevcut popülasyon, yeni popülasyonla yer değiştirilir. Eski kromozomlara çıkartılarak sabit büyüklükte bir popülasyon sağlanır. Yeni popülasyon algoritmanın tekrar işlenmesinde kullanılır.

5. Test: Genetik algoritma defalarca çalıştırılarak çok sayıda popülasyon oluşturulur. Eğer bitiş durumu sağlandıysa, algoritmanın sona erdirilir ve son popülâsyondaki en iyi çözüm sunulur. Çünkü popülâsyonların hesaplanmasında en iyi bireyler saklanmıştır.

6. Döngü: Adım 2'ye gidilir.

Genetik algoritmanın kontrol parametreleri; çaprazlama oranı, mutasyon oranı, popülasyon büyüklüğü, seçim, kodlama (encoding), çaprazlama ve mutasyon tipi gibi genel parametrelerdir. Çaprazlama oranı yüksek olmalıdır. Buna karşılık mutasyon oranı çok düşük olmalıdır. Çok büyük popülasyon büyüklüğü genellikle genetik algoritma değerini arttırmaz (Çözüm bulma hızı anlamında). En uygun popülasyon büyüklüğü yaklaşık olarak 20-30 olmalıdır, bununla birlikte bazen 50-100 daha iyi sonuç verebilir. Seçim için genellikle rulet tekerleği kullanılır, bunun yanı sıra rank seçimi, kararlı durum (steady state) ve elitizm gibi seçim yöntemleri de kullanılmaktadır.

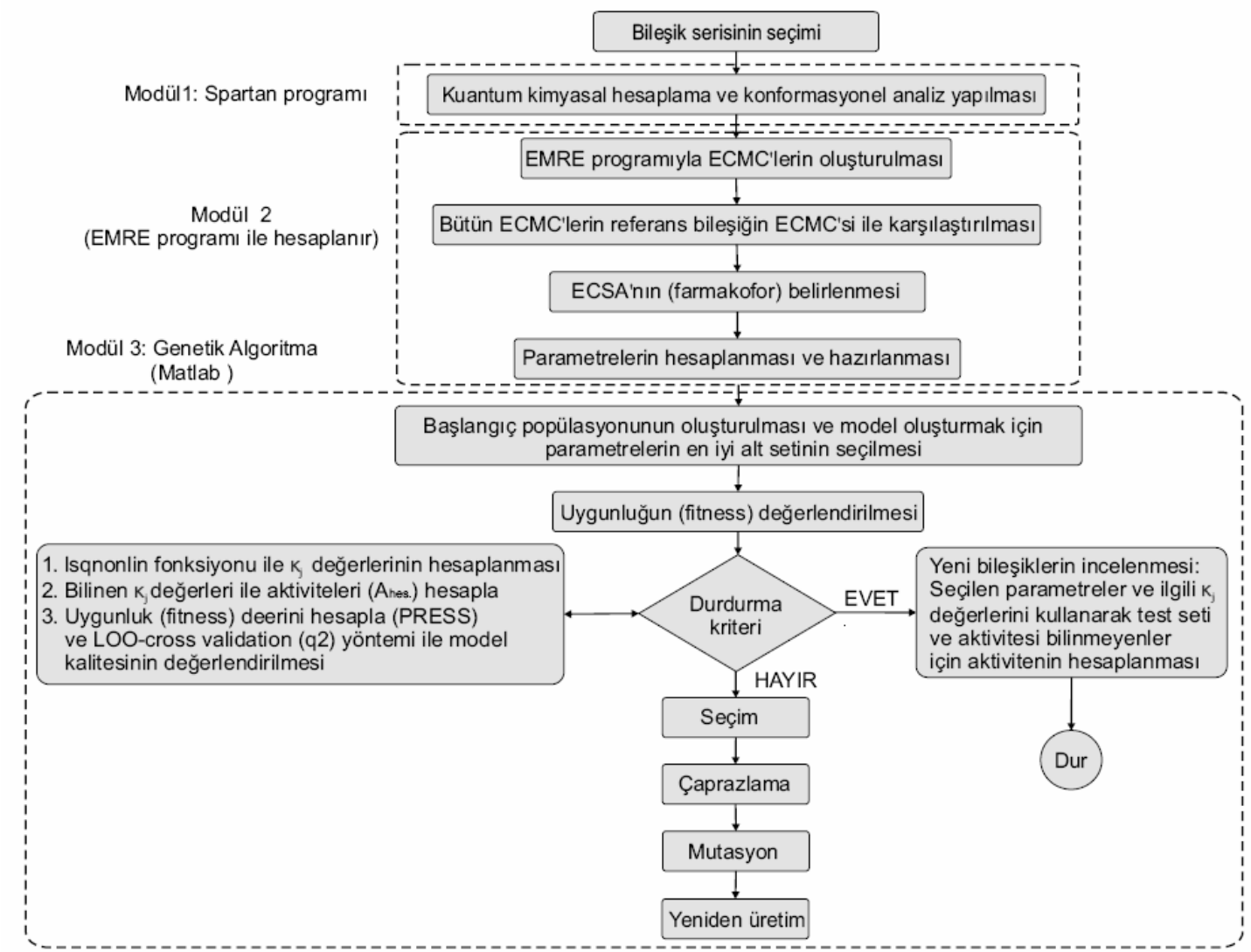
3.5. Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu

EC metodunda sadece en düşük enerjili tek bir konformer kullanılarak teorik aktivite hesaplamaları yapılmaktadır. Ancak EC-GA metodunda EMRE 2.0, ECSP 1.0 programlarının ve Matlab 7.0 paket programı kullanılarak yazılan genetik algoritma optimizasyon tekniğini kullanan yeni kodların geliştirilmesi ile bütün konformerler hesaplamalara dahil edilmiştir. Böylece EC metodunda gerçekleştirilemeyen ve sorun olarak görülen aktivite hesaplamaları tüm konformerler dahil edilerek EC-GA yönteminde çözülmüştür. Birden fazla şüpheli farmakofor grubunun olması durumunda ise ECSA matrisinin diyagonal ve nondiyagonal değerleri moleküler parameter olarak kullanılarak yine genetik algoritma optimizasyon tekniği ile aktivite hesaplaması yapılır ve en uygun R^2 değerine göre farmakofor gruba karar verilir. EC-GA Metodunda [4,5] EC Metotta olduğu gibi Pha tanımlaması ve biyoaktivite hesaplanması serideki bileşiklerin bütün konformerleri dikkate alınarak gerçekleştirilir. EC-GA Metodu, Pha grubu, aktiviteyi artıran (AG) ve aktiviteyi azaltan (APS) parametreleri tanımlamak ve biyolojik aktiviteyi hesaplamak için kullanılan bir metottur. Bu metotta molekülü tanımlayacak yüzlerce parametre hazırlamak ve bunların içinden hem eğitim hem de test seti için en uygun olan parametreleri seçmek mümkündür. Çünkü bazı parametreler eğitim seti için uygun olurken test seti için kötü olabilmektedir.

İleride ayrıntılı olarak açıklanacağı gibi geliştirilen bu yazılımların tamamına Şekil 3.2 de gösterilen ilaç tasarımında EMRE yazılım sistemi şeklinde isimlendirilmiştir [85-88]. Şekilden görüldüğü gibi EC-GA metodu içerisinde Spartan paket programı, çalışma grubumuz tarafından geliştirilen ECSP 1.0 programı ve son olarak da yine çalışma grubumuz tarafından geliştirilen, aktiviteyi ve kj değerlerini hesaplamak için Matlab 7.04 paket programında genetik algoritma optimizasyon tekniğini kullanarak hesaplamaları gerçekleştiren yeni bir yazılım olmak üzere üç farklı program kullanılmaktadır. Tezin ileriki kısımlarında geliştirilen bu yazılımlar ayrıntılı olarak açıklanacaktır.

EC-GA metodu kapsamında dört farklı çalışma ile Artemisinin, Tetrahidroizokuinolin, 1,4-Dihidropiridin, Benzoksazinon, Pirazol, benzotriazin, tetrahidrodibenzazosin, 4-(3-bromoanilino)-6,7-dimetoksiquinazolin Penisilin türevleri ve 3-(1,1-Diokso-2H-(1,2,4)-Benzotiyodiazin-3-il)-4-Hidroksi-2(1H)-Kinolin olmak üzere farklı bileşik serileri

incelenmiştir [85-88]. Her bir seride ECMC lerin karşılaştırılması ile farmakofor gruplar belirlenmiş ve aktiviteye en fazla etkisi olan alt parametre setini seçmek ve teorik aktivite değerlerini hesaplamak için genetik algoritma ve doğrusal olmayan en küçük kareler (lsqnonlin) yöntemi kullanılmıştır. Nifedipin analoğu 1,4-dihidropiridin, nitroimidazolil analoğu 1,4-dihidropiridin, artemisinin ve triazolpiridin oksazol serileri için $R^2_{eğitim}$, R^2_{test} ve q^2değerleri sırasıyla 0.853, 0.827, 0.801; 0.848, 0.904, 0.780; 0.763, 0.863, 0.652 ve 0.742, 0.805, 0.629'dir [85]. Pirazol, benzotriazin, tetrahidrodibenzazosin, 4-(3-bromoanilino)-6,7-dimetoksiquinazolin serilerinde regrasyon katsayıları eğitim seti için sırasıyla 0.774, 0.900, 0.856 ve 0.876 test seti için sırasıyla 0.803, 0.912, 0.649 ve 0.728 bulunmuştur. Bu seriler için çapraz doğrulama katsayıları (q^2) ise sırasıyla 0.624, 0.812, 0.649 ve 0.728 dir [86]. Penisilin türevlerinde regrasyon katsayısıları eğitim ve test seti için sırasıyla 0.897, 0.881 bulunmuştur [87]. Kinolin serisi için R^2 eğitim seti için 0.7395, test seti için 0.9019 olarak hesaplanmıştır. Leave One Out Cross Validation (LOOCV) yöntemi ile hesaplanan modelin geçerlilik katsayısı, q^2, değeri 0.6387 bulunmuştur [88]. Bu çalışmalarda geliştirilen 4D QSAR metodu ile oluşturulan modellerin benzer yapılara sahip yeni bileşiklerin tasarlanmasında kullanılabileceği görülmüştür.



Şekil 3.2. İlaç tasarımında EMRE yazılım sisteminin basamakları

3.5.1. EMRE Yazılım Sisteminin Geliştirilmesi

Sistem gerçekleştirme aşamalarından programlama, test ve dokümantasyon adımları yazılım geliştirme olarak adlandırılır. Bu adım, yazılım mühendisleri ve programcılar tarafından gerçekleştirilir. Bu konudaki çalışmaların uzunca bir süredir devam etmektedir. Çünkü yeni program geliştirme uzun bir süreci kapsamaktadır. Bu yazılımları geliştirmekteki amacımız QSAR çalışmalarında kullanılabilecek yeni programları ülkemize kazandırabilmekdir. Ayrıca hesaplamalarda çok sayıda veri kullanıldığından ve bunların her birinin formatı farklı olduğundan hesaplamaları basit olarak el ile yapmak mümkün değildir. Örneğin sadece ECMC matrislerinin hazırlanması mümkün olmamaktadır. Bu nedenle matris hazırlanması için yeni yazılımlar geliştirilmesi yoluna gidilerek çalışma grubumuz tarafından Delphi 6.0 programlama dilini kullanan EMRE 2.0 programı geliştirilmiştir.

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

- 1. Program analizi;
    1. Program amaçlarının saptanması: Çözülmek istenen problemin açık tanımı yapılmalıdır. Yazılması gereken programın hedefleri saptanmalıdır.
    2. Girdilerin saptanması: Programa veri olarak neler girileceği belirlenmelidir.
    3. Çıktıların saptanması: Program çıktılarının neler olacağı belirlenmelidir. Raporlar, grafikler ekranda görüntülenebilir veya yazıcıdan bastırılabilir.
    4. İşlemlerin tanımlanması: Programa girilen verinin çıktıya dönüştürülürken yapılması gereken işlemler tanımlanmalıdır.
    5. Program gerçekleştirme yapılabilirliğinin araştırılması: Programın gerçekleştirilmesi için bütçenin durumu, süresi, eleman yeterliliği gözden geçirilmelidir.
    6. Analizin belgelenmesi: Programın hedefleri, girdisi, çıktısı ve gereken işlemler, daha sonra başvuru amacıyla belgelenmelidir.

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

1. İlk aşamada, program mantığı belirlenerek sıradüzen diyagramı (hierachy chart) hazırlanır.
2. Daha sonra, ayrıntılı tasarım yapılarak, program, sözdekod (pseudocode) veya akış diyagramı (flowchart) yollarından biriyle açıklanır. Ayrıntılı tasarımda, sırasal, koşul, döngü gibi çeşitli kontrol yapıları kullanılır.

- 3. Program kodlanması Çoğu kişi, kodlamayı programlama olarak sanırlar. Ancak kodlama, programlama aşamalarından yalnız biridir. Şu aşamalardan oluşur:

    1. Programlama dili seçimi: Yüzlerce programlama dili vardır. Bütün diller her amaca uygun değildir. Bazı diller matematiksel işlemler için, bazıları veritabanı yönetimi için daha uygundur. Bu dillerden, programın amacına uygun olanı veya kurumda yaygın olarak kullanılanı, programlama yapmak için seçilir.
    2. Programın yazılması: Program bilgisayar kullanılarak seçilen programlama dilinin kurallarına göre yazılır. Program, daha sonra üzerinde başka programcıların değişiklik yapmasına olanak tanıyacak şekilde kolay anlaşılır ve açıklayıcı olmalıdır.

- 4. Program testi Programı yazanlar kodlama sırasında hata yapabilirler. İki tür hata vardır: sözdizimi (syntax) ve mantık (semantic veya logic).

    1. Sözdizimi hatası, seçilen programlama dilinin kurallarına uyulmamasıdır.
    2. Mantık hatası, programın istenen işlevi gerçekleştirmemesi veya yanlış olarak gerçekleştirmesidir. Program testi sırasında program, sözdizimi ve mantık hatalarından temizlenir. Hataların temizlenmesi (debug) için çeşitli yöntemlerden bir ya da bir kaç tanesi kullanılabilir: Masabaşı inceleme: Programcı, program kodlarını kontrol ederek sözdizimi veya mantık hatalarını düzeltmeye çalışır. Ayrıca mantık hatalarını bulmak için, örnek verinin program komutları tarafından nasıl işlendiği el veya hesap makinesi ile takip ederek doğru sonuçlar elde edip etmediğini bulmaya çalışır. Derleyici programı: programlar, Derleyici program tarafından makine diline çevrilip çalıştırılır. Program çalıştırılmadan önce, programın sözdizimi hatasının olmaması gerekir. Derleyici

program, sözdizimi hatalarının bulunmasına yardımcı olur. Gerçek veriyle çalıştırma (alfa testi): Programın bütün sözdizimi hataları temizlendikten sonra, mantık hatası olup olmadığı araştırılır. Bunun için çıktısı bilinen girdiler verilerek programın doğru sonuçlara ulaşıp ulaşmadığına bakılır ve mantık hataları düzeltilir.

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

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

Bu mantık çerçevesi içinde bu yazlımlar ETM, ECM ve EC-GA metotlarını da kapsamaktadır. Bu yazılımlar kullanılarak bütün bileşik serileri için ECMC matrisleri ve geometrik, elektronik ve fizikokimyasal parametreler hazırlanabilir ve teorik aktivite hesaplamaları yapılabilir.
Şekil 3.2 den görüldüğü gibi EMRE yazılım sistemi üç ana modülden oluşmaktdır. Bu modüller ise aşağıda açıklanmş olan altı adım halinde incelenebilir.

3.5.2. Adım 1: Bileşik Serilerinin Seçimi

QSAR modelinin geliştirilmesindeki en önemli etken deneysel verilerin doğru ve güvenilir olmasıdır. Deneysel veriler doğru ve kesin olmaması durumunda anlamlı bir model elde etmek ve geliştirmek imkânsızdır. Uygun bir QSAR modelinin geliştirilmesi için bu verilerin benzer kimyasal bileşik serilerinden oluşması gerekmektedir. Şekil 3.2 de görüldüğü gibi; EC-GA Metodunda deneysel aktivitesi bilinen beş farklı bileşik serisi seçildikten sonra spartan paket programı ile çizimleri yapılır. Bu çalışmada beş farklı bileşik serisi seçilmesinin nedeni geliştirilen yöntemin güvenilirliğini ve uygulanabilirliğini test etmektir. Deneysel çalışmaları desteklemek ya da deneysel çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden öngörmek amacıyla hesaplamalı

yöntemleri kullanacak olan kimyacılar için moleküler mekanik, semiempirik, ab initio, yoğunluk fonksiyonel teori, moller-pleset gibi çeşitli hesaplama yöntemleri mevcut olup bunlar yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, hem zaman açısından kazanmak (çünkü bileşiklerde atom sayısı ve konformer sayısı fazla olduğundan mevcut bilgisayarlarımız yeterli olmamaktadır) hem de aktivite hesaplamalarında kullanılacak parametrelerin hesaplanması bakımından semiempirik moleküler orbital yöntemlerinden PM3 metodu ve DABO bileşik serileri için de HF/STO-3G metodu kullanılmıştır. Diğer yöntemlerle bileşiklerin konformer hesaplamalarını yapmak hem çok zaman almasından hem de altyapımızın uygun olmamasından dolayı mümkün olmamıştır.

3.5.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz

Çalışmanın bu kısmında seçilen bileşik serisinin Spartan paket programında molekül iskeletlerinin çizimi yapılıp**,** iskelet dinamizmine göre en düşük enerji halleri minimize edilerek molekül yapıları çıkarılır. Semi emprik PM3 ve hartree fock STO-3G metoduyla konformasyonel analizi ve kuantum kimya hesaplamaları yapılır. Bu yöntemler ile konformer hesabı yapıldığında yüzlerce konformer ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle eliminasyon işlemi uygulanır. Eliminasyon işlemi için birkaç temel kural uygulanır. Buna göre, konformasyonel analizi tamamlanan bileşiklerin ilk olarak Boltzman dağılımı ve bağıl enerji değerleri dikkate alınır. Boltzmann dağılımına göre oda sıcaklığında düşük enerjili konformerler seçilir. Düşük enerjili konformerlerin oda sıcaklığında bulunma ihtimalleri daha yüksektir. Düşük enerjili konformerler ile yüksek enerjili konformerler arasında bileşiklere bağlı olarak 1/1000 gibi dağılım farkı ortaya çıkmaktadır. Boltzman dağılımı; Farklı enerjili hallerin populasyonlarını hesaplamak için ortaya atılan bir formüldür ve 19. yüzyılın sonlarına doğru Avustralyalı bilim adamı Ludwig Boltzman tarafından türetilmiştir. Boltzmann dağılımının bilinmesi gereken en önemli özelliklerinden biri popülasyon dağılımlarının enerji ile sıcaklığın üstel bir fonksiyonudur. Bu formül E_i ve E_j hallerdeki tanecik sayılarının oranı olan N_i/N_j büyüklüğünü

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

şeklinde tanımlar. Boltzmann dağılımının yorumlanmasına ilişkin önemli bir nokta, bu ifadenin seviyelerin değil enerji hallerinin populasyonlarına işaret ettiğidir. Boltzmann

dağılımı enerji halleri ile ilgilendiğinden, aynı enerji seviyesine ait bir dejenere hal setinin tüm üyeleri aynı populasyon değerine sahip olacaktır [89].

Bağıl enerji değerleri ile boltzman dağılımları karşılaştırıldığında, bağıl enerji değeri azaldıkça boltzman dağılımı değerlerinin arttığı görülmüştür. Tablo 3.1-3.4'de sırasıyla HEPT, TIBO, DABO ve tiyazolidin serileri için konformerler, her bir konformerin relatif enerjisi ve bu enerjilere karşılık gelen Boltzmann değerleri verilmiştir. Tablolardan da görüldüğü gibi konformerlerin bağıl enerjileri arttıkça Boltzmann dağılımı değerleri azalmaktadır.

Tablo 3.1. HEPT serisindeki 32 nolu referans bileşiğe ait 7 adet konformer için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri

Konformer No.	rel. E (kcal/mol)	Boltzmann Dist
1	0.000	0.236
2	0.002	0.235
3	0.019	0.228
4	0.288	0.145
5	0.465	0.107
6	1.258	0.028
7	1.453	0.020

Tablo 3.2. TIBO serisindeki 12 nolu referans bileşiğe ait 17 adet konformer için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri

Konformer No.	rel. E (kcal/mol)	Boltzmann Dist.
1	0.000	0.1902
2	0.186	0.1388
3	0.219	0.1315
4	0.226	0.1299
5	0.302	0.1143
6	0.725	0.0559
7	1.004	0.0350
8	1.040	0.0329
9	1.103	0.0296
10	1.126	0.0284
11	1.210	0.0247
12	1.406	0.0177
13	1.428	0.0171
14	1.478	0.0157
15	1.492	0.0153
16	1.567	0.0135
17	1.767	0.0096

Tablo 3.3. Tiyazolidin serisindeki 53 nolu referans bileşiğe ait 7 adet konformer için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri

Konformer No.	rel. E (kcal/mol)	Boltzmann Dist
1	0.000	0.236
2	0.002	0.235
3	0.019	0.228
4	0.288	0.145
5	0.465	0.107
6	1.258	0.028
7	1.453	0.020

Tablo 3.4. DABO serisindeki 42 nolu referans bileşiğe ait 12 adet konformer için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri

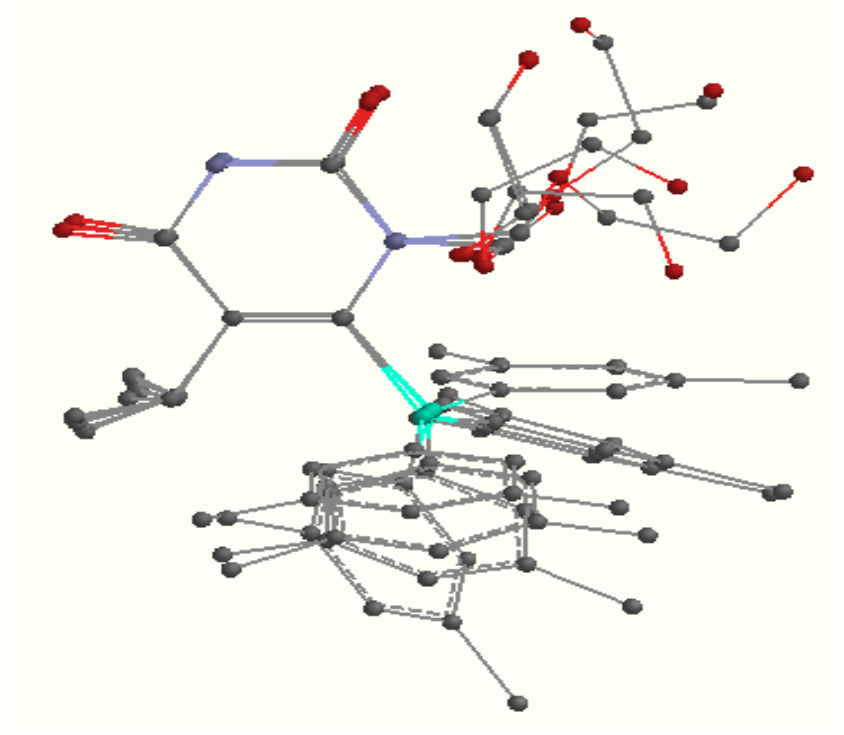
Konformer No.	rel. E (kcal/mol)	Boltzmann Dist.
1	0.000	0.222
2	0.265	0.142
3	0.322	0.129
4	0.425	0.109
5	0.541	0.089
6	0.606	0.080
7	0.748	0.063
8	0.949	0.045
9	1.072	0.036
10	1.093	0.035
11	1.206	0.029
12	1.437	0.020

Boltzman dağılımının yüksek olması oda sıcaklığında düşük enerjili olanların bulunma ihtimalinin daha fazla olduğunu gösterdiğinden literatürde verilen bilgilere göre [81] belli bir değerin üzerinde olanlar silinebilir. Buna göre konformasyonel analizi ve kuantum kimyasal hesaplamaları yapılan bileşik serilerinde yüksek enerjili (1.5–2 kcal/mol den büyük olan) ve sanal frekansa sahip konformerler elimine edilmiştir. Çünkü sanal frekansın bulunması molekülün geçiş haline karşılık gelmektedir ve molekülün tam optimize edilemediği anlamına gelir. Kalan konformerler için kendi aralarında bazı atomlar üzerinden üst üste çakıştırma işlemi (align) yapılır ve birbirinin aynı ya da yakın enerjili olan birden fazla konformer varsa yüksek enerjili konformerler silinir.

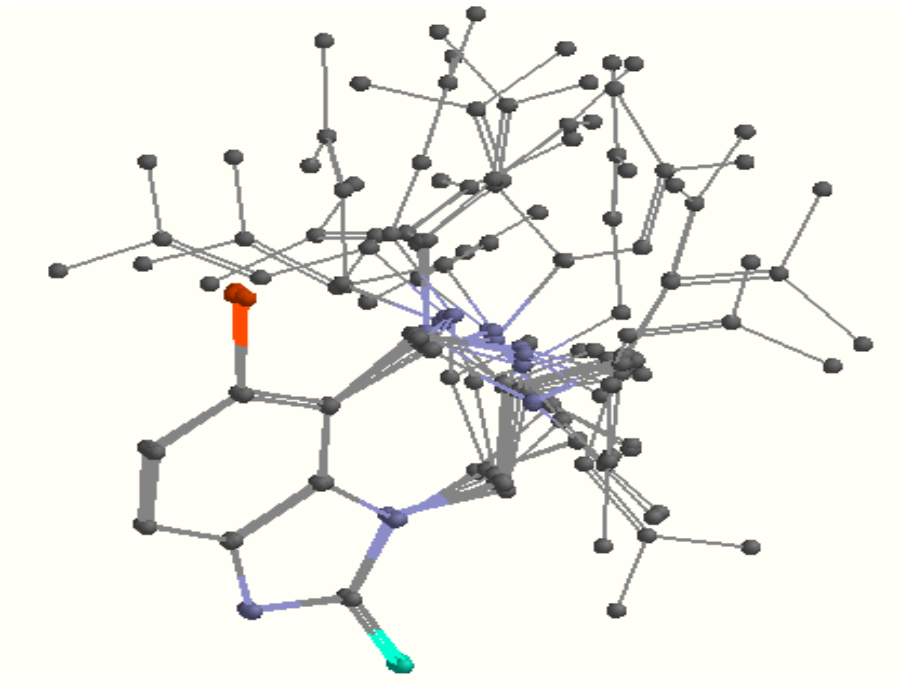
Moleküler özelliklerin (sterik durum, elektrostatik potansiyel ve hidrofobisite gibi) üç boyutta göz önüne alınması, aktif ve inaktif bileşikler arasındaki benzerlikler ve farklılıkları belirlemek için ilk adımdır. Bir bileşik serisi için genel olan üç boyutlu

yapısal özellikleri ortaya çıkarmak için en kolay yol üst üste çakıştırma (süperimpozisyon) işleminin uygulanmasıdır. Topolojik analoglar ele alındığında üst üste çakıştırma işlemi bellidir. Fakat kimyasal olarak ilişkili olmayan yapılar karşılaştırıldığında bu açık değildir. Üç boyutta ortak stereokimyasal özellikleri paylaşan farklı moleküllerin nasıl benzer biyolojik aktivite ortaya koyduklarını gösteren çeşitli terapötik alanlarda kapsamlı analizler yapılmıştır. Bu ise yeni kılavuz bileşiklerin rasyonel tasarımında üç boyutlu farmakoforik modellerin gelişmesine yol açmıştır. Molekül yapıları genellikle atomik pozisyonlarının temel alınmasıyla düzene sokulmuştur [81]. Küçük bağıl enerjili olan ve üst üste çakışmayan konformerlerin Spartan çıktıları *.txt dosyaları halinde kaydedilir.

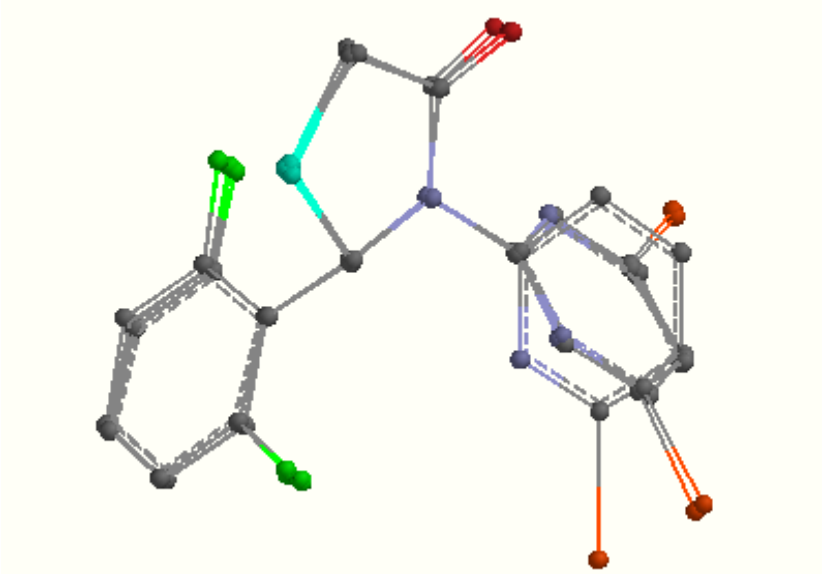
107 bileşikli HEPT serisi, 52 bileşikli TIBO serisi, 65 bileşikli DABO serisi ve 74 bileşikli tiyazolidin serisi serisinde her bir bileşik için konformer hesaplamaları yapılmış yüksek enerjili olanlar ve sanal frekansa sahip olanlar silinmiştir. Konformer hesaplamalarında bazı bileşiklerin konformerleri tam olarak optimize olmadığı için bu konformerlere ait titreşim frekansları negatif çıkmıştır. Negatif frekans değerleri ise geçiş halinde ve kararsız yapıdaki konformerlerde söz konusudur. Bu nedenle sanal frekansa sahip olan konformerler de silinmiştir. Bütün bileşikler için çok fazla sayıda konformer elde edilmiştir. Bileşiklerin toplam konformerleri HEPT serisinde 1233, TIBO serisinde 625, Tiyazolidin serisinde 510 ve DABO serisinde 794 olarak değişmektedir. Hepsinin gösterimi oldukça uzun olacağından sadece HEPT, TIBO, DABO ve Tiyazolidin serilerine ait referans olarak seçilen en yüksek aktiviteli bileşikler için sırasıyla Şekil 3.3-3.6'da konformerlerin üst üste çakıştırılma işlemi gösterilmiştir. HEPT serisinde 32 nolu referans bileşiğin 7, TIBO serisinde 12 nolu referans bileşiğin 17, Tiyazolidin serisinde 53 nolu referans bileşiğin 7 ve son olarak da DABO serisinde 42 nolu referans bileşiğin 12 adet konformeri vardır.



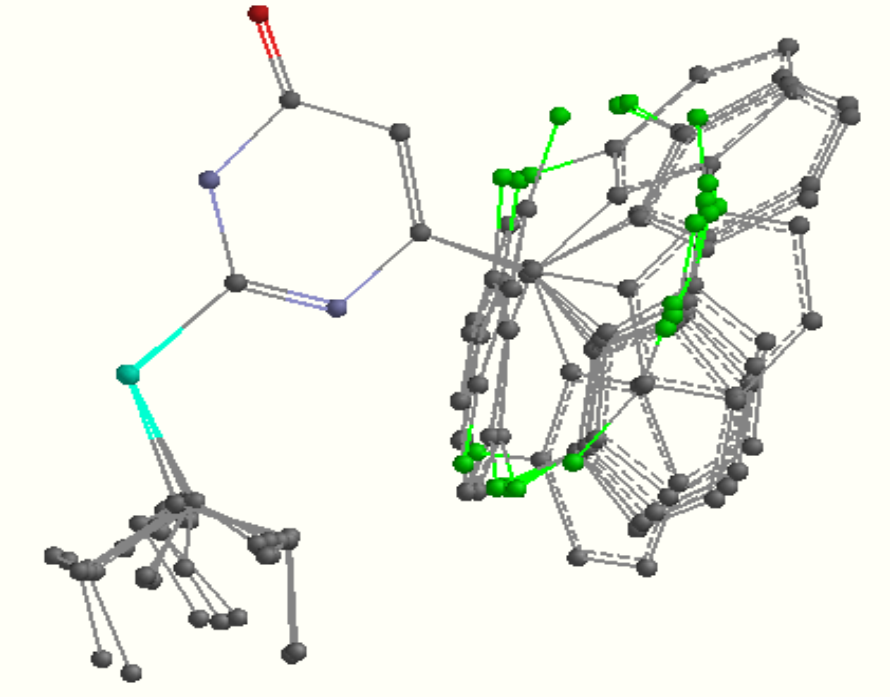
Şekil 3.3. HEPT serisinden 32. bileşiğe ait 7 adet konformerin üst üste çakıştırılması.



Şekil 3.4. TIBO serisinden 12. bileşiğe ait 17 adet konformerin üst üste çakıştırılması.



Şekil 3.5. Tiyazolidin serisinden 53. bileşiğe ait 6 adet konformerin üst üste çakıştırılması.



Şekil 3.6. DABO serisinden 42. bileşiğe ait 12 adet konformerin üst üste çakıştırılması.

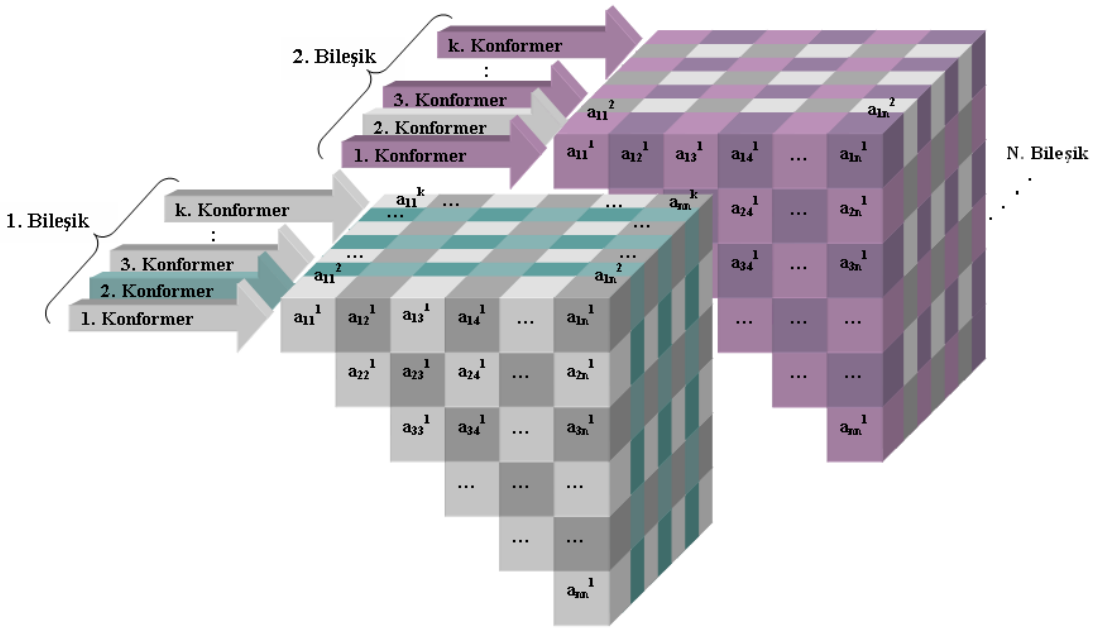
3.5.4. Adım 3: ECMC lerin Hazırlanması

Adım 2 te belirtildiği gibi hazırlanan *.txt dosyalarındaki atomlar arası mesafe veya kartezyen kordinatlar, bağ derecesi ve atomik yükler kullanılarak ECMC matrisleri oluşturulur. Diyagonal elemanlarına göre simetrik olan bu kare matrisin sadece üst kısmını içeren üçgen matris kullanılır. Matrisin diyagonal elemanları atomların elektronik özelliklerini tanımlayan atomik yüklerden oluşur. Non-diyagonal elemanlar (a_{ij}) ise iki çeşittir. Birincisinde, i ve j ile ifade edilen atomlar birbirine kimyasal olarak

bağlı ise a_{ij} elemanı bağ derecesini gösterir. İkincisinde ise, i ve j bağ yapmamış atomlar ise bu eleman atomlar arası mesafeyi verir. Böylece her bir konformer bütün özelliklerinin elektronik ve geometrik olarak temsil edildiği kabul edilir. Bunları hazırlamak için EMRE programı kullanılmıştır.

Şekil 3.7'de ECMC üç boyutlu olarak gösterilmiştir [4]. ECMC' nin her biri köşegen elemanlarına ($a_{ij}^{(k)}=a_{ji}^{(k)}$) göre simetrik olduğundan şekilde matrisin sadece üst yarısı gösterilmiştir. Moleküldeki atom sayısı n ise, bağımsız elemanların toplam sayısı n(n+1)/2' dir. 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. C-H bağları apolar kabul edildiğinden ve C atomuna bağlı hidrojen atomları reseptörle etkileşimde çok fazla etkiye sahip olmadığından matriste gösterilmemiştir [81, 71].

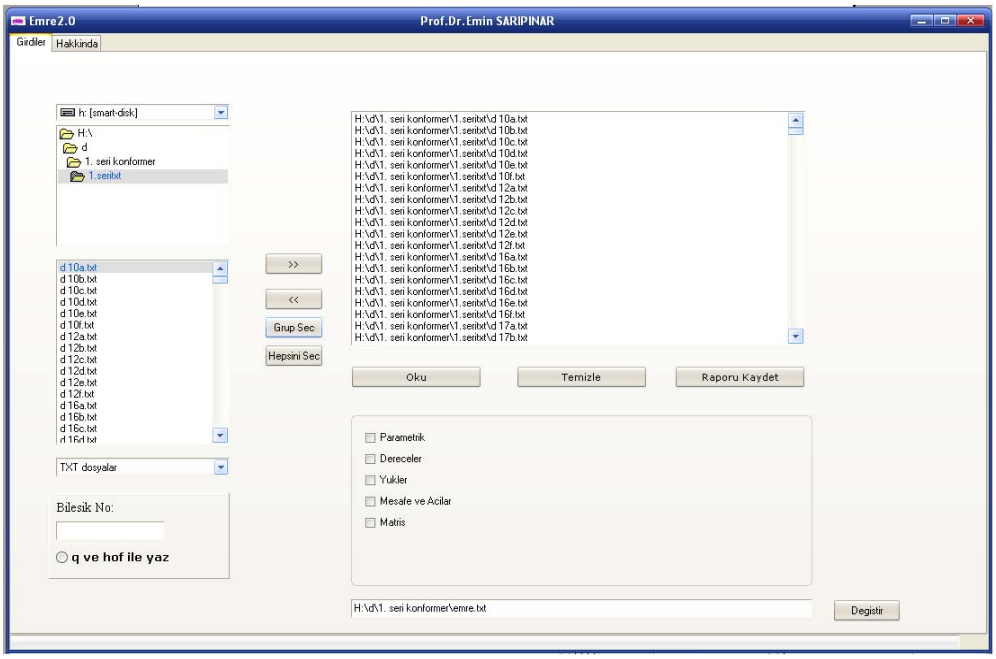
Bu şekilde serideki her bir bileşik için benzer bir matris oluşturulur.



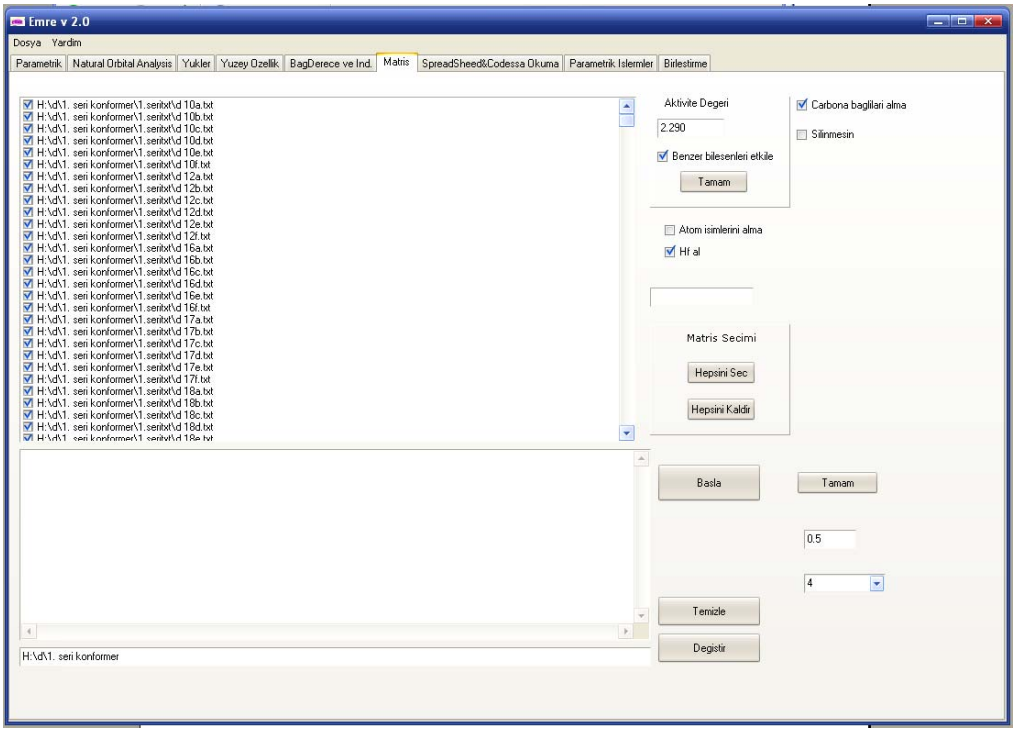
Şekil 3.7. Üç boyutlu ECMC'nin gösterimi

ECMC matrisleri çalışma serilerindeki her bir bileşiğin bütün konformerleri için hazırlanmakta olup seride yüzlerce konformer yer almakta ve ayrıca .txt dosyalarındaki kartezyen koordinatları ve yükleri kullanarak hesaplanması ve yazılması el ile mümkün olmamaktadır. Bu nedenle matris hazırlanması için yeni yazılımlar geliştirilmesi yoluna gidilerek çalışma grubumuz tarafından Delphi 6.0 programlama dilini kullanan EMRE 2.0 programı geliştirilmiştir. Bu program için yaklaşık 200 sayfalık (7000 satır) bir kod yazılmıştır. Aktivite hesaplaması çalışmaları kadar kod yazmak için de zaman harcanmıştır. Kod yazma ve bu konuda yeni yazılımlar geliştirme konusunda oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Yazılan bu kodlar sadece çalışılan bu bileşik serisi için değil genel amaçlı olduğundan dolayı, istenilen bileşik serisi için kolaylıkla kullanılabilmektedir. ECMC matrisleri bu program ile hazırlanmıştır.

EMRE 2.0 programının arayüzü Şekil 3.8 de verilmiştir. Şekil 3.9 da ise programa ait matris sekmesinin arayüzü görülmektedir. Spartan programından elde edilen .txt dosyalarının okunması EMRE 2.0 programında yer alan “Girdiler” sekmesinde gerçekleştirilmektedir. Bu sekmede txt dosyalarının ve hazırlanacak parametrelerin hangi özellikler olduğunun seçilmesi için kısımlar ayrılmıştır. Txt dosyaları isteğe bağlı olarak tek tek, bir bileşiğin tüm konformerleri (grup halinde) ya da çalışılan serideki tüm konformerler şeklinde seçilebilir. Txt dosyaları okunduktan sonra programın “Matris” sekmesinde ilgili bileşik için deneysel aktivite değerlerinin yazılması gereken, isteğe göre karbon atomuna bağlı olan hidrojen atomlarının aktivite üzerinde etkisinin fazla olmadığı düşünülerek bu atomların matriste yer almaması için işaretlenmesi gereken kutucuklar yer almaktadır. İstenilen özellikteki matrisler, programın .txt dosyalarındaki kartezyen koordinat, bağ dereceleri ve yük değerlerini kullanması ile her bileşiğin her bir konformeri için hazırlanır. “Parametrik” ve “Dereceler” sekmelerinde ise aktivite hesabı için kullanılan değişkenler hazırlanır. “Yükler” sekmesi, moleküldeki bütün atomların elektrostatik, muliken ve valens yükerinin değişken olarak hazırlanması için kullanılmaktadır. “Mesafe ve açılar” sekmesinde bileşiklerin çeşitli yapısal ve sterik özelliklerinin yer aldığı parametreler hazırlanmaktadır.



Şekil 3.8 EMRE 2.0 programının arayüzü



Şekil 3.9 EMRE 2.0 programının matris sekmesinin arayüzü

3.5.5. Adım 4: Farmakofor Belirlenmesi

Farmakofor (Pha) grubun bulunması, çoğunlukla, kesin bir biyolojik aktivite sağlamak zorunda olan bileşiğin, kimyasal, yapısal ve fiziksel özelliklerinin kombinasyonlarını

kapsayan bir grup özelliği olarak ifade edilir. Pha tanımlayan grup ECSA alt-matrisi ile gösterilir. Adım 4 te ise; hazırlanan ECMC matrisleri kullanılarak atomik yükler ve atomlar arası mesafelerin karşılaştırılması ile ECSP 1.0 (Elektron Konformasyon Alt Matris Programı) adını verdiğimiz program ile farmakofor grubu temsil eden alt matris (ECSA elektron konformasyonel alt matris) belirlenir. ECSP programı ile alt matris belirleme işleminde süreyi en aza indirmek ve boyutu çok büyük olan matrislerle hesaplama yapabilmek için program paralel hale getirilmiştir. Böylece her bir PC için 4'er çekirdek devreye girmiş ve hesaplama 4 çekirdek aynı anda kullanılarak yapılmıştır.

Literatür çalışmaları incelendiğinde bileşiklerin üç boyutlu matris ile belirtilmesi çalışmaları ve farmakofor grubun bulunması ile ilgili çalışmalar 1991 yılında aynı çalışma grubunda olan A.S. Dimoglu ve I.B.Bersuker tarafından gerçekleştirilmiştir [76]. Daha sonraları bu kişiler çalışmalarına ayrı devam etmişlerdir. Elektron Topolojik Metot (ETM) ile çalışan A.S. Dimoglu ve grubu moleküler mekanik yöntemle bileşiklerin Z matrisini çıkararak eski programlardan olan CNDO yöntemiyle elektronik ve geometrik hesaplamalar yapmakta daha sonra bileşiklerin sadece tek konformeri için üç boyutlu matris oluşturarak pha'yı bulmaktadır. Bunun için tolerans değerlerini tek tek girilerek aylarca süren hesaplamalar yapılmaktadır. ETM yöntemi ile hesaplama yapılan programların dos ortamında ve PC 286 makinelerde çalıştığı bilinmektedir. ETM yönteminde sadece mulliken yükleri kullanılırken bizim programımızda istenildiği takdirde mulliken, elektrostatik ve atomik valens yüklerine göre matrisler oluşturulup hesaplamalar yapılabilmektedir. I.B.Bersuker ise bileşiklerin konformerlerinide hesaba katarak üç boyutlu matrislerini kullanarak farmakofor grubunu belirlemiştir. Bunun için referans bileşiğine göre diğer tüm konformerler % bağıl sapma olarak hesaplanmıştır. Çalışmalarında sonuçları tolerans değerleri olarak vermiştir. Bu konuda yaptığı çalışmalardan 2008 tarihli yayınında ELCOME isimli bir programdan söz etmekte fakat ayrıntılı olarak bilgi vermemektedir. Bu program bir karşılaştırma yapmak amacıyla grubumuz tarafından I.B Bersukerden istenmiş fakat temin edilememiştir. Bu nedenle ayrıntıları literatürde verildiği kadarıyla bilmekteyiz. Grubumuz tarafından geliştirilen ECSP programı ise bileşiklerin en düşük enerjili tek konformerini hesaba kattığı gibi bütün konformerlerinide dikkate alarak hesaplama yapabilmektedir. Ayrıca hesaplamaları belirli tolerans değerleri arasında tarama yaptığı gibi % bağıl sapma olarak veya her ikisinin karışımını dikkate alarak hesaplama yapabilmektedir. ECSP

programı istenilen bileşik serisi için çok rahatlıkla uygulanabilmektedir. ECSP programında alt matris belirleme işlemi yapılırken her bileşik için spartan atomlara farklı numara vermektedir ve her bileşik için atomların numaralandırmasına karşılık gelen atm dosyası oluşturulur. Bu dosya en basit yapılı bileşiğe göre oluşturulur.

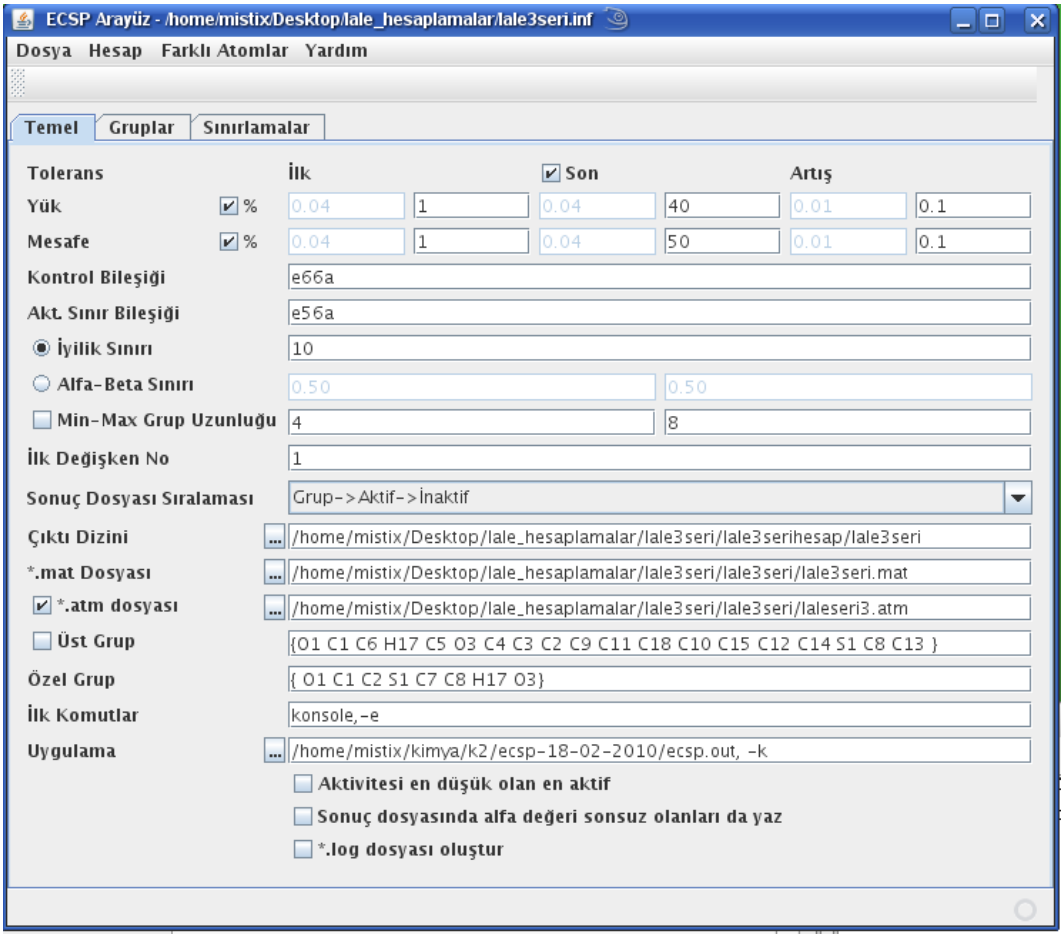
```
f1  S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f2  S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f3  S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f4  S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f5  S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f6  S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f7  S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f8  S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f9  S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f10 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f11 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f12 S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f13 01 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f14 S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f15 S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f16 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f17 S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f18 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f19 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f20 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f21 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f22 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f23 S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f24 S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f25 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f26 S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f27 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f28 S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f29 S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f30 S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f31 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f32 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f33 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f34 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f35 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f36 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f37 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f38 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f39 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f40 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f41 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f42 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f43 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f44 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f45 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f46 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f47 S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 -  C2
f48 S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 -  C2
f49 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f50 S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f51 S1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
f52 O1 C1 N1 H25 C4 C3 C11 C12 C13 C9 C10 N2 C6 C24 N3 C7 C2
```

Şekil 3.10. TIBO serisi için en basit bileşiğe göre düzenlenmiş atm dosyası

Şekil 3.10 da her bir atomun karşılaştırılarak yazılmasıyla oluşan TIBO türevlerine ait atm dosyası gösterilmiştir. Görüldüğü gibi serideki her bir bileşiğin temel iskeletindeki atomlar bu dosyada üst üste çakıştırılarak yazılmıştır. Bu dosya alt matris hesaplaması yapılırken atomların karşılaştırılmasında programın çalışma hızını artırmakta ve çalışma grubumuza oldukça büyük bir kolaylık sağlamaktadır.

ECSP programı için C programlama dilinde yazılan ECSP programının arayüzü Şekil 3.11 de verilmektedir. Şekilde görülen;

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



Şekil 3.11 ECSP 1.0 programına ait arayüz

Bersuker tarafından yapılan çalışmada [90] izlenen adımların bir kısmı bizim çalışmamızda da izlenmiştir. Bu işlem için önce aktivitesi en yüksek olan ilk 10 bileşik seçilir. İlk 10 bileşik için en düşük enerjili konformerler esas alınarak belirli tolerans değerleri içerisinde karşılaştırma yapılmıştır. Burada bulunan ortak en büyük matris atomları üst grup olarak belirlenir. Daha sonra bileşikler aktif (yüksek aktiviteli) ve inaktif (düşük aktiviteli) olmak üzere ikiye bölünür. Aktivitesi yüksek olan moleküllerin belirli tolerans değerleri içinde veya en küçük bağıl sapmaya göre köşegen matris elemanları (yükler) karşılaştırılır. Bu işlemin sonuçları matris elemanları için verilen toleranslara bağlıdır. Büyük değerdeki toleranslar büyük ve genel alt matrisleri oluştururken, küçük tolerans değerleri ise deneme setinde ECSA yı vermeyebilir. Bu nedenle bu toleransların iyi kontrol edilmesi gerekir ve bu kontrol dikkatli bir şekilde yapılır. Tolerans değerleri aktivitenin çok önemli parametrelerinden biridir. Bileşiklerin farklı aktivite göstermeleri bu tolerans değerlerinin kantitatif olarak bir fonksiyonudur. Aktif bir bileşikten daha az aktif bir bileşiğe gidildikçe tolerans değerlerinin dinamik değişimi aktivitenin değişiminde önemli bir rol oynar. Bu karşılaştırmada iki matrisin

belirli tolerans değerlerinde birbirlerine benzeyen alt matrisleri aranmaktadır. Bunun için her iki matrisin 3x3 lük bütün alt matrisleri, 4x4 lük bütün alt matrisleri, ... ,nxn lik bütün alt matrisleri karşılaştırılmalıdır. Yani 21x21 lik bir referans matris ile 20x20' lik bir matrisin benzer alt matrisleri aranırken, en az $P(21,3)xP(20,3)+P(21,4)xP(20,4)+...+P(21,20)xP(20,20)=1.98x10^{38}$ adet karşılaştırma yapılmalıdır. Ancak gereksiz eleman karşılaştırmasının önüne geçebilecek bir yapı ve algoritma tasarlanmıştır.

