

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

**RUTENYUM(II) AREN KOMPLEKSLERİNİN
ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK
ALGORİTMA (EC-GA) METODU İLE FARMAKOFOR
MODELLEMESİ VE 4D QSAR ANALİZİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hazırlayan
Sevtap ÇAĞLAR**

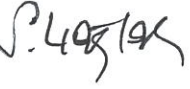
**Danışman
Prof. Dr. Emin SARIPINAR**

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
FBY-12-4037 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Haziran 2013
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

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

Sevtap ÇAĞLAR 

YÖNERGEYE UYGUNLUK

“Rutenyum(II) Aren Komplekslerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu İle Farmakofor Modellemesi ve 4D QSAR Analizi” adlı Yüksek Lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.



Tezi Hazırlayan

Sevtap ÇAĞLAR



Danışman

Prof. Dr. Emin SARIPINAR



Kimya ABD Başkanı

Prof. Dr. Talat ÖZPOZAN

Prof. Dr. Emin SARIPINAR danışmanlığında **Sevtap ÇAĞLAR** tarafından hazırlanan “**Rutenyum(II) Aren Komplekslerinin Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu ile Farmakofor Modellemesi ve 4D-QSAR Analizi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

10/06/2013

JÜRİ:

Danışman	Prof. Dr. Emin SARIPINAR
Üye	Prof. Dr. Nilgün ÖZPOZAN
Üye	Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 23/08/2013 tarih ve 2013/37-02 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Kâzım KEŞLIOĞLU
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince geniş bilgi ve deneyimleri ile her konuda yol gösterici olan, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Emin SARIPINAR' a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim süresince emeği geçen bütün hocalarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli çalışma arkadaşım Uzman Semiha Köprü'ye teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasına maddi destek veren Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje No: FBY-12-4037) teşekkür ederim.

Ayrıca; hayatım boyunca yanımda olan ve her konuda benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme minnettarlıklarımı bildiririm.

Sevtap ÇAĞLAR
Kayseri, Haziran 2013

RUTENYUM(II) AREN KOMPLEKSLERİNİN ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK ALGORİTMA (EC-GA) METODU İLE FARMAKOFOR MODELLEMESİ VE 4D QSAR ANALİZİ

Sevtap ÇAĞLAR

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi, Haziran 2013

Danışman: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

ÖZET

Bu çalışmada, rutenyum(II) aren komplekslerinin türevlerine ait molekül serisi için sorumlu farmakofor grubunun belirlenmesi ve bileşik serisinin nicel biyoaktivite tahmini tarafımızdan geliştirilen Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) 4D-QSAR metodu kullanılarak yapılmıştır. Kuantum kimyasal hesaplamalar HF 3-21 G* metodu kullanılarak (sulu ortamda) yapıldıktan sonra yük, bağ derecesi, kartezyen koordinatları ve konformasyon analiz bilgilerinden faydalanılarak serideki bileşiklerin bütün konformerleri için Elektron Konformasyonel Uygunluk Matrisleri (ECMC) hazırlanmıştır. EMRE programı kullanılarak ECMC'ler belirli tolerans değerleri içerisinde karşılaştırılıp rutenyum(II) aren kompleksleri için aktiviteden sorumlu farmakofor grubu bulunmuştur. Seride aktiviteye en fazla etkisi olan alt parametre setini seçmek ve teorik aktivite değerlerini hesaplamak için EMRE yazılımı içinde olan genetik algoritma ve doğrusal olmayan en küçük kareler (Isqnonlin) yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca bileşikler eğitim ve test seti olarak sınıflandırılarak modellerin doğruluğu çapraz doğrulama ve istatistiksel olarak yapılmıştır. Bu çalışmada iki farklı set ile hesaplamalar yapılmıştır. Model 1 için $R^2_{\text{eğitim}}$, R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} ve con1, con2 ve con3 değerleri sırasıyla 0.817, 0.868, 0.718, 0.867, 0.849, 0.895, 0.895, 0.930, 0.905; model 2 için $R^2_{\text{eğitim}}$, q^2 , con1 ve con3 değerleri sırasıyla 0.880, 0.839, 0.935, 0.935'tir.

Anahtar Kelimeler: QSAR; rutenyum(II) aren kompleksleri; ilaç tasarımı; farmakofor; elektron konformasyonel metot; genetik algoritma.

**PHARMACOPHORE MODELLING AND 4D-QSAR ANALYSIS OF
RUTHENIUM(II) ARENE COMPLEXES BY ELECTRON
CONFORMATIONAL-GENETIC ALGORITHM METHOD (EC-GA)**

Sevtap ÇAĞLAR

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

M.Sc. Thesis, June 2013

Supervisor: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

ABSTRACT

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

ECMC's were compared within a certain tolerance values by using the program EMRE and responsible pharmacophore group for ruthenium(II) arene complexes was found. For selecting of sub-parameter which had the most effect on activity in serial and calculation of theoretical activity values non-linear least square method and genetic algorithm which was taken part in EMRE program was used. In addition, compounds were classified as the training and test set and accuracy of the models was made as cross-validation and the statistical. In this study, calculations were made by two different sets. For model 1 R^2_{egitim} , R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} ve con1, con2 and con3 values were 0.817, 0.868, 0.718, 0.867, 0.849, 0.895, 0.895, 0.930, 0.905 respectively, and for model 1 R^2_{egitim} , q^2 , con1 and con3 values were 0.880, 0.839, 0.935, 0.935 respectively.

Keywords: QSAR; ruthenium(II) arene complexes; drug design; pharmacophore; electron conformational method; genetic algorithm.

İÇİNDEKİLER

RUTENYUM(II) AREN KOMPLEKSLERİNİN ELEKTRON KONFORMASYONEL-GENETİK ALGORİTMA (EC-GA) METODU İLE FARMAKOFOR MODELLEMESİ VE 4D QSAR ANALİZİ

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

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. BİLGİSAYAR DESTEKLİ İLAÇ TASARIMI	4
1.2. QSAR (Nicel Yapı Aktivite İlişkisi) Metotları	6

2. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç.....	9
2.2. Yöntem	10
2.2.1. Elektron Topolojik Metot.....	10
2.2.2. Elektron Konformasyonel Metot.....	10
2.2.2.1. Konformerler ve ECMC Matrislerinin Oluşturulması.....	11
2.2.2.2. Farmakofor Tanımlama	11
2.2.2.3. APS ve AG Grupları.....	13

2.2.2.4. Aktivitenin Genel Formülü	13
2.2.3. Optimizasyon ve Genetik Algoritma	15
2.2.4. Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu.....	15
2.2.4.1. EMRE Yazılım Sistemi.....	19
2.2.4.2. Adım 1: Bileşik Serisinin Seçimi	19
2.2.4.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz.....	21
2.2.4.4. Adım 3: ECMC'lerin Oluşturulması	22
2.2.4.5. Adım 4: ECMC'lerin Karşılaştırılması ve Farmakofor Belirleme.....	24
2.2.4.6. Adım 5: Parametre Hazırlama ve APS/AG Grupları	29
2.2.4.7. Adım 6: Genetik Algoritma ile Parametre Seçimi, Aktivite Hesabı	34
2.2.4.8. Adım 7: Model Doğrulama.....	35
2.2.4.8.1. Dahili Doğrulama (İnternal Validation).....	36
2.2.4.8.2. Harici Doğrulama (External Validation).....	37

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Bileşik Serilerinin Seçimi	40
3.1.1. Rutenyum(II) Aren Kompleks Türevleri.....	40
3.2. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisi için ECMC Hazırlanması ve Farmakofor Belirlenmesi.....	46
3.2.1. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisine ait Farmakofor	48
3.3. Rutenyum(II) Aren Kompleks Türevleri için Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı	50
3.3.1. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisinin Eğitim ve Test Seti Olarak Hesaplanması.....	51
3.3.1.1. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisinde 50 Bileşik Eğitim ve 18 Bileşik Test Seti Olarak Aktivite Hesaplaması.....	52
3.3.1.2. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisinde Bölmeden 68 Bileşik Eğitim Seti Olarak Aktivite Hesaplaması	66

4. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ.....	82
KAYNAKLAR.....	85
EK-1	92
ÖZGEÇMİŞ	104

KISALTMALAR VE SİMGELER

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

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.1. QSAR yaklaşımlarının boyutlarına göre sınıflandırılması.....	8
Tablo 2.1. Rutenyum(II) aren kompleks serisine ait temel iskelet	20
Tablo 2.2. Rutenyum(II) aren kompleks serisindeki 50 nolu bileşiğe ait 6 adet konformeri için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri	22
Tablo 2.3. Çalışmada kullanılan parametrelerin sınıflandırılması.....	30
Tablo 3.1. Rutenyum(II) aren kompleks serisine ait temel iskelet, süstitüentler, konformer sayıları, deneysel aktivite değerleri	41
Tablo 3.2. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için (a) Referans bileşiğe (8) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 33 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 35 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 68 bileşiğin 129 konformeri için ECSA tolerans matrisi, (e) Aktivitesi bilinmeyen 24 bileşiğin en düşük enerjili konformeri için ECSA tolerans matrisi, (f) Aktivitesi bilinmeyen 39 konformer için ECSA tolerans matrisi.....	49
Tablo 3.3. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 50 bileşik eğitim, 18 bileşik test seti için elde edilen 1-7 κ_j değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri	53
Tablo 3.4. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 8-15 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri.....	56
Tablo 3.5. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 50 bileşik eğitim 18 bileşik test seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.....	58
Tablo 3.6. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri.....	60
Tablo 3.7. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 10 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 8. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri.....	62
Tablo 3.8. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 10 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2}	63

Tablo 3.9. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 68 bileşik eğitim seti için elde edilen 1-7 κ_j değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri	67
Tablo 3.10. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 8-15 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri.....	70
Tablo 3.11. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 68 bileşik eğitim seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri.....	72
Tablo 3.12. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri.....	74
Tablo 3.13. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 12 moleküler parametre ve aktivite hesaplamasında kullanılan κ_j değerleri	75
Tablo 3.14. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 12 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E , $R^2_{training}$, q^2	77
Tablo 3.15. Rutenyum(II) aren kompleks serisinin EC-GA metodu ile oluşturulan model 1 ve model 2 'e ait istatistiksel sonuçlar	81

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	İlaç tasarımında EMRE yazılım sisteminin adımları.....	18
Şekil 2.2.	Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 50. bileşiğe ait 6 konformerin üst üste çakıştırılması.....	21
Şekil 2.3.	ECMC'nin üç boyutlu gösterimi	23
Şekil 2.4.	Rutenyum(II) aren kompleks serisi için hazırlanmış atm dosyası	26
Şekil 2.5.	ECSP programına ait ara yüz	29
Şekil 3.1.	Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 8. bileşiğin 1. konformerine ait ECMC'nin genel görünüşü.....	47
Şekil 3.2.	Rutenyum(II) aren kompleks serisi 50 bileşik eğitim 18 bileşik test seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği	61
Şekil 3.3.	Rutenyum(II) aren kompleks serisi için $a^{(4)}$ parametresinin gösterimi..	63
Şekil 3.4.	Rutenyum(II) aren kompleks serisi eğitim ve test seti için 10 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tüm konformerler dahil) ..	65
Şekil 3.5.	Rutenyum(II) aren kompleks serisi eğitim ve test seti için 10 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tek konformer).....	65
Şekil 3.6.	Rutenyum(II) aren kompleks serisi 50 bileşik eğitim 18 bileşik test seti için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği	66
Şekil 3.7.	Rutenyum(II) aren kompleks serisi 68 bileşik eğitim seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği	75
Şekil 3.8.	Rutenyum(II) aren kompleks serisi için $a^{(1)}$ ve $a^{(3)}$ parametrelerinin gösterimi.....	76
Şekil 3.9.	Rutenyum(II) aren kompleks serisi eğitim seti için 12 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tüm konformerler dahil).....	78
Şekil 3.10.	Rutenyum(II) aren kompleks serisi eğitim seti için 12 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tek konformer).....	79
Şekil 3.11.	Rutenyum(II) aren kompleks serisi 68 bileşik eğitim seti için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği.....	79

GİRİŞ

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

İdeal ilaç geliştirmedeki amaç daha etkili, daha az toksik ve daha az yan etkili olan ilaçlar elde etmektir. 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 1 milyar USD harcamayı gerektirmektedir. Sürecin bu kadar uzun olması, yeni ilaç geliştirilmesinin zorluğu hakkında ipucu vermektedir.

Deneyisel 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 İlaç Tasarımı, (Computer-Assisted Drug Design, CADD) ilaç geliştirme çalışmaları için ortaya çıkan bir tekniktir ve ilaç olarak kullanılan, biyolojik olarak aktif bileşiklerin optimizasyonu, tasarımı ve araştırılması aşamalarını içeren bilgisayar destekli tekniklerin, QSAR da dahil, çok geniş bir uygulama alanına sahiptir.

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.

Son yıllarda rutenyum kompleksleri düşük toksisitesi ve kanser hücreleri için yüksek seçiciliği sayesinde anti-kanser bileşiklerin geliştirilmesinde büyük ilgi odağı olmuştur. Nötröl ya da katyonik rutenyum(II) aren kompleksleri hem hidrofilik hem de hidrofobik özellikleri ve kararlılığı sayesinde metal bazlı anti-kanser ilaçların geliştirilmesinde büyük bir potansiyele sahiptir.

Bu çalışmada, rutenyum(II) aren kompleks serisinin farmakofor (Pha) grubunun belirlenmesi ve bileşiklerin nicel biyoaktivite tahmini, geliştirdiğimiz 4D-QSAR Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) metodu ile yapılacaktır. Çalışmanın ilk kısmında molekül yapıları, iskelet dinamizmine göre en düşük enerji halleri minimize edilerek olası konformerleri belirlenecektir. Bileşiğin iyonik yapısı (katyonik kısmı) hesaplanacaktır. Bu konformerlerin Hartree-Fock (HF) 3-21G temel seti ile sulu relatif enerji ve boltzmann dağılımına göre bulunma yüzdeleri belirlenerek bütün konformerlerin kuantum kimyasal hesaplamaları yapılacaktır. Bileşiklerin atom yükleri, bağ derecesi ve atomlar arası mesafe kullanılarak bileşiklerin her bir konformeri için üç boyutlu elektron konformasyonel uygunluk matrisleri (ECMC) hazırlanacaktır. Daha sonra en basit yapılı bileşiğin en düşük enerjili konformerinin ECMC'si referans alınarak diğer ECMC'ler belirli tolerans aralığında karşılaştırılarak aktiviteden sorumlu olan farmakofor grup (Pha) yani elektron konformasyonel alt matris (ECSA) belirlenecektir. Pha'yı etki eden yani aktiviteyi arttırıcı (AG) ve aktiviteyi azaltıcı gruba (APS) ait üç boyutlu elektron topolojik özellikler çıkartılacak ve biyolojik aktivite tahmini yapılacaktır. Aktivite hesaplamalarında kullanılmak üzere elektronik, geometrik ve fizikokimyasal özellikler gibi çok sayıda değişkenin hazırlanması, farmakofor grubun bulunması ve QSAR modellerinin geliştirilmesi 4D-QSAR çalışmalarında başarılı sonuçlar elde edilen EC-GA metodu ve EMRE paket programı kullanılacaktır. Yumurtalık kanser hücrelerine karşı etkili olabileceği düşünülen rutenyum(II) aren komplekslerinin biyolojik aktivitesine etki eden önemli değişkenlerin seçilmesi, aktiviteyi artıran ve azaltan grupların belirlenmesi için global optimizasyon modelleme ve similasyonu metodu olan genetik algoritma kullanılacaktır.

Bu çalışma kapsamında bileşik serileri eğitim ve test seti şeklinde sınıflandırılarak üç ve dört boyutlu (3D-, 4D-) QSAR modelleri oluşturulacaktır. Bu çalışmada belirli sayıda R,S yapısındaki bileşikler modellenerek farmakofor grubu ve aktiviteleri hesaplanacaktır. Modellerin geçerliliğini ve güvenilirliğini doğrulamak için LOO-çapraz doğrulama (Leave-one-out Cross Validation), regresyon, dahili ve harici doğrulama ve uyum korelasyon katsayısı (CCC) analizleri istatistiksel olarak yapılacaktır. Ayrıca aktiviteye etki eden ve genetik algoritma ile bulunan en uygun alt parametre setindeki her bir parametrenin katkısını bulmak için E istatistik yöntemi de bu çalışma kapsamında yapılacaktır. Çalışmanın sonucunda sentez edilmemiş aktivitesi bilinmeyen

yumurtalık kanserine karşı etkili yüksek aktiviteli inhibitörler olabilecek yeni bileşiklerin belirlenmesi hedeflenmektedir.

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. BİLGİSAYAR DESTEKLİ İLAÇ TASARIMI

İlaç keşfi ve yeni ilaçların tasarlanması deneme-yanılma ile ilerleyen disiplinler arası, zahmetli, zaman alıcı ve son derece pahalı bir süreçtir [1]. Deneysel yöntemler kullanılarak bir bileşiğin ilaç olarak kullanılabilmesi için geçen sürenin ortalama 10 yıl ve maliyetinin yaklaşık 1 milyar dolar olması nedeniyle harcanan süre ve maliyetin düşürülmesi amacıyla bilgisayar-destekli ilaç tasarım yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD) ve ilacın toksikolojisi ilaç sanayinde en hızlı şekilde gelişen çok önemli konular arasında yer almaktadır. Bilgisayar destekli ilaç dizaynındaki temel amaç, biyolojik aktivite ile bileşiğin kimyasal yapısından belirlenen moleküler özellikleri arasındaki mümkün olan lineer ve nonlineer matematiksel ilişkileri bulmak ve farklı QSAR modelleme yaklaşımlarını kullanarak ilaç olmaya aday bileşikler ortaya çıkarmaktır [2]. Molekülün yapısı ve biyolojik aktivitesi arasında bir ilişki olduğu temeline dayanan QSAR analizi, bu ilişkiyi çeşitli yapısal özelliklerin bir fonksiyonu olarak matematiksel bir eşitlikle ifade etmeye çalışarak genellikle aynı sınıfına ait olan bileşikler için biyolojik aktivite tahmini yapar. Aktivitenin kimyasal yapıdaki değişikliklere nasıl bağlı olduğunu açıklar [3]. QSAR çalışmaları temel olarak deneysel veri toplama, farmakor tanımlama, moleküler parametre oluşturulması ve seçilmesi, model kurulması ve modelin değerlendirilmesi basamaklarını içermektedir. Çoğu biyolojik özellikler, molekülün üç boyutlu konformerlerine dayanmasına rağmen 3D-QSAR metotlarında her ligand molekülü tek bir biyoaktif konformasyon ve yönelme ile temsil edilir. Diğer konformerler 3D-QSAR tekniklerinde analiz edilmez ve modellenmez. Genellikle en düşük enerjili konformer model oluşturulmasında kullanılır. Bileşiklerin yapıları ve biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için çok boyutlu QSAR teknikleri kullanılması daha uygundur. Hopfinger ve arkadaşları tarafından geliştirilen [4] ve 3D-

QSAR'ın bir uzantısı olarak düşünölen 4D-QSAR analizinde her bir ligand molekülü tek bir konformer yerine konformerler grubu ile temsil edilir.

İlaç tasarımında önemli bir yere sahip olan farmakofor kavramı bir bileşğin yapısındaki bazı kısımların belirli biyoalıcılarla güçlü bir şekilde etkileşirken, diğör kısımlarının etkileşimdeki rolünün daha az olduğı düşüncesine dayanır. Buna göre farmakofor, belli bir biyolojik aktivite gösteren ligand grubunun tüm aktif konformasyonlarında ortak olan biyolojik özelliklerin üç boyutlu bir haritası olarak tanımlanabilir [5]. Farmakofor tanımlama ve uygulamaları üzerine birçok metot geliştirilmiştir [6]. Elektron topolojik (ET) metot [7-9] ve elektron konformasyonel (EC) metot [10-13] farmakofor tanımlaması için kullanılan QSAR metotlarından iki tanesidir. EC metot ile sadece farmakofor tanımlama değil aynı zamanda doğrusal olmayan matematiksel modellere dayanarak biyoaktivite tahmini de mümkündür.

QSAR'da karşılaşılan temel problemlerden birisi de moleküler özellikleri karakterize edebilen uygun parametreleri kullanarak moleküler bilginin elde edilmesi ve matematiksel ilişki kurmak için bu parametrelere uygulanacak olan istatistiksel metodun seçilmesidir. Son yıllarda fiziksel ve kimyasal özellikleri belirten çok sayıda farklı moleküler parametreler tanımlanmıştır [14,15]. Moleküllerin fizikokimyasal ve yapısal özelliklerinin temsil edilmesinde kullanılan parametreler QSAR analizlerinin bir parçası olarak kuantum kimyasal hesaplamalardan elde edilirler ve molekülün aktivitesi bir şekilde bu parametrelerin değeri ile ilişkilidir. Fakat bir bileşik için oluşturulan parametrelerin hepsi aynı derecede öneme sahip değildir. Bu nedenle çok sayıda parametre içerisinden daha önemli olanları seçmek ve tahmin gücü yüksek modeller oluşturmak için birçok parametre seçim metodu mevcuttur. Temel bileşen analizi (principal-component analysis, PCA) [16], kısmi en küçük kareler (partial least-squares, PLS) [17] sinir ağıları (networks, NNs) [18] ve genetik algoritma (GA) [19] QSAR çalışmalarıda parametre seçimi için sıklıkla kullanılan yöntemlerden bazılarıdır.

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

1.2. QSAR (Nicel Yapı Aktivite İlişkisi) Metotları

Kimyasal yapıdaki 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. Biyolojik aktiviteleri bilinen benzer bileşiklerin kimyasal yapılarından yola çıkarak yeni ya da test edilmemiş kimyasalların biyolojik aktiviteleri (ya da özellik, reaktivite gibi) QSAR modelleri ile belirlenebilir.

Moleküllerin fizikokimyasal özelliklerini biyolojik aktivite ile nicel olarak ilişkilendiren ve “nicel yapı-aktivite ilişkisi, quantitative structure-activity relationship (QSAR)” olarak bilinen bu kavram ilk olarak 1960’ların başında Corwin Hansch [20] tarafından ortaya konuldu. 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.

Boyuta göre sınıflandırılan QSAR metotları zaman içerisinde 2D-QSAR’dan 3D-QSAR’a ve son zamanlarda da 4D-, 5D- ve 6D-QSAR’a [21] gelişmiştir. Günümüzde QSAR, 2D/3D/4D-QSAR yaklaşımlarını kullanan ligand temelli (reseptör yapısından bağımsız) ve 3D/4D-QSAR metotlarını kullanan reseptör-temelli (yapı-temelli) çalışmalar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Hansch-Fujita ya da 2D-QSAR olarak da bilinen geleneksel QSAR ile 3D-QSAR, oluşturdukları parametreler ve kullandıkları istatistiksel metotlar yönünden birbirinden ayrılırlar.

2D-QSAR modelleri ligand-reseptör etkileşimlerini fazlaca basitleştirmektedir ve bu parametreler ligand-reseptör arasındaki özel etkileşimleri modellemek için analizlerde yetersiz kalmaktadırlar. 2D-QSAR metodunun temel eksikliği hiçbir üç boyutlu bilgi içermemesidir. Böylece hem temel geometrik özellikleri hem de ligand-reseptör etkileşimini ve kovalent olmayan etkileşimleri (hidrojen bağı, elektrostatik etkileşimler ve Van der Waals kuvvetleri gibi) yönlendiren enerjik özellikleri dikkate almaz. Fakat

uygulamaları konjenerik (aynı türden olan) bileşikler ile sınırlıdır. 2D-QSAR analizi kantitatif ilişkileri elde etmek için lineer regresyon tekniklerini kullanır.

3D-QSAR adından da anlaşılacağı üzere model oluşturmak için molekülün üç boyutlu özelliklerini tanımlayan parametreleri kullanır. Çeşitli geometrik, fiziksel özellikler ve kuantum kimyasal parametreler ligandların üç boyutlu özelliklerini tanımlamak için kullanılabilirler. 3D-QSAR çalışmalarında molekülerin en uygun konformerlerin bulunması çok önemli bir parametre olmasına rağmen sadece her bir bileşiğin sadece bir konformeri kullanılmaktadır. Aktif bileşiğin doğru yönlenmiş tek konformerin belirlenmesi ve bioreseptör-ligand etkileşimi 3D-QSAR (CoMFA ve CoMSIA ilaç tasarımında en yaygın kullanılan metodlar) çalışmalarında ana problemlerinden biridir [22,23].

Biyoalıcı ve ligand arasındaki etkileşimleri daha iyi anlayabilmek için hesaplama açısından zahmetli olan daha yüksek boyutlu QSAR tekniklerini ele almak gerekir. Bunlardan 4D-QSAR her bileşik için birden fazla konformeri dikkate alır.

3D-QSAR metodlarında yer alan sınırlamaları ve eksiklikleri gidermek için Hopfinger ve arkadaşları tarafından 4D-QSAR yaklaşımı geliştirilmiştir. 4D-QSAR yaklaşımında eğitim ve test setindeki her bir ligand molekülü Hopfinger tarafından ilk defa önerilen konformerlerin dikkate alınarak yaptığı çalışmalardır. Bu metoda göre çoğu 3D-QSAR metodlarından farklı olarak, aktif konformasyon minimum enerjili tek konformer olmadığı fikrini ortaya atmıştır [4].

4D-QSAR yaklaşımının arkasındaki mantık; belli bir biyolojik aktiviteden sorumlu ligandların aktiviteleri arasındaki farklılığın, bu ligandların Boltzmann uzaysal dağılımlarıyla uyumluluk göstermesidir. 4D-QSAR yaklaşımındaki dördüncü boyut, birden çok konformasyon, üst üste çakıştırma (alignment) ve farmakofor örneklenmesini ve Boltzmann dağılımlarıyla ağırlandırılarak dâhil edilmesini ifade etmektedir. Bu yaklaşım özellikle reseptör yapısının bilinmediği durumlarda kullanışlı olup, bu alanda yapılan birçok çalışma mevcuttur [24,25]. 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 metod özellikle,

ligandın reseptöre bağlanma serbest enerjisi tahmin edilirken, reseptör yapısı bilinmediği zamanlarda kullanışlıdır [26].

5D-QSAR, ilaç reseptörleri statik yapılar olmadığı ve substrat (ligand) tarafından etkileneceği için birden fazla induced-fit modelini birleştirir. 5D QSAR tekniğinde farklı konformasyonel değişiklikler, alternatif bağlanma modelleri sunularak açıklanabilir [27].

6D-QSAR beşinci boyuta ilave olarak çözücü ve çözünen molekülleri arasında zayıf kovalent bağların oluştuğu çoklu çözünme modellerini de inceler [26,28]. Tablo 1.1’de QSAR analizlerindeki çok boyutluluk kavramı kısaca özetlenmiştir.

Tablo 1.1. QSAR yaklaşımlarının boyutlarına göre sınıflandırılması

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. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu çalışmada:

1. Semiempirik ve Hartree-Fock hesaplamaları yapmak için Spartan 08 ve 10 paket programları,
2. Her bir bileşiğin her bir konformerinin yapısını üç boyutlu olarak belirleyen topolojik matrisleri (Electron Conformational Matrix of Congruity, ECMC) hazırlayan ve aktivite hesaplamasında kullanılmak üzere bileşiğin özelliklerini gösteren sayısal parametreleri hazırlayan EMRE V2.0 programı,
3. ECMC matrislerini atomlara göre karşılaştırarak elektron konformasyonel alt matrisi (Electron Conformational Sub Matrix, ECSA) belirleyen ECSP programı,
4. Biyolojik aktiviteyi hesaplamaları yapmak üzere Matlab 7.0 [29] ile yazılmış program,
5. Yazılımların geliştirilmesi için Delphi 7.0 ve C programları,
6. HP Workstation (iş istasyonu) xw 8200, Fujitsu-siemens celcius iş istasyonu,
7. Core 2 Quad işlemcili 5 adet pc, Dual 2 core işlemcili 1 adet pc, HP Notebook,
8. Veri depolama aygıtı,
9. 10 kVA'lık online güç kaynağı kullanılmıştır.

2.2. Yöntem

Çalışmalarımızda kuantum kimyasal hesaplamaları yapmak üzere spartan'08 ve 10 programı kullanılmıştır. Kuantum kimyasal hesaplamalar içerisinde semi-empirik, HF, DFT, moller plessset (MP2) olmak üzere çeşitli hesaplama yöntemleri bulunmaktadır. Bu metotlar arasında en hızlı olan semiempirik metodudur. Fakat hesaplamaların biyolojik sistemler için HF ve DFT metoduyla sulu ortamda yapılması daha doğru ve güvenilir olduğundan 4D-QSAR modellemelerin sulu fazda elde edilen parametreler sayesinde özgünlüğü daha da artmaktadır. Bu nedenle hesaplamalarda HF 3-21G (sulu ortam) metodu kullanılmıştır. Çalışılan bileşiğin iyonik yapısı (katyonik kısmı) hesaplanmıştır. Teorik aktivite hesaplamaları için de Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma (EC-GA) metodu kullanılmıştır.

2.2.1. Elektron Topolojik Metot

3D-QSAR analizinde kullanılan yapı temelli farmakofor tanımlama metotlarından birisi de A.S. Dimoglo ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen elektron topolojik (ET) metottur [30]. ET metotta moleküler mekanik yöntemle bileşiklerin Z matrisini çıkartılmaktadır. Eski bir yöntem olan CNDO yöntemiyle elektronik ve geometrik hesaplamalar yapmaktadır. Bu metotta molekülün kuantum kimyasal hesaplamalardan elde edilen geometrik ve elektronik özellikleri elektron topolojik uygunluk matrisi (ETMC) denilen bir matris ile temsil edilir [9] ve her molekülün konformasyonel analiz ile seçilen tek bir konformer için üç boyutlu ETMC hesaplanarak farmakofor bulunur. ETM'de farmakofor sadece yüksek aktiviteli bileşiklerin tek konformerinde aranmaktadır. Oysa konformerler arasındaki relatif enerji farkı çok düşük olduğu için kolaylıkla birbirine dönüşebilmekte ve aralarında dinamik bir denge ortaya çıkmaktadır. ETM'de yüksek aktiviteli bileşiklerin alt matris elemanları (Pha, farmakofor) bulunmasına rağmen aktivitesi düşük olan bileşiklerin farmakofuruna ait alt matris elemanları bulunmamaktadır. Bu yöntemde QSAR için önemli olan aktivitenin belirlenmesi için matematiksel bir model ortaya konulamamaktadır.

