

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

**FENİLPIRAZİN, ALKİNİLFENOKSİASETİK ASİT VE
FTALAZİN TÜREVLERİNİN ELEKTRON-
KONFORMASYONEL GENETİK ALGORİTMA (EC-GA)
METODU İLE 4D-QSAR ANALİZİ**

**Hazırlayan
Semiha KÖPRÜ**

**Danışman
Prof. Dr. Emin SARIPINAR**

Doktora Tezi

**Haziran 2018
KAYSERİ**

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

**FENİLPİRAZİN, ALKİNİLFENOKSİASETİK ASİT VE
FTALAZİN TÜREVLERİNİN ELEKTRON-
KONFORMASYONEL GENETİK ALGORİTMA (EC-GA)
METODU İLE 4D-QSAR ANALİZİ**

(Doktora Tezi)

**Hazırlayan
Semiha KÖPRÜ**

**Danışman
Prof. Dr. Emin SARIPINAR**

**Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından FBD-12-4015 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Haziran 2018
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

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

Semiha KÖPRÜ

S. Köprü

YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI

“Fenilpirazin, Alkinilfenoksiasetik Asit, Ftalazin Türevlerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu ile 4D-QSAR Analizi” adlı Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Semiha KÖPRÜ



Danışman

Prof. Dr. Emin SARIPINAR



Kimya ABD Başkanı

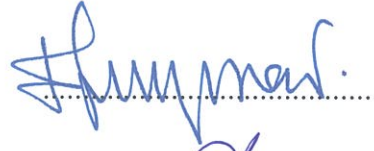
Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Prof. Dr. Emin SARIPINAR danışmanlığında Semiha KÖPRÜ tarafından hazırlanan “Fenilpirazin, Alkinilfenoksiasetik Asit, Ftalazin Türevlerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu İle 4D-QSAR Analizi” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

19 / 06 / 2018

JÜRİ:

Danışman : Prof. Dr. Emin SARIPINAR



Üye : Prof. Dr. Şerife TOKALIOĞLU



Üye : Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN



Üye : Prof. Dr. Mustafa SAÇMACI

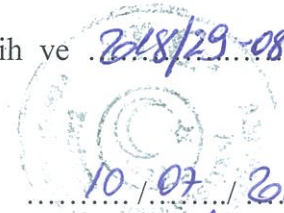


Üye : Dr. Öğr. Gör. Nazmiye SABANCI



ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 10/07/2018 tarih ve 2018/29-08 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


10 / 07 / 2018

Prof. Dr. Mehmet AKKURT

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının doktora tezi olarak gerçekleşmesinde öncü olan ve her aşamada önerileri ile çalışmaya yön veren, ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Emin SARIPINAR'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım esnasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, çalışmanın şekillenmesinde desteklerini gördüğüm Tez İzleme Komitesi'nin değerli üyeleri Sayın Prof. Dr. Şerife TOKALIOĞLU ve Sayın Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN' a teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşım Öğr. Gör. Sevtap ÇAĞLAR YAVUZ ve Yakup MEMİŞ'e teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca, maddi ve manevi açıdan her türlü desteklerini tez çalışmasının başarıya ulaşmasını sağlayan anneme, babama ve kardeşlerime çok teşekkür ediyorum.

İlgi, sabır ve yardımlarını çalışmanın her aşamasında bana desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan eşim Mustafa KÖPRÜ, oğlum Mehmet KÖPRÜ' ye desteklerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmayı destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi' ne (FBD-12-4015) teşekkür ederim.

Semiha KÖPRÜ

Kayseri, Haziran 2018

**FENİLPIRAZİN, ALKİNİLFENOKSİASETİK ASİT, FTALAZİN
TÜREVLERİNİN ELEKTRON KONFORMASYONAL-GENETİK
ALGORİTMA (EC-GA) METODU İLE 4D-QSAR ANALİZİ**

Semiha KÖPRÜ

**Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Doktora Tezi, Haziran 2018
Danışman: Prof. Dr. Emin SARIPINAR**

ÖZET

Bu çalışmada fenilpirazin, alkinilfenoksiasetik asit ve ftalazin Türevlerinin aktivitesinden sorumlu farmakofor gruplarının belirlenmesi ve bileşik serilerinin biyoaktivite tahmini elektron konformasyonel genetik algoritma (EC-GA) metodu kullanılarak yapılmıştır. Bu kapsamda farmakofor grubu belirlemek ve biyolojik aktivite hesaplamaları için 4D-QSAR yazılım paketi (EMRE, ECSP ve MATLAB kodları) geliştirilmiştir. Serilerdeki tüm bileşikler için kuantum kimyasal hesaplamalar ve konformasyonel analizleri semiempirik-PM3/HF-6-31G* metodu kullanılarak (sulu ortamda) Spartan 10 paket programında yapılmıştır. Hesaplamalar sonucunda elde edilen veriler kullanılarak EMRE programı ile her bir konformer için üç boyutlu elektron konformasyonel uygunluk matrisleri (ECMC) hazırlanmıştır. Sonra ECSP programı ile farmakofor grup olarak adlandırılan elektron konformasyonel alt matris (ECSA) belirlenmiştir. Fenilpirazin, alkinilfenoksiasetik asit ve ftalazin serilerindeki bileşiklerin her bir konformeri için moleküler parametreler EMRE programı ile hazırlanmıştır. Teorik aktivite değerlerini bulmak ve aktiviteye etki eden en önemli parametre gruplarının belirlenmesi için genetik algoritma ve doğrusal olmayan en küçük kareler (lsqnonlin) yöntemi kullanılmıştır. Seriler, eğitim ve test seti olmak üzere sınıflandırılarak istatistiksel analizleri yapılmıştır. Fenilpirazin, alkinilfenoksiasetik asit ve ftalazin serilerinin $R^2_{\text{eğitim}}$, R^2_{test} değerleri için sırasıyla 0.868, 0.900, 0.858, 0.857, 0.829, 0.797 bulunmuştur. Bu seriler için çapraz doğrulama katsayıları (q^2) değerleri ise sırasıyla 0.794, 0.810, 0.757'dir.

Anahtar Kelimeler: 4D-QSAR, EC-GA, Fenilpirazin, Alkinilfenoksiasetik Asit, Ftalazin, Farmakofor, Genetik Algoritma.

**4D-QSAR ANALYSIS OF PHENYLPYRAZINE, ALKINYLPENOXYACETIC
ACID, PHTHALAZINE DERIVATIVES BY ELECTRON
CONFORMATIONAL-GENETIC ALGORITHM (EC-GA) METHOD**

Semiha KÖPRÜ

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

Ph.D. Thesis, June 2018

Supervisor: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

ABSTRACT

In this study, determination of pharmacophore groups responsible for the activity of Phenylpyrazine, Alkynylphenoxyacetic Acid and Phthalazine Derivatives and bioactivity prediction of compound series was performed using the electron-conformational genetic algorithm (EC-GA) method. In this context, the 4D-QSAR software package (EMRE, ECSP and MATLAB codes) has been developed to identify pharmacophore groups and to calculate biological activity. Quantum chemical calculations and conformational analyzes for all the compounds in the series were performed using the semiempiric-PM3 / HF-6-31G * method (in aqueous media) on the Spartan 10 packet program. Three dimensional electron conformal fitness matrices (ECMC) were prepared for each conformer by the EMRE program using the data obtained from the calculations. Then the ECSP program determined the electron conformational sub-matrix (ECSA), which is called the pharmacophore group. Molecular parameters for each conformer of compounds in the phenylpyrazine, alkynylphenoxyacetic acid and phthalazine series are prepared by the EMRE program.

Genetic algorithm and non-linear least squares (lsqnonlin) method were used to find the theoretical activity values and determine the most important parameter groups affecting the activity. The series were classified as training and test set and statistical analyzes were made. The R^2_{training} and R^2_{test} values for series of phenylpyrazine, alkynylphenoxyacetic acid and phthalazine were found 0.868, 0.900, 0.858, 0.857, 0.829, 0.797 respectively. The cross validation coefficients (q^2) for these series are 0.794, 0.810, 0.757, respectively.

Keywords: 4D-QSAR, EC-GA, Phenylpyrazine, Alkylphenoxyacetic Acid, Phthalazine, Pharmacophore, Genetic Algorithm.

İÇİNDEKİLER

FENİLPIRAZİN, ALKİNİLFENOKSİASETİK ASİT, FTALAZİN TÜREVLERİNİN ELEKTRON KONFORMASYONAL-GENETİK ALGORİTMA (EC-GA) METODU İLE 4D-QSAR ANALİZİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	ii
KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	xi
TABLolar LİSTESİ	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xviii

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş	1
1.2. İlaç Keşfi ve Bilgisayar-Destekli İlaç Tasarımı (CADD)	3
1.3. QSAR (Nicel Yapı Aktivite İlişkisi) Metodları	3

2. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç	8
2.2. Metot	8
2.2.1. Elektron Topolojik Metot (ETM)	9
2.2.2. Elektron Konformasyonel Metot (ECM)	10
2.2.2.1. Konformerler ve ECMC Matrislerinin Oluşturulması	10

2.2.2.2. Farmakofor Tanımlama.....	11
2.2.2.3. APS ve AG Grupları.....	12
2.2.2.4. Aktivitenin Genel Formülü.....	13
2.2.3. Optimizasyon ve Genetik Algoritma	15
2.2.4. Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu	17
2.2.4.1. EMRE Yazılımının Geliştirilmesi	19
2.2.4.2. Adım 1: Bileşik Serisinin Seçimi	19
2.2.4.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz	20
2.2.4.4. Adım 3: ECMC'lerin Oluşturulması	21
2.2.4.5. Adım 4: ECMC'lerin Karşılaştırılması ve Farmakofor Grup Tanımlama	22
2.2.4.6. Adım 5: Parametre Hazırlama ve APS/AG Grupları	25
2.2.4.7. Adım 6: Parametre Seçimi ve Aktivite Hesaplanması	30
2.2.4.8. Adım 7: Model Doğrulama	31
2.2.4.8.1. Dahili Doğrulama (İnternal Validation)	32
2.2.4.8.2. Harici Doğrulama (External Validation).....	33

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Bileşik Serilerinin Seçimi.....	36
3.1.1. Fenilpirazin Türevleri.....	36
3.1.1.1. Fenilpirazin Serisi için ECMC Hazırlama ve Farmakofor Grup Belirleme	42
3.1.1.2. Fenilpirazin Türevleri için Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı	45
3.1.1.3. Fenilpirazin Serisi PDE10A Aktivite Türü İçin Farmakofor Grup Belirleme	46
3.1.1.4. Fenilpirazin Serisi PDE10A Aktivite Türü İçin Biyoaktivite Hesabı	48

3.1.1.5. Fenilpirazin Serisi PDE2 Aktivite Türü İçin Farmakofor Grup Belirleme	59
3.1.1.6. Fenilpirazin Serisi PDE2 Aktivite Türü İçin Biyoaktivite Hesabı	61
3.1.2. Alkinilfenoksiasetik Asit Türevleri	72
3.1.2.1. Alkinilfenoksiasetik Asit Serisi için ECMC Hazırlama ve Farmakofor Grup Belirleme	80
3.1.2.2. Alkinilfenoksiasetik Asit Türevleri için Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı	84
3.1.3. Ftalazin Türevleri	97
3.1.3.1. Ftalazin Serisi için ECMC Hazırlama ve Farmakofor Grup Belirleme	105
3.1.3.2. Ftalazin Türevleri için Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı	107
3.1.3.3. Ftalazin Serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ Aktivitesi'ne Göre Farmakofor Grup Belirleme	108
3.1.3.4. Ftalazin Serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ Aktivitesi'ne Göre Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı	110
3.1.3.5. Ftalazin Serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ Aktivitesi'ne Göre Farmakofor Grup Belirleme	122
3.1.3.6. Ftalazin Serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ Aktivitesi'ne Göre Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı	124
3.1.3.7. Ftalazin Serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ Aktivitesi'ne Göre Farmakofor Grup Belirleme	136
3.1.3.8. Ftalazin Serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ Aktivitesi'ne Göre Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı	138
3.1.3.9. Ftalazin Serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ Aktivitesi'ne Göre Farmakofor Grup Belirleme	150
3.1.3.10. Ftalazin Serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ Aktivitesi'ne Göre Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı	152

4. BÖLÜM

TARTIşMA-SONUÇ	165
KAYNAKÇA	172
EKLER.....	179
EK 1. FENİLPİRAZİN SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)	179
EK 2: ALKİNİLFENOKSİASETİK ASİT SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)	187
EK-3: FTALAZİN SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)	195
ÖZGEÇMİş.....	204

KISALTMALAR

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
q^2	: Dahili çapraz doğrulama değeri
q^2_{ext1}	: Harici çapraz doğrulama değeri (Eğitim ortalama)
q^2_{ext2}	: Harici çapraz doğrulama değeri (Test ortalama)
q^2_{ext3}	: Harici çapraz doğrulama değeri (Eğitim ve Test seti içerir)
QSAR	: Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
$R^2_{\text{eğitim}}$	: Eğitim seti için regresyon katsayı değeri
R^2_{test}	: Test seti için regresyon katsayı değeri
SAR	: Yapı Aktivite İlişkisi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Kullanılan parametrelerin gruplandırılması.....	26
Tablo 3.1.	Fenilpirazin serisi için temel iskelet yapısı, sübstitüentler, konformer sayıları, deneysel aktivite değerleri IC ₅₀ (nM).	37
Tablo 3.2.	Fenilpirazin serisindeki 67 nolu bileşiğe ait 15 adet konformer için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri.....	40
Tablo 3.3.	Fenilpirazin serisi için hazırlanmış atm dosyası	41
Tablo 3.4.	Fenilpirazin Serisi PDE10A aktivite türü için Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (67) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 28 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 8 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 78 bileşiğin 251 konformeri için ECSA tolerans matrisi.	47
Tablo 3.5.	Fenilpirazin Serisi PDE10A aktivite türünde eğitim ve test seti için 1 ile 7 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri	48
Tablo 3.6.	Fenilpirazin Serisi PDE10A aktivite türünde eğitim ve test seti için 8 ile 15 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri.....	51
Tablo 3.7.	Fenilpirazin serisi PDE10A aktivite türü için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri	53
Tablo 3.8.	Fenilpirazin serisi PDE10A aktivite türü için 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri.....	54
Tablo 3.9.	Fenilpirazin serisi PDE10A aktivite türü için genetik algoritma ile seçilen en uygun 10 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 67. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri	56
Tablo 3.10.	Fenilpirazin serisi PDE10A aktivite türü için 10 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3.....	57

Tablo 3.11. Fenilpirazin Serisi PDE2 aktivite türü için Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (18) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 28 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 8 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 78 bileşiğin 251 konformeri için ECSA tolerans matrisi.	60
Tablo 3.12. Fenilpirazin Serisi PDE2 aktivite türünde eğitim ve test seti için 1 ile 7 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri	61
Tablo 3.13. Fenilpirazin serisi PDE2 aktivite türünde eğitim ve test seti için 8 ile 15 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri	64
Tablo 3.14. Fenilpirazin serisi PDE2 aktivite türü için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri	66
Tablo 3.15. Fenilpirazin serisinde PDE2 aktivite türü için 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri.....	67
Tablo 3.16. Fenilpirazin serisi PDE2 aktivite türü için genetik algoritma ile seçilen en uygun 8 moleküler parametre, κ_j değerleri ve 18. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri	69
Tablo 3.17. Fenilpirazin serisi PDE2 aktivite türü için 8 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E , $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , $con1$, $con2$, $con3$	70
Tablo 3.18. Alkinilfenoksiasetik Asit serisi için temel iskelet yapısı, sübstitüentler, konformer sayıları, deneysel aktivite değerleri (K_i , nM).....	73
Tablo 3.19. Alkinilfenoksiasetik Asit serisindeki 85 nolu bileşiğe ait 36 adet konformer için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri.....	77
Tablo 3.20. Alkinilfenoksiasetik Asit serisi için hazırlanmış atm dosyası.....	78
Tablo 3.21. Alkinilfenoksiasetik Asit Serisi için Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (85) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 27 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 8 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 86 bileşiğin 1338 konformeri için ECSA tolerans matrisi.....	82

Tablo 3.22. Alkinilfenoksiasetik Asit Serisi, eğitim ve test seti için 1-7 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri	86
Tablo 3.23. Alkinilfenoksiasetik Asit Serisi, eğitim ve test seti için 8 ile 15 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri	89
Tablo 3.24. Alkinilfenoksiasetik Asit serisi için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.	91
Tablo 3.25. Alkinilfenoksiasetik Asit serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri	92
Tablo 3.26. Alkinilfenoksiasetik Asit serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 9 moleküler parametre, κ_j değerleri ve 85. bileşiğin 1. konformerleri için parametrelerin sayısal değerleri	94
Tablo 3.27. Alkinilfenoksiasetik Asit serisi için 9 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3	95
Tablo 3.28. Ftalazin serisi için iskelet yapısı, süstitüentler, konformer sayıları, deneysel aktivite değerleri (K_i , nM).	99
Tablo 3.29. Ftalazin serisindeki 81 nolu referans bileşiğe ait 31 adet konformer için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri.	102
Tablo 3.30. Ftalazin bileşik serisi için hazırlanan atm dosyası	103
Tablo 3.31. Ftalazin serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (81) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 42 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 15 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 98 bileşiğin 1180 konformerleri için ECSA tolerans matrisi.	109
Tablo 3.32. Ftalazin Serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türünde eğitim ve test seti için 1-7 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri	111
Tablo 3.33. Ftalazin Serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türünde eğitim ve test seti için 8-15 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri	114
Tablo 3.34. Ftalazin serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri	116

Tablo 3.35. Ftalazin serisin serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri.....	117
Tablo 3.36. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre genetik algoritma ile seçilen en uygun 11 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 81. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri	119
Tablo 3.37. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre 11 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3.....	120
Tablo 3.38. Ftalazin serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivitesine göre Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (81) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 41 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 16 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 98 bileşiğin 1180 konformeri için ECSA tolerans matrisi.	123
Tablo 3.39. Ftalazin Serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türünde eğitim ve test seti için 1-7 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri	124
Tablo 3.40. Ftalazin Serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türünde eğitim ve test seti için 8-15 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri	127
Tablo 3.41. Ftalazin serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri	130
Tablo 3.42. Ftalazin serisin serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri.....	131
Tablo 3.43. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre genetik algoritma ile seçilen en uygun 12 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 81. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri	133
Tablo 3.44. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre 12 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3.....	134

Tablo 3.45. Ftalazin serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (25) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 38 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 12 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 98 bileşiğin 1180 konformeri için ECSA tolerans matrisi.	137
Tablo 3.46. Ftalazin Serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türünde eğitim ve test seti için 1-7 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri	138
Tablo 3.47. Ftalazin Serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türünde eğitim ve test seti için 8-15 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri	142
Tablo 3.48. Ftalazin serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri	144
Tablo 3.49. Ftalazin serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri.....	145
Tablo 3.50. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre genetik algoritma ile seçilen optimum 11 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 25. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri	147
Tablo 3.51. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre 11 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3.....	148
Tablo 3.52. Ftalazin serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (96) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 44 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 17 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 98 bileşiğin 1180 konformeri için ECSA tolerans matrisi.	151
Tablo 3.53. Ftalazin Serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türünde eğitim ve test seti için 1-7 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri	153
Tablo 3.54. Ftalazin Serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türünde eğitim ve test seti için 8-15 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri	155
Tablo 3.55. Ftalazin serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri	158

Tablo 3.56. Ftalazin serisin serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri.....	159
Tablo 3.57. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre genetik algoritma ile seçilen optimum 11 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 96. bileşiğin 1. konformerini için parametrelerin sayısal değerleri	161
Tablo 3.58. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre 11 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3.....	162

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	İlaç tasarımında EMRE yazılım sisteminin adımları.....	18
Şekil 2.2.	Fenilpirazin, Alkinilfenoksiasetik Asit ve Ftalazin molekül serilerine ait temel iskeletler.....	20
Şekil 2.3.	ECMC'nin üç boyutlu gösterimi.....	22
Şekil 2.4.	ECSP programına ait ara yüz.....	25
Şekil 3.1.	Fenilpirazin serisine ait ECMC matrisi.	44
Şekil 3.2.	Fenilpirazin bileşik serisi PDE10A aktivite türü için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği.	55
Şekil 3.3.	Fenilpirazin serisi PDE10A aktivite türüne göre tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum 10 parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği.....	58
Şekil 3.4.	Fenilpirazin serisi PDE10A aktivite türü için moleküler parametrelerin gösterimi.....	59
Şekil 3.5.	Fenilpirazin bileşik serisi PDE2 aktivite türü için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği.	68
Şekil 3.6.	Fenilpirazin serisi PDE2 aktivite türü için moleküler parametrelerin gösterimi.....	71
Şekil 3.7.	Fenilpirazin serisi PDE2 aktivite türü için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği.....	71
Şekil 3.8.	Alkinilfenoksiasetik Asit serisine ait ECMC matrisi.....	ii
Şekil 3.9.	Alkinilfenoksiasetik Asit bileşik serisi için parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği.	93
Şekil 3.10.	Alkinilfenoksiasetik Asit serisi için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum 9 parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği.....	96
Şekil 3.11.	Alkinilfenoksiasetik Asit serisi için moleküler parametrelerin gösterimi.....	96
Şekil 3.12.	Ftalazin serisine ait ECMC matrisi.....	106

Şekil 3.13.	Ftalazin bileşik serisi için $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği.	118
Şekil 3.14.	Ftalazin bileşik serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için moleküler parametrelerin gösterimi	121
Şekil 3.15.	Ftalazin bileşik serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği	122
Şekil 3.16.	Ftalazin bileşik serisi için $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği.	132
Şekil 3.17.	Ftalazin bileşik serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için moleküler parametre gösterimi	135
Şekil 3.18.	Ftalazin bileşik serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği.....	135
Şekil 3.19.	Ftalazin bileşik serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği.	146
Şekil 3.20.	Ftalazin bileşik serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için moleküler parametre gösterimi	149
Şekil 3.21.	Ftalazin bileşik serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği	149
Şekil 3.22.	Ftalazin bileşik serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği.	160
Şekil 3.23.	Ftalazin bileşik serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için moleküler parametre gösterimi	163
Şekil 3.24.	Ftalazin bileşik serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği.....	163

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

İlaçlar, canlı hücre üzerinde meydana getirdiği tesir ile bir hastalığın teşhisini, iyileştirilmesi veya semptomlarının azaltılması amacıyla tedavisini veya bu hastalıktan korunmayı mümkün kılan, canlılara değişik uygulama yöntemleri ile verilen doğal, yarı sentetik veya sentetik kimyasal preparatlardır. İlaçlar vücudun belirli bölgelerine etki ederek biyolojik süreci etkileyen moleküllerdir. İlaçlar çok çeşitlidir ve vücudu değişik yollardan etkiler. [1]

İlaç geliştirmedeki amaç; yeni bir ilacın tedavide yada hastalık önlemedeki optimum kullanımına ilişkin bilgi sağlamaktır. Bu sebeple, ilaç geliştirmenin amacı; hastanın yararı için değiştirilmesi gereken patolojik veya fizyolojik olaylarda rol oynayan biyolojik moleküllerin (Hormonlar, enzimler, bu maddelerin reseptörleri) belirlenmesini, incelenmesini ve sonra incelemelerin sonuçlarına göre bu doğal moleküllerle etkileşime girebilecek yeni kimyasal moleküllerin tasarlanıp sentez edilmesini gerektirir. Bu nedenle, yeni ilaçların geliştirilmesinde, yapı ile etki arasındaki ilişkinin incelenmesi önemli bir rol oynar.

Deneysel çalışmaları desteklemek ya da deneysel çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla hesaplamalı yöntemleri kullanacak olan araştırmacılar için üç farklı seçenek vardır. Moleküler mekanik yöntemi (MM), yarı-denel (semiempirik) yöntem ve ab- initio yöntemidir [2].

Bu çalışmadaki amaç, fenilpirazin türevleri [3], alkinilfenoksiasetik asit [4] ve ftalazin türevlerine [5] ait molekül serileri için farmakofor (Pha) grubunun belirlenmesi ve bileşiklerin nicel biyoaktivite tahmini, geliştirdiğimiz 4D-QSAR Elektron

Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) metodu ile yapılacaktır. Bu amaçla kapsamlı bir 4D-QSAR program paketi (EMRE, ECSP ve Aktivite kodları) geliştirilmiştir. Çalışmanın ilk kısmında molekül yapıları, iskelet dinamiklerine göre en düşük enerji halleri minimize edilerek olası konformerleri belirlenecek ve bu konformerlerin Hartree-Fock (HF) 6-31G* temel seti ile sulu ortamda relatif enerji ve boltzmann dağılımına göre bulunma yüzdeleri belirlenerek, bütün konformerlerin kuantum kimyasal hesaplamaları yapılacaktır. Bileşiklerin her bir konformeri için atom yükleri, bağ derecesi ve atomlar arası mesafe kullanılarak üç boyutlu elektron konformasyonel uygunluk matrisleri (ECMC) hazırlanacaktır. Daha sonra en yüksek aktiviteli bileşiğin en düşük enerjili konformerinin ECMC'si referans alınarak diğer ECMC'ler belirli tolerans aralığında karşılaştırılarak aktiviteden sorumlu olan farmakofor grup (Pha) yani elektron konformasyonel alt matris (ECSA, Pha) belirlenecektir. Pha'ya etki eden yani aktiviteyi arttırıcı (AG) ve aktiviteyi azaltıcı gruba (APS) ait üç boyutlu elektron topolojik özellikler çıkartılacak ve biyolojik aktivite tahmini yapılacaktır. Aktivite hesaplamalarında kullanılmak üzere elektronik, geometrik ve fizikokimyasal özellikler gibi çok sayıda değişken hazırlanacaktır. Biyolojik aktiviteye etki eden önemli parametrelerin seçimi, aktiviteyi artıran ve azaltan grupların belirlenmesi için global optimizasyon modelleme ve similasyonu metodu olan genetik algoritma kullanılacaktır. Bu çalışma kapsamında bileşik serileri eğitim ve test seti şeklinde sınıflandırılarak üç ve dört boyutlu (3D-, 4D-) QSAR modelleri oluşturulacaktır.

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 yapılacaktır. Ayrıca genetik algoritma ile bulunan en uygun alt parametre setindeki aktiviteye etki eden her bir parametrenin katkısını bulmak için E istatistik yöntemi de bu çalışma kapsamında yapılacaktır.

Literatür çalışmalarında fenilpirazin, alkinilfenoksiasetik asit ve ftalazin serilerine ait 4D-QSAR çalışmaları bulunmamaktadır ve bu nedenle çalışma özgün bir değere sahiptir.

1.2. İlaç Keşfi ve Bilgisayar-Destekli İlaç Tasarımı (CADD)

İlaç keşfi ve geliştirme tekniği çok uzun zaman ve kaynak gerektiren süreçlerdir. Yapılan araştırmalara göre, yeni ilaç geliştirilmesi ortalama 12-15 yılı ve yaklaşık 1 milyar dolar harcamayı gerektirmektedir. Deneysel çalışmalar yapmadan-bilgisayar hesaplamalarından yararlanarak ilaçların yapıları hakkında ön bilgiye sahip olunabilmektedir. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (CADD), ilaç keşfi, tasarımı, gelişimini ve optimizasyonunu hızlandırmak, maliyet etkinliğini sağlamak, kimyasal ve biyolojik problemleri çözmek için bilgisayar bilimi ve programlamanın uygulanmasını içerir. Son zamanlarda çok etkili bir teknik olan Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı teknolojileri nanoteknoloji, moleküler biyoloji, biyokimya vb. alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bilgisayar destekli moleküler tasarımda ligand ile hedef protein arasındaki moleküler etkileşime dayalı moleküler modelleme yaklaşımı önemli rol oynamaktadır [6-7]. Özellikle, QSAR (Nicel Yapı Aktivite İlişkileri) yöntemi, bir deneme yanılma yaklaşımı yerine, ilaç sentezinin temelini sağlamak için ilaç geliştirme aşamasında kullanılır.

Bilgisayar-destekli ilaç tasarımında, ligand-temelli (ligand-based) ve yapı-temelli (structure-based) olmak üzere 2 temel yöntem bulunmaktadır. Eğer ilacın vücut içinde etkileştiği hedef protein yapısı bilinmiyorsa, QSAR (quantitative-structure activity relationship) gibi yöntemler kullanılırken, “Hedef protein” yapısı biliniyorsa Moleküler dinamik (MD), simulasyon (zamana karşı konformasyon analizi) ve Docking (protein-ligand kilitlenmesi) yöntemleri kullanılmaktadır.

1.3. QSAR (Nicel Yapı Aktivite İlişkisi) Metodları

Kantitatif yapı-aktivitesi ilişkisi (QSAR), biyoaktif moleküllerin fizikokimyasal (bağımsız) özellikleri ile biyolojik (bağımlı) aktivitesi arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle nicel olarak çözümleme çalışmalarıdır. QSAR kemometride en önemli alanlardan biridir ve ilaç keşfi ve geliştirilmesi için ilaç endüstrisinde, toksikoloji ve çevre bilimlerinde, tıbbi kimyada yaygın olarak kullanılan değerli bir araçtır. Veri hazırlama, veri analizi ve model geçerliliği gibi adımları içerir. QSAR çalışmalarında, incelenen bileşiklerin nicel olarak saptanan moleküler özellikleri ile biyolojik etkileri

arasındaki ilişkilerden yararlanılarak, ideal ilaç etken maddesi olabilecek yeni ilaç etken maddesi olabilecek bileşiklerin tasarımı ve geliştirilmesi amaçlanmıştır [8].

Hesaplamalı kimya ve korelasyon analizleri, ilaç keşfinde kimyasal-biyolojik etkileşimlerin anlaşılmasında önemli araçlardır. Yeni ilaçların oluşturulması sürecini kolaylaştırmak ve hızlandırmak için farklı teorik yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bunlar sadece pahalı değil, aynı zamanda çok adımlı ve uzun vadelidir. QSAR, uzun yıllar boyunca ilaç keşfinde, antiviral ve antikanser aktivitesi, toksisite gibi belirli bir makromoleküler hedef ve yüksek afiniteye sahip ligandları tanımlamak için yaygın şekilde kullanılmıştır [9-10].

İlaç tasarımının temel özelliği; sadece istenilen etkiyi meydana getirme gücü ve yararlılık açısından değil, aynı zamanda farmakokinetik (farmakoloji biliminin ilaçların vücuda emilimi, dağılımı, dönüşümü ve atılması gibi süreçlerini matematiksel modeller kurarak inceleyen bir alt dalı) özellikler ve yan etkiler açısından da sürekli olarak daha iyi analogları elde etmek amacıyla öncü bileşiklerin analoglarını sentez etmek ve onların biyolojik aktivitesini test etmektir. Bu konuda kabul edilen temel varsayım şöyledir: Kimyasal yapıdaki herhangi bir değişiklik biyoaktivitede pozitif ya da negatif bir değişiklik meydana getirir. Böyle bir sistematik sebep-sonuç ilişkisine “yapı aktivite ilişkisi, structure-activity relationship (SAR)” denir. SAR’ın amacı; değişen ilaç yapısının kimyasal sonuçlarını belirlemek ve daha sonra kimyasal yapıdaki ve özelliklerdeki hangi değişikliklerin daha iyi biyolojik aktivite sağlayacağını saptamaktır. QSAR modelleri ile biyolojik aktiviteleri bilinen benzer bileşiklerin kimyasal yapılarından yola çıkarak yeni ya da test edilmemiş kimyasalların biyolojik aktiviteleri belirlenebilir.

Araştırmacılar SAR çalışmalarına 19. yy’da başlamışlardır. İlk QSAR çalışmaları 1960’ların başında aktiviteyi kimyasal yapının bir fonksiyonu olarak tanımlamak için çoklu doğrusal regresyonu kullanan Corwin Hansch tarafından geliştirilmiştir ve molekülün biyolojik etkisini açıklamak için çözünürlük veya pKa değeri gibi tek bir fizikokimyasal özelliğine dayanıyordu [11,12].

İstatistiksel yöntemler, QSAR modellerinin geliştirilmesi için matematiksel temellerdir. Moleküler tanımlayıcı ve biyolojik aktivite arasındaki ilişki doğrusal olmayabilir. Literatürde birçok farklı istatistiksel yöntem mevcuttur ve uygun yöntemin seçimi

önemlidir. Bugün tahmin gücü yüksek QSAR modelini oluşturmak ve parametre havuzundan uygun parametreleri seçmek için çoklu (veya çok değişkenli) doğrusal regresyon (MLR) veya kısmi en küçük kareler (PLS) regresyonu gibi lineer yaklaşımlar, alternatif olarak Polinom Sinir Ağı (PNN), Yapay Sinir Ağları (ANN) gibi lineer olmayan metotlar günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır [13,14].

Niceliksel yapı-etkinlik ilişkisini oluşturmak için genel olarak birtakım verilere ihtiyaç vardır.

1. Deneysel ve biyolojik aktivite ölçümlerini içeren veri seti,
2. Bileşik serisi için moleküler özelliklere ait parametreler (değişkenler, tanımlayıcılar gibi),
3. Bu iki veri seti arasındaki matematiksel ilişkiyi kurmak için kullanılan istatistiksel metotlar.

QSAR modelinin oluşturulmasında ilk adım, deneysel faaliyetleri ile güvenilir deneysel veriler içeren bileşik seti seçmektir. Bir sonraki adım, bileşik serisi ile ilgili yeterli bilgiyi içeren tanımlayıcıları hesaplamaktır. Bununla birlikte, hangi tanımlayıcı değişkenlerin model üzerinde etkili olacağını önceden tahmin etmek zordur. Bir korelasyon katsayısı, her tanımlayıcının etkinliği ne kadar iyi tanımladığının niceliksel bir ölçüsüdür. Böylece, en yüksek korelasyon katsayısına sahip parametre seçilebilir. Bir sonraki aşamada, kimyasal ve biyolojik verilerin temel özellikleriyle ilgili parametreler ve biyolojik aktiviteyi arasındaki en iyi matematiksel ifadeyi hesaplamak için veri analizi yapılır. İstatistiksel analizler sonucunda modelin tahmin yeteneği deneysel olarak doğrulanır.

Günümüzde QSAR, 2D/3D/4D-QSAR yaklaşımlarını kullanan ligand temelli (reseptör yapısından bağımsız) ve 3D/4D-QSAR metotlarını kullanan reseptör-temelli (yapı-temelli) çalışmalar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. QSAR metotları zaman içerisinde boyutlarına göre 2D-QSAR'dan 3D-QSAR'a ve son zamanlarda da 4D-, 5D- ve 6D-QSAR'a geliştirilmiştir [15,16].

1D-QSAR, QSAR'ın "klasik" bir şekli olup, çoğunlukla kimyasal bileşiklerin makroskopik özelliklerine odaklanır, örneğin molekül formülleri gibi. Bileşikleri lineer formda temsil eder yapı-aktivite ilişkisini fizikokimyasal parametreler ve sterik ya da

belirli yapısal özellikler yoluyla açıklar. (elektronik, hidrofobik ve sterik özellikler ile) [17,18].

kullanılan parametreler geometrik, kuantum, kimyasal, elektrostatik ve termodinamik parametrelerdir, lineer regresyon teknikleri kullanılır, yapısal formüle dayanmaktadır. Ligand-reseptör arasındaki etkileşimleri modellemek için yetersiz olması nedeniyle aktivite tahmini uygulamalarında sınırlamalara sahiptir. Bu metodunun temel eksikliği seçilen bir veri setinin stereokimyası ile ilgili sınırlı olup, üç boyutlu bilgi içermemesidir. Böylece hem temel geometrik özellikleri hem de ligand-reseptör etkileşimini ve kovalent olmayan etkileşimleri (hidrojen bağı, elektrostatik etkileşimler ve van der Waals kuvvetleri gibi) dikkate almaz [19-21].

3D-QSAR, analizinde, model oluşturmak için molekülün üç boyutlu özelliklerini tanımlayan çeşitli geometrik, fiziksel özellikler ve kuantum kimyasal parametreler kullanılır ve bağlanma etkileşimlerini dikkate alır. Bu parametreler daha sonra ligandların biyolojik aktivitesinden sorumlu farmakoforun belirlenmesi için birleştirilirler. Geliştirilen farmakofor modelin kararlılığı ve istatistiksel açıdan önemi test edilir. Bir ilaç molekülü belirli bir reseptörün üç boyutlu yapısı tarafından tanınarak ve onunla etkileşerek aktivite gösterdiği için en gerçekçi olarak üç boyutlu yapı ile temsil edilebilir. 2D-QSAR'dan farklı olarak moleküllerin konformerlerinin kullanılmasını sağlar. Tipik olarak bir 3D-QSAR analizi uzayda moleküler özelliklerin farmakoforik düzenini tanımlamayı sağlar ve geliştirilmiş biyoaktivite veya seçicilik sağlar [22-23]. Yapılan ilk 3D-QSAR çalışması Cramer ve arkadaşları tarafından ortaya konulan Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi (Comparative Molecular Field Analysis, CoMFA) ve COMSIA'dır [9]. 3D-QSAR metotlarında yer alan sınırlamaları ve eksiklikleri gidermek için Hopfinger ve arkadaşları tarafından 4D-QSAR yaklaşımı geliştirilmiştir.

4D-QSAR, bütün bileşiklerin bütün konformerlerini dikkate alır [24]. Bu yaklaşımın temeli; biyolojik aktiviteden sorumlu ligandların aktiviteleri arasındaki farklılığın, ligandların Boltzmann uzaysal dağılımlarıyla uyumluluk göstermesidir. 4D-QSAR yaklaşımındaki dördüncü boyut, birden çok konformasyon, üst üste çıkıştırma (alignment) ve farmakofor örneklenmesini ve Boltzmann dağılımlarının dahil edilmesini ifade etmektedir. Ayrıca her ligandın konformerler topluluğu ile temsil

edilmesi sayesinde, tüm ligand konformerlerinin termodinamik katkıları değerlendirilerek olası birçok bağlanma durumunu ele alınmış olur. Bu yaklaşım özellikle reseptör yapısının bilinmediği durumlarda kullanışlı olup, bu alanda yapılan birçok çalışma mevcuttur [25-26].

5D-QSAR, ilaç reseptörleri statik yapılar olmadığı ve substrat (ligand) tarafından etkileneceği için ligand, proteine bağlandığı zaman proteinin aktif kısmında konformasyonel değişiklik meydana getirerek ligandın daha rahat bir şekilde bağlanmasını sağlar. Birçok ligandın proteine bağlanması durumunda, bu süreçte meydana gelen konformasyonel değişimleri ele alır. 5D QSAR tekniğinde farklı konformasyonel değişiklikler, alternatif bağlanma modelleri sunularak açıklanabilir [27].

6D-QSAR, Vedani tarafından geliştirilen bir modeldir. 6D-QSAR beşinci boyuta ilave olarak çözücü ve çözünen arasında zayıf kovalent bağların olduğu çözünme modellerini de inceler [28-29].

2. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

1. Semiempirik ve Hartree-Fock hesaplamaları için Spartan 10 paket programı,
2. Serideki bütün bileşiklerin bütün konformerleri üç boyutlu yapısını temsil ederek topolojik matrisleri (Electron Conformational Matrix of Congruity, ECMC) hazırlayan ve aktivite hesaplamalarında kullanılacak olan parametreleri oluşturan EMRE V2.0 programı,
3. ECMC matrislerini atomlara göre karşılaştırarak elektron konformasyonel alt matrisi (Electron Conformational Sub Matrix, ECSA) belirleyen ECSP programı,
4. Biyolojik aktivite hesaplamaları için Matlab R2011b [30] ile yazılmış program,
5. Yazılımların geliştirilmesi için Delphi 7.0 ve C programları,
6. HP Workstation (iş istasyonu) xw 8200, Z600 iş istasyonu,
7. Core 2 Quad işlemcili 5 adet pc, Dual 2 core işlemcili 1 adet pc, HP Notebook,
8. Veri depolama aygıtı,
9. 10 kVA'lık online güç kaynağı kullanılmıştır.

2.2. Metot

Bu tez çalışmasında, kuantum kimyasal hesaplamalar için Spartan 10 paket programı kullanılmıştır. Kuantum kimyasal hesaplamalar içerisinde semi-empirik, Hartree-Fock (HF), Density Functional Theory (DFT), moller plessset (MP2) olmak üzere çeşitli hesaplama yöntemleri bulunmaktadır. Bu metotlar arasında en hızlı olan semiempirik metodudur. Fakat hesaplamaların biyolojik sistemler için HF ve DFT metoduyla sulu ortamda yapılması daha doğru ve güvenilir olduğundan 4D-QSAR modellemelerin sulu

fazda elde edilen parametreler sayesinde özgünlüğü daha da artmaktadır. Bu sebeple hesaplamalarda HF 6-31G* (sulu ortam) ve Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma (EC-GA) metodu kullanılmıştır.

2.2.1. Elektron Topolojik Metot (ETM)

Elektron topolojik metot, 3D-QSAR analizinde kullanılan yapı temelli farmakofor tanımlama metotlarından biridir. ET metotta moleküler mekanik yöntemle bileşiklerin Z matrisini çıkartılmakta ve CNDO yöntemiyle elektronik ve geometrik hesaplamalar yapmaktadır [31]. Bu metotta molekülün kuantum kimyasal hesaplamalardan elde edilen geometrik ve elektronik özellikleri, elektron topolojik uygunluk matrisi (ETMC) denilen bir matris ile temsil edilir ve her molekülün konformasyonel analiz ile seçilen tek bir konformer için ETMC oluşturulur [32]. ETMC, diyagonal elemanlarını atomik yük, polarlanabilirlik, HOMO-LUMO enerjisi gibi elektronik parametrelerin oluşturduğu bir matristir. Köşegen olmayan elemanlar, kimyasal olarak bağlı atomlar için bağ ile ilgili özellikleri (bağ derecesi) ifade eder. ET metotta aktivite kantitatif olarak biliniyorsa incelenen seri belli bir aktivite değerinden itibaren ikiye bölünür. Bu değer üstündekiler aktif, altındakiler inaktif olarak kabul edilir. Bulunan alt matrislerin elemanlarının karşılaştırılması ile aktivite alt matris parametrelerinin bir fonksiyonu olarak ifade edilir. Oysa inaktif olarak nitelendirilen bileşikler aktif olarak sınıflandırılan bileşiklere göre düşük de olsa aktivite göstermektedirler ve aktivitelerindeki bu düşüş moleküle bağlı olan süstitüentlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. ETM’de farmakofor (Pha) sadece yüksek aktiviteli bileşiklerin tek konformerinde aranmaktadır. Oysa konformerler arasındaki relatif enerji farkı çok düşük olduğu için kolaylıkla birbirine dönüşebilmekte ve aralarında dinamik bir denge ortaya çıkmaktadır. ETM’de yüksek aktiviteli bileşiklerin alt matris elemanları (Pha, farmakofor) bulunmasına rağmen aktivitesi düşük olan bileşiklerin matris elemanları bulunmamaktadır. Düşük aktiviteli bileşiklerde ise anti farmakofor grubu aranmaktadır. Diğer bir eksiklik ise kantitatif aktivite hesabının yapılmamasıdır. Bunun üzerine Bersuker ve çalışma arkadaşları incelenen serideki bileşiklerin konformerlerini de dikkate alan ve kantitatif biyoaktivite hesabı yapabilen Elektron Konformasyonel Metodunu (ECM) geliştirmişlerdir

2.2.2. Elektron Konformasyonel Metot (ECM)

Temelini ET metodun oluşturduğu elektron-konformasyonel (EC) metot Bersuker ve arkadaşları tarafından farmakofor tanımlama ve biyoaktivite tahmini için geliştirilmiş bir metottur [33-36]. Bileşiklerin elektronik ve geometrik özelliklerini içeren matrislerle temsil edilmesi ve tüm aktif bileşiklerde ortak olan farmakofora ait alt matrisin belirlenmesi her iki metotta da ortaktır. EC metotta bileşikler elektron konformasyonel uygunluk matrisiyle (ECMC), aktiviteden sorumlu grubu temsil eden atomlar ise elektron konformasyonel alt matris (ECSA) ile temsil edilir. EC metottaki farklılık, ilgili bileşiklerin dikkate değer tüm konformerlerinin katkılarını ve farmakofor dışındaki atomik grupların aktiviteye etkisini kapsamaktadır. Farmakofor tanımlanmasında ET metotta her bileşiğin tek bir konformeri dikkate alınırken, EC metotta oda sıcaklığında en fazla bulunan tüm konformerlerin katkısı dikkate alınır. Bununla birlikte EC metot farmakofor tanımlamasında tüm konformerleri dikkate almasına rağmen biyoaktivite tahmininde sadece en düşük enerjili konformeri kullanmaktadır. EC metodun ikinci üstünlüğü ise farmakofor dışındaki grupların (AG ve APS) aktivite üzerindeki etkisinin nicel aktivite formülünde yer almasıdır. Böylece bu iki gelişme ile biyoaktivite tahmini nitel olarak kalmayıp nicel hale dönüşmüştür.

2.2.2.1. Konformerler ve ECMC Matrislerinin Oluşturulması

EC metodunda öncelikle bileşiklerin konformerlerinin enerjileri değerlendirilir ve oda sıcaklığında popülasyonu yüksek olabilecek konformerler ayrılır. Daha sonra kuantum kimyasal metotlarla moleküllerin tüm konformerlerinin elektronik yapıları hesaplanır. Eğer enerjisi birbirine eşit ya da yakın olan birden çok konformer varsa bunlardan daha küçük enerjili olan tercih edilir, diğeri elimine edilir ve her molekül için elektron konformasyonel uygunluk matrisi (ECMC) oluşturulur. ET metodunda, her bir molekülü temsil eden ETMC için sadece en düşük enerjili olan temel hal (ground-state) konformeri dikkate alınırdı. Ancak EC metodunda, relatif enerji farkı 1.5 kcal/mol'den büyük olan konformerler silindikten sonra, geriye kalan düşük enerjili her bir konformer için ECMC matrisleri oluşturulur [34-36].

ECMC diyagonal elemanlarına göre simetrik olan bir kare matristir ve sadece üst kısmını içeren üçgen matris kullanılır. Matrisin diyagonal elemanları atomların elektronik özelliklerini tanımlayan atomik yük, polarlanabilirlik gibi parametrelerden

oluşur. Diyagonal olmayan elemanlar ise iki çeşittir. Birbirine kimyasal olarak bağlı iki atom için matrisin non-diyagonal elemanı bağ derecesini gösterir. Atomlar arasında bağ yok ise bu eleman atomlar arası mesafeyi verir. Böylece molekül hem elektronik hem de geometrik yapı özelliklerini içeren ECMC ile temsil edilmiş olur. ET metodunda atom yükleri yaygın olarak kullanılmıştır [37].

2.2.2.2. Farmakofor Tanımlama

Farmakofor genel olarak, bir bileşiğin, kimyasal, yapısal ve fiziksel özelliklerinin kombinasyonlarını kapsayan bir grup özelliği olarak ifade edilir. Reseptörün üç boyutlu yapısı bilinmediği durumlarda farmakofor tanımlaması, yeni farmakolojik ilaçların tasarımında bir anahtardır ve oldukça önemlidir. Farmakofor modelleri, reseptör yapıları deneysel olarak açıklanamadığı zaman veya açıklanması zor olduğunda reseptör-ligand etkileşimini açıklamada kimyacılar yardımcı eder.

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

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

Farmakofor kavramı Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımında reseptör veya enzim ile etkileşen çeşitli moleküllerdeki genel üç boyutlu özelliklerin araştırılmasında kullanılır

[38-40]. I.B. Bersuker EC metodunda, Pha'nın tanımını aşağıdaki üç önemli aşamada göstermiştir.

1- Pha sadece atomlar ile değil moleküldeki atomların elektronik özellikleri ile de ilgilidir. Bilindiği gibi farklı bileşiklerde, aynı atomlar için farklı ve farklı atomlar için aynı olabilen elektronik özellikler olabilir.

2- Pha'nın geometrik parametreleri ve elektronik özelliklerinin her ikisi de aktif bir bileşikten diğerine belirli sınır değerler içerisinde değişebilir ve aktivite bu değişikliklerin (Pha esnekliği) bir fonksiyonu olabilir.

3- Pha aktivitenin tanımlanmasında gereklidir fakat tek başına yeterli değildir. Pha'nın olmasına rağmen aktivite Pha dışındaki gruplar tarafından 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.

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 geometrik özelliklere karşılık geldiği için ECSA molekülün aktif konformasyonu hakkında bilgi verir. Matrislerin minimum aralığını (tolerans değerleri) karşılaştırmak için bileşik serisindeki bileşikleri yüksek ve düşük aktiviteli bileşikler şeklinde sınıflandırmak gerekir. Farmakoforun deneme setinden elde edilen ECSA, diğer aktif bileşiklerin ECSA'ları ile karşılaştırılır. ECMC'nin ETMC'ye göre diğer üstünlüğü de AG ve APS grupları tanımlayarak hesaba katmasıdır [41]. Bu grupların aktiviteye katkıları, farmakofor ile birlikte hesaplanmasıdır. Aslında farmakoforu bulunduran bir konformerdeki her bir atomun aktiviteye sayısal bir değer yansıtması söz konusudur ancak bu atomların incelen seri içinde molekül içinde bulunan en etkili olan parametreler göz önüne alınabilmektedir. EC metodunda farmakofor belirlenmesi, kuantum kimya hesaplamalarından elde edilen moleküler özelliklerin bilgisayarla matris haline getirilmesi ile kantitatif biyolojik aktivite tahmini ise regresyon analizi ve molekülün özelliklerinin değerlendirilmesi ile yapılır.

2.2.2.3. APS ve AG Grupları

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

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

Biyoalıcının yapısı biliniyorsa AG'nin katkısı en azından esas itibariyle değerlendirilebilir. Fakat burada olduğu gibi biyoalıcı yapısının bilinmediği durumlarda durum daha karmaşıktır. Bu problemi çözmek için, farmakofor olduğu gibi bileşiklerin relatif aktivite değerleri ile yapısal ve elektronik parametrelerin istatistiksel karşılaştırılması yapılabilir. Farmakofor kavramında olduğu gibi AG grupları yapısal ve elektronik parametrelerle tanımlanır ve bunların aktivite üzerine etkisi minimizasyon işlemi ile ortaya çıkarılır. Farmakofor atomlarından farklı olarak APS ve AG grupların parametreleri ve bunların sayısal değerleri bir bileşikten diğerine değiştiği gibi konformerden konformere de değişmektedir.

2.2.2.4. Aktivitenin Genel Formülü

AG ve APS gruplarının etkisini hesaba katmak için aktiviteyi arttıran ya da azaltan S fonksiyonunu kullanırız. S fonksiyonu AG ve APS'yi temsil eden bir grup parametreye bağlıdır. Bileşikler ile biyoalıcılar arasındaki etkileşim diğer moleküller arası etkileşime benzediğinden dolayı aktivite (A) eksponansiyel olarak (e üzeri bir fonksiyon olarak) S ye bağlıdır:

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

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

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

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

$a_{ni}^{(j)}$ parametresinin seçimi önemlidir. Farmakofor için $a_{ni}(j)$ parametresi atomik etkileşim indeksi, değerleri ve ECSA'dan elde edilen farmakofor atomları arasındaki mesafeler olarak alınabilir.

Konformasyonel analiz, bilgisayar destekli ilaç tasarımında genellikle oldukça karışık olarak görülen bir problemdir ve çoğunlukla organik yapılara sahip ilaç moleküllerinin birçok konformeri vardır. Bu nedenle bu problemi basitleştirmek ve ilaç-biyoalıcı bağlanmasındaki enerji farklılıkları için, eşitlik 2.2 ile birlikte sıcaklığın ve enerjinin bir fonksiyonu olarak her bir konformerin Boltzmann dağılımını hesaba katarak n. bileşik için aktivite genel formülünü aşağıdaki eşitlik ile elde ederiz:

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

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

A_i referans maddenin aktivitesi, A_n hesaplanması düşünülen maddenin aktivitesidir ve m_n n. molekülün konformer sayısı, [Pha] farmakofor, R: gaz sabiti; T: Kelvin' dir. Bu formülde δ , Kronecker δ fonksiyonunun bir çeşididir:

Bu formülde sadece farmakofor bulunduran konformerler aktiviteye katkıda bulunur ve bu katkılar onların APS ve AG gruplarının etkilerine göre ağırlıklı olarak alınır ve enerji aktif konformasyonlardaki moleküllerin sayısına bağlıdır.

Bersuker eşitlik 2.3'de gösterilen formül kullanarak bir bileşiğin tüm konformerlerini dahil ederek aktivite hesaplaması için algoritma geliştiremediğinden diğer konformerlerin inaktif pozisyonda olduğunu kabul ederek, sadeleştirilmiş formül olan ve en düşük enerjili bir konformer için çözebilmiştir. Bu çalışmanın en zor kısmını k_j değerlerini hesaplama kısmı oluşturmaktadır.

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

2.2.3. Optimizasyon ve Genetik Algoritma

Optimizasyon; bir problemde belirli koşullar altında mümkün olan alternatifler içinden en iyisini seçmektir. Optimizasyon QSAR modellemesinde temel konulardan biridir ve model kurmak için gerekli olan parametrelerin seçiminde önemli bir rol oynamaktadır. Modellemede önemli olan nokta minimum sayıda parametre kullanarak tahmin gücü yüksek bir model geliştirmektir. Bu nedenle çok sayıda parametre içerisinden en iyi alt set seçilmelidir. Parametre seçimi için adimsal regresyon, geri eliminasyon ve ileri seçim gibi istatistiksel yöntemler bulunmasına rağmen bu metotlar genellikle doğrusal regresyon modelleri ile sınırlı olup, güven aralığını hatalı bir şekilde daraltması ve regresyon katsayılarında hatalara neden olması gibi birçok sınırlamalara sahiptir. Bu sınırlamalardan dolayı parametre seçiminde optimizasyon algoritmalarından faydalanılır.

QSAR modellemelerinde yaygın olarak kullanılan optimizasyon yöntemlerinden birisi olan genetik algoritma, doğal seçim ilkelerine dayanan bir arama ve optimizasyon yöntemidir. Genetik algoritmaların, fonksiyon optimizasyonu, çizelgeleme, mekanik öğrenme, tasarım, hücresel üretim gibi alanlarda başarılı uygulamaları bulunmaktadır. Geleneksel optimizasyon yöntemlerine göre farklılıkları olan genetik algoritmalar, parametre kümesini değil kodlanmış biçimlerini kullanırlar. Geniş arama algoritmalarının aksine, genetik algoritmalar en iyiyi seçmek için tüm farklı durumları üretmez. Yani çözüm uzayının tamamını değil belirli bir kısmını tararlar. Böylece, etkin arama yaparak çok daha kısa bir sürede çözüme ulaşırlar [42].

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

GA, biyolojik süreci modelleyerek fonksiyonları optimize eder ve bir problemin çözümü evrimsel süreç kullanılarak çözülmektedir. Genetik algoritmanın çözmesi istenilen problemin her bir mümkün çözümüne kromozom denir. Bir kromozomun elemanlarından her birisi çözümün bir özelliğini göstermektedir. Bunlara da “gen” adı verilmektedir. Problemin en iyi çözümünü aramak için kullanılan ve rastgele olarak belirlenmiş başlangıç çözüm setine popülasyon denir. Tamamen rastgele olarak seçilmiş olan bir popülasyonla çözüme başlamanın en iyi yol olduğu düşünülmektedir. Eğer kromozom sayısı az olursa GA çözüm aranan uzayın ancak bir kısmını gezebilir ve çaprazlama için fazla bir seçeneği yoktur. Kromozom sayısı çok fazla olursa genetik algoritma çok yavaş çalışır. Araştırmalar belli bir noktadan sonra popülasyon sayısını artırmanın bir yararı olmadığını göstermiştir. Genetik algoritma parametre seçimi için kullanıldığında, her kromozom ilgili problem için olası bir çözüme karşılık gelen ve araştırılan parametre havuzundan seçilen parametre setini temsil eder. Bunun uygunluk fonksiyonu (fitness function) ise türetilen QSAR modelinin tahmin yeteneğini temsil eder.

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

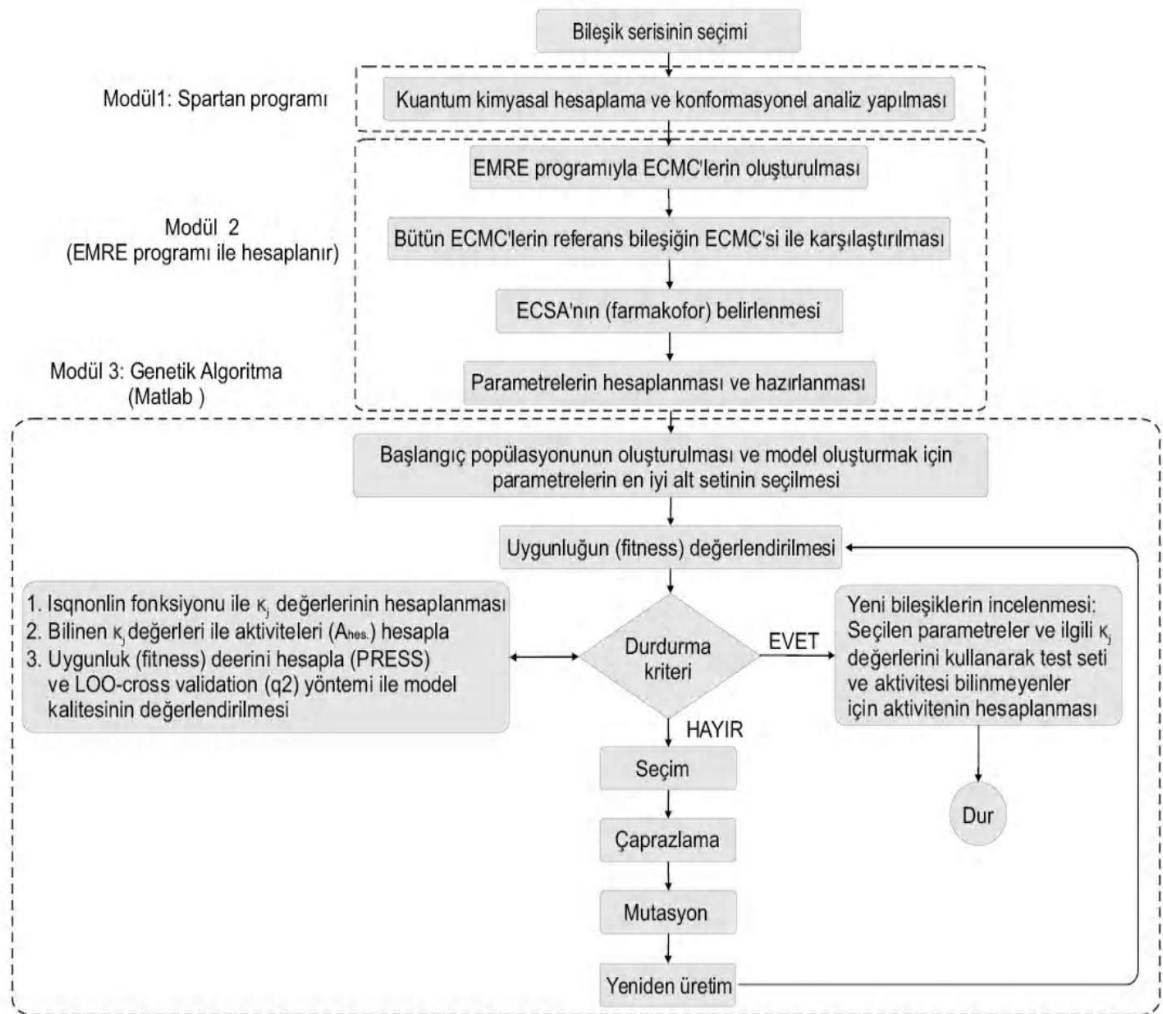
Bu çalışmada farmakofor tanımlama ve biyoaktivite tahmini için EC metot ile genetik algoritmayı birleştiren ve melez bir 4D-QSAR yaklaşımı olan elektron konformasyonel-genetik algoritma (EC-GA) metodu kullanılmıştır. Bu metod ile daha önce grubumuzca farklı seriler üzerinde çalışılmış olup ayrıntılarına literatürlerde verilmiştir [43-50].

EC-GA metodu, farmakofor belirlenmesi ve biyoaktivite hesaplanmasında kullanılan aktivite denklemi için EC metodu esas alınırken, aktiviteye etki eden en iyi parametre alt setinin belirlenmesinde genetik algorithmadan faydalanmaktadır.

EC metotta farmakofor grubu belirlenirken serideki bileşiklerin bütün konformerleri dikkate alınırken, aktivite hesaplamalarında hesaplama zorluğu ve uygun bir yöntemin bulunmamasından dolayı farmakofora sahip en düşük enerjili konformer dikkate alınmaktadır. EC metottan farklı olarak EC-GA metodunda ise hem farmakofor belirlenmesinde hem de biyoaktivite tahmininde bileşiklerin enerji olarak mümkün olan bütün konformerleri dikkate alınmaktadır ve aktivite formülünde kullanılmaktadır. Bu sebeple bir 4D-QSAR yöntemidir. Tüm konformerlerin kullanılmasına bağlı olarak hesaplama süresini arttırmaktadır. Konformer sayısına bağlı olarak artan süreyi azaltmak için hesaplama zorluğunun üstesinden gelmekte oldukça etkili bir uygulama olan paralel genetik algoritma kullanılmıştır. Parametreler, her bileşiğin her bir konformeri için EMRE programıyla dikkatli bir şekilde hazırlanmıştır. EMRE programı geometrik, kuantum-kimyasal, elektrostatik ve termodinamik olmak üzere yaklaşık 1000 parametre hazırlayabilmektedir.

Modelin doğru tahminlerde bulunması ve over-fitting (aşırı uygun sonuçlar) riskini en aza indirmek için parametre seçim işlemi dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmelidir. Parametrelerin otomatik olarak seçilmesini sağlamak üzere Matlab ortamında genetik algoritma kodları yazılmıştır. Her parametreye karşılık gelen κ_j değerlerini elde etmek üzere, Matlab araç kutusunda yer alan lsqnonlin fonksiyonu ile parametreler kullanılarak eşitlik 2.3 çözülür. Parametreler ve κ_j değerlerini belirlendikten sonra oluşturulan QSAR modelinin kalitesini değerlendirmek için bileşiklerden birini sırasıyla dışarıda bırakarak çapraz doğrulama (LOO-CV, leave-one-out cross validation) yapılmıştır [51].

Çalışmada izlenen adımlar ve hangi aşamalarda hangi programların kullanıldığı şekil 2.1’de gösterilmiştir. EC-GA metodunda 3 temel adım bulunmaktadır. Modül 1, bileşik serisinin seçiminden sonra Spartan 10 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 hazırlanması, çalışma grubumuz tarafından geliştirilen EMRE programıyla gerçekleştirilmektedir. Modül 3 ise k_f değerlerinin hesaplanması, aktiviteye etki eden iyi parametre alt setini belirlenmesi ve aktivite hesaplaması için Matlab 7.0 paket programında genetik algoritma optimizasyon tekniğinin kullanımını kapsamaktadır.



Şekil 2.1. İlaç tasarımı EMRE yazılım sisteminin adımları

2.2.4.1. EMRE Yazılımının Geliştirilmesi

Emre yazılım programı, Delphi, C+, Java ve Matlab dillerini kullanarak grubumuz tarafından belirlenen algoritma mantığı ile geliştirilmiş bir yazılım olup 3D ve 4D-QSAR çalışmalarında kullanılmaktadır. Bu program vasıtası ile:

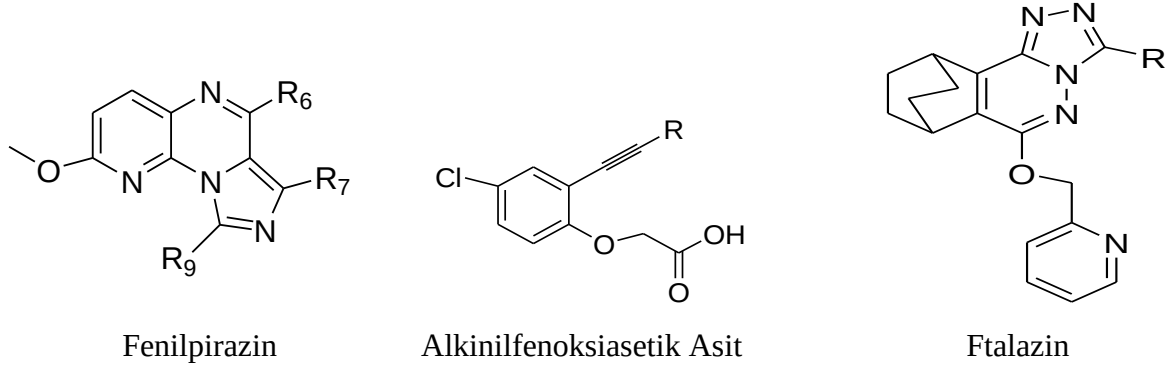
- Kuantum kimyasal veya deneysel yöntemlerden elde edilen verileri kullanarak parametre hazırlanabilmekte,
- Bileşiklerin üç boyutlu elektron konformasyonel matrislerini oluşturulabilir,
- Matrislerin karşılaştırmasını yaparak biyolojik aktiviteden sorumlu farmakofor grup belirlenebilir,
- Matlab da yazılan kodlarla genetik algoritma tekniği ile optimizasyon yaparak aktivite ve LOO-CV hesaplamaları yapmakta,
- Dahili, harici doğrulama ve uyumluluk korelasyon katsayısı (CCC) değerleri hesaplanarak modelin geçerliliği test edilebilmektedir.

