



**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK ALGORİTMA
4D-QSAR METODU İLE PİRİDİN KARBOKSİLİK ASİT,
OKSADİAZOL, PİRİMİDİN VE OKSAZOL
TÜREVLERİNE AİT FARMAKOFOR GRUPLARININ
BELİRLENMESİ VE BİYOAKTİVİTE HESABI**

DOKTORA TEZİ

Burak TÜZÜN

2010FED012

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

**SİVAS
OCAK 2018**

Burak TÜZÜN'ünün hazırladığı “**ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK ALGORİTMA 4D-QSAR METODU İLE PİRİDİN KARBOKSİLİK ASİT, OKSADİAZOL, PİRİMİDİN VE OKSAZOL TÜREVLERİNE AİT FARMAKOFOR GRUPLARININ BELİRLENMESİ VE BİYOAKTİVİTE HESABI**” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **KİMYA ANA BİLİM DALI**'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Emin SARIPINAR**

Erciyes Üniversitesi

Jüri Üyeleri: **Prof. Dr. ADEM ÖNAL**

Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN

Erciyes Üniversitesi

Prof. Dr. Cemal KAYA

Cumhuriyet Üniversitesi

Doç. Dr. NURTEN TEZER

Cumhuriyet Üniversitesi

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **DOKTORA TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. İdris ZORLUTUNA
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 20.08.2014 tarihli ve 7 sayılı kararı ile kabul edilen Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırlanmıştır.



Bütün hakları saklıdır.
Kaynak göstermek koşuluyla alıntı ve gönderme yapılabilir.

© Burak TÜZÜN, 2018

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlandığım, tezin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Erciyes Üniversitesi Kimya Bölümü'nden Prof. Dr. Emin SARIPINAR'a çok teşekkür ederim. Tezin her aşamasında her türlü yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Sevtap Çağlar YAVUZ ve Semiha Aydın KÖPRÜ 'a çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasında her türlü maddi ve manevi desteğini benden esirgemeyen başta bir tanecik eşim Gamze Kekül Tüzün'e, çok sevdiğim annem Sevil Tüzün'e, canım babam Erkan Tüzün'e ve can ablam Burcu Tüzün'e çok teşekkür ederim.

ETİK

Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- ✓ Bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- ✓ Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- ✓ Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere, bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- ✓ Bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ✓ Tezin herhangi bir bölümünü, Cumhuriyet Üniversitesi veya bir başka üniversitede, bir başka tez çalışması olarak sunmadığımı; beyan ederim.

2018

Burak TÜZÜN

ÖZET

ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK ALGORİTMA 4D-QSAR METODU İLE PİRİDİN KARBOKSİLİK ASİT, OKSADİAZOL, PİRİMİDİN VE OKSAZOL TÜREVLERİNE AİT FARMAKOFOR GRUPLARININ BELİRLENMESİ VE BİYOAKTİVİTE HESABI

Burak TÜZÜN

Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

2018, 168+ xv sayfa

Bu çalışmada, piridin karboksilik asit, oksadiazol, pirimidin ve oksazol 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* ve 6-31g** metodu kullanılarak (sulu ortamda) yapıldıktan sonra yük, bağ derecesi, kartezyen koordinatları ve konformasyon analiz bilgilerinden faydalanılarak serideki bileşiklerin bütün konformerleri için Elektron Konformasyonel Uygunluk Matrisleri (ECMC) hazırlanmıştır. EMRE programı kullanılarak ECMC'ler belirli tolerans değerleri içerisinde karşılaştırılıp piridin karboksilik asit, oksadiazol, pirimidin ve oksazol türevlerinden oluşan bileşikler 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 bileşikler eğitim ve test seti olarak sınıflandırılarak modellerin doğruluğu çapraz doğrulama ve istatistiksel olarak yapılmıştır. Bu çalışmada $R^2_{\text{eğitim}}$, R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} ve con1, con2 ve con3 değerleri sırasıyla hesaplanmıştır

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

ABSTRACT

4D-QSAR STUDY OF SOME PYRIDINE CARBOXYLIC ACID, OXADIAZOLE, PYRIMIDINE AND OXAZOL DERIVATIVES BY ELECTRON CONFORMATIONAL-GENETIC ALGORITHM METHOD

Burak TÜZÜN

Cumhuriyet University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

Ph.D.Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

2018, 168+xv pages

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 some pyridine carboxylic acid, oxadiazole, pyrimidine and oxazol derivatives. After quantum chemical calculations were made by using the HF 3-21 G * method (aqueous medium), the Electron Conformational Matrices of Congruity (ECMC) were prepared by means of the charge, bond order, the cartesian coordinates conformational analysis information for all conformers of compounds in the series. ECMC's were compared within a certain tolerance values by using the program EMRE and responsible pharmacophore group for some pyridine carboxylic acid, oxadiazole, pyrimidine and oxazol derivatives 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, R^2_{egitim} , R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} ve con1, con2 and con3 values were calculated.

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

TEŞEKKÜR	İV
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLO DİZİNİ.....	XI
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	XIV
1. GİRİŞ.....	1
2. METOT	6
2.1. QSAR (Nicel Yapı Aktivite İlişkisi) Metotları	8
2.2. QSAR Teorisi	9
2.3. QSAR Modelinin Geliştirilmesi	9
2.3.1. 2D-QSAR Analizi	11
2.3.2. 3D-QSAR Metodu	12
2.3.3. 4D, 5D ve 6D QSAR Metotları	13
2.4. Elektron Topolojik Metot (ETM)	14
2.5. Elektron Konformasyonel Metot (ECM)	16
2.5.1. Konformerler ve ECMC Matrislerinin Oluşturulması	16
2.5.2. Farmakofor Tanımlama	17
2.5.3. APS ve AG Grupları	18
2.5.4. Aktivitenin Genel Formülü.....	19
2.6. Optimizasyon ve Genetik Algoritma	20
2.7. Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu	21
2.7.1. EMRE Yazılım Sistemi	23
2.7.2. Adım 1: Bileşik Serisinin Seçimi	23
2.7.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz	24
2.7.4. Adım 3: ECMC'lerin Oluşturulması	26
2.7.5. Adım 4: ECMC'lerin Karşılaştırılması ve Farmakofor Belirleme	27
2.7.6. Adım 5: Parametre Hazırlama ve APS/AG Grupları	32
2.7.7. Adım 6: Genetik Algoritma ile Parametre Seçimi, Aktivite Hesabı	36
2.7.8. Adım 7: Model Doğrulama	38
3. BULGULAR.....	42
3.1. Bileşik serilerinin seçimi.....	42
3.2. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinin biyoaktivite Hesabı	50
3.2.1. Pirazolo Piridin Karboksilik Asit Türevlerinin Eğitim ve Test Seti Olarak Hesaplanması ..	51
3.3. Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinin biyoaktivite Hesabı	70
3.3.1. Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinin Aktivite Hesaplanması	70
3.4. Fenil piperazinil metanon türevlerinin biyoaktivite Hesabı	86
3.4.1. Fenil piperazinil metanon türevlerinin Aktivite Hesaplanması	86

3.5. Hidroksi Sikloheksil Amino Pirimidin Türevlerinin Biyoaktivite Hesabı	106
3.5.1. Hidroksi Sikloheksil Amino Pirimidin Türevlerinin Aktivite Hesaplaması	106
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	117
KAYNAKLAR	122
EK-1.....	126
PİRAZOLO PİRİDİN KARBOKSİLİK ASİT TÜREVLERİNİN HESAPLAMALARINDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)	126
EK-2.....	137
PROPOKSİ METİLFENİL OKSADİAZOL VE TÜREVLERİNİN HESAPLAMALARINDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)	137
EK-3.....	149
FENİL PİPERAZİNİL METANON TÜREVLERİNİN HESAPLAMALARINDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)	149
EK-4.....	160
HİDROKSİ SİKLOHEKZİL AMİNO PİRİMİDİN VE TÜREVLERİNİN HESAPLAMALARINDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)	160

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. ilaç tasarımında farmakoforların bulunması işlemindeki basamaklar....	14
Şekil 2.2. ECMC'nin üç boyutlu gösterimi.....	26
Şekil 2.3. 6-fenil-1-(piridin-4-ilmetil) -1 H-pirazolo [3,4-b] piridin-4-karboksilik asit serisi için hazırlanmış atm dosyası.....	30
Şekil 2.4. ECSP programına ait arayüz.....	32
Şekil 3.1. 6-fenil-1-(piridin-4-ilmetil) -1 H-pirazolo [3,4-b] piridin-4-karboksilik asit molekülü serisinin referans bileşiğinin 1. Konformerine ait ECMC'nin genel görüntüsü.....	47
Şekil 3.2. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinin training ve test setleri için optimum parametre sayısı-regrasyon katsayısı ve q2 grafiği	60
Şekil 3.3. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinin eğitim ve test seti için 12 parametre ile elde edilen eğitim (training) ve test setleri için regresyon grafiği.....	63
Şekil 3.4. 6(S)-3-(etil-4-(2-hidroksi-3-(2-hidroksiasetamido) propoksi)-5-metilfenil) -1,2,4-oksadiazol molekülü serisinin referans bileşiğinin 1. Konformerine ait ECMC'nin genel görüntüsü.....	67
Şekil 3.5. training ve test setleri için optimum parametre sayısı-regrasyon katsayısı ve q2 grafiği.....	76
Şekil 3.6. Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinin eğitim ve test seti için 10 parametre ile elde edilen eğitim (training) ve test setleri için regresyon grafiği.....	79
Şekil 3.7. (2-Metil-4-fenil oksazol-5-il) (4-fenil-piperazin-1-il) metanon molekülü serisinin referans bileşiğinin 1. Konformerine ait ECMC'nin genel görüntüsü.....	83
Şekil 3.8. Fenil piperazinil metanon türevlerinin training ve test setleri için optimum parametre sayısı-regrasyon katsayısı ve q2 grafiği.....	94
Şekil 3.9. Fenil piperazinil metanon türevlerinden oluşan serisi eğitim ve test seti için 8 parametre ile elde edilen eğitim (training) ve test setleri için regresyon grafiği.....	97
Şekil 3.10. 6(S)-3-(etil-4-(2-hidroksi-3-(2-hidroksiasetamido) propoksi)-5-metilfenil) -1,2,4-oksadiazol molekülü serisinin referans bileşiğinin 1. Konformerine ait ECMC'nin genel görüntüsü.....	102
Şekil 3.11. Hidroksi Sikloheksil Amino Pirimidin Türevlerinden oluşan serisinin training ve test setleri için optimum parametre sayısı-regrasyon katsayısı ve q2 grafiği.....	110
Şekil 3.12. Hidroksi Sikloheksil Amino Pirimidin Türevlerinin eğitim ve test seti için 8 parametre ile elde edilen eğitim (training) ve test setleri için regresyon grafiği.....	113

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. QSAR teknikleri ve kullanılan parametreler.....	13
Tablo 2.2. Çalışmada kullanılacak iki serinin temel formülleri.....	23
Tablo 2.3. 6-fenil-1-(piridin-4-ilmetil) -1 H-pirazolo [3,4-b] piridin-4-karboksilik asit molekülü serisine ait 53 nolu referans bileşiğine ait 52 adet konformeri için bağıl enerji ve boltzman değerleri.....	24
Tablo 2.4. Çalışmada kullanılan parametrelerin sınıflandırılması.....	31
Tablo 3.1. 6-fenil-1-(piridin-4-ilmetil) -1 H-pirazolo [3,4-b] piridin-4-karboksilik asit molekülü ve onun türevlerinden oluşan serinin deneysel aktivite değerleri.....	42
Tablo 3.2. 6-fenil-1-(piridin-4-ilmetil) -1 H-pirazolo [3,4-b] piridin-4-karboksilik asit molekülü ve onun türevlerinden oluşan serinin BasE aktivite değerlerine göre Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (63) ait ECSCA (b)Yüksek aktiviteli 33 bileşik için ECSCA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 34 bileşik için ECSCA tolerans matrisi, (d) 86 bileşiğin 1339 konformeri için ECSCA tolerans matrisi.....	48
Tablo 3.3. 6-fenil-1-(piridin-4-ilmetil) -1 H-pirazolo [3,4-b] piridin-4-karboksilik asit molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinin 56 bileşik eğitim, 30 bileşik test seti için elde edilen 1-7 κ_j değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri.....	51
Tablo 3.4. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinin 8-15 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri.....	54
Tablo 3.5. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinin serisi 56 bileşik eğitim 30 bileşik test seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.....	56
Tablo 3.6. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri.....	57
Tablo 3.7. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinin 56 bileşik eğitim 30 bileşik test seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği.....	58
Tablo 3.8. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinin tek konformer ve çok konformer kullanarak elde edilen istatistiksel analiz değerleri....	60
Tablo 3.9. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinin için genetik algoritma ile seçilen en uygun 12 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri parametrelerin sayısal değerleri.....	62
Tablo 3.10. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinde 10 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, R^2_{training} , R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2}	62
Tablo 3.11. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinin deneysel aktivite değerleri.....	64
Tablo 3.12. (S)-3-(etil-4-(2-hidroksi-3-(2-hidroksiasetamido) propoksi)-5-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol molekülü ve onun türevlerinden oluşan serinin BasE aktivite değerlerine göre Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (10) ait ECSCA (b)Yüksek aktiviteli 30 bileşik için ECSCA	

	tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 18 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 55 bileşiğin 706 konformerini için ECSA tolerans matrisi.....	68
Tablo 3.13.	6(S)-3-(etil-4-(2-hidroksi-3-(2-hidroksiasetamido) propoksi)-5-metilfenil) -1,2,4-oksadiazol molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinin 36 bileşik eğitim, 19 bileşik test seti için elde edilen 1-5 kJ değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri.....	70
Tablo 3.14.	Oksadiazol molekülü ve onun türevlerinden 6-10 kJ için hesaplanan aktivite değerleri.....	71
Tablo 3.15.	Oksadiazol molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisi 36 bileşik eğitim 19 bileşik test seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.....	73
Tablo 3.16.	Oksadiazol molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinde 1-10 kJ için seçilen parametreler ve hesaplanan kJ değerleri.....	74
Tablo 3.17.	Oksadiazol molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisi 36 bileşik eğitim 19 bileşik test seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q ² grafiği.....	75
Tablo 3.18.	Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinin tek konformer ve çok konformer kullanarak elde edilen istatistiksel analiz değerleri.....	76
Tablo 3.19.	Oksadiazol molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 12 moleküler parametre, ilgili kJ değerleri parametrelerin sayısal değerleri.....	77
Tablo 3.20.	Oksadiazol molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinde 10 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, R ² _{training} , R ² _{test} , q ² , q ² _{ext1} , q ² _{ext2} Tablo 3.18. (2-Metil-4-fenil oksazol-5-il) (4-fenil-piperazin-1-il) metanon molekülü ve onun türevlerinden oluşan serinin deneysel aktivite değerleri.....	78
Tablo 3.21.	(2-Metil-4-fenil oksazol-5-il) (4-fenil-piperazin-1-il) metanon molekülü ve onun türevlerinden oluşan serinin deneysel aktivite değerleri.....	79
Tablo 3.22.	(2-Metil-4-fenil oksazol-5-il) (4-fenil-piperazin-1-il) metanon molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinin BasE aktivite değerlerine göre Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (51) ait ECSA (b)Yüksek aktiviteli 27 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 26 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 84 bileşiğin 245 konformerini için ECSA tolerans matrisi.....	84
Tablo 3.23.	(2-Metil-4-fenil oksazol-5-il) (4-fenil-piperazin-1-il) metanon molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinin bileşik eğitim, bileşik test seti için elde edilen 1-5 kJ değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri.....	86
Tablo 3.24.	Metanon piperazin molekülü ve onun türevlerinden 6-10 kJ için hesaplanan aktivite değerleri.....	88
Tablo 3.25.	Metanon piperazin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisi 40 bileşik eğitim 44 bileşik test seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.....	90
Tablo 3.26.	Metanon piperazin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinde 1-10 kJ için seçilen parametreler ve hesaplanan kJ değerleri.....	92

Tablo 3.27. Metanon piperazin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisi 40 bileşik eğitim 44 bileşik test seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği.....	93
Tablo 3.28. Fenil piperazinil metanon türevlerinin tek konformer ve çok konformer kullanarak elde edilen istatikselsel analiz değerleri.....	94
Tablo 3.29 Metanon piperazin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 8 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri parametrelerin sayısal değerleri.....	95
Tablo 3.30. Metanon piperazin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinde 10 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E , R^2_{training} , R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2}	95
Tablo 3.31 2-butilamino-6-(4-hidroksi sikloheksil amino) pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinin deneysel aktivite değerleri.....	97
Tablo 3.32. 2-butilamino-6-(4-hidroksi sikloheksil amino) pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serinin BasE aktivite değerlerine göre Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (51) ait ECSA (b)Yüksek aktiviteli 27 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 26 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 84 bileşiğin 245 konformeri için ECSA tolerans matrisi.....	102
Tablo 3.33. 2-butilamino-6-(4-hidroksi sikloheksil amino) pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinin bileşik eğitim, bileşik test seti için elde edilen 1-4 κ_j değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri....	104
Tablo 3.34. Pirimidin molekülü ve onun türevlerinden 5-7 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri.....	106
Tablo 3.35. Pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisi 36 bileşik eğitim 19 bileşik test seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri....	107
Tablo 3.36. Pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinde 1-10 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri.....	108
Tablo 3.37. Pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisi 56 bileşik eğitim 30 bileşik test seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği.....	109
Tablo 3.38. Pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinin tek konformer ve çok konformer kullanarak elde edilen istatikselsel analiz değerleri .	111
Tablo 3.39. Pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 5 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri parametrelerin sayısal değerleri.....	111
Tablo 3.40. Pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinde 5 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E , R^2_{training} , R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2}	112

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_{eğitim}	: Eğitim seti için regresyon katsayı değeri
R²_{test}	: Test seti için regresyon katsayı değeri
SAR	: Yapı Aktivite İlişkisi

1. GİRİŞ

Farmasötik kimya, kimya ile eczacılığın kesiştiği noktadaki etkin madde dizaynı, organik sentez ve ilaçlar geliştirmek ile ilgili bilimsel daldır. Yeni terapötik kullanım için uygun olan kimyasal oluşumların tanımlanması, sentezi ve geliştirilmesini içerir. Ayrıca hali hazırdaki ilaçların biyolojik özellikleri, kantitatif yapı-etki ilişkileri üzerinde çalışır. Farmasötik kimya ilaçların kalite durumu üzerine odaklanarak ilaçların amacına uygunluğunun sağlanmasını amaçlar. Son yıllarda bilim ve teknoloji alanındaki gelişmeler Farmasötik kimyayı da etkilemiştir. Yeni ve etkin kimyasal türler için analizler hem zaman gerektirmekte hem de maliyetleri artırmaktadır. Bilgisayar-Destekli İlaç Tasarımı, (Computer-Assisted Drug Design, CADD) bu sebeplerden geliştirilmiştir. Bilgisayar-Destekli İlaç Tasarımı ilaç geliştirme çalışmaları için ortaya çıkan bir tekniktir ve ilaç olarak kullanılan, biyolojik olarak aktif bileşiklerin optimizasyonu, tasarımı ve araştırılması aşamalarını içermektedir [1].

Bilgisayar-Destekli ilaç tasarımı kullanılmak üzere Spartan, Gaussian gibi birçok paket program geliştirilmiştir. Spartan bunlardan en çok kullanılanıdır. Paket programlar kullanarak hem zaman hem de maliyet açısından büyük kazanımlar sağlamıştır. İdeal ilaç geliştirmedeki amaç daha etkili, daha az toksin, daha az yan etkili olan ilaçlar elde etmektir. Yeni ilaç geliştirilmesi çok uzun süren zahmetli ve oldukça yüksek maliyetleri olan bir süreç olmaya başlamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yeni ilaç geliştirmek için 1-3 milyar USD maliyetleri bulan ve 10-15 yıl zaman alan bir süreçtir. Deneysel çalışmalar yapmadan-bilgisayar hesaplamalarından yararlanarak- ilaçların yapıları hakkında ön bilgiye sahip olunabilmektedir. Yapılan bu çalışmalar ışığında elde edilen bilgiler kullanılarak, ilaçta olması gereken özellikler belirlenerek, uygun bileşiklerin sentezi gerçekleştirilebilir. Bilgisayar-destekli ilaç tasarım yöntemleri ve programları deneysel yöntemler kullanılarak bir ilacın keşfinden ticari olarak satılmasına kadar geçen sürenin azaltılması ve maliyetinin düşürülmesi amacıyla, son yıllarda hem ilaç firmaları hem de üniversitelerde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu nedenle pek çok uygulama alanı bulmuştur. İlk başlarda QSAR metodu bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerine göre aktiviteyi açıklamıştır. Fakat son yıllarda biyomoleküller üç boyutlu olarak ele

alınıp elektronik özellikleriyle aktivite değerleri bulunmuş ve bu çalışmalar 3D-QSAR olarak adlandırılmıştır. Hesaplamalı metotlar ile yeni moleküllerin dizaynı; ilaçların biyolojik aktivitelerinin QSAR teknikleri ile incelenmesi, veri analizlerinin matematiksel ve istatistiksel yöntemleri; teorik ve hesaplamalı bilgisayar metotlarının uygulamaları yapılır.

Teorik kimya, kimyayı matematiksel yöntemler kullanarak tanımlamaya çalışır. Kimyasal yapıları ve tepkimeleri, moleküller arası etkileşimleri temel fizik kanunlarına dayanarak açıklar. Hesaplamaları kimya ise teorik kimyacılar tarafından geliştirilmiş matematiksel yöntemleri uygular ve elde edilen sonuçları yorumlar. Hesaplamalı kimya ile sadece kararlı ürünler değil, aynı zamanda kısa ömürlü, kararsız ara ürünler ve geçiş halleri de çalışmak mümkündür. Bu doğrultuda, gözle yapılarak elde edilmesi mümkün olmayan moleküller ve tepkimeler nasıl oluştuğu konusunda bilgi sahibi olmak mümkündür.

Yapılan deneysel çalışmaları desteklemek ya da deneysel çalışma yapılmadan önce elde edilen bilgiler ışığında önceden tahmin etmek amacıyla hesaplamalı yöntemleri kullananlar için dört farklı hesaplama yöntemi vardır. Bunlar Moleküler Mekanik Yöntemi (MM), Ab initio yöntemi, Density Functional Theory (DFT) ve yarı-deney (semiampirik) yöntemidir. Bir araştırmacı bu yöntemleri kullanarak bir bileşiğin konformerleri ve bu konformerlerin elektronik, geometrik, termodinamik ve kuantum kimyasal özellikleri hesaplayarak QSAR, reaksiyon mekanizma ve yapı aydınlatma gibi çalışmalarda kullanılır.

QSAR bilimi, matematiksel modellerin sistematikliğini ve çok değişkenli bakış açısını kullanarak, günümüzde modern ilaç ve pestisit tasarımının en temel malzemelerinden biri olmuştur ve çevre kimyasındaki rolü günden güne artmaktadır.

QSAR modelleri kimyanın, istatistiğin ve biyolojinin kesişim noktasındadır. QSAR modeli geliştirmek için üç bileşene ihtiyaç vardır:

- 1) bir grup kimyasalın biyolojik aktivitesinin deneysel ölçümlerini içeren bir veri seti (örn: bağımlı değişken verisi);
- 2) bu kimyasal bileşikler için moleküler yapı ve/veya özellik verisi (örn: tanımlayıcılar, bağımsız değişkenler verisi);

3) bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi tespit edecek matematiksel veya istatistiksel yöntemler.

QSAR çalışmalarının sınırlayıcı faktörü yüksek kalitedeki deneysel biyolojik aktivite ölçümleridir. QSAR analizlerinde anlamlı bir model oluşturabilmek için mutlaka doğru ve kesin verilere ihtiyaç vardır. Aslında geliştirilen bir QSAR modeli istatistiksel olarak girdi verilerinin doğruluğu oranında geçerlidir.

QSAR değerlendirmelerindeki veriler literatürden elde edilir ya da QSAR tipi analizler için spesifik olarak oluşturulurlar. Bu veri setleri farklı kimyasal sınıflarını içermeli ya da aynı kimyasal sınıfın yapısal çeşitliliğini kapsamalıdır. Bu çeşitlilik daha sağlam ve kapsamlı QSAR modellerinin ortaya çıkmasına olanak tanır. Bir yapı-aktivite modeli, model geliştirme aşamasında kullanılan verinin kalitesi ile tanımlanır ve sınırlandırılır.

Kimyasal tanımlayıcılar, deneysel, kuantum kimyasal veya deneysel olmayan diğer parametreleri içerir. Deneysel tanımlayıcılar ölçülebilir ya da tahmin edilebilir fiziko-kimyasal özelliklerdir (örn: logP). Deneysel olmayan tanımlayıcılar ise her bir atoma, süstitüente veya molekülün tamamına dayandırılabilir ve tipik olarak yapısal özelliklerdir. Topoloji ve grafik teorisi esasına dayalı olabilirler. Genelde iki boyutlu yapı bilgisiyle veya molekülün üç boyutlu konformasyonundan hesaplanabilirler. Bunlar; molekülerin fiziko-kimyasal, kuantum kimyasal ve bağlanma özellikleridir. Moleküler özelliklerin örnekleri elektron dağılımı, konformasyon, geometri, şekil ve molekül hacmidir. Fizikokimyasal parametreler ise moleküllerin hidrofobiklik, elektronik ve sterik özelliklerini ve bunun yanında çözünürlük, iyonizasyon sabiti gibi parametreleri içerir. Diğer yandan, kuantum kimyasal özellikler yük ve enerji değerlerini kapsar.

Tanımlayıcılarla ilgili en büyük problem tekrarlana bilirlidir; aynı moleküle ait olsa dahi deneysel değerler çok farklılık gösterebilir. Örneğin logP değerinin teorik hesaplamasıyla ilgili pek çok yaklaşım geliştirilmiştir ama bu hesaplamalarda da değerlerde büyük farklılıkların olması çok yaygındır. Değişik tanımlayıcılar aslında moleküle değişik perspektiften ve değişik yollardan, molekülün kimyasal yapısına ait çeşitli özellikleri hesaba katarak bakma şeklidir. Bu tanımlayıcılar atom ve grupların sayıları gibi basit sayıları içeren tek boyutlu değerlendirmeler olduğu gibi topolojik

grafiğe göre iki boyutlu veya minimum enerji konformasyonuna göre üç boyutlu olabilir.

Bu tez çalışmasının yapılmasının amacı, dört farklı seri için anti-kanser tedavilerinde kullanmayı amaçlayan dört seride bulunan moleküller için çalışma grubumuz tarafından geliştirilen Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) metodu kullanılarak bu bileşiklerde etkili olan aktiviteden sorumlu farmakofor (Pha) grubun bulunması ve kantitatif biyoaktivite tahminini yaparak aktiviteyi arttıran (AG) ve azaltan (APS) parametrelerin bulunması amaçlanmıştır. Dört boyutlu QSAR (4D-QSAR, four dimension-Quantitative-Structure Activity Relationship) metodu olarak EC-GA metodu ile bu metodun uygulamaları için kullanılan çalışma grubumuz tarafından geliştirilmiş olan EMRE software programını kullanılmıştır. Bu metodun amacı, bileşik serilerinde biyolojik aktivite göstermelerine neden olan ve hedef protein ile etkileşime giren Pha (farmakofor) grubunun bulunmasını ve ilaç olmaya aday bileşiklerin kantitatif aktivitesini belirlemektir. Ayrıca aktiviteyi arttırıcı yönde etkide bulunan grup veya özellikler ile (AG) ile aktiviteyi azaltıcı yönde etkide bulunan (APS) parametrelerinin ve topolojik ve geometrik özelliklerinin üç boyutlu olarak belirlenmesi bu çalışma kapsamında yer almaktadır. Bu çalışmaların doğruluğu ve güvenilirliği için bileşik serileri eğitim ve test seti olarak sınıflandırıldıktan (genellikle random olarak) sonra eğitim seti için geliştirilen 4D-QSAR modelleri test seti için uygulayarak modelin güvenilirliğini kontrol etmektir. Daha sonra aynı Pha'yı içeren sentezi yapılmamış bileşiklerinin parametrelerinin belirlenmesi ve aktivitelerinin tahmin edilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada en iyi 4D-QSAR modeli/modelleri kurmak için dört farklı bileşik serisi için kuantum kimyasal ve konformasyon analizleri biyolojik sistemlere uygunluk açısından Hatree-Fock (HF, 3-21G ve 6-31G**) metodu kullanılarak sulu ortamda yapılması planlanmıştır. Bu dört seri için 4DQSAR çalışması olmadığı direk olarak EC-GA metodu ile 4D-QSAR (çoklu konformer) çalışması yapılarak farklı modeller oluşturularak tartışılması planlanmaktadır. Ayrıca EC-GA metodu tek konforme çalışmalarında uygun olduğu için 3D-QSAR (en düşük enerjil tek konformer kullanma) çalışmalarında planlanmaktadır. OECD raporlarına göre İyi bir QSAR modellemenin yapılabilmesi için tek başına dahili doğrulama yeterli olmadığından kesinlikle harici doğrulama QSAR çalışmalarında yapılması gerekmektedir. Bu

çalışmalarda EMRE proğramı ile hem dahili hemde harici doğrulama yapılması m¼mk¼n olduğundan modellerin g¼venirliđi EC-GA metodu ile hangi metodun daha başarılı olduğu kesin olarak belirlenecektir. QSAR çalışmalarında en önemli problemlerden biri olan Kiral bileşiklerin aktivitelerini belirlemektir. Seçilen bu serilerde kirallik olmasından dolayı sentezlenmemiş veya rasemik olarak aktivitesi belirlenmiş kiral bileşiklerin aktiviteleri tahmin edilecektir. Konu kısmında bir bileşiğin tek konformerini için g¼sterilen matrisler enantiomerler için birbirinden farklı olmasından dolayı Pha bulunması ve aktivitenin belirlenmesi EC metodunun diğer metodlardan avantajlı kısmını g¼stermektedir. Bu çalışmada hedeflenen diğer bir çalışmada semiempirik y¼ntemler için uygun olan EMRE programını HF ve DFT (yoğunluk fonksiyon Teorisi) için çalışır hale getirmektir. Konformerlerin aktivite hesaplamalarına ve farmakoforu bulma çalışmalarına dahil edilmesinden dolayı bileşiğin konformer sayısına bağlı olarak bilgisayar hesaplamalarında meydana gelen yavaşlama hızını EMRE kodlarının yeniden yazılarak paralelleştirme ile ęözmeyi hedeflemekteyiz.

2. METOT

Bu çalışmada kuantum kimyasal hesaplamaları yapmak üzere Spartan 10 programı kullanılmıştır. Kuantum kimyasal hesaplamalar içerisinde semiempirik, HF, DFT, moller plessset (MP2) olmak üzere çeşitli hesaplama yöntemleri bulunmaktadır. Bu metotlar arasında en hızlı olan semiempirik metodudur. Fakat hesaplamaların biyolojik sistemler için HF metoduyla sulu ortamda yapılması daha doğru ve güvenilir olduğundan 4D-QSAR modellemelerin sulu fazda elde edilen parametreler sayesinde özgünlüğü daha da artmaktadır. Bu nedenle hesaplamalarda HF 3-21G, ve 6-31G** (sulu ortam) metodu kullanılmıştır. Çalışılan bileşiğin iyonik yapısı (katyonik kısmı) hesaplanmıştır. 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 kullanılmıştır. Teorik aktivite hesaplamaları için de Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma (EC-GA) metodu kullanılmıştır.

Moleküler orbital kuramı hesaplamalı kimyanın temelini oluşturur. Moleküler orbital kuramına göre; moleküler orbitallerin, atomik orbitallerin çizgisel bileşiminden meydana geldiği ve atomik orbitallerin özelliklerini taşımaya devam ettiği varsayılır. Moleküler orbital kuramı; atomik orbitallerin birbirleri ile etkileşimlerinin ve bunun sonucu olarak moleküler orbitalleri oluşumu üzerine kurulan ve özellikle kovalent bağların oluşumunu açıklamada oldukça başarılı olan bir teoridir. Kuantum fiziğinden yararlanılarak orbitallerin hangi durumlarda bağ oluşturacaklarını açıklamaya çalışır.

Moleküler mekanik klasik fizik, modern fizik; modern fiziğin temeli oluşturan kuantum mekaniği ve ab initio, yarı deneysel, yoğunluk fonksiyonel teorisine dayanmaktadır.

Moleküler mekanik, modern fizikten önceki fiziğe ve klasik fizik üzerinde temellendirilmiştir. Modern fiziğin temel taşlarından biri kuantum mekaniğidir. Ab initio, Yarı deneysel, yoğunluk fonksiyon teorisi kuantum kimyasıyla ilgilidir.

Fizikte kullanılan “mekanik” genel olarak, yerçekimi gibi güçlerin etkisindeki kütlelerinin davranışları inceler. Moleküler elektronlar ve çekirdekten oluşmaktadır.

Kuantum kimyası temelde çekirdeksel yükler tarafından elektro-manyetik hareketlerin etkisindeki elektronların hareketlerini inceler. Moleküldeki elektronların hareketlerinin ve böylelikle moleküler yapılarının ve reaksiyonlarının anlaşılması, kuantum mekaniğine ve özellikle kuantum kimyasına (Schrödinger eşitliği) konusudur. Dolayısıyla Schrödinger eşitliğinin yol açtığı kuantum mekaniğindeki gelişmeler ve sonra Hückel tarafından kimyaya kazandırılan Schrödinger eşitliğinin uygulamalarıyla kuantum kimyasının başladığı düşünülmektedir.

1926 yılında birbirinden bağımsız ve eş zamanlı olarak Erwin Schrödinger, Werner Heisenberg ve Paul Dirac tarafından atomik ve moleküler yapıyla ilgili yeni bir kuram öne sürülmüştür. Schrödinger'in dalga mekaniği ve Heisenberg'in kuantum mekaniği adını verdiği bu kuram, moleküllerde bağlanmayı modern anlamda anlamamıza yardımcı olmuştur.

Schrödinger tarafından öne sürülen kuantum mekaniği eşitliği, kimyacıların çoğu tarafından kullanılan biçimdir. Schrödinger'in yayınında elektronların hareketi elektronların dalga özelliğini hesaba katacak şekilde tanımlanmıştır. Schrödinger bir proton ve elektrondan oluşan sistemin "hidrojen atomu" toplam enerjisi için matematiksel bağıntıyı dalga eşitliği denen bir diğer bağıntıya dönüştürecek bir yol geliştirmiştir. Bu eşitlik daha sonra dalga fonksiyonları denen bir dizi çözümü verecek şekilde çözülmüştür.

Kimya için atomik orbitallerin en büyük yararı, atomların molekülleri oluşturmak için nasıl bir araya geldiklerinin anlaşılması amacıyla atomik orbitallerin model olarak kullanılmasıdır. Kovalent bağlar kimyanın incelenmesinde temeldir. Örneğin; H-H bağının oluşumunun açıklamasının, daha karmaşık moleküllerin bağlarının açıklanmasıyla aynı ya da en azından benzer olduğunu bilinmektedir.

Bağ oluşumu için önemli bir sorun vardır. Elektronun temelde hareketsiz olduklarını ve birbirlerine yaklaşan çekirdeklerin arasındaki bölgede bulduklarını varsaydık. Elektronlar hareket ederler ve Hiesenberg belirsizlik kuramına göre bir elektronun yerini ve momentini aynı anda bilemeyiz. Bu nedenle yukarıdaki örnekte olduğu gibi elektron belirli bir yerde tutamayız.

Bu sorundn kurtulmk için kuantum mekaniğine ve orbitallere dayanan bir model kullanılmaktadır, sonuç olarak elektronu belli yerlerde bulunma olasılığı (ψ^2) ile tanımlanmaktadır. Böylelikle, bir atomda elektronun nerede bulunabileceğini kesin olarak söyleyemek zor olduğu için, elektronun bu şekilde alınması belirsizlik kuramına ters düşmez.

2.1. QSAR (Nicel Yapı Aktivite İlişkisi) Metotları

Çalışılan molekül serisinde kimyasal yapıda herhangi bir değişiklik yapılması biyoaktivitede pozitif ya da negatif bir değişiklik meydana getirir. Bu doğrultuda sistematik bir sebep-sonuç ilişkisine “yapı aktivite ilişkisi, structure-activity relationship (SAR)” denir. SAR’ın temel amacı; değişen ilaç yapısının kimyasal sonuçlarını belirlemek, sonra bu sonuçları göz önünde bulundurarak kimyasal yapıdaki ve özelliklerdeki hangi değişikliklerin daha iyi biyolojik aktivite sağlayacağını saptamaktır. Bu tanımdan faydalanarak çalışılan molekül serisinde biyolojik aktiviteleri bilinen benzer bileşiklerin kimyasal yapılarından yola çıkarak yeni ya da test edilmemiş kimyasalların biyolojik aktiviteleri (ya da özellik, reaktivite gibi) QSAR modelleri ile belirlenebilir.

Moleküllerin fizikokimyasal özelliklerini biyolojik aktivite ile nicel olarak ilişkilendiren ve “nicel yapı-aktivite ilişkisi, quantitative structure-activity relationship (QSAR)” olarak bilinen bu kavram ilk olarak 1960’ların başında Corwin Hansch [2] tarafından ortaya konuldu. Bu doğrultu da aktivite ile fizikokimyasal özellikler arasındaki ilişkiyi kuran Hansch tipi yaklaşım çok değişkenli regresyon metodunu kullanarak enzim inhibisyonu, metabolizma, ligand reseptör bağlanması, toksiklik gibi problemlere çözüm getirmek için uygulanmaktadır.

Boyuta göre sınıflandırılan QSAR metotları zaman içerisinde 2D-QSAR’dan 3D-QSAR’a ve son zamanlarda da 4D-QSAR [3-5], 5D-QSAR [6] ve 6D-QSAR [7] son olarak da 7D-QSAR [8] gelişmiştir. Günümüzde QSAR çalışmaları iki temel de toplanmaktadır, birincisi 2D/3D/4D-QSAR yaklaşımlarını kullanan ligand temelli (reseptör yapısından bağımsız) ve ikincisi 3D/4D-QSAR metotlarını kullanan reseptör-temelli (yapı-temelli) çalışmalardır.

2.2. QSAR Teorisi

Bir bileşimin farklı yapısal ve kimyasal özelliklerinin, kendi biyolojik aktivitesine doğrusal toplam katkısının olduğu düşünülmesi temeline dayanır. Burada biyolojik aktivitenin belirli fizikokimyasal özelliklere dayanarak taşınma ve bağlanma ile lineer ilişki içerisinde olduğu ispatlanmıştır. Bu ispatlar göz önünde tutulduğunda, bazı araştırmalar, örneğin; de novo ilaç dizaynı programı LUDI (2.13), kullanılarak ispat edilmiştir. Buna ek olarak, Free Wilson ve Hansch analizlerini yapılan çalışmaların sonuçlarıyla birleştirilerek iyi sonuçlar elde edilmiştir [9].

2.3. QSAR Modelinin Geliştirilmesi

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

- a. Kimyasal bir serinin seçilmesi.
- b. Biyolojik aktivite ile kimyasal yapı arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaracak değişkenlerin belirlenmesi.
- c. Kimyasal yapının değişimi ile biyolojik aktivitenin nasıl değiştiğini gösterebilmek için istatistiksel metotların kullanılması.

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

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

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

dikkatli seçilmelidir. Bu durum ancak QSAR çalışmalarında kullanılan moleküler değişkenlerin çok çeşitli olması ile açıklanabilir. Ek olarak, değişkenlerin değerleri deneysel olarak belirlenmeli veya hesaplanmalıdır. Klasik QSAR çalışmalarında kullanılan değişkenler seçimi ve hesaplanması çok zaman alan bir süreçtir. Kimyasal yapıyı tanımlayan değişkenlerin birçoğu bazı ticari programlarla elde edilebilir. Bu ticari programlardan ikisi CODESSA ve DRAGON programlarıdır. Bu programların her ikisi de topolojik, geometrik, yapısal, termodinamik, elektrostatik ve kuantum mekaniksel özellikleri hazırlamaktadır. Ancak CODESSA programı ile bu değişkenleri elde edebilmek için GAUSSIAN VE AMPAC output dosyalarını kullanırken, DRAGON programı Sybyl, Molfiles, Multiple SD, HyperChem, SMILES MacroModel output dosyalarını kullanır. Bu programlarda sadece bir bileşiğin en düşük enerjili bir konformerini dikkate alarak parametreler hesaplanmaktadır. Halbuki bir bileşiğin yüzlerce konformeri olduğu için diğer konformerlerin moleküler parametrelerini hesaplayamamaktadır. GAUSSIAN, AMPAC, SYBYL, MOLFILES, MULTIPLE SD, HYPERCHEM, SMILES gibi programlar konformer hesabını yapamamaktadır. Bu nedenle CODESSA ve DRAGON programları sadece bir bileşiğin bir konformeri ile ilgili parametreleri hazırlamaktadır. Spartan (WAVEFUNCTION INC. 2006) paket programı ise Monte Carlo yöntemine göre bileşiklerin konformer hesaplarını yapabilmekte, relatif olarak enerjilerini hesaplayabilmektedir. Bu nedenle Spartan programı çalışmalarımız için en iyi programlardan biridir. CODESSA ve DRAGON programlarını bileşiklerin bütün konformerlerini hesaplamaya dahil ettiğimiz için kullanamadığımızdan moleküler parametreleri hazırlamak için ve ayrıca kendi ülkemizde kendi yazılımlarımızı geliştirilmesine katkıda bulunmak için çalışma grubumuz tarafından EMRE adı verilen bir program geliştirilmiştir. Geliştirilen bu program ise her birinin output dosyaları farklı olan SPARTAN 02, SPARTAN 04, SPARTAN 06, SPARTAN 08, SPARTAN 10, SPARTAN 14 programlarının output dosyalarını kullanmaktadır. EMRE programının diğer iki programa göre üstünlüğü ise hem matris, hem de farmakofor grup belirlendikten sonra farmakofor düzlemine moleküldeki en uzak atomun dik uzaklığı, farmakofor düzlemi ile iki atom arasındaki açı, atomlar arası açı, torsiyon açısı ve van der waals yarıçapı gibi çeşitli özellikleri de hazırlamasıdır. Maliyeti ise verilen diğer iki programdan daha düşük olmakla beraber bu yazılımı geliştirmek amacı ile yeni özellikler üzerinde çalışılmaktadır.

İstatistiksel olarak güçlü bir model elde edilmesi yapı aktivite ilişkisinin değişimini açıklayan değişkenlerin ne kadar iyi seçildiğine bağlıdır. Kimyasal bileşiklerin biyolojik mekanizması hakkında daha çok bilgiye sahip olan kimyacılar özel moleküler değişkenleri daha iyi seçebilirler. Yapı-aktivite ilişkisinin uygun korelasyonunu geliştirmek için seçilen QSAR metodu oldukça önemlidir. Buna rağmen moleküler değişkenler ile biyolojik aktivite arasındaki ilişki lineer olabilir ya da olmayabilir. Günümüzde QSAR modelinde en küçük kareler yöntemi (PLS) ile çoklu lineer regresyon (MLR) kullanılır. Biyolojik aktivite hesaplamalarında karşılaşılan en yaygın problem değişkenlerin sayısının bileşiklerin sayısını aşmasıdır. Hesaplama sonunda kalan parametre sayısının bileşik sayısını aşmaması istatistiksel hesaplamalarda önemlidir. Başlangıçta QSAR olarak ortaya çıkan bu metod zamanla gelişim göstererek aşağıda verilen yeni QSAR metodları şeklinde uygulama alanı bulmuştur.

2.3.1. 2D-QSAR Analizi

Aktivite ve toksisite de fizikokimyasal özelliklerin etkisinin araştırılması 19. yy' a dayanır. 1935'te Hammett sabiti, σ , organik asit ve bazların reaktifliği ile denge sabitleri arasındaki bağıntıyı açıklamak için kullanılmıştır. 1969'da Hansch tarafından yapılan yarı deneysel çalışmada ise QSAR için yeni bir dönem başlamıştır. QSAR da çeşitli biyolojik aktiviteyi tahmin etmek için oktanol-su dağılma katsayısı (logP) hidrofobik özellik olarak tanımlanmıştır. LogP veya hidrofobik özelliğin diğer ölçümleri toksikolojide ve ilaç araştırmalarında halen geniş çapta kullanılmaktadır. Aktivite ile fizikokimyasal özellikler arasındaki ilişkiyi kuran Hansch tipi yaklaşım çok değişkenli regresyon metodunu kullanarak enzim inhibisyonu, metabolizma, ligand reseptör bağlanması, toksiklik gibi problemlere çözüm getirmek için uygulanır. QSAR daki temel çalışmalar Hansch tarafından yapılmıştır.

2D-QSAR analizi kantitatif ilişkileri elde etmek için lineer regresyon tekniklerini kullanır. 2D-QSAR tekniklerinin çoğunun istatistiksel verileri şüphelidir. Ligand ve reseptör arasındaki başlangıç etkileşimi üzerinde durur. 2D-QSAR, 3D-QSAR kadar açık değildir. Genellikle yapı temelli farmakofor tanımlaması yapar ve reaksiyon bilgileri, yapısal özelliklerin tahmini ile kimyasal bilgiler üzerinde durur [10].

2D-QSAR da kullanılan moleküler parametreler genellikle üç grupta toplanır.

1. Moleküler bağlanma gibi iki boyutlu parametreler
2. Moleküler yüzey alanı gibi üç boyutlu parametreler
3. LogP gibi fizikokimyasal özellikler

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

2.3.2. 3D-QSAR Metodu

Biyolojik aktivite ile kimyasal bir serinin üç boyutlu özellikleri arasındaki bağıntıyı kullanan 3D-QSAR, son yıllarda QSAR metodlarının en dikkat çekenini olmuştur. Hansch ve Free-Wilson analizleri üç boyutlu (3D) nicel yapı-aktivite ilişkisinin (3D-QSAR) temelini oluşturur. 3D-QSAR metodlarından günümüzde en çok kullanılan karşılaştırmalı moleküler alan analizi (comparative molecular field analysis, CoMFA) ve Karşılaştırmalı Moleküler Şekil Analizi (comparative molecular similarity indices analysis, CoMSIA) [11] dir.

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

- a. Konformasyonel analiz tekniklerini kullanarak minimum enerjili konformer seçilir.
- b. İki atom arasındaki mesafe, halkalı sistemlerin optimizasyonu, donör-akseptör hidrojen bağı ya da yüklü fonksiyonel gruplar tanımlanır.
- c. Aktif Küme (Perform Cluster Analysis) sınıflandırma metodları ile bağlayıcı konformer seçilir. "Aktif Küme" aktif bileşiklerin yüksek konsantrasyonu ve inaktif bileşiklerin düşük konsantrasyonuna sahiptir. Aktif kümede her bir yapının en düşük enerjili konformeri reseptör ile etkileşen konformer olarak alınır.
- d. Farmakoforum, dipol moment, polaritesi, nokta yükleri, moleküler elektrostatik potansiyeli, HOMO ve LUMO orbitalleri, şekil ve hacim gibi özellikleri belirlenir. Önemli farmakofor özellikleri seçilir [3-4].