2.2.2. Elektron Konformasyonel Metot

Bersuker ve çalışma arkadaşları, bileşiklerin konformerlerinin dikkate alınmasını gerektiğini savunarak farmakofor grubunu bulan ve kantitatif biyoaktivite hesabı yapabilen Elektron Konformasyonel Metodunu (ECM) geliştirmişlerdir. Bersuker'in

geliştirdiği bu metotta Pha'nın olmasına rağmen aktivite Pha dışındaki aktiviteyi kısmen veya tamamen azaltan ve sterik engele neden olan atom grupları tarafından azaltılabilir (APS, anti pharmacophore shielding) ya da arttırılabilir (AG, auxiliary group). Bu gruplar, Pha'nın biyoalıcı ile uygun etkileşimini engelleyen APS ve moleküldeki hidrofobisite gibi özellikleri sağlayan AG gruplarıdır [31]. EC metotta bileşikler elektron konformasyonel uygunluk matrisiyle (ECMC), aktiviteden sorumlu grubu temsil eden atomlar ise elektron konformasyonel alt matris (ECSA) ile temsil edilir.

2.2.2.1. Konformerler ve ECMC Matrislerinin Oluşturulması

EC metodunda öncelikle bileşiklerin konformerlerinin enerjileri değerlendirilir ve oda sıcaklığında popülasyonu yüksek olabilecek konformerler ayrılır. Daha sonra kuantum kimyasal metotlarla moleküllerin tüm konformerlerinin elektronik yapıları hesaplanır. Eğer enerjisi birbirine eşit ya da yakın olan birden çok konformer varsa bunlardan daha küçük enerjili olan tercih edilir, diğeri elimine edilir ve her molekül için elektron konformasyonel uygunluk matrisi (ECMC) oluşturulur.

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

2.2.2.2. Farmakofor Tanımlama

Pha çoğunlukla, kesin bir biyolojik aktivite sağlamak zorunda olan bileşiğin, kimyasal, yapısal ve fiziksel özelliklerinin kombinasyonlarını kapsayan bir grup özelliği olarak ifade edilir [31]. Reseptörün üç boyutlu yapısı bilinmediği durumlarda farmakofor tanımlaması, yeni farmakolojik ilaçların tasarımında bir anahtardır ve oldukça önemlidir. Pha modelleri, reseptör yapıları deneysel olarak açıklanamadığı zaman veya açıklanması zor olduğunda reseptör-ligand etkileşimini açıklamada kimyacılar yardımcı eder.

EC metodunda matrislerin hazırlanmasından sonraki adım, bileşiklerin ECMC'lerinde diyagonal ve non-diyagonal elemanları verilen belirli tolerans aralıklarında

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

Matrisleri karşılaştırmak için bileşik serisindeki istenilen yapı referans olarak seçilebilir. Çalışmalarda hangi bileşiğin hangi konformerinin referans olarak seçildiği belirtilmelidir. En basit yapıya bileşiğin de 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.

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

2.2.2.3. APS ve AG Grupları

APS ve AG grupları farmakofor dışında aktiviteye etki eden atom ya da atom grupları olarak tanımlanabilirler. 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 gruplar da (Out-of-Pha groups, OOP) bulunmaktadır. APS grupları biyoalıcı ile etkileşim esnasında sterik engel veya perdeleme yaparak aktiviteyi azaltıcı yönde etki gösterirler. AG grupları ise hidrofobisite gibi etkilerle aktiviteye katkıda bulunurlar. Bu atomların hidrofob özellikleri aktiviteyi artırıcı özellik gösterirler.

2.2.2.4. Aktivitenin Genel Formülü

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

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

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

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

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

Konformasyonel analiz, bilgisayar destekli ilaç tasarımı genelleştirilerek oldukça karışık olarak görülen bir problemdir ve çoğunlukla organik yapılara sahip ilaç moleküllerinin birçok konformeri vardır. QSAR çalışmalarında yaygın olarak kullanılan CoMFA ve CoMSIA metodlarında ya en düşük enerjili konformer kullanılmakta veya aktif konformer bulunma yoluna gidilmektedir. Bu nedenle bu problemi çözmek ve bütün konformerleri hesaba katmak için ilaç-biyolojik bağlanmasındaki enerji farklılıkları için, eşitlik 4.2 ile birlikte sıcaklığın ve enerjinin bir fonksiyonu olarak her bir konformerin Boltzmann dağılımını hesaba katarak n. bileşik için aktivite genel formülünü aşağıdaki eşitlik halinde elde ederiz:

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

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

A_l referans maddenin aktivitesi, A_n hesaplanması düşünülen maddenin aktivitesidir, m_n n. molekülün konformer sayısıdır, $[Pha]$ farmakofordur. R: gaz sabiti; T: Kelvin dir. Bu formülde δ , Kronecker δ fonksiyonunun bir çeşididir. Bu formülde sadece Pha'ı bulunduran konformerler aktiviteye katkıda bulunur. Bu katkılar onların APS ve AG gruplarının etkilerine göre ağırlıklı olarak alınır ve enerji aktif konformasyonlardaki moleküllerin relatif sayısına bağlı olarak değişir [31]. Bersuker eşitlik 2.3'de gösterilen formül ile bileşiklerin bütün konformerleri kullanılarak aktivite hesaplamalarının yapılmasını önermesine rağmen denklemi çözecek bir algoritma geliştiremediğinden dolayı bu denklemi sadeleştirerek, en düşük enerjili tek konformer için çözebilmiştir. Bu nedenle EC metodu bir 3D-QSAR çalışmasıdır [8,31-38]. Bersuker ise bileşiklerin konformerlerini de hesaba katmanın önemini vurgulamış olmasına rağmen tek konformerin üç boyutlu matrislerini kullanarak farmakofor grubunu belirlemiştir.

Yaptığımız çalışmalarda çoklu konformer kullanıldığında elde edilen sonuçların tekli konformer kullanıldığındaki sonuçlardan çok daha iyi olduğu kurulan modellerle ve geliştirilen EC-GA metodu ile gösterilmiştir [32-37,39]. Molekül setindeki bileşiklerin bilinen deneysel aktiviteleri kullanılarak yukarıdaki formül çözülür ve hesaplanan aktivite değeri, A_n^{hes} , deneysel aktivite değeri, A_n^{den} , ve M molekül sayısı olmak üzere, $\sum_n^M |A_n^{hes} - A_n^{den}|^2$ fonksiyonu üzerinden en küçük kareler yöntemi ve genetik algoritma kullanılarak değişken κ_j katsayıları elde edilir. Bu yolla elde edilen κ_j ile aktiviteleri bilinmeyen aynı tür başka bileşikler için aktivite tahmini yapılabilir.

2.2.3. Optimizasyon ve Genetik Algoritma

Optimizasyon; bir problemde belirli koşullar altında mümkün olan alternatifler içinden en iyisini seçmektir. Optimizasyon QSAR modellemesinde temel konulardan biridir ve model kurmak için gerekli olan parametrelerin seçiminde önemli bir rol oynamaktadır. Modellemede önemli olan nokta minimum sayıda parametre kullanarak tahmin gücü yüksek bir model geliştirmektir. Bu nedenle çok sayıda parametre içerisinde en iyi alt set seçilmelidir.

QSAR modellemelerinde yaygın olarak kullanılan optimizasyon yöntemlerinden birisi olan genetik algoritma, rasgele arama yöntemini kullanarak en uygun çözümü bulmaya çalışan, parametre kodlama esasına dayalı optimizasyon metodu olup biyolojik süreci modelleyerek fonksiyonları optimize eden gelişim algoritmasıdır. GA pek çok problem türü için uygun parametreler ile çalışıldığı taktirde optimuma yakın çözümler verir. GA'da amaç, doğal sistemlerde bireylerin çevrelerine uyum sağlama özelliğini dikkate alarak yapay sistemleri tasarlamaktır. GA geleneksel yöntemlerle çözümü zor veya imkânsız olan problemlerin çözümünde kullanılmaktadır [40]. EC metodunda verilen denklemi Bersuker çözemediğinden GA kullanılarak denklem çözülmüş ve EC-GA metodu geliştirilmiştir.

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

Kuantum kimyasal hesaplamalarına ve deneysel çalışmalara göre konformerler arası enerji farkı düşük olduğu için konformerler dinamik olarak davranmaktadırlar. EC-GA metodunda lineer olmayan en küçük kareler yöntemi (LSQNONLIN) ve genetik algoritma optimizasyon yöntemi kullanılarak daha önce çözülememiş nonlinear üstel bir fonksiyon olan denklem 2.3 çözülmüştür. EC-GA, farmakofor, AG ve APS gruplarının

belirlenmesi için EC metot ile aktiviteye etkisi ve katkısı en fazla olan en iyi parametre ve/veya parametre grubunu ortaya çıkarmak için genetik algoritma (GA) optimizasyon tekniği birleştirilerek oluşturulan yeni bir hibrid metod olup 4D-QSAR model çalışmaları için çok uygun olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda EMRE paket programına bileşiklerin bütün konformerlerinin Pha grubunun bulunması ve aktivite hesaplamalarının yapılması dâhil edilmiştir. Pha grubunu, AG ve APS gruplarını tanımlamak ve biyolojik aktivitelerini hesaplamak için EC-GA metodu kullanıldığında çok daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. 4D-QSAR çalışmalarında kullanılmak üzere sadece bir molekülün bir konformeri için çok sayıda (binlerce) parametre ortaya çıkmaktadır. Hazırlanan bu parametrelerin içinden aktivite üzerinde en etkili olan parametre seçimi örneğin 100 parametre içerisinde en iyi 10 parametrenin seçimi 1.73×10^{13} gibi bir işlem gerektirmektedir ve bunun için de normal bir bilgisayarda hesaplama için uzun (10-20 yıl gibi) süre gerekmektedir. Bir bileşik serisi için yaklaşık 1000 parametre hazırlandığını varsayarsak bu sayı çok daha artmakta ve bütün olasılıkları denemek neredeyse imkansız olmaktadır. EC-GA metodunda ilaç molekülünün aktivitesine etki eden en iyi parametreleri belirlemek ve kısa zamanda sonuca ulaşmak için genetik algoritma optimizasyon tekniği (en iyileştirme) kullanılmıştır. Bu metotta molekülü ve konformerlerini tanımlayacak binlerce parametre hazırlamak ve bunların içinden hem eğitim hem de test seti için en uygun olan parametreleri seçmek mümkündür. Genetik algoritma optimizasyon tekniği ile bir model oluşturduktan sonra bu modelin geçerliliğini ve deneysel aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivitelerini doğru tahmin etmek için bileşiklerden biri her defasında dışarıda bırakılarak çapraz doğrulama (leave-one-out cross validation, LOO-CV) yöntemi ile test edilir. Bu işlemin yapılması bileşik sayısı ve konformer sayısı kadar hesaplama süresinin artması dolayısı ile hızın o oranda yavaşlaması demektir. Hesaplama süresini kısaltmak ve daha iyi sonuç elde etmek ve yazılımların kullanılabilirliğini iyileştirebilmek için EMRE programı Linux ortamında paralelleştirilmiştir. Parametrelerin otomatik olarak seçilmesini sağlamak üzere Matlab ortamında genetik algoritma kodları yazılmıştır.

Çalışmada izlenen adımlar ve hangi aşamalarda hangi programların kullanıldığı Şekil 2.1’de gösterilmiştir. Geliştirilen EC-GA metodunun tamamı ilaç tasarımı EMRE yazılım sistemi şeklinde isimlendirilmiştir EC-GA metodu 3 temel adım bulunmaktadır.

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

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

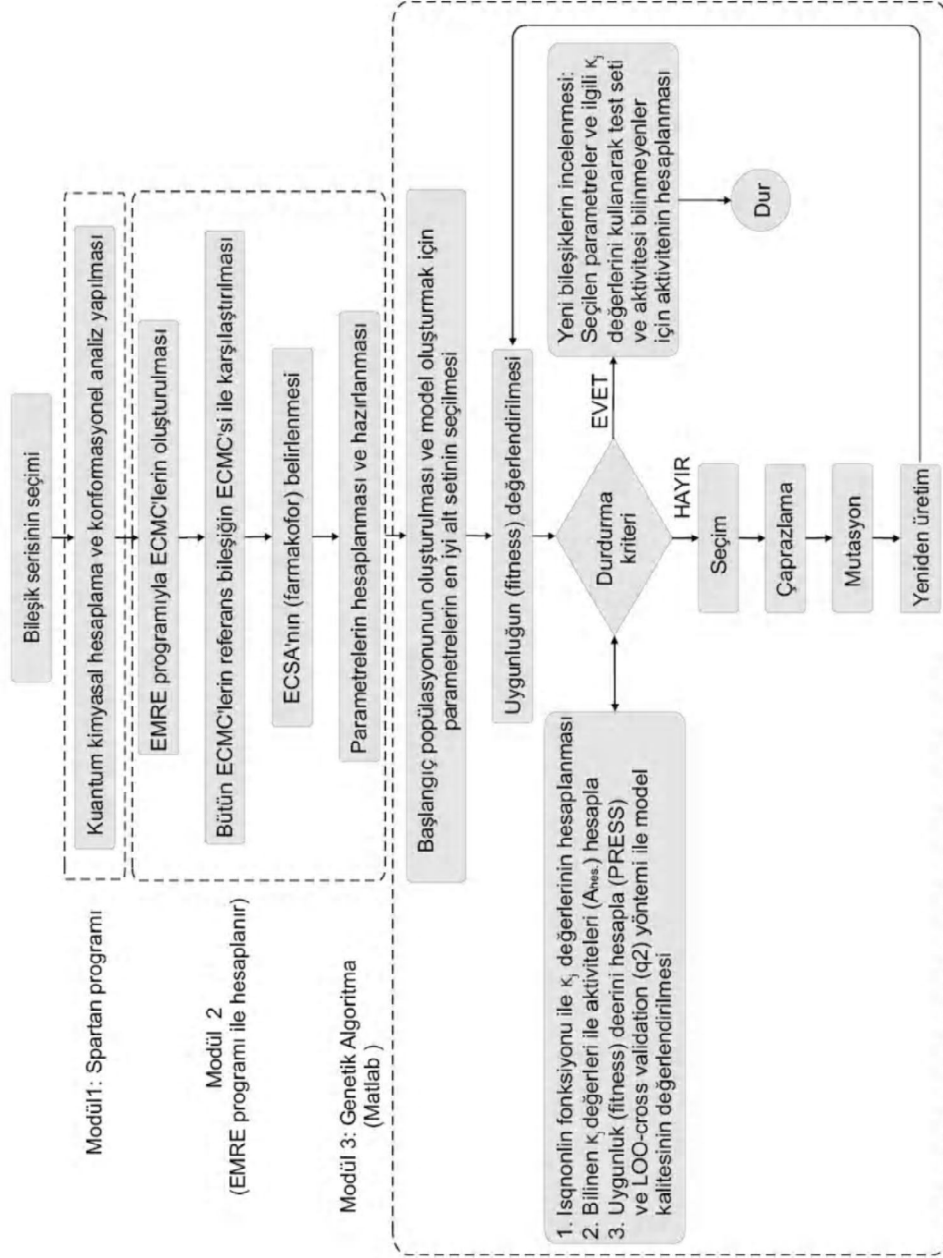
EC-GA metodu kapsamında daha önce gurubumuz tarafından farklı seriler üzerinde çalışmalar yapılmış bunlarda bir kısmı uluslararası dergilerde yayınlanmıştır [33,35,36,37,39].

Yapılan lisansüstü tezlerde çok sayıda bileşik için çalışmalar yapılmış bunlardan bazıları aşağıda verilmiştir.

Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin, nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin, artemisinin ve triazolpiridin oksazol serileri için çalışmalar yapılmış olup sonuçlar tezde verilmiştir [34]. Pirazol, benzotriazin, tetrahidrodibenzazosin, 4- (3-bromoanilino)-6,7-dimetoksikinazolin serileri için çalışmalar yapılmış olup sonuçlar tezde verilmiştir [41]. Penisilin türevleri için çalışmalar yapılmış olup sonuçlar tezde verilmiştir [42]. Kinolin serisi için çalışmalar yapılmış olup sonuçlar tezde verilmiştir [43].

1-[(2-hidroksietoksi)metil]-6- (feniltiyo)timin (HEPT), tetrahidro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2 (1H)-on ve -tion (TIBO), dihidro-alkil (yada siklo-alkil)tiyo-benzil-oksopirimidin (DABO), ve 2,3-Diaril-1,3-tiyazolidin-4-on serileri için çalışmalar yapılmış olup sonuçlar tezde verilmiştir [44].

Bu çalışmalarda geliştirilen 4D QSAR metodu ile oluşturulan modellerin benzer yapılara sahip yeni bileşiklerin tasarlanmasında kullanılabileceği görülmüştür.



Şekil 2.1.1. İlaç tasarımında EMRE yazılım sisteminin adımları

2.2.4.1. EMRE Yazılım Sistemi

Türkiye’de QSAR çalışmaları yapılmasına rağmen, henüz bu konuda program geliştirilmemiş olması, bu konuda çalışma yapan araştırma grupları paket programları yurtdışından yüksek ücretlerle temin etmek zorunda bırakmaktadır. Emre programı hem 3D- hem de 4D-QSAR çalışmalarında kullanılmak üzere Delphi, C+, Java ve Matlab dillerini kullanarak grubumuz tarafından algoritması geliştirilmiş yazılımlardır. Bu programın modülleri: 1: Kuantum kimyasal veya deneysel yöntemlerden elde edilen verileri kullanarak parametre hazırlamakta, 2: Bileşiklerin üç boyutlu elektron konformasyonel matrislerini oluşturmakta, 3: Bu matrislerin karşılaştırmasını yaparak biyolojik aktiviteden sorumlu farmakoforu bulmakta, 4: Matlabda yazılan kodlarla genetik algoritma tekniği ile optimizasyon yaparak aktivite ve LOO-CV hesaplamaları yapmakta, 5: Dahili, harici ve uyumluluk korelasyon katsayısı (CCC) ile doğrulama yapmaktadır. Akış diyagramı Şekil 2.1’de verilmiştir. EMRE programında istenildiği takdirde mulliken, elektrostatik, natural ve atomik valens yüklerine göre ve mulliken ve lowdin bağ derecesine göre veya bunların kombinasyonuna göre matrisler oluşturulup farmakofor grubu hesaplamaları yapılabilmektedir. EMRE programının ECSP (farmakofor bulma) modülü ise bileşiklerin en düşük enerjili tek konformerini hesaba kattığı gibi bütün konformerlerini de dikkate alarak belirli tolerans değerleri arasında tarama yaptığı gibi % bağıl sapma olarak dikkate alarak da hesaplamaları yapabilmektedir. Tarafımızdan geliştirilen bu program, istenilen sayıda ve istenilen bileşik serisi için çok rahatlıkla uygulanabilmektedir. Bu çalışmada geliştirilen yazılımlar TÜBİTAK tarafından desteklenen proje ile hizmet alımı şeklinde yapılmış olup bizim tarafımızdan belirlenen algoritma mantığı çerçevesinde yazılım mühendisleri ve programcılar tarafından yazılmıştır. Bu yazılımların Linux ortamda yeniden yazılmasıyla paralel ve çok çekirdekli bilgisayarlarda çalışmaya uygun olması nedeniyle çalışma sürelerinde iyileştirme olmuştur.

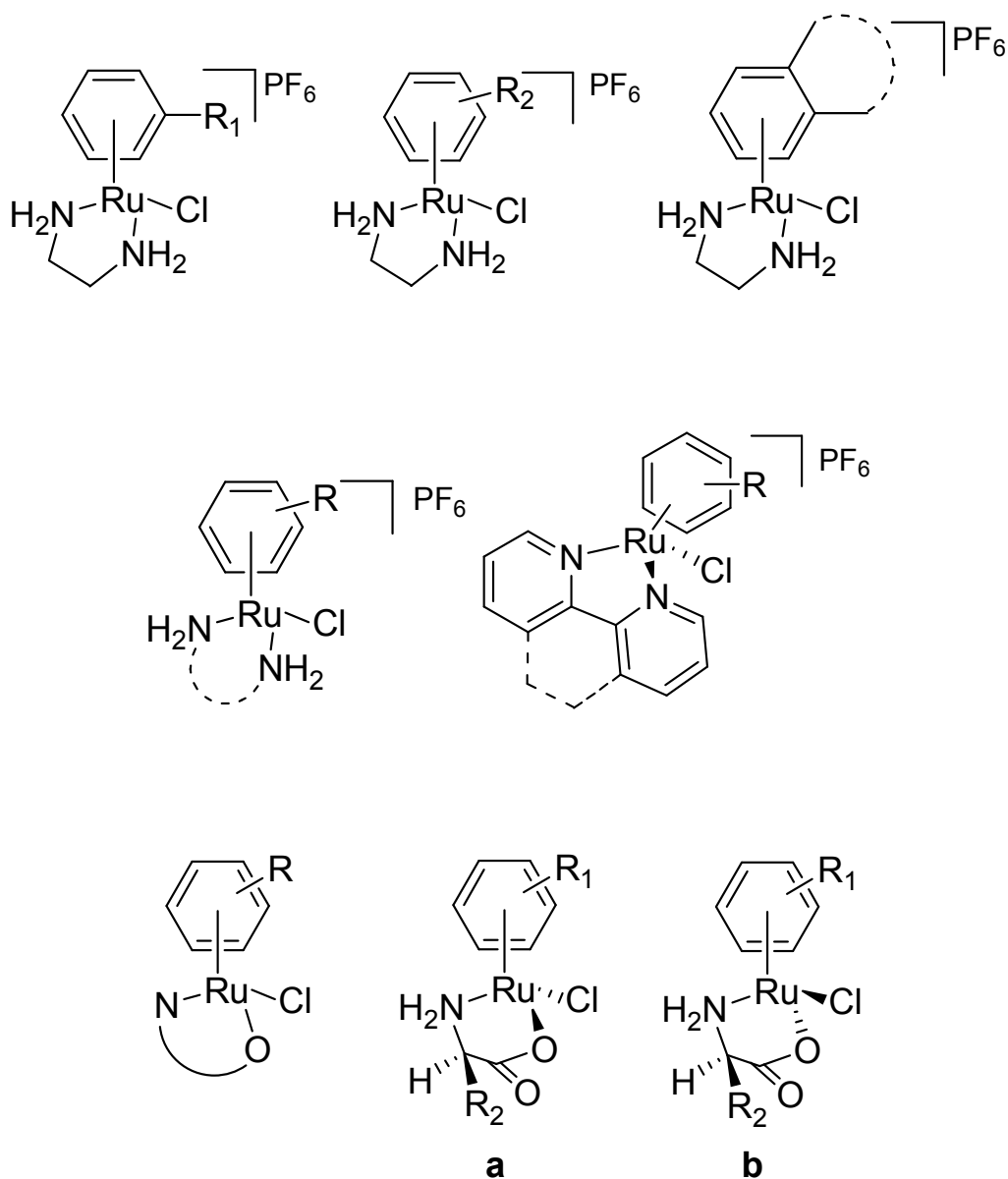
2.2.4.2. Adım 1: Bileşik Serisinin Seçimi

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

doğruluğuna ve sonuçların güvenilir olduğuna inandığımız rutenyum(II) aren kompleks türevleri [45,46] literatürden alınmıştır.

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

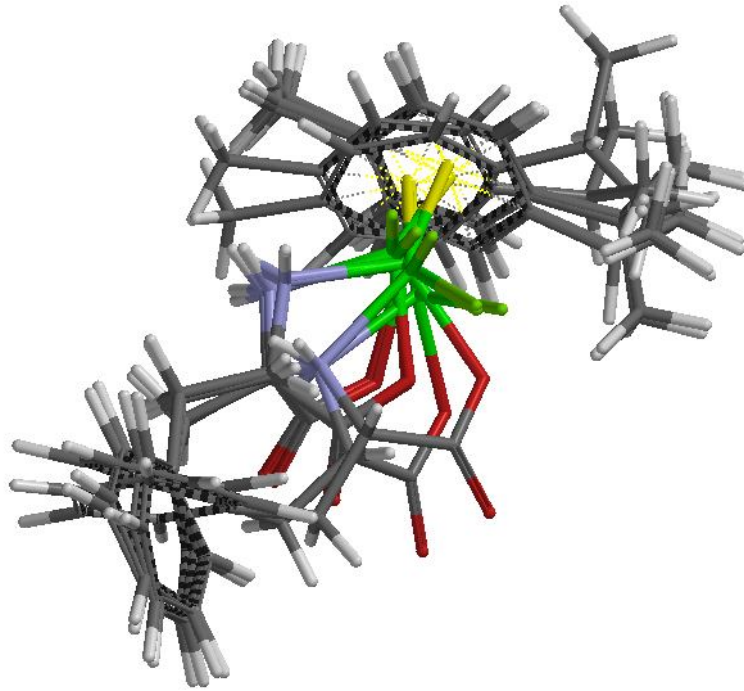
Tablo 2.1. Rutenyum(II) aren kompleks serisine ait temel iskelet



Rutenyum(II) aren kompleks türevleri

2.2.4.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz

Spartan programı ile bileşiklerin üç boyutlu yapıları çizilmiş ve semi-empirik PM3/Hartree-Fock 3-21 G* metotlarıyla kuantum kimya hesaplamaları yapılarak bileşikler optimize edilmiş, konformasyonel yapıları çıkartılmıştır. Boltzmann dağılımına göre herhangi bir bileşik için, enerji olarak bulunabilmesi mümkün konformerler arasında düşük enerjili konformerlerin nüfusu daha yüksek olacaktır. Bu konformerler diğerlerine göre aktivitede daha etkili olacağından, bileşiklerin 1.5–2 kcal/mol'den yüksek enerjiye sahip olan konformerleri olması durumunda elimine edilir. Konformerler en düşük enerjili konformer temel alınarak üst üste çakıştırılmıştır. Aynı yapıya sahip olan konformerlerden enerjisi daha yüksek olan silinmiştir. Şekil 2.2'de rutenyum(II) aren kompleks serisine ait 50. bileşiğin konformerlerinin üst üste çakıştırılma işlemi gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 50. bileşiğe ait 6 konformerin üst üste çakıştırılması

Yukarıda bahsedilen işlemler doğrultusunda rutenyum(II) aren kompleks serisindeki 50 nolu bileşik için konformasyonel analiz ve eliminasyon sonunda kalan 6 adet konformer için relatif enerji ve Boltzmann dağılım değerleri Tablo 2.2'de listelenmiştir. Relatif enerji değerleri ile Boltzmann dağılımları karşılaştırıldığında, relatif enerji değeri

azaldıkça Boltzmann dağılımı değerlerinin arttığı görülmektedir. Buna göre Boltzmann dağılımının yüksek olması oda sıcaklığında düşük enerjili olanların bulunma ihtimalinin daha fazla olduğunu gösterir.

Tablo 2.2. Rutenyum(II) aren kompleks serisindeki 50 nolu bileşiğe ait 6 adet konformeri için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri

Konformer No.	rel. E (kcal/mol)	Boltzmann Dağılımı
1	0.0000	0.5080
2	0.0601	0.4590
3	2.2386	0.0116
4	2.3018	0.0104
5	2.6794	0.0055
6	2.6858	0.0055

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.

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

2.2.4.4. Adım 3: ECMC'lerin Oluşturulması

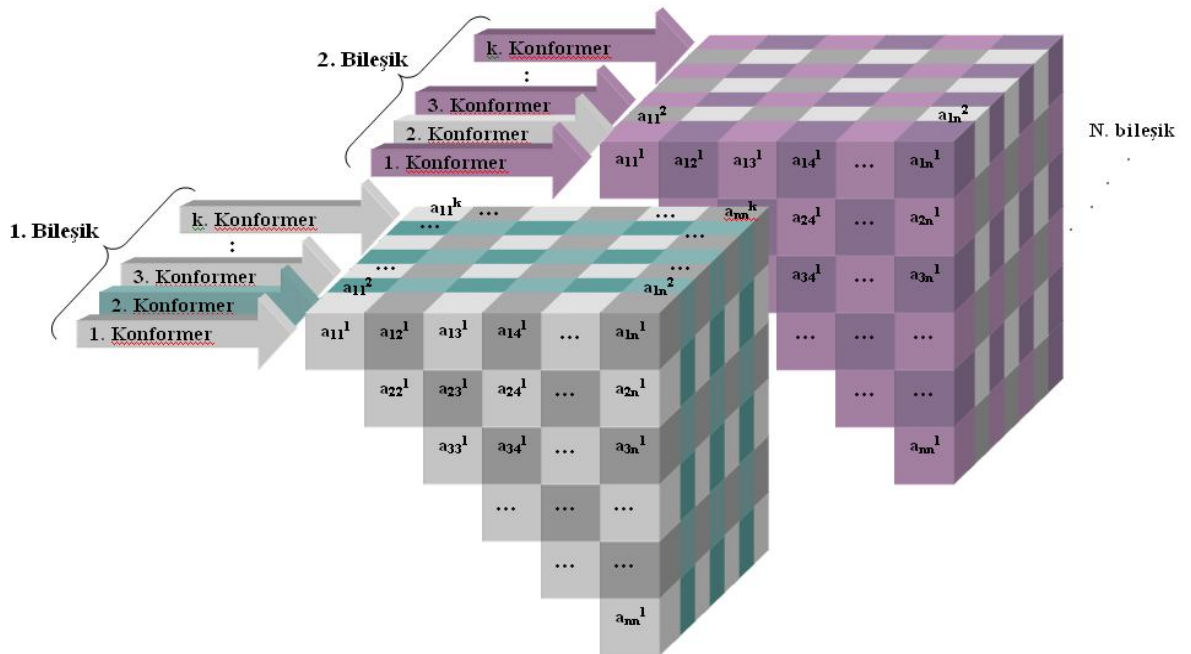
Bir önceki adımda kaydedilen *.txt dosyalarındaki bilgiler içerisinden atomik yükler ve kartezyen koordinatları, moleküle ait enerjiler elektron konformasyonel matrislere dönüştürülür. Moleküler özelliklerin (sterik durum, elektrostatik potansiyel ve hidrofobisite gibi) üç boyutta göz önüne alınması,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

Daha önceki çalışmalarımızda [32] 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 hazırlanırken bu çalışmada molekül yapısı en basit olan bileşik referans olarak seçilmiştir. Diyagonal elemanlarına göre simetrik olan bu kare matrisin sadece üst kısmını içeren üçgen matris

kullanılır. Matrisin diyagonal elemanları atomların elektronik özelliklerini tanımlayan atomik yüklerden (mulliken, elektrostatik, natural ve atomik valens yükler) 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 (mulliken ya da lowdin bağ derecesi) 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.

Şekil 2.3'te 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.

Çalışma grubumuz tarafından geliştirilen EMRE programı ile rutenyum(II) aren kompleks türevi bileşiklerin her bir konformeri için ECMC hazırlanmıştır.



