

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**1,3,4-OKZADİAZOL BULUNDURAN SÜLFON
TÜREVLERİNDEKİ ANTİBAKTERİYAL
AKTİVİTELERİNİN MCET METOTLA 4D-QSAR
İNCELENMESİNDE KLOPMAN İNDEKSİNİN
KULLANILMASI**

**Hazırlayan
Ertuğrul ASLAN**

**Danışman
Prof. Dr. Yahya GÜZEL**

Doktora Tezi

**OCAK 2019
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**1,3,4-OKZADİAZOL BULUNDURAN SÜLFON
TÜREVLERİNDEKİ ANTİBAKTERİYAL
AKTİVİTELERİNİN MCET METOTLA 4D-QSAR
İNCELENMESİNDE KLOPMAN İNDEKSİNİN
KULLANILMASI**

(Doktora Tezi)

**Hazırlayan
Ertuğrul ASLAN**

**Danışman
Prof. Dr. Yahya GÜZEL**

**OCAK 2019
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

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

Adı-Soyadı: Ertuğrul ASLAN

İmza:



YÖNERGEYE UYGUNLUK

“1, 3, 4-Oksadiazol Bulunduran Sülfon Türevlerinin Antibakteriyel Aktivitelerinin MCET Metodu İle 4D-QSAR İncelenmesinde Klopman İndeksinin Kullanılması” adlı Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Ertuğrul ASLAN

Danışman

Prof. Dr. Yahya GÜZEL

Kimya ABD Başkanı

Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Prof. Dr. Yahya GÜZEL danışmanlığında Ertuğrul ASLAN tarafından hazırlanan '1, 3, 4-Oksadiazol Bulunduran Sülfon Türevlerinin Antibakteriyel Aktivitelerinin MCET Metodu İle 4D-QSAR İncelenmesinde Klopman İndeksinin Kullanılması' adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

18/01/2019

JÜRİ:

Danışman :Prof.Dr.Yahya GÜZEL



Üye :Prof.Dr. Anatoli DİMOGLO



Üye :Prof.Dr. Mehtap UYSAL



Üye : Prof.Dr. Talat ÖZPOZAN



Üye :Prof.Dr. Zülbiye KÖKBUDAK



ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 29.../01./2019 tarih ve 2019/07-13... sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Mehmet AKKURT

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Fizikokimya ve Hesaplamalı kimya alanındaki bilgi birikimi ve tecrübesiyle böyle bir çalışmanın doktora tezi olarak gerçekleşmesinde öncü olan, her aşamada önerileri ile çalışmaya yön veren, yardımlarını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Yahya GÜZEL'e teşekkür ederim.

Her dönemde yapılan değerlendirmelerle çalışmanın şekillenmesinde desteklerini gördüğüm Tez izleme Komitesi'nin değerli üyeleri; Sayın Prof. Dr. Talat ÖZPOZAN'a ve Sayın Prof. Dr. Zülbiye KÖKBUDAK'a teşekkür ederim.

Bu çalışma boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Arş.Gör. Burçin Türkmenoğlu ve Dilek Şeyma Kızılcam'a teşekkür ederim.

İlgi, sabır ve yardımlarını çalışmamın her aşamasında cömertçe sunan ve manevi destekleriyle hep yanımda olduğunu hissettiren anne ve babama, sevgili eşime ve çocuklarıma minnettarım. Eğitim hayatım boyunca emeği geçen tüm hocalarıma ve dostlarıma teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Ertuğrul ASLAN

Kayseri, Ocak 2019

1,3,4-OKZADIAZOL BULUNDURAN SÜLFON TÜREVLERİNDEKİ ANTİBAKTERİYAL AKTİVİTELERİNİN MCET METOTLA 4D QSAR İNCELENMESİNDE KLOPMAN İNDEKSİNİN KULLANILMASI

Ertuğrul ASLAN

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Doktora Tezi, Ocak 2019
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yahya GÜZEL

ÖZET

Bu tezde, ilk defa yeni bir tanımlayıcı olan Klopman indeksini hem elektrofilik hem de nükleofilik atakları içeren moleküler sistemlerin lokal reaktif bölgelerini belirlemek için kullandık. Bu tanımlayıcı indeks, diğer lokal reaktivite tanımlayıcılarına benzerlikten daha yüksek bir seviyededir ve moleküler yapının yeni yönlerini keşfetmek için daha gerçekçidir. Hesaplanan aktivite ile gözlemlenen aktivite sonuçları arasındaki uyumu en üst düzeye çıkarmak için reseptör tarafındaki parametreler nonlineer en küçük kareler (NLLS) yöntemine dayanan Levenberg-Marquardt (LM) algoritması ile belirlendi.

Yeni olarak kullanılan Klopman indeksine bağlı olarak sadece farmakoforun çekirdek yapısına göre değil aynı zamanda pozitif (yardımcı grup-AG) veya negatif (anti-farmakofor koruyucu-APS) katkılar da bileşiklerin yapısal özelliklerinde gösterilmiştir. 4D-QSAR olan bu çalışmada, ayarlanabilir sabitleri belirlemek için parametrik olmayan regresyon analizi kullanıldı. Birini dışarıda bırakıp çapraz doğrulama uygulayarak, antibakteriyel aktivite (pEC50- μ M) değerleri, 27 eğitim seti ve 9 test seti bileşiği için sırasıyla $r^2_{\text{loo-cv}} (q^2) = 0.979$, $r^2_{\text{pred}} (r^2) = 0.911$ tahmin edilmiştir. Ayrıca, öngörülen ve gözlemlenen veriler arasındaki yakınlığı gösteren rm^2 değeri 0.957 olarak hesaplanmıştır. Moleküler Konformer Elektron Topolojik (MCET) yöntemi, CoMFA ve CoMSIA yöntemleriyle belirlenen $q^2_{\text{loo-cv}}$ ve R^2_{pred} değerleri ile karşılaştırılmış ve daha tatmin edici sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tanımlayıcı, 4D-QSAR, Klopman indeksi, Sülfon Türevleri.

**4D-QSAR STUDIES USING A NEW DESCRIPTOR OF THE KLOPMAN INDEX
ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF SULFONE DERIVATIVES CONTAINING
1,3,4-OXADIAZOLE MOIETY BASED ON MCET MODEL**

Ertuğrul ASLAN

Erciyes University, Graduate School of Natural and Sciences

Phd. Thesis, January 2019

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Yahya GÜZEL

ABSTRACT

In this thesis, we used the Klopman index, a new descriptor for the first time, to determine the local reactive regions of molecular systems involving both electrophilic and nucleophilic attacks. This descriptor index is at a higher level than the similarity to other local reactivity descriptors and is more realistic to discover new aspects of molecular structure. To maximize compatibility between the calculated activity and observed activity results, the parameters on the receptor side were determined by the Levenberg-Marquardt (LM) algorithm based on the nonlinear least squares (NLLS) method. Depending on the new Klopman index, not only the core structure of the pharmacophore but also positive (auxiliary group-AG) or negative (anti-pharmacophore shielding-APS) additives are also shown in the structural properties of the compounds. In this study, which is 4D-QSAR, nonparametric regression analysis was used to determine the adjustable constants. Using leave one out-cross validation (LOO_CV), the antibody activities of the compounds (pEC_{50-2M}) were calculated, respectively, $r^2_{loo-cv} (q^2) = 0,979$ for 27 training set and $r^2_{pred} (r^2) = 0,911$ for 9 test set. In addition, the rm^2 value indicating the proximity between the predicted and observed data was calculated as 0.957. Molecular Conformer Electron Topological (MCET) method was compared with q^2_{loo-cv} and R^2_{pred} values determined by CoMFA and CoMSIA methods and it was shown that more satisfactory results were obtained.

Keywords: Descriptor, 4D-QSAR, Klopman index, Sulfone derivatives.

İÇİNDEKİLER

| | |
|-------------------------------|------|
| BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK..... | i |
| YÖNERGEYE UYGUNLUK | ii |
| ONAY | :iii |
| TEŞEKKÜR | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER..... | vii |
| KISALTMALAR VE SİMGELER | x |
| TABLolar LİSTESİ..... | xii |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | xiii |
| GİRİŞ | 1 |

1.BÖLÜM GENEL BİLGİLER

| | |
|--|----|
| 1.1. Aktivitenin molekül yapısı ile olan ilişkisi..... | 6 |
| 1.2.QSAR metodolojisi..... | 7 |
| 1.2.1.QSAR analizinin asıl hedefleri..... | 8 |
| 1.2.2.QSAR yöntemlerinin sınıflandırılması | 9 |
| 1.2.2.1.QSAR'ın Boyutsallığı | 9 |
| 1.2.2.2.Kemometrik Yöntemlerin Türleri | 9 |
| 1.2.3.Geçen yüzyıl boyunca sayısal modellerin gelişim süreci. | 10 |
| 1.2.3.1.Klasik QSAR modelleri. | 10 |
| 1.2.3.2.QSAR analizinde kuantum kimyasal parametreler | 12 |
| 1.2.3.3. 3D QSAR yaklaşımı..... | 12 |
| 1.2.3.3.1.Hizaya dayalı yaklaşımlar | 13 |
| 1.2.3.3.1.1. Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi (CoMFA) | 13 |
| 1.2.3.3.1.2. Karşılaştırmalı Moleküler Benzerlik Endeksleri (CoMSIA) | 14 |
| 1.2.3.3.1.3. Kendi kendini düzenleyen moleküler alan analizi (SOMFA) | 15 |
| 1.2.3.3.1.4. Moleküler alan analizi (MFA)..... | 15 |
| 1.2.3.3.1.5. Kafes Ağ Yapı (GRID) | 15 |
| 1.2.3.3.1.6. Alıcı yüzey analizi (RSA) | 16 |

| | |
|---|----|
| 1.2.3.3.1.7. Moleküler şekil analizi (MSA)..... | 16 |
| 1.2.3.3.1.8. Moleküler kuantum benzerlik ölçüleri (MQSM) | 17 |
| 1.2.3.3.2. Hizadan bağımsız yaklaşımlar | 17 |
| 1.2.3.3.2.1. Karşılaştırmalı Moleküler Moment Analizi (CoMMA) | 17 |
| 1.2.3.3.2.2 . Ağırlık Kesriyle Düzenlenmiş Değişmez Moleküler Hal (Weighted Holistic Invariant Molecular-WHIM)..... | 18 |
| 1.2.3.3.3. Reseptör temelli 3-boyutlu QSAR..... | 18 |
| 1.2.3.3.3.1. Karşılaştırmalı Bağlayıcı Enerji Analizi (COMBINE) | 18 |
| 1.2.3.3.3.2. Karşılaştırmalı Kalıntı Etkileşim Analizi (CoRIA)..... | 19 |
| 1.2.3.3.3.3. Yerleştirme (Docking) | 19 |
| 1.2.3.3.3.4 3-Boyutlu Farmakofor Haritalama..... | 20 |
| 1.2.3.4. Hologram QSAR (HQSAR) | 21 |
| 1.2.3.5. 4D-QSAR..... | 21 |
| 1.2.3.6. 5D-QSAR..... | 22 |
| 1.2.3.7. 6D-QSAR..... | 22 |
| 1.2.4. QSAR modellerinin geliştirilmesine ilişkin aşamalar | 22 |
| 1.2.4.1. Kimyasal yapılardan moleküler tanımlayıcıların üretilmesi..... | 22 |
| 1.2.4.2. Özellik Seçimi | 23 |
| 1.2.4.3. Model kümesinin model geliştirme ve sonraki doğrulamaları için ayrılması..... | 23 |
| 1.2.4.4. Model kurma | 23 |
| 1.2.4.5. Model doğrulama | 24 |
| 1.2.4.5.1. Çapraz doğrulama..... | 24 |
| 1.2.4.5.2. Tasarlanmış Bir Doğrulama Kümesi Kullanarak Dış Doğrulama | 24 |
| 1.2.4.5.3. Bağımlı Değişkeninin Rastgele Oluşturulması | 25 |
| 1.2.4.5.4. Geliştirilen modelin uygulanabilirlik alanının kontrolü | 25 |
| 1.2.4.5.5. Gerçek Dış Doğrulama | 25 |
| 1.2.4.6. Düzenleyici Amaçlar İçin Bir QSAR Modelinin Kabul Edilebilirliğine İlişkin Esaslar..... | 25 |

2.BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEMLER

| | |
|--|----|
| 2.1.Moleküler Modelleme | 28 |
| 2.2.Veri Setlerini Eğitim ve Test Setlerine Bölmek..... | 36 |
| 2.3. Hizalama, Süperimpoze ve Süperpozisyon | 36 |
| 2.4.Kartezyen Koordinatlarda Atomik Konumun Belirlenmesi | 40 |
| 2.5.Moleküler Konformer Elektron Topolojik (MCET) Metottaki Adımlar | 41 |
| 2.5.1. Pharmacophore Yaklaşımı..... | 41 |
| 2.5.2 . MCET Yöntemin'de Kullanılan Algoritma | 43 |
| 2.6.Degrade tabanlı doğrusal olmayan en küçük kareler ile(NLLS) en iyi duruma getirme algoritması kullanma..... | 47 |
| 2.7. Yeni Yerel Reaktivite Tanımlayıcısı: Klopman Index..... | 48 |

3. BÖLÜM

BULGULAR

| | |
|---|----|
| 3.1. Çalışılan Bileşik Serisindeki Bulgular | 53 |
| 3.2. MCET Yönteminin Uygulanması | 55 |

4. BÖLÜM

TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

| | |
|------------------------------|----|
| 4.1. Tartışma | 64 |
| 4.2. Sonuç ve Öneriler | 65 |
| KAYNAKLAR..... | 65 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 77 |

KISALTMALAR VE SİMGELER

| | |
|----------|--|
| 3-D QSAR | Üç Boyutlu QSAR |
| 4-D QSAR | Dört Boyutlu QSAR |
| 5-D QSAR | Beş Boyutlu QSAR . |
| 6-D QSAR | Altı Boyutlu QSAR |
| AG | Aktiviteyi Artırıcı Grup |
| APS | Aktiviteyi Perdeleyici Grup |
| CA | Kümesi Analizi |
| CAMD | Bilgisayar Destekli Moleküler Tasarımlı |
| COMBINE | Karşılaştırmalı Bağlama Enerji Analizi |
| CoMFA | Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi |
| CoMMA | Karşılaştırmalı Moleküler Moment Analizi |
| CoRIA | Karşılaştırmalı Rezidüel Etkileşim Analizi |
| CoMSIA | Karşılaştırmalı Moleküler Farklılık Endeksleri |
| DF | Yoğunluk Fonksiyonu |
| ETM | Elektron Topolojik Matris |
| HQSAR | Hologram Kantitatif Yapısal Aktivite İlişkisi |
| LOO | Birini Dışarıda Bırakma |
| LR | Doğrusal Regresyon |
| MARS | Çok Değişkenli Uyarlamalı Regresyon Splin |
| MCET | Moleküler Konformerlerin Elektron Topolojik Metodu |
| MSA | Moleküler Şekil Analizi |
| MFA | Moleküler Alan Analizi |
| MLR | Çoklu Doğrusal Regresyon |
| MQSM | Moleküler Kuantum Benzerlik Ölçüleri |
| MSA | Moleküler Şekil Analizi |
| NLLS | Doğrusal Olmayan En Küçük Kareler |
| PCA | Temel Bileşen Analizi |

| | |
|-------|---------------------------------------|
| PCR | Temel Bileşen Regresyonu |
| B-Pha | Temel Farmakofor |
| PLS | Kısmi En Küçük Kareler |
| PRESS | Öngörülen Hata Kareler Toplamı |
| QSAR | Kantitatif yapı-aktivite ilişkisi |
| QSPR | Kantitatif Yapı-Özellik İlişkisi |
| Q^2 | Çapraz Doğrulanmış R^2 |
| R^2 | Ön Tahmin R^2 |
| SAR | Yapı Aktivite İlişkisi |
| R_s | Ralstonia Solanacearum Bakterisi |
| RSA | Reseptör Yüzey Analizi |
| OECD | Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü |

TABLolar LİSTESİ

| | | |
|------------|---|----|
| Tablo 1.1. | Boyutuna Göre QSAR Tekniğinin Sınıflandırılması | 9 |
| Tablo 2.1. | Eğitim ve test seti moleküllerinin yapıları ve biyolojik aktiviteleri..... | 38 |
| Tablo 3.1. | Model-1oluşturan atomlar ve konumları. | 55 |
| Tablo 3.2. | B-Pha'nın ilk üç atomunun ve sonraki cevap değişkenlerinin istatistiksel değerlerinde yüzde artış..... | 56 |
| Tablo 3.3. | CoMFA ve CoMSIA analizleri ile MCET tarafından belirlenen farmakofor modeli-1'den tahmin edilen aktivitelerle karşılaştırılması..... | 59 |
| Tablo 3.4. | Tüm moleküller için sadece LOO yöntemi kullanılarak MCET tarafından belirlenen farmakofor modeli-2'den tahmin edilen aktiviteler..... | 60 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | | |
|-------------|---|----|
| Şekil 1.1. | <i>Ralstonia solanacearum</i> 'un bakteriyel etkisinin mikroskopik görünümü..... | 2 |
| Şekil 1.2. | QSAR modeli geliştirme yolunun şematik gösterimi | 27 |
| Şekil 2.1. | 6-31 G * ile Hartree-Fock Spartan'10 programının ara yüzü | 29 |
| Şekil 2.2. | n01 referans molekülüne ait atomların sıralanışı ve ETM matrisi ... | 35 |
| Şekil 2.3. | Örnek üç adet molekül (N01, N22 ve N32) için aktivitede rol alan atomlar (Pha, AG ve APS). | 37 |
| Şekil 2.4. | Moleküler Konformer Elektron Topolojik (MCET) Metodun uygulama basamakları | 43 |
| Şekil 3.1. | B-Pha yapısı ve model-1 (a) ve model-2 (b) için tanımlanan AG veya APS grupları. | 54 |
| Şekil.3.2 . | Model-1 ve model-2 için gözlemlenen ve tahmin edilen bağlanma afiniteleri arasındaki uygunluk grafiği, sırasıyla a ve b'de gösterilmiştir. | 61 |

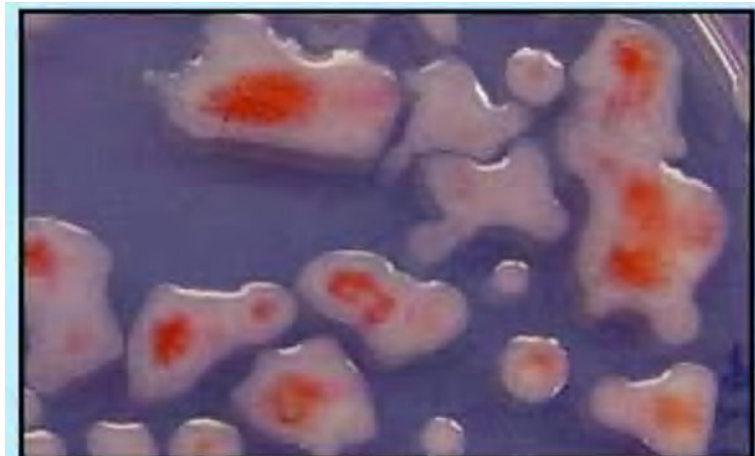
GİRİŞ

i. Antibakteriyel Aktiviteler

Mikroorganizmaların neden olduğu hastalıkların önlenmesi ve tedavisine yönelik çalışma ile ilgilenen bilim tıbbi mikrobiyoloji olarak bilinir. Alt disiplinleri viroloji (virüslerin incelenmesi), bakteriyoloji (bakteri çalışması), mikoloji (mantar incelemeleri), fitoloji (alg çalışma) ve protozooloji (protozoa) çalışmasıdır. Mikroorganizmaları öldürmek veya büyümelerini önlemek için kullanılan hastalık önleyici kimyasallar, hastalıkların tedavisi için kullanılan antimikrobiyal ajanlar olarak adlandırılır. Bunlar mikro organizmaları öldüren mikrop öldürücüler olarak, uygulamalarına ve aktivite spektrumlarına göre sınıflandırılırken mikro-biyostatik ajanlar patojenlerin büyümesini inhibe eder ve konakçının lökosit ve diğeri savunma mekanizmalarının statik istilacılarla başa çıkmasını sağlar. Mikrop öldürücüler, etkinlik spektrumlarına bağlı olarak seçici toksisite sergileyebilirler. Virüsler (virüsleri öldürme), bakteriyositler (bakteri öldürücü), algisitler (yosun öldürücü) veya fungusitler (mantar öldürücü) gibi davranabilirler.

Ralstonia solanacearum bakteriyel bir hastalıktır olup domates, patates, tütün, muz, patlıcan gibi bitkilerin ciddi toprak kökenli bakteriyel solgunluk(hastalık) etmenidir. Hastalık etmeni uzun yıllar *Pseudomonas solanacearum* EF Smith olarak biliniyordu.

Ralstonia solanacearum (Smith) Yabuuchi ve ark. (eski adı *Pseudomonas solanacearum*), dünya çapında birçok sebze bitkisinin üretiminde önemli bir sınırlayıcı faktör olan toprak kaynaklı bir bakteriyel patojendir. Bu organizma, patatesin kahverengi çürüklüğünün, bakteriyel solgunluğun veya domatesin güneş solgunluğunun, tütünün, patlıcanın ve bazı süs bitkilerinin ve Moko muz hastalığının nedensel ajanıdır [1-8].



Şekil 1.1 *Ralstonia solanacearum*'un bakteriyel etkisinin mikroskopik görünümü

Bu etmen daha sonra *R. picketi* ve *R. eutroph* ile aynı RNA hololoji grub II içerisinde yer almış ve yeni bir cins olan *Ralstonia* içerisinde yerleştirilmiştir. Bakteri gram negatif çubuk (0.5-0.7 1.5-2.5 mikron), hareketli, oksidase ve katalaze pozitif bir bakteriyel etmendir. Bakterinin birçok ırkı biovar 2 hariç, nitratdan nitrit üretmektedir. *R. solanacearum* çok kompleks çeşitli bakteriyel türlere sahiptir.

R. solanacearum yan köklerin oluşumu ile ortaya çıkan mikroskopik yaralardan duyarlı bitkinin diğer yollar ile yaralanmamış köklerini enfekte edebilir. Bakteri daha sonra korteks dokularında kolonize olur ve ksilem dokusu boyunca yukarı doğru hızla bir yayılma gösterir. İletim demetlerindeki bakteriyel yığılmalar bitkinin köklerden yapraklara su iletimini engeller ve sonuçta bitkilerin solmasına neden olurlar. Hastalığın şiddeti toprak sıcaklığı, nemi, toprak tipi (toprak nemini ve mikrobiyal faaliyeti etkilemesine göre), Konukçu duyarlılığı ve ırkın virülansine bağlıdır. 30-35° C gibi yüksek sıcaklıklar ve toprak nemi ise hastalığın varlığı ve şiddetinde ana faktördür. Bu koşullar altında bitkilerde solgunluklar görülürken, bakterinin yüksek popülasyonu köklerden toprağa bırakılır.

Hastalık, bitkiler tarlada dağınık bir haldeyken ortaya çıkar. Bu yüzden bakteriyel solgunluk genellikle tarlanın alçak ve su birikmiş alanlarda görülmektedir. Salma sulama yapılan alanlarda ise inokulum kaynağı su ile taşındığından solgun bitkiler bir sırada yan yana ortaya çıkmaktadır. Doğal koşullar altında olgun biber bitkilerde başlangıç belirtileri domates ve patates bitkilerinde görülen belirtilere benzerdir. Bazen yaprakların solgunluğu sıcak havalarda sadece bitkinin birkaç dalında ortaya çıkar ve bu solgunluk belirtisi gece ve sabahın erken saatlerinde düzeler gibi olur. Solgun yapraklar

yeşil renklerini muhafaza eder ve hastalık ilerleyinceye kadar bitkiden kopmazlar. Uygun koşullarda bitkinin tamamında solgunluk belirtisi baş gösterir. Solgun bitkilerin alt kısımlarındaki gövde iletim (ya da su taşıyan) demetleri koyu kahverengi renk alır. Bu belirtiler “kök boğazı yanıklığı”, *Phytophthora capsici*, hastalığına çok benzerdir. Fakat kök yanıklığı etmeninde alt gövdenin dış yanıklığı genellikle daha hakimdir.

Literatürde yapının tarama sonucu bir dizi sülfon türevi ihtiva eden 1, 3, 4- Oksadiazol halkası bulunduran bileşiklere ait türbidimetre testi ile anti-bakteriyel aktiviteleri deneysel olarak belirlenmiştir. Çalışılan bileşiklerin çoğu domates ve tütün bitkilerinde *Ralstonia solanacearum*'a (Rs) karşı anti-bakteriyel etki göstermişlerdir [9,10]. Bunlar arasında n01 ve n02 bileşiklerinin Rs olumsuz etkisini en kuvvetli olarak engelleyen bileşikler olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2.1 molekül yapıları ve aktiviteleri). Domates ve tütün bakteriyel solgunluk testi ile EC₅₀ değerleri sırasıyla 19.77 ve 8.29 lg/mL olarak bulunmuştur. Ticari bakteristler Kocide 3000 ve Bakır tiodiazol kullanarak n01, n02, bileşiklerinden daha güçlü engelleyici etki elde etmişlerdir. Rs'ı domates'te önleyen EC₅₀ değerlerinin 93.59 ve 99.80 µg/mL olduğu, tütün'de ise EC₅₀ değerlerinin 45,91 ve 216.70 µg/ml, olduğu belirlenmiştir.

ii. Sülfon Türevlerinin Antibakteriyel Aktiviteleri

Sülfon türevi bileşiklerin grip A ve basit uçuklara karşı gösterdikleri aktiviteye ek olarak bir sülfon grubu içeren aminofenollerin HIV enfeksiyonuna karşı mükemmel aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir [11], Öte yandan, difenilsülfon bileşiklerinin antibakteriyel aktivite gösterdiği bulunmuştur [12]. Örneğin, 4,4-diaminodifenilsülfon (dapson), para-aminobenzoik asit [13] ile rekabet ederek dihidrofolik asit sentezini inhibe eden bakteriyostatik bir ilaçtır [13]. Sülfürlerin veya sülfoksitlerin perasitler veya hidrojen peroksit kullanarak oksidasyonu, alkenlere ve alkinlere ilave reaksiyonları, Lewis veya Brönsted asit katalizörünün varlığında arenlerin Friedel-Crafts-tipi sülfonilasyonu ve sülfinat tuzlarının alkilasyonu için dört geleneksel yöntemdir. sülfonların sentezi [14]. Aşırı oksitleyici ajan, yüksek sıcaklıklar, sert reaksiyon koşulları, düşük regioselektivite, katalizörün stoikiometrik miktarları, tehlikeli atık üretimi ve izomerlerin bir karışımının oluşturulması bu yöntemlerin ana dezavantajlarıdır.

iii. Moleküler Tanımlayıcılar

Moleküler yapının yeni yönlerini keşfetmek için yeni ve gerçekçi moleküler tanımlayıcıları ortaya çıkarmak gerekir. “Yapısal değişmezlerin tasarımında kısıtlama yoktur; sınırlayıcı faktör kişinin kendi imgesidir” [15]. Son yıllarda moleküler yapılar karakterize edilmiş birçok tanımlayıcı tarafından kategorize edilir. Yeni moleküler tanımlayıcıların yapılandırılması sırasında yapısal davranışları vurgulamak için 1000'den fazla moleküler tanımlayıcı tanıtılmıştır [16, 17]. Moleküler yapı ile ilişkili aktivite ve fizikokimyasal özellikler, iyi bir tanımlayıcı seçimi ile mümkün olduğunca kantitatif olarak ortaya çıkmıştır. Birçok QSAR çalışmasında olduğu gibi, önemli bir soru belirli bir yapı-aktivite ilişki problemini çözmek için “en iyi” tanımlayıcıyı bulmaktır. “En iyi” tanımlayıcı, fiziko-kimyasal özelliklerine bağlı kalmaksızın molekülün uzaysal yapısındaki atomların kimyasal reaktivitesini temsil ederek anlaşılmaktadır. Moleküler bir karakteri tanımak için iyi bir tanımlayıcı kullanılması önemli bir başlangıçtır. En gerçekçi tanımlayıcı, simülasyon modelini moleküller hakkında daha anlamlı kılar [18]. Bir moleküler etkileşim sisteminin bilinen gerçeklerinden yararlanılarak oluşturulan simülasyon modeli, o sistemin gelecekteki olaylarını tahmin etmek için iyi bir tanımlayıcı gerektirir. Doğru tanımlayıcıyı bulmak, biyoaktif moleküller ile ilgilenenler için özellikle değerli bir fırsattır [19]. Molekülleri sembolik olarak gösterirken, kendisine ait çok fazla kimyasal bilgiyi tutabilen bir tanımlayıcı, Molekülü karakterize etmek için yararlı bir araçtır. Moleküler yapının karakteristik davranışları sayısal ve grafiksel olarak gösterilebilir [20].

