

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

**1,4-DİHİDROPİRİDİN, ARTEMİSİNİN VE
TRİAZOLPİRİDİNOKSAZOL TÜREVLERİNİN NİCEL
YAPI AKTİVİTE İLİŞKİLERİNİN İNCELENMESİ VE
BİYOAKTİF YAPININ BELİRLENMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Nazmiye GEÇEN**

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

**Kimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Ekim 2010
KAYSERİ**

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

**1,4-DİHİDROPİRİDİN, ARTEMİSİNİN VE
TRIAZOLPİRİDİNOKSAZOL TÜREVLERİNİN NİCEL
YAPI AKTİVİTE İLİŞKİLERİNİN İNCELENMESİ VE
BİYOAKTİF YAPININ BELİRLENMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Nazmiye GEÇEN**

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

**Kimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (FBD-09-928)
ve TÜBİTAK (Proje no: 107T385) tarafından desteklenmiştir**

**Ekim 2010
KAYSERİ**

Prof. Dr. Emin SARIPINAR danışmanlığında **NAZMİYE GEÇEN** tarafından hazırlanan “**1,4-Dihidropiridin, Artemisinin ve Triazolpiridinoksazol Türevlerinin Nicel Yapı Aktivite İlişkilerinin İncelenmesi ve Biyoaktif Yapının Belirlenmesi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

...../...../2010

KABUL VE ONAY

JÜRİ:

Başkan: Prof. Dr.

Üye : Prof. Dr.

Üye : Prof. Dr.

Üye : Prof. Dr.

Üye : Prof. Dr.

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /

Prof. Dr. Necmettin MARAŞLI

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca 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.

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

Ayrıca tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarım Kader ŞAHİN, Ersin YANMAZ, Semiha AYDIN, Mustafa YILDIRIM ve Fatih ÇOPUR'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca bana inançla destek olan ve sabır gösteren değerli aileme ve özellikle biricik annem Aliye GEÇEN'e sonsuz teşekkür ve minnettarlıklarımı sunarım.

**1,4-DİHİDROPIRİDİN, ARTEMİSİNİN VE TRİAZOLPİRİDİNOKSAZOL
TÜREVLERİNİN NİCEL YAPI AKTİVİTE İLİŞKİLERİNİN İNCELENMESİ
VE BİYOAKTİF YAPININ BELİRLENMESİ**

Nazmiye GEÇEN
Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Doktora Tezi, Ekim 2010
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

ÖZET

Bu çalışmada 1,4-dihidropiridin, artemisinin ve triazolpiridinoksazol türevleri için elektron konformasyonel genetik algoritma (EC-GA) metodu kullanılarak biyoaktiviteden sorumlu farmakofor gruplar belirlenmiş ve biyoaktivite tahmini yapılmıştır. Bu amaçla kapsamlı bir 4D-QSAR yazılım paketi (EMRE, ECSP ve Matlab kodları) geliştirilmiştir. Öncelikle her bir serideki bileşiklerin semiempirik-PM3/HF metodu ile kuantum kimyasal hesaplamaları ve konformasyonel analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu hesaplamalardan elde edilen veriler kullanılarak EMRE programı ile elektronik ve yapısal özelliklerle temsil edilen elektron konformasyonel uygunluk matrisleri (ECMC) her bir bileşiğin her bir konformeri için hazırlanmıştır. En aktif bileşiğin en düşük enerjili konformeri referans seçilmiş ve ECSP programı ile diğer bileşiklerin ECMC'leri referans bileşiğin ECMC'si ile belirli tolerans aralığında karşılaştırılarak aktiviteden sorumlu elektron konformasyonel alt matris (ECSA) elde edilmiştir. EMRE programı ile nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi için 438, nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi için 656, artemisinin serisi için 709 ve triazolpiridinoksazol serisi için 580 parametre hazırlanmıştır. Her bir seride aktiviteye en fazla etkisi olan alt parametre setini seçmek ve teorik aktivite değerlerini hesaplamak için genetik algoritma ve doğrusal olmayan en küçük kareler (lsqnonlin) yöntemi kullanılmıştır. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin, nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin, artemisinin ve triazolpiridinoksazol serileri için $R^2_{\text{eğitim}}$, R^2_{test} ve q^2 değerleri sırasıyla 0.853, 0.827, 0.801; 0.848, 0.904, 0.780; 0.763, 0.863, 0.652 ve 0.742, 0.805, 0.629'dir.

Anahtar Kelimeler: QSAR, farmakofor, elektron konformasyonel metot, genetik algoritma, 1,4-dihidropiridin, artemisinin, triazolpiridinoksazol.

**QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP AND
PHARMACOPHORE IDENTIFICATION FOR 1,4-DIHYDROPYRIDINE,
ARTEMISININ AND TRIAZOLOPYRIDINEOXAZOLE DERIVATIVES**

Nazmiye GEÇEN

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

Ph.D. Thesis, October 2010

Thesis Supervisor: Prof.Dr. Emin SARIPINAR

ABSTRACT

We present the results of pharmacophore identification and bioactivity prediction for 1,4-dihydropyridine, artemisinin and triazolopyridineoxazole derivatives using the electron conformational genetic algorithm (EC-GA) method. Hence we present a pharmacophore identification, molecular descriptor and activity calculation using a comprehensive 4D-QSAR program package (EMRE, ECSP and codes of activity) which runs on personal computers. The three dimensional structures of compounds were geometry-optimized and then subjected to conformational analysis by means of the semiempirical PM3/HF method. Using the data obtained from quantum chemical calculations, electron-conformational matrices of congruity (ECMC) which are representation of structural and electronic features were constructed by EMRE software. The ECMC of lowest energy conformer of compound with the highest activity was chosen as a template and compared with the ECMCs of conformers with lowest energy of other compounds within given tolerances to reveal electron conformational submatrix of activity (ECSA) by ECSP software. A descriptor pool was generated for each compound series taking into account the revealed pharmacophore with EMRE software. To predict the theoretical activity and select the best subset of variables affecting bioactivities, nonlinear least square regression method and genetic algorithm were performed. For 1,4-dihydropyridine (A), 1,4-dihydropyridine (B), artemisinin and triazolopyridineoxazole series R^2_{training} , R^2_{test} ve q^2 values are 0.853, 0.827, 0.801; 0.848, 0.904, 0.780; 0.763, 0.863, 0.652 and 0.742, 0.805, 0.629 respectively. Through the studies, a comprehensive 4D-QSAR software package (EMRE, ECSP and Matlab codes) developed by us is used.

Keywords: QSAR, pharmacophore, electron conformational method, genetic algorithm, 1,4-dihydropyridine, artemisinin, triazolopyridineoxazole.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	xiii
1. BÖLÜM.....	1
TEMEL KAVRAMLAR.....	1
1.1. Giriş	1
1.2. QSAR, 2D-QSAR ve 3D-QSAR	3
1.3. 4D-QSAR	7
1.4. QSAR Modelinin Geliştirilmesi	8
1.4.1. Bir Bileşik Grubu için Deneysel Biyolojik Aktivite Ölçümlerini İçeren Veri Seti	8
1.4.2. Moleküllerin Üç Boyutlu Modellerinin Oluşturulması ve Konformasyonel Analiz	8
1.4.3. Moleküler Parametrelerin Oluşturulması ve Parametre Seçimi	10
1.4.3.1. Parametre Seçimi	13
1.4.4. Model Geliştirme	13
1.4.5. Model Doğrulama	14
1.4.5.1. Dâhili doğrulama.....	14
1.4.5.2. Harici doğrulama.....	15
1.5. Farmakofor	16
2. BÖLÜM.....	18
MATERYAL VE METOT	18
2.1. Materyal.....	18
2.2. Metot.....	19
2.2.1. Elektron Topolojik Metot.....	19

2.2.2. Elektron Konformasyonel Metot	20
2.2.2.1. Konformerler ve ECMC Matrislerinin Oluşturulması	21
2.2.2.2. Farmakofor Tanımlama.....	22
2.2.2.3. APS ve AG Grupları	24
2.2.2.4. Aktivitenin Genel Formülü	24
2.2.3. Optimizasyon ve Genetik Algoritma	29
2.2.3.1. Genetik Algoritmanın Temel Teoremi ve Kavramları.....	30
2.2.3.2. Genetik Algoritmanın Temel Adımları.....	31
2.2.4. EC Metot ve Genetik Algoritmanın Melezleşmesi: Elektron Konformasyonel- Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu	34
2.2.4.1. EMRE Yazılım Sisteminin Geliştirilmesi.....	37
2.2.4.2. Adım 1: Bileşik Serisinin Seçimi.....	39
2.2.4.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz.....	41
2.2.4.4. Adım 3: ECMC'lerin Oluşturulması.....	45
2.2.4.5. Adım 4: ECMC'lerin Karşılaştırılması ve Farmakofor Belirleme.....	47
2.2.4.6. Adım 5: Parametre Hazırlama ve APS/AG Grupları	52
2.2.4.7. Adım 6: Genetik Algoritma ile Parametre Seçimi, Aktivite Hesabı ve Model Doğrulama.....	56
3. BÖLÜM.....	60
UYGULAMALAR	60
3.1. Bileşik Serilerinin Seçimi	60
3.1.1. 1,4-dihidropiridin Türevleri	60
3.1.2. Artemisinin Türevleri.....	66
3.1.3. Triazolpiridinoksazol Türevleri	70
3.2. 1,4-Dihidropiridin, Artemisinin ve Triazolpiridinoksazol Türevleri için ECMC'lerin Hazırlanması ve Farmakofor Belirlenmesi	74
3.2.1. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin Serisine ait Farmakofor	79
3.2.2. Nitroimidazolil Analogu 1,4-dihidropiridin Serisine ait Farmakofor	81
3.2.3. Artemisinin Serisine ait Farmakofor	83
3.2.4. Triazolpiridinoksazol Serisine ait Farmakofor.....	85
3.3. 1,4-Dihidropiridin, Artemisinin ve Triazolpiridinoksazol Türevleri için Parametrelerin Hazırlanması ve Biyoaktivite Hesabı.....	87

3.3.1. Nifedipin Analogu 1,4-dihidropiridin Serisi için Biyoaktivite Hesabı	88
3.3.2. Nitroimidazolil Analogu 1,4-dihidropiridin Serisi için Biyoaktivite Hesabı.....	99
3.3.3. Artemisinin Serisi için Biyoaktivite Hesabı.....	112
3.3.4. Triazolpiridinoksazol Serisi için Biyoaktivite Hesabı	122
4. BÖLÜM.....	133
TARTIŞMA VE SONUÇ	133
KAYNAKLAR	138
EK-1	148
NİFEDİPİN ANALOGU 1,4-DİHİDROPIRİDİN SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN).....	148
EK-2	154
NİTROİMİDAZOLİL ANALOGU 1,4-DİHİDROPIRİDİN SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN).....	154
EK-3	163
ARTEMİSİNİN SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)	163
EK-4	173
TRİAZOLPİRİDİNOKSAZOL SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)	173
ÖZGEÇMİŞ	182

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.1. QSAR yaklaşımlarının boyutlarına göre sınıflandırılması	6
Tablo 2.1. 1,4-dihidropiridin, artemisinin ve triazolpiridinoksazol serilerine ait temel iskeletler	40
Tablo 2.2. 1,4-dihidropiridin serisindeki 72 nolu referans bileşiğe ait 10 adet konformeri için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri	44
Tablo 2.3. Çalışmada kullanılan parametrelerin sınıflandırılması	53
Tablo 3.1. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisine ait temel iskelet, süstitüentler, konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri	62
Tablo 3.2. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisine ait temel iskelet, süstitüentler, konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri	64
Tablo 3.3. Artemisinin serisine ait temel iskeletler, süstitüentler, konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri (1-56 nolu bileşikler için).....	67
Tablo 3.4. Artemisinin serisine ait temel iskeletler, süstitüentler, konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri (57-75 nolu bileşikler için).....	69
Tablo 3.5. Triazolpiridinoksazol serisine ait temel iskeletler, süstitüentler, konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri (57-75 nolu bileşikler için)	71
Tablo 3.6. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi için (a) Referans bileşiğe (1) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 23 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 22 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 1058 konformer için ECSA tolerans matrisi.....	80
Tablo 3.7. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi için (a) Referans bileşiğe (72) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 38 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 34 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 794 konformer için ECSA tolerans matrisi.....	82
Tablo 3.8. Artemisinin serisi için (a) Referans bileşiğe (43) ait ECSA (b) 56 bileşiğin en düşük aktiviteli konformerleri için ECSA tolerans matrisi, (c) 56 bileşiğin 487 konformeri için ECSA tolerans matrisi, (d) Aktivitesi bilinmeyen 23 bileşiğin en düşük enerjili konformeri için ECSA tolerans matrisi, (e) Aktivitesi bilinmeyen 23 bileşiğin 164 konformer için ECSA tolerans matrisi.....	84

Tablo 3.9. Triazolpiridinoksazol serisi için (a) Referans bileşiğe (51) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 38 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 36 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 497 konformer için ECSA tolerans matrisi	86
Tablo 3.10. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 1-7 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri.....	89
Tablo 3.11. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 8-14 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri.....	91
Tablo 3.12. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 1-14 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri	93
Tablo 3.13. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 6 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 1. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri	95
Tablo 3.14. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 6 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R_{training}^2$, R_{test}^2 , q^2 , q_{ext1}^2 ve q_{ext2}^2	96
Tablo 3.15. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi için farklı metotlarla elde edilen sonuçlar	99
Tablo 3.16. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin Serisinde 1-7 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri.....	100
Tablo 3.17. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 8-15 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri.....	103
Tablo 3.18. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin Serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri.....	106
Tablo 3.19. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 10 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 72. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri	108
Tablo 3.20. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 10 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R_{training}^2$, R_{test}^2 , q^2 , q_{ext1}^2 ve q_{ext2}^2	110
Tablo 3.21. Artemisinin serisinde 1-7 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri.....	113
Tablo 3.22. Artemisinin serisinde 8-15 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri.....	115

Tablo 3.23. Artemisinin serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri	117
Tablo 3.24. Artemisinin serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 9 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 43. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri	119
Tablo 3.25. Artemisinin serisinde 9 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E , $R_{training}^2$, R_{test}^2 , q^2 , q_{ext1}^2 ve q_{ext2}^2	120
Tablo 3.26. Triazolpiridinoksazol serisinde 1-7 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri..	123
Tablo 3.27. Triazolpiridinoksazol serisinde 8-15 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri	125
Tablo 3.28. Triazolpiridinoksazol serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri	127
Tablo 3.29. Triazolpiridinoksazol serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 12 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 51. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri	129
Tablo 3.30. Triazolpiridinoksazol serisinde 12 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E , $R_{training}^2$, R_{test}^2 , q^2 , q_{ext1}^2 ve q_{ext2}^2	130

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Serbest haldeki ilaç molekülünün konformerlerinin ve bağ yapmış ilaç-biyoalıcı yapısının enerji karşılaştırmaları	29
Şekil 2.2. Genetik algoritmada çaprazlama.....	33
Şekil 2.3. Genetik algoritmada mutasyon	33
Şekil 2.4. İlaç tasarımında EMRE yazılım sisteminin adımları	36
Şekil 2.5. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 1. bileşiğe ait 35 konformerin üst üste çıkarılması.....	42
Şekil 2.6. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 72. bileşiğe ait 10 konformerin üst üste çıkarılması.....	42
Şekil 2.7. Artemisinin serisinde 43. bileşiğe ait 8 konformerin üst üste çıkarılması ..	43
Şekil 2.8. Triazolpiridinoksazol serisinde 51. bileşiğe ait 8 konformerin üst üste çıkarılması.....	43
Şekil 2.9. ECMC'nin üç boyutlu gösterimi.....	46
Şekil 2. 10. EMRE programına ait "Girdiler" sekmesi.....	46
Şekil 2.11. EMRE programına ait "Matris" sekmesi	47
Şekil 2.12. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisini için hazırlanmış atm dosyası.	50
Şekil 2.13. ECSP programına ait ara yüz.....	51
Şekil 2.14. EMRE programına ait "Parametrik" sekmesi	53
Şekil 3.1. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 1. bileşiğin 1. konformerine ait ECMC'nin genel görünüşü.....	75
Şekil 3.2. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 72. bileşiğin 1. konformerine ait ECMC'nin genel görünüşü	76
Şekil 3.3. Artemisinin serisinde 43. bileşiğin 1. konformerine ait ECMC'nin genel görünüşü	77
Şekil 3.4. Triazolpiridinoksazol serisinde 51. bileşiğin 1. konformerine ait ECMC'nin genel görünüşü.....	78
Şekil 3.5. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi serisi için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı grafiği	94
Şekil 3.6. C3-N1-O4 düzlemine I1 atomunun dik uzaklığının (109 nolu parametre) gösterimi	95
Şekil 3.7. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi eğitim seti için 6 parametre ile elde edilen regresyon grafiği	97

Şekil 3.8. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi test seti için 6 parametre ile elde edilen regresyon grafiği	98
Şekil 3.9. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı grafiği	107
Şekil 3.10. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi serisi için $a^{(7)}$ ve $a^{(9)}$ parametrelerinin gösterimi	109
Şekil 3.11. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi eğitim seti için 10 parametre ile elde edilen regresyon grafiği	111
Şekil 3.12. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi test seti için 10 parametre ile elde edilen regresyon grafiği	111
Şekil 3.13. Artemisinin serisi için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı grafiği	118
Şekil 3.14. Artemisinin serisi eğitim seti için 9 parametre ile elde edilen regresyon grafiği	121
Şekil 3.15. Artemisinin serisi test seti için 9 parametre ile elde edilen regresyon grafiği	121
Şekil 3.16. Triazolpiridinoksazol serisi için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı grafiği	128
Şekil 3.17. Triazolpiridinoksazol serisi eğitim seti için 12 parametre ile elde edilen regresyon grafiği	131
Şekil 3.18. Triazolpiridinoksazol serisi test seti için 12 parametre ile elde edilen regresyon grafiği	131

KISALTMALAR VE SİMGELER

SAR	:Yapı Aktivite İlişkisi
QSAR	: Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
2D-QSAR	:İki Boyutlu Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
3D-QSAR	:Üç Boyutlu Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
4D-QSAR	:Dört Boyutlu Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
HQSAR	:Hologram Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
Pha	:Farmakofor
APS	:Aktiviteyi perdeleyici grup
AG	:Aktiviteyi artırıcı yardımcı grup
CoMFA	:Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi
CoMSIA	:Karşılaştırmalı Moleküler Şekil Analizi
ETM	:Elektron Topolojik Metot
ECM	:Elektron Konformasyonel Metot
ECMC	:Elektron Konformasyonel Uygunluk Matris
ECSA	:Elektron Konformasyonel Alt Matris
MLR	:Çoklu Lineer Regresyon Analizi
PLS	:Kısmi En Küçük Kareler Regresyon Analizi
GA	:Genetik Algoritma
ANN	:Yapay Sinir Ağları
PCA	:Temel Bileşen Analizi
DHP	:Dihidropiridin

1. BÖLÜM

TEMEL KAVRAMLAR

1.1. Giriş

İlaç keşfi ve geliştirilmesinde yeni ilaçların tasarlanması deneme-yanılma ile ilerleyen disiplinler arası, zahmetli, zaman alıcı ve son derece pahalı bir süreçtir [1]. Bu nedenle ilaç adaylarının aktiviteyle ilgili özelliklerinin önceden tahmin edilmesi bu alanda önemli bir problem olup, yapısal bilgilerden yararlanarak biyolojik aktivitenin tahmin edilmesi için daha etkili ve daha pratik metotların kullanılması kaçınılmazdır. Nicel yapı-aktivite ilişkisi (Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR) çalışmaları biyoaktif moleküllerin davranışlarını anlamak ve olası yeni ilaçların tanımlanmasına imkân sağlamak amacıyla ilaç keşfi alanında yaygın olarak uygulanmaktadır.

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 [2]. QSAR çalışmaları temel olarak deneysel veri toplama, farmakofor tanımlama, moleküler parametre oluşturulması ve seçilmesi, model kurulması ve modelin değerlendirilmesi basamaklarını içermektedir.

Kimyasal etkileşimler üç boyutta gerçekleşen olaylar olduğu için QSAR çalışmaları çoğu zaman ilgili bileşikler için oluşturulan üç boyutlu moleküler modellere dayanır.

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 [3] ve 3D-QSAR'ın bir uzantısı olarak düşünülen 4D-QSAR analizinde her bir ligand molekülü tek bir konformer yerine konformerler grubu ile temsil edilir. Böylece biyoaktif konformasyonun belirlenmesindeki önyargının da önüne geçilmiş olur.

İlaç tasarımında önemli bir yere sahip olan farmakofor kavramı bir bileşiğin yapısındaki bazı kısımların belirli biyoalıcılarla güçlü bir şekilde etkileşirken, diğer kısımlarının etkileşimdeki rolünün daha az olduğu düşüncesine dayanır. Buna göre farmakofor, belli bir biyolojik aktivite gösteren ligand grubunun tüm aktif konformasyonlarında ortak olan biyolojik özelliklerin üç boyutlu bir haritası olarak tanımlanabilir [4]. Biyolojik aktivite için gerekli olan farmakofor ve buna ait özelliklerin kullanımı yeni ve daha iyi ilaçların geliştirilmesine yardımcı olabilir. Farmakofor tanımlama ve uygulamaları üzerine birçok metot geliştirilmiştir [5]. Elektron topolojik (ET) metot [6-8] ve elektron konformasyonel (EC) metot [9-12] 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 [13,14]. Moleküllerin fizikokimyasal ve yapısal özelliklerinin temsil edilmesinde kullanılan parametreler QSAR analizlerinin bir parçası olarak kuantum kimyasal hesaplamalardan elde edilirler ve molekülün aktivitesi bir şekilde bu parametrelerin değerleri ile ilişkilidir. Fakat bir bileşik için oluşturulan parametrelerin hepsi aynı derecede öneme sahip değildir. Bu nedenle çok sayıda parametre içerisinde daha önemli olanları seçmek ve tahmin gücü yüksek modeller

oluşturmak için birçok parametre seçim metodu mevcuttur. Temel bileşen analizi (principal-component analysis, PCA) [15], kısmi en küçük kareler (partial least-squares, PLS) [16], sinir ağları (networks, NNs) [17] ve genetik algoritma (genetic algorithm, GA) [18,19] QSAR çalışmalarında 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, 2D-QSAR ve 3D-QSAR

İlaç tasarımının temel özelliği; sadece istenilen etkiyi meydana getirme gücü ve yararlılık açısından değil aynı zamanda farmakokinetik özellikler ve yan etkiler açısından da sürekli olarak daha iyi analogları elde etmek amacıyla öncü bileşiklerin analoglarını sentez etmek ve onların biyolojik aktivitesini test etmektir. Bu konuda kabul edilen temel varsayım şöyledir: kimyasal yapıdaki herhangi bir değişiklik biyoaktivitede pozitif ya da negatif bir değişiklik meydana getirir. Böyle bir sistematik sebep-sonuç ilişkisine “yapı aktivite ilişkisi, structure-activity relationship (SAR)” denir. SAR’ın amacı; değişen ilaç yapısının kimyasal sonuçlarını belirlemek ve daha sonra kimyasal yapıdaki ve özelliklerdeki hangi değişikliklerin daha iyi biyolojik aktivite sağlayacağını saptamaktır. 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.