Akış şeması Şekil 2.1’de verilmiştir. EMRE programında elektrostatik, mulliken, natural ve atomik valens yükleri ile ve mulliken, lowdin bağ derecesine göre veya bunların kombinasyonlarına göre matrisler oluşturulup farmakofor grup hesaplamaları yapılabilir. EMRE programının ECSP (farmakofor bulma) modülü ise bileşiklerin en düşük enerjili tek konformerini esas alarak hesaplama yapabildiği gibi bütün konformerlerini de kullanarak belirli tolerans değerleri ile % bağıl sapma cinsinden hesaplayabilmektedir. İstenilen sayıda ve istenilen bileşik serisi için çok rahatlıkla uygulanabilmektedir. Çalışma grubumuz tarafından geliştirilen program, TÜBİTAK tarafından desteklenmiş proje ile, paralel ve çok çekirdekli Linux bilgisayarlar kullanılarak yazılmıştır.

2.2.4.2. Adım 1: Bileşik Serisinin Seçimi

QSAR modelinin geliştirilmesinde en önemli kriterlerden biri deneysel verilerin doğruluğu ve güvenilirliğidir. Bu nedenle çalışmalarımızda sonuçlarının doğruluğuna inandığımız fenilpirazin [3], alkinilfenoksiasetik asit [4] ve ftalazin [5] türevleri

literatürden alınmıştır. Bu çalışmada ele alınan deneysel aktivitesi bilinen bileşik serilerinin iskelet yapıları şekil 2.2’de verilmiştir.



Şekil 2.2. Fenilpirazin, Alkinilfenoksiasetik Asit ve Ftalazin molekül serilerine ait temel iskeletler.

2.2.4.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz

Spartan 10 paket programı ile bileşiklerin üç boyutlu yapıları çizilerek, semiempirik PM3/Hartree-Fock 6-31G* metotlarıyla kuantum kimyasal hesaplamaları yapılmıştır. Bileşiklerin optimizasyonu yapılarak, konformasyonel yapıları belirlenmiştir. Boltzmann dağılımına göre bir bileşik için, enerji yönünden bulunabilmesi olası konformerler arasında düşük enerjili olanların oda sıcaklığında bulunma olasılığı daha fazladır. Bu konformerler diğerlerine göre aktivite üzerinde daha etkili olacağından, bileşiklerin yüksek enerjiye sahip olan konformerleri silinir. Düşük enerjili konformerler ile yüksek enerjili konformerler arasında bileşiklere bağlı olarak 1/10000 gibi dağılım farkı ortaya çıkmaktadır. Konformerler en düşük enerjili konformer esas alınarak üst üste çakıştırılır.

Boltzmann dağılımı; farklı enerjili hallerin popülasyonlarını hesaplamak için kullanılan bir formüldür ve seviyelerin değil enerji hallerinin popülasyonlarına işaret eder. Boltzmann dağılımının en önemli özelliklerinden biri popülasyon dağılımlarının enerji ile sıcaklığın üstel bir fonksiyonu olduğudur. Bu çalışmada Boltzmann dağılımı dikkate alınarak düşük enerjili konformerler seçilmiş ve diğer konformerler elimine edilmiştir. Relatif enerji değerleri ile boltzmann dağılım değerleri karşılaştırılırsa, relatif enerji değeri küçüldükçe boltzmann dağılımının artış gösterdiği görülmüştür. İlgili bileşik serilerine ait relatif enerji ve boltzmann dağılımı değerlerinin bulunduğu tablolar bölüm 3’de yer almaktadır.

Bir bileşik serisi için genel olan üç boyutlu yapısal özellikleri ortaya çıkarmak için en kolay yol üst üste çakıştırma (süperimpozisyon) işleminin uygulanmasıdır. Topolojik analoglar ele alındığında üst üste çakıştırma işlemi bellidir. Fakat kimyasal olarak ilişkili olmayan yapılar karşılaştırıldığında bu açık değildir. Eliminasyon işleminden sonra bileşiklerin kalan tüm konformerler için birer Spartan.txt dosyası oluşturulmuştur. Bundan sonraki adımlarda, çalışma grubumuz tarafından yazılan programlar kullanılmıştır.

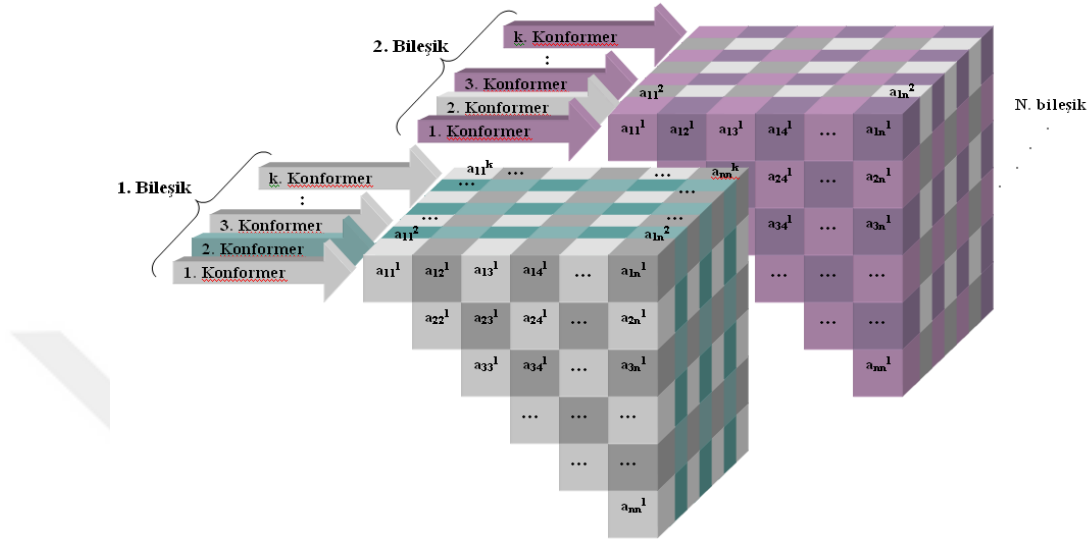
2.2.4.4. Adım 3: ECMC'lerin Oluşturulması

Bütün bileşiklerin konformerleri için önceki aşamada kaydedilen *.txt çıktı dosyasında yer alan atomik yük, kartezyen koordinatlar ve moleküle ait enerji değerleri kullanılarak elektron konformasyonel matrisler elde edilir. Moleküler parametrelerin üç boyutta incelenmesi, farmakofor grubun belirlenmesi için ilk aşamadır.

En yüksek aktiviteli bileşiğin en düşük enerjili konformeri referans seçilerek, setteki bileşiklerin tüm konformerleri için ECMC matrisleri oluşturulmuştur. Simetrik olan bu matriste köşegen bileşenlere göre üst kısmı kapsayan üçgen matris kullanılmaktadır. Diyagonal elemanlar matriste atomik yüklerden (mulliken, elektrostatik, natural) oluşur ve atomların elektronik özelliklerine karşılık gelir. Köşegen olmayan bileşenler (a_{ij}) ise i ve j ile gösterilen atomlar birbirine bağlı olması durumunda, a_{ij} bağ derecesini (mulliken ya da lowdin), i ve j bağlı olmayan atomlar ise atomlar arası mesafeyi gösterir. Bu şekilde her bir konformerin elektronik ve geometrik yönden bütün özellikleri matriste yer almış olur.

Şekil 2.3'te ECMC'nin üç boyutlu gösterimi yer almaktadır. Matrisler alt tabakalardan oluşur ve bileşikteki atomlar için atomik özellikleri veya atomlar arası özellikleri göstermektedir. Matrislerde yer alan sütun/satır sayıları moleküldeki atom sayısına (n) gösterir. Matrislerin dikey tabakalardan oluştuğu düşünüldüğünde her bir tabaka bileşiğin farklı bir konformerini temsil etmektedir. Sonuç olarak her bir bileşiğin konformer sayısı (k) kadar tabaka bulunacak ve her bir tabakada molekülde bulunan atomlara ait özellikler bulunacaktır. Serideki bütün bileşikler için matrisler hazırlanmıştır.

Çalışma grubumuzca geliştirilen EMRE programı kullanılarak fenilpirazin, alkinilfenoksiasetik asit ve ftalazin serisindeki bütün bileşiklerin her bir konformeri için ECMC hazırlanmıştır.



Şekil 2.3. ECMC'nin üç boyutlu gösterimi

2.2.4.5. Adım 4: ECMC'lerin Karşılaştırılması ve Farmakofor Grup Tanımlama

Çalışmanın bu kısmında serideki bütün bileşikler yüksek aktiviteli (aktif) ve düşük aktiviteli (inaktif) olarak sınıflandırılır. Yüksek aktiviteli olan moleküller, referans bileşiğin köşegen matris elemanları baz alınarak belirlenen tolerans sınırlarında yük değerleri arasındaki benzerlik karşılaştırılarak, referans bileşikteki her bir atomun yükü, diğer bileşiklerin atomlarının yükü ile kıyaslanır. Her iki matrisin köşegen bileşenlerinin değerlerindeki farka bakılarak, tolerans değerini geçmeyen matris elemanı tutulur, geçenler devre dışı bırakılır. Bu amaçla her iki matrisin $m \times m$ lik bütün alt matrisleri kıyaslanmalıdır. Örneğin; 21×21 lik bir referans matris ile 20×20 lik bir matrisin benzer alt matrisleri taranırken, 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 işlemi yapılır. ECSP programının aynı zamanda gereksiz eleman karşılaştırmasını engelleyebilecek bir algoritma mevcuttur. Minimum toleranstan maksimum tolerans değerine kadar belirlenen bir artış ile hesaplamalar yapılarak $m \times m$ 'lik matrislerdeki ortak gruplar belirlenir. Matrislerin boyutu bu şekilde küçültülür. Sonraki aşamada sadece yük testini geçmiş atomların mesafeleri araştırılacağından büyük ölçüde bir seçim yapılmıştır.

Yükler arasındaki farkı tolerans değerinden büyük olan atomlar elimine edilmiş olduğundan testten geçmiş atomlardan referans bileşikte o atoma karşılık gelmeyenler de çıkarılır. Referansın ilgili atomuna karşılık gelen atom olmadığı halde sadece başka atomların karşılığı olan atomlarda çıkarılır. Yük testinden geçen köşegen matris elemanlarının kesişim noktasındaki köşegen olmayan bileşenler karşılaştırılarak, mesafe için verilen tolerans değerini aşmayan matris elemanları tutulur, diğerleri elenir. Bu kıyaslama bütün ECMC'ler için yapılır, sonra küçük boyutlu çok sayıda alt matris bulunur. Çakıştırma sonrasında elde edilen alt matrisler içinden en iyi olanı belirlemek amacı ile farmakoforun bulunma ihtimalini karşılık gelen P_α ve α_a ifadeleri kullanılır.

Genel olarak 0.6'dan büyük değerler yeterli kabul edilmektedir [52-53].

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

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

n_1 , farmakofora sahip olan n_2 , farmakofora sahip olmayan yüksek aktiviteli bileşik sayısını, n_3 ve n_4 ise farmakofora sahip olan ve olmayan düşük aktiviteli bileşik sayısını göstermektedir. N_1 ve N_2 , sırası ile yüksek ve düşük aktiviteli bileşiklerin sayısını gösterirken, $N_3 = n_1 + n_3$; $N_4 = n_2 + n_4$ şeklinde ifade edilir. P_α sadece yüksek aktiviteli bileşiklerle, α_a değeri aktivite özelliği bulunan hem yüksek hem düşük aktiviteli bileşiklerle ilgilidir. P_α ve α_a değerleri göz önüne alınarak tanımlanan elektron konformasyonel alt matris (ECSA, electron conformational submatrix of activity) farmakofor grubu göstermektedir.

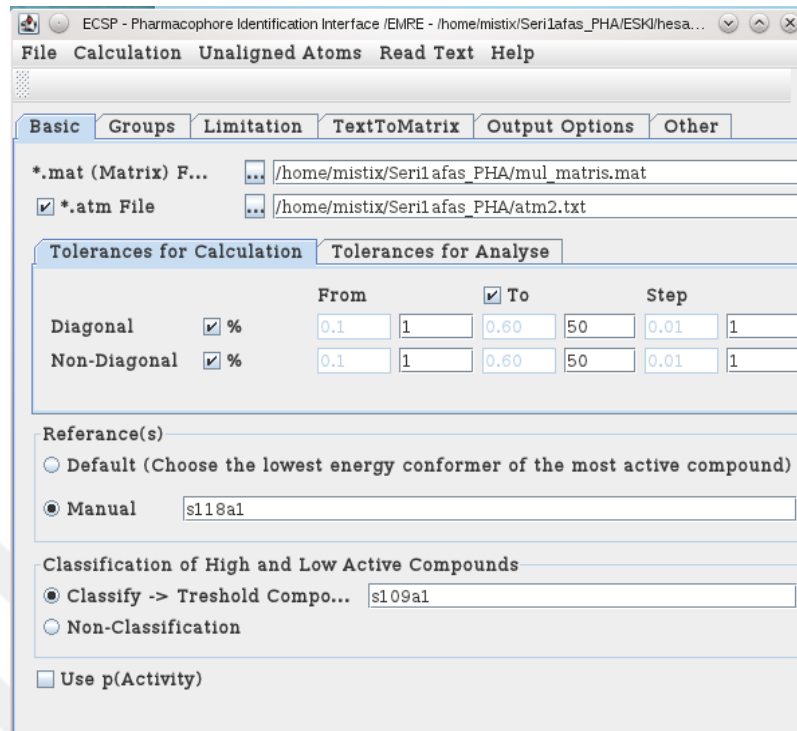
Öncelikle çakıştırma işlemi için moleküllerin en düşük enerjili konformerleri esas alınır. Yüksek aktiviteli bileşiklerin en düşük enerjili konformerleri ECSA'yı kapsamıyorsa, o halde ECSA, daha yüksek enerjili konformerlerde taranır. Genel olarak literatürde ECSA için yüksek aktiviteli bileşiklerin (aktif) tolerans değerleri, düşük aktiviteli bileşiklerden (inaktif) daha düşüktür. En iyi ECSA için herhangi bir tolerans sınırlaması olmaksızın, bütün bileşiklerin bütün konformerleri için en yüksek tolerans değerleri bulunur. Sonuç olarak belirlenen farmakofor grubu (alt matris) bileşiğin yapısal ve kimyasal özelliklerinin 3 boyutlu olarak düzenlenmesine karşılık gelir.

3. Adımda belirtildiği üzere oluşturulan ECMC'ler kullanılarak, ECSP olarak adlandırılan program vasıtası ile fenilpirazin, alkinilfenoksiasetik asit ve ftalazin serileri için farmakofor grubu temsilen ECSA tespit edilmiştir.

ECSP programında moleküllerin en düşük enerjili konformeri ile işlem yapılabilirdiği gibi tüm konformerlerini de esas alınarak hesaplama yapılabilir. İlaveten hesaplamalarda belirli tolerans değerleri, % bağıl sapma cinsinden ya da her ikisi ile de hesaplama yapılabilir. Spartan dosyasındaki atom numaraları kullanılarak oluşturulan atm dosyalarında bileşiklerin atomlarının referans bileşiğine göre karşılıkları bulunmaktadır. Atomların çakıştırılması esnasında hazırlanan atm dosyaları programın çalışma hızını arttırmaktadır. Aynı zamanda çakıştırma işlemi yüksek hızlı bilgisayarlarda kısa sürede yapılabilir.

Yukarıda belirtildiği şekilde ECMC karşılaştırarak ECSA'nın bulunmasında kullanılan ECSP programına ait ara yüz Şekil 2.4'te gösterilmiştir. Üzerinde çalışılan seriler ile ilgili hazırlanmış atm dosyalarına bulgular bölümünde yer verilmiştir.

- **İlk / Son:** Yük ve mesafe değerleri için başlangıç ve bitiş tolerans değerleri
- **Artış:** Tolerans değerlerinde hangi artışlarla tarama yapılacağı
- ***.mat:** Konformerlere ait matrislerin olduğu dosya
- ***.atm:** Bileşiklerin temel iskeletinde atomları gösteren dosya
- **Kontrol Bileşiği (default):** En yüksek aktiviteye sahip bileşiğin en düşük enerjili konformeri
- Programda “Gruplar” bölümünde ise, Pha olarak belirlediğimiz grupları analiz etmek istediğimizde kullanılır.



Şekil 2.4. ECSP programına ait ara yüz

Serilerde yeralan bütün bileşiklerin konformerlerinin matrislerinin olduğu mat. uzantılı dosyalar ECSP programında kullanılarak belirlenen tolerans sınırlarında hesaplamalar yapılır. Belirtilen gruplar için verilen tolerans değerlerinde tarama yaptıktan sonra hesaplama sonuçlarını analiz ederek istatistiksel sonuçları verir. Pa ve aa değerleri incelenerek farmakoforu temsil eden matrisin (grubun) hangisi olacağına karar verilir, en yüksek değere sahip olan alt matris farmakofor grubu temsil eder. Buna göre fenilpirazin, alkinilfenoksi asetik Asit ve ftalazin türevleri için ECSP programı ile biyolojik aktiviteden sorumlu en uygun farmakofor (Pha) grubu bulunmuş olur. Elde edilen sonuçlardan bulunan gruplara ait alt matrisi, konformerlerin kaçında ilgili grubun bulunduğu, farmakofor grup atomlarını hangi konformerin içerdiği konusunda bilgi alabiliriz.

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

Moleküllerde aktiviteye etki eden gruplar, serideki bileşiklerin temel iskeletine bağlı olan süstitüentlerin etkisine göre araştırılmıştır. Aktiviteyi azaltıcı veya artırıcı yönde etki gösteren, geometrik, elektronik, fizikokimyasal ve yük gibi özellikleri belirlemekte kullanılan APS ve AG ifadelerini sayısal olarak analiz eden S fonksiyonu programda kullanılmıştır. Aktivite denklemi için hangi $a_{ni}^{(i)}$ parametrelerinin kullanılacağı tespit

edilmelidir. Bu amaçla seride yer alan tüm bileşikler için parametre havuzu oluşturularak parametre seçimi uygulanır. Bu parametrelerin hazırlanması amacı ile çok sayıda değişik parametreler serideki bileşiğin spartan dosyasındaki çıktı kısmından veriler alınıp oluşturularak, parametre seçimi için uygun hale getirilir. Parametrelerin hazırlanması ve aktivite hesabında kullanılmaya hazır hale getirilmesi için grubumuzca geliştirilen Delphi 7.0 programı kullanılarak yazılmış EMRE V2.0 programı kullanılmıştır.

Çalışma kapsamında kullanılan parametreler termodinamik, kuantum kimyasal, elektrostatik ve geometrik olmak üzere 4 sınıfta incelenebilir. Her parametre sınıfına ait hangi parametrelerin hazırlandığı ve bunlardan bazıları Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1. Kullanılan parametrelerin gruplandırılması

Parametre Sınıfı	Moleküler Parametreler
Termodinamik Parametreler	Titreşim, öteleme ve dönme entalpisi, titreşim, öteleme ve dönme entropisi, eigenvalues, mutlak sıfır noktası enerjisi (ZPE), gibss enerjisi, temel titreşim frekansı, solvasyon enerjisi, oluşum enerjisi, log P
Kuantum Kimyasal Parametreler	HOMO ve LUMO enerjisi, LUMO-HOMO farkı, Fukui atomik 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, dipol moment.
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 [54].

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

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

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

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

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

Softness (S): Kimyasal reaktivitenin derecesini ölçen özelliğidir. Ayrıca hardness'ın tersidir. $S = \frac{1}{\eta}$ ile gösterilir.

Kimyasal potansiyel (μ): Aşağıdaki formülle hesaplanır:

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

Elektronegatiflik (χ): Bir moleküldeki atomun elektronları kendine çekme kapasitesinin ölçüsüdür. Kimyasal potansiyelin zıt işaretlisidir,

$$\chi = -\mu. \quad \chi = \frac{I + A}{2} \quad \text{ile ifade edilir.}$$

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.

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

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

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

Bağ dipol momenti (μ): Bir moleküldeki kimyasal bağın polarlığının bir ölçüsüdür. $+\delta-\delta-$ şeklinde gösterilen bağ dipolündeki kısmi pozitif ve kısmi negatif yükler arasındaki uzaklık 'd' ile ifade edilir. $\mu = \delta \cdot d$ ile gösterilir.

Nükleer yüklerin bir setteki kuantum mekanik dalga fonksiyonunun dağılması 3 yolla mümkündür. Bunlar Mulliken, natural ve elektrostatik yük türleridir. **Mulliken yük;** standart mulliken analizini kullanarak iki atom merkezinin yoğunluk/dalga fonksiyonunu alır ikiye böler, böylece herbir bileşen atomundaki elektron bulutunun yarısını almış olur. **Natural yük;** mulliken yüklere benzer ancak büyük setlerde matematiksel hesaplamalarla daha iyi sonuçlar bulunur. Natural ve mulliken yükler herbir atomun yükünün kimyasal reaktivitesini tespitinde kullanılan en iyi yöntemlerdir. **Elektrostatik yük;** bütün dalga boylarının meydana getirdiği elektrostatik alandan yüklerin oluşturulduğu sayısal bir yöntemdir. Molekül ya da atomun elektrostatik potansiyelinin yarısı için elektrostatik yükü kullanmak daha uygundur.

Polarlanabilirlik: Yük dağılımının bağıl bir ölçüsüdür. Bir atom ya da moleküldeki elektron bulutudur ve en dış elektrik alanla molekül ya da atomun biçiminin bozularak iyon ya da dipole yakın bir görünümde olmasıyla gerçekleşir. α ile gösterilen elektronik polarlanabilirlik bir atomun indüklenmiş dipol momentinin (P), bu dipol momentini 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 denge mesafesidir ve itici ve çekici güçler arasında bir denge ile oluşur. Bağ mesafesi ise kovalent bağlı iki atomun çekirdekleri arasındaki mesafedir

Bağ derecesi: İki atom arasındaki kimyasal bağ sayısıdır. Başka bir ifade ile, iki atom 2 elektron paylaşırsa tek bağ, 4 elektron paylaşırsa çift bağ, 6 elektron paylaşırsa üçlü bağ

oluşur. Bağ derecesi arttıkça bağ uzunluğu azalır. Bağ derecesinin yüksek olması, atomların sıkıca bir arada tutulduğunu gösterir.

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

Dik uzaklık: 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 bağlı hidrofobisite ve hidrofilitesinin bir ölçüsüdür.

Kararlılık İndeksi:

$$f_{H/L} = \frac{\varepsilon_{HOMO}}{\varepsilon_{LUMO}} \quad (2.9)$$

Aktivasyon Enerji İndeksi:

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

Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi:

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

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

Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi:

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

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

ε_{LUMO} ; en düşük boş molekül orbital enerjisi

C_{LUMO} , en düşük boş molekül orbital katsayısı [55].

Q-minus: En büyük negatif yükür.

HBA: Hidrojen bağ alıcısı,

HBD: Hidrojen bağ vericisidir.

2.2.4.7. Adım 6: Parametre Seçimi ve Aktivite Hesaplanması

Serideki deneysel aktivite değerleri bilinen bileşikler için hazırlanan değişkenler kullanılarak eşitlik 2.3'teki formül ile aktivite hesaplamaları yapılır. Hazırlanan çok sayıda parametrelerden hangi parametrelerin seçileceğini kararlaştırmak zordur. Bu sebeple, çalıştığımız proses ile ilgili gerekli modellemeyi yapabilmek için sayısal çözüm metodlarına gerek duyulmuştur. Tez kapsamında problemi çözmek amacıyla MATLAB 7.0 programında yazılan genetik algoritma optimizasyon tekniğini içeren yeni bir kod geliştirilmiştir. Genetik algoritmalar, yapısal etkinlik verilerinin analizi, niceliksel yapı-aktivite ilişkilerinin (QSAR) oluşturulması, akılcı ilaç tasarımı ve çeşitli görevler için çok yönlüdür ve farklı kimyasal problemleri çözmek için kullanılabilecek optimizasyon yöntemleridir. Muhtemel pek çok çözümün içerisinde en uygununu bulmaya çalışır [51].

Çalışma kapsamında genetik algoritma optimizasyon tekniğini uygulamak amacıyla Matlab yazılımında yer alan lsqnonlin fonksiyonu kullanılmıştır. lsqnonlin, en küçük kareler yöntemine dayanarak lineer olmayan problemleri çözer ve sürekli fonksiyonların minimize edilmesinde kullanılır. Tanımlanan sayıdaki popülasyon, alt parametre setinden rastgele hazırlanır ve parametre havuzundan rastgele seçilen parametrelerle popülasyon sayısı kadar alt parametre seti oluşturulur. Popülasyonda bulunan her bir alt parametre seti lsqnonlin fonksiyonuna gönderilerek κ değerleri bulunur. Matlab programında 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 isimlendirilen işlemle oluşturulur. Bunun için rastgele seçilen bir alt parametre seti,

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 elenir. Programda yer alan jenerasyon sayısı, popülasyon sayısı, uygunluk değeri vs. limit değerleri tamamlandınca döngü tamamlanmış olur. PRESS (predicted residual errors sum of squares) uygunluk fonksiyonu (fitness function) olarak kullanılır:

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

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

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

N: Eğitim setindeki toplam bileşik sayısı

P: Seçilen parametre sayısı

2.2.4.8. Adım 7: Model Doğrulama

Model doğrulama, sonuçların tekrarlanabilirliğini belirler, geliştirilen QSAR modelinin gücünün ve tahmin yeteneğini temsil etmektedir. Çalışmalarda κ_j adedi (yani alt parametre setindeki parametre sayısı), popülasyon sayısı ve κ_j limitleri değiştirilerek farklı denemelerle farklı sonuçlar bulunur. Bu şekilde alt parametre seti ve bunlara karşılık gelen κ_j değerleri kullanılarak bir model oluşturulur. En yüksek R^2 (regresyon katsayısı) ve en düşük standart hataya (se) sahip olan model en iyi model olarak kabul edilir ve elde edilen modeller içerisinde seçilir. R^2 , hesaplanan değerlerin birbirlerini ne oranda temsil ettiğini ifade eder, standart hata doğru değerden ne kadar sapma olduğunu gösterir. R^2 ve standart hata değerlerini hesaplamada kullanılan eşitlik 2.16 ve 2.17 verilmiştir:

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

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

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

İstatistiksel açıdan bulunan sonuçlar değerlendirilirken R^2 değerinin 1'e, standart hata değerinin sıfıra yakın olması beklenir bu şekilde sonuçların kesinliği ve doğruluğu iyi olarak değerlendirilir. QSAR modellerinin önemli karakteristiklerinden biri de tahmin gücüdür. Model geçerliliği dahili (internal) ve harici (external) doğrulama (validation) teknikleri kullanılarak tetkik edilmelidir.

2.2.4.8.1. Dahili Doğrulama (İnternal Validation)

PRESS (The predictive residual sum of squares) gözlenen aktivite değerleri ile tahmin edilen aktivite değerleri arasındaki farkın kareleri toplamıdır. Model geçerliliğini ölçmek için çapraz doğrulama (leave one out croos validation) yöntemi en çok kullanılan yöntemlerdendir, tüm veriyi kullanmayı sağlar. İncelenen bileşik serisi eğitim ve test seti olarak 2 kısma bölünür. Eğitim setindeki her bir bileşik sırasıyla birer kez dışarıda bırakılarak model kurulur ve bu model dışarıda kalan bileşiğin aktivitesini tahmin etmekte kullanılır. Denklem 2.18'de gösterilmiştir [56-58].

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

Burada A_n^{den} deneysel aktivite değerlerini, A_n^{hes} ise LOO-CV metodu ile hesaplanan aktivite değerlerini göstermektedir. Modelin tahmin yeteneğinin bir ölçüsü olarak

çapraz doğrulama katsayısı (q^2) eşitlik 2.18 ile hesaplanmaktadır. q^2 değerinin 0.55'den yüksek olduğu QSAR modellerinin kabul edilebilir olup, q^2 değeri 1'e ne kadar yakın ise kurulan modelin tahmin gücünün o kadar yüksek olduğunu gösterir [59].

2.2.4.8.2. Harici Doğrulama (External Validation)

Harici doğrulama, eğitim setinde olmayan bileşiklere yani test seti bileşiklerine uygulanır. Eğitim setindeki bileşikler yardımıyla QSAR modeli kurulur ve modelin tahmin gücünü doğrulamak için test seti bileşiklerine uygulanır. Bu yöntem QSAR modelinin gücünü tespit etmede kullanılan bir yöntemdir. Harici doğrulamada, q^2 hesaplamak için Schüüremann ve ekibinin kullandığı iki eşitlik (2.19 ve 2.20) vardır [60]. QSAR yönteminin güvenilirliğini artırmak amacı ile Nicola C. tarafından üçüncü bir eşitlik (2.21) kullanılmıştır [56].

Uyum korelasyon katsayısı, istatistiksel bir parametre olup QSAR metodunun harici doğrulamasında bir kriterdir ve en sınırlayıcı kriter olduğu bulunmuştur. Diğer doğrulama kriterleriyle kıyaslandığında uyum korelasyon katsayısının iyi bir kararlılığa sahip olduğu ve beklenildiği gibi veri dağılımı arttıkça uyum korelasyon katsayısının azaldığı görülmüştür. Uyum korelasyon katsayısı eğitim, test setindeki bileşikler ve bileşiklerin tamamı için çözülür. Bu çalışmada, q^3 (eşitlik 2.21) ve CCC (Uyum Korelasyon Katsayısı) (eşitlik 2.22, 2.23, 2.24) eşitlikleri de üzerinde çalıştığımız serilere uygulanarak model geçerliliği test edilmiştir.

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

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

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

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

$$Con1 = \hat{P}_{eğitim} = \frac{2 \sum_{i=1}^{n_{eğitim}} (A_i^{hes} - \bar{A}^{hes})(A_i^{den} - \bar{A}^{den})}{\sum_{i=1}^{n_{eğitim}} (A_i^{hes} - \bar{A}^{hes})^2 + \sum_{i=1}^{n_{eğitim}} (A_i^{den} - \bar{A}^{den})^2 + n_{eğitim} (\bar{A}^{hes} - \bar{A}^{den})^2} \quad (2.22)$$

$$Con2 = \hat{P}_{test} = \frac{2 \sum_{i=1}^{n_{test}} (A_i^{hes} - \bar{A}^{hes})(A_i^{den} - \bar{A}^{den})}{\sum_{i=1}^{n_{test}} (A_i^{hes} - \bar{A}^{hes})^2 + \sum_{i=1}^{n_{test}} (A_i^{den} - \bar{A}^{den})^2 + n_{test} (\bar{A}^{hes} - \bar{A}^{den})^2} \quad (2.23)$$

$$Con3 = \hat{P}_{hepsi} = \frac{2 \sum_{i=1}^{n_{hepsi}} (A_i^{hes} - \bar{A}^{hes})(A_i^{den} - \bar{A}^{den})}{\sum_{i=1}^{n_{hepsi}} (A_i^{hes} - \bar{A}^{hes})^2 + \sum_{i=1}^{n_{hepsi}} (A_i^{den} - \bar{A}^{den})^2 + n_{hepsi} (\bar{A}^{hes} - \bar{A}^{den})^2} \quad (2.24)$$

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

Elde edilen modeller, istatistiksel analiz sonucu elde edilen R^2 , q^2 , q_{ext1}^2 , q_{ext2}^2 , q_{ext3}^2 ve $con1$, $con2$, $con3$ değerlerine göre değerlendirilerek en iyi alt parametre seti ve model

belirlenir. En iyi alt parametre seti ve bunlara karşılık gelen κ_j değerleri kullanılarak aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivitesi eşitlik 2.3 kullanılarak hesaplanır.

Genetik algoritma ile en iyi model, dolayısıyla da bu modeli oluşturan en iyi parametreler belirlendikten sonra, alt parametre setindeki parametrelerden hangisinin biyolojik aktiviteye katkısının daha fazla olduğunu tahmin etmek için E-istatistik tekniği kullanılır [61-62].

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 olduğunu göstermektedir. E değerini hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılır:

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

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

3. BÖLÜM

BULGULAR

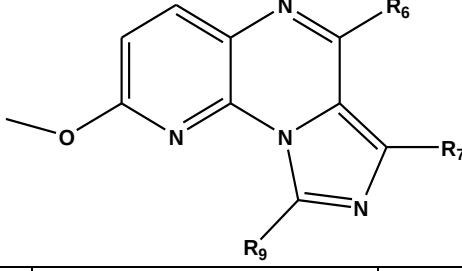
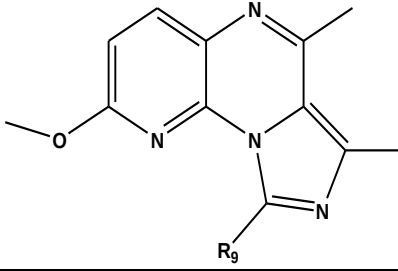
3.1. Bileşik Serilerinin Seçimi

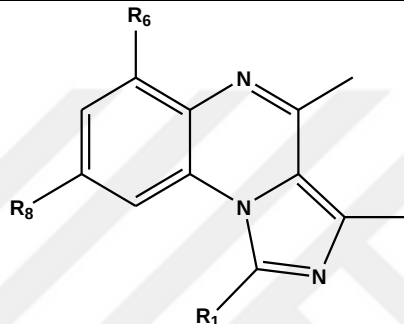
Bu tez çalışması kapsamında fenilpirazin [3], alkinilfenoksiasetik asit [4] ve ftalazin [5] olmak üzere 3 seri üzerinde çalışılmıştır. Çalışmada kullanılan yapısal ve deneysel veriler bölüm 1 de açıklandığı gibi literatürden alınmıştır ve ilgili bileşik serileri için kuantum kimyasal hesaplamalar ve konformasyonel analiz yapılmıştır. Tablo 3.1 ve 3.18 ve 3.28’de bileşik serilerine ait temel iskeletler, bağlı süstituentler, konformer sayıları, deneysel aktivite değerleri yer almaktadır.

3.1.1. Fenilpirazin Türevleri

Fosfodiesteraz (PDE) inhibitör sınıfından olup, 78 bileşikten oluşmaktadır. Fosfodiesteraz (PDE), beyinde hücre içi siklik nükleotid düzeyleri temel düzenleyiciler olarak tespit edilmiştir [63]. Memelilerde, 11 PDE izoenzim aileleri tespit edilmiştir. Siklik nükleotid fosfodiesterazlar (PDE), hücre içinde sinyal iletiminde ve fizyolojik tepkilerin düzenlenmesinde rol oynayan ikincil habercilerden siklik AMP (cAMP: siklik 3',5'-adenozin monofosfat) ve siklik GMP (cGMP: siklik 3',5'-guanozin monofosfat)'lerin hidrolizini katalize ederler. Böylece PDE inhibitörleri hücre içinde cAMP, cGMP veya her ikisinin de düzeyinin artışına neden olurlar [64]. Seçici (PDE-10A) ve seçici olmayan PDE inhibitörleri (PDE-1, PDE-2, PDE-3, PDE-4, PDE-5) olarak sınıflandırılırlar. PDE-10 seçici inhibitörleri, merkezi sinir sistemi bozukluklarında, nörolojik ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıkların tedavisinde etkilidir. PDE10A inhibisyonu ile cAMP / cGMP düzeylerini artırmak antipsikotiklerin keşfi yeni terapötik bir yol olarak düşünülmektedir. Papaverin ve MP10 bilinen en iyi PDE-10A inhibitörleridir [65-66].

Tablo 3.1. Fenilpirazin serisi için temel iskelet yapısı, süstituentler, konformer sayıları, deneysel aktivite değerleri IC50 (nM).

						
No	R6	R7	R9	KS ^a	PDE10A	PDE2
1	Me	Me	CH ₂ CH ₂ Me	6	8.137	6.569
2	Me	Me	2-Me-Ph	2	8.131	7.328
3	Me	Me	2-CF ₃ -Ph	2	7.620	6.870
4	Me	Me	2-Cl-Ph	1	8.721	7.936
5	Me	Me	2,5-Cl,Cl-Ph	2	8.131	7.343
6	Me	Me	2,4-Cl,F-Ph	1	8.367	7.561
7	Me	Me	2-OMe-Ph	2	7.688	7.194
8	Me	Me	2-OCF ₃ -Ph	4	7.842	6.625
9	Me	Me	2-CONH ₂ -Ph	4	6.730	-
10	Me	Me	3-CONH ₂ -Ph	4	8.745	7.432
11	Me	CF ₃	2-Me-Ph	2	7.222	7.710
12	Me	CF ₃	2-Cl-Ph	1	7.357	7.883
13	Me	CF ₃	2,5-Cl,Cl-Ph	2	6.762	8.022
14	Me	CF ₃	2,4-Cl,F-Ph	2	6.991	7.524
15	Me	CF ₃	2,5-Cl,F-Ph	2	7.060	7.939
16	Me	CF ₃	2,5-Cl,OMe-Ph	3	6.943	8.131
17	CF ₃	Me	2-Cl-Ph	1	6.706	6.967
18	CHF ₂	Me	2-Cl-Ph	3	8.137	8.268
19	CN	Me	2-Cl-Ph	1	8.222	7.449
						
No	R9			NC ^a	PDE10A	PDE2
20	2-(3-Me-tienil)			1	8.553	7.208
21	2-(N-Me-pirrol)			2	7.740	6.559
22	4-pirazol			3	7.848	6.524
23	3,5-Me,Me-pirazol			3	7.889	7.569
24	N-Me,3,5-Me,Me-pirazol			2	8.215	7.609
25	3,5-Me,Me-isoksazol			2	7.337	-
26	2,4-Me,Me-tiazol			2	8.432	7.523
27	5-pirimidin			4	7.185	-

Tablo 1 (devamı)						
No	R9			KS ^a	PDE10A	PDE2
28	3-piridin			1	7.876	7.495
29	3-(2-Me-piridin)			1	8.377	7.770
30	3-(4-Me- piridin)			1	7.959	7.420
31	3-(6-Me- piridin)			1	7.134	-
32	3-(4-Cl- piridin)			1	8.102	7.620
33	4-(3-Me- piridin)			1	8.284	7.391
34	4-(3-Cl- piridin)			2	8.444	7.735
35	3-(2-MeO- piridin)			1	7.857	6.936
36	3-(4-MeO- piridin)			2	7.827	7.660
						
No	R1	R6	R8	KS ^a	PDE10A	PDE2
37	3-(4-Me-piridin)	H	H	1	6.947	-
38	3-(4-Me-piridin)	H	F	1	6.801	-
39	4-(3-Me-piridin)	H	F	1	7.308	-
40	2-Me-Ph	H	F	1	7.842	7.125
41	3-(4-Me-piridin)	H	Cl	1	7.539	7.398
42	4-(3-Me-piridin)	H	Cl	1	7.959	7.854
43	3-(4-Me-piridin)	H	OMe	2	7.616	7.051
44	3-(4-Me-piridin)	H	OCF3	2	7.337	-
45	4-(3-Me piridin)	H	OCF3	2	8.081	7.638
46	3-(4-Me-piridin)	H	CF3	1	7.447	-
47	4-(3-Me-piridin)	H	CF3	1	8.131	7.866
48	3-(2-Me-piridin)	H	CF3	1	8.167	7.833
49	3-(4-Me-piridin)	F	F	1	7.100	-
50	4-(3-Me-piridin)	F	F	1	7.658	6.815
51	3-(4-Me-piridin)	OMe	F	2	8.699	6.516
52	4-(3-Me-piridin)	OMe	F	2	9.155	6.967
53	3-(2-Me-piridin)	OMe	F	2	9.260	7.036
54	2,4-Me,Me-tiazol	OMe	F	2	8.824	6.207
55	N-Me,3,5-Me,Me-pirazol	OMe	F	4	9.071	6.712
56	2-Me-Ph	OMe	F	2	9.456	7.180
57	2-Me-Ph	OCHF ₂	F	6	8.721	6.860
58	2-Me-Ph	OCH ₂ CH ₃	F	3	8.125	6.523
59	2-Me-Ph	OCH ₂ CF ₃	F	5	7.943	6.208

Tablo 1 (devamı)						
No	R1	R6	R8	KS^a	PDE10A	PDE2
60	2-Me-Ph	OCH ₂ -siklopropan	F	7	6.991	-
61	2-Me-Ph	OH	F	1	7.194	-
62	3-(4-Me-piridin)	OMe	OMe	6	9.301	6.783
63	4-(3-Me-piridin)	OMe	OMe	6	9.699	7.081
64	3-(2-Me-piridin)	OMe	OMe	4	9.854	7.523
65	4-(3-Me-piridin)	OMe	Morfolin	16	8.770	6.300
66	3-(2-Me-piridin)	OMe	morfolin	16	10.000	7.377
67	3-(2-Me-piridin)	OMe	OCH ₂ Ph	14	10.301	-
68	3-(2-Me-piridin)	OMe	OCHF ₂	15	10.222	7.149
69	4-(3-Me-piridin)	OMe	CF ₃	3	10.046	6.951
70	4-(3-Me-piridin)	Cl	OMe	2	9.097	6.386
71	4-(3-Me-piridin)	Cl	CF ₃	1	9.155	6.488
72	3-(4-Me-piridin)	F	OMe	2	7.932	7.155
73	4-(3-Me-piridin)	F	OMe	2	8.409	7.152
74	3-(2-Me-piridin)	F	OMe	2	8.824	7.666
75	4-(3-Me-piridin)	F	OCHF ₂	6	8.456	7.444
76	4-(3-Me-piridin)	F	OCH ₂ CF ₃	6	8.260	6.893
77	4-(3-Me-piridin)	F	OCH ₂ -siklopropan	17	8.244	7.092
78	N-Me,3,5-Me,Me-pirazol	F	OMe	4	8.538	7.658

^a KS: Konformer sayısı

Tablo 3.2’de fenilpirazin serisindeki 67 nolu referans bileşik için kuantum kimyasal hesaplamalar sonrasında yapılan konformasyonel analiz ve eliminasyon sonucunda konformerler için relatif enerji ve Boltzmann dağılım değerleri verilmiştir. Tablodan da görüldüğü gibi konformerlerin bağıl enerjileri arttıkça Boltzmann dağılımı değerleri azalmaktadır. Bu bağlamda Boltzmann dağılım değeri yüksek ise düşük enerjili konformerlerin oda sıcaklığında bulunma olasılığının fazla olduğunu gösterir.

Tablo 3.2. Fenilpirazin serisindeki 67 nolu bileşiğe ait 15 adet konformer için bağlı enerji ve Boltzmann değerleri.

Konformer No.	rel. E (kcal/mol)	Boltzmann Dağılımı
1	0.0000	0.227
2	0.0060	0.225
3	0.3911	0.117
4	0.4800	0.101
5	0.5295	0.093
6	0.7786	0.061
7	1.1867	0.031
8	1.2391	0.028
9	1.2529	0.027
10	1.2646	0.027
11	1.3493	0.023
12	1.3528	0.023
13	2.0552	0.007
14	2.1657	0.006
15	2.5617	0.003

Eliminasyon aşamasından sonra moleküllerin tüm konformeleri için birer Spartan çıktı dosyası kaydedilmiştir. Daha sonraki aşamalarda, Prof. Dr. E. Sarıpınar ve çalışma grubumuz tarafından ortaya konulan diğer programlar kullanılmıştır.

Tablo 3.3’de Fenilpirazin serisi için hazırlanmış atm dosyası gösterilmektedir. Bileşiklerin *.atm dosyasında, spartan programındaki atom numaraları temel alınarak oluşturulmuş, temel iskeletindeki atomların referans bileşiğine göre diğer bileşiklerde aynı atoma karşılık gelen atomları göstermekte ve karşılıkları yer almaktadır. Bu işlemi yapmamızın nedeni Spartan programında örneğin aynı karbon atomuna farklı bileşiklerde farklı numaralar karşılık gelmesidir. Farmakofor hesaplamalarında atm dosyaları, atomların karşılaştırılmasında aynı atomu temsil ettiğini göstererek programın çalışma hızını arttırmakta ve kolaylık sağlamaktadır.

Tablo 3.3. Fenilpirazin serisi için hazırlanmış atm dosyası

f1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C14	-	-
f2	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	C19	C16
f3	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	C19	C16
f4	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	Cl1	C16
f5	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	Cl1	C16
f6	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	Cl1	C16
f7	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	O2	C16
f8	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	O2	C16
f9	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	C19	C16
f10	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	H18	C16
f11	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	C19	C16
f12	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	Cl1	C16
f13	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	Cl1	C16
f14	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	Cl1	C16
f15	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	Cl1	C16
f16	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	Cl1	C16
f17	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	Cl1	C16
f18	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	Cl1	C16
f19	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	Cl1	C16
f20	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	S1	-
f21	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	N5	C14
f22	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C14	C17	H19
f23	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C14	C17	C16
f24	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C14	C17	C16
f25	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C14	C17	C16
f26	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C16	S1
f27	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	H22
f28	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	H12
f29	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f30	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f31	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	H13
f32	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	Cl1
f33	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C16
f34	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	Cl1
f35	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	O2
f36	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	N1	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	O2
f37	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	H13	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f38	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	F1	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f39	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	F1	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C16
f40	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	F1	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	C16	C19
f41	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	Cl1	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f42	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	Cl1	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C16

f43	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	O1	C19	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f44	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	O1	C19	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f45	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	O1	C19	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C16
f46	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C19	F1	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f47	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C19	F1	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C16
f48	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C19	F1	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f49	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	F2	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f50	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	F2	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C16
f51	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	F2	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f52	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	F2	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C16
f53	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	F1	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f54	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	F1	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C14	S1	C17
f55	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	F1	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C14	C16	C17
f56	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	F1	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	C19	C16
f57	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	F1	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	C19	C16
f58	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	F1	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	C19	C16
f59	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	F1	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	C19	C16
f60	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	F1	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	C19	C16
f61	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	F1	-	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C15	C19	C16
f62	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	O2	C20	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f63	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	O2	C20	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C16
f64	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	O2	C20	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f65	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	N1	C25	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C16
f66	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	N1	C25	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f67	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	O2	C20	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f68	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	O2	C20	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f69	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C20	F1	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C16
f70	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	O1	C19	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C16
f71	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C19	F1	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C16
f72	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	O1	C19	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f73	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	O1	C19	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C16
f74	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	O2	C20	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C14
f75	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	O1	C19	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C16
f76	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	O1	C19	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C16
f77	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	O1	C19	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C18	C16
f78	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C19	O1	C10	N2	N3	N4	C11	C12	C13	C17	C15	C16

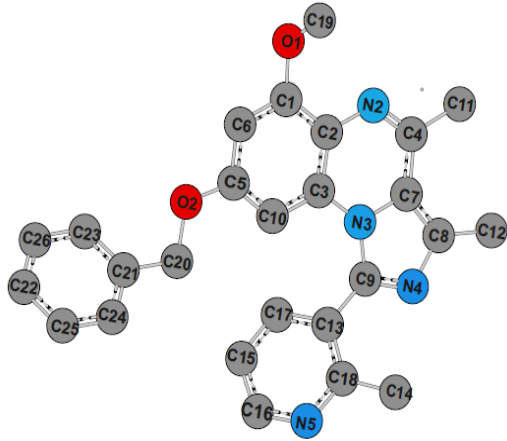
3.1.1.1. Fenilpirazin Serisi için ECMC Hazırlama ve Farmakofor Grup Belirleme

Fenilpirazin serisi PDE2 ve PDE10A olmak üzere 2 aktivite türüne sahiptir. Bu aktivite türleri için en yüksek aktiviteye sahip bileşik referans alınarak hesaplamalar belirli tolerans değerlerinde yapılmış ve farmakofor grup belirlenmiştir.

Fenilpirazin serisinde 251 adet konformer yer almaktadır ve her bir konformer için kartezyen koordinatları, bağ dereceleri ve atomlar arası mesafeler ile moleküle ait enerji değerleri kullanılarak EMRE programı ile ECMC oluşturulmuştur. Referans bileşiğin en düşük enerjili konformerine ait örnek ECMC Şekil 3.1’de gösterilmektedir. Matrislerdeki köşegen elemanlar mulliken yüklerini, köşegen olmayanlar ise kimyasal olarak bağlı atom çifti için bağ derecesini, bağ yapmamış ise atomlar arası mesafeyi göstermektedir. Şekilde yük, bağ derecesi ve atomlar arası mesafe için birer örnek gösterilmiştir. Bir sonraki adımda aktiviteden sorumlu ECSA’yı ortaya çıkarmak için ECSP (Elektron Konformasyon Alt Matris Programı) programıyla ECMC’lerin karşılaştırılması yer almaktadır. Hazırlanan ECMC matrisleri kullanılarak atomik yükler ve atomlar arası mesafelerin karşılaştırılması ile farmokofor grubu temsil eden ECSA belirlenmiştir. ECSP programı serideki bütün bileşiklerin konformerlerinin matrislerinin yer aldığı .mat uzantılı dosyasını kullanarak verilen tolerans değerleri içerisinde tarama yapar, sonuçların bulunduğu çıktı dizinini oluşturur. Bu çıktı dizinindeki dosyalar incelendiğinde, hesaplama sonuçları içerisinde analiz yapılarak fenilpirazin serisi için aktiviteden sorumlu gruplar Pa ve aa değerleri kriter alınarak çok sayıda alt matris içinden farmakoforu temsil eden matrisin (grubun) hangisi olacağına karar verilmiştir. En yüksek Pa ve aa değerine sahip olan alt matris farmakofor grubu olarak tanımlanır.



C1	C10	C2	C6	C5	C3	N2	N3	C4	C7	C8	N4	C9	C12	C11	C13	N5	C15	C16	C17	C18	C14	O1	C19	O2	C20	C21	C22	C23	C24	C25	C26	
0.402	2.772	1.251	1.421	2.393	2.397	2.409	3.658	3.587	4.143	5.478	5.844	4.922	6.705	4.813	5.536	6.892	7.049	7.350	6.142	6.004	5.944	0.858	2.441	3.618	4.829	5.221	6.864	5.168	6.137	6.900	6.048	C1
-0.274	2.420	2.393	1.367	1.334	3.710	2.454	4.195	3.733	4.664	4.345	3.088	6.148	5.698	3.086	4.177	4.399	4.583	3.667	3.434	3.772	4.155	5.045	2.427	2.956	3.569	5.711	4.246	4.165	5.225	5.284	C10	
0.189	2.403	2.782	1.302	0.960	2.375	2.331	2.744	4.080	4.515	3.713	5.315	3.713	4.565	6.235	6.351	6.733	5.273	5.182	5.124	2.430	3.128	4.159	5.120	5.500	7.109	5.714	6.158	6.935	6.537	C2		
-0.265	1.313	2.755	3.665	4.159	4.732	4.993	6.239	6.328	5.213	7.593	6.066	5.463	6.420	6.631	6.808	5.959	5.756	5.819	2.358	3.432	2.350	3.665	4.161	6.063	4.094	5.248	6.105	5.142	C6			
0.436	2.386	4.177	3.694	4.979	4.833	5.903	5.696	4.456	7.358	6.442	4.394	5.115	5.368	5.463	4.837	4.583	4.825	3.640	4.643	0.789	2.471	3.161	5.423	3.514	4.161	5.199	4.691	C5				
0.469	2.445	0.669	2.809	2.448	3.554	3.580	2.541	4.984	4.313	3.201	4.872	5.006	5.356	3.950	3.830	3.958	3.680	4.417	3.676	4.326	4.774	6.564	5.300	5.251	6.144	6.180	C3					
-0.794	2.763	1.584	2.367	3.692	4.529	4.106	4.628	2.408	5.270	7.170	7.239	7.703	6.021	5.992	5.812	2.804	3.089	5.553	6.494	6.798	8.174	6.964	7.356	8.028	7.664	N2						
-1.192	2.440	0.751	2.216	2.198	0.930	3.694	3.816	2.543	4.622	4.685	5.130	3.431	3.403	3.553	4.805	5.366	4.878	5.274	5.655	7.261	6.338	5.839	6.670	7.105	N3							
0.371	1.008	2.594	3.655	3.579	3.371	0.927	4.944	7.023	7.052	7.569	5.739	5.759	5.570	4.082	4.261	6.349	7.109	7.389	8.688	7.713	7.748	8.398	8.359	C4								
0.285	1.513	2.226	2.227	2.600	2.541	3.667	5.829	5.842	6.360	4.507	4.548	4.490	4.994	5.334	6.113	6.620	6.926	8.305	7.485	7.093	7.801	8.153	C7									
0.171	1.140	2.181	0.924	3.171	3.604	5.784	5.735	6.283	4.397	4.515	4.513	6.357	6.652	7.091	7.400	7.684	8.971	8.382	7.643	8.318	8.996	C8										
-0.708	1.428	2.498	4.487	2.454	4.582	4.517	5.026	3.245	3.387	3.647	6.928	7.360	6.708	6.777	7.094	8.474	7.976	6.906	7.648	8.620	N4											
0.723	3.596	4.763	1.007	3.727	3.740	4.189	2.468	2.507	2.952	6.134	6.700	5.413	5.476	5.857	7.441	6.765	5.771	6.624	7.500	C9												
-0.605	3.261	4.931	7.034	6.944	7.521	5.633	5.795	5.700	7.416	7.559	8.572	8.893	9.132	10.260	9.799	9.032	9.622	10.339	C12													
-0.600	6.207	8.335	8.332	8.893	6.978	7.038	6.760	4.982	4.892	7.818	8.605	8.837	9.962	9.096	9.157	9.721	9.657	C11														
-0.224	2.370	2.393	2.714	1.371	1.310	2.528	6.867	7.540	5.009	4.732	5.187	6.934	6.308	4.957	5.931	7.094	C13															
-0.759	2.379	1.285	2.746	1.260	2.434	8.259	9.170	5.160	4.234	4.383	5.838	5.692	3.667	4.571	6.309	N5																
-0.323	1.379	1.368	2.744	4.250	8.413	9.000	5.454	4.856	5.659	7.751	6.984	5.415	6.585	7.921	C15																	
0.122	2.365	2.311	3.676	8.734	9.511	5.377	4.468	4.985	6.800	6.356	4.473	5.542	7.146	C16																		
-0.110	2.393	3.787	7.476	7.990	5.267	4.975	5.744	7.803	6.955	5.617	6.747	7.890	C17																			
0.365	0.935	7.345	8.227	4.977	4.370	4.487	5.897	5.657	3.943	4.785	6.269	C18																				
-0.613	7.182	8.209	5.337	4.791	4.456	5.197	5.390	3.763	4.216	5.712	C14																					
-0.728	0.783	4.706	5.999	6.306	7.703	6.014	7.284	7.929	6.775	O1																						
-0.298	5.700	7.056	7.555	9.124	7.351	8.551	9.285	8.189	C19																							
-0.746	0.794	2.454	5.017	2.858	3.667	4.797	4.207	O2																								
-0.079	0.933	4.287	2.504	2.522	3.794	3.779	C20																									
-0.124	2.775	1.371	1.392	2.400	2.400	C21																										
-0.242	2.397	2.399	1.417	1.392	C22																											
-0.216	2.394	2.763	1.423	C23																												
-0.254	1.400	2.766	C24																													
-0.239	2.393	C25																														
-0.234	C26																															



4.706: O1-O2 atomları arasındaki mesafe
0.930: C9-N3 atomları arasındaki bağ derecesi
-0.794: N2 atomunun Mulliken yükü

Şekil 3.1. Fenilpirazin serisine ait ECMC matrisi.

3.1.1.2. Fenilpirazin Türevleri için Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı

Bu kısımda fenilpirazin serisi için belirlenen farmakofor gruplar dikkate alınarak aktiviteye etki ettiği düşünülen 681 adet parametre EMRE programı ile hazırlanmıştır. Bütün bileşiklerin bütün konformerleri için hazırlanan bu parametrelerin listesi oldukça uzun olması nedeni ile seriye ait parametre listeleri EK1’de tez sonunda yer almaktadır.

Aktivite hesaplamaları fenilpirazin serisi için PDE2 ve PDE10A aktivite türleri için bileşiklerin IC_{50} değerlerine göre Matlab 7.0 paket programında yazılan kod ile 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. Hazırlanan parametreler içinden aktivite üzerine en çok etki eden parametrelerin seçiminde genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılmıştır. En iyi parametreler bulunarak ve bu parametrelere ait k_j değerleri hesaplandıktan sonra aktivite hesaplamaları eşitlik 2.3 kullanılarak yapılmıştır. Denklemin lineer olmaması nedeniyle bu denklemin çözümü lsqnonlin fonksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Aktivite hesaplamalarında kullanılan parametre sayısının az, R^2 ve q^2 değerinin maksimum, standart hata değerinin minimum olduğu durum en uygun durumdur. Ek olarak 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 değerlerle uyuşması modelin geçerliliğini doğrulamaktadır.

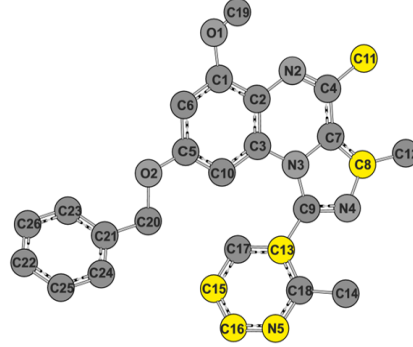
Geliştirilen modelin biyolojik aktivite hesaplamalarında deneye gerek duyulmadan aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivite hesaplamalarını tahmin etmek ve modelin performansını ölçmek amacıyla incelenen seriler eğitim ve test seti şeklinde sınıflandırılır. Aktivite değerlerinin tahmininde, modelin oluşturulması için kullanılan veri setinin bir kısmı eğitim seti olarak belirlenir. Eğitim seti, farklı modelleri analiz için test seti ile ilişkili olarak kullanılır. Verilerin büyük kısmını eğitim seti, küçük bölümünü ise test seti oluşturmaktadır. Eğitim ve test seti için benzer veriler kullanılarak veri farklılıklarının etkisi minimize edilebilir ve modelin daha iyi anlaşılması sağlanır. Eğitim ve test seti için bileşik sayıları belirlendikten sonra yazılan matlab kodlarıyla bu bileşikler rastgele seçilerek hesaplamalar başlatılır. Genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak, hazırlanan parametreler arasından aktivite

üzerine en çok etki eden parametrelerin seçimi gerçekleştirilir. En iyi parametrelerin ve bu parametrelere karşılık gelen kapa değerlerinin bulunmasıyla işleme başlanmıştır. Başlangıç değeri sıfır olacak şekilde işlem başlamış ve çok geniş bir uzayda tarama yapılmıştır. En iyi değerin bulunması için çok sayıda iterasyon işlemi yapılmıştır. Regresyon katsayısı ve çapraz doğrulama katsayısı q^2 değerlerinin maksimum ve standart hatanın minimum olduğu eğitim seti en ideal olandır. Bu şekilde öğrenmesi sağlanan eğitim seti aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivitelerinin tahmin edilebilmesi için test edilmelidir. Bu amaçla eğitim setinde olmayan bileşikler kullanılır. Eğitim seti için bulunan moleküler parametreler ve kapa 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.

3.1.1.3. Fenilpirazin Serisi PDE10A Aktivite Türü İçin Farmakofor Grup Belirleme

Farmakofor grubu belirlemek için 78 molekül yüksek ve düşük aktiviteli olarak sınıflandırılmıştır. $pIC50 \geq 10.30$ olan bileşikler (39 bileşik) yüksek aktiviteli, $pIC50 < 10.30$ olan bileşikler (39 bileşik) ise düşük aktiviteli olarak kabul edilmiştir. PDE10A aktivite türü için en yüksek aktiviteli olan 67. bileşiğin en düşük enerjili konformeri referans alınarak, diagonal ve non-diagonal matris elemanlarının tolerans değerlerinin adım adım değiştirilmesiyle tüm yüksek aktiviteli bileşiklerde ortak olan ECSA belirlenmiştir. Belirlenen matris C8, C11, C13, N5, C15 ve C16 atomlarını içeren 6'lı bir alt matrise karşılık gelmektedir. Bu farmakofora ait ECSA, hem yüksek hem düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri tablo 3.4'de verilmiştir. İlgili farmakofor atomları sarı olarak gösterilmiştir. Tablo 3.4'deki matrisler sırasıyla referans bileşiğin ilk konformeri için farmakofor gruba ait alt matris, yüksek aktiviteli, düşük aktiviteli ve bütün bileşikler için tolerans matrislerine karşılık gelmektedir. Tabloda görüldüğü yüksek ve düşük aktiviteli bileşiklerin tolerans değerleri birbirinden farklıdır. Genel olarak yüksek aktiviteli bileşiklere ait tolerans değerleri düşük aktiviteli bileşiklerden küçüktür. Örneğin C8 ve C16 atomları arasındaki mesafeye ait tolerans değeri yüksek ve düşük aktiviteli bileşikler için sırasıyla ± 0.106 ve ± 0.071 'dir.

Tablo 3.4. Fenilpirazin Serisi PDE10A aktivite türü için Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (67) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 28 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 8 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 78 bileşiğin 251 konformeri için ECSA tolerans matrisi.



a) Referans bileşiğe (67) ait ECSA

C8	C11	C13	N5	C15	C16	Pha Atomları
-0.078	+3.187	+3.647	5.810	+5.803	+6.341	C8
	-0.075	+6.261	8.441	+8.400	+9.001	C11
		-0.055	2.401	+2.407	+2.752	C13
			-0.082	+2.397	+1.451	N5
				-0.172	+1.389	C15
					-0.046	C16

b) Yüksek aktiviteli 28 bileşik için ECSA tolerans matrisi

C8	C11	C13	N5	C15	C16	Pha Atomları
±0.261	±0.024	±0.066	±0.166	±0.174	±0.106	C8
	±0.561	±0.063	±0.111	±0.188	±0.117	C11
		±0.203	±0.025	±0.023	±0.042	C13
			±0.659	±0.025	±0.125	N5
				±0.599	±0.111	C15
					±0.464	C16

c) Düşük aktiviteli 8 bileşik için ECSA tolerans matrisi

C8	C11	C13	N5	C15	C16	Pha Atomları
±0.276	±0.072	±0.046	±0.087	±0.111	±0.071	C8
	±0.528	±0.139	±0.152	±0.116	±0.112	C11
		±0.194	±0.022	±0.022	±0.040	C13
			±0.017	±0.017	±0.095	N5
				±0.555	±0.095	C15
					±0.459	C16

d) 251 konformer için ECSA tolerans matrisi

C8	C11	C13	N5	C15	C16	Pha Atomları
±0.284	±0.072	±0.093	±1.325	±2.358	±1.016	C8
	±1.299	±0.139	±1.512	±1.468	±1.314	C11
		±0.465	±2.334	±3.658	±1.874	C13
			±0.659	±4.961	±4.573	N5
				±0.649	±1.116	C15
					±0.698	C16

3.1.1.4. Fenilpirazin Serisi PDE10A Aktivite Türü İçin Biyoaktivite Hesabı

78 adet bileşikten oluşan fenilpirazin Serisi bileşik serisi PDE10A aktivite türü için 49 bileşik eğitim, 29 bileşik test seti olarak ayrılmıştır. En uygun parametre sayısı bilinmemesi nedeniyle, modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi açısından çok sayıda hesaplama yapılması gerekmektedir. Bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit bir veri seti alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinden en uygun alt parametre setini seçmek amacıyla 1-15 parametre arasında tarama yapılmıştır. Mümkün olan en az sayıda parametre kullanarak model kurulması önemli olması dolayısıyla 15 parametreden daha üst taramalar yapılmamıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu eğitim ve test seti için 1-15 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, $R^2_{\text{eğitim}}$, se_{training} (standart hata) ve q^2 değerleri Tablo 3.5’de, R^2_{test} , se_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri şekil 3.2’de verilmiştir. Tabloda ilk sütunda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır.