2.3.3. 4D, 5D ve 6D QSAR Metotları

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

Hopfinger 1997 yılında 3D-QSAR modeline dördüncü boyutu kazandı ve 4D-QSAR analizi terimini ortaya çıkardı. Bu metodun CoMFA'dan başlıca farkı, konformasyonları eşleştirme işlemi yaparak, biyolojik aktivite bilgileri ile moleküler yapıların bir setinden geliştirilen modelde hem moleküler konformerleri hemde moleküllerin üst üste çakışması incelemelerini birleştirmesidir. 4D-QSAR analizinin dördüncü boyutu eşleştirme ortalamasından kaynaklanır. Bu metoda göre, çoğu 3D-QSAR metotlarından farklı olarak, aktif konformasyon minimum enerjili konformer değildir. Sistematik konformasyonel araştırma yerine, konformasyonel eşleştirme özelliklerini belirlemek için MDS (multi-temperature molecular dynamics) yi kullanır. Minimum enerjili konformerin 2 kcal/mol içinde olan tüm konformerleri çalışılan bileşik serisindeki her bir bileşiğin en aktif konformerleri olarak tanımlanır. Düşük enerjili konformerlerin bu serisi en iyi sonucu veren 3D-QSAR modellerinde ayrı ayrı hesaplanır. Moleküler çakışma problemi benzer örnekleme ve hesaplama tekniği ile çözülmüştür. Her bileşiğin konformerleri, CoMFA metodunda olduğu gibi, en iyi çakışmayı bulmak için daha önceden belirlenmiş dikdörtgen şekilli bir yüzeye yerleştirilir ve 3D parametreleri bilgisayarda hesaplanır, daha sonra PLS teknikleri kullanılarak biyolojik aktivite ile korelasyonu yapılır. 3D-QSAR modelleri PLS tekniği ile ortaya çıkarılmıştır. Bu metot en iyi çakışmayı sonuçlandırana kadar tekrar edilir. Aktif konformer, aktivite değerini en iyi veren, uygun 3D-QSAR modelinden seçilir. Bu metot 3D-QSAR modellerini geliştirmek için kullanılmıştır.

Vedani son yıllarda QUASAR olarak adlandırılan paket programda 4D-QSAR yaklaşımını ortaya çıkarmıştır. Vedani ve grubuna göre bu program, çok yönlü konformasyonların etkilerinin birleştirilmesi ile 4D-QSAR kavramlarını kullanır. Bu metot özellikle, ligandın reseptöre bağlanma serbest enerjisi tahmin edilirken, reseptör yapısı bilinmediği zamanlarda kullanışlıdır [12].

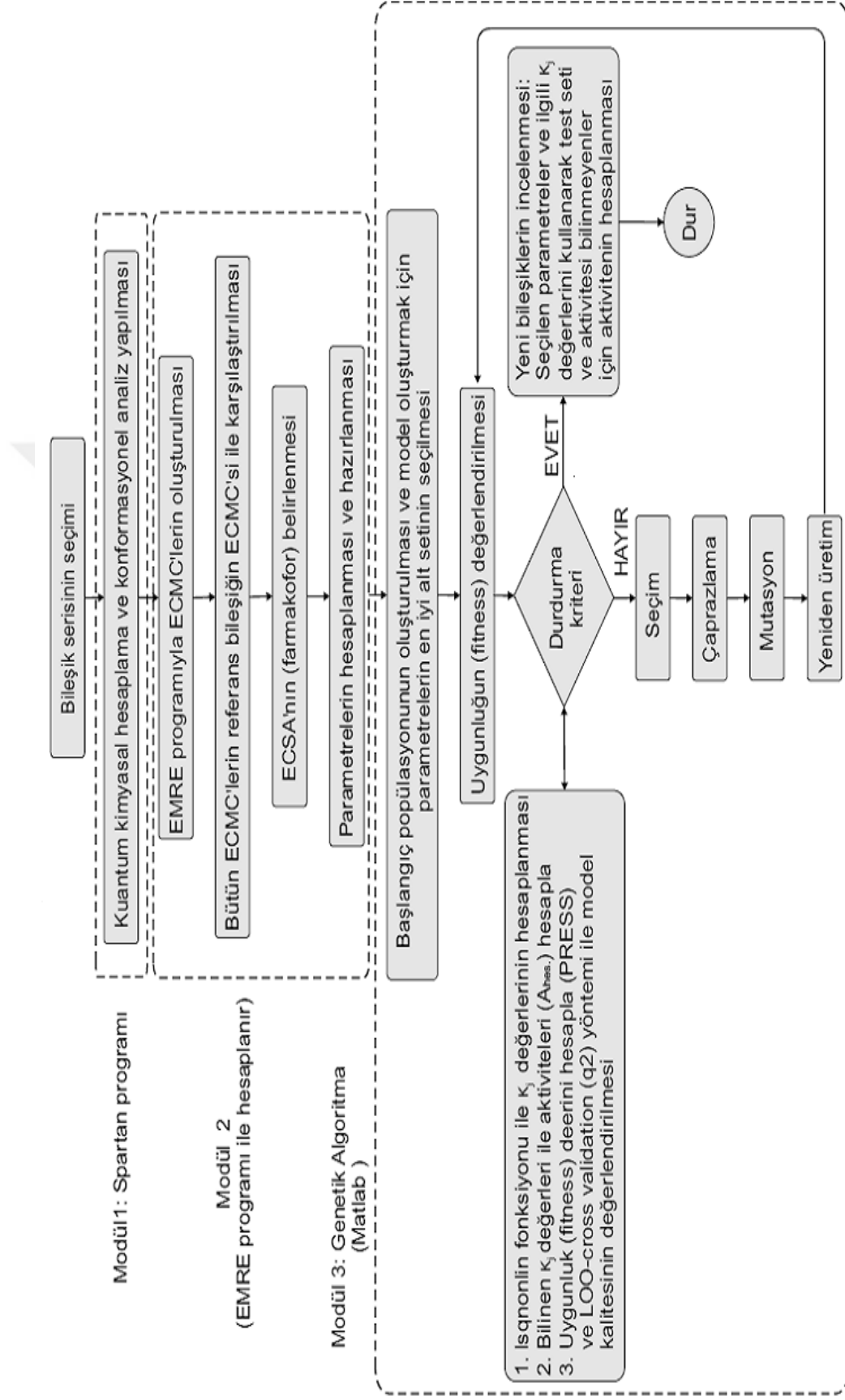
Vedani tarafından geliştirilen 5D-QSAR yöntemi ile QSAR tekniklerine daha güçlü, yeni bir boyut kazandırıldı. 5D-QSAR, birçok ligandın proteine bağlanması sürecinde meydana gelen değişikliklerin de incelendiği bir yöntemdir [13]. 6D-QSAR tekniği yine Vedani tarafından geliştirilen bir modeldir. 6D-QSAR tekniği diğer QSAR tekniklerine ek olarak çözücü molekülleri ve çözünen madde arasında zayıf kovalent bağların oluştuğu çeşitli çözünme modellerini de inceler [12] tablo 2.1’de bütün QSAR tekniklerinde kullanılan parametreler özet olarak verilmiştir.

Tablo 2.1 QSAR teknikleri ve kullanılan parametreler.

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

2.4. Elektron Topolojik Metot (ETM)

3D-QSAR analizinde kullanılan yapı temelli farmakofor tanımlama metotlarından birisi de A.S. Dimoglo ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen elektron topolojik (ET) metottur [14]. Elektron topolojik metotta bileşiklerin Z matrisini moleküler mekanik yöntemle çıkartılmaktadır. Eski bir metod olan CNDO yöntemiyle çalışılan moleküllerin elektronik ve geometrik hesaplamaları yapılmaktadır. Geliştirilen bu metotta çalışılan molekül serisindeki moleküllerin kuantum kimyasal hesaplamalardan elde edilen geometrik ve elektronik özellikleri elektron topolojik uygunluk matrisi (ETMC) denilen bir matris ile temsil edilir [15-



Şekil 2.1. İlaç tasarımında farmakoforun bulunması işlemindeki basamak.

21] ve bu serideki her molekülün konformasyonel analiz ile seçilen tek bir konformeri için üç boyutlu elektron topolojik uygunluk matrisi hesaplanarak farmakofor bulunur. Elektron topolojik uygunluk matrisin'de farmakofor çalışılan molekül serisinde sadece yüksek aktiviteli bileşiklerin tek konformerinde aranmaktadır. Tüm yapılanlara rağmen çalışılan molekül serisinde moleküllerin konformerleri arasında relatif enerji farkı oldukça düşük olması sebebiyle birbirlerine dönüşebilmektedir ve aralarında dinamik bir denge ortaya çıkmaktadır. Elektron topolojik uygunluk matrisin'de yüksek aktiviteli bileşiklerin alt matris elemanları (Pha, farmakofor) bulunmasına rağmen aktivitesi düşük olan bileşiklerin farmakoforuna ait alt matris elemanları bulunmamaktadır. Elektron topolojik uygunluk matris yönteminde QSAR için önemli olan aktivitenin sayısal olarak belirlenmesi için matematiksel bir model ortaya konulamamaktadır.

2.5. Elektron Konformasyonel Metot (ECM)

Bersuker ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen bileşiklerin konformerlerinin dikkate alınmasını gerektiğini savunarak farmakofor grubunu bulan ve nicel biyoaktivite hesabı yapabilen metoda elektron konformasyonel metot (ECM) denir. Bersuker'in geliştirdiği bu metotta Pha'nın olmasına rağmen Pha dışındaki aktiviteyi kısmen veya tamamen azaltan ve sterik engele neden olan atom grupları tarafından aktivite azaltılabilir (APS, anti pharmacophore shielding) ya da artırılabilir (AG, auxiliary group). Bu gruplar, Pha'nın biyoalıcı ile uygun etkileşimini engelleyen APS ve moleküldeki hidrofobisite gibi özellikleri sağlayan AG gruplarıdır [22]. EC metotta bileşikler elektron konformasyonel uygunluk matrisiyle (ECMC), aktiviteden sorumlu grubu temsil eden atomlar ise elektron konformasyonel alt matris (ECSA) ile temsil edilir.

2.5.1. Konformerler ve ECMC Matrislerinin Oluşturulması

Elektron konformasyonel metodunda öncelikle çalışılan molekül serisindeki bileşiklerin konformerlerinin enerjileri değerlendirilir ve oda sıcaklığında popülasyonu yüksek olabilecek konformerler ayrılır. Daha sonra kullanılmakta olan Spartan programıyla moleküllerin tüm konformerlerinin elektronik yapıları hesaplanır. Bu hesaplamalar sonucunda bir molekülde enerjisi birbirine eşit ya da yakın olan birden çok konformer varsa bunlardan daha küçük enerjili olan tercih

edilir, diğeri silinir ve her bir molekül için elektron konformasyonel uygunluk matrisi (ECMC) oluşturulur. Elektron konformasyonel uygunluk matrisi diyagonal elemanlarına göre simetrik olan bir kare matristir ve sadece üst kısmını içeren üçgen matris kullanılır. Her bir konformer için hazırlanan matrisde diyagonal elemanlar atomların elektronik özelliklerini tanımlayan atomik yük, etkileşim indeksi, polarlanabilirlik gibi birçok parametrelerden oluşmaktadır. Diyagonal olmayan elemanlar ise iki çeşittir. Birbirine kimyasal olarak bağlı iki atomlar için matrisin non-diyagonal elemanı bağ derecesini gösterir.

2.5.2. Farmakofor Tanımlama

Pha'yı kısaca tanıyacak olursak, kesin bir biyolojik aktivite sağlamak zorunda olan bileşiğin; kimyasal, yapısal ve fiziksel özelliklerinin kombinasyonlarını kapsayan bir atom ya da atom grubu olarak ifade edilir [22]. Reseptörün üç boyutlu yapısı bilinmediği durumlarda farmakofor tanımlaması, yeni farmakolojik ilaçların tasarımında bir anahtardır ve oldukça önemlidir. Pha modelleri, reseptör yapıları deneysel olarak açıklanamadığı zaman veya açıklanması zor olduğunda reseptör-ligand etkileşimini açıklamada kimyacılar yardımcı eder.

İlk başta EC metodunda matrislerin hazırlanır, sonrasında ise 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 çalışılan bileşik serisindeki tüm aktif bileşikler için ortak olarak kullanılacak daha küçük bir matris, elektron konformasyonel alt matrisi (EC submatrix of activity, ECSA) elde edilir.

Elde edilen matrisleri karşılaştırmak için bileşik serisindeki istenilen yapı referans olarak seçilebilir. Çalışma yapılacak serinin içinde hangi bileşiğin hangi konformerinin referans olarak seçildiği belirtilmelidir. ETM de ise çalışan seri içindeki aktifliği en fazla olan molekül referans olarak seçilir. En aktif bileşik referans seçilirse bileşikler aktif ve inaktif olarak ikiye bölünür ve matrislerin karşılaştırılmasında aktivitelerde dikkate alınır.

QSAR çalışmalarında bilinen yöntemlerin çoğu bileşiklerin enantiyomerlerinden birini diğerinden ayırmak için yetersiz kaldığı halde, ECMC'de enantiyomerlerin farkı ortaya konulabilir. İki enantiyomerin matris elemanlarının mutlak değerleri aynı olmalarına rağmen, iki matristeki karşılıklı pozisyonları farklıdır (açı ve torsiyon açısı). Eğer ECSA (Pha) enantiyomerlerden birinde var ise, diğer enantiyomerde olmasını gerektirmez; eğer Pha her ikisinde de varsa, anti pharmacophore shielding (APS) ve auxiliary group (AG) gruplarının pozisyonları farklı olacağından farklı aktiviteleri ortaya çıkarırlar. Moleküler sistemde atomları numaralandırma yolu (saat yönü veya tersi) önemlidir. Çünkü bu işlem ECMC de matris elemanlarının düzenini belirler. Elde edilen ECSA'nın ilgili aktiviteden sorumlu farmakoforu temsil ettiği varsayılır. Matris elemanları elektronik ve konformasyonel özellikleri tanımladığı için ECSA molekülün aktif konformasyonu hakkında da bilgi verir. Matris elemanları elektronik ve geometrik özelliklere karşılık geldiği için ECSA molekülün aktif konformasyonu hakkında bilgi verir. Bunun sonucu olarak Pha, farklı bileşiklerin bir serisinde gözlemlenmiş biyolojik aktivitenin nedenini anlamak ve daha aktif bileşiklerin tasarımına yardımcı olmak için kullanılır [15-21,26].

2.5.3. APS ve AG Grupları

Farmakofor aktivite için en önemli şartlardan biri olmasına rağmen aktivitenin bulunması için sadece farmakoforu bulmak yetmemektedir. Farklı bileşiklerdeki aynı farmakofora sahip farklı bileşiklerin neden farklı aktivite değerlerine sahip olduğunu açıklayamaz. Pha aktivite için gerekli bir grup atomu içerir ancak molekülde Pha dışında aktiviteye etki eden diğer gruplar da (Out-of-Pha groups, OOP) bulunmaktadır.

Bileşiklerde bulunan APS ve AG grupları farmakofor dışında aktiviteye etki eden atom ya da atom gruplarına verilen addır. Bileşiklerde bulunan APS grupları biyoalıcı ile etkileşim esnasında sterik engel veya perdeleme yaparak bileşiğin aktivitesini azaltıcı yönde etki gösterir. Bileşiklerde bulunan AG grupları ise hidrofobisite gibi etkilerle aktiviteyi arttırıcı yönde etki gösterir [22-25].

2.5.4. Aktivitenin Genel Formülü

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

$$A \sim e^{-S} \quad (2.9)$$

İlaç molekülü-biyoalıcı arasındaki etkileşim bilinen moleküller arası etkileşim teorilerine benzediğinden dolayı aktivite A ve S arasında üstel bir ilişki vardır. Molekül-biyoalıcı etkileşiminde AG ve APS grupları $\exp(-E'/kT)$ nin bir faktörü olarak E' miktarı kadar aktiviteyi artırır ya da azaltırlar. APS için E' >0 ve aktivite azalırken, AG grupları için E' <0 ve aktivite artar. $S_{ni}=E'_{ni}/kT$ olarak gösterilmiştir ve genel olarak S fonksiyonu aşağıdaki eşitlik ile ifade edilir [22].

$$S_{ni} = \sum_{j=1}^N K_j a_{ni}^{(j)} \quad (2.10)$$

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

Konformasyonel analiz, bilgisayar destekli ilaç tasarımında genellikle oldukça karışık olarak görülen bir problemdir ve çoğunlukla organik yapılara sahip ilaç moleküllerinin birçok konformeri vardır. QSAR çalışmalarında yaygın olarak kullanılan CoMFA ve CoMSIA metotlarında ya en düşük enerjili konformer kullanılmakta veya aktif konformer bulunma yoluna gidilmektedir. Bu nedenle bu problemi çözmek ve bütün konformerleri hesaba katmak için ilaç-biyoalıcı bağlanmasındaki enerji farklılıkları için, eşitlik 2.10 ile birlikte sıcaklığın ve enerjinin bir fonksiyonu olarak her bir konformerin Boltzmann dağılımını hesaba katarak n. bileşik için aktivite genel formülünü aşağıdaki eşitlik halinde elde ederiz:

$$A_n = A_l \frac{\sum_{i=1}^{m_l} e^{-E_{li}/kT} \sum_{i=1}^{m_n} \delta_{ni}[Pha] e^{-S_{ni}} e^{-E_{ni}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_n} e^{-E_{ni}/kT} \sum_{i=1}^{m_l} \delta_{li}[Pha] e^{-S_{li}} e^{-E_{li}/kT}} \quad (2.11)$$

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

A_1 referans maddenin aktivitesi, A_n hesaplanması düşünülen maddenin aktivitesidir, m n. molekülün konformer sayısıdır, $[Pha]$ farmakofordur. R : gaz sabiti; T : Kelvin dir. Bu formülde δ , Kronecker δ fonksiyonunun bir çeşididir. Bu formülde sadece Pha 'i bulduran konformerler aktiviteye katkıda bulunur. Bu katkılar onların APS ve AG gruplarının etkilerine göre ağırlıklı olarak alınır ve enerji aktif konformasyonlardaki moleküllerin relatif sayısına bağlı olarak değişir [22]. Bersuker eşitlik 2.3'de gösterilen formül ile bileşiklerin bütün konformerleri kullanılarak aktivite hesaplamalarının yapılmasını önermesine rağmen denklemi çözecek bir algoritma geliştiremediğinden dolayı bu denklemi sadeleştirerek, en düşük enerjili tek konformer için çözebilmiştir. Bu nedenle EC metodu bir 3D-QSAR çalışmasıdır [18-28]. Bersuker ise bileşiklerin konformerlerini de hesaba katmanın önemini vurgulamış olmasına rağmen tek konformerin üç boyutlu matrislerini kullanarak farmakofor grubunu belirlemiştir. Yaptığımız çalışmalarda çoklu konformer kullanıldığında elde edilen sonuçların tekli konformer kullanıldığında sonuçlardan çok daha iyi olduğu kurulan modellerle ve geliştirilen EC-GA metodu ile gösterilmiştir [27-36]. Molekül setindeki bileşiklerin bilinen deneysel aktiviteleri kullanılarak yukarıdaki formül çözülür ve hesaplanan aktivite değeri, A_n^{hes} , deneysel aktivite değeri, A_n^{den} , ve M molekül sayısı olmak üzere, $\sum_n^M |A_n^{hes} - A_n^{den}|^2$ fonksiyonu üzerinden en küçük kareler yöntemi ve genetik algoritma kullanılarak değişken κ_j katsayıları elde edilir. Bu yolla elde edilen κ_j ile aktiviteleri bilinmeyen aynı tür başka bileşikler için aktivite tahmini yapılabilir.

2.6. Optimizasyon ve Genetik Algoritma

Optimizasyon; bir problemde belirli koşullar altında mümkün olan alternatifler içinden en iyisini seçmektir. Optimizasyon QSAR modellemesinde temel konulardan biridir ve model kurmak için gerekli olan parametrelerin seçiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bir model kurmak için önemli olan nokta minimum sayıda parametre kullanarak tahmin gücü yüksek bir model geliştirebilmektir. Bu nedenle çok sayıda parametre içerisinde tahmin gücünü yüksek olmasını sağlayacak sayıda en az parametre seçilmelidir.

Genetik algoritma (GA) uygun parametreler ile çalışıldığı takdirde optimuma en yakın çözümler vermektedir. GA'da amaç, doğal sistemlerde bireylerin çevrelerine uyum sağlayabilme özelliğini kullanarak en iyi yapay sistemleri tasarlamak için kullanılmaktadır. GA geleneksel yöntemlerle çözümü zor veya çözümü imkânsız olan problemlerin çözümünde kullanılabilir [37]. EC metodunda verilen denklemi Bersuker çözmek için uğraşmış fakat çözememiştir. GA kullanılarak denklem çözülmüş ve EC-GA metodu geliştirilmiştir.

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

EC-GA metodu kapsamında daha önce emin sarıpınar ve öğrencileri tarafından farklı seriler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu metodun temeli ve ayrıntıları literatürlerde verildiği için burada ayrıntısına girilmeden aşağıda kısa bir özet yapılmıştır [30,31-34].

Kuantum kimya hesaplamalarına ve deneysel çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda konformerler arası enerji farkının düşük olduğu için konformerler dinamik olarak davranmazlar. EC-GA metodunda lineer olmayan en küçük kareler yöntemi (LSQNONLIN) ve genetik algoritma optimizasyon yöntemi kullanılarak daha önce çözülememiş nonlineer üstel bir fonksiyon olan denklem 2.11'den faydalanarak çözülmüştür. EC-GA, farmakofor, AG ve APS gruplarının belirlenmesi için EC metot ile aktiviteye etkisi ve katkısı en fazla olan en iyi parametre grubunu ortaya çıkarmak için genetik algoritma (GA) optimizasyon tekniği kullanarak çalışılan yeni bir hibrid metodu 4D-QSAR model çalışmaları için iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Bu çalışmalarda EMRE paket programına bileşiklerin bütün konformerlerinin Pha grubunun bulunması ve aktivite değerlerinin hesaplamasını kapsamaktadır. Pha grubunu, AG ve APS gruplarını tanımlamak ve biyolojik aktivite değerlerini hesaplamak için EC-GA metodu kullanıldığında elde edilen değerlerin deneysel değerlere yakın olduğu görülmüştür. 4D-QSAR çalışmalarında kullanılmak üzere ele alınan bir molekülün bir konformer için elde edilen parametre sayısı çok fazla sayıdadır. 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 çok uzun yıllar gerekmektedir. Bir

bileşik serisi için neredeyse 1000 parametre hazırlandığını göz önünde tutarsak. Bütün olasılıkları denemek çok uzun vakit alacak, bunu yapabilmekte imkânsız olacaktır. EC-GA metodunda ilaç molekülünün aktivitesine etki eden en iyi parametreleri belirleyebilmek ve yapılan hesaplamaları daha kısa sürede bitirebilmek için genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılmıştır. Bu metodu kullanarak molekülü ve konformerlerini tanımlayacak binlerce parametre hazırlanabilir ve bunların içinden hem eğitim hem de test seti için en uygun olan parametreleri seçerek iyi sonuçlar verebilecek bir model hazırlamak mümkündür. Genetik algoritma optimizasyon tekniğini kullanarak ilk başta bir model oluşturulur, bu modelin geçerliliğini ve deneysel aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivitelerini doğru tahmin etmek için bileşiklerden biri her defasında dışarıda bırakılarak bu model 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 sebep olduğundan model oluşturmak uzun bir zaman alacaktır.

Hesaplama süresini kısaltmak ve daha iyi sonuç elde etmek ve yazılımların kullanılabilirliğini iyileştirebilmek için EMRE programı Linux ortamında paralelleştirilmiştir. Parametrelerin otomatik olarak seçilerek bir model oluşturulması için Matlab ortamında genetik algoritma kodları yazılmıştır. Bu çalışmalarda geliştirilen 4D-QSAR metodu ile oluşturulan modellerin birbirine benzer yapılara sahip yeni bileşiklerin tasarlanmasında ve aktivite tahmininde kullanılması öngörülmüştür.

Çalışmada izlenen adımlar ve hangi aşamalarda hangi programların kullanıldığı Şekil 2.1'de gösterilmiştir. Geliştirilen EC-GA metodunun tamamı ilaç tasarımında EMRE yazılım sistemi şeklinde isimlendirilmiştir EC-GA metodu 3 temel adım bulunmaktadır. Modül 1, bileşik serisinin seçiminden sonra Spartan programı ile bileşiklerin kuantum kimyasal hesaplamalarının ve konformasyonel analizlerinin yapılmasını kapsamaktadır.

Modül 2'de görülen ECMC'lerin oluşturulması, verilen tolerans aralığında referans bileşiğin ECMC'si ile diğer ECMC'lerin karşılaştırılarak ECSA'nın (farmakofor) belirlenmesi ve parametre havuzunun hazırlanmasını içermektedir.

Modül 3 ise aktivite förmülünün çözümü ve kj değerlerinin hesaplanması, aktiviteye etki eden iyi parametre alt setinin belirlenmesi ve aktivite hesaplaması için Matlab R2014 paket programında genetik algoritma optimizasyon tekniğinin kullanımını kapsamaktadır.

2.7.1. EMRE Yazılım Sistemi

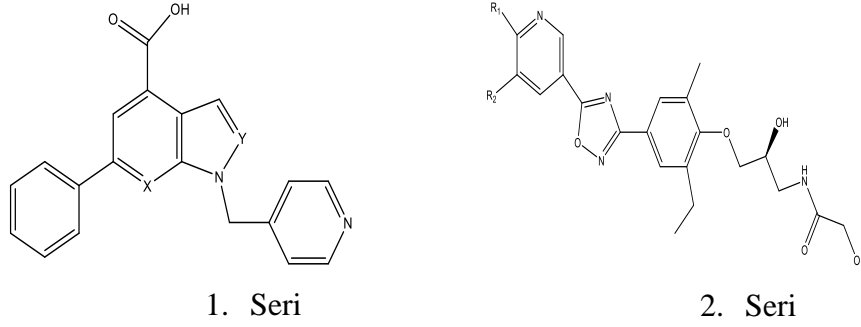
Emre programı hem 3D- hem de 4D-QSAR çalışmalarında kullanılmak üzere Delphi, C+, Java ve Matlab dillerini kullanarak Emin Sarıpınar ve çalışma grubu tarafından belirlenen algoritma mantığıyla çalışmakta olan bir yazılım programıdır. Bu programın modülleri: 1: Şekil 2.1. İlaç tasarımında EMRE yazılım programı kullanılarak kimyasal veya deneysel yöntemlerden elde edilen verileri bir parametre havuzu oluşturmak üzere parametre hazırlamakta, 2: Bileşiklerin üç boyutlu elektron konformasyonel matrislerini oluşturmakta, 3: Bu matrislerin karşılaştırmasını yaparak biyolojik aktiviteden sorumlu farmakoforu saptanmakta, 4: Matlab da yazılan kodlarla genetik algoritma tekniği ile optimizasyon yaparak aktivite ve LOO-CV hesaplamaları yapmakta, 5: Dahili, harici ve uyumluluk korelasyon katsayısı (CCC) ile doğrulama yapmaktadır. Bu işlemlerin akış diyagramı Şekil 2.1'de verilmiştir. EMRE programında istenildiği takdirde elektrostatik, mulliken, natural ve atomik valens yüklerine göre ve mulliken ve lowdin bağ derecesine göre veya bunların kombinasyonlarına göre matrisler oluşturulup farmakofor grubu hesaplamaları yapılabilmektedir. EMRE yazılım programının ECSP (farmakofor bulma) modülü ise çalışılan molekül serideki bileşiklerin en düşük enerjili tek konformerini dikkate alıp hesaba kattığı gibi serideki bileşiklerin bütün konformerlerini de alarak belirli tolerans değerleri ile % bağıl sapma değerlerini hesaplayabilmektedir. Çalışma grubumuz tarafımızdan geliştirilen bu program, istenilen sayıda ve istenilen bileşik serisi için çok rahatlıkla uygulanabilmektedir.

2.7.2. Adım 1: Bileşik Serisinin Seçimi

QSAR analizinde yapılan bir deneysel çalışma sonucunda elde edilen 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 karboksilik asit türevlerinin

oluşturduğu bileşik serisi içindir. Bu çalışmada ele alınan deneysel aktivitesi bilinen ilk iki bileşik serisinin ana iskelet yapısı Tablo 2.2’de verilmiştir [37,38].

Tablo 2.2 Çalışmada kullanılacak iki serinin temel formülleri



2.7.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz

Spartan programı ile bileşiklerin üç boyutlu yapıları çizilmiş ve semi-empirik Hartree-Fock 3-21/6-31** G metodlarını kullanarak kuantum kimya hesaplamaları yapılmış bileşikler optimize edilerek, konformasyonel yapıları çıkartılmıştır. Boltzmann dağılımına göre herhangi bir bileşik için, enerji olarak bulunabilmesi mümkün konformerler arasında düşük enerjili konformerlerin nüfusu daha yüksek olacaktır. Relatif enerji değerleri ile Boltzmann dağılımları karşılaştırıldığında, relatif enerji değeri azaldıkça Boltzmann dağılımı değerlerinin arttığı görülmektedir. Buna göre Boltzmann dağılımının yüksek olması oda sıcaklığında düşük enerjili olanların bulunma ihtimalinin daha fazla olduğunu gösterir. Boltzmann dağılım değeri 1/10.000 olan bütün konformerler elimine edilmiştir.

Tablo 2.3. 6-Fenil-1-(piridin-4-ilmetil) -1 H-pirazolo [3,4-b] piridin-4-karboksilik asit molekülü serisine ait 53 nolu referans bileşiğine ait 52 adet konformeri için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri

Konformer No.	Rel. E (kcal/mol)	Boltzmann Dağılımı
1	0.001	0.0267
2	0.003	0.0266
3	0.012	0.0266
4	0.017	0.0265
5	0.052	0.0255
6	0.058	0.0253

7	0.112	0.0252
8	0.113	0.0252
9	0.187	0.0243
10	0.189	0.0241
11	0.514	0.0219
12	0.516	0.0216
13	0.532	0.0216
14	0.537	0.0215
15	0.542	0.0214
16	0.543	0.0214
17	0.545	0.0213
18	0.548	0.0213
19	0.562	0.0212
20	0.565	0.0212
21	0.641	0.0203
22	0.645	0.0203
23	0.692	0.0202
24	0.694	0.0202
25	0.696	0.0191
26	0.698	0.0191
27	0.848	0.0184
28	0.849	0.0183
28	0.881	0.0182
29	0.882	0.0181
30	1.001	0.0179
31	1.002	0.0179
32	1.037	0.0176
33	1.039	0.0176
34	1.040	0.0175
35	1.051	0.0175
36	1.053	0.0173
37	1.055	0.0173
38	1.075	0.0172
39	1.077	0.0172
40	1.079	0.0171
41	1.079	0.0171
42	1.244	0.0163
43	1.246	0.0162
44	1.262	0.0152
45	1.263	0.0151
46	1.464	0.0146
47	1.466	0.0145
48	1.467	0.0144
49	1.468	0.0143
50	1.477	0.0142
51	1.478	0.0141
52	7.412	0.0011

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

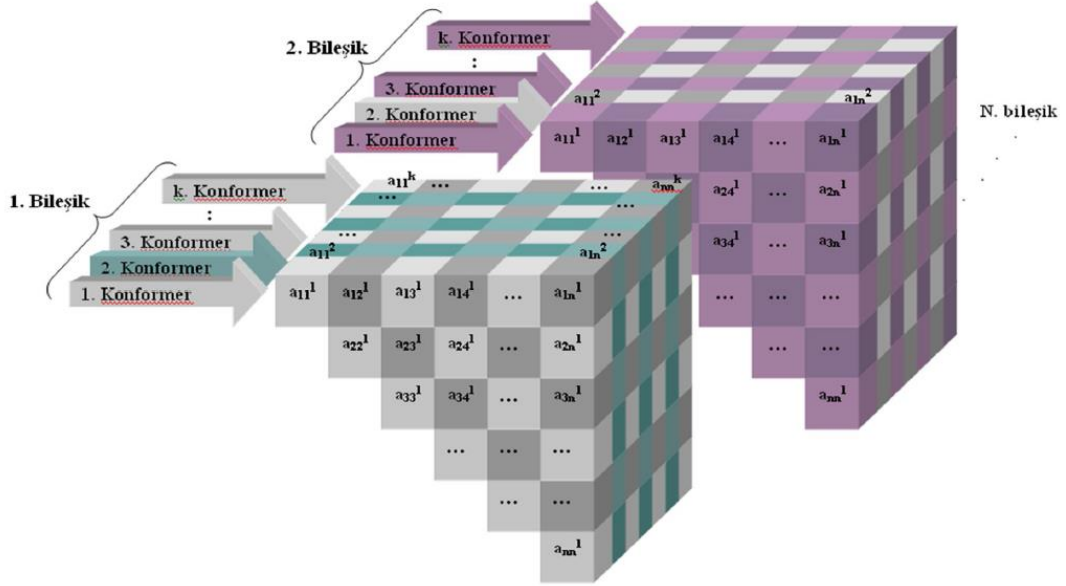
2.7.4. Adım 3: ECMC'lerin Oluşturulması

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

Referans bileşiği seçilirken aktivitesi en yüksek olan bileşiğin en düşük enerjili konformeri referans olarak bazen de yapı bakımından en basit yapıya sahip bileşiğin en düşük enerjili konformeri seçilir. Referans bileşiğin fonksiyonel atomlarına göre serideki bileşiklerin her bir konformeri için ECMC matrisleri hazırlanmıştır. Diyagonal elemanlarına göre simetrik olan bu kare matrisin sadece üst kısmını içeren üçgen matris kullanılır. Oluşturulan bu matrisin diyagonal elemanları atomların elektronik özelliklerini tanımlayan atomik yüklerin (mulliken, elektrostatik, natural ve atomik valens yükler) sayısal değerlerinden oluşmaktadır. Non-diyagonal elemanlar (a_{ij}) ise iki çeşittir. Birincisinde, i ve j ile ifade edilen atomlar birbirine kimyasal olarak bağlı ise a_{ij} elemanı bağ derecesinin sayısal değerini (mulliken ya da lowdin bağ derecesi) gösterir. İkincisinde ise, i ve j bağ yapmamış atomlar ise bu eleman atomlar arası mesafenin sayısal değerini vermektedir. Böylece her bir konformer bütün özelliklerinin elektronik ve geometrik olarak temsil edildiği kabul edilir.

ECMC üç boyutlu olarak Şekil 2.2'de gösterilmiştir. Her bir matris küçük alt birimlerden oluşmuştur ve bu alt birimler moleküldeki atomların atomik özelliklerini ya da atomlar arasındaki özelliklerin sayısal değerini içinde bulundurmaktadır. Matrislerdeki sütun/satır sayıları moleküldeki atom sayısına (n) karşılık gelmektedir. Matrislerin dikey tabakalardan oluştuğu görülmektedir, buradaki her bir tabaka bileşiğin farklı bir konformerine simgelemektedir. Böylece her bir bileşik için o bileşiğin konformer sayısı (k) kadar tabaka olacak ve her bir tabakada moleküldeki

atomlara ait özelliğin yer aldığı matrisler hazırlanmış olacaktır. Çalışma grubumuz tarafından geliştirilen EMRE programı ile karboksilik asit türevlerinin oluşturduğu bileşiklerin her bir konformerini için ECMC hazırlanmıştır.



Şekil 2.2. ECMC'nin üç boyutlu gösterimi

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

Referans bileşik ile diğer bileşiklerin köşegen matris elemanları (yükler) yük için belirlenen tolerans aralığında karşılaştırılarak yük değerleri arasındaki benzerlik karşılaştırılır. Burada EMRE programı kullanılarak referans molekülündeki her bir atomun yükü, diğer molekülün her bir atomunun yükü ile karşılaştırılır. İki matrisin diagonal elemanlarının değerleri arasındaki fark, belirlenen tolerans değerini aşmayan matris elemanı tutulur, aşanlar ise ihmal edilir. Bunun için her iki matrisin 3x3 lük bütün alt matrisleri, 4x4 lük bütün alt matrisleri, ... ,nxn lik bütün alt matrisleri karşılaştırılmalıdır. Yani 21x21 lik bir referans matris ile 20x20' lik bir matrisin benzer alt matrisleri aranırken, en az $P(21,3) \times P(20,3) + P(21,4) \times P(20,4) + \dots + P(21,20) \times P(20,20) = 1.98 \times 10^{38}$ adet karşılaştırma yapılmalıdır. Ancak kullandığımız ECSP programı ile gereksiz eleman karşılaştırmasının önüne geçebilecek bir yapı ve algoritma tasarlanmıştır. Bu şekilde minimum tolerans değerinden maksimum tolerans değerine kadar belirlenen bir artış ile nxn'lik matris içerisindeki ortak matris elemanlarını ortaya çıkarmak için matrisin boyutu küçültülür. Bir sonraki aşamada sadece yük testinden geçen atomların mesafeleri

karşılaştırılacağından önemli bir eleme gerçekleştirilmiş olur. Böylece karşılıklı atomlardan gruplar oluşturulacağından gereksiz karşılaştırma yapılmamış olur. Böylece, zamandan tasarruf sağlanmış olur. Şöyle ki:

Yükler karşılaştırılırken yükler farkı tolerans değerinden büyük olan atomlar zaten elenmişti. Testi geçen atomlardan ise referanstaki o atomun karşılığı olmayanlar da elenir. Eğer referansın o atomu için karşılık yoksa sadece başka atomların karşılığı olan atomlar elenir. Daha sonra yük testini geçen diagonal matris elemanlarının kesişim noktasında kalan non-diagonal elemanlar karşılaştırılır. Benzer şekilde mesafe için verilen tolerans değerini aşmayan matris elemanları tutulur, diğerleri elenir. Bu karşılaştırma işleminin tüm ECMC'ler için gerçekleştirilmesinden sonra, daha küçük boyutta çok sayıda alt matris elde edilir. Karşılaştırma sonucu ortaya çıkan olası alt matrisler içerisinde en iyi olanı belirlemek için ETM' de olduğu gibi farmakoforun bulunabilme ihtimalini gösteren P_α ve α_a ifadeleri kullanılmıştır [27,40]. Genellikle 0.6'dan büyük değerleri yeterli olarak kabul edilmiştir.

$$P_\alpha = (n_1 + 1) / (n_1 + n_3 + 2) \quad (2.12)$$

$$\alpha_a = (n_1 * n_4 - n_2 * n_3) / (N_1 * N_2 * N_3 * N_4)^{1/2} \quad (2.13)$$

n_1 ve n_2 farmakofora sahip olan ve olmayan yüksek aktiviteli bileşik sayısıdır. n_3 ve n_4 farmakofora sahip olan ve olmayan düşük aktiviteli bileşik sayısıdır. N_1 ve N_2 , sırasıyla yüksek ve düşük aktiviteli bileşiklerin sayısıdır. $N_3=n_1+n_3$; $N_4=n_2+n_4$. P_α sadece yüksek aktiviteli bileşiklerle ilgili iken, α_a değeri aktivite özelliğinin bulunduğu hem yüksek hem de düşük aktiviteli bileşiklerle ilgilidir. P_α ve α_a değerleri dikkate alınarak belirlenen ve Elektron konformasyonel alt matris (electron conformational submatrix of activity, ECSA) denilen bu matris farmakofor grubu temsil etmektedir. Karşılaştırma işleminde öncelikle bileşiklerin en düşük enerjili konformerleri dikkate alınır. Eğer yüksek aktiviteli bileşiklerin en düşük enerjili konformerleri ECSA'yı içermiyorsa, bu durumda daha yüksek enerjili konformerlerinde ECSA aranır. Genellikle ECSA için yüksek aktiviteli bileşiklerin tolerans değerleri, düşük aktiviteli bileşiklerinkinden daha düşüktür. Daha sonra herhangi bir tolerans sınırlaması getirmeksizin, en iyi ECSA için tüm bileşiklerin tüm konformerlerindeki maksimum tolerans değerleri belirlenir. Bu yaklaşımla

bulunan alt matris (farmakofor) molekülün yapısal ve kimyasal özelliklerinin 3 boyutlu bir düzenlenmesini temsil eder.

Adım 3'te bahsedildiği şekilde hazırlanan ECMC'ler kullanılarak, ECSP adını verdiğimiz bir program ile karboksilik asit türevlerinin oluşturduğu bileşik 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 % bağlı 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 6-fenil-1-(piridin-4-ilmetil) -1 H-pirazolo [3,4-b] piridin-4-karboksilik asit serisi için hazırlanmış atm dosyası örnek olarak gösterilmektedir.

b1a1	H2	O2	O1	C4	C1	C2	C3	C8	N1	C5	C6	C7	N3	N2	C14
b2a1	H2	O2	O1	C14	C1	C2	C3	C4	C13	C5	C6	C12	N2	N3	C15
b3a1	H1	O2	O1	C7	C1	C6	C5	C8	C4	C3	C2	C14	C15	N2	C16
b4a1	C20	O2	O1	C17	C2	C3	C4	C5	N1	C6	C1	C12	N2	N3	C13
b5a1	H3	O1	-	C17	C2	C3	C4	C5	N1	C6	C1	C12	N2	N3	C13
b6a1	-	-	-	O1	C5	C2	C3	C9	N1	C21	C20	C12	N2	N3	C13
b7a1	-	H2	H9	N5	C1	C2	C3	C4	N1	C5	C6	C12	N2	N3	C13
b8a1	H2	N5	O1	C17	C1	C2	C3	C4	N1	C5	C6	C12	N2	N3	C13
b9a1	H9	N5	O1	C17	C1	C2	C3	C4	N1	C5	C6	C12	N2	N3	C13
b10a1	H9	N5	O1	C17	C1	C2	C3	C4	N1	C5	C6	C12	N2	N3	C13
b11a1	H9	N5	O1	C17	C1	C2	C3	C4	N1	C5	C6	C12	N2	N3	C13
b12a1	H9	N5	O1	C17	C1	C2	C3	C4	N1	C5	C6	C12	N2	N3	C13
b13a1	H9	N5	O1	C17	C1	C2	C3	C4	N1	C5	C6	C12	N2	N3	C13
b14a1	C20	N5	O1	C17	C1	C2	C3	C4	N1	C5	C6	C12	N2	N3	C13
b15a1	H2	O2	O1	C4	C1	C2	C3	C8	N1	C5	C6	C7	N3	N2	C14
b16a1	H2	O2	O1	C4	C1	C2	C3	C8	N1	C5	C6	C7	N3	N2	C14
b17a1	H2	O2	O1	C4	C1	C2	C3	C8	N1	C5	C6	C7	N3	N2	C14
b18a1	H2	O2	O1	C4	C1	C2	C3	C8	N1	C5	C6	C7	N3	N2	C14
b19a1	H2	O2	O1	C4	C1	C2	C3	C8	N1	C5	C6	C7	N3	N2	C14
b20a1	H2	O2	O1	C4	C1	C2	C3	C8	N1	C5	C6	C7	N3	N2	C14
b21a1	H2	O2	O1	C17	C1	C2	C3	C4	N1	C5	C6	C12	N2	N3	C13
b22a1	H2	O2	O1	C17	C1	C2	C3	C4	N1	C5	C6	C12	N2	N3	-
b23a1	H2	O2	O1	C17	C1	C2	C3	C4	N1	C5	C6	C12	N2	N3	C13

b73a1	H2	O2	O1	C7	C1	C2	C3	C12	N1	C5	C6	C4	N2	N3	C8
b74a1	H2	O2	O1	C7	C1	C2	C3	C12	N1	C5	C6	C4	N2	N3	C8
b75a1	H2	O2	O1	C7	C1	C2	C3	C12	N1	C5	C6	C4	N2	N3	C8
b76a1	H2	O2	O1	C7	C1	C2	C3	C12	N1	C5	C6	C4	N2	N3	C8
b77a1	H2	O2	O1	C7	C1	C2	C3	C12	N1	C5	C6	C4	N2	N3	C8
b78a1	H2	O2	O1	C7	C1	C2	C3	C12	N1	C5	C6	C4	N2	N3	C8
b79a1	H2	O2	O1	C7	C1	C2	C3	C12	N1	C5	C6	C4	N2	N3	C8
b80a1	H2	O2	O1	C7	C1	C2	C3	C12	N1	C5	C6	C4	N2	N3	C8
b81a1	H2	O2	O1	C7	C1	C2	C3	N5	N1	C5	C6	C4	N2	N3	C8
b82a1	H2	O2	O1	C4	C1	C6	C5	N5	N1	C3	C2	C7	N2	N3	C14
b83a1	H2	O2	O1	C4	C1	C6	C5	N5	N1	C3	C2	C7	N2	N3	C14
b84a1	H2	O2	O1	C7	C1	C2	C3	O3	N1	C5	C6	C4	N2	N3	C8
b85a1	H2	O2	O1	C7	C1	C2	C3	C9	C4	C5	C6	C8	N1	N2	-
b86a1	H2	O2	O1	C4	C1	C6	C5	N5	N1	C3	C2	C7	N2	N3	C14

Şekil 2.3 6-Fenil-1-(piridin-4-ilmetil) -1 H-pirazolo [3,4-b] piridin-4-karboksilik asit serisi için hazırlanmış atm dosyası

Yukarıda anlatılmaya çalışıldığı gibi ECMC karşılaştırarak ECSA'nın bulunmasında kullanılan ECSP programına ait arayüz Şekil 2.4'te gösterilmiştir.