Şekil 2.3. ECMC'nin üç boyutlu gösterimi

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

Referans bileşik ile diğer bileşiklerin köşegen matris elemanları (yükler) yük için belirlenen tolerans aralığında karşılaştırılarak yük değerleri arasındaki benzerlik karşılaştırılır. Referans molekülündeki her bir atomun yükü, diğer molekülün her bir atomunun yükü ile karşılaştırılır. İki matrisin diagonal elemanlarının değerleri arasındaki fark, tolerans değerini aşmayan matris elemanı tutulur, aşanlar ise ihmal edilir. Bunun için her iki matrisin 3x3 lük bütün alt matrisleri, 4x4 lük bütün alt matrisleri, ... ,nxn lik bütün alt matrisleri karşılaştırılmalıdır. Yani 21x21 lik bir referans matris ile 20x20' lik bir matrisin benzer alt matrisleri aranırken, en az $P(21,3) \times P(20,3) + P(21,4) \times P(20,4) + \dots + P(21,20) \times P(20,20) = 1.98 \times 10^{38}$ adet karşılaştırma yapılmalıdır. Ancak kullandığımız ECSP programı ile gereksiz eleman karşılaştırmasının önüne geçebilecek bir yapı ve algoritma tasarlanmıştır. Bu şekilde minimum tolerans değerinden maksimum tolerans değerine kadar belirlenen bir artış ile nxn'lik matris içerisindeki ortak matris elemanlarını ortaya çıkarmak için matrisin boyutu küçültülür. Bir sonraki aşamada sadece yük testinden geçen atomların mesafeleri karşılaştırılacağından önemli bir eleme gerçekleştirilmiş olur. Böylece karşılıklı atomlardan gruplar oluşturulacağından gereksiz karşılaştırma yapılmamış olur. Şöyle ki: Yükler karşılaştırılırken yükler farkı tolerans değerinden büyük olan atomlar zaten elenmişti. Testi geçen atomlardan ise referanstaki o atomun karşılığı olmayanlar da elenir. Eğer referansın o atomu için karşılık yoksa sadece başka atomların karşılığı olan atomlar elenir. Daha sonra yük testini geçen diagonal matris elemanlarının kesişim noktasında kalan non-diagonal elemanlar karşılaştırılır. Benzer şekilde mesafe için verilen tolerans değerini aşmayan matris elemanları tutulur, diğerleri elenir. Bu karşılaştırma işleminin tüm ECMC'ler için gerçekleştirilmesinden sonra, daha küçük boyutta çok sayıda alt matris elde edilir. Karşılaştırma sonucu ortaya çıkan olası alt matrisler içerisinde en iyi olanı belirlemek için ETM' de olduğu gibi farmakoforun bulunabilme ihtimalini gösteren P_a ve α_a ifadeleri kullanılmıştır [9,47]. Genellikle 0.6'dan büyük değerleri yeterli olarak kabul edilmiştir.

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

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

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

Karşılaştırma işleminde öncelikle bileşiklerin en düşük enerjili konformerleri dikkate alınır. Eğer yüksek aktiviteli bileşiklerin en düşük enerjili konformerleri ECSA'yı içermiyorsa, bu durumda daha yüksek enerjili konformerlerinde ECSA aranır. Genellikle ECSA için yüksek aktiviteli bileşiklerin tolerans değerleri, düşük aktiviteli bileşiklerinkinden daha düşüktür. Daha sonra herhangi bir tolerans sınırlaması getirmeksizin, en iyi ECSA için tüm bileşiklerin tüm konformerlerindeki maksimum tolerans değerleri belirlenir. Bu yaklaşımla bulunan alt matris (farmakofor) molekülün yapısal ve kimyasal özelliklerinin 3 boyutlu bir düzenlenmesini temsil eder.

Adım 3'te bahsedildiği şekilde hazırlanan ECMC'ler kullanılarak, ECSP adını verdiğimiz bir program ile rutenyum(II) aren kompleks serisi için farmakoforu temsil eden ECSA belirlenmiştir.

ECSP programı ile bileşiklerin en düşük enerjili tek konformerini hesaba katıldığı gibi bütün konformerlerini de dikkate alarak hesaplama yapabilmektedir. Ayrıca hesaplamaları belirli tolerans değerleri arasında tarama yaptığı gibi % bağıl sapma olarak veya her ikisinin karışımını dikkate alarak hesaplama yapabilmektedir. Ayrıca bileşiklerin spartan dosyalarındaki atom numaraları temel alınarak oluşturulmuş *.atm dosyasında bileşiklerin temel iskeletindeki atomların referans bileşiğine göre karşılıkları yer almaktadır. Bu dosya alt matris hesaplaması yapılırken atomların karşılaştırılmasında programın çalışma hızını arttırmakta ve büyük bir kolaylık sağlamaktadır. Aşağıda Şekil 2.4'te rutenyum(II) aren kompleks serisi için hazırlanmış atm dosyası örnek olarak gösterilmektedir.

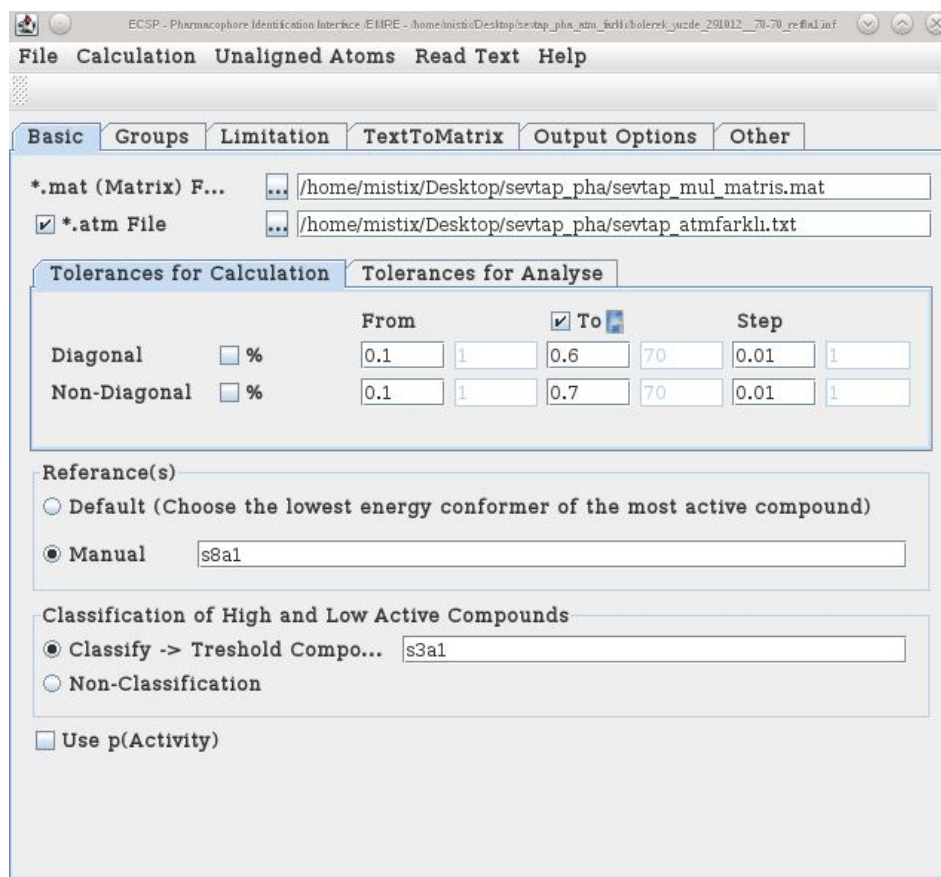
s1	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s2	C6	C5	C4	C3	C2	C1	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s3	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N2	C8	-	C7	N1
s4	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s5	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s6	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N2	C8	-	C7	N1
s7	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N2	C8	-	C7	N1
s8	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s9	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s10	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	CI1	N2	C8	-	C7	N1
s11	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	CI1	N2	C8	-	C7	N1
s12	C6	C5	C4	C3	C2	C1	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s13	C6	C1	C2	C3	C4	C5	Ru1	CI1	N2	C8	-	C7	N1
s14	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s15	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N2	C8	-	C7	N1
s16	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N2	C8	-	C7	N1
s17	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s18	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C8	-	C7	N2
s19	C2	C3	C4	C5	C6	C1	Ru1	CI1	N2	C7	-	C8	N1
s20	C2	C3	C4	C5	C6	C1	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s21	C2	C3	C4	C5	C6	C1	Ru1	CI1	N1	C7	-	C8	N2
s22	C5	C6	C1	C2	C3	C4	Ru1	CI1	N2	C7	-	C8	N1
s23	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N2	C7	-	C8	N1
s24	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C13	C8	C7	N2
s25	C2	C3	C4	C5	C6	C1	Ru1	CI1	N2	C7	-	C8	N1
s26	C2	C3	C4	C5	C6	C1	Ru1	CI1	N1	C12	C8	C7	N2
s27	C2	C3	C4	C5	C6	C1	Ru1	CI1	N2	C13	-	C8	N1
s28	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C8	-	C7	N2
s29	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C8	-	C7	N2
s30	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	CI1	N2	C7	-	C8	N1
s31	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	CI1	N2	C7	-	C8	N1
s32	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	CI1	N1	C8	-	C7	N2
s33	C3	C4	C5	C6	C1	C2	Ru1	CI1	N1	C8	-	C7	N2
s34	C3	C4	C5	C6	C1	C2	Ru1	CI1	N1	C8	-	C7	N2
s35	C2	C1	C6	C5	C4	C3	Ru1	CI1	N1	C8	-	C7	N2
s36	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N1	C8	-	C7	N2
s37	C3	C2	C1	C6	C5	C4	Ru1	CI1	N1	C19	-	C14	N2
s38	C3	C4	C5	C6	C1	C2	Ru1	CI1	N1	C19	-	C14	N2
s39	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	CI1	N2	C14	-	C19	N1
s40	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	CI1	N2	C14	-	C19	N1
s41	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	CI1	N2	C14	-	C19	N1
s42	C6	C5	C4	C3	C2	C1	Ru1	CI1	N2	C19	-	C13	N1
s43	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	CI1	N2	C19	-	C13	N1
s44	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	CI1	N2	C19	-	C13	N1
s45	C3	C2	C1	C6	C5	C4	Ru1	CI1	N1	C12	-	C11	O1
s46	C3	C2	C1	C6	C5	C4	Ru1	CI1	N1	C12	-	C11	O1
s47	C3	C2	C1	C6	C5	C4	Ru1	CI1	N1	C12	-	C11	O1
s48	C3	C4	C5	C6	C1	C2	Ru1	CI1	N1	C12	-	C11	O1

s49	C3	C2	C1	C6	C5	C4	Ru1	Cl1	N1	C12	-	C11	O1
s50	C3	C2	C1	C6	C5	C4	Ru1	Cl1	N1	C12	-	C11	O1
s51	C5	C6	C1	C2	C3	C4	Ru1	Cl1	N1	C14	-	C13	O1
s52	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	N2	C7	-	C16	O1
s53	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	O2	C7	C8	C13	O1
s54	C6	C1	C2	C3	C4	C5	Ru1	Cl1	O2	C7	C8	C13	O1
s55	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	O1	C13	C8	C7	O2
s56	C6	C1	C2	C3	C4	C5	Ru1	Cl1	O2	C7	C8	C13	O1
s57	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	O2	C7	C8	C13	O1
s58	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	O1	C13	C8	C7	O2
s59	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	O2	C7	C8	C13	O1
s60	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	O2	C7	C8	C13	O1
s61	C4	C5	C6	C1	C2	C3	Ru1	Cl1	O3	C7	C8	C13	O1
s62	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	O3	C7	C8	C13	O1
s63	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	Cl1	N1	C7	-	C8	N2
s64	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	Br1	N1	C7	-	C8	N2
s65	C6	C1	C2	C3	C4	C5	Ru1	I1	N1	C7	-	C8	N2
s66	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	I1	N2	C8	-	C7	N1
s67	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	Cl2	N1	C15	C14	C13	-
s68	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	N2	C8	-	C7	N1
s69	C2	C3	C4	C5	C6	C1	Ru1	Cl1	N1	C8	-	C7	N2
s70	C2	C3	C4	C5	C6	C1	Ru1	Cl1	N1	C8	-	C13	N2
s71	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	Cl1	N2	C7	-	C8	N1
s72	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	Cl1	N1	C8	-	C7	N2
s73	C5	C6	C1	C2	C3	C4	Ru1	Cl1	N1	C8	-	C7	N2
s74	C4	C3	C2	C1	C6	C5	Ru1	Cl1	N2	C7	-	C8	N1
s75	C4	C5	C6	C1	C2	C3	Ru1	Cl1	N1	C8	-	C7	N2
s76	C3	C2	C1	C6	C5	C4	Ru1	Cl1	N1	C12	-	C11	O1
s77	C3	C4	C5	C6	C1	C2	Ru1	Cl1	N1	C12	-	C11	O1
s78	C3	C4	C5	C6	C1	C2	Ru1	Cl1	N1	C12	-	C11	O1
s79	C3	C4	C5	C6	C1	C2	Ru1	Cl1	N1	C12	-	C11	O1
s80	C5	C4	C3	C2	C1	C6	Ru1	Cl1	N1	C14	-	C13	O1
s81	C5	C4	C3	C2	C1	C6	Ru1	Cl1	N1	C14	-	C13	O1
s82	C5	C4	C3	C2	C1	C6	Ru1	Cl1	N1	C14	-	C13	O1
s83	C5	C6	C1	C2	C3	C4	Ru1	Cl1	N1	C14	-	C13	O1
s84	C5	C6	C1	C2	C3	C4	Ru1	Cl1	N1	C14	-	C13	O1
s85	C5	C4	C3	C2	C1	C6	Ru1	Cl1	N1	C14	-	C13	O1
s86	C5	C6	C1	C2	C3	C4	Ru1	Cl1	N1	C14	-	C13	O1
s87	C4	C5	C6	C1	C2	C3	Ru1	Cl1	N2	C7	-	C16	O1
s88	C4	C5	C6	C1	C2	C3	Ru1	Cl1	O3	C7	C8	C13	O1
s89	C1	C6	C5	C4	C3	C2	Ru1	Cl1	O3	C7	C8	C13	O1
s90	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	N1	C7	-	C8	N2
s91	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	N2	C8	-	C7	N1
s92	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Ru1	Cl1	N1	C7	-	C8	N2

Şekil 2.4. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için hazırlanmış atm dosyası

Yukarıda bahsedildiği şekilde ECMC karşılaştırarak ECSA'nın bulunmasında kullanılan ECSP programına ait ara yüz Şekil 2.5'te gösterilmiştir.

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

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

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 S fonksiyonu kullanılır. Aktivite denkleminde hangi $a_{ni}^{(i)}$ parametrelerinin kullanılacağı belli değildir. Bunun için parametre seçim metodu kullanılmalıdır. Serideki tüm bileşikler için parametre havuzunu oluşturacak farklı parametreler belirlendikten sonra bu parametrelerin hazırlanması için, spartan çıktı dosyalarından ilgili veriler alınarak parametre seçimi için uygun formatta düzenlenir. Bunun için yine çalışma grubumuz tarafından Delphi 7.0 programlama dili kullanılarak yazılan EMRE V2.0 programı kullanılmıştır.

Bu çalışmada kullanılan parametreler termodinamik, kuantum kimyasal, elektrostatik ve geometrik olmak üzere 4 temel sınıfa ayrılabilir. Tablo 2.3'te her parametre sınıfına ait hangi parametrelerin hazırlandığı görülmektedir ve bunlardan bazıları aşağıda kısaca açıklanmıştır.

Tablo 2.3. Çalışmada kullanılan parametrelerin sınıflandırılması

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

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

LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) enerjisi (ϵ_{LUMO}): Bir moleküldeki en düşük enerjili boş orbitalin enerjisidir [48].

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

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

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

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

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

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

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

Kimyasal potansiyel (μ): Aşağıdaki formülle hesaplanır:

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

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

Elektrofilik indeks (ω): Donör ve akseptör arasındaki elektron alışverişi sırasında oluşan enerji azalmasının bir ölçüsüdür. $\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$ formülü ile ifade edilir [48].

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

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

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

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

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

1. Mulliken yük standart mulliken analizini kullanarak iki atom merkezinin yoğunluk/dalga fonksiyonunu alır ikiye böler, böylece herbir bileşen atomundaki elektron bulutunun yarısı alınmış olur.
2. Natural yükler mulliken yüklere benzerdir fakat büyük setler için matematiksel hesaplamalarla daha iyi sonuçlar elde edilir. Natural ve mulliken yükler herbir atomun yükünün kimyasal reaktivitesini saptamak için kullanılan en iyi yöntemlerdir.
3. Elektrostatik yük bütün dalga boylarının meydana getirdiği elektrostatik alandan yüklerin oluşturulduğu sayısal bir metottur. Molekül ya da atomun elektrostatik potansiyelinin yarısı söz konusu olduğunda elektrostatik yükü kullanmak daha uygundur.

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

Bağ açısı: Bir molekülde üç atom arasındaki açıdır.

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

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

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

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

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

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

Kararlılık İndeksi:

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

Aktivasyon Enerji İndeksi:

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

Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi:

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

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

Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi:

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

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

ε_{LUMO} , en düşük boş molekül orbital enerjisi

C_{iLUMO} , en düşük boş molekül orbital katsayısı [49].

Q-minus: En büyük negatif yüküdür.

HBA: Hidrojen bağ alıcısı

HBD: Hidrojen bağ vericisi

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

Alt matrisin belirlenmesinden sonra hazırlanan parametreler kullanılarak eşitlik 2.3'te verilen formülle aktivite hesaplanır. Parametre sayısından dolayı, hangi parametrelerin üzerinden işleme devam edileceğine karar vermek çok zordur. Bunun için, üzerinde çalışılan proses hakkında gerekli alt yapıyı bilmek, anlamak ve prosesi modellemek için sayısal çözüm metotlarına ihtiyaç vardır. Bu çalışmada problemi çözmek için MATLAB 7.0 programında optimizasyon metotlarından olan genetik algoritma tekniğini kullanan yeni bir kod yazılmıştır. GA tekniği, çözüm uzayının büyüklüğüne rağmen iyi bir çözüme kısa zamanda yakınsamaktadır. Genetik algoritma rastlantısal arama tekniklerini kullanarak çözüm bulmaya çalışan, parametre kodlama esasına dayanan sezgisel bir arama tekniğidir [50].

Bu çalışmada genetik algoritma optimizasyon tekniği içerisinde yer alan lsqnonlin komutu kullanılacaktır. Lsqnonlin en küçük kareler yöntemini kullanarak lineer olmayan problemleri çözer ve sürekli fonksiyonların minimize edilmesinde kullanılır [35]. Programda kullanıcının tanımlayacağı sayıdaki popülasyon, yine kullanıcının tanımlayacağı sayıda alt parametre setinden rastgele oluşturulur. Yani parametre listesinden rastgele seçilen parametrelerle popülasyon sayısı kadar alt parametre seti oluşturulur. Popülasyondaki her bir alt parametre seti lsqnonlin fonksiyonuna gönderilerek κ değerleri hesaplanır. Her alt parametre seti için uygunluk fonksiyonunun değeri hesaplanır ve fonksiyonun aldığı değere göre her bir alt set küçükten büyüğe doğru sıralanır. Kullanıcının belirlediği sayıda en iyi alt parametre seti seçilir (elit count) ve kalan alt setler silinir. Matristen rastgele iki satır (κ seti) seçilir. Bu iki κ seti rastgele noktalardan çaprazlanarak yeni setler oluşturulur. Matrisin kalan kısmının %75'i çaprazlama işlemiyle oluşturulur. Kalan kısmın ise %0.015'i mutasyon olarak adlandırılan işlemle oluşturulur. Bunun için rastgele seçilen bir alt parametre setinin yine rastgele seçilen bir elemanı, parametre listesinden seçilen bir parametre ile değiştirilir. Popülasyonun kalan kısmı ise parametre listesinden rastgele seçilen parametrelerle doldurulur. Bu şekilde yeni popülasyondaki yeni alt parametre setleri için uygunluk değerleri hesaplanır ve aynı işlemler tekrar edilir. Böylece iyi olan alt parametre setleri için κ değerleri tutulur, kötüler elimine edilir.

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

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

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

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

N: Eğitim setindeki bileşiklerin toplam sayısı

P: Seçilen parametre sayısı

2.2.4.8. Adım 7: Model Doğrulama

QSAR modelinin gücünün ve tahmin yeteneğinin değerlendirilmesi işlemine model doğrulama denir. Model doğrulama, sonuçların tekrarlanabilirliğini ve geliştirilen modelin istenilen uygulama için uygun olup olmadığını belirler. Çalışmalarda κ_j adedi (aynı zamanda alt parametre setindeki parametre sayısı), popülasyon sayısı ve κ_j limitleri değiştirilmesiyle farklı denemeler yapılarak farklı birçok sonuç elde edilir. Bu şekilde her alt parametre seti ve bunlara karşılık gelen κ_j değerleri kullanılarak bir model oluşturulur. Bunlar içerisinde en iyi modeli belirlemek için en yüksek R^2 (regresyon katsayısı) ve en düşük standart hataya (se) sahip olan model aranır. R^2 hesaplanan değerlerin birbirlerini ne oranda temsil ettiğini gösterirken, standart hata doğru değerden ne kadar sapma olduğunu ifade eder. R^2 ve standart hata değerlerini hesaplamak için sırasıyla eşitlik 2.16 ve 2.17 kullanılır:

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

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

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

İstatistiksel olarak elde edilen sonuçlara karar vermek için daha çok R^2 değerinin 1'e, standart hata değerinin sıfıra yakın olması gerekir. Ancak bu şartlar sağlandığında elde edilen sonuçların kesinliği ve doğruluğu iyidir denilebilir. QSAR modellerinin önemli karakteristiklerinden biri de tahmin gücüdür. Model geçerliliği dâhili (internal) ve harici (external) doğrulama (validation) teknikleri ile test edilmelidir [13,31].

2.2.4.8.1. Dahili Doğrulama (İnternal Validation)

PRESS (The predictive residual sum of squares) model geçerliliğini ölçmek için geçerli örnek sayısı için çapraz doğrulama (LOO cross validation) temelli standart bir indekstir. PRESS gözlemlenen aktivite değerleri ile tahmin edilen aktivite değerleri arasındaki farkın kareleri toplamıdır. QSAR çalışmalarında çapraz doğrulama LOO-CV işlemi tüm veriyi kullanmayı sağlayan bir metottur. İncelenen bileşik serisi rastgele eğitim ve test seti olmak üzere 2 kısıma ayrılır. Eğitim setindeki her bir bileşik sırasıyla birer kez dışarıda bırakılarak model kurulur. Kurulan bu model dışarıda kalan bileşiğin aktivitesini tahmin etmekte kullanılır. Denklem 2.18'de gösterilmiştir [51-53].

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

Burada A_n^{den} deneysel aktivite değerlerini, A_n^{hes} ise LOO çapraz doğrulama metodu ile hesaplanan aktivite değerlerini göstermektedir. Modelin tahmini performansının bir ölçümü olarak çapraz doğrulama katsayısı karesi (q^2) eşitlik 2.18 ile hesaplanmaktadır. q^2 değerinin 0.55'den büyük olduğu QSAR modellerinin kabul edilebilir olup, q^2 nin 1'e yakınlığı kurulan modelin doğruluğunu gösterir [50,51].

2.2.4.8.2. Harici Doğrulama (External Validation)

Harici doğrulama 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 doğrulamada q^2 hesaplamak için Schüremann ve arkadaşlarının kullandığı iki farklı eşitlik (2.19 ve 2.20) vardır [54]. Nicola C. tarafından 2011 yılında yayımlanan çalışmada QSAR yönteminin güvenilirliğini daha da artırmak için üçüncü bir eşitlik daha ileri sürülmüştür (2.21) [51]. Bu çalışma kapsamında ilk defa q^3 (eşitlik 2.21) ve CCC (Uyum Korelasyon Katsayısı) (eşitlik 2.22, 2.23, 2.24) eşitlikleri 4D-QSAR çalışmasında kullanılmıştır. Uyum korelasyon katsayısı kavramsal ve basit istatistiksel bir parametre olup yeni kimyasalların aktivitelerinin tahmin edildiği QSAR metodunun harici doğrulamasında bir kriter olarak değerlendirilir. Uyum korelasyon katsayısının bir modelin harici ve tahmin edici olarak en sınırlayıcı kriter olduğu bulunmuştur. Ayrıca diğer doğrulama kriterleriyle karşılaştırıldığında uyum korelasyon katsayısının iyi bir kararlılığa sahip olduğu ve beklenildiği gibi data dağılımı arttıkça uyum korelasyon katsayısının azaldığı görülmüştür. Chirico ve arkadaşları, uyum korelasyon katsayısının diğer doğrulama kriterleriyle karşılaştırıldığında iyi bir kararlılığa sahip olduğunu ve bir QSAR metodunun gerçek tahmin ediciliğinin değerlendirilmesinde tek doğrulama ölçütü olabileceğini ileri sürmüşlerdir [51]. Uyum korelasyon katsayısı eğitim, test seti ve bileşiklerin tamamı için çözülür.

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

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

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

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

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

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

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

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

Elde edilen modeller, istatistiksel analiz sonucu elde edilen R^2 , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} ve ccc değerlerine göre değerlendirilerek en iyi alt parametre seti ve model belirlenir. En iyi alt parametre seti ve bunlara karşılık gelen κ_j değerleri kullanılarak aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivitesi eşitlik 2.3 kullanılarak hesaplanır.

Genetik algoritma ile en iyi model, dolayısıyla da bu modeli oluşturan en iyi parametreler belirlendikten sonra, alt parametre setindeki parametrelerden hangisinin biyolojik aktiviteye katkısının daha fazla olduğunu tahmin etmek için E-statistik [55,56] tekniği kullanılır. Bu teknikte alt parametre setindeki her bir parametre sırasıyla ihmal edilip kalan parametrelerle model oluşturulur. İhmal edilen parametrenin etkisi, oluşan model yorumlanarak belirlenir. Bu işlem her parametre birer kez çıkarılıncaya kadar tekrarlanır. E değerinin büyümesi parametrenin katkısının az olduğu anlamına gelmektedir. E değerini hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılır:

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

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

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Bileşik Serilerinin Seçimi

Bölüm 2 Adım1-2’de açıklandığı gibi çalışmada kullanılan yapısal ve deneysel veriler literatürlerden alınmıştır ve seri için kuantum kimyasal hesaplamalar ve konformasyonel analiz yapılmıştır. Çalışmada rutenyum(II) aren kompleks serisi kullanılmıştır. İncelenen bileşik serisi içerisinde belirli sayıda kiral bileşikler olup, enantiomerlerin (R,S) aktivite üzerine etkisi incelenmiştir. İlgili serilere ait yapısal ve deneysel veriler Tablo 3.1’de verilmiştir. Tabloda bileşiklerin temel iskeletleri, bağlı olan süstitüentler, konformer sayıları, deneysel ve model1-model2 için teorik aktivite değerleri yer almaktadır.

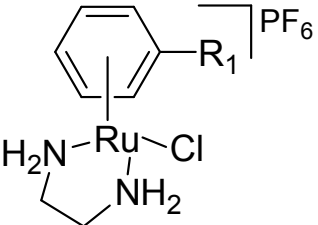
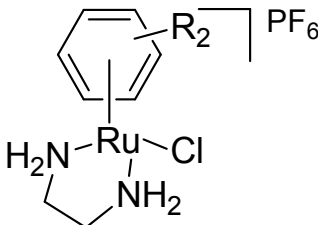
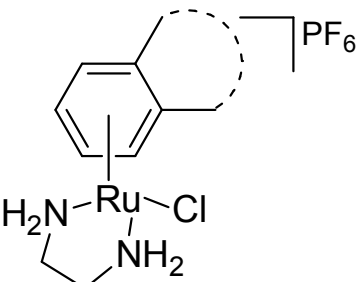
3.1.1. Rutenyum(II) Aren Kompleks Türevleri

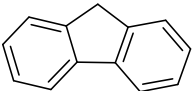
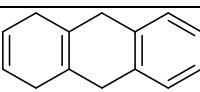
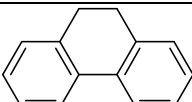
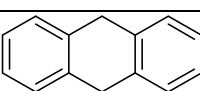
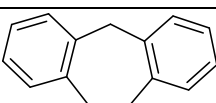
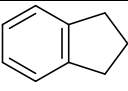
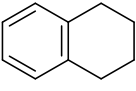
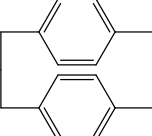
Rutenyum komplekslerinin antikanser ajanları olarak tasarımı son zamanlarda çok ilgi çekmektedir [57,58]. Metal-karbon bağları içeren organometalik rutenyum(II) aren kompleksleri antikanser ajan işlevi görmektedir [59,60]. Bazı rutenyum(II) aren komplekslerinin kolon, pankreas ve akciğer hücrelerine karşı aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu kompleksler A2780 insan yumurtalık kanser hücrelerine karşı en aktif moleküllerdir [45].

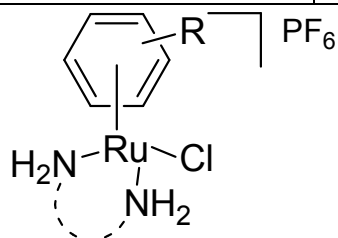
Rutenyum(II) aren komplekslerinin 4D-QSAR ile incelenmesi şüana kadar literatürde yer almamış olup ilk defa bu tez çalışması kapsamında yapılmıştır. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde deneysel aktivitesi bilinen ve aktivite tahmini için model kurulmasında kullanılan 68 adet bileşik yer almaktadır. Bileşiklerden 15 tanesi kiral özellik göstermektedir. Bu bileşiklerin bazıları tek kiral atom içerirken, bazıları ise

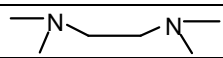
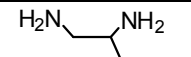
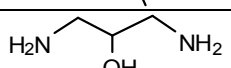
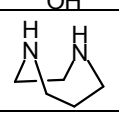
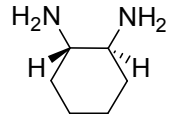
birden fazla (2 ve 3) kiral merkez içermektedir. Yapıdaki kiral atomları belirtmek için rutenyumdan başlanarak iskelet yapısındaki dallanmış gruplara yakın olan atomlara sırasıyla en küçük numara verilmiştir (Ru1-N2-C3-C4-N5). 69-92 numaralı bileşiklerin deneysel aktivitesi ise bulunmamaktadır. Bu bileşikler Tablo 3.1’de aktivitesi bilinmeyen bileşikler olarak dikkate alınmış ve model kurulmasına dahil edilmemiştir. Seriyeye ait bileşiklerin temel iskeletleri, bağlı olan sübstituentler, konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri verilmiştir (Tablo 3.1).