Referansın herbir atomunun yükü, diğer moleküllerin her bir atomunun yükü ile karşılaştırılır. Yükler farkı tolerans değerinden büyük olan atomlar elenir. Bir sonraki aşamada sadece yük testinden geçen atomların mesafeleri karşılaştırılacağından önemli bir eleme gerçekleştirilmiş olur. Böylece karşılıklı atomlardan gruplar oluşturulacağından gereksiz karşılaştırma yapılmamış olur. Şöyle ki: Yükler karşılaştırılırken yükler farkı tolerans değerinden büyük olan atomlar zaten elenmişti. Testi geçen diğer atomlardan referansın o atomunun karşılığı olmayanlar da elenir. Eğer referansın o atomu için karşılık yoksa sadece başka atomların karşılığı olan atomlar elenir. Karşılaştırmanın ilk adımında, referans bileşiğe ait matrisin köşegen elemanları yük için verilen tolerans değerleri içinde karşılaştırılır. Bu tolerans değerleri içinde kalan matris elemanları tutulur ve tolerans değerini aşan matris elemanları ihmal edilir. nxn boyutlu matris içerisinden bütün bileşiklerde ortak olan daha küçük boyutlu alt matris elemanlarını bulmak için verilen minimum tolerans değerinden başlanarak maksimum tolerans değerine kadar taramalar yapılır. Daha sonra referans bileşiğin köşegen olmayan elemanları diğer matrislerin köşegen olmayan elemanları ile karşılaştırılır ve aynı yolla verilen tolerans aralığına giren elemanlar tutulurken bu tolerans değerini aşan elemanlar ihmal edilir. Bu işlemden sonra diğer aktif moleküllerin en düşük enerjili konformerlerinin ECMC' lerinden bir alt matris (Pha) belirlemek için referans bileşiğin en düşük enerjili konformerine ait matris ile karşılaştırmalar yapılır. Karşılaştırma sonucu ortaya çıkan olası alt matrisleri elimine etmek için ETM' de olduğu gibi farmakoforun bulunabilme ihtimalini gösterebilmek için p_a ve α_a tanımları yapılmıştır, genellikle 0.6'dan büyük değerleri yeterli olarak kabul edilmişitir [73, 91].

$$P_a = (n+1)/(n_1+n_3+2),\ \alpha_a = (n_1 * n_4 - n_2 * n_3)/(N_1 * N_2 * N_3 * N_4)^{1/2} \qquad (3.10)$$

Burada n_1 ve n_2 sırasıyla aktif bileşikler içinde aktif fragmenre sahip olan ve olmayan moleküllerin sayısı n_3 ve n_4 ise inaktif bileşikler içinde aktif fragmente sahip olan ve olmayan moleküllerin sayısıdır. N_1 ve N_2 sırasıyla aktif ve inaktif bileşiklerin sayısını verir.

$$N_3= n_1+n_3 \quad N_4= n_2+n_4 \tag{3.11}$$

İnaktif olarak kabul edilen bileşiklerde yükler ve uzaklık için tolerans değerlerinin aktif olan bileşiklerden daha büyük olduğu literatürdeki çalışmalarda görülmektedir. En düşük enerjili konformerde matris elemanı bulunmaması durumunda daha yüksek enerjili konformerlerde tarama yapılabilir [90].

Bilgisayar hızına bağlı olarak matris karşılaştırması çok kısa zamanda gerçekleştirilebilir. Çakışan matris elemanları hemen elde edilir. Fakat karşılaştırma işleminde bazı bileşikler için çok büyük sayılar ortaya çıkabilir, bu süreyi uzatabilir. Bilgisayarla yapılan kıyaslamalarda sonuca ulaşmak için karşılaştırılacak sayıların fazla olması gerekir. Bu işlemi basitleştirmek için, tercihen APS ve AG grupların aktiviteye etki etmediği, en küçük molekül yapılı en az sayıda aktif bileşik, Pha yı belirlemek için ilk adım olarak hesaplanır. Tahmini Pha nın belirlenmesi için daha küçük bir molekül serisi seçimi belli bir kontrol ile yapılır. Daha sonra, ilk bulunan Pha ya göre diğer bileşiklerin hepsi kontrol edilir. Bütün aktif bileşiklerin aynı Pha ya sahip olduğu farz edildiği için, molekül serisindeki en basit bileşiklerin sınırlı sayısından elde edilen Pha için ilk değerler, sonucu kesinleştirmek için relatif olarak küçük değişmeler yapıldığında büyük değişiklikler meydana gelir.

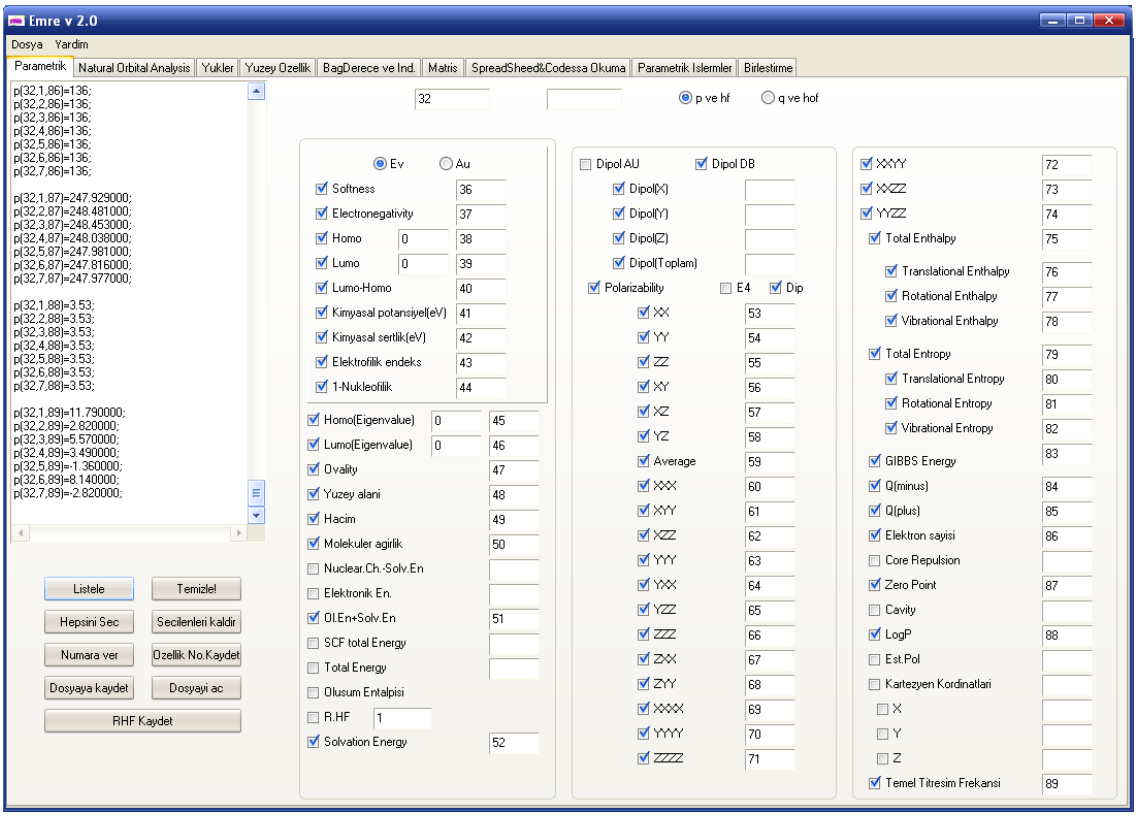
3.5.6 Adım 5: Parametre Hazırlanması

Alt matrisin belirlenmesinden sonra moleküllerde aktiviteye etki eden gruplar, serideki bileşiklerin temel iskeletine bağlı olan sübstituentlerin etkisine göre araştırılmıştır. Aktiviteyi azaltan veya artıran elektronik, geometrik, fizikokimyasal ve yük gibi özellikleri belirlemek için APS ve AG değerlerini kantitatif olarak karakterize eden S fonksiyonu eşitlik 3.2'de formülize edilmiştir.

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

Burada $a_{ni}^{(j)}$, n'inci bileşiğin i'inci konformerindeki APS veya AG nin j'inci tür özelliğini temsil eden torsiyon açısı, elektrostatik veya muliken yükleri, dik uzaklık, HOMO, LUMO, kimyasal potansiyel, oluşum entalpisi, solvatasyon, logP, hardness, negativity, ovality, elektrofilik indeks ve atomlar arası uzaklık gibi özellikler ile tanımlanmış bir parametredir. Bu parametreler molekülün özelliklerini tanımlayan ve QSAR çalışmalarında yaygın olarak kullanılan değişkenlerdir [92]. N seçilen parametrelerin sayısı ve kj (kappa) toplu analiz sonucundan hesaplanan değişken bir katsayıdır. kj katsayısının mutlak değerinin büyüklüğü, aktivite üzerindeki etkiyi gösterir ve APS ve AG gruplarını üç boyutlu yapı içinde tanımlamak için Pha'dan sonra ikinci derecede öneme sahiptir.

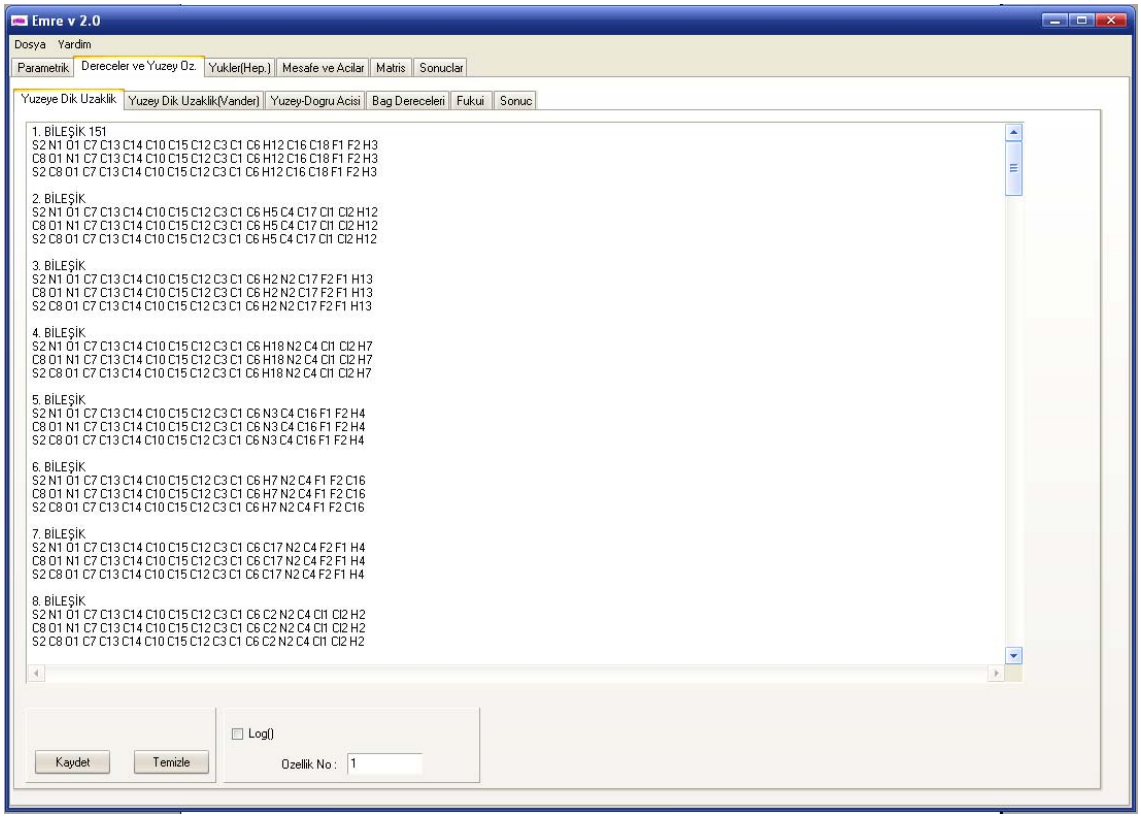
$a_{ni}^{(j)}$ parametresinin yani değişkenlerin seçimi önemlidir. Çünkü aktiviteye etki eden grup özelliklerinin elde edilmesini sağlar. Aktivite üzerinde etkisi olduğu tahmin edilen ve QSAR çalışmalarında kullanılan bu parametreler, EMRE 2.0 programının Şekil 3.12 ve Şekil 3.13 de görülen "parametrik" ve "dereceler" sekmeleri kullanılarak, S fonksiyonundaki formata uygun şekilde hazırlanır. EMRE 2.0 programı, serideki bileşiklerin toplamda yüzlerce konformerinin olduğu düşünülürse bu konformerlerin her biri için oluşturulması gereken çok sayıda değişkenin, yaklaşık 2400-2500 sayfalık çıktılar halinde bulunan txt. dosyalarından yerlerinin tespit edilip istenilen formatta elle yazılması mümkün olmamasından dolayı geliştirilmiştir.



Şekil 3.12 EMRE 2.0 programına ait "parametrik" sekmesi

Şekil 3.12'de EMRE programına ait parametrik sekmesi gösterilmiştir. İlgili bileşik serisinin hesaplanmasında parametrik sekmesinde hangi özellikler kullanılacaksa ilgili özellikler buradan seçilmektedir. Şekil 3.13 de ise dereceler sekmesi görülmektedir. Programın bu kısmında açı, mesafe ve bağ derecesi ile ilgili özellikler hazırlanabilmektedir.

Ayrıca bu programda txt. dosyalarında çıktı olarak bulunmayan ve aktivite hesaplamalarında çok büyük önem taşıyan torsiyon açısı, farmakofor olarak belirlenen düzleme diğer atomların dik uzaklığının hesaplanması ve en uzak atomların farmakofor düzlemine olan dik uzaklığının logaritması ile bu uzaklığa Hidrojen atomunun van der waals yarıçapı olan 1.5Å mesafesinin toplamı da matematiksel olarak ifade edilen bunun gibi değişkenlerin hesaplanması ve bulunması da EMRE 2.0 programında gerçekleştirilmiştir. Son olarak düzlem ile seçilen iki atom arasındaki açıyı ölçmek için yine bu program kullanılmıştır.



Şekil 3.13 EMRE 2.0 programına ait "dereceler" sekmesi

3.5.6.1. Moleküler Parametreler

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

HOMO (highest occupied molecular orbital) bir moleküldeki en yüksek enerjili dolu orbitali,
LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) ise bir moleküldeki en düşük enerjili boş orbitali belirtir. ε_{HOMO} ve ε_{LUMO} şeklinde gösterilir [93].

Sertlik (Hardness) ve Yumuşaklık (Softness): Nötral bir atomun ve onun anyonunun iyonlaşma enerjileri arasındaki fark elementin sertliğinin bir ölçüsüdür. (η) ile gösterilen sertlik iki frontier orbital (lumo ve homo)arasındaki uzaklığın yarısıdır. iki düzeyin enerjisi çok farklı olduğunda sertlik artar. Frontier orbitaller birbirine yakınsa sertlik azalır (atom yumuşak olur).
Sonuçlar au (atomic unite) cinsinden elde edilir. Aşağıda verilen denklemle gösterilir.

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

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

Formuldeki I iyonizasyon potansiyeli, A ise elektron afinitesini göstermektedir. Sistemden bir elektron çıkarıldığı zamanki enerji değişimine iyonizasyon potansiyeli (I), bir elektron eklendiği zamanki enerji varyasyonuna ise elektron afinitesi (E) denir [93].

Yumuşaklık; kimyasal reaktivitenin derecesini ölçen moleküllerin bir özelliğidir. Ayrıca sertliğin tersidir. S şeklinde gösterilir.

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

Elektoron afinitesi: Bir ligantın bir donör atomdan tam olarak bir elektron alma yatkınlığıdır. LUMO nun ters işaretlisidir.

İyonizasyon potansiyeli: Gaz halindeki bir atomdan bir elektronu uzaklaştırmak için gerekli enerji miktarıdır ve HOMO nun ters işaretlisidir [94].

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

Kimyasal potansiyel: μ şeklinde gösterilir ve aşağıdaki formülle hesaplanır [93].

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

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

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

Elektrofilik indeks: Donör ve akseptör arasındaki elektron alışverişi sırasında oluşan enerji azalmasının bir ölçüsüdür. ω şeklinde gösterilir ve aşağıdaki formülle hesaplanır [93].

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

Ovallik (ovality): Bir molekülün nasıl küre yada silindirik şekilde olacağının bir ölçüsüdür. Hacim ve alan oranına bakılarak aşağıdaki şekilde tanımlanır.

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

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

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

$$\mu = \delta d$$

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

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

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

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

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

Polarlanabilirlik (Polarizability): Polarizability yük dağılımının bağıl bir ölçüsüdür. Yani bir atom yada moleküldeki elektron bulutudur ki bu en dış elektrik alanla molekül

yada atomun biçiminin bozularak iyon yada dipole yakın bir görünüme sahip olmasıyla gerçekleşir. α ile gösterilen elektronik polarizability bir atomun indüklenmiş dipol momentinin (P), bu dipol momenti oluşturan elektrik alana (E) oranıdır.

$$P = \alpha E$$

Bağ açısı: Bir moleküldeki üç atom arasındaki açıdır.

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

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

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

$$\text{Bağ derecesi} = \frac{\text{Bağ MO deki é sayısı toplamı} - \text{Karsıbağ MO é sayısı}}{2}$$

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

Dik uzaklık: Bir moleküldeki en uzak atomun seçilen belli bir düzleme (farmakofor düzlemi) dik uzaklığıdır. (Bkz. Şekil 4.6.)

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

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

Bu çalışmada kullanılan ve yukarıda ayrıntılı olarak açıklanan moleküler parametreler Tablo 3.5 de özet halinde verilmiştir.

Tablo 3.2. Bu çalışmada kullanılan parametrelerin özet olarak tanımlanması

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

Adım 6: Aktivitenin Hesaplanması

Son olarak adım 6 da ise; serideki deneysel aktivitesi bilinen bileşikler ve konformerleri için belirlenen değişkenler hazırlandıktan sonra Matlab 7.0 paket programında yazılan ve genetik algoritma (GA) optimizasyon tekniği kullanarak çalışan yeni bir kod ile eşitlik 3.3 e göre aktivite hesaplamaları yapılır. Bersuker Eşitlik 3.3 de gösterilen formülü kullanarak bir bileşiğin tüm konformerlerini hesaba katarak aktivite hesaplaması için algoritma geliştiremediğinden dolayı en düşük enerjili konformeri kullanarak gerçekleştirmiştir. Burada bir molekülün diğer konformerlerinin inaktif pozisyonda olduğunu kabul ederek sadece en düşük enerjili konformeri üzerinden hesaplama yapılmaktadır. Gerçekte ise biyoalıcı ile molekülün hangi konformerinin etkileştiği net olarak açıklanamamaktadır. Biyolojik ortamda hangi konformerin daha aktif olduğu ve boltzman dağılımlarının nasıl değiştiği bilinmemektedir. Bu nedenle relatif olarak belli bir enerji değerine sahip bütün konformerlerin aktivite hesaplamalarında kullanılması uygundur. Bersuker bu sorunu çözemediğini

çalışmasında belirtmiştir. Bu çalışmada ise Eşitlik 3.4 de gösterilen bu formül kullanılarak bir bileşiğin tüm konformerleri hesaba katılarak genetik algoritma tekniği ile çözülmüştür.

Eşitlik 3.3 ve Eşitlik 3.4 da verilen $a_{ni}^{(j)}$ parametresine bağlı olarak hesaplanması gereken çok sayıda kj değeri ortaya çıkmakta, bileşik sayısına ve hesaplanması gereken kj değerine bağlı olarak bilinmeyen sayısı ile denklem sayısı eşit olmamakla birlikte bazı durumlarda denklemler bilinen çoğu matematiksel kurallar ile çözülememekte ve çalışmanın en zor kısmını k_j değerlerinin hesaplanması oluşturmaktadır. Bu nedenle oluşan bu karmaşık denklem sistemlerinin çözülebilmesi için Matlab 7.04 paket pogramında yaklaşık 40 sayfalık (2000 satır) yeni bir kod yazıldı ve ancak genetik algoritma sayısal optimizasyon tekniği kullanılarak aktivite ve kj hesaplamaları gerçekleştirilmiştir.

3.5.8. EC-GA Metodunda Genetik Algoritmanın Uygulanışı ve İstatistiksel Analiz

4D QSAR çalışmalarında moleküllerin konformerleride dikkata alındığı için çok sayıda parametre ortaya çıkmakta aktiviteye etkisi fazla olan en iyi parametre ve parametre grubunu ortaya çıkarmak ve incelenen bileşik serisi için bir model oluşturabilmek için elektron konformasyonel QSAR çalışması ile genetik algoritma tekniği birleştirilerek EC-GA metodu geliştirilmiştir. Bu çalısmada aktivite denklemini çözmek için MATLAB 7.04 programında optimizasyon metotlarından olan genetik algoritma tekniğini kullanan yeni bir kod yazılmıştır. Yazılan bu kodda genetik algoritma optimizasyon tekniği içerisinde yer alan fmincon ve lsqnonlin komutu kullanılmıştır. fmincon komutu lineer olmayan çok değişkenli bir f(x) fonksiyonunu, verilen alt ve üst sınırlar içerisinde, lineer olmayan şartlar altında minimum yapan x değerlerini bulmak için nonlineer optimizasyon yapar. lsqnonlin en küçük kareler yöntemini kullanarak lineer olmayan problemleri çözer ve sürekli fonksiyonların minimize edilmesinde kullanılır. Alınan sonuçlar lokal, yani belirli alt ve üst sınırlar içerisinde kalan sonuçlardır. lsqnonlin komutu ile yapılan hesaplamalar fmincon komutu ile yapılan hesaplamalardan daha hızlı ve daha güvenlidir.

Bir QSAR modelinde moleküllerin fizikokimyasal ve yapısal özelliklerini içeren çok sayıda parametre hazırlanır. Bu parametrelerin bir kısmı en iyi aktivite-yapı ilişkisini

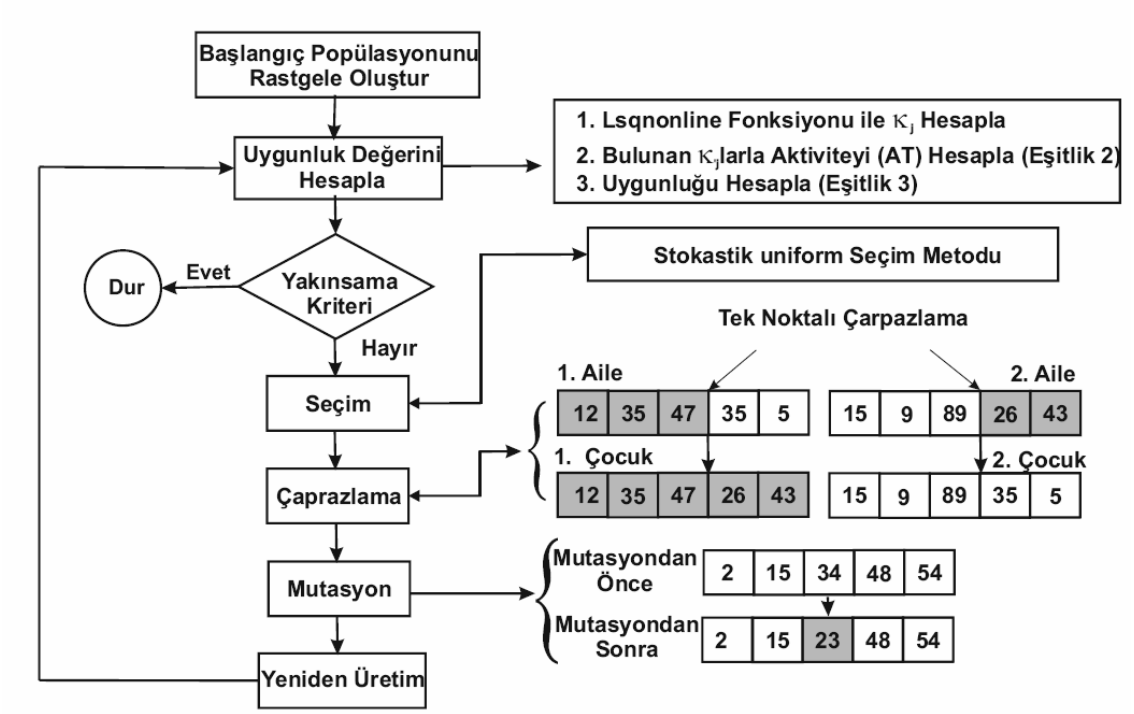
verecek şekilde seçilir. Aktivite hesaplamalarında kullanılacak olan bu parametrelerin seçimi önemlidir ve zor ve zaman alıcı bir işlemdir [95]. Genel olarak QSAR çalışmalarında kullanılan parametre sayısı arttıkça, oluşturulan QSAR modelinin tahmin gücü azalmaktadır. Bu nedenle çok sayıda parametre içerisinden aktiviteye en fazla etki eden parametrelerin belirlenmesi için bir parametre seçim metodu kullanılmalıdır. Parametre seçim işlemi, büyük bir parametre havuzu içerisinden gereksiz parametrelerin elimine edilmesini ve en etkin alt parametre setinin seçilmesini içermektedir. Seçilen her parametre için önerilen modelin kalitesini ölçmek ve bunlar arasından en uygun modeli belirlemek yaygın olarak kullanılan bir yaklaşımdır. Olası tüm parametre kombinasyonlarının sistematik olarak taranması ve optimum parametre kombinasyonunun belirlenmesi hesaplama açısından çok fazla çaba gerektirir ve sadece az sayıda parametre bulunması durumunda mümkün olabilir. Fakat buna alternatif olarak kullanılan genetik algoritma ile daha kısa sürede daha iyi sonuca ulaşılması mümkündür. Genetik algoritmada seçilen her parametrenin kalitesi optimizasyonun her adımında hesaplanır ve optimizasyon boyunca daha da iyileştirilmeye çalışılır. Parametre seçimi için kullanılan genetik algoritmada her bir kromozom olası bir çözüme karşılık gelen parametre setini ifade ederken, bu çözümün uygunluğu (fitness) ise türetilen QSAR modelinin tahmin edilebilirliğine karşılık gelmektedir [96]. Uygunluk (fitness) fonksiyonu bir çeşit puanlama fonksiyonudur ve sonuçların birbirinden ayırt edilmesine yardımcı olur. Bu çalışmadaki GA optimizasyonunda uygunluk fonksiyonu olarak aşağıdaki formül ile ifade edilen PRESS (predicted residual errors sum of squares) fonksiyonu kullanılmıştır:

$$PRESS_P = \sum_{n=1}^{N} \left| A_n^{\exp} - A_n^{calc} \right|^2 \tag{3.12}$$

Burada $A_n^{\exp}$ ve A_n^{calc}, eğitim setindeki n'inci bileşiğin deneysel ve hesaplanan aktivite değerleridir. N ise eğitim setindeki toplam bileşik sayısıdır. P ise seçilen parametre sayısını göstermektedir.

Genetik algoritma optimizasyon tekniğinde kullanılacak olan akış şeması aşağıda Şekil 3.14'deki gibidir. Karecikler içindeki sayılar gösterimin daha iyi anlaşılabilmesi için oluşturulmuş ve hesaplamalarda kullanılan rasgele seçilmiş moleküler parametrelerden bazılarını göstermektedir. Programda sayısı kullanıcı tarafından belirlenen, satır sayısı

popülasyon sayısına eşit ve sütun sayısı da kapa adedine eşit olan bir matris oluşturulur. EMRE programı kullanılarak hazırlanan parametre (özellik) listesinden rasgele seçilen özellikler ile bu matrisin elemanları oluşturulur. Matrisin her bir satırı (kapa seti) lsqnonlin fonksiyonuna gönderilerek κ değerleri hesaplanır. Matrisin her bir satırı hesaplanan fonksiyon değerine göre küçükten büyüğe doğru sıraya dizilir ve kullanıcının belirlediği sayıda en iyi elemanlar (elit count) seçilir ve kalan satırlar silinir. Matristen rasgele iki satır (κ seti) seçilir. Bu iki κ seti rasgele noktalardan çaprazlanarak yeni setler oluşturulur. Matrisin kalan kısmının %75'i çaprazlama işlemiyle oluşturulur. Kalan kısmın ise %0.015'i mutasyon olarak adlandırılan işlemle oluşturulur. Bu işlemde ise rasgele seçilen bir satırdan yine rasgele seçilen bir noktadan çıkarılan κ yerine parametre listesinden yeni bir κ yerleştirilir. Matrisin kalan son kısmı da yine parametre listesinden rasgele seçilen parametrelerle doldurulur. Bütün bu işlemler ile yeniden oluşturulan matris için tekrar hesaplama yapılır. Böylece iyi olan κ setleri tutularak iyi olmayan setler elimine edilmiş olur. Jenerasyon sayısı, uygunluk değeri ifadelerinde yer alan limit değerleri tamamlanıncaya kadar döngü devam eder. Jenerasyon sayısı için limit değer 500, popülasyon boyutu 500 ve iterasyon sayısı da 500 olarak alınmıştır.



Şekil 3.14. Genetik algoritma optimizasyon tekniğinin çalışma prensibi

Çalışmalarda kj adedi, populasyon sayısı ve kj limitleri değiştirilerek çeşitli denemeler yapılarak farklı PRESS değerlerine sahip birçok sonuç elde edilir ve bu sonuçların içinden en uygunlarını seçmek için istatistiksel olarak değerlendirme işlemine geçilir. İstatistiksel değerlendirme işlemi regresyon analizi yapılarak gerçekleştirilir. Regresyon işlemi ile elde edilen sonuçların değerlendirilmesi hesaplanan değerlerin birbirlerini ne oranda temsil ettiğini gösteren R (korelasyon katsayısı) ve doğru değerden ne kadar sapma olduğunu gösteren standart hata kavramları ile yapılır. İstatistiksel hesaplamalarda R kavramını hesaplayabilmek için ilk olarak Eşitlik 3.14 de verilen kullanılır. Standart hatayı hesaplamak için Eşitlik 3.15 de verilen formül kullanılır. İstatistiksel olarak elde edilen sonuçlara karar vermek için R^2 değerinin 1'e yakın, standart hata değerinin sıfıra yakın olması gerekmektedir.

$$R^2 = \left[\frac{\left(\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n} \right)^2}{\left(\sum x^2 - \frac{\left(\sum x \right)^2}{n} \right) \left(\sum y^2 - \frac{\left(\sum y \right)^2}{n} \right)} \right]^2 \tag{3.13}$$

$$se = \sqrt{\frac{1-r^2}{n-2}} \tag{3.14}$$

Optimizasyon süresince regresyon katsayısının maksimum ve standart hatanın minimum olduğu modeller daha uygun modeller olarak belirlenir. Ancak regresyon hesaplamalarının performansını ölçebilmek için güvenilirlik derecesinin belirlenmesi gerekmektedir. [97] Bu nedenle oluşturulan modellerin kalitesi aynı zamanda çapraz doğrulama (leave-one-out cross validation, LOO cross validation) [98] yöntemi ile de belirlenir. LOO çapraz doğrulama metodu QSAR modellerinin tahmin kapasitesini belirlemek için en çok kullanılan en basit metotlardan biridir ve model doğrulamada esas teşkil etmektedir [99]. Çapraz doğrulama tüm veriyi kullanmayı sağlayan bir metottur. İncelenen bileşik serisi rasgele 2 kısma ayrılır. İlk veri setiyle model kurulur. Kurulan modelin doğruluğu birini sırasıyla dışarıda bırakılarak çapraz doğrulama (leave one out croos validation) metoduyla test edilir. Bu yöntemde eğitim setindeki her bir bileşik bir kere dışarıda bırakılır ve geriye kalan bileşiklerle oluşturulan model

aracılığıyla dışarıda bırakılan bileşiğin aktivitesi hesaplanır. Bu şekilde her bir bileşiğin aktivitesi hesaplanarak elde edilen q^2 değeri modelin tahmin gücünün belirlenmesinde bir kriter olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada oluşturulan modeller çapraz doğrulama yöntemi ile hem dahili (internal) hem de harici (external) olarak değerlendirilmiştir. Dahili doğrulama QSAR modelini oluşturmak için kullanılan eğitim setindeki bileşiklerin tahmin gücünü doğrulamak için gereklidir. Dahili doğrulamada q^2 değeri Eşitlik 3.16 kullanılarak hesaplanır:

$$q^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^{N} \left| A_n^{\exp} - A_n^{calc} \right|^2}{\sum_{n=1}^{N} \left| A_n^{\exp} - \overline{A}_n^{\exp} \right|^2} \equiv 1 - \frac{PRESS}{SSY} \tag{3.15}$$

$\overline{A}_n^{\exp}$ eğitim setindeki bileşiklerin ortalama aktivite değeridir. *SSY* değeri ise deneysel aktivite değerlerinin($A_n^{\exp}$) ortalamadan($\overline{A}_n^{\exp}$) sapmalarının karelerinin toplamıdır.

Harici doğrulama (External Validation) metodu [97, 100].

ise QSAR modelinin gerçek tahmin gücünü belirlemenin tek yoludur. Harici doğrulama, eğitim setindeki bileşikler kullanılarak oluşturulan QSAR modelinin tahmin gücünü doğrulamak için eğitim setrinde kullanılmayan test seti bileşiklerine uygulanır. Harici doğrulamadaki bileşikler modelin dahili doğrulaması için kullanılan bileşikler ile karıştırılmamalıdırlar. İki bileşik seti arasındaki temel farkı; ilk setin sadece doğrulama amaçlı kullanılması ikinci setin ise hem model hesaplama hemde optimizasyon amaçlı kullanılması oluşturmaktadır. Harici doğrulamada q^2 değerleri ise Eşitlik 3.17 ve 3.18 kullanılarak hesaplanır:

$$q_{ext1}^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^{N} \left| A_{n_{test}}^{\exp} - A_{n_{test}}^{calc} \right|^2}{\sum_{n=1}^{N} \left| A_{n_{test}}^{\exp} - \overline{A}_{training}^{\exp} \right|^2} \tag{3.16}$$

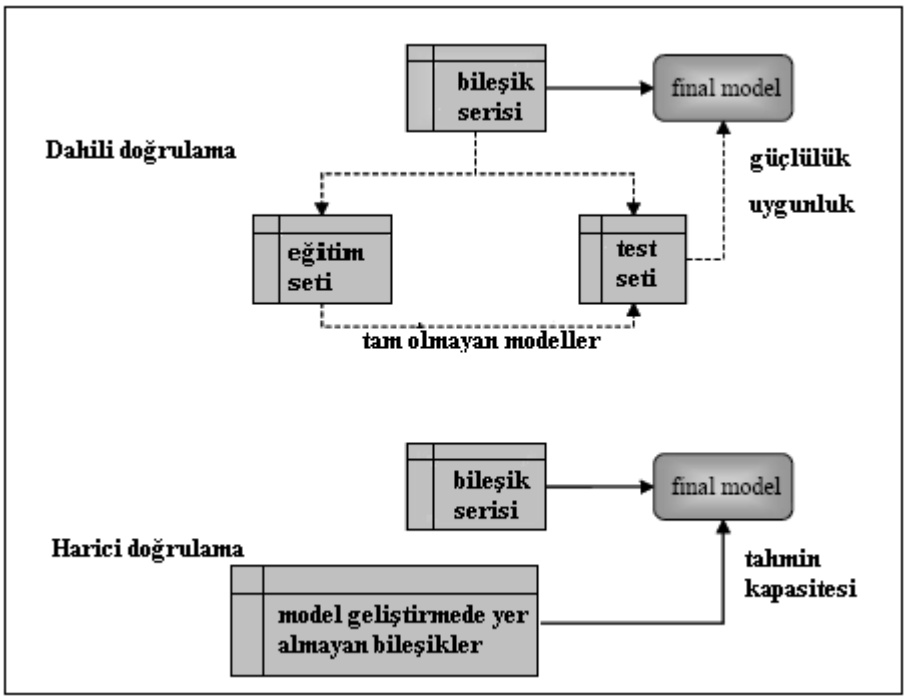
$$q^2_{ext2} = 1 - \frac{\sum_{n=1}^{N} \left| A^{\exp}_{n_{test}} - A^{calc}_{n_{test}} \right|^2}{\sum_{n=1}^{N} \left| A^{\exp}_{n_{test}} - \overline{A}^{\exp}_{n_{test}} \right|^2} \quad (3.17)$$

N ise test setindeki toplam bileşik sayısıdır. $A^{\exp}_n$ ve A^{calc}_n, test setindeki n'inci bileşiğin deneysel ve hesaplanan aktivite değerleridir. $\overline{A}^{\exp}_{n_{training}}$ ve $\overline{A}^{\exp}_{n_{test}}$ eğitim ve test setindeki tüm moleküllerin ortalama deneysel aktivite değerleridir.

R^2 ve q^2 parametreleri QSAR modelinin önemli oranda başarılı olup olmadığını anlamak için kullanılan önemli istatistiksel kriterlerdir. R^2 değeri aktivite değerlerinin uyumunu, q^2 değeri ise QSAR modelinin tahmin etme gücünü ifade eder. İki değer arasındaki en önemli fark değer aralıklarındaki değişikliktir. R^2 değeri 0 ve 1 aralığında yer alır ve 1' e yakın olması istenir. q^2 değeri ise $-\infty$ ile 1 arasında değişmektedir ve iyi bir tahmin gücüne sahip model için aynı şekilde 1'e yakın olması gerekmektedir. [100]. Birçok QSAR çalışmasında r^2 değeri genellikle q^2 değerinden büyüktür ve $R^2>0.6$ ve $q^2>0.5$ olduğunda genellikle istatistiksel olarak iyi bir QSAR modeli elde edilmiş denilebilir [101,102]. Ancak eğitim seti için elde edilen yüksek q^2 değeri OECD (Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü) 2007 raporuna göre her zaman modelin tahmin kapasitesini belirlemek için tek başına yeterli bir kriter değildir [103].

Çünkü dahili ve harici doğrulama arasında bir ilişki yoktur: yüksek dahili doğrulama düşük harici doğrulama sonuçları verebilir veya tam tersi durumlarda söz konusu olabilir. Bu etki aynı zamanda Kubinyi Paradoks' u olarak isimlendirilir [104-107.].

Buna göre bir QSAR modelinin tahmin gücünü belirlemek için tek yol o modeli harici doğrulama kullanarak test etmektir. Bu durumda modelin uygunluğu ve güçlülüğü dahili doğrulama, tahmin kapasitesi ise ancak harici doğrulama ile belirlenir denilebilir. Şekil 3.15 de dahili ve harici doğrulamanın özellikleri açıklanmıştır. [108, 109].



Şekil 3.15 Dahili ve harici doğrulama

Eşitlik 3.17 ve 3.18 arasındaki fark paydalarında yer alan ortalama deneysel aktivite değerleridir. İlk formülde eğitim seti için ikincisinde test set için ortalama deneysel aktivite değeri kullanılmaktadır. Eşitlik 3.17 de eğitim seti için ortalama aktivite değerinin kullanılmasının nedeni test sette yer almayan referans bileşiğin aktivite değerine sahip olmasıdır. Böylece bağımlı ve bağımsız değişkenler arasında önemli bir ilişki kurulamadığı zamanlarda test setteki bütün bileşikler için tahmin daha güvenilir olmaktadır [110, 97].

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

Genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak belirlenen en iyi parametre setinde hangi parametrenin aktivite üzerinde ne kadar etkili olduğunu yani parametrenin fiziksel katkısını anlamak için E istatistik yapılmıştır [111, 112]. 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 değerini hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılır:

$$E = \frac{PRESS_N}{PRESS_{N-1}} \tag{3.18}$$

$$\mathrm{PRESS}_{P\text{-}1} = \sum_{n=1}^{P\text{-}1} \left| \mathrm{A}_n^{\mathrm{exp}} - \mathrm{A}_n^{\mathrm{calc}} \right|^2 \tag{3.19}$$

Burada PRESS_N N tane parametre içeren modelin PRESS değeri, $\mathrm{PRESS}_{N\text{-}1}$ N-1 tane parametre içeren modelin PRESS değeridir. Böylece eşitlik 3.19 kullanılarak hangi parametrenin daha önemli olduğu ve hangi parametrenin de ihmal edilebileceği belirlenmiştir. Buna göre bir parametre modelle ne kadar ilişkili ise o parametrenin ihmal edilmesi model performansını o kadar düşürür.

Çalışılan bileşik serilerinde uygulanan ve yukarıda anlatılan istatistiksel çalışmalar sonucunda elde edilen veriler değerlendirilerek en uygun QSAR modeli oluşturulur ve AG ve APS grupların aktivite üzerindeki etkisi bu bilgiler doğrultusunda tartışılır.

4. BÖLÜM

BULGULAR

Bu tez çalışmasında **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,** olmak üzere dört farklı bileşik serisi incelenmiştir. Bu bileşikler için yapılan çalışmalar bu bölümde ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

1. 4.1. Bileşik Serileri İçin ECMC Matrislerinin Hazırlanması ve Farmakofor Grubun Bulunması

2.

Bu kısımda deneysel aktivitesi bilinen bileşik serilerinden alınan bileşikler için yapılan hesaplamalar ve aktivite hesaplamalarından elde edilen sonuçlar anlatılmıştır. Moleküllerin konformasyon analizi Spartan paket programındaki semiempirik, PM3 metodu ile yapılmıştır. Bu metotta molekülün toplam potansiyel enerjisini minimum yapan molekül yapısı bulunmuştur. Moleküldeki atomlar arasında mümkün olan tüm karşılıklı etkileşimler dikkate alınarak hesaplamalar yapılır. Kullanılan program oldukça hızlıdır ve enzimler gibi büyük yapılı sistemler için dahi tepkime ısısı ve konformasyon kararlılıkları gibi nicelikler kolaylıkla hesaplanabilir.

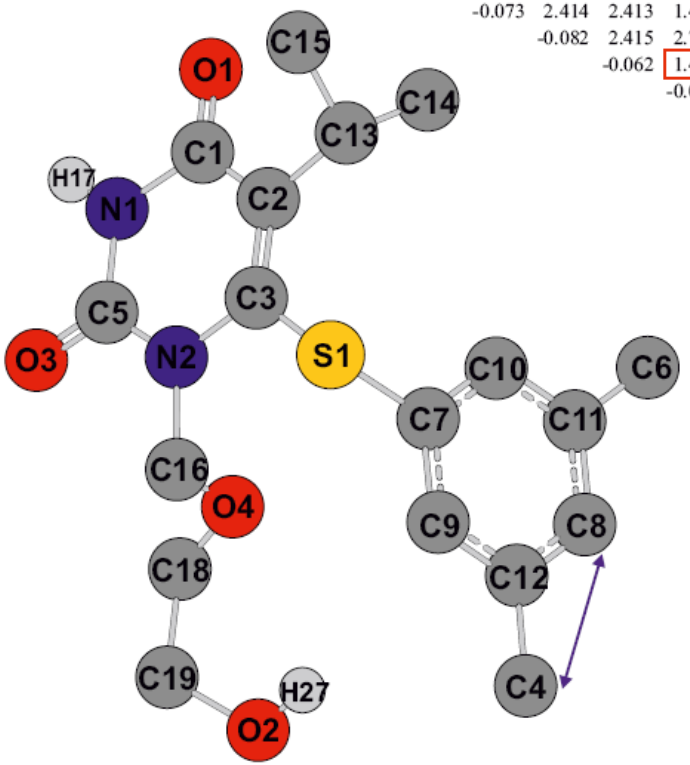
Semiemprik PM3 yöntemi ile yapılan konformer hesaplamalarında her bir bileşik için yaklaşık 90-100 konformer bulunmuştur. Konformerlerin boltzman dağılımları ve rölatif enerjileri karşılaştırılmış ve boltzman dağılımının yüksek olması oda sıcaklığında düşük enerjili olanların bulunma ihtimalinin daha fazla olduğunu gösterdiğinden literatürde verilen bilgilere göre [113,78,81].

1.5 kcal/mol den büyük olan konformerler ihmal edilmiştir. Ancak tiyazolidin bileşik serisinde konformasyonel analizinde az sayıda konformer hesaplandığı için eliminasyon işlemim yapılmamıştır. Diğer seriler için kalan konformerler arasında üst üste çakıştırma işlemi (align) yapılmış ve birbirinin aynı ya da yakın enerjili olan birden fazla konformer varsa yüksek enerjili konformerler silinmiştir.

Eliminasyon işleminden sonra kalan konformerlerin Spartan çıktıları *.txt dosyaları halinde kaydedilmiştir ve *.txt dosyalarındaki bilgiler içerisinden atomların yükleri, kartezyen koordinatları, bağ dereceleri ve atomlar arası mesafeler ile moleküle ait enerjiler kullanılarak 3. bölümde açıklandığı gibi ECMC oluşturulmuştur.

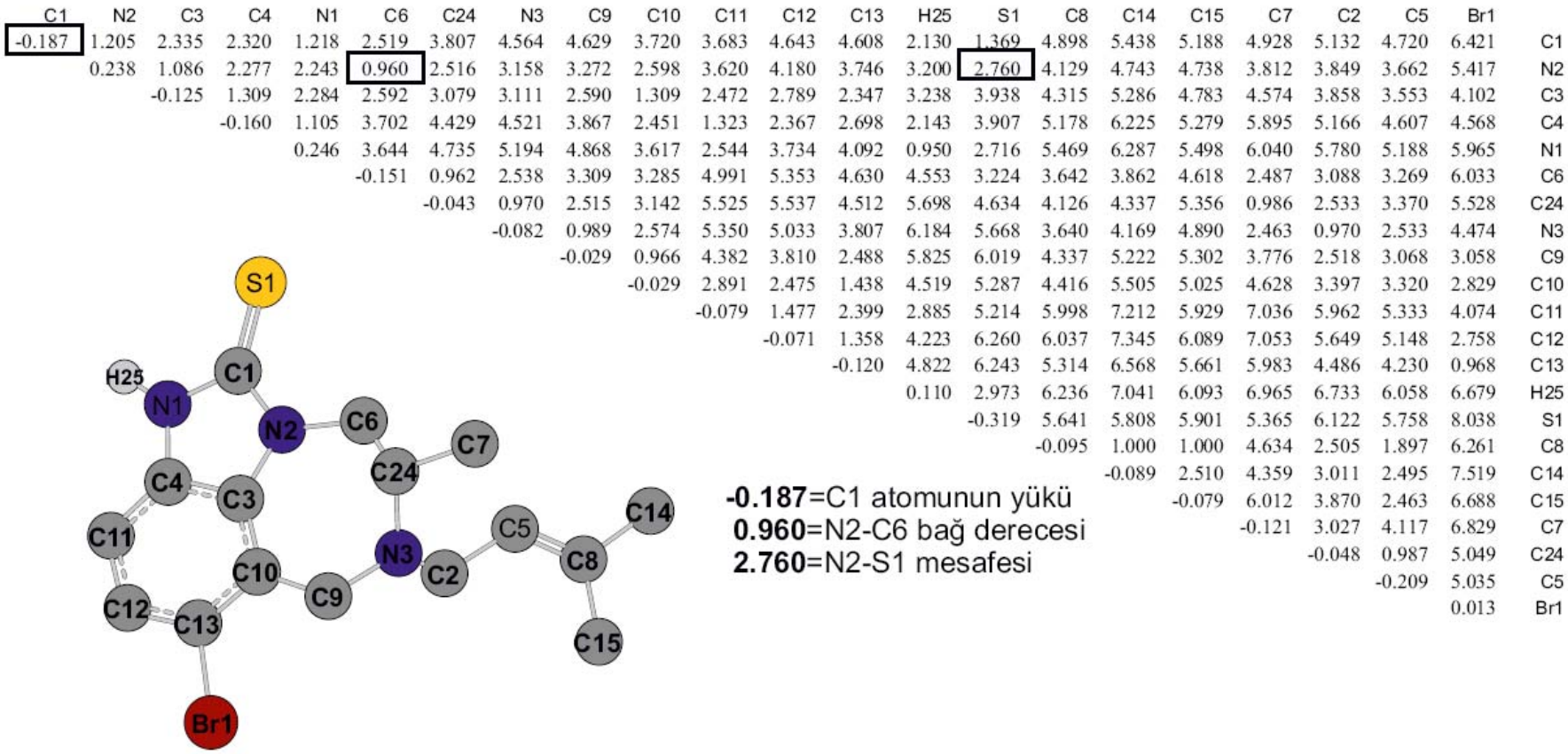
Bu çalışmada, matris hesaplamalarında txt dosyalarından mulliken yükleri kullanılarak matris oluşturulmuştur ve farmakoforu belirleme işlemi bütün matrisler ayrı ayrı dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.1-4.4'de HEPT, TIBO, DABO ve Tiyazolidin serilerinde referans olarak alınan en yüksek aktiviteli bileşiklerin ilk konformerleri için mulliken yükleri kullanılarak oluşturulan farklı ECMC'ler gösterilmiştir. Konformerler değiştikçe matris değişmektedir. Karbona bağlı hidrojen atomları reseptörle etkileşimde çok fazla etkiye sahip olmadığı için matris de dikkate alınmamıştır [113,78,81].

C1	C2	C3	N2	C5	N1	S1	C7	C8	C9	C10	C11	C12	H17	O1	C4	C6	C13	C14	C15	C16	O4	C18	C19	O2	H27	O3	
0.296	0.967	2.469	2.853	2.477	1.033	4.155	4.968	7.097	4.932	6.155	7.126	6.096	2.108	1.798	6.574	8.429	2.560	3.059	3.142	4.315	4.722	5.646	7.001	7.711	7.254	3.580	**C1**
	-0.149	1.747	2.436	2.858	2.483	2.771	3.686	6.035	3.765	4.942	5.991	5.059	3.397	2.435	5.713	7.326	0.971	2.505	2.506	3.789	4.287	5.479	6.677	7.198	6.598	4.084	**C2**
		-0.145	1.063	2.486	2.835	0.964	2.819	5.347	3.337	3.884	5.044	4.633	3.833	3.618	5.592	6.267	2.512	3.576	3.530	2.551	3.196	4.481	5.521	6.013	5.395	3.614	**C3**
			0.053	1.023	2.452	2.775	3.577	5.851	4.244	4.278	5.390	5.361	3.346	4.063	6.382	6.410	3.834	4.743	4.765	0.937	2.341	3.396	4.463	5.214	4.775	2.329	**N2**
				0.231	1.059	4.118	4.883	6.967	5.331	5.623	6.634	6.386	2.080	3.527	7.218	7.644	4.362	5.048	5.167	2.499	3.072	3.675	4.925	5.901	5.644	1.716	**C5**
					-0.015	4.631	5.455	7.548	5.633	6.433	7.420	6.734	0.938	2.228	7.342	8.579	3.841	4.303	4.507	3.789	4.245	4.896	6.248	7.161	6.858	2.281	**N1**
						0.156	0.986	4.558	2.780	2.718	4.029	4.068	5.630	5.204	5.274	5.199	3.110	4.175	4.116	3.103	3.742	5.137	5.794	5.957	5.166	5.099	**S1**
							-0.194	2.787	1.392	1.403	2.418	2.416	6.405	5.929	3.778	3.773	3.943	5.308	4.366	3.516	3.475	4.825	5.421	5.217	4.327	5.776	**C7**
								-0.073	2.414	2.413	1.412	1.397	8.375	7.885	2.496	2.504	6.178	7.647	6.003	5.463	4.735	5.655	6.005	5.218	4.366	7.678	**C8**
									-0.082	2.415	2.792	1.414	6.514	5.680	2.498	4.277	3.766	5.243	3.681	4.442	4.118	5.388	6.184	5.919	5.063	6.298	**C9**
										-0.062	1.400	2.790	7.359	7.180	4.276	2.490	5.312	6.635	5.750	3.706	3.516	4.677	4.886	4.405	3.461	6.313	**C10**
											-0.077	2.420	8.294	8.070	3.778	1.000	6.291	7.696	6.450	4.744	4.190	5.123	5.217	4.405	3.486	7.259	**C11**
												-0.070	7.550	6.765	1.001	3.786	5.049	6.530	4.693	5.337	4.706	5.779	6.450	5.921	5.082	7.244	**C12**
													0.123	2.436	8.061	9.429	4.651	4.965	5.178	4.564	4.924	5.359	6.738	7.735	7.525	2.490	**H17**
														-0.348	7.009	9.424	2.972	3.141	3.151	5.509	5.813	6.662	8.078	8.781	8.339	4.494	**O1**
															-0.068	4.999	5.517	6.951	4.749	6.539	5.810	6.779	7.579	7.056	6.291	8.103	**C4**
																-0.067	7.706	9.077	7.928	5.490	4.905	5.559	5.243	4.156	3.345	8.105	**C6**
																	-0.040	0.986	0.985	5.059	5.513	6.792	7.929	8.286	7.585	5.588	**C13**
																		-0.116	2.510	6.069	6.728	7.959	9.087	9.561	8.891	6.219	**C14**
																			-0.124	5.923	6.047	7.263	8.493	8.728	8.023	6.364	**C15**
																				0.052	0.981	2.403	3.128	3.864	3.466	2.799	**C16**
																					-0.274	0.973	2.451	2.991	2.615	3.273	**O4**
																						0.004	0.963	2.461	2.571	3.397	**C18**
																							0.036	1.007	1.916	4.546	**C19**
																								-0.310	0.941	5.719	**O2**
																									0.191	5.660	**H27**
																										-0.399	**O3**

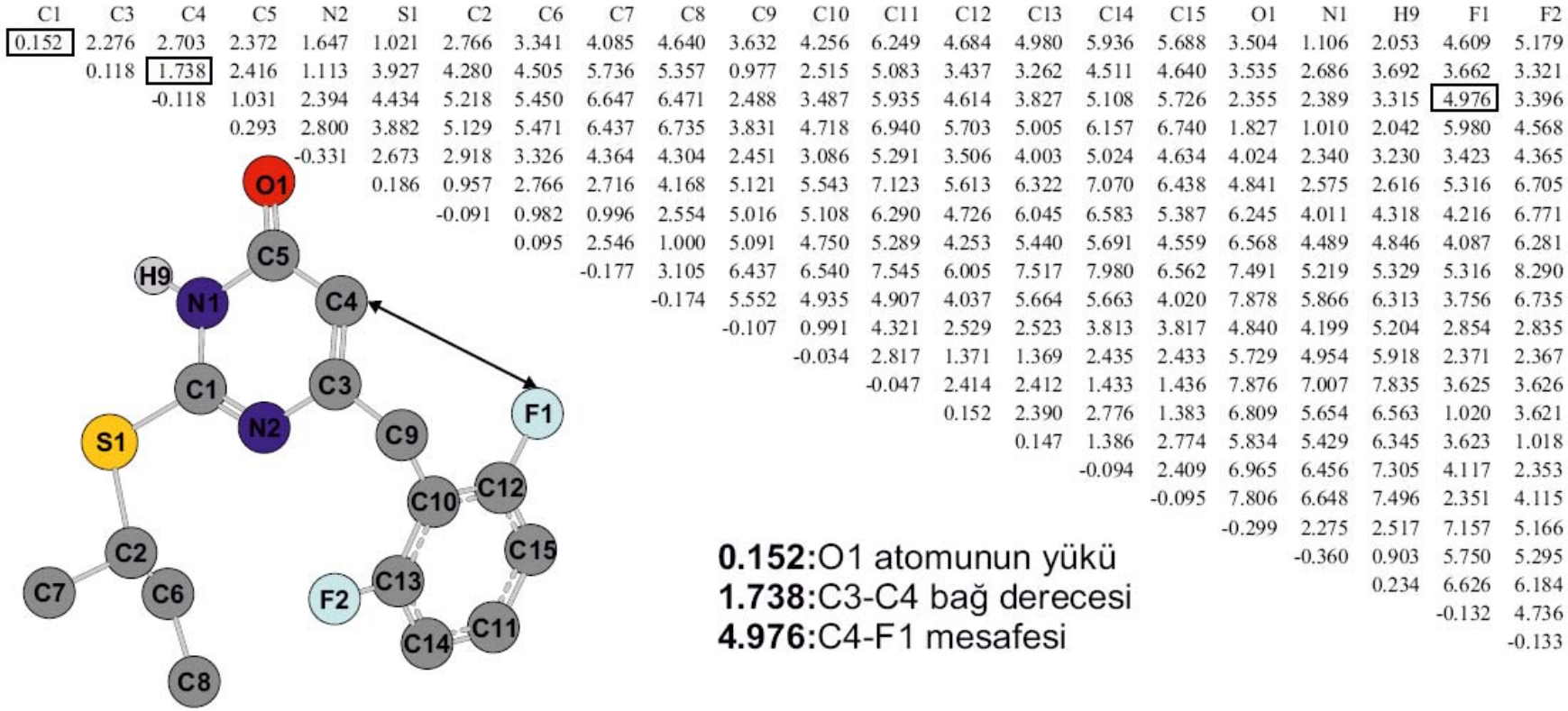


0.296=C1 atomunun yükü
1.400=C10-C11 bağ derecesi
2.496=C8-C4 mesafesi

Şekil 4.1. HEPT bileşikleri için referans bileşiğin muliken yükleri kullanılarak oluşturulan ECMC matrisi.

