

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ELEKTRON KONFORMASYONEL GENETİK
ALGORİTMA 4D QSAR METODU İLE PİRAZOL,
BENZOTRİAZİN, DİBENZAZOSİN VE KİNAZOLİN
SERİLERİNDE FARMAKOFOR BELİRLENMESİ VE
BİYOAKTİVİTE HESABI**

**Tezi Hazırlayan
Kader ŞAHİN**

**Tezi Yöneten
Prof.Dr. Emin SARIPINAR**

**Kimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Ağustos 2010
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ELEKTRON KONFORMASYONEL GENETİK
ALGORİTMA 4D-QSAR METODU İLE PİRAZOL,
BENZOTRIAZİN, DİBENZAZOSİN VE KİNAZOLİN
SERİLERİNDE FARMAKOFOR BELİRLENMESİ VE
BİYOAKTİVİTE HESABI**

**Tezi Hazırlayan
Kader ŞAHİN**

**Tezi Yöneten
Prof.Dr. Emin SARIPINAR**

**Kimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Bu çalışma TÜBİTAK (Proje no: 107T385) ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Projeleri Birimi tarafından FBD-09-924 kodlu proje ile desteklenmiştir**

**Ağustos 2010
KAYSERİ**

Prof. Dr. Emin SARIPINAR danışmanlığında **Kader ŞAHİN** tarafından hazırlanan “Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma 4D-QSAR Metodu ile Pirazol, Benzotriazin, Dibenzazosin ve Kinazolin Serilerinde Farmakofor Belirlenmesi ve Biyoaktivite Hesabı” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya** Anabilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

06.08.2010

JÜRİ:

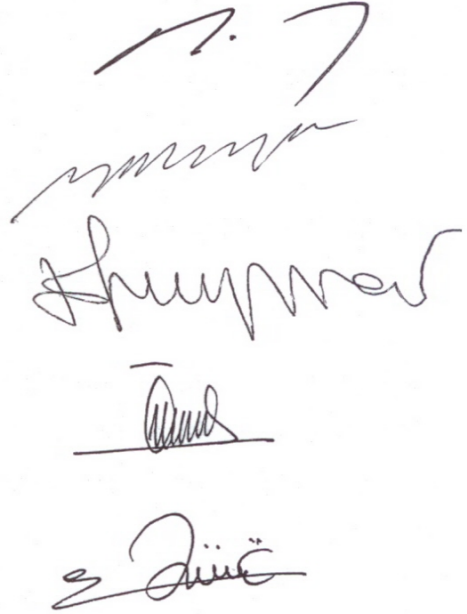
Başkan: Prof. Dr. Adem ÖNAL

Üye : Prof. Dr. Yahya GÜZEL

Üye : Prof. Dr. Emin SARIPINAR

Üye : Doç. Dr. İlhan Özer İLHAN

Üye : Doç. Dr. Zülbiye ÖNAL



ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulunun 10.08/2010 tarih ve 2010/28-09 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

10.08. / 2010



Prof. Dr. Nusret AYYILDIZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren sayın hocam Prof. Dr. Emin SARIPINAR' a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım esnasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez izleme komitesi üyeleri Prof. Dr. Yahya GÜZEL ve Doç. Dr. Zülbiye ÖNAL'a teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Nazmiye GEÇEN, Ersin YANMAZ ve Semiha AYDIN'a teşekkür ederim.

Bu çalışmayı destekleyen ERCİYES ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ BİRİMİ ve TÜBİTAK yetkililerine teşekkür ederim.

Hayatımın her anında beni destekleyerek bugünlere gelmeme vesile olan pek kıymetli annem Saniye ŞAHİN, babam M. Selim ŞAHİN, kardeşlerim Serkan ŞAHİN, M. Serdar ŞAHİN ve M. Salih ŞAHİN'e desteklerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**ELEKTRON KONFORMASYONEL GENETİK ALGORİTMA 4D-QSAR
METODU İLE PİRAZOL, BENZOTRIAZİN, DİBENZAZOSİN VE
KİNAZOLİN SERİLERİNDE FARMAKOFOR BELİRLENMESİ VE
BİYOAKTİVİTE HESABI**

Kader ŞAHİN
Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Doktora Tezi, Ağustos 2010
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

ÖZET

Bu çalışmada pirazol, benzotriazin, dibenzazosin, kinazolin türevlerinin antikanser aktivitesinden sorumlu farmakofor gruplarının belirlenmesi ve bileşik serilerinin nicel aktivite tahmini elektron konformasyonel genetik algoritma (EC-GA) metodu kullanılarak yapılmıştır. Bunun için kapsamlı bir 4D-QSAR program paketi (EMRE, ECSP ve Aktivite kodları) geliştirilmiştir. Çalışmanın ilk kısmında, serilerdeki her bir bileşiğin konformasyonel analiz ve kuantum kimyasal hesaplamaları PM3 metodu ile yapılmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda elde edilen verilerden yararlanılarak EMRE programı ile her bir konformer için üç boyutlu elektron konformasyonel uygunluk matrisleri (ECMC) hazırlanmıştır. Daha sonra ECSP programı ile farmakofor grup, yani elektron konformasyonel alt matris (ECSA) belirlenmiştir. Pirazol, benzotriazin, dibenzazosin, kinazolin serilerindeki bileşiklerin her bir konformeri için sırasıyla 204, 485, 680 ve 479 moleküler parametreler EMRE programı ile hazırlanmıştır. İnhibisyon aktivitelerini etki eden en önemli parametre gruplarının belirlenmesi ve teorik aktivite değerlerini bulmak için genetik algoritma ve doğrusal olmayan en küçük kareler (lsqnonlin) yöntemi her iki seri için de kullanılmıştır. Seriler, eğitim ve test seti olmak üzere sınıflandırılarak optimizasyonu yapılmıştır. Pirazol, benzotriazin, dibenzazosin, kinazolin serilerinde regrasyon katsayıları eğitim seti için sırasıyla 0.774, 0.900, 0.856 ve 0.876 test seti için sırasıyla 0.803, 0.912, 0.649 ve 0.728 bulunmuştur. Bu seriler için çapraz doğrulama katsayıları (q^2) ise sırasıyla 0.624, 0.812, 0.649 ve 0.728 dir.

Anahtar Kelimeler: İlaç tasarımı, QSAR, farmakofor, elektron konformasyonel metot, kanser, genetik algoritma.

**PHARMACOPHORE IDENTIFICATION AND BIOACTIVITY
CALCULATION FOR PYRAZOL, BENZOTRIAZIN, DIBENZAZOCINE AND
QUINAZOLINE DERIVATIVES BY ELECTRON CONFORMATIONAL-
GENETIC ALGORITHM 4D QSAR METHOD**

Kader ŞAHİN

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

Ph.D. Thesis, August 2010

Thesis Supervisor: Prof.Dr. Emin SARIPINAR

ABSTRACT

We report here the results of pharmacophore (Pha) identification and quantitative anticancer activity prediction for the class of triaminotriazine and benziladenozin derivatives using the electron conformational genetic algorithm (EC-GA) method. We present comprehensive pharmacophore identification, molecular descriptor and activity calculation program package (EMRE, ECSP and codes of activity) which runs on personal computers. In the first part, the EC matrices of congruity (ECMCs) are constructed from data of conformational analysis and electronic structure calculation of each of the molecules in the compound series by EMRE programme. Later, the ECMC is processed by means of a special program of matrix comparisons (ECSP) in order to reveal the EC submatrix of activity (ECSA). The molecular descriptors of the compounds were performed with EMRE which is prepared by us and these descriptors are used in Matlab 7.0 programme for calculating the activity. 204, 485, 680 and 479 of molecular descriptors respectively for Pyrazol, Benzotriazine, dibenzazocines and kinazoline derivatives are available for predicting biological activity. To select important variables for describing the inhibition activities, the variable selection method using genetic algorithm and nonlinear least square regression methods were applied. In pyrazol, benzotriazine, dibenzazocines and kinazoline derivatives, regression coefficient values are 0.774, 0.900, 0.856 and 0.876 for training; 0.803, 0.912, 0.649 and 0.728 for test respectively. Cross validation coefficient values are 0.624, 0.812, 0.649 and 0.728 respectively.

Keywords: Drug Design, QSAR, Pharmacophore, Electron Conformational Method, Cancer, Genetic Algorithm

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
 1. BÖLÜM	 1
GİRİŞ	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. İlaç.....	4
1.3. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı.....	4
1.4. Hesaplmalı Kimya.....	4
 2. BÖLÜM	 6
QSAR	6
2. 1. QSAR’a Genel Bakış	6
2.2. QSAR’ın Temel İlkeleri.....	7
2.3. Hansch Analizi	10
2.4. Free-Wilson Analizi	10
2.5. QSAR Teorisi.....	10
2.6. QSAR Modelinin Geliştirilmesi.....	10
2.7. 2D-QSAR Analizi	11
2.8. 3D-QSAR.....	12
2.9. 4D-QSAR.....	13
2.10. 5D QSAR	13
2.11. 6D QSAR	14
2.12. Moleküler Modelleme ve QSAR	14
 3. BÖLÜM	 16
MATERYAL VE METOT	16

3.1. Materyal	16
3.2. Metot	17
3.3. Elektron Topolojik Metot.....	17
3.4. Elektron Konformasyonel Metot	18
3.4.1. ECMC Matrislerinin Oluşturulması	19
3.4.2. Farmakofor Tanımlama.....	19
3.4.3. APS ve AG Grupları	22
3.4.4. Aktivitenin Genel Formülü	23
3.5. Genetik Algoritma.....	28
3.5.1. Genetik Algoritmaların Temel Teoremi ve Basit Genetik Algoritma	29
3.5.2. Çözümlerin Kodlanması.....	31
3.5.3. İlk Populasyonun Oluşturulması	31
3.5.4. Uygunluk Değerinin Hesaplanması	31
3.5.5. Çoğalma İşleminin Uygulanması.....	31
3.5.6. Çaprazlama İşleminin Uygulanması	32
3.5.7. Mutasyon İşleminin Uygulanması	32
3.5.8. Yeni Kuşağın Oluşması ve Döngünün Durdurulması.....	33
3.5.9. Genetik Algoritmalarda Parametre Seçimi	33
3.5.10. Genetik Algoritmaların Uygulama Alanları.....	34
3.6. Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu	34
3.6.1. EMRE Yazılım Sisteminin Geliştirilmesi.....	38
3.6.2. Adım 1: Bileşik Serisinin Seçimi.....	41
3.6.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz.....	42
3.6.4. Adım 3: ECMC	48
3.6.5. Adım 4: Farmakofor Belirleme.....	51
3.6.6. Adım 5: APS, AG Grupları ve Parametre Hazırlama	59
3.6.7. Adım 6: Aktivite Hesabı, Optimizasyon ve İstatistiksel Analiz	65
4. BÖLÜM	73
BULGULAR.....	73
4.1. ECMC Matrislerinin Hazırlanması ve Farmakofor Bulunması	73
4.2. Aktivite Hesaplamasında Kullanılan Parametreler	83
4.3. Aktivite Hesaplamaları.....	102

4.3.1. Pirazol, Benzotriazin, Dibenzazosin ve kinazolin Serilerinin Eğitim ve Test Seti Olarak Hesaplanması	102
5. BÖLÜM	125
SONUÇ	125
5.1. EMRE, ECSP ve Matlab Yazılımları.....	125
5.2. Pirazol, Benzotriazin, Dibenzazosin ve Kinazolin Türevinin Teorik Aktivite Hesaplama Sonuçları.....	126
KAYNAKLAR	151
ÖZGEÇMİŞ	158

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. QSAR teknikleri ve kullanılan parametreler.	14
Tablo 3.1. Pirazol serisinden 27. bileşiğe ait 64 adet konformer için bağıl enerji ve boltzmann değerleri.....	43
Tablo 3.2. Benzotriazin serisinden 40. bileşiğe ait 8 adet konformer için bağıl enerji ve boltzmann değerleri.....	44
Tablo 3.3. Dibenzazosin serisinden 45. bileşiğe ait 2 adet konformer için bağıl enerji ve boltzmann değerleri.....	44
Tablo 3.4. Kinazolin serisinden 53. bileşiğe ait 18 adet konformer için bağıl enerji ve boltzmann değerleri.....	45
Tablo 3.5. Bu çalışmada kullanılan parametrelerin kabaca tanımı.	65
Tablo 4.1. (a) Pirazol serisinde referans bileşiğe ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri (c) Düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri (d) Bütün bileşiklerin bütün konformerleri için tolerans değerleri.....	79
Tablo 4.2. (a) Benzotriazin serisinde referans bileşiğe ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri (c) Düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri (d) Bütün bileşiklerin bütün konformerleri için tolerans değerleri.....	80
Tablo 4.3. (a) Dibenzazosin serisinde referans bileşiğe ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri (c) Düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri (d) Bütün bileşiklerin bütün konformerleri için tolerans değerleri.	81
Tablo 4.4. (a) Kinazolin serisinde referans bileşiğe ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri (c) Düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri (d) Bütün bileşiklerin bütün konformerleri için tolerans değerleri.	82
Tablo 4.5. Pirazol serisi için hesaplamalarda kullanılan parametreler.....	84
Tablo 4.6. Benzotriazin serisi için hesaplamalarda kullanılan parametreler.	86
Tablo 4.7. Dibenzazosin serisi için hesaplamalarda kullanılan parametreler.	90
Tablo 4.8. Kinazolin serisi için hesaplamalarda kullanılan parametreler.	97
Tablo 4.9. Pirazol serisi için elde edilen kj değerlerine göre hesaplanan $-\log(\text{IC}_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (1-6).	104

Tablo 4.10. Pirazol serisi için elde edilen k_j değerlerine göre hesaplanan $-\log(IC_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (7-12).	105
Tablo 4.11. Pirazol serisi için hesaplamalardan elde edilen k_j değerleri ve parametreler.	107
Tablo 4.12. Benzotriazin serisi için elde edilen k_j değerlerine göre hesaplanan $-\log(IC_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (1-5).	108
Tablo 4.13. Benzotriazin serisi için elde edilen k_j değerlerine göre hesaplanan $-\log(IC_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (6-9).	109
Tablo 4.14. Benzotriazin serisi için hesaplamalardan elde edilen k_j değerleri ve parametreler.	111
Tablo 4.15. Dibenzazosin serisi için elde edilen k_j değerlerine göre hesaplanan $-\log(IC_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (1-6).	112
Tablo 4.16. Dibenzazosin serisi için elde edilen k_j değerlerine göre hesaplanan $-\log(IC_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (7-10).	113
Tablo 4.17. Dibenzazosin serisi için hesaplamalardan elde edilen k_j değerleri ve parametreler.	115
Tablo 4.18. Kinazolin serisi için elde edilen k_j değerlerine göre hesaplanan $-\log(1/IC_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (1-8).	115
Tablo 4.19. Kinazolin serisi için elde edilen k_j değerlerine göre hesaplanan $-\log(1/IC_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (9-15).	117
Tablo 4.20. Kinazolin serisi için hesaplamalardan elde edilen k_j değerleri ve parametreler.	119
Tablo 4.21. Pirazol serisi için leave one out hesaplama sonuçları.	122
Tablo 4.22. Benzotriazin serisi için leave one out hesaplama sonuçları.	123
Tablo 4.23. Dibenzazosin serisi için leave one out hesaplama sonuçları.	124
Tablo 4.24. Kinazolin serisi için leave one out hesaplama sonuçları.	124
Tablo 5.1. Pirazol türevlerinin 12 parametreye göre deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.	131
Tablo 5.2. Pirazol serisinde 12 k_j için kullanılan parametreler.	135
Tablo 5.3. Benzotriazin türevlerinin 9 parametreye göre deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.	137
Tablo 5.4. Benzotriazin serisi için teorik aktivite hesaplamalarında kullanılan 9 k_j değeri ve moleküler parametreler.	139

Tablo 5.5. Dibenzazosin türevlerinin 10 kappaya göre deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.	142
Tablo 5.6. Dibenzazosin serisinde teorik aktiviteyi hesaplamak için kullanılan 10 κ j değeri ve moleküler parametreler.....	144
Tablo 5.7. Kinazolin türevlerinin 15 kappaya göre deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.	146
Tablo 5.8. Kinazolin serisinde teorik aktiviteyi hesaplamak için kullanılan 10 κ j değeri ve moleküler parametreler.....	148

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1. Serbest haldeki ilaç molekülünün konformerlerinin ve bağ yapmış ilaç-biyoalıcı yapısının enerji karşılaştırmaları.	27
Şekil 3.2. İlaç tasarımında EMRE yazılım sisteminin basamakları.	37
Şekil 3.3. EC-GA metodunda takip edilen aşamalar.	40
Şekil 3.4. Pirazol, Benzotriazin, Dibenzazosin ve Kinazolin moleküllerine ait temel iskeletler.	41
Şekil 3.5. Pirazol serisinden 1. bileşiğe ait 6 adet konformerin üst üste çakıştırılması.	47
Şekil 3.6. Benzotriazin serisinden 1. bileşiğe ait 4 adet konformerin üst üste çakıştırılması.	47
Şekil 3.7. Dibenzazosin serisinden 1.bileşiğe ait 4 adet konformerin üst üste çakıştırılması.	48
Şekil 3.8. Kinazolin serisinden 1.bileşiğe ait 4 adet konformerin üst üste çakıştırılması.	48
Şekil 3.9. Üç boyutlu ECMC'nin gösterimi.	49
Şekil 3.10. Emre programına ait girdiler sekmesi.	50
Şekil 3.11. Emre programına ait matris sekmesi.	50
Şekil 3.12. Pirazol serisi için en basit bileşiğe göre düzenlenmiş atm dosyası.	53
Şekil 3.13. Benzotriazin serisi için en basit bileşiğe göre düzenlenmiş atm dosyası.	54
Şekil 3.14. Dibenzazosin serisi için en basit bileşiğe göre düzenlenmiş atm dosyası.	55
Şekil 3.15. Kinazolin serisi için en basit bileşiğe göre düzenlenmiş atm dosyası.	56
Şekil 3.16. ECSP programına ait arayüz.	57
Şekil 3.17. Emre programına ait girdiler sekmesi.	59
Şekil 3.18. Emre programına ait parametrik sekmesi.	60
Şekil 3.19. Optimum tasarım prosesi.	66
Şekil 3.20. Genetik algoritmanın aşamaları.	69
Şekil 4.1. Pirazol serisinde 27. bileşiğinin 1. konformerine ait ECMC.	74
Şekil 4.2. Benzotriazin serisinde 40. bileşiğinin 1. konformerine ait ECMC.	75
Şekil 4.3. Dibenzazosin serisinde 45. bileşiğinin 1. konformerine ait ECMC.	76
Şekil 4.4. Kinazolin serisinde 53. bileşiğinin 1. konformerine ait ECMC.	77
Şekil 4.5. Pirazol serisi için optimum parametre sayısına karşılık regresyon katsayısı grafiği.	120

Şekil 4.6. Benzotriazin serisi için optimum parametre sayısına karşılık regresyon katsayısı grafiği.	121
Şekil 4.7. Dibenazosin serisi için optimum parametre sayısına karşılık regresyon katsayısı grafiği.	121
Şekil 4.8. Kinazolin serisi için optimum parametre sayısına karşılık regresyon katsayısı grafiği.	122
Şekil 5.1. Pirazol bileşik serisi için aktif fragmenti gösteren ECSA ve farmakofor grubu temsil eden atomlar	127
Şekil 5.2. Benzotriazin bileşik serisi için aktif fragmenti gösteren ECSA ve farmakofor grubu temsil eden atomlar.	128
Şekil 5.3. Dibenazosin bileşik serisi için aktif fragmenti gösteren ECSA ve farmakofor grubu temsil eden atomlar.	129
Şekil 5.4. Kinazolin bileşik serisi için aktif fragmenti gösteren ECSA ve farmakofor grubu temsil eden atomlar.	130
Şekil 5.5. Pirazol serisinde 12 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin eğitim seti için çizilmiş R2 grafiği.	136
Şekil 5.6. Pirazol serisinde 12 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin test seti için çizilmiş R2 grafiği.	136
Şekil 5.7. Referans bileşiğin van der Waals yüzey alanı.	140
Şekil 5.8. Benzotriazin serisinde 9 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin eğitim seti için çizilmiş R2 grafiği.	141
Şekil 5.9. Benzotriazin serisinde 9 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin test seti için çizilmiş R2 grafiği.	141
Şekil 5.10. Dibenazosin serisinde 10 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin eğitim seti için çizilmiş R2 grafiği.	145
Şekil 5.11. Dibenazosin serisinde 10 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin test seti için çizilmiş R2 grafiği.	145
Şekil 5.12. Kinazolin serisinde 15 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin test seti için çizilmiş R2 grafiği.	149
Şekil 5.13. Kinazolin serisinde 15 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin test seti için çizilmiş R2 grafiği.	149

1. BÖLÜM

GİRİŞ

1.1. Giriş

Vücudumuzda tüm organlar hücrelerden oluşur. Hücreler vücudumuzun en küçük yapıtaşlarıdır ve ancak mikroskopla görülebilirler. Sağlıklı vücut hücreleri (kas ve sinir hücreleri hariç) bölünebilme yeteneğine sahiptirler. Ölen hücrelerin yenilenmesi ve yaralanan dokuların (vücut içi ve dışındaki) onarılması amacıyla bu yeteneklerini kullanırlar. Fakat bu yetenekleri de sınırlıdır. Sonsuz bölünemezler. Her hücrenin hayatı boyunca belli bir bölünebilme sayısı vardır. Sağlıklı bir hücre gerektiği yerde ve gerektiği kadar bölüneceğini bilir. Buna karşın kanser hücreleri, bu bilinci kaybeder, kontrolsüz bölünmeye başlar ve çoğalırlar. Kanser hücreleri birikerek tümörleri (kitleleri) oluştururlar, tümörler normal dokuları sıkıştırabilirler, içine sızabilirler ya da tahrip edebilirler. Eğer kanser hücreleri oluştukları tümörden ayrılırsa, kan ya da lenf dolaşımı aracılığı ile vücudun diğer bölgelerine gidebilirler. Gittikleri yerlerde tümör kolonileri oluşturur ve büyümeye devam ederler. Kanser bu şekilde vücudun diğer bölgelerine yayılması olayına metastaz adı verilir. Kanserler oluşmaya başladıkları organ ve mikroskop altındaki görünüşlerine göre sınıflandırılırlar. Farklı tipteki kanserler, farklı hızlarda büyürler, farklı yayılma biçimleri gösterirler ve farklı tedavilere cevap verirler. Bu nedenle kanser hastalarının tedavisinde, var olan kanser türüne göre farklı tedaviler uygulanır. Kanser günümüzde en çok insan ölümüne neden olan hastalıklar arasında olduğu için önemi giderek artan bir sağlık ve yaşam sorunu durumundadır. Ölüm nedeni olarak, kalp ve damar hastalıklarının hemen ardından gelmektedir. Batı toplumlarında, erişkinlerde her yıl 100 bin de 150–300 kişi kansere yakalanmaktadır. 60 yaşın üzerindeki grupta ise kanser sıklığı çok artmakta 300 kişide

4–5 civarına yükselmektedir. Ülkemizde her yıl 150 bin kişinin kansere yakalandığı tahmin edilmektedir. Bu nedenle kanser hastalığının tedavisi için en etkili ve yan etkisi de en aza indirilmiş ilaç geliştirilme aciliyeti doğmuştur. Yeni kanser tedavilerinin geliştirilmesinde çok büyük ilerlemeler kat edilmesine rağmen çoğu kanser ilaçları yüksek yan etkiye sahiptir ve kanserli hücreler tarafından direnç gösterilmektedirler. Bazı tedaviler hem kanserli hücreleri etkiler hemde normal dokuların zarar görmesini engeller [1]. Kanser hastalığının kontrolünde anti-kanser ilaçların geliştirilmesi çok önemli adımlardan biridir.

Bu çalışmada kanser inhibisyon aktivitesinden dolayı pirazol [2], benzotriazin [3], dibenzazosin [4], kinazolin [5] türevlerinin incelenmesi ve anti-kanser ilaçların geliştirilmesi öncelikli hedefimizdir.

Güçlü checkpoint kinase 1 (Chk1) inhibitörü olarak pirazol serileri serin/treonin protein enzimleridir. Bu seriler DNA hasarlı kontrol noktalarında anahtar bir rol oynarlar [2]. Check point kinase 1 (Chk 1) kanser tedavisinde yeni hedef olarak gösterilmektedir. Tirozin enzimlerinin Src ailesi yüksek oranda homolog proteinler olan Src, Yes, Fyn, Lyn, Hck, Blk, Brk, Fgr, Frk, Srm, Lck, and Yrk'lerden oluşur. Src enzim inhibitörlerinin miyokardiyal enfarktüs, felç, kemik erimesi, tümör ilerlemesi özellikle göğüs, yumurtalık ve pankreas kanserlerinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir [3]. Dibenzazosinler, 17b-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 (17b-HSD3) inhibitörü olarak tanımlanırlar. 17b-HSD3 testislerde ve seminal keseciklerinde yüksek oranda salgılanırlar. Testesteron biyosentezinde 17b-HSD3'nin rolü bu enzimi prostat kanserinin tedavisi için küçük moleküllerin tanımlanmasında cazip bir molekül yapmaktadır [4]. Kinazoline tirozin enzim inhibitörleridir. Bu enzimlerin mekanizma vasıtasıyla mutasyon veya aşırı salgılama gibi düzensiz aktivasyonları klinik kanserlerin büyük yüzdelerinin öncüsü olabilir. Etkili antikanser ilaçlarının yeni bir çeşidi olarak tirozin kinaz enzimleri hücrel sinyal dönüşümleri için önemli bir araçtır [5].

İdeal ilaç geliştirmedeki amaç daha etkili, daha az toksik, daha az yan etkili olan ilaçlar elde etmektir. Yeni ilaç geliştirilmesi, uzun, zahmetli ve oldukça yüksek harcamaları gerektiren bir süreçtir. Son zamanlarda yapılan bir hesaplama göre, yeni ilaç geliştirilmesi yaklaşık 12-15 yılı ve yaklaşık 1 milyar USD harcamayı gerektirmektedir. Sürecin bu kadar uzun olması, yeni ilaç geliştirilmesinin zorluğu hakkında ipucu

vermektedir. Deneysel çalışmalar yapmadan-bilgisayar hesaplamalarından yararlanarak-ilaçların yapıları hakkında ön bilgiye sahip olunabilmektedir. Elde edilen bu ön bilgiler kullanılarak, ilaçta olması gereken özellikler belirlenerek, uygun bileşiklerin sentezi gerçekleştirilebilir. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı, (Computer-Assisted Drug Design, CADD) ilaç geliştirme çalışmaları için ortaya çıkan bir tekniktir [6] ve ilaç olarak kullanılan biyolojik olarak aktif bileşiklerin optimizasyonu, tasarımı ve araştırılması aşamalarını içeren bilgisayar destekli tekniklerin, QSAR da dâhil, çok geniş bir uygulama alanına sahiptir. Bilgisayar-destekli ilaç tasarım yöntemleri ve programları, deneysel yöntemler kullanılarak bir ilacın keşfinden ticari olarak satılmasına kadar geçen sürenin ve maliyetinin düşürülmesi amacıyla, son yıllarda hem ilaç firmaları hem de üniversitelerde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu nedenle pek çok uygulama alanı bulmuştur. Başlangıçta QSAR metodu bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerine göre aktiviteyi açıklamıştır. Fakat son zamanlarda biyomoleküller üç boyutlu olarak ele alınıp elektronik özellikleriyle aktivite değerleri bulunmuş ve bu çalışmalar 3D QSAR olarak adlandırılmıştır. QSAR yaklaşımlarındaki tüm gelişmeler hızlı bilgisayarların kullanımı ile olmuştur. Hesaplamalı metotlar ile yeni moleküllerin dizaynı; ilaçların biyolojik aktivitelerinin QSAR teknikleri ile incelenmesi, veri analizlerinin matematiksel ve istatistiksel yöntemleri; teorik ve hesaplamalı bilgisayar metotlarının uygulamaları yapılır.

Türkiye’de QSAR çalışmaları yapılmasına rağmen, henüz bu konuda program geliştirilmemiş olması, bu konuda çalışma yapan araştırma gruplarını paket programları yurtdışından yüksek ücretlerle temin etmek zorunda bırakmaktadır (örneğin piyasada çok kullanılan bir program olan sybyl’ın bir yıllık kira bedeli yaklaşık 25.000 Euro). Algoritmasını ortaya koyduğumuz ve büyük oranda yazılımlarını başardığımız QSAR ile ilgili programların (EMRE ve ECSP) piyasada bulunan ve yüksek maliyetli ticari programlara alternatif olacağını düşünmekteyiz. Hazırlanan yazılımlarla; deneysel aktivitesi bilinen bileşiklerin teorik aktivitelerinin öngörülmesi; aktivitesi deneysel olarak bilinmeyenlerin aktivitelerinin öngörülmesi ve bilinmeyen bileşiklerin tasarlanması amaçlanmaktadır.

1.2. İlaç

İnsanlara ya da hayvanlara bir hastalığın tedavisi, önlenmesi ya da teşhisi amacıyla verilen ve vücudun belirli bölgelerine etki ederek biyolojik süreci etkileyen moleküllerdir [7]. İlaçlar, ağrıları ya da başka rahatsız edici durumları dindirmek, zihin ve bedenin normal dışı durumlarını düzeltmek ve denetim altında tutmak için kullanılırlar.

1.3. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

Bilgisayarlar, ilaç tasarımı yöntemlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve yapı analizleri, yapı karşılaştırmaları, öncü bileşik tasarımı, aktif konformasyon ve farmakofor (Pharmacophore, Pha) belirlenmesi, protein ve bağlanma alanı yapısı, ligand bağlama ve QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship)'ıda içeren çok geniş bir uygulama alanına sahiptir. Son 20 yıl boyunca bu alandaki çalışmalar “yapı-aktivite ilişkisi” (Structure-Activity Relationship, SAR) ve “nicel yapı-aktivite ilişkisi” (Quantitative SAR, QSAR) başlığı altında yayınlanmıştır. Başlangıçta QSAR metodu bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerine göre aktiviteyi açıklamıştır. Fakat son zamanlarda biyomoleküller üç boyutlu olarak ele alınıp elektronik özellikleriyle aktivite değerleri bulunmuş ve bu çalışmalar 3D QSAR olarak adlandırılmıştır. QSAR yaklaşımlarındaki tüm gelişmeler hızlı bilgisayarların kullanımı ile olmuştur. Pratik bakımdan oldukça uzun ve zor olan böyle bir problemin çözümü; deneysel olarak belirli bir aktivite gösterdiği bilinen bileşikleri birbiri ile karşılaştırarak aktivitelerine neden olan ortak yapıdaki sorumlu fragmenti bulmakla olur. Böylece molekülün yapı-aktivite ilişkisinde, aktiviteden sorumlu olan temel üç boyutlu elektronik özelliği belirlenmiş olur [8-10].

1.4. Hesaplamalı Kimya

Teorik Kimya, kimyayı matematiksel yöntemlerle tanımlar. Kimyasal yapıları ve tepkimeleri temel fizik kanunlarına dayanarak açıklamaya çalışır. Hesaplamalı kimya ise teorik kimyacılar tarafından geliştirilmiş matematiksel yöntemleri uygular ve elde edilen sonuçları yorumlar, böylece deneysel kimya ile teorik kimya arasında bir köprü kurar. Hesaplamalı kimya ile sadece kararlı molekülleri değil, aynı zamanda kısa-ömürlü, kararsız araürünler ve geçiş hallerini de çalışmak mümkün olur. Bu şekilde,

gözlem yolu ile elde edilmesi mümkün olmayan moleküller ve tepkimeler hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bu hesaplamalar ile elde edilen nitel veya nicel sonuçlar, kimyacıların çok faydalı öngörülerde bulunmasını sağlar.

Deneysel çalışmaları desteklemek ya da deneysel çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla hesaplamalı yöntemleri kullanacak olan araştırmacılar için dört farklı seçenek vardır. Moleküler mekanik yöntemi (MM), *ab initio* yöntemi, density functional theory (DFT) ve yarı-denel (semiampirik) yöntem. Bu yöntemler kullanılarak bir bileşiğin konformerleri ve bu konformerlerin elektronik, geometrik, termodinamik ve kuantum kimyasal gibi özellikleri hesaplanarak QSAR, reaksiyon mekanizma, yapı aydınlatma gibi çalışmalarda kullanılır.

2. BÖLÜM

QSAR

2. 1. QSAR’a Genel Bakış

İlaç tasarımının temel özelliği; sadece istenilen etkiyi meydana getirme gücü ve yararlılık açısından değil aynı zamanda farmakokinetik özellikler ve yan etkiler açısından da sürekli olarak daha iyi analogları elde etmek amacıyla öncü bileşiklerin analoglarını sentez etmek ve onların biyolojik aktivitesini test etmektir. Bu konuda kabul edilen temel varsayım 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 (ya da özellik, reaktivite gibi), belirlenebilir.

Araştırmacılar, SAR çalışmalarına 19. yy’da başlamışlardır. Moleküllerin fizikokimyasal özelliklerini biyolojik aktivite ile nicel olarak ilişkilendiren ve “nicel yapı-aktivite ilişkisi, quantitative structure-activity relationship (QSAR)” olarak bilinen bu kavram ilk olarak 1960’ların başında Corwin Hansch [11] tarafından ortaya konuldu. O zamandan beri gelişen birçok yeni metot, ilaç araştırma alanında büyük değişiklikler meydana getirdi. Bu alandaki farklı bakış açılarını ortaya koyan birçok çalışma yayınlanmıştır [12-16].

Bu kavram zaman içerisinde gelişerek 2D-QSAR’dan 3D-QSAR’a ve son zamanlarda da 4D-QSAR [17]’a gelişmiştir.

2.2. QSAR'ın Temel İlkeleri

Nicel yapı aktivite ilişkisinin (Quantitative Structure Activity Relationship) ilk genel formülü, Crum-Brown ve Fraser tarafından 1868'de ortaya koyulmuştur. Farklı alkoloidlerle ilgili çalışmalarında temel azot atomlarının alkilasyonunun dikkate değer şekilde biyolojik etkinlik meydana getirdiğini gördüler. Böylece biyolojik aktivitenin (Φ), kimyasal yapının ("constitution") bir fonksiyonu olduğunu varsaydılar:

$$\Phi = f(C) \quad (2.1)$$

Richet [18], bileşiklerin toksisitesinin sudaki çözünürlüklerinin tersi bir yol takip ettiğini keşfetti. Böyle bir ilişki Eşitlik 2.1'e karşılık gelmektedir. Burada $\Delta\Phi$, biyolojik aktiviteler arasındaki farktır. Bu fark kimyasal ve özellikle de fizikokimyasal özelliklerdeki değişikliklerden ΔC kaynaklanmaktadır. ΔC , kimyasal yapıdaki değişiklikleri ifade etmektedir.

$$\Delta\Phi = f(\Delta C) \quad (2.1)$$

Tüm QSAR eşitlikleri eşitlik 2.1'e uyar. Çünkü biyolojik aktiviteler arasındaki fark, sadece lipofilitedeki ve/veya diğer fizikokimyasal özelliklerdeki değişiklikler ile ilişkilendirilebilir.

Meyer [19] ve Overton [20] birbirinden bağımsız olarak yaptıkları çalışmalarında yağ-su dağılıma katsayısı olarak ifade edilen lipofilit ile narkotik aktiviteler arasında doğrusal ilişki olduğunu gözlemlediler. Fühner ve Neubauer [21], homolog bir seri içerisinde biyolojik aktivitenin geometrik olarak arttığını (yani 1:3:3²:3³ gibi) fark ettiler. Biyolojik aktiviteyi arttırıcı grup katkısının bir kanıtı niteliğindeki bu sonuç daha sonraları diğer araştırmacılar tarafından da doğrulanmıştır.

QSAR metodu 1950'lerin ortalarından itibaren hızla gelişmeye başlamıştır: Bruice, Kharasch ve Winzler [22], ilk Free-Wilson tipi analizi olarak ele alınabilecek çalışmalarında tiroid hormonunun bir serisi için grup katkılarının biyolojik aktivite değerlerine etkisini formülize ettiler. Zahradnik [23-25], organik bileşiklerin reaktivitesini nicel olarak tanımlamak için kullanılan Hammett eşitliği (eş. 2.3) [26] kavramını biyolojik aktivite verilerine (eş. 2.4) de uygulamaya çalıştı.

$$\log k_{R-X} - \log k_{R-H} = Q\sigma \quad (2.3)$$

$$\log \tau_i - \log \tau_{Et} = \alpha\beta \quad (2.4)$$

Bu biyolojik Hammett eşitliğindeki τ_i terimi bir serideki i. üyenin aktivite değerini gösterir. τ_{Et} ise aynı serideki etil bileşiğinin biyolojik aktivite değeridir. β , sübtitüent sabiti (Hammett eşitliğindeki reaksiyon sabitine Q karşılık gelir). α terimi de biyolojik sistemi tanımlayan bir sabit olup Hammett eşitliğindeki σ elektronik parametresine karşılık gelir. Ne yazık ki eşitlik 2.4 sadece belirli olmayan biyolojik aktiviteler için geçerlidir (Çoğunlukla homolog serilerde ve belirli bir lipofilite değer aralığında).

1962’de Hansen [27], sübtitüe benzoik asitlerin toksisitesi ve sübtitüentlerin σ elektronik sabitleri arasında ilk gerçek Hammett tipi ilişkiyi türetti. Aynı yıl Corwin Hansch tarafından ilk QSAR çalışması “The correlation of the biological activity of phenoxyacetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficients”[11] yayınlandı.

Modern QSAR teknolojisi 1964’de Hansch – Fujita [28] ve Free-Wilson’nın [29] birbirinden bağımsız olarak ortaya çıkardıkları yayınları ile başlamıştır. Bu iki çalışma iki yeni QSAR metodunun gelişimine yol açtı. Bu çalışmalar daha sonra sırasıyla Hansch analizi ve Free-Wilson analizi olarak anılmıştır.

Hansch analizi olarak adlandırılan ve yaygın olarak kullanılan QSAR metodu aynı zamanda “ekstra termodinamik ya da lineer serbest-enerji ilişkisi yaklaşımı” olarak da bilinir. İkinci çalışma, Hansch analizini destekleyen ve belirli yapısal değişiklikler için oldukça kullanışlı olan Free-Wilson analizi olarak bilinmektedir. Her iki çalışma da matematiksel metot (eşitlik 2.1’deki f) olarak çoklu regresyon analizini kullanır fakat kimyasal özelliklerin tanımlanması açısından farklılık gösterirler. Free-Wilson analizi bileşiklerin iki boyutlu yapısından doğrudan türetilen kimyasal fragmentlere dayanırken, Hansch analizinde sübtitüent sabitleri ve diğer fizikokimyasal tanımlayıcılar kullanılır.

Günümüzde eşitlik 2.1’deki f terimini açıklamak için çok sayıda matematiksel metot mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanları: çoklu regresyon analizi (multiple regression analysis), temel bileşen ve faktör analizi (principal component and factor analysis),

temel bileşen regresyon analizi (principal component regression analysis), kısmi en küçük kareler yöntemi (partial least square, PLS), diskriminant analizi ve diğer sınıflandırma metotları ve yapay sinir ağları. Kimyasal yapıyı tanımlayan çok sayıda kimyasal tanımlayıcı ile çeşitli matematiksel metotlar birleştirilmiştir. Bu tanımlayıcılar için ansiklopedik yol gösterici niteliğindeki bir çalışma Tedeschini ve Consonni tarafından Handbook of Molecular Descriptors [30] adı altında sunulmuştur. Bu tanımlayıcıların tamamının kullanışlı olduğu kanıtlanmış değildir. Genel olarak bahsedilirse, deneysel nicelikler olarak sınıflandırılabilirler: log P, pKa (bu niceliklerde hesaplanabilirler), spektroskopik veriler; substituent sabitleri (elektronik, hidrofobik ve sterik); moleküler modelleme ve kuantum kimyasal hesaplamalardan elde edilen parametreler gibi.

Tipik biyolojik aktivite ölçümleri (eşitlik 2.1'deki C terimi), belirli bir etki üreten bir bileşiğin, bağlanma, birleşme, inhibisyon sabitleri ya da oran sabitlerine karşı çizilen doz-cevap eğrisinden (örn. ED₅₀ ya da ID₅₀) elde edilen molar konsantrasyon (C) değerleridir. Daha aktif bileşikler için daha geniş aralıkta değerler elde etmek amacıyla, ayrışma sabitleri ve molar konsantrasyon temelli niceliklerin genellikle çarpmaya göre tersi alınır. Termodinamik ya da kinetik sebeplere dayanarak, bu tür parametreler logaritmik dönüşüm yapılarak serbest-enerji ile ilgili niceliklere dönüştürülebilir. Böylece, eşitlik 2.1'deki Φ terimi için ifadeler $pC = -\log C = \log 1/C$ (örn. pED₅₀ ya da pIC₅₀), $\log K$ (K; bağlanma, inhibisyon veya oran sabiti) ve $\log 1 / K_d$ (K_d; ayrışma sabiti) şeklini alır. Genel olarak biyolojik ölçümün logaritmik dönüşümü sadece Hansch analizinde (veya diğer lineer serbest ilişkiye dayanan yöntemler) değil aynı zamanda nicel biyolojik ölçümlere uygulanan tüm QSAR yaklaşımlarında da kullanılır. Logaritmik dönüşümün kullanılma sebeplerinden birisi sonuçların daha iyi karşılaştırılabilmesidir. Bazen de sonuçlar sadece tek bir dozda ölçülen %etki olarak ifade edilir. Aslında bu tür veriler Hansch- tipi ve ilgili diğer QSAR yaklaşımları için uygun değildir. Deneyimler gösteriyor ki yine de bu tür veriler birkaç yüzdeden %100'e kadar tüm yüzde aralığı mevcut olmak şartıyla logaritmik dönüşümden sonra anlamlı nicel yapı aktivite ilişkisi vermektedir. Böyle değerler için iyi bir alternatif logaritmik dönüşümdür:

$$\Phi = \log (\%etki(100 - \%etki)) \quad (2.5)$$

Başka bir alternatif ise %etki değerlerini, sınıflandırma metodlarıyla daha sonra analiz etmek üzere bir sınıflandırma şemasına dönüştürmektir. Biyolojik ölçümler sadece biyolojik etkinliğin değerlendirilmesine izin veriyorsa bu yöntemler de gereklidir.

2.3. Hansch Analizi

Biyolojik etkinin kimyasal bileşiğin fizikokimyasal özelliklerinin bir fonksiyonu olduğunun tanımlanması, nicel yapı-aktivite ilişkisi (QSAR) analizlerinde Corvin Hansch'ın ekstratermodinamik yaklaşımının temelini oluşturmaktadır. Böylece homolog bir dizin içerisinde moleküllerin, elektronik, sterik, hidrofobik ve yapısal gibi değişik özelliklerinin biyolojik etki üzerine gösterdikleri olası katkılarının kantitatif değerleri bulunabilmektedir. Hansch analizi lineer, multiliner ya da bilinear regresyon analizi yöntemleri kullanarak biyolojik aktivite değerlerini fizikokimyasal özelliklerle ilişkilendirir. 1962'de Hansch ve arkadaşları bitki gelişimini düzenleyicilerinin yapı aktivite ilişkisi ve bunların Hammett sabiti ve hidrofobisiteye bağımlılığına dair çalışmalarını yayınladılar [11].

2.4. Free-Wilson Analizi

Free-Wilson analizi, QSAR'ın ilk yıllarında geliştirilen ve indikatör değişkenlerin kullanımı ile ilgili bir tekniktir. “Matematiksel model”, “katkı modeli” ya da “de novo yaklaşımı” Free-Wilson metoduyla eş anlamlı olarak kullanılır [31].

2.5. QSAR Teorisi

Bir bileşiğin farklı yapısal ve kimyasal özelliklerinin, kendi biyolojik aktivitesine doğrusal toplam katkısının göz önüne alınmasına dayanır. Burada biyolojik aktivitenin belirli fizikokimyasal özelliklere dayanarak taşınma ve bağlanma ile lineer ilişki içerisinde olduğu ispatlanmıştır.

Bu durum, bazı araştırmalar, Örneğin; de novo ilaç dizaynı programı LUDI (2.13), tarafından ispat edilmiştir. Buna ek olarak, Free Wilson ve Hansch analizleri birleştirilerek yapılan çalışmaların sonucunda bu görüş desteklenmiştir [32].

2.6. QSAR Modelinin Geliştirilmesi

Qsar modelinin geliştirilmesi için genel olarak üç bileşen gereklidir:

- i) Bir bileşik grubu için deneysel biyolojik aktivite ölçümlerini içeren veri seti,
 - ii) Bu bileşik grubu için moleküler yapı ya da özelliklere ait veriler (değişkenler, tanımlayıcılar gibi),
 - iii) Bu iki veri seti arasındaki ilişkiyi kurmak için kullanılan istatistiksel metotlar.
- i) QSAR modelinin geliştirilmesindeki sınırlayıcı faktör, yüksek kaliteli deneysel verilerin bulunmasıdır. QSAR analizinde deneysel verilerin hem doğru hem de kesin olması anlamlı bir model geliştirmek için şarttır. QSAR değerlendirmelerinde kullanılan veriler ya literatürden doğrudan alınır ya da QSAR-tipi analizler için özel olarak oluşturulur. Bu veriler benzer kimyasal bileşik serilerinden oluşur ya da kimyasal bir sınıf içerisinde bile yapısal farklılıkları sağlar. Bu farklılık daha zor QSAR modellerinin genelleştirilerek daha yaygın bir şekilde uygulanabilmesini sağlar.
- ii) Kimyasal tanımlayıcılar deneysel, kuantum kimyasal ve deneysel olmayan parametreler içerir. Deneysel parametreler ölçülebilir ya da tahmin edilebilir ve fizikokimyasal parametreleri içerir. Deneysel olmayan parametreler; atomlara, süstitünlere ya da tüm moleküle ait olabilir. Bunlar tipik yapısal parametrelerdir. İki boyutlu yapısal bilgilerden geliştirilebilir veya molekülün üç boyutlu konformasyonlarından hesaplanabilir.
- ler ise yük ve enerji değerlerini, bağlanma özellikleri de biyolojik makromolekülleri içerir.
- iii) Yapı-aktivite ilişkisinin uygun korelasyonunu geliştirmek için seçilen QSAR metodu oldukça önemlidir. Buna rağmen moleküler değişkenler ile biyolojik aktivite arasındaki ilişki lineer olabilir ya da olmayabilir. Günümüzde QSAR modelinde en küçük kareler yöntemi (PLS) ile çoklu lineer regresyon (MLR) kullanılır. Biyolojik aktivite hesaplamalarında karşılaşılan en yaygın problem değişkenlerin sayısının bileşiklerin sayısını aşmasıdır. Hesaplama sonunda kalan parametre sayısının bileşik sayısını aşmaması istatistiksel hesaplamalarda önemlidir [33,34].

Başlangıçta QSAR olarak ortaya çıkan bu metot zamanla gelişim göstererek yeni QSAR metotları şeklinde uygulama alanı bulmuştur. Bunlardan bazılarını aşağıda değinilmiştir.

2.7. 2D-QSAR Analizi

Aktivite ve toksisite de fizikokimyasal özelliklerin etkisinin araştırılması 19. yy a dayanır. 1935 de Hammett sabiti σ , organik asit ve bazların reaktifliği ile denge sabitleri

arasındaki bağıntıyı açıklamak için kullanılmıştır. 1969'da Hansch tarafından yapılan yarı deneysel çalışmada ise QSAR için yeni bir dönem başlamıştır. QSAR da çeşitli biyolojik aktiviteyi tahmin etmek için oktanol-su dağılma katsayısı (logP) hidrofobik özellik olarak tanımlanmıştır. logP veya hidrofobik özelliğin diğer ölçümleri toksikolojide ve ilaç araştırmalarında halen geniş çapta kullanılmaktadır. Aktivite ile fizikokimyasal özellikler arasındaki ilişkiyi kuran Hansch tipi yaklaşım çok değişkenli regresyon metodunu kullanarak enzim inhibisyonu, metabolizma, ligand reseptör bağlanması, toksiklik gibi problemlere çözüm getirmek için uygulanır. QSAR daki temel çalışmalar Hansch tarafından yapılmıştır.

2D-QSAR analizi kantitatif ilişkileri elde etmek için lineer regresyon tekniklerini kullanır. 2D-QSAR tekniklerinin çoğunun istatistiksel verileri şüphelidir. Ligand ve reseptör arasındaki başlangıç etkileşimi üzerinde durur. 2D-QSAR, 3D-QSAR kadar açık değildir. Genellikle yapı temelli farmakofor tanımlaması yapar ve reaksiyon bilgileri, yapısal özelliklerin tahmini ile kimyasal bilgiler üzerinde durur [33].

2.8. 3D-QSAR

İlk olarak Cramer 1988 de üç boyutlu moleküler parametrelerle tanışmış ve daha sonra 3D-QSAR metodunu geliştirmiştir. Uzaydaki moleküllerin üç boyutlu yapısını hesaba katan QSAR metotları 3D-QSAR olarak adlandırılır. Karşılaştırmalı moleküler alan analizi (Comparative molecular field analysis, CoMFA), en önemli 3D-QSAR metotlarından biridir. Biyoaktif datalarda 3D-QSAR modellerini incelemek için geliştirilen bu metot genellikle reseptörün üç boyutlu yapısı bilinmediği zaman kullanılır. Bu metotta ligandın 3 boyutlu yapısının ve deneysel aktivitelerinin bilinmesi gerekir. CoMFA metodu molekülün geometrik, sterik ve elektrostatik özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasında ilişki kurmak için geliştirilmiş bir QSAR metodudur. CoMFA genellikle en düşük enerjili konformeri aktif konformasyon olarak düşünür. Temel bileşen analizi (Principal Component Analysis, PCA) ve kısmi en küçük kareler (partial least squares, PLS) genellikle CoMFA da model geliştirmek için kullanılan metotlardır [17,35]. 3D-QSAR da diğer bir önemli metot, karşılaştırmalı moleküler benzerlik indisleri analizi (comparative molecular similarity indices analysis, CoMSIA) dır. Bu metot benzerlik indisleri (similarity indices) ve CoMFA metotlarının birleşimidir. CoMSIA'da hem sterik hem de elektrostatik özellikler, hidrojen bağ

donörü, hidrojen bağ akseptörü ve hidrofobik alanlar dikkate alınır. Karşılaştırmalı Moleküler Şekil Analizi olarak da adlandırılan ve Gerard Klebe tarafından geliştirilen CoMSIA, CoMFA ile benzerlik gösterir. Fakat CoMFA da kulon elektrostatik etkileşim potansiyeli kullanılırken CoMSIA, hidrojen bağı, hidrofobisite, elektrostatik ve sterik özellikleri tayin etmek için daha çok Gaussian fonksiyonunu kullanır [36].

Ayrıca 3D-QSAR da kullanılan diğer önemli metotlarda tarihsel sıralamasına göre DYLOMMS (dynamic lattice oriented molecular modeling system), Molecular shape analysis (MSA), GRID – determining energetically favorable binding sites on Macromolecules, DG (distance geometry), CoMFA(comparative molecular field analysis), CoMSIA(comparative molecular similarity index analysis), Receptor surface model, CoMMA(comparative molecular moment analysis) şeklinde sıralanmıştır. 3D QSAR çalışmalarında Adapt, Admet Predictor, Codessa, Dragon, Grid, Molconn-Z, Sybyl, Discovery Studio gibi programlar ticari olarak kullanılmaktadır.

2.9. 4D-QSAR

Hopfinger 1997 yılında 3D-QSAR modeline dördüncü boyutu kazandırmıştır ve 4D-QSAR analizi terimini ortaya çıkarmıştır. Bu metodun 3D-QSAR dan başlıca farkı, konformerleride hesaba katarak biyoaktivite hesaplamaları yapmasıdır. Bu metoda göre çoğu 3D-QSAR metodlarından farklı olarak, aktif konformasyon minimum enerjili konformer değildir. Belirli değerler içinde kalan minimum enerjili konformer çalışılan bileşik serisindeki her bir bileşiğin en aktif konformeri olarak tanımlanır ve aktivite hesaplamalarında bu konformerlerin tamamı hesaba katılır. Vedani son yıllarda QUASAR olarak adlandırılan paket programda 4D-QSAR yaklaşımını ortaya çıkarmıştır. Vedani ve grubuna göre bu program, çok yönlü konformasyonların etkilerinin birleştirilmesi ile 4D-QSAR kavramlarını kullanır. Bu metot özellikle ligandın reseptöre bağlanma serbest enerjisi tahmin edilirken reseptör yapısı bilinmediği zamanlarda kullanışlıdır [37].

2.10. 5D QSAR

Vedani tarafından geliştirilen 5D QSAR yöntemi ile QSAR tekniklerine daha güçlü ve yeni bir boyut kazandırılmıştır. 5D QSAR, birçok ligandın proteine bağlanması süresince meydana gelen değişikliklerin de incelendiği bir yöntemdir. Ligantların

proteinlere bağlanması ile oluşan konformasyonel değişikliklerin belirlenmesi QSAR teknikleri için en önemli ilerlemelerden biri olmuştur. Aslında konformasyonel değişikliklerin mekanizması ve derecesinin belirlenmesi proteinin yapısı bilinmediği durumlarda mümkün değildir. Ancak 5D QSAR tekniğinde farklı konformasyonel değişiklikler alternatif bağlanma modelleri sunularak açıklanabilir [38].

