

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

**ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK
ALGORİTMA METODU İLE
FENİLPİRAZOLGLUTAMİK ASİT PİPERAZİN
BİLEŞİKLERİNDE FARMAKOFOR BELİRLENMESİ VE
4D-QSAR ANALİZİ**

**Hazırlayan
Reyhan ÖZDOĞAN**

**Danışman
Prof. Dr. Emin SARIPINAR**

Yüksek Lisans Tezi

**Eylül 2016
KAYSERİ**

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

**ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK
ALGORİTMA METODU İLE
FENİLPIRAZOLGLUTAMİK ASİT PİPERAZİN
BİLEŞİKLERİNDE FARMAKOFOR BELİRLENMESİ VE
4D-QSAR ANALİZİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hazırlayan
Reyhan ÖZDOĞAN**

**Danışman
Prof. Dr. Emin SARIPINAR**

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından
FBY-2016-6435 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Eylül 2016
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.

Reyhan ÖZDOĞAN



YÖNERGEYE UYGUNLUK

“Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma metodu ile Fenilpirazolglutamik Asit Piperazin bileşiklerinde farmakofor belirlenmesi ve 4D-QSAR Analizi” adlı Yüksek Lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
Reyhan ÖZDOĞAN

Danışman
Prof. Dr. Emin SARIPINAR

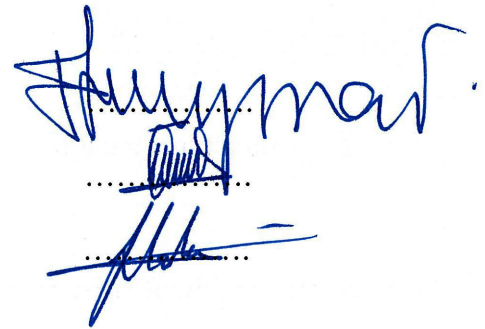
Kimya ABD Başkanı
Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Prof. Dr. Emin SARIPINAR danışmanlığında **Reyhan ÖZDOĞAN** tarafından hazırlanan “Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma metodu ile Fenilpirazol glutamik asit piperazin bileşiklerinde farmakofor belirlenmesi ve 4D-QSAR Analizi” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

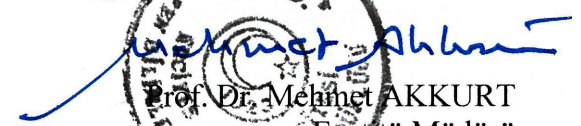
19 /09/2016

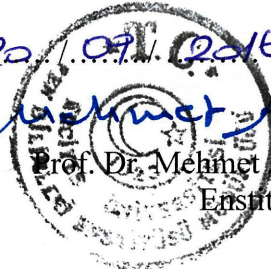
JÜRİ:

Danışman :Prof.Dr.Emin Sarıpınar
Üye : Prof.Dr.İlhan Özer İlhan
Üye :Doç.Dr.Hakan Usta

**ONAY:**

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 20/09/2016 tarih ve 2016/21-12 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...20/09/2016

Prof. Dr. Mehmet AKKURT
Enstitü Müdürü



TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmalarım sűresince bilgi ve deneyimleri ile her konuda yardımlarını ve desteęini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Emin SARIPINAR' a sonsuz saygı ve teŐekkűrlerimi sunarım.

Yűksek lisans eęitimim sűresince emeęi geçen bűtűn hocalarıma sonsuz saygı ve teŐekkűrlerimi sunarım. Tez çalıŐmam boyunca yardımlarını esirgemeyen ArŐ.Gör. Sevtap AęLAR YAVUZ ve deęerli arkadaŐım Sevinç OCAKLI' ya teŐekkűr ederim.

Ayrıca hayatım boyuca maddi manevi yardımlarını esirgemeyen canım aileme sonsuz minnettarlıklarımı bildiririm.

Bu tez çalıŐmasına maddi destek veren Erciyes Ŭniversitesi Bilimsel AraŐtırma Projeleri Birimi'ne (Proje No: FBY-2016-6435) teŐekkűr ederim.

Reyhan ÖZDOğAN
Kayseri, Eylűl 2016

**ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK ALGORİTMA METODU İLE
FENİLPIRAZOLGLUTAMİK ASİT PİPERAZİN BİLEŞİKLERİNDE
FARMAKOFOR BELİRLENMESİ VE 4D-QSAR ANALİZİ**

Reyhan ÖZDOĞAN

**Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Eylül 2016
Danışman: Prof. Dr. Emin SARIPINAR**

ÖZET

Bu çalışmada, fenilpirazolglutamik asit piperazin bileşiklerine ait molekül serisi için sorumlu farmakofor grubunun belirlenmesi ve bileşik serisinin nicel biyoaktivite tahmini tarafımızdan geliştirilen Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) 4D-QSAR metodu kullanılarak yapılmıştır. Kuantum kimyasal hesaplamalar HF 3-21 G metodu kullanılarak (vakumlu ortamda) yapıldıktan sonra yük, bağ derecesi, kartezyen koordinatları ve konformasyon analiz bilgilerinden faydalanılarak serideki bileşiklerin bütün konformerleri için Elektron Konformasyonel Uygunluk Matrisleri (ECMC) hazırlanmıştır. EMRE programı kullanılarak ECMC'ler belirli tolerans değerleri içerisinde karşılaştırılıp fenilpirazolglutamik asit piperazin bileşiklerine için aktiviteden sorumlu farmakofor grubu bulunmuştur. Seride aktiviteye en fazla etkisi olan alt parametre setini seçmek ve teorik aktivite değerlerini hesaplamak için EMRE yazılımı içinde olan genetik algoritma ve doğrusal olmayan en küçük kareler (Isqnonlin) yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca belirli sayıda R ve S yapısındaki bileşikler modellenerek bunlarında farmakofor grubu ve aktiviteleri hesaplanacak ve enantiomerlerin (R ve S) aktivite üzerine etkisi belirlenecektir.. Modellerin geçerliliğini doğrulamak için LOO-çapraz doğrulama (Leave-one-out Cross Validation), regresyon, dahili ve harici doğrulama ve uygunluk korelasyon katsayısı (CCC) analizleri istatistiksel olarak yapılacaktır. Model 1 için $R^2_{\text{eğitim}}$, R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} ve con1, con2 ve con3 değerleri sırasıyla 0.809, 0.758, 0.747, 0.784, 0.704, 0.765, 0.898, 0.837, 0,894'tir.

Anahtar Kelimeler: QSAR; Fenilpirazolglutamik asit piperazin bileşikleri; ilaç tasarımı; farmakofor; elektron konformasyonel metot; genetik algoritma.

**PHARMACOPHORE MODELLING AND 4D-QSAR ANALYSIS OF
PHENYLPYRAZOLE GLUTAMIC ACID PIPERAZINE BY ELECTRON
CONFORMATIONAL-GENETIC ALGORITHM METHOD**

Reyhan ÖZDOĞAN

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

M.Sc. Thesis, September 2016

Supervisor: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

ABSTRACT

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

ECMC's were compared within a certain tolerance values by using the program EMRE and responsible pharmacophore group for Phenylpyrazole Glutamic Acid Piperazine compound was found. For selecting of sub-parameter which had the most effect on activity in serial and calculation of theoretical activity values non-linear least square method and genetic algorithm which was taken part in EMRE program was used. In addition, compounds were classified as the training and test set and accuracy of the models was made as cross-validation and the statistical. In this study, calculations were made by two different sets. For model 1 $R^2_{\text{eğitim}}$, R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} ve con1, con2 and con3 values were 0.809, 0.758, 0.747, 0.784, 0.704, 0.765, 0.898, 0.837, 0,894 respectively.

Keywords: QSAR; Phenylpyrazole Glutamic Acid Piperazine compound; drug design; pharmacophore; electron conformational method; genetic algorithm.

İÇİNDEKİLER

ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK ALGORİTMA METODU İLE FENİLPİRAZOLGLUTAMİK ASİT PİPERAZİN BİLEŞİKLERİNDE FARMAKOFOR BELİRLENMESİ VE 4D-QSAR ANALİZİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	ii
ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
GİRİŞ	1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı.....	5
1.2. QSAR (Nicel Yapı Aktivite İlişkisi) Metotları.....	7

2. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç	9
2.2. Yöntem	10
2.2.1. Elektron Topolojik Metot.....	11
2.2.2. Elektron Konformasyonel Metot	11
2.2.2.1. Konformerler ve ECMC Matrislerinin Oluşturulması	12
2.2.2.2. Farmakofor Tanımlama	12
2.2.2.3. Aktivitenin Genel Formülü	13

2.2.3. Optimizasyon ve Genetik Algoritma	15
2.2.4. Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu.....	16
2.2.4.1. EMRE Yazılım Sistemi	19
2.2.4.2. Adım 1: Bileşik Serisinin Seçimi.....	20
2.2.4.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz	21
2.2.4.4. Adım 3: ECMC'lerin Oluşturulması.....	22
2.2.4.5. Adım 4: ECMC'lerin Karşılaştırılması ve Farmakofor Belirleme	24
2.2.4.6. Adım 5: Parametre Hazırlama ve APS/AG Grupları.....	27
2.2.4.7. Adım 6: Genetik Algoritma ile Parametre Seçimi, Aktivite Hesabı.....	33
2.2.4.8. Adım 7: Model Doğrulama.....	34
2.2.4.8.1. Dahili Doğrulama (İnternal Validation)	35
2.2.4.8.2. Harici Doğrulama (External Validation).....	36
3. BÖLÜM	
BULGULAR	
3.1. Bileşik Serilerinin Seçimi.....	39
3.1.1. Fenilpirazolglutamik asit piperazin	39
3.2. Fenilpirazolglutamik Asit Piperazin Serisi için ECMC Hazırlanması ve	
Farmakofor Belirlenmesi	47
3.2.1. Fenilpirazolglutamik Asit Piperazin Serisine ait Farmakofor	49
3.3. Fenilpirazolglutamik Asit Piperazin Türevleri için Parametrelerin	
Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı	51
3.3.1. Fenilpirazolglutamik Asit Piperazin Serisinin Eğitim ve Test Seti Olarak	
Hesaplanması	52
3.3.1.1. Fenilpirazolglutamik Asit Piperazin Serisinde 45 Bileşik Eğitim ve 15	
Bileşik Test Seti Olarak Aktivite Hesaplaması	53
4. BÖLÜM	
TARTIŞMA VE SONUÇ	
KAYNAKLAR	69
EK-1.....	76
ÖZGEÇMİŞ.....	102

KISALTMALAR VE SİMGELER

2D-QSAR	: İki Boyutlu Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
3D-QSAR	: Üç Boyutlu Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
4D-QSAR	: Dört Boyutlu Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
AG	: Aktiviteyi artırıcı yardımcı grup
APS	: Aktiviteyi perdeleyici grup
CADD	: Bilgisayar destekli ilaç tasarımı
CCC	: Uyum Korelasyon Katsayısı
CoMFA	: Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi
CoMSIA	: Karşılaştırmalı Moleküler Şekil Analizi
E	: E istatistik değeri
ECGA	: Elektron Konformasyonel Genetik Algoritma
ECMC	: Elektron Konformasyonel Uygunluk Matris
ECSA	: Elektron Konformasyonel Alt Matris
ETM	: Elektron Topolojik Metot
ETMC	: Elektron Topolojik Uygunluk Matris
GA	: Genetik Algoritma
PCA	: Temel Bileşen Analizi
Pha	: Farmakofor
PLS	: Kısmi En Küçük Kareler Regresyon Analizi
q²	: Dahili çapraz doğrulama değeri
q²_{ext1}	: Harici çapraz doğrulama değeri (Eğitim ortalama)
q²_{ext2}	: Harici çapraz doğrulama değeri (Test ortalama)
q²_{ext3}	: Harici çapraz doğrulama değeri (Eğitim ve Test seti içerir)
QSAR	: Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
R²_{egitim}	: Eğitim seti için regrasyon katsayı değeri
R²_{test}	: Test seti için regrasyon katsayı değeri
SAR	: Yapı Aktivite İlişkisi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Fenilpirazolglutamik asit piperazin serisine ait temel iskelet	20
Tablo 2.2.	Fenilpirazolglutamik asit piperazin serisindeki 40 nolu bileşiğe ait 7 adet konformeri için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri	21
Tablo 2.3.	Çalışmada kullanılan parametrelerin sınıflandırılması	29
Tablo 3.1.	Fenilpirazolglutamik asit piperazin serisine ait temel iskelet, süstitüentler, konformer sayıları, bileşiklere ait enantiomerler ve deneysel aktivite değerleri	40
Tablo 3.2.	Fenilpirazolglutamik asit piperazin	50
Tablo 3.3.	Fenilpirazolglutamik asit serisi 45 bileşik eğitim, 15 bileşik test seti için elde edilen 1-8 κ_j değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri	54
Tablo 3.4.	Fenilpirazolglutamik asit serisi 45 bileşik eğitim, 15 bileşik test seti için elde edilen 9-15 κ_j değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri	55
Tablo 3.5.	Fenilpirazolglutamik asit serisi 45 bileşik eğitim, 15 bileşik test seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri	57
Tablo 3.6.	Fenilpirazolglutamik asit serisi 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri	58
Tablo 3.7.	Fenilpirazolglutamik asit serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 9 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 40. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri	60
Tablo 3.8.	Fenilpirozolglutamik asit serisinde 9 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2}	61
Tablo 3.9.	Fenilpirazolglutamik asit serisi 60 bileşik eğitim seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri	63

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	İlaç tasarımında EMRE yazılım sisteminin adımları	18
Şekil 2.2.	ECMC'nin üç boyutlu gösterimi	23
Şekil 2.3.	Fenilpirazolglutamik asit piperazin serisi için hazırlanmış atm dosyası	25
Şekil 2.4.	ECSP programına ait ara yüz	26
Şekil 3.1.	Fenilpirazol glutamik asit piperazin serisinde 40. Bileşiğin 1. konformerlerine ait ECMC 'nin genel görünüşü	48
Şekil 3.2.	Fenilpirazolglutamik asit serisi 45 bileşik eğitim 15 bileşik test seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği	59
Şekil 3.3.	Fenilpirazolglutamik asit serisi için $a^{(1)}$ parametresinin gösterimi	61
Şekil 3.4.	Fenilpirazolglutamik asit piperazin serisi eğitim ve test seti için 9 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tüm konformerler dahil)	64
Şekil 3.5.	Fenilpirazolglutamik asit piperazin eğitim ve test seti için 10 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tek konformer)	64
Şekil 3.6.	Fenilpirazolglutamik asit piperazin 45 bileşik eğitim 15 bileşik test seti için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği	65

GİRİŞ

İlaç tasarımı, yapı-aktivite ilişkilerinden faydalanılarak, farmakolojik aktivitesi öngörülebilir potansiyel ilaç moleküllerinin tasarlanmasıdır.

İdeal ilaç geliştirmedeki amaç daha etkili, daha az toksik ve daha az yan etkili olan ilaçlar elde etmektir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre 2008 yılında 17.3 milyon insanın kalp hastalıkları nedeniyle öldüğü belirlenmiştir [1]. Kemik iliğindeki megakaryositlerden oluşan plateletler ve trombositler vücumuzda hasar gören dokuların onarımını ve doğal haline dönmelerini sağlamak için gerekli büyüme faktörlerini yapısında barındıran kanın pıhtılaşmasında rol oynayan, stoplazmik kan hücreleridir. Oluşan pıhtılar damarlarda tıkaç oluşturarak akut koroner sendrom (kalp krizi) ya da iskemik inme (beyin krizi) gibi krizlerde trombositler kritik bir rol oynamaktadırlar. Kan dolaşımında birkaç günlük ömrü olan trombositler plazmada trombin, kollagen, adenosin difosfat (ADP) ve epinefrin gibi çeşitli uyarıcılara karşı farklı sinyaller vererek agregasyon (pıhtılaşma) olurlar. Pıhtılaşmanın nedeni, Adenosin difosfat (ADP) trombositler üzerindeki P2Y₁ ve P2Y₁₂ reseptörlerine (G-protein bağımlı reseptörler) bağlandığı zaman hücre içi bir takım sinyallerin tetiklenmesini sağladığı ve pıhtılaşmayı başlattığı düşünülmektedir [2-3-4-5] Klopidoğrel, ADP reseptör antagonistidir ve bir ön ilaçtır. Kalp hastalıklarında kullanılan Klopidoğrel (Plavix), trombosit yüzeyinde bulunan P2Y₁₂ reseptörüne bağlanarak, bu reseptörü tersinmez olarak bloke edip ADP ile en önemli mediatörlerden olan fibrinojen ile birbirine bağlanır ve buna bağlı gelişen trombosit agregasyon pıhtılaşma olayını geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek etkilerini gösterirler [6-7]. Klopidoğrel ilacı kullanımı ile inmenin ve kalp krizinin sıklığının %8.7 (düşük bir değer) oranında azaldığı görülmüştür [8]. Klopidoğrel kullanımı sonucu klinikte karşılaşılan gecikmiş etki başlangıcı, trombosit inhibisyonunda bireyler arası farklılık veya yaygın direnç ve etki oranının düşük olması gibi sorunlar, araştırmacıları daha etkili ve güvenilir ilaçlar tasarlamaya yönlendirmektedir. Kan trombosit açısından zengin plazma (hPRP) serumunda P2Y₁₂ ve hPRP (human platelet-rich plasma)

reseptörüne tersinir olarak bağlanan ve inhibitörleri olarak hareket eden aktivitesi yüksek yeni bileşiklerin sentezi ve bulunması önemli olduğu anlaşılmıştır.

Marc Nazare ve çalışma arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan bir çalışmada 60 adet fenilpirazolglutamik asit piperazin iskeletine sahip bileşiklerin Klopidoğrel gibi antitrombotik etkiye sahip olabileceği K_i (ilaç molekölü-reseptör kompleksinin disosiyasyon sabitesi, mikromolar) cinsinden $P2Y_{12}$ ve hPRP aktivite değerleri ölçülerek yayınlanmış ve gelecek vaad eden bileşikler olduğu anlaşılmıştır [9]. İncelemesi planlanan bileşiklerin temel iskeleti şekil 2.1'de verilmiştir. Bilindiği gibi Glutamik asit (Glu) proteinleri oluşturan aminoasitlerden biri olup, incelenecek bu bileşik serisi de glutamik asit türevleri olup QSAR modellenmesi yapılarak damarlarda dolaşan kanın pıhtılaşmasına engel olma ihtimali olan veya stent takılmış kalp hastalıklarında korunmak amacıyla aktivitesi yüksek yan etkisi az yeni bileşikleri modellemek ve araştırmacılara önermek oldukça önem arz etmektedir. Geleneksel yollarla sentezlenmiş veya doğal kimyasalların ilaç olarak geliştirilmesi ve bulunması çok pahalı ve uzun bir yoldur. Bu nedenlerle çeşitli QSAR (Quantitative-Structure Activity Relationship) metotları [10] oldukça pahalı olan yazılımlar geliştirilmiştir [11-12]. QSAR metotlarını kullanarak modelleme yapmadaki amaç; Bir bileşik serisinde on binlerce yeni türev sentezlemek farmakofor grupları belirlemek ve aktivitelerini ölçmek pratik olmadığından dolayı belli sayıda sentez yapıldıktan sonra QSAR modelleri oluşturularak sentezlenmemiş ve aktivitesi bilinmeyen daha aktif yeni bileşikleri bilgisayar destekli çalışmalarla belirlemek en uygun yol olarak görünmektedir. İlaç tasarımında, CoMFA (comparative molecular field analysis) ve CoMSIA (comparative molecular similarity indices analysis) 3D-QSAR metotları medisinil kimyada ilaç olmaya aday yeni bileşiklerin sentezinde yaygın olarak kullanılan metotlarıdır [13-14-15].

Kan serumundan elde edilen plateletler hPRP ve $P2Y_{12}$ enzimleri, fenilpirazolglutamik asit piperazin bileşikleri ile etkileştirilerek bulunan K_i deneysel aktivite değerleri kullanarak QSAR modellemeleri oluşturmak planlanmıştır. Çalışmaların doğruluğu, güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği için modelleme yapılırken QSAR çalışmalarında (modellerin güvenilirliği için genellikle random olarak) bileşik serisi eğitim ile eğitime aldıktan sonra kurulan modellerin geçerliliği test seti olarak kontrol etmek ve aktivitesi bilinmeyen bileşiklere uygulamaktır.

3D- ve 4D-QSAR modelleme çalışmaları için grubumuz tarafından algoritması ve teorisi geliştirilen, aktif moleküllerin belirlenmesi için güçlü ve etkili olan Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) metodu ve EMRE yazılımı kullanılarak yapılan çalışmalar yayınlarımızda ayrıntılı olarak anlatılmıştır [16-17]. Fenilpirazolglutamik asit piperazin iskeletine sahip bu bileşiklerin aktiviteden sorumlu ve bioalıcı ile etkileşen farmakofor (Pha) ve antifarmakofor gruplarının bulunması, ve kantitatif biyoaktivite tahminini yaparak aktiviteyi arttıran (AG) ve azaltan (APS) parametrelerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Bu işlemde sonra deneysel olarak sentezlenmemiş ve deneysel özellikleri bilinmeyen yüksek aktiviteli yeni fenilpirazolglutamik asit piperazin türevlerini modelleme ve simülasyonla sunulacaktır. Aynı bileşik serileri genellikle aynı farmakofor grubu içermesine rağmen neden birbirinden farklı aktivite gösterdiğinin nedenleri araştırılarak ve biyolojik aktiviteye etki eden geometrik, elektronik, topolojik yapısal parametrelerin bulunması amaçlanmıştır. Fenilpirazolglutamik asit piperazin türevlerinin literatürde verilen [9] 60 bileşik ve aktivitesi bilinmeyen belli sayıda bileşiğin olası bütün konformerlerin kuantum kimyasal hesaplamaları yapıldıktan sonra, modelleme çalışmalarına devam edilecektir. Bileşiklerin atom yükleri, bağ derecesi ve atomlar arası mesafe kullanılarak bileşiklerin her bir konformeri için üç boyutlu elektron konformasyonel uygunluk matrisleri (ECMC) hazırlanacaktır. Sonra en basit yapılu bileşiğin en düşük enerjili konformerinin ECMC'si referans alınarak diğer ECMC'ler belirli tolerans aralığında karşılaştırılarak aktiviteden sorumlu olan farmakofor grup (Pha) yani elektron konformasyonel alt matris (ECSA) belirlenmeye çalışılacaktır. Pha'yı etki eden yani aktiviteyi arttırıcı (AG) ve aktiviteyi azaltıcı gruba (APS) ait üç boyutlu elektron topolojik özellikler bulunarak biyolojik aktivite tahmini yapılacaktır. Aktivite hesaplamalarında kullanılmak üzere elektronik, geometrik ve fizikokimyasal özellikler gibi çok sayıda değişkenin hazırlanması, farmakofor grubun bulunması ve QSAR modellerinin geliştirilmesi 4D-QSAR çalışmalarında başarılı sonuçlar elde edilen EC-GA metodu ve EMRE paket programı kullanılacaktır [17-18-19]. Tez kapsamında en önemli amaçlardan biri de: reaksiyonlarda rasemik karışım sentezlendiği için her bir rasemik bileşiklerin ayrılması ve aktivitelerinin belirlenmesi oldukça zor ve zahmetli bir iştir. Ayrıca QSAR çalışmalarında en önemli problemlerden biri rasemik karışımında bulunan her bir enantiomerlerinin aktivitelerini belirlemektir. Şekil 3.1' de görülen enantiomerlerin her birinin elektron konformasyon uygunluk matrisleri farklı olduğu

için enantiomerlerin farmakofor gruplarını ve aktivitelerini belirlemeleri mümkün olmaktadır [20] .

İncelememeyi planladığımız bileşiklerin genel formülü aşağıda verilmiş olan kiral özelliğe sahip olup R ve S yapısındaki bileşiklerin aktiviteleri deneysel olarak belirlenecektir. Modellenerek farmakofor grubu ve aktiviteleri hesaplanacaktır. Bu çalışmada en iyi 4D-QSAR modeli/modelleri kurmak için bu bileşiklerin serisinin kuantum kimyasal ve konformasyon analizleri biyolojik sistemlere uygunluk açısından Hatree-Fock (HF, 3-21G) metodu kullanılarak vakumlu ortamda yapılması planlanmıştır.

Farmakofor grubunu, moleküler tanımlayıcılar (parametreler) ve aktivite hesaplamaları için kişisel bilgisayarlarda çalışan kapsamlı hem 3D hem de 4D-QSAR hesaplamaları yapan EMRE programını test etmek piyasada 2000-50000 dolar gibi fiyatla kiralanan/satılan programlara alternatif oluşturarak rekabet gücümüzü ortaya koymaktır [21]. Geliştirdiğimiz EC-GA metodu ve EMRE yazılımını kullanarak bileşiklerin yeni moleküler simülasyon modellerini ve bilgisayar destekli ilaç tasarımı [CADD] teknikleri ile birleştirerek özgün bileşikler tasarlayabilmek, çok daha hızlı ve ucuza, ilaç adayları belirleyerek yeni moleküller geliştirebilmek hedeflenmiştir.

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

İdeal ilaç geliştirmedeki amaç daha etkili, daha az toksik, daha az yan etkili olan ilaçlar elde etmektir. Yeni ilaç geliştirilmesi, uzun, zahmetli ve oldukça yüksek harcamaları gerektiren bir süreçtir [22]. Son zamanlarda yapılan bir hesaplama göre, yeni ilaç geliştirilmesi yaklaşık 10 yılı ve yaklaşık 1 milyar dolar harcamayı gerektirmektedir. Bu nedenle de harcanan süre ve maliyetin düşürülmesi amacıyla bilgisayar-destekli ilaç tasarım yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD) ve ilacın toksikolojisi ilaç sanayinde en hızlı şekilde gelişen çok önemli konular arasında yer almaktadır. Deneysel çalışmalar yapmadan bilgisayar hesaplamalarından yararlanarak ilaçların yapıları hakkında önbilgiye sahip olunabilmektedir. Elde edilen bu ön bilgiler kullanılarak ilaçta olması gereken özellikler belirlenerek uygun bileşiklerin sentezi gerçekleştirilebilir [47].

Yapı-aktivite incelemeleri bilgisayar modelleriyle birleştirildiğinde bileşik serisi içerisindeki aktiviteden sorumlu, molekül içinde bulunan ortak ve genel bir parçanın elektronik ve geometrik özelliği aktif fragment veya farmakofor (Pharmacophore, Pha) olarak tanımlanır. Her bir molekül için deneysel aktivite verileri hesaplanan veriler ile uyum göstermesi ölçüsünde başarılıdır. Aktivitede rol alan temel iskelete göre yeni moleküllerin dizayn edilerek sentezlenmesi ve mevcut olan moleküllerin biyolojik aktivitelerinin tahmini için QSAR metodu ile çıkartılan sonuçlar kullanılır.

Herhangi bir bileşiğin kimyasal yapısı deneysel yöntemlerle belirlenebilir. Deneysel çalışmalar yapmadan bilgisayar çalışmalarından yararlanarak ilaçların yapıları hakkında önbilgiye sahip olunabilir. Elde edilen bu ön bilgiler kullanılarak ilaçta istenen özellikler belirlenip bu özelliklere uygun bileşiklerin sentezi gerçekleştirilir.

Bilgisayar destekli ilaç dizaynındaki temel amaç, biyolojik aktivite ile bileşiğin kimyasal yapısından belirlenen moleküler özellikleri arasındaki mümkün olan lineer ve nonlineer matematiksel ilişkileri bulmak ve farklı QSAR modelleme yaklaşımlarını kullanarak ilaç olmaya aday bileşikler ortaya çıkarmaktır [23]. Biyolojik aktivitesi ve molekülün yapısı arasında bir ilişki olduğu temeline dayanan QSAR analizi, bu ilişkiyi çeşitli yapısal özelliklerin bir fonksiyonu olarak matematiksel bir eşitlikle ifade etmeye çalışır ve genellikle aynı sınıfa ait olan bileşikler için biyolojik aktivite tahmini yapar. Aktivitenin kimyasal yapıdaki değişikliklere bağlı olarak nasıl değiştiğini açıklar [24]. Çoğu biyolojik özellikler, molekülün üç boyutlu konformerlerine dayanmasına rağmen 3D-QSAR metotlarında her ligand molekülü tek bir biyoaktif konformasyon ve yönelme ile temsil edilir. Diğer konformerler 3D-QSAR tekniklerinde analiz edilmez ve modellenmez. Genellikle en düşük enerjili konformer model oluşturulmasında kullanılır. Bileşiklerin yapıları ve biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için çok boyutlu QSAR teknikleri kullanılması daha uygundur. Hopfinger ve arkadaşları tarafından geliştirilen [25] ve 3D-QSAR'ın bir uzantısı olarak düşünülen 4D-QSAR analizinde her bir ligand molekülü tek bir konformerden ziyade konformerler grubu ile temsil edilir.

İlaç tasarımında farmakofor önemli bir yere sahiptir. Farmakofor bir bileşiğin yapısındaki bazı kısımların belirli biyoalıcılarla güçlü bir şekilde etkileşirken, diğer kısımlarının etkileşimi daha az olduğu düşüncesine dayanır. Buna göre farmakofor, belli bir biyolojik aktivite gösteren ligand grubunun tüm aktif konformasyonlarında ortak olan biyolojik özelliklerin üç boyutlu bir haritası olarak tanımlanabilir [26]. Farmakofor tanımlama ve uygulamalarına birçok metot geliştirilmiştir. [48]. Elektron topolojik (ET) metot [28-30] ve elektron konformasyonel (EC) metot [10-13] farmakofor tanımlaması için kullanılan QSAR metotlarından iki tanesidir. EC metot ile sadece farmakofor tanımlama değil aynı zamanda doğrusal olmayan matematiksel modellere dayanarak biyoaktivite tahmini de yapılabilir.