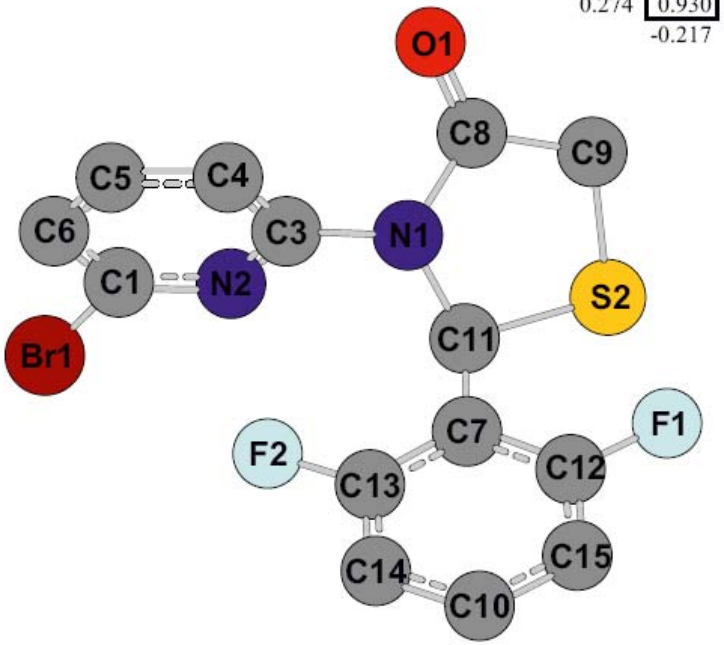


Şekil 4.2. TIBO bileşikleri için referans bileşiğinin muliken yükleri kullanılarak oluşturulan ECMC matrisi.



Şekil 4.3. DABO bileşikleri için referans bileşiğin muliken yükleri kullanılarak oluşturulan ECMC matrisi.

C1	C4	N2	C6	C5	C3	N1	C8	C9	S2	C11	C7	C10	C12	C13	C14	C15	O1	F1	F2	Br1	
-0.079	2.721	1.467	1.376	2.374	2.314	3.626	4.659	5.882	5.841	4.189	4.705	6.556	5.006	5.470	6.349	5.953	4.834	4.849	5.769	0.946	C1
	-0.111	2.414	2.411	1.421	1.382	2.484	3.174	4.634	5.206	3.767	4.209	6.087	5.151	4.337	5.332	6.017	3.027	5.617	4.032	4.598	C4
		-0.047	2.413	2.790	1.373	2.405	3.511	4.621	4.505	2.885	3.591	5.809	4.070	4.463	5.506	5.191	3.917	3.970	4.747	2.754	N2
			-0.126	1.431	2.766	4.214	5.118	6.510	6.739	5.080	5.472	7.080	5.907	5.946	6.738	6.705	5.022	5.972	6.057	2.814	C6
				-0.052	2.410	3.748	4.482	5.956	6.450	4.891	5.246	6.851	5.956	5.433	6.259	6.722	4.221	6.293	5.275	4.105	C5
					-0.023	0.987	2.509	3.814	4.067	2.536	3.236	5.528	4.134	3.761	4.915	5.208	2.835	4.425	3.714	4.035	C3
						0.009	1.014	2.478	2.722	0.957	2.485	5.108	3.679	3.004	4.353	4.846	2.316	4.103	2.814	5.149	N1
							0.274	0.930	2.707	2.476	3.610	6.223	4.892	3.919	5.305	6.062	1.850	5.287	3.313	6.188	C8
								-0.217	0.990	2.691	3.800	6.375	5.027	4.136	5.490	6.191	2.425	5.382	3.577	7.222	C9
									0.008	0.954	2.795	5.324	3.712	3.515	4.754	4.901	3.887	3.926	3.554	6.886	S2
										-0.054	0.984	4.334	2.519	2.566	3.853	3.822	3.605	2.837	2.927	5.325	C11
											-0.149	2.834	1.365	1.371	2.458	2.460	4.672	2.388	2.390	5.802	C7
												-0.038	2.410	2.412	1.428	1.423	7.165	3.617	3.616	7.450	C10
													0.116	2.397	2.780	1.394	5.957	1.011	3.640	5.699	C12
														0.126	1.388	2.783	4.838	3.637	1.010	6.786	C13
															-0.154	2.408	6.169	4.122	2.345	7.547	C14
																-0.151	7.085	2.348	4.124	6.583	C15
																	-0.325	6.356	4.055	6.462	O1
																		-0.082	4.772	5.139	F1
																			-0.087	7.316	F2
																				0.033	Br1



-0.079=C1 atomunun yükü
0.930=C8-C9 bağ derecesi
3.027=C4-O1 mesafesi

Şekil 4.4. Tiyazolidin bileşikleri için referans bileşiğinin muliken yükleri kullanılarak oluşturulan ECMC matrisi.

Şekil 4.1-4.4'de HEPT, TIBO, DABO ve Tiyazolidin serilerindeki sırasıyla 32, 12, 42, ve 53 bileşiklere ait 1. konformerleri için verilen matrislerde kutu içine alınmış köşegen elemanlar Mulliken yüklerini göstermektedir. Köşegen olmayan diğer iki eleman bağ derecesini ve mesafeyi göstermektedir. Bu değerler de tüm bileşikler için bir konformerden diğerine değişiklik göstermektedir.

Teorik aktivite hesaplama formülünde her bir konformerin katkısı Boltzmann dağılımlarına göre verilmektedir. Enerjisi düşük olan molekülün oda sıcaklığında bulunma ihtimali digerlerine göre daha yüksektir. Ligand temelli QSAR çalışmalarında reseptör ile ligandın etkileşmesi dikkate alınmamaktadır. Çünkü reseptörün aktiflenmiş durumda yapısının bilinmesi neredeyse imkânsızdır. Her bir konformerin katkısı aktivite formülünde görüldüğü gibi boltzman değerleri ile çarpılıp toplanmasıyla elde edilmektedir.

Düşük enerjili olan konformerin aktiviteye katkısı dolayısıyla reseptörle etkileşme ihtimali yüksek enerjili konformerden daha fazladır. Hesaplamalar ile elde edilen sonuçların mevcut yeni yöntemlerle değerlendirilmesi ve hesaplamalar sonucu elde edilen kuantum kimyasal özelliklerin ve bilgisayarda elde edilen out dosyalarından matrislerin hazırlanması için EMRE 2.0 veya ECSP 1.0 programı kullanılmıştır. Bu programlar Spartan 04 ve spartan 06 programı ile elde edilen oldukça karışık out dosyalarının düzenli birer matris dosyası haline dönüştürür. Bu programlar kullanılarak HEPT serisine ait 107 bileşik, TIBO serisine ait 52 bileşik, DABO serisine ait 65 bileşik ve Tiyazolidin serisine ait 74 bileşik bileşik için sırasıyla 1233, 625, 510 ve 794 adet konformerin hepsi için matrisler oluşturulmuştur. Şekil 4.1-4.4'de görülen matrisler tek konformer için üç boyutlu olarak hazırlanmıştır. Bileşik serilerine ait tüm konformerler için şekil 3.11'de gösterildiği gibi dört boyutlu matris hazırlanmıştır. Her bir konformerin .txt dosyasının büyüklüğü yaklaşık olarak 7.00 – 10.00 MB büyüklükte olup yaklaşık 5000-6000 sayfa olduğundan matrislerin elle hazırlanması mümkün değildir. EMRE 2.0 programı işimizi oldukça kolaylaştırmıştır.

Genel çalışma akışı dikkate alındığında, adım 4 te ise; aktiviteden sorumlu ve farmokofor grubu temsil eden alt matrisi (ECSA elektron konformasyonel alt matris) ortaya çıkarmak için ECSP (Elektron Konformasyon Alt Matris Programı) programıyla

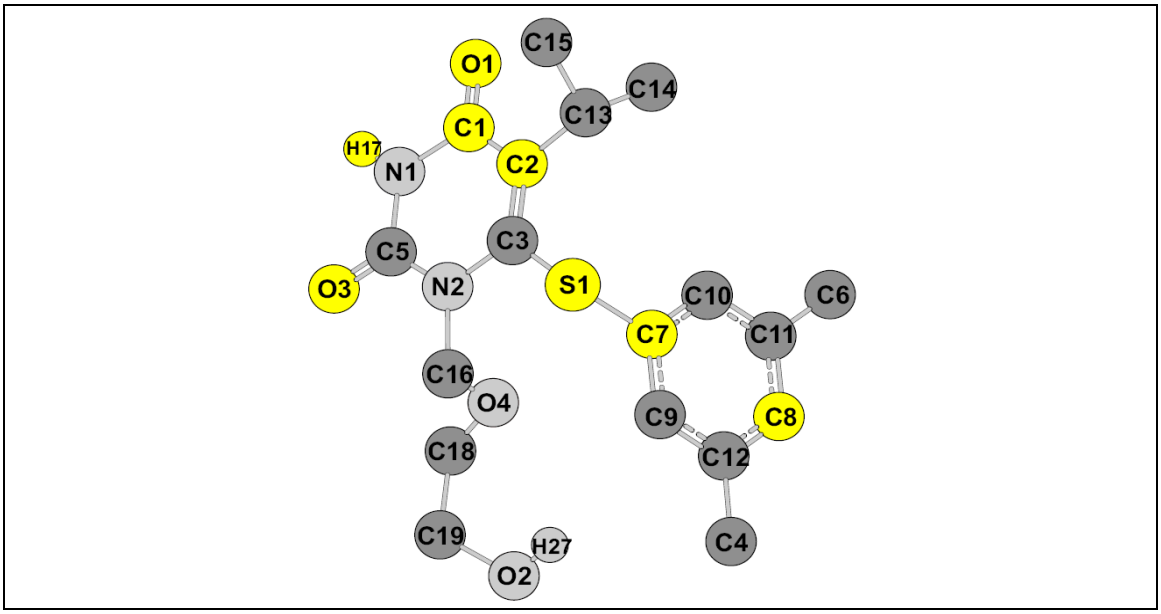
ECMC'lerin karşılaştırılması yer almaktadır. Öncelikle her seri için en yüksek aktiviteli bileşik referans olarak seçilmiştir. ECSP 1.0 programı serideki bütün bileşiklerin konformerlerinin matrislerinin yer aldığı mat uzantılı (seri3yeni.mat-(bkz. Şekil 3.11).) dosyayı kullanarak verilen tolerans değerleri içerisinde tarama yaparak sonuçların bulunduğu çıktı dizinini oluşturur. ECSP programı kullanılarak HEPT, TIBO, DABO ve Tiyazolidin bileşikleri için aktiviteden sorumlu olan farmakofor grupları bulunmuştur. Birden fazla alt matris bulunma ihtimali olduğu için farmakoforu temsil eden matrisin (grubun) hangisi olacağına P ve α_a değerlerine bakılarak karar verilir. En yüksek P ve α_a ve en düşük tolerans değerine sahip olan alt matris farmakofor grubu olarak tanımlanır.

4.1.1 HEPT Serisine ait Farmakofor Grubu

HEPT serisinde pIC50=5.47 aktivite sınır değeri olarak kabul edilmiş ve buna göre 107 adet bileşikten pIC50≥5.47 olan 55 bileşik yüksek aktiviteli ve diğer 52 bileşik ise düşük aktiviteli olarak dikkate alınmıştır. Aktivitesi en yüksek olan 32 nolu bileşiğin en düşük enerjili konformeri referans olarak seçilmiştir. ECSP programıyla bütün bileşikler ve konformerleri referans olarak alınabilmesine karşın her referans için farklı matris değerleri ve tolerans değerleri karşımıza çıkacağından bu durum karışıklığa neden olmaktadır. Bu nedenle literatürlerde verildiği gibi tek 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 guruplar 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 C1, C2, S1, C7, C8, H17, O1 ve O3 atomları tüm bileşikler için ortak olan ECSA olarak belirlenmiştir. Bu farmakofora ait ECSA'nın hem yüksek hem düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri Tablo 4.1'de verilmiştir. İlgili 8 farmakofor atomu sarı olarak gösterilmiştir. Tablodaki ilk matris referans bileşik için ECSA'ya (farmakofor atomları) aittir. İkinci ve üçüncü matrisler ise sırasıyla yüksek ve düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerlerine karşılık gelmektedir. Her hangi bir tolerans sınırlaması getirmeksizin 107 bileşiğin 1233 konformeri için hesaplanan tolerans değerleri ise dördüncü alt matriste verilmiştir.

Tablodan görüldüğü gibi yüksek ve düşük aktiviteli bileşiklerin tolerans değerleri birbirinden farklıdır. Genel olarak yüksek aktiviteli bileşiklere ait tolerans değerleri düşük aktiviteli bileşikerinkinden küçüktür. Örneğin C2 atomunun yüküne ait tolerans değeri yüksek aktiviteli bileşiklerde ±0.134 iken düşük aktiviteli bileşiklerdeki tolerans değeri ±0.193'dir. Benzer şekilde C1 ve S1 atomları arasındaki mesafeye ilişkin tolerans değeri yüksek aktiviteli bileşiklerde ±0.082 olup, düşük aktiviteli bileşiklerdeki tolearns değerinden (±0.134) daha düşüktür. Tabloda m_max, mesafe için maksimum tolerans değerini; y_max ise yük için maksimum tolerans değerini belirtmektedir. Buna göre yüksek aktiviteli 55 molekül (-logIC50>5.47) için maksimum tolerans degerleri mesafede 16 nolu bileşikte olup değeri ± 0.911, yüklerde ise maksimum tolerans değeri 97 nolu bileşikte olup değeri ±0.134 olarak bulunmuştur. Düşük aktiviteli moleküllerde 107 nolu bileşiğin 1. konformeri mesafe için maksimum tolerans değerini verirken (m_max = 2.087), 86 nolu bileşiğin 24. konformeri yük için maksimum tolerans değerini (y _max=0.337) vermektedir. n_1, n_2, n_3 and n_4 değerleri sırasıyla 53, 2, 2 ve 50'dir. Buna göre bu grubun farmakofor olma ihtimalini ifade eden parametrelerin değerleri P_α =0.947, α_a =0.925 oldukça yüksektir. Bu analiz C1, C2, S1, C7, C8, H17, O1 ve O3 atomlarının HEPT serisinin biyokimyasal etkileşim mekanizmasında önemli role sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.1 HEPT serisi için **(a)** 32 nolu referans bileşiğe ait ECSA **(b)** Yüksek aktiviteli 55 bileşik için ECSA tolerans matrisi, **(c)** Düşük aktiviteli 52 bileşik için ECSA tolerans matrisi, **(d)** 1233 konformer için ECSA tolerans matrisi



Tablo 4.1. devamı

(a)Referans Bileşiğe Ait Elektron Konformasyonel Alt Matris (Farmakofor Grup)

C1	C2	S1	C7	C8	H17	O1	O3	
0.296	0.967	4.155	4.968	7.097	2.108	1.798	3.580	**C1**
	-0.149	2.771	3.686	6.035	3.397	2.435	4.084	**C2**
		0.156	0.986	4.558	5.630	5.204	5.099	**S1**
			-0.194	2.787	6.405	5.929	5.776	**C7**
				-0.073	8.375	7.885	7.678	**C8**
					0.123	2.436	2.490	**H17**
						-0.348	4.494	**O1**
							-0.399	**O3**

(b)Yüksek Aktiviteli 55 Bileşik için Tolerans Değerleri

C1	C2	S1	C7	C8	H17	O1	O3	
±0.043	±0.015	±0.082	±0.388	±0.670	±0.082	±0.032	±0.418	**C1**
	±0.134	±0.069	±0.397	±0.602	±0.065	±0.060	±0.462	**C2**
		±0.033	±0.010	±0.039	±0.143	±0.128	±0.415	**S1**
			±0.041	±0.022	±0.349	±0.504	±0.620	**C7**
				±0.052	±0.579	±0.911	±0.872	**C8**
					±0.013	±0.035	±0.211	**H17**
						±0.022	±0.378	**O1**
							±0.092	**O3**
m_max: 0.911 a16a				**y_max: 0.134 a97a**				

(c)Düşük Aktiviteli 52 Bileşik için Tolerans Değerleri

C1	C2	S1	C7	C8	H17	O1	O3	
±0.029	±0.020	±0.134	±0.342	±0.738	±0.008	±0.022	±0.749	**C1**
	±0.193	±0.169	±0.421	±0.666	±0.049	±0.048	±0.457	**C2**
		±0.052	±0.025	±0.028	±0.052	±0.225	±2.041	**S1**
			±0.069	±0.025	±0.174	±0.469	±2.054	**C7**
				±0.337	±0.386	±1.092	±1.824	**C8**
					±0.013	±0.086	±2.087	**H17**
						±0.028	±1.051	**O1**
							±0.298	**O3**
m_max: 2.087 a107a				**y_max: 0.337 a86x**				

(d)Tüm Bileşikler için Tolerans Değerleri

C1	C2	S1	C7	C8	H17	O1	O3	
±0.043	±0.021	±0.144	±0.388	±0.774	±0.083	±0.041	±0.749	**C1**
	±0.205	±0.179	±0.445	±0.688	±0.066	±0.061	±0.465	**C2**
		±0.065	±0.026	±0.042	±0.145	±0.235	±2.042	**S1**
			±0.078	±0.026	±0.398	±0.513	±2.054	**C7**
				±0.337	±0.699	±1.130	±1.824	**C8**
					±0.014	±0.088	±2.087	**H17**
						±0.032	±1.051	**O1**
							±0.298	**O3**
P=0.947				**α_a =0.925**				

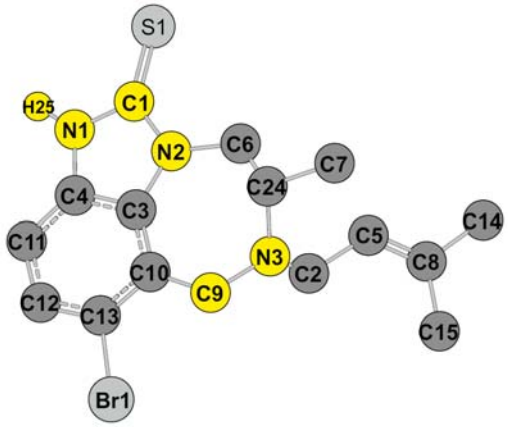
C1, O1, ve C2 atomları kimyasal yönden oldukça önemli olan fonksiyonel bir gruptur ve özellikle protein yapısında bulunan negatif uçların C3 ile tepkimeye girmesi, yani Michael tipi reaksiyon vermesi beklenen bir özelliktir. Diğer negatif atomlar

fonksiyonel grup özelliğine sahiptir. H17 atomu proteinlerle H bağı oluşturması açısından oldukça önemlidir. S atomları proteinlerde bulunan disülfür bağlarını oluşturması açısından oldukça önemlidir. S1 atomu HIV-1 virüsü ile etkileşerek disülfür bağlarını oluşturması olasıdır.

4.1.2 TIBO serisine ait Farmakofor Grubu

Farmakoforu belirlemek için 52 molekül yüksek ve düşük aktiviteli olarak sınıflandırılmıştır. pIC50≥5.48 olan bileşikler (27 bileşik) yüksek aktiviteli, pIC50<5.48 olan bileşikler (25 bileşik) ise düşük aktiviteli olarak kabul edilmiştir. Seri içerisinde en yüksek aktiviteli olan 12. bileşiğin en düşük enerjili konformeri ECMC'lerin karşılaştırılmasında referans olarak alınmıştır. Diagonal ve non-diagonal matris elemanlarının tolerans limitlerinin kademeli olarak değiştirilmesiyle tüm yüksek aktiviteli bileşiklerde ortak olan ECSA belirlenmiştir. Belirlenen ECSA C1, N2, N1, N3, C9 ve H25 atomlarını içeren 6'lı bir alt matrise karşılık gelmektedir ve yüksek aktiviteli bileşiklerle düşük aktiviteli bileşikler arasında en iyi ayrımı yapmaktadır. Bu farmakofora ait ECSA, hem yüksek hem düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri tablo 4.2'de verilmiştir. İlgili 6 farmakofor atomu sarı olarak gösterilmiştir. Tablo 4.2'deki matrisler sırasıyla referans bileşiğin ilk konformeri için farmakofor gruba ait alt matris, yüksek aktiviteli, düşük aktiviteli ve bütün bileşikler için tolerans matrislerine karşılık gelmektedir. Tablodan görüldüğü genel olarak yüksek aktiviteli bileşiklere ait tolerans değerleri düşük aktiviteli bileşikerinkinden küçüktür. Örneğin C1 ve N2 atomları arasındaki mesafeye ait tolerans değeri yüksek ve düşük aktiviteli bileşikler için sırasıyla ±0.205 ve ±0.211'dır. n_1, n_2, n_3 and n_4 değerleri sırasıyla 22, 5, 1 ve 24'dür. Buna göre farmakofor olma ihtimalini ifade eden parametrelerin değerleri P_α =0.920, α_a =0.779'dür.

Tablo 4.2 TIBO serisi için **(a)** 12 nolu referans bileşiğe ait ECSA **(b)** Yüksek aktiviteli 27 bileşik için ECSA tolerans matrisi, **(c)** Düşük aktiviteli 25 bileşik için ECSA tolerans matrisi, **(d)** 625 konformer için ECSA tolerans matrisi



(a)Referans Bileşiğe Ait Elektron Konformasyonel Alt Matris (Farmakofor Grup)

C1	N2	N1	N3	C9	H25	
-0.187	1.205	1.218	4.564	4.629	2.130	**C1**
	0.238	2.243	3.158	3.272	3.200	**N2**
		0.246	5.194	4.868	0.950	**N1**
			-0.019	0.989	6.184	**N3**
				-0.029	5.825	**C9**
					0.110	**H25**

(b)Yüksek Aktiviteli 27 Bileşik için Tolerans Değerleri

C1	N2	N1	N3	C9	H25	
±0.395	±0.205	±0.194	±0.393	±0.207	±0.008	**C1**
	±0.187	±0.119	±0.366	±0.236	±0.050	**N2**
		±0.173	±0.431	±0.132	±0.004	**N1**
			±0.052	±0.017	±0.451	**N3**
				±0.047	±0.166	**C9**
					±0.023	**H25**
m_max: 0.451 f14c			**y_max: 0.395 f41m**			

(c)Düşük Aktiviteli 25 Bileşik için Tolerans Değerleri

C1	N2	N1	N3	C9	H25	
±0.396	±0.211	±0.195	±0.354	±0.204	±0.009	**C1**
	±0.194	±0.126	±0.335	±0.231	±0.055	**N2**
		±0.180	±0.400	±0.104	±0.005	**N1**
			±0.079	±0.018	±0.421	**N3**
				±0.029	±0.174	**C9**
					±0.023	**H25**
m_max: 0.420 f26d			**y_max: 0.396 f33g**			

(d)Tüm Bileşikler için Tolerans Değerleri

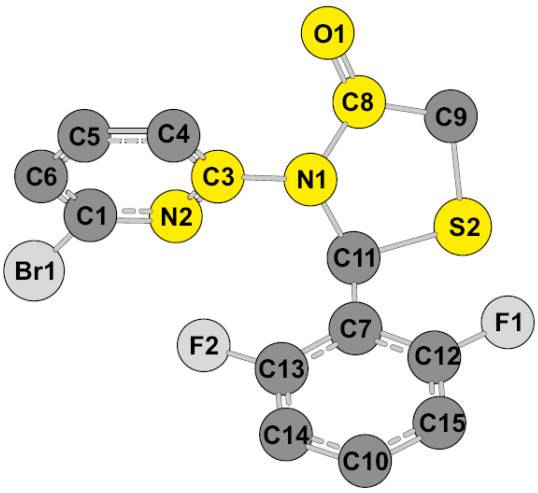
C1	N2	N1	N3	C9	H25	
±0.396	±0.211	±0.195	±0.393	±0.207	±0.009	**C1**
	±0.194	±0.126	±0.366	±0.236	±0.055	**N2**
		±0.180	±0.431	±0.132	±0.005	**N1**
			±0.079	±0.018	±0.451	**N3**
				±0.047	±0.174	**C9**
					±0.023	**H25**
m_max: 0.451 f14c			**y_max: 0.396 f33g**			
P=0.920			**α_a =0.779**			

C1 atomuna bağlı olan sülfür atomu yerine oksijen atomunun geldiği durumlarda C1 atomundaki pozitif yük daha düşük olmaktadır. Burada sülfür ve oksijen atomlarının biyoreseptörle yük transfer etkileşiminde bulunabileceği düşünülebilir. TIBO bileşikleri üzerinde daha önce yapılan çalışmalar N3 atomundaki substitusyondan, C24 atomuna bağlı olan metil substituenti ile bir rasemik karışım meydana gelmesinden ve tiyoüre halkasının bileşik üzerindeki temel değişimlere neden olduğunu göstermiştir. Özet olarak N3 atomuna bağlı olan dimetilallil grubu ve tiyoüre halkasının HIV-1 virüsünün etkilerinin giderilmesinde gelecek vadeden bir yapıdır. Bununla birlikte 5-Me S enantiyomerin R enantiyomerinden daha etkili olduğu kanıtlanmıştır [114-115].

4.1.3 Tiyazolidin serisine ait Farmakofor Grubu

Farmakoforu belirlemek için 74 molekül yüksek ve düşük aktiviteli olarak sınıflandırılmıştır. pIC50≥3.107 olan bileşikler (38 bileşik) yüksek aktiviteli, pIC50<3.107 olan bileşikler (36 bileşik) ise düşük aktiviteli olarak kabul edilmiştir. Seri içerisinde en yüksek aktiviteli olan 53. bileşiğin en düşük enerjili konformeri ECMC'lerin karşılaştırılmasında referans olarak alınmıştır. Diagonal ve non-diagonal matris elemanlarının tolerans limitlerinin kademeli olarak değiştirilmesiyle tüm yüksek aktiviteli bileşiklerde ortak olan ECSA belirlenmiştir. Belirlenen ECSA N2, C3, N1, C8, S2 ve O1 atomlarını içeren 6'lı bir alt matrise karşılık gelmektedir ve yüksek aktiviteli bileşiklerle düşük aktiviteli bileşikler arasında en iyi ayrımı yapmaktadır. Bu farmakofora ait ECSA, hem yüksek hem düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri tablo 4.3'de verilmiştir. İlgili 6 farmakofor atomu sarı olarak gösterilmiştir. Tablo 4.3'deki matrisler sırasıyla referans bileşiğin ilk konformeri için farmakofor gruba ait alt matris, yüksek aktiviteli, düşük aktiviteli ve bütün bileşikler için tolerans matrislerine karşılık gelmektedir. n_1, n_2, n_3 and n_4 değerleri sırasıyla 32, 6, 1 ve 35'dir. Buna göre farmakofor olma ihtimalini ifade eden parametrelerin değerleri P_α =0.943, α_a =0.819'dür.

Tablo 4.3 Tiyazolidin serisi için **(a)** 53 nolu referans bileşiğe ait ECSA **(b)** Yüksek aktiviteli 38 bileşik için ECSA tolerans matrisi, **(c)** Düşük aktiviteli 36 bileşik için ECSA tolerans matrisi, **(d)** 794 konformer için ECSA tolerans matrisi



(a)Referans Bileşiğe Ait Elektron Konformasyonel Alt Matris (Farmakofor Grup)

N2	C3	N1	C8	S2	O1	
-0.047	1.373	2.405	3.511	4.505	3.917	**N2**
	-0.023	0.987	2.509	4.067	2.835	**C3**
		0.009	1.014	2.722	2.316	**N1**
			0.274	2.707	1.850	**C8**
				0.008	3.887	**S2**
					-0.325	**O1**

(b)Yüksek Aktiviteli 38 Bileşik için Tolerans Değerleri

N2	C3	N1	C8	S2	O1	
±0.186	±0.056	±0.109	±0.678	±0.680	±1.239	**N2**
	±0.090	±0.072	±0.038	±0.122	±0.340	**C3**
		±0.166	±0.249	±0.036	±0.387	**N1**
			±0.358	±0.027	±0.256	**C8**
				±0.032	±0.391	**S2**
					±0.141	**O1**
y_max: 0.358 d71c			**m_max: 1.239 d44at**			

(c)Düşük Aktiviteli 36 Bileşik için Tolerans Değerleri

N2	C3	N1	C8	S2	O1	
±0.160	±0.050	±0.083	±0.593	±0.678	±1.222	**N2**
	±0.047	±0.056	±0.035	±0.103	±0.388	**C3**
		±0.195	±0.245	±0.037	±0.402	**N1**
			±0.367	±0.027	±0.264	**C8**
				±0.023	±0.391	**S2**
					±0.140	**O1**
y_max: 0.367 d74a			**m_max: 1.222 d30f**			

Tablo 4.3. devamı

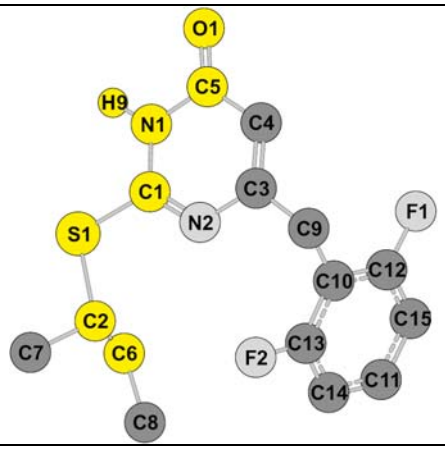
(d)Tüm Bileşikler için Tolerans Değerleri						
N2	**C3**	**N1**	**C8**	**S2**	**O1**	
±0.186	±0.056	±0.109	±0.678	±0.680	±1.239	**N2**
	±0.090	±0.072	±0.038	±0.122	±0.388	**C3**
		±0.195	±0.249	±0.037	±0.402	**N1**
			±0.367	±0.027	±0.264	**C8**
				±0.032	±0.391	**S2**
					0.141	**O1**
y_max: 0.367 d74a			**m_max: 1.239 d44at**			
P=0.943			**α_a =0.819**			

2,3-Diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri kelebek konformasyonuna benzer bir yapıya sahip olup bu konformasyon şekli ile daha iyi inhibitör aktivitesi gösterdiği daha önceki çalışmalarda belirlenmiştir. Buna göre F ve Br substituentlerinin bağlı olduğu bileşiğin en aktif bileşik olduğu daha önceki çalışmalardan tespit edilmiştir.

4.1.4 DABO serisine ait Farmakofor Grubu

Farmakoforu belirlemek için 65 molekül yüksek ve düşük aktiviteli olarak sınıflandırılmıştır. pIC50≥5.155 olan bileşikler (33 bileşik) yüksek aktiviteli, pIC50<5.155 olan bileşikler (32 bileşik) ise düşük aktiviteli olarak kabul edilmiştir. Seri içerisinde en yüksek aktiviteli olan 42. bileşiğin en düşük enerjili konformeri ECMC'lerin karşılaştırılmasında referans olarak alınmıştır. Diagonal ve non-diagonal matris elemanlarının tolerans limitlerinin kademeli olarak değiştirilmesiyle tüm yüksek aktiviteli bileşiklerde ortak olan ECSA belirlenmiştir. Belirlenen ECSA C1, C5, S1, C2, C6, O1, N1 ve H9 atomlarını içeren 8'li bir alt matrise karşılık gelmektedir ve yüksek aktiviteli bileşiklerle düşük aktiviteli bileşikler arasında en iyi ayrımı yapmaktadır. Bu farmakofora ait ECSA, hem yüksek hem düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri tablo 4.4'de verilmiştir. İlgili 8 farmakofor atomu sarı olarak gösterilmiştir. Tablo 4.4'deki matrisler sırasıyla referans bileşiğin ilk konformeri için farmakofor gruba ait alt matris, yüksek aktiviteli, düşük aktiviteli ve bütün bileşikler için tolerans matrislerine karşılık gelmektedir. n_1, n_2, n_3 and n_4 değerleri sırasıyla 33, 0, 8 ve 24'dür. Buna göre farmakofor olma ihtimalini ifade eden parametrelerin değerleri P_α =0.791, α_a =0.777'dir.

Tablo 4.4. DABO serisi için **(a)** 42 nolu referans bileşiğe ait ECSA **(b)** Yüksek aktiviteli 33 bileşik için ECSA tolerans matrisi, **(c)** Düşük aktiviteli 32 bileşik için ECSA tolerans matrisi, **(d)** 510 konformer için ECSA tolerans matrisi



(a)Referans Bileşiğe Ait Elektron Konformasyonel Alt Matris (Farmakofor Grup)

C1	C5	S1	C2	C6	O1	N1	H9	
0.152	2.372	1.021	2.766	3.341	3.504	1.106	2.053	**C1**
	0.293	3.882	5.129	5.471	1.827	1.010	2.042	**C5**
		0.186	0.957	2.766	4.841	2.575	2.616	**S1**
			-0.091	0.983	6.245	4.011	4.318	**C2**
				-0.095	6.568	4.489	4.846	**C6**
					-0.299	2.275	2.517	**O1**
						-0.360	0.903	**N1**
							0.234	**H9**

(b)Yüksek Aktiviteli 33 Bileşik için Tolerans Değerleri

C1	C5	S1	C2	C6	O1	N1	H9	
±0.406	±0.098	±0.757	±0.214	±0.852	±0.044	±0.298	±0.064	**C1**
	±0.655	±0.209	±0.316	±1.167	±0.608	±0.426	±0.127	**C5**
		±0.140	±0.892	±0.356	±0.174	±0.170	±0.218	**S1**
			±0.399	±0.556	±0.282	±0.247	±0.315	**C2**
				±0.479	±1.047	±0.883	±0.639	**C6**
					±0.349	±0.050	±0.081	**O1**
						±0.671	±0.104	**N1**
							±0.188	**H9**
		y_max: 0.671 s27d		**m_max: 1.167 s23c**				

(c)Düşük Aktiviteli 32 Bileşik için Tolerans Değerleri

C1	C5	S1	C2	C6	O1	N1	H9	
±0.013	±0.103	±0.758	±0.199	±0.851	±0.046	±0.297	±0.027	**C1**
	±0.014	±0.206	±0.310	±1.127	±0.608	±0.431	±0.085	**C5**
		±0.016	±0.897	±0.098	±0.157	±0.158	±0.190	**S1**
			±0.014	±0.555	±0.383	±0.290	±0.422	**C2**
				±0.086	±0.996	±3.500	±0.833	**C6**
					±0.025	±0.039	±0.064	**O1**
						±0.008	±0.104	**N1**
							±0.014	**H9**
		y_max: 0.09 s59b		**m_max: 3.500 s30f**				

3. Tablo 4.4 devamı

(d)Tüm Bileşikler için Tolerans Değerleri								
C1	**C5**	**S1**	**C2**	**C6**	**O1**	**N1**	**H9**	
±0.406	±0.103	±0.758	±0.214	±0.852	±0.046	±0.298	±0.064	**C1**
	±0.655	±0.209	±0.316	±1.167	±0.608	±0.431	±0.127	**C5**
		±0.140	±0.897	±0.356	±0.174	±0.170	±0.218	**S1**
			±0.399	±0.556	±0.383	±0.290	±0.422	**C2**
				±0.479	±1.047	±3.500	±0.833	**C6**
					±0.349	±0.050	±0.081	**O1**
						±0.671	±0.104	**N1**
							±0.188	**H9**
y_max: 0.671 s27d				**m_max: 3.500 s30f**				
P=0.791				**a=0.777**				

4.2.HEPT, TIBO, Tiyazolidin ve DABO Bileşik Serilerinde Aktivite Hesaplamalarında Kullanılan Parametrelerin Hazırlanması

Güçlü bir QSAR modeli geliştirebilmenin en önemli adımlarından biri moleküler yapı ve aktivite arasındaki ilişkiyi en iyi şekilde açıklayabilecek moleküler parametrelerin hazırlanması olduğundan, bu basamakta her bileşik serisi için belirlenen farmakofor gruplar da dikkate alınarak aktiviteye etki ettiği düşünülen çeşitli moleküler parametreler belirlenerek EMRE programı ile bileşiklerin bütün konformerleri için uygun formatta hazırlanmıştır. Her bir seri için hem farmakofor grup hem de serideki bileşiklerin moleküler farklılığını ortaya koyacak şekilde HEPT bileşikleri için 707, TIBO bileşik serisi için 357, Tiyazolidin bileşik serisi için 345, DABO bileşik serisi için 510 moleküler parametre hazırlanmıştır. Her bir bileşiğin her bir konformeri için hazırlanan bu parametrelerin listesi oldukça uzun olduğu için tez sonunda her bir seriye ait parametre listesi EK1-4'de yer almaktadır.

Çalışılan dört serideki bütün bileşikler ve konformerleri için belirlenen bu değişkenler hazırlandıktan sonra Matlab 7.04 paket programında yazılan kod ile Eşitlik 3.5 deki formüle göre aktivite hesaplamaları yapılmıştır. Aktivite hesaplamaları bileşiklerin IC_{50} değerlerine göre yapılmaktadır. IC_{50} değeri biyolojik veya biyokimyasal fonksiyonların engellenmesinde bir bileşiğin etkinliğinin bir ölçümü olarak tarif edilmektedir. İlaç konsantrasyonları genellikle logaritmik eksende gösterildiğinden IC_{50} değeri pIC_{50} (-log IC_{50}) gibi logaritmik birimler halinde belirtilebilir.

4.3. HEPT, TIBO, Tiyazolidin ve DABO Serilerinin Aktivite Hesaplamaları

Çalışmalarda daha önceden de belirtildiği gibi 1**-[2-hidroksietoksi-metil]-6-(feniltiyo)timin (HEPT)** [13], **tetrahidro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-on ve -tion (TIBO)** [14], **2,3-Diaril-1,3-tiyazolidin-4-on** [16] **ve dihidro-alkil (yada siklo-alkil)tiyo-benzil-oksopirimidin (DABO)** [15] bileşiklerinin deneysel aktivite hesaplamaları EC-GA metodu ile Eşitlik 3.5 kullanılarak serideki bileşikler eğitim ve test set şeklinde sınıflandırılarak aktivite hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Bütün bileşik serileri için hazırlanan moleküler parametreler içerisinden aktivite üzerine en çok etkisi olan parametrelerin seçimi genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak yapılmıştır. En iyi parametreler ve bu parametrelere ait κ_j değerleri hesaplandıktan sonra aktivite hesaplamaları eşitlik 3.5 kullanılarak yapılmıştır. Kullanılan bu denklem lineer olmadığı için bu denklemin çözümü lsqnonlin fonksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Yapılan hesaplamalar ileriki bölümlerde açıklanmıştır.

Bir QSAR model geliştirilmesinin en önemli parçası verilerin eğitim ve test seti şeklinde ayrılmasıdır. İncelenen serilerin eğitim ve test seti şeklinde sınıflandırılmasının nedeni geliştirilen optimizasyon modelinin biyolojik aktivite hesaplamalarında deneye ihtiyaç duyulmadan aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivite hesaplamalarını tahmin etmek ve modelin performansını ölçmektir. Bir modelin tahmin kapasitesi ise ancak model geliştirmede kullanılmayan test seti bileşiklerinin harici doğrulama analizi ile belirlenir. Bu nedenle aktivite değerlerinin sınıflandırılması ya da tahmin edilebilmesinde modelin oluşturulması için kullanılan veri setinin bir kısmı eğitim seti olarak tarif edilir. Eğitim seti farklı modelleri değerlendirmek için kullanılan test seti ile bağlantılı olarak kullanılır. Verilerin büyük kısmını eğitim seti ve küçük kısmını ise test seti oluşturmaktadır.

Eğitim ve test seti için bileşik sayıları belirlendikten sonra yazılan matlab kodlarıyla bu bileşikler rastgele seçilerek hesaplamalar başlatılmıştır. Hazırlanan parametreler arasından aktivite üzerine en çok etki eden parametrelerin seçimi genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. En iyi parametrelerin ve bu parametrelere karşılık gelen kapa değerlerinin bulunmasıyla işleme başlanmıştır. Kapa indeksleri tam sayılar olacak şekilde kromozomlar olarak kodlanmıştır. Kapa değerlerini hesaplamak için lsqnonlin fonksyonu kullanılmıştır. Başlangıç değeri sıfır olacak

şekilde işlem başlamış ve çok geniş bir uzayda tarama yapılmıştır. En iyi değerin bulunması için iterasyon sayısı, jenerasyon sayısı ve başlangıç populasyon sayısı 300 olacak şekilde çok sayıda iterasyon 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 harici doğrulama analizi ile test edilmelidir. Bu amaç için eğitim setinde olmayan bileşikler kullanılır. Eğitim seti için bulunan moleküler parametreler ve kapa değerleri değiştirilmeden aynı aktivite formülü (eşitlik 3.5) kullanılarak test seti için yeni hesaplamalar yapılır. Test seti için de regresyon katsayısı ve çapraz doğrulama katsayısı q^2 değerlerinin maksimum ve satandart hata değeri minimum olan hesaplama sonucu en iyi değerdir. Bu şekilde eğitim setinin uygunluğu test edilmiş olur.

Ayrıca model doğrulama için gerekli şartlardan birisi de molekül sayısının seçilen parametrelerin sayısına oranı ile ilgilidir. Buna Topliss oranı denir [116]. Pratik olarak bu oran en az 5 olmalıdır. Yani aktivite hesaplamalarında kullanılan parametre sayısının az olması gerekmektedir. Bu nedenle 15 parametreden sonrası için hesaplama yapılması çok fazla öneme sahip değildir.

4.3.1. HEPT Serisi için Anti-HIV-1 Aktivite Hesaplamaları

107 adet bileşik içeren HEPT serisi için dört farklı eğitim ve test seti kullanılarak dört farklı model üzerinde anti-HIV-1 aktivite hesaplamaları yapılmıştır. Buna göre model 1-3 daha önceki çalışmalarda yer alan eğitim ve test setleri kullanılarak oluşturulmuş, model 4 de ise eğitim ve test seti bileşikleri rasgele seçilmiştir. Böylece farklı eğitim ve test setlerinin kullanılmasının bir QSAR modelinin tahmin kapasitesini ve uygunluğunu nasıl değiştirdiği belirlenmiştir. Model 1 de serideki 107 bileşiğin hepsi eğitim seti olarak kullanılmış, harici doğrulama analizi yapılmamış ve daha önceki çalışma [13] ile karşılaştırılmıştır. Model 2 de farklı metodlar kullanılarak yapılan daha önceki çalışmalarda [6,12] olduğu gibi ilk 80 bileşik eğitim seti ve kalan 27 bileşik (81-107) ise test seti olarak aktivite hesaplamalarında kullanılmıştır. Model 3 te ise Polanski ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada ikinci data seti olarak belirledikleri bileşikler eğitim ve test seti olarak kullanılmıştır. Bu bileşikler Tablo 4.9 da b ile

işaretlenmiştir. Aşağıda model 4 te anlatılan bütün istatistiki hesaplamalar bu modeller içinde gerçekleştirilmiştir.

Model 4 de ise HEPT bileşikleri rasgele 80 bileşikten (Tablo 4.9 da c ile işaretlenen) oluşan eğitim setine ve 27 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 rasgele seçilip daha sonra sabit alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinden en uygun alt parametre setini seçmek için 1 parametreden 14 parametreye kadar tarama yapılmıştır. Mümkün olan en az sayıda parametre kullanarak model kurulması daha önemli olduğu için 14 parametreden sonraki taramalar yapılmamıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu eğitim ve test seti için 1-14 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, R^2, standart hata ve q^2 değerleri tablo 4.5-4.6'da verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır.

Tablo 4.5. HEPT serisi için elde edilen **κ** değerlerine göre hesaplanan $-\log(EC_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (1-7).

EĞİTİM SETİ								
Bileşik No	**Deneysel Aktivite**	**1 κ**	**2 κ**	**3 κ**	**4 κ**	**5 κ**	**6κ**	**7κ**
1	4.150	4.753	4.774	4.570	4.441	4.478	4.478	4.397
2	3.850	4.553	4.575	4.268	4.195	4.230	4.230	4.294
3	4.720	4.783	4.676	4.449	4.397	4.357	4.357	4.343
4	5.590	4.768	4.763	4.512	4.434	4.454	4.454	4.468
5	5.570	4.754	4.774	4.417	4.352	4.344	4.344	4.335
6	4.920	4.776	4.770	4.304	4.265	4.242	4.242	4.288
7	4.350	4.684	4.749	4.531	4.393	4.443	4.443	4.326
8	5.480	4.732	4.813	4.578	4.428	4.469	4.469	4.286
9	4.890	4.742	4.784	4.469	4.374	4.380	4.380	4.262
10	5.240	4.742	4.798	4.606	4.477	4.502	4.502	4.351
11	5.000	4.732	4.769	4.530	4.427	4.437	4.437	4.357
12	4.470	4.541	4.565	4.307	4.221	4.269	4.269	4.261
13	4.090	4.813	4.839	4.549	4.477	4.528	4.528	4.577
15	6.590	4.807	4.812	4.522	4.443	4.432	4.432	4.328
17	6.660	4.889	5.176	4.860	4.714	4.557	4.557	4.692
18	5.100	4.644	4.662	4.377	4.274	4.290	4.290	4.254
21	5.600	5.499	5.467	6.067	5.809	5.903	5.903	5.854
23	5.000	5.599	5.861	5.768	5.610	5.417	5.417	5.479
24	7.230	8.436	8.947	8.947	8.823	8.487	8.487	8.576
25	8.110	5.558	5.812	7.112	6.668	6.602	6.602	6.805

Tablo 4.5 devamı

27	7.370	5.487	5.783	7.065	6.599	6.544	6.544	6.520
28	6.920	5.519	5.487	6.678	6.302	6.494	6.494	6.425
29	5.470	5.553	5.500	5.352	5.293	5.349	5.349	5.501
30	7.200	8.482	8.549	8.598	8.533	8.584	8.584	8.619
31	7.890	5.556	5.461	6.698	6.400	6.589	6.589	6.751
32	8.570	8.570	8.570	8.570	8.570	8.570	8.570	8.570
34	3.660	4.762	4.743	4.467	4.392	4.421	4.421	4.506
35	5.150	4.739	4.735	4.588	4.482	4.543	4.543	4.600
36	6.010	4.813	5.085	4.789	4.651	4.487	4.487	4.530
38	5.690	5.647	5.572	6.441	6.182	6.106	6.106	6.042
39	5.220	6.752	6.756	6.706	6.617	6.518	6.518	6.614
40	4.370	5.661	5.595	5.914	5.828	5.853	5.853	5.889
42	5.060	4.803	4.758	4.404	4.505	4.477	4.477	4.438
43	5.170	4.742	4.733	4.355	4.453	4.444	4.444	4.297
45	6.480	4.751	4.727	4.313	4.751	4.736	4.736	4.717
46	5.820	4.700	4.679	4.280	4.742	4.786	4.785	4.836
47	5.240	4.744	4.761	4.431	5.552	5.711	5.711	5.632
48	5.960	4.796	4.763	4.369	4.964	4.991	4.991	4.958
52	7.580	5.527	5.749	7.049	7.318	7.246	7.246	7.355
53	8.240	5.497	5.395	6.636	7.090	7.309	7.309	7.516
54	8.300	5.608	5.835	7.107	7.413	7.360	7.360	7.557
55	8.230	5.506	5.406	6.600	6.893	7.056	7.056	6.859
56	8.550	5.463	5.357	6.667	6.950	7.180	7.180	7.097
57	8.090	5.534	5.760	7.110	7.261	7.169	7.169	6.997
58	8.140	5.523	5.747	6.952	7.150	7.141	7.141	7.109
59	7.990	8.535	8.515	8.258	9.260	9.244	9.244	9.218
60	8.510	8.598	8.573	8.440	9.300	9.281	9.281	8.868
61	7.890	8.431	8.890	8.644	9.419	9.076	9.076	9.246
62	8.140	8.509	8.995	8.910	9.589	9.233	9.233	8.957
63	5.680	4.803	4.763	4.405	4.556	4.509	4.509	4.570
64	5.330	4.810	4.799	4.557	4.861	4.831	4.831	4.862
65	5.660	4.633	4.691	4.661	5.129	5.228	5.228	5.414
67	7.890	5.489	5.761	7.020	7.264	7.269	7.269	7.501
69	5.790	5.582	5.800	6.997	6.972	6.899	6.899	6.857
71	7.110	5.527	5.756	7.109	7.156	7.047	7.047	6.735
72	7.920	5.574	5.814	6.957	7.139	7.056	7.056	6.681
73	7.040	5.549	5.771	6.934	7.187	7.148	7.148	6.938
75	6.470	5.494	5.410	6.465	6.835	7.024	7.024	7.151
76	5.400	5.402	5.325	6.569	6.672	6.863	6.863	6.853
77	6.350	5.456	5.364	6.597	6.788	6.983	6.983	7.055
79	7.020	6.922	7.180	7.786	8.327	7.986	7.986	8.082
80	7.000	6.790	6.640	7.263	7.972	7.950	7.950	7.967
81	4.460	4.609	4.583	4.186	4.589	4.597	4.597	4.748
82	3.890	4.774	4.774	4.497	4.422	4.435	4.435	4.375
83	3.530	4.748	4.776	4.412	4.328	4.343	4.343	4.408
84	3.600	4.709	4.724	4.439	4.349	4.383	4.383	4.316
86	3.720	4.639	4.758	4.462	4.348	4.408	4.408	4.249
87	3.600	4.707	4.780	4.405	4.331	4.354	4.354	4.191

Tablo 4.5 devamı								
88	3.560	4.811	4.788	4.505	4.448	4.460	4.460	4.416
90	3.960	4.729	4.790	4.631	4.446	4.470	4.470	4.353
92	3.510	4.664	4.689	4.385	4.252	4.243	4.243	4.503
93	5.180	4.166	3.662	3.626	3.684	3.409	3.409	3.625
94	4.740	3.800	3.234	3.946	3.919	3.712	3.712	3.867
95	4.680	7.362	6.599	6.624	6.821	6.623	6.623	6.329
96	4.740	5.724	5.627	6.771	6.450	6.316	6.316	6.355
97	5.470	5.829	5.738	6.089	5.898	5.704	5.704	5.550
99	4.920	4.345	3.908	4.123	4.106	3.881	3.881	4.121
101	4.720	5.883	5.837	5.645	5.600	5.372	5.372	5.276
105	4.700	4.891	4.905	4.580	4.937	4.934	4.934	5.078
106	3.600	4.501	4.791	4.415	4.313	4.716	4.715	4.819
R^2 eğitim		**0.342**	**0.367**	**0.594**	**0.628**	**0.634**	**0.634**	**0.635**
q^2		**0.231**	**0.090**	**0.497**	**0.502**	**0.491**	**0.482**	**0.472**
Standart hata		**0.091**	**0.211**	**0.072**	**0.069**	**0.068**	**0.068**	**0.068**
DENEME SETİ								
Bileşik No	**Deneysel Aktivite**	**1 к**	**2 к**	**3 к**	**4 к**	**5 к**	**6к**	**7к**
14	4.660	4.755	4.790	4.532	4.455	4.474	4.474	4.448
16	5.890	1.055	1.113	1.514	1.246	1.001	1.001	1.030
19	5.140	4.747	4.761	4.365	4.273	4.298	4.298	4.266
20	5.000	4.668	4.713	4.395	4.299	4.362	4.362	4.359
22	6.960	5.520	5.780	7.202	6.732	6.679	6.679	6.871
26	8.300	8.442	8.938	9.228	9.065	8.769	8.769	9.018
33	7.850	5.462	5.458	6.647	6.280	6.501	6.501	6.408
37	5.440	1.856	1.647	1.810	1.748	1.344	1.344	1.424
41	6.070	5.629	5.510	5.919	5.759	5.656	5.656	5.606
44	5.120	4.758	4.769	4.470	4.761	4.782	4.782	4.854
49	5.480	4.759	4.723	4.534	4.759	4.766	4.766	4.822
50	7.060	4.827	4.762	4.372	4.737	4.703	4.703	4.485
51	7.720	5.556	5.452	6.650	7.043	7.240	7.240	7.364
66	5.920	4.642	4.692	4.526	4.727	4.769	4.769	4.824
68	6.660	5.592	5.817	7.037	7.247	7.184	7.184	7.361
70	6.450	5.422	5.642	6.817	6.824	6.805	6.805	7.013
74	8.130	5.487	5.416	4.483	5.123	5.082	5.082	5.120
78	7.020	5.518	5.419	6.636	6.999	7.224	7.224	6.927
85	3.600	4.729	4.748	4.419	4.344	4.372	4.372	4.283
89	3.600	4.823	4.811	4.642	4.527	4.525	4.525	4.452
91	3.450	4.725	4.742	4.547	4.424	4.421	4.421	4.451
98	3.600	4.772	4.774	4.453	4.378	4.400	4.400	4.372
100	4.890	4.434	3.974	4.461	4.414	4.208	4.208	4.472
102	4.000	4.026	4.218	5.095	4.695	4.543	4.543	4.572
103	4.520	2.915	2.864	3.249	3.046	2.943	2.943	2.936
104	4.700	1.652	1.472	1.822	1.701	1.410	1.410	1.436
107	3.820	4.718	4.865	4.416	4.305	4.358	4.358	4.434

Tablo 4.5 devamı								
R^2 test		**0.196**	**0.192**	**0.293**	**0.344**	**0.328**	**0.329**	**0.330**
q^2 ext1		**-0.459**	**-0.520**	**-0.288**	**-0.217**	**-0.332**	**-0.331**	**-0.331**
q^2 ext2		**-0.490**	**-0.553**	**-0.316**	**-0.244**	**-0.360**	**-0.360**	**-0.359**
Standart hata		**0.179**	**0.180**	**0.168**	**0.162**	**0.164**	**0.163**	**0.164**

Tablo 4.6. HEPT serisi için elde edilen **κ** değerlerine göre hesaplanan –log(EC_{50}) cinsinden aktivite değerleri (8-14).