Araştırmacılar SAR çalışmalarına 19. yy’da başlamışlardır. Moleküllerin fizikokimyasal özelliklerini biyolojik aktivite ile nicel olarak ilişkilendiren ve “nicel yapı-aktivite ilişkisi, quantitative structure-activity relationship (QSAR)” olarak bilinen bu kavram ilk olarak 1960’ların başında Corwin Hansch [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. O zamandan beri gelişen birçok yeni metot, ilaç araştırma alanında büyük değişiklikler meydana getirdi. Bu alandaki farklı bakış açılarını ortaya koyan birçok çalışma yayınlanmıştır [21-25].

Boyuta göre sınıflandırılan QSAR metotları zaman içerisinde 2D-QSAR'dan 3D-QSAR'a ve son zamanlarda da 4D-, 5D- ve 6D-QSAR'a [26] gelişmiştir. Hansch'ın çalışmasının yayınlanmasından sonra QSAR çalışmaları bilgisayar teknolojisindeki gelişmelere de bağlı olarak çarpıcı bir şekilde ilerledi. 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.

Klasik QSAR metotları yapı-aktivite ilişkisini fizikokimyasal parametreler ve sterik özellikler ya da belirli yapısal özellikler yoluyla açıklar (elektronik, hidrofobik ve sterik özellikler ile). Fakat 2D-QSAR modelleri ligand-reseptör etkileşimlerini fazlaca basitleştirmektedir ve bu parametreler ligand-reseptör arasındaki özel etkileşimleri modellemek için analizlerde yetersiz kalmaktadırlar. Bu nedenle aktivite tahmini uygulamalarında ciddi sınırlamalara sahiptir. 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. Klasik QSAR metotları parametreler içerisinde, biyolojik aktivitede gözlenen değişime katkısı olduğu düşünülen baskın parametreleri tanımlar. Ancak sadece istatistiksel olarak önemli parametreler dikkate alındığında birçok süstitüentin biyolojik aktiviteye etkisinin aynı olduğu tahmin edilecektir. Klasik QSAR'ın güçlü yönü benzer bileşik serilerin biyolojik aktivitelerini tahmin etmek için çeşitli fizikokimyasal özellikleri ve süstitüentleri içeren basit matematiksel eşitlikler kullanmasıdır. Fakat uygulamaları konjenerik (aynı türden olan) bileşikler ile sınırlıdır. Bu nedenle moleküler yapıda yeni ve farklı süstitüentler söz konusu olduğunda modelin tahmin etme yeteneği düşmektedir. 2D-QSAR analizi kantitatif ilişkileri elde etmek için lineer regresyon tekniklerini kullanır.

1980'lerin başında ortaya çıkan 3D-QSAR analizi, klasik QSAR modelini üç boyutlu bilgi ile birleştirerek kapsamını genişletmiştir. Üç boyutlu yapı molekülü en gerçekçi

şekilde temsil etmektedir. Bir ilaç molekülü belirli bir reseptörün üç boyutlu yapısı tarafından tanınarak ve onunla etkileşerek aktivite gösterdiği için bir ilaç molekülü en gerçekçi olarak üç boyutlu yapı ile temsil edilebilir. Farklı konformerlerin ve stereoizomerlerin etkisini dikkate almak için üç boyutlu moleküler parametrelerin kullanılmasıyla QSAR alanında büyük bir gelişme meydana gelmiştir. 3D-QSAR atomların üç boyutlu uzaysal düzenlemelerinin kimyasal ve fiziksel özelliklerdeki değişime katkısının önemli olduğunu varsayıp protein ligandlarının üç boyutlu yapısını ve bağlanma etkileşimlerini dikkate alır. 2D-QSAR'dan farklı olarak moleküllerin konformerlerinin kullanılmasına imkân sağlar. 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. Bu tür moleküler parametreler daha sonra ligandların biyolojik aktivitesinden sorumlu farmakoforun belirlenmesi için birleştirilirler. Geliştirilen farmakofor modelin kararlılığı ve istatistiksel önemi test edilir. Bu alanda yapılan ilk 3D-QSAR çalışması Cramer ve arkadaşları tarafından ortaya konulan ve yaygın olarak kullanılan QSAR metodlarından biri olan Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi (Comparative Molecular Field Analysis, CoMFA)'dır [27]. Bu metotta molekül bir kafes içine yerleştirilerek molekülün üç boyutlu sterik ve elektrostatik özellikleri belirlenir ve bir probe atom ile kafesin her noktası için etkileşim enerjileri hesaplanır. CoMFA analizi, deneme setindeki herbir molekül için bir konformer alınarak, bu konformerlerin analizi ile başlar. Herbir konformer ilgili o bileşiğin aktif yapısı olarak ele alınır. Konformerler üst üste çakıştırılır ve bu çakıştırma için yapısal benzerlik esas alınır. Çakışmış moleküller üç boyutlu bir kafes içerisine yerleştirilip bu tanımlanan alan (kafes) boyunca düzenli aralıklarla sterik (Lennard-Jones) ve elektrostatik (Coulombic) alanların büyüklükleri her nokta için hesaplanır. Daha sonra bu alan analizi sonuçları, her bir satırın deneme setindeki bir molekülü, sütunların ise tek bir kafes noktası için bu alanların enerji değerlerini temsil ettiği bir tabloya yerleştirilir. Biyolojik aktivite ölçümleri CoMFA'da bağımlı değişkenlerdir. Bağımsız değişkenler ise her bir kafes noktası için ölçülen alan değerleridir. Deneme setindeki tüm moleküller incelendikten sonra, kısmi en küçük kareler metodu (PLS) kullanılarak sterik ve elektrostatik alanlardaki değişimler, biyolojik aktivitede ki değişimler ile ilişkilendirilir. Bu yöntem bileşiğin gerçek

biyoaktif konformasyonu bilindiğinde ve buna göre moleküller üst üste karşılaştırıldığında kullanışlıdır.

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. 5D-QSAR, ilaç reseptörleri statik yapılar olmadığı ve substrat (ligand) tarafından etkileneceği için birden fazla induced-fit modelini birleştirir. (induced fit: enzimin substrata daha rahat bağlanmasını sağlayacak şekilde enzimin aktif bölgesinde meydana gelen şekilsel değişiktir). Ligand, proteine bağlandığı zaman proteinin aktif kısmında konformasyonel değişiklik meydana getirerek ligandın daha rahat bir şekilde bağlanmasını sağlar. Birçok ligandın proteine bağlanması durumunda, ligandın reseptöre bağlanması süresince meydana gelen konformasyonel değişimleri ele alır. 5D QSAR tekniğinde farklı konformasyonel değişiklikler, alternatif bağlanma modelleri sunularak açıklanabilir [28].

6D-QSAR Vedani tarafından geliştirilen bir modeldir. 6D-QSAR beşinci boyuta ilave olarak çözücü ve çözünen molekülleri arasında zayıf kovalent bağların olduğu çoklu çözünme modellerini de inceler [29,30]. 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

1.3. 4D-QSAR

3D-QSAR modelleri bilgisayar destekli ilaç tasarımı temel araçlardan biri olmasına rağmen, ligand-reseptör etkileşimlerinin incelenmesinde kısmen basit ve nitel olarak kalmaktadır. Ligand-reseptör bağlanmasını yaklaşık ve statik modellere dayandıran mevcut 3D-QSAR metodlarında aktif konformasyon, düzenleme/üst üste çakıştırma (alignment) ve farmakofor olmak üzere genel olarak 3 sınırlama vardır [3]. Bu sınırlamalardan ilki bileşik setindeki aktif konformasyonların belirlenmesi ile ilgilidir. Bileşik setindeki her bir bileşik için varsayılan olarak bir aktif konformasyon seçilir. Aktif konformasyon olarak genellikle o molekülün en düşük enerjili konformeri seçilirken, enerji olarak kararlı diğer konformerler ihmal edilir. Oysa aktif konformasyon en düşük enerjili konformasyon olmayabilir. Bu yaklaşım ile bileşiklerin konformasyonel esnekliğini göz ardı edilebilmektedir. Konformerler arasındaki oldukça küçük bağıl enerji farklılıkları elektronik yapıda oldukça önemli değişikliklere neden olabileceği için enerji olarak kararlı tüm konformerlerin biyolojik aktiviteye etkisinin anlaşılmasında tüm bileşiklere ait konformerlerinin Boltzmann popülasyonları ve dinamikleri dikkate alınmalıdır. Daha sonra aktif konformasyonlar tüm moleküllerde ortak olan atom grubu esas alınarak ya da sezgilerle uygun şekilde üst üste çakıştırılır. Bu aktif konformasyonların, ligandların bağlanma konformasyonlarını en iyi şekilde temsil ettiği ve buna bağlı olarak ligandların düzenleme (üst üste çakıştırma) ile önerilen tarzda reseptöre bağlandığı varsayılır. Bu varsayımlar bazı durumlarda doğru olabilir fakat çoklu düzenlemeler, farklı farmakoforlar ve termodinamik olarak uygun olan birçok konformerin değerlendirilmesi daha doğrudur.

3D-QSAR metodlarında yer alan sınırlamaları ve eksiklikleri gidermek için Hopfinger ve arkadaşları tarafından 4D-QSAR yaklaşımı geliştirilmiştir [3].

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. Böylece dördüncü boyut biyoaktif konformasyon seçimindeki eksiklikleri en aza indirir. Ayrıca her ligandın konformerler topluğu ile temsil edilmesi sayesinde,

tüm ligand konformerlerinin termodinamik katkıları değerlendirilerek olası birçok bağlanma durumunu ele alınmış olur.

Bu yaklaşım özellikle reseptör yapısının bilinmediği durumlarda kullanışlı olup, bu alanda yapılan birçok çalışma mevcuttur [31,32].

1.4. QSAR Modelinin Geliştirilmesi

QSAR modelinin geliştirilmesi çeşitli basamaklardan oluşmaktadır ve genel olarak aşağıda açıklanan basamakları içermektedir:

1.4.1. Bir Bileşik Grubu için Deneysel Biyolojik Aktivite Ölçümlerini İçeren Veri Seti

QSAR modelinin geliştirilmesindeki sınırlayıcı faktör, yüksek kaliteli deneysel verilerin bulunmasıdır. QSAR analizinde deneysel verilerin hem doğru hem de kesin olması anlamlı bir model geliştirmek için şarttır. QSAR değerlendirmelerinde kullanılan veriler ya literatürden doğrudan alınır ya da QSAR-tipi analizler için özel olarak oluşturulur. Bu veriler benzer kimyasal bileşik serilerinden oluşur ya da kimyasal bir sınıf içerisinde bile yapısal farklılıkları sağlar. Bu farklılık daha zor QSAR modellerinin genelleştirilerek daha yaygın bir şekilde uygulanabilmesini sağlar. Kullanılan veri seti uygun bir istatistiksel analiz için yeterli sayıda molekül içermeli ve regresyon modeli için nicel olarak ölçülmüş ve geniş bir aralıkta değişen biyolojik etkinlik değerlerine sahip olmalı (yani farklı büyüklüklerde değerler olmalı). Ayrıca yeni kimyasalların güvenilir bir şekilde tahminine (değerlendirme ve uygulanabilirlik alanı) ve modellenmiş sonuçtan teknik bilgi elde edilmesine imkân vermelidir.

1.4.2. Moleküllerin Üç Boyutlu Modellerinin Oluşturulması ve Konformasyonel Analiz

Analiz edilecek bir bileşik serisi belirlendikten sonra yapılacak ilk iş bu bileşiklerin bilgisayarlar tarafından tanınmasına imkân verecek üç boyutlu modellerinin oluşturulmasıdır. Moleküllerin yapısal ve kimyasal özelliklerini tam olarak elde edebilmek için üç boyutlu yapılarının doğru olarak temsil edilmesi gereklidir. Bunun için moleküler mekanik, semi-empirik ya da Ab-initio gibi çeşitli kuantum kimyasal yöntemlerle hesaplama yapılarak molekül yapıları optimize edilir ve sonrasında konformasyonel analiz gerçekleştirilir. Geometrik optimizasyonun amacı molekülün en

kararlı, enerjisinin minimum olduğu ve doğal olarak bulunması muhtemel olan en uygun yapıyı (en düşük enerjili) belirlemektir.

Reseptör ile etkileşen biyoaktif konformasyon, molekülün çözelti, kristal veya gaz fazındaki en düşük enerjili konformasyonuna karşılık gelmek zorunda değildir. Bu nedenle biyoaktif konformasyonun belirlenmesinde hesaplamalı bir yaklaşım kullanılarak tüm konformasyonel uzayın taranması gerekmektedir. Konformasyonel analiz molekülün bağ açısı, bağ uzunluğu ve torsiyon açısındaki değişiklikleri molekülün enerjisi ile ilişkilendirir. Molekülün esnekliği arttıkça bağlar olarak düşük enerjili konformerlerin sayısında artış olacaktır. Moleküllerin konformasyonel özelliklerinin hesaplanması için kullanılan iki grup yöntem vardır: (i) kuantum kimyasal metotlar ve (ii) moleküler mekanik (kuvvet alanı metotları) metotlar. Kuantum kimyasal metotlarda molekül, pozitif yüklü çekirdek ve negatif yüklü elektronların bir toplamı olarak kabul edilerek Schrödinger eşitliği çözülür. Ab initio metodunda tüm elektronlar hesaplamaya dâhil edilirken, semiempirik metotlarda sadece valens elektronları hesaplamaya dâhil edilir. Moleküler mekanik yöntemde ise moleküllerin yapılarını, konformasyonel enerjilerini ve diğer moleküler özellikleri hesaplamak için klasik mekanikten yararlanır. Molekülün klasik kuvvetler ile bir arada tutulan atomların bir toplamı olarak ele alır [33]. Enerji, nükleer koordinatların bir fonksiyonu olarak hesaplanır.

Moleküler Mekanik Yöntemleri: Bir kimyasal sistemde atomlar arasındaki etkileşimleri klasik mekanik kuralları ile tanımlar. AMBER, CHARM ve HYPERCHEM moleküler mekanik programlarından bazılarıdır. Bu yöntem oldukça hızlıdır ve temel haldeki sistemin enerjisini tam olarak hesaplayabilirler. Enzimler gibi büyük yapıli sistemler için bile tepkime ısısı ve konformasyon kararlılıkları gibi nicelikler hesaplanabilir. Ancak, bu yöntemle elektronik yapıya bağıli olan özellikler elde edilemez.

Ab Initio Yöntemleri: Ab initio hesaplama metotları kuantum kimyasına dayanan hesaplamalı kimya metotlarıdır. Ab initio latince “başlangıçtan itibaren” anlamına gelir. Bu yöntem MM ve yaridenel yöntemlerden farklıdır, deneysel parametre kullanmaz. Ab initio hesaplama yöntemlerinin temelini Hartree-Fock hesaplamaları oluşturur. Hartree-Fock metotları; Hartree-Fock (HF) , Restricted open-shell Hartree-Fock (ROHF) , Unrestricted Hartree-Fock (UHF) ,Møller-Plesset perturbation theory (MP n),

Configuration interaction (CI), Coupled cluster (CC), Quadratic configuration interaction (QCI), Quantum chemistry composite methods şeklinde sınıflara ayrılır. GAUSSIAN, GAMESS HYPERCHEM, CACHE, SPARTAN gibi programlar hem semiempirik hem de ab initio hesaplamaları yapmaktadır. Hesaplama süresi moleküler mekanik ve semiempirik yöntemlere göre binlerce kere daha fazladır.

Yarıdenel (semi-empirik) yöntemler: ab initio ve MM yöntemleri arasında yer alır ve kuantum mekaniğini kullanır. Bu yöntemlerde, molekül özelliklerinin deneysel değerlere yakın sonuçlar vereceği parametreler mevcuttur. Schrödinger eşitliğinin yaklaşık çözümünü elde etmek için o sisteme uygun parametrelerin kullanılması gerekir. Etkileşim integralleri için yaklaşık fonksiyonların kullanılmasıyla hesaplama süresi ab initio yöntemlerinden çok daha kısadır. Yarıdenel bazı yöntemler şunlardır: CNDO, INDO, MINDO, ZINDO, AM1 (Austin Model), PM3 (Parametric Method 3) [34].

Bu basamağın amacı her bir molekül için enerji olarak mümkün konformerlerinin bir setini oluşturmaktır.

1.4.3. Moleküler Parametrelerin Oluşturulması ve Parametre Seçimi

Moleküler parametreler, moleküllerin çeşitli özelliklerini temsil eden sayısal değerlerdir. Moleküler yapı ve biyolojik aktivite arasında bir bağlantı sağlaması açısından, parametrelerin oluşturulması bir QSAR analizinde önemli bir basamaktır. Bilgi teknolojisindeki gelişmeler sayesinde şu anda QSAR çalışmalarında kullanılan 3000'den fazla parametre mevcuttur. Bunların birçoğu çeşitli yazılım paketleri kullanılarak hesaplanabilir. Bu yazılımlardan bazıları şunlardır: ADAPT [35], CODESSA [36,37], Molconn-Z [38], DRAGON [39], Sybyl [40], Discovery Studio [41]. Teorik parametrelerin avantajı, belirli bir yazılım kullanılarak sentezlenmemişler de dâhil olmak üzere tüm kimyasallar için hesaplanabiliyor olmasıdır. Bu ticari programlardan CODESSA ve DRAGON'un her ikisi de topolojik, geometrik, yapısal, termodinamik, elektrostatik ve kuantum mekaniksel özellikleri hazırlamaktadır. CODESSA programı bu değişkenleri elde edebilmek için GAUSSIAN ve AMPAC output dosyalarını kullanırken, DRAGON programı Sybyl, Molfiles, Multiple SD, HyperChem, SMILES. MacroModel output dosyalarını kullanır. Bu programlar ile bir bileşiğin sadece en düşük enerjili bir konformerini dikkate alarak parametreler hesaplanmaktadır. Hâlbuki bir bileşiğin yüzlerce konformeri olabilmektedir.

GAUSSIAN, AMPAC, SYBYL, MOLFILES, MULTIPLE SD, HYPERCHEM, SMILES gibi programlar konformer hesabını yapamamaktadır. Bu nedenle CODESSA ve DRAGON programları sadece bir bileşiğin bir konformerini ile ilgili parametreleri hazırlamaktadır.

DRAGON [39] programı moleküler yapı-aktivite ya da yapı- özellik ilişkilerinin değerlendirilmesi amacıyla moleküler parametrelerin hesaplanmasında kullanılmaktadır. Hem windows hem de linux işletim sistemlerinde çalışabilen bu programın linux işletim sistemi için tek lisans ücreti 3.000 eurodur. DRAGON hesaplamalarda, çeşitli moleküler modelleme uygulamalarından (mol2-Sybyl, hin-HyperChem, sdf-Multiple SD, smi-SMILES) elde edilen verileri input dosyası olarak kullanmaktadır [39].

CODESSA programı da iki boyutlu yapıları üç boyutlu yapıya dönüştüren HyperChem, ISIS Draw, ChemDraw, HyperChem, Sybyl ve Mopac programlarının çıktılarını input dosyası olarak kullanmaktadır [37]. Bir yıllık lisans bedeli akademik, resmi veya ticari kurum olmasına bağlı olarak 1100-31.500 dolar arasında değişmektedir.

Ayrıca Tripos firması tarafından ticari olarak satılan Sybyl programı [40] ve Accelrys firması tarafından üretilen Discovery Studio [41] programı hem ligand hem de reseptör temelli QSAR çalışmalarında kullanılabilir. Şu an piyasada mevcut olan en iyi programlar olarak görülmektedir. Bu programlarla parametreler hazırlandıktan sonra istatistiksel analizler (korelasyon, regresyon analizleri) yaparak QSAR analizleri yapılmaktadır. Bunlardan Discovery Studio programı, tek bir yazılım paketi içerisinde oldukça gelişmiş çeşitli yazılımlardan oluşan koleksiyonu içermektedir. Hem Linux hem de Windows işletim sistemlerinde çalışmaktadır.

Gaussian, Ampac, Sybyl, Molfiles, Multiple Sd, Hyperchem, Smiles gibi programlar konformer hesabını yapamadığı için bu programların çıktı dosyalarını kullanan CODESSA ve DRAGON programları sadece bir bileşiğin bir konformerini ile ilgili parametreleri hazırlamaktadır. Hâlbuki bir bileşiğin yüzlerce konformerini olabilmektedir. CODESSA ve DRAGON gibi ticari yazılım programları moleküler parametreleri hazırlayarak 3D-QSAR analizlerinde kullanılmaktadır. Bileşiklerin konformerlerinin de Boltzmann dağılımı oranında aktiviteye katkısı olduğu için 4D-QSAR hesaplamalarında dikkate alınması gerekmektedir. Spartan [42] paket programı ise MonteCarlo yöntemine göre bileşiklerin konformer hesaplarını yapabilmekte relatif olarak enerjilerini hesaplayabilmektedir.

QSAR modellerinde kullanılan çok sayıda parametre mevcuttur. Bunlar geometrik, topolojik, elektronik ve hibrid olmak üzere 4 genel sınıfa ayrılabilirler.

Geometrik parametreler; bir molekülün şekil ve üç boyutlu koordinat üzerindeki dağılımı ile ilgili bilgi verirler. Bu parametreler atomların birbirine olan bağlı uzaklıklarının tam konumları kullanılarak hesaplandığı için, bunların hesaplanması tam olarak optimize edilmiş üç boyutlu yapıları gerektirir. Tam optimize edilmiş yapılar gerektirmesinden dolayı büyük moleküllerle çalışıldığında optimizasyon basamağı zaman almaktadır. Geometrik parametreler moleküler hacim, moleküler yüzey alanı, solvent ulaşabilir yüzey alanı, eylemsizlik momenti gibi parametreleri içerir.