Tablo 3.5. Fenilpirazin Serisi PDE10A aktivite türünde eğitim ve test seti için 1 ile 7 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ								
No	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
3	7.620	7.520	7.636	7.601	7.389	7.463	7.672	7.696
5	8.131	7.503	7.623	7.593	7.495	7.615	7.535	7.535
7	7.688	7.661	7.725	7.676	7.579	7.609	7.825	7.854
8	7.842	7.562	7.663	7.638	7.483	7.600	7.840	7.863
9	6.730	7.488	7.612	7.607	7.397	6.669	6.577	6.658
10	8.744	7.522	7.637	7.631	7.814	8.060	8.061	8.079
11	7.221	7.114	7.363	7.376	7.346	7.109	7.192	7.234
12	7.356	7.093	7.352	7.367	7.309	7.139	7.245	7.276
13	6.762	7.074	7.339	7.357	7.294	7.168	7.289	7.317
14	6.991	7.084	7.346	7.362	7.304	7.177	7.300	7.188
15	7.060	7.065	7.334	7.350	7.287	7.170	7.296	7.149
21	7.740	7.457	7.591	7.558	7.886	8.139	8.093	8.093
22	7.848	7.717	7.763	7.706	7.932	8.160	8.036	8.086
23	7.889	7.626	7.701	7.653	7.507	7.572	7.491	7.521
25	7.337	7.504	7.625	7.590	7.627	7.787	7.573	7.568

26	8.431	7.515	7.628	7.596	7.474	7.734	7.602	7.641
27	7.185	7.491	7.617	7.587	7.820	7.899	7.763	7.824
28	7.876	7.560	7.662	7.627	7.945	8.208	8.114	8.146
30	7.958	7.528	7.640	7.608	7.593	7.776	7.787	7.787
33	8.284	7.525	7.635	7.600	7.845	7.796	7.706	7.722
36	7.826	7.646	7.716	7.667	7.395	7.524	7.309	7.305
39	7.308	9.483	7.957	7.741	7.718	7.779	7.631	7.487
40	7.841	9.406	7.922	7.791	7.807	7.764	7.722	7.728
43	7.616	8.762	7.550	7.579	7.285	7.335	7.154	7.068
44	7.337	9.363	7.860	7.849	8.040	8.004	7.963	7.870
45	8.080	9.293	7.818	7.640	8.004	7.925	7.839	7.771
46	7.447	9.170	7.767	7.769	8.123	7.818	7.661	7.586
48	8.167	9.326	7.850	7.812	8.048	7.775	7.586	7.590
49	7.099	9.620	8.045	7.996	7.663	7.771	7.767	7.709
51	8.699	11.403	8.965	8.766	8.316	8.485	8.704	8.672
52	9.155	11.525	9.027	8.618	8.751	8.799	9.069	9.191
54	8.823	9.169	8.640	7.678	7.859	8.131	8.330	8.409
55	9.070	9.151	8.627	8.479	8.457	8.538	8.864	9.047
57	8.721	9.867	10.980	8.715	8.868	8.660	8.657	8.662
58	8.125	10.776	8.675	8.388	8.170	8.169	8.185	8.022
61	7.194	11.399	8.902	7.991	7.738	7.773	7.522	7.634
63	9.699	10.313	8.555	8.917	9.037	9.051	9.257	9.238
65	8.769	9.468	9.744	9.761	9.013	9.095	9.009	8.842
67	10.301	10.301	10.301	10.301	10.301	10.301	10.301	10.301
68	10.221	10.904	10.721	10.653	10.266	10.251	10.168	10.468
69	10.045	11.191	8.917	9.254	9.356	9.142	9.285	9.427
71	9.154	10.359	8.478	8.867	8.945	8.886	8.894	9.028
72	7.931	9.180	7.888	8.355	8.485	8.525	8.378	8.437
73	8.409	9.170	7.836	8.291	8.331	8.375	8.226	8.282
74	8.824	9.154	9.554	9.661	9.093	9.165	8.905	9.027
75	8.455	9.472	8.004	8.446	8.235	8.251	8.211	8.286
76	8.259	9.093	7.978	8.396	8.462	8.458	8.473	8.560
77	8.244	9.151	7.840	7.924	8.133	8.164	8.323	8.183
78	8.537	8.945	7.848	7.861	7.865	7.898	8.267	8.303
R²		0.359	0.499	0.645	0.725	0.769	0.813	0.824
se		0.116	0.103	0.086	0.076	0.070	0.063	0.061
q²		-1.226	0.347	0.583	0.668	0.712	0.762	0.770

TEST SETİ								
No	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
1	8.136	8.187	8.051	7.945	8.159	8.077	8.315	8.393
2	8.131	8.024	7.943	7.859	7.716	7.744	7.954	7.993
4	8.721	7.987	7.921	7.840	7.668	7.786	8.026	8.053
6	8.366	7.972	7.912	7.832	7.656	7.811	8.067	8.092
16	6.943	7.518	7.619	7.589	7.453	7.380	7.517	7.330
17	6.705	7.363	7.520	7.508	7.368	7.136	7.216	7.245
18	8.136	7.490	7.603	7.576	7.426	7.212	7.304	7.368
19	8.221	7.440	7.569	7.548	7.906	7.457	7.540	7.695
20	8.553	7.971	7.909	7.827	8.082	8.298	8.208	8.237
24	8.214	8.090	7.986	7.890	7.671	7.806	7.752	7.825
29	8.376	8.009	7.937	7.852	7.711	7.818	7.686	7.696
31	7.134	8.004	7.936	7.855	8.171	8.481	8.512	8.579
32	8.102	7.954	7.902	7.825	8.163	8.212	8.117	8.226
34	8.443	7.939	7.891	7.813	7.887	8.024	7.896	7.890
35	7.857	8.078	7.982	7.889	7.654	7.832	7.627	7.620
37	6.946	9.334	7.835	7.815	7.714	7.620	7.556	7.559
38	6.801	10.013	8.225	8.144	8.006	8.139	7.989	7.835
41	7.539	9.857	8.142	8.076	7.839	7.805	7.717	7.664
42	7.958	9.918	8.175	7.919	8.243	8.091	8.036	7.990
47	8.130	10.061	8.228	7.970	8.291	8.090	7.941	7.888
50	7.657	10.285	8.385	8.090	8.196	8.269	8.316	8.261
53	9.259	11.972	9.234	8.954	8.825	8.971	9.243	9.213
56	9.455	11.951	10.249	9.740	9.337	9.399	9.337	9.203
59	7.943	10.709	8.852	8.619	8.323	8.447	8.482	8.297
60	6.991	11.729	9.235	8.758	8.427	8.534	8.589	8.685
62	9.301	10.919	8.860	9.208	8.690	8.905	9.097	9.027
64	9.853	10.771	8.788	9.181	9.037	9.148	9.345	9.380
66	10.000	9.989	10.069	10.099	9.642	9.727	9.665	9.858
70	9.096	10.098	8.318	8.717	8.558	8.778	8.730	8.639
	R^2	0.291	0.542	0.665	0.717	0.779	0.776	0.816
	se	0.179	0.144	0.123	0.113	0.100	0.101	0.091
	q^2	-1.226	0.347	0.583	0.668	0.712	0.762	0.770

Tablo 3.6. Fenilpirazin Serisi PDE10A aktivite türünde eğitim ve test seti için 8 ile 15 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ									
No	Den.	8 κ	9 κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
3	7.620	7.691	7.869	7.837	7.831	7.826	7.890	7.898	7.894
5	8.131	7.533	7.574	7.557	7.599	7.605	7.763	7.753	7.931
7	7.688	7.861	7.963	7.913	7.898	7.915	7.918	7.935	7.922
8	7.842	7.857	7.980	7.942	7.931	7.940	7.940	7.953	7.894
9	6.730	6.655	6.811	6.804	6.802	6.793	6.774	6.820	6.635
10	8.744	8.113	8.134	8.094	8.133	8.121	8.102	8.119	8.009
11	7.221	7.211	7.072	7.112	7.106	7.121	7.142	7.181	7.079
12	7.356	7.274	7.126	7.128	7.113	7.129	7.234	7.217	7.390
13	6.762	7.306	7.135	7.137	7.120	7.137	7.131	7.133	7.157
14	6.991	7.197	7.047	7.048	7.049	7.050	7.028	7.021	7.003
15	7.060	7.162	7.021	7.025	7.031	7.024	7.090	7.051	7.042
21	7.740	8.003	7.955	7.871	7.924	7.988	7.927	7.942	7.846
22	7.848	8.066	8.009	7.965	8.018	7.922	8.009	8.010	7.939
23	7.889	7.476	7.537	7.524	7.563	7.457	7.493	7.482	7.517
25	7.337	7.504	7.497	7.489	7.564	7.581	7.507	7.526	7.348
26	8.431	8.395	8.427	8.405	8.395	8.438	8.355	8.333	8.411
27	7.185	7.712	7.733	7.778	7.339	7.285	7.254	7.273	7.230
28	7.876	8.200	8.173	8.207	8.275	8.229	8.283	8.296	8.226
30	7.958	7.696	7.761	7.776	7.826	7.867	7.919	7.950	7.799
33	8.284	7.669	7.753	7.764	7.828	7.853	7.797	7.844	8.013
36	7.826	7.259	7.202	7.190	7.239	7.366	7.293	7.335	7.451
39	7.308	7.511	7.541	7.581	7.148	7.206	7.258	7.244	7.294
40	7.841	7.741	7.776	7.631	7.643	7.721	7.796	7.890	7.759
43	7.616	7.003	7.014	7.051	7.120	7.026	7.049	7.056	7.272
44	7.337	7.803	7.829	7.694	7.732	7.692	7.589	7.575	7.644
45	8.080	7.695	7.711	7.579	7.632	7.594	7.662	7.655	7.704
46	7.447	7.746	7.760	7.879	7.957	7.909	7.873	7.817	7.953
48	8.167	7.673	7.683	7.805	7.879	7.832	8.009	8.077	8.122
49	7.099	7.639	7.663	7.547	7.559	7.478	7.356	7.315	7.369
51	8.699	8.635	8.576	8.623	8.609	8.579	8.435	8.441	8.495
52	9.155	9.128	9.064	9.093	9.077	9.092	8.951	9.024	8.715
54	8.823	8.337	8.370	8.709	8.803	8.807	8.783	8.804	8.792
55	9.070	9.030	9.061	9.035	8.983	8.887	8.887	8.765	9.232
57	8.721	8.680	8.791	8.740	8.773	8.818	8.892	8.797	8.845
58	8.125	8.051	8.088	8.071	8.105	8.179	8.191	8.204	8.224
61	7.194	7.649	7.477	7.433	7.459	7.459	7.449	7.467	7.381
63	9.699	9.579	9.591	9.640	9.614	9.550	9.625	9.726	9.313
65	8.769	8.854	8.870	8.979	9.008	8.959	9.079	9.061	8.822
67	10.301	10.301	10.301	10.301	10.301	10.301	10.301	10.301	10.301
68	10.221	10.594	10.529	10.397	10.309	10.189	10.176	10.175	10.166
69	10.045	9.505	9.452	9.448	9.403	9.373	9.372	9.330	9.303
71	9.154	8.994	8.986	8.928	8.918	9.088	9.142	9.049	9.226
72	7.931	8.337	8.344	8.365	8.420	8.348	8.480	8.476	8.369
73	8.409	8.169	8.214	8.246	8.305	8.395	8.425	8.336	8.314
74	8.824	8.915	8.981	9.080	9.118	9.113	9.218	9.250	9.228
75	8.455	8.187	8.227	8.371	8.413	8.505	8.500	8.467	8.552
76	8.259	8.617	8.665	8.683	8.694	8.764	8.716	8.639	8.709
77	8.244	8.176	8.297	8.306	8.353	8.333	8.417	8.464	8.417
78	8.537	8.282	8.438	8.456	8.440	8.537	8.619	8.527	8.905

	R^2	0.847	0.857	0.865	0.878	0.882	0.883	0.885	0.889
	se	0.057	0.055	0.053	0.051	0.050	0.049	0.049	0.048
	q^2	0.793	0.803	0.809	0.816	0.816	0.804	0.803	0.802
TEST SETİ									
No	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
1	8.136	8.324	8.556	8.450	8.442	8.447	8.547	8.622	8.613
2	8.131	7.979	8.163	8.101	8.089	8.102	8.138	8.184	8.013
4	8.721	8.047	8.206	8.146	8.131	8.147	8.178	8.218	8.186
6	8.366	8.078	8.228	8.168	8.153	8.168	8.190	8.228	8.185
16	6.943	7.343	7.190	7.316	7.344	7.349	7.463	7.418	7.585
17	6.705	7.226	7.347	7.338	7.340	7.330	7.390	7.428	7.357
18	8.136	7.341	7.420	7.398	7.389	7.376	7.374	7.401	7.501
19	8.221	7.589	7.662	7.679	7.688	7.708	7.782	7.891	7.660
20	8.553	8.147	8.157	8.069	8.123	8.035	8.182	8.210	8.044
24	8.214	8.097	8.134	8.109	8.107	8.003	8.113	8.120	8.487
29	8.376	7.675	7.757	7.781	7.839	7.843	7.941	7.987	7.816
31	7.134	8.581	8.586	8.546	8.586	8.515	8.579	8.618	8.479
32	8.102	8.077	8.104	8.091	8.151	8.047	8.139	8.197	7.951
34	8.443	7.875	7.922	7.940	8.007	8.031	8.088	8.143	8.167
35	7.857	7.636	7.620	7.611	7.663	7.691	7.643	7.676	7.918
37	6.946	7.562	7.580	7.548	7.572	7.833	7.718	7.815	7.720
38	6.801	7.861	7.894	7.924	8.001	8.065	8.084	8.092	8.129
41	7.539	7.597	7.611	7.506	7.527	7.461	7.458	7.445	7.528
42	7.958	7.904	7.942	7.830	7.875	7.827	7.891	7.911	7.787
47	8.130	7.970	7.999	7.844	7.880	7.854	7.930	7.953	7.946
50	7.657	8.161	8.218	8.042	8.063	8.006	7.874	7.872	7.638
53	9.259	9.153	9.114	9.111	9.097	9.087	9.043	9.082	9.117
56	9.455	9.240	9.190	9.092	9.093	9.159	9.104	9.106	8.942
59	7.943	8.314	8.280	8.271	8.299	8.367	8.389	8.461	8.433
60	6.991	8.700	8.637	8.586	8.564	8.599	8.662	8.717	8.628
62	9.301	9.407	9.394	9.473	9.430	9.357	9.336	9.396	9.308
64	9.853	9.664	9.695	9.765	9.731	9.662	9.806	9.924	9.915
66	10.000	10.237	10.232	10.317	10.266	10.095	10.228	10.287	10.107
70	9.096	8.547	8.605	8.605	8.656	8.778	8.869	8.790	9.160
	R^2	0.812	0.817	0.819	0.832	0.817	0.838	0.828	0.802
	se	0.092	0.090	0.090	0.087	0.091	0.085	0.088	0.094
	q^2	0.793	0.803	0.809	0.816	0.816	0.804	0.803	0.802

Tablo 3.7. Fenilpirazin serisi PDE10A aktivite türü için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}	Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}
1*	8.136	8.450	40	7.841	7.631
2*	8.131	8.101	41*	7.539	7.506
3	7.620	7.837	42*	7.958	7.830
4*	8.721	8.146	43	7.616	7.051
5	8.131	7.557	44	7.337	7.694
6*	8.366	8.168	45	8.080	7.579
7	7.688	7.913	46	7.447	7.879
8	7.842	7.942	47*	8.130	7.844
9	6.730	6.804	48	8.167	7.805
10	8.744	8.094	49	7.099	7.547
11	7.221	7.112	50*	7.657	8.042
12	7.356	7.128	51	8.699	8.623
13	6.762	7.137	52	9.155	9.093
14	6.991	7.048	53*	9.259	9.111
15	7.060	7.025	54	8.823	8.709
16*	6.943	7.316	55	9.070	9.035
17*	6.705	7.338	56*	9.455	9.092
18*	8.136	7.398	57	8.721	8.740
19*	8.221	7.679	58	8.125	8.071
20*	8.553	8.069	59*	7.943	8.271
21	7.740	7.871	60*	6.991	8.586
22	7.848	7.965	61	7.194	7.433
23	7.889	7.524	62*	9.301	9.473
24*	8.214	8.109	63	9.699	9.640
25	7.337	7.489	64*	9.853	9.765
26	8.431	8.405	65	8.769	8.979
27	7.185	7.778	66*	10.000	10.317
28	7.876	8.207	67	10.301	10.301
29*	8.376	7.781	68	10.221	10.397
30	7.958	7.776	69	10.045	9.448
31*	7.134	8.546	70*	9.096	8.605
32*	8.102	8.091	71	9.154	8.928
33	8.284	7.764	72	7.931	8.365
34*	8.443	7.940	73	8.409	8.246
35*	7.857	7.611	74	8.824	9.080
36	7.826	7.190	75	8.455	8.371
37*	6.946	7.548	76	8.259	8.683
38*	6.801	7.924	77	8.244	8.306
39	7.308	7.581	78	8.537	8.456

Not: “*” ile simgelenen bileşikler test bileşikleridir.

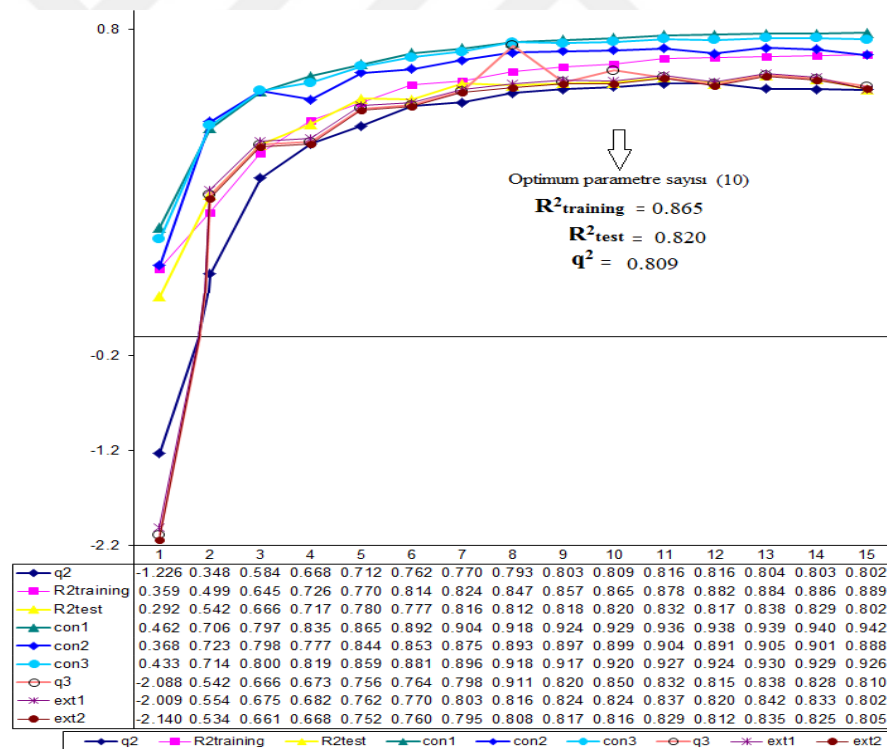
Fenilpirazin serisi PDE10A aktivite türü için 1 parametreden 15 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan κ_j değerleri Tablo 3.8’de yer almaktadır. Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen parametre isimleri EK-1’de yer almaktadır. Bu tablodaki parametrelerin sayısal değerleri ve ilgili κ_j değerlerinin kullanılmasıyla 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 3.8. Fenilpirazin serisi PDE10A aktivite türü için 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	475	-20.611
2	455, 475	0.105, -13.165
3	408, 455, 475	0.128, 0.077, -11.165
4	352, 408, 455, 475	0.094, 0.123, 0.068, -9.924
5	352, 408, 455, 475, 524	0.075, 0.131, 0.065, -11.710, -0.107
6	25, 352, 408, 455, 475, 524	-0.011, 0.081, 0.130, 0.051, -12.773, -0.146,
7	25, 184, 352, 408, 455, 475, 524	-0.012, 0.007, 0.082, 0.129, 0.058, -13.128, -0.136
8	25, 184, 304, 352, 408, 455, 475, 524	-0.012, 0.007, -0.179, 0.079, 0.127, 0.058, -13.489, -0.133
9	25, 184, 304, 352, 408, 434, 455, 475, 524	-0.016, 0.006, -0.184, 0.081, 0.127, 0.150, 0.058, -12.567, -0.131
10	25, 40, 184, 304, 352, 408, 434, 455, 475, 524	-0.015, -0.008, 0.006, -0.188, 0.073, 0.123, 0.161, 0.055, -11.107, -0.129
11	25, 40, 184, 304, 352, 388, 408, 434, 455, 475, 524	-0.013, -0.010, 0.004, -0.175, 0.075, 0.051, 0.119, 0.177, 0.055, -10.457, -0.129
12	25, 40, 54, 184, 304, 352, 388, 408, 434, 455, 475, 524	-0.014, -0.009, -0.013, 0.006, -0.175, 0.077, 0.051, 0.114, 0.165, 0.051, -10.982, -0.133
13	25, 40, 54, 184, 280, 304, 352, 388, 408, 434, 455, 475, 524	-0.013, -0.012, -0.011, 0.007, 0.027, -0.167, 0.072, 0.053, 0.110, 0.192, 0.051, -9.717, -0.128
14	25, 40, 54, 68, 184, 280, 304, 352, 388, 408, 434, 455, 475, 524	-0.013, -0.013, -0.015, 0.007, 0.009, 0.027, -0.162, 0.077, 0.054, 0.114, 0.187, 0.048, -10.088, -0.123
15	25, 40, 54, 68, 184, 280, 304, 336, 352, 388, 408, 434, 455, 475, 524	-0.015, -0.016, -0.011, 0.011, -0.012, 0.037, -0.147, -0.047, 0.061, 0.035, 0.091, 0.185, 0.038, -8.144, -0.133

*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 con1, con2, con3 değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (şekil 3.2). Grafikte görüldüğü gibi parametre sayısının artması başlangıçta R^2 ve q^2 değerlerinde artışa neden olsa da 10 parametre sayısından sonra bu değerlerdeki artış doyum noktasına ulaşmakta ve model performansında fazla bir değişikliğe neden olmamaktadır. Bu nedenle fenilpirazin serisi PDE10A aktivite türü için aktiviteye en fazla etkisi olan model, 10 parametrenin bir kombinasyonu olarak elde edilmiştir. Topliss oranı da dikkate alındığında 49 eğitim bileşiği için kullanılabilir 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 zayıflatacaktır.



Şekil 3.2. Fenilpirazin bileşik serisi PDE10A aktivite türü için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği.

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 3.9'da verilmiştir. Hesaplamalarda her bir bileşiğin her

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

AG ve APS gruplarının belirlenmesinde parametrelerin sayısal değerleri ve 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’da $a^{(1)}$, $a^{(2)}$, $a^{(4)}$, $a^{(6)}$, $a^{(9)}$ ve $a^{(10)}$ nolu parametreler aktiviteyi arttırıcı etki gösterirken $a^{(3)}$, $a^{(5)}$, $a^{(7)}$, $a^{(8)}$ 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. Fenilpirazin serisi PDE10A aktivite türü için genetik algoritma ile seçilen en uygun 10 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 67. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(i)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD*
$a^{(1)}$	25	O1 C14 atomları arası mesafe + van der Waals yarıçapı (Å)	-0.015	10.987
$a^{(2)}$	40	N4 C19 atomları arası mesafe + van der Waals yarıçapı (Å)	-0.008	11.184
$a^{(3)}$	184	N2 N4 C14 düzlemine O2 atomunun dik uzaklığı	0.006	3.696
$a^{(4)}$	304	C5 N4 C14 düzlemi ile C12 C7 atomları arasındaki açı	-0.188	0.079
$a^{(5)}$	352	O2 N3 C14 düzlemi ile C10 C20 atomları arasındaki açı	0.073	0.168
$a^{(6)}$	408	N5 atomunun Mulliken yükü	0.123	-0.759
$a^{(7)}$	434	C9 atomunun elektrostatik yükü	0.161	0.376
$a^{(8)}$	455	O2 atomunun Mulliken yükü	0.055	1.725
$a^{(9)}$	475	C1 atomu elektrofilik atomik sınır elektron yoğunluğu	-11.107	0.017
$a^{(10)}$	524	C5 atomu nükleofilik atomik sınır elektron yoğunluğu	-0.129	0.789

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

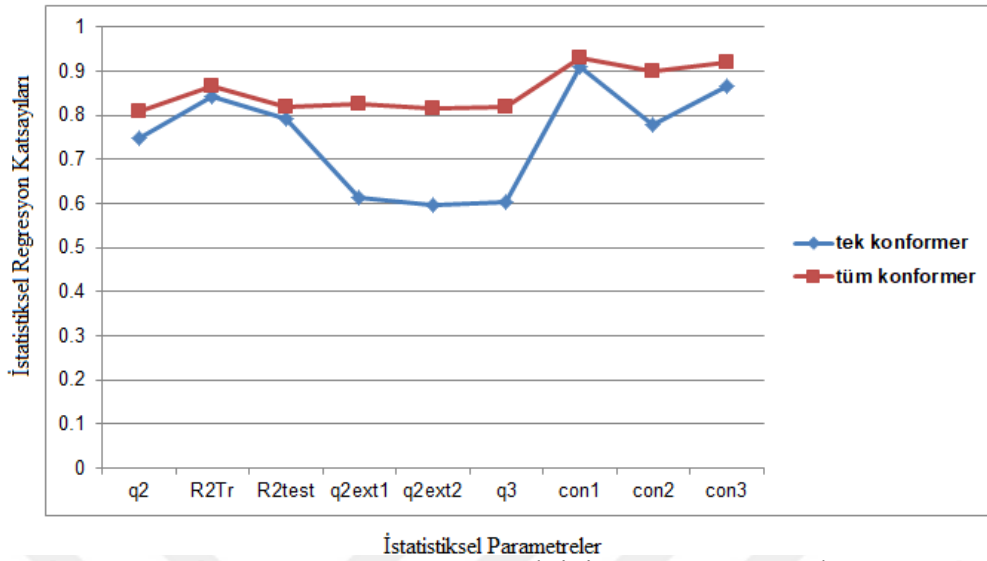
Seri için en iyi modeli oluşturan 10 parametre, aktiviteye en fazla katkısı olduğu düşünülen parametrelerdir. Fakat bu parametrelerin hepsinin de aktiviteye katkısı eşit

değildir. Bu parametrelerin her birinin aktivite üzerindeki bireysel etkilerini incelemek için E-istatistik tekniği kullanılmıştır. Bunun için her bir parametre sırasıyla dışarıda bırakılarak diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre dahil 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.

Tablo 3.10. Fenilpirazin serisi PDE10A aktivite türü için 10 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3

Parametre ani(j)	E	R^2_{tr}	se_{tr}	R^2_{test}	se_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	q^2_{ext3}	con1	con2	con3
a(1)	0.707	0.817	0.062	0.815	0.091	0.729	0.806	0.797	0.801	0.900	0.888	0.897
a(2)	0.972	0.857	0.055	0.816	0.091	0.803	0.823	0.816	0.818	0.924	0.896	0.916
a(3)	0.979	0.857	0.055	0.807	0.093	0.804	0.813	0.805	0.808	0.922	0.891	0.913
a(4)	0.873	0.839	0.058	0.829	0.088	0.781	0.817	0.809	0.812	0.913	0.883	0.905
a(5)	0.715	0.823	0.061	0.750	0.106	0.732	0.723	0.711	0.716	0.907	0.864	0.893
a(6)	0.332	0.704	0.079	0.766	0.103	0.423	0.775	0.765	0.7690	0.836	0.867	0.846
a(7)	0.928	0.855	0.055	0.806	0.093	0.793	0.805	0.797	0.801	0.923	0.890	0.913
a(8)	0.448	0.766	0.070	0.697	0.117	0.572	0.656	0.641	0.647	0.873	0.831	0.861
a(9)	0.321	0.679	0.082	0.670	0.122	0.404	0.656	0.640	0.645	0.822	0.787	0.811
a(10)	0.632	0.814	0.063	0.769	0.102	0.697	0.766	0.756	0.760	0.900	0.857	0.888

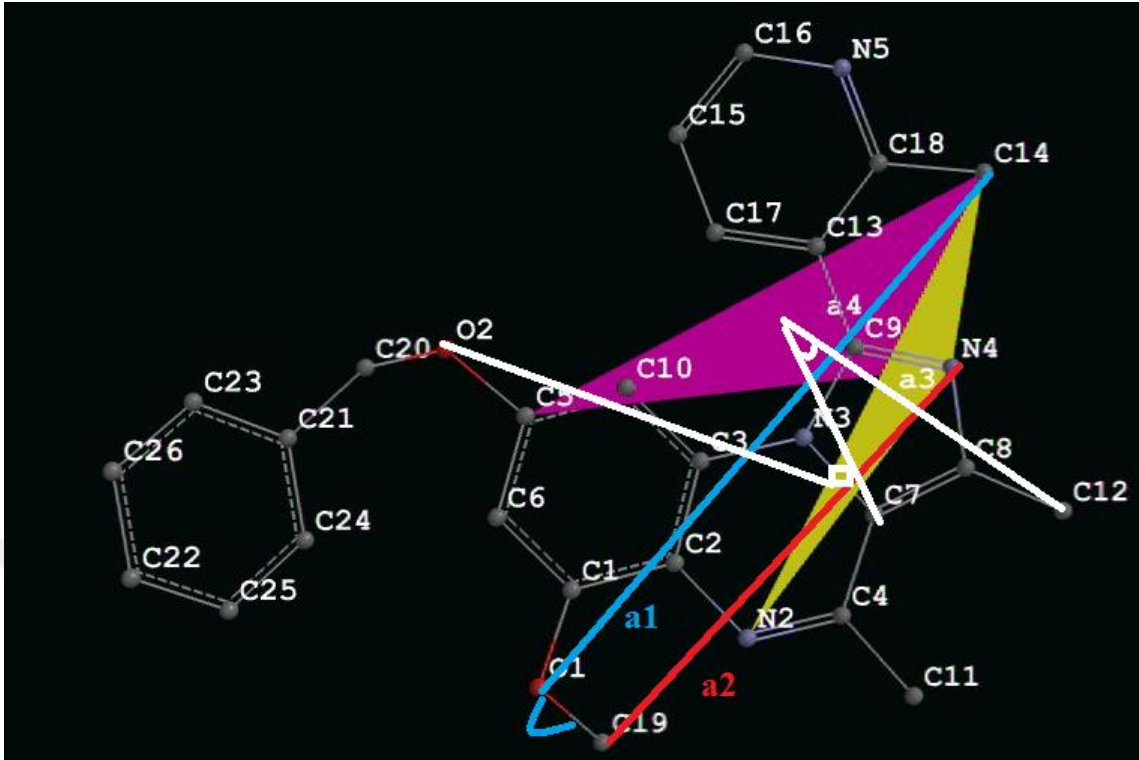
10 parametre kullanılarak elde edilen modelin q^2 değeri 0.809 iken, a⁽⁹⁾ nolu parametrenin (C1 atomu elektrofilik atomik sınır elektron yoğunluğu) ihmal edilmesiyle bu değer 0.321'e düşmüştür. Tablo 3.10. incelendiğinde aktivite üzerinde en fazla etkiye sahip olan parametre, E değeri en küçük (0.321) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan a⁽⁹⁾'dur. Ayrıca tablodaki en düşük $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerlerinin de a⁽⁹⁾ parametresine ait olması model performansındaki düşüşü göstermektedir. En yüksek E değerine (0.979) sahip olan a⁽³⁾ nolu parametrenin (N2 N4 C14 düzlemine O2 atomunun dik uzaklığı) ise model performansına katkısı en azdır. a⁽³⁾ ihmal edildiğinde q^2 değerinin 0.804 olması, ilgili parametrenin model performansında bir kayba neden olmadan, model ve aktivite üzerindeki etkisinin ihmal edilebileceğini göstermektedir.



Şekil 3.3. Fenilpirazin serisi PDE10A aktivite türüne göre tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum 10 parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği

Tek ve tüm konformerler için optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri Şekil 3.3’de gösterilmiştir. PDE10A aktivitesine göre tek konformer için $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri sırasıyla 0.841, 0.791, 0.747, 0.613, 0.597, 0.603, 0.911, 0.778, 0.867 olarak hesaplanmıştır. Buna göre bileşiklerin tüm konformerlerini kullandığımızda elde edilen sonuçların, tek konformer kullandığımızdaki sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Grafikte tek konformer kullanıldığında elde edilen değerlerde, özellikle q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} değerlerindeki düşüşün tüm konformere göre çok olması, modelin geçerliliğinin ve tahmin gücünün sadece q^2 değerlerine bakılarak değerlendirilemeyeceği bunun için mutlaka dahili ve harici doğrulama tekniklerinin uygulanması gerektiğini göstermiştir.

Şekil 3.4’de, tablo 3.9’da verilen moleküler parametrelerden $a^{(1)}$ parametresi (O1 C14 atomları arası mesafe + van der Waals yarıçapı (Å)) mavi renkte, $a^{(2)}$ parametresi (N4 C19 atomları arası mesafe + van der Waals yarıçapı (Å)), kırmızı renkte, $a^{(3)}$ parametresi (N2 N4 C14 düzlemine O2 atomunun dik uzaklığı), sarı renkte, $a^{(4)}$ parametresi (C5 N4 C14 düzlemi ile C12 C7 atomları arasındaki açı), pembe renkte gösterilmiştir.

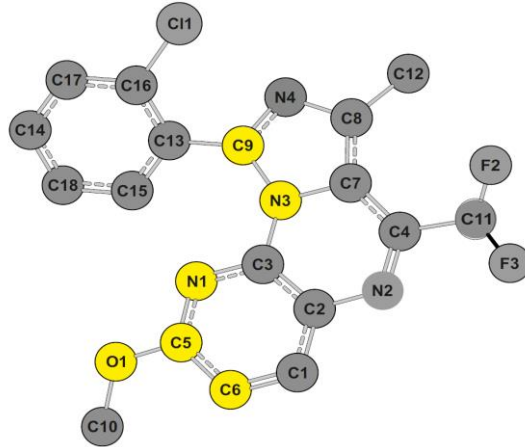


Şekil 3.4. Fenilpirazin serisi PDE10A aktivite türü için moleküler parametrelerin gösterimi

3.1.1.5. Fenilpirazin Serisi PDE2 Aktivite Türü İçin Farmakofor Grup Belirleme

PDE2 aktivite türünde literatürde serideki 13 bileşik için aktivite değerleri bulunmaması nedeniyle bilinmeyen olarak hesaplanmıştır. Kalan 65 bileşik, 33 yüksek aktiviteli, 32 düşük aktiviteli olarak bölünmüştür. 18. bileşik referans alınmış, aktivite sınır değeri olarak $pIC_{50} \geq 8.268$ kabul edilmiştir. Köşegen ve köşegen olmayan matris bileşenlerinin tolerans değerlerinin değiştirilmesiyle yapılan taramalarda belirlenen farmakofor grup N1, C6, C5, N3, C9 ve O1 olarak belirlenmiştir.

Tablo 3.11.Fenilpirazin Serisi PDE2 aktivite türü için Pha atomları ve tolerans değerleri
(a) Referans bileşiğe (18) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 28 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 8 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 78 bileşiğin 251 konformeri için ECSA tolerans matrisi.



a) Referans bileşiğe (18) ait ECSA						
N1	C6	C5	N3	C9	O1	Pha Atomları
-0.880	+2.382	+1.488	2.344	+2.968	+6.341	N1
	-0.328	+1.304	4.106	+5.136	+9.001	C6
		+0.847	3.548	+4.282	+2.752	C5
			-1.169	+1.189	+1.451	N3
				-0.172	+1.389	C9
					+0.719	O1
b) Yüksek aktiviteli 28 bileşik için ECSA tolerans matrisi						
N1	C6	C5	N3	C9	O1	Pha Atomları
±0.007	±0.006	±0.015	±0.018	±0.050	±0.008	N1
	±0.008	±0.014	±0.013	±0.038	±0.010	C6
		±0.024	±0.016	±0.048	±0.026	C5
			±0.018	±0.029	±0.031	N3
				±0.016	±0.062	C9
					±0.002	O1
c) Düşük aktiviteli 8 bileşik için ECSA tolerans matrisi						
N1	C6	C5	N3	C9	O1	Pha Atomları
±0.715	±1.334	±3.387	±3.003	±3.754	±3.735	N1
	±0.179	±0.131	±0.075	±0.102	±0.136	C6
		±1.126	±0.164	±0.185	±2.360	C5
			±0.030	±0.021	±0.268	N3
				±0.076	±1.011	C9
					±1.949	O1
d) 251 konformer için ECSA tolerans matrisi						
N1	C6	C5	N3	C9	O1	Pha Atomları
±0.715	±1.334	±3.387	±3.705	±4.371	±3.735	N1
	±0.179	±0.131	±0.081	±0.113	±0.365	C6
		±1.130	±0.171	±0.201	±2.424	C5
			±0.051	±0.030	±0.519	N3
				±0.089	±1.011	C9
					±1.949	O1

3.1.1.6. Fenilpirazin Serisi PDE2 Aktivite Türü İçin Biyoaktivite Hesabı

78 adet bileşikten oluşan fenilpirazin serisi PDE2 aktivite türü 44 eğitim, 21 test ve 13 bilinmeyen olmak üzere 3 farklı veri setine ayrılmıştır. En uygun parametre sayısı önceden bilinmemesi nedeniyle, modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi için bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinde en uygun alt parametre setini seçmek üzere 1 den 15 parametreye kadar tarama yapılmıştır. Mümkün olan en az sayıda parametre kullanarak model kurulması önemli olduğu için 15 parametreden sonraki taramalar yapılmamıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu eğitim ve test seti için 1-15 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, $R^2_{\text{eğitim}}$, se_{training} (standart hata) ve q^2 değerleri Tablo 3.12’de, R^2_{test} , se_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , $con1$, $con2$, $con3$ değerleri şekil 3.5’de verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır.

Tablo 3.12. Fenilpirazin Serisi PDE2 aktivite türünde eğitim ve test seti için 1 ile 7 parametrede (k_j) hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ								
No	Den.	1k	2k	3k	4k	5k	6k	7k
2	7.328	7.372	7.565	7.564	7.728	7.601	7.548	7.598
3	6.870	7.303	7.802	7.804	7.984	7.850	7.791	7.856
4	7.936	7.361	7.464	7.469	7.589	7.462	7.405	7.462
5	7.343	7.343	7.377	7.387	7.502	7.372	7.317	7.391
6	7.561	7.383	7.454	7.461	7.575	7.452	7.396	7.449
8	6.625	7.891	7.158	7.174	7.031	6.967	7.053	7.211
9*	15.000	8.106	14.810	14.749	14.663	14.821	14.877	14.825
10	7.432	7.320	6.807	6.811	6.748	6.856	6.981	6.919
12	7.883	8.019	8.198	8.353	8.535	8.557	8.589	8.962
13	8.022	8.004	8.127	8.290	8.474	8.205	8.217	8.520
14	7.524	7.999	8.154	8.311	8.495	8.223	8.231	7.588
15	7.939	7.986	8.071	8.232	8.410	8.138	8.148	7.782
16	8.131	6.787	7.022	7.139	7.455	7.023	7.123	7.271
18	8.268	8.268	8.268	8.268	8.268	8.268	8.268	8.268
19	7.449	7.413	7.493	7.500	7.629	7.557	7.507	8.093
21	6.559	7.456	7.447	7.422	7.538	7.608	7.573	7.382

Tablo 3.12'nin devamı

No	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
22	6.524	6.760	6.323	6.289	6.280	6.242	6.162	6.230
28	7.495	6.942	6.622	6.613	6.509	6.727	6.658	6.797
30	7.420	8.113	7.908	7.922	7.663	8.122	8.086	8.111
32	7.620	6.758	7.000	6.998	6.983	7.195	7.109	7.252
33	7.391	8.184	8.173	8.193	7.971	8.189	8.147	8.046
34	7.735	7.201	7.259	7.268	7.197	7.415	7.347	7.493
40	7.125	8.094	8.027	7.955	8.013	8.163	8.299	8.279
42	7.854	7.920	7.746	7.663	7.269	7.363	7.538	7.534
43	7.051	6.751	6.945	7.041	7.000	6.953	6.989	7.152
45	7.638	6.856	6.807	6.725	6.902	7.007	7.139	7.205
47	7.866	6.890	6.827	6.729	6.889	6.997	7.100	7.268
50	6.815	6.725	6.711	6.648	6.847	6.937	6.939	7.099
55	6.712	7.694	8.148	8.112	6.961	6.721	6.689	6.753
56	7.180	7.406	7.436	7.343	7.128	7.350	7.496	7.468
58	6.523	7.402	7.427	7.330	7.114	6.946	7.006	6.805
59	6.208	7.398	7.339	7.248	7.029	6.554	6.585	6.608
62	6.783	6.866	7.034	6.937	7.104	7.298	7.230	6.989
63	7.081	6.859	6.974	6.878	7.047	7.292	7.227	7.001
68	7.149	7.362	7.354	7.528	7.302	7.321	7.368	7.320
69	6.951	7.338	7.207	7.131	6.820	7.131	7.050	6.903
70	6.386	7.631	7.577	7.579	7.382	7.191	7.172	6.696
71	6.488	7.535	7.299	7.325	7.078	6.881	6.858	6.421
72	7.155	6.779	6.902	6.898	6.839	6.605	6.605	6.959
73	7.152	7.641	7.591	7.593	7.394	7.205	7.123	7.255
74	7.666	6.809	6.939	7.447	7.225	7.677	7.722	7.534
75	7.444	7.643	7.460	7.476	7.628	7.554	7.533	7.752
76	6.893	7.627	7.519	7.460	7.860	7.803	7.792	7.249
78	7.658	6.915	7.296	7.185	7.635	7.689	7.794	7.627
R²		0.062	0.763	0.769	0.803	0.827	0.833	0.864
se		0.149	0.075	0.074	0.068	0.064	0.063	0.056
q²		0.036	0.703	0.675	0.651	0.750	0.761	0.775

TEST SETİ								
No	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
1	6.569	7.272	6.976	6.951	6.972	6.822	6.746	6.659
7	7.194	7.383	6.579	6.574	6.486	6.386	6.412	6.548
11	7.710	7.433	7.748	7.880	7.198	8.120	8.127	8.491
17	6.967	8.124	8.110	8.116	8.145	8.221	8.217	8.253
20	7.208	6.854	7.675	7.663	7.980	7.550	7.462	7.321
23	7.569	6.862	7.309	7.285	7.285	7.442	7.501	7.350
24	7.609	6.850	7.243	7.219	7.217	7.287	7.285	7.294
25*	15.000	7.399	7.775	7.776	7.709	7.868	7.958	7.775
26	7.523	6.852	7.635	7.626	7.931	8.017	8.108	8.011
27*	15.000	7.008	7.247	7.246	7.212	7.461	7.386	7.512
29	7.770	7.753	7.866	7.874	7.696	8.103	8.054	8.004
31*	15.000	6.757	6.465	6.454	6.381	6.742	6.672	7.030
35	6.936	7.179	6.410	6.403	6.346	6.542	6.578	6.786
36	7.660	7.616	6.730	6.727	6.541	6.753	6.797	6.959
37*	15.000	7.855	7.888	7.793	7.535	7.670	7.571	7.458
38*	15.000	7.868	7.809	7.739	7.498	7.456	7.430	7.312
39*	15.000	7.822	7.702	7.637	7.371	7.460	7.443	7.228
41	7.398	7.909	7.792	7.705	7.443	7.829	8.020	8.012
44*	15.000	6.910	6.921	6.832	7.001	7.050	7.144	7.231
46*	15.000	6.940	6.922	6.825	6.651	6.561	6.559	6.540
48	7.833	6.862	6.867	6.770	6.606	6.509	6.435	6.325
49*	15.000	6.731	6.764	6.696	6.894	6.914	6.912	6.999
51	6.516	6.834	6.913	6.993	7.008	6.853	6.893	6.823
52	6.967	6.837	6.864	6.953	6.973	6.821	6.865	6.804
53	7.036	6.845	6.925	6.991	6.993	6.837	6.792	6.623
54	6.207	6.956	7.522	7.491	7.066	6.727	6.587	6.046
57	6.860	7.399	7.359	7.256	7.037	6.667	6.754	6.580
60*	15.000	7.012	7.078	6.980	7.234	6.734	6.754	6.491
61*	15.000	6.738	6.803	6.704	6.626	6.727	6.684	6.536
64	7.523	6.820	7.005	6.905	7.087	7.256	7.182	6.939
65	6.300	9.316	9.048	9.020	8.906	9.707	9.965	10.382
66	7.377	7.146	7.251	7.188	7.369	7.601	7.722	8.319
67*	15.000	8.924	8.740	9.324	9.782	10.704	11.224	12.414
77	7.092	8.400	8.213	8.122	7.577	8.052	7.961	7.867
	R^2	0.454	0.384	0.557	0.667	0.781	0.826	0.859
	se	0.179	0.190	0.176	0.139	0.113	0.101	0.090
	q^2	0.036	0.703	0.675	0.651	0.750	0.761	0.775

Tablo 3.14. Fenilpirazın serisi PDE2 aktivite türü için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}	Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}
1*	6.569	6.695	40	7.125	8.229
2	7.328	7.594	41*	7.398	7.844
3	6.870	7.827	42	7.854	7.385
4	7.936	7.433	43	7.051	7.145
5	7.343	7.349	44 ^a	-	7.277
6	7.561	7.406	45	7.638	7.234
7*	7.194	6.499	46 ^a	-	6.602
8	6.625	7.091	47	7.866	7.373
9 ^a	-	14.885	48*	7.833	6.396
10	7.432	6.894	49 ^a	-	7.123
11*	7.710	8.298	50	6.815	7.211
12	7.883	8.671	51 ^a	6.516	6.983
13	8.022	8.281	52 ^a	6.967	6.962
14	7.524	7.381	53 ^a	7.036	6.771
15	7.939	7.565	54 ^a	6.207	6.149
16	8.131	7.187	55	6.712	6.727
17*	6.967	8.263	56	7.180	7.406
18	8.268	8.268	57 ^a	6.860	6.630
19	7.449	8.144	58	6.523	6.800
20*	7.208	7.441	59	6.208	6.673
21	6.559	7.441	60 ^a	-	6.629
22	6.524	6.357	61 ^a	-	6.547
23*	7.569	7.354	62	6.783	6.882
24*	7.609	7.320	63	7.081	6.878
25 ^a	-	7.677	64*	7.523	6.842
26*	7.523	8.032	65*	6.300	9.773
27 ^a	-	7.407	66*	7.377	8.067
28	7.495	6.755	67 ^a	-	12.642
29*	7.770	7.831	68	7.149	7.431
30	7.420	7.915	69	6.951	6.894
31 ^a	-	6.987	70	6.386	6.608
32	7.620	7.166	71	6.488	6.567
33	7.391	7.859	72	7.155	6.971
34	7.735	7.362	73	7.152	7.174
35*	6.936	6.695	74	7.666	7.782
36*	7.660	6.816	75	7.444	7.843
37 ^a	-	7.318	76	6.893	7.282
38 ^a	-	7.235	77*	7.092	7.521
39 ^a	-	7.128	78	7.658	7.656

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

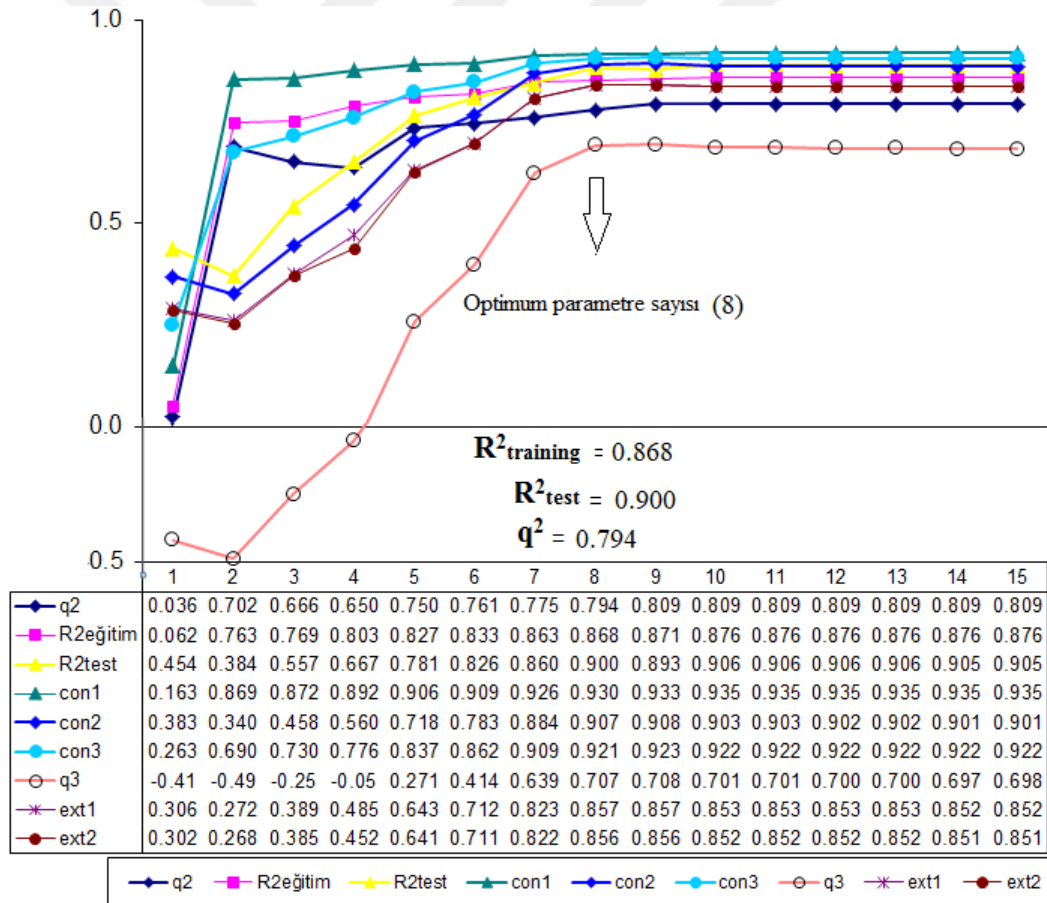
Fenilpirazin serisi PDE2 aktivite türü için 1 parametreden 15 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan κ_j değerleri Tablo 3.15’de yer almaktadır. Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen parametre isimleri EK-1’de yer almaktadır. Bu tablodaki parametrelerin sayısal değerleri ve ilgili κ_j değerlerinin kullanılmasıyla 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 3.15. Fenilpirazin serisinde PDE2 aktivite türü için 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	64	-0.054
2	64, 404	-0.047, 1.884
3	64, 404, 575	-0.047, 1.859, -15.478
4	13, 64, 404, 575	0.034, -0.039, 1.902, -28.028
5	13, 33, 64, 404, 575	0.035, -0.018, -0.048, 1.944, -32.483
6	13, 33, 64, 132, 404, 575	0.040, -0.020, -0.051, -0.009, 1.925, -38.781
7	13, 33, 64, 132, 261, 404, 575	0.043, -0.025, -0.048, -0.021, 0.074, 1.841, -53.479
8	13, 33, 64, 132, 261, 404, 477, 575	0.049, -0.022, -0.042, -0.021, 0.073, 1.907, -0.877, -65.443
9	13, 33, 64, 100, 132, 261, 404, 477, 575	0.050, -0.022, -0.045, 0.017, -0.025, 0.073, 1.832, -0.485, -63.600
10	13, 33, 64, 100, 132, 173, 261, 404, 477, 575	0.045, -0.019, -0.041, 0.018, -0.023, 0.016, 0.059, 1.837, -0.801, -69.803
11	13, 33, 64, 100, 132, 173, 261, 386, 404, 477, 575	0.045, -0.019, -0.041, 0.018, -0.023, 0.016, 0.059, 0.002, 1.837, -0.801, -69.797
12	13, 33, 64, 100, 132, 173, 261, 386, 388, 404, 477, 575	0.045, -0.019, -0.041, 0.018, -0.023, 0.016, 0.059, 0.004, 0.003, 1.836, -0.796, -69.665
13	13, 33, 64, 100, 132, 173, 261, 386, 388, 393, 404, 477, 575	0.045, -0.019, -0.041, 0.018, -0.023, 0.016, 0.059, 0.002, 0.002, 0.009, 1.837, -0.797, -69.712
14	13, 33, 64, 100, 132, 173, 261, 386, 388, 392, 393, 404, 477, 575	0.045, -0.019, -0.041, 0.018, -0.023, 0.016, 0.059, 0.001, 0.004, 0.010, 0.003, 1.837, -0.791, -69.322
15	13, 33, 64, 100, 132, 173, 261, 381, 386, 388, 392, 393, 404, 477, 575	0.045, -0.019, -0.041, 0.018, -0.023, 0.016, 0.059, 0.003, 0.004, 0.006, 0.006, 0.001, 1.837, -0.792, -69.353

*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 con1, con2, con3 değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (şekil 3.5). 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 fenilpirazin serisi için aktiviteye en fazla etkisi olan model, 8 parametrenin bir kombinasyonu olarak elde edilmiştir. Topliss oranı da dikkate alındığında 44 eğitim bileşiği için kullanılabilecek maksimum parametre sayısı sekizdir. 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 zayıflatacaktır.



Şekil 3.5. Fenilpirazin bileşik serisi PDE2 aktivite türü için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği.

Genetik algoritma ile seçilen en uygun sekiz parametre ve bu parametreler için hesaplanan κ_j değerleri ve örnek olarak referans bileşiğin 1. konformerini için bu parametrelerin sayısal değerleri (PSD) Tablo 3.16'da verilmiştir. Hesaplamalarda her

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

AG ve APS gruplarının belirlenmesinde parametrelerin sayısal değerleri ve 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 3.16’da $a^{(2)}$, $a^{(3)}$, $a^{(4)}$, $a^{(7)}$, $a^{(8)}$ nolu parametreler aktiviteyi arttırıcı etki gösterirken $a^{(1)}$, $a^{(5)}$, $a^{(6)}$ nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı etkiye sahiptirler. Tablo incelendiğinde en iyi modelin elde edilmesinde geometrik, elektronik ve kuantum kimyasal özelliklerin katkısının daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 3.16. Fenilpirazin serisi PDE2 aktivite türü için genetik algoritma ile seçilen en uygun 8 moleküler parametre, κ_j değerleri ve 18. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(i)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD*
$a^{(1)}$	13	N3 C14 atomları arasındaki mesafe	0.049	3.754
$a^{(2)}$	33	N5 O1 atomları arasındaki mesafe + van der Waals yarıçapı (Å)	-0.022	8.261
$a^{(3)}$	64	C8 C11 C14 yüzeyine C22 atomunun dik uzaklığı	-0.042	3.802
$a^{(4)}$	132	C14 C10 N5 yüzeyine C15 atomunun dik uzaklığı	-0.021	0.364
$a^{(5)}$	261	C20 C19 C14 atomları arasındaki açı	0.073	0.948
$a^{(6)}$	404	C9 atomunun Mulliken yükü	1.907	0.719
$a^{(7)}$	477	C7 atomunun elektrofilik atomik sınır elektron yoğunluğu	-0.877	0.069
$a^{(8)}$	575	O2 atomunun elektrofilik atomik sınır elektron yoğunluk indeksi (ev)	-65.443	0.008

*PSD: Referans bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değeri, 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-istatistik tekniği kullanılmıştır. Bunun için her bir parametre sırasıyla dışarıda bırakılarak diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre dahil edilmediğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir (Tablo 3.17). Hangi

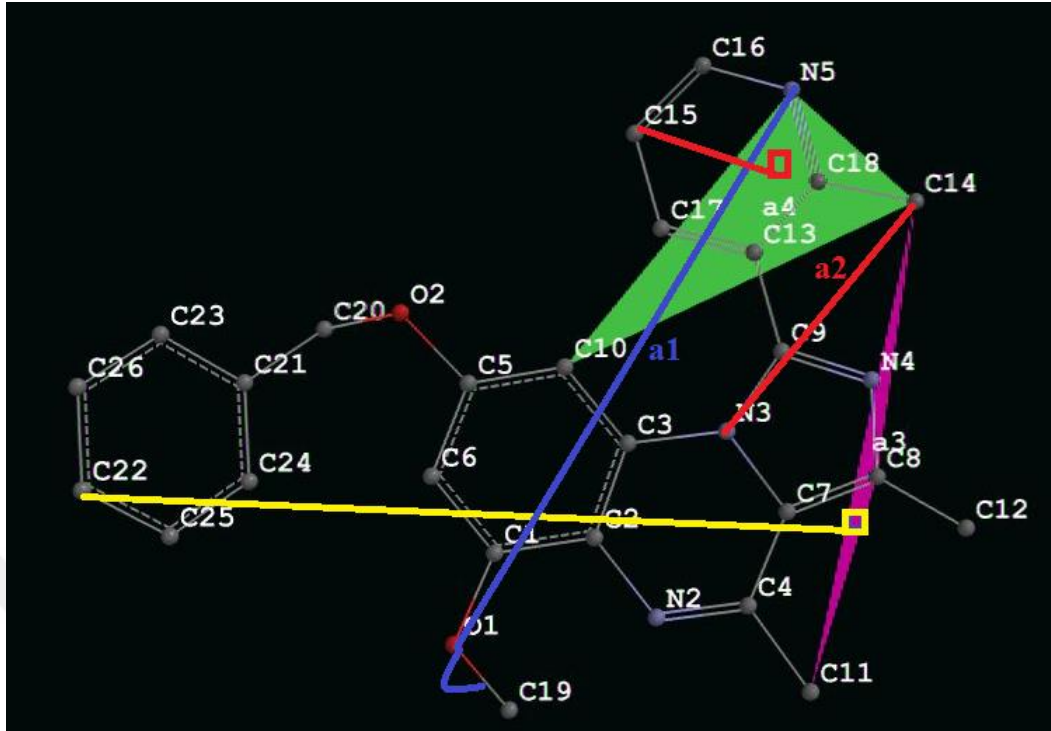
parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2 değerleri yorumlanarak belirlenir.

Tablo 3.17. Fenilpirazin serisi PDE2 aktivite türü için 8 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3

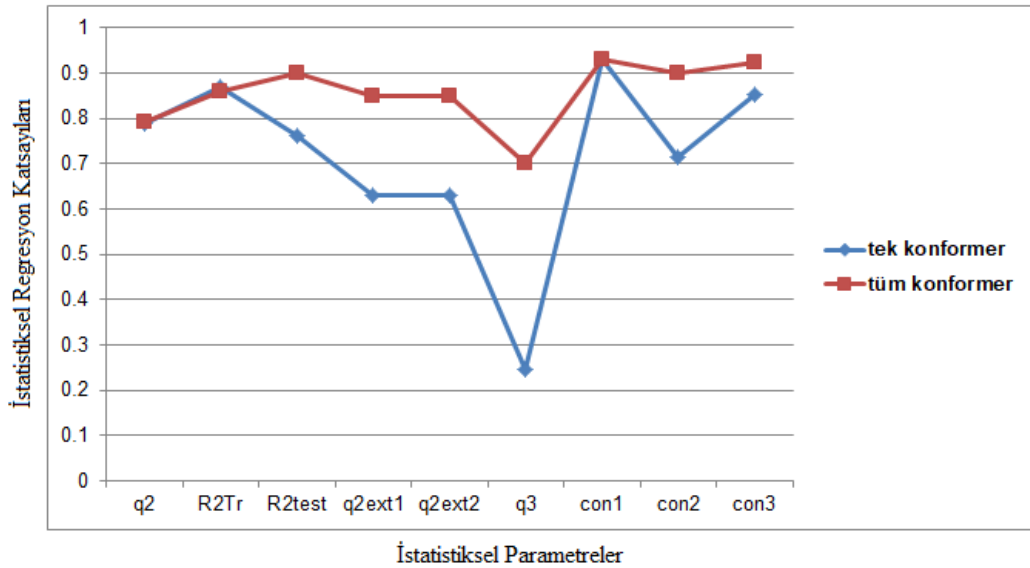
Parametre ani(j)	E	R^2_{tr}	se_{tr}	R^2_{test}	se_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	q^2_{ext3}	con1	con2	con3
a(1)	0.666	0.811	0.067	0.722	0.127	0.691	0.612	0.609	0.207	0.898	0.695	0.823
a(2)	0.704	0.840	0.062	0.805	0.107	0.708	0.679	0.677	0.345	0.915	0.756	0.855
a(3)	0.499	0.799	0.069	0.585	0.156	0.588	0.550	0.547	0.080	0.883	0.658	0.801
a(4)	0.839	0.852	0.059	0.854	0.092	0.755	0.731	0.729	0.450	0.922	0.799	0.875
a(5)	0.840	0.838	0.062	0.867	0.088	0.756	0.740	0.739	0.469	0.914	0.805	0.873
a(6)	0.228	0.190	0.039	0.526	0.085	0.099	0.411	0.420	0.016	0.318	0.517	0.650
a(7)	0.915	0.864	0.057	0.860	0.090	0.775	0.823	0.822	0.639	0.926	0.885	0.909
a(8)	0.675	0.817	0.066	0.530	0.166	0.696	0.431	0.427	-0.161	0.902	0.521	0.768

Tablo 3.17. incelendiğinde aktivite üzerinde en fazla etkiye sahip olan parametre, E değeri en küçük (0.228) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan a⁽⁶⁾ nolu parametredir (C9 atomunun Mulliken yükü). Ayrıca tablodaki en düşük $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerlerinin de a⁽⁶⁾ parametresine ait olması model performansındaki düşüşü göstermektedir. En yüksek E değerine (0.915) sahip olan a⁽⁷⁾ nolu parametrenin (C7 atomunun elektrofilik atomik sınır elektron yoğunluğu) ise model performansına katkısı en azdır. a⁽⁷⁾ ihmal edildiğinde q^2 değerinin 0.775 olması, bu parametrenin model performansında bir kayba neden olmaksızın, model ve aktivite üzerindeki etkisinin ihmal edilebileceği anlamına gelmektedir.

Şekil 3.6'da, tablo 3.16'da verilen parametrelerden a⁽¹⁾ parametresi (N3 C14 atomları arasındaki mesafe) mavi renkte, a⁽²⁾ parametresi (N5 O1 atomları arasındaki mesafe + van der Waals yarıçapı (Å)) kırmızı renkte, a⁽³⁾ parametresi (C8 C11 C14 yüzeyine C22 atomunun dik uzaklığı) pembe renkte, a⁽⁴⁾ parametresi (C14 C10 N5 yüzeyine C15 atomunun dik uzaklığı) yeşil renkte gösterilmiştir.



Şekil 3.6. Fenilpirazin serisi PDE2 aktivite türü için moleküler parametrelerin gösterimi



Şekil 3.7. Fenilpirazin serisi PDE2 aktivite türü için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği

Tek ve tüm konformerler için optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri Şekil 3.7’de gösterilmiştir. PDE2 aktivitesine göre tek konformer için $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri sırasıyla 0.869, 0.761, 0.788, 0.631, 0.628, 0.246, 0.931, 0.713, 0.851 olarak hesaplanmıştır. Buna göre bileşiklerin tüm

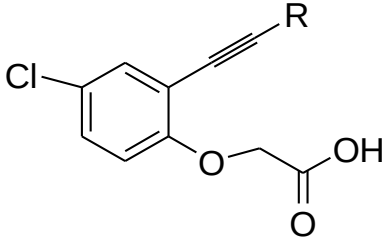
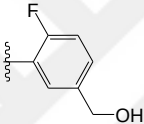
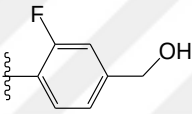
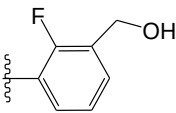
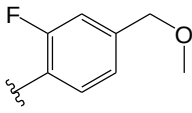
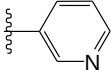
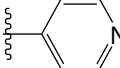
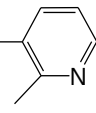
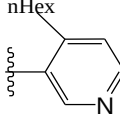
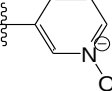
konformerlerini kullandığımızda elde edilen sonuçların, tek konformer kullandığımızdaki sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca grafikten anlaşılacağı üzere tek konformer kullanıldığında elde edilen değerlerde özellikle q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} değerlerinde düşüşün çok olması, modelin geçerliliğinin ve tahmin gücünün sadece q^2 değerlerine bakılarak değerlendirilemeyeceği bunun için mutlaka dahili ve harici doğrulama tekniklerinin uygulanması gerektiğini göstermiştir.

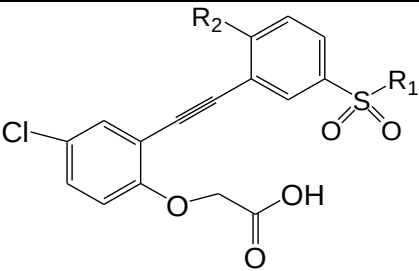
3.1.2. Alkinilfenoksiasetik Asit Türevleri

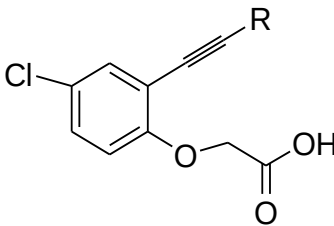
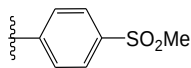
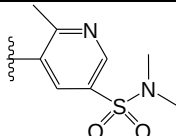
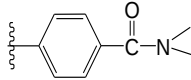
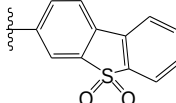
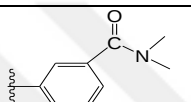
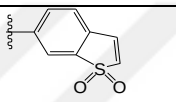
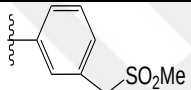
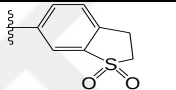
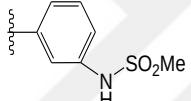
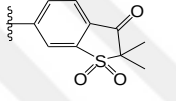
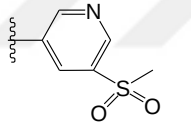
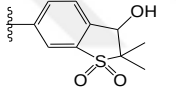
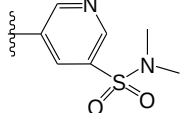
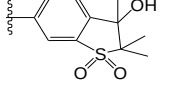
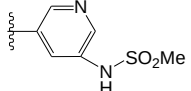
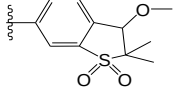
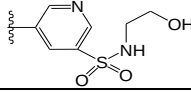
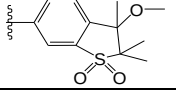
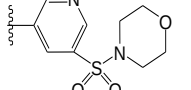
DP2 (Prostaglandin D2) inhibitörleri olarak bilinir ve 86 bileşikten oluşmaktadır. DP2 inhibitörleri alerjik iltihabi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Vücutta mast hücrelerinin aktive olması sonucu sentezlenen inhibitörlerdir. Mast hücreleri (veya mastosit); yuvarlak ve stoplazmalarda ‘granül’ denilen çok sayıda küçük kesecikler bulunan hücrelerdir. Bu kesecikler mast hücrelerinde sentez edilen bazı maddelerle doludur. İltihap, alerji ve aşırı duyarlılık olaylarında ön plana çıkan bu maddeler histamin, serotonin, ve heparin olmak üzere 3 çeşittir, bugün mast hücrelerinin bağışıklık sisteminin bir parçasını oluşturduğu bilinmektedir [67-68].