EĞİTİM SETİ								
Bileşik No	**Deneysel Aktivite**	**8κ**	**9κ**	**10 κ**	**11 κ**	**12 κ**	**13 κ**	**14 κ**
1	4.150	4.335	4.153	4.390	4.554	4.551	4.562	4.691
2	3.850	4.134	3.857	3.745	3.752	3.724	3.732	3.608
3	4.720	4.362	4.194	4.285	4.098	4.265	4.304	4.420
4	5.590	4.355	4.357	4.903	4.833	4.893	4.911	4.838
5	5.570	4.328	4.366	4.968	4.991	5.028	5.038	5.075
6	4.920	4.270	4.340	5.095	5.168	5.189	5.199	5.265
7	4.350	4.280	4.345	4.727	4.858	4.848	4.849	4.916
8	5.480	4.291	4.388	4.681	4.742	4.767	4.767	4.683
9	4.890	4.326	4.386	4.871	4.926	4.970	4.976	4.876
10	5.240	4.370	4.464	4.729	4.829	4.870	4.874	5.001
11	5.000	4.346	4.444	4.748	4.738	4.783	4.794	4.842
12	4.470	4.173	4.197	4.571	4.603	4.583	4.588	4.352
13	4.090	4.292	4.363	4.594	4.671	4.656	4.660	4.225
15	6.590	5.703	5.674	6.459	6.285	6.407	6.396	6.493
17	6.660	6.029	6.025	6.659	6.243	6.326	6.311	6.376
18	5.100	4.230	4.257	4.718	4.792	4.807	4.814	4.742
21	5.600	5.162	5.187	5.569	5.630	5.357	5.311	5.441
23	5.000	5.288	5.305	5.826	5.752	5.575	5.500	5.571
24	7.230	7.070	7.088	7.119	6.885	6.975	6.998	7.001
25	8.110	7.496	7.446	7.605	7.666	7.599	7.592	7.577
27	7.370	8.385	8.441	8.169	8.244	8.166	8.122	8.110
28	6.920	5.409	5.447	5.707	5.770	7.212	7.009	6.979
29	5.470	4.827	4.876	5.267	5.116	4.905	4.847	4.956
30	7.200	6.571	6.635	6.596	6.309	6.362	6.396	6.508
31	7.890	7.046	7.026	7.175	6.950	6.899	6.929	6.959
32	8.570	8.570	8.570	8.570	8.570	8.570	8.570	8.570
34	3.660	4.288	4.331	4.678	4.533	4.578	4.598	4.553
35	5.150	4.340	4.330	4.766	4.696	4.721	4.740	4.879
36	6.010	4.689	4.660	5.227	5.224	5.303	5.306	5.398
38	5.690	5.597	5.623	6.215	6.208	6.331	6.391	6.455
39	5.220	5.713	5.735	6.074	6.047	5.546	5.348	5.326
40	4.370	5.290	5.217	5.561	5.516	4.995	4.909	4.905
42	5.060	4.615	4.605	5.239	5.214	5.317	5.335	5.423
43	5.170	4.596	4.592	5.241	5.176	5.278	5.287	5.403
45	6.480	5.086	5.124	5.668	5.794	5.794	5.793	5.848
46	5.820	5.030	5.005	5.358	5.327	5.307	5.301	5.346

Tablo 4.6 devamı								
47	5.240	6.215	6.224	6.243	6.241	6.095	6.059	6.105
48	5.960	5.350	5.347	5.763	5.811	5.810	5.803	5.867
52	7.580	6.845	6.828	6.820	6.849	6.830	6.852	6.819
53	8.240	8.362	8.340	8.151	8.461	8.257	8.254	8.159
54	8.300	8.836	8.742	8.554	8.697	8.586	8.552	8.461
55	8.230	6.381	6.384	6.577	6.712	6.721	6.762	6.797
56	8.550	8.180	8.221	8.292	7.953	7.925	7.948	7.881
57	8.090	6.818	6.782	6.947	7.101	7.123	7.152	7.137
58	8.140	8.538	8.573	8.566	8.427	8.346	8.323	8.424
59	7.990	7.775	7.832	7.621	7.412	7.485	7.499	7.439
60	8.510	7.797	7.830	7.811	7.729	7.784	7.814	7.774
61	7.890	8.014	8.036	7.805	8.068	7.975	7.962	7.840
62	8.140	8.169	8.165	8.085	7.996	8.041	8.049	7.953
63	5.680	4.687	4.650	5.208	5.125	5.234	5.252	5.311
64	5.330	5.065	5.007	5.435	5.455	5.552	5.560	5.548
65	5.660	5.289	5.275	5.380	5.251	5.219	5.215	5.272
67	7.890	9.626	9.725	8.845	8.490	8.345	8.289	8.197
69	5.790	6.391	6.370	6.535	6.631	6.638	6.659	6.659
71	7.110	6.722	6.669	6.947	7.084	7.167	7.195	7.139
72	7.920	6.770	6.732	6.966	7.104	7.119	7.136	7.124
73	7.040	6.788	6.788	6.889	6.851	6.845	6.864	6.874
75	6.470	6.279	6.322	6.336	6.240	6.171	6.206	6.282
76	5.400	6.032	6.036	6.166	6.189	6.156	6.201	6.246
77	6.350	6.147	6.149	6.190	6.158	6.124	6.169	6.216
79	7.020	7.588	7.541	7.606	7.694	7.865	7.928	7.756
80	7.000	7.197	7.219	7.324	7.191	7.308	7.379	7.294
81	4.460	4.885	4.930	4.106	4.290	4.146	4.151	4.279
82	3.890	4.346	4.342	3.534	3.601	3.548	3.568	3.833
83	3.530	4.250	4.283	3.674	3.661	3.599	3.615	3.718
84	3.600	4.375	4.311	3.873	3.861	3.820	3.838	3.732
86	3.720	4.335	4.427	3.677	3.695	3.606	3.608	3.571
87	3.600	4.375	4.404	3.887	3.902	3.849	3.857	3.798
88	3.560	4.482	4.452	3.947	3.845	3.842	3.869	3.512
90	3.960	4.349	4.350	3.728	3.706	3.694	3.712	3.724
92	3.510	4.130	4.174	3.484	3.547	3.461	3.480	3.534
93	5.180	4.270	4.351	4.676	4.865	5.061	5.095	5.084
94	4.740	4.483	4.476	4.728	4.795	4.663	4.583	4.481
95	4.680	6.117	6.135	5.670	5.451	5.323	5.262	5.228
96	4.740	5.787	5.789	4.881	4.743	4.934	5.017	5.130
97	5.470	5.504	5.492	4.809	4.896	4.511	4.375	4.434
99	4.920	4.471	4.495	4.522	4.585	4.694	4.807	4.817
101	4.720	5.366	5.366	4.743	4.704	4.693	4.662	4.757
105	4.700	5.075	5.025	4.058	4.071	4.896	4.765	4.788
106	3.600	3.899	3.877	2.828	2.863	2.531	2.504	2.769
R^2 eğitim		**0.768**	**0.770**	**0.863**	**0.867**	**0.883**	**0.886**	**0.894**
q^2		**0.671**	**0.664**	**0.811**	**0.811**	**0.835**	**0.836**	**0.845**
St. hata		**0.054**	**0.054**	**0.042**	**0.041**	**0.038**	**0.038**	**0.037**

Tablo 4.6 devamı

DENEME SETİ								
Bileşik No	**Deneysel Aktivite**	**8κ**	**9κ**	**10 κ**	**11 κ**	**12 κ**	**13 κ**	**14 κ**
14	4.660	4.349	4.422	4.801	4.824	4.856	4.864	4.477
16	5.890	3.688	3.603	5.783	5.951	6.542	6.541	6.242
19	5.140	4.202	4.292	4.832	4.790	4.802	4.812	4.845
20	5.000	4.180	4.246	4.530	4.575	4.548	4.546	4.362
22	6.960	5.863	5.874	6.022	6.161	6.134	6.161	6.254
26	8.300	9.189	9.128	8.929	8.666	8.775	8.755	8.619
33	7.850	7.762	7.883	7.632	7.570	7.459	7.438	7.563
37	5.440	3.334	3.064	5.646	5.653	6.882	7.140	6.069
41	6.070	5.344	5.371	6.050	6.018	5.593	5.431	5.437
44	5.120	4.914	4.889	5.258	5.420	5.329	5.339	5.383
49	5.480	4.878	4.831	5.270	5.395	5.449	5.458	5.506
50	7.060	5.083	5.080	5.804	5.820	5.946	5.960	6.056
51	7.720	6.436	6.471	6.468	6.751	6.655	6.683	6.747
56	8.550	4.824	4.807	5.145	5.343	6.471	6.269	6.190
66	5.920	6.693	6.672	6.619	6.677	6.615	6.633	6.617
68	6.660	6.228	6.159	6.074	6.162	6.092	6.104	6.064
70	6.450	7.718	7.882	8.076	7.938	7.786	7.636	7.591
74	8.130	6.484	6.536	6.685	6.871	6.821	6.854	6.956
78	7.020	4.343	4.316	3.877	3.835	3.806	3.823	3.784
85	3.600	4.520	4.483	3.904	4.062	4.067	4.086	3.794
89	3.600	4.328	4.321	3.620	3.594	3.592	3.613	3.539
91	3.450	4.291	4.328	3.681	3.643	3.615	3.634	3.371
98	3.600	4.668	4.757	4.703	4.638	4.678	4.661	4.692
100	4.890	4.806	4.688	3.999	4.030	4.293	4.319	4.358
102	4.000	3.678	3.688	3.672	3.774	3.934	3.959	4.125
103	4.520	3.067	3.087	4.454	4.696	5.646	5.760	5.644
104	4.700	4.186	4.207	3.545	3.423	4.063	3.946	4.117
107	3.820	4.349	4.422	4.801	4.824	4.856	4.864	4.477
R^2 test		**0.641**	**0.636**	**0.904**	**0.923**	**0.847**	**0.830**	**0.900**
q^2 ext1		**0.528**	**0.516**	**0.884**	**0.909**	**0.850**	**0.833**	**0.897**
q^2 ext2		**0.518**	**0.506**	**0.882**	**0.909**	**0.847**	**0.830**	**0.895**
Standart hata		**0.119**	**0.120**	**0.061**	**0.055**	**0.078**	**0.082**	**0.0631**

Tablo 4.7'de HEPT serisinde 1 parametreden 14 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan κ_j değerleri yer almaktadır. Bu tablodaki parametrelerin sayısal değerleri ve ilgili κ_j değerlerinin kullanılmasıyla tablo 4.5-4.6'daki 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 değerleri bir

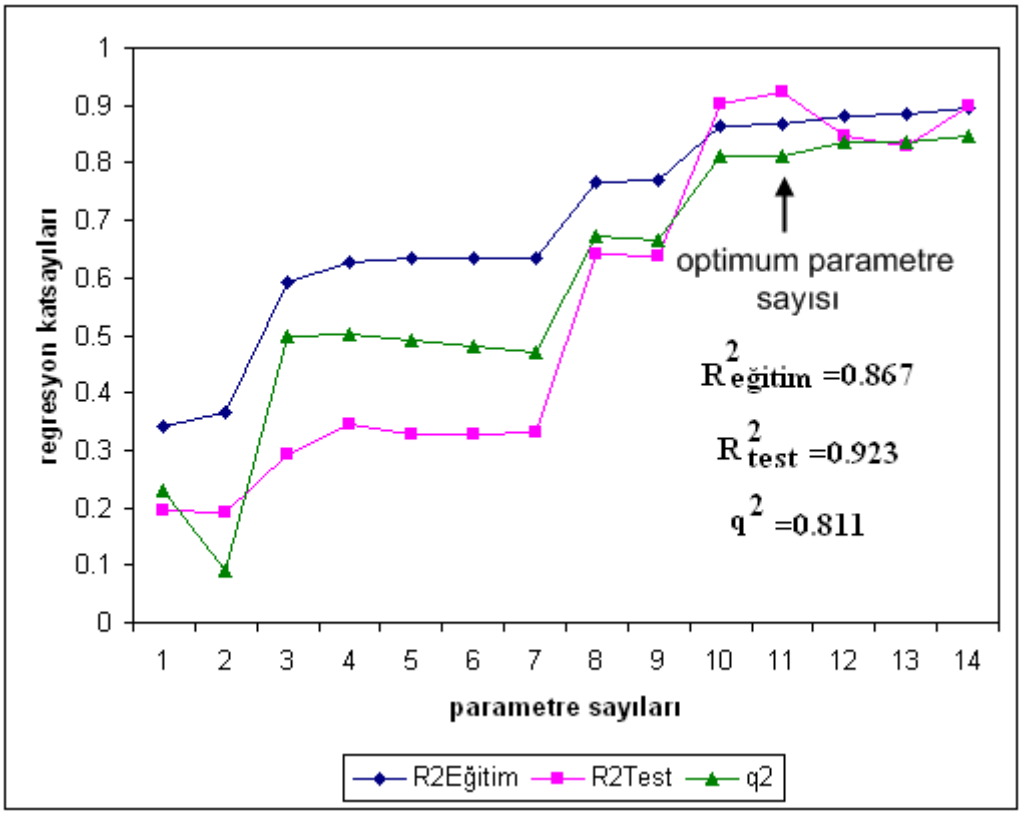
öncekinden farklı olmaktadır.

Tablo 4.7. HEPT serisi için hesaplamalardan elde edilen **κ** değerleri ve parametre numaraları

κ adedi	***Parametre indeks numarası***	***κ değeri***
1	20	-34.701
2	20, 121	-35.485, 1.929
3	20, 121, 596	-27.616, 1.9478, 0.656
4	20, 121, 251, 596	-30.457, 1.175, 0.545, 0.217
5	20, 121, 185, 251, 596	-27.852, 1.687, 0.616, 0.241, -5.973
6	20, 121, 129, 185, 251, 596	-27.853, 1.687, 0.616, 0.241, -5.972, -0.001
7	20, 101, 121, 129, 185, 251, 596	-27.898, 1.755, 0.629, 0.265, -4.933, -0.285, 0.028
8	20, 101, 121, 129, 185, 251, 503, 596	-21.268, -0.154, 0.325, 0.316, 6.273, 0.674, -0.007, -0.744
9	20, 101, 121, 129, 185, 230, 242, 251, 596	-20.869, -0.241, 0.318, 0.317, 6.294, -0.545, -0.008, -0.724, -0.115
10	20, 101, 121, 129, 185, 230, 242, 251, 306, 596	-17.065, -2.634, 0.137, 0.193,13.208, 3.265, -0.020, -0.686, -0.207, -0.002
11	20, 101, 121, 129, 185, 230, 242, 251, 563, 596, 682	-15.370, -2.529, 0.153, 0.190, 13.281, 2.494, -0.025, -0.628, -0.224, -0.002, 0.014
12	20, 101, 121, 129, 185, 230, 242, 251, 324, 563, 596, 682	-18.530, -3.693, 0.152, 0.158, 17.543, 2.754, -0.029, -0.626, 0.038, -0.214, -0.002, 0.012
13	20, 101, 121, 129, 185, 210, 230, 242, 251, 336, 563, 596, 682	-18.861, -3.946, 0.178, 0.151, 18.049, 0.016, 2.793, -0.028, -0.612, 0.032, -0.214, -0.002, 0.011
14	20, 101, 121, 129, 185, 210, 230, 242, 251, 336, 563, 596, 627, 682	-16.577, -3.429, 0.171, 0.125, 15.666, 0.024, 2.021, -0.030, -0.654, 0.026, -0.333, -0.002, -2.083, 0.011

En uygun parametre sayısını belirlemek için aktivite hesaplamasında kullanılan parametre sayısı, R^2 (eğitim ve test seti için) ve q^2 değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4.5). Grafikten görüldüğü gibi parametre sayısının artması başlangıçta R^2 ve q^2 değerlerinde artışa neden olsa da 11 parametre sayısından sonra bu değerlerdeki artış doyum noktasına ulaşmakta ve model performansında fazla bir değişikliğe neden olmamaktadır. Bununla birlikte 11 parametreden sonra R^2_{test} değerinde düşüş olmaktadır. Gözlenen bu düşüş daha fazla parametre kullanıldığında ortaya çıkan aşırı-uygun sonucu ifade etmektedir. Buna göre 11 parametre kullanılarak elde edilen model en iyi modeldir. Eğitim seti için fazla sayıda parametre ile model kurulması aşırı-uygun (over-fitting) sonuçlar elde edilmesine neden olacağından ilgili

veri için her ne kadar iyi gibi görünse de modelin tahmin gücünü zayıflatır ve başka veriler için başarılı sonuçlar vermez. Seçilen 11 parametrenin sayısal değerleri, indeks numaraları ve moleküle ait hangi özellik olduğu tablo 4.8' de verilmiştir.



Şekil 4.5. HEPT serisi için model 4 ten elde edilen en uygun parametre sayısı-regresyon katsayısı grafiği

Tablo 4.8'de HEPT serisine ait optimizasyon sonucunda bulunan en iyi 11 parametre, referans bileşiğin 1. konformeri için bu parametrelerin sayısal değerleri ve κ_j değerleri verilmiştir. 32. bileşiğin 1. konformeri için sayısal değerler sadece örnek olması açısından tabloda yer almıştır. Hesaplamalarda bütün konformerler için parametrelerin sayısal değerleri kullanılmaktadır. Tablo 4.8'deki moleküler parametrelere bakıldığında 11 parametre içerisinde elektronik ve geometrik özelliklerin daha baskın olduğu görülmektedir. Tabloda verilen parametreler HEPT serisinde 107 adet bileşiğin bütün konformerleri için ortaktır. Her bir konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri faklıdır. Bütün moleküllerin teorik aktivite hesaplamaları yapılırken ilgili bileşiğin bütün konformerleri için bu parametrelerin kendisine karşılık gelen değerleri kullanılır. p(1,1,1) ifadesindeki numaralar sırasıyla bileşik numarası, konformer numarası ve parametre numarasına karşılık gelmektedir.

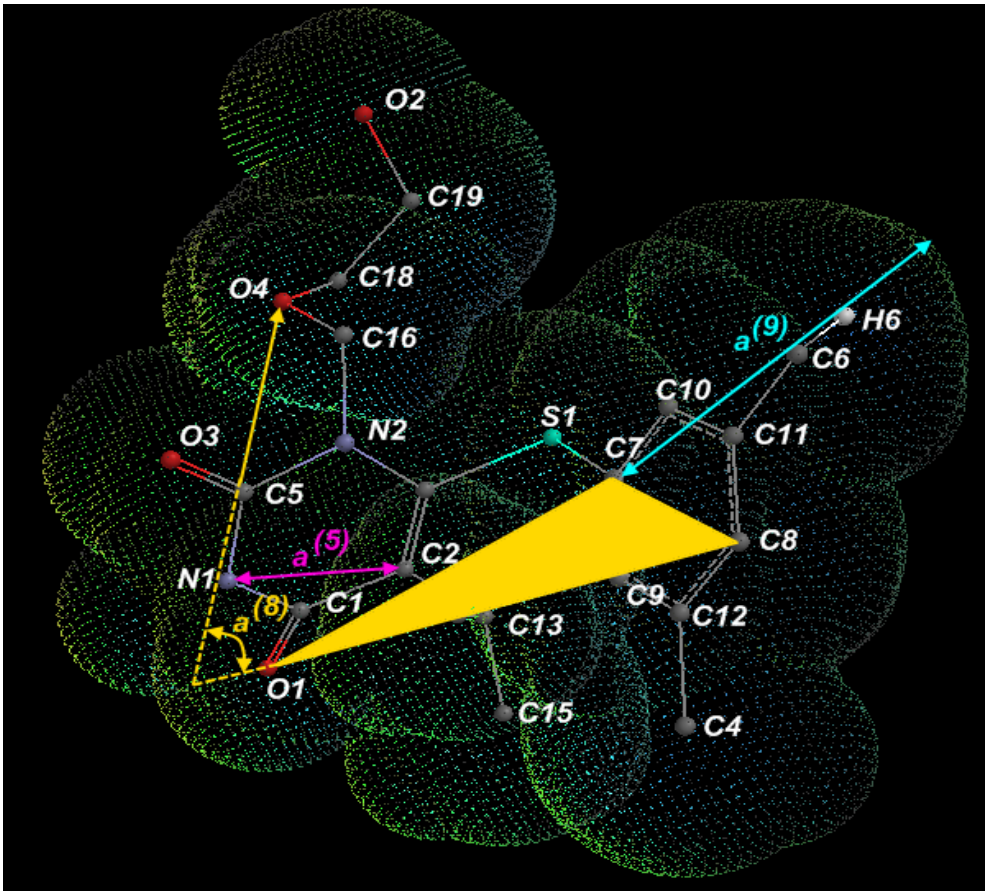
Tablo 4.8. HEPT serisinde model 4 ten elde edilen en iyi 11 moleküler parametre, 32. Bileşiğin 1. Konformeri için parametrenin sayısal değeri ve Kappa (κ_j) değerleri.

Parametre No		*Moleküler Parametreler*	*PSD*	*κ_j değeri*
$a^{(1)}$	**20**	C2-O1 atomları arası mesafe	2.438	-14.865
$a^{(2)}$	**101**	C3 atomunun mulliken yükü	-0.144	-1.920
$a^{(3)}$	**121**	C2 e bağlı en uzak atomun (C15) elektrostatik yükü	-0.182	0.182
$a^{(4)}$	**129**	N2 e bağlı en uzak atom atomunun elektrostatik yükü (H27)	0.345	0.194
$a^{(5)}$	**185**	C2-N1 atomları arasındaki mesafe	2.483	10.981
$a^{(6)}$	**230**	C8-N2 atomları arasındaki mesafe	2.787	2.565
$a^{(7)}$	**242**	C8- C8 e bağlı en uzak atom (H16) atomları arasındaki mesafe	4.366	-0.019
$a^{(8)}$	**251**	C7-C15 atomları arasındaki mesafe + H5 atomunun van der waals yarıçapı	2.496	-0.591
$a^{(9)}$	**563**	C5-O4 atomlarının oluşturduğu doğru ile C8-C7-O1 düzlemi arasındaki açı	1.211	-0.214
$a^{(10)}$	**592**	O4-C5-N2 atomları arasındaki açı	100.845	-0.002
$a^{(11)}$	**682**	Dipol (X)	-2.495	0.016

PSD :32. Bileşiğin 1. Konformeri için parametrenin sayısal değeri
Not:Atom numaraları referans bileşiğe göre düzenlenmiştir.

$a^{(1)}$, $a^{(5)}$, $a^{(6)}$ and $a^{(7)}$ parametreleri moleküllerin konformasyonel yapılarının dikkate alındığı atomlar arası mesafelerdir. Mesafe parametreleri QSAR modellerinin oluşturulmasında ve aktif konformasyonun önemli özelliklerinin tahmininde kullanışlı parametrelerdir. [117]. Moleküllere ait farklı mesafeler de hesaplamalarda kullanılmasına rağmen C2-O1, C2-N1, C8-N2 and C8-H25 atomları arasındaki mesafeler aktiviteye en çok katkıda bulunan parametreler arasında yer almaktadır. İlk parametre κ_j değerine bakıldığında aktivitenin değişimine en çok negatif katkıda bulunan C2-O1 farmakofor atomları arasındaki mesafedir. Ikinci parametre timin halkasındaki C3 atomunun mulliken yüküdür ve değeri tüm moleküllerde değişiklik gösterir. Elektronik parametreler olan $a^{(3)}$ ve $a^{(4)}$ sırasıyla C6 ve H5 atomlarının elektrostatik yükleridir. C2 ve C3 atomlarındaki yükler bileşiklerdeki substituentlerin sterik etkileşimlerini ifade eder ve özellikle atomik yük ve substituent arasındaki ilişkinin açıklanmasında önemli rol oynar. Serideki moleküllerin bütün konformerlerinde mulliken yükü negatif olan C3 atomu bağlanma aktivitesini düşürmektedir ve merkezden daha uzakta bulunan C6 ve H5 atomlarının pozitif elektrostatik yükü de aktiviteyi azaltıcı yönde etki etmektedir. $a^{(8)}$ parametresi C7-C6

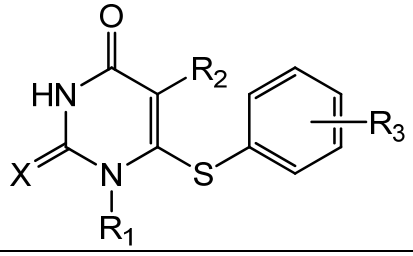
atomları arasındaki mesafeye en uzak atom olan H6 atomunun van der Waals yarıçapının eklenmesi ile elde edilen parametredir. Van der Waals yarıçapı bir atomun diğerine bağlanıp bağlanmayacağını belirlemek için kullanılan bir kriterdir ve bu nedenle reseptörle etkileşimin nasıl olduğunu açıklamak için en önemli değişkenlerden biridir. $a^{(9)}$ C5-O4 atomlarının oluşturduğu doğru ile *C8-C7-O1* düzlemi arasındaki açı ve $a^{(10)}$ ise O4-C5-N2 atomları arsındaki açının radyan cinsinden değeridir. $a^{(11)}$ parametresi dipol momentin X doğrultusundaki bileşeni olan Dipol(X) özelliğidir. DipolX aktivitenin tahmininde kullanılan en önemli moleküler değişkenlerden biridir. [118]. DipolX HEPT serisindeki konformerlerin bazılarında pozitif ve bazılarında negatif katkıya sahiptir. Bu nedenle aktiviteyi hem azaltıcı hem de artırıcı etki göstermektedir. En iyi 11 parametreden 185, 251 ve 563 nolu parametrelerin örnek gösterimi şekil 4.6 da yer almaktadır.



Şekil 4.6. O4-C5 atomlarının oluşturduğu doğru ile C8-C7-O1 düzlemi arasndaki açı ($a^{(8)}$), C7-C6 mesafesi+H6 atomunun van der Waals yarıçapı, ($a^{(9)}$), N1-C2 atomları arasındaki mesafe, ($a^{(5)}$).

HEPT serisinde 80 bileşik eğitim ve 27 bileşik test seti olarak kullanılması ile oluşturulan model 4' e ait aktivite hesaplama sonuçlarında Tablo 4.5-4.6 ve Şekil 4.5'de verilen hesaplamalara bakıldığında 11 parametre ile verilen sonuç en uygun parametre sayısı olarak belirlenmiştir. Tablo 4.9'da model 4 ten elde edilen 11 parametreye göre ilgili bileşiklerin konformer sayıları, deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri verilmiştir.

Tablo 4.9. HEPT serisinde bileşiklerin konformer sayıları 80 bileşik eğitim ve 27 bileşik test seti için model 4 ten elde edilen 11 parametreye göre hesaplanan aktivite değerleri.



No	R1	R2	R3	X	*Den. Akt.*	*Hes. Akt.*	*Konf. Say.*
1 [a,b,c]	2-Me	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.150	4.554	12
2 [a, b,c]	2-NO_2	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	3.850	3.752	9
3 [a, b,c]	2-OMe	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.720	4.098	9
4 [a,c]	3-Me	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	5.590	4.833	15
5 [a, b,c]	3-Et	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	5.570	4.991	10
6 [a, b,c]	3-t-Bu	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.920	5.168	11
7 [a, b,c]	3-CF_3	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.350	4.858	12
8 [a, b,c]	3-F	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	5.480	4.742	9
9 [a, b,c]	3-Cl	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.890	4.926	13
10 [a, b,c]	3-Br	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	5.240	4.829	9
11 [a, b,c]	3-I	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	5.000	4.738	8
12 [a,c]	3-NO_2	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.470	4.603	9
13 [a, b,c]	3-OH	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.090	4.671	9
14 [a, b]	3-OMe	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.660	4.824	12
15 [a, b,c]	3,5-Me_2	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	6.590	6.285	17
16 [a, b]	3,5-Cl_2	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	5.890	5.951	6
17 [a, b,c]	3,5-Me_2	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	S	6.660	6.243	10
18 [a, b,c]	3-COOMe	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	5.100	4.792	13
19 [a, b]	3-COMe	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	5.140	4.790	6
20 [a]	3-CN	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	5.000	4.575	12
21 [a, b,c]	H	$CH_2CH{=}CH_2$	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	5.600	5.630	9
22 [a, b]	H	Et	$CH_2OCH_2CH_2OH$	S	6.960	6.161	14
23 [a,c]	H	Pr	$CH_2OCH_2CH_2OH$	S	5.000	5.752	8
24 [a, b,c]	H	i-Pr	$CH_2OCH_2CH_2OH$	S	7.230	6.885	8
25 [a, b,c]	3,5-Me_2	Et	$CH_2OCH_2CH_2OH$	S	8.110	7.666	12
26 [a, b]	3,5-Me_2	i-Pr	$CH_2OCH_2CH_2OH$	S	8.300	8.666	6
27 [a, b,c]	3,5-Cl_2	Et	$CH_2OCH_2CH_2OH$	S	7.370	8.244	8
28 [a, b,c]	H	Et	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	6.920	5.770	9
29 [a, b,c]	H	Pr	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	5.470	5.116	9

Tablo 4.9 devamı							
30 [a, b,c]	H	i-Pr	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	7.200	6.309	8
31 [a, b,c]	3,5-Me_2	Et	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	7.890	6.950	12
32 [a, b,c]	3,5-Me_2	i-Pr	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	8.570	8.570	7
33 [a, b]	3,5-Cl_2	Et	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	7.850	7.570	10
34 [a, b,c]	4-Me	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	3.660	4.533	10
35 [a, b,c]	H	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	5.150	4.696	11
36 [a, b,c]	H	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	S	6.010	5.224	9
37 [a, b]	H	I	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	5.440	5.653	6
38 [a, b,c]	H	$CH=CH_2$	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	5.690	6.208	10
39 [a, b,c]	H	CH=CHPh	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	5.220	6.047	8
40 [a, b,c]	H	CH_2Ph	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.370	5.516	13
41 [a, b]	H	$CH=CPh_2$	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	6.070	6.018	12
42 [a, b,c]	H	Me	$CH_2OCH_2CH_2OMe$	O	5.060	5.214	10
43 [a,c]	H	Me	$CH_2OCH_2CH_2OAc$	O	5.170	5.176	15
44 [a, b]	H	Me	$CH_2OCH_2CH_2OCOPh$	O	5.120	5.420	12
45 [a, b,c]	H	Me	CH_2OCH_2Me	O	6.480	5.794	9
46 [a, b,c]	H	Me	$CH_2OCH_2CH_2Cl$	O	5.820	5.327	10
47 [a,c]	H	Me	$CH_2OCH_2CH_2N_3$	O	5.240	6.241	12
48 [a, bc,]	H	Me	$CH_2OCH_2CH_2F$	O	5.960	5.811	9
49 [a]	H	Me	$CH_2OCH_2CH_2Me$	O	5.480	5.395	10
50 [a, b]	H	Me	CH_2OCH_2Ph	O	7.060	5.820	7
51 [a, b]	H	Et	CH_2OCH_2Me	O	7.720	6.751	10
52 [a, b,c]	H	Et	CH_2OCH_2Me	S	7.580	6.849	7
53 [a,c]	3,5-Me_2	Et	CH_2OCH_2Me	O	8.240	8.461	10
54 [a,c]	3,5-Me_2	Et	CH_2OCH_2Me	S	8.300	8.697	11
55 [a, b,c]	H	Et	CH_2OCH_2Ph	O	8.230	6.712	10
56 [a, b]	3,5-Me_2	Et	CH_2OCH_2Ph	O	8.550	7.953	8
57 [a, b,c]	H	Et	CH_2OCH_2Ph	S	8.090	7.101	7
58 [a, b,c]	3,5-Me_2	Et	CH_2OCH_2Ph	S	8.140	8.427	9
59 [a, b,c]	H	i-Pr	CH_2OCH_2Me	O	7.990	7.412	8
60 [a, b,c]	H	i-Pr	CH_2OCH_2Ph	O	8.510	7.729	10
61 [a,c]	H	i-Pr	CH_2OCH_2Me	S	7.890	8.068	8
62 [a,c]	H	i-Pr	CH_2OCH_2Ph	S	8.140	7.996	8
63 [a, bc,]	H	Me	CH_2OMe	O	5.680	5.125	9
64 [a, b,c]	H	Me	CH_2OBu	O	5.330	5.455	16
65 [a, b,c]	H	Me	Et	O	5.660	5.251	8
66 [a, b]	H	Me	Bu	O	5.920	5.343	9
67 [a,c]	3,5-Cl_2	Et	CH_2OCH_2Me	S	7.890	8.490	10
68 [a]	H	Et	CH_2O-i-Pr	S	6.660	6.677	13
69 [a, b,c]	H	Et	CH_2O-c-Hex	S	5.790	6.631	13
70 [a, b]	H	Et	CH_2OCH_2-c-Hex	S	6.450	6.162	13
71 [a, b,c]	H	Et	$CH_2OCH_2C_6H_4$(4-Me)	S	7.110	7.084	10
72 [a, b,c]	H	Et	$CH_2OCH_2C_6H_4$(4-Cl)	S	7.920	7.104	10
73 [a, b,c]	H	Et	$CH_2OCH_2CH_2Ph$	S	7.040	6.851	12
74 [a]	3,5-Cl_2	Et	CH_2OCH_2Me	O	8.130	7.938	10
75 [a,c]	H	Et	CH_2O-i-Pr	O	6.470	6.240	10
76 [a, b,c]	H	Et	CH_2O-c-Hex	O	5.400	6.189	11
77 [a, b,c]	H	Et	CH_2OCH_2-c-Hex	O	6.350	6.158	13
78 [a, b]	H	Et	$CH_2OCH_2CH_2Ph$	O	7.020	6.871	14
79 [a,c]	H	c-Pr	CH_2OCH_2Me	S	7.020	7.694	13
80 [a, b,c]	H	c-Pr	CH_2OCH_2Me	O	7.000	7.191	17
81 [b,c]	H	Me	$CH_2OCH_2CH_2OC_5H_{11}$-n	O	4.460	4.290	13

Tablo 4.9 devamı							
82 [b,c]	2-Cl	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	3.890	3.601	22
83 [b,c]	3-CH_2OH	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	3.530	3.661	20
84 [b,c]	4-F	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	3.600	3.861	19
85	4-Cl	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	3.600	3.835	24
86 [b,c]	4-NO_2	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	3.720	3.695	26
87 [c]	4-CN	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	3.600	3.902	29
88 [b,c]	4-OH	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	3.560	3.845	19
89	4-OMe	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	3.600	4.062	13
90 [b,c]	4-COMe	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	3.960	3.706	8
91 [b]	3-COOH	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	3.450	3.594	15
92 [b,c]	3-$CONH_2$	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	3.510	3.547	7
93 [b,c]	H	COOMe	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	5.180	4.865	5
94 [b,c]	H	CONHPh	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.740	4.795	4
95 [b,c]	H	SPh	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.680	5.451	14
96 [c]	H	CCH	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.740	4.743	8
97 [c]	H	CCPh	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	5.470	4.896	10
98	3-NH_2	Me	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	3.600	3.643	28
99 [c]	H	$COCHMe_2$	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.920	4.585	7
100	H	COPh	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.890	4.638	6
101 [c]	H	CCMe	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.720	4.704	25
102 [b]	H	F	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.000	4.030	18
103 [b]	H	Cl	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.520	3.774	18
104 [b]	H	Br	$CH_2OCH_2CH_2OH$	O	4.700	4.696	25
105 [c]	H	Me	$CH_2OCH_2CH_2OCH_2Ph$	O	4.700	4.071	15
106 [c]	H	Me	H	O	3.600	2.863	7
107 [b]	H	Me	Me	O	3.820	3.423	7
$R^2_{eğitim}$=0.867			**R^2_{test}=0.923**				
q^2=0.811			**q^2_{ext1}=0.909**		**q^2_{ext1}=0.909**		

[a] model 2 deki eğitim seti bileşikleri; [b] model 3 teki eğitim seti bileşikleri; [c] model 4 teki eğitim seti bileşikleri;

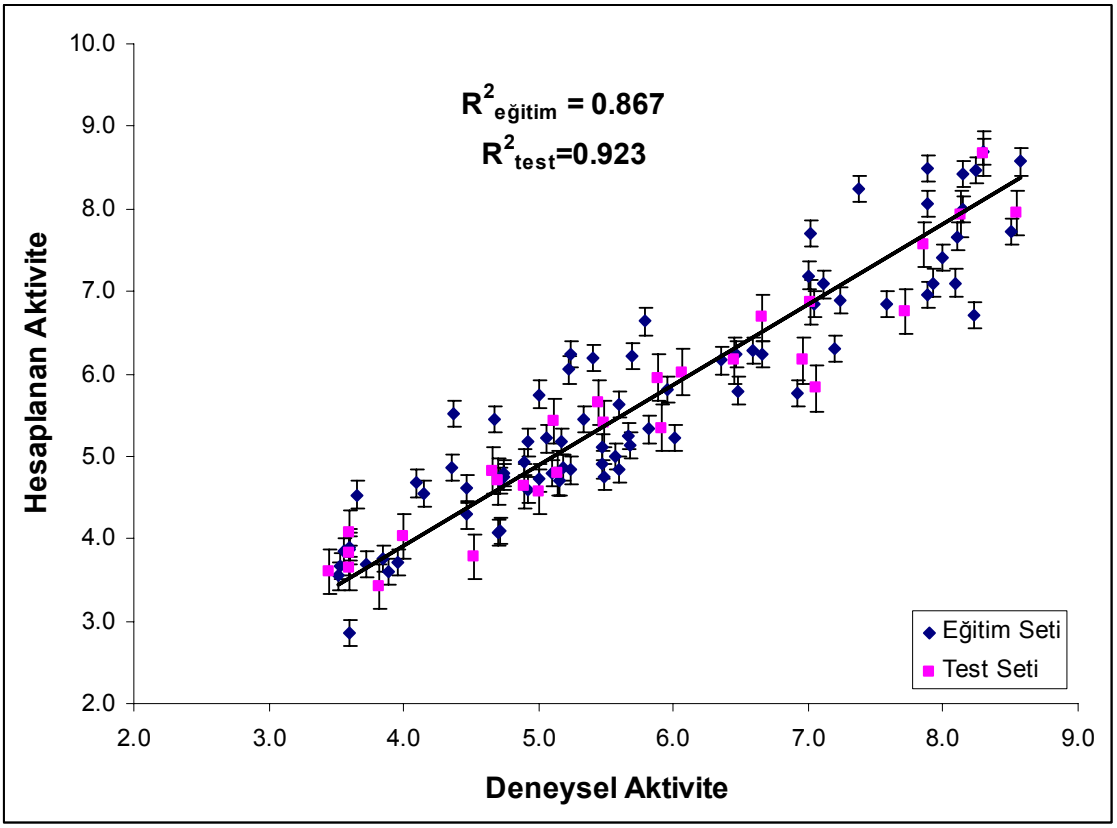
HEPT serisi için en iyi modeli oluşturan 11 parametre aktiviteye en fazla katkısı olduğu düşünülen parametrelerdir. Fakat bu parametrelerin hepsinin de aktiviteye katkısı eşit değildir. Bu parametrelerin her birinin aktivite üzerindeki bireysel etkilerini incelemek için E-statistik tekniği kullanılmıştır. Bunun için her bir parametre sırasıyla dışarıda bırakılarak diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre dâhil edilmediğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir (Tablo 4.10). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2değerleri yorumlanarak belirlenir.

Tablo 4.10. HEPT serisinde 11 moleküler parametrenin her birinin model 4 ün performansına etkisini gösteren E, $R^2_{eğitim}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1} ve q^2_{ext2}.

Parametreler	E	$R^2_{eğitim}$	R^2_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
$a^{(1)}$	0.663	0.793	0.883	0.715	0.882	0.880
$a^{(2)}$	0.948	0.856	0.828	0.801	0.786	0.781
$a^{(3)}$	0.940	0.854	0.890	0.799	0.879	0.877
$a^{(4)}$	0.910	0.868	0.868	0.793	0.859	0.855
$a^{(5)}$	0.915	0.745	0.794	0.738	0.635	0.628
$a^{(6)}$	0.978	0.862	0.913	0.807	0.889	0.887
$a^{(7)}$	0.995	0.860	0.895	0.810	0.869	0.866
$a^{(8)}$	0.638	0.778	0.609	0.704	0.436	0.424
$a^{(9)}$	0.981	0.862	0.896	0.808	0.873	0.866
$a^{(10)}$	0.542	0.770	0.665	0.652	0.570	0.560
$a^{(11)}$	0.996	0.864	0.895	0.810	0.863	0.860

11 parametre kullanılarak elde edilen modelin q^2 değeri 0.811 iken, $a^{(10)}$ nolu parametrenin ihmal edilmesiyle bu değer 0.652'e düşmüştür. Tablo 4.10 incelendiğinde E değeri en küçük (0.542) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan $a^{(10)}$ parametresinin modele katkısının diğer parametrelerden daha fazla olduğu söylenilebilir. Bu parametrenin ihmalinin model performansında düşüşe yol açacağı oldukça düşük olan $R^2_{eğitim}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1} ve q^2_{ext2} değelerinden de belli olmaktadır. Modele katkısı en fazla olan ikinci parametre ise E değeri 0.638 ve q^2 değeri de 0.704 olan $a^{(8)}$'dir. En yüksek E değerine sahip olan $a^{(11)}$ nolu parametrenin ise model performansına katkısı en azdır. $a^{(11)}$'ın ihmal edilmesinde q^2 değerinde meydana gelen düşüşün diğer parametrelerin ihmal edilmesindeki düşüşten daha az olması, aktivite üzerindeki etkisinin de az olduğunu göstermektedir.

HEPT serisinde 80 bileşik eğitim ve 27 bileşik test seti için en iyi 11 moleküler parametre ile hesaplanan sonuçlarına göre R^2 değerleri Şekil 4.7 de verilmiştir.



Şekil 4.7. HEPT serisinde model 4 ile elde edilen 11 parametre ile hesaplanan teorik aktivitenin eğitim ve test seti için çizilmiş R^2 grafiği.

Eşitlik 3.2 dikkate alındığında parametrenin sayısal değeri ile κ_j değerinin çarpımı pozitif ise bu parametre aktiviteyi azaltıcı yönde negatif ise aktiviteyi artırıcı yönde etki yapmaktadır. Tablo 4.8'e bakıldığında 20, 242, 251, 563 ve 592 nolu parametreler aktiviteyi artırıcı (AG) yönde bir etkiye sahip iken 101, 121, 129, 185 ve 230 nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı yönde (APS) bir etkiye sahiptir. 682 nolu parametre ise bazı konformerlerde pozitif bazılarında negatif olduğundan aktiviteyi hem artırıcı hem de azaltıcı etki göstermektedir.

HEPT serisi için çalışma grubumuz tarafından geliştirilen EC-GA metodu ile hesaplama sonuçları Tablo 4.11 ten de görüldüğü gibi sırasıyla $R^2_{eğitim}$: 0.867, R^2_{test}: 0.923, q^2: 0.811, q^2_{ext1}: 0.909 ve q^2_{ext2}: 0.909 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu tabloda ilk 3 model ile elde edilen istatistiksel sonuçlarda görülmektedir.

Tablo 4.11. HEPT türevlerinin aktivite tahmininde istatistiksel parametrelere göre 4 modelin karşılaştırılması. Istatistiksel verilere göre hesaplanan aktivite değerleri tablo 4.9 da verilmiştir.

	Eğitim seti	**Test Seti**	$R^2_{training}$	q^2	R^2_{test}	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
Model 1	107	-	0.887	0.868	-	-	-
Model 2	80	27	0.861	0.815	0.568	0.500	-5.562
Model 3	80	27	0.850	0.797	0.855	0.718	0.715
Model 4	80	27	0.867	0.811	0.923	0.909	0.909

Model 1: Tüm moleküller eğitim seti olarak kullanıldı; Model 2: ilk 80 bileşik eğitim ve 81-107 bileşik test seti olarak kullanıldı.; Model 3: tablo 5.1 de b ile işaretlenen bileşikler eğitim seti olarak kullanıldı ;Model 4: Rasgele seçilen ve tabloda c ile işaretlenen 80 bileşik eğitim seti olarak kullanıldı.

Model 1, Luco ve çalışma grubu tarafından bileşiklerin tamamı eğitim seti olarak alınarak PLS (R^2=0.891 ve q^2=0.866) ve MLR (R^2 = 0.900 ve q^2 =0.745) yöntemleri ile test seti ve model doğrulaması kullanmaksızın yapılan çalışmada olduğu gibi tüm bileşiklerin eğitim seti şeklinde kullanılması ile geliştirildi. Model 1' in 12 parametre kullanılarak elde edilen ve Tablo 4.11 de verilen istatistiksel verilerinden de görüldüğü gibi R^2 (0.887) değeri düşük olmasına rağmen ve q^2 (0.868) değeri daha yüksektir. Model 1 de aktivite hesaplaması için kullanılan 12 parametre ve κ_j değerleri Tablo 4.12 de gösterilmiştir. Buna göre EC-GA metodu kullanılarak geliştirilen model 1' in tahmin kapasitesinin diğer metodlara göre daha iyi olduğunu söyleyebiliriz. Bunun yanı sıra EC-GA metodunun PLS ve MLR metodlara göre bir avantajı moleüler parametrele ve biyolojik aktivite arasındaki ilişkiyi nonlineer olarak kullanabilmesidir.

Tablo 4.12. HEPT serisinde model 1 den elde edilen en iyi 12 moleküler parametre ve Kappa (κ_j) değerleri.

$a_{ni}^{(j)}$	**Moleküler Parametreler**	***κj* values**
$a^{(1)}$	C1-S1 atomları arasındaki mesafe	-4.001
$a^{(2)}$	N2 atomuna bağlı en uzak atomun elektrostatik yükü	0.176
$a^{(3)}$	C6 atomunun atomik valensi	-13.602
$a^{(4)}$	C2-N1 atomları arasındaki mesafe	16.991
$a^{(5)}$	C2-C6 atomları arasındaki mesafe	-0.825
$a^{(6)}$	C8-N2 atomları arasındaki mesafe	-0.038
$a^{(7)}$	C8 e bağlı en uzak atom ile C8 atomu arasındaki mesafe	-0.772
$a^{(8)}$	*O1-C2* atomları arasındaki mesafe + C2 atomunun van der Waals yarıçapı	-16.527
$a^{(9)}$	*C1-C15* atomları arasındaki mesafe + H10 atomunun van der Waals yarıçapı	0.023
$a^{(10)}$	O4-C5-N1 atomları arasındaki açı	-0.002
$a^{(11)}$	Polarlanabilirlik (gamma) (au) YYYY	$2x10^{-5}$
$a^{(12)}$	Polarlanabilirlik (gamma) (au) XXZZ	$1.5x10^{-5}$

Model 2, Polanski ve çalışma grubu tarafından gerçekleştirilen 4D-QSAR ve SOM-4D-QSAR çalışmalarında olduğu gibi Tablo 4.9 da a ile gösterilen ilk 80 bileşik eğitim seti olarak kullanılmıştır. 4D-QSAR ve SOM-4D-QSAR çalışmalarında q^2 değerleri 0.76 ile 0.98 arasında değişmektedir. Tablo 4.11 e bakıldığında bu değerlerin EC-GA metod ile elde edilen model 2 ye göre daha iyi sonuçlar verdiği düşünülebilir. Ancak bu çalışmada test sete ait istatistikler kullanılmamıştır ve bu nedenle QSAR modellerinin tahmin kapasitesi hakkında herhangi bir fikir sunulamaz. Model 2 de ise dahili ve harici doğrulama ile hem eğitim hem de test sete ait istatistikler Tablo 4.13 de verilen 12 parametre kullanılarak hesaplanmış, eğitim setinde R^2 ve q^2 değerleri sırası ile 0.861 ve 0.815 hesaplanırken test set için q^2_{ext2}= -5.562 olarak bulunmuştur. Buna göre 4D-QSAR ve SOM-4D-QSAR metodlarının bazı istatistiksel sonuçları model 2 den daha iyi olmasına rağmen bir modelin tahmin kapasitesinin ölçüsü olan harici doğrulama istatistiklerinin hesaplanmamış olması büyük bir eksikliktir. Çünkü OECD 2007 [103] raporunda da yayınlanmış olduğu gibi yüksek q^2 değerleri modellerin tahmin kapasitesini açıklamak için tek başına yeterli değildir. Bu durumda, harici doğrulamanın önemini göstermek için verilen model 2 ile, bir QSAR modelinin tahmin kapasitesini

açıklamanın tek yolunun harici bir test set kullanarak onu test etmek olduğu kanıtlanmıştır.

Tablo 4.13. HEPT serisinde model 2 den elde edilen en iyi 12 moleküler parametre ve Kappa (κ_j) değerleri.

$a_{ni}^{(j)}$	**Moleküler Parametreler**	***κj* values**
$a^{(1)}$	C3 atomunun mulliken yükü	-2.787
$a^{(2)}$	N2 atomuna bağlı en uzak atomun atomik valensi	-0.026
$a^{(3)}$	C2-N1 atomları arasındaki mesafe	10.768
$a^{(4)}$	C2-O4 atomları arasındaki mesafe	17.690
$a^{(5)}$	C8 e bağlı en uzak atom ile S1 atomu arasındaki mesafe	-0.455
$a^{(6)}$	C8-H1 atomları arasındaki mesafe	0.100
$a^{(7)}$	C8-N2 atomları arasındaki mesafe	-0.041
$a^{(8)}$	N2 e bağlı en uzak atom ile C8 atomu arasındaki mesafe	0.089
$a^{(9)}$	O1-C2 atomları arasındaki mesafe + C2 atomunun van der Waals yarıçapı	-29.707
$a^{(10)}$	O1-C2 atomları arasındaki mesafe + H11 atomunun van der Waals yarıçapı	-0.059
$a^{(11)}$	C1-O4 atomları arasındaki mesafe + O4 atomunun van der Waals yarıçapı	0.026
$a^{(12)}$	C5-O4 atomları arasındaki doğru ile C8-C7-O1 düzlemi arasındaki açı	-0.183

Model 3 te ise Polanski ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada ikinci data seti olarak belirledikleri ve Tablo 4.13 de b ile işaretlenen bileşikler eğitim seti olarak kullanılmıştır. 4D-QSAR ve SOM-4D-QSAR kullanılarak yapılan bu çalışmada q^2 değerlerini 0.23-0.77 ve 0.60-0.71 olarak elde etmişlerdir. EC-GA metodundan elde edilen sonuçlar ise Tablo 4.11 den de görüldüğü gibi daha yüksektir. Bunun nedeni ise diğer metotlar da kullanılan tek bir konformer yerine EC-GA metodunda konformasyonların topluluğunun dikkate alınıyor olmasıdır. Model 3 ile hesaplanan κ_j değerleri ve seçilen 12 parametre Tablo 4.14 de verilmiştir.

Tablo 4.14. HEPT serisinde model 3 den elde edilen en iyi 12 moleküler parametre ve Kappa (κ_j) değerleri.

$a_{ni}^{(j)}$	**Moleküler Parametreler**	***κj* values**
$a^{(1)}$	N2 atomuna bağlı en uzak atomun elektrostatik yükü	0.482
$a^{(2)}$	O4-C12 atomları arasındaki mesafe	-0.077
$a^{(3)}$	C10 e bağlı en uzak atom ile O4 atomu arasındaki mesafe	0.107
$a^{(4)}$	C1-C11 atomları arasındaki mesafe + H3 atomunun van der Waals yarıçapı	0.025
$a^{(5)}$	C8-C10 atomları arasındaki mesafe + H10 atomunun van der Waals yarıçapı	0.126
$a^{(6)}$	C8-C12 atomları arasındaki mesafe + H10 atomunun van der Waals yarıçapı	-0.215
$a^{(7)}$	C11 e bağlı en uzak atom ile C2-C7-C8 düzlemi arasındaki dik uzaklık	0.045
$a^{(8)}$	H3 atomu ve S1-O4-O1 düzlemi arasındaki mesafe+ H3 atomunun van der Waals yarıçapı	-0.025
$a^{(9)}$	O1-C1-C2 atomları arasındaki açı	-0.009
$a^{(10)}$	C2-N2-N2 atomuna bağlı en uzak atom arasındaki açı	0.004
$a^{(11)}$	C1-C2-C6 atomları arasındaki açı (radyan)	0.320
$\mathbf{a}^{(12)}$	Log P	-0.029

Ayrıca HEPT bileşiklerinin farklı yapıdaki türevleri için inhibisyondan sorumlu olan önemli yapısal özelliklerini tanımlamak amacı ile yapılmış, bu çalışmada model olarak kullanılmayan farklı setlerin de kullanıldığı birçok çalışma vardır [119-122, 11-12]. Bu çalışmalardan elde edilen istatistiksel sonuçlar Tablo 4.15 de verilmiştir.

Tablo 4.15. HEPT serisi için farklı metotlarla elde edilen sonuçlar

Referans	*Metot*	$R^2_{eğitim}$	R^2_{test}	q^2
119	**(1)MLR**	0.815	-	0.783
120	**(2)MLR**	0.811	-	0.778
	(3)NN	0.919	-	0.926
11	**(4)MLR**	0.830	-	0.700
	(5)NN	0.852	-	0.810
12	**(6)NN**	0.977	-	0.862
121	**(7)HQSAR**	0.950	-	0.843
122	**(8)CoMFA**	0.941	-	0.858

Tablo 4.15 incelendiğinde bu çalışmada kullanılan HEPT bileşiklerinin sadece bir kısmının aynı olduğu MLR, NN, CoMFA ve HQSAR metodları ile gerçekleştirilen çalışmaların da olduğu görülmektedir. Bu çalışmalardan elde edilen istatistiksel sonuçlar tabloda verilmiştir ancak kullanılan bileşiklerin hepsi aynı olmadığı için EC-GA metot ile tam bir karşılaştırma yapmak mümkün değildir.Tabloda verilen bu metodlarda harici doğrulama yapılmaması nedeniyle test seti dışındaki bileşikler için modellerin yeteneği hakkında tam olarak bilgi verilemez.

4.3.2. TIBO Serisi için Anti-HIV-1 Aktivite Hesaplamaları

52 adet bileşik içeren TIBO serisi için iki farklı eğitim ve test seti kullanılarak iki farklı model üzerinde anti-HIV-1 aktivite hesaplamaları yapılmıştır. Buna göre Tablo 4.16-4.17 de eğitim ve test seti olarak gösterilen ve rasgele seçilen bileşikler model 1 in geliştirilmesinde kullanıldı. Model 2 de daha önceki çalışmada olduğu gibi 50 bileşik eğitim seti ve kalan 2 bileşik ise test seti olarak aktivite hesaplamalarında kullanılmıştır. Modellerin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi için çok sayıda hesaplama yapılmıştır.

TIBO bileşik serisi için geliştirilen QSAR modelinin performansını belirlemek için ilk olarak 1 kapa ile çeşitli denemeler yapılarak en iyi set belirlenmiştir. Bulunan en iyi setteki bileşikler sabit tutularak 13 parametreye kadar taramalar yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.16-4.17'de eğitim ve test setleri için hesaplanan aktivite değerleri, r^2

ve q^2 değerleri ve standart hata değerleri verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır.

Tablo 4.16. TIBO serisinde Model 1 için elde edilen **κ** değerlerine göre hesaplanan – log(EC_{50}) cinsinden aktivite değerleri (1-7).