Son yıllarda fiziksel ve kimyasal özellikleri belirten çok sayıda farklı moleküler parametreler tanımlanmıştır [49]. Moleküllerin fizikokimyasal ve yapısal özelliklerinin temsil edilmesinde kullanılan parametreler QSAR analizlerinin bir parçası olarak kuantum kimyasal hesaplamalardan elde edilirler ve molekülün aktivitesi bir şekilde bu parametrelerin değerleri ile ilgilidir. Fakat bir bileşik için oluşturulan parametrelerin

hepsi aynı derecede öneme sahip değildir. Bu yüzden çok sayıda parametre içerisinde daha önemli olanları seçmek ve tahmin gücü yüksek modeller oluşturmak amacıyla birçok parametre seçim metodu mevcuttur. Temel bileşen analizi (principal-component analysis, PCA) [50], kısmi en küçük kareler (partial least-squares, PLS) [51] sinir ağları (networks, NNs) [52] ve genetik algoritma (GA) [53] QSAR çalışmalarında parametre seçimi için sıklıkla kullanılan yöntemlerden bazılarıdır [54].

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

1.2. QSAR (Nicel Yapı Aktivite İlişkisi) Metotları

Kimyasal yapıdaki bir değişim biyoaktivitede pozitif ya da negatif bir değişiklik [55] getirmesi söz konusudur. Sistemik sebep-sonuç ilişkisine “yapı aktivite ilişkisi, structure-activity relationship (SAR)” denmektedir. SAR’ın amacı; değişen ilaç yapısının kimyasal sonuçlarını belirlemeyip ve daha sonra kimyasal yapıdaki ve özelliklerdeki hangi değişikliklerin daha iyi biyolojik aktivite sağlayacağını bulmaktır.

Moleküllerin fizikokimyasal özelliklerini biyolojik aktivite ile nicel olarak ilişkilendiren ve “nicel yapı-aktivite ilişkisi, quantitative structure-activity relationship (QSAR)” olarak bilinen bu kavram ilk olarak 1960’ların başında Corwin Hansch [56] tarafından çalışılmıştır.

Boyuta göre sınıflandırılan QSAR metotları zaman içerisinde 2D-QSAR’dan 3D-QSAR’a ve son zamanlarda da 4D-, 5D- ve 6D-QSAR’a [27] gelişmiştir. Günümüzde QSAR, 2D/3D/4D-QSAR yaklaşımlarını kullanan ligand temelli (reseptör yapısından bağımsız) ve 3D/4D-QSAR metotlarını kullanan reseptör-temelli (yapı-temelli) çalışmalar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

2D-QSAR modelleri ligand-reseptör etkileşimlerini fazla basitleştirdiğinden bu parametreler ligand-reseptör arasındaki etkileşimleri modellemek için analizlerde yeterli kalamamıştır ve 2D-QSAR metodunun ana eksikliği ise üç boyutlu bilgiyi barındırmamasıdır.

3D-QSAR model oluşturmak için molekülün üç boyutlu özelliklerini tanımlayan parametreleri kullanması söz konusudur. Çeşitli geometrik, fiziksel özellikler ve kuantum kimyasal parametreler ligandların üç boyutlu özelliklerini tanımlamak için kullanılması mümkündür.

3D-QSAR çalışmalarında molekülerin en uygun konformerlerin bulunması çok önemli bir parametre olmasına rağmen sadece her bir bileşiğin sadece tek konformeri kullanılmaktadır. Bunadan dolayı aktif bileşiğin doğru yönelmiş tek konformerin belirlenmesi ve bioreseptör-ligand etkileşimi 3D-QSAR (CoMFA ve CoMSIA ilaç tasarımında en yaygın kullanılan metodlar) çalışmalarında temel problemlerinden biridir [57].

3D-QSAR metotlarında yer alan s eksiklikleri ortadan kaldırmak için Hopfinger ve arkadaşları tarafından 4D-QSAR yaklaşımı geliştirilmiştir. Bu metot 3D-QSAR metotlarından farklı olarak, aktif konformasyon minimum enerjili tek konformer olmadığı fikrini belirtmiştir [25].

4D-QSAR yaklaşımı belli bir biyolojik aktiviteden sorumlu ligandların aktiviteleri arasındaki farklılığın, bu ligandların Boltzmann uzaysal dağılımlarıyla uyumluluk göstermesi mümkündür. 4D-QSAR yaklaşımındaki dördüncü boyut, birden çok konformasyon, üst üste çakıştırma (alignment), farmakofor örneklenmesini ve Boltzmann dağılımlarıyla ağırlandırılarak dâhil edilmesi söz konusudur. Bu yaklaşım reseptör yapısının bilinmediği durumlarda kullanışlı olmaktadır. [58-59]. Vedani ve grubuna göre QUASAR olarak adlandırılan paket programı, çok yönlü konformasyonların etkilerinin birleştirilmesi ile 4D-QSAR kavramlarını kullanır. Bu yöntemde, ligandın reseptöre bağlanma serbest enerjisi tahmin eder. Aynı zamanda reseptör yapısı bilinmediği zamanlarda kullanılması söz konusudur [60].

5D-QSAR, ilaç reseptörleri statik yapılar olmadığı ve substrat (ligand) tarafından etkileneceği için birden fazla induced-fit modelini birleştirmesine sahip metottur [61].

6D-QSAR beşinci boyuta ilave olarak çözücü ve çözünen molekülleri arasında zayıf kovalent bağların oluştuğu çoklu çözünme modellerini de belirleyebilmesi mümkündür [60-62].

2. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu çalışmada:

Bu çalışmada:

1. Semiempirik ve Hartree-Fock hesaplamaları yapmak için Spartan 10 paket programları,
2. Her bir bileşiğin her bir konformerinin yapısını üç boyutlu olarak belirleyen topolojik matrisleri (Electron Conformational Matrix of Congruity, ECMC) hazırlayan ve aktivite hesaplamasında kullanılmak üzere bileşiğin özelliklerini gösteren sayısal parametreleri hazırlayan EMRE V2.0 programı,
3. ECMC matrislerini atomlara göre karşılaştırarak elektron konformasyonel alt matrisi (Electron Conformational Sub Matrix, ECSA) belirleyen ECSP programı,
4. Biyolojik aktiviteyi hesaplamaları yapmak üzere Matlab 7.0 [63] ile yazılmış program,
5. Yazılımların geliştirilmesi için Delphi 7.0 ve C programları,
6. HP Workstation (iş istasyonu) xw 8200, Fujitsu-siemens celcius iş istasyonu,
7. Core 2 Quad işlemcili 5 adet pc, Dual 2 core işlemcili 1 adet pc, HP Notebook,
8. Veri depolama aygıtı,
9. 10 kVA'lık online güç kaynağı kullanılmıştır.
10. Linux suse işletim sistemi

2.2. Yöntem

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

Genel olarak ilaç tasarımı ligand ve yapı temelli olmak üzere kullanılan iki yöntem bulunmaktadır. Çalışmalarımızda ligand temelli bilgisayar destekli ilaç tasarımı yapılmıştır. Biyolojik aktivite tahmininin yapılması, farmakofor grubun bulunması, aktiviteyi artıran ve azaltan en iyi elektronik, geometrik ve topolojik özelliklerin bulunması, yapı düzenlemelerini tahmin ederek aktivite hesaplanması ve 4 boyutlu yapı-aktivite ilişkisinin çalışma planı aşağıdaki şekil 2.1'de verilmiştir.

Geliştirilen EC-GA metodunun tamamı şekil 2.1'de gösterilen ilaç tasarımı EMRE yazılım sistemi şeklinde isimlendirilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi EC-GA metodu içerisinde Spartan paket programı, EMRE ve son olarak da yine çalışma grubumuz tarafından geliştirilen, aktiviteyi ve k_j değerlerini hesaplamak için Matlab 7.0 paket programında genetik algoritma optimizasyon tekniğini kullanarak hesaplamaları gerçekleştiren yeni bir yazılım olmak üzere üç farklı yazılım programları bulunmaktadır.

Şekil 2.1'de Modül 1 kısmında Spartan paket programı kullanılarak kuantum kimyasal hesaplamalar ve konformasyonel analiz yapılmaktadır. Modül 2 de EMRE programı ile bileşik serilerindeki her bir bileşiğin bütün konformerleri için bütün bileşiklerin bütün konformerlerin ECMC oluşturulmakta daha sonra oluşturulan bu ECMC'ler referans bileşiğin ECMC'si ile karşılaştırılarak ECSA (farmakofor) belirlenmektedir [16-17]. Daha sonra yine EMRE programı kullanılarak aktivite hesaplamalarında kullanılmak üzere bütün bileşiklerin bütün konformerleri için parametreler hazırlanır. Modül 3 kısmında hazırlanan bu parametreler içerisinde aktivite üzerinde en etkili olanları

bulmak için genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılır ve aktivite hesaplamaları yapılacaktır.

2.2.1. Elektron Topolojik Metot

A.S. Dimoglo ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen bu metot biyolojik aktiviteden sorumlu (farmakoforu) grubu bulmak için geliştirilen bir yöntemdir [43-44-46]. ETM moleküler mekanik yöntemle bileşiklerin Z matrisini oluşturularak eski metotlardan CNDO yöntemiyle elektronik ve geometrik hesaplamalar yapmakta, daha sonra bileşiklerin sadece tek konformer için üç boyutlu Elektron-Topolojik Uygunluk Matrisi (ETMC) matrisi DOS ortamında ve PC 286 makinelerde hesaplayarak Pha'yı bulmaktadır [28-29-30]. ETM'de Pha sadece yüksek aktiviteli bileşiklerin sadece tek konformerinde aranmaktadır. Oysa konformerler arasındaki relatif enerji farkı çok düşük olduğu için kolaylıkla birbirine dönüşebilmekte ve aralarında dinamik bir denge ortaya çıkmaktadır. ETM'de yüksek aktiviteli bileşiklerin alt matris elemanları (Pha, farmakofor) bulunmasına rağmen aktivitesi düşük olan bileşiklerin farmakoforuna ait alt matris elemanları bulunmamaktadır. Bu yöntemde QSAR için önemli olan aktivitenin belirlenmesi için matematiksel bir modelin ortaya konulamamasıdır.

2.2.2. Elektron Konformasyonel Metot

Bersuker'in geliştirdiği konformerleri de dikkate alan bu metot [43-44-46], ETM'de olduğu gibi bileşikleri 3 boyutlu matris şeklinde tanımlar. Bu matrislerin belli bir tolerans aralığında karşılaştırılması ile farmakofor (Pha) yani alt matris bulunur. Pha'nın olmasına rağmen aktivite Pha dışındaki aktiviteyi kısmen veya tamamen azaltan ve sterik engele neden olan atom grupları gruplar tarafından azaltılabilir (APS, anti pharmacophore shielding) ya da arttırılabilir (AG, auxiliary group). Bu gruplar, Pha'nın biyoalıcı ile uygun etkileşimini engelleyen APS ve moleküldeki hidrofobisite gibi özellikleri sağlayan AG gruplarıdır [39]. Bersuker kantitatif biyoaktivite tahmini yapabilmek için aşağıda eşitlik 2.3' te verilen formülü ileri sürmüştür. Biyoalıcının yapısı ve konformeri bilinmiyorsa (aktif haldeki yapısı çoğu zamanda bilinmez) bu işlem zorlaşır. Bunun için EC metotta hem sterik engelleri hem de aktiviteyi azaltan yükleri ortaya çıkarmak için APS değerlerini kantitatif olarak karakterize eden S ile gösterilen bir parametre dikkate alınır.

2.2.2.1. Konformerler ve ECMC Matrislerinin Oluşturulması

EC metodunda öncelikle bileşiklerin konformerlerinin enerjileri değerlendirir. Daha sonra kuantum kimyasal metotlarla moleküllerin tüm konformerlerinin elektronik yapıları hesaplanır ve bu hesaplanan konformerden eşit enerjili veya enerjisi yakın olan varsa bunlardan daha küçük enerjili olan tercih edilir, diğeri elenir. Her molekül için elektron konformasyonel uygunluk matrisi (ECMC) oluşturulur.

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

2.2.2.2. Farmakofor Tanımlama

Farmakofor bilgisayar destekli ilaç tasarımında reseptör veya enzim ile etkileşen çeşitli moleküllerdeki genel üç boyutlu özelliklerin araştırılmasında kullanılan kavramdır [37].

Reseptörün üç boyutlu yapısı bilinmediği zamanlarda farmakofor tanımlaması, yeni farmakolojik ilaçların tasarımında önemli bir anahtardır. Pha modelleri, reseptör yapıları deneysel olarak açıklanamadığı zaman ya da açıklanması zor olduğu durumlarda reseptör-ligand etkileşimini açıklanmasında yardımcı olur.

EC metodunda matrislerin hazırlanmasından sonraki adım, bileşiklerin ECMC'lerinde diyagonal ve non-diyagonal elemanları verilen belirli tolerans aralıklarında karşılaştırarak bütün aktif moleküller için ortak olan, inaktif moleküllerde ise bulunmayan matris elemanlarının tespit edilmesidir. Bu şekilde tüm aktif bileşikler için ortak olan daha küçük bir matris, elektron konformasyonel alt matris (EC submatrix of activity, ECSA) elde edilir. Eğer farklı elektronik özellikler (polarlanabilirlik, HOMO-LUMO enerjileri gibi) denenecek olursa, ECMC'lerin oluşturulması ve ECSA'nın belirlenmesi her parametre seti için tekrarlanmalıdır. Farklı elektronik parametrelerden elde edilen ECSA'ların karşılaştırılmasıyla, hangi elektronik özelliğin aktif bileşikleri inaktiflerden daha iyi ayırdığına karar verilebilir.

Matrisleri karşılaştırmak için bileşik serisindeki istenilen yapı referans olarak seçilmesi mümkün olabilir. En basit yapıya bileşiğin de aktivitesi olduğuna göre farmakofor grubu bu bileşikte de bulunmak zorundadır. Bu nedenle referans alınmasında bir mahsur yoktur. ETM de ise aktifliği en fazla olan molekül referans olarak seçilir ve bu yöntemde bileşikler aktif ve inaktif olarak ikiye bölündüğü için matrislerin karşılaştırılmasında aktivitelerde önemsenir.

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

2.2.2.3. Aktivitenin Genel Formülü

Bileşikler ile biyoalıcılar arasındaki etkileşim diğer moleküller arası etkileşim (en azından, sterik ve diğer enerji bariyer faktörleri göz önüne alınabilir) ile benzediğinden dolayı aktivite (A) eksponansiyel olarak (e üzeri bir fonksiyon olarak) S ye bağlıdır (eşitlik 2.1). Yani AG ve APS gruplarının etkisini hesaba katmak için aktiviteyi artıran ya da azaltan S fonksiyonunu kullanılır.

S fonksiyonu AG ve APS’yi temsil eden bir grup parametreye bağlıdır.

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

Molekül-biyolojik etkileşiminde AG ve APS grupları $\exp(-E'/kT)$, (boltzman dağılımı), nin bir faktörü olarak E' miktarı (Enerji) kadar aktiviteyi artırır ya da azaltırlar. APS için $E'>0$ ve aktivite azalırken, AG grupları için $E'<0$ ve aktivite artar. $S_{ni}=E'_{ni}/kT$ olarak gösterilmiştir ve genel olarak S fonksiyonu aşağıdaki eşitlik (2.2) ile ifade edilir.

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

Burada $a_{ni}(j)$, (ECMC de verilen a_{ii} parametrelerden farklıdır.) n. bileşiğin i. konformerindeki APS veya AG nin j. tür özelliğini temsil eden (bağ açısı, torsiyon açısı, yük, atomik etkileşim indeksi (II) ve atomlar arası uzaklık... gibi parametreler) bir parametre olup her bir problem için spesifik olduğu söylenilebilir. N seçilen AG parametrelerinin sayısı ve κ_j toplu analiz sonucundan elde edilen değişken bir katsayıdır (biyolojik ile moleküllerin etkileşim sabiti). Konformasyonel analiz, bilgisayar destekli ilaç tasarımında genellikle oldukça karışık olarak görülen bir problemdir ve çoğunlukla organik yapılara sahip ilaç moleküllerinin birçok konformeri vardır. QSAR çalışmalarında yaygın olarak kullanılan CoMFA ve CoMSIA metodlarında ya en düşük enerjili konformer kullanılmakta veya aktif konformer bulunma yoluna gidilmektedir [31].

Bu nedenle bu problemi çözmek ve bütün konformerleri hesaba katmak için ilaç-biyolojik bağlanmasındaki enerji farklılıkları için, eşitlik 4.2 ile birlikte sıcaklığın ve enerjinin bir fonksiyonu olarak her bir konformerin Boltzmann dağılımını hesaba katarak n. bileşik için aktivite genel formülünü aşağıdaki eşitlik şeklinde gösterebiliriz.

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

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

Al referans maddenin aktivitesi An hesaplanması düşünülen maddenin aktivitesidir, m_n n. molekülün konformer sayısıdır, [Pha] farmakofor. R: gaz sabiti; T: Kelvin dir. Bu formülde δ , Kronecker δ fonksiyonunun bir çeşididir. Bu formülde sadece Pha'ı bulunduran konformerler aktiviteye katkıda bulunur ve bu katkılar onların APS ve AG gruplarının etkilerine göre ağırlıklı olarak alınır ve enerji aktif konformasyonlardaki moleküllerin relatif sayısına bağlıdır [64-57-65]. Bu denklemin penicilin serisindeki dört bileşik için açılımı yayınıımızın supplementary data kısmında görülebilir [64]. Bersuker eşitlik 2.3'de gösterilen formülü bileşiklerin bütün konformerler kullanılarak için aktivite hesaplamalarının yapılmasını önermesine rağmen denklemi çözecek bir algoritma geliştiremediğinden dolayı bu denklemi sadeleştirerek ve en düşük enerjili tek bir konformer için çözebilmiş bu nedenle EC metodu bir 3D-QSAR çalışmasıdır [38-39-40-41].

Oysa yaptığımız çalışmalarda çoklu konformer kullanıldığında elde edilen sonuçların tekli konformer kullanıldığından çok daha iyi sonuçların elde edildiğini kurulan modellerle ve geliştirilen EC-GA metodu ile gösterilmiştir [16-17]. Molekül setindeki bileşiklerin bilinen deneysel aktiviteleri kullanılarak yukarıdaki formül çözülür ve hesaplanan aktivite değeri, deneysel aktivite değeri ve N molekül sayısı olmak üzere, fonksiyonu üzerinden lineer olmayan en küçük kareler yöntemi ve genetik algoritma kullanılarak değişken k_j katsayıları elde edilerek denklem çözülmüştür. Bu yolla elde edilen k_j 'nin nümerik değerleri ile aktiviteleri bilinmeyen başka bileşiklerin aktivite tahmini yapılabilir. EC Metodu ile Genetik Algoritma (GA) metodlarını birleştirerek tarafımızdan geliştirilen melez EC-GA metodu ile farmakoforun bulunması, biyolojik aktivite değerlerinin hesaplamaları ve hazırlanan yüzlerce parametre içerisinde aktiviteye etki eden parametrelerin en iyi alt setini genetik algoritma ile bulma esasına dayanmaktadır[16-17].

2.2.3. Optimizasyon ve Genetik Algoritma

Rastgele arama yöntemini kullanarak en uygun çözümü bulmaya çalışan, parametre kodlama esasına dayalı optimizasyon metodu olup biyolojik süreci modelleyerek fonksiyonları optimize eden gelişim algoritmalarıdır. Genetik Algoritma (GA), pek çok problem türü için uygun parametreler ile çalışıldığı takdirde optimuma yakın çözümler verir. GA'da amaç, doğal sistemlerde bireylerin çevrelerine uyum sağlama özelliğini

dikkate alarak yapay sistemleri tasarlamaktır. GA, geleneksel yöntemlerle çözümü zor veya imkansız olan problemlerin çözümünde kullanılmaktadır [42].

EC metodunda verilen denklemi Bersuker çözemediğinden GA kullanılarak denklem çözülmüş ve EC-GA metodu geliştirilmiştir.

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

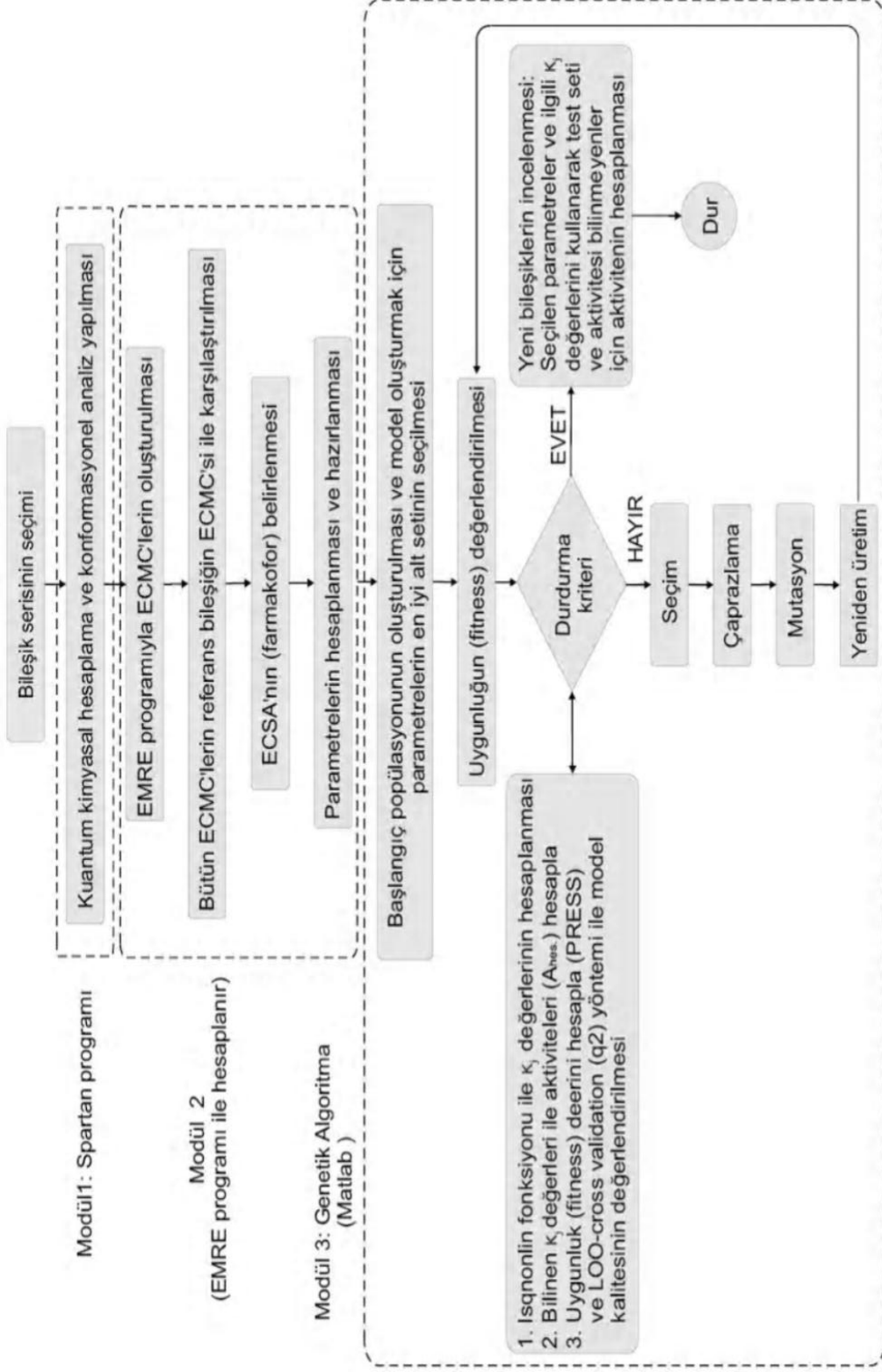
Kuantum kimyasal hesaplamaları ve deneysel çalışmalara göre konformerler arası enerji farkı düşük olduğu için konformerler dinamik olarak davranmaktadırlar. EC-GA metodunda Lineer olmayan en küçük kareler yöntemi (LSQNONLIN,) ve Genetik algoritma optimizasyon yöntemi kullanarak daha önce çözülememiş nonlinear üstel bir fonksiyon olan denklem 4.3 çözülmüş ve bu konudaki çalışmalar yayınlarımızda detaylı bir şekilde anlatılmıştır [16-17]. EC-GA metodunda farmakofor, AG ve APS gruplarının belirlenmesi için EC metot ile aktiviteye etkisi ve katkısı en fazla olan en iyi parametre ve/veya parametre grubunu ortaya çıkarmak için genetik algoritma (GA) optimizasyon tekniği birleştirilerek yeni bir hibrid metot olan ve 4D-QSAR model çalışmaları için çok uygun olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda EMRE paket programına bileşiklerin bütün konformerlerin Pha grubunun bulunması ve aktivite hesaplamalarının yapılması dâhil edilmiştir. Pha grubunu, AG ve APS gruplarını tanımlamak ve biyolojik aktiviteyi hesaplamak için EC-GA metodu kullanıldığında çok daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. 4D-QSAR çalışmalarında kullanılmak üzere sadece bir molekülün bir konformeri için çok sayıda (binlerce) parametre ortaya çıkmaktadır (örneğin: bir bileşiğin 1 konformeri için ortalama 1000 parametre). Hazırlanan bu parametrelerin içinden aktivite üzerinde en etkili olan parametre seçimi örneğin 100 parametre içerisinde en iyi 10 parametrenin seçimi 1.73×10^{13} gibi bir işlem gerektirmektedir ve bunun için de normal bir bilgisayarda hesaplama için uzun (10-20 yıl gibi) süreye ihtiyaç vardır. Bir bileşik serisi için yaklaşık 1000 parametre hazırlandığını varsayarsak bu sayı çok daha artmakta ve bütün olasılıkları denemek neredeyse mümkün olmamaktadır. EC-GA Metodunda ilaç molekülünün aktivitesine etki eden en iyi parametreleri belirlemek ve kısa zamanda sonuca ulaşmak için genetik algoritma optimizasyon tekniği (en iyileştirme) yapılmıştır [16-17]. Bu metotta molekülü ve konformerlerini tanımlayacak binlerce parametre hazırlamak ve bunların içinden hem eğitim hem de test seti için en uygun olan parametreleri seçmek mümkündür. Çünkü bazı parametreler eğitim seti için uygun

olurken test seti için kötü olabilmektedir. Genetik algoritma optimizasyon tekniği ile bir model oluşturduktan sonra bu modelin geçerliliğini ve deneysel aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivitelerini doğru tahmin etmek için bileşiklerden biri her defasında dışarıda bırakılarak çapraz doğrulama (leave-one-out cross validation, LOO-CV) yöntemi ile test edilir. Bu işlemin yapılması bileşik sayısı ve konformer sayısı kadar hesaplama süresinin artması dolayısı ile hızın o oranda yavaşlamasıdır [31]. Hesaplama süresini kısaltmak ve daha verimli sonuç elde etmek ve yazılımların kullanılabilirliğini iyileştirebilmek amacıyla EMRE programı Linux ortamında paralelleştirilmiştir. Bu çalışmadaki bileşiklerin aktivitesinden sorumlu farmakofor gruplarının belirlenmesi ve bileşik serisinin nicel biyoaktivite tahmini elektron konformasyonel-genetik algoritma (EC-GA) 3D- ve 4D-QSAR metodu kullanılarak yapılacaktır.

Çalışmada izlenen adımlar Şekil 2.1’de gösterilmiştir. Geliştirilen EC-GA metodunun tamamı ilaç tasarımında EMRE yazılım sistemi şeklinde isimlendirilmiştir EC-GA metodu için 3 temel adım vardır.

Modül 1, bileşik serisinin seçiminden sonra Spartan programı ile bileşiklerin kuantum kimyasal hesaplamalarının ve konformasyonel analizlerinin yapılmasını söz konusudur. Modül 2’de görülen ECMC’lerin oluşturulması, verilen tolerans aralığında referans bileşiğin ECMC’si ile diğer ECMC’lerin karşılaştırılarak ECSA’nın (farmakofor) belirlenmesi ve parametre havuzunun oluşturulmasını içermektedir.

Modül 3 ise κ_j değerlerinin hesaplanması, aktiviteye etki eden iyi parametre alt setinin belirlenmesi ve aktivite hesaplaması için Matlab 7.0 paket programında genetik algoritma optimizasyon tekniğinin kullanımını kapsamaktadır.



Şekil 2.1. İlaç tasarımında EMRE yazılım sisteminin adımları

2.2.4.1. EMRE Yazılım Sistemi

Türkiye’de QSAR çalışmaları yapıyor olmasına rağmen, henüz bu konuda program geliştirilmemiş olması ve bu konuda çalışma yapan araştırma gruplarını paket programları yurtdışından yüksek ücretlerle almak zorunda bırakmaktadır. Emre programı hem 3D- hem de 4D-QSAR çalışmalarında kullanılmak üzere Delphi, C+, Java ve Matlab dillerini kullanarak grubumuzda hazırlanan algoritması geliştirilmiş yazılımlardır. Bu programına ait parametrik sekmesi ve ara yüzleri sayfa sınırlamasından dolayı proje önerisinde gösterilmemiştir. Bu programın modülleri:

- 1- Kuantum kimyasal veya deneysel yöntemlerden elde edilen verileri kullanarak parametre hazırlamakta,
- 2- Bileşiklerin üç boyutlu Elektron konformasyonel matrislerini oluşturmakta,
- 3- Bu matrislerin karşılaştırmasını yaparak biyolojik aktiviteden sorumlu farmakoforu bulmakta,
- 4- Matlab da yazılan kodlarla genetik algoritma [66] tekniği ile optimizasyon yaparak aktivite hesapları,
- 5- Dahili, harici ve uyumluluk korelasyon (CCC) ile doğrulama yapmaktadır. Akış diyagramı şekil 6.1 de verilmiştir. Aktivite tayini ve tahmin hesaplamaları ETM ile yapılmamaktadır [28-29-30]. Bunun için tolerans değerlerini tek tek girilerek aylarca süren hesaplamalar yapılmaktadır. ETM yönteminde mulliken yükleri kullanılırken bizim programımızda istenildiği takdirde mulliken, elektrostatik, natural atomik ve valens yüklerine mulliken ve lowdin bağ derecesine göre veya bunların kombinasyonuna göre matrisler oluşturulup farmakofor grubu hesaplamaları yapılabilmektedir. I.B.Bersuker ise bileşiklerin konformerlerini de hesaba katmanın önemini vurgulamış olmasına rağmen tek konformerin üç boyutlu matrislerini kullanarak farmakofor grubunu belirlemiştir. EMRE programının ECSP (farmakofor bulma) modülü ise bileşiklerin en düşük enerjili tek konformerini hesaba kattığı gibi bütün konformerlerini de dikkate alarak belirli tolerans değerleri arasında tarama yaptığı gibi % bağıl sapma olarak dikkate alarak hesaplamaları yapabilmektedir. Bizim program, istenilen sayıda ve istenilen bileşik serisi için çok rahatlıkla uygulanabilmektedir.