2.11. 6D QSAR

6D QSAR tekniği yine Vedani tarafından geliştirilen bir modeldir. 6D QSAR tekniği diğer QSAR tekniklerine ek olarak çözücü molekülleri ve çözünen madde arasında zayıf kovalent bağların olduğu çeşitli çözünme modellerini de inceler [37,38]. Tablo 2.1 de bütün QSAR tekniklerinde kullanılan parametreler özet olarak verilmiştir.

Tablo 2.1. QSAR teknikleri ve kullanılan parametreler.

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

2.12. Moleküler Modelleme ve QSAR

Moleküler modelleme, bilgisayarlı kimya ve grafiksel tasarım teknikleri kullanılarak moleküler yapı ve özellikleri araştırmak için kullanılan bir tekniktir [39]. Moleküler modelleme yaklaşımları, bilgisayarlı analiz ve interaktif tasarım olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Modern moleküler modelleme yaklaşımlarından en önemli üçü yapı analizi, homolog modelleme ve etkileşimdir. Aslında en iyi modelleme teknikleri moleküler dinamik, moleküler mekanik ve kuantum mekanik olmak üzere üç temel sınıfa ayrılır [40].

Biyoalıcı ile ilaç molekülün etkileşim mekanizmasında biyolojik aktivite incelenen molekül ve biyoalıcının etkileşimi ile doğrudan ilişkilidir. Bu etkileşimin mekanizması oldukça karmaşık olduğu gibi biyokimyanın en zor problemlerinden birisidir. Biyoalıcılar hakkındaki bilgiler genellikle sınırlıdır ve ilaç molekülleri ile etkileşimleri metabolizma gibi harici etkilerden dolayı oldukça karmaşıktır. Bu problem, ilaç-biyoalıcı etkileşiminin her bir kademesinde değişik biyolojik yöntemlere ve fizikokimyasal metotlara başvurmakla çözülebilir. Fakat genel olarak bu yol çok uzun ve çözülmesi zordur.

Kullanılan QSAR metotlarında problemin en zor kısmı, biyoalıcı ile ilaç molekülünün etkileşim mekanizmasını net olarak ortaya koyamamasıdır. Bu nedenle ilaç-biyoalıcı etkileşim mekanizması bilinmeyen bir kapalı kutu gibi düşünülebilir. Molekülün hangi tür özelliklerinin biyolojik aktivite formülünde kullanılacağı belirli olmadığından incelenecek girdilerin kesinliği azdır. Birçok QSAR yaklaşımında, moleküler modelleme metodu bilgisayar hesaplamalarında kullanılmıştır (topolojik indisler, moleküler grafikler, kartezyen koordinatlar, atomik yükler, bağ mertebesi, bağ uzunlukları gibi) [9,10,41].

3. BÖLÜM

MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Bu çalışmada:

- 1) Spartan 02, 06 [42] ve 08 paket programlarında kuantum kimyasal hesaplamalar yapılmıştır. Bu programda;
 - 1a. Semiempirik hesaplamalar,
 - 1b. Hartree fock hesaplamaları yer almaktadır.
- 2) Her bir konformerin yapısını üç boyutlu olarak belirleyen topolojik matrisleri (Electron Conformational Matrix of Congruity, ECMC) hazırlayan program (EMRE),
- 3) ECMC matrislerini atomlara göre karşılaştırarak alt matrisi (Electron Conformational Sub Matrix, ECSA) belirleyen program (ECSP),
- 4) İlgili parametrelerin hazırlanmasında kullanılan program (EMRE),
- 5) Matlab [43] paket programını kullanarak biyolojik aktiviteyi hesaplayan program
- 6) Yazılımların geliştirilmesi için Delphi 7.0 [44] ve C programları
- 7) HP Workstation (iş istasyonu) xw 8200, Fujitsu-siemens celcius iş istasyonu
- 8) Core 2 Quad işlemcili 5 adet pc, Dual 2 core işlemcili 1 adet pc,
- 9) Veri depolama aygıtı,
- 10) 10 kVA'lık online güç kaynağı,
- 11) HP Notebook kullanılmıştır.

3.2. Metot

Çalışmalarımızda kuantum kimyasal hesaplamaları yapmak üzere spartan'02, 06 ve 08 programı kullanılmıştır. Kuantum kimyasal hesaplamalar içerisinde semi-empirik, HF, DFT, moller plesset (MP2) olmak üzere çeşitli hesaplama yöntemleri bulunmaktadır. Bu metotlar arasında en hızlı olan semiempirik metodudur. Biyoalıcı ile molekülün etkileşimde bileşiğin geometrik yapısı çok önemlidir. Semiempirik yöntemlerden molekülün geometrik yapısını en iyi veren metot PM3 metodu olduğu için bizim çalışmalarımızda bu metot kullanılmıştır. Ayrıca bu çalışmada HF hesaplama yöntemi de kullanılmıştır. Teorik aktivite hesaplamaları için de Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma (EC-GA) metodu kullanılmıştır.

3.3. Elektron Topolojik Metot

A.S. Dimoglo ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen elektron topolojik metodun [45] genel özellikleri aktiviteyi bazı alt yapısal özelliklere bağlaması, moleküllerin yapısını elektronik faktörlerle tanımlayan bir matris kullanması ve aktivite özelliklerinin seçimi için olasılık tahmini yapılmasıdır. Elektron Topolojik Metot (ETM) moleküler mekanik yöntemle bileşiklerin Z matrisini çıkararak eski programlardan olan CNDO yöntemiyle elektronik ve geometrik hesaplamalar yapmakta daha sonra bileşiklerin sadece tek konformeri için üç boyutlu matris oluşturarak pha'yı bulmaktadır. Elektron-Topolojik Metodu ile her bir molekülün Elektron-Topolojik Uygunluk Matrisi (ETMC) ya da üç boyutlu ETMC (TDETM) matrisi hazırlanır. Molekülün elektronik özelliklerini tanımlayan atomik yükler valens aktiviteleri polarize edilebilirlik ve HOMO-LUMO enerjileri gibi atomik parametreler köşegen elemanları olarak seçilir. Köşegen dışı elemanlar; polarize edilebilirlik, bağ mertebesi (Wiberg indeks) ve bağ enerjisi gibi bağın elektronik parametrelerinden birisi olabilir. ETM, SAR yöntemleri gibi analiz edilen çok sayıda veri oluşturur ve başlangıç olarak bileşikleri aktif ya da inaktif olarak sınıflandırır. Ele alınan bileşikler benzer temele sahip değil ise klasik QSAR teknikleri ile ETM verilerini analiz etmek ve aktif bileşikleri tahmin etmeyi imkânsız kılmasa da zorlaştırır. ETM verileri üç boyutlu kimyasal yapı ile biyolojik aktiviteyi yarı nicel (aktif ya da inaktif) olarak ilişkilendiren önemli bir veri tabanı sağlamaktadır.

ET metodunda aktivite kantitatif olarak biliniyorsa incelenen seri belli bir aktivite değerinden itibaren ikiye bölünür. Bu değer üstündekiler aktif altındakiler inaktif olarak kabul edilir. Her grup için alt matris bulunur. 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 Pha sadece yüksek aktiviteli bileşiklerde aranmakta, ECM’de ise incelenen bütün bileşik serisi içinde aranmaktadır. ETM de bileşiklerin bütün konformerleri değil de tek bir konformerini hesaba katılır. Biyoalıcının aktif durumdaki üç boyutlu yapısı bilinemediği için biyoalıcının ilgili molekülün konformerlerinden (bir bileşiğin yüzlerce konformer yapısı bulunmaktadır.) hangisi ile etkileştiği bilinmemektedir. Hâlbuki moleküllerin düşük enerjili olan birden çok konformerini mevcuttur ve bunların o bileşiğin aktivitesine katkısı ihmal edilemez. Her bir konformerin aktiviteye katkısı Boltzmann dağılımına göre dikkate alınması gerekir. ETM’ de göz ardı edilen bu etken Elektron Konformasyonel Metot (ECM) adı verilen bir metotta ise sadece farmakofor grubu bulmak için dikkate alınmıştır. Aktivite hesaplamalarında ise konformerler hesaba katıldığında işlemin çok karışık olduğundan aktiviteyi bu şekilde hesaplayamamışlardır ve bu nedenle konformerleri dikkate almamışlardır. Bizim hesaplamamızda hem ECMC ler karşılaştırılırken hemde aktivite hesaplamaları yapılırken bütün konformerler dikkate alınmıştır.

3.4. Elektron Konformasyonel Metot

EC metotta [46-49] ise ETM’den farklı olarak bileşiklerin konformerleri de hesaba katılarak ve üç boyutlu matrislerini kullanarak farmakofor grubu belirlenmiştir. Bunun için bütün bileşiklerin tüm konformerleri referans bileşik ile verilen tolerans aralığında karşılaştırılır. Tüm konformerler de ortak olan atom grubu belirlenir. Metot biyolojik aktivitesi bilinen bir bileşik serisinde belirli biyolojik aktiviteden sorumlu tek bir Pha olduğunu varsayar ve prensipte bir yapı aktivite ilişkisidir. Ancak ECM’ de Pha’nın varlığı aktivite için gereklidir fakat yeterli şart değildir. Bunun için hem sterik engeller hem de aktiviteyi azaltan (APS) veya aktiviteyi artıran (AG) gruplar da hesaba katılır [50]. Ayrıca Bersuker farmakoforlara bağlı olarak aktivitenin hesaplanmasında

kullanılmak üzere eşitlik 3.5’de verilen aktivite denklemini geliştirerek eğitim ve test bileşiklerinin aktivitelerini hesaplayabilmektedir.

3.4.1. ECMC Matrislerinin Oluşturulması

ECMC, molekülün hem elektronik hem de geometrik yapı özelliklerini içerir. Daha önceleri ETM de, her bir molekülü temsil eden ETMC için sadece en düşük enerjili olan temel hal (ground-state) konformer 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 [47,48].

EC metodunda kullanılan ECMC nin diyagonal elemanları, ilgili atomun etkileşim indeksini (interaction index) gösterir, nondiyagonal elemanlar ise birbirine bağlı atomlar ise bağ derecesi, bağlı değilse bağ mesafesini gösterir. ETM metodunda atom yükleri yaygın olarak kullanılmıştır [51]. Bu çalışmada ise mulliken yükleri kullanılmıştır.

3.4.2. Farmakofor Tanımlama

İlaç tasarımı farmakofor (Pha) terimi ana kavramlardan biri olup 1900’lerin başında Ehrlich [52] tarafından ortaya çıkarılmış ve araştırmacılara bağlı olarak çeşitli şekillerde tanımlanmıştır. Ancak Pha çoğunlukla, kesin bir biyolojik aktivite sağlamak zorunda olan bileşiğin, kimyasal, yapısal ve fiziksel özelliklerinin kombinasyonlarını kapsayan bir grup özelliği olarak ifade edilir [49]. İncelenen molekül serisinde ilaç etkisinden sorumlu olan Pha grubudur. Deneme setindeki aktif moleküllerde aktiviteden sorumlu belli bir geometrik düzende üç boyutlu yapısı olan atomlar veya atom gruplarına farmakofor denir. Bu tanımlama, belli bir moleküler sistemde Pha’nın varlığında veya yokluğunda aktivitenin kalitatif olarak (aktivite var yada yok) belirlenmesinde kullanılabilir. Fakat Pha’nın var yada yok şeklinde tanımlanması, aktifliğin kantitatif ölçümü için yetersizdir. Örneğin Pha var fakat aktiflik küçük ise, bileşik deneysel olarak inaktif şeklinde sınıflandırılabilir [50].

Reseptörün üç boyutlu yapısı bilinmediği durumlarda farmakofor tanımlaması, yeni farmakolojik ilaçların tasarımı bir anahtardır ve oldukça önemlidir. Pha modelleri, reseptör yapıları deneysel olarak açıklanamadığı zaman veya açıklanması zor olduğunda reseptör-ligand etkileşimini açıklamada kimyacılar yardım eder. Farmakofor kavramı

Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımında reseptör veya enzim ile etkileşen çeşitli moleküllerdeki genel üç boyutlu özelliklerin araştırılmasında kullanılır [49,53-58].

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 [50].

Pha'nın belirlenmesi için burada anlatılan bilgiler temel olarak alınır. İlaç moleküllerinde, konformerleri, geometrisi ve elektronik özellikleri önemlidir. EC metodunda Pha belirlenmesi, kuantum kimya hesaplamalarından elde edilen moleküler özelliklerin bilgisayarla matris haline getirilmesi ile kantitatif biyolojik aktivite tahmini ise regresyon analizi ve molekülün özelliklerinin değerlendirilmesi ile yapılır [50].

Bunun sonucu olarak Pha, farklı bileşiklerin bir serisinde gözlemlenmiş biyolojik aktivitenin nedenini anlamak ve daha aktif bileşiklerin tasarımına yardımcı olmak için kullanılır.

EC metodunda bileşiklerin ECMC'lerinde matrisin diyagonal ve non-diyagonal elemanlarını verilen belirli tolerans aralıklarında karşılaştırarak bütün aktif moleküller için ortak olan, inaktif moleküllerde ise bulunmayan elektron topolojik özellikler tespit edilir. Matrisleri karşılaştırmak için bileşik serisindeki istenilen yapı referans olarak seçilebilir. Çalışmalarda hangi bileşiğin hangi konformerinin referans olarak seçildiği belirtilmelidir. En basit yapıli bileşiginde aktivitesi olduğuna göre farmakofor grubu bu bileşikte de bulunmak zorundadır. Bu nedenle referans alınmasında bir mahsur bulunmamaktadır. ETM de ise aktifliği en fazla olan molekül referans olarak seçilir ve

bu yöntemde bileşikler aktif ve inaktif olarak ikiye bölündüğü için matrislerin karşılaştırılmasında aktivitelerde dikkate alınır. ECMC ler hazırlandıktan sonra referans bileşiğe göre karşılaştırma işlemi yapılarak bütün aktif bileşiklerin bulundurduğu ortak özellik Pha olarak bulunur ve bu özelliği temsil eden ve matris elemanları sayısı daha az olan elektron konformasyonel alt matrisi (ECSA) oluşturulur.

QSAR çalışmalarında bilinen yöntemlerin çoğu bileşiklerin enantiyomerlerinden birini diğerinden ayırmak için yetersiz kaldığı halde, ECMC de enantiyomerlerin farkı ortaya konulabilir. İki enantiyomerin matris elemanlarının mutlak değerleri aynı olmalarına rağmen, iki matrisdeki karşılıklı pozisyonları farklıdır (açı ve torsiyon açısı). Eğer ECSA (Pha) enantiyomerlerden birinde var ise diğer enantiyomerde olmasını gerektirmez; eğer Pha her ikisinde de varsa, anti pharmacophore shielding (APS) ve auxiliary group (AG) gruplarının pozisyonları farklı olacağından farklı aktiviteleri ortaya çıkarırlar. Moleküler sistemde atomları numaralandırma yolu (saat yönü veya tersi) önemlidir. Çünkü bu işlem ECMC de matris elemanlarının düzenini belirler. Bir tanesinin seçilmesiyle bütün konformerler ve enantiyomerler için korunur.

ECSA sonuçları, inceleme altındaki aktif Pha yı gösterir. Matris elemanları elektronik ve konformasyonel özelliklere karşılık geldiği için ECSA prensip olarak, molekülün aktif konformeri, topoloji ve yük dağılımı ile açıklanan aktif bölgesi (Pha) hakkında bilgi verir. Tolerans değerlerinin verilmesi şartı ile elektronik ve konformasyonel parametreler kullanılarak aktifliğin sayısal değeri, aktiflik kalitatif (aktiflik var yada yok) olarak bilindiği zaman bile kantitatif olarak elde edilebilir. Aktiflik kantitatif olarak bilindiği zaman bu işlem aktiflik değerinin her bir değeri için tekrarlanabilir ve daha sonra elektronik ve konformasyonel parametreler aktifliğin bir fonksiyonu olarak dikkate alınır. ECSA tarafından bulunan Pha tanımı, aktivite için yeni bileşiklerin taranmasında kullanılabilir.

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

ECMC'nin ETMC ye göre diğer üstünlüğü de AG [50] ve APS grupları [49,59] tanımlayarak hesaba katmasıdır. Bu grupların aktiviteye katkıları, Pha ile birlikte hesaplanmasıdır. Aslında Pha'ı bulunduran bir konformerdeki her bir atomun aktiviteye sayısal bir değer yansıması söz konusudur ancak bu atomların incelen seri içinde molekül içinde bulunan en etkili olan parametreler göz önüne alınabilmektedir.

3.4.3. APS ve AG Grupları

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

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

AG ve APS grupların etkisi onların pozisyonuna ve reaktifliğe bağlıdır. Pha atomlarından farklı olarak APS ve AG grupların parametreleri ve bunların sayısal değerleri bir bileşikten diğerine değiştiği gibi konformerden konformere de değişmektedir. Bu grupların her birinin aktiviteye katkısını açıklamak için ECMC den elde edilen elektronik ve yapısal parametreler kullanılır. Bileşikten bileşiğe APS ve AG grupları ve bu grupların pozisyonları değiştiği için bu parametrelerin (sayısı ve çeşitliliği) seçimi kısmen keyfidir. Bunların seçimi için en iyi model regresyon

analizidir. APS ve AG'ye karar vermek için aktif bileşiklerin üst üste çakıştırılmış yapılarını incelememiz gerekir. Biyoalıcıdaki konformasyonel değişiklikler bilinirse AG doğrudan hesaplanabilir ancak çalışmalarda biyoreseptör bilinmediği için AG yi tanımlamak daha zordur [50].

3.4.4. Aktivitenin Genel Formülü

APS grupları aktiviteyi kısmen veya tamamen azaltan ve sterik engeli neden olan atom grupları olarak da tanımlanır. Eğer biyoalıcı yapısı biliniyorsa hem sterik engeli hemde aktiviteyi azaltan yükleri doğrudan hesaplanabilir. Biyoalıcının yapısı bilinmiyorsa bu işlem zorlaşır. Bu problemi çözmek için, Pha da olduğu gibi bileşiklerin relatif aktivite değerleri ile yapısal ve elektronik parametrelerin istatistiksel karşılaştırılması yapılabilir. Bunun için EC metotta hem sterik engelleri hemde aktiviteyi azaltan yükleri ortaya çıkarmak için APS değerlerini kantitatif olarak (sayısal olarak) karakterize eden S ile gösterilen bir parametre dikkate alınır. Bileşikler ile biyoalıcılar arasındaki etkileşim diğer moleküller arası etkileşim (en azından, sterik ve diğer enerji bariyer faktörleri göz önüne alınabilir) ile benzediğinden dolayı aktivite (A) eksponansiyel olarak (e üzeri bir fonksiyon olarak) S ye bağlıdır. Yani AG ve APS gruplarının etkisini hesaba katmak için aktiviteyi artıran ya da azaltan S fonksiyonunu kullanırız. S fonksiyonu AG ve APS'yi temsil eden bir grup parametreye bağlıdır.

$$A \sim e^{-S} \quad (3.1)$$

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

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

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

$a_{ni}^{(i)}$ parametresinin seçimi önemlidir. Pha için $a_{ni}^{(i)}$ parametresi atomik etkileşim indeksi, değerleri ve ECSA dan elde edilen Pha atomları arasındaki mesafeler olarak alınabilir. APS gruplar için $a_{ni}^{(i)}$ parametresinin seçimi daha fazla kimyasal bilgileri gerektirir. APS parametreleri ise Pha nın ve temel iskeletin dışında kalan pozisyonlarına göre belirlenen sterik faktörler olarak alınır. κ_j değerleri ilgili parametrenin birimine bağlı olarak farklı birimlerde değerler alır ve o parametre ile κ_j nin çarpımı birimsiz bir ifadedir. κ_j nin daha büyük değeri, hesaplanan biyoaktiviteye karşılık gelen parametrelerde daha etkilidir. Yani $\kappa_j > 0$ ve $a_{np}^{(i)} < a_{lp}^{(i)}$ için aktivite bu bileşiklerde artar ve $a_{np}^{(i)} > a_{lp}^{(i)}$ ise azalır. $\kappa_j < 0$ ise tam tersi doğrudur. Kısacası κ_j katsayısının mutlak değerinin büyüklüğü, aktivite üzerindeki etkiyi gösterir ve APS ve AG gruplarını üç boyutlu yapı içinde tanımlamak Pha'dan sonra ikinci derecede öneme sahiptir [50].

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

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

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

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

Bu formülde sadece Pha'i bulunduran konformerler aktiviteye katkıda bulunur ve bu katkılar onların APS ve AG gruplarının etkilerine göre ağırlıklı olarak alınır ve enerji

aktif konformasyonlardaki moleküllerin relatif sayısına bağlıdır. Bu sayılar E_{ni} konformerin enerjisiyle hızla azalır. (E_{ni} de konformasyonun enerji değeri yaklaşık 2.8 kcal/mol ise tüm konformerler göz önüne alındığı zaman bu değerin katkısı 0.01 den daha azdır) [50].

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

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

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

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

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

Bu problem molekül-biyoalıcı etkileşimlerinin bazı genel özelliklerini dikkate alarak çözülmüştür. İlk olarak, enzim katalizli reaksiyonlarda, reaksiyonun daha önceden dengede olduğu hesaba katılarak Boltzman dağılımı kullanılır. Önemli bir nokta da, önemli yoğunluktaki konformerlerin arasında 2-3 kcal/mol olan enerji farkından daha büyük olan substrat-enzim bağlanma enerjisidir (10-20 kcal/mol). Bu durumda ligandın en az bir konformerini Pha ya sahiptir ve diğer tüm konformerler enerji kazanmak ve resptöre bağlanmak için denge dönüşümüne uğrarlar [50].

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

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

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

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

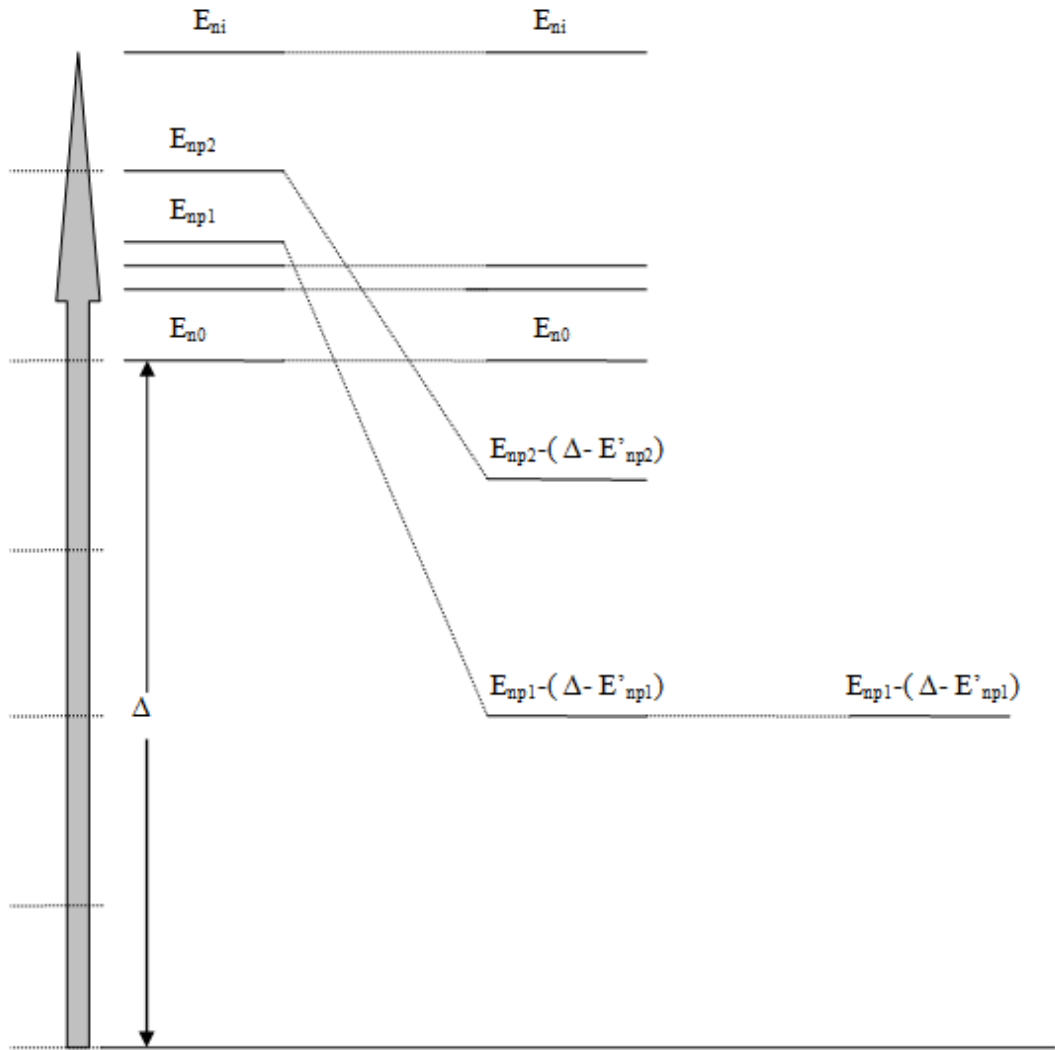
eşitliğini yazabiliriz. Aktivitesi A_l olarak bilinen, l referans bileşiği ile karşılaştırılarak A_0 belirlenir. Böylece eşitlik:

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

haline dönüşür. Bu formül sadece, Pha ya sahip en düşük enerjili konformerin biyoaktivitesini tahmin etmek için kullanılır. Elde edilen bu son formül eşitlik 3.5'in basitleştirilmiş halidir. Çünkü eksponensiyel faktörden dolayı, $\exp(-E'_{np} / kT)$, yüksek enerjili konformerler ihmal edilebilir. (oda sıcaklığında E_{np} değeri yaklaşık olarak 1.5 kcal/mol olduğu için $\exp(-E'_{np} / kT)$ ifadesinin sayısal değeri yaklaşık 0.08 dir.) çoğu durumda Pha temel hal koformasyonunda bulunur. Bersuker Eşitlik 3.5'de gösterilen formül kullanarak bir bileşiğin tüm konformerlerini hesaba katarak aktivite hesaplaması için algoritma geliştiremediğinden dolayı sadeleştirilmiş formül olan ve en düşük enerjili bir konformerini hesaba katan eşitlik 3.8'i kullanmıştır. Diğer konformerlerin inaktif pozisyonda olduğunu kabul etmiştir. Bu çalışmanın en zor kısmını k_j değerlerini hesaplama kısmı oluşturmaktadır. Bersuker çalışmalarında cross-validation yöntemlerinden olan leave one out metodunu kullanarak en uygun kappa sayısını ve değerini hesaplama yoluna gitmiştir [50].

Molekül setindeki bileşiklerin bilinen deneysel aktiviteleri kullanılarak yukarıdaki formül çözülür ve hesaplanan aktivite değeri, A_n^{hes} , deneysel aktivite değeri, A_n^{den} , ve N molekül sayısı olmak üzere, $\sum_{n=1}^N |A_n^{den} - A_n^{hes}|^2$ fonksiyonu üzerinden en küçük kareler yöntemi kullanılarak değişken κ_j katsayıları elde edilir.

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



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

Δ , Pha dan dolayı SE bağlanmasının enerji farkıdır ve E'_{np} ise APS ve AG gruplarından dolayı bağlanma enerjisindeki azalmadır. Bağlanma ve dönüşümden sonra yani 300 K de E_0 yerine $-\Delta + E_{np} + E'_{np}$ eşitliği kullanılır [50].

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

3.5. Genetik Algoritma

Günümüzün karmaşık ve zor koşulları problemlere hızlı ve kolay çözüm veren yeni çözüm yöntemleri arayışına neden olmuştur. Özellikle sert(hard) optimizasyon teknikleri yerine, yumuşak hesaplama (soft computing) ve evrimsel algoritma (evolutionary algorithm) kullanımı ön plana çıkmıştır. Evrimsel yaklaşımlardan olan genetik algoritmalar da, bu arayışlar içinde önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Uygulama başarıları artan ve sürekli geliştirilmeye çalışılan genetik algoritmalar diğer yumuşak hesaplama yöntemleri ile birlikte kullanılarak hibrid (hybrid) çözümler geliştirilmesine çalışılmaktadır. Genetik algoritmalar, doğal seçim ilkelerine dayanan bir arama ve optimizasyon yöntemidir. Temel ilkeleri John Holland tarafından ortaya atılmıştır. Temel ilkelerinin ortaya atılmasından sonra, genetik algoritmalar hakkında birçok bilimsel çalışma yayınlanmıştır. Ayrıca, genetik algoritmaların teorik kısmı ve uygulamaları hakkında birçok uluslararası konferans da düzenlenmektedir. Genetik algoritmaların, fonksiyon optimizasyonu, çizelgeleme, mekanik öğrenme, tasarım, hücresel üretim gibi alanlarda başarılı uygulamaları bulunmaktadır. Geleneksel optimizasyon yöntemlerine göre farklılıkları olan genetik algoritmalar, parametre kümesini değil kodlanmış biçimlerini kullanırlar. Olasılık kurallarına göre çalışan genetik algoritmalar, yalnızca amaç fonksiyonuna gereksinim duyar. Çözüm uzayının tamamını değil belirli bir kısmını tararlar. Böylece, etkin arama yaparak çok daha kısa bir sürede çözüme ulaşırlar [60]. Diğer bir önemli üstünlükleri ise çözümlerden oluşan popülasyonu eş zamanlı incelemeleri ve böylelikle yerel en iyi çözümlere takılmamalarıdır. “Reeves; ulusal hükümetler ve organizasyonlar tarafından genetik algoritma tabanlı projelere, tavlama benzetimi (simulated annealing) ve yasaklı arama (tabu search) tabanlı projelere göre daha fazla kaynak ayrılmakta olduğunu belirtmektedir” [61]. Bu ifadeden anlaşılacağı üzere, genetik algoritmaların geleneksel

optimizasyon yöntemlerine olduğu gibi sözü edilen yapay zeka yöntemlerine göre de çeşitli alanlarda üstünlükleri bulunmaktadır. Bu üstünlükler genetik algoritmaların arama yapısı ile ilgilidir. Genetik algoritmaların arama yapısı ise, alt diziler teoremi ve yapı blokları hipoteziyle açıklanmaktadır.

3.5.1. Genetik Algoritmaların Temel Teoremi ve Basit Genetik Algoritma

Genetik algoritmaların nasıl arama yaptığı alt dizi kavramıyla açıklanmaktadır. Alt diziler, genetik algoritmaların davranışlarını açıklamak için kullanılan teorik yapılardır. Bir alt dizi, belirli dizi kümeleri arasındaki benzerliği tanımlayan bir dizidir. Alt diziler, $\{0, 1, *\}$ alfabesi kullanılarak tanımlanır. Örneğin H alt dizisi, ilk konumunda 0, ikinci ve dördüncü konumunda 1 değeri olan kromozomlar kümesi içindir.

$$H = 0 \ 1 \ * \ 1 \ *$$

* sembolü dizinin o konumunun hangi değeri alıp almadığının önemli olmadığı anlamındadır. Dizi o konumda 0 veya 1 değeri alabilir. Eğer bir x dizisi, alt dizinin kalıbına uyarsa x dizisine “H’nin bir örneğidir” denir. Alt dizilerin iki özelliği mevcuttur. Bu özellikler aşağıda verilmiştir [60].

1. Alt dizi derecesi: Bir H alt dizisinin derecesi $o(H)$ ile gösterilir ve mevcut alt dizi kalıbında bulunan sabit konumların sayısıdır. Bu sayı ikili alfabede 0 ve 1 değerlerinin sayısının toplamına eşittir.
2. Alt dizi uzunluğu: Bir H alt dizisinin uzunluğu $\delta(H)$ ile gösterilir ve mevcut alt dizi kalıbında bulunan belirli ilk ve son konumlar arasındaki uzaklıktır. Alt dizi derecesi ve alt dizi uzunluğu kavramlarının genetik algoritmaların temel teoreminde son derece önemli bir yeri vardır. Alt dizi derecesi düşük, alt dizi uzunluğu kısa olan diziler “yapı blokları” olarak adlandırılır. John Holland, genetik algoritmaların işleyişinde uygun yapı bloklarının tanımlanmasını ve bu yapı bloklarının daha uygun yapı blokları elde etmek amacıyla birleştirilmesini önermektedir. Bu fikir yapı blokları hipotezi olarak bilinmektedir. Genetik algoritmanın temel teoremi ise şöyle açıklanmaktadır [61]: Populasyon ortalamasının üstünde uyum gücü gösteren, kısa uzunluğa ve düşük dereceye sahip alt diziler zamanın ilerlemesiyle üstsel olarak çoğalırlar. Bu çoğalma, genetik işlemler aracılığı ile gerçekleşmektedir ve sonucunda ana-babadan daha üstün özellikler taşıyan bireyler ortaya çıkmaktadır. Bu çözüm kalitesinin kuşaktan kuşağa artması iki nedene bağlanmaktadır. Bu nedenler şöyle açıklanabilir:

- Başarısız olan bireylerin üreme şansları azaltıldığı için kötüye gidiş zorlaşmaktadır.
- Genetik algoritmaların yapısı kötüye gidişi engellemekle kalmamakta, genetik algoritmaların temel teoremi uyarınca, zaman içinde hızlı bir iyiye gidiş de sağlayabilmektedir.

Genetik algoritmaların işleme adımları incelendiğinde bu nedenler daha iyi anlaşılmaktadır. Genetik algoritmalar yapısı gereği, kötü bireyleri yani uygun olmayan çözümleri, operatörleri sayesinde elemektedir. Bu işlemler bir döngü içerisinde durdurma kriteri sağlanana kadar devam etmektedir.

Bir çok alanda uygulama imkanı ve uygulamaları olan genetik algoritmaların işleme adımları şöyle açıklanabilir [62] :

- Arama uzayındaki tüm mümkün çözümler dizi olarak kodlanır.
- Genellikle rastsal bir çözüm kümesi seçilir ve başlangıç popülasyonu olarak kabul edilir.
- Her bir dizi için bir uygunluk değeri hesaplanır, bulunan uygunluk değerleri dizilerin çözüm kalitesini gösterir.
- Bir grup dizi belirli bir olasılık değerine göre rastsal olarak seçilip çoğalma işlemi gerçekleştirilir.
- Yeni bireylerin uygunluk değerleri hesaplanarak, çaprazlama ve mutasyon işlemlerine tabi tutulur.
- Önceden belirlenen kuşak sayısı boyunca yukarıdaki işlemler devam ettirilir.
- İterasyon, belirlenen kuşak sayısına ulaşıncaya kadar işlem sona erdirilir. Amaç fonksiyonuna göre en uygun olan dizi seçilir.

Genetik algoritmalar bir çözüm uzayındaki her noktayı, kromozom adı verilen ikili bit dizisi ile kodlar. Her noktanın bir uygunluk değeri vardır. Tek bir nokta yerine, genetik algoritmalar bir popülasyon olarak noktalar kümesini muhafaza eder. Her kuşakta, genetik algoritma, çaprazlama ve mutasyon gibi genetik operatörleri kullanarak yeni bir popülasyon oluşturur. Birkaç kuşak sonunda, popülasyon daha iyi uygunluk değerine sahip üyeleri içerir. Bu, Darwin'in rastsal mutasyona ve doğal seçime dayanan evrim modellerine benzemektedir. Genetik algoritmalar, çözümlerin kodlanmasını, uygunlukların hesaplanmasını, çoğalma, çaprazlama ve mutasyon operatörlerinin uygulanmasını içerir [63].

3.5.2. Çözümlerin Kodlanması

Bir problemin çözümü için genetik algoritma geliştirmenin ilk adımı, tüm çözümlerin aynı boyutlara sahip bitler dizisi biçiminde gösterilmesidir. Dizilerden her biri, problemin olası çözümler uzayındaki rastsal bir noktayı simgeler (Yeniay, 2001: 38). Parametrelerin kodlanması, probleme özgü bilgilerin genetik algoritmanın kullanacağı şekle çevrilmesine olanak tanır [63].

3.5.3. İlk Populasyonun Oluşturulması

Olası çözümlerin kodlandığı bir çözüm grubu oluşturulur. Çözüm grubu populasyon, çözümlerin kodları da kromozom olarak adlandırılır. İkili alfabenin kullanıldığı kromozomların gösteriminde, ilk populasyonun oluşturulması için rastsal sayı üreticileri kullanılabilir. Rastsal sayı üreticisi çağrılır ve değer 0,5'den küçükse konum 0'a değilse 1 değerine ayarlanır [64]. Birey sayısının ve kromozom uzunluğunun az olduğu problemlerde yazı-tura ile de konum değerleri belirlenebilmektedir. Genetik algoritmalarda ikili kodlama yöntemi dışında, çözümü aranan probleme bağlı olarak farklı kodlama yöntemleri de kullanılmaktadır [60].

3.5.4. Uygunluk Değerinin Hesaplanması

Bir kuşak oluşturulduktan sonraki ilk adım, popülasyondaki her üyenin uygunluk değerini hesaplama adımıdır. Örneğin, bir maksimizasyon problemi için i . üyenin uygunluk değeri $f(i)$, genellikle o noktadaki amaç fonksiyonunun değeridir [63]. Çözümü aranan her problem için bir uygunluk fonksiyonu mevcuttur. Verilen belirli bir kromozom için uygunluk fonksiyonu, o kromozomun temsil ettiği çözümün kullanımıyla veya yeteneğiyle orantılı olan sayısal bir uygunluk değeri verir. Bu bilgi, her kuşakta daha uygun çözümlerin seçiminde yol göstermektedir. Bir çözümün uygunluk değeri ne kadar yüksekse, yaşama ve çoğalma şansı o kadar fazladır ve bir sonraki kuşakta temsil edilme oranı da o kadar yüksektir [61].

3.5.5. Çoğalma İşleminin Uygulanması

Çoğalma operatöründe diziler, amaç fonksiyonuna göre kopyalanır ve iyi kalıtsal özellikleri gelecek kuşağa daha iyi aktaracak bireyler seçilir. Üreme operatörü yapay bir seçimdir. Dizileri uygunluk değerlerine göre kopyalama, daha yüksek uygunluk değerine sahip dizilerin, bir sonraki kuşaktaki bir veya daha fazla yavruya daha yüksek

bir olasılıkla katkıda bulunması anlamına gelmektedir. Çoğalma, bireyleri seçme işleminden, seçilmiş bireyleri bir eşleme havuzuna kopyalama işleminden ve havuzda bireyleri çiftler halinde gruplara ayırma işleminden oluşur [65]. Uygunluk değerinin hesaplanması adımından sonra mevcut kuşaktan yeni bir populasyon yaratılmalıdır. Seçim işlemi, bir sonraki kuşak için yavru üretmek amacıyla hangi ailelerin yer alması gerektiğine karar vermektedir. Bu doğal seçimdeki en uygunun yaşaması durumuna benzerdir. Bu yöntemin amacı, ortalama uygunluğun üzerindeki değerlere çoğalma fırsatı tanımaktır. Bir dizinin kopyalanma şansı, uygunluk fonksiyonuyla hesaplanan dizinin uygunluk değerine bağlıdır [63]. Seçim yöntemlerine rulet tekerleği seçimi, turnuva seçimi ve sıralama seçimi gibi seçim yöntemleri örnek verilebilir.

3.5.6. Çaprazlama İşleminin Uygulanması

Mevcut gen havuzunun potansiyelini araştırmak üzere, bir önceki kuşaktan daha iyi nitelikler içeren yeni kromozomlar yaratmak amacıyla çaprazlama operatörü kullanılmaktadır. Çaprazlama genellikle, verilen bir çaprazlama oranına eşit bir olasılıkla seçilen aile çeşitlerine uygulanmaktadır [63]. Genetik algoritmanın performansını etkileyen önemli parametrelerden biri olan çaprazlama operatörü doğal populasyonlardaki çaprazlamaya karşılık gelmektedir. Çoğalma işlemi sonucunda elde edilen yeni populasyondan rastsal olarak iki kromozom seçilmekte ve karşılıklı çaprazlama işlemine tabi tutulmaktadır. Çaprazlama işleminde dizi uzunluğu L olmak üzere, $1 \leq k \leq L-1$ aralığında k tamsayısı seçilmektedir. Bu tamsayı değerine göre dizi çaprazlamaya uğrattılır. En basit çaprazlama yöntemi tek noktalı çaprazlama yöntemidir. Tek noktalı çaprazlama yapılabilmesi için her iki kromozomun da aynı gen uzunluğunda olması gerekir. İki noktalı çaprazlamada ise kromozom iki noktadan kesilir ve karşılıklı olarak pozisyonlar yer değiştirilir [65].

3.5.7 Mutasyon İşleminin Uygulanması

Çaprazlama mevcut gen potansiyellerini araştırmak üzere kullanılır. Fakat populasyon gerekli tüm kodlanmış bilgiyi içermez ise, çaprazlama tatmin edici bir çözüm üretemez. Bundan dolayı, mevcut kromozomlardan yeni kromozomlar üretme yeteneğine sahip bir operatör gerekmektedir. Bu görevi mutasyon gerçekleştirir. Yapay genetik sistemlerde mutasyon operatörü, bir daha elde edilemeyebilir iyi bir çözümün kaybına karşı koruma sağlamaktadır [60]. İkili kodlama sisteminin kullanıldığı problemlerde mutasyon, düşük

bir olasılık değeri altında bir bit değerini (0 veya 1 olabilir) diğer bit değerine dönüştürür. İkili kodlama sisteminin kullanılmadığı problemlerde ise daha farklı mutasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, mutasyonun genel amacı, genetik çeşitliliği sağlamak veya korumaktır [66].

3.5.8. Yeni Kuşağın Oluşması ve Döngünün Durdurulması

Yeni kuşak çoğalma, çaprazlama ve mutasyon işlemlerinden sonra tanımlanmakta ve bir sonraki kuşağın ebeveynleri olmaktadır. Süreç yeni kuşakla çoğalma için belirlenen uygunluk ile devam eder. Bu süreç, önceden belirlenen kuşak sayısı kadar veya bir hedefe ulaşıncaya kadar ya da başka bir durdurma kriteri sağlanana kadar devam eder. İstenen hassasiyet derecesine göre de maksimum iterasyon sayısı belirlenebilmekte ve iterasyon bu sayıya ulaştığında döngü durdurulabilmektedir. Durdurma kriteri iterasyon sayısı olabileceği gibi hedeflenen uygunluk değeri de olabilmektedir [67].

3.5.9. Genetik Algoritmalarda Parametre Seçimi

Parametreler, genetik algoritma performansı üzerinde önemli etkiye sahiptir. Optimal kontrol parametreleri bulmak için birçok çalışma yapılmıştır fakat tüm problemler için genel olarak kullanılabilecek parametreler bulunamamıştır [68]. Bu parametreler, kontrol parametreleri olarak adlandırılmaktadır. Kontrol parametreleri populasyon büyüklüğü, çaprazlama olasılığı, mutasyon olasılığı, kuşak aralığı, seçim stratejisi ve fonksiyon ölçeklemesi olarak sayılabilir. Bu parametreler aşağıda açıklanmıştır [61]:

Populasyon Büyüklüğü: Genetik algoritma kullanıcısı tarafından verilen en önemli kararlardan birisidir. Bu değer çok küçük olduğunda, genetik algoritma yerel bir optimuma takılabilmektedir. Populasyonun çok büyük olması ise çözüme ulaşma zamanını arttırmaktadır. Bu konuda Goldberg 1985’de, yalnızca kromozom uzunluğuna bağlı bir populasyon büyüklüğü hesaplama yöntemi önermiştir. Ayrıca Schaffer ve arkadaşları 1989’da çok sayıda test fonksiyonları üzerinde yaptıkları araştırmalar sonucunda, 20-30 arası bir populasyon büyüklüğünün iyi sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir.

Çaprazlama Olasılığı: Çaprazlamanın amacı, mevcut iyi kromozomların özelliklerini birleştirerek daha uygun kromozomlar yaratmaktır. Kromozom çiftleri $P(c)$ olasılığı ile çaprazlamaya uğramak üzere seçilirler. Çaprazlamanın artması, yapı bloklarının

artmasına neden olmakta fakat aynı zamanda bazı iyi kromozomların da bozulma olasılığını arttırmaktadır.

Mutasyon Olasılığı: Mutasyonun amacı popülasyondaki genetik çeşitliliği korumaktır. Mutasyon $P(m)$ olasılığı ile bir kromozomdaki her bitte meydana gelebilir. Eğer mutasyon olasılığı artarsa, genetik arama rastsal bir aramaya dönüşür. Fakat bu aynı zamanda kayıp genetik malzemeyi tekrar bulmada yardımcı olmaktadır

3.5.10. Genetik Algoritmaların Uygulama Alanları

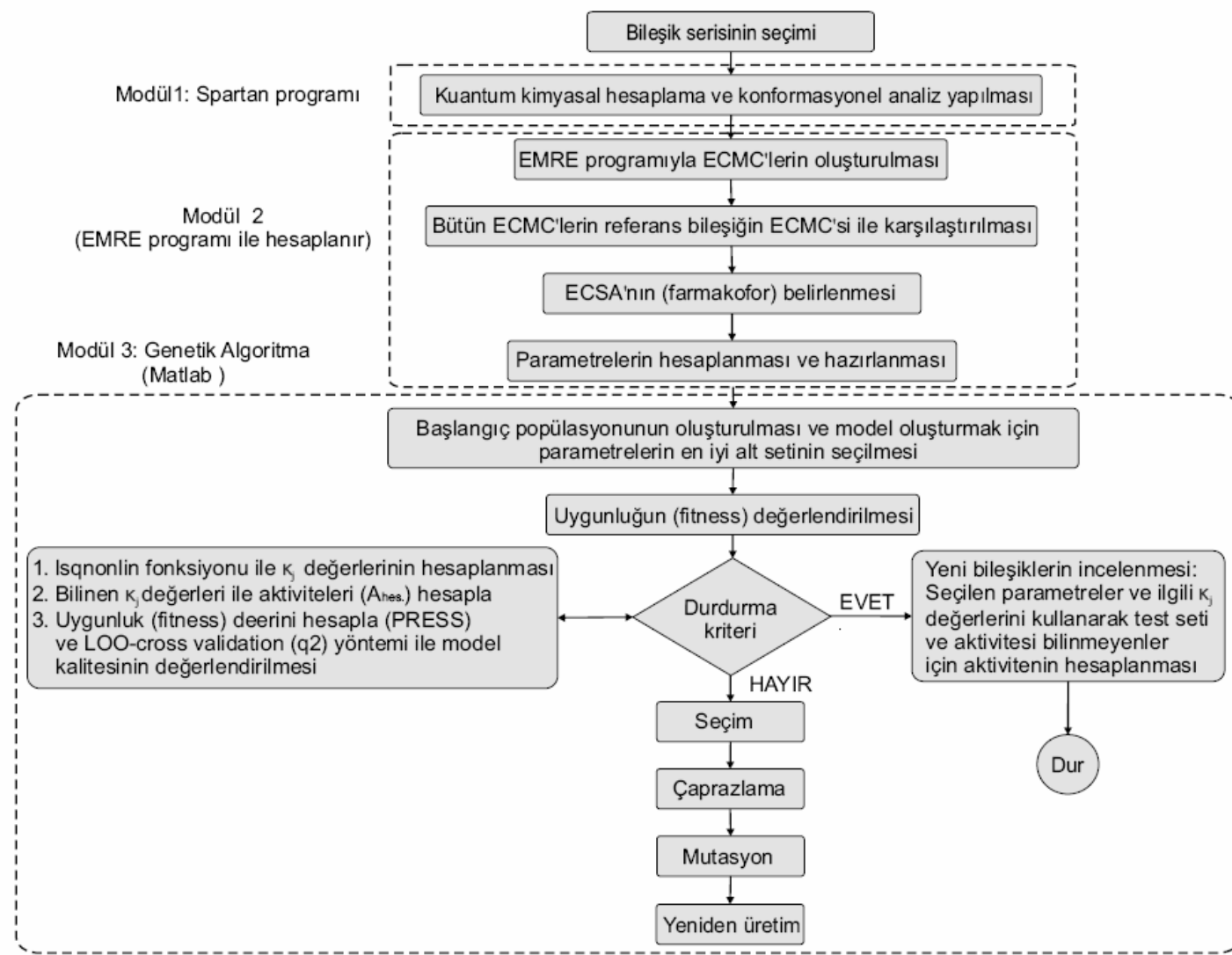
Karmaşık problemleri hızlı ve optimale yakın olarak çözebilen genetik algoritmalar, çeşitli problem tiplerine uygulanabilmektedir. Büyük çözüm uzaylarının geleneksel yöntemlerle taranması hesaplama zamanını arttırmaktadır. Ancak bu tip problemlere, genetik algoritmalar ile kısa sürede, kabul edilebilir çözümler bulunabilmektedir [69]. Genetik algoritmalar özellikle çözüm uzayının geniş, süreksiz ve karmaşık olduğu problem tiplerinde başarılı sonuçlar vermektedir.

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

EC metot da farmakofor grubu belirlenirken serideki bileşiklerin bütün konformerleri dikkate alınırken aktivite hesaplamalarında hesaplama zorluğu ve uygun bir yöntemin bulunmamasından dolayı farmakofora sahip en düşük enerjili tek konformer dikkate alınmıştır. Bu metodun geçerliliğini kontrol etmek için bileşiklerden birini sırasıyla dışarıda bırakarak çapraz doğrulama (leave-one-out cross validation) yöntemi ile teorik aktivite hesaplamaları yapılmaktadır. Aktiviteye etki eden en iyi parametrelerin seçiminde hangi yöntemin kullanıldığı net olarak anlaşılamamıştır. Sadece sonuç kısmında seçilen parametreler verilmiştir. Parametrelerin geçerliliğini kontrol etmek için E istatistik yapılmıştır.[47-49,51]. Bu çalışmada tarafımızdan geliştirilen paket programlarda ise (EMRE, ECSP programları ve Matlab 7.0 için yazılan kodlar) bütün konformerler aktivite hesaplamalarına dâhil edilmiştir. Pha grubu, aktiviteyi artıran (AG) ve aktiviteyi azaltan (APS) grupları tanımlamak ve biyolojik aktiviteyi hesaplamak için elektron konformasyonel genetik algoritma (EC-GA) hibrit metodu geliştirilmiştir. EC-GA metodunda farmakofor, AG ve APS gruplarının belirlenmesi için EC metot ile en iyi parametrenin seçimi için de genetik algoritma optimizasyon tekniği birleştirilmiştir. Aktivite hesaplamalarında kullanılmak üzere binlerce parametre

hazırlanabilmektedir. Hazırlanan bu parametrelerin içinden aktivite üzerinde en etkili olanların seçimi örneğin 100 parametre içerisinde en iyi 10 parametrenin seçimi 1.73×10^{13} gibi bir işlem gerektirmektedir ve bu da uzun 10-20 yıl gibi süreler gerekmektedir. Bizim çalışmalarımızda bir seri için yaklaşık 600-700 parametre hazırlandığı düşünülürse bu sayı daha da artmaktadır ve süre daha da uzamaktadır. EC-GA Metodunda aktiviteye etki eden en iyi parametreleri belirlemek ve kısa zamanda sonuca ulaşmak için genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılmıştır. Bu metotta molekülü ve konformerlerini tanımlayacak yüzlerce parametre hazırlamak ve bunların içinden hem eğitim hem de test seti için en uygun olan parametreleri seçmek mümkündür. Çünkü bazı parametreler eğitim seti için uygun olurken test seti için kötü olabilmektedir. Aktivite hesaplamaları eşitlik 3.5 kullanılarak lineer olmayan en küçük kareler yöntemine göre yapılmıştır. Aktivite hesaplamaları bileşiklerden biri her defasında dışarıda bırakılarak çapraz doğrulama (leave-one-out cross validation) yöntemi ile test edilir. İleride ayrıntılı olarak açıklanacağı gibi geliştirilen bu yazılımların tamamı şekil 3.2’de gösterilen ilaç tasarımında EMRE yazılım sistemi şeklinde isimlendirilmiştir. Şekilden görüldüğü gibi EC-GA metodu içerisinde Spartan paket programı, çalışma grubumuz tarafından geliştirilen ECSP programı ve son olarakta yine çalışma grubumuz tarafından geliştirilen, aktiviteyi ve k_j değerlerini hesaplamak için Matlab 7.0 paket programında genetik algoritma optimizasyon tekniğini kullanarak hesaplamaları gerçekleştiren yeni bir yazılım olmak üzere üç farklı program kullanılmaktadır. Geliştirilen bu yazılımlar çalışmanın ileriki kısımlarında ayrıntılı olarak açıklanacaktır. Şekil 3.2’de modül 1 kısmında spartan paket programı kullanılarak kuantum kimyasal hesaplamalar ve konformasyonel analiz yapılmaktadır. Modül 2 kısmında EMRE programı ile bileşik serilerindeki her bir bileşiğin bütün konformerleri için ECMC oluşturulmakta daha sonra oluşturulan bu ECMC ler referans bileşiğin ECMC si ile karşılaştırılarak ECSA (farmakofor) belirlenmektedir. Daha sonra yine EMRE programı kullanılarak aktivite hesaplamalarında kullanılmak üzere bütün bileşiklerin bütün konformerleri için parametreler hazırlanır. Modül 3 kısmında hazırlanan bu parametreler içerisinde aktivite üzerinde en etkili olanları bulmak için genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılır ve aktivite hesaplamalarına geçilir. Daha önceki çalışmalarımızda EC-GA metodu triaminotriazin serisi için uygulanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu serideki 35 adet bileşik 25 eğitim seti ve 10 tane de test seti olmak üzere ikiye ayrılmış, EC-GA metodu ile farmakofor grubu belirlenmiş ve

aktivite hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Bu seri için regresyon katsayısı (R^2) 0.970, standart hata değeri 0.035 ve çapraz doğrulama katsayısı (q^2) 0.800 olarak hesaplanmıştır [70]. Ayrıca yine EC-GA metodu ile bu çalışmada ki serilerden olan benzotriazin serisi içinde yine aynı hesaplamalar yapılarak iyi sonuçlar elde edilmiş ve SAR AND QSAR in Environmental Research dergisine sunulmuştur. Bu makale de düzeltme aşamasındadır [71]. Bu seri için yapılan hesaplama sonuçları 5. bölümde ayrıntıları ile verilmiştir.