Topolojik parametreler; bağlarda ayrılma ya da çakışma olmaksızın molekül yapısı bozulduğunda molekülde değişmeyen yapısal özellikleri tanımlar. Topolojik parametreler çok sayıda atom, bağ ve bağlanabilirlik indislerini içermektedir. Bu tür parametreler molekülü matematiksel bir grafik olarak ele alır. Topolojik parametreler atomların köşelerle, bağların ise çizgilerle temsil edildiği ve hidrojen atomlarının ihmal edildiği moleküler grafiklerden hazırlanırlar. Bir moleküldeki atomların birbirine bağlanma düzeni ile ilgili bilgi gerektirdikleri için moleküllerin üç boyutlu yapılarına veya optimizasyon işlemine ihtiyaç duyulmaz. Bu parametrelerin olumsuz yanı fiziksel olarak yorumlanamamalarıdır.

Elektronik parametreler; moleküllerin çeşitli özelliklerini elektronik ortamda ele alan bu parametreler moleküller arası etkileşim ve bunların kuvveti hakkında bilgi verir. HOMO ve LUMO enerjileri, elektronegativite, iyonlaşma sabitleri, dipol moment, moleküler sertlik ve çeşitli kısmi atomik yükler gibi parametreleri içerir. Elektronik parametreler, polar ve enerjik elektronik parametreler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Polar parametreler farklı moleküler etkileşimlerin etki ve kuvvetini tanımlar. Enerjik parametreler ise moleküler orbital hesaplamalarından elde edilirler ve temel olarak elektronik etkileşimi ifade eder. İyonlaşma sabitleri, moleküler polarlanabilirlik ve molar refraktivite polar elektronik parametreler örnektir. Enerjik parametreler ise HOMO ve LUMO enerjilerini içerir.

Hibrid parametreler; geometrik, elektronik ya da topolojik parametrelerin kombinasyonlarıdır. Genel olarak bir moleküler özelliğin molekülün tamamındaki

dağılımı karakterize eder. Örneğin kısmi yüklü yüzey alanı, solvent ulaşabilir yüzey alanı ve kısmi atomik yüklerin birleştirilmesinden türetilmiştir.

1.4.3.1. Parametre Seçimi

Parametrelerin hazırlanması sonrasında büyük bir parametre havuzu oluşur. Büyük boyutlu parametre uzayı QSAR modelinin performansını düşüren çok sayıda ilgisiz ve gereksiz parametreleri içerebilir. Bu nedenle model oluşturulmadan önce ilgisiz ve gereksiz parametrelerin elimine edilmesi gerekmektedir. Parametre seçim işlemi, büyük bir parametre havuzu içerisinde gereksiz parametrelerin elenmesi ve QSAR modelini oluşturmak için en uygun alt parametre setinin (en uygun parametre kombinasyonu) seçilmesini içermektedir. Daha sonra seçilen parametreler için regresyon analizi yapılır. Parametre seçiminde genel olarak kullanılan yaklaşım, seçilen her parametre seti kullanılarak ortaya koyulan modelin kalitesini ölçen bir kriter belirlemektir. Bu işlem için çeşitli yöntemler vardır. Bunlardan biri olan sistematik araştırmada olası tüm parametre kombinasyonları hesaplanarak bunlar arasından en uygun parametre seti bulunur. n adet parametre için olası tüm parametre kombinasyonlarının sayısı 2^n adettir. 30 parametreden oluşan küçük bir veri seti için bile 1 milyardan (2^{30}) fazla kombinasyon söz konusudur. Böyle bir durumda saniyede bir model oluşturulacağı düşünülürse, 30 parametre için tüm olasılıkların hesaplanması 34 yıl sürecektir. Bu nedenle sistematik araştırma yolu hesaplama açısından oldukça büyük çaba gerektirir ve oldukça küçük veri setleri için uygulanabilir. Uygulanama açısından pratik olmayan bu yöntemin tek iyi yönü tüm olasılıkların incelenmesidir.

Yukarıda bahsedilen çözüm yolu yerine, önemli parametrelerin seçilmesi ve tahmin gücü yüksek modellerin oluşturulması için günümüzde temel bileşen analizi (PCA) [15], kısmi en küçük kareler (PLS) [16], genetik algoritma (GA) [18,19] ve sinir ağları (neural networks, NNs) [17] gibi yöntemler kullanılmaktadır. Genetik algoritma çözüm uzayının tamamının taranarak en uygun parametrelerin seçilmesine imkân sağlar. Genetik algoritma Bölüm 2’de ayrıntılı olarak açıklanacaktır.

1.4.4. Model Geliştirme

Model kurulmadan önce bileşikler eğitim ve test seti olmak üzere iki veri grubuna ayrılırlar. Bu aşamada, parametre seçim yöntemi ile seçilen ve farklı çözümlere karşılık gelen çok sayıda alt parametre setleri kullanılarak eğitim seti için modeller oluşturulur.

Her parametre kombinasyonu eğitim seti ile oluşturulan bir modele karşılık gelir ve bu modeller arasından en iyi olanı seçilir.

1.4.5. Model Doğrulama

QSAR modeli yorumlanabilme ve modellenen özelliğin yeni kimyasallar için doğru olarak tahmin edebilme yeteneğine sahip olduğu için, model gücünün gerçekçi bir şekilde analiz edilmesi modelin güvenilirliği açısından gereklidir. 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.

QSAR modelinin oluşturulmasından sonraki adım modelin tahmin etme yeteneğinin incelenmesidir. Bunun için en basit metot model oluşturmada kullanılmayan bileşikler (test seti) üzerinde modeli test etmektir. Test setine ait sonuçlardan elde edilen istatistikler modelin tahmin etme yeteneği hakkında bize ipucu verir. Model doğrulama için gerekli şartlardan biri regresyon katsayısının (R^2) mümkün olduğunca 1'e yakın olması ve tahminin standart hatanın (se) küçük olmasıdır. Bununla birlikte bu terimler sadece eğitim seti için modelin matematiksel olarak tekrarlanabilirliğinin ölçüsüdür. Fakat bunlar modelin eğitim seti dışındaki veriler için de güvenilir tahmin yapabilme yeteneğini ifade etmediğinden model doğrulama için yeterli değildir. Bu nedenle modelin kararlılığı belirten ekstra gereksinimler belirtilmelidir.

Model doğrulama için gerekli şartlardan birisi de molekül sayısının seçilen parametrelerin sayısına oranı ile ilgilidir. Buna Topliss oranı denir [43]. Pratik olarak bu oran en az 5 olmalıdır.

1.4.5.1. Dâhili doğrulama

Dâhili doğrulama, veri setinde yer alan her bir molekülün final model üzerindeki etkisini araştırarak QSAR modelinin kararlılığını belirler. Bu tür doğrulamada yeni ilave bileşikler olmaksızın, modelin geliştirildiği veri seti kullanılır. QSAR modelinin dâhili doğrulaması için genellikle çapraz doğrulama (cross-validation) metodu kullanılır [44]. Çapraz doğrulamada öncelikle orijinal veri setinden belirli sayıda bileşik çıkarılır. Daha sonra kalan bileşiklerle bir model oluşturulur ve bir önceki adımda çıkarılan bileşiklerin aktivitesi oluşturulan modelle tahmin edilir. Bu işlem veri setindeki tüm bileşikler birer kez çıkarılarak ve aktiviteleri tahmin edilerek tekrarlanır. Her defasında veri setinden

çıkarılacak bileşiklerin sayısı 1 gibi küçük bir sayı olabileceği gibi, birden büyük de olabilir. Eğer çapraz doğrulama işleminde çıkarılan bileşik sayısı 1 ise bu yöntemle “leave-one-out”, birden fazla ise “leave-many-out” denir [45]. Çapraz doğrulamada modelin tahmin kapasitesinin belirlenmesinde kriter olarak q^2 ile ifade edilir. q^2 değeri aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanır:

$$PRESS_P = \sum_{n=1}^N \left| A_n^{den} - A_n^{hes} \right|^2 \quad (1.1)$$

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

$$q^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^N \left| A_n^{\exp} - A_n^{calc} \right|^2}{\sum_{n=1}^N \left| A_n^{\exp} - \bar{A}_n^{\exp} \right|^2} \equiv 1 - \frac{PRESS}{SSY} \quad (1.2)$$

$\bar{A}_n^{\exp}$ eğitim setindeki bileşiklerin ortalama aktivite değeridir. SSY değeri ise deneysel aktivite değerlerinin ($A_n^{\exp}$) ortalamadan ($\bar{A}_n^{\exp}$) sapmalarının karelerinin toplamıdır. q^2 , modelin tahmin gücünü ya da tahmin derecesini değerlendirmek için kullanılan bir terimdir.

1.4.5.2. Harici doğrulama

Mükemmel uygunluk derecesi ve tatmin edici tahminlere sahip, fakat yapısal parametreler ve aktivite arasındaki gerçek ilişkiyi temsil etmekten yoksun bir QSAR modeli geliştirmemek için modelin ne ölçüde genelleştirilebileceği de değerlendirilmelidir. Modelin tahmin yeteneği ile ilgili başka bir terim olan genelleştirilebilirlik, bir modelin yeni bileşikler üzerine uygulanması durumunda nasıl bir davranış sergileyeceğini tanımlar.

Harici doğrulamada veri seti, eğitim ve tahmin seti olmak üzere ikiye ayrılır. Eğitim seti kullanılarak geliştirilen QSAR modeli test setindeki bileşiklerin aktivitesini tahmin etmek için kullanılır. Test setindeki bileşikler model oluşturulmasında kullanılmamaktadır. Harici test setindeki bileşikler model geliştirilmesini etkilemeyeceği için en kesin doğrulama işlemlerinden biri olarak görülebilir.

Harici doğrulama [46] QSAR modelinin gerçek tahmin gücünü belirlemenin tek yoludur. Bu tür doğrulamada, q^2 değerleri aşağıdaki formüller ile hesaplanır:

$$q_{ext1}^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^N |A_{n_{test}}^{exp} - A_{n_{test}}^{calc}|^2}{\sum_{n=1}^N |A_{n_{test}}^{exp} - \bar{A}_{training}^{exp}|^2} \quad (1.3)$$

$$q_{ext2}^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^N |A_{n_{test}}^{exp} - A_{n_{test}}^{calc}|^2}{\sum_{n=1}^N |A_{n_{test}}^{exp} - \bar{A}_{n_{test}}^{exp}|^2} \quad (1.4)$$

N ise test setindeki toplam bileşik sayısıdır. A_n^{exp} ve A_n^{calc} , test setindeki n'inci bileşiğin deneysel ve hesaplanan aktivite değerleridir. $\bar{A}_{n_{training}}^{calc}$ ve $\bar{A}_{n_{test}}^{calc}$ eğitim ve test setindeki tüm moleküllerin ortalama deneysel aktivite değerleridir.

1.5. Farmakofor

İlaç tasarımı farmakofor (Pha) terimi ana kavramlardan biri olup 1900'lerin başında Ehrlich [47] tarafından ortaya çıkarılmış ve Farmakofor, araştırmacılara bağlı olarak çeşitli şekillerde tanımlanmıştır. IUPAC'a göre Farmakofor; belirli bir biyolojik hedef ile en uygun etkileşimi sağlamak için gerekli olan ve biyolojik tepkiye neden olan (ya da engelleyen) sterik ve elektronik özellikler topluluğudur [47].

Ancak Farmakofor çoğunlukla, kesin bir biyolojik aktivite sağlamak zorunda olan bileşiğin, kimyasal, yapısal ve fiziksel özelliklerinin kombinasyonlarını kapsayan bir grup özelliği olarak ifade edilir [48]. İncelenen molekül serisinde ilaç etkisinden sorumlu olan Farmakofor grubudur. Deneme setindeki aktif moleküllerde aktiviteden sorumlu belli bir geometrik düzende üç boyutlu yapısı olan atomlar veya atom

gruplarına farmakofor denir. Bu tanımlama, belli bir moleküler sistemde farmakoforun varlığında veya yokluğunda aktivitenin kalitatif olarak (aktivite var yada yok) belirlenmesinde kullanılabilir. Fakat farmakoforun var yada yok şeklinde tanımlanması, aktifliğin kantitatif ölçümü için yetersizdir. Örneğin Farmakofor var fakat aktiflik küçük ise, bileşik deneysel olarak inaktif şeklinde sınıflandırılabilir [49].

Reseptörün üç boyutlu yapısı bilinmediği durumlarda farmakofor tanımlaması, yeni farmakolojik ilaçların tasarımında bir anahtardır ve oldukça önemlidir. Farmakofor modelleri, reseptör yapıları deneysel olarak açıklanamadığı zaman veya açıklanması zor olduğunda reseptör-ligand etkileşimini açıklamada kimyacılar yardım eder. Farmakofor kavramı bilgisayar destekli ilaç tasarımında reseptör veya enzim ile etkileşen çeşitli moleküllerdeki genel üç boyutlu özelliklerin araştırılmasında kullanılır [50]. Farmakofor çoğunlukla, biyolojik aktivite sağlamak zorunda olan bir bileşiğin, fizikokimyasal (logP, ovality, hacim, yüzey alanı vb. gibi) geometrik (uzaklık, açı, torsiyon açısı, atomların farmakofor düzlemine uzaklığı ve açısı vb. gibi) ve elektronik (HOMO, LUMO, yükler, kimyasal sertlik, dipol moment, elektronegatiflik vb gibi) özelliklerinin kombinasyonlarını kapsayan bir grup özelliği olarak ifade edilir [48,51-55].

2. BÖLÜM

MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

Bu çalışmada:

1. Semiempirik ve Hartree-Fock hesaplamaları yapmak için Spartan 02, 06 ve 08 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 [56] 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. Metot

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

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 metottur [57]. 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 [8] ve her molekülün konformasyonel analiz ile seçilen tek bir konformeri için ETMC oluşturulur. ETMC, diyagonal elemanlarını atomik yük, polarlanabilirlik, HOMO-LUMO enerjisi gibi elektronik parametrelerin oluşturduğu bir matristir. Köşegen olmayan elemanlar, kimyasal olarak bağlı atomlar için bağ ile ilgili özellikleri (bağ derecesi, Wiberg indeksi, bağ enerjisi gibi) özellikleri ifade eder. ET metot, başlangıç olarak bileşikleri aktif ya da inaktif olarak sınıflandırır. ET metotta aktivite kantitatif olarak biliniyorsa incelenen seri belli bir aktivite değerinden itibaren ikiye bölünür. Bu değer üstündekiler aktif altındakiler inaktif olarak kabul edilir. Daha sonra aktiflerde bulunan ama inaktiflerde aynı kombinasyonda bulunmayan ortak özellikleri bulmak için aktif bileşiklerin matrisleri karşılaştırılır. Belirlenen ortak matris elemanlarına elektron-topolojik alt matris (ETSA) denir ve aktiviteden sorumludur. Bu metottaki temel amaç, belirli bir biyolojik aktiviteden sorumlu farmakofor grubu ortaya çıkarmaktır. Farmakoforun tespit edilmesi, biyoaktivitenin var ya da yok olduğunun belirlenmesi demektir. Bu şekilde farmakofor, herhangi bir nicel belirleme olmaksızın aktivitenin nitel olarak tahmin edilmesine (var,

yok) imkân sağlar. Fakat aktivitenin bu şekilde nitel olarak tahmin edilmesi pratik açıdan yetersiz olabilir. Örneğin farmakofor içermesine rağmen aktivitesi küçük olan bir bileşik deneysel olarak inaktif şeklinde sınıflandırılacaktır. Oysa inaktif olarak nitelendirilen bileşikler aktif olarak sınıflandırılan bileşiklere göre düşük de olsa aktivite göstermektedirler ve aktivitelerindeki bu düşüş moleküle bağlı olan süstitüentlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Aktivitenin nicel olarak tahmin edilmesi durumunda farmakofor kavramının deneysel açıdan değeri artacaktır.

2.2.2. Elektron Konformasyonel Metot

Temelini ET metodun oluşturduğu elektron-konformasyonel (EC) metot Bersuker ve arkadaşları tarafından farmakofor tanımlama ve biyoaktivite tahmini için geliştirilmiş bir metottur [12,58-60]. Bileşiklerin elektronik ve geometrik özellikleri içeren matrislerle temsil edilmesi ve tüm aktif bileşiklerde ortak olan farmakofora ait alt matrisin belirlenmesi her iki metotta da ortaktır. EC metotta bileşikler elektron konformasyonel uygunluk matrisiyle (ECMC), aktiviteden sorumlu grubu temsil eden atomlar ise elektron konformasyonel alt matris (ECSA) ile temsil edilir. EC metottaki farklılık ilgili bileşiklerin dikkate değer tüm konformerlerinin katkılarının ve farmakofor dışındaki atomik grupların aktiviteye etkisini kapsamaktadır. Farmakofor tanımlanmasında ET metotta her bileşiğin tek bir konformerini dikkate alınırken, EC metotta oda sıcaklığında en fazla bulunan tüm konformerlerin katkısı dikkate alınır. Bununla birlikte EC metot farmakofor tanımlamasında tüm konformerleri dikkate almasına rağmen biyoaktivite tahmininde sadece en düşük enerjili konformerini kullanmaktadır. EC metodun ikinci üstünlüğü ise farmakofor dışındaki grupların (AG ve APS) aktivite üzerindeki etkisinin nicel aktivite formülünde yer almasıdır. Böylece bu iki gelişme ile biyoaktivite tahmini nitel olarak kalmayıp nicel hale dönüşmüştür [61].

EC metoda göre farmakofor kavramı aşağıdaki üç özellik ile genişletilebilir:

- Farmakofor sadece atom benzerliği ile açıklanamaz. Çünkü elektronik özellikler farklı bileşiklerde farklı atomlar için aynı, aynı atomlar ise için farklı olabilir. Hem geometrik hem de elektronik özellikler belirli sınırlar içerisinde

bileşikten bileşiğe değişiklik gösterir ve aktivitenin büyüklüğü bu değişimin bir fonksiyonu olabilir.

- Farmakofor aktivite için gerekli şart olmasına rağmen tek başına yeterli değildir. Farmakofor varlığında bile molekülün aktivitesi APS (aktiviteyi azaltan grup) tarafından kısmen ya da tamamen azaltılabileceği gibi AG (aktiviteyi arttıran grup) tarafından da arttırılabilir.
- AG ve APS'nin etkileri, aktivitedeki katkılarını dikkate almak için parametrelerle ifade edilebilir. Farmakofora benzer olarak, ECMC'deki aynı elektronik ve geometrik özellikler ile AG ve APS grupları tanımlanabilir.

Daha sonra bu parametreler kullanılarak en küçük kareler minimizasyon işlemi yapıldığında, bu parametrelerin aktivitedeki ağırlıklarını temsil eden sabitler elde edilir. Enerjisinin ve sıcaklığın bir fonksiyonu olarak her konformerin ağırlığı ilave edildiğinde biyoaktivitenin nicel tahmini için bir formül elde edilir. Bu şekilde EC metot parametrize edilmiş AG ve APS gruplarının katkısı ile farmakofor kavramını aktivite tahmini için nitel bir araç olmaktan kurtamıştır.

2.2.2.1. Konformerler ve ECMC Matrislerinin Oluşturulması

EC metodunda öncelikle bileşiklerin konformerlerinin enerjileri değerlendirilir ve oda sıcaklığında popülasyonu yüksek olabilecek konformerler ayrılır. Daha sonra kuantum kimyasal metotlarla moleküllerin tüm konformerlerinin elektronik yapıları hesaplanır. Eğer enerjisi birbirine eşit ya da yakın olan birden çok konformer varsa bunlardan daha küçük enerjili olan tercih edilir, diğeri elimine edilir ve her molekül için elektron konformasyonel uygunluk matrisi (ECMC) oluşturulur. ET metodunda, her bir molekülü temsil eden ETMC için sadece en düşük enerjili olan temel hal (ground-state) konformeri dikkate alınırdı. Ancak EC metodunda, relatif enerji farkı 1.5 kcal/mol'den büyük olan konformerler silindikten sonra, geriye kalan düşük enerjili her bir konformer için ECMC matrisleri oluşturulur [12,59].

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.

Atomlar arasında bağ yok ise bu eleman atomlar arası mesafeyi verir. Böylece molekül hem elektronik hem de geometrik yapı özelliklerini içeren ECMC ile temsil edilmiş olur. ET metodunda atom yükleri yaygın olarak kullanılmıştır [62]. I.B Bersuker, EC metodu ile gerçekleştirdiği çalışmalarında atom yükleri yerine etkileşim indeks değerini kullanmıştır.

2.2.2.2. Farmakofor Tanımlama

Farmakofor çoğunlukla, kesin bir biyolojik aktivite sağlamak zorunda olan bileşiğin, kimyasal, yapısal ve fiziksel özelliklerinin kombinasyonlarını kapsayan bir grup özelliği olarak ifade edilir [60]. Reseptörün üç boyutlu yapısı bilinmediği durumlarda farmakofor tanımlaması, yeni farmakolojik ilaçların tasarımında bir anahtardır ve oldukça önemlidir. Farmakofor modelleri, reseptör yapıları deneysel olarak açıklanamadığı zaman veya açıklanması zor olduğunda reseptör-ligand etkileşimini açıklamada kimyacılar yardım eder.

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

Matrisleri karşılaştırmak için bileşik serisindeki istenilen yapı referans olarak seçilebilir. Çalışmalarda hangi bileşiğin hangi konformerinin referans olarak seçildiği belirtilmelidir. En basit yapıya sahip 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 (farmakofor) enantiyomerlerden birinde var ise, diğer enantiyomerde olmasını gerektirmez; eğer farmakofor 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 farmakofor, farklı bileşiklerin bir serisinde gözlemlenmiş biyolojik aktivitenin nedenini anlamak ve daha aktif bileşiklerin tasarımına yardımcı olmak için kullanılır.

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

ECMC'nin ETMC'ye göre diğer üstünlüğü de AG ve APS grupları [49,63] tanımlayarak hesaba katmasıdır. Bu grupların aktiviteye katkıları, farmakofor ile birlikte hesaplanmasıdır. Aslında farmakoforu bulunduran bir konformerdeki her bir atomun aktiviteye sayısal bir değer yansıtması söz konusudur ancak bu atomların incelen seri içinde molekül içinde bulunan en etkili olan parametreler göz önüne alınabilmektedir. EC metodunda farmakofor belirlenmesi, kuantum kimya hesaplamalarından elde edilen moleküler özelliklerin bilgisayarla matris haline getirilmesi ile kantitatif biyolojik aktivite tahmini ise regresyon analizi ve molekülün özelliklerinin değerlendirilmesi ile yapılır [49]. Bunun sonucu olarak farmakofor, 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 gruplarını belirlemek için, aktif bileşiklerin yapılarının üst üste çakıştırarak incelenmesi gerekir. Farmakofor, aktivite için gerekli olan minimum atom grubunu içerir. Bu minimum atom grubuyla birlikte diğer moleküler grupların varlığı aktiviteyi azaltabileceği gibi aktiviteyi arttıran özelliklere (hidrofobisite gibi) katkıda bulunabilir. Aktif moleküllerin incelenmesi göstermektedir ki bazen farmakofor grupta dikkate değer bir büyüme olmasına rağmen bu durum aktiviteyi etkilememektedir. Buna göre farmakoforu içeren ve aktiviteyi etkilemeyen en büyük atom grubu temel iskelet olarak adlandırılabilir.