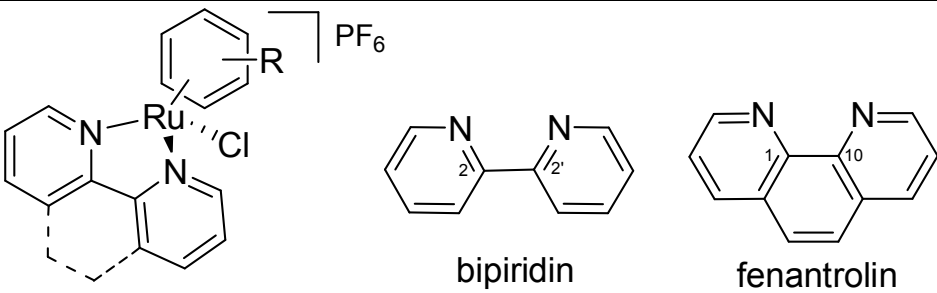
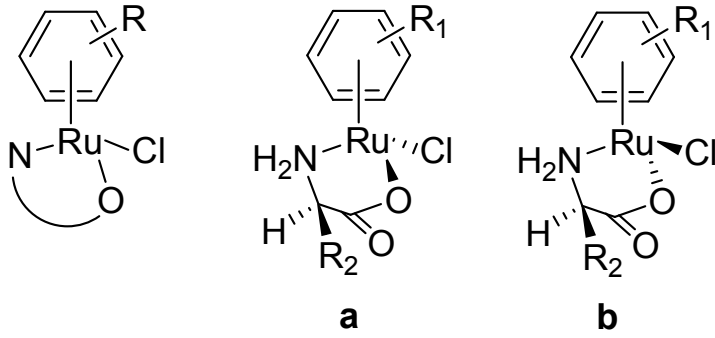
Tablo 3.1. Rutenyum(II) aren kompleks serisine ait temel iskelet, sübstituentler, konformer sayıları, bileşiklere ait enantiomerler ve deneysel aktivite değerleri

 					
No	R ₁	R ₂	KS ^a	En ^b	A ^{den}
1	OPh		3	-	4.7447
2	COPh		3	-	4.2596
3	CONH ₂		2	-	4.4815
4	CH ₂ OH		3	-	4.0000
5	Br		1	-	4.2218
6	COOMe		1	-	4.2518
7	COOEt		6	-	4.2840
8	H		1	-	4.6990
9	Ph		1	-	5.3010
10		1-Me,3-iPr (p-simen)	2	-	5.0000
11	CMe ₂ Ph		3	-	4.9586
12		Me ₆	1	-	5.0458
13		1,2-Ph	1	-	4.0000
14		1,3,5-Ph	1	-	5.5229
					
No	Aren		KS ^a	En ^b	A ^{den}

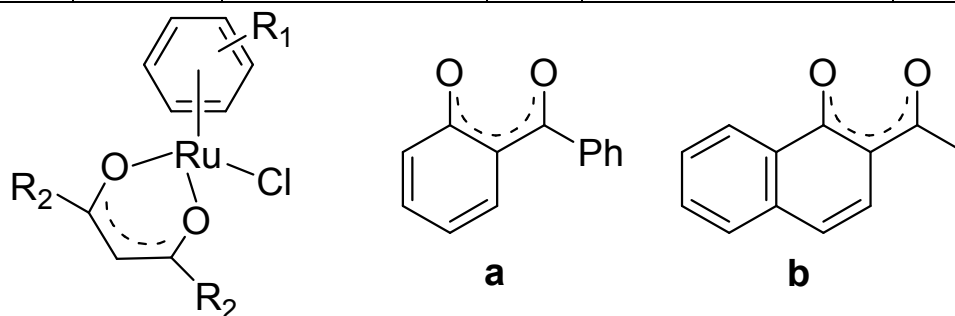
15	 fluoren (flu)	1	-	5.6990
16	 tetrahidroantrasen (tha)	1	-	6.3979
17	 5,6-dihidrofenantren(dhf)	1	-	6.0000
18	 dihidroantrasen (dha)	1	-	5.6990
19	 dibenzosuberan (dbs)	1	-	5.0969
20	 indan	1	-	5.0969
21	 tetralin	1	-	4.6990
22	 siklofen	1	-	4.0000



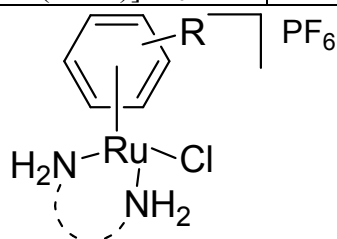
No	Aren	Diamin	KS ^a	En ^b	A ^{den}
23	p-simen		3	-	4.0000
24	p-simen		2	-	5.0000
25	İndan		1	Ru1(S)-C3(S)	5.0969
26	İndan		4	-	4.0000
27	İndan		1	N2(S)-N5(S)	4.3010
28	İndan		1	C3(S)-C4(R)	4.6198

					
No	Aren	Diamin	KS ^a	En ^b	A ^{den}
29	p-simen	dab	2	-	4.9586
30	İndan	4-Me-dab	1	Ru1(S)	5.3979
31	İndan	4,5-Me ₂ -dab	1	Ru1(R)	4.8539
32	bifenil	dab	1	-	5.3010
33	Tetralin	dab	1	-	4.8861
34	Dha	dab	1	-	5.1549
35	Tha	dab	1	-	4.6383
36	p-simen	3-hidroksi-dab	4	Ru1(S)	4.4949
					
No	Aren	bipiridin	KS ^a	En ^b	A ^{den}
37	İndan	bip	1	-	4.0000
38	Bip	bip	1	-	4.0000
39	İndan	4,4'-Me ₂ -bip	1	-	4.0000
40	İndan	4,4'-(CO ₂ Me) ₂ -bip	1	-	4.0000
41	İndan	4,4'-(CHOH) ₂ -bip	1	-	4.0000
42	İndan	phen	1	-	4.2840
43	İndan	2,9-Me ₂ -phen	1	-	4.3010
44	İndan	(PhSO ₃ Na) ₂ -phen	1	-	4.0000
					
No	Aren	N,O-şelat ligand	KS ^a	En ^b	A ^{den}
45	p-simen	glisin	2	Ru1(R)	4.0000

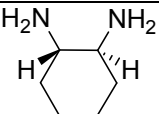
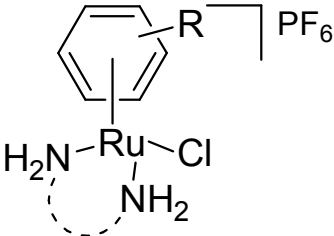
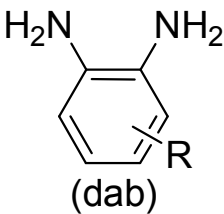
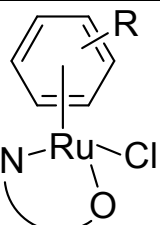
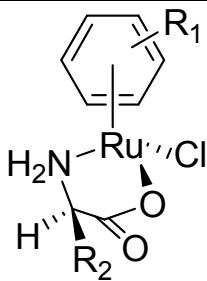
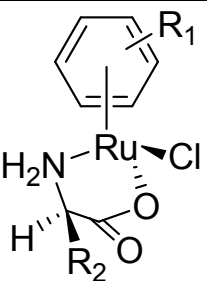
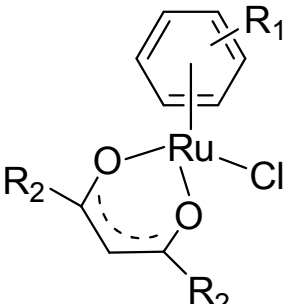
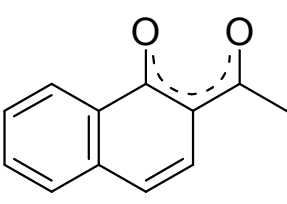
46	p-simen	L-alanin	2	Ru1(R)-C3(S)	4.0000
47	p-simen	D-alanin	2	-	4.0000
48	p-simen	β -alanin	2	-	4.0000
49	p-simen	L-fenilalanin	6	Ru1(R)-C3(S)	4.0000
50	p-simen	D-fenilalanin	5	Ru1(R)-C3(R)	4.0000
51	Bip	L-prolin	1	Ru1(S)-N2(S)-C3(S)	4.0000
52	p-simen	8-hidroksikinolin	1	Ru1(S)	4.0000



No	Aren	R ₂	KS ^a	En ^b	A ^{den}
53	p-simen	CH ₃	5	-	4.7212
54	Bip	CH ₃	1	-	4.6778
55	Benzen	CH ₃	2	-	4.3010
56	İndan	CH ₃	2	-	4.3010
57	Dha	CH ₃	1	-	4.1549
58	p-simen	Ph	2	-	4.9586
59	p-simen	CMe ₃	4	-	4.8539
60	p-simen	CF ₃	3	-	4.0000
61	p-simen	a	3	Ru1(R)	4.0000
62	p-simen	b	1	Ru1(R)	4.0809
No	Kompleks		KS ^a	-	A ^{den}
63	[(η^6 -p-simen)RuCl(CH ₃ CN) ₂]PF ₆		4	-	3.8239
64	[(η^6 -p-simen)RuBr(CH ₃ CN) ₂]PF ₆		4	-	3.8239
65	[(η^6 -C ₆ H ₆)RuI(en)]PF ₆		1	-	4.6990
66	[(η^6 -p-simen)RuI(en)]PF ₆		2	-	5.0969
67	[(η^6 -p-simen)RuCl ₂ (izonikotinamit)]		1	-	3.8239
68	[(η^6 -C ₆ H ₅ C ₆ H ₅)RuCl(en-Et)]PF ₆		3	Ru1(S)-N2(R)	5.2218



No	Aren	Diamin	KS ^a	En ^b	A ^{den}
69*	İndan	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	1	Ru1(R)-C3(S)	-
70*	İndan		1	N2(R)-N5(S)	-

71 [*] -72 [*]	İndan		1	C3(R)-C4(S) C3(R)-C4(R)	-
  (dab)					
No	Aren	Diamin	KS ^a	En ^b	A ^{den}
73 [*]	İndan	4-Me-dab	1	Ru1(R)	-
74 [*]	İndan	4,5-Me ₂ -dab	1	Ru1(S)	-
75 [*]	p-simen	3-hidroksi-dab	4	Ru1(R)	-
  a  b					
No	Aren	R ₂	KS ^a	En ^b	A ^{den}
76 [*]	p-simen	glisin	2	Ru1(S)	-
77 [*]	p-simen	L-alanin	1	Ru1(S)-C3(R)	-
78 [*]	p-simen	L-fenilalanin	2	Ru1(S)-C3(S)Ö	-
79 [*]	p-simen	D-fenilalanin	4	Ru1(S)-C3(R)	-
80 [*] -86 [*]	Bip	L-prolin	1	Ru1(R)-N2(S)-C3(S) Ru1(R)-N2(S)-C3(R) Ru1(R)-N2(R)-C3(S) Ru1(S)-N2(S)-C3(R) Ru1(S)-N2(R)-C3(R) Ru1(R)-N2(R)-C3(R) Ru1(S)-N2(R)-C3(S)	-
87 [*]	p-simen	8-hidroksikinolin	1	Ru1(R)	-
  b					
No	Aren	R ₂	KS ^a	En ^b	A ^{den}
88 [*]	p-simen	a	2	Ru1(S)	-
89 [*]	p-simen	b	1	Ru1(S)	-

90°-92°	$[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5)\text{RuCl(en-Et)}]\text{PF}_6$	3	Ru1(R)-N2(R) Ru1(R)-N2(S) Ru1(S)-N2(S)	-
^a KS: Konformer sayısı, * simgesi aktivitesi bilinmeyen bileşikler, ^b En: Bileşiklere ait enantiomerleri göstermektedir.				

3.2. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisi için ECMC Hazırlanması ve Farmakofor Belirlenmesi

Bu aşamada kuantum kimyasal hesaplamalar ve konformasyonel analiz sonucu elde edilen çıktı dosyalarındaki bilgiler içerisinde atomların yükleri, kartezyen koordinatları, bağ dereceleri ve atomlar arası mesafeler ile moleküle ait enerji değerleri kullanılarak bir önceki bölümde açıklandığı gibi ECMC'ler oluşturulmuştur. Serideki en basit molekül yapısına sahip referans bileşiğin en düşük enerjili konformeri için örnek ECMC'ler Şekil 3.1'de gösterilmektedir. Matrislerdeki köşegen elemanlar mulliken yüklerini göstermektedir. Köşegen olmayanlar ise kimyasal olarak bağlı iki atom çifti için bağ derecesini, bağ yapmamış atomlar için ise atomlar arası mesafeyi ifade etmektedir. Şekilde yük, bağ derecesi ve atomlar arası mesafe için birer örnek, kutu içine alınarak gösterilmiştir. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 129 adet konformer yer almaktadır ve her bir konformer için EMRE programı ile ECMC oluşturulmuştur. Tekli bağ etrafındaki dönmelerden dolayı atomların uzaydaki yönelimleri de değiştiği için ECMC elemanları da konformerden konformere değişmektedir. Genel çalışma akışı dikkate alındığında (Şekil 2.1) bir sonraki adımda aktiviteden sorumlu ECSA'yı ortaya çıkarmak için ECSP programıyla ECMC'lerin karşılaştırılması yer almaktadır. Hazırlanan ECMC matrisleri kullanılarak atomik yükler ve atomlar arası mesafelerin karşılaştırılması ile ECSP (Elektron Konformasyon Alt Matris Programı) programı ile farmakofor grubu temsil eden ECSA belirlenmiştir. ECSP programı serideki bütün bileşiklerin konformerlerinin matrislerinin yer aldığı .mat uzantılı dosyasını kullanarak verilen tolerans değerleri içerisinde tarama yaparak sonuçların bulunduğu çıktı dizinini oluşturur. Bu çıktı dizininde oluşan dosyalar incelendiğinde, elde edilen hesaplama sonuçları içerisinde analiz yapılarak en uygun olan farmakofor grup belirlenir. ECSP programı kullanılarak rutenyum(II) aren kompleks serisi için aktiviteden sorumlu olan farmakofor grupları bulunmuştur. Birden fazla alt matris bulunma ihtimali olduğu için farmakoforu temsil eden matrisin (grubun) hangisi olacağına P_a ve α_a değerlerine bakılarak karar verilmiştir. En yüksek değere sahip olan alt matris farmakofor grubu olarak tanımlanır.

C1	C4	C6	C2	C3	C5	Ru1	C7	C8	N1	H2	H9	N2	H13	H20	Cl1
0.027	2.793	1.258	1.433	2.416	2.419	2.633	5.411	5.593	4.213	4.514	4.289	4.626	4.927	4.971	3.885
-0.222															
C6-C1 Atomları															
Arasındaki Bağ Derecesi															
-0.173	2.419	2.424	1.391	1.234	2.580	4.546	4.720	4.028	4.829	4.098	3.560	4.163	4.265	4.399	3.913
-0.317	2.420	2.793	1.432	2.630	5.556	5.407	4.641	5.030	4.933	4.163	4.604	5.164	4.822	4.465	4.465
0.070	2.424	2.798	2.624	4.860	5.386	3.661	4.141	3.450	4.604	4.088	4.776	4.024	4.992	4.992	4.992
-0.094	2.617	5.172	4.992	4.571	5.185	4.862	3.622	3.821	3.552	4.513	4.513	4.513	4.513	4.513	4.513
1.026	2.974	2.961	0.528	2.597	2.696	0.531	2.643	2.677	2.593	2.593	2.593	2.593	2.593	2.593	2.593
0.105	0.905	0.803	2.084	2.087	2.440	3.310	2.783	4.195	4.195	4.195	4.195	4.195	4.195	4.195	4.195
0.292	2.438	2.753	3.319	0.804	2.080	2.080	3.690	3.690	3.690	3.690	3.690	3.690	3.690	3.690	3.690
-0.945	0.794	0.783	2.786	3.592	3.339	3.374	3.374	3.374	3.374	3.374	3.374	3.374	3.374	3.374	3.374
0.417	1.637	3.293	3.914	4.030	2.960	2.960	2.960	2.960	2.960	2.960	2.960	2.960	2.960	2.960	2.960
0.392	3.622	4.494	4.004	4.175	4.175	4.175	4.175	4.175	4.175	4.175	4.175	4.175	4.175	4.175	4.175
-0.850	0.796	0.777	3.370	3.370	3.370	3.370	3.370	3.370	3.370	3.370	3.370	3.370	3.370	3.370	3.370
0.366	1.637	3.223	3.223	3.223	3.223	3.223	3.223	3.223	3.223	3.223	3.223	3.223	3.223	3.223	3.223
0.351	4.331	4.331	4.331	4.331	4.331	4.331	4.331	4.331	4.331	4.331	4.331	4.331	4.331	4.331	4.331
-0.767	Cl1	Cl1	Cl1	Cl1	Cl1	Cl1	Cl1	Cl1	Cl1	Cl1	Cl1	Cl1	Cl1	Cl1	Cl1

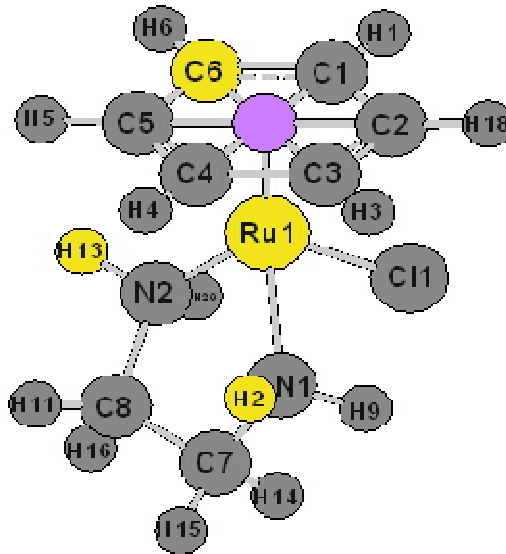
Şekil 3.1. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 8. bileşimin 1. konformerine ait EMMC'nin genel görünüşü

3.2.1. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisine ait Farmakofor

Rutenyum(II) aren kompleks serisinde $pIC_{50}=4.4815$ aktivite sınır değeri olarak kabul edilmiş ve buna göre 68 adet bileşikten $pIC_{50}\geq 4.4815$ olan 33 bileşik yüksek aktiviteli ve diğer 35 bileşik ise düşük aktiviteli olarak dikkate alınmıştır. En basit yapılı 8. bileşiğin en düşük enerjili konformeri referans olarak seçilmiştir. ECSP programıyla bütün bileşikler ve konformerleri referans olarak alınabilmesine karşın her referans için farklı matris değerleri ve tolerans değerleri karşımıza çıkacağından bu durum karışıklığa neden olmaktadır. Bu nedenle bir bileşiğin tek konformeri referans alınmıştır. Birden fazla alt matris bulunma ihtimali olduğu için farmakoforu temsil eden matrisin (grubun) hangisi olacağına karar verirken, grubun yüksek aktiviteli bileşiklerde düşük tolerans sahip olmasına ve aynı zamanda da bileşik serisinin bütün konformerlerinde o grubun bulunması dikkate alınmıştır. Buna göre çıkan gruplar tekrar analiz edilerek en uygun grup bulunmaya çalışılır ve bulunan bu alt matris farmakofor grubu olarak tanımlanır. Önce diagonal sonra non-diagonal matris elemanlarının karşılaştırılmasıyla C6, Ru1, H2 ve H13 atomları tüm bileşikler için ortak olan ECSA olarak belirlenmiştir. Bu farmakofora ait ECSA'nın hem yüksek ve düşük aktiviteli bileşikler için hem de aktivitesi bilinmeyen bileşik setleri için tolerans değerleri Tablo 3.2'de verilmiştir. İlgili 4 farmakofor atomu sarı renkte gösterilmiştir.

Tabloda görüldüğü yüksek ve düşük aktiviteli bileşiklerin tolerans değerleri birbirinden farklıdır. Genel olarak yüksek aktiviteli bileşiklere ait tolerans değerleri düşük aktiviteli bileşiklerinkinden küçüktür. Örneğin H13 atomunun yüküne ait tolerans değeri yüksek aktiviteli bileşiklerde ± 1.1590 iken düşük aktiviteli bileşiklerdeki tolerans değeri ± 1.1860 'dir. Benzer şekilde H13 ve Ru1 atomları arasındaki mesafeye ilişkin tolerans değeri yüksek aktiviteli bileşiklerde ± 0.0920 olup, düşük aktiviteli bileşiklerdeki tolerans değerinden (± 0.5990) daha düşüktür. Bu grubun farmakofor olma ihtimalini ifade eden parametrelerin değerleri $P_a=0.9333$, $\alpha_a=0.8019$ oldukça yüksektir. Bu analiz C6, Ru1, H2 ve H13 atomlarının rutenyum(II) aren kompleks serisinin biyokimyasal etkileşim mekanizmasında önemli role sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 3.2. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için (a) Referans bileşiğe (8) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 33 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 35 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 68 bileşiğin 129 konformeri için ECSA tolerans matrisi, (e) Aktivitesi bilinmeyen 24 bileşiğin en düşük enerjili konformeri için ECSA tolerans matrisi, (f) Aktivitesi bilinmeyen 39 konformer için ECSA tolerans matrisi



a) Referans bileşiğe (8) ait ECSA

C6	Ru1	H2	H13	Pha Atomları
-0.1730	+2.6300	+5.0300	+4.2650	C6
	+1.0260	+2,5970	+2.6430	Ru1
		+0.4170	+3.9140	H2
			+0.3660	H13

b) Yüksek aktiviteli 33 bileşik için ECSA tolerans matrisi

C6	Ru1	H2	H13	Pha Atomları
±0.6340	±0.1410	±0.4000	±0.4900	C6
	±0.2470	±0.4270	±0.0920	Ru1
		±1.1770	±0.2540	H2
			±1.1590	H13

c) Düşük aktiviteli 35 bileşik için ECSA tolerans matrisi

C6	Ru1	H2	H13	Pha Atomları
±0.6570	±0.1500	±0.5980	±0.7690	C6
	±0.2330	±0.6460	±0.5990	Ru1
		±1.1490	±0.4960	H2
			±1.1860	H13

Tablo 3.2'nin devamı

C6	Ru1	H2	H13	Pha Atomları
±0.7360	±0.5190	±0.5980	±0.7690	C6
	±2.4760	±0.6460	±0.5990	Ru1
		±1.3370	±0.5630	H2
			±1.3120	H13
e) Aktivitesi bilinmeyen 24 bileşiğin en düşük enerjili konformeri için ECSA tolerans matrisi				
C6	Ru1	H2	H13	Pha Atomları
±0.3590	±0.0980	±0.5320	±0.5770	C6
	±0.2120	±0.4500	±0.4590	Ru1
		±0.6580	±0.4590	H2
			±1.1590	H13
f) Aktivitesi bilinmeyen 39 konformer için ECSA tolerans matrisi				
C6	Ru1	H2	H13	Pha Atomları
±0.5970	±0.1590	±0.5320	±0.5770	C6
	±2.0630	±0.4500	±0.4590	Ru1
		±1.3480	±0.4590	H2
			±1.1590	H13

3.3. Rutenyum(II) Aren Kompleks Türevleri için Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı

Bu basamakta her bileşik serisi için belirlenen farmakoforlar dikkate alınarak aktiviteye etki ettiği düşünülen parametrelerin yer aldığı parametre havuzu alınarak EMRE programı ile oluşturulmuştur. Her bir seri için hem farmakofor grup hem de serideki bileşiklerin moleküler farklılığını ortaya koyacak şekilde rutenyum(II) aren kompleks serisi için 1007 adet parametre hazırlanmıştır. Her bir bileşiğin her bir konformeri için hazırlanan bu parametrelerin listesi oldukça uzun olduğu için tez sonunda seriye ait parametre listesi EK1'de yer almaktadır.

Parametre hazırlanmasını takiben Matlab 7.0 paket programında yazılan kod ile eşitlik 2.3'e göre aktivite hesaplamaları yapılmıştır. Aktivite hesaplamaları bileşiklerin IC₅₀ değerlerine göre yapılmıştır. 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.

Hazırlanan parametreler arasından aktivite üzerine en çok etki eden parametrelerin seçimi genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak yapılmıştır. En iyi

parametreler ve bu parametrelere ait κ_j değerleri hesaplandıktan sonra aktivite hesaplamaları eşitlik 2.3 kullanılarak yapılmıştır. Kullanılan bu denklem lineer olmadığı için bu denklemin çözümü lsqnonlin fonksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için yapılan hesaplamalar ilerleyen bölümlerde açıklanmıştır. Aktivite hesaplamalarında kullanılan parametre sayısının az, R^2 değerinin maksimum, standart hata değerinin minimum ve q^2 değerinin maksimum olduğu durum en uygun durumdur. Bunun yanı sıra harici ve dahili doğrulama sonucu elde edilen q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} değerleri ile Uyum Korelasyon Katsayısı (CCC) değerlerinin de literatürde kabul edilen değerlere eriştiği durum en uygun durumdur. Bu nedenle çalışmamızda tüm bu değerlerin maksimum olduğu sonuçlar hem kimyasal açıdan hem de istatistiksel açıdan en uygun sonuçlar olduğuna karar verilmiştir. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde oluşturulan modelin etkinliğini arttırmak ve modelin performansını ölçmek için 3 farklı bileşik setinde hesaplamalar yapılarak modelleme geliştirilmiştir. Bu hesaplamalara ilişkin sonuçlar aşağıda verilmektedir.

3.3.1. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisinin Eğitim ve Test Seti Olarak Hesaplanması

Geliştirilen bir modelde en önemli etken verilerin eğitim ve test seti şeklinde ayrılmasıdır. İncelenen serilerin bu şekilde sınıflandırılmasının 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. 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 kappa

değerlerinin bulunmasıyla işleme başlanmıştır. En iyi değerin bulunması için çok sayıda iterasyon işlemi yapılmıştır. Regresyon katsayısı ve çapraz doğrulama katsayısı q^2 değerlerinin maksimum ve standart hatanın minimum olduğu eğitim seti bizim için en uygun olandır. Bu şekilde öğrenmesi sağlanan eğitim seti aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivitelerinin tahmin edilebilmesi için test edilmelidir. Bu amaç için eğitim setinde olmayan bileşikler kullanılır. Eğitim seti için bulunan moleküler parametreler ve kappa değerleri değiştirilmeden aynı aktivite formülü (eşitlik 2.3) kullanılarak test seti için yeni hesaplamalar yapılır. Test seti için de regresyon katsayısı ve çapraz doğrulama katsayısı q^2 değerlerinin maksimum ve standart hata değeri minimum olan hesaplama sonucu en iyi değerdir. Bu şekilde eğitim setinin uygunluğu test edilmiş olur.

Ayrıca hesaplama sonuçlarının doğruluğunu test etmek için tek bir hesaplama seti ile değil 3 farklı hesaplama seti ile çalışılmıştır. Aşağıda sırasıyla bu setlerin sonuçları yer almaktadır.

3.3.1.1. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisinde 50 Bileşik Eğitim ve 18 Bileşik Test Seti Olarak Aktivite Hesaplaması

68 adet bileşik içeren rutenyum(II) aren kompleks türevleri serisi rastgele 50 bileşikten oluşan eğitim setine ve 18 bileşikten oluşan test setine ayrılmıştır. En uygun parametre sayısı önceden bilinmediği için, modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi için çok sayıda hesaplama yapılması gerekmektedir. Bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinde en uygun alt parametre setini seçmek için 1 parametreden 15 parametreye kadar tarama yapılmıştır. Mümkün olan en az sayıda parametre kullanarak model kurulması daha önemli olduğu için 15 parametreden sonraki taramalar yapılmamıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu eğitim ve test seti için 1-15 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, R^2 , standart hata ve q^2 değerleri Tablo 3.3'te verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır. Tablolarda yıldızla simgelenen bileşikler aktivitesi bilinmeyen bileşiklerdir.