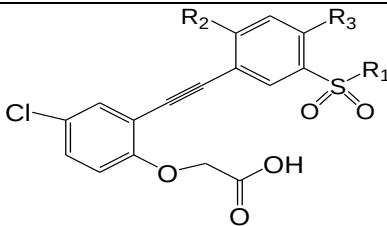
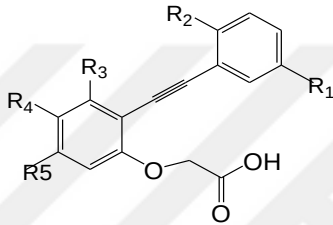
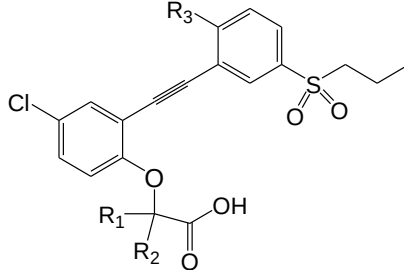
Mast hücreleri ilk kez 1878 yılında Paul Ehrlich tarafından tanımlanmıştır. Mast hücrelerinin sahip olduğu büyük granüller yüzünden bu hücrelerin yakınında bulundukları doku hücrelerini besleyip, desteklediği kanısına varmıştı. Alerjik reaksiyonlarda, mast hücreleri bir allerjen, zaten hücreye bağlanmış olan, bir IgE'ye bağlanana kadar inaktif kalırlar. Allerjenler genellikle protein veya polisakkaritler [69-70].

Tablo 3.18. Alkinilfenoksiasetik Asit serisi için temel iskelet yapısı, süstituentler, konformer sayıları, deneysel aktivite değeri (K_i , nM).

			
No	R	KS ^a	A ^{deneysel}
1	fenil	7	6.966
2	4-klorofenil	5	7.221
3*	2-metoksifenil	5	6.721
4*	3-triflorofenil	6	7.036
5*	2,4-diflorofenil	4	6.995
6	5-klorotiyofen-2-il	5	6.737
7		24	7.136
8		20	7.552
9		16	7.387
10*		25	7.657
11		5	6.931
12		4	6.221
13		7	6.844
14		20	7.366
15*		5	7.769

				
No	R ₁	R ₂	KS ^a	A ^{deneyse}
16	Me	H	11	7.823
17*	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	25	7.552
18	CH ₂ CH ₂ OH	H	25	8.000
19	Me	Me	13	8.301
20	Me	F	12	8.481
21	Me	Cl	11	8.455
22*	Me	n-Pr	25	8.065
23	Me	i-Pr	15	8.337
24*	Et	Me	21	8.065
25*	n-Pr	Me	25	8.699
26	i-Pr	Me	20	8.221
27*	i-Bu	Me	20	8.522
28*	CH ₂ Ph	Me	15	8.301
29	CH ₂ CH ₂ OH	Me	20	7.721
30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Me	25	8.096
31*	n-Pr	F	20	8.468
32*	i-Pr	F	15	8.397
33	n-Pr	Cl	20	8.677
34	i-Pr	Cl	21	8.537
35	NMe ₂	H	16	7.853
36	NMe ₂	Me	19	8.301
37	NEt ₂	Me	20	8.468
38	NH-t-Bu	Me	20	8.301
39	NHMe	Me	20	8.000
40	NHEt	Me	20	8.356
41	NH-i-Pr	Me	20	8.468
42	NMe-i-Pr	Me	20	8.420
43	piperidin	Me	24	8.301
44	morfolin	Me	25	8.443
45	2-metilpiperidin	Me	20	8.721
46	NMeCH ₂ CH ₂ OMe	Me	25	8.387
47	NHCH ₂ CH ₂ OMe	Me	20	8.443
48	N-metilpiperazin	Me	10	7.677

							
No	R	KS ^a	A ^{deneysel}	No	R	KS ^a	A ^{deneysel}
49		9	7.065	59*		17	7.387
50		8	7.259	60*		5	7.920
51		11	7.284	61		6	7.602
52*		20	7.318	62		8	7.638
53*		20	7.267	63		5	7.508
54*		11	7.221	64		15	7.481
55*		19	7.431	65		19	7.552
56		20	7.721	66		11	7.677
57		14	6.521	67		16	7.602
58		20	7.387				

							
No	R ₁	R ₂	R ₃	KS ^a	A ^{deneysel}		
68	Me	H	4-metoksi fenil	20	8.154		
69	Me	H	3- metoksi fenil	20	8.096		
70	n-Pr	Me	NHCOMe	20	8.886		
71*	i-Pr	H	CONMe2	14	7.187		
72*	i-Pr	H	CO-morfolin	13	7.060		
							
No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	KS ^a	A ^{deneysel}
73	H	Cl	H	H	H	5	6.126
74*	H	Cl	H	Me	H	6	6.548
75	SO2Pr	H	Cl	H	H	20	7.259
76*	SO2Pr	H	naftil	H	H	20	7.356
77*	SO2Pr	H	H	CF ₃	H	24	8.000
78	H	Cl	H	CN	H	7	7.619
79	SO2Pr	Me	H	CN	H	20	8.154
80	SO2Me	iPr	H	CN	H	17	7.920
81*	SO2Pr	H	fenil	H	H	19	7.721
82	SO2Pr	H	2,4-dimetil-tiazol-5-il	H	H	20	7.267
83	SO2Pr	H	3-tienil	H	H	20	7.744
84	SO2Pr	H	2-tienil	H	H	20	7.920
							
No	R ₁	R ₂	R ₃	KS ^a	A ^{deneysel}		
85	Me	H	Me	25	8.920		
86	Et	H	Me	21	7.522		

^a KS: Konformer sayısı

alkinilfenoksiasetik asit serisindeki 85 nolu referans bileşik için toplam 45 konformerden eliminasyon ve konformasyonel analiz sonunda kalan 36 adet konformer için relatif enerji ve Boltzmann dağılım değerleri Tablo 3.19’da listelenmiştir.

Tablo 3.19. Alkinilfenoksiasetik Asit serisindeki 85 nolu bileşiğe ait 36 adet konformer için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri.

Konformer No.	rel. E (kcal/mol)	Boltzmann Dağılımı
1	0.0000	0.2175
2	0.1749	0.1619
3	0.2119	0.1521
4	0.7506	0.0613
5	0.8279	0.0538
6	1.0601	0.0363
7	1.1204	0.0328
8	1.1711	0.0301
9	1.1778	0.0298
10	1.2597	0.0259
11	1.4721	0.0181
12	1.4741	0.0181
13	1.4815	0.0178
14	1.5665	0.0155
15	1.5842	0.0150
16	1.6321	0.0138
17	1.6457	0.0135
18	1.7878	0.0106
19	1.8181	0.0101
20	1.8823	0.0091
21	2.0421	0.0069
22	2.1502	0.0058
23	2.1920	0.0054
24	2.1957	0.0053
25	2.5226	0.0031
26	2.5493	0.0029
27	2.6209	0.0026
28	2.6216	0.0026
29	2.6653	0.0024
30	2.7219	0.0022
31	2.7297	0.0022
32	2.9285	0.0016
33	2.9339	0.0015
34	2.9364	0.0015
35	3.0188	0.0013
36	3.0284	0.0013

Tablo 3.20’de alkinilfenoksiasetik asit serisi için hazırlanmış atm dosyası gösterilmektedir. Bileşiklerin *.atm dosyasında, spartan programındaki atom numaraları temel alınarak oluşturulmuş temel iskeletindeki atomların referans bileşiğine göre diğer bileşiklerde aynı atoma karşılık gelen atomları göstermekte ve karşılıkları yer almaktadır. Bu işlemi yapmamızın nedeni Spartan programında örneğin aynı karbon atomuna farklı bileşiklerde farklı numaralar karşılık gelmektedir. Farmakofor hesaplamalarında atm dosyaları, atomların karşılaştırılmasında aynı atomu temsil ettiğini göstererek programın çalışma hızını arttırmakta ve kolaylık sağlamaktadır.

Tablo 3.20. Alkinilfenoksiasetik Asit serisi için hazırlanmış atm dosyası

s1	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s2	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s3	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s4	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s5	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s6	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C15	S1	C13	C14	-	O1	O2	O3	H6
s7	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s8	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s9	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s10	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s11	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	N1	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s12	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	N1	C12	O1	O2	O3	H6
s13	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	N1	O1	O2	O3	H6
s14	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C15	C16	N1	C13	C14	O1	O2	O3	H6
s15	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C16	N1	C12	O1	O2	O3	H6
s16	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C15	C16	C13	N1	C14	O1	O2	O3	H6
s17	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s18	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s19	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s20	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s21	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s22	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s23	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s24	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s25	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s26	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s27	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s28	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s29	Cl1	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6

Tablo 3.20. devamı																					
s69	C11	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s70	C11	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s71	C11	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s72	C11	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s73	C11	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s74	H31	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s75	C17	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s76	H8	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s77	H8	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s78	C17	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s79	C17	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s80	C17	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s81	C17	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s82	H22	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s83	H22	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s84	H22	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s85	C11	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6
s86	C11	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C13	C14	C15	C16	C12	O1	O2	O3	H6

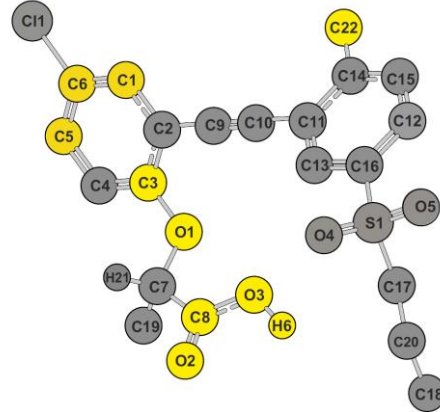
3.1.2.1. Alkinilfenoksiasetik Asit Serisi için ECMC Hazırlama ve Farmakofor Grup Belirleme

Alkinilfenoksiasetik asit serisinde 1338 adet konformer yer almaktadır ve her bir konformer için EMRE programı ile kartezyen koordinatları, bağ dereceleri ve atomlar arası mesafeler ile moleküle ait enerji değerleri kullanılarak ECMC oluşturulmuştur. alkinilfenoksiasetik asit serisinde deneysel aktivite değerleri K_i (ilaç molekülü-reseptör kompleksinin disosiyasyon sabitesi) cinsinden nM olarak literatürde verilmiştir. Bu değerlerin $-\log$ değerleri alınarak M cinsinden değerler farmakofor hesaplamaları için ECSP programında kullanılmıştır. $p(nM)=8.920$ aktivite sınır değeri olarak kabul edilmiş ve 86 adet bileşikten $p(nM) \geq 8.920$ olan 43 bileşik yüksek aktiviteli ve diğer 43 bileşik ise düşük aktiviteli olarak analizler yapılmıştır. Referans bileşiğin en düşük enerjili konformerine ait örnek ECMC Şekil 3.8’de gösterilmektedir. Matriste köşegen elemanlar mulliken yüklerini, köşegen olmayanlar ise kimyasal olarak bağlı atom çifti için bağ derecesini, bağ yapmamış ise atomlar arası mesafeyi göstermektedir. Şekilde yük, bağ derecesi ve atomlar arası mesafe için birer örnek gösterilmiştir. Tekli bağ etrafındaki dönmelerden dolayı atomların uzaydaki yönelmeleri de değiştiği için

ECMC elemanları da konformerden konformere değişmektedir. Bir sonraki adımda aktiviteden sorumlu ECSA'yı ortaya çıkarmak için ECSP (Elektron Konformasyon Alt Matris Programı) programıyla ECMC'lerin karşılaştırılması yer almaktadır. Hazırlanan ECMC matrisleri kullanılarak atomik yükler ve atomlar arası mesafelerin karşılaştırılması ile farmokofor grubu temsil eden ECSA belirlenmiştir. ECSP programı serideki bütün bileşiklerin konformerlerinin matrislerinin yer aldığı .mat uzantılı dosyasını kullanarak verilen tolerans değerleri içerisinde tarama yapar, sonuçların bulunduğu çıktı dizinini oluşturur. Bu çıktı dizinindeki dosyalar incelendiğinde, elde edilen hesaplama sonuçları içerisinde analiz yapılarak en uygun olan farmakofor grup belirlenir. alkinilfenoksiasetik asit serisi için Pa ve aa değerleri kriter alınarak çok sayıda alt matris içinden aktiviteden sorumlu olan farmakoforu temsil eden matrisin (grubun) hangisi olacağına karar verilmiştir. En yüksek Pa ve aa değerine sahip olan alt matris farmakofor grubu olarak tanımlanır.

Referans olarak en yüksek aktivitesi olan 85 nolu bileşiğin en düşük enerjili konformeri seçilmiştir. ECSP programıyla bütün bileşikler ve konformerleri referans olarak alınabilmesine rağmen her referans için farklı matris ve tolerans değerleri olacağından bu durum karışıklığa neden olmaktadır. Bu nedenle literatürdeki gibi tek bileşiğin tek konformeri referans alınmıştır. Birden fazla alt matris bulunma ihtimali olduğu için farmakoforu temsil eden matrisin hangisi olacağına karar verirken, grubun yüksek aktiviteli bileşiklerde düşük tolerans sahip olmasına ve aynı zamanda da bileşik serisinin bütün konformerlerinde o grubun bulunması dikkate alınmıştır. Buna göre çıkan gruplar tekrar analiz edilerek en uygun grup bulunmaya çalışılır ve bulunan bu alt matris farmakofor grubu olarak tanımlanır. Önce diagonal, sonra non-diagonal matris elemanlarının karşılaştırılmasıyla C3, O1, C8, O2, O3, H6 ve C22 atomları tüm bileşikler için ortak olan ECSA olarak belirlenmiştir. Bu farmakofora ait ECSA'nın hem yüksek hem düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri tablo 3.21'de verilmiştir. İlgili 7 farmakofor atomu sarı olarak gösterilmiştir. Tablodaki ilk matris referans bileşik için ECSA'ya (farmakofor atomları) aittir. İkinci ve üçüncü matrisler ise sırasıyla yüksek ve düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerlerini göstermektedir. Her hangi bir tolerans sınırlaması olmadan 86 bileşiğin 1338 konformeri için hesaplanan tolerans değerleri ise dördüncü alt matriste verilmiştir.

Tablo 3.21. Alkinilfenoksiasetik Asit Serisi için Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (85) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 27 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 8 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 86 bileşiğin 1338 konformeri için ECSA tolerans matrisi.



a) Referans bileşiğe (85) ait ECSA

C3	O1	C8	O2	O3	H6	C22	Pha Atomları
0.440	0.789	3.563	4.592	3.815	3.183	5.913	C3
	-0.747	2.380	3.503	2.582	2.010	6.082	O1
		0.689	1.879	1.068	1.879	6.216	C8
			-0.581	2.196	2.978	6.698	O2
				-0.708	0.658	5.830	O3
					0.538	5.653	H6
						-0.501	C22

b) Yüksek aktiviteli 27 bileşik için ECSA tolerans matrisi (44)

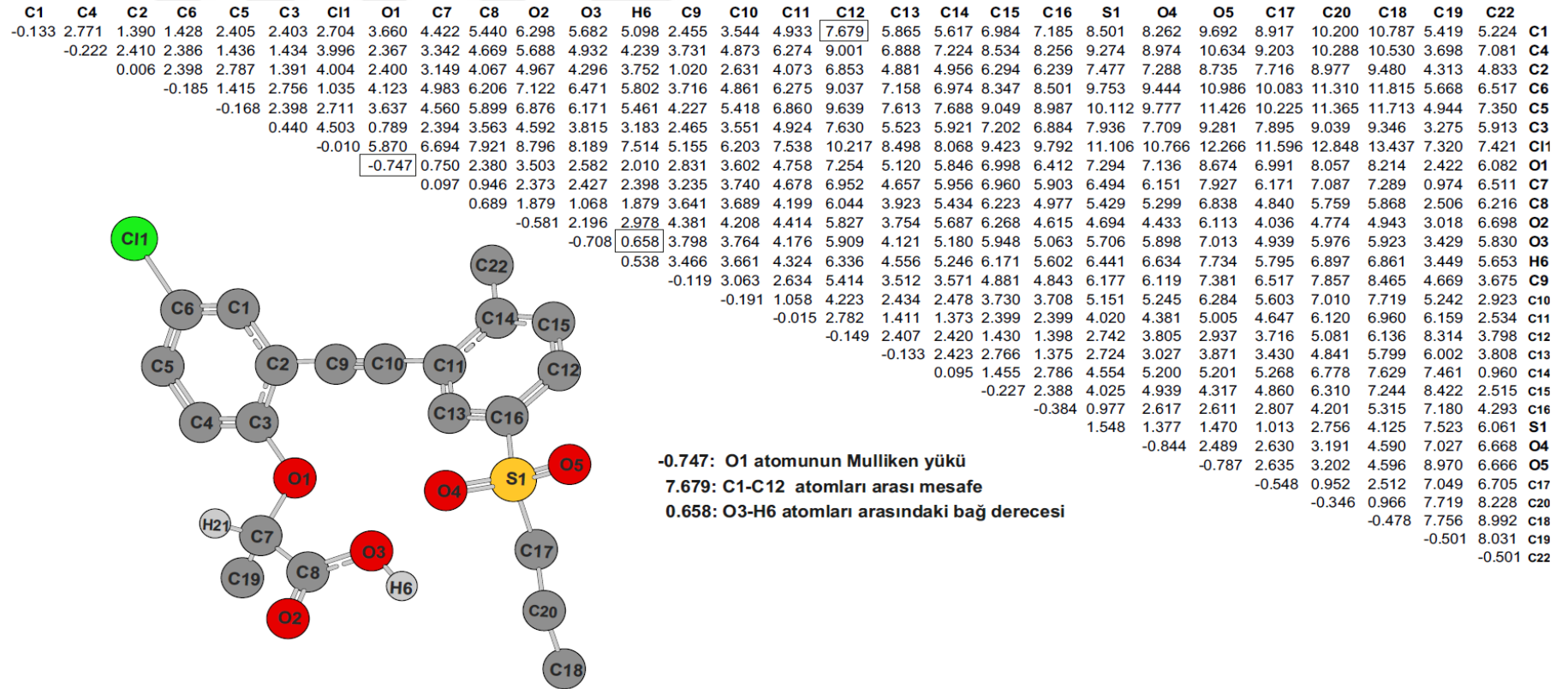
C3	O1	C8	O2	O3	H6	C22	Pha Atomları
±0.081	±0.043	±0.096	±0.117	±0.099	±0.079	±1.588	C3
	±0.020	±0.018	±0.015	±0.028	±0.035	±1.426	O1
		±0.045	±0.076	±0.020	±0.006	±0.956	C8
			±0.017	±0.006	±0.007	±1.492	O2
				±0.007	±0.011	±1.552	O3
					±0.008	±1.909	H6
						±0.342	C22

c) Düşük aktiviteli 8 bileşik için ECSA tolerans matrisi (42)

C3	O1	C8	O2	O3	H6	C22	Pha Atomları
±0.091	±0.078	±0.346	±1.222	±0.761	±2.184	±3.896	C3
	±0.047	±0.048	±0.782	±0.984	±2.286	±3.203	O1
		±0.047	±0.071	±0.043	±0.042	±3.954	C8
			±0.013	±0.041	±0.659	±4.526	O2
				±0.037	±0.061	±4.256	O3
					±0.023	±5.312	H6
						±2.086	C22

d) 1338 konformer için ECSA tolerans matrisi

C3	O1	C8	O2	O3	H6	C22	Pha Atomları
±0.101	±0.128	±0.419	±1.237	±0.928	±2.287	±3.902	C3
	±0.066	±0.084	±0.835	±1.035	±2.289	±3.203	O1
		±0.053	±0.836	±0.061	±0.057	±4.678	C8
			±0.830	±0.042	±0.677	±5.372	O2
				±0.039	±0.065	±4.762	O3
					±0.027	±5.705	H6
						±2.242	C22



Şekil 3.8. Alkynilfenoksiasetik Asit serisine ait ECMC matrisi.

3.1.2.2. Alkinilfenoksiasetik Asit Türevleri için Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı

Bu kısımda belirlenen alkinilfenoksiasetik asit serisi için farmakofor gruplar dikkate alınarak aktiviteye etki ettiği düşünülen 1002 adet parametre EMRE programı ile hazırlanmıştır. Bütün bileşiklerin bütün konformerleri için hazırlanan bu parametrelerin listesi oldukça uzun olması nedeni ile seriye ait parametre listeleri EK2’de tez sonunda yer almaktadır.

alkinilfenoksiasetik asit serisi için bileşiklerin aktivite hesaplamaları Ki aktivite cinsine göre Matlab 7.0 paket programında yazılan kod ile yapılmıştır. Aktivite hesaplamaları esnasında hazırlanan parametreler içinden aktivite üzerine en çok etki eden parametrelerin seçiminde genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılmıştır. En iyi parametreler bulunarak ve bu parametrelere ait k_j değerleri hesaplandıktan sonra aktivite hesaplamaları eşitlik 2.3 kullanılarak yapılmıştır. Denklemin lineer olmaması nedeniyle bu denklemin çözümü lsqnonlin fonksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Aktivite hesaplamalarında kullanılan parametre sayısının az, R^2 ve q^2 değerinin maksimum, standart hata değerinin minimum olduğu durum en uygun durumdur. Ek olarak 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 değerlerle uyuşması modelin geçerliliğini doğrulamaktadır.

Aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivite hesaplamalarını tahmin etmek ve modelin performansını ölçmek amacıyla incelenen seriler eğitim ve test seti şeklinde sınıflandırılır. Aktivite değerlerinin tahmininde, modelin oluşturulması için kullanılan veri setinin bir kısmı eğitim seti olarak belirlenir. Eğitim seti farklı modelleri analiz için kullanılan test seti ile ilişkili olarak kullanılır. Verilerin büyük kısmını eğitim seti, küçük bölümünü ise test seti oluşturmaktadır. Eğitim ve test seti için benzer veriler kullanılarak veri farklılıklarının etkisi minimize edilebilir ve modelin daha iyi anlaşılması sağlanır. Eğitim ve test seti için bileşik sayıları belirlendikten sonra yazılan matlab kodlarıyla bu bileşikler rastgele seçilerek hesaplamalar başlatılır. Genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak, hazırlanan parametreler arasından aktivite üzerine en çok etki eden parametrelerin seçimi gerçekleştirilir. En iyi parametrelerin ve bu parametrelere karşılık gelen kapa değerlerinin bulunmasıyla işleme başlanmıştır.

Başlangıç değeri sıfır olacak şekilde işlem başlamış ve çok geniş bir uzayda tarama yapılmıştır. En iyi değerin bulunması için çok sayıda iterasyon işlemi yapılmıştır. Regresyon katsayısı ve çapraz doğrulama katsayısı q^2 değerlerinin maksimum ve standart hatanın minimum olduğu eğitim seti en ideal olandır. Bu şekilde öğrenmesi sağlanan eğitim seti aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivitelerinin tahmin edilebilmesi için test edilmelidir. Bu amaçla eğitim setinde olmayan bileşikler kullanılır. Eğitim seti için bulunan moleküler parametreler ve kapa 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.

86 adet bileşikten oluşan alkinilfenoksiasetik asit serisi 61'i eğitim seti, 25'i test seti olarak ayrılmıştır. En uygun parametre sayısı önceden bilinmediğinden, modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi için çok sayıda hesaplama yapılması gerekmektedir. Bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit bir veri seti alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinde en uygun alt parametre setini seçmek amacıyla 1-15 parametre arasında tarama yapılmıştır. Mümkün olan en az sayıda parametre kullanarak model kurulması önemli olması dolayısıyla 15 parametreden daha üst taramalar yapılmamıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu eğitim ve test seti için 1-15 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, $R^2_{\text{eğitim}}$, se_{training} (standart hata) ve q^2 değerleri Tablo 3.22'de, R^2_{test} , se_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri şekil 3.9'da verilmiştir. Tabloda ilk sütunda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır.

Tablo 3.22. Alkinilfenoksiasetik Asit Serisi, eğitim ve test seti için 1-7 parametrede (κ) hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ								
No	Den.	1 κ	2 κ	3 κ	4 κ	5 κ	6 κ	7 κ
1	6.966	6.838	7.209	7.013	7.041	7.148	7.007	7.047
2	7.221	6.838	7.023	7.197	7.217	7.295	7.172	7.149
6	6.737	7.027	6.319	6.466	6.625	6.755	6.683	6.624
7	7.136	7.449	7.552	7.429	7.471	7.562	7.385	7.350
8	7.552	7.182	7.494	7.679	7.665	7.680	7.628	7.625
9	7.387	6.787	7.054	7.235	7.241	7.275	7.221	7.245
11	6.931	6.610	7.181	7.368	7.329	7.309	7.299	7.261
12	6.221	6.455	5.746	5.929	6.100	6.156	6.128	6.117
13	6.844	6.896	7.327	7.275	7.271	7.233	7.101	7.121
14	7.366	9.044	7.780	7.400	7.629	7.818	7.593	7.662
16	7.823	7.378	7.782	7.629	7.628	7.647	7.489	7.452
18	8.000	7.832	8.173	8.188	8.165	8.132	7.850	7.847
19	8.301	8.236	8.560	7.960	7.991	8.060	8.110	8.129
20	8.481	7.858	7.843	7.971	8.000	7.977	7.967	7.990
21	8.455	8.115	8.046	8.144	8.177	8.200	8.204	8.226
23	8.337	8.245	7.979	7.887	7.970	7.924	7.994	7.993
26	8.221	8.470	8.382	8.333	8.367	8.209	8.268	8.281
29	7.721	8.228	8.360	8.377	8.380	8.214	8.093	8.101
30	8.096	8.492	8.191	8.160	8.229	8.014	7.851	7.831
33	8.677	8.772	8.496	8.573	8.620	8.473	8.390	8.473
34	8.537	8.410	8.300	8.365	8.396	8.251	8.220	8.298
35	7.853	7.717	7.467	7.624	7.692	7.619	7.564	7.606
36	8.301	7.988	8.129	8.247	8.243	8.201	8.114	8.234
37	8.468	8.866	8.743	8.720	8.743	8.522	8.535	8.590
38	8.301	8.756	8.624	8.487	8.531	8.395	8.410	8.484
39	8.000	8.242	8.073	8.012	8.080	7.972	8.052	8.109
40	8.356	8.721	8.598	8.621	8.656	8.536	8.567	8.644
41	8.468	8.874	8.534	8.553	8.617	8.477	8.482	8.548
42	8.420	8.337	8.492	8.411	8.411	8.181	8.265	8.308
43	8.301	8.887	8.830	8.768	8.782	8.580	8.589	8.563
44	8.443	8.499	8.401	8.377	8.408	8.247	8.146	8.214
45	8.721	9.004	9.001	8.921	8.921	8.813	8.803	8.791
46	8.387	8.293	8.059	8.086	8.144	8.113	8.188	8.180
47	8.443	9.345	9.203	9.141	9.152	8.833	8.785	8.745

Tablo 3.22. devamı

48	7.677	8.630	8.312	8.176	8.248	7.826	7.846	7.745
49	7.065	7.404	7.691	7.441	7.472	7.431	7.407	7.423
50	7.259	7.381	7.565	7.037	7.109	7.214	7.164	7.176
51	7.284	7.614	7.114	7.287	7.392	7.401	7.352	7.342
56	7.721	7.472	7.142	7.191	7.304	7.248	7.283	7.253
57	6.521	7.244	7.179	6.965	7.088	6.942	6.813	6.730
58	7.387	7.622	7.451	7.559	7.662	7.617	7.501	7.471
61	7.602	7.059	7.319	7.480	7.483	7.445	7.493	7.526
62	7.638	7.083	7.358	7.512	7.512	7.500	7.545	7.585
63	7.508	7.066	7.334	7.472	7.475	7.431	7.815	7.824
64	7.481	7.056	7.010	7.091	7.152	7.13	7.488	7.482
65	7.552	7.052	7.350	6.933	6.987	7.036	7.361	7.357
66	7.677	7.829	7.33	7.433	7.540	7.535	7.789	7.787
67	7.602	7.817	7.757	7.172	7.276	7.360	7.571	7.564
68	8.154	8.780	8.114	8.125	8.235	8.276	8.415	8.403
69	8.096	8.342	7.853	7.719	7.827	7.871	8.051	8.034
70	8.886	8.956	8.668	8.539	8.596	8.483	8.468	8.470
73	6.126	7.250	6.571	6.722	6.372	6.430	6.459	6.466
75	7.259	8.368	8.149	8.112	7.575	7.626	7.616	7.555
78	7.619	7.250	7.449	7.556	7.206	7.228	7.308	7.319
79	8.154	8.986	8.730	8.487	8.142	7.936	7.876	7.837
80	7.920	8.565	8.479	8.356	7.987	7.888	7.882	7.889
82	7.267	8.459	8.032	7.891	7.419	7.487	7.453	7.526
83	7.744	8.349	8.096	8.001	7.509	7.419	7.416	7.465
84	7.920	8.455	8.143	8.026	7.537	7.568	7.544	7.477
85	8.920	8.920	8.920	8.920	8.920	8.920	8.920	8.920
86	7.522	8.903	8.175	8.091	8.222	8.273	8.245	8.209
	R^2	0.539	0.694	0.737	0.784	0.799	0.835	0.843
	se	0.088	0.053	0.066	0.067	0.058	0.052	0.051
	q^2	0.221	0.588	0.668	0.731	0.756	0.800	0.800
TEST SETİ								
No	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
3	6.721	6.426	6.711	6.774	6.803	6.874	6.997	7.043
4	7.036	7.290	7.039	7.162	7.243	7.352	7.204	7.230
5	6.995	6.212	6.534	6.734	6.746	6.806	6.838	6.825
10	7.657	7.755	7.936	8.113	8.101	8.065	8.077	8.047

Tablo 3.22. devamı

15	7.769	7.328	7.067	7.159	7.449	7.528	7.394	7.474
17	7.552	8.249	8.406	8.142	8.163	8.139	7.779	7.768
22	8.065	9.040	8.724	8.586	8.653	8.569	8.539	8.547
24	8.065	8.580	8.308	8.300	8.359	8.247	8.286	8.260
25	8.699	8.934	8.898	8.922	8.923	8.700	8.710	8.777
27	8.522	8.966	8.747	8.670	8.711	8.484	8.478	8.5176
28	8.301	8.920	8.356	8.323	8.414	8.267	8.250	8.310
31	8.468	8.579	8.395	8.548	8.576	8.399	8.295	8.370
32	8.397	8.083	8.102	8.227	8.243	8.097	8.062	8.134
52	7.318	7.812	7.562	7.720	7.781	7.700	7.634	7.625
53	7.267	7.705	7.183	7.336	7.446	7.459	7.396	7.390
54	7.221	7.260	7.350	7.436	7.532	7.406	7.493	7.465
55	7.431	7.342	7.144	7.282	7.404	7.404	7.467	7.445
59	7.387	8.261	7.730	7.741	7.899	7.887	7.958	7.923
60	7.920	7.884	8.046	7.812	7.846	7.921	7.820	7.932
71	7.187	7.997	7.634	7.627	7.708	7.509	7.614	7.584
72	7.060	7.961	7.399	7.421	7.534	7.301	7.266	7.215
74	6.548	7.248	6.581	6.737	6.396	6.451	4.483	6.492
76	7.356	7.843	7.705	7.554	7.097	7.102	7.151	7.118
77	8.000	7.452	8.546	8.352	8.041	7.904	7.920	7.912
81	7.721	8.342	7.855	7.943	7.479	7.506	7.503	7.454
R^2	<i>0.621</i>	<i>0.758</i>	<i>0.813</i>	<i>0.802</i>	<i>0.808</i>	<i>0.805</i>	<i>0.834</i>	
se	<i>0.128</i>	<i>0.102</i>	<i>0.090</i>	<i>0.092</i>	<i>0.091</i>	<i>0.091</i>	<i>0.084</i>	
q^2	<i>0.221</i>	<i>0.588</i>	<i>0.668</i>	<i>0.731</i>	<i>0.756</i>	<i>0.800</i>	<i>0.800</i>	

Tablo 3.23. Alkinilfenoksiasetik Asit Serisi, eğitim ve test seti için 8 ile 15 parametrede (κj) hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ									
No	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
1	6.966	7.090	7.069	7.061	7.062	7.108	6.938	6.963	6.963
2	7.221	7.147	7.112	7.110	7.123	7.090	7.130	7.153	7.149
6	6.737	6.581	6.687	6.701	6.672	6.649	6.650	6.643	6.649
7	7.136	7.378	7.373	7.398	7.365	7.303	7.294	7.311	7.333
8	7.552	7.586	7.566	7.626	7.625	7.580	7.595	7.612	7.614
9	7.387	7.425	7.370	7.383	7.401	7.429	7.367	7.389	7.380
11	6.931	7.249	7.223	7.213	7.208	7.161	7.168	7.189	7.176
12	6.221	6.101	6.163	6.145	6.165	6.207	6.195	6.197	6.203
13	6.844	7.134	7.102	7.100	7.093	7.071	7.084	6.905	6.898
14	7.366	7.599	7.423	7.457	7.507	7.453	7.429	7.430	7.399
16	7.823	7.468	7.482	7.473	7.468	7.520	7.607	7.639	7.617
18	8.000	7.844	8.005	7.995	7.965	7.941	8.005	8.030	8.006
19	8.301	8.383	8.430	8.421	8.477	8.521	8.535	8.544	8.555
20	8.481	8.120	8.098	8.132	8.124	8.094	8.122	8.123	8.137
21	8.455	8.319	8.383	8.433	8.455	8.485	8.513	8.501	8.517
23	8.337	8.023	8.055	8.050	8.040	8.160	8.180	8.174	8.160
26	8.221	8.222	8.257	8.296	8.355	8.397	8.412	8.414	8.413
29	7.721	7.864	8.093	8.095	8.151	8.153	8.173	8.186	8.178
30	8.096	8.075	7.905	7.881	7.918	7.919	7.905	7.915	7.902
33	8.677	7.864	8.676	8.666	8.685	8.631	8.637	8.633	8.644
34	8.537	8.624	8.428	8.404	8.423	8.369	8.368	8.369	8.372
35	7.853	8.387	7.488	7.473	7.491	7.450	7.456	7.468	7.468
36	8.301	7.457	8.278	8.335	8.279	8.371	8.382	8.399	8.404
37	8.468	8.236	8.547	8.601	8.577	8.586	8.580	8.591	8.593
38	8.301	8.570	8.491	8.493	8.489	8.503	8.531	8.534	8.558
39	8.000	8.449	8.074	8.061	7.981	8.019	8.009	8.000	8.014
40	8.356	8.045	8.621	8.629	8.546	8.554	8.567	8.559	8.557
41	8.468	8.638	8.590	8.581	8.503	8.511	8.521	8.509	8.509
42	8.420	8.600	8.256	8.279	8.277	8.295	8.270	8.285	8.267
43	8.301	8.267	8.529	8.540	8.571	8.495	8.507	8.511	8.501
44	8.443	8.537	8.163	8.159	8.228	8.181	8.205	8.219	8.213
45	8.721	8.126	8.753	8.784	8.680	8.659	8.698	8.709	8.691
46	8.387	8.810	8.226	8.256	8.289	8.312	8.356	8.354	8.361
47	8.443	8.252	8.752	8.770	8.732	8.648	8.630	8.639	8.629
48	7.677	8.752	7.834	7.838	7.851	7.877	7.783	7.794	7.767
49	7.065	7.792	7.208	7.212	7.189	7.148	7.132	7.153	7.177
50	7.259	7.210	7.147	7.134	7.050	7.086	7.131	7.159	7.150
51	7.284	7.152	7.408	7.386	7.306	7.280	7.252	7.265	7.263
56	7.721	7.451	7.174	7.181	7.228	7.276	7.291	7.279	7.299
57	6.521	7.224	6.591	6.579	6.615	6.697	6.733	6.724	6.755
58	7.387	6.678	7.486	7.457	7.405	7.438	7.418	7.371	7.361
61	7.602	7.470	7.452	7.427	7.460	7.434	7.473	7.497	7.496
62	7.638	7.527	7.502	7.482	7.523	7.490	7.539	7.562	7.561
63	7.508	7.570	7.770	7.760	7.761	7.740	7.743	7.744	7.741
64	7.481	7.853	7.357	7.356	7.353	7.369	7.333	7.329	7.315
65	7.552	7.375	7.408	7.411	7.425	7.385	7.367	7.357	7.355
66	7.677	7.333	7.768	7.763	7.749	7.745	7.733	7.731	7.732

67	7.602	7.806	7.686	7.688	7.692	7.572	7.571	7.558	7.556
68	8.154	7.583	8.435	8.443	8.411	8.323	8.359	8.354	8.357
69	8.096	8.454	8.060	8.068	8.047	8.182	8.283	8.298	8.281
70	8.886	8.092	8.646	8.650	8.682	8.574	8.646	8.651	8.655
73	6.126	6.481	6.541	6.525	6.544	6.524	6.511	6.513	6.520
75	7.259	7.565	7.529	7.543	7.515	7.488	7.489	7.494	7.482
78	7.619	7.327	7.370	7.412	7.405	7.424	7.413	7.415	7.413
79	8.154	7.892	7.809	7.799	7.739	7.713	7.683	7.702	7.749
80	7.920	7.896	7.826	7.757	7.725	7.704	7.742	7.756	7.751
82	7.267	7.457	7.463	7.435	7.454	7.480	7.499	7.501	7.498
83	7.744	7.472	7.475	7.468	7.506	7.547	7.537	7.519	7.510
84	7.920	7.464	7.468	7.541	7.551	7.577	7.583	7.560	7.557
85	8.920	8.920	8.920	8.920	8.920	8.920	8.920	8.920	8.920
86	7.522	8.295	8.366	8.344	8.292	8.204	8.168	8.143	8.141
	R²	0.855	0.858	0.861	0.868	0.877	0.884	0.888	0.888
	se	0.049	0.049	0.048	0.047	0.045	0.044	0.043	0.043
	q²	0.808	0.810	0.806	0.802	0.810	0.816	0.815	0.801

TEST SETİ

No	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15κ
3	6.721	6.992	6.935	6.989	7.025	7.144	7.037	7.047	7.053
4	7.036	7.329	7.369	7.358	7.349	7.359	7.372	7.391	7.389
5	6.995	6.749	6.743	6.819	6.846	6.911	6.909	6.921	6.923
10	7.657	8.085	8.042	8.119	8.082	8.007	7.982	7.990	7.993
15	7.769	7.486	7.525	7.536	7.549	7.840	7.873	7.640	7.660
17	7.552	7.700	7.817	7.791	7.770	7.816	7.943	7.986	7.935
22	8.065	8.518	8.546	8.557	8.567	8.626	8.631	8.623	8.604
24	8.065	8.241	8.267	8.267	8.256	8.249	8.265	8.257	8.255
25	8.699	8.736	8.727	8.704	8.741	8.664	8.706	8.711	8.716
27	8.522	8.621	8.626	8.628	8.670	8.666	8.685	8.696	8.694
28	8.301	8.301	8.349	8.347	8.357	8.377	8.395	8.398	8.399
31	8.468	8.402	8.401	8.469	8.497	8.393	8.409	8.416	8.441
32	8.397	8.362	8.319	8.336	8.361	8.350	8.360	8.372	8.385
52	7.318	7.601	7.575	7.555	7.573	7.516	7.508	7.518	7.519
53	7.267	7.444	7.425	7.405	7.458	7.446	7.458	7.466	7.478
54	7.221	7.462	7.436	7.440	7.438	7.555	7.517	7.436	7.435
55	7.431	7.466	7.474	7.453	7.323	7.435	7.398	7.329	7.320
59	7.387	7.947	7.943	7.938	7.867	7.936	7.929	7.850	7.845
60	7.920	7.962	7.944	7.945	8.061	8.048	8.175	8.203	8.260
71	7.187	7.525	7.560	7.548	7.564	7.636	7.634	7.647	7.632
72	7.060	7.091	7.237	7.234	7.254	7.236	7.162	7.164	7.150
74	6.548	6.500	6.559	6.545	6.566	6.544	6.534	6.537	6.543
76	7.356	7.153	7.178	7.152	7.155	7.310	7.323	7.110	7.150
77	8.000	7.909	7.913	7.869	7.824	7.941	7.935	7.964	7.910
81	7.721	7.477	7.478	7.646	7.738	7.737	7.740	7.697	7.749
	R²	0.856	0.857	0.866	0.875	0.884	0.890	0.870	0.879
	se	0.079	0.078	0.076	0.073	0.070	0.069	0.074	0.072
	q²	0.808	0.810	0.806	0.802	0.810	0.816	0.815	0.801

Tablo 3.24. Alkinilfenoksiasetik Asit serisi için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.

Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}	Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}
1	6.966	7.069	46	8.387	8.226
2	7.221	7.112	47	8.443	8.752
3*	6.721	6.935	48	7.677	7.835
4*	7.036	7.369	49*	7.065	7.208
5*	6.995	6.743	50	7.259	7.147
6	6.737	6.687	51	7.284	7.408
7	7.136	7.373	52*	7.318	7.575
8	7.552	7.566	53*	7.267	7.425
9	7.387	7.370	54*	7.221	7.436
10*	7.657	8.042	55*	7.431	7.474
11	6.931	7.223	56	7.721	7.174
12	6.221	6.163	57	6.521	6.591
13	6.844	7.103	58	7.387	7.486
14	7.366	7.423	59*	7.387	7.943
15*	7.769	7.525	60*	7.920	7.944
16	7.823	7.482	61	7.602	7.452
17*	7.552	7.817	62	7.638	7.502
18	8.000	8.000	63	7.508	7.770
19	8.301	8.430	64	7.481	7.357
20	8.481	8.098	65	7.552	7.408
21	8.455	8.383	66	7.677	7.768
22*	8.065	8.546	67	7.602	7.686
23	8.337	8.055	68	8.154	8.435
24*	8.065	8.267	69	8.096	8.060
25*	8.699	8.727	70	8.886	8.646
26	8.221	8.257	71*	7.187	7.560
27*	8.522	8.626	72*	7.060	7.237
28*	8.301	8.349	73	6.126	6.541
29	7.721	8.093	74*	6.548	6.559
30	8.096	7.905	75	7.259	7.529
31*	8.468	8.401	76*	7.356	7.178
32*	8.397	8.319	77*	8.000	7.913
33	8.677	8.676	78	7.619	7.370
34	8.537	8.428	79	8.154	7.809
35	7.853	7.488	80	7.920	7.8265
36	8.301	8.278	81*	7.721	7.478
37	8.468	8.547	82	7.267	7.463
38	8.301	8.491	83	7.744	7.475
39	8.000	8.074	84	7.920	7.468
40	8.356	8.621	85	8.920	8.920
41	8.468	8.590	86	7.522	8.366
42	8.420	8.256			
43	8.301	8.529			
44	8.443	8.163			
45	8.721	8.753			

Not: “*” ile simgelenen bileşikler test bileşikleridir.

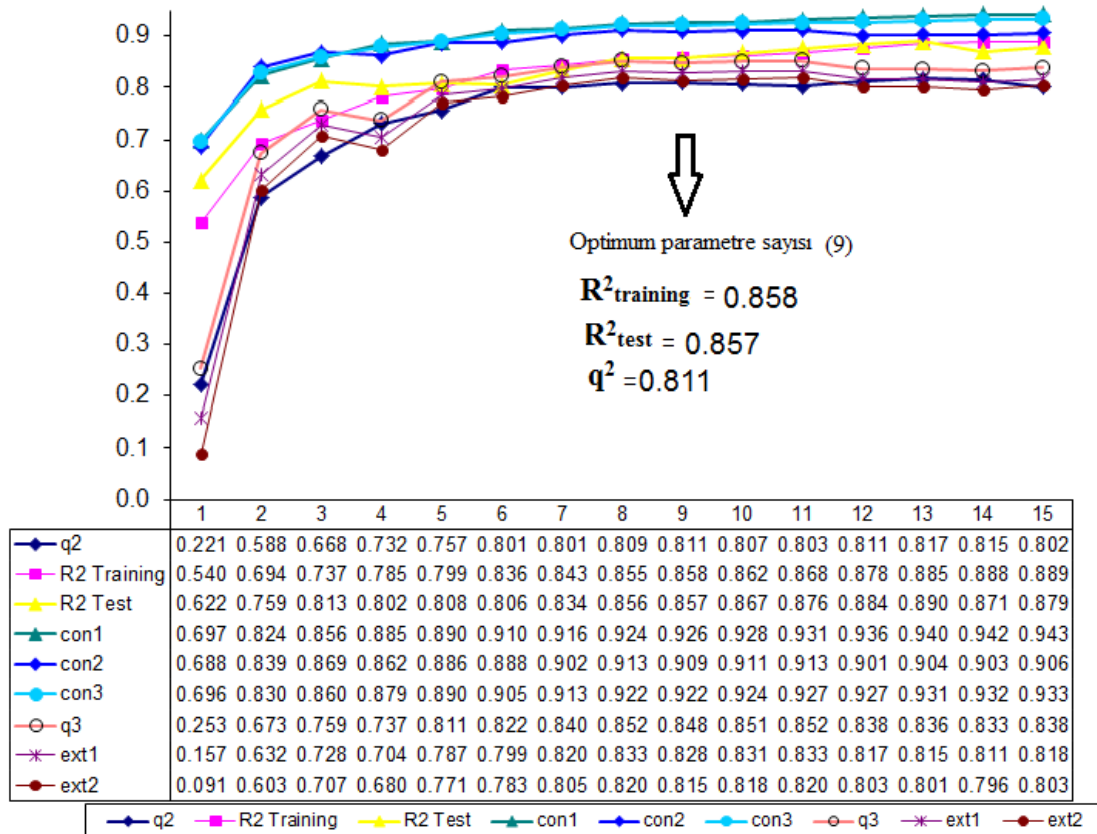
alkinilfenoksiasetik asit serisi için 1 parametreden 15 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan κ_j değerleri Tablo 3.25’de yer almaktadır. Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen parametre isimleri EK-2’de yer almaktadır. Bu tablodaki parametrelerin sayısal değerleri ve ilgili κ_j değerlerinin kullanılmasıyla teorik aktivite değerleri hesaplanmıştır. Her yeni parametre ilavesinde κ_j değerleri yeniden hesaplanarak genetik algoritma ile en uygun değer bulunmaya çalışılmıştır. Bu nedenle bir önceki parametre setine yeni bir parametre ilave edildiğinde hesaplanan κ_j değerleri bir öncekinden farklı olmaktadır.

Tablo 3.25. Alkinilfenoksiasetik Asit serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	14	-0.047
2	14,503	-0.042, 0.294
3	14, 37, 503	-0.040, 0.014, 0.289
4	14, 37, 220, 503	-0.039, 0.013, -0.060, 0.240
5	14, 37, 220, 503, 512	-0.039, 0.010, -0.059, 0.220, 0.073
6	7, 14, 37, 220, 503, 512	0.024, -0.057, 0.011, -0.066, 0.230, 0.069
7	7, 14, 37, 220, 445, 503, 512	0.023, -0.056, 0.011, -0.071, 0.009, 0.236, 0.087,
8	7, 14, 37, 220, 445, 503, 512, 1001	0.025, -0.059, 0.013, -0.072, 0.010, 0.239, 0.100, -0.013
9	7, 14, 37, 46, 220, 445, 503, 512, 1001	0.021, -0.056, 0.024, -0.013, -0.071, 0.010, 0.215, 0.103, -0.010
10	7, 14, 37, 46, 82, 220, 445, 503, 512, 1001	0.022, -0.057, 0.025, -0.015, 0.011, -0.072, 0.009, 0.215, 0.117, -0.009
11	7, 14, 37, 46, 82, 183, 220, 445, 503, 512, 1001	0.020, -0.054, 0.022, -0.010, 0.021, -0.010, -0.069, 0.013, 0.217, 0.120, -0.009
12	7, 14, 37, 46, 82, 156, 183, 220, 445, 503, 512, 1001	0.023, -0.053, 0.022, -0.008, 0.025, -0.011, -0.010, -0.073, 0.015, 0.204, 0.137, -0.011
13	7, 14, 37, 46, 82, 156, 183, 220, 445, 468, 503, 512, 1001	0.023, -0.054, 0.019, -0.004, 0.027, -0.016, -0.013, -0.076, 0.017, 0.048, 0.209, 0.160, -0.011
14	7, 14, 37, 46, 82, 104, 156, 183, 220, 445, 468, 503, 512, 1001	0.022, -0.053, 0.018, -0.002, 0.026, 0.042, -0.017, -0.013, -0.076, 0.017, 0.051, 0.212, 0.160, -0.011
15	7, 14, 37, 46, 82, 104, 156, 183, 220, 244, 445, 468, 503, 512, 1001	0.022, -0.053, 0.019, -0.002, 0.030, 0.039, -0.017, -0.014, -0.076, -0.008, 0.018, 0.057, 0.208, 0.164, -0.011

*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 con1, con2, con3 değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (şekil 3.9). Grafikte görüldüğü gibi parametre sayısının artması başlangıçta R^2 ve q^2 değerlerinde artışa neden olsa da 9 parametre sayısından sonra bu değerlerdeki artış doyum noktasına ulaşmakta ve model performansında fazla bir değişikliğe neden olmamaktadır. Bu nedenle alkinilfenoksiasetik asit serisi için aktiviteye en fazla etkisi olan model, 9 parametrenin bir kombinasyonu olarak elde edilmiştir. Topliss oranı da dikkate alındığında 61 eğitim bileşiği için kullanılabilecek maksimum parametre sayısı dokuzdur. Eğitim seti için 9'dan fazla parametre ile model kurulması aşırı-uygun (over-fitting) sonuçlar elde edilmesini sağlar. Bu durum ilgili veri için her ne kadar iyi gibi görünse de modelin tahmin gücünü zayıflatacaktır.



Şekil 3.9. Alkinilfenoksiasetik Asit bileşik serisi için parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği.

Genetik algoritma ile seçilen en uygun dokuz parametre ve bu parametreler için hesaplanan κ_j değerleri ve örnek olarak referans bileşiğin 1. konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri (PSD) Tablo 3.26’da verilmiştir. Hesaplamalarda her bir bileşiğin her bir konformer için bütün parametrelerin sayısal değerleri kullanılmaktadır. Her bir konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri farklıdır.

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 3.26’da $a^{(4)}$, $a^{(5)}$, $a^{(9)}$ nolu parametreler aktiviteyi arttırıcı etki gösterirken $a^{(1)}$, $a^{(2)}$, $a^{(3)}$, $a^{(6)}$, $a^{(7)}$, $a^{(8)}$ nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı etkiye sahiptirler. $a^{(9)}$ nolu parametre (O2 C5 C22 C18 atomları arasındaki torsiyon açısı (radyan)) ise bileşiklerin farklı konformerlerinde pozitif veya negatif değer alabilmektedir. Bu nedenle hem AG hem de APS özelliği taşımaktadır. En iyi modelin elde edilmesinde geometrik özelliklerin katkısının daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 3.26. Alkinilfenoksiasetik asit serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 9 moleküler parametre, κ_j değerleri ve 85. bileşiğin 1. konformer için parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(j)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD*
$a^{(1)}$	7	C22-C18 atomları arasındaki mesafe (Å)	0.021	8.991
$a^{(2)}$	14	C22-C18 atomları arasındaki mesafe + van der Waals yarıçapı	0.056	13.557
$a^{(3)}$	37	C1-O1-O3 düzlemine C22 atomunun dik uzaklığı (Å)	0.024	0.838
$a^{(4)}$	46	C1-H6-C12 düzlemine O2 atomunun dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı	-0.013	2.475
$a^{(5)}$	102	C1 O1 C12 düzlemine C6 atomunun dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı	-0.071	3.461
$a^{(6)}$	113	Cl1-O3-C18 atomları arasındaki açı	0.010	1.867
$a^{(7)}$	133	O3 H6 C12 düzlemi ile O2 O4 atomları arasındaki açı	0.215	2.155
$a^{(8)}$	214	C6 O3 H6 düzlemi ile Cl1-C18 atomları arasındaki açı	0.104	0.001
$a^{(9)}$	1001	O2 C5 C22 C18 atomları arasındaki torsiyon açısı (radyan)	-0.010	-104.30

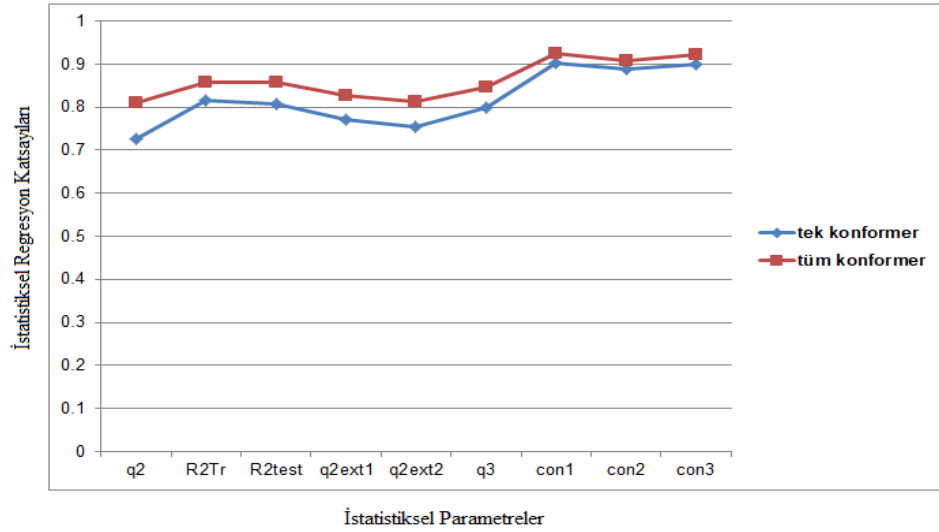
*PSD: Referans bileşiğin 1. konformerini için parametrelerin sayısal değeri, PIN: Parametre indeks numarası

Seri için en iyi modeli oluşturan 9 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-istatistik 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 3.27). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2 değerleri yorumlanarak belirlenir.

Tablo 3.27. Alkinilfenoksiasetik asit serisi için 9 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3

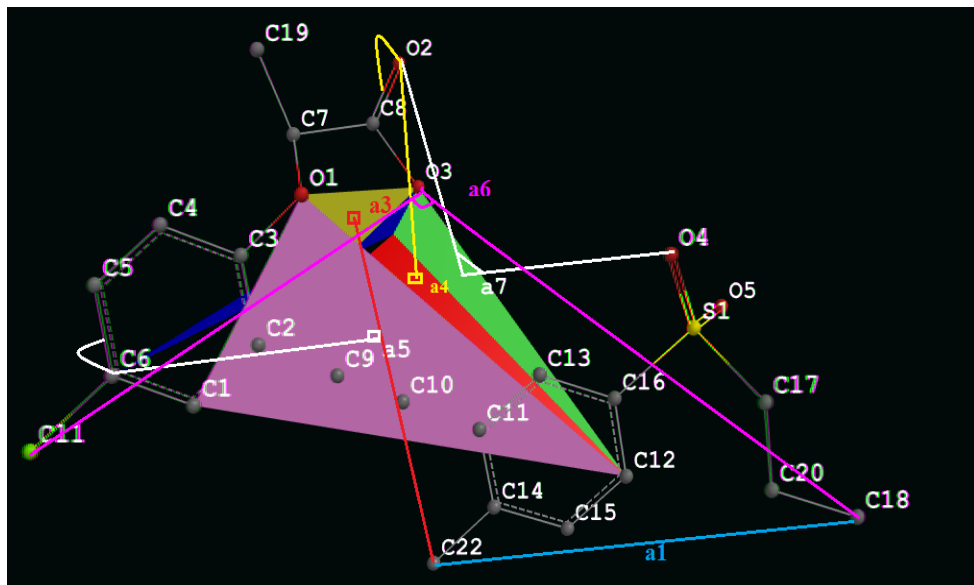
Parametre ani(j)	E	R^2_{tr}	se_{tr}	R^2_{test}	se_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	q^2_{ext3}	con1	con2	con3
a(1)	0.855	0.836	0.053	0.855	0.079	0.778	0.811	0.796	0.832	0.914	0.904	0.912
a(2)	0.334	0.627	0.079	0.680	0.118	0.432	0.490	0.449	0.547	0.790	0.772	0.785
a(3)	0.840	0.838	0.052	0.847	0.081	0.774	0.835	0.822	0.853	0.915	0.914	0.916
a(4)	0.990	0.858	0.049	0.862	0.077	0.809	0.843	0.830	0.861	0.926	0.917	0.924
a(5)	0.647	0.786	0.06	0.806	0.091	0.707	0.794	0.777	0.817	0.885	0.884	0.885
a(6)	0.965	0.851	0.050	0.830	0.085	0.804	0.820	0.806	0.840	0.920	0.900	0.916
a(7)	0.444	0.722	0.068	0.672	0.174	0.573	0.555	0.519	0.605	0.849	0.776	0.830
a(8)	0.779	0.828	0.054	0.789	0.095	0.757	0.728	0.706	0.759	0.909	0.866	0.898
a(9)	0.995	0.853	0.050	0.848	0.081	0.809	0.829	0.816	0.848	0.922	0.907	0.919

Tablo 3.27 incelendiğinde aktivite üzerinde en fazla etkiye sahip olan parametre, E değeri en küçük (0.334) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan a⁽²⁾ nolu (C1-O1-O3 düzlemine C22 atomunun dik uzaklığı (Å)) parametredir. Ayrıca tablodaki en düşük $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerlerinin de a⁽²⁾ parametresine ait olması model performansındaki düşüşü göstermektedir. En yüksek E değerine (0.995) sahip olan a⁽⁹⁾ nolu parametrenin (O2 C5 C22 C18 atomları arasındaki torsiyon açısı (radyan)) ise model performansına katkısı en azdır. a⁽⁹⁾ ihmal edildiğinde q^2 değerinin 0.809 olması, bu parametrenin model performansında bir kayba neden olmaksızın, model ve aktivite üzerindeki etkisinin ihmal edilebileceği anlamına gelmektedir.



Şekil 3.10. Alkinilfenoksiasetik asit serisi için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum 9 parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği

Tek ve tüm konformerler için optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri Şekil 3.10’da gösterilmiştir. Tek konformer kullanılarak elde edilen sonuçlar şu şekildedir; $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri sırasıyla 0.816, 0.808, 0.726, 0.772, 0.754, 0.798, 0.903, 0.889, 0.900 olarak hesaplanmıştır. Buna göre bileşiklerin tüm konformerlerini kullandığımızda elde edilen sonuçların, tek konformer kullandığımızdaki sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmüştür.



Şekil 3.11. Alkinilfenoksiasetik asit serisi için moleküler parametrelerin gösterimi

Şekil 3.11 de tablo 3.26’da verilen moleküler parametrelerden $a^{(1)}$ parametresi (C22-C18 atomları arasındaki mesafe (Å)), mavi renk ile, $a^{(6)}$ parametresi (C11-O3-C18 atomları arasındaki açı), pembe renk ile, $a^{(5)}$ parametresi (C1 O1 C12 düzlemine C6 atomunun dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı), beyaz renk ile, $a^{(3)}$ parametresi (C1-O1-O3 düzlemine C22 atomunun dik uzaklığı (Å)), kırmızı renk ile, $a^{(4)}$ parametresi (C1-H6-C12 düzlemine O2 atomunun dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı), sarı renk ile gösterilmiştir.

3.1.3. Ftalazin Türevleri

Bu sınıf bileşikler, GABA (γ -aminobutirik asit) inhibitörleri olarak bilinir, seri 98 bileşikten oluşmaktadır. GABA(γ -aminobütirat) ilk olarak 1883 yılında bulunmuştur. Santral sinir sistemi (SSS) kendi hücreleri arasındaki veya SSS ile endokrin sistem arasındaki iletişimde ulak olarak belirli kimyasal maddeler kullanılır. Bu maddelere nörotransmitter maddeler denir, iki nöron arasındaki etkileşimlerden sorumlu olan temel öğelerdir. Nörotransmitter maddeler iki ana başlık altında toplanır. İmpuls iletimini sağlayan maddelere eksitator nörotransmitterler, (asetilkolin, glutamik asit vs.), impulsun iletimini durduran yada inhibe edenlere ise inhibitör nörotransmitterler denir. Santral sinir sisteminde inhibitör olarak rol alan en önemli nörotransmitter maddeler GABA ve glisindir. GABA santral sinir sistemindeki kavşakların %20’sinde nörotransmitter madde olarak görev yapmaktadır, doğal olarak üretilebilen bir amino asittir [71]. GABA, merkezi sinir sisteminde stresle ilgili mesajların alıcılara ulaşmasını engelleyerek beyin fonksiyonlarının normal olarak çalışmasına yardımcı olur. GABA vücutta sakinleştirici etki yapar, anksiyete, stres, hipertansiyon tedavisinde kullanılır.

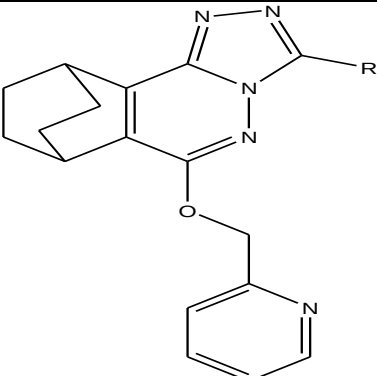
Yapılan araştırmalarda hareket ile ilgili diğer hastalıklar, panik atak, anksiyete, depresyon, alkolizm ve bipolar bozukluklarda nörotransmitter seviyesinin düşük olduğu saptanmıştır. GABA seviyesinin düşük oluşu nörotransmitter seviyesini yükseltmektedir. Santral sinir sistemindeki olumlu etkilerinin yanı sıra yapılan medikal çalışmalar GABA’ nın vücutta da çeşitli etkilerinin olduğunu göstermiştir. Bu etkiler arasında büyüme hormonu artışı, uykunun düzenlenmesi, kan basıncı stabilizasyonu, artrit ve bel ağrısı gibi kronik ağrılarda analjezik etki, insülin hormonu etkisinin artışı sayılabilir. GABA etkisini 3 reseptör üzerinden gösterir. $GABA_A$, $GABA_B$, $GABA_C$. A ve C reseptörleri ionotropik reseptörlerdir ve integral anyon kanalları ile ilişkilidir. B

reseptörleri ise matabotropiktir ve G proteinleri üzerinden etkisini gösterir. GABA (A) reseptörleri beyindeki başlıca inhibitör nörotransmitter reseptörleridir ve klinik olarak önemli birçok ilacın etki alanıdır. GABA (A) reseptörleri üzerindeki son çalışmalar, daha önce kabul edilenlere göre çok daha fazla reseptör alt tipinin varlığını göstermektedir. Bunlar iki α , iki β , bir γ altbirimleri olarak moleküler klonlama teknikleriyle tanımlanmıştır. GABA (A) reseptör alt-birimleri ve bu alt-birimlerin ilk kez ışık ve elektron mikroskopik seviyesinde birlikte lokalizasyonu, beyindeki GABA-A reseptör alt-tiplerinin dağılımı hakkında bilgi sağlamıştır. Alt birim bileşimine bağlı olarak, bu reseptörler farklı farmakolojik ve elektrofizyolojik özellikler sergiler. Örneğin; benzodiazepin ve barbitüratlar GABA_A reseptörlerine bağlanarak klor kanallarını açarlar ve hücre içine (Cl⁻) yük girmesine neden olurlar. Benzodiazepinler GABA_A reseptörünün hücre dışı alanında arayüzünde bulunan bir bağlanma bölgesine, α alt ünitelerinden ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ veya $\alpha 5$) ve bir γ alt biriminden (tipik olarak tüm GABA-A reseptörlerinin yaklaşık % 90'ında bulunan $\gamma 2$ alt birimi) yüksek afinite ile bağlanır.

Rekombinant GABA_A reseptörleri üzerindeki çalışmalar, GABA_A reseptör kompleksinde yüksek afiniteli bağlanma bölgelerinin düzenlenmesi için α , β ve γ alt-birimlerinin birlikte sentezlenmesinin gerekli olduğunu göstermiştir. Tüm GABA-A reseptörlerinin yaklaşık % 60'ının $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ alt birim bileşimine sahip olduğu tahmin edilmektedir, yaklaşık% 15-20'si $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ kombinasyonuna sahiptir.

$\alpha 1\beta 3\gamma 2$ ve $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ alt birimi, beyinde her yerde, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ alt birimi beyin talamus bölgesinde, $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ alt birimi hipokampusta (beyinde hafıza ve yön bulmada önemli rolü olan bölge) yüksek oranda bulunur. $\gamma 2$ izoformu, γ alt ünitesinin en yaygın olarak dağılmış izoformudur. [72-73]

Tablo 3.28. Ftalazin serisi için iskelet yapısı, süstitüentler, konformer sayıları, deneysel aktivite değeri (K_i , nM).