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

Biyoalıcının yapısı biliniyorsa AG'nin katkısı en azından esas itibarıyla değerlendirilebilir. Fakat burada olduğu gibi biyoalıcı yapısının bilinmediği durumlarda durum daha karmaşıktır. Bu problemi çözmek için, farmakofor olduğu gibi bileşiklerin relatif aktivite değerleri ile yapısal ve elektronik parametrelerin istatistiksel karşılaştırılması yapılabilir. Farmakofor kavramında olduğu gibi AG grupları yapısal ve elektronik parametrelerle tanımlanır ve bunların aktivite üzerine etkisi minimizasyon işlemi ile ortaya çıkarılır [49]. Farmakofor atomlarından farklı olarak APS ve AG grupların parametreleri ve bunların sayısal değerleri bir bileşikten diğerine değiştiği gibi konformerden konformere de değişmektedir.

2.2.2.4. Aktivitenin Genel Formülü

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

$$A \sim e^{1.1)^{-S}} \quad (2.1)$$

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

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

Burada $a_{ni}^{(i)}$, (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.

$a_{ni}^{(i)}$ parametresinin seçimi önemlidir. Farmakofor için $a_{ni}^{(i)}$ parametresi atomik etkileşim indeksi, değerleri ve ECSA'dan elde edilen farmakofor atomları arasındaki mesafeler olarak alınabilir. APS gruplar için $a_{ni}^{(i)}$ parametresinin seçimi daha fazla kimyasal bilgileri gerektirir. APS parametreleri ise farmakoforun ve temel iskeletin dışında kalan pozisyonlarına göre belirlenen sterik faktörler olarak alınır. κ_j değerleri ilgili parametrenin birimine bağlı olarak farklı birimlerde değerler alır ve o parametre ile κ_j nin çarpımı birimsiz bir ifadedir. κ_j nin daha büyük değeri, hesaplanan biyoaktiviteye karşılık gelen parametrelerde daha etkilidir. Yani $\kappa_j>0$ ve $a_{np}^{(i)}<a_{ip}^{(i)}$ için aktivite bu bileşiklerde artar ve $a_{np}^{(i)}>a_{ip}^{(i)}$ ise azalır. $\kappa_j<0$ ise tam tersi doğrudur. Kısacası κ_j katsayısının mutlak değerinin büyüklüğü, aktivite üzerindeki etkiyi gösterir ve APS ve AG gruplarını üç boyutlu yapı içinde tanımlamak farmakofordan sonra ikinci derecede öneme sahiptir [49].

Konformasyonel analiz, bilgisayar destekli ilaç tasarımında genellikle oldukça karışık olarak görülen bir problemdir ve çoğunlukla organik yapılara sahip ilaç moleküllerinin birçok konformeri vardır. Bu nedenle bu problemi basitleştirmek için ilaç-biyoalıcı bağlanmasındaki enerji farklılıkları için, eşitlik 2.2 ile birlikte sıcaklığın ve enerjinin bir

fonksiyonu olarak her bir konformerin Boltzmann dağılımını hesaba katarak n. bileşik için aktivite genel formülünü aşağıdaki eşitlik halinde elde ederiz:

$$A_n = A_0 \frac{\sum_{i=1}^{m_e} \delta_{ni}[Pha] e^{-S_{ni}} e^{-E_{ni}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_e} e^{-E_{ni}/kT}} \quad (2.3)$$

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

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

Bu formülde sadece farmakofor bulunduran konformerler aktiviteye katkıda bulunur ve bu katkılar onların APS ve AG gruplarının etkilerine göre ağırlıklı olarak alınır ve enerji aktif konformasyonlardaki moleküllerin bağlı sayısına bağlıdır. Bu sayılar E_{ni} konformerin enerjisiyle hızla azalır. (E_{ni} de konformasyonun enerji değeri yaklaşık 2.8 kcal/mol ise tüm konformerler göz önüne alındığı zaman bu değer katkısı 0.01'den daha azdır.) [49]. Bu formülde A_0 sabittir ve bu değeri belirlemek için, çalışılan molekül setinden (eğitim seti) aktivitesi bilinen bir referans molekül (l) seçeriz ve bu molekül için aktiviteyi (A_l) aşağıdaki eşitlik ile hesaplarız.

$$A_l = A_o \frac{\sum_{i=1}^{m_l} \delta_{li}[Pha] e^{-S_{li}} e^{-E_{li}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_l} e^{-E_{li}/kT}} \quad (2.4)$$

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

$$A_n = A_l \frac{\sum_{i=1}^{m_l} e^{-E_{li}/kT} \sum_{i=1}^{m_n} \delta_{ni} [Pha] e^{-S_{ni}} e^{-E_{ni}/kT}}{\sum_{i=1}^{m_n} e^{-E_{ni}/kT} \sum_{i=1}^{m_l} \delta_{li} [Pha] e^{-S_{li}} e^{-E_{li}/kT}} \quad (2.5)$$

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

Bu problem molekül-biyoalıcı etkileşimlerinin bazı genel özelliklerini dikkate alarak çözülmüştür. İlk olarak, enzim katalizli reaksiyonlarda, reaksiyonun daha önceden dengede olduğu hesaba katılarak Boltzman dağılımı kullanılır. Önemli bir nokta da, önemli yoğunluktaki konformerlerin arasında 2-3 kcal/mol olan enerji farkından daha büyük olan substrat-enzim bağlanma enerjisidir (10-20 kcal/mol). Bu durumda ligandın en az bir konformerini farmakofora sahiptir ve diğer tüm konformerler enerji kazanmak ve resptöre bağlanmak için denge dönüşümüne uğrarlar [49].

Farmakofora sahip olan konformer P ile gösterilirse enerjisi E_{np} olur. (en düşük enerjili konformer $E_{n0}=0$ olarak gösterilir.) Farmakofora sahip birçok konformer varsa p biyoalıcıya en iyi bağlanandır ve genellikle en düşük E_{np} değerindedir. Reseptöre bağlandıktan sonra bağ yapmış durumdaki bu konformerin enerjisi $E_{np} + E'_{np} - \Delta$ olur. Burada E'_{np} APS ve AG grupların katkısı ve Δ molekül-biyoalıcı bağlanma enerjisidir. $\Delta > \delta$ olursa bu bağlanma en düşük enerjilidir. (Bkz. şekil.2.1.) Termal dönüşümden sonra diğer tüm konformerlerin enerjileri E_{np} ve dengede bağlanma enerjisi $E_{ni} - [\Delta - (E_{np} + E'_{np})]$ olur.

$$A_n = A_0 \frac{\sum_i \exp\left[\left(-E_{ni} + \Delta - E_{np} - E'_{np}\right)/kT\right]}{\sum_i \exp(-E_{ni}/kT)} = A_0 \exp\left[\left(\Delta - E_{np} - E'_{np}\right)/kT\right] \quad (2.6)$$

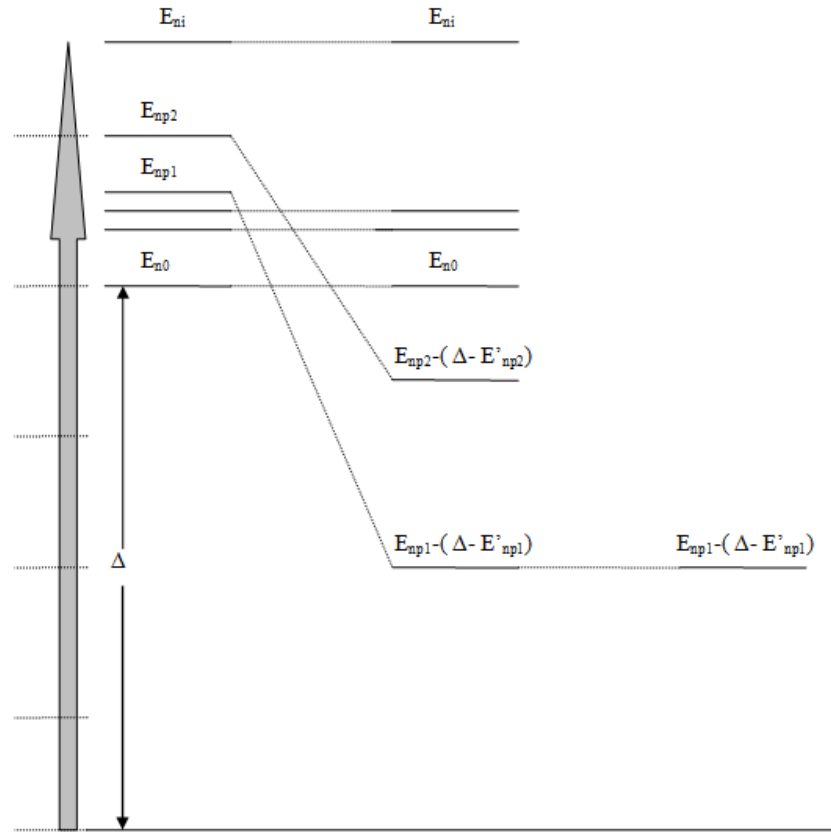
$\exp\Delta$ sabittir ve A_0 'a dâhil edilebilir. Yukarıdaki formülde $S_{np} = E'_{np} / kT$ eşitliği kullanılarak

$$A_n = A_0 e^{-E_{np}/kT} e^{-S_{np}} \quad (2.7)$$

eşitliğini yazabiliriz. Aktivitesi A_1 olarak bilinen, 1 referans bileşiği ile karşılaştırılarak A_0 belirlenir. Böylece eşitlik:

$$A_n = A_l e^{-(E_{np}-E_{lp})/kT} e^{-(S_{np}-S_{lp})} \quad (2.8)$$

haline dönüşür. Bu formül sadece, farmakofora sahip en düşük enerjili konformerin biyoaktivitesini tahmin etmek için kullanılır. Elde edilen bu son formül eşitlik 2.5'in basitleştirilmiş halidir. Çünkü eksponensiyal faktörden dolayı, $\exp(-E_{np}/kT)$, yüksek enerjili konformerler ihmal edilebilir. (oda sıcaklığında E_{np} değeri yaklaşık olarak 1.5 kcal/mol olduğu için $\exp(-E_{np}/kT)$ ifadesinin sayısal değeri yaklaşık 0.08 dir.) çoğu durumda farmakofor temel hal konformasyonunda bulunur. Bersuker eşitlik 2.5'de gösterilen formül kullanarak bir bileşiğin tüm konformerlerini hesaba katarak aktivite hesaplaması için algoritma geliştiremediğinden dolayı sadeleştirilmiş formül olan ve en düşük enerjili bir konformeri hesaba katan eşitlik 2.8'i kullanmıştır. Diğer konformerlerin inaktif pozisyonda olduğunu kabul etmiştir. Bu çalışmanın en zor kısmını k_j değerlerini hesaplama kısmı oluşturmaktadır. Bersuker çalışmalarında cross-validation yöntemlerinden olan leave one out metodunu kullanarak en uygun kappa sayısını ve değerini hesaplama yoluna gitmiştir [49]. Molekül setindeki bileşiklerin bilinen deneysel aktiviteleri kullanılarak yukarıdaki formül çözülür ve hesaplanan aktivite değeri, A_n^{calc} , deneysel aktivite değeri, A_n^{exp} , ve M molekül sayısı olmak üzere, $\sum_n^M |A_n^{\text{calc}} - A_n^{\text{exp}}|^2$ fonksiyonu üzerinden en küçük kareler yöntemi kullanılarak değişken k_j katsayıları elde edilir. Bu yolla elde edilen k_j ile aktiviteleri bilinmeyen aynı tür başka bileşikler için aktivite tahmini yapılabilir. Bağlı durumda olmayan yani serbest haldeki ilaç molekülünün (substrat) konformerlerinin ve bağ yapmış ilaç-biyoalıcı yapısının enerji karşılaştırmaları şekil 2.1'de verilmiştir.



Şekil 2.1. Serbest haldeki ilaç molekülünün konformerlerinin ve bağ yapmış ilaç-biyoalıcı yapısının enerji karşılaştırmaları

Δ , farmakofordan dolayı SE bağlanmasının enerji farkıdır ve E'_{np} ise APS ve AG gruplarından dolayı bağlanma enerjisindeki azalmadır. Bağlanma ve dönüşümden sonra yani 300 K de E_0 yerine $-\Delta + E_{np} + E'_{np}$ eşitliği kullanılır [49].

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

2.2.3. Optimizasyon ve Genetik Algoritma

Optimizasyon; bir problemde belirli koşullar altında mümkün olan alternatifler içinden en iyisini seçmektir. Optimizasyon QSAR modellemesinde temel konulardan biridir ve model kurmak için gerekli olan parametrelerin seçiminde önemli bir rol oynamaktadır. Modellemede önemli olan nokta minimum sayıda parametre kullanarak tahmin gücü yüksek bir model geliştirmektir. Bu nedenle çok sayıda parametre içerisinde en iyi alt set seçilmelidir. Parametre seçimi için adimsal regresyon, geri eliminasyon ve ileri seçim gibi istatistiksel yöntemler bulunmasına rağmen bu metotlar genellikle doğrusal

regresyon modelleri ile sınırlı olup, güven aralığını hatalı bir şekilde daraltması ve regresyon katsayılarında hatalara neden olması gibi birçok sınırlamalara sahiptir. Bu sınırlamalardan dolayı parametre seçiminde optimizasyon algoritmalarından faydalanılır.

QSAR modellemelerinde yaygın olarak kullanılan optimizasyon yöntemlerinden birisi olan genetik algoritma, doğal seçim ilkelerine dayanan bir arama ve optimizasyon yöntemidir. Temel ilkeleri John Holland tarafından ortaya atılmıştır. Genetik algoritmaların, fonksiyon optimizasyonu, çizelgeleme, mekanik öğrenme, tasarım, hücresel üretim gibi alanlarda başarılı uygulamaları bulunmaktadır. Geleneksel optimizasyon yöntemlerine göre farklılıkları olan genetik algoritmalar, parametre kümesini değil kodlanmış biçimlerini kullanırlar. Olasılık kurallarına göre çalışan genetik algoritmalar, yalnızca amaç fonksiyonuna gereksinim duyar. Geniş arama algoritmalarının aksine, genetik algoritmalar en iyiyi seçmek için tüm farklı durumları üretmez. Yani çözüm uzayının tamamını değil belirli bir kısmını tararlar. Böylece, etkin arama yaparak çok daha kısa bir sürede çözüme ulaşırlar [64]. Diğer bir önemli üstünlükleri ise çözümlerden oluşan popülasyonu eş zamanlı incelemeleri ve böylelikle yerel en iyi çözümlere takılmamalarıdır. Ayrıca şartlara uyum sağlayabilir. Bunun anlamı, önceden hiç bilgisi olmamasına karşın, olayları ve bilgiyi öğrenme ve toplama yeteneğine sahip olmasıdır. Genetik algoritmalar, sağlam ve gerçek problemlere hızla uygulanabilen arama metotlarıdır. Bununla birlikte genetik algoritmalar büyük bilgisayarlar ve dağıtık sistemlerin imkânlarını kullanabilmek için kolaylıkla paralelleştirilebilirler. Ayrıca genetik algoritmaların farklı optimizasyon yöntemleri ya da istatistiksel tekniklerle birleştiği hibrid sistemler daha güçlü modelleme araçlarını oluşturarak karmaşık problemlerin çözümünde kullanılmaktadırlar.

2.2.3.1. Genetik Algoritmanın Temel Teoremi ve Kavramları

Genetik algoritmalar, biyolojik süreci modelleyerek fonksiyonları optimize eden evrim algoritmalarıdır. Bir problemin çözümü evrimsel süreç kullanılarak çözülmektedir. Genetik algoritmanın çözmesi istenilen problemin her bir mümkün çözümüne kromozom denir. Bir kromozomun elemanlarından her birisi çözümün bir özelliğini göstermektedir. Bunlara da “gen” adı verilmektedir. Problemin en iyi çözümünü aramak için kullanılan ve rastgele olarak belirlenmiş başlangıç çözüm setine popülasyon denir. Tamamen rastgele olarak seçilmiş olan bir popülasyonla çözüme başlamanın en iyi yol

olduğu düşünülmektedir. Eğer kromozom sayısı az olursa GA çözüm aranan uzayın ancak bir kısmını gezebilir ve çaprazlama için fazla bir seçeneği yoktur. Kromozom sayısı çok fazla olursa genetik algoritma çok yavaş çalışır. Araştırmalar belli bir noktadan sonra popülasyon sayısını artırmanın bir yararı olmadığını göstermiştir. Kromozomların ne kadar iyi bir çözüm verdiğini uygunluk fonksiyonu (fitness function) ile hesaplanır. Uygunluk fonksiyonu, tasarımın veya parametre değerinin ne kadar iyi olduğunu gösterir ki, bunun için mantıklı bir uygunluk fonksiyonunun modelleme sırasında seçilmesi önemli bir aşamayı temsil eder. Algoritma popülasyon adı verilen ve kromozomlarla temsil edilen bir çözüm kümesi ile başlamaktadır. Bir popülasyondaki çözümler yeni popülasyon üretilmesinde kullanılmaktadır. Bu işlem, yeni popülasyonun eskisinden daha iyi olacağı umuduyla yapılmaktadır. Yeni çözümler (yavru) üretmek için alınan çözümler uygunluklarına (fitness) göre seçilmektedir. Daha uygun olan, tekrar üretim için daha fazla şansa sahiptir. Bu süreç belli bir durum (örneğin belli sayıda toplum veya en iyi çözümün gelişmesi) karşılanana kadar tekrar edilmektedir.

Genetik algoritma parametre seçimi için kullanıldığında, her kromozom ilgili problem için olası bir çözüme karşılık gelen ve araştırılan parametre havuzundan seçilen parametre setini temsil eder. Bunun uygunluk fonksiyonu (fitness function) ise türetilen QSAR modelinin tahmin yeteneğini temsil eder.

2.2.3.2. Genetik Algoritmanın Temel Adımları

1. Başlangıç: Genetik algoritmanın ilk basamağı başlangıç popülasyonunu oluşturmaktır. Kullanıcının tanımlayacağı sayıda kromozomdan (alt parametre seti) oluşan rastgele popülasyon oluşturulur (problemin olası çözümleri). Kromozomun yani alt parametre setinin büyüklüğü kullanıcı tarafından belirlenir.

2. Uygunluk: Popülasyondaki her x kromozomu için $f(x)$ uygunluk değeri hesaplanır ve değerlendirilir. Bulunan uygunluk değerleri dizilerin çözüm kalitesini gösterir. Parametre seçiminde ise bu işlem, her alt parametre seti için bir model oluşturulmasına ve oluşturulan modellerin kalitesinin uygunluk fonksiyonu ile değerlendirilmesine karşılık gelir. Uygunluk fonksiyonu mevcut problemin doğasına bağlıdır. Her kromozomun uygunluğu değerlendirildikten sonra popülasyon derecelendirilir. Bir

çözümün uygunluk değeri ne kadar yüksekse, yaşama ve çoğalma şansı o kadar fazladır ve bir sonraki kuşakta temsil edilme oranı da o kadar yüksektir.

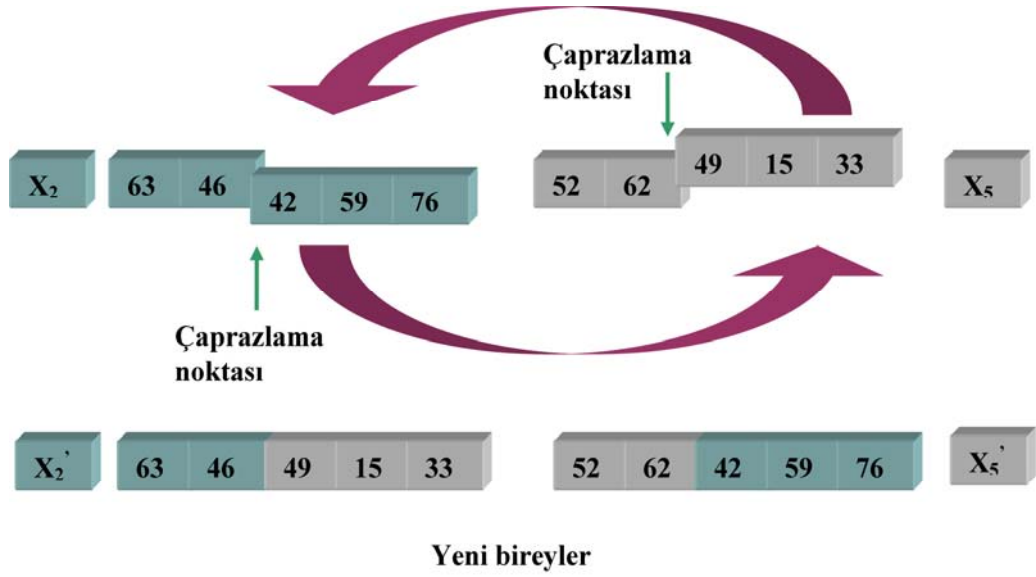
3. Yeni popülasyon: Aşağıdaki adımlar izlenerek yeni popülasyon üretilir:

a. Seçim: Popülasyondan uygunluklarına göre iki birey seçilir. Uygunluk değeri yüksek olanın seçilme şansı daha fazladır.