Bileşik No		***1 κ***	***2 κ***	***3 κ***	***4 κ***	***5 κ***	***6κ***	***7κ***
Eğitim seti	***Deneysel Aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***
2	7.470	8.255	7.634	7.886	7.952	7.558	8.078	8.192
3	8.370	8.268	7.637	7.650	7.661	7.588	7.557	7.576
4	8.240	8.237	7.570	7.620	7.496	7.436	7.509	7.487
5	8.300	8.535	8.547	8.663	8.508	8.476	8.053	8.187
6	7.470	7.978	6.584	6.679	6.651	7.015	7.353	7.183
7	7.020	8.000	6.726	6.816	6.910	7.103	7.290	7.338
10	5.200	4.481	5.123	5.564	5.436	5.340	5.499	5.411
11	7.330	4.512	5.225	5.523	5.489	5.589	5.883	5.879
12	8.520	8.520	8.520	8.520	8.520	8.520	8.520	8.520
13	7.060	4.590	5.576	5.850	5.888	6.219	6.984	7.082
14	7.320	8.569	8.699	8.619	8.636	8.588	8.934	9.017
15	7.530	8.315	7.788	7.888	7.775	7.548	7.645	7.749
16	6.000	4.374	4.596	4.814	4.847	5.026	5.357	5.429
17	7.870	8.025	6.799	7.122	7.064	6.996	7.251	7.368
18	3.070	4.034	3.422	3.190	3.215	3.448	3.303	3.361
20	4.220	4.534	5.332	4.998	5.053	4.913	4.847	4.823
22	3.800	4.318	4.504	4.215	4.297	4.207	4.300	3.903
24	7.600	8.386	8.102	8.281	8.167	7.731	7.782	7.922
25	5.230	4.314	4.408	4.761	4.687	4.771	5.044	4.871
26	6.310	8.047	6.963	6.993	7.027	7.049	7.022	6.886
28	5.330	7.434	5.107	5.277	5.303	5.213	5.470	5.342
29	7.600	8.184	7.395	7.588	7.512	7.227	7.345	7.394
31	4.150	4.302	4.357	4.074	4.119	4.137	3.790	3.844
32	4.330	4.307	4.368	5.072	5.105	5.042	4.668	4.676
34	3.920	4.253	4.172	4.398	4.284	4.206	4.020	3.995
37	4.360	4.222	4.116	3.847	3.929	3.832	3.895	3.984
38	4.240	4.351	4.554	4.260	4.369	4.350	4.583	4.711
39	4.460	4.306	4.376	4.092	4.032	3.990	3.880	3.945
40	4.000	4.334	4.468	4.178	4.062	4.100	4.024	4.068
41	4.900	4.307	4.414	4.763	4.845	4.759	5.134	5.249
44	4.430	4.315	4.396	4.502	4.559	4.557	4.284	4.337
45	3.910	4.301	4.349	4.067	3.739	3.699	4.054	4.073
46	4.150	4.325	4.425	4.740	4.607	4.701	4.489	4.463
47	7.340	8.185	7.398	7.413	7.459	7.435	7.702	7.724
48	6.800	8.065	7.041	7.141	7.097	6.896	6.508	6.603
49	6.740	4.387	4.731	5.027	5.110	4.998	5.413	5.448

Tablo 4.16 devamı								
50	7.470	8.263	7.724	6.872	7.023	6.761	6.712	6.844
51	7.220	8.183	7.420	6.598	6.713	6.472	6.252	6.323
52	5.480	4.345	4.530	4.984	4.931	4.775	5.094	5.171
R^2 eğitim		**0.703**	**0.790**	**0.831**	**0.837**	**0.851**	**0.873**	**0.878**
SE eğitim		**0.090**	**0.075**	**0.068**	**0.066**	**0.063**	**0.058**	**0.057**
q^2		**0.568**	**0.753**	**0.798**	**0.799**	**0.802**	**0.836**	**0.840**
Test set	***Deneysel Aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***
1	7.360	8.119	7.152	7.195	7.295	6.978	7.158	7.281
8	7.250	8.581	8.828	8.607	8.440	8.213	7.464	7.543
9	6.730	8.420	8.124	7.879	7.807	7.830	7.227	7.241
19	5.180	4.477	5.018	4.701	4.716	5.195	5.085	5.175
21	5.180	4.370	4.711	4.412	4.488	4.244	4.258	5.169
23	5.610	7.778	6.210	5.515	5.595	5.885	5.814	5.568
27	5.180	4.060	3.504	3.841	3.853	3.945	4.412	4.275
30	5.970	7.847	6.306	6.371	6.452	6.028	6.010	6.037
33	3.040	4.155	3.813	4.026	4.058	4.144	3.816	3.740
35	4.300	4.310	4.383	4.100	3.998	4.042	4.007	4.034
36	4.050	4.314	4.409	4.125	4.188	4.230	4.102	4.178
42	4.210	4.210	4.018	4.539	4.562	4.549	4.295	4.255
43	4.540	4.338	4.476	4.187	4.195	4.344	3.990	4.037
R^2 test		**0.741**	**0.779**	**0.784**	**0.794**	**0.773**	**0.878**	**0.910**
SE test		**0.154**	**0.142**	**0.140**	**0.137**	**0.144**	**0.106**	**0.090**
q^2ext1		**0.370**	**0.678**	**0.735**	**0.756**	**0.771**	**0.896**	**0.926**
q^2 ext2		**0.145**	**0.563**	**0.641**	**0.669**	**0.690**	**0.859**	**0.900**

Tablo 4.17. TIBO serisinde Model 1 için elde edilen **κ** değerlerine göre hesaplanan – log(EC_{50}) cinsinden aktivite değerleri (8-13).

Bileşik No		***8κ***	***9κ***	***10 κ***	***11 κ***	***12 κ***	***13 κ***
Eğitim seti	***Deneysel Aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***
2	7.470	7.906	7.722	8.250	8.250	8.142	8.110
3	8.370	7.594	7.508	7.585	7.535	7.452	7.497
4	8.240	7.100	6.994	7.803	7.793	7.840	7.920
5	8.300	8.016	8.119	8.414	8.522	8.649	8.648
6	7.470	7.191	7.357	6.971	7.035	7.136	7.222
7	7.020	7.317	7.098	7.504	7.506	7.369	7.522
10	5.200	5.300	5.285	5.198	5.168	5.189	5.207
11	7.330	5.846	5.936	5.594	5.659	5.635	5.735
12	8.520	8.520	8.520	8.520	8.520	8.520	8.520
13	7.060	6.900	7.014	6.493	6.580	6.509	6.536
14	7.320	8.481	8.455	7.790	8.016	7.990	7.839
15	7.530	7.594	7.567	7.807	7.992	7.967	8.064

Tablo 4.17 devamı

16	6.000	5.387	5.528	5.789	5.741	5.847	5.788
17	7.870	7.448	7.591	7.058	7.113	7.156	7.198
18	3.070	3.328	3.356	3.162	3.166	3.157	3.065
20	4.220	4.743	4.821	4.725	4.703	4.778	4.884
22	3.800	3.852	3.851	3.735	3.751	3.721	3.710
24	7.600	7.802	7.755	7.567	7.338	7.311	7.334
25	5.230	4.995	5.074	5.195	5.171	5.240	5.206
26	6.310	6.792	6.611	7.162	7.057	6.871	6.930
28	5.330	5.406	5.462	5.121	5.198	5.249	5.250
29	7.600	7.426	7.424	5.177	5.218	5.231	5.293
31	4.150	3.770	3.574	7.388	7.217	7.202	7.187
32	4.330	4.649	4.611	3.844	3.876	3.735	3.770
34	3.920	4.055	4.049	4.668	4.660	4.678	4.678
37	4.360	3.963	3.910	3.982	3.915	3.933	3.899
38	4.240	4.883	4.798	3.982	3.987	4.006	4.027
39	4.460	4.090	3.979	4.907	4.849	4.778	4.772
40	4.000	4.066	4.015	3.985	3.999	3.888	3.903
41	4.900	5.330	5.367	4.114	4.129	4.076	4.082
44	4.430	4.337	4.338	5.372	5.351	5.386	5.383
45	3.910	4.100	4.065	4.467	4.476	4.468	4.478
46	4.150	4.361	4.389	4.136	4.129	4.106	4.078
47	7.340	7.700	7.808	4.372	4.436	4.433	4.433
48	6.800	6.635	6.765	7.748	7.656	7.750	7.809
49	6.740	5.489	5.619	6.384	6.265	6.360	6.344
50	7.470	6.849	7.404	5.760	5.705	5.842	5.864
51	7.220	6.006	6.066	7.135	7.127	7.603	7.610
52	5.480	5.272	5.333	6.434	6.525	6.670	6.676
R^2 eğitim		**0.887**	**0.893**	**0.899**	**0.904**	**0.906**	**0.910**
SE eğitim		**0.055**	**0.053**	**0.052**	**0.050**	**0.050**	**0.049**
q^2		**0.824**	**0.835**	**0.832**	**0.833**	**0.789**	**0.794**
Test set	***Deneysel Aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***
1	7.360	7.230	7.186	7.364	7.578	7.508	7.651
8	7.250	7.276	6.969	7.353	7.423	7.141	7.264
9	6.730	7.113	6.984	6.865	6.808	6.687	6.612
19	5.180	5.070	5.308	5.061	5.191	5.205	5.174
21	5.180	5.442	5.370	5.081	4.723	4.867	5.188
23	5.610	5.541	5.796	5.859	5.499	5.702	5.794
27	5.180	4.396	4.569	6.051	5.929	5.829	5.840
30	5.970	6.263	6.173	3.620	3.486	3.501	3.442
33	3.040	3.771	3.773	3.980	3.963	3.956	3.943
35	4.300	4.076	4.086	4.189	4.201	4.054	4.092
36	4.050	4.063	3.863	4.205	4.142	4.226	4.203
42	4.210	4.393	4.546	4.050	4.113	4.015	4.051
43	4.540	4.119	4.106	7.364	7.578	7.508	7.651

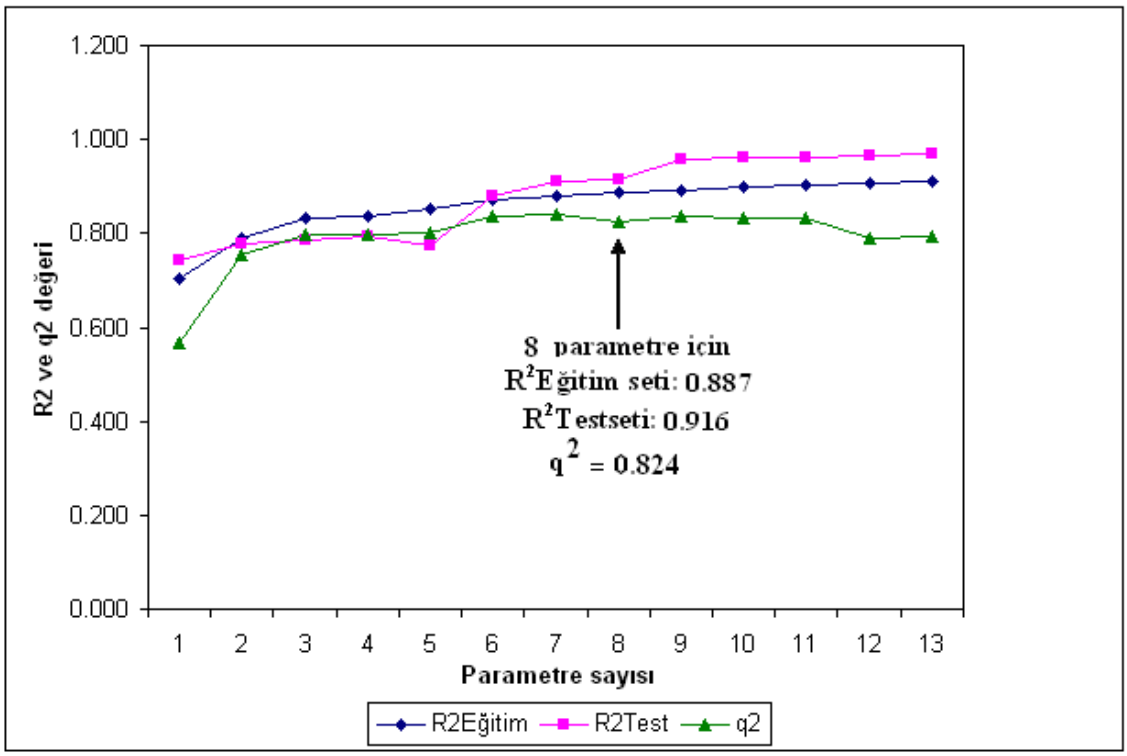
Tablo 4.17 devamı						
R^2 test	**0.916**	**0.956**	**0.960**	**0.963**	**0.964**	**0.968**
SE test	**0.087**	**0.066**	**0.063**	**0.061**	**0.060**	**0.056**
q^2ext1	**0.936**	**0.963**	**0.969**	**0.966**	**0.971**	**0.974**
q^2 ext2	**0.913**	**0.952**	**0.959**	**0.955**	**0.962**	**0.966**

TIBO bileşikleri için hem eğitim hem de test setine ait tüm hesaplamalar için deneysel değerlere karşılık gelen hesaplanan aktivite değerleri yukarıdaki tablolarda verilmiştir. Tablo 4.16-4.17 incelendiğinde test seti için daha yüksek r^2 ve q^2 değerleri elde edildiği görülmektedir. Tablo 4.18 de aktivite hesaplamalarında elde edilen parametreler ile **κ** değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.18. TIBO serisi için geliştirilen Model 1 hesaplamalarından elde edilen **κ** değerleri ve parametreler

κ adedi	***Parametre no***	***κ değeri***
1	258	-19.305
2	258, 300	-72.695, 3.861
3	159, 258, 300	-0.003, -73.551, 4.022
4	75, 159, 258, 300	0.300, -0.003, -71.727, 3.895
5	75, 159, 171, 258, 300	0.035, -0.002, -0.402, -85.181, 5.623
6	75, 159, 171, 258, 300, 322	0.121, -0.003, -0.623, -94.809, 6.766, -0.116
7	75, 159, 171, 202, 258, 300, 322	0.127, -0.003, -0.466, -0.024, -95.346, 5.124, -0.118
8	14, 75, 156, 159, 258, 288, 300, 322	0.138, 0.005, -0.003, -0.394, -0.029, -84.354, 4.021, -0.118
9	14, 75, 153, 156, 159, 258, 288, 300, 322	0.194, 0.161, -1.319, 0.128, -0.004, -82.881, -2.646, 2.289, -0.151
10	14, 75, 116, 153, 156, 159, 258, 288, 300, 322	0.143, 0.153, -0.077, -1.444, 0.127, -0.003, -82.673, -3.023, 1.965, -0.140
11	3, 14, 75, 116, 153, 156, 159, 258, 288, 300, 322	2.712, 0.205, 0.147, -0.083, -1.811, 0.113, -0.003, -90.294, -2.323, 2.733, -0.136
12	3, 14, 75, 116, 153, 156, 159, 186, 258, 288, 300, 322	2.047, 0.205, 0.166, -0.074, -1.486, 0.132, -0.004, 0.041, -89.292, -2.753, 2.391, -0.161
13	3, 14, 75, 116, 153, 156, 159, 186, 209, 258, 288, 300, 322	3.796, 0.180, 0.164, -0.076, -1.507, 0.145, -0.004, 0.039, 3.529, -99.999, -3.155, 1.132, -0.157,

En uygun parametre sayısını belirlemek için aktivite hesaplamasında kullanılan parametre sayısı, R^2 (eğitim ve test seti için) değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4.8). Aktiviteye en çok katkıda bulunan ve ECSA parametrelerinin esnekliğini ifade eden en uygun alt parametre seti 8 parametreden oluşmaktadır. R^2 ve q^2 değerleri 8 parametreye kadar artmaktadır. 8 parametreden sonra model fazla değişmemektedir ve yeni bir parametre eklenmesi gereksizdir. 39 bileşikten oluşan eğitim seti için 8'den fazla parametre ile model kurulması aşırı-uygun sonuçlar elde edilmesini sağlar. Grafiğin 8'den sonra durağan bir hal alması da bu durumu doğrulamaktadır. Ayrıca 39 eğitim bileşiği için belirlenen parametre sayısı Topliss oranına da uymaktadır.



Şekil 4.8. TIBO serisi için model 1 den elde edilen en uygun parametre sayısı-regresyon katsayısı grafiği

Tablo 4.19'de TIBO serisine ait optimizasyon sonucunda bulunan en iyi 8 parametre, referans bileşiğin 1. konformeri için bu parametrelerin sayısal değerleri ve κ_j değerleri verilmiştir. 12. bileşiğin 1. konformeri için sayısal değerler sadece örnek olması açısından tabloda yer almıştır. Hesaplamalarda bütün konformerler için parametrelerin sayısal değerleri kullanılmaktadır. Tablo 4.19' deki moleküler parametrelere bakıldığında 8 parametre içerisinde geometrik özelliklerin daha baskın olduğu görülmektedir. Tabloda verilen parametreler TIBO serisinde 52 adet bileşiğin bütün

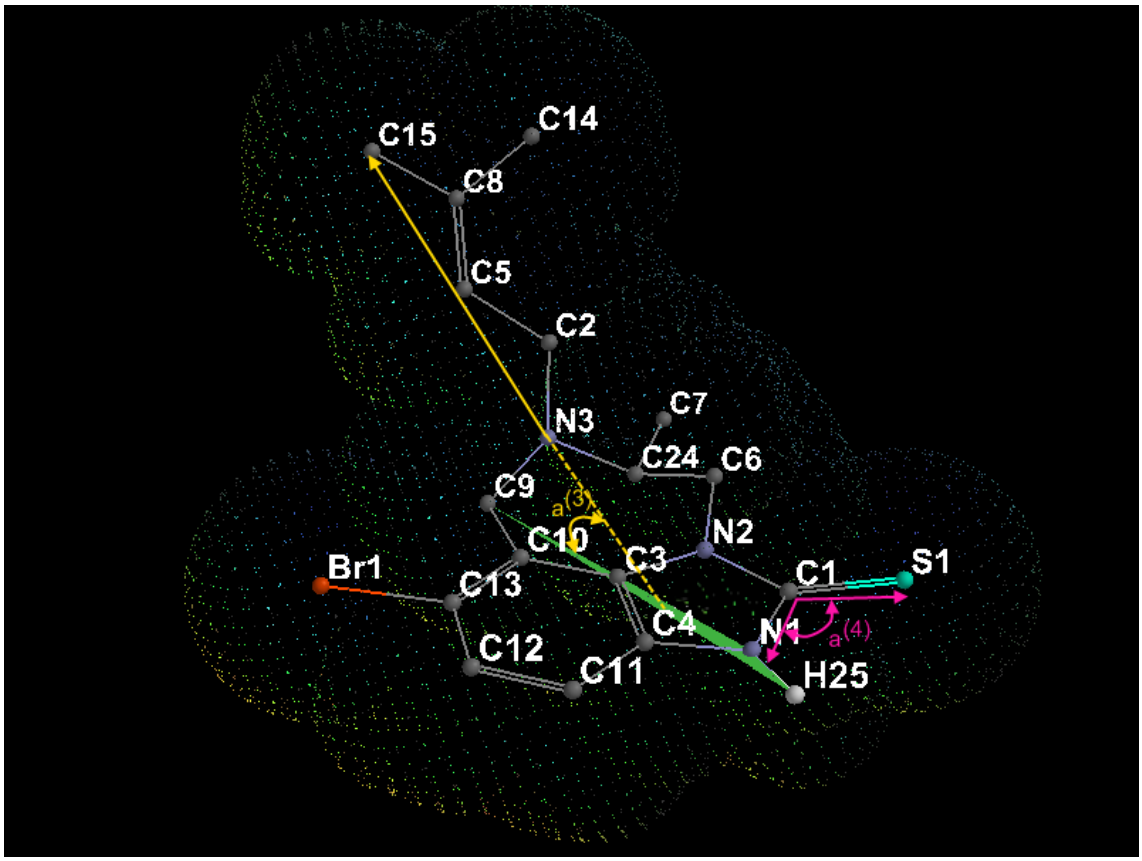
konformerleri için ortaktır. Her bir konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri faklıdır.

Tablo 4.19. TIBO serisinde 39 bileşik eğitim ve 13 bileşik test seti için en iyi 8 moleküler parametre, 12. Bileşiğin 1. Konformeri için parametrenin sayısal değeri ve Kappa (kj) değerileri.

Parametre No		***Moleküler Parametreler***	***PSD***	***Kj değeri***
$a^{(1)}$	**75**	S1- N3 e bağlı en uzak atom (C14) atomları arası mesafe	5.808	0.138
$a^{(2)}$	**125**	Temel Titreşim Frekansı	2.920	0.005
$a^{(3)}$	**159**	N3- N3 e bağlı en uzak atom (C15)atomlarının oluşturduğu doğru ile H25-C1-C9 düzlemi arasındaki açı	61.526	-0.003
$a^{(4)}$	**171**	S1-C1-N1 atomları arasındaki açı (derece)	125.892	-0.394
$a^{(5)}$	**202**	H25-N1-C12- C12 ye bağlı en uzak atom (H22) atomları arasındaki dihedral açı	0.201	-0.029
$a^{(6)}$	**258**	S1-C1-N2 atomları arasındaki açı (radyan)	2.250	-84.354
$a^{(7)}$	**300**	N1-S1 atomları arasındaki mesafe+ van der Waals yarıçapı	3.616	4.021
$a^{(8)}$	**322**	C9-N3 e bağlı en uzak atom (C14) atomları arasındaki mesafe+ van der Waals yarıçapı	6.917	-0.118
PSD :12. Bileşiğin 1. Konformeri için parametrenin sayısal değeri Not:Atom numaraları referans bileşiğe göre düzenlenmiştir.				

Ilk parametre olan $a^{(1)}$ parametresi S1-C14 atomları arasındaki mesafedir ve substitue bir atom olan C14 atomunun molekül merkezinden uzak olan bir atom olması önemlidir. Her molekülde atomlararası mesafe değiştiğinden substitusyonun aktiviteyi etkilediğini göstermektedir. Moleküllere ait farklı mesafeler de hesaplamalarda kullanılmasına rağmen S1-C14 atomları arasındaki mesafe aktiviteye en çok katkıda bulunan parametreler arasında yer almaktadır. $a^{(7)}$ *ve* $a^{(8)}$ parametreleri sırasıyla N1-S1 ve C9-C14 atomları arasındaki mesafeye van der waals yarıçapının eklenmesi ile elde edilen parametrelerdir. QSAR çalışmalarında yaygın olarak kullanılan temel titreşim frekansı ($a^{(2)}$ parametresi) termodinamik bir parametredir ve TIBO bilşiklerinin anti-HIV1 aktivitesini etkileyen özelliklerden biri olarak belirlenmiştir. $a^{(3)}$, $a^{(4)}$, $a^{(5)}$ ve $a^{(6)}$ parametreleri molekülün geometrik yapısı ile ilgili olan açı parametreleridir. Bir ligandın aktivitesinin reseptör ile bağlanması ve etkileşiminin bir sonucu olduğu düşünülürse moleküler parametreler incelendiğinde genellikle farmakofor atomlara ait

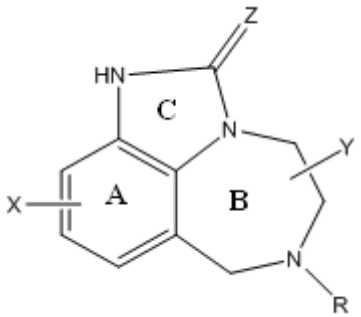
özelliklerin ve substitusyonun etkili olduğu bölgelerin TIBO bileşik serisinde anti-HIV 1 aktivitesini etkilediği görülebilir. Örneğin $a^{(5)}$olarak verilen H25-N1-C12-H22 atomları arasındaki dihedral açıyı temsil eden özellik incelendiğinde, H25 ve N1 atomlarının farmakofor atomları ve C12 atomunda ise substitusyonun etkili olduğu anlaşılabilir. En iyi 8 parametreden 159 ve 258 nolu parametrelerin örnek gösterimi şekil 4.9 da yer almaktadır.



Şekil 4.9. $a^{(3)}$, N3- N3 e bağlı en uzak atom (C15) atomlarının oluşturduğu doğru ile H25-C1-C9 düzlemi. $a^{(4)}$, S1-C1-N1 atomları arasındaki açı.

TIBO serisinde rasgele olarak 39 bileşik eğitim ve 13 bileşik test seti olarak kullanılması ile oluşturulan model 1' e ait aktivite hesaplama sonuçlarında Tablo 4.16-4.17 ve Şekil 4.8'de verilen hesaplama sonuçlarına bakıldığında 8 parametre ile verilen sonuç en uygun parametre sayısı olarak belirlenmiştir. Tablo 4.20'de model 1 den elde edilen 8 parametreye göre ilgili bileşiklerin konformer sayıları, deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri verilmiştir.

Tablo 4.20. TIBO serisinde bileşiklerin konformer sayıları, 39 bileşik eğitim ve 13 bileşik test seti için 8 parametreye göre deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.



Tetrahidro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-on ve –tion, TIBO

Bileşik No	X	Z	R	Y	Deneysel aktivite -logEC	Hesaplanan Aktivite	Konf. Sayısı
1*	H	S	DMA[a]	5-Me(S)	7.360	7.230	15
2	9-Cl	S	DMA	5-Me(S)	7.470	7.906	15
3	8-Cl	S	DMA	5-Me(S)	8.370	7.594	18
4	8-F	S	DMA	5-Me(S)	8.240	7.100	16
5	8-SMe	S	DMA	5-Me(S)	8.300	8.016	17
6	8-OMe	S	DMA	5-Me(S)	7.470	7.191	12
7	8-OC2H5	S	DMA	5-Me(S)	7.020	7.317	16
8*	8-CN	S	DMA	5-Me(S)	7.250	7.276	14
9*	8-CHO	S	DMA	5-Me(S)	6.730	7.113	13
10	8-CONH2	O	DMA	5-Me(S)	5.200	5.300	15
11	8-Br	O	DMA	5-Me(S)	7.330	5.846	12
12	8-Br	S	DMA	5-Me(S)	8.520	8.520	16
13	8-I	O	DMA	5-Me(S)	7.060	6.900	15
14	8-I	S	DMA	5-Me(S)	7.320	8.481	13
15	8-CCH	S	DMA	5-Me(S)	7.530	7.594	14
16	8-Me	O	DMA	5-Me(S)	6.000	5.387	12
17	8-Me	S	DMA	5-Me(S)	7.870	7.448	11
18	8-NH2	O	CPM[B]	5-Me(S)	3.070	3.328	9
19*	8-NMe2	O	CPM	5-Me(S)	5.180	5.070	9
20	9-NH2	O	CPM	5-Me(S)	4.220	4.743	8
21*	9-NMe2	O	CPM	5-Me(S)	5.180	5.442	5
22	9-NHCOMe	O	CPM	5-Me(S)	3.800	3.852	8
23*	9-NO2	O	CPM	5-Me(S)	5.610	5.541	9
24	9-F	O	DMA	5-Me(S)	7.600	7.802	15
25	9-CF3	O	DMA	5-Me(S)	5.230	4.995	10
26	9-CF3	S	DMA	5-Me(S)	6.310	6.792	12
27*	10-OMe	O	DMA	5-Me(S)	5.180	4.396	12
28	10-OMe	S	DMA	5-Me(S)	5.330	5.406	13
29	9,10-di-Cl	S	DMA	5-Me(S)	7.600	7.426	14
30*	10-Br	S	DMA	5-Me(S)	5.970	6.263	12
31	H	O	CH2CHCH2	5-Me(S)	4.150	3.770	11
32	H	O	2-MA[c]	5-Me(S)	4.330	4.649	5
33*	H	O	CH2CO2Me	5-Me(S)	3.040	3.771	13
34	H	O	CH2-2-furanyl	5-Me(S)	3.970	4.055	14
35*	H	O	CH2CH2CHCH2	5-Me(S)	4.300	4.076	7
36*	H	O	CH2CH2CH3	5-Me(S)	4.050	4.063	9
37	H	O	CPM	5-Me(S)	4.360	3.963	5
38	H	O	CH2CHCHMe(E)	5-Me(S)	4.240	4.883	8

Tablo 4.20 devamı							
39	H	O	CH2CHCHMe(Z)	5-Me(S)	4.460	4.090	8
40	H	O	CH2CH2CH2Me		4.000	4.066	8
41	H	O	DMA	5-Me(S)	4.900	5.330	12
42*	H	O	CH2C(Br)CH2	5-Me(S)	4.210	4.393	13
43*	H	O	CH2C(Me)CHMe	5-Me(S)	4.540	4.119	12
44	H	O	CH2C(C2H5)CH2	5-Me(S)	4.430	4.337	13
45	H	O	CH2CHCHC6H5	5-Me(S)	3.910	4.100	13
46	H	O	CH2C(CHCH2)CH2	5-Me(S)	4.150	4.361	12
47	8-Cl	S	DMA	H	7.340	7.700	10
48	9-Cl	S	DMA	H	6.800	6.635	15
49	9-Cl	O	DMA	5-Me(S)	6.740	5.489	16
50	9-Cl	S	CPM	5-Me(S)	7.470	6.849	8
51	H	S	CPM	5-Me(S)	7.220	6.006	7
52	H	O	DMA	5-Me(S)	*5.480*	5.272	12
$R^2_{eğitim}$=0.889				**R^2_{test}=0.916**			
q^2=0.824				**q^2_{ext1}=0.936**		**q^2_{ext1}=0.913**	

*[a] 3,3-dimetilallil. [b] siklopropilmetil. [c] metilallil; * model 1'e ait test set bileşikler; 14 ve 18 nolu bileşikler model 2 de test set olarak kullanıldı*

TIBO serisi için en iyi modeli oluşturan 8 parametreden hangisinin aktiviteye katkısının en fazla olduğunu belirlemek için E-statistik tekniği kullanılmıştır. Bunun için her bir parametre sırasıyla dışarıda bırakılarak diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre dâhil edilmediğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir (Tablo 4.21). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2değerleri yorumlanarak belirlenmiştir.

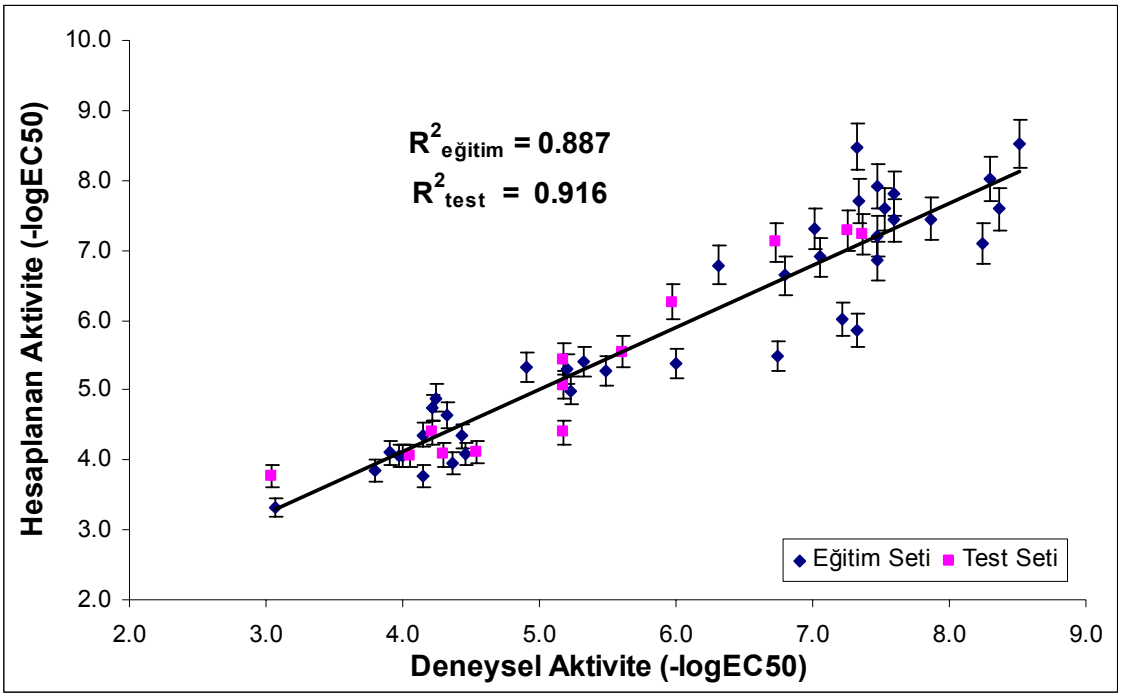
Tablo 4.21. TIBO serisinde 8 moleküler parametrenin her birinin model 1 in performansına etkisini gösteren E, $R^2_{eğitim}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1} ve q^2_{ext2} değerleri.

Parametreler	**E**	**$R^2_{eğitim}$**	**R^2_{test}**	***q^2***	**q^2_{ext1}**	**q^2_{ext2}**
$a^{(1)}$	0.770	0.848	0.805	0.771	0.794	0.721
$a^{(2)}$	1.102	0.878	0.910	0.840	0.926	0.900
$a^{(3)}$	0.777	0.863	0.846	0.773	0.863	0.814
$a^{(4)}$	0.994	0.878	0.849	0.823	0.862	0.813
$a^{(5)}$	0.958	0.879	0.883	0.816	0.907	0.873
$a^{(6)}$	0.508	0.767	0.648	0.654	0.494	0.314
$a^{(7)}$	0.938	0.871	0.767	0.812	0.758	0.672
$a^{(8)}$	0.854	0.861	0.812	0.794	0.817	0.751

8 parametre kullanılarak elde edilen modelin q^2 değeri 0.824 iken, $a^{(6)}$ nolu parametrenin ihmal edilmesiyle bu değer 0.654'e düşmüştür. Tablo 4.21 incelendiğinde E değeri en küçük (0.508) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan $a^{(6)}$

parametresinin modele katkısının diğer parametrelerden daha fazla olduğu söylenilebilir. Bu parametrenin ihmalinin model performansında düşüşe yol açacağı oldukça düşük olan $R^2_{eğitim}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1} ve q^2_{ext2} değelerinden de belli olmaktadır. En yüksek E değerine sahip olan $a^{(2)}$ nolu parametrenin ise model performansına katkısı hiç yoktur denilebilir. $a^{(2)}$'nin ihmal edilmesinde q^2 değerinde düşüş gözlenmemiş olması aktivite üzerindeki etkisinin de az olduğunu göstermektedir.

TIBO serisinde 39 bileşik eğitim ve 13 bileşik test seti için en iyi 8 moleküler parametre ile hesaplanan sonuçlarına göre R^2 değerleri Şekil 4.10 da verilmiştir.



Şekil 4.10. TIBO serisinde 8 parametre ile hesaplanan teorik aktivitenin eğitim ve test seti için çizilmiş R^2 grafiği.

Tablo 4.19' a bakıldığında kapa ve parametre değerlerine göre 159, 171, 202, 258 ve 322 nolu parametreler aktiviteyi artırıcı (AG) yönde bir etkiye sahip iken 75, 125 ve 300 nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı yönde (APS) bir etkiye sahiptir. TIBO serisi için çalışma grubumuz tarafından geliştirilen EC-GA metodu ile hesaplama sonuçları sırasıyla Tablo 4.22 den de görüldüğü gibi $R^2_{eğitim}$: 0.889, R^2_{test}:0.916, q^2 : 0.824, q^2_{ext1}: 0.936 ve q^2_{ext2}: 0.913 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu tabloda geliştirilen diğer model (model 2) için de istatistiksel sonuçlar yer almaktadır.

Tablo 4.22. TIBO türevlerinin aktivite tahmininde istatistiksel parametrelere göre 2 modelin karşılaştırılması.

	Eğitim seti	*Test Seti*	$R^2_{eğitim}$	q^2	R^2_{test}	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
Model 1	39	13	0.889	0.824	0.916	0.936	0.913
Model 2	50	2	0.914	0.864	1.000	0.952	0.948

Model 1: Rasgele seçilen ve tablo 5.8 de * olarak işaretlenen test bileşikleri kullanıldı; Model 2: 14 ve 18 nolu bileşikler test seti olarak kullanıldı.

Model 2 de bileşiklerin deneysel aktivitesinin alındığı literatürde olduğu gibi 50 bileşik model geliştirilmede kullanıldı. Diğer iki bileşik ise önceki çalışmadan farklı olarak geliştirilen modeli test etmede kullanıldı. Zhou ve arkadaşları tarafından CoMFA ve CoMSIA metodları kullanılarak geliştirilen modellerin R^2 değerleri sırasıyla 0.962 ve 0.948 dir. Bu değerler oldukça yüksektir ancak q^2 değerleri CoMFA için 0.701 ve CoMSIA için 0.708 olarak elde etmişlerdir. EC-GA metodundan elde edilen sonuç ise tablo 4.25 den de görüldüğü gibi q^2 değeri bakımından daha yüksektir. Model 2 ile hesaplanan κ_j değerleri ve seçilen 10 parametre Tablo 4.23 de verilmiştir.

Table 4.23. TIBO serisinde model 2 den elde edilen en iyi 10 moleküler parametre ve Kappa (κ_j) değerleri.

$a_{ni}^{(j)}$	**Moleküler Parametreler**	***κj* values**
$a^{(1)}$	H25-S1 atomları arasındaki mesafe	-14.926
$a^{(2)}$	C24-(H25-S1-C9) düzlemi arasındaki dik uzaklık	-0.107
$a^{(3)}$	H25-N1-N3'e bağlı en uzak atom (C15) arsındaki açı	0.003
$a^{(4)}$	S1-C1-N2 atomları arasındaki açı	-2.273
$a^{(5)}$	H25-N1-C12-C12'e bağlı en uzak atom arasındaki torsiyon açısı	0.029
$a^{(6)}$	C1-N1 atomları arasındaki bağ derecesi	-13.560
$a^{(7)}$	H25 atomunun Fukui LUMO su	-32.956
$a^{(8)}$	C10-C11'e bağlı en uzak atom -(H25-S1-C9) düzlemi arasındaki açı (radyan)	0.409
$a^{(9)}$	N1- C9+van der Waals Yarıçapı	19.361
$a^{(10)}$	C12'e bağlı en uzak atom -(H25-S1-C9) düzlemi arasındaki dik uzaklık+van der Waals Yarıçapı	-0.094

Ayrıca TIBO bileşiklerinin farklı yapıdaki ve sayıdaki türevleri için aktiviteden sorumlu olan önemli yapısal özelliklerini tanımlamak amacı ile yapılmış, bu çalışmada model

olarak kullanılmayan farklı setlerin de kullanıldığı birçok çalışma vardır [33, 114, 123]. Bu çalışmalardan elde edilen istatistiksel sonuçlar tablo 4.24 de verilmiştir.

Tablo 4.24. TIBO serisi için farklı metotlarla elde edilen sonuçlar

Referans	***Metot***	$R^2_{eğitim}$	R^2_{test}	q^2
33	**(1)MLR**	0.850	0.800	0.800
114	**(2)MLR**	0.750	-	0.680
	(3)CoMFA	0.940	0.870	0.770
123	**(4)SMF**	0.850-0.920	0.859-0.964	0.500-0.740

Tablo 4.24 incelendiğinde bu çalışmada kullanılan TIBO bileşiklerinin sadece bir kısmının aynı olduğu MLR, CoMFA ve SMF metodları ile gerçekleştirilen çalışmaların da olduğu görülmektedir. Bu çalışmalardan elde edilen istatistiksel sonuçlar tabloda verilmiştir ancak kullanılan bileşiklerin hepsi aynı olmadığı için EC-GA metot ile tam bir karşılaştırma yapmak mümkün değildir.Tabloda verilen bu metodlarda harici doğrulama yapılmaması nedeniyle test seti dışındaki bileşikler için modellerin yeteneği hakkında tam olarak bilgi verilemez.

4.3.3. Tiyazolidin Serisi için Anti-HIV-1 Aktivite Hesaplamaları

74 adet bileşik içeren Tiyazolidin bileşik serisi için geliştirilen modelin performansını belirlemek için serideki bileşiklerin 62 adeti eğitim ve 12 adeti test set olarak rasgele düzenlenmiştir. 1 kapa ile çeşitli denemeler yapılarak en iyi set belirlenmiştir. Bulunan en iyi setteki bileşikler sabit tutularak 14 parametreye kadar taramalar yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.25-4.26'da eğitim ve test setleri için hesaplanan aktivite değerleri, r^2 ve q^2 değerleri ve standart hata değerleri verilmiştir.

Tablo 4.25. Tiyazolidin serisi için elde edilen **κ** değerlerine göre hesaplanan –log(EC_{50}) cinsinden aktivite değerleri (1-7).

Bileşik No		***1 κ***	***2 κ***	***3 κ***	***4 κ***	***5 κ***	***6κ***	***7κ***
Eğitim seti	***Deneysel Aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***
1	2.638	2.724	3.486	3.483	3.206	2.782	2.827	3.446
3	3.068	2.615	3.952	3.818	3.691	3.638	3.545	3.522
5	1.022	3.702	2.128	1.990	1.995	1.880	1.658	1.023
6	4.086	2.060	4.231	4.139	4.229	4.302	3.694	3.350
7	3.606	2.738	4.363	4.291	4.381	4.471	3.239	3.789
8	3.833	2.334	3.087	3.114	3.189	4.339	3.170	3.067
11	4.509	2.294	3.466	3.536	2.988	3.661	3.912	2.838
14	2.507	2.250	4.105	4.144	3.217	2.489	3.081	2.463
15	2.860	2.396	2.538	2.534	2.546	3.107	2.774	2.293
16	2.686	3.778	4.114	4.157	4.123	3.888	3.082	3.116
17	3.190	3.108	2.663	2.783	2.382	2.702	3.027	2.651
19	3.514	2.835	2.599	2.795	2.791	3.360	3.310	3.112
21	2.842	3.119	2.518	2.425	2.358	2.139	2.366	2.734
22	4.097	2.652	2.218	2.268	2.354	3.130	2.361	2.760
23	3.670	2.942	2.449	2.499	2.345	2.890	2.809	2.781
25	3.676	2.717	2.306	2.390	2.269	2.651	3.179	2.710
26	3.107	2.686	2.411	2.282	2.265	2.133	2.257	2.762
27	2.851	3.037	2.475	2.655	2.701	3.251	3.386	3.012
28	2.483	3.086	2.457	2.514	2.223	2.665	3.314	2.640
29	1.928	2.744	2.405	2.288	2.238	2.086	2.181	2.487
30	3.136	2.723	2.812	3.053	3.004	3.443	3.209	2.919
31	2.876	2.401	2.074	2.172	2.166	2.518	2.490	2.784
32	2.260	2.141	2.663	2.583	2.456	2.113	1.983	2.676
33	3.553	2.799	3.612	4.085	3.935	4.467	3.909	3.657
34	3.013	2.109	3.605	3.941	3.253	3.520	3.245	3.235
35	3.893	2.854	3.661	3.711	3.451	2.883	2.751	3.509
36	3.607	2.398	3.665	4.172	4.027	4.456	3.997	3.862
37	3.268	2.449	3.611	3.977	3.269	3.487	3.683	2.967
38	3.721	3.069	3.666	3.752	3.484	2.870	3.200	3.409
40	4.066	2.348	3.591	3.874	3.262	3.732	2.924	3.412
41	3.618	2.747	3.547	3.560	3.326	2.913	2.270	3.512
42	2.936	2.513	2.254	2.118	2.248	2.164	1.731	2.622
43	2.827	2.662	2.426	2.949	3.006	2.893	2.389	2.495
44	2.719	3.304	2.046	1.629	1.709	2.022	1.724	2.248
45	3.056	2.875	3.460	3.146	3.234	3.583	2.742	3.040
46	2.674	2.910	3.739	2.499	2.428	2.670	2.448	2.577
47	2.478	2.941	2.893	2.288	2.196	2.862	2.317	2.356
48	2.812	2.547	1.841	2.091	2.473	2.265	2.566	3.117
49	3.541	2.612	3.342	3.356	3.620	4.061	3.218	3.637
50	2.520	1.759	2.901	1.797	1.798	2.070	1.746	2.127
51	4.301	3.593	3.672	4.496	3.906	3.635	4.721	4.082
52	2.866	3.365	3.393	3.050	2.816	3.144	3.705	3.422

Tablo 4.25 devamı								
53	4.523	4.523	4.523	4.523	4.523	4.523	4.523	4.523
54	2.199	2.210	1.881	2.176	2.597	2.390	2.543	3.129
55	4.469	2.532	3.849	3.540	3.581	4.091	3.164	3.434
56	3.182	4.644	5.012	3.413	3.069	3.548	3.205	3.936
58	4.046	2.976	4.015	3.933	4.049	4.112	3.439	3.686
59	2.362	2.875	1.897	2.174	2.561	2.314	2.467	3.109
60	3.695	3.051	3.427	3.503	3.753	4.216	3.095	3.502
61	2.231	3.973	4.283	2.946	2.760	2.886	3.042	2.790
62	3.631	3.569	3.645	4.456	3.890	3.629	3.666	3.888
63	2.947	2.672	3.550	3.235	2.945	3.225	3.248	3.238
64	3.409	2.801	3.302	3.531	3.827	3.374	3.270	2.698
65	2.467	2.849	2.100	2.592	2.351	2.420	3.139	3.383
67	3.037	3.021	3.640	2.761	3.039	2.716	3.080	2.838
68	3.114	2.741	2.740	3.380	3.392	3.058	2.829	3.536
69	3.043	3.224	3.036	2.816	2.962	3.031	3.613	2.971
70	4.229	2.947	2.945	3.076	3.027	4.016	3.324	3.135
71	2.186	2.565	2.440	2.380	2.638	1.955	2.624	2.566
72	3.553	3.045	1.676	1.844	2.222	2.226	3.511	2.466
73	2.192	2.725	1.706	1.703	1.996	1.407	2.377	2.245
74	3.237	2.784	3.165	3.256	3.409	2.490	3.225	3.510
R^2 eğitim		**4.510^{-5}**	**0.182**	**0.326**	**0.343**	**0.496**	**0.369**	**0.398**
SE eğitim		**0.129**	**0.117**	**0.106**	**0.105**	**0.092**	**0.103**	**0.100**
q^2		**-0.805**	**-0.386**	**-0.078**	**0.033**	**0.199**	**0.061**	**0.220**
Test set	***Deneysel Aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***
1	3.397	2.703	3.471	3.843	3.650	4.285	3.775	3.750
8	3.750	3.970	3.302	3.395	3.500	4.786	4.351	3.346
9	1.272	3.095	2.192	1.918	1.809	1.755	2.090	2.144
19	2.290	2.541	3.707	3.532	2.955	2.696	2.849	2.779
21	2.465	3.749	3.495	3.415	3.189	2.846	3.177	2.908
23	2.421	2.941	2.551	2.546	2.558	3.130	2.925	2.303
27	2.879	2.929	2.585	2.499	2.422	2.186	2.386	2.733
30	3.215	2.535	2.612	2.709	2.339	2.690	2.848	2.960
33	3.807	2.655	2.394	2.577	2.614	3.070	3.447	3.114
35	3.498	3.376	3.601	3.976	3.817	4.620	3.593	3.802
36	3.457	3.092	5.203	7.169	6.422	5.795	5.085	4.562
42	3.274	2.750	3.042	3.294	2.343	3.835	4.098	3.913
R^2 test		**0.003**	**0.102**	**0.163**	**0.194**	**0.478**	**0.514**	**0.522**
SE test		**0.316**	**0.300**	**0.289**	**0.284**	**0.228**	**0.220**	**0.219**
q^2ext1		**-0.247**	**-0.502**	**-1.963**	**-1.101**	**-0.743**	**0.056**	**0.414**
q^2 ext2		**-0.326**	**-0.597**	**-2.150**	**-1.234**	**-0.853**	**-0.004**	**0.377**

Tablo 4.26. Tiyazolidin serisi için elde edilen **κ** değerlerine göre hesaplanan –log(EC_{50}) cinsinden aktivite değerleri (8-14).

Bileşik No		***8κ***	***9κ***	***10 κ***	***11 κ***	***12 κ***	***13 κ***	***14 κ***
Eğitim seti	***Deneysel Aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***
1	2.638	3.507	2.736	2.796	2.844	2.935	2.767	2.854
3	3.068	3.561	3.091	3.128	3.247	3.306	3.263	3.307
5	1.022	1.023	1.022	1.022	1.022	1.022	1.023	1.022
6	4.086	3.414	3.280	3.350	3.349	3.431	3.314	3.391
7	3.606	3.819	3.469	3.519	3.610	3.671	3.576	3.650
8	3.833	3.204	3.649	3.650	3.802	3.814	3.670	3.658
11	4.509	2.910	3.049	3.050	3.886	3.807	4.088	4.026
14	2.507	2.410	2.050	2.079	2.068	2.121	2.140	2.150
15	2.860	2.423	2.833	2.893	2.838	2.924	3.029	2.959
16	2.686	3.115	2.924	3.024	2.896	3.007	3.054	3.100
17	3.190	2.794	2.515	2.580	3.275	3.314	3.147	3.181
19	3.514	3.308	3.269	3.341	3.454	3.575	3.596	3.576
21	2.842	2.909	2.709	2.790	2.769	2.895	2.949	2.903
22	4.097	3.040	3.250	3.341	3.476	3.630	3.674	3.606
23	3.670	2.968	2.880	2.941	2.994	3.106	3.153	3.113
25	3.676	2.891	2.797	2.857	2.907	3.016	3.082	3.048
26	3.107	2.953	2.763	2.838	2.866	2.990	3.182	3.108
27	2.851	3.210	3.261	3.332	3.410	3.526	3.319	3.322
28	2.483	2.803	2.769	2.818	2.835	2.930	2.928	2.875
29	1.928	1.825	2.553	2.075	2.643	2.077	2.067	2.059
30	3.136	2.908	3.233	3.301	2.640	2.668	2.317	2.397
31	2.876	2.800	3.114	3.192	3.079	3.047	3.104	3.107
32	2.260	2.670	2.809	2.887	2.216	2.260	2.269	2.273
33	3.553	3.720	3.851	3.901	3.825	3.883	3.679	3.788
34	3.013	3.255	3.460	3.466	3.287	3.304	3.354	3.354
35	3.893	3.539	3.644	3.687	3.436	3.485	3.768	3.732
36	3.607	3.863	3.957	3.912	4.188	4.131	4.039	4.165
37	3.268	2.973	2.815	2.798	2.952	2.943	2.766	2.858
38	3.721	3.407	3.003	3.004	3.160	3.168	3.143	3.218
40	4.066	3.449	3.322	3.336	3.298	3.331	3.302	3.337
41	3.618	3.570	3.023	3.074	3.114	3.190	3.207	3.255
42	2.936	2.745	2.975	3.048	2.825	2.901	3.040	2.992
43	2.827	2.579	2.798	2.794	2.722	2.713	2.758	2.751
44	2.719	2.367	2.535	2.569	2.479	2.531	2.685	2.599
45	3.056	3.083	3.400	3.414	3.357	3.358	3.346	3.345
46	2.674	2.678	2.232	2.268	2.377	2.426	2.302	2.331
47	2.478	2.395	2.618	2.604	2.600	2.589	2.721	2.652
48	2.812	3.346	2.336	2.460	2.441	2.613	2.757	2.715
49	3.541	3.568	4.036	4.023	3.757	3.702	3.635	3.704
50	2.520	2.322	2.151	2.211	2.254	2.343	2.413	2.320
51	4.301	4.128	3.967	3.958	3.936	3.933	3.930	3.928
52	2.866	3.286	3.280	3.216	3.220	3.147	3.183	3.197

Tablo 4.26 devamı								
53	4.523	4.523	4.523	4.523	4.523	4.523	4.523	4.523
54	2.199	2.294	2.438	2.021	2.509	2.008	2.016	2.033
55	4.469	3.432	3.867	3.857	3.766	3.736	4.304	4.224
56	3.182	3.920	3.123	3.097	3.293	3.268	3.240	3.286
58	4.046	3.731	3.654	3.696	3.715	3.762	3.845	3.868
59	2.362	3.317	2.361	2.484	2.416	2.578	2.650	2.625
60	3.695	3.435	3.857	3.856	3.624	3.583	3.467	3.558
61	2.231	2.850	2.551	2.568	2.636	2.653	2.472	2.521
62	3.631	3.939	3.867	3.861	3.820	3.817	3.865	3.857
63	2.947	3.108	3.068	3.024	3.027	2.977	3.032	3.041
64	3.409	2.798	2.868	2.954	3.238	3.389	3.630	3.485
65	2.467	3.478	2.395	2.480	2.477	2.586	2.545	2.551
67	3.037	2.858	2.626	2.657	2.915	2.966	3.003	2.969
68	3.114	3.629	3.579	3.571	3.659	3.651	3.599	3.592
69	3.043	2.801	2.987	2.930	2.942	2.862	2.826	2.871
70	4.229	3.216	4.119	4.046	4.179	4.087	4.408	4.260
71	2.186	2.536	3.079	3.129	2.528	2.541	2.490	2.500
72	3.553	2.479	3.380	3.411	2.890	2.877	2.753	2.760
73	2.192	2.238	2.609	2.654	2.228	2.242	2.163	2.166
74	3.237	3.363	3.729	3.764	3.116	3.107	3.230	3.278
R^2 eğitim		**0.478**	**0.592**	**0.618**	**0.727**	**0.759**	**0.778**	**0.783**
SE eğitim		**0.093**	**0.082**	**0.080**	**0.068**	**0.063**	**0.061**	**0.060**
q^2		**0.337**	**0.475**	**0.502**	**0.605**	**0.641**	**0.655**	**0.659**
Test set	***Deneysel Aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***
2	3.397	3.742	3.611	3.647	3.751	3.809	3.435	3.578
4	3.750	3.390	3.904	3.908	4.103	4.120	4.078	4.075
9	1.272	2.033	2.063	2.109	2.156	2.240	2.408	2.310
10	2.290	2.619	2.406	2.530	2.479	2.653	2.665	2.656
12	2.465	3.210	2.738	2.796	2.689	2.767	2.886	2.857
13	2.421	2.687	2.844	2.902	2.849	2.935	2.987	2.919
18	2.879	3.037	2.622	2.706	2.646	2.772	2.827	2.790
20	3.215	2.495	2.965	3.003	3.017	3.101	3.361	3.292
24	3.807	3.334	3.331	3.395	3.506	3.616	3.754	3.723
39	3.498	3.856	3.736	3.773	3.843	3.899	3.618	3.723
57	3.457	5.882	3.673	3.774	3.935	4.070	3.554	3.772
66	3.274	3.724	4.247	4.223	3.916	3.831	3.826	3.894
R^2 test		**0.542**	**0.695**	**0.715**	**0.769**	**0.795**	**0.838**	**0.847**
SE test		**0.214**	**0.175**	**0.169**	**0.152**	**0.143**	**0.127**	**0.124**
q^2ext1		**0.363**	**0.633**	**0.612**	**0.652**	**0.591**	**0.629**	**0.643**
q^2 ext2		**0.323**	**0.610**	**0.587**	**0.630**	**0.565**	**0.606**	**0.620**

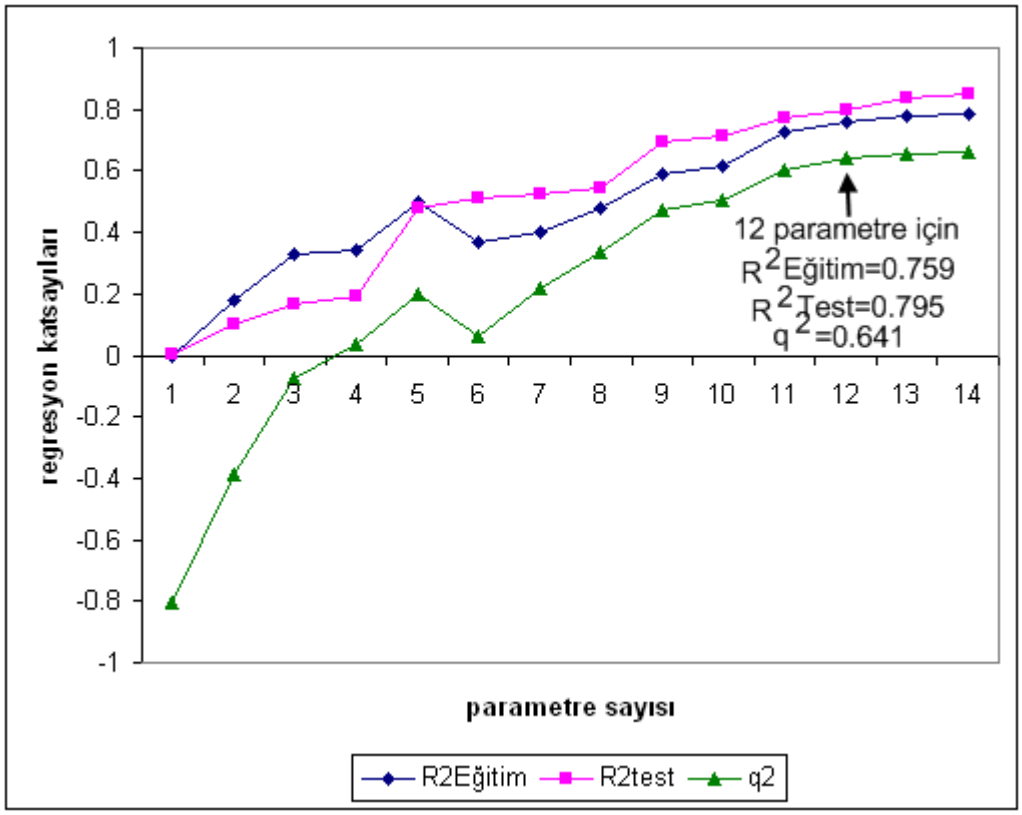
Tiyazolidin bileşikleri için hem eğitim hem de test setine ait tüm hesaplamalar için deneysel değerlere karşılık gelen hesaplanan aktivite değerleri yukarıdaki tablolarda

verilmiştir. Tablo 4.27 da aktivite hesaplamalarında elde edilen parametreler ile kj değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.27. Tiyazolidin serisi için hesaplamalardan elde edilen **κ** değerleri ve parametreler

κ adedi	***Parametre no***	***κ değeri***
1	**85**	0.1945
2	85, 218	2.500, 0.387
3	51, 85, 340	-40.877, 3.056, 17.408
4	51, 85, 216, 340	-60.771, 2.550, -0.009, 11.615
5	8, 85, 229, 331, 340	2.080, 2.022, 0.006, -0.807, 25.412
6	8, 78, 85, 105, 109, 342	1.781, 1.332, 3.844, 0.005, 0.003, 2.188
7	4, 51, 59, 85, 113, 121, 288	3.018, -47.254, -0.967, 1.617, 0.043, 0.055, -0.096
8	4, 51, 59, 85, 113, 121, 258, 288	3.133, -46.360, -1.048, 1.246, 0.062, 0.052, -0.064, -0.104
9	38, 47, 51, 59, 78, 121, 135, 289, 331	-0.139, 62.285, -63.228, -0.825, -0.669, 0.575, -0.000024, -0.065, -0.588
10	38, 47, 51, 59, 78, 121, 135, 286, 289, 331	-0.097, 54.689, -64.255, -0.893, -0.606, 0.536, -0.000023, -0.028, -0.0714, -0.619
11	38, 42, 47, 51, 59, 78, 113, 121, 135, 289, 331	-0.283, -0.038, 75.071, -61.047, -0.764, -0.517, 0.093, 0.050, -0.000017, -0.075, -0.561
12	38, 42, 47, 51, 59, 78, 113, 121, 135, 286, 289, 331	-0.234, -0.033, 66.563, -60.985, -0.856, -0.409, 0.101, 0.056, -1.5×10^{-5}, -0.034, -0.083, -0.579
13	30, 38, 42, 47, 51, 59, 113, 121, 128, 135, 286, 289, 331	0.620, -0.281, -0.039, 76.177, -66.273, -0.820, 0.132, 0.071, -0.000450, -0.000028, -0.044, -0.072, -0.592
14	30, 38, 42, 47, 51, 59, 78, 113, 121, 128, 135, 286, 289, 331	0.463, -0.276, -0.039, 72.123, -66.837, -0.811, -0.235, 0.124, 0.060, -0.0004, -0.000024, -0.041, -0.074, -0.611

En uygun parametre sayısını belirlemek için aktivite hesaplamasında kullanılan parametre sayısı, R^2 (eğitim ve test seti için) ve q^2 değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4.11). Aktiviteye en çok katkıda bulunan ve ECSA parametrelerinin esnekliğini ifade eden en uygun alt parametre seti 12 parametreden oluşmaktadır. R^2 ve q^2 değerleri 12 parametreye kadar artmaktadır. 12 parametreden sonra model fazla değişmemektedir ve yeni bir parametre eklenmesi gereksizdir. 62 bileşikten oluşan eğitim seti için 12'den fazla parametre ile model kurulması aşırı-uygun sonuçlar elde edilmesine neden olacağından ve Topliss oranına da uymasından dolayı 12 parametreli model en iyi model olarak düşünülmüştür.