Tanımlayıcılar iki ana kategoriye ayrılır: 1) logP gibi global fizikokimyasal özelliklerle ampirik ölçümleri olanlar, dipol momenti, molar kırılma, polarizasyon. 2) Teorik moleküler tanımlayıcılarla elde edilenler; a) atomların sayısı b) yapısal parçalar, parmak izleri c) topolojik değişmezler d) 3D-MORSE, WHIM, GETAWAY, kuantum-kimyasal, boyut, sterik, yüzey ve hacim e) GRID, CoMFA ve MCET yöntemlerinden türetilenler. MCET'de kullanılan atomik tanımlayıcılar, pozisyonları moleküler geometrisi ile belirlenir, kuantum kimyasal tanımlayıcı sınıfındadır. En yaygın kullanılan atomik tanımlayıcılar atomik yükün yanı sıra diğer lokal reaktivite tanımlayıcılarıdır; Diğer araştırmacılar tarafından HOMO/LUMO katsayısı, Etkileşim İndeksi, yoğun Fukui indeksi kullanılmıştır. Bu çalışmada ilk olarak Klopman indeksini, Mulliken/Doğal atomik yük, HOMO/LUMO katsayıları, Fukui indeksi, polarizasyon gibi yerel reaktivite

tanımlayıcıları ile benzer şekilde kuantum kimyasal hesaplarından türetmiştik. Bu tanımlayıcı, diğerlerinden farklı olarak, her atom için yük ve sınır orbitalleri (HOMO/LUMO) katsayısı gibi iki değere sahiptir.

"Klopman indeksi", basitleştirilmiş Klopman-Salem denkleminin iki teriminde atomik yükleri ve sınır orbital atomik katsayıları temsil eden ilk isimdir [21]. Bu çalışmanın amacı daha iyi bir yerel reaktivite tanımlayıcısı bulmaktır. Tanımlayıcılar kadar önemli olan, aktif moleküllerin stereoizomerlerini dikkate almak için atomların konumlarının belirlenmesidir. Yeni tanımlayıcıların gücünü göstermek için her atom, gerçek geometrik özelliklerini yansıtan x, y ve z koordinatlarıyla belirlenen konumlarda aktive edildi. Oluşturulan 4D-QSAR modeli ile elde edilen sonuçlar, farmakofordaki etkileşimin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunur.

Bu tanımlayıcının tütün bakteriyel solgunluğuna (Bakterilerin bitkilerde neden olduğu hastalık) ve domates bakteriyel solgunluğuna karşı antibakteriyel aktiviteler için yeterliliği, bir gösterge olarak CoMFA ve CoMSIA çalışmalarıyla karşılaştırılmıştır. Ligandların reseptör ile etkileşimi, temel farmakoforum (b-Pha) yanı sıra aktivite arttırıcı (AG) veya indirgeyici (APS) gruplarının ana yapısı olarak düşünülmüştür. L-R etkileşimlerinde rol oynayan bu gruplar, bu görevleri yerel reaktif tanımlayıcıların sayısal değerlerine göre yaparlar.

1.BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. Aktivitenin molekül yapısı ile olan ilişkisi

Bileşiklerin nicel yapı-aktivite ilişkisi üç boyutlu (Three Dimension Quantitative Structure-Activity Relationship 3D-QSAR) olarak incelenmiştir. 3D-QSAR modelleri “Karşılaştırmalı Olarak Moleküler Alan Analizi (CoMFA-Comparative Molecular Field Analysis) ve “Karşılaştırmalı Moleküler Benzerlik İndeksi Analizi’ne (CoMSIA-) dayalı domates ve tütün’e karşı bileşiklerin bakteriyel biyo-etkinlikleri daha önce teorik olarak incelenmiştir [22,23]. 3D-QSAR modelleri ile inhibe edici aktiviteleri ve bileşiklerin sterik-elektrostatik özellikleri arasındaki ilişki korelasyon hesaplanarak etkin bir şekilde tahmin edilmiştir [24].

Daha önce 3D QSAR analizi için farklı biyoaktif ve molekül serilerinde yapı-aktivite ilişkisi “Elektron Topolojik Metot” (ETM) kullanılarak yapılmıştır (Bersuker, 1991) [25]. Molekülün üç boyutlu elektronik yapısı ile deneysel biyolojik aktivitesi arasındaki ilişkinin üç temel özelliğe; (1) çekirdek yapı olan farmakofor (Pharmacophore, Pha), (2) farmakofora destek olan (Auxiliary Group, AG) ve (3) bu yapıyı engelleyen (Anti-Pharmacophore Sheilding APS) şeklinde ele alınmıştır. Her bir bileşik için yalnızca en düşük enerjili konformer değil ama aynı zamanda diğer konformerler ele alınarak inceleme 4D QSAR’a dönüştürülmüştür (Bersuker, 1999) [26].

Bu çalışmada; “Moleküler Konformer Elektron Topolojik” (Molecular Conformer Electron Topological; MCET) metodu kullanılarak sülfon türevi ihtiva eden 1, 3, 4-Oksadiazolların bir serisinin antibakteriyal aktivitesi, hedef molekülün ligandla kompleks oluşturabileceği en uygun yapıya sahip konformer seçilerek aktif yapının özellikleri tahmin edilecektir. Bu metot hem moleküllerin aktivitelerinin belirlenmesinde hem de onların biyolojik etkileşim modellerinde önemli bir ilerleme

sağlayacaktır. Bakterilerin moleküller ile etkileşiminden sorumlu yapıcı mekanizmanın ne kadar aktif olduğunu açıklamaya çalışacaktır. Bunun için, molekül tek bir konformer değildir, ancak sorumlu konformer yoluyla tüm konformerlerin her bir molekülün hesaplamasına katılarak 4D-QSAR analizi MCET yöntemi ile gerçekleştirilecektir. İlaç tasarımı, farmakolojik aktiviteyi tahmin edebilen potansiyel ilaç moleküllerini tasarlamak için moleküler yapının elektronik özelliklerini ortaya çıkarmak için yapı-aktivite ilişkilerini kullanır.

Biyolojik aktivite (veya Fizikokimyasal Özellikler) = f(Moleküllerin Yapısı,)

$$\Phi = f(C) \quad (1.1)$$

Çoğu organik bileşiğin yapısı henüz bilinmediği için bu ilişkiyi kullanarak aktiviteyi diğer örnekler üzerinde açıklamakta yetersiz kalıyorlardı, fakat bugün ilaçlardaki her atom ile ilgili ayrıntılar bilinmektedir (çoğu durumda bağlanma bölgesinin üç boyutlu yapısı). Bu etkileşimi, farklı kimyasal moleküller ile etkileşim potansiyeli, üç boyutlu yapısı, yüzey özellikleri ve fizikokimyasal özellikler gibi farklı yollar kullanarak açıklayabiliriz.

1.2. QSAR metodolojisi

Kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR), modelleri kimyasal ve biyolojik bilimler ve mühendislikte kullanılan regresyon veya sınıflandırma modelleridir. Diğer regresyon modellerinde olduğu gibi, QSAR regresyon modelleri bir dizi tahmin değişkenini (X) yanıt değişkeninin (Y) potansiyeli ile ilişkilendirirken QSAR sınıflandırma modelleri, tahmin değişkenlerini cevap değişkeninin kategorik bir değeri ile ilişkilendirir.

QSAR modellemesinde, tahmin ediciler, kimyasalların fiziko-kimyasal özellikleri veya teorik moleküler tanımlayıcılarından oluşur; QSAR yanıt-değişkeni kimyasalların biyolojik aktivitesi olabilir. QSAR modelleri önce kimyasal bir veri setindeki kimyasal yapılar ve biyolojik aktivite arasındaki varsayılan bir ilişkiyi özetlemektedir. İkinci olarak, QSAR modelleri yeni kimyasalların faaliyetlerini öngörmektedir.

İlgili terimler, bir kimyasal özellik, yanıt değişkeni olarak modellendiğinde nicel yapı-özellik ilişkilerini (QSPR) içerir."QSPR alanında kimyasal moleküllerin farklı özellikleri veya davranışları araştırılmıştır[27, 28]. Bazı örnekler nicel yapıdır. kantitatif

yapı-Reaktivite ilişkileri (QSRR), kantitatif yapı-kromatografi ilişkileri (QSCRs) ve kantitatif yapı-toksisite ilişkileri (QSTRs), kantitatif yapı-elektrokimya ilişkileri (QSER'ler) ve kantitatif yapı-biyobozunurluk ilişkileri (QSBR'ler) [29].

Örnek olarak, biyolojik aktivite, belirli bir biyolojik tepki vermek için gerekli olan bir maddenin konsantrasyonu olarak nicel olarak ifade edilebilir. Ek olarak, fizikokimyasal özellikler veya yapılar sayılarla ifade edildiğinde, ikisi arasında matematiksel bir ilişki veya niceliksel yapı-aktivite ilişkisi bulunabilir [30-32]. Matematiksel ifade, eğer dikkatle ilişkilendirilip kabul edilmişse diğer kimyasal yapıların modellenmiş yanıtını tahmin etmek için kullanılabilir [33].

1.2.1. QSAR analizinin asıl hedefleri

QSAR analizinin temel amaçları şunlardır:

1. Daha iyi özelliklere sahip bileşiklerin yeni analoglarının tahmini
2. Eylem modlarının daha iyi anlaşılması ve araştırılması
3. Islak laboratuvar deneylerinin azaltılması
4. Bilimsel olarak daha az kapsamlı bir yaklaşım kullanarak daha etkili bileşikler geliştirerek maliyet, zaman ve insan gücü gereksiniminin azaltılması.

Yukarıda belirtilen hedeflere ulaşmak için, aşağıdaki hususlar hakkında ayrıntılı bilgiye sahip olmak gerekmektedir:

- (i) Moleküllerin etki şekli hakkında ayrıntılı bilgi.
- (ii) Moleküllerin deney koşullarını kontrol eden çeşitli faktörler.
- (iii) Moleküler yapıların ve özelliklerinin ayrıntılı bir incelemesi.

Kantitatif yapı-aktivite ilişkisi, kimya, biyoloji ve istatistiklerin disiplinler arası bir çalışmasıdır. Optimize edilmiş aktivite/toksisite/özellik ile bir molekül elde etmek için gerekli olan temel yapısal gerekliliklerin öngörülmesi ile QSAR analizi, faaliyeti arttırılmış aktivite toksisitesi/özelliği olan nispeten daha az sayıda kimyasalın sentezi için iyi bir platform sağlar.

1.2.2. QSAR yöntemlerinin sınıflandırılması

1.2.2.1. QSAR'ın Boyutsallığı

Çoğunlukla QSAR yöntemleri, yapısal gösterime veya (Tablo 1.1'de) tanımlayıcı değerlerin türetildiği ve listelenmesine dayalı olarak aşağıdaki sınıflara ayrılır.

Tablo 1.1 Boyutuna Göre QSAR Tekniğinin Sınıflandırılması

| Boyut | Yöntemi | Ref |
|---------|---|------|
| 0D-QSAR | Modeller, moleküler ağırlık vb. Moleküler formülü içeren tanımlayıcılara dayanmaktadır. | [34] |
| 1D-QSAR | Modelleri, moleküler yapı (simplex representation of molecular structure-SiRMS) yaklaşımının basit temsiline dayanmaktadır. | [35] |
| 2D-QSAR | Aktivitesi, bu özelliklerin açık bir 3D gösterimini dikkate almadan moleküllerin fizikokimyasal ve yapısal modelleri (bağlantı, topoloji vb.) ile ilişkilidir | [20] |
| 3D-QSAR | Aktivitesi, ligandların üç boyutlu yapısı ile ilişkilidir. | [36] |
| 4D-QSAR | Ligandlar, konfigürasyonlar topluluğu olarak temsil edilir. | [37] |
| 5D-QSAR | 4D-QSAR + olarak farklı indüklenmiş modellerin açık gösterimi | [38] |
| 6D-QSAR | 5D-QSAR + olarak farklı solvasyon modellerinin eş zamanlı değerlendirilmesi | [39] |

1.2.2.2. Kemometrik Yöntemlerin Türleri

QSAR yöntemleri aşağıdaki gibi iki kategoriye ayrılır:

1) Doğrusal yöntemler (Linear regresyon-LR)

a) çoklu doğrusal regresyon (Multiple Linear Regression-MLR),

b) Kısmi en küçük kareler (Partial Least Square-PLS) ve temel bileşen analizi/regresyon (Principal Component Analysis/Regression-PCA/PCR)]

2) Nonlineer Yöntemler

a) [Yapay sinir ağları (Artificial Neural Networks-ANN),

b) k-en yakın komşular sinir ağları-(*k*-nearest neighbors Neural Networks-kNN) [40].

1.2.3. Geçen yüzyıl boyunca sayısal modellerin gelişim süreci.

QSAR yöntemleri on dokuzuncu yüzyılda ortaya çıkmıştır. Hansch yaklaşımından başlayarak günümüze kadar daha kesin olarak molekül yapısal özelliklerine odaklanan farklı metodolojilerin gelişim sırası aşağıdaki paragraflarda verilmektedir.

1.2.3.1. Klasik QSAR modelleri.

a. Hansch Yöntemi

1962 yılında Hansch et. ark. fenoksiasetik asitlerin bitki büyüme düzenleyici aktivitesini Hammett sabitlerine ve bölme katsayılarına bağladı [41]. İki yıl sonra, biyolojik aktivitenin serbest enerji ile ilgili terimlerle doğrusal olarak ilişkilendirilebileceğini gösterdiler [42]. Bu model Doğrusal Serbest Enerji İlişkisi (LFER) olarak biliniyordu ve daha sonra ekstra termodinamik yaklaşım olarak değiştirildi ve Denklem 1.2'deki gibi ifade edildi.

$$\log \frac{1}{C} = a\pi + b\sigma + cE_s + \dots + \text{sabit} \quad (1.2)$$

Burada,

C= belirlenmiş biyolojik etkiyi oluşturmak için bileşiğin molar konsantrasyonu,

π = süstitüentlerin hidrofobik katkısı ve $\log P_X/P_H$ ile temsil edilmektedir.

σ = süstitüentlerin Hammett elektronik tanımlayıcısı.

E_s = Taft'ın sterik parametresi [43].

a,b,c = uygun sabitler

Daha sonra Hansch ve arkadaşları optimum konsantrasyona ulaştıktan sonra hidrofobik ilaçların etkinliğinin azaldığını fark etti. Bunun nedeni, ilaçların etki gösterme sürecinin lipid fazına sıkışmasıdır [44]. Bu nedenle, bu tür moleküller için yeni bir model (parabolik model) sundular (denklem 1.3).

$$\log 1/C = -k(\log P)^2 + k'\log P + k'' \quad (1.3)$$

Yukarıdaki denklemde C'nin anlamı önceki denklemle aynıdır ve-k,k',k''en küçük kareler yöntemiyle elde edilen sabitlerdir.

b. Free-Wilson Model

Free-Wilson yaklaşımı, gerçekten, bir yapı aktivitesine dayalı metodolojidir çünkü çeşitli yapısal fragmanların genel biyolojik aktiviteye katkıda bulunmasını içerir [45,46]. Denklem 1.4 ile temsil edilmektedir:

$$BA_i = \sum_j a_j X_{ij} + \mu \quad (1.4)$$

Burada, BA = biyolojik aktivite,

X_j = Molekülde j. ikame edici atom yada atom grubu mevcutsa 1, yoksa 0 değerini alır

a_j = j. süstitüentin biyolojik katkısı,

μ = genel ortalama biyolojik aktivite.

Bu yeni yaklaşım, süstitüent etkilerinin ilâve ve sabit olduğunu varsaymaktadır [47]. Bu yaklaşım fiziko-kimyasal sabite ihtiyaç duymaz. Bununla birlikte, bazı sınırlamalar bulunmaktadır. Değişken ikame edicilere sahip çok sayıda molekül ile birlikte daha az sayıda bileşiği tanımlamak için çok sayıda değişken gereklidir. Ayrıca, moleküllerarası etkileşimler çok iyi olarak ele alınmamıştır. Sabit terim (μ), modeli geliştirmek için kullanılan tüm bileşiklerin biyolojik etkinliğinin genel ortalamasıdır.

c. Topolojik yaklaşım

Topolojik tanımlayıcılar, bileşiğin yapısını, hidrojen iptal edilmiş bir grafik olarak ele alır; atomlar, köşeler ve kovalent bağlar kenarları olarak kullanılır. Moleküller çoğunlukla boyutları, dallanma dereceleri, esneklik ve genel şekilleri göz önünde bulundurularak farklılıklarının belirlenmesine yardımcı olurlar. Bu yaklaşıma dayanarak, Wiener endeksi ile başlayarak, moleküler bağlantıyı sayısal olarak gösteren birçok indeks tanımlandı [48]. Bu, hidrojen olmayan tüm çiftler arasındaki en kısa yollarda toplam bağ sayısını hesaplar.

Diğer topolojik tanımlayıcılar, verilen uzunluklardaki ve Balaban'ın J dizinindeki atomların kenar derecelerinin geometrik ortalamaları toplamı olarak tanımlanan Randik

indisleri içerir [49]. Balaban'ın J dizini, kovalent yarıçapa dayalı molekülün şeklini karakterize eder [50].

1.2.3.2 . QSAR analizinde kuantum kimyasal parametreler

Bu indeksler, kimyasal yapının kümülatif elektronik profili kadar bileşiklerin elektronik etkileri hakkında yeterli miktarda bilgi sağlar. Kuantum kimyasal yöntemlerin uygulanması sonrasında belirlenen endeksler (atomik yük, bağ derecesi, bağ uzunluğu, HOMO/LUMO katsayıları), sınırlı hesaplama kaynakları nedeniyle uzun zamandan beri Huckel Molecular Orbital (HMO) ve Genişletilmiş HMO (EHMO) yöntemlerindeki yaklaşımlarla sınırlandırılmıştır. Hartree-Fock kendinde tutarlı alan (Self-consistent field SCF) yöntemi, elektronik Schrödinger denkleminin çözümü için kullanılan en yaygın yaklaşımdır [51]. Moleküler Schrödinger denklemleri, ab initio ve yarı deneysel kuantum-kimyasal yöntemlerin geniş bir yelpazesinin keşfi ve kullanımı ile iyi derecede uygulanmıştır [52,53]. Deneysel verilerin kullanılmadığı, teorik ilkeler üzerine kurulu kuantum kimyasal hesaplamalara ab initio denir. Ab initio yönteminde genellikle karmaşık bir fonksiyonun daha basit fonksiyonlara indirgenmesi gibi matematiksel yaklaşımlar kullanılır.

HF hesabı olarak genel bir yapıya ilişkin yarı deneysel hesaplamalar, Hamiltonian ve değerlik elektronlarını içeren bir dalga fonksiyonunu oluşturur [54]. En sık kullanılan yarı deneysel yöntemler, Pariser-Parr-Pople_(PPP), diferansiyel örtüşme (complete neglect of differential overlap-CNDO), kısmen diferansiyel örtüşme (*MINDO) değiştirilmiş ara ihmal, diatomik örtüşme (modified neglect of diatomic overlap, MNDO) değiştirilmiş ihmal, diferansiyel örtüşme (*INDO), Orta Austin Modeli ihmal 1 (AM1), Parametreleştirme yöntemi 3 (PM3) vb. Yarı ampirik analizlerde kullanılan tanımlayıcılardan bazıları, atomik yükler (qX), moleküler yörünge enerjileri (E_{HOMO} , E_{LUMO} , $E_{LUMO}-E_{HOMO}$), süper derişimlilik (Sr), moleküler polarizabilite (α), dipol momentleri (μ) ve enerjilerdir.

1.2.3.3. 3D QSAR yaklaşımı

3D-QSAR metodolojisi 2D-QSAR'dan çok daha karmaşık hesaplamalar içeren bir yaklaşımdır. Genel olarak, moleküler yapının sayısal tanımlayıcılarını elde etmek için birkaç adım içerir.

İlk basamakta, bileşiğin konformasyonu ya deneysel verilerden ya da moleküler mekaniklerden tayin edilmeli ve daha sonra enerjinin asgariye indirilmesi ile düzenlenmelidir [55,56]. İkinci basamakta, veri kümesindeki konformerler, uzayda eşit olarak hizalanmalıdır. Üçüncü basamakta ise, uzay içinde yer almış konformerin alanları, hesaplamalı olarak çeşitli tanımlayıcılar için araştırılır. Bileşik hizalanmasından bağımsız bazı yöntemler de geliştirilmiştir. Bir kaç yaygın olarak kullanılan 3D QSAR yöntemi algoritmaları kısaca aşağıda tartışılmaktadır.

1.2.3.3.1. Hizaya dayalı yaklaşımlar

Bu teknikte, çalışılan moleküller, bir referans bileşik kullanılarak incelenen tüm moleküllerde bulunan ortak iskelete dayalı olarak hizalanır. Moleküllerin hizalanmasına dayanarak tanımlayıcılar hesaplanır ve ardından kantitatif modelin geliştirilmesi için kullanılır. Tanımlayıcılar, moleküllerin hizalanmasına dayanılarak hesaplandığından, daha iyi modeller ancak moleküller birbirleriyle düzgün hizalanırsa elde edilir. Dolayısıyla yöntem, moleküllerin benzer bir dizisi için özellikle yararlıdır.

1.2.3.3.1.1. Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi (CoMFA)

Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi (**Comparative Molecular Field Analysis-CoMFA**) [37] kontrol bileşiği ile tanımlanan elektrostatik (Coulomb) ve sterik (van der Waals) etkiler için enerji alanları kullanır. Hizalanmış molekül, 3 boyutlu kübik bir ızgaraya yerleştirilir. Izgara örgüsünün her bir noktasında birim yüklü bir prob-atomu çalıştırılır ve enerji alanlarının potansiyelleri (Coulomb ve Lennard-Jones) hesaplanır. Ardından, kısmi en küçük kareler (partial least squares-PLS) regresyonunu kullanarak, daha ileri analizde bu tanımlayıcılar görev yapmaktadırlar. Bu analiz, söz konusu etkinliğe olumlu ve olumsuz olarak yapı bölgelerinin tanımlanmasına izin vermektedir. Tripos'tan Sybyl Yazılımı [57] 'da uygulanan standart CoMFA prosedürü Inc, aşağıdaki sıralı adımları izler:

- I. Her molekülün biyolojik olarak aktif konformasyonları belirlenir.
- II. Tüm moleküller, reseptör ile varsayılan etkileşim modu tarafından tanımlanan şekilde manuel veya otomatik yöntemler kullanılarak bindirilir veya hizalanır.
- III. Katlanmış moleküller, 2Å aralıkla kafes ızgaranın merkezine yerleştirilir.

- IV. Algoritma, üç boyutlu olarak, kafesin tüm kesişim noktalarına yerleştirilen farklı prob gruplarıyla moleküller çevresinde hesaplanan sterik ve elektrostatik alanları karşılaştırır. CoMFA'da, standart Lennard-Jones işlevi van der Waals etkileşimlerini modellemek için kullanılırken, elektrostatik etkileşimler Coulomb yasası ile belirlenir.
- V. Etkileşim enerjisi veya alan değerleri, moleküllerin biyolojik etkinlikleri üzerindeki spesifik kimyasal özelliklerinin kantitatif etkisini belirleyen ve çıkaran PLS tekniği kullanılarak biyolojik etkinlik verileri ile ilişkilendirilir.
- VI. Sonuçlar, her biri orijinal bağımsız kafes tanımlayıcıların doğrusal bir kombinasyonu olan gizli değişken terimlerin sayısı ile korelasyon denklemleri olarak ifade edilmiştir.
- VII. Görsel anlamada PLS çıkışı, kafes örgü noktalarında ilgili alan değişkenlerinin katsayılarının sayısal değerlerine göre renkli kontur çizimlerini içermektedir. Üç boyutlu alanda olumlu ve olumsuz bölgelerin önemleri ölçüsünde yer aldığını gösteren etkileşimler, bir grafik şeklinde biyolojik etkinlikle ilişkili olarak sunulmaktadır.

1.2.3.3.1.2. Karşılaştırmalı Moleküler Benzerlik Endeksleri (CoMSIA)

Karşılaştırmalı Moleküler Benzerlik Endeksleri (CoMSIA) [58], moleküllerin batırıldığı düzenli ızgara kafes boyunca atom süpürme yönünde CoMFA'ya benzemektedir. CoMFA ile karşılaştırıldığında, CoMSIA farklı bir potansiyel fonksiyonu, yani Gauss tipi fonksiyonu kullanır.

CoMSIA'da, modifiye benzerlik alanlarından hesaplanan molekül benzerlik indeksleri, tanımlayıcı olarak, sterik, elektrostatik, hidrofobik ve hidrojen bağlama özelliklerini aynı anda göz önüne almak için kullanılır. CoMSIA'da, 1 Å yarıçaplı, +1 yüklü ve hidrofobiklik +1 olan prob atomu çevreleyen bir kafesin kesişme noktalarına yerleştirilir. Lennard-Jones ve Coulombic fonksiyonları yerine Gauss tipi potansiyel fonksiyonu kullanılması, molekül içinde bulunan ızgara noktalarında doğru bilgi sağlar. CoMFA'da, potansiyel işlevlerin doğası ve uygulanması gereken rasgele kesmeler nedeniyle bu noktalarda kabul edilemeyecek kadar büyük değerler elde edilmektedir.

1.2.3.3.1.3. Kendi kendini düzenleyen moleküler alan analizi (SOMFA)

Kendi kendini düzenleyen moleküler alan analizi (Self-organizing molecular field analysis-SOMFA) [59] tekniği moleküler benzerlik analizi ve CoMFA ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca, Doweyko ve arkadaşlarının varsayımsal aktif bölge örgüsü (hypothetical active site lattice-HASL) yöntemi ile benzerlikleri vardır [60]. SOMFA'da "ortalama merkezli etkinlik" çok önemlidir. Her bir molekülün aktivitesi kullanılarak denenmeyle ortalama aktivitesi türetilir ve her bir molekül için ortalama merkezli aktivite değeri buna göre çıkartılır. En aktif moleküller pozitif değerlere sahipken en az aktif moleküller negatif değerlere sahiptir. 3B ızgaralar, şekil veya elektrostatik potansiyeli temsil eden ızgara noktalarındaki değerlerle birlikte diğer QSAR tekniklerinde olduğu gibi oluşturulur. ızgara noktalarında elektrostatik potansiyel değerleri, atom merkezleri boyunca dağılmış kısmi yüklerden normal şekilde hesaplanır.

1.2.3.3.1.4. Moleküler alan analizi (MFA)

MFA, bir prob ile bir dizi hizalanmış molekül arasındaki etkileşim enerjisini nicelleştirmek için bir yöntemdir [61]. Bu yaklaşım, aktivite bilgisinin mevcut olduğu fakat reseptör alanının yapısının bilinmediği veri setlerinin analizi için etkilidir. MFA, kendisine bağlanan moleküllerin hizalanmış ortak özelliklerinden bir reseptör alanının temel özelliklerini varsayar ve temsil etmeye çalışır. Bu yöntem geçerlilik açısından istatistik değerlerle (R^2 vb.) kolayca kontrol edilebilecek birden fazla model üretir. MFA formülizasyonu, aktif molekül demetinin etrafındaki dikdörtgen bir ızgaradaki prob etkileşim enerjilerini hesaplar. Yüzey, bir "Şekil Alanı" ndan oluşturulur. Katkıda bulunan modellerin atomik koordinatları, bir 3D ızgaranın her bir noktasındaki alan değerlerini hesaplamak için kullanılır. ızgara boyutu 2.00 Å varsayılan değere ayarlandı. MFA, bir prob (H + ve CH₃) ve moleküler model arasındaki enerjiyi dikdörtgen bir ızgarayla tanımlanan bir dizi noktada değerlendirir. Molekül alanları, MFA'daki ızgaralar kullanılarak temsil edilir ve bir MFA ızgara noktası ile ilişkili her enerji, bir QSAR'ın hesaplanması için girdi olarak kullanılabilir.

1.2.3.3.1.5. Kafes Ağ Yapı (GRID)

GRID orijinal CoMFA yaklaşımına bir alternatif olarak tıbbi kimya için tasarlanmış ilk ısmarlama programdır. Moleküler alan analizinde etkileşim enerji alanlarını hesaplar ve bilinen yapıdaki moleküller üzerinde enerjik olarak olumlu bağlanma yerlerini belirler.