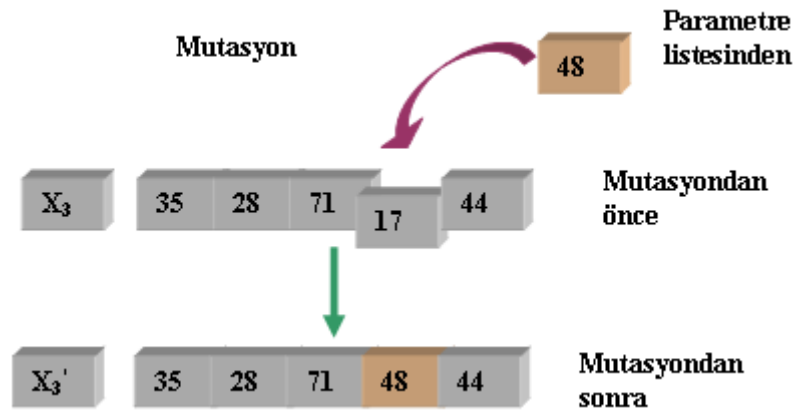
b. Çaprazlama: Seçim sonrası belli bir olasılıkla kromozomların ikili olarak eşleşmesi ve rastgele belirlenen bir noktanın sağ tarafındaki genlerinin karşılıklı olarak değiştirilmesi sonucu çaprazlama işlemi gerçekleştirilmiş olur. İki kromozomdan iki adet yeni kromozom üretilmektedir. Bir önceki kuşaktan daha iyi niteliklere sahip yeni kromozomlar elde etmek amacıyla çaprazlama yapılır. Eğer çaprazlama yapılmazsa, yavrular önceki bireylerin tıpatıp aynısı olacaktır. Çözüm uzayından kaç adet kromozomum çaprazlanacağı önceden belirlenen çaprazlama oranına göre belirlenmektedir. Eğer iki kromozom yüksek uygunluk değerine sahipse, bu kromozomların belirli kısımları uygunluk derecesini daha fazla etkilemektedir. Bu nedenle bu iki kromozom çaprazlandığında elde edilecek yeni bireylerin önceki bireylerinkine eşit ya da daha yüksek uygunluk derecesine sahip olmaları beklenir. Şekil 2.2’de parametre listesinden seçilerek oluşturulmuş, beş elemanlı iki alt parametre setinin (X_2 ve X_5) çaprazlaması görülmektedir. Çaprazlama sonucu oluşan bireyler X'_2 ve X'_5 ile gösterilmektedir.

c. Mutasyon: Yeni çözümleri aramanın kolaylaştırılması ve aramanın yönünü değiştirmek amacı ile bir kromozomun bir elemanının (gen) değiştirilmesi işlemidir. Yani bir parametre alt setindeki parametrelerden birinin yerine parametre havuzundan rastgele seçilen yeni bir parametre eklenir. Mutasyon sonucu oluşan yeni parametre alt seti, yeni popülasyona eklenir. Şekil 2.3’de X_3 mutasyondan önce olası çözümlerden birine karşılık gelen bir parametre alt setini, X'_3 ise mutasyon işleminden sonra elde edilen parametre alt setini göstermektedir. Mutasyon oluşan yeni çözümlerin önceki çözümü kopyalamasını önlemek ve sonuca daha hızlı ulaşmak amacıyla yapılır. Toplulukta çeşitlilik yaratabilmek, çaprazlama sonucunda kaybolabilen iyi özellikleri geri kazanabilmek ve genel en iyiye ulaşabilmek için bireylerdeki belli bir oranda değişime uğratılmaktadır.

d. Kabul: Yukarıdaki işlemlerle oluşan birey, yeni popülasyona eklenir.



Şekil 2.2. Genetik algoritmada çaprazlama



Şekil 2.3. Genetik algoritmada mutasyon

4. Değiştir: Yeni kromozomlara yer açmak için mevcut popülasyon, yeni popülasyonla yer değiştirilir. Eski kromozomlara çıkartılarak sabit büyüklükte bir popülasyon sağlanır. Yeni popülasyon algoritmanın tekrar işlenmesinde kullanılır.

5. Test: Genetik algoritma defalarca çalıştırılarak çok sayıda popülasyon oluşturulur. Eğer bitiş durumu sağlandıysa, algoritmanın sona erdirilir ve son popülasyondaki en iyi çözüm sunulur. Çünkü popülasyonların hesaplanmasında en iyi bireyler saklanmıştır.

6. Döngü: Adım 2'ye gidilir.

Genetik algoritmanın kontrol parametreleri; çaprazlama oranı, mutasyon oranı, popülasyon büyüklüğü, seçim, kodlama (encoding), çaprazlama ve mutasyon tipi gibi genel parametrelerdir. Çaprazlama oranı yüksek olmalıdır. Buna karşılık mutasyon oranı çok düşük olmalıdır. Çok büyük popülasyon büyüklüğü genellikle genetik algoritma değerini arttırmaz (Çözüm bulma hızı anlamında). En uygun popülasyon büyüklüğü yaklaşık olarak 20-30 olmalıdır, bununla birlikte bazen 50-100 daha iyi sonuç verebilir. Seçim için genellikle rulet tekerleği kullanılır, bunun yanı sıra rank seçimi, kararlı durum (steady state) ve elitizm gibi seçim yöntemleri de kullanılmaktadır.

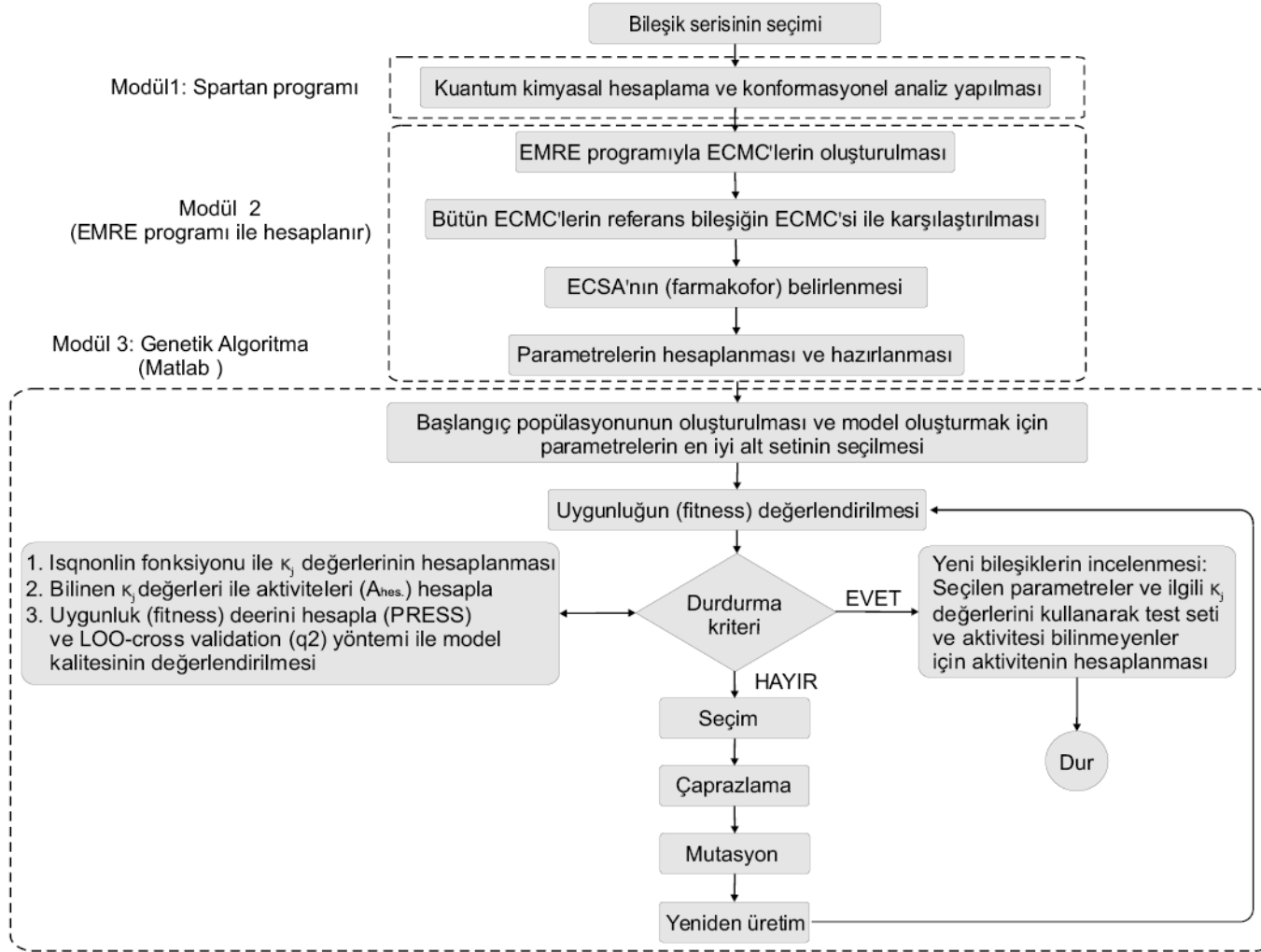
2.2.4. EC Metot ve Genetik Algoritmanın Melezleşmesi: Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu

Bu çalışmada farmakofor tanımlama ve biyoaktivite tahmini için EC metot ile genetik algoritmayı birleştiren ve yeni bir melez 4D-QSAR yaklaşımı olan elektron konformasyonel-genetik algoritma (EC-GA) metodu [65,66] kullanılmıştır. EC-GA metodu, farmakofor belirlenmesi ve biyoaktivite hesaplanmasında kullanılan aktivite denklemi için EC metodun esaslarını kullanırken, aktiviteye etki eden en iyi parametre alt setinin belirlenmesinde genetik algoritmadan faydalanmaktadır.

EC metotta farmakofor grubu belirlenirken serideki bileşiklerin bütün konformerleri dikkate alınırken, aktivite hesaplamalarında hesaplama zorluğu ve uygun bir yöntemin bulunmamasından dolayı farmakofora sahip en düşük enerjili konformer dikkate alınmaktadır. Böyle basitleştirici bir varsayım molekülleri temsil eden enerji olarak kabul edilebilir konformerler için, AG ve APS gruplarının geometrik ve elektronik özelliklerinin dağılımını ortaya çıkarmakta yetersiz olabilir. Biyolojik aktivite moleküler konformasyonların bir fonksiyonu olduğu için, bileşikler Boltzmann popülasyonları ile ağırlıklı konformerlerin bir toplamı olarak ele alınmalıdır. EC metottan farklı olarak EC-GA metodunda hem farmakofor belirlenmesinde hem de biyoaktivite tahmininde bileşiklerin enerji olarak mümkün olan bütün konformerleri dikkate alınmaktadır ve aktivite formülünde kullanılmaktadır. Bu nedenle bir 4D-QSAR yöntemidir. Tüm konformerlerin kullanılmasına bağlı olarak hesaplama süresini arttırmaktadır. Konformer sayısına bağlı olarak artan süreyi azaltmak için hesaplama zorluğunun üstesinden gelmekte oldukça etkili bir uygulama olan paralel genetik algoritma kullanılmıştır. Parametreler, her bileşiğin her bir konformeri için EMRE

programıyla dikkatli bir şekilde hazırlanmıştır. EMRE programı geometrik, kuantum-kimyasal, elektrostatik ve termodinamik olmak üzere yaklaşık 1000 parametre hazırlayabilmektedir.

Aktivite denkleminde $a_{ni}^{(j)}$ parametreleri bilinmediği için bir parametre seçim metodu kullanılmalıdır. Modelin doğru tahminlerde bulunması ve over-fitting riskini en aza indirmek için parametre seçim işlemi dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmelidir. Parametrelerin otomatik olarak seçilmesini sağlamak üzere Matlab ortamında genetik algoritma kodları yazılmıştır. Her parametreye karşılık gelen κ_j değerlerini elde etmek üzere, Matlab araç kutusunda yer alan lsqnonlin fonksiyonu ile parametreler kullanılarak eşitlik 2.2 çözülür. Parametreler ve κ_j değerlerini belirlendikten sonra oluşturulan QSAR modelinin kalitesini değerlendirmek için bileşiklerden birini sırasıyla dışarıda bırakarak çapraz doğrulama (leave-one-out cross validation) yapılmıştır. Çalışmada izlenen adımlar ve hangi aşamalarda hangi programların kullanıldığı şekil 2.4’de gösterilmiştir. 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 hazırlanması, çalışma grubumuz tarafından geliştirilen EMRE programıyla gerçekleştirilmektedir. Modül 3 ise κ_j değerlerinin hesaplanması, aktiviteye etki eden iyi parametre alt setini belirlenmesi ve aktivite hesaplaması için Matlab 7.0 paket programında genetik algoritma optimizasyon tekniğinin kullanımı kapsamaktadır.



Şekil 2.4. İlaç tasarımında EMRE yazılım sisteminin adımları

2.2.4.1. EMRE Yazılım Sisteminin Geliştirilmesi

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

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

- 1. Program analizi;

A Program amaçlarının saptanması: Çözülmek istenen problemin açık tanımı yapılmalıdır. Yazılması gereken programın hedefleri saptanmalıdır.

B Girdilerin saptanması: Programa veri olarak neler girileceği belirlenmelidir.

C Çıktıların saptanması: Program çıktılarının neler olacağı belirlenmelidir. Raporlar, grafikler ekranda görüntülenebilir veya yazıcıdan bastırılabilir.

D İşlemlerin tanımlanması: Programa girilen verinin çıktıya dönüştürülürken yapılması gereken işlemler tanımlanmalıdır.

E Program gerçekleştirme yapılabilirliğinin araştırılması: Programın gerçekleştirilmesi için bütçenin durumu, süresi, eleman yeterliliği gözden

geçirilmelidir.

F Analizin belgelenmesi: Programın hedefleri, girdisi, çıktısı ve gereken işlemler, daha sonra başvuru amacıyla belgelenmelidir.

- 2. Program tasarımı; Program tasarımı, iki aşamadan oluşur.

A ilk aşamada, program mantığı belirlenerek sıradüzen diyagramı (hierachy chart) hazırlanır.

B Daha sonra, ayrıntılı tasarım yapılarak, program, sözdekod (pseudocode) veya akış diyagramı (flowchart) yollarından biriyle açıklanır. Ayrıntılı tasarımda, sırasal, koşul, döngü gibi çeşitli kontrol yapıları kullanılır.

- 3. Program kodlanması Çoğu kişi, kodlamayı programlama olarak sanırlar. Ancak kodlama, programlama aşamalarından yalnız biridir. Şu aşamalardan oluşur:

A Programlama dili seçimi: Yüzlerce programlama dili vardır. Bütün diller her amaca uygun değildir. Bazı diller matematiksel işlemler için, bazıları veritabanı yönetimi için daha uygundur. Bu dillerden, programın amacına uygun olanı veya kurumda yaygın olarak kullanılanı, programlama yapmak için seçilir.

B Programın yazılması: Program bilgisayar kullanılarak seçilen programlama dilinin kurallarına göre yazılır. Program, daha sonra üzerinde başka programcıların değişiklik yapmasına olanak tanıyacak şekilde kolay anlaşılır ve açıklayıcı olmalıdır.

- 4. Program testi Programı yazanlar kodlama sırasında hata yapabilirler. İki tür hata vardır: sözdizimi (syntax) ve mantık (semantic veya logic).

A Sözdizimi hatası, seçilen programlama dilinin kurallarına uyulmamasıdır.

B Mantık hatası, programın istenen işlevi gerçekleştirmemesi veya yanlış olarak gerçekleştirmesidir. Program testi sırasında program, sözdizimi ve mantık hatalarından temizlenir. Hataların temizlenmesi (debug) için çeşitli yöntemlerden bir ya da bir kaç tanesi kullanılabilir: Masabaşı inceleme: Programcı, program kodlarını kontrol ederek sözdizimi veya mantık hatalarını düzeltmeye çalışır. Ayrıca mantık hatalarını bulmak için, örnek verinin program komutları tarafından nasıl işlendiği el veya hesap makinesi ile takip ederek doğru sonuçlar elde edip etmediğini bulmaya çalışır. Derleyici programı:

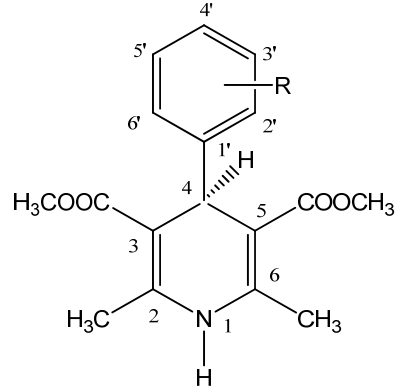
programlar, Derleyici program tarafından makine diline çevrilip çalıştırılır. Program çalıştırılmadan önce, programın sözdizimi hatasının olmaması gerekir. Derleyici program, sözdizimi hatalarının bulunmasına yardımcı olur. Gerçek veriyle çalıştırma (alfa testi): Programın bütün sözdizimi hataları temizlendikten sonra, mantık hatası olup olmadığı araştırılır. Bunun için çıktısı bilinen girdiler verilerek programın doğru sonuçlara ulaşp ulaşmadığına bakılır ve mantık hataları düzeltilir.

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

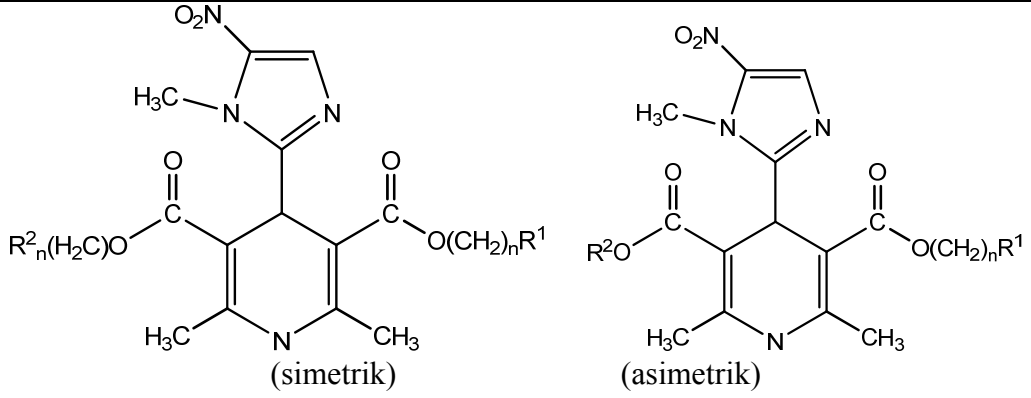
2.2.4.2. Adım 1: Bileşik Serisinin Seçimi

QSAR analizinde deneysel verilerin hem doğru hem de kesin olması anlamlı bir model geliştirmek için şarttır. EC-GA yönteminin farklı bileşik serilerine uygulanabilirliğini kontrol etmek amacıyla çalışmada üç farklı bileşik sınıfına (1,4-dihidropiridin, artemisinin ve triazolpiridinoksazol) ait 4 farklı bileşik serisi kullanılmıştır. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin [67], nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin [68-72], artemisinin [73] ve triazolpiridinoksazol [74] türevlerine ait temel iskeletler tablo 2.1’de verilmiştir.

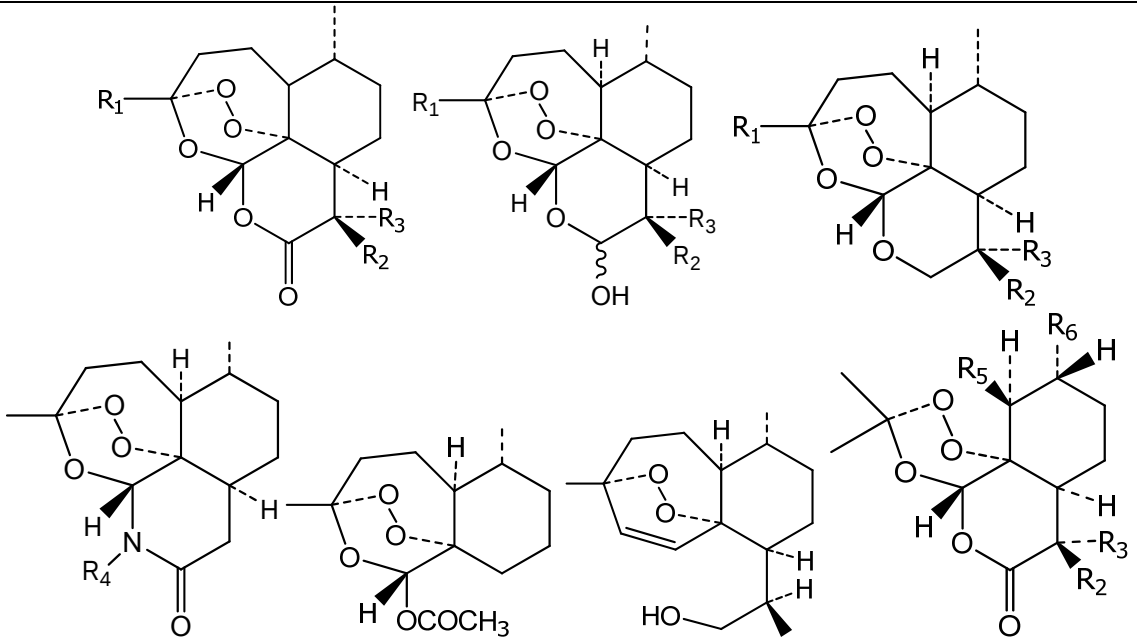
Tablo 2.1. 1,4-dihidropiridin, artemisinin ve triazolpiridinoksazol serilerine ait temel iskeletler



Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin

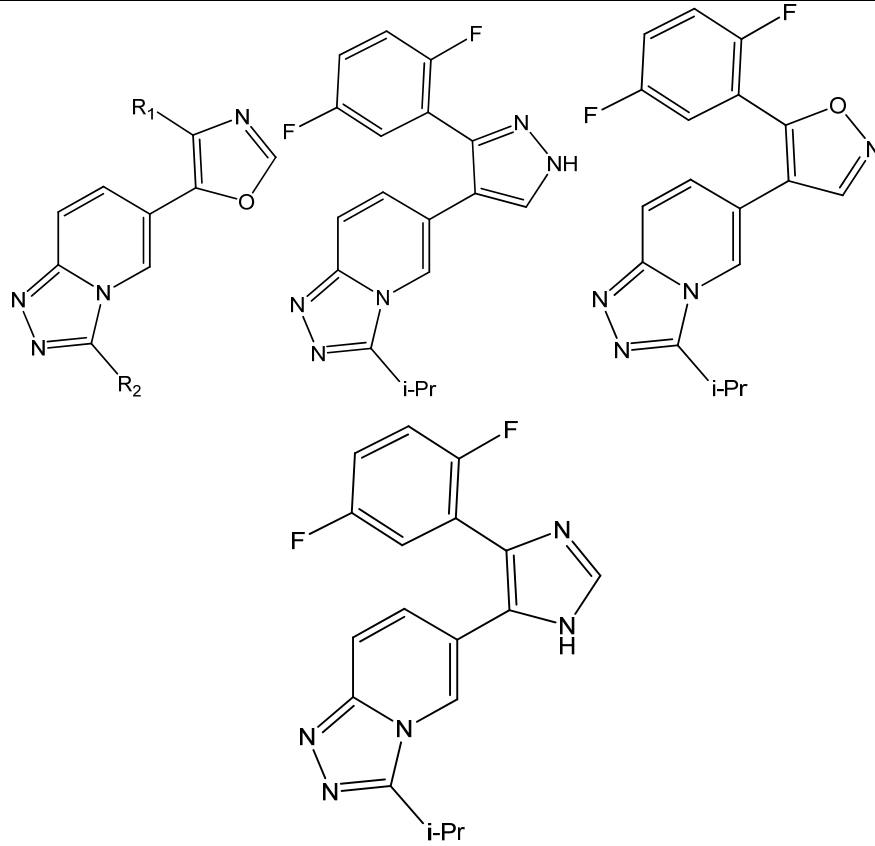


Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin



Artemisinin türevleri

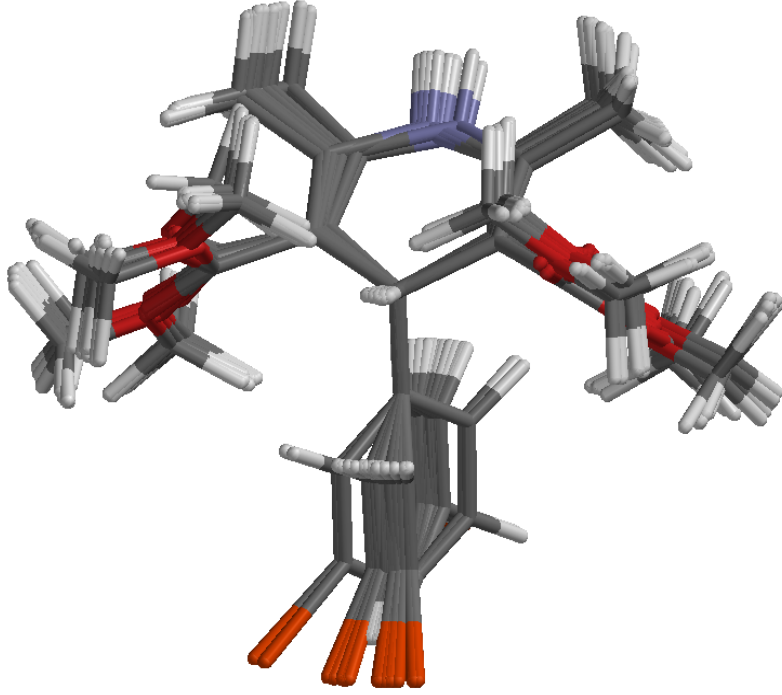
Tablo 2.1 (devamı)



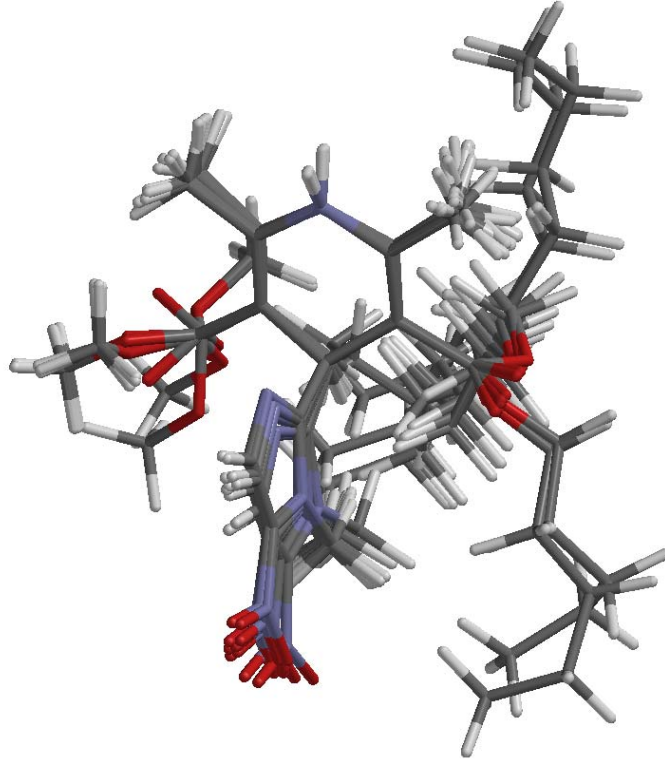
Triazolpiridinoksazol türevleri

2.2.4.3. Adım 2: Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ve Konformasyonel Analiz

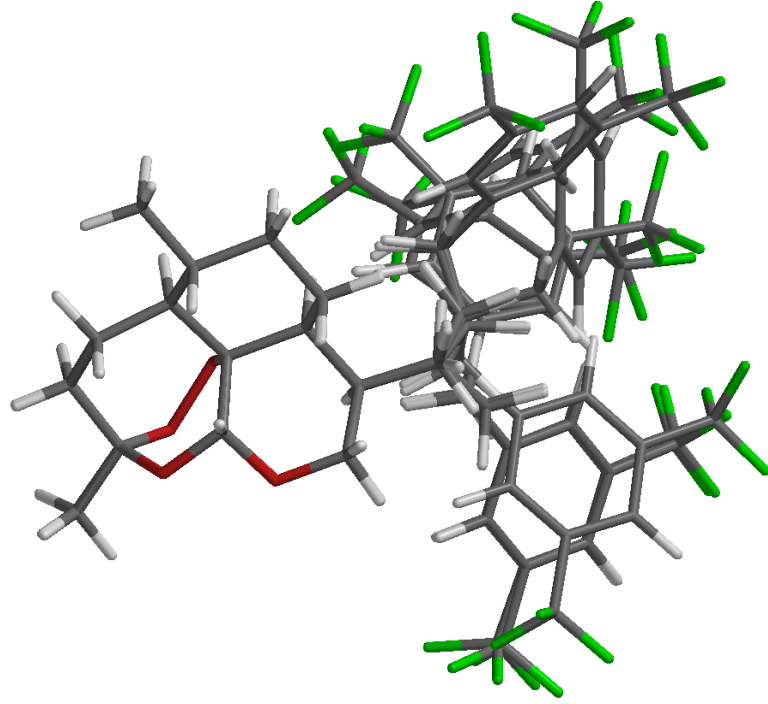
Spartan programı ile bileşiklerin üç boyutlu yapıları çizilmiş ve semi-empirik PM3/Hartree-Fock metotlarıyla kuantum kimya hesaplamaları yapılarak bileşikler optimize edilmiş, konformasyonel yapıları çıkartılmıştır. Boltzmann dağılımına göre herhangi bir bileşik için, enerji olarak bulunabilmesi mümkün 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 elimine edilmiştir. Ayrıca sanal frekansa sahip konformerler de geçiş haline karşılık gelmesinden dolayı elenmiştir. Kalan konformerler en düşük enerjili konformer temel alınarak üst üste çakıştırılmıştır. Aynı yapıya sahip olan konformerlerden enerjisi daha yüksek olan silinmiştir. Şekil 2.5-2.8'de sırasıyla 1,4-dihidropiridin (A ve B), artemisinin ve triazolpiridinoksazol türevleri için üst üste çakıştırma işlemi gösterilmiştir.



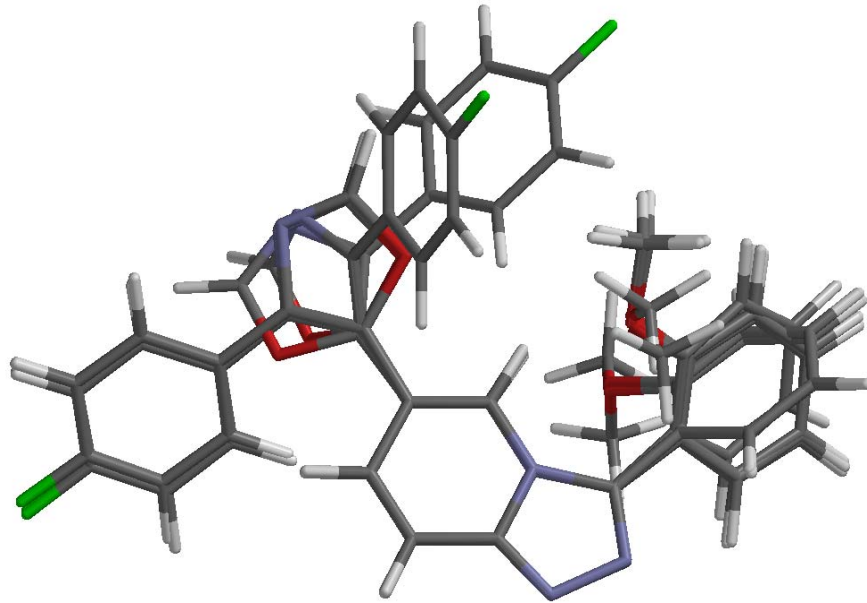
Şekil 2.5. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 1. bileşiğe ait 35 konformerin üst üste çakıştırılması



Şekil 2.6. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 72. bileşiğe ait 10 konformerin üst üste çakıştırılması



Şekil 2.7. Artemisininin serisinde 43. bileşiğe ait 8 konformerin üst üste çakıştırılması



Şekil 2.8. Triazolpiridinoksazol serisinde 51. bileşiğe ait 8 konformerin üst üste çakıştırılması

Yukarıda bahsedilen işlemler doğrultusunda 1,4-dihidropridin serisindeki 72 nolu referans bileşiği için konformasyonel analiz ve eliminasyon sonunda kalan 10 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. 1,4-dihidropridin serisindeki 72 nolu referans bileşiğe ait 10 adet konformeri için bağıl enerji ve Boltzmann değerleri

Konformer No.	rel. E (kcal/mol)	Boltzmann Dist
1	0.0000	0.499
2	1.0243	0.089
3	1.1423	0.073
4	1.1767	0.068
5	1.3606	0.050
6	1.3618	0.050
7	1.4137	0.046
8	1.4150	0.046
9	1.4910	0.040
10	1.5061	0.039

Bir bileşik serisi için genel olan üç boyutlu yapısal özellikleri ortaya çıkarmak için en kolay yol üst üste çakıştırma (süperimpozisyon) işleminin uygulanmasıdır. Topolojik analoglar ele alındığında üst üste çakıştırma işlemi bellidir. Fakat kimyasal olarak ilişkili olmayan yapılar karşılaştırıldığında bu açık değildir. Üç boyutta ortak stereokimyasal özellikleri paylaşan farklı moleküllerin nasıl benzer biyolojik aktivite ortaya koyduklarını gösteren çeşitli terapötik alanlarda kapsamlı analizler yapılmıştır. Bu ise yeni kılavuz bileşiklerin rasyonel tasarımında üç boyutlu farmakoforik modellerin gelişmesine yol açmıştır. Molekül yapıları genellikle atomik pozisyonlarının temel alınmasıyla düzene sokulmuştur.

Eliminasyon işleminden sonra bileşiklerin kalan tüm konformerleri için birer Spartan.txt dosyası oluşturulmuştur. Bundan sonraki adımlarda, çalışma grubumuz tarafından yazılan ve geliştirilmesi devam eden programlar kullanılmıştır.

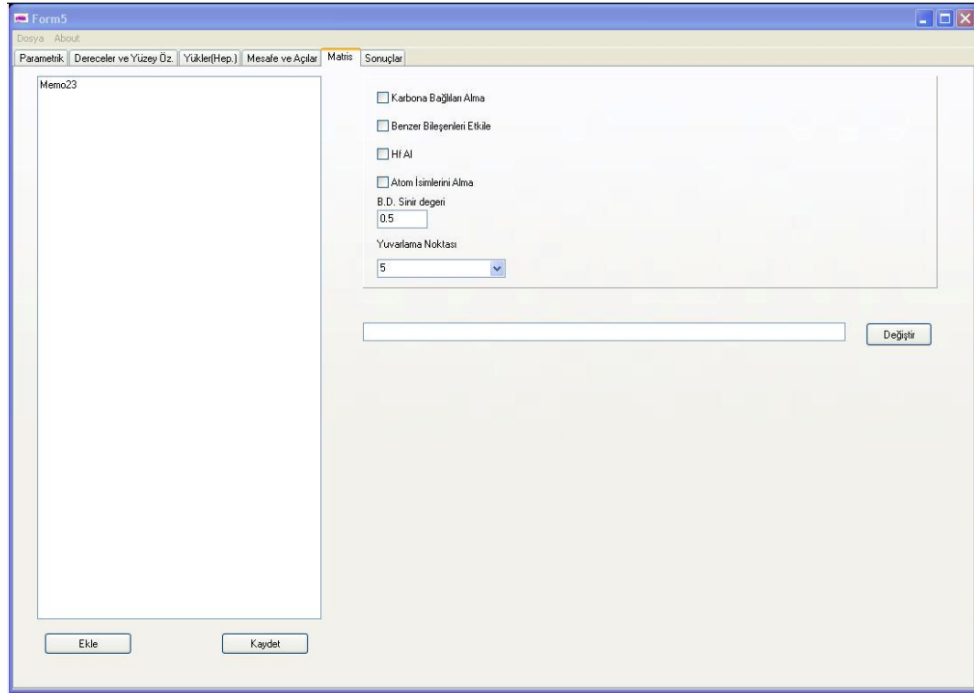
2.2.4.4. Adım 3: ECMC'lerin Oluşturulması

Bir önceki adımda kaydedilen *.txt dosyalarındaki bilgiler içerisinde atomik yükler ve kartezyen koordinatları, moleküle ait enerjiler elektron konformasyonel matrislere dönüştürüldü. Bu matris değerleri, moleküllerin karşılaştırma ile aktif fragmentinin bulunması için kullanıldı. Moleküler özelliklerin (sterik durum, elektrostatik potansiyel ve hidrofobisite gibi) üç boyutta göz önüne alınması, aktif ve inaktif bileşikler arasındaki benzerlikler ve farklılıkları belirlemek için ilk adımdır.

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

Şekil 2.9'da ECMC üç boyutlu olarak gösterilmiştir. Her bir matris küçük alt birimlerden oluşmuştur ve bu alt birimler moleküldeki atomların atomik özelliklerini ya da atomlar arasındaki özellikleri temsil etmektedir. Matrislerdeki sütun/satır sayıları moleküldeki atom sayısına (n) karşılık gelmektedir. Matrislerin dikey tabakalardan oluştuğu düşünülürse her bir tabaka bileşiğin farklı bir konformerine karşılık gelmektedir. Böylece her bir bileşik için o bileşiğin konformer sayısı (k) kadar tabaka olacak ve her bir tabakada moleküldeki atomlara ait özellikler yer alacaktır. Bu şekilde serideki her bir bileşik için benzer bir matris oluşturulmuştur.

Çalışma grubumuz tarafından geliştirilen EMRE programı ile 1,4-dihidropiridin, artemisinin ve triazolpiridinoksazol türevi bileşiklerin her bir konformeri için ECMC hazırlanmıştır.



Şekil 2.11. EMRE programına ait “Matris” sekmesi

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

Tasarımdaki bir sonraki adımda; her bir seri için en yüksek aktiviteli bileşiğin en düşük enerjili konformeri referans olarak alınır ve diğer bileşiklerin en düşük enerjili konformerleri ile belirli tolerans aralığında (ya da bağlı tolerans aralığında) karşılaştırarak yüksek aktiviteli bileşiklerin hepsinde bulunan fakat düşük aktiviteli bileşiklerde olmayan ortak matris elemanları belirlenir.

Öncelikle 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 $n \times n$ '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 [8,75]. Genellikle 0.6'dan büyük değerleri yeterli olarak kabul edilmiştir.

$$P_a = (n_1 + 1) / (n_1 + n_3 + 2), \quad (2.9)$$

$$\alpha_a = (n_1 * n_4 - n_2 * n_3) / (N_1 * N_2 * N_3 * N_4)^{1/2}, \quad (2.10)$$

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 ve şu an geliştirilmeye çalışılan bir program ile 1,4-dihidropiridin (A ve B), artemisinin ve triazolpiridinoksazol serileri için farmakoforu temsil eden ECSA belirlenmiştir. ECSP programı ile alt matris belirleme işleminde süreyi en aza indirmek ve boyutu çok büyük olan matrislerle hesaplama yapabilmek için program paralel hale getirilmiştir. Böylece hesaplama yapılırken bilgisayarın tüm işlemcileri aynı anda kullanılabilir. Yani 4 işlemcili bir bilgisayarda hesaplama, 4 işlemcinin aynı anda kullanılmasıyla gerçekleştirilmektedir.

Daha önceleri ETM yöntemi ile hesaplama yapılan programların dos ortamında ve PC 286 makinelerde çalıştığı ve sadece mulliken yüklerinin kullanıldığı bilinmektedir. Oysa EMRE programıyla istenildiği takdirde mulliken, elektrostatik ve atomik valens yüklerine göre matrisler oluşturulup hesaplamalar yapılabilir. Bersuker tarafından 20008 yılında EC metot ile yapılan bir çalışmada ELCOME isimli bir programdan söz edilmekte fakat ayrıntılı olarak bilgi verilmemektedir. Bileşiklerin yüksek enerjili konformerlerini için de üç boyutlu matrislerini kullanarak farmakofor grubunu belirlemiştir. Bunun için referans bileşiğine göre diğer tüm konformerler % bağıl sapma olarak hesaplanmıştır. Çalışmalarında sonuçları tolerans değerleri olarak vermiştir. Grubumuz tarafından geliştirilen 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. ECSP programı istenilen bileşik serisi için çok rahatlıkla uygulanabilmektedir. 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 2.12'de nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisini için hazırlanmış atm dosyası örnek olarak gösterilmektedir. Diğer seriler için de

aynı şekilde atm dosyaları hazırlanmıştır fakat uzun oldukları için burada yer verilmemiştir.

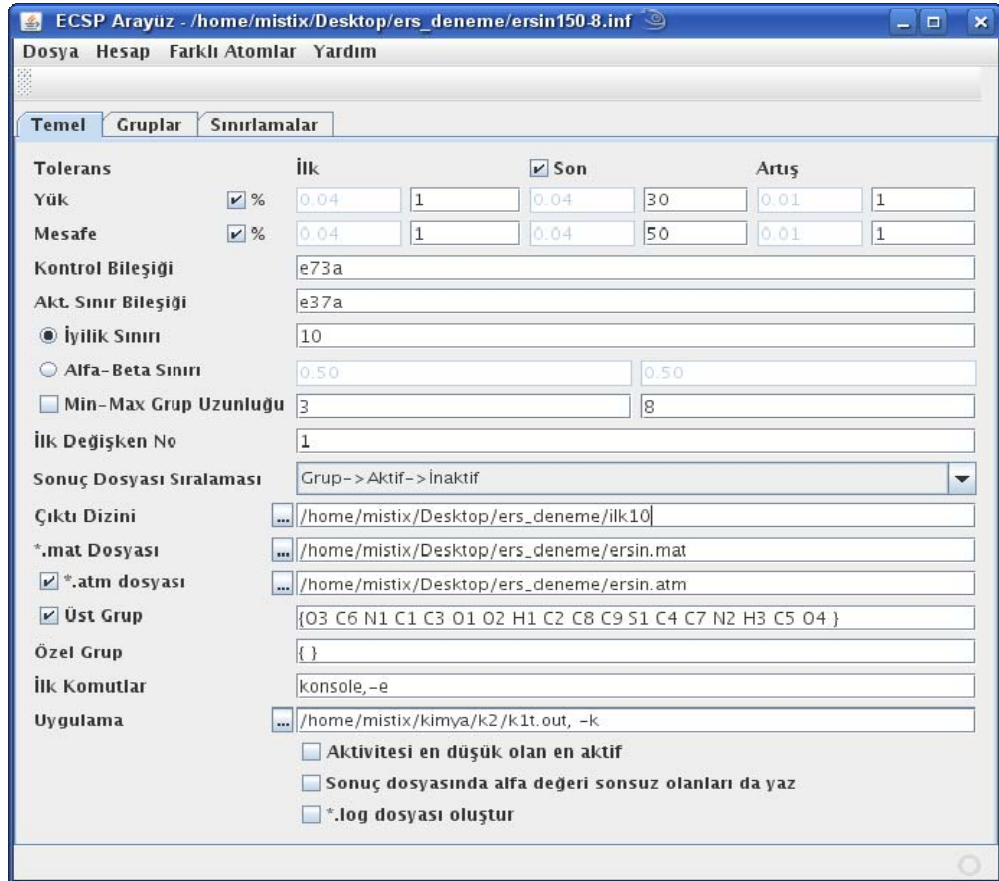
```
d1 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d2 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d3 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d4 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d5 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d6 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d7 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d8 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d9 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d10 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d11 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d12 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d13 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d14 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d15 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d16 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d17 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d18 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d19 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d20 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d21 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d22 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d23 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d24 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d25 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d26 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d27 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d28 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d29 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d30 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d31 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d32 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d33 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d34 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d35 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d36 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d37 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d38 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d39 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d40 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d41 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C15 C16 C13 C17 C14
d42 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d43 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d44 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
d45 N1 H10 C1 C2 C3 C4 C5 C6 C7 O4 C10 O6 C11 O3 C9 O5 C8 C12 C14 C17 C13 C16 C15
```

Şekil 2.12. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisini için hazırlanmış atm dosyası

Yukarıda bahsedildiği şekilde ECMC karşılaştırarak ECSA'nın bulunmasında kullanılan ECSP programına ait ara yüz şekil 2.13'de 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
- **Çıktı Dizini:** Çıktıların kaydedileceği dizin

- **Kontrol Bileşiği:** En yüksek aktiviteye sahip bileşiğin en düşük enerjili konformerleri
- **Akt. Sınır bileşiği:** En düşük aktiviteye sahip bileşiğin en yüksek enerjili konformerleri
- **İyilik Sınırı:** Serideki bütün konformerler içerisinde farmakoforu içeren minimum konformer sayısı
- **Üst grup:** Bütün bileşiklerde ortak olan yapı
- Programın sol üst kısmında yer alan “gruplar” bölümü ise, farmakofor 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 farmakofor belirlenir.
- İstenilen gruplara ait alt matrisi, bu grupların hangi konformerlerde bulunduğunu ve konformerlerin kaç tanesinde bu grubun bulunduğu hakkında bilgi edinebiliriz.