Şekil 4.11. Tiyazolidin serisi için elde edilen en uygun parametre sayısı-regresyon katsayısı grafiği

Tablo 4.28'de Tiyazolidin serisine ait optimizasyon sonucunda bulunan en iyi 12 parametre, referans bileşiğin 1. konformeri için bu parametrelerin sayısal değerleri ve κ_j değerleri verilmiştir. 12. bileşiğin 1. konformeri için sayısal değerler sadece örnek olması açısından tabloda yer almıştır. Hesaplamalarda bütün konformerler için parametrelerin sayısal değerleri kullanılmaktadır. Tablo 4.28' deki moleküler parametrelere bakıldığında 12 parametre içerisinde geometrik, elektronik ve termodinamik özelliklerin daha baskın olduğu görülmektedir.

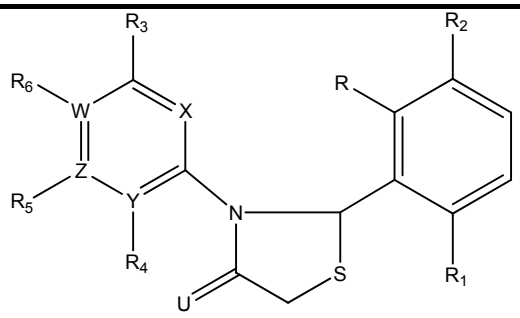
Tablo 4.28. Tiyazolidin serisinde 62 bileşik eğitim ve 12 bileşik test seti için en iyi 12 moleküler parametre, 53. Bileşiğin 1. Konformeri için parametrenin sayısal değeri ve Kappa (κ_j) değerileri.

Parametre No		***Moleküler Parametreler***	***PSD***	***κ_j değeri***
$a^{(1)}$	**38**	C5 atomunun elektrostatik yükü	0.137	-0.234
$a^{(2)}$	**42**	C12'ye bağlı atom (F1) elektrostatik yükü	-0.238	-0.033
$a^{(3)}$	**47**	S2 atomunun Valens yükü	2.025	66.563
$a^{(4)}$	**51**	C14 atomunun Valens yükü	3.952	-60.985
$a^{(5)}$	**59**	C6 atomunun Valens yükü	3.954	-0.856
$a^{(6)}$	**78**	C8-N2 atomları arasındaki mesafe	3.511	-0.409
$a^{(7)}$	**113**	Rotational Entalpi (kcal/mol)	3.298	0.101
$a^{(8)}$	**121**	Q(plus) (e^-)	4.496	0.056
$a^{(9)}$	**135**	Polarlanabilirlik YZ	$9.83x10^3$	$-1.5x10^{-5}$
$a^{(10)}$	**286**	S2 C6 aomları arasındaki mesafe+H6 atomunun van der Waals yarıçapı	8.433	-0.034
$a^{(11)}$	**289**	S2-N1-O1 Düzlemine C10 Atomun Dik Uzaklığı + H15 atomunun van der Waals Yarıçapı	4.464	-0.083
$a^{(12)}$	**331**	C8-N1-O1 Düzlemi İle N1 - C14 e bağlı atom (H13) Doğrusu Arasındaki Açı (Radyan)	0.996	-0.579
PSD :12. Bileşiğin 1. Konformeri için parametrenin sayısal değeri Not:Atom numaraları referans bileşiğe göre düzenlenmiştir.				

$a^{(1)}$, $a^{(2)}$, $a^{(3)}$, $a^{(4)}$ ve $a^{(5)}$ parametreleri elektronik özelliklerden olan elektrostatik yük ve atomik Valens yüküdür. $a^{(6)}$ moleküllerin konformasyonel yapılarının dikkate alındığı atomlar arası mesafedir. Atomlar arası birçok mesafe hesaplamalarda kullanılmasına rağmen aktiviteye en çok katkıda bulunan C8 ve N2 atomları arasındaki mesafedir. C8 ve N2 atomlarının farmakofor grubu atomları olması dikkat çekmektedir ve bioreseptörle atkileşimde aktiviteyi artırıcı yönde etki göstermektedir. $a^{(8)}$, Q(plus), moleküldeki en fazla pozitif yüke sahip olan H atomunun yükünün büyüklüğüdür [124]. Q(plus), hidrojen bağı asitliğini ve çözücü etkilerini ifade eden bir parametredir., $a^{(10)}$, $a^{(11)}$ ve $a^{(12)}$ parametreleri atomun farmakofor düzlemine olan dik uzaklığı, açı ve atomlar arası mesafe gibi geometrik özelliklere karşılık gelmektedir. Farmakofor grubu parametreleri olan $a^{(11)}$ ve $a^{(12)}$ parametreleri aktiviteyi arırıcı yönde etki göstermektedir.

Tiyazolidin serisinde rasgele olarak 62 bileşik eğitim ve 12 bileşik test seti olarak kullanılması ile oluşturulan modele ait aktivite hesaplama sonuçlarında Tablo 4.25-4.26 ve Şekil 4.11'de verilen hesaplamalara bakıldığında 12 parametre ile verilen sonuç en uygun parametre sayısı olarak belirlenmiştir. Tablo 4.32'de elde edilen 12 parametreye göre ilgili bileşiklerin konformer sayıları, deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri verilmiştir.

Tablo 4.29. Tiyazolidin serisinde 62 bileşik eğitim ve 12 bileşik test seti olmak üzere 12 parametreye göre deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.



2,3-Diaril-1,3-tiyazolidin-4-on

Bileşik No	W	X	Y	Z	U	R	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Den. Akt. pIC_{50}	Hes. Akt. pIC_{50}
1	CH	CH	CH	CH	O	F	F	H	H	H	H	H	H	2.638	*2.935*
2*	CH	CH	CH	CH	O	Cl	Cl	H	H	H	H	H	H	3.397	3.809
3	CH	N	CH	CH	O	F	F	H	H	H	H	H	H	3.068	3.306
4*	CH	N	CH	CH	O	Cl	Cl	H	H	H	H	H	H	3.75	4.120
5	CH	CH	CH	N	O	F	F	H	H	H	-	H	H	1.022	1.022
6	CH	N	CH	CH	O	F	F	H	Me	H	H	H	H	4.086	3.431
7	CH	N	CH	CH	O	F	F	H	H	H	Me	H	H	3.606	3.671
8	CH	N	CH	CH	O	Cl	Cl	H	H	H	Me	H	H	3.833	3.814
9*	CH	N	CH	CH	O	F	F	H	H	Me	H	H	H	1.272	2.240
10*	CH	N	CH	CH	O	F	F	H	H	H	H	Me	H	2.29	2.653
11	CH	N	CH	CH	O	Cl	F	H	Me	H	H	H	H	4.509	3.807
12*	CH	N	CH	CH	O	F	F	H	Me	H	H	H	Me	2.465	2.767
13*	CH	N	CH	CH	O	Cl	Cl	H	Me	H	H	H	Me	2.421	2.935
14	CH	N	CH	CH	O	F	F	H	Me	H	Me	H	Me	2.507	2.121
15	CH	N	CH	CH	O	Cl	Cl	H	Me	H	H	H	Me	2.86	2.924
16	CH	N	CH	CH	O	F	F	H	Me	H	Me	H	Me	2.686	3.007
17	CH	CH	CH	CH	O	Cl	F	H	Me	H	H	H	H	3.19	3.314
18*	CH	CH	CH	CH	O	F	F	H	Br	H	H	H	H	2.879	2.772
19	CH	CH	CH	CH	O	Cl	Cl	H	Cl	H	H	H	H	3.514	3.575
20*	CH	CH	CH	CH	O	Cl	F	H	Cl	H	H	H	H	3.215	3.101
21	CH	CH	CH	CH	O	F	F	H	Cl	H	H	H	H	2.842	2.895
22	CH	CH	CH	CH	O	Cl	Cl	H	Me	H	H	H	H	4.097	3.630
23	CH	CH	CH	CH	O	Cl	F	H	Me	H	H	H	H	3.67	3.106
24*	CH	CH	CH	CH	O	Cl	Cl	H	Et	H	H	H	H	3.807	3.616
25	CH	CH	CH	CH	O	Cl	F	H	Et	H	H	H	H	3.676	3.016
26	CH	CH	CH	CH	O	F	F	H	Et	H	H	H	H	3.107	2.990

Tablo 4.29 devamı

27	CH	CH	CH	CH	O	Cl	Cl	H	MeO	H	H	H	H	2.851	3.526
28	CH	CH	CH	CH	O	Cl	F	H	MeO	H	H	H	H	2.483	2.930
29	CH	CH	CH	CH	O	F	F	H	MeO	H	H	H	H	1.928	2.077
30	CH	CH	CH	CH	O	Cl	Cl	H	NO2	H	H	H	H	3.136	2.668
31	CH	CH	CH	CH	O	Cl	F	H	NO2	H	H	H	H	2.876	3.047
32	CH	CH	CH	CH	O	F	F	H	NO2	H	H	H	H	2.26	2.260
33	CH	CH	CH	CH	O	Cl	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	3.553	3.883
34	CH	CH	CH	CH	O	Cl	F	H	Cl	H	Cl	H	H	3.013	3.304
35	CH	CH	CH	CH	O	F	F	H	Cl	H	Cl	H	H	3.893	3.485
36	CH	CH	CH	CH	O	Cl	Cl	H	F	H	F	H	H	3.607	4.131
37	CH	CH	CH	CH	O	Cl	F	H	F	H	F	H	H	3.268	2.943
38	CH	CH	CH	CH	O	F	F	H	F	H	F	H	H	3.721	3.168
39*	CH	CH	CH	CH	O	Cl	Cl	H	Me	H	Me	H	H	3.498	3.899
40	CH	CH	CH	CH	O	Cl	F	H	Me	H	Me	H	H	4.066	3.331
41	CH	CH	CH	CH	O	F	F	H	Me	H	Me	H	H	3.618	3.190
42	CH	CH	CH	CH	O	F	MeO	H	Me	H	H	H	H	2.936	2.901
43	CH	CH	CH	CH	O	Cl	F	Me	Me	H	H	H	H	2.827	2.713
44	CH	CH	CH	CH	O	MeO	MeO	H	Me	H	H	H	H	2.719	2.531
45	CH	N	CH	CH	O	F	MeO	H	H	H	Me	H	H	3.056	3.358
46	CH	N	CH	CH	O	F	CF3	H	H	H	Me	H	H	2.674	2.426
47	CH	N	CH	CH	O	MeO	MeO	H	H	H	Me	H	H	2.478	2.589
48	CH	N	CH	CH	O	Me	Me	H	Me	H	H	H	H	2.812	2.613
49	CH	N	CH	CH	O	F	MeO	H	Me	H	H	H	H	3.541	3.702
50	CH	N	CH	CH	O	F	CF3	Cl	Me	H	H	H	H	2.52	2.343
51	CH	N	CH	CH	O	Cl	F	Me	Me	H	H	H	H	4.301	3.933
52	CH	N	CH	CH	O	MeO	MeO	H	Me	H	H	H	H	2.866	3.147
53	CH	N	CH	CH	O	F	F	H	Br	H	H	H	H	4.523	4.523
54	CH	N	CH	CH	O	Me	Me	H	Br	H	H	H	H	2.199	2.008
55	CH	N	CH	CH	O	F	MeO	H	Me	H	H	H	H	4.469	3.736
56	CH	N	CH	CH	O	F	CF3	Cl	Br	H	H	H	H	3.182	3.268
57*	CH	N	CH	CH	O	Cl	F	Me	Br	H	H	H	H	3.457	4.070
58	CH	N	CH	CH	O	F	F	H	Me	H	Me	H	H	4.046	3.762
59	CH	N	CH	CH	O	Me	Me	H	Me	H	Me	H	H	2.362	2.578
60	CH	N	CH	CH	O	F	MeO	H	Me	H	Me	H	H	3.695	3.583
61	CH	N	CH	CH	O	F	CF3	Cl	Me	H	Me	H	H	2.231	2.653
62	CH	N	CH	CH	O	Cl	F	Me	Me	H	Me	H	H	3.631	3.817
63	CH	N	CH	CH	O	MeO	MeO	H	Me	H	Me	H	H	2.947	2.977
64	CH	N	N	CH	O	F	F	H	Me	-	H	H	H	3.409	3.389
65	CH	N	N	CH	O	Me	Me	H	Me	-	H	H	H	2.467	2.586
66*	CH	N	N	CH	O	F	MeO	H	Me	-	H	H	H	3.274	3.831
67	CH	N	N	CH	O	F	CF3	Cl	Me	-	H	H	H	3.037	2.966
68	CH	N	N	CH	O	Cl	F	Me	Me	-	H	H	H	3.114	3.651
69	CH	N	N	CH	O	MeO	MeO	H	Me	-	H	H	H	3.043	2.862
70	CH	N	N	CH	O	Cl	Cl	H	Me	-	Me	H	H	4.229	4.087
71	CH	N	CH	CH	S	F	F	H	Me	H	H	H	H	2.186	2.541
72	CH	N	N	CH	S	Cl	Cl	H	Me	-	H	H	H	3.553	2.877
73	CH	N	N	CH	S	F	F	H	Me	-	Me	H	H	2.192	2.242
74	CH	N	CH	CH	S	F	F	H	Br	H	H	H	H	3.237	3.107

$R^2_{eğitim}$=0.759	**R^2_{test}=0.795**	
q^2=0.641	**q^2_{ext1}=0.591**	**q^2_{ext1}=0.565**

* hesaplamalarda test bileşiği olarak kullanılmıştır.

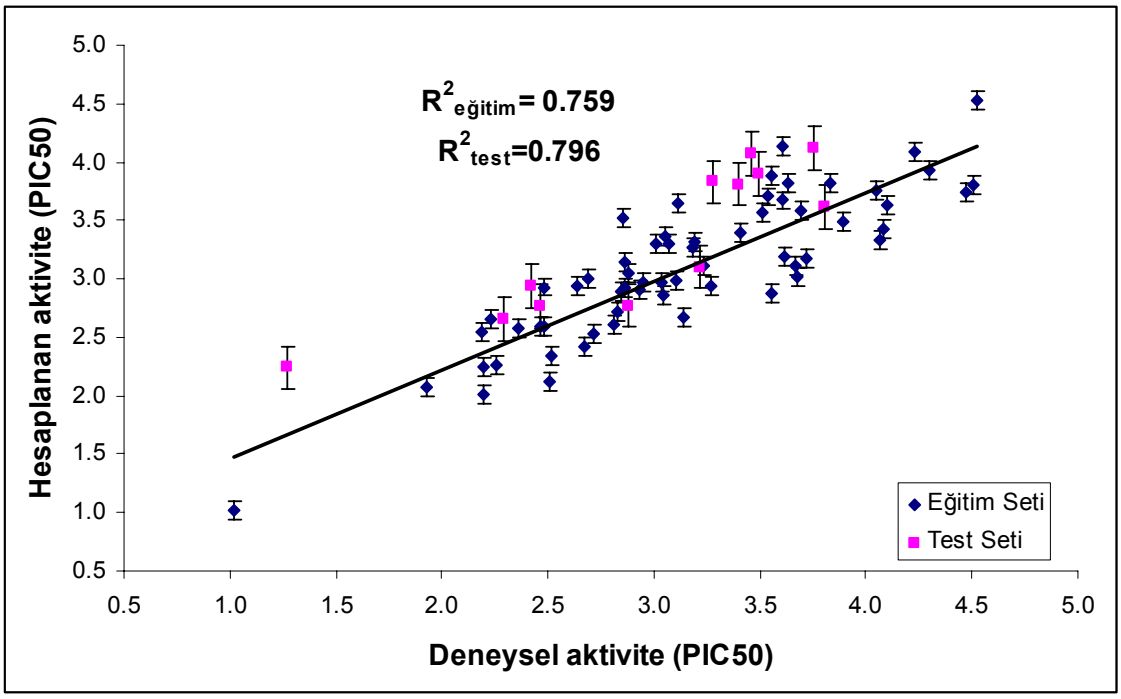
Tiyazolidin serisi için en iyi modeli oluşturan 12 parametreden hangisinin aktiviteye katkısının en fazla olduğunu belirlemek için E-statistik tekniği kullanılmıştır. Bunun için her bir parametre sırasıyla dışarıda bırakılarak diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre dâhil edilmediğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir (Tablo 4.30). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2değerleri yorumlanarak belirlenmiştir.

Tablo 4.30. Tiyazolidin serisinde 12 moleküler parametrenin her birinin modelin performansına etkisini gösteren E, $R^2_{eğitim}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1} ve q^2_{ext2} değerleri.

Parametreler	E	$R^2_{eğitim}$	R^2_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
$a^{(1)}$	0.003	0.730	0.849	-139.976	0.597	0.572
$a^{(2)}$	0.823	0.721	0.833	0.564	0.586	0.560
$a^{(3)}$	0.518	0.591	0.738	0.306	0.583	0.556
$a^{(4)}$*	tanımsız	0.176	0.481	999.999	999.999	999.999
$a^{(5)}$	0.634	0.655	0.673	0.434	0.573	0.546
$a^{(6)}$	0.337	0.735	0.818	-0.065	0.589	0.563
$a^{(7)}$	0.645	0.638	0.680	0.444	0.580	0.553
$a^{(8)}$	0.726	0.688	0.547	0.505	-0.257	-0.336
$a^{(9)}$	0.004	0.715	0.704	-80.832	0.471	0.437
$a^{(10)}$	0.908	0.727	0.769	0.605	0.652	0.630
$a^{(11)}$	0.234	0.707	0.786	-0.536	0.651	0.629
$a^{(12)}$	0.461	0.636	0.669	0.221	0.340	0.298

12 parametre kullanılarak elde edilen modelin q^2 değeri 0.641 iken, $a^{(4)}$ nolu parametrenin ihmal edilmesiyle bu değer tanımsız olmuştur. Tablo 4.30 incelendiğinde E ve q^2 değeri tanımsız olan $a^{(4)}$ parametresinin modele katkısının diğer parametrelere göre en fazla olduğu söylenilebilir. Bu parametrenin ihmalinin model performansında düşüşe yol açacağı oldukça düşük olan $R^2_{eğitim}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1} ve q^2_{ext2} değelerinden de belli olmaktadır. Modele katkısı en fazla olan ikinci parametre ise E değeri 0.003 ve q^2 değeri de -139.976 olan $a^{(1)}$'dir. En yüksek E değerine sahip olan $a^{(10)}$ nolu parametrenin ise model performansına katkısı en azdır. $a^{(10)}$' un ihmal edilmesinde q^2 değerinde meydana gelen düşüşün diğer parametrelerin ihmal edilmesindeki düşüşten daha az olması, aktivite üzerindeki etkisinin de az olduğunu göstermektedir.

Tiyazolidin serisinde 62 bileşik eğitim ve 12 bileşik test seti için en iyi 12 moleküler parametre ile hesaplanan sonuçlarına göre R^2 değerleri Şekil 4.12 de verilmiştir.



Şekil 4.12. Tiyazolidin serisinde 12 parametre ile hesaplanan teorik aktivitenin eğitim ve test seti için çizilmiş R^2 grafiği.

Tablo 4.28'e bakıldığında, kapa ve parametrenin sayısal değeri göz önünde buşlundurularak 38, 51, 59, 78, 135, 286, 289 ve 331 nolu parametrelerin aktiviteyi artırıcı (AG) yönde bir etkiye sahip olduğunu, 42, 47, 113 ve 121 nolu parametrelerin ise aktiviteyi azaltıcı yönde (APS) bir etkiye sahip olduğu söylenilebilir. Tiyazolidin serisi için çalışma grubumuz tarafından geliştirilen EC-GA metodu ile hesaplama sonuçları sırasıyla şekil 4.12 den de görüldüğü gibi $R^2_{eğitim}$: 0.759, R^2_{test}:0.795 dır. Model doğrulama için q^2 : 0.641, q^2_{ext1}: 0.591 ve q^2_{ext2}: 0.565 olarak bulunmuştur.

Benzer Tiyazolidin serisi için yapılan iki farklı çalışmanın ilkinde Roy ve çalışma grubu Fujita-Ban tipi analizi ve çeşitli fizikokimyasal ve topolojik parametreleri kullanarak $R^2_{Eğitim}$=0.683-0.854, R^2_{test}=0.230-0.735 ve q^2=0.443-0.594 olarak hesaplamışlardır. Buna göre EC-GA metodunun eğitim seti için uyumunun daha düşük olmasına karşın tahmin kapasitesi ve test set uyumu bakımından daha yüksek değere sahiptir. İkinci çalışmada ise Prabhakar ve çalışma arkadaşları CP-MLR (combinatorial protocol in multiple linear regreession) ve PLS analizlerini kullanarak test set analizleri yapmadan R^2=0.674-0.848 ve q^2=0.484-0.792 olarak hesaplamışlardır. Fakat kullanılan bileşiklerin hepsi aynı olmadığı için tam bir karşılaştırma yapmak mümkün değildir.

4.3.4. DABO Serisi için Anti-HIV-1 Aktivite Hesaplamaları

65 adet bileşik içeren DABO serisi rastgele 50 bileşikten oluşan eğitim setine ve 15 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 14 parametreye kadar tarama yapılmıştır. Mümkün olan en az sayıda parametre kullanarak model kurulması daha önemli olduğu için 14 parametreden sonraki taramalar yapılmamıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu eğitim ve test seti için 1-14 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, R^2, standart hata ve q^2 değerleri tablo 4.31-4.32'de verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır.

Tablo 4.31. DABO serisi için elde edilen **κ** değerlerine göre hesaplanan $-\log(EC_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (1-7).

Bileşik No		***1 κ***	***2 κ***	***3 κ***	***4 κ***	***5 κ***	***6κ***	***7κ***
Eğitim seti	***Deneysel Aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***
2	5.469	4.851	5.414	5.498	5.405	5.505	5.497	5.388
4	6.018	4.587	5.085	4.760	5.027	4.932	5.020	5.079
5	5.921	4.749	5.138	4.847	5.547	5.228	5.499	5.407
6	4.833	4.596	4.699	4.746	4.827	4.755	4.865	4.927
7	4.495	4.595	4.820	5.448	5.649	5.732	5.630	5.541
8	4.602	4.610	4.304	5.444	5.334	5.480	4.650	5.165
9	4.674	4.595	4.097	4.566	4.632	4.583	4.500	4.684
10	4.638	4.607	4.530	4.560	4.729	4.562	4.599	4.758
11	5.770	4.809	5.083	5.373	5.743	5.701	5.667	5.719
12	6.523	4.696	4.590	5.278	4.909	5.250	5.078	5.129
14	5.523	4.616	4.516	5.010	4.867	4.910	4.864	4.781
17	3.699	4.613	4.969	5.025	4.805	4.868	4.887	4.754
18	5.276	4.607	4.015	4.652	5.042	4.992	5.016	5.742
19	6.086	7.302	5.662	7.171	6.784	6.811	6.388	5.887
20	5.678	4.804	5.036	5.541	5.594	5.737	5.882	5.475
21	7.000	7.505	4.324	6.934	6.465	6.616	5.934	7.293
23	6.699	4.839	5.382	5.119	5.391	5.428	5.784	5.556
24	6.398	7.320	6.343	6.655	6.664	6.533	6.477	6.239
25	7.000	7.423	6.480	6.694	6.497	6.433	6.496	6.066
26	6.097	4.906	5.612	5.034	5.172	5.215	5.731	5.315
27	5.367	4.936	4.223	5.093	5.122	5.134	5.009	5.027

Tablo 4.31 devamı								
28	5.174	4.618	4.401	5.167	4.959	5.190	5.032	5.065
30	4.208	4.574	4.996	4.534	4.372	4.261	4.655	4.325
31	3.699	4.531	3.996	4.599	4.797	4.817	4.665	4.603
32	3.699	7.381	5.292	5.095	4.673	4.430	4.271	4.395
33	3.699	4.569	4.529	3.528	3.380	3.297	3.414	3.589
34	3.699	7.409	6.161	3.798	3.461	3.133	3.261	3.449
37	4.556	4.552	5.156	3.952	3.967	3.935	4.096	4.311
38	5.921	4.543	4.271	5.494	5.172	5.709	5.409	5.563
39	6.222	4.884	4.781	5.431	5.337	5.597	5.409	5.564
40	6.081	7.396	5.579	6.620	6.536	6.453	6.143	5.858
41	6.000	7.382	5.834	6.275	6.257	6.118	5.908	5.664
42	7.398	7.398	7.398	7.398	7.398	7.398	7.398	7.398
44	4.770	4.825	3.948	4.826	5.123	5.149	4.821	5.196
47	4.620	4.693	4.827	5.022	4.639	4.667	4.682	4.967
49	4.481	4.547	4.072	4.714	4.202	4.265	4.271	4.472
50	5.155	7.399	5.014	6.795	5.484	5.918	5.586	5.214
51	5.137	4.548	4.430	4.828	4.108	4.546	4.523	4.314
52	4.229	4.808	5.365	4.473	4.164	4.096	4.401	4.299
53	3.854	4.999	5.528	4.436	4.105	3.991	4.305	4.209
54	4.229	4.550	4.432	4.141	3.641	3.666	3.898	3.784
55	4.097	4.847	4.552	4.493	4.546	4.463	4.499	4.232
56	3.699	4.948	4.717	4.920	4.927	4.230	4.213	3.809
57	4.456	4.980	4.421	3.866	5.164	4.028	3.850	3.925
58	4.583	4.741	3.982	4.746	4.276	4.425	4.052	4.018
60	5.357	7.314	5.555	5.077	5.185	6.187	5.682	5.554
61	5.523	4.811	5.690	3.907	4.910	5.580	5.870	5.757
63	5.569	4.565	5.442	3.630	4.517	5.130	5.421	5.339
64	5.143	7.322	6.225	4.814	5.399	6.125	5.923	5.827
65	5.796	4.898	4.488	3.746	4.272	4.986	4.839	4.860
R^2 eğitim		**0.120**	**0.155**	**0.390**	**0.538**	**0.626**	**0.676**	**0.692**
SE eğitim		**0.135**	**0.132**	**0.113**	**0.098**	**0.088**	**0.082**	**0.080**
q^2		**-0.625**	**-0.137**	**0.187**	**0.409**	**0.491**	**0.560**	**0.573**
Test set	***Deneysel Aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***
1	5.886	4.762	5.956	5.623	6.150	6.192	6.324	6.356
3	6.301	4.585	4.724	5.482	5.097	5.487	5.337	5.275
13	6.000	4.884	4.401	5.348	4.924	5.129	4.925	4.804
15	5.921	4.608	4.202	5.088	4.523	4.806	4.619	4.500
16	5.569	4.609	3.879	5.033	4.633	4.866	4.644	4.578
22	7.097	7.393	6.831	6.852	6.574	6.625	6.914	6.299
29	4.796	4.557	4.472	5.028	4.880	5.167	5.069	5.164
35	4.585	4.735	5.544	3.409	3.673	3.497	4.086	3.973
36	3.699	4.540	4.529	4.280	3.998	4.230	4.240	4.440
43	7.301	7.405	6.030	7.014	6.353	6.574	6.253	6.357
45	4.337	4.957	3.886	4.604	4.694	4.679	4.397	4.616
46	4.398	4.558	3.589	4.322	4.448	4.435	4.210	4.414

Tablo 4.31 devamı								
48	3.951	4.896	4.416	5.001	4.289	4.432	4.395	4.569
59	4.420	4.826	5.176	4.341	5.788	4.235	5.441	5.222
62	5.056	4.772	4.633	3.774	4.050	4.920	4.873	4.741
R^2 test		**0.462**	**0.324**	**0.672**	**0.494**	**0.716**	**0.592**	**0.512**
SE test		**0.203**	**0.228**	**0.159**	**0.197**	**0.147**	**0.177**	**0.193**
q^2ext1		**0.396**	**0.077**	**0.604**	**0.384**	**0.655**	**0.547**	**0.455**
q^2 ext2		**0.389**	**0.067**	**0.600**	**0.377**	**0.651**	**0.543**	**0.449**

Tablo 4.32. DABO serisi için elde edilen **κ** değerlerine göre hesaplanan –log(EC_{50}) cinsinden aktivite değerleri (8-14).

Bileşik No		***8κ***	***9κ***	***10 κ***	***11 κ***	***12 κ***	***13 κ***	***14 κ***
Eğitim seti	***Deneysel Aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***
2	5.469	5.589	5.000	4.631	4.624	4.717	4.757	4.625
4	6.018	4.895	4.949	5.019	5.021	5.087	5.108	5.032
5	5.921	5.344	5.445	5.393	5.450	5.496	5.539	5.480
6	4.833	4.862	4.951	4.794	4.829	4.869	4.883	4.856
7	4.495	5.528	5.416	5.259	5.276	5.370	5.386	5.274
8	4.602	5.516	5.282	5.380	5.378	5.337	5.277	5.417
9	4.674	4.473	4.576	4.375	4.377	4.388	4.335	4.377
10	4.638	4.625	4.748	4.651	4.660	4.677	4.708	4.680
11	5.770	5.621	5.596	5.442	5.408	5.405	5.372	5.419
12	6.523	5.444	5.424	5.649	5.623	5.773	5.897	5.682
14	5.523	4.802	4.645	5.232	5.172	5.239	5.173	5.190
17	3.699	4.980	4.842	4.184	4.215	4.216	4.207	4.144
18	5.276	4.522	5.297	5.379	5.381	5.440	5.344	5.416
19	6.086	5.759	5.644	5.652	5.642	5.611	5.613	5.649
20	5.678	5.257	5.126	5.955	5.908	6.017	6.090	5.929
21	7.000	6.129	7.658	7.344	7.154	6.962	7.034	7.385
23	6.699	5.870	5.566	5.999	6.048	6.060	6.058	6.113
24	6.398	5.990	6.281	6.127	6.232	6.138	6.144	6.226
25	7.000	6.474	6.363	6.743	6.863	6.738	6.717	6.791
26	6.097	5.488	5.285	6.485	6.472	6.383	6.422	6.400
27	5.367	5.248	5.320	5.328	5.314	5.265	5.306	5.377
28	5.174	4.924	4.880	4.587	4.504	4.464	4.508	4.494
30	4.208	4.294	4.313	4.339	4.354	4.398	4.353	4.294
31	3.699	4.322	4.374	4.077	4.044	3.956	4.002	4.025
32	3.699	4.624	4.386	4.458	4.493	4.514	4.557	4.503
33	3.699	3.450	3.745	3.628	3.534	3.518	3.579	3.702
34	3.699	3.272	3.206	2.889	2.894	2.950	2.983	3.011
37	4.556	4.281	4.466	4.590	4.651	4.697	4.548	4.303
38	5.921	5.761	5.675	6.088	6.031	5.926	5.954	5.876
39	6.222	5.651	5.782	6.123	6.060	5.971	5.919	6.107
40	6.081	6.367	6.345	6.134	6.257	6.208	6.160	6.005
41	6.000	6.123	5.904	5.759	5.785	5.678	5.620	5.808

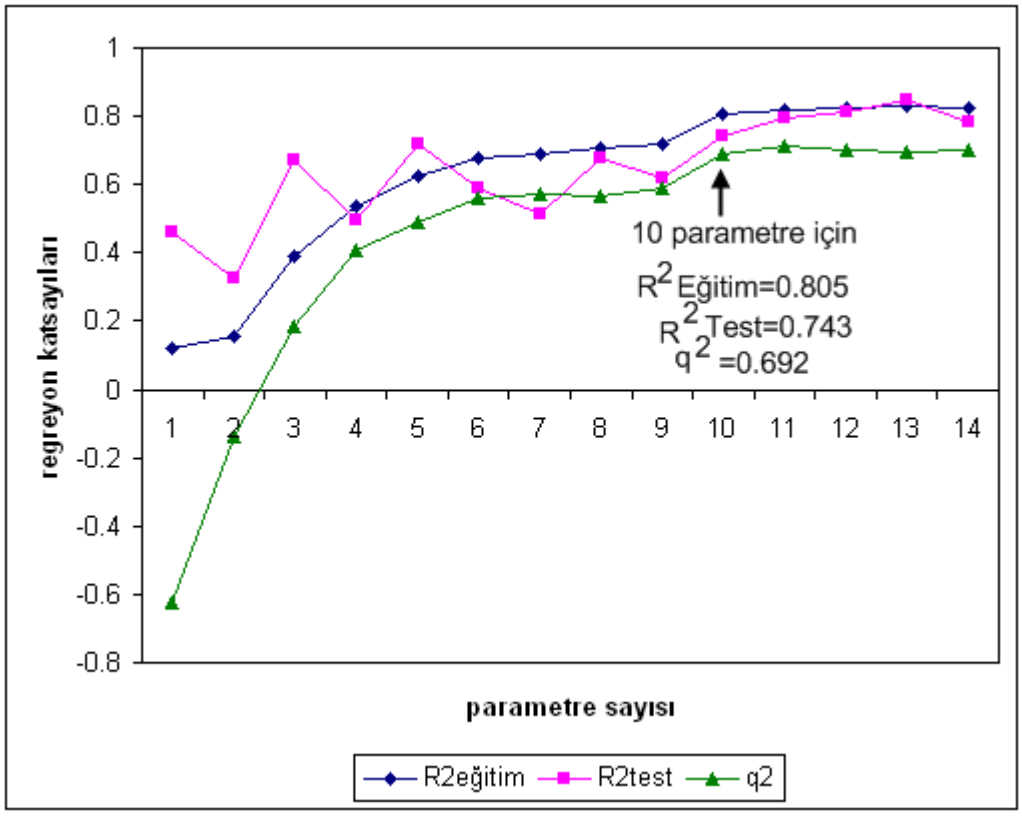
Tablo 4.32 devamı								
42	7.398	7.398	7.398	7.398	7.398	7.398	7.398	7.398
44	4.770	5.081	5.424	5.006	5.045	4.921	4.885	5.020
47	4.620	4.434	4.899	4.669	4.604	4.585	4.576	4.621
49	4.481	4.538	4.814	4.235	4.296	4.302	4.300	4.298
50	5.155	5.786	5.432	5.477	5.448	5.313	5.333	5.449
51	5.137	4.899	4.472	4.590	4.622	4.565	4.560	4.616
52	4.229	3.898	3.944	4.030	3.989	4.036	3.997	4.006
53	3.854	3.886	3.907	4.333	4.293	4.343	4.323	4.279
54	4.229	3.924	3.890	4.037	4.088	4.131	4.163	4.089
55	4.097	4.377	4.228	4.579	4.591	4.595	4.607	4.584
56	3.699	4.094	3.842	3.930	3.828	3.830	3.843	3.838
57	4.456	4.075	4.022	4.336	4.401	4.375	4.373	4.355
58	4.583	4.322	4.355	4.496	4.478	4.353	4.328	4.504
60	5.357	5.553	5.299	4.856	5.116	5.113	5.154	5.101
61	5.523	5.772	5.831	5.854	5.398	5.416	5.420	5.399
63	5.569	6.025	5.526	6.144	5.675	5.665	5.662	5.662
64	5.143	5.596	5.751	5.225	5.548	5.578	5.584	5.541
65	5.796	5.077	5.169	5.451	5.790	5.750	5.697	5.804
R^2 eğitim		**0.704**	**0.720**	**0.805**	**0.819**	**0.826**	**0.830**	**0.827**
SE eğitim		**0.078**	**0.076**	**0.063**	**0.061**	**0.060**	**0.059**	**0.060**
q^2		**0.568**	**0.587**	**0.692**	**0.713**	**0.703**	**0.695**	**0.700**
Test set	***Deneysel Aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***	***Teorik aktivite***
1	5.886	6.196	6.424	6.392	6.435	6.512	6.427	6.448
3	6.301	5.597	5.745	6.148	6.152	6.084	6.016	6.210
13	6.000	4.806	4.774	6.304	6.166	6.133	6.126	6.248
15	5.921	4.711	4.713	4.842	4.758	4.717	4.872	4.720
16	5.569	4.484	4.532	5.570	5.509	5.473	5.701	5.489
22	7.097	6.814	6.877	7.316	7.367	7.332	7.367	7.495
29	4.796	4.949	5.216	5.153	5.099	5.020	5.036	5.085
35	4.585	3.500	4.083	3.794	3.886	3.933	4.170	3.482
36	3.699	3.793	4.092	4.317	3.927	3.901	4.006	3.605
43	7.301	6.282	6.562	6.955	6.865	6.714	6.743	6.894
45	4.337	4.582	4.546	4.393	4.386	4.223	4.176	4.347
46	4.398	4.767	4.735	5.053	5.086	4.868	4.757	5.049
48	3.951	4.211	4.439	4.472	4.380	4.293	4.288	4.383
59	4.420	4.279	5.252	3.964	3.990	4.117	4.187	3.974
62	5.056	5.208	5.036	6.128	5.557	5.402	5.413	5.561
R^2 test		**0.679**	**0.620**	**0.743**	**0.797**	**0.812**	**0.847**	**0.781**
SE test		**0.157**	**0.171**	**0.141**	**0.124**	**0.120**	**0.108**	**0.129**
q^2ext1		**0.581**	**0.604**	**0.719**	**0.787**	**0.805**	**0.847**	**0.740**
q^2 ext2		**0.577**	**0.600**	**0.716**	**0.785**	**0.803**	**0.845**	**0.737**

Tablo 4.33' de DABO serisinde 1 parametreden 14 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan κ_j değerleri yer almaktadır. Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen parametre isimleri EK-4'de yer almaktadır. Bu tablodaki parametrelerin sayısal değerleri ve ilgili κ_j değerlerinin kullanılmasıyla tablo 4.31-4.32'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 4.33. DABO serisi için hesaplamalardan elde edilen **κ** değerleri ve parametreler

κ adedi	***Parametre no***	***κ değeri***
1	68	0.343
2	68, 308	0.193, -0.013
3	68, 178, 194	0.208, 0.005, -0.160
4	68, 82, 178, 194	0.161, -0.224, 0.005, -0.126
5	59, 68, 178, 194, 501	-0.181, 0.138, 0.006, -0.175, -1.011
6	59, 68, 178, 194, 242, 501	-0.201, 0.107, 0.005, -0.139, 0.088, -0.828
7	59, 68, 178, 194, 240, 441, 501	-0.242, 0.092, 0.005, -0.119, 0.051, 0.913, -1.944
8	59, 67, 68, 176, 178, 193, 194, 501	-0.237, -0.074, 0.071, -2.887, 0.011, -0.001, -0.178, -1.179
9	59, 68, 176, 178, 193, 194, 245, 441, 501	-0.287, 0.072, -2.810, 0.010, -0.001, -0.147, -0.059, 0.832, -1.951,
10	59, 87, 176, 178, 193, 194, 245, 357, 496, 501	-0.170, 0.161, -4.487, 0.011, -0.001, -0.178, -0.093, -0.532, 1.290, -1.335
11	59, 176, 178, 193, 194, 245, 357, 426, 496, 501	0.160, -0.194, -4.668, 0.011, -0.001, -0.171, -0.100, -0.538, -0.165, 1.162, -1.506
12	41, 59, 176, 178, 193, 194, 245, 325, 357, 426, 496, 501	0.161, -0.198, -4.485, 0.011, -0.001, -0.162, -0.100, 0.001, -0.578, -0.182, 1.026, -1.484
13	41, 59, 176, 178, 193, 194, 245, 298, 325, 357, 426, 496, 501	0.147, -0.205, -4.271, 0.010, -0.001, -0.163, -0.102, -0.049, 0.051, -0.556, -0.173, 1.040, -1.512
14	41, 59, 68, 125, 176, 178, 193, 194, 245, 303, 357, 426, 496, 501	0.165, -0.183, -0.000076, -0.004, -4.891, 0.011, -0.001, -0.173, -0.098, -0.138, 7.355, -0.160, 1.161, -1.518

En uygun parametre sayısını belirlemek için aktivite hesaplamasında kullanılan parametre sayısı, R^2 (eğitim ve test seti için) ve q^2 değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4.13). Aktiviteye en çok katkıda bulunan ve ECSA parametrelerinin esnekliğini ifade eden en uygun alt parametre seti 10 parametreden oluşmaktadır. R^2 ve q^2 değerleri 10 parametreye kadar artmaktadır. 10 parametreden sonra model fazla değişmemektedir ve yeni bir parametre eklenmesi gereksizdir. 50 bileşikten oluşan eğitim seti için 10'dan fazla parametre ile model kurulması aşırı-uygun sonuçlar elde edilmesine neden olacağından ve Topliss oranına da uymasından dolayı 10 parametreli model en iyi model olarak düşünülmüştür.



Şekil 4.13. DABO serisi için elde edilen en uygun parametre sayısı-regresyon katsayısı grafiği

Tablo 4.34'de DABO serisine ait optimizasyon sonucunda bulunan en iyi 10 parametre, referans bileşiğin 1. konformeri için bu parametrelerin sayısal değerleri ve κ_j değerleri verilmiştir. 42. bileşiğin 1. konformeri için sayısal değerler sadece örnek olması açısından tabloda yer almıştır. Hesaplamalarda bütün konformerler için parametrelerin sayısal değerleri kullanılmaktadır. Tablo 4.34' deki moleküler parametrelere bakıldığında 10 parametre içerisinde geometrik ve termodinamik özelliklerin daha baskın olduğu görülmektedir.

Tablo 4.34. DABO serisinde 50 bileşik eğitim ve 10 bileşik test seti için en iyi 10 moleküler parametre, 42. Bileşiğin 1. Konformeri için parametrenin sayısal değeri ve Kappa (κ_j) değerileri.

Parametre No		*Moleküler Parametreler*	*PSD*	*κ_j değeri*
$a^{(1)}$	**59**	C5-C15 e bağlı en uzak atom (H18) arasındaki mesafe	7.579	-0.170
$a^{(2)}$	**87**	N1-C4 e bağlı en uzak atom(H23) arasındaki mesafe	3.360	0.161
$a^{(3)}$	**176**	Yüzey alanı	1.619	-4.487
$a^{(4)}$	**178**	Moleküler ağırlık	275.030	0.011
$a^{(5)}$	**193**	Mutlak sıfırdaki titreşim enerjisi, ZPE (kcal/mol)	212.460	-0.001
$a^{(6)}$	**194**	Log P (birimsiz)	3.690	-0.178
$a^{(7)}$	**245**	S2-N1-O1 Düzlemine C2 e bağlı en uzak atom C6 Atomun Dik Uzaklığı + H14 atomunun van der Waals Yarıçapı	3.843	-0.093
$a^{(8)}$	**357**	C1-N1-C5 Düzlemi İle C4 C4 e bağlı en uzak atom(H23) Doğrusu Arasındaki Açı (Radyan)	0.0196	-0.532
$a^{(9)}$	**496**	C2-C1 atomları arasındaki mesafe	5.016	1.290
$a^{(10)}$	**501**	C9-O1 atomları arasındaki mesafe	3.813	-1.335

PSD :12. Bileşiğin 1. Konformeri için parametrenin sayısal değeri
Not:Atom numaraları referans bileşiğe göre düzenlenmiştir.

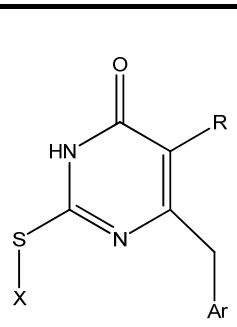
$a^{(1)}$, $a^{(2)}$, $a^{(9)}$ ve $a^{(10)}$ moleküllerin konformasyonel yapılarını etkileyen atomlar arası mesafedir. Moleküllere ait farklı mesafeler de hesaplamalarda kullanılmasına rağmen özellikle farmakofor gruba ait mesafe parametrelerinin en iyi alt sette belirlenmiş olması biyoalıcı ile etkileşimde farmakofor grubun önemini doğrulamaktadır.

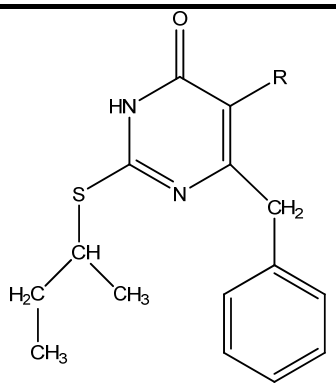
$a^{(3)}$ ve $a^{(4)}$ parametreleri geometrik özelliklerden olan yüzey alanı ve moleküler ağırlıktır. $a^{(5)}$ ve $a^{(6)}$ ise sırasıyla, molekülün mutlak sıfırdaki (0 K) titreşim enerjisi (ZPE) ve logP yi ifade etmektedir ki her iki özellik de termodinamik özelliklerdendir. logP QSAR analizlerinde en eski ve en yaygın olarak kullanılan hidrofobik parametreler sınıfında yer alır ve aktiviteyi artırıcı yönde etki göstermektedir. $a^{(7)}$ ve $a^{(8)}$ parametreleri ise yine moleküle ait geometrik özelliklerdendir, moleküldeki en uzak atomların aktiviteye etkisini temsil etmektedir. Van der Waals yarıçapı reseptörle etkileşimin nasıl olduğunu açıklamak için kullanılan en önemli değişkenlerden biridir ve farmakofor grubuna ait bir atomun van der Waals yarıçapının aktiviteye en çok katkıda bulunan

parametrelerden biri olması ve bu parametrenin aktiviteyi artırıcı yönde etki göstermesi farmakofor grup ile aktivite arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır.

DABO serisinde rasgele olarak 50 bileşik eğitim ve 15 bileşik test seti olarak kullanılması ile oluşturulan modele ait aktivite hesaplama sonuçlarında Tablo 4.31-4.32 ve Şekil 4.13'de verilen hesaplamalara bakıldığında 10 parametre ile verilen sonuç en uygun parametre sayısı olarak belirlenmiştir. Tablo 4.35'de elde edilen 10 parametreye göre ilgili bileşiklerin deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri verilmiştir.

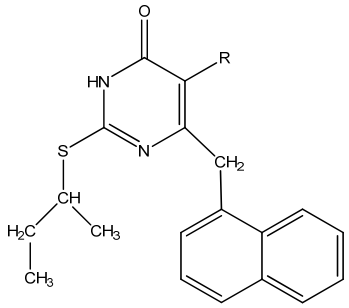
Tablo 4.35. DABO serisinde 50 bileşik eğitim ve 15 bileşik test seti olmak üzere 10 parametreye göre deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.



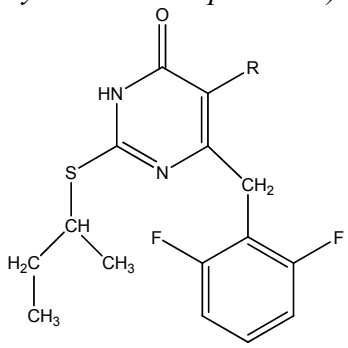


S1-S37 ***S38-S39***

S-DABO (dihidro-alkil (yada siklo-alkil)tiyo-benzil-oksopirimidin)

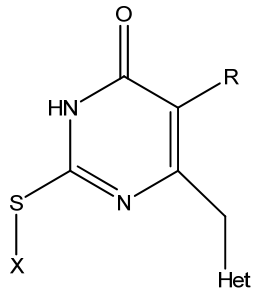


S40-S41 *DATNOs (dihidro-alkiltiyo-naftillmethil-oksoprimidin)*



S42-S43 *F2-S-DABOs (dihidro-alkil (ya da siklik alkil) tiyo-2,6-difloro benzil-oksoprimidin)*

Tablo 4.35 devamı



S44-S65

S-DABO (dihidro-alkil (yada siklo-alkil)tiyo-benzil-oksopirimidin)
Het = tienil, pridil, prril, indolil, ftalimido, tianafthenil

Molekül No	R	Ar/Het	X	Deneysel Aktivite	Hesaplanan Aktivite
1*	H	2-Me-Ph	s-Bütil	5.886	6.392
2	H	2-Me-Ph	Siklopentil	5.469	4.631
3*	H	4-Me-Ph	s-Bütil	6.301	6.148
4	H	2-MeO-Ph	s-Bütil	6.018	5.019
5	H	3-MeO-Ph	s-Bütil	5.921	5.393
6	H	4-MeO-Ph	s-Bütil	4.833	4.794
7	H	2-CF_3-Ph	s-Bütil	4.495	5.259
8	H	4-CF_3-Ph	s-Bütil	4.602	5.380
9	H	2-NH_2-Ph	s-Bütil	4.674	4.375
10	H	4-NH_2-Ph	s-Bütil	4.638	4.651
11	Metil	2-Me-Ph	s-Bütil	5.770	5.442
12	Metil	4-Me-Ph	s-Bütil	6.523	5.649
13*	Etil	Ph	s-Bütil	6.000	6.304
14	Alil	Ph	s-Bütil	5.523	5.232
15*	n-Propil	Ph	s-Bütil	5.921	4.842
16*	i-Propil	Ph	s-Bütil	5.569	5.570
17	n-Bütil	Ph	s-Bütil	3.699	4.184
18	Etil	1-Nafil	s-Bütil	5.276	5.379
19	Etil	2,6-Cl_2Ph	i-Propil	6.086	5.652
20	Etil	2,6-F_2Ph	s-Propil	5.678	5.955
21	Etil	2,6-F_2Ph	i-Propil	7.000	7.344
22*	Etil	2,6-F_2Ph	s-Propil	7.097	7.316
23	Etil	2,6-F_2Ph	Siklopentil	6.699	5.999
24	İ-Propil	2,6-F_2Ph	i-Propil	6.398	6.127
25	İ-Propil	2,6-F_2Ph	s-Propil	7.000	6.743
26	İ-Propil	2,6-F_2Ph	s-Bütil	6.097	6.485
27	I	Ph	s-Bütil	5.367	5.328
28	Br	Ph	s-Bütil	5.174	4.587
29*	Cl	Ph	s-Bütil	4.796	5.153
30	I	1-Naftil	s-Bütil	4.208	4.339
31	Br	1-Naftil	s-Bütil	3.699	4.077
32	CH_2-NMe2	Ph	s-Bütil	3.699	4.458

Tablo 4.35 devamı					
33	CH_2-piperidin	Ph	s-Bütil	3.699	3.628
34	CH_2-piperazNMe	Ph	s-Bütil	3.699	2.889
35*	CH_2-piperidin	1-Naftil	s-Bütil	4.585	3.794
37	COOEt	Ph	s-Bütil	4.556	4.317
38	H	Ph	s-Bütil	5.921	4.590
39	Me	Ph	s-Bütil	6.222	6.088
40	H	1-Naftil	s-Bütil	6.081	6.123
41	Me	1-Naftil	s-Bütil	6.000	6.134
42	H	2,6-F_2Ph	s-Bütil	7.398	5.759
43*	Me	2,6-F_2Ph	s-Bütil	7.301	7.398
44	H	2-tienil	s-Bütil	4.770	6.955
45*	H	2-tienil	Siklopentil	4.337	5.006
46*	H	2-tienil	Siklohekzil	4.398	4.393
47	H	3-tienil	s-Bütil	4.620	5.053
48*	H	3-tienil	Siklopentil	3.951	4.669
49	H	3-tienil	Siklohekzil	4.481	4.472
50	H	2-pridil	s-Bütil	5.155	4.235
51	H	2-pridil	Siklohekzil	5.137	5.477
52	H	3-pridil	s-Bütil	4.229	4.590
53	H	3-pridil	Siklopentil	3.854	4.030
54	H	3-pridil	Siklohekzil	4.229	4.333
55	H	4-pridil	s-Bütil	4.097	4.037
56	H	1-pridil	s-Bütil	3.699	4.579
57	H	Flatilimido	s-Bütil	4.456	3.930
58	H	1-indol	s-Bütil	4.583	4.336
59*	H	3-indol	s-Bütil	4.420	4.496
60	H	3-tiyanaf	i-Propil	5.357	3.964
61	H	3-tiyanaf	s-Propil	5.523	4.856
62*	H	3-tiyanaf	Siklopentil	5.056	5.854
63	H	3-tiyanaf	Siklohekzil	5.569	6.128
64	Metil	3-tiyanaf	i-Propil	5.143	6.144
65	Metil	3-tiyanaf	s-Bütil	5.796	5.225
$R^2_{eğitim}$=0.805		**R^2_{test}=0.743**			
q^2=0.692		**q^2_{ext1}=0.719** **q^2_{ext1}=0.716**			

* bileşikler test setinde kullanılmıştır.