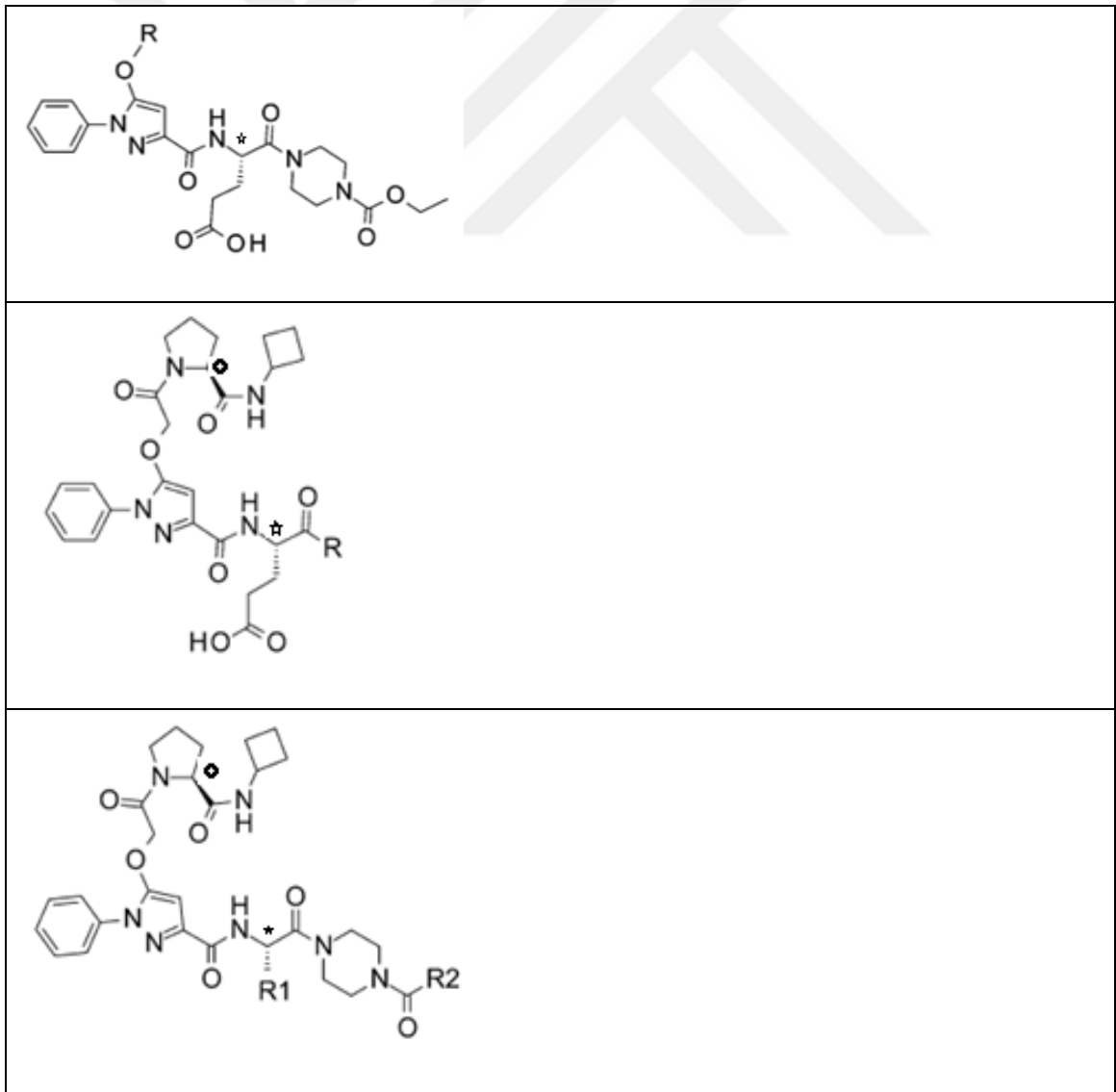
2.2.4.2. Adım 1: Bileşik Serisinin Seçimi

Bu 4D-QSAR çalışmasında incelemek P2Y12 inhibitörü olarak fenilpirazolglutamik asit piperazin inhibitör türevleri seçilmiştir.

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

Bu çalışmada ele alınan deneysel aktivitesi bilinen bileşik serisi Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Fenilpirazolglutamik asit piperazin serisine ait temel iskelet



2.2.4.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz

Spartan programı ile bileşiklerin üç boyutlu yapıları çizilmiş ve semi-empirik PM3/Hartree-Fock 3-21 G metotlarıyla kuantum kimyasal hesaplamaları yaparak bileşikler optimize edilip konformasyonel yapıları çıkartılmıştır. Boltzmann dağılımına göre herhangi bir bileşik için, enerji olarak bulunabilmesi mümkün konformerler arasında düşük enerjili konformerlerin nüfusu daha yüksek olacaktır. Bu konformerler diğerlerine göre aktivitede daha etkili olacağından, bileşiklerin 1.5–2 kcal/mol'den yüksek enerjiye sahip olan konformerleri olması durumunda elimine edilir. Relatif enerji değerleri ile Boltzmann dağılımları kıyaslandığında, relatif enerji değeri azaldıkça Boltzmann dağılımı değerlerinin arttığı görülmektedir. Buna göre Boltzmann dağılımının yüksek olması oda sıcaklığında düşük enerjili olanların bulunma ihtimalinin daha fazla olduğunu belirtir.

Bahsedilen işlemler doğrultusunda fenilpirazolglutamik asit piperazin serisindeki 40 nolu bileşik için konformasyonel analiz ve eliminasyon sonunda kalan 7 adet konformer için relatif enerji ve Boltzmann dağılım değerleri Tablo 2.2'de listelenmiştir.

Tablo 2.2. Fenilpirazolglutamik asit piperazin serisindeki 40 nolu bileşiğe ait 7 adet konformeri için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri

r40 Bileşiğinin Konformerleri	Boltzmann Dağılımı	rel. E(kcal/mol)
30	0.513399	0.00
25	0.477575	0.04
15	0.006708	2.57
18	0.001223	3.58
1	0.000471	4.14
4	0.000377	4.28
9	0.000246	4.53

Bu çalışmada serideki her bir bileşiğe ait konformer sayısı çok olduğundan eliminasyon işlemi yapıp tüm konformerler için birer Spartan.txt dosyası oluşturulmuştur. Bundan sonraki adımlarda, çalışma grubumuz tarafından yazılan ve geliştirilmesi devam eden programlar kullanılmıştır.

2.2.4.4. Adım 3: ECMC'lerin Oluşturulması

Serideki bileşiklerin her bir konformeri için ECMC (elektron konformasyonel uygunluk matrisi) matrisleri hazırlanacaktır. Diyagonal elemanlarına göre simetrik olan bu kare matrisin sadece üst kısmını içeren üçgen matris kullanılır.

Farmakoforu bulmak için oluşturulan aktivitesi en yüksek olan bileşiğin en düşük enerjili konformerinin ECMC matrisi diğer bileşiklerin ECMC matrisleri ile belirli tolerans aralığında karşılaştırılır. Bunun için bileşikler, yüksek aktiviteli ve düşük aktiviteli olmak üzere ikiye bölünür. Aktivitesi yüksek olan moleküllerin belirli tolerans değerleri içinde veya en küçük bağıl sapmaya göre köşegen matris elemanları (yükler) karşılaştırılır. Bu karşılaştırmada iki matrisin belirli tolerans değerlerinde birbirlerine benzeyen alt matrisleri aranmaktadır. Bunun için her iki matrisin 3x3 lük bütün alt matrisleri, 4x4 lük bütün alt matrisleri, ... ,nxn lik bütün alt matrisleri karşılaştırılmalıdır. Yani 21x21 lik bir referans matris ile 20x20' lik bir matrisin benzer alt matrisleri aranırken, en az $P(21,3) \times P(20,3) + P(21,4) \times P(20,4) + \dots + P(21,20) \times P(20,20) = 1.98 \times 1038$ adet karşılaştırma yapılmalıdır. Bu da yıllarca sürececek bir hesaplamadır. Ancak gereksiz eleman karşılaştırmasının önüne geçebilecek bir yapı ve algoritma tasarlanmıştır [16-17].

Referansın her bir atomunun yükü, molekülün her bir atomunun yükü ile karşılaştırılır. Yükler farkı tolerans değerinden büyük olan atomlar elenir. Bir sonraki aşamada sadece yük testinden geçen atomların mesafeleri karşılaştırılacağından önemli bir eleme gerçekleştirilmiş olur. Bu işlemden sonra diğer aktif moleküllerin en düşük enerjili konformerlerinin ECMC'lerinden bir alt matris (Pha) belirlemek için referans bileşiğin en düşük enerjili konformerine ait matris ile karşılaştırmalar yapılır [64-57-65]. Karşılaştırma sonucu ortaya çıkan olası alt matrisleri elimine etmek için ETM'de olduğu gibi farmakoforun bulunabilme ihtimalini gösterebilmek için P_a ve α_a tanımları yapılmıştır, genellikle 0.6'dan büyük değerleri yeterli olarak kabul edilmiştir .

$$P_a = (n_1 + 1) / (n_1 + n_3 + 2) \quad (2.4)$$

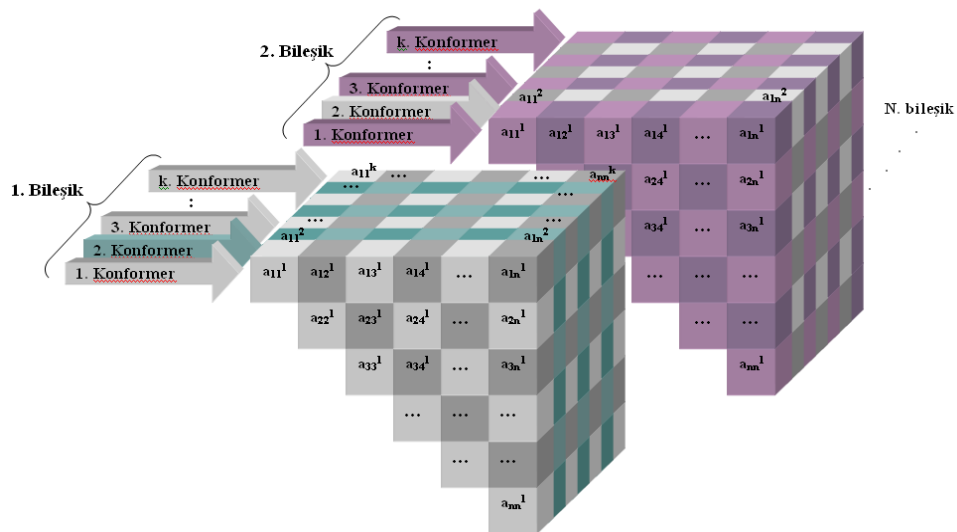
$$\alpha_a = (n_1 * n_4 - n_2 * n_3) / (N_1 * N_2 * N_3 * N_4)^{1/2} \quad (2.5)$$

Burada ki eşitliklerden n_1 ve n_2 sırasıyla aktif bileşikler içinde aktif fragmente sahip olan ve olmayan moleküllerin sayısı n_3 ve n_4 ise inaktif bileşikler içinde aktif fragmente

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

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

Şekil 2.2’te ECMC üç boyutlu olarak verilmiştir. Her bir matris küçük alt birim vardır ve bu alt birimler moleküldeki atomların atomik özelliklerini ya da atomlar arasındaki özellikleri temsil etmektedir. Matrislerdeki sütun/satır sayıları moleküldeki atom sayısına (n) denk gelmektedir. Matrislerin dikey tabakalar her bir tabaka bileşiğin farklı bir konformerine karşılık gelmektedir. Böylece her bir bileşik için o bileşiğin konformer sayısı (k) kadar tabaka ve her bir tabakada moleküldeki atomlara ait özellikler bulunmuştur. Bu şekilde serideki her bir bileşik için benzer bir matris oluşturulmuştur. Çalışma grubumuz tarafından geliştirilen EMRE programı ile fenilpirazolglutamik asit piperazin türevi bileşiklerin her bir konformeri için ECMC hazırlanmıştır.



Şekil 2.2. ECMC'nin üç boyutlu gösterimi

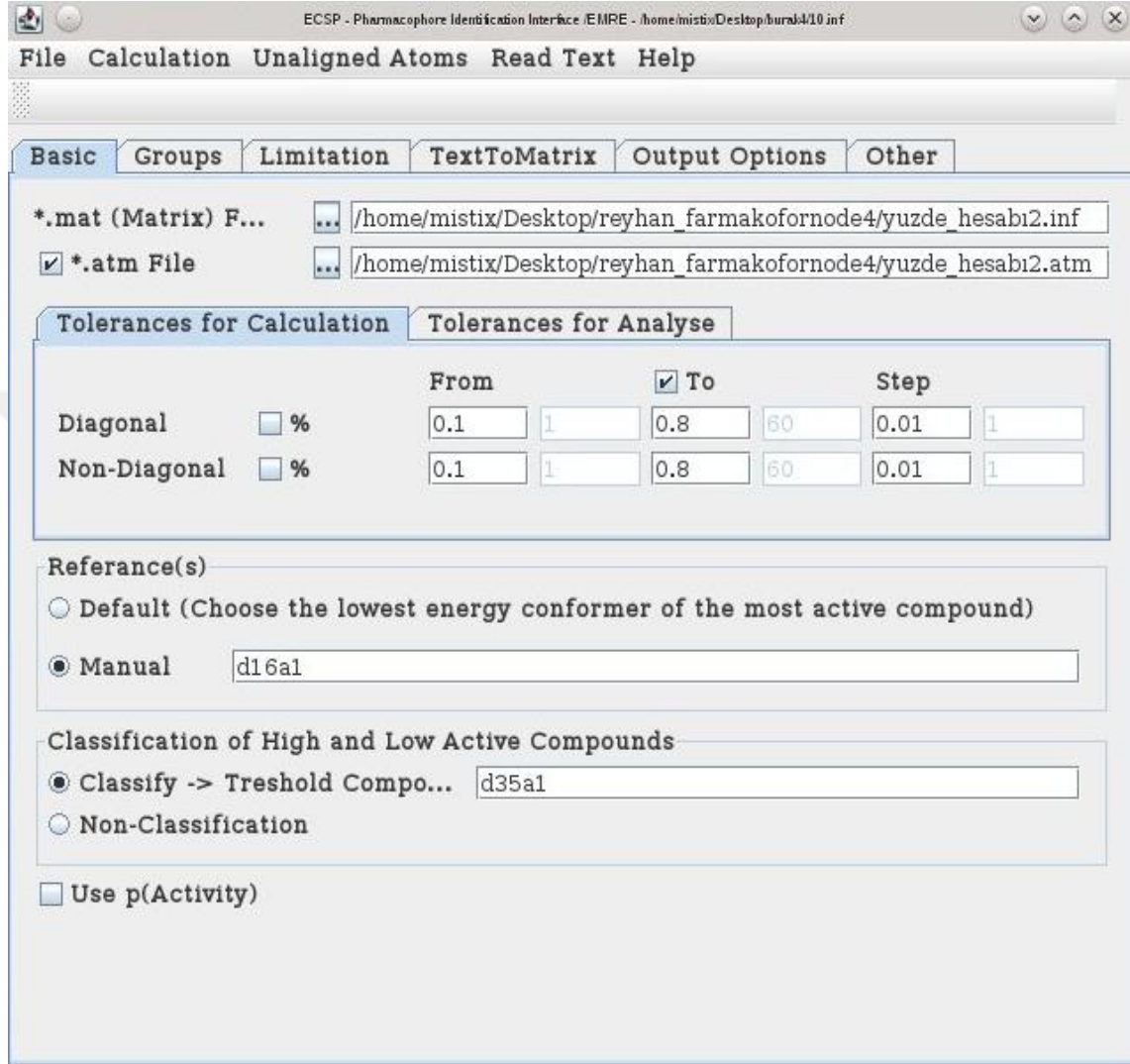
2.2.4.5. Adım 4: ECMC'lerin Karşılaştırılması ve Farmakofor Belirleme

3.basamakta bahsedildiği şekilde hazırlanan ECMC'ler kullanılarak, ECSP adını verdiğimiz bir program ile fenilpirazolglutamik asit piperazin serisi için farmakoforu temsil eden ECSA belirlenmiştir.

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

r1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r2	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r3	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r4	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r5	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r6	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r7	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r8	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r9	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r10	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r11	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r12	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r13	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r14	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r15	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r16	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r17	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r18	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r19	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r20	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5
r21	C1	C2	C3	C4	C5	C6	N1	N2	C9	C10	C11	O1	C7	N3	C8	C14	N4	N5	C1	C2	C3	C4	C5

Bahsedildiği gibi şekilde ECOM karşılaştırarak ECSA'nın bulunmasında kullanılan ECSP programına ait ara yüz Şekil 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. ECSP programına ait ara yüz

- **İlk / Son:** Yük ve mesafe için başlangıç ve bitiş tolerans değerleri
- **Artış:** Tolerans değerlerinde ne kadarlık artışlarla tarama yapılacağı
- ***.mat:** Konformerlere ait matrislerin bulunduğu dosya
- ***.atm:** Bileşiklerin temel iskeletindeki atomlar
- **Kontrol Bileşiği (default):** En yüksek aktiviteye sahip bileşiğin en düşük enerjili konformeri

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

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

Alt matrisin belirlenmesinden sonra moleküllerde aktiviteye etki eden gruplar, serilerdeki bileşiklerin temel iskeletine bağlı olan süstitüentlerin etkisine göre araştırılacaktır. Aktiviteyi azaltan veya artıran elektronik, geometrik, fizikokimyasal ve spektroskopi gibi özellikleri belirlemek için APS ve AG değerlerini kantitatif olarak karakterize eden ve S ile gösterilen bir 2.1 de verilen fonksiyon kullanılacaktır. İlaç molekülü-biyoalıcı arasındaki etkileşim bilinen moleküller arası etkileşim teorilerine benzediğinden dolayı aktivite (A) ve S arasında üstel bir ilişki vardır. Yani $A \sim e^{-S}$ dir. Molekül-biyoalıcı etkileşiminde AG ve APS grupları 'nin bir faktörü olarak E (oluşum entalpisi) miktarı kadar aktiviteyi artırır ya da azaltırlar [10].

Burada $a_{ni}(j)$ n. bileşiğin i. konformerindeki APS veya AG nin j. tür özelliğini temsil eden (açı, torsiyon açısı, kuantum kimyasal özellikler, atom yükleri, HOMO, LUMO, kimyasal potansiyel, oluşum entalpisi, solvasyon, logP, kimyasal sertlik, negativity, yüzey alanı, hacim, ovality, elektrofilik indeks ve atomlar arası uzaklık, Pha düzlemine dik uzaklık, atomların Pha düzlemi ile yaptığı açı...) özellikler ile tanımlanmış bir parametredir. N seçilen parametrelerin sayısı ve kj toplu analiz sonucundan hesaplanan biyoalıcı ile ilişkili değişken bir katsayıdır [16-17-31]. kj değerleri birimsiz ifadedir. kj katsayısının mutlak değerinin büyüklüğü, aktivite üzerindeki etkiyi gösterir ve APS ve AG gruplarını üç boyutlu yapı içinde tanımlamak için Pha'dan sonra ikinci derecede öneme sahiptir. $a_{ni}^{(j)}$ parametresinin seçimi önemlidir. Çünkü aktiviteye etki eden grup özelliklerinin elde edilmesini sağlar. Serideki tüm bileşiklerin konformerleri için farklı $a_{ni}^{(j)}$ değişkenleri belirlendikten sonra, txt dosyalarından aktivite hesaplama formülündeki formata uygun hale getirilebilmesi için, EMRE ile aktivite üzerinde etkisi

olduğu tahmin edilen değişkenler hazırlanır. Bu parametreler herbir bileşiğin herbir konformerini için ortalama 600-1500 adet hazırlanmaktadır.

Alt matrisin belirlenmesinden sonra hazırlanan parametreler kullanılarak eşitlik 2.3'de verilen formülle aktivite hesaplanacaktır. Parametre sayısından dolayı, hangi parametrelerin üzerinden prosese devam edileceğine karar vermek çok zordur. Bunun için, üzerinde çalışılan proses hakkında gerekli alt yapıyı bilmek, anlamak ve prosesi modellemek için sayısal çözüm metotlarına ihtiyaç vardır. Bu çalışmada problemi çözmek için MATLAB 7.0 programında optimizasyon metotlarından olan genetik algoritma tekniğini kullanan yeni bir kod yazılmıştır. Genetik algoritma geleneksel yöntemlerle çözümü zor veya imkânsız olan problemlerin çözümünde kullanılmaktadır. GA tekniği, çözüm uzayının büyüklüğüne rağmen iyi bir çözüme kısa zamanda yakınsamaktadır. Genetik algoritma rastlantısal arama tekniklerini kullanarak çözüm bulmaya çalışan, parametre kodlama esasına dayanan sezgisel bir arama tekniğidir [36].

Bu çalışmada genetik algoritma optimizasyon tekniği içerisinde yer alan lsqnonlin komutu kullanılacaktır. Lsqnonlin en küçük kareler yöntemini kullanarak lineer olmayan problemleri çözer ve sürekli fonksiyonların minimize edilmesinde kullanılır [64]. EMRE programı kullanılarak hazırlanan parametre listesinden rastgele seçilen özellikler ile bu matrisin elemanları oluşturulur. Matrisin her bir satırı (k seti) lsqnonlin fonksiyonuna gönderilerek k değerleri hesaplanır. Matrisin her bir satırı hesaplanan fonksiyon değerine göre küçükten büyüğe doğru sıraya dizilir ve kullanıcının belirlediği sayıda en iyi elemanlar (elit count) seçilir ve kalan satırlar silinir. Matristen rastgele iki satır (k seti) seçilir. Bu iki k seti rastgele noktalardan çaprazlanarak yeni setler oluşturulur. Matrisin kalan kısmının %75'i çaprazlama işlemiyle oluşturulur. Kalan kısmın ise %0.015'i mutasyon olarak adlandırılan işlemle oluşturulur. Bu işlemde ise rastgele seçilen bir satırdan yine rastgele seçilen bir noktadan çıkarılan k yerine parametre listesinden yeni bir k yerleştirilir. Matrisin kalan son kısmı da yine parametre listesinden rasgele seçilen parametrelerle doldurulur. Bütün bu işlemler ile yeniden oluşturulan matris için tekrar hesaplama yapılır. Böylece iyi olan k setleri tutularak iyi olmayan setler elimine edilmiş olur. Jenerasyon sayısı, uygunluk değeri ifadelerinde yer alan limit değerleri tamamlanıncaya kadar döngü devam eder. Jenerasyon sayısı için limit değer 500, populasyon boyutu 500 ve iterasyon sayısı da 150 olarak alınmıştır. Bu

sayıların artması doğruluğu artırırken hesaplama süresini o oranda arttığı için paralelleştirme ile çözülmüştür [10].

Serideki bütün bileşikler için parametre havuzunu oluşturacak farklı parametreler belirlendikten sonra bu parametrelerin hazırlanması için, spartan çıktı dosyalarından ilgili veriler alınarak parametre seçimi için uygun formatta düzenlenir. Bunun için yine ekibimiz tarafından Delphi 7.0 programlama dili kullanılarak yazılan EMRE V2.0 programı kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan parametreler termodinamik, kuantum kimyasal, elektrostatik ve geometrik olmak üzere 4 temel gruba ayrılabilir. Tablo 2.3'te her parametre sınıfına ait hangi parametrelerin hazırlandığı görülmektedir ve bunlardan bazıları aşağıda kısaca ifade edilmiştir.

Tablo 2.3. Çalışmada kullanılan parametrelerin sınıflandırılması

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

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

LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) enerjisi (ϵ_{LUMO}): Bir moleküldeki en düşük enerjili boş orbitalin enerjisidir [67].

Elektron afinitesi (A): Bir ligandın donör bir atomdan tam olarak bir elektron alma yatkınlığına denir. Eigenvalue LUMO'nun ters işaretlisidir ($A \approx -\epsilon_{LUMO}$).

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

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

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

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

Softness (S): Softness kimyasal reaktivitenin derecesini ölçen moleküler bir özelliğidir.

Ayrıca hardness'ın tersidir. $S = \frac{1}{\eta}$ ile ifade edilir.

Kimyasal potansiyel (μ): Aşağıdaki formülle hesaplanır:

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

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

Elektrofilik indeks (ω): Donör ve akseptör arasındaki elektron alışverişi sırasında oluşan enerji azalmasının bir ölçüsüdür. $\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$ formülü ile ifade edilmesi söz konusudur [32].

Ovality: Bir molekülün nasıl küre ya da silindirik şekilde olacağına bir ölçüsüdür.

Hacim ve alan oranına bağlı olarak aşağıdaki şekilde tanımlanır:

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

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

Bağ dipol moment (μ): Bir moleküldeki kimyasal bağın polarlığının bir ölçüsü olarak tanımlanabilir. $\mu = \delta \cdot d$ ile ifade edilir. $+\delta-\delta-$ şeklinde gösterilen bağ dipolündeki kısmi pozitif ve kısmi negatif yükler arasındaki uzaklık d ile simgelenir. $+\delta-\delta-$ ise bağ ile paralel olan ve pozitiften negatife giden bir vektör demektir.

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

1. Mulliken yük standart mulliken analizini kullanarak iki atom merkezinin yoğunluk/dalga fonksiyonunu alınır ikiye böler ve her bir bileşen atomundaki elektron bulutunun yarısı alınmış olur.

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

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

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

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

Bağ açısı: Bir molekülde üç atom arasındaki açıdır.

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

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

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

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

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

Kararlılık İndeksi:

$$f_{HL} = \frac{\varepsilon_{HOMO}}{\varepsilon_{LUMO}}$$

(2.9)

Aktivasyon Enerji İndeksi:

$$AEI = \varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{HOMO-1} \quad (2.10)$$

Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi:

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

$$\text{Basit formül } N'_A = \sum_{i \in A} C_{iHOMO}^2 \quad (2.12)$$

Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi:

$$\text{Karmaşık Formül } E_A = \sum_{i \in A} C_{iLUMO}^2 / (\epsilon_{LUMO} + 10) \quad (2.13)$$

$$\text{Basit Formül } E'_A = \sum_{i \in A} C_{iLUMO}^2 \quad (2.14)$$

ϵ_{LUMO} , en düşük boş molekül orbital enerjisi

C_{iLUMO} , en düşük boş molekül orbital katsayısı [33]

Q-minus: En büyük negatif yüküdür.

HBA: Hidrojen bağ alıcısı

HBD: Hidrojen bağ vericisi

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

Bu çalışmada genetik algorithmda gerekli şartlardan biri Uygunluk fonksiyonu olup (fitness function) olan eşitlik 2.15 kullanılır Jenerasyon sayısı, uygunluk değeri ifadelerinde yer alan limit değerleri tamamlanıncaya kadar döngü devam eder. Uygunluk fonksiyonu (fitness function) olarak PRESS (predicted residual errors sum of squares) ifadesi kullanılır:

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

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

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

N: Eğitim setindeki bileşiklerin toplam sayısı

P: Seçilen parametre sayısı

Çalışmalarda k_j adedi (parametre sayısı), popülasyon sayısı ve k_j limitleri değiştirilerek çeşitli denemeler yapılarak değişik bağıl hataya sahip birçok sonuç elde edilir ve bu sonuçların içinden en uygunlarını seçmek için istatistiksel olarak değerlendirme işlemine geçilir. İstatistiksel değerlendirme işlemi regresyon analizi yapılarak gerçekleştirilir. Ayrıca modelin geçerliliğini ve uygunluk fonksiyonunun iyi olup olmadığını anlamak için genetikte bulunan parametrelere LOO (leave one out) çapraz doğrulama metodu ile modelin tahmini gücü ölçülecektir. LOO işleminde her bir bileşik bir defa dışarıda bırakılarak çapraz doğrulama (leave one out cross validation) metoduyla test edilir. PRESSN değeri en küçük olan 2 tane popülasyon seçilerek genetik döngüsüne devam edilir. Bu işlemin yapılması serideki bileşik sayısı kadar hızdaki yavaşlama paralelleştirme çözülecektir. Kurulan modellerin doğruluğunu kontrol etmek amacıyla bileşik serisi eğitim ve test seti olarak sınıflandırılarak modellerin geçerliliği kontrol edilecektir. OECD raporlarına göre İyi bir QSAR modellemenin yapılabilmesi dahili leave-one-out çapraz doğrulamanın yanısıra kubinyu paradoksuna düşmemek için harici doğrulama gibi istatistiksel metodlarla QSAR çalışmalarında yapılması gerekmektedir [34].

2.2.4.8. Adım 7: Model Doğrulama

İstatistik analizleri ve modelin geçerliliği bu adımda gerçekleştirilecektir. Bulunan k_j değerlerine bağlı olarak istatistiksel analizler yapılacak ve en iyi korelasyon katsayısı sağlanıncaya kadar devam ettirilecek ve sonuçlar değerlendirilerek 4D-QSAR incelemeleri tamamlanacaktır. İstatistiksel değerlendirme işlemi regresyon analizi ve dâhili ve harici çapraz doğrulama ile gerçekleştirilecektir. Regresyon işlemi ile elde edilen sonuçların değerlendirilmesi hesaplanan değerlerin birbirlerini ne oranda temsil ettiğini gösteren R^2 (regresyon katsayısı) ve doğru değerden ne kadar sapma olduğunu gösteren standart hata kavramları ile yapılır. İstatistiksel hesaplamalarda R^2 kavramını hesaplayabilmek için ilk olarak eşitlik 2.16 kullanılır. Standart hatayı hesaplamak için eşitlik 2.17'de verilen formül kullanılır. İstatistiksel olarak elde edilen sonuçlara karar vermek için daha çok R^2 değerinin 1'e yakın, standart hata değerinin sıfıra yakın olması gerektiğinden ancak bu şartlar sağlandığında elde edilen sonuçların kesinliği ve doğruluğu iyidir denilebilir. Ayrıca kurulan modelin doğruluğunu test etmek için çapraz doğrulama katsayısı (q^2) eşitlik 2.18 ile hesaplanmıştır. q^2 değerinin 0.55 den büyük

olduğu QSAR modellerinin kabul edilebilir değeri olduğu q^2 nin 1'e yakınlığı kurulan modelin doğruluğunu gösterir [35-36].