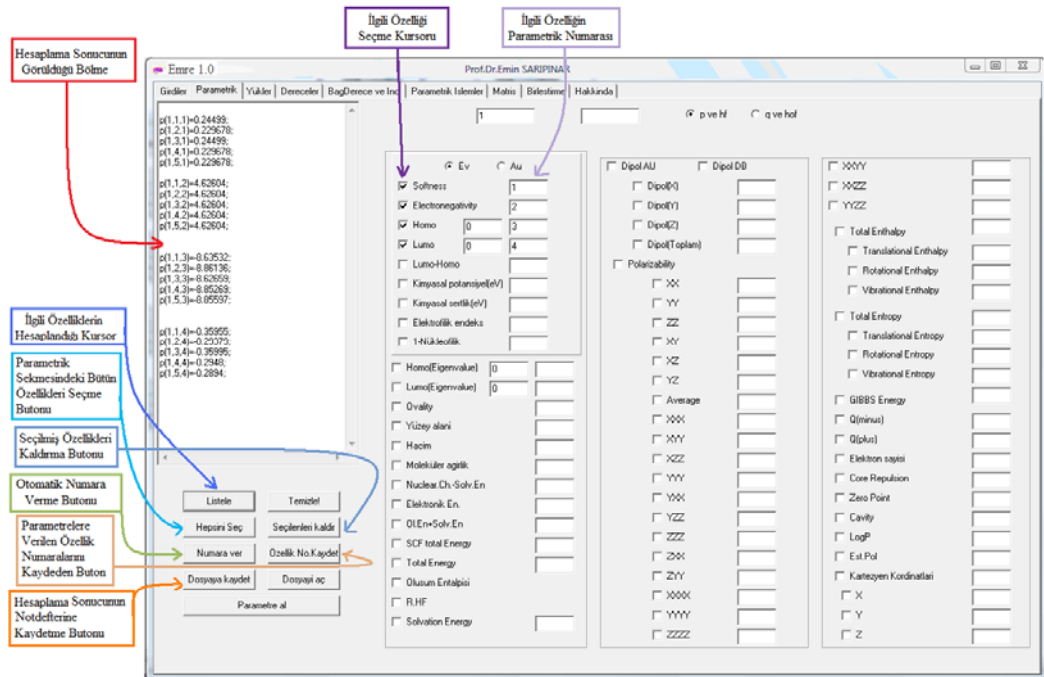
Şekil 2.13. ECSP programına ait ara yüz

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

APS ve AG grupları, farmakofor dışında yer alan, aktiviteyi azaltabilen ya da arttırabilen atom veya atom grupları olarak tanımlanabilir. Farmakoforun belirlenmesinden sonra, aktiviteye katkıda bulunan diğer özellikler belirlenir. Moleküllerde aktiviteye etki eden gruplar, serideki bileşiklerin temel iskeletine bağlı olan süstitüentlerin etkisine göre araştırılmıştır. Bunun için farmakofor parametrelerinin ve parametrelendirilmiş farmakofor dışı grupların aktiviteye katkısı, bu etkilerin toplamı şeklinde S fonksiyonu ile ifade edilir. Aktiviteyi azaltan veya artıran elektronik, geometrik, fizikokimyasal ve yük gibi özellikleri belirlemek için S fonksiyonu kullanılır. Aktivite denkleminde hangi $a_{ni}^{(i)}$ parametrelerinin kullanılacağı belli değildir. Bunun için parametre seçim metodu kullanılmalıdır.

Serilerdeki 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. Programın girdiler sekmesinde tekst dosyaları okutulduktan sonra hazırlanması istenilen parametreler program ara yüzünden seçilmektedir. Parametrelerin hazırlanmasında kullanılan sekmelerden bir tanesi şekil 2.14’de gösterilmektedir.

$a_{ni}^{(i)}$ parametresinin yani değişkenlerin seçimi önemlidir. Çünkü aktiviteye etki eden grup özelliklerinin elde edilmesini sağlar. Serideki bileşiklerin toplamda yüzlerce konformerinin olduğu düşünülürse bu konformerlerin her biri için oluşturulması gereken çok sayıda değişkenin, yaklaşık 2400–2500 sayfalık çıktılar halinde bulunan tekst dosyalarından yerlerinin tespit edilip istenilen formatta elle hazırlanması mümkün olmamasından dolayı EMRE programı geliştirilmiştir. Ayrıca tekst dosyalarında çıktı olarak bulunmayan ve aktivite hesaplamalarında çok büyük önem taşıyan birçok geometrik özellik de (torsiyon açısı, yüzey-doğru açısı, farmakofor olarak belirlenen düzleme diğer atomların dik uzaklığı, en uzak atomların farmakofor düzlemine olan dik uzaklığı ve bu uzaklığa ilgili atomların Van der Waals yarıçaplarının eklenmesiyle elde edilen parametre) bu program sayesinde hazırlanabilmektedir.



Şekil 2.14. EMRE programına ait “Parametrik” sekmesi

Bu çalışmada kullanılan parametreler termodinamik, kuantum kimyasal, elektrostatik ve geometrik olmak üzere 4 temel sınıfa ayrılabilir. Tablo 2.3’de 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 [76].

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 (atomic unite) cinsinden elde edilir. Şu şekilde gösterilir:

$$\eta \approx \frac{1}{2}(I - A) \approx \frac{1}{2}(\epsilon_{LUMO} - \epsilon_{HOMO}) \quad (2.11)$$

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:

$$\mu \approx -\frac{1}{2}(I + A) \approx -\frac{1}{2}(\epsilon_{LUMO} + \epsilon_{HOMO}) \quad (2.12)$$

Elektronegatiflik (χ): Bir molekülde ki 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 [76].

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

$$O = \frac{A}{4\pi \left(\frac{3V}{4\pi} \right)^{2/3}} \quad (2.13)$$

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

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

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

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

Polarlanabilirlik: Yük dağılımının 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

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

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

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

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

Bir önceki adımda farmakofor grup dikkate alınarak hazırlanan elektronik, geometrik ve fizikokimyasal parametreler arasından aktiviteye en çok katkısı olanlar MATLAB 7.04 programında genetik algoritma optimizasyon yöntemi kullanılarak belirlenmiş ve eşitlik 2.5'e göre aktivite hesabı yapılmıştır. Yazılan bu kodda genetik algoritma optimizasyon tekniği içerisinde yer alan lsqnonlin komutu kullanılmıştır.

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 ve kalan alt setler silinir. Daha sonra bu alt setlerden rastgele iki tanesi seçilir ve rasgele noktalarından çaprazlanarak iki yeni alt parametre seti oluşturulur. Yeni popülasyonun %75'i bu şekilde yapılan çaprazlama işlemi ile oluşturulur. Popülasyonun kalan kısmının %0.015'i mutasyon işlemiyle 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 bu işlem tekrarlanır. Çalışmada jenerasyon sayısı için limit değer 500, popülasyon boyutu 500 ve iterasyon sayısı da 500 olarak alınmıştır. Uygunluk fonksiyonu (fitness function) olarak PRESS (predicted residual errors sum of squares) ifadesi kullanılır:

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

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

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

N: Eğitim setindeki bileşiklerin toplam sayısı

P: Seçilen parametre sayısı

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 2.14 ve 2.15 kullanılır:

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

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

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

Model kalitesini değerlendirmek için R^2 değeri tek başına yeterli değildir. Bu nedenle oluşturulan modellerin kalitesi aynı zamanda çapraz doğrulama yöntemi (q^2) ile test edilmiştir. q^2 değerinin 0.35'den büyük değeri kabul edilebilir değerdir. Ayrıca q^2 nin 1'e yakınlığı kurulan modelin doğruluğunu gösterir [77]. Bileşik serisi eğitim ve test seti olmak üzere ikiye ayrılır. Eğitim ve test setini oluşturan bileşikler rastgele seçilir. Eğitim setindeki her bir bileşik sırasıyla birer kez dışarıda bırakılarak model kurulur. Kurulan bu model dışarıda kalan bileşiğin aktivitesini tahmin etmekte kullanılır. Bölüm 1'de açıklandığı gibi birini dışarıda bırakarak çapraz doğrulama (LOO-CV) [45] adı verilen bu yöntemle bileşikler için hem dâhili hem de harici doğrulama yapılmıştır. Modelin tahmin gücü, model kurma sürecinde kullanılmayan test seti ile kontrol edilir. Dâhili ve harici doğrulama yapılan bileşikler için q^2 değerleri eşitlik 1.2-1.4'de olduğu gibi hesaplanmıştır. Elde edilen modeller, istatistiksel analiz sonucu elde edilen R^2 , q^2 , q_{ext1}^2 ve q_{ext2}^2 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 2.5 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 [78] 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 değerini hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılır:

$$E = \frac{PRESS_p}{PRESS_{p-1}} \quad (2.17)$$

$$PRESS_{p-1} = \sum_{n=1}^{P-1} \left| A_n^{\text{exp}} - A_n^{\text{calc}} \right|^2 \quad (2.18)$$

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

3. BÖLÜM

UYGULAMALAR

3.1. Bileşik Serilerinin Seçimi

Bölüm 2 Adım1-2’de açıklandığı gibi çalışmada kullanılan yapısal ve deneysel veriler literatürlerden alınmıştır ve her bir seri için kuantum kimyasal hesaplamalar ve konformasyonel analiz yapılmıştır. Çalışmada nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin, nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin, artemisinin ve triazolpiridinoksazoltürevleri olmak üzere 4 farklı bileşik serisi kullanılmıştır. İlgili serilere ait yapısal ve deneysel veriler tablo 3.1-3.5’de verilmiştir. Her bir tabloda bileşiklerin temel iskeletleri, bağlı olan süstitüentler, konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri yer almaktadır.

3.1.1. 1,4-dihidropiridin Türevleri

Dihidropiridinler (DHP) damar genişletilmesine (bronkodilatasyon) ve karaciğerin korunmasına (hepatoprotection) ilave olarak anti-ateroskleroz (damar sertliğini önleyici), antidiyabetik, antitümör, antimutajenik (mutasyon önleyici), antioksidan, antikonvulsant (nöbet/kriz önleyici) ve antiradikal ajanlar olarak oldukça geniş bir alanda farmakolojik etkiye sahiptirler. Kalsiyum kanalı blokörleri olarak oldukça iyi bilinen 1,4 DHP türevleri, hipertansiyon, kalp spazmı ve diğer spastik (kasılımlı) düz kas bozuklukları gibi kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılır. Bu ilaçlar doğrudan kalsiyum kanallarına etki eder ve hücre sitoplâzmasına Ca^{+2} akışını engeller. 1,4 DHP türevleri kalsiyum kanalı antagonistleri olarak bilinen ve en çok üzerinde durulan ilaçlardan biridir [79-82]. Kalsiyum antagonistleri de denilen kalsiyum kanalı blokörleri (calcium channel blocker, CCB), kalsiyumun kalp kası hücrelerine ve arterlere girmesine engel olurlar. Kalsiyumun hücrelere girmesi kalbin kasılmasına ve arterlerin daralmasına neden olur. CCB, kalsiyumun girişini engelleyerek kalp kasılmasını azaltır ve arterleri genişletir.

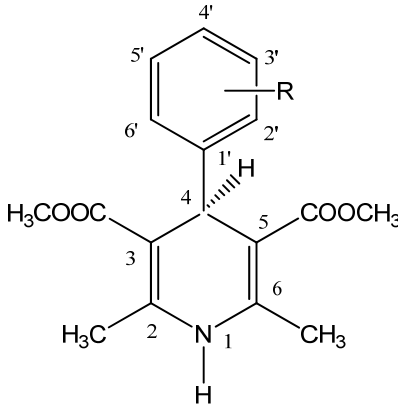
CCB, arterleri genişleterek arterlerdeki kan basıncını azaltır. Bu ise kanın kalbe pompalanmasını kolaylaştırır ve sonuç olarak kalp daha az oksijene ihtiyaç duyar. Kalbin oksijen ihtiyacını azaltarak CCBs, anjinayı önler ya da hafifletir. Kalsiyum kanal blokörleri kan basıncını düşüren etkisinden dolayı yüksek tansiyon tedavisinde kullanılırlar. Aynı zamanda kalp atışlarını yavaşlattıkları için bazı kalp anormal ritim bozukluklarının tedavisinde kullanılırlar. Klinikte üç ana grupta incelenen kalsiyum kanal blokerleri, damar düz kasını gevşetip vazodilatasyon yapmaktadırlar. Yaygın olarak kullanılan dihidropiridin grubu en güçlü vazodilatörlerdir ve vasküler direnci düşürmektedirler. Hemen her yaş grubunda etkin olmalarına karşın, yaşlılarda daha güvenilir ilaçlardır. Kardiyovasküler olaylarda %30'lara varan azalmalara neden oldukları bildirilmiştir.

Hyperbox yaklaşımı [83], genetik algoritma-kısmi en küçük kareler (genetic algorithm-partial least squares, GA-PLS) ve temel bileşen-genetik algoritma-kısmi en küçük kareler (principal component-genetic algorithm-partial least squares, PC-GA-PLS) [84], sinir ağları (Neural Networks, NN) ve temel bileşen analizi (PCA) [85] yöntemlerini kullanarak farklı DHP türevleri üzerine yapılmış QSAR çalışması mevcuttur. Takahata ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada nifedipin analogu 1,4-DHP'ler için sinir ağı bilgisayar programı olan PSDD (Perceptron Simulator for Drug Design/Perceptron-type Neural Network Simulator) kullanılmış, PSDD ve PCA yöntemleri ile elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır [85]. SAR analizlerinde PSDD'nin tahmin yeteneğinin PCA sonuçlarına hemen hemen eşit olduğunu belirtmişlerdir. Aynı nifedipin analogu 1,4-DHP'ler kullanılarak yapılan başka bir çalışmada kuantum kimyasal parametrelerin yararlılığı incelenmiştir [86]. Parametre seçimi için MLR yöntemi genetik algoritma ile birleştirilmiştir (MLR-GA). Ayrıca veri azaltma için PCA, parametre seçimi için genetik algoritma teknikleri ANN ile birleştirilmiştir (PC-GA-ANN). MLR-GA ile tüm bileşik seti için elde edilen altı parametrelili QSAR eşitliği için $R=0.935$ 'dir. Bu yöntemle elde edilen modelin yapı-aktivite ilişkisini tanımlamada iyi olmasına rağmen çapraz doğrulama yöntemi sonuçlarına göre tahmin yeteneğinin zayıf olduğu bildirilmiştir. PC-GA-ANN ile elde edilen 5 parametrelili model ise MLR'ye göre daha iyi sonuç vermektedir, $R=0.995$ (% bağıl hata eğitim seti için 3.3-3.5; test seti için 5.0). Yao tarafından yapılan başka bir çalışmada ise LSSVM (least squares support vector machine) algoritması kullanılarak yapı-aktivite ilişkisi incelenmiştir [87]. CODESSA

programında parametreler hesaplanarak herustik metot (HM) ile aktiviteden sorumlu parametreler seçilmiştir. Chaudry ve arkadaşları nifedipin analogu 1,4-DHP'ler için standart PLS, GA-PLS, PCA-ANN ve SOM (self-organised feature map) olmak üzere dört farklı analiz yöntemi uygulamışlardır [88]. Schleifer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nitroimidazolil analogu 1,4-DHP'lerin biyolojik aktivitesi ve etkileşim alanları arasındaki ilişkiyi kurmak için üç farklı yöntem (CoMFA, CoMSIA ve GRID/GOLPE) kullanılmıştır [89]. Genetik algoritmanın parametre seçim yöntemi olarak kullanıldığı Safarpour'a ait bir çalışmada genetik algoritma-çoklu lineer regresyon (GA-MLR) ve genetik algoritma-yapay sinir ağları (GA-ANN) metotları ile iki farklı model elde etmişlerdir.

Çalışmada nifedipin ve nitroimidazolil analoglarına ait olmak üzere iki farklı 1,4-dihidropiridin türevi seri bulunmaktadır. Bu serilere ait bileşiklerin temel iskeletleri, bağlı olan süstitüentler, konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri tablo olarak verilmiştir. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 45 (Tablo 3.1), nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisinde ise 72 adet bileşik (Tablo 3.2) bulunmaktadır.

Tablo 3.1. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisine ait temel iskelet, süstitüentler, konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri

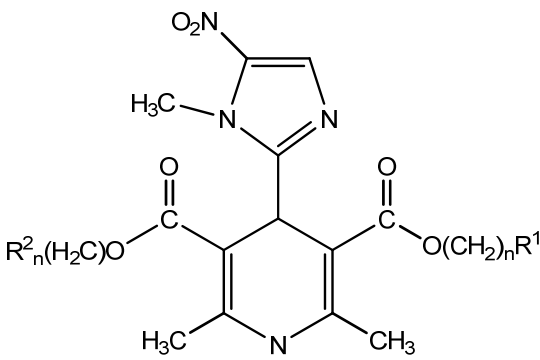
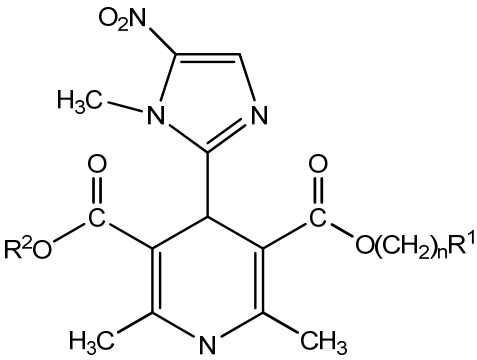
			
Bileşik	R	KS ^a	p(IC ₅₀)
1	3'-Br	35	8.890
2	2'-CF ₃	15	8.820
3	2'-Cl	16	8.660
4	3'-NO ₂	29	8.400
5	2'-CH=CH ₂	19	8.350
6	2'-NO ₂	16	8.290
7	2'-CH ₃	13	8.220

Tablo 3.1 (devamı)

8	2'-CH ₂ CH ₃	28	8.190
9	2'-Br	17	8.120
10	2'-CN	15	7.800
11	3'-Cl	32	7.800
12	3'-F	33	7.680
13	H	16	7.680
14	3'-CN	33	7.460
15	3'-I	32	7.380
16	2'-F	14	7.370
17	2'-I	16	7.330
18	2'-OCH ₃	22	7.240
19	3'-CF ₃	26	7.130
20	3'-CH ₃	31	6.960
21	2'-OCH ₂ CH ₃	23	6.960
22	3'-OCH ₃	33	6.720
23	3'-N(CH ₃) ₂	25	6.050
24	3'-OH	58	6.000
25	3'-NH ₂	33	5.700
26	3'-OAc	40	5.220
27	3'-OCOPh	27	5.200
28	2'-NH ₂	27	4.400
29	4'-F	17	6.890
30	4'-Br	19	5.400
31	4'-I	18	4.640
32	4'-NO ₂	20	5.500
33	4'-N(CH ₃) ₂	15	4.000
34	4'-CN	17	5.460
35	4'-Cl	19	5.090
36	2',6'-Cl ₂	24	8.720
37	5'-F	32	8.360
38	2'-F, 6'-Cl	22	8.120
39	2',3'-Cl ₂	17	7.720
40	2'-Cl, 5'-NO ₂	18	7.520
41	3',5'-Cl ₂	17	7.030
42	2'-OH, 5'-NO ₂	18	7.000
43	2',5'-(CH ₃) ₂	12	7.000
44	2',4'-Cl ₂	16	6.400
45	2',4',5'-(OCH ₃) ₃	33	3.000

^a KS: Konformer sayısı

Tablo 3.2. Nitroimidazolil analoğu 1,4-dihidropiridin serisine ait temel iskelet, süstituentler, konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri

 (simetrik)  (asimetrik)					
Bileşik	R ¹	R ²	n	KS ^a	p(IC ₅₀)
1	n-Bütil	Etil	0	4	11.490
2*	n-Bütil	n-Bütil	0	3	11.290
3	OCH ₃	i-Propil	2	6	12.210
4	OH	Metil	2	31	11.890
5	COCH ₃	Metil	3	11	11.830
6	CN	i-Propil	2	10	11.830
7	OH	i-Propil	2	10	11.530
8	OH	Etil	2	22	11.450
9	OCH ₃	Metil	2	17	11.380
10	OCH ₃	Etil	2	9	11.130
11	c-Heksil	Metil	0	7	9.010
12	c-Heksil	Etil	0	5	8.400
13	c-Heksil	Metil	1	29	8.570
14	c-Heksil	Etil	1	12	8.260
15	c-Heksil	Metil	2	16	8.400
16	c-Heksil	Etil	2	3	7.820
17	c-Heksil	Metil	3	7	8.330
18	c-Heksil	Etil	3	6	8.280
19	c-Heksil	Metil	4	8	8.300
20	c-Heksil	Etil	4	2	8.220
21	c-Pentil	Metil	3	6	8.730
22	c-Pentil	Etil.	3	4	8.400
23	c-Propil	Metil	1	7	7.480
24	c-Propil	Etil	1	12	7.130
25	Fenil	Metil	1	36	7.700
26	Fenil	Etil	1	27	7.700
27	Fenil	Metil	2	17	7.700
28	Fenil	Etil	2	3	7.560
29	p-Tolil	Metil	2	20	7.900

Tablo 3.2 (devamı)

30	p-Tolil	Etil	2	9	7.320
31	Fenil	Metil	3	5	7.610
32	Fenil	Etil	3	12	7.420
33	Fenil	Metil	4	6	7.570
34	Fenil	Etil	4	15	7.210
35	Fenil	Metil	5	7	7.140
36	Fenil	Etil	5	7	7.080
37*	c-Heksil	c-Heksil	0	3	7.850
38*	c-Heksil	c-Heksil	1	6	9.310
39*	c-Heksil	c-Heksil	2	10	8.880
40*	c-Heksil	c-Heksil	3	2	7.550
41*	n-Propil	n-Propil	0	5	10.05
42*	c-Propil	c-Propil	1	7	7.570
43*	c-Pentil	c-Pentil	3	3	7.890
44*	Fenil	Fenil	1	8	8.580
45*	Fenil	Fenil	2	11	8.420
46*	p-Tolil	p-Tolil	2	3	7.280
47*	Fenil	Fenil	3	4	7.350
48*	Fenil	Fenil	4	6	6.890
49*	Fenil	Fenil	5	2	5.950
50*	i-Bütil	i-Bütil	0	10	11.360
51	ONO ₂	Metil	2	8	11.590
52	ONO ₂	Etil	2	13	10.930
53	ONO ₂	i-Propil	2	21	12.020
54	ONO ₂	Metil	3	20	11.330
55	ONO ₂	Etil	3	18	11.110
56	ONO ₂	i-Propil	3	14	11.750
57	ONO ₂	Metil	4	27	11.600
58	ONO ₂	Etil	4	11	10.870
59	CH(CH ₂ ONO ₂) ₂	Metil	0	18	11.410
60	CH(CH ₂ ONO ₂) ₂	Etil	0	10	11.660
61	CH(CH ₂ ONO ₂) ₂	i-Propil	0	8	11.610
62	N(CH ₃) ₂	Metil	3	16	8.140
63	N(CH ₃) ₂	Etil	3	9	8.960
64	N(CH ₃) ₂	i-Propil	3	15	9.330
65	N(CH ₃) ₂	Metil	2	12	8.500
66	N(CH ₃) ₂	Etil	2	4	9.310
67	N(CH ₃) ₂	i-Propil	2	8	10.130
68	t-Bütil	Metil	0	24	9.740
69	t-Bütil	Etil	0	17	10.310
70	n-Pentil	Etil	0	4	12.130
71	Metil	Etil	0	15	11.130
72	n-Pentil	Metil	0	10	12.330

^a KS: Konformer sayısı, * simetrik iskelete sahip olan bileşikler.