						
No	R	KS ^a	$\alpha_1\beta_3\gamma_2$	$\alpha_2\beta_3\gamma_2$	$\alpha_3\beta_3\gamma_2$	$\alpha_5\beta_3\gamma_2$
1	Ph	5	7.148	7.585	7.886	8.921
2	2-MeO-Ph	22	6.000	6.000	6.000	6.770
3	3- MeO-Ph	21	6.853	7.102	7.537	8.222
4	4- MeO-Ph	10	6.638	7.131	7.284	8.377
5	2-Me-Ph	13	6.000	6.553	6.552	7.658
6	3- Me-Ph	10	6.244	6.678	6.853	7.770
7	4- Me-Ph	5	6.508	6.921	7.494	8.328
8	2-F-Ph	12	7.552	7.796	8.214	9.268
9	4-F-Ph	6	6.508	6.745	7.236	7.568
10	3-piridil	10	6.585	7.268	7.420	8.568
11	4- piridil	5	6.000	6.495	6.823	7.699
12	3-tienil	8	6.886	7.284	7.420	8.356
13	2-furil	7	6.568	6.959	7.275	8.275
14	4-Me-tiazol-2-il	9	6.000	6.854	7.000	7.585
15	siklopropil	6	6.886	7.620	7.744	8.745
16	morfolin-4-il	18	6.000	6.000	6.000	6.000
17	3-piridil	6	6.823	7.167	7.602	8.187
18	4- piridil	3	6.853	7.086	7.886	8.328
19	3-Me-2-piridil	6	8.008	8.699	8.677	9.337
20	4-Me-2-piridil	5	7.031	7.721	7.744	8.699
21	5-Me-2-piridil	5	7.251	7.770	7.823	8.921
22	6-Me-2-piridil	5	6.795	7.444	7.699	8.585
23	3-Pr-2-piridil	18	8.455	8.004	8.619	8.508
24	3,6-diMe-2-piridil	6	7.568	8.060	8.443	9.076
25	3,5-diMe-2-piridil	6	8.468	8.469	9.148	9.699
26	3,4-diMe-2-piridil	6	7.958	8.229	8.769	9.000
27	3-CN-2-piridil	5	7.886	8.398	8.769	9.267
28	3-MeO2C-2-piridil	2	7.677	7.523	8.149	8.602
29	3-HO-2-piridil	11	6.568	6.328	6.745	7.468
30	3-MeO-2-piridil	8	7.769	8.041	8.619	9.187
31	3-EtO-2-piridil	22	8.408	8.553	8.958	9.444
32	3-methoksiethoksi-2-piridil	33	7.886	8.009	8.408	9.301
33	3-siklopropil-metoksi-2-piridil	26	8.161	8.252	8.638	9.125
34	3-siklobutoksi-2-piridil	21	7.494	7.367	7.420	8.376

Tablo 3.28. devamı

35	3-BnO-2-piridil	23	6.795	7.000	7.699	8.155
36	piridazin-3-il	5	7.481	7.854	8.070	9.055
37	pirimidin-2-il	4	7.060	7.167	7.481	8.036
38	pirimidin-4-il	5	7.657	8.092	8.508	9.259
39	pirazin-2-il	5	7.795	8.187	8.522	9.113
40	6-Me-piridazin-3-il	5	7.301	7.658	8.000	8.677
41	6-Cl-piridazin-3-il	6	7.136	7.377	7.638	8.886
42	izokinolin-1-il	6	7.537	8.125	8.346	9.161
43	kinolin-2-il	5	6.318	6.699	7.113	8.022
44	kinoksalin-2-il	5	7.086	7.469	7.585	8.409
45	3-piridiloksi	1	6.301	6.301	6.301	6.301
46	2-piridiletoksi	17	6.318	6.569	6.699	7.356
47	6-Me-2-piridilpropoksi	30	7.124	6.721	7.418	7.523
48	1- (2-piridil) ethoksi	9	6.000	6.409	6.259	7.193
49	2-piridiloksimetil	6	7.136	6.638	6.920	7.236
50	2-piridilaminometil	11	6.000	6.000	6.000	6.000
51	2-piridil-NHCO	7	6.000	6.538	6.769	7.398
52	PhCH ₂ O	3	6.000	6.000	6.000	6.958
53	2-CN-PhCH ₂ O	5	6.721	7.081	7.275	8.585
54	3-CN-PhCH ₂ O	6	6.000	6.745	7.180	8.108
55	4-CN-PhCH ₂ O	3	6.508	6.959	7.154	8.026
56	3-HOCH ₂ -PhCH ₂ O	28	6.309	6.959	7.366	7.959
57	4-HOCH ₂ -PhCH ₂ O	13	6.284	7.119	7.356	7.959
58	3-Me ₂ NCH ₂ -PhCH ₂ O	36	6.721	7.194	7.619	8.347
59	4-MeSO-PhCH ₂ O	12	7.017	7.387	7.508	8.119
60	4-CF ₃ O-PhCH ₂ O	6	6.301	6.301	6.301	6.301
61	3,4-metilenedioksi-PhCH ₂ O	6	6.301	6.301	6.301	6.000
62	1-Me-piperidin-2-il metoksi	30	6.000	6.000	6.000	7.000
63	1-Me-piperidin-3-il metoksi	28	6.124	6.585	6.337	7.229
64	5-okso-2-pirrolidinmetoksi	12	6.136	6.319	5.585	8.000
65	Me ₂ NCOCH ₂ O	6	6.657	6.796	7.051	8.045
66	1-pyrrolidine-COCH ₂ O	10	6.638	6.796	7.301	8.045
67	BnMeNCOCH ₂ O	50	7.677	7.143	7.387	8.130
68	Hidroksipropoksi	49	6.187	6.509	6.769	7.376
69	Hidroksibutoksi	55	7.148	7.469	7.721	8.070
70	trans-4-HOCH ₂ -sikloheksilmetoksi	40	6.823	7.114	7.244	7.387
71	cis-4-HOCH ₂ - sikloheksilmetoksi	41	6.000	6.000	6.000	7.055
72	2-furil	5	6.301	6.301	6.301	6.301
73	2-tienil	6	6.301	6.301	6.301	6.301
74	3-tienil	6	6.301	6.301	6.301	6.301
75	pyrazol-1-il	6	6.886	7.367	7.721	8.568
76	3,5-diMe-pyrazol-1-il	5	7.638	8.125	8.638	9.585
77	imidazol-2-il	5	7.275	7.745	8.173	9.060
78	1-Me-imidazol-2-il	5	7.721	8.149	8.366	9.346
79	4-Me-imidazol-2-il	5	7.070	7.824	8.107	9.046
80	1-Et-imidazol-2-il	14	8.481	8.638	9.000	9.537

Tablo 3.28. devamı

81	1-Bn-imidazol-2-il	42	9.091	8.770	8.699	9.677
82	5-Me-izoksazol-3-il	5	7.096	7.456	7.744	8.568
83	tiazol-2-il	6	7.000	7.456	7.721	8.443
84	tiazol-4-il	5	7.167	7.678	8.000	8.921
85	4-Me-tiazol-2-il	6	6.853	7.398	7.522	8.537
86	5-Me-thiazol-2-il	6	7.000	7.553	7.619	8.699
87	5-Me-thiazol-4-il	5	7.455	7.678	7.920	9.113
88	benzotiazol-2-il	6	6.000	6.000	6.602	7.638
89	3-Me-isotiazol-5-il	6	6.677	6.886	7.004	7.958
90	3-Me-1,2,4-oksadiazol-5-il	5	6.537	6.602	7.292	7.921
91	5-Me-1,2,4-oksadiazol-3-il	4	6.853	6.959	7.180	7.795
92	1,2,4-triazol-3-il	4	7.366	7.602	7.721	8.552
93	1-Me-1,2,4-triazol-3-il	4	7.508	7.796	8.096	8.677
94	2-Me-1,2,4-triazol-3-il	5	7.958	8.284	8.558	9.409
95	1-Pr-1,2,4-triazol-3-il	25	7.107	7.301	7.397	8.045
96	2-Pr-1,2,4-triazol-3-il	29	9.045	8.602	8.853	9.721
97	1-Me-tetrazol-5-il	5	7.107	7.229	7.677	8.356
98	2-Me-tetrazol-5-il	5	7.221	7.244	7.431	8.180

^a KS: Konformer sayısı

Ftalazin serisindeki 81 nolu referans bileşik için spartan hesaplamalarında elde edilen 41 konformerden konformasyonel analiz ve eliminasyon sonunda kalan 31 adet konformer için relatif enerji ve Boltzmann dağılım değerleri Tablo 3.29'da listelenmiştir.

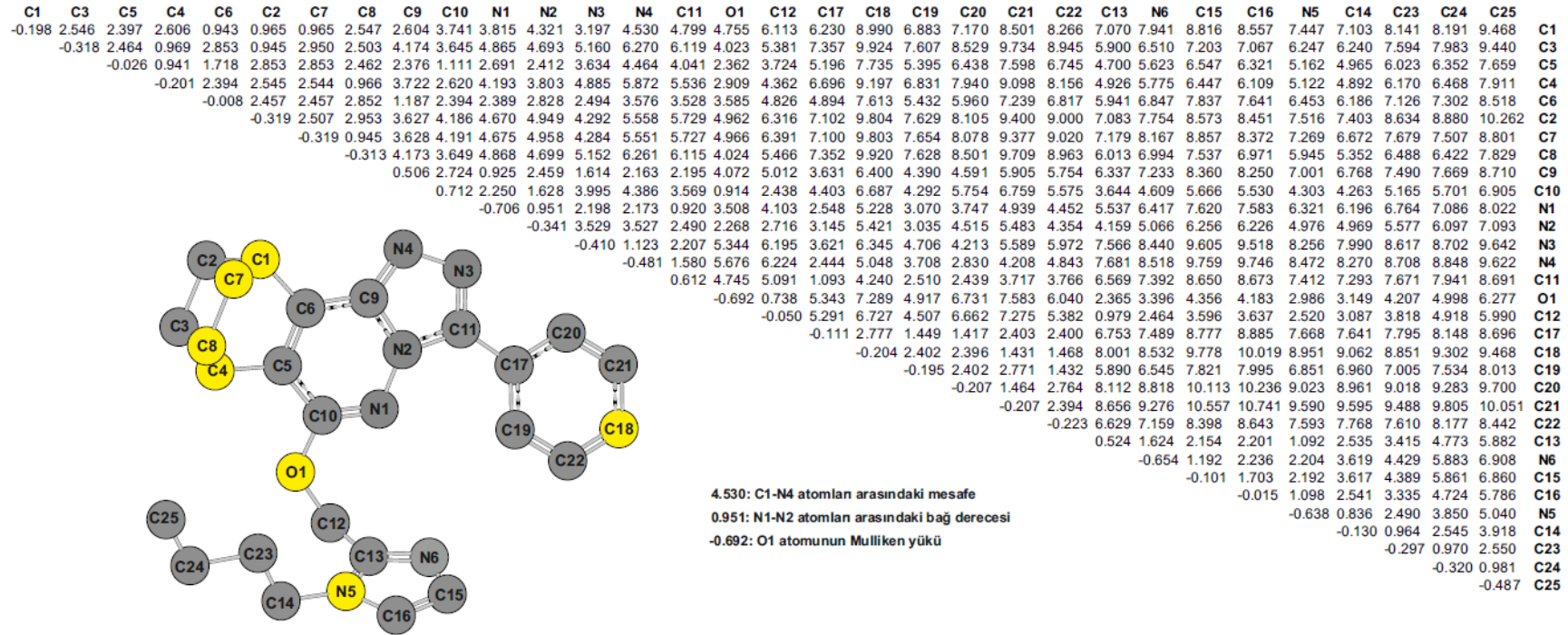
Tablo 3.29. Ftalazin serisindeki 81 nolu referans bileşiğe ait 31 adet konformer için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri.

Konformer No.	rel. E (kcal/mol)	Boltzmann Dağılımı
1	0.0000	0.2476
2	0.1242	0.2007
3	0.6660	0.0805
4	1.1502	0.0355
5	1.1746	0.0341
6	1.1808	0.0337
7	1.2233	0.0314
8	1.2250	0.0313
9	1.2525	0.0299
10	1.2934	0.0279
11	1.3084	0.0272
12	1.3228	0.0266
13	1.3270	0.0264
14	1.3834	0.0240
15	1.4693	0.0207
16	1.6301	0.0158
17	1.6491	0.0153
18	1.7816	0.0122
19	1.8036	0.0118
20	1.8488	0.0109
21	1.8669	0.0106
22	2.0215	0.0082
23	2.0990	0.0072
24	2.1284	0.0068
25	2.1676	0.0064
26	2.3667	0.0046
27	2.5510	0.0033
28	2.6856	0.0027
29	3.0232	0.0015
30	3.0259	0.0015
31	3.2497	0.0010

Tablo 3.30’da ftalazin serisi için hazırlanmış atm dosyası gösterilmektedir. Bileşiklerin *.atm dosyasında, spartan programındaki atom numaraları temel alınarak oluşturulmuş temel iskeletindeki atomların referans bileşiğine göre diğer bileşiklerde aynı atoma karşılık gelen atomları göstermekte ve karşılıkları yer almaktadır. Bu işlemi yapmamızın nedeni Spartan programında örneğin aynı karbon atomuna farklı bileşiklerde farklı numaralar karşılık gelmektedir. Farmakofor hesaplamalarında atm dosyaları, atomların karşılaştırılmasında aynı atomu temsil ettiğini göstererek programın çalışma hızını arttırmakta ve kolaylık sağlamaktadır.

3.1.3.1. Ftalazin Serisi için ECMC Hazırlama ve Farmakofor Grup Belirleme

Bu bileşik serisinde $\alpha_1\beta_3\chi_2$, $\alpha_2\beta_3\chi_2$, $\alpha_3\beta_3\chi_2$ ve $\alpha_5\beta_3\chi_2$ olmak üzere 4 tip aktivite yer almaktadır. Ftalazin serisinde toplam 1180 konformer yer almaktadır ve her bir konformer için EMRE programı ile ECMC oluşturulmuştur. En yüksek aktiviteli bileşik referans alınarak en düşük enerjili konformerine ait yük, bağ derecesi ve atomlar arası mesafeleri içeren örnek ECMC Şekil 3.12 de gösterilmektedir. Matrislerdeki köşegen elemanlar mulliken yüklerini, köşegen olmayanlar ise kimyasal olarak bağlı atom çifti için bağ derecesini, bağ yapmamış ise atomlar arası mesafeyi göstermektedir. ECSP programında serideki bütün bileşiklerin konformerlerinin matrislerinin yer aldığı .mat uzantılı dosyaları kullanarak hazırlanan ECMC matrisleri, atomik yükler ve atomlar arası mesafelerin karşılaştırılması ile verilen tolerans değerleri içerisinde tarama yapar, sonuçların bulunduğu çıktı dizinini oluşturur. *Pa* ve *aa* değerleri kriter alınarak çok sayıda alt matris içinden farmakoforu temsil eden matrisin (grubun) hangisi olacağına karar verilmiştir.



Şekil 3.12. Ftalazin serisine ait ECMC matrisi

3.1.3.2. Ftalazin Türevleri için Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı

Bu aşamada ftalazin bileşik serisi için belirlenen farmakofor gruplar dikkate alınarak aktiviteye etki ettiği düşünülen parametreler EMRE programı ile hazırlanmıştır. Ftalazin serisi için 772 adet parametre hazırlanmıştır. Bütün bileşiklerin bütün konformerleri için hazırlanan bu parametrelerin listesi oldukça uzun olması nedeni ile seriye ait parametre listeleri EK3’de tez sonunda yer almaktadır.

Ftalazin serisi için aktivite hesaplamaları ise $\alpha_1\beta_3x_2$, $\alpha_2\beta_3x_2$, $\alpha_3\beta_3x_2$ ve $\alpha_5\beta_3x_2$ olmak üzere 4 aktivite türü vardır. Bu aktivite türlerine göre biyoaktivite hesaplamaları Matlab 7.0 paket programında yapılmıştır. Hazırlanan parametreler içinden aktivite üzerine en çok etki eden parametrelerin seçiminde genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılmıştır. En iyi parametreler bulunarak ve bu parametrelere ait k_j değerleri hesaplandıktan sonra eşitlik 2.3 kullanılarak aktivite hesaplamaları yapılmıştır. Denklemin lineer olmaması nedeniyle bu denklemin çözümü lsqnonlin fonksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Aktivite hesaplamalarında kullanılan parametre sayısının az, R^2 ve q^2 değerinin maksimum, standart hata değerinin minimum olduğu durum en uygun durumdur.

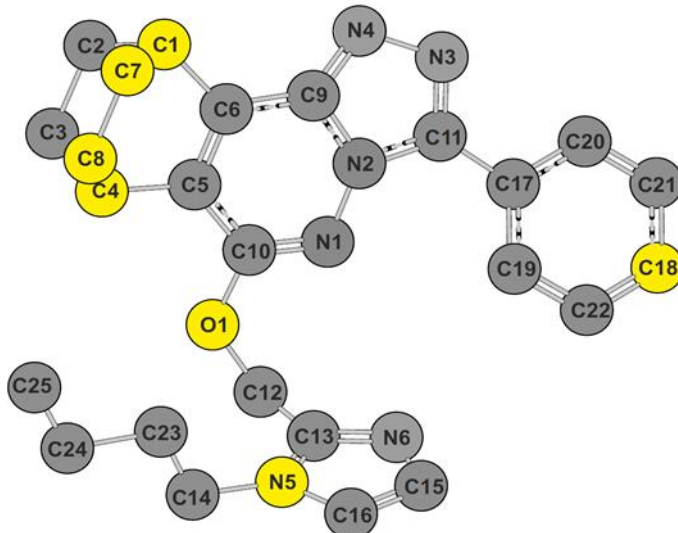
Model geliştirilmede en önemli aşama verilerin eğitim ve test seti şeklinde ayrılmasıdır. Geliştirilen modelin biyolojik aktivite hesaplamalarında deneye gerek duyulmadan aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivite hesaplamalarını tahmin etmek ve modelin performansını ölçmek amacıyla incelenen seriler eğitim ve test seti şeklinde sınıflandırılır. Aktivite değerlerinin tahmininde, modelin oluşturulması için kullanılan veri setinin bir kısmı eğitim seti olarak belirlenir. Eğitim seti farklı modelleri analiz için kullanılan test seti ile ilişkili olarak kullanılır. Verilerin büyük kısmını eğitim seti, küçük bölümünü ise test seti oluşturmaktadır. Eğitim ve test seti için benzer veriler kullanılarak veri farklılıklarının etkisi minimize edilebilir ve modelin daha iyi anlaşılması sağlanır. Eğitim ve test seti için bileşik sayıları belirlendikten sonra yazılan matlab kodlarıyla bu bileşikler rastgele seçilerek hesaplamalar başlatılır. Genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak, hazırlanan parametreler arasından aktivite üzerine en çok etki eden parametrelerin seçimi gerçekleştirilir. En iyi parametrelerin ve bu parametrelere karşılık gelen kapa değerlerinin bulunmasıyla işleme başlanmıştır.

Başlangıç değeri sıfır olacak şekilde işlem başlamış ve çok geniş bir uzayda tarama yapılmıştır. En iyi değerin bulunması için çok sayıda iterasyon işlemi yapılmıştır. Regresyon katsayısı ve çapraz doğrulama katsayısı q^2 değerlerinin maksimum ve standart hatanın minimum olduğu eğitim seti en ideal olandır. Bu şekilde öğrenmesi sağlanan eğitim seti aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivitelerinin tahmin edilebilmesi için test edilmelidir. Bu amaçla eğitim setinde olmayan bileşikler kullanılır. Eğitim seti için bulunan moleküler parametreler ve kapa değerleri değiştirilmeden aynı aktivite formülü 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.

3.1.3.3. Ftalazin Serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ Aktivitesi'ne Göre Farmakofor Grup Belirleme

$\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için farmakofor analizinde referans olarak 81 nolu bileşik esas alınmıştır. Aktivite sınır değeri $p(nM)=9.091$ alınarak serideki 98 bileşik 49 yüksek aktiviteli 49 düşük aktiviteli olarak ayrılarak belirli tolerans değerlerinde hesaplamalar yapılmıştır. Diagonal ve non-diagonal matris elemanlarının karşılaştırılmasıyla C1, C4, C7, C8, O1, C18 ve N5 atomları ECSA olarak belirlenmiştir. Bu farmakofora ait yüksek ve düşük aktiviteli bileşikler için matrislerdeki tolerans değerleri tablo 3.31'de verilmiştir. İlgili farmakofor atomları sarı olarak gösterilmiştir.

Tablo 3.31. Ftalazin serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (81) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 42 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 15 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 98 bileşiğin 1180 konformeri için ECSA tolerans matrisi.



a) Referans bileşiğe (81) ait ECSA

C1	C4	C7	C8	O1	C18	N5	Pha Atomları
-0.198	2.606	0.965	2.547	4.755	8.990	7.447	C1
	-0.201	2.544	0.966	2.909	9.197	5.122	C4
		-0.319	0.945	4.966	9.803	7.269	C7
			-0.313	4.024	9.920	5.945	C8
				-0.692	7.289	2.986	O1
					-0.204	8.951	C18
						-0.638	N5

b) Yüksek aktiviteli 42 bileşik için ECSA tolerans matrisi

C1	C4	C7	C8	O1	C18	N5	Pha Atomları
±0.004	±0.002	±0.002	±0.005	±0.013	±0.011	±1.557	C1
	±0.009	±0.002	±0.003	±0.025	±0.015	±0.760	C4
		±0.001	±0.002	±0.017	±0.031	±0.984	C7
			±0.013	±0.022	±0.038	±1.432	C8
				±0.016	±0.030	±1.092	O1
					±0.044	±1.991	C18
						±1.052	N5

c) Düşük aktiviteli 15 bileşik için ECSA tolerans matrisi

C1	C4	C7	C8	O1	C18	N5	Pha Atomları
±0.002	±0.007	±0.001	±0.012	±0.250	±1.844	±1.047	C1
	±0.018	±0.004	±0.003	±0.287	±1.337	±1.303	C4
		±0.002	±0.001	±0.262	±1.745	±1.321	C7
			±0.014	±0.264	±1.469	±1.795	C8
				±1.488	±0.693	±1.220	O1
					±0.648	±2.198	C18
						±1.093	N5

d) 1180 konformer için ECSA tolerans matrisi

C1	C4	C7	C8	O1	C18	N5	Pha Atomları
± 0.203	± 0.018	± 0.087	± 0.031	± 0.258	± 2.232	± 1.959	C1
	± 0.197	± 0.027	± 0.085	± 0.290	± 2.519	± 2.459	C4
		± 0.040	± 0.049	± 0.270	± 2.281	± 2.142	C7
			± 0.047	± 0.275	± 2.437	± 2.238	C8
				± 1.488	± 2.524	± 2.252	O1
					± 0.651	± 3.047	C18
						± 1.438	N5

3.1.3.4. Ftalazin Serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ Aktivitesi'ne Göre Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı

98 adet bileşikten oluşan ftalazin serisi üç farklı veri setine ayrılmıştır. Bunlardan 69 eğitim, 26 test ve 3 bileşik bilinmeyen olarak ayrılmıştır. En uygun parametre sayısı önceden bilinmediği için, modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi açısından çok sayıda hesaplama yapılması gerekmektedir. Bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinde en uygun alt parametre setini seçmek için 1 den 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 sonucunda eğitim ve test seti için 1-15 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, $R^2_{\text{eğitim}}$, se_{training} (standart hata) ve q^2 değerleri tablo 3.32'de, R^2_{test} , se_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri şekil 3.13'de verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri bulunmaktadır.

Tablo 3.32. Ftalazin Serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türünde eğitim ve test seti için 1-7 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ								
No	Den.	1 κ	2 κ	3 κ	4 κ	5 κ	6 κ	7 κ
3	6.853	6.623	6.391	6.315	6.581	6.632	6.654	6.610
7	6.508	6.645	6.383	6.220	6.394	6.558	6.555	6.538
8	7.552	6.8427	6.803	7.116	6.992	6.853	6.890	6.910
9	6.508	6.747	6.459	6.425	6.464	6.558	6.540	6.527
10	6.585	6.718	6.448	6.484	6.596	6.598	6.611	6.597
11	6.000	6.708	6.436	6.459	6.535	6.370	6.396	6.378
12	6.886	6.861	6.548	6.744	6.508	6.483	6.436	6.404
13	6.568	6.819	6.563	6.655	6.545	6.464	6.442	6.414
14	6.000	6.603	6.369	6.234	6.469	6.073	6.148	6.138
15	6.886	6.726	6.511	6.540	6.612	6.820	6.821	6.796
19	8.008	7.309	7.776	7.634	7.577	7.568	7.599	7.627
20	7.031	6.647	6.492	6.733	6.998	7.091	7.100	7.066
22	6.795	6.509	6.410	6.809	7.089	7.162	7.205	7.185
23	8.455	7.448	7.835	8.189	8.225	8.176	8.222	8.275
25	8.468	6.836	7.371	7.844	7.877	7.843	7.915	7.968
26	7.958	7.206	7.586	8.073	7.960	7.952	7.992	7.989
27	7.886	7.325	7.566	8.085	7.911	7.889	7.919	7.819
28	7.677	7.381	7.840	8.174	7.985	7.996	7.833	7.795
30	7.769	7.295	7.181	7.761	7.668	7.673	7.565	7.648
31	8.408	7.407	7.228	7.827	7.685	7.715	7.790	7.951
33	8.161	7.461	7.563	8.241	8.003	7.967	7.883	7.883
34	7.494	7.327	7.277	7.883	7.802	7.794	7.686	7.740
36	7.481	6.562	6.473	7.075	7.428	7.507	7.578	7.548
38	7.657	6.586	6.472	6.973	7.272	7.357	7.418	7.391
39	7.795	6.650	6.494	6.965	7.146	7.238	7.317	7.281
40	7.301	6.525	6.438	7.028	7.392	7.457	7.529	7.523
41	7.136	6.523	6.436	7.026	7.390	7.463	7.516	7.512
42	7.537	7.217	7.434	7.808	7.760	7.775	7.717	7.661
45	6.301	6.942	6.617	6.628	6.418	6.499	6.534	6.801
47	7.124	6.708	6.919	6.533	6.610	6.665	6.697	6.793
49	6.356	6.674	6.951	6.761	6.676	6.243	6.257	6.266
50	6.000	7.404	7.231	7.334	6.821	6.428	6.341	6.187
51	6.000	6.508	6.346	6.162	6.530	5.938	6.035	6.092
52	6.000	6.522	6.301	6.077	6.071	6.157	6.040	5.948

53	6.721	6.792	7.193	6.997	7.069	7.079	7.087	7.084
54	6.000	6.645	6.672	6.438	6.625	6.674	6.555	6.569
55	6.508	6.497	6.480	6.131	6.324	6.399	6.314	6.411
58	6.721	6.810	6.888	6.552	6.622	6.661	6.581	6.672
59	7.017	7.978	7.350	7.103	7.015	7.089	7.046	6.968
61	6.301	6.570	6.389	6.029	6.104	6.182	6.182	6.161
62	6.000	6.833	6.838	6.536	6.428	6.507	6.511	6.490
63	6.124	6.720	7.000	6.680	6.749	6.805	6.849	6.830
64	6.136	6.598	6.759	6.509	6.382	6.474	6.481	6.463
65	6.657	6.593	6.979	6.857	7.137	7.074	6.951	7.038
66	6.638	7.388	7.658	7.842	7.075	7.109	7.274	7.324
67	7.677	6.734	6.938	6.851	6.736	6.779	6.820	7.021
68	6.187	6.606	6.781	6.600	6.292	6.390	6.478	6.344
69	7.148	6.583	6.837	6.539	6.185	6.278	6.367	6.305
70	6.823	6.721	6.878	6.419	6.291	6.360	6.413	6.399
73	6.301	7.980	7.387	7.402	6.553	6.602	6.621	6.625
74	6.301	7.069	6.715	6.559	6.115	6.223	6.223	6.226
75	6.886	6.900	7.087	7.075	6.947	6.974	7.018	6.989
77	7.275	7.162	7.101	7.134	7.301	7.377	7.428	7.414
78	7.721	7.511	7.809	7.898	8.099	8.132	8.114	7.968
79	7.070	7.139	7.078	7.100	7.178	7.246	7.277	7.235
80	8.481	8.252	8.400	8.396	8.457	8.484	8.468	8.311
81	9.091	9.091	9.091	9.091	9.091	9.091	9.091	9.091
83	7.000	6.646	6.537	6.240	6.471	6.557	6.662	6.698
84	7.167	7.174	7.626	7.437	7.382	7.413	7.620	7.568
85	6.853	6.787	6.672	6.469	6.538	6.597	6.551	6.533
86	7.000	6.668	6.579	6.194	6.396	6.471	6.416	6.403
87	7.455	7.112	7.321	7.214	6.942	7.011	7.196	7.219
89	6.677	6.859	6.762	6.629	6.578	6.600	6.600	6.693
90	6.537	6.882	7.122	7.264	7.150	7.150	6.949	6.983
91	6.853	7.096	7.246	7.351	7.266	7.283	7.089	7.120
93	7.508	6.778	7.154	7.111	7.011	7.041	7.049	7.013
94	7.958	7.344	7.431	7.361	7.423	7.475	7.449	7.356
95	7.107	6.761	7.034	7.017	7.117	7.142	6.965	6.953
98	7.221	6.725	6.823	6.924	6.570	6.370	6.224	6.274
R²		0.294	0.421	0.607	0.695	0.727	0.741	0.754
se		0.102	0.092	0.076	0.067	0.063	0.062	0.060
q²		0.256	0.369	0.550	0.650	0.682	0.684	0.683

TEST SETİ								
No	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
1	7.148	6.591	6.315	5.979	6.110	6.234	6.223	6.204
2	6.000	6.765	6.886	7.122	6.735	6.626	6.379	6.253
4	6.638	6.606	6.334	6.259	6.379	6.578	6.567	6.533
5	6.000	6.797	6.704	6.712	6.667	6.578	6.609	6.602
6	6.244	6.591	6.333	6.194	6.357	6.477	6.480	6.453
16	6.000	6.678	6.427	6.439	6.515	6.503	6.460	6.431
17	6.823	7.311	6.860	6.699	6.524	6.603	6.531	6.594
18	6.853	7.648	7.109	7.092	6.923	7.003	6.932	7.021
21	7.251	6.519	6.360	6.622	6.981	7.059	7.045	7.011
24	7.568	6.487	6.970	7.487	7.541	7.506	7.570	7.660
29	6.568	6.831	7.043	7.591	7.344	7.387	7.372	7.389
32	7.886	7.164	7.100	7.660	7.604	7.605	7.490	7.546
35	6.795	7.179	7.162	7.736	7.588	7.593	7.491	7.277
37	7.060	7.029	7.091	7.773	7.364	7.372	7.351	7.379
43	6.318	6.570	6.611	6.885	6.920	6.983	6.887	6.754
44	7.086	6.561	6.496	6.750	6.793	6.863	6.745	6.645
46	6.318	7.207	6.789	6.483	6.501	6.616	6.464	6.523
48	6.000	8.072	7.117	7.129	7.479	7.500	7.301	7.338
56	6.309	6.990	6.794	6.653	6.405	6.475	6.394	6.244
57	6.284	6.811	6.717	6.487	6.458	6.514	6.477	6.387
60	6.301	6.513	6.756	6.235	6.489	6.523	6.496	6.427
71	6.000	6.679	6.843	6.373	5.911	5.991	6.025	5.947
72	6.301	6.783	6.532	6.387	6.319	5.437	5.481	5.410
76	7.638	6.859	7.346	7.378	7.393	7.425	7.413	7.368
82	7.096	7.159	7.162	7.051	6.899	6.966	6.950	6.922
88	6.000	7.693	6.889	6.685	6.795	6.830	6.677	6.689
92	7.366	6.721	7.111	7.050	7.320	7.349	7.471	7.499
96	9.045	7.244	7.242	7.159	6.996	10.266	9.679	9.657
97	7.107	7.300	7.301	7.547	7.206	7.057	7.135	7.266
R^2		0.099	0.244	0.261	0.326	0.695	0.726	0.749
se		0.193	0.177	0.175	0.167	0.112	0.106	0.102
q^2		0.256	0.369	0.550	0.650	0.682	0.684	0.683

Tablo 3.33. Ftalazin Serisi $\alpha_1\beta_3\chi_2$ aktivite türünde eğitim ve test seti için 8-15 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ									
No	Den.	8 κ	9 κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
3	6.853	6.591	6.569	6.709	6.733	6.689	6.692	6.692	6.697
7	6.508	6.506	6.499	6.629	6.657	6.624	6.625	6.625	6.632
8	7.552	6.836	6.818	6.819	6.750	6.740	6.729	6.729	6.725
9	6.508	6.469	6.491	6.395	6.376	6.408	6.414	6.414	6.401
10	6.585	6.550	6.561	6.671	6.678	6.670	6.657	6.657	6.653
11	6.000	6.328	6.354	6.439	6.429	6.434	6.409	6.409	6.393
12	6.886	6.293	6.378	6.477	6.402	6.446	6.409	6.409	6.402
13	6.568	6.319	6.387	6.387	6.328	6.420	6.385	6.385	6.362
14	6.000	6.113	6.122	6.291	6.307	6.284	6.242	6.242	6.218
15	6.886	6.749	6.661	6.800	6.798	6.795	6.792	6.792	6.773
19	8.008	7.433	7.522	7.589	7.599	7.552	7.535	7.535	7.573
20	7.031	7.046	7.045	6.973	6.985	7.007	7.027	7.027	7.026
22	6.795	7.196	7.191	7.128	7.117	7.168	7.187	7.187	7.187
23	8.455	8.105	8.110	8.142	8.118	8.181	8.143	8.143	8.141
25	8.468	7.861	7.859	7.738	7.856	7.872	7.877	7.877	7.917
26	7.958	7.817	7.855	7.866	7.924	7.843	7.853	7.853	7.899
27	7.886	7.629	7.642	7.680	7.643	7.705	7.685	7.685	7.667
28	7.677	8.024	8.173	7.977	7.952	7.849	7.826	7.826	7.755
30	7.769	7.863	8.004	7.938	7.859	7.793	7.752	7.752	7.755
31	8.408	8.309	8.272	8.319	8.368	8.399	8.322	8.322	8.257
33	8.161	7.891	8.042	7.914	7.788	7.853	7.810	7.810	7.836
34	7.494	7.897	8.028	8.249	8.161	8.090	8.016	8.016	8.053
36	7.481	7.577	7.546	7.505	7.483	7.474	7.513	7.513	7.520
38	7.657	7.408	7.386	7.475	7.521	7.549	7.555	7.555	7.567
39	7.795	7.288	7.256	7.179	7.213	7.260	7.284	7.284	7.279
40	7.301	7.561	7.521	7.511	7.497	7.469	7.505	7.505	7.515
41	7.136	7.544	7.515	7.489	7.561	7.527	7.561	7.561	7.586
42	7.537	7.469	7.508	7.573	7.571	7.418	7.436	7.436	7.403
45	6.301	6.761	6.805	6.597	6.563	6.459	6.476	6.476	6.492
47	7.124	6.712	6.688	6.686	6.780	6.691	6.697	6.697	6.728
49	6.356	6.303	6.339	6.448	6.479	6.459	6.388	6.388	6.342
50	6.000	6.257	6.081	6.021	5.994	6.013	5.948	5.948	6.055
51	6.000	6.104	6.116	5.956	5.973	5.943	5.928	5.928	5.910
52	6.000	5.843	5.913	5.921	5.896	5.983	5.958	5.958	5.948
53	6.721	6.947	6.958	6.946	6.991	6.966	6.966	6.966	6.993
54	6.000	6.460	6.466	6.426	6.382	6.412	6.395	6.395	6.386
55	6.508	6.345	6.331	6.406	6.396	6.365	6.342	6.342	6.351
58	6.721	6.553	6.549	6.587	6.472	6.481	6.451	6.451	6.439
59	7.017	7.145	7.094	6.921	6.914	6.767	6.777	6.777	6.794
61	6.301	6.504	6.506	6.490	6.462	6.476	6.447	6.447	6.477
62	6.000	6.377	6.388	6.245	6.228	6.245	6.259	6.259	6.249
63	6.124	6.727	6.703	6.556	6.570	6.625	6.637	6.637	6.628
64	6.136	6.346	6.367	6.408	6.370	6.372	6.368	6.368	6.378
65	6.657	6.903	7.016	7.043	7.004	6.998	6.963	6.963	6.999
66	6.638	7.147	7.052	7.122	7.168	7.134	7.118	7.118	7.102
67	7.677	7.275	7.181	7.250	7.349	7.625	7.556	7.556	7.578
68	6.187	6.548	6.608	6.643	6.716	6.713	6.706	6.706	6.693
69	7.148	6.508	6.593	6.608	6.703	6.660	6.653	6.653	6.668
70	6.823	6.668	6.746	6.768	6.793	6.709	6.696	6.696	6.695
73	6.301	6.407	6.465	6.414	6.490	6.522	6.484	6.484	6.463

74	6.301	6.096	6.151	6.243	6.232	6.210	6.189	6.189	6.191
75	6.886	6.865	6.827	6.815	6.823	6.822	6.825	6.825	6.820
77	7.275	7.327	7.275	7.161	7.202	7.206	7.225	7.225	7.210
78	7.721	7.755	7.755	7.538	7.580	7.620	7.644	7.644	7.630
79	7.070	7.128	7.103	7.190	7.279	7.238	7.236	7.236	7.243
80	8.481	8.378	8.387	8.347	8.324	8.295	8.346	8.346	8.373
81	9.091	9.091	9.091	9.091	9.091	9.091	9.091	9.091	9.091
83	7.000	6.768	6.682	6.653	6.725	6.757	6.772	6.772	7.767
84	7.167	7.706	7.635	7.645	7.214	7.212	7.283	7.283	7.262
85	6.853	6.527	6.538	6.522	6.475	6.484	6.490	6.490	6.493
86	7.000	6.402	6.428	6.547	6.546	6.514	6.510	6.510	6.533
87	7.455	7.414	7.326	7.379	7.216	7.233	7.277	7.277	7.295
89	6.677	6.789	6.761	6.725	6.700	6.759	6.751	6.751	6.764
90	6.537	7.030	6.687	6.631	6.682	6.657	6.658	6.658	6.627
91	6.853	7.152	6.795	6.898	6.861	6.800	6.791	6.791	6.751
93	7.508	7.244	7.319	7.337	7.497	7.501	7.442	7.442	7.443
94	7.958	7.565	7.588	7.517	7.605	7.586	7.552	7.552	7.500
95	7.107	7.144	7.260	7.273	7.282	7.357	7.270	7.270	7.259
98	7.221	6.401	6.505	6.640	6.719	6.798	6.640	6.640	6.596
	R^2	0.787	0.801	0.814	0.829	0.838	0.836	0.836	0.836
	se	0.056	0.054	0.052	0.050	0.049	0.049	0.049	0.049
	q^2	0.721	0.732	0.744	0.756	0.767	0.759	0.759	0.750

TEST SETİ

No	Den.	8 κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
1	7.148	6.157	6.150	6.294	6.326	6.281	6.275	6.275	6.280
2	6.000	5.992	6.171	6.118	5.980	5.995	5.970	5.970	5.948
4	6.638	6.496	6.486	6.400	6.402	6.416	6.441	6.441	6.435
5	6.000	6.528	6.291	6.320	6.302	6.231	6.238	6.238	6.181
6	6.244	6.420	6.406	6.510	6.538	6.507	6.510	6.510	6.513
16	6.000	6.376	6.343	6.435	6.423	6.435	6.409	6.409	6.394
17	6.823	6.456	6.504	6.590	6.611	6.535	6.508	6.508	6.515
18	6.853	6.867	6.902	6.818	6.873	6.839	6.817	6.817	6.804
21	7.251	7.000	7.005	6.942	6.992	7.000	7.020	7.020	7.031
24	7.568	7.600	7.538	7.518	7.472	7.521	7.512	7.512	6.522
29	6.568	7.253	7.267	7.245	7.207	7.187	7.181	7.182	7.176
32	7.886	7.683	7.801	7.730	7.634	7.615	7.577	7.577	7.600
35	6.795	7.364	7.421	7.372	7.224	7.323	7.291	7.291	7.307
37	7.060	7.219	7.364	7.313	7.295	7.260	7.256	7.257	7.296
43	6.318	6.636	6.647	6.548	6.435	6.565	6.561	6.561	6.506
44	7.086	6.537	6.554	6.626	6.605	6.613	6.605	6.605	6.583
46	6.318	6.373	6.465	6.387	6.374	6.223	6.236	6.236	6.260
48	6.000	7.165	7.346	7.519	7.345	7.168	7.164	7.164	7.234
56	6.309	6.438	6.459	6.358	6.246	6.234	6.223	6.223	6.231
57	6.284	6.591	6.565	6.505	6.417	6.344	6.348	6.348	6.338
60	6.301	6.482	6.488	6.535	6.486	6.381	6.395	6.395	6.416
71	6.000	6.125	6.239	6.300	6.351	6.265	6.249	6.249	6.260
72	6.301	5.579	5.713	5.747	5.857	5.850	5.807	5.807	5.806
76	7.638	7.195	7.230	7.227	7.219	7.235	7.232	7.232	7.265
82	7.096	7.033	6.986	6.972	6.952	6.906	6.944	6.944	6.996
88	6.000	6.743	6.855	6.802	6.728	6.734	6.743	6.743	6.802
92	7.366	7.498	7.427	7.535	7.613	7.573	7.515	7.515	7.468
96	9.045	9.845	9.732	9.262	9.424	9.285	9.512	9.512	9.641
97	7.107	7.246	7.263	7.539	7.668	7.603	7.409	7.408	7.285
	R^2	0.754	0.769	0.782	0.796	0.799	0.808	0.808	0.815
	se	0.056	0.098	0.095	0.092	0.091	0.089	0.089	0.108
	q^2	0.721	0.732	0.744	0.756	0.767	0.759	0.759	0.750

Tablo 3.34. Ftalazin serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}	Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}
1*	7.148	6.326	50	6.000	5.994
2*	6.000	5.980	51	6.000	5.973
3	6.853	6.733	52	6.000	5.896
4*	6.638	6.402	53	6.721	6.991
5*	6.000	6.302	54	6.000	6.382
6*	6.244	6.538	55	6.508	6.396
7	6.508	6.657	56*	6.309	6.246
8	7.552	6.750	57*	6.284	6.417
9	6.508	6.376	58	6.721	6.472
10	6.585	6.678	59	7.017	6.914
11	6.000	6.429	60*	6.301	6.486
12	6.886	6.402	61	6.301	6.462
13	6.568	6.328	62	6.000	6.228
14	6.000	6.307	63	6.124	6.570
15	6.886	6.798	64	6.136	6.370
16*	6.000	6.423	65	6.657	7.004
17*	6.823	6.611	66	6.638	7.168
18*	6.853	6.873	67	7.677	7.349
19	8.008	7.599	68	6.187	6.716
20	7.031	6.985	69	7.148	6.703
21*	7.251	6.992	70	6.823	6.793
22	6.795	7.117	71*	6.000	6.351
23	8.455	8.118	72*	6.301	5.857
24*	7.568	7.472	73	6.301	6.490
25	8.468	7.856	74	6.301	6.232
26	7.958	7.924	75	6.886	6.823
27	7.886	7.643	76*	7.638	7.219
28	7.677	7.952	77	7.275	7.202
29 ^a	6.568	7.207	78	7.721	7.580
30	7.769	7.859	79	7.070	7.279
31	8.408	8.368	80	8.481	8.324
32*	7.886	7.634	81	9.091	9.091
33	8.161	7.788	82*	7.096	6.952
34	7.494	8.161	83	7.000	6.725
35*	6.795	7.224	84	7.167	7.214
36	7.481	7.483	85	6.853	6.475
37*	7.060	7.295	86	7.000	6.546
38	7.657	7.521	87	7.455	7.216
39	7.795	7.213	88 ^a	6.000	6.728
40	7.301	7.497	89	6.677	6.700
41	7.136	7.561	90	6.537	6.682
42	7.537	7.571	91	6.853	6.861
43*	6.318	6.435	92*	7.366	7.613
44*	7.086	6.605	93	7.508	7.497
45	6.301	6.563	94	7.958	7.605
46*	6.318	6.374	95	7.107	7.282
47	7.124	6.780	96*	9.045	9.424
48 ^a	6.000	7.345	97*	7.107	7.668
49	7.136		98	7.221	6.719

Not: * ile simgelenen bileşikler test bileşiklerini, ^a ile simgelenen bileşikler bilinmeyen bileşikler göstermektedir.

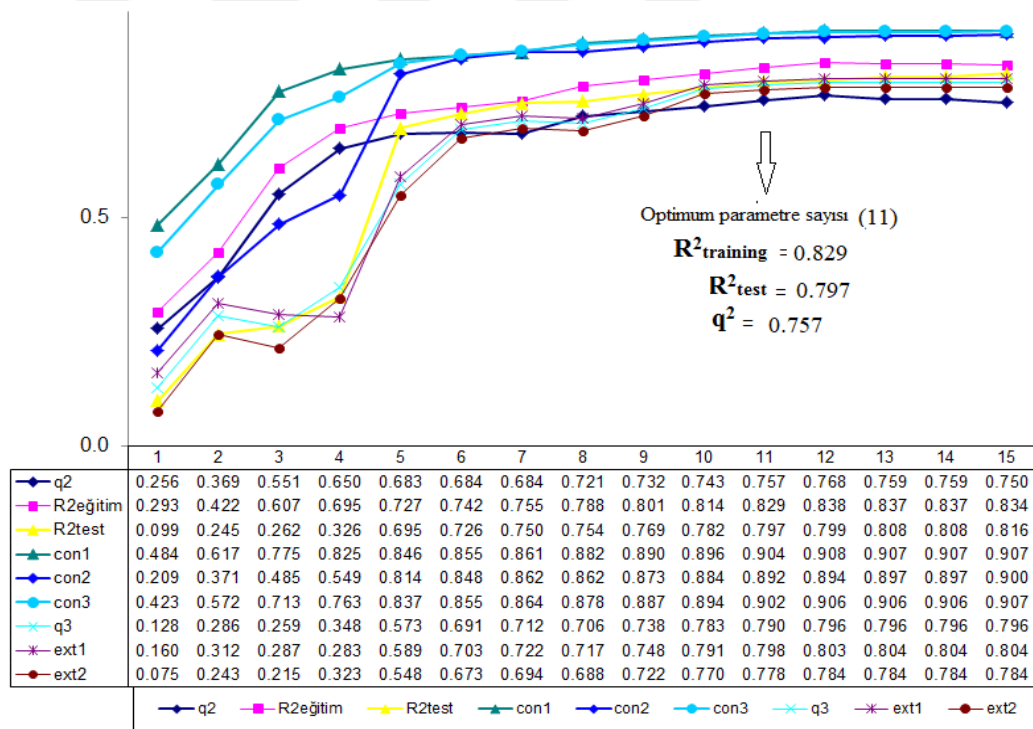
Ftalazin serisinde $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için 1 parametreden 15 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan κ_j değerleri Tablo 3.35’de yer almaktadır. Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen parametre 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 bulunmaya çalışılmıştır. Bu nedenle bir önceki parametre setine yeni bir parametre ilave edildiğinde hesaplanan κ_j değerleri bir öncekinden farklı olmaktadır.

Tablo 3.35. Ftalazin serisinin serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	101	-0.067
2	101,413	-0.052, -0.108
3	38, 101,413	0.014, -0.063, -0.122
4	38, 101, 413, 443	0.015, -0.055, -0.147, 0.198
5	38, 101, 413, 443, 495	0.014, -0.054, -0.133, 0.189, 8,750
6	38, 60, 101, 413, 443, 495	0.015, 0.013, -0.055, -0.145, 0.179, 7.655
7	38, 60, 101, 413, 443, 452, 495	0.015, 0.017, -0.053, -0.131, 0.191, -0.049, 7.585
8	38, 60, 80, 101, 413, 443, 452, 495	0.016, 0.023, -0.070, -0.048, -0.126, 0.211, -0.057, 7.752
9	38, 60, 80, 101, 413, 443, 446, 452, 495	0.016, 0.014, -0.078, -0.045, -0.126, 0.203, 0.122, -0.064, 7.297
10	38, 60, 80, 101, 413, 443, 446, 452, 495, 768	0.016, 0.016, -0.086, -0.042, -0.129, 0.197, 0.119, -0.077, 6.169, 0.012
11	38, 60, 80, 101, 144, 413, 443, 446, 452, 495, 768	0.015, 0.022, -0.090, -0.043, 0.014, -0.131, 0.181, 0.119, -0.090, 6.394, 0.013
12	38, 60, 80, 101, 144, 384, 413, 443, 446, 452, 495, 768	0.016, 0.026, -0.082, -0.041, 0.014, -0.085, -0.138, 0.171, 0.144, -0.062, 6.336, 0.010
13	38, 60, 80, 93, 101, 144, 384, 413, 443, 446, 452, 495, 768	0.016, 0.026, -0.108, 0.027, -0.041, 0.013, -0.064, -0.139, 0.173, 0.139, -0.060, 7.099, 0.009
14	38, 60, 80, 93, 101, 144, 181, 384, 413, 443, 446, 452, 495, 768	0.016, 0.026, -0.108, 0.027, -0.041, 0.013, 0.009, -0.064, -0.139, 0.173, 0.139, -0.060, 7.099, 0.009
15	38, 60, 80, 93, 101, 144, 181, 364, 384, 413, 443, 446, 452, 495, 768	0.016, 0.024, -0.143, 0.063, -0.039, 0.015, 0.002, -0.009, -0.051, -0.141, 0.174, 0.168, -0.059, 7.547, 0.010

*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 con1, con2, con3 değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (Şekil 3.13). Grafikte görüldüğü gibi parametre sayısının artması başlangıçta R^2 ve q^2 değerlerinde artışa neden olsa da 11 parametre sayısından sonra bu değerlerdeki artış doyum noktasına ulaşmakta ve model performansında fazla bir değişikliğe neden olmamaktadır. Bu nedenle ftalazin serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için aktiviteye en fazla etkisi olan model, 11 parametrenin bir kombinasyonu olarak elde edilmiştir. Topliss oranı da dikkate alındığında 67 eğitim bileşiği için kullanılabilecek maksimum parametre sayısı 11'dir. Eğitim seti için 11'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 zayıflatacaktır.



Şekil 3.13. Ftalazin bileşik serisi için $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği.

Genetik algoritma ile seçilen en uygun onbir parametre ve bu parametreler için hesaplanan κ_j değerleri ve örnek olarak referans bileşiğin 1. konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri (PSD) Tablo 3.36'da verilmiştir. Hesaplamalarda her

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

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’de verilen aktivite denkleminde S fonksiyonu negatif işaretlidir. Buna göre tablo 3.36’da $a^{(3)}$, $a^{(4)}$, $a^{(6)}$, $a^{(9)}$ nolu parametreler AG özelliği gösterirken $a^{(1)}$, $a^{(2)}$, $a^{(5)}$, $a^{(7)}$, $a^{(8)}$, $a^{(10)}$ nolu parametreler APS özelliği taşımaktadır. $a^{(11)}$ nolu parametre ise bileşiklerin farklı konformerlerinde pozitif veya negatif değer alabilmektedir. Bu nedenle hem AG hem de APS özelliği taşımaktadır. En iyi modelin elde edilmesinde geometrik ve elektronik özelliklerin katkısının daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 3.36. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre genetik algoritma ile seçilen en uygun 11 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 81. bileşiğin 1. konformer için parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(j)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD*
$a^{(1)}$	38	C18-C25 atomları arasındaki uzaklık + van der Waals yarıçapı	0,015	14.023
$a^{(2)}$	60	N3 N4 O1 düzlemine C14 atomunun dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı	0,022	4.351
$a^{(3)}$	80	N3 N4 O1 düzlemine C11 atomunun dik uzaklığı (Å)	-0,090	0.628
$a^{(4)}$	101	C1 N6 C12 düzlemine C25 atomunun dik uzaklığı (Å)	-0,043	5.179
$a^{(5)}$	144	N3 N6 C25 düzlemine C14 atomunun dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı	0,0148	3.705
$a^{(6)}$	413	O1 N6 N5 düzlemi ile C1 N3 atomları arasındaki açı	-0,131	1.112
$a^{(7)}$	443	O1 C25 N6 düzlemi ile C1 N5 atomları arasındaki açı	0,181	0.004
$a^{(8)}$	446	N3 N4 N6 düzlemi ile O1 C22 atomları arasındaki açı	0,119	0.068
$a^{(9)}$	452	N3 N2 C25 düzlemi ile O1 C22 atomları arasındaki açı	-0,090	1.355
$a^{(10)}$	495	C9 atomunun mulliken yükü	6,394	0.406
$a^{(11)}$	768	C4 N2 N5 C19 atomları arasındaki dihedral açısı (radyan)	0,013	35.90

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

Seri için en iyi modeli oluşturan 11 parametre, aktiviteye en fazla katkısı olduğu düşünülen parametrelerdir. Fakat bu parametrelerin hepsinin de aktiviteye katkısı eşit değildir. Bu parametrelerin her birinin aktivite üzerindeki bireysel etkilerini incelemek için E-istatistik 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 3.37). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2 değerleri yorumlanarak belirlenir.

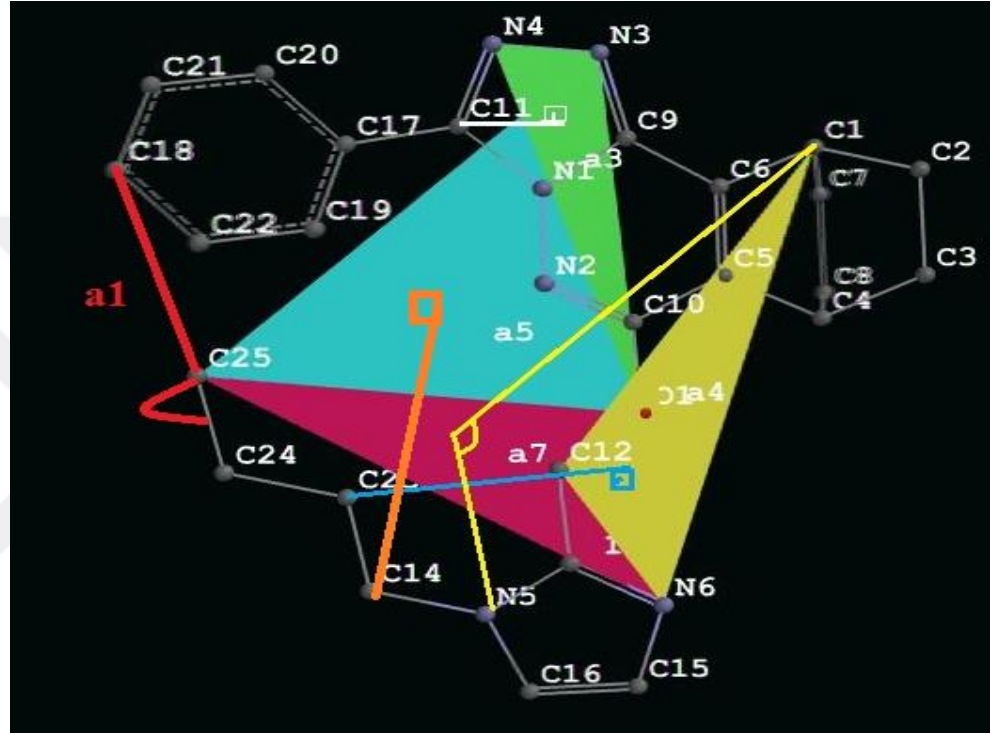
Tablo 3.37. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre 11 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3

Parametre ani(j)	E	R^2_{tr}	se_{tr}	R^2_{test}	se_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	q^2_{ext3}	con1	con2	con3
a(1)	0.508	0.642	0.073	0.646	0.122	0.521	0.567	0.523	0.550	0.752	0.794	0.770
a(2)	0.921	0.803	0.054	0.773	0.097	0.736	0.750	0.724	0.740	0.890	0.872	0.886
a(3)	0.776	0.776	0.058	0.772	0.097	0.687	0.772	0.749	0.763	0.872	0.878	0.876
a(4)	0.379	0.642	0.073	0.734	0.105	0.359	0.543	0.497	0.526	0.798	0.821	0.809
a(5)	0.948	0.814	0.053	0.782	0.095	0.743	0.791	0.770	0.783	0.896	0.884	0.894
a(6)	0.534	0.688	0.068	0.671	0.117	0.544	0.384	0.322	0.360	0.813	0.769	0.797
a(7)	0.745	0.766	0.059	0.699	0.112	0.674	0.684	0.653	0.672	0.872	0.830	0.862
a(8)	0.951	0.816	0.052	0.775	0.097	0.744	0.766	0.745	0.757	0.895	0.879	0.892
a(9)	0.861	0.798	0.055	0.749	0.102	0.718	0.753	0.728	0.743	0.888	0.862	0.882
a(10)	0.935	0.813	0.053	0.477	0.148	0.740	0.497	0.447	0.478	0.893	0.658	0.841
a(11)	0.934	0.812	0.053	0.786	0.094	0.740	0.762	0.739	0.753	0.896	0.882	0.893

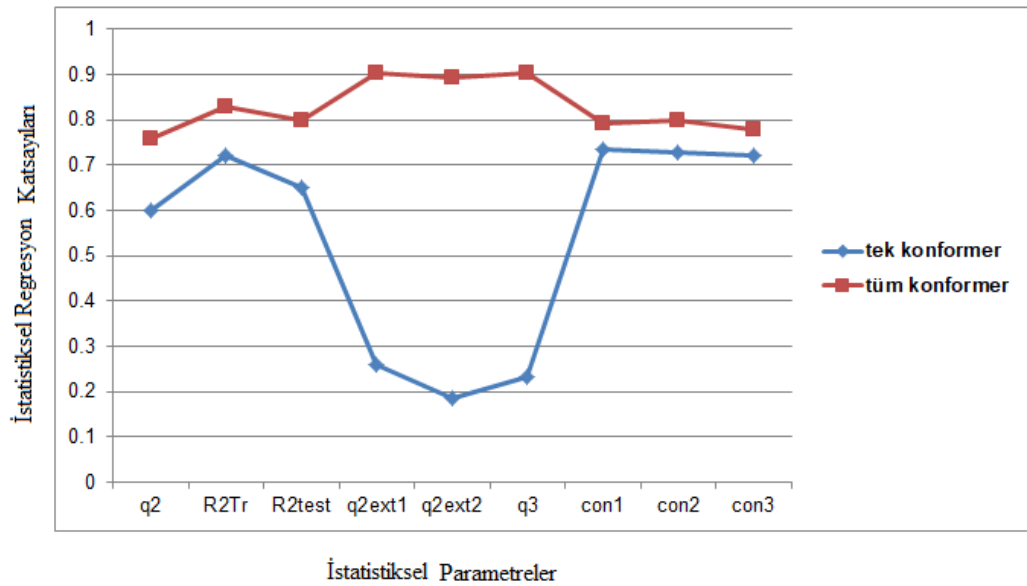
Tablo 3.37’de aktivite üzerinde en fazla etkiye sahip olan parametre, E değeri en küçük (0,379) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan a⁽⁴⁾ nolu parametredir (C1 N6 C12 düzlemine C25 atomunun dik uzaklığı (Å)). Ayrıca tablodaki en düşük $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerinin de a⁽⁴⁾ parametresine ait olması model performansındaki düşüşü göstermektedir. E değerinin büyümesi parametrenin katkısının az olduğunu göstermektedir. En yüksek E değerine (0.948) sahip olan a⁽⁵⁾ nolu parametrenin (N3 N6 C25 düzlemine C14 atomunun dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı) ise model performansına katkısı en azdır. a⁽⁵⁾ ihmal edildiğinde q^2 değerinin 0.743 olması, bu parametrenin model performansında bir kayba neden olmadan, model ve aktivite üzerindeki etkisinin ihmal edilebileceği anlamına gelmektedir.

Şekil 3.14’de, tablo 3.36’da verilen moleküler parametrelerden a⁽¹⁾ parametresi (C18-C25 atomları arasındaki uzaklık + van der Waals yarıçapı), kırmızı renkte, a⁽³⁾

parametresi (N3 N4 O1 düzlemine C11 atomunun dik uzaklığı (Å)), yeşil renkte, $a^{(4)}$ parametresi (C1 N6 C12 düzlemine C25 atomunun dik uzaklığı (Å)), sarı renkte, $a^{(5)}$ parametresi (N3 N6 C25 düzlemine C14 atomunun dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı), mavi renkte, $a^{(7)}$ parametresi (O1 C25 N6 düzlemi ile C1 N5 atomları arasındaki açı) pembe renkte gösterilmiştir.



Şekil 3.14. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için moleküler parametrelerin gösterimi



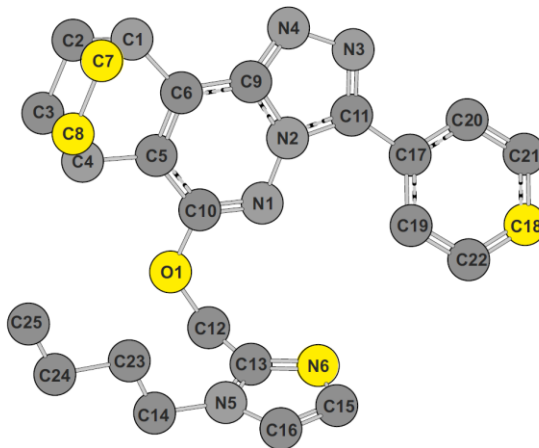
Şekil 3.15. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği

Tek ve tüm konformerler için optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri Şekil 3.15’de gösterilmiştir. $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivitesine göre tek konformer için $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri sırasıyla 0.721, 0.650, 0.601, 0.260, 0.186, 0.232, 0.734, 0.729, 0.722 olarak hesaplanmıştır. Buna göre bileşiklerin tüm konformerlerini kullandığımızda elde edilen sonuçların, tek konformer kullandığımızdaki sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca grafikten anlaşılacağı üzere tek konformer kullanıldığında elde edilen değerlerde özellikle q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} değerlerinde düşüşün çok olması, modelin geçerliliğinin ve tahmin gücünün sadece q^2 değerlerine bakılarak değerlendirilemeyeceği bunun için mutlaka dahili ve harici doğrulama tekniklerinin uygulanması gerektiğini göstermiştir.

3.1.3.5. Ftalazin Serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ Aktivitesi’ne Göre Farmakofor Grup Belirleme

$\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için farmakofor analizinde referans olarak 81 nolu bileşik esas alınmıştır. Aktivite sınır değeri $p(nM)=8.770$ alınarak serideki 98 bileşik 49 yüksek aktiviteli 49 düşük aktiviteli olarak ayrılarak belirli tolerans değerlerinde hesaplamalar yapılmıştır. Diagonal ve non-diagonal matris elemanlarının karşılaştırılmasıyla C7, C8, O1, C18 ve N6 atomları ECSA olarak belirlenmiştir. Bu farmakofora ait yüksek ve düşük aktiviteli bileşikler için matrislerdeki tolerans değerleri tablo 3.38’de verilmiştir. İlgili farmakofor atomları sarı olarak gösterilmiştir.

Tablo 3.38. Ftalazin serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivitesine göre Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (81) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 41 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 16 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 98 bileşiğin 1180 konformeri için ECSA tolerans matrisi.



a) Referans bileşiğe (81) ait ECSA

C7	C8	O1	C18	N6	Pha Atomları
-0.319	0.945	4.966	9.803	8.167	C7
	-0.313	4.024	9.920	6.994	C8
		-0.692	7.289	3.396	O1
			-0.204	8.532	C18
				-0.654	N6

b) Yüksek aktiviteli 41 bileşik için ECSA tolerans matrisi

C7	C8	O1	C18	N6	Pha Atomları
±0.040	±0.048	±0.066	±0.091	±1.194	C7
	±0.043	±0.082	±0.099	±0.970	C8
		±0.018	±0.176	±0.946	O1
			±0.030	±1.607	C18
				±0.919	N6

c) Düşük aktiviteli 16 bileşik için ECSA tolerans matrisi

C7	C8	O1	C18	N6	Pha Atomları
±0.002	±0.001	±0.262	±1.745	±1.527	C7
	±0.014	±0.264	±1.469	±1.405	C8
		±1.488	±0.693	±1.552	O1
			±0.648	±2.339	C18
				±1.095	N6

d) 1180 konformer için ECSA tolerans matrisi

C7	C8	O1	C18	N6	Pha Atomları
±0.040	±0.049	±0.270	±2.281	±2.114	C7
	±0.047	±0.275	±2.437	±2.283	C8
		±1.488	±2.524	±2.391	O1
			±0.651	±2.628	C18
				±1.287	N6

3.1.3.6. Ftalazin Serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ Aktivitesi'ne Göre Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı

98 adet bileşik içeren ftalazin serisi 65 bileşik eğitim, 28 bileşik test ve 5 bilinmeyen olarak 3 farklı veri setine ayrılmıştır. En uygun parametre sayısı önceden bilinmediği için, modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi açısından çok sayıda hesaplama yapılması gerekmektedir. Bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinde en uygun alt parametre setini seçmek için 1 den 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 sonucunda eğitim ve test seti için 1-15 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, $R^2_{\text{eğitim}}$, se_{training} (standart hata) ve q^2 değerleri tablo 3.39'da, R^2_{test} , se_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri şekil 3.16'da verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri bulunmaktadır.