Tablo 3.3. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 50 bileşik eğitim, 18 bileşik test seti için elde edilen 1-7 κ değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ								
No	Den.	1 κ	2 κ	3 κ	4 κ	5 κ	6 κ	7 κ
2	4.260	4.713	4.300	4.378	4.235	4.140	4.065	3.833
3	4.482	4.671	4.797	4.764	4.658	4.668	4.366	4.188
5	4.222	4.736	4.763	4.770	4.528	4.357	4.476	4.332
6	4.252	4.707	4.707	4.693	4.837	4.618	4.349	4.250
7	4.284	4.714	4.741	4.726	4.697	4.389	4.320	4.199
8	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699
10	5.000	4.747	4.672	4.706	4.543	4.534	4.624	4.945
11	4.959	4.804	4.764	4.908	5.036	4.938	4.874	4.849
12	5.046	4.709	4.790	4.867	4.702	4.757	4.875	4.913
15	5.699	4.718	4.836	4.966	5.220	5.272	5.212	5.037
16	6.398	4.818	4.750	4.879	4.859	5.074	5.340	5.943
17	6.000	4.697	4.780	4.914	4.994	5.063	5.205	5.173
18	5.699	4.660	4.617	4.735	4.844	4.915	5.041	5.182
19	5.097	4.781	4.951	5.091	4.950	4.984	4.929	4.871
20	5.097	4.737	4.642	4.673	4.596	4.616	4.740	4.876
21	4.699	4.701	4.652	4.683	4.525	4.500	4.278	4.707
22	4.000	4.773	4.713	4.932	4.867	4.755	4.624	4.584
23	4.000	3.352	3.352	3.206	3.386	3.390	3.409	3.629
24	5.000	4.762	4.704	4.750	4.857	4.928	5.066	4.816
26	4.000	4.722	4.631	4.642	4.666	4.671	4.633	4.665
27	4.301	4.585	4.583	4.600	4.564	4.878	4.634	4.410
29	4.959	4.734	4.674	4.774	4.720	4.795	4.537	4.410
30	5.398	4.830	4.739	4.879	4.716	4.750	4.637	5.267
31	4.854	4.717	4.900	5.031	4.895	4.918	5.032	4.894
32	5.301	4.892	4.987	5.139	5.121	5.171	5.172	5.118
33	4.886	4.839	4.770	4.886	4.895	5.076	5.193	4.892
34	5.155	4.755	4.877	5.012	4.891	4.915	4.950	4.798
39	4.000	4.182	4.218	4.222	4.145	4.072	4.333	4.277
42	4.284	4.182	4.074	4.127	4.106	4.157	4.107	4.078
43	4.301	4.182	4.172	4.233	4.210	4.145	4.227	4.240
44	4.000	4.182	4.179	4.142	4.024	4.299	4.311	4.161

Tablo 3.3'ün devamı

No.	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
45	4.000	4.182	4.182	4.150	4.054	3.966	4.002	3.951
47	4.000	4.182	4.132	4.096	4.000	3.961	4.018	3.932
48	4.000	4.182	4.244	4.205	4.100	3.959	3.936	3.921
50	4.000	4.182	4.080	4.117	4.093	4.130	4.331	4.243
51	4.000	4.182	4.132	4.157	4.166	4.213	4.023	4.007
52	4.000	4.182	4.291	4.408	4.445	4.351	4.247	4.385
53	4.721	4.182	4.185	4.218	4.291	4.301	4.261	4.242
54	4.678	4.182	4.179	4.231	4.260	4.245	4.518	4.469
55	4.301	4.182	4.205	4.225	4.191	4.144	3.991	4.013
57	4.155	4.182	4.086	4.156	4.434	4.408	4.433	4.396
58	4.959	4.182	4.306	4.354	4.319	4.213	4.149	4.225
60	4.000	4.182	4.110	4.060	3.936	3.927	3.993	3.882
61	4.000	4.182	4.281	4.361	4.359	4.349	4.396	4.451
62	4.081	4.182	4.234	4.355	4.397	4.518	4.475	4.537
63	3.824	4.182	4.182	4.106	4.000	3.955	3.798	3.735
64	3.824	4.182	4.158	4.210	4.230	4.301	4.137	4.142
65	4.699	4.687	4.692	4.818	4.958	4.779	4.914	4.788
66	5.097	4.735	4.671	4.814	4.830	4.709	4.732	4.756
68	5.222	4.723	4.766	4.874	5.083	5.300	4.961	4.791
	R²	<i>0.387</i>	<i>0.416</i>	<i>0.453</i>	<i>0.499</i>	<i>0.556</i>	<i>0.628</i>	<i>0.730</i>
	se	<i>0.089</i>	<i>0.071</i>	<i>0.082</i>	<i>0.072</i>	<i>0.068</i>	<i>0.074</i>	<i>0.083</i>
	q²	<i>0.323</i>	<i>0.336</i>	<i>0.354</i>	<i>0.380</i>	<i>0.419</i>	<i>0.476</i>	<i>0.577</i>
TEST SETİ								
No.	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
1	4.745	4.710	4.759	4.838	4.832	4.692	4.818	4.723
4	4.000	4.668	4.572	4.587	4.563	4.457	4.439	4.282
9	5.301	4.745	4.731	4.846	5.175	5.198	4.866	4.756
13	4.000	4.720	4.648	4.774	4.974	4.799	4.765	4.618
14	5.523	4.736	4.712	4.867	4.918	4.906	5.358	5.094
25	5.097	4.783	4.985	5.007	4.922	4.929	5.002	4.849
28	4.620	4.720	4.650	4.678	4.594	4.665	4.376	5.014
35	4.638	4.723	4.670	4.794	4.813	4.989	5.014	4.786
36	4.495	4.731	4.664	4.783	4.779	4.909	4.625	4.503
37	4.000	4.182	4.226	4.221	4.135	3.952	4.185	4.159

Tablo 3.3'ün devamı

No.	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
38	4.000	4.182	4.156	4.199	4.159	4.153	4.145	4.139
40	4.000	4.182	4.178	4.153	4.047	3.980	4.047	3.992
41	4.000	4.182	4.226	4.231	4.153	4.038	4.210	4.186
46	4.000	4.182	4.146	4.117	4.026	3.962	4.016	3.947
49	4.000	4.182	4.132	4.168	4.144	4.181	4.216	4.174
56	4.301	4.182	4.266	4.284	4.356	4.198	4.057	4.108
59	4.854	4.182	4.127	4.173	4.245	4.301	4.290	4.249
67	3.824	4.182	4.091	4.044	3.925	3.990	4.138	3.985
*69	-	4.757	4.663	4.696	4.618	4.655	4.786	5.401
*70	-	4.498	4.400	4.397	4.310	4.618	4.943	5.386
*71	-	4.725	4.883	4.898	4.751	4.744	4.791	4.565
*72	-	4.712	4.670	4.702	4.527	4.504	4.521	4.291
*73	-	4.777	4.761	4.886	4.747	4.807	4.886	4.690
*74	-	4.802	4.713	4.861	4.739	4.983	4.852	5.595
*75	-	4.811	4.929	5.052	4.989	5.121	4.975	4.903
*76	-	4.182	4.236	4.200	4.107	4.035	3.870	3.864
*77	-	4.182	4.174	4.143	4.044	3.943	3.896	3.864
*78	-	4.182	4.163	4.198	4.170	4.218	4.178	4.157
*79	-	4.182	4.227	4.259	4.227	4.206	4.200	4.207
*80	-	4.182	4.114	4.143	4.182	4.176	4.405	4.316
*81	-	4.182	4.088	4.113	4.202	4.238	4.305	4.220
*82	-	4.182	4.114	4.147	4.190	4.150	4.452	4.363
*83	-	4.182	4.162	4.189	4.232	4.276	4.653	4.533
*84	-	4.182	4.135	4.163	4.204	4.275	4.569	4.452
*85	-	4.182	4.110	4.141	4.172	4.196	4.462	4.359
*86	-	4.182	4.096	4.123	4.230	4.208	4.376	4.289
*87	-	4.182	4.089	4.212	4.248	4.438	4.300	4.321
*88	-	4.182	4.137	4.222	4.222	4.199	4.292	4.304
*89	-	4.182	4.097	4.222	4.265	4.395	4.778	4.720
*90	-	4.291	4.264	4.296	4.300	4.042	3.871	3.939
*91	-	4.500	4.463	4.537	4.643	4.682	4.562	4.571
*92	-	4.313	4.330	4.374	4.600	4.674	4.423	4.616
R²		<i>0.396</i>	<i>0.462</i>	<i>0.501</i>	<i>0.531</i>	<i>0.585</i>	<i>0.616</i>	<i>0.633</i>
se		<i>0.156</i>	<i>0.125</i>	<i>0.119</i>	<i>0.126</i>	<i>0.113</i>	<i>0.152</i>	<i>0.119</i>
q²_{ext1}		<i>0.455</i>	<i>0.510</i>	<i>0.537</i>	<i>0.567</i>	<i>0.624</i>	<i>0.647</i>	<i>0.672</i>
q²_{ext2}		<i>0.381</i>	<i>0.443</i>	<i>0.474</i>	<i>0.508</i>	<i>0.573</i>	<i>0.599</i>	<i>0.627</i>

Tablo 3.4. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 8-15 κ için hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ									
No.	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
2	4.260	3.928	4.206	4.197	4.230	4.248	4.229	4.201	4.206
3	4.482	4.307	4.334	4.333	4.422	4.460	4.447	4.450	4.444
5	4.222	4.471	4.451	4.454	4.399	4.448	4.458	4.447	4.417
6	4.252	4.495	4.393	4.406	4.494	4.442	4.379	4.435	4.449
7	4.284	4.381	4.316	4.364	4.353	4.335	4.306	4.304	4.308
8	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699
10	5.000	5.190	5.206	5.200	5.262	5.248	5.160	5.172	5.086
11	4.959	4.795	4.773	4.997	4.975	4.949	4.898	4.950	4.919
12	5.046	5.082	5.023	5.052	5.007	5.096	5.106	5.109	5.010
15	5.699	5.295	5.278	5.441	5.455	5.460	5.459	5.424	5.342
16	6.398	6.122	6.123	6.138	6.210	6.233	6.210	6.256	6.358
17	6.000	5.382	5.529	5.611	5.545	5.604	5.579	5.665	5.715
18	5.699	5.447	5.389	5.517	5.468	5.454	5.412	5.311	5.360
19	5.097	4.883	4.710	4.589	4.616	4.690	4.689	4.681	4.718
20	5.097	4.890	4.673	4.703	4.647	4.663	4.655	4.703	4.716
21	4.699	4.754	4.691	4.897	4.914	4.944	4.878	4.846	4.932
22	4.000	4.484	4.393	4.418	4.268	4.287	4.310	4.302	4.193
23	4.000	3.832	3.849	3.860	3.825	3.962	3.990	4.031	3.969
24	5.000	5.030	5.087	5.135	5.128	5.125	5.105	5.142	5.126
26	4.000	4.690	4.467	4.527	4.449	4.420	4.433	4.461	4.487
27	4.301	4.553	4.435	4.438	4.460	4.515	4.569	4.524	4.466
29	4.959	4.483	4.490	4.411	4.349	4.350	4.375	4.427	4.473
30	5.398	5.292	5.295	5.155	5.184	5.220	5.399	5.401	5.361
31	4.854	4.975	5.079	5.034	4.975	5.072	5.063	5.048	5.035
32	5.301	5.300	5.402	5.392	5.360	5.394	5.431	5.506	5.645
33	4.886	4.879	4.699	4.689	4.822	4.873	4.878	4.831	4.836
34	5.155	4.605	4.585	4.656	4.752	4.856	4.846	4.921	5.031
39	4.000	4.390	4.319	4.134	4.144	4.067	4.024	4.028	4.003
42	4.284	3.967	4.010	4.134	4.122	4.083	4.080	4.127	4.066
43	4.301	4.069	4.057	4.204	4.128	4.090	4.073	4.095	4.043
44	4.000	4.134	4.170	4.287	4.238	4.181	4.180	4.248	4.215
45	4.000	3.847	3.808	3.832	3.937	4.039	3.980	3.985	3.971
47	4.000	3.850	3.777	3.794	3.862	3.925	3.894	3.897	3.910
48	4.000	3.831	3.823	3.988	3.851	3.902	3.879	3.874	3.959
50	4.000	4.121	4.028	3.927	4.049	4.132	4.104	4.122	4.131
51	4.000	4.036	4.052	3.836	3.728	3.748	3.723	3.730	3.764
52	4.000	4.278	4.358	4.275	4.373	4.387	4.409	4.412	4.366
53	4.721	4.353	4.340	4.540	4.649	4.755	4.777	4.745	4.771
54	4.678	4.591	4.656	4.774	4.687	4.821	4.863	4.787	4.840
55	4.301	3.966	4.037	4.081	4.143	4.236	4.278	4.257	4.307
57	4.155	4.305	4.217	4.107	4.072	4.091	4.104	4.067	4.135
58	4.959	4.202	4.204	4.388	4.499	4.376	4.519	4.499	4.455

Tablo 3.4'ün devamı

No.	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
60	4.000	4.024	3.973	4.058	4.116	3.827	3.971	3.976	4.040
61	4.000	4.478	4.502	4.327	4.290	4.042	3.981	3.949	3.969
62	4.081	4.450	4.503	4.625	4.662	4.508	4.387	4.352	4.346
63	3.824	3.788	3.758	3.694	3.633	3.655	3.655	3.638	3.684
64	3.824	4.167	4.174	3.990	3.937	3.966	3.957	3.966	3.996
65	4.699	4.735	4.760	4.728	4.759	4.769	4.934	4.969	4.974
66	5.097	4.884	4.859	4.748	4.850	4.848	4.787	4.828	4.793
68	5.222	4.906	4.961	5.375	5.371	5.378	5.362	5.416	5.426
	R^2	0.767	0.788	0.817	0.832	0.848	0.857	0.861	0.866
	se	0.073	0.067	0.066	0.059	0.056	0.055	0.054	0.053
	q^2	0.667	0.690	0.718	0.727	0.749	0.754	0.741	0.742

TEST SETİ

No.	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
1	4.745	4.866	4.826	4.924	4.923	4.966	4.944	4.766	4.734
4	4.000	4.206	4.127	3.993	3.976	3.962	3.954	3.939	3.917
9	5.301	4.807	4.839	5.383	5.312	5.260	5.242	5.260	5.387
13	4.000	4.491	4.432	4.345	4.350	4.310	4.297	4.208	4.175
14	5.523	5.287	5.399	5.390	5.466	5.554	5.539	5.652	5.583
25	5.097	5.090	5.072	5.146	5.268	5.349	5.330	5.346	5.428
28	4.620	5.206	5.084	5.029	4.900	4.825	4.761	4.767	4.725
35	4.638	5.005	4.906	4.697	4.777	4.822	4.818	4.909	4.758
36	4.495	4.582	4.616	4.561	4.508	4.512	4.536	4.480	4.503
37	4.000	4.023	4.021	3.939	4.040	3.977	4.000	4.059	4.137
38	4.000	4.040	4.038	4.199	4.134	4.058	4.019	4.023	4.059
40	4.000	3.875	3.831	3.982	3.895	3.884	3.876	3.892	3.927
41	4.000	4.005	3.943	4.021	3.925	3.848	3.820	3.846	3.885
46	4.000	3.847	3.790	3.761	3.861	3.966	3.914	3.926	3.912
49	4.000	4.087	4.049	4.053	4.115	4.231	4.238	4.260	4.196
56	4.301	4.066	4.059	4.008	3.990	4.048	4.060	4.098	4.115
59	4.854	4.362	4.383	4.508	4.605	4.720	4.973	5.025	5.098
67	3.824	3.920	3.873	3.633	3.618	3.608	3.648	3.753	3.840
*69	-	5.458	5.259	5.422	5.340	5.321	5.267	5.286	5.290
*70	-	5.708	5.634	5.737	5.740	5.868	5.864	5.935	5.796
*71	-	4.750	4.666	4.587	4.576	4.634	4.623	4.681	4.626
*72	-	4.181	4.046	4.112	4.163	4.227	4.226	4.192	4.227
*73	-	4.822	4.824	4.797	4.685	4.738	4.760	4.819	4.845
*74	-	5.709	5.741	5.901	5.955	6.035	5.986	5.841	5.672
*75	-	4.925	5.021	5.438	5.394	5.462	5.485	5.367	5.481
*76	-	3.850	3.909	3.779	3.686	3.720	3.692	3.704	3.736
*77	-	3.799	3.772	3.779	3.649	3.706	3.673	3.680	3.695
*78	-	4.086	4.100	4.118	4.004	4.065	4.035	4.060	4.055
*79	-	4.094	4.126	4.203	4.085	4.178	4.144	4.164	4.180
*80	-	4.490	4.544	4.376	4.370	4.467	4.447	4.498	4.520
*81	-	4.413	4.427	4.340	4.355	4.426	4.364	4.286	4.267
*82	-	4.530	4.587	4.456	4.421	4.507	4.437	4.515	4.539

Tablo 3.4'ün devamı

No.	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
*83	-	4.681	4.779	4.878	4.857	4.990	4.934	5.044	5.032
*84	-	4.526	4.598	4.441	4.438	4.549	4.561	4.683	4.686
*85	-	4.539	4.602	4.443	4.440	4.514	4.456	4.541	4.561
*86	-	4.289	4.294	4.195	4.189	4.247	4.189	4.198	4.187
*87	-	4.297	4.360	4.096	4.060	4.046	4.119	4.180	4.247
*88	-	4.178	4.136	4.145	4.146	4.151	4.150	4.184	4.127
*89	-	4.689	4.774	4.530	4.578	4.515	4.428	4.513	4.475
*90	-	3.878	3.879	4.022	4.050	4.106	4.061	4.049	4.080
*91	-	4.760	4.731	4.624	4.739	4.770	4.703	4.740	4.803
*92	-	4.671	4.721	4.992	4.953	4.987	4.944	4.980	5.019
	R^2	0.703	0.770	0.868	0.900	0.918	0.931	0.944	0.954
	se	0.134	0.116	0.118	0.079	0.072	0.066	0.059	0.054
	q_{ext1}^2	0.726	0.790	0.867	0.894	0.902	0.913	0.922	0.930
	q_{ext2}^2	0.688	0.761	0.849	0.880	0.889	0.901	0.911	0.921

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

Tablo 3.5. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 50 bileşik eğitim 18 bileşik test seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	$A_{deneysel}$	$A_{hesaplanan}$	Bileşik No	$A_{deneysel}$	$A_{hesaplanan}$
1 ^a	4.745	4.924	47	4.000	3.794
2	4.260	4.197	48	4.000	3.988
3	4.482	4.333	49 ^a	4.000	4.053
4 ^a	4.000	3.993	50	4.000	3.927
5	4.222	4.454	51	4.000	3.836
6	4.252	4.406	52	4.000	4.275
7	4.284	4.364	53	4.721	4.540
8	4.699	4.699	54	4.678	4.774
9 ^a	5.301	5.383	55	4.301	4.081
10	5.000	5.200	56 ^a	4.301	4.008
11	4.959	4.997	57	4.155	4.107
12	5.046	5.052	58	4.959	4.388
13 ^a	4.000	4.345	59 ^a	4.854	4.508
14 ^a	5.523	5.390	60	4.000	4.058
15	5.699	5.441	61	4.000	4.327
16	6.398	6.138	62	4.081	4.625
17	6.000	5.611	63	3.824	3.694
18	5.699	5.517	64	3.824	3.990

Tablo 3.5'in devamı

19	5.097	4.589	65	4.699	4.728
20	5.097	4.703	66	5.097	4.748
21	4.699	4.897	67 ^a	3.824	3.633
22	4.000	4.418	68	5.222	5.375
23	4.000	3.860	69 [*]	-	5.422
24	5.000	5.135	70 [*]	-	5.737
25 ^a	5.097	5.146	71 [*]	-	4.587
26	4.000	4.527	72 [*]	-	4.112
27	4.301	4.438	73 [*]	-	4.797
28 ^a	4.620	5.029	74 [*]	-	5.901
29	4.959	4.411	75 [*]	-	5.438
30	5.398	5.155	76 [*]	-	3.779
31	4.854	5.034	77 [*]	-	3.779
32	5.301	5.392	78 [*]	-	4.118
33	4.886	4.689	79 [*]	-	4.203
34	5.155	4.656	80 [*]	-	4.376
35 ^a	4.638	4.697	81 [*]	-	4.340
36 ^a	4.495	4.561	82 [*]	-	4.456
37 ^a	4.000	3.939	83 [*]	-	4.878
38 ^a	4.000	4.199	84 [*]	-	4.441
39	4.000	4.134	85 [*]	-	4.443
40 ^a	4.000	3.982	86 [*]	-	4.195
41 ^a	4.000	4.021	87 [*]	-	4.096
42	4.284	4.134	88 [*]	-	4.145
43	4.301	4.204	89 [*]	-	4.530
44	4.000	4.287	90 [*]	-	4.022
45	4.000	3.832	91 [*]	-	4.624
46 ^a	4.000	3.761	92 [*]	-	4.992

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

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

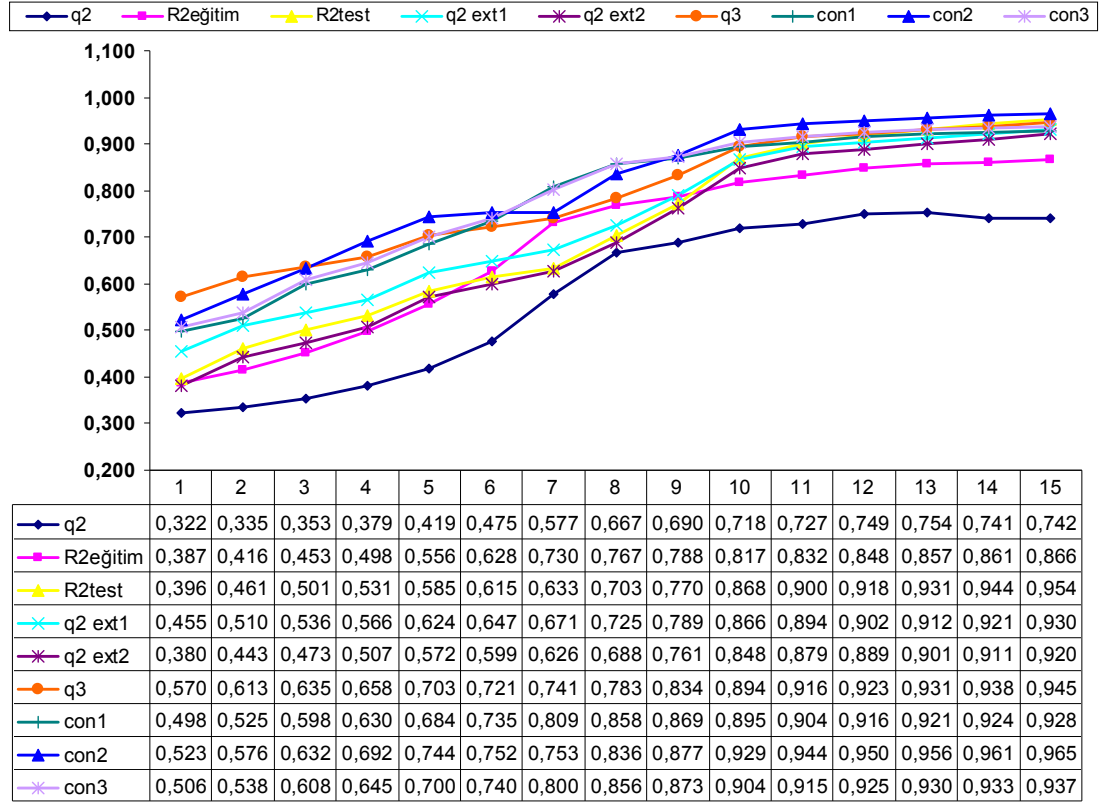
Tablo 3.6. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	755	-0.332
2	332, 755	0.058, -0.345
3	332, 755, 963	0.055, -0.391, -0.373
4	332, 755, 843, 963	0.053, -0.340, -0.023, -0.745
5	332, 411, 755, 843, 963	0.040, 0.231, -0.428, -0.031, -1.121
6	306, 332, 411, 755, 843, 963	0.061, 0.0421, 0.212, -0.414, -0.016, -1.226
7	306, 332, 411, 755, 843, 856, 963	0.049, 0.059, 0.155, -0.308, -0.014, -1.232, -1.442
8	306, 307, 332, 411, 755, 843, 856, 963	0.078, -0.059, 0.050, 0.210, -0.331, -0.024, -1.285, -1.293
9	306, 307, 314, 332, 411, 755, 843, 856, 963	0.077, -0.114, -0.043, 0.073, 0.261, -0.357, -0.026, -1.368, -1.496
10	205, 306, 307, 314, 332, 411, 755, 843, 856, 963	0.045, 0.086, -0.143, -0.062, 0.116, 0.259, -0.385, -0.038, -1.656, -1.447
11	205, 306, 307, 314, 332, 384, 411, 755, 843, 856, 963	0.044, 0.091, -0.147, -0.066, 0.122, 0.027, 0.278, -0.401, -0.039, -1.604, -1.573
12	205, 306, 307, 314, 332, 384, 411, 755, 843, 856, 955, 963	0.047, 0.098, -0.151, -0.069, 0.131, 0.031, 0.301, -0.380, -0.034, -1.611, 4.178, -1.644
13	205, 298, 306, 307, 314, 332, 384, 411, 755, 843, 856, 955, 963	0.046, -0.015, 0.095, -0.145, -0.068, 0.132, 0.029, 0.317, -0.404, -0.033, -1.535, 5.563, -1.634
14	205, 298, 306, 307, 314, 332, 384, 411, 755, 843, 846, 856, 955, 963	0.042, -0.019, 0.097, -0.141, -0.076, 0.130, 0.028, 0.346, -0.427, -0.040, 0.017, -1.470, 6.407, -1.673
15	205, 298, 306, 307, 314, 332, 384, 411, 755, 843, 846, 856, 955, 963, 1165	0.041, -0.022, 0.090, -0.139, -0.087, 0.142, 0.025, 0.343, -0.445, -0.042, 0.020, -1.422, 6.667, -1.576, -0.016

*PIN: Parametre indeks numarası

En uygun parametre sayısını belirlemek için aktivite hesaplamasında kullanılan parametre sayısı, R^2 (eğitim ve test seti için), q^2 , q_{ext1}^2 , q_{ext2}^2 , q_{ext3}^2 ve ccc değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (Şekil 3.2). Grafikte görüldüğü gibi parametre sayısının artması başlangıçta R^2 ve q^2 değerlerinde artışa neden olsa da 10 parametre sayısından sonra bu değerlerdeki artış doyum noktasına ulaşmakta ve model performansında fazla bir değişikliğe neden olmamaktadır. Bu nedenle rutenyum(II) aren kompleks serisi için aktiviteye en fazla etkisi olan model, 10 parametrenin bir kombinasyonu olarak elde edilmiştir. Topliss oranı da dikkate alındığında 50 eğitim bileşiği için kullanılabilecek maksimum parametre sayısı ondur. Eğitim seti için 10'dan fazla parametre ile model kurulması aşırı-uygun (over-fitting) sonuçlar elde edilmesini sağlar. Bu durum ilgili

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



Şekil 3.2. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 50 bileşik eğitim 18 bileşik test seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği

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

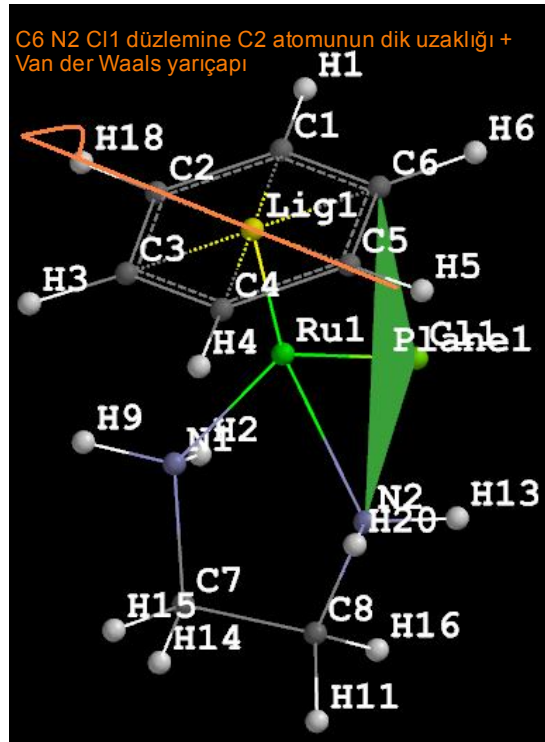
En iyi on parametreden biri olan 314 nolu (C6 N2 Cl1 düzlemine C2 atomunun dik uzaklığı + Van der Waals yarıçapı) parametrenin örnek gösterimi Şekil 3.3’te gösterilmiştir. AG ve APS gruplarının belirlenmesinde parametrelerin sayısal değerleri ve κ_j değerleri dikkate alınır. Eşitlik 2.2’ de belirtilen S fonksiyonu, ilgili parametrenin sayısal değeri ile κ_j değerinin çarpımı sonucu pozitif ise bu parametre aktiviteyi azaltıcı (APS), çarpım negatif ise aktiviteyi arttırıcı (AG) yönde etki göstermektedir. Çünkü eşitlik 2.3’te verilen aktivite denkleminde S fonksiyonu negatif işaretlidir. Buna göre

Tablo 3.7’de 307, 314, 755 ve 856 nolu parametreler aktiviteyi artırıcı etki gösterirken, 205, 306, 332, 411, 843 ve 963 nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı etkiye sahiptirler. Tablo incelendiğinde en iyi modelin elde edilmesinde geometrik ve elektronik özelliklerin katkısının daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 3.7. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 10 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 8. bileşiğin 1. konformerini için parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(i)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD*
$a^{(1)}$	205	C6 Ru1 H2 düzlemine C3 atomunun dik uzaklığı (Å)	0.045	24.556
$a^{(2)}$	306	C6 N2 Cl1 düzlemine C4 atomunun dik uzaklığı (Å)	0.086	1.0814
$a^{(3)}$	307	C6 N2 Cl1 düzlemine C5 atomunun dik uzaklığı (Å)	-0.143	0.084
$a^{(4)}$	314	C6 N2 Cl1 düzlemine C2 atomunun dik uzaklığı + Van der Waals yarıçapı (Å)	-0.062	4.081
$a^{(5)}$	332	N1 Ru1 Cl1 düzlemine H1 atomunun dik uzaklığı (Å)	0.116	0.853
$a^{(6)}$	411	C1 C3 C5 düzlemine Cl1 atomunun dik uzaklığı (Å)	0.259	3.745
$a^{(7)}$	755	H20 atomunun elektrostatik yükü	-0.385	0.350
$a^{(8)}$	843	C2 atomunun nükleofilik atomik sınır elektron yoğunluk indeksi	-0.038	-2.421
$a^{(9)}$	856	H13 atomunun nükleofilik atomik sınır elektron yoğunluk indeksi	-1.656	0.050
$a^{(10)}$	963	Aktivasyon enerji indeksi	-1.447	-0.741

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



Şekil 3.3. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için $a^{(4)}$ parametresinin gösterimi

Seri için en iyi modeli oluşturan 10 parametre aktiviteye en fazla katkısı olduğu düşünülen parametrelerdir. Fakat bu parametrelerin hepsinin de aktiviteye katkısı eşit değildir. Bu parametrelerin her birinin aktivite üzerindeki bireysel etkilerini incelemek için E-statistik tekniği kullanılmıştır. Bunun için her bir parametre sırasıyla dışarıda bırakılarak diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre dâhil edilmediğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir (**Tablo 3.8**). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2 değerleri yorumlanarak belirlenir.