İlk / Son: Yük ve mesafe için ilk ve son tolerans değerleri

Artış: Tolerans sayısal değerlerinde ne kadarlık artışlarla tarama yapılacağı

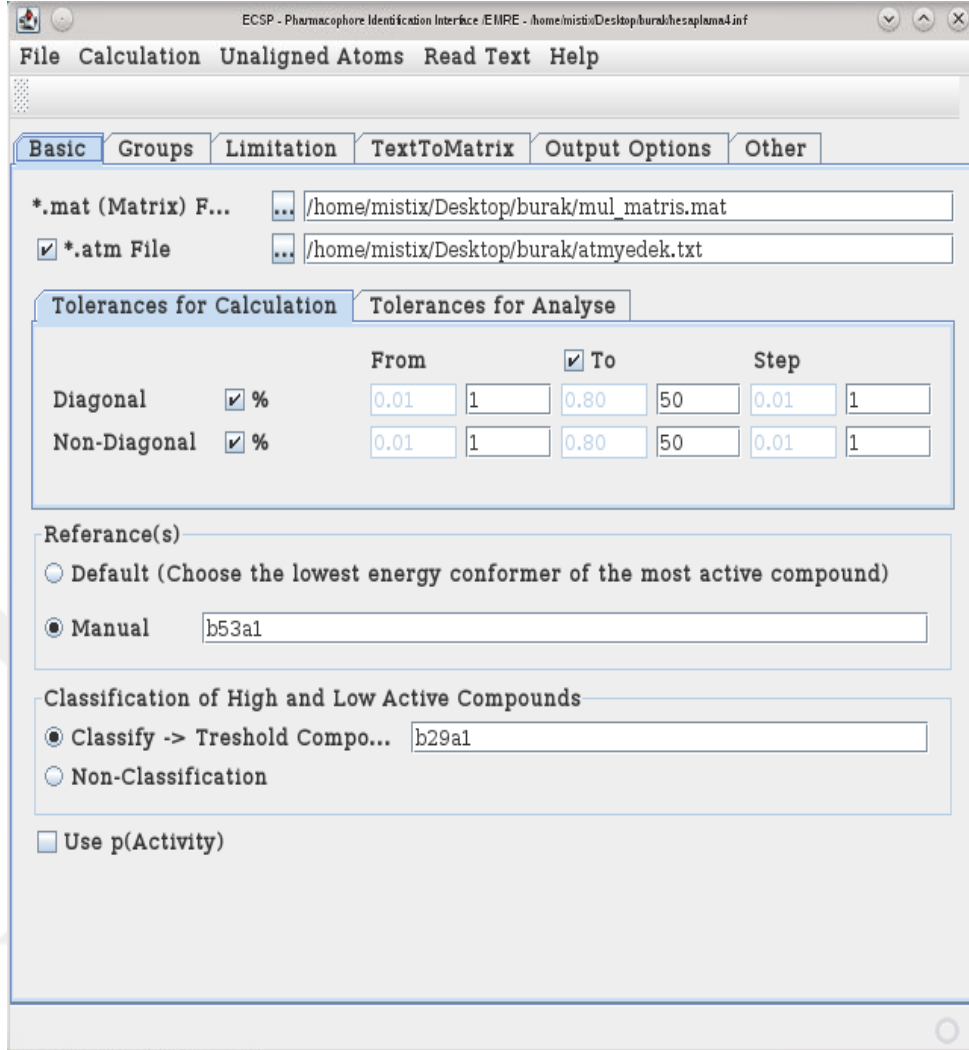
***.mat:** Konformerlerin matrislerinin bulunduğu dosya

***.atm:** Bütün bileşiklerde bulunan 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 istendiğinde kullanılan bölümdür. Verilen tolerans değerleri aralığında tarama yaptıktan sonra oluşturulan hesaplama sonuçlarını analiz ederek belirtilen gruplar için istatistiksel değerleri bu aralıklar dâhilinde verir. Bu sonuçlar incelenip en uygun Pha belirlenir.

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde, istenilen gruplara ait alt matrisi, istenilen grupların hangi konformerlerde bulunduğunu ve konformerlerin kaç tanesinde bu grubun bulunduğu hakkında bilgi edinebiliriz.



Şekil 2.4 ECSP programına ait arayüz

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

Aktiviteyi azaltan veya artıran elektronik, geometrik, fizikokimyasal ve yük gibi bazı özellikleri belirlemek için APS ve AG değerlerini kullanarak S fonksiyonu hesaplanır. Aktivite denkleminde hangi ani (j) parametrelerinin kullanılacağı belli değildir. Bunun için parametre seçim metodu kullanılmalıdır. Serideki tüm bileşikler için parametre havuzunu oluşturacak oluşturulan bu havuz da parametreleri hazırlamak için, spartan çıktı dosyalarından ilgili veriler alınarak en iyi parametreleri seçebilmek için uygun formata çevrilir. Bunun için yine çalışma grubumuz tarafından Delphi 7.0 programlama dili kullanılarak yazılan EMRE V2.0 programı kullanılmıştır. Bu çalışmada kullanılan parametreler termodinamik, kuantum

kimyasal, elektrostatik ve geometrik olmak üzere 4 temel başlık altında toplanmaktadır. Tablo 2.4'te her parametre sınıfına ait hangi parametrelerin hazırlandığı görülebilmektedir ve bu parametrelerin bazıları aşağıda kısaca açıklanmıştır.

Tablo 2.4. 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), gibbs 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 atomik yükler, polarlanabilirlik parametreleri, dipol moment, moleküler polarlanabilirlik (alfa), ilk hiperpolarlanabilirlik (beta), ikinci hiperpolarlanabilirlik (gama)
Geometrik Parametreler	Moleküler yüzey alanı ve hacim, ovalite, açı, torsiyon açısı, yüzey-doğru açısı, atomlar arası mesafe

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

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

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

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:

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

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

Softness (S): Softness kimyasal reaktivitenin sayısal olarak değerini veren bir parametredir. Ayrıca hardness'ın tersidir. $S = \frac{1}{\eta}$ ile ifade edilir.

Kimyasal potansiyel (μ): kimyasal potansiyel alttaki formül kullanılarak hesaplanır:

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

Elektronegatiflik (χ): Bir moleküldeki atomun elektronları kendine çekebilme 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 edilir [41].

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

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

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

Bağ dipol moment (μ): Bir moleküldeki kimyasal bağın polarlığının bir ölçüsüdür. $\mu = \delta \cdot d$ 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 mümkündür. Bunlar mulliken yükler, natural yükler ve elektrostatik yüklerdir.

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

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

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

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

Bağ açısı: Bir molekülde üç atom arasındaki açıdır.

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

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

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

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

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

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

Kararlılık İndeksi: $f_{H/L} = \frac{\epsilon_{HOMO}}{\epsilon_{LUMO}}$

Aktivasyon enerji indeksi: $AEI = \epsilon_{HOMO} + \epsilon_{HOMO-1}$

Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi:

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

Basit formül $N'_A = \sum_{i \in A} C_{iHOMO}^2$

Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi:

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

Basit Formül $E'_A = \sum_{i \in A} C_{iLUMO}^2$

ϵ_{LUMO} , en düşük boş molekül orbital enerjisi

C_{iLUMO} , en düşük boş molekül orbital katsayısı [42]

Q-minus: En büyük negatif yüküdür.

HBA: Hidrojen bağ alıcısı

HBD: Hidrojen bağ vericisi

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

Çalışılan seri için alt matrisin belirlenmesinden sonra hazırlanan parametreler kullanılarak eşitlik 2.11'te verilen formülden yararlanarak aktivite hesaplanır. Parametre sayısının çok fazla olmasından dolayı, ilk olarak hangi parametre

üzerinden işleme devam edileceğine karar vermek çok zordur. Bunun için, üzerinde çalışılan proses hakkında gerekli alt yapıyı bilmek, anlamak ve prosesi modellemek için sayısal çözüm metotlarına ihtiyaç vardır. Bu çalışmada problemi çözmek için MATLAB R2014b programında bir optimizasyon metodu olarak kullanılan genetik algoritma tekniğinden faydalanılarak yeni kodlar yazılmıştır. GA tekniğinde bir olayın çözümü için bir çok yol varken en iyi sonucu verecek yolu bulmak çok kısa sürmektedir. GA (Genetik algoritma) rastlantısal arama tekniklerini kullanarak çözüm bulmaya çalışmaktadır ve parametre kodlama esasına dayanan sezgisel bir arama tekniğidir [37]. Bu çalışmada GA optimizasyon tekniği içerisinde yer alan lsqnonlin komutu kullanılacaktır. Lsqnonlin en küçük kareler yöntemini kullanarak lineer olmayan problemleri çözer ve sürekli fonksiyonların minimize edilmesinde kullanılır [31]. Programda kullanıcının tanımlayacağı sayıdaki popülasyon, yine kullanıcının tanımlayacağı sayıda alt parametre setinden rastgele oluşturulur. Yani parametre listesinden rastgele seçilen parametrelerle popülasyon sayısı kadar alt parametre seti oluşturulur. Popülasyondaki her bir alt parametre seti lsqnonlin fonksiyonuna gönderilerek κ değerleri hesaplanır. Her alt parametre seti için uygunluk fonksiyonunun değeri hesaplanır ve fonksiyonun aldığı değere göre her bir alt set küçükten büyüğe doğru sıralanır. Kullanıcının belirlediği sayıda en iyi alt parametre seti seçilir (elit count) ve kalan alt setler silinir. Matristen rastgele iki satır (κ seti) seçilir. Bu iki κ seti rastgele noktalardan çaprazlanarak yeni setler oluşturulur. Matrisin kalan kısmının %75'i çaprazlama işlemiyle oluşturulur. Kalan kısmın ise %0.015'i mutasyon olarak adlandırılan işlemle oluşturulur. Bunun için rastgele seçilen bir alt parametre setinin yine rastgele seçilen bir elemanı, parametre listesinden seçilen bir parametre ile değiştirilir. Popülasyonun kalan kısmı ise parametre listesinden rastgele seçilen parametrelerle doldurulur. Bu şekilde yeni popülasyondaki yeni alt parametre setleri için uygunluk değerleri hesaplanır ve aynı işlemler tekrar edilir. Böylece iyi olan alt parametre setleri için κ değerleri tutulur, kötüler elimine edilir.

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

$$PRESS_P = \sum_{n=1}^N |A_n^{den} - A_n^{hes}|^2 \quad (2.14)$$

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

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

N: Eğitim setindeki bileşiklerin toplam sayısı

P: Seçilen parametre sayısı

2.7.8. Adım 7: Model Doğrulama

QSAR modelinin gücünün ve tahmin yeteneğinin değerlendirilmesi işlemine model doğrulama denir. Model doğrulama, sonuçların tekrarlanabilirliğini ve geliştirilen modelin istenilen uygulama için uygun olup olmadığını belirler. Çalışmalarda κ_j adedi (aynı zamanda alt parametre setindeki parametre sayısı), popülasyon sayısı ve κ_j limitleri değiştirilmesiyle farklı denemeler yapılarak farklı birçok sonuç elde edilir. Bu şekilde her alt parametre seti ve bunlara karşılık gelen κ_j değerleri kullanılarak bir model oluşturulur. Bunlar içerisinde en iyi modeli belirlemek için en yüksek R^2 (regresyon katsayısı) ve en düşük standart hataya (se) sahip olan model aranır. R^2 hesaplanan değerlerin birbirlerini ne oranda temsil ettiğini gösterirken, standart hata doğru değerden ne kadar sapma olduğunu ifade eder. R^2 ve standart hata değerlerini hesaplamak için sırasıyla eşitlik 2.15 ve 2.16 kullanılır:

$$R^2 = \left[\frac{\left(\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n} \right)^2}{\left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n} \right) - \left(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n} \right)} \right] \quad (2.15)$$

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

$$se = \sqrt{\frac{1 - r^2}{n - 2}} \quad (2.16)$$

İstatistiksel olarak elde edilen sonuçlara karar vermek için daha çok R^2 değerinin 1'e, standart hata değerinin sıfıra yakın olması gerekir. Ancak bu şartlar sağlandığında

elde edilen sonuçların kesinliği ve doğruluğu iyidir denilebilir. QSAR modellerinin önemli karakteristiklerinden biri de tahmin gücüdür. Model geçerliliği dâhili (internal) ve harici (external) doğrulama (validation) teknikleri ile test edilmelidir [22,30].

2.7.8.1. Dahili Doğrulama (İnternal Validation)

PRESS (The predictive residual sum of squares) model geçerliliğini ölçmek için geçerli örnek sayısı için çapraz doğrulama (LOO cross validation) temelli standart bir indekstir. PRESS gözlemlenen aktivite değerleri ile tahmin edilen aktivite değerleri arasındaki farkın kareleri toplamıdır. QSAR çalışmalarında çapraz doğrulama LOO-CV işlemi tüm veriyi kullanmayı sağlayan bir metottur. İncelenen bileşik serisi rastgele eğitim ve test seti olmak üzere 2 kısma ayrılır. Eğitim setindeki her bir bileşik sırasıyla birer kez dışarıda bırakılarak model kurulur. Kurulan bu model dışarıda kalan bileşiğin aktivitesini tahmin etmekte kullanılır. Denklem 2.17'de gösterilmiştir [43-45].

$$q^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^N |A_n^{den} - A_n^{hes}|^2}{\sum_{n=1}^N |A_n^{den} - \bar{A}_n^{hes}|^2} \equiv 1 - \frac{PRESS}{SSY} \quad (2.17)$$

Burada A_n^{den} deneysel aktivite değerlerini, A_n^{hes} ise LOO çapraz doğrulama metodu ile hesaplanan aktivite değerlerini göstermektedir. Modelin tahmini performansının bir ölçümü olarak çapraz doğrulama katsayısı değeri (q^2) eşitlik 2.18 ile hesaplanmaktadır. q^2 değerinin 0.55'ten büyük olduğu QSAR modellerinin kabul edilebilir olup, q^2 nin 1'e yakınlığı kurulan modelin doğruluğunu gösterir [46,47].

2.7.8.2. Harici Doğrulama (External Validation)

Harici doğrulama metodunda ise eğitim setinde olmayan bileşikler seçilerek oluşturulmuş test seti bileşiklerine uygulanır. QSAR modeli eğitim setindeki bileşikler kullanılarak oluşturulur ve modelin tahmin gücünü doğrulamak için test seti bileşiklerine uygulanır. Bu metot QSAR modelinin gücünü saptamak için sadece bir yoldur. Harici doğrulamada q^2 hesaplamak için Schüüremann ve arkadaşlarının kullandığı iki farklı eşitlik (2.18 ve 2.19) vardır [48]. Nicola C. tarafından 2011 yılında yayınlanan çalışmada QSAR yönteminin güvenilirliğini daha da artırmak için üçüncü bir eşitlik daha ileri sürülmüştür (2.20) [49]. Bu çalışma kapsamında ilk defa

q3 (eşitlik 2.20) ve CCC (Uyum Korelasyon Katsayısı) (eşitlik 2.21, 2.22, 2.23) eşitlikleri 4DQSAR çalışmasında kullanılmıştır. Uyum korelasyon katsayısının bir modelin harici ve tahmin edici olarak en sınırlayıcı kriter olduğu bulunmuştur. Ayrıca diğer doğrulama kriterleriyle karşılaştırıldığında uyum korelasyon katsayısının iyi bir kararlılığa sahip olduğu ve beklenildiği gibi data dağılımı arttıkça uyum korelasyon katsayısının azaldığı görülmüştür. Chirico ve arkadaşları, uyum korelasyon katsayısının diğer doğrulama kriterleriyle karşılaştırıldığında iyi bir kararlılığa sahip olduğunu ve bir QSAR metodunun gerçek tahmin ediciliğinin değerlendirilmesinde tek doğrulama ölçütü olabileceğini ileri sürmüşlerdir [49]. Uyum korelasyon katsayısı eğitim, test seti ve bileşiklerin tamamı için çözümler.

$$q_{ext1}^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^{N_{test}} |A_{n_{test}}^{den} - A_{n_{test}}^{hes}|^2}{\sum_{n=1}^{N_{test}} |A_{n_{test}}^{den} - \bar{A}_{n_{test}}^{hes}|^2} \quad (2.18)$$

$$q_{ext2}^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^{N_{test}} |A_{n_{test}}^{den} - A_{n_{test}}^{hes}|^2}{\sum_{n=1}^{N_{test}} |A_{n_{test}}^{den} - \bar{A}_{n_{test}}^{hes}|^2} \quad (2.19)$$

$$q_{ext3}^2 = 1 - \frac{[\sum_{n=1}^{N_{test}} |A_{n_{test}}^{den} - A_{n_{test}}^{hes}|^2]/N_{test}}{[\sum_{n=1}^{N_{eğitim}} |A_{n_{test}}^{den} - \bar{A}_{n_{test}}^{hes}|^2]/N_{eğitim}} \quad (2.20)$$

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.

Uyum korelasyon katsayısı kavramsal ve basit istatistiksel bir parametre olup yeni kimyasalların aktivitelerinin tahmin edildiği QSAR metodunun harici doğrulamasında bir kriter olarak değerlendirilir [49].

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

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

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

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

Elde edilen modeller, istatistiksel analiz sonucu elde edilen R^2 , q^2 , q_{ext1}^2 , q_{ext2}^2 , q_{ext3}^2 ve ccc değerlerine göre değerlendirilerek en iyi alt parametre seti ve model belirlenir. En iyi alt parametre seti ve bunlara karşılık gelen κ_j değerleri kullanılarak aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivitesi eşitlik 2.11 kullanılarak hesaplanır.

Genetik algoritma ile en iyi model, dolayısıyla da bu modeli oluşturan en iyi parametreler belirlendikten sonra, alt parametre setindeki parametrelerden hangisinin biyolojik aktiviteye katkısının daha fazla olduğunu tahmin etmek için E-statistik [26,41,42] tekniği kullanılır. Bu teknikte alt parametre setindeki her bir parametre sırasıyla ihmal edilip kalan parametrelerle model oluşturulur. İhmal edilen parametrenin etkisi, oluşan model yorumlanarak belirlenir. Bu işlem her parametre birer kez çıkarılıncaya kadar tekrarlanır. E değerinin büyümesi parametrenin katkısının az olduğu anlamına gelmektedir. E değerini hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılır:

$$E = \frac{PRESS_p}{PRESS_{p-1}}$$

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

3. BULGULAR

3.1. Bileşik serilerinin seçimi

Bu tez çalışmasında kullanılan serilerin yapısal ve deneysel verileri literatürlerden alınmıştır ve seri için kuantum kimyasal hesaplamalar ve konformasyonel analiz yapılmıştır. Çalışmada 4 farklı seri kullanılmıştır. İncelenen bileşik serilere ait yapısal ve deneysel veriler tablolarda verilmiştir. Bu tablolarda bileşiklerin temel iskeletleri, bağlı olan süstitüentler, konformer sayıları, deneysel ve teorik aktivite değerleri verilmiştir.

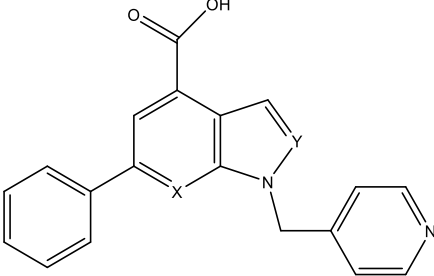
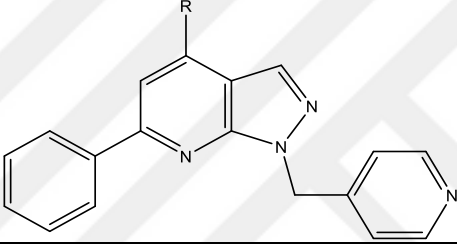
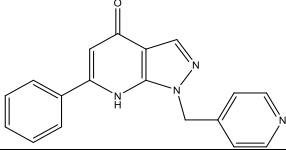
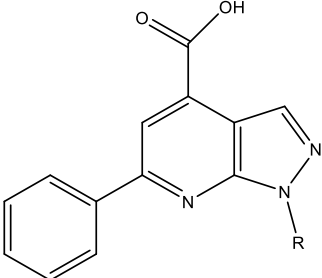
Birinci seride, Baumanii ATCC 19606 ye karşı antibakteriyel aktivite gösteren 86 adet 6-Fenil-1-(piridin-4-ilmetil) -1 H-pirazolo [3,4-b] piridin-4-karboksilik asit molekülü ve onun türevlerini içermektedir [50].

İkinci seride ise (S)-3-(etil-4-(2-hidroksi-3-(2-hidroksiasetamido) propoksi)-5-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol molekülü ve onun türevlerini içermektedir. Bu molekül serisi bazı araştırma grupları tarafından çoklu sklerozun hayvan modelinde özellikle beyin dokusunda sfingosin 1-fosfatın (S1P1) faydalı etkileri olduğu görülmüş ve rapor edilmiştir. Merkezi sinir sistemin (CNS) otoimmün hastalıklarının tedavisi için, beyine nüfuz edebilecek olan sentetik sfingosin 1-fosfatın (S1P) reseptörü gibi bu molekül serisinin beyine nüfuz etmeleri karşılaştırılmıştır. Bu molekül serisinde 54 tane molekül bulunmaktadır [51].

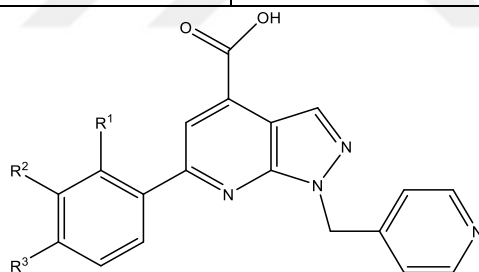
Üçüncü seride ise 2-Butilamino-6-(4-hidroksi sikloheksil amino) pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan 46 tane molekülü içermektedir. Anormal aktivasyonu veya Mer reseptör tirozin kinazın aşırı ekspresyonu, birçok insan kanserinde hayatta kalma direnci ve kemoterapide rol oynadığı görülmüştür. Mer gelecek vaat eden bir yeni kanser tedavi edici hedefdir [52].

Dördüncü seride ise (2-Metil-4-feniloksazol-5-il) (4-fenilpiperazin-1-il)-metanon molekülü ve onun türevlerinden oluşan 84 tane molekül içermektedir. Aryloxazole, tiazol, izoksazol ve türevlerinin serisi vasküler hedefleme anti-kanser maddeleri olarak sentezlendi. Bir arilpiperazinil oksazol çekirdeği ile çeşitli bileşikler çok iyi sitotoksikite ve canlı dokularda metabolik kararlılık gösterdi. Tümörlü fare ve insan hücrelerine karşı antibakteriyel aktivite gösteren bu seri çalışması yapılacaktır [53].

Tablo 3.1 6-Fenil-1-(piridin-4-ilmetil) -1 H-pirazolo [3,4-b] piridin-4-karboksilik asit molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisin deneysel aktivite değerleri

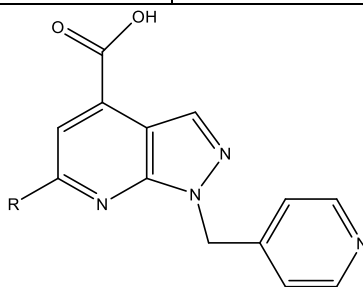
				
Bileşik No	X	Y	BasE(nM)	Konformer sayısı
1	N	N	36.1	8
2	C	N	84.8	8
3	C	N	52.2 10 ³	8
				
Bileşik No	R	BasE(nM)	Konformer sayısı	
1	-COOH	36.1	8	
4	-COOEt	2.16 10 ³	24	
5	-CH ₂ OH	102	24	
6		100 10 ³	4	
7	-NH ₂	200	6	
8	-CONH ₂	66.8	10	
9	-CONHMe	420	10	
10	-CONHEt	908	29	
11	-CONH(n-Pr)	249	34	
12	-CONH(i-Pr)	164	22	
13	-CONH(c-Pr)	150	19	
14	-CONMe ₂	334	10	
				

Bileşik No	R	BasE(nM)	Konformer sayısı
1		36.1	8
15		100 10 ³	8
16		100 10 ³	4
17		100 10 ³	8
18		556	4
19		100 10 ³	12
20		500 10 ³	4
21		500 10 ³	4
22		100 10 ³	2

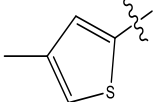
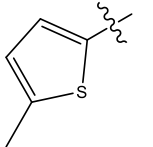
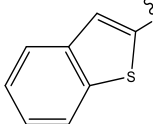
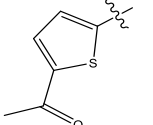
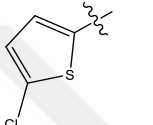
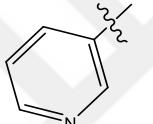
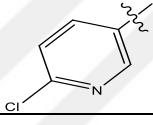
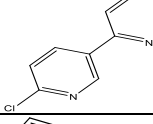
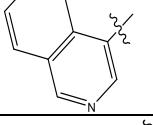
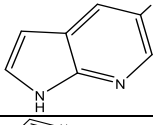
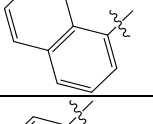
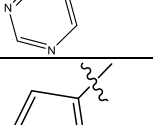
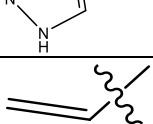



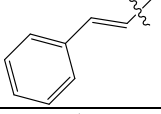
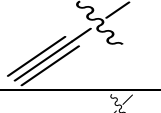
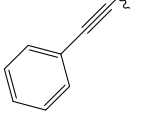
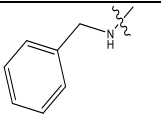
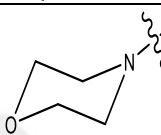
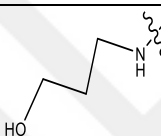
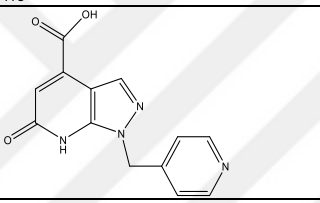
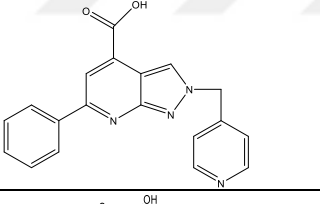
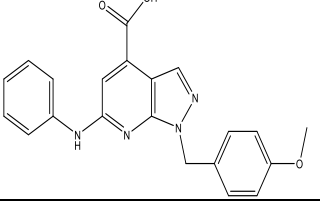
Bileşik No	R ¹	R ²	R ³	BasE(nM)	Konformer sayısı
1	H	H	H	36.1	8
23	Me	H	H	2.15 10 ³	16
24	H	Me	H	158	16
25	H	H	Me	212	8
26	OH	H	H	255	8
27	H	OH	H	124	36
28	H	H	OH	8.85	12
29	H	H	CH ₂ OH	247	44
30	Cl	H	H	2.48 10 ³	16
31	H	Cl	H	26	16
32	H	H	Cl	153	8
33	H	H	Br	20.6	8
34	H	H	F	28	8
35	F	H	F	42.6	16

36	H	H	CF ₃	191	13
37	H	H	NO ₂	3.91	8
38	H	H	NH ₂	78.2	8
39	H	H	N(Me) ₂	628	8
40	H	H	NH(C=O)Me	747	16
41	H	H	SO ₂ Me	13	16
42	H	H	CN	22.7	8
43	H	H	C(=O)NH ₂	288	16
44	H	H	COOH	776	16
45	H	OMe	COOH	1.70 10 ³	64
46	H	OH	COOH	169	17
47	H	H	SMe	23.5	16
48	H	H	OMe	78.2	16
49	H	H	O(CH ₂) ₇ CH ₃	191	58
50	H	H	O(CH ₂) ₁₁ CH ₃	28.4 10 ³	30
51	H	H	O(CH ₂) ₁₅ CH ₃	-	42
52	H	H	OPh	32.5	16
53	H	H	OCH ₂ Ph	2.14	53
54	H	H	OCH ₂ (<i>p</i> -PhOMe)	44.5	78
55	H	H	C(=O)Me	104	16
56	H	H	C(=O)Ph	19.1	16
57	H	Ph	H	164	16
58	H	H	Ph	125	8
59	H	H	<i>p</i> -PhBr	181	8
60	<i>o</i> -PhCl	H	H	19.7 10 ³	28

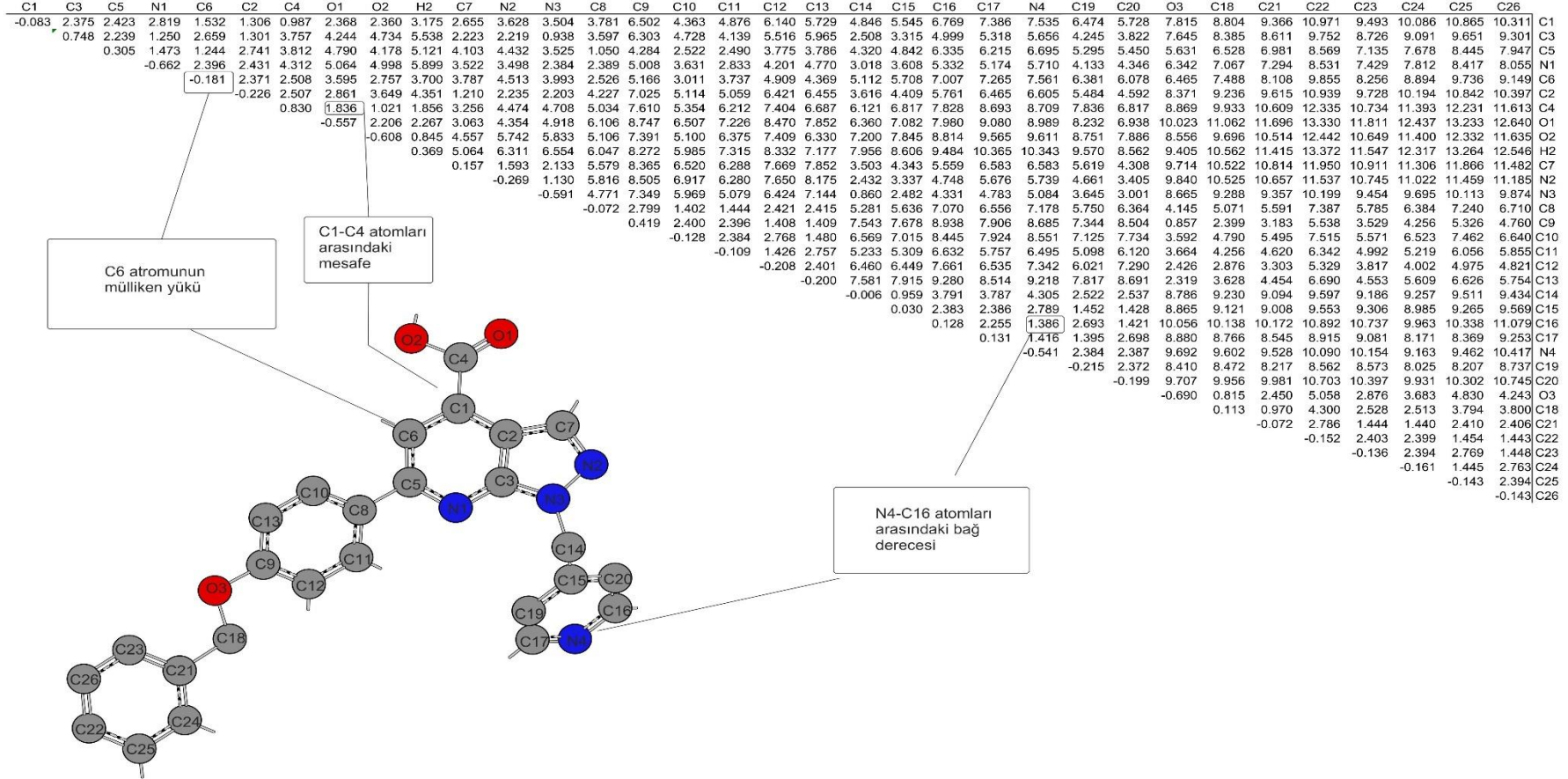


Bileşik no	R	BasE(nM)	Konformer sayısı
1	Ph	36.1 10 ³	8
61		342	20
62		443	20
63		340	17

64		86.9	20
65		7.60	20
66		35.3	20
67		62.4	38
68		39.2	20
69		132	16
70		121	16
71		$1.17 \cdot 10^3$	32
72		$7.73 \cdot 10^3$	16
73		61.8	20
74		776	14
75		583	16
76		$2.30 \cdot 10^3$	22
77		$1.90 \cdot 10^3$	16

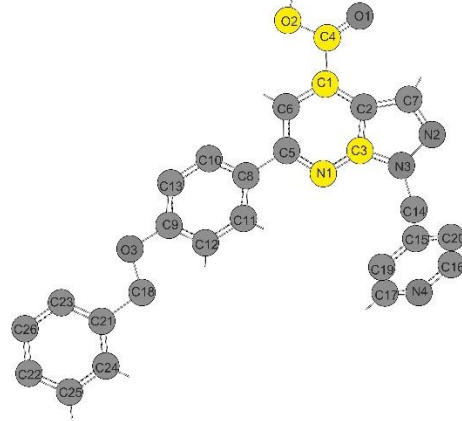
78		280	18
79		$2.04 \cdot 10^3$	8
80		421	8
81		$2.32 \cdot 10^3$	56
82		$1.45 \cdot 10^3$	29
83		$2.46 \cdot 10^3$	45
84		$100 \cdot 10^3$	10
85		$66.4 \cdot 10^3$	8
86		$100 \cdot 10^3$	16

b53a1
8.669 34.000



Şekil 3.1 6-Fenil-1-(piridin-4-ilmetil) -1 H-pirazolo [3,4-b] piridin-4-karboksilik asit molekülü serisinin referans bileşiğinin 1. Konformerine ait ECMC'nin genel görüntüsü

Tablo 3.2 6-Fenil-1-(piridin-4-ilettil) -1 H-pirazolo [3,4-b] piridin-4-karboksilik asit molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisin BasE aktivite değerlerine göre Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (63) ait ECSA (b)Yüksek aktiviteli 33 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 34 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 86 bileşiğin 1339 konformeri için ECSA tolerans matrisi



a) referans bileşiğin ECSA (Farmakofor group)					Pha Atomları
C1	C3	N1	C4	O2	
-0.083	+2.375	+2.819	+0.987	+2.360	C1
	+0.748	+1.250	+3.757	+4.734	C3
		-0.662	+4.312	+4.998	N1
			+0.830	+1.021	C4
				-0.608	O2
b) Yüksek aktiviteli 33 bileşiğin ECSA'nin tolerans matrisi					Pha Atomları
C1	C3	N1	C4	O2	
±0.010	±0.007	±0.006	±0.031	±0.053	C1
	±0.016	±0.009	±0.042	±0.449	C3
		±0.020	±0.018	±0.082	N1
			±0.012	±0.036	C4
				±0.012	O2
	Y _{max} =±0.019		V _{max} =±0.449		
c) Düşük aktiviteli 34 bileşiğin ECSA'nin tolrans matrisi					Pha Atomları
C1	C3	N1	C4	O2	
±0.075	±0.085	±0.037	±0.034	±0.101	C1
	±0.458	±0.345	±0.061	±0.548	C3
		±0.558	±0.039	±0.163	N1
			±0.049	±0.046	C4
				±0.122	O2
	Y _{max} =±0.558		V _{max} =±0.548		
d) 86 bileşiğin 1339 konformerin ECSA'nin tolrans matrisi					Pha Atomları
C1	C3	N1	C4	O2	
±0.494	±0.085	±0.037	±0.112	±0.334	C1

± 0.969	± 0.346	± 0.163	± 0.556	C3
	± 1.074	± 0.170	± 0.238	N1
		± 1.596	± 0.183	C4
			± 0.914	O2
$Y_{\max} = \pm 0.020$		$V_{\max} = \pm 0.449$		

3.2. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinin 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 pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinden oluşan serisin için 737 adet parametre hazırlanmıştır. Birinci serideki her bir bileşiğin her bir konformeri için oluşturulan 737 adet parametre, tez sonunda seriye ait parametre listesi EK1’de yer almaktadır.

Parametre hazırlanmasını takiben Matlab 7.0 paket programında yazılan kod ile eşitlik 2.3’e göre aktivite hesaplamaları yapılmıştır. Aktivite hesaplamaları bileşiklerin IC_{50} değerlerine göre yapılmıştır. IC_{50} değeri biyolojik veya biyokimyasal fonksiyonların engellenmesinde bir bileşiğin etkinliğinin bir ölçümü olarak tarif edilmektedir. İlaç konsantrasyonları genellikle logaritmik ekseninde gösterildiğinden IC_{50} değeri pIC_{50} ($-\log IC_{50}$) gibi logaritmik birimler halinde belirtilebilir.

Birinci seri için hazırlanan parametreler arasından aktivite üzerine etkisi en çok olan parametrelerin seçimi genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak yapılmıştır. En iyi parametreler ve bu parametrelere ait κ_j değerleri hesaplandıktan sonra aktivite hesaplamaları eşitlik 2.3 kullanılarak yapılmıştır. Kullanılan bu denklem lineer olmadığı için bu denklemin çözümü $lsqnonlin$ fonksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Pirazolo piridin karboksilik asit türevleri oluşan serisi için yapılan hesaplamalar ilerleyen bölümlerde açıklanmıştır. Aktivite hesaplamalarında kullanılan parametre sayısının az, R^2 değerinin maksimum, standart hata değerinin minimum ve q^2 değerinin maksimum olduğu durum en uygun durumdur. Bunun yanı sıra harici ve dahili doğrulama sonucu elde edilen q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} değerleri ile Uyum Korelasyon Katsayısı (CCC) değerlerinin de literatürde kabul edilen değerlere eriştiği durum en uygun durumdur. Bu nedenle çalışmamızda tüm bu

değerlerin maksimum olduğu sonuçlar hem kimyasal açıdan hem de istatistiksel açıdan en uygun sonuçlar olduğuna karar verilmiştir.

3.2.1. Pirazolo Piridin Karboksilik Asit Türevlerinin Eğitim ve Test Seti Olarak Hesaplanması

Geliştirilen bir modelde en önemli etken verilerin eğitim ve test seti şeklinde ayrılmasıdır. İncelenen serilerin bu şekilde sınıflandırılmasının nedeni geliştirilen optimizasyon modelinin biyolojik aktivite hesaplamalarında deneye ihtiyaç duyulmadan aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivite hesaplamalarını tahmin etmek ve modelin performansını ölçmektir. Aktivite değerlerinin sınıflandırılması ya da tahmin edilebilmesinde modelin oluşturulması için kullanılan veri setinin bir kısmı eğitim seti olarak tarif edilir. Eğitim seti farklı modelleri değerlendirmek için kullanılan test seti ile bağlantılı olarak kullanılır. Verilerin büyük kısmını eğitim seti ve küçük kısmını ise test seti oluşturmaktadır. 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 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 arasında aktivite üzerine en çok etki eden parametrelerin seçimi genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. En iyi parametrelerin ve bu parametrelere karşılık gelen kappa değerlerinin bulunmasıyla işleme başlanmıştır. En iyi değerlerin bulunması için çok sayıda iterasyon işlemi yapılmıştır. Regresyon katsayısı ve çapraz doğrulama katsayısı q^2 değerlerinin maksimum ve standart hatanın minimum olduğu eğitim seti bizim için en uygun olandır. Bu şekilde öğrenmesi sağlanan eğitim seti aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivitelerinin tahmin edilebilmesi için test edilmelidir. Bu amaç için eğitim setinde olmayan bileşikler kullanılır. Eğitim seti için bulunan moleküler parametreler ve kappa değerleri değiştirilmeden aynı aktivite formülü (eşitlik 2.3) kullanılarak test seti için yeni hesaplamalar yapılır. Test seti için de regresyon katsayısı ve çapraz doğrulama katsayısı q^2 değerlerinin maksimum ve standart hata değeri minimum olan hesaplama sonucu en iyi değerdir. Bu şekilde eğitim setinin uygunluğu test edilmiş olur.

3.2.1.1. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinin aktivite hesaplaması

86 adet bileşik içeren pirazolo piridin karboksilik asit türevleri serisi rastgele 56 bileşikten oluşan eğitim setine ve 30 bileşikten oluşan test setine ayrılmıştır. En uygun parametre sayısı önceden bilinmediği için, modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi için çok sayıda hesaplama yapılması gerekmektedir. Bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit alınarak farklı sayıdaki parametreler 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 3.7’te verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır. Tablolarda yıldızla simgelenen bileşikler aktivitesi bilinmeyen bileşiklerdir.

Tablo 3.3. 6-fenil-1-(piridin-4-ilmetil) -1 H-pirazolo [3,4-b] piridin-4-karboksilik asit molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinin 56 bileşik eğitim, 30 bileşik test seti için elde edilen 1-7 κ_j değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ								
No	Den.	1 κ	2 κ	3 κ	4 κ	5 κ	6 κ	7 κ
1	7.442	5.853	6.397	6.525	6.708	6.805	6.904	6.763
3	4.282	6.063	6.277	5.213	4.681	4.456	4.598	4.355
5	6.991	5.860	6.401	6.615	6.860	7.210	7.339	7.102
7	6.098	5.877	6.371	6.573	6.725	7.080	7.216	6.973
8	7.175	5.852	6.370	6.521	6.688	6.804	6.900	6.777
12	6.785	5.853	6.444	6.602	6.754	6.889	6.991	6.837
13	6.823	5.853	6.362	6.523	6.699	6.795	6.888	6.724
18	6.247	5.858	6.300	6.390	6.271	6.397	6.508	6.296
19	4.000	5.843	3.496	3.682	3.503	3.409	3.991	3.412
20	3.301	5.842	3.496	3.636	3.454	3.391	3.382	3.375
21	3.301	5.829	3.489	3.647	3.629	3.722	3.727	3.713
24	6.801	5.865	6.403	6.536	6.727	6.820	7.204	7.260
26	6.593	5.624	6.169	6.218	6.275	6.491	6.593	6.511

27	6.906	5.854	6.368	6.480	6.645	6.969	7.257	7.151
28	8.053	5.887	6.357	6.481	6.599	6.855	6.970	6.871
30	5.605	6.119	6.642	6.739	7.029	5.421	5.279	5.671
31	7.585	5.858	6.406	6.508	6.685	6.814	7.231	7.254
32	6.815	6.479	6.913	6.997	7.070	7.102	7.177	7.063
33	7.686	6.613	7.025	7.101	7.146	7.160	7.236	7.116
34	7.552	6.145	6.631	6.739	6.888	6.964	7.048	6.933
35	7.370	6.195	6.657	6.739	6.945	6.192	6.145	6.545
36	6.718	6.505	6.911	6.985	7.033	7.066	7.145	7.016
40	6.126	6.370	6.820	6.934	6.619	6.547	6.615	6.634
42	7.643	6.435	6.877	6.930	6.857	7.080	7.197	7.029
43	6.540	6.180	6.668	6.753	6.580	6.804	6.930	6.739
46	6.772	6.171	6.683	6.720	7.002	7.353	4.490	7.264
47	7.628	6.998	7.342	7.396	7.447	7.639	7.727	7.565
48	7.106	6.125	6.616	6.737	6.541	6.715	6.824	6.752
49	6.718	7.852	8.098	8.110	6.952	6.733	6.765	6.799
50	4.546	8.431	8.232	8.285	5.345	4.871	4.892	4.978
52	7.488	6.378	6.834	6.940	6.366	6.443	6.543	6.454
53	8.669	8.669	8.669	8.669	8.669	8.669	8.669	8.669
55	6.982	6.258	6.741	6.820	6.600	6.835	6.962	6.743
56	7.718	7.371	7.643	7.668	7.279	7.367	7.450	7.266
57	6.785	6.205	6.569	6.678	6.366	6.562	6.682	6.536
58	6.903	6.580	7.005	7.093	6.473	6.551	6.654	6.522
59	6.742	7.436	7.702	7.744	6.893	6.837	6.908	6.807
60	4.705	6.131	6.673	6.749	6.986	5.906	5.841	5.381
62	6.353	5.403	6.036	6.107	6.084	6.634	6.783	7.150
63	6.468	5.715	6.285	6.394	6.559	7.160	7.350	7.469
65	8.119	5.424	6.054	6.128	5.965	6.471	6.889	7.503
67	7.204	5.561	6.162	6.216	5.899	6.348	6.760	7.281
70	6.917	6.435	6.873	6.932	7.006	7.053	7.130	7.009
71	5.931	7.195	7.497	7.531	6.750	6.608	6.095	5.754
72	5.111	5.824	6.392	6.527	7.026	5.309	5.344	5.236
73	7.209	6.082	6.557	6.702	6.558	6.527	6.601	6.517
74	6.110	5.994	6.508	6.638	6.950	5.479	5.341	5.846
75	6.234	5.788	6.342	6.417	6.596	6.902	6.432	5.923
76	5.638	5.994	5.947	6.057	6.238	6.853	6.444	6.527
77	5.721	5.788	5.201	5.369	5.416	6.048	5.734	5.892

78	6.552	4.480	5.149	5.330	4.733	5.156	4.897	5.038
79	5.690	4.480	5.238	5.335	5.217	5.777	5.485	5.645
82	5.838	5.498	5.998	6.084	6.345	5.560	5.599	6.086
83	5.609	4.480	4.999	5.055	5.345	5.989	5.674	5.852
84	4.000	4.480	4.895	4.171	3.827	4.015	3.851	4.061
85	4.177	6.071	3.602	2.884	3.970	3.950	3.987	3.994
R²	<i>0.068</i>	<i>0.418</i>	<i>0.474</i>	<i>0.604</i>	<i>0.765</i>	<i>0.799</i>	<i>0.831</i>	
Se	<i>0,131</i>	<i>0.103</i>	<i>0.098</i>	<i>0.085</i>	<i>0.065</i>	<i>0.060</i>	<i>0.055</i>	
q²	<i>-0,293</i>	<i>0.335</i>	<i>0.348</i>	<i>0.514</i>	<i>0.717</i>	<i>0.741</i>	<i>0.778</i>	

TEST SETİ

No.	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
2*	7.073	5.589	6.015	5.010	4.400	4.300	4.471	4.136
4	5.665	5.377	6.054	6.221	6.303	6.771	6.943	6.667
6	4.000	5.606	5.773	5.038	4.784	4.474	4.580	4.440
9	6.376	5.384	6.036	6.220	6.284	6.527	6.657	6.475
10	6.014	5.386	6.021	6.208	6.268	6.511	6.642	6.415
11	6.603	5.388	6.147	6.329	6.402	6.600	6.726	6.579
14	6.476	5.386	6.043	6.219	6.276	6.547	6.683	6.562
15*	4.000	5.394	6.191	6.331	6.343	6.599	6.744	6.502
16*	4.000	5.377	5.943	6.070	6.015	6.264	6.401	6.152
17*	4.000	5.390	6.134	6.243	5.845	6.052	6.201	5.939
22	4.000	5.353	3.302	3.526	3.637	3.858	3.878	3.823
23	5.667	5.640	6.278	6.422	6.559	5.779	5.982	6.168
25	6.673	6.230	6.789	6.923	7.234	7.426	7.518	7.361
29	6.607	5.998	6.598	6.731	6.774	6.929	7.032	6.873
37*	8.407	5.819	6.429	6.521	6.308	6.489	6.617	6.385
38	7.106	5.305	5.968	6.149	5.976	6.131	6.235	6.148
39	6.202	5.662	6.288	6.460	6.299	6.422	6.522	6.475
41*	7.886	6.362	6.887	6.953	6.866	7.228	7.369	7.087
44	6.110	5.683	6.317	6.420	6.515	6.463	6.537	6.473
45	5.769	5.685	6.307	6.416	6.175	6.556	6.866	6.698
51*	-	12.487	12.035	313.165	3160.104	8785.953	6733.248	4818.424
54*	7.351	9.081	9.086	9.075	8.764	8.736	8.721	8.708
61	6.465	4.907	5.656	5.718	5.452	6.039	6.207	6.634
64	7.060	5.022	5.764	5.869	5.586	6.182	6.360	6.624
66	7.440	5.070	5.805	5.899	5.382	5.901	6.301	6.732