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

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

Burada R^2 regresyon katsayısı, n ise veri sayısı, A_n^{hes} hesaplanan aktivite değerleri ve A_n^{den} ise deneysel aktivite değerleridir.

QSAR çalışmalarında çapraz doğrulama LOO-CV işleminde tüm veriyi kullanmayı sağlayan bir metottur. İncelenen bileşik serisi rastgele 2 kısıma ayrılır. İlk veri setiyle model kurulur. Kurulan modelin doğruluğu birini sırasıyla dışarıda bırakarak çapraz doğrulama (leave one out cross validation) metoduyla test edilir. Model oluşturmada kullanılan veri setinde her bir bileşik sırasıyla bir defa dışarıda bırakılarak aktivite hesaplamaları yapılır. QSAR modellerinin önemli karakteristiklerinden biri de tahmin gücüdür. Model geçerliliği dâhili (internal) ve harici (external) doğrulama (validation) teknikleri ile test edilmelidir [38-39].

2.2.4.8.1. Dahili Doğrulama (Internal Validation)

PRESS (The predictive residual sum of squares), model geçerliliğini ölçmek için geçerli örnek sayısı için çapraz doğrulama (LOO cross validation) temelli standart bir indekstir. PRESS gözlemlenen aktivite değerleri ile tahmin edilen aktivite değerleri arasındaki farkın kareleri toplamıdır. Denklem aşağıda 6.5 de gösterilmiştir[35-68-69].

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

Burada A_n^{den} deneysel aktivite değerlerini, A_n^{hes} ise LOO çapraz doğrulama metodu ile hesaplanan aktivite değerlerini göstermektedir. Modelin tahmini performansının bir ölçümü olarak çapraz doğrulama katsayısı karesi (q^2) eşitlik 2.18 ile hesaplanmaktadır.

2.2.4.8.2. Harici Doğrulama (External Validation)

Harici Doğrulama (External Validation) metodunda ise eğitim setinde bulunmayan bileşikler seçilerek oluşturulmuş test seti bileşiklerine uygulanır. QSAR modeli eğitim setindeki bileşikler kullanılarak oluşturulur ve modelin tahmin gücünü doğrulamak için test seti bileşiklerine uygulanır. Bu metot QSAR modelinin gücünü saptamak için sadece bir yoldur. Harici doğrulamadan q^2 hesaplamak için Schüüremann ve arkadaşlarının kullandığı iki farklı eşitlik (6.7 ve 6.8) vardır. Nicola C. Tarafından 2011 yılında yayınlanan çalışmada QSAR yönteminin güvenilirliğini daha artırmak için üçüncü bir eşitlik daha ileri sürmüştür (6.8). Bu proje kapsamında ilk defa q^3 ve CCC Uyum korelasyon katsayısı eşitlikleri 4D-QSAR çalışmasında kullanılacaktır, CCC kavramsal istatistiksel bir parametre olup yeni kimyasalların aktivitelerini tahmin edildiği QSAR metodunun harici doğrulanmasında en uygun doğrulama ölçütlerinden biri olduğu Chirico ve arkadaşları değerlendirilmiştir [35-68-69]. Bu eşitliğin de kullanılması ve modellemelerin güvenilirliğinin artırılması hedeflenmektedir.

$$q_{ext1}^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^{N_{test}} |A_{n_{test}}^{den} - A_{n_{test}}^{hes}|^2}{\sum_{n=1}^{N_{test}} |A_{n_{test}}^{den} - \bar{A}_{eğitim}^{den}|^2} \quad (2.19)$$

$$q_{ext2}^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^{N_{test}} |A_{n_{test}}^{den} - A_{n_{test}}^{hes}|^2}{\sum_{n=1}^{N_{test}} |A_{n_{test}}^{den} - \bar{A}_{n_{test}}^{den}|^2} \quad (2.20)$$

$$q_{ext3}^2 = 1 - \frac{\left[\sum_{n=1}^{N_{test}} |A_{n_{test}}^{den} - A_{n_{test}}^{hes}|^2 \right] / N_{test}}{\left[\sum_{n=1}^{N_{eğitim}} |A_{n_{eğitim}}^{den} - A_{n_{eğitim}}^{den}|^2 \right] / N_{eğitim}} \quad (2.21)$$

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

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

$$CCC = \hat{P}_{test} = \frac{2 \sum_{i=1}^{n_{test}} (A_i^{hes} - \bar{A}^{hes})(A_i^{den} - \bar{A}^{den})}{\sum_{i=1}^{n_{test}} (A_i^{hes} - \bar{A}^{hes})^2 + \sum_{i=1}^{n_{test}} (A_i^{den} - \bar{A}^{den})^2 + n_{test} (\bar{A}^{hes} - \bar{A}^{den})^2} \quad (2.23)$$

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

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

Yukarıdaki modelleme ve simülasyon işlemi başarıyla uygulandıktan sonra bulunan k_j değerleri ve aktivitesi bilinmeyen bileşiğin konformerlerine ait parametreler denklemde yerine koyularak aktiviteleri hesaplanır. Genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak belirlenen en iyi parametre setinde hangi parametrenin aktivite üzerinde ne kadar etkili olduğunu yani parametrenin fiziksel katkısını anlamak için eşitlik 6.11 de verilen E istatistik yapılır [10- 11]. Böylece eşitlik 6.10 kullanılarak hangi parametrenin daha önemli olduğu ve hangi parametrenin de ihmal edilebileceği belirlenir. PRESSN-1 GA ile bulunan parametrelerin her biri birer defa dışarıda bırakıldığında hesaplanan değerleri gösterir [64-57-13]. E değerinin büyümesi parametrenin katkısının az olduğu anlamına gelmektedir.

$$E = \frac{PRESS_p}{PRESS_{p-1}} \quad (2.25)$$

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

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Bileşik Serilerinin Seçimi

Bölüm 2 Adım1-2’de ifade edildiği gibi çalışmada kullanılan yapısal ve deneysel veriler literatürlerden alınmıştır ve fenilpirazolglutamik asit piperazin seri için kuantum kimyasal hesaplamalar ve konformasyonel analiz yapılmıştır. İncelenen bileşik serisi içerisinde kiral bileşikler vardır, ve bu kiral bileşikler için enantiomerlerin (R,S) aktivite üzerine etkisi incelenmiştir. İlgili serilere ait yapısal ve deneysel veriler Tablo 3.1’de verilmiş olup tabloda bileşiklerin temel iskeletleri, bağlı olan süstituentler, konformer sayıları, deneysel ve model için teorik aktivite değerleri yer almaktadır.

3.1.1. Fenilpirazolglutamik asit piperazin

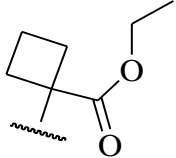
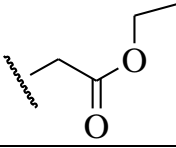
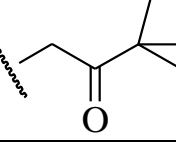
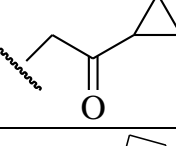
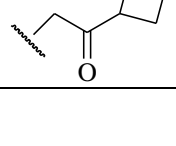
Kan plazma serumunda P2Y₁₂ ve hPRP (human platelet-rich plasma) reseptörlerine tersinir olarak bağlanan ve inhibitörleri olarak hareket eden aktivitesi yüksek yeni aktif fenilpirazolglutamik asit piperazin bileşiklerin önerilmesi ve bu bileşiklerin Pha, anti-Pha gruplarının ve enantiomerlerin kantitatif aktivite değerlerini her biri için 3D ve 4D-QSAR çalışmalarıyla ilk kez belirlenecek olması çalışmanın özgün değerini oluşturmaktadır.

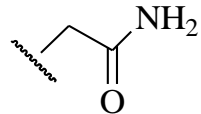
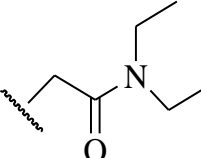
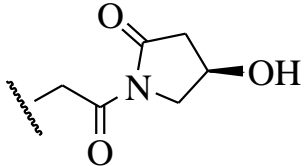
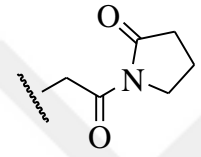
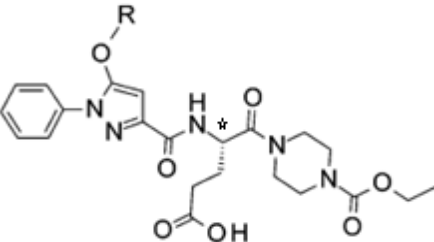
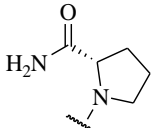
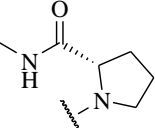
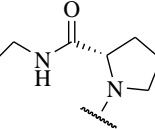
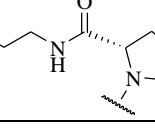
Bu çalışma serisindeki bileşiklere ilaç geliştirme açısından önemli olan EC-GA metodunun uygulanması olması ve yeni antitrombosit inhibitörlerin geliştirme amaçlı olduğu için özgün bir çalışmadır. EMRE programının geliştirilmesinde, kimyacılar dışında matematik ve bilgisayar mühendisliği gibi disiplinlerdeki uzmanlarla çalışılarak yazılımlar geliştirmeye devam edilmektedir. Bileşiklerin aktivitesine etki eden en uygun parametrelerin alt setinin bulunması ve aktivite hesabı sayısal optimizasyon yöntemlerinden olan genetik algoritma ile yapılmıştır. Konformerler arasındaki enerji

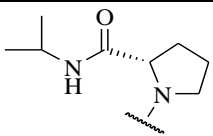
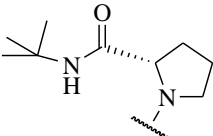
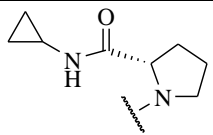
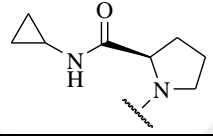
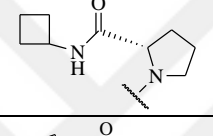
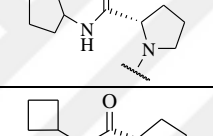
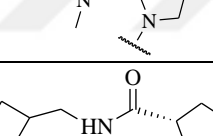
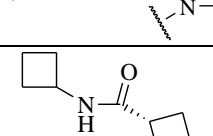
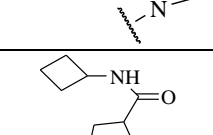
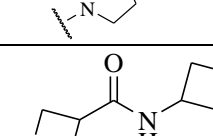
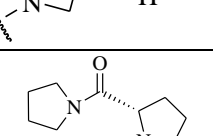
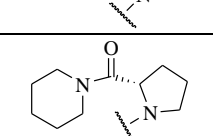

farkı çok az olduğu için (oda sıcaklığında ortalama 0-5 kcal/mol) biyoalıcıyla ilacın hangi konformerin veya konformerlerin etkileştiği bilinemediği için aktivite hesaplamalarında bileşiklerin bütün konformerleri Boltzmann dağılımlarıyla orantılı olarak bulunma ihtimalinin yüksek olduğu konformerler dikkate alınmıştır.

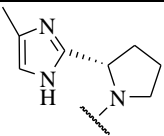
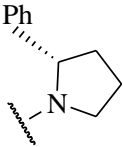
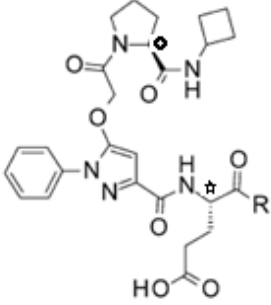
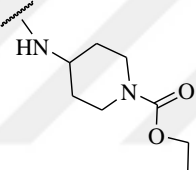
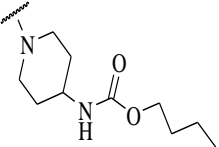
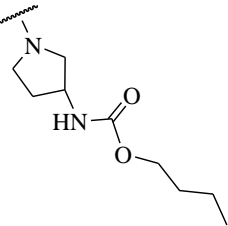
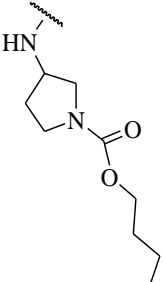
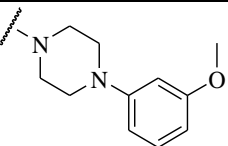
Seriye ait bileşiklerin temel iskeletleri, bağlı olan sübstitüentler, konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri verilmiştir (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.1**).

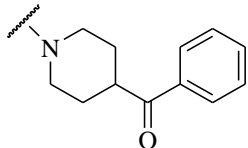
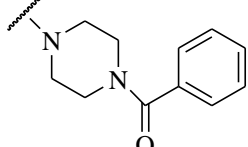
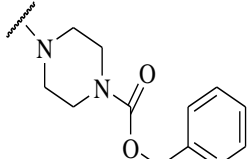
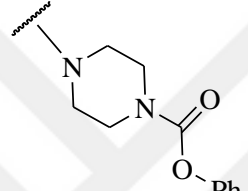
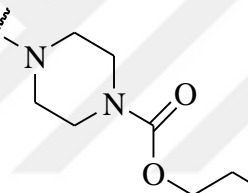
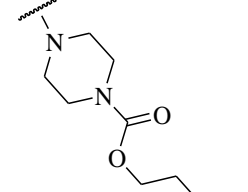
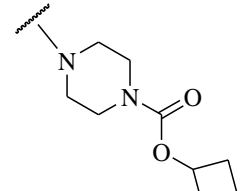
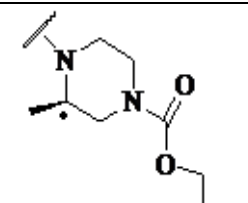
Tablo 3.1. Fenilpirazolglutamik asit piperazin serisine ait temel iskelet, sübstitüentler, konformer sayıları, bileşiklere ait enantiomerler ve deneysel aktivite değerleri

No	R	KS	*	A ^{den}
1	H	13	S	5.3010
2		5	S	6.8570
3		10	S	6.4295
4		1	S	6.6162
5		5	S	6.6038
6		19	S	6.2411

7		16	S	5.5654
8		20	S	5.3010
9		13	S	6.3382
10		8	S	6.7620
				
No	R	KS	*	A ^{den}
11		3	S	6.5482
12		4	S	6.2708
13		5	S	6.5186
14		8	S	7.1805

15		3	S	7.2518
16		2	S	7.3872
17		13	S	6.9788
18		5	S	6.0186
19		4	S	8.1367
20		1	S	7.6990
21		11	R	7.5686
22		4	S	7.7212
23		3	S	7.3768
24		2	S	6.6234
25		2	S	6.2125
26		5	S	6.6596
27		5	S	7.2518

28		6	S		7.2518
29		4	S		7.4815
					
No	R	KS	*	⊖	A^{den}
30		5	S	S	5.3010
31		6	S	S	7.6576
32		4	S	S	7.0862
33		7	S	S	6.7144
34		2	S	S	7.5229

35		7	S	S	7.3979	
36		3	S	S	6.8861	
37		13	S	S	8.2441	
38		6	S	S	7.1487	
39		6	S	S	8.5086	
40		7	S	S	9.0969	
41		2	S	S	8.3010	
No	R	KS	*	•	A^{den}	
42		10	R	S	S	8.1135

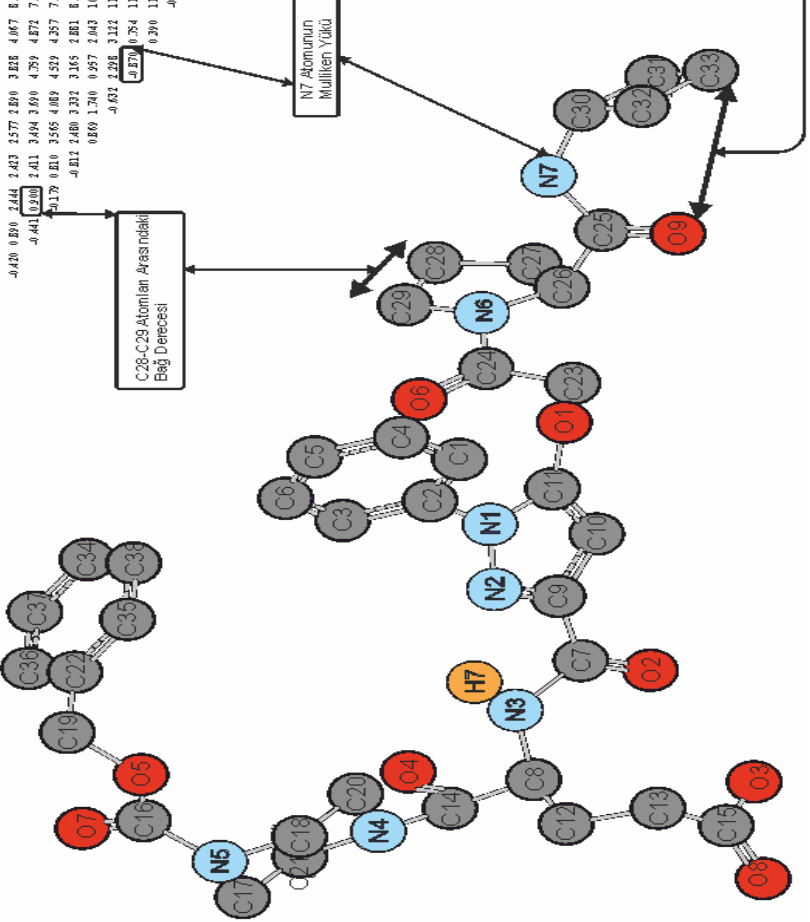
43		6	S	S	R	7.2676
44		8	S	S	S	7.0969
45		4	R	S	R	7.2924
No	R1	R2	KS	*	◊	A ^{den}
46		Oet	4	S	S	7.3188
47		Oet	2	S	S	7.6383
48		Oet	10	S	S	8.3010
49		Obu	3	S	S	8.8239

50		Oet	3	S	S	6.7447
51		Oet	7	S	S	7.3768
52		Oet	12	S	S	7.6383
53		Obu	5	S	S	8.1871
54		Oet	9	S	S	6.6946
55		Oet	7	S	S	6.7645
56		Oet	7	S	S	6.6840
57		Oet	6	S	S	6.7375
58		Oet	7	S	S	6.9547
59		Oet	3	S	S	6.9706
60		Obu	10	S	S	8.1135
KS: Konformer sayısı						
* : Bileşiklere ait enantiomerleri						
◊ : Bileşiklere ait enantiomerleri						
• : Bileşiklere ait enantiomerleri						
A^{den} : Deneysel aktivite değerleri						

3.2. Fenilpirazolglutamik Asit Piperazin Serisi için ECMC Hazırlanması ve Farmakofor Belirlenmesi

Kuantum kimyasal hesaplamalar ve konformasyonel analiz sonucu elde edilen çıktı dosyalarındaki bilgiler içerisinde atomların yükleri, kartezyen koordinatları, bağ dereceleri ve atomlar arası mesafeler ile moleküle ait enerji değerleri kullanılmıştır. Ve bir önceki bölümde açıklandığı gibi ECMC'ler oluşturulmuştur. Serideki en basit molekül yapısına sahip referans bileşiğin en düşük enerjili konformer için örnek ECMC'ler Şekil 3.1'de verilmiştir. Matrislerdeki köşegen elemanlar mulliken yüklerini göstermekteyken köşegen olmayanlar kimyasal olarak bağlı iki atom çifti için bağ derecesini, bağ yapmamış atomlar için ise atomlar arası mesafeyi göstermektedir. Şekilde yük, bağ derecesi ve atomlar arası mesafe için birer örnek olması açısından kutu içine alınarak belirtilmiştir. Fenilpirazolglutamik asit piperazin serisinde 395 adet konformer bulunmaktadır ve her bir konformer için EMRE programı ile ECMC oluşturulmuştur. Tekli bağ etrafındaki dönmelerden dolayı atomların uzaydaki yönelmeleri de değiştiği için ECMC elemanları da konformerden konformere farklılık göstermektedir. Genel çalışma akışı dikkate alındığında (Şekil 2.1) bir sonraki adımda aktiviteden sorumlu ECSA'yı ortaya çıkarmak için ECSP programıyla ECMC'lerin karşılaştırılması yer almaktadır. Hazırlanan ECMC matrisleri kullanılarak atomik yükler ve atomlar arası mesafelerin karşılaştırılması ile ECSP (Elektron Konformasyon Alt Matris Programı) programı ile farmakofor grubu temsil eden ECSA belirlenmiştir. ECSP programı serideki bütün bileşiklerin konformerlerinin matrislerinin yer aldığı .mat uzantılı dosyasını kullanarak verilen tolerans değerleri içerisinde tarama yaparak sonuçların bulunduğu çıktı dizinini belirlenir. Bu çıktı dizininde oluşan dosyalar incelendiğinde, elde edilen hesaplama sonuçları içerisinde analiz yapılarak en uygun olan farmakofor grup oluşturulur. ECSP programı kullanılarak fenilpirazolglutamik asit piperazin serisi için aktiviteden sorumlu olan farmakofor grupları bulunmuştur. Birden fazla alt matris bulunma ihtimali olduğu için farmakoforu temsil eden matrisin (grubun) hangisi olacağına P_a ve α_a değerlerine bakılarak karar verilmiştir. En yüksek değere sahip olan alt matris farmakofor grubu olarak söylenebilir.

Table with columns labeled C1 through C36, containing numerical values. The table is partially obscured by a diagram on the right side.



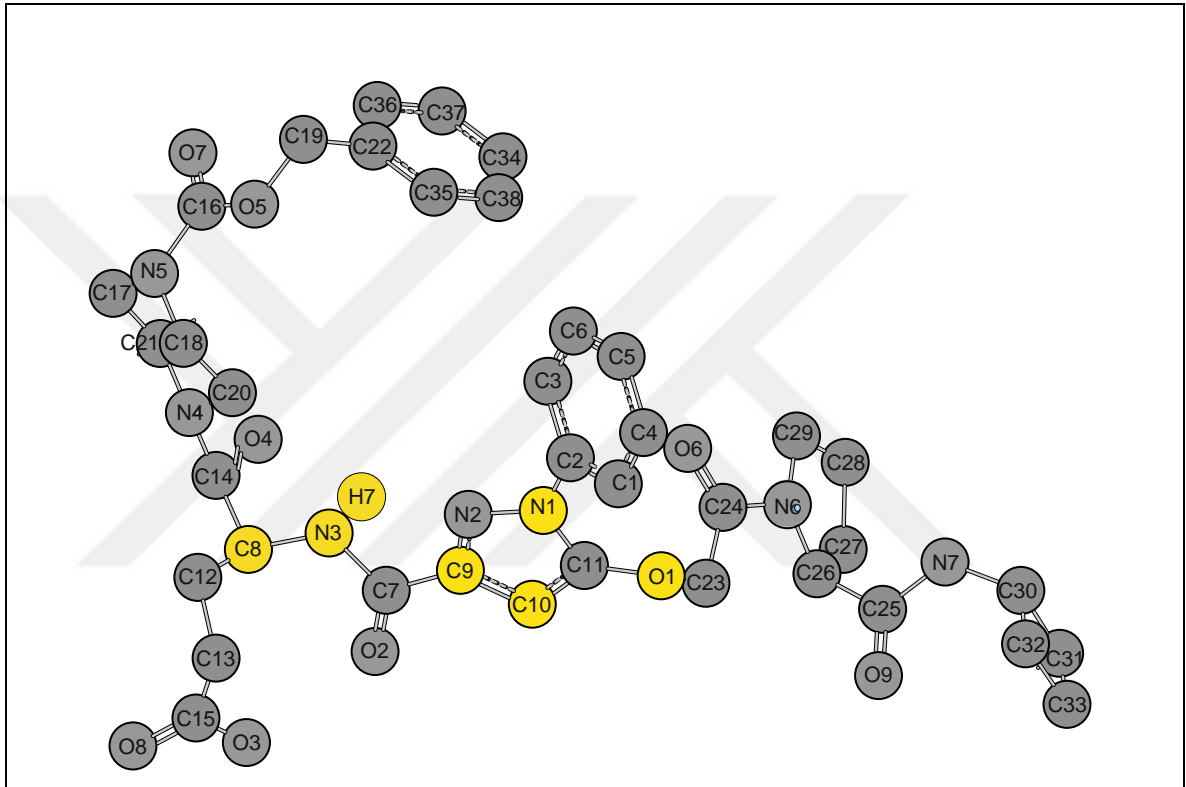
Şekil 3.1. Fenilpirazol glutamik asit piperazin serisinde 40. Bileşiğin 1. konformerlerine ait E_{CMC} 'nin genel görünüşü

3.2.1. Fenilpirazolglutamik Asit Piperazin Serisine ait Farmakofor

Fenilpirazolglutamik Asit Piperazin serisinde $pK_i=5.3010$ aktivite sınır değeri olarak kabul edilmiş ve buna göre 60 adet bileşikten $pK_i \geq 5.3010$ olan 30 bileşik yüksek aktiviteli ve diğer 30 bileşik ise düşük aktiviteli olarak dikkate alınmıştır. En basit yapılı 40. bileşiğin en düşük enerjili konformeri referans olarak belirlenmiştir. ECSP programıyla bütün bileşikler ve konformerleri referans olarak alınabilmesine karşın her referans için farklı matris değerleri ve tolerans değerleri karşımıza çıkacağından bu durum karışıklığa sebep olmaktadır. Bu yüzden bir bileşiğin tek konformeri referans alınmıştır. Birden fazla alt matris bulunma ihtimali olduğu için farmakoforu temsil eden matrisin (grubun) hangisi olacağına karar verirken, grubun yüksek aktiviteli bileşiklerde düşük tolerans sahip olmasına ve aynı zamanda da bileşik serisinin bütün konformerlerinde o grubun bulunması önemsenmiştir. Buna göre çıkan gruplar tekrar analiz edilerek en uygun grup bulunmaya çalışılır ve bulunan bu alt matris farmakofor grubu olarak tanımlanır. Önce diagonal sonra non-diagonal matris elemanlarının karşılaştırılmasıyla C9 C10 O1 N3 H7 ve C8 atomları tüm bileşikler için ortak olan ECSA olarak belirlenmiştir. Bu farmakofora ait ECSA'nın hem yüksek ve düşük aktiviteli bileşikler için hem de aktivitesi bilinmeyen bileşik setleri için tolerans değerleri Tablo 3.2'de verilmiştir. İlgili 4 farmakofor atomu sarı renkte gösterilmiştir.

Tabloda görüldüğü yüksek ve düşük aktiviteli bileşiklerin tolerans değerleri birbirinden farklıdır. Genel olarak yüksek aktiviteli bileşiklere ait tolerans değerleri düşük aktiviteli bileşiklerinkinden küçüktür. Örneğin C9 atomunun yüküne ait tolerans değeri yüksek aktiviteli bileşiklerde ± 0.0200 iken düşük aktiviteli bileşiklerdeki tolerans değeri ± 0.3380 'dir. Benzer şekilde N1 ve C10 atomları arasındaki mesafeye ilişkin tolerans değeri yüksek aktiviteli bileşiklerde ± 0.0070 olup, düşük aktiviteli bileşiklerdeki tolerans değerinden (± 0.0060) daha düşüktür. Bu grubun farmakofor olma ihtimalini ifade eden parametrelerin değerleri $P_\alpha = 0.8966$, $\alpha_a = 0.7706$ oldukça yüksektir. Bu analiz C9 C10 O1 N3 H7 ve C8 atomlarının fenilpirazolglutamik asit serisinin biyokimyasal etkileşim mekanizmasında önemli role sahip olduğunu ifade edilir.

Tablo 3.2. Fenilpirazolglutamik asit piperazin (a) Referans bileşiğe (40) ait ECSA(Elektron konformasyonel alt matris) (b) Yüksek aktiviteli 30 bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA tolerans matrisi (c) Düşük aktiviteli 30 bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA tolerans matrisi (d) Toplam 60 bileşiğin yüksek aktiviteli 30 bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA tolerans matrisi (e) Toplam 60 bileşiğin düşük aktiviteli 30 bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA tolerans matrisi



a) Referans bileşiğe (40) ait ECSA(Elektron konformasyonel alt matris)

C9	C10	N1	O1	N3	H7	C8	Pha Atomları
0.221	1.184	2.203	3.602	2.496	2.558	3.845	C9
	0.379	2.26	2.528	3.836	3.977	5.121	C10
		-0.767	2.416	4.26	3.844	5.634	N1
			-0.684	6.076	5.933	7.436	O1
				-0.835	0.82	0.872	N3
					0.364	2.047	H7
						-0.128	C8

b) Yüksek aktiviteli 30 bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA tolerans matrisi

C9	C10	N1	O1	N3	H7	C8	Pha Atomları
±0.0200	±0.0080	±0.0030	±0.0050	±0.0300	±0.0770	±0.0370	C9
	±0.0200	±0.0070	±0.0180	±0.0610	±0.0760	±0.0550	C10
		±0.0500	±0.0290	±0.0450	±0.0800	±0.0740	N1
			±0.0390	±0.0560	±0.0750	±0.0420	O1
				±0.0330	±0.0330	±0.0520	N3
					±0.0340	±0.0700	H7
						±0.0480	C8

c) Düşük aktiviteli 30 bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA tolerans matrisi							
C9	C10	N1	O1	N3	H7	C8	
±0.3380	±0.1210	±0.0070	±0.0140	±0.0660	±0.0710	±0.0430	C9
	±0.1820	±0.0060	±0.0310	±0.9420	±1.2390	±0.7810	C10
		±1.1540	±0.0400	±0.3400	±0.7560	±0.3870	N1
			±0.5470	±0.6650	±0.8470	±0.5920	O1
				±0.7650	±0.0950	±0.1020	N3
					±0.2130	±0.0890	H7
						±0.1570	C8
d) Toplam 60 bileşiğin yüksek aktiviteli 30 bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA tolerans matrisi							
C9	C10	N1	O1	N3	H7	C8	Pha Atomları
±0.0230	±0.0110	±0.0040	±0.0130	±0.0300	±0.0770	±0.0430	C9
	±0.0430	±0.0070	±0.0300	±0.0740	±0.0760	±0.0640	C10
		±0.0500	±0.0340	±0.0480	±0.0800	±0.0740	N1
			±0.0430	±0.0740	±0.0750	±0.0430	O1
				±0.0360	±0.0460	±0.0520	N3
					±0.0400	±0.0740	H7
						±0.0480	C8
e) Toplam 60 bileşiğin düşük aktiviteli 30 bileşiğin en düşük enerjili konformer için ECSA tolerans matrisi							
C9	C10	N1	O1	N3	H7	C8	Pha Atomları
±0.0270	±0.0160	±0.0050	±0.0160	±0.0230	±0.0790	±0.0520	C9
	±0.0430	±0.0070	±0.0310	±0.0720	±0.0770	±0.0790	C10
		±0.0500	±0.0380	±0.0380	±0.0800	±0.0710	N1
			±0.0420	±0.0780	±0.0800	±0.0790	O1
				±0.0430	±0.0390	±0.0520	N3
					±0.0380	±0.0770	H7
						±0.0370	C8

3.3.Fenilpirazolglutamik Asit Piperazin Türevleri için Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı

Bu basamakta her bileşik serisi için belirlenen farmakoforlar dikkate alınarak aktiviteye etki ettiği düşünülen parametrelerin yer aldığı parametre havuzu alınarak EMRE programı ile oluşturulmuştur. Her bir seri için hem farmakofor grup hem de serideki bileşiklerin moleküler farklılığını ortaya koyacak şekilde Fenilpirazolglutamik Asit Piperazin serisi için 2077 tane parametre hazırlanmıştır. Her bir bileşiğin her bir konformeri için hazırlanan bu parametrelerin listesi oldukça uzun olduğu için tez sonunda seriye ait parametre listesi EK1’de verilmektedir.