Tablo 3.8. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 10 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2}

Parametreler $a_{ni}^{(j)}$	PIN*	E	$R^2_{training}$	R^2_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
$a^{(1)}$	205	0.908	0.789	0.776	0.690	0.791	0.763
$a^{(2)}$	306	0.666	0.737	0.632	0.577	0.634	0.584
$a^{(3)}$	307	0.643	0.745	0.711	0.562	0.741	0.706
$a^{(4)}$	314	0.853	0.786	0.784	0.670	0.795	0.767
$a^{(5)}$	332	0.780	0.761	0.751	0.639	0.754	0.720

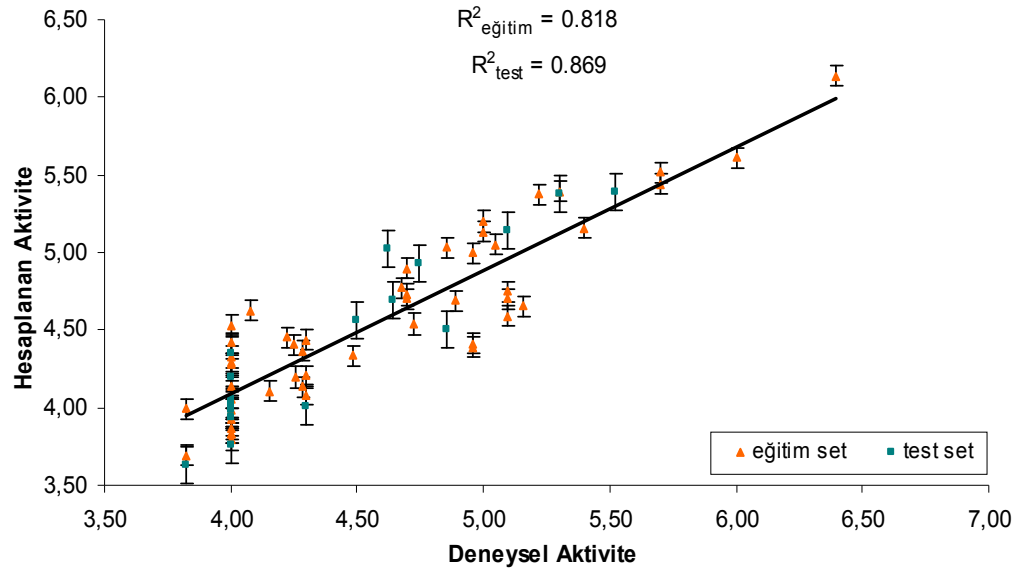
Tablo 3.8'in devamı

Parametreler $a_{ni}^{(j)}$	PIN*	E	$R^2_{training}$	R^2_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
$a^{(6)}$	411	0.819	0.780	0.794	0.656	0.805	0.778
$a^{(7)}$	755	0.445	0.622	0.612	0.367	0.649	0.602
$a^{(8)}$	843	0.766	0.755	0.745	0.632	0.774	0.743
$a^{(9)}$	856	0.555	0.667	0.774	0.492	0.765	0.733
$a^{(10)}$	963	0.555	0.680	0.774	0.492	0.799	0.771

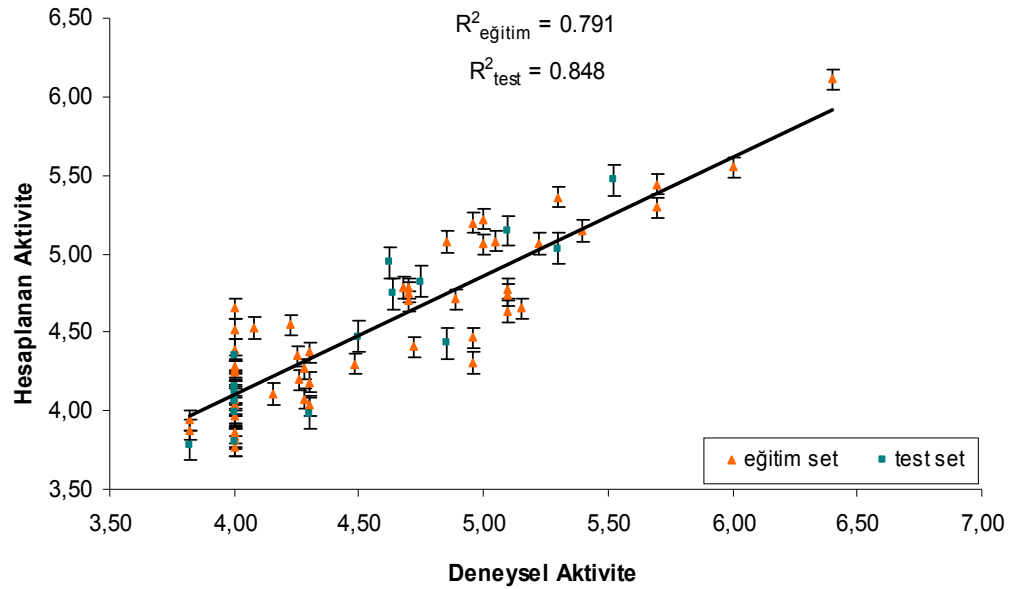
* PIN: Parametre indeks numarası

10 parametre kullanılarak elde edilen modelin q^2 değeri 0.718 iken, $a^{(7)}$ nolu parametrenin (H2O atomunun elektrostatik yükü) ihmal edilmesiyle bu değer 0.367'ye düşmüştür. Tablo incelendiğinde E değeri en küçük (0.445) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan $a^{(7)}$ parametresinin modele katkısı diğer parametrelerden daha fazladır. Bu parametrenin ihmalinin model performansında düşüşe yol açacağı oldukça düşük olan $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} değerlerinden de belli olmaktadır. En yüksek E değerine sahip olan $a^{(1)}$ nolu parametrenin (C6 Ru1 H2 düzlemine C3 atomunun dik uzaklığı) ise model performansına katkısı en azdır. $a^{(1)}$ 'in ihmal edilmesinde q^2 değerinde meydana gelen düşüşün diğer parametrelerin ihmal edilmesindeki düşüşten daha az olması, aktivite üzerindeki etkisinin de az olduğunu göstermektedir. Buna göre parametrelerin modele olan katkıları sırasıyla şöyledir: $a^{(7)}$, $a^{(10)}$, $a^{(9)}$, $a^{(3)}$, $a^{(2)}$, $a^{(8)}$, $a^{(5)}$, $a^{(6)}$, $a^{(4)}$ ve $a^{(1)}$.

50 eğitim bileşiği kullanılarak kurulan EC-GA modeli, 18 test bileşiği ile kontrol edilmiştir. Eğitim setinde l_{sqn} online fonksiyonu ile elde edilen κ_j değerleri, test setinin aktivite değerlerini hesaplamakta kullanılmıştır. Modelin uyum iyiliği R^2 ile verilir ve veri setinin dağılımını açıklar. Tüm konformerler hesaba dahil edildiğinde en uygun 10 parametre ile eğitim seti için 0.066 standart hataya sahip R^2 değeri (0.818) tatmin edicidir (Şekil 3.4). Benzer şekilde test seti için elde edilen R^2 ve standart hata değerleri sırasıyla 0.869 ve 0.118'dir (Şekil 3.4). Her bileşiğin tek bir konformerini kullanılarak hesaplama yapıldığında en uygun 10 parametre ile eğitim seti için 0.066 standart hataya sahip R^2 değeri 0.791'dir. Test seti için elde edilen R^2 ve standart hata değerleri sırasıyla 0.848 ve 0.093'dür (Şekil 3.5). Bileşiklerin çoklu konformerlerini kullanarak geliştirdiğimiz modeller ile tek konformerli modellere göre çok daha fazla başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

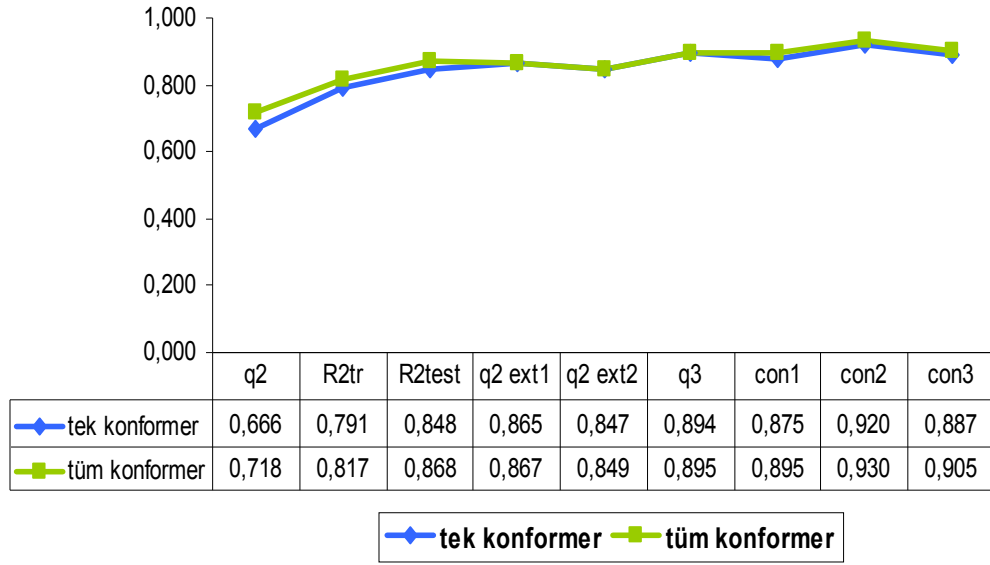


Şekil 3.4. Rutenyum(II) aren kompleks serisi eğitim ve test seti için 10 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tüm konformerler dahil)



Şekil 3.5. Rutenyum(II) aren kompleks serisi eğitim ve test seti için 10 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tek konformer)

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



Şekil 3.6. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 50 bileşik eğitim 18 bileşik test seti için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği

3.3.1.2. Rutenyum(II) Aren Kompleks Serisinde Bölmeden 68 Bileşik Eğitim Seti Olarak Aktivite Hesaplaması

68 bileşiğin tamamı eğitim seti olarak alınmıştır. 24'ü ise aktivitesi bilinmeyen bileşikler olarak ayrılmıştır. Modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi için çok sayıda hesaplama yapılmıştır. Farklı sayıdaki alt parametre setleri içerisinde en uygun olanı belirlemek için 1 parametreden 15 parametreye kadar tarama yapılmıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu eğitim seti için 1-15 parametreye dair elde edilen teorik aktivite, R^2 , standart hata ve q^2 değerleri Tablo 3.9-3.10'da verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim (68 bileşik) setini oluşturan bileşikler ile aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin numaraları, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır. Diğer sütunlarda farklı sayıda parametreler kullanıldığında hesaplanan aktivite değerleri yer almaktadır.

Tablo 3.9. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 68 bileşik eğitim seti için elde edilen 1-7 κ j değerlerine göre hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ								
No	Den.	1 κ	2 κ	3 κ	4 κ	5 κ	6 κ	7 κ
1	4.745	4.699	4.753	4.869	4.940	4.901	4.916	4.989
2	4.260	4.700	4.484	4.601	4.363	4.313	4.449	4.363
3	4.482	4.700	4.508	4.471	4.436	4.383	4.318	4.413
4	4.000	4.699	4.662	4.645	4.595	4.460	4.476	4.521
5	4.222	4.701	4.690	4.781	4.861	4.671	4.756	4.872
6	4.252	4.702	4.683	4.735	4.670	4.625	4.525	4.663
7	4.284	4.701	4.726	4.794	4.811	4.644	4.657	4.766
8	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699
9	5.301	4.694	4.382	4.674	4.876	4.930	4.931	4.919
10	5.000	4.691	4.803	4.824	4.732	4.756	4.619	4.704
11	4.959	4.693	4.431	4.497	4.583	4.795	4.767	4.727
12	5.046	4.695	4.663	4.730	4.844	4.587	4.660	4.543
13	4.000	4.699	4.648	4.621	4.591	4.411	4.432	4.312
14	5.523	4.699	4.958	5.094	5.058	5.060	5.128	5.228
15	5.699	4.698	4.729	4.811	4.941	4.712	4.785	4.856
16	6.398	4.704	4.740	4.869	4.862	5.472	5.437	5.619
17	6.000	4.698	4.949	5.128	5.257	5.574	5.508	5.258
18	5.699	4.697	4.850	4.870	4.754	5.074	5.100	4.995
19	5.097	4.706	4.378	4.399	4.647	4.704	4.745	4.827
20	5.097	4.698	4.663	4.803	4.799	4.824	4.871	4.936
21	4.699	4.697	4.410	4.365	4.370	4.386	4.394	4.489
22	4.000	4.690	4.630	4.606	4.402	4.364	4.296	4.189
23	4.000	3.705	3.843	3.907	4.067	4.013	3.977	4.043
24	5.000	4.695	4.997	5.063	4.962	5.456	5.480	5.467
25	5.097	4.684	4.643	4.696	4.908	4.978	4.840	4.965
26	4.000	4.692	4.712	4.777	4.733	4.816	4.803	4.743
27	4.301	3.911	3.754	3.794	3.963	4.012	3.989	4.111
28	4.620	4.695	4.427	4.410	4.422	4.535	4.558	4.437
29	4.959	4.709	4.903	4.896	4.774	4.886	4.725	4.543
30	5.398	4.725	5.008	5.044	4.363	4.399	4.858	4.996
31	4.854	4.722	4.831	4.824	4.857	4.956	4.765	4.846

Tablo 3.9'un devamı

No	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
32	5.301	4.720	4.982	4.933	4.652	4.560	4.527	4.765
33	4.886	4.709	4.677	4.653	4.380	4.469	4.434	4.607
34	5.155	4.706	4.678	4.663	4.671	4.771	4.709	4.955
35	4.638	4.713	4.890	4.824	4.634	4.852	4.768	4.980
36	4.495	4.709	4.893	4.881	4.762	4.880	4.723	4.549
37	4.000	4.284	4.000	4.010	3.793	3.739	3.664	3.856
38	4.000	4.292	4.023	3.980	3.623	3.552	3.530	3.634
39	4.000	4.298	4.447	4.477	4.562	4.486	4.320	4.338
40	4.000	4.277	4.299	4.337	3.955	3.875	3.861	3.752
41	4.000	4.285	4.415	4.459	4.106	4.018	3.979	3.903
42	4.284	4.321	4.326	4.453	4.478	4.346	4.346	4.310
43	4.301	4.573	4.650	4.800	4.333	4.232	4.300	4.261
44	4.000	4.609	4.653	4.824	4.409	4.284	4.359	4.322
45	4.000	4.692	4.412	4.388	4.130	4.252	4.234	4.223
46	4.000	4.683	4.420	4.390	4.125	4.197	4.186	4.159
47	4.000	4.695	4.428	4.413	4.127	4.210	4.103	4.046
48	4.000	4.695	4.524	4.501	4.009	4.037	3.951	3.962
49	4.000	4.681	4.422	4.410	4.061	4.175	4.166	4.169
50	4.000	4.704	4.485	4.479	4.256	4.319	4.224	4.090
51	4.000	3.912	3.682	3.712	3.834	3.752	3.617	3.721
52	4.000	4.308	4.144	4.048	4.060	4.005	3.954	3.987
53	4.721	4.160	4.353	4.285	4.242	4.243	4.434	4.552
54	4.678	4.160	4.307	4.295	4.395	4.583	4.871	4.642
55	4.301	4.160	4.088	4.018	4.064	4.217	4.249	4.292
56	4.301	4.160	3.892	3.853	4.065	4.117	4.413	4.296
57	4.155	4.160	4.018	3.983	4.034	4.078	4.375	4.200
58	4.959	4.160	4.289	4.217	4.309	4.340	4.481	4.577
59	4.854	4.160	4.321	4.258	4.191	4.228	4.418	4.535
60	4.000	4.160	4.383	4.313	4.232	4.235	4.451	4.569
61	4.000	4.160	4.419	4.352	4.300	4.325	4.142	3.924
62	4.081	4.160	4.413	4.401	4.465	4.470	4.266	4.263
63	3.824	4.160	4.194	4.211	4.262	4.089	3.911	3.842
64	3.824	4.160	4.086	4.054	4.074	3.933	3.750	3.587
65	4.699	4.703	4.754	4.744	4.731	4.600	4.604	4.584

Tablo 3.9'un devamı

No	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
66	5.097	4.694	4.775	4.780	4.694	4.711	4.581	4.667
67	3.824	4.160	4.013	4.082	4.173	4.571	4.509	4.562
68	5.222	4.680	4.355	4.440	4.614	4.545	4.435	4.469
	R²	<i>0.194</i>	<i>0.296</i>	<i>0.337</i>	<i>0.466</i>	<i>0.548</i>	<i>0.599</i>	<i>0.643</i>
	se	<i>0.111</i>	<i>0.103</i>	<i>0.100</i>	<i>0.090</i>	<i>0.083</i>	<i>0.078</i>	<i>0.074</i>
	q²	<i>0.180</i>	<i>0.258</i>	<i>0.272</i>	<i>0.369</i>	<i>0.434</i>	<i>0.476</i>	<i>0.520</i>
BİLİNMEYEN								
No	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
69	-	4.693	4.668	4.711	4.675	4.795	4.784	4.769
70	-	4.701	4.641	4.706	4.684	4.778	4.810	4.886
71	-	4.684	4.429	4.445	4.669	4.677	4.681	4.678
72	-	4.693	4.761	4.819	4.815	4.979	5.016	5.187
73	-	4.724	4.623	4.542	4.018	4.020	4.066	3.970
74	-	4.708	4.408	4.393	3.934	4.009	3.957	3.949
75	-	4.725	4.429	4.402	4.580	4.721	4.754	4.586
76	-	4.692	4.388	4.432	4.741	4.900	4.759	4.885
77	-	4.683	4.466	4.441	3.996	4.052	4.051	4.058
78	-	4.696	4.479	4.449	3.992	4.005	3.967	3.956
79	-	4.680	4.492	4.477	4.018	4.118	4.114	4.144
80	-	4.693	4.563	4.538	4.029	4.037	4.085	4.234
81	-	4.686	4.606	4.633	4.122	4.111	4.051	4.190
82	-	4.673	4.718	4.715	4.143	4.189	4.059	4.183
83	-	4.672	4.698	4.696	4.297	4.390	4.415	4.247
84	-	4.694	4.662	4.650	4.346	4.430	4.368	4.183
85	-	4.690	4.759	4.762	4.179	4.267	4.182	4.320
86	-	4.686	4.925	4.967	4.594	4.591	4.641	4.525
87	-	4.309	4.115	4.069	4.102	4.063	3.913	3.745
88	-	4.160	4.024	3.975	4.033	4.070	3.886	3.750
89	-	4.160	4.325	4.287	4.260	4.391	4.186	4.129
90	-	4.701	4.439	4.434	4.448	4.824	4.867	4.972
91	-	4.699	4.617	4.596	4.538	4.553	4.402	4.477
92	-	4.694	4.379	4.465	4.632	4.595	4.655	4.731

Tablo 3.10. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 8-15 κ için hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ									
No.	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
1	4.745	5.017	5.200	5.088	5.080	5.083	5.084	5.116	5.141
2	4.260	4.422	4.329	4.212	4.197	4.342	4.340	4.234	4.259
3	4.482	4.329	4.181	3.981	3.985	4.042	4.057	4.078	4.110
4	4.000	4.477	4.534	4.408	4.380	4.418	4.422	4.437	4.460
5	4.222	4.746	4.697	4.498	4.521	4.516	4.486	4.466	4.451
6	4.252	4.551	4.275	4.096	4.132	4.178	4.178	4.191	4.211
7	4.284	4.669	4.417	4.196	4.229	4.230	4.200	4.173	4.167
8	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699	4.699
9	5.301	4.949	5.275	5.236	5.252	5.215	5.117	5.254	5.284
10	5.000	4.519	4.789	5.084	5.051	4.983	4.997	4.981	4.944
11	4.959	4.732	5.052	5.020	5.027	4.969	5.035	5.134	5.187
12	5.046	4.316	4.903	4.959	4.907	4.959	4.948	4.875	4.844
13	4.000	4.295	4.529	4.401	4.342	4.353	4.351	4.178	4.153
14	5.523	5.315	5.516	5.334	5.334	5.285	5.299	5.265	5.272
15	5.699	4.879	5.425	5.294	5.204	5.199	5.189	5.219	5.233
16	6.398	5.781	5.725	6.213	6.316	6.291	6.350	6.263	6.233
17	6.000	5.253	5.775	5.715	5.788	5.906	6.009	5.928	5.927
18	5.699	5.026	5.108	5.163	5.210	5.535	5.546	5.583	5.602
19	5.097	4.891	5.179	5.028	5.020	5.104	5.053	5.134	5.156
20	5.097	4.996	4.958	5.112	5.122	5.149	5.114	5.136	5.151
21	4.699	4.478	4.550	4.837	4.788	4.832	4.826	4.799	4.797
22	4.000	4.197	4.306	4.223	4.169	4.031	3.952	4.021	4.028
23	4.000	3.879	3.903	4.076	4.094	4.095	4.073	4.022	4.016
24	5.000	5.177	5.347	5.111	5.117	5.205	5.181	5.227	5.185
25	5.097	5.035	5.089	4.965	4.987	5.220	5.144	5.140	5.100
26	4.000	4.722	4.599	4.615	4.413	4.362	4.201	4.157	4.098
27	4.301	3.958	4.004	4.038	4.251	4.241	4.292	4.325	4.332
28	4.620	4.231	4.291	4.645	4.705	4.618	4.515	4.549	4.511
29	4.959	4.572	4.584	4.470	4.522	4.508	4.459	4.528	4.531
30	5.398	5.013	5.076	5.506	5.506	5.468	5.433	5.450	5.456
31	4.854	4.935	5.026	4.850	4.899	4.857	4.818	4.833	4.835
32	5.301	4.690	5.336	5.349	5.258	5.261	5.261	5.247	5.245
33	4.886	4.660	4.753	4.652	4.632	4.599	4.597	4.644	4.662
34	5.155	5.061	5.205	5.018	5.037	4.951	4.910	4.895	4.879
35	4.638	5.045	5.207	5.036	5.008	4.917	4.939	4.920	4.918
36	4.495	4.581	4.594	4.479	4.519	4.485	4.432	4.500	4.476
37	4.000	3.932	3.941	4.004	4.019	3.988	3.981	3.977	4.039
38	4.000	3.654	3.704	3.766	3.761	3.880	3.895	3.922	4.002
39	4.000	4.435	4.461	4.449	4.542	4.374	4.332	4.288	4.285
40	4.000	3.775	3.705	3.752	3.800	3.764	3.735	3.800	3.815
41	4.000	3.937	3.887	3.929	3.987	4.058	4.034	4.065	4.111
42	4.284	4.421	4.348	4.333	4.399	4.309	4.405	4.254	4.243

Tablo 3.10'un devamı

No.	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
43	4.301	4.314	4.213	4.182	4.192	4.189	4.249	4.326	4.361
44	4.000	4.383	4.274	4.229	4.146	4.150	4.182	4.260	4.069
45	4.000	4.136	4.289	4.176	4.223	4.125	4.134	4.093	4.085
46	4.000	4.077	4.221	4.115	4.165	4.100	4.104	4.065	4.057
47	4.000	3.971	4.034	3.948	3.981	3.920	3.905	3.861	3.850
48	4.000	3.914	3.978	3.933	3.915	4.064	4.062	3.967	3.963
49	4.000	4.192	4.182	4.093	4.146	4.063	4.059	4.012	4.009
50	4.000	4.109	4.081	3.984	4.024	4.046	4.008	3.948	3.931
51	4.000	3.822	3.832	3.968	3.968	4.065	3.988	3.948	3.879
52	4.000	4.035	4.144	4.115	4.137	4.179	4.256	4.337	4.032
53	4.721	4.625	4.756	4.697	4.635	4.630	4.610	4.597	4.607
54	4.678	4.692	4.737	4.619	4.670	4.570	4.571	4.489	4.456
55	4.301	4.360	4.439	4.404	4.368	4.483	4.458	4.453	4.482
56	4.301	4.374	4.377	4.268	4.279	4.201	4.177	4.214	4.231
57	4.155	4.222	4.331	4.261	4.257	4.248	4.247	4.269	4.290
58	4.959	4.665	4.789	4.714	4.686	4.765	4.739	4.726	4.739
59	4.854	4.608	4.722	4.667	4.632	4.615	4.605	4.616	4.636
60	4.000	4.388	4.198	4.027	4.074	4.066	4.056	4.101	4.099
61	4.000	3.947	3.958	3.976	3.988	4.130	4.097	4.120	4.143
62	4.081	4.352	4.383	4.405	4.412	4.356	4.313	4.275	4.278
63	3.824	3.707	3.511	3.475	3.411	3.391	3.437	3.465	3.497
64	3.824	3.572	3.773	3.855	3.725	3.684	3.777	3.852	3.930
65	4.699	4.634	4.751	4.602	4.567	4.559	4.559	4.583	4.607
66	5.097	4.701	4.928	4.932	4.878	4.803	4.831	4.860	4.884
67	3.824	4.520	4.199	4.100	3.807	3.755	3.825	3.797	3.809
68	5.222	4.445	4.954	4.906	4.806	4.735	4.725	4.804	4.833
	R²	<i>0.666</i>	<i>0.795</i>	<i>0.852</i>	<i>0.863</i>	<i>0.880</i>	<i>0.884</i>	<i>0.896</i>	<i>0.905</i>
	se	<i>0.071</i>	<i>0.056</i>	<i>0.047</i>	<i>0.046</i>	<i>0.043</i>	<i>0.042</i>	<i>0.040</i>	<i>0.038</i>
	q²	<i>0.541</i>	<i>0.724</i>	<i>0.814</i>	<i>0.822</i>	<i>0.839</i>	<i>0.843</i>	<i>0.851</i>	<i>0.862</i>

BİLİNMEYEN

No.	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
69	-	4.782	4.788	5.267	5.272	5.188	5.075	5.023	4.976
70	-	4.877	4.922	5.286	5.493	5.463	5.358	5.329	5.302
71	-	4.532	4.549	4.297	4.364	4.337	4.275	4.377	4.365
72	-	5.287	5.320	5.100	5.146	5.160	5.076	5.057	5.048
73	-	3.939	3.974	3.898	3.866	3.770	3.762	3.869	3.918
74	-	3.955	3.938	4.442	4.366	4.194	4.114	4.098	4.106
75	-	4.644	4.663	4.510	4.565	4.707	4.676	4.847	4.904
76	-	4.867	5.057	4.846	4.970	5.210	5.117	5.011	4.987
77	-	4.007	4.090	4.019	4.044	4.227	4.248	4.196	4.214
78	-	3.957	3.964	3.906	3.896	4.035	4.023	3.932	3.939
79	-	4.158	4.156	4.083	4.116	4.280	4.300	4.219	4.236
80	-	4.230	4.352	4.285	4.276	4.411	4.396	4.485	4.537

Tablo 3.10'un devamı

No.	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
81	-	4.203	4.269	4.236	4.240	4.399	4.376	4.452	4.509
82	-	4.183	4.280	4.261	4.268	4.439	4.422	4.493	4.555
83	-	4.216	4.282	4.181	4.275	4.213	4.181	4.323	4.352
84	-	4.160	4.217	4.117	4.196	4.153	4.100	4.243	4.255
85	-	4.322	4.411	4.368	4.348	4.528	4.509	4.561	4.613
86	-	4.514	4.589	4.466	4.557	4.638	4.587	4.685	4.695
87	-	3.781	3.775	3.768	3.820	3.674	3.696	3.813	3.541
88	-	3.782	3.924	3.980	3.960	3.990	3.965	4.062	4.120
89	-	4.191	4.208	4.233	4.253	4.189	4.144	4.134	4.142
90	-	4.987	5.192	5.003	5.018	5.230	5.350	5.461	5.555
91	-	4.412	4.926	4.940	4.833	4.839	4.896	4.964	5.015
92	-	4.704	5.255	5.313	5.234	5.080	5.079	5.174	5.213

Serideki her bir bileşik için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri Tablo 3.11’de verilmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçların güvenilirliği açısından deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri arasındaki farkın 1’ den küçük olması istenir. Tablo 3.11 incelendiğinde değerler arasındaki farkın 1’den küçük olduğu görülmektedir.

Tablo 3.11. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 68 bileşik eğitim seti için deneysel ve hesaplanan aktivite değerleri

Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}	Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}
1	4.745	5.084	47	4.000	3.905
2	4.260	4.340	48	4.000	4.062
3	4.482	4.057	49	4.000	4.059
4	4.000	4.422	50	4.000	4.008
5	4.222	4.486	51	4.000	3.988
6	4.252	4.178	52	4.000	4.256
7	4.284	4.200	53	4.721	4.610
8	4.699	4.699	54	4.678	4.571
9	5.301	5.117	55	4.301	4.458
10	5.000	4.997	56	4.301	4.177
11	4.959	5.035	57	4.155	4.247
12	5.046	4.948	58	4.959	4.739
13	4.000	4.351	59	4.854	4.605
14	5.523	5.299	60	4.000	4.056
15	5.699	5.189	61	4.000	4.097
16	6.398	6.350	62	4.081	4.313
17	6.000	6.009	63	3.824	3.437
18	5.699	5.546	64	3.824	3.777
19	5.097	5.053	65	4.699	4.559
20	5.097	5.114	66	5.097	4.831
21	4.699	4.826	67	3.824	3.825

Tablo 3.11'in devamı

Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}	Bileşik No	A _{deneysel}	A _{hesaplanan}
22	4.000	3.952	68	5.222	4.725
23	4.000	4.073	69*	-	5.188
24	5.000	5.181	70*	-	5.463
25	5.097	5.144	71*	-	4.337
26	4.000	4.201	72*	-	5.160
27	4.301	4.292	73*	-	3.770
28	4.620	4.515	74*	-	4.194
29	4.959	4.459	75*	-	4.707
30	5.398	5.433	76*	-	5.210
31	4.854	4.818	77*	-	4.227
32	5.301	5.261	78*	-	4.035
33	4.886	4.597	79*	-	4.280
34	5.155	4.910	80*	-	4.411
35	4.638	4.939	81*	-	4.399
36	4.495	4.432	82*	-	4.439
37	4.000	3.981	83*	-	4.213
38	4.000	3.895	84*	-	4.153
39	4.000	4.332	85*	-	4.528
40	4.000	3.735	86*	-	4.638
41	4.000	4.034	87*	-	3.674
42	4.284	4.405	88*	-	3.990
43	4.301	4.249	89*	-	4.189
44	4.000	4.182	90*	-	5.230
45	4.000	4.134	91*	-	4.839
46	4.000	4.104	92*	-	5.080

Not: “*” ile simgelenen bileşikler aktivitesi bilinmeyen bileşiklerdir.

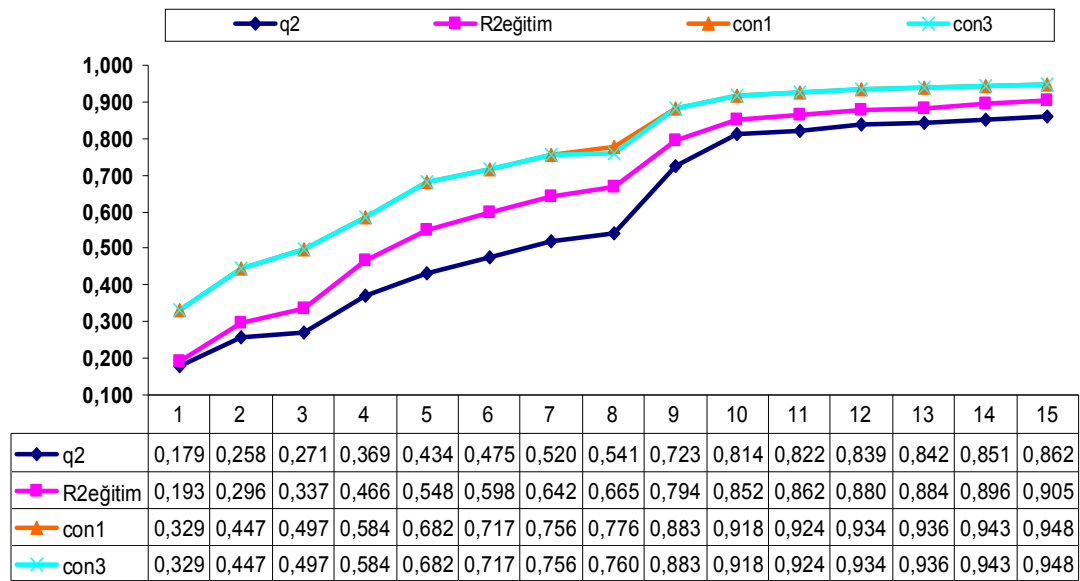
Seride 1 parametreden 15 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan κ_j değerleri Tablo 3.12’de yer almaktadır. Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen parametre isimleri EK-1’de yer almaktadır. Her yeni parametre ilavesinde κ_j değerleri yeniden hesaplanarak genetik algoritma ile en uygun değer elde edilmeye çalışılmıştır.