Şekil 3.2. İlaç tasarımında EMRE yazılım sisteminin basamakları.

3.6.1. EMRE Yazılım Sisteminin Geliştirilmesi

Sistem geliştirme aşamalarından programlama, test ve dokümantasyon adımları yazılım geliştirme olarak adlandırılır. Bu çalışmada geliştirilen yazılımlar TÜBİTAK tarafından desteklenen proje ile hizmet alımı şeklinde yapılmış olup yazılım mühendisleri ve programcılar tarafından bizim tarafımızdan belirlenen algoritma mantığı çerçevesinde yazılmıştır. Bu konudaki çalışmaların uzun yıllar devam edeceğini düşünmekteyiz. Çünkü yeni program geliştirme uzun bir süreci kapsamaktadır. Bu yazılımları geliştirmekteki amacımız QSAR çalışmalarında kullanılabilecek yeni programları ülkemize kazandırabilmektir. Ayrıca hesaplamalarda çok sayıda veri kullanıldığından ve bunların her birinin formatı farklı olduğundan hesaplamaları basit olarak el ile yapmak mümkün değildir. Örneğin sadece ECMC matrislerinin hazırlanması mümkün olmamaktadır. Bu nedenle matris hazırlanması için yeni yazılımlar geliştirilmesi yoluna gidilerek çalışma grubumuz tarafından Delphi 7.0 programlama dilini kullanan EMRE programı geliştirilmiştir.

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

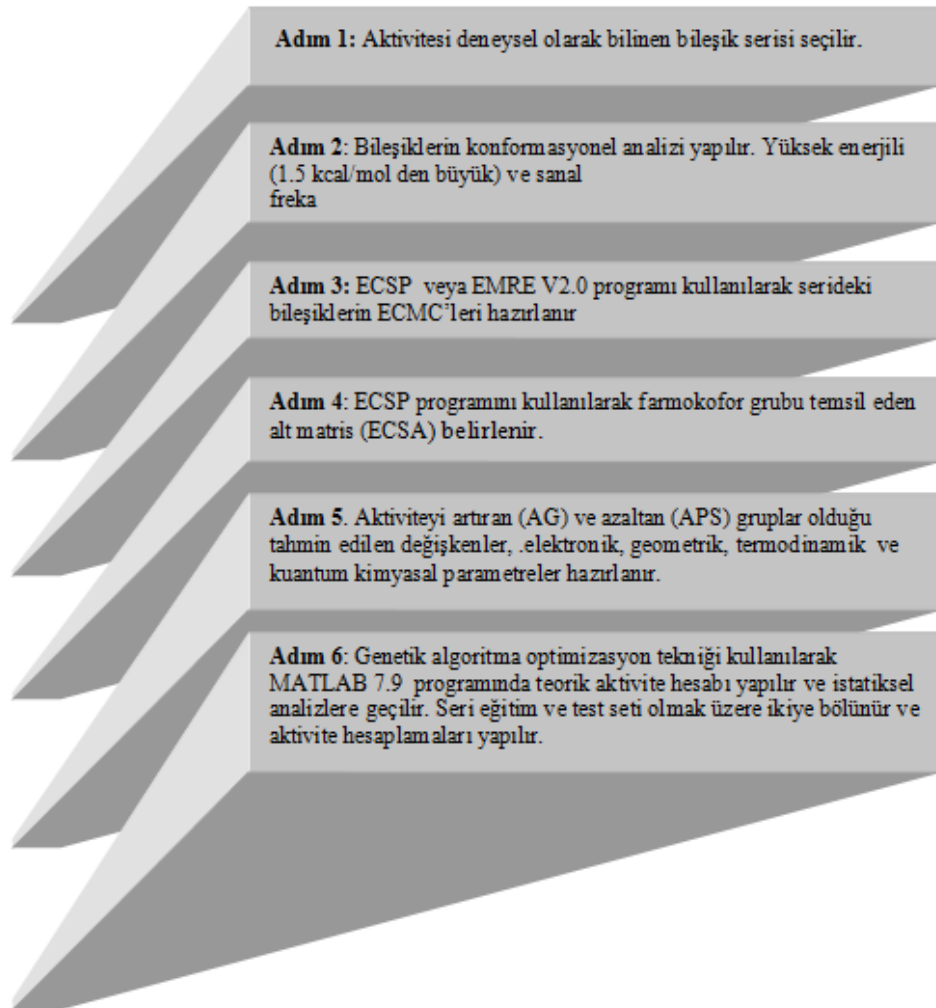
- 1. Program analizi;
 - A Program amaçlarının saptanması: Çözülme istenen problemin açık tanımı yapılmalıdır. Yazılması gereken programın hedefleri saptanmalıdır.
 - B Girdilerin saptanması: Programa veri olarak neler girileceği belirlenmelidir.
 - C Çıktıların saptanması: Program çıktılarının neler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

- 2. Program tasarımı; Program tasarımı, iki aşamadan oluşur.
 - A İlk aşamada, program mantığı belirlenerek sıradüzen diyagramı (hierachy chart) hazırlanır.
 - B Daha sonra, ayrıntılı tasarım yapılarak, program, sözdekod (pseudocode) veya akış diyagramı (flowchart) yollarından biriyle açıklanır. Ayrıntılı tasarımda, sırasal, koşul, döngü gibi çeşitli kontrol yapıları kullanılır.
- 3. Program kodlanması Çoğu kişi, kodlamayı programlama olarak sanırlar. Ancak kodlama, programlama aşamalarından yalnız biridir. Şu aşamalardan oluşur:
 - A Programlama dili seçimi: Yüzlerce programlama dili vardır. Bütün diller her amaca uygun değildir. Bazı diller matematiksel işlemler için, bazıları veritabanı yönetimi için daha uygundur. Bu dillerden, programın amacına uygun olanı veya kurumda yaygın olarak kullanılanı, programlama yapmak için seçilir.
 - B Programın yazılması: Program bilgisayar kullanılarak seçilen programlama dilinin kurallarına göre yazılır. Program, daha sonra üzerinde başka programcıların değişiklik yapmasına olanak tanıyacak şekilde kolay anlaşılır ve açıklayıcı olmalıdır.
- 4. Program testi Programı yazanlar kodlama sırasında hata yapabilirler. İki tür hata vardır: sözdizimi (syntax) ve mantık (semantic veya logic).
 - A Sözdizimi hatası, seçilen programlama dilinin kurallarına uyulmamasıdır.
 - B Mantık hatası, programın istenen işlevi gerçekleştirmemesi veya yanlış olarak gerçekleştirmesidir. Program testi sırasında program, sözdizimi ve mantık hatalarından temizlenir. Hataların temizlenmesi (debug) için çeşitli yöntemlerden bir ya da bir kaç tanesi kullanılabilir: Masabaşı inceleme: Programcı, program kodlarını kontrol ederek sözdizimi veya mantık hatalarını düzeltmeye çalışır. Ayrıca mantık hatalarını bulmak için, örnek verinin program komutları tarafından nasıl işlendiği el veya hesap makinesi ile takip ederek doğru sonuçlar elde edip etmediğini bulmaya çalışır. Derleyici programı: programlar, Derleyici program tarafından makine diline çevrilip çalıştırılır. Program çalıştırılmadan önce, programın sözdizimi hatasının olmaması gerekir. Derleyici program, sözdizimi hatalarının bulunmasına yardımcı olur. Gerçek veriyle çalıştırma (alfa testi): Programın bütün sözdizimi hataları temizlendikten sonra, mantık hatası olup olmadığı araştırılır. Bunun için çıktısı bilinen girdiler

verilerek programın doğru sonuçlara ulaşp ulaşmadığına bakılır ve mantık hataları düzeltilir.

- Beta testi: En sonunda, program bir grup potansiyel kullanıcıya deneme için bir süre kullandırılır. Kullanıcılar, karşılaştıkları sorunları programcılara bildirirler.
- 5. Program belgeleme ve bakım Belgeleme, programı ve nasıl kullanılacağını anlatan yazılı açıklamalardır. Aslında belgeleme, yazılım bittikten sonra değil, yazılım geliştirmenin bütün aşamalarında yapılır. Bu aşamada, daha önce hazırlanan belgeler gözden geçirilerek son haline getirilir. Belgeleme, programın içinde, programın nasıl çalıştığını ve ne yaptığını anlatan yorum satırları ve kullanım kılavuzu olarak yapılır.

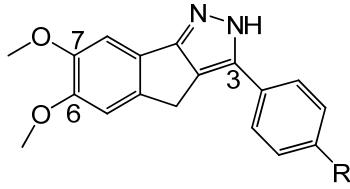
Şekil 3.3’de EC-GA metodunda takip edilen aşamalar gösterilmektedir.



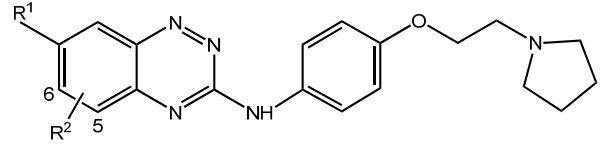
Şekil 3.3. EC-GA metodunda takip edilen aşamalar.

3.6.2. Adım 1: Bileşik Serisinin Seçimi

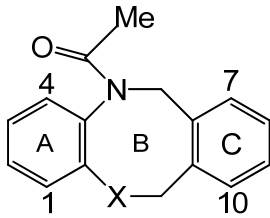
QSAR modelinin geliştirilmesindeki en önemli etken deneysel verilerin doğru ve güvenilir olmasıdır. Deneysel veriler doğru ve kesin olmaması durumunda anlamlı bir model elde etmek ve geliştirmek imkânsızdır. Uygun bir QSAR modelinin geliştirilmesi için bu verilerin benzer kimyasal bileşik serilerinden oluşması gerekmektedir. Bu nedenle çalışmalarımızda doğruluğuna ve sonuçların güvenilir olduğuna inandığımız pirazol [2], benzotriazin [3], dibenzazosin [4] ve kinazolin [5] türevleri literatürlerden alınmıştır. Bu çalışmada dört farklı bileşik serisini incelememizin nedeni geliştirmiş olduğumuz yöntemin güvenilirliğini ve uygulanabilirliğini test etmektir. Bu çalışmada ele alınacak deneysel aktivitesi bilinen bileşik serileri aşağıda şekil 3.4’de verilmiştir.



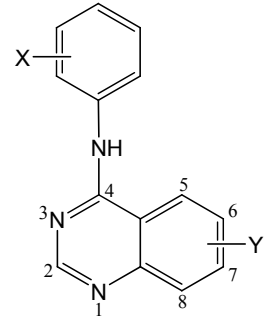
Pirazol



Benzotriazin



Dibenzazosin



Kinazolin

Şekil 3.4. Pirazol, Benzotriazin, Dibenzazosin ve Kinazolin moleküllerine ait temel iskeletler.

Şekil 3.4’de ele alınan bileşiklere ait temel iskeletler görülmektedir. Bölüm 5’de tablo 5.1, 5.3, 5.5 ve 5.7’de 4 seri için temel iskeletlere bağlı olan süstitüentler, hesaplamalarımız sonucu belirlenen konformer sayıları (m_n), deneysel aktivite değerleri ve hesaplanan aktivite değerleri yer almaktadır.

3.6.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz

Çalışmanın bu basamağında Spartan paket programında molekül iskeletlerinin çizimi yapıp, iskelet dinamizmine göre en düşük enerjili halleri minimize edilerek molekül yapıları çıkartılmıştır. Semi empirik PM3 ve hartree fock metoduyla konformerler belirlenerek kuantum kimya hesaplamaları yapılmıştır. Konformasyonel analizi ve kuantum kimyasal hesaplamaları yapılarak yüksek enerjili (1.5–2 kcal/mol den büyük olan) ve sanal frekansa sahip konformerler elimine edilmiştir. Çünkü sanal frekansın bulunması molekülün geçiş haline karşılık gelmektedir ve molekülün tam optimize edilemediği anlamına gelir. Daha sonra moleküller üst üste karşılaştırılarak molekülün aynı yapıya sahip yüksek enerjili konformerleri silinir. Boltzmann dağılımına göre oda sıcaklığında düşük enerjili konformerler seçilir. Düşük enerjili konformerlerin oda sıcaklığında bulunma ihtimalleri daha yüksektir. Düşük enerjili konformerler ile yüksek enerjili konformerler arasında bileşiklere bağlı olarak 1/1000 gibi dağılım farkı ortaya çıkmaktadır. Spartan paket programının kullanıldığı bu aşamadan sonra çalışma grubumuz tarafından yazılan programlar devreye girecektir ve bundan sonraki aşamalarda bu programlar kullanılacaktır.

3.6.3.1. Boltzman Dağılımı

Boltzman dağılımı; farklı enerjili hallerin popülasyonlarını hesaplamak için ortaya atılan bir formüldür. Boltzmann dağılımının bilinmesi gereken en önemli özelliklerinden biri popülasyon dağılımlarının enerji ile sıcaklığın üstel bir fonksiyonu olduğudur. Bu formül E_i ve E_j hallerdeki her bir bileşiğin konformer sayılarının oranı olan N_i/N_j büyüklüğünü

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

şeklinde tanımlar. Boltzmann dağılımının yorumlanmasına ilişkin önemli bir nokta, bu ifadenin seviyelerin değil enerji hallerinin popülasyonlarına işaret ettiğidir [72]. Boltzmann dağılımı dikkate alınarak düşük enerjili konformerler seçilmiş ve diğer konformerler elimine edilmiştir. Ancak relatif enerji değerleri ile boltzman dağılımları karşılaştırılırsa, relatif enerji değeri azaldıkça boltzman dağılımı değerlerinin arttığı (boltzman dağılımının yüksek olması oda sıcaklığında düşük enerjili olanların bulunma ihtimalinin daha fazla olduğunu gösterir) görülmüştür. Tablo 3.1-3.4’de sırasıyla

pirazol, benzotriazin, dibenzazosin ve kinazolin serileri için konformerler, her bir konformerin relatif enerjisi ve bu enerjilere karşılık gelen Boltzmann değerleri verilmiştir. Tablolardan da görüldüğü gibi konformerlerin bağıl enerjileri arttıkça Boltzmann dağılımı değerleri azalmaktadır.

Tablo 3.1. Pirazol serisinden 27. bileşiğe ait 64 adet konformer için bağıl enerji ve boltzmann değerleri.

Konformer	rel. E (kcal/mol)	Boltzmann Dağılımı
1	0.000	0.035
2	0.159	0.027
3	1.165	0.005
4	0.167	0.027
5	0.186	0.026
6	0.221	0.024
7	0.246	0.023
8	0.249	0.023
9	0.301	0.021
10	0.017	0.034
11	0.311	0.021
12	0.330	0.020
13	0.366	0.019
14	0.402	0.018
15	0.413	0.017
16	0.433	0.017
17	0.434	0.017
18	0.438	0.017
19	0.473	0.016
20	0.506	0.015
21	0.523	0.015
22	0.525	0.014
23	0.132	0.028
24	0.551	0.014
25	0.551	0.014
26	0.553	0.014
27	0.563	0.014
28	0.564	0.014
29	0.575	0.013
30	0.592	0.013
31	0.141	0.028
32	0.593	0.013
33	0.597	0.013
34	0.611	0.013
35	0.633	0.012
36	0.644	0.012
37	0.654	0.012
38	0.143	0.028

Tablo 3.1'in devamı		
39	0.657	0.012
40	0.667	0.011
41	0.667	0.011
42	0.683	0.011
43	0.685	0.011
44	0.146	0.027
45	0.693	0.011
46	0.693	0.011
47	0.695	0.011
48	0.709	0.011
49	0.703	0.011
50	0.740	0.010
51	0.151	0.027
52	0.746	0.010
53	0.749	0.010
54	0.766	0.010
55	0.789	0.009
56	0.824	0.009
57	0.833	0.009
58	0.922	0.007
59	0.159	0.027
60	0.931	0.007
61	1.012	0.006
62	1.023	0.006
63	1.058	0.006
64	1.142	0.005

Tablo 3.2. Benzotriazin serisinden 40. bileşiğe ait 8 adet konformer için bağıl enerji ve boltzmann değerleri.

Konformer	rel. E (kcal/mol)	Boltzmann Dağılımı
1	0.000	0.212
2	0.076	0.187
3	0.162	0.162
4	0.236	0.143
5	0.458	0.098
6	0.459	0.098
7	0.672	0.068
8	1.119	0.032

Tablo 3.3. Dibenzazosin serisinden 45. bileşiğe ait 2 adet konformer için bağıl enerji ve boltzmann değerleri.

Konformer	rel. E (kcal/mol)	Boltzmann Dağılımı
1	0.000	0.808
2	0.853	0.192

Tablo 3.4. Kinazolin serisinden 53. bileşiğe ait 18 adet konformer için bağıl enerji ve boltzmann değerleri.

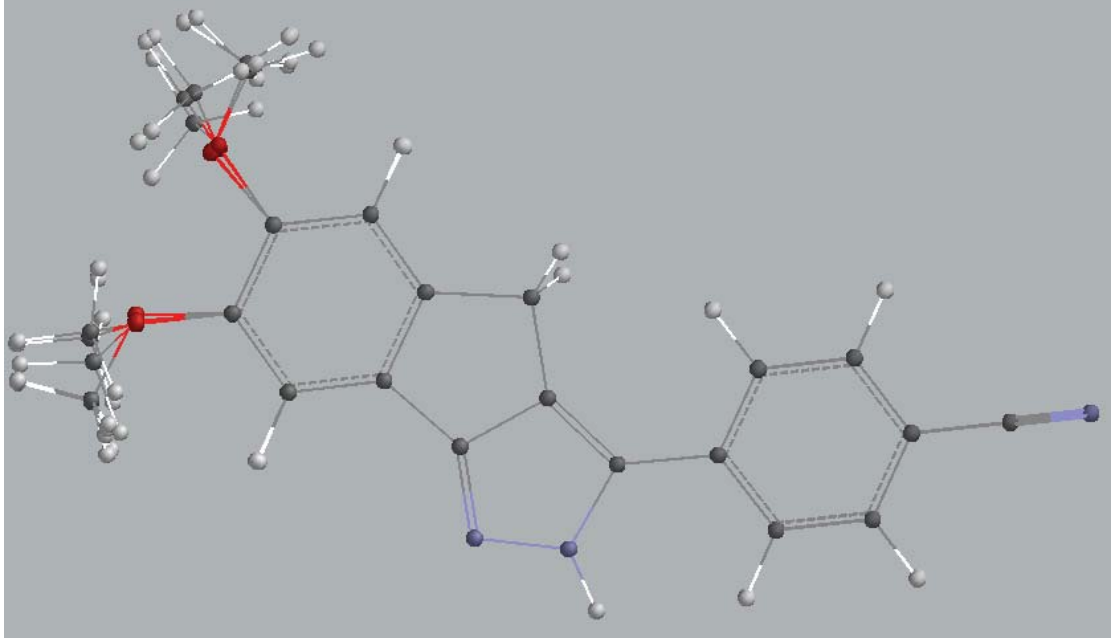
Konformer	rel. E (kcal/mol)	Boltzmann Dağılımı
1	0.000	0.146
2	0.060	0.131
3	0.340	0.083
4	0.360	0.080
5	0.370	0.157
6	0.430	0.141
7	0.640	0.050
8	0.990	0.054
9	1.060	0.049
10	1.350	0.015
11	1.360	0.015
12	1.420	0.013
13	1.460	0.012
14	1.500	0.012
15	1.510	0.011
16	1.530	0.011
17	1.540	0.011
18	1.580	0.010

Relatif enerjisi 1.5 kcal/mol den büyük olanlarda bu dağılım oldukça küçük (yaklaşık 10^{-4} - 10^{-5}) olmaktadır. Literatürde verilen bilgilere göre [50] yaklaşık olarak 1.50 kcal/mol den büyük olan konformerler ihmal edilmiştir. Kalan konformerler için kendi aralarında bazı atomlar üzerinden üst üste çakıştırma işlemi (align) yapılmış ve birbirinin aynı ya da yakın enerjili olan birden fazla konformer varsa yüksek enerjili konformerler silinmiştir.

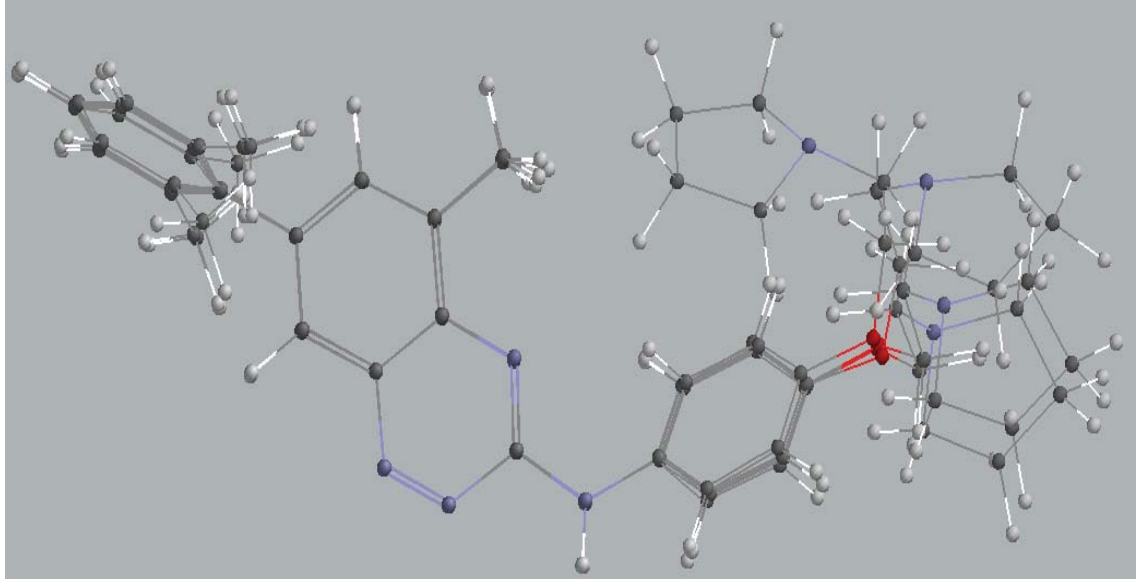
Bu çalışmada *.txt dosyalarındaki bilgiler içerisinden atomların yükleri ve kartezyen koordinatları, moleküle ait enerjiler elektron konformasyonel matrislere dönüştürülmüştür. Bu matris değerleri, moleküllerin karşılaştırma ile aktif fragmentinin bulunması için kullanılmıştır.

Moleküler özelliklerin (sterik durum, elektrostatik potansiyel ve hidrofobisite gibi) üç boyutta göz önüne alınması, aktif ve inaktif bileşikler arasındaki benzerlikler ve farklılıkları belirlemek için ilk adımdır. Bir bileşik serisi için genel olan üç boyutlu yapısal özellikleri ortaya çıkarmak için en kolay yol üst üste çakıştırma

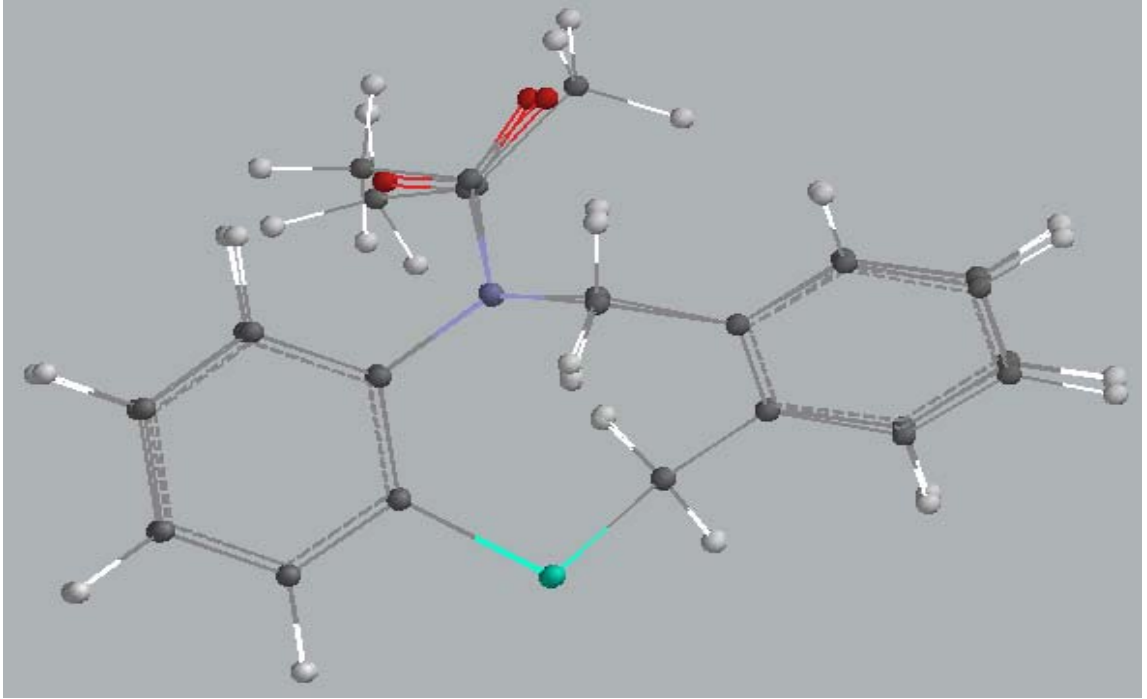
(süperimpozisyon) işleminin uygulanmasıdır. Topolojik analoglar ele alındığında üst üste çakıştırma işlemi bellidir. Fakat kimyasal olarak ilişkili olmayan yapılar karşılaştırıldığında bu açık değildir. Üç boyutta ortak stereokimyasal özellikleri paylaşan farklı moleküllerin nasıl benzer biyolojik aktivite ortaya koyduklarını gösteren çeşitli terapötik alanlarda kapsamlı analizler yapılmıştır. Bu ise yeni kılavuz bileşiklerin rasyonel tasarımında üç boyutlu farmakoforik modellerin gelişmesine yol açmıştır. Molekül yapıları genellikle atomik pozisyonlarının temel alınmasıyla düzene sokulmuştur. Küçük relatif enerjili olan ve üst üste çakışmayan bileşiklerin konformerlerinin Spartan çıktıları txt dosyaları halinde kaydedilmiştir. 54 bileşikli pirazol serisi, 53 bileşikli benzotriazin serisi, 49 bileşikli dibenzazosin serisi ve 61 bileşikli kinazolin serisinde her bir bileşik için konformer hesaplamaları yapılmış yüksek enerjili olanlar ve imajiner frekansa sahip olanlar silinmiştir. Konformer hesaplamalarında bazı bileşiklerin konformerleri tam olarak optimize olmadığı için bu konformerlere ait titreşim frekansları negatif çıkmıştır. Negatif frekans değerleri ise geçiş halinde söz konusudur. Bu nedenle sanal frekansa sahip olan konformerler de silinmiştir. Bütün bileşikler için çok fazla sayıda konformer elde edilmiştir. Hepsinin gösterimi oldukça uzun olacağından sadece pirazol, benzotriazin, dibenzazosin ve kinazolin serilerine ait 1 nolu bileşikler için sırasıyla Şekil 3.5-3.8’de konformerlerinin üst üste çakıştırılma işlemi gösterilmiştir.



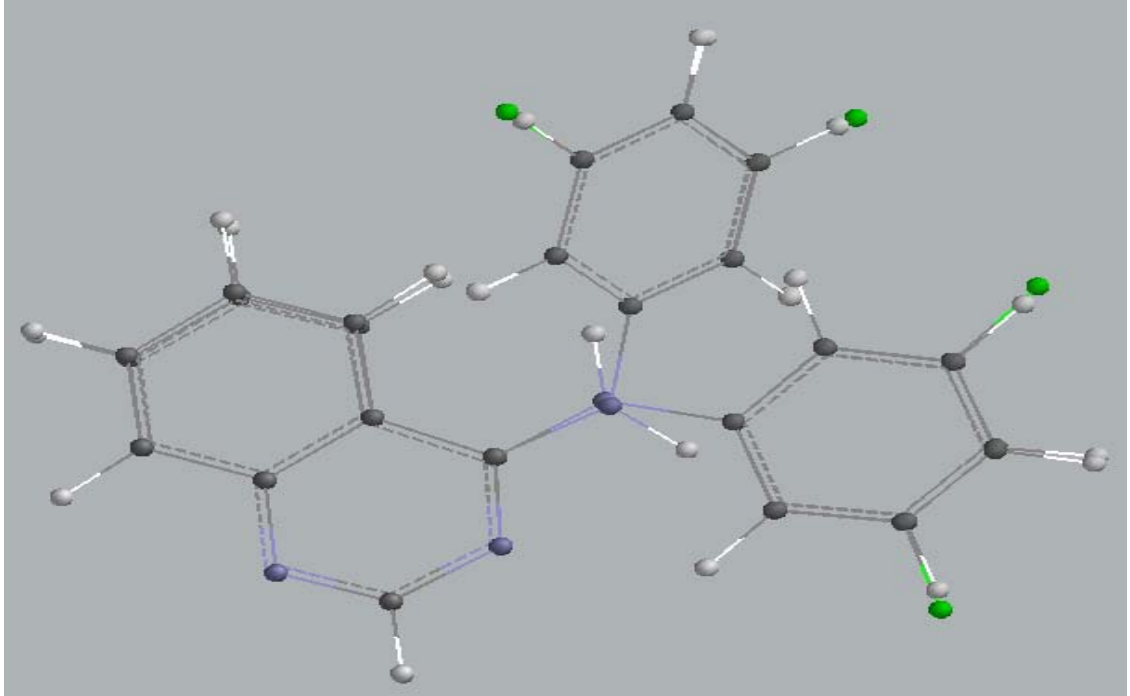
Şekil 3.5. Pirazol serisinden 1. bileşiğe ait 6 adet konformerin üst üste çakıştırılması.



Şekil 3.6. Benzotriazin serisinden 1. bileşiğe ait 4 adet konformerin üst üste çakıştırılması.



Şekil 3.7. Dibenzazosin serisinden 1. bileşiğe ait 4 adet konformerin üst üste çakıştırılması.

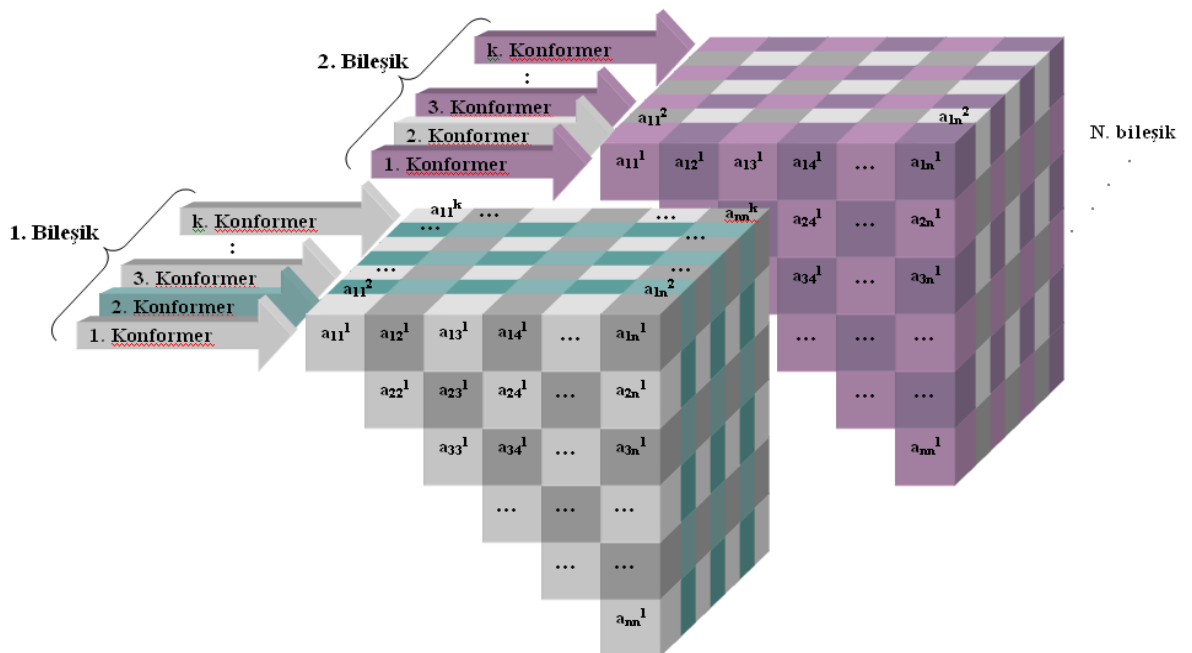


Şekil 3.8. Kinazolin serisinden 1. bileşiğe ait 4 adet konformerin üst üste çakıştırılması.

3.6.4. Adım 3: ECMC

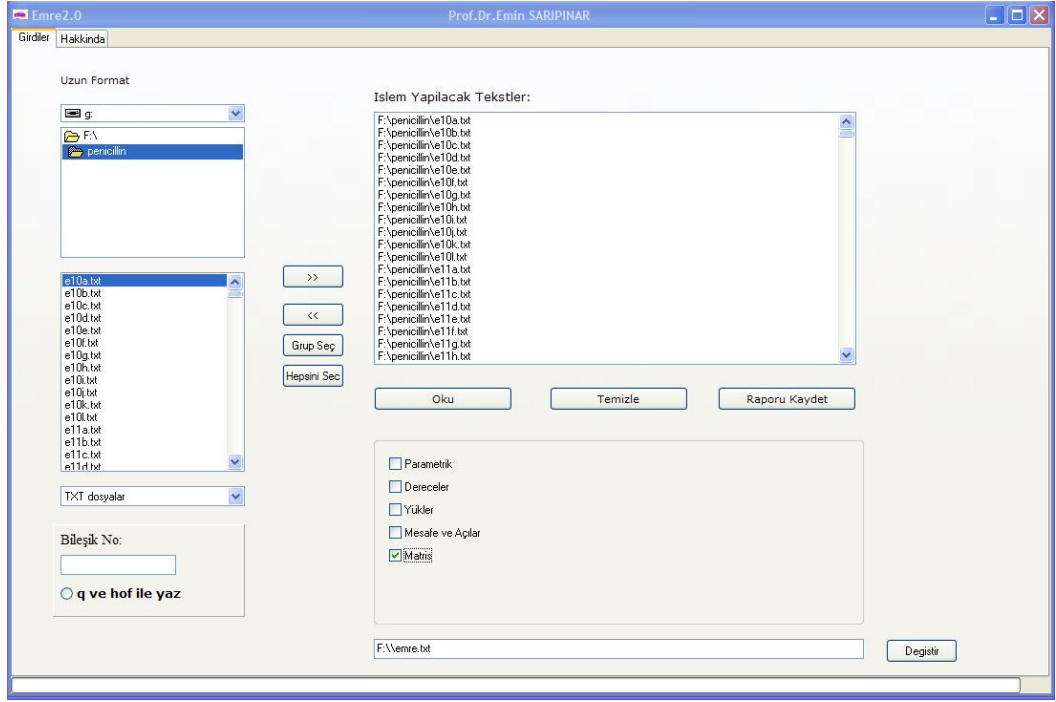
Referans bileşiğin (aktivitesi en yüksek olan bileşiğin en düşük enerjili konformeri referans olarak seçilir) fonksiyonel atomlarına göre serideki bileşiklerin her bir konformeri için ECMC matrisleri hazırlanmıştır. Diyagonal elemanlarına göre simetrik olan bu kare matrisin sadece üst kısmını içeren üçgen matris kullanılır. Matrisin diyagonal elemanları atomların elektronik özelliklerini tanımlayan atomik yüklerden oluşur. Non-diyagonal elemanlar (a_{ij}) ise iki çeşittir. Birincisinde, i ve j ile ifade edilen atomlar birbirine kimyasal olarak bağlı ise a_{ij} elemanı bağ derecesini gösterir. İkincisinde ise, i ve j bağ yapmamış atomlar ise bu eleman atomlar arası mesafeyi verir. Böylece her bir konformer bütün özelliklerinin elektronik ve geometrik olarak temsil edildiği kabul edilir. Bunları hazırlamak için EMRE programı kullanılmıştır.

Şekil 3.9’da ECMC üç boyutlu olarak gösterilmiştir. Her bir matris küçük alt birimlerden oluşmuştur ve bu alt birimler moleküldeki atomların atomik özelliklerini ya da atomlar arasındaki özellikleri temsil etmektedir. Matrislerdeki sütun/satır sayıları moleküldeki atom sayısına (n) karşılık gelmektedir. Matrislerin dikey tabakalardan oluştuğu düşünülürse her bir tabaka bileşiğin farklı bir konformerine karşılık gelmektedir. Böylece her bir bileşik için o bileşiğin konformer sayısı (k) kadar tabaka olacak ve her bir tabakada moleküldeki atomlara ait özellikler yer alacaktır. Bu şekilde serideki her bir bileşik için benzer bir matris oluşturulmuştur.



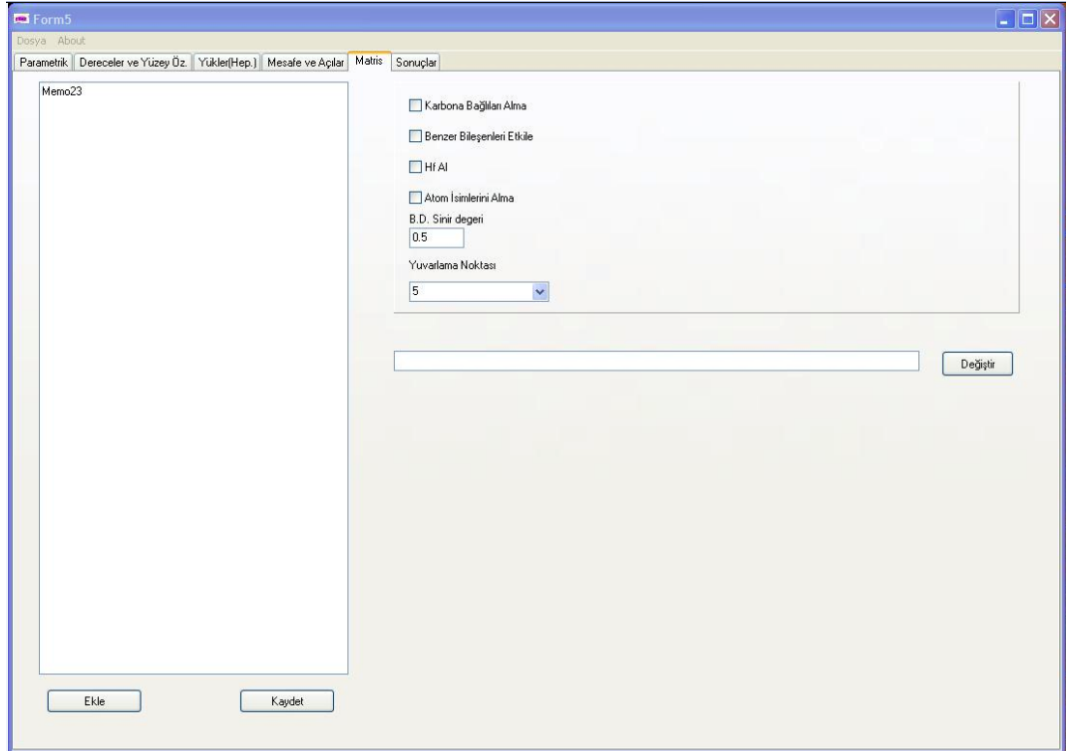
Şekil 3.9. Üç boyutlu ECMC'nin gösterimi.

Şekil 3.10’da EMRE programına ait girdiler sekmesi gösterilmektedir.



Şekil 3.10. Emre programına ait girdiler sekmesi.

Şekil 3.11’de EMRE programına ait matris sekmesi gösterilmektedir.



Şekil 3.11. Emre programına ait matris sekmesi.

3.6.5. Adım 4: Farmakofor Belirleme

Farmakofor (Pha) grubun bulunması, çoğunlukla kesin bir biyolojik aktivite sağlamak zorunda olan bileşiğin kimyasal, yapısal ve fiziksel özelliklerinin kombinasyonlarını kapsayan bir grup özelliği olarak ifade edilir. Pha tanımlayan grup ECSA alt-matrisi ile gösterilir. Adım 3'te olduğu gibi; hazırlanan bu matrisler kullanılarak ECSP adını verdiğimiz program ile Pha'yı temsil eden alt matris belirlenmiştir. ECSP programı ile alt matris belirleme işleminde süreyi en aza indirmek ve boyutu çok büyük olan matrislerle hesaplama yapabilmek için program paralel hale getirilmiştir. Böylece her bir PC için 4'er çekirdek devreye girmiş ve hesaplama 4 çekirdek aynı anda kullanılarak yapılmıştır. Literatür çalışmaları incelendiğinde bileşiklerin üç boyutlu matris ile belirtilmesi çalışmaları ve farmakofor grubun bulunması ile ilgili çalışmalar 1991 yılında aynı çalışma grubunda olan A.S. Dimoglu ve I.B.Bersuker tarafından gerçekleştirilmiştir [46]. Daha sonraları bu kişiler çalışmalarına ayrı devam etmişlerdir. Elektron Topolojik Metot (ETM) ile çalışan A.S. Dimoglu ve grubu moleküler mekanik yöntemle bileşiklerin Z matrisini çıkararak eski programlardan olan CNDO yöntemiyle elektronik ve geometrik hesaplamalar yapmakta daha sonra bileşiklerin sadece tek konformerleri için üç boyutlu matris oluşturarak pha'yı bulmaktadır. Bunun için tolerans değerlerini tek tek girilerek aylarca süren hesaplamalar yapılmaktadır. ETM yöntemi ile hesaplama yapılan programların dos ortamında ve PC 286 makinelerde çalıştığı bilinmektedir. ETM yönteminde sadece mulliken yükleri kullanılırken bizim programımızda istenildiği takdirde mulliken, elektrostatik ve atomik valens yüklerine göre matrisler oluşturulup hesaplamalar yapılabilmektedir. I.B.Bersuker ise bileşiklerin konformerlerinin de hesaba katarak üç boyutlu matrislerini kullanarak farmakofor grubunu belirlemiştir. Bunun için referans bileşiğine göre diğer tüm konformerler % bağıl sapma olarak hesaplanmıştır. Çalışmalarında sonuçları tolerans değerleri olarak vermiştir. Bu konuda yaptığı çalışmalardan 2008 tarihli yayınında ELCOME isimli bir programdan söz etmekte fakat ayrıntılı olarak bilgi vermemektedir. Bu program bir karşılaştırma yapmak amacıyla grubumuz tarafından I.B Bersukerden istenmiş fakat temin edilememiştir. Bu nedenle ayrıntıları literatürde verildiği kadarıyla bilmekteyiz. Grubumuz tarafından geliştirilen ECSP programı ise bileşiklerin en düşük enerjili tek konformerini hesaba kattığı gibi bütün konformerlerinin de dikkate alarak hesaplama yapabilmektedir. Ayrıca hesaplamaları belirli tolerans değerleri arasında tarama yaptığı gibi % bağıl sapma olarak veya her ikisinin karışımını dikkate alarak hesaplama

yapabilmektedir. Bizim program istenilen bileşik serisi için çok rahatlıkla uygulanabilmektedir. ECSP programında alt matris belirleme işlemi yapılırken her bileşik için spartan atomlara farklı numara vermektedir ve her bileşik için atomların numaralandırmasına karşılık gelen atm dosyası oluşturulmuştur. Bu dosya en basit yapılı bileşiğe göre oluşturulmuştur. Şekil 3.12-3.15’de sırasıyla dört seri için bileşiklerdeki her bir atomun karşılaştırılarak yazılmasıyla oluşan ve atm adı verilen dosyadan örnek gösterilmiştir. Görüldüğü gibi serideki her bir bileşiğin temel iskeletindeki atomlar bu dosyada üst üste çakıştırılarak yazılmıştır. Bu dosya alt matris hesaplaması yapılırken atomların karşılaştırılmasında programın çalışma hızını artırmakta ve çalışma grubumuza oldukça büyük bir kolaylık sağlamaktadır.

1	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
2	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
3	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
4	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
5	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
6	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
7	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
8	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
9	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
10	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
11	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
12	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
13	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
14	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
15	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
16	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
17	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
18	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
19	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
20	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C13
21	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C12
22	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C12
23	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C12
24	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C12
25	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C12
26	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C12
27	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
28	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
29	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
30	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
31	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
32	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
33	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
34	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
35	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
36	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	N3
37	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C19
38	C23	O1	C6	C5	O2	C24	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C19
39	C23	O1	C6	C5	O2	C14	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
40	C23	O1	C6	C5	O2	C14	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15

41	C23	O1	C6	C5	O2	C14	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
42	C23	O1	C6	C5	O2	C14	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
43	C23	O1	C6	C5	O2	C14	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
44	C23	O1	C6	C5	O2	C14	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
45	C23	O1	C6	C5	O2	C14	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
46	C23	O1	C6	C5	O2	C14	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
47	C18	O1	C16	C17	O2	C19	C15	C13	C9	C12	C11	C10	C14	N4	N3	H13	C8	C4	C5
48	C19	O1	C6	C5	C18	N4	C4	C3	C8	C9	C7	C2	C1	N1	N2	H8	C11	C10	C13
49	C23	O1	C6	C5	O2	C14	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
50	C23	O1	C6	C5	O2	C14	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
51	C23	O1	C6	C5	O2	C14	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
52	C23	O1	C6	C5	C14	N4	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
53	C23	O1	C6	C5	C14	N4	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15
54	C23	O1	C6	C5	O2	H7	C4	C3	C9	C8	C7	C2	C1	N2	N1	H9	C10	C11	C15

Şekil 3.12. Pirazol serisi için en basit bileşiğe göre düzenlenmiş atm dosyası.

a1	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a2	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a3	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a4	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a5	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a6	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a7	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a8	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a9	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a10	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a11	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a12	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a13	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a14	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a15	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a16	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a17	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a18	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a19	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a20	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a21	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a22	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a23	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a24	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a25	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a26	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a27	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a28	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a29	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a30	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a31	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a32	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a33	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a34	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a35	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a36	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a37	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a38	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a39	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a40	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a41	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3
a42	C10	C13	C8	C12	C11	C7	N4	H2	C9	N2	N1	C2	C1	C6	C5	C4	C3	N3

a43 C10 C13 C8 C12 C11 C7 N4 H2 C9 N2 N1 C2 C1 C6 C5 C4 C3 N3
a44 C10 C13 C8 C12 C11 C7 N4 H2 C9 N2 N1 C2 C1 C6 C5 C4 C3 N3
a45 C10 C13 C8 C12 C11 C7 N4 H2 C9 N2 N1 C2 C1 C6 C5 C4 C3 N3
a46 C10 C13 C8 C12 C11 C7 N4 H2 C9 N2 N1 C2 C1 C6 C5 C4 C3 N3
a47 C10 C13 C8 C12 C11 C7 N4 H2 C9 N2 N1 C2 C1 C6 C5 C4 C3 N3
a48 C10 C13 C8 C12 C11 C7 N4 H2 C9 N2 N1 C2 C1 C6 C5 C4 C3 N3
a49 C10 C13 N6 C12 C11 C7 N4 H2 C9 N2 N1 C2 C1 C6 C5 C4 C3 N3
a50 C10 C13 C8 C12 C11 C7 N4 H2 C9 N2 N1 C2 C1 C6 C5 C4 C3 N3
a51 C10 C13 C8 C12 C11 C7 N4 H2 C9 N2 N1 C2 C1 C6 C5 C4 C3 N3
a52 C10 C13 C8 C12 C11 C7 N4 H2 C9 N2 N1 C2 C1 C6 C5 C4 C3 N3
a53 C10 C13 C8 C12 C11 C7 N4 H2 C9 N2 N1 C2 C1 C6 C5 C4 C3 N3

Şekil 3.13. Benzotriazin serisi için en basit bileşiğe göre düzenlenmiş atm dosyası.

k1 C1 C2 C3 C4 C5 C6 S1 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k2 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C17 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k3 C1 C2 C3 C4 C5 C6 O2 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k4 C1 C2 C3 C4 C5 C6 N2 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k5 C1 C2 C3 C4 C5 C6 S1 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k6 C1 C2 C3 C4 C5 C6 S1 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k7 C1 C2 C3 C4 C5 C6 S1 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k8 C1 C2 C3 C4 C5 C6 S1 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k9 C1 C2 C3 C4 C5 C6 S1 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 S1 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k11 C1 C2 C3 C4 C5 C6 S1 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k12 C1 C2 C3 C4 C5 C6 S1 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k13 C1 C2 C3 C4 C5 C6 S1 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k14 C1 C2 C3 C4 C5 C6 S1 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k15 C1 C2 C3 C4 C5 C6 S1 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k16 C1 C2 C3 C4 C5 C6 S1 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k17 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C17 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k18 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C17 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k19 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C17 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k20 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C17 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k21 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C17 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k22 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C17 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k23 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C17 C14 C10 C8 C7 N1 C15 C16 C13 C9 C12 C11
k24 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C17 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k25 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C17 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k26 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C17 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k27 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C17 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k28 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C17 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k29 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C17 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k30 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C17 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k31 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C23 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k32 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C23 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k33 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C23 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k34 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C23 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k35 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C23 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k36 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C23 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k37 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C23 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k38 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C23 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k39 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C23 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k40 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C23 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k41 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C23 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k42 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C23 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11
k43 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C23 C14 C10 C8 C7 N1 C15 O1 C13 C9 C12 C11

k44	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C23	C14	C10	C8	C7	N1	C15	O1	C13	C9	C12	C11
k45	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C23	C14	C10	C8	C7	N1	C15	O1	C13	C9	C12	C11
k46	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C23	C14	C10	C8	C7	N1	C15	O1	C13	C9	C12	C11
k47	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C23	C14	C10	C8	C7	N1	C15	O1	C13	C9	C12	C11
k48	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C23	C14	C10	C8	C7	N1	C15	O1	C13	C9	C12	C11
k49	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C23	C14	C10	C8	C7	N1	C15	O1	C13	C9	C12	C11

Şekil 3.14. Dibenzazosin serisi için en basit bileşiğe göre düzenlenmiş atm dosyası.

[illegible]

```

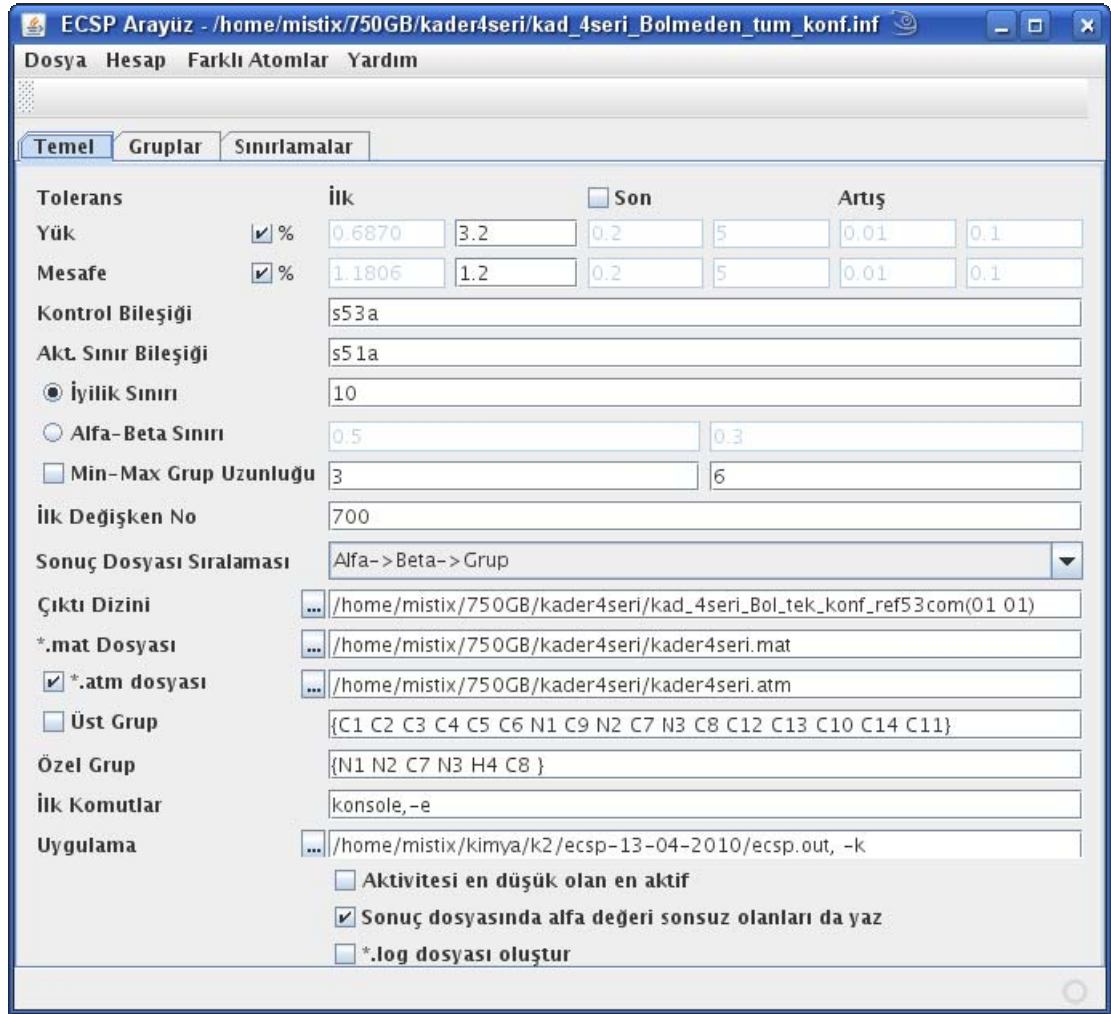
s50 C1 C2 C3 C4 C5 C6 N1 C9 N2 C7 N3 C8 C12 C13 C10 C14 C11
s51 C1 C2 C3 C4 C5 C6 N1 C9 N2 C7 N3 C8 C12 C13 C10 C14 C11
s52 C1 C2 C3 C4 C5 C6 N1 C9 N2 C7 N3 C8 C12 C13 C10 C14 C11
s53 C1 C2 C3 C4 C5 C6 N1 C9 N2 C7 N3 C8 C12 C13 C10 C14 C11
s54 C1 C2 C3 C4 C5 C6 N1 C9 N2 C7 N3 C8 C12 C13 C10 C14 C11
s55 C1 C2 C3 C4 C5 C6 N1 C9 N2 C7 N3 C8 C12 C13 C10 C14 C11
s56 C1 C2 C3 C4 C5 C6 N1 C9 N2 C7 N3 C8 C12 C13 C10 C14 C11
s57 C1 C2 C3 C4 C5 C6 N1 C9 N2 C7 N3 C8 C12 C13 C10 C14 C11
s58 C1 C2 C3 C4 C5 C6 N1 C9 N2 C7 N3 C8 C12 C13 C10 C14 C11
s59 C1 C2 C3 C4 C5 C6 N1 C9 N2 C7 N3 C8 C12 C13 C10 C14 C11
s60 C1 C2 C3 C4 C5 C6 N1 C9 N2 C7 N3 C8 C12 C13 C10 C14 C11
s61 C1 C2 C3 C4 C5 C6 N1 C9 N2 C7 N3 C8 C12 C13 C10 C14 C11

```

Şekil 3.15. Kinazolin serisi için en basit bileşiğe göre düzenlenmiş atm dosyası.