Tablo 3.39. Ftalazin Serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türünde eğitim ve test seti için 1-7 parametrede (κ) hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ								
No	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
4	7.131	6.864	7.083	6.983	6.985	7.254	7.237	7.129
5	6.553	7.483	7.658	7.341	7.378	7.230	7.234	6.896
6	6.678	6.706	7.094	6.991	7.128	7.314	7.227	7.023
10	7.268	6.703	6.962	6.933	7.051	7.060	7.091	6.756
11	6.495	6.775	6.927	6.906	7.021	6.778	6.820	6.600
12	7.284	7.1107	6.515	6.692	6.757	6.677	6.818	6.577
14	6.854	6.614	7.151	7.015	7.160	6.582	6.556	6.871
16	6.000	6.719	7.050	6.997	7.099	7.085	7.111	6.807
17	7.167	6.930	6.647	6.948	7.003	7.062	7.042	7.136
19	8.699	9.170	9.080	8.247	8.196	8.192	8.021	8.136
20	7.721	7.138	7.263	7.077	7.237	7.410	7.495	7.778
21	7.770	7.264	7.471	7.167	7.351	7.511	7.598	7.989
22	7.444	7.215	7.229	7.003	7.164	7.318	7.480	7.738
24	8.060	8.469	8.502	7.602	7.656	7.669	7.788	7.945
25	8.469	9.210	8.999	8.005	7.987	7.998	8.103	8.440
26	8.229	9.102	9.101	8.224	8.111	8.126	8.301	8.580

Tablo 3.39 devamı

27	8.398	8.229	8.443	7.885	8.197	8.245	8.307	8.308
31	8.553	9.214	9.015	8.247	8.206	8.196	8.454	8.367
32	8.009	9.436	8.239	7.729	7.795	7.768	7.971	7.944
33	8.252	9.440	7.418	7.345	7.457	7.404	7.645	7.657
34	7.367	9.537	8.323	7.810	7.888	7.852	8.062	8.041
36	7.854	7.304	7.269	7.042	7.220	7.399	7.653	7.645
38	8.092	7.299	7.275	7.056	7.224	7.397	7.607	7.778
39	8.187	6.996	7.761	7.371	7.416	7.577	7.818	7.880
40	7.658	7.305	7.323	7.058	7.234	7.393	7.642	7.641
42	8.125	8.741	8.775	8.062	8.014	8.043	8.167	8.045
43	6.699	7.943	7.120	6.941	7.068	7.174	7.260	7.194
44	7.469	7.852	7.134	6.949	7.085	7.191	7.275	7.334
47	6.721	8.153	8.047	7.488	7.267	7.290	7.117	7.027
51	6.538	6.784	7.586	7.230	7.402	6.532	6.471	6.512
54	6.745	8.253	6.961	6.841	6.969	7.028	6.851	6.929
55	6.959	8.229	7.195	6.923	7.062	7.149	6.890	6.952
57	7.119	7.065	6.406	6.636	6.648	6.694	6.634	6.772
60	6.301	6.861	6.770	6.762	6.478	6.482	6.363	6.421
61	6.301	6.843	6.800	6.781	6.543	6.558	6.507	6.531
62	6.000	6.868	6.736	6.842	6.069	5.989	6.167	6.053
64	6.319	7.081	6.340	6.505	6.252	6.308	6.317	6.340
65	6.796	9.256	8.098	7.415	7.922	7.187	7.082	7.074
66	6.796	9.782	7.485	7.353	7.236	7.180	7.255	7.182
67	7.143	8.282	7.3314	7.044	6.633	6.578	6.644	6.616
68	6.509	8.444	7.134	6.905	6.722	6.770	6.719	6.698
69	7.469	7.913	7.156	6.922	6.739	6.803	6.701	6.696
70	7.114	7.103	6.474	6.625	6.474	6.514	6.392	6.645
71	6.000	7.525	5.986	6.301	6.087	6.092	6.000	6.252
72	6.301	7.815	5.527	6.033	6.164	6.218	6.188	6.244
73	6.301	7.174	6.221	6.864	6.906	6.862	6.982	6.938
74	6.301	7.037	6.424	6.719	6.668	6.723	6.744	6.672
76	8.125	8.720	8.622	7.834	7.406	7.396	7.462	7.844
77	7.745	6.733	6.966	7.111	7.208	7.353	7.387	7.484
79	7.824	7.486	7.586	7.438	7.504	7.608	7.606	7.813
81	8.770	8.770	8.770	8.770	8.770	8.770	8.770	8.770
82	7.456	8.871	7.483	7.322	7.412	7.463	7.352	7.462
83	7.456	7.351	7.387	7.143	7.320	7.464	7.237	7.372
84	7.678	8.650	9.285	8.323	8.170	8.214	8.053	7.977
85	7.398	7.520	7.111	7.015	7.167	7.248	7.095	7.245

Tablo 3.39 devamı

86	7.553	7.495	7.427	7.166	7.338	7.457	7.178	7.427
87	7.678	8.763	9.054	8.163	8.006	8.056	7.955	7.879
89	6.886	8.511	6.890	6.864	6.998	6.985	6.873	6.849
90	6.602	9.456	7.274	7.053	7.228	7.222	7.174	6.926
91	6.959	9.476	7.995	7.547	7.585	7.570	7.544	7.102
92	7.602	6.536	6.763	6.856	6.896	7.027	7.014	6.433
94	8.284	8.915	8.561	7.984	8.077	8.147	8.004	7.490
95	7.301	8.198	8.288	7.632	7.659	7.723	7.633	7.417
97	7.229	8.799	6.719	6.921	7.082	6.853	6.9420	7.060
98	7.244	9.110	6.707	6.674	6.774	6.439	6.457	6.588
R²		0.169	0.484	0.515	0.583	0.641	0.680	0.721
se		0.056	0.144	0.087	0.081	0.075	0.071	0.066
q²		-1.560	0.149	0.455	0.521	0.579	0.613	0.661

TEST SETİ

No	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
1	7.585	6.636	6.791	6.765	6.910	7.085	6.893	7.035
2	6.000	7.032	6.511	6.648	6.765	6.637	6.753	6.595
3	7.102	6.656	6.943	6.853	6.908	6.978	6.956	6.807
7	6.921	6.695	6.812	6.775	6.923	7.164	7.057	6.919
8	7.796	7.136	7.158	7.028	7.054	6.867	7.039	6.659
9	6.745	6.839	6.628	6.689	6.813	6.931	6.916	6.729
13	6.959	6.498	6.319	6.538	6.618	6.491	6.588	6.769
15	7.620	6.771	6.900	6.843	6.946	7.243	7.245	7.529
18	7.086	6.487	7.053	7.318	7.155	7.185	7.325	7.246
23	8.004	9.324	8.014	7.634	7.723	7.698	7.752	7.950
28	7.523	8.576	9.178	8.297	8.452	8.558	8.546	8.780
29	6.328	8.541	8.016	7.604	7.631	7.647	7.889	7.835
30	8.041	9.376	8.326	7.759	7.821	7.790	7.995	7.961
35	7.000	9.409	7.988	7.541	7.624	7.603	7.797	7.769
37	7.167	8.360	7.370	7.193	7.157	7.141	7.457	7.307
41	7.377	7.227	7.016	6.834	7.022	7.185	7.425	7.789
45	6.301	6.763	6.523	6.713	6.232	6.179	6.427	6.187
46	6.569	6.843	6.400	6.730	6.521	6.559	6.581	6.477
48	6.409	8.847	8.174	7.580	7.294	7.261	7.296	7.184
49	6.638	9.133	7.597	7.109	7.347	6.70	6.511	6.805

50	6.000	9.052	6.425	6.688	6.913	6.311	6.346	6.432
52	6.000	6.971	6.201	6.347	6.409	6.482	6.400	6.458
53	7.081	8.613	8.747	7.806	7.699	7.705	7.529	7.670
56	6.959	7.111	5.962	6.374	6.153	6.131	6.230	6.290
58	7.194	8.471	7.689	7.238	7.270	7.287	7.053	7.300
59	7.387	6.814	6.482	6.952	7.005	7.046	6.988	7.189
63	6.585	6.722	6.615	6.689	5.816	5.723	5.917	5.775
75	7.367	7.939	7.368	7.095	6.940	6.933	6.957	6.901
78	8.149	8.912	8.770	8.118	8.191	8.274	8.193	8.252
80	8.638	8.898	8.495	8.237	8.293	8.336	8.268	8.299
88	6.000	8.557	7.405	7.099	7.289	7.346	7.117	7.334
93	7.796	8.623	8.119	7.447	7.469	7.514	7.391	7.021
96	8.602	8.340	7.375	7.291	7.377	12.361	11.779	10.065
	R^2	0.126	0.453	0.529	0.499	0.612	0.614	0.626
	se	0.183	0.144	0.134	0.138	0.122	0.121	0.119
	q^2	-1.560	0.149	0.455	0.521	0.579	0.613	0.661

Tablo 3.40. Ftalazin Serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türünde eğitim ve test seti için 8-15 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ									
No	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
4	7.131	7.176	7.125	7.093	7.162	7.159	7.095	7.116	7.113
5	6.553	6.939	6.886	6.860	6.844	6.769	6.808	6.804	6.803
6	6.678	7.090	7.042	7.011	7.058	7.033	7.004	7.011	7.007
10	7.268	6.795	6.766	6.724	6.729	6.711	6.703	6.710	6.708
11	6.495	6.635	6.647	6.599	6.577	6.579	6.551	6.545	6.544
12	7.284	6.583	6.658	6.580	6.575	6.589	6.537	6.517	6.515
14	6.854	6.864	6.901	6.892	6.875	6.889	6.840	6.817	6.817
16	6.000	6.851	6.816	6.806	6.821	6.789	6.833	6.835	6.834
17	7.167	7.073	7.060	7.011	7.006	6.972	6.909	6.886	6.882
19	8.699	8.151	8.181	8.119	8.150	8.057	8.006	7.956	7.978
20	7.721	7.757	7.760	7.760	7.837	7.868	7.862	7.868	7.866
21	7.770	7.993	8.009	8.019	8.102	8.170	8.176	8.188	8.186
22	7.444	7.805	7.829	7.824	7.885	7.948	7.931	7.917	7.917
24	8.060	8.025	8.113	8.057	8.084	8.120	8.184	8.135	8.134
25	8.469	8.426	8.467	8.438	8.480	8.422	8.404	8.349	8.346
26	8.229	8.487	8.525	8.512	8.533	8.389	8.405	8.315	8.313
27	8.398	8.265	8.326	8.263	8.246	8.151	8.186	8.207	8.203
31	8.553	8.336	8.276	8.490	8.562	8.503	8.547	8.561	8.558
32	8.009	7.907	7.983	8.080	7.943	8.055	8.048	8.051	8.049
33	8.252	7.544	7.455	7.461	7.556	7.600	7.625	7.722	7.720
34	7.367	8.013	7.975	8.081	7.939	7.972	7.914	7.970	7.969
36	7.8540	7.660	7.611	7.596	7.563	7.606	7.652	7.672	7.675
38	8.092	7.777	7.765	7.759	7.815	7.865	7.900	7.914	7.915

Tablo 3.40. devamı

39	8.187	7.879	7.870	7.891	7.939	7.884	7.871	7.883	7.884
40	7.658	7.659	7.626	7.613	7.410	7.440	7.461	7.457	7.462
42	8.125	7.961	8.008	7.968	7.887	7.807	7.812	7.818	7.818
43	6.699	7.221	7.145	7.076	6.962	6.956	6.979	6.940	6.942
44	7.469	7.363	7.311	7.254	7.057	7.049	7.025	7.027	7.029
47	6.721	7.035	7.011	6.943	6.880	6.858	6.817	6.827	6.823
51	6.538	6.385	6.369	6.355	6.366	6.353	6.408	6.439	6.441
54	6.745	6.851	6.762	6.680	6.612	6.671	6.634	6.649	6.647
55	6.959	6.856	6.772	6.699	6.562	6.581	6.645	6.700	6.700
57	7.119	6.671	6.797	6.929	6.831	6.922	7.023	7.023	7.019
60	6.301	6.409	6.413	6.773	6.374	6.463	6.570	6.585	6.585
61	6.301	6.330	6.284	6.475	6.496	6.506	6.474	6.428	6.426
62	6.000	6.074	6.043	5.963	5.986	6.061	6.009	6.004	6.006
64	6.319	6.427	6.406	6.307	6.326	6.349	6.431	6.414	6.413
65	6.796	7.005	6.992	6.892	6.938	7.070	7.003	6.968	6.964
66	6.796	7.075	7.022	6.878	6.950	6.833	6.821	6.903	6.899
67	7.143	6.554	6.559	6.525	6.638	6.658	6.855	6.899	6.900
68	6.509	6.762	6.760	6.833	6.860	6.842	6.777	6.785	6.789
69	7.469	6.742	6.712	6.804	6.779	6.663	6.616	6.614	6.618
70	7.110	6.685	6.692	6.836	6.740	6.731	6.792	6.782	6.778
71	6.000	6.311	6.298	6.374	6.275	6.246	6.233	6.221	6.218
72	6.301	6.244	6.351	6.424	6.496	6.341	6.424	6.426	6.426
73	6.301	6.817	6.890	6.799	6.779	6.641	6.559	6.552	6.553
74	6.301	6.608	6.669	6.593	6.530	6.451	6.356	6.344	6.347
76	8.125	7.874	7.894	7.840	7.898	7.925	7.849	7.876	7.883
77	7.745	7.508	7.536	7.516	7.568	7.574	7.647	7.637	7.643
79	7.824	7.804	7.828	7.807	7.856	7.826	7.783	7.791	7.795
81	8.770	8.770	8.770	8.770	8.770	8.770	8.770	8.770	8.770
82	7.456	7.468	7.452	7.400	7.483	7.521	7.459	7.454	7.455
83	7.456	7.393	7.404	7.381	7.456	7.475	7.449	7.477	7.480
84	7.678	8.010	7.969	7.991	8.024	7.849	7.884	7.913	7.917
85	7.398	7.257	7.263	7.224	7.300	7.319	7.270	7.278	7.281
86	7.553	7.433	7.400	7.380	7.481	7.474	7.459	7.485	7.487
87	7.678	7.856	8.021	8.053	8.049	7.927	7.962	7.991	7.993
89	6.886	6.718	6.834	6.747	6.702	6.825	6.839	6.861	6.864
90	6.602	6.813	6.709	6.616	6.682	6.705	6.809	6.676	6.681
91	6.959	7.072	7.217	7.132	7.198	7.335	7.255	7.264	7.264
92	7.602	6.520	6.615	6.817	7.002	7.096	7.108	7.116	7.115
94	8.284	7.581	7.585	7.745	7.709	7.739	7.750	7.724	7.724
95	7.301	7.416	7.457	7.759	7.635	7.600	7.534	7.534	7.536
97	7.229	6.940	6.818	7.157	7.306	7.331	7.255	7.252	7.253
98	7.244	6.488	6.429	6.693	6.855	6.907	6.883	6.988	6.991
	R²	0.746	0.749	0.777	0.793	0.800	0.806	0.809	0.809
	se	0.063	0.063	0.059	0.057	0.056	0.055	0.054	0.055
	q²	0.670	0.661	0.686	0.697	0.703	0.708	0.708	0.708

TEST SETİ									
No	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
1	7.585	7.051	7.045	7.017	7.118	7.112	7.047	7.048	7.042
2	6.000	6.606	6.537	6.494	6.503	6.332	6.453	6.413	6.414
3	7.102	6.835	6.806	6.773	6.817	6.844	6.806	6.837	6.835
7	6.921	6.949	6.910	6.871	6.946	6.938	6.903	6.921	6.917
8	7.796	6.680	6.757	6.718	6.668	6.627	6.692	6.675	6.675
9	6.745	6.736	6.758	6.703	6.747	6.765	6.730	6.742	6.738
13	6.959	6.762	6.847	6.809	6.860	6.869	6.816	6.772	6.769
15	7.620	7.516	7.522	7.508	7.625	7.596	7.566	7.547	7.542
18	7.086	7.099	7.129	7.123	7.103	7.027	6.970	6.967	6.964
23	8.004	7.863	7.932	7.837	7.896	7.984	7.961	7.987	7.982
28	7.523	8.734	8.904	9.263	9.422	9.226	9.303	9.255	9.255
29	6.328	7.753	7.781	7.718	7.728	7.676	7.713	7.753	7.753
30	8.041	7.918	7.952	8.096	8.176	8.241	8.259	8.319	8.315
35	7.000	7.705	7.674	7.763	7.677	7.699	7.705	7.759	7.759
37	7.167	7.213	7.198	7.113	7.159	7.078	7.016	7.082	7.082
41	7.377	7.753	7.773	7.773	7.633	7.701	7.706	7.700	7.704
45	6.301	6.272	6.333	6.250	6.242	6.318	6.112	6.049	6.046
46	6.569	6.421	6.379	6.296	6.339	6.419	6.328	6.357	6.354
48	6.409	7.244	7.235	7.139	7.196	7.403	7.108	7.206	7.207
49	6.638	6.698	6.717	6.730	6.632	6.606	6.644	6.656	6.655
50	6.000	5.719	5.529	5.576	5.548	5.407	5.738	5.927	5.939
52	6.000	6.311	6.257	6.200	6.185	6.175	6.166	6.158	6.157
53	7.081	7.507	7.530	7.491	7.547	7.460	7.510	7.446	7.441
56	6.959	6.158	6.347	6.474	6.443	6.602	6.665	6.793	6.790
58	7.194	7.148	7.130	7.068	6.992	6.980	6.974	6.998	6.995
59	7.387	6.898	6.902	7.055	6.986	6.997	6.994	7.010	7.004
63	6.585	5.746	5.707	5.625	5.603	5.704	5.652	5.687	5.690
75	7.367	6.910	6.923	6.852	6.887	6.877	6.838	6.766	6.771
78	8.149	8.307	8.310	8.247	8.256	8.266	8.276	8.258	8.263
80	8.638	8.298	8.297	8.295	8.329	8.347	8.344	8.361	8.362
88	6.000	7.255	7.174	7.142	7.221	7.246	7.292	7.351	7.351
93	7.796	7.080	7.191	7.391	7.273	7.260	7.301	7.307	7.309
96	8.602	10.344	10.070	10.332	10.870	10.715	10.676	10.814	10.814
	R^2	0.634	0.671	0.686	0.692	0.713	0.708	0.705	0.705
	se	0.118	0.112	0.109	0.108	0.105	0.105	0.106	0.106
	q^2	0.670	0.661	0.686	0.697	0.703	0.708	0.708	0.708

Tablo 3.41. Ftalazin serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}	Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}
1*	7.585	7.112	50*	6.000	5.407
2*	6.000	6.332	51	6.538	6.353
3*	7.102	6.844	52*	6.000	6.175
4	7.131	7.159	53*	7.081	7.461
5	6.553	6.769	54	6.745	6.671
6	6.678	7.033	55	6.959	6.581
7*	6.921	6.938	56*	6.959	6.602
8*	7.796	6.627	57	7.119	6.922
9*	6.745	6.765	58*	7.194	6.980
10	7.268	6.711	59*	7.387	6.997
11	6.495	6.579	60	6.301	6.463
12	7.284	6.589	61	6.301	6.506
13*	6.959	6.869	62	6.000	6.061
14	6.854	6.889	63*	6.585	5.704
15*	7.620	7.596	64	6.319	6.349
16	6.000	6.789	65	6.796	7.070
17	7.167	6.972	66	6.796	6.833
18*	7.086	7.027	67	7.143	6.658
19	8.699	8.057	68	6.509	6.842
20	7.721	7.868	69	7.469	6.663
21	7.770	8.170	70	7.114	6.731
22	7.444	7.948	71	6.000	6.246
23*	8.004	7.984	72	6.301	6.341
24	8.060	8.120	73	6.301	6.641
25	8.469	8.422	74	6.301	6.451
26	8.229	8.389	75*	7.367	6.877
27	8.398	8.151	76	8.125	7.925
28 ^a	7.523	9.226	77	7.745	7.574
29 ^a	6.328	7.676	78*	8.149	8.266
30*	8.041	8.241	79	7.824	7.826
31	8.553	8.503	80*	8.638	8.347
32	8.009	8.055	81	8.770	8.770
33	8.252	7.600	82	7.456	7.521
34	7.367	7.972	83	7.456	7.475
35*	7.000	7.699	84	7.678	7.849
36	7.854	7.606	85	7.398	7.319
37*	7.167	7.078	86	7.553	7.474
38	8.092	7.865	87	7.678	7.927
39	8.187	7.884	88 ^a	6.000	7.246
40	7.658	7.440	89	6.886	6.825
41*	7.377	7.701	90	6.602	6.705
42	8.125	7.807	91	6.959	7.335
43	6.699	6.956	92	7.602	7.096
44	7.469	7.049	93*	7.796	7.260
45*	6.301	6.318	94	8.284	7.739
46*	6.569	6.419	95	7.301	7.600
47	6.721	6.858	96 ^a	8.602	10.715
48 ^a	6.409	7.403	97	7.229	7.331
49*	6.638	6.606	98	7.244	6.907

Not: * ile simgelenen bileşikler test bileşiklerini, ^a ile simgelenen bileşikler bilinmeyen bileşikler göstermektedir.

Ftalazin serisin serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için 1 parametreden 15 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan κ_j değerleri Tablo 3.42’de 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.

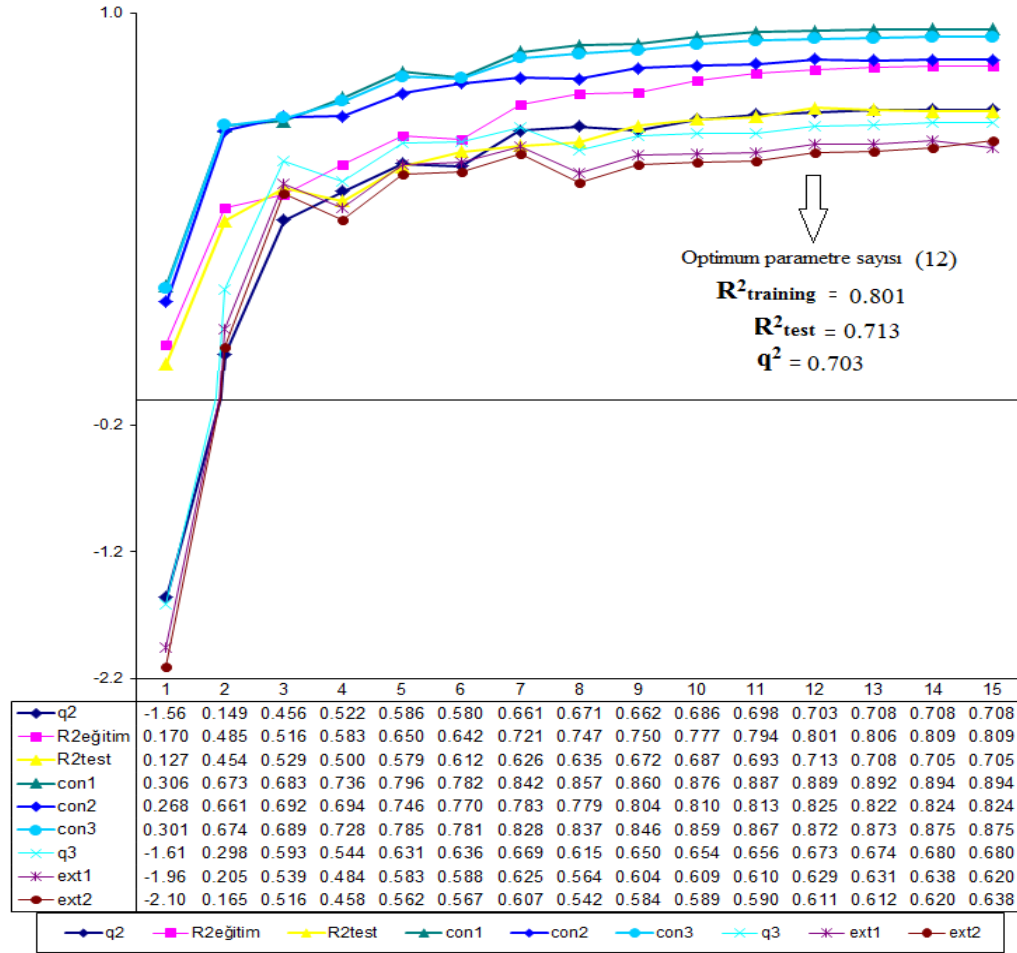
Tablo 3.42. Ftalazin serisin serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	291	-0.081
2	291, 301	-0.090, 0.089
3	101, 291, 301	-0.024, -0.049, 0.053
4	101, 291, 301, 310	0.010, -0.037, -0.040, 0.051
5	101, 291, 301, 310, 495	0.010, -0.035, -0.038, 0.052, 10.434
6	38, 101, 291, 301, 310, 495	0.006, -0.029, -0.040, -0.048, 0.046, 11.023
7	37, 38, 101, 291, 301, 310, 495	
8	37, 38, 101, 263, 291, 301, 310, 495	-0.012, 0.007, -0.025, 0.021, -0.041, 0.046, 0.061, 9.096
9	37, 38, 101, 263, 291, 301, 310, 453, 495	-0.013, 0.007, -0.026, 0.026, -0.041, 0.050, 0.063, -0.046, 8.730
10	37, 38, 82, 101, 263, 291, 301, 310, 453, 495	-0.014, 0.008, -0.073, -0.025, 0.025, -0.041, 0.055, 0.066, -0.047, 8.848
11	21, 37, 38, 82, 101, 263, 291, 301, 310, 453, 495	0.008, -0.015, 0.007, -0.093, -0.024, 0.023, -0.040, 0.054, 0.068, -0.038, 10.161
12	21, 37, 38, 82, 101, 263, 291, 301, 310, 443, 453, 495	0.009, -0.016, 0.008, -0.099, -0.024, 0.029, -0.038, 0.045, 0.058, 0.078, -0.059, 9.936
13	21, 37, 38, 82, 101, 140, 263, 291, 301, 310, 443, 453, 495	0.010, -0.015, 0.009, -0.100, -0.024, -0.015, 0.019, -0.030, 0.042, 0.068, 0.096, -0.059, 10.024,
14	21, 37, 38, 82, 101, 140, 240, 263, 291, 301, 310, 443, 453, 495	0.010, -0.015, 0.009, -0.114, -0.025, -0.014, 0.014, 0.015, -0.031, 0.041, 0.060, 0.102, -0.059, 10.239
15	21, 37, 38, 82, 101, 140, 240, 263, 291, 301, 310, 443, 453, 459, 495	0.010, -0.015, 0.009, -0.114, -0.025, -0.014, 0.014, -0.014, -0.031, 0.041, 0.060, 0.103, -0.058, 10.1740 -0.004

*PIN: Parametre indeks numarası

Kurulan modelde 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 con1,

con2, con3 değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir. Parametre sayısının artması başlangıçta R^2 ve q^2 değerlerinde artışa neden olsa da 12 parametre sayısından sonra artış doyum noktasına ulaşmakta ve model performansını değiştirmemektedir.



Şekil 3.16. Ftalazin bileşik serisi için $\alpha_2\beta_3x_2$ aktivite türüne göre parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği.

Genetik algoritma ile seçilen en uygun oniki parametre ve bu parametreler için hesaplanan κ_j değerleri ve örnek olarak referans bileşiğin 1. konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri (PSD) Tablo 3.43’de verilmiştir. Hesaplamalarda her bir bileşiğin her bir konformer için bütün parametrelerin sayısal değerleri kullanılmaktadır. Her bir konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri farklıdır.

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’de

verilen aktivite denkleminde S fonksiyonu negatif işaretlidir. Buna göre tablo 3.43’de $a^{(2)}$, $a^{(4)}$, $a^{(5)}$, $a^{(7)}$, $a^{(11)}$ nolu parametreler aktiviteyi artırıcı etki gösterirken $a^{(1)}$, $a^{(3)}$, $a^{(6)}$, $a^{(8)}$, $a^{(9)}$, $a^{(10)}$, $a^{(12)}$ nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı etkiye sahiptirler. Tablo incelendiğinde en iyi modelin elde edilmesinde geometrik ve elektronik özelliklerin katkısının daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 3.43. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre genetik algoritma ile seçilen en uygun 12 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 81. bileşiğin 1. konformerini için parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(i)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD*
$a^{(1)}$	21	N2 N6 atomları arasındaki uzaklık + van der Waals yarıçapı	0.009	8.166
$a^{(2)}$	37	C17 C14 atomları arasındaki uzaklık + van der Waals yarıçapı	-0.016	11.842
$a^{(3)}$	38	C18-C25 atomları arasındaki uzaklık + van der Waals yarıçapı	0.008	14.023
$a^{(4)}$	82	N1C25 O1 düzleminin N4 atomuna dik uzaklığı + van der Waals yarıçapı	-0.099	1.728
$a^{(5)}$	101	C1 N6 C12 düzlemine C25 atomunun dik uzaklığı (Å)	-0.024	5.179
$a^{(6)}$	263	C7 N5 C18 atomunun O1 atomuna dik uzaklığı(Å)	0.029	0.785
$a^{(7)}$	291	O1 C25 N6 düzlemine C17 atomunun dik uzaklığı (Å)	-0.038	4.775
$a^{(8)}$	301	O1 C25 N6 düzlemine N3 atomunun dik uzaklığı (Å)	0.045	2.193
$a^{(9)}$	310	O1 C25 N6 düzleminin C12 atomuna dik uzaklığı (Å) uzaklık + van der Waals yarıçapı	0.058	1.940
$a^{(10)}$	443	O1 C25 N6 düzlemi ile C1 N5 atomları arasındaki açı	0.078	0.396
$a^{(11)}$	453	N3 N2 C25 düzlemi ile C1 C16 atomları arasındaki açı	-0.059	0.051
$a^{(12)}$	495	C9 atomunun mulliken yükü	9.936	0.406

*PSD: Referans bileşiğin 1. konformerini için parametrelerin sayısal değeri, 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-istatistik 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 3.44). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2 değerleri yorumlanarak belirlenir.

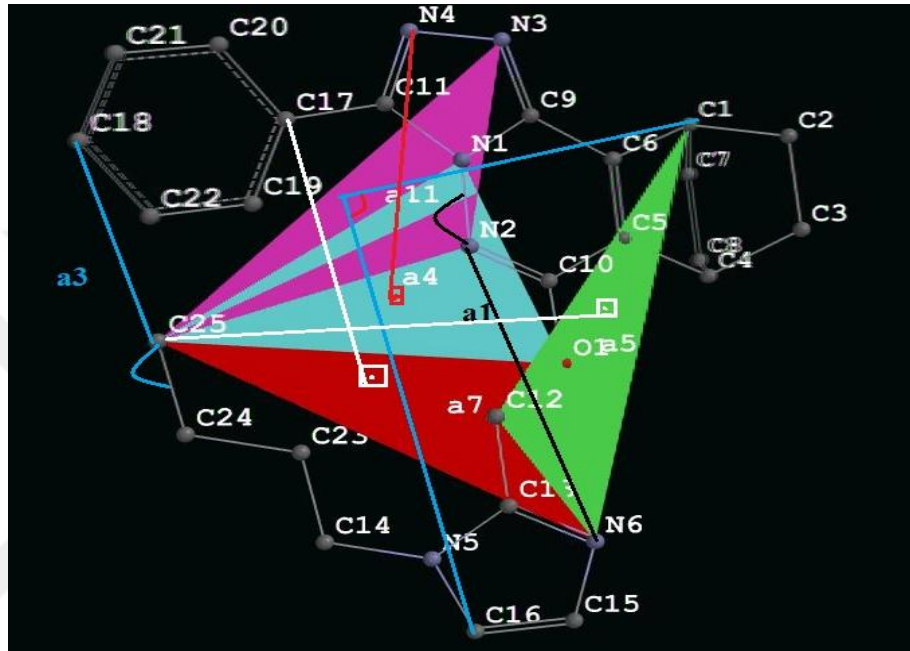
Tablo 3.44. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre 12 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3

Parametre ani(j)	E	R^2_{tr}	se_{tr}	R^2_{test}	se_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	q^2_{ext3}	con1	con2	con3
a(1)	0.954	0.783	0.059	0.696	0.108	0.689	0.622	0.603	0.666	0.878	0.818	0.862
a(2)	0.758	0.721	0.067	0.667	0.113	0.609	0.579	0.558	0.628	0.836	0.790	0.825
a(3)	0.886	0.760	0.062	0.693	0.109	0.665	0.528	0.504	0.583	0.860	0.795	0.842
a(4)	0.849	0.761	0.062	0.674	0.112	0.651	0.614	0.594	0.659	0.865	0.809	0.850
a(5)	0.732	0.735	0.065	0.664	0.114	0.595	0.272	0.235	0.357	0.856	0.747	0.822
a(6)	0.975	0.790	0.058	0.657	0.115	0.696	0.625	0.606	0.669	0.884	0.806	0.864
a(7)	0.579	0.649	0.075	0.561	0.130	0.487	0.543	0.520	0.596	0.785	0.748	0.776
a(8)	0.692	0.707	0.068	0.643	0.117	0.571	0.555	0.533	0.607	0.824	0.786	0.815
a(9)	0.849	0.760	0.062	0.682	0.111	0.651	0.643	0.625	0.685	0.863	0.816	0.852
a(10)	0.984	0.794	0.057	0.688	0.109	0.699	0.611	0.591	0.656	0.887	0.813	0.867
a(11)	1.000	0.795	0.057	0.674	0.112	0.703	0.594	0.573	0.641	0.886	0.802	0.863
a(12)	0.881	0.770	0.060	0.684	0.110	0.663	0.610	0.590	0.655	0.870	0.810	0.854

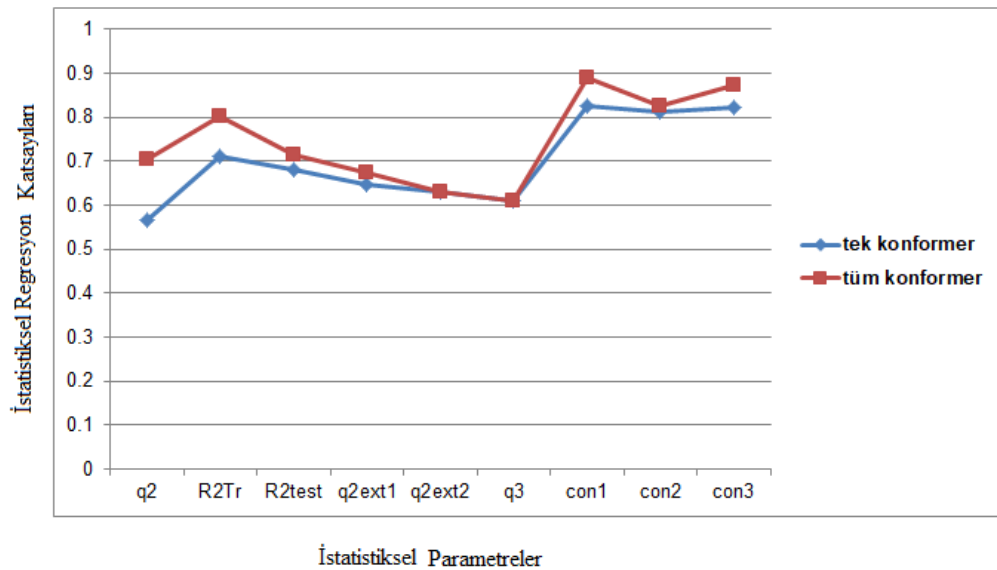
Tablo 3.44’de aktivite üzerinde en fazla etkiye sahip olan parametre, E değeri en küçük (0,579) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan a⁽⁷⁾ nolu parametredir (O1 C25 N6 düzlemine C17 atomunun dik uzaklığı (Å)). Ayrıca tablodaki en düşük $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerinin de a⁽⁷⁾ parametresine (O1 C25 N6 düzlemine C17 atomunun dik uzaklığı (Å)) ait olması model performansındaki düşüşü göstermektedir. E değerinin büyümesi parametrenin katkısının az olduğunu göstermektedir. En yüksek E değerine (1.000) sahip olan a⁽¹¹⁾ parametresinin (N3 N2 C25 düzlemi ile C1 C16 atomları arasındaki açı) ise model performansına katkısı en azdır. a⁽¹¹⁾ ihmal edildiğinde q^2 değerinin 0.703 olması, bu parametrenin model performansında bir kayba neden olmaksızın, model ve aktivite üzerindeki etkisinin ihmal edilebileceği anlamına gelmektedir.

Şekil 3.17’de, tablo 3.43’de verilen moleküler parametrelerden a⁽¹⁾ parametresi (N2 N6 atomları arasındaki uzaklık + van der Waals yarıçapı), siyah renkte, a⁽³⁾ parametresi (C18-C25 atomları arasındaki uzaklık + van der Waals yarıçapı), mavi renkte, a⁽⁴⁾

parametresi (N1C25 O1 düzleminin N4 atomuna dik uzaklığı + van der Waals yarıçapı), açık mavi renkte, $a^{(5)}$ parametresi (C1 N6 C12 düzlemine C25 atomunun dik uzaklığı (Å)), yeşil renkte, $a^{(7)}$ parametresi (O1 C25 N6 düzlemine C17 atomunun dik uzaklığı (Å)) kırmızı renkte, $a^{(11)}$ parametresi (N3 N2 C25 düzlemi ile C1 C16 atomları arasındaki açı) pembe renkte gösterilmiştir.



Şekil 3.17. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için moleküler parametre gösterimi



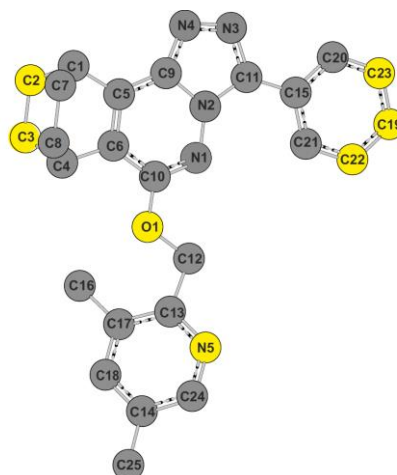
Şekil 3.18. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği

Tek ve tüm konformerler için optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri Şekil 3.18’de gösterilmiştir. $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivitesine göre tek konformer için $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri sırasıyla 0.711, 0.680, 0.566, 0.648, 0.630, 0.608, 0.826, 0.812, 0.821 olarak hesaplanmıştır. Buna göre bileşiklerin tüm konformerlerini kullandığımızda elde edilen sonuçların, tek konformer kullandığımızdaki sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmüştür.

3.1.3.7. Ftalazin Serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ Aktivitesi’ne Göre Farmakofor Grup Belirleme

$\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için farmakofor analizinde referans olarak 25 nolu bileşik esas alınmıştır. Aktivite sınır değeri $p(nM) = 9.149$ alınarak serideki 98 bileşik 49 yüksek aktiviteli 49 düşük aktiviteli olarak ayrılarak belirli tolerans değerlerinde hesaplamalar yapılmıştır. Diagonal ve non-diagonal matris elemanlarının karşılaştırılmasıyla C3, C2, O1, C19, C22, C23 ve N5 atomları ECSA olarak belirlenmiştir. Bu farmakofora ait yüksek ve düşük aktiviteli bileşikler için matrislerdeki tolerans değerleri tablo 3.45’de verilmiştir. İlgili farmakofor atomları sarı olarak gösterilmiştir.

Tablo 3.45. Ftalazin serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (25) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 38 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 12 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 98 bileşiğin 1180 konformeri için ECSA tolerans matrisi.



a) Referans bileşiğe (25) ait ECSA							Pha Atomları
C3	C2	O1	C19	C22	C23	N5	C3
-0.314	0.945	4.020	9.931	8.966	9.728	6.972	C2
	-0.319	4.961	9.811	9.021	9.393	8.133	O1
		-0.692	7.287	6.036	7.582	3.330	C19
			-0.204	1.468	1.431	8.375	C22
				-0.221	2.394	7.005	C23
					-0.207	9.123	N5
						-0.630	
b) Yüksek aktiviteli 38 bileşik için ECSA tolerans matrisi							Pha Atomları
C1	C4	C7	C8	O1	C18	N5	C3
±0.043	±0.047	±0.031	±0.067	±0.184	±0.050	±0.578	C2
	±0.040	±0.029	±0.051	±0.143	±0.040	±0.627	O1
		±0.016	±0.104	±0.202	±0.037	±0.884	C19
			±0.018	±0.070	±0.050	±1.505	C22
				±0.014	±0.013	±1.410	C23
					±0.014	±1.516	N5
						±1.043	
c) Düşük aktiviteli 12 bileşik için ECSA tolerans matrisi							Pha Atomları
C1	C4	C7	C8	O1	C18	N5	C3
±0.042	±0.030	±0.279	±1.480	±1.342	±2.414	±1.495	C2
	±0.038	±0.275	±1.753	±1.375	±0.934	±1.719	O1
		±1.488	±0.828	±1.500	±3.982	±1.504	C19
			±0.648	±1.076	±6.868	±1.893	C22
				±0.465	±5.847	±3.467	C23
					±0.436	±6.375	N5
						±1.085	

d) 1180 konformer için ECSA tolerans matrisi							Pha
C1	C4	C7	C8	O1	C18	N5	Atomları
±0.050	±0.049	±0.291	±2.473	±3.398	±3.349	±2.936	C3
	±0.041	±0.289	±2.312	±2.193	±2.152	±2.708	C2
		±1.488	±2.522	±3.316	±4.006	±2.795	O1
			±0.651	±7.443	±6.983	±3.914	C19
				±0.480	±5.945	±5.574	C22
					±0.656	±6.375	C23
						±1.260	N5

3.1.3.8. Ftalazin Serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ Aktivitesi'ne Göre Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı

98 adet bileşik içeren ftalazin serisi 67 eğitim, 26 test ve 5 bilinmeyen olmak üzere 3 farklı veri setine ayrılmıştır. En uygun parametre sayısı önceden bilinmediği için, modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi açısından çok sayıda hesaplama gerekmektedir. Bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinde en uygun alt parametre setini seçmek için 1 den 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 sonucunda eğitim ve test seti için 1-15 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, $R^2_{\text{eğitim}}$, se_{training} (standart hata) ve q^2 değerleri tablo 3.46'da, R^2_{test} , se_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri şekil 3.19'da verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri bulunmaktadır.

Tablo 3.46. Ftalazin Serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türünde eğitim ve test seti için 1-7 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ

No	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
2	6.000	6.907	5.651	6.165	6.210	6.163	6.345	6.324
3	7.537	7.044	7.289	7.344	7.315	7.295	7.269	7.247
4	7.284	7.319	7.078	7.154	7.134	7.104	7.167	7.129
7	7.494	7.129	7.285	7.241	7.018	6.967	7.167	6.986
9	7.236	7.386	7.108	7.198	7.037	7.002	7.204	7.067
11	6.823	7.227	7.127	7.284	7.022	6.983	7.273	7.065
12	7.420	7.811	6.746	7.072	7.123	7.131	7.238	7.255
13	7.275	7.104	6.791	7.045	6.991	7.010	7.109	7.076
16	6.000	6.931	7.034	7.209	7.320	7.348	7.155	7.262
17	7.602	7.531	6.867	6.760	6.799	6.789	6.748	6.780
18	7.886	6.764	7.537	7.437	7.452	7.549	6.993	7.156
19	8.677	9.069	9.222	8.448	8.409	8.361	8.158	8.150
20	7.744	7.497	7.452	7.785	7.832	7.842	7.667	7.730
21	7.823	7.535	7.659	8.011	8.055	8.074	7.881	7.947
23	8.619	9.610	8.542	8.368	8.381	8.328	8.302	8.300
24	8.443	9.328	8.681	8.908	8.935	9.056	8.711	8.827
25	9.148	9.148	9.148	9.148	9.148	9.148	9.148	9.148
26	8.769	8.592	9.226	9.171	9.159	9.191	8.986	9.043
27	8.769	9.279	8.626	8.676	8.694	8.858	8.720	8.837
30	8.619	9.552	8.847	8.998	8.947	8.843	8.683	8.653
32	8.408	9.701	8.400	8.614	8.188	8.217	8.585	8.314
33	8.638	10.08	7.649	7.960	7.596	7.731	8.303	8.075
34	7.420	9.788	8.477	8.674	8.238	8.194	8.504	8.212
35	7.699	9.747	8.464	8.667	8.236	8.329	8.701	8.455
36	8.070	7.690	7.468	8.185	8.258	8.275	8.117	8.198
37	7.481	8.550	7.372	7.937	8.015	8.075	7.653	7.802
38	8.508	7.680	7.474	8.082	8.145	8.149	7.953	8.028
44	7.585	8.393	7.356	7.666	7.651	7.657	7.527	7.540
47	6.619	8.063	7.706	7.238	7.105	7.061	6.935	6.855
50	6.000	10.161	6.843	6.844	6.854	6.867	5.738	5.926
51	6.769	6.955	7.741	7.617	7.089	6.993	7.406	7.006
52	6.000	7.728	6.685	6.667	6.718	6.711	6.292	6.373
53	7.275	8.506	9.203	8.507	8.461	8.495	8.060	8.112
54	7.180	8.942	7.201	6.976	7.014	6.939	6.818	6.810
55	7.154	8.809	7.423	7.064	7.086	7.028	7.120	7.069
56	7.366	7.999	6.460	6.477	6.536	6.661	6.804	6.874
59	7.508	7.420	6.963	6.644	7.417	7.507	6.761	7.368
60	6.301	7.395	6.984	6.597	6.473	6.408	6.559	6.422
62	6.000	7.395	6.951	6.763	6.670	6.640	6.623	6.558
64	6.585	7.816	6.583	6.512	6.385	6.260	6.624	6.422
65	7.050	9.539	8.309	7.906	7.781	7.697	7.449	7.375
66	7.301	10.434	7.756	7.581	7.623	7.434	7.860	7.736
67	7.387	8.825	7.469	7.251	7.044	7.014	6.925	6.817

Tablo 3.46. devamı

68	6.769	9.048	6.834	6.720	7.128	7.116	7.088	7.295
69	7.721	8.317	6.880	6.667	7.057	7.075	6.886	7.123
70	7.244	7.854	6.467	6.223	6.594	6.574	6.556	6.750
71	6.000	8.706	5.793	5.641	6.006	5.941	6.278	6.389
73	6.301	8.009	6.477	6.501	6.505	6.460	6.874	6.811
75	7.721	8.274	7.823	7.628	7.448	7.562	7.747	7.677
76	8.638	8.732	8.778	8.374	8.059	8.078	8.385	8.175
78	8.366	8.812	9.274	8.723	8.549	8.757	9.159	9.108
79	8.107	7.724	7.658	7.586	7.343	7.435	7.988	7.813
80	9.000	8.923	9.005	8.295	8.243	8.223	8.755	8.659
81	8.699	8.670	8.785	8.022	7.977	8.004	8.836	8.731
82	7.744	9.440	7.716	7.383	7.232	7.225	7.348	7.248
83	7.721	7.679	7.582	7.284	7.396	7.336	7.046	7.118
84	8.000	8.333	9.300	8.516	8.718	8.920	8.487	8.755
85	7.522	8.014	7.326	7.126	7.256	7.203	6.989	7.064
87	7.920	8.651	8.884	8.322	8.527	8.682	8.305	8.547
89	7.004	9.279	7.142	6.984	6.951	6.878	6.952	6.878
90	7.292	10.164	7.521	7.477	7.256	7.513	7.689	7.640
91	7.180	9.824	8.200	7.976	7.703	7.658	7.382	7.265
92	7.721	6.995	6.964	6.999	6.708	7.044	7.220	7.183
93	8.096	8.802	8.617	8.204	7.813	7.828	8.106	7.844
95	7.397	8.193	8.307	8.056	7.680	7.621	7.741	7.492
97	7.677	9.701	6.996	7.098	7.218	7.301	7.418	7.507
98	7.431	10.083	6.997	7.062	6.973	7.207	6.965	7.045
	R^2	0.087	0.518	0.574	0.605	0.625	0.682	0.709
	se	0.118	0.086	0.080	0.077	0.075	0.069	0.066
	q^2	-2.124	0.305	0.460	0.519	0.517	0.575	0.612

TEST SETİ

No	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
1	7.886	7.066	7.263	7.034	7.051	7.022	6.940	6.943
5	6.552	7.708	7.756	7.705	7.456	7.401	7.368	7.221
6	6.853	7.071	7.284	7.271	7.049	7.004	7.183	7.011
8	8.214	7.220	7.089	7.481	7.336	7.362	7.526	7.440
10	7.420	7.126	7.158	7.330	7.054	7.018	7.290	7.080
14	7.000	6.936	7.336	7.329	7.104	7.061	7.238	7.066
15	7.744	7.181	7.381	7.500	7.375	7.355	7.338	7.268
22	7.699	7.604	7.423	7.952	8.012	8.021	8.008	8.047
28	8.149	8.305	9.650	9.307	8.884	8.971	9.175	8.968
29	6.745	8.716	8.409	8.663	8.693	8.898	8.728	8.924
31	8.958	9.147	9.161	9.281	8.793	8.811	9.141	8.851
39	8.522	7.090	7.742	8.302	8.348	8.402	7.990	8.115
40	8.000	7.670	7.519	8.230	7.997	7.989	8.160	8.008

Tablo 3.46. devamı

41	7.638	7.654	7.501	8.216	8.388	8.443	8.153	8.325
42	8.346	8.735	8.797	8.740	8.689	8.716	8.605	8.620
43	7.113	8.515	7.345	7.651	7.629	7.613	7.680	7.646
45	6.301	7.298	7.015	7.145	7.193	7.125	7.128	7.129
46	6.699	7.465	6.886	6.691	6.575	6.576	6.722	6.638
48	6.260	8.907	8.702	8.338	8.065	7.906	8.178	7.910
49	6.920	9.646	8.095	7.639	7.653	7.561	7.438	7.406
57	7.356	7.796	6.642	6.555	6.605	6.709	6.635	6.722
58	7.619	8.792	8.151	7.556	7.432	7.425	7.172	7.131
61	6.301	7.363	7.007	6.792	6.453	6.431	6.509	6.297
63	6.337	7.227	7.092	6.866	6.884	6.901	6.788	6.817
72	6.301	9.302	5.381	5.559	5.559	5.453	6.388	6.160
74	6.301	7.731	6.662	6.638	6.499	6.438	6.740	6.592
77	8.173	7.137	7.162	7.214	7.625	7.842	7.529	7.930
86	7.619	7.826	7.625	7.204	7.309	7.250	7.013	7.070
88	6.602	8.597	7.933	7.514	7.456	7.403	7.277	7.232
94	8.558	8.993	8.734	8.189	7.990	8.024	8.267	8.134
96	8.854	8.507	7.716	7.415	7.276	7.207	7.550	7.389
	R²	0.016	0.423	0.540	0.576	0.607	0.603	0.641
	se	0.202	0.154	0.138	0.132	0.127	0.128	0.122
	q²	-2.124	0.305	0.460	0.519	0.517	0.575	0.612

Tablo 3.47. Ftalazin Serisi $\alpha_3\beta_3\chi_2$ aktivite türünde eğitim ve test seti için 8-15 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ									
No	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
2	6.000	6.165	5.982	5.976	5.992	5.993	6.011	6.011	6.009
3	7.537	7.294	7.291	7.390	7.449	7.437	7.448	7.448	7.443
4	7.284	7.176	7.122	7.214	7.267	7.252	7.270	7.270	7.265
7	7.494	7.036	7.016	7.126	7.208	7.192	7.205	7.205	7.195
9	7.236	7.103	7.047	7.127	7.188	7.183	7.201	7.201	7.192
11	6.823	7.052	7.091	7.014	7.064	7.056	7.087	7.087	7.069
12	7.420	7.243	7.121	7.076	7.073	7.059	7.098	7.098	7.089
13	7.275	7.022	7.055	6.996	7.005	7.002	7.044	7.044	7.030
16	6.000	7.325	7.373	7.305	7.310	7.331	7.363	7.363	7.356
17	7.602	6.836	6.945	6.936	6.933	6.960	6.966	6.966	6.968
18	7.886	7.287	7.480	7.503	7.521	7.587	7.555	7.555	7.549
19	8.677	8.186	8.170	8.076	8.085	7.934	7.983	7.983	7.983
20	7.744	7.768	7.704	7.620	7.627	7.612	7.618	7.618	7.614
21	7.823	7.976	7.978	7.850	7.847	7.835	7.844	7.844	7.837
23	8.619	8.200	8.067	8.052	8.031	7.969	8.010	8.010	8.008
24	8.443	8.707	8.573	8.443	8.385	8.366	8.379	8.379	8.370
25	9.148	9.148	9.148	9.148	9.148	9.148	9.148	9.148	9.148
26	8.769	9.080	9.057	8.904	8.893	8.825	8.816	8.816	8.849
27	8.769	8.862	8.672	8.609	8.588	8.445	8.435	8.435	8.458
30	8.619	8.627	8.489	8.403	8.385	8.319	8.333	8.333	8.349
32	8.408	8.348	8.340	8.248	8.289	8.239	8.126	8.126	8.128
33	8.638	8.198	8.220	8.283	8.282	8.273	8.309	8.309	8.286
34	7.420	8.237	8.162	8.188	8.212	8.150	8.002	8.002	7.987
35	7.699	8.472	8.391	8.346	8.345	8.273	8.145	8.145	8.125
36	8.070	8.225	8.071	7.945	7.933	7.979	7.903	7.903	7.900
37	7.481	7.620	7.690	7.679	7.651	7.669	7.716	7.716	7.714
38	8.508	8.016	7.924	7.838	7.837	7.847	7.837	7.837	7.835
44	7.585	7.518	7.573	7.484	7.418	7.399	7.250	7.250	7.231
47	6.619	6.890	7.162	7.095	7.127	7.088	7.097	7.097	7.081
50	6.000	5.765	6.004	6.094	6.086	6.102	6.098	6.098	6.057
51	6.769	7.044	7.077	7.165	6.771	6.778	6.783	6.783	6.785
52	6.000	6.448	6.169	6.278	6.307	6.200	6.145	6.145	6.152
53	7.275	8.183	7.654	7.606	7.619	7.657	7.619	7.619	7.611
54	7.180	6.913	6.943	6.862	6.859	6.880	6.845	6.845	6.822
55	7.154	7.096	7.149	7.156	7.168	7.214	7.119	7.119	7.086
56	7.366	6.983	6.859	6.934	6.941	6.988	6.927	6.927	6.914
59	7.508	7.448	7.621	7.712	7.650	7.561	7.484	7.484	7.546
60	6.301	6.278	6.471	6.422	6.433	6.395	6.367	6.367	6.346
62	6.000	6.477	6.467	6.556	6.609	6.539	6.573	6.573	6.579
64	6.585	6.259	6.126	6.173	6.230	6.210	6.231	6.231	6.237
65	7.050	7.429	6.896	6.892	6.892	6.807	6.817	6.817	6.836
66	7.301	7.654	7.565	7.502	7.482	7.349	7.462	7.462	7.483
67	7.387	6.661	6.640	6.611	6.611	6.882	6.953	6.953	6.926
68	6.769	7.277	7.211	7.121	7.082	7.171	7.199	7.199	7.209
69	7.721	7.063	7.183	7.125	7.092	7.098	7.095	7.095	7.098
70	7.244	6.769	6.834	6.797	6.782	6.788	6.709	6.709	6.699
71	6.000	6.360	6.465	6.479	6.463	6.459	6.410	6.410	6.402
73	6.301	6.867	6.725	6.767	6.738	6.789	6.793	6.793	6.798
75	7.721	7.552	7.597	7.664	7.645	7.481	7.507	7.507	7.486
76	8.638	8.258	8.328	8.227	8.235	8.054	8.085	8.085	8.069
78	8.366	8.999	9.156	9.072	9.069	8.809	8.820	8.820	8.786

79	8.107	8.003	8.131	8.032	8.064	8.060	8.076	8.076	8.046
80	9.000	8.645	8.530	8.516	8.542	8.710	8.694	8.694	8.677
81	8.699	8.693	8.619	8.627	8.653	8.754	8.746	8.746	8.732
82	7.744	7.331	7.516	7.524	7.537	7.741	7.800	7.800	7.765
83	7.721	7.246	7.326	7.406	7.450	7.399	7.449	7.449	7.449
84	8.000	8.540	8.406	8.324	8.286	8.167	8.177	8.177	8.148
85	7.522	7.154	7.217	7.168	7.181	7.182	7.247	7.247	7.242
87	7.920	8.512	8.081	8.038	8.009	8.226	8.185	8.185	8.152
89	7.004	7.028	7.088	7.051	7.063	7.018	7.049	7.049	7.044
90	7.292	7.610	7.462	7.521	7.496	7.554	7.590	7.590	7.539
91	7.180	7.428	7.420	7.303	7.295	7.360	7.473	7.473	7.5487
92	7.721	7.122	7.148	7.206	7.233	7.312	7.406	7.406	7.496
93	8.096	7.693	7.893	7.885	7.923	8.012	7.902	7.902	8.014
95	7.397	7.354	7.468	7.398	7.454	7.563	7.430	7.430	7.541
97	7.677	7.521	7.457	7.499	7.463	7.411	7.443	7.443	7.591
98	7.431	7.221	7.143	7.216	7.234	7.242	7.295	7.295	7.311
	R^2	0.726	0.758	0.764	0.770	0.781	0.789	0.789	0.791
	se	0.064	0.060	0.060	0.059	0.057	0.056	0.056	0.056
	q^2	0.625	0.673	0.674	0.683	0.688	0.688	0.688	0.687

TEST SETİ

No	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
1	7.886	7.024	7.047	6.993	7.024	6.968	7.016	7.016	7.009
5	6.552	7.188	7.248	7.298	7.349	7.271	7.289	7.289	7.281
6	6.853	7.028	7.089	7.161	7.233	7.218	7.240	7.240	7.227
8	8.214	7.446	7.308	7.453	7.499	7.555	7.525	7.525	7.520
10	7.420	7.088	7.077	7.004	7.052	7.055	7.073	7.073	7.058
14	7.000	7.099	7.181	7.108	7.164	7.143	7.171	7.171	7.155
15	7.744	7.349	7.376	7.487	7.547	7.542	7.546	7.546	7.540
22	7.699	8.092	8.104	7.953	7.941	7.983	7.992	7.992	7.985
28	8.149	9.292	9.155	9.153	9.214	9.313	9.267	9.267	9.254
29	6.745	8.917	8.607	8.612	8.593	8.512	8.474	8.474	8.467
31	8.958	8.715	8.525	8.446	8.465	8.412	8.377	8.377	8.361
39	8.522	8.069	7.920	7.812	7.809	7.798	7.774	7.774	7.778
40	8.000	7.988	7.990	7.888	7.908	7.968	7.777	7.777	7.751
41	7.638	8.319	8.301	8.152	8.097	8.144	7.972	7.972	7.956
42	8.346	8.568	8.621	8.559	8.557	8.494	8.453	8.453	8.514
43	7.113	7.647	7.704	7.606	7.594	7.574	7.496	7.496	7.481
45	6.301	7.265	6.974	6.933	6.866	6.887	6.873	6.873	6.907
46	6.699	6.700	6.775	6.776	6.822	6.837	6.875	6.875	6.871
48	6.259	8.134	8.112	7.982	7.990	7.963	8.019	8.019	8.060
49	6.920	7.418	7.422	7.369	7.345	7.253	7.220	7.220	7.205
57	7.356	6.831	6.942	6.973	6.958	6.976	6.889	6.889	6.859
58	7.619	7.128	7.222	7.194	7.198	7.207	7.142	7.142	7.102
61	6.301	6.005	6.352	6.306	6.322	6.331	6.326	6.326	6.328
63	6.337	6.712	6.860	6.812	6.825	6.784	6.795	6.795	6.804
72	6.301	6.033	5.802	5.799	5.798	5.906	5.954	5.954	6.082
74	6.301	6.592	6.514	6.535	6.564	6.567	6.536	6.536	6.527
77	8.173	7.943	7.896	8.006	7.988	7.945	7.955	7.955	7.947
86	7.619	7.212	7.345	7.278	7.295	7.244	7.317	7.317	7.311
88	6.602	7.272	7.253	7.179	7.181	7.220	7.243	7.244	7.222
94	8.558	8.428	8.562	8.451	8.477	8.588	8.557	8.557	8.610
96	8.853	7.246	7.313	7.273	7.309	7.339	7.290	7.290	7.355
	R^2	0.661	0.650	0.673	0.684	0.694	0.704	0.704	0.700
	se	0.118	0.120	0.116	0.114	0.112	0.110	0.110	0.111
	q^2	0.625	0.673	0.674	0.683	0.688	0.688	0.688	0.687

Tablo 3.48. Ftalazin serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}	Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}
1*	7.886	7.024	50	6.000	6.086
2	6.000	5.992	51	6.769	6.771
3	7.537	7.449	52	6.000	6.307
4	7.284	7.267	53	7.275	7.619
5*	6.552	7.349	54	7.180	6.859
6*	6.853	7.233	55	7.154	7.168
7	7.494	7.208	56	7.366	6.941
8*	8.214	7.499	57*	7.356	6.958
9	7.236	7.188	58*	7.619	7.198
10*	7.420	7.052	59	7.508	7.650
11	6.823	7.064	60	6.301	6.433
12	7.420	7.073	61*	6.301	6.322
13	7.275	7.005	62	6.000	6.609
14*	7.000	7.164	63*	6.337	6.825
15*	7.744	7.547	64	5.585	6.230
16	6.000	7.310	65	7.051	6.892
17	7.602	6.933	66	7.301	7.482
18	7.886	7.521	67	7.387	6.611
19	8.677	8.085	68	6.769	7.082
20	7.744	7.627	69	7.721	7.092
21	7.823	7.847	70	7.244	6.782
22*	7.699	7.941	71	6.000	6.463
23	8.619	8.031	72*	6.301	5.798
24	8.443	8.385	73	6.301	6.738
25	9.148	9.148	74*	6.301	6.564
26	8.769	8.893	75	7.721	7.645
27	8.769	8.588	76	8.638	8.235
28 ^a	8.149	9.214	77*	8.173	7.988
29 ^a	6.745	8.593	78	8.366	9.069
30	8.619	8.385	79	8.107	8.064
31*	8.958	8.465	80	9.000	8.542
32	8.408	8.289	81	8.699	8.653
33	8.638	8.282	82	7.744	7.537
34	7.420	8.212	83	7.721	7.450
35	7.699	8.345	84	8.000	8.286
36	8.070	7.933	85	7.522	7.181
37	7.481	7.651	86*	7.619	7.295
38	8.508	7.837	87	7.920	8.009
39*	8.522	7.809	88 ^a	6.602	7.181
40*	8.000	7.908	89	7.004	7.063
41*	7.638	8.097	90	7.292	7.496
42*	8.346	8.557	91	7.180	7.295
43*	7.113	7.594	92	7.721	7.233
44	7.585	7.418	93	8.096	7.923
45*	6.301	6.866	94*	8.558	8.477
46*	6.699	6.822	95	7.397	7.454
47	7.418	7.127	96 ^a	8.853	7.309
48 ^a	6.259	7.990	97	7.677	7.463
49*	6.920	7.345	98	7.431	7.234

Not: * ile simgelenen bileşikler test bileşiklerini, ^a ile simgelenen bileşikler bilinmeyen bileşikleri göstermektedir.

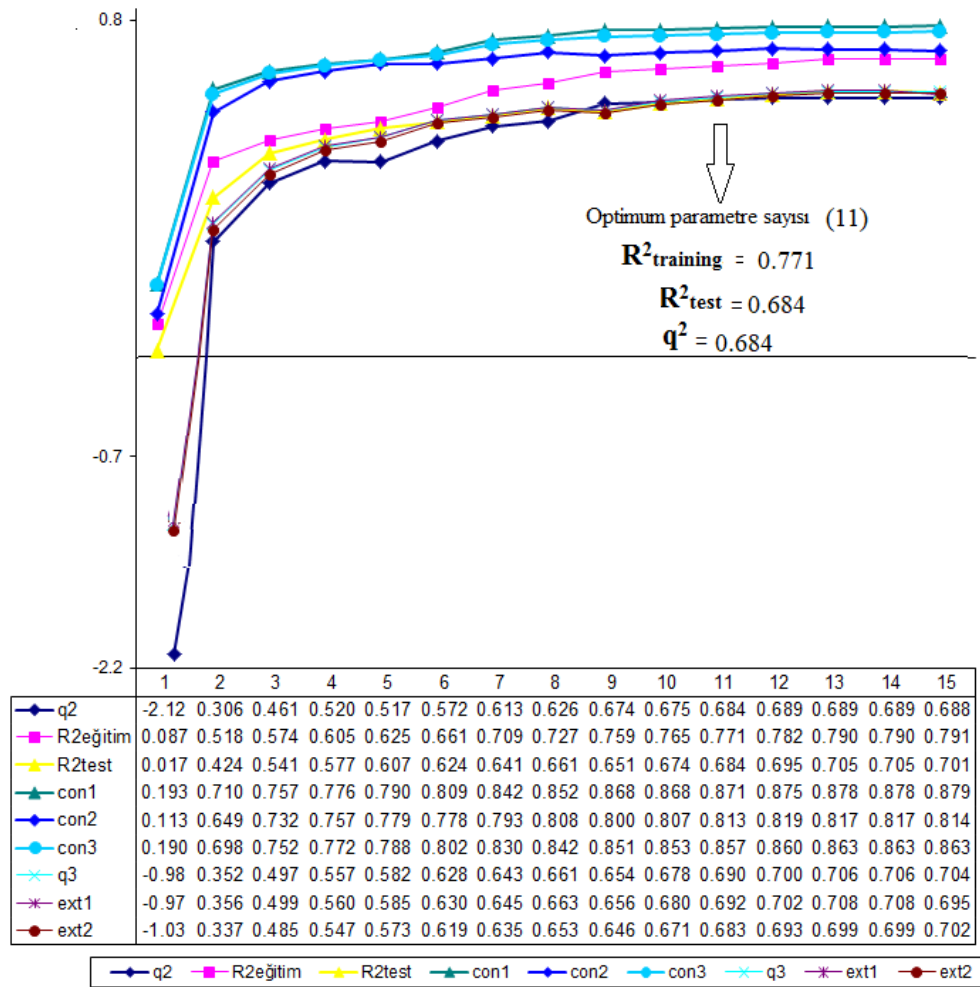
Ftalazin serisinin serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için 1 parametreden 15 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan κ_j değerleri Tablo 3.49’da yer almaktadır. Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen 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 3.49. Ftalazin serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	304	-0.094
2	304,316	-0.129, 0.159
3	38, 304, 316	0.013, -0.100, 0.130
4	38, 304, 316, 489	0.014, -0.096, 0.123, -0.089
5	38, 304, 316, 393, 489	0.015, -0.092, 0.128, -0.057, -0.100,
6	38, 137, 304, 316, 393, 489	0.014, -0.023, 0.061, -0.082, 0.084, -0.057
7	38, 115, 137, 304, 316, 393, 489	0.016, -0.021, 0.050, -0.080, 0.090, -0.082, -0.070
8	38, 115, 137, 304, 316, 393, 418, 489	0.015, -0.021, 0.054, -0.093, 0.098, -0.088, 0.109, -0.078
9	38, 115, 137, 304, 316, 393, 418, 435, 489	0.011, -0.015, 0.045, -0.096, 0.108, -0.096, 0.096, 0.288, -0.072
10	38, 115, 137, 304, 316, 393, 418, 435, 489, 767	0.011, -0.017, 0.040, -0.091, 0.104, -0.110, 0.102, 0.261, -0.072, 0.008
11	38, 115, 137, 304, 316, 393, 418, 435, 489, 606, 767	0.010, -0.017, 0.039, -0.091, 0.104, -0.107, 0.109, 0.252, -0.062, 1.014, 0.009
12	38, 115, 137, 304, 316, 393, 395, 418, 435, 489, 606, 767	0.012, -0.016, 0.044, -0.085, 0.099, -0.100, -0.092, 0.134, 0.273, -0.059, 0.951, 0.010
13	21, 38, 115, 137, 304, 316, 393, 395, 418, 435, 489, 606, 767	0.005, 0.011, -0.015, 0.043, -0.084, 0.097, -0.097, -0.085, 0.128, 0.302, -0.061, 1.057, 0.009
14	21, 38, 115, 137, 304, 316, 393, 395, 418, 435, 463, 489, 606, 767	0.005, 0.011, -0.015, 0.043, -0.084, 0.097, -0.097, -0.085, 0.128, 0.302, 0.007, -0.061, 1.057, 0.009
15	21, 38, 115, 137, 304, 316, 393, 395, 418, 429, 435, 463, 489, 606, 767	0.005, 0.011, -0.015, 0.043, -0.085, 0.097, -0.090, -0.079, 0.130, -0.023, 0.294, 0.009, -0.063, 1.032, 0.009

*PIN: Parametre indeks numarası

Kurulan modelde 67 bileşik eğitim seti 26 bileşik test seti olarak alınmıştır. En uygun parametre sayısını belirlemek için aktivite hesaplamasında kullanılan parametre sayısı, $R^2_{\text{eğitim}}$, R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} ve con1, con2, con3 değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir. Parametre sayısının artması başlangıçta R^2 ve q^2 değerlerinde artışa neden olsa da 11 parametre sayısından sonra bu değerlerdeki artış model performansında fazla bir değişikliğe neden olmamaktadır.