Yaklaşım, CoMFA'ya benzer; bilinen üç boyutlu yapının bir molekülü ile makromolekül boyunca ve etrafındaki bir kafes üzerindeki numune konumlarında bulunan bir prob (diğer bir deyişle kullanıcı tanımlı özelliklere sahip küçük bir kimyasal grup) arasındaki açık bağlanmamış (veya kovalent olmayan) etkileşimler. Düzenli sterik ve elektrostatik potansiyel hesaplamasının yanı sıra, bir hidrojen bağ vericisi ve alıcıyı kullanarak hidrojen bağlama potansiyelini ve bir "DRY probu" kullanarak hidrofobik potansiyeli hesaplayan program. Olup daha sonra hidrofobik etkileşimleri hesaplamak için bir su probu eklendi [62].

1.2.3.3.1.6. Alıcı yüzey analizi (RSA)

Reseptör yüzey analizi (RSA), reseptörün 3D yapısının bilinmediği durumlarda faydalı bir araçtır [63], çünkü reseptör alanının varsayımsal bir modeli oluşturulabilir. RSA, öncelikle reseptör hakkında temel bilgileri yakalamaya çalışın ve sonra reseptöre bağlanan bileşiklerin uyumluluğu hakkında bilgi yakalamaya çalışan farmakofor modellerinden farklıdır. Bir reseptör yüzey modeli, varsayılan reseptör alanı hakkında hidrofobiklik, kısmi yük, elektrostatik (ELE) potansiyel, van der Waals (VDW) potansiyeli ve hidrojen bağlanma eğilimi gibi özelliklere sahip üç boyutlu bir yüzey olarak önemli bilgiler içermektedir. Reseptör yüzey modelleri, CoMFA gibi diğer tekniklerdeki çeşitli Kafes ağ noktalarındaki prob etkileşimleri kullanılarak hesaplanan her yüzey noktasında sterik ve elektrostatik alanlar açısından etkileşim enerjilerinin üç boyutlu bilgilerini nicel tanımlayıcılar ile sağlar.

1.2.3.3.1.7. Moleküler şekil analizi (MSA)

Moleküler şekil analizi (MSA) [61] genel amacı, biyolojik olarak alakalı konformasyonu reseptör geometrisi bilgisi olmadan tanımlamaktır. Konformasyonel arama metodu kullanılarak her bir molekülün birden fazla konformasyonu oluşturulabilir. İncelenen bileşiklerdeki tüm yapıların üst üste çakışması ile hizalanabileceği bir şekil referans bileşiği, en aktif bileşiğin bir konformerinden seçilir. Bu hizalama prosedürü, molekülleri noktalar ve çizgiler olarak görür ve kalıpları tanımlamak için grafik teorisi tekniklerini kullanır. Böylece, çalışma tablosundaki tüm yapılar tarafından paylaşılan ve hizalama için bu alt kümeyi kullanan şekil referans bileşiğindeki atomların en büyük alt kümesini bulur. Her bir konformer, şekil referans

bileşiminin üzerine yerleşecek şekilde üst üste bindirmek için sıkı bir atom eşleştirmesi işlemi uygulanır.

1.2.3.3.1.8. Moleküler kuantum benzerlik ölçüleri (MQSM)

Moleküler kuantum benzerlik ölçümleri (MQSM), karşılaştırılan iki nesne için karşılık gelen yoğunluk fonksiyonu (DF) arasındaki hacim integrali olarak hesaplanır. Diferansiyel olmayan pozitif belirleyici operatör, yani kuantum benzerlik operatörü, tarafından sayısal olarak belirlenir [64]. MQSM, bir sistemden diğerine değişen elektron yoğunluğunun özelliklerini tanımlayarak karşılaştırılan nesnelere arasında ilişki kurmanın basit bir yolunu oluşturmaktadır. Bu yaklaşımda, bağımsız değişkenler, moleküler çiftler arasında MQSM'den oluşan bir kare simetrik matristir olduğundan, değişken sayısını azaltmak için PCA (Principle Component Analysis bağımsız değişkenlerin birbirini etkilemiyor yani ortogonal olan normalize olmayan) uygulanabilir. MQSM, bir sistemden diğerine değişen elektron yoğunluğunun özelliklerini tanımlayarak karşılaştırılan nesnelere arasında ilişki kurmanın basit bir yolunu oluşturur. Bu yaklaşımda, bağımsız değişkenler moleküler çiftler arasında MQSM'den oluşan kare simetrik bir matris olduğu için, değişken sayısını azaltmak için PCA(Principle Component Analysis= bağımsız değişkenlerin birbirini etkilemeyen yani ortogonal olan normalize olmayan) yapılabilir.

1.2.3.3.2. Hizadan bağımsız yaklaşımlar

Hizalamadan bağımsız tanımlayıcılar çok umut vericidir çünkü uzayda molekül rotasyonu ve çevrimi (dönme, eğilme, gerilme vb.) değişmeyen 3D tanımlayıcılar sağlarlar. Bu nedenle, bileşiklerin herhangi bir üst üste binmesi (süperpozisyonu) gerekli değildir.

1.2.3.3.2.1. Karşılaştırmalı Moleküler Moment Analizi (CoMMA)

Karşılaştırmalı Moleküler Moment Analizi (CoMMA) [65], kütle dağılımının ve yük dağılımlarının ikinci dereceden momentlerini kullanır. Momentler dipolün ve kütle merkezi ile ilgilidir. CoMMA tanımlayıcıları, temel atalet momentleri, dipol momentinin büyüklüklerini ve asıl dörtlü momenti içerir Ayrıca, yükü kütle dağılımlarıyla ilişkilendiren tanımlayıcılar tanımlanmaktadır, yani temel atalet momentleri üzerine dipol uçlarının büyüklükleri ve kütle merkezi ile dipol merkezi arasındaki yer değiştirme olarak tanımlanır.

1.2.3.3.2. Ağırlık Kesriyle Düzenlenmiş Değişmez Moleküler Hal (Weighted Holistic Invariant Molecular-WHIM)

Ağırlık Kesriyle Düzenlenmiş Değişmez Moleküler Hal (Weighted Holistic Invariant Molecular-WHIM) [66] ve Moleküler Yüzey WHIM [67] tanımlayıcıları, molekülü oluşturan atomların kaydedilen koordinatları üzerinde (PCA- ana bileşen analizi) kullanan değişmeyen bilgileri sağlar. Bu, molekülü en çok değişimi yakalayan alana dönüştürür. Bu alanda birkaç istatistik hesaplanır ve varyans, oranlar ve simetri içeren yön tanımlayıcıları olarak kullanılır. Yön tanımlayıcılarını birleştirerek yönsüz tanımlayıcılar da tanımlanır. Atomlar, kütle, van der Waals hacmi, atomik elektronegatiflik, atom polarizasyonu, Kier ve Hall elektrotopolojisi indeksi ve moleküler elektrostatik potansiyel ile desteklendirilir.

1.2.3.3.3. Reseptör temelli 3-boyutlu QSAR

Reseptöre dayalı yaklaşımlar, reseptörün kristal yapısının mevcudiyetinden sonra geliştirildi. Reseptör veya protein tabanlı yöntemler, X-ışını kristalografisine ve homolog protein yapılarından çıkarılan bilgiye dayanır.

1.2.3.3.3.1. Karşılaştırmalı Bağlayıcı Enerji Analizi (COMBINE)

3D-QSAR paradigmasında, ligand-makromolekül komplekslerinden gelen yapısal veriden yararlanmak için Karşılaştırmalı Bağlayıcı Enerji Analizi (COMBINE) yöntemi geliştirildi. Teknik, bağlanmanın serbest enerjisinin, bağlanmış ve bağlanmamış formlarda reseptörlerin ve ligandların yapılarından hesaplanan enerji bileşenleri alt kümesiyle ilişkilendirilebileceği hipotezine dayanmaktadır [68]. Ligandlar fragmanlara bölünür ve aynı sayıda fragman tüm bileşiklere dağıtılır ve belirli bir fragmanın olmadığı ligandlara "kukla" fragmanlar eklenir. Bağlanmamış (van der Waals ve elektrostatik) etkileşim enerjileri, bir moleküler mekanik kuvvet alanı kullanılarak, reseptörün her bir kalıntısı ile ligandın her bir parçası arasında hesaplanır. Enerjiler ayrıca, kompleksler için ve serbest ligandlar ve reseptör için tüm kalıntı/fragman çiftleri arasında hesaplanır. Değişkenler program kullanılarak seçilmiş ve sonuç olarak moleküllerin biyolojik aktiviteleri PLS tekniği kullanılarak etkileşim enerji değerleri ile ilişkilendirilmiştir.

1.2.3.3.3.2. Karşılaştırmalı Kalıntı Etkileşim Analizi (CoRIA)

Karşılaştırmalı Kalıntı Etkileşim Analizi (CoRIA), ligand reseptör tanıma sürecinin nitel ve nicelik yönlerini keşfetmek için, ligand bağlanmasına katılan termodinamik olayları tanımlayan tanımlayıcıları kullanan bir 3D-QSAR yaklaşımdır. Başlangıçta CoRIA metodolojisi, ligand ile etkileşime giren reseptörün aktif bölgesi kalıntıları arasındaki bağ yapmayan etkileşim enerjilerinin (van der Waals ve Coulombic etkileşim gibi) hesaplanmasından oluşmuştur [69]. PLS tekniğinin (G/PLS) genetik versiyonunu kullanarak, bu enerjiler daha sonra moleküllerin biyolojik aktiviteleri ile bağlanma termodinamiğini, lipofilitesi, molar refraktifliği, yüzey alanı vb. tanımlayıcılara ait diğer fizyokimyasal değişkenlerle ilişkilendirir.

1.2.3.3.3.3. Kenetlenme (Docking)

Moleküler kenetlenme (Docking), iki veya daha fazla moleküler yapının, örneğin ilaç ve enzim reseptörü veya ligand ve protein reseptörünün birbirine nasıl uyduğuna dair bir çalışmadır [70]. Bir proteinin küçük moleküller ile etkileşime girme kabiliyeti, biyolojik fonksiyonunu arttıran/inhibe edebilen protein dinamiklerinde büyük bir rol oynamaktadır. Süper moleküler kompleksi oluşturmak için, proteinler ve nükleik asitler gibi büyük molekülleri bağlama yeteneği, biyolojik aktivitenin kontrol edilmesinde önemli rol oynar. Hedef proteinlerin bağlayıcı ceplerindeki küçük moleküllerin davranışı, moleküler kenetlenme ile tanımlanabilir. Bağlantı prosedürleri, bir proteinin bağlama cebinde doğru ligand pozları belirlemeyi ve ligand ile protein arasındaki afiniteyi (bağlanma miktarını) tahmin etmeyi amaçlar. Moleküler kenetlenme şu şekilde sınıflandırılabilir:

- i. protein-küçük molekül kenetlenmesi
- ii. protein-nükleik asit kenetlenmesi ve
- iii. protein-protein kenetlenmesi.

Protein-küçük molekül/ligand kenetlenme, karmaşıklık spektrumunun daha basit bir ucunu temsil eder ve potansiyel olarak proteinleri inhibe edebilecek molekülleri öngörmede çok iyi performans gösteren birçok program bulunmaktadır. Protein-protein kenetlenme genellikle çok daha karmaşıktır. Bunun nedeni, proteinlerin esnek olması ve yapısal alanları oldukça geniş olmasıdır. Kenetlenme, klinik araştırma, geometrik karma

ya da pozisyon kümelemesi gibi farklı yaklaşımları kullanarak katı molekülleri ya da fragmanları proteinin aktif alanına yerleştirerek gerçekleştirilebilir. Bir Kenetlenmenin performansı, arama algoritmasına bağlıdır (Monte Carlo yöntemleri, Genetik algoritmalar, Fragment tabanlı Yöntemler, Mesafe geometrisi yöntemleri) ve puanlama fonksiyonu (örneğin, Kuvvet-alan yöntemleri, Ampirik serbest enerji puanlama fonksiyonları, Ortalama kuvvetin bilgi temelli potansiyeli). Birincisi, ligand ile eşleştirilen proteinin tüm olası konformasyonlarının ve yönlendirmelerinin bileşimi. Birincisi, ligand ile eşleştirilen proteinin tüm olası konformasyonlarının ve yönlendirmelerinin bileşimi. Kayıt etme işlevi, girdi alır ve favori etkileşimi belirten bir sayı döndürür. Kenetlenme yazılımının en önemli uygulaması, daha ileri araştırmalar için mevcut bir veri tabanından seçilen en ilginç ve umut verici moleküllerin sanal olarak taranmasıdır [70].

1.2.3.3.3.4. 3-Boyutlu Farmakofor Haritalama

Bir farmakofor, spesifik bir biyolojik hedef yapısı ile optimal süper moleküler etkileşimleri sağlamak ve biyolojik cevabı ortaya çıkarmak (veya bloke etmek) için gerekli olan sterik ve elektronik özelliklerin birleşimidir [71]. Farmakofor, ilgili bir farmakolojik hedefle optimal etkileşim için gerekli olan temel, sterik ve elektronik fonksiyon belirleme noktalarını tanımlar. Farmakofor, gerçek bir molekülü veya fonksiyonel grupların gerçek bir birleşimini temsil etmez, fakat bir grup bileşiklerin hedef yapılarına yönelik ortak moleküler etkileşim kapasitelerini açıklayan tamamen soyut bir kavramdır [72]. QSAR elektrostatik ve termodinamik özellikler gibi bir dizi tanımlayıcıya odaklandığında, Farmakofor haritalandırma geometrik bir yaklaşımdır. Bir farmakofor da, bazı boşlukların doldurulması gereken bir molekülün kısmi bir tasviri olan bir şablon olarak düşünülebilir. Bu, farmakofor modelinin oluşturulacağı ligandların seçimi ile başlar. Ligand moleküllerinin çeşitleri, veri seti büyüklüğü ve çeşitliliği, ortaya çıkan farmakofor modeli üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Ligandlar, bir pozitif yükün konumu veya bir hidrojen vericisinin konumu gibi uyuşan yapısal özelliklerin ortaya çıkması için karşılaştırılabilir. Konformasyonel genişleme en kritik adımdır, çünkü buradaki amaç yalnızca bir molekülün konformasyonel uzayını en iyi şekilde temsil etmek değil, aynı zamanda üretilen konformasyonların tüm setlerinin bir parçası olabilmek veya en azından konformasyonların bir kümesinde biyoaktif konformasyona sahip olmaktır.

Bu konformasyon araştırması dört kategoriye ayrılabilir: torsiyon açısıyla uzayda sistematik arama, isteğe bağlı olarak kümeleme, stokastik (rastgele belirlenmiş) yöntemler, örn. Monte Carlo, örnekleme, Poling [73] ve moleküler dinamik. Bir sonraki adım, önceki aşamada bulunan paylaşılmış özelliklerin formüle edilmiş bir tanımı olan 3D farmakofor üretimidir. Hipojen ve HipHop, 3D farmakofor üretiminde en yaygın kullanılan algoritmadır [74]. Daha sonra, türetilmiş farmakofor modeli, bileşik veritabanlarını (kütüphaneler) aramak için kullanılabilir, yani ilginç olabilen güçlü ilaç adaylarını tarayabilir.

1.2.3.4. Hologram QSAR (HQSAR)

Hologram QSAR (HQSAR) [75], yapısal aktivite modeli oluşturmak için herhangi bir fizikokimyasal tanımlayıcı veya 3D yapı gerektirmeyen nispeten yeni bir tekniktir. Bu yöntemde 2D yapılar ve biyolojik aktiviteler giriş değerleri olarak verilir ve yapılar mümkün olan tüm doğrusal, dallı ve çakışan parçalara dönüştürülür. Bu fragmanlar, bir döngü içinde azaltıcı kontrol algoritması kullanarak tamsayı değerlerine atanır. Bu tamsayı değerleri sabit uzunlukta bir tamsayı dizisi yapmak için kullanılır. Bu diziler moleküler hologram olarak bilinir ve moleküler hologramların alan dolulukları tanımlayıcı olarak kullanılır. Diğer fragman temelli tekniklerle temel fark, üst üste gelen parçalar da dahil olmak üzere tüm muhtemel parçaları kodlamasıdır. Tek-çıkışlı bir yöntemle doğrulanan modelin oluşturulması için PLS regresyonu kullanılır. Nihai modelin geliştirilmesi üzerine, aşağıdaki denklem, PLS ile etkinlikle korelasyonlu hologram kutuları elde edilir.

$$A_i = C + \sum_{l=1}^L X_{il} C_{il} \quad (1.5)$$

Yukarıdaki denklemde, A_i = i bileşiğinin aktivitesi,

X_{il} = i konumundaki veya kutu l 'deki hologram doluluk değeri,

C = sabit,

C_{il} = PLS koşusundan ilgili kutu için katsayı,

L = hologram uzunluğu.

1.2.3.5. 4D-QSAR

4-Boyutlu QSAR metodolojisi [37], Hopfinger ve diğerleri tarafından geliştirilen 3- boyutlu QSAR metodolojisinin bir uzantısıdır [76]. Bu yöntemin CoMFA'dan temel

farkı, konformasyonel topluluk örnekleme yapılarak biyolojik aktivite verileri içeren bir dizi yapıdan model gelişimine konformasyonel ve uyum sağlamasıdır. 4D QSAR analizinin dördüncü boyutu, topluluk ortalamasından gelir. Metoda göre, aktif konformasyon, diğer birçok 3D QSAR yönteminin aksine, minimum enerji konformasyonu değil, 3D QSAR modellerini optimize eden "aktif" konformasyon. Sistemik konformasyon araştırması yerine, konformasyonel topluluk profillerini oluşturmak için çok sıcaklıklı moleküler dinamikler (MDS) kullanılır. Hizalama sorunu benzer bir örnekleme ve değerlendirme tekniği ile çözülür. Her bileşiğin konformerleri, PLS tekniğine göre önceden tanımlanmış bir Kafes ağ hücrelerine (CoMFA'ya benzer şekilde) yerleştirilir[77].

1.2.3.6. 5D-QSAR

4D-QSAR çalışmasına çok benzer. Ligandın topolojisine göre proteinin uyarılmış uyumlu yapı tezahürü ve büyüklüğü, bireysel molekülün hedef proteine bağlanması için değişiklik gösterebileceğinden, farklı uyarılmış uyumlu yapı protokollerini dikkate alır [38].

1.2.3.7. 6D-QSAR

QSAR kavramının en yeni uzantısı, altı boyutlu niceliksel yapı aktivite ilişkileri (6D-QSAR) 'dir. Bu uygulama, farklı çözücülere göre çözülme modellerinin eşanlı değerlendirilmesini sağlar. Bu, açıkça yüzey alanlarının bazılarını çözücü özelliklerle haritalandırarak elde edilebilir [39].

1.2.4. QSAR modellerinin geliştirilmesine ilişkin aşamalar

QSAR modelinin geliştirilmesi için strateji, istatistiksel deneysel tasarım ve çok değişkenli veri analizine dayanan birkaç tekrarlanan adımdan oluşur. Bu strateji bileşiklerin tasarımına, kimyasallar veya farmasötik ürünlerin toksikliğini tahmin etmeye yol açar [78, 79]. Şekil 1.2'de, nicel bir yapı-aktivite ilişkisi modelinin geliştirilmesi için akış şeması sunulmuştur.

1.2.4.1. Kimyasal yapılardan moleküler tanımlayıcıların üretilmesi

Birincisi, kimyasal yapılar genellikle gösterdikleri aktivite ile ilgili bilgileri açık bir biçimde göstermezler. Bu bilgi moleküler yapıdan çıkarılmalıdır. Birçok ticari ve akademik bilgisayar destekli moleküler tasarım (CAMD) paketleri, bu tür bir

hesaplamayı çoğunlukla kolaylıkla halletmek için geliştirildiğinden, moleküllere ait tanımlayıcı değerlerin hesaplanması genellikle basittir. Çeşitli rasyonel olarak tasarlanmış moleküler tanımlayıcılar, molekülün yapısında örtüşen farklı kimyasal özellikleri vurgularlar. Sadece bu tanımlayıcı özellikler, aktivite ile doğrudan doğruya ilişkilendirilebilir.

1.2.4.2. Özellik Seçimi

Birçok uygulama ile yüzlerce veya binlerce farklı moleküler tanımlayıcılar türetilebilir. Tipik olarak, yalnızca bunlardan bazıları aktivite ile önemli derecede ilişkilidir. Ayrıca, tanımlayıcıların birçoğu birbiriyle bağlantılıdır. Bu birbiriyle alakadarlık, QSAR analizi üzerinde bir takım olumsuz etkiler oluşturur. Bazı istatistiksel yöntemler, bileşik sayısının tanımlayıcıların sayısından önemli ölçüde daha fazla olmasını gerektirir. Yani bağımlı değişkenlerin sayısı bağımsız değişkenlerin sayısından çok daha fazla olmalıdır. Büyük tanımlayıcı kümelerini kullanmak büyük veri kümelerini gerektirir. Bu yüzden yeterli sayıda molekül olmayan (örneğin; toplam molekül sayısının %20'den az olanlar için söz konusu küme hesap içine katılmaz) kümeler ihmal edilebilir.

1.2.4.3. Model kümesinin model geliştirme ve sonraki doğrulamaları için ayrılması

Eğitim seti bileşiklerinin seçimi, QSAR analizinde son derecede önemlidir [80, 81]. Bununla birlikte, eğitim setinin seçiminde en mantıklı yaklaşım, moleküllere ait seçilmiş ilgili fizikokimyasal tanımlayıcılara (atomik yükler, molekül hacim veya yüzeyleri, hidrojen bağları, bağ uzunlukları vs.) ve yapısal benzerlik ilkesine dayanmaktadır. Süreç, eğitim seti moleküllerine fizikokimyasal veya yapısal olarak çok benzer test setindeki bir molekülün iyi tahmin edileceği varsayımına dayanır. Çünkü eğitim setiyle kurulmuş model sayesinde, eğitim seti molekülleri tanımlandığı kadar test serisindeki yeni moleküller de tanıtılabilir. Test seti bileşiklerinin eğitim seti bileşiklerinin yapısal alanı içerisinde kalacağı şekilde, eğitim ve test setlerinin seçimi sırasında dikkat edilmelidir. Aksi halde, test seti kimyasallarının yapısal benzerliklerinde eğitim setindeki kimyasallardan tamamen değişiklik yapılması, eğitim seti kullanılarak geliştirilen model tarafından kötü bir tahminle sonuçlanacaktır.

1.2.4.4. Model kurma

Farklı özelliklerin, yani tanımlayıcıların hesaplanmasından sonra, QSAR modelinin yapımı, parametre tahmin problemi olarak da adlandırılan özellik eşleme(haritalama)

prosedürü kullanılarak yapılır. Amaç, tanımlayıcılar (bağımsız değişkenler) ile inceleme altındaki cevap (bağımlı değişkenler) arasında net bir matematiksel ilişki kurmaktır. Doğrusal (çoklu doğrusal regresyon, kademeli regresyon, kısmi en küçük kareler regresyonu vb.) Veya doğrusal olmayan (yapay sinir ağı, rasgele orman vb.) Dahil olmak üzere geniş bir yelpazede haritalama fonksiyon aileleri, en iyi modelin geliştirilmesi gereksinimine bağlı olarak kullanılabilir. Değişken seçim araçları, seçilen değişkenlerden geliştirilen ilgili modelin istatistiksel değerlendirmesiyle birlikte verilir. Örnek iki ortak doğrusal yöntemin kullanımını içerir Genetik Fonksiyon Yaklaşımı (GFA), kademeli çoklu doğrusal regresyon (kademeli MLR) değişkenlerin genetik ve basamaklı yöntemlerle seçilmesi için yapılır ve daha sonra modellerin geliştirilmesi için doğrusal regresyon analizine tabi tutulur ve nihayet model geçerlilik kriterlerine dayanarak en iyi model daha ileri analiz için seçilir [81].

1.2.4.5. Model doğrulama

Bir modelin doğrulanması, matematiksel bir denklemin istatistiksel güvenilirliğinin belirlenmesinde önemli bir kriterdir. QSAR modelinin geçerliliği, bir son nokta için (örneğin hesaplanan aktivite değerleri için) modelin tahmini kalitesini, uygulanabilirlik gücünü ve etkileşim mekanizmasının temelini değerlendirmek olarak tanımlanabilir. En iyi doğrulama amacıyla beş farklı doğrulama stratejisi uygulanabilir:

1.2.4.5.1. Çapraz doğrulama

Bu yöntem aynı zamanda birini dışarıda bırakarak (leave-one-out-LOO) veya birden fazlasını dışarıda bırakarak (leave-several-out-LSO) yapılmış çapraz doğrulama olarak da bilinir. Kısacası, incelenen set içerisindeki n sayıdaki moleküllere ait bir dizin boyutu için, moleküllerin her biri sırayla (veya tek tek) çıkarılır ve bu çıkan molekülün aktivitesinin tahmininde kullanılan kalan $(n-1)$ moleküle bağlı olarak modelleme yöntemi uygulanır. İşlem, tüm molekülleri kapsayınca kadar tekrarlanır [82].

1.2.4.5.2. Tasarlanmış Bir Doğrulama Kümesi Kullanarak Dış Doğrulama

Bir QSAR modelinin dış tahmini, QSAR analizinin nihai hedefine ulaşmak için, yani test edilmemiş veya yeni bileşiklerin öngörülmesi için kontrol edilmelidir. Test edilmemiş benzer herhangi bir bileşik harici set olarak mevcut değilse, ana settaki moleküllerin büyük bir kısmı eğitim seti olarak geri kalan küçük bir kısmı harici bir doğrulama seti olarak ikiye bölünür. Eğitim seti ile yapılan model geliştirme sırasında

test setindeki bu moleküller kullanılmamaktadır. Dış doğrulama için test set molekülleri iyi bir bileşik kümesi olarak hizmet edebilir.

1.2.4.5.3. Bağımlı Değişkeninin Rastgele Oluşturulması

Modelin şans eseri olarak gözlemin bir sonucu olmadığı araştırılır. En çok kullanılan yaklaşım, bağımsız değişkenlere ait tanım değişkenini sabit tutarak aktivite olan cevap değişkeninin randomize edilir. Bağımlı değişkenler olan Y değerleri permutasyona uğrattılır ve bunu takiben yeni randomize modellerin istatistiksel değerlendirmesi yapılır [83]. Ortalama kareli korelasyon katsayısı, orijinal QSAR modelinin korelasyon katsayısından yeterince düşükse, gelişmiş modelin sağlam olduğu doğrulanmaktadır.

1.2.4.5.4. Geliştirilen modelin uygulanabilirlik alanının kontrolü

Bir QSAR modelinin geliştirilmesinde, moleküllerin uygulanabilirlik alanı, modeli oluşturmak için kullanılan bileşiklere ne kadar benzediğine bağlı olarak belirli bir molekülün tahmininde belirsizliği tahmin etmek için kritik bir rol oynamaktadır. AD (applicability domain) konseptinin pratik uygulaması, bir modelin AD'sini belirlemek için otomatik (bilgisayarlı), nicel bir prosedür tasarlamayı gerekli kılmıştır. Böylece tanımlayıcı alanda eğitim seti ara değerleri, AD tahmininde bulunma kriterlerini önerir. İdeal olarak, QSAR yalnızca o alan içinde enterpolasyonla tahminler yapmak için kullanılmalıdır [84].

1.2.4.5.5. Gerçek Dış Doğrulama

Bu yöntem, gelişmiş QSAR modelinin tahmin potansiyelini belirlemek için doğru bir yaklaşım sağlar. Modelin geliştirilmesi için kullanılan benzer sınıfa ait moleküllerden oluşan harici bir veri kümesi seçilir ve daha sonra geliştirilen QSAR modeli tarafından bu hariç tutulanların değerleri öngörülür. Eğitim setindeki moleküllerin değerlerinin tahmini için öngörülen model, uygulanabilirlik alanına giren test settekiler için kullanıldığında ileri sürülen modelin gücünü gösterir.