Alt matris belirleme işlemi için grubumuz tarafından geliştirilen ECSP programına ait ara yüzü Şekil 3.16’da verilmektedir.

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



Şekil 3.16. ECSP programına ait arayüz.

Bersuker tarafından yapılan çalışmada [73] izlenen adımların bir kısmı bizim çalışmamızda da izlenmiştir. Bu işlem için önce aktivitesi en yüksek olan ilk 10 bileşik seçilir. İlk 10 bileşik için en düşük enerjili konformerler esas alınarak belirli tolerans değerleri içerisinde karşılaştırma yapılmıştır. Burada bulunan ortak en büyük matris atomları üst grup olarak belirlenir. Daha sonra bileşikler aktif (yüksek aktiviteli) ve inaktif (düşük aktiviteli) olmak üzere ikiye bölünür. Aktivitesi yüksek olan moleküllerin belirli tolerans değerleri içinde veya en küçük bağıl sapmaya göre köşegen matris elemanları (yükler) karşılaştırılır. Bu karşılaştırmada iki matrisin belirli tolerans değerlerinde birbirlerine benzeyen alt matrisleri aranmaktadır. Bunun için her iki matrisin 3x3 lük bütün alt matrisleri, 4x4 lük bütün alt matrisleri, ... ,nxn lik bütün alt matrisleri karşılaştırılmalıdır. Yani 21x21 lik bir referans matris ile 20x20' lik bir matrisin benzer alt matrisleri aranırken, en az $P(21,3) \times P(20,3) + P(21,4) \times P(20,4) + \dots + P(21,20) \times P(20,20) = 1.98 \times 10^{38}$ adet karşılaştırma

yapılmalıdır. Ancak gereksiz eleman karşılaştırmasının önüne geçebilecek bir yapı ve algoritma tasarlanmıştır.

Referansın herbir atomunun yükü, molekülün her bir atomunun yükü ile karşılaştırılır. Yükler farkı tolerans değerinden büyük olan atomlar elenir. Bir sonraki aşamada sadece yük testinden geçen atomların mesafeleri karşılaştırılacağından önemli bir eleme gerçekleştirilmiş olur. Böylece karşılıklı atomlardan gruplar oluşturulacağından gereksiz karşılaştırma yapılmamış olur. Şöyle ki: Yükler karşılaştırılırken yükler farkı tolerans değerinden büyük olan atomlar zaten elenmişti. Testi geçen diğer atomlardan referansın o atomunun karşılığı olmayanlar da elenir. Eğer referansın o atomu için karşılık yoksa sadece başka atomların karşılığı olan atomlar elenir. Karşılaştırmanın ilk adımında, referans bileşiğe ait matrisin köşegen elemanları yük için verilen tolerans değerleri içinde karşılaştırılır. Bu tolerans değerleri içinde kalan matris elemanları tutulur ve tolerans değerini aşan matris elemanları ihmal edilir. $n \times n$ boyutlu matris içerisinde bütün bileşiklerde ortak olan daha küçük boyutlu alt matris elemanlarını bulmak için verilen minimum tolerans değerinden başlanarak maksimum tolerans değerine kadar taramalar yapılır. Daha sonra referans bileşiğin köşegen olmayan elemanları diğer matrislerin köşegen olmayan elemanları ile karşılaştırılır ve aynı yolla verilen tolerans aralığına giren elemanlar tutulurken bu tolerans değerini aşan elemanlar ihmal edilir. Bu işlemten sonra diğer aktif moleküllerin en düşük enerjili konformerlerinin ECMC' lerinden bir alt matris (Pha) belirlemek için referans bileşiğin en düşük enerjili konformerine ait matris ile karşılaştırmalar yapılır. Karşılaştırma sonucu ortaya çıkan olası alt matrisleri elimine etmek için ETM' de olduğu gibi farmakoforun bulunabilme ihtimalini gösterebilmek için p_a ve α_a tanımları yapılmıştır, genellikle 0.6'dan büyük değerleri yeterli olarak kabul edilmiştir [74].

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

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

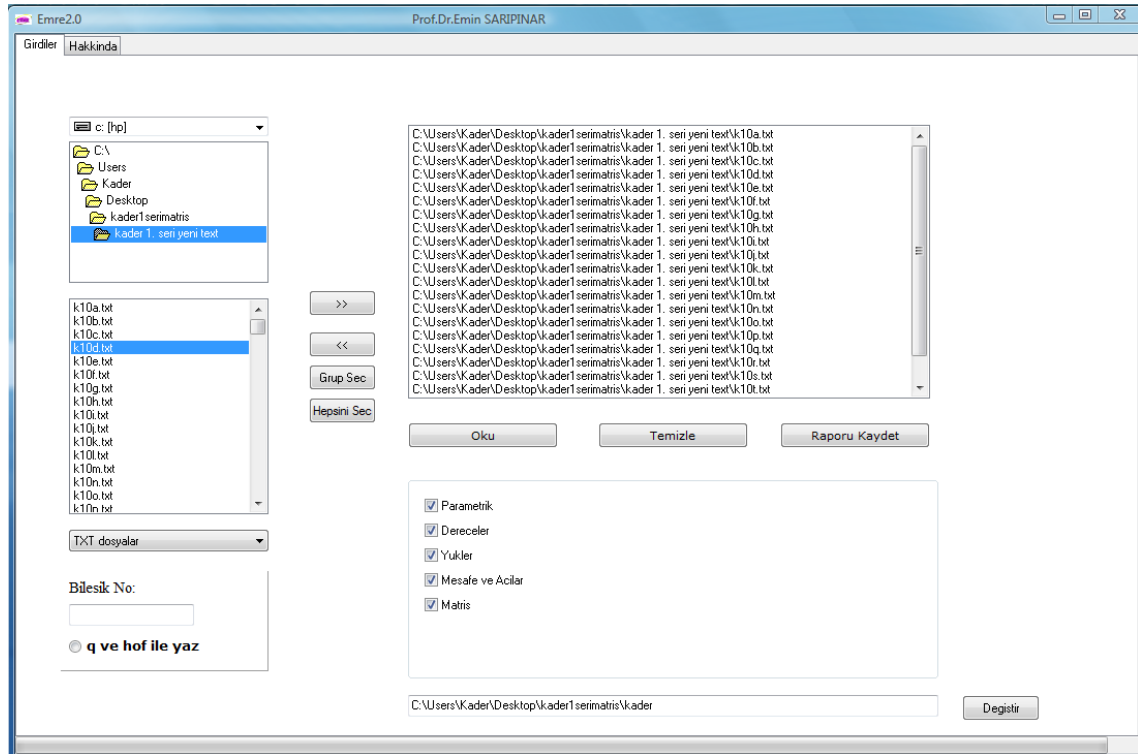
$$N_3 = n_1 + n_3 \quad N_4 = n_2 + n_4 \quad (3.11)$$

İnaktif olarak kabul edilen bileşiklerde yükler ve uzaklık için tolerans değerlerinin aktif olan bileşiklerden daha büyük olduğu literatürdeki çalışmalarda görülmektedir. En düşük

enerjili konformerde matris elemanı bulunmaması durumunda daha yüksek enerjili konformerlerde tarama yapılabilir [73].

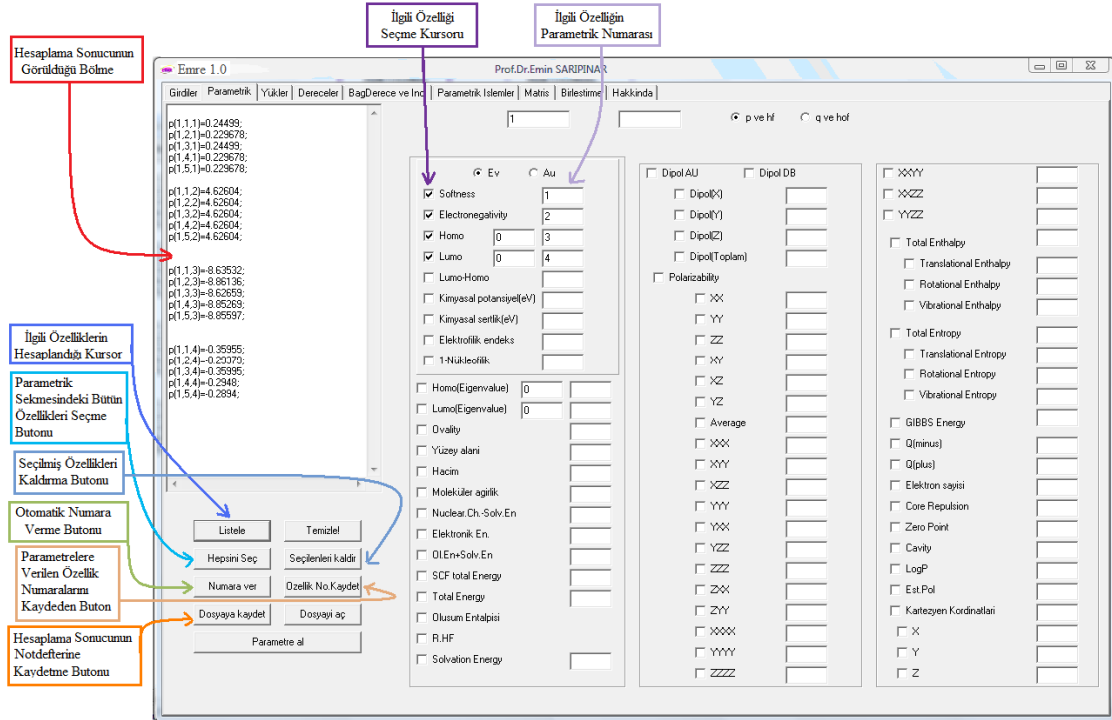
3.6.6. Adım 5: APS, AG Grupları ve Parametre Hazırlama

Alt matrisin belirlenmesinden sonra moleküllerde aktiviteye etki eden gruplar, serideki bileşiklerin temel iskeletine bağlı olan süstituentlerin etkisine göre araştırılmıştır. Aktiviteyi azaltan veya artıran elektronik, geometrik, fizikokimyasal ve yük gibi özellikleri belirlemek için APS ve AG değerlerini kantitatif olarak karakterize eden S fonksiyonu eşitlik 3.2’de formülize edilmiştir. Serideki tüm bileşikler için farklı $a_{ni}^{(j)}$ değişkenleri belirlendikten sonra, txt dosyalarından aktivite hesaplama formülündeki formata uygun hale getirilebilmesi için, Delphi 7.0 programlama dili kullanılarak yazılan yeni bir program (EMRE) ile aktivite üzerinde etkisi olduğu tahmin edilen bu değişkenler düzenlenir. Şekil 3.17’de EMRE programına ait girdiler sekmesi gösterilmiştir.



Şekil 3.17. Emre programına ait girdiler sekmesi.

Şekil 3.18’de EMRE programına ait parametrik sekmesi gösterilmiştir. İlgili bileşik serisinin hesaplanmasında parametrik sekmesinde hangi özellikler kullanılacaksa ilgili özellikler buradan seçilmektedir.



Şekil 3.18. Emre programına ait parametrik sekmesi.

Konformerlerin her biri için oluşturulması gereken tüm değişkenlerin, binlerce sayfalık çıktılar halinde bulunan txt dosyalarından yerlerinin tespit edilip istenilen formatta elle yazılması haftalar hatta aylar alabileceğinden dolayı yeni bir program geliştirilmiştir. Ayrıca bu programda txt dosyalarında çıktı olarak bulunmayan ve aktivite hesaplamalarında çok büyük önem taşıyan torsiyon açısı ve Pha olarak belirlenen düzleme diğer atomların dik uzaklığının hesaplanması da matematiksel olarak ifade edilerek programda yer almaktadır.

3.6.6. 1. Moleküler Parametreler

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

HOMO (highest occupied molecular orbital) : Bir moleküldeki en yüksek enerjili dolu orbitali belirtir ve ϵ_{HOMO} şeklinde gösterilir.

LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) : Bir moleküldeki en düşük enerjili boş orbitali belirtir ve ϵ_{LUMO} şeklinde gösterilir [75]. **Hardness**: Hardness (η) moleküllerin dayanıklılığıdır ve lumo ile homo enerjileri arasındaki farkın yarısına eşittir. Sonuçlar au (atomic unite) cinsinden elde edilir. Şu şekilde gösterilir.

$$\eta \approx \frac{1}{2}(I - A) \approx \frac{1}{2}(\varepsilon_{\text{LUMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO}}) \quad (3.12)$$

$$I \approx -\varepsilon_{\text{HOMO}} \quad \text{ve} \quad A \approx -\varepsilon_{\text{LUMO}} \quad (3.13)$$

Formuldeki I iyonizasyon potansiyeli, A ise elektron afinitesini göstermektedir.

Sistemden bir elektron çıkarıldığı zamanki enerji değişimine iyonizasyon potansiyeli (I), bir elektron eklendiği zamanki enerji varyasyonuna ise elektron afinitesi (E) denir [75].

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

İyonizasyon potansiyeli: eigenvalue HOMO nun ters işaretlisidir.

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

Softness: Softness kimyasal reaktivitenin derecesini ölçen moleküllerin bir özelliğidir.

Ayrıca Hardness in tersidir. S şeklinde gösterilir.

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (3.14)$$

Kimyasal potansiyel: μ şeklinde gösterilir ve aşağıdaki formülle hesaplanır [75]

$$\mu \approx -\frac{1}{2}(I + A) \approx -\frac{1}{2}(\varepsilon_{\text{HOMO}} + \varepsilon_{\text{LUMO}}) \quad (3.15)$$

Elektronegatiflik: Bir molekülde ki atomun elektronları kendine çekme kapasitesidir.

Kimyasal potansiyelin zıt işaretlisidir. χ şeklinde gösterilir.

$$\chi = -\mu \quad \chi = \frac{I + A}{2} \quad (3.16)$$

Elektrofilik indeks: Donör ve akseptör arasındaki elektron alışverişi sırasında oluşan enerji azalmasının bir ölçüsüdür. (ω) şeklinde gösterilir ve aşağıdaki formülle hesaplanır [75]

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3.17)$$

Nükleofilik indeks: Nükleofilik indeks elektrofilik indeksin çarpmaya göre tersine eşittir. $1/\omega$ şeklinde formülize edilmektedir.

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

$$O = A / (4\pi * ((3V) / 4\pi)^{2/3}) \quad (3.18)$$

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

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

$$\mu = \delta d \quad (3.19)$$

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

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

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

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

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

Polarizability: Polarizability yük dağılımının bağıl bir ölçüsüdür. Yani bir atom yada moleküldeki elektron bulutudur ki bu en dış elektrik alanla molekül yada atomun biçiminin bozularak iyon yada dipole yakın bir görünüme sahip olmasıyla gerçekleşir.

α ile gösterilen elektronik polarizability bir atomun indüklenmiş dipol momentinin (P), bu dipol momenti oluşturan elektrik alana (E) oranıdır [76].

$$P = \alpha E \quad (3.20)$$

Bağ açısı: Bir moleküldeki üç atom arasındaki açıdır.

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

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

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

$$\text{Bağ derecesi} = \frac{\text{Bağ MO deki } \epsilon \text{ sayısı toplamı} - \text{Karşıbağ MO } \epsilon \text{ sayısı}}{2} \quad (3.21)$$

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

Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite indeksi:

$$\text{Karmaşık formül : } N_A = \sum_{i \in A} C_{iHOMO}^2 / (1 - \epsilon_{HOMO}) \quad (3.22)$$

$$\text{Basit formül : } N'_A = \sum_{i \in A} C_{iHOMO}^2 \quad (3.23)$$

ϵ_{HOMO} , en yüksek dolu molekül orbital enerjisi

C_{iHOMO} , en yüksek dolu molekül orbital katsayısı [77]

Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite indeksi:

$$\text{Karmaşık formül : } N_A = \sum_{i \in A} C_{iLUMO}^2 / (\epsilon_{LUMO} + 10) \quad (3.24)$$

$$\text{Basit formül : } N'_A = \sum_{i \in A} C_{iLUMO}^2 \quad (3.25)$$

ϵ_{LUMO} , en düşük boş molekül orbital enerjisi

C_{iLUMO} , en düşük boş molekül orbital katsayısı [77]

Q-minus: En büyük negatif yüküdür.

HBA: Hidrojen bağ alıcısı

HBD: Hidrojen bağ vericisi

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

Yüzey Doğru Açısı: Bir molekülde iki atomun oluşturduğu doğru ile seçilen belli bir düzlem (farmakofor düzlemi) arasındaki açıdır.

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

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

$a_{ni}^{(i)}$ parametresinin yani değişkenlerin seçimi önemlidir. Çünkü aktiviteye etki eden grup özelliklerinin elde edilmesini sağlar. Aktivite üzerinde etkisi olduğu tahmin edilen ve QSAR çalışmalarında kullanılan bu parametreler, EMRE programı kullanılarak, S fonksiyonundaki formata uygun şekilde hazırlanır. EMRE programı, serideki bileşiklerin toplamda yüzlerce konformerinin olduğu düşünülürse bu konformerlerin her biri için oluşturulması gereken çok sayıda değişkenin, yaklaşık 2400-2500 sayfalık çıktılar halinde bulunan txt. dosyalarından yerlerinin tespit edilip istenilen formatta elle yazılması mümkün olmamasından dolayı geliştirilmiştir. Ayrıca bu programda txt. dosyalarında çıktı olarak bulunmayan ve aktivite hesaplamalarında çok büyük önem taşıyan torsiyon açısı, farmakofor olarak belirlenen düzleme diğer atomların dik uzaklığının hesaplanması ve en uzak atomların farmakofor düzlemine olan dik uzaklığının logaritması ile bu uzaklığa Hidrojen atomunun van der waals yarıçapı olan 1.5Å mesafesinin toplamı da matematiksel olarak ifade edilen bunun gibi değişkenlerin hesaplanması ve bulunması da EMRE programında gerçekleştirilmiştir. Son olarak yine bu programda düzlem ile seçilen iki atom arasındaki açıyı ölçmek için yine bu program kullanılmıştır. Bu çalışmada kullanılan moleküler parametreler aşağıda tablo 3.5’de özetlenmiştir.

Tablo 3.5. Bu çalışmada kullanılan parametrelerin kabaca tanımı.

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

3.6.7. Adım 6: Aktivite Hesabı, Optimizasyon ve İstatistiksel Analiz

Alt matrisin belirlenmesinden sonra elektronik, geometrik ve fizikokimyasal özellikler kullanılarak teorik aktivite hesaplanmıştır. Bu özelliklerin aktiviteye etkisini hesaba katmak için S fonksiyonu (eşitlik 3.2) kullanılmıştır. Aktivite hesaplamaları genetik algoritma optimizasyon tekniği ile eşitlik 3.5 kullanılarak yapılmıştır.

3.6.7.1. Optimizasyon

Optimizasyon bir problemin en iyi çözümünü bulma işlemidir. Optimizasyon bir tasarımda en uygun tasarımı bulmak için kullanılır. Tasarımda amaç sistemden minimum maliyetle maksimum performansı sağlamaktır. Klasik bir tasarımda tasarım tamamen tasarımcının bilgisi ve tecrübesi dâhilinde gerçekleştirilir. Tasarımcı tasarımın istenen performansa uygunluğunu deneyerek veya tecrübelerine dayanarak gözden geçirir ve tasarımı gerçekleştirir. Bu yaklaşım bazı yönleri ile tatmin edici olmasına karşın tasarım üzerindeki kısıtlamalar ve değişkenlerin fazla olması durumunda tasarımcı karmaşa yaşar ve tasarım istenen düzeyde olamaz. Fakat bu süreç bir optimizasyon yaklaşımı ile ele alındığında tasarım problemi bütün yönleri ile ele alınmış olur. Çünkü; optimizasyon teknikleri temel olarak matematiksel modellerle tasarımcıya büyük avantajlar sağlar. Şekil 3.19'da optimum tasarım prosesi gösterilmektedir. Şekilde tasarımla ilgili değişkenler ve tasarım kısıtlamaları

belirlendikten sonra tasarımla ilgili bilgiler değerlendirilerek bir başlangıç tasarımı ortaya konur. Bu aşamadan sonra tasarım kısıtları kontrol edilir ve tasarımın istenen performansı sağlayıp sağlamadığı belirlenir. Eğer tasarım istenen performansa uygunsa tasarım başarıyla tamamlanmıştır. Eğer tasarım istenen performansa uygun değilse optimizasyona bağlı olarak tasarım yeniden analiz edilerek farklı çözümler üretilir.



Şekil 3.19. Optimum tasarım prosesi.

Tasarım yaparken veya üretim yaparken sistemi tanımlayan birçok parametre vardır ve bu parametrelerden en uygun olanların seçilmesi gerekir. İşte bu nedenlerle optimizasyon kullanılır ve sistemde parametrelerin optimum değerlerinin bulunması gerekir. Optimum kelime anlamı olarak en iyi, optimizasyon ise en iyileme anlamındadır. Optimizasyon, reel bir fonksiyonu maksimize veya minimize etme probleminin çözümünü, çözüm için izin verilen bir küme dahilinde ki reel veya tamsayı değerlerini sistematik bir şekilde kullanarak arama işlemidir. Tanımdan da anlaşılacağı gibi bir işi yapmış olmakla en iyi yapmış olmak arasında fark vardır. Bu nedenle optimizasyon teknikleri kullanılır ve bu teknikler matematiksel metotlardır.

Optimizasyonda amaç, optimizasyon tekniklerini kullanarak bir sistemin veya tasarımın optimum çözümünü bulmaktır. Günümüzde optimum çözümler için hâlâ diferansiyel hesap yöntemleri kullanılmaktadır [78].

Optimizasyonu problemlerinde dikkat etmemiz gereken üç önemli husus vardır. Bunlar:

1. Problemin hedefi içeren bir hedef fonksiyonu olacaktır.
2. Tasarım değişkenleri olmalıdır.
3. Problemdeki sınırlayıcı koşulları tanımlayan kısıtlar olmalıdır.

Hedef Fonksiyon (Objective Function)

Tasarımı yapılacak veya optimizasyonu yapılacak sistemin iyilik derecesini belirtir. Maksimum veya minimum olacak şekilde tanımlanır.

Tasarım-Problem Değişkenleri (Variables)

Tasarımı yapılacak veya optimizasyonu yapılacak problemin değişkenlerini gösterir.

Kısıtlayıcılar (Constraints)

Tasarım veya probleme getirilen sınırlamalara denir. Bir optimizasyon probleminde problemin uygun olduğunu gösteren ifadelere denir

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

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

3.6.7.2. Genetik Algoritmanın Elektron Konformasyonel Yönteme Uygulanışı

4D QSAR çalışmalarımızda moleküllerin konformerleride dikkata alındığı için çok sayıda parametre ortaya çıkmakta aktiviteye etkisi fazla olan en iyi parametre ve parametre grubunu ortaya çıkarmak ve incelenen bileşik serisi için bir model oluşturabilmek için elektron konformasyonel QSAR çalışması ile genetik algoritma

tekniki birleştirilerek EC-GA metodu geliştirilmiştir. Bu çalışmada aktivite denklemini çözmek ve aktiviteye en çok etki eden parametre grubunu bulmak için MATLAB 7.0 programında optimizasyon metotlarından olan genetik algoritma tekniğini kullanan yeni bir kod yazılmıştır.

Yazılan bu koda genetik algoritma optimizasyon tekniği içerisinde yer alan lineer olmayan en küçük kareler (lsqnonlin) komutu kullanılmıştır. Genetik algoritma optimizasyon tekniğinde kullanılacak olan akış şeması aşağıda Şekil 3.20'deki gibidir. Karecikler içindeki sayılar gösterimin daha iyi anlaşılabilmesi için oluşturulmuş ve hesaplamalarda kullanılan rasgele seçilmiş moleküler parametrelerden bazılarını göstermektedir. Programda sayısı kullanıcı tarafından belirlenen, satır sayısı popülasyon sayısına eşit ve sütun sayısı da kapa adedine eşit olan bir matris oluşturulur. EMRE programı kullanılarak hazırlanan parametre (özellik) listesinden rasgele seçilen özellikler ile bu matrisin elemanları oluşturulur. Matrisin her bir satırı (kapa seti) lsqnonlin fonksiyonuna gönderilerek κ değerleri hesaplanır. Matrisin her bir satırı hesaplanan fonksiyon değerine göre küçükten büyüğe doğru sıraya dizilir ve kullanıcının belirlediği sayıda en iyi elemanlar (elit count) seçilir ve kalan satırlar silinir. Matristen rasgele iki satır (κ seti) seçilir. Bu iki κ seti rasgele noktalardan çaprazlanarak yeni setler oluşturulur. Matrisin kalan kısmının %75'i çaprazlama işlemiyle oluşturulur. Kalan kısmın ise %0.015'i mutasyon olarak adlandırılan işlemle oluşturulur. Bu işlemde ise rasgele seçilen bir satırdan yine rasgele seçilen bir noktadan çıkarılan κ yerine parametre listesinden yeni bir κ yerleştirilir. Matrisin kalan son kısmı da yine parametre listesinden rasgele seçilen parametrelerle doldurulur. Bütün bu işlemler ile yeniden oluşturulan matris için tekrar hesaplama yapılır. Böylece iyi olan κ setleri tutularak iyi olmayan setler elimine edilmiş olur. Jenerasyon sayısı, uygunluk değeri ifadelerinde yer alan limit değerleri tamamlanıncaya kadar döngü devam eder. Jenerasyon sayısı için limit değer 500, popülasyon boyutu 500 ve iterasyon sayısı da 500 olarak alınmıştır. Uygunluk fonksiyonu (fitness function) olarak toplam bağıl hata formülü kullanılır:

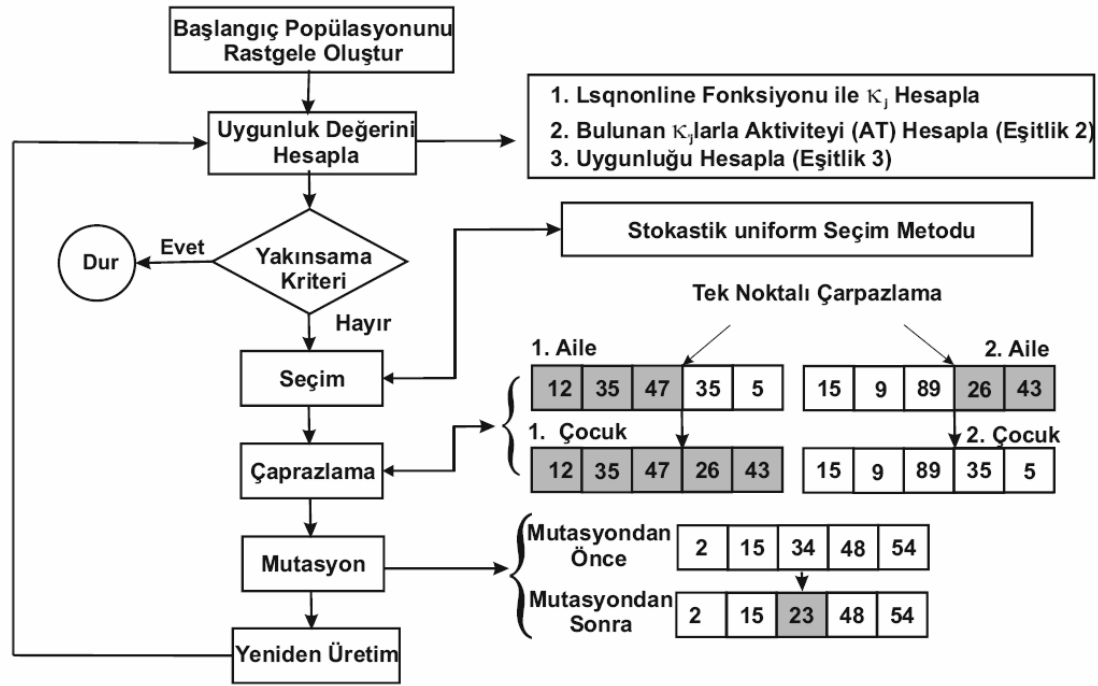
$$f = PRESS_N = \sum_{n=1}^N \left| A_n^{den} - A_n^{hes} \right|^2 \quad (3.29)$$

A_n^{den} : Deneysel aktivite değeri

A_n^{hes} : Hesaplanan aktivite değeri

N: Bileşik sayısı

Çalışmalarda κ_j adedi, popülasyon sayısı ve κ_j limitleri değiştirilerek çeşitli denemeler yapılarak değişik bağıl hataya sahip birçok sonuç elde edilir ve bu sonuçların içinden en uygunlarını seçmek için istatistiksel olarak değerlendirme işlemine geçilir. İstatistiksel değerlendirme işlemi regresyon analizi yapılarak gerçekleştirilir.



Şekil 3.20. Genetik algoritmanın aşamaları.

3.6.7.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmalarda κ_j adedi, popülasyon sayısı ve κ_j limitleri değiştirilerek çeşitli denemeler yapılmış değişik bağıl hataya sahip birçok sonuç elde edilmiş ve bu sonuçların içinden en uygunlarını seçmek için istatistiksel olarak değerlendirme işlemine geçilmiştir. İstatistiksel değerlendirme işlemi regresyon analizi ve çapraz doprulama yapılarak gerçekleştirilmiştir. Regresyon işlemi ile elde edilen sonuçların değerlendirilmesi hesaplanan değerlerin birbirlerini ne oranda temsil ettiğini gösteren R^2 (regresyon

katsayısı) ve doğru değerden ne kadar sapma olduğunu gösteren standart hata kavramları ile yapılır. İstatistiksel hesaplamalarda R^2 kavramını hesaplayabilmek için ilk olarak eşitlik 3.26 kullanılır. Standart hatayı hesaplamak için eşitlik 3.27’de verilen formül kullanılır. İstatistiksel olarak elde edilen sonuçlara karar vermek için daha çok R^2 değerinin 1’e yakın, standart hata değerinin sıfıra yakın olması gerektiğinden ancak bu şartlar sağlandığında elde edilen sonuçların kesinliği ve doğruluğu iyidir denilebilir. Ayrıca kurulan modelin doğruluğunu test etmek için çapraz doğrulama katsayısı (q^2) eşitlik 3.28. ile hesaplanmıştır. q^2 değerinin 0.35 den büyük değeri kabul edilebilir değerdir. Ayrıca q^2 nin 1’e yakınlığı kurulan modelin doğruluğunu gösterir [79].

$$r^2 = \left(\frac{\left(\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n} \right)^2}{\left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n} \right) \left(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n} \right)} \right)^2 \quad (3.26)$$

Burada x hesaplanan aktivite değerleri ve y ise deneysel aktivite değerleridir.

$$se = \sqrt{\frac{1-r^2}{n-2}} \quad (3.27)$$

Burada r^2 regresyon katsayısı, n ise veri sayısıdır.

$$q^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^N |A_n^{den} - A_n^{hes}|^2}{\sum_{n=1}^N |A_n^{den} - \bar{A}_n^{den}|^2} \equiv 1 - \frac{PRESS}{SSY} \quad (3.28)$$

Çapraz doğrulama tüm veriyi kullanmayı sağlayan bir metottur. İncelenen bileşik serisi rasgele 2 kısma ayrılır. İlk veri setiyle model kurulur. Kurulan modelin doğruluğu birini sırasıyla dışarıda bırakarak çapraz doğrulama (leave one out croos validation) metoduyla test edilir. Model oluşturmada kullanılan veri setinde her bir bileşik sırasıyla bir defa dışarıda bırakılarak aktivite hesaplamaları yapılır.

QSAR modellerinin önemli karakteristiklerinden biri de tahmin gücüdür. Model geçerliliği dahili (internal) ve harici (external) doğrulama (validation) teknikleri ile test edilmiştir [80].

Dahili doğrulamada (İnternal Validation), PRESS (The predictive residual sum of squares), model geçerliliğini ölçmek için geçerli örnek sayısı için çapraz doğrulama (LOO cross validation) temelli standart bir indekstir. PRESS gözlemlenen aktivite değerleri ile tahmin edilen aktivite değerleri arasındaki farkın kareleri toplamıdır.

$$PRESS_N = \sum_{n=1}^N \left| A_n^{den} - A_n^{hes} \right|^2 \quad (3.30)$$

Burada A_n^{den} deneysel aktivite değerlerini, A_n^{hes} ise LOO çapraz doğrulama metodu ile hesaplanan aktivite değerlerini göstermektedir. Modelin tahmini performansının bir ölçümü olarak çapraz doğrulama katsayısı karesi (q^2) eşitlik 3.28 ile hesaplanmaktadır. Harici Doğrulama (External Validation) metodunda ise eğitim setinde bulunmayan bileşikler seçilerek oluşturulmuş test seti bileşiklerine uygulanır. QSAR modeli eğitim setindeki bileşikler kullanılarak oluşturulur ve modelin tahmin gücünü doğrulamak için test seti bileşiklerine uygulanır. Bu metot QSAR modelinin gücünü saptamak için sadece bir yoldur. Harici Doğrulamadan q^2 hesaplamak için schüüremann ve arkadaşlarının kullandığı iki farklı eşitlik vardır [81,82]

$$q_{ext1}^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^N \left| A_{n_{test}}^{den} - A_{n_{test}}^{hes} \right|^2}{\sum_{n=1}^N \left| A_{n_{test}}^{den} - \bar{A}_{eğitim}^{den} \right|^2} \quad (3.31)$$

$$q_{ext2}^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^N \left| A_{n_{test}}^{den} - A_{n_{test}}^{hes} \right|^2}{\sum_{n=1}^N \left| A_{n_{test}}^{den} - \bar{A}_{n_{test}}^{den} \right|^2} \quad (3.32)$$

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.

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

Genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak belirlenen en iyi parametre setinde hangi parametrenin aktivite üzerinde ne kadar etkili olduğunu yani parametrenin fiziksel katkısını anlamak için E istatistik yapılmıştır [83]. Böylece eşitlik 3.33 kullanılarak hangi parametrenin daha önemli olduğu ve hangi parametrenin de ihmal edilebileceği belirlenmiştir.

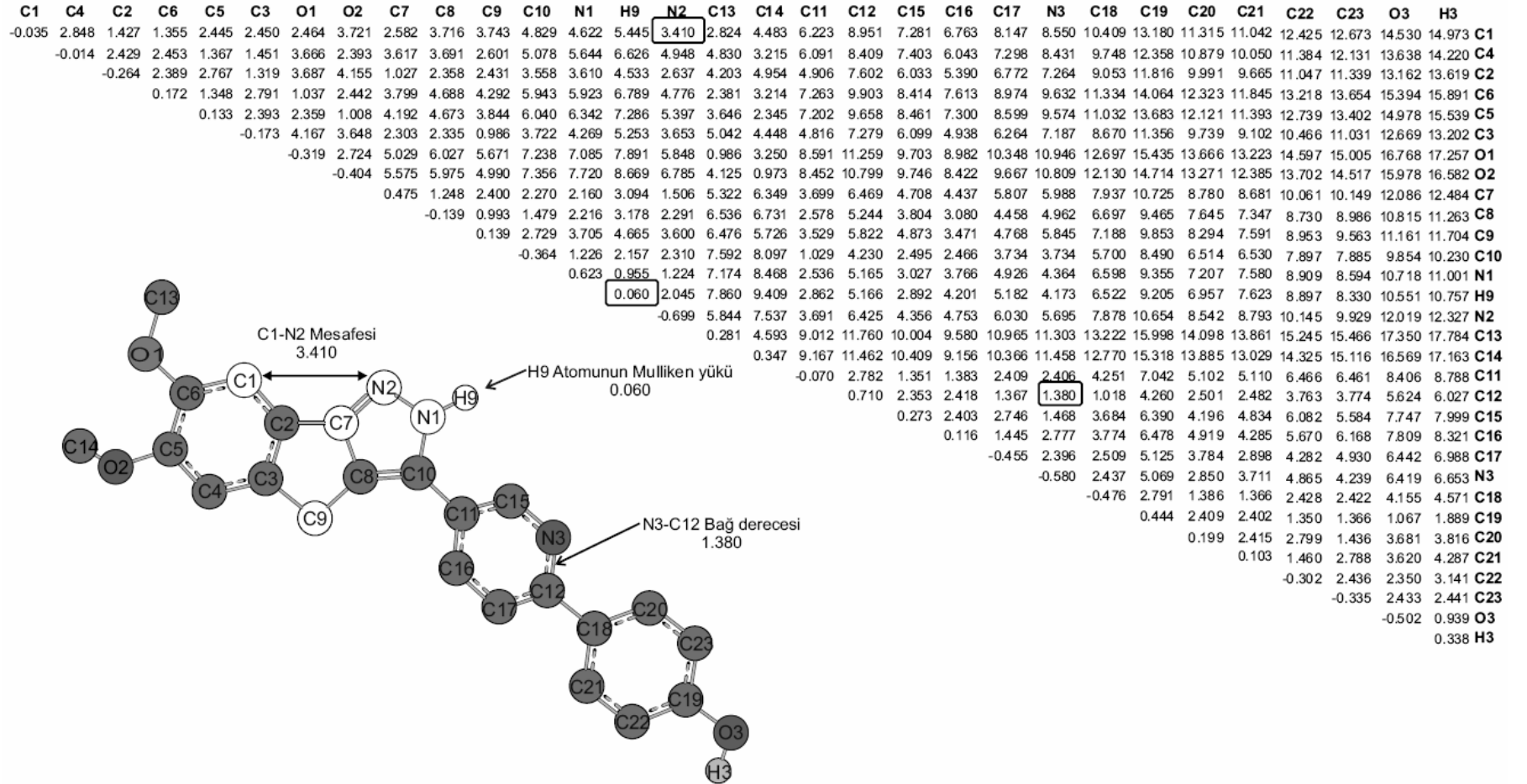
$$E = \frac{PRESS_N}{PRESS_{N-1}} \quad (3.33)$$

4. BÖLÜM

BULGULAR

4.1. ECMC Matrislerinin Hazırlanması ve Farmakofor Bulunması

Bu çalışmada *.txt dosyalarındaki bilgiler içerisinde atomların yükleri, Kartezyen koordinatları, bağ dereceleri ve atomlar arası mesafeler ile moleküle ait enerjiler kullanılarak 3. bölümde açıklandığı gibi ECMC oluşturulmuştur [8]. Farmakofor belirleme işlemi bütün matrisler ayrı ayrı dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.1-4.4’de pirazol, benzotriazin, dibenzazosin ve kinazolin serilerinde referans bileşiğine ait 1. konformerler için Mulliken yükleri kullanılarak oluşturulan ECMC’ler gösterilmiştir. Konformerler değiştikçe matris değişmektedir. Karbona bağlı hidrojen atomları reseptörle etkileşimde çok fazla etkiye sahip olmadığı için matrisler de dikkate alınmamıştır [8,49,50].



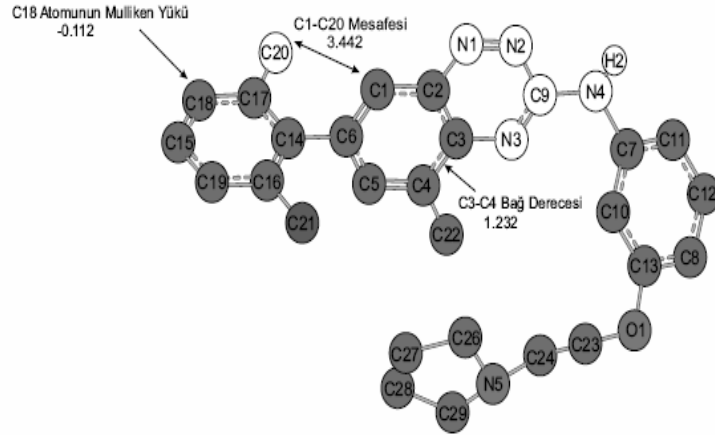
Şekil 4.1. Pirazol serisinde 27. bileşiğinin 1. konformerine ait ECMC.

C4	C2	C6	C5	C3	N1	N2	C9	N3	N4	H2	C7	C8	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20	C21	C22	O1	C23	C24	N5	C26	C27	C28	C29			
-0.030	2.843	1.412	1.530	2.431	2.453	2.449	4.114	3.719	5.517	5.968	6.457	8.721	6.437	7.689	8.725	7.648	2.477	5.106	3.377	3.301	4.567	4.623	3.442	3.588	4.328	8.107	7.332	6.828	6.642	5.529	5.422	6.118	6.915 C1			
	-0.056	2.454	2.437	1.536	1.232	3.741	4.174	3.649	2.451	4.836	5.663	5.213	6.847	4.930	6.325	7.053	5.831	3.766	6.450	4.551	4.632	5.930	5.867	4.596	4.436	1.002	6.166	5.483	4.595	4.633	4.049	4.138	4.273	4.694 C4		
		-0.176	2.401	2.783	1.323	1.124	2.318	2.703	2.422	4.107	4.587	5.072	7.435	5.156	6.295	7.365	6.423	3.762	6.477	4.615	4.581	5.906	5.933	4.474	4.542	3.819	7.019	6.404	6.048	6.136	5.147	5.424	6.116	6.614 C2		
			-0.035	1.274	2.793	3.697	4.717	4.931	4.189	6.323	6.917	7.059	9.033	6.867	8.274	9.173	7.930	0.988	4.263	2.489	2.492	3.768	3.766	2.907	2.905	3.800	8.228	7.355	6.594	6.235	5.215	4.794	5.262	6.224 C6		
				-0.070	2.406	4.197	4.947	4.742	3.691	6.036	6.785	6.526	8.189	6.214	7.674	8.425	7.120	2.485	5.091	3.293	3.384	4.617	4.550	3.610	3.444	2.491	7.344	6.506	5.551	5.258	4.492	4.114	4.265	5.094 C5		
					-0.001	2.438	2.753	2.338	1.397	3.646	4.381	4.293	6.377	4.240	5.482	6.406	5.382	4.266	7.054	5.094	5.131	6.488	6.460	4.973	4.899	2.529	5.949	5.397	4.881	5.129	4.401	4.824	5.278	5.558 C3		
						0.079	1.774	2.327	2.783	3.563	3.757	4.780	7.405	5.112	5.958	7.164	6.485	4.925	7.501	5.714	5.652	6.925	6.975	5.448	5.573	4.966	7.243	6.779	6.719	6.957	5.953	6.446	7.276	7.647 N1		
							-0.075	1.063	2.430	2.417	2.516	3.727	6.452	4.253	4.846	6.101	5.647	6.042	8.685	6.813	6.792	8.100	8.118	6.504	6.545	5.130	6.552	6.296	6.429	6.904	6.062	6.819	7.614	7.743 N2		
								-0.088	1.337	1.136	2.044	2.489	5.140	3.001	3.671	4.846	4.362	6.376	9.138	7.150	7.191	8.552	8.518	6.879	6.791	4.238	5.328	5.208	5.296	5.984	5.400	6.322	6.932	6.829 C9		
									-0.124	2.386	3.245	2.913	5.100	3.015	4.085	5.035	4.211	5.662	8.449	6.445	6.507	7.875	7.824	6.243	6.112	2.902	4.989	4.716	4.445	5.071	4.588	5.388	5.809	5.726 N3		
										0.182	0.955	1.003	4.245	2.494	2.431	3.715	3.757	7.776	10.542	8.535	8.575	9.944	9.910	8.196	8.109	5.126	4.948	5.187	5.542	6.487	6.126	7.246	7.802	7.453 N4		
											0.078	2.053	4.723	3.115	2.774	4.082	4.326	8.333	11.057	9.065	9.123	10.471	10.421	8.747	8.620	6.068	5.520	5.795	6.324	7.234	6.789	7.935	8.605	8.284 H2		
												-0.054	2.798	1.389	1.390	2.412	2.409	8.525	11.303	9.192	9.410	10.774	10.586	9.101	8.632	5.120	3.705	4.225	4.718	5.879	5.822	7.102	7.525	6.906 C7		
													-0.142	2.436	2.419	1.439	1.360	10.451	13.163	10.971	11.413	12.738	12.347	11.195	10.249	6.192	2.345	3.641	4.328	5.765	6.345	7.746	7.860	6.759 C8		
														-0.189	2.426	2.793	1.384	8.287	11.011	8.779	9.312	10.628	10.169	9.200	8.047	4.692	2.457	2.833	3.454	4.617	4.664	6.043	6.476	5.753 C10		
															-0.139	1.418	2.784	9.747	12.534	10.482	10.552	11.933	11.872	10.120	9.974	6.053	4.162	5.038	5.558	6.870	7.016	8.316	8.802	7.837 C11		
																-0.059	2.405	10.633	13.401	11.294	11.488	12.854	12.683	11.113	10.700	6.527	3.625	4.793	5.387	6.811	7.227	8.587	8.741	7.764 C12		
																	0.100	9.316	11.992	9.741	10.361	11.654	11.111	10.278	8.942	5.281	1.035	2.392	3.179	4.540	4.991	6.422	6.664	5.657 C13		
																		-0.052	2.789	1.385	1.385	2.417	2.417	2.515	2.517	4.973	9.519	8.550	7.723	7.158	6.096	5.351	5.771	6.966 C14		
																			-0.088	2.417	2.416	1.425	1.425	3.771	3.770	7.484	12.072	10.992	10.998	9.293	8.234	7.148	7.461	8.875 C15		
																				-0.050	1.404	1.404	2.430	2.793	1.404	3.799	1.002	5.655	9.771	8.656	7.864	7.060	5.903	4.935	5.496	6.848 C16
																				-0.049	1.404	1.404	2.430	2.793	1.404	3.799	1.002	5.655	9.771	8.656	7.864	7.060	5.903	4.935	5.496	6.848 C16
																					-0.113	4.279	2.489	6.900	11.096	9.944	9.115	8.215	7.089	5.972	6.438	7.879 C19				
																						-0.075	5.032	5.673	10.733	10.008	9.121	8.861	8.005	7.444	7.591	8.592 C20				
																							-0.084	5.453	8.838	7.629	6.956	6.028	4.759	3.794	4.647	5.979 C21				
																								-0.079	5.504	4.941	3.800	4.036	3.956	4.162	3.848	3.893 C22				
																									-0.185	0.976	2.446	3.724	4.426	5.868	6.054	4.895 O1				
																										0.045	0.977	2.474	3.074	4.533	4.858	3.821 C23				
																											-0.122	0.987	2.506	3.701	3.639	2.496 C24				
																												-0.081	0.978	2.425	2.442	0.977 N5				
																													-0.081	0.990	2.437	2.426 C26				
																													-0.114	0.987	2.445 C27					
																														-0.109	0.988 C28					
																															-0.074 C29					

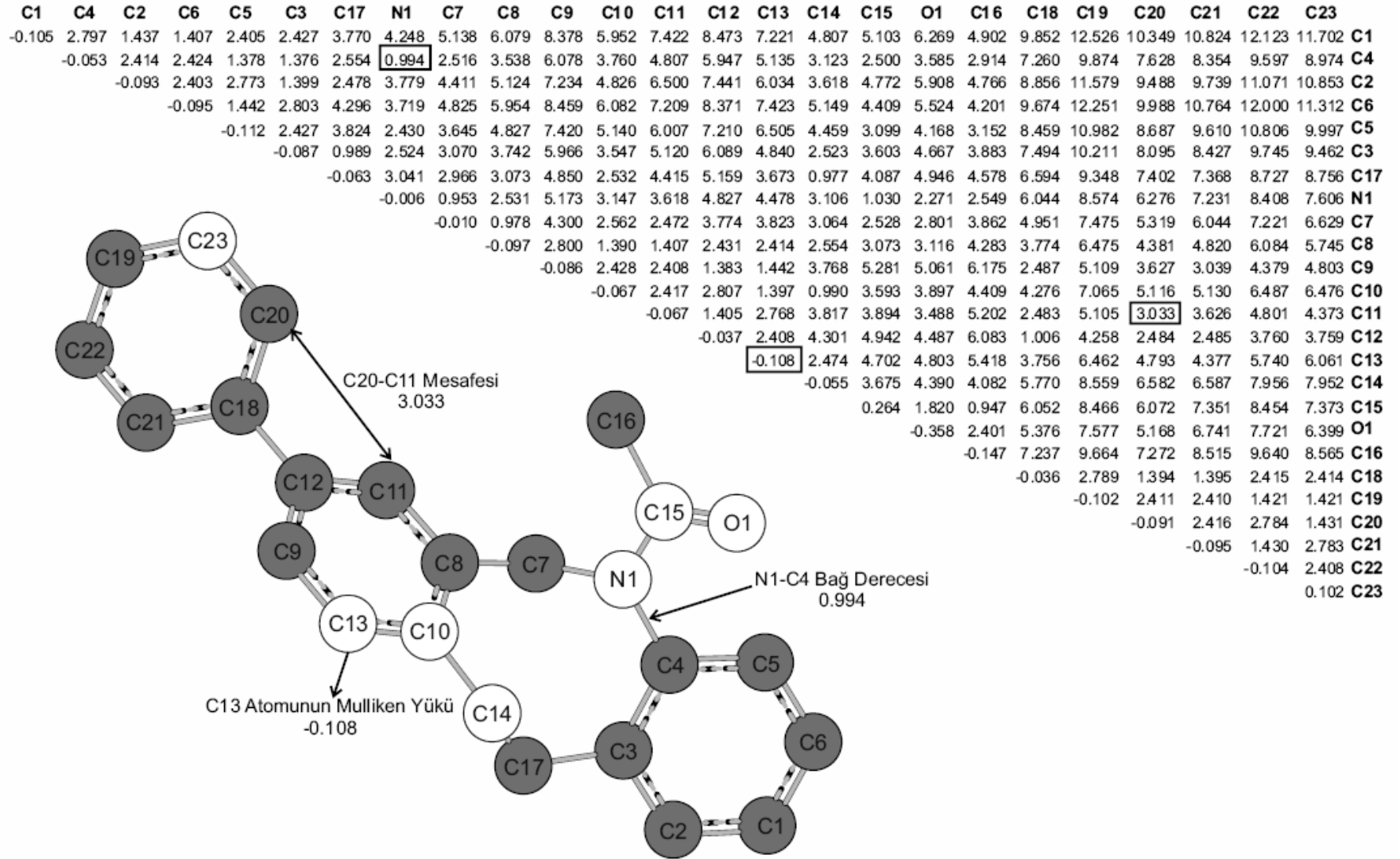
C18 Atomunun Mulliken Yükü
-0.112

C1-C20 Mesafesi
3.442

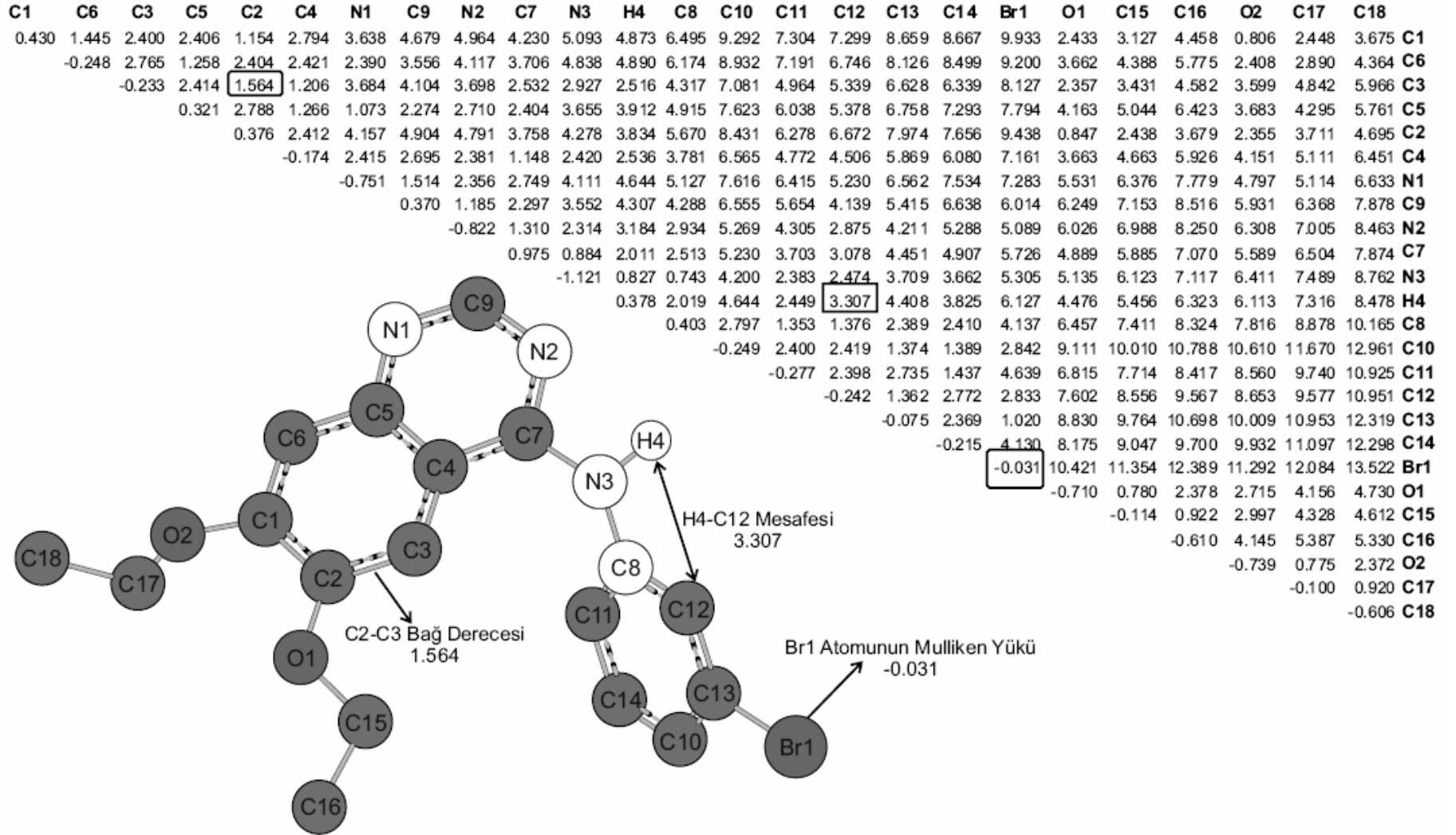
C3-C4 Bağ Derecesi
1.232



Şekil 4.2. Benzotriazin serisinde 40. bileşiğinin 1. konformerine ait ECMC.