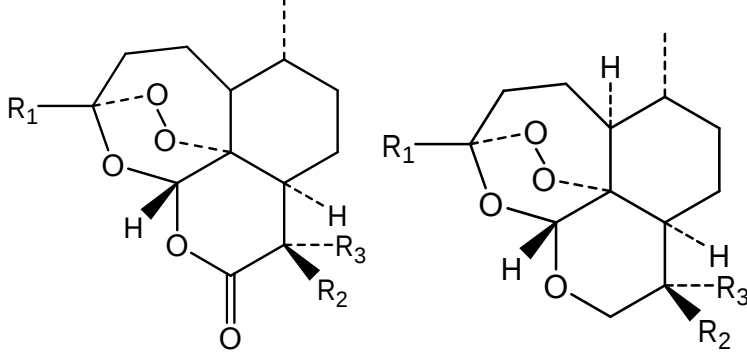
3.1.2. Artemisininin Türevleri

Malaria (sıtma), plasmodium türü protozoan parazitlerinin neden olduğu ve hayati tehlikeye sahip olan bulaşıcı bir hastalıktır. Sıtma, insanlara anofel adı verilen sivrisinekler aracılığıyla geçer. İnfekte olmuş bir anofel sivrisineği bir insanı ısırır ve sıtma parazitlerini kana enjekte eder. Sıtma parazitleri daha sonra kan dolaşımı ile karaciğere gider ve sonuç olarak kırmızı kan hücrelerini infekte eder. Sıtmanın karakteristik belirtileri ateş, titreme, adale ağrıları ve baş ağrısıdır. Her gün, iki günde bir veya üç günde bir tekrarlanan titreme, ateş ve terleme atakları tipiktir. Bazen kusma, diyare, öksürük, ciltte ve gözün beyaz kısımlarında sarılık olabilir [90].

Yıllar önce sıtmaya karşı üretilen ve başarılı olduğu iddia edilen klorokuine karşı parazitlerin dayanıklılık göstermeleri ile birlikte yeni ilaç bulma çalışmaları tekrar hız kazanmıştır. Özellikle tropik sıtmaya sebep olan plasmodium falciparum bu ilaca karşı dayanıklılık göstermiştir. Plasmodiumun yayılan bu ırkının kontrolü için kullanılan yeni antimalarial ilaçlara ihtiyaç vardır. İki doğal peroksit, artemisinin ve yingzhaosu (endo-peroksit)'in her ikisi de kuvvetli antimalarial aktiviteye sahiptir ve bunların Plasmodium Falciparum'un klorokuine direnç gösteren ırklarına karşı aktif olduğu bulunmuştur. Ayrıca artemisininlerin, insülin uyarım eksikliği, kas içi ya da rektum içi yollarla verildiği zaman lokal zehirlenme olmaması, basit dozaj kontrolü ve güvenli tedavi dahil olmak üzere birçok avantajı vardır. Birçok ilaca karşı direnç gösteren plasmodium faciparum parazitlerinin tedavisinde antimalarial (sıtma önleyici) ilaçlar olarak kullanılan artemisin ve türevleri son yıllarda oldukça önem kazanmıştır [91-93]. Bu nedenle bu bileşiklerin sentezi ve yapı-aktivite ilişkisi çalışmaları malarianın kimyasal tedavisinde yeni bir alan açmıştır. M. A. Avery ve arkadaşları tarafından sentezlenen farklı artemisinin türevleri üzerine yapılmış bazı QSAR çalışmaları mevcuttur. Avery tarafından yapılan bu çalışmada deneysel parametreler ya da semiempirik/abinitio moleküler orbital hesaplamalara dayanan parametreler kullanılmıştır. 74 bileşikten aktivitesi bilinmeyen bileşikler ihmal edilerek kalan 56 bileşik için MLR yöntemi ile model oluşturulmuştur [73]. Bilinen antimalarial aktiviteye sahip 211 artemisinin analogu için yapılan başka bir çalışmada CoMFA ve hologram QSAR (HQSAR) yöntemleri için oluşturulan modellerin performansları karşılaştırılmıştır. En iyi model, rasemik karışım olarak bulunan bileşiklerin hariç tutulmasıyla elde edilmiştir [94]. Artemisinin serisinde toplam 79 adet bileşik vardır (Tablo 3.3-3.4). Tablo 3.3'de

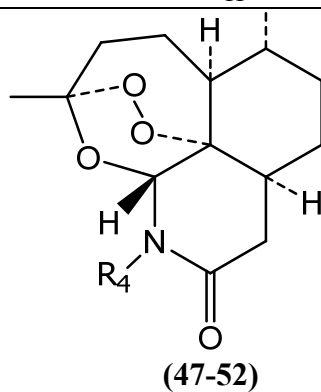
artemisinin serisinin deneysel aktivitesi bilinen ve aktivite tahmini için model kurulmasında kullanılan 56 adet bileşik yer almaktadır. Tablo 3.4'deki bileşiklerden 57-58, 59-60, 61-62, 63-64, 65-66, 67-68, 69-70, 71-72, 73-74 ve 76-77 numaralı bileşikler rasemik karışımdır. 75-79 numaralı bileşiklerin deneysel aktivitesi ise bulunmamaktadır. Bu tabloda yer alan aktivitesi bilinmeyen bileşikler olarak dikkate alınmış ve model kurulmasına dâhil edilmemiştir.

Tablo 3.3. Artemisinin serisine ait temel iskeletler, süstituentler, konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri (1-56 nolu bileşikler için)

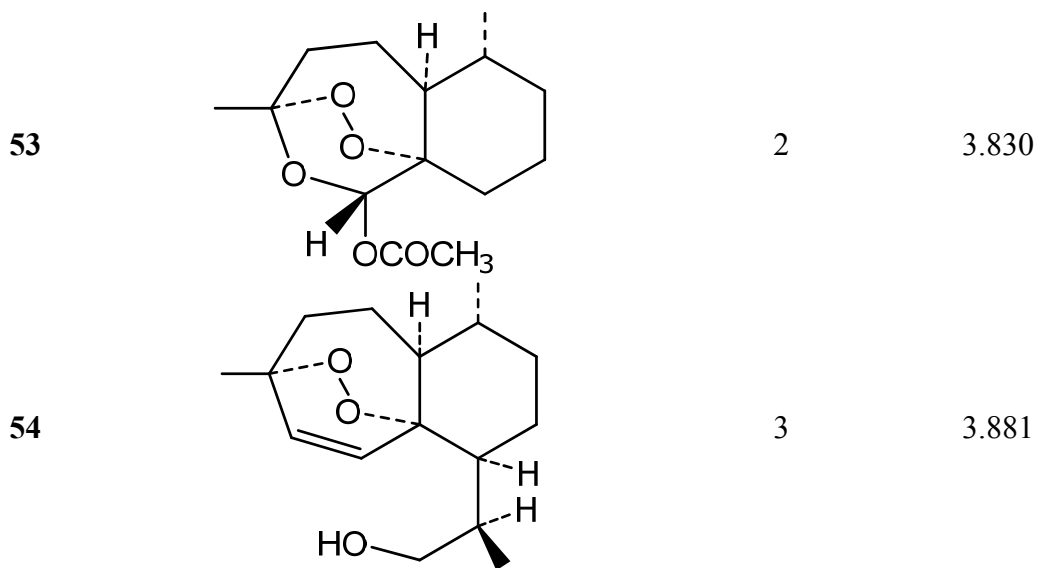
					
Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	KS ^a	p(IC ₅₀ 10 ⁻⁶)
1	CH ₃	CH ₃	H	2	3.907
2	CH ₃	H	H	2	3.616
3	CH ₃	Et	H	2	4.217
4	CH ₃	CH ₃	CH ₃	5	3.995
5	CH ₃	nPr	H	5	4.775
6	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	H	7	4.750
7	CH ₃	nBu	H	10	4.910
8	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂	H	9	5.071
9	CH ₃	(CH ₂) ₃ CF ₃	H	6	4.101
10	CH ₃	(CH ₂) ₂ CN	H	6	4.410
11	CH ₃	CH ₂ Ph	H	5	4.815
12	CH ₃	(CH ₂) ₂ Ph	H	7	4.395
13	CH ₃	(CH ₂) ₃ Ph	H	9	4.936
14	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ Ph	10	4.344
15	CH ₃	(CH ₂) ₄ Ph	H	12	5.125
16	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -F)	H	16	5.432
17	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -Cl)	H	10	4.924
18	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -OCH ₃)	H	19	4.921
19	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -SCH ₃)	H	25	5.854
20	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -SO ₂ CH ₃)	H	16	4.269
21	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -OH)	H	12	4.350
22	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (3,5-(CF ₃) ₂)	H	9	4.842
23	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (3,5-F ₂)	H	13	4.304
24	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -N(CH ₃) ₂ ·HCl)	H	7	5.721
25	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -N(CH ₃) ₂ ·HCl)	4	4.054
26	Et	H	H	6	3.752
27	nPr	H	H	11	4.393
28	nBu	H	H	17	3.589
29	(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	H	H	4	4.509

Tablo 3.3 (devamı)

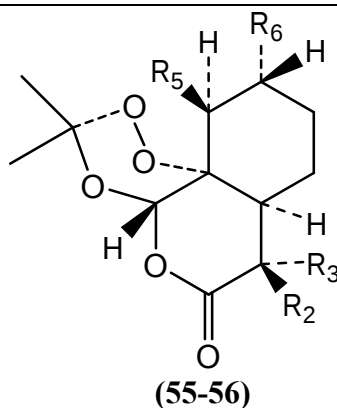
30	(CH ₂) ₂ Ph	H	H	7	4.900
31	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -Cl)	H	H	10	4.955
32	Et	nBu	H	24	4.450
33	(CH ₂) ₄ Ph	nBu	H	2	5.347
34	CH ₃	H	H	2	4.308
35	CH ₃	CH ₃	H	2	4.332
36	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -Cl)	H	11	5.310
37	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -Cl)	H	12	5.432
38	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (3,4-Cl ₂)	H	11	5.638
39	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -N(CH ₃) ₂ ·HCl)	H	3	4.444
40	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -CF ₃)	H	12	5.745
41	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -O CH ₃)	H	27	4.759
42	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (3,5-F ₂)	H	8	4.959
43	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (3,5-(CF ₃) ₂)	H	8	6.523
44	nPr	H	H	6	4.150
45	nBu	H	H	6	3.819
46	(CH ₂) ₂ Ph	H	H	4	4.424



Bileşik	R ₄	KS ^a	p(IC ₅₀ 10 ⁻⁶)
47	(CH ₂) ₃ CH ₃	16	4.352
48	(CH ₂) ⁱ Pr	5	3.732
49	CH ₂ COOtBu	4	4.561
50	CH ₂ Ph	3	4.252
51	CH ₂ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -Cl)	3	4.593
52	(CH ₂) ₂ Ph	3	4.491



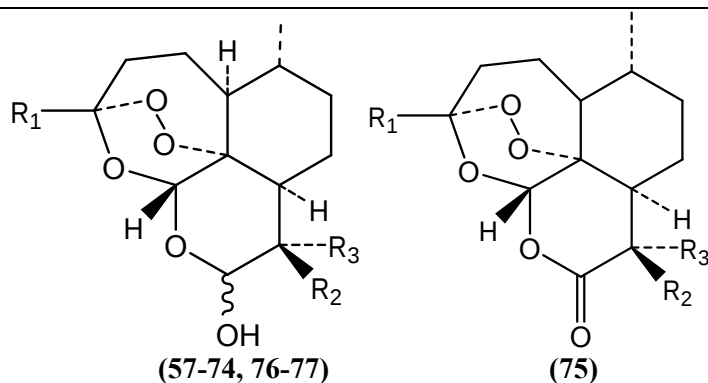
Tablo 3.3 (devamı)



	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	KS ^a	p(IC ₅₀ 10 ⁻⁶)
55	CH ₃	H	H	CH ₃	3	3.801
56	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	2	3.691

^a KS: Konformer sayısı

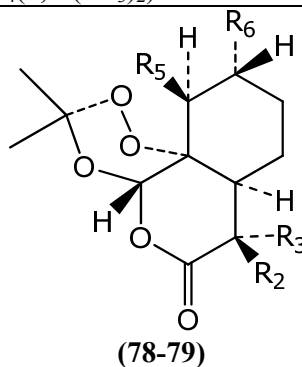
Tablo 3.4. Artemisinin serisine ait temel iskeletler, süstituentler, konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri (57-75 nolu bileşikler için)



Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	KS ^a	p(IC ₅₀ 10 ⁻⁶)
57^b	CH ₃	H	H	2	4.353
58^c	CH ₃	H	H	2	4.353
59^b	CH ₃	CH ₃	H	2	4.153
60^c	CH ₃	CH ₃	H	3	4.153
61^b	CH ₃	nBu	H	9	3.417
62^c	CH ₃	nBu	H	10	3.417
63^b	CH ₃	(CH ₂) ₃ CF ₃	H	6	4.580
64^c	CH ₃	(CH ₂) ₃ CF ₃	H	8	4.580
65^b	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -CF ₃)	H	15	5.538
66^c	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -CF ₃)	H	12	5.538
67^b	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -Cl)	H	12	4.780
68^c	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>m</i> -Cl)	H	11	4.780
69^b	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -Cl)	H	8	5.328
70^c	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (<i>p</i> -Cl)	H	6	5.328
71^b	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (3,5-F ₂)	H	12	4.481
72^c	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (3,5-F ₂)	H	8	4.481
73^b	CH ₃	CH ₃	H	9	4.349

Tablo 3.4 (devamı)

74^c	CH ₃	CH ₃	H	7	4.349
75	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (3,5-(CF ₃) ₂)	2	NA ^d
76^b	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (3,5-(CF ₃) ₂)	H	12	NA ^d
77^c	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₄ (3,5-(CF ₃) ₂)	H	1	NA ^d



Bileşik	R₂	R₃	R₅	R₆	KS^a	p(IC₅₀10⁻⁶)
78	CH ₃	H	H	CH ₃	2	NA ^d
79	CH ₂ CO ₂ H	H	H	H	5	NA ^d

^a KS: Konformer sayısı, ^{b, c} rasemik karışım için sırasıyla R ve S izomer, ^d aktivitesi bilinmiyor.

3.1.3. Triazolpiridinoksazol Türevleri

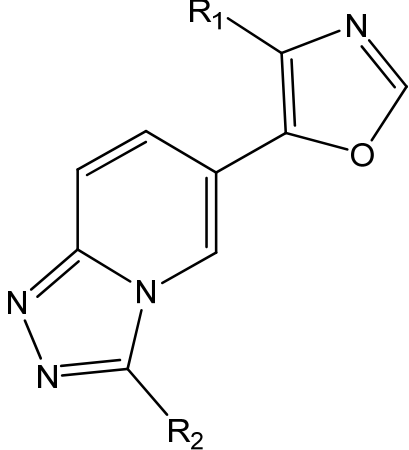
Mitojen-aktif protein (MAP) p38 kinaz, sık rastlanan, oldukça korunumlu bir serin-treonin protein kinazdır ve çeşitli patofizyolojik tepkilerde önemli rol oynar. Dokunun yeniden şekillenmesi ve inflamatuvar (iltihabi) yanıt için kritik olduğu düşünülen birçok süreçte yer aldığı ileri sürülmektedir. Bu olayların bazıları kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım gibi akciğer hastalıklarının temel özellikleridir [95,96]. p38 kinazın akciğer hastalığındaki rolünü ele alan az sayıda rapor olmasına rağmen, inflamatuvar sitokinlerin hava yolu inflamasyonunda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir [97.]. Ayrıca p38 kinaz alerjik mekanizmalarda da yer almaktadır. p38 MAP kinaz inhibitörleri birçok hastalığın iyileştirilmesinde etkili bir tedavi sunabilir ve kronik inflamasyonun tedavisi için umut vadeden adaylar olduğu düşünülmektedir [98,99]. p38 MAP kinaz astım, osteoartrit ve romatoid artrit, kronik inflamatuvar, otoimmün hastalıklar gibi hastalıklarda çok önemli bir rol oynar. Bu nedenle p38 MAP kinazın inhibisyonu inflamatuvar hastalıklardaki patofizyolojiyi önleyecektir. Bu durum p38 kinazı ilaç tasarımı için ilgi çekici bir hedef haline getirmektedir. Triazolpiridinoksazol analogları da, p38 kinaz inhibitörleri olarak potansiyel biyolojik aktivite göstermiştir. İnflamatuvar hastalıklar için bir tedavi hedefi olarak p38 MAPK'ya olan yoğun ilgi, inflamatuvar uyaranlara karşı hücrel yanıt olarak p38 yolunun önemini gösteren

verilerden ve p38 inhibitörlerinin prelinik hayvan modellerindeki geniş etki spektrumundan kaynaklanmaktadır.

Bugüne kadar, p38 inhibitörlerinin gelişimi ağırlıklı olarak ATP-rekabetçi küçük molekülleri üzerine odaklanmıştır. Sonuç olarak, ATP bağlanma bölgesi içinde ya da yakınında yer alan etkileşimlerden faydalanmak için birçok inhibitör tasarlanmıştır. İnflamatuvar ve/veya kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için yüzden fazla p38 MAP kinaz inhibitörü tasarlanmıştır. Fakat bunlardan birçoğu istenmeyen yan etkilerinden dolayı üretilenmemiştir [100].

Triazolpiridinoksazol serisinde toplam 74 adet bileşik vardır. Bu seriye ait bileşiklerin temel iskeletleri deneysel aktivite değerleri ve konformer sayıları tablo 3.5’de yer almaktadır.

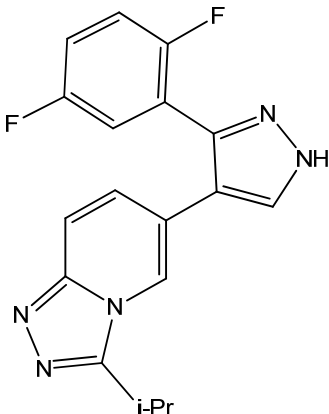
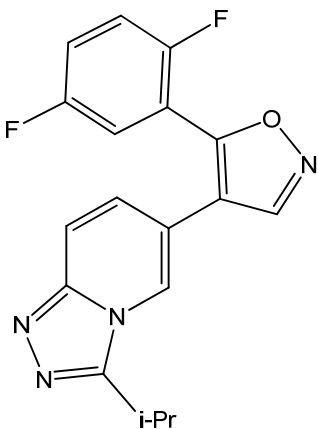
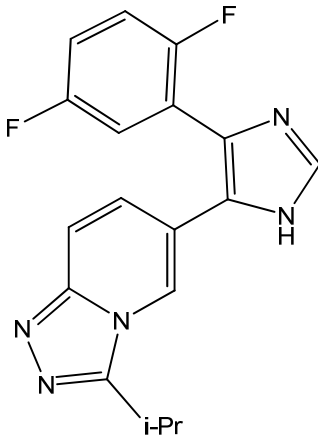
Tablo 3.5. Triazolpiridinoksazol serisine ait temel iskeletler, süstitüentler, konformer sayıları ve deneysel aktivite değerleri (57-75 nolu bileşikler için)

				
Bileşik	R ₁	R ₂	KS ^a	pIC ₅₀
1	Ph	i-Propil	6	8.017
2	3-Me-Ph	i-Propil	9	7.737
3	4-F-Ph	i-Propil	6	8.301
4	3-F-Ph	i-Propil	10	7.422
5	4-F,5-Me-Ph	i-Propil	10	8.180
6	2-F,5-Me-Ph	i-Propil	3	8.366
7	4-Cl-Ph	i-Propil	6	7.752
8	3-Cl-Ph	i-Propil	8	7.868
9	2-Cl-Ph	i-Propil	9	8.522
10	2,4-diFPh	i-Propil	6	8.337
11	2,5-diF-Ph	i-Propil	6	8.236
12	2,6-diF-Ph	i-Propil	5	7.835
13	3,4-diF-Ph	i-Propil	10	7.651
14	3-Cl,4-F-Ph	i-Propil	10	7.906
15	2-F,4-Cl-Ph	i-Propil	7	8.657

Tablo 3.5 (devamı)

16	2-F,5-Cl-Ph	i-Propil	5	8.292
17	2-Cl,4-F-Ph	i-Propil	12	8.602
18	3-F,4-Cl-Ph	i-Propil	11	7.362
19	3,4,5-triF-Ph	i-Propil	5	8.387
20	2,4,5-triF-Ph	i-Propil	8	8.494
21	2,4,6-triF-Ph	i-Propil	5	8.142
22	2,3,4-triF-Ph	i-Propil	6	7.954
23	3,4-diCl-Ph	i-Propil	10	7.578
24	2,4-diCl-Ph	i-Propil	12	8.080
25	2,3-diCl-Ph	i-Propil	11	7.838
26	2-F,4-Cl,5-F-Ph	i-Propil	7	7.610
27	2-Cl,4-F,5-F-Ph	i-Propil	12	8.251
28	3-Br,4-F-Ph	i-Propil	11	8.096
29	Ph	Et	4	7.263
30	Ph	c-Propil	3	7.326
31	Ph	c-Bütil	4	7.779
32	Ph	EtNH	10	8.267
33	Ph	EtMeN	13	8.036
34	Ph	F ₂ CH	3	6.264
35	Ph	CF ₃ CH ₂	4	7.079
36	4-F-Ph	H	2	7.709
37	4-F-Ph	Et	4	7.665
38	4-F-Ph	Me ₂ N	2	7.815
39	4-F-Ph	EtNH	10	8.119
40	4-F-Ph	EtO	6	7.254
41	4-F-Ph	c-Bütil	4	7.752
42	4-F-Ph	c-Propil	3	7.962
43	4-F-Ph	i-Bütil	11	8.055
44	4-F-Ph	i-Propil-NH	10	8.259
45	4-F-Ph	n-Propil-NH	26	6.706
46	4-F-Ph	MeEtN	13	8.327
47	4-F-Ph	i-PropilO	6	7.747
48	4-F-Ph	1-Me-c-Bütil	6	7.853
49	4-F-Ph	Pirolidin	4	7.812
50	4-F-Ph	Ph	2	7.