68	7.406	4.955	5.708	5.777	5.600	6.220	6.683	7.205
69	6.879	5.353	6.025	6.162	6.237	6.528	6.670	6.419
80*	6.375	4.121	4.959	5.092	4.236	4.661	4.463	4.551
81	5.634	4.121	4.870	4.948	4.565	5.116	4.890	4.991
86	4.000	4.121	4.963	5.015	4.471	4.977	4.763	4.852
R²	0,031	0,314	0,423	0,351	0,527	0,591	0,717	
se	0,225	0,189	0,174	0,184	0,157	0,146	0,121	
q²_{ext1}	-0,545	0,288	0,438	0,284	0,557	0,597	0,727	
q²_{ext2}	-0,684	0,224	0,387	0,220	0,517	0,561	0,702	

Tablo 3.4. Pirazolo piridin karboksilik asit türevleri için 8-15 κ için hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ									
No.	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
1	7.442	6.888	6.910	6.893	6.868	6.845	6.856	7.437	7.442
3	4.282	4.308	4.310	4.289	4.235	4.271	4.245	4.274	4.274
5	6.991	7.197	7.079	7.024	6.954	6.929	6.977	6.946	6.894
7	6.098	7.027	6.855	6.786	6.848	6.813	6.855	6.846	6.675
8	7.175	6.927	6.879	6.847	6.792	6.771	6.803	6.788	6.785
12	6.785	6.946	6.883	6.847	6.784	6.765	6.798	6.782	6.772
13	6.823	6.831	6.770	6.753	6.691	6.671	6.709	6.699	6.696
18	6.247	6.278	6.258	6.233	6.476	6.431	6.251	6.242	6.266
19	4.000	3.408	3.411	3.418	3.435	3.434	3.982	3.987	3.998
20	3.301	3.348	3.347	3.360	3.328	3.330	3.142	3.161	3.161
21	3.301	3.719	3.696	3.702	3.645	3.646	3.430	3.420	3.423
24	6.801	7.449	7.148	7.106	7.093	7.055	7.099	7.078	7.114
26	6.593	6.792	6.817	6.984	7.152	7.081	7.064	7.035	7.057
27	6.906	7.306	7.302	7.288	7.337	7.295	7.303	7.259	7.284
28	8.053	7.127	7.092	7.125	7.203	8.053	8.055	8.048	8.054
30	5.605	5.896	5.961	5.800	5.712	5.732	5.703	5.686	5.673
31	7.585	7.401	7.503	7.549	7.434	7.405	7.422	7.393	7.392
32	6.815	7.230	7.326	7.339	7.324	7.301	7.298	7.264	7.261
33	7.686	7.284	7.389	7.412	7.404	7.379	7.372	7.338	7.334
34	7.552	7.091	7.151	7.163	7.144	7.120	7.125	7.092	7.091
35	7.370	7.057	7.161	7.131	7.063	7.054	7.030	6.995	6.981
36	6.718	7.133	7.263	7.255	7.091	7.085	7.107	7.076	7.070
40	6.126	6.863	6.885	6.884	7.024	6.989	6.970	6.996	6.997
42	7.643	7.147	7.268	7.261	7.091	7.083	7.110	7.123	7.128
43	6.540	6.849	6.877	6.861	6.733	6.718	6.753	6.740	6.751
46	6.772	7.407	7.507	7.497	7.481	7.448	7.440	7.411	7.436
47	7.628	7.670	7.698	7.690	7.575	7.563	7.590	7.560	7.568
48	7.106	6.971	6.934	6.941	7.027	6.991	6.995	6.971	6.989
49	6.718	6.815	6.806	6.785	6.806	6.805	6.806	6.828	6.834
50	4.546	4.926	4.928	4.904	4.913	4.926	4.966	4.959	4.936

52	7.488	6.578	6.549	6.554	6.603	6.577	6.591	6.572	6.583
53	8.669	8.669	8.669	8.669	8.669	8.669	8.669	8.669	8.669
55	6.982	6.815	6.840	6.828	6.702	6.688	6.724	6.704	6.718
56	7.718	7.227	7.256	7.237	7.069	7.073	7.113	7.110	7.116
57	6.785	6.605	6.584	6.548	6.721	6.681	6.666	6.628	6.653
58	6.903	6.600	6.585	6.570	6.695	6.663	6.660	6.636	6.653
59	6.742	6.812	6.832	6.815	6.906	6.890	6.887	6.864	6.873
60	4.705	4.846	4.790	4.823	4.730	4.745	4.775	4.767	4.774
62	6.353	6.811	6.883	6.935	6.999	7.003	6.990	6.993	6.969
63	6.468	6.789	6.828	6.404	6.443	6.468	6.444	6.429	6.473
65	8.119	7.226	7.299	7.410	7.494	7.487	7.472	7.485	7.458
67	7.204	6.894	7.056	7.103	7.093	7.101	7.089	7.093	7.080
70	6.917	7.167	7.317	7.387	7.287	7.267	7.275	7.252	7.241
71	5.931	5.778	5.854	5.787	5.962	5.951	5.917	5.901	5.903
72	5.111	4.852	4.864	5.046	5.179	5.171	5.140	5.135	5.134
73	7.209	6.656	6.632	6.629	6.807	6.768	6.756	6.791	6.797
74	6.110	6.271	6.229	6.147	6.236	6.230	6.183	6.202	6.207
75	6.234	5.969	6.051	6.009	5.903	5.900	5.918	5.891	5.888
76	5.638	6.265	6.265	6.242	6.298	6.315	6.319	6.333	6.320
77	5.721	5.854	5.885	5.930	5.896	5.913	5.932	5.934	5.911
78	6.552	4.977	4.989	5.016	5.263	5.257	5.234	5.236	5.238
79	5.690	5.493	5.687	5.738	5.685	5.688	5.694	5.694	5.688
82	5.838	4.977	5.623	5.687	5.548	5.558	5.593	5.573	5.585
83	5.609	5.702	5.759	5.799	5.781	5.749	5.782	5.777	5.816
84	4.000	4.134	4.029	4.078	3.978	3.956	3.938	3.934	3.944
85	4.177	4.009	4.068	4.029	4.159	4.152	4.207	4.194	4.203
	R²	0.864	0.869	0.873	0.880	0.889	0.894	0.899	0.899
	se	0.050	0.049	0.048	0.047	0.045	0.044	0.043	0.043
	q²	0.817	0.822	0.829	0.830	0.839	0.846	0.850	0.850

TEST SETİ

	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
2*	7.073	3.983	3.979	3.949	4.038	4.059	4.009	4.017	4.030
4	5.665	6.176	6.102	5.978	5.900	5.909	5.947	5.913	5.928
6	4.000	4.403	4.263	4.247	4.271	4.275	4.233	4.250	4.207
9	6.376	6.567	6.501	6.457	6.411	6.388	6.425	6.390	6.376
10	6.014	6.453	6.383	6.350	6.299	6.277	6.320	6.286	6.269
11	6.603	6.673	6.602	6.542	6.494	6.474	6.500	6.467	6.454
14	6.476	6.722	6.647	6.571	6.536	6.512	6.545	6.503	6.476
15*	4.000	6.477	6.470	6.421	6.395	6.375	6.163	6.126	6.133
16*	4.000	6.121	6.094	6.063	6.024	6.004	5.944	5.920	5.919
17*	4.000	5.872	5.838	5.796	6.057	6.010	5.835	5.808	5.823
22	4.000	3.813	3.785	3.791	3.753	3.751	3.926	3.892	3.897
23	5.667	6.233	6.229	6.104	6.061	6.059	6.056	5.982	5.986
25	6.673	7.452	7.469	7.465	7.497	7.470	7.470	7.443	7.430
29	6.607	6.949	6.978	6.964	6.970	6.947	6.953	6.914	6.900
37*	8.407	6.394	6.565	6.556	6.359	6.355	6.385	6.357	6.346
38	7.106	6.367	6.343	6.838	7.038	6.974	6.987	7.001	6.967
39	6.202	6.696	6.669	6.708	6.953	6.900	6.876	6.879	6.870

41*	7.886	7.085	7.191	7.177	6.916	6.917	6.966	6.973	6.960
44	6.110	6.629	6.721	6.753	6.605	6.595	6.616	6.594	6.581
45	5.769	6.776	6.815	6.803	6.656	6.636	6.679	6.628	6.628
51*	-	4319	3482	3065	3181	3185	3741	3582	3883
54*	7.351	8.525	8.528	8.508	8.485	8.501	8.504	8.494	8.417
61	6.465	6.433	6.494	6.607	6.737	6.723	6.705	6.703	6.678
64	7.060	6.225	6.275	6.296	6.388	6.389	6.380	6.364	6.336
66	7.440	6.345	6.433	6.478	6.657	6.644	6.615	6.590	6.571
68	7.406	6.881	7.027	7.143	7.200	7.190	7.173	7.116	7.075
69	6.879	6.447	6.489	6.512	6.425	6.402	6.431	6.394	6.385
80*	6.375	4.431	4.466	4.482	4.669	4.651	4.633	4.628	4.628
81	5.634	4.919	4.811	4.821	4.842	4.812	4.836	4.826	4.842
86	4.000	4.761	4.636	4.636	4.756	4.721	4.614	4.573	4.596
R²	<i>0.667</i>	<i>0.692</i>	<i>0.739</i>	<i>0.762</i>	<i>0.764</i>	<i>0.770</i>	<i>0.772</i>	<i>0.768</i>	
se	<i>0.132</i>	<i>0.127</i>	<i>0.117</i>	<i>0.115</i>	<i>0.111</i>	<i>0.109</i>	<i>0.109</i>	<i>0.110</i>	
q²_{ext1}	<i>0.683</i>	<i>0.703</i>	<i>0.745</i>	<i>0.764</i>	<i>0.770</i>	<i>0.776</i>	<i>0.783</i>	<i>0.781</i>	
q²_{ext2}	<i>0.655</i>	<i>0.676</i>	<i>0.722</i>	<i>0.743</i>	<i>0.750</i>	<i>0.756</i>	<i>0.763</i>	<i>0.761</i>	

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 görülmektedir.

Tablo 3.5. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinden oluşan serisi 56 bileşik eğitim 30 bileşik test seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	A_{deneysel}	A_{hesaplanan}	Bileşik No	A_{deneysel}	A_{hesaplanan}
1	7.442	6.845	44^a	6.110	6.595
2*	7.073	4.059	45^a	5.769	6.636
3	4.282	4.271	46	6.772	7.448
4^a	5.665	5.909	47	7.628	7.563
5	6.991	6.929	48	7.106	6.991
6^a	4.000	4.275	49	6.718	6.805
7	6.098	6.813	50	4.546	4.926
8	7.135	6.771	51*	-	3185
9	6.376	6.388	52	7.448	6.577
10^a	6.014	6.277	53	8.669	8.669
11^a	6.603	6.474	54*	7.351	8.501
12	6.785	6.765	55	6.982	6.688
13	6.823	6.671	56	7.718	7.073
14^a	6.476	6.512	57	6.785	6.681
15*	4.000	6.375	58	6.903	6.663
16*	4.000	6.004	59	6.742	6.890
17*	4.000	6.010	60	4.705	4.745
18	6.247	6.431	61^a	6.465	6.723
19	4.000	3.434	62	6.353	7.003
20	3.301	3.330	63	6.468	6.468

21 ^a	3.301	3.646	64 ^a	7.060	6.389
22 ^a	4.000	3.751	65	8.119	7.487
23 ^a	5.667	6.059	66 ^a	7.440	6.644
24	6.801	7.055	67	7.204	7.101
25 ^a	6.673	7.470	68 ^a	7.406	7.190
26	6.593	7.081	69 ^a	6.879	6.402
27	6.906	7.295	70	6.917	7.267
28	8.053	8.053	71	5.913	5.951
29 ^a	6.607	6.947	72	5.111	5.171
30	5.605	5.732	73	7.209	6.768
31	7.585	7.405	74	6.110	6.230
32	6.815	7.301	75	6.234	5.900
33	7.686	7.379	76	5.638	6.315
34	7.552	7.120	77	5.721	5.913
35	7.370	7.054	78	6.552	5.257
36	6.718	7.085	79	5.690	5.688
37*	8.407	6.355	80*	6.375	4.651
38 ^a	7.106	6.974	81 ^a	5.634	4.812
39 ^a	6.202	6.900	82	5.838	5.558
40	6.126	6.989	83	5.609	5.749
41*	7.886	6.917	84	4.000	3.956
42	7.643	7.083	85	4.177	4.152
43	6.540	6.718	86 ^a	4.000	4.721

Not: “^a” ile simgelenen bileşikler test bileşikleri, “*” ile simgelenen bileşikler aktivitesi bilinmeyen bileşiklerdir.

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

Tablo 3.6. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinden oluşan serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	340	-0,144
2	120,340	-0,175, -0,112
3	33,120,340	2,592, -0,165, -0,105
4	33,49,120,340	4,569, 0,043, -0,181, -0,147

5	33,49,120,129,340	5,500, 0,052, -0,193, 1,018, -0,141
6	33,49,120,129,337,340	5,309, 0,051, -0,199, 1,180, -0,035, -0,134
7	33,49,120,129,231,337,340	4,988, 0,051, -0,191, 0,828, 0,646, -0,060, -0,140
8	33,49,120,129,206,231,337,340	4,909, 0,053, -0,146, 0,708, -0,022, 1,339, -0,068, -0,132
9	33,49,120,129,206,231,337,340,592	4,727, 0,053, -0,144, 0,674, -0,022, 1,401, -0,071, -0,135, -0,027
10	33,49,120,129,206,231,305,337,340,592	4,635, 0,054, -0,133, 0,574, -0,026, 1,187, 0,044, -0,075, -0,134, -0,032
11	33,49,120,129,206,231,305,337,340,553,592	4,668, 0,054, -0,132, 0,540, -0,027, 1,263, 0,043, -0,070, -0,130, 1,262, -0,031
12	6,33,49,120,129,206,231,305,337,340,553,592	-0,071, 4,662, 0,054, -0,134, 0,527, -0,026, 1,253, 0,042, -0,070, -0,132, 1,139, -0,031

*PIN: Parametre indeks numarası

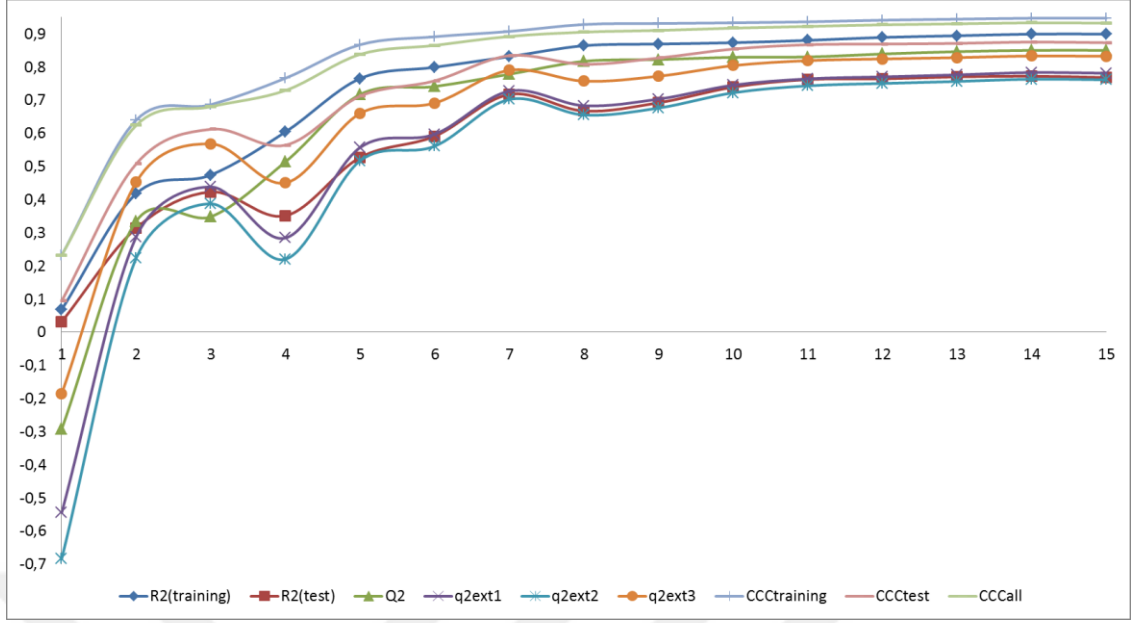
En uygun parametre sayısını belirlemek için aktivite hesaplamasında kullanılan parametre sayısı, R^2 (eğitim ve test seti için), q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} ve ccc değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (şekil.3.2). Grafikte görüldüğü gibi parametre sayısının artması başlangıçta R^2 ve q^2 değerlerinde artışa neden olsa da 12 parametre sayısından sonra bu değerlerdeki artış doyum noktasına ulaşmakta ve model performansında fazla bir değişikliğe neden olmamaktadır. Bu nedenle pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinden oluşan serisi için aktiviteye en fazla etkisi olan model, 12 parametrenin bir kombinasyonu olarak elde edilmiştir. Topliss oranı da dikkate alındığında 50 eğitim bileşiği için kullanılacak maksimum parametre sayısı ondur. Eğitim seti için 10'dan fazla parametre ile model kurulması aşırı-uygun (over-fitting) sonuçlar elde edilmesini sağlar. Bu durum ilgili veri için her ne kadar iyi gibi görünse de modelin tahmin gücünü zayıflatır ve başka veriler için başarılı sonuçlar vermez.

Tablo 3.7. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinden oluşan serisi 56 bileşik eğitim 30 bileşik test seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği

	$R^2_{training}$	R^2_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	q^2_{ext3}	Con-1	Con-2	Con-3
1	0,068	0,031	-0.293	-0,545	-0,684	-0,186	0,232	0,094	0,232

2	0,418	0,314	0,335	0,288	0,224	0,453	0,640	0,508	0,624
3	0,474	0,423	0,348	0,438	0,387	0,568	0,686	0,612	0,680
4	0,604	0,351	0,514	0,284	0,220	0,450	0,766	0,564	0,729
5	0,765	0,527	0,717	0,557	0,517	0,660	0,867	0,712	0,838
6	0,799	0,591	0,741	0,597	0,561	0,691	0,891	0,758	0,865
7	0,831	0,717	0,778	0,727	0,702	0,790	0,907	0,834	0,892
8	0,864	0,667	0,817	0,683	0,655	0,757	0,928	0,808	0,905
9	0,869	0,692	0,822	0,703	0,676	0,772	0,931	0,827	0,910
10	0,873	0,739	0,829	0,745	0,722	0,804	0,933	0,854	0,917
11	0,880	0,762	0,830	0,764	0,743	0,819	0,936	0,867	0,922
12	0,889	0,764	0,839	0,770	0,750	0,824	0,941	0,869	0,927
13	0,894	0,770	0,846	0,776	0,756	0,828	0,944	0,871	0,930
14	0,899	0,772	0,850	0,783	0,763	0,833	0,947	0,875	0,933
15	0,899	0,768	0,850	0,781	0,761	0,832	0,947	0,873	0,932

Genetik algoritma ile seçilen en uygun on parametre ve bu parametreler için hesaplanan κ_j değerleri ve örnek olarak referans bileşiğin 1. konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri (PSD) Tablo 3.8’de verilmiştir. Hesaplamalarda her bir bileşiğin her bir konformer için bütün parametrelerin sayısal değerleri kullanılmaktadır. Her bir konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri farklıdır.



Şekil 3.2. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinden oluşan serisinin training ve test setleri için optimum parametre sayısı-regrasyon katsayısı ve q^2 grafiği

Tablo 3.8. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinin tek konformer ve çok konformer kullanarak elde edilen istatistiksel analiz değerleri

	R_{Eğitim}	R_{Test}	Q₂	Ext-1	Ext-2	Ext-3	Con1	Con2	Con3
Tek konformer	0.834	0.700	0.721	0.580	0.548	0.668	0.911	0.784	0.882
Çok konformer	0.889	0.764	0.839	0.770	0.750	0.824	0.941	0.869	0.927

Birinci seri için tek ve tüm konformerler için elde edilen optimum parametre ile istatistiksel analiz değerleri gösterilmiştir. Buna göre seride var olan bileşiklerin tüm konformerlerini kullandığımızda elde edilen sonuçların, tek konformer kullanıldığımızdaki sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmüştür.

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 arttırıcı (AG) yönde etki göstermektedir.

Çünkü eşitlik 2.3'te verilen aktivite denkleminde S fonksiyonu negatif işaretlidir. Buna göre Tablo 3.9'de 6, 120, 206, 337, 340, 592 nolu parametreler aktiviteyi artırıcı etki gösterirken, 33, 49, 129, 231, 553 nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı etkiye sahiptirler. Tablo incelendiğinde en iyi modelin elde edilmesinde geometrik ve elektronik özelliklerin katkısının daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 3.9. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinden oluşan serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 12 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(j)}$	PIN*	Parameter adları	Kj değerleri
$a^{(1)}$	6	N2 – C8 atomları arasındaki uzaklık	-0,071
$a^{(2)}$	33	C3 – C6 atomları arasındaki uzaklık	4,662
$a^{(3)}$	49	N4 atomu + N4 Van der Walls yarıçapı – H20 atomu + H20 Van der Walls yarıçapı uzaklık	0,054
$a^{(4)}$	120	C1– C3 – N1 düzleminin C16 atomuna dikey uzaklığı	-0,134
$a^{(5)}$	129	C1– C3 – N1 düzleminin C9 atomuna dikey uzaklığı	0,527
$a^{(6)}$	206	C14 – C20 – C7 düzleminin O2 atom + H2 Van der Walls yarıçapı uzaklığı	-0,026
$a^{(7)}$	231	C12 – C1 – C3 düzleminin C7 atomuna dikey uzaklığı	1,253
$a^{(8)}$	305	C4 atom vertical distance from N1 – C11 – C10 düzlemini C4 atomuna dikey uzaklığı	0,042
$a^{(9)}$	337	N1 – C11 – C10 düzlemine C12 atom + H14 Van der Walls yarıçapının dikey uzaklığı	-0,070
$a^{(10)}$	340	N1 – C11 – C10 düzlemine H20 atom + H20 Van der Walls yarıçapının dikey uzaklığı	-0,132
$a^{(11)}$	553	Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu C3	1,139
$a^{(12)}$	592	Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi N2	-0,031

* PIN: Parametre indeks numarası

Seri için en iyi modeli oluşturan 12 parametre aktiviteye en fazla katkısı olduğu düşünülen parametrelerdir. Fakat bu parametrelerin hepsinin de aktiviteye katkısı eşit

değildir. Bu parametrelerin her birinin aktivite üzerindeki bireysel etkilerini incelemek için E-statistik tekniği kullanılmıştır. Bunun için her bir parametre sırasıyla dışarıda bırakılarak diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre dâhil edilmediğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir (Tablo 3.10). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2 değerleri yorumlanarak belirlenir.

Yukarıdaki tablo 3.10 incelendiğinde; $a^{(1)}$, $a^{(2)}$, $a^{(4)}$, $a^{(5)}$ ve $a^{(7)}$ parametreleri orthogonal uzaklık parametresidir. $a^{(3)}$, $a^{(6)}$, $a^{(7)}$, $a^{(9)}$ ve $a^{(10)}$ orthogonal mesafelere artı van der Waals yarıçapı parametreleridir. Son kalan iki parametrede, $a^{(11)}$ ve $a^{(12)}$ diğer parametrelerdendir.

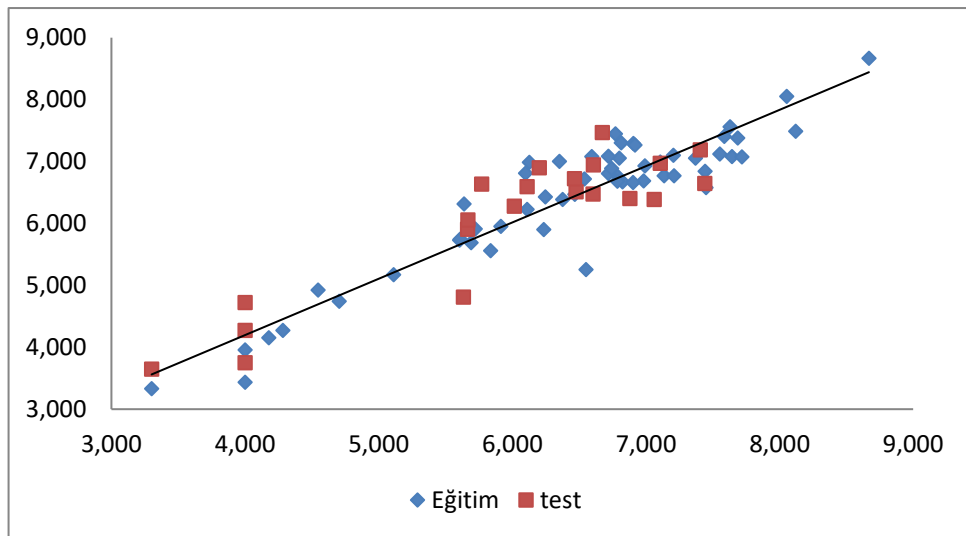
Tablo 3.10. Pirazolo piridin karboksilik asit türevlerinden oluşan serisinde 10 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2}

Parametre	E	R_{Tr}	R_{Test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	q^2_{ext3}	CCC_{tr}	CCC_{test}	CCC_{all}
$a^{(1)}$	0.9432	0.880	0.762	0.830	0.764	0.743	0.819	0.936	0.867	0.922
$a^{(2)}$	0.8410	0.885	0.729	0.809	0.741	0.718	0.801	0.940	0.849	0.922
$a^{(3)}$	0.6886	0.853	0.744	0.767	0.755	0.733	0.812	0.921	0.856	0.908
$a^{(4)}$	0.6778	0.884	0.742	0.763	0.753	0.730	0.810	0.939	0.858	0.923
$a^{(5)}$	0.6652	0.882	0.738	0.759	0.749	0.727	0.807	0.937	0.850	0.920
$a^{(6)}$	0.5868	0.855	0.772	0.727	0.763	0.742	0.818	0.922	0.868	0.911
$a^{(7)}$	0.5694	0.813	0.579	0.718	0.606	0.571	0.697	0.896	0.745	0.868
$a^{(8)}$	0.4449	0.809	0.592	0.640	0.494	0.449	0.612	0.898	0.762	0.867
$a^{(9)}$	0.2554	0.864	0.753	0.373	0.755	0.733	0.812	0.927	0.868	0.915
$a^{(10)}$	0.1725	0.668	0.723	0.072	0.729	0.705	0.792	0.817	0.834	0.822
$a^{(11)}$	0.1627	0.797	0.726	0.016	0.708	0.682	0.776	0.891	0.850	0.883
$a^{(12)}$	0.0703	0.621	0.491	-1.275	-1.262	-1.466	-0.736	0.680	0.428	0.611

* PIN: Parametre indeks numarası

12 parametre kullanılarak elde edilen modelin q^2 değeri 0.83 iken, $a^{(9)}$ nolu parametrenin (C1– C3 – N1 düzleminin C9 atomuna dikey uzaklığı) ihmal edilmesiyle bu değer 0.37'ye düşmüştür. Tablo incelendiğinde E değeri en küçük (0,0703) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan $a^{(12)}$ 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 değerine sahip olan $a^{(1)}$ nolu parametrenin (N2 – C8 atomları arasındaki uzaklık) ise model performansına katkısı en azdır. $a^{(1)}$ '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: $a^{(12)} > a^{(11)} > a^{(10)} > a^{(9)} > a^{(8)} > a^{(7)} > a^{(6)} > a^{(5)} > a^{(4)} > a^{(3)} > a^{(2)} > a^{(1)}$

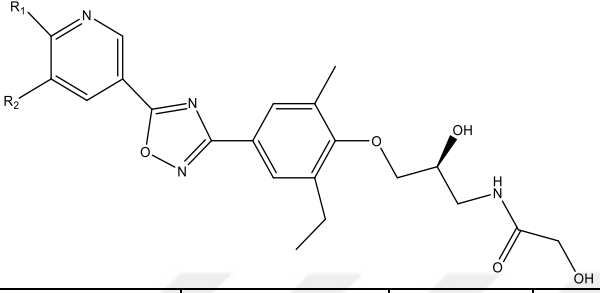
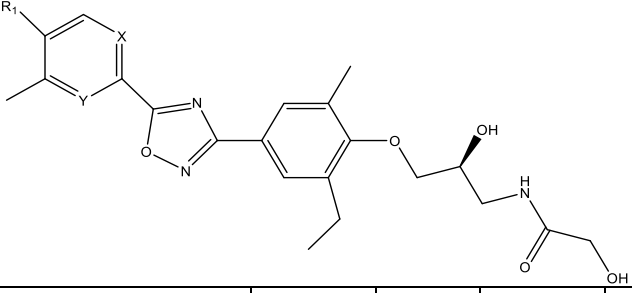
56 eğitim bileşiği kullanılarak kurulan EC-GA modeli, 30 test bileşiği ile kontrol edilmiştir. Eğitim setinde l_{sqn} fonksiyonu ile elde edilen κ_j değerleri, test setinin aktivite değerlerini hesaplamakta kullanılmıştır. Modelin uyum iyiliği R^2 ile verilir ve veri setinin dağılımını açıklar. Tüm konformerler hesaba dahil edildiğinde en uygun 12 parametre ile eğitim seti için 0.045 standart hataya sahip R^2 değeri (0.88) tatmin edicidir. Benzer şekilde test seti için elde edilen R^2 ve standart hata değerleri sırasıyla 0.76 ve 0.111'dir (Şekil 3.3).

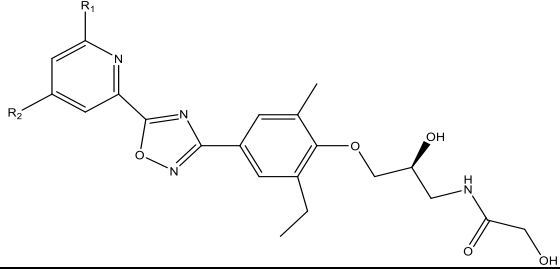
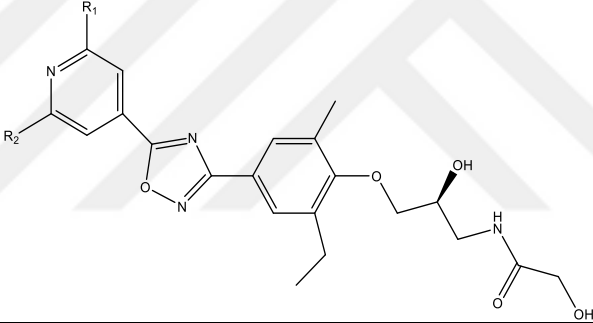


Şekil 3.3. Karboksilik asit molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisi eğitim ve test seti için 12 parametre ile elde edilen eğitim (training) ve test setleri için regresyon grafiği (R=0.88)

Bu tez çalışmasında kullanılan ikinci serinin tablo ve hesaplama sonuçları;

Tablo 3.11. Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinden oluşan serinin deneysel aktivite değerleri

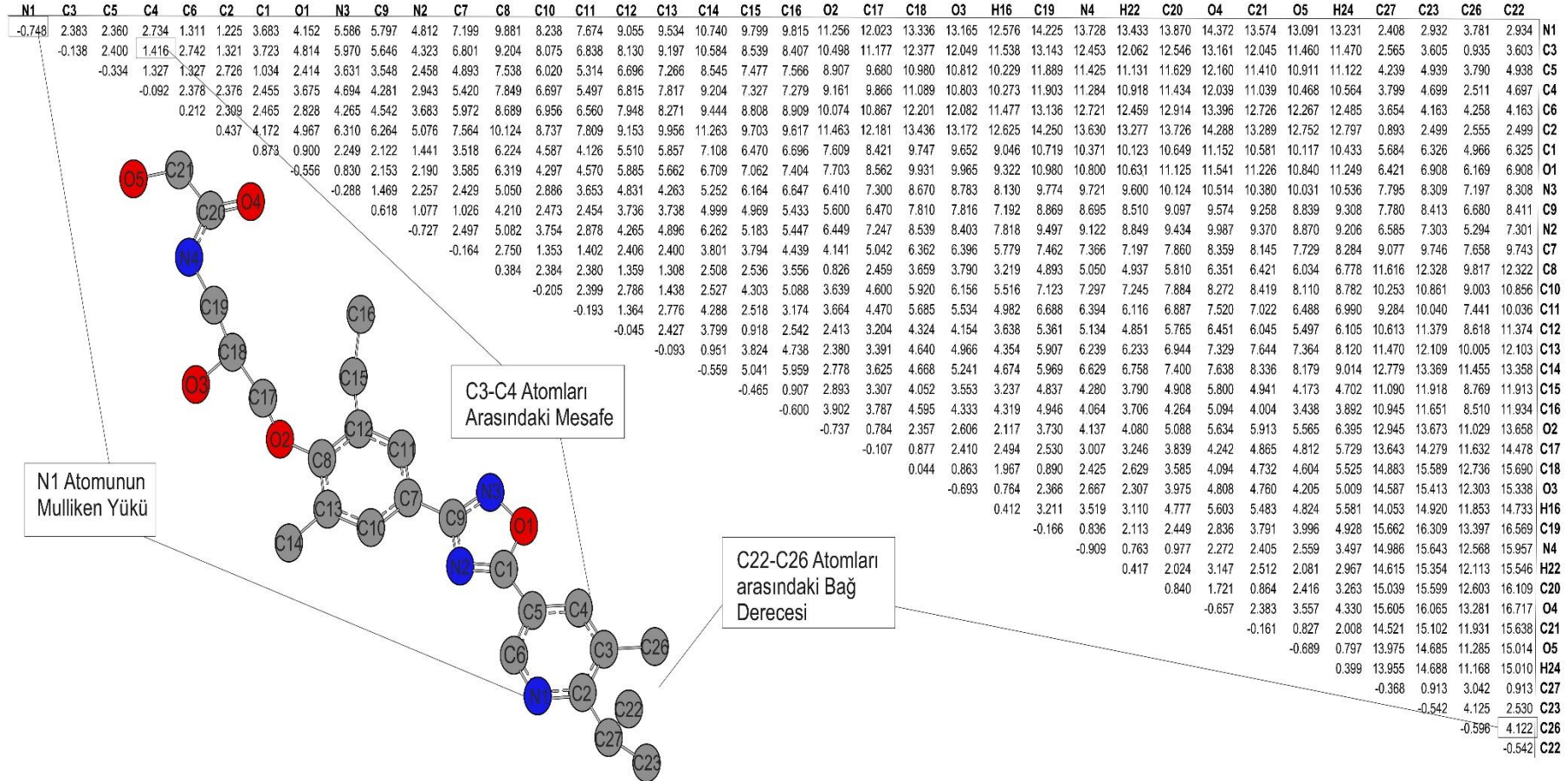
					
Bileşik no	R ₁	R ₂	S1P ₁	Konformer sayısı	
1	-	-	9.154	24	
2	İzobutil	H	8.244	39	
3 ^a	İzobutil	H	7.050	18	
4	n-propil	H	8.337	26	
5	İzopropil	H	8.408	8	
6	Etil	H	7.638	19	
7	Metil	H	6.605	23	
8	İzobutil	-CH ₃	9.000	43	
9 ^a	İzobutil	-CH ₃	8.721	24	
10	İzopropil	-CH ₃	10.000	36	
11	Pent-3-il	-CH ₃	9.045	19	
12	Siklopentil	-CH ₃	10.000	17	
13	İzobutil	-CH ₂ CH ₃	10.000	21	
14	Siklopentil	-CH ₂ CH ₃	9.698	9	
15	Dietilamino	-CH ₃	8.677	8	
16	Dietilamino	-CH ₂ CH ₃	9.522	16	
17	N-pirrolidin	-CH ₃	7.638	25	
18	N-pirrolidin	-CH ₂ CH ₃	8.552	8	
					
Bileşik no	R ₁	X	Y	S1P ₁	Konformer sayısı
19	İzobutil	N	CH	9.698	20
20	İzobutil	CH	N	8.356	28

21	Siklopentil	N	CH	9.698	17
22	Siklopentil	CH	N	9.096	14
23	Dietilamino	N	CH	9.698	25
24	Dietilamino	CH	N	8.022	22
					
Bileşik no	R ₁	X	Y	S1P ₁	Konformer sayısı
25	İzobutil	Metil	CH	9.301	23
26	Metil	İzobutil	N	8.866	38
27	Siklopentil	Metil	CH	9.698	14
28	Metil	Siklopentil	N	9.045	55
29	Dietilamino	Metil	CH	8.886	22
30	Metil	Dietilamino	N	7.267	16
					
Bileşik no	R ₁	R ₂	S1P ₁	Konformer sayısı	
31	H	H	5.954	15	
32	Metil	H	7.065	43	
33	Etil	H	8.677	34	
34	n-propil	H	9.154	38	
35	İzopropil	H	9.522	21	
36	n-butil	H	8.744	11	
37	İzobutil	H	9.698	38	
38	Pent-3-il	H	10.000	7	
39	Siklopentil	H	10.000	19	
40	Etil	-CH ₃	9.522	25	
41	n-propil	-CH ₃	9.397	49	
42	İzobutil	-CH ₃	10.000	23	
43	Pent-3-il	-CH ₃	9.698	21	
44	Siklobutil	-CH ₃	10.000	21	
45	Siklopentil	-CH ₃	9.698	17	
46	Sikloheksil	-CH ₃	9.000	15	
47	Pent-3-il	-CH ₂ CH ₃	9.698	10	
48	Siklobutil	-CH ₂ CH ₃	10.000	27	

49	Siklopentil	-CH ₂ CH ₃	9.522	19
50	Sikloheksil	-CH ₂ CH ₃	8.698	21
51	Etilamino	-CH ₃	9.397	27
52	Dietilamino	-CH ₃	9.221	22
53	N-pirrolidin	-CH ₃	8.721	20
54 ^a	İzopentil	-CH ₃	-	31
55	İzopentil	-CH ₃	-	15

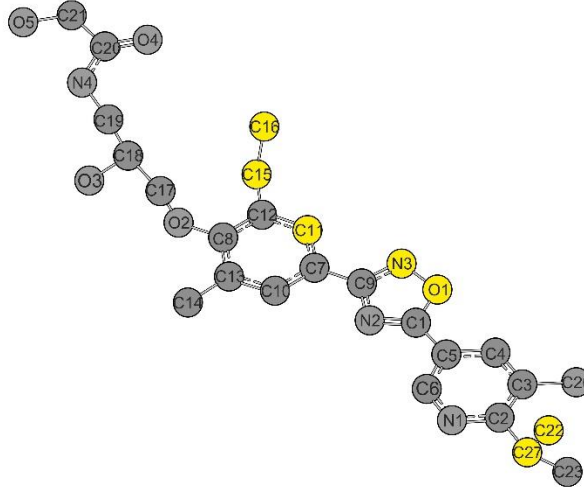
^a(R) enantiomer





Şekil 3.4 (S)-3-(etil-4-(2-hidroksi-3-(2-hidroksiasetamido) propoksi)-5-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol molekülü serisinin referans bileşiğinin 1. konformerine ait ECMC'nin genel görüntüsü

Tablo 3.12. (S)-3-(etil-4-(2-hidroksi-3-(2-hidroksiasetamido) propoksi)-5-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisin BasE aktivite değerlerine göre Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (10) ait ECSA (b)Yüksek aktiviteli 30 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 18 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 55 bileşimin 706 konformeri için ECSA tolerans matrisi.



a) referans bileşiğin ECSA (Farmakofor group)							Pha Atomları
O1	N3	C11	C15	C16	C27	C22	
-0.556	+0.830	+2.153	+7.062	+7.404	+6.421	+6.908	O1
	-0.288	+1.469	+6.164	+6.647	+7.795	+8.308	N3
		+0.618	+4.969	+5.433	+7.780	+8.411	C11
			-0.465	+0.907	+11.090	+11.913	C15
				-0.600	+10.945	+11.934	C16
					0.368	+0.913	C27
						-0.542	C22
b) Yüksek aktiviteli 30 bileşiğin ECSA'nin tolerans matrisi							Pha Atomları
O1	N3	C11	C15	C16	C27	C22	
±0.028	±0.020	±0.274	±0.367	±0.425	±1.737	±1.729	O1
	±0.007	±0.767	±0.924	±0.793	±1.465	±1.669	N3
		±0.013	±0.008	±0.294	±1.486	±1.293	C11
			±0.046	±0.003	±1.747	±1.797	C15
				±0.028	±1.648	±1.473	C16
					±0.365	±1.612	C27
					±0.235	C22	
c) Düşük aktiviteli 18 bileşiğin ECSA'nin tolerans matrisi							Pha Atomları
O1	N3	C11	C15	C16	C27	C22	
±0.029	±0.020	±0.274	±0.372	±0.426	±2.223	±1.942	O1
	±0.013	±0.766	±0.932	±0.993	±2.169	±1.969	N3
		±0.013	±0.008	±0.293	±1.599	±2.230	C11
			±0.048	±0.004	±1.465	±2.232	C15
				±0.032	±1.458	±2.373	C16
					±0.804	±1.616	C27
					±0.407	C22	
			$Y_{max}=\pm 0.804$		$V_{max}=\pm 1.797$		
				$Y_{max}=\pm 0.804$	$V_{max}=\pm 2.373$		

d) 55 bileşiğin 706 konformerin ECSA'nin tolrans matrisi							Pha Atomları
O1	N3	C11	C15	C16	C27	C22	
±0.030	±0.021	±0.276	±0.386	±0.676	±1.739	±1.945	O1
	±0.011	±0.769	±0.945	±1.336	±1.713	±1.971	N3
		±0.013	±0.019	±0.463	±1.532	±2.232	C11
			±0.050	±0.010	±1.859	±2.233	C15
				±0.033	±1.922	±2.155	C16
					±1.229	±2.116	C27
						±0.440	C22
		$Y_{\max}=\pm 1.229$		$V_{\max}=\pm 2.232$			

3.3. Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinin 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 karboksilik asit molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisin için 804 adet parametre hazırlanmıştır. Her bir bileşiğin her bir konformeri için hazırlanan bu parametrelerin listesi oldukça uzun olduğu için tez sonunda seriye ait parametre listesi EK2'de yer almaktadır.

3.3.1. Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinin Aktivite Hesaplaması

55 adet bileşik içeren oksadiazol molekülü türevleri serisi rastgele 39 bileşikten oluşan eğitim setine ve 16 bileşikten oluşan test setine ayrılmıştır. Bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinde en uygun alt parametre setini seçmek için 1 parametreden 10 parametreye kadar tarama yapılmıştır. Mümkün olan en az sayıda parametre kullanarak model kurulması daha önemli olduğu için 10 parametreden sonraki taramalar yapılmamıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu eğitim ve test seti için 1-10 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, R^2 , standart hata ve q^2 değerleri Tablo 3.17'te verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır. Tablolarda yıldızla simgelenen bileşikler aktivitesi bilinmeyen bileşiklerdir.