Şekil 4.3. Dibenzazosin serisinde 45. bileşiğinin 1. konformerine ait EMMC.



Şekil 4.4. Kinazolin serisinde 53. bileşiğinin 1. konformerine ait ECMC.

Şekil 4.1-4.4’de pirazol, benzotriazin, dibenzazosin ve kinazolin serilerindeki sırasıyla 27, 40, 45 ve 53. bileşiklere ait 1. konformerleri için verilen matrislerde kutu içine alınmış köşegen elemanlar Mulliken yüklerini göstermektedir. Köşegen olmayan diğer iki eleman bağ derecesini ve mesafeyi göstermektedir.

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

Düşük enerjili olan konformerin aktiviteye katkısı dolayısıyla resaptörle etkileşme ihtimali yüksek enerjili konformerden daha fazladır. Hesaplamalar ile elde edilen sonuçların mevcut yeni yöntemlerle değerlendirilmesi ve hesaplamalar sonucu elde edilen kuantum kimyasal özelliklerin ve bilgisayarda elde edilen out dosyalarından matrislerin hazırlanması için EMRE veya ECSP programı kullanılmıştır. Bu program Spartan 04, 06 ve 08 programı ile elde edilen oldukça karışık çıktı dosyalarını düzenli birer matris dosyası haline dönüştürür. Bu program kullanılarak pirazol serisine ait 54 bileşik, benzotriazin serisine ait 53 bileşik, dibenzazosin serisine ait 49 bileşik ve kinazolin serisine ait 61 bileşik için sırasıyla 1154, 1259, 325 ve 807 adet konformerin hepsi için matrisler oluşturulmuştur. Şekil 4.1-4.4’de görülen matrisler tek konformer için üç boyutlu olarak hazırlanmıştır. Bileşik serilerine ait tüm konformerler için şekil 3.9’da gösterildiği gibi dört boyutlu matris hazırlanmıştır. Her bir konformerin. txt dosyasının büyüklüğü yaklaşık olarak 7.00 – 10.00 MB büyüklükte olup yaklaşık binlerce sayfa olduğundan matrislerin elle hazırlanması mümkün değildir. EMRE programı işimizi oldukça kolaylaştırmıştır. Hazırlanan ECMC matrisleri kullanılarak atomik yükler ve atomlar arası mesafelerin karşılaştırılması ile ECSP (Elektron Konformasyon Alt Matris Programı) programı ile farmokofor grubu temsil eden alt matris (ECSA elektron konformasyonel alt matris) belirlenmiştir. ECSP programı serideki bütün bileşiklerin konformerlerinin matrislerinin yer aldığı mat uzantılı dosyasını kullanarak verilen tolerans değerleri içerisinde tarama

yaparak sonuçların bulunduğu çıktı dizinini oluşturur. Bu çıktı dizininde oluşan dosyalar incelendiğinde, elde edilen hesaplama sonuçları içerisinde analiz yapılarak en uygun olan farmakofor grup belirlenir.

ECSP programı kullanılarak pirazol, benzotriazin, dibenzazosin ve kinazolin serileri için aktiviteden sorumlu olan farmakofor grupları bulunmuştur. Birden fazla alt matris bulunma ihtimali olduğu için farmakoforu temsil eden matrisin (grubun) hangisi olacağına P_a ve α_a değerlerine bakılarak karar verilmiştir. En yüksek değere sahip olan alt matris farmakofor grubu olarak tanımlanır.

İncelediğimiz pirazol serisinde 54 adet bileşik ve bunlara ait toplam 1154 conformer bulunmaktadır. Yukarıda bahsedildiği gibi bu bileşikler 28 aktif ve 26 düşük aktiviteli olarak sınıflandırılmıştır. Aktivitesi en yüksek olan 27 nolu bileşiğin en düşük enerjili konformeri referans olarak seçilmiştir. Genel anlamda bütün bileşikler ve konformerler referans olarak alınabilir. Buda her referans için farklı matris değerleri ve tolerans değerleri karşımıza çıkarır ve bu durum karışıklığa neden olur. Bu karışıklığı önlemek için literatürlerde olduğu gibi tek bileşiğin tek konformeri referans alınmıştır. Aşağıda tablo 4.1’de 27. bileşiğin (referans) ilk konformerinde farmakofor gruba ait alt matris, yüksek aktiviteli ve düşük aktiviteli bileşikler için ve bütün bileşikler için tolerans değerleri görülmektedir.

Tablo 4.1. (a) Pirazol serisinde referans bileşiğe ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri (c) Düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri (d) Bütün bileşiklerin bütün konformerleri için tolerans değerleri.

C1	C7	C9	N1	H9	N2
(a) Referans bileşiğe ait ECSA					
-0.136	2.582	3.743	4.622	5.445	3.410
	-0.063	2.400	2.160	3.094	1.506
		+0.057	3.705	4.665	3.600
			+0.313	0.955	1.224
				+0.092	2.045
					-0.184
(b) Yüksek aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri					
±0.094	±0.003	±0.005	±0.006	±0.008	±0.009
	±0.017	±0.003	±0.003	±0.003	±0.004
		±0.008	±0.006	±0.005	±0.003
			±0.008	±0.002	±0.010
				±0.001	±0.003
					±0.010

Tablo 4.1'in devamı					
(c) Düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri					
±0.090	±0.003	±0.002	±0.008	±0.009	±0.007
	±0.014	±0.003	±0.007	±0.003	±0.028
		±0.013	±0.009	±0.004	±0.003
			±0.054	±0.002	±0.037
				±0.010	±0.006
					±0.013
(d) 54 Bileşiğin 1154 adet konformeri için tolerans değerleri					
±0.094	±0.005	±0.007	±0.009	±0.012	±0.012
	±0.017	±0.003	±0.004	±0.003	±0.029
		±0.021	±0.009	±0.006	±0.003
			±0.054	±0.006	±0.038
				±0.010	±0.006
					±0.018

Literatürdeki çalışmalara göre inaktif moleküllerde tolerans değerin daha büyük olması gerektiği verilmektedir [73]. Bulduğumuz farmakofor sonuçlarında mesafe ve yükün maksimum tolerans değerleri, aktivitesi büyük olan bileşiklerde daha düşük, düşük aktivitelilerde ise daha yüksek olduğu yukarıdaki matrisde görülmektedir. Bunun için hesaplanan P_a ve α_a değerleri sonra verilmiştir. En düşük enerjili konformerde matris elemanı bulunmaması durumunda daha yüksek enerjili konformerlerde tarama yapılabilir [73].

İncelediğimiz benzotriazin serisinde 53 adet bileşik ve bunlara ait toplam 1259 conformer bulunmaktadır. Yukarıda bahsedildiği gibi bu bileşikler 27 aktif ve 26 düşük aktiviteli olarak sınıflandırılmıştır. Aktivitesi en yüksek olan 40 nolu bileşiğin en düşük enerjili konformeri referans olarak seçilmiştir. Pirazol serisi için yapılan hesaplamalar bu seri içinde yapılmış ve tablo 4.2 elde edilmiştir.

Tablo 4.2. (a) Benzotriazin serisinde referans bileşiğe ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri (c) Düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri (d) Bütün bileşiklerin bütün konformeri için tolerans değerleri.

C2	N1	N2	C9	N3	N4	H2	C20	Pha Atoms
(a) Referans bileşiğe ait ECSA								
-0.176	1.415	2.318	2.703	2.422	4.107	4.587	4.474	C2
	0.079	1.245	2.327	2.783	3.563	3.757	5.448	N1
		0.075	1.435	2.430	2.417	2.516	6.504	N2
			-0.088	1.337	1.408	2.044	6.879	C9

Tablo 4.3'ün devamı							
-0.060	+3.055	+2.533	+3.678	+0.977	+4.103	+4.442	C23
	-0.014	+3.161	+4.491	+3.128	+1.017	+2.296	N1
		-0.047	+1.395	+0.990	+3.596	+4.196	C10
			-0.102	+2.475	+4.610	+5.222	C13
				-0.067	+3.695	+3.952	C14
					+0.266	+1.831	C15
						+4.442	O1
(b) Düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri							
±0.290	±0.189	±0.298	±0.201	±0.008	±0.451	±0.931	C23
	±0.292	±0.108	±0.084	±0.172	±0.021	±0.027	N1
		±0.029	±0.017	±0.008	±0.309	±0.497	C10
			±0.058	±0.012	±0.392	±0.623	C13
				±0.195	±0.223	±0.577	C14
					±0.043	±0.039	C15
						±0.017	O1
(c) Yüksek aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri							
±0.151	±0.205	±0.303	±0.233	±0.943	±0.449	±0.953	C23
	±0.019	±0.192	±0.109	±0.501	±0.052	±0.204	N1
		±0.042	±0.019	±0.018	±1.055	±0.880	C10
			±0.050	±0.032	±1.219	±1.216	C13
				±0.158	±1.381	±1.778	C14
					±0.344	±0.836	C15
						±0.232	O1
(d) 49 Bileşiğin 325 adet konformerleri için tolerans değerleri							
±0.302	±0.205	±0.303	±0.233	±0.943	±0.481	±0.993	C23
	±0.292	±0.199	±0.139	±0.538	±0.052	±0.228	N1
		±0.051	±0.024	±0.018	±1.082	±1.238	C10
			±0.073	±0.032	±1.269	±1.514	C13
				±0.195	±1.381	±1.778	C14
					±0.346	±0.837	C15
						±0.232	O1

İncelediğimiz kinazolin serisinde 61 adet bileşik ve bunlara ait toplam 807 konformer bulunmaktadır. Yukarıda bahsedildiği gibi bu bileşikler 31 aktif ve 30 düşük aktiviteli olarak sınıflandırılmıştır. Aktivitesi en yüksek olan 53 nolu bileşiğin en düşük enerjili konformerleri referans olarak seçilmiştir. Pirazol serisi için yapılan hesaplamalar bu seri içinde yapılmış ve tablo 4.4 elde edilmiştir.

Tablo 4.4. (a) Kinazolin serisinde referans bileşiğe ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri (c) Düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri (d) Bütün bileşiklerin bütün konformerleri için tolerans değerleri.

N1	N2	N3	H4	C8	Pha Atoms
(a) Referans bileşiğe ait ECSA					

Tablo 4.4'ün devamı					
-0.751	2.356	4.111	4.644	5.1274	N1
	-0.822	2.314	3.184	2.9339	N2
		-1.121	0.827	0.7430	N3
			+0.378	2.0194	H4
				+0.4033	C8
(b) Yüksek aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri					
±0.017	±0.005	±0.003	±0.006	±0.007	N1
	±0.009	±0.003	±0.002	±0.008	N2
		±0.003	±0.008	±0.006	N3
			±0.005	±0.004	H4
				±0.011	C8
(c) Düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri					
±0.023	±0.011	±0.008	±0.127	±0.048	N1
	±0.048	±0.055	±0.869	±0.651	N2
		±0.086	±0.048	±0.072	N3
			±0.030	±0.051	H4
				±0.115	C8
(d) 61 Bileşiğin 807 adet konformerleri için tolerans değerleri					
±0.024	±0.012	±0.008	±0.145	±0.093	N1
	±0.049	±0.072	±0.901	±0.698	N2
		±0.096	±0.091	±0.102	N3
			±0.052	±0.071	H4
				±0.168	C8

Aktif bileşiklerde bulunan bu farmakofor grubunun olma ihtimali yani P_a ve α_a pirazol, benzotriazin, dibenzazosin ve kinazolin serileri için sırasıyla $P_a=0.8402$ ve $\alpha_a=0.8261$, $P_a=0.9200$ ve $\alpha_a=0.7831$, $P_a=0.8571$ ve $\alpha_a=0.796$, $P_a=0.9667$ ve $\alpha_a=0.9062$ değerlerine sahiptir.

4.2. Aktivite Hesaplamasında Kullanılan Parametreler

Farmakofor grubu bulunduktan sonra seçilen bileşik serisinde aktivite hesaplamalarına geçilmiştir. Bunun için aktiviteye etki ettiği düşünülen 204 adet parametre pirazol serisindeki 54 adet bileşik için, 485 adet parametre benzotriazin serisindeki 53 adet bileşik için, 680 adet parametre dibenzazosin serisindeki 49 adet bileşik için ve 479 adet parametre kinazolin serisindeki 61 adet bileşik için belirlenerek EMRE programında aktivite formülünde (eşitlik 3.5) kullanılabilmesi için uygun formatta hazırlanmıştır. Bileşik ve konformer sayısı arttıkça üstel olarak parametre sayısı da artacağından, pirazol, benzotriazin, dibenzazosin ve kinazolin serilerindeki bütün konformerler için bu parametreler hazırlanmıştır. Bu parametreler sırasıyla tablo 4.5- 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.5. Pirazol serisi için hesaplamalarda kullanılan parametreler.

No	Parametreler	Özellik No	Parametreler
	MULLİKEN YÜKÜ (e)		
1	C1	2	C2
3	C3	4	C4
5	C5	6	C6
7	C7	8	C8
9	C9	10	C10
11	C11	12	N1
13	N2	14	H9
15	O1	16	O2
17	C13	18	C14
19	O3	20	H3
21	N3		
23	Softness (eV)	24	Elektronegatiflik(eV)
25	Homo(eV)	26	Lumo(eV)
27	Lumo-Homo(eV)	28	Kimyasal Potansiyel (eV)
29	Kimyasal Sertlik (eV)	30	Elektrofilik index (eV)
31	Nükleofilik indeks (eV)	32	Homo (eigenvalue)
33	Lumo (eigenvalue)	34	Ovality
35	Yüzey alanı (Å ²)	36	Hacim(Å ³)
37	Moleküler ağırlık (g/mol)	38	Olş. En.+Solv. En. (kcal/mol)
39	Solvasyon Enerjisi (kcal/mol)		
	Dipol (DB) (Debye)		
40	Dipol (X)	41	Dipol (Y)
42	Dipol (Z)	43	Dipol (Toplam)
	POLARİZABİLİTY		
44	XX	45	YY
46	ZZ	47	XY
48	XZ	49	YZ
50	AVERAGE	51	XXX
52	XYY	53	XZZ
54	YYY	55	YXX
56	YZZ	57	ZZZ
58	ZXX	59	ZYY
60	XXXX	61	YYYY
62	ZZZZ	63	XXYY
64	XXZZ	65	YYZZ
66	Total Entalpi (kcal/mol)	67	Translational Entalpi (kcal/mol)
68	Rotational Entalpi (kcal/mol)	69	Vibrational Entalpi (kcal/mol)
70	Total Entropi (kcal/mol)	71	Translational Entropi (kcal/mol)
72	Rotational Entropi (kcal/mol)	73	Vibrational Entropi (kcal/mol)
74	Gibbs Enerjisi (kcal/mol)	75	Q(minus) (e ⁻)
76	Q(plus) (e ⁻)	77	Elektron Sayısı (birimsiz)
78	Zero Point (kcal/mol)	79	Log P (birimsiz)
	C1-H9-C9 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı (Å)		
84	O3	85	C13
86	C14	87	N3
	C7-H9-C9 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı (Å)		
88	O3	89	C13
90	C14	91	N3
	C1-C9-N2 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı (Å)		
92	O3	93	C13
94	C14	95	N3
	YÜZEY DOĞRU AÇISI (Derece)		

Tablo 4.5'in devamı			
96	O3-C11 (C1-H9-C9)	97	O3-C11 (C7-H9-C9)
98	O3-C11 (C1-C9-N2)	99	O3-C10 (C1-H9-C9)
100	O3-C10 (C7-H9-C9)	101	O3-C10 (C1-C9-N2)
102	C13-O1 (C1-H9-C9)	103	C13-O1 (C7-H9-C9)
104	C13-O1 (C1-C9-N2)	105	C14-O2 (C1-H9-C9)
106	C14-O2 (C7-H9-C9)	107	C14-O2 (C1-C9-N2)
108	C13-C6 (C1-H9-C9)	109	C13-C6 (C7-H9-C9)
110	C13-C6 (C1-C9-N2)	111	C14-C5 (C1-H9-C9)
112	C14-C5 (C7-H9-C9)	113	C14-C5 (C1-C9-N2)
	TORSİYON AÇISI (Derece)		
114	O3-C11-C10-N1	115	C13-O1-C1-C2
116	C14-O2-C5-C7		
	AÇILAR (Derece)		
117	C13-O1-C6	118	C14-O2-C5
119	C14-O2-C5	120	C16-C11-C10
121	H9-N1-N2	122	H2-C9-C8
123	O3-C10-N1		
	BAĞ DERECELERİ		
124	N1-H9	125	C10-C11
126	C10-N1	127	N1-N2
128	N2-C7	129	C10-C8
130	H2-C9		
	MESAFE (Å)		
131	C13-N1	132	O1-N1
133	O2-N1	134	C14-N1
135	O3-N1	136	C9-H9
137	C13-H9	138	O1-H9
139	O2-H9	140	O3-H9
141	O3-C1	142	C9-C1
143	N3-H9	144	N3-C1
	LOG (MESAFE)		
145	C13-N1	146	O1-N1
147	O2-N1	148	C14-N1
149	O3-N1	150	C9-H9
151	C13-H9	152	O1-H9
153	O2-H9	154	O3-H9
155	O3-C1	156	C9-C1
157	N3-H9	158	N3-C1
	MESAFE+VAN DER WAALS (Å)		
159	C13-N1	160	O1-N1
161	O2-N1	162	C14-N1
163	O3-N1		
	LOG (MESAFE+VAN DER WAALS) (Å)		
164	C13-N1	165	O1-N1
166	O2-N1	167	C14-N1
168	O3-N1		
	MESAFE+VAN DER WAALS (Å)		
169	C9-H9	170	C13-H9
171	O1-H9	172	O2-H9
173	O3-H9	174	N3-H9
	LOG (MESAFE+VAN DER WAALS) (Å)		
175	C9-H9	176	C13-H9
177	O1-H9	178	O2-H9
179	O3-H9	180	N3-H9
	MESAFE+VAN DER WAALS (Å)		
181	C9-C1	182	O3-C1

Tablo 4.5'in devamı			
183	N3-C1		
	LOG (MESAFE+VAN DER WAALS) (Å)		
184	C9-C1	185	O3-C1
186	N3-C1		
190	Boltzmann Dist.(aq)	191	Boltzmann Dist.
192	G°	193	S°
194	H°	195	CFD(NEG)
196	CFD(POS)	197	CFD(HBA)
198	CFD(HBD)	199	PSA
200	rel. Eaq (kcal/mol)	201	Eaq (kcal/mol)
	TORSİYON AÇISI (Derece)		
202	O3-C11-C10-N1	203	C13-O1-C1-C2
204	C14-O2-C5-C7		

Tablo 4.6. Benzotriazin serisi için hesaplamalarda kullanılan parametreler.

No	Parametreler	Özellik No	Parametreler
1	Softness (eV)		Dipol (DB) (Debye)
2	Elektronegatiflik (eV)	18	Dipol (X)
3	Homo (eV)	19	Dipol (Y)
4	Lumo (eV)	20	Dipol (Z)
5	Lumo-Homo (eV)	21	Dipol (Toplam)
6	Kimyasal Potansiyel (eV)	22	Total Entalpi (kcal/mol)
7	Kimyasal Sertlik (eV)	23	Translational Entalpi (kcal/mol)
8	Elektrofilik index (eV)	24	Rotational Entalpi (kcal/mol)
9	Nükleofilik indeks (eV)	25	Vibrational Entalpi (kcal/mol)
10	Homo (eigenvalue)	26	Total Entropi (kcal/mol)
11	Lumo (eigenvalue)	27	Translational Entropi (kcal/mol)
12	Ovality	28	Rotational Entropi (kcal/mol)
13	Yüzey alanı (Å ²)	29	Vibrational Entropi (kcal/mol)
Tablo 4.6'nın devamı			
14	Hacim (Å ³)	30	Gibbs Enerjisi (kcal/mol)
15	Moleküler ağırlık (g/mol)	31	Q(minus) (e ⁻)
16	Olş. En.+Solv. En. (kcal/mol)	32	Q(plus) (e ⁻)
17	Solvasyon Enerjisi (kcal/mol)	33	Elektron Sayısı (birimsiz)
		34	Zero Point (kcal/mol)
		35	Log P (birimsiz)
		36	Temel Titreşim Frekansı (cm-1)
	C2-N2-N3 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı (Å)		
60	C9	61	C6
62	C7	63	C21
64	C22	65	C18
66	C8	67	C27
68	C28	69	C12
	C2-N4-H2 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı (Å)		
70	C9	71	C6
72	C7	73	C21
74	C22	75	C18
76	C8	77	C27
78	C28	79	C12

Tablo 4.6'nin devamı

	N2-N3-N4 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı (Å)		
80	C9	81	C6
82	C7	83	C21
84	C22	85	C18
86	C8	87	C27
88	C28	89	C12
	N2-N3-H2 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı (Å)		
90	C9	91	C6
92	C7	93	C21
94	C22	95	C18
96	C8	97	C27
98	C28	99	C12
	C2-N2-N3 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
110	C9	111	C6
112	C7	113	C21
114	C22	115	C18
116	C8	117	C27
118	C28	119	C12
	C2-N4-H2 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
120	C9	121	C6
122	C7	123	C21
124	C22	125	C18
126	C8	127	C27
128	C28	129	C12
	N2-N3-N4 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
130	C9	131	C6
132	C7	133	C21
134	C22	135	C18
136	C8	137	C27
138	C28	139	C12
	N2-N3-H2 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı + (Å)		
140	C9	141	C6
142	C7	143	C21
144	C22	145	C18
146	C8	147	C27
148	C28	149	C12
	C2-N2-N3 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Derece)		
170	C18-N4	171	C18-C8
172	C22-C14	173	C22-C6
174	C27-N1	175	C28-N1
176	C27-C6	177	C28-C6
178	N4-H2	179	C7-C11
180	C11-C8	181	C18-C22
	C2-N4-H2 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Derece)		
182	C18-N4	183	C18-C8
184	C22-C14	185	C22-C6
186	C27-N1	187	C28-N1

Tablo 4.6'nın devamı			
188	C27-C6	189	C28-C6
190	N4-H2	191	C7-C11
192	C11-C8	193	C18-C22
	N2-N3-N4 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Derece)		
194	C18-N4	195	C18-C8
196	C22-C14	197	C22-C6
198	C27-N1	199	C28-N1
200	C27-C6	201	C28-C6
202	N4-H2	203	C7-C11
204	C11-C8	205	C18-C22
	N2-N3-H2 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Derece)		
206	C18-N4	207	C18-C8
208	C22-C14	209	C22-C6
210	C27-N1	211	C28-N1
212	C27-C6	213	C28-C6
214	N4-H2	215	C7-C11
216	C11-C8	217	C18-C22
	C2-N2-N3 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Radyan)		
220	C18-N4	221	C18-C8
222	C22-C14	223	C22-C6
224	C27-N1	225	C28-N1
226	C27-C6	227	C28-C6
228	N4-H2	229	C7-C11
230	C11-C8	231	C18-C22
	C2-N4-H2 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Radyan)		
232	C18-N4	233	C18-C8
234	C22-C14	235	C22-C6
236	C27-N1	237	C28-N1
238	C27-C6	239	C28-C6
240	N4-H2	241	C7-C11
242	C11-C8	243	C18-C22
	N2-N3-N4 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Radyan)		
244	C18-N4	245	C18-C8
246	C22-C14	247	C22-C6
248	C27-N1	249	C28-N1
250	C27-C6	251	C28-C6
252	N4-H2	253	C7-C11
254	C11-C8	255	C18-C22
	N2-N3-H2 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Radyan)		
256	C18-N4	257	C18-C8
258	C22-C14	259	C22-C6
260	C27-N1	261	C28-N1
262	C27-C6	263	C28-C6
264	N4-H2	265	C7-C11
266	C11-C8	267	C18-C22
	BAĞ DERECELERİ		
270	C2-N1	271	C2-C3
272	C2-C1	273	N2-N1

Tablo 4.6'nin devamı			
274	N2-C9	275	N3-C3
276	N3-C9	277	N4-C9
278	N4-C7	279	N4-H2
	FUKUİ HOMO (eV)		
290	C2	291	N2
292	N3	293	N4
294	H2	295	N1
296	O1	297	C21
298	C22	299	C9
300	C6	301	C18
	FUKUİ LUMO (eV)		
310	C2	311	N2
312	N3	313	N4
314	H2	315	N1
316	O1	317	C21
318	C22	319	C9
320	C6	321	C18
	MULLİKEN YÜKÜ (e)		
330	C2	331	N2
332	N3	333	N4
334	H2	335	N1
336	O1	337	C21
338	C22	339	C9
340	C6	341	C18
	VALENS YÜKÜ (e)		
350	C2	351	N2
352	N3	353	N4
354	H2	355	N1
356	O1	357	C21
358	C22	359	C9
360	C6	361	C18
	ELEKTROSTATİK YÜK (e)		
370	C2	371	N2
372	N3	373	N4
374	H2	375	N1
376	O1	377	C21
378	C22	379	C9
380	C6	381	C18
	MESAFE (Å)		
390	C2-N2	391	C2-N3
392	C2-N4	393	C2-H2
394	C2-C6	395	C2-C9
396	N2-N3	397	N2-N4
398	N2-H2	399	N2-C6
400	N2-C9	401	N3-N4
402	N3-H2	403	N3-C6
404	N3-C9	405	N4-C6
	MESAFE + VAN DER WAALS (Å)		
410	C2-N2	411	C2-N3
412	C2-N4	413	C2-H2
414	C2-C6	415	C2-C9
416	N2-N3	417	N2-N4
418	N2-H2	419	N2-C6
420	N2-C9	421	N3-N4
422	N3-H2	423	N3-C6

Tablo 4.6'nin devamı			
424	N3-C9	425	N4-C6
	AÇILAR(Derece)		
430	C2-N2-N3	431	C2-N2-N4
432	C2-N2-H2	433	N2-N3-N4
434	N2-N3-H2	435	N2-N4-H2
436	N3-N4-H2	437	C2-N3-N4
438	C2-N3-H2	439	C2-N4-H2
440	C9-N4-C7	441	C6-N1-C9
442	N1-N3-C9	443	N1-C9-C18
444	N1-C6-C22		
	AÇILAR(Radyan)		
450	C2-N2-N3	451	C2-N2-N4
452	C2-N2-H2	453	N2-N3-N4
454	N2-N3-H2	455	N2-N4-H2
456	N3-N4-H2	457	C2-N3-N4
458	C2-N3-H2	459	C2-N4-H2
460	C9-N4-C7	461	C6-N1-C9
462	N1-N3-C9	463	N1-C9-C18
464	N1-C6-C22		
465	Boltzmann Dist.(aq)	466	Boltzmann Dist.
467	CFD(POS)	468	CFD(HBA)
469	CFD(HBD)	470	PSA (Å ²)
471	rel. Eaq (kcal/mol)	472	Eaq (kcal/mol)
473	E (kcal/mol)		
	TORSİYON AÇISI (Derece)		
474	C2-N2-N3-C3	475	C2-N2-N3-C4
476	C2-N2-N3-C6	477	C2-N2-N3-C21
478	C2-N2-N3-C7	479	C2-N4-H2-C7
480	C2-N4-H2-C6	481	N2-N3-N4-C7
482	N2-N3-N4-C18	483	N2-N3-H2-C22
484	C2-N2-N3-C18	485	C2-N4-H2-C22

Tablo 4.7. Dibenzazosin serisi için hesaplamalarda kullanılan parametreler.

No	Parametreler	Özellik No	Parametreler
1	Softness (eV)	19	Translational Entalpi (kcal/mol)
2	Elektronegatiflik(eV)	20	Rotational Entalpi (kcal/mol)
3	Homo(eV)	21	Vibrational Entalpi (kcal/mol)
4	Lumo(eV)	22	Total Entropi (kcal/mol)
5	Lumo-Homo(eV)	23	Translational Entropi (kcal/mol)
6	Kimyasal Potansiyel (eV)	24	Rotational Entropi (kcal/mol)
7	Kimyasal Sertlik (eV)	25	Vibrational Entropi (kcal/mol)
8	Elektrofilik index (eV)	26	Gibbs Enerjisi (kcal/mol)
9	Nükleofilik indeks (eV)	27	Q(minus) (e ⁻)
10	Homo (eigenvalue)	28	Q(plus) (e ⁻)
11	Lumo (eigenvalue)	29	Elektron Sayısı (birimsiz)
12	Ovality	30	Zero Point (kcal/mol)
13	Yüzey alanı (Å ²)	31	Log P (birimsiz)
14	Hacim(Å ³)	32	Temel Titreşim Frekansı (cm-1)
15	Moleküler ağırlık (g/mol)		Dipol (DB) (Debye)
16	Olş. En.+Solv. En. (kcal/mol)	33	Dipol (X)
17	Solvasyon Enerjisi (kcal/mol)	34	Dipol (Y)
18	Total Entalpi (kcal/mol)	35	Dipol (Z)
19	Translational Entalpi (kcal/mol)	36	Dipol (Toplam)

Tablo 4.7'nin devamı			
	C23-N1-C14 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı (Å)		
60	C1	61	C2
62	C3	63	C4
64	C5	65	C6
66	C7	67	C8
68	C9	69	C11
70	C12	71	C10
72	C13	73	C15
74	O1		
	C14-N1-C10 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı (Å)		
75	C1	76	C2
77	C3	78	C4
79	C5	80	C6
81	C7	82	C8
83	C9	84	C11
85	C12	86	C10
87	C13	88	C15
89	O1		
	C23-N1-C10 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı (Å)		
90	C1	91	C2
92	C3	93	C4
94	C5	95	C6
96	C7	97	C8
98	C9	99	C11
100	C12	101	C10
102	C13	103	C15
104	O1		
	C23-C14-C10 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı (Å)		
105	C1	106	C2
107	C3	108	C4
109	C5	110	C6
111	C7	112	C8
113	C9	114	C11
115	C12	116	C10
117	C13	118	C15
119	O1		
	C14-C10-C13 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı (Å)		
120	C1	121	C2
122	C3	123	C4
124	C5	125	C6
126	C7	127	C8
128	C9	129	C11
130	C12	131	C10
132	C13	133	C15
134	O1		
	C15-N1-C10 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı (Å)		
135	C1	136	C2
137	C3	138	C4
139	C5	140	C6
141	C7	142	C8

Tablo 4.7'nin devamı			
143	C9	144	C11
145	C12	146	C10
147	C13	148	C15
149	O1		
	C23-N1-C14 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
150	C1(H1)	151	C2(H2)
152	C3	153	C4
154	C5(H5)	155	C6(H6)
156	C7(H8)	157	C8
158	C9(H15)	159	C11(H12)
160	C12	161	C10
162	C13(H14)	163	C15(O1)
164	O1(O1)		
	C14-N1-C10 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
165	C1(H1)	166	C2(H2)
167	C3	168	C4
169	C5(H5)	170	C6(H6)
171	C7(H8)	172	C8
173	C9(H15)	174	C11(H12)
175	C12	176	C10
177	C13(H14)	178	C15(O1)
179	O1(O1)		
	C23-N1-C10 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
180	C1(H1)	181	C2(H2)
182	C3	183	C4
184	C5(H5)	185	C6(H6)
186	C7(H8)	187	C8
188	C9(H15)	189	C11(H12)
190	C12	191	C10
192	C13(H14)	193	C15(O1)
194	O1(O1)		
	C23-C14-C10 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
195	C1(H1)	196	C2(H2)
197	C3	198	C4
199	C5(H5)	200	C6(H6)
201	C7(H8)	202	C8
203	C9(H15)	204	C11(H12)
205	C12	206	C10
207	C13(H14)	208	C15(O1)
209	O1(O1)		
	C14-C10-C13 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
210	C1(H1)	211	C2(H2)
212	C3	213	C4
214	C5(H5)	215	C6(H6)
216	C7(H8)	217	C8
218	C9(H15)	219	C11(H12)
220	C12	221	C10
222	C13(H14)	223	C15(O1)
224	O1(O1)		
	C15-N1-C10 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		

Tablo 4.7'nin devamı			
225	C1(H1)	226	C2(H2)
227	C3	228	C4
229	C5(H5)	230	C6(H6)
231	C7(H8)	232	C8
233	C9(H15)	234	C11(H12)
235	C12	236	C10
237	C13(H14)	238	C15(O1)
239	O1(O1)		
	C23-N1-C14 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Derece)		
250	C2-C3	251	C3-C4
252	C4-C5	253	C5-C6
254	C6-C1	255	C8-C11
256	C11-C12	257	C12-C9
258	C7-C8	259	C15-C8
260	C3-C23	261	C4-N1
262	C8-C13		
	C14-N1-C10 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Derece)		
263	C2-C3	264	C3-C4
265	C4-C5	266	C5-C6
267	C6-C1	268	C8-C11
269	C11-C12	270	C12-C9
271	C7-C8	272	C15-C8
273	C3-C23	274	C4-N1
275	C8-C13		
	C23-N1-C10 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Derece)		
276	C2-C3	277	C3-C4
278	C4-C5	279	C5-C6
280	C6-C1	281	C8-C11
282	C11-C12	283	C12-C9
284	C7-C8	285	C15-C8
286	C3-C23	287	C4-N1
288	C8-C13		
	C23-C14-C10 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Derece)		
289	C2-C3	290	C3-C4
291	C4-C5	292	C5-C6
293	C6-C1	294	C8-C11
295	C11-C12	296	C12-C9
297	C7-C8	298	C15-C8
299	C3-C23	300	C4-N1
301	C8-C13		
	C14-C10-C13 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Derece)		
302	C2-C3	303	C3-C4
304	C4-C5	305	C5-C6
306	C6-C1	307	C8-C11
308	C11-C12	309	C12-C9
310	C7-C8	311	C15-C8
312	C3-C23	313	C4-N1
314	C8-C13		
	C15-N1-C10 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Derece)		
315	C2-C3	316	C3-C4

Tablo 4.7'nin devamı			
317	C4-C5	318	C5-C6
319	C6-C1	320	C8-C11
321	C11-C12	322	C12-C9
323	C7-C8	324	C15-C8
325	C3-C23	326	C4-N1
327	C8-C13		
	C23-N1-C14 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)		
328	C2-C3	329	C3-C4
330	C4-C5	331	C5-C6
332	C6-C1	333	C8-C11
334	C11-C12	335	C12-C9
336	C7-C8	337	C15-C8
338	C3-C23	339	C4-N1
340	C8-C13		
	C14-N1-C10 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)		
341	C2-C3	342	C3-C4
343	C4-C5	344	C5-C6
345	C6-C1	346	C8-C11
347	C11-C12	348	C12-C9
349	C7-C8	350	C15-C8
351	C3-C23	352	C4-N1
353	C8-C13		
	C23-N1-C10 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)		
354	C2-C3	355	C3-C4
356	C4-C5	357	C5-C6
358	C6-C1	359	C8-C11
360	C11-C12	361	C12-C9
362	C7-C8	363	C15-C8
364	C3-C23	365	C4-N1
366	C8-C13		
	C23-C14-C10 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)		
367	C2-C3	368	C3-C4
369	C4-C5	370	C5-C6
371	C6-C1	372	C8-C11
373	C11-C12	374	C12-C9
375	C7-C8	376	C15-C8
377	C3-C23	378	C4-N1
379	C8-C13		
	C14-C10-C13 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)		
380	C2-C3	381	C3-C4
382	C4-C5	383	C5-C6
384	C6-C1	385	C8-C11
386	C11-C12	387	C12-C9
388	C7-C8	389	C15-C8
390	C3-C23	391	C4-N1
392	C8-C13		
	C15-N1-C10 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Açı (Radyan)		
393	C2-C3	394	C3-C4
395	C4-C5	396	C5-C6
397	C6-C1	398	C8-C11

Tablo 4.7'nin devamı			
399	C11-C12	400	C12-C9
401	C7-C8	402	C15-C8
403	C3-C23	404	C4-N1
405	C8-C13		
	AÇILAR(Derece)		
410	O1-C15-N1	411	C15-N1-C4
412	C15-N1-C7	413	N1-C23-C14
414	N1-C23-C10	415	C23-C14-C10
416	C23-C8-C10	417	C14-C10-C13
418	C8-C10-C13	419	C15-N1-C10
420	N1-C14-C10	421	C3-C23-N1
422	C3-C23-C14	423	O1-N1-C4
424	N1-C7-C14	425	C10-C13-C9
	AÇILAR(Radyan)		
426	O1-C15-N1	427	C15-N1-C4
428	C15-N1-C7	429	N1-C23-C14
430	N1-C23-C10	431	C23-C14-C10
432	C23-C8-C10	433	C14-C10-C13
434	C8-C10-C13	435	C15-N1-C10
436	N1-C14-C10	437	C3-C23-N1
438	C3-C23-C14	439	O1-N1-C4
440	N1-C7-C14	441	C10-C13-C9
	MESAFE (Å)		
450	C23-C1	451	C23-C6
452	C23-C2	453	N1-C1
454	N1-C6	455	N1-C5
456	C10-C7	457	C10-C12
458	C10-C9	459	C13-C7
460	C13-C8	461	C13-C1
462	C14-C7	463	C14-C8
464	C14-C3	465	C15-C7
466	C15-C4	467	C15-C5
468	O1-C7	469	O1-C5
470	O1-C4	471	C23-N1
472	C23-C10	473	C23-C13
474	C23-C15	475	C23-O1
476	N1-C10	477	N1-C13
478	N1-C14	479	N1-O1
480	C10-C15	481	C10-O1
482	C13-C14	483	C13-C15
484	C13-O1	485	C14-C15
486	C14-O1		
	MESAFE + VAN DER WAALS (Å)		
487	C23-C1	488	C23-C6
489	C23-C2	490	N1-C1
491	N1-C6	492	N1-C5
493	C10-C7	494	C10-C12
495	C10-C9	496	C13-C7
497	C13-C8	498	C13-C1
499	C14-C7	500	C14-C8
501	C14-C3	502	C15-C7
503	C15-C4	504	C15-C5
505	O1-C7	506	O1-C5
507	O1-C4	508	C23-N1
509	C23-C10	510	C23-C13
511	C23-C15	512	C23-O1

Tablo 4.7'nin devamı			
513	N1-C10	514	N1-C13
515	N1-C14	516	N1-O1
517	C10-C15	518	C10-O1
519	C13-C14	520	C13-C15
521	C13-O1	522	C14-C15
523	C14-O1		
	BAĞ DERECELERİ		
540	C15-O1	541	C15-N1
542	N1-C4	543	C7-N1
544	C3-S1	545	S1-C14
546	C7-C8	547	C14-C10
548	C4-C5	549	C5-C6
550	C6-C1	551	C4-C3
552	C8-C10	553	C10-C13
554	C13-C9	555	C9-C12
556	C12-C11	557	C11-C8
	FUKUİ HOMO (eV)		
560	C1	561	C2
562	C3	563	C4
564	C5	565	C6
566	S1	567	C14
568	C10	569	C8
570	C7	571	N1
572	C13	573	C9
574	C12	575	C11
576	O1	577	C15
	FUKUİ LUMO (eV)		
580	C1	581	C2
582	C3	583	C4
584	C5	585	C6
586	S1	587	C14
588	C10	589	C8
590	C7	591	N1
592	C13	593	C9
594	C12	595	C11
596	O1	597	C15
	MULLİKEN YÜKÜ (e)		
600	C1	601	C2
602	C3	603	C4
604	C5	605	C6
606	S1	607	C14
608	C10	609	C8
610	C7	611	N1
612	C13	613	C9
614	C12	615	C11
616	O1	617	C15
	ELEKTROSTATİK YÜK (e)		
620	C1	621	C2
622	C3	623	C4
624	C5	625	C6
626	S1	627	C14
628	C10	629	C8
630	C7	631	N1
632	C13	633	C9
634	C12	635	C11
636	O1	637	C15

Tablo 4.7'nin devamı			
	VALENS YÜKÜ (e)		
640	C1	641	C2
642	C3	643	C4
644	C5	645	C6
646	S1	647	C14
648	C10	649	C8
650	C7	651	N1
652	C13	653	C9
654	C12	655	C11
656	O1	657	C15
660	E (kcal/mol)	661	Eaq (kcal/mol)
662	rel. E (kcal/mol)	663	rel. Eaq (kcal/mol)
664	PSA (Å ²)	665	CFD(HBD)
666	CFD(HBA)	667	CFD(POS)
668	CFD(NEG)	669	Boltzmann Dist.
670	Boltzmann Dist. (aq)		
	TORSİYON AÇISI (Derece)		
671	C23-N1-C14-C10	672	C23-N1-C15-C10
673	C23-C14-C10-C13	674	C14-N1-C15-C10
675	C13-C10-N1-C15	676	C10-N1-C15-O1
677	O1-N1-C23-C10	678	N1-C14-C10C13
679	C13-C14-C15	680	C10-C14-C15-O1

Tablo 4.8. Kinazolin serisi için hesaplamalarda kullanılan parametreler.

No	Parametreler	Özellik No	Parametreler
1	Softness (eV)	17	Solvatasyon enerjisi
2	Elektronegatiflik(eV)	18	Q(minus) (e ⁻)
3	Homo(eV)	19	Q(plus) (e ⁻)
4	Lumo(eV)	20	Elektron Sayısı (birimsiz)
5	Lumo-Homo(eV)	21	Zero Point (kcal/mol)
6	Kimyasal Potansiyel (eV)	22	Log P (birimsiz)
7	Kimyasal Sertlik (eV)		Dipol (DB) (Debye)
8	Elektrofilik index (eV)	23	Dipol (X)
9	Nükleofilik indeks (eV)	24	Dipol (Y)
10	Homo (eigenvalue)	25	Dipol (Z)
11	Lumo (eigenvalue)	26	Dipol (Toplam)
12	Ovality		
13	Yüzey alanı (Å ²)		
14	Hacim(Å ³)		
15	Moleküler ağırlık (g/mol)		
16	Olş. En.+Solv. En. (kcal/mol)		
	H4-N3-C8 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı (Å)		
30	C1	31	C2
32	C3	33	C16
34	C18	35	C6
36	C9	37	C7
38	C11	39	C14
40	C10	41	C13
42	C12	43	N2
44	N1		

Tablo 4.8'in devamı			
	H4-N3-N2 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı (Å)		
45	C1	46	C2
47	C3	48	C16
49	C18	50	C6
51	C9	52	C7
53	C11	54	C14
55	C10	56	C13
57	C12	58	N2
59	N1		
	N3-C8-N2 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı (Å)		
60	C1	61	C2
62	C3	63	C16
64	C18	65	C6
66	C9	67	C7
68	C11	69	C14
70	C10	71	C13
72	C12	73	N2
74	N1		
	N2-N1-N3 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı (Å)		
75	C1	76	C2
77	C3	78	C16
79	C18	80	C6
81	C9	82	C7
83	C11	84	C14
85	C10	86	C13
87	C12	88	N2
89	N1		
	H4-N3-C8 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)		
90	C1	91	C2
92	C3	93	C16
94	C18	95	C6
96	C9	97	C7
98	C11	99	C14
100	C10	101	C13
102	C12	103	N2
104	N1		
	H4-N3-N2 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı+ Van der Waals (Å)		
105	C1	106	C2
107	C3	108	C16
109	C18	110	C6
111	C9	112	C7
113	C11	114	C14
115	C10	116	C13
117	C12	118	N2
119	N1		
	N3-C8-N2 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı+ Van der Waals (Å)		
120	C1	121	C2
122	C3	123	C16
124	C18	125	C6
126	C9	127	C7
128	C11	129	C14
130	C10	131	C13
132	C12	133	N2

Tablo 4.8'in devamı			
134	N1		
	N2-N1-N3 Düzlemine Yüzey Dik Uzaklığı+ Van der Waals (Å)		
135	C1	136	C2
137	C3	138	C16
139	C18	140	C6
141	C9	142	C7
143	C11	144	C14
145	C10	146	C13
147	C12	148	N2
149	N1		
	H4-N3-C8 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Derece)		
150	C1-C2	151	C2-C3
152	C3-C4	153	C4-C5
157	C5-C6	155	C5-C9
156	C11-C14	157	C14-C10
158	C10-C13	159	C13-C12
160	C4-C7	161	N2-N1
162	C9-N1		
	H4-N3-N2 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Derece)		
163	C1-C2	164	C2-C3
165	C3-C4	166	C4-C5
167	C5-C6	168	C5-C9
169	C11-C14	170	C14-C10
171	C10-C13	172	C13-C12
173	C4-C7	174	C9-N1
175	N1-C8		
	N3-C8-N2 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Derece)		
176	C1-C2	177	C2-C3
178	C3-C4	179	C4-C5
180	C5-C6	181	C5-C9
182	C11-C14	183	C14-C10
184	C10-C13	185	C13-C12
186	C4-C7	187	C9-N1
188	N1-H4		
	N2-N1-N3 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Derece)		
189	C1-C2	190	C2-C3
191	C3-C4	192	C4-C5
193	C5-C6	194	C5-C9
195	C11-C14	196	C14-C10
197	C10-C13	198	C13-C12
199	C4-C7	200	C9-N1
201	H4-C8		
	H4-N3-C8 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Radyan)		
202	C1-C2	203	C2-C3
204	C3-C4	205	C4-C5
206	C5-C6	207	C5-C9
208	C11-C14	209	C14-C10
210	C10-C13	211	C13-C12
212	C4-C7	213	N2-N1
214	C9-N1		

Tablo 4.8'in devamı			
	H4-N3-C8 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Radyan)		
215	C1-C2	216	C2-C3
217	C3-C4	218	C4-C5
219	C5-C6	220	C5-C9
221	C11-C14	222	C14-C10
223	C10-C13	224	C13-C12
225	C4-C7	226	C9-N1
227	N1-C8		
	N3-C8-N2 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Radyan)		
228	C1-C2	229	C2-C3
230	C3-C4	231	C4-C5
232	C5-C6	233	C5-C9
234	C11-C14	235	C14-C10
236	C10-C13	237	C13-C12
238	C4-C7	239	C9-N1
240	N1-H4		
	N2-N1-N3 Düzlemi İle Doğru Arasındaki Aç (Radyan)		
241	C1-C2	242	C2-C3
243	C3-C4	244	C4-C5
245	C5-C6	246	C5-C9
247	C11-C14	248	C14-C10
249	C10-C13	250	C13-C12
251	C4-C7	252	C9-N1
253	H4-C8		
	AÇILAR (Derece)		
260	H4-N3-C8	261	H4-N3-N2
262	N3-C8-N2	263	N2-N1-N3
264	N2-N1-C8	265	H4-N2-N1
266	N2-N1-C2	267	N2-N1-C3
268	H4-N3-C12	269	H4-N3-C11
270	H4-N3-C10	271	C8-N3-C7
272	C8-N3-C9	273	C8-N3-C3
	AÇILAR (Radyan)		
274	H4-N3-C8	275	H4-N3-N2
276	N3-C8-N2	277	N2-N1-N3
278	N2-N1-C8	279	H4-N2-N1
280	N2-N1-C2	281	N2-N1-C3
282	H4-N3-C12	283	H4-N3-C11
284	H4-N3-C10	285	C8-N3-C7
286	C8-N3-C9	287	C8-N3-C3
	BAĞ DERECELERİ		
290	C1-C2	291	C2-C3
292	C3-C4	293	C4-C5
294	C5-C6	295	C5-N1
296	N1-C9	297	C9-N2
298	N2-C7	299	C7-C4
300	C7-N3	301	N3-H4
302	N3-C8	303	C8-C11
304	C11-C14	305	C14-C10
306	C10-C13	307	C13-C12
308	C12-C8		
	FUKUİ HOMO (eV)		
310	C1	311	C2

Tablo 4.8'in devamı			
312	C3	313	C4
314	C5	315	C6
316	N1	317	C9
318	N2	319	C7
320	N3	321	H4
322	C8	323	C11
324	C14	325	C10
326	C13	327	C12
FUKUİ LUMO (eV)			
330	C1	331	C2
332	C3	333	C4
334	C5	335	C6
336	N1	337	C9
338	N2	339	C7
340	N3	341	H4
342	C8	343	C11
344	C14	345	C10
346	C13	347	C12
MULLİKEN YÜKÜ (e)			
350	C1	351	C2
352	C3	353	C4
354	C5	355	C6
356	N1	357	C9
358	N2	359	C7
360	N3	361	H4
362	C8	363	C11
364	C14	365	C10
366	C13	367	C12
ELEKTROSTATİK YÜK (e)			
370	C1	371	C2
372	C3	373	C4
374	C5	375	C6
376	N1	377	C9
378	N2	379	C7
380	N3	381	H4
382	C8	383	C11
384	C14	385	C10
386	C13	387	C12
VALENS YÜKÜ (e)			
390	C1	391	C2
392	C3	393	C4
394	C5	395	C6
396	N1	397	C9
398	N2	399	C7
400	N3	401	H4
402	C8	403	C11
404	C14	405	C10
406	C13	407	C12
MESAFE (Å)			
410	N2-N3	411	N1-N3
412	N1-N2	413	N2-H4
414	N1-C8	415	H4-C8
416	N2-C8	417	N1-H4
418	C8-C10	419	C8-C12
420	C8-C11	421	C8-C14
422	N3-C3	423	N3-C6

Tablo 4.8'in devamı			
424	N3-C1	425	H4-C3
426	H4-C2	427	N2-C3
428	N2-C6	429	N1-C3
430	N1-C6	431	N1-C2
	MESAFE+VAN DER WAALS (Å)		
432	N2-N3	433	N1-N3
434	N1-N2	435	N2-H4
436	N1-C8	437	H4-C8
438	N2-C8	439	N1-H4
440	C8-C10	441	C8-C12
442	C8-C11	443	C8-C14
444	N3-C3	445	N3-C6
446	N3-C1	447	H4-C3
448	H4-C2	449	N2-C3
450	N2-C6	451	N1-C3
452	N1-C6	453	N1-C2
460	E (kcal/mol)	461	Eaq (kcal/mol)
462	rel. E (kcal/mol)	463	rel. Eaq (kcal/mol)
464	PSA (Å ²)	465	CFD(HBD)
466	CFD(HBA)	467	CFD(POS)
468	CFD(NEG)	469	Boltzmann Dist.
470	Boltzmann Dist.(aq)		
	TORSİYON AÇISI (Derece)		
471	C8-N3-H4-N2	472	H4-N2-N3
473	H4-N3-N1	474	H4-N3-C7
475	C7-N2-N1	476	N2-N1-C3
477	N3-N1-C2	478	N3-C8-C10
479	H4-C8-C10		

Çalışılan dört serideki bütün bileşik ve konformerleri için belirlenen değişkenler hazırlandıktan sonra Matlab 7.0 paket programında yazılan kod ile eşitlik 3.5'deki formüle göre aktivite hesaplamaları yapılmıştır. Aktivite hesaplamaları bileşiklerin IC₅₀ değerlerine göre yapılmaktadır. IC₅₀ değeri biyolojik veya biyokimyasal fonksiyonların engellenmesinde bir bileşiğin etkinliğinin bir ölçümü olarak tarif edilmektedir. İlaç konsantrasyonları genellikle logaritmik ekseninde gösterildiğinden IC₅₀ değeri pIC₅₀ (-log IC₅₀) gibi logaritmik birimler halinde belirtilebilir.