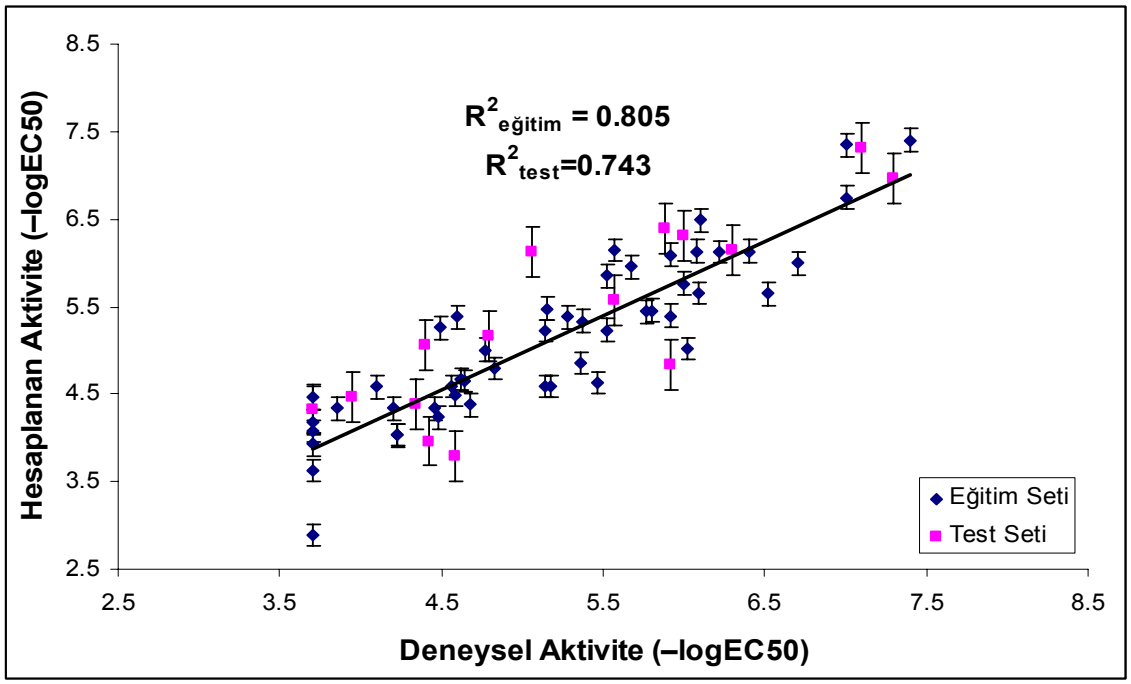
DABO serisi için en iyi modeli oluşturan 10 parametreden hangisinin aktiviteye katkısının en fazla olduğunu belirlemek için E-statistik tekniği kullanılmıştır. Bunun için her bir parametre sırasıyla dışarıda bırakılarak diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre dâhil edilmediğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir (Tablo 4.36). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2değerleri yorumlanarak belirlenmiştir.

Tablo 4.36. DABO serisinde 10 moleküler parametrenin her birinin modelin performansına etkisini gösteren E, $R^2_{eğitim}$, R^2_{test}, q^2, q^2_{ext1} ve q^2_{ext2} değerleri.

Parametreler	E	$R^2_{eğitim}$	R^2_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
$a^{(1)}$	0.715	0.719	0.770	0.570	0.766	0.764
$a^{(2)}$	0.382	0.705	0.634	0.196	0.518	0.513
$a^{(3)}$	0.728	0.729	0.536	0.578	0.507	0.502
$a^{(4)}$	0.304	0.600	0.291	-0.012	0.145	0.136
$a^{(5)}$	0.550	0.732	0.562	0.442	0.533	0.528
$a^{(6)}$	0.203	0.335	0.129	-0.516	-0.375	-0.390
$a^{(7)}$	0.770	0.767	0.691	0.601	0.656	0.653
$a^{(8)}$	0.572	0.662	0.647	0.463	0.648	0.644
$a^{(9)}$	0.691	0.758	0.751	0.555	0.656	0.652
$a^{(10)}$	0.480	0.613	0.652	0.359	0.625	0.621

10 parametre kullanılarak elde edilen modelin q^2 değeri 0.692 iken, $a^{(6)}$ nolu parametrenin ihmal edilmesiyle bu değer -0.516'e düşmüştür. Tablo 4.36 incelendiğinde E değeri en küçük (0.203) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan $a^{(6)}$ parametresinin modele katkısının diğer parametrelerden daha fazla olduğu söylenilebilir. Bu parametrenin ihmalinin model performansında düşüşe yol açacağı oldukça düşük olan $R^2_{eğitim}$, R^2_{test} değerleri ve negatif olan q^2, q^2_{ext1} ve q^2_{ext2} değerlerinden de anlaşılmaktadır. En yüksek E değerine sahip olan $a^{(7)}$ nolu parametrenin ise model performansına katkısı en azdır. $a^{(7)}$'ın ihmal edilmesinde q^2 değerinde meydana gelen düşüşün diğer parametrelerin ihmal edilmesindeki düşüşten daha az olması, aktivite üzerindeki etkisinin de az olduğunu göstermektedir.

DABO serisinde 50 bileşik eğitim ve 15 bileşik test seti için en iyi 10 moleküler parametre ile hesaplanan sonuçlarına göre R^2 değerleri Şekil 4.14 de verilmiştir.



Şekil 4.14. DABO serisinde 10 parametre ile hesaplanan teorik aktivitenin eğitim ve test seti için çizilmiş R^2 grafiği.

Bu çalışmalara göre, 59, 176, 193, 194, 245, 357 ve 501 nolu parametreler aktiviteyi artırıcı (AG) yönde bir etkiye sahip iken 87, 178 ve 496 nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı yönde (APS) bir etkiye sahiptir. DABO serisi için çalışma grubumuz tarafından geliştirilen EC-GA metodu ile hesaplama sonuçları sırasıyla şekil 4 .14 den de görüldüğü gibi $R^2_{eğitim}$: 0.805, R^2_{test}:0.743 dır. Model doğrulama için q^2:0.692, q^2_{ext1}: 0.719 ve q^2_{ext2}: 0.716 olarak bulunmuştur.

5. BÖLÜM

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada **1-[(2-hidroksietoksi)metil]-6-(feniltiyo)timin (HEPT) [13], tetrahidro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-on ve -tion (TIBO) [14], dihidro-alkil (yada siklo-alkil)tiyo-benzil-oksopirimidin (DABO) [15] ve 2,3-Diaril-1,3-tiyazolidin-4-on [16],** türevleri olmak üzere dört farklı serinin anti-HIV-1 aktiviteleri, EC metot ve genetik algoritma optimizasyon tekniğini birleştiren ve yapı temelli yeni bir 4D-QSAR yaklaşımı olan EC-GA metodu ile incelenmiştir. EC-GA metodunun amacı sadece moleküler parametreler ile biyolojik aktivite arasındaki ilişkiyi açıklamak değil aynı zamanda farmakofor tanımlaması da yapmaktır. EC-GA metodunun en önemli özelliği hem farmakofor tanımlaması hem de biyoaktivite tahmini yaparken diğer QSAR metodlarından farklı olarak bileşiklerin tek bir aktif konformer ile temsil edilmesinin yerine bütün bileşiklerin konformasyonal esnekliğinin Boltzmann dağılımına bağlı olarak dikkate alınmasıdır.

EC-GA metodunda farmakofor tanımlama, moleküler parametre hazırlanması ve aktivite hesaplamasında kullanılmak üzere kapsamlı bir şekilde çalışma grubumuz tarafından geliştirilen EMRE yazılım sistemi HEPT, TIBO, Tiyazolidin ve DABO serileri için başarılı bir şekilde uygulanmıştır. EC-GA metodun taşıdığı özelliklere göre dört bileşik serisi için de tüm konformasyonal yapılar dikkate alınarak farmakofor gruplar belirlenmiş ve buna bağlı olarak aktiviteye katkısı en fazla olan parametre setleri ve bu moleküler parametrelere karşılık gelen κ_j değerleri bulunmuştur. HEPT serisi için farmakofor grubu C1, C2, S1, C7, C8, H17, O1 ve O3 atomlarını içeren sekizli bir alt matrisden oluşmaktadır. TIBO serisinde ise farmakofor grup C1, N2, N1, N3, C9 ve H25 atomları olarak belirlenmiştir. Tiyazolidin türevlerinde belirlenen farmakofor N2, C3, N1, C8, S2 ve O1 atomlarını içeren altılı bir alt matrise karşılık gelmektedir. DABO

türevlerinin ise biyolojik etkileşiminden sorumlu farmakofor atomları C1, C5, S1, C2, C6, O1, N1 ve H9 atomları olmak üzere sekiz atomdur.

Bu bileşik serileri için farklı parametre setleri, farklı boyutlarda eğitim ve test setleri kullanılarak geliştirilen QSAR modelleri, bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin kontrolünde önemli rol oynayan moleküler özelliklerin anlaşılmasına imkân sağlamaktadır. Modellerin istatistiksel geçerlilikleri R^2 ve q^2 değerleri ile değerlendirilmiştir. İstenildiğinde her bir seri için konjenerik herhangi bir bileşiğin ilgili parametre değerleri ve κ_j değerleri aktivite formülünde yerine koyularak çözüldüğünde aktivitesi bilinmeyen ve üzerinde deneysel çalışması yapılmayan bileşiklerin aktivite tahminlerinin başarılı bir şekilde yapılabileceği hesaplanan R^2, q^2 ve standart hata değerlerinden anlaşılmaktadır.

Literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında EC-GA metodunun ve bu metot ile kurulan modellerin mevcut yöntemlerle yarışabilecek durumda olduğu görülmektedir. Örneğin HEPT bileşik serisi için PLS, MLR, ANN, SOM-4D-QSAR ve 4D-QSAR gibi birçok farklı yöntemle yapılan çalışma mevcuttur. Luco ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 107 bileşiğin tamamı eğitim seti olarak alınmış ve PLS ve MLR metodları ile analiz yapılmıştır. Yapılan bu çalışmada MLR metodu ile R^2=0.900 ve q^2=0.745 olarak hesaplanırken, PLS metodu ile R^2=0.889 ve q^2=860 olarak hesaplanmıştır [13]. EC-GA metodu ile geliştirilen modelde ise R^2=0.887 ve q^2=0.868 olarak bulunmuştur. Polanski ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise iki farklı eğitim ve test seti kullanılmış, her iki sette de SOM-4D-QSAR ve 4D-QSAR metodları kullanılarak farklı parametre sayıları ile modeller gelitirilmiştir. İlk set ile yapılan çalışmada q^2 değerleri 0.76 ile 0.98 arasında değişmektedir [6]. EC-GA metodu ile aynı seti kullanarak geliştirdiğimiz modelde ise R^2 ve q^2 değerleri sırası ile 0.861 ve 0.815 hesaplanırken test set için q^2_{ext2}= -5.562 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara bakıldığında Polanski nin çalışmasının EC-GA metodu ile elde edilen sonuçlara göre daha iyi sonuçlar verdiği düşünülebilir. Ancak modelin tahmin kapasitesinin ölçüsü olan harici doğrulama istatistiklerinin hesaplanmamış olması büyük bir eksikliktir. Çünkü harici doğrulamanın önemini vurgulamak için verilen bu modelden görülmektedir ki q^2_{ext} değeri negatiftir ve buna göre geliştirilen modelin aktivitesi bilinmeyen benzer bileşiklere uygulanması kesin sonuçlar getirmez. İkinci set ile 4D-QSAR ve SOM-4D-

QSAR kullanılarak yapılan çalışmalarında q^2 değerlerini 0.23-0.77 ve 0.60-0.71 olarak elde etmişlerdir [6]. Aynı seti kullanarak EC-GA metodu ile geliştirdiğimiz modelde ise R^2 ve q^2 değerleri sırası ile 0.850 ve 0.797 hesaplanırken test set için R^2=0.855, q^2_{ext1}= 0.718 ve q^2_{ext1}= 0.715 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlardan görülmektedir ki EC-GA metod aynı set ile yapılan çalışmada SOM-4D-QSAR ve 4D-QSAR dan daha iyi sonuçlar vermektedir. Çalışmalarında R^2 ve q^2_{ext} değerlerini vermediklerinden modelin uyumu ve tahmin kapasitesi bakımından karşılaştırma yapılamamıştır. Bazoui ve çalışma arkadaşları tarafından NN kullanılarak yapılan başka bir çalışmada ise R^2=0.852 ve q^2=0.810 olarak bulunmuştur [11]. Bu sonuçlara göre EC-GA metodunun özellikle tahmin gücü açısından diğer metotlara göre daha iyi olduğu söylenilebilir.

TIBO türevleri için Zhou ve çalışma grubu tarafından CoMFA ve CoMSIA metodları kullanılarak geliştirilen modellerin R^2 değerleri sırasıyla 0.962 ve 0.948 dir [14]. Bu değerler oldukça yüksektir ancak q^2 değerleri CoMFA için 0.701 ve CoMSIA için 0.708 olarak elde edilmiştir [14]. EC-GA metodundan elde edilen sonuç ise q^2 değeri (0.864) bakımından daha yüksektir. Tiyazolidin serisi için Roy ve çalışma grubu Fujita-Ban tipi analizi ve çeşitli fizikokimyasal ve topolojik parametreleri kullanarak $R^2_{Eğitim}$=0.683-0.854, R^2_{test}=0.230-0.735 ve q^2=0.443-0.594 olarak hesaplamışlardır [16]. EC-GA metoduna ait istatistiksel sonuçlar $R^2_{Eğitim}$=0.759, R^2_{test}=0.795 ve q^2=0.641 olarak bulunmuştur. Buna göre EC-GA metodun eğitim seti için uyumu daha düşük değerde olmasına karşın tahmin kapasitesi ve test set için uyumu daha yüksek değere sahiptir. DABO serisi için elde edilen istatistiksel sonuçlar $R^2_{eğitim}$: 0.805, R^2_{test}:0.743 dır. Model doğrulama için q^2:0.692, q^2_{ext1}: 0.719 ve q^2_{ext2}: 0.716 olarak bulunmuştur ve literatürlerde verilen bilgilere göre bu sonucun iyi olduğu söylenilebilir. Çalışan tüm seriler için yapılan harici doğrulama ile modellerin geçerliliği kanıtlanmıştır.

Ayrıca çalışılan bileşik serileri ile ilgili literatürde yer alan çalışmaların hepsi sadece aktivite tahminine yönelik olup farmakofor tanımlaması yapmamaktadırlar ve 3D-QSAR çalışması kapsamında yer almaktadırlar. Yani her bir bileşik için sadece bir tane konformer dikkate alınmıştır. Bu açıdan bir 4D-QSAR yaklaşımı olan EC-GA yöntemi bileşiklerin tüm konformerlerini dikkate aldığı için diğer metotlara üstünlük sağlamaktadır. Aynı zamanda farmakofor tanımlamasını mümkün kılmaktadır. Bu

metot ile güvenilir deneysel veriler mevcut olduğu sürece nicel olarak aktivitenin tahmini mümkün olmaktadır.

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

Ayrıca üzerinde özellikle durulması gereken bir konu da çalışmalarımız sonucu geliştirilen yazılımlardır. Çalışma grubumuz tarafından yazılımları gerçekleştirilen programlar 3 aşamadan oluşmaktadır:

EMRE programı (Delphi 7.0 programlama dili kullanılarak hazırlanmış) bileşiklerin ve konformerlerin Spartan, Gaussian ve Codessa programlarının hesaplamaları sonucu elde edilen çıktı dosyalarından bileşiklerin elektronik, geometrik ve fizikokimyasal özellikleri kullanılarak aktivite üzerinde etkisi olduğu tahmin edilen bu değişkenleri hazırlamaktadır. Ayrıca hazırlanan parametreler sadece aktivite hesaplamalarında (SAR ve QSAR çalışmaları) değil araştırmacıya bağlı olarak istatistiksel (SPSS programında, kümeleme analizlerinde, excel hesaplamalarında, regresyon ve korelasyon) hesaplamalarda kullanılabilmektedir. Bileşiklerin ve konformerlerin mulliken, elektrostatik yükleri ve atomik valensleri kullanarak matrisin köşegen olan elemanlarını; kartezyen koordinatlar, mesafe ve bağ dereceside kullanılarak köşegen olmayan elemanlarını hesaplayarak bileşiklerin üç boyutlu matrisini (ECMC) hazırlamaktadır. C programlama dili kullanılarak yazılmış ve arayüzü java ile yapılmış olan ECSP programı konformasyon matrislerini kullanarak alt matrisleri yani farmakofor grubunu hesaplamaktadır. Her iki programa ait arayüzler hem fonksiyonel hemde kullanılırlık açısından başarılıdır.

MATLAB [69], teknik hesaplamalar ve matematiksel problemlerin çözümü ve analizi için tasarlanmış bir yazılım geliştirme aracıdır. Özellikle mühendislik alanındaki sistemlerin analizinde kullanılan MATLAB, yapay sinir ağları, optimizasyon, veri elde etme, veritabanı, gibi araçları ile hesaplamalar için mükemmel bir ortam sunar. MATLAB'de yazılan programlar, MATLAB'in kendine özgü dili kullanılarak yazılır ve MATLAB içinde çalıştırılır. Çalışmalarımızda kullanmak üzere yazılan kodlar ile

hesaplamalarımız başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

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

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. Algoritması bizim tarafımızdan ortaya koyulan yeni yazılımlar geliştirilmiş ve bu çalışma kapsamında dört bileşik serisi için de başarıyla uygulanarak iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca geliştirilen bu programların ticarileştirilmesi ve patent alma gibi potansiyelleri de bulunmaktadır. Böylece geliştirilen bu yeni yazılımlar hem ülke ekonomisine hem de bilime katkı sağlayacaktır. Hazırlanan yazılımlarla; deneysel çalışmalara temel oluşturması amacıyla aktivite gösterebilecek yeni bileşiklerin teorik aktivitelerinin öngörülmesi ve bilinmeyen bileşiklerin tasarlanması ve firmaların AR-GE çalışmalarına katkıda bulunmasını sağlaması açısından oldukça önemli bir çalışmadır.

KAYNAKLAR

1. Itai, A., Tomioka, N., Kato, K., QSAR and Drug Design: New Developments and Applications, Cilt 23, (Ed.: Toshio Fujita), s. 3-4, Elsevier Science Pub Co., the Netherlands, 1995.

2. Thomas, G., Fundamentals of Medicinal Chemistry, s.56-70, Wiley-Blackwell, Weinheim, 2003.

3. Hopfinger, A.J., et al. Construction of 3D-QSAR Models Using the 4D-QSAR Analysis Formalism, J. Am. Chem. Soc. 119, 10509–10524, 1997.

4. Sarıpınar, E., Geçen, N., Sahin, K., Yanmaz, E., Pharmacophore Identification and Bioactivity Prediction for Triaminotriazine Derivatives by Electron Conformational-Genetic Algorithm QSAR Method, European Journal of Medicinal Chemistry, 45, 4157-4168, 2010.

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

6. Bak, A., Polanski, A., 4D-QSAR study on anti-HIV HEPT analogues, J. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14, 273, 2006.

7. Duda-Seıman C., Duda-Seiman D., Putz M. V., Ciubotariu D., QSAR Modelling of Anti-HIV Activity With HEPT Derivatives, Digest journal of nanomaterials and Biostructures, 2, 207-219, 2007.

8. De Brito, M.A., et al. 3D-QSAR CoMFA of a Series of DABO Derivatives as HIV-1 Reverse Transcriptase Non-Nucleoside Inhibitors, J. Chem. Inf. Model., 48, 1706–1715, 2008.

9. Alves, C.N., et al. A structure–activity relationship study of HEPT-analog compounds with anti-HIV activity, Journal of Molecular Structure (Theochem), 530, 39–47, 2000.

10. Solov'ev V. P., Varnek A., Anti-HIV Activity of HEPT, TIBO, and cyclic Urea Derivatives: Structure-Property Studies, Focused Combinatorial Library Generation, and Hits Selection Using Substructural Molecular Fragments Method, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, *43,* 1703-1719, 2003

11. Douali, L., Villemin, D., Cherqaoui, D., Neural Networks: Accurate Nonlinear QSAR Model for HEPT Derivatives**,** *J. Chem. Inf. Comput. Sci.***,** *43,* 1200-1207, 2003.

12. Jalali-Heravi M., Parastar F., Use of Artificial Neural Networks in a QSAR Study of Anti-HIV Activity for a Large Group of HEPT Derivatives, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, *40,* 147-154, 2000.

13. Luco, J. M., Ferretti, F. H., QSAR Based on Multiple Linear Regression and PLS Methods for the Anti-HIV Activity of a Large Group of HEPT Derivatives**,** *J. Chem. Inf. Comput. Sci.***,** *37,* 392-401, 1997.

14. Zhou, Z., Madura, J.D., CoMFA 3D-QSAR Analysis of HIV-1 RT Non-nucleoside İnhibitors, TIBO Derivatives Based on Docking Conformation and Alignment, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.***,** *44,* 2167-2178, 2004.

15. Sbardella, G., et al. A., Structure–activity relationship studies on new DABOs:effect of substitutions at pyrimidine C-5 and C-6 positions on anti-HIV-1 activity, Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 12, 37–50, 2005.

16. Roy, K., Leonard, J. T., Classical QSAR Modeling of Anti-HIV 2,3-Diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones, QSAR Comb. Sci., 3, 579-592, 2004.

17. Akı-Şener E., Yalçın, İ., Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizleri (QSAR), Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, 2002.

18. Hopfinger, A. J., Tokarski, J. S., Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In Practical Application of Computer-Aided Drug Design', Charifson, P. S., Ed., Marcel Dekker, New York, 105-164. 1997

19. Oprea, T. I., Waller, C. L., Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds., Wiley-VCH Theoretical and Practical Aspects of Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In Reviews in Computational Chemistry', , New York, Vol. 11, pp:127-182, 1997.

20. Koup, R.A., et al. Inhibition of human immunodeficiency virus Type 1 (HIV-1) replication by the dipyridodiazepinone BIRG-587.J Infect Dıs, 163, 966-970, 1991.

21. Matılu, M., McMichael. J. A., A Review of Vaccines for HIV Prevention, J. Gene. Med., 5, 3–10, 2003.

22. Horowıtz, H.W., Telzak, E.E., Sepkowitz, K.A., Wormser G.P., Human Immunodeficiency Virus Infection, Part 1, Disease-a-Month, 44 , 545-608, 1998.

23. Tısdale, M., et. al., Structural Characterization of HIV Reverse Transcriptase: A Target For The Design of Specific Virus Inhibitors, J.Antimicrob. Chemother., 23A, 47 – 54, 1989.

24. Roy, K., Leonard, J.T., Classical QSAR Modeling of HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor 2-Amino-6- arylsulfonylbenzonitriles and Congeners, QSAR Comb. Sci., 23, 2004.

25. Tanaka, H., et al. A New Class of HIV-1 Specific 6-Substituted Acyclouridine Derivatives: Synthesis and Anti-HIVActivity of 5- or 6- Substituted Analogues of 1-[(2-hydroxyethoxy)-methyl]-6-(phenylthio)thymine (HEPT). J. Med. Chem., 34, 349-357, 1991.

26. Tanaka, H., et al. Synthesis and Anti-HIV Activity of 2-,3-, and 4-Substituted Analogues of 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine (HEPT). J. Med. Chem., 34, 1394-1399, 1991.

27. Tanaka, H., et al. Miyasaka, T. Structure-Activity Relationships of 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)-thymine Analogues: Effect of Substitutions at the C-6 Phenyl Ring and the C-5 Position on Anti-HIV-1 Activity. J. Med. Chem.,35, 337-345, 1992.

28. Tanaka, H., et al. Synthesis and Antiviral Activity of Deoxy Analogues of 1-[(2-hydroxyethoxy)-methyl]-6-(phenylthio) thymine (HEPT) as Potent and Selective Anti-HIV Agents. J. Med. Chem., 35, 4713-4719, 1992.

29. Pauwels, R., et al. Potent and selective inhibition of HIV–1 replication *in vitro* by a novel series of TIBO derivatives, Nature, 343, 470–474, 1990.

30. Das, K., et al. Crystal structures of 8-Cl and 9-Cl TIBO complexed with wild-type HIV–1 and 8-Cl TIBO complexed with the Tyr181Cys HIV–1 RT drug-resistant mutant. J. Mol. Biol., 264, 1085-1100, 1996.

31. Ren, J., et al. The structure of HIV–1 reverse transcriptase complexed with 9-chloro-TIBO: lessons for inhibitor design, *Structure, 3*, 915–926, 1995.

32. Jacobo-Molina, A., Arnold, E., HIV reverse transcriptase structure-function relationships, Biochemistry, 30, 6351-6361, 1991.

33. Huuskonen, J., QSAR Modeling with the Electrotopological State:TIBO Derivatives, J. Chem. Inf. Comput. Sci. 41, 425–429, 2001.

34. Barrecaa, M. L., et al. Discovery of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV-1 agents, Bioorganic & MedicinalChemistryLetters, 11, 1793-1796, 2001.

35. Rao, A., et al. Synthesis and anti-HIV activity of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-(thi)one derivatives , Il Farmaco, 57 (9), 747-751, 2002.

36. Barreca, M. L., et al. Anti-HIV agents: design and discovery of new potent RT inhibitors, Il Farmaco, 58 (3), 259-263, 2003.

37. Rao, A., et al., Synthesis and anti-HIV activity of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones, Original Research Article, Il Farmaco, 58 (2), 115-120, 2003.

38. Barreca, M. L., et al., Design, Synthesis, Structure−Activity Relationships, and Molecular Modeling Studies of 2,3-Diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as Potent Anti-HIV Agents, J. Med. Chem., 45 (24), 5410–5413, 2002.

39. Prabhakar, S. Y., et al., CP-MLR/PLS Directed Structure-Activity Modeling of the HIV-1 RT Inhibitory Activity of 2,3-Diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones, QSAR Comb. Sci., 23, 234-240, 2004.

40. Danel, K., Nielsen, C., Pedersen, E.B., Anti-HIV active naphthyl analogues of HEPT and DABO. Acta Chemica Scandinavica 51, 426–430, 1997.

41. Mai, A., et al., 5-Alkyl- 2-alkylthio-6-(2,6-dihalophenylmethyl)-3,4-dihydropyrimidin-4(3H)-ones: novel potent and selective DABO derivatives. Journal of Medicinal Chemistry 42, 619–627, 1999.

42. Artico, M., Non-nucleoside anti-HIV-1 reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) a chemical survey from lead compounds to selected drugs for clinical trials, 51, 305-331, 1996.

43. Mai, A., et al., Dihydro(alkylthio)(naphthylmethyl)oxopyrimidines: novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of the S-DABO series, J. Med. Chem., 40, 1447–1454, 1997.

44. Hansch, C., et al., Correlation of Biological Activity of Phenoxyacetic Acids with Hammett Substituent Constants and Partition Coefficients, Nature, 194, 178-180, 1962.

45. Topliss, J.G., Quantitative Structure-Activity Relationships of Drugs, Academic Press, New York, 1983.

46. Hansch, C., Leo, A., Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology, American Chemical Society, Washington, D.C., 1995.

47. Yamagami, C., Takao, N., Fujita, T., Analysis and prediction of 1-octanol/water partition coefficients of substituted diazines with substituent and structural parameters. In QSAR and Drug Design-New Development and Applications, pp. 153–183, Fujita, T. (ed.), Elsevier, Amsterdam, 1995.

48. Parrill, A.L., Reddy, M.R., Rational Drug Design Novel Methods and Practical Applications, American Chemical Society, Washington, DC., 1999.

49. Debnath, A.K., Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)—A Versatile Tool in Drug Design, Combinatorial Library Design and Evaluation: Principles, Software Tools, and Applications, Ghose, A.K., Viswanadhan, V.N. (ed.), s. 73-129, Mercel Dekker, New York, 2001.

50. Debnath, A.K., Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Paradigm-Hansch Era to New Millennium, Mini-Rev. Med. Chem., 1, 187–195, 2001.

51. Liu, J., Spatial Comparisom of Pharmacophores and Molecular Similarity Clustering as QSAR Tools, Chicago, 2004.

52. Reaka, A.JH., Four dimensional-Quantitative Structure Activity Relationship Applied High Throghout Screens, Chicago, 2002.

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

54. Perkıns, R., et al., Quantitative Structure-Activity Relationship Methods: Perspectives on Drug Discovery and Toxicology, Environmental Toxicology and Chemistry, 22, 2003.

55. Kubınyı, H., Folkers, G., Martin, Y.C., 3D-QSAR Drug Design Recent Advances Volume 3, Kluwer/ Escom, Boston, 1998.

56. Cramer, R.D., D.E., Patterson, J.D., Bunce, Comparative Molecular Field Analysis (COMFA). 1. Effect of Shape on Binding of Steroids to Carrier Proteins, J. Am. Chem. Soc., 110, 5959–5967, 1988.

57. Rıchon, A. B., Young, S. S., Network Science An Introduction to QSAR Methodology, Mathematech, 1, 83, 1994.

58. Klebe, G., "Comparative Molecular Similarity Indices: CoMSIA." 3D QSAR in Drug Design,Kubinyi, H.;Folkers, G.; Martin, Y. C. (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Great Britain, 3, 87, 1998.

59. Sılverman, B. D., Platt, D. E.,. Comparative Molecular Moment Analysis (CoMMA): 3D-QSAR without Molecular Superposition, J. Med. Chem., 39 (11), 2129 -2140, 1996.

60. Krasowski, M.D., Hong, X., Hopfinger, A.J., Harrison, N.L., 4D-QSAR Analysis of a Set of Propofol Analogues: Mapping Binding Sites for an Anesthetic Phenol on the $GABA_A$ Receptor, J. Med. Chem., 45(15), 3210–3221, 2002.

61. Venkatarangan, P., Hopfinger, A.J., Prediction of Ligand−Receptor Binding Free Energy by 4D-QSAR Analysis: Application to a Set of Glucose Analogue Inhibitors of Glycogen Phosphorylase, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 39 (6), 1141–1150, 1999.

62. Vedanı, A., Briem, H., Dobler, M., Dollinger, H., McMasters, D. R., Multiple-Conformation and Protonation-State Representation in 4D-QSAR: The Neurokinin-1 Receptor System, J. Med. Chem., 43, 4416-4427, 2000.

63. Greener, M., QSAR: Prediction Beyond the Fourth Dimension, Drug Discovery&Development, 60, 2005.

64. Lill M. A., Multi-Dimensional QSAR in Drug Discovery, Drug Discovery Today, 12, 1013, (2007).

65. Vedani, A., Dobler, M., 5D-QSAR: The key for simulating induced fit?, J. Med. Chem. 45, 2139–2149, 2002.

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

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

68. Wavefunction, Inc. 18401 Von Karman Avenue, Suite 370 Irvine, CA 92612 USA.

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

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

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

72. Saripinar, E., et al., Electron-Topological Investigation of the Structure-Antitubercular Activity Relationship of Thiosemicarbazone Derivatives, Arzneim. Forsch./Drug Res., 46, 824-828, 1996.

73. Guzel, Y., Saripinar, E., Yildirim, I., Electron-Toplogical (ET) Investigation of Structure-Antagonist Activity of a Series of Dibenzo[a,d]Cycloalkenimines, J. Mol. Structure (Theochem), 418, 83-91, 1997.

74. Wermuth, C.G., Pharmacophores and Pharmacophore Searches, Cilt 32 (Ed.: Langer, T., Hoffmann, R.D.), s. 3-11, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.

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

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

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

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

79. Bahceci, S., The electron-conformational Method of Molecular Modeling in Drug Design and Structure-Activity Relationships, Ph.D., The University of Texas at Austin, 1999.

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

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

82. Chapra, C.C., Canale, R.P., 'Numerical Methods For Engineers', McGraw– Hill, 2003.

83. Holland, J. H., Adaptation in artificial and natural systems. University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, 1975.

84. Goldberg, D.E., Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning, Addison-Wesley, USA, 1989.

85. Geçen N., Artemisinin, Raloksifen, Tetrahidroizokuinolin, 1,4-Dihidropiridin Ve Benzoksazinon Türevlerinin Nicel Yapı Aktivite İlişkilerinin İncelenmesi Ve Aktif Yapının Belirlenmesi, Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, 2010.

86. Şahin K., İnden Pirozol Piridin, Geldanamisin, Triazin Pirolidin Amin, Primidin, Fosfonat Türevlerinin Ve Farnasiltransferaz İnhibitörlerinin Genetik Algoritma Kullanılarak EC-QSAR Yöntemi İle Aktivite Hesabı, Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, 2010.

87. Yanmaz E., Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma Qsar Metodu ile Penisilin Türevlerine ait Farmakofor Grubunun Belirlenmesi ve Biyoaktivite Hesabı, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, 2010.

88. Aydın, S., 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, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, 2010.

89. Atkins, P.W., Physical Chemistry, Oxford Universty Press, pp:10, 1998.

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

91. Dimoglo, A.S., et al., Electronic-Topological Investigation of Thestructure – Acetylcholinesterase Inhibitor Activity Relationship In the Series of n-Benzylpiperidine Derivatives, Quant. Struct. Activ. Rel., 20, 31-45, 2001.

92. Karelson, M., Lobanov, V.S., Kartrizky, A.R., Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies, Chem. Rev. 96, 1027-1043, (1996).

93. Parthasarathı, R., et al., Electrophilicty index as a possible descriptor of biological activity, Bioorganic & Medicinal Chemical 12, 5533-5543, (2004).

94. Petrucci R.H., Harwood W.S., General Chemistry: Principles and Modern Applications, New York, pp:333, 1993.

95. Izraılev S., Agrafıotıs D.K., Varıable Selectıon For Qsar Byartıfıcıal Ant Colony Systems, SAR and QSAR in Environmental Research, 13 (3-4), 417–423, 2002.

96. Hasegawa, K., Miyashita, Y., Funatsu, K., GA Strategy for Variable Selection in QSAR Studies: GA-Based PLS Analysis of Calcium Channel Antagonists, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 37, 306-310, 1997.

97. Consonni, V., Ballabio, D., Todeschini, R., Comments on the definition of the Q^2 parameter for QSAR validation, J. Chem. Inf. Model, 49, 1669–1678, 2009.

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

99. Golbraikh, A., et al., Rational selection of training and test sets for the development of validated QSAR models, Journal of Computer-Aided Molecular Design 17: 241–253, 2003.

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

101. Tong, W., et al., Quantitative Structure-Activity Relationships (QSARs) for Estrogen Binding to the Estrogen Receptor: Predictions across Species, Environ Health Perspect. 105, 1116–1124, 1997.

102. Kiralj, R., Ferreira M.M.C., Basic Validation Procedures for Regression Models in QSAR and QSPR Studies: Theory and Application, J. Braz. Chem. Soc., 20, 770-787, 2009.

103. OECD Principles for the Validation, for Regulatory Purposes, of (Quantitative) StructureActivityRelationshipModels,http://www.oecd.org/dataoecd/33/37/37849783.pdf, accessed September 19, 2007

104. Kubinyi, H.; Hamprecht, F.A.; Mietzner, T., Three-Dimensional Quantitative Similarity−Activity Relationships (3D QSiAR) from SEAL Similarity Matrices, J Med Chem 1998, 41, 2553-2564.

105. Van Drie, J.H., Pharmacophore discovery lessons learned, Curr Pharm Des 9, 1649-1664, 2003,

106. Kubinyi, H. , Validation and Predictivity of QSAR Models. In QSAR & Molecular Modelling in Rational Design of Bioactive Molecules (Proceedings of

the 15th European Symposium on QSAR & Molecular Modelling, Istanbul, Turkey, 2004.

107. Sener, E. A.; Yalcin, I.,CADDD Society: pp. 30-33, Ankara, Turkey, 2006.

108. Gramatica, P., Principles of QSAR models validation: internal and external QSAR Comb Sci, 26, 694-701, 2007.

109. Golbraikh, A.; Tropsha, Beware of q2!, J. J Mol Graph Mod, 20, 269-276, 2002.

110. Consonni, V., Ballabio, D., Todeschini R., Evaluation of model predictive ability by external validation techniques, Journal of Chemometrics, 24, 194 – 201, 2010.

111. Livingstone, D., Data analysis for chemists, s. 155, Oxford Univ. Press, 1995.

112. Makkouk, Al. H., Bersuker, I. B., Boggs, J.E., Quantitative Drug Activity Prediction for Inhibitors of Human Breast Carcinoma, Int. J. Pharm. Med., 18, 81-89, 2004.

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

114. Hannongbuaa, S., et al., Quantitative structure-activity relationships and comparative molecular field analysis of TIBO derivatised HIV-1 reverse transcriptase inhibitors, Journal of Computer-Aided Molecular Design, 13: 563–577, 1999.

115. Breslin, H. J., et.al., Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methylimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-one (TIBO) Derivatives, J. Med. Chem., 38 (5), pp 771–793, 1995.

116. Topliss, J.G., Edwards, R.P., Chance Factors in Studies of Quantitative Structure-Activity Relationships, Journal of Medicinal Chemistry, 22, 1238-1244, 1979.

117. Dervarics, M.; Ötvös, F.; Martinek T.A., Development of a Chirality-Sensitive Flexibility Descriptor for 3+3D-QSAR, J. Chem. Inf. Model., 46, 1431-1438, 2006.

118. Patel, D. M., Patel, N. M., QSAR Analysis of Aminoquinoline Analogues as MCH1 Receptor Antagonist, J. Sci. Res. 1, 594-605, 2009.

119. Garg, R., et al., Comparative Quantitative Structure-Activity Relationship Studies on Anti-HIV Drugs, Chem. Rev., 99, 3525-3601, 1999.

120. Bazoui H, et al., QSAR for anti-HIV activity of HEPT derivatives, SAR QSAR Environ Res., 13(6):567-77. 2002 Oct

121. Hannongbua, S., et al., 3D-Quantitative Structure-Activity Relationships of HEPT Derivatives as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors, Based on Ab Initio Calculations, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 41, 848-855, 2001.

122. Pungpo, P., Hannongbua, S., Wolschann, P., Hologram quantitative structure-activity relationships investigations of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, Curr Med Chem.10(17), 1661-77, 2003.

123. Solov'ev, V. P., Varnek, A., Anti-HIV Activity of HEPT, TIBO, and Cyclic Urea Derivatives: Structure-Property Studies, Focused Combinatorial Library Generation, and Hits Selection Using Substructural Molecular Fragments Method, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 43, 1703-1719, 2003.

124. Hasegawa, K., Kimura, T., Funatsu, K., GA Strategy for Variable Selection in QSAR Studies: Application of GA-Based Region Selection to a 3D-QSAR Study of Acetylcholinesterase Inhibitors, J. Chem. Inf. Comput. Sci., , 39, 112-120, 1999.

EK-1

HEPT SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)

PIN	Parametreler	PIN	Parametreler
FARMAKOFOR GRUBU PARAMETRELERİ			
1	C1	**2**	C2
3	S1	**4**	C7
5	C8	**6**	H17
7	O1	**8**	O3
9	C1-C2	**10**	C1-S1
11	C1-C7	**12**	C1-C8
13	C1-H17	**14**	C1-O1
15	C1-O3	**16**	C2-S1
17	C2-C7	**18**	C2-C8
19	C2-H17	**20**	C2-O1
21	C2-O3	**22**	S1-C7
23	S1-C8	**24**	S1-H17
25	S1-O1	**26**	S1-O3
27	C7-C8	**28**	C7-H17
29	C7-O1	**30**	C7-O3
31	C8-H17	**32**	C8-O1
33	C8-O3	**34**	H17-O1
35	H17-O3	**36**	O1-O3
MULLİKEN YÜK (é)			
94	O1	**95**	C1
96	N1	**97**	H1
98	C5	**99**	O4
100	N2	**101**	C3
102	C2	**103**	C6
104	S1	**105**	C7
106	C10	**107**	C11
108	C8	**109**	C12
110	C6	**111**	N2 ye bağlı enuzak atom
ELEKTROSTATİK YÜK (e^-)			
112	O1	**113**	C1
114	N1	**115**	H1
116	C5	**117**	O4
118	N2	**11**	C3
120	C2	**121**	C6
122	S1	**123**	C7
124	C10	**125**	C11
126	C8	**127**	C12
128	C6	**129**	N2 ye bağlı enuzak atom
VALENS YÜKÜ (e^-)			
130	O1	**131**	C1
132	N1	**133**	H1
134	C5	**135**	O4
136	N2	**137**	C3
138	C2	**139**	C6
140	S1	**141**	C7

142	C10	**143**	C11
144	C8	**145**	C12
146	C6	**147**	N2 ye bağlı enuzak atom
MESAFE (Å)			
148	O1-C1	**149**	O1-N1
150	O1-H1	**151**	O1-C2
152	O1-O4	**153**	O1-N2
154	O1-N2 ye bağlı enuzak atom	**155**	O1-C6
156	O1-C7	**157**	O1-C10
158	O1-C11	**159**	O1-C8
160	O1-C12	**161**	O1-C9
162	O1-C10 a bağlı en uzak atom	**163**	O1-C11 e bağlı en uzak atom
164	O1-C8 e bağlı en uzak atom	**165**	O1-C12 ya bağlı en uzak atom
166	O1-C9 a bağlı en uzak atom	**167**	C1-N1
168	C1-H1	**169**	C1-C2
170	C1-O4	**171**	C1-N2
172	C1- N2 ye bağlı enuzak atom	**173**	C1-C6
174	C1-C7	**175**	C1-C10
176	C1-C11	**177**	C1-C8
178	C1-C12	**179**	C1-C9
180	C1-C10 a bağlı en uzak atom	**181**	C1- C11 e bağlı en uzak atom
182	C1-C8 e bağlı en uzak atom	**183**	C1- C12 ya bağlı en uzak atom
184	C1-C9 a bağlı en uzak atom	**185**	C2-N1
186	C2-H1	**187**	C2-C2
188	C2-O4	**189**	C2-N2
190	C2- N2 ye bağlı enuzak atom	**191**	C2-C6
192	C2-C7	**193**	C2-C10
194	C2-C11	**195**	C2-C8
196	C2-C12	**197**	C2-C9
198	C2-C10 a bağlı en uzak atom	**199**	C2- C11 e bağlı en uzak atom
200	C2-C8 e bağlı en uzak atom	**201**	C2- C12 ya bağlı en uzak atom
202	C2-C9 a bağlı en uzak atom	**203**	S1-C1
204	S1-O1	**205**	S1-N1
206	S1-H1	**207**	S1-C2
208	S1-O4	**209**	S1-N2
210	S1- N2 ye bağlı enuzak atom	**211**	S1-C6
212	S1-C7	**213**	S1-C10
214	S1-C11	**215**	S1-C8
216	S1-C12	**217**	S1-C9
218	S1-C10 a bağlı en uzak atom	**219**	S1- C11 e bağlı en uzak atom
220	S1-C8 e bağlı en uzak atom	**221**	S1- C12 ya bağlı en uzak atom
222	S1-C9 a bağlı en uzak atom	**223**	C7-N1
224	C7-H1	**225**	C7-O4
226	C7-N2	**227**	C7- N2 ye bağlı enuzak atom
228	C7-C6	**229**	C7-C10
230	C7-C11	**231**	C7-C8
232	C7-C12	**233**	C7-C9
234	C7- C10 a bağlı en uzak atom	**235**	C7- C11 e bağlı en uzak atom
236	C7- C8 e bağlı en uzak atom	**237**	C7- C12 ya bağlı en uzak atom
238	C7- C9 a bağlı en uzak atom	**239**	C8-N1
240	C8-H1	**241**	C8-O4
242	C8-N2	**243**	C8- N2 ye bağlı enuzak atom
244	C8-C6	**245**	C8-C10
246	C8-C11	**247**	C8-C12
248	C8-C9	**249**	C8- C10 a bağlı en uzak atom
250	C8- C11 e bağlı en uzak atom	**251**	C8- C8 e bağlı en uzak atom
252	C8- C12 ya bağlı en uzak atom	**253**	C8- C9 a bağlı en uzak atom

254	H1-N1	**255**	H1-O4
256	H1-N2	**257**	H1- N2 ye bağlı enuzak atom
258	H1-C6	**259**	H1-C10
260	H1-C11	**261**	H1-C12
262	H1-C9	**263**	H1- C10 a bağlı en uzak atom
264	H1- C11 e bağlı en uzak atom	**265**	H1- C8 e bağlı en uzak atom
266	H1- C12 ya bağlı en uzak atom	**267**	H1- C9 a bağlı en uzak atom
268	O4-N1	**269**	O4-N2
270	O4- N2 ye bağlı enuzak atom	**271**	O4-C6
272	O4-C10	**273**	O4-C11
274	O4-C12	**275**	O4-C9
276	O4- C10 a bağlı en uzak atom	**277**	O4- C11 e bağlı en uzak atom
278	O4- C8 e bağlı en uzak atom		
MESAFE + VAN DER WAALS (Å)			
279	O1(O1)-C1	**280**	O1(O1)-N1
281	O1(O1)-H1(H1)	**282**	O1(O1)-C2
283	O1(O1)-O4(O4)	**284**	O1(O1)-N2
285	O1(O1)- N2 ye bağlı enuzak atom (H5)	**286**	O1(O1)-C6(H6)
287	O1(O1)-C7	**288**	O1(O1)- C10 a bağlı en uzak atom(H10)
289	O1(O1)- C11 e bağlı en uzak atom (H3)	**290**	O1(O1)- C8 e bağlı en uzak atom (H25)
291	O1(O1)- C12 ya bağlı en uzak atom (H11)	**292**	O1(O1)- C9 a bağlı en uzak atom (H13)
293	C1-H1(H1)	**294**	C1-O4(O4)
295	C1- N2 ye bağlı enuzak atom(H5)	**296**	C1-C6(H6)
297	C1-C15(H10)	**298**	C1-C11 e bağlı en uzak atom(H3)
299	C1- C8 e bağlı en uzak atom (H25)	**300**	C1- C12 ya bağlı en uzak atom (H11)
301	C1-H13(H13)	**302**	C2-H1(H1)
303	C2-O4(O4)	**304**	C2- N2 ye bağlı enuzak atom (H5)
305	C2-C6(H6)	**306**	C2- C10 a bağlı en uzak atom(H10)
307	C2- C11 e bağlı en uzak atom (H3)	**308**	C2- C8 e bağlı en uzak atom (H25)
309	C2- C12 ya bağlı en uzak atom (H11)	**310**	C2-C9 a bağlı en uzak atom(H13)
311	S1-O1(O1)	**312**	S1-H1(H1)
313	S1-O4(O4)	**314**	S1- N2 ye bağlı enuzak atom (H5)
315	S1-C6(H6)	**316**	S1- C10 a bağlı en uzak atom(H10)
317	S1- C11 e bağlı en uzak atom (H3)	**318**	S1- C8 e bağlı en uzak atom (H25)
319	S1- C12 ya bağlı en uzak atom (H11)	**320**	S1-C9 a bağlı en uzak atomH13)
321	C7-H1(H1)	**322**	C7-O4(O4)
323	C7- N2 ye bağlı enuzak atom (H5)	**324**	C7-C6(H6)
325	C7- C10 a bağlı en uzak atom(H10)	**326**	C7- C11 e bağlı en uzak atom (H3)
327	C7- C8 e bağlı en uzak atom (H25)	**328**	C7- C12 ya bağlı en uzak atom (H11)

329	C7-C9 a bağlı en uzak atomH13)	**330**	C8-H1(H1)
331	C8-O4(O4)	**332**	C8- N2 ye bağlı enuzak atom (H5)
333	C8-C6(H6)	**334**	C8- C10 a bağlı en uzak atom(H10)
335	C8- C11 e bağlı en uzak atom (H3)	**336**	C8- C8 e bağlı en uzak atom (H25)
337	C8-C12 ye bağlı en uzak atom (H11)	**338**	C8-C9 a bağlı en uzak atom(H13)
339	H1(H1)-O4(O4)	**340**	H1(H1)-N2
341	H1(H1)- N2 ye bağlı enuzak atom (H5)	**342**	H1(H1)-C6(H6)
343	H1(H1)- C10 a bağlı en uzak atom(H10)	**344**	H1(H1)- C11 e bağlı en uzak atom (H3)
345	H1(H1)- C8 e bağlı en uzak atom (H25)	**346**	H1(H1)- C12 ya bağlı en uzak atom (H11)
347	H1(H1)-C9 a bağlı en uzak atom(H13)	**348**	O4(O4)-N1
349	O4(O4)-N2	**350**	O4(O4)- N2 ye bağlı enuzak atom (H5)
351	O4(O4)-C6(H6)	**352**	O4(O4)- C10 a bağlı en uzak atom(H10)
353	O4(O4)- C11 e bağlı en uzak atom (H3)	**354**	O4(O4)- C8 e bağlı en uzak atom (H25)
355	O4(O4)- C12 ya bağlı en uzak atom (H11)	**356**	O4(O4)-C9 a bağlı en uzak atom(H13)
O1-H1-C2 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (Å)			
357	C6	**358**	N2
359	N2 ye bağlı en uzak atom	**360**	C9
361	C10	**362**	C11
363	C12	**364**	C10 a bağlı en uzak atom
365	C11 e bağlı en uzak atom	**366**	C8 e bağlı en uzak atom
367	C12 ye bağlı en uzak atom	**368**	C9 a bağlı en uzak atom
O1-H1-S1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (Å)			
369	C6	**370**	N2
371	N2 ye bağlı en uzak atom	**372**	C9
373	C10	**374**	C11
375	C12	**376**	C10 a bağlı en uzak atom
377	C11 e bağlı en uzak atom	**378**	C8 e bağlı en uzak atom
379	C12 ye bağlı en uzak atom	**380**	H13
S1-O4-O1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (Å)			
381	C6	**382**	N2
383	N2 ye bağlı en uzak atom	**384**	C9
385	C10	**386**	C11
387	C12	**388**	C10 a bağlı en uzak atom
389	C11 e bağlı en uzak atom	**390**	C8 e bağlı en uzak atom
391	C12 ye bağlı en uzak atom	**392**	C9 a bağlı en uzak atom
C8-C7-S1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (Å)			
393	C6	**394**	N2
395	N2 ye bağlı en uzak atom	**396**	C9
397	C10	**398**	C11
399	C12	**400**	C10 a bağlı en uzak atom
401	C11 e bağlı en uzak atom	**402**	C8 e bağlı en uzak atom
403	C12 ye bağlı en uzak atom	**404**	C9 a bağlı en uzak atom
C2-C7-C8 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (Å)			
405	C6	**406**	N2

407	N2 ye bağlı en uzak atom	**408**	C9
409	C10	**410**	C11
411	C12	**412**	C10 a bağlı en uzak atom
413	C11 e bağlı en uzak atom	**414**	C8 e bağlı en uzak atom
415	C12 ye bağlı en uzak atom	**416**	C9 a bağlı en uzak atom
C1-C2-H1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (Å)			
417	C6	**418**	N2
419	N2 ye bağlı en uzak atom	**420**	C9
421	C10	**422**	C11
423	C12	**424**	C10 a bağlı en uzak atom
425	C11 e bağlı en uzak atom	**426**	C8 e bağlı en uzak atom
427	C12 ye bağlı en uzak atom	**428**	C9 a bağlı en uzak atom
O1-H1-C2 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı+ Van der Waals (Å)			
429	C6(H6)	**430**	N2 ye bağlı enuzak atom (H5)
431	C10 a bağlı en uzak atom(H10)	**432**	H3(H3)
433	H25(H25)	**434**	C12 ye bağlı en uzak atom (H11)
435	C9 a bağlı en uzak atom(H13)		
O1-H1-S1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
436	C6(H6)	**437**	N2 ye bağlı enuzak atom (H5)
438	C10 a bağlı en uzak atom(H10)	**439**	H3(H3)
440	C8 e bağlı en uzak atom (H25)	**441**	C12 ye bağlı en uzak atom (H11)
442	C9 a bağlı en uzak atom(H13)		
S1-O4-O1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
443	C6(H6)	**444**	N2 ye bağlı enuzak atom (H5)
445	C10 a bağlı en uzak atom(H10)	**446**	H3(H3)
447	C8 e bağlı en uzak atom (H25)	**448**	C12 ye bağlı en uzak atom (H11)
449	C9 a bağlı en uzak atom(H13)		
C8-C7-S1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
450	C6(H6)	**451**	N2 ye bağlı enuzak atom (H5)
452	C10 a bağlı en uzak atom(H10)	**453**	H3(H3)
454	C8 e bağlı en uzak atom (H25)	**455**	C12 ye bağlı en uzak atom (H11)
456	C9 a bağlı en uzak atom(H13)		
C2-C7-C8 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
457	C6(H6)	**458**	N2 ye bağlı enuzak atom (H5)
459	C10 a bağlı en uzak atom(H10)	**460**	H3(H3)
461	H25(H25)	**462**	C12 ye bağlı en uzak atom (H11)
463	C9 a bağlı en uzak atom(H13)		
C1-C2-H1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
464	C6(H6)	**465**	N2 ye bağlı enuzak atom (H5)
466	C10 a bağlı en uzak atom(H10)	**467**	H3(H3)
468	C8 e bağlı en uzak atom (H25)	**469**	C12 ye bağlı en uzak atom (H11)
470	C9 a bağlı en uzak atom(H13)		
O1-H1-C2 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Derece)			
471	N1-H1	**472**	C2-H6
473	C5-O4	**474**	N2- N2 ye bağlı enuzak atom