Tablo 3.13. 6(S)-3-(etil-4-(2-hidroksi-3-(2-hidroksiasetamido) propoksi)-5-metilfenil) -1,2,4-oksadiazol molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinin 36 bileşik eğitim, 19 bileşik test seti için elde edilen 1-5 q^2 değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri

No	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ
2	8.244	8.397	8.520	8.309	7.924	8.277
3	7.050	8.397	8.495	8.386	7.995	7.241
4	8.337	8.556	8.153	8.676	8.509	8.629
5	8.408	8.894	8.393	8.333	8.516	8.511
6	7.638	8.182	7.568	7.728	7.991	8.137
8	9.000	9.901	10.356	10.117	9.689	9.575
10	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000
12	10.000	8.470	8.834	9.231	9.724	9.641
13	10.000	8.435	9.279	9.236	8.965	9.564
14	9.698	8.665	9.441	10.424	10.357	9.749
16	9.522	8.565	9.462	10.288	10.202	9.835
17	7.638	8.773	8.635	8.353	8.526	8.599
18	8.552	8.267	8.370	8.084	8.138	8.028
20	8.356	9.562	9.797	9.078	8.900	8.816
21	9.698	7.869	8.217	8.103	8.502	8.343
22	9.096	7.922	8.482	8.628	8.430	8.329
27	9.698	8.707	9.107	9.675	9.367	9.511
28	9.045	9.426	9.679	9.494	9.357	8.555
29	8.886	8.561	9.422	8.608	8.624	8.835
30	7.267	8.145	8.552	7.820	7.900	7.753
31	5.954	8.137	6.311	6.215	6.302	6.196
32	7.065	9.498	8.094	7.672	7.411	7.145
33	8.677	8.297	7.653	7.985	7.854	8.314
35	9.522	10.038	9.252	9.856	9.535	9.872
36	8.744	8.661	8.438	8.372	8.478	8.312
37	9.698	9.494	9.516	10.073	10.414	10.449
38	10.000	8.892	8.925	8.707	9.030	8.923
41	9.397	9.857	10.209	9.791	9.458	9.542
43	9.698	10.085	11.287	11.043	10.533	10.473
44	10.000	8.513	8.678	8.963	8.738	9.500
45	9.698	8.568	9.072	10.039	10.024	9.585
46	9.000	8.872	9.127	8.824	9.126	9.060
47	9.698	9.064	10.019	9.923	10.259	10.184
48	10.000	8.634	9.286	9.606	9.649	10.260
50	8.698	8.943	9.465	9.363	9.648	9.560
51	9.397	8.943	9.256	8.512	8.305	8.415

52	9.221	8.347	9.341	9.368	9.742	9.875
53	8.721	8.137	8.527	8.387	8.234	8.892
	R²	0.063	0.392	0.556	0.607	0.712
	se	0.161	0.129	0.110	0.104	0.008
	q²	-0.163	0.242	0.426	0.471	0.616
No.	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ
1	9.154	7.953	8.311	9.025	9.137	9.060
7	6.605	7.976	6.959	6.932	6.913	7.058
9	8.721	8.668	9.020	8.468	8.848	8.771
11	9.045	8.961	9.902	9.976	9.535	9.423
15*	8.677	8.577	8.676	7.991	8.087	8.049
19*	9.698	8.261	8.306	7.684	7.623	7.395
23*	9.698	8.422	8.924	8.372	8.407	8.313
24*	8.022	8.289	9.046	9.607	9.458	9.720
25	9.301	9.581	10.385	9.740	9.321	9.459
26	8.866	9.473	9.918	9.553	8.953	9.249
34	9.154	9.747	9.446	9.407	8.918	8.783
39*	10.000	8.816	8.337	8.349	8.529	8.453
40	9.522	8.559	8.246	9.207	9.117	9.047
42	10.000	8.640	9.149	9.224	9.421	9.374
49	9.522	8.724	9.462	9.395	8.944	10.147
54*	-	8.134	8.675	8.658	8.413	7.638
55*	-	8.735	8.817	8.620	8.933	8.849
	R²	0.131	0.390	0.693	0.855	0.780
	se	0.329	0.275	0.195	0.134	0.165
	q²_{ext1}	0.001	0.154	0.668	0.834	0.777
	q²_{ext2}	-0.003	0.150	0.667	0.833	0.776

Tablo 3.14. Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinin 6-10 κ için hesaplanan aktivite değerleri

No.	Den.	6κ	7κ	8κ	9κ	10 κ
2	8.244	8.475	8.625	8.636	8.623	8.559
3	7.050	7.532	7.445	7.401	7.277	7.179
4	8.337	8.652	8.523	8.435	8.252	8.311
5	8.408	8.484	8.555	8.437	8.364	8.424
6	7.638	8.207	8.269	8.172	8.171	8.022
8	9.000	9.536	9.619	9.697	9.548	9.586
10	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000
12	10.000	9.815	9.709	9.542	9.629	9.452

13	10.000	9.636	9.554	9.673	9.706	9.760
14	9.698	9.815	9.938	9.877	9.745	9.720
16	9.522	8.878	9.063	9.177	9.328	9.461
17	7.638	7.646	7.546	7.830	7.691	7.557
18	8.552	7.947	7.700	8.301	8.348	8.497
20	8.356	8.344	8.502	8.172	8.350	8.326
21	9.698	8.718	9.020	9.158	9.388	9.304
22	9.096	8.663	8.617	8.697	9.003	9.144
27	9.698	9.183	9.125	9.238	9.204	9.416
28	9.045	8.669	8.518	8.547	8.634	8.385
29	8.886	8.743	9.111	8.839	8.567	8.482
30	7.267	7.541	7.476	7.108	7.059	7.209
31	5.954	6.163	6.016	5.907	5.917	5.965
32	7.065	7.106	7.003	7.062	7.073	7.013
33	8.677	8.286	8.422	8.379	8.629	8.731
35	9.522	9.651	9.884	10.023	9.801	9.408
36	8.744	8.342	8.800	8.858	8.901	8.985
37	9.698	10.245	10.154	10.189	10.569	10.303
38	10.000	9.164	9.447	9.994	9.786	9.747
41	9.397	9.507	9.530	9.637	9.778	9.582
43	9.698	10.270	10.075	10.084	10.167	9.956
44	10.000	9.626	9.496	9.477	9.380	9.424
45	9.698	9.701	9.769	9.722	9.689	9.726
46	9.000	9.301	9.371	9.624	9.400	9.433
47	9.698	10.427	10.042	10.100	9.868	9.872
48	10.000	10.442	10.436	10.409	10.349	10.281
50	8.698	9.373	9.355	9.274	9.187	9.259
51	9.397	8.659	8.842	9.060	9.387	9.414
52	9.221	9.852	9.598	9.375	9.464	9.346
53	8.721	9.079	8.903	8.878	8.823	8.908
	R²	<i>0.791</i>	<i>0.829</i>	<i>0.872</i>	<i>0.895</i>	<i>0.907</i>
	se	<i>0.070</i>	<i>0.068</i>	<i>0.059</i>	<i>0.050</i>	<i>0.060</i>
	q²	<i>0.693</i>	<i>0.743</i>	<i>0.794</i>	<i>0.820</i>	<i>0.836</i>
No.	Den.	6κ	7κ	8κ	9κ	10 κ
1	9.154	9.514	9.605	9.314	9.801	9.611
7	6.605	7.134	6.878	6.734	6.814	6.727
9	8.721	9.043	8.767	8.711	8.668	8.465
11	9.045	9.743	9.358	9.267	9.107	9.276
15*	8.677	7.241	6.958	7.541	7.613	7.708
19*	9.698	7.329	7.457	7.390	7.415	7.591
23*	9.698	8.638	8.432	8.516	8.400	8.514
24*	8.022	9.965	9.803	9.805	9.743	10.013
25	9.301	9.585	9.291	9.446	9.362	9.218
26	8.866	9.211	9.297	9.572	9.500	9.321
34	9.154	8.660	8.499	8.489	8.754	8.879
39*	10.000	8.621	8.353	8.261	8.114	8.095
40	9.522	8.956	9.156	8.962	9.061	9.196
42	10.000	9.551	9.849	9.897	9.893	9.745

49	9.522	10.319	9.919	10.002	9.834	9.889
54*	-	7.940	7.698	7.757	7.780	7.520
55*	-	9.044	8.987	9.172	9.040	9.068
R²	<i>0.706</i>	<i>0.835</i>	<i>0.836</i>	<i>0.836</i>	<i>0.836</i>	<i>0.880</i>
se	<i>0.191</i>	<i>0.143</i>	<i>0.155</i>	<i>0.140</i>	<i>0.140</i>	<i>0.122</i>
q²_{ext1}	<i>0.654</i>	<i>0.826</i>	<i>0.787</i>	<i>0.820</i>	<i>0.820</i>	<i>0.875</i>
q²_{ext2}	<i>0.652</i>	<i>0.825</i>	<i>0.786</i>	<i>0.819</i>	<i>0.819</i>	<i>0.875</i>

Tablo 3.15'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 3.15 incelendiğinde değerler arasındaki farkın 1'den küçük olduğu görülmektedir.

Tablo 3.15 Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinden oluşan serisi 39 bileşik eğitim 16 bileşik test seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	A_{deneysel}	A_{hesaplanan}	Bileşik No	A_{deneysel}	A_{hesaplanan}
1^a	9.154	9.314	29	8.886	8.839
2	8.244	8.636	30	7.267	7.108
3	7.050	7.401	31	5.954	5.907
4	8.337	8.435	32	7.065	7.062
5	8.408	8.437	33	8.677	8.379
6	7.638	8.172	34^a	9.154	8.489
7^a	6.605	6.734	35	9.522	10.023
8	9.000	9.697	36	8.744	8.858
9^a	8.721	8.711	37	9.698	10.189
10	10.000	10.000	38	10.000	9.994
11^a	9.045	9.267	39*	10.000	8.261
12	10.000	9.452	40	9.522	8.962
13	10.000	9.673	41	9.397	9.637
14	9.698	9.877	42^a	10.000	9.897
15*	8.677	7.541	43	9.698	10.064
16	9.522	9.177	44	10.000	9.477
17	7.638	7.830	45	9.698	9.722
18	8.552	8.301	46	9.000	9.624
19*	9.698	7.390	47	9.698	10.100
20	8.356	8.172	48	10.000	10.409
21	9.698	9.158	49^a	9.522	10.002
22	9.096	8.697	50	8.698	9.274
23*	9.698	8.516	51	9.397	9.060
24*	8.022	9.805	52	9.221	9.375
25^a	9.301	9.446	53	8.721	8.878
26^a	8.866	9.572	54*	-	7.757
27	9.698	9.238	55*	-	9.172
28	9.045	8.547			

Not: “a” ile simgelenen bileşikler test bileşikleri, “*” ile simgelenen bileşikler aktivitesi bilinmeyen bileşiklerdir.

Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinden oluşan serisinde 1 parametreden 10 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan κ_j değerleri Tablo 3.16’da yer almaktadır. Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen parametre isimleri EK-2’de yer almaktadır. Bu tablodaki parametrelerin sayısal değerleri ve ilgili κ_j değerlerinin kullanılmasıyla’deki teorik aktivite değerleri hesaplanmıştır. Her yeni parametre ilavesinde κ_j değerleri yeniden hesaplanarak genetik algoritma ile en uygun değer elde edilmeye çalışılmıştır. Bu nedenle bir önceki parametre setine yeni bir parametre ilave edildiğinde hesaplanan κ_j değerleri bir öncekinden farklı olmaktadır.

Tablo 3.16. Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinden oluşan serisinde 1-10 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	775	-0.005
2	775, 785	-0.004, -2.373
3	530, 775, 785	-11.738, -0.006, -2.294
4	332, 530, 775, 785	0.052, -17.504, -0.006, -2.381
5	332, 530, 775, 785, 817	0.052, -18.226, -0.006, -2.443, 3.031
6	172, 332, 530, 775, 785, 817	5.972, 0.054, -16.834, -0.005, -2.826, 2.680
7	172, 332, 435, 530, 775, 785, 817	5.367, 0.077, 0.262, -20.003, -0.005, -2.810, 2.177
8	170, 172, 332, 435, 530, 775, 785, 817	-10.311, 10.123, 0.076, 0.256, -18.776, -0.005, -2.861, 2.246

*PIN: Parametre indeks numarası

En uygun parametre sayısını belirlemek için aktivite hesaplamasında kullanılan parametre sayısı, R^2 (eğitim ve test seti için), q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} ve ccc değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.2**). Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinden oluşan serisi için aktiviteye en fazla etkisi olan model, 10 parametrenin bir kombinasyonu olarak elde edilmiştir. Topliss oranı da dikkate alındığında 39 eğitim bileşiği için kullanılabilecek maksimum parametre sayısı ondur. Eğitim seti için 8’den fazla parametre ile model kurulması aşırı-uygun (over-fitting) sonuçlar elde edilmesini sağlar. Bu durum ilgili veri için her ne kadar

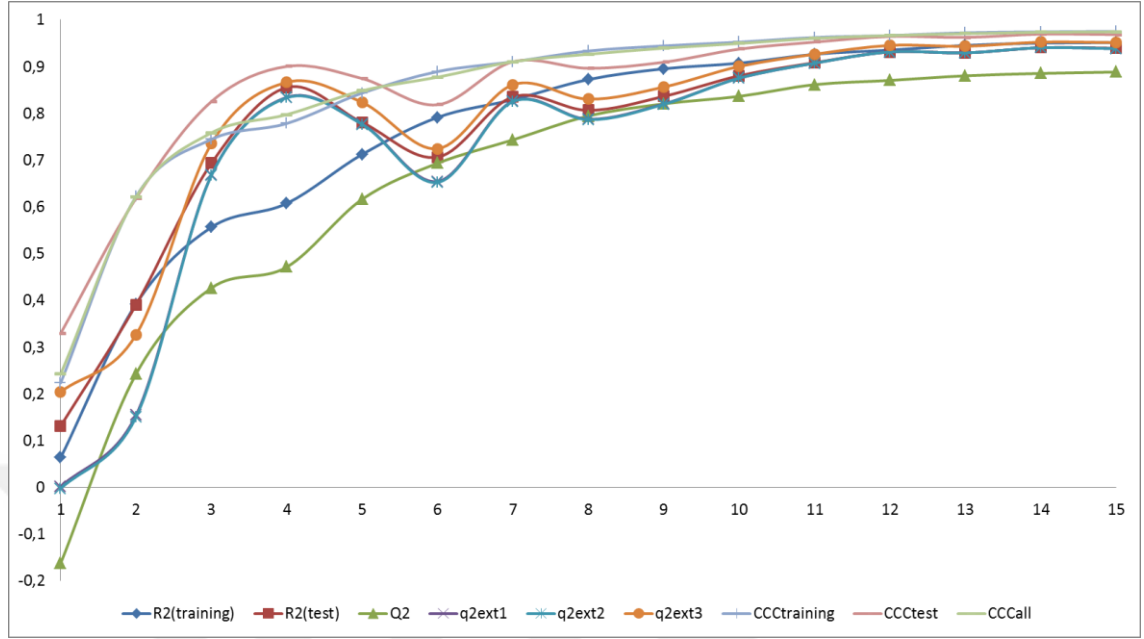
iyi gibi görünse de modelin tahmin gücünü zayıflatır ve başka veriler için başarılı sonuçlar vermez.

Tablo 3.17. Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinden oluşan serisi 36 bileşik eğitim 19 bileşik test seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği

	R^2_{training}	R^2_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	q^2_{ext3}	Con-1	Con-2	Con-3
1	0.063	0.131	-0.163	0.001	-0.003	0.204	0.223	0.329	0.242
2	0.392	0.390	0.242	0.154	0.150	0.326	0.622	0.618	0.621
3	0.556	0.693	0.426	0.668	0.667	0.735	0.744	0.825	0.758
4	0.607	0.855	0.471	0.834	0.833	0.866	0.778	0.900	0.797
5	0.712	0.780	0.616	0.777	0.776	0.823	0.843	0.874	0.848
6	0.791	0.706	0.693	0.654	0.652	0.724	0.889	0.818	0.877
7	0.829	0.835	0.743	0.826	0.825	0.861	0.910	0.910	0.910
8	0.872	0.836	0.794	0.787	0.786	0.830	0.933	0.896	0.926
9	0.895	0.836	0.820	0.820	0.819	0.856	0.944	0.909	0.939
10	0.907	0.880	0.836	0.875	0.875	0.900	0.952	0.937	0.949
11	0.926	0.908	0.861	0.907	0.907	0.926	0.962	0.952	0.960
12	0.935	0.931	0.870	0.931	0.931	0.945	0.966	0.964	0.966
13	0.945	0.929	0.880	0.929	0.929	0.943	0.972	0.962	0.970
14	0.950	0.940	0.885	0.940	0.940	0.952	0.974	0.969	0.973
15	0.951	0.939	0.888	0.938	0.938	0.951	0.975	0.968	0.974

Genetik algoritma ile seçilen en uygun on parametre ve bu parametreler için hesaplanan κ_j değerleri Tablo 3.18’de verilmiştir. Hesaplamalarda her bir bileşiğin

her bir konformeri için bütün parametrelerin sayısal değerleri kullanılmaktadır. Her bir konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri farklıdır.



Şekil 3.5. Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinden oluşan serisinin training ve test setleri için optimum parametre sayısı-regrasyon katsayısı ve q² grafiği

Tablo 3.18. Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinin tek konformer ve çok konformer kullanarak elde edilen istatikselsel analiz değerleri

	R_{Eğitim}	R_{Test}	Q₂	Ext-1	Ext-2	Ext-3	Con1	Con2	Con3
Tek konformer	0.711	0.713	0.538	0.584	0.582	0.669	0.840	0.822	0.836
Çok konformer	0.872	0.836	0.794	0.787	0.786	0.830	0.933	0.896	0.926

Birinci seri için tek ve tüm konformerler için elde edilen optimum parametre ile istatikselsel analiz değerleri gösterilmiştir. Buna göre seride var olan bileşiklerin tüm konformerlerini kullandığımızda elde edilen sonuçların, tek konformer kullanıldığımızdaki sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmüştür.

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 arttırıcı (AG) yönde etki göstermektedir. Çünkü eşitlik 2.3’te verilen aktivite denkleminde S fonksiyonu negatif işaretlidir. Buna göre Tablo 3.18’de 170, 530, 775, 785 nolu parametreler aktiviteyi arttırıcı etki gösterirken, 172, 332, 435, 817 nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı etkiye sahiptirler. Tablo incelendiğinde en iyi modelin elde edilmesinde geometrik ve elektronik özelliklerin katkısının daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 3.19. Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinden oluşan serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 12 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(j)}$	PIN*	Parameter adları	Kj değerleri
$a^{(1)}$	775	Solvasyon enerjisi	-2.861
$a^{(2)}$	785	Cpk ovality	-0.005
$a^{(3)}$	530	C8 atomunun Mulliken (e^-)	-18.776
$a^{(4)}$	332	C16 C15 C12 düzleminin O3 atom + H16 Van der Walls yarıçapı uzaklığı	0.076
$a^{(5)}$	817	C10 C7 C9 N2 dihedral açısı	2.246
$a^{(6)}$	172	N2 C9 N3 düzleminin C2 atomuna olan uzaklığı	10.123
$a^{(7)}$	435	N3 N2 H16 açısı	0.256
$a^{(8)}$	170	N2 C9 N3 düzleminin C6 atomuna olan uzaklığı	-10.311

* PIN: Parametre indeks numarası

Seri için en iyi modeli oluşturan 8 parametre aktiviteye en fazla katkısı olduğu düşünülen parametrelerdir. Fakat bu parametrelerin hepsinin de aktiviteye katkısı eşit değildir. Bu parametrelerin her birinin aktivite üzerindeki bireysel etkilerini incelemek için E-statistik tekniği kullanılmıştır. Bunun için her bir parametre sırasıyla dışarıda bırakılarak diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre dâhil edilmediğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir

(**Tablo 3.19**). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2 değerleri yorumlanarak belirlenir.

Yukarıdaki tablo 3.19 incelendiğinde; $a^{(5)}$ ve $a^{(7)}$ parametreleri açılal parametresidir. $a^{(6)}$ ve $a^{(8)}$ parametreleri ortogonal mesafe parametreleridir. $a^{(4)}$ ortogonal mesafelere artı van der Waals yarıçapı parametreleridir. Son kalan üç parametrede, $a^{(1)}$, $a^{(2)}$ ve $a^{(3)}$ diğer parametrelerdendir.

Tablo 3.20. Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinden oluşan serisinde 10 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2}

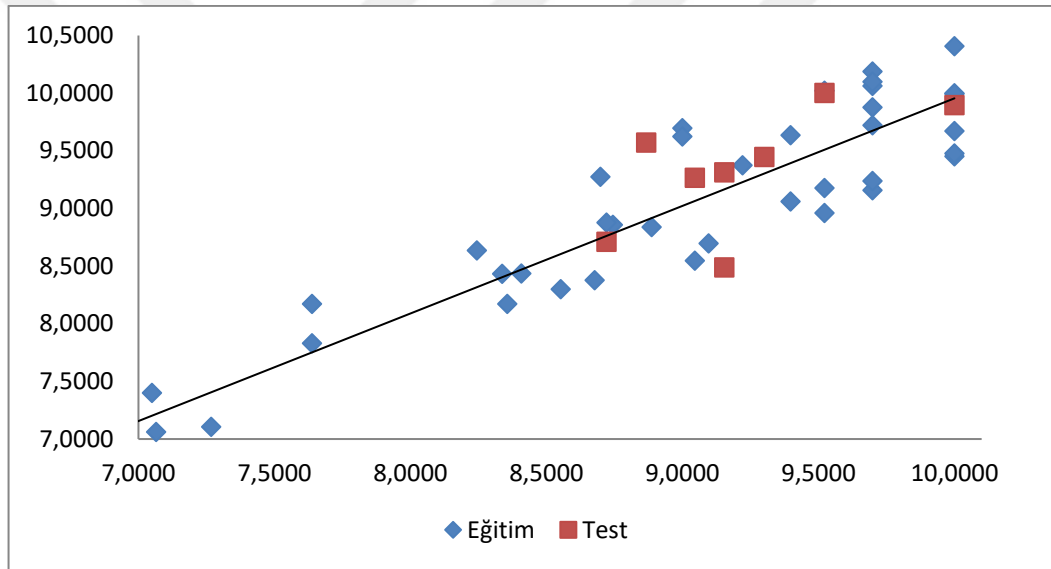
Parameters	E	R_{Tr}	R_{Test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	q^2_{ext3}	CCC_{tr}	CCC_{test}	CCC_{all}
$a^{(1)}$	0.1871	0.525	0.388	-0.096	-0.256	-0.262	-0.001	0.696	0.542	0.666
$a^{(2)}$	0.1868	0.364	0.507	-0.097	0.373	0.370	0.501	0.587	0.619	0.592
$a^{(3)}$	0.3463	0.643	0.344	0.407	-0.424	-0.431	-0.135	0.800	0.529	0.735
$a^{(4)}$	0.5684	0.769	0.544	0.639	0.185	0.182	0.351	0.874	0.682	0.835
$a^{(5)}$	0.7430	0.817	0.853	0.735	0.840	0.839	0.873	0.902	0.921	0.906
$a^{(6)}$	0.5731	0.768	0.892	0.642	0.891	0.891	0.913	0.875	0.942	0.886
$a^{(7)}$	0.7991	0.836	0.681	0.743	0.615	0.613	0.693	0.914	0.811	0.896
$a^{(8)}$	0.8001	0.829	0.835	0.743	0.826	0.825	0.861	0.910	0.910	0.910

* PIN: Parametre indeks numarası

8 parametre kullanılarak elde edilen modelin q^2 değeri 0.79 iken, $a^{(2)}$ nolu parametrenin (Cpk ovality) ihmal edilmesiyle bu değer -0.09'ye düşmüştür. Tablo incelendiğinde E değeri en küçük (0,1868) 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 değerine sahip olan $a^{(8)}$ nolu parametrenin (N2 C9 N3 düzleminin C6 atomuna olan uzaklığı) ise model performansına katkısı en azdır. $a^{(8)}$ '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: $a(2) > a(1) > a(3) > a(4) > a(6) > a(5) > a(7) > a(8)$

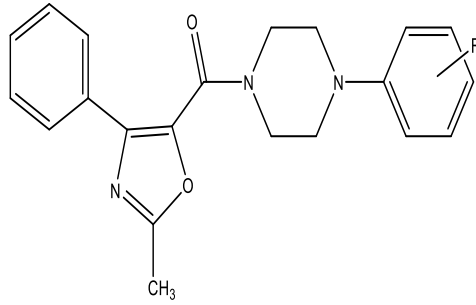
39 eğitim bileşiği kullanılarak kurulan EC-GA modeli, 16 test bileşiği ile kontrol edilmiştir. Eğitim setinde $\ln q_{\text{nonline}}$ fonksiyonu ile elde edilen κ_j değerleri, test setinin aktivite değerlerini hesaplamakta kullanılmıştır. Modelin uyum iyiliği R^2 ile verilir ve veri setinin dağılımını açıklar. Tüm konformerler hesaba dahil edildiğinde en uygun 8 parametre ile eğitim seti için 0.05 standart hataya sahip R^2 değeri (0.87) tatmin edicidir. Benzer şekilde test seti için elde edilen R^2 ve standart hata değerleri sırasıyla 0.80 ve 0.15'dir (Şekil 3.6).



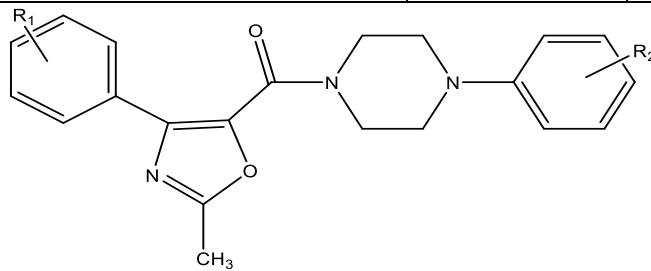
Şekil 3.6. Propoksi metilfenil oksadiazol ve türevlerinden oluşan serisi eğitim ve test seti için 10 parametre ile elde edilen eğitim (training) ve test setleri için regresyon grafiği

Yapılan bu tez çalışmasında çalışılan üçüncü serinin hesaplamalarının sonuçları.

Tablo 3.21. (2-Metil-4-fenil oksazol-5-il) (4-fenil-piperazin-1-il) metanon molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisin deneysel aktivite değerleri



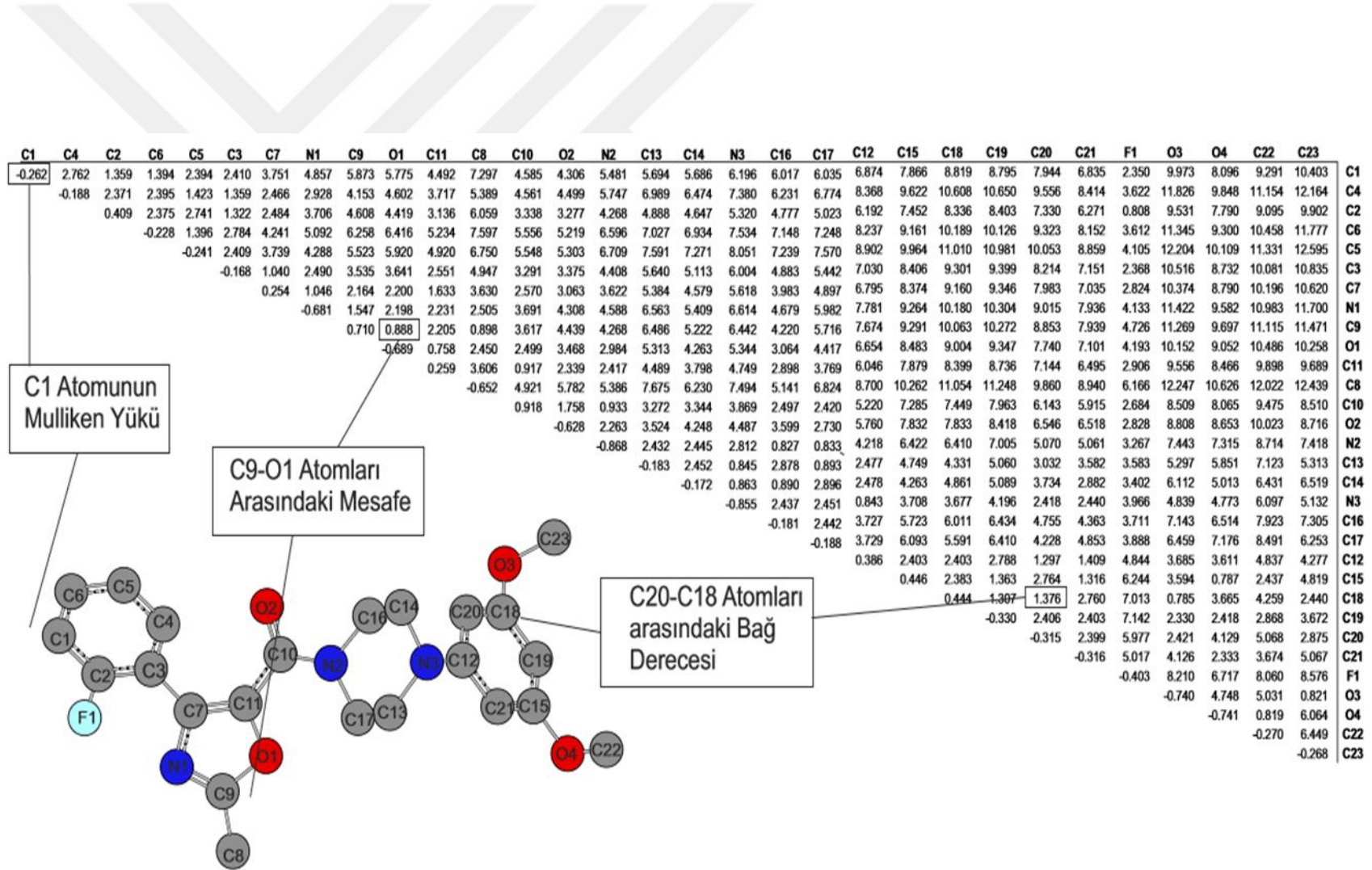
	R	IC ₅₀ (nM)	Konformer sayısı
1	H	39,1	4
2	3-metoksi	34,8	24
3	3-etoksi	151	37
4	3-siyano	39,6	4
5	4-floro	>1000	4
6	3-floro	45	4
7	2-floro	146,8	11
8	4-triflorometil	>1000	4
9	3-triflorometil	152,9	5
10	2-triflorometil	119,5	5
11	2-kloro	124,1	8
12	4-metil	>1000	4
13	3-aminoasetil	329	11
14	4-asetil	-	4
15	4-pro-1 en-2il	-	6
16	4-izopropanoil	-	8
17	3-karbonil	71	4
18	Benzo[1,3]dioksol-5-il	251	6
19	2,6-dimetil	146,1	4
20	3,5-dimetoksi	19,2	10
21	2,4-dimetil	100,5	10
22	3,4-dimetil	43	8
23	2,3-dimetil	35	8
24	2,5-dimetil	31,3	12
25	3,4-dikloro	124,3	4
26	3,5-dimetil	34,5	4
27	3,5-dikloro	41,8	2
28	2,3dikloro	133	10



	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (nM)	Konformer sayısı
--	----------------	----------------	-----------------------	------------------

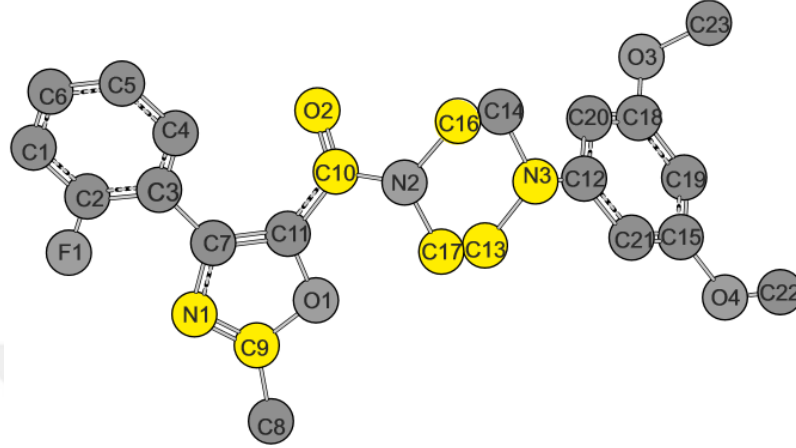
29	4-metoksi	3-kloro	-	8	
30	3,4-dimetoksi	3-kloro	-	29	
31	3-metoksi	3-kloro	-	18	
32	3-hidroksi	3-kloro	104,9	8	
33	3-sodyum fosfat	3-kloro	>1000	1	
34	4-hidroksi-3-metoksi	3-kloro	85,9	12	
35	3-metoksi-4sodyum fosfat	3-kloro	303	1	
36	3-hidroksi-4-metoksi	3-kloro	-	10	
37	3-aminoasetil	3-kloro	208	15	
38	2-floro	4-pro-1en-2-il	-	34	
39	4-floro	4-kloro	-	2	
40	4-kloro	3-izopropanoil	-	27	
41	4-floro	2,5-dimetil	358	16	
42	2-floro	2,5-dimetil	318,9	25	
43	4-floro	4-izopropanil	-	22	
44	3-floro	2,5-dimetil	204,2	27	
45	2-kloro	2,5-dimetil	>1000	22	
46	3-kloro	2,5-dimetil	345,2	28	
47	4-kloro	2,5-dimetil	-	16	
48	2-floro	3,5-dikloro	60,2	13	
49	3-floro	3,5-dikloro	41,7	1	
50	4-floro	3,5-dikloro	52,1	4	
51	2-floro	3,5-dimetoksi	10,3	54	
52	3-floro	3,5-dimetoksi	28,2	40	
53	4-floro	3,5-dimetoksi	38,5	30	
54	2-floro	3,5-difloro	186,2	13	
55	2-floro	5-kloro-2-metil	228,7	26	
56	2-floro	5-kloro-2-metoksi	152,9	42	
57	2-floro	3-kloro	39,4	26	
58	3-floro	3-kloro	33,7	16	
59	4-floro	3-kloro	40,1	8	
60	2-kloro	3-kloro	132,4	11	
61	2-floro	3-metoksi	56,1	51	
62	3-floro	3-metoksi	-	37	
63	4-floro	3-metoksi	112,3	23	
	R ₁	R ₂	R ₃	IC ₅₀ (nM)	Konformer sayısı
64	2-floro	Etil	3-kloro	138,8	51
65	2-floro	t-butil	3-kloro	>1000	30

66	2-floro	Sikloheksil	3-kloro	-	46
67	2-floro	Triflorometil	3-kloro	-	29
68	3-floro	Etil	3-kloro	317,3	32
69	3-floro	Triflorometil	3-kloro	-	17
70	4-floro	Etil	3-kloro	168,5	23
71	4-floro	Triflorometil	3-kloro	-	8
72	2-floro	Etil	3-kloro	98,9	30
73	3-floro	Triflorometil	3-kloro	-	17
74	4-metoksi	Etil	3-kloro	>1000	42
75	4-metoksi	Propil	3-kloro	-	40
76	3,4-dimetoksi	Etil	3-kloro	-	48
77	3,4-dimetoksi	Propil	3-kloro	-	60
78	2-floro	Etil	3-metoksi	606,7	56
79	3-floro	Etil	3-metoksi	200,5	46
80	3-floro	Triflorometil	3-metoksi	-	42
81	4-tbutil	Etil	3-metoksi	-	50
82	4-izopropil	Etil	3-metoksi	886,5	44
83	4-floro	Etil	3-metoksi	410,6	33
84	4-floro	Triflorometil	3-metoksi	-	28



Şekil 3.7. (S)-3-(etil-4-(2-hidroksi-3-(2-hidroksiasetamido) propoksi)-5-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol molekülü serisinin referans bileşiğinin 1. konformerine ait EMC'nin genel görüntüsü

Tablo 3.22. (2-Metil-4-fenil oksazol-5-il) (4-fenil-piperazin-1-il) metanon molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinin BasE aktivite değerlerine göre Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (51) ait ECSA (b)Yüksek aktiviteli 27 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 26 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 84 bileşiğin 245 konformeri için ECSA tolerans matrisi.



a) referans bileşiğin ECSA (Farmakofor group)								Pha Atomları
N1	C9	C10	O2	C13	N3	C16	C17	
-0.681	+1.547	+3.691	+4.308	+6.563	+6.614	+4.679	+5.982	N1
	+0.710	+3.617	+4.439	+6.486	+6.442	+4.220	+5.716	C9
		+0.918	+1.758	+3.272	+3.869	+2.497	+2.420	C10
			-0.628	+3.524	+4.487	+3.599	+2.730	O2
				-0.183	+0.845	+2.878	+0.893	C13
					-0.855	+2.437	+2.451	N3
						-0.181	+2.442	C16
							-0.188	C17
b) Yüksek aktiviteli 27 bileşiğin ECSA'nin tolerans matrisi								Pha Atomları
N1	C9	C10	O2	C13	N3	C16	C17	
±0.028	±0.026	±0.005	±0.062	±0.279	±0.341	±0.101	±0.011	N1
	±0.029	±0.024	±0.083	±0.476	±0.540	±0.165	±0.157	C9
		±0.021	±0.102	±0.244	±0.225	±0.044	±0.014	C10
			±0.023	±0.420	±0.357	±0.030	±0.029	O2
				±0.026	±0.023	±0.032	±0.007	C13
					±0.028	±0.013	±0.037	N3
						±0.020	±0.011	C16
							±0.014	C17
		$Y_{\max}=\pm 0.029$		$V_{\max}=\pm 0.540$				
c) Düşük aktiviteli 26 bileşiğin ECSA'nin tolrans matrisi								Pha Atomları
N1	C9	C10	O2	C13	N3	C16	C17	
±0.039	±0.043	±0.006	±0.065	±1.146	±0.259	±1.304	±1.301	N1
	±0.169	±0.024	±0.085	±1.830	±0.572	±1.495	±1.655	C9
		±0.111	±0.370	±0.308	±0.224	±1.064	±0.119	C10
			±0.084	±1.082	±0.354	±0.993	±0.896	O2

d) 84 bileşiğin 245 konformerin ECSA'nin tolrans matrisi								Pha
N1	C9	C10	O2	C13	N3	C16	C17	Atomları
±0.028	±0.026	±0.008	±0.062	±0.303	±0.372	±0.193	±0.032	N1
	±0.029	±0.024	±0.088	±0.483	±0.540	±0.166	±0.157	C9
		±0.025	±0.114	±0.255	±0.248	±0.044	±0.016	C10
			±0.030	±0.434	±0.382	±0.032	±0.032	O2
				±0.029	±0.026	±0.043	±0.018	C13
					±0.029	±0.075	±0.048	N3
						±0.022	±0.015	C16
							±0.020	C17
$Y_{\max}=\pm 0.169$				$V_{\max}=\pm 1.830$				
$Y_{\max}=\pm 0.030$								$V_{\max}=\pm 0.540$

3.4. Fenil piperazinil metanon türevlerinin 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 karboksilik asit molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisin için 804 adet parametre hazırlanmıştır. Her bir bileşiğin her bir konformeri için hazırlanan bu parametrelerin listesi oldukça uzun olduğu için tez sonunda seriye ait parametre listesi EK3'de yer almaktadır.

3.4.1. Fenil piperazinil metanon türevlerinin Aktivite Hesaplaması

84 adet bileşik içeren Metanon piperazin molekülü türevleri serisi rastgele 41 bileşikten oluşan eğitim setine ve 19 bileşikten oluşan test setine ayrılmıştır. En uygun parametre sayısı önceden bilinmediği için, modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi için çok sayıda hesaplama yapılması gerekmektedir. Bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinde en uygun alt parametre setini seçmek için 1 parametreden 10 parametreye kadar tarama yapılmıştır. Mümkün olan en az sayıda parametre kullanarak model kurulması daha önemli olduğu için 10 parametreden sonraki taramalar yapılmamıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu eğitim ve test seti için 1-10 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, R^2 , standart hata ve q^2 değerleri Tablo 3.27'te verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele

seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır. Tablolarda yıldızla simgelenen bileşikler aktivitesi bilinmeyen bileşiklerdir.

Tablo 3.23. (2-Metil-4-fenil oksazol-5-il) (4-fenil-piperazin-1-il) metanon molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinin bileşik eğitim, bileşik test seti için elde edilen 1-5 κ değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri

No	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ
1	7.407	7.002	7.008	7.083	7.183	7.217
3	6.821	7.002	7.008	7.156	6.949	6.980
4	7.402	7.002	7.008	7.077	7.145	7.185
6	7.346	7.002	7.008	7.131	6.933	6.969
7	6.833	7.002	7.008	7.071	6.844	6.872
9	6.815	7.002	7.007	7.079	7.177	7.215
10	6.922	7.002	7.008	7.075	6.738	6.760
11	6.906	7.002	7.008	7.078	7.150	7.181
17	7.148	7.002	7.008	7.110	7.223	7.263
19	6.835	7.002	7.007	6.552	6.656	6.653
20	7.716	7.002	7.008	7.308	7.621	7.671
21	6.997	7.002	7.008	7.060	7.147	7.175
22	7.455	7.002	7.008	7.083	7.147	7.178
23	7.504	7.002	7.008	7.063	7.146	7.205
24	7.462	7.002	7.008	7.075	7.175	7.205
25	6.905	7.002	7.008	7.093	7.177	7.221
28	6.876	7.002	7.008	7.079	7.179	7.197
32	6.979	7.015	7.020	7.105	7.163	7.040
33	6.000	7.153	7.213	7.310	7.198	6.170
34	7.066	6.943	6.950	7.057	6.877	7.140
35	7.518	7.210	7.282	7.366	7.723	7.289
37	6.681	7.011	7.017	7.104	6.884	6.743
41	6.446	6.943	6.949	6.504	6.544	6.726
42	6.496	7.067	7.082	6.594	6.480	6.515
44	6.689	7.007	7.012	6.544	6.572	6.538
46	6.461	7.007	7.018	6.551	6.587	6.520
48	7.220	7.052	7.068	7.167	7.073	7.214
49	7.379	7.002	7.019	7.148	7.183	7.211
50	7.283	6.943	6.949	7.072	7.145	7.390
51	7.987	7.987	7.987	7.987	7.987	7.987

52	7.549	7.007	7.017	7.323	7.354	7.370
53	7.414	6.943	6.949	7.253	7.245	7.493
55	6.640	7.060	7.076	6.595	6.569	6.575
57	7.404	7.053	7.068	7.148	7.027	7.177
58	7.472	7.007	7.023	7.115	7.180	7.193
59	7.396	6.943	6.949	7.056	7.115	7.354
61	7.251	7.053	7.066	7.193	7.041	7.295
64	6.857	7.051	6.808	6.760	6.728	6.622
70	6.773	6.942	6.699	6.675	6.729	6.711
79	6.697	7.006	6.760	6.792	6.796	6.559
83	6.386	6.942	6.699	6.746	6.749	6.728
	R²	<i>0.100</i>	<i>0.148</i>	<i>0.437</i>	<i>0.530</i>	<i>0.771</i>
	se	<i>0.151</i>	<i>0.147</i>	<i>0.120</i>	<i>0.109</i>	<i>0.076</i>
	q²	<i>0.039</i>	<i>0.061</i>	<i>0.353</i>	<i>0.430</i>	<i>0.646</i>
No.	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ
2	7.458	6.978	6.984	7.137	7.232	7.292
5*	6.000	6.979	6.985	7.060	6.762	6.815
8*	6.000	6.978	6.984	7.104	7.194	7.262
12*	6.000	6.978	6.984	7.051	7.040	7.093
13	6.482	6.978	6.984	7.125	7.190	7.246
14*	-	6.979	6.984	7.111	7.218	7.286
15*	-	6.978	6.984	7.062	7.114	7.170
16*	-	6.979	6.984	7.098	7.202	7.267
18	6.600	6.979	6.984	7.084	7.016	7.071
26	7.462	6.979	6.984	7.101	7.179	7.237
27	7.378	6.978	6.984	7.095	7.237	7.305
29*	-	6.457	6.471	6.722	6.695	7.181
30*	-	6.721	6.731	6.906	6.949	7.195
31*	-	6.988	6.994	7.087	7.103	6.999
36*	-	6.463	6.476	6.724	6.457	6.730
38*	-	7.029	7.044	7.113	6.967	7.155
39*	-	6.919	6.926	7.027	7.121	7.384
40*	-	6.817	6.826	6.932	6.807	6.966
43*	-	6.919	6.926	7.057	7.046	7.308
45	6.000	7.055	7.071	6.590	6.588	5.824
47*	-	6.817	6.825	6.424	6.432	6.553
54	6.730	7.028	7.044	7.276	7.210	7.383

56	6.815	7.043	7.058	7.125	7.030	7.188
60	6.878	7.068	7.084	7.153	7.180	6.290
62*	-	6.982	6.992	7.144	7.064	7.093
63	6.949	6.919	6.926	7.095	7.175	7.439
65	6.000	7.024	6.276	5.992	6.160	5.651
66*	-	7.025	6.529	6.364	6.434	6.163
67*	-	7.022	6.115	5.759	5.971	5.349
68	6.498	6.982	6.736	6.699	6.866	6.650
69*	-	6.982	6.049	5.686	6.082	5.271
71*	-	6.918	5.991	5.647	6.035	5.404
72*	7.004	7.060	6.812	6.751	6.826	5.819
73*	-	6.982	6.047	5.682	6.064	5.223
74	6.000	6.466	6.237	6.353	6.257	6.460
75*	-	6.490	6.257	6.362	6.442	6.650
76*	-	6.538	6.311	6.402	6.339	6.387
77*	-	6.533	6.301	6.395	6.476	6.498
78	6.217	7.025	6.782	6.818	6.754	6.702
80*	-	6.983	6.055	5.756	6.004	5.207
81*	-	6.479	6.249	6.438	6.499	6.521
82	6.520	6.435	6.207	6.412	6.477	6.501
84*	-	6.918	5.996	5.722	6.128	5.491
	R²	0.000	0.222	0.659	0.761	0.797
	se	0.377	0.333	0.220	0.184	0.170
	q²_{ext1}	0.088	0.386	0.721	0.745	0.792
	q²_{ext2}	-0.172	0.210	0.641	0.672	0.732

Tablo 3.24. Fenil piperazinil metanon türevlerinin 6-10 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri

No.	Den.	6κ	7κ	8κ	9κ	10 κ
1	7.407	7.262	7.426	7.412	7.356	7.325
3	6.821	7.026	6.963	6.988	6.972	6.968
4	7.402	7.193	7.123	7.127	7.161	7.145
6	7.346	6.984	6.997	7.021	7.010	7.006
7	6.833	6.830	6.866	6.900	6.846	6.851
9	6.815	7.191	7.162	7.166	7.206	7.191
10	6.922	6.768	6.851	6.886	6.829	6.832
11	6.906	7.192	7.337	7.331	7.276	7.253
17	7.148	7.300	7.280	7.274	7.205	7.182
19	6.835	6.755	6.821	6.790	6.761	6.714
20	7.716	7.731	7.623	7.604	7.579	7.551

21	6.997	7.142	7.133	7.140	7.088	7.077
22	7.455	7.203	7.088	7.093	7.132	7.117
23	7.504	7.134	7.235	7.241	7.308	7.295
24	7.462	7.207	7.318	7.312	7.261	7.239
25	6.905	7.230	7.142	7.145	7.077	7.063
28	6.876	7.208	7.203	7.203	7.255	7.235
32	6.979	7.034	7.062	6.943	7.005	6.967
33	6.000	6.129	6.093	6.024	6.019	5.995
34	7.066	7.002	6.997	6.989	7.051	7.090
35	7.518	7.134	7.362	7.348	7.319	7.490
37	6.681	6.735	6.743	6.708	6.766	6.749
41	6.446	6.656	6.633	6.564	6.540	6.557
42	6.496	6.578	6.551	6.517	6.489	6.510
44	6.689	6.484	6.459	6.599	6.577	6.576
46	6.461	6.437	6.410	6.496	6.478	6.478
48	7.220	7.286	7.308	7.270	7.319	7.350
49	7.379	7.343	7.316	7.454	7.509	7.488
50	7.283	7.285	7.289	7.224	7.281	7.286
51	7.987	7.987	7.987	7.987	7.987	7.987
52	7.549	7.381	7.361	7.525	7.504	7.511
53	7.414	7.467	7.368	7.307	7.282	7.288
55	6.640	6.646	6.588	6.544	6.623	6.625
57	7.404	7.247	7.292	7.255	7.308	7.342
58	7.472	7.148	7.181	7.339	7.397	7.402
59	7.396	7.272	7.298	7.231	7.289	7.290
61	7.251	7.381	7.348	7.313	7.227	7.281
64	6.857	6.720	6.736	6.696	6.792	6.820
70	6.773	6.685	6.697	6.632	6.731	6.729
79	6.697	6.552	6.563	6.714	6.760	6.771
83	6.386	6.688	6.653	6.599	6.640	6.648
	R²	0.788	0.810	0.834	0.848	0.853
	se	0.073	0.069	0.065	0.061	0.061
	q²	0.690	0.719	0.768	0.783	0.788
	Den.	6κ	7κ	8κ	9κ	10 κ
2	7.458	7.347	7.316	7.308	7.236	7.217
5*	6.000	6.805	6.800	6.834	6.773	6.782
8*	6.000	7.286	7.236	7.234	7.161	7.147
12*	6.000	7.121	7.171	7.172	7.112	7.098
13	6.482	7.282	7.222	7.222	7.212	7.199
14*	-	7.320	7.199	7.197	7.120	7.107
15*	-	7.209	7.208	7.204	7.139	7.122
16*	-	7.306	7.273	7.265	7.193	7.175
18	6.600	7.009	6.656	6.695	6.622	6.643
26	7.462	7.269	7.338	7.331	7.370	7.349
27	7.378	7.308	7.338	7.331	7.383	7.363
29*	-	7.138	7.126	7.241	7.272	7.357
30*	-	7.184	7.195	7.257	7.302	7.325
31*	-	7.050	7.083	6.937	6.990	6.944
36*	-	6.746	6.717	7.266	7.288	7.405

38*	-	7.226	7.207	7.174	7.103	7.150
39*	-	7.291	7.315	7.245	7.185	7.193
40*	-	6.903	6.858	6.833	6.871	6.891
43*	-	7.262	7.208	7.144	7.072	7.080
45	6.000	5.820	5.785	5.837	5.834	5.861
47*	-	6.501	6.467	6.420	6.393	6.389
54	6.730	7.458	7.463	7.422	7.396	7.435
56	6.815	7.254	7.298	7.260	7.200	7.243
60	6.878	6.240	6.257	6.326	6.306	6.334
62*	-	7.110	7.040	7.203	7.188	7.201
63	6.949	7.396	7.354	7.280	7.210	7.216
65	6.000	5.802	5.668	5.619	5.784	5.806
66*	-	6.299	6.231	6.182	6.318	6.344
67*	-	5.515	5.338	5.286	5.465	5.491
68	6.498	6.641	6.669	6.804	6.909	6.911
69*	-	5.410	5.228	5.163	5.261	5.237
71*	-	5.526	5.340	5.255	5.352	5.340
72*	7.004	5.823	5.819	5.875	5.898	5.931
73*	-	5.344	5.164	5.198	5.298	5.287
74	6.000	6.403	6.355	6.519	6.598	6.695
75*	-	6.691	6.683	6.935	7.014	7.099
76*	-	6.488	6.480	6.494	6.463	6.486
77*	-	6.533	6.517	6.458	6.542	6.556
78	6.217	6.811	6.797	6.757	6.735	6.776
80*	-	5.367	5.191	5.134	5.270	5.250
81*	-	6.622	6.610	6.735	6.699	6.740
82	6.520	6.577	6.551	6.608	6.572	6.608
84*	-	5.650	5.471	5.378	5.471	5.454
R²		<i>0.842</i>	<i>0.895</i>	<i>0.874</i>	<i>0.879</i>	<i>0.870</i>
se		<i>0.150</i>	<i>0.122</i>	<i>0.133</i>	<i>0.131</i>	<i>0.131</i>
q²_{ext1}		<i>0.851</i>	<i>0.887</i>	<i>0.875</i>	<i>0.892</i>	<i>0.891</i>
q²_{ext2}		<i>0.808</i>	<i>0.855</i>	<i>0.839</i>	<i>0.862</i>	<i>0.859</i>

Tablo 3.25'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 3.25 incelendiğinde değerler arasındaki farkın 1'den küçük olduğu görülmektedir.