Tablo 3.12. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	735	-0.274
2	223, 735	0.100, -0.267
3	223, 399, 735	0.108, -0.017, -0.269
4	223, 343, 399, 735	0.080, 0.071, -0.022, -0.236
5	223, 343, 378, 399, 735	0.073, 0.082, 0.077, -0.082, -0.315
6	208, 223, 343, 378, 399, 735	-0.061, 0.071, 0.076, 0.073, -0.087, -0.336
7	208, 223, 343, 378, 398, 399, 735	-0.075, 0.075, 0.069, 0.068, -0.043, -0.096, -0.336
8	208, 223, 343, 378, 398, 399, 735, 859	-0.076, 0.074, 0.076, 0.069, -0.049, -0.104, -0.324, 0.857
9	208, 223, 343, 378, 398, 399, 735, 808, 859	-0.083, 0.078, 0.080, 0.058, -0.060, -0.086, -0.342, -14.746, 57.103
10	208, 223, 343, 378, 398, 399, 735, 808, 859, 890	-0.069, 0.079, 0.066, 0.050, -0.062, -0.080, -0.245, -17.621, 68.297, -99.998
11	13, 208, 223, 343, 378, 398, 399, 735, 808, 859, 890	0.174, -0.073, 0.080, 0.077, 0.067, -0.057, -0.096, -0.259, -15.482, 59.958, -95.079
12	13, 208, 223, 284, 343, 378, 398, 399, 735, 808, 859, 890	0.213, -0.079, 0.099, -0.046, 0.081, 0.075, -0.057, -0.114, -0.267, -16.882, 65.072, -81.194
13	13, 208, 223, 284, 309, 343, 378, 398, 399, 735, 808, 859, 890	0.265, -0.085, 0.101, -0.049, -0.019, 0.080, 0.095, -0.059, -0.124, -0.266, -17.990, 69.219, -70.030
14	13, 21, 208, 223, 284, 309, 343, 378, 398, 399, 735, 808, 859, 890	0.320, 0.120, -0.094, 0.083, -0.051, -0.023, 0.080, 0.105, -0.045, -0.130, -0.296, -18.941, 72.662, -47.261
15	13, 21, 208, 223, 284, 309, 343, 378, 398, 399, 735, 808, 859, 890, 956	0.357, 0.150, -0.096, 0.076, -0.055, -0.029, 0.076, 0.110, -0.044, -0.134, -0.291, -19.687, 75.510, -36.437, 8.084

* PIN: Parametre indeks numarası

En uygun parametre sayısını belirlemek için aktivite hesaplamasında kullanılan parametre sayısı, $R^2_{\text{eğitim}}$, q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} ve ccc değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (Şekil 3.7). Grafikte görüldüğü gibi parametre sayısının artması başlangıçta R^2 ve q^2 değerlerinde artışa neden olsa da 12 parametre sayısından sonra bu değerlerdeki artış doyum noktasına ulaşmakta ve model performansında fazla bir değişikliğe neden olmamaktadır. Bu nedenle rutenyum(II) aren kompleks serisi için aktiviteye en fazla etkisi olan model, 12 parametrenin bir kombinasyonu olarak elde edilmiştir.



Şekil 3.7. Rutenyum(II) aren kompleks serisi 68 bileşik eğitim seti için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı ve q^2 grafiği

En iyi 12 parametre, bu parametrelerin her birisi için hesaplanan κ_j değerleri ve referans bileşiğin en düşük enerjili konformeri için parametrelerin sayısal değerleri Tablo 3.13'te verilmiştir. Tablo 3.13 incelendiğinde en iyi modelin elde edilmesinde geometrik özelliklerin katkısının daha fazla olduğu görülmektedir. $a^{(2)}$, $a^{(4)}$, $a^{(7)}$, $a^{(8)}$, $a^{(9)}$, $a^{(10)}$ ve $a^{(12)}$ numaralı parametreler aktiviteyi artırıcı yönde etki gösterirken, $a^{(1)}$, $a^{(3)}$, $a^{(5)}$, $a^{(6)}$ ve $a^{(11)}$ numaralı parametrelerin aktiviteyi azaltıcı yönde etki gösterdiği görülmektedir.

Tablo 3.13. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 12 moleküler parametre ve aktivite hesaplamasında kullanılan κ_j değerleri

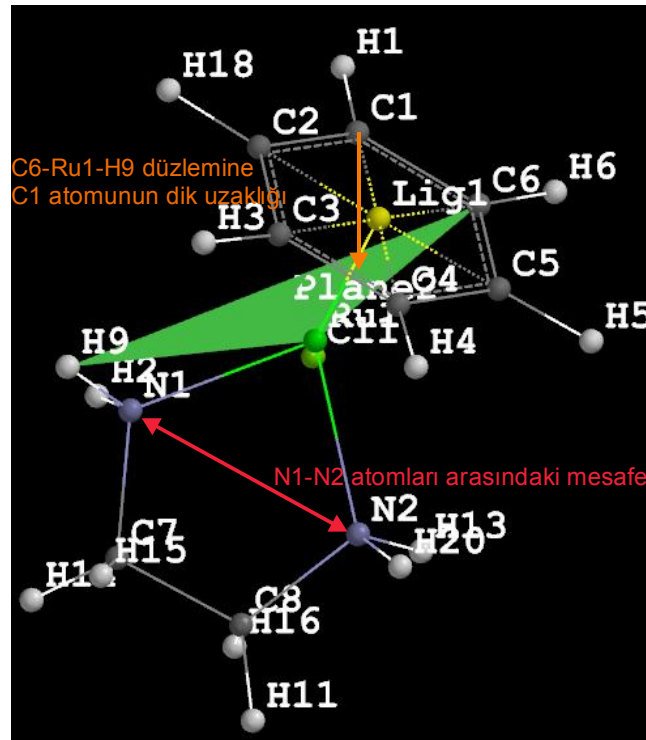
$a_{ni}^{(i)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD
$a^{(1)}$	13	N1-N2 atomları arasındaki mesafe	0.357	2.784
$a^{(2)}$	208	C6 Ru1 H2 düzlemine N1 atomunun dik uzaklığı (Å)	-0.096	0.646
$a^{(3)}$	223	C6 Ru1 H9 düzlemine C1 atomunun dik uzaklığı (Å)	0.076	0.658
$a^{(4)}$	284	C6 N1 Cl1 düzlemine C2 atomunun dik uzaklığı (Å)	-0.055	1.400
$a^{(5)}$	343	N1-Ru1-H1 düzlemine C1 atomunun dik uzaklığı (Å)	0.076	0.632

Tablo 3.13'ün Devamı

$a_{ni}^{(i)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD
$a^{(6)}$	378	N2-Ru1-C11 düzlemine C7 atomunun dik uzaklığı + Van der Waals yarıçapı (Å)	0.110	0.645
$a^{(7)}$	398	N2-Ru1-H1 düzlemine C6 atomunun dik uzaklığı + Van der Waals yarıçapı (Å)	-0.044	2.773
$a^{(8)}$	399	N2-Ru1-H1 düzlemine C7 atomunun dik uzaklığı + Van der Waals yarıçapı (Å)	-0.134	2.194
$a^{(9)}$	735	H2 atomunun natural yükü	-0.291	0.443
$a^{(10)}$	808	C1 atomunun elektrofilik atom sınır elektron yoğunluğu indeksi	-19.687	0.066
$a^{(11)}$	859	C1 atomunun fukui atomik nükleofilik reaktivite indeksi	75.510	0.017
$a^{(12)}$	890	H13 atomunun fukui atomik elektrofilik reaktivite indeksi	-36.437	0.004

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

En iyi 12 parametreden 13 nolu (N1-N2 atomları arasındaki mesafe) ve 223 nolu (C6 Ru1 H9 düzlemine C1 atomunun dik uzaklığı) parametrenin örnek gösterimi Şekil 3.8'de gösterilmiştir.



Şekil 3.8. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için $a^{(1)}$ ve $a^{(3)}$ parametrelerinin gösterimi

Seri için en iyi modeli oluşturan parametreler aktiviteye en fazla katkısı olduğu düşünülen ve Tablo 3.13'te yer alan 12 parametredir. Bu parametrelerin her birinin oluşturulan modele ve aktiviteye katkısını belirlemek için uygulanan E-statistik tekniğinin sonuçları Tablo 3.14'de yer almaktadır. 12 parametrenin her biri sırasıyla dışarıda bırakılmış, diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre ihmal edildiğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir. Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2 değerleri yorumlanarak belirlenir.

Tablo 3.14. Rutenyum(II) aren kompleks serisinde 12 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, q^2

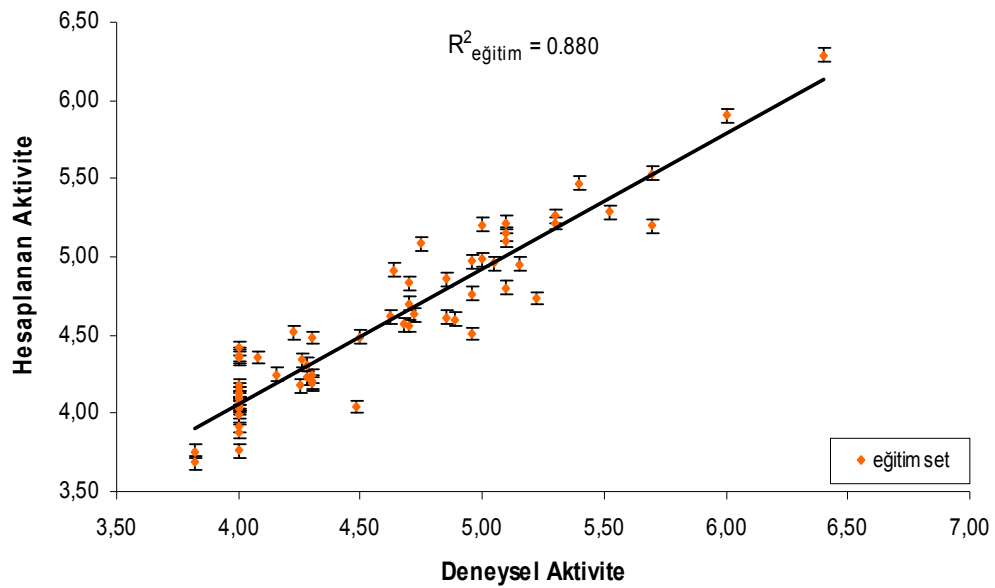
Parametreler $a_{ni}^{(i)}$	PIN*	E	$R^2_{training}$	q^2
$a^{(1)}$	13	0.905	0.867	0.822
$a^{(2)}$	208	0.639	0.815	0.748
$a^{(3)}$	223	0.604	0.809	0.733
$a^{(4)}$	284	0.904	0.865	0.822
$a^{(5)}$	343	0.442	0.754	0.636
$a^{(6)}$	378	0.687	0.832	0.766
$a^{(7)}$	398	0.590	0.806	0.727
$a^{(8)}$	399	0.461	0.750	0.650
$a^{(9)}$	735	0.399	0.723	0.596
$a^{(10)}$	808	0.444	0.746	0.637
$a^{(11)}$	859	0.440	0.744	0.634
$a^{(12)}$	890	0.741	0.847	0.783

* PIN: Parametre indeks numarası

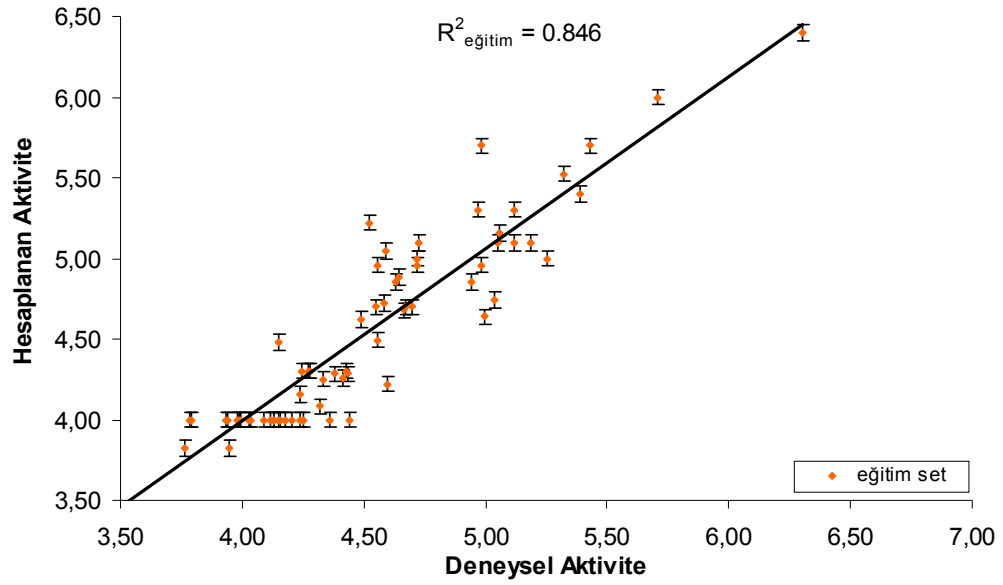
12 parametre kullanılarak elde edilen modelin q^2 değeri 0.839 iken, $a^{(9)}$ nolu parametrenin (H2 atomunun natural yükü) ihmal edilmesiyle bu değer 0.596'ya düşmüştür. Tablo 3.14 incelendiğinde aktivite üzerinde en fazla etkiye sahip olan parametre, E değeri en küçük (0.399) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan $a^{(9)}$ 'dur. Ayrıca tablodaki en düşük $R^2_{training}$ değerlerinin de $a^{(9)}$ parametresine ait olması model performansındaki düşüşü göstermektedir. En yüksek E değerine (0.905) sahip olan $a^{(1)}$ nolu parametrenin ise model performansına katkısı en azdır. $a^{(1)}$ ihmal edildiğinde q^2 değerinin 0.822 olması, bu parametrenin model performansında bir

kayba neden olmaksızın, model ve aktivite üzerindeki etkisinin ihmal edilebileceği anlamına gelmektedir. Modele katkısı en fazla olan ikinci parametre ise E değeri 0.440 ve q^2 değeri de 0.634 olan $a^{(11)}$ (C1 atomunun fukui atomik nükleofilik reaktivite indeksi)'dir.

Tüm konformerler kullanılarak yapılan hesaplamalar sonucunda belirlenen 12 parametre için 68 bileşikli eğitim setine ait deneysel-hesaplanan aktivite regresyon grafiği ve R^2 değeri Şekil 3.9'da yer almaktadır. Buna göre kurulan EC-GA modelinde eğitim seti için $R^2 = 0.880$ (Şekil 3.9), $se = 0.043$ 'tür. Her bileşiğin tek bir konformerini kullanılarak hesaplama yapıldığında en uygun 12 parametre ile eğitim seti için 0.048 standart hataya sahip R^2 değeri 0.846'dır (Şekil 3.10).

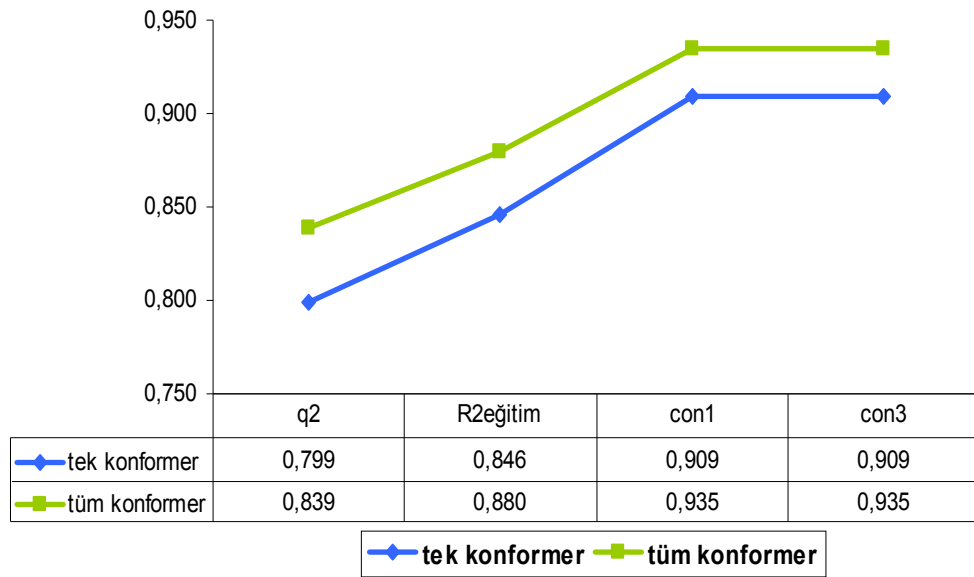


Şekil 3.9. Rutenyum(II) aren kompleks serisi eğitim seti için 12 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tüm konformerler dahil)



Şekil 3.10. Ruthenium(II) aren kompleks serisi eğitim seti için 12 parametre ile elde edilen regresyon grafiği (tek konformer)

Şekil 3.11’de tek ve tüm konformerler için optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri gösterilmiştir. Buna göre bileşiklerin tüm konformerlerini kullandığımızda elde edilen sonuçların, tek konformer kullandığımızdaki sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmüştür.



Şekil 3.11. Ruthenium(II) aren kompleks serisi 68 bileşik eğitim seti için tek ve tüm konformerler kullanılarak optimum parametre ile elde edilen istatistiksel analiz değerleri grafiği

Bir modelin geliştirilmesinin en önemli parçası verilerin eğitim ve test seti şeklinde ayrılmasıdır. Bileşiklerin 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. Bu çalışmada geçerliliği en iyi olan modeli belirleyebilmek, modelin performansını ölçmek ve sonuçların doğruluğunu test etmek için iki ayrı hesaplama seti kullanılmıştır.

Model 1’de, 68 adet bileşik içeren rutenyum(II) aren kompleks türevleri serisi rastgele olarak 50 bileşikten oluşan eğitim setine ve 18 bileşikten oluşan test setine ayrılmıştır.

Model 2’de ise 68 bileşiğin tamamı eğitim seti olarak alınmıştır. Aktivitesi bilinmeyen ve tahmin edilecek olan 24 adet bileşik vardır. Her iki model için de en uygun parametre sayısı önceden bilinmediği için, modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi için çok sayıda hesaplama yapılmıştır. Model 1’de bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinden en uygun alt parametre setini seçmek için 1 parametreden 15 parametreye kadar tarama yapılmıştır. Model 2 için de 1 parametreden 15 parametreye kadar tarama yapılmıştır. Her iki model için de regresyon katsayısı ve q^2 ’nin maksimum olduğu durum en ideal durumdur. Bunun yanı sıra harici doğrulama ve ccc katsayısı (concordance correlation coefficient) sonuçları da modelin performansı hakkında bilgi verir.

Aktivite değerlerinin sınıflandırılması ya da tahmin edilebilmesinde modelin oluşturulması için kullanılan veri setinin bir kısmı eğitim seti olarak ayrılır. Bu nedenle aktivite tahmin performansı açısından model 1 daha önemlidir. Çünkü eğitim ve test seti için benzer veriler kullanılarak veri farklılıklarının etkisi minimize edilebilir ve modelin daha iyi anlaşılması sağlanır. Tablo 3.15’te rutenyum(II) aren kompleks serisinin EC-GA metodu ile oluşturulan model 1 ve model 2 ‘ye ait istatistiksel sonuçları verilmiştir.

Tablo 3.15. Rutenyum(II) aren kompleks serisinin EC-GA metodu ile oluşturulan model 1 ve model 2 ‘e ait istatistiksel sonuçlar

$a^{(j)}$	R^2_{egitim}		R^2_{test}	q^2		q^2_{ext1}	q^2_{ext2}	q^2_{ext3}	$con1$		$con2$		$con3$	
	Model1	Model2	Model1	Model1	Model2	Model1	Model1	Model1	Model1	Model2	Model1	Model2	Model1	Model2
1	0.387	0.194	0.396	0.323	0.180	0.455	0.381	0.571	0.498	0.330	0.523	0.506	0.330	0.330
2	0.416	0.296	0.462	0.336	0.258	0.510	0.443	0.614	0.525	0.447	0.577	0.539	0.447	0.447
3	0.453	0.337	0.501	0.354	0.272	0.537	0.474	0.635	0.598	0.498	0.632	0.608	0.498	0.498
4	0.499	0.466	0.531	0.380	0.369	0.567	0.508	0.658	0.630	0.585	0.692	0.646	0.585	0.585
5	0.556	0.548	0.585	0.419	0.434	0.624	0.573	0.704	0.685	0.683	0.745	0.701	0.683	0.683
6	0.628	0.599	0.616	0.476	0.476	0.647	0.599	0.722	0.735	0.718	0.752	0.740	0.718	0.718
7	0.730	0.643	0.633	0.577	0.520	0.672	0.627	0.741	0.809	0.757	0.754	0.801	0.757	0.757
8	0.767	0.666	0.703	0.667	0.541	0.726	0.688	0.784	0.859	0.776	0.837	0.856	0.776	0.776
9	0.788	0.795	0.770	0.690	0.724	0.790	0.761	0.834	0.869	0.883	0.877	0.873	0.883	0.883
10	0.817	0.852	0.868	0.718	0.814	0.867	0.849	0.895	0.895	0.918	0.930	0.905	0.918	0.918
11	0.832	0.863	0.900	0.727	0.822	0.894	0.880	0.917	0.905	0.924	0.945	0.915	0.924	0.924
12	0.848	0.880	0.918	0.749	0.839	0.902	0.889	0.923	0.916	0.935	0.951	0.925	0.935	0.935
13	0.857	0.884	0.931	0.754	0.843	0.913	0.901	0.931	0.921	0.937	0.956	0.930	0.937	0.937
14	0.861	0.896	0.944	0.741	0.851	0.922	0.911	0.938	0.924	0.943	0.961	0.934	0.943	0.943
15	0.866	0.905	0.954	0.742	0.862	0.930	0.921	0.945	0.928	0.948	0.965	0.938	0.948	0.948

4. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemleri, deneysel yöntemler kullanılarak bir ilacın keşfinden ticari olarak satılmasına kadar geçen sürenin ve maliyetinin düşürülmesi amacıyla son yıllarda hem ilaç firmaları hem de üniversitelerde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. 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 bu paket programları yurtdışından yüksek ücretlerle temin etmek zorunda kalmaktadırlar. Bu çalışmamızda algoritması grubumuz tarafımızdan ortaya koyulan yeni yazılımlar geliştirilmiş ve bu çalışma kapsamında rutenyum(II) aren kompleks serisi 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.

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

Çalışmamızda ligand temelli bilgisayar destekli ilaç tasarımı yapılmıştır. EC metod ve genetik algoritma optimizasyon tekniğini birleştiren ve yeni bir 4D-QSAR yaklaşımı olan EC-GA metodu kullanılmıştır. Rutenyum(II) aren kompleks serisi için, geliştirilen EC-GA modelleri bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin kontrolünde önemli rol oynayan moleküler özelliklerin anlaşılmasına imkan sağlamıştır.

EC-GA metodu iki kısımdan oluşmaktadır: farmakofor tanımlaması ve aktiviteye etki eden grupların/özelliklerin parametrelendirilerek biyoaktivite tahmininin yapılması. Bu metot ile güvenilir deneysel veriler mevcut olduğu sürece nicel olarak aktivitenin tahmini mümkün olmaktadır.

Bu çalışmadaki diğer önemli bir özellik de hem farmakofor tanımlamasında hem de biyoaktivite tahmininde bütün bileşiklerin konformasyonel esnekliğinin Boltzmann dağılımına bağlı olarak dikkate alınmasıdır. Bu amaç için farmakofor tanımlama, moleküler parametre ve aktivite hesaplamasında kullanılmak üzere kapsamlı bir şekilde geliştirilen EMRE yazılım paketi rutenyum(II) aren kompleks serisi için başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Seri için farmakofor tanımlanmış, buna bağlı olarak aktiviteye etki eden önemli parametreler ve parametrelere karşılık gelen κ_j değerleri bulunmuştur. İstenildiğinde her seri için konjenerik herhangi bir bileşiğin ilgili parametre değerleri ve κ_j değerleri aktivite formülünde yerine koyularak çözüldüğünde aktivitesi bilinmeyen ve üzerinde deneysel çalışması yapılmayan bileşiklerin aktivite tahminlerinin başarılı bir şekilde yapılabileceği hesaplanan R^2 (eğitim ve test seti için), q^2 , q^2_{ext1} , q^2_{ext2} , q^2_{ext3} ve ccc ve standart hata değerlerinden anlaşılmaktadır.

Çalışılan bileşik serisi ile ilgili literatürde yer alan bir 4D-QSAR çalışması olmadığından karşılaştırma yapılamamıştır. Konformerler arasındaki enerji farkı çok az olduğu için (oda sıcaklığında ortalama 0-2 kcal/mol) biyoalıcıyla ilacın hangi konformerin veya konformerlerin etkileştiği bilinemediği için hesaplamalarda bileşiklerin bütün konformerleri geliştirilen bu programlarda Boltzmann dağılımlarıyla orantılı olarak dikkate alınarak hesaplamalar gerçekleştirildiği için bu çalışma bir 4D-QSAR çalışmasıdır. Çalışmada çoklu konformer kullanıldığında elde edilen sonuçların tekli konformer kullanıldığında çok daha iyi sonuçların elde edildiği kurulan modellerle ve geliştirilen EC-GA metodu ile gösterilmiştir. İncelenen seri içerisinde belirli sayıda kiral bileşik bulunmaktadır. R,S yapısındaki bileşikler modellenerek farmakofor grubu ve aktiviteleri hesaplanmıştır. Geçerliliği en iyi olan modeli belirleyebilmek, modelin performansını ölçmek ve sonuçların doğruluğunu test etmek için iki ayrı model kullanılmıştır. Model 1 model 2'ye göre aktivite tahmin performansı açısından daha önemlidir. Çünkü model 1'de bileşik serisi eğitim ve test seti olarak ikiye ayrılmıştır ve bu şekilde eğitim setinin uygunluğu test edilmiştir. Modellerin

geçerliliğini ve güvenilirliğini doğrulamak için LOO-çapraz doğrulama (Leave-one-out Cross Validation), regresyon, dahili ve harici doğrulama ve uyum korelasyon katsayısı (CCC) analizleri istatistiksel olarak yapılmıştır. Ayrıca aktiviteye etki eden ve genetik algoritma ile bulunan en uygun alt parametre setindeki her bir parametrenin katkısını bulmak için E istatistik yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda sentez edilmemiş aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktiviteleri tahmin edilmiştir. Rastgele çizilen bu bileşiklerin aktivite değerleri, literatürden alınan ve aktivitesi bilinen bileşiklerin deneysel aktivite değer aralığında bulunmuştur [45,46]. Hesaplamalar sonucunda enantiomerlerin (R,S) aktiviteleri arasında önemli derecede bir fark görülmemiştir.

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Itai A., Tomioka N., Kato K., 1995. QSAR and drug design: New developments and applications. **Elsevier Science Publication Company**, **23**, 3-4.
2. Puzyn T., Leszczynski J., Cronin M. T., 2010. Recent Advances In Qsar Studies: Methods And Applications. Springer, London New York, 423 pp.
3. Thomas G., 2003. Fundamentals of Medicinal Chemistry. Wiley-Blackwell, Weinheim, 56-70 pp.
4. Hopfinger A. J., Wang S., Tokarski J. S., Jin B., Albuquerque M., Madhav P. J., Duraiswami C., 1997. Construction of 3d-qsar models using the 4d-qsar analysis formalism. **Journal of the American Chemical Society**, **119**, 10509-10524.
5. Wermuth C. G., 2006. Pharmacophores: historical perspective and viewpoint from a medicinal chemist, pp. 3-11. *In*: Pharmacophores and pharmacophore searches (Eds. R. Mannhold, H. Kubinyi, G. Folkers) Wiley-VCH, Weinheim.
6. Güner O. F., 2002. History and evolution of the pharmacophore concept in computer-aided drug design. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, **2**, 1321-1332.
7. Dimoglo A. S., et al., 1995. Electronic-topological investigations of the relationships between chemical structure and ambergris odor. **New Journal of Chemistry**, **19**, 1217-1226.
8. Sarıpınar E., Güzel Y., Patat Ş., Yıldırım İ., Akçamur Y., Dimoglo A., 1996. Electron-topological investigation of the structure-antitubercular activity relationship of thiosemicarbazone derivatives. **Arzneimittel-Forschung Drug Research**, **46**, 824-828.

9. Güzel Y., Sarıpınar E., Yıldırım İ., 1997. Electron-topological (ET) investigation of structure-antagonist activity of a series of dibenzo[a,d]cycloalkenimines. **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, **418**, 83-91.
10. Rosines E., Bersuker I. B., Boggs J. E., 2001. Pharmacophore identification and bioactivity prediction for group i metabotropic glutamate receptor agonists by the electron-conformational qsar method. **Quantitative Structure-Activity Relationships**, **20**, 327-334.
11. Makkouk Al H., Bersuker I. B., Boggs J. E., 2004. Quantitative drug activity prediction for inhibitors of human breast carcinoma. **International Journal of Pharmaceutical Medicine**, **18**, 81-89.
12. Marenich A. V., et al., 2008. Quantitative antidiabetic activity prediction for the class of guanidino- and aminoguanidinopropionic acid analogs based on electron-conformational studies. **Journal of Chemical Information and Modeling**, **48**, 556-568.
13. Bersuker I. B., Bahçeci S., Boggs J. E., Pearlman R. S., 1999. A novel electron-conformational approach to molecular modeling for qsar by identification of pharmacophore and anti-pharmacophore shielding. **SAR and QSAR in Environmental Research**, **10**, 157-173.
14. Ehresmann B., Groot M. J., Alex A., Clark T., 2004. New molecular descriptors based on local properties at the molecular surface and a boiling-point model derived from them. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, **44** (2): 658–668.
15. Duchowicz P. R., Bucknum M. J., Castro E. A., 2007. New molecular descriptors based upon the euler equations for chemical graphs. **Journal of Mathematical Chemistry**, **41**, 193-208.
16. Eriksson L., Andersson P. L., Johansson E., Tysklind M., 2006. Megavariate analysis of environmental qsar data. part 1 – a basic framework founded on principal component analysis (PCA), partial least squares (PLS), and statistical molecular design (SMD). **Molecular Diversity**, **10**, 169–186.
17. Dudek A. Z., Arodz T., Galvez J., 2006. Computational methods in developing quantitative structure-activity relationships (qsar): a review. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, **9**, 213-228.

18. Guha R., Jurs P. C., 2005. Interpreting computational neural network qsar models: a measure of descriptor importance. **Journal of Chemical Information and Modeling**, **45**, 800-806.
19. Holland J. H., 1992. Adaptation in Natural and Artificial Systems: An Introductory Analysis with Applications to Biology, Control, and Artificial Intelligence. University of Michigan, Michigan, 211 pp.
20. Hansch C., et al., 1962. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with hammett substituent constants and partition coefficients. **Nature**, **194**, 178-180.
21. Debnath A. K., 2001. Quantitative structure-activity relationship (qsar) paradigm-hansch era to new millennium. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, **1**, 187–195.
22. Klebe G., 1998. Comparative Molecular Similarity Indices: Comsia." 3D Qsar in Drug Design. **Kluwer Academic Publishers**, **3**, 87 pp.
23. Cramer R., Patterson D., Bunce J. J., 1988. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. **Journal of the American Chemical Society**, **110**, 5959-5967.
24. Krasowski M. D., Hong X., Hopfinger A. J., Harrison N. L., 2002. 4D-Qsar analysis of a set of propofol analogues: mapping binding sites for an anesthetic phenol on the gabaa receptor. **Journal of Medicinal Chemistry**, **45** (15): 3210–3221.
25. Venkatarangan P., Hopfinger A. J., 1999. Prediction of ligand–receptor binding free energy by 4d-Qsar analysis: application to a set of glucose analogue inhibitors of glycogen phosphorylase, **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, **39** (6): 1141–1150.
26. Vedani A., et al., 2000. Multiple-conformation and protonation-state representation in 4d-Qsar: the neurokinin-1 receptor system. **Journal of Medicinal Chemistry**, **43**, 4416- 4427.
27. Vedani A., Dobler M., 2002. 5D-Qsar: the key for simulating induced fit?. **Journal of Medicinal Chemistry**, **45**, 2139–2149.
28. Greener M., 2005. Qsar: prediction beyond the fourth dimension. **Drug Discovery&Development**, **8** (5): 44.