Şekil 3.19. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği.

Genetik algoritma ile seçilen en uygun onbir parametre ve bu parametreler için hesaplanan κ_j değerleri ve örnek olarak referans bileşiğin 1. konformeri için bu parametrelerin sayısal değerleri (PSD) Tablo 3.50’de verilmiştir. Hesaplamalarda her bir bileşiğin her bir konformeri için bütün parametrelerin sayısal değerleri kullanılmaktadır. Her bir konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri farklıdır.

AG ve APS gruplarının belirlenmesinde parametrelerin sayısal değerleri ve 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 3.50’de $a^{(2)}$, $a^{(4)}$, $a^{(6)}$, $a^{(7)}$, $a^{(9)}$ ve $a^{(10)}$ nolu parametreler aktiviteyi arttırıcı etki gösterirken $a^{(1)}$, $a^{(3)}$, $a^{(5)}$, $a^{(8)}$ nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı etkiye sahiptirler. $a^{(11)}$ nolu parametre (C7-C19-O1-N5 atomları arasındaki dihedral açısı (radyan)) farklı bileşiklerin farklı konformerlerinde pozitif ya da negatif değere sahip olabildiği için aktiviteyi hem arttırıcı hem de azaltıcı yönde etki etmektedir. En iyi modelin elde edilmesinde geometrik, elektronik ve kuantum kimyasal parametrelerin katkısının daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 3.50. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre genetik algoritma ile seçilen optimum 11 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 25. bileşiğin 1. konformerini için parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(i)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD*
$a^{(1)}$	38	C18-C25 atomları arasındaki uzaklık + van der Waals yarıçapı	0,012	7.595
$a^{(2)}$	115	C1 C25 C12 yüzeyinin N5 atomuna dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı	-0,015	2.560
$a^{(3)}$	137	N3 N6 C25 düzleminin O1 atomuna dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı	0,045	1.648
$a^{(4)}$	304	O1 C14 C16 yüzeyinin C11 atomuna dik uzaklığı (Å)	-0,085	2.305
$a^{(5)}$	316	O1 C14 C16 yüzeyinin C9 atomuna dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı	0,099	2.040
$a^{(6)}$	393	N1 C25 O1 düzlemi ile N6 C6 atomları arasındaki açı	-0,103	0.041
$a^{(7)}$	418	N1 N5 C25 düzlemi ile C7 C14 atomları arasındaki açı	-0,095	0.491
$a^{(8)}$	435	C7 N5 C25 düzlemi ile C1 C14 atomları arasındaki açı	0,129	0.110
$a^{(9)}$	489	C15 atomunun mulliken yükü	0,282	-0.111
$a^{(10)}$	606	C12 atomunun nükleofilik atomik elektron yoğunluğu	-0,068	0.001
$a^{(11)}$	767	C7-C19-O1-N5 atomları arasındaki dihedral açısı (radyan)	0,009	-59.72

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

Seri için en iyi modeli oluşturan 11 parametre, aktiviteye en fazla katkısı olduğu düşünülen parametrelerdir. Fakat bu parametrelerin hepsinin de aktiviteye katkısı eşit

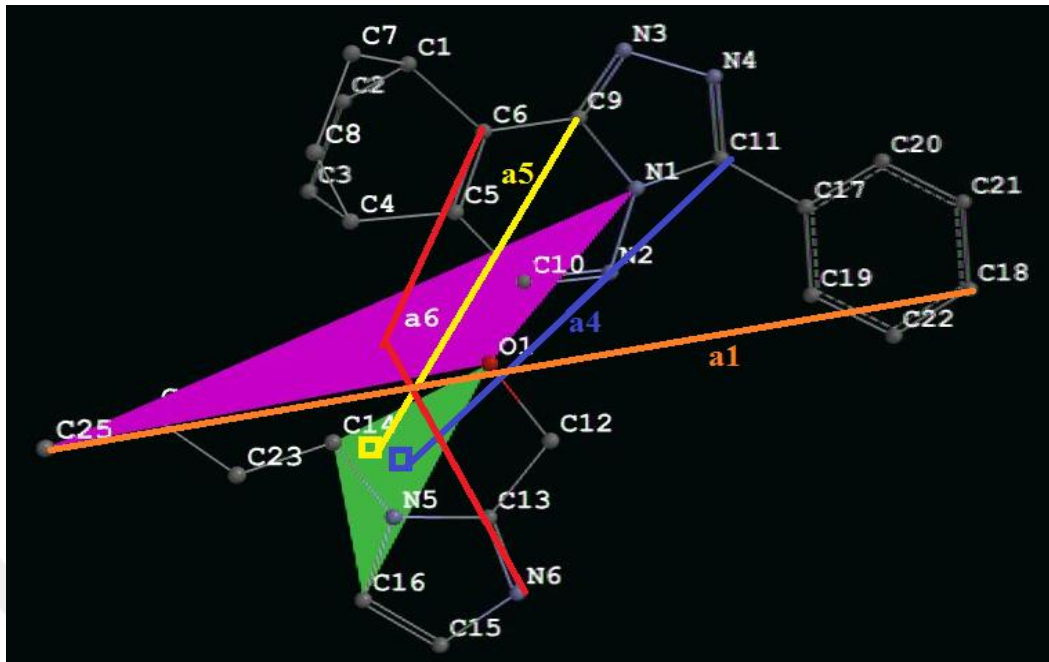
değildir. Bu parametrelerin her birinin aktivite üzerindeki bireysel etkilerini incelemek için E-istatistik tekniği kullanılmıştır. Bunun için her bir parametre sırasıyla dışarıda bırakılarak diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre dâhil edilmediğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir (Tablo 3.51). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2 değerleri yorumlanarak belirlenir.

Tablo 3.51. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre 11 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3

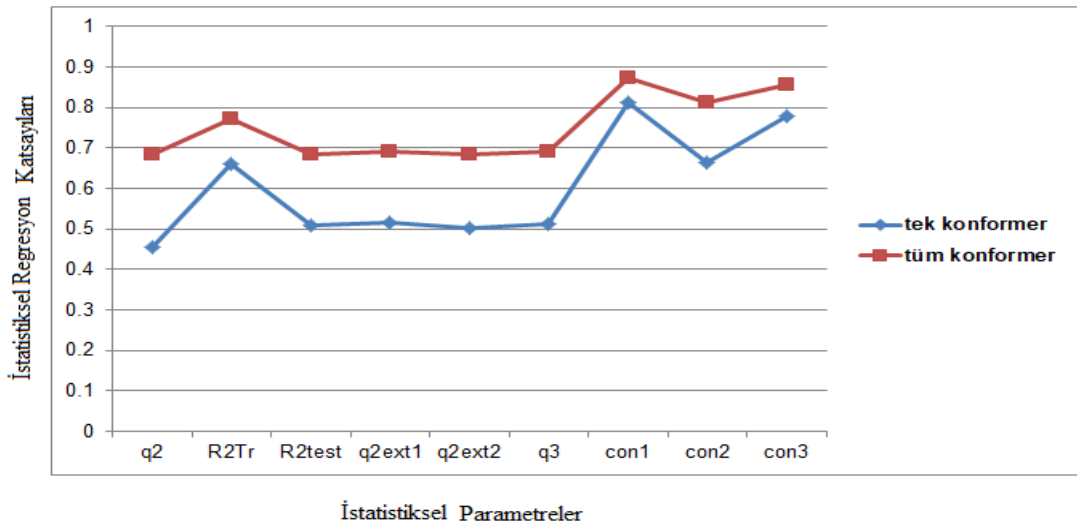
Parametre ani(j)	E	R^2_{tr}	se_{tr}	R^2_{test}	se_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	q^2_{ext3}	con1	con2	con3
a(1)	0.759	0.708	0.067	0.555	0.136	0.584	0.560	0.548	0.558	0.835	0.728	0.809
a(2)	0.864	0.747	0.062	0.646	0.121	0.634	0.655	0.645	0.653	0.852	0.790	0.836
a(3)	0.816	0.732	0.064	0.650	0.121	0.613	0.652	0.642	0.650	0.847	0.799	0.835
a(4)	0.460	0.540	0.084	0.357	0.150	0.323	0.353	0.366	0.380	0.712	0.603	0.606
a(5)	0.467	0.532	0.085	0.399	0.158	0.324	0.388	0.371	0.385	0.722	0.614	0.696
a(6)	0.863	0.732	0.064	0.633	0.124	0.634	0.642	0.632	0.640	0.848	0.779	0.830
a(7)	0.933	0.752	0.062	0.661	0.119	0.661	0.669	0.659	0.666	0.861	0.794	0.844
a(8)	0.848	0.744	0.063	0.700	0.112	0.627	0.706	0.697	0.704	0.857	0.823	0.849
a(9)	0.932	0.744	0.063	0.700	0.112	0.627	0.706	0.697	0.704	0.857	0.823	0.849
a(10)	0.973	0.764	0.060	0.675	0.116	0.675	0.681	0.672	0.679	0.868	0.808	0.853
a(11)	0.981	0.762	0.060	0.658	0.119	0.678	0.664	0.654	0.662	0.871	0.804	0.854

Tablo 3.51. de aktivite üzerinde en fazla etkiye sahip olan parametre, E değeri en küçük (0,460) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan $a^{(4)}$ parametresidir (O1 C14 C16 yüzeyinin C11 atomuna dik uzaklığı (Å)). Ayrıca tablodaki en düşük $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerlerinin de $a^{(4)}$ parametresine ait olması model performansındaki düşüşü göstermektedir. En yüksek E değerine (0,981) sahip olan $a^{(11)}$ parametresinin (C7-C19-O1-N5 atomları arasındaki dihedral açısı (radyan)) ise model performansına katkısı en azdır.

Şekil 3.20’de, tablo 3.50’de verilen moleküler parametrelerden $a^{(1)}$ parametresi (C18-C25 atomları arasındaki uzaklık+ van der Waals yarıçapı), turuncu renkte, $a^{(4)}$ parametresi (O1 C14 C16 yüzeyinin C11 atomuna dik uzaklığı (Å)), mavi renkte, $a^{(5)}$ parametresi (O1 C14 C16 yüzeyinin C9 atomuna dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı), yeşil renkte, $a^{(6)}$ parametresi (N1 C25 O1 düzlemi ile N6 C6 atomları arasındaki açı), pembe renkte gösterilmiştir.



Şekil 3.20. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için moleküler parametre gösterimi



Şekil 3.21. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği

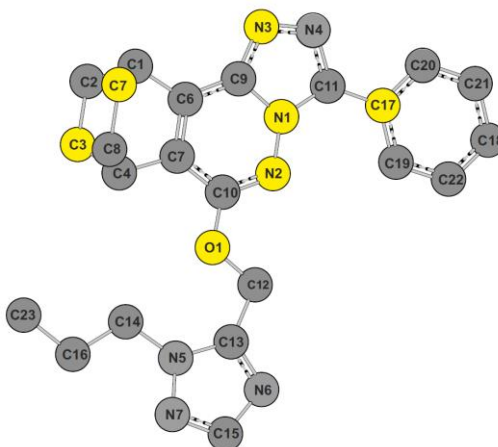
Tek ve tüm konformerler için optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri Şekil 3.21’de gösterilmiştir. $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivitesine göre tek konformer için $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri sırasıyla 0.660, 0.510, 0.453, 0.515, 0.501, 0.512, 0.811, 0.665, 0.778 olarak hesaplanmıştır. Buna göre bileşiklerin tüm konformerlerini kullandığımızda elde edilen sonuçların, tek konformer

kullandığımızdaki sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca grafikten görüldüğü gibi tek konformer kullanıldığında elde edilen değerlerde düşüşün fazla olması, modelin geçerliliğinin ve tahmin gücünün sadece q^2 değerlerine bakılarak değerlendirilemeyeceği bunun için mutlaka istatistiksel doğrulama tekniklerinin uygulanması gerektiğini göstermiştir.

3.1.3.9. Ftalazin Serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ Aktivitesi'ne Göre Farmakofor Grup Belirleme

$\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için farmakofor analizinde referans olarak 96 nolu bileşik esas alınmıştır. Aktivite sınır değeri $p(nM)=9.721$ alınarak serideki 98 bileşik 49 yüksek aktiviteli 49 düşük aktiviteli olarak ayrılarak belirli tolerans değerlerinde hesaplamalar yapılmıştır. Diagonal ve non-diagonal matris elemanlarının karşılaştırılmasıyla C3, C7, N1, N2, N3, O1 ve C17 atomlarını içeren alt matris farmakofor olarak belirlenmiştir. Bu farmakofora ait yüksek ve düşük aktiviteli bileşikler için matrislerdeki tolerans değerleri tablo 3.52'de verilmiştir. İlgili farmakofor atomları sarı olarak gösterilmiştir.

Tablo 3.52. Ftalazin serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre Pha atomları ve tolerans değerleri (a) Referans bileşiğe (96) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 44 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 17 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 98 bileşiğin 1180 konformeri için ECSA tolerans matrisi.



a) Referans bileşiğe (96) ait ECSA

C3	C7	N1	N2	N3	O1	C17	Pha Atomları
-0.344	2.926	4.916	4.715	5.235	4.039	7.432	C3
	-0.349	4.721	4.974	4.357	5.032	7.175	C7
		-0.795	0.988	2.231	3.573	2.576	N1
			-0.431	3.545	2.332	3.204	N2
				-0.486	5.445	3.618	N3
					-0.704	5.457	O1
						-0.142	C17

b) Yüksek aktiviteli 44 bileşik için ECSA tolerans matrisi

C3	C7	N1	N2	N3	O1	C17	Pha Atomları
±0.032	±0.047	±0.080	±0.048	±0.093	±0.042	±0.118	C3
	±0.031	±0.068	±0.046	±0.087	±0.089	±0.101	C7
		±0.143	±0.039	±0.035	±0.080	±0.054	N1
			±0.104	±0.0220	±0.075	±0.123	N2
				±0.0840	±0.103	±0.011	N3
					±0.021	±0.200	O1
						±0.037	C17

c) Düşük aktiviteli 17 bileşik için ECSA tolerans matrisi

C3	C7	N1	N2	N3	O1	C17	Pha Atomları
±0.031	±0.038	±0.087	±0.056	±0.109	±0.260	±0.210	C3
	±0.032	±0.061	±0.032	±0.121	±0.196	±0.180	C7
		±0.156	±0.050	±0.036	±0.092	±0.149	N1
			±0.161	±0.046	±0.074	±0.179	N2
				±0.088	±0.102	±0.081	N3
					±1.500	±0.234	O1
						±0.699	C17

d) 1180 konformer için ECSA tolerans matrisi

C3	C7	N1	N2	N3	O1	C17	Pha Atomları
±0.034	±0.052	±0.135	±0.121	±0.130	±0.272	±0.238	C3
	±0.033	±0.126	±0.098	±0.121	±0.204	±0.206	C7
		±0.173	±0.052	±0.036	±0.092	±0.158	N1
			±0.184	±0.046	±0.079	±0.213	N2
				±0.094	±0.111	±0.088	N3
					±1.500	±0.259	O1
						±0.711	C17

3.1.3.10. Ftalazin Serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ Aktivitesi'ne Göre Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı

93 adet bileşik içeren ftalazin serisi rastgele 68 eğitim, 25 bileşik test ve 5 bilinmeyen olarak 3 veri setine ayrılmıştır. En uygun parametre sayısı önceden bilinmediği için, modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi açısından çok sayıda hesaplama yapılmış ve bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinde en uygun alt parametre setini seçmek için 1 den 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 sonucunda eğitim ve test seti için 1-15 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, $R^2_{\text{eğitim}}$, se_{training} (standart hata) ve q^2 değerleri tablo 3.53'de, R^2_{test} , se_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri şekil 3.22'de verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri bulunmaktadır.

Tablo 3.53. Ftalazin Serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türünde eğitim ve test seti için 1-7 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ								
No	Den.	1 κ	2 κ	3 κ	4 κ	5 κ	6 κ	7 κ
2	6.770	9.231	6.176	6.421	6.662	7.092	7.445	7.407
3	8.222	9.145	8.148	8.258	8.253	8.154	8.099	8.213
4	8.377	9.252	7.885	7.956	7.977	7.837	7.823	7.917
5	7.658	9.427	8.587	8.628	8.640	8.679	8.817	8.824
6	7.770	9.201	8.092	8.308	8.355	8.262	8.236	8.342
7	8.328	9.225	8.086	8.301	8.353	8.248	8.228	8.331
8	9.268	9.207	7.446	7.539	7.637	7.857	8.030	8.048
9	7.568	9.355	7.832	8.017	8.117	7.962	7.999	8.075
10	8.568	9.242	7.928	8.125	8.194	8.087	8.085	8.180
11	7.699	9.289	7.875	8.066	8.151	8.021	8.035	8.123
14	7.585	9.141	8.172	8.399	8.458	8.384	8.335	8.453
15	8.745	9.249	8.191	8.337	8.385	8.340	8.372	8.446
16	6.000	9.179	7.773	7.963	7.993	7.923	6.935	6.000
17	8.187	9.450	7.511	7.647	7.772	7.588	7.677	7.727
18	8.328	9.048	8.439	8.285	8.142	7.990	7.873	7.997
19	9.337	9.806	10.167	9.963	9.889	10.020	10.436	10.275
21	8.921	9.329	8.478	8.721	8.795	8.803	8.910	8.949
22	8.585	9.386	8.186	8.406	8.503	8.473	8.588	8.625
24	9.076	9.953	9.462	9.392	9.463	9.639	9.281	9.334
25	9.699	9.842	10.065	9.885	9.840	9.595	9.342	9.402
26	9.000	9.640	10.245	9.964	9.799	9.719	9.472	9.536
32	9.301	10.111	9.092	9.080	9.248	9.246	9.247	9.198
33	9.125	10.327	8.087	8.177	8.512	8.299	8.469	8.386
34	8.376	10.133	9.201	9.197	9.365	9.264	9.346	9.279
35	8.155	10.119	9.190	9.171	9.330	9.380	9.218	9.208
36	9.055	9.415	8.231	8.468	8.577	8.513	8.621	8.661
37	8.036	9.651	7.407	7.424	7.609	7.820	8.301	8.167
39	9.113	9.133	8.658	8.733	8.677	8.745	8.753	8.831
40	8.677	9.405	8.294	8.527	8.626	8.577	8.626	8.682
41	8.886	9.397	8.276	8.513	8.613	8.578	8.619	8.678
44	8.409	9.713	7.992	8.158	8.343	8.392	8.228	8.300
46	7.356	9.422	7.530	7.309	7.322	7.026	7.055	7.107
47	7.523	9.472	8.114	7.873	7.861	7.996	7.842	7.896
49	7.236	10.117	8.728	8.938	6.871	7.148	6.998	7.008
50	6.000	10.397	7.192	7.445	6.261	5.926	6.172	6.112
51	7.398	9.103	8.673	8.913	7.459	7.592	7.466	7.585
52	6.958	9.554	7.257	7.354	7.515	7.277	7.411	7.439
53	8.585	9.607	10.233	9.907	9.724	9.781	9.438	9.519
54	8.108	9.944	7.728	7.875	8.131	8.119	8.146	8.143
56	7.959	9.698	6.937	6.693	6.805	6.924	6.883	6.896
57	7.959	9.590	7.195	7.257	7.419	7.629	7.457	7.531
58	8.347	9.804	8.878	8.822	8.888	9.018	8.784	8.833
59	8.119	9.391	7.646	7.786	7.882	7.997	7.856	7.954
60	6.301	9.378	7.672	7.324	7.270	7.202	7.021	7.111
62	6.000	9.384	7.622	6.678	6.463	6.549	6.589	6.567
63	7.000	9.295	7.822	6.674	6.368	6.213	6.066	6.114

64	7.229	9.609	7.105	6.820	6.895	7.123	7.298	7.243
65	8.000	10.054	8.965	8.685	8.759	8.502	8.432	8.422
66	8.045	10.445	8.172	7.960	8.228	8.041	8.065	7.992
68	7.376	9.886	7.338	7.113	7.253	7.216	7.674	7.533
71	7.055	9.875	6.241	6.065	6.265	6.132	6.514	6.421
75	8.568	9.657	8.553	8.270	8.256	8.381	8.429	8.402
76	9.585	9.739	9.656	8.945	8.749	9.202	9.484	9.316
77	9.060	9.248	7.920	8.096	8.169	8.344	8.365	8.428
78	9.346	9.715	10.246	10.218	10.174	10.132	10.154	10.140
79	9.046	9.390	8.398	8.503	8.552	8.607	8.636	8.682
80	9.537	9.777	9.907	9.896	9.900	9.849	9.884	9.864
81	9.677	9.677	9.677	9.677	9.677	9.677	9.677	9.677
83	8.443	9.392	8.368	8.604	8.705	8.681	8.697	8.760
84	8.921	9.532	10.373	10.038	9.821	9.485	9.340	9.404
89	7.958	10.084	7.607	7.760	8.067	8.176	8.377	8.298
90	7.921	10.369	7.907	8.071	8.469	8.543	7.933	8.045
91	7.795	10.171	8.774	8.733	8.951	9.071	7.118	7.571
92	8.552	9.212	7.701	7.803	7.852	8.023	7.946	8.036
93	8.677	9.784	9.464	9.356	9.360	9.150	9.115	9.129
94	9.409	9.833	9.569	9.605	9.668	9.691	9.768	9.731
95	8.045	9.556	9.161	9.132	9.122	9.234	8.992	9.071
98	8.180	10.419	7.321	7.404	7.793	7.858	7.954	7.871
	R^2	0.028	0.396	0.455	0.577	0.603	0.681	0.712
	se	0.121	0.095	0.090	0.079	0.077	0.069	0.065
	q^2	-2.479	0.119	0.206	0.401	0.434	0.521	0.580

TEST SETİ

No	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
1	8.921	9.204	8.066	8.279	8.327	8.231	8.206	8.311
12	8.356	9.579	7.324	7.451	7.634	7.386	7.525	7.552
13	8.275	9.280	7.474	7.622	7.715	7.598	7.643	7.718
20	8.699	9.339	8.233	8.459	8.541	8.543	8.650	8.692
23	8.508	10.068	9.242	9.242	9.387	9.172	9.126	9.113
27	9.267	9.948	9.409	9.737	9.940	9.968	9.780	9.824
28	8.602	9.492	10.815	10.893	10.746	11.197	10.481	10.666
29	7.468	9.734	9.147	9.095	9.124	9.318	9.282	9.275
30	9.187	10.014	9.634	9.570	9.652	9.768	9.889	9.800
31	9.444	9.839	10.082	9.896	9.845	9.886	9.518	9.584
38	9.259	9.408	8.239	8.466	8.569	8.569	8.719	8.739
42	9.161	9.710	9.861	9.695	9.616	9.671	9.442	9.493
43	8.022	9.764	7.963	8.116	8.310	8.319	8.197	8.254
45	6.301	9.339	7.701	7.094	6.938	6.551	6.570	6.614
48	7.193	9.827	9.508	8.978	8.875	8.501	8.599	8.557
55	8.026	9.869	8.015	8.164	8.382	8.435	8.371	8.395
61	6.301	9.361	7.708	7.408	7.369	7.369	7.246	7.319
67	8.130	9.911	8.112	7.525	7.494	7.617	7.228	7.287
69	8.070	9.672	7.486	7.250	7.327	7.230	7.545	7.473

70	7.387	9.546	7.061	6.923	7.026	7.021	7.312	7.262
72	6.301	10.175	5.671	5.880	6.334	6.396	7.057	6.865
73	6.301	9.703	6.959	7.087	7.322	7.072	7.302	7.291
74	6.301	9.563	7.216	7.198	7.339	7.058	7.215	7.229
82	8.568	10.088	8.284	8.354	8.591	8.613	8.655	8.618
85	8.537	9.565	8.008	8.215	8.376	8.418	8.464	8.495
86	8.699	9.446	8.396	8.619	8.729	8.704	8.732	8.784
87	9.113	9.660	10.122	9.781	9.613	9.391	9.248	9.293
88	7.638	9.880	8.593	8.771	8.985	8.996	9.174	9.119
96	9.721	9.791	8.126	8.216	8.097	8.345	8.387	8.367
97	8.356	10.282	7.364	7.552	7.948	7.912	8.262	8.134
	R^2	0.009	0.556	0.670	0.693	0.603	0.718	0.733
	se	0.207	0.139	0.119	0.115	0.077	0.110	0.107
	q^2	-2.479	0.119	0.206	0.401	0.434	0.521	0.580

Tablo 3.54. Ftalazin Serisi $\alpha_5\beta_3\chi_2$ aktivite türünde eğitim ve test seti için 8-15 parametrede (κ_j) hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ									
No	Den.	8 κ	9 κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
2	6.770	7.422	7.478	7.434	7.404	7.401	7.402	7.402	7.402
3	8.222	8.205	8.250	8.163	8.125	8.124	8.124	8.124	8.124
4	8.377	7.914	7.887	7.802	7.702	7.701	7.702	7.702	7.702
5	7.658	8.734	8.782	8.614	8.435	8.426	8.426	8.426	8.426
6	7.770	8.332	8.314	8.204	8.160	8.159	8.159	8.159	8.159
7	8.328	8.300	8.242	8.134	8.064	8.064	8.064	8.064	8.064
8	9.268	8.105	8.073	7.952	8.028	8.024	8.024	8.024	8.024
9	7.568	8.068	8.051	7.944	7.854	7.854	7.854	7.854	7.854
10	8.568	8.190	8.174	8.069	8.035	8.035	8.035	8.035	8.035
11	7.699	8.129	8.095	7.991	7.905	7.906	7.906	7.906	7.906
14	7.585	8.458	8.396	8.286	8.294	8.294	8.294	8.294	8.294
15	8.745	8.557	8.446	8.324	8.515	8.510	8.511	8.511	8.511
16	6.000	6.000	6.000	6.000	6.000	6.000	6.000	6.000	6.000
17	8.187	7.779	7.741	7.645	7.584	7.858	7.585	7.585	7.585
18	8.328	8.046	7.919	7.864	7.951	7.946	7.946	7.946	7.946
19	9.337	9.705	9.437	9.180	9.214	9.172	9.173	9.173	9.173
21	8.921	8.853	8.759	8.597	8.590	8.582	8.582	8.582	8.582
22	8.585	8.520	8.443	8.298	8.747	8.731	8.731	8.731	8.731
24	9.076	8.994	8.821	8.716	8.875	8.893	8.893	8.893	8.893
25	9.699	9.031	8.839	8.717	8.544	8.550	8.550	8.550	8.550
26	9.000	9.086	8.943	8.823	8.836	8.832	8.832	8.832	8.832
32	9.301	8.830	8.784	8.899	9.080	9.081	9.082	9.082	9.082
33	9.125	8.182	8.348	8.517	8.846	8.847	8.848	8.848	8.848
34	8.376	8.802	8.677	8.753	8.481	8.482	8.482	8.482	8.482

35	8.155	8.815	8.760	8.876	8.933	8.946	8.946	8.946	8.946
36	9.055	8.620	8.508	8.878	9.050	9.043	9.043	9.044	9.044
37	8.036	8.104	8.025	8.336	8.102	8.090	8.091	8.091	8.091
39	9.113	8.726	8.617	9.011	8.879	8.874	8.874	8.874	8.874
40	8.677	8.651	8.541	8.921	9.102	9.102	9.102	9.102	9.102
41	8.886	8.633	8.546	8.926	9.087	9.087	9.087	9.087	9.087
44	8.409	8.211	8.179	8.088	8.149	8.166	8.166	8.166	8.166
46	7.356	7.211	7.291	7.243	7.172	7.174	7.175	7.175	7.175
47	7.523	7.680	7.816	7.753	7.806	7.811	7.812	7.812	7.812
49	7.236	7.091	7.015	7.026	7.057	7.069	7.069	7.069	7.069
50	6.000	6.142	6.234	6.235	6.189	6.184	6.184	6.184	6.184
51	7.398	7.419	7.370	7.348	7.386	7.375	7.376	7.376	7.376
52	6.958	7.495	7.430	7.345	7.401	7.399	7.399	7.399	7.399
53	8.585	9.581	9.283	9.173	9.375	9.385	9.386	9.386	9.386
54	8.108	8.268	8.124	8.015	8.063	8.083	8.083	8.083	8.083
56	7.959	6.887	7.038	7.023	7.033	7.047	7.047	7.047	7.047
57	7.959	7.453	7.509	7.487	7.504	7.527	7.527	7.527	7.527
58	8.347	8.530	8.643	8.532	8.601	8.614	8.615	8.615	8.615
59	8.119	7.538	7.637	7.586	7.503	7.511	7.511	7.511	7.511
60	6.301	7.024	7.068	7.096	7.058	7.068	7.068	7.068	7.068
62	6.000	6.580	6.702	6.699	6.679	6.674	6.674	6.674	6.674
63	7.000	6.107	6.195	6.255	6.425	6.420	6.421	6.421	6.421
64	7.229	7.263	7.334	7.258	7.099	7.102	7.102	7.102	7.102
65	8.000	8.521	8.348	8.250	8.219	8.232	8.232	8.232	8.232
66	8.045	8.160	7.967	7.871	7.774	7.798	7.799	7.799	7.799
68	7.376	7.472	7.456	7.537	7.454	7.439	7.439	7.439	7.439
71	7.055	6.522	6.567	6.796	6.911	6.903	6.903	6.903	6.903
75	8.568	8.588	8.382	8.344	8.328	8.335	8.335	8.335	8.335
76	9.585	9.624	9.164	9.148	9.238	9.222	9.223	9.223	9.223
77	9.060	8.526	8.434	8.641	8.604	8.611	8.611	8.611	8.611
78	9.346	10.103	9.809	9.860	9.791	9.787	9.788	9.788	9.788
79	9.046	8.743	8.610	8.827	8.794	8.797	8.798	8.798	8.798
80	9.537	9.849	9.536	9.561	9.498	9.497	9.497	9.497	9.497
81	9.677	9.677	9.677	9.677	9.677	9.677	9.677	9.677	9.677
83	8.443	8.764	8.706	8.882	8.858	8.862	8.862	8.862	8.862
84	8.921	9.350	9.084	9.219	9.165	9.162	9.162	9.162	9.162
89	7.958	8.478	8.389	8.194	8.280	8.292	8.292	8.292	8.292
90	7.921	8.186	8.157	7.927	7.961	7.905	7.905	7.905	7.905
91	7.795	7.708	7.728	7.944	7.832	7.815	7.815	7.815	7.815
92	8.552	8.159	8.082	8.221	8.193	8.205	8.205	8.205	8.205
93	8.677	9.136	8.871	8.944	8.830	8.836	8.836	8.836	8.836
94	9.409	9.748	9.418	9.417	9.359	9.360	9.360	9.360	9.360
95	8.045	9.144	9.042	8.912	8.956	8.972	8.972	8.972	8.972
98	8.180	8.100	8.010	7.652	7.584	7.613	7.613	7.613	7.613
	R^2	0.720	0.721	0.739	0.752	0.752	0.753	0.753	0.753
	se	0.065	0.065	0.062	0.061	0.061	0.061	0.061	0.061
	q^2	0.618	0.626	0.635	0.657	0.653	0.652	0.652	0.652

TEST SETİ									
No	Den.	8κ	9κ	10κ	11κ	12κ	13κ	14κ	15κ
1	8.921	8.299	8.241	8.135	8.100	8.099	8.100	8.099	8.099
12	8.356	7.602	7.629	7.530	7.388	7.389	7.390	7.390	7.390
13	8.275	7.810	7.864	7.773	7.741	7.742	7.743	7.742	7.742
20	8.699	8.600	8.536	8.387	8.341	8.333	8.334	8.334	8.334
23	8.508	8.611	8.697	8.539	8.296	8.299	8.300	8.299	8.299
27	9.267	9.273	9.137	8.965	9.073	9.077	9.077	9.077	9.077
28	8.602	10.010	9.781	9.838	10.394	10.401	10.401	10.401	10.401
29	7.468	8.922	8.898	8.737	8.800	8.796	8.796	8.796	8.796
30	9.187	9.299	9.049	9.070	9.050	9.040	9.040	9.040	9.040
31	9.444	9.021	8.961	9.044	9.022	9.032	9.032	9.032	9.032
38	9.259	8.646	8.584	8.944	8.852	8.848	8.848	8.848	8.848
42	9.161	9.126	8.907	8.779	8.892	8.892	8.893	8.892	8.892
43	8.022	8.187	8.091	8.001	8.139	8.154	8.155	8.154	8.154
45	6.301	6.773	6.678	6.683	6.519	6.518	6.519	6.518	6.518
48	7.193	8.428	8.304	8.191	8.554	8.533	8.533	8.533	8.533
55	8.026	8.514	8.372	8.261	8.407	8.427	8.428	8.427	8.427
61	6.301	7.011	7.105	7.120	7.022	7.027	7.028	7.028	7.028
67	8.130	7.583	7.605	7.621	7.616	7.658	7.659	7.659	7.659
69	8.070	7.354	7.496	7.590	7.720	7.702	7.702	7.702	7.702
70	7.387	7.268	7.298	7.416	7.170	7.164	7.164	7.164	7.164
72	6.301	6.817	6.897	7.153	7.121	7.112	7.113	7.113	7.113
73	6.301	7.385	7.411	7.207	7.123	7.125	7.125	7.125	7.125
74	6.301	7.324	7.332	7.252	7.220	7.220	7.221	7.220	7.220
82	8.568	8.750	8.645	8.441	8.331	8.349	8.350	8.349	8.349
85	8.537	8.562	8.472	8.531	8.481	8.489	8.490	8.489	8.489
86	8.699	8.795	8.733	8.883	8.865	8.869	8.869	8.869	8.869
87	9.113	9.301	9.121	9.077	9.094	9.098	9.099	9.098	9.098
88	7.638	9.178	9.103	9.036	9.041	9.046	9.046	9.046	9.046
96	9.721	8.584	8.667	8.565	8.656	8.669	8.669	8.669	8.669
97	8.356	8.312	8.163	8.143	7.938	7.950	7.951	7.950	7.950
	R^2	0.783	0.803	0.819	0.803	0.803	0.804	0.803	0.803
	se	0.097	0.092	0.088	0.092	0.092	0.092	0.092	0.092
	q^2	0.618	0.626	0.635	0.657	0.653	0.652	0.652	0.652

Tablo 3.55. Ftalazin serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}	Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}
1	8.921	8.100	50	6.000	6.189
2	6.770	7.404	51	7.398	7.386
3	8.222	8.125	52	6.958	7.401
4	8.377	7.702	53	8.585	9.375
5	7.658	8.435	54	8.108	8.063
6	7.770	8.160	55	8.026	8.407
7	8.328	8.064	56	7.959	7.033
8	9.268	8.028	57	7.959	7.504
9	7.568	7.854	58	8.347	8.601
10	8.568	8.035	59	8.119	7.503
11	7.699	7.905	60	6.301	7.058
12	8.356	7.388	61	6.000	7.022
13	8.275	7.741	62	7.000	6.679
14	7.585	8.294	63	7.229	6.425
15	8.745	8.515	64	8.000	7.099
16	6.000	6.000	65	8.045	8.219
17	8.187	7.584	66	8.045	7.454
18	8.328	7.951	67	8.130	7.616
19	9.337	9.214	68	7.376	6.911
20	8.699	8.341	69	8.070	7.720
21	8.921	8.590	70	7.387	7.170
22	8.585	8.747	71	7.055	8.328
23	8.508	8.296	72	6.301	7.121
24	9.076	8.875	73	6.301	7.123
25	9.699	8.544	74	6.301	7.220
26	9.000	8.836	75	8.568	9.238
27	9.267	9.073	76	9.585	8.604
28	8.602	10.394	77	9.060	9.791
29	7.468	8.800	78	9.346	8.794
30	9.187	9.050	79	9.046	9.498
31	9.444	9.022	80	9.537	9.677
32	9.301	9.080	81	9.677	9.677
33	9.125	8.846	82	8.568	8.331
34	8.376	8.481	83	8.443	8.858
35	8.155	8.933	84	8.921	9.165
36	9.055	9.050	85	8.537	8.481
37	8.036	8.102	86	8.699	8.865
38	9.259	8.852	87	9.113	9.094
39	9.113	8.879	88	7.638	9.041
40	8.677	9.102	89	7.958	8.280
41	8.886	9.087	90	7.921	7.961
42	9.161	8.892	91	7.795	7.832
43	8.022	8.139	92	8.552	8.193
44	8.409	8.149	93	8.677	8.830
45	6.301	6.519	94	9.409	9.359
46	7.356	7.172	95	8.045	8.956
47	7.523	7.806	96	9.721	8.656
48	7.193	8.554	97	8.356	7.938
49	7.236	7.057	98	8.180	7.584

Not: * ile simgelenen bileşikler test bileşiklerini, ^a ile simgelenen bileşikler bilinmeyen bileşikler göstermektedir.

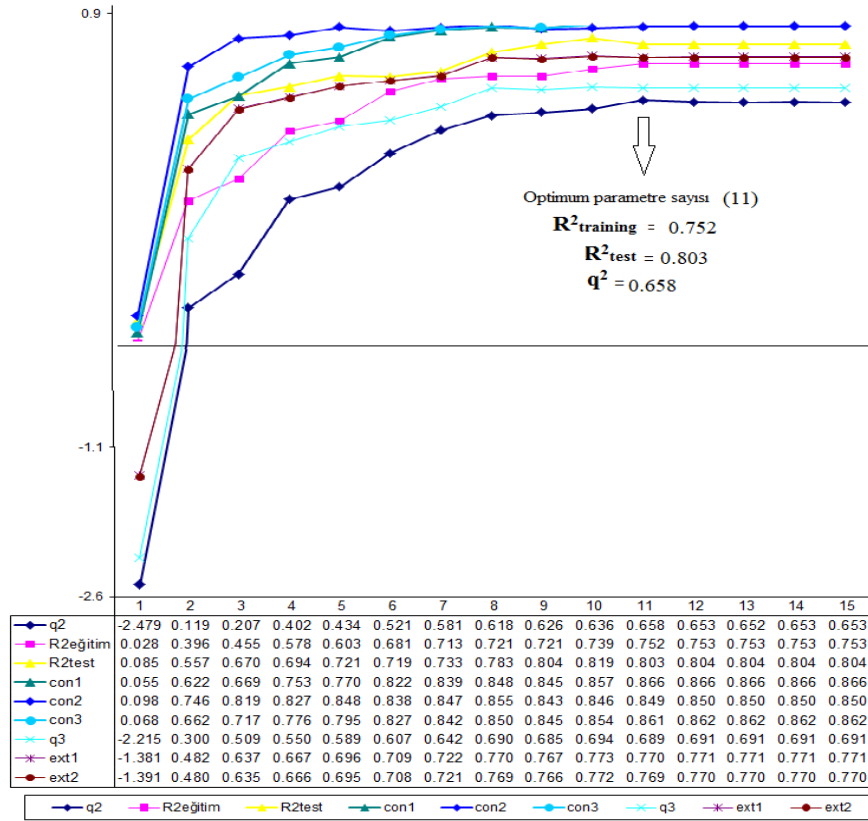
Ftalazin serisinin serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için 1 parametreden 15 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan κ_j değerleri Tablo 3.56’da yer almaktadır. Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen 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 3.56. Ftalazin serisinin serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	292	-0.026
2	292, 315	-0.213, 0.249
3	292, 310, 315	-0.195, 0.062, 0.229
4	32, 292, 310, 315	0.0426, -0.181, 0.082, 0.202
5	32, 98, 292, 310, 315	0.411, -0.063, -0.155, 0.104, 0.188
6	32, 98, 292, 310, 315, 333	0.445, -0.091, -0.148, 0.106, 0.168, 0.121
7	32, 98, 292, 310, 315, 319, 333	0.434, -0.078, 0.145, -0.107, 0.171, -0.552, 0.639
8	32, 98, 278, 292, 310, 315, 319, 333	0.355, -0.093, 0.024, -0.130, 0.095, 0.154, -0.573, 0.661,
9	32, 98, 278, 292, 310, 315, 319, 333, 751	0.347, -0.083, 0.019, -0.011, 0.097, 0.137, -0.618, 0.693, -0.049
10	32, 61, 98, 278, 292, 310, 315, 319, 333, 751	0.316, 0.029, -0.075, 0.018, -0.109, 0.089, 0.134, -0.810, 0.863, -0.046
11	32, 61, 98, 278, 286, 292, 310, 315, 319, 333, 751	0.266, 0.028, -0.092, 0.032, 0.116, -0.107, 0.092, 0.139, -0.813, 0.870, -0.052
12	32, 61, 98, 278, 286, 292, 310, 315, 319, 332, 333, 751	0.266, 0.029, -0.091, 0.032, 0.114, -0.106, 0.093, 0.138, -0.743, -0.039, 0.822, -0.052
13	32, 61, 98, 278, 286, 292, 310, 315, 319, 332, 333, 460, 751	0.266, 0.029, -0.091, 0.032, 0.114, -0.106, 0.093, 0.138, -0.743, -0.039, 0.822, 0.005, -0.052
14	32, 61, 98, 278, 286, 292, 301, 310, 315, 319, 332, 333, 460, 751	0.266, 0.029, -0.091, 0.032, 0.114, -0.106, 0.066, 0.093, 0.072, -0.743, -0.039, 0.822, 0.008, -0.052
15	32, 61, 98, 278, 286, 292, 301, 310, 315, 319, 332, 333, 460, 469, 751	0.266, 0.029, -0.091, 0.032, 0.114, -0.107, 0.067, 0.093, 0.071, -0.743, -0.039, 0.822, 0.002, 0.009, -0.052

*PIN: Parametre indeks numarası

Ftalazin bileşik serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre kurulan modelde 68 bileşik eğitim 25 bileşik test setinde yer almıştır. Bulunan değerler sırasıyla şu şekildedir; $R^2_{\text{eğitim}}$, R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} ve con1, con2, con3 değerleri 11 parametre için grafiğe geçirilmiştir.



Şekil 3.22. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği.

Genetik algoritma ile seçilen en uygun onbir parametre ve bu parametreler için hesaplanan κ_j değerleri ve örnek olarak referans bileşiğin 1. konformeri için bu parametrelerin sayısal değerleri (PSD) Tablo 3.57’de verilmiştir. Hesaplamalarda her bir bileşiğin her bir konformeri için bütün parametrelerin sayısal değerleri kullanılmaktadır. Her bir konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri farklıdır.

AG ve APS gruplarının belirlenmesinde parametrelerin sayısal değerleri ve 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 3.57’de $a^{(3)}$, $a^{(6)}$, $a^{(9)}$, $a^{(11)}$ nolu parametreler aktiviteyi arttırıcı etki gösterirken $a^{(1)}$, $a^{(2)}$, $a^{(4)}$, $a^{(5)}$, $a^{(7)}$, $a^{(8)}$, $a^{(10)}$ nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı etkiye sahiptirler. Tablo incelendiğinde en iyi modelin elde edilmesinde termodinamik ve geometrik özelliklerin katkısının daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 3.57. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre genetik algoritma ile seçilen optimum 11 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 96. bileşiğin 1. konformerini için parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(i)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD*
$a^{(1)}$	32	O1 N4 atomları arasındaki mesafe) + van der Waals yarıçapı	0,266	8.746
$a^{(2)}$	61	N3 N4 O1 yüzeyinin N6 atomuna dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı	0,028	3.566
$a^{(3)}$	98	C1 N6 C12 yüzeyinin N1 atomuna dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı	-0,092	0.104
$a^{(4)}$	278	O1 C25 N6 yüzeyinin N4 atomuna dik uzaklığı (Å)	0,032	3.574
$a^{(5)}$	286	C7 N5 C18 düzleminin N1 atomuna dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı	0,116	3.713
$a^{(6)}$	292	C7 N5 C18 düzleminin C1 atomuna dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı	-0,107	1.846
$a^{(7)}$	310	O1 C25 N6 yüzeyinin C13 atomuna dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı	0,092	2.675
$a^{(8)}$	315	O1 C25 N6 yüzeyinin N3 atomuna dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı	0,139	2.000
$a^{(9)}$	319	N3 N4 N6 düzleminin C17 atomuna dik uzaklığı (Å)	-0,813	0.056
$a^{(10)}$	333	N3 N4 N6 yüzeyinin C17 atomuna dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı	0,870	1.976
$a^{(11)}$	751	Relatif enerji (kcal/mol)	-0,052	0.000

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

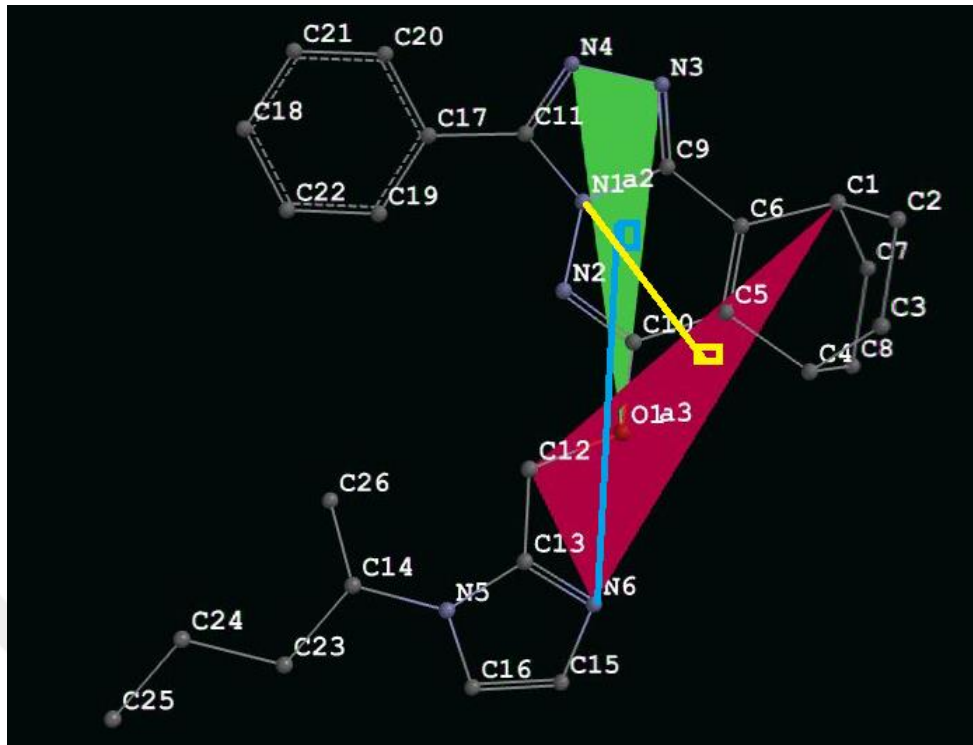
Seri için en iyi modeli oluşturan 11 parametre, aktiviteye en fazla katkısı olduğu düşünülen parametrelerdir. Fakat bu parametrelerin hepsinin de aktiviteye katkısı eşit değildir. Bu parametrelerin her birinin aktivite üzerindeki bireysel etkilerini incelemek için E-istatistik tekniği kullanılmıştır. Bunun için her bir parametre sırasıyla dışarıda bırakılarak diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre dâhil edilmediğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir (Tablo 3.58). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q_2 değerleri yorumlanarak belirlenir.

Tablo 3.58. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre 11 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3

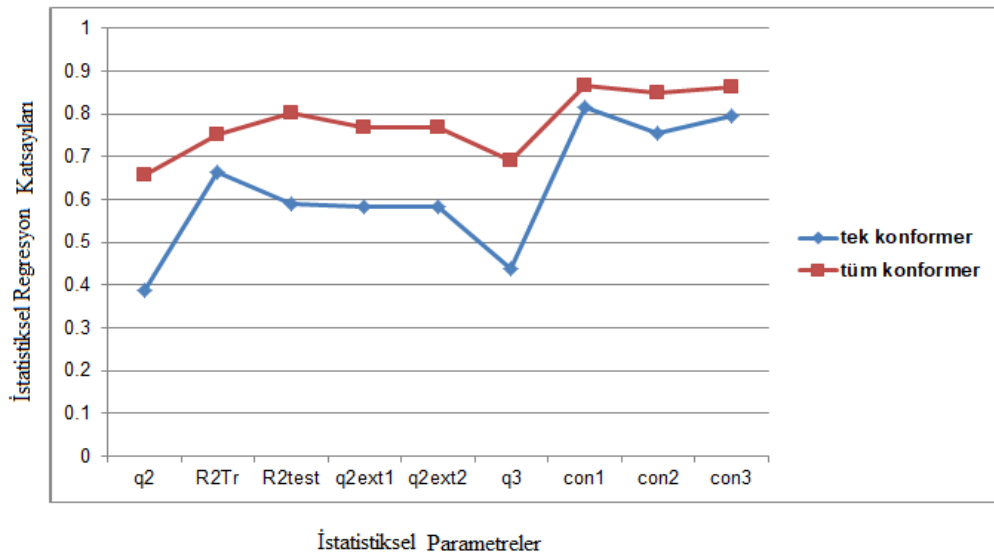
Parametre ani(j)	E	R^2_{tr}	se_{tr}	R^2_{test}	se_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	q^2_{ext3}	con1	con2	con3
a(1)	0.659	0.693	0.068	0.779	0.098	0.481	0.714	0.713	0.614	0.827	0.811	0.823
a(2)	0.838	0.735	0.063	0.784	0.097	0.592	0.759	0.758	0.674	0.855	0.843	0.851
a(3)	0.619	0.696	0.068	0.785	0.097	0.447	0.739	0.738	0.648	0.831	0.820	0.828
a(4)	0.757	0.725	0.065	0.760	0.102	0.548	0.752	0.751	0.665	0.850	0.844	0.848
a(5)	0.792	0.740	0.063	0.818	0.089	0.568	0.768	0.767	0.687	0.857	0.841	0.853
a(6)	0.475	0.578	0.080	0.587	0.134	0.279	0.554	0.552	0.397	0.750	0.682	0.731
a(7)	0.575	0.631	0.075	0.670	0.120	0.405	0.619	0.618	0.486	0.792	0.720	0.773
a(8)	0.388	0.482	0.089	0.295	0.175	0.119	0.294	0.291	0.047	0.680	0.478	0.622
a(9)	0.726	0.706	0.067	0.773	0.099	0.528	0.749	0.748	0.662	0.837	0.837	0.837
a(10)	0.696	0.690	0.069	0.771	0.100	0.508	0.750	0.749	0.662	0.828	0.838	0.831
a(11)	0.808	0.752	0.061	0.786	0.096	0.576	0.775	0.774	0.696	0.865	0.859	0.864

Tablo 3.58 de aktivite üzerinde en fazla etkiye sahip olan parametre, E değeri en küçük (0,388) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan $a^{(8)}$ parametresidir (O1 C25 N6 yüzeyinin N3 atomuna dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı). Ayrıca tablodaki en düşük $R^2_{training}$, $se_{training}$, R^2_{test} , se_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerlerinin de $a^{(2)}$ parametresine (N3 N4 O1 yüzeyinin N6 atomuna dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı) ait olması model performansındaki düşüşü göstermektedir. En yüksek E değerine (0,838) ve buna bağlı olarak da en yüksek q^2 değerine sahip olan sahip olan $a^{(2)}$ nolu parametrenin ise model performansına katkısı en azdır.

Şekil 3.23’de, tablo 3.57’de verilen moleküler parametrelerden $a^{(2)}$ parametresi (N3 N4 O1 yüzeyinin N6 atomuna dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı), yeşil renkte, $a^{(3)}$ parametresi (C1 N6 C12 yüzeyinin N1 atomuna dik uzaklığı (Å) + van der Waals yarıçapı), kırmızı renkte gösterilmiştir.



Şekil 3.23. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için moleküler parametre gösterimi



Şekil 3.24. Ftalazin bileşik serisi $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivite türü için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği

Tek ve tüm konformerler için optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri Şekil 3.24’de gösterilmiştir. $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivitesine göre tek konformer için

$R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri sırasıyla 0.664, 0.588, 0.387, 0.584, 0.582, 0.438, 0.814, 0.754, 0.796 olarak hesaplanmıştır. Buna göre bileşiklerin tüm konformerlerini kullandığımızda elde edilen sonuçların, tek konformer kullandığımızdaki sonuçlardan daha yüksek olduğu ve tek konformer kullanıldığında elde edilen değerlerde düşüşün fazla olması, modelin geçerliliğinin ve tahmin gücünün sadece q^2 değerlerine bakılarak değerlendirilemeyeceği bunun için mutlaka istatistiksel doğrulama tekniklerinin uygulanması gerektiğini göstermiştir.



4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ

Günümüzde bilgisayar-destekli ilaç tasarımı konusunda birçok çalışma yapılmasına rağmen, ülkemizde henüz bu konuda herhangi bir yerli yazılım bulunmaması nedeniyle araştırmacılar yabancı kaynaklı yazılımlara yönelmektedirler. Bu çalışmamızda algoritması Prof. Dr. E. Sarıpınar ve çalışma grubu tarafından ortaya konulan yeni EMRE yazılımları geliştirilmiş ve bu çalışma kapsamında fenilpirazin, alkinilfenoksiasetik asit ve ftalazin serileri için başarıyla uygulanarak iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Geliştirilen bu yeni yazılımlar hem ülke ekonomisine hemde bilime katkı sağlamakta ticarileştirilmesi ve patent alma gibi potansiyelleri de bulunmaktadır. Hazırlanan yazılımlarla, deneysel aktivitesi bilinen bileşiklerin teorik aktivitelerinin öngörülmesi, bilinmeyenlerin aktivitelerinin tahmin edilmesi ve bilinmeyen bileşiklerin tasarlanması amaçlanmaktadır.

EMRE programı (Delphi 7.0 programlama dili kullanılarak hazırlanmış) bileşiklerin ve konformerlerin Spartan, Gaussian ve Codessa programlarının hesaplamaları sonucu elde edilen çıktı dosyalarından bileşiklerin elektronik, geometrik ve fizikokimyasal özellikleri kullanılarak aktivite üzerinde etkisi olduğu tahmin edilen bu değişkenleri hazırlamaktadır. Ayrıca hazırlanan parametreler sadece aktivite hesaplamalarında (SAR ve QSAR çalışmaları) değil araştırmacıya bağlı olarak istatistiksel (SPSS programında, kümeleme analizlerinde, excel hesaplamalarında, regresyon ve korelasyon) hesaplamalarda kullanılabilir. Bileşiklerin ve konformerlerin mulliken, elektrostatik yükleri ve atomik valensleri kullanarak matrisin köşegen olan elemanlarını; Kartezyen koordinatlar, mesafe ve bağ derecesi de kullanılarak köşegen olmayan elemanlarını hesaplayarak bileşiklerin üç boyutlu matrisini (ECMC) hazırlamaktadır. C

programlama dili kullanılarak yazılmış ve arayüzü java ile yapılmış olan ECSP programı konformasyon matrislerini kullanarak alt matrisleri yani farmakofor grubunu hesaplamaktadır. Her iki programa ait ara yüzler hem fonksiyonel hemde kullanılabilirlik açısından başarılıdır. MATLAB, teknik hesaplamalar ve matematiksel problemlerin çözümü ve analizi için tasarlanmış bir yazılım geliştirme aracıdır. Özellikle mühendislik alanındaki sistemlerin analizinde kullanılan MATLAB, yapay sinir ağları, optimizasyon, veri elde etme, veritabanı, gibi araçları ile hesaplamalar için mükemmel bir ortam sunar. MATLAB’de yazılan programlar, MATLAB’ın kendine özgü dili kullanılarak yazılır ve MATLAB içinde çalıştırılır. Çalışmalarımızda kullanmak üzere yazılan kodlar ile hesaplamalarımız başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada hedef proteinin yapısı bilinmediği için bilgisayar-destekli ilaç tasarımı yöntemlerinden biri olan 4D-QSAR (Quantitative-Structure Activity Relationship) kullanılmıştır. 3 farklı bileşik seti için (fenilpirazin, alkinilfenoksiasetik asit ve ftalazin serileri) EC metot ve genetik algoritma optimizasyon tekniğini birleştiren ve yeni bir 4D-QSAR yaklaşımı olan EC-GA metodu kullanılmıştır. Ayrıca bu çalışmada ilk kez bu bileşik serilerine 4D-QSAR çalışması yapılmıştır.

Çalışmamızda ligand temelli bilgisayar destekli ilaç tasarımı yapılmıştır. Fenilpirazin, alkinilfenoksiasetik asit ve ftalazin serileri için, geliştirilen EC-GA modelleri bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin kontrolünde önemli rol oynayan moleküler özelliklerin anlaşılmasına imkan sağlamıştır. EC-GA metodu, farmakofor tanımlaması ve aktiviteye etki eden grupların/özelliklerin parametrelendirilerek biyoaktivite tahmini yapılması olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Bu metot ile güvenilir deneysel veriler mevcut olduğu sürece nicel olarak aktivitenin tahmini mümkün olmaktadır.

Bu çalışmadaki diğer önemli bir özellik de hem farmakofor tanımlamasında hem de biyoaktivite tahmininde bütün bileşiklerin konformasyonel esnekliğinin Boltzmann dağılımına bağlı olarak dikkate alınmasıdır. Bu amaçla, farmakofor tanımlama, moleküler parametre seçimi ve aktivite hesaplamasında kullanılmak üzere kapsamlı bir şekilde geliştirilen EMRE yazılım paketi fenilpirazin, alkinilfenoksiasetik asit ve ftalazin serileri için başarılı bir şekilde uygulanmıştır.

Fenilpirazin serisi PDE10A aktivitesine göre C8, C11, C13, N5, C15 ve C16 atomları farmakofor atomlar olarak belirlenmiştir. Fenilpirazin serisi PDE10A aktivitesi üzerine

etki eden moleküler parametrelerden pirazin halkasındaki N2, N3 atomları ve imidazol halkasındaki N4 atomlarının yer aldığı $a^{(2)}$ (N4 C19 atomları arası mesafe+ van der Waals yarıçapı (Å)), $a^{(3)}$ (N2 N4 C14 düzlemine O2 atomunun dik uzaklığı), $a^{(4)}$ (C5 N4 C14 düzlemi ile C12 C7 atomları arasındaki açı) ve $a^{(5)}$ (O2 N3 C14 düzlemi ile C10 C20 atomları arasındaki açı) parametreleri geometrik parametrelerdir.

$a^{(7)}$, (C9 atomunun elektrostatik yükü) ve $a^{(8)}$ (O2 atomunun Mulliken yükü) parametreleri elektronik parametreler olup aktiviteyi azaltıcı özelliktedir. N5 atomu ligand ve reseptör arasındaki hidrojen bağı etkileşimleri dolayısıyla hem farmakofor grup atomları arasında yer almış hemde, $a^{(6)}$ nolu parametre ile (N5 atomunun Mulliken yükü) matlab hesaplamalarında aktivite üzerinde arttırıcı etki gösteren elektronik parametrelerden olduğu bulunmuştur. $a^{(9)}$ (C1 atomu elektrofilik atomik sınır elektron yoğunluğu) ve $a^{(10)}$ (C5 atomu nükleofilik atomik sınır elektron yoğunluğu) parametreleri aktiviteye etki eden kuantum kimyasal parametreler olup, C1 ve C5 atomlarının O1 ve O2 atomlarına komşu olmaları nedeniyle elektropozitif etki göstererek aktiviteyi arttırıcı etki göstermiştir. E-istatistik sonuçlarından da $a^{(9)}$ parametresinin aktivite üzerinde en etkili parametre olduğu anlaşılmaktadır. PDE10A aktivite türü için istatistiksel analiz sonuçları q^2 , $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri sırasıyla 0.809, 0.865, 0.820, 0.824, 0.816, 0.850, 0.929, 0.899, 0.920 olarak hesaplanmıştır.

Fenilpirazin serisi PDE2 aktivitesine göre N1, C6, C5, N3, C9 ve O1 atomları tüm bileşikler için ortak ECSA olarak belirlenmiştir. Farmakofor atomlarından N1, N3 ve O1 atomlarının ligand ve reseptör arasındaki hidrojen bağı etkileşimlerinden sorumlu olup, hidrofilik özelliktedir. Fenilpirazin serisi PDE2 aktivitesi üzerine etki eden moleküler parametrelerden $a^{(1)}$ (N3 C14 atomları arasındaki mesafe), $a^{(2)}$, (N5 O1 atomları arasındaki mesafe + van der Waals yarıçapı (Å)), $a^{(3)}$ (C8 C11 C14 yüzeyine C22 atomunun dik uzaklığı), $a^{(4)}$ (C14 C10 N5 yüzeyine C15 atomunun dik uzaklığı) $a^{(5)}$ (C20 C19 C14 atomları arasındaki açı) parametreleri geometrik parametreler olup $a^{(1)}$ ve $a^{(5)}$ nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı, $a^{(2)}$, $a^{(3)}$, $a^{(4)}$ $a^{(7)}$ ve $a^{(8)}$ nolu parametreler aktiviteyi arttırıcı özellik göstermiştir. $a^{(6)}$ (C9 atomunun Mulliken yükü) parametresi elektronik özelliklerden olup aktiviteyi azaltıcı etki göstermiş ve E istatistik sonuçlarına göre aktivite üzerinde en çok etkisi olan parametredir. PDE2 aktivite türü için istatistiksel analiz sonuçları q^2 , $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3

değerleri sırasıyla 0.794, 0.868, 0.900, 0.857, 0.856, 0.707, 0.930, 0.907, 0.921 olarak bulunmuştur.

alkinilfenoksiasetik asit serisi için farmakofor grup atomları olarak C3, O1, C8, O2, O3, H6 ve C22 atomları bulunmuştur ve özellikle karboksilli asit grubu (-COOH) atomlarında (C8, O2, O3, H6) Pha grupta yer alması biyokimyasal ilaç etkileşim mekanizmasında önemli rol oynadığını göstermektedir. Bu atomlardan O1, O2, O3 atomları, hidrojen bağ alıcıları (hydrogen-bond acceptors) olarak tanımlanır ve O1, O2, O3 ve H6 atomları molekül içi hidrojen bağı yönünden de etkin konumdadır. Ayrıca, bu atomlar iyon-dipol etkileşimleri ve elektrostatik olarak büyük ölçüde etkilenir. C22 farmakofor atomu, matlab hesaplamalarından elde edilen $a^{(1)}$ (C22-C18 atomları arasındaki mesafe) ve $a^{(2)}$ (C22-C18 atomları arasındaki mesafe + van der Waals yarıçapı) parametrelerinde de bulunmaktadır. Genetik algoritma ile seçilen optimum 9 moleküler parametreden $a^{(4)}$, $a^{(5)}$ nolu parametreler aktiviteyi artırıcı etki gösterirken $a^{(1)}$, $a^{(2)}$, $a^{(3)}$, $a^{(6)}$, $a^{(7)}$, $a^{(8)}$ nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı etkiye sahiptirler. E istatistik sonuçlarına bakıldığında alkinilfenoksiasetik asit serisi için aktivite üzerine en çok etki eden parametre $a^{(2)}$ (C22-C18 atomları arasındaki mesafe + van der Waals yarıçapı) parametresidir. alkinilfenoksiasetik asit serisi için elde edilen istatistiksel analiz sonuçları q^2 , $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri sırasıyla 0.810, 0.877, 0.884, 0.817, 0.807, 0.832, 0.936, 0.901, 0.927 şeklindedir.

Ftalazin serisinin $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ aktivite türüne göre biyokimyasal etkileşim mekanizmasından sorumlu farmakofor atomlarının ise C1, C4, C7, C8, O1, C18 ve N5 olduğu belirlenmiş, q^2 , $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri sırasıyla 0.757, 0.829, 0.797, 0.798, 0.778, 0.790, 0.904, 0.892, 0.902 olarak hesaplanmıştır. Biyoaktiviteden sorumlu olan pha atomları ftalazin grubu altılı halkada ve köprü konumunda yer alan C1, C4, C7, C8 atomları olup $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türünde de bu atomlar ortaktır. Genetik algoritma ile seçilen 11 moleküler parametreden sadece $a^{(10)}$ parametresi (C9 atomunun Mulliken yükü) elektrostatik özellikte olup diğer 10 parametre geometrik parametrelerdir. Aktivite üzerinde en fazla etkiye sahip $a^{(4)}$ nolu parametre (C1 N6 C12 düzlemine C25 atomunun dik uzaklığı (Å)) dir. N5 atomuna bağlı en uzak atom olan C25 atomu geometrik parametrelerin birçoğunda yer almaktadır.