Tablo 3.25. Fenil piperazinil metanon türevlerinin oluşan serisi 40 bileşik eğitim 44 bileşik test seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	A_{deneysel}	A_{hesaplanan}	Bileşik No	A_{deneysel}	A_{hesaplanan}
1*	7.407	7.412	44	6.689	6.599
2^a	7.458	7.308	45	6.000	5.837

3	6.821	6.988	46	6.461	6.496
4	7.402	7.127	47*	-	6.420
5*	6.000	6.834	48	7.220	7.270
6	7.346	7.021	49	7.379	7.454
7	6.833	6.900	50	7.283	7.224
8*	6.000	7.234	51	7.987	7.987
9	6.815	7.166	52	7.549	7.525
10	6.922	6.886	53	7.414	7.307
11	6.906	7.331	54 ^a	6.730	7.422
12*	6.000	7.172	55	6.640	6.544
13 ^a	6.482	7.222	56 ^a	6.815	7.260
14*	-	7.197	57	7.404	7.255
15*	-	7.204	58	7.472	7.339
16*	-	6.695	59	7.396	7.231
17	7.148	7.274	60 ^a	6.878	6.326
18 ^a	6.600	6.695	61	7.251	7.313
19	6.772	6.790	62*	-	7.203
20	7.716	7.604	63 ^a	6.949	7.280
21	6.997	7.140	64	6.857	6.696
22	7.366	7.093	65 ^a	6.000	5.619
23	7.455	7.241	66*	-	6.182
24	7.504	7.312	67*	-	5.286
25	6.905	7.145	68 ^a	6.498	6.804
26	7.462	7.331	69*	-	5.163
27	7.378	7.331	70	6.773	6.632
28	6.876	7.203	71*	-	5.255
29*	-	7.241	72*	7.000	5.875
30*	-	7.257	73*	-	5.198
31*	-	6.937	74 ^a	6.000	6.519
32	6.979	6.943	75*	-	6.935
33	6.000	6.024	76*	-	6.494
34	7.066	6.989	77*	-	6.458
35	7.518	7.348	78 ^a	6.217	6.757
36*	-	7.266	79	6.697	6.714
37	6.681	6.708	80*	-	5.134
38*	-	7.174	81*	-	6.735
39*	-	7.245	82 ^a	6.520	6.608
40*	-	6.833	83	6.386	6.599
41	6.446	6.564	84*	-	5.378
42	6.496	6.517			
43*	-	7.144			

Not: “^a” ile simgelenen bileşikler test bileşikleri, “*” ile simgelenen bileşikler aktivitesi bilinmeyen bileşiklerdir.

Fenil piperazinil metanon türevlerinden oluşan serisinde 1 parametreden 10 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan k_j değerleri Tablo 3.26’da yer almaktadır.

Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen parametre isimleri EK-3’de yer almaktadır. Bu tablodaki parametrelerin sayısal değerleri ve ilgili κ_j değerlerinin kullanılmasıyla 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 3.26. Fenil piperazinil metanon türevlerinden oluşan serisinde 1-10 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	40	0.041
2	40, 509	0.040, -1.590
3	40, 509, 592	0.027, -2.421, 0.948
4	40, 316, 509, 592	0.034, -0.124, -1.772, 1.080
5	40, 316, 509, 519, 592	0.025, -0.126, -3.325, 1.599, 1.132
6	40, 239, 316, 509, 519, 592	0.023, -0.071, -0.130, -3.112, 1.805, 1.097
7	40, 239, 316, 509, 516, 519, 592	0.026, -0.081, -0.142, -3.679, -0.456, 1.896, 1.292
8	40, 239, 316, 423, 509, 516, 519, 592	0.027, -0.069, -0.129, -0.752, -3.720, -0.435, 1.801, 1.295

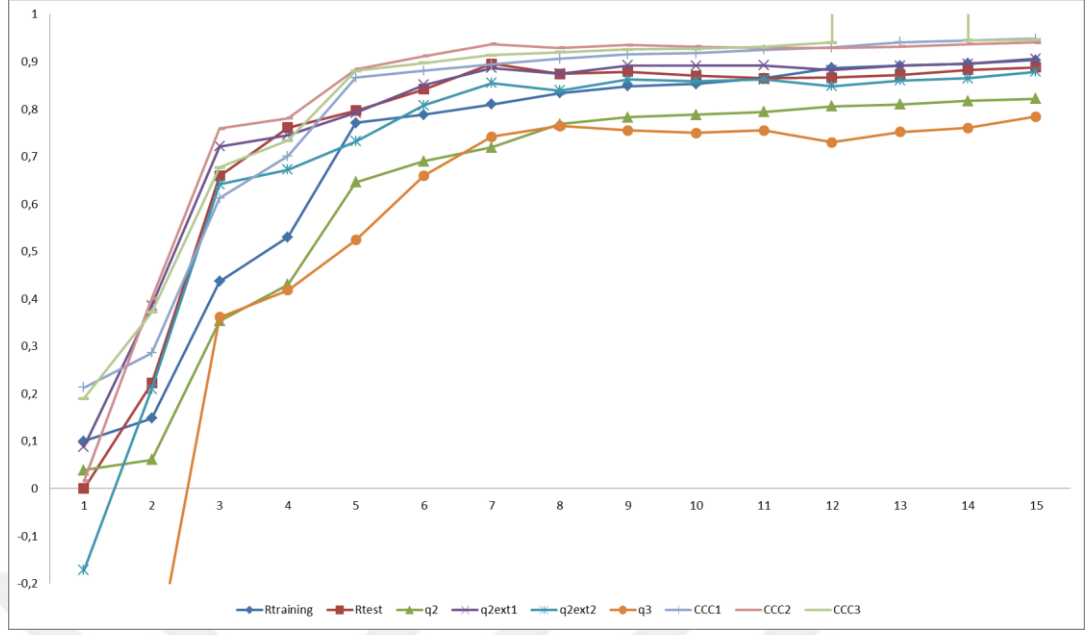
*PIN: Parametre indeks numarası

En uygun parametre sayısını belirlemek için aktivite hesaplamasında kullanılan parametre sayısı, R^2 (eğitim ve test seti için), q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} ve ccc değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (şekil.3.8’de). Grafikte görüldüğü gibi parametre sayısının artması başlangıçta R^2 ve q^2 değerlerinde artışa neden olsa da 8 parametre sayısından sonra bu değerlerdeki artış doyum noktasına ulaşmakta ve model performansında fazla bir değişikliğe neden olmamaktadır. Bu nedenle Metanon piperazin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisi için aktiviteye en fazla etkisi olan model, 10 parametrenin bir kombinasyonu olarak elde edilmiştir. Topliss oranı da dikkate alındığında 41 eğitim bileşiği için kullanılabilir maksimum parametre sayısı ondur. Eğitim seti için 8’den fazla parametre ile model kurulması aşırı-uygun (over-fitting) sonuçlar elde edilmesini sağlar. Bu durum ilgili veri için her ne kadar iyi gibi görünse de modelin tahmin gücünü zayıflatır ve başka veriler için başarılı sonuçlar vermez.

Tablo 3.27. Fenil piperazinil metanon türevlerinden oluşan serisi 41 bileşik eğitim 19 bileşik test seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği

	R^2_{training}	R^2_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	q^2_{ext3}	Con-1	Con-2	Con-3
1	0.100	0.000	0.039	0.088	-0.172	-1.088	0.213	0.016	0.190
2	0.148	0.222	0.061	0.386	0.210	-0.403	0.286	0.401	0.372
3	0.437	0.659	0.353	0.721	0.641	0.361	0.612	0.759	0.677
4	0.530	0.761	0.430	0.745	0.672	0.418	0.701	0.781	0.734
5	0.771	0.797	0.646	0.792	0.732	0.524	0.866	0.884	0.881
6	0.788	0.842	0.690	0.851	0.808	0.660	0.881	0.912	0.897
7	0.810	0.895	0.719	0.887	0.855	0.742	0.894	0.937	0.914
8	0.834	0.874	0.768	0.875	0.839	0.764	0.906	0.929	0.920
9	0.848	0.879	0.783	0.892	0.862	0.755	0.915	0.935	0.926
10	0.853	0.870	0.788	0.891	0.859	0.750	0.918	0.932	0.927
11	0.865	0.865	0.794	0.892	0.862	0.755	0.925	0.929	0.931
12	0.887	0.866	0.806	0.882	0.848	0.730	0.930	0.929	0.940
13	0.891	0.872	0.810	0.891	0.860	0.752	0.941	0.932	0.943
14	0.896	0.883	0.817	0.895	0.865	0.760	0.944	0.937	0.945
15	0.903	0.888	0.822	0.906	0.879	0.784	0.948	0.940	0.946

Genetik algoritma ile seçilen en uygun on parametre ve bu parametreler için hesaplanan q^2 değerleri Tablo 3.29’de verilmiştir. Hesaplamalarda her bir bileşiğin her bir konformeri için bütün parametrelerin sayısal değerleri kullanılmaktadır. Her bir konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri farklıdır.



Şekil 3.8. Fenil piperazinil metanon türevlerinden oluşan serisinin training ve test setleri için optimum parametre sayısı-regrasyon katsayısı ve q^2 grafiği

Tablo 3.28. Fenil piperazinil metanon türevlerinin tek konformer ve çok konformer kullanarak elde edilen istatikselsel analiz değerleri

	$R_{Eğitim}$	R_{Test}	Q2	Ext-1	Ext-2	Ext-3	Con1	Con2	Con3
Tek konformer	0.769	0.836	0.655	0.852	0.810	0.662	0.864	0.911	0.887
Çok konformer	0.834	0.874	0.768	0.875	0.839	0.764	0.908	0.929	0.920

Birinci seri için tek ve tüm konformerler için elde edilen optimum parametre ile istatikselsel analiz değerleri gösterilmiştir. Buna göre seride var olan bileşiklerin tüm konformerlerini kullandığımızda elde edilen sonuçların, tek konformer kullanıldığımızdaki sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmüştür.

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 arttırıcı (AG) yönde etki göstermektedir. Çünkü eşitlik 2.3'te verilen aktivite denkleminde S fonksiyonu negatif işaretlidir.

Buna göre Tablo 3.29’de 239, 316, 423, 509, 516 nolu parametreler aktiviteyi artırıcı etki gösterirken, 40, 519, 592 nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı etkiye sahiptirler. Tablo incelendiğinde en iyi modelin elde edilmesinde geometrik ve elektronik özelliklerin katkısının daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 3.29. Fenil piperazinil metanon türevlerinden oluşan serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 8 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(j)}$	PIN*	Parameter adları	Kj değerleri
$a^{(1)}$	40	O2 – F1 mesafesi	0.027
$a^{(2)}$	509	C10 N2 Bağ Derecesi (Lowdin)	-3.720
$a^{(3)}$	592	N2 Lowdin Valens (e^-)	1.295
$a^{(4)}$	316	N3 C20 O1 düzlemine C11 atomu uzaklığı	-0.129
$a^{(5)}$	519	N2 C16 Bağ Derecesi (Lowdin)	1.801
$a^{(6)}$	239	C12 N1 O1 düzleminin C11 atomu uzaklığı	-0.069
$a^{(7)}$	516	C6 C1 Bağ Derecesi (Lowdin)	-0.435
$a^{(8)}$	423	H6 C6 C1 açısı	-0.752

* PIN: Parametre indeks numarası

Seri için en iyi modeli oluşturan 8 parametre aktiviteye en fazla katkısı olduğu düşünülen parametrelerdir. Fakat bu parametrelerin hepsinin de aktiviteye katkısı eşit değildir. Bu parametrelerin her birinin aktivite üzerindeki bireysel etkilerini incelemek için E-statistik tekniği kullanılmıştır. Bunun için her bir parametre sırasıyla dışarıda bırakılarak diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre dâhil edilmediğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir (Tablo 3.30). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2 değerleri yorumlanarak belirlenir.

Yukarıdaki tablo 3.29 incelendiğinde; $a^{(1)}$, $a^{(4)}$ ve $a^{(6)}$ parametreleri ortogonal mesafe parametreleridir. $a^{(2)}$, $a^{(5)}$ ve $a^{(7)}$ parametreleri bağ derecesi parametreleridir. $a^{(4)}$ ortogonal mesafelere artı van der Waals yarıçapı parametreleridir. Son kalan iki parametrede, $a^{(3)}$ ve $a^{(5)}$ diğer parametrelerdendir.

Tablo 3.30. Fenil piperazinil metanon türevlerinden oluşan serisinde 10 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2}

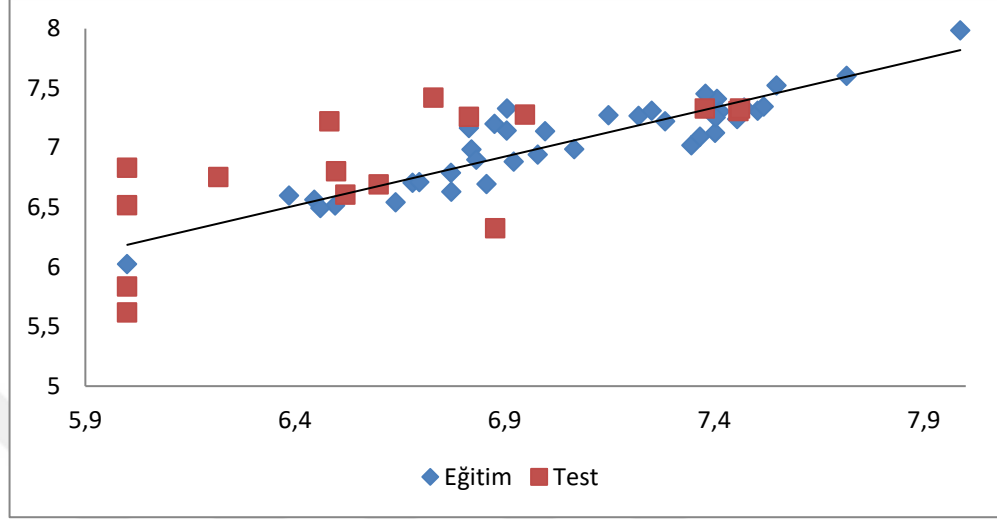
Parameters	E	R_{Tr}	R_{Test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	q^2_{ext3}	CCC_{tr}	CCC_{test}	CCC_{all}
$a^{(1)}$	0.3775	0.675	0.738	0.387	0.546	0.416	-0.038	0.804	0.804	0.813
$a^{(2)}$	0.5283	0.699	0.411	0.562	0.345	0.158	-0.496	0.821	0.515	0.734
$a^{(3)}$	0.3277	0.516	0.574	0.294	0.640	0.537	0.177	0.682	0.716	0.706
$a^{(4)}$	0.5395	0.724	0.805	0.571	0.813	0.760	0.573	0.838	0.890	0.866
$a^{(5)}$	0.3606	0.599	0.654	0.359	0.711	0.628	0.338	0.756	0.780	0.774
$a^{(6)}$	0.8854	0.818	0.826	0.738	0.817	0.765	0.582	0.898	0.900	0.905
$a^{(7)}$	0.9239	0.815	0.826	0.749	0.839	0.793	0.632	0.897	0.903	0.904
$a^{(8)}$	0.8248	0.810	0.895	0.719	0.887	0.855	0.742	0.894	0.937	0.914

* PIN: Parametre indeks numarası

8 parametre kullanılarak elde edilen modelin q^2 değeri 0.76 iken, $a^{(3)}$ nolu parametrenin (N2 Lowdin Valens (e-)) ihmal edilmesiyle bu değer 0.51'ye düşmüştür. Tablo incelendiğinde E değeri en küçük (0.3277) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan $a^{(3)}$ 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 değerine sahip olan $a^{(7)}$ nolu parametrenin (C6 C1 Bağ Derecesi (Lowdin)) 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: $a(3) > a(5) > a(1) > a(2) > a(4) > a(8) > a(6) > a(7)$.

41 eğitim bileşiği kullanılarak kurulan EC-GA modeli, 19 test bileşiği ile kontrol edilmiştir. Eğitim setinde $lsq_{nonline}$ 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 8 parametre ile eğitim seti için 0.065 standart hataya sahip R^2 değeri (0.83) tatmin edicidir. Benzer şekilde test seti için elde edilen R^2 ve standart hata değerleri sırasıyla 0.87 ve 0.133'dir (Şekil 3.9).



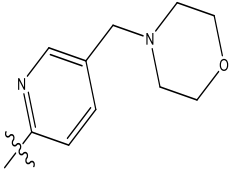
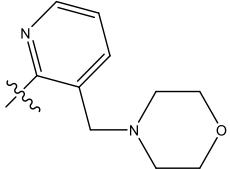
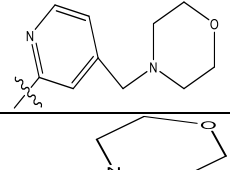
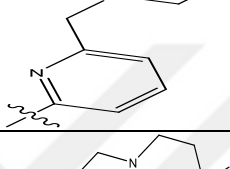
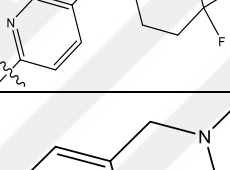
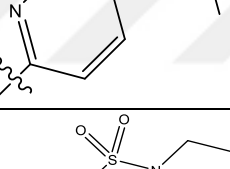
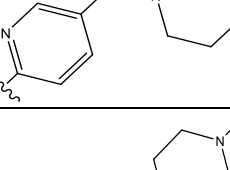
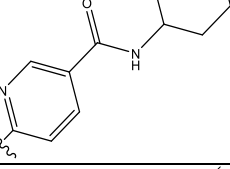
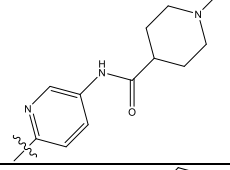
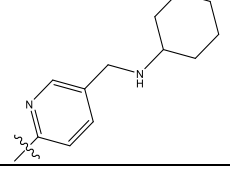
Şekil 3.9. Metanon piperazin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisi eğitim ve test seti için 8 parametre ile elde edilen eğitim (training) ve test setleri için regresyon grafiği

Yapılan bu tez çalışmasında çalışılan dördüncü serinin hesaplamalarının sonuçları.

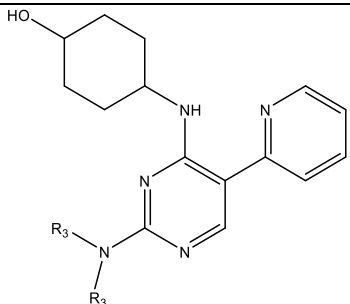
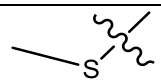
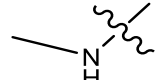
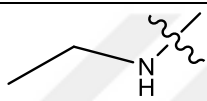
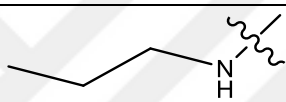
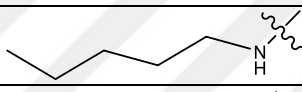
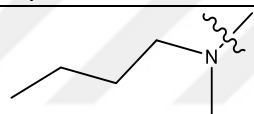
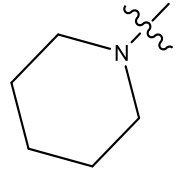
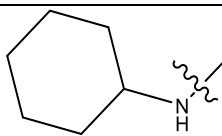
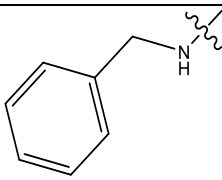
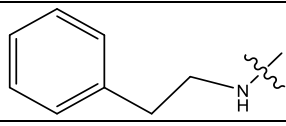
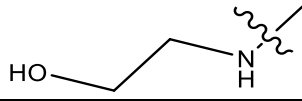
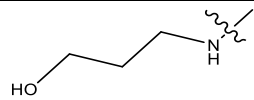
Tablo 3.31 2-butilamino-6-(4-hidroksi sikloheksil amino) pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinin deneysel aktivite değerleri

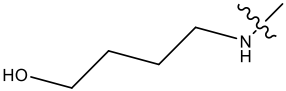
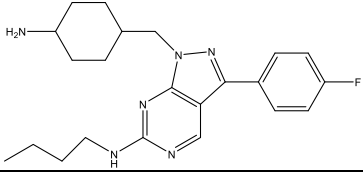
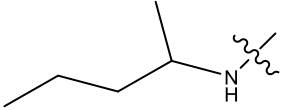
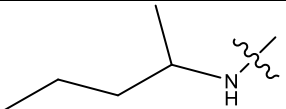
Bileşik no	Yapılar	IC ₅₀ (nM)	Konformer sayısı
1		18	49
2		17	37

3		570	42
4		950	42
5		15200	45
Bileşik no	R ₁	IC ₅₀ (nM)	Konformer sayısı
6		6.3	40
7		2.8	32
8		3.9	28

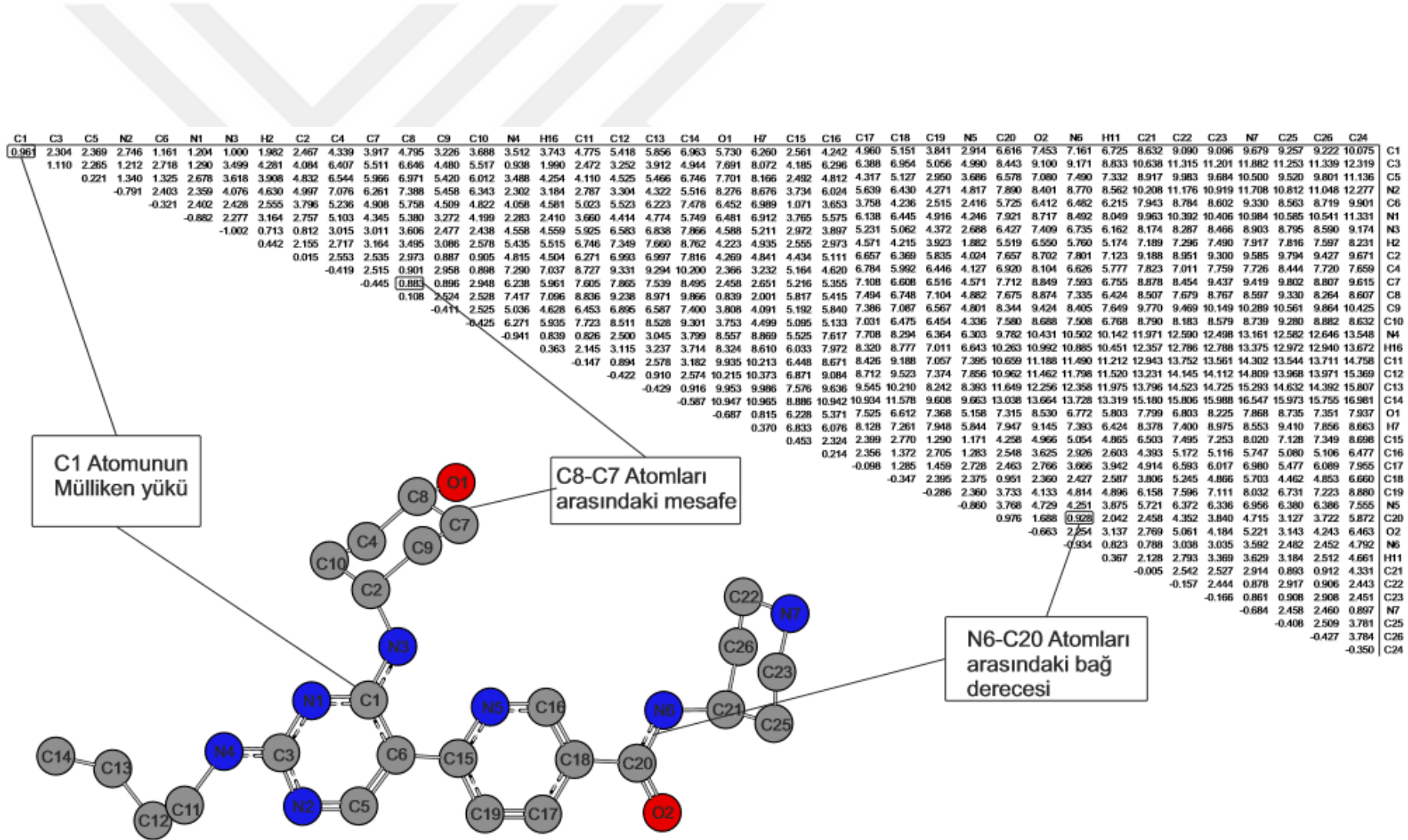
9		1.7	34
10		30000	23
11		12	40
12		18	32
13		1.1	38
14		1.7	33
15		0.7	49
16		0.69	13
17		3.4	32
18		0.69	18

19		1.3	28
20		0.81	23
Bileşik no	R ₂	IC ₅₀ (nM)	Konformer sayısı
21		1250	20
22		1.8	14
23		4.5	20
24		18	41
25		34	19
26		72	28
27		160	52
28		200	40
29		1130	1
30		600	21
31		30000	13

Bileşik no	R ₃	IC ₅₀ (nM)	Konformer sayısı
			
32		2700	17
33		540	21
34		170	21
35		50	28
36		19	32
37		380	16
38		16500	12
39		83	14
40		110	18
41		14	30
42		320	17
43		220	5

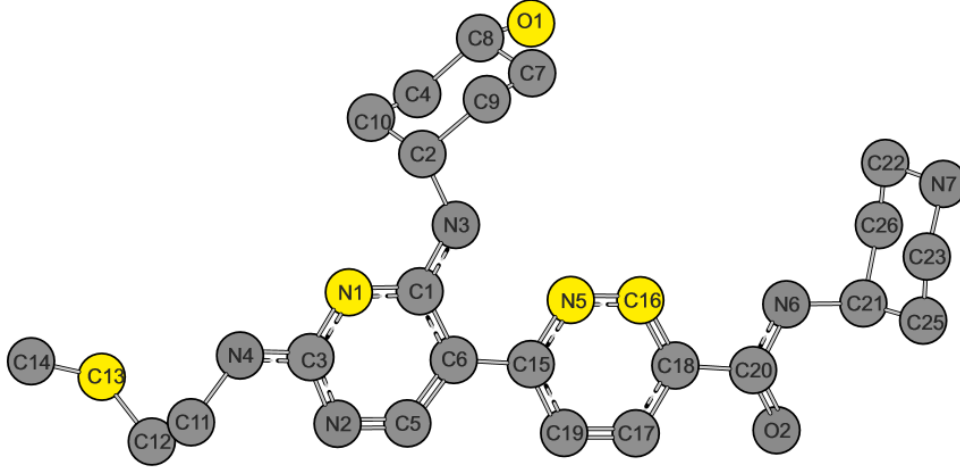
44		44	3
45		-	58
46		-	18
47		-	26





Şekil 3.10. 2-Butilamino-6-(4-hidroksi sikloheksil amino) pirimidin molekülü serisinin referans bileşiğinin 1. konformerine ait ECMC'nin genel görüntüsü

Tablo 3.32. 2-Butilamino-6-(4-hidroksi sikloheksil amino) pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisin BasE aktivite değerlerine göre Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (51) ait ECSA (b)Yüksek aktiviteli 31 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 11 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 47 bileşiğin 551 konformeri için ECSA tolerans matrisi.



a) referans bileşiğin ECSA (Farmakofor group)					Pha Atomları
C1	N1	C13	C16	N5	
+0.961	+1.204	+5.856	+4.242	+2.914	C1
	-0.882	+4.774	+5.575	+4.246	N1
		-0.429	+9.636	+8.393	C13
			+0.214	+1.283	C16
				-0.860	N5

b) Yüksek aktiviteli 31 bileşiğin ECSA'nin tolerans matrisi					Pha Atomları
C1	N1	C13	C16	N5	
±0.075	±0.055	±0.394	±0.304	±0.351	C1
	±0.071	±0.447	±0.205	±0.179	N1
		±0.366	±0.468	±0.439	C13
			±0.393	±0.150	C16
				±0.575	N5
		$Y_{\max}=0.575$	$V_{\max}=0.468$		

c) Düşük aktiviteli 11 bileşiğin ECSA'nin tolrans matrisi					Pha Atomları
C1	N1	C13	C16	N5	
±0.156	±2.530	±0.985	±1.954	±2.785	C1
	±1.242	±1.541	±2.575	±2.543	N1
		±0.354	±0.732	±1.177	C13
			±0.548	±0.470	C16
				±0.698	N5
		$Y_{\max}=1.242$	$V_{\max}=2.785$		

d) 47 bileşiğin 551 konformerin ECSA'nin tolrans matrisi					Pha Atomları
C1	N1	C13	C16	N5	

± 0.174	± 0.079	± 0.452	± 0.308	± 0.358	C1
	± 0.071	± 0.406	± 0.247	± 0.207	N1
		± 0.406	± 0.469	± 0.467	C13
			± 0.426	± 0.151	C16
				± 0.578	N5
	$Y_{\max}=0.578$		$V_{\max}=0.469$		

3.5. Hidroksi Sikloheksil Amino Pirimidin Türevlerinin 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 karboksilik asit molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisin için 739 adet parametre hazırlanmıştır. Her bir bileşiğin her bir konformeri için hazırlanan bu parametrelerin listesi oldukça uzun olduğu için tez sonunda seriye ait parametre listesi EK3’de yer almaktadır.

3.5.1. Hidroksi Sikloheksil Amino Pirimidin Türevlerinin Aktivite Hesaplaması

47 adet bileşik içeren pirimidin molekülü türevleri serisi rastgele 33 bileşikten oluşan eğitim setine ve 11 bileşikten oluşan test setine ayrılmıştır. En uygun parametre sayısı önceden bilinmediği için, modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi için çok sayıda hesaplama yapılması gerekmektedir. Bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinde en uygun alt parametre setini seçmek için 1 parametreden 10 parametreye kadar tarama yapılmıştır. Mümkün olan en az sayıda parametre kullanarak model kurulması daha önemli olduğu için 10 parametreden sonraki taramalar yapılmamıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu eğitim ve test seti için 1-10 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, R^2 , standart hata ve q^2 değerleri Tablo 3.37’te verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır. Tablolarda yıldızla simgelenen bileşikler aktivitesi bilinmeyen bileşiklerdir.

Tablo 3.33. 2-Butilamino-6-(4-hidroksi sikloheksil amino) pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinin bileşik eğitim, bileşik test seti için elde edilen 1-5 κ değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri

No	Den.	1 κ	2 κ	3 κ	4 κ	5 κ
----	------	------------	------------	------------	------------	------------

1	7.744	6.718	6.651	6.995	7.481	7.428
2	7.769	6.721	6.637	6.884	7.426	7.369
4	6.022	7.901	7.897	6.056	6.287	6.344
5	4.818	3.672	5.086	4.831	4.825	4.851
6	8.200	7.882	7.793	7.936	7.954	7.940
8	8.408	9.177	9.169	9.346	9.431	9.440
11	7.920	6.721	6.655	6.909	7.489	7.428
12	7.744	6.747	6.592	6.729	6.928	6.874
13	8.958	9.169	9.173	9.333	9.383	9.391
15	9.154	9.522	9.524	10.139	9.772	9.825
16	9.161	9.161	9.161	9.161	9.161	9.161
17	8.468	8.066	8.003	7.971	8.112	8.087
18	9.161	9.182	9.174	9.574	8.205	8.266
19	8.886	9.177	9.174	9.331	9.549	9.553
20	9.091	9.186	9.170	9.021	8.921	8.929
21	5.903	6.845	6.467	6.689	6.284	6.292
22	8.744	6.865	6.402	6.522	7.949	8.026
24	7.744	6.837	6.528	6.787	6.779	6.896
26	7.142	6.855	6.438	6.753	6.446	6.570
27	6.795	6.848	6.560	6.729	7.270	7.240
28	6.698	6.823	6.540	7.075	7.130	7.133
30	6.221	6.866	6.397	6.582	6.855	6.963
31	4.522	6.908	6.387	4.892	4.485	4.449
32	5.568	6.721	6.597	6.210	6.034	5.986
33	6.267	6.719	6.624	7.386	7.252	7.238
34	6.769	6.717	6.631	7.493	7.276	7.270
35	7.301	6.716	6.643	6.969	6.927	6.896
36	7.721	6.718	6.620	6.895	6.825	6.794
37	6.420	6.716	6.650	6.989	6.441	6.429
41	7.853	6.716	6.629	7.456	6.921	6.925
42	6.494	6.719	6.630	6.865	6.825	6.790
43	6.657	6.721	6.605	6.831	6.936	6.897
44	7.356	6.721	6.602	6.831	6.255	6.242
	R²	0.533	0.537	0.697	0.780	0.782
	Se	0.122	0.122	0.098	0.084	0.083
	q²	0.430	-0.376	0.62	0.712	0.654
No.	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ

3	6.244	14.144	6.691	5.362	5.824	5.858
7	8.552	17.025	8.030	8.122	7.780	7.759
9	8.769	19.260	9.162	9.156	9.675	9.643
10	4.522	14.182	6.633	6.250	7.202	7.100
14	8.769	19.262	9.145	9.176	9.026	9.019
23	8.346	14.406	6.421	6.476	7.918	7.974
25	7.468	14.397	6.436	6.455	7.155	7.228
29	5.946	14.428	6.150	5.415	7.088	6.970
38	4.782	14.110	6.641	6.840	7.195	7.130
39	7.080	14.113	6.652	7.182	7.521	7.467
40	6.958	14.117	6.639	7.290	7.610	7.562
45	-	17.187	8.086	7.212	7.703	7.813
46	-	14.111	6.659	7.483	7.259	7.238
47	-	14.115	6.648	7.265	7.424	7.380
	R²	0.588	0.585	0.707	0.661	0.698
	se	0.242	0.243	0.204	0.219	0.207
	q²_{ext1}	-61.562	0.400	0.365	0.604	0.655
	q²_{ext2}	-63.621	0.380	0.344	0.591	0.644

Tablo 3.34. Pirimidin molekülü ve onun türevlerinden 6-10 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri

No.	Den.	6κ	7κ	8κ	9κ	10κ
1	7.744	7.387	7.414	7.648	7.446	7.446
2	7.769	7.382	7.410	7.721	7.807	7.808
4	6.022	6.361	6.411	6.200	6.276	6.289
5	4.818	4.831	4.801	4.850	4.830	4.831
6	8.200	7.824	7.845	7.862	7.941	7.946
8	8.408	8.806	8.746	8.770	8.808	8.824
11	7.920	7.363	7.380	7.568	7.527	7.526
12	7.744	7.157	7.216	7.644	7.776	7.771
13	8.958	9.093	9.077	8.989	9.005	9.011
15	9.154	9.761	9.784	9.526	9.654	9.659
16	9.161	9.161	9.161	9.161	9.161	9.161
17	8.468	7.797	7.783	7.789	7.832	7.839
18	9.161	8.161	8.218	8.381	8.550	8.558
19	8.886	9.771	9.810	9.798	9.901	9.897
20	9.091	8.330	8.273	8.222	8.308	8.322
21	5.903	6.319	6.042	6.322	6.181	6.173
22	8.744	8.399	6.042	8.632	8.602	8.608
24	7.744	7.391	8.582	7.221	7.388	7.355
26	7.142	7.014	7.029	7.121	6.961	6.979
27	6.795	7.309	6.956	6.669	6.811	6.828

28	6.698	6.964	6.999	7.072	7.102	7.083
30	6.221	6.216	6.254	6.327	6.307	6.294
31	4.522	4.431	4.459	4.536	4.506	4.513
32	5.568	6.007	6.038	5.541	5.539	5.538
33	6.267	7.257	7.327	6.780	6.732	6.730
34	6.769	7.298	7.375	6.827	6.795	6.794
35	7.301	6.876	6.916	7.008	7.036	7.039
36	7.721	6.783	6.832	6.657	6.676	6.676
37	6.420	6.444	6.512	6.873	6.961	6.966
41	7.853	7.026	7.122	7.390	7.475	7.478
42	6.494	6.781	6.828	6.486	6.482	6.482
43	6.657	6.831	6.852	7.172	7.187	7.193
44	7.356	6.342	6.423	6.560	6.708	6.712
R²	0.818	0.828	0.874	0.882	0.883	
Se	0.076	0.074	0.063	0.061	0.061	
q²	0.751	0.769	0.777	0.823	0.825	
No.	Den.	5κ	6κ	7κ	8κ	9κ
3	6.244	6.044	6.430	6.580	6.658	6.682
7	8.552	7.306	7.657	7.585	7.803	7.837
9	8.769	8.763	9.108	8.700	8.810	8.851
10	4.522	6.946	7.245	7.208	7.414	7.438
14	8.769	8.438	8.826	8.614	8.825	8.863
23	8.346	7.812	8.318	8.037	7.777	7.812
25	7.468	7.102	7.585	7.641	7.699	7.737
29	5.946	5.723	5.865	5.714	5.696	5.731
38	4.782	6.827	7.173	6.489	6.535	6.556
39	7.080	7.180	7.559	6.890	6.900	6.921
40	6.958	7.350	7.751	7.654	7.762	7.788
45	-	7.724	8.194	7.828	7.835	7.873
46	-	7.096	7.515	7.741	7.865	7.892
47	-	7.161	7.555	7.786	7.926	7.953
R²	0.821	0.819	0.818	0.804	0.806	
se	0.159	0.160	0.160	0.166	0.166	
q²_{ext1}	0.760	0.812	0.818	0.810	0.812	
q²_{ext2}	0.752	0.806	0.812	0.803	0.805	

Tablo 3.35'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 3.35 incelendiğinde değerler arasındaki farkın 1'den küçük olduğu görülmektedir.

Tablo 3.35. Pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisi 33 bileşik eğitim 11 bileşik test seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	Adeneysel	Ahesaplanan	Bileşik No	Adeneysel	Ahesaplanan
1	7.744	7.414	25^a	7.468	7.585
2	7.769	7.410	26	7.142	7.029
3^a	6.244	6.430	27	6.795	6.956
4	6.022	6.411	28	6.698	6.999
5	4.818	4.801	29^a	5.946	5.865
6	8.206	7.845	30	6.221	6.254
7^a	8.552	7.657	31	4.522	4.459
8	8.408	8.746	32	5.568	6.038
9^a	8.769	9.108	33	6.267	7.327
10*	4.522	7.245	34	6.769	7.375
11	7.920	7.380	35	7.301	6.916
12	7.744	7.216	36	7.721	6.832
13	8.958	9.077	37	6.420	6.512
14^a	8.769	8.826	38*	7.782	7.173
15	9.154	9.784	39^a	7.080	7.559
16	9.161	9.161	40^a	6.958	7.751
17	8.468	7.783	41	7.853	7.122
18	9.161	8.218	42	6.494	6.828
19	8.886	9.810	43	6.657	6.852
20	9.091	8.273	44	7.356	6.423
21	5.903	6.042	45*	-	8.194
22	8.744	8.582	46*	-	7.515
23^a	8.346	8.318	47*	-	7.555
24	7.744	7.281			

Not: “^a” ile simgelenen bileşikler test bileşikleri, “*” ile simgelenen bileşikler aktivitesi bilinmeyen bileşiklerdir.

Pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinde 1 parametreden 10 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan k_j değerleri Tablo 3.36’da yer almaktadır. Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen parametre isimleri EK-4’de yer almaktadır. Bu tablodaki parametrelerin sayısal değerleri ve ilgili k_j değerlerinin kullanılmasıyla teorik aktivite değerleri hesaplanmıştır. Her yeni parametre ilavesinde k_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 k_j değerleri bir öncekinden farklı olmaktadır.

Tablo 3.36. Pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinde 1-7 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	368	-0.265
2	107, 368	0.488, -0.274
3	107, 368, 699	0.612, -0.256, -25.059
4	107, 159, 368, 699	0.559, -0.254, -0.191, -24.548
5	107, 159, 368, 528, 699	0.562, -0.245, -0.199, -0.038, -25.569
6	107, 159, 194, 368, 528, 699	0.608, -0.250, -0.047, -0.170, -0.116, -27.279
7	107, 159, 194, 368, 462, 528, 699	0.574, -0.241, -0.052, -0.166, 0.279, -0.148, -28.225

*PIN: Parametre indeks numarası

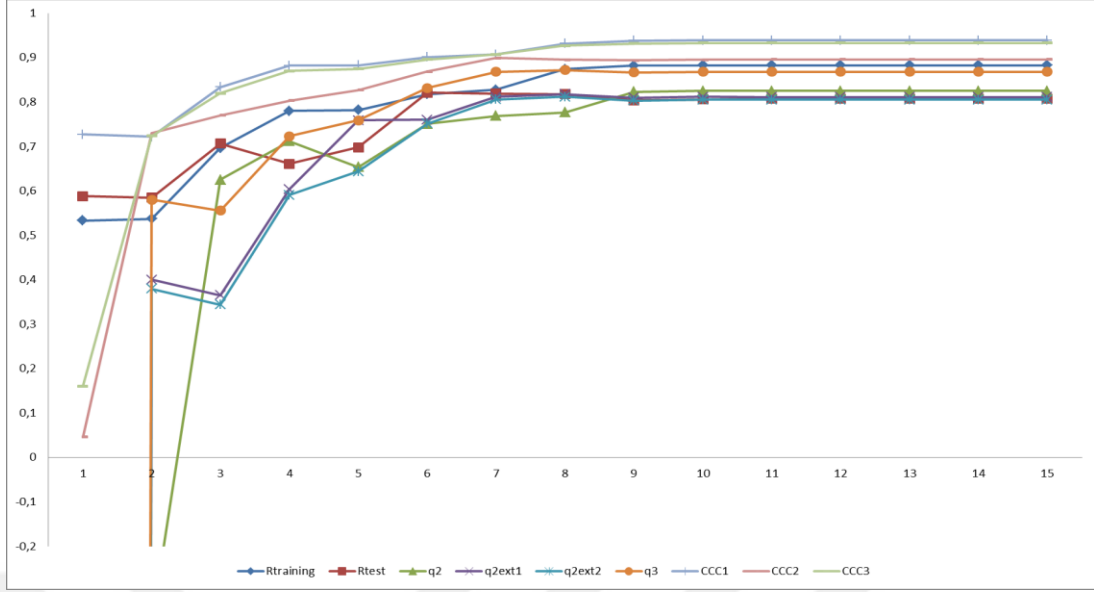
En uygun parametre sayısını belirlemek için aktivite hesaplamasında kullanılan parametre sayısı, R^2 (eğitim ve test seti için), q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} ve ccc değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (şekil 3.11). Grafikte görüldüğü gibi parametre sayısının artması başlangıçta R^2 ve q^2 değerlerinde artışa neden olsa da 7 parametre sayısından sonra bu değerlerdeki artış doyum noktasına ulaşmakta ve model performansında fazla bir değişikliğe neden olmamaktadır. Bu nedenle pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan kompleks serisi için aktiviteye en fazla etkisi olan model, 7 parametrenin bir kombinasyonu olarak elde edilmiştir. Topliss oranı da dikkate alındığında 33 eğitim bileşiği için kullanılabilecek maksimum parametre sayısı beşdir. Eğitim seti için 7'dan fazla parametre ile model kurulması aşırı-uygun (over-fitting) sonuçlar elde edilmesini sağlar. Bu durum ilgili veri için her ne kadar iyi gibi görünse de modelin tahmin gücünü zayıflatır ve başka veriler için başarılı sonuçlar vermez.

Tablo 3.37. Pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisi 33 bileşik eğitim 11 bileşik test seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği

	$R^2_{training}$	R^2_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	q^2_{ext3}	Con-1	Con-2	Con-3
1	0.533	0.588	0.430	-61.562	-63.621	-42.776	0.727	0.046	0.161
2	0.537	0.585	-0.376	0.400	0.380	0.580	0.722	0.730	0.724
3	0.697	0.707	0.625	0.365	0.344	0.556	0.834	0.770	0.820

4	0.780	0.661	0.712	0.604	0.591	0.723	0.882	0.803	0.870
5	0.782	0.698	0.654	0.759	0.644	0.759	0.883	0.827	0.875
6	0.818	0.821	0.751	0.760	0.752	0.832	0.901	0.869	0.896
7	0.828	0.819	0.769	0.812	0.806	0.868	0.907	0.899	0.907
8	0.874	0.818	0.777	0.818	0.812	0.872	0.932	0.895	0.927
9	0.882	0.804	0.823	0.810	0.803	0.867	0.938	0.894	0.932
10	0.883	0.806	0.825	0.812	0.805	0.868	0.939	0.895	0.933
11	0.883	0.808	0.825	0.811	0.805	0.868	0.939	0.896	0.933
12	0.883	0.808	0.825	0.811	0.805	0.868	0.939	0.896	0.933
13	0.883	0.808	0.825	0.811	0.805	0.868	0.939	0.896	0.933
14	0.883	0.808	0.825	0.811	0.805	0.868	0.939	0.896	0.933
15	0.883	0.808	0.825	0.811	0.805	0.868	0.939	0.896	0.933

Genetik algoritma ile seçilen en uygun on parametre ve bu parametreler için hesaplanan κ_j değerleri Tablo 3.38’de verilmiştir. Hesaplamalarda her bir bileşiğin her bir konformeri için bütün parametrelerin sayısal değerleri kullanılmaktadır. Her bir konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri farklıdır.