1.2.4.6. Düzenleyici Amaçlar İçin Bir QSAR Modelinin Kabul Edilebilirliğine İlişkin Esaslar

Genel olarak, dış doğrulama geçerliliği onaylanmış QSAR ve QSAR modellerinin hem bilimsel hem de düzenleyici amaçlar için güvenilir olabileceği kabul edilmektedir [85]. Mart 2002'de Portekiz'in Setúbal kentinde düzenlenen bir QSAR uzmanları

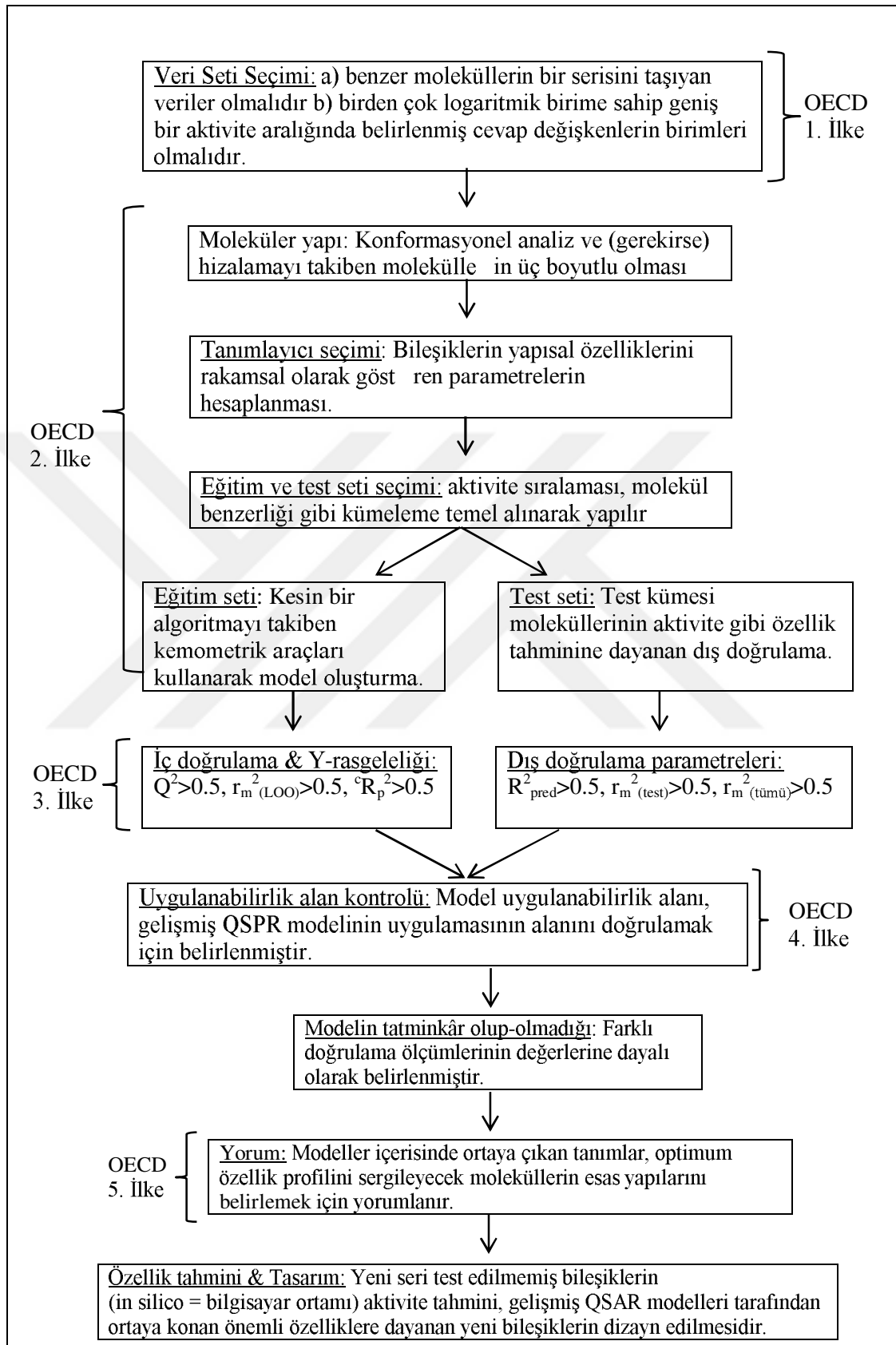
toplantısında, özellikle düzenleme amaçlı [86] QSAR modellerinin geçerliliği için kılavuz ilkeler oluşturuldu. Altı temel ilke önerildi, daha sonra Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) [87] tarafından beşe indirilerek kabul edildi. QSAR modelinin geçerliliğini gösteren talimatlar aşağıdaki gibidir:

- i. Bağımlı değişken cevap parametresinin sabit bir bitiş noktası olması gerekir. Yani bu parametrelerin değerleri üst ve alt limitleri olmak üzere belirli bir aralıkta olmalıdır.
- ii. Model açık bir akış diyagramına (algoritmaya) dayalı olarak oluşturulmalı ve akış diyagramı konuya yakın ilgili kişilerin anlayabileceği kadar açık olmalıdır.
- iii. Modelin uygulanabilirlik alanı, model geliştirmeden önce tanımlanmalıdır. Tanımlanan modele uygulanabilecek bileşiklerin iskeletleri ve ne tip biyoaktiviteye sahip oldukları bilinmelidir.
- iv. Geliştirilen modelin uyumluluk, sağlamlık ve öngörülebilirlik uygun ölçülere dayanarak yeni bileşiklerle kontrol edilmelidir.
- v. Model, etkileşim için mekanistik bir yorum sağlayabilmelidir.

Bu yönergelere artık QSAR'ların geçerliliği için OECD ilkeleri adı verilmektedir. OECD, ilkelerin yorumlanmasına ilişkin rehberlik sağlamak için bir kontrol listesi de temin etmiştir [88].

Böylece bir QSAR modelinin geliştirilmesi sürecindeki mevcut zorluk, sadece eğitim seti içindeki aktiviteyi tahmin ederek istatistiksel bir yolla makul bir model oluşturmak değil, aynı zamanda test edilmemiş kimyasalların aktivitelerini doğru bir şekilde tahmin edebilme yeteneği olan bir model geliştirme de bugün için yeterli değildir.

Yüksek uyumlu doğruluğuna ve görünen mekanistik açıklayıcılığına rağmen, bazı yayınlanmış QSAR modelleri titiz doğrulama testlerinde başarısız olur. Bu nedenle, güvenilir tarama araçları olarak pratik yarar sağlayamayabilir [89]. Esasında, tahmin gücü, QSAR modellerinin en önemli özelliklerinden biridir. Model gelişiminde kullanılmayan bileşiklerin hedef özelliklerini (biyolojik aktivite gibi) doğru bir şekilde tahmin edebilecek bir modelin yeteneği olarak tanımlanabilir.



Şekil 1.2 QSAR modeli geliştirme yolunun şematik gösterimi

2. BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEMLER

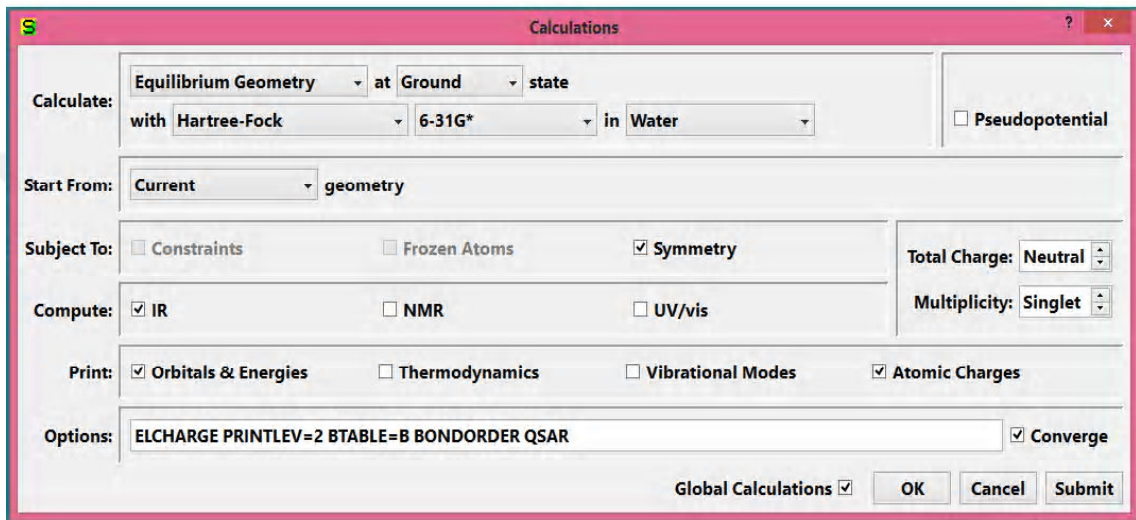
2.1. Moleküler Modelleme

Moleküler modelleme kuantum kimyasal hesaplamalar ile yapılır ve onların konformerleri ortaya çıkar. Çapraz Doğrulama ile, moleküler set eğitim ve test setine ayrılmıştır. Her iki kümedeki moleküller aynı ortak aday farmakofor özelliklerine göre üst üste yerleştirilir ve atomlarının konumları yeni Kartezyen koordinatlarında belirlenir. Üst üste bindirmenin amacı, kuantum benzerliği alanını ve üst üste binmeye bağlı olarak etkileşim tanımlayıcılarını belirleyebilmektir. Bunu yaparak, ilaç tasarımında daha gerçekçi 3D/4D-QSAR çalışmaları sağlanmaktadır. Süperpozisyon aktif bileşiklerin ortak özelliklerini ortaya çıkarabilir ve ayrıca bir farmakoforum açığa çıkarılması için bir temel sağlayabilir. Lokal reaktivite tanımlayıcılarına dayanan bir yaklaşımda, atomlar, üst üste binmiş ligandların 3 boyutlu yapılarından uzamsal olarak kümelenir. Küme atomlarının çoğunun veya hepsinin biyolojik aktiviteye bağlı olması olabilir. Doğrusal olmayan bir model kullanılarak, bu ilişki, proteinin varsayılan bağlanma cebinin üç boyutlu yapısı ile ligandın Klopman indeks tanımlayıcıları arasındaki etkileşim mekanizması ile açıklanabilir.

CoMFA [22] ve CoMSIA [65], veri kümesindeki tüm bileşiklerin birbiri üzerine hizalandığı ve bir prob atomu kullanılarak her bir grid noktasında sterik ve elektrostatik tanımlayıcıların hesaplandığı alan bazlı veya grid bazlı yöntemlerdir. Geliştirdiğimiz MCET metodu, aynı zamanda uzay aracılık yöntemidir, mevcut ligandların üst üste binmiş atomlarının konumlarını kullanır. Mekan bazlı bir yöntem olan MCET yöntemi, mevcut ligandların üst üste bindirilmiş atomlarının konumlarını, reseptörün aktivitesinde rol oynayan atomik pozisyonları konumlandırmak için kullanılır. Hayali alıcı ile ligand moleküllerinin farklı bileşenleri arasındaki 3D etkileşimleri için, alıcı

tarafın etkileşim sabitleri hesaplanmıştır. Bu yaklaşımda, etkileşim enerjileri, protein bağlama cebinin doğasına uyması için afinite bağlanmasıyla doğrulanabilir.

SPARTAN'10 [90] moleküler mekaniğini kullanarak moleküler modelleme yapmak için, ayar menüsü altındaki uygunluk dağılımı ve geometri optimizasyon hesaplamaları seçilmiştir. Konformasyonların denge geometrisi hesaplamaları, 6-31 G* ile Hartree-Fock kullanılarak yapılmıştır.



Şekil 2.1. 6-31 G * ile Hartree-Fock Spartan'10 programının ara yüzü.

Her bir molekül için kuantum-kimyasal hesaplamalar su içinde tamamlandıktan sonra, konformerleri 2 kcal/mol'den daha az bir nisbi enerjiye sahip olanlar seçilmiştir ve MolFiles olarak *.txt dosyasıyla kaydedilmiştir. Bir örnek *.txt dosyasının bir bölümü aşağıda verilmiştir.

SPARTAN '08 Quantum Mechanics Program: (PC/x86) Release 132v4

WARNING: Parallel not implemented with this method

Job type: Geometry optimization.

Method: RHF

Basis set: 6-31G(D)

Number of shells: 77

Number of basis functions: 245

Multiplicity: 1

SCF model:

A restricted Hartree-Fock SCF calculation will be

Performed using Pulay DIIS + Geometric Direct Minimization

| | | |
|---|-----------------|-----------|
| 1 | -1082.262330159 | 5.71E-002 |
|---|-----------------|-----------|

| | | |
|---|-----------------|-----------|
| 2 | -1075.973527594 | 6.90E-003 |
|---|-----------------|-----------|

=====

Solvation: water [SM8]

| | | |
|---|-----------------|-----------|
| 1 | -1076.338902263 | 4.24E-004 |
|---|-----------------|-----------|

| | | |
|---|-----------------|-----------|
| 2 | -1076.336952993 | 2.13E-004 |
|---|-----------------|-----------|

=====

Optimization:

| Step | Energy | Max Grad. | Max Dist. |
|------|--------|-----------|-----------|
|------|--------|-----------|-----------|

| | | | |
|---|-----------------|-----------|--|
| 1 | -1076.641583346 | 3.10E-003 | |
|---|-----------------|-----------|--|

| | | | |
|---|-----------------|-----------|--|
| 2 | -1076.350626937 | 5.00E-004 | |
|---|-----------------|-----------|--|

=====

Job type: Frequency calculation.

Method: RHF

Basis set: 6-31G(D)

| | | |
|---|-----------------|-----------|
| 1 | -1076.350041569 | 5.55E-004 |
|---|-----------------|-----------|

| | | |
|---|-----------------|-----------|
| 2 | -1076.353704926 | 2.19E-004 |
|---|-----------------|-----------|

| | | |
|----|-----------------|-----------|
| 10 | -1076.354179933 | 1.74E-007 |
|----|-----------------|-----------|

Solvation: water [SM8]

| | | |
|---|-----------------|-----------|
| 1 | -1076.354179890 | 4.23E-004 |
|---|-----------------|-----------|

| | | |
|---|-----------------|-----------|
| 2 | -1076.352303782 | 2.07E-004 |
|---|-----------------|-----------|

| | | |
|---|-----------------|-----------|
| 3 | -1076.351575293 | 1.08E-004 |
|---|-----------------|-----------|

10 -1076.350063005 1.64E-007

Free Energy of Solvation : -69.1595619 kJ/mol

Reason for exit: Successful completion

Quantum Calculation CPU Time : 3:47:59.65

Quantum Calculation Wall Time: 5:12:09.76

SPARTAN '08 Properties Program: (PC/x86)

Release 132

Use of molecular symmetry enabled

Cartesian Coordinates (Angstroms)

| Atom | X | Y | Z |
|--------|------------|------------|------------|
| 1 C C7 | 0.7308894 | 0.5942936 | 0.0000000 |
| 2 N N1 | 0.2412941 | 1.7764580 | 0.0000000 |
| 3 N N2 | -1.1310040 | 1.6371662 | 0.0000000 |
| 4 O O1 | -0.2414027 | -0.3413239 | 0.0000000 |
| 5 C C8 | -1.3518975 | 0.3924203 | 0.0000000 |
| 6 S S1 | -2.9192526 | -0.4494101 | 0.0000000 |
| 7 O O2 | -2.9937731 | -1.1712816 | -1.2412624 |
| 8 O O3 | -2.9937731 | -1.1712816 | 1.2412624 |

Point Group = CS Order = 1 Nsymop = 2

Geometry information

Bond Lengths

I J R I J R I J R I J R
 1) 1- 2 1.2795 1- 4 1.3493 1- 9 1.4602 2- 3 1.3793
 5) 3- 5 1.2642 4- 5 1.3310 5- 6 1.7791 6- 7 1.4378
 9) 6- 8 1.4378 6- 20 1.7633 9- 10 1.3932 9- 17 1.3908
 13) 10- 11 1.0727 10- 12 1.3802 12- 13 1.0737 12- 14 1.3880
 17) 14- 15 1.0742 14- 16 1.3850 16- 17 1.3833 16- 19 1.0736
 21) 17- 18 1.0730 20- 21 1.0786 20- 22 1.0822 20- 23 1.0786

Molecular descriptors:

Molecular volume: 197.62 (Ang**3)

Surface area: 223.53 (Ang**2)

Ovality: 1.362

Atomic weight: 224.238 g

$E_{\text{(HOMO)}}$: -0.3407

$E_{\text{(LUMO)}}$: 0.0707

Electronegativity: 0.14

Hardness: 0.21

Est. polarizability: 54.770

LogP (Ghose-Crippen): 1.57

Closed-Shell Molecular Orbital Coefficients

MO: 1 2 3 4 5

Eigenvalues: -92.22533 -20.70327 -20.57961 -20.57959 -15.64992

(ev) -2509.57988 -563.36486 -559.99997 -559.99944 -425.85619

| | | A' | A' | A'' | A' | A' | |
|----|----|-----|----------|----------|----------|----------|----------|
| 1 | C7 | S | -0.00001 | 0.00000 | 0.00000 | -0.00000 | 0.00000 |
| 2 | C7 | S | -0.00003 | 0.00039 | 0.00000 | 0.00000 | -0.00014 |
| 3 | C7 | PX | 0.00004 | -0.00027 | 0.00000 | 0.00002 | 0.00004 |
| 4 | C7 | PY | 0.00001 | -0.00025 | 0.00000 | 0.00000 | -0.00008 |
| 5 | C7 | PZ | 0.00000 | 0.00000 | -0.00001 | 0.00000 | 0.00000 |
| 6 | C7 | S | -0.00007 | -0.00020 | 0.00000 | -0.00003 | -0.00118 |
| 7 | C7 | PX | -0.00073 | -0.00025 | 0.00000 | -0.00046 | -0.00062 |
| 48 | O1 | PX | 0.00000 | -0.00021 | 0.00000 | -0.00001 | 0.00005 |
| 49 | O1 | PY | -0.00002 | 0.00139 | 0.00000 | 0.00000 | -0.00004 |
| 50 | O1 | PZ | 0.00000 | 0.00000 | -0.00001 | 0.00000 | 0.00000 |
| 51 | O1 | S | 0.00022 | 0.00402 | 0.00000 | 0.00002 | -0.00009 |
| 52 | O1 | PX | 0.00004 | 0.00009 | 0.00000 | 0.00003 | -0.00016 |
| 53 | O1 | PY | 0.00016 | -0.00084 | 0.00000 | -0.00000 | -0.00014 |
| 54 | O1 | PZ | 0.00000 | 0.00000 | 0.00005 | 0.00000 | 0.00000 |
| 55 | O1 | DXX | -0.00005 | -0.00416 | 0.00000 | 0.00000 | 0.00004 |
| 56 | O1 | DYY | 0.00000 | -0.00408 | 0.00000 | 0.00000 | 0.00002 |
| 57 | O1 | DZZ | -0.00004 | -0.00401 | 0.00000 | -0.00000 | -0.00010 |
| 58 | O1 | DXY | -0.00002 | -0.00003 | 0.00000 | 0.00000 | -0.00003 |
| 59 | O1 | DXZ | 0.00000 | 0.00000 | -0.00001 | 0.00000 | 0.00000 |
| 60 | O1 | DYZ | 0.00000 | 0.00000 | 0.00001 | 0.00000 | 0.00000 |

Her bir konformer için (örnek n01) MolFiles veritabanı, ETM Programlayıcı (ETMP) kullanılarak Elektron Topolojik Matriks (ETM) formatına dönüştürüldü [25, 91]. ETM, bir konformerin dijital (matris) formuna sahip reaktivite ve topolojidir. Anti-bakteriyel aktiviteler olarak sülfon türevleri bazlı bileşikler üzerinde 4D-QSAR modelleri elde etmek için; Yeni bir ligand tabanlı yaklaşım olan C # yazılım tabanlı programımızı kullandık.

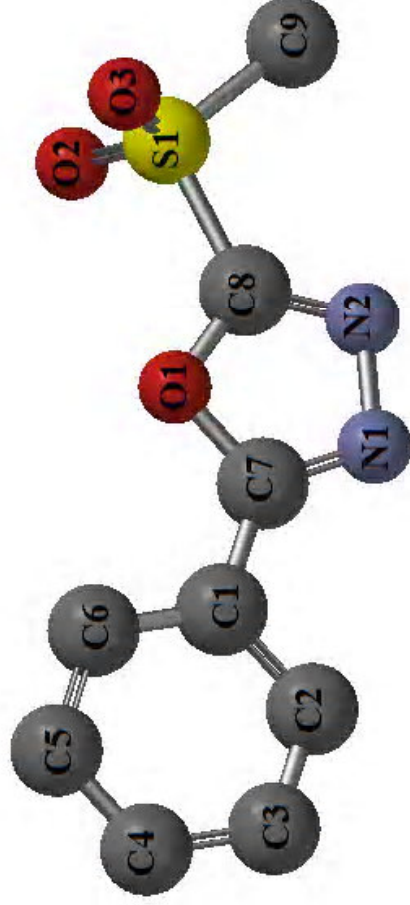


| O1 | O2 | N1 | O3 | N2 | S1 | C7 | C8 | C1 | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 | C9 | O1 |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----|
| -0.545 | 9.131 | 2.172 | 8.131 | 2.169 | 2.68 | 1.349 | 1.331 | 2.423 | 8.683 | 4.82 | 5.028 | 4.204 | 2.82 | 4.032 | O1 |
| | -1.068 | 4.549 | 2.482 | 3.591 | 1.437 | 4.304 | 2.584 | 5.437 | 6.663 | 7.79 | 7.891 | 6.897 | 5.584 | 2.628 | O2 |
| | | -0.398 | 14.549 | 1.379 | 3.865 | 1.279 | 2.11 | 2.478 | 2.962 | 4.34 | 5.127 | 4.869 | 3.693 | 4.421 | N1 |
| | | | -1.068 | 13.591 | 1.437 | 4.304 | 2.584 | 5.437 | 6.663 | 7.79 | 7.891 | 6.897 | 5.584 | 2.628 | O3 |
| | | | | -0.339 | 12.748 | 2.134 | 1.264 | 3.574 | 4.294 | 9.659 | 6.323 | 5.864 | 4.559 | 3.053 | N2 |
| | | | | | 2.425 | 3.796 | 1.779 | 5.085 | 6.256 | 7.47 | 7.7 | 6.791 | 5.42 | 1.763 | S1 |
| | | | | | | 0.651 | 12.092 | 1.46 | 2.462 | 3.728 | 4.223 | 3.737 | 2.473 | 4.825 | C7 |
| | | | | | | | 0.297 | 3.486 | 4.546 | 5.818 | 6.212 | 5.493 | 4.116 | 2.776 | C8 |
| | | | | | | | | -0.182 | 1.393 | 2.397 | 2.763 | 2.397 | 1.39 | 6.254 | C1 |
| | | | | | | | | | -0.161 | 11.38 | 2.397 | 2.778 | 2.415 | 7.225 | C2 |
| | | | | | | | | | -0.239 | 11.388 | 11.388 | 2.405 | 2.778 | 8.544 | C3 |
| | | | | | | | | | | -0.181 | -0.181 | 11.385 | 2.397 | 8.989 | C4 |
| | | | | | | | | | | | -0.238 | -0.238 | 1.383 | 8.236 | C5 |
| | | | | | | | | | | | | -0.169 | -0.169 | 6.853 | C6 |
| | | | | | | | | | | | | | | -0.903 | C9 |

N2-O2 arasındaki mesafe = 3.591 Å

O1-C8 arasındaki bağ uzunluğu = 1.331 Å

S1'in yükü= 2.425



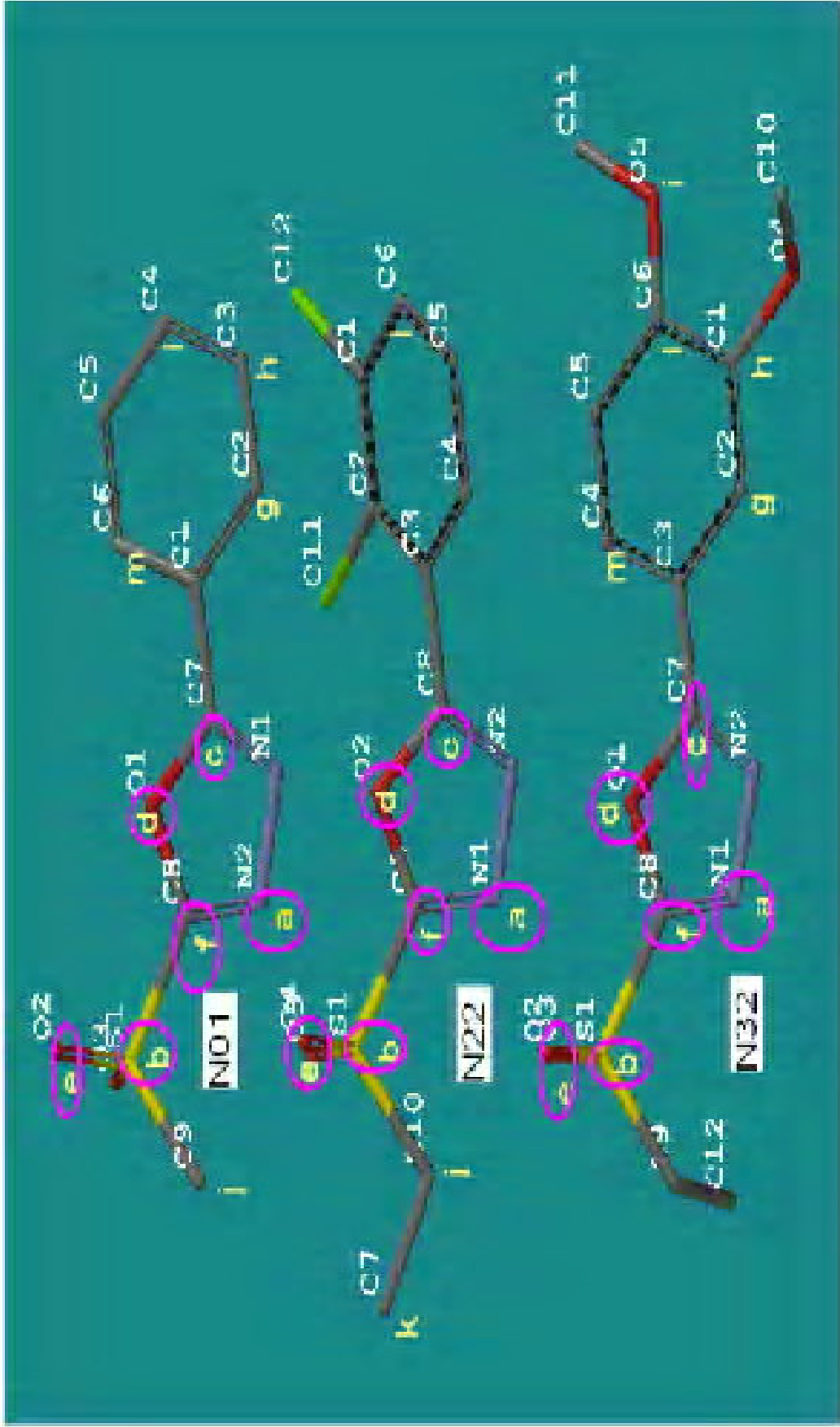
Şekil 2.2: n01 referans molekülüne ait atomların sırası ve ETM matrisi.

2.2. Veri Setlerini Eğitim ve Test Setlerine Bölmek

Çalışmaya, 1,3,4-oksadiazol içeren bir dizi sülfon türevinin tütün bakteriyel solgunluğuna ve domates bakteri solgunluğuna karşı antibakteriyel aktiviteler aldık [92]. Güvenilir modelleri tanımlamak için eğitim ve test setleri, eğitim seti test setini temsil edecek şekilde düzenlenmelidir. Setlerde kullanılacak moleküllerin seçiminde aşağıdaki kurallar uygulanmıştır: Eğitim setindeki bileşikler, test kümesinin moleküler iskeletini ve aktivite değerlerini gösterebilmelidir. Bu nedenle, her iki gruptaki bileşiklerin ikameleri, pEC₅₀ değerlerini dikkate alarak uygun kimyasal çeşitliliği sağlamalıdır. İncelenen bileşiklerin aktivite dağılımı göz önüne alındığında, eğitim setinde en aktif ve en az aktif moleküllere sahip olmak ve test setinde geniş bir aktivite dağılımı olması gerekmektedir. Bu koşullar göz önüne alındığında, eğitim setleri (27 bileşik) ve test (9 bileşik * ile işaretli) Tablo 2.1'de 3: 1 oranında bölünmüştür.

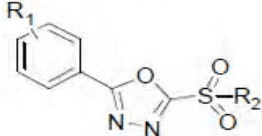
2.3. Hizalama, Süperimpoze ve Süperpozisyon

Reseptöre bağlanmasından sorumlu olan farmakoforum bilinmediği durumlarda, ligand bazlı aktif saha hizalaması, L-R komplekslerinin yapısal analizi için yaygın olarak benimsenen bir tekniktir. L-R'nin etkileşim haritasını anlamak için 3B molekül yapılarının benzerliğini araştırmak için yararlı bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımla, mevcut ilaçlar veya ilaç benzeri ligandlar için önerilen farmakoforu bulmak mümkündür. Farmakofor tespit edildikten sonra, bu yapıya sahip yeni moleküllerin aktivitesi hesaplanabilir [93].



Şekil 2.3. Örnek üç adet molekül (N01, N22 ve N32) için aktivitede rol alan atomlar (Pha, AG ve APS).