4.3. Aktivite Hesaplamaları

4.3.1. Pirazol, Benzotriazin, Dibenzazosin ve Kinazolin Serilerinin Eğitim ve Test Seti Olarak Hesaplanması

Modellerinin geliştirilmesinin en önemli parçası verilerin eğitim ve test seti şeklinde ayrılmasıdır. İncelenen serilerin eğitim ve test seti şeklinde sınıflandırılmasının nedeni geliştirilen optimizasyon modelinin biyolojik aktivite hesaplamalarında deneye ihtiyaç

duyulmadan aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivite hesaplamalarını tahmin etmek ve modelin performansını ölçmektir. Aktivite değerlerinin sınıflandırılması ya da tahmin edilebilmesinde modelin oluşturulması için kullanılan veri setinin bir kısmı eğitim seti olarak tarif edilir. Eğitim seti farklı modelleri değerlendirmek için kullanılan test seti ile bağlantılı olarak kullanılır. Verilerin büyük kısmını eğitim seti ve küçük kısmını ise test seti oluşturmaktadır. Eğitim ve test seti için benzer veriler kullanılarak veri farklılıklarının etkisi minimize edilebilir ve modelin daha iyi anlanması sağlanır. QSAR çalışmalarında eğitim ve test seti için sınıflandırma oranları ortalama olarak sırasıyla %70, %30 olarak alınmaktadır. Çalışmamızda bu oranlar dikkate alınarak hesaplamalar yapılarak oluşturulan modelin uygunluğu regresyon katsayısı ile belirlenir.

Eğitim ve test seti için bileşik sayıları belirlendikten sonra yazılan matlab kodlarıyla bu bileşikler rastgele seçilerek hesaplamalar başlatılmıştır. Hazırlanan parametreler arasından aktivite üzerine en çok etki eden parametrelerin seçimi genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. En iyi parametrelerin ve bu parametrelere karşılık gelen kapa değerlerinin bulunmasıyla işleme başlanmıştır. Başlangıç değeri sıfır olacak şekilde işlem başlamış ve çok geniş bir uzayda tarama yapılmıştır. En iyi değerin bulunması için çok sayıda (ortalama 2000) iterasyon işlemi yapılmıştır. Regresyon katsayısı ve çapraz doğrulama katsayısı q^2 değerlerinin maksimum ve standart hatanın minimum olduğu eğitim seti bizim için en uygun olandır. Bu şekilde öğrenmesi sağlanan eğitim seti aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivitelerinin tahmin edilebilmesi için test edilmelidir. Bu amaç için eğitim setinde olmayan bileşikler kullanılır. Eğitim seti için bulunan moleküler parametreler ve kapa değerleri değiştirilmeden aynı aktivite formülü (eşitlik 3.5) kullanılarak test seti için yeni hesaplamalar yapılır. Test seti için de regresyon katsayısı ve çapraz doğrulama katsayısı q^2 değerlerinin maksimum ve standart hata değeri minimum olan hesaplama sonucu en iyi değerdir. Bu şekilde eğitim setinin uygunluğu test edilmiş olur. Aşağıdaki tablo 4.9 ve 4.10'da pirazol serisindeki bileşikler rastgele seçildikten sonra bileşikler sabit tutularak 1 parametreden başlanarak 12 parametreye kadar taramalar yapılarak eğitim ve test setleri için hesaplanan aktivite değerleri, regresyon ve çapraz doğrulama katsayıları ve standart hata değerleri verilmiştir. Bu değerler dikkate alındığında hesaplamaların süresi uzun olduğundan 12 parametreden sonra 15 parametreye kadar taramalar yapılmış ancak parametre sayısının küçük olması önemli olduğundan burada

12 parametreden sonrası için sonuçlar verilmemiştir. Bu seride 54 adet bileşik bulunmaktadır. Bu serideki 54 bileşiğin 50'si eğitim, 4'ü ise test seti olarak alınmıştır. Tablodaki sütunda ilgili sayıdaki parametreye karşılık gelen aktivite değerleri görülmektedir.

Tablo 4.9. Pirazol serisi için elde edilen k_j değerlerine göre hesaplanan $-\log(IC_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (1-6).

EĞİTİM SETİ						
Bileşikler	1 κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ
1	7.957	7.941	7.768	7.922	7.634	7.475
2	7.744	8.073	7.903	8.056	8.239	7.694
3	7.354	7.768	7.433	6.967	7.293	7.416
4	7.526	7.318	7.824	7.372	7.645	7.782
5	8.012	5.947	5.711	5.534	5.711	5.838
6	7.231	5.461	5.470	5.349	5.058	5.087
7	7.077	7.055	7.194	6.820	7.026	6.711
8	7.743	6.744	6.746	6.425	6.708	6.489
9	6.778	7.278	6.376	6.036	6.378	6.225
10	7.270	7.546	6.858	7.059	6.790	6.613
12	7.279	7.405	6.838	6.451	6.126	5.584
13	7.745	4.555	4.364	4.362	4.407	4.475
14	7.905	7.474	8.889	9.112	9.002	8.901
15	7.434	6.898	6.998	7.262	7.390	7.254
16	8.310	7.560	6.947	7.130	7.336	7.177
17	7.672	7.483	7.313	6.882	6.750	6.209
18	7.685	6.163	5.552	5.358	5.621	5.413
19	7.064	6.427	5.883	6.167	6.395	6.386
20	7.224	6.164	6.902	6.639	6.434	6.475
21	5.227	6.130	5.516	5.339	5.692	5.472
22	5.413	6.274	6.360	6.694	6.330	6.031
23	5.233	6.080	6.443	6.799	7.057	6.796
24	4.640	5.623	5.631	5.505	5.132	5.083
25	5.192	4.556	5.544	6.044	6.091	6.153
26	4.828	4.289	4.901	5.390	5.080	5.287
27	9.301	9.301	9.301	9.301	9.301	9.301
28	9.467	9.226	8.986	8.221	8.089	8.936
29	9.042	8.047	7.122	7.264	7.411	7.784
30	8.892	8.907	7.946	8.005	8.179	8.595
31	6.873	7.365	6.739	6.955	7.102	7.383
32	8.606	8.720	7.804	7.884	8.060	8.593
33	8.242	7.700	6.849	6.347	6.004	6.503
34	8.097	8.280	7.450	7.576	7.263	7.699
35	4.305	5.022	4.741	5.146	4.910	5.176
37	6.981	7.580	7.265	7.465	7.516	7.336

Tablo 4.9'un devamı						
38	10.172	9.908	9.136	8.295	7.770	8.310
39	7.743	8.094	7.827	7.241	7.566	7.750
40	8.199	8.381	8.431	7.703	7.202	7.371
41	6.391	6.976	8.137	7.863	8.049	8.266
42	7.275	7.722	9.463	8.724	8.854	8.923
43	7.044	7.516	7.536	7.802	8.230	8.447
46	7.424	7.889	7.902	7.346	7.642	7.650
47	7.342	7.796	7.795	7.442	6.995	6.859
48	7.201	7.680	7.397	7.520	7.971	8.667
49	5.962	6.723	6.925	7.268	7.659	7.929
50	7.515	7.942	7.968	7.389	7.682	7.957
51	5.357	5.929	6.130	6.488	6.775	6.946
52	7.220	7.701	9.317	8.582	8.714	9.061
53	6.808	7.289	8.105	7.670	7.893	8.114
54	8.871	8.941	9.058	9.232	9.727	9.802
R²	0.121	0.337	0.456	0.495	0.539	0.588
S. Hata	0.135	0.117	0.106	0.102	0.097	0.092
q²	-0.270	0.161	0.310	0.369	0.402	0.435
TEST SETİ						
11	6.443	2.624	2.458	2.880	2.990	3.515
36	6.784	7.406	7.477	7.704	7.709	7.723
44	7.109	7.622	7.639	7.903	8.347	8.620
45	7.894	8.185	8.116	7.490	7.794	7.877
R²	0.700	0.972	0.964	0.898	0.918	0.912
S. Hata	0.386	0.117	0.133	0.225	0.201	0.209
q²_{ext1}	0.622	-3.074	-3.493	-2.608	-2.423	-1.526
q²_{ext2}	0.621	-3.080	-3.500	-2.602	-2.428	-1.530

Tablo 4.10. Pirazol serisi için elde edilen kj değerlerine göre hesaplanan $-\log(\text{IC}_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (7-12).

EĞİTİM SETİ							
Bileşikler	7 κ	8κ	9κ	10κ	11κ	12κ	Den
1	7.510	7.704	8.049	8.061	8.148	8.255	8.699
2	7.616	8.137	8.242	8.304	7.762	7.871	7.602
3	7.423	7.337	7.533	7.522	7.748	7.769	8.155
4	8.570	8.479	8.521	8.517	8.621	8.784	8.699
5	6.403	6.650	6.773	6.811	7.459	7.886	7.602
6	4.874	4.815	4.866	4.858	5.368	5.638	6.109
7	6.080	6.151	5.991	5.981	6.210	6.125	6.450
8	5.868	5.790	5.440	5.425	5.438	5.342	5.000
9	6.035	5.954	5.917	5.910	6.056	6.108	7.137
10	6.327	6.289	6.454	6.451	6.578	6.704	5.000
12	5.621	5.508	5.454	5.450	5.463	5.370	5.206

Tablo 4.10'un devamı							
13	4.871	4.846	4.870	4.873	4.495	4.533	5.339
14	7.092	7.047	7.328	7.285	7.459	7.643	7.959
15	7.507	7.739	7.972	7.987	7.920	7.825	7.328
16	7.084	7.137	7.217	7.224	7.198	7.258	7.114
17	6.224	6.114	6.120	6.111	6.089	6.050	5.900
18	5.316	5.271	5.307	5.300	5.283	5.163	5.862
19	6.410	6.456	6.351	6.361	6.425	6.451	5.431
20	6.948	6.858	6.880	6.874	6.573	6.439	5.522
21	5.818	5.707	5.924	5.918	5.489	5.481	5.289
22	6.271	6.192	6.496	6.493	6.636	6.644	7.721
23	7.242	7.191	7.352	7.350	7.571	7.494	8.301
24	5.230	5.083	5.074	5.068	5.449	5.355	5.000
25	6.028	6.027	6.301	6.288	6.149	5.940	5.759
26	5.289	5.283	5.085	5.089	4.962	4.957	5.000
27	9.301	9.301	9.301	9.301	9.301	9.301	9.301
28	8.874	8.788	8.961	8.951	8.806	8.755	9.097
29	7.615	7.670	7.767	7.774	8.421	7.630	7.824
30	7.814	7.836	7.838	7.834	7.585	7.526	8.398
31	7.490	7.505	7.539	7.548	7.341	7.277	8.699
32	8.184	8.217	8.225	8.229	7.954	7.866	6.541
33	6.829	6.829	6.733	6.741	6.881	6.917	6.541
34	6.969	6.963	7.704	7.692	7.680	7.635	7.796
35	5.141	5.080	4.560	4.569	4.479	4.572	5.000
37	7.224	7.209	7.154	7.155	6.550	6.647	7.051
38	7.957	7.871	7.958	7.952	7.253	7.368	7.357
39	7.735	8.261	8.168	8.224	8.288	8.331	8.398
40	7.126	8.297	8.257	8.397	8.158	8.252	8.523
41	8.294	8.921	8.989	8.929	9.031	8.962	8.523
42	8.699	8.813	8.716	8.649	8.631	8.654	8.222
43	8.377	8.324	8.175	8.231	8.156	8.311	7.854
46	7.544	7.405	7.281	7.252	7.344	7.299	7.114
47	6.528	6.530	6.613	6.592	6.568	6.612	8.046
48	8.940	8.526	8.628	8.464	8.765	8.915	8.699
49	8.086	8.574	8.544	8.607	8.608	8.462	8.523
50	8.001	8.209	8.320	8.309	8.459	8.342	8.699
51	7.148	7.259	7.257	7.300	7.451	7.799	9.000
52	9.025	8.170	8.342	8.605	8.357	8.293	8.523
53	8.143	8.347	8.399	8.266	8.492	8.583	7.770
54	9.263	8.768	8.859	9.026	8.793	9.277	8.699
R²	0.651	0.687	0.720	0.722	0.758	0.774	
S. Hata	0.085	0.080	0.076	0.076	0.070	0.068	
q²	0.510	0.554	0.587	0.585	0.615	0.624	
TEST SETİ							
11	3.877	3.973	3.422	3.444	3.075	3.370	5.890
36	7.487	7.440	7.412	7.406	7.287	7.323	7.357

Tablo 4.10'un devamı							
44	8.570	8.497	9.093	9.123	9.306	9.410	7.699
45	7.755	7.595	7.246	7.275	7.258	7.422	8.000
R²	0.908	0.891	0.801	0.802	0.802	0.803	
S. Hata	0.214	0.232	0.314	0.314	0.314	0.313	
q²_{ext1}	-0.859	-0.705	-2.274	-2.250	-3.210	-2.657	
q²_{ext2}	-0.862	-0.708	-2.274	-2.255	-3.216	-2.662	

Aktiviteye en fazla etkisi olan parametre numarası ile buna karşılık gelen κ_j değerleri tablo 4.11'de görülmektedir.

Tablo 4.11. Pirazol serisi için hesaplamalardan elde edilen κ_j değerleri ve parametreler.

κ_j adedi	Parametre No	κ_j değerleri
1	121	2.934
2	84,121	0.309,2.142
3	84,121,199	0.326,1.872,-0.006
4	84,121,199,204	0.288,1.591,-0.006,0.000
5	84,121,199,202,204	0.288,1.604,-0.005,0.000,0.000
6	13,84,121,199,202,204	-10.408,0.226,1.825,0.005,0.000,0.000
7	13,19,84,121,199,202,204	-16.954,0.439,0.191,1.546,-0.004,0.000,0.000
8	13,17,19,84,121,199,202,204	-17.327,11.275,0.448,0.182,1.603,-0.004,0.000,0.000
9	13,17,19,59,84,121,199,202,204	-17.092,11.883,0.406,-0.001,0.187,1.490,-0.004,0.000,0.000
10	13,17,19,59,84,121,149,199,202,204	-18.322,2.539,0.372,-0.001,0.186,1.417,-0.182,-0.003,0.001,0.000
11	13,17,19,59,84,101,121,149,199,202,204	-17.621,11.803,0.327,-0.001,0.626,-0.061,1.235,-0.388,-0.004,0.001
12	13,17,19,59,84,96,101,121,149,199,202,204	-17.633,0.552,0.354,-0.001,1.130,0.172,-0.347,1.274,-0.327,-0.004,0.001,0.001

Aşağıdaki tablo 4.12 ve 4.13'de benzotriazin serisindeki bileşikler rastgele seçildikten sonra bileşikler sabit tutularak 1 parametreden başlanarak 9 parametreye kadar taramalar yapılarak eğitim ve test setleri için hesaplanan aktivite değerleri, regresyon ve çapraz doğrulama katsayıları ve standart hata değerleri verilmiştir. Bu değerler dikkate alındığında hesaplamaların süresi uzun olduğundan 9 parametreden sonra 10 parametreye kadar taramalar yapılmış ancak parametre sayısının küçük olması önemli olduğundan burada 9 parametreden sonrası için sonuçlar verilmemiştir. Bu seride 53

adet bileşik bulunmaktadır. Bu serideki 53 bileşiğin 40'ı eğitim, 13'ü ise test seti olarak alınmıştır. Tablodaki sütunda ilgili sayıdaki parametreye karşılık gelen aktivite değerleri görülmektedir.

Tablo 4.12. Benzotriazin serisi için elde edilen k_j değerlerine göre hesaplanan – $\log(IC_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (1-5).

EĞİTİM SETİ					
Bileşikler	1 κ	2κ	3κ	4κ	5κ
3	7.792	8.016	8.023	7.951	7.946
4	7.508	6.583	6.432	6.202	6.501
5	7.444	7.558	7.488	7.370	7.457
6	7.767	7.826	7.746	7.641	7.687
8	5.945	6.641	6.413	6.327	6.362
9	5.945	6.621	6.478	6.418	6.643
10	7.660	7.370	7.329	7.206	7.354
12	5.945	5.705	5.421	5.295	5.711
13	8.168	8.128	8.126	8.058	8.055
14	7.765	7.976	7.986	7.953	7.968
15	5.945	5.705	5.453	5.075	4.675
16	8.185	8.157	8.141	8.066	8.036
17	8.124	8.075	8.306	8.306	8.306
18	7.769	7.966	8.334	8.286	8.259
19	7.619	7.654	8.043	7.945	7.982
20	5.945	6.586	7.878	7.651	7.628
22	5.945	5.705	5.643	6.809	6.690
24	5.945	5.705	5.680	5.589	5.936
25	5.945	5.705	5.697	5.530	5.951
28	5.945	5.705	5.718	5.346	4.904
29	5.945	5.705	5.665	5.556	5.167
30	5.945	6.662	6.818	6.923	7.146
31	8.438	7.072	7.436	7.423	7.388
32	5.945	6.618	6.774	6.840	6.983
33	8.103	6.899	7.128	6.995	7.253
34	5.945	5.705	5.779	7.207	7.123
35	8.117	6.906	7.188	7.131	7.285
36	8.240	8.233	8.268	8.265	8.252
37	8.163	8.121	8.093	7.996	7.990
40	8.194	8.194	8.194	8.194	8.194
42	8.147	8.068	7.940	7.909	7.947
43	8.171	8.137	8.094	7.983	7.971
45	8.203	8.192	8.284	8.258	8.242
46	8.181	8.148	8.186	8.087	8.068
48	8.102	8.048	8.247	8.221	8.225
49	8.198	8.158	8.339	8.251	8.217

Tablo 4.12'nin devamı					
50	8.165	8.127	8.106	8.102	8.115
51	8.181	8.156	8.102	8.029	8.022
52	8.135	8.082	8.234	8.218	8.221
53	8.178	8.123	8.130	8.041	8.031
R²	0.467	0.600	0.680	0.756	0.811
S. Hata	0.119	0.103	0.092	0.080	0.071
q²	0.244	0.462	0.511	0.654	0.720
TEST SETİ					
1	9.485	9.654	9.025	9.233	9.578
2	6.802	6.630	5.937	5.856	6.542
7	8.562	7.634	6.977	6.866	7.330
11	6.802	6.630	5.980	5.908	6.598
21	6.802	7.693	7.274	7.407	7.882
23	6.802	7.742	7.375	7.497	7.933
26	9.442	9.610	9.465	9.746	10.050
27	6.802	6.630	6.250	6.313	7.041
38	9.340	9.408	8.759	8.854	9.216
39	9.354	9.460	8.947	9.026	9.358
41	9.509	9.651	9.086	9.163	9.466
44	9.347	9.425	8.370	8.588	9.022
47	9.375	9.467	8.950	9.101	9.457
R²	0.763	0.808	0.836	0.850	0.862
S. Hata	0.154	0.132	0.122	0.117	0.112
q²_{ext1}	-2.372	-2.635	-0.630	-1.029	-2.405
q²_{ext2}	-2.377	-2.658	-0.640	-1.041	-2.427

Tablo 4.13. Benzotriazin serisi için elde edilen k_j değerlerine göre hesaplanan – log(IC₅₀) cinsinden aktivite değerleri (6-9).

EĞİTİM SETİ					
Bileşikler	6κ	7κ	8κ	9κ	Den
3	7.923	7.997	7.591	7.523	7.959
4	6.810	6.850	6.632	6.634	7.456
5	7.589	7.592	7.220	7.202	6.682
6	7.376	7.430	6.991	6.764	6.297
8	6.374	6.294	6.358	6.301	5.921
9	6.716	6.687	6.749	6.723	6.690
10	6.704	6.956	7.226	6.855	6.684
12	6.051	5.917	5.886	5.903	5.745
13	7.998	8.073	8.023	7.974	7.824
14	7.950	8.031	7.599	7.527	7.523
15	4.668	4.833	4.830	4.700	5.000
16	7.983	8.032	7.971	7.926	7.921

Tablo 4.13'ün devamı

17	8.587	7.914	7.886	8.278	8.046
18	8.432	7.968	7.590	7.881	7.854
19	7.733	7.944	7.684	7.676	7.886
20	6.666	7.953	8.021	7.735	7.602
22	6.619	6.634	6.602	6.553	6.550
24	6.357	6.224	6.342	6.573	6.200
25	5.478	5.549	5.614	5.370	5.538
28	4.989	4.860	4.887	4.975	5.000
29	5.321	5.087	5.093	5.214	5.000
30	7.758	7.155	7.279	7.801	8.000
31	7.323	7.302	7.421	7.540	7.174
32	7.133	6.695	6.788	7.039	7.921
33	7.578	7.255	7.123	7.393	7.699
34	6.877	7.143	7.074	6.942	7.036
35	7.073	7.393	7.389	7.327	7.143
36	8.195	8.254	8.241	8.216	8.000
37	7.968	7.996	7.943	7.912	8.000
40	8.194	8.194	8.194	8.194	8.194
42	7.716	7.591	7.550	7.424	7.398
43	7.533	7.641	7.579	7.335	7.444
45	7.694	8.084	8.151	7.872	7.824
46	7.581	7.903	7.959	7.704	7.886
48	7.981	8.030	7.888	7.820	7.745
49	7.685	7.985	7.920	7.662	8.194
50	7.649	8.259	8.322	7.980	8.000
51	7.579	8.140	8.231	7.904	8.000
52	7.661	8.125	8.168	7.881	7.854
53	8.059	7.230	7.240	7.470	7.678
R²	0.822	0.832	0.847	0.901	
S. Hata	0.068	0.067	0.063	0.051	
q²	0.755	0.603	0.526	0.813	
TEST SETİ					
1	9.543	8.235	8.284	8.366	8.155
2	7.296	6.131	6.122	6.383	6.467
7	7.219	6.358	6.115	5.982	6.109
11	6.582	5.710	5.665	5.572	5.824
21	8.235	6.890	7.131	7.504	7.292
23	8.213	6.547	6.656	7.032	6.452
26	10.142	8.306	8.336	8.770	7.959
27	7.959	6.330	6.346	6.902	6.502
38	9.002	7.644	7.581	7.584	7.482
39	9.244	8.283	8.363	8.403	7.886
41	8.841	7.840	7.867	7.676	7.678
44	9.152	7.296	7.248	7.355	7.409
47	9.341	7.890	7.826	7.925	7.796

Tablo 4.13'ün devamı					
R²	0.886	0.938	0.957	0.912	
S. Hata	0.102	0.075	0.063	0.089	
q²_{ext1}	-2.564	0.899	0.906	0.779	
q²_{ext2}	-2.586	0.898	0.905	0.778	

Aktiviteye en fazla etkisi olan parametre numarası ile buna karşılık gelen κ_j değerleri tablo 4.14'de görülmektedir.

Tablo 4.14. Benzotriazin serisi için hesaplamalardan elde edilen κ_j değerleri ve parametreler.

κ_j adedi	Parametre No	κ_j değerleri
1	137	-0.076
2	137, 261	-0.047, -0.338
3	132, 137, 261,	0.449, -0.054, -0.374
4	132, 137, 143, 261	0.493, -0.054, -0.129, -0.426
5	132, 137, 143, 261, 464	0.454, 0.046, -0.162, -0.341, -0.059
6	31,137,143,261,464,468	0.353, -0.027,-0.168, -0.266,-0.102 0.054
7	132,137,143,261,464,468,469	0.683, -0.037,-0.157, -0.259,-0.079 0.042, -0.059
8	132,137,143,226,261,464,468,469	0.653,-0.090,-0.144,0.233,-0.291, -0.080,0.045,-0.077
9	31,132,137,143,226,261,464,468,469	0.249,0.442,-0.088,-0.147,0.262,-0.291 -0.103, 0.073, -0.069

Aşağıdaki tablo 4.15-4.16'da dibenzazosin serisindeki bileşikler rastgele seçildikten sonra bileşikler sabit tutularak 1 parametreden başlanarak 10 parametreye kadar taramalar yapılarak eğitim ve test setleri için hesaplanan aktivite değerleri, regresyon ve çapraz doğrulama katsayıları ve standart hata değerleri verilmiştir. Bu değerler dikkate alındığında hesaplamaların süresi uzun olduğundan 9 parametreden sonra 15 parametreye kadar taramalar yapılmış ancak parametre sayısının küçük olması önemli olduğundan burada 10 parametreden sonrası için sonuçlar verilmemiştir. Bu seride 49 adet bileşik bulunmaktadır. Bu serideki 49 bileşiğin 40'ı eğitim, 9'u ise test seti olarak alınmıştır. Tablodaki sütunda ilgili sayıdaki parametreye karşılık gelen aktivite değerleri görülmektedir.

Tablo 4.15. Dibenazosin serisi için elde edilen k_j değerlerine göre hesaplanan – $\log(IC_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (1-6).

EĞİTİM SETİ						
Bileşikler	1 κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ
2	6.377	6.937	7.035	7.145	6.973	7.015
3	6.356	6.449	6.483	6.639	6.166	5.939
4	6.386	6.183	6.369	6.583	6.161	5.884
6	6.250	6.858	7.642	7.997	7.855	7.877
7	6.245	6.862	7.478	7.275	7.041	6.901
9	6.399	7.027	7.853	8.352	7.943	6.950
11	6.258	6.876	5.816	5.618	5.305	5.156
12	6.231	6.844	6.369	6.014	5.613	5.386
13	6.244	6.373	5.604	5.506	5.624	5.526
14	6.243	5.594	5.318	5.315	5.486	5.357
15	6.243	4.781	4.497	4.730	5.040	5.073
16	6.251	6.865	6.537	6.815	6.908	6.962
17	6.357	6.921	7.067	6.212	6.373	6.281
18	6.390	6.944	7.458	7.059	7.108	7.151
19	6.376	6.938	7.054	7.162	7.068	7.157
20	6.058	6.649	6.644	6.825	6.743	7.509
22	6.502	5.456	6.142	5.279	5.795	5.471
24	6.368	6.940	6.992	7.408	7.404	7.276
25	6.375	5.354	5.597	5.642	5.786	6.442
27	6.370	6.130	6.486	6.369	6.319	7.971
28	6.423	5.417	5.686	5.615	5.725	6.709
29	6.387	5.376	5.702	5.920	8.108	7.549
30	10.699	10.699	10.699	10.699	10.699	10.699
31	10.749	10.728	10.671	9.939	10.559	10.638
32	10.740	10.009	9.408	8.859	8.321	8.281
33	10.697	9.939	10.153	10.132	9.592	9.466
34	10.705	9.952	9.762	9.798	9.275	8.975
36	10.726	9.145	9.380	9.905	9.703	9.742
37	10.675	9.104	9.283	9.717	9.797	9.990
38	10.758	6.653	7.853	8.171	7.771	7.537
39	10.582	6.403	5.696	6.308	6.245	6.182
40	10.773	8.260	7.700	7.478	7.450	7.255
41	10.697	9.926	10.575	10.342	9.711	9.464
42	10.772	9.975	9.493	8.930	8.527	8.324
43	10.762	8.612	8.967	8.967	8.588	8.598
44	10.700	8.644	7.767	7.957	7.824	7.774
46	10.654	8.843	9.408	8.524	8.333	8.171
47	10.530	8.196	8.209	7.761	7.838	7.728
48	10.582	7.992	8.043	7.982	7.418	7.608
49	10.763	8.613	8.979	8.976	8.594	8.605
R²	0.428	0.441	0.547	0.575	0.592	0.644

Tablo 4.15'in devamı						
S. Hata	0.123	0.121	0.109	0.106	0.104	0.097
q^2	-0.963	0.076	0.210	0.267	0.310	0.415
TEST SETİ						
1	6.242	6.856	7.349	7.183	7.198	7.095
5	6.242	6.857	7.505	7.334	7.094	6.948
8	6.253	6.872	6.874	7.193	7.085	7.138
10	6.495	7.060	7.188	5.926	6.012	5.671
21	6.380	6.944	7.616	7.936	8.418	8.379
23	11.126	12.709	12.478	8.078	8.047	6.733
26	6.388	4.600	4.693	5.191	7.466	6.973
35	10.753	9.162	9.587	9.905	9.381	9.670
45	10.688	9.147	8.847	8.385	8.312	8.697
R^2	0.240	0.043	0.043	0.425	0.472	0.690
S. Hata	0.330	0.370	0.370	0.287	0.275	0.210
q^2_{ext1}	-0.617	-1.354	-1.310	0.374	0.361	0.636
q^2_{ext2}	-0.659	-1.415	-1.370	0.358	0.344	0.626

Tablo 4.16. Dibenzazosin serisi için elde edilen k_j değerlerine göre hesaplanan – $\log(IC_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (7-10).

EĞİTİM SETİ					
Bileşikler	7κ	8κ	9κ	10 κ	Den
2	7.000	7.118	7.299	7.147	7.046
3	5.964	5.430	5.400	5.639	5.527
4	5.644	5.482	5.121	5.212	5.324
6	7.927	8.037	7.926	7.963	7.523
7	7.153	6.725	6.806	7.505	7.046
9	6.783	7.377	7.299	7.402	8.000
11	4.883	6.093	6.165	6.491	6.119
12	6.168	5.087	5.920	5.537	5.551
13	5.449	5.298	4.993	5.109	5.686
14	5.305	5.100	4.788	4.724	5.313
15	5.086	5.194	5.151	5.101	5.000
16	6.857	7.084	6.829	6.574	6.000
17	6.014	6.001	5.709	6.096	6.620
18	7.205	7.112	7.327	7.023	7.155
19	7.216	7.253	7.545	7.522	7.301
20	7.545	7.615	7.829	7.351	8.046
22	5.118	6.265	6.061	5.901	6.553
24	6.955	7.440	7.197	6.838	6.495
25	6.368	6.435	6.370	6.033	6.310
27	7.976	7.971	7.949	7.994	8.097

Tablo 4.16'nin devamı					
28	6.740	6.674	6.719	7.362	6.796
29	7.888	7.324	7.871	7.886	7.456
30	10.699	10.699	10.699	10.699	10.699
31	10.674	10.369	10.322	9.493	8.398
32	8.438	8.214	8.464	8.276	8.699
33	9.850	9.495	10.076	9.344	8.097
34	9.260	9.014	9.492	8.905	8.523
36	9.266	9.816	9.097	8.567	8.523
37	9.545	10.024	9.327	8.536	8.523
38	7.881	7.527	7.920	8.092	8.699
39	6.275	6.295	6.478	6.658	6.854
40	6.915	7.159	6.667	6.537	6.538
41	9.055	9.463	8.860	8.870	7.398
42	7.793	8.237	7.498	7.516	7.398
43	9.278	8.571	9.521	9.627	10.699
44	8.254	7.804	8.571	9.374	8.854
46	8.411	8.443	8.920	9.036	9.046
47	7.438	7.655	7.214	7.499	6.622
48	7.686	7.643	7.739	7.180	7.602
49	9.288	8.578	9.532	9.636	9.155
R²	0.723	0.679	0.806	0.856	
S. Hata	0.085	0.092	0.071	0.062	
q²	0.442	0.477	0.574	0.650	
TEST SETİ					
1	6.975	6.967	6.555	7.027	6.398
5	6.898	6.847	6.538	7.032	7.000
8	6.928	7.286	6.862	7.285	6.602
10	5.404	4.691	4.204	4.846	4.939
21	8.458	8.439	8.716	7.718	8.155
23	6.147	6.064	5.250	5.733	6.000
26	6.974	6.807	6.864	6.312	6.000
35	9.221	9.730	9.019	8.682	8.301
45	8.971	8.585	8.916	9.111	10.699
R²	0.798	0.664	0.753	0.851	
S. Hata	0.170	0.219	0.188	0.146	
q²_{ext1}	0.768	0.661	0.743	0.837	
q²_{ext2}	0.762	0.652	0.736	0.833	

Dibenzazosin serisi için aktiviteye en fazla etkisi olan parametre numarası ile buna karşılık gelen κ_j değerleri tablo 4.17'de görülmektedir.

Tablo 4.17. Dibenazosin serisi için hesaplamalardan elde edilen k_j değerleri ve parametreler.

k_j adedi	Parametre No	k_j değerleri
1	175	0.307
2	175,411	0.253,-0.201
3	175,411,663	0.229,-0.183,0.004
4	175,411,663,664	0.221,-0.085,0.003,0.008
5	175,411,592,613,664	0.158,-0.121,-9.317,-5.618,0.008
6	175,411,592,613,660,664	0.159,-0.132,-9.977,-6.366, 0.000 0.009
7	175,411,592,613,660,663,664	0.148,-0.131,-9.567,-5.904, 0.001,0.004,0.009
8	151,175,411,592,613,660,663,664	-0.166,0.134,-0.139,-8.792,- 5.277, 0.001, 0.003, 0.010
9	106,151,175,411,592,613,660,663,664	-0.282,-0.364,0.136,-0.163,-8.513 ,0.790, 0.002, 0.004,0.010
10	106,151,175,411,584,592,613,660,663,664	-0.201,-0.254,0.135,- 0.130,4.386,-5.912,-5.434, 0.002, 0.003,0.008

Aşağıdaki tablo 4.18 ve 4.19’da kinazolin serisindeki bileşikler rastgele seçildikten sonra bileşikler sabit tutularak 1 parametreden başlanarak 15 parametreye kadar taramalar yapılarak eğitim ve test setleri için hesaplanan aktivite değerleri, regresyon ve çapraz doğrulama katsayıları ve standart hata değerleri verilmiştir. Bu değerler dikkate alındığında hesaplamaların süresi uzun olduğundan 15 parametreden sonra 18 parametreye kadar taramalar yapılmış ancak parametre sayısının küçük olması önemli olduğundan burada 15 parametreden sonrası için sonuçlar verilmemiştir. Bu seride 61 adet bileşik bulunmaktadır. Bu serideki 61 bileşiğin 41’i eğitim, 20’si ise test seti olarak alınmıştır. Tablodaki sütunda ilgili sayıdaki parametreye karşılık gelen aktivite değerleri görülmektedir.

Tablo 4.18. Kinazolin serisi için elde edilen k_j değerlerine göre hesaplanan $\log(1/IC_{50})$ cinsinden aktivite değerleri (1-8).

EĞİTİM SETİ								
Bileşikler	1 k	2 k	3 k	4 k	5 k	6 k	7 k	8 k
5	8.007	7.158	6.195	6.533	6.515	6.723	6.793	6.826
6	8.222	7.371	6.367	6.702	6.082	6.312	6.194	6.574
7	6.523	6.799	6.943	6.683	6.806	6.974	7.281	7.228

Tablo 4.18'in devamı

9	5.342	5.202	5.372	5.674	5.777	6.148	6.428	6.053
10	7.858	7.138	6.602	6.885	6.493	6.663	6.343	7.337
11	7.994	7.075	6.439	6.721	6.749	7.146	7.049	7.670
12	5.429	4.890	5.698	5.397	5.651	5.292	5.489	4.524
13	7.556	6.383	6.697	6.287	6.718	6.538	6.482	6.394
14	5.411	6.472	6.848	6.681	6.858	6.916	7.213	7.338
15	5.392	6.663	7.153	7.556	6.982	7.175	6.973	7.694
17	7.732	8.978	8.706	8.379	8.348	9.133	8.684	8.992
18	8.236	9.391	8.949	9.317	8.838	9.748	9.750	10.686
19	8.083	9.266	8.843	9.220	10.110	9.035	8.959	8.589
20	7.892	9.110	8.805	9.178	10.003	9.986	10.133	9.809
21	8.007	9.301	8.977	8.622	8.965	8.418	8.031	6.291
22	5.424	4.887	4.867	5.157	5.031	5.180	5.363	4.867
23	7.523	6.364	5.755	5.565	5.822	6.086	5.671	5.800
26	8.180	6.684	5.562	5.423	5.549	5.675	5.733	5.593
27	5.424	6.417	6.826	6.651	6.785	6.489	6.823	8.386
29	7.858	8.709	8.331	8.019	7.965	8.149	8.126	10.053
31	8.286	8.949	8.588	8.218	8.572	8.648	8.974	10.306
32	9.922	10.389	9.589	9.099	8.921	8.678	8.607	9.937
34	7.960	7.128	6.531	6.282	6.253	6.310	6.232	7.745
36	5.485	6.536	6.970	7.352	8.071	7.910	7.694	9.024
37	8.581	8.438	7.448	7.196	8.606	8.478	8.578	8.477
38	8.917	10.361	9.795	9.363	9.711	9.398	9.319	8.766
40	5.333	6.750	7.402	7.193	7.042	6.900	6.750	7.984
41	7.919	9.930	9.954	9.529	10.499	10.266	10.164	10.255
42	8.515	10.677	10.553	10.065	10.624	10.105	10.018	8.566
43	8.035	8.223	8.062	7.688	7.564	7.908	7.768	7.416
44	7.009	8.549	9.238	9.532	8.818	9.682	9.452	8.928
46	7.620	6.031	6.225	6.338	6.468	6.033	6.123	6.902
48	7.601	6.615	6.767	6.924	6.978	5.943	6.024	5.704
50	9.040	7.803	9.506	9.264	8.921	8.921	8.762	6.628
51	7.517	6.163	7.903	7.726	7.446	7.896	7.639	6.893
53	11.220	11.220	11.220	11.220	11.220	11.220	11.220	11.220
54	11.433	11.371	9.506	9.074	8.847	8.666	8.882	10.704
55	11.210	11.213	9.438	9.013	8.677	8.464	8.670	8.589
58	8.062	8.777	8.260	8.621	7.363	7.239	6.917	7.993
59	7.575	8.396	8.060	8.426	7.757	7.471	7.991	7.779
61	7.485	8.591	8.422	8.787	7.763	7.707	7.678	7.415
R²	0.198	0.528	0.607	0.637	0.681	0.698	0.715	0.747
S. Hata	0.143	0.109	0.100	0.096	0.090	0.087	0.085	0.080
q²	-0.194	0.267	0.466	0.511	0.539	0.547	0.559	0.512
TEST SETİ								
1	5.346	5.205	5.094	5.015	5.119	5.262	5.487	4.994
2	7.640	6.502	5.618	5.476	5.771	5.643	5.054	7.415
3	7.987	7.145	6.190	6.527	6.134	6.608	6.541	7.849

Tablo 4.18'in devamı								
4	8.138	7.242	6.138	6.489	6.641	6.620	6.664	7.392
8	8.856	8.720	8.152	7.768	7.770	7.928	7.806	8.168
16	5.360	6.634	7.187	7.583	7.720	7.650	8.011	6.492
24	7.838	6.552	5.844	5.645	6.108	6.405	6.253	6.290
25	8.371	6.794	5.894	5.687	6.251	6.573	6.519	6.573
28	7.549	8.464	8.202	7.904	7.428	7.720	7.336	9.733
30	8.457	9.081	8.390	8.073	8.188	8.363	8.496	11.329
33	8.508	7.876	6.824	6.609	7.671	6.937	6.899	8.076
35	8.000	7.229	6.479	6.788	6.630	6.192	6.182	8.018
39	10.596	11.837	10.592	10.925	10.211	9.647	9.615	9.514
45	8.028	6.735	5.918	5.723	6.360	6.284	6.234	8.354
47	7.614	6.285	7.547	7.470	7.992	7.543	7.508	6.801
49	7.785	6.188	7.381	7.292	7.339	6.880	6.824	6.438
52	8.021	8.386	9.401	9.471	9.987	11.889	11.714	12.167
56	9.605	9.941	8.788	9.132	8.585	8.647	8.825	10.309
57	9.274	8.732	7.445	7.786	7.067	8.264	8.050	9.629
60	9.621	10.164	9.090	9.430	8.617	8.982	8.964	10.111
R²	0.093	0.200	0.232	0.210	0.210	0.283	0.256	0.523
S. Hata	0.224	0.210	0.206	0.209	0.209	0.199	0.203	0.162
q²_{ext1}	-0.355	-0.406	-0.319	-0.440	-0.209	-0.178	-0.279	-0.061
q²_{ext2}	-0.357	-0.408	-0.320	-0.442	-0.211	-0.179	-0.281	-0.062

Tablo 4.19. Kinazolin serisi için elde edilen k_j değerlerine göre hesaplanan log(1/IC₅₀) cinsinden aktivite değerleri (9-15).

EĞİTİM SETİ								
Bileşikler	9κ	10κ	11κ	12κ	13κ	14κ	15κ	Den
5	6.992	6.951	6.958	7.080	7.038	7.202	7.258	7.100
6	6.575	6.548	6.559	6.104	6.497	6.522	6.582	6.240
7	6.844	6.724	6.638	6.687	6.758	7.197	7.216	7.260
9	6.555	5.993	6.257	6.410	5.977	6.077	6.052	6.110
10	7.240	6.781	7.424	7.284	7.256	7.321	7.266	6.240
11	7.684	7.228	7.564	7.428	7.444	7.587	7.644	9.110
12	4.736	5.217	4.861	5.043	4.821	4.868	4.905	5.300
13	6.323	6.798	6.735	6.821	6.366	6.224	6.287	6.050
14	6.795	6.894	6.487	6.642	6.897	6.312	6.270	6.920
15	7.828	8.044	7.832	7.291	8.242	8.425	8.295	8.000
17	8.738	8.830	8.880	9.231	8.625	8.774	9.044	8.700
18	10.382	10.640	10.241	9.977	10.089	10.017	9.907	9.600
19	8.518	8.947	8.719	8.684	8.767	8.533	8.600	10.000
20	9.897	10.297	10.068	10.355	9.982	9.655	9.717	9.460
21	6.427	6.611	6.852	7.679	7.095	7.242	7.073	8.480
22	5.202	5.212	5.116	5.113	5.251	5.210	5.130	4.920
23	5.798	5.479	5.686	5.873	5.283	5.017	5.049	5.220

Tablo 4.19'un devamı

26	5.794	5.903	5.718	5.915	5.877	6.009	6.071	6.270
27	7.967	8.230	8.040	8.072	8.545	8.421	8.191	7.540
29	10.126	10.334	10.098	9.304	9.590	10.054	9.815	9.510
31	10.213	10.428	10.358	9.601	10.392	9.898	9.803	9.050
32	9.554	9.472	9.949	9.652	9.946	9.623	9.268	9.620
34	7.488	7.119	7.091	7.037	7.370	7.118	7.062	7.080
36	8.542	8.713	8.611	8.171	8.624	8.463	8.410	8.330
37	8.434	7.694	7.566	7.622	7.238	7.344	7.334	7.400
38	8.988	9.160	8.990	8.919	9.244	9.267	9.306	8.160
40	7.360	7.502	7.301	6.952	7.609	8.018	7.998	7.960
41	9.866	9.627	9.756	9.993	9.538	9.963	9.940	9.920
42	8.921	8.701	9.054	9.251	9.124	9.370	9.382	9.160
43	7.240	6.748	6.672	6.268	6.649	6.731	6.783	6.800
44	9.236	8.911	9.168	8.709	8.973	8.538	8.462	8.420
46	6.944	7.172	6.655	6.780	7.147	7.093	7.054	7.280
48	5.469	5.801	5.745	5.745	6.027	6.014	5.938	5.700
50	6.629	7.458	7.371	7.312	7.539	7.567	7.576	7.820
51	6.357	6.796	7.504	7.481	7.395	7.612	7.674	7.600
53	11.220	11.220	11.220	11.220	11.220	11.220	11.220	11.220
54	10.279	10.069	9.307	8.753	9.115	9.280	9.392	9.770
55	8.348	7.693	7.308	7.527	7.266	7.364	7.424	6.980
58	7.802	7.890	7.605	7.331	6.790	6.872	6.722	6.890
59	7.697	7.461	7.943	8.599	8.672	8.866	9.224	9.020
61	7.331	6.930	7.646	7.190	7.183	6.968	7.170	6.950
R²	0.756	0.789	0.814	0.841	0.847	0.872	0.876	
S. Hata	0.079	0.073	0.068	0.063	0.062	0.057	0.056	
q²	0.553	0.622	0.654	0.685	0.699	0.741	0.728	
TEST SETİ								
1	7.321	8.015	6.671	5.434	6.086	6.179	6.165	6.460
2	9.735	10.612	8.867	6.071	6.747	7.189	7.670	7.250
3	10.758	12.015	9.777	6.795	8.487	8.657	8.857	7.640
4	10.141	11.413	9.385	6.552	8.654	8.827	9.019	7.570
8	9.454	10.217	8.380	6.420	7.619	8.339	8.420	7.520
16	7.672	8.524	6.959	5.652	6.625	5.939	5.671	7.000
24	7.114	7.627	6.425	5.188	5.719	5.521	5.327	6.090
25	7.404	7.995	6.652	5.316	5.961	5.794	5.752	6.000
28	10.906	12.176	10.291	7.884	9.136	9.971	10.246	8.420
30	12.709	14.875	12.039	9.003	11.211	11.902	11.992	10.600
33	9.606	9.982	8.896	7.164	8.767	9.232	9.221	8.400
35	9.572	9.938	8.593	7.225	8.055	8.888	8.844	7.920
39	10.871	12.462	10.246	7.724	10.245	10.366	10.356	7.920
45	9.349	9.383	7.851	5.977	7.340	7.422	7.327	8.190
47	7.483	8.543	7.565	6.417	7.567	7.686	7.692	7.170
49	6.971	7.758	6.867	5.775	6.877	7.391	7.365	7.550
52	13.901	14.748	12.719	10.442	10.726	10.647	10.558	9.770

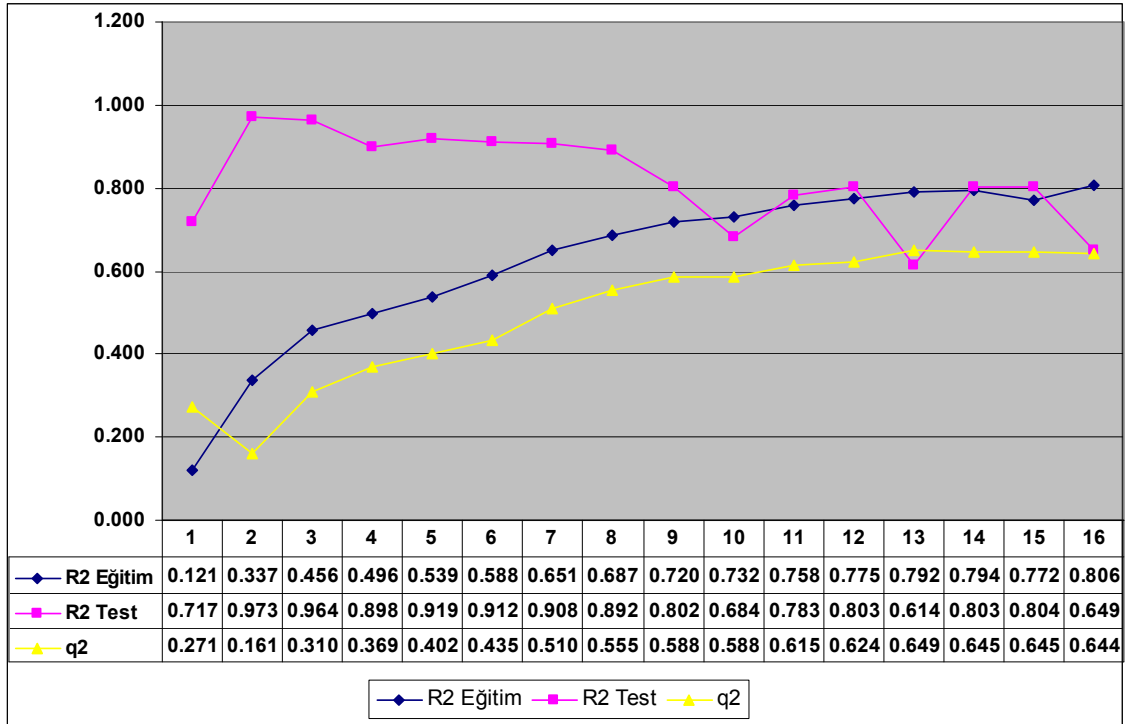
Tablo 4.19'un devamı								
56	11.574	12.992	10.864	8.460	10.111	10.361	10.268	5.860
57	9.617	8.832	11.187	14.533	12.198	10.523	10.523	9.170
60	11.553	12.778	11.102	9.160	10.048	10.848	12.014	10.140
R²	0.459	0.373	0.537	0.415	0.523	0.573	0.600	
S. Hata	0.173	0.186	0.160	0.180	0.162	0.154	0.149	
q²_{ext1}	-2.232	-5.281	-0.889	-0.769	-0.156	-0.225	-0.388	
q²_{ext2}	-2.237	-5.290	-0.892	-0.771	-0.158	-0.227	-0.390	

Kinazolin serisi için aktiviteye en fazla etkisi olan parametre numarası ile buna karşılık gelen κ_j değerleri tablo 4.20'de görülmektedir.

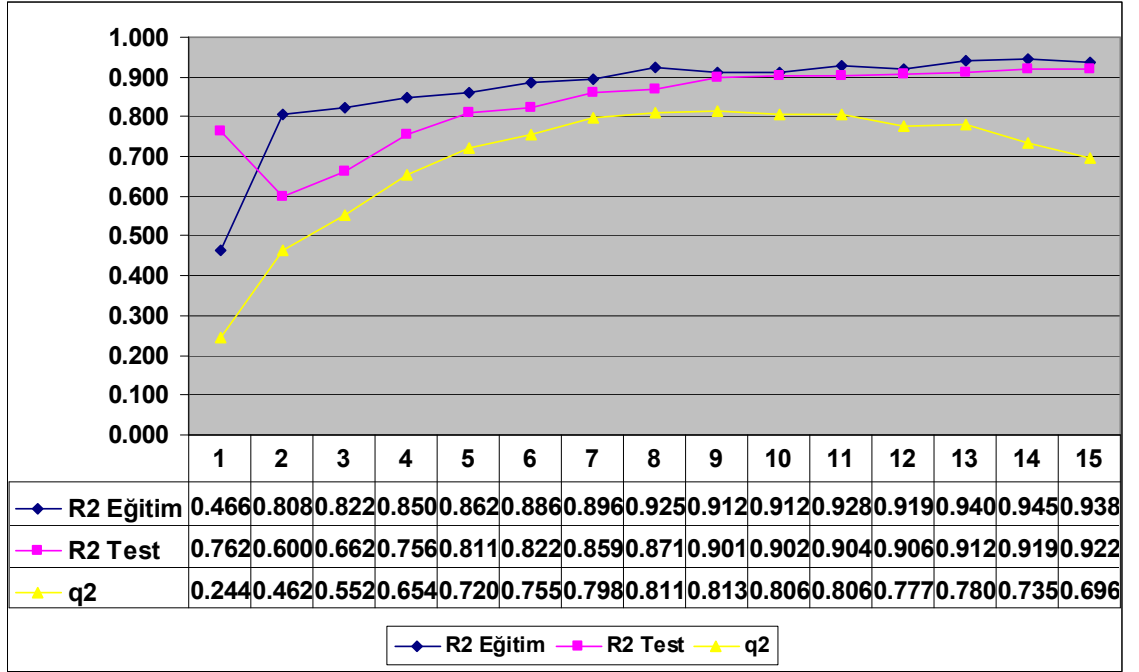
Tablo 4.20. Kinazolin serisi için hesaplamalardan elde edilen κ_j değerleri ve parametreler.