Şekil 3.11 Pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinin eğitim ve test setleri için optimum parametre sayısı-regrasyon katsayısı ve q^2 grafiği

Tablo 3.38 Pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinin tek konformer ve çok konformer kullanarak elde edilen istatistiksel analiz değerleri

	$R_{Eğitim}$	R_{Test}	Q_2	Ext-1	Ext-2	Ext-3	Con1	Con2	Con3
Tek konformer	0.844	0.806	0.775	0.724	0.714	0.806	0.917	0.828	0.905
Çok konformer	0.828	0.819	0.769	0.812	0.806	0.868	0.907	0.899	0.907

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

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 artırıcı (AG) yönde etki göstermektedir. Çünkü eşitlik 2.3'te verilen aktivite denkleminde S fonksiyonu negatif işaretlidir. Buna göre Tablo 3.39'de 368 ve 764 nolu parametreler aktiviteyi

artırıcı etki gösterirken, 152, 448 ve 683 nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı etkiye sahiptirler. Tablo incelendiğinde en iyi modelin elde edilmesinde geometrik ve elektronik özelliklerin katkısının daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 3.39. Pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 5 moleküler parametre, ilgili k_j değerleri parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(j)}$	PIN*	Parameter adları	Kj değerleri
$a^{(1)}$	368	N4 C16 C17 düzlemine C18 atomu uzaklığı + C20 atomu Van der Waals uzaklığı	0.574
$a^{(2)}$	107	N1 N2 C6 düzleminin C15 atomu uzaklığı + C15 atomu Van der Waals uzaklığı	-0.241
$a^{(3)}$	699	Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi (eV)	-0.052
$a^{(4)}$	159	O1 C18 N2 düzleminin C8 atomuna olan uzaklığı	-0.166
$a^{(5)}$	528	Mulliken (e^-)	0.279
$a^{(6)}$	194	O1 C18 N2 düzleminin C4 atomu uzaklığı + H6 atomu Van der Waals uzaklığı	-0.148
$a^{(7)}$	462	C3 N3 C15 düzleminin C2 C18 doğrusuna uzaklığı	-28.225

* PIN: Parametre indeks numarası

Seri için en iyi modeli oluşturan 7 parametre aktiviteye en fazla katkısı olduğu düşünülen parametrelerdir. Fakat bu parametrelerin hepsinin de aktiviteye katkısı eşit değildir. Bu parametrelerin her birinin aktivite üzerindeki bireysel etkilerini incelemek için E-statistik tekniği kullanılmıştır. Bunun için her bir parametre sırasıyla dışarıda bırakılarak diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre dâhil edilmediğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir (Tablo 3.40). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2 değerleri yorumlanarak belirlenir.

Yukarıdaki tablo 3.39 incelendiğinde; $a^{(1)}$, $a^{(2)}$ ve $a^{(6)}$ parametreleri ortogonal mesafelere artı van der Waals yarıçapı parametreleridir. $a^{(4)}$ ve $a^{(7)}$ parametreleri ortogonal mesafe parametreleridir. Son kalan iki parametrede, $a^{(3)}$ ve $a^{(5)}$ diğer parametrelerdendir.

Tablo 3.40. Pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisinde 5 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2}

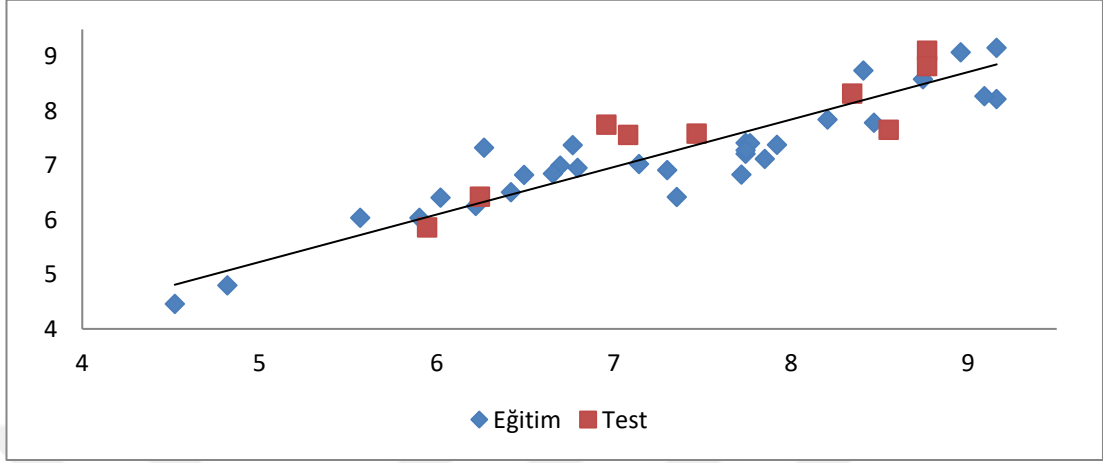
Parameters	E	R_{Tr}	R_{Test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	q^2_{ext3}	CCC_{tr}	CCC_{test}	CCC_{all}
$a^{(1)}$	0.290	0.625	0.372	0.206	0.335	0.313	0.534	0.789	0.583	0.764
$a^{(2)}$	0.589	0.785	0.769	0.609	-100.765	-104.114	-70.208	0.886	0.030	0.130
$a^{(3)}$	0.290	0.637	0.316	0.207	0.293	0.269	0.505	0.784	0.545	0.753
$a^{(4)}$	0.644	0.754	0.780	0.643	0.633	0.621	0.314	0.857	0.038	0.125
$a^{(5)}$	0.761	0.811	0.752	0.697	0.756	0.748	0.829	0.897	0.864	0.893
$a^{(6)}$	0.644	0.784	0.703	0.642	0.619	0.606	0.733	0.884	0.814	0.874
$a^{(7)}$	0.928	0.814	0.821	0.751	0.760	0.752	0.832	0.901	0.869	0.896

* PIN: Parametre indeks numarası

7 parametre kullanılarak elde edilen modelin q^2 değeri 0.87 iken, $a^{(2)}$ nolu parametrenin (N4 C16 C17 düzlemine C11 atomu uzaklığı + H18 atomu Van der Waals uzaklığı) ihmal edilmesiyle bu değer 0.64'ye düşmüştür. Tablo incelendiğinde E değeri en küçük (0.262) 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 değerine sahip olan $a^{(3)}$ nolu parametrenin (Elektronegatifte Indeks return) ise model performansına katkısı en azdır. $a^{(3)}$ '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: $a^{(2)} > a^{(1)} > a^{(5)} > a^{(4)} > a^{(3)}$

33 eğitim bileşiği kullanılarak kurulan EC-GA modeli, 11 test bileşiği ile kontrol edilmiştir. Eğitim setinde $lqnonline$ 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 5 parametre ile eğitim seti için 0.056 standart hataya sahip R^2 değeri

(0.828) tatmin edicidir. Benzer şekilde test seti için elde edilen R^2 ve standart hata değerleri sırasıyla 0.76 ve 0.152'dir (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. Pirimidin molekülü ve onun türevlerinden oluşan serisi eğitim ve test seti için 5 parametre ile elde edilen eğitim (training) ve test setleri için regresyon grafiği ($R=0.91$)

4. Tartışma ve Sonuç

Bu tez çalışmasında **6-fenil-1-(piridin-4-ilmetil) -1 H-pirazolo [3,4-b] piridin-4-karboksilik asit, (S)-3-(etil-4-(2-hidroksi-3-(2-hidroksiasetamido) propoksi)-5-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol, (2-Metil-4-fenil oksazol-5-il) (4-fenil-piperazin-1-il) metanon, 2-butilamino-6-(4-hidroksi sikloheksil amino) pirimidin** türevlerinden oluşan dört farklı serinin aktiviteleri EC metot ve genetik algoritma optimizasyon tekniğini birleştiren EC-GA metoduyla incelenmiştir. Bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemleri, deneysel yöntemler kullanılarak bir ilacın keşfinden ticari olarak kullanılmasına kadar süreyi ve bu süre zarfından yapılan harcamaları azaltmak amacıyla hem firmalar hem de üniversitelerde kullanılmaktadır.

QSAR modelleri, bileşiklerin kimyasal özellikleri ve biyolojik aktiviteleri arasındaki karmaşık ilişkilere çözüm bulmaya çalışan matematiksel modellerdir. QSAR aktif bileşiklerin özelliklerini ve yapısal ilişkilerini gösterir. Bileşiklerin biyolojik aktiviteleri için hangi kimyasal özelliklerin etkili olduğunu ortaya çıkarmak ve test edilmemiş veya henüz mevcut olmayan moleküllerin biyolojik aktivitelerinin tespitine yardımcı olmak, bu modellerin temel amaçlarıdır. Bu amaçlar doğrultusunda yapılan çalışmada uygun sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır.

Yapılan bu tez çalışmasında deneysel aktivitesi bilinen bileşiklerin teorik aktivitelerinin hesaplanarak, aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivite değerlerinin öngörülmesi ve aktivitesi yüksek yeni bileşikler tasarlanmasına yardımcı olmak için çalışılmıştır.

Çalışma grubumuz tarafından geliştirilen EC-GA metodunun amacı sadece moleküler parametrelerle biyolojik aktivite arasındaki ilişkiyi açıklamak değildir, aynı zamanda çalışılan serideki farmakofor grubun bulunmasına yardımcı olmaktadır.

Yapılan bu tez çalışma kullanılan EC-GA metodunda farmakofor tanımlama, moleküler parametre hazırlanması ve çalışılan serilerdeki bileşiklerin teorik aktivite değerlerinin hesaplarda kullanılmak üzere geliştirilen EMRE yazılımı dört farklı seriye de başarı bir şekilde uygulanmıştır. EC-GA metodun taşıdığı özelliklere göre dört farklı bileşik serisi için de tüm konformasyonel yapılar dikkate alınarak farmakofor gruplar belirlenmiş, bununla birlikte bu dört serideki aktiviteye katkısı en fazla olan parametre setleri belirlenmiş ve bu moleküler parametrelere karşılık gelen κ_j değerleri bulunmuştur.

Bu tez çalışmasında bir diğer önemli özellik ise hem farmakofor tanımlanmasında hem de biyoaktivite değerleri hesaplanırken bütün bileşiklerin konformasyonel esnekliğinin Boltzmann dağılımına bağlı olarak dikkate alınmıştır. Bu amaç doğrultusunda farmakofor belirlenmesi, moleküler parametre ve aktivite hesaplamasında kullanılmak üzere geliştirilen EMRE yazılım paketi bu tez çalışmasında çalışılan dört fark seriye başarılı bir şekilde uygulanmıştır.

Birinci seri olan karboksilik asit molekülünün türevlerini içeren seride farmakofor grubu C1, C3, N1, C4 ve O2 atomlarını içeren beşli bir alt matrizen oluşmaktadır.

56 eğitim bileşiği kullanılarak kurulan EC-GA modeli, 30 test bileşiği ile kontrol edilmiştir. Eğitim setinde $lsqnonline$ fonksiyonu ile elde edilen κ_j değerleri, test setinin aktivite değerlerini hesaplamakta kullanılmıştır. Modelin uyum iyiliği R^2 ile verilir ve veri setinin dağılımını açıklar. Tüm konformerler hesaba dahil edildiğinde en uygun 12 parametre ile eğitim seti için 0.045 standart hataya sahip R^2 değeri (0.88) tatmin edicidir. Benzer şekilde test seti için elde edilen R^2 ve standart hata değerleri sırasıyla 0.76 ve 0.111'dir. Tüm konformerler için Q^2 değeri 0.839, Ext_1 değeri 0.770, Ext_2 değeri 0.750, Ext_3 değeri 0.824, $Con1$ 0.941, $Con2$ 0.869, $Con3$ değeri 0.927 bulunmuştur. Bu değerleri oldukça tatmin edici olup, bundan sonraki çalışmalara yol gösterici olacak niteliktedir.

Oksadiazol türevlerini içeren ikinci seri ise O1, N3, C11, C15, C16, C27 ve C22 atomlarını içeren yedili bir alt matrizen oluşmaktadır. 39 eğitim bileşiği kullanılarak kurulan EC-GA modeli, 16 test bileşiği ile kontrol edilmiştir. Eğitim setinde $lsqnonline$ fonksiyonu ile elde edilen κ_j değerleri, test setinin aktivite değerlerini

hesaplamakta kullanılmıştır. Modelin uyum iyiliği R^2 ile verilir ve veri setinin dağılımını açıklar. Tüm konformerler hesaba dahil edildiğinde en uygun 8 parametre ile eğitim seti için 0.05 standart hataya sahip R^2 değeri (0.87) tatmin edicidir. Benzer şekilde test seti için elde edilen R^2 ve standart hata değerleri sırasıyla 0.80 ve 0.15'dir. Tüm konformerler için Q^2 değeri 0.794, Ext_1 değeri 0.787, Ext_2 değeri 0.786, Ext_3 değeri 0.830, Con1 0.933, Con2 0.896, Con3 değeri 0.926 bulunmuştur. Bu değerleri oldukça tatmin edici olup, bundan sonraki çalışmalara yol gösterici olacak niteliktedir.

Metanon piperazin türevlerini içeren seride ise N1, C9, C10, O2, C13, N3, C16 ve C17 atomlarını içeren sekizli bir alt matrizen oluşmaktadır. 41 eğitim bileşiği kullanılarak kurulan EC-GA modeli, 19 test bileşiği ile kontrol edilmiştir. Eğitim setinde $lq_{nonline}$ fonksiyonu ile elde edilen k_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 8 parametre ile eğitim seti için 0.065 standart hataya sahip R^2 değeri (0.83) tatmin edicidir. Benzer şekilde test seti için elde edilen R^2 ve standart hata değerleri sırasıyla 0.87 ve 0.133'dir. Tüm konformerler için Q^2 değeri 0.768, Ext_1 değeri 0.875, Ext_2 değeri 0.839, Ext_3 değeri 0.764, Con1 0.908, Con2 0.929, Con3 değeri 0.920 bulunmuştur. Bu değerleri oldukça tatmin edici olup, bundan sonraki çalışmalara yol gösterici olacak niteliktedir.

Dördüncü ve son seri pirimidin türevleri içermekte ve C1, N1, C13, C16 ve N5 atomlarını içeren beşli bir alt matrizen oluşmaktadır. 28 eğitim bileşiği kullanılarak kurulan EC-GA modeli, 19 test bileşiği ile kontrol edilmiştir. Eğitim setinde $lq_{nonline}$ fonksiyonu ile elde edilen k_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 5 parametre ile eğitim seti için 0.056 standart hataya sahip R^2 değeri (0.91) tatmin edicidir. Benzer şekilde test seti için elde edilen R^2 ve standart hata değerleri sırasıyla 0.76 ve 0.152'dir. Tüm konformerler için Q^2 değeri 0.769, Ext_1 değeri 0.812, Ext_2 değeri 0.806, Ext_3 değeri 0.868, Con1 0.907, Con2 0.899, Con3 değeri 0.907 bulunmuştur. Bu değerleri oldukça tatmin edici olup, bundan sonraki çalışmalara yol gösterici olacak niteliktedir.

Yapılan bu tez çalışmasında çalışılan bütün seriler için konjenerik herhangi bir bileşiğin ilgili parametre değerleri ve κ_j değerleri aktivite formülünde yerine koyularak çözüldüğünde üzerinde deneysel çalışması yapılmayan ve aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivite tahminlerinin başarılı bir şekilde yapılabileceği hesaplanan R^2 (eğitim ve test seti için), q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , CCC ve standart hata değerlerinden anlaşılmaktadır.

Bu tez çalışmasında grubumuz tarafından geliştirilen EMRE program kullanılmasına rağmen, bileşiklerin ve konformerlerin Spartan, Gaussian programlarının hesaplamaları sonucu elde edilen çıktı dosyalarından bileşiklerin elektronik, geometrik ve fizikokimyasal özellikleri kullanılarak aktivite üzerinde etkisi olduğu tahmin edilen bu değişkenleri hazırlamak kullanılmıştır. Bileşiklerin ve konformerlerin mulliken, elektrostatik yükleri ve atomik Valensleri kullanarak matrisin köşegen olan elemanlarını; Kartezyen koordinatlar, mesafe ve bağ derecesinde kullanılarak köşegen olmayan elemanlarını hesaplayarak bileşiklerin üç boyutlu matrisini (ECME) hazırlamaktadır.

Hesaplamalar yapılırken konformerler arasındaki enerji farkı çok az olduğu için (oda sıcaklığında ortalama 0-2 kcal/mol) biyoalıcıyla ilacın hangi konformerin ya da konformerlerin etkileştiği bilinmediği için hesaplamalarda bileşiklerin bütün konformerleri geliştirilen bu programlarda Boltzmann dağılımlarıyla orantılı olarak dikkate alınarak hesaplamalar gerçekleştirildiği için bu çalışma 4D-QSAR çalışmasıdır. Bu çalışmada dört seri için yapılan modellerin 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 yapılmıştır.

MATLAB (matrix laboratory), çok paradigmatlı sayısal hesaplama yazılımı ve dördüncü nesil programlama dilidir. MATLAB kullanıcıya, matris işleme, fonksiyon ve veri çizme, algoritma uygulama, kullanıcı arayüzü oluşturma, C, C++, Java, ve Fortran gibi diğer dillerde yazılmış programlarla arabağlama imkanı tanır. MATLAB, öncelikli olarak sayısal işleme yönelik üretilmiş olmasına rağmen, isteğe

bağlı olarak sembolik hesaplama yapabilen MuPAD sembolik motorunu kullanır. Ek paket, dinamik ve gömülü sistemler için Simulink'i, grafiksel çoklu alan simülasyonunu ve model tabanlı tasarımı ekler. MATLAB kullanıcıları mühendislik, bilim, ve ekonomi gibi çeşitli alanlardan gelmektedir. MATLAB, yaygın olarak akademik ve araştırma kurumlarında olduğu kadar endüstriyel işletmelerde de çok kullanılmaktadır. Matlab'de yazılan programlar, Matlab'in kendine özgü dili kullanarak yazılır ve MATLAB içinde çalıştırılır.

EC-GA metodundan elde edilen sonuçlara bakıldığında aktivitesi yüksek yeni bileşikler tasarlamak için bu metodun kullanışlı olduğu görülmektedir. Bu programların çalıştırıldığı bilgisayar yeterince hızlı olduğu takdirde bu programlarla Hartree Fock, Density Functional Theory ve Møller Plesset hesaplamalarının sonuçlarında aktivite hesaplamalarında kullanılabilir.

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

Günümüzde ilaç sektörü açısından bilgisayar-destekli ilaç tasarımı konusunda birçok çalışma yapılmasına rağmen, ülkemizde henüz bu yeni yeni gelişmeye başlamıştır. Bu konuda yerli yazılım bulunmaması nedeniyle araştırmacılar yabancı kaynaklı yazılımlara yönelmektedirler ve bu paket programları yurtdışından yüksek ücretlerle temin etmek zorunda kalmaktadırlar.

Hazırlanan yazımlarla; deneysel çalışmalara temel oluşturması amacıyla aktivite gösterebilecek yeni bileşiklerin teorik aktivitelerinin öngörülmesi ve bilinmeyen bileşiklerin tasarlanması ve firmaların AR-GE çalışmalarına katkıda bulunmasını sağlaması açısından oldukça önemli bir çalışmadır.

KAYNAKLAR

- [1] **Gomeni, R., Bani, M., D'Angeli, C., Corsi, M., Bye, A.,** (2001) Computer-assisted drug development (cadd): an emerging technology for designing first-time-in-man and proof-of-concept studies from preclinical experiments, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 261-270
- [2] **Hansch, C., et al.** (1962) Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with hammett substituent constants and partition coefficients, *Nature*, 194, 178-180
- [3] **Cramer R.; Patterson D.; BunceJ.** Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. *J. Am. Chem. Soc.* , 1988, 110, 5959-5967.
- [4] **Klebe G.** Comparative molecular similarity indices analysis: CoMSIA. In 3D QSAR Drug Design, 1998, 3, 87-104
- [5] **Kubinyi H.** Qsar and 3D QSAR in drug design part1: methodology. *Drug discovery today*, 1997, 2(11), 457-467
- [6] **Oberdorf C.; Schmidt T. J.; Wünsch B.** 5D-QSAR for spirocyclic σ_1 receptor ligands by Quasar receptor surface modeling. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 45, 3116-3124
- [7] **Vedani A.; Dobler M.; Lill M.A.** Combining protein modeling and 6D-QSAR-simulating the binding of structurally diverse ligands to the estrogen receptor, *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 3700-3703
- [8] **Polanski J.** Receptor dependent multidimensional QSAR for modelling drug-receptor interactions, *Curr. Med. Chem.*, 2009, 16, 3243-3257
- [9] **Fruhbeis, H., Klein, R., Wallmeier, H.** (1987) Computer-Assisted Molecular Design (CAMD), *An Overview. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 26, 403-418
- [10] **Perkins, R., Fang, H., Tong, W., Welsh, W. J.** (2003) Quantitative Structure-Activity Relationship Methods: Perspectives on Drug Discovery and Toxicology, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22, 8
- [11] **Wavefunction inc.** (2006) 18401 Von Karman Avenue, Suite 370, Irvine, CA 92612 USA
- [12] **Vedani, A., et al.** (2000) Multiple-Conformation and Protonation-State Representation in 4D-QSAR: The Neurokinin-1 Receptor System, *J. Med. Chem.*, 43, 4416-4427
- [13] **Lill, M.A.** (2007) Multi-Dimensional QSAR in Drug Discovery, *Drug Discovery Today*, 12, 1013-1017
- [14] **Dimoglo A. S.** (1987) The Electron-Topological Approach In The Search And Design Of Biologically Active Compounds, Rostow/Don University, *Thesis of Doctor of Sciences*, Russia
- [15] **Çağlar, S.** (2013) Rutenyum(II) Aren Komplekslerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu ile Farmakofor Modellemesi ve 4D-QSAR Analizi. *Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Kayseri.
- [16] **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.
- [17] **Şahin, K.** (2010) Elektron Konformasyonel Genetik Algoritma 4D-Qsar Metodu İle Pirazol, Benzotriazin, Dibenzazosin ve Kinazolin Serilerinde

- Farmakofor Belirlenmesi ve Biyoaktivite Hesabı. *Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, Kayseri.
- [18] **Yanmaz, E.** (2010) Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma Qsar Metodu ile Penisilin Türevlerine Ait Farmakofor Grubunun Belirlenmesi ve Biyoaktivite Hesabı. *Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Kayseri.
- [19] **Aydın, S.** (2010) 3- (1,1-Diokso-2H- (1,2,4)-Benzotiyodiazin-3-il)-4-Hidroksi-2 (1H)-Kinolin Bileşik Serisinin Hepatit C İnhibitörü olarak Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Yöntemi ile QSAR İncelenmesi. *Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Kayseri.
- [20] **Akyüz, L.** (2011) Timin, Benzodiazepin, Tiyazolidin, Pirimidin ve İmidazolidinon Türevlerinin Kantitatif Aktivitelerinin Belirlenmesi. *Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, Kayseri.
- [21] **Çatalkaya, S.** (2014) Dipeptidil bor bileşiklerinin elektron konformasyonel-genetik algoritma (EC-GA) metodu ile 4D-QSAR analizi, *Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, Kayseri.
- [22] **Bersuker, I. B., Bahçeci, S., Boggs, J. E.** (2000) Improved electron-conformational method of pharmacophore identification and bioactivity prediction application to angiotensin converting enzyme inhibitors, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 40, 1363–1376
- [23] **Marenich A. V., Yong P., Bersuker I.B., Boggs J. E.** Quantitative Antidiabetic Activity Prediction for the Class of Guanidino- and Aminoguanidinopropionic Acid Analogs Based on Electron-Conformational Studies. *J. Chem. Inf. Model.* 2008, 48, 556-568
- [24] **Yong P., Marenich A. V., Bersuker I.B., Boggs J. E.** Quantitative antidiabetic drug activity prediction for guanidino-and aminoguanidinoacetic acid compounds. *Abstracts of Papers of The American Chemical Society*, 2004, 18(2), 81-89
- [25] **Marenich A. V., Bersuker I.B., Boggs J. E.** Pharmacophore identification and antidiabetic activity prediction in the class of guanidino-and aminoguanidinoacetic acid compounds. *Abstracts of Papers of The American Chemical Society*, 2005, 229, U789-U789
- [26] **Groziak, M. P.** (2001) Boron therapeutics on the horizon. *American Journal of Therapeutics*, 8(5), 321-328.
- [27] **Güzel, Y., Sarıpınar, E., Yıldırım, İ.** (1997) Electron-topological (ET) investigation of structure-antagonist activity of a series of dibenzo[a,d]cycloalkenimines, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 418, 83-91
- [28] **Şahin, K., Sarıpınar, E., Yanmaz, E., Geçen, N.** (2011) Quantitative bioactivity prediction and pharmacophore identification for benzotriazines derivatives by electron conformational-genetic algorithm qsar method. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 22, 217–238,
- [29] **Sarıpınar, E., Güzel, Y., Patat, Ş., Yıldırım, İ., Akçamur, Y., Dimoglo, A.** (1996) Electron-topological investigation of the structure-antitubercular activity relationship of thiosemicarbazone derivatives. *Arzneimittel-Forschung Drug Research*, 46, 824-828
- [30] **Geçen, N., Sarıpınar, E., Yanmaz, E., Şahin, K.** (2012) Application of electron conformational–genetic algorithm approach to 1,4-dihydropyridines as

- calcium channel antagonists: pharmacophore identification and bioactivity prediction. *The Journal of Molecular Modeling*, 18, 65–82
- [31] **Yanmaz, E., Sarıpinar, E., Şahin, K., Geçen, N., Çopur, F.** (2011) 4d-qsar analysis and pharmacophore modeling: electron conformational-genetic algorithm approach for penicillins. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19, 2199–2210
- [32] **Akyüz, L., Sarıpinar, E., Kaya, E., Yanmaz, E.** (2012) 4D-qsar study of heptderivatives by electron conformational-genetic algorithm method. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 23, 409-433
- [33] **Akyüz, L., Sarıpinar, E.** (2012) Conformation depends on 4d-qsar analysis using ec-ga method: pharmacophore identification and bioactivity prediction of tibos 82 as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry*, DOI:10.3109/14756366.2012.684051
- [34] **Sarıpinar, E., Geçen, N., Şahin, K., Yanmaz, E.** (2010) Pharmacophore identification and bioactivity prediction for triaminotriazine derivatives by electron conformational-genetic algorithm qsar method. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 4157-4168
- [35] **Özalp A.; Yavuz S. Ç.; Sabancı N.; Çopur F.; Kökbudak Z.; Sarıpinar E.** (2016) 4D-QSAR investigation and pharmacophore identification of pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazepines using electron conformational-genetic algorithm method. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 27(4), 317-342
- [36] **Yavuz S.Ç.; Sabancı N.; Sarıpinar E.** (2017) Pharmacophore Modelling and 4D-Qsar Study Of Ruthenium(Ii) Arene Complexes As Anticancer Agents (Inhibitors) By Electron Conformational-Genetic Algorithm Method. *Curr Comput Aided Drug Des.* doi: 10.2174/1573409913666170529103206
- [37] **Devillers, J.** (1996) Principles of Qsar and Drug Design 1, *Genetic Algorithms in Molecular Modeling*, Academic Press Inc, San Diego, 327
- [38] **J. Neres, C.A. Engelhart, E.J. Drake, D. J. Wilson, P. Fu, H. I. Boshoff, C. E. Barry,** (2013) *J. Med. Chemistry* 56, 2385-2405
- [39] **Choi M.J., No E.S., Thorat D.A. ve çalışma arkadaşları** (2013) *J. Of medicinal Chemistry*, 56, 9008-9018
- [40] **Dimoglo, A. S., Shvets, N. M., Tetko, I. V., Livingstone, D. J.** (2001) Electronic topological investigation of the structure – acetylcholinesterase inhibitör activity relationship in the series of n-benzylpiperidine derivatives. *Quantitative Structure-Activity Relationship*, 20, 31-45
- [41] **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
- [42] **Franke, R.** (1984) *Theoretical drug design methods*. Elsevier, Amsterdam, 412
- [43] **Allardyce C. S., Dyson P. J.,** (2001) Ruthenium in medicine: current clinical uses and future prospects. *Platinum Metals Review*, 45, 62-69.
- [44] **Yan Y. K., Melchart M., Habtemariam A., Sadler P. J.,** (2005) Organometallic chemistry, biology and medicine: ruthenium arene anticancer complexes. *Chemical Communications*, 38, 4764-4776.
- [45] **Melchart M., Sadler P. J.,** (2006) Ruthenium Arene Anticancer Complexes. In *Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 39-64

- [46] **Consonni, V., Ballabio, D., Todeschini, R.** (2009) Comments on the definition of the q_2 parameter for qsar validation. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 49, 1669–1678.
- [47] **Lin, L. I.** (1989) A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility, *Biometrics*, 45, 255–268.
- [48] **Schüürmann, G., Ebert, R. U., Chen, J., Wang, B., Kühne, R.** (2008) External validation and prediction employing the predictive squared correlation coefficients test set activity mean vs training set activity mean. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 48, 2140–2145.
- [49] **Chirico, N., Gramatica, P.** (2011) Real external predictivity of qsar models: how to evaluate it? Comparison of different validation criteria and proposal of using the concordance correlation coefficient. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 51, 2320-2335.
- [50] **J. Neres, C.A. Engelhart, E.J. Drake, D. J. Wilson, P. Fu, H. I. Boshoff, C. E. Barry** (2013) Non-Nucleoside Inhibitors of BasE, an Adenylating Enzyme in the Siderophore Biosynthetic Pathway of the Opportunistic Pathogen *Acinetobacter baumannii*, *J. Med. Chemistry* 56, 2385-2405
- [51] **Choi M.J., No E.S., Thorat D.A. ve çalışma arkadaşları** (2013) synthesis and biological evaluation of aryloxazole derivatives as antimetabolic and vascular-disrupting agents for cancer therapy *J. Of medicinal Chemistry*, 56, 9008-9018
- [52] **Zhang W., Zhang D., Stashko M.A. ve çalışma arkadaşları** (2013) pseudo-cyclization through intramolecular hydrogen bond enables discovery of pyridine substituted pyrimidines as new mer kinase inhibitors *J. Of medicinal Chemistry*, 56, 9683-9692
- [53] **Bolli M. H., Abele S., Birker M., Bravo R., Bur R. ve çalışma arkadaşları** (2014) novel slp1 receptor agonists – part 3: from thiophenes to pyridines *J. Of medicinal Chemistry*, 57, 110-130

EK-1

**PİRAZOLO PİRİDİN KARBOKSİLİK ASİT TÜREVLERİNİN
HESAPLAMALARINDA KULLANILAN PARAMETRELER VE
PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)**

PIN	Parametreler	PIN	Parametreler
MESAFE (Å)			
1	C4 – N4	2	C4 – H20
3	O2 – N1	4	C4 – C14
5	C8 – C14	6	N2 – C8
7	O2 – C8	8	N1 – C14
9	N1 – N2	10	N1 – N4
11	N1 – H20	12	N4 – H20
13	O2 – N2	14	N2 – O3
15	N2 – C6	16	C8 – C3
17	C3 – C14	18	C3 – C1
19	C1 – N1	20	O2 – C3
21	N1 – C8	22	C1 – C8
23	C1 – N2	24	O2 – C14
25	O2 – C9	26	O2 – N4
27	C1 – N3	28	C10 – C20
29	C6 – C7	30	C1 – N3
31	C3 – H20	32	C3 – N4
33	C3 – C6	34	C5 – C7
35	N4 – C9	36	N1 – C9
37	C5 – N2		
MESAFE + Van der Waals (Å)			
38	C4(O2) – N4(N4)	39	C4(O2) – H20(H20)
40	O2(H2) – N1(N1)	41	C4(O2) – C14(H9)
42	C8(C8) – C14(H9)	43	N2(N2) – C8(C8)
44	O2(H2) – C8(C8)	45	N1(N1) – C14(H9)
46	N1(N1) – N2(N2)	47	N1(N1) – N4(N4)
48	N1(N1) – H20(H20)	49	N4(N4) – H20(H20)
50	O2(H2) – N2(N2)	51	N2(N2) – O3(O3)
52	N2(N2) – C6(H11)	53	C8(C8) – C3(C3)
54	C3(C3) – C14(H9)	55	C3(C3) – C1(C4)
56	C1(C1) – N1(N1)	57	O2(H2) – C3(C3)
58	N1(N1) – C8(C8)	59	C1(C4) – C8(C8)
60	C1(C4) – N2(N2)	61	O2(H2) – C14(H9)
62	O2(H2) – C9(O3)	63	O2(H2) – N4(N4)
64	C1(C4) – N3(C14)	65	C8(C8) – N2(N2)
66	C6(H11) – C7(H3)	67	C10(H6) – C20(H14)

68	C3(C3) – H20(H20)	69	C3(C3) – N4(N4)
70	C3(C3) – C6(C6)	71	C5(C8) – C7(H3)
72	N4(N4) – C9 (O3)	73	N1(N1) – C9(O3)
74	C5(C8) – N2(N2)		
YÜZEY DİK UZAKLIĞI (Å)			
O2 – C4 – O1 düzlemine			
75	C1	76	C7
77	H3	78	N3
79	N1	80	C14
81	H10	82	C15
83	C20	84	C19
85	N4	86	C8
87	C10	88	C11
89	H1	90	H6
91	C9	92	O3
93	H20		
C1– C3 – N1 düzlemine			
113	H2	114	O2
115	O1	116	C14
117	H10	118	C20
119	C19	120	C16
121	C17	122	N4
123	H9	124	C8
125	C8	126	C11
127	C13	128	C12
129	C9	130	O3
131	H20		
O2 – C7 – C11 düzlemine			
151	H2	152	O1
153	C2	154	N2
155	N3	156	N1
157	C14	158	H10
159	C15	160	C20
161	C19	162	N4
163	C8	164	C10
165	C12	166	C13
167	C9	168	O3
169	H20		
C14 – C20 – C7 düzlemine			
189	H2	190	O2
191	O1	192	C4
193	C1	194	N2
195	N3	196	H10
197	C15	198	C19
199	N4	200	N1
201	C8	202	C10

203	C11	204	C13
205	C9	206	O3
207	H20		
C12 – C1 – C3 düzlemine			
227	H2	228	O2
229	O1	230	C4
231	C7	232	N2
233	N3	234	C14
235	C15	236	C20
237	C19	238	N4
239	C8	240	C10
241	C11	242	C12
243	C9	244	O3
245	H20		
H2 – O2 – N1 düzlemine			
265	C4	266	O1
267	C7	268	N2
269	N3	270	C14
271	C15	272	C20
273	C19	274	N4
275	C5	276	C8
277	C10	278	C11
279	C13	280	C12
281	C9	282	O3
283	H20		
N1 – C11 – C10 düzlemine			
303	H2	304	O2
305	C4	306	O1
307	C7	308	N2
309	N3	310	C14
311	C15	312	C20
313	C19	314	N4
315	C5	316	C8
317	C13	318	C12
319	C9	320	O3
321	H20		
C14 – N2 – O1 düzlemine			
341	H2	342	O2
343	C4	344	C1
345	C7	346	N3
347	C15	348	C20
349	C19	350	N4
351	N1	352	C5
353	C8	354	C10
355	C11	356	C13
357	C9	358	O3
359	H20		

C20 – C19 – C5 düzlemine			
379	H2	380	O2
381	C4	382	O1
383	C2	384	C7
385	N2	386	N3
387	C14	388	C15
389	N4	390	N1
391	C8	392	C10
393	C13	394	C12
395	C9	396	O3
397	H20		
YÜZEY DİK UZAKLIĞI +Van der Waals (Å)			
O2 – C4 – O1 düzlemine Atomun dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
94	C1(C1)	95	C7(H3)
96	H3(H3)	97	N3(C14)
98	N1(N1)	99	C14(H10)
100	H10(H10)	101	C15(C15)
102	C20(H15)	103	C19(H14)
104	N4(N4)	105	C8(C8)
106	C10(H1)	107	C11(H6)
108	H1(H1)	109	H6(H6)
110	C9(O3)	111	O3(O3)
112	H20(H20)		
C1– C3 – N1 düzlemine			
132	H2(H2)	133	O2(H2)
134	O1(O1)	135	C14(H10)
136	H10(H10)	137	C20(H15)
138	C19(H14)	139	C16(H5)
140	C17(H17)	141	N4(N4)
142	H9(H9)	143	C8(C8)
144	C8(C8)	145	C11(H6)
146	C13(H18)	147	C12(H14)
148	C9(O3)	149	O3(O3)
150	H20(H20)		
O2 – C7 – C11 düzlemine			
170	H2(H2)	171	O1(O1)
172	C2(C2)	173	N2(N2)
174	N3(C14)	175	N1(N1)
176	C14(H10)	177	H10(H10)
178	C15(C15)	179	C20(H15)
180	C19(H14)	181	N4(N4)
182	C8(C8)	183	C10(H1)
184	C12(H14)	185	C13(H18)
186	C9(O3)	187	O3(O3)
188	H20(H20)		
C14 – C20 – C7 düzlemine			

208	H2(H2)	209	O2(H2)
210	O1(O1)	211	C4(O2)
212	C1(C1)	213	N2(N2)
214	N3(C14)	215	H10(H10)
216	C15(C15)	217	C19(H14)
218	N4(N4)	219	N1(N1)
220	C8(C8)	221	C10(H1)
222	C11(H6)	223	C13(H18)
224	C9(O3)	225	O3(O3)
226	H20(H20)		
C12 – C1 – C3 düzlemine			
246	H2(H2)	247	O2(H2)
248	O1(O1)	249	C4(O2)
250	C7(H3)	251	N2(N2)
252	N3(C14)	253	C14(H10)
254	C15(C15)	255	C20(H15)
256	C19(H14)	257	N4(N4)
258	C8(C8)	259	C10(H1)
260	C11(H6)	261	C12(H14)
262	C9(O3)	263	O3(O3)
264	H20(H20)		
H2 – O2 – N1 düzlemine			
284	C4(O2)	285	O1(O1)
286	C7(H3)	287	N2(N2)
288	N3(C14)	289	C14(H10)
290	C15(C15)	291	C20(H15)
292	C19(H14)	293	N4(N4)
294	C5(C8)	295	C8(C8)
296	C10(H1)	297	C11(H6)
298	C13(H18)	299	C12(H14)
300	C9(O3)	301	O3(O3)
302	H20(H20)		
N1 – C10 – C11 düzlemine			
322	H2(H2)	323	O2(H2)
324	C4(O2)	325	O1(O1)
326	C7(H3)	327	N2(N2)
328	N3(C14)	329	C14(H10)
330	C15(C15)	331	C20(H15)
332	C19(H14)	333	N4(N4)
334	C5(C8)	335	C8(C8)
336	C13(H18)	337	C12(H14)
338	C9(O3)	339	O3(O3)
340	H20(H20)		
C14 – N2 – O1 düzlemine			
360	H2(H2)	361	O2(H2)
362	C4(O2)	363	C1(C1)
364	C7(H3)	365	N3(C14)

366	C15(C15)	367	C20(H15)
368	C19(H14)	369	N4(N4)
370	N1(N1)	371	C5(C8)
372	C8(C8)	373	C10(H1)
374	C11(H6)	375	C13(H18)
376	C9(O3)	377	O3(O3)
378	H20(H20)		
C20 – C19 – C5 düzlemine			
398	H2(H2)	399	O2(H2)
400	C4(O2)	401	O1(O1)
402	C2(C2)	403	C7(H3)
404	N2(N2)	405	N3(C14)
406	C14(H10)	407	C15(C15)
408	N4(N4)	409	N1(N1)
410	C8(C8)	411	C10(H1)
412	C13(H18)	413	C12(H14)
414	C9(O3)	415	O3(O3)
416	H20(H20)		
AÇILAR (Derece)			
417	H2 O2 C4	418	N2 C14 C15
419	C14 C15 C20	420	N1 C3 N3
421	C8 C5 N1	422	C10 C8 C5
423	O3 C9 C12		
YÜZEY DOĞRU AÇISI (Derece)			
H2-O2-C4 düzlemine			
424	N3 C14	425	C14 C15
426	N1 C8	427	C8 C5
428	C10 C8	429	O3 C9
430	C5 N1		
C14-C15-C20 düzlemine			
431	C6 C1	432	N1 C3
433	C2 C7	434	C8 C5
435	C3 N3	436	H2 O2
437	C9 C12		
O3-C9-C12 düzlemine			
438	H2 O2	439	C7 H3
440	C14 C15	441	N3 N2
442	C10 H1	443	C5 C6
444	C1 C2		
N1-C3-N3 düzlemine			
445	H2 O2	446	C7 H3
447	C14 C15	448	O3 C9
449	C15 C20	450	C17 N4

451	C20 H14		
BAĞ DERECESİ (MULLİKEN)			
452	C4 O1	453	O2 C4
454	N3 N2	455	N1 C3
456	C6 C5	457	N3 C14
458	C4 C1	459	C8 C5
460	C5 N1	461	C2 C3
462	C6 C1	463	C7 N2
BAĞ DERECESİ (LOWDİN)			
464	C4 O1	465	O2 C4
466	N3 N2	467	N1 C3
468	C6 C5	469	N3 C14
470	C4 C1	471	C8 C5
472	C5 N1	473	C2 C3
474	C6 C1	475	C7 N2
YÜKLER			
Mulliken (e⁻)			
476	O2	477	O1
478	O3	479	N1
480	N2	481	N3
482	N4	483	C3
484	C1	485	C4
486	C14	487	C5
488	C15	489	C8
Natural (e⁻)			
490	O2	491	O1
492	O3	493	N1
494	N2	495	N3
496	N4	497	C3
498	C1	499	C4
500	C14	501	C5
502	C15	503	C8
Elektrostatik (e⁻)			
504	O2	505	O1
506	O3	507	N1
508	N2	509	N3
510	N4	511	C3
512	C1	513	C4
514	C14	515	C5
516	C15	517	C8
Mulliken Valens (e⁻)			

518	O2	519	O1
520	O3	521	N1
522	N2	523	N3
524	N4	525	C3
526	C1	527	C4
528	C14	529	C5
530	C15	531	C8
Lowdin Valens (e⁻)			
532	O2	533	O1
534	O3	535	N1
536	N2	537	N3
538	N4	539	C3
540	C1	541	C4
542	C14	543	C5
544	C15	545	C8
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu			
546	O2	547	O1
548	O3	549	N1
550	N2	551	N3
552	N4	553	C3
554	C1	555	C4
556	C14	557	C5
558	C15	559	C8
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
560	O2	561	O1
562	O3	563	N1
564	N2	565	N3
566	N4	567	C3
568	C1	569	C4
570	C14	571	C5
572	C15	573	C8
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu			
574	O2	575	O1
576	O3	577	N1
578	N2	579	N3
580	N4	581	C3
582	C1	583	C4
584	C14	585	C5
586	C15	587	C8
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
588	O2	589	O1

590	O3	591	N1
592	N2	593	N3
594	N4	595	C3
596	C1	597	C4
598	C14	599	C5
600	C15	601	C8
Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi			
602	O2	603	O1
604	O3	605	N1
606	N2	607	N3
608	N4	609	C3
610	C1	611	C4
612	C14	613	C5
614	C15	615	C8
Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi			
616	O2	617	O1
618	O3	619	N1
620	N2	621	N3
622	N4	623	C3
624	C1	625	C4
626	C14	627	C5
628	C15	629	C8
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi (eV)			
630	O2	631	O1
632	O3	633	N1
634	N2	635	N3
636	N4	637	C3
638	C1	639	C4
640	C14	641	C5
642	C15	643	C8
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi (eV)			
644	O2	645	O1
646	O3	647	N1
648	N2	649	N3
650	N4	651	C3
652	C1	653	C4
654	C14	655	C5
656	C15	657	C8
Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi (eV)			
658	O2	659	O1
660	O3	661	N1

662	N2	663	N3
664	N4	665	C3
666	C1	667	C4
668	C14	669	C5
670	C15	671	C8
Fukui Atomik Elektrofilitik Reaktivite İndeksi (eV)			
672	O2	673	O1
674	O3	675	N1
676	N2	677	N3
678	N4	679	C3
680	C1	681	C4
682	C14	683	C5
684	C15	685	C8
ELEKTRONİK PARAMETRELER			
686	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı	687	Kararlılık İndeksi
688	Aktivasyon Enerji İndeksi	689	Hardness
690	Elektronegatiflik İndeksi	691	Kimyasal Potansiyel
692	Softness	693	Elektrofilitik İndeks
694	HOMO	695	LUMO
696	Nükleofilitik İndeks	697	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı (eV)
698	Kararlılık İndeksi (eV)	699	Aktivasyon Enerji İndeksi (eV)
700	Hardness (eV)	701	Elektronegatiflik İndeksi (eV)
702	Kimyasal Potansiyel (eV)	703	Softness (eV)
704	Elektrofilitik İndeks (eV)	705	HOMO (eV)
706	LUMO (eV)	707	Nükleofilitik İndeks (eV)
708	relE	709	E
710	relE _{aq}	711	E _{aq}
712	Solvasyon Enerjisi	713	Dipol
714	CPK Area	715	CPK Volume
716	ACC Area	717	Min El Pot
718	Min Loc Pot	719	Log P
720	HBD count	721	Psa
722	CPK Ovality	723	Polar Area
724	ACC Polar Area	725	Max El Pot
726	Polarizability	727	HBA Count
DİHEDRAL (Torsiyon) AÇISI (Derece)			
728	H1 O2 C4 C1	729	O1 C4 C1 C2
730	H11 C6 C5 C8	731	N2 N3 C14 C15

732	N3 C14 C15 C20	733	N1 C5 C8 C11
734	H10 C14 C15 C20	735	C6 C5 C8 C10
736	H9 C14 N3 C3	737	N2 N3 C14 H10



EK-2

**PROPOKSI METİLFENİL OKSADIAZOL VE TÜREVLERİNİN
HESAPLAMALARINDA KULLANILAN PARAMETRELER VE
PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)**

PIN	Parametreler	PIN	Parametreler
MESAFE (Å)			
1	O2 O5	2	C15 O5
3	C1 O5	4	C7 O5
5	O3 O5	6	N4 O5
7	C12 O5	8	C1 C12
9	C1 O3	10	C2 O5
11	C1 C8	12	C2 O2
13	N1 C7	14	C4 C7
15	C22 O5	16	C22 C7
17	C22 O2	18	N3 C8
19	C3 O3	20	C14 O1
21	N2 N4	22	C8 C22
23	C3 C8	24	C3 C9
25	N1 N4	26	N1 C16
27	O5 C16	28	O1 C16
29	C3 C16	30	C22 C16
31	O5 C14	32	O1 C14
33	C3 C14	34	C22 C14
35	O4 C14	36	O4 C16
37	O4 C22	38	O4 O1
39	O4 C7	40	O4 C3
MESAFE + Van der Waals (Å)			
41	O2(O2) O5(H24)	42	C15(C16) O5(H24)
43	C1(C1) O5(H24)	44	C7(C9) O5(H24)
45	O3(H16) O5(H24)	46	N4(H22) O5(H24)
47	C12(C11) O5(H24)	48	C1(C1) C12(C15)
49	C1(C1) O3(H16)	50	C2(C2) O5(H24)
51	C1(C1) C8(O2)	52	C2(C2) O2(O2)
53	N1(N1) C7(C7)	54	C4(H7) C7(C7)
55	C22(H25) O5(H24)	56	C22(H25) C7(C7)
57	C22(H25) O2(C17)	58	N3(N3) C8(O2)
59	C3(C26) O3(H16)	60	C14(H4) O1(O1)
61	N2(N2) N4(H22)	62	C8(O2) C22(H25)
63	C3(C26) C8(O2)	64	C3(C26) C9(C7)
65	N1(N1) N4(H22)	66	N1(N1) C16(H1)
67	O5(H24) C16(H1)	68	O1(O1) C16(H1)