Tablo 2.1. Eğitim ve test seti moleküllerinin yapıları ve biyolojik aktiviteleri. Testseti * ile işaretlendi.

|  | | | | |
|--|-------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| Comp. No | R ₁ | R ₂ | Exp. Values pEC ₅₀ (μM) | Pred. Values |
| n01 | H | -CH ₃ | 4.050 | 4.050 |
| n02* | 4-F | -CH ₃ | 3.780 | 3.933 |
| n03 | 4-Cl | -CH ₃ | 3.450 | 3.470 |
| n04 | 4-Cl | -CH ₂ CH ₃ | 3.290 | 3.291 |
| n05 | 4-Br | -CH ₃ | 3.290 | 3.310 |
| n06* | 4-Br | -CH ₂ CH ₃ | 3.140 | 3.150 |
| n07 | 3-F | -CH ₃ | 3.920 | 3.911 |
| n08* | 3-Cl | -CH ₃ | 3.660 | 3.656 |
| n09 | 3-Cl | -CH ₂ CH ₃ | 3.370 | 3.471 |
| n10 | 3-Br | -CH ₂ CH ₃ | 3.310 | 3.327 |
| n11 | 2-F | -CH ₂ CH ₃ | 3.670 | 3.590 |
| n12 | 2-Cl | -CH ₃ | 3.720 | 3.685 |
| n13 | 2-Cl | -CH ₂ CH ₃ | 3.360 | 3.326 |
| n14 | 2-Br | -CH ₂ CH ₃ | 3.470 | 3.477 |
| n15 | 4-OCH ₃ | -CH ₃ | 3.350 | 3.361 |
| n16 | 4-OCH ₃ | -CH ₂ CH ₃ | 3.220 | 3.200 |
| n17 | 3-OCH ₃ | -CH ₃ | 3.490 | 3.442 |
| n18* | 3-OCH ₃ | -CH ₂ CH ₃ | 3.260 | 3.053 |
| n19 | 2-OCH ₃ | -CH ₂ CH ₃ | 3.510 | 3.515 |
| n20 | 2,4-di-Cl | -CH ₂ CH ₃ | 2.920 | 2.938 |
| n21 | 2,3-di-Cl | -CH ₃ | 3.100 | 3.121 |
| n22* | 2,3-di-Cl | -CH ₂ CH ₃ | 2.780 | 2.859 |
| n23 | 3,4-di-Cl | -CH ₃ | 3.320 | 3.230 |
| n24 | 3,4-di-Cl | -CH ₂ CH ₃ | 3.090 | 3.125 |
| n25 | H | -CH ₂ CH ₃ | 3.880 | 3.837 |
| n26 | 4-F | -CH ₂ CH ₃ | 3.770 | 3.684 |
| n27* | 3-F | -CH ₂ CH ₃ | 3.640 | 3.540 |
| n28 | 3-Br | -CH ₃ | 3.570 | 3.557 |
| n29 | 2,4-di-F | -CH ₃ | 3.810 | 3.772 |
| n30 | 2,4-di-F | -CH ₂ CH ₃ | 3.480 | 3.579 |
| n31 | 3,4-di-OCH ₃ | -CH ₃ | 3.050 | 3.082 |
| n32 | 3,4-di-OCH ₃ | -CH ₂ CH ₃ | 2.750 | 2.798 |
| n33* | 2-F | -CH ₃ | 3.880 | 3.832 |
| n34 | 2-Br | -CH ₃ | 3.660 | 3.703 |
| n35 | 2-OCH ₃ | -CH ₃ | 3.730 | 3.752 |
| n36 | 2,4-di-Cl | -CH ₃ | 3.810 | 3.776 |

Ligand bazlı bir çalışma olan 3D/4D-QSAR'daki farmakofor yapısını tanımlamanın en büyük problemlerinden biri, reseptörlere göre ligandların yerleştirilmesidir.

Bu nedenle, QSAR'dan önceki önemli bir adım, araştırmaya tabi tutulan bileşikler üst üste koymaktır, bu da ortak bir hizalama modeli anlamına gelir. Tüm moleküllerin üst üste gelmesi için, şablon molekülünde mevcut olması muhtemel olan "Aday b-Fa" yapısının atomları kullanılır ve kalan tüm atomlar bu çerçeveye göre yönlendirilir. Son çerçeve, tüm yapıların ortalamaları olarak donatılan yönelimlerde elde edilir [94]. Bununla birlikte, eğer bileşikler gerçek bir ortak yapıya sahip değilse, üst üste bindirmeleri zordur ve karmaşıktır [95]. Çoğunlukla, iki özdeş yapı karşılaştırılsa bile, çoğu zaman farklı bir yönelim ve pozisyona sahip oldukları için kolaylıkla üst üste gelemezler. Bu iki yapı, ortak bir yapıda hizalanmalıdır, böylece aynı mekânsal forma göre çalışılacaklardır. Ortak bir yapıya sahip olmanın zorluğunun aksine, moleküller arasında farmakofor yoluyla uyumluluğun sağlanması için rasyonel bir yaklaşım geliştirilmiştir [94]. Böylece; Analiz edilecek moleküllerin 3D yapıları bindirilerek eşleştirilir. Bu yöntem, bileşiklerin ortak bir makromoleküler hedefe aynı doğrultuda bağlanmasını sağlar. Ligandlar yapısal ve farmakolojik olarak uygun bir şekilde bindirildikten sonra, farmakofor yoluyla reseptöre bağlanma gerçekleşebilir.

Aktif ligandın, basit bir iskelet ve iskeletteki az sayıda elemandan dolayı az sayıda uyuşmaya sahip olması mümkündür. Özellikle, tek bir konformer değilse, bir ligandın en az sayıda konformer ile en düşük enerji uyumu şablon olarak seçilebilir. Böylece, farmakoforun ortak yapısı kolayca bulunur ve tüm moleküller en iyi şekilde üst üste bindirilir. Uygun bir şablonun seçilemeyeceği durumda, tüm esnek moleküllerin konformerleri araştırılmalıdır. Bu çok uzun ve zaman alıcı bir yoldur. Tüm ligandları bir şablon olarak temsil edebilen bir ligandın en düşük enerji konformerini seçmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Hem şablondaki hem de mevcut konformerdeki atomlar, tanımlayıcılarına ve mekansal konumlarına göre birbirleriyle karşılaştırılır. Süperpozisyon, bu iki konformerdeki en fazla örtüşen atomların sayısıyla bulunur. Süperpozisyon ile, tüm ligandlar reseptör ile aynı pozisyonlarda etkileşime girecektir [96]. Farmakoforun keşfi, bindirme ile oluşan ortak yapıyı içeren süperpozisyona dayanır [22, 97, 98].

2.4. Kartezyen Koordinatlarda Atomik Konumun Belirlenmesi

Başka bir problem, moleküllerin uzayda farklı uyumlarla temsil edilmesinin yanında, gerçeğe yakın araçlarla tanımlanmış olmalarıdır. İç koordinat değerleri, moleküler yapıları doğru bir şekilde temsil etmek için yetersizdir ve stereoisomerde bir çözüm üretememiş ve özellikle düzlemsel olan atomlar için kaosa neden olmuştur [99, 100]. Kartezyen koordinatlar, doğal bilimler, mühendislik ve diğer birçok geometri alanı ile ilgili farklı disiplinler için önemli bir araçtır. Bilgisayar grafikleri, bilgisayar destekli geometrik tasarımlar ve geometri ile ilgili diğer veri işlemlerinde kullanılan en yaygın koordinat sistemidir.

Molekülün uzaysal yapısını doğru olarak yansıtmak için bir Kartezyen koordinat sistemi seçilmiştir. Molekülün stereokimyasal özelliklerinde farkı gösteren ve konformerlerin üç boyutlu uzamsal düzenlenmesini temsil eden Kartezyen koordinatların [98, 100], kullanılması, atomların pozisyonlarına göre kümelenmesi için çok önemlidir. Moleküllerin bu mekânsal dokümantasyonla hizalanması, böylesine rasyonel bir sisteme göre gerçekleştirildi.

Bir başlangıç noktası olarak, b-Pha atomlarının ilk üç atomu merkez koordinatlarına yerleştirilir ve böylece tüm konformerlerin şablon konformer [101-103] 'e göre üst üste gelmesi için hizalanırlar. B-Pha'daki ilk (orijinal), ikinci ve üçüncü atomlar sırasıyla Kartezyen koordinat değerleri (0, 0, 0), (x, 0, 0) ve (x, y, 0) olarak düzenlenmiştir. Kalan atomlar, koordinat merkezinde bu üç atoma göre yönlendirildikten sonra yeni koordinat değerlerine sahip olacaktır. Her iki incelenen konformer ve şablon konformerinin b-Pha içindeki üç atomu hizalayarak diğer atomlar en iyi şekilde üst üste yerleştirilebilir. Bu durumda, atomlar daha kolay kümelenir ve stereoisomerik yapıdakiler de dahil olmak üzere tüm atomlar gerçek konumlarında değerlendirilebilir. Bunu yapmak için, tanımlayıcı toleransı (Δq) değerleri ve uzunluk toleransı (Δr) değerleri, mevcut moleküler konformasyonun atomlarının şablon konformasyonunun atomlarıyla uyuşup uyuşmadığını kontrol etmek için kullanılır. Δr değeri, her iki konformerin atomlarının x, y ve z koordinatlarına denk olan esnekliktir. Bağ uzunluğu (1.0-1.5 Å) dikkate alındığında, Δr 'nin limit değeri, 0.1 ile 1.0 arasında değişir. Δq 'nin değeri ise; minimum ve maksimum tanımlayıcı aralıklarındaki sınır değerlerine göre belirlenir. Değişen tolerans değerlerine göre, en iyi sonucu vermek için yerel atom pozisyonlarının optimum kümelenmesi otomatik olarak elde edilir.

Şablon konformasyonlarının konumları, kümelenmelerin kaynağı olabilen atomik konumların oluşturulması sırasında genellikle yetersiz kalabilir. Diğer konformerlerin pozisyonları, atomları uzayda kümelemeye yardımcı olan kaynaklar oluşturmak için kullanılır. Bunun için en aktif ve en az aktif olan toplam on ligandın atomik pozisyonları da kullanılır. Çünkü bu ligandlar bu pozisyonlardaki atomik etkileşimleri nedeniyle az ya da çok aktiviteye sahip olabilirler. Araştırma altındaki ligandların sayısının 1/10'unun atomların bir pozisyonda olması ile kümelenmesi durumunda, bu pozisyondaki atomlar, istatistiksel hesaplamalar için yeterli sayıda olduğunu varsayarak, yanıt değişkenleri olarak hesaplanabilir. Atomların kümelenmesi, tanımlayıcı değerlerinin ve konumlarının verilen tolerans değerleri içinde olup olmadığına göre gerçekleşir.

2.5. Moleküler Konformer Elektron Topolojik (MCET) Metottaki Adımlar

2.5.1. Pharmacophore Yaklaşımı

Atomların veya molekül gruplarının 3D uzaysal düzenlemelerinden oluşan farmakoforlar, enzimler veya reseptörler ve sonuçta ortaya çıkan biyolojik aktivite ile spesifik etkileşimlerden sorumludur. Farmakofor seçimi çoğunlukla subjektiftir. Bunun için, bir dizi bileşikten 'konsensüs imajı' üretmenin daha hassas yolları gereklidir.

MCET çalışmamızda, farmakoforda üç ayırt edici özellik vardır: Farmakofor, (1) aktivitenin temel yapısı olan b-Pha ve (2) pozitif ve (3) olumsuz katkı özelliklerinden oluşur. B-Pha gereklidir, ancak yeterli bir aktivite koşulu değildir. B-Pha varlığında, molekülün aktivitesi APS tarafından kısmen veya tamamen azalır, bu da reseptöre doğru yerleştirilmesini veya AG tarafından güçlendirilmesini önler [26].

Çok noktalı farmakofor modelleri biçiminde, farmakofor modellerinin, incelenen moleküllerin bilinen veya tahmin edilen aktif konformasyonuna göre nasıl türetildiği gösterilebilir. Atomlardan, gruplardan veya özelliklerden oluşan üç ve dört noktalı farmakoforlar, ortak bir çerçeveden belirlenen üç boyutlu bir şekil ile temsil edilebilir. Buna göre dört noktalı bir farmakofor dört nokta ve altı mesafeden oluşmaktadır [104]. Aday b-Pha'lar, tüm moleküllerin oluşturduğu süperpozisyonun ortak çerçevesi üzerindeki atomların kombinasyonu ile oluşturulur. Benzer b-Pha'lar en az bir nokta ile birbirinden farklıdır. Seri moleküllerdeki bu farklılıkla, b-Pha'nun yapısının görünüp görünmediğini belirlemek için evet/hayır cevapları kullanılır. Tüm aktif moleküllerin en

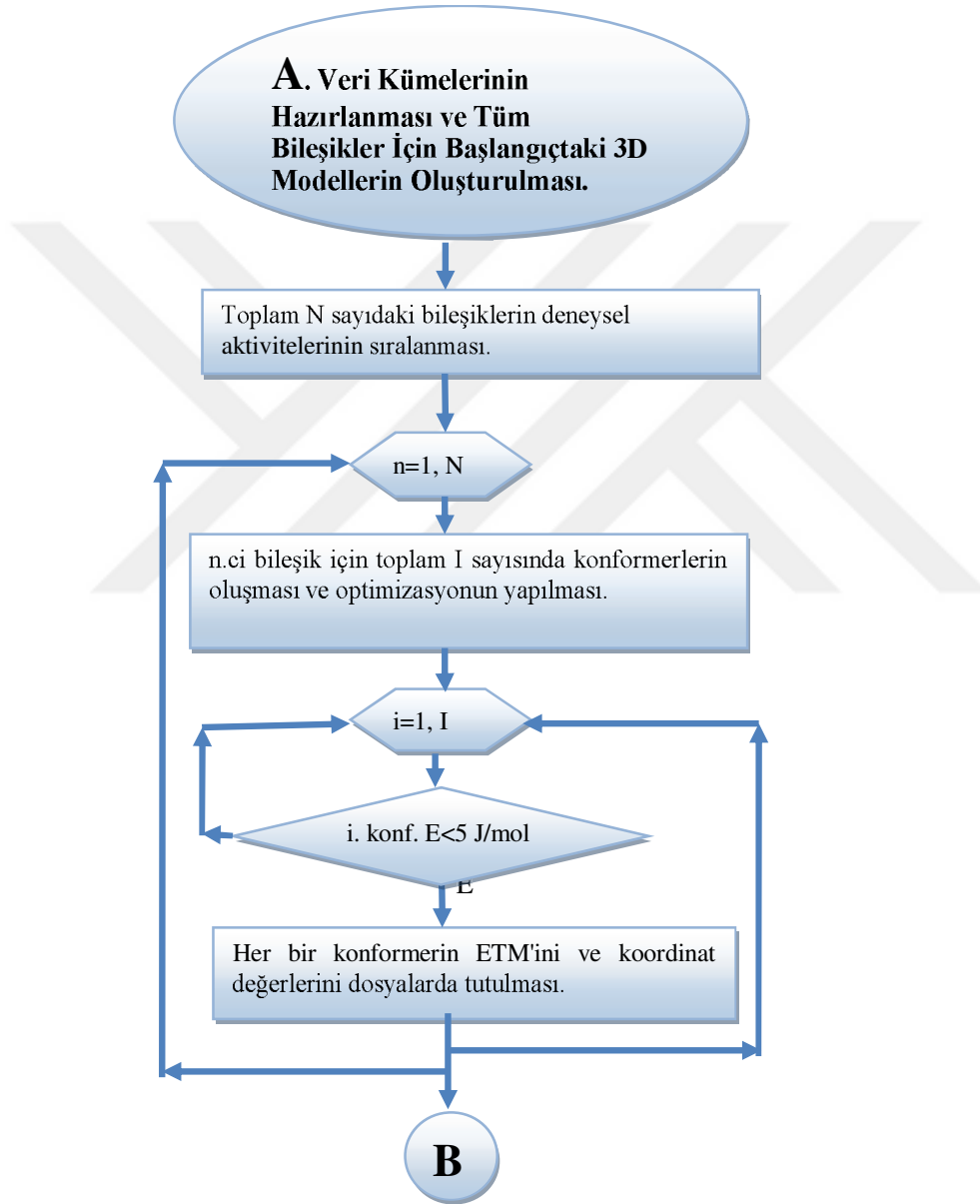
az bir uyumlu yapısında, yapıyı sorgularken "evet" gelmezse bu yapı b-Pha olamaz. Geleneksel olarak kullanılan 3-nokta b-Pha ile başlayarak, b-Pha yapısındaki noktaların sayısı, tüm moleküllerdeki ortak pozisyonların sayısına genişletilmiştir [105].

Farmakofor modeline ulaşmak için, MCET yöntemi aşağıdaki varsayımları yapar;

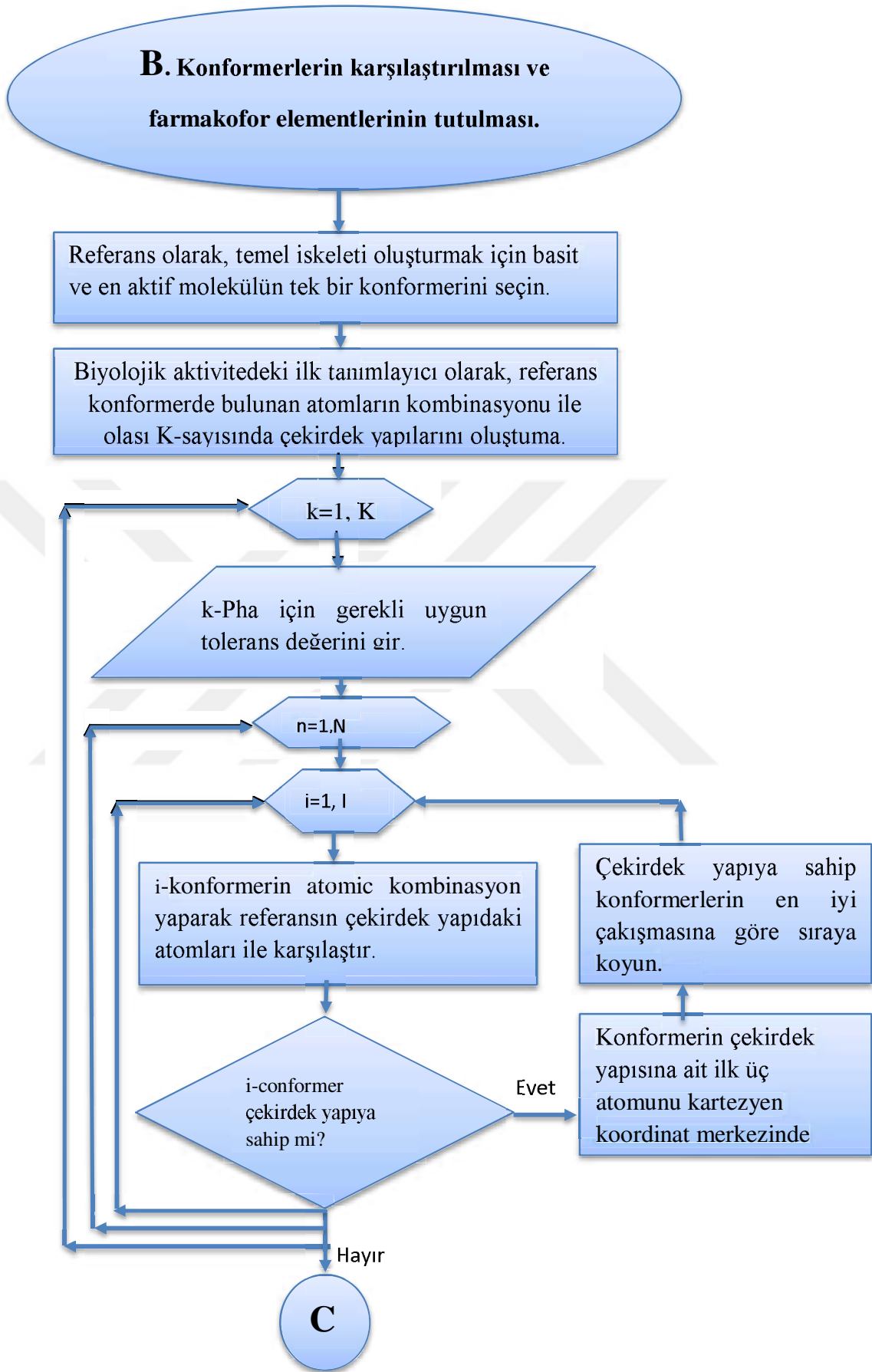
- a) Araştırılan aktif molekülü konformerlerin en üst üste bindirilmiş olanı farmakofor içerebilir. Bu çalışmada, "aktif konformasyon" terimi belirtildiğinde, ligandın farmakofor yapısını içeren konformer anımsanmalıdır.
- b) Farmakofordaki atomlar, ligandın reseptör ile etkileşime girmesi için gerekli olan lokal reaktivite tanımlayıcılarına sahiptir.
- c) Yapısal olarak farklı ligandlardan oluşturulan farmakofor, reseptörün tek bir uygun yapısı ile etkileşimi sırasında nasıl bağlandığını gösterir.
- d) Farmakofor b-Pha, AG ve APS gruplarını içerir. B- Pha, tüm aktif moleküllerin aktif yapısındaki ortak yapıda bulunur, ancak inaktif moleküllerin herhangi bir uyumunda bulunmaz. Bu nedenle, b-Pha yapısı etkinlik için önemli bir özelliğe sahiptir. Diğer taraftan, b- Pha yapısı ile birlikte biyolojik aktivitede rol oynayan AG veya APS grupları sırasıyla aktiviteyi arttırmakta veya azaltmaktadır. Aktiviteye katılan tüm gruplar, ligandların her birinde aynı seviyede mevcut olmayabilir.
- e) Her bir ligandın aktivite değeri, reseptörde etkileşime geçmek için aktif konformasyon üzerindeki farmakofor şablonunun sayısal değerlerine bağlıdır.
- f) Oksijen veya nitrojen atomları gibi en az bir fonksiyonel atom içeren templateligand üzerindeki üçlü atom kombinasyonu, temel-Pha adayının öncü atomlarını oluşturur.
- g) Üst üste bindirilen ligandların karşılaştırılmasının bir sonucu olarak, hepsinin bir araya getirildiği ortak yapı, yerleşik süperpozisyonu oluşturabilir [106].
- h) Ligandların reseptörle etkileşimi, farmakofor yoluyla gerçekleşir.
- i) Aktif bir konformasyon, aynı zamanda, ligandının diğer uyum sağlayıcılarını, farmakofor vasıtasıyla da temsil etmektedir. Bunu yapmadan önce, bu konformer reseptör dışındaki diğer konformerlerle dinamik dengeyi kurar. Ligand şimdi birçok farklı konformer yapıdan bağımsız olarak reseptör ile etkileşime giren belirli ve katı bir

yapıya sahiptir. Bu nedenle, ligandlar, reseptörle kompleksler oluşturmak için uygun şekilde üst üste geldiklerinden emin olmak için rijit bir hizalamanın önemi büyüktür, bu noktada, araştırma daha az dikkat, daha kolay ve daha güvenli bir düzenleme gerektirir [93].

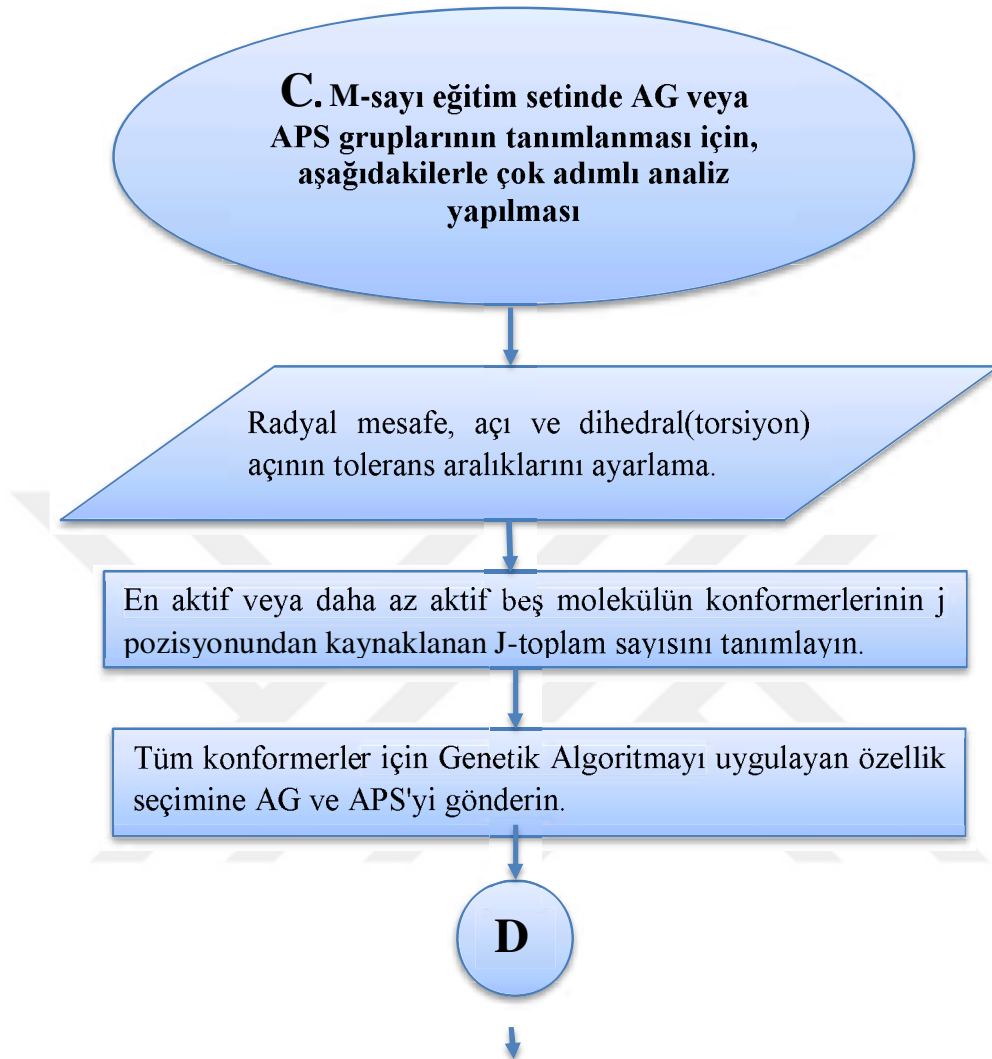
2.5.2. MCET Yöntemin'de Kullanılan Algoritma

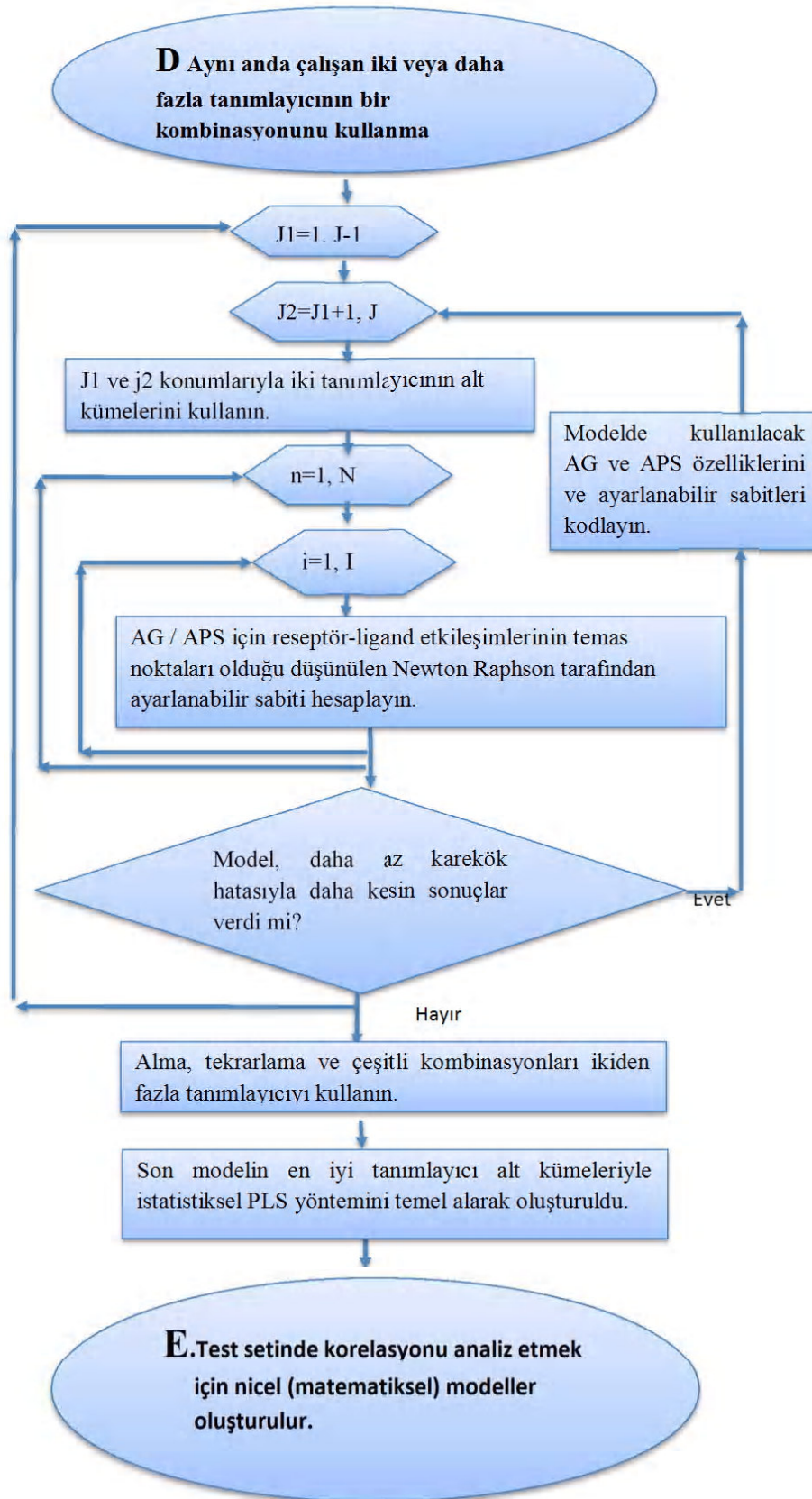


Şekil 2.4 Moleküler Konformer Elektron Topolojik (MCET) Metodun uygulama basamakları A,B,C,D ve E basamakları



Şekil 2.4. 'in devamı





2.6. Degrade tabanlı doğrusal olmayan en küçük kareler ile(NLLS) en iyi duruma getirme algoritması kullanma

NLLS, bilinmeyen parametrelerde ($m > n$) lineer olmayan bir modelle bir dizi gözleme uymak için kullanılan en küçük kareler analizidir. Doğrusal olmayan modeller (NLM'ler), hemen hemen her mühendislik uygulama alanında birçok fenomeni modellemek için yaygın olarak kullanılan bir çözümdür. Doğrusal olmayan elastik deformasyon ile makromoleküllerin elektrostatik potansiyel alanı arasındaki etkileşime yönelik bir matematiksel model tarif edilmiş ve analiz edilmiştir. Bu tür doğrusal olmayan modeller, çeşitli elektrostatik etkileşimler sırasında büyük makromoleküllerin konfigürasyon değişiklikleri ve yapısal stabilitesinin çalışılmasında muazzam bir potansiyele sahiptir [107]. Yüzyılı aşkın bir süredir, biyolojik bilimciler doğrusal olmayan eşitliğe dayanan makroskopik sürekli modeller kullanarak Ligand-Reseptör (LR) etkileşimlerini modellediler [108, 109]. NLM'ler, çoklu parametrelerin varlığı nedeniyle kısmi diferansiyel denklemlerin kullanılmasını gerektirir. NLM'ler, regresyon veya yanıt yüzey modelleri ile en uygun parametreleri belirlemede yardımcı olur. Modelin bağımlı değişken olarak çıktısı, parametrelerin ve yanıt değişkenlerinin doğrusal olmayan bir işlevidir [110].