Ftalazin serisi için aktivite türleri üzerinde etki eden moleküler parametrelerden 38 nolu (C18-C25 atomları arasındaki uzaklık + van der Waals yarıçapı) $\alpha_1\beta_3\gamma_2$, $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ ve $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türleri için ortak olup pozitif kj değerleri olarak aktiviteyi azaltıcı etki, 101 nolu (C1 N6 C12 düzlemine C25 atomunun dik uzaklığı (Å)) parametresi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ ve $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivite türleri için ortak olup negatif kj değerleri olarak AG etki, 495 nolu parametrenin (C9 atomunun Mulliken yükü) ise $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ ve $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivite türlerinde ortak olup pozitif kj değerleri olarak aktiviteyi azaltıcı etkisi görülmüştür.

Ftalazin serisinin $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ aktivitesine göre farmakofor atomları C7, C8, O1, C18 ve N6 olarak belirlenmiş ve q^2 , $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri sırasıyla 0.703, 0.801, 0.713, 0.629, 0.611, 0.663, 0.889, 0.825, 0.872 olarak bulunmuştur. Genetik algoritma ile seçilen 12 moleküler parametreden sadece $a^{(12)}$ parametresi (C9 atomunun Mulliken yükü) elektrostatik özellikte olup diğer 11 parametre geometrik parametrelerdir. C9 atomunun hem ftalazin yapısındaki N2 ve N4 atomlarına hem de komşu beşli 1,2,4 triazol halkasındaki N3 ve N4 atomlarına komşu olması sonucu pozitif yüklenmiş, elektropozitif etki göstermiştir. N5 atomuna bağlı en uzak atom olan C25 atomu geometrik parametrelerin birçoğunda yer almaktadır. Aktivite üzerinde en fazla etkiye sahip parametre, aktiviteyi artırıcı etki gösteren $a^{(7)}$ (N1 N5 C25 düzlemi ile C7 C14 atomları arasındaki açı) parametresidir.

Ftalazin serisinin $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ aktivitesine göre C3, C2, O1, C19, C22, C23 ve N5 atomları biyokimyasal etkileşim mekanizmasından sorumlu farmakofor grup olduğu bulunmuş ve q^2 , $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} , con1, con2, con3 değerleri sırasıyla 0.684, 0.771, 0.684, 0.690, 0.692, 0.683, 0.871, 0.813, 0.857 olarak hesaplanmıştır. Genetik algoritma ile seçilen optimum 11 moleküler parametreden $a^{(2)}$, $a^{(4)}$, $a^{(6)}$, $a^{(7)}$, $a^{(9)}$ ve $a^{(10)}$ nolu parametreler aktiviteyi artırıcı etki gösterirken $a^{(1)}$, $a^{(3)}$, $a^{(5)}$, $a^{(8)}$ nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı etkiye sahiptirler. $a^{(4)}$ parametresinin (O1 C14 C16 yüzeyinin C11 atomuna dik uzaklığı (Å)) E istatistik sonuçlarına göre aktiviteye etkisi en fazladır. Farmakofor atomlarından aromatik halkadaki C19, C22, C23 atomları hidrofobik pozisyonunda bulunmaktadır. O1 ve N5 atomlarının molekül içinde hidrojen bağı etkileşimleri mevcuttur.

Ftalazin serisinin $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktivitesine göre C3, C7, N1, N2, N3, O1 ve C17 atomlarının farmakofor olduğu belirlenirken, istatistiksel analiz sonuçları q^2 , $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2_{ext1} ,

$q^2_{\text{ext}2}$, $q^2_{\text{ext}3}$, con1, con2, con3 değerleri sırasıyla 0.658, 0.752, 0.803, 0.689, 0.770, 0.769, 0.803, 0.866, 0.849 olarak hesaplanmıştır. Genetik algoritma ile seçilen optimum 11 moleküler parametreden $a^{(3)}$, $a^{(6)}$, $a^{(9)}$, $a^{(11)}$ nolu parametreler aktiviteyi artırıcı etki gösterirken $a^{(1)}$, $a^{(2)}$, $a^{(4)}$, $a^{(5)}$, $a^{(7)}$, $a^{(8)}$, $a^{(10)}$ nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı etkiye sahiptirler. En iyi modelin elde edilmesinde termodinamik ve geometrik özelliklerin katkısının fazla olduğu gözlenmiştir.

Çalışılan üç seri için de aktiviteye etki eden en önemli parametreler ve bunlara karşılık gelen κ değerleri bulunmuştur. İstenilen bileşiğin bu parametre değerleri aktivite formülünde yerine koyularak çözüldüğünde aktivitesi bilinmeyen ve üzerinde deneysel çalışması yapılmayan maddelerin aktivite hesapları başarılı bir şekilde yapılabileceği test seti için hesaplanan R^2 , q^2 ve standart hata değerlerinden anlaşılmaktadır.

EC-GA metodunun en önemli avantajı tüm bileşiklerin tüm konformerlerinin aktivite hesaplamalarına dahil edilmesidir. Üzerinde çalışılan bileşik serilerinin tümü için hem tek hemde tüm konformerler kullanılarak yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen q^2 , R^2_{training} , R^2_{test} , $q^2_{\text{ext}1}$, $q^2_{\text{ext}2}$, $q^2_{\text{ext}3}$, con1, con2, con3 istatistiksel değerleri şekillerde yer almaktadır. Şekiller incelendiğinde bileşiklerin tüm konformerlerini kullandığımızda elde edilen sonuçların, tek konformer kullandığımızdaki sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Özellikle fenilpirazin serisi PDE10A, PDE2 aktivite türleri ve ftalazin serisi $\alpha_1\beta_3\gamma_2$, $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ ve $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ aktiviteleri için tek konformer grafiğinde $q^2_{\text{ext}1}$, $q^2_{\text{ext}2}$, $q^2_{\text{ext}3}$ değerlerinde, tüm konformer değerlerine göre bariz düşüş gözlenmektedir. Buda QSAR çalışmalarında tüm konformer kullanımının önemini, sadece q^2 değerlerinin modelin geçerliliği ve tahmin gücü hakkında yeterli bilgi vermeyeceğini ve kullanılan metodun güvenilirliğinin istatistiksel dahili ve harici doğrulama yöntemleri ile ispatlanması gerektiğini göstermektedir.

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. Ayrıca aktiviteye etki eden ve genetik algoritma ile bulunan en uygun alt parametre setindeki her bir parametrenin katkısını bulmak için E istatistik yapılmıştır. 0,85'den büyük bir değere sahip olan CCC, modelin doğruluğunun ve tahmin gücünün mükemmel olduğunu teyit

etmektedir. Sonuçlara bakıldığında bütün seriler ve aktivite türleri için EC-GA metodunun başarılı olduğu görülmektedir.

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

Çalışılan bileşik serileri ile ilgili literatürde yer alan 4D-QSAR çalışması olmadığından karşılaştırma yapılamamıştır. Konformerler arasındaki enerji farkı çok az olduğu için (oda sıcaklığında ortalama 0-1.5 kcal/mol) biyoalıcıyla ilacın hangi konformerin veya konformerlerin etkileştiği bilinemediği için hesaplamalarda bileşiklerin bütün konformerleri geliştirilen bu programlarda Boltzmann dağılımlarıyla orantılı olarak dikkate alınarak hesaplamalar gerçekleştirildiği için bu çalışma bir 4D-QSAR çalışmasıdır.

Çalışmada çoklu konformer kullanıldığında elde edilen sonuçların tekli konformer kullanıldığından çok daha iyi sonuçların elde edildiği kurulan modellerle ve geliştirilen EC-GA metodu ile gösterilmiştir. EC-GA metodu etkili QSAR metodlarını geliştirmek için elektron konformasyonel metot ile genetik algoritmanın birleştirildiği yeni bir yaklaşımdır. EC-GA metodu 4D-QSAR analizlerinde parametre seçimi için güçlü bir metottur. Kimya bilimi dışında bu çalışmada denklem, üç boyutlu matris çözümleri ve yazılımlar içerdiğinden matematik ve bilgisayar mühendisliği gibi farklı disiplinler ile işbirliği içerisinde olması açısından özgün bir çalışmadır.

KAYNAKÇA

1. Thomas G., (2003). Fundamentals of Medicinal Chemistry, Wiley-Blackwell, Weinheim, 56-70.
2. Long W., Wang C., Zhou Z. and Liu P., (2012). Advances of Quantum Chemistry Methods in Pharmaceutical Researches, **Journal of Computational Science & Engineering**, **3**, 139-153
3. Malamas S. M., Ni Y., Erdei J., and et al. (2011). Highly Potent, Selective, and Orally Active Phosphodiesterase 10A Inhibitors, **Journal of Medicinal Chemistry**, **54**, 7621-7638.
4. Crosignani S., Pretre A., Catherine L.J., Fraboulet G. and et al., (2011). Discovery of Potent, Selective, and Orally Bioavailable Alkynylphenoxyacetic Acid CRTH2 (DP2) Receptor Antagonists for the Treatment of Allergic Inflammatory Diseases, **Journal of Medicinal Chemistry**, **54**, 7299-7317.
5. Russell M. G. N., Carling R. W., Atack R. J., and et al. (2005). Discovery of Functionally Selective 7,8,9,10-Tetrahydro-7,10-ethano-1,2,4-triazolo [3,4- α] phthalazines as GABA_A Receptor Agonists at the α_3 Subunit, **Journal of Medicinal Chemistry**, **48**, 1367-1383.
6. Imam S. S. and Gilani S.J., (2017). Computer Aided Drug Design: A Novel Loom To Drug Discovery, **Organic & Medicinal Chem IJ**, **1**.
7. Rahman MM., Karim MR., Ahsan MQ and et al. (2012). Use Of Computer In Drug Design And Drug Discovery: A Review, **International Journal of Pharmaceutical and Life Sciences**, **1**.
8. Hansch C., Leo A., (1995). Exploring QSAR: Fundamentals and applications in chemistry and biology, American Chemical Society, Washington, D.C..
9. Kuz'min V.E., Artemenko A.G., Muratov E.N., (2008). Hierarchical QSAR technology based on the Simplex representation of molecular structure, **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, **22**, 403–421.
10. Benedetti P.G.D., Fanelli F., (2010). Computational quantum chemistry and adaptive ligand modeling in mechanistic QSAR, **Drug Discovery Today**, **15**, 859-866.

11. Hansch C., et al., (1962). Correlation of Biological Activity of Phenoxyacetic Acids with Hammett Substituent Constants and Partition Coefficients, **Nature**, **194**, 178-180.
12. Lill M. A., (2007). Multi-dimensional QSAR in drug Discovery, **Drug Discovery Today**, **12**, 1013-1017.
13. Hecht D., Cheung M., Fogel G.B., (2008). QSAR using evolved neural networks for the inhibition of mutant PfDHFR by pyrimethamine derivatives, **BioSystems** **92**, 10-15.
14. Mohajeri A, Hemmateenejad B, Mehdipour A, Miri R (2008). Modeling calcium channel antagonistic activity of dihydropyridine derivatives using QTMS indices analyzed by GA-PLS and PC-GAPLS. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, **26**, 1057–1065.
15. Dutta S., (2015). Application Of Qsar In Drug Design And Drug Discovery, **International Journal of Recent Scientific Research**, **6**, 3921-3924.
16. Damale M.G., Harke S.N., Khan F.A and et al. (2014). Recent Advances in Multidimensional QSAR (4D-6D): A Critical Review, **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, **14**, 35-55
17. Selassie CD, (2003). Burger's **Medicinal Chemistry and Drug Discovery**, **1**, 1-48.
18. Todeschini R., Consonni V., Gramatica P. (2009). Comprehensive chemometrics in QSAR, Oxford, **Elsevier**, **3**, 129-164.
19. Prasanna S., Doerksen RJ, (2009). Topological polar surface area: a useful descriptor in 2D QSAR., **Current Medicinal Chemistry**, **16**, 21-41.
20. Jaroslaw, P., Andrzej, B., Rafal, G., (2006). Modeling robust QSAR., **Journal of Chemical Information and Modelling**, **46**, 2310-2318.
21. Veras S., Arakawa M., Funatsu K., Takahata Y., (2010). 2D and 3D QSAR studies of the receptor binding affinity of Progestins., **Journal of Brazilian Chemical Society**, **21**, 872-881.
22. Lokendra K. O., Rachan S., Rani B.M., (2013). Modern drug design with advancement in QSAR: A review, **International Journal of Research in BioSciences**, **2**, 1-12.
23. Kubinyi H., QSAR and 3D-QSAR in Drug Design, Part 2: **Applications and problems**

24. Hopfinger A.J., Wang S., Tokarski J.S. and et al. (1997). Construction of 3D-QSAR Models Using the 4D-QSAR Analysis Formalism, **Journal of American Chemical Society**, **119**, 10509-10524.
25. Krasowski MD, Hong X, Hopfinger AJ, Harrison NL, (2002). 4D-QSAR Analysis of a Set of Propofol Analogues: Mapping Binding Sites for an Anesthetic Phenol on the GABAA Receptor, **Journal of Medicinal Chemistry**, **45**, 3210–3221.
26. Venkatarangan P., Hopfinger AJ., (1999). Prediction of Ligand–Receptor Binding Free Energy by 4D-QSAR Analysis: Application to a Set of Glucose Analogue Inhibitors of Glycogen Phosphorylase, **Journal of Chemical Information And Computer Sciences**, **39** (6), 1141–1150.
27. Vedani A., Dobler, M., (2002). 5D-QSAR: The key for simulating induced fit ?, **Journal of Medicinal Chemistry**, **45**, 2139–2149.
28. Vedani A., et al., (2000). Multiple-Conformation and Protonation-State Representation in 4D-QSAR: The Neurokinin-1 Receptor System, **Journal of Medicinal Chemistry**, **43**, 4416-4427.
29. Greener M., (2005). QSAR: Prediction Beyond the Fourth Dimension, Drug Discovery& Development.
30. MATLAB (ver 7.0), The MathWorks Inc., 3 Apple Hill Drive, Natick, MA 01760-2098.
31. 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.
32. 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.
33. Bersuker I.B., et al., (1991). Origin of Musk Fragrance Activity: The Electron-Topological Approach, **New Journal of Chemistry**, **15**, 307-320.
34. Bersuker I.B., et al., (1999). An Electron-Conformational Method of Identification of Pharmacophore and Anti- Pharmacophore Shielding: Application to Rice Blast Activity, **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, **13**, 419–434.
35. Bersuker I.B., et al., (1999). A Novel Electron-Conformational Approach to Molecular Modeling for QSAR by Identification of Pharmacophore and Anti-

Pharmacophore Shielding, **SAR and QSAR Environmental Research**, **10**, 157–173.

36. 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 Computer Sciences**, **40**, 1363-1376.
37. Bersuker I.B., Dimoglo A.S., (1991). The Electron-Topological Approach to the QSAR Problem, **Reviews in Computational Chemistry**, **2**, 423–460, Lipkowitz, K.B., Boyd, D.B. (eds.), VCH, New York.
38. Mason J.S., Good A.C., Martin E.J., (2001). 3-D Pharmacophores in Drug Discovery, **Current Pharmaceutical Design**, **7**, 567-597.
39. Doucet J.P., Weber J., (1996). Computer-Aided Molecular Design: Theory and Applications, Academic Press, San Diego, 364-404.
40. Bersuker I.B., (2003). Pharmacophore Identification and Quantitative Bioactivity Prediction Using the Electron-Conformational Method, **Current Pharmaceutical Design**, **9**, 1575–1606.
41. Dimoglo A.S., et al., (1995). Electronic-Topological Investigations of the Relationships Between Chemical Structure and Ambergri Odor, **New Journal of Chemistry** **19**, 1217-1226.
42. Goldberg D.E., (1989). Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning, , Addison-Wesley Longman Publishing Co., 1-7
43. Sarıpınar E., Geçen N., Şahin K., Yanmaz E., (2010). Pharmacophore identification and bioactivity prediction for triaminotriazine derivatives by electron conformational-genetic algorithm qsar method, **European Journal of Medicinal Chemistry**, **45**, 4157-4168.
44. 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.
45. Yanmaz E., Sarıpınar E., Şahin K., Geçen N., Çopur F., (2011). 4D-qsar analysis and pharmacophore modeling: electron conformational-genetic algorithm approach for penicillins, **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, **19**, 2199-2210.

46. 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.
47. Akyüz L., Sarıpınar E., Kaya E., Yanmaz E., (2012). 4D-qsar study of hept derivatives by electron conformational-genetic algorithm method, **SAR and QSAR in Environmental Research**, **23**, 409-433.
48. Akyüz L., Sarıpınar E., (2013). Conformation depends on 4D-QSAR analysis using ec-ga method: pharmacophore identification and bioactivity prediction of tibos as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, **Journal of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry**, **28**, 776–791
49. Özalp, A., Yavuz, S. Ç., Sabancı, N., Çopur, F., Kökbudak, Z., Sarıpınar, 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 Environmental Research**, **27**, 317–42.
50. Yavuz, S. Ç., Sabancı, N., Sarıpınar, E., (2018). Pharmacophore Modelling And 4D-QSAR Study Of Ruthenium(II) Arene Complexes As Anticancer Agents (Inhibitors) By Electron Conformational-Genetic Algorithm Method, **Current Computer-Aided Drug Design**, **13**, 3-18.
51. Consonni V., Ballabio TDR, (2009). Comments on the Definition of the Q2 Parameter for QSAR Validation, **Journal of Chemical Information and Modelling**, **49**, 1669–1678.
52. 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.
53. Dimoglo A.S., Shvets N.M., Tetko I.V., Livingstone D.J., (2001). Electronic-topological investigation of the structure-acetylcholinesterase inhibitor activity relationship in the series of n-benzylpiperidine derivatives. **Quantitative Structure-Activity Relationship**, **20**, 31-45.

54. 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.
55. Franke R., (1984). Theoretical Drug Design Methods, Elsevier, Amsterdam, 412.
56. 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.
57. Chirico N., Gramatica P., (2012). Real external predictivity of qsar models. part 2. new intercomparable thresholds for different validation criteria and the need for scatter plot inspection. **Journal of Chemical Information and Modeling**, **52**, 2044–2058.
58. Lin L.I., (1989). A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility, **Biometrics**, **45**, 255–268.
59. Fan F., et al., (2009). Novel Dimer Based Descriptors with Solvational Computation for QSAR Study of Oxadiazoylbenzoyl-ureas as Novel Insect-growth Regulators, **Journal of Computational Chemistry**. **31**, 586–591.
60. 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.
61. Makkouk Al. H., Bersuker I. B., Boggs J.E., (2004). Quantitative Drug Activity Prediction for Inhibitors of Human Breast Carcinoma, **International Journal of Pharmaceutical and Medicinal Research**, **18**, 81-89.
62. Livingstone D., (1995). Data Analysis for Chemists, Oxford University, England, 155.
63. Chappie TA, Humphrey JM, Allen MP and et al. (2007). Discovery of a Series of 6,7-Dimethoxy-4-pyrrolidylquinazoline PDE10A Inhibitors, **Journal of Medicinal Chemistry**, **50**, 182-185
64. Ho G. D., Seganish W. M., Bercovici A., Tulshian D. And et al. (2012). The SAR development of dihydroimidazoisoquinoline derivatives as phosphodiesterase 10A inhibitors for the treatment of schizophrenia, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, **22**, 2585–2589.

65. Manallack D.T., Hughes R.A. and Thompson P.E., (2005). The Next Generation of Phosphodiesterase Inhibitors: Structural Clues to Ligand and Substrate Selectivity of Phosphodiesterases, **Journal of Medicinal Chemistry**, **48**.
66. Rombouts FJR., Tresadern G., Buijnsters P., (2015). Pyrido[4,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazines as Selective, Brain Penetrant Phosphodiesterase 2 (PDE2) Inhibitors, **ACS Medicinal Chemistry Letters**, **6**, 282-286.
67. Monneret G., Cossette, C., Gravel, S., Rokach, J. and Powell, WS. (2003). **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, **304**, 349-355.
68. Zaghdane H., Boyd M., Colucci J., Simard, D., Berthelette C., Leblanc, Y., Wanga Z., Houle R., Lévesque, J. F., Molinaro C. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21, 3471–3474.
69. Sandham DA, Aldcroft C, Baettig U. and et al., (2007). **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, **17**, 4347–4350.
70. Ulven, T., Kostenis, E., (2010). Expert Opinion on Therapeutic Patents, 20.
71. Esa R. Korpi, Gründer G., Lüddens H., (2002). Drug interactions at GABAA receptors, **Progress in Neurobiology**, **67**, 113–159
72. Kardos J., Recent advances in GABA research, Neurochemistry International 34 (1999) 353-358 **Neurochemistry International**, **34**, 353-358.
73. Hong X. and Hopfinger A.J., (2003). 3D-Pharmacophores of Flavonoid Binding at the Benzodiazepine GABAA Receptor Site Using 4D-QSAR Analysis, **Journal of Chemical Information Computer Sciences**, **43**, 324-336

EKLER

EK 1. FENİLPİRAZİN SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)

PIN	Parametreler	PIN	Parametreler
MESAFE (Å)			
1	C19-C14	2	O1-C14
3	C19-N5	4	O2-C14
5	C22-C19	6	C20-C14
7	N5-C19	8	N5-C14
9	N5-C25	10	N5-O1
11	N5-O2	12	N3-C19
13	N3-C14	14	N3-C25
15	N3-O1	16	N3-O2
17	N4-C19	18	N4-C14
19	N4-C25	20	N4-O1
21	N4-O2	22	C14-C25
23	O2-C19		
MESAFE + van der Waals (Å)			
24	C19(H1)-C14(H3)	25	O1(O1)-C14(H3)
26	C19(H12)-N5(N5)	27	O2(O2)-C14(H3)
28	C22(H17)-C19(H1)	29	C20(H13)-C14(H3)
30	N5(N5)-C19(H1)	31	N5(N5)-C14(H3)
32	N5(N5)-C25(H22)	33	N5(N5)-O1(O1)
34	N5(N5)-O2(O2)	35	N3(N3)-C19(H1)
36	N3(N3)-C14(H3)	37	N3(N3)-C25(H22)
38	N3(N3)-O1(O1)	39	N3(N3)-O2(O2)
40	N4(N4)-C19(H1)	41	N4(N4)-C14(H3)
42	N4(N4)-C25(H22)	43	N4(N4)-O1(O1)
44	N4(N4)-O2(O2)	45	C14(H3)-C25(H22)
46	O2(O2)-C19(H1)		
YÜZEY DİK UZAKLIĞI (Å)			
C8-C11-C14 düzlemine			
50	C10	51	C5
52	C15	53	N2
54	N3	55	N5
56	O2	57	C19
58	C3	59	C4
60	C5	61	O1
62	C9	63	C12
64	C22	65	C17
C8-C11-C10 düzlemine			

66	C14	67	C5
68	C15	69	N2
70	N3	71	N5
72	O2	73	C19
74	C3	75	C4
76	C5	77	O1
78	C9	79	C12
80	C22	81	C17
C5-C14-C21 düzlemine			
82	C10	83	C8
84	C11	85	N2
86	N3	87	N5
88	O2	89	C19
90	C3	91	C4
92	C5	93	O1
94	C9	95	C12
96	C22	97	C17
C5-C14-N5 düzlemine			
98	C10	99	C8
100	C15	101	N2
102	N3	102	N4
103	O2	103	C19
104	C3	105	C4
106	C5	107	O1
108	C9	109	C12
110	C22	111	C17
C5-N4-C14 düzlemine			
112	C10	113	O2
114	C11	115	N2
116	N3	117	C14
118	O2	119	C19
120	C3	121	C4
122	C5	123	O1
124	C9	125	C12
126	C22	127	C17
C14-C10-N5 düzlemine			
128	C12	129	C5
130	C15	131	N2
132	N3	133	C14
134	O2	134	C19
136	C3	137	C4
138	C5	139	O1
140	C9	141	C12
142	C22	143	C17
N2-C10-C14 düzlemine			
144	C11	145	C5
146	C15	147	C8

148	N3	149	N5
150	O2	151	C19
152	C3	153	C4
154	C5	155	O1
156	C9	157	C12
158	C22	159	C17
N2-C10-C11 düzlemine			
160	O2	161	C5
162	C14	163	C8
164	N3	165	C15
166	O2	167	C19
168	C3	169	C4
170	C5	171	O1
172	C9	173	C12
174	C22	175	C17
N2-N4-C14 düzlemine			
176	C10	177	C5
178	C15	179	C11
180	N3	181	N5
184	O2	185	C19
186	C3	187	C4
188	C5	189	O1
190	C9	191	C12
192	C22	193	C17
C14-N2-C10 düzlemine			
194	C10	195	C5
196	C15	197	C11
198	N3	199	N5
200	O2	201	C19
202	C3	202	C4
204	C5	205	O1
206	C9	207	C12
208	C22	209	C17
O2-N3-C14 düzlemine			
210	C10	211	C5
212	C15	213	N2
214	C8	215	N5
216	C19	217	C2
218	C3	219	C4
220	C5	221	O1
222	C9	223	C12
224	C22	225	C17
C14-N2-C10 düzlemine			
226	C14	227	C5
228	C15	229	C8
230	N3	231	N5
233	O2	233	C2

234	C3	235	C4
236	C5	237	O1
238	C9	239	C12
240	C22	241	C17
C1-C10-C14 düzlemine			
242	C8	243	C5
244	C15	245	N2
246	N3	247	N5
248	O2	249	C2
250	C3	251	C4
252	C5	253	O1
254	C9	255	C12
256	C22	257	C17
YÜZEY DOĞRU AÇISI (Derece)			
C8-C11-C14 Düzlemine			
270	C10 O1	271	O2 N2
272	C10 C14	273	O2 C12
274	N2 N4	275	O1 C1
276	C10 C12	277	N2 C13
C8-C11-C10 Düzlemine			
278	C19 O1	279	O2 N5
280	C19 C14	281	O2 C12
282	N2 N4	283	O1 C1
284	C19 C12	285	N2 C13
C5-C20-C14 Düzlemine			
286	C19 C10	287	C10 N2
288	C9 N5	289	O2 C12
290	N2 N4	291	C21 C1
292	N4 C12	293	N2 C13
C5-C22-N5 Düzlemine			
294	C19 C5	295	C10 N2
296	C9 C14	297	C7 C12
298	N2 N5	299	C3 C1
300	N4 C12	301	N2 C13
C5-N4-C14 Düzlemine			
302	C19 O2	303	O2 N2
304	C12 C7	305	C19 C12
306	N2 O2	307	C21 C1
308	C22 C12	309	N2 C13
C14-C10-N5 Düzlemine			
310	C22 O1	311	O2 N5
312	C9 C14	313	C7 C12
314	N5 N4	315	O2 C1
316	N4 C12	317	N2 C13
N2-C10-C14 Düzlemine			
318	O2 O1	319	O2 C7
320	C15 O2	321	O2 C12

322	O2 N4	323	O1 C1
324	O2 C12	325	N3 C13
N2-C10-C11 Düzlemine			
326	O2 O1	327	O2 C7
328	C19 N5	329	O1 C12
330	O2 N5	331	O1 C1
332	O2 C12	333	N3 C13
N2-N4-C14 Düzlemine			
334	C10 O1	335	O2 C10
336	C10 C22	337	O2 C12
338	C10 N3	339	O1 C19
340	C10 C12	341	O2 O1
C14-N2-C10 Düzlemine			
342	N5 O1	343	C10 C19
344	C9 O2	345	C10 C12
346	C19 N3	347	C19 C10
348	N3 C12	349	O1 C13
O2-N3-C14 Düzlemine			
350	C10 O1	351	N4 N2
352	C10 C20	353	C22 C12
354	N2 N4	355	O1 C1
356	C10 C12	357	N2 C13
C14-N2-C10 Düzlemine			
358	C19 O1	359	C11 C19
360	C9 C19	361	O2 C12
362	C19 N4	363	C19 C1
364	N3 C12	365	O1 C14
C1-C10-C14 Düzlemine			
366	O2 C21	367	O2 N2
368	C22 O1	369	O2 C12
370	N2 N4	371	O1 C19
372	O2 C12	373	N2 C13
AÇILAR (Derece)			
260	C22 C19 C14	261	C20 C19 C14
262	O1 N5 O2	263	O1 C14 C21
264	C19 N5 C21	265	N2 C16 C22
266	C14 O1 O2	267	N5 N4 O1
AÇILAR (Radyan)			
268	C22 C19 C14	269	C20 C19 C14
270	O1 N5 O2	271	O1 C14 C21
272	C19 N5 C21	273	N2 C16 C22
274	C14 O1 O2	275	N5 N4 O1
BAĞ DERECESİ (MULLİKEN)			
380	C22 C19	381	C21 C19
382	O2 C14	383	O2 C19
384	O2 O1	385	C14 C21
386	N5 C19	387	N5 C22

388	O1 C14	389	N3 N5
BAĞ DERECESİ (LOWDİN)			
390	C22 C19	391	C21 C19
392	O2 C14	393	O2 C19
394	O2 O1	395	C14 C21
396	N5 C19	397	N5 C22
398	O1 C14	399	N3 N5
YÜKLER			
Mulliken (e-)			
400	C1	401	C4
402	C7	403	C8
404	C9	405	C5
406	C11	407	C12
408	N5	409	C14
410	O2	411	O1
412	C19	413	C20
414	C21		
Natural (e-)			
415	C1	416	C4
417	C7	418	C8
419	C9	420	C5
421	C11	422	C12
423	N5	424	C14
425	O2	426	O1
427	C19	428	C20
429	C21		
Elektrostatik (e-)			
430	C1	431	C4
432	C7	433	C8
434	C9	435	C5
436	C11	437	C12
438	N5	439	C14
440	O2	441	O1
442	C19	443	C20
444	C21		
Mulliken Valens (e-)			
445	C1	446	C4
447	C7	448	C8
449	C9	450	C5
451	C11	452	C12
453	N5	454	C14
455	O2	456	O1
457	C19	458	C20
459	C21		
Lowdin Valens (e-)			
460	C1	461	C4
462	C7	463	C8

464	C9	465	C5
466	C11	467	C12
468	N5	469	C14
470	O2	471	O1
472	C19	473	C20
474	C21		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu			
475	C1	476	C4
477	C7	478	C8
479	C9	480	C5
481	C11	482	C12
483	N5	484	C14
485	O2	486	O1
487	C19	488	C20
489	C21		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
490	C1	491	C4
492	C7	493	C8
494	C9	495	C5
496	C11	497	C12
498	N5	499	C14
500	O2	501	O1
502	C19	503	C20
504	C21		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu			
505	C1	506	C4
507	C7	508	C8
509	C9	510	C5
511	C11	512	C12
513	N5	514	C14
515	O2	516	O1
517	C19	518	C20
519	C21		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
520	C1	521	C4
522	C7	523	C8
524	C9	525	C5
526	C11	527	C12
528	N5	529	C14
530	O2	531	O1
532	C19	533	C20
534	C21		
Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi			
565	C1	566	C4
567	C7	568	C8
569	C9	570	C5
571	C11	572	C12

573	N5	574	C14
575	O2	576	O1
577	C19	578	C20
579	C21		
Fukui Atomik Elektrofiliik Reaktivite İndeksi			
580	C1	581	C4
582	C7	583	C8
584	C9	585	C5
586	C11	587	C12
588	N5	589	C14
590	O2	591	O1
592	C19	593	C20
594	C21		
ELEKTRONİK PARAMETRELER			
630	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı	631	Kararlılık İndeksi
632	Aktivasyon Enerji İndeksi	633	Hardness
634	Elektronegatiflik İndeksi	635	Kimyasal Potansiyel
636	Softness	637	Elektrofiliik İndeks
638	HOMO	639	LUMO
640	Nükleofilik İndeks	641	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı (eV)
642	Kararlılık İndeksi (eV)	643	Aktivasyon Enerji İndeksi (eV)
644	Hardness (eV)	645	Elektronegatiflik İndeksi (eV)
646	Kimyasal Potansiyel (eV)	647	Softness (eV)
648	Elektrofiliik İndeks (eV)	649	HOMO (eV)
650	LUMO (eV)	651	Nükleofilik İndeks (eV)
660	relE	661	relEaq
662	Dipol	663	CPK Area
664	CPK Volume	665	HBD Count
666	HBA Count	667	CPK Ovality
668	PSA	669	Polarizability
DİHEDRAL (Torsiyon) AÇISI (Derece)			
670	C10 N2 N4 C15	671	O1 C1 C12 C15
672	N1 N2 N4 C15	673	C6 C11 N4 C15
674	C11 N4 C15 O1	675	C10 C5 C9 C15
DİHEDRAL (Torsiyon) AÇISI (Radyan)			
676	C10 N2 N4 C15	677	O1 C1 C12 C15
678	N1 N2 N4 C15	679	C6 C11 N4 C15
680	C11 N4 C15 O1	681	C10 C5 C9 C15

EK 2: ALKİNLİFENOKSİASETİK ASİT SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)

PIN	Parametreler	PIN	Parametreler
MESAFE (Å)			
1	Cl1-C22	2	Cl1-O4
3	C1-C22	4	C5-C22
5	C9-O4	6	O3-C22
7	C22-C18		
MESAFE + van der Waals (Å)			
8	Cl1(Cl1)-C22(H18)	9	Cl1(Cl1)-O4(O4)
10	C1(H1)-C22(H18)	11	C5(H5)-C22(H18)
12	C9(C10)-O4(O4)	13	O3(H6)-C22(H18)
14	C22(H18)-C18(H2)		
YÜZEY DİK UZAKLIĞI (Å)			
C1-O1-O3 Düzlemine			
30	C6	31	Cl1
32	C7	33	C19
34	C9	35	O2
36	H18	37	C22
38	H8	39	C18
C1-H6-C12 Düzlemine			
40	C6	41	Cl1
42	C7	43	C19
44	O1	45	O2
46	H18	47	C22
48	H8	49	C18
C6-C12-O3 Düzlemine			
50	C5	51	Cl1
52	C7	53	C19
54	O1	55	O2
56	H18	57	C22
58	H8	59	C18
C6-C5-C12 Düzlemine			
60	C4	61	Cl1
62	C7	63	C19
64	O1	65	O2
66	H18	67	C22
68	H8	69	C18
C1-C6-C5 Düzlemine			
70	C12	71	Cl1
72	C7	73	C19

74	O1	75	O2
76	H18	77	C22
78	H8	79	C18
O1-O3-C12 Düzlemine			
80	C6	81	Cl1
82	C7	83	C19
84	C9	85	O2
86	H18	87	C22
88	H8	89	C18
C5-O3-C12 Düzlemine			
90	C6	91	Cl1
92	C7	93	C19
94	C9	95	O2
96	H18	97	C22
98	H8	99	C18
O3-H6-C12 Düzlemine			
100	C6	101	Cl1
102	C7	103	C19
104	O1	105	O2
106	H18	107	C22
108	H8	109	C18
C6-O3-H6 Düzlemine			
110	C5	111	Cl1
112	C7	113	C19
114	O1	115	O2
116	H18	117	C22
118	H8	119	C18
C1-O1-C12 Düzlemine			
120	C6	121	Cl1
122	C7	123	C19
124	C9	125	O2
126	H18	127	C22
128	H8	129	C18
C1-C6-O3 Düzlemine			
130	C5	131	Cl1
132	C7	133	C19
134	C9	135	O2
136	H18	137	C22
138	H8	139	C18
C9-O1-C12 Düzlemine			
140	C5	141	Cl1
142	C7	143	C19
144	O3	145	O2
146	H18	147	C22
148	H8	149	C18
YÜZEY DİK UZAKLIĞI +Vander Waals (Å)			

C1-O1-O3 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
150	C6(Cl1)	151	Cl1(Cl1)
152	C7(H21)	153	C19(H7)
154	C9(C9)	155	O2(O2)
156	H18(H18)	157	C22(H18)
158	H8(H8)	159	C18(H8)
C1-H6-C12 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
160	C6(Cl1)	161	Cl1(Cl1)
162	C7(H21)	163	C19(H7)
164	O1(O1)	165	O2(O2)
166	H18(H18)	167	C22(H18)
168	H8(H8)	169	C18(H8)
C6-C12-O3 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
170	C5(H5)	171	Cl1(Cl1)
172	C7(H21)	173	C19(H7)
174	O1(O1)	175	O2(O2)
176	H18	177	C22(H18)
178	H8	179	C18(H8)
C6-C5-C12 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
180	C4(H4)	181	Cl1(Cl1)
182	C7(H21)	183	C19(H7)
184	O1(O1)	185	O2(O2)
186	H18(H18)	187	C22(H18)
188	H8(H8)	189	C18(H8)
C1-C6-C5 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
190	C12(H29)	191	Cl1(Cl1)
192	C7(H21)	193	C19(H7)
194	O1(O1)	195	O2(O2)
196	H18(H18)	197	C22(H18)
198	H8(H8)	199	C18(H8)
O1-O3-C12 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
200	C6(Cl1)	201	Cl1(Cl1)
202	C7(H21)	203	C19(H7)
204	C9(C9)	205	O2(O2)
206	H18(H18)	207	C22(H18)
208	H8(H8)	209	C18(H8)
C5-O3-C12 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
210	C6(Cl1)	211	Cl1(Cl1)
212	C7(H21)	213	C19(H7)
214	C9(C9)	215	O2(O2)
216	H18(H18)	217	C22(H18)
218	H8(H8)	219	C18(H8)
O3-H6-C12 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
220	C6(Cl1)	221	Cl1(Cl1)
222	C7(H21)	223	C19(H7)
224	O1(O1)	225	O2(O2)
226	H18(H18)	227	C22(H18)

228	H8(H8)	229	C18(H8)
C6-O3-H6 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
230	C5(H5)	231	Cl1(Cl1)
232	C7(H21)	233	C19(H7)
234	O1(O1)	235	O2(O2)
236	H18(H18)	237	C22(H18)
238	H8(H8)	239	C18(H8)
C1-O1-C12 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
240	C6(Cl1)	241	Cl1(Cl1)
242	C7(H21)	243	C19(H7)
244	C9(C9)	245	O2(O2)
246	H18(H18)	247	C22(H18)
248	H8(H8)	249	C18(H8)
C1-C6-O3 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
250	C5(H5)	251	Cl1(Cl1)
252	C7(H21)	253	C19(H7)
254	C9(C9)	255	O2(O2)
256	H18(H18)	257	C22(H18)
258	H8(H8)	259	C18(H8)
C9-O1-C12 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
260	C5(H5)	261	Cl1(Cl1)
262	C7(H21)	263	C19(H7)
264	O3(O3)	265	O2(O2)
266	H18(H18)	267	C22(H18)
268	H8(H8)	269	C18(H8)
YÜZEY DOĞRU AÇISI Derece)			
C1-O1-O3 Düzlemine			
456	C18-C22	457	Cl1-C22
458	Cl1-C18	459	C19-C22
460	C19-C18	461	O2-O4
C1-H6-C12 Düzlemine			
462	C18-C22	463	Cl1-C22
464	Cl1-C18	465	C19-C22
466	C19-C18	467	O2-O4
C6-C12-O3 Düzlemine			
468	C18-C22	469	Cl1-C22
470	Cl1-C18	471	C19-C22
472	C19-C18	473	O2-O4
C6-C5-C12 Düzlemine			
474	C18-C22	475	Cl1-C22
476	Cl1-C18	477	C19-C22
478	C19-C18	479	O2-O4
C1-C6-C5 Düzlemine			
480	C18-C22	481	Cl1-C22
482	Cl1-C18	483	C19-C22
484	C19-C18	485	O2-O4
O1-O3-C12 Düzlemine			

486	C18-C22	487	Cl1-C22
488	Cl1-C18	489	C19-C22
490	C19-C18	491	O2-O4
C5-O3-C12 Düzlemine			
492	C18-C22	493	Cl1-C22
494	Cl1-C18	495	C19-C22
496	C19-C18	497	O2-O4
O3-H6-C12 Düzlemine			
498	C18-C22	499	Cl1-C22
500	Cl1-C18	501	C19-C22
502	C19-C18	503	O2-O4
C6-O3-H6 Düzlemine			
504	C18-C22	505	Cl1-C22
506	Cl1-C18	507	C19-C22
508	C19-C18	509	O2-O4
C1-O1-C12 Düzlemine			
510	C18-C22	511	Cl1-C22
512	Cl1-C18	513	C19-C22
514	C19-C18	515	O2-O4
C1-C6-O3 Düzlemine			
516	C18-C22	517	Cl1-C22
518	Cl1-C18	519	C19-C22
520	C19-C18	521	O2-O4
C9-O1-C12 Düzlemine			
522	C18-C22	523	Cl1-C22
524	Cl1-C18	525	C19-C22
526	C19-C18	527	O2-O4
AÇILAR (Derece)			
443	C1-C6-C18	444	C22-C12-C20
445	Cl1-O3- C18	446	C1-O1-C18
447	C5-O3-C20	448	C9-C12-C18
AÇILAR (Radyan)			
449	C1-C6-C18	450	C22-C12-C20
451	Cl1-O3- C18	452	C1-O1-C18
453	C5-O3-C20	454	C9-C12-C18
BAĞ DERECESİ (MULLİKEN)			
654	C22-C18	655	Cl1-C22
656	Cl1-C18	657	C1-C19
658	O2-C22	659	C19-C18
BAĞ DERECESİ (LOWDİN)			
660	C22-C18	661	Cl1-C22
662	Cl1-C18	663	C1-C19
664	O2-C22	665	C19-C18
YÜKLER Mulliken (e-)			
706	Cl1	707	C1
708	C5	709	C6

710	C9	711	C10
712	C14	713	C15
714	C16	715	C12
716	C22	717	C18
718	O3		
Natural (e-)			
719	Cl1	720	C1
721	C5	722	C6
723	C9	724	C10
725	C14	726	C15
727	C16	728	C12
729	C22	730	C18
731	O3		
Elektrostatik (e⁻)			
732	Cl1	733	C1
734	C5	735	C6
736	C9	737	C10
738	C14	739	C15
740	C16	741	C12
742	C22	743	C18
744	O3		
Mulliken Valens (e-)			
745	Cl1	746	C1
747	C5	748	C6
749	C9	750	C10
751	C14	752	C15
753	C16	754	C12
755	C22	756	C18
757	O3		
Lowdin Valens (e-)			
758	Cl1	759	C1
760	C5	761	C6
762	C9	763	C10
764	C14	765	C15
766	C16	767	C12
768	C22	769	C18
770	O3		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu			
771	Cl1	772	C1
773	C5	774	C6
775	C9	776	C10
777	C14	778	C15
779	C16	780	C12
781	C22	782	C18
783	O3		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
784	Cl1	785	C1

786	C5	787	C6
788	C9	789	C10
790	C14	791	C15
792	C16	793	C12
794	C22	795	C18
796	O3		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu			
797	Cl1	798	C1
799	C5	800	C6
801	C9	802	C10
803	C14	804	C15
805	C16	806	C12
807	C22	808	C18
809	O3		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
810	Cl1	811	C1
812	C5	813	C6
814	C9	815	C10
816	C14	817	C15
818	C16	819	C12
820	C22	821	C18
822	O3		
Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi			
823	Cl1	824	C1
825	C5	826	C6
827	C9	828	C10
829	C14	830	C15
831	C16	832	C12
833	C22	834	C18
835	O3		
Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi			
836	Cl1	837	C1
838	C5	839	C6
840	C9	841	C10
842	C14	843	C15
844	C16	845	C12
846	C22	847	C18
848	O3		
ELEKTRONİK PARAMETRELER			
961	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı	962	Kararlılık İndeksi
963	Aktivasyon Enerji İndeksi	964	Hardness
965	Elektronegatiflik İndeksi	966	Kimyasal Potansiyel
967	Softness	968	Elektrofilik İndeks
969	HOMO	970	LUMO
971	Nükleofilik İndeks	972	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı (eV)
973	Kararlılık İndeksi (eV)	974	Aktivasyon Enerji İndeksi (eV)
975	Hardness (eV)	976	Elektronegatiflik İndeksi (eV)

977	Kimyasal Potansiyel (eV)	978	Softness (eV)
979	Electrofilik İndeks (eV)	980	HOMO (eV)
981	LUMO (eV)	982	Nükleofilik İndeks (eV)
983	relE	984	RelE aq
985	Dipol	986	CPK Area
987	CPK Volume	988	HBD Count
989	HBA Count	990	CPK Ovality
991	PSA	992	Polarizability
DİHEDRAL (Torsiyon) AÇISI (Derece)			
993	C1 C5 H2 H8	994	C5 O1 H2 H8
995	C1 C12 H2 H8	996	O3 C1 H2 H8
997	O2 C6 H2 H8		
DİHEDRAL (Torsiyon) AÇISI (Radyan)			
998	C1 C5 H2 H8	999	C5 O1 H2 H8
1000	C1 C12 H2 H8	1001	O3 C1 H2 H8
1002	O2 C6 H2 H8		

EK-3: FTALAZİN SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)

PIN	Parametreler	PIN	Parametreler
MESAFE (Å)			
1	N1 C25	2	N2 N6
3	N3 N6	4	N4 N6
5	O1 C25	6	C12 N6
7	C17 C25	8	C18 N6
9	C7 C14	10	C10 C25
11	C9 C25	12	O1 C25
13	O1 N4	14	O1 N1
15	O1 N2	16	C9 N6
17	C18 C14	18	C17 C14
19	C18 C25		
MESAFE + van der Waals (Å)			
20	N1(N1) C25(H28)	21	N2(N2) N6(N6)
22	N3(N3) N6(N6)	23	N4(N4) N6(N6)
24	O1(O1) C25(H28)	25	C12(H8) N6(N6)
26	C17(C17) C25(H28)	27	C18(H20) N6(N6)
28	C7(H2) C14(H11)	29	C10(C10) C25(H28)
30	C9(C9) C25(H28)	31	O1(O1) C25(H28)
32	O1(O1) N4(N4)	33	O1(O1) N1(N1)
34	O1(O1) N2(N2)	35	C9(C9) N6(N6)
36	C18(H20) C14(H11)	37	C17(C17) C14(H11)
38	C18(H20) C25(H28)		
YÜZEY DİK UZAKLIĞI (Å)			
N3 N4 O1 Düzlemine			
39	C17	40	C18
41	N1	42	N2
43	C12	44	C13
45	C25	46	C14
47	N6	48	C1
49	C4	50	C9
51	C10	52	C11
N1 C25 O1 Düzlemine			
67	N3	68	N4
69	C17	70	C18
71	C12	72	C13
73	C16	74	C14
75	N6	76	C1
77	C4	78	C9
79	C10	80	C11
C1 N6 C12 Düzlemine			
95	N3	96	N4
97	N1	98	N2
99	C17	100	C13

101	C25	102	C14
103	C7	104	C1
105	C4	106	C9
107	C10	108	C11
N3 N6 C25 Düzlemine			
123	O1	124	N1
125	N2	126	C17
127	C13	128	C12
129	N3	130	C14
131	C7	132	C1
133	C4	134	C9
135	C10	136	C11
O1 N6 N5 Düzlemine			
151	N3	152	N4
153	N1	154	N2
155	C17	156	C13
157	C25	158	C14
159	C7	160	C1
161	C4	162	C9
163	C10	164	C11
N1-N5-C25 Düzlemine			
179	N3	180	N4
181	N1	182	N2
183	C12	184	C13
185	C18	186	O1
187	C7	188	C1
189	C4	190	C9
191	C10	192	C11
N1-O1-N5 Düzlemine			
207	N3	208	N4
209	C17	210	N2
211	C12	212	C13
213	C25	214	C14
215	C7	216	C1
217	C4	218	C9
219	C10	220	C11
C4-N6-C18 Düzlemine			
235	C17	236	O1
237	N1	238	N2
239	C12	240	C13
241	C14	242	C12
243	C7	244	C1
245	N3	246	C9
247	C10	248	C11
C7-N5-C18 Düzlemine			
263	O1	264	N1
265	N2	266	C17

267	C13	268	C12
269	N3	270	N6
271	N4	272	C1
273	C4	274	C9
275	C10	276	C11
O1-C25-N6 Düzlemine			
291	C17	292	N4
293	N1	294	N2
295	C12	296	C13
297	C16	298	O1
299	C7	300	C1
301	N3	302	C9
303	C10	304	C11
N3-N4-N6 Düzlemine			
319	C17	320	C13
321	N1	322	O1
323	C12	324	C13
325	C25	326	C14
327	C7	328	C1
329	C4	330	C9
331	C10	332	C11
N3-N2-C25 Düzlemine			
347	C17	348	N6
349	N1	350	O1
351	C12	351	C13
353	N4	354	C14
355	C7	356	C1
357	C4	358	C9
359	C10	360	C11
YÜZEY DİK UZAKLIĞI (Å)+Vander Waals (Å)			
N3 N4 O1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
53	C17(C17)	54	C18(H20)
55	N1(N1)	56	N2(N2)
57	C12(H10)	58	C13(C13)
59	C25(H24)	60	C14(H11)
61	N6(N6)	62	C1(H1)
63	C4(H7)	64	C9(C9)
65	C10(C10)	66	C11(C11)
N1-C25-O1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
81	N3(N3)	82	N4(N4)
83	C17(C17)	84	C18(H20)
85	C12(H10)	86	C13(C13)
87	C16(H23)	88	C14(H11)
89	N6(N6)	90	C1(H1)
91	C4(H7)	92	C9(C9)
93	C10(C10)	94	C11(C11)
C1-N6-C12 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			

109	N3(N3)	110	N4(N4)
111	N1(N1)	112	N2(N2)
113	C15(H22)	114	C13(C13)
115	C25(H24)	116	C14(H11)
117	C7(H2)	118	C1(H1)
119	C4(H7)	120	C9(C9)
121	C10(C10)	122	C11(C11)
N3-N6-C25 düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
137	O1(O1)	138	N1(N1)
139	N2(N2)	140	C17(C17)
141	C13(C13)	142	C12(H10)
143	N3(N3)	144	C14(H11)
145	C7(H2)	146	C1(H1)
147	C4(H7)	148	C9(C9)
149	C10(C10)	150	C11(C11)
O1-N6-N5 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
165	N3(N3)	166	N4(N4)
167	N1(N1)	168	N2(N2)
169	C15(H22)	170	C13(C13)
171	C25(H24)	172	C14(H11)
173	C7(H2)	174	C1(H1)
175	C4(H7)	176	C9(C9)
177	C10(C10)	178	C11(C11)
N1-N5-C25 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
193	N3(N3)	194	N4(N4)
195	N1(N1)	196	N2(N2)
197	C12(H10)	198	C13(C13)
199	C18(H20)	200	O1(O1)
201	C7(H2)	202	C1(H1)
203	C4(H7)	204	C9(C9)
205	C10(C10)	206	C11(C11)
N1-O1-N5 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
221	N3(N3)	222	N4(N4)
223	C17(C17)	224	N2(N2)
225	C12(H10)	226	C13(C13)
227	C25(H24)	228	C14(H11)
229	C7(H2)	230	C1(H1)
231	C4(H7)	232	C9(C9)
233	C10(C10)	234	C11(C11)
C4-N6-C18 düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
249	C17(C17)	250	O1(O1)
251	N1(N1)	252	N2(N2)
253	C12(H10)	254	C13(C13)
255	C14(H11)	256	C12(H10)
257	C7(H2)	258	C1(H1)
259	N3(N3)	260	C9(C9)
261	C10(C10)	262	C11(C11)

C7-N5-C18 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
277	O1(O1)	278	N1(N1)
279	N2(N2)	280	C17(C17)
281	C13(C13)	282	C12(H10)
283	N3(N3)	284	N6(N6)
285	N4(N4)	286	C1(H1)
287	C4(H7)	288	C9(C9)
289	C10(C10)	290	C11(C11)
O1-C25-N6 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
305	C17(C17)	306	N4(N4)
307	N1(N1)	308	N2(N2)
309	C12(H10)	310	C13(C13)
311	C16(H23)	312	O1(O1)
313	C7(H2)	314	C1(H1)
315	N3(N3)	316	C9(C9)
317	C10(C10)	318	C11(C11)
N3-N4-N6 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
333	C17(C17)	334	C13(C13)
335	N1(N1)	336	O1(O1)
337	C12(H10)	338	C13(C13)
339	C25(H24)	340	C14(H11)
341	C7(H2)	342	C1(H1)
343	C4(H7)	344	C9(C9)
345	C10(C10)	346	C11(C11)
N3-N2-C25 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + van der Waals (Å)			
361	C17(C17)	362	N6(N6)
363	N1(N1)	364	O1(O1)
365	C12(H10)	366	C13(C13)
367	N4(N4)	368	C14(H11)
369	C7(H2)	370	C1(H1)
371	C4(H7)	372	C9(C9)
373	C10(C10)	374	C11(C11)
YÜZEY DOĞRU AÇISI (Derece)			
N3-N4-O1 Düzlemine			
384	C25 C19	385	N5 C19
386	N5 C22	387	N6 C16
388	C7 C16	389	C1 N5
N1-C25-O1 Düzlemine			
390	C14 C19	391	N5 C19
392	N5 C22	393	N6 C16
394	C7 C16	395	C1 N5
C1-N6-C12 Düzlemine			
396	C14 C22	397	N5 C22
398	N3 C22	399	C4 C14
400	C7 C14	401	C4 N5
N3-N6-C25 Düzlemine			
402	C14 C22	403	O1 C22

404	C1 C14	405	C7 C14
406	C1 O1	407	N5 C22
O1-N6-N5 Düzlemine			
408	C14 C25	409	N6 C22
410	C1 C22	411	C1 C14
412	C7 C25	413	C1 N3
N1-N5-C25 Düzlemine			
414	C14 C22	415	O1 C19
416	O1 C22	417	C1 C14
418	C7 C14	419	C1 C22
N1-O1-N5 Düzlemine			
420	C14 C22	421	N6 C19
422	C7 C22	423	C1 C16
424	C7 C25	425	C1 C22
C4-N6-C18 Düzlemine			
426	C17 C22	427	N5 C22
428	N1 C22	429	N6 C17
430	C7 C17	431	C1 N5
C7-N5-C18 Düzlemine			
432	C14 C22	433	O1 C22
434	N1 C22	435	C1 C14
436	C8 C14	437	C1 O1
O1-C25-N6 Düzlemine			
438	C17 C22	439	N5 C22
440	N1 C22	441	C4 C17
442	C7 C17	443	C1 N5
N3 N4 N6 Düzlemine			
444	C25 C19	445	N5 C19
446	O1 C22	447	O1 C16
448	C7 C25	449	C1 N5
N3-N2-C25 Düzlemine			
450	C25 C22	451	O1 C22
452	N1 C22	453	C1 C16
454	C7 C25	455	N6 O1
AÇILAR (Derece)			
375	O1 N5 C21	376	N3 N6 C25
377	N4 C14 C18	378	N3 N6 C25
379	C1 N5 C18	380	C9 C16 C25
381	C7 N6 C14	382	C1 N3 C16
383	N6 C13 C25		
AÇILAR (Radyan)			
780	O1 N5 C21	781	N3 N6 C25
782	N4 C14 C18	783	N3 N6 C25
784	C1 N5 C18	785	C9 C16 C25
786	C7 N6 C14	787	C1 N3 C16
788	N6 C13 C25		
BAĞ DERECEİ (MULLİKEN)			

456	C25 C18	457	C23 C18
458	O1 C18	459	O1 N6
460	O1 N5	461	O1 C25
462	O1 C24	463	C1 N6
464	C1 C25		
BAĞ DERECESİ (LOWDİN)			
465	C25 C18	466	C23 C18
467	O1 C18	468	O1 N6
469	O1 N5	470	O1 C25
471	O1 C24	472	C1 N6
473	C1 C25		
YÜKLER			
Mulliken (e⁻)			
474	C1	475	C4
476	C7	477	C8
478	C9	479	C10
480	C25	481	N6
482	N2	483	N3
484	N4	485	C18
486	O1	487	C12
488	C13	489	C14
490	N5		
Natural (e⁻)			
491	C1	492	C4
493	C7	494	C8
495	C9	496	C10
497	C25	498	N6
499	N2	500	N3
501	N4	502	C18
503	O1	504	C12
505	C13	506	C14
507	N5		
Elektrostatik (e⁻)			
508	C1	509	C4
510	C7	511	C8
512	C9	513	C10
514	C25	515	N6
516	N2	517	N3
518	N4	519	C18
520	O1	521	C12
522	C13	523	C14
524	N5		
Mulliken Valens (e⁻)			
525	C1	526	C4
527	C7	528	C8
529	C9	530	C10
531	C25	532	N6

533	N2	534	N3
535	N4	536	C18
537	O1	538	C12
539	C13	540	C14
541	N5		
Lowdin Valens (e-)			
542	C1	543	C4
544	C7	545	C8
546	C9	547	C10
548	C25	549	N6
550	N2	551	N3
552	N4	553	C18
554	O1	555	C12
556	C13	557	C14
558	N5		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
559	C1	560	C4
561	C7	562	C8
563	C9	564	C10
565	C25	566	N6
567	N2	568	N3
569	N4	570	C18
571	O1	572	C12
573	C13	574	C14
575	N5		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu			
576	C1	577	C4
578	C7	579	C8
580	C9	581	C10
582	C25	583	N6
584	N2	585	N3
586	N4	587	C18
588	O1	589	C12
590	C13	591	C14
592	N5		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
593	C1	594	C4
595	C7	596	C8
597	C9	598	C10
599	C25	600	N6
601	N2	602	N3
603	N4	604	C18
605	O1	606	C12
607	C13	608	C14
609	N5		
Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi			
610	C1	611	C4

612	C7	613	C8
614	C9	615	C10
616	C25	617	N6
618	N2	619	N3
620	N4	621	C18
622	O1	623	C12
624	C13	625	C14
626	N5		
Fukui Atomik Elektrofiliik Reaktivite İndeksi			
627	C1	628	C4
629	C7	630	C8
631	C9	632	C10
633	C25	634	N6
635	N2	636	N3
637	N4	638	C18
639	O1	640	C12
641	C13	642	C14
643	N5		
ELEKTRONİK PARAMETRELER			
729	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı	730	Kararlılık İndeksi
731	Aktivasyon Enerji İndeksi	732	Hardness
733	Elektronegatiflik İndeksi	734	Kimyasal Potansiyel
735	Softness	736	Elektrofiliik İndeks
737	HOMO	738	LUMO
739	Nükleofilik İndeks	740	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı (eV)
741	Kararlılık İndeksi (eV)	742	Aktivasyon Enerji İndeksi (eV)
743	Hardness (eV)	744	Elektronegatiflik İndeksi (eV)
745	Kimyasal Potansiyel (eV)	746	Softness (eV)
747	Elektrofiliik İndeks (eV)	748	HOMO (eV)
749	LUMO (eV)	750	Nükleofilik İndeks (eV)
751	relE	752	relEaq
753	Dipol	754	CPK Area
755	CPK Volume	756	HBD Count
757	HBA Count	758	CPK Ovality
759	PSA	760	Polarizability
DİHEDRAL (Torsiyon) AÇISI (Derece)			
761	C7 C19 O1 N5	762	C7 C19 C12 C14
763	C4 N2 N5 C19	764	C19 N5 C14 C8
765	C14 O1 N3 C19	766	N5 C19 C11 C8
DİHEDRAL (Torsiyon) AÇISI (Radyan)			
767	C7 C19 O1 N5	768	C7 C19 C12 C14
769	C4 N2 N5 C19	770	C19 N5 C14 C8
771	C14 O1 N3 C19	772	N5 C19 C11 C8

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Semiha KÖPRÜ

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 14 Ocak 1985, Kayseri

Medeni Durumu: Evli

Tel: +90 352 437 58 19

Fax: +90 352 437 49 01

email: semihaaydin@erciyes.edu.tr

Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi
38039 Talas / KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	EÜ Fen Bilimleri Enstitüsü	2010
Lisans	EÜ Fen Fakültesi	2007
Lise	Mustafa Eminoglu Anadolu Lisesi, Kayseri	2003

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2007- 2010	Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Araştırma Görevlisi
2010–Halen	Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi	Öğretim Görevlisi

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

- Özdemir N., İnkaya E., Sarıpınar E., Akyüz L., Özer İlhan Ö., Aydın S., Dinçer M., Büyükgüngör O., “Synthesis, spectroscopic (FT-IR/NMR) characterization, X-ray structure and DFT studies on (E)-2-(1-phenylethylidene)

hydrazinecarboximidamide nitrate hemimethanol”, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 114,175–182, 2013.

2. Karakuş G., Zengin B., Polat Z., Yenidünya A., Aydın S., “Cytotoxicity of three maleic anhydride copolymers and common solvents used for polymer solvation, *Polym. Bull.*”, 1591–1612, 2012.

BİLDİRİLER

1. Doğan N., Çağlar Yavuz S., Karataş H., Köprü S., Şahin O., Kökbudak Z., et al., "Yeni Oksotiazolidin Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu", Uluslararası Katılımlı 5. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, İSTANBUL, TÜRKİYE, 30 Mart - 2 Nisan 2017, pp.263-263
2. Memiş Y. , Çağlar Yavuz S., Köprü S., Sarıpınar E., "İmidazo[4,5] Piridin-2-on Türevlerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma Metodu (EC-GA) İle 4D-Qsar Analizi", Uluslararası Katılımlı 5. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, İSTANBUL, TÜRKİYE, 30 Mart - 2 Nisan 2017, pp.262-262
3. Çağlar Yavuz S., Memiş Y. , Köprü S., Sarıpınar E., "4D-QSAR Analysis and Pharmacophore Modeling: Electron Conformational-Genetic Algorithm Approach for Imidazo Derivatives", 5th International Bau Drug Design Congress, İSTANBUL, TÜRKİYE, 19-21 Ekim 2017, pp.163-164.
4. Özmen Ö., Sari F.N., Kiliç Dokan F., Köprü S., Akşit I., Sinanoğlu C., "Nano Parçacık Katkılı Yağlayıcı Akışkanda Katkı Malzemesinin Fonksiyonlandırılması", The Second International Symposium on Industrial Design & Engineering (ISIDE2017), NEVŞEHİR, TÜRKİYE, 13-15 Eylül 2017, pp.41-47.
5. Köprü S., Sarıpınar E., 4D-QSAR Studies And Pharmacophore Modelling Of Phenylpyrazine Derivatives As Phosphodiesterase 10a İnhibitors By EC-GA Method, Mesmap-3_ Nisan 2017.
6. Köprü S., Sarıpınar E., Application Of EC-GA Method To Phthalazine Analogues As Gaba_a Receptor Antagonists, Mesmap-3_ Nisan 2017.
7. Memiş Y., Çağlar Yavuz S., Köprü S., Sarıpınar E., İmidazo[4,5] Piridin-2-On Türevlerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma Metodu (EC-GA) İle

- 4D-Qsar Analizi , 5. İlaç Kimyası Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi- Antalya Mart 2017.
8. Özalp A., Çağlar Yavuz S., Köprü S., Kökbudak Z., Sarıpınar E., Elektron konformasyonel genetik Algoritma 4D QSAR metodu ile benzodiazepin serisinde gI50 aktivitesi için Farmakofor Belirlenmesi ve Biyoaktivite hesabı 3. İlaç Kimyası Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi- Antalya Mart 2015.
 9. Köprü S., Sarıpınar E., Alkinilfenoksiasetik Asit Türevlerinin Elektron-Konformasyon Genetik Algoritma (EC-GA) Yöntemi ile 4D-QSAR Analizi, 3. İlaç Kimyası Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi- Antalya Mart 2015.
 10. Sarıpınar E., Özer İlhan İ., Öztürk Küp F., Duman F., Köprü S., Çadır M., Karbohidrazit Türevlerinin Sentezi, Antimikrobiyal aktivitesi ve Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu İle 4D-QSAR Analizi, 2. İlaç Kimyası Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi-2014 Antalya.
 11. Sarıpınar E., Köprü S., Çağlar S., Memiş Y., İlaç Tasarımında 4D-QSAR Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu: Bilgisayar Destekli Emre Yazılımı ve Uygulamaları, 1. İlaç Kimyası Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi-2013 Antalya-TURKEY
 12. Çağlar S., Köprü S., Keskin H., Sarıpınar E., 4D-QSAR EC-GA Metodu İle Benzotiyenopirimidin Bileşik Serisinin Farmakofor Grubunun Belirlenmesi Ve Biyoaktivite Hesabı, III. Fiziksel Kimya Günleri -Balıkesir-2012.
 13. Gülderen Karakuş, Zubeyde Akın Polat, Mesut Karahan, Semiha Aydın, Poli (maleik anhidrit-ko-stiren) Kopolimerinin, Prokainamid Hidroklorür ile Türevlendirilmesi, Karakterizasyonu ve Sitotoksik Potansiyellerinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi, III. Fiziksel Kimya Günleri-2012, Balıkesir.
 14. Karakuş G., Şahin Yağlıoğlu A., Karahan M., Aydın S., Maleik Anhidrit-Stiren Kopolimerinin Prokainamid Hidroklorür ile Türevlendirilmesi, Karakterizasyonu ve Antiproliferatif Aktivitesinin İncelenmesi, III. Ulusal Polimer Bilim ve Teknoloji Kongresi-2012, Çanakkale
 15. Karakuş G., Bayram Zengin H., Akın Polat Z., Fazıl Yenidünya A., Aydın S., Serbest Radikal Kopolimerleşmesi ile Sentezlenen Üç Farklı Maleik Anhidrit

Kopolimerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Sitotoksik Potansiyellerinin İncelenmesi, 25. Ulusal Kimya Kongresi-2011, Erzurum.

SERTİFİKA, KURS VE EĞİTİMLER

1. GC-MS cihazı kullanımı ve uygulamaları, 2015
2. HPLC cihazı kullanımı ve uygulamaları, SEM laboratuvar cihazları, 2012
3. HPLC cihazı kullanımı ve uygulamaları, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 2012
4. Bet Cihazı kullanımı sertifikası, Terra laboratuvar A.Ş., 2010
5. FT_IR cihazı kullanımı ve uygulamaları, Tetra Teknolojik Sistemler, 2010
6. NMR Cihazı kullanımı ve uygulamaları, Anatek, 2007
7. ICP-MS Cihazı kullanımı ve uygulamaları, SEM laboratuvar cihazları, 2007
8. Elementel Analiz Cihazı kullanımı sertifikası, Dolunay laboratuvar cihazları, 2007