475	C3-S1	**476**	C10- C10 a bağlı en uzak atom
477	C11-C11 e bağlı en uzak atom	**478**	C8- C8 e bağlı en uzak atom
479	C12-H11	**480**	C9-C9 a bağlı en uzak atom
O1-H1-S1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Derece)			
481	N1-H1	**482**	C2-H6
483	C5-O4	**484**	N2- N2 ye bağlı enuzak atom
485	C3-S1	**486**	C10- C10 a bağlı en uzak atom
487	C11-C11 e bağlı en uzak atom	**488**	C8- C8 e bağlı en uzak atom
489	C12-C12 ye bağlı en uzak atom	**490**	C9-C9 a bağlı en uzak atom
S1-O4-O1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Derece)			
491	N1-H1	**492**	C2-H6
493	C5-O4	**494**	N2- N2 ye bağlı enuzak atom
495	C3-S1	**496**	C10- C10 a bağlı en uzak atom
497	C11-C11 e bağlı en uzak atom	**498**	C8- C8 e bağlı en uzak atom
499	C12-C12 ye bağlı en uzak atom	**500**	C9-C9 a bağlı en uzak atom
C8-C7-S1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Derece)			
501	N1-H1	**502**	C2-H6
503	C5-O4	**504**	N2- N2 ye bağlı enuzak atom
505	C3-S1	**506**	C10- C10 a bağlı en uzak atom
507	C11-C11 e bağlı en uzak atom	**508**	C8- C8 e bağlı en uzak atom
509	C12-C12 ye bağlı en uzak atom	**510**	C9-C9 a bağlı en uzak atom
C2-C7-C8 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Derece)			
511	N1-H1	**512**	C2-H6
513	C5-O4	**514**	N2- N2 ye bağlı enuzak atom
515	C3-S1	**516**	C10- C10 a bağlı en uzak atom
517	C11-C11 e bağlı en uzak atom	**518**	C8- C8 e bağlı en uzak atom
519	C12-C12 ye bağlı en uzak atom	**520**	C9-C9 a bağlı en uzak atom
C1-C2-H1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Derece)			
521	N1-H1	**522**	C2-H6
523	C5-O4	**524**	N2- N2 ye bağlı enuzak atom
525	C3-S1	**526**	C10- C10 a bağlı en uzak atom
527	C11-C11 e bağlı en uzak atom	**528**	C8- C8 e bağlı en uzak atom
529	C12-C12 ye bağlı en uzak atom	**530**	C9-C9 a bağlı en uzak atom
O1-H1-C2 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)			
531	N1-H1	**532**	C2-H6
533	C5-O4	**534**	N2- N2 ye bağlı enuzak atom
535	C3-S1	**536**	C10- C10 a bağlı en uzak atom
537	C11-C11 e bağlı en uzak atom	**538**	C8- C8 e bağlı en uzak atom
539	C12-C12 ye bağlı en uzak atom	**540**	C9-C9 a bağlı en uzak atom
O1-H1-S1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)			
541	N1-H1	**542**	C2-H6
543	C5-O4	**544**	N2- N2 ye bağlı enuzak atom
545	C3-S1	**546**	C10- C10 a bağlı en uzak atom
547	C11-C11 e bağlı en uzak atom	**548**	C8- C8 e bağlı en uzak atom
549	C12-C12 ye bağlı en uzak atom	**550**	C9-C9 a bağlı en uzak atom
S1-O4-O1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)			
551	N1-H1	**552**	C2-H6
553	C5-O4	**554**	N2- N2 ye bağlı enuzak atom
555	C3-S1	**556**	C10- C10 a bağlı en uzak atom
557	C11-C11 e bağlı en uzak atom	**558**	C8- C8 e bağlı en uzak atom

559	C12-C12 ye bağlı en uzak atom	**560**	C9-C9 a bağlı en uzak atom
C8-C7-S1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)			
561	N1-H1	**562**	C2-H6
563	C5-O4	**564**	N2- N2 ye bağlı enuzak atom
565	C3-S1	**566**	C10- C10 a bağlı en uzak atom
567	C11-C11 e bağlı en uzak atom	**568**	C8- C8 e bağlı en uzak atom
569	C12-C12 ye bağlı en uzak atom	**570**	C9-C9 a bağlı en uzak atom
C2-C7-C8 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)			
571	N1-H1	**572**	C2-H6
573	C5-O4	**574**	N2- N2 ye bağlı enuzak atom
575	C3-S1	**576**	C10- C10 a bağlı en uzak atom
577	C11-C11 e bağlı en uzak atom	**578**	C8- C8 e bağlı en uzak atom
579	C12-C12 ye bağlı en uzak atom	**580**	C9-C9 a bağlı en uzak atom
C1-C2-H1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)			
581	N1-H1	**582**	C2-H6
583	C5-O4	**584**	N2- N2 ye bağlı enuzak atom
585	C3-S1	**586**	C10- C10 a bağlı en uzak atom
587	C11-C11 e bağlı en uzak atom	**588**	C8- C8 e bağlı en uzak atom
589	C12-C12 ye bağlı en uzak atom	**590**	C9-C9 a bağlı en uzak atom
AÇILAR(Derece)			
591	O1-C1-C2	**592**	C1-C2-C6
593	O1-C1-N1	**594**	C1-N1-H1
595	O4-C5-N1	**596**	O4-C5-N2
597	C2-N2- N2 ye bağlı enuzak atom	**598**	N2-C3-S1
599	C2-C3-S1	**600**	C3-S1-C7
601	S1-C7-C10	**602**	S1-C7-C9
603	S1-C7-C8		
AÇILAR(Radyan)			
604	O1-C1-C2	**605**	C1-C2-C6
606	O1-C1-N1	**607**	C1-N1-H1
608	O4-C5-N1	**609**	O4-C5-N2
610	C2-N2- N2 ye bağlı enuzak atom	**611**	N2-C3-S1
612	C2-C3-S1	**613**	C3-S1-C7
614	S1-C7-C10	**615**	S1-C7-C9
616	S1-C7-C8		
BAĞ DERECELERİ			
617	O1-C1	**618**	C1-N1
619	N1-H1	**620**	C5-N1
621	O4-C5	**622**	C5-N2
623	C3-C2	**624**	C2-C1
625	C3-S1	**626**	S1-C7
627	C8-C11	**628**	C8-C12
629	C7-C10	**630**	C1-C9
DİHEDRAL AÇISI (Derece)			
631	O2-N2-C3-S1	**632**	C2'ye bağlı enuzak atom-C2-C3-S1
633	N2'ye bağlı en uzak atom-N2-C3-S1	**634**	C8-C3-C1-O1
635	N2'ye bağlı en uzak atom-H1-C3-C8		
DİHEDRAL AÇISI (Radyan)			

636	O2-N2-C3-S1	**637**	C2'ye bağlı enuzak atom-C2-C3-S1
638	N2'ye bağlı en uzak atom-N2-C3-S1	**639**	C8-C3-C1-O1
640	N2'ye bağlı en uzak atom-H1-C3-C8		
650	Softness	**651**	Elektronegatiflik
652	HOMO	**653**	LUMO
654	LUMO-HOMO	**655**	Kimyasal potansiyel
656	Kimyasal sertlik	**657**	Elektrofilik indeks
658	Nükleofilik indeks	**659**	HOMO (eigenvalue)
660	LUMO (eigenvalue)	**661**	Ovality
662	Yüzey alanı	**663**	Hacim
664	Moleküler ağırlık	**665**	Oluşum enerjisi+solvatasyon enerjisi
666	Solvatasyon enerjisi	**667**	Total Entalpi (kcal/mol)
668	Translational Entalpi (kcal/mol)	**669**	Rotational Entalpi (kcal/mol)
670	Vibrational Entalpi (kcal/mol)	**671**	Total Entropi (kcal/mol)
672	Translational Entropi (kcal/mol)	**673**	Rotational Entropi (kcal/mol)
674	Vibrational Entropi (kcal/mol)	**675**	Gibbs Enerjisi (kcal/mol)
676	Q(minus) (e^-)	**677**	Q(plus) (e^-)
678	Elektron Sayısı (birimsiz)	**679**	Zero Point (kcal/mol)
680	Log P (birimsiz)	**681**	Temel Titreşim Frekansı (cm-1)
Dipol (DB) (Debye)			
682	Dipol (X)	**683**	Dipol (Y)
684	Dipol (Z)	**685**	Dipol (Toplam)
POLARLANABİLİRLİK (DİPOL) Polarlanabilirlik (Dipol) (alpha) (au^3)			
686	XX	**687**	YY
688	ZZ	**689**	XY
690	XZ	**691**	YZ
692	Average		
Polarlanabilirlik (beta) (au^5)			
693	XXX	**694**	XYY
695	XZZ	**696**	YYY
697	YXX	**698**	YZZ
699	ZZZ	**700**	ZXX
701	ZYY		
Polarlanabilirlik (gamma) (au)			
702	XXXX	**703**	YYYY
704	ZZZZ	**705**	XXYY
706	XXZZ	**707**	YYZZ

EK-2

TIBO SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)

PIN	MULLİKEN YÜK	PIN	AÇILAR (DERECE)
1	H25	**179**	S1-N2-C9
2	N1	**180**	C9-C10-C1- C12'e bağlı en uzak atom
3	S1	**181**	C9-C10- C13'e bağlı en uzak atom
4	C9	**182**	C9-C10- C11'e bağlı en uzak atom
5	N3	**183**	C9-N3-N3'e bağlı en uzak atom (C14)
6	N2	**184**	C9-N3-N3'e bağlı en uzak atom (C15)
7	C1	**185**	C9-N3-C24
8	N3'e bağlı en uzak atom (C14)	**186**	C9-N3-C2
9	N3'e bağlı en uzak atom (C15)	**187**	C9-N3-C7
10	C13'e bağlı en uzak atom	**188**	C9-N3-C1
11	C12'ye bağlı en uzak atom	**189**	C9-N3-N2
12	C11'e bağlı en uzak atom	**TORSİYON AÇILARI (DERECE)**	
13	C11	**190**	S1-C1-N2-C6
14	C12	**191**	S1-C1-N2-C7
15	C13	**192**	S1-C1-N2- N3'e bağlı en uzak atom (C14)
16	C6	**193**	S1-C1-N2- N3'e bağlı en uzak atom (C15)
17	C24	**194**	C9-C10-C13- C13'e bağlı en uzak atom
18	C7	**195**	C9-C10-C12'ye bağlı en uzak atom
ELEKTROSTATİK YÜK		**196**	C9-C10-C11'e bağlı en uzak atom
19	H25	**197**	C9-N3-C2- N3'e bağlı en uzak atom (C14)
20	N1	**198**	C9-N3-C2- N3'e bağlı en uzak atom (C15)
21	S1	**199**	H25-N1-C4-C3
22	C9	**200**	H25-N1-C4-C11
23	N3	**201**	H25-N1-C11-C11'e bağlı en uzak atom
24	N2	**202**	H25-N1-C12-C12'e bağlı en uzak atom
25	C1	**203**	H25-N1-C13-C13'e bağlı en uzak atom
26	N3'e bağlı en uzak atom (C14)	**204**	H25-C3-N2-C6
27	N3'e bağlı en uzak atom (C15)	**205**	H25-N1-C13'e bağlı en uzak atom C3
28	C13'e bağlı en uzak atom	**BAĞ DERECELERİ**	
29	C12'ye bağlı en uzak atom	**206**	N1-H25
30	C11'e bağlı en uzak atom	**207**	S1-C1
31	C11	**208**	C1-N1
32	C12	**209**	C1-N2
33	C13	**210**	C13- C13'e bağlı atom
34	C6	**211**	C12-C12'ye bağlı atom
35	C24	**212**	C11-C11'e bağlı atom
36	C7	**213**	C9-N3
NATURAL ATOMİK YÜK		**FUKUİ HOMO**	
37	H25	**214**	S1
38	N1	**215**	C9
39	S1	**216**	N1
40	C9	**217**	N2
41	N3	**218**	N3
42	N2	**219**	C1

43	C1	**220**	H25
44	N3'e bağlı en uzak atom (C14)	**FUKUİ LUMO**	
45	N3'e bağlı en uzak atom (C15)	**221**	S1
46	C13'e bağlı en uzak atom	**222**	C9
47	C12'ye bağlı en uzak atom	**223**	N1
48	C11'e bağlı en uzak atom	**224**	N2
49	C11	**225**	N3
50	C12	**226**	C1
51	C13	**227**	H25
52	C6	**228**	Topolojik elektronik indeks
53	C24	**229**	Boltzmann Dağılımı
54	C7	**230**	Boltzmann Dağılımı (aq)
MESAFELER (Å)		**231**	ZPE
55	H25-S1	**232**	Gibbs Enerjisi Gº
56	H25-C9	**233**	Entropi Sº
57	H25-N3	**234**	Oluşum Entalpisi Hº
58	H25- N3'e bağlı en uzak atom (C14)	**235**	CFD
59	H25- N3'e bağlı en uzak atom (C15)	**236**	PSA
60	H25- C13'e bağlı en uzak atom	**237**	Bağıl enerji (aq)
61	H25- C12'e bağlı en uzak atom	**238**	Enerji (aq)
62	H25- C11'e bağlı en uzak atom	**YÜZEY-DOĞRU AÇISI (RADYAN)**	
63	H25-C7	**239**	C10-C13'e bağlı en uzak atom -(H25-S1-C9) düzlemi
64	N1-S1	**240**	C10-C12'e bağlı en uzak atom -(H25-S1-C9) düzlemi
65	N1- C9	**241**	C10-C11'e bağlı en uzak atom -(H25-S1-C9) düzlemi
66	N1-N3	**242**	N3-N3'e bağlı en uzak atom (C14)-(H25-S1-C9) düzlemi
67	N1- N3'e bağlı en uzak atom (C14)	**243**	N3-N3'e bağlı en uzak atom (C15)-(H25-S1-C9) düzlemi
68	N1- N3'e bağlı en uzak atom (C15)	**244**	N3-C7-(H25-S1-C9) düzlemi
69	N1- C13'e bağlı en uzak atom	**245**	C3-C2-(H25-S1-C9) düzlemi
70	N1- C12'e bağlı en uzak atom	**AÇILAR (RADYAN)**	
71	N1- C11'e bağlı en uzak atom	**246**	H25-N1-C1
72	N1-C7	**247**	H25-N1-C4
73	S1- C9	**248**	H25-N1-N2
74	S1-N3	**249**	H25-N1- C12'e bağlı en uzak atom
75	S1- N3'e bağlı en uzak atom (C14)	**250**	H25-N1- C13'e bağlı en uzak atom
76	S1- N3'e bağlı en uzak atom (C15)	**251**	H25-N1- C11'e bağlı en uzak atom
77	S1- C13'e bağlı en uzak atom	**252**	H25-N1-C9
78	S1- C12'e bağlı en uzak atom	**253**	H25-N1-N3'e bağlı en uzak atom (C14)
79	S1- C11'e bağlı en uzak atom	**254**	H25-N1-N3'e bağlı en uzak atom (C15)
80	S1-C7	**255**	S1-C1-N1
81	N2- C9	**256**	S1-C1-N2
82	N2-N3	**257**	S1-C1-C9
83	N2- N3'e bağlı en uzak atom (C14)	**258**	S1-C1- C12'e bağlı en uzak atom
84	N2- N3'e bağlı en uzak atom (C15)	**259**	S1-C1- C13'e bağlı en uzak atom
85	N2- C13'e bağlı en uzak atom	**260**	S1-C1- C11'e bağlı en uzak atom
86	N2- C12'e bağlı en uzak atom	**261**	H25-N1-N3'e bağlı en uzak atom (C14)

87	N2- C11'e bağlı en uzak atom	**262**	H25-N1-N3'e bağlı en uzak atom (C15)
88	N2-C7	**263**	S1-N2-C9
89	C9- N3'e bağlı en uzak atom (C14)	**264**	C9-C10-C1- C12'e bağlı en uzak atom
90	C9- N3'e bağlı en uzak atom (C15)	**265**	C9-C10- C13'e bağlı en uzak atom
91	C9- C13'e bağlı en uzak atom	**266**	C9-C10- C11'e bağlı en uzak atom
92	C9- C12'e bağlı en uzak atom	**267**	C9-N3-N3'e bağlı en uzak atom (C14)
93	C9- C11'e bağlı en uzak atom	**268**	C9-N3-N3'e bağlı en uzak atom (C15)
94	C9-C7	**269**	C9-N3-C24
95	C1- C9	**270**	C9-N3-C2
96	C1-N3	**271**	C9-N3-C7
97	C1- N3'e bağlı en uzak atom (C14)	**272**	C9-N3-C1
98	C1- N3'e bağlı en uzak atom (C15)	**273**	C9-N3-N2
99	C1- C13'e bağlı en uzak atom	**TORSİYON AÇILARI (RADYAN)**	
100	C1- C12'e bağlı en uzak atom	**274**	S1-C1-N2-C6
101	C1- C11'e bağlı en uzak atom	**275**	S1-C1-N2-C7
102	C1-C7	**276**	S1-C1-N2- N3'e bağlı en uzak atom (C14)
103	N3- N3'e bağlı en uzak atom (C14)	**277**	S1-C1-N2- N3'e bağlı en uzak atom (C15)
104	N3- N3'e bağlı en uzak atom (C15)	**278**	C9-C10-C13- C13'e bağlı en uzak atom
105	N3- C13'e bağlı en uzak atom	**279**	C9-C10-C12'ye bağlı en uzak atom
106	N3- C12'e bağlı en uzak atom	**280**	C9-C10-C11'e bağlı en uzak atom
107	N3- C11'e bağlı en uzak atom	**281**	C9-N3-C2- N3'e bağlı en uzak atom (C14)
108	N3-C7	**282**	C9-N3-C2- N3'e bağlı en uzak atom (C15)
DİĞER ÖZELLİKLER		**283**	H25-N1-C4-C3
109	logP	**284**	H25-N1-C4-C11
110	Softness	**285**	H25-N1-C11-C11'e bağlı en uzak atom
111	Elektronegatiflik	**286**	H25-N1-C12-C12'e bağlı en uzak atom
112	HOMO	**287**	H25-N1-C13-C13'e bağlı en uzak atom
113	LUMO	**288**	H25-C3-N2-C6
114	Kimyasal potansiyel	**289**	H25-N1-C13'e bağlı en uzak atom C3
115	Kimyasal sertlik	**MESAFE+VAN DER WAALS YARIÇAPI**	
116	Elektrofilik indeks	**290**	H25-S1+Van der Waals Yarıçapı
117	Nükleofilik indeks	**291**	H25-C9+Van der Waals Yarıçapı
118	HOMO (eigenvalue)	**292**	H25-N3+Van der Waals Yarıçapı
119	LUMO (eigenvalue)	**293**	H25- N3'e bağlı en uzak atom (C14) +Van der Waals Yarıçapı
120	Ovality	**294**	H25- N3'e bağlı en uzak atom (C15) +Van der Waals Yarıçapı
121	Yüzey alanı	**295**	H25- C13'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
122	Hacim	**296**	H25- C12'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
123	Moleküler ağırlık	**297**	H25- C11'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
124	Oluşum enerjisi+solvatasyon enerjisi	**298**	H25-C7+Van der Waals Yarıçapı
125	Temel Titreşim Frekansı	**299**	N1-S1+Van der Waals Yarıçapı
126	Solvatasyon enerjisi	**300**	N1- C9+Van der Waals Yarıçapı
DİPOL MOMENT (DEBYE)		**301**	N1-N3+Van der Waals Yarıçapı

127	Dipol (X)	**302**	N1- N3'e bağlı en uzak atom (C14) +Van der Waals Yarıçapı
128	Dipol (Y)	**303**	N1- N3'e bağlı en uzak atom (C15) +Van der Waals Yarıçapı
129	Dipol (Z)	**304**	N1- C13'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
130	Dipol (Toplam)	**305**	N1- C12'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
POLARİZABİLİTY		**306**	N1- C11'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
131	XX	**307**	N1-C7+Van der Waals Yarıçapı
132	YY	**308**	S1- C9+Van der Waals Yarıçapı
133	ZZ	**309**	S1-N3+Van der Waals Yarıçapı
134	XY	**310**	S1- N3'e bağlı en uzak atom (C14) +Van der Waals Yarıçapı
135	XZ	**311**	S1- N3'e bağlı en uzak atom (C15) +Van der Waals Yarıçapı
136	YZ	**312**	S1- C13'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
137	Average	**313**	S1- C12'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
138	Q (minus)	**314**	S1- C11'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
139	Q (plus)	**315**	S1-C7+Van der Waals Yarıçapı
140	Elektron sayısı	**316**	N2- C9+Van der Waals Yarıçapı
DİK UZAKLIK		**317**	N2-N3+Van der Waals Yarıçapı
141	C13'e bağlı en uzak atom -(H25-S1-C9) düzlemi	**318**	N2- N3'e bağlı en uzak atom (C14) +Van der Waals Yarıçapı
142	C12'e bağlı en uzak atom -(H25-S1-C9) düzlemi	**319**	N2- N3'e bağlı en uzak atom (C15) +Van der Waals Yarıçapı
143	C11'e bağlı en uzak atom -(H25-S1-C9) düzlemi	**320**	N2- C13'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
144	N3'e bağlı en uzak atom (C14)-(H25-S1-C9) düzlemi	**321**	N2- C12'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
145	N3'e bağlı en uzak atom (C15)-(H25-S1-C9) düzlemi	**322**	N2- C11'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
146	C7-(H25-S1-C9) düzlemi	**323**	N2-C7+Van der Waals Yarıçapı
147	C24-(H25-S1-C9) düzlemi	**324**	C9- N3'e bağlı en uzak atom (C14) +Van der Waals Yarıçapı
148	C6-(H25-S1-C9) düzlemi	**325**	C9- N3'e bağlı en uzak atom (C15) +Van der Waals Yarıçapı
149	N3-(H25-S1-C9) düzlemi	**326**	C9- C13'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
150	C2-(H25-S1-C9) düzlemi	**327**	C9- C12'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
151	N1-(H25-S1-C9) düzlemi	**328**	C9- C11'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
152	C1-(H25-S1-C9) düzlemi	**329**	C9-C7+Van der Waals Yarıçapı
153	N2-(H25-S1-C9) düzlemi	**330**	C1- C9+Van der Waals Yarıçapı
154	C5-(H25-S1-C9) düzlemi	**331**	C1-N3+Van der Waals Yarıçapı
YÜZEY-DOĞRU AÇISI (DERECE)		**332**	C1- N3'e bağlı en uzak atom (C14) +Van der Waals Yarıçapı
155	C10-C13'e bağlı en uzak atom -(H25-S1-C9) düzlemi	**333**	C1- N3'e bağlı en uzak atom (C15) +Van der Waals Yarıçapı
156	C10-C12'e bağlı en uzak atom -(H25-S1-C9) düzlemi	**334**	C1- C13'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
157	C10-C11'e bağlı en uzak atom -(H25-S1-C9) düzlemi	**335**	C1- C12'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı

158	N3-N3'e bağlı en uzak atom (C14)-(H25-S1-C9) düzlemi	**336**	C1- C11'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
159	N3-N3'e bağlı en uzak atom (C15)-(H25-S1-C9) düzlemi	**337**	C1-C7+Van der Waals Yarıçapı
160	N3-C7-(H25-S1-C9) düzlemi	**338**	N3- N3'e bağlı en uzak atom (C14) +Van der Waals Yarıçapı
161	C3-C2-(H25-S1-C9) düzlemi	**339**	N3- N3'e bağlı en uzak atom (C15) +Van der Waals Yarıçapı
AÇILAR (DERECE)		**340**	N3- C13'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
162	H25-N1-C1	**341**	N3- C12'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
163	H25-N1-C4	**342**	N3- C11'e bağlı en uzak atom+Van der Waals Yarıçapı
164	H25-N1-N2	**343**	N3-C7+Van der Waals Yarıçapı
165	H25-N1- C12'e bağlı en uzak atom	**DİK UZAKLIK+ VAN DER WAALS YARIÇAPI**	
166	H25-N1- C13'e bağlı en uzak atom	**344**	C13'e bağlı en uzak atom -(H25-S1-C9) düzlemi+Van der Waals Yarıçapı
167	H25-N1- C11'e bağlı en uzak atom	**345**	C12'e bağlı en uzak atom -(H25-S1-C9) düzlemi+Van der Waals Yarıçapı
168	H25-N1-C9	**346**	C11'e bağlı en uzak atom -(H25-S1-C9) düzlemi+Van der Waals Yarıçapı
169	H25-N1-N3'e bağlı en uzak atom (C14)	**347**	N3'e bağlı en uzak atom (C14)-(H25-S1-C9) düzlemi+Van der Waals Yarıçapı
170	H25-N1-N3'e bağlı en uzak atom (C15)	**348**	N3'e bağlı en uzak atom (C15)-(H25-S1-C9) düzlemi+Van der Waals Yarıçapı
171	S1-C1-N1	**349**	C7-(H25-S1-C9) düzlemi+Van der Waals Yarıçapı
172	S1-C1-N2	**350**	C24-(H25-S1-C9) düzlemi+Van der Waals Yarıçapı
173	S1-C1-C9	**351**	C6-(H25-S1-C9) düzlemi+Van der Waals Yarıçapı
174	S1-C1- C12'e bağlı en uzak atom	**352**	N3-(H25-S1-C9) düzlemi+Van der Waals Yarıçapı
175	S1-C1- C13'e bağlı en uzak atom	**353**	C2-(H25-S1-C9) düzlemi+Van der Waals Yarıçapı
176	S1-C1- C11'e bağlı en uzak atom	**354**	N1-(H25-S1-C9) düzlemi+Van der Waals Yarıçapı
177	H25-N1-N3'e bağlı en uzak atom (C14)	**355**	C1-(H25-S1-C9) düzlemi+Van der Waals Yarıçapı
178	H25-N1-N3'e bağlı en uzak atom (C15)	**356**	N2-(H25-S1-C9) düzlemi+Van der Waals Yarıçapı
		357	C5-(H25-S1-C9) düzlemi+Van der Waals Yarıçapı

EK-3

TİYAZOLİDİN SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)

PIN	MULLİKEN YÜK	PIN	S2-C8-O1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı
1	N2	**181**	C7
2	C8	**182**	C13
3	O1	**183**	C14
4	C9	**184**	C10
5	S2	**185**	C15
6	C11	**186**	C12
7	C7	**187**	C3
8	C13	**188**	C1
9	C14	**189**	C6
10	C10	**190**	C5 e bağlı en uzak atom
11	C15	**191**	C16
12	C12	**192**	C18
13	C3	**193**	C13 e bağlı en uzak atom
14	N2	**194**	C14 e bağlı en uzak atom
15	C1	**195**	C1 e bağlı en uzak atom
16	C6	**S2-N1-O1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Derece)**	
17	C5	**196**	C10- C11
18	C4	**197**	C6 -C3
19	C1'e bağlı atom	**198**	C3 -C16
20	C13' e bağlı atom	**199**	C3 -C1'e bağlı atom
21	C12'ye bağlı atom	**200**	C11- C13' e bağlı atom
ELEKTROSTATİK YÜK		**201**	C11 - C12'ye bağlı atom
22	N2	**202**	N1 - C14e bağlı atom
23	C8	**C8-N1-O1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Derece)**	
24	O1	**203**	C10- C11
25	C9	**204**	C6 -C3
26	S2	**205**	C3 -C16
27	C11	**206**	C3 -C1'e bağlı atom
28	C7	**207**	C11- C13' e bağlı atom
29	C13	**208**	C11 - C12'ye bağlı atom
30	C14	**209**	N1 - C14e bağlı atom
31	C10	**S2-C8-O1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Derece)**	
32	C15	**210**	C10- C11
33	C12	**211**	C6 -C3
34	C3	**212**	C3 -C16
35	N2	**213**	C3 -C1'e bağlı atom
36	C1	**214**	C11- C13' e bağlı atom
37	C6	**215**	C11 - C12'ye bağlı atom
38	C5	**216**	N1 - C14e bağlı atom
39	C4	**Açılar (Derece)**	
40	C1'e bağlı atom	**217**	C8-N1-C3
41	C13' e bağlı atom	**218**	S2-C11-C7
42	C12'ye bağlı atom	**219**	N1-C3-N2
VALENS YÜKÜ (e^-)		**220**	C1'e bağlı atom -C3-N1

43	N2	**221**	C13' e bağlı atom -C11-S2
44	C8	**222**	C12'ye bağlı atom -C11-S2
45	O1	**223**	O1-N1-C3
46	C9	**Torsiyon Açıları (Derece)**	
47	S2	**224**	C3-N1-C11-C7
48	C11	**225**	C3-N1-C8-O1
49	C7	**226**	N2-C3-N1-C8
50	C13	**227**	N2-C3-N1-C11
51	C14	**228**	C6-C3-N1-O1
52	C10	**229**	C10-C7-C11-S2
53	C15	**230**	C1'e bağlı atom-C3-N1-C8
54	C12	**231**	C13' e bağlı atom-C7-C11-S2
55	C3	**232**	C12'ye bağlı atom-C7-C11-S2
56	N2	**Bağ Dereceleri**	
57	C1	**233**	C3-N2
58	C5	**234**	C3-N1
59	C6	**235**	N1-C8
60	C4	**236**	C8-O1
61	C1'e bağlı atom	**237**	C7-C11
62	C13' e bağlı atom	**238**	C8-C9
63	C12'ye bağlı atom	**239**	C1- C1'e bağlı atom
MESAFELER (Å)		**240**	C13-C13' e bağlı atom
64	N1-C6	**241**	C12-C12'ye bağlı atom
65	N1-C4	**Fukui HOMO**	
66	N1- C1'e bağlı atom	**242**	O1
67	N1-C13' e bağlı atom	**243**	C8
68	N1-C12'ye bağlı atom	**244**	N1
69	N1-C5' e bağlı atom	**245**	S2
70	N1-C14' e bağlı atom	**246**	N2
71	N1-N2	**247**	C1'e bağlı atom
72	O1-N2	**248**	C13' e bağlı atom
73	O1- C1'e bağlı atom	**249**	C12'ye bağlı atom
74	O1-C13' e bağlı atom	**Fukui LUMO**	
75	O1-C12'ye bağlı atom	**250**	O1
76	O1-C5' e bağlı atom	**251**	C8
77	O1-C14' e bağlı atom	**252**	N1
78	C8-N2	**253**	S2
79	C8- C1'e bağlı atom	**254**	N2
80	C8-C13' e bağlı atom	**255**	C1'e bağlı atom
81	C8-C12'ye bağlı atom	**256**	C13' e bağlı atom
82	C8-C5' e bağlı atom	**257**	C12'ye bağlı atom
83	C8-C14' e bağlı atom	**Mesafe+Van der Waals Yarıçapı**	
84	C8-C6	**258**	N1 C6(H6)
85	C8-C4	**259**	N1 C18(H5)
86	S2-N2	**260**	N1 C1'e bağlı atom (H3)
87	S2- C1'e bağlı atom	**261**	N1 C13' e bağlı atom (F1)
88	S2-C13' e bağlı atom	**262**	N1 C12'ye bağlı atom (F2)
89	S2-C12'ye bağlı atom	**263**	N1 C5' e bağlı atom (H12
90	S2-C5' e bağlı atom	**264**	N1 C14' e bağlı atom (H13)
91	S2-C14' e bağlı atom	**265**	N1 C16(H9)
92	S2-C6	**266**	O1 C16(H9)
93	S2-C4	**267**	O1 C1'e bağlı atom (H3)
Diğer Özellikler		**268**	O1 C13' e bağlı atom (F1)
94	Softness	**269**	O1 C12'ye bağlı atom (F2)
95	Elektronegatiflik	**270**	O1 C5' e bağlı atom (H12
96	HOMO	**271**	O1 C14' e bağlı atom (H13)
97	LUMO	**272**	C8 C16(H9)

98	LUMO-HOMO	**273**	C8 C1'e bağlı atom (H3)
99	Kimyasal potansiyel	**274**	C8 C13' e bağlı atom (F1)
100	Kimyasal sertlik	**275**	C8 C12'ye bağlı atom (F2)
101	Elektrofilik indeks	**276**	C8 C5' e bağlı atom (H12
102	Nükleofilik indeks	**277**	C8 C14' e bağlı atom (H13)
103	HOMO (eigenvalue)	**278**	C8 C6(H6)
104	LUMO (eigenvalue)	**279**	C8 C18(H5)
105	Yüzey alanı	**280**	S2 C16(H9)
106	Ovality	**281**	S2 C1'e bağlı atom (H3)
107	Moleküler ağırlık	**282**	S2 C13' e bağlı atom (F1)
108	Hacim	**283**	S2 C12'ye bağlı atom (F2)
109	Solvatasyon enerjisi	**284**	S2 C5' e bağlı atom (H12
110	Oluşum enerjisi+solvatasyon enerjisi	**285**	S2 C14' e bağlı atom (H13)
111	Total Entalpi (kcal/mol)	**286**	S2 C6(H6)
112	Translational Entalpi (kcal/mol)	**287**	S2 C18(H5)
113	Rotational Entalpi (kcal/mol)	**S2-N1-O1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (A) + Van der Waals Yarıçapı**	
114	Vibrational Entalpi (kcal/mol)	**288**	C14' e bağlı atom (H13)
115	Total Entropi (kcal/mol)	**289**	C10(H15)
116	Translational Entropi (kcal/mol)	**290**	C15(H1)
117	Rotational Entropi (kcal/mol)	**291**	C6(H6)
118	Vibrational Entropi (kcal/mol)	**292**	C5' e bağlı atom (H12)
119	Q(minus) (e^-)	**293**	C16(H9)
120	Gibbs Enerjisi (kcal/mol)	**294**	C18(H5)
121	Q(plus) (e^-)	**295**	C13' e bağlı atom (F1)
122	Elektron Sayısı (birimsiz)	**296**	C12'ye bağlı atom (F2)
123	Zero Point (kcal/mol)	**297**	C1'e bağlı atom (H3)
124	Log P (birimsiz)	**C8-N1-O1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (A) + Van der Waals Yarıçapı**	
125	Temel Titreşim Frekansı (cm-1)	**298**	C14' e bağlı atom (H13)
Dipol (DB) (Debye)		**299**	C10(H15)
126	Dipol (X)	**300**	C15(H1)
127	Dipol (Y)	**301**	C6(H6)
128	Dipol (Z)	**302**	C5' e bağlı atom (H12)
129	Dipol (Toplam)	**303**	C16(H9)
POLARLANABİLİRLİK (DİPOL) Polarlanabilirlik (Dipol) (alpha) (au^3)		**304**	C18(H5)
130	XX	**305**	C13' e bağlı atom (F1)
131	YY	**306**	C12'ye bağlı atom (F2)
132	ZZ	**307**	C1'e bağlı atom (H3)
133	XY	**S2-C8-O1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (A) + Van der Waals Yarıçapı**	
134	XZ	**308**	C14' e bağlı atom (H13)
135	YZ	**309**	C10(H15)
136	Average	**310**	C15(H1)
Polarlanabilirlik (beta) (au^5)		**311**	C6(H6)
137	XXX	**312**	C5' e bağlı atom (H12)
138	XYY	**313**	C16(H9)
139	XZZ	**314**	C18(H5)
140	YYY	**315**	C13' e bağlı atom (F1)
141	YXX	**316**	C12'ye bağlı atom (F2)

142	YZZ	**317**	C1'e bağlı atom (H3)
143	ZZZ	**S2-N1-O1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)**	
144	ZXX	**318**	C10- C11
145	ZYY	**319**	C6 -C3
Polarlanabilirlik (gamma) (au)		**320**	C3 -C16
146	XXXX	**321**	C3 -C1'e bağlı atom
147	YYYY	**322**	C11- C13' e bağlı atom
148	ZZZZ	**323**	C11 - C12'ye bağlı atom
149	XXYY	**324**	N1 - C14e bağlı atom
S2-N1-O1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (A)		**C8-N1-O1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)**	
151	C7	**325**	C10- C11
152	C13	**326**	C6 -C3
153	C14	**327**	C3 -C16
154	C10	**328**	C3 -C1'e bağlı atom
155	C15	**329**	C11- C13' e bağlı atom
156	C12	**330**	C11 - C12'ye bağlı atom
157	C3	**331**	N1 - C14e bağlı atom
158	C1	**S2-C8-O1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)**	
159	C6	**332**	C10- C11
160	C5 e bağlı en uzak atom	**333**	C6 -C3
161	C16	**334**	C3 -C16
162	C18	**335**	C3 -C1'e bağlı atom
163	C13 e bağlı en uzak atom	**336**	C11- C13' e bağlı atom
164	C14 e bağlı en uzak atom	**337**	C11 - C12'ye bağlı atom
165	C1 e bağlı en uzak atom	**338**	N1 - C14e bağlı atom
C8-N1-O1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı		**Açılar (Radyan)**	
166	C7	**339**	C8-N1-C3
167	C13	**340**	S2-C11-C7
168	C14	**341**	N1-C3-N2
169	C10	**342**	C1'e bağlı atom -C3-N1
170	C15	**343**	C13' e bağlı atom -C11-S2
171	C12	**344**	C12'ye bağlı atom -C11-S2
172	C3	**345**	O1-N1-C3
173	C1		
174	C6		
175	C5 e bağlı en uzak atom		
176	C16		
177	C18		
178	C13 e bağlı en uzak atom		
179	C14 e bağlı en uzak atom		
180	C1 e bağlı en uzak atom		

EK-4

DABO SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)

PIN	MULLİKEN YÜK	PIN	N1-C5-O1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (A) + Van der Waals Yarıçapı
1	C1	**261**	C2 e bağlı en uzak atom(C6)(H14)
2	C5	**262**	C2 e bağlı en uzak atom(C8)(H1)
3	S1	**263**	C4 e bağlı en uzak atom(H23)
4	O1	**264**	C12 e bağlı en uzak atom(C16)(H10)
5	N1	**265**	C13 e bağlı en uzak atom(H11)
6	H9	**266**	C15 e bağlı en uzak atom(H18)
7	N2	**267**	H21(H21)
8	C3	**268**	H9(H9)
9	C9	**C1-N1-C5 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (A) + Van der Waals Yarıçapı**	
10	C2	**269**	C2 e bağlı en uzak atom(C6)(H14)
11	C4	**270**	C2 e bağlı en uzak atom(C8)(H1)
ELEKTROSTATİK YÜK		**271**	C4 e bağlı en uzak atom(H23)
12	C1	**272**	C12 e bağlı en uzak atom(C16)(H10)
13	C5	**273**	C13 e bağlı en uzak atom(H11)
14	S1	**274**	C15 e bağlı en uzak atom(H18)
15	O1	**275**	H21(H21)
16	N1	**276**	H9(H9)
17	H9	**S1-C1-N1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (A) + Van der Waals Yarıçapı**	
18	N2	**277**	C2 e bağlı en uzak atom(C6)(H14)
19	C3	**278**	C2 e bağlı en uzak atom(C8)(H1)
20	C9	**279**	C4 e bağlı en uzak atom(H23)
21	C2	**280**	C12 e bağlı en uzak atom(C16)(H10)
22	C4	**281**	C13 e bağlı en uzak atom(H11)
VALENS YÜKÜ (e^-)		**282**	C15 e bağlı en uzak atom(H18)
23	C1	**283**	H21(H21)
24	C5	**284**	H9(H9)
25	S1	**S2-N1-O1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (derece)**	
26	O1	**285**	C4 C4 e bağlı en uzak atom(H23)
27	N1	**286**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C6)
28	H9	**287**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C8)
29	N2	**288**	C3 C9
30	C3	**289**	C9 C12 e bağlı en uzak atom(C16)
31	C9	**290**	C9 H11
32	C2	**291**	C9 H18
33	C4	**292**	C9 H21
MESAFELER (Å)		**293**	N1 H9
34	C1 S1	**H9-O1-C5 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (derece)**	
35	C1 O1	**294**	C4 C4 e bağlı en uzak atom(H23)
36	C1 H9	**295**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C6)
37	C1 N1	**296**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C8)
38	C1 N2	**297**	C3 C9

39	C1 C5	**298**	C9 C12 e bağlı en uzak atom(C16)
40	C1 C9	**299**	C9 H11
41	C1 C4 e bağlı en uzak atom(H23)	**300**	C9 C15 e bağlı en uzak atom(H18)
42	C1 C2 e bağlı en uzak atom(C6)	**301**	C9 H21
43	C1 C2 e bağlı en uzak atom(C8)	**302**	N1 H9
44	C1 C12 e bağlı en uzak atom(C12 e bağlı en uzak atom(C16))	**N1-C5-O1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (derece)**	
45	C1 C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**303**	C4 C4 e bağlı en uzak atom(H23)
46	C1 C15 e bağlı en uzak atom(H18)	**304**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C6)
47	C1 H21	**305**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C8)
48	C5 S1	**306**	C3 C9
49	C5 O1	**307**	C9 C12 e bağlı en uzak atom(C16)
50	C5 H9	**308**	C9 C13 e bağlı en uzak atom(H11)
51	C5 N1	**309**	C9 C15 e bağlı en uzak atom(H18)
52	C5 N2	**310**	C9 H21
53	C5 C9	**311**	N1 H9
54	C5 C4 e bağlı en uzak atom(H23)	**C1-N1-C5 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (derece)**	
55	C5 C2 e bağlı en uzak atom(C6)	**312**	C4 C4 e bağlı en uzak atom(H23)
56	C5 C2 e bağlı en uzak atom(C8)	**313**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C6)
57	C5 C12 e bağlı en uzak atom(C16)	**314**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C8)
58	C5 C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**315**	C3 C9
59	C5 C15 e bağlı en uzak atom(H18)	**316**	C9 C12 e bağlı en uzak atom(C16)
60	C5 H21	**317**	C9 C13 e bağlı en uzak atom(H11)
61	S1 O1	**318**	C9 C15 e bağlı en uzak atom(H18)
62	S1 H9	**319**	C9 H21
63	S1 N1	**320**	N1 H9
64	S1 N2	**S1-C1-N1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (derece)**	
65	S1 C9	**321**	C4 C4 e bağlı en uzak atom(H23)
66	S1 C4 e bağlı en uzak atom(H23)	**322**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C6)
67	S1 C2 e bağlı en uzak atom(C6)	**323**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C8)
68	S1 C2 e bağlı en uzak atom(C8)	**324**	C3 C9
69	S1 C12 e bağlı en uzak atom(C16)	**325**	C9 C12 e bağlı en uzak atom(C16)
70	S1 C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**326**	C9 C13 e bağlı en uzak atom(H11)
71	S1 C15 e bağlı en uzak atom(H18)	**327**	C9 C15 e bağlı en uzak atom(H18)
72	S1 H21	**328**	C9 H21
73	O1 H9	**329**	N1 H9
74	O1 N1	**S2-N1-O1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)**	
75	O1 N2	**330**	C4 C4 e bağlı en uzak atom(H23)
76	O1 C9	**331**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C6)
77	O1 C4 e bağlı en uzak atom(H23)	**332**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C8)
78	O1 C2 e bağlı en uzak atom(C6)	**333**	C3 C9
79	O1 C2 e bağlı en uzak atom(C8)	**334**	C9 C12 e bağlı en uzak atom(C16)

80	O1 C12 e bağlı en uzak atom(C16)	**335**	C9 C13 e bağlı en uzak atom(H11)
81	O1 C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**336**	C9 C15 e bağlı en uzak atom(H18)
82	O1 C15 e bağlı en uzak atom(H18)	**337**	C9 H21
83	O1 H21	**338**	N1 H9
84	N1 H9	**H9-O1-C5 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)**	
85	N1 N2	**339**	C4 C4 e bağlı en uzak atom(H23)
86	N1 C9	**340**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C6)
87	N1 C4 e bağlı en uzak atom(H23)	**341**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C8)
88	N1 C2 e bağlı en uzak atom(C6)	**342**	C3 C9
89	N1 C2 e bağlı en uzak atom(C8)	**343**	C9 C12 e bağlı en uzak atom(C16)
90	N1 C12 e bağlı en uzak atom(C16)	**344**	C9 C13 e bağlı en uzak atom(H11)
91	N1 C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**345**	C9 C15 e bağlı en uzak atom(H18)
92	N1 C15 e bağlı en uzak atom(H18)	**346**	C9 H21
93	N1 H21	**347**	N1 H9
94	H9 N2	**N1-C5-O1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)**	
95	H9 C9	**348**	C4 C4 e bağlı en uzak atom(H23)
96	H9 C4 e bağlı en uzak atom(H23)	**349**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C6)
97	H9 C2 e bağlı en uzak atom(C6)	**350**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C8)
98	H9 C2 e bağlı en uzak atom(C8)	**351**	C3 C9
99	H9 C12 e bağlı en uzak atom(C16)	**352**	C9 C12 e bağlı en uzak atom(C16)
100	H9 C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**353**	C9 C13 e bağlı en uzak atom(H11)
101	H9 C15 e bağlı en uzak atom(H18)	**354**	C9 C15 e bağlı en uzak atom(H18)
102	H9 H21	**355**	C9 H21
Mesafe+Van der Waals Yarıçapı		**356**	N1 H9
103	C1 S1(S1)	**C1-N1-C5 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)**	
104	C1 O1(O1)	**357**	C4 C4 e bağlı en uzak atom(H23)
105	C1 H9(H9)	**358**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C6)
106	C1 N1(H9)	**359**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C8)
107	C1 N2(N2)	**360**	C3 C9
108	C1 C4 e bağlı en uzak atom (H23)	**361**	C9 C12 e bağlı en uzak atom(C16)
109	C1 C2 e bağlı en uzak atom(C6)(H14)	**362**	C9 C13 e bağlı en uzak atom(H11)
110	C1 C2 e bağlı en uzak atom(C8)(H1)	**363**	C9 C15 e bağlı en uzak atom(H18)
111	C1 C12 e bağlı en uzak atom(C16)(H10)	**364**	C9 H21
112	C1 C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**365**	N1 H9
113	C1 H18(H18)	**S1-C1-N1 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (radyan)**	
114	C1 H21(H21)	**366**	C4 C4 e bağlı en uzak atom(H23)
115	C5 S1(S1)	**367**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C6)

116	C5 O1(O1)	**368**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C8)
117	C5 H9(H9)	**369**	C3 C9
118	C5 N1(H9)	**370**	C9 C12 e bağlı en uzak atom(C16)
119	C5 N2(N2)	**371**	C9 C13 e bağlı en uzak atom
120	C5 C4 e bağlı en uzak atom(H23)	**372**	C9 H18
121	C5 C2 e bağlı en uzak atom(C6)(H14)	**373**	C9 H21
122	C5 C2 e bağlı en uzak atom(C8)(H1)	**374**	N1 H9
123	C5 C12 e bağlı en uzak atom(C16)(H10)	**Açılar (derece)**	
124	C5 C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**375**	O1 C5 C4
125	C5 C15 e bağlı en uzak atom(H18)	**376**	O1 C4 C4 e bağlı en uzak atom(H23)
126	C5 H21(H21)	**377**	O1 C5 N1
127	S1 O1(O1)	**378**	C5 N1 H9
128	S1 H9(H9)	**379**	C1 S1 C2
129	S1 N1(H9)	**380**	C1 S1 C2 e bağlı en uzak atom(C6)
130	S1 N2(N2)	**381**	C1 S1 C2 e bağlı en uzak atom(C8)
131	S1 C4 e bağlı en uzak atom(H23)	**382**	S1 C1 N2
132	S1 C2 e bağlı en uzak atom(C6)(H14)	**383**	C3 C9 C12 e bağlı en uzak atom(C16)
133	S1 C2 e bağlı en uzak atom(C8)(H1)	**384**	C3 C9 C13 e bağlı en uzak atom
134	S1 C12 e bağlı en uzak atom(C16)(H10)	**385**	C3 C9 C15 e bağlı en uzak atom
135	S1 C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**386**	C3 C9 H21
136	S1 C15 e bağlı en uzak atom(H18)	**387**	C1 N1 H9
137	S1 H21(H21)	**388**	N2 C3 C9
138	O1 H9(H9)	**389**	C1 N2 C3
139	O1 N1(H9)	**390**	C3 C9 C10
140	O1 N2(N2)	**391**	C9 C10 C12
141	O1 C4 e bağlı en uzak atom(H23)	**392**	C9 C10 C13
142	O1 C2 e bağlı en uzak atom(C6)(H14)	**Açılar (Radyan)**	
143	O1 C2 e bağlı en uzak atom(C8)(H1)	**393**	O1 C5 C4
144	O1 C12 e bağlı en uzak atom(C16)(H10)	**394**	O1 C4 C4 e bağlı en uzak atom(H23)
145	O1 C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**395**	O1 C5 N1
146	O1 C15 e bağlı en uzak atom(H18)	**396**	C5 N1 H9
147	O1 H21(H21)	**397**	C1 S1 C2
148	N1 H9(H9)	**398**	C1 S1 C2 e bağlı en uzak atom(C6)
149	N1 N2(N2)	**399**	C1 S1 C2 e bağlı en uzak atom(C8)
150	N1 C4 e bağlı en uzak atom(H23)	**400**	S1 C1 N2
151	N1 C2 e bağlı en uzak atom(C6)(H14)	**401**	C3 C9 C12 e bağlı en uzak atom(C16)
152	N1 C2 e bağlı en uzak atom(C8)(H1)	**402**	C3 C9 C13 e bağlı en uzak atom

153	N1 C12 e bağlı en uzak atom(C16)(H10)	**403**	C3 C9 C15 e bağlı en uzak atom
154	N1 C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**404**	C3 C9 H21
155	N1 C15 e bağlı en uzak atom(H18)	**405**	C1 N1 H9
156	N1 H21(H21)	**406**	N2 C3 C9
157	H9 N2(N2)	**407**	C1 N2 C3
158	H9 C4 e bağlı en uzak atom(H23)	**408**	C3 C9 C10
159	H9 C2 e bağlı en uzak atom(C6)(H14)	**409**	C9 C10 C12
160	H9 C2 e bağlı en uzak atom(C8)(H1)	**410**	C9 C10 C13
161	H9 C12 e bağlı en uzak atom(C16)(H10)	**Torsiyon Açıları (derece)**	
162	H9 C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**411**	O1 C5 C4 C4 e bağlı en uzak atom(H23)
163	H9 C15 e bağlı en uzak atom(H18)	**412**	C4 C3 C9 C10
164	H9 H21(H21)	**413**	O1 C5 N1 H9
		414	C1 S1 C2 C2 e bağlı en uzak atom(C6)
Diğer Özellikler		**415**	C1 S1 C2 C2 e bağlı en uzak atom(C8)
165	Softness	**416**	C3 C9 C10 C11
166	Elektronegatiflik	**Torsiyon Açıları (Radyan)**	
167	HOMO	**417**	O1 C5 C4 C4 e bağlı en uzak atom(H23)
168	LUMO	**418**	C4 C3 C9 C10
169	LUMO-HOMO	**419**	O1 C5 N1 H9
170	Kimyasal potansiyel	**420**	C1 S1 C2 C2 e bağlı en uzak atom(C6)
171	Kimyasal sertlik	**421**	C1 S1 C2 C2 e bağlı en uzak atom(C8)
172	Elektrofilik indeks	**Bağ Dereceleri**	
173	Nükleofilik indeks	**422**	O1 C5
174	HOMO (eigenvalue)	**423**	N1 H9
175	LUMO (eigenvalue)	**424**	N1 C1
176	Yüzey alanı	**425**	C1 S1
177	Ovality	**426**	S1 C2
178	Moleküler ağırlık	**427**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C6)
179	Hacim	**428**	C2 C2 e bağlı en uzak atom(C8)
180	Solvatasyon enerjisi	**429**	C4 C4 e bağlı en uzak atom(H23)
181	Oluşum enerjisi+solvatasyon enerjisi	**430**	C3 C9
182	Total Entalpi (kcal/mol)	**431**	C9 C12 e bağlı en uzak atom(C16)
183	Translational Entalpi (kcal/mol)	**432**	C9 C13 e bağlı en uzak atom(H11)
184	Rotational Entalpi (kcal/mol)	**FARMAKOFOR PARAMETRELERİ**	
185	Vibrational Entalpi (kcal/mol)	**433**	C1
186	Total Entropi (kcal/mol)	**434**	C3
187	Translational Entropi (kcal/mol)	**435**	C4
188	Rotational Entropi (kcal/mol)	**436**	C5
189	Vibrational Entropi (kcal/mol)	**437**	N2
190	Q(minus) (e^-)	**438**	S1
191	Gibbs Enerjisi (kcal/mol)		C2
	Q(plus) (e^-)	**439**	C9

192	Elektron Sayısı (birimsiz)	**440**	C14
193	Zero Point (kcal/mol)	**441**	O1
194	Log P (birimsiz)	**442**	N1
195	Temel Titreşim Frekansı (cm-1)	**443**	H9
Dipol (DB) (Debye)		**444**	C1 C3
196	Dipol (X)	**445**	C1 C4
197	Dipol (Y)	**446**	C1 C5
198	Dipol (Z)	**447**	C1 N2
199	Dipol (Toplam)	**448**	C1 S1
S2-N1-O1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (A)		**449**	C1 C2
200	C2 e bağlı en uzak atom(C6)	**450**	C1 C9
201	C2 e bağlı en uzak atom(C8)	**451**	C1 C14
202	C4 e bağlı en uzak atom(H23)	**452**	C1 O1
203	C9	**453**	C1 N1
204	C12 e bağlı en uzak atom(C16)	**454**	C1 H9
205	C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**455**	C3 C4
206	H18	**456**	C3 C5
207	H21	**457**	C3 N2
208	H9	**458**	C3 S1
H9-O1-C5 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (A)		**459**	C3 C2
209	C2 e bağlı en uzak atom(C6)	**460**	C3 C9
210	C2 e bağlı en uzak atom(C8)	**461**	C3 C14
211	C4 e bağlı en uzak atom(H23)	**462**	C3 O1
212	C9	**463**	C3 N1
213	C12 e bağlı en uzak atom(C16)	**464**	C3 H9
214	C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**465**	C4 C5
215	H18	**466**	C4 N2
216	H21	**467**	C4 S1
217	H9	**468**	C4 C2
N1-C5-O1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (A)		**469**	C4 C9
218	C2 e bağlı en uzak atom(C6)	**470**	C4 C14
219	C2 e bağlı en uzak atom(C8)	**471**	C4 O1
220	C4 e bağlı en uzak atom(H23)	**472**	C4 N1
221	C9	**473**	C4 H9
222	C12 e bağlı en uzak atom(C16)	**474**	C5 N2
223	C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**475**	C5 S1
224	H18	**476**	C5 C2
225	H21	**477**	C5 C9
226	H9	**478**	C5 C14
C1-N1-C5 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (A)		**479**	C5 O1
227	C2 e bağlı en uzak atom(C6)	**480**	C5 N1
228	C2 e bağlı en uzak atom(C8)	**481**	C5 H9
229	C4 e bağlı en uzak atom(H23)	**482**	N2 S1
230	C9	**483**	N2 C2
231	C12 e bağlı en uzak atom(C16)	**484**	N2 C9
232	C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**485**	N2 C1
233	H18	**486**	N2 O1
234	H21	**487**	N2 N1
235	H9	**488**	N2 H9
S1-C1-N1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (A)		**489**	S1 C2
236	C2 e bağlı en uzak atom(C6)	**490**	S1 C9
237	C2 e bağlı en uzak atom(C8)	**491**	S1 C1

238	C4 e bağlı en uzak atom(H23)	**492**	S1 O1
239	C9	**493**	S1 N1
240	C12 e bağlı en uzak atom(C16)	**494**	S1 H9
241	C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**495**	C2 C9
242	C15 e bağlı en uzak atom	**496**	C2 C1
243	H21	**497**	C2 O1
244	H9	**498**	C2 N1
S2-N1-O1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (A) + Van der Waals Yarıçapı		**499**	C2 H9
245	C2 e bağlı en uzak atom(C6)(H14)	**500**	C9 C1
246	C2 e bağlı en uzak atom(C8)(H1)	**501**	C9 O1
247	C4 e bağlı en uzak atom(H23)	**502**	C9 N1
248	C12 e bağlı en uzak atom(C16)(H10)	**503**	C9 H9
249	C13 e bağlı en uzak atom(H11)	**504**	C14 O1
250	C15 e bağlı en uzak atom(H18)	**505**	C14 N1
251	H21(H21)	**506**	C14 H9
252	H9(H9)	**507**	O1 N1
H9-O1-C5 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı (A) + Van der Waals Yarıçapı		**508**	O1 H9
253	C2 e bağlı en uzak atom(C6)(H14)	**509**	N1 H9
254	C2 e bağlı en uzak atom(C8)(H1)		
255	C4 e bağlı en uzak atom(H23)		
256	C12 e bağlı en uzak atom(C16)(H10)		
257	C13 e bağlı en uzak atom(H11)		
258	C15 e bağlı en uzak atom(H18)		
259	H21(H21)		
260	H9(H9)		

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Kayseri'de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Kayseri' de tamamladı. 2003 yılında Erciyes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldu. 2003–2005 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim dalında yüksek lisans öğrenimi tamamladı. 2005 yılında aynı enstitüde doktora öğrenimine başladı. Halen Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalında doktora öğrenimine devam etmektedir.

Adres: Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi

Kimya Bölümü

38039, TALAS, KAYSERİ

Tel : 0352 437 49 01 – 33346

E-mail:laleakyuz@gmail.com