Parametre hazırlanmasını takiben Matlab 7.0 paket programında yazılan kod ile eşitlik 2.3’e göre aktivite hesaplamaları yapılmıştır. Aktivite hesaplamaları bileşiklerin Ki değerlerine göre yapılmıştır. Ki değeri biyolojik veya biyokimyasal fonksiyonların engellenmesinde bir bileşiğin etkinliğinin bir ölçümü olarak tarif edilmektedir. İlaç

konsantrasyonları genellikle logaritmik ekseninde gösterildiğinden K_i değeri pK_i ($-\log K_i$) gibi logaritmik birimler halinde belirtilebilir.

Hazırlanan parametreler arasından aktivite üzerine en çok etki eden parametrelerin seçimi genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak bulunmuştur. En iyi parametreler ve bu parametrelere ait κ_j değerleri hesaplandıktan sonra aktivite hesaplamaları eşitlik 2.3 kullanılarak yapılmıştır. Kullanılan bu denklem lineer olmadığı için bu denklemin çözümü lsqnonlin fonksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Aktivite hesaplamalarında kullanılan parametre sayısının az, R^2 değerinin maksimum, standart hata değerinin minimum ve q^2 değerinin maksimum olduğu durum en uygun durum olarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra harici ve dahili doğrulama sonucu elde edilen q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} değerleri ile Uyum Korelasyon Katsayısı (CCC) değerlerinin de literatürde kabul edilen değerlere eriştiği sonuçlar en uygun durumdur. Bu nedenle bu çalışmada tüm değerlerin maksimum olduğu sonuçlar hem kimyasal açıdan hem de istatistiksel açıdan en uygun sonuçlar olduğu belirlenmiştir. Bu hesaplamalara ilişkin sonuçlar aşağıda verilmektedir.

3.3.1. Fenilpirazolglutamik Asit Piperazin Serisinin Eğitim ve Test Seti Olarak Hesaplanması

Geliştirilen bir modelde en önemli etken verilerin eğitim ve test seti şeklinde ayrılmasıdır. İncelenen serilerin bu şekilde sınıflandırılmasının sebebi geliştirilen optimizasyon modelinin biyolojik aktivite hesaplamalarında deneye gerek duyulmadan aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivite hesaplamalarını tahmin edebilmek ve modelin performansını belirlemektir. Aktivite değerlerinin sınıflandırılması ya da tahmin edilebilmesinde modelin oluşturulması için kullanılan veri setinin bir kısmı eğitim seti olarak tarif edilir. Eğitim seti farklı modelleri değerlendirmek için kullanılan test seti ile bağlantılı olarak kullanılır. Verilerin büyük kısmını eğitim seti olarak oluştururken küçük kısmını ise test seti oluşturmaktadır. Eğitim ve test seti için benzer veriler kullanılarak veri farklılıklarının etkisi minimize edilebilir ve modelin daha iyi anlaşılması sağlanır. QSAR çalışmalarında eğitim ve test seti için kullanılan sınıflandırma oranları ortalama olarak sırasıyla %70, %30 olarak alınmaktadır. Eğitim ve test seti için bileşik sayıları belirlendikten sonra yazılan matlab kodlarıyla bu bileşikler rastgele seçilerek hesaplamalar başlatılmıştır. Hazırlanan parametreler arasından aktivite üzerine en çok

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

3.3.1.1. Fenilpirazolglutamik Asit Piperazin Serisinde 45 Bileşik Eğitim ve 15 Bileşik Test Seti Olarak Aktivite Hesaplaması

60 adet bileşik içeren Fenilpirazolglutamik Asit Piperazin türevleri serisi rastgele 45 bileşikten oluşan eğitim setine ve 15 bileşikten oluşan test setine ayrılmıştır. En uygun parametre sayısı önceden bilinmediği için, modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi için çok sayıda hesaplama yapılması gerekmektedir. Bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit alınır ve farklı sayıdaki parametreler içerisinde en uygun alt parametre setini seçmek için 1 parametreden 15 parametreye kadar tarama yapılmıştır. Mümkün olan en az sayıda parametre kullanarak model kurulması daha önemli olduğu için 15 parametreden sonraki taramalar yapılmamıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu eğitim ve test seti için 1-15 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, R^2 , standart hata ve q^2 değerleri Tablo 3.3'te verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri bulunmaktadır.

Tablo 3.3. Fenilpirazolglutamik asit serisi 45 bileşik eğitim, 15 bileşik test seti için elde edilen 1-8 κ_j değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri

45 EĞİTİM									
No	1 κ	2 κ	3 κ	4 κ	5 κ	6 κ	7 κ	8 κ	DeneySEL Aktivite(Ki)
3	7.0016	6.1284	6.0831	6.2799	6.1969	6.1908	5.9819	6.0165	6.4295
5	6.3433	5.6019	6.0874	5.9024	5.8454	5.9007	6.1320	6.1909	6.6038
6	6.9299	6.1322	6.1533	6.3316	6.2889	6.2809	5.9930	5.9541	6.2411
7	6.8505	5.7332	6.0252	6.1862	6.1442	6.1230	6.0786	6.0769	5.5654
8	5.8792	5.6161	5.6781	5.5221	5.7531	5.7314	5.4366	5.4436	5.3010
11	7.3148	6.7173	6.7340	6.4552	6.3357	6.3993	6.5489	6.5763	6.5482
14	7.0864	7.1474	6.7490	6.5462	6.4614	6.5457	6.5493	6.6299	7.1805
16	8.3444	8.1951	7.5801	7.6590	7.6349	7.6492	7.6839	7.7326	7.3872
17	6.3988	6.4594	6.3547	6.4728	6.4131	6.4845	6.5687	6.7257	6.9788
19	8.4727	8.0839	7.6932	7.6284	7.7235	7.6055	7.7098	7.5562	8.1367
21	7.9114	7.7216	7.4669	7.5914	7.5992	7.1347	7.2493	7.6037	7.5686
22	6.8689	7.2262	7.2571	6.9397	7.1680	7.2116	7.2115	7.2396	7.7212
25	6.9505	6.8817	6.4384	6.2768	6.4553	6.4424	6.5209	6.5982	6.2125
26	7.3259	7.2949	7.1561	6.7892	6.6133	6.7406	6.7399	6.7726	6.6596
27	7.3409	7.2504	7.2544	6.9669	7.1740	7.1763	7.2655	7.2902	7.2518
28	9.2454	8.3934	7.8329	7.4622	7.4547	7.4293	7.5320	7.4228	7.2518
29	6.6560	6.6942	7.3649	7.0853	7.3127	7.3611	7.4919	7.4736	7.4815
30	5.2507	5.9317	6.1288	6.0087	5.8067	5.4358	5.4207	5.2896	5.3010
31	7.2565	7.8084	7.5463	7.6121	7.8494	7.8574	7.8228	7.8024	7.6576
32	8.9654	8.9939	8.2483	7.3426	7.2128	7.2345	7.0979	7.0763	7.0862
33	6.2452	6.8711	7.2566	7.1387	6.9707	7.0472	6.9920	6.9923	6.7144
34	6.4598	6.9915	7.1962	7.3244	7.2964	7.4110	7.4004	7.3176	7.5229
35	7.9534	8.0351	7.7559	7.8244	7.9170	7.9199	7.9525	7.9703	7.3979
37	6.4230	7.1564	7.6239	7.6591	7.9459	8.0152	7.9986	8.0412	8.2441
38	7.5017	7.9251	7.4493	7.5832	7.6366	7.6594	7.6198	7.5428	7.1487
40	9.0800	9.0740	9.0812	9.0648	9.0874	9.0969	9.0472	9.0951	9.0969
41	8.0546	8.1741	8.0067	8.0962	8.1264	8.1443	8.1631	8.1478	8.3010
42	8.0518	8.0360	7.7358	7.8765	7.8215	7.8745	7.9097	7.9314	8.1135
43	7.5933	7.7081	7.4294	7.5251	7.4596	7.4663	7.4878	7.3899	7.2676
44	6.3246	6.7407	6.3793	6.5695	6.5356	6.6106	6.6105	6.5864	7.0969
45	7.9811	7.9208	7.5116	7.6528	7.7680	7.7435	7.8125	7.6925	7.2924
46	6.5317	6.9684	7.1944	7.2764	7.4666	7.5043	7.5452	7.5561	7.3188
47	7.0072	7.6082	7.4812	7.5675	7.3866	7.5263	7.4383	7.4982	7.6383
48	9.3493	8.9249	7.8240	8.0193	8.1181	8.0377	8.0951	7.9878	8.3010
49	9.4418	9.4623	8.5490	8.6624	8.7721	8.6970	8.6602	8.6544	8.8239
50	6.9144	6.9623	6.5160	6.7039	6.6649	6.7069	6.7677	6.8142	6.7447
51	6.8993	7.3840	6.8838	7.0673	6.9838	7.0757	7.0257	7.1044	7.3768
52	7.2800	7.1601	6.8840	7.0488	7.0119	7.0498	7.1449	7.0542	7.6383
53	7.3708	7.7476	7.3666	7.4940	7.4376	7.4918	7.4571	7.5444	8.1871
54	7.9253	7.9994	7.8061	7.8472	7.7571	7.8283	7.8379	7.8608	6.6946
55	7.1596	7.1638	7.1243	7.2522	7.1441	7.2040	7.2758	7.1959	6.7645
56	6.9918	7.2439	7.0447	7.1797	7.0875	7.1641	7.1760	7.2367	6.6840

58	6.4464	6.3287	6.3181	6.4706	6.7078	6.6777	6.8625	6.7727	6.9547
59	7.0066	6.5586	6.7361	6.8736	6.7397	6.7899	6.9848	6.8856	6.9706
60	7.0071	6.9026	6.9082	7.0666	8.4792	8.0575	8.4205	8.2772	8.1135
15 TEST									
No	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ	8κ	Deneysel Aktivite(Ki)
1	6.9050	5.3212	5.0453	5.3075	5.3217	5.2267	5.2599	5.1856	5.3010
2	6.5383	6.0597	5.9722	6.1608	6.1293	6.1388	6.4020	6.4202	6.8570
4	6.5196	5.8885	5.9892	6.1544	6.2820	6.2455	6.3529	6.3450	6.6162
9	6.9707	6.3787	6.2024	6.3957	6.3007	6.3197	6.5311	6.5605	6.3382
10	6.9902	6.3306	6.2163	6.4018	6.3221	6.3300	6.0950	6.1068	6.7620
12	7.1521	6.6598	6.7427	6.4323	6.3405	6.0900	6.2469	6.1005	6.2708
13	6.1491	6.2618	6.3853	6.1296	6.0385	6.1615	6.2055	6.2910	6.5186
15	7.3849	7.2989	7.5766	7.4706	7.3778	7.5198	7.5951	7.5555	7.2518
18	6.2755	6.4326	6.3415	6.1280	6.0919	6.1905	6.2206	6.1820	6.0186
20	7.5095	7.6880	7.4651	7.3421	7.1923	7.2052	7.1857	7.1900	7.6990
23	7.3247	7.1951	7.1853	6.8515	7.0060	7.0173	7.1012	7.1221	7.3768
24	6.9118	6.9181	6.6496	6.5481	6.6636	6.6823	6.7533	6.8216	6.6234
36	6.5015	6.9684	6.8369	7.0144	7.0216	7.1034	7.1014	7.0393	6.8861
39	7.5705	7.7016	7.3889	7.4751	7.7270	7.6562	7.7181	7.5894	8.5086
57	7.4172	7.3269	6.9951	7.0565	6.9531	6.9912	7.0505	7.0660	6.7375

Tablo 3.4. Fenilpirazolglutamik asit serisi 45 bileşik eğitim, 15 bileşik test seti için elde edilen 9-15 κ değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri

45 EĞİTİM								
No	9κ	10κ	11κ	12κ	13κ	14κ	15κ	Deneysel Aktivite(p I _{C50})
3	6.0359	6.0582	6.2923	6.2949	6.3200	6.3280	6.3236	6.4295
5	6.1886	6.2558	6.7031	6.6516	6.6591	6.6525	6.6550	6.6038
6	5.9630	5.9648	5.9011	5.8224	5.8357	5.8282	5.8338	6.2411
7	6.0570	6.0092	5.8700	5.8877	5.8876	5.9060	5.8943	5.5654
8	5.4154	5.4609	5.4397	5.4858	5.4585	5.4429	5.4531	5.3010
11	6.5838	6.5158	6.3961	6.3486	6.3850	6.4246	6.4027	6.5482
14	6.6407	6.6951	6.5984	6.6891	6.6978	6.6543	6.6798	7.1805
16	7.6996	7.7282	7.8417	7.9304	7.9590	7.9562	7.9574	7.3872
17	6.7827	6.8910	6.8122	6.9223	6.8884	6.8020	6.8521	6.9788
19	7.5726	7.5493	7.4726	7.4758	7.4803	7.4946	7.4865	8.1367
21	7.6203	7.6567	7.5577	7.5445	7.5558	7.5210	7.5411	7.5686
22	7.2611	7.3156	7.2952	7.5112	7.5944	7.5629	7.5812	7.7212
25	6.6501	6.4833	6.4833	6.4801	6.3997	6.5134	6.4477	6.2125
26	6.7866	6.8211	6.8386	6.6824	6.6228	6.5936	6.6100	6.6596
27	7.2814	7.2064	7.2092	7.0624	7.1483	7.2097	7.1737	7.2518
28	7.4179	7.4621	7.4103	7.4233	7.4116	7.3775	7.3974	7.2518
29	7.4554	7.4994	7.4899	7.4405	7.3832	7.3489	7.3690	7.4815
30	5.2725	5.2703	5.3384	5.3272	5.3153	5.3238	5.3184	5.3010
31	7.8472	7.8983	7.9491	7.7349	7.8050	7.7758	7.7905	7.6576
32	7.0637	7.1026	7.0594	7.1345	7.1532	7.1222	7.1400	7.0862
33	6.9820	6.8743	6.7521	6.7851	6.8337	6.8982	6.8619	6.7144

34	7.3266	7.2877	7.2702	7.2517	7.2446	7.2680	7.2546	7.5229
35	7.3870	7.3642	7.3686	7.3974	7.3877	7.3932	7.3925	7.3979
37	8.0512	8.0437	8.0710	8.2571	8.2434	8.2517	8.2473	8.2441
38	7.5761	7.5868	7.7182	7.7386	7.7234	7.7250	7.7229	7.1487
40	9.0966	9.0958	9.0995	9.0955	9.0986	9.0878	9.0743	9.0969
41	8.1481	8.1530	8.3625	8.4384	8.5047	8.5283	8.5137	8.3010
42	7.6752	7.7273	7.6996	7.5935	7.5996	7.5746	7.5897	8.1135
43	7.4014	7.4148	7.4027	7.3810	7.3857	7.3750	7.3809	7.2676
44	6.6285	6.7009	6.8147	6.8630	6.8295	6.7847	6.8096	7.0969
45	7.6760	7.6523	7.5589	7.5882	7.5592	7.5556	7.5581	7.2924
46	7.5694	7.6221	7.4821	7.1550	7.1906	7.1405	7.1684	7.3188
47	7.4266	7.4696	7.6671	7.6563	7.6553	7.6485	7.6516	7.6383
48	8.0457	8.0650	8.1657	8.0930	8.1039	8.1017	8.1013	8.3010
49	8.6785	8.7085	8.7681	8.6799	8.7345	8.7267	8.7296	8.8239
50	6.8736	6.8014	6.7621	6.8143	6.8286	6.8790	6.8500	6.7447
51	7.1699	7.1599	7.1720	7.1697	7.1584	7.1640	7.1600	7.3768
52	7.0772	7.0884	7.0912	7.1271	7.0957	7.0900	7.0933	7.6383
53	7.5907	7.4835	7.4819	7.4412	7.4061	7.4764	7.4355	8.1871
54	7.8535	7.8369	7.7226	7.4794	7.4515	7.4520	7.4515	6.6946
55	7.2188	7.2238	7.1711	7.1884	7.1992	7.1928	7.1968	6.7645
56	7.2255	7.2092	7.0726	7.1347	7.1651	7.1738	7.1696	6.6840
58	6.8136	6.8571	6.8576	6.9467	6.9339	6.9085	6.9232	6.9547
59	6.8909	6.9096	6.7179	6.8432	6.8757	6.8518	6.8672	6.9706
60	8.3377	8.2198	8.2039	8.1947	8.1420	8.2365	8.1811	8.1135
15 TEST								
No	9κ	10κ	11κ	12κ	13κ	14κ	15κ	Deneysel Aktivite(pIc ₅₀)
1	5.1954	5.2174	5.2020	5.1967	5.1595	5.1464	5.1553	5.3010
2	6.4519	6.5384	6.5396	6.7101	6.7652	6.7109	6.7425	6.8570
4	6.3690	6.4128	6.6462	6.7679	6.8617	6.8629	6.8619	6.6162
9	6.6026	6.6878	6.9681	7.1503	7.1961	7.1682	7.1836	6.3382
10	6.1307	6.1566	6.2841	6.2722	6.2710	6.2642	6.2685	6.7620
12	6.0423	6.0282	5.8971	5.7991	5.7972	5.7932	5.7962	6.2708
13	6.3043	6.3474	6.7206	6.8812	6.8849	6.8907	6.8863	6.5186
15	7.5412	7.5159	7.3333	7.4729	7.5155	7.5207	7.5195	7.2518
18	6.1670	6.2360	6.2360	6.4408	6.4262	6.3766	6.4058	6.0186
20	7.2043	7.1620	7.3701	7.2728	7.2708	7.3187	7.2898	7.6990
23	7.1365	6.9361	6.7289	6.6930	6.7342	6.8566	6.7869	7.3768
24	6.3524	6.5562	6.8716	6.7823	6.6424	6.6011	6.6249	6.6234
36	7.0770	7.1274	7.2430	7.3151	7.2900	7.2632	7.2778	6.8861
39	7.5922	7.6221	7.6199	7.5938	7.5847	7.5624	7.5747	8.5086
57	7.1069	6.9807	6.9459	6.9563	6.9530	7.0391	6.9897	6.7375

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

Tablo 3.5. Fenilpirazolglutamik asit serisi 45 bileşik eğitim,15 bileşik test seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}	Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}
1*	5.3010	5.1954	31	7.6576	7.8472
2*	6.8570	6.4519	32	7.0862	7.0637
3	6.4295	6.0359	33	6.7144	6.9820
4*	6.6162	6.3690	34	7.5229	7.3266
5	6.6038	6.1886	35	7.3979	7.3870
6	6.2411	5.9630	36*	6.8861	7.0770
7	5.5654	6.0570	37	8.2441	8.0512
8	5.3010	5.4154	38	7.1487	7.5761
9*	6.3382	6.6026	39*	8.5086	7.5922
10*	6.7620	6.1307	40	9.0969	9.0969
11	6.5482	6.5838	41	8.3010	8.1481
12*	6.2708	6.0423	42	8.1135	7.6752
13*	6.5186	6.3043	43	7.2676	7.4014
14	7.1805	6.6407	44	7.0969	6.6285
15*	7.2518	7.5412	45	7.2924	7.6760
16	7.3872	7.6996	46	7.3188	7.5694
17	6.9788	6.7827	47	7.6383	7.4266
18*	6.0186	6.1670	48	8.3010	8.0457
19	8.1367	7.5726	49	8.8239	8.6785
20*	7.6990	7.2043	50	6.7447	6.8736
21	7.5686	7.6203	51	7.3768	7.1699
22	7.7212	7.2611	52	7.6383	7.0772
23*	7.3768	7.1365	53	8.1871	7.5907
24*	6.6234	6.3524	54	6.6946	7.8535
25	6.2125	6.6501	55	6.7645	7.2188
26	6.6596	6.7866	56	6.6840	7.2255
27	7.2518	7.2814	57*	6.7375	7.1069
28	7.2518	7.4179	58	6.9547	6.8136
29	7.4815	7.4554	59	6.9706	6.8909
30	5.3010	5.2725	60	8.1135	8.3377

Not: “*” ile simgelenen bileşikler test setine ait olan bileşiklerdir.

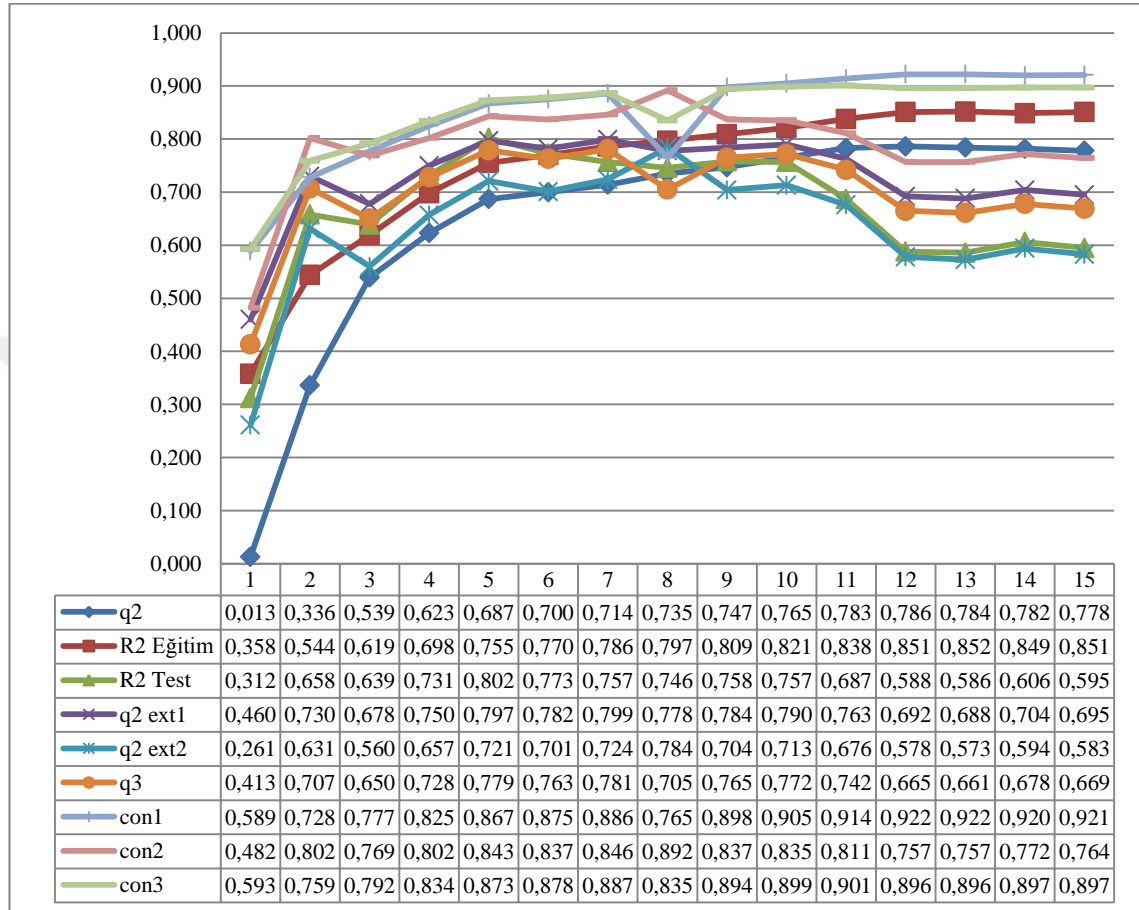
Fenilpirazolglutamik asit serisinde 1 parametreden 15 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan κ_j değerleri Tablo 3.6’da verilmektedir. Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen parametre isimleri EK-1’de bulunmaktadır.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

Tablo 3.6. Fenilpirazolglutamik asit serisi 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	529	-0.451220
2	529 589	-0.332359, -0.001302
3	529 589 2044	-0017941, -0.231420, -0.001010
4	529 554 589 2044	0.014868, 0.178159, -0.230028, -0.000948
5	312 529 554 589 2044	-0.036708, -0.014132, 0.197911, -0.267288, -0.000882
6	312 529 551 554 589 2044	-0.025150, -0.015214, -0.088173, 0.181801, -0.233792, -0.000990
7	312 529 551 554 589 1763 2044	-0.030508, -0.015711, -0.081103, 0.203598, -0.242834, 0.311542, -0.000641
8	312 529 551 554 589 603 1763 2044	-0.026196, -0.014695, -0.116454, 0.189678, -0.230234, 1.807940, 0.289842, -0.000701
9	312 529 551 554 589 603 1763 1855 2044	-0.026665, -0.013522, -0.123162, 0.196239, -0.230609, 1.922705, 0.295365, 82.615161, -0.000716
10	312 529 551 554 589 603 1763 1855 2044	-0.026665, -0.013522, -0.123162, 0.196239, -0.230609, 1.922705, 0.295365, 82.615161, -0.000716
11	312 529 551 554 589 603 1763 1876 1988 2044	-0.025424, -0.008142, -0.120345, 0.210269, -0.220968, 1.838908, -0.130306, 0.317655, 11.174965, 250.000000, -0.000851
12	312 529 551 554 589 603 860 1267 1763 1876 1988 2044	-0.024667, -0.008793, -0.154200, 0.182860, -0.188661, 2.552750, 1.656227, -0.138228, 0.427524, 9.507038, 250.000000, -0.000766
13	312 529 551 554 589 603 860 1154 1267 1763 1876 1988 2044	-0.023016, -0.009465, -0.160578, 0.184371, -0.187219, 2.659922, 2.037499, -0.276888, -0.136326, 0.447617, 9.645931, 250.000000, -0.000745
14	312 529 551 554 589 603 860 1154 1267 1378 1763 1876 1988 2044	-0.024983, -0.009659, -0.150344, 0.190281, -0.193120, 2.443172, 2.092259, -0.294313, -0.148520, 0.004174, 0.432168, 10.205810, 73.332515, -0.000735
15	312 529 551 554 589 603 772 860 1154 1267 1378 1763 1876 1988 2044	-0.023820, -0.009587, -0.156415, 0.186654, -0.189570, 2.571572, 0.001713, 2.065696, -0.283488, -0.140958, 0.009985, 0.440840, 9.823924, 174.509780, -0.000739

*PIN: Parametre indeks numarası

En uygun parametre sayısını belirlemek amacıyla aktivite hesaplamasında kullanılan parametre sayısı, R^2 (eğitim ve test seti için), q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} ve ccc değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir.



Şekil 3.2. Fenilpirazolglutamik asit serisi 45 bileşik eğitim 15 bileşik test seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği **Hata! Başvuru kaynağı ulunamadı.**

Şekil 3.2. Grafikte görüldüğü gibi parametre sayısının artması başlangıçta R^2 ve q^2 değerlerinde artışa neden olsa da 9 parametre sayısından sonra bu değerlerdeki artış doyum noktasına ulaşmakta ve model performansında fazla bir değişikliğe neden olmamaktadır. Bu nedenle Fenilpirazolglutamik asit serisi için aktiviteye en fazla etkisi olan model, 9 parametrenin bir kombinasyonu olarak elde edilmiştir. Topliss oranı da dikkate alındığında 45 eğitim bileşiği için kullanılabilir maksimum parametre sayısı dokuzdur. Eğitim seti için 9'dan fazla parametre ile model kurulması aşırı-uygun (over-fitting) sonuçlar elde edilmesini sağlar. Bu durum ilgili veri için her ne kadar iyi gibi görünse de modelin tahmin gücünü zayıflatır ve başka veriler için başarılı sonuçlar elde edilmez.