κ_j adedi	Parametre No	κ_j değerleri
1	469	0.854
2	299,469	-10.474,0.607
3	299,334,469	-15.133,-2.633,0.312
4	299,344,469,471	-13.448,17.706,0.311,0.000
5	17,299,334,344,469	0.006,-13.095,-1.850,13.600,0.321
6	17,268,299,334,427,469	0.008,-0.001,-9.710,-3.468,-12.907,0.250
7	17,268,299,307,334,427,469	0.007,-0.003,-9.924,-2.328,-3.086, -11.151,0.277
8	17,25,268,299,336,387,469,471	0.008,0.122,-0.007,-3.923,-1.054 0.386,1.239,0.001
9	17,20,25,268,299,336,387 469,471	0.010,0.001,0.123,-0.007,-2.512426 - 1.223,0.334,0.491,0.000
10	17,20,25,268,299,336,387 414,469,471	0.009,0.001,0.101,-0.009,-4.793,- 1.671,0.356,-5.597,0.509,0.001
11	17,20,25,268,299,334,336 387,469,471,477	0.010,0.001,0.098,-0.007,-4.254,2.147,- 1.569,0.298,0.440, 0.001,-0.163
12	17,20,25,99,268,299,334 336,387,469,471,477	0.011,0.001,0.094,0.603,-0.003, - 4.402,-3.422,-1.700, 0.202,0.333, 0.000,-0.364
13	17,20,25,268,292,299,307 334,336,387,469,471,477	0.005,0.001,0.082,-0.010,-3.016, -8.074,-4.293,-2.084,-1.863 0.131, 0.709,0.000,-0.271
14	17,20,25,268,299,307,334 336,344,387,427,469,471,477	0.00,0.001,0.066,-0.011,-3.861,-5.757,- 2.308,-1.858,- 9.729,0.117,11.287,0.677, 0.001,- 0.229
15	17,20,25,268,299,305,307,334 336,344,387,427,469,471,477	0.003,0.001,0.065,-0.012,-3.544,2.382,- 6.089,-2.569,-1.953,- 11.608,0.193,10.151, 0.671,0.001,- 0.211

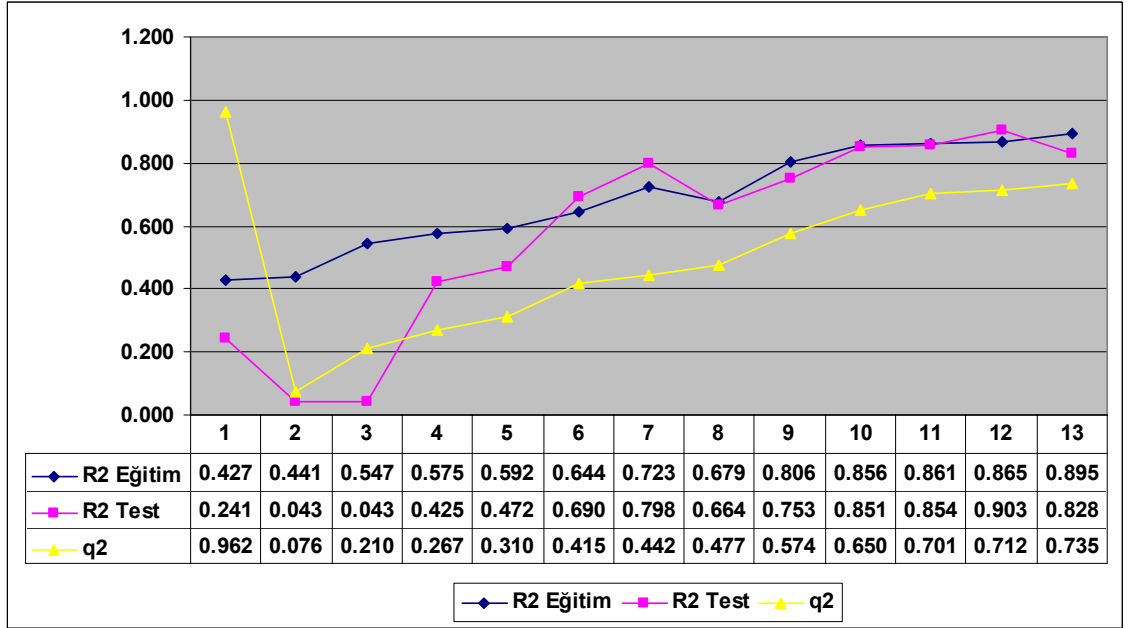
Dört bileşik serisi için de hem eğitim hem de test setine ait tüm hesaplamalar için deneysel değerlere karşılık gelen hesaplanan aktivite değerleri yukarıdaki tablolarda verilmiştir. Bu hesaplamalardan görüldüğü üzere belli bir parametre sayısına kadar regresyon katsayısının yükseldiği ve standart hatanın düştüğü görülmektedir. Şekil 4.5-4.8’de bölünerek yapılan hesaplamalara ilişkin sonuçlarda pirazol, benzotriazin, dibenzazosin ve kinazolin serilerinde eğitim ve test seti için sırasıyla 12, 9, 10 ve 15 parametre sayısından sonra önemli bir değişiklik olmadığı için en uygun parametre sayıları olarak bu değerler belirlenmiştir. Ayrıca literatürler incelendiğinde baş parmak kuralına göre iyi bir model elde etmek için data seti seçilen parametre sayısının yaklaşık 5-7 katı olmalıdır [84]. Şekil 4.5-4.8 incelendiğinde eğitim ve test setindeki eğrilerin kesiştiği nokta en uygun parametre sayısına karşılık gelen R^2 değerlerinin bulunduğu noktayı göstermektedir.



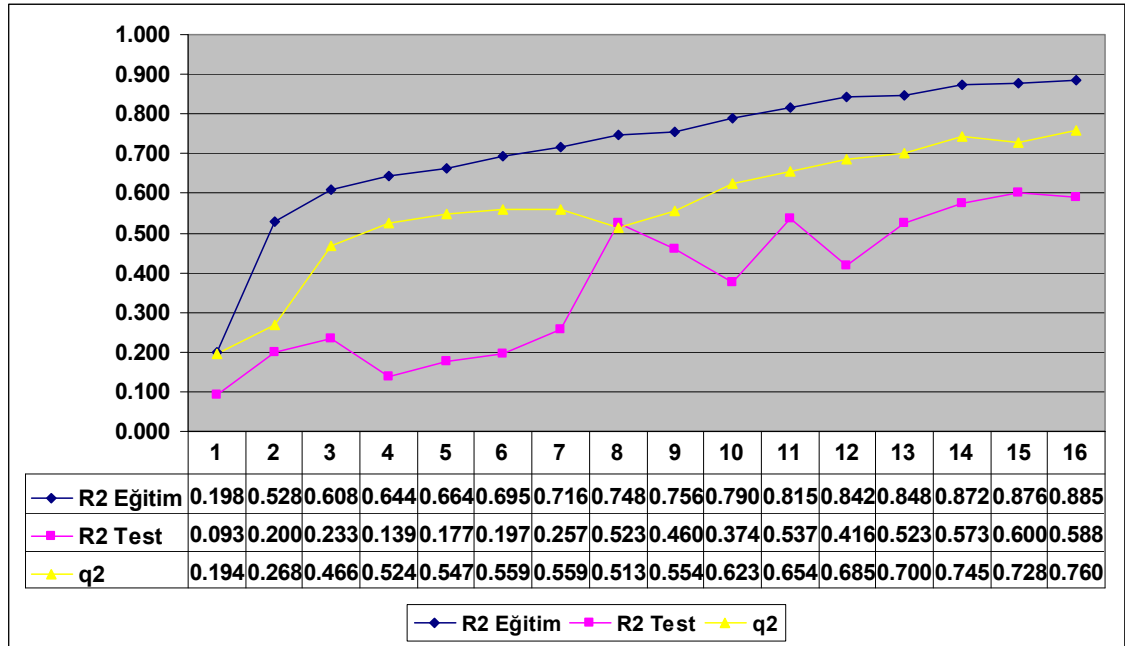
Şekil 4.5. Pirazol serisi için optimum parametre sayısına karşılık regresyon katsayısı grafiği.



Şekil 4.6. Benzotriazin serisi için optimum parametre sayısına karşılık regresyon katsayısı grafiği.



Şekil 4.7. Dibenazosin serisi için optimum parametre sayısına karşılık regresyon katsayısı grafiği.



Şekil 4.8. Kinazolin serisi için optimum parametre sayısına karşılık regresyon katsayısı grafiği.

Pirazol serisi için tablo 4.11’de verilen 12 parametre içerisinde eğitim setinde aktiviteye katkısı en fazla olan parametreyi bulmak için bir parametre dışarıda bırakılarak (leave one out) hesaplamaları yapılmıştır. Yani 12 parametrenin içinde bir tanesi dışarıda bırakılarak 11 parametre için eşitlik 3.5 kullanılarak hesaplamalar yapılmış ve R^2 değerleri literatürlere benzer şekilde hesaplanmıştır [72]. Ayrıca E istatistik değerleri hesaplanarak 12 parametre içerisinde hangi parametrenin aktivite üzerinde daha etkili olduğunu bulunmuştur. E ve q^2 değerindeki düşüş 121 nolu parametrenin aktivite üzerindeki etkisinin fazla olduğunu göstermektedir. Ayrıca E ve q^2 değeri yüksek olan 149 nolu parametrenin de ihmal edilebileceği açıktır.

Tablo 4.21. Pirazol serisi için leave one out hesaplama sonuçları.

<i>Elenen Parametreler</i>		E	$R^2_{\text{Eğitim}}$	R^2_{Test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
$a^{(1)}$	13	0.721	0.676	0.860	0.478	-3.878	-3.885
$a^{(2)}$	17	0.863	0.737	0.830	0.564	-2.533	-2.539
$a^{(3)}$	19	0.909	0.746	0.800	0.586	-3.871	-3.878
$a^{(4)}$	59	0.892	0.732	0.911	0.578	-0.659	-0.661
$a^{(5)}$	84	0.711	0.718	0.787	0.471	-2.760	-2.766
$a^{(6)}$	96	0.965	0.758	0.802	0.610	-3.210	-3.216
$a^{(7)}$	101	0.907	0.751	0.801	0.585	-3.221	-3.227
$a^{(8)}$	121	0.624	0.669	0.712	0.398	-7.065	-7.077
$a^{(9)}$	149	0.964	0.756	0.812	0.610	-2.043	-2.048

Tablo 4.21'in devamı							
$a^{(10)}$	199	0.847	0.736	0.788	0.556	-2.238	-2.243
$a^{(11)}$	202	0.756	0.698	0.829	0.502	-2.147	-2.152
$a^{(12)}$	204	0.665	0.799	0.930	0.434	-4.067	-4.075

Benzotriazin serisi için tablo 4.14'de verilen 9 parametre içerisinde eğitim setinde aktiviteye katkısı en fazla olan parametreyi bulmak için bir parametre dışarıda bırakılarak (leave one out) hesaplamaları yapılmıştır. Yani 9 parametrenin içinde bir tanesi dışarıda bırakılarak 8 parametre için eşitlik 3.5 kullanılarak hesaplamalar yapılmış ve R^2 değerleri literatürlere benzer şekilde hesaplanmıştır [72]. Ayrıca E istatistik değerleri hesaplanarak 9 parametre içerisinde hangi parametrenin aktivite üzerinde daha etkili olduğunu bulunmuştur. E ve q^2 değerindeki düşüş 469 nolu parametrenin aktivite üzerindeki etkisinin fazla olduğunu göstermektedir. Ayrıca E ve q^2 değeri yüksek olan 143 nolu parametrenin de ihmal edilebileceği açıktır.

Tablo 4.22. Benzotriazin serisi için leave one out hesaplama sonuçları.

Elenen Parametreler		E	$R^2_{\text{Eğitim}}$	R^2_{Test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
$a^{(1)}$	31	0.864	0.871	0.868	0.783	-1.586	-1.590
$a^{(2)}$	132	0.797	0.841	0.895	0.765	0.782	0.781
$a^{(3)}$	137	0.465	0.805	0.856	0.597	0.711	0.711
$a^{(4)}$	143	0.990	0.871	0.916	0.811	0.730	0.730
$a^{(5)}$	226	0.500	0.789	0.768	0.625	0.720	0.719
$a^{(6)}$	261	0.438	0.788	0.912	0.573	0.391	0.390
$a^{(7)}$	464	0.481	0.817	0.844	0.611	-3.075	-3.081
$a^{(8)}$	468	0.901	0.880	0.872	0.779	-0.224	-0.226
$a^{(9)}$	469	0.395	0.847	0.954	0.526	0.887	0.887

Dibenzazosin serisi için tablo 4.17'de verilen 10 parametre içerisinde eğitim setinde aktiviteye katkısı en fazla olan parametreyi bulmak için bir parametre dışarıda bırakılarak (leave one out) hesaplamaları yapılmıştır. Yani 10 parametrenin içinde bir tanesi dışarıda bırakılarak 9 parametre için eşitlik 3.5 kullanılarak hesaplamalar yapılmış ve R^2 değerleri literatürlere benzer şekilde hesaplanmıştır [72]. Ayrıca E istatistik değerleri hesaplanarak 10 parametre içerisinde hangi parametrenin aktivite üzerinde daha etkili olduğunu bulunmuştur. E ve q^2 değerindeki düşüş 664 nolu parametrenin aktivite üzerindeki etkisinin fazla olduğunu göstermektedir. Ayrıca E ve q^2 değeri yüksek olan 151 nolu parametrenin de ihmal edilebileceği açıktır.

Tablo 4.23. Dibenzazosin serisi için leave one out hesaplama sonuçları.

Elenen Parametreler		E	$R^2_{\text{Eğitim}}$	R^2_{Test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
$a^{(1)}$	106	0.787	0.826	0.914	0.555	0.814	0.810
$a^{(2)}$	151	0.885	0.808	0.797	0.604	0.725	0.718
$a^{(3)}$	175	0.164	0.617	0.476	-1.128	0.317	0.300
$a^{(4)}$	411	0.746	0.751	0.125	0.530	-0.354	-0.390
$a^{(5)}$	584	0.822	0.806	0.753	0.573	0.742	0.735
$a^{(6)}$	592	0.814	0.823	0.727	0.569	0.730	0.723
$a^{(7)}$	613	0.489	0.768	0.813	0.284	0.692	0.684
$a^{(8)}$	660	0.713	0.696	0.650	0.508	0.631	0.621
$a^{(9)}$	663	0.626	0.742	0.866	0.440	0.813	0.808
$a^{(10)}$	664	0.3100	0.6880	0.4960	-0.1270	0.4500	0.4350

Kinazolin serisi için tablo 4.20’de verilen 15 parametre içerisinde eğitim setinde aktiviteye katkısı en fazla olan parametreyi bulmak için bir parametre dışarıda bırakılarak (leave one out) hesaplamaları yapılmıştır. Yani 15 parametrenin içinde bir tanesi dışarıda bırakılarak 14 parametre için eşitlik 3.5 kullanılarak hesaplamalar yapılmış ve R^2 değerleri literatürlere benzer şekilde hesaplanmıştır [72]. Ayrıca E istatistik değerleri hesaplanarak 15 parametre içerisinde hangi parametrenin aktivite üzerinde daha etkili olduğu bulunmuştur. E ve q^2 değerindeki düşüş 299 nolu parametrenin aktivite üzerindeki etkisinin fazla olduğunu göstermektedir. Ayrıca E ve q^2 değeri yüksek olan 477 nolu parametrenin de ihmal edilebileceği açıktır.

Tablo 4.24.Kinazolin serisi için leave one out hesaplama sonuçları.

Elenen Parametreler		E	$R^2_{\text{Eğitim}}$	R^2_{Test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
$a^{(1)}$	17	0.348	0.700	0.017	0.221	-18.561	-18.588
$a^{(2)}$	20	0.400	0.733	0.168	0.322	-0.507	-0.509
$a^{(3)}$	25	0.427	0.741	0.007	0.366	-10.715	-10.731
$a^{(4)}$	268	0.381	0.715	0.010	0.289	-18.556	-18.583
$a^{(5)}$	299	0.228	0.595	0.059	-0.188	-1.676	-1.680
$a^{(6)}$	305	0.439	0.738	0.001	0.382	-8.274	-8.286
$a^{(7)}$	307	0.397	0.722	0.010	0.318	-2.100	-2.104
$a^{(8)}$	334	0.335	0.714	0.018	0.192	-6.611	-6.621
$a^{(9)}$	336	0.422	0.740	0.007	0.358	-9.636	-9.651
$a^{(10)}$	344	0.393	0.734	0.000	0.311	-5.161	-5.169
$a^{(11)}$	387	0.418	0.735	0.056	0.351	-0.772	-0.774
$a^{(12)}$	427	0.400	0.737	0.022	0.322	-16.367	-16.390
$a^{(13)}$	469	0.338	0.686	0.140	0.198	-2.045	-2.049
$a^{(14)}$	471	0.416	0.738	0.010	0.348	-11.743	-11.761
$a^{(15)}$	477	0.430	0.744	0.011	0.369	-11.442	-11.459

5. BÖLÜM

SONUÇ

5.1. EMRE, ECSP ve Matlab Yazılımları

Günümüzde bilgisayar-destekli ilaç tasarımı konusunda birçok çalışma yapılmasına rağmen, ülkemizde henüz bu konuda herhangi bir yerli yazılım bulunmaması nedeniyle araştırmacılar yabancı kaynaklı yazılımlara yönelmektedirler ve paket programları yurtdışından yüksek ücretlerle temin etmek zorunda kalmaktadırlar. Bu çalışmamızda algoritması bizim tarafımızdan ortaya koyulan yeni yazılımlar geliştirilmiş ve bu çalışma kapsamında pirazol, benzotriazin, dibenzazosin ve kinazolin serileri için başarıyla uygulanarak iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca geliştirilen bu programların ticarileştirilmesi ve patent alma gibi potansiyelleri de bulunmaktadır. Böylece geliştirilen bu yeni yazılımlar hem ülke ekonomisine hem de bilime katkı sağlayacaktır. Hazırlanan yazılımlarla; deneysel aktivitesi bilinen bileşiklerin teorik aktivitelerinin öngörülmesi; bilinmeyenlerin aktivitelerinin öngörülmesi ve bilinmeyen bileşiklerin tasarlanması amaçlanmaktadır. Çalışma grubumuz tarafından yazılımları gerçekleştirilen programlar 3 aşamadan oluşmaktadır: EMRE programı (Delphi 7.0 programlama dili kullanılarak hazırlanmış) bileşiklerin ve konformerlerin Spartan, Gaussian ve Codessa programlarının hesaplamaları sonucu elde edilen çıktı dosyalarından bileşiklerin elektronik, geometrik ve fizikokimyasal özellikleri kullanılarak aktivite üzerinde etkisi olduğu tahmin edilen bu değişkenleri hazırlamaktadır. Ayrıca hazırlanan parametreler sadece aktivite hesaplamalarında (SAR ve QSAR çalışmaları) değil araştırmacıya bağlı olarak istatistiksel (SPSS programında, kümeleme analizlerinde, excel hesaplamalarında, regresyon ve korelasyon) hesaplamalarda kullanılabilir. Bileşiklerin ve konformerlerin mulliken, elektrostatik yükleri ve atomik valensleri kullanarak matrisin köşegen olan elemanlarını; kartezyen koordinatlar ve bağ dereceside kullanılarak

köşegen olmayan elemanlarını hesaplayarak bileşiklerin üç boyutlu matrisini (ECMC) hazırlamaktadır. C programlama dili kullanılarak yazılmış ve arayüzü java ile yapılmış olan ECSP programı konformasyon matrislerini kullanarak alt matrisleri yani farmakofor grubunu hesaplamaktadır. Her iki programa ait arayüzler hem fonksiyonel hemde 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’in kendine özgü dili kullanılarak yazılır ve MATLAB içinden çalıştırılır. Çalışmalarımızda kullanmak üzere yazılan kodlar ile hesaplamamız başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

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

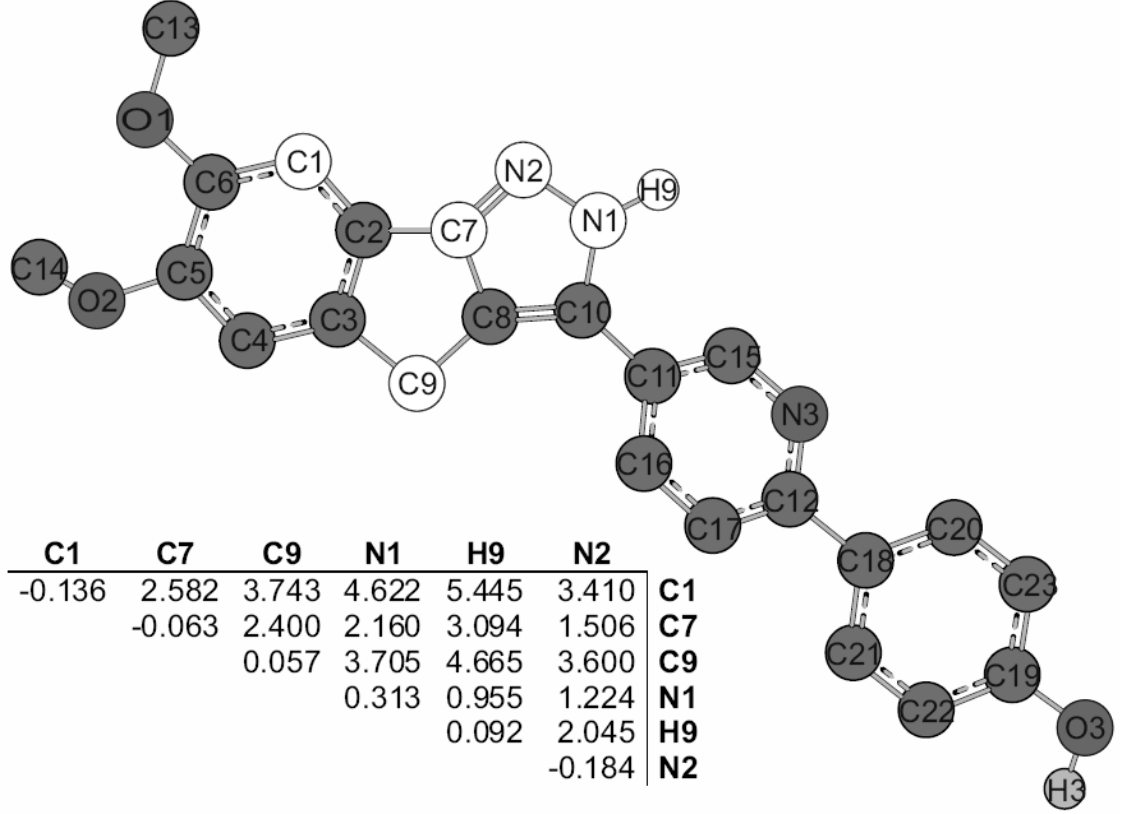
Deneysel çalışmalara temel oluşturması amacıyla aktivite gösterebilecek yeni bileşikleri çeşitli ilaç firmalarına önermek ve firmaların AR-GE çalışmalarına katkıda bulunulmasını sağlaması açısından oldukça önemli bir çalışmadır.

Konformerler arasındaki enerji farkı çok az olduğu için (oda sıcaklığında ortalama 0-2 kcal/mol) biyoalıcıyla ilacın hangi konformerin veya konformerlerin etkileştiği bilinemediği için hesaplamalarda bileşiklerin bütün konformerleri geliştirilen bu programlarda Boltzmann dağılımlarıyla orantılı olarak dikkate alınarak hesaplamalar gerçekleştirildiği için bu çalışma bir 4D QSAR çalışmasıdır.

5.2. Pirazol, Benzotriazin, Dibenzazosin ve Kinazolin Türevinin Teorik Aktivite Hesaplama Sonuçları

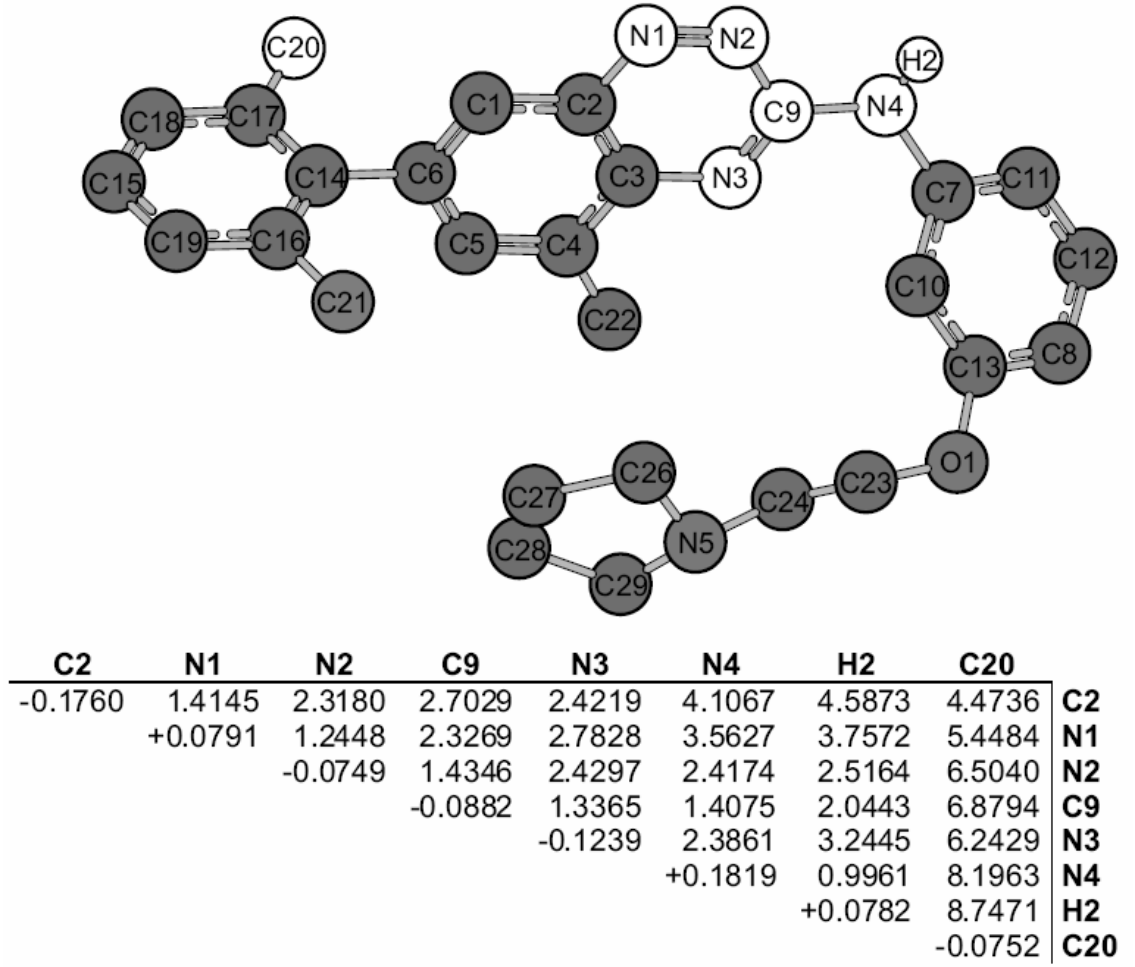
Pirazol, benzotriazin, dibenzazosin ve kinazolin türevlerinde Pha belirlenmiş ve bu seriler için EC-GA yöntemi ilk kez kullanılmıştır. Pirazol bileşik serisinde aktivitesi en yüksek olan 27. referans bileşiğine göre ECMC lerin karşılaştırılması ile şekil 5.1’de gösterildiği gibi C1, C7, C9, N1, H9 ve N2 atomları farmakofor grup olarak

bulunmuştur. Şekilde beyaz olarak işaretlenmiş atomlar farmakofor grubuna ait atomlardır.



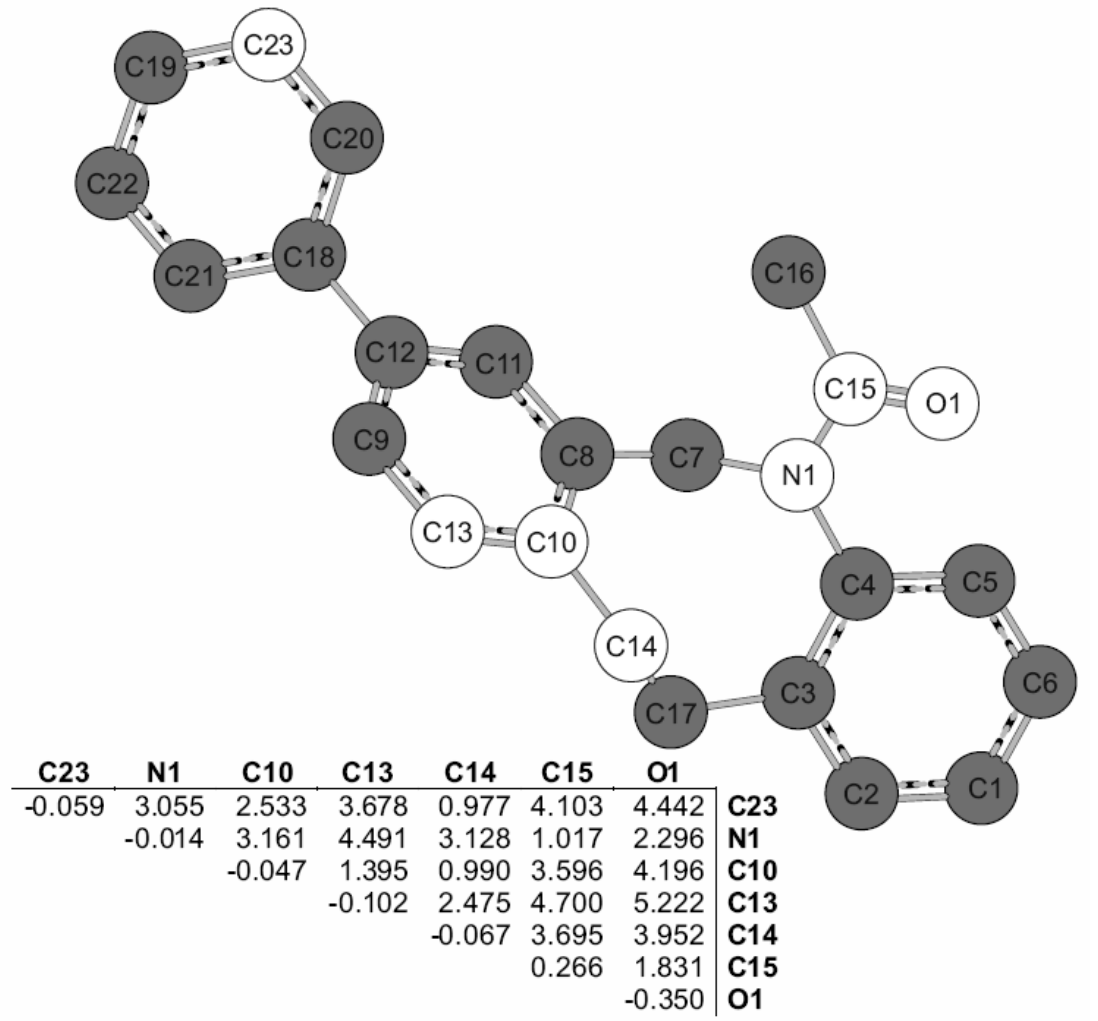
Şekil 5.1. Pirazol bileşik serisi için aktif fragmenti gösteren ECSA ve farmakofor grubu temsil eden atomlar.

Benzotriazin bileşik serisinde aktivitesi en yüksek olan 40. referans bileşiğine göre ECMC lerin karşılaştırılması ile şekil 5.2’de gösterildiği gibi C2, N1, N2, C9, N3, N4, H2 ve C20 atomları farmakofor grup olarak bulunmuştur.



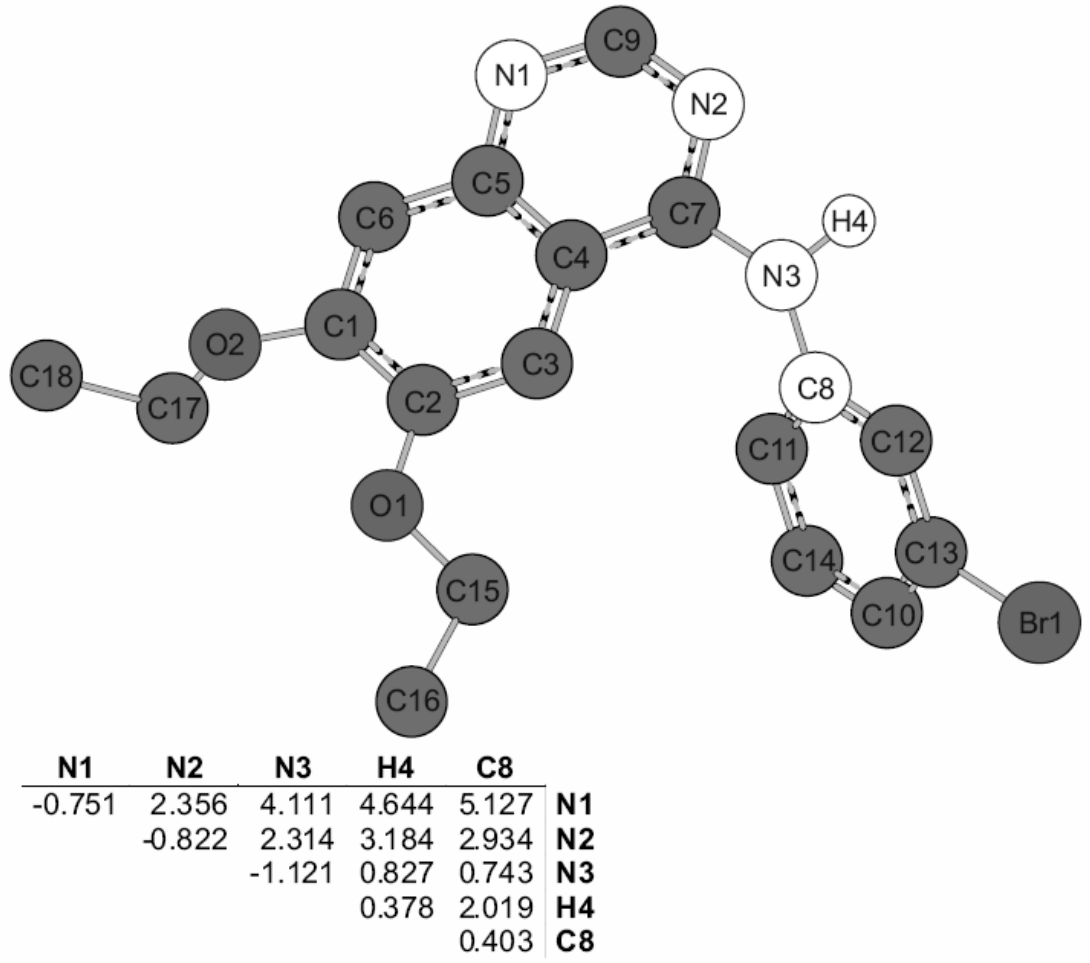
Şekil 5.2. Benzotriazin bileşik serisi için aktif fragmenti gösteren ECSA ve farmakofor grubu temsil eden atomlar.

Dibenzazosin bileşik serisinde aktivitesi en yüksek olan 45. referans bileşiğine göre ECMC lerin karşılaştırılması ile şekil 5.3’de gösterildiği gibi C23, N1, C10, C13, C14, C15, ve O1 atomları farmakofor grup olarak bulunmuştur.



Şekil 5.3. Dibenazosin bileşik serisi için aktif fragmenti gösteren ECSA ve farmakofor grubu temsil eden atomlar.

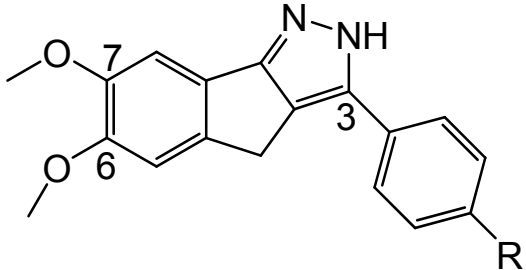
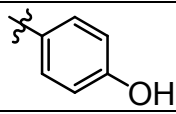
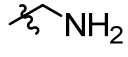
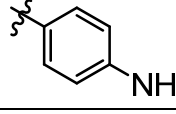
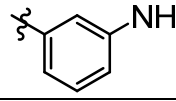
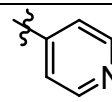
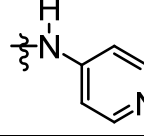
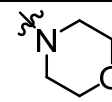
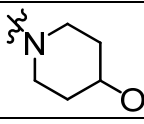
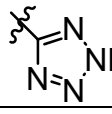
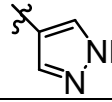
Kinazolin bileşik serisinde aktivitesi en yüksek olan 53. referans bileşiğine göre ECMC lerin karşılaştırılması ile şekil 5.4’de gösterildiği gibi N1, N2, N3, H4 ve C8 atomları farmakofor grup olarak bulunmuştur.

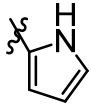
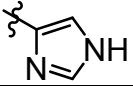
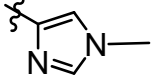
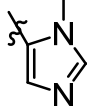
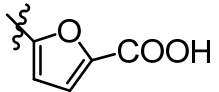
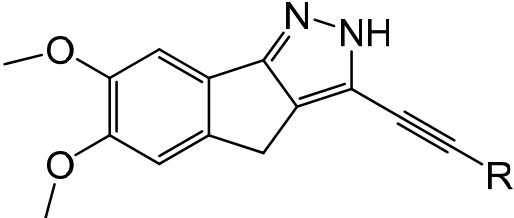
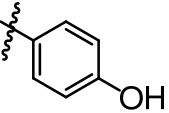
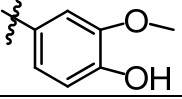
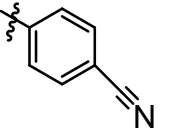
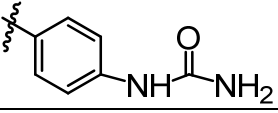
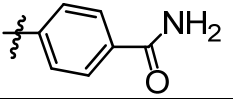
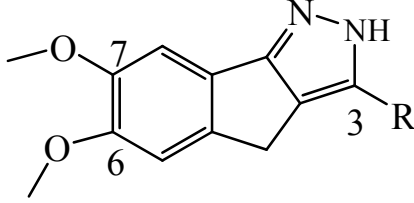


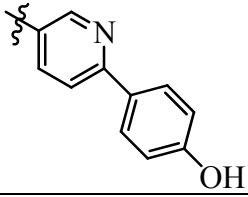
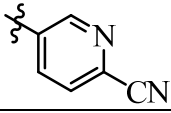
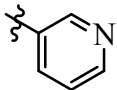
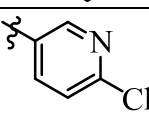
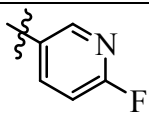
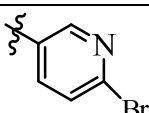
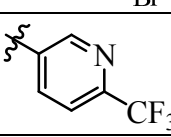
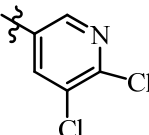
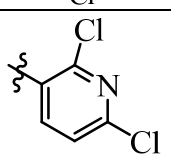
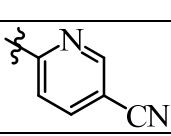
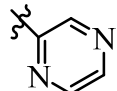
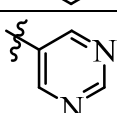
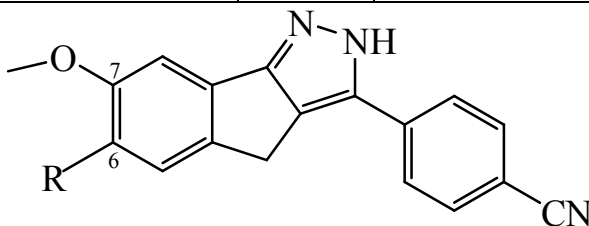
Şekil 5.4. Kinazolin bileşik serisi için aktif fragmenti gösteren ECSA ve farmakofor grubu temsil eden atomlar.

Pirazol serisi için hesaplama sonuçlarına göre en iyi 12 parametre için elde edilen sonuçlar tablo 5.1’de görülmektedir. Ayrıca bu tabloda ilgili bileşiklere bağlı süstitüentler (R), bileşiklerin konformer sayıları (m_n) ve deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri de bulunmaktadır.

Tablo 5.1. Pirazol türevlerinin 12 parametreye göre deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.

				
NO	R	m _n	A ^{den}	A ^{hes}
1		54	8.699	8.255
2	OH	32	7.602	7.871
3	CN	6	8.155	7.769
4	CO ₂ H	28	8.699	8.784
5		88	7.602	7.886
6		28	6.108	5.638
7		49	6.450	6.125
8		59	5.000	5.342
9	Br	9	7.137	6.108
10		22	5.000	6.704
*11		49	5.890	3.370
12		46	5.206	5.370
13		5	5.339	4.533
14		20	7.959	7.643
15		22	7.328	7.825

Tablo 5.1'in devamı				
16		24	7.114	7.258
17		29	5.900	6.050
18		19	5.862	5.163
19		24	5.431	6.451
20		29	5.522	6.439
				
NO	R	m_n	A^{den}	A^{hes}
21	H	7	5.289	5.481
22		16	7.721	6.644
23		29	8.301	7.494
24		6	5.000	5.355
25		15	5.759	5.940
26		10	5.000	4.957
				
NO	R	m_n	A^{den}	A^{hes}

Tablo 5.1'in devamı				
27		64	9.301	9.301
28		9	9.097	8.755
29		10	7.824	7.630
30		10	8.398	7.526
31		9	8.699	7.277
32		12	6.541	7.866
33		11	6.541	6.917
34		12	7.796	7.635
35		18	5.000	4.572
*36		6	7.357	7.323
37		6	7.051	6.647
38		12	7.357	7.368
				
NO	R	m _n	A ^{den}	A ^{hes}

Tablo 5.1'in devamı				
39		8	8.398	8.331
40		6	8.523	8.252
41		10	8.523	8.962
42		14	8.222	8.654
43		16	7.854	8.311
*44		24	7.699	9.410
*45		9	8.000	7.422
46		33	7.114	7.299
47		33	8.046	6.612
48		8	8.699	8.915
49		26	8.523	8.462
50		24	8.699	8.342
51		13	9.000	7.799
52		12	8.523	8.293
53		12	7.770	8.583
54	OH	2	8.699	9.277
* işareti olan bileşikler test setine aittir				

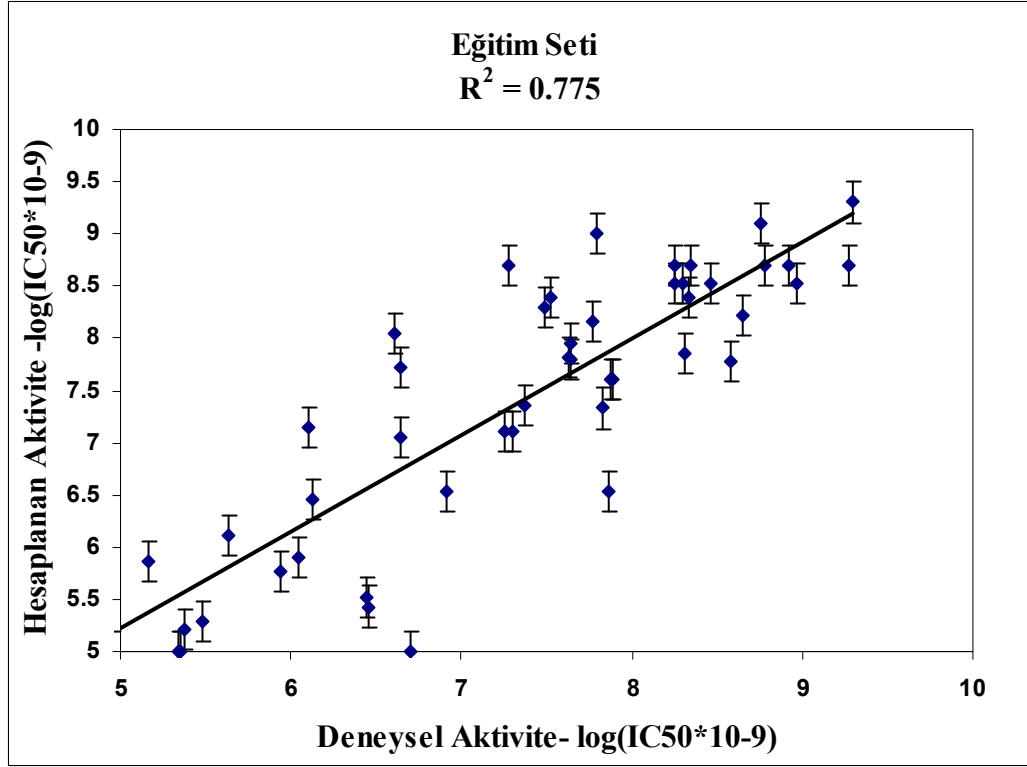
Tablo 5.2'de pirazol serisine ait optimizasyon sonucu bulunan en iyi 12 parametre, referans bileşiğin 1. konformeri için bu parametrelerin sayısal değerleri ve kj değerleri verilmiştir. Hesaplamalarda bütün konformerler için parametrelerin sayısal değerleri

kullanılmaktadır. Tablo 5.2’de verilen parametreler benzotriazin serisindeki 53 adet bileşiğin bütün konformerleri için ortaktır. Her bir konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri farklıdır. Bütün moleküllerin teorik aktivite hesaplamaları yapılırken ilgili bileşiğin bütün konformerleri için bu parametreler kendisine karşılık gelen değerleri kullanılır. p(1,1,1) ifadesindeki numaralar sırasıyla bileşik numarası, konformer numarası ve parametre numarasına karşılık gelmektedir.

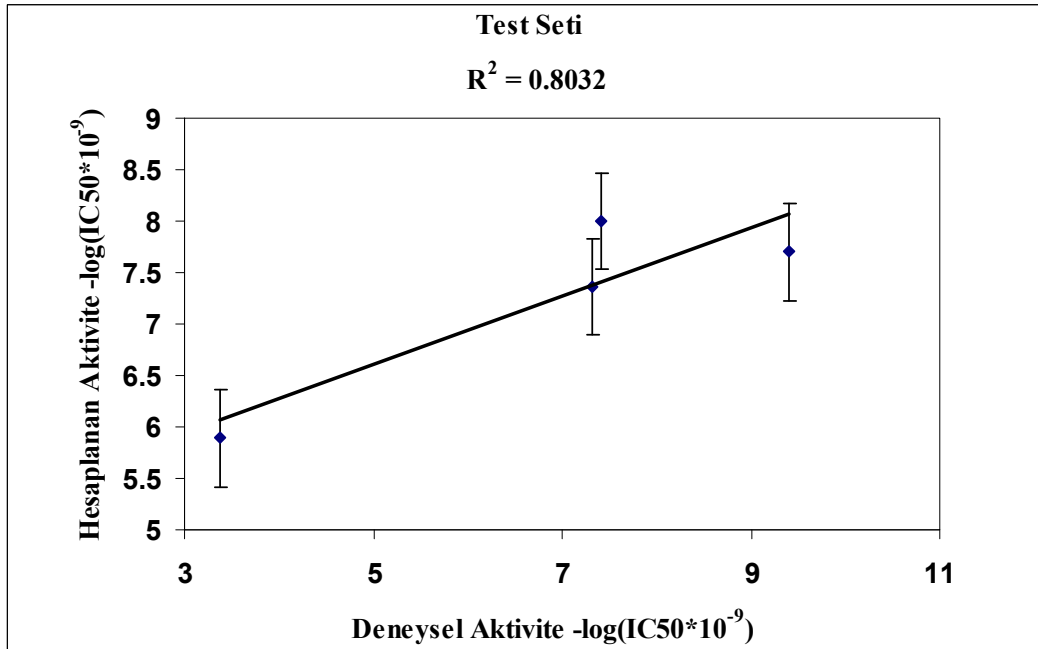
Tablo 5.2. Pirazol serisinde 12 kappa için kullanılan parametreler.

No	Moleküler Parametreler	psd	Kj değeri
13	N2 Atomunun Mulliken Yükü	-0.184	-17.633
17	C13 Atomunun Mulliken Yükü	0.047	10.552
19	O3 Atomunun Mulliken Yükü	-0.223	0.354
59	Polarizabilite ZYY	-3.038	-0.001
84	C1-H9-C9 Yüzeyine O3 Atomunun Dik Uzaklığı	0.015	1.130
96	C1-H9-C9 Yüzeyi ile O3-C11 Doğrusu arasındaki Aç	0.100	0.172
101	C1-H9-C9 Yüzeyi ile O3-C10 Doğrusu arasındaki Aç	0.091	-0.347
121	H9-N1-N2 Arasındaki Aç	120.283	1.274
149	O3-N1 Mesafesinin Logaritması	1.030	-0.327
199	PSA (Polar Yüzey Alanı)	64.974	-0.004
202	Rel E(aq)	-1.560	0.001
204	O3-O2-C5-C7 Torsiyon Açısı	-135.065	0.001
psd: 27. Bileşiğin 1. Konformerleri için parametrenin sayısal değeri			

Parametrenin sayısal değeri ile kj değerinin çarpımı eğer pozitif ise bu parametre aktiviteyi artırıcı yönde negatif ise aktiviteyi azaltıcı yönde etki yapmaktadır. Tablo 5.2’ye bakıldığında 13, 17, 59, 84, 96 ve 121 nolu parametreler aktiviteyi artırıcı yönde bir etkiye sahip iken 19, 101, 149, 199, 202 ve 204 nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı yönde bir etkiye sahiptir. Pirazol serisi için hesaplama sonuçlarına göre R^2 , q^2 değerleri ve parametre sayısı göz önünde bulundurulduğunda, R^2 , q^2 değerleri yüksek ve parametre sayısı az olan 12k için elde edilen değerlerin en iyi sonuç olduğuna karar verilmiştir. Aşağıda şekil 5.5 ve 5.6’da 12 parametre için R^2 grafikleri sırasıyla eğitim ve test seti için verilmiştir.



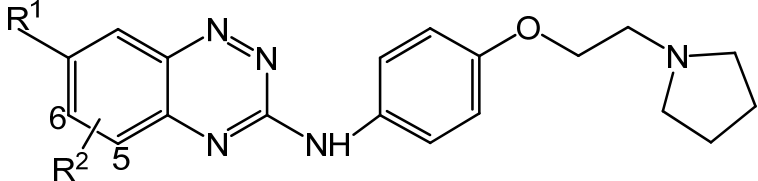
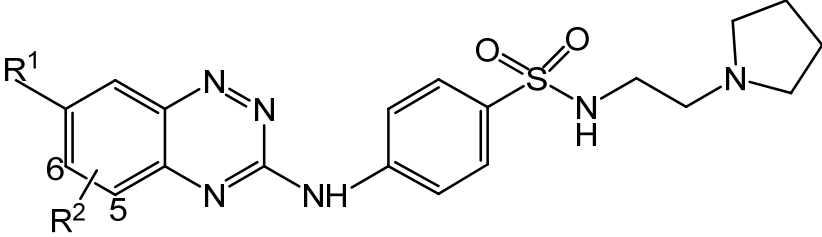
Şekil 5.5. Pirazol serisinde 12 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin eğitim seti için çizilmiş R^2 grafiği.



Şekil 5.6. Pirazol serisinde 12 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin test seti için çizilmiş R^2 grafiği.

Benzotriazin serisi için hesaplama sonuçlarına göre en iyi 9 parametre için elde edilen sonuçlar tablo 5.3'de görülmektedir. Ayrıca bu tabloda ilgili bileşiklere bağlı süstituentler, bileşiklerin konformer sayıları (m_n), deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri de bulunmaktadır.

Tablo 5.3. Benzotriazin türevlerinin 9 parametreye göre deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.

					
No	R ¹	R ²	m_n	A ^{den}	A ^{hes}
*1	2,6-Me ₂ Ph	5-Me	4	8.155	8.366
*2	Ph	5-Me	20	6.467	6.383
3	2,6-Cl ₂ Ph	5-Me	23	7.959	7.523
4	2-Cl Ph	5-Me	38	7.456	6.634
5	2,6-F ₂ Ph	5-Me	29	6.682	7.202
6	2-Cl,6-OMe Ph	5-Me	61	6.297	6.764
*7	2-Cl,5-OMe Ph	5-Me	83	6.109	5.982
8	3-Cl,6-OMe Ph	5-Me	65	5.921	6.301
9	4-(2-F, 5-Me piridil)	5-Me	37	6.690	6.723
10	4-(3,5-Me ₂ izoksazol)	5-Me	17	6.684	6.855
*11	4-Pirimidil	5-Me	34	5.824	5.572
12	2-Piridil	5-Me	8	5.745	5.903
13	2,6-Me ₂ Ph	H	32	7.824	7.974
14	2,6-Cl ₂ Ph	H	32	7.523	7.527
15	H	H	32	5.000	4.700
16	2,6-Me ₂ Ph	6-Me	37	7.921	7.926
					
No	R ¹	R ²	m_n	A ^{den}	A ^{hes}
17	2,6-Me ₂ Ph	5-Me	9	8.046	8.278
18	2,6-Cl ₂ Ph	5-Me	17	7.854	7.881
19	2-Cl, 6-OH Ph	5-Me	12	7.886	7.676
20	3-CN, 6-Me Ph	5-Me	11	7.602	7.735
*21	3-NH ₂ , 6-Cl Ph	5-Me	16	7.292	7.504
22	3-NH ₂	5-Me	7	6.550	6.553
*23	3-CH ₂ NH ₂ , 6-Me Ph	5-Me	29	6.452	7.032
24	3-NHMe Ph	5-Me	25	6.200	6.573

Tablo 5.3'ün devamı

25	3-NHSO ₂ Me Ph	5-Me	12	5.538	5.370
*26	2,6-Me ₂ Ph	6-Me	36	7.959	8.770
*27	Ph	6-Me	19	6.502	6.902
28	H	6-Me	13	5.000	4.975
29	Br	6-Me	35	5.000	5.214
30	2-MePh	6-Me	12	8.000	7.801
31	2-CF ₃ Ph	6-Me	10	7.174	7.540
32	3-CN, 6-Me Ph	6-Me	22	7.921	7.039
33	4-F, 2-Me Ph	6-Me	18	7.699	7.393
34	2-NH ₂	6-Me	4	7.036	6.942
35	2-CH ₂ OH Ph	6-Me	17	7.143	7.327

No	R ³	X	m _n	A ^{den}	A ^{hes}
36	3-(2-Dietilaminoetoksi)	CH	7	8.000	8.216
37	4-(2-Dietilaminoetoksi)	CH	31	8.000	7.912
*38	3-(2-Morfolin-4-yletoksi)	CH	10	7.482	7.584
*39	4-(3-Pirolidin-1-yl-propoksi)	CH	42	7.886	8.403
40	3-(2-Pirolidin-1-yl-etoksi)	CH	8	8.194	8.194
*41	4-[2-(4-Metil-piperazin-1-yl)-etoksi]	CH	12	7.678	7.676
42	3-[2-(4-Metil-piperazin-1-yl)-etoksi]	CH	5	7.398	7.424
43	4-[2-(4-Metil-piperazin-1-yl)propoksi]	CH	19	7.444	7.335
*44	3-[2-(4-Metil-piperazin-1-yl)propoksi]	CH	5	7.409	7.355
45	4-(40-Metil-piperazin-1-yl)-amido	CH	13	7.824	7.872
46	4-(Piperazin-1-yl)-amido	CH	23	7.886	7.704
*47	3-[2-(4-Metil-piperazin-1-yl)propoksi]	CH	5	7.409	7.925
48	3-(N-(2-Pirolidin-1-yetil) benzamid)	CH	11	7.745	7.820
49	3-(2-Pirolidin-1-yl-etoksi)	N	8	8.194	7.662

No	R ²	m _n	A ^{den}	A ^{hes}
50	NH ₂	45	8.000	7.980
51	NHMe	47	8.000	7.904
52	NHCOCH ₃	23	7.854	7.881
53	NHSO ₂ Me	31	7.678	7.470

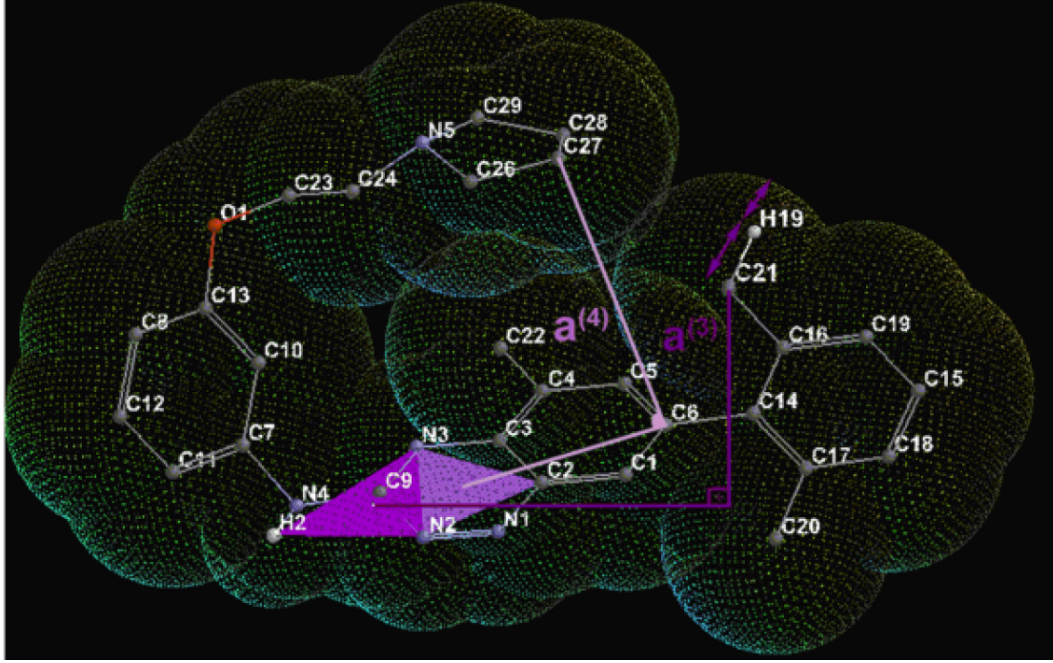
* işareti olan bileşikler test setine aittir

Tablo 5.4’de benzotriazin serisine ait optimizasyon sonucu bulunan en iyi 9 parametre, referans bileşiğin 1. konformerleri için bu parametrelerin sayısal değerleri ve kj değerleri verilmiştir. Hesaplamalarda bütün konformerler için parametrelerin sayısal değerleri kullanılmaktadır. Tablo 5.4’de verilen parametreler benzotriazin serisindeki 53 adet bileşiğin bütün konformerleri için ortaktır.