L-R arasında bir tür simülasyon modeli olan NLM'ye sahibiz. Böyle bir simülasyon modeli kurmak için, modeli kalibre etmek için kullanılacak verileri gözlemlediğimizi varsayıyoruz. Kalibrasyon genellikle simülasyon modeli için en uygun parametre ayarlarını belirlemek için bir optimizasyon probleminin çözümünü gerektirir. Bu çalışmada, L-R arasındaki etkileşim mekanizmasının simülasyon modelini kurmak için NLM'yi kalibre ederek aktivite değerlerini belirledik. Bunun için, kalibrasyon, simülasyon modeli için optimum parametre ayarlarını (ayarlanabilir sabitler) belirlemek için en iyi optimizasyona sahip çözümdür. NLLS algoritmasının, fitness fonksiyonunun hata karelerinin en küçük toplamı ile belirlendiği gerçeğine göre bir en aza indirme algoritması olarak kullanıldığı varsayılabilir [111]. LM algoritması, gradyanlı bir NLLS optimizasyon algoritması, evrim sırasında sembolik ifade ağaçlarındaki sabit değerleri ayarlamak için kullanılır. Çeşitli uygulamalar tarafından bilinen bu algoritma aynı zamanda klasik birleşik optimizasyon problemlerini çözmek için kullanılır ve otomatik farklılaşma ile elde edilen ağaçların kısmi türevlerinden oluşan gradyan bilgisine dayanır [111-114]. Böylece, LM kısmi diferansiyel denklem

sistemleri kullanılarak optimum sayıda parametre ve bu parametrelerin optimal değerlerinin bulunmasına yardımcı olur. LM yöntemi, projeksiyon tabanlı ve parametrik olmayan regresyon yöntemlerine benzerdir, ancak LM'nin genellikle projeksiyon tabanlı yöntemlerden daha kapsamlı bir model (daha az skor vektörleri) ürettiği bilinmelidir. LM uygulaması çok sayıda QSAR denkleminin türetilmesine izin verir, ancak benzer veya gereksiz cevap değişkenlerinden kaçınılır. LM tarafından kurulan modelde atomik tanımlayıcılar birbirinden bağımsız olarak üç boyutlu alanlarda davranır ve aktivite değerleri verir.

Yanıt değişkenlerinin bir kombinasyonu, aynı anda reseptör ile etkileşerek otomatik olarak teşhis edilir. İlk olarak, aday b-Pha yapısının ilk üç atomunun cevap değişkenleri olarak etkileşimi sonucunda elde edilen en iyi 100 istatistiksel değer, yönlendirilmiş atomik pozisyonların daha sonraki incelemeleri için ele alınır. Daha sonra, d, e, f, vb. Konumlardaki atomların eklenmesi, istatistiksel sonuçlardaki artışın% 1'den daha büyük olmasına göre korunur. Sonuç olarak, b-Pha, AG ve APS, 3D konumdaki atomlardan LM'de belirlenen en iyi istatistiksel sonuçlarla birlikte görünür. Her aday b-Pha için üretilen küme kombinasyonlarından oluşan farmakofor hipotezleri üretilir. Yeni lokal reaktivite tanımlayıcıları, L-R arasındaki toplam bağlanmayan enerjiye bağlı olarak aktiviteyi hesaplamak için LM'de cevap değişkenleri olarak kullanılmıştır.

2.7. Yeni Yerel Reaktivite Tanımlayıcısı: Klopman Index

Organik kimya reaksiyonları için kullanılan Klopman-Salem denkleminde elde edilen yeni bir reaktivite tanımlayıcısı, ilk olarak QSAR çalışmaları için tarafımızdan tanıtıldı. Regio/stereo selektivite reaksiyonları, denklem 1 aracılığıyla örtüşen orbitallerin katsayısı tarafından kontrol edildi [115, 116]. İlgili Klopman-Salem kavramı “ön ve şarj kontrollü reaksiyonlar” doğru bir şekilde elektrofil ve nükleofiller arasındaki reaksiyonun regio/stereo seçiciliğini tanımlar. Klopman-Salem, kimyasal reaktivite için aşağıdaki basitleştirilmiş denklemde verilen iki molekül arasındaki orbitaller üst üste bindiğinde kazanılan enerji ($\Delta E < 0$) veya ($\Delta E > 0$) için bir ifade elde etmek için pertürbasyon teorisini kullandı [117, 118].

$$\Delta E = \frac{Q_{nuc}Q_{elec}}{\epsilon R} - \frac{2 c_{nuc}c_{elec}\beta^2}{E_{HOMO\ nuc} - E_{LUMO\ elec}} \quad (2.1)$$

Eşitlik 2.1'deki ilk terim sadece Coulombic itme veya çekimdir. İkinci terim, sınır orbitallerindeki etkileşimleri temsil eder. Q_{nuc} ve Q_{elec} 'in nükleofil ve elektrofil atomları üzerinde toplam yük olduğu, atomlar arasındaki R mesafesi, ϵ lokal dielektrik sabiti, β rezonans integralleri, moleküler orbitalde atomik orbital katsayısı, nükleofil/elektrofilin moleküler orbitalindeki E_{HOMO}/E_{LUMO} enerjisi.

$$\Delta E = \sum_{j=1}^J \frac{Q_{nuc,j}Q_{elec,j}}{\epsilon R_j} - \sum_{j=1}^J \frac{2 c_{nuc,j}c_{elec,j}\beta_j^2}{E_{HOMO\ nuc} - E_{LUMO\ elec}} \quad (2.2)$$

J'nin her bir atomu farmakoforda gösterdiği ve J, bu konformasyonun toplam atom sayısını temsil eder. Ligandlar veya reseptörlerden biri nükleofil ve diğeri elektrofil olarak kullanılır. Yazılımımızda, ligandlar isteğe bağlı olarak program arayüzünden nükleofil veya elektrofil olarak tanımlanabilir. Eğer ligandlar nükleofil olarak seçilirse, reseptör bir elektrofile veya tam tersi olarak hareket edecektir. Örneğin, ligandları eşitlik 2.2'deki nükleofiller olarak düşünün. Bu denklemde kullanılan etkileşim noktalarından ortaya çıkan enerji aracılığıyla farmakoforum yapısını keşfetmek için reseptörün $E_{LUMO\ (elec)}$ değerini tahmin etmemiz gerekir. Ligand Q_{nuc} , c_{nuc} $E_{HOMO\ (nuc)}$, $E_{LUMO\ (elec)}$ vb. Değerleri kuantum kimyasal hesaplamalardan elde edildikten sonra, bu reseptör değerlerini içeren bazı sabitler ligand ile etkileşimi sırasında tahmin edilebilir. Reseptörün yan tarafındaki atomik tanımlayıcıları içeren Kappa (κ) ve Xi (ξ) sabitlerinin hesaplanmasında kolaylık sağlamak için, çalışma altındaki ligandların $E_{LUMO\ (elec)}$ değeri, alıcının $E_{LUMO\ (elec)}$ değeri yerine kullanılır. Tüm ligandların reseptörle nükleofilik etkileşimi, denklem 2.2'de görüldüğü gibi, etkileşimli enerji hesaplamalarında paydadaki $E_{LUMO\ (elec)}$ değeri nedeniyle sadece küçük ve yaygın bir hataya yol açar. Varsayıma dayanarak, K (Q içeren) ve ξ (içeren-c) reseptör tarafındaki her bir etkileşim atomu için ayarlanabilir sabitler bilinmemektedir. Bu ayarlanabilir sabitler, aşağıdaki eşitlikler 2.3 ve 2.4 ile ifade edilir.

$$\kappa = Q_{elec}/\epsilon R \quad (2.3)$$

$$\xi = (c_{elec}\beta)^2 \quad (2.4)$$

Eşitlik 2.1, hesaplanacak ayarlanabilir sabitleri (κ ve ξ) içeren denklem 2.5'e dönüştürülür.

$$\Delta E_{ni} = \sum_{j=1}^J \kappa_j * Q_{ni}^j - \sum_{j=1}^J \xi_j * \frac{2*(c_{nuc,ni}^j)^2}{E_{HOMO\ nuc,ni} - E_{LUMO\ elec}} \quad (2.5)$$

Eşitlik 2.5'deki j-pozisyonlarının her biri için, L-R arasındaki ayarlanabilir sabitler (κ ve ξ) olduğu kadar liganda ait atomik tanımlayıcılar da vardır. Kolayca manipüle edilen değişkenlerden etkilenen L-R sisteminde, tanımlayıcıların gereksiz veya anlamsız özelliklerde olmasını önlemek için kurulacak modeli tasarlamak gereklidir. Her aktif ligand kendi başına b-Pha'ya sahip olabilir.

Her aktif ligand, kendi en iyi üst üste gelme konformer formu vasıtasıyla b-Pha'ya sahip olabilir. Bu yapı için karşılık gelen reaktivite tanımlayıcı değerleri, aktivitenin hesaplamasına dahil edilir. Pharmacophore'a karşılık gelen ligandların süperpozisyonunda atomik değerleri kullanarak, reseptör tarafında ayarlanabilir sabitler hesaplanabilir. Bu sabitler, reseptörün reaktivite tanımlayıcısı, L-R arasındaki mesafe, ortamın dielektrik sabiti, vs. gibi, denkleştirilemeyen değerleri içerir. Eşitlik 2.5'de hem ligand hem de reseptör, yanlardaki atom veya grupların pozitif veya negatif katkılara göre etkileşim enerjisine küçük ya da büyük değerlerde katkıda bulunur. Lidand ile reseptör etkileşiminde ligand ve reseptöre bağlı atom ya da atom gruplarının etkileşim değerleri negatif-negatif veya pozitif-pozitif ise, etkinlik APS etkisi ile azalır; Aksi takdirde, negatif- pozitif veya pozitif- negatif ise AG etkisi artar. Bu etkileşimlere ait enerjinin tamamı L-R arasındaki iç enerji değişimi ΔE 'dir. Sabit basınçta yapılan termodinamik işlemler için enerji değişimlerini ΔE yerine entalpi değişimi (ΔH) olarak göstermek alışılmıştır. Entalpi değişimi ile iç enerji değişimi eşitlik (2.6)'deki gibidir.

$$\Delta H = \Delta E - \Delta(PV) \quad (2.6)$$

Katılarda ve sıvılarda eşitlik (2.6)'daki $\Delta(PV)$ değişimi çok düşük olmasından dolayı ihmal edilir ve L-R arasındaki etkileşim iç enerji değişim entalpi değişimine eşitlik (2.7) gibi olur.

$$\Delta H = \Delta E \quad (2.7)$$

Aktivite değerleri L-R arasındaki denge sabitine bağlı olan ΔG Gibbs etkileşim enerjisinin miktarına göre hesaplanır. Bununla birlikte, bir molekül içindeki aktif konformasyon ve diğer konformerler arasındaki oluşum enerjisindeki farklılıklar ihmal edilir ve bunlar arasındaki dinamik denge reseptörün dışında kurulur. Tek bir aktif konformasyonun reseptör içinde etkileştiğini hesaba katarak, bağlanma sonucu toplam entropi değişimi (bağlanma entropisi ΔS) iki entropik terimle ifade edilir:

$$\Delta S = \Delta S_{\text{solv}} + \Delta S_{r/t} \quad (2.8)$$

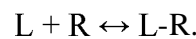
ΔS_{solv} , çözücü ile kaplanmış molekülün yüzeyi üzerindeki çözücünün salınmasından kaynaklanır ve çoğunlukla pozitif değeri nedeniyle bağlanma entropisine olumlu bir katkı yapan entropi değişimini temsil eder; $\Delta S_{r/t}$, molekül ve reseptör kompleksi oluşumu sırasında translasyonel ve rotasyonel serbestlik derecelerinin kaybına bağlı olarak solüsyondaki partikül sayısını azaltır ve bağlanma entropisine olumsuz katkıda bulunur. Yukarıdaki iki entropic terim net entropi değişikliğine neden olur. Genellikle, bağlanma tepkimeleri meydana gelmesi durumunda, bağlanma reaksiyonları, büyük çözücü entropi kazancı (pozitif ΔS_{solv}) veya uygun protein-ligand etkileşimleri yoluyla, kaçınılmaz entropik değişimlerin (yani negatif $\Delta S_{r/t}$ bağlanma) [119, 120] üstesinden gelmek zorunda kalacaktır [121].

Eşitlik 2.8'de olduğu gibi, pozitif ve negatif entropi değişimleri yaklaşık olarak birbirine eşit ise ($\Delta S_{\text{solv}} = \Delta S_{r/t}$), net entropi değişimi ($\Delta S = 0$), bağlayıcı serbest enerjiye olumlu ve olumsuz bir katkı sağlamamaktadır.

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S \quad (2.9)$$

$$\Delta G = \Delta H = \Delta E \quad (2.10)$$

Ligand ve reseptör arasındaki reaksiyon sırasında ΔE enerjisiyle dengedeki denge miktarında ligand aktivitesi oluşur.



Bu nedenle, aktivite ΔE enerji ile üstel olarak ilişkilidir. Eşitlik 2.11'de, her ligandın biyolojik aktivitesi bağımlı değişken olarak ve ligandın lokal reaktivite tanımlayıcısından kaynaklanan etkileşim enerjisi olarak cevap değişkenleri olarak kullanılmıştır.

$$A_n = A_0 * e^{-\Delta E_n/RT} \quad (2.11)$$

Eşitlik 2.11'de ΔE_n değeri '0' iken, L-R arasında bir etkileşim yoktur, ve $A_n = A_0$, bir sabittir. Eşitlik 2.5'te her bir j-pozisyonu için, K ve ξ , LM algoritması kullanılarak diğerleri ile eşzamanlı olarak oluşturuldu. Bunlar, denklem 2.11'de üs olarak kullanılan

ΔE_n 'deki cevap değişkenleri ile çarpma biçimindedir. Böylece, alıcı bölgedeki etkileşim bölgeleri için ayarlanabilir sabitler, ligandlardaki atomik tanımlayıcılara dayanarak belirlenebilir. K ve ξ 'nin önerildiği denklem 2.11'in doğrusal olmaması nedeniyle, aktivite hesaplanmasında NLLS çözümünün istatistiksel sonuçlarına göre yapılır. Referans molekülü için $n = 1$ aldıktan sonra, eşitlik 2.11, eşitlik 2.12'e dönüştürülür.

$$A_l = A_0 * e^{-\Delta E_l/RT} \quad (2.12)$$

Aşağıdaki eşitlik 2.13, eşitlik 2.11'in eşitlik 2.12'e ile bölünmesiyle elde edilir.

$$A_n = A_l \frac{e^{-\Delta E_n/RT}}{e^{-\Delta E_l/RT}} \quad (2.13)$$

Eşitlik 2.13, eşitlik 2.14'e yeniden düzenlenir ve n numaralı moleküler (A_n) referans (A_l) aktivitesine göre hesaplanır.

$$A_n = A_l e^{(\Delta E_l - \Delta E_n)/RT} \quad (2.14)$$

A_n , n. molekülünün aktivitesidir, A_l ise l-inci referans molekülünün aktivitesidir. Modelin çıktısı, ligand üzerindeki atomik tanımlayıcılardan ve reseptör tarafındaki ayarlanabilir sabitlerden kaynaklanan doğrusal olmayan bir işlemdir.

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Çalışılan Bileşik Serisindeki Bulgular

Bu çalışmada:

1) Spartan'08 software paket programında:

1a. Moleküler konformerlerin belirlenmesi için, moleküler mekanik hesaplamalar,

1b. Her bir konformere ait kuantum kimyasal hesaplamalar yapılmıştır.

2) Y. GÜZEL tarafından geliştirilen;

2a. Her bir konformer için Spartan paket programında elde edilen kuantum kimyasal sonuçları Elektron Topolojik Matris'e (ETM) dönüştüren program kullanılmıştır.

2b. Aktiviteleri hesaplamak için MCET programı kullanılmıştır. Bu programın işleyişi sırasında:

2b1.. Referans molekül konformeri ile ETM matrislerinin karşılaştırılması sonucu ortak yapılardaki atomların kombinasyonundan Pha atom gruplarını öngören,

2b2.. Pha'ı taşıyan konformerlerin Pha atomlarını align yaptıktan sonra her bir konformerdeki tüm süstitüentleri yeni kartezyen koordinatlarına taşıyan,

2b3.. Genetik Algoritma (GA) kullanılarak Pha etrafındaki AG ve APS grupları tahmin eden,

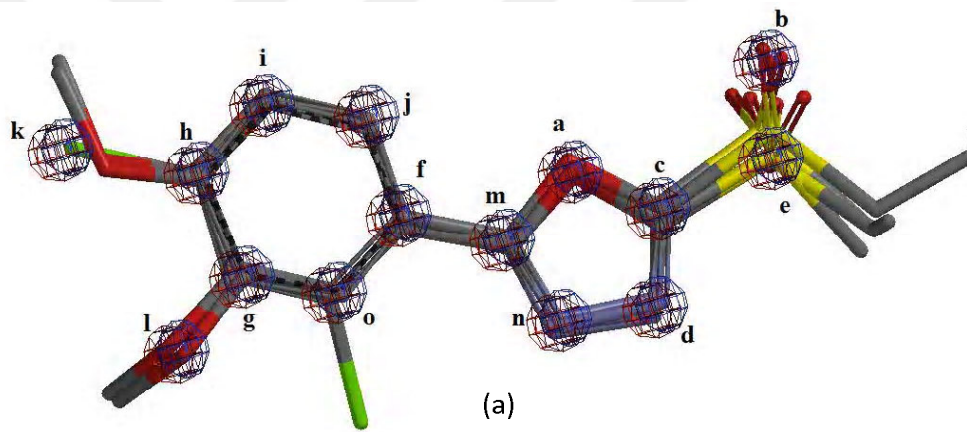
2b4.. Basit Leave One Out Cross Validation (LOOCV) içerisinde istatistik sonuçlara dayanarak eğitim ve test setleri için aktiviteyi belirleyen önemli adımlar vardır.

2c. Excelde Model Analizi (EMA) ile tüm sonuçları istatistik değerleriyle doğruluğunu gösteren program kullanılmıştır.

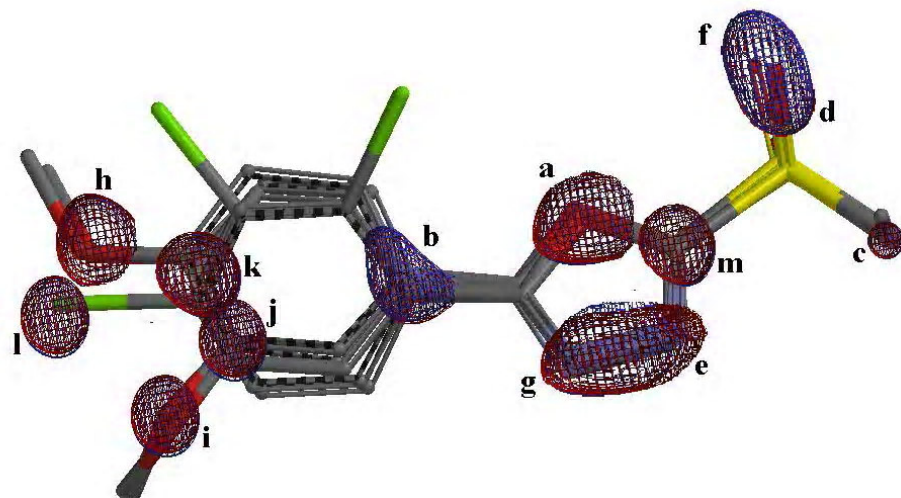
3.2. MCET Yönteminin Uygulanması

Deneysel aktivitesi bilinen 1,3,4-Okzadiazol Bulunduran Sülfon türevlerinin 36 adet bileşiği literatürden alınmıştır [24]. Tablo 2.1 'de çalışılan bileşik serilerinin temel iskeleti ve bu iskelete bağlı olan substituentler deneysel aktiviteleri gösterilmiştir.

En aktif, en basit ve konformasyonel olarak en katı bileşik Tablo 2.1'den referans n01 olarak seçilmiştir. Bu referansa göre, bütün bileşikler, Şekil 3.1'de gösterildiği gibi a, b ve c olarak adlandırılan atomlarla hizalanır ve kalan atomlar bindirilir.



Şekil 3.1.a b-Pha yapısı; model-1 (a) ve model-2 (b) için tanımlanan AG veya APS grupları, burada gruplar sırasıyla, Tablolar 3.1 ve 3.2, a, b, c vb.



Şekil 3.1.b b-Pha yapısı; model-1 (a) ve model-2 (b) için tanımlanan AG veya APS grupları, burada gruplar sırasıyla, Tablolar 3.1 ve 3.2, a, b, c vb.

Tüm ligandların, her bir aday b-fazının ilk üç atomunun başlangıç noktaları olarak (0, 0, 0), (x, 0, 0) ve (x, y, 0) hizalanmasıyla en iyi şekilde üst üste yerleştirilmesi sağlanır. En fazla ve en az aktif olan 4 ligandın (n01, n20, n31 ve 32) yönelimli atomlarının pozisyonları, model-1 için b-Pha (Tablo 3.1) çevresinde yeni konumsal noktalar ve yönelimli atomların pozisyonları oluşturur. 3 ligand (n01, n32 ve 36), model-2 için b-Pha (Tablo 3.2) etrafında yeni konum noktaları oluşturur. Her bir ligand konformeri için x, y ve z yönleri ile belirlenen pozisyonlardaki atomlar, belirtilen tolerans değerleri dahilinde etiketlenmiş ve kümelenmiştir ($\Delta q = 0.1$, $\Delta r = 0.6$). Konumdaki moleküllerin sayısı, incelenen toplam moleküllerin 1/10'undan daha büyükse, bu pozisyonlardaki atomlar, aktivitede rol oynayıp oynamadıklarını belirlemek için reaksiyon değişkenleri olarak işaretlenir.

B-Pha'nın "en iyi" üç atomlu başlangıç modeli tüm cevap değişkenleri arasında geliştirildi, ardından "en iyi" dört atomlu bir model bulmaya çalıştı. Diğer yanıt değişkenlerinin eklenmesi, modelde en yüksek q^2 artışına göre korunur. Regresyon olarak maksimum r^2 iyileşmesi (MAXR) için kademeli kademeli prosedür kullanılır [122]. Bu teknik, basit bir aşamalı prosedürden daha üstündür çünkü tek bir modele yerleşmez. B-Pha'nın "en iyi" üç atomlu başlangıç modeli tüm yanıt değişkenleri arasında geliştirilmiştir. Ardından, "en iyi" dört değişkenli modeli bulmaya çabalar ve benzer şekilde, R^2 'deki en büyük artışı veren şey eklenir [122, 123].

Tablo 3.1. Model-1'i oluşturan atomlar ve konumları.

| Comp. | Atom | x, y, z Cartesian Coord. | | | 1P | q ² | 2Contr. | Kappa- | Xi-ξ |
|-------|------|--------------------------|--------|--------|----|----------------|---------|---------|---------|
| | | x | y | z | | | | | |
| n01 | O1 | 0 | 0 | 0 | a | - | - | 27.348 | 242.485 |
| n01 | O2 | 3.131 | 0 | 0 | b | - | - | -18.202 | 77.483 |
| n01 | C8 | 0.782 | 1.077 | 0 | c | -0.604 | - | 8.815 | -15.907 |
| n32 | N1 | 0.595 | 1.957 | 0.720 | d | -0.498 | 0.067 | -1.728 | -251.61 |
| n32 | S1 | 2.433 | 0.700 | -0.896 | e | -0.297 | 0.127 | 10.424 | 148.102 |
| n32 | C3 | -2.150 | -0.297 | 1.062 | f | -0.020 | 0.175 | -1.698 | -35.662 |
| n32 | C1 | -4.278 | -0.525 | 2.156 | g | 0.361 | 0.241 | -0.691 | -117.13 |
| n32 | C6 | -4.453 | -1.783 | 1.554 | h | 0.450 | 0.056 | -1.232 | 2.721 |
| n20 | C6 | -4.312 | -2.270 | 0.944 | i | 0.567 | 0.074 | 0.547 | -0.267 |
| n20 | C4 | -2.364 | -1.457 | -0.144 | j | 0.625 | 0.037 | -0.561 | 14.372 |
| n20 | Cl2 | -5.640 | -3.388 | 1.025 | k | 0.720 | 0.060 | -1.525 | 18.384 |

| | | | | | | | | | |
|-----|----|--------|--------|-------|---|-------|-------|--------|---------|
| n31 | O4 | -5.565 | -0.527 | 2.357 | l | 0.860 | 0.088 | -1.005 | 99.962 |
| n32 | C7 | -0.955 | 0.495 | 0.811 | m | 0.906 | 0.029 | -5.331 | -153.67 |
| n32 | N2 | -0.639 | 1.654 | 1.254 | n | 0.941 | 0.022 | 12.423 | 111.840 |
| n32 | C4 | -2.319 | -1.536 | 0.472 | o | 0.978 | 0.023 | 0.297 | -6.562 |

¹Atomların pozisyonları a, b, c vs. gibi harflerle gösterilmiştir.

²Her bir pozisyonun eklenmesi ile Q² değerlerindeki bağıl artış miktarı

Tablo 3.2. B-Pha'nın ilk üç atomunun ve sonraki cevap değişkenlerinin istatistiksel değerlerindeki yüzde artış.

| Comp. No | Atom No | x, y, z Cartesian Coord. | | | 1p | q ² | 2Katlı % | Kappa-const. | Xi-ç const. |
|----------|---------|--------------------------|--------|--------|----|----------------|----------|--------------|-------------|
| | | x | y | z | | | | | |
| n01 | O1 | 0 | 0 | 0 | a | - | - | 13.240 | 15.151 |
| n01 | C1 | 2.424 | 0 | 0 | b | - | - | 0.792 | -23.445 |
| n01 | C9 | -3.503 | 1.996 | 0 | c | -0.459 | - | -0.300 | 39.154 |
| n32 | O3 | -2.781 | -0.415 | 0.952 | d | -0.319 | 0.098 | -11.047 | 12.144 |
| n32 | N1 | -0.453 | 2.035 | -0.597 | e | -0.128 | 0.133 | 0.445 | -51.271 |
| n32 | O2 | -2.949 | -0.130 | -1.51 | f | -0.045 | 0.058 | -23.890 | 91.065 |
| n32 | N2 | 0.917 | 1.890 | -0.551 | g | 0.045 | 0.063 | -2.689 | -6.838 |
| n32 | O5 | 6.083 | -1.799 | 0.548 | h | 0.512 | 0.326 | -1.511 | -21.538 |
| n32 | O4 | 5.979 | 0.779 | -0.195 | i | 0.558 | 0.032 | -0.660 | 11.457 |
| n32 | C1 | 4.818 | 0.073 | -0.026 | j | 0.679 | 0.084 | -0.657 | -37.664 |
| n32 | C6 | 4.864 | -1.271 | 0.385 | k | 0.943 | 0.184 | -0.619 | 4.350 |
| n36 | Cl2 | 6.487 | -1.960 | -0.349 | l | 0.963 | 0.014 | 0.164 | 17.680 |
| n32 | C8 | -0.934 | 0.913 | -0.265 | m | 0.974 | 0.008 | 14.164 | 19.554 |

Dört değişkenli bir model elde edilirken, modeldeki her değişken model dışı değişkenle karşılaştırılır. Her bir karşılaştırma için MAXR yöntemi, bir değişkenin kaldırılıp çıkarılmayacağını ve başka bir değişkenle değiştirilip değiştirilmeyeceğini belirtir. Tüm olası anahtarları karşılaştırdıktan sonra MAXR yöntemi, r²'deki en büyük artışa neden olan anahtarları belirler. Böylece, elde edilen dört model, tekniğin bulabileceği "en iyi" dört model olarak kabul edilmektedir. Karşılaştırmalar bir sonraki beşinci değişken için tekrar başlar ve MAXR metodu, herhangi bir anahtarın artırılmayacağını ve buna benzer olduğunu fark edinceye kadar devam eder.

Denklem 2.11'i kullanarak, bu tanımlayıcılar anlamlı bir QSAR modeli elde etmek için cevap değişkeni ile ilişkilidir. Farmakofor yapısı üzerindeki lokal reaktivite tanımlayıcıları, NLLS denklemi tarafından verilen en iyi istatistiksel sonuçlara sahip bir

modele ulaştırır. Bireysel (özgün) tanımlayıcı tarafından yapılan katkılar, model yoluyla kolayca bulunabilir. Modelin matematiksel yapısı, cevap değişkenlerinin L-R arasındaki etkileşimin simülasyonundan oluşturulan hipotezlerle doğrudan karşılaştırılmasını sağlar [124].

Denklem $(q^2_i + 1 - q^2_i)/(q^2_{\max} - q^2_{\min}) > 0,01$ in q^2 'ye bağlı olarak, modelin gelişimi önemli bir yüzde artışla devam etti ve yeni bir cevap değişkeni eklendi. Cevap değişkeninin istatistiksel değerlerinde yüzde artışları, her bir cevap değişkeninin diğerlerinden daha büyük bir q^2 değerine sahip olduğunu belirledikten sonra Tablo 3.1'de verilmiştir.

Her bir liganddaki aktivite değeri için, yanıt değişkenleri, Şekil3.1'deki (a ve b) gösterildiği gibi mevcut konumlardaki atomik tanımlayıcıdan türetilmiştir. Bu çalışma, bileşiklerin aktivitelerini yapılarından tahmin etmenin basit ve anlaşılır bir yolunu sağladı ve moleküllerin tutulmasıyla ilgili yapısal özellikler hakkında biraz bilgi verdi. Bir bileşiğin atomik tanımlayıcıları (bu farmakoforun bir bileşeni olarak her lokal reaktivite tanımlayıcısı ile) ve biyolojik aktivitesi arasında bir ilişki vardır.

Model, çoklu yanıt değişkenleriyle çalışmak üzere yapılandırılmıştır. Buna göre, çoklu cevap değişkenleri eş zamanlı olarak modellenir ve ayrı regresyona sahip modellerin sonuçları tartışılır. Bağımsızlık önemsiz olduğunda ve yeni bağımsızın eklenmesi durdurulduğunda, model belirir. Modelden hesaplanan bağımlı değişkenin tahmin edilen değeri dikkatle incelenmelidir. Herhangi bir istatistiksel modelleme yöntemi uygulanmadan önce, aynı sistemdeki QSAR verilerinin doğruluğu, modelin güvenilirliğine büyük ölçüde katkıda bulunur. Bu bağlamda, QSAR'ı kalibre etmek için kullanılan verilerin kalite güvencesi, QSAR'ın tahmini gücü için çok önemlidir. Modellerin öngörü yeteneği, q^2 değerleri ile değerlendirilir. Çapraz doğrulama (CV) bu öngörülen değeri test etmek için çok pratik ve güvenilir bir yoldur. Öngörülen kare hatalarının toplamı (PRESS) temelinde çapraz doğrulama katsayısı q^2 ile değerlendirilip teyit edildiği tahmin etme yeteneği ile "bir çıkış" tekniğinin uygulanmasıyla QSAR'ın bir son seti tanımlanmıştır [125].

Farmakofor modeli-1, her bir bileşiğin antrenman setinden çıkarıldığı ve aktivitesinin önceden tahmin edildiği, bir çapraz çapraz doğrulama (LOO-CV) prosedürü kullanılarak gerçekleştirildi [126-128]. Test seti için deney modelinin öngörü yeteneği, aşağıdaki q^2 'ye benzer r^2 formülü kullanılarak hesaplanan r^2_{pred} değeriyle ifade

edilmiştir. Test seti yöntemi, farmakofor model-1'in, eğitim setinde bulunmayan bileşiklerin aktivite değerlerini tahmin etme yeteneğini doğrulamak için kullanılmıştır.

q^2 , $q^2 = 1 - (\text{PRESS}^r)/\text{SD}^r$ den türetilir. **PRESS^r** (The Predicted Residual Error Sum of Square-Tahmini kalan hata kareleri toplamı), LOO çapraz doğrulaması sırasında her bir molekül için gerçek ve tahmin edilen aktivite verileri arasındaki farkların toplamı olduğunda;

$$(\text{PRESS}^r = \sum_{r=1}^R y_{\text{tahmini},r} - y_{\text{gözlenen},r}^2)$$

ve **SD^r** (Standart Deviation-Standart sapmaların karelerinin toplamı), R molekülü eğitim setindeki her bir r-molekülünün ölçülen ve ortalama aktiviteleri arasındaki karesel sapmaların toplamıdır.

$$(\text{SD}^r = \sum_{r=1}^R y_{\text{gözlenen},r} - y_{\text{ortalama}_r}^2)$$

$$\text{PRESS}^s = \sum_{s=1}^S y_{\text{tahmini},s} - y_{\text{gözlenen},s}^2$$

Elde edilen 4D-QSAR modellerinin tahmini gücünü değerlendirmek için moleküllerinin test setinin aktivitesi tahmin edildi

$$(\text{PRESS}^s = \sum_{s=1}^S y_{\text{tahmini},s} - y_{\text{gözlenen},s}^2 \text{ ve } \text{SD}^s = \sum_{s=1}^S y_{\text{gözlenen},s} - y_{\text{ortalama}_s}^2).$$

İncelenen serideki molekül sayısının küçük olması (36) olduğu için test seti kullanılmadan tüm moleküllere sadece LOO yöntemi uygulanmış ve değerlendirilen model- 2'ye göre Tablo 3.3'de aktivite değerleri tahmin edilmiştir. Farklı bir farmakofor model-2 varlığında, büyük bir regresyon katsayısı ($Q^2 = 0.97$) de bulunmuştur.

Değişken r_m^2 (genel), Roy ve ark. tarafından rapor edilmiştir. [129] r_m^2 parametresi (genel) tüm veri kümesine, hem dahili hem de harici olarak uygulanır. r_m^2 (genel) parametresi, geçerlilik istatistiklerine dayalı olarak geliştirilen QSAR modelini analiz eder, böylece model tahmin yeteneğinin genel bir ölçüsünü sağlar. r_m^2 (genel) değeri, tahmin edilen ile onların gözlenen gözlemlenen verileri arasındaki yakınlığı belirten 0.96 olarak hesaplanmıştır. Etkileşim noktaları, bağlanma alanı modelinin, **Tablo 3.3** ve

Tablo 3.4'te gösterildiği gibi b-Pha'nın yanı sıra, uygun (AG) ve elverişsiz (APS) bölgeleri ile tanımlandığını göstermektedir. Çünkü, reseptör alanının yapısı ve atomik özellikleri, etkileşim, aktivite değeri sadece ligandların elverişli ve elverişsiz bölgelerindeki yapı ve lokal reaktivite tanımlayıcısı tarafından değiştirilir. Örneğin, reseptörün farmakoforumun bir pozisyonuna tekabül eden ligandın atomu AG olarak etkileşebilir, diğer ligandın atomu aynı pozisyonda APS olarak davranabilir. Daha sonra, bu pozisyondaki etkileşim nedeniyle, ilkin aktivitesi ikincisinden daha büyüktür. Ayrıca, birinci ligandın aktivitesi, ikinci ligandın bu konumunda etkilenecek bir atom yoksa ikinci ligandın aktivitesinden daha büyük hale gelir. Örneğin, ligandın atomik yükünün lokal reaktivite tanımlayıcısı olarak kullanıldığını varsayarak, aşağıdaki gibi L-R arasındaki elverişli veya elverişsiz noktaları açıklayabiliriz. Farmakoforumun bir pozisyonundaki etkileşim, ligand/reseptör tarafında negatif yük/pozitif yük (veya tersi) arasındaysa, bu noktada L-R etkileşimi çekicilik şeklinde olacaktır ve ligandın bu noktası AG olarak hareket edecektir

Tablo 3.3. MCET tarafından belirlenen farmakofor model-1'den tahmin edilen aktivitelerin CoMFA ve CoMSIA analiz değerleriyle karşılaştırılması

| Comp. No | Exp. Values | MCET Pred | CoMFA _{Pred} | CoMSIA _{Pred} | 1 Oluşum Entalpisi | 2 Positions |
|----------|-------------|-----------|-----------------------|------------------------|--------------------|-----------------|
| n01 | 4.050 | 4.050 | 4.01 | 4.09 | -2825957.09 | abcdefghijklmno |
| n02* | 3.780 | 3.933 | 3.92 | 3.87 | -3085490.17 | abcdefghijklmno |
| n03 | 3.450 | 3.470 | 3.42 | 3.52 | -4030795.26 | abcdefghijklmno |
| n04 | 3.290 | 3.291 | 3.19 | 3.29 | -4133287.46 | abcdefghijklmno |
| n05 | 3.290 | 3.310 | 3.36 | 3.27 | -9577483.45 | abcdefghijklmno |
| n06* | 3.140 | 3.150 | 3.13 | 3.04 | -9679975.67 | abcdefghijklmno |
| n07 | 3.920 | 3.911 | 3.90 | 3.88 | -3085484.68 | abcdefghijklmno |
| n08* | 3.660 | 3.656 | 3.65 | 3.68 | -4030791.99 | abcdefghijklmno |
| n09 | 3.370 | 3.471 | 3.42 | 3.44 | -4133284.20 | abcdefghijklmno |
| n10 | 3.310 | 3.327 | 3.33 | 3.28 | -9679972.87 | abcdefghijklmno |
| n11 | 3.670 | 3.590 | 3.65 | 3.59 | -3187964.17 | abcdefghijklmno |
| n12 | 3.720 | 3.685 | 3.67 | 3.71 | -4030766.31 | abcdefghijklmno |
| n13 | 3.360 | 3.326 | 3.44 | 3.48 | -4133256.35 | abcdefghijklmno |
| n14 | 3.470 | 3.477 | 3.44 | 3.44 | -9679942.65 | abcdefghijklmno |
| n15 | 3.350 | 3.361 | 3.45 | 3.56 | -3124953.97 | abcdefghijklmno |
| n16 | 3.220 | 3.200 | 3.21 | 3.33 | -3227445.83 | abcdefghijklmno |
| n17 | 3.490 | 3.442 | 3.66 | 3.49 | -3124949.33 | abcdefghijklmno |
| n18* | 3.260 | 3.053 | 3.43 | 3.26 | -3227440.83 | abcdefghijklmno |

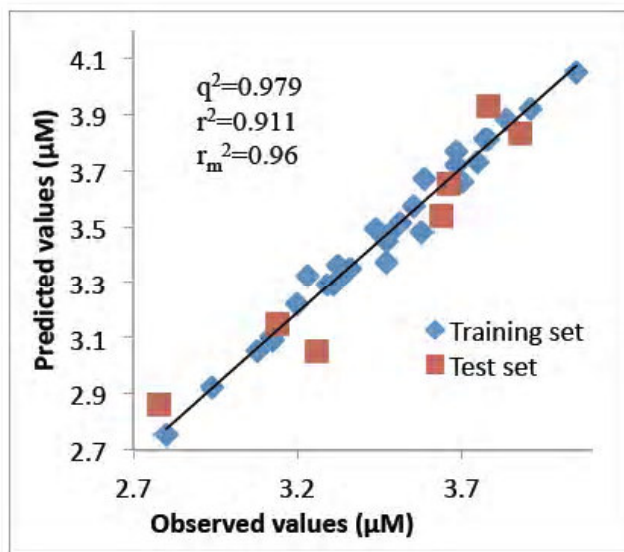
| | | | | | | |
|------|-------|-------|------|------|-------------|-----------------|
| n19 | 3.510 | 3.515 | 3.57 | 3.52 | -3227427.05 | abcdefghijklmno |
| n20 | 2.920 | 2.938 | 2.86 | 2.91 | -5338091.73 | abcdefghijklmno |
| n21 | 3.100 | 3.121 | 3.09 | 3.11 | -5235584.09 | abcdefghijklmno |
| n22* | 2.780 | 2.859 | 2.85 | 2.88 | -5338076.19 | abcdefghijklmno |
| n23 | 3.320 | 3.230 | 3.30 | 3.29 | -5235614.10 | abcdefghijklmno |
| n24 | 3.090 | 3.125 | 3.07 | 3.06 | -5338106.48 | abcdefghijklmno |
| n25 | 3.880 | 3.837 | 3.77 | 3.85 | -2928449.00 | abcdefghijklmno |
| n26 | 3.770 | 3.684 | 3.68 | 3.63 | -3187982.24 | abcdefghijklmno |
| n27* | 3.640 | 3.540 | 3.67 | 3.65 | -3187976.88 | abcdefghijklmno |
| n28 | 3.570 | 3.557 | 3.57 | 3.52 | -9577480.62 | abcdefghijklmno |
| n29 | 3.810 | 3.772 | 3.81 | 3.60 | -3345083.64 | abcdefghijklmno |
| n30 | 3.480 | 3.579 | 3.56 | 3.37 | -3447496.45 | abcdefghijklmno |
| n31 | 3.050 | 3.082 | 3.02 | 3.01 | -3423927.94 | abcdefghijklmno |
| n32 | 2.750 | 2.798 | 2.78 | 2.78 | -3526418.45 | abcdefghijklmno |
| n33* | 3.880 | 3.832 | 3.90 | 3.82 | -3085472.31 | abcdefghijklmno |
| n34 | 3.660 | 3.703 | 3.69 | 3.67 | -9577452.93 | abcdefghijklmno |
| n35 | 3.730 | 3.752 | 3.81 | 3.75 | -3124935.37 | abcdefghijklmno |
| n36 | 3.810 | 3.776 | 3.79 | 3.84 | -5235601.33 | abcdefghijklmno |

B-Pha yapısı a, b, c, d, e, f, h, m ve n ile işaretlenmiş konumlardan oluşur. Kalan atom pozisyonları AG veya APS olarak düşünülebilir.

Tablo 3.4. Tüm moleküller için sadece LOO yöntemi kullanılarak MCET tarafından belirlenen farmakofor modeli-2'den tahmin edilen aktiviteler.

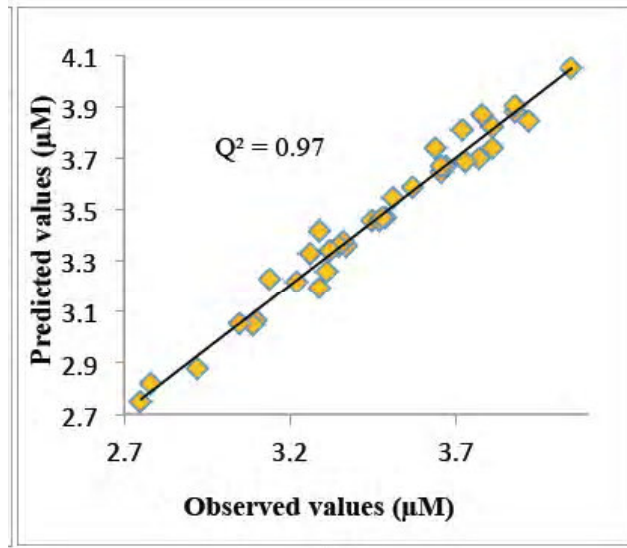
| Comp. No | Exp. Values | MCET Pred | ¹ Oluşum Entalpisi | ² Positions |
|----------|-------------|-----------|-------------------------------|------------------------|
| n01 | 4.050 | 4.050 | -2825957.090 | abcdefghijklm |
| n02* | 3.780 | 3.870 | -3085490.170 | abcdefghijklm |
| n03 | 3.450 | 3.458 | -4030795.260 | abcdefghijklm |
| n04 | 3.290 | 3.195 | -4133287.460 | abcdefghijklm |
| n05 | 3.290 | 3.418 | -9577483.450 | abcdefghijklm |
| n06* | 3.140 | 3.225 | -9679975.670 | abcdefghijklm |
| n07 | 3.920 | 3.845 | -3085484.680 | abcdefghijklm |
| n08* | 3.660 | 3.647 | -4030791.990 | abcdefghijklm |
| n09 | 3.370 | 3.361 | -4133284.200 | abcdefghijklm |
| n10 | 3.310 | 3.256 | -9679972.870 | abcdefghijklm |
| n11 | 3.670 | 3.668 | -3187964.170 | abcdefghijklm |
| n12 | 3.720 | 3.808 | -4030766.310 | abcdefghijklm |

| | | | | |
|-------------|-------|-------|--------------|----------------|
| n13 | 3.360 | 3.374 | -4133256.350 | abcdfgikm |
| n14 | 3.470 | 3.456 | -9679942.650 | abcdfgikm |
| n15 | 3.350 | 3.356 | -3124953.970 | abcdefgghiklm |
| n16 | 3.220 | 3.216 | -3227445.830 | abcdefgghiklm |
| n17 | 3.490 | 3.468 | -3124949.330 | abcdefgghikm |
| n18* | 3.260 | 3.325 | -3227440.830 | abcdfgikm |
| n19 | 3.510 | 3.544 | -3227427.050 | abcdfgikm |
| n20 | 2.920 | 2.878 | -5338091.730 | abcdefgghikm |
| n21 | 3.100 | 3.062 | -5235584.090 | abcdefgkm |
| n22* | 2.780 | 2.820 | -5338076.190 | abcdefgkm |
| n23 | 3.320 | 3.341 | -5235614.100 | abcdefgghijklm |
| n24 | 3.090 | 3.046 | -5338106.480 | abcdefgghijklm |
| n25 | 3.880 | 3.882 | -2928449.000 | abcdfgikm |
| n26 | 3.770 | 3.698 | -3187982.240 | abcdefgghiklm |
| n27* | 3.640 | 3.739 | -3187976.880 | abcdefgghikm |
| n28 | 3.570 | 3.584 | -9577480.620 | abcdefgghikm |
| n29 | 3.810 | 3.824 | -3345083.550 | abcdefgghiklm |
| n30 | 3.480 | 3.469 | -3447496.450 | abcdefgghiklm |
| n31 | 3.050 | 3.055 | -3423927.940 | abcdefgghijklm |
| n32 | 2.750 | 2.750 | -3526418.450 | abcdefgghikm |
| n33* | 3.880 | 3.903 | -3085472.310 | abcdfgikm |
| n34 | 3.660 | 3.668 | -9577452.930 | abcdefgkm |
| n35 | 3.730 | 3.688 | -3124935.370 | abcdfgikm |
| n36 | 3.810 | 3.738 | -5235601.330 | abcdefgklm |



(a)

Şekil 3.2.a. Model-1 için gözlemlenen ve tahmin edilen bağlanma afiniteleri arasındaki uygunluk grafiği gösterilmiştir.



(b)

Şekil 3.2.b. Model-2 için gözlemlenen ve tahmin edilen bağlanma afiniteleri arasındaki uygunluk grafiği gösterilmiştir.

Benzer şekilde; eğer aynı pozisyondaki başka bir ligand/reseptör arasındaki etkileşim, her iki tarafta da aynı tipte (pozitif/pozitif veya negatif/negatif) bir yük ile etkileşiyorsa, bu noktada etkileşim, itme şeklinde ve bu noktada ligand APS olarak davranır. Atomik yük yerine başka yerel reaktivite tanımlayıcıları kullanılıyorsa benzer yorumlar yapılabilir. Atomik negatif pozitif yükler için yapılan yorumlarda olduğu gibi, bu noktaların sınır yörüngesindeki atomik orbitallerdeki katsayılara (HOMO/LUMO) veya yoğun Fukui indeksinin (nükleofilik veya elektrofilik) büyüklüğüne bağlı olarak bu noktaların AG veya APS olduğunu söyleyebiliriz. Bununla birlikte, Klopman indeks tanımlayıcısı hem atom ağırlığını hem de sınır orbitallerindeki katsayıyı temsil eder. AG ve APS özellikleri tüm ligandlar için genelleştirilemez. Bunun yerine, her bir ligandın karşılık gelen pozisyonda AG veya APS olarak işlev gördüğü ve bunlara bağlı olarak ligandın aktivitesinin açıkça hesaplanabileceği gösterilebilir. **Tablo 3.3-3.4**'te tanımlanan a, b, c gibi pozisyonlar, hangi ligandın model-1 ve model-2 için hangi konumda etkin rol oynadığını gösterir.

MCET tarafından belirlenen farmakofor model-1'in tahmini gücü, harici bir test setinde (**Tablo 2.1'de** "*" ile işaretlenmiş moleküller) daha da teyit edilir. Sülfon türevlerinin test setindeki antibakteriyel aktiviteleri, ilgili eğitim setindeki faaliyetlerle tam olarak aynıydı. **Model-1** ve **model-2** için tahmin edilen ve deneysel aktiviteler arasındaki korelasyonlar **Şekil 3.2**'de gösterilmiştir.

4. BÖLÜM

TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

4.1. Tartışma

Bir tane dışarda bırakmak (LOO) suretiyle MCET yönteminin bulduğu çapraz doğrulama (q^2_{100-cv}) ve çapraz-geçerlilik katsayı değerleri (R^2_{non-cv}), 0.979 ve 0.960, CoMFA ve CoMSIA yöntemlerinde bulunan 0,937 ve 0,969 ve 0,909 ve 0,971 değerlerden daha tatmin edici niteliktedir [92]. Ayrıca, sadece LOO yöntemi ile elde edilen 4D-QSAR model-2, Q^2 olarak iyi bir sonuç verdi. AG ve APS olarak moleküllerin aktivite eğilimlerini incelemek için elde edilen konumlardaki etkileşimi analiz edildi. Reseptörün farmakofor yapısı, aktif ligandlarda ortak yapı b-Pha ile birlikte negatif bir destek olan APS ve aktivite için pozitif bir destek olan AG tarafından aydınlatılmıştır. Bu çerçevede, etkileşim özelliklerinin detaylı açıklamaları yapıldı. Modellerden elde edilen sonuçlar, 1, 3, 4-oksadiazol-grubunu içeren sülfon türevlerinin sentezinden önce antibakteriyel aktivitelerin tasarımında önemli yapısal bilgileri göstermektedir. MCET metodu ile 4D-QSAR analizi için kurulan modelde ligand-reseptör arasındaki etkileşim noktaları biyo-yapıyı geometrik olarak ortaya çıkartacak şekilde belirtilmiştir. Biyo-yapı içerisinde aktivitenin temel şartı olan Pha ve diğer etkili tanımlayıcılar bulunmaktadır. Ligand bazlı bir çalışma ile reseptörün biyo yapısı hakkında önemli bir yorum getirilmiştir. Reseptörün bu yapısına bağlı olarak daha aktif ve basit yapılı yeni moleküller ileri sürülebilir.

Bileşiklerin yapısal özelliklerini, “Klopman indeksi” tanımlayıcılarını kullanarak aktivite değerlerini açıklamaya çalışıldı. Klopman indeksi ile ilk kez, Klopman denkleminde QSAR çalışmalarına kullanılan yerel reaktivite tanımlayıcısı tanıtıldı. Klopman indeksi, moleküler iskelet üzerindeki atomların bulunduğu topolojik oryantasyona göre tanımlayıcı değerlerin düzeltilmesine dayanan yeni bir indeks olarak önerildi. Yeni atomik tanımlayıcı Klopman indeksi, QSAR'ın özellikle çalışma alanları ile dağınık atomik etkileşimler içeren alanlarda ilişki çalışmalarında yararlı

olabileceğini göstermektedir. Ligand üzerindeki bu yeni tanımlayıcı indeksi, en iyi yörüngelerdeki yük ve katsayıya bağlı olarak atomun kimyasal karakterini temsil eder ve reseptör ile daha gerçek etkileşimli enerjiye neden olur. Bu yorumları açıkça yapmak için, MCET hesabında yeterli belge değerleri belirtildi. Ek olarak, 4D-QSAR çalışmalarında aktif konformasyon atomlarının Klopman indeksi başarıyla kullanılabilir. Reseptör tarafı üzerindeki her bir farmakofor katsayısı hem yük hem de sınır orbitalleri için yapıldığı için, etkileşim enerjisi daha detaylı olarak sonuçlandırılır. Bu nedenle, aktivite hesaplamaları gözlenen sonuçlara daha yakın değerlere sahiptir. Bu çalışmada, doğrusal olmayan model-1 aracılığıyla eğitim setindeki 27 yapısal olarak farklı sülfon türevlerini incelendi ve aynı zamanda 9 analogdan oluşan bir test seti ile dış doğrulama gerçekleştirildi. Aynı sülfon türevindeki tüm moleküller için Model-2'yi geliştirmek için sadece LOO metodu uygulandı ve dahili doğrulama yapıldı. Farmakofor ile ilgili açık yapısal bilginin olmamasına rağmen, güçlü inhibitörlerin tasarımı, aktif konformasyonlar üzerinde Klopman indeksini kullanan iyi kurulmuş bir 4D-QSAR analizinde test edilebildi.

4.2. Sonuç ve Öneriler

Genel olarak, MCET modeli iyi sonuç verdi. Bu modele önemli katkı sağlayan on pozisyondaki atomlar eşzamanlı olarak kullanıldı. MCET analizindeki her bir pozisyonun rolü, sırasıyla, Tablo 3.1 ve Tablo 3.2'de, q^2 ve Q^2 'deki yüzde artışlarla gösterildi. Moleküllerin aktiviteleri ile mükemmel korelasyon, bu 4D-QSAR modellerinin güvenilir olduğunu, bu bileşiklerin bağlanma afinitesinin anlaşıldığını ve farmakoforu kullanan bir kılavuzun sağlandığını göstermektedir.

MCET metodunda; atomik Fukui indisleri ve Klopman eşitliği ile verilen tanımlayıcılar ilk kez bu çalışmada uygulamaya konulmuştur. Fukui indisi ile QSAR çalışmalarına literatürde karşılaşıldığı halde Klopman eşitliği ile yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Buna göre ilk kez Klopman eşitliği bu çalışmada kullanıldı ve oldukça başarılı sonuçlar elde edildi. İleride yapılacak hesaplamalarda farklı tanımlayıcılar göz önünde tutularak MCET yöntemine yeni bakış açıları kazandırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Agrios, G. N., 1997. Plant Pathology, 4th Edition. Academic Press, San Diego, CA.
2. Daughtrey, M., 2003. Southern bacterial wilt, caused by *Ralstonia solanacearum*. Society of American Florists'. 19th Annual Conference on Insect and Disease Management on Ornamentals.
2. Fegan, M. P. Prior, 2004. Recent developments in the phylogeny and classification of *Ralstonia solanacearum*, pp. 695. The 1st International Tomato Symposium. 2004, Orlando, FL.
3. 4. French, E. B., Gutarra, L., Aley, P., Elphinstone, J., 1995. Culture media for *Ralstonia solanacearum* isolation, identification, and maintenance. **Fitopatologia**, **30** (3):126-130.
4. Ji, P., Momol, T., Olson, S. M., Hong, J., Pradhanang, P., Anith, K. N., Jones, J. B., 2005. New Tactics for Bacterial Wilt Management on Tomatoes in the Southern US. ActaHort 695, 153-159.
6. Jones, J. B, Jones, J. P., Stall, R. E., Zitter, T. A., 1991. Compendium of Tomato Diseases. APS Press, St. Paul, MN., 73 pp.
7. Shew, H. D., Lucas, G. B., Eds. 1991. Compendium of Tobacco Diseases. APS Press, St. Paul, MN., 68 pp.
8. Stevenson, W. R., Loria, R., Franc, G. D., Weingartner, D. P., 2001. Compendium of Potato Diseases, 2nd Ed. American Phytopathological Society Press, St. Paul, USA, 520 pp.
9. Salanoubat, M., Genin, S., Artiguenave, F., Gouzy, J., Mangenot, S., Arlat, M., Billaultk, A., et al. 2002. Genome sequence of the plant pathogen Tobacco bacterial wilt. **Nature**; **415** 497–502.
10. Li, Z. F., Wu, S. L., Bai, X. F., Liu, Y., Lu, J. F., Liu, Y., Xiao, B. G., Lu, X. P., Fan, L. J., 2011. Genome sequence of the tobacco bacterial wilt pathogen Tobacco bacterial wilt. **J Bacteriol**, **193** 6088–6089.
11. Bazyl O. K., Artyukhov, V. Ya., Maier, G. V., Tolstorozhev, G. B., RaichenokI. T F., Skornyakov V., Shadyro, O. I., Sorokin, V. L., Ksendzova, G. A., 2012. Electronic structure and spectroscopic properties of anti-HIV active aminophenols. Opt. Spectrosc. **112** (2): 223–232.

12. Kuo, C. J., Liang, P. H., 2015. Characterization and inhibition of the main protease of severe acute respiratory syndrome coronavirus. **Chem. Bio. Eng. Rev.** **2** 118–132.
13. Broussalis, E., Trinkka, E., Kraus, J., McCoy, M., Killer, M., 2013. Treatment strategies for vasculitis that affects the nervous system. **Drug Discov. Today**, **18** 818–835.
14. Broussalis, E., Trinkka, E., Kraus, J., McCoy, M., Killer, M., 2013. Treatment strategies for vasculitis that affects the nervous system. **Drug Discov. Today** **18** 818–835.
15. Randić, M., 1996. Molecular bonding profiles. **J. Mat H. Chem.**, **19** 375-392.
16. Kubinyi, H., 1990. The Free Wilson Method and its Relationship to the Extrathermodynamic Approach, in: Ramsden, C.A., (Ed.), Quantitative Drug Design, volume 4 of: Hansch, C., Sammes, P.G. and Taylor, J. (Eds.), Comprehensive Medicinal Chemistry. The Rational Design, Mechanistic Study and Therapeutic Application of Chemical Compounds, Pergamon Press, Oxford, 589–643.
17. Roberto TodeschiniPaola Gramati, 1998. New 3D molecular descriptors: the WHIM theory and QSAR applications. **Perspectives in Drug Discovery and Design**, **9** (0): 355–380.
18. Arteca, G. A., 1999. Characterization of fold diversity among proteins with the same number of amino acid residues. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, **39** 642–649.
19. Randić, M.; Balaban, A. T. 2003, On a four-dimensional representation of DNA primary sequences. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, **43** 532–539.
20. Todeschini, R., Consonni, V., 2000. Handbook of Molecular Descriptors. WILEY-VCH Verlag, 667 pp.
21. Klopman, G., 1968. Chemical reactivity and the concept of charge- and frontier-controlled reactions. **J. Am. Chem. Soc.**, **90** 223–243.
22. Cramer, R. D., Patterson, D. E., Bunce, J. D., 1988. Comparative molecular field analysis (CoMFA): I. Effect of of steroids to shape onbinding carrierproteins. **J. Am. Chem. Soc.**, **110** 5959-5967.
23. Kubinyi, H., 1997. QSAR and 3D QSAR in drug design Part 1: methodology. **Drug Discovery Today**, **2** (11): 457-467.

24. Li, P., Yin, J., Xu, W., Wu, J., He, M., 2013. Synthesis, Antibacterial Activities, and 3D-QSAR of Sulfone Derivatives Containing 1, 3, 4-Oxadiazole Moiety. **Chemical Biology & Drug Design**, **82** (5): **546-556**.
25. Bersuker, I. B., Dimoglo, A. S., 1991. The Electron-Topological Approach to the QSAR Problem. In *Reviews in Computational Chemistry*, Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds., Vol.2, VCH, New York, pp 423-460.
26. Bersuker, I. B., Bahceci, S., Boggs, E. J., Pearlman, R. S., 1999. An Electron – Conformational Method of Identification of Pharmacophore and Anti-Pharmacophore Shielding, Application to Rice Blast Activity. **J. Comput-Aided Mol. Des**, **13** 419-434.
27. Nantasenamat, C., Isarankura, N., Ayudhya, C., Naenna, T., Prachayasittikul, V., 2009. A practical overview of quantitative structure-activity relationship. **Excli., J.** **8** 74–88.
28. Nantasenamat, C., Isarankura, N., Ayudhya, C., Prachayasittikul, V., 2010. Advances in computational methods to predict the biological activity of compounds. **Expert Opinion on Drug Discovery**. **5** (7): **633–54**.
29. Yousefinejad, S., Hemmateenejad, B., 2015. Chemometrics tools in QSAR/QSPR studies: A historical perspective. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, **149** Part B: **177–204**.
30. Tropsha, A., Gramatica, P., Gombar, V. J., 2003. The Importance of Being Earnest: Validation is the Absolute Essential for Successful Application and Interpretation of QSPR Models. **QSAR & Comb. Sci.** **22** 69–77.
31. Gramatica, P., 2007. Principles of QSAR models validation: internal and external. **QSAR & Comb. Sci.** **26** 694–701.
32. Chirico, N., Gramatica, P., 2012. Real external predictivity of QSAR models. Part 2. New intercomparable thresholds for different validation criteria and the need for scatter plot inspection. **Journal of Chemical Information and Modeling**. **52** (8): **2044–58**.
33. Tropsha, A., 2010. Best Practices for QSAR Model Development, Validation, and Exploitation. **Molecular Informatics**. **29** (6-7): **476–488**.

34. Manoj, G. D., Sanjay, N. H., Firoz, A. K. K., Devanand, B. S., Jaiprakash, N. S., 2014. Recent Advances in Multidimensional QSAR (4D-6D): A Critical Review. **Medicinal Chemistry**, **14** (1): **35-55**.
35. Berhanu, W. M., Pillai, G. G., Oliferenko, A. A., Katritzky, A. R., 2012. Quantitative Structure–Activity/Property Relationships: The Ubiquitous Links between Cause and Effect. **ChemPlusChem**, **77** (7): **507-517**.
36. Cramer, R.D, Patterson, D E., Bunce, J. D., 1988. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. **J. Am. Chem. Soc.** **110** (18): **5959-5967**.
37. Hopfinger A. J., Wang, S., Tokarski, S. J., Jin, B., Albuquerque, M., Madhav, P. J., Duraiswami, C. J., 1997. Construction of 3D-QSAR Models Using the 4D-QSAR Analysis Formalism. **Am. Chem. Soc.**, **119** (43): **10509–10524**.
38. Vedani, A., Dobler, M., Lill, M.A., 2005. Combining Protein Modeling and 6D-QSAR. Simulating the Binding of Structurally Diverse Ligands to the Estrogen Receptor **Journal of Medicinal Chemistry**, **48** (11): **3700–3703**.
39. Shim, J., MacKerell, A. D., Jr. 2011. Computational based rational design: role of conformational sampling and force fields in model development. **Medicinal Chemistry Communication**, **2** **356-370**.
40. Ballante, F., Ragno, R., 2012. 3-D QSAutogrid/R: An Alternative Procedure To Build 3-D QSAR Models. Methodologies and Applications. **Journal of Chemical. Information of Modeling**, **52** (6): **1674–1685**.
41. Livingstone, D. J., 2000. The Characterization of Chemical Structures Using Molecular Properties. A Survey. **Journal of Chemical information and modeling**, **40** (2): **195–209**.
42. Hansch, C., Fujita, T. J., 1964. p - σ - π Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure. **Am. Chem. Soc**, **86** (8): **1616–1626**.
43. Weissberger, A., 1957. Steric Effects in Organic Chemistry. **Journal of Polymer Sciences**, **24** (107): **444**.
44. Hansch, C., 1981. The physicochemical approach to drug design and discovery (QSAR). **Drug Development Research**, **1** (4): **267-309**.

45. Kubinyi, H., 1979. Lipophilicity and biological activity. Drug transport and drug distribution in model systems and in biological systems. **Drug Res.**, **29** 1067.
46. Franke, R., 1984. Theoretical Drug Design Methods, Elsevier: New York, pp 256.
47. Free, S. M., Jr., Wilson, J. W., 1964. A Mathematical Contribution to Structure-Activity Studies. **J. Med.Chem.**, **7** (4): 395–399.
48. Wiener H, J. 1948. Relation of the Physical Properties of the Isomeric Alkanes to Molecular Structure. Surface Tension, Specific Dispersion, and Critical Solution Temperature in Aniline. **J. Phys. Chem.**, **52** (6): 1082–1089.
49. Randic, M., 1984. Nonempirical approach to structure–activity studies. **Quantum Chemistry**, **26** (11): 137-153.
50. Balaban, A. T., 1985. Applications of graph theory in chemistry. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, **25** (3): 334–343.
51. Roothaan, C. C., Sachs J., Lester, M., Weiss, A. W., 1960. Analytical Self-Consistent Field Functions for the Atomic Configurations 1s², 1s²2s, and 1s²2s². **Rev. Mod. Phys.**, **32** 186.
52. Katritzky, A. R., Lobanov, V. S., Karelson, M., 1995. QSPR: the correlation and quantitative prediction of chemical and physical properties from structure, **Chemical Society Reviews**, **4**: 279.
53. Parkinson, C. J., Mayer, P. M., Radom, L., 1999. An assessment of theoretical procedures for the calculation of reliable radical stabilization energies. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2**: 2305-2313.
54. Kubinyi, H., Quantitative Structure-Activity Relationships and Crystallography in Industrial Drug Design. **Computer Aided Drug Design in Industrial Research**, 163-186.
55. Marder, M. L., Paladini, A. C., 2002. GABA(A)-receptor ligands of flavonoid structure. **Curr Top Med Chem.** **2** (8): 853-67.
56. Asirvatham, S., Dhokchawle, B., Tauro, S. J., 2016. Quantitative Structure Activity Relationships studies of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: A Review. **Arabian Journal of Chemistry**, 1-15.
57. Sybyl, version 7.1, Tripos Associates Inc.: 1699 S Hanley Rd., St.Louis, MO 631444, USA, 2005.

58. Qian, C., Zheng, J., Xiao, G., Guo, J., Yang, Z., Huang, L., Chao, W., Rao, L., Sun, P., 2011. 3D-QSAR Studies on Thiazolidin-4-one S1P1 Receptor Agonists by CoMFA and CoMSIA **Int. J. Mol. Sci.**, **12** (10): **6502-6516**.
59. Robinson, D. D., Winn, P. J., Lyne, P. D., Richards, W. G., 1999. Self-organizing molecular field analysis: A tool for structure– activity studies. **J. Med. Chem.**, **42** (4): **573–583**.
60. Doweiko, A. M., 1988. The hypothetical active site lattice. An approach to modelling active sites from data on inhibitor molecules. **J. Med. Chem.**, **31** (7): **1396–1406**.
61. Hopfinger, A. J., Tokarsi, J. S., 1997. Practical Applications of Computer-Aided Drug Design, Marcel Dekker: New York, pp. 105-164.
62. Jonathan, J. M., Essex, W., 2010. Prediction of protein–ligand binding affinity by free energy simulations: assumptions, pitfalls and expectations. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, **24** (8): **639–658**.
63. Yenamandra, S., Prabhakar, V., Raja, S., Manish, K., Gupta, S., Katti, B., QSAR Studies on Thiazolidines: A Biologically Privileged Scaffold. **QSAR and Molecular Modeling Studies in Heterocyclic Drugs**, **161-249**.
64. Carbó-Dorca, R., 2000. Quantum QSAR and the eigensystems of stochastic quantum similarity matrices. **Journal of Mathematical Chemistry**, **27** (4): **357–376**.
65. Klebe, G., Abraham, U., Mietzner, T., 1994. Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity. **J. Med. Chem.**, **37** (24): **4130–4146**
66. Sivakumar, P. M., Prabhakar, P. K., Doble, M. 2011. Synthesis, antioxidant evaluation, and quantitative structure–activity relationship studies of chalcones. **Medicinal Chemistry Research**, **20** (4): **482–492**.
67. Valverde, L. F., Cedillo, F. D., Ramos, M. L., Cervera, E. G., Rosado, V. R., 2011. Synthesis and theoretical QSAR study of a naphthalene–androsterone derivative. **Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly**, **142** **1187**.
68. Romeiro, N. C., Girão, M., Ricardo, A., de Alencastro, B., Ravi, M., Hopfinger, A. J., 2006. Free-energy force-field three-dimensional quantitative structure–activity relationship analysis of a set of p38-mitogen activated protein kinase inhibitors, **Journal of Molecular Modeling**, **12** (6): **855–868**.

69. Verma, J., Khedkar, V. M., Arati, S., Santosh, A. P., Khedkar, K., Malde, A., Coutinho, E. C., 2008. A comprehensive analysis of the thermodynamic events involved in ligand–receptor binding using CoRIA and its variants, **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, **22** (2): **91–104**.
70. Pradeep K., Dhal, S., Holmes, F. R., Huval, C. C., Jozefiak, T. H., Polymers as Drugs, Polymer. **Therapeutics**, **9** **58**
71. Wermuth, C. G., Ganellin, C. R., Lindberg, P., Mitscher, L. A., 1998. Glossary of terms used in medicinal chemistry. **Annual Reports in Medicinal Chemistry**, **33** **385-395**.
72. Debnath, A.K., 2002. Pharmacophore Mapping of a Series of 2,4-Diamino-5-deazapteridine Inhibitors of Mycobacterium avium Complex Dihydrofolate Reductase. **J. Med. Chem.**, **45** (1): **41-53**.
73. Yildiz, I., Bozdog-Dundar, O., 2010. Three-dimensional common-feature hypotheses for hypoglycemic flavonyl-2,4-thiazolidinedione derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, **19** (3): **211–219**.
74. Guner, O.F., 2000. Pharmacophore Perception, Development and Use in Drug Design. IUL Biotechnology Series, Vol. 1. IUL, La Jolla, CA,.
75. Viswanadhan, V. N., Ghose, A. K., Wendoloski, J. J., 2000. Estimating aqueous solvation and lipophilicity of small organic molecules: A comparative overview of atom/group contribution methods. **Perspectives in Drug Discovery and Design**, **19** (1): **85–98**.
76. Liu, J., Pan, D., Tseng, Y., Hopfinger, A. J., 2003. 4D-QSAR analysis of a series of antifungal p450 inhibitors and 3D-pharmacophore comparisons as a function of alignment. **J Chem Inf Comput Sci**. **43** (6): **2170-9**.
77. Romeiro, N. C., Albuquerque, M. G., de Alencastro, R. B., Ravi, M., Hopfinger, A. J., 2006. Free-energy force-field three-dimensional quantitative structure–activity relationship analysis of a set of p38-mitogen activated protein kinase inhibitors. **Journal of Molecular Modeling**, **12** (6): **855–868**.
78. Gomar, J., Giraud, E., Turner, D., Lahana, R., Carrupt, P. A., 2004. 3D-LogP, An Alignment-Free 3D Description of Local Lipophilicity for QSAR Studies. **Cheminformatics**, **215-260**.
79. Box, G. E. P., Hunter, W. G., Hunter, J. S., 1978. In *Statistics for Experimenters*, Wiley: New York,

80. Sammi, T., Silakari, O., Ravikumar, M., 2009. Three-dimensional quantitative structure-activity relationship (3D-QSAR) studies of various benzodiazepine analogues of γ -secretase inhibitors. **Journal of Molecular Modeling**, **15** (4): **343–348**.
81. Katzen, F., 2007. Gateway(®) recombinational cloning: a biological operating system. **Expert Opin Drug Discov.** **2** (4): **571-89**.
82. Weigend, A. S., Huberman, B. A., Rumelhart D.E., Predicting The Future: A Connectionist Approach. **International Journal of Neural Systems**, **01** (3): **193-209**.
83. Clark, R. D., Sprous, D. G., Leonard, J. M., 2001. Rational Approaches to Drug Design, Prous Science, Barcelona, pp. 475–485.
84. Ogadimma, A. I., Adamu, U., 2016. Quantitative Structure Activity Relationship Analysis of Selected Chalcone Derivatives as Mycobacterium tuberculosis Inhibitors. **Open Access Library Journal**, **3** (3): **1-13**.
85. Schroeter, T. S., Schwaighofer, A., Mika, S., Ter Laak, A., Suelzle, D., Ganzer, U., Heinrich, N., Müller, K. R., 2007. Estimating the domain of applicability for machine learning QSAR models: a study on aqueous solubility of drug discovery molecules. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, **21** (9): **485–498**.
86. Jaworska, J. S., Comber, M., Auer, C., Van Leeuwen, C. J., 2003. Summary of a workshop on regulatory acceptance of (Q)SARs for human health and environmental endpoints. **Environ Health Perspect.**, **111** (10): **1358–1360**.
87. Gramatica, P., 2007. Principles of QSAR models validation: internal and external. **Molecular Informatics**, **26** (5): **694-701**.
88. OECD, Environment Directorate, Joint Meeting of The Chemicals Committee and The Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology, [http://www.oilis.oecd.org/oilis/2004doc.nsf/LinkTo/NT00009192/\\$FILE/JT00176183.PDF](http://www.oilis.oecd.org/oilis/2004doc.nsf/LinkTo/NT00009192/$FILE/JT00176183.PDF)
89. Tropsha, A., Gramatica, P., Gomber, V. K., 2003. The importance of being earnest: validation is the absolute essential for successful application and interpretation of QSPR models. **QSAR Comb. Sci.**, **22** **69**.
90. Pinheiro, L. C. S., Borges, J. C., Santos, M. S., 2012. Searching for new antileishmanial lead drug candidates: Synthesis, biological and theoretical

- evaluations of promising thieno [2, 3-b] pyridine derivatives. **J. Microbiol. Antimicrobials**, **4** 32-39.
91. Bersuker, I. B., Dimoglo, A. S., Yu, M., Gorbachov, P., Vlad, F., Pesaro, M., 1991. Origin of musk fragrance activity: The electron topologic approach. **New J. Chem.**, **15** 307-320.
92. Paw, D., Thomas, R., Laura, K., Karina, N., Thomas, A. M., 1994. Estimation of bacterial growth rates from turbidimetric and viable count data. **Int. J. Food Microbiol.**, **23** 391-404.
93. Abraham, H., Ryan, H. L., 2010. LigAlign: Flexible ligand-based active site alignment and analysis. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, **29** 93-101.
94. Gerstein, M., Levitt, M., 1998. Comprehensive assessment of automatic structural alignment against a manual standard, the scop classification of proteins. Protein Science. 7445456. Cambridge University Press. Printed in the USA.
95. Wei, L., Long, P., Liu, Q., Li, Y. X., Jing, G., 2008. 3D-QSAR Studies on a Class of IKK-2 Inhibitors with GALAHAD Used to Develop Molecular Alignment Models. **QSAR Comb. Sci.** **27** 1113– 1119.
96. Schneidman-Duhovny, D. et al. Deterministic Pharmacophore Detection via Multiple Flexible Alignment of Drug-Like Molecules. **J. Comput. Biol.** **2008**, **15** 737–754.
97. Ghose, A. K., Crippen, G. M., Revankar, G. R., Mc Kernan. P. A., Srnce, D. F., Robins, R. K., 1989. Analysis of the in vitro antiviral activity of certain ribonucleosides against parainfluenza virus using a novel computer aided receptor modeling procedure. **J. Med. Chem.** **32** 746–756.
98. Ghose, A. K., Crippen, G. M., 1985. Use of physicochemical parameters in distance geometry and related three-dimensional quantitative structure-activity relationships: A demonstration using Escheria coli dihydrofolate reductase inhibitors. **J. Med.Chem.** **28** 333–346.
99. Jensen, F. R., Bushweller, C. H., 1966. Separation of Conformers. I. Axial and Equatorial Isomers of Mono substituted Cyclohexanes. **J. Am. Chem. Soc.**, **88** 4279–4281.

100. Jensen, F. R., Bushweller, C. H., 1969. Separation of conformers. II. Axial and equatorial isomers of chlorocyclohexane and trideuteriomethoxycyclohexane. **J. Am. Chem. Soc.**, **91** 3223-3225.
101. Arvo, J., 1992. Fast random rotation matrices. In David Kirk, Graphics Gems III. Academic Press Professional, San Diego, pp 117–120.
102. Baker, A. 2003. Matrix Groups: An Introduction to Lie Group Theory. Springer., ISBN978-1-85233-470-3.
103. Björck, A., Bowie, C., 1971. An iterative algorithm for computing the best estimate of an orthogonal matrix. **SIAM Journal on Numerical Analysis**, **8** 358–364.
104. Mc Gregor, M. J., Muskal, S. M., 1999. Pharmacophore fingerprinting. 1. Application to QSAR and focused library design. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, **39** 569–574.
105. Mason, J. S., Morize, I., Menard, P.R., Cheney, D. L., Hulme, C., Labaudiniere, R. F., 1999. New 4-point pharmacophore method for molecular similarity and diversity applications: Overview over the method and applications, including a novel approach to the design of combinatorial libraries containing privileged substructures. **J. Med. Chem.** **42** 3251–3264.
106. Le, S. Q., Ho, T. B., Phan, T. T., 2004. A novel graph-based similarity measure for 2D chemical structures. **Genome Informatics.** **15** 82–91.
107. Grandmont, C., 2002. Existence of a three-dimensional steady state fluidstructure interaction problem. **J. Math. Fluid Mech.**, **4** (76–94): 108.
- [30] Sharp, K. A., Honig, B., 1990. Electrostatic interactions in macromolecules: Theory and applications. **Annu. Rev. Biophys. Bio.**, **19** 301–332.
109. Bardhan, J. P., 2012. Biomolecular electrostatics—I want your solvation (model). **Computational Science and Discovery.** **5** 013001.
110. Draper, N.R.; Smith, H. 1998. Applied Regression Analysis. John Wiley & Sons, NY, NY.
111. Kommenda, M., Kronberger, G., Winkler, S., Affenzeller, M., Wagner, S., 2013. Effects of constant optimization by nonlinear least square minimization in symbolic regression. pp.1121-1128. Genetic and Evolutionary Computation Conference (GECCO 2013). July 06 - 10, 2013, Amsterdam, The Netherlands.

112. Madsen, K. H., Nielsen, B., Tingleff, O., 2004. Methods for Non-Linear Least Squares Problems. Technical University of Denmark. pp 58.
113. Marquardt, D. W., 1963. An Algorithm for the Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters. **SIAM Journal of Applied Mathematics**. **11** 431–441.
114. Mittelmann, H. D., 2004. The Least Squares Problem. [Web page] <http://plato.asu.edu/topics/problems/nlolsq.html>, Jul. 2004.
115. Domingo, L. R., Asensio, A., Arroyo, P. J., 2002. Density functional theory study of the Lewis acid-catalyzed Diels-Alder reaction of nitroalkenes with vinyl ethers using aluminum derivatives. **Phys.Org.Chem.**, **15** 660-666.
116. Tietze, L. F., Geissler, H., Fennen, J.; Brumby, T., Brand, S., Shcutz, G. J., 1994. Simple and induced diastereoselectivity in intramolecular hetero-Diels-Alder reactions of 1-oxa-1, 3-butadienes. Experimental data and calculations. **Org.Chem.** **59** 182.
117. Klopman, G., 1968. Chemical reactivity and the concept of charge- and frontier-controlled reactions. **J. Am. Chem. Soc.** **90** 223–243.
118. Salem, L., 1968. Intermolecular orbital theory of the interaction between conjugated systems. I. General theory; II. Thermal and photochemical calculations. **J. Am. Chem. Soc.** **90** 543–552 & 553–566.
119. Bronowska, A. K., 2011. Thermodynamics of ligand-protein interactions: Implications for molecular design. In: Moreno-Piraján J.C., editor. Thermodynamics—Interaction Studies—Solids, Liquids and Gases. InTech; Rijeka, Croatia., 1–48.
120. Amzel, L. M., 2000. Calculation of entropy changes in biological processes: Folding, binding, and oligomerization. **Methods Enzymol.** **323** 167–177.
121. Liu, S. Q., Xie, Y. H., Ji, X. L.; Tao, Y., Tan, D. Y., Zhang, K. Q., Fu, Y. X., 2012. Protein folding, binding and energy landscape: A synthesis. In Tech. press Rijeka, Croatia. pp. 207–252.
122. Cary, N. C., 1997. SAS Institute Inc. SAS/STAT® Software: Change and enhancements through release 6 12.
123. Abojaradeh, M., 2013. Travel Time and Delay Study to Improve Public Transit Systems in Jordan. **Journal of Environment and Earth Science.** **3** 4.

124. Lathauwer, L. D., Nion, D., 2008. Decompositions of a higher-order tensor in block terms—Part III: Alternating least squares algorithms. **SIAM Journal on Matrix Analysis and Applications**, **30** 1067–1083.
125. Turabekova, M. A., Rasulev, B. F., Levkovich, M. G., Abdullaev, N. D., Leszczynski, J., 2008. Aconitum and Delphinium sp. alkaloids as antagonist modulators of voltage-gated Na⁺ channels AM1/DFT electronic structure investigations and QSAR studies. **Computational Biology and Chemistry**, **32** 88–101.
126. Daniel Barbosa de Oliveira Anderson Coser Gaudio, 2003. BuildQSAR: A New Computer Program for QSAR Analysis. **Molecular Informatics**, **19** (6): 599-601
127. Cramer, R. D.; Bunce, J. D.; Patterson, D. E.; Frank, I. E., 1988. Crossvalidation, bootstrapping, and partial least-squares compared with multiple-regression in conventional QSAR studies. **Quant Struct-Act Relat.**, **7** 18-25.
128. Wold, S., 1978. Cross-validatory estimation of number of components in factor and principal components models. **Technometrics**, **20** 397–405.
129. Roy, P. P., Roy, K., 2008. On some aspects of variable selection for partial least squares regression models. **QSAR Comb. Sci.**, **27** 302-313.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Ertuğrul ASLAN

Uyruğu: Türkiye (T.C.)

Doğum Tarihi ve Yeri: 28 Mayıs 1965, Gaziantep

Medeni Durumu: Evli

Tel: +90 5324965746

email: e.aslan2738@gmail.com

Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü 38039
Talas/KAYSERİ

EĞİTİM

| Derece | Kurum | Mezuniyet Tarihi |
|---------------|-------------------------------|------------------|
| Yüksek Lisans | E.Ü. Fen Bilimler Enstitüsü | 1996 |
| Lisans | A.Ü. Fen-Edebiyat Kimya | 1987 |
| Lise | M.Rüştü Uzel A.T.L. Gaziantep | 1983 |

İŞ DENEYİMLERİ

| Yıl | Kurum | Görev |
|-------------|------------------------|---------------|
| 2018- Halen | Milli Eğitim Bakanlığı | Uzm öğretmen. |

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

1. Aslan, E. Sarıpınar, E. İlhan İ.Ö. July 2003 Asian Journal of Chemistry 15(3):1373-1379.
2. Aslan, H.G. Karacan, N. Aslan, E. October 2012 Journal of The Chinese Chemical Society.
3. Aslan, E. 23-28 Ağustos 2015 27.Ulusal Kimya kongresi poster sunumu.
4. Guzel,Y. Aslan, E. Turkmenoğlu, B. Su, E.M. Mayıs 2018 Current Computer-Aided Drug Design 14(3)