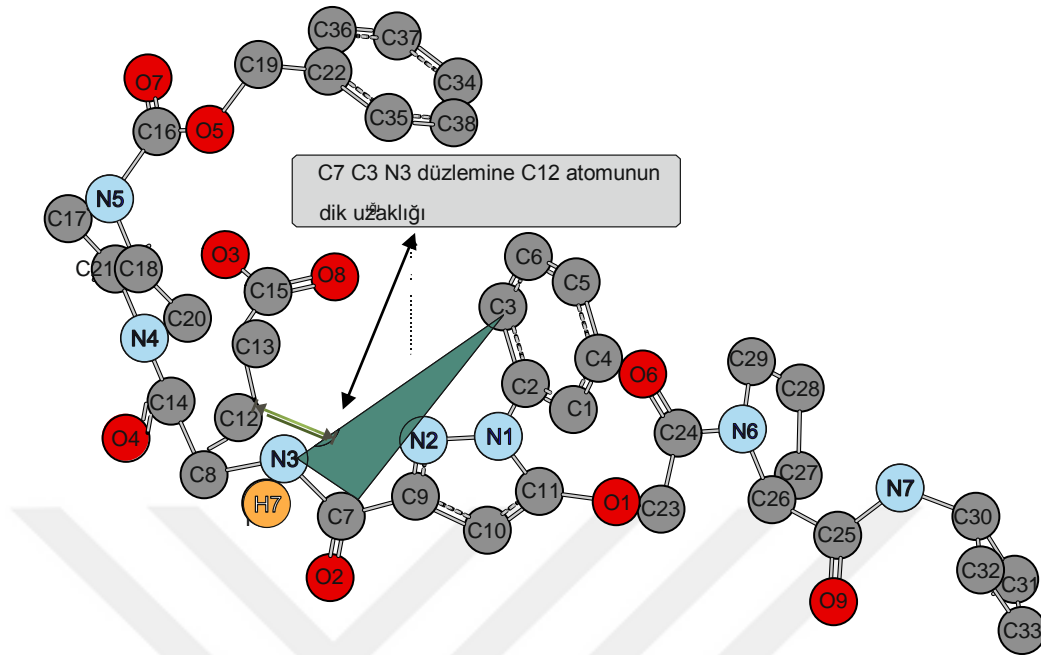
Genetik algoritma ile seçilen en uygun dokuz parametre ve bu parametreler için hesaplanan κ_j değerleri ve örnek olarak referans bileşiğin 1. konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri (PSD) Tablo 3.7’de gösterilmiştir. Hesaplamalarda her bir bileşiğin her bir konformer için bütün parametrelerin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

En iyi dokuz parametreden biri olan 312 nolu (C3 C7 N3 düzlemine C12 atomunun dik uzaklığı) parametrenin örnek gösterimi Şekil 3.3’te gösterilmiştir. AG ve APS gruplarının belirlenmesinde parametrelerin sayısal değerleri ve κ_j değerleri dikkate alınır. Eşitlik 2.2’ de belirtilen S fonksiyonu, ilgili parametrenin sayısal değeri ile κ_j değerinin çarpımı sonucu pozitif ise bu parametre aktiviteyi azaltıcı (APS), çarpım negatif ise aktiviteyi arttıcı (AG) yönde etki göstermektedir. Çünkü eşitlik 2.3’te verilen aktivite denkleminde S fonksiyonu negatif işaretlidir. Buna göre Tablo 3.7’de 312, 529, 551, 589 ve 2044 nolu parametreler aktiviteyi artırıcı etki gösterirken, 554, 603, 1763 ve 1855nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı etkiye sahiptirler. Tablo incelendiğinde en iyi modelin elde edilmesinde geometrik ve elektronik özelliklerin katkısının daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 3.7. Fenilpirazolglutamik asit serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 9 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 40. bileşiğin 1. konformer için parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(j)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD
$a^{(1)}$	312	C3 C7 N3 düzlemine C12 atomunun dik uzaklığı (Å)	-0.0266	0.20875
$a^{(2)}$	529	C9 O1 N3 düzlemine H38 atomunun dik uzaklığı (Å) + Van der Waals yarıçapı (Å)	-0.0135	2.9673
$a^{(3)}$	551	C14 N4 N5 düzlemine C21 atomunun dik uzaklığı (Å)	-0.1231	1.2159
$a^{(4)}$	554	C14 N4 N5 düzlemine C16 atomunun dik uzaklığı (Å)	0.1962	0.0490
$a^{(5)}$	589	C4 C14 N4 düzlemine H17 atomunun dik uzaklığı (Å) + Van der Waals yarıçapı (Å)	-0.2306	2.4620
$a^{(6)}$	603	C2 C11 C10 Atomları arası aç	1.9227	2.3283
$a^{(7)}$	1763	C8 için Map(electrostatic)	0.2954	0.0003
$a^{(8)}$	1855	Nucleophilic Atomic Frontier Electron Density	82.6151	0.0002
$a^{(9)}$	2044	CPK Area	-0.0007	756.580

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



Şekil 3.3. Fenilpirazolglutamik asit serisi için $a^{(1)}$ parametresinin gösterimi

Seri için en iyi modeli oluşturan 9 parametre aktiviteye en fazla katkısı olduğu düşünülen parametrelerdir. Fakat bu parametrelerin hepsinin de aktiviteye katkısı aynı oranda değildir. Bu parametrelerin her birinin aktivite üzerindeki bireysel etkilerini incelemek için E-statistik tekniği kullanılmıştır. Bunun için her bir parametre sırasıyla dışarıda bırakılarak diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre dâhil edilmediğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir (Tablo 3.8). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2 değerleri yorumlanarak bulunmuştur.

Tablo 3.8. Fenilpirozolglutamik asit serisinde 9 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2}

Parametreler $a_{ni}^{(j)}$	PIN*	E	$R^2_{training}$	R^2_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
$a^{(1)}$	312	0.883	0.776	0.683	0.713	0.735	0.712
$a^{(2)}$	529	0,514	0.755	0.740	0.508	0.633	0.768
$a^{(3)}$	551	0,757	0.780	0.769	0.665	0.793	0.717
$a^{(4)}$	554	0,686	0.733	0.679	0.631	0.548	0.704
$a^{(5)}$	589	0,346	0.561	0.536	0.771	0.503	0.319
$a^{(6)}$	603	0,916	0.796	0.752	0.723	0.787	0.699
$a^{(7)}$	1763	0,955	0.795	0.776	0.735	0.764	0.677
$a^{(8)}$	1855	0,954	0.797	0.741	0.734	0.780	0.699
$a^{(9)}$	2044	0,716	0.764	0.656	0.647	0.745	0.651

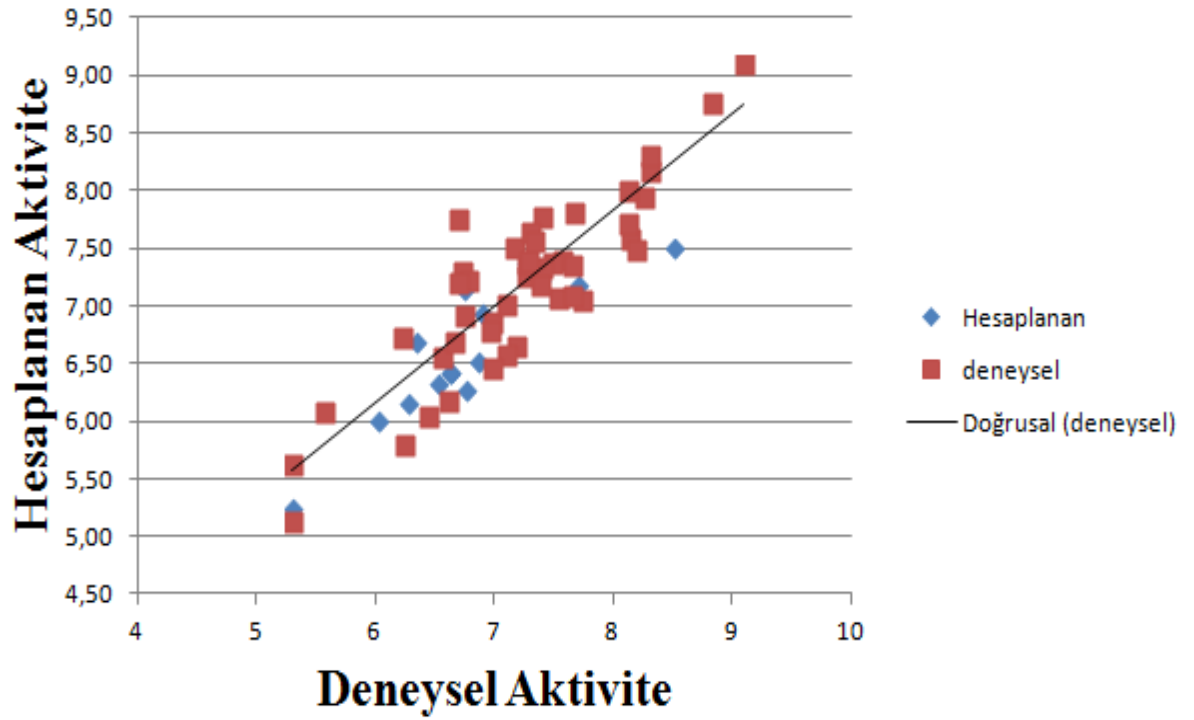
9 parametre kullanılarak elde edilen modelin q^2 değeri 0.747 iken, $a^{(2)}$ nolu parametrenin (C9 O1 N3 düzlemine H38 atomunun dik uzaklığı (Å) + Van der Waals yarıçapı (Å)) ihmal edilmesiyle bu değer 0.508'ye düşmüştür. Tablo incelendiğinde E değeri en küçük (0,346) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan $a^{(2)}$ parametresinin modele katkısı diğer parametrelerden daha fazladır. Bu parametrenin ihmalinin model performansında düşüşe yol açacağı oldukça düşük olan $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} değerlerinden de belli olmaktadır. En yüksek E (0,955) değerine sahip olan $a^{(7)}$ nolu parametrenin (C8 için Map(electrostatic)) ise model performansına katkısı en azdır. $a^{(7)}$ 'in ihmal edilmesinde q^2 değerinde meydana gelen düşüşün diğer parametrelerin ihmal edilmesindeki düşüşten daha az olması, aktivite üzerindeki etkisinin de az olduğunu göstermektedir. Buna göre parametrelerin modele olan katkıları sırasıyla şöyledir: $a^{(5)}$, $a^{(2)}$, $a^{(4)}$, $a^{(9)}$, $a^{(3)}$, $a^{(1)}$, $a^{(6)}$, $a^{(8)}$ ve $a^{(7)}$.

Serideki bileşiklerin tüm konformerleridahil edilip hesaplandığında deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri Tablo 3.9'de verilmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçların güvenilirliği açısından deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri arasındaki farkın 1' den küçük olması istenir. Tablo 3.9 incelendiğinde değerler arasındaki farkın 1'den küçük olduğu görülmektedir.

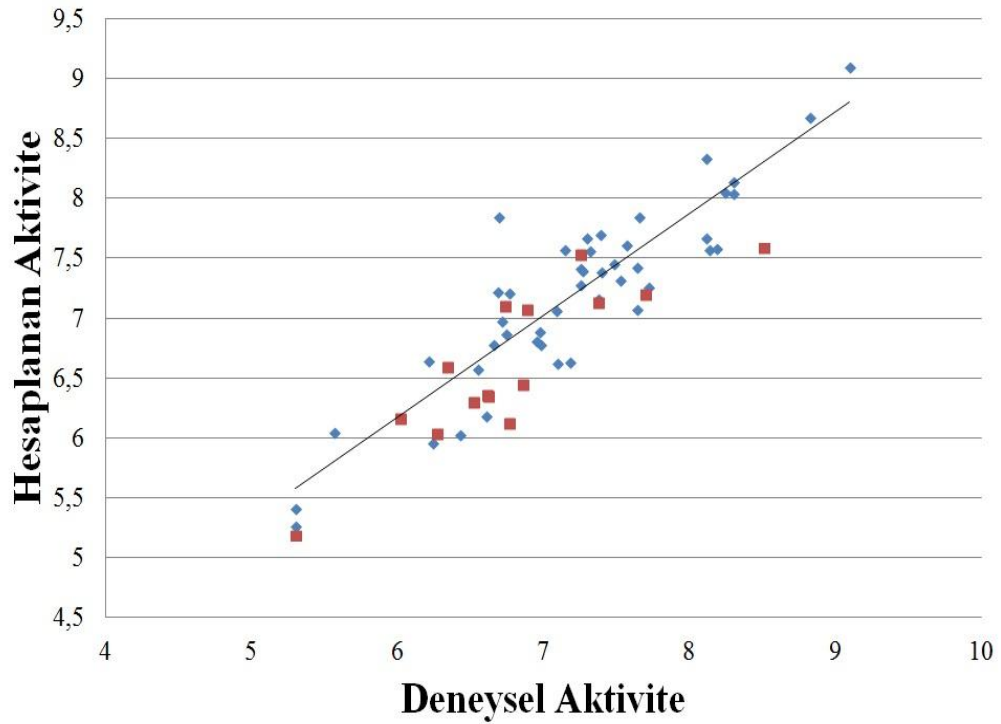
45 eğitim bileşiği kullanılarak kurulan EC-GA modeli, 15 test bileşiği ile kontrol edilmiştir. Eğitim setinde l_{sqn} online fonksiyonu ile elde edilen κ_j değerleri, test setinin aktivite değerlerini hesaplamakta kullanılmıştır. Modelin uyum iyiliği R^2 ile verilir ve veri setinin dağılımını açıklar. Tüm konformerler hesaba dahil edildiğinde en uygun 9 parametre ile eğitim seti için 0.066 standart hataya sahip R^2 değeri (0,777) tatmin edicidir (Şekil 3.4). Benzer şekilde test seti için elde edilen R^2 değeri 0,7802 ve 0.118'dir (Şekil 3.4). Her bileşiğin tek bir konformerini kullanarak hesaplama yapıldığında en uygun 9 parametre ile eğitim seti için sahip R^2 değeri (0,8092)'dir. Test seti için elde edilen R^2 değerleri 0,7577'dür (Şekil 3.5). Bileşiklerin çoklu konformerlerini kullanarak geliştirdiğimiz modeller ile tek konformerli modellere göre çok fazla farklılık olmasada biraz daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 3.9. Fenilpirazolglutamik asit serisi 60 bileşik eğitim seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	A_{deneysel}	A_{hesaplanan}	Bileşik No	A_{deneysel}	A_{hesaplanan}
1*	5.3010	5.2495	31	7.6576	5.4135
2*	6.8570	6.5327	32	7.0862	7.8061
3	6.4295	6.04916	33	6.7144	7.0176
4*	6.6162	6.4242	34	7.5229	7.3080
5	6.6038	6.1858	35	7.3979	7.0722
6	6.2411	5.8071	36*	6.8861	6.9542
7	5.5654	6.0855	37	8.2441	7.3375
8	5.3010	5.6326	38	7.1487	7.9402
9*	6.3382	6.7063	39*	8.5086	7.5067
10*	6.7620	6.2775	40	9.0969	7.5147
11	6.5482	6.5701	41	8.3010	9.0969
12*	6.2708	6.1630	42	8.1135	8.1791
13*	6.5186	6.3457	43	7.2676	7.7145
14	7.1805	6.6572	44	7.0969	7.3929
15*	7.2518	7.3885	45	7.2924	6.5708
16	7.3872	7.7706	46	7.3188	7.6521
17	6.9788	6.8732	47	7.6383	7.5723
18*	6.0186	6.0225	48	8.3010	7.3556
19	8.1367	6.8731	49	8.8239	8.3037
20*	7.6990	7.1978	50	6.7447	8.7623
21	7.5686	7.5856	51	7.3768	6.9269
22	7.7212	7.4013	52	7.6383	7.1799
23*	7.3768	7.2398	53	8.1871	7.0879
24*	6.6234	6.4415	54	6.6946	7.4915
25	6.2125	7.0485	55	6.7645	7.7614
26	6.6596	6.7334	56	6.6840	7.2190
27	7.2518	6.6883	57*	6.7375	7.1471
28	7.2518	7.2626	58	6.9547	6.7898
29	7.4815	7.3368	59	6.9706	6.8466
30	5.3010	7.3385	60	8.1135	8.7006

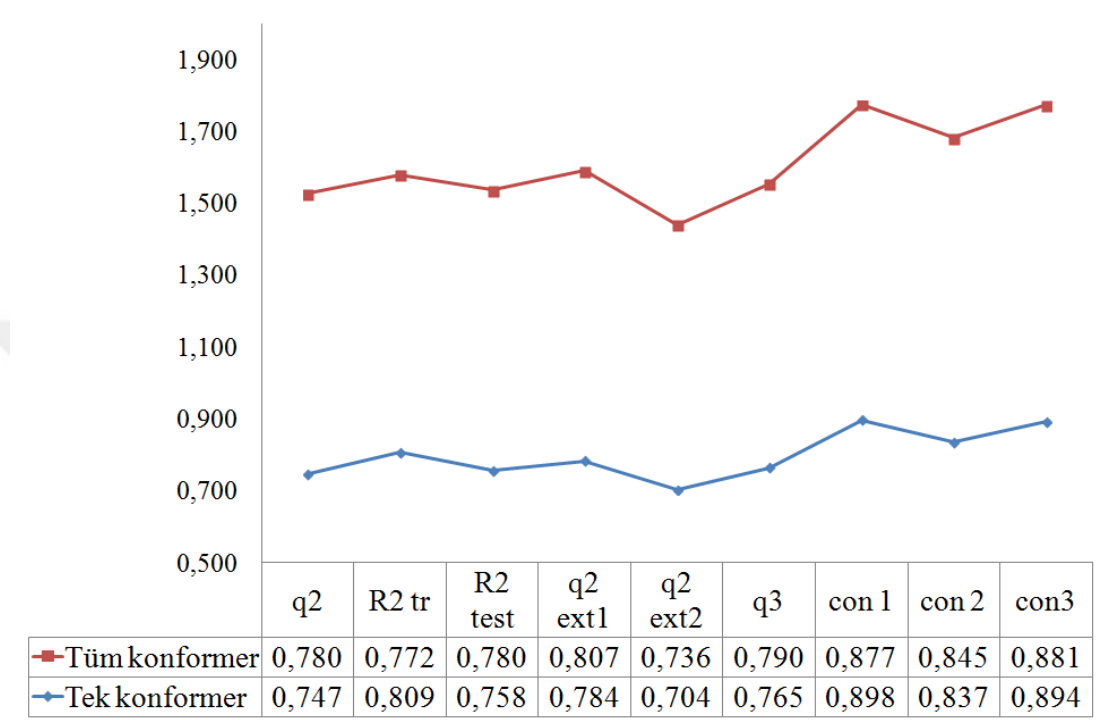


Şekil 3.4. Fenilpirazolglutamik asit piperazin serisi eğitim ve test seti için 9 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tüm konformerler dahil)



Şekil 3.5. Fenilpirazolglutamik asit piperazin eğitim ve test seti için 10 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tek konformer)

Tek ve tüm konformerler için optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri Şekil 3.6'da gösterilmiştir. Buna göre bileşiklerin tüm konformerlerini kullandığımızda elde edilen sonuçların, tek konformer kullandığımızdaki sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmüştür.



Şekil 3.6. Fenilpirazolglutamik asit piperazin 45 bileşik eğitim 15 bileşik test seti için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği

4. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemleri, deneysel yöntemler kullanılarak bir ilacın keşfinden ticari olarak satılmasına kadar geçen sürenin ve maliyetinin düşürülmesi amacıyla son yıllarda hem ilaç firmaları hem de üniversitelerde kullanımı yaygınlaşmıştır. Günümüzde bilgisayar-destekli ilaç tasarımı konusunda birçok çalışma yapılmıştır fakat, ülkemizde henüz bu konuda herhangi bir yerli yazılım bulunmaması nedeniyle araştırmacılar yabancı kaynaklı yazılımlara başvurmakta ve bu paket programları yurtdışından yüksek ücretlerle temin etmek zorunda kalmaktadırlar. Grubumuz tarafımızdan algoritması ortaya koyulan yeni yazılımlar geliştirilmiş ve bu çalışma kapsamında fenilpirazolglutamik asit piperazin bileşikleri için başarıyla uygulanarak iyi sonuçlar elde edilmiştir. Hazırlanan yazılımlar sayesinde deneysel aktivitesi bilinen bileşiklerin teorik aktivitelerinin öngörülürken; bilinmeyenlerin aktivitelerinin elde edilmesi ve bilinmeyen bileşiklerin tasarlanması hedefleridir.

Geliştirilen EC-GA Metodu ve EMRE yazılımları modelleme ve simülasyon sonuçları doğrultusunda deneysel çalışmalara temel oluşturması amacıyla zaman kaybetmeden, özgün yeni aktif inhibitörleri önerme potansiyeli bulundurmaktadır.

Çalışmamızda bilgisayar destekli ilaç tasarımı kullanılmıştır. EC metot ve genetik algoritma optimizasyon tekniğini birleştiren ve yeni bir 4D-QSAR yaklaşımı olan EC-GA metodu ile sonuçlar elde edilmiştir. Fenilpirazolglutamik asit piperazin bileşiklerine serisi için, geliştirilen EC-GA modelleri bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin kontrolünde önemli rol oynayan moleküler özelliklerin bulunmasına imkan sağlamıştır.

EC-GA metodu iki kısımdan oluşmaktadır: ilk kısmı farmakofor tanımlaması ikinci kısmı ise aktiviteye etki eden grupların/özelliklerin parametrelendirilerek biyoaktivite tahmininin yapılmasıdır. Aynı zamanda diğer önemli bir özellik de hem farmakofor tanımlamasında hem de biyoaktivite tahmininde bütün bileşiklerin konformasyonel esnekliğinin Boltzmann dağılımına bağlı olarak önemsenmesidir. Bunun için

farmakofor tanımlama, moleküler parametre ve aktivite hesaplamasında kullanılmak üzere kapsamlı bir şekilde geliştirilen EMRE yazılım paketi fenilpirazolglutamik asit piperazin serisi için başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Seri için farmakofor tanımlanmış olup buna bağlı olarak aktiviteye etki eden önemli parametreler ve parametrelere karşılık gelen κ_j değerleri bulunmuştur. İstenildiğinde her seri için konjenerik herhangi bir bileşiğin ilgili parametre değerleri ve κ_j değerleri aktivite formülünde yerine koyularak çözüldüğünde aktivitesi bilinmeyen ve üzerinde deneysel çalışması yapılmayan bileşiklerin aktivite tahminlerinin başarılı bir şekilde yapılabileceği hesaplanan R^2 (eğitim ve test seti için), q^2 , q_{ext1}^2 , q_{ext2}^2 , q_{ext3}^2 ve CCC ve standart hata değerlerinden anlaşılmaktadır.

Konformerler arasındaki enerji farkı çok az olduğu için (oda sıcaklığında ortalama 0-2 kcal/mol) biyoalıcıyla ilacın hangi konformerin veya konformerlerin etkileştiği bilinemediği için hesaplamalarda bileşiklerin bütün konformerleri geliştirilen bu programlarda Boltzmann dağılımlarıyla orantılı olarak dikkate alınarak hesaplamalar gerçekleştirildiği için bu çalışma bir 4D-QSAR çalışmasıdır. Çalışmada çoklu konformer kullanıldığında elde edilen sonuçların tekli konformer kullanıldığından çok daha iyi sonuçların elde edildiği kurulan modellerle ve geliştirilen EC-GA metodu ile gösterilmiştir. İncelenen seri içerisinde kiral bileşikler bulunmaktadır. R,S yapısındaki bileşikler modellenerek farmakofor grubu ve aktiviteleri hesaplanmıştır. Modelin geçerliliğini ve güvenilirliğini doğrulamak için LOO-çapraz doğrulama (Leave-one-out Cross Validation), regresyon, dahili ve harici doğrulama ve uyum korelasyon katsayısı (CCC) analizleri istatistiksel olarak bulunmuştur. Ayrıca aktiviteye etki eden ve genetik algoritma ile bulunan en uygun alt parametre setindeki her bir parametrenin katkısı aynı değildir bu katkıyı bulmak için E istatistik hesaplanmıştır. Hesaplamalar sonucunda enantiomerlerin (R,S) aktiviteleri arasında farklılıklar görülmüştür.

EC-GA metodunun sonuçlarına bakıldığında yeni bileşikler dizayn etmek için bu metodun kullanışlı olduğu ispat edilmektedir ve kullanılan bilgisayarların hızları yeterli ise geliştirilen bu programlar ile Hartree Fock, Density Functional Theory ve Møller Plesset hesaplamalarının sonuçları da aktivite hesaplamalarında kullanılabilir. fenilpirazolglutamik asit piperazin bileşikler çok büyük ve fazla R, S enantiomerlerinden dolayı hesaplamalar uzun zaman almıştır.

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

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



KAYNAKLAR

1. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/ (Erişim tarihi: Nisan 2016).
2. Dorsam, R.T., and Kunapuli, S.P., 2004. Central role of the P2Y₁₂ receptor in platelet activation. *J Clin Invest*, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, **113**: 5-340.
3. Tolhurst, G., Vial, C., and Leon, C., 2005. Interplay between P2Y₁, P2Y₁₂, and P2X₁ receptors in the activation of megakaryocyte cation influx currents by ADP: evidence that the primary megakaryocyte represents a fully functional model of platelet P2 receptor signaling, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, **106(5)**: 51-1644.
4. Kunapuli, S.P., Dorsam, R.T., Kim, S., and Quinton, T.M., 2003. Platelet purinergic receptors. *Curr Opin Pharmacol*, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, **3**: 80-175.
5. Steven, W.K., Rhonda, M.L., and Barbara, A., 2009. Thienopyrimidine-based P2Y₁₂ platelet aggregation inhibitors, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, **19**: 5919-5923.
6. Clarke, T.A., and Waskell, L.A., 2003. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin, **Drug Metabolism and Disposition**, **31**: 53-9.
7. Pereillo, J.M., Maftouh, M., Andrieu, A., Uzabiaga, M.F., Fedeli, O., Savi, P., 2002. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel, **Drug Metabolism and Disposition**, **30**: 1288-95.
8. CAPRIE 1996. Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1329-39.
9. Gernot, Z., Gerhard, H., Andreas, E., Tilo W., Peter, F., Melitta, J., Jörg, C., Werngard, C., Jochen, G., Sven, R., Markus, K., and Marc, N., 2012. , Identification of High-Affinity P2Y₁₂ Antagonists Based on a Phenylpyrazole Glutamic Acid Piperazine Backbone, **J. Med. Chemistry**, **55**: 8615–8629.
10. Puzyn, T., and Leszczynski, J., 2010. Cronin, Mark T.Recent Advances in QSAR Studies, Methods and Applications Series: Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics, Vol. 8, springer. 3D QSAR in Drug Design: Volume 1.

11. <http://www.tripos.com> (Erişim Tarihi: Ocak 2016).
12. <http://www.schrodinger.com> (Erişim Tarihi: Ekim 2015).
13. 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.
14. Shane, D., Peterson, W.S., and Anders, K., 2006. Improved CoMFA Modeling by Optimization of Settings, **J. Chem. Inf. Model.**, **46 (1)**: 355–364.
15. David, A., Evans, T.N., Doman, D.A., 2007. J 3D QSAR Methods: Phase and Catalyst Compared, **J. Chem. Inf. Model.**, **47**: 1248–1257.
16. David, A., Evans, T.N., Doman, D.A., 2007. J 3D QSAR Methods: Phase and Catalyst Compared, **J. Chem. Inf. Model.**, **47**: 1248–1257.
17. Akyüz, L., Sarıpınar, E., 2012. Conformation Depends on 4D-QSAR Analysis Using EC-GA Method: Pharmacophore Identification and Bioactivity Prediction of TIBOs as Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, **Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry**.
18. Çağlar, S., 2013. Rutenyum (II) Aren Komplekslerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu ile Farmakofor Modellenmesi ve 4D-QSAR Analizi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 104 s.
19. Akyüz, L., Sarıpınar, E., Kaya, E., Yanmaz, E., 2012. 4D-QSAR Study of HEPT Derivatives by Electron Conformational-Genetic Algorithm Method, **SAR QSAR Environmental Research**, **23**: 409-433.
20. Bersuker, I.B., Bahceci, S., Boggs, J.E., Pearlman, R.S., 1999. An Electron-Conformational Method of Identification of Pharmacophore and Anti-Pharmacophore Shielding, Application to Rice Blast Activity, **J Comput Aid Mol Des**, **13**: 419–434.
21. Geçen N., 2010. 1,4-Dihidropiridin, Artemisinin ve Triazolpiridinoksazol Türevlerinin Nicel Yapı Aktivite İlişkilerinin İncelenmesi ve Biyoaktif Yapının Belirlenmesi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kayseri, 182 s.
22. Itai, A., Tomioka, N., Kato, K., 1995. QSAR and drug design: New developments and applications, **Elsevier Science Publication Company**, **23**: 3-4.

23. Puzyn, T., Leszczynski, J., Cronin, M. T., 2010. Recent Advances In Qsar Studies: Methods And Applications. Springer, London New York, 423 pp.
24. Thomas, G., 2003. Fundamentals of Medicinal Chemistry. Wiley-Blackwell, Weinheim, 56-70.
25. Hopfinger, A. J., Wang, S., Tokarski, J. S., Jin, B., Albuquerque, M., Madhav, P.J., Duraiswami, C., 1997. Construction of 3d-QSAR models using the 4d-QSAR analysis formalism. **Journal of the American Chemical Society**, **119**: 10509-10524.
26. Wermuth, C.G., 2006. Pharmacophores: historical perspective and viewpoint from a medicinal chemist,. 3-11. In: Pharmacophores and pharmacophore searches (Eds. R. Mannhold, H. Kubinyi, G. Folkers) Wiley-VCH, Weinheim.
27. Debnath, A.K., 2001. Quantitative structure-activity relationship (qsar) paradigm-hansch era to new millennium, **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, **1**: 187–195.
28. Dimoglu, A.S., Vlad, P.F., Shvets, N.M., Coltsa, M.N., Guzel, Y., Saracoglu, M., Saripinar, E., Patat, S., 1995. Electronic-Topological Investigations of the Relationships Between Chemical Structure and Ambergris Odor, **New J Chem**, **19**: 1217-1226.
29. Saripinar, E., Guzel, Y., Patat, S., Yildirim, I., Akcamur, Y., Dimoglu, A.S., 1996. Electron-Topological investigation of the relationship Structure-Antitubercular activity of thiosemicarbasone derivatives, **Arzneim-Forsch/Drug Res**, **46**: 824-828..
30. Guzel, Y., Saripinar, E., Yildirim, I., 1997. Electron-topological (ET) investigation of structure-antagonist activity of a series of dibenzo[a,d] cycloalkenimines, **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, **418**: 83-91.
31. Consonni, V., Ballabio, D., Todeschini, R., 2009. Comments on the Definition of the Q2 Parameter for QSAR Validation, **J Chem Inf. Model.**, **49**: 1669–1678.
32. Parthasarathi, R., Subramanian, V., Roy, D.R., Chattaraj, P.K., 2004. Electrophilicity index as a possible descriptor of biological activity. **Bioorganic & Medicinal Chemical**, **12**, 5533-5543.
33. Franke, R., 1984. Theoretical Drug Design Methods. Elsevier, Amsterdam, 412 pp.