Tablo 5.4. Benzotriazin serisi için teorik aktivite hesaplamalarında kullanılan 9 kj değeri ve moleküler parametreler.

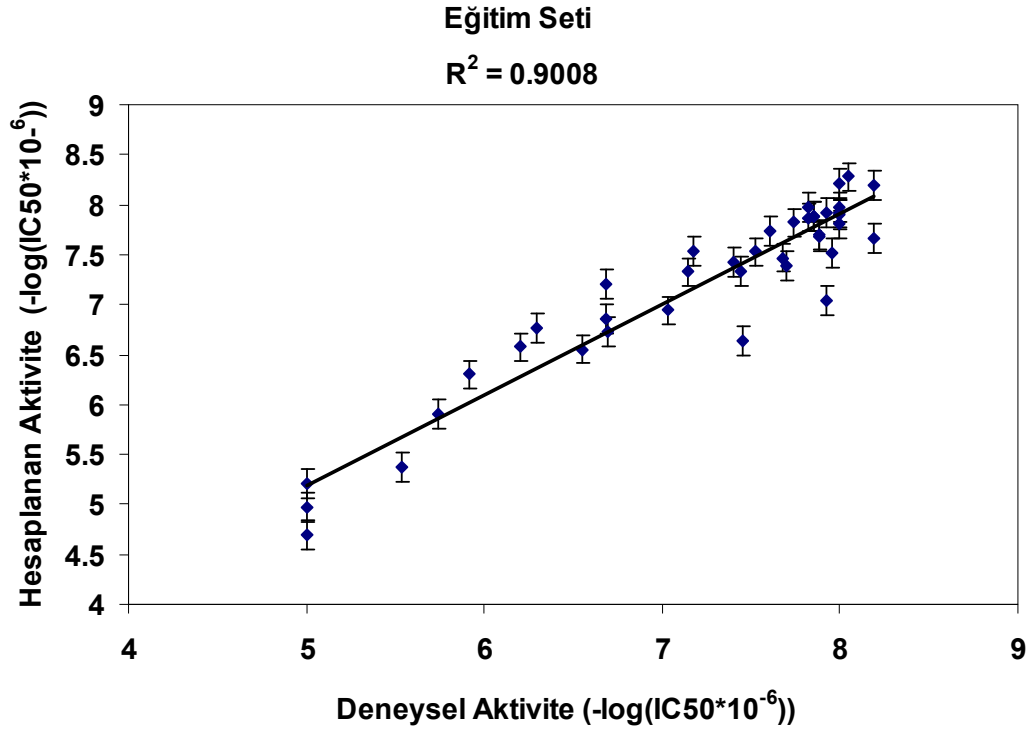
No	Moleküler Parametreler	psd	Kj değeri
132	N2-N3-N4 yüzeyine C7 atomunun dik uz+van der waals yarıçapı	0.562	0.442
137	N2-N3-N4 yüzeyine C27 atomunun dik uz+van der waals yarıçapı	4.106	-0.088
143	N2-N3-H2 yüzeyine C21 atomunun dik uz+van der waals yarıçapı	0.414	-0.147
226	C2-N2-N3 yüzeyi ile C27-C6 doğrusu arasındaki açı(radyan)	0.985	0.262
261	N2-N3-H2 yüzeyi ile C28-N1 doğrusu arasındaki açı(radyan)	0.540	-0.291
464	N1-C6-C22 atomları arasındaki açı(radyan)	2.457	-0.103
468	CFD(HBA)	5.000	0.073
469	CFD(HBD)	0.000	-0.069
31	Q(Minus)	-0.189	0.249
psd: 40. Bileşiğin 1. Konformerleri için parametrenin sayısal değeri			

Parametrenin sayısal değeri ile kj değerinin çarpımı eğer pozitif ise bu parametre aktiviteyi artırıcı yönde negatif ise aktiviteyi azaltıcı yönde etki yapmaktadır. Tablo 5.4’e bakıldığında 132, 226 ve 468 nolu parametreler aktiviteyi artırıcı (AG) yönde bir etkiye sahip iken 31, 137, 143, 261, 464 ve 469 nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı yönde (APS) bir etkiye sahiptir. Ayrıca HBA (Hydrogen bond acceptor) ve HBD (Hydrogen bond donor) pozisyonları etkili bir aktivite için kritik bir öneme sahiptir. Molekülün geometrisinde kimyasal özelliklerin pozisyonlarını kontrol etmede büyük bir öneme sahip olduğu görülmektedir. Benzotriazin serisi için örnek olması açısından 143 nolu parametre (N2-N3-H2 yüzeyine C21 atomunun dik uz+van der waals yarıçapı) ve 226 nolu parametre (C2-N2-N3 yüzeyi ile C27-C6 doğrusu arasındaki açı(radyan)) şekil 5.7’de gösterilmiştir.

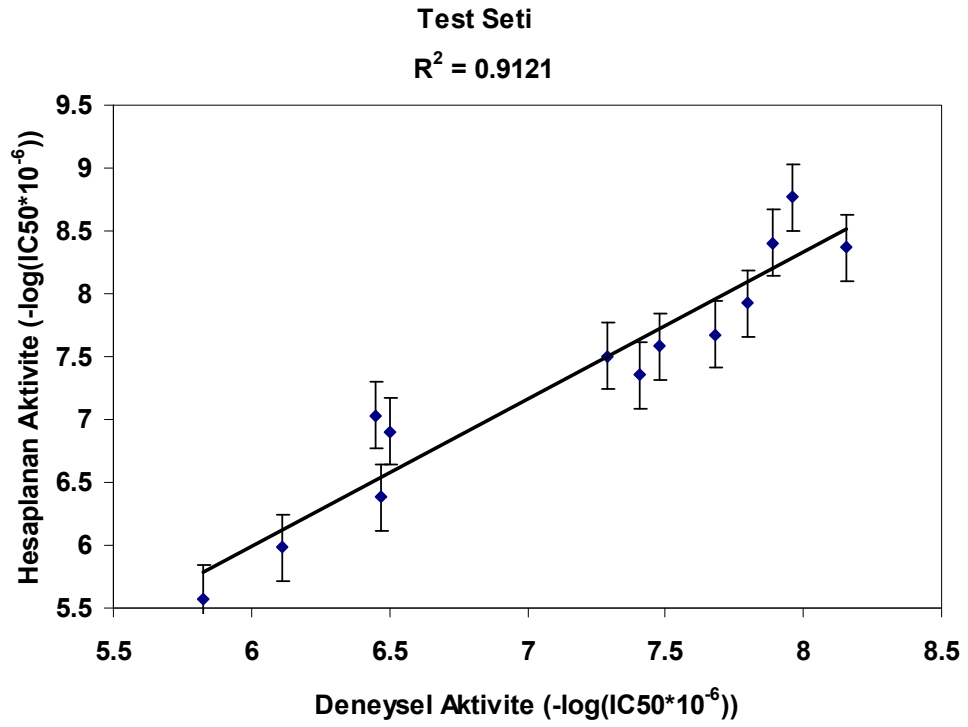


Şekil 5.7. Referans bileşiğin var der waals yüzey alanı.

Şekilde $a^{(3)}$ C21 atomunun farmakofor düzlemine (N2N3H2) dik uzaklığı + van der waals yarıçapı, $a^{(4)}$ C27-C6 doğrusu ile C2N2N3 yüzeyi arasındaki açı (radyan). Benzotriazin serisi için hesaplama sonuçlarına göre R^2 , q^2 değerleri ve parametre sayısı göz önünde bulundurulduğunda, R^2 , q^2 değerleri yüksek ve parametre sayısı az olan 9κ için elde edilen değerlerin en iyi sonuç olduğuna karar verilmiştir. Aşağıda şekil 5.8 ve 5.9' da 9 parametre için R^2 grafikleri sırasıyla eğitim ve test seti için verilmiştir.



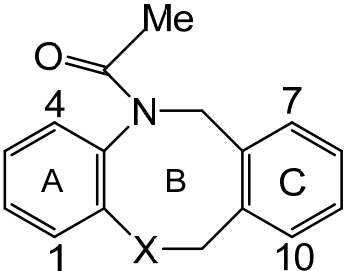
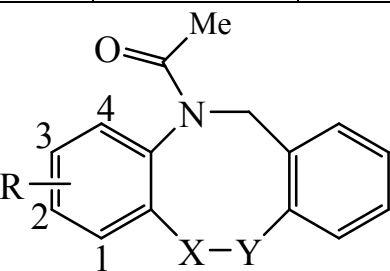
Şekil 5.8. Benzotriazin serisinde 9 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin eğitim seti için çizilmiş R^2 grafiği.



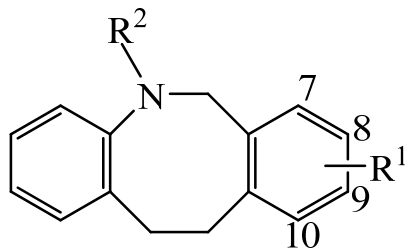
Şekil 5.9. Benzotriazin serisinde 9 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin test seti için çizilmiş R^2 grafiği.

Dibenzazosin serisi için hesaplama sonuçlarına göre en iyi 10 parametre için elde edilen sonuçlar tablo 5.5’de görülmektedir. Ayrıca bu tabloda ilgili bileşiklere bağlı süstituentler, bileşiklerin konformer sayıları (m_n), deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri de bulunmaktadır.

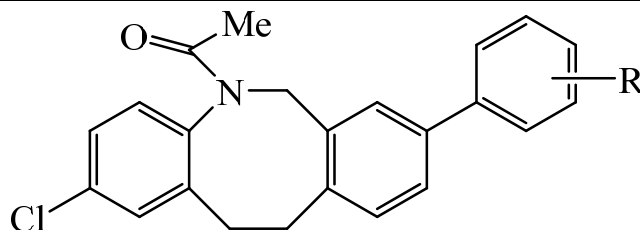
Tablo 5.5. Dibenzazosin türevlerinin 10 kappaya göre deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.

					
NO	X	m_n	A^{den}	A^{hes}	
*1	S	3	6.398	7.027	
2	CH ₂	3	7.046	7.147	
3	O	2	5.527	5.639	
4	NH	3	5.324	5.212	
					
NO	X-Y	R	m_n	A^{den}	A^{hes}
*5	S- CH ₂	2-Cl	3	7.000	7.032
6	S- CH ₂	3-Cl	2	7.523	7.963
7	S- CH ₂	2-F	3	7.046	7.505
*8	S- CH ₂	2-Br	2	6.602	7.285
9	S- CH ₂	2,3-diCl	2	8.000	7.402
*10	S- CH ₂	4-Cl	1	4.939	4.846
11	S- CH ₂	1,2-diCl	3	6.119	6.491
12	S- CH ₂	3-CF ₃	2	5.551	5.537
13	S- CH ₂	2-OMe	9	5.686	5.109
14	S- CH ₂	2-OH	6	5.313	4.724
15	S- CH ₂	2-SO ₂ Me	8	5.000	5.101
16	S- CH ₂	2-Me	2	6.000	6.574
17	C ₂ H ₂	2-Cl	2	6.620	6.096
18	C ₂ H ₄	2-Cl	2	7.155	7.023
19	C ₂ H ₄	3-Cl	3	7.301	7.522

Tablo 5.5'in devamı



NO	R ¹	R ²	m _n	A ^{den}	A ^{hes}
20	8-Br	C(O)Me	3	8.046	7.351
*21	9-Br	C(O)Me	3	8.155	7.718
22	9-Br	C(O)NH ₂	2	6.553	5.901
*23	9-Br	Et	3	6.000	5.733
24	9-Br	C(O)c-Prop	4	6.495	6.838
25	9-NH ₂	C(O)Me	6	6.310	6.033
*26	9-C(O)NH ₂	C(O)Me	6	6.000	6.312
27	9-NHBn	C(O)Me	25	8.097	7.994
28	9-NHC(O)Ph	C(O)Me	3	6.796	7.362
29	C(O)NHnBu	C(O)Me	42	7.456	7.886
30	8-Ph	C(O)Me	3	10.699	10.699



NO	R	m _n	A ^{den}	A ^{hes}
31	H	3	8.398	9.493
32	o-OMe	12	8.699	8.276
33	m-OMe	17	8.097	9.344
34	p-OMe	18	8.523	8.905
*35	o-CN	6	8.301	8.682
36	m-CN	4	8.523	8.567
37	p-CN	3	8.523	8.536
38	o-NHSO ₂ Me	15	8.699	8.092
39	m-NHSO ₂ Me	12	6.854	6.658
40	m-CH ₂ NH ₂	11	6.538	6.537
41	3'-Piridil	9	7.398	8.870
42	4'-Piridil	2	7.398	7.516
43	o-CO ₂ Me	13	10.699	9.627
44	m-CO ₂ Me	12	8.854	9.374
*45	o-C(O)Me	2	10.699	9.111
46	o-CH ₂ OH	7	9.046	9.036
47	o-CH ₂ NH ₂	3	6.622	7.499
48	o-C(O)NHMe	2	7.602	7.180
49	o-CO ₂ Me	13	9.155	9.636

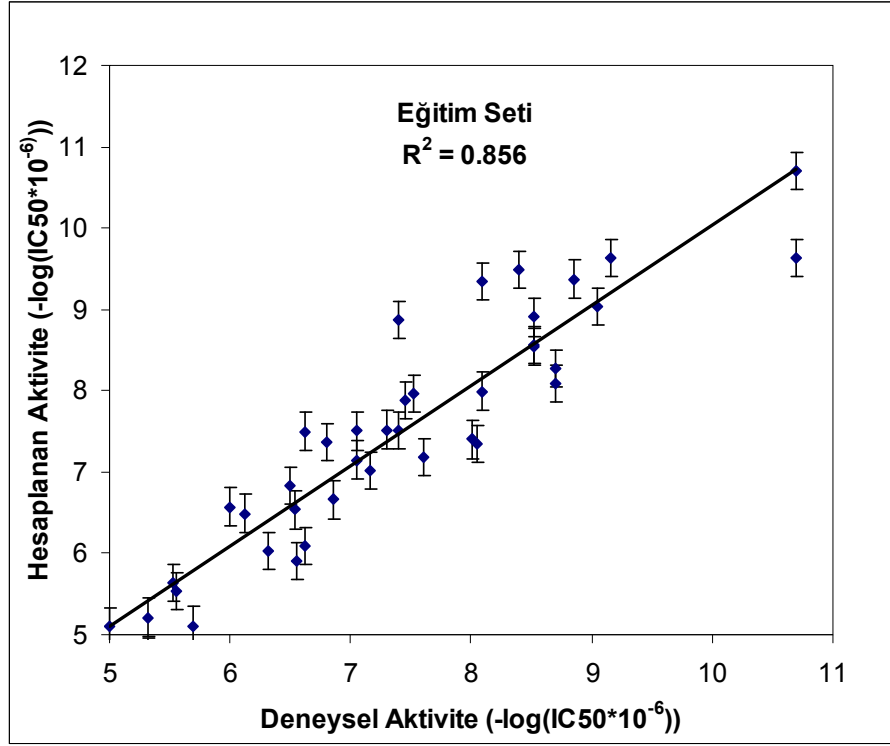
* işareti olan bileşikler test setine aittir

Tablo 5.6’da dibenzazosin serisine ait optimizasyon sonucu bulunan en iyi 10 parametre, referans bileşiğin 1. konformeri için bu parametrelerin sayısal değerleri ve k_j değerleri verilmiştir. Hesaplamalarda bütün konformerler için parametrelerin sayısal değerleri kullanılmaktadır. Tablo 5.6’da verilen parametreler benzotriazin serisindeki 49 adet bileşiğin bütün konformerleri için ortaktır.

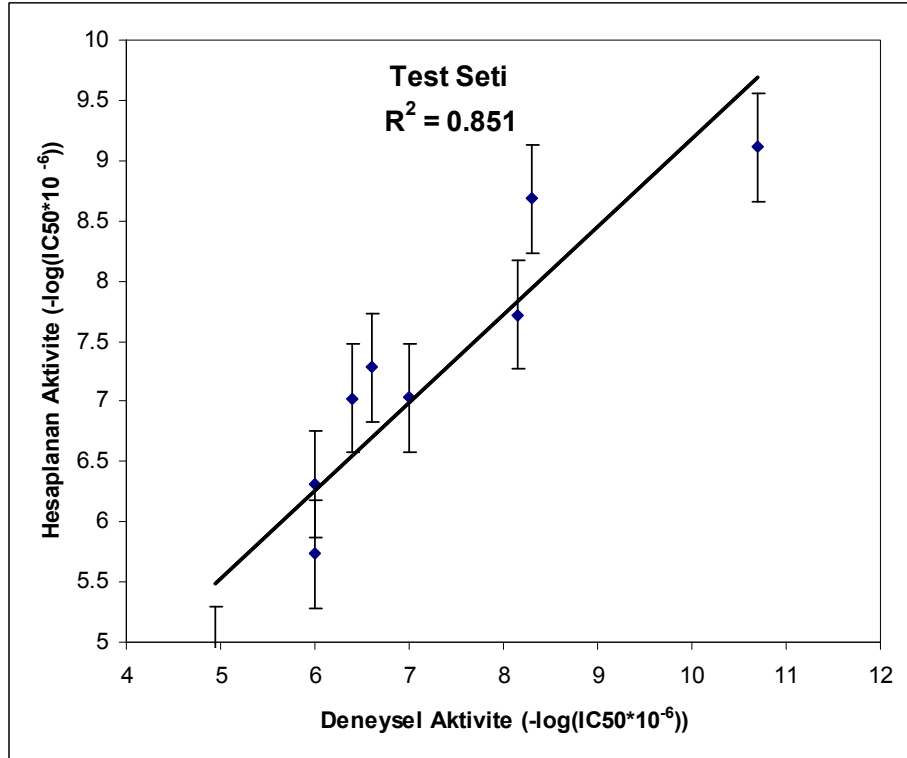
Tablo 5.6. Dibenzazosin serisinde teorik aktiviteyi hesaplamak için kullanılan 10 k_j değeri ve moleküler parametreler.

No	Moleküler Parametreler	psd	Kj değeri
106	C23 -C14-C10 yüzeyine C2 atomunun dik uzaklığı	1.189	-0.202
151	C23-N1-C14 yüzeyine C2 atomunun dik uz+van der waals yarıçapı	3.605	-0.255
175	C14-N1-C10 yüzeyine C12 atomunun dik uz+van der waals yarıçapı	0.126	0.135
411	C15-N1-C4 atomları arasındaki açı(Derece)	119.375	-0.130
584	C5 atomunun Fukui Lumosu	0.008	4.386
592	C13 atomunun Fukui Lumosu	0.021	-5.912
613	C9 atomunun Mulliken yükü	-0.069	-5.434
660	E (kcal/mol)	-16.120	0.002
663	rel Ea _q (kcal/mol)	0.000	0.003
664	PSA (u)	29.871	0.008
psd: 45. Bileşiğin 1. Konformeri için parametrenin sayısal değeri			

Burada 175, 584, 613, 663 ve 664 nolu parametreler aktiviteyi artırıcı yönde etki yaparken 106, 151, 411, 592 ve 660 nolu parametreler ise aktiviteyi azaltıcı yönde bir etki yapmıştır. Dibenzazosin serisi için hesaplama sonuçlarına göre R^2 , q^2 değerleri ve parametre sayısı göz önünde bulundurulduğunda, R^2 , q^2 değeri yüksek ve parametre sayısı az olan 10 k_j için elde edilen değerlerin en iyi sonuç olduğuna karar verilmiştir. Aşağıda şekil 5.10 ve 5.11’de 10 parametre için R^2 grafikleri sırasıyla eğitim ve test seti için verilmiştir.



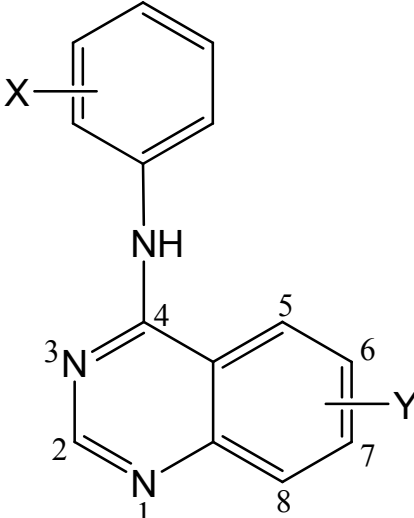
Şekil 5.10. Dibenzazosin serisinde 10 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin eğitim seti için çizilmiş R2 grafiği.



Şekil 5.11. Dibenzazosin serisinde 10 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin test seti için çizilmiş R2 grafiği.

Kinazolin serisi için hesaplama sonuçlarına göre en iyi 15 parametre için elde edilen sonuçlar tablo 5.7’de görülmektedir. Ayrıca bu tabloda ilgili bileşiklere bağlı süstitüentler, bileşiklerin konformer sayıları (m_n), deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri de bulunmaktadır.

Tablo 5.7. Kinazolin türevlerinin 15 kappaya göre deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.

					
NO	X	Y	m_n	A^{den}	A^{hes}
*1	H	H	2	6.460	6.165
*2	3-F	H	5	7.250	7.670
*3	3-CL	H	4	7.640	8.857
*4	3-Br	H	4	7.570	9.019
5	3-I	H	4	7.100	7.258
6	3-CF ₃	H	4	6.240	6.582
7	H	6-OMe	4	7.260	7.216
*8	3-Br	6-OMe	8	7.520	8.420
9	H	6-NH ₂	2	6.110	6.052
10	3-CF ₃	6-NH ₂	4	6.240	7.266
11	3-Br	6-NH ₂	4	9.110	7.644
12	H	6-NO ₂	10	5.300	4.905
13	3-Br	6-NO ₂	18	6.050	6.287
14	H	7-OMe	4	6.920	6.270
15	3-Br	7-OMe	6	8.000	8.295
*16	H	7-NH ₂	2	7.000	5.671
17	3-F	7-NH ₂	4	8.700	9.044
18	3-Cl	7-NH ₂	4	9.600	9.907
19	3-Br	7-NH ₂	4	10.000	8.600
20	3-I	7-NH ₂	4	9.460	9.717
21	3-CF ₃	7-NH ₂	4	8.480	7.073
22	H	7-NO ₂	9	4.920	5.130
23	3-F	7-NO ₂	18	5.220	5.049

Tablo 5.7'nin devamı					
*24	3-Cl	7-NO ₂	19	6.090	5.327
*25	3-Br	7-NO ₂	18	6.000	5.752
26	3-I	7-NO ₂	20	6.270	6.071
27	H	6,7-Di-OMe	7	7.540	8.191
*28	3-F	6,7-Di-OMe	14	8.420	10.246
29	3-Cl	6,7-Di-OMe	13	9.510	9.815
*30	3-Br	6,7-Di-OMe	14	10.600	11.992
31	3-I	6,7-Di-OMe	14	9.050	9.803
32	3-CF ₃	6,7-Di-OMe	15	9.620	9.268
*33	3-Br	6-NHMe	8	8.400	9.221
34	3-Br	6-NMe ₂	4	7.080	7.062
*35	3-Br	6-NHCOOMe	10	7.920	6.182
36	3-Br	7-OH	7	8.330	7.694
37	3-Br	7-NHCOMe	12	7.400	8.578
38	3-Br	7-NHMe	8	8.160	9.319
*39	3-Br	7-NHC ₂ H ₅	20	7.920	9.615
40	3-Br	7-NMe ₂	3	7.960	6.750
41	3-Br	6,7-Di-NH ₂	4	9.920	10.164
42	3-Br	6-NH ₂ , 7NHMe	8	9.160	10.018
43	3-Br	6-NH ₂ , 7-NMe ₂	4	6.800	7.768
44	3-Br	6-NH ₂ , 7-OMe	6	8.420	9.452
*45	3-Br	6-NH ₂ , 7-Cl	4	8.190	6.234
46	3-Br	6-NO ₂ , 7-NH ₂	21	7.280	6.123
*47	3-Br	6-NO ₂ , 7NHMe	29	7.170	7.508
48	3-Br	6-NO ₂ , 7-NMe ₂	23	5.700	6.024
*49	3-Br	6-NO ₂ , NHCOMe	32	7.550	6.824
50	3-Br	6-NO ₂ , 7-OMe	37	7.820	8.762
51	3-Br	6-NO ₂ , 7-Cl	17	7.600	7.639
*52	3-Br	6,7-Di-OH	10	9.770	11.714
53	3-Br	6,7-Di-OC ₂ H ₅	76	11.220	11.220
54	3-Br	6,7-Di-OC ₃ H ₇	68	9.770	8.882
55	3-Br	6,7-Di-OC ₄ H ₉	68	6.980	8.670
*56	3-Br	6,7-Di-OMe	16	5.860	8.825
*57	3-Br	5,6,7-Tri-OMe	4	9.170	8.050
58	2-Br	6,7-Di-OMe	11	6.890	6.917
59	4-Br	6,7-Di-OMe	8	9.020	7.991
*60	3,4-di-Br	6,7-Di-OMe	16	10.140	8.964
61	3,5-di-Br	6,7-Di-OMe	7	6.950	7.678
* işareti olan bileşikler test setine aittir					

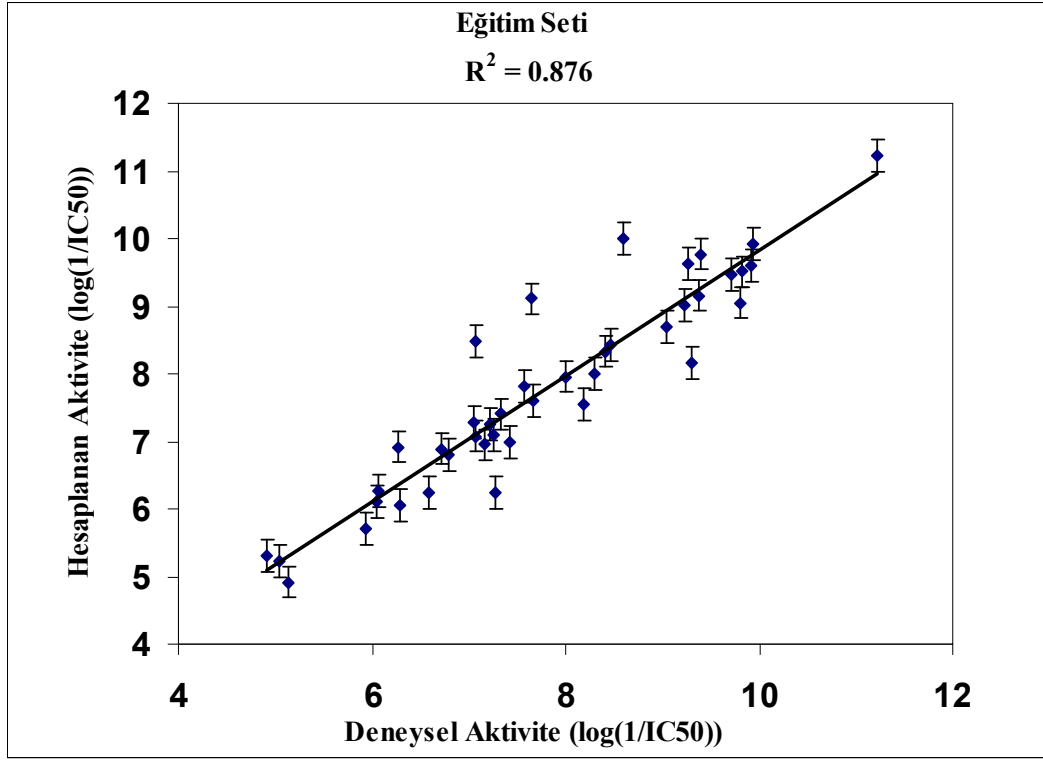
Tablo 5.8'de Kinazolin serisine ait optimizasyon sonucu bulunan en iyi 15 parametre, referans bileşiğin 1. konformeri için bu parametrelerin sayısal değerleri ve kj değerleri verilmiştir. Hesaplamalarda bütün konformerler için parametrelerin sayısal değerleri

kullanılmaktadır. Tablo 5.8’de verilen parametreler Kinazolin serisindeki 61 adet bileşiğin bütün konformerleri için ortaktır.

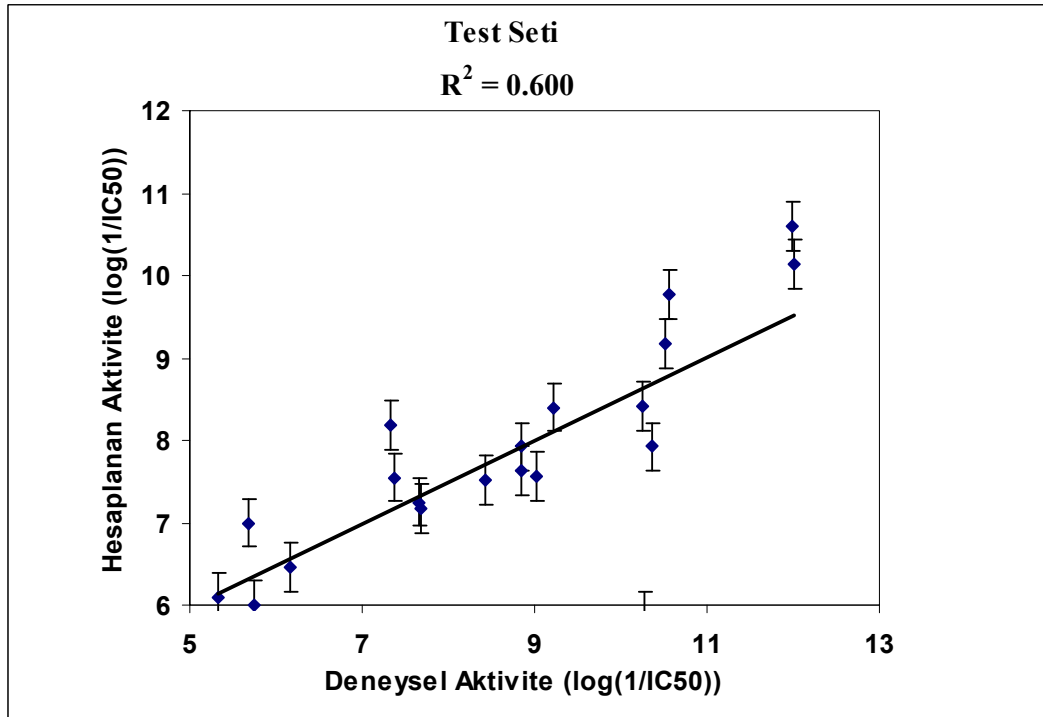
Tablo 5.8. Kinazolin serisinde teorik aktiviteyi hesaplamak için kullanılan 10 κ j değeri ve moleküler parametreler.

No	Moleküler Parametreler	psd	Kj değeri
17	Solvatasyon Enerjisi	-29.288	0.003
20	Elektron Sayısı	176	0.001
25	Dipol (Debye) Z	-0.988	0.066
268	H4-N3-C12 Açısı (Derece)	140.974	-0.012
299	C7-C4 Bağ Derecesi	1.148	-3.544
305	C14-C10 Bağ Derecesi	1.389	2.382
307	C13-C12 Bağ Derecesi	1.362	-6.089
334	C5 Atomunun Elektrofilik reaktivite indeksi	0.069	-2.569
336	N1 Atomunun Elektrofilik reaktivite indeksi	0.000	-1.953
344	C14 Atomunun Elektrofilik reaktivite indeksi	0.000	-11.608
387	C12 Atomunun Elektrostatik Yükü	-0.102	0.193
427	N2-C3 Atomları Arasındaki Mesafe	3.698	10.151
469	Boltzman Dağılımı	0.128	0.671
471	C8-N3-H4-N2 Torsiyon Açısı	-177.847	0.001
477	N3-N1-C2-C3 Torsiyon Açısı	0.652	-0.212
psd: 53. Bileşiğin 1. Konformerleri için parametrenin sayısal değeri			

Burada 20, 305, 427 ve 469 nolu parametreler aktiviteyi artırıcı yönde etki yaparken 17, 25, 268, 299, 307, 334, 336, 344, 387, 471 ve 477 nolu parametreler ise aktiviteyi azaltıcı yönde bir etki yapmıştır. Kinazolin serisi için hesaplama sonuçlarına göre R^2 , q^2 değerleri ve parametre sayısı göz önünde bulundurulduğunda, R^2 , q^2 değeri yüksek ve parametre sayısı az olan 15 κ için elde edilen değerlerin en iyi sonuç olduğuna karar verilmiştir. Aşağıda şekil 5.12 ve 5.13’de 15 parametre için R^2 grafikleri sırasıyla eğitim ve test seti için verilmiştir.



Şekil 5.12. Kinazolin serisinde 15 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin test seti için çizilmiş R2 grafiği.



Şekil 5.13. Kinazolin serisinde 15 kappa ile hesaplanan teorik aktivitenin test seti için çizilmiş R2 grafiği.

Bu çalışmada geliştirilen EC-GA metodunun pirazol, benzotriazin, dibenzazosin ve kinazolin serilerinin farmakofor belirlemesi ve biyoaktivite tahmini için etkili bir metod olduğu görülmüştür.

Önerilen metod ile tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir. EC-QSAR metodu molekülün konformerlerinin hem elektronik hemde yapısal özelliklerini hesaba katar. Farmakoforlar ECSP adı verilen program ile önemli kuantum kimyasal özellikleri içeren alt matrisler olarak hesaplanır.

EC-GA metodu 4D-QSAR analizlerinde parametre seçimi için güçlü bir metottur. EC-GA metodu etkili QSAR metotlarını geliştirmek için elektron konformasyonel metod ile genetik algoritmanın birleştirildiği yeni bir yaklaşımdır.

4D QSAR metodunun sonuçlarına bakıldığında yeni bileşikler dizayn etmek için bu metodun kullanışlı olduğu görülmektedir.

Çalışılan dört 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. Bersuker aktivite hesaplamaları yaparken bileşiklerin sadece en düşük enerjili konformerlerini dikkate almıştır. Biz ise çalışmalarımızda aktivite hesaplamalarını bütün konformerleri dikkate alarak gerçekleştirdik. Pirazol, benzotriazin ve dibenzazosin serileri için semi empirik yöntem kullanılarak hesaplamalar yapılmıştır. Kullanılan bilgisayarların hızları iyileştirilerek kinazolin serisi için Hartree Fock hesaplamaları yapılmıştır. Çalışmalarımız sonucu geliştirilen yazılımlar yurt dışından yüksek maliyetlerle temin edilen programlara düşük maliyetli yerli bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Goldhirsch, A., et al., for the International Breast Cancer Study Group. Adjuvant chemoendocrine therapy in postmenopausal breast cancer: cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil dose and schedule may make a difference, *J. Clin. Oncol.*, 16, 1358-1362, 1998.
2. Tao, Z-Fu., et al., Discovery of 40-(1,4-dihydro-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-benzonitriles and 40-(1,4-dihydro-indeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)-pyridine-20-carbonitriles as potent checkpoint kinase 1 (Chk1) inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 5944–5951, 2007.
3. Noronha, G., et al., Discovery of [7-(2,6-dichlorophenyl)-5-methylbenzo[1,2,4]triazin-3-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-amine—a potent, orally active Src kinase inhibitor with anti-tumor activity in preclinical assays, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17, 602-608, 2007.
4. Fink, B. E., et al., Identification of a novel series of tetrahydrodibenzazocines as inhibitors of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16, 1532–1536, 2006.
5. Shi, W-M., et al., QSAR analysis of tyrosine kinase inhibitor using modified ant colony optimization and multiple linear regression, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 81-86, 2007.
6. Roberto, G., et al., Computer-Assisted Drug Development (CADD): An Emerging Technology for Designing First-time-in-man and Proof-of-Concept Studies from Preclinical Experiments, *J. Pharm. Sci.*, 13, 261–270, 2001.
7. Ho, C., *Drug Design Methodologies*, MarylandAve, St. Louis, MO 63108, USA, <http://www.newdrugdesign.com>, 2003
8. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu., The Electron-Topologic Approach to The QSAR Problem Illustrated by Inhibitor Activity for Thymidine Phosphorylase and α -Chymo-Trypsin, In *QSAR in Drug Design and Toxicology*, Vol.10, pp. 43-48, Hadzi, D., Jerman-Blazic, B. (eds.), Elsevier, Amsterdam, 1987.
9. Hopfinger, A.J., Tokarski, J.S., Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In *Practical Application of Computer-Aided Drug Design*, pp. 105–164, Charifson, P.S. (Ed.), Marcel Dekker, New York, USA, 1997.

10. Oprea, T.I., Waller, C.L., Theoretical and Practical Aspects of Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In *Reviews in Computational Chemistry*, v.11, pp. 127-182, Lipkowitz, K.B., Boyd, D.B. (Eds.), Wiley-VCH, New York, 1997.
11. Hansch, C., et al., Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with hammett substituent constants and partition coefficients, *Nature*, 194, 178-180, 1962.
12. Topliss, J.G. (ed), *Quantitative structure-activity relationships of drugs*, Academic Press, New York, 1983.
13. Devillers, J. (ed.), *Comparative QSAR*, Taylor and Francis, Washington, D.C., 1997.
14. Parrill, A.L., Reddy, M.R., *Rational drug design novel methods and practical applications*, American Chemical Society, Washington, DC., 1999.
15. Debnath, A.K., Quantitative structure-activity relationship (QSAR)—a versatile tool in drug design, *Combinatorial library design and evaluation: principles, software tools, and applications*, pp. 73-129, Ghose, A.K., Viswanadhan, V.N. (eds.), Mercel Dekker, New York, 2001.
16. Hansch, C., Leo, A., *Exploring QSAR: Fundamentals and applications in chemistry and biology*, American Chemical Society, Washington, D.C., 1995.
17. Debnath, A.K., Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Paradigm- Hansch Era to New Millennium, *Mini-Rev. Med. Chem.*, 1, 187–195, 2001.
18. Richet, C., On the relationship between the toxicity and the physical properties of substances, *Compt. Rend. Soc. Biol.* 45, 775-776, 1893. Apud: Kubinyi, H., *QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches*, VCH, New York, 1993.
19. Meyer, H., On the theory of alcohol narcosis I. Which property of anesthetics gives them their narcotic activity, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 42, 109-118, 1899.
20. Overton, E., *Studien uber die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie*, G. Fischer, Jena, 1901; English translation by Lipnick, R.L. (ed.), *Studies on Narcosis*, Charles Ernest Overton, Chapman and Hall, London, 1991.
21. Fühner, H., Neubauer, E., Hámolyse durch Substanzen homologen Reihen, *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 56, 333-345, 1907.

22. Bruice, T.C., Kharasch, N., Winzler, R.J., A correlation of thyroxine-like activity and chemical structure, *Arch. Biochem. Biophys.*, 62, 305 -317, 1956.
23. Zahradnik, R., Chvapil, M., Study of the Relationships Between the Magnitude of Biological Activity and the Structure of Aliphatic Compounds, *Experientia*, 16, 511-512, 1960.
24. Zahradnik, R., Influence of the structure of aliphatic substituents on the magnitude of the biological effect of substances, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 135, 311-329, 1962.
25. Zahradnik, R., Correlation of the Biological Activity of Organic Compounds by Means of the Linear Free Energy Relationships, *Experientia*, 18, 534-536, 1962.
26. Hammett, L.P., *Physical Organic Chemistry. Reaction Rates, Equilibria and Mechanism*, 2nd Ed., McGraw-Hill, New York, 1970.
27. Hansen, O.R., Hammett Series With Biological Activity, *Acta Chem. Scand.*, 16, 1593-1600, 1962.
28. Hansch, C., Fujita, T., Rho-sigma-pi analysis. Method for correlation of biological activity and chemical structure, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1616–1626, 1964.
29. Free, Jr., S.M., Wilson, J.W., A mathematical contribution to structure activity studies, *J. Med. Chem.*, 7, 395-399, 1964.
30. Todeschini, R., Consonni, V., *Handbook of Molecular Descriptors*, v.11, Mannhold, R., Kubinyi, H., Timmerman, H. (eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
31. Karelson, M., Quantum chemical descriptors in QSAR. In *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, pp. 1-32, Bultinck, P., De Winter, H., Langenaeker, W., Tollenaere, J.P. (eds.), Dekker Inc., New York, Basel, 2004.
32. Fruhbeis, H., Klein, R., Wallmeier, H., Computer-Assisted Molecular Design (CAMD), An Overview. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 26, 403-418, 1987.
33. Perkins, R., Fang, H., Tong, W., Welsh, W.J., Quantitative structure-activity relationship methods: Perspectives on drug discovery and toxicology, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22(8), 1666-1679, 2003.
34. Lowis, D.R., HQSAR: A New, Highly Predictive QSAR Technique, *Tripos Technical Notes*, 1(5), 1-17, 1997.
35. Kubinyi, H., From Narcosis to Hyperspace: The History of QSAR, *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 21, 348-356, 2002.

36. Klebe, G., Comparative molecular similarity indices analysis: CoMSIA, 3D QSAR in Drug Design, Vol. 3, pp. 87–104, Kubinyi, H., Folkers, G., Martin, Y.C. (eds.), Recent Advances, Kluwer Academic Publishers,, Dordrecht, 1998.
37. Vedani, A., et al., Multiple-Conformation and Protonation-State Representation in 4D-QSAR: The Neurokinin-1 Receptor System, *J. Med. Chem.*, 43, 4416-4427, 2000.
38. Lill, M. A., Multi-dimensional QSAR in drug discovery, *Drug Discovery Today*, 12, 1013-1017, 2007.
39. Chitty, M., In Silico & molecular drug modeling glossary & taxonomy, Cambridge Healthtech Institute, Needham, USA, http://www.genomicglossaries.com/content/molecular_modeling_gloss.asp, Jan, 2010.
40. Smith, C., Molecular Modeling-Seeing the Whole Picture with Modeling Software Packages, *Scientist*, 12(17), 31, 1998.
41. Kubinyi, H., Folkers, G., Martin, Y.C., 3D-QSAR Drug Design, Vol. 3, Recent Advances, Kluwer-Escm, Boston, 1998.
42. SPARTAN, Version 06; Wavefunction, Inc., 2006.
43. MATLAB (ver 7.0), The MathWorks Inc., 3 Apple Hill Drive, Natick, MA 01760-2098.
44. <http://www.borland.com/delphi>.
45. Guzel, Y., Saripinar, E., Yildirim, I., Electron-topological (ET) investigation of structure-antagonist activity of a series of dibenzo[a,d]cycloalkenimines, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 418, 83-91, 1997.
46. Bersuker, I.B., et al., Origin of Musk Fragrance Activity: The Electron-Topological Approach, *New J. Chem.*, 15, 307-320, 1991.
47. Bersuker, I.B., et al., An Electron- Conformational Method of Identification of Pharmacophore and Anti- Pharmacophore Shielding: Application to Rice Blast Activity, *J. Comput-Aided Mol. Design*, 13, 419–434, 1999.
48. Bersuker, I.B., et al., A Novel Electron-Conformational Approach to Molecular Modeling for QSAR by Identification of Pharmacophore and Anti-Pharmacophore Shielding, *SAR and QSAR Environ. Res.*, 10, 157–173, 1999.
49. Bersuker, I.B., Bahçeci, S., Boggs, J.E., Improved Electron-Conformational Method of Pharmacophore Identification and Bioactivity Prediction. Application

- to Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 40(6), 1363-1376, 2000.
50. Bersuker, I.B., Pharmacophore Identification and Quantitative Bioactivity Prediction Using the Electron-Conformational Method, *Curr. Pharm. Design*, 9, 1575-1606, 2003.
 51. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., The Electron-Topological Approach to the QSAR Problem, *Reviews in Computational Chemistry*, Vol. 2, pp. 423-460, Lipkowitz, K.B., Boyd, D.B. (eds.), VCH, New York, 1991.
 52. Ehrlich, P., Ueber den jetzigen Stand der Chemotherapie, *Dtsch. Chem. Ges.* 42, 17-47, 1909.
 53. Mason, J.S., Good, A.C., Martin, E.J., 3-D Pharmacophores in Drug Discovery, *Current Pharmaceutical Design*, 7, 567-597, 2001.
 54. Marshall, G.R., Molecular Modeling in Drug Design. In *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Principles and Practice*, Vol. 1, pp. 573-659, 5th ed., Wolff, M.E. (ed.), John Wiley and Sons Inc., New York, 1995.
 55. Ghose, A.K., Wendoloski, J.J., Pharmacophore Modelling, Methods, Experimental Verification and Applications. In *3D QSAR in Drug Design, Ligand-Protein Interactions and Molecular Similarity*, Vol.2, pp. 253-271, Kubinyi, H., Folkers, G., Martin, Y.C. (eds.), Kluwer-Escm, Boston, 1998.
 56. Wermuth, C.G., Langer, T., Pharmacophore Identification. In *3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications*, Vol. 1., pp. 117-136, Kubinyi, H. (ed.), Escm, Leiden, The Netherlands, 1993.
 57. Glonder, V.E., Vorpagel, E.R., Computer-Assisted Pharmacophore Identification. In *3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications*, Vol. 1., pp. 137-149, Kubinyi, H. (ed.), Escm, Leiden, The Netherlands, 1993.
 58. Doucet, J.P., Weber, J., Computer-Aided Molecular Design: Theory and Applications, pp. 364-404, Academic Press, San Diego, 1996.
 59. Dimoglo, A.S., et al., Electronic-Topological Investigations of the Relationships Between Chemical Structure and Ambergris Odor, *New Journal of Chemistry* 19, 1217-1226, 1995.
 60. Goldberg, D.E., Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning, pp. 1-7, Addison-Wesley Longman Publishing Co. Inc., Boston, MA, USA, 1989.

61. Yeniay, Ö., An Overview of Genetic Algorithms, *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2(1), 37-49, 2001.
62. Engin, O., Akış Tipi Çizelgeleme Problemlerinin Genetik Algoritma ile Çözüm Performansının Arttırılmasında Parametre Optimizasyonu, *Yayınlanmamış Doktora Tezi*, İTÜ, İstanbul, 2001.
63. Jang, J.S.R., Derivative-Free Optimization, In: *Neuro-Fuzzy and Soft Computing: A Computational Approach To Learning and Machine Intelligence*, pp. 173-196, Chapter 7, Prentice-Hall, USA, 1997
64. Yeo, M.F., Agyel, E.O., Optimising Engineering Problems Using Genetic Algorithms, *Engineering Computations*, 15(2), 268-280, 1996.
65. Fırlalı, A., Engin, O., Genetik Algoritmalarla Akış Tipi Çizelgelemede Üreme Yöntemi Optimizasyonu, *İTÜ Dergisi*, s.1-6, 2002.
66. Braysy, O., Local Search and Variable Neighborhood Search Algorithms for The Vehicle Routing Problem With Time Windows, *Ph.D. Thesis*, University of Vaasa, Finland, 2001.
67. Fung, R.Y.K., Tang, J., Wang, D., Extension Of A Hybrid Genetic Algorithm For Nonlinear Programming Problems With Equality And Inequality Constraints, *Computers & Operations Research*, 29(3), 261-274, 2001.
68. Altıparmak, F., Dengiz, B., Smith, A.E., An Evolutionary Approach For Reliability Optimization in Fixed Topology Computer Networks, *Transactions On Operational Research*, 12, 57-75, 2000.
69. Gonzales, E.L., Fernandez, M.A.R., Genetic Optimisation of A Fuzzy Distribution Model, *International Journal of Physical Distribution and Logistics Management*, 30, 681-696, 2000.
70. Sarıpinar, E., et al., E., Pharmacophore Identification and Bioactivity Prediction for Triaminotriazine Derivatives by Electron Conformational-Genetic Algorithm QSAR Method, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 4157-4168, 2010.
71. Sahin, K., et al., Quantitative Bioactivity Prediction and Pharmacophore Identification for Benzotriazines Derivatives by Electron Conformational-Genetic Algorithm QSAR Method, *SAR QSAR Environ. Res.*, Submitted manuscript.
72. Rosines, E., Bersuker, I.B., Boggs, J.E., Pharmacophore Identification and Bioactivity Prediction for Group I Metabotropic Glutamate Receptor Agonists by

- the Electron-Conformational QSAR Method, *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 20, 327-334, 2001.
73. Marenich, A.V., et al., Quantitative Antidiabetic Activity Prediction for the Class of Guanidino- and Aminoguanidinopropionic Acid Analogs Based on Electron-Conformational Studies, *J. Chem. Inf. Model.*, 48, 556-568, 2008.
 74. Macaev, F., et al., Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles and the study of their structure-anti-mycobacterial activities, *Bioorganic & medicinal Chemistry*, 13, 4842-4850, 2005.
 75. Parthasarathi, R., et al., Electrophilicity index as a possible descriptor of biological activity, *Bioorganic & Medicinal Chemical*, 12, 5533-5543, 2004.
 76. Klunzinger, P., What are the units of polarizability, Wavefunction Support, USA, http://www.wavefun.com/support/sp_compfaq/Properties_FAQ.html, 3 Jun, 2006.
 77. Franke, R., *Theoretical Drug Design Methods*, Elsevier, Amsterdam, 1984.
 78. Chapra, S.C., Canale, R., *Numerical Methods for Engineers: With Software and Programming Applications*, McGraw-Hill Science, 4 edition, 16 July 2001.
 79. Fan, F., et al., 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, 2009.
 80. Gramatica, P., Pilutti, P., Papa, E., Validated QSAR Prediction of OH Tropospheric Degradation of VOCs: Splitting into Training-Test Sets and Consensus Modeling, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 44, 1794-1802, 2004.
 81. Schuurmann, G., et al., External Validation and Prediction Employing the Predictive Squared Correlation Coefficients Test Set Activity Mean vs Training Set Activity Mean, *J. Chem. Inf. Model.*, 48, 2140-2145, 2008.
 82. Consonni, V., Ballabio, D., Todeschini, R., Comments on the Definition of the Q2 Parameter for QSAR Validation, *J. Chem. Inf. Model.* 49 (2009), pp. 1669-1678.
 83. Makkouk, Al. H., Bersuker, I. B., Boggs, J.E., Quantitative Drug Activity Prediction for Inhibitors of Human Breast Carcinoma, *Int. J. Pharm. Med.*, 18, 81-89, 2004.
 84. Waller, C.L., A Comparative QSAR Study Using CoMFA, HQSAR, and FRED/SKEYS Paradigms for Estrogen Receptor Binding Affinities of Structurally Diverse Compounds, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 44, 758-765, 2004.

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Erzurum’da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Kayseri’ de, lise öğrenimini Bursa’da tamamladı. 2004 yılında Ankara Üniversitesi Fen ve Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldu. 2004 yılında Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim dalında yüksek lisans öğrenimine başladı. 2006 yılında yüksek lisans çalışmalarını tamamladıktan sonra aynı birimde doktora programına başladı. Halen Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalında doktora eğitimine devam etmektedir.

Adres : Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi
Kimya Bölümü, 38039, TALAS / KAYSERİ

Tel : 0505 457 75 09

Tel : 0352 437 49 01 (33640)

E-mail: sahkader@hotmail.com