69	C3(C26) C16(H1)	70	C22(H25) C16(H1)
71	O5(H24) C14(H10)	72	O1(O1) C14(H9)
73	C3(C26) C14(H9)	74	C22(H25) C14(H10)
75	O4(O4) C14(H4)	76	O4(O4) C16(H1)
77	C22(H25) O4(O4)	78	O4(O4) O1(O1)
79	O4(O4) C7(C9)	80	O4(O4) C3(C26)
YÜZEY DİK UZAKLIĞI (Å)			
O5-C21-C20 DÜZLEMİ			
81	O3	82	O2
83	C14	84	C15
85	C8	86	C7
87	C9	88	N2
89	N3	90	C1
91	O1	92	H24
93	C22	94	N1
95	C6	96	C5
97	C4	98	C3
99	C2		
C14-C13-C8 DÜZLEMİ			
119	H24	120	O5
121	O4	122	N4
123	O3	124	O2
125	C16	126	C7
127	C9	128	N2
129	N3	130	C1
131	O1	132	C5
133	C6	134	N1
135	C2	136	C3
137	C4		
N2-C9-N3 DÜZLEMİ			
157	H24	158	O5
159	O4	160	N4
161	O3	162	O2
163	C8	164	C16
165	C14	166	C7
167	C1	168	O1
169	C5	170	C6
171	N1	172	C2
173	C3	174	C4
175	C22		
C11-C7-C10 DÜZLEMİ			
195	H24	196	O5
197	O4	198	N4
199	O3	200	O2
201	C8	202	C16
203	C14	204	C9

205	N2	206	N3
207	O1	208	C1
209	N1	210	C4
211	C2	212	C5
213	C22		
O4-C20-N4 DÜZLEMİ			
233	H24	234	O5
235	O3	236	O2
237	C8	238	C14
239	C16	240	C7
241	C9	242	N2
243	N3	244	C1
245	O1	246	C5
247	N1	248	C2
249	C3	250	C4
251	C22		
N1-C6-C5 DÜZLEMİ			
271	H24	272	O5
273	O4	274	N4
275	O3	276	O2
277	C8	278	C16
279	C14	280	C7
281	C9	282	N2
283	N3	284	C1
285	O1	286	C3
287	C4	288	C2
289	C22		
C16-C15-C12 DÜZLEMİ			
309	H24	310	O5
311	O4	312	N4
313	O3	314	O2
315	C8	316	C14
317	C7	318	C9
319	N2	320	N3
321	C1	322	O1
323	N1	324	C2
325	C3	326	C4
327	C22		
C18-O3-H16 DÜZLEMİ			
347	H24	348	O5
349	O4	350	O2
351	O2	352	C8
353	C16	354	C14
355	C7	356	C9
357	N2	358	N3
359	C1	360	O1
361	N1	362	C2

363	C3	364	C4
365	C22		
C2-C3-C4 DÜZLEMİ			
385	H24	386	O5
387	O4	388	N4
389	O3	390	O2
391	C8	392	C16
393	C14	394	C7
395	C9	396	N2
397	N3	398	C1
399	O1	400	N1
401	C5	402	C6
403	C22		
YÜZEY DİK UZAKLIĞI +Van der Waals (Å)			
O5-C21-C20 Düzlemine Atomun dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
100	O3(H16)	101	O2(O2)
102	C14(H4)	103	C15(C16)
104	C8(C8)	105	C7(C7)
106	C9(C9)	107	N2(N2)
108	N3(N3)	109	C1(C1)
110	O1(O1)	111	H24(H24)
112	C22(H25)	113	N1(N1)
114	C6(H11)	115	C5(C5)
116	C4(H7)	117	C3(C26)
118	C2(C27)		
C14-C13-C8 DÜZLEMİ			
138	H24(H24)	139	O5(H24)
140	O4(O4)	141	N4(H22)
142	O3(H16)	143	O2(O2)
144	C16(H1)	145	C7(C7)
146	C9(C9)	147	N2(N2)
148	N3(N3)	149	C1(C1)
150	O1(O1)	151	C5(C5)
152	C6(H11)	153	N1(N1)
154	C2(C27)	155	C3(C26)
156	C4(H7)		
N2-C9-N3 DÜZLEMİ			
176	H24(H24)	177	O5(H24)
178	O4(O4)	179	N4(H22)
180	O3(H16)	181	O2(O2)
182	C8(C8)	183	C16(H1)
184	C14(H4)	185	C7(C7)
186	C1(C1)	187	O1(O1)
188	C5(C5)	189	C6(H11)
190	N1(N1)	191	C2(C27)
192	C3(C26)	193	C4(H7)

194	C2(C27)		
C11-C7-C10 DÜZLEMİ			
214	H24(H24)	215	O5(H24)
216	O4(O4)	217	N4(H22)
218	O3(H16)	219	O2(O2)
220	C8(C8)	221	C16(H1)
222	C14(H4)	223	C9(C9)
224	N2(N2)	225	N3(N3)
226	O1(O1)	227	C1(C1)
228	N1(N1)	229	C4(H7)
230	C2(C27)	231	C5(C5)
232	C22(H25)		
O4-C20-N4 DÜZLEMİ			
252	H24(H24)	253	O5(H24)
254	O3(H16)	255	O2(O2)
256	C8(C8)	257	C14(H4)
258	C16(H1)	259	C7(C7)
260	C9(C9)	261	N2(N2)
262	N3(N3)	263	C1(C1)
264	O1(O1)	265	C5(C5)
266	N1(N1)	267	C2(C27)
268	C3(C26)	269	C4(H7)
270	C22(H25)		
N1-C6-C5 DÜZLEMİ			
290	H24(H24)	291	O5(H24)
292	O4(O4)	293	N4(H22)
294	O3(H16)	295	O2(O2)
296	C8(C8)	297	C16(H1)
298	C14(H4)	299	C7(C7)
300	C9(C9)	301	N2(N2)
302	N3(N3)	303	C1(C1)
304	O1(O1)	305	C3(C26)
306	C4(H7)	307	C2(C27)
308	C22(H25)		
C16-C15-C12 DÜZLEMİ			
328	H24(H24)	329	O5(H24)
330	O4(O4)	331	N4(H22)
332	O3(H16)	333	O2(O2)
334	C8(C8)	335	C14(H4)
336	C7(C7)	337	C9(C9)
338	N2(N2)	339	N3(N3)
340	C1(C1)	341	O1(O1)
342	N1(N1)	343	C2(C27)
344	C3(C26)	345	C4(H7)
346	C22(H25)		
C18-O3-H16 DÜZLEMİ			
366	H24(H24)	367	O5(H24)

368	O4(O4)	369	N4(H22)
370	O2(O2)	371	C8(C8)
372	C16(H1)	373	C14(H4)
374	C7(C7)	375	C9(C9)
376	N2(N2)	377	N3(N3)
378	C1(C1)	379	O1(O1)
380	N1(N1)	381	C2(C27)
382	C3(C26)	383	C4(H7)
384	C22(H25)		
C2-C3-C4 DÜZLEMİ			
404	H24(H24)	405	O5(H24)
406	O4(O4)	407	N4(H22)
408	O3(H16)	409	O2(O2)
410	C8(C8)	411	C16(H1)
412	C14(H4)	413	C7(C7)
414	C9(C9)	415	N2(N2)
416	N3(N3)	417	C1(C1)
418	O1(O1)	419	N1(N1)
420	C5(C5)	421	C6(H11)
422	C22(C25)		
AÇILAR (Derece)			
423	H24 O5 C21	424	O4 C20 C21
425	N4 C19 C18	426	C8 O2 C17
427	C14 C13 C8	428	C8 C12 C15
429	C10 C7 C9	430	C9 N2 C1
431	C1 C5 C6	432	C2 C27 H36
433	O1 N3 O3	434	N3 C11 H16
435	N3 N2 H16	436	N3 N2 O3
437	N3 N2 O4		
YÜZEY DOĞRU AÇISI (Derece)			
O5-C21-C20 düzlemine			
438	O2 C17	439	C7 C10
440	C9 C7	441	C13 C14
442	N3 O1	443	C15 C12
444	C18 C17	445	C1 C5
446	C2 C27	447	-
O2 C8 C13 düzlemine			
448	C21 O5	449	N4 C19
450	C13 C8	451	C15 C12
452	C7 C11	453	C9 C7
454	O1 C1	455	C1 C5
456	C2 C27	457	-
N4 C19 C18 düzlemine			

458	C21 O5	459	O2 C17
460	C13 C8	461	C15 C12
462	C7 C11	463	C9 C7
464	O1 C1	465	C1 C5
466	C2 C27	467	-
C7 C9 N2 düzlemine			
468	C21 O5	469	C20 N4
470	O2 C17	471	C13 C14
472	C10 C13	473	C15 C12
474	O1 C1	475	C1 O5
476	C2 C27	477	-
C1 O1 N3 düzlemi			
478	C21 O5	479	C20 N4
480	C18 C17	481	C8 O2
482	C15 C12	483	C7 C11
484	C9 N2	485	C1 C5
486	C2 C27	487	-
BAĞ DERECESİ (MULLİKEN)			
488	O5 C24	489	O4 C20
490	C20 N4	491	C18 O3
492	O2 C17	493	O2 C8
494	C13 C14	495	C12 C15
496	C9 C7	497	C1 N2
498	N3 C9	499	O1 N3
500	O1 C1	501	C1 C5
502	-	503	C2 C27
504	C2 N1	505	C3 C26
BAĞ DERECESİ (LOWDİN)			
506	O5 C24	507	O4 C20
508	C20 N4	509	C18 O3
510	O2 C17	511	O2 C8
512	C13 C14	513	C12 C15
514	C9 C7	515	C1 N2
516	N3 C9	517	O1 N3
518	O1 C1	519	C1 C5
520	-	521	C2 C27
522	C2 N1	523	C3 C26
YÜKLER			
Mulliken (e')			
524	O5	525	C20
526	O4	527	N4

528	O3	529	O2
530	C8	531	C7
532	C9	533	N3
534	N2	535	C1
536	O1	537	C18
538	C5		
Natural (e⁻)			
539	O5	540	C20
541	O4	542	N4
543	O3	544	O2
545	C8	546	C7
547	C9	548	N3
549	N2	550	C1
551	O1	552	C18
553	C5		
Elektrostatik (e⁻)			
554	O5	555	C20
556	O4	557	N4
558	O3	559	O2
560	C8	561	C7
562	C9	563	N3
564	N2	565	C1
566	O1	567	C18
568	C5		
Mulliken Valens (e⁻)			
569	O5	570	C20
571	O4	572	N4
573	O3	574	O2
575	C8	576	C7
577	C9	578	N3
579	N2	580	C1
581	O1	582	C18
583	C5		
Lowdin Valens (e⁻)			
584	O5	585	C20
586	O4	587	N4
588	O3	589	O2
590	C8	591	C7
592	C9	593	N3
594	N2	595	C1
596	O1	597	C18

598	C5		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu			
599	O5	600	C20
601	O4	602	N4
603	O3	604	O2
605	C8	606	C7
607	C9	608	N3
609	N2	610	C1
611	O1	612	C18
613	C5		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
614	O5	615	C20
616	O4	617	N4
618	O3	619	O2
620	C8	621	C7
622	C9	623	N3
624	N2	625	C1
626	O1	627	C18
628	C5		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu			
629	O5	630	C20
631	O4	632	N4
633	O3	634	O2
635	C8	636	C7
637	C9	638	N3
639	N2	640	C1
641	O1	642	C18
643	C5		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
644	O5	645	C20
646	O4	647	N4
648	O3	649	O2
650	C8	651	C7
652	C9	653	N3
654	N2	655	C1
656	O1	657	C18
658	C5		
Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi			
659	O5	660	C20
661	O4	662	N4
663	O3	664	O2

665	C8	666	C7
667	C9	668	N3
669	N2	670	C1
671	O1	672	C18
673	C5		
Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi			
674	O5	675	C20
676	O4	677	N4
678	O3	679	O2
680	C8	681	C7
682	C9	683	N3
684	N2	685	C1
686	O1	687	C18
688	C5		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi (eV)			
689	O5	690	C20
691	O4	692	N4
693	O3	694	O2
695	C8	696	C7
697	C9	698	N3
699	N2	700	C1
701	O1	702	C18
703	C5		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi (eV)			
704	O5	700	C20
706	O4	702	N4
708	O3	704	O2
710	C8	706	C7
712	C9	708	N3
714	N2	710	C1
716	O1	712	C18
718	C5		
Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi (eV)			
719	O5	720	C20
721	O4	722	N4
723	O3	724	O2
725	C8	726	C7
727	C9	728	N3
729	N2	730	C1
731	O1	732	C18
733	C5		

Fukui Atomik Elektrofilitik Reaktivite İndeksi (eV)			
734	O5	735	C20
736	O4	737	N4
738	O3	739	O2
740	C8	741	C7
742	C9	743	N3
744	N2	745	C1
746	O1	747	C18
748	C5		
ELEKTRONİK PARAMETRELER			
749	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı	750	Kararlılık İndeksi
751	Aktivasyon Enerji İndeksi	752	Hardness
753	Elektronegatiflik İndeksi	754	Kimyasal Potansiyel
755	Softness	756	Elektrofilitik İndeks
757	HOMO	758	LUMO
759	Nükleofilik İndeks	760	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı (eV)
761	Kararlılık İndeksi (eV)	762	Aktivasyon Enerji İndeksi (eV)
763	Hardness (eV)	764	Elektronegatiflik İndeksi (eV)
765	Kimyasal Potansiyel (eV)	766	Softness (eV)
767	Elektrofilitik İndeks (eV)	768	HOMO (eV)
769	LUMO (eV)	770	Nükleofilik İndeks (eV)
771	relE	772	E
773	relEaq	774	Eaq
775	Solvasyon Enerjisi	776	Dipol
777	CPK Area	778	CPK Volume
779	ACC Area	780	Min El Pot
781	Min Loc Pot	782	Log P
783	HBD count	784	Psa
785	CPK Ovality	786	Polar Area
787	ACC Polar Area	788	Max El Pot
789	Polarizability	790	HBA Count
DİHEDRAL (Torsiyon) AÇISI (Derece)			
791	O5 C21 C20 O4	792	O4 C20 N4 C19
793	N4 C19 C18 C17	794	O3 C18 C17 O2
795	C17 O2 C8 C12	796	C16 C15 C12 C8
797	C14 C13 C8 O2	798	C10 C7 C9 N2
799	N2 C1 C5 C6	800	N1 C2 C27 C23
801	O1 N3 O5 H24	802	O1 N3 O2 O4

803	O1 N3 C11 C15	804	O1 N3 C11 C16
------------	---------------	------------	---------------



EK-3

**FENİL PİPERAZİNİL METANON TÜREVLERİNİN
HESAPLAMALARINDA KULLANILAN PARAMETRELER VE
PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)**

PIN	Parametreler	PIN	Parametreler
MESAFE (Å)			
1	C19 C6	2	H27 N3
3	H27 N2	4	H27 O2
5	H27 C10	6	H27 O1
7	H27 N1	8	H27 C3
9	C12 N3	10	C12 N2
11	C12 O2	12	C12 O1
13	C12 N1	14	C12 C7
15	C12 C6	16	N3 N2
17	N3 O1	18	N3 N1
19	N3 O2	20	N3 N1
21	N3 C7	22	N3 C9
23	N2 O2	24	N2 O1
25	N2 N1	26	N2 C7
27	O2 O1	28	O2 N1
29	O2 C7	30	O2 C9
31	N3 C6	32	N2 C6
33	O2 C6	34	N1 C6
35	O1 C6	36	C7 C6
37	N2 F1	38	N1 F1
39	N3 F1	40	O2 F1
MESAFE + Van der Waals (Å)			
41	C19(H27) C6(H6)	42	H27(H27) N3(N3)
43	H27(H27) N2(N2)	44	H27(H27) O2(O2)
45	H27(H27) C10(C10)	46	H27(H27) O1(O1)
47	H27(H27) N1(N1)	48	H27(H27) C3(C3)
49	C12(C12) N3(N3)	50	C12(C12) N2(N2)
51	C12(C12) O2(O2)	52	C12(C12) O1(O1)
53	C12(C12) N1(N1)	54	C12(C12) C7(C7)
55	C12(C12) C6(H6)	56	N3(N3) N2(N2)
57	N3(N3) O1(O1)	58	N3(N3) N1(N1)
59	N3(N3) O2(O2)	60	N3(N3) N1(N1)
61	N3(N3) C7(C7)	62	N3(N3) C9(C9)
63	N2(N2) O2(O2)	64	N2(N2) O1(O1)
65	N2(N2) N1(N1)	66	N2(N2) C7(C7)
67	O2(O2) O1(O1)	68	O2(O2) N1(N1)

69	O2(O2) C7(C7)	70	O2(O2) C9(C9)
71	N3(N3) C6(H6)	72	N2(N2) C6(H6)
73	O2(O2) C6(H6)	74	N1(N1) C6(H6)
75	O1(O1) C6(H6)	76	C7(C7) C6(H6)
77	N2(N2) F1(F1)	78	N1(N1) F1(F1)
79	N3(N3) F1(F1)	80	O2(O2) F1(F1)
YÜZEY DİK UZAKLIĞI (Å)			
O2 C21 C20 DÜZLEMİ			
81	C6	82	C1
83	C5	84	C3
85	C7	86	N1
87	C9	88	O1
89	C11	90	N2
91	C17	92	C13
93	C16	94	C14
95	N3	96	C12
97	C18	98	C15
99	C19		
C9 N2 N3 DÜZLEMİ			
119	C6	120	C1
121	C5	122	C7
123	N1	124	O1
125	C11	126	C10
127	O2	128	C17
129	C13	130	C16
131	C14	132	C12
133	C20	134	C15
135	C18	136	C21
137	C19		
N1 O1 O2 DÜZLEMİ			
157	C6	152	C1
153	C5	154	C3
155	C7	156	C9
157	C10	158	N2
159	C17	160	C13
161	N3	162	C14
163	C16	164	C12
165	C20	166	C15
167	C18	168	C21
169	C19		
C19 N2 N3 DÜZLEMİ			
195	C6	196	C1
197	C5	198	C3
199	C7	200	N1
201	C9	202	O1
203	C11	204	C10

205	O2	206	C17
207	C16	208	C12
209	C20	210	C18
211	C15	212	C21
213	C19		
C12 N1 O1 DÜZLEMİ			
233	C6	234	C1
235	C5	236	C3
237	C7	238	C9
239	C11	240	C10
241	O2	242	N2
243	N3	244	C17
245	C16	246	C12
247	C20	248	C18
249	C15	250	C21
251	C19		
N2 O2 C11 DÜZLEMİ			
271	C6	272	C1
273	C5	274	C3
275	C7	276	N1
277	C9	278	O1
279	C10	280	N3
281	C17	282	C14
283	C16	284	C12
285	C20	286	C18
287	C15	288	C21
289	C19		
N3 C20 O1 DÜZLEMİ			
309	C6	310	C1
311	C5	312	C3
313	C7	314	N1
315	C9	316	C11
317	C10	318	O2
319	N2	320	C17
321	C16	322	C14
323	C12	324	C18
325	C15	326	C21
327	C19		
C21 N2 C9 DÜZLEMİ			
347	C6	348	C1
349	C5	350	C3
351	C7	352	N1
353	C9	354	C11
355	C10	356	O2
357	N2	358	C17
359	C16	360	C14
361	C12	362	C20

363	C18	364	C15
365	C19		
C3 N2 C19 DÜZLEMİ			
385	C6	386	C1
387	C2	388	C5
389	C4	390	C7
391	N1	392	C9
393	C11	394	C10
395	O2	396	C17
397	N3	398	C12
399	C14	400	C20
401	C18	402	C15
403	C21		
YÜZEY DİK UZAKLIĞI +Van der Waals (Å)			
O2 C21 C20 DÜZLEMİ düzlemine Atomun dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
100	C6(H6)	101	C1(H1)
102	C5(H20)	103	C3(C3)
104	C7(C7)	105	N1(N1)
106	C9(C8)	107	O1(O1)
108	C11(C11)	109	N2(N2)
110	C17(H13)	111	C13(H9)
112	C16(H18)	113	C14(H10)
114	N3(N3)	115	C12(C12)
116	C18(O3)	117	C15(O4)
118	C19(H27)		
C9 N2 N3 DÜZLEMİ			
138	C6(H6)	139	C1(H1)
140	C5(H20)	141	C7(C7)
142	N1(N1)	143	O1(O1)
144	C11(C11)	145	C10(C10)
146	O2(O2)	147	C17(H13)
148	C13(H9)	149	C16(H18)
150	C14(H10)	151	C12(C12)
152	C20(H21)	153	C15(O4)
154	C18(O3)	155	C21(H5)
156	C19(H27)		
N1 O1 O2 DÜZLEMİ			
176	C6(H6)	177	C1(H1)
178	C5(H20)	179	C3(C3)
180	C7(C7)	181	C9(C8)
182	C10(C10)	183	N2(N2)
184	C17(H13)	185	C13(H9)
186	N3(N3)	187	C14(H10)
188	C16(H18)	189	C12(C12)
190	C20(H21)	191	C18(O3)
192	C15(O4)	193	C21(H5)

194	C19(H27)		
C19 N2 N3 DÜZLEMİ			
214	C6(H6)	215	C1(H1)
216	C5(H20)	217	C3(C3)
218	C7(C7)	219	N1(N1)
220	C9(C8)	221	O1(O1)
222	C11(C11)	223	C10(C10)
224	O2(O2)	225	C17(H13)
226	C16(H18)	227	C12(C12)
228	C20(H21)	229	C18(O3)
230	C15(O4)	231	C21(H5)
232	C19(H27)		
C12 N1 O1 DÜZLEMİ			
252	C6(H6)	253	C1(H1)
254	C5(H20)	255	C3(C3)
256	C7(C7)	257	C9(C8)
258	C11(C11)	259	C10(C10)
260	O2(O2)	261	N2(N2)
262	N3(N3)	263	C17(H13)
264	C16(H18)	265	C12(C12)
266	C20(H21)	267	C18(O3)
268	C15(O4)	269	C21(H5)
270	C19(H27)		
N2 O2 C11 DÜZLEMİ			
290	C6(H6)	291	C1(H1)
292	C5(H20)	293	C3(C3)
294	C7(C7)	295	N1(N1)
296	C9(C8)	297	O1(O1)
298	C10(C10)	299	N3(N3)
300	C17(H13)	301	C13(H9)
302	C16(H18)	303	C12(C12)
304	C20(H21)	305	C18(O3)
306	C15(O4)	307	C21(H5)
308	C19(H27)		
N3 C20 O1 DÜZLEMİ			
328	C6(H6)	329	C1(H1)
330	C5(H20)	331	C3(C3)
332	C7(C7)	333	N1(N1)
334	C9(C8)	335	C11(C11)
336	C10(C10)	337	O2(O2)
338	N2(N2)	339	C17(H13)
340	C16(H18)	341	C14(H10)
342	C12(C12)	343	C18(O3)
344	C15(O4)	345	C21(H5)
346	C19(H27)		
C21 N2 C9 DÜZLEMİ			
366	C6(H6)	367	C1(H1)

368	C5(H20)	369	C3(C3)
370	C7(C7)	371	N1(N1)
372	C9(C8)	373	C11(C11)
374	C10(C10)	375	O2(O2)
376	N3(N3)	377	C17(H13)
378	C16(H18)	379	C14(H10)
380	C12(C12)	381	C20(H21)
382	C18(O3)	383	C15(O4)
384	C19(H27)		
C3 N2 C19 DÜZLEMİ			
404	C6(H6)	405	C1(H1)
406	C2(F1)	407	C5(H20)
408	C4(H4)	409	C7(C7)
410	N1(N1)	411	C9(C8)
412	O1(O1)	413	C11(C11)
414	C10(C10)	415	O2(O2)
416	C17(H13)	417	N3(N3)
418	C12(C12)	419	C20(H21)
420	C18(O3)	421	C15(O4)
422	C21(H5)		
AÇILAR (Derece)			
423	H6 C6 C1	424	C2 C3 C7
425	C3 C7 C11	426	N1 C9 C8
427	C9 C8 H3	428	C7 C11 C10
429	O2 C10 N2	430	C10 N2 C17
431	N3 C12 C20	432	C12 C21 H5
433	C18 C19 H27	434	O3 C18 C19
435	N1 O1 N3	436	N1 C9 O2
437	N1 C10 C13		
YÜZEY DOĞRU AÇISI (Derece)			
N1 O1 O2 düzlemine			
438	C6 C19	439	C3 C12
440	C10 N3	441	C7 N2
442	C8 N2	443	C8 N3
444	C3 C19	445	C6 C12
446	C10 C12	447	C10 C9
N2 N3 N1 düzlemine			
448	C6 C19	449	C3 C12
450	C9 C10	451	O2 O1
452	C8 O2	453	C9 C7
454	C3 C19	455	C6 C12
456	C10 C12	457	C10 C9
C10 C12 O1 düzlemine			

458	C6 C19	459	C3 C12
460	C7 O2	461	O2 N3
462	O2 N2	463	C8 N3
464	C3 C19	465	C6 C12
466	C7 C12	467	C8 N2
C7 N3 C19 düzlemine			
468	C6 N3	469	C3 C12
470	C9 C10	471	O2 O1
472	O2 N2	473	C8 N2
474	C3 C10	475	C6 C12
476	C10 C12	477	C10 C9
C1 O1 N3 düzlemi			
478	C6 C19	479	C7 C12
480	C9 C10	481	O1 N2
482	O2 N2	483	C8 N2
484	C3 C10	485	C6 C12
486	C10 C12	487	C10 C9
BAĞ DERECESİ (MULLİKEN)			
488	N1 C9	489	C11 C10
490	O2 C10	491	C10 N2
492	C7 C11	493	C3 C7
494	N3 C12	495	C9 O1
496	C9 C8	497	C6 C5
498	C6 C1	499	C12 C20
500	C12 C21	501	N2 C16
502	N2 C17	503	C19 C18
504	C19 C15	505	N2 N3
BAĞ DERECESİ (LOWDİN)			
506	N1 C9	507	C11 C10
508	O2 C10	509	C10 N2
510	C7 C11	511	C3 C7
512	N3 C12	513	C9 O1
514	C9 C8	515	C6 C5
516	C6 C1	517	C12 C20
518	C12 C21	519	N2 C16
520	N2 C17	521	C19 C18
522	C19 C15	523	N2 N3
YÜKLER			
Mulliken (e')			
524	C3	525	C7
526	N1	527	C9

528	O1	529	C11
530	C10	531	O2
532	N2	533	N3
534	C12	535	C19
536	C20	537	C21
538	C6		
Natural (e⁻)			
539	C3	540	C7
541	N1	542	C9
543	O1	544	C11
545	C10	546	O2
547	N2	548	N3
549	C12	550	C19
551	C20	552	C21
553	C6		
Elektrostatik (e⁻)			
554	C3	555	C7
556	N1	557	C9
558	O1	559	C11
560	C10	561	O2
562	N2	563	N3
564	C12	565	C19
566	C20	567	C21
568	C6		
Mulliken Valens (e⁻)			
569	C3	570	C7
571	N1	572	C9
573	O1	574	C11
575	C10	576	O2
577	N2	578	N3
579	C12	580	C19
581	C20	582	C21
583	C6		
Lowdin Valens (e⁻)			
584	C3	585	C7
586	N1	587	C9
588	O1	589	C11
590	C10	591	O2
592	N2	593	N3
594	C12	595	C19
596	C20	597	C21

598	C6		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu			
599	C3	600	C7
601	N1	602	C9
603	O1	604	C11
605	C10	606	O2
607	N2	608	N3
609	C12	610	C19
611	C20	612	C21
613	C6		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
614	C3	615	C7
616	N1	617	C9
618	O1	619	C11
620	C10	621	O2
622	N2	623	N3
624	C12	625	C19
626	C20	627	C21
628	C6		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu			
629	C3	630	C7
631	N1	632	C9
633	O1	634	C11
635	C10	636	O2
637	N2	638	N3
639	C12	640	C19
641	C20	642	C21
643	C6		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
644	C3	645	C7
646	N1	647	C9
648	O1	649	C11
650	C10	651	O2
652	N2	653	N3
654	C12	655	C19
656	C20	657	C21
658	C6		
Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi			
659	C3	660	C7
661	N1	662	C9
663	O1	664	C11

665	C10	666	O2
667	N2	668	N3
669	C12	670	C19
671	C20	672	C21
673	C6		
Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi			
674	C3	675	C7
676	N1	677	C9
678	O1	679	C11
680	C10	681	O2
682	N2	683	N3
684	C12	685	C19
686	C20	687	C21
688	C6		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi (eV)			
689	C3	690	C7
691	N1	692	C9
693	O1	694	C11
695	C10	696	O2
697	N2	698	N3
699	C12	700	C19
701	C20	702	C21
703	C6		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi (eV)			
704	C3	700	C7
706	N1	702	C9
708	O1	704	C11
710	C10	706	O2
712	N2	708	N3
714	C12	710	C19
716	C20	712	C21
718	C6		
Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi (eV)			
719	C3	720	C7
721	N1	722	C9
723	O1	724	C11
725	C10	726	O2
727	N2	728	N3
729	C12	730	C19
731	C20	732	C21
733	C6		

Fukui Atomik Elektrofilitik Reaktivite İndeksi (eV)			
734	C3	735	C7
736	N1	737	C9
738	O1	739	C11
740	C10	741	O2
742	N2	743	N3
744	C12	745	C19
746	C20	747	C21
748	C6		
ELEKTRONİK PARAMETRELER			
749	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı	750	Kararlılık İndeksi
751	Aktivasyon Enerji İndeksi	752	Hardness
753	Elektronegatiflik İndeksi	754	Kimyasal Potansiyel
755	Softness	756	Elektrofilitik İndeks
757	HOMO	758	LUMO
759	Nükleofilik İndeks	760	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı (eV)
761	Kararlılık İndeksi (eV)	762	Aktivasyon Enerji İndeksi (eV)
763	Hardness (eV)	764	Elektronegatiflik İndeksi (eV)
765	Kimyasal Potansiyel (eV)	766	Softness (eV)
767	Elektrofilitik İndeks (eV)	768	HOMO (eV)
769	LUMO (eV)	770	Nükleofilik İndeks (eV)
771	relE	772	E
773	relEaq	774	Eaq
775	Solvasyon Enerjisi	776	Dipol
777	CPK Area	778	CPK Volume
779	ACC Area	780	Min El Pot
781	Min Loc Pot	782	Log P
783	HBD count	784	Psa
785	CPK Ovality	786	Polar Area
787	ACC Polar Area	788	Max El Pot
789	Polarizability	790	HBA Count
DİHEDRAL (Torsiyon) AÇISI (Derece)			
791	C2 C3 C7 C11	792	O1 C11 C10 O2
793	C11 C10 N2 C16	794	N1 C9 C10 O2
795	C13 N3 C12 C20	796	N1 C9 C10 O2
797	N1 C9 C16 C17	798	N1 C9 C16 C13
799	N1 C9 C16 C13	800	O2 C10 C17 C13
801	O2 C10 C16 N3	802	O2 C10 C13 C19

EK-4

HİDROKSİ SİKLOHEKZİL AMİNO PİRİMİDİN VE TÜREVLERİNİN
HESAPLAMALARINDA KULLANILAN PARAMETRELER VE
PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)

PIN	Parametreler	PIN	Parametreler
MESAFE (Å)			
1	N4 N5	2	N1 N5
3	N2 N5	4	N3 N5
5	N4 N3	6	N4 C18
7	N4 O1	8	N4 C14
9	N4 C15	10	N1 C18
11	N1 O1	12	N1 C14
13	C14 C3	14	C14 C1
15	C14 C18	16	C14 C15
17	C14 C5	18	C14 O1
19	C14 N5	20	C14 C17
21	C14 C6	22	C18 N2
23	C18 O1	24	C18 C6
25	O1 N3	26	O1 C6
27	O1 N5	28	O1 C17
29	O1 N2	30	N1 C17
31	N4 C5	32	N4 C17
33	N2 C17	34	N2 C14
35	N2 C15	36	N3 C17
37	N3 C17	38	N3 C15
39	C5 O1	40	C5 C18
MESAFE + Van der Waals (Å)			
41	N4(H16) N5(N5)	42	N1(N1) N5(N5)
43	N2(N2) N5(N5)	44	N3(H2) N5(N5)
45	N4(H16) N3(H2)	46	N4(H16) C18(C20)
47	N4(H16) O1(H7)	48	N4(H16) C14(H24)
49	N4(H16) C15(C15)	50	N1(N1) C18(C20)
51	N1(N1) O1(H7)	52	N1(N1) C14(H24)
53	C14(H24) C3(C3)	54	C14(H24) C1(C1)
55	C14(H24) C18(C20)	56	C14(H24) C15(C15)
57	C14(H24) C5(H10)	58	C14(H24) O1(H7)
59	C14(H24) N5(N5)	60	C14(H24) C17(H39)
61	C14(H24) C6(C6)	62	C18(C20) N2(N2)
63	C18(C20) O1(H7)	64	C18(C20) C6(C6)
65	O1(H7) N3(H2)	66	O1(H7) C6(C6)
67	O1(H7) N5(N5)	68	O1(H7) C17(H39)

69	O1(H7) N2(N2)	70	N1(N1) C17(H39)
71	N4(H16) C5(H10)	72	N4(H16) C17(H39)
73	N2(N2) C17(H39)	74	N2(N2) C14(H24)
75	N2(N2) C15(C15)	76	N3(H2) C17(H39)
77	N3(H2) C18(C20)	78	N3(H2) C15(C15)
79	C5(H10) O1(H7)	80	C5(H10) C18(C20)
YÜZEY DİK UZAKLIĞI (Å)			
N1 N2 C6 DÜZLEMİ			
81	C14	82	O1
83	C18	84	C16
85	C17	86	N5
87	C19	88	C15
89	C8	90	N3
91	C1	92	C5
93	C3	94	N4
95	C11	96	C12
97	C13	98	C7
99	C4		
C14 N4 N1 DÜZLEMİ			
119	C8	120	O1
121	C18	122	C16
123	C17	124	N5
125	C19	126	C15
127	C6	128	N3
129	C1	130	C5
131	C3	132	N2
133	C11	134	C12
135	C13	136	C7
137	C4		
O1 C18 N2 DÜZLEMİ			
157	C14	158	N2
159	C8	160	C16
161	C17	162	N5
163	C19	164	C15
165	C6	166	N3
167	C1	168	C5
169	C3	170	N4
171	C11	172	C12
173	C13	174	C7
175	C4		
C3 C6 N5 DÜZLEMİ			
195	C14	196	O1
197	C18	198	C16
199	C17	200	N2
201	C19	202	C15
203	C8	204	N3

205	C1	206	C5
207	C2	208	N4
209	C11	210	C12
211	C13	212	C7
213	C4		
N4 N2 N3 DÜZLEMİ			
233	C14	234	O1
235	C18	236	C16
237	C17	238	N5
239	C19	240	C15
241	C6	242	N2
243	C1	244	C5
245	C3	246	C8
247	C11	248	C12
249	C13	250	C7
251	C4		
N4 C5 C1 DÜZLEMİ			
271	C14	272	O1
273	C18	274	C16
275	C17	276	N5
277	C19	278	C15
279	C6	280	N3
281	N2	282	C2
283	C3	284	C8
285	C11	286	C12
287	C13	288	C7
289	C4		
N3 N5 C19 DÜZLEMİ			
309	C14	310	O1
311	C18	312	C16
313	C17	314	N2
315	C2	316	C15
317	C6	318	C8
319	C1	320	C5
321	C3	322	N4
323	C11	324	C12
325	C13	326	C7
327	C4		
N4 C16 C17 DÜZLEMİ			
347	C14	348	O1
349	C18	350	N2
351	C2	352	N5
353	C19	354	C15
355	C6	356	N3
357	C1	358	C5
359	C3	360	C8
361	C11	362	C12

363	C13	364	C7
365	C4		
C18 N3 C5 DÜZLEMİ			
385	C14	386	O1
387	N2	388	C16
389	C17	390	N5
391	C19	392	C15
393	C6	394	C2
395	C1	396	C8
397	C3	398	N4
399	C11	400	C12
401	C13	402	C7
403	C4		
YÜZEY DİK UZAKLIĞI +Van der Waals (Å)			
N1 N2 C6 DÜZLEMİ düzlemine Atomun dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
100	C14(H24)	101	O1(H7)
102	C18(C20)	103	C16(H38)
104	C17(H39)	105	N5(N5)
106	C19(H30)	107	C15(C15)
108	C8(H13)	109	N3(H2)
110	C1(C1)	111	C5(H10)
112	C3(C3)	113	N4(H16)
114	C11(H18)	115	C12(H19)
116	C13(H22)	117	C7(H12)
118	C4(H6)		
C14 N4 N1 DÜZLEMİ			
138	C8(H13)	139	O1(H7)
140	C18(C20)	141	C16(H38)
142	C17(H39)	143	N5(N5)
144	C19(H30)	145	C15(C15)
146	C6(C6)	147	N3(H2)
148	C1(C1)	149	C5(H10)
150	C3(C3)	151	N2(N2)
152	C11(H18)	153	C12(H19)
154	C13(H22)	155	C7(H12)
156	C4(H6)		
O1 C18 N2 DÜZLEMİ			
176	C14(H24)	177	N2(N2)
178	C8(H13)	179	C16(H38)
180	C17(H39)	181	N5(N5)
182	C19(H30)	183	C15(C15)
184	C6(C6)	185	N3(H2)
186	C1(C1)	187	C5(H10)
188	C3(C3)	189	N4(H16)
190	C11(H18)	191	C12(H19)
192	C13(H22)	193	C7(H12)

194	C4(H6)		
C3 C6 N5 DÜZLEMİ			
214	C14(H24)	215	O1(H7)
216	C18(C20)	217	C16(H38)
218	C17(H39)	219	N2(N2)
220	C19(H30)	221	C15(C15)
222	C8(H13)	223	N3(H2)
224	C1(C1)	225	C5(H10)
226	C2(H8)	227	N4(H16)
228	C11(H18)	229	C12(H19)
230	C13(H22)	231	C7(H12)
232	C4(H6)		
N4 N2 N3 DÜZLEMİ			
252	C14(H24)	253	O1(H7)
254	C18(C20)	255	C16(H38)
256	C17(H39)	257	N5(N5)
258	C19(H30)	259	C15(C15)
260	C6(C6)	261	N2(N2)
262	C1(C1)	263	C5(H10)
264	C3(C3)	265	C8(H13)
266	C11(H18)	267	C12(H19)
268	C13(H22)	269	C7(H12)
270	C4(H6)		
N4 C5 C1 DÜZLEMİ			
290	C14(H24)	291	O1(H7)
292	C18(C20)	293	C16(H38)
294	C17(H39)	295	N5(N5)
296	C19(H30)	297	C15(C15)
298	C6(C6)	299	N3(H2)
300	N2(N2)	301	C2(H8)
302	C3(C3)	303	C8(H13)
304	C11(H18)	305	C12(H19)
306	C13(H22)	307	C7(H12)
308	C4(H6)		
N3 N5 C19 DÜZLEMİ			
328	C14(H24)	329	O1(H7)
330	C18(C20)	331	C16(H38)
332	C17(H39)	333	N2(N2)
334	C2(H8)	335	C15(C15)
336	C6(C6)	337	C8(H13)
338	C1(C1)	339	C5(H10)
340	C3(C3)	341	N4(H16)
342	C11(H18)	343	C12(H19)
344	C13(H22)	345	C7(H12)
346	C4(H6)		
N4 C16 C17 DÜZLEMİ			
366	C14(H24)	367	O1(H7)

368	C18(C20)	369	N2(N2)
370	C2(H8)	371	N5(N5)
372	C19(H30)	373	C15(C15)
374	C6(C6)	375	N3(H2)
376	C1(C1)	377	C5(H10)
378	C3(C3)	379	C8(H13)
380	C11(H18)	381	C12(H19)
382	C13(H22)	383	C7(H12)
384	C4(H6)		
C18 N3 C5 DÜZLEMİ			
404	C14(H24)	405	O1(H7)
406	N2(N2)	407	C16(H38)
408	C17(H39)	409	N5(N5)
410	C19(H30)	411	C15(C15)
412	C6(C6)	413	C2(H8)
414	C1(C1)	415	C8(H13)
416	C3(C3)	417	N4(H16)
418	C11(H18)	419	C12(H19)
420	C13(H22)	421	C7(H12)
422	C4(H6)		
AÇILAR (Derece)			
423	N4 N1 N2	424	C5 N3 C15
425	N4 N3 N5	426	N4 N1 N5
427	N4 N3 C14	428	N5 N2 N1
429	C3 N3 C15	430	C18 N2 N3
431	C14 N3 C5	432	C18 O1 N4
YÜZEY DOĞRU AÇISI (Derece)			
C5 N3 C15 düzlemine			
433	C14 N4	434	O1 C18
435	N1 N2	436	C11 C18
437	C2 N4	438	O1 C14
439	C11 O1	440	C18 C14
441	C2 C14	442	C2 C18
N4 N3 N5 düzlemine			
443	C14 N2	444	O1 C18
445	N1 N2	446	C11 C18
447	C2 C5	448	O1 C14
449	C11 O1	450	C18C14
451	C2 C14	452	C2 C18
C3 N3 C15 düzlemine			
453	C14 N4	454	O1 C18
455	N1 N2	456	C11 C18
457	C2 N4	458	O1 C14

459	C11 O1	460	C18 C14
461	C2 C14	462	C2 C18
C18 N2 N3 düzlemine			
463	C14 N4	464	O1 C14
465	N1 N4	466	C11 C14
467	C2 N4	468	O1 C14
469	C11 O1	470	N4 C14
471	C2 C14	472	C2 N3
C18 O1 N4 düzlemi			
473	C14 N2	474	N1 C14
475	N1 N2	476	C11 C14
477	C2 N4	478	N3 C14
479	C11 N3	480	N3 C14
481	C2 C14	482	C2 N3
BAĞ DERECESİ (MULLİKEN)			
483	C11 N4	484	N4 C3
485	C3 N1	486	C1 N3
487	C1 C6	488	C6 C15
489	C6 C5	490	N2 C5
491	C15 N5	492	N5 C16
493	N3 C2	494	C14 C13
495	N3 N5	496	C8 O1
497	N4 N1	498	N3 N1
499	C19 C17	500	C17 C18
BAĞ DERECESİ (LOWDİN)			
501	C11 N4	502	N4 C3
503	C3 N1	504	C1 N3
505	C1 C6	506	C6 C15
507	C6 C5	508	N2 C5
509	C15 N5	510	N5 C16
511	N3 C2	512	C14 C13
513	N3 N5	514	C8 O1
515	N4 N1	516	N3 N1
517	C19 C17	518	C17 C18
YÜKLER			
Mulliken (e⁻)			
519	N4	520	C3
521	N1	522	N2
523	C1	524	C5
525	C6	526	N3
527	C15	528	N5

529	C14	530	C18
531	O1	532	C16
533	C17		
Natural (e⁻)			
533	N4	534	C3
535	N1	536	N2
537	C1	538	C5
539	C6	540	N3
541	C15	542	N5
543	C14	544	C18
545	O1	546	C16
547	C17		
Elektrostatik (e⁻)			
547	N4	548	C3
549	N1	550	N2
551	C1	552	C5
553	C6	554	N3
555	C15	556	N5
557	C14	558	C18
559	O1	560	C16
561	C17		
Mulliken Valens (e⁻)			
561	N4	562	C3
563	N1	564	N2
565	C1	566	C5
567	C6	568	N3
569	C15	570	N5
571	C14	572	C18
573	O1	574	C16
575	C17		
Lowdin Valens (e⁻)			
576	N4	577	C3
578	N1	579	N2
580	C1	581	C5
582	C6	583	N3
584	C15	585	N5
586	C14	587	C18
588	O1	589	C16
590	C17		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu			
591	N4	592	C3

593	N1	594	N2
595	C1	596	C5
597	C6	598	N3
599	C15	600	N5
601	C14	602	C18
603	O1	604	C16
605	C17		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
606	N4	607	C3
608	N1	609	N2
610	C1	611	C5
612	C6	613	N3
614	C15	615	N5
616	C14	617	C18
618	O1	619	C16
620	C17		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu			
621	N4	622	C3
623	N1	624	N2
625	C1	626	C5
627	C6	628	N3
629	C15	630	N5
631	C14	632	C18
633	O1	634	C16
635	C17		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
636	N4	637	C3
638	N1	639	N2
640	C1	641	C5
642	C6	643	N3
644	C15	645	N5
646	C14	647	C18
648	O1	649	C16
650	C17		
Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi			
651	N4	652	C3
653	N1	654	N2
655	C1	656	C5
657	C6	658	N3
659	C15	660	N5
661	C14	662	C18

663	O1	664	C16
665	C17		
Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi			
666	N4	667	C3
668	N1	669	N2
670	C1	671	C5
672	C6	673	N3
674	C15	675	N5
676	C14	677	C18
678	O1	679	C16
680	C17		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi (eV)			
681	N4	682	C3
683	N1	684	N2
685	C1	686	C5
687	C6	688	N3
689	C15	690	N5
691	C14	692	C18
693	O1	694	C16
695	C17		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi (eV)			
695	N4	696	C3
697	N1	698	N2
699	C1	700	C5
701	C6	702	N3
703	C15	704	N5
705	C14	706	C18
707	O1	708	C16
709	C17		
Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi (eV)			
710	N4	711	C3
712	N1	713	N2
714	C1	715	C5
716	C6	717	N3
718	C15	719	N5
720	C14	721	C18
722	O1	723	C16
724	C17		
Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi (eV)			
725	N4	726	C3
727	N1	728	N2

729	C1	730	C5
731	C6	732	N3
733	C15	734	N5
735	C14	736	C18
737	O1	738	C16
739	C17		



ÖZGEÇMİŞ



Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Burak TÜZÜN
Doğum Yeri ve Tarihi	İzmir, 23.03.1982
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü 58140 Sivas
E-posta Adresi	btuzun@cumhuriyet.edu.tr

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	İzmir Anadolu Dış Ticaret Lisesi, 2000
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2007
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2010

İş Tecrübesi

Cumhuriyet Üniversitesi	Araştırma Görevlisi, 2010-devam ediyor
-------------------------	--