34. OECD Series on Testing and Assessment 69, 2007. Organisation for Economic Co-operation and Development. Guidance document on the validation of (quantitative) structure-activity relationship [(Q)SAR] models, OECD Document ENV/JM/MONO.
35. Chirico, N., and Gramatica, P., 2011. Real External Predictivity of QSAR Models: How To Evaluate It Comparison of Different Validation Criteria and Proposal of Using the Concordance Correlation Coefficient , **J. Chem. Inf. Model**, **51**: 2320-2335.
36. Consonni, V., Ballabio, D., Todeschini, R., 2009. Comments on the Definition of the Q2 Parameter for QSAR Validation, **J Chem Inf. Model**, **49**: 1669–1678.
37. Osman F.G., (Editor), 2000. Pharmacophore Perception, Development, and Use in Drug Design Iul Biotechnology Series, 2 publisher: International University Line.
38. Bersuker, I.B., Bahceci, S., Boggs, J.E., Pearlman, R.S., 1999. A Novel Electron-Conformational Approach to Molecular Modeling for QSAR by Identification of Pharmacophore and Anti-Pharmacophore Shielding, **SAR QSAR Environ Res**, **10**: 157–173..
39. Bersuker, I.B., Bahceci, S., Boggs, J.E., 2000. Improved Electron-Conformational Method of Pharmacophore Identification and Bioactivity Prediction Application to Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, **J Chem Inf Comput Sci**, **40**: 1363–1376..
40. Bersuker, I.B., Bahceci, S., Boggs, J.E., 2000. The Electron-Conformational Method of Identification of Pharmacophore and Anti-Pharmacophore Shielding, Pharmacophore Perception, Development, and Use in Drug Design, ed: Guner Osman.F., **International University Line, La Jolla**, 457–474.
41. Marenich, A.V., Yong, P.H., Bersuker, I.B., Boggs, J.E., 2008. Quantitative Antidiabetic Activity Prediction for the Class of Guanidino and Aminoguanidinopropionic Acid Analogs Based on Electron-Conformational Studies, **J. Chem. Inf. Model.**, **48**: 556-568.
42. Devillers, J., 1996. Principles of QSAR and Drug Design 1, genetic Algorithms in Molecular Modeling, Academic Pr Inc, San Diego.

43. Dimoglu, A.S., Vlad, P.F., Shvets, N.M., Coltsa, M.N., Guzel, Y., Saracoglu, M., Saripinar, E., Patat, S., 1995. Electronic-Topological Investigations of the Relationships Between Chemical Structure and Ambergris Odor, **New J Chem**, **19**: 1217-1226
44. Saripinar E., Guzel Y., Patat S., Yildirim I., Akcamur Y., Dimoglu A.S., 1996. Electron-Topological investigation of the relationship Structure-Antitubercular activity of thiosemicarbasone derivatives, **Arzneim-Forsch/Drug Res**, **46**:824-828.
45. Saripinar, E., Guzel, Y., Patat, S., Yildirim, I., Akcamur, Y., Dimoglu, A.S., 1996. Electron-Topological investigation of the relationship Structure-Antitubercular activity of thiosemicarbasone derivatives, **Arzneim-Forsch/Drug Res**, **46**: 824-828.
46. Guzel, Y., Saripinar, E., Yildirim, I., 1997. Electron-topological (ET) investigation of structure-antagonist activity of a series of dibenzo[a,d] cycloalkenimines, **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, **418**: 83-91.
47. Çağlar, S., 2013. Rutenyum (II) Aren Komplekslerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu ile Farmakofor Modellenmesi ve 4D-QSAR Analizi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 4 s.
48. Güner O. F., 2002. History and evolution of the pharmacophore concept in computer-aided drug design. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, **2**: 1321-1332.
49. Ehresmann B., Groot M. J., Alex A., Clark T., 2004. New molecular descriptors based on local properties at the molecular surface and a boiling-point model derived from them. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, **44** (2): 658–668.
50. Eriksson L., Andersson P. L., Johansson E., Tysklind M., 2006. Megavariate analysis of environmental qsar data. part 1 – a basic framework founded on principal component analysis (PCA), partial least squares (PLS), and statistical molecular design (SMD). **Molecular Diversity**, **10**: 169–186.
51. Dudek A. Z., Arodz T., Galvez J., 2006. Computational methods in developing quantitative structure-activity relationships (qsar): a review. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, **9**: 213-228.

52. Guha R., Jurs P. C., 2005. Interpreting computational neural network qsar models: a measure of descriptor importance. **Journal of Chemical Information and Modeling**, **45**: 800-806.
53. Holland J. H., 1992. *Adaptation in Natural and Artificial Systems: An Introductory Analysis with Applications to Biology, Control, and Artificial Intelligence*. University of Michigan, Michigan, 211 pp.
54. Çağlar, S., 2013. Rutenyum (II) Aren Komplekslerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu ile Farmakofor Modellenmesi ve 4D-QSAR Analizi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri 5 s.
55. Çağlar, S., 2013. Rutenyum (II) Aren Komplekslerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu ile Farmakofor Modellenmesi ve 4D-QSAR Analizi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri 6 s.
56. Hansch C., et al., 1962. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with hammett substituent constants and partition coefficients. **Nature**, **194**: 178-180.
57. Klebe G., 1998. *Comparative Molecular Similarity Indices: Comsia.* 3D Qsar in Drug Design. Kluwer Academic Publishers, 3: 87 pp58- Krasowski, M. D., Hong, X., Hopfinger, A. J., Harrison, N. L., 2002. 4D-Qsar analysis of a set of propofol analogues: mapping binding sites for an anesthetic phenol on the gabaa receptor. **Journal of Medicinal Chemistry**, **45** (15): 3210–3221.
58. Krasowski, M. D., Hong, X., Hopfinger, A. J., Harrison, N. L., 2002. 4D-Qsar analysis of a set of propofol analogues: mapping binding sites for an anesthetic phenol on the gabaa receptor. **Journal of Medicinal Chemistry**, **45** (15): 3210–3221
59. Venkatarangan, P., Hopfinger, A. J., 1999. Prediction of ligand–receptor binding free energy by 4d-Qsar analysis: application to a set of glucose analogue inhibitors of glycogen phosphorylase, **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, **39** (6): 1141–1150.
60. Vedani, A., et al., 2000. Multiple-conformation and protonation-state representation in 4d-Qsar: the neurokinin-1 receptor system. **Journal of Medicinal Chemistry**, **43**: 4416- 4427.

61. Vedani, A., Dobler M., 2002. 5D-Qsar: the key for simulating induced fit?. **Journal of Medicinal Chemistry**, **45**: 2139–2149.
62. Greener M., 2005. Qsar: prediction beyond the fourth dimension. **Drug Discovery&Development**, **8** (5): 44.
63. MATLAB (ver 7.0), The MathWorks Inc., 3 Apple Hill Drive, Natick, MA 01760-2098.
64. Yanmaz E., Sarıpınar E., Şahin K., Gecen N., Copur F., 2011. 4D-QSAR analysis and pharmacophore modeling: Electron conformational-genetic algorithm approach for penicillins. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, **19**: 2199–2210.
65. Cramer R., Patterson D., Bunce J. J., 1988. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. **Journal of the American Chemical Society**, **110**: 5959-5967.
66. J. Devillers, 1996. Principles of QSAR and Drug Design 1, genetic Algorithms In Molecular Modeling, Academic Pr Inc, San Diego, 1-34.
67. Gomeni R., Bani M., D'Angeli C., Corsi M., Bye A., 2001. Computer-assisted drug development (cadd): an emerging technology for designing first-time-in-man and proof-of-concept studies from preclinical experiments. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, **13**: 261-270.
68. Nicola Chirico and Paola Gramatica Real External Predictivity of QSAR Models. 2012. Part 2. New Intercomparable Thresholds for Different Validation Criteria and the Need for Scatter Plot Inspection, **J. Chem. Inf. Model.**, **52**: 2044–2058.
69. Lin, L. I. 1989, A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. **Biometrics**. **45**: 255–268.

EK-1**FENİLPIRAZOLGLUTAMİK ASİT PİPERAZİN TÜREVLERİ SERİSİ İÇİN
HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE
İNDEKS NUMARALARI (PIN)**

PIN	Parametreler	PIN	Parametreler
MESAFE (Å)			
1	C1 C2	12	C11 H18
2	C1 C3	13	C11 C7
3	C1 C4	14	N2 C9
4	C1 C5	15	N2 C10
5	C1 C6	16	N2 C7
6	C1 N1	17	N2 N3
7	C1 O1	18	N2 C8
8	C1 C9	19	N2 C14
9	C1 C10	20	C8 C12
10	C11 O1	21	C8 C14
11	C11 C8	22	C8 H10
MESAFE + Van der Waals (Å)			
23	C1(H1) C2(N1)	34	C11(O1) H18(H18)
24	C1(H1) C3(H3)	35	C11(O1) C7(O2)
25	C1(H1) C4(H4)	36	N2(N1) C9(C7)
26	C1(H1) C5(H5)	37	N2(N1) C10(H11)
27	C1(H1) C6(H6)	38	N2(N1) C7(O2)
28	C1(H1) N1(N2)	39	N2(N1) N3(H7)
29	C1(H1) O1(H2)	40	N2(N1) C8(C12)
30	C1(H1) C9(C7)	41	N2(N1) C14(O6)
31	C1(H1) C10(H11)	42	C8(H18) C12(C13)
32	C11(O1) O1(H2)	43	C8(H18) C14(O6)
33	C11(O1) C8(C12)	44	C8(H18) H10(H10)
YÜZEY DİK UZAKLIĞI (Å)			
C1 C2 C3 Düzlemine			
45	O1	53	O4
46	H11	54	C20
47	C33	55	C21
48	O2	56	C17
49	H7	57	C18
50	H38	58	C16
51	C12	59	C1
52	H16		
C1 C2 C3 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
60	O1(C11)	68	O4(O4)
61	H11(H11)	69	C20(H19)
62	C33(H12)	70	C21(H20)
63	O2(O2)	71	C17(H22)
64	H7(H7)	72	C18(H23)
65	H38(H38)	73	C1(H1)
66	C12(H8)		
67	H16(H16)		

C1 C2 N2 Düzlemine			
74	O1	82	O4
75	H11	83	C20
76	C33	84	C21
77	O2	85	C17
78	H7	86	C18
79	H38	87	C16
80	C12	88	C1
81	H16		
C1 C2 N2 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
89	O1(C11)	97	O4(O4)
90	H11(H11)	98	C20(H19)
91	C33(H12)	99	C21(H20)
92	O2(O2)	100	C17(H22)
93	H7(H7)	101	C18(H23)
94	H38(H38)	102	C1(H1)
95	C12(H8)		
96	H16(H16)		
C1 C11 N2 Düzlemine			
103	O1	110	O4
104	H11	111	C20
105	C33	112	C21
106	O2	113	C17
107	H7	114	C18
108	H38	115	C16
109	C12	116	C1
103	H16		
C1 C11 N2 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
117	O1(C11)	125	O4(O4)
118	H11(H11)	126	C20(H19)
119	C33(H12)	127	C21(H20)
120	O2(O2)	128	C17(H22)
121	H7(H7)	129	C18(H23)
122	H38(H38)	130	C1(H1)
123	C12(H8)		
124	H16(H16)		
C1 C9 C10 Düzlemine			
132	O1	139	O4
133	H11	140	C20
134	C33	141	C21
135	O2	142	C17
136	H7	143	C18
137	H38	144	C16
138	C12	145	C1
132	H16		

C1 C9 C10 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
146	O1(C11)	154	O4(O4)
147	H11(H11)	155	C20(H19)
148	C33(H12)	156	C21(H20)
149	O2(O2)	157	C17(H22)
150	H7(H7)	158	C18(H23)
151	H38(H38)	159	C1(H1)
152	C12(H8)		
153	H16(H16)		
C2 C11 C10 Düzlemine			
161	O1	168	O4
162	H11	169	C20
163	C33	170	C21
164	O2	171	C17
165	H7	172	C18
166	H38	173	C16
167	C12	174	C1
161	H16		
C2 C11 C10 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
175	O1(C11)	183	O4(O4)
176	H11(H11)	184	C20(H19)
177	C33(H12)	185	C21(H20)
178	O2(O2)	186	C17(H22)
179	H7(H7)	187	C18(H23)
180	H38(H38)	189	C1(H1)
181	C12(H8)		
182	H16(H16)		
C2 C9 C7 Düzlemine			
190	O1	197	O4
191	H11	198	C20
192	C33	199	C21
193	O2	200	C17
194	H7	201	C18
195	H38	202	C16
196	C12	203	C1
190	H16		
C2 C9 C7 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
204	O1(C11)	212	O4(O4)
205	H11(H11)	213	C20(H19)
206	C33(H12)	214	C21(H20)
207	O2(O2)	215	C17(H22)
208	H7(H7)	216	C18(H23)
209	H38(H38)	218	C1(H1)
210	C12(H8)		
211	H16(H16)		

C2 C9 N3 Düzlemine			
219	O1	226	O4
220	H11	227	C20
221	C33	228	C21
222	O2	229	C17
223	H7	230	C18
224	H38	231	C16
225	C12	232	C1
219	H16		
C2 C9 N3 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
233	O1(C11)	241	O4(O4)
234	H11(H11)	242	C20(H19)
235	C33(H12)	243	C21(H20)
236	O2(O2)	244	C17(H22)
237	H7(H7)	245	C18(H23)
238	H38(H38)	247	C1(H1)
239	C12(H8)		
240	H16(H16)		
C3 N1 C9 Düzlemine			
248	O1	255	O4
249	H11	256	C20
250	C33	257	C21
251	O2	258	C17
252	H7	259	C18
253	H38	260	C16
254	C12	261	C1
248	H16		
C3 N1 C9 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
262	O1(C11)	270	O4(O4)
263	H11(H11)	271	C20(H19)
264	C33(H12)	272	C21(H20)
265	O2(O2)	273	C17(H22)
266	H7(H7)	274	C18(H23)
267	H38(H38)	275	C1(H1)
268	C12(H8)		
269	H16(H16)		
C3 N3 C8 Düzlemine			
277	O1	284	O4
278	H11	285	C20
279	C33	286	C21
280	O2	287	C17
281	H7	288	C18
282	H38	289	C16
283	C12	290	C1
277	H16		

C3 N3 C8 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
291	O1(C11)	299	O4(O4)
292	H11(H11)	300	C20(H19)
293	C33(H12)	301	C21(H20)
294	O2(O2)	302	C17(H22)
295	H7(H7)	303	C18(H23)
296	H38(H38)	304	C1(H1)
297	C12(H8)		
298	H16(H16)		
C3 C7 N3 Düzlemine			
306	O1	313	O4
307	H11	314	C20
308	C33	315	C21
309	O2	316	C17
310	H7	317	C18
311	H38	318	C16
312	C12	319	C1
306	H16		
C3 C7 N3 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
320	O1(C11)	328	O4(O4)
321	H11(H11)	329	C20(H19)
322	C33(H12)	330	C21(H20)
323	O2(O2)	331	C17(H22)
324	H7(H7)	332	C18(H23)
325	H38(H38)	333	C1(H1)
326	C12(H8)		
327	H16(H16)		
C5 N2 C Düzlemine			
335	O1	342	O4
336	H11	343	C20
337	C33	344	C21
338	O2	345	C17
339	H7	346	C18
340	H38	347	C16
341	C12	348	C1
335	H16		
C5 N2 C9 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
349	O1(C11)	357	O4(O4)
350	H11(H11)	358	C20(H19)
351	C33(H12)	359	C21(H20)
352	O2(O2)	360	C17(H22)
353	H7(H7)	361	C18(H23)
354	H38(H38)	362	C1(H1)
355	C12(H8)		
356	H16(H16)		

C5 C6 N1 Düzlemine			
364	O1	371	O4
365	H11	372	C20
366	C33	373	C21
367	O2	374	C17
368	H7	375	C18
369	H38	376	C16
370	C12	377	C1
364	H16		
C5 C6 N1 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
378	O1(C11)	386	O4(O4)
379	H11(H11)	387	C20(H19)
380	C33(H12)	388	C21(H20)
381	O2(O2)	389	C17(H22)
382	H7(H7)	390	C18(H23)
383	H38(H38)	391	C1(H1)
384	C12(H8)	392	
385	H16(H16)		
C5 C6 C7 Düzlemine			
393	O1	422	O4
394	H11	423	C20
395	C33	424	C21
396	O2	425	C17
397	H7	426	C18
398	H38	427	C16
399	C12	428	C1
393	H16		
C5 C6 C7 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
436	O1(C11)	444	O4(O4)
437	H11(H11)	445	C20(H19)
438	C33(H12)	446	C21(H20)
439	O2(O2)	447	C17(H22)
440	H7(H7)	448	C18(H23)
441	H38(H38)	449	C1(H1)
442	C12(H8)	450	
443	H16(H16)		
C5 C2 C11 Düzlemine			
451	O1	458	O4
452	H11	459	C20
453	C33	460	C21
454	O2	461	C17
455	H7	462	C18
456	H38	463	C16
457	C12	464	C1
451	H16		

C5 C2 C11 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
465	O1(C11)	473	O4(O4)
466	H11(H11)	474	C20(H19)
467	C33(H12)	475	C21(H20)
468	O2(O2)	476	C17(H22)
469	H7(H7)	477	C18(H23)
470	H38(H38)	478	C1(H1)
471	C12(H8)		
472	H16(H16)		
C9 C10 N3 Düzlemine			
480	O1	487	O4
481	H11	488	C20
482	C33	489	C21
483	O2	490	C17
484	H7	491	C18
485	H38	492	C16
486	C12	493	C1
480	H16		
C9 C10 N3 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
494	O1(C11)	502	O4(O4)
495	H11(H11)	503	C20(H19)
496	C33(H12)	504	C21(H20)
497	O2(O2)	505	C17(H22)
498	H7(H7)	506	C18(H23)
499	H38(H38)	508	C1(H1)
500	C12(H8)		
501	H16(H16)		
C9 N3 C8 Düzlemine			
509	O1	516	O4
510	H11	517	C20
511	C33	518	C21
512	O2	519	C17
513	H7	520	C18
514	H38	521	C16
515	C12	522	C1
509	H16		
C9 C12 C14 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
523	O1(C11)	531	O4(O4)
524	H11(H11)	532	C20(H19)
525	C33(H12)	533	C21(H20)
526	O2(O2)	534	C17(H22)
527	H7(H7)	535	C18(H23)
528	H38(H38)	536	C1(H1)
529	C12(H8)	537	
530	H16(H16)		

C9 O1 N2 Düzlemine			
538	O1	545	O4
539	H11	546	C20
540	C33	547	C21
541	O2	548	C17
542	H7	549	C18
543	H38	550	C16
544	C12	551	C1
538	H16		
C9 O1 N2 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
552	O1(C11)	560	O4(O4)
553	H11(H11)	561	C20(H19)
554	C33(H12)	562	C21(H20)
555	O2(O2)	563	C17(H22)
556	H7(H7)	564	C18(H23)
557	H38(H38)	566	C1(H1)
558	C12(H8)		
559	H16(H16)		
C9 N2 C7 Düzlemine			
567	O1	574	O4
568	H11	575	C20
569	C33	576	C21
570	O2	577	C17
571	H7	578	C18
572	H38	579	C16
573	C12	580	C1
567	H16		
C9 N2 C7 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
581	O1(C11)	589	O4(O4)
582	H11(H11)	590	C20(H19)
583	C33(H12)	591	C21(H20)
584	O2(O2)	592	C17(H22)
585	H7(H7)	593	C18(H23)
586	H38(H38)	594	C1(H1)
587	C12(H8)	598	
588	H16(H16)		
AÇILAR (Derece)			
599	C1 C2 C3	612	C5 C2 C11
600	C1 C2 N2	613	C9 C10 N3
601	C1 C11 N2	614	C9 N3 C8
602	C1 C9 C10	615	C9 C12 C14
603	C2 C11 C10	616	C9 O1 N2
604	C2 C9 C7	617	C9 N2 C7
605	C2 C9 N3	618	C6 N1 N2
606	C3 N1 C9	619	C6 N1 C8
607	C3 N3 C8	620	C6 N2 C14
608	C3 C7 N3	621	C6 C11 O1

609	C5 N2 C9	622	C6 C3 N1
610	C5 C6 N1	623	C14 N4 N5
611	C5 C6 C7	624	C4 C14 N4
YÜZEY DOĞRU AÇISI (Derece)			
C1 C2 C3 Düzlemine			
625	C1 C2	635	C11 C8
626	C1 C3	636	C11 H18
627	C1 C4	637	C11 C7
628	C1 C5	638	N2 C9
629	C1 C6	639	N2 C10
630	C1 N1	640	N2 C7
631	C1 O1	641	N2 N3
632	C1 C9	642	N2 C8
633	C1 C10	643	N2 C14
634	C11 O1	644	C8 H10
C1 C2 C3 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
645	C1(H1) C2(N1)	655	C11(O1) C8(C12)
646	C1(H1) C3(H3)	656	C11(O1) H18(H18)
647	C1(H1) C4(H4)	657	C11(O1) C7(O2)
648	C1(H1) C5(H5)	658	N2(N1) C9(C7)
649	C1(H1) C6(H6)	659	N2(N1) C10(H11)
650	C1(H1) N1(N2)	660	N2(N1) C7(O2)
651	C1(H1) O1(C11)	661	N2(N1) N3(H7)
652	C1(H1) C9(C7)	662	N2(N1) C8(C12)
653	C1(H1) C10(H11)	663	N2(N1) C14(O6)
654	C11(O1) O1(H2)	664	C8(C12) H10(H10)
C1 C2 N2 Düzlemine			
665	C1 C2	675	C11 C8
666	C1 C3	676	C11 H18
667	C1 C4	677	C11 C7
668	C1 C5	678	N2 C9
669	C1 C6	679	N2 C10
670	C1 N1	680	N2 C7
671	C1 O1	681	N2 N3
672	C1 C9	682	N2 C8
673	C1 C10	683	N2 C14
674	C11 O1	684	C8 H10
C1 C2 N2 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
685	C1(H1) C2(N1)	695	C11(O1) C8(C12)
686	C1(H1) C3(H3)	696	C11(O1) H18(H18)
687	C1(H1) C4(H4)	697	C11(O1) C7(O2)
688	C1(H1) C5(H5)	698	N2(N1) C9(C7)
689	C1(H1) C6(H6)	699	N2(N1) C10(H11)
690	C1(H1) N1(N2)	700	N2(N1) C7(O2)
691	C1(H1) O1(C11)	701	N2(N1) N3(H7)
692	C1(H1) C9(C7)	702	N2(N1) C8(C12)
693	C1(H1) C10(H11)	703	N2(N1) C14(O6)

694	C11(O1) O1(H2)	704	C8(C12) H10(H10)
C1 C11 N2 Düzlemine			
705	C1 C2	715	C11 C8
706	C1 C3	716	C11 H18
707	C1 C4	717	C11 C7
708	C1 C5	718	N2 C9
709	C1 C6	719	N2 C10
710	C1 N1	720	N2 C7
711	C1 O1	721	N2 N3
712	C1 C9	722	N2 C8
713	C1 C10	723	N2 C14
714	C11 O1	724	C8 H10
C1 C11 N2 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
725	C1(H1) C2(N1)	735	C11(O1) C8(C12)
726	C1(H1) C3(H3)	736	C11(O1) H18(H18)
727	C1(H1) C4(H4)	737	C11(O1) C7(O2)
728	C1(H1) C5(H5)	738	N2(N1) C9(C7)
729	C1(H1) C6(H6)	739	N2(N1) C10(H11)
730	C1(H1) N1(N2)	740	N2(N1) C7(O2)
731	C1(H1) O1(C11)	741	N2(N1) N3(H7)
732	C1(H1) C9(C7)	742	N2(N1) C8(C12)
733	C1(H1) C10(H11)	743	N2(N1) C14(O6)
734	C11(O1) O1(H2)	744	C8(C12) H10(H10)
C1 C9 C10 Düzlemine			
745	C1 C2	755	C11 C8
746	C1 C3	756	C11 H18
747	C1 C4	757	C11 C7
748	C1 C5	758	N2 C9
749	C1 C6	759	N2 C10
750	C1 N1	760	N2 C7
751	C1 O1	761	N2 N3
752	C1 C9	762	N2 C8
753	C1 C10	763	N2 C14
754	C11 O1	764	C8 H10
C1 C9 C10 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
765	C1(H1) C2(N1)	775	C11(O1) C8(C12)
766	C1(H1) C3(H3)	776	C11(O1) H18(H18)
767	C1(H1) C4(H4)	777	C11(O1) C7(O2)
768	C1(H1) C5(H5)	778	N2(N1) C9(C7)
769	C1(H1) C6(H6)	779	N2(N1) C10(H11)
770	C1(H1) N1(N2)	780	N2(N1) C7(O2)
771	C1(H1) O1(C11)	781	N2(N1) N3(H7)
772	C1(H1) C9(C7)	782	N2(N1) C8(C12)
773	C1(H1) C10(H11)	783	N2(N1) C14(O6)
774	C11(O1) O1(H2)	784	C8(C12) H10(H10)

C2 C11 C10 Düzlemine			
785	C1 C2	795	C11 C8
786	C1 C3	796	C11 H18
787	C1 C4	797	C11 C7
788	C1 C5	798	N2 C9
789	C1 C6	799	N2 C10
790	C1 N1	800	N2 C7
791	C1 O1	801	N2 N3
792	C1 C9	802	N2 C8
793	C1 C10	803	N2 C14
794	C11 O1	804	C8 H10
C2 C11 C10 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
805	C1(H1) C2(N1)	815	C11(O1) C8(C12)
806	C1(H1) C3(H3)	816	C11(O1) H18(H18)
807	C1(H1) C4(H4)	817	C11(O1) C7(O2)
808	C1(H1) C5(H5)	818	N2(N1) C9(C7)
809	C1(H1) C6(H6)	819	N2(N1) C10(H11)
810	C1(H1) N1(N2)	820	N2(N1) C7(O2)
811	C1(H1) O1(C11)	821	N2(N1) N3(H7)
812	C1(H1) C9(C7)	822	N2(N1) C8(C12)
813	C1(H1) C10(H11)	823	N2(N1) C14(O6)
814	C11(O1) O1(H2)	824	C8(C12) H10(H10)
C2 C9 C7 Düzlemine			
825	C1 C2	835	C11 C8
826	C1 C3	836	C11 H18
827	C1 C4	837	C11 C7
828	C1 C5	838	N2 C9
829	C1 C6	839	N2 C10
830	C1 N1	840	N2 C7
831	C1 O1	841	N2 N3
832	C1 C9	842	N2 C8
833	C1 C10	843	N2 C14
834	C11 O1	844	C8 H10
C2 C9 C7 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
845	C1(H1) C2(N1)	855	C11(O1) C8(C12)
846	C1(H1) C3(H3)	856	C11(O1) H18(H18)
847	C1(H1) C4(H4)	857	C11(O1) C7(O2)
848	C1(H1) C5(H5)	858	N2(N1) C9(C7)
849	C1(H1) C6(H6)	859	N2(N1) C10(H11)
850	C1(H1) N1(N2)	860	N2(N1) C7(O2)
851	C1(H1) O1(C11)	861	N2(N1) N3(H7)
852	C1(H1) C9(C7)	862	N2(N1) C8(C12)
853	C1(H1) C10(H11)	863	N2(N1) C14(O6)
854	C11(O1) O1(H2)	864	C8(C12) H10(H10)

C2 C9 N3 Düzlemine			
865	C1 C2	875	C11 C8
866	C1 C3	876	C11 H18
867	C1 C4	877	C11 C7
868	C1 C5	878	N2 C9
869	C1 C6	879	N2 C10
870	C1 N1	880	N2 C7
871	C1 O1	881	N2 N3
872	C1 C9	882	N2 C8
873	C1 C10	883	N2 C14
874	C11 O1	884	C8 H10
C2 C9 N3 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
885	C1(H1) C2(N1)	895	C11(O1) C8(C12)
886	C1(H1) C3(H3)	896	C11(O1) H18(H18)
887	C1(H1) C4(H4)	897	C11(O1) C7(O2)
888	C1(H1) C5(H5)	898	N2(N1) C9(C7)
889	C1(H1) C6(H6)	899	N2(N1) C10(H11)
890	C1(H1) N1(N2)	900	N2(N1) C7(O2)
891	C1(H1) O1(C11)	901	N2(N1) N3(H7)
892	C1(H1) C9(C7)	902	N2(N1) C8(C12)
893	C1(H1) C10(H11)	903	N2(N1) C14(O6)
894	C11(O1) O1(H2)	904	C8(C12) H10(H10)
C3 N1 C9 Düzlemine			
905	C1 C2	915	C11 C8
906	C1 C3	916	C11 H18
907	C1 C4	917	C11 C7
908	C1 C5	918	N2 C9
909	C1 C6	919	N2 C10
910	C1 N1	920	N2 C7
911	C1 O1	921	N2 N3
912	C1 C9	922	N2 C8
913	C1 C10	923	N2 C14
914	C11 O1	924	C8 H10
C3 N1 C9 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
925	C1(H1) C2(N1)	935	C11(O1) C8(C12)
926	C1(H1) C3(H3)	936	C11(O1) H18(H18)
927	C1(H1) C4(H4)	937	C11(O1) C7(O2)
928	C1(H1) C5(H5)	938	N2(N1) C9(C7)
929	C1(H1) C6(H6)	939	N2(N1) C10(H11)
930	C1(H1) N1(N2)	940	N2(N1) C7(O2)
931	C1(H1) O1(C11)	941	N2(N1) N3(H7)
932	C1(H1) C9(C7)	942	N2(N1) C8(C12)
933	C1(H1) C10(H11)	943	N2(N1) C14(O6)
934	C11(O1) O1(H2)	944	C8(C12) H10(H10)