29. MATLAB (ver 7.0), The MathWorks Inc., 3 Apple Hill Drive, Natick, MA 01760-2098.
30. Dimoglo A. S., 1987. The Electron-Topological Approach In The Search And Design Of Biologically Active Compounds. Rostow/Don University, Thesis of Doctor of Sciences, Russia.
31. Bersuker I. B., Bahçeci S., Boggs J. E., 2000. Improved electron-conformational method of pharmacophore identification and bioactivity prediction application to angiotensin converting enzyme inhibitors. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, **40**, 1363–1376.
32. Şahin K., Sarıpınar E., Yanmaz E., Geçen N., 2011. Quantitative bioactivity prediction and pharmacophore identification for benzotriazines derivatives by electron conformational-genetic algorithm qsar method. **SAR and QSAR in Environmental Research**, **22**, 217–238.
33. Geçen N., Sarıpınar E., Yanmaz E., Şahin K., 2012. Application of electron conformational–genetic algorithm approach to 1,4-dihydropyridines as calcium channel antagonists: pharmacophore identification and bioactivity prediction. **The Journal of Molecular Modeling**, **18**, 65–82.
34. Geçen N., 2010. 1,4-Dihidropiridin, Artemisinin ve Triazolpiridinoksazol Türevlerinin Nicel Yapı Aktivite İlişkilerinin İncelenmesi ve Biyoaktif Yapının Belirlenmesi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kayseri, 182 s.
35. Yanmaz E., Sarıpınar E., Şahin K., Geçen N., Çopur F., 2011. 4D-qsar analysis and pharmacophore modeling: electron conformational-genetic algorithm approach for penicillins. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, **19**, 2199–2210.
36. Akyüz L., Sarıpınar E., Kaya E., Yanmaz E., 2012. 4D-qsar study of hept derivatives by electron conformational-genetic algorithm method. **SAR and QSAR in Environmental Research**, **23**, 409-433.
37. Akyüz L., Sarıpınar E., 2012. Conformation depends on 4d-qsar analysis using ec-ga method: pharmacophore identification and bioactivity prediction of tibos as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry**, DOI:10.3109/14756366.2012.684051.

38. Gomeni R., Bani M., D'Angeli C., Corsi M., Bye A., 2001. Computer-assisted drug development (cadd): an emerging technology for designing first-time-in-man and proof-of-concept studies from preclinical experiments. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, **13**, 261-270.
39. Sarıpınar E., Geçen N., Şahin K., Yanmaz E., 2010. Pharmacophore identification and bioactivity prediction for triaminotriazine derivatives by electron conformational-genetic algorithm qsar method. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **45**, 4157-4168.
40. Devillers J., 1996. Principles of Qsar and Drug Design 1, Genetic Algorithms in Molecular Modeling, Academic Press Inc, San Diego, 327 pp.
41. Şahin K., 2010. Elektron Konformasyonel Genetik Algoritma 4D-Qsar Metodu İle Pirazol, Benzotriazin, Dibenzazosin ve Kinazolin Serilerinde Farmakofor Belirlenmesi ve Biyoaktivite Hesabı. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kayseri, 158 s.
42. Yanmaz E., 2010. Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma Qsar Metodu ile Penisilin Türevlerine Ait Farmakofor Grubunun Belirlenmesi ve Biyoaktivite Hesabı. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 142 s.
43. Aydın S., 2010. 3- (1,1-Diokso-2H- (1,2,4)-Benzotiyodiazin-3-il)-4-Hidroksi-2 (1H)-Kinolin Bileşik Serisinin Hepatit C İnhibitörü olarak Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Yöntemi ile QSAR İncelenmesi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 127 s.
44. Akyüz L., 2011. Timin, Benzodiazepin, Tiyazolidin, Pirimidin ve İmidazolidinon Türevlerinin Kantitatif Aktivitelerinin Belirlenmesi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kayseri, 187 s.
45. Habtemariam A., Melchart M., Fernández R., et al., 2006. Structure-activity relationships for cytotoxic ruthenium (II) arene complexes containing N,N-, N,O- and O,O- chelating ligands. **Journal of Medicinal Chemistry**, **49**, 6858-6868.
46. Morris R. E., Aird R. E., Murdoch P. S., et al., 2001. Inhibition of cancer cell growth by ruthenium (II) arene complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, **44**, 3616-3621.

47. Dimoglo A. S., Shvets N. M., Tetko I. V., Livingstone D. J., 2001. Electronic-topological investigation of the structure – acetylcholinesterase inhibitor activity relationship in the series of n-benzylpiperidine derivatives. **Quantitative Structure-Activity Relationship**, **20**, 31-45.
48. Parthasarathi R., Subramanian V., Roy D. R., Chattaraj P. K., 2004. Electrophilicity index as a possible descriptor of biological activity. **Bioorganic & Medicinal Chemical**, **12**, 5533-5543.
49. Franke, R., 1984. Theoretical Drug Design Methods. **Elsevier**, Amsterdam, 412 pp.
50. Consonni V., Ballabio D., Todeschini R., 2009. Comments on the definition of the q^2 parameter for qsar validation. **Journal of Chemical Information and Modeling**, **49**, 1669–1678.
51. Chirico N., Gramatica P., 2011. Real external predictivity of qsar models: how to evaluate it? Comparison of different validation criteria and proposal of using the concordance correlation coefficient. **Journal of Chemical Information and Modeling**, **51**, 2320-2335.
52. Chirico N., Gramatica P., 2012. Real external predictivity of qsar models. part 2. new intercomparable thresholds for different validation criteria and the need for scatter plot inspection. **Journal of Chemical Information and Modeling**, **52**, 2044–2058.
53. Lin L. I., 1989. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility, **Biometrics**, **45**, 255–268.
54. Schüürmann G., Ebert R. U., Chen J., Wang B., Kühne R., 2008. External validation and prediction employing the predictive squared correlation coefficients test set activity mean vs training set activity mean. **Journal of Chemical Information and Modeling**, **48**, 2140–2145.
55. Livingstone D., 1995. Data Analysis for Chemists. Oxford University, England, 155 s.
56. Wold S., 1978. **Technometrics**, **20** (4): 397-405.
57. Clarke M. J., Zhu F., Frasca D. R., 1999. Non-platinum chemotherapeutic metallopharmaceuticals. **Chemical Reviews**, **99**, 2511-2533.
58. Allardyce C. S., Dyson P. J., 2001. Ruthenium in medicine: current clinical uses and future prospects. **Platinum Metals Review**, **45**, 62-69.

59. Yan Y. K., Melchart M., Habtemariam A., Sadler P. J., 2005. Organometallic chemistry, biology and medicine: ruthenium arene anticancer complexes. **Chemical Communications**, **38**, 4764-4776.
60. Melchart M., Sadler P. J., 2006. Ruthenium Arene Anticancer Complexes. In Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 39-64 pp.

EK-1

**RUTENYUM(II) AREN KOMPLEKS TÜREVLERİ SERİSİ İÇİN
HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE
İNDEKS NUMARALARI (PIN)**

PIN	Parametreler	PIN	Parametreler
MESAFE (Å)			
1	Ru1-C1	2	Ru1-C2
3	Ru1-C3	4	Ru1-C4
5	Ru1-C5	6	Ru1-C6
7	Ru1-H2	8	Ru1-H9
9	Ru1-H13	10	Ru1-H20
11	Ru1-C7	12	Ru1-C8
13	N1-N2	14	N1-Cl1
15	N2-Cl1	16	Ru1-H1
17	Ru1-H18	18	Ru1-H3
19	Ru1-H4	20	Ru1-H5
21	Ru1-H6		
MESAFE + Van der Waals (Å)			
22	Ru1 (Ru1)-C1 (H1)	23	Ru1 (Ru1)-C2 (H18)
24	Ru1 (Ru1)-C3 (H3)	25	Ru1 (Ru1)-C4 (H4)
26	Ru1 (Ru1)-C5 (H5)	27	Ru1 (Ru1)-C6 (H6)
28	Ru1 (Ru1)-H2 (H2)	29	Ru1 (Ru1)-H9 (H9)
30	Ru1 (Ru1)-H13 (H13)	31	Ru1 (Ru1)-H20 (H20)
32	Ru1 (Ru1)-C7 (H14)	33	Ru1 (Ru1)-C8 (H11)
34	N1 (H2)-N2 (H13)	35	N1 (H2)-Cl1 (Cl1)
36	N2 (H13)-Cl1 (Cl1)	37	Ru1 (Ru1)-H1 (H1)
38	Ru1 (Ru1)-H18 (H18)	39	Ru1 (Ru1)-H3 (H3)
40	Ru1 (Ru1)-H4 (H4)	41	Ru1 (Ru1)-H5 (H5)
42	Ru1 (Ru1)-H6 (H6)		
YÜZEY DİK UZAKLIĞI (Å)			
Ru1-N1-N2 düzlemine			
43	C1	44	C2
45	C3	46	C4
47	C5	48	C6
49	C7	50	C8
51	Cl1	52	H1
Ru1-C6-Cl1 düzlemine			
63	C1	64	C2
65	C3	66	C4
67	C5	68	N1
69	C7	70	C8
71	N2	72	H1
Ru1-N1-C6 düzlemine			
83	C1	84	C2
85	C3	86	C4
87	C5	88	N2
89	C7	90	C8

91	Cl1	92	H1
Ru1-N2-C6 düzlemine			
103	C1	104	C2
105	C3	106	C4
107	C5	108	N1
109	C7	110	C8
111	Cl1	112	H1
Ru1-N1-Cl1 düzlemine			
123	C1	124	C2
125	C3	126	C4
127	C5	128	C6
129	N2	130	C7
131	C8	132	H1
Ru1-N2-Cl1 düzlemine			
143	C1	144	C2
145	C3	146	C4
147	C5	148	C6
149	N1	150	C7
151	C8	152	H1
Ru1-C8-N1 düzlemine			
163	C1	164	C2
165	C3	166	C4
167	C5	168	C6
169	C7	170	N2
171	Cl1	172	H1
Ru1-C7-N2 düzlemine			
183	C1	184	C2
185	C3	186	C4
187	C5	188	C6
189	C8	190	N1
191	Cl1	192	H1
C6-Ru1-H2 düzlemine			
203	C1	204	C2
205	C3	206	C4
207	C5	208	N1
209	C7	210	C8
211	N2	212	H1
C6-Ru1-H9 düzlemine			
223	C1	224	C2
225	C3	226	C4
227	C5	228	N1
229	C7	230	C8
231	N2	232	H1
C6-Ru1-H13 düzlemine			
243	C1	244	C2
245	C3	246	C4
247	C5	248	N1
249	C7	250	C8
251	N2	252	H1
C6-Ru1-H20 düzlemi			
263	C1	264	C2

265	C3	266	C4
267	C5	268	N1
269	C7	270	C8
271	N2	272	H1
C6- N1-Cl1 düzlemine			
283	C1	284	C2
285	C3	286	C4
287	C5	288	H2
289	C7	290	C8
291	N2	292	H1
C6- N2-Cl1 düzlemine			
303	C1	304	C2
305	C3	306	C4
307	C5	308	N1
309	C7	310	C8
311	H2	312	H1
N1- Ru1-C1 düzlemine			
323	C2	324	C3
325	C4	326	C5
327	C6	328	C7
329	C8	330	N2
331	Cl1	332	H1
N1- Ru1-H1 düzlemine			
343	C1	344	C2
345	C3	346	C4
347	C5	348	C6
349	C7	350	C8
351	N2	352	Cl1
N2- Ru1-C1 düzlemine			
363	C2	364	C3
365	C4	366	C5
367	C6	368	C7
369	C8	370	N1
371	Cl1	372	H1
N2- Ru1-H1 düzlemine			
383	C1	384	C2
385	C3	386	C4
387	C5	388	C6
389	C7	390	C8
391	N1	392	Cl1
C1-C3-C5 düzlemine			
403	C2	404	C4
405	C6	406	C7
407	C8	408	H2
409	N1	410	N2
411	Cl1	412	H1
C2- C4-C6 düzlemine			
423	C1	424	C3
425	C5	426	C7
427	C8	428	H2
429	N1	430	N2

431	Cl1	432	H1
YÜZEY DİK UZAKLIĞI +Vander Waals (Å)			
Ru1-N1-N2 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
53	C1 (H1)	54	C2 (H18)
55	C3 (H3)	56	C4 (H4)
57	C5 (H5)	58	C6 (H6)
59	C7 (H14)	60	C8 (H16)
61	Cl1 (Cl1)	62	H1 (H1)
Ru1-C6-Cl1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
73	C1 (H1)	74	C2 (H18)
75	C3 (H3)	76	C4 (H4)
77	C5 (H5)	78	N1 (H2)
79	C7 (H14)	80	C8 (H16)
81	N2 (H13)	82	H1 (H1)
Ru1-N1-C6 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
93	C1 (H1)	94	C2 (H18)
95	C3 (H3)	96	C4 (H4)
97	C5 (H5)	98	N2 (H13)
99	C7 (H14)	100	C8 (H16)
101	Cl1 (Cl1)	102	H1 (H1)
Ru1-N2-C6 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
113	C1 (H1)	114	C2 (H18)
115	C3 (H3)	116	C4 (H4)
117	C5 (H5)	118	N1 (H2)
119	C7 (H14)	120	C8 (H16)
121	Cl1 (Cl1)	122	H1 (H1)
Ru1-N1-Cl1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
133	C1 (H1)	134	C2 (H18)
135	C3 (H3)	136	C4 (H4)
137	C5 (H5)	138	C6 (H6)
139	N2 (H13)	140	C7 (H14)
141	C8 (H16)	142	H1 (H1)
Ru1-N2-Cl1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
153	C1 (H1)	158	C6 (H6)
154	C2 (H18)	159	N1 (H2)
155	C3 (H3)	160	C7 (H14)
156	C4 (H4)	161	C8 (H16)
157	C5 (H5)	162	H1 (H1)
Ru1-C8-N1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
173	C1 (H1)	174	C2 (H18)
175	C3 (H3)	176	C4 (H4)
177	C5 (H5)	178	C6 (H6)
179	C7 (H14)	180	N2 (H13)
181	Cl1 (Cl1)	182	H1 (H1)
Ru1-C7-N2 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
193	C1 (H1)	194	C2 (H18)
195	C3 (H3)	196	C4 (H4)
197	C5 (H5)	198	C6 (H6)
199	C8 (H16)	200	N1 (H2)
201	Cl1 (Cl1)	202	H1 (H1)
C6-Ru1-H2 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			

213	C1 (H1)	214	C2 (H18)
215	C3 (H3)	216	C4 (H4)
217	C5 (H5)	218	N1 (H2)
219	C7 (H14)	220	C8 (H16)
221	N2 (H13)	222	H1 (H1)
C6-Ru1-H9 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
233	C1 (H1)	234	C2 (H18)
235	C3 (H3)	236	C4 (H4)
237	C5 (H5)	238	N1 (H2)
239	C7 (H14)	240	C8 (H16)
241	N2 (H13)	242	H1 (H1)
C6-Ru1-H13 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
253	C1 (H1)	254	C2 (H18)
255	C3 (H3)	256	C4 (H4)
257	C5 (H5)	258	N1 (H2)
259	C7 (H14)	260	C8 (H16)
261	N2 (H13)	262	H1 (H1)
C6-Ru1-H20 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
273	C1 (H1)	274	C2 (H18)
275	C3 (H3)	276	C4 (H4)
277	C5 (H5)	278	N1 (H2)
279	C7 (H14)	280	C8 (H16)
281	N2 (H13)	282	H1 (H1)
C6-N1-Cl1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
293	C1 (H1)	294	C2 (H18)
295	C3 (H3)	296	C4 (H4)
297	C5 (H5)	298	H2 (H2)
299	C7 (H14)	300	C8 (H16)
301	N2 (H13)	302	H1 (H1)
C6-N2-Cl1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
313	C1 (H1)	314	C2 (H18)
315	C3 (H3)	316	C4 (H4)
317	C5 (H5)	318	N1 (H2)
319	C7 (H14)	320	C8 (H16)
321	H2 (H2)	322	H1 (H1)
N1-Ru1-C1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
333	C2 (H18)	334	C3 (H3)
335	C4 (H4)	336	C5 (H5)
337	C6 (H6)	338	C7 (H14)
339	C8 (H16)	340	N2 (H13)
341	Cl1 (Cl1)	342	H1 (H1)
N1-Ru1-H1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
353	C1 (H1)	354	C2 (H18)
355	C3 (H3)	356	C4 (H4)
357	C5 (H5)	358	C6 (H6)
359	C7 (H14)	360	C8 (H16)
361	N2 (H13)	362	Cl1 (Cl1)
N2-Ru1-C1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
373	C2 (H18)	374	C3 (H3)
375	C4 (H4)	376	C5 (H5)
377	C6 (H6)	378	C7 (H14)

379	C8 (H16)	380	N1 (H2)
381	Cl1 (Cl1)	382	H1 (H1)
N2-Ru1-H1 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
393	C1 (H1)	394	C2 (H18)
395	C3 (H3)	396	C4 (H4)
397	C5 (H5)	398	C6 (H6)
399	C7 (H14)	400	C8 (H16)
401	N1 (H2)	402	Cl1 (Cl1)
C1-C3-C5 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
413	C2 (H18)	414	C4 (H4)
415	C6 (H6)	416	C7 (H14)
417	C8 (H16)	418	H2 (H2)
419	N1 (H2)	420	N2 (H13)
421	Cl1 (Cl1)	422	H1 (H1)
C2-C4-C6 Düzlemine Atomun Dik Uzaklığı + Van der Waals (Å)			
433	C1 (H1)	434	C3 (H3)
435	C5 (H5)	436	C7 (H14)
437	C8 (H16)	438	H2 (H2)
439	N1 (H2)	440	N2 (H13)
441	Cl1 (Cl1)	442	H1 (H1)
AÇILAR (Derece)			
443	Ru1-N1-N2	444	Ru1-N1-H2
445	Ru1-N1-H9	446	Ru1-N2-H13
447	Ru1-N2-H20	448	N2-Ru1-Cl1
449	N1-Ru1-Cl1	450	C6-Ru1-N1
451	C6-Ru1-N2	452	C6-Ru1-C7
453	C6-Ru1-C8		
YÜZEY DOĞRU AÇISI (Derece)			
Ru1-N1-N2 düzlemine			
454	C1-C3	455	C3-C5
456	C2-C4	457	C1-C4
458	C1-Cl1	459	C2-Cl1
460	C3-C4	461	C2-C3
462	C7-C8	463	H2-H9
Ru1-C6-Cl1 düzlemine			
464	C1-C3	465	C3-C5
466	C2-C4	467	C1-C4
468	N1-N2	469	H13-H20
470	C3-C4	471	C2-C3
472	C7-C8	473	H2-H9
Ru1-N1-C6 düzlemine			
474	C1-C3	475	C3-C5
476	C2-C4	477	C1-C4
478	C1-Cl1	479	C2-Cl1
480	C3-C4	481	C2-C3
482	C7-C8	483	H2-H9
Ru1-N2-C6 düzlemine			
484	C1-C3	485	C3-C5
486	C2-C4	487	C1-C4
488	C1-Cl1	489	C2-Cl1
490	C3-C4	491	C2-C3

492	C7-C8	493	H2-H9
Ru1-N1-Cl1 düzlemine			
494	C1-C3	495	C3-C5
496	C2-C4	497	C1-C4
498	C2-C5	499	H13-H20
500	C3-C4	501	C2-C3
502	C7-C8	503	H2-H9
Ru1-N2-Cl1 düzlemine			
504	C1-C3	505	C3-C5
506	C2-C4	507	C1-C4
508	C2-C5	509	H13-H20
510	C3-C4	511	C2-C3
512	C7-C8	513	H2-H9
Ru1-C8-N1 düzlemine			
514	C1-C3	515	C3-C5
516	C2-C4	517	C1-C4
518	C1-Cl1	519	C2-Cl1
520	C3-C4	521	C2-C3
522	C2-C5	523	H2-H9
Ru1-C7-N2 düzlemine			
524	C1-C3	525	C3-C5
526	C2-C4	527	C1-C4
528	C1-Cl1	529	C2-Cl1
530	C3-C4	531	C2-C3
532	C2-C5	533	H2-H9
C6-Ru1-H2 düzlemine			
534	C1-C3	535	C3-C5
536	C2-C4	537	C1-C4
538	C1-Cl1	539	C2-Cl1
540	C3-C4	541	C2-C3
542	C7-C8	543	N1-N2
C6-Ru1-H9 düzlemine			
544	C1-C3	545	C3-C5
546	C2-C4	547	C1-C4
548	C1-Cl1	549	C2-Cl1
550	C3-C4	551	C2-C3
552	C7-C8	553	N1-N2
C6-Ru1-H13 düzlemine			
554	C1-C3	555	C3-C5
556	C2-C4	557	C1-C4
558	C1-Cl1	559	C2-Cl1
560	C3-C4	561	C2-C3
562	C7-C8	563	H2-H9
C6-Ru1-H20 düzlemine			
564	C1-C3	565	C3-C5
566	C2-C4	567	C1-C4
568	C1-Cl1	569	C2-Cl1
570	C3-C4	571	C2-C3
572	C7-C8	573	H2-H9
C6-N1-Cl1 düzlemine			
574	C1-C3	575	C3-C5

576	C2-C4	577	C1-C4
578	Ru1-C7	579	H13-H20
580	C3-C4	581	C2-C3
582	C7-C8	583	H2-H9
C6-N2-Cl1 düzlemine			
584	C1-C3	585	C3-C5
586	C2-C4	587	C1-C4
588	Ru1-C7	589	H13-H20
590	C3-C4	591	C2-C3
592	C7-C8	593	H2-H9
N1-Ru1-C1 düzlemine			
594	C2-C5	595	C3-C5
596	C2-C4	597	C2-C6
598	H13-H20	599	C2-Cl1
600	C3-C4	601	C2-C3
602	C7-C8	603	H2-H9
N1-Ru1-H1 düzlemine			
604	C1-C3	605	C3-C5
606	C2-C4	607	C2-C6
608	H13-H20	609	C2-Cl1
610	C3-C4	611	C2-C3
612	C7-C8	613	H2-H9
N2-Ru1-C1 düzlemine			
614	C2-C5	615	C3-C5
616	C2-C4	617	C2-C6
618	H13-H20	619	C2-Cl1
620	C3-C4	621	C2-C3
622	C7-C8	623	H2-H9
N2-Ru1-H1 düzlemine			
624	C1-C3	625	C3-C5
626	C2-C4	627	C2-C6
628	C1-Cl1	629	C2-Cl1
630	C3-C4	631	C2-C3
632	C7-C8	633	H2-H9
C1-C3-C5 düzlemine			
634	Ru1-C7	635	Ru1-Cl1
636	C2-C4	637	C2-C6
638	N1-N2	639	C2-Cl1
640	N1-C7	641	H13-H20
642	C7-C8	643	H2-H9
C2-C4-C6 düzlemine			
644	Ru1-C7	645	C3-C5
646	N1-N2	647	C1-C5
648	C1-Cl1	649	H13-H20
650	N1-C7	651	Ru1-C8
652	C7-C8	653	H2-H9
BAĞ DERECESİ (MULLİKEN)			
654	C1-C2	655	C2-C3
656	C3-C4	657	C4-C5
658	C5-C6	659	C1-C6
660	Ru1-Cl1	661	Ru1-N1

662	Ru1-N2	663	N1-H2
664	N1-H9	665	N2-H13
666	N2-H20	667	N1-C7
668	N2-C8	669	C7-C8
670	C1-H1	671	C2-H18
672	C3-H3	673	C4-H4
674	C5-H5	675	C6-H6
676	C7-H14	677	C7-H15
678	C8-H11	679	C8-H16
BAĞ DERECESİ (LOWDİN)			
680	C1-C2	681	C2-C3
682	C3-C4	683	C4-C5
684	C5-C6	685	C1-C6
686	Ru1-Cl1	687	Ru1-N1
688	Ru1-N2	689	N1-H2
690	N1-H9	691	N2-H13
692	N2-H20	693	N1-C7
694	N2-C8	695	C7-C8
696	C1-H1	697	C2-H18
698	C3-H3	699	C4-H4
700	C5-H5	701	C6-H6
702	C7-H14	703	C7-H15
704	C8-H11	705	C8-H16
YÜKLER			
Mulliken (e⁻)			
706	C1	707	C2
708	C3	709	C4
710	C5	711	C6
712	Ru1	713	Cl1
714	N1	715	N2
716	C7	717	C8
718	H2	719	H9
720	H13	721	H20
722	H1		
Natural (e⁻)			
723	C1	724	C2
725	C3	726	C4
727	C5	728	C6
729	Ru1	730	Cl1
731	N1	732	N2
733	C7	734	C8
735	H2	736	H9
737	H13	738	H20
739	H1		
Elektrostatik (e⁻)			
740	C1	741	C2
742	C3	743	C4
744	C5	745	C6
746	Ru1	747	Cl1
748	N1	749	N2
750	C7	751	C8

752	H2	753	H9
754	H13	755	H20
756	H1		
Mulliken Valens (e⁻)			
757	C1	758	C2
759	C3	760	C4
761	C5	762	C6
763	Ru1	764	Cl1
765	N1	766	N2
767	C7	768	C8
769	H2	770	H9
771	H13	772	H20
773	H1		
Lowdin Valens (e⁻)			
774	C1	775	C2
776	C3	777	C4
778	C5	779	C6
780	Ru1	781	Cl1
782	N1	783	N2
784	C7	785	C8
786	H2	787	H9
788	H13	789	H20
790	H1		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu			
791	C1	792	C2
793	C3	794	C4
795	C5	796	C6
797	Ru1	798	Cl1
799	N1	800	N2
801	C7	802	C8
803	H2	804	H9
805	H13	806	H20
807	H1		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
808	C1	809	C2
810	C3	811	C4
812	C5	813	C6
814	Ru1	815	Cl1
816	N1	817	N2
818	C7	819	C8
820	H2	821	H9
822	H13	823	H20
824	H1		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu			
825	C1	826	C2
827	C3	828	C4
829	C5	830	C6
831	Ru1	832	Cl1
833	N1	834	N2
835	C7	836	C8
837	H2	838	H9

839	H13	840	H20
841	H1		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi			
842	C1	843	C2
844	C3	845	C4
846	C5	847	C6
848	Ru1	849	Cl1
850	N1	851	N2
852	C7	853	C8
854	H2	855	H9
856	H13	857	H20
858	H1		
Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi			
859	C1	860	C2
861	C3	862	C4
863	C5	864	C6
865	Ru1	866	Cl1
867	N1	868	N2
869	C7	870	C8
871	H2	872	H9
873	H13	874	H20
875	H1		
Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi			
876	C1	877	C2
878	C3	879	C4
880	C5	881	C6
882	Ru1	883	Cl1
884	N1	885	N2
886	C7	887	C8
888	H2	889	H9
890	H13	891	H20
892	H1		
Elektrofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi (eV)			
893	C1	894	C2
895	C3	896	C4
897	C5	898	C6
899	Ru1	900	Cl1
901	N1	902	N2
903	C7	904	C8
905	H2	906	H9
907	H13	908	H20
909	H1		
Nükleofilik Atom Sınır Elektron Yoğunluğu İndeksi (eV)			
910	C1	911	C2
912	C3	913	C4
914	C5	915	C6
916	Ru1	917	Cl1
918	N1	919	N2
920	C7	921	C8
922	H2	923	H9

924	H13	925	H20
926	H1		
Fukui Atomik Nükleofilik Reaktivite İndeksi (eV)			
927	C1	928	C2
929	C3	930	C4
931	C5	932	C6
933	Ru1	934	C11
935	N1	936	N2
937	C7	938	C8
939	H2	940	H9
941	H13	942	H20
943	H1		
Fukui Atomik Elektrofilik Reaktivite İndeksi (eV)			
944	C1	945	C2
946	C3	947	C4
948	C5	949	C6
950	Ru1	951	C11
952	N1	953	N2
954	C7	955	C8
956	H2	957	H9
958	H13	959	H20
960	H1		
ELEKTRONİK PARAMETRELER			
961	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı	962	Kararlılık İndeksi
963	Aktivasyon Enerji İndeksi	964	Hardness
965	Elektronegatiflik İndeksi	966	Kimyasal Potansiyel
967	Softness	968	Elektrofilik İndeks
969	HOMO	970	LUMO
971	Nükleofilik İndeks	972	E_{L-H} = Lumo-Homo Farkı (eV)
973	Kararlılık İndeksi (eV)	974	Aktivasyon Enerji İndeksi (eV)
975	Hardness (eV)	976	Elektronegatiflik İndeksi (eV)
977	Kimyasal Potansiyel (eV)	978	Softness (eV)
979	Elektrofilik İndeks (eV)	980	HOMO (eV)
981	LUMO (eV)	982	Nükleofilik İndeks (eV)
983	relE	984	E
985	relEaq	986	Eaq
987	Solvasyon Enerjisi	988	Dipol
989	CPK Area	990	CPK Volume
991	HBD Count	992	PSA
993	CPK Ovality	994	Polarizability
995	HBA Count		
DİHEDRAL (Torsiyon) AÇISI (Derece)			
996	C1 C5 C3 Ru1	997	C2 C4 C6 Ru1
998	N1 Ru1 C1 C1'e bağlı en yakın	999	N1 Ru1 C1 C1'e bağlı en uzak
1000	N2 Ru1 C1 C1'e bağlı en yakın	1001	N2 Ru1 C1 C1'e bağlı en uzak
1002	C7 C8 N1 C6	1003	C7 C8 N2 C6
1004	N1 N2 C11 C6	1005	C1 C2 N1 N2
1006	C7 N1 Ru1 C1	1007	C8 N2 Ru1 C1

1010-1020 numaralı parametreler açı (radyan), 1021-1220 numaralı parametreler yüzey doğru açı (radyan), 1221-1232 numaralı parametreler torsiyon açılarını (radyan) göstermektedir. Çok yer kapladığından bu aralık tabloda gösterilmemiştir.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Sevtap ÇAĞLAR

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 16 Nisan 1987, Taşköprü

Medeni Durumu: Bekâr

Tel: +90 544 583 73 70

email: scaglar@erciyes.edu.tr

Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü

Melikgazi/KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	EÜ Fen Bilimleri Enstitüsü	2013
Lisans	CÜ Fen Edebiyat Fakültesi	2009
Lise	İMKB Çok Programlı Lisesi, Ordu	2004

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2010-Halen	Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Araştırma Görevlisi

YABANCI DİL

İngilizce