C3 N3 C8 Düzlemine			
945	C1 C2	955	C11 C8
946	C1 C3	956	C11 H18
947	C1 C4	957	C11 C7
948	C1 C5	958	N2 C9
949	C1 C6	959	N2 C10
950	C1 N1	960	N2 C7
951	C1 O1	961	N2 N3
952	C1 C9	962	N2 C8
953	C1 C10	963	N2 C14
954	C11 O1	964	C8 H10
C3 N3 C8 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
965	C1(H1) C2(N1)	975	C11(O1) C8(C12)
966	C1(H1) C3(H3)	976	C11(O1) H18(H18)
967	C1(H1) C4(H4)	977	C11(O1) C7(O2)
968	C1(H1) C5(H5)	978	N2(N1) C9(C7)
969	C1(H1) C6(H6)	979	N2(N1) C10(H11)
970	C1(H1) N1(N2)	980	N2(N1) C7(O2)
971	C1(H1) O1(C11)	981	N2(N1) N3(H7)
972	C1(H1) C9(C7)	982	N2(N1) C8(C12)
973	C1(H1) C10(H11)	983	N2(N1) C14(O6)
974	C11(O1) O1(H2)	984	C8(C12) H10(H10)
C3 C7 N3 Düzlemine			
985	C1 C2	995	C11 C8
986	C1 C3	996	C11 H18
987	C1 C4	997	C11 C7
988	C1 C5	998	N2 C9
989	C1 C6	999	N2 C10
990	C1 N1	1000	N2 C7
991	C1 O1	1001	N2 N3
992	C1 C9	1002	N2 C8
993	C1 C10	1003	N2 C14
994	C11 O1	1004	C8 H10
C3 C7 N3 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
1005	C1(H1) C2(N1)	1015	C11(O1) C8(C12)
1006	C1(H1) C3(H3)	1016	C11(O1) H18(H18)
1007	C1(H1) C4(H4)	1017	C11(O1) C7(O2)
1008	C1(H1) C5(H5)	1018	N2(N1) C9(C7)
1009	C1(H1) C6(H6)	1019	N2(N1) C10(H11)
1010	C1(H1) N1(N2)	1020	N2(N1) C7(O2)
1011	C1(H1) O1(C11)	1021	N2(N1) N3(H7)
1012	C1(H1) C9(C7)	1022	N2(N1) C8(C12)
1013	C1(H1) C10(H11)	1023	N2(N1) C14(O6)
1014	C11(O1) O1(H2)	1024	C8(C12) H10(H10)

C5 N2 C9 Düzlemine			
1025	C1 C2	1035	C11 C8
1026	C1 C3	1036	C11 H18
1027	C1 C4	1037	C11 C7
1028	C1 C5	1038	N2 C9
1029	C1 C6	1039	N2 C10
1030	C1 N1	1040	N2 C7
1031	C1 O1	1041	N2 N3
1032	C1 C9	1042	N2 C8
1033	C1 C10	1043	N2 C14
1034	C11 O1	1044	C8 H10
C5 N2 C9 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
1045	C1(H1) C2(N1)	1055	C11(O1) C8(C12)
1046	C1(H1) C3(H3)	1056	C11(O1) H18(H18)
1047	C1(H1) C4(H4)	1057	C11(O1) C7(O2)
1048	C1(H1) C5(H5)	1058	N2(N1) C9(C7)
1049	C1(H1) C6(H6)	1059	N2(N1) C10(H11)
1050	C1(H1) N1(N2)	1060	N2(N1) C7(O2)
1051	C1(H1) O1(C11)	1061	N2(N1) N3(H7)
1052	C1(H1) C9(C7)	1062	N2(N1) C8(C12)
1053	C1(H1) C10(H11)	1063	N2(N1) C14(O6)
1054	C11(O1) O1(H2)	1064	C8(C12) H10(H10)
C5 C6 N1 Düzlemine			
1065	C1 C2	1075	C11 C8
1066	C1 C3	1076	C11 H18
1067	C1 C4	1077	C11 C7
1068	C1 C5	1078	N2 C9
1069	C1 C6	1079	N2 C10
1070	C1 N1	1080	N2 C7
1071	C1 O1	1081	N2 N3
1072	C1 C9	1082	N2 C8
1073	C1 C10	1083	N2 C14
1074	C11 O1	1084	C8 H10
C5 C6 N1 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
1085	C1(H1) C2(N1)	1095	C11(O1) C8(C12)
1086	C1(H1) C3(H3)	1096	C11(O1) H18(H18)
1087	C1(H1) C4(H4)	1097	C11(O1) C7(O2)
1088	C1(H1) C5(H5)	1098	N2(N1) C9(C7)
1089	C1(H1) C6(H6)	1099	N2(N1) C10(H11)
1090	C1(H1) N1(N2)	1100	N2(N1) C7(O2)
1091	C1(H1) O1(C11)	1101	N2(N1) N3(H7)
1092	C1(H1) C9(C7)	1102	N2(N1) C8(C12)
1093	C1(H1) C10(H11)	1103	N2(N1) C14(O6)
1094	C11(O1) O1(H2)	1104	C8(C12) H10(H10)

C5 C6 C7 Düzlemine			
1105	C1 C2	1115	C11 C8
1106	C1 C3	1116	C11 H18
1107	C1 C4	1117	C11 C7
1108	C1 C5	1118	N2 C9
1109	C1 C6	1119	N2 C10
1110	C1 N1	1120	N2 C7
1111	C1 O1	1121	N2 N3
1112	C1 C9	1122	N2 C8
1113	C1 C10	1123	N2 C14
1114	C11 O1	1124	C8 H10
C5 C6 C7 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
1125	C1(H1) C2(N1)	1135	C11(O1) C8(C12)
1126	C1(H1) C3(H3)	1136	C11(O1) H18(H18)
1127	C1(H1) C4(H4)	1137	C11(O1) C7(O2)
1128	C1(H1) C5(H5)	1138	N2(N1) C9(C7)
1129	C1(H1) C6(H6)	1139	N2(N1) C10(H11)
1130	C1(H1) N1(N2)	1140	N2(N1) C7(O2)
1131	C1(H1) O1(C11)	1141	N2(N1) N3(H7)
1132	C1(H1) C9(C7)	1142	N2(N1) C8(C12)
1133	C1(H1) C10(H11)	1143	N2(N1) C14(O6)
1134	C11(O1) O1(H2)	1144	C8(C12) H10(H10)
C5 C2 C11 Düzlemine			
1145	C1 C2	1155	C11 C8
1146	C1 C3	1156	C11 H18
1147	C1 C4	1157	C11 C7
1148	C1 C5	1158	N2 C9
1149	C1 C6	1159	N2 C10
1150	C1 N1	1160	N2 C7
1151	C1 O1	1161	N2 N3
1152	C1 C9	1162	N2 C8
1153	C1 C10	1163	N2 C14
1154	C11 O1	1164	C8 H10
C5 C2 C11 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
1165	C1(H1) C2(N1)	1175	C11(O1) C8(C12)
1166	C1(H1) C3(H3)	1176	C11(O1) H18(H18)
1167	C1(H1) C4(H4)	1177	C11(O1) C7(O2)
1168	C1(H1) C5(H5)	1178	N2(N1) C9(C7)
1169	C1(H1) C6(H6)	1179	N2(N1) C10(H11)
1170	C1(H1) N1(N2)	1180	N2(N1) C7(O2)
1171	C1(H1) O1(C11)	1181	N2(N1) N3(H7)
1172	C1(H1) C9(C7)	1182	N2(N1) C8(C12)
1173	C1(H1) C10(H11)	1183	N2(N1) C14(O6)
1174	C11(O1) O1(H2)	1184	C8(C12) H10(H10)

C9 C10 N3 Düzlemine			
1185	C1 C2	1195	C11 C8
1186	C1 C3	1196	C11 H18
1187	C1 C4	1197	C11 C7
1188	C1 C5	1198	N2 C9
1189	C1 C6	1199	N2 C10
1190	C1 N1	1200	N2 C7
1191	C1 O1	1201	N2 N3
1192	C1 C9	1202	N2 C8
1193	C1 C10	1203	N2 C14
1194	C11 O1	1204	C8 H10
C9 C10 N3 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
1205	C1(H1) C2(N1)	1215	C11(O1) C8(C12)
1206	C1(H1) C3(H3)	1216	C11(O1) H18(H18)
1207	C1(H1) C4(H4)	1217	C11(O1) C7(O2)
1208	C1(H1) C5(H5)	1218	N2(N1) C9(C7)
1209	C1(H1) C6(H6)	1219	N2(N1) C10(H11)
1210	C1(H1) N1(N2)	1220	N2(N1) C7(O2)
1211	C1(H1) O1(C11)	1221	N2(N1) N3(H7)
1212	C1(H1) C9(C7)	1222	N2(N1) C8(C12)
1213	C1(H1) C10(H11)	1223	N2(N1) C14(O6)
1214	C11(O1) O1(H2)	1224	C8(C12) H10(H10)
C9 N3 C8 Düzlemine			
1225	C1 C2	1235	C11 C8
1226	C1 C3	1236	C11 H18
1227	C1 C4	1237	C11 C7
1228	C1 C5	1238	N2 C9
1229	C1 C6	1239	N2 C10
1230	C1 N1	1240	N2 C7
1231	C1 O1	1241	N2 N3
1232	C1 C9	1242	N2 C8
1233	C1 C10	1243	N2 C14
1234	C11 O1	1244	C8 H10
C9 N3 C8 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
1245	C1(H1) C2(N1)	1255	C11(O1) C8(C12)
1246	C1(H1) C3(H3)	1256	C11(O1) H18(H18)
1247	C1(H1) C4(H4)	1257	C11(O1) C7(O2)
1248	C1(H1) C5(H5)	1258	N2(N1) C9(C7)
1249	C1(H1) C6(H6)	1259	N2(N1) C10(H11)
1250	C1(H1) N1(N2)	1260	N2(N1) C7(O2)
1251	C1(H1) O1(C11)	1261	N2(N1) N3(H7)
1252	C1(H1) C9(C7)	1262	N2(N1) C8(C12)
1253	C1(H1) C10(H11)	1263	N2(N1) C14(O6)
1254	C11(O1) O1(H2)	1264	C8(C12) H10(H10)

C9 C12 C14 Düzlemine			
1265	C1 C2	1275	C11 C8
1266	C1 C3	1276	C11 H18
1267	C1 C4	1277	C11 C7
1268	C1 C5	1278	N2 C9
1269	C1 C6	1279	N2 C10
1270	C1 N1	1280	N2 C7
1271	C1 O1	1281	N2 N3
1272	C1 C9	1282	N2 C8
1273	C1 C10	1283	N2 C14
1274	C11 O1	1284	C8 H10
C9 C12 C14 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
1285	C1(H1) C2(N1)	1295	C11(O1) C8(C12)
1286	C1(H1) C3(H3)	1296	C11(O1) H18(H18)
1287	C1(H1) C4(H4)	1297	C11(O1) C7(O2)
1288	C1(H1) C5(H5)	1298	N2(N1) C9(C7)
1289	C1(H1) C6(H6)	1299	N2(N1) C10(H11)
1290	C1(H1) N1(N2)	1300	N2(N1) C7(O2)
1291	C1(H1) O1(C11)	1301	N2(N1) N3(H7)
1292	C1(H1) C9(C7)	1302	N2(N1) C8(C12)
1293	C1(H1) C10(H11)	1303	N2(N1) C14(O6)
1294	C11(O1) O1(H2)	1304	C8(C12) H10(H10)
C9 O1 N2 Düzlemine			
1305	C1 C2	1315	C11 C8
1306	C1 C3	1316	C11 H18
1307	C1 C4	1317	C11 C7
1308	C1 C5	1318	N2 C9
1309	C1 C6	1319	N2 C10
1310	C1 N1	1320	N2 C7
1311	C1 O1	1321	N2 N3
1312	C1 C9	1322	N2 C8
1313	C1 C10	1323	N2 C14
1314	C11 O1	1324	C8 H10
C9 O1 N2 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
1325	C1(H1) C2(N1)	1335	C11(O1) C8(C12)
1326	C1(H1) C3(H3)	1336	C11(O1) H18(H18)
1327	C1(H1) C4(H4)	1337	C11(O1) C7(O2)
1328	C1(H1) C5(H5)	1338	N2(N1) C9(C7)
1329	C1(H1) C6(H6)	1339	N2(N1) C10(H11)
1330	C1(H1) N1(N2)	1340	N2(N1) C7(O2)
1331	C1(H1) O1(C11)	1341	N2(N1) N3(H7)
1332	C1(H1) C9(C7)	1342	N2(N1) C8(C12)
1333	C1(H1) C10(H11)	1343	N2(N1) C14(O6)
1334	C11(O1) O1(H2)	1344	C8(C12) H10(H10)

C9 N2 C7 Düzlemine			
1345	C1 C2	1355	C11 C8
1346	C1 C3	1356	C11 H18
1347	C1 C4	1357	C11 C7
1348	C1 C5	1358	N2 C9
1349	C1 C6	1359	N2 C10
1350	C1 N1	1360	N2 C7
1351	C1 O1	1361	N2 N3
1352	C1 C9	1362	N2 C8
1353	C1 C10	1363	N2 C14
1354	C11 O1	1364	C8 H10
C9 N2 C7 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
1365	C1(H1) C2(N1)	1375	C11(O1) C8(C12)
1366	C1(H1) C3(H3)	1376	C11(O1) H18(H18)
1367	C1(H1) C4(H4)	1377	C11(O1) C7(O2)
1368	C1(H1) C5(H5)	1378	N2(N1) C9(C7)
1369	C1(H1) C6(H6)	1379	N2(N1) C10(H11)
1370	C1(H1) N1(N2)	1380	N2(N1) C7(O2)
1371	C1(H1) O1(C11)	1381	N2(N1) N3(H7)
1372	C1(H1) C9(C7)	1382	N2(N1) C8(C12)
1373	C1(H1) C10(H11)	1383	N2(N1) C14(O6)
1374	C11(O1) O1(H2)	1384	C8(C12) H10(H10)
C6 N1 N2 Düzlemine			
1385	C1 C2	1395	C11 C8
1386	C1 C3	1396	C11 H18
1387	C1 C4	1397	C11 C7
1388	C1 C5	1398	N2 C9
1389	C1 C6	1399	N2 C10
1390	C1 N1	1400	N2 C7
1391	C1 O1	1401	N2 N3
1392	C1 C9	1402	N2 C8
1393	C1 C10	1403	N2 C14
1394	C11 O1	1404	C8 H10
C6 N1 N2 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
1405	C1(H1) C2(N1)	1415	C11(O1) C8(C12)
1406	C1(H1) C3(H3)	1416	C11(O1) H18(H18)
1407	C1(H1) C4(H4)	1417	C11(O1) C7(O2)
1408	C1(H1) C5(H5)	1418	N2(N1) C9(C7)
1409	C1(H1) C6(H6)	1419	N2(N1) C10(H11)
1410	C1(H1) N1(N2)	1420	N2(N1) C7(O2)
1411	C1(H1) O1(C11)	1421	N2(N1) N3(H7)
1412	C1(H1) C9(C7)	1422	N2(N1) C8(C12)
1413	C1(H1) C10(H11)	1423	N2(N1) C14(O6)
1414	C11(O1) O1(H2)	1424	C8(C12) H10(H10)

C6 N1 C8 Düzlemine			
1425	C1 C2	1435	C11 C8
1426	C1 C3	1436	C11 H18
1427	C1 C4	1437	C11 C7
1428	C1 C5	1438	N2 C9
1429	C1 C6	1439	N2 C10
1430	C1 N1	1440	N2 C7
1431	C1 O1	1441	N2 N3
1432	C1 C9	1442	N2 C8
1433	C1 C10	1443	N2 C14
1434	C11 O1	1444	C8 H10
C6 N1 C8 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
1445	C1(H1) C2(N1)	1455	C11(O1) C8(C12)
1446	C1(H1) C3(H3)	1456	C11(O1) H18(H18)
1447	C1(H1) C4(H4)	1457	C11(O1) C7(O2)
1448	C1(H1) C5(H5)	1458	N2(N1) C9(C7)
1449	C1(H1) C6(H6)	1459	N2(N1) C10(H11)
1450	C1(H1) N1(N2)	1460	N2(N1) C7(O2)
1451	C1(H1) O1(C11)	1461	N2(N1) N3(H7)
1452	C1(H1) C9(C7)	1462	N2(N1) C8(C12)
1453	C1(H1) C10(H11)	1463	N2(N1) C14(O6)
1454	C11(O1) O1(H2)	1464	C8(C12) H10(H10)
C6 N2 C14 Düzlemine			
1465	C1 C2	1475	C11 C8
1466	C1 C3	1476	C11 H18
1467	C1 C4	1477	C11 C7
1468	C1 C5	1478	N2 C9
1469	C1 C6	1479	N2 C10
1470	C1 N1	1480	N2 C7
1471	C1 O1	1481	N2 N3
1472	C1 C9	1482	N2 C8
1473	C1 C10	1483	N2 C14
1474	C11 O1	1484	C8 H10
C6 N2 C14 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
1485	C1(H1) C2(N1)	1495	C11(O1) C8(C12)
1486	C1(H1) C3(H3)	1496	C11(O1) H18(H18)
1487	C1(H1) C4(H4)	1497	C11(O1) C7(O2)
1488	C1(H1) C5(H5)	1498	N2(N1) C9(C7)
1489	C1(H1) C6(H6)	1499	N2(N1) C10(H11)
1490	C1(H1) N1(N2)	1500	N2(N1) C7(O2)
1491	C1(H1) O1(C11)	1501	N2(N1) N3(H7)
1492	C1(H1) C9(C7)	1502	N2(N1) C8(C12)
1493	C1(H1) C10(H11)	1503	N2(N1) C14(O6)
1494	C11(O1) O1(H2)	1504	C8(C12) H10(H10)

C6 C11 O1 Düzlemine			
1505	C1 C2	1515	C11 C8
1506	C1 C3	1516	C11 H18
1507	C1 C4	1517	C11 C7
1508	C1 C5	1518	N2 C9
1509	C1 C6	1519	N2 C10
1510	C1 N1	1520	N2 C7
1511	C1 O1	1521	N2 N3
1512	C1 C9	1522	N2 C8
1513	C1 C10	1523	N2 C14
1514	C11 O1	1524	C8 H10
C6 C11 O1 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
1525	C1(H1) C2(N1)	1535	C11(O1) C8(C12)
1526	C1(H1) C3(H3)	1536	C11(O1) H18(H18)
1527	C1(H1) C4(H4)	1537	C11(O1) C7(O2)
1528	C1(H1) C5(H5)	1538	N2(N1) C9(C7)
1529	C1(H1) C6(H6)	1539	N2(N1) C10(H11)
1530	C1(H1) N1(N2)	1540	N2(N1) C7(O2)
1531	C1(H1) O1(C11)	1541	N2(N1) N3(H7)
1532	C1(H1) C9(C7)	1542	N2(N1) C8(C12)
1533	C1(H1) C10(H11)	1543	N2(N1) C14(O6)
1534	C11(O1) O1(H2)	1544	C8(C12) H10(H10)
C1 C2 C3 Düzlemine			
1545	C1 C2	1555	C11 C8
1546	C1 C3	1556	C11 H18
1547	C1 C4	1557	C11 C7
1548	C1 C5	1558	N2 C9
1549	C1 C6	1559	N2 C10
1550	C1 N1	1560	N2 C7
1551	C1 O1	1561	N2 N3
1552	C1 C9	1562	N2 C8
1553	C1 C10	1563	N2 C14
1554	C11 O1	1564	C8 H10
C6 C3 N1 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
1565	C1(H1) C2(N1)	1575	C11(O1) C8(C12)
1566	C1(H1) C3(H3)	1576	C11(O1) H18(H18)
1567	C1(H1) C4(H4)	1577	C11(O1) C7(O2)
1568	C1(H1) C5(H5)	1578	N2(N1) C9(C7)
1569	C1(H1) C6(H6)	1579	N2(N1) C10(H11)
1570	C1(H1) N1(N2)	1580	N2(N1) C7(O2)
1571	C1(H1) O1(C11)	1581	N2(N1) N3(H7)
1572	C1(H1) C9(C7)	1582	N2(N1) C8(C12)
1573	C1(H1) C10(H11)	1583	N2(N1) C14(O6)
1574	C11(O1) O1(H2)	1584	C8(C12) H10(H10)

C14 N4 N5 Düzlemine			
1585	C1 C2	1595	C11 C8
1586	C1 C3	1596	C11 H18
1587	C1 C4	1597	C11 C7
1588	C1 C5	1598	N2 C9
1589	C1 C6	1599	N2 C10
1590	C1 N1	1600	N2 C7
1591	C1 O1	1601	N2 N3
1592	C1 C9	1602	N2 C8
1593	C1 C10	1603	N2 C14
1594	C11 O1	1604	C8 H10
C14 N4 N5 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
1605	C1(H1) C2(N1)	1615	C11(O1) C8(C12)
1606	C1(H1) C3(H3)	1616	C11(O1) H18(H18)
1607	C1(H1) C4(H4)	1617	C11(O1) C7(O2)
1608	C1(H1) C5(H5)	1618	N2(N1) C9(C7)
1609	C1(H1) C6(H6)	1619	N2(N1) C10(H11)
1610	C1(H1) N1(N2)	1620	N2(N1) C7(O2)
1611	C1(H1) O1(C11)	1621	N2(N1) N3(H7)
1612	C1(H1) C9(C7)	1622	N2(N1) C8(C12)
1613	C1(H1) C10(H11)	1623	N2(N1) C14(O6)
1614	C11(O1) O1(H2)	1624	C8(C12) H10(H10)
C4 C14 N4 Düzlemine			
1625	C1 C2	1635	C11 C8
1626	C1 C3	1636	C11 H18
1627	C1 C4	1637	C11 C7
1628	C1 C5	1638	N2 C9
1629	C1 C6	1639	N2 C10
1630	C1 N1	1640	N2 C7
1631	C1 O1	1641	N2 N3
1632	C1 C9	1642	N2 C8
1633	C1 C10	1643	N2 C14
1634	C11 O1	1644	C8 H10
C4 C14 N4 Düzlemine+ Van der Waals (Å)			
1645	C1(H1) C2(N1)	1655	C11(O1) C8(C12)
1646	C1(H1) C3(H3)	1656	C11(O1) H18(H18)
1647	C1(H1) C4(H4)	1657	C11(O1) C7(O2)
1648	C1(H1) C5(H5)	1658	N2(N1) C9(C7)
1649	C1(H1) C6(H6)	1659	N2(N1) C10(H11)
1650	C1(H1) N1(N2)	1660	N2(N1) C7(O2)
1651	C1(H1) O1(C11)	1661	N2(N1) N3(H7)
1652	C1(H1) C9(C7)	1662	N2(N1) C8(C12)
1653	C1(H1) C10(H11)	1663	N2(N1) C14(O6)
1654	C11(O1) O1(H2)	1664	C8(C12) H10(H10)

BAĞ DERECEŚİ			
Mulliken (e⁻)			
1665	C1 C2	1675	C8 C14
1666	C1 C6	1676	C14 N4
1667	C11 O1	1677	O5 C16
1668	N2 C9	1678	C7 N3
1669	C8 C12	1679	C7 C9
1670	C8 C14	1680	N4 C20
1671	O1 H2	1681	N4 C21
1672	C2 C3	1682	N1 C11
1673	C4 C5	1683	N1 C2
1674	N3 C8		
Lowdin (e⁻)			
1684	C1 C2	1694	C8 C14
1685	C1 C6	1695	C14 N4
1686	C11 O1	1696	O5 C16
1687	N2 C9	1697	C7 N3
1688	C8 C12	1698	C7 C9
1689	C8 C14	1699	N4 C20
1690	O1 H2	1700	N4 C21
1691	C2 C3	1701	N1 C11
1692	C4 C5	1702	N1 C2
1693	N3 C8		
YÜKLER			
Mulliken (e⁻)			
1703	C1	1714	O4
1704	O1	1715	C7
1705	N4	1716	H2
1706	N1	1717	N2
1707	N5	1718	C3
1708	O2	1719	C9
1709	H7	1720	C11
1710	C14	1721	C8
1711	N3	1722	C2
1712	C12	1723	H11
1713	C10		
Natural (e⁻)			
1724	C1	1735	O4
1725	O1	1736	C7
1726	N4	1737	H2
1727	N1	1738	N2
1728	N5	1739	C3
1729	O2	1740	C9
1730	H7	1741	C11
1731	C14	1742	C8
1732	N3	1743	C2
1733	C12	1744	H11
1734	C10		

Elektrostatik (e⁻)			
1745	C1	1756	O4
1746	O1	1757	C7
1747	N4	1758	H2
1748	N1	1759	N2
1749	N5	1760	C3
1750	O2	1761	C9
1751	H7	1762	C11
1752	C14	1763	C8
1753	N3	1764	C2
1754	C12	1765	H11
1755	C10		
Mulliken Valens (e⁻)			
1766	C1	1777	O4
1767	O1	1778	C7
1768	N4	1779	H2
1769	N1	1780	N2
1770	N5	1781	C3
1771	O2	1782	C9
1772	H7	1783	C11
1773	C14	1784	C8
1774	N3	1785	C2
1775	C12	1786	H11
1776	C10		
Lowdin Valens (e⁻)			
1787	C1	1798	O4
1788	O1	1799	C7
1789	N4	1800	H2
1790	N1	1801	N2
1791	N5	1802	C3
1792	O2	1803	C9
1793	H7	1804	C11
1794	C14	1805	C8
1795	N3	1806	C2
1796	C12	1807	H11
1797	C10		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu			
1808	C1	1819	O4
1809	O1	1820	C7
1810	N4	1821	H2
1811	N1	1822	N2
1812	N5	1823	C3
1813	O2	1824	C9
1814	H7	1825	C11
1815	C14	1826	C8
1816	N3	1827	C2
1817	C12	1828	H11
1818	C10		

Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
1829	C1	1840	O4
1830	O1	1841	C7
1831	N4	1842	H2
1832	N1	1843	N2
1833	N5	1844	C3
1834	O2	1845	C9
1835	H7	1846	C11
1836	C14	1847	C8
1837	N3	1848	C2
1838	C12	1849	H11
1839	C10		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu			
1850	C1	1861	O4
1851	O1	1862	C7
1852	N4	1863	H2
1853	N1	1864	N2
1854	N5	1865	C3
1855	O2	1866	C9
1856	H7	1867	C11
1857	C14	1868	C8
1858	N3	1869	C2
1859	C12	1870	H11
1860	C10		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
1872	C1	1883	O1
1873	N4	1884	N1
1874	N5	1885	O2
1875	H7	1886	C14
1876	N3	1887	C12
1877	C10	1888	O4
1878	C7	1889	H2
1879	N2	1890	C3
1880	C9	1891	C11
1881	C8	1892	C2
1882	H11		
Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi			
1893	C1	1904	O1
1894	N4	1905	N1
1895	N5	1906	O2
1896	H	1907	C14
1897	N3	1908	C12
1898	C10	1909	O4
1899	C7	1910	H2
1900	N2	1911	C3
1901	C9	1912	C11
1902	C8	1913	C2
1903	H11		

Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi			
1914	C1	1925	O1
1915	N4	1926	N1
1916	N5	1927	O2
1917	H7	1928	C14
1918	N3	1929	C12
1919	C10	1930	O4
1920	C7	1931	H2
1921	N2	1932	C3
1922	C	1933	C11
1923	C8	1934	C2
1924	H11		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi (eV)			
1935	C1	1946	O1
1936	N4	1947	N1
1937	N5	1948	O2
1938	H7	1949	C14
1939	N3	1950	C12
1940	C10	1951	O4
1941	C7	1952	H2
1942	N2	1953	C3
1943	C9	1954	C11
1944	C8	1955	C2
1945	H11		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi (eV)			
1956	C1	1967	O1
1957	N4	1968	N1
1958	N5	1969	O2
1959	H7	1970	C14
1960	N3	1971	C12
1961	C10	1972	O4
1962	C7	1973	H2
1963	N2	1974	C3
1964	C9	1975	C11
1965	C8	1976	C2
1966	H11		
Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi (eV)			
1977	C1	1988	O1
1978	N4	1989	N1
1979	N5	1990	O2
1980	H7	1991	C14
1981	N3	1992	C12
1982	C10	1993	O4
1983	C7	1994	H2
1984	N2	1995	C3
1985	C9	1996	C11
1986	C8	1997	C2
1987	H11		

Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi (eV)			
1998	C1	2009	O1
1999	N4	2010	N1
2000	N5	2011	O2
2001	H7	2012	C14
2002	N3	2013	C12
2003	C10	2014	O4
2004	C7	2015	H2
2005	N2	2016	C3
2006	C9	2017	C11
2007	C8	2018	C2
2008	H11		
ELEKTRONİK PARAMETRELER			
2041	rel E	2050	HBD Count
2042	E	2051	PSA
2043	dipole	2052	CPK Ovality
2044	CPK Area	2053	polar area
2045	CPK Volume	2054	ac polar area
2046	acc area	2055	max el pot
2047	min el pot	2056	Polarizabilty
2048	min loc pot	2057	HBA Count
2049	log p		
DİHEDRAL (Torsiyon) AÇISI (Derece)			
2050	C1 C2 C11 O1	2062	C1 C2 C11 C11 en uzak
2051	C3 C2 C1 O1	2063	C3 C2 C1 C1 en uzak
2054	C10 C9 C7 N3	2064	C10 C9 C7 O2
2055	N3 C8 C14 C8 en yakın	2065	N3 C8 C14 C8 en uzak
2056	C8 C14 N4 N4 en yakın	2066	C8 C14 N4 N4 en uzak
2057	C8 C14 N4 N5	2067	N1 N2 C9 C7
2058	N1 N2 C9 O2	2068	C10 C9 N3 H7
2059	O1 N1 N2 H7	2065	N1 C10 N3 H7
2060	N1 C9 C14 C14	2076	N1 C9 C14 C14 en uzak
2061	N1 H7 C8 C35 en uzak	2077	N1 C9 O1 O1 en uzak
2078-2097 numaralı parametreler torsiyon açılarını (radyan) göstermektedir. Çok yer kapladığından bu aralık tabloda gösterilmemiştir			

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Reyhan ÖZDOĞAN

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 15 Ekim 1985, Kayseri

Medeni Durumu: Evli

Tel: +90 505 8613990

email: reyhan38ozdogan@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	EÜ Fen Bilimleri Enstitüsü	2013
Lisans	EÜ Fen Edebiyat Fakültesi	2011
Lise	Hacı Ahmet ARISOY Lisesi, Kayseri	2004

YABANCI DİL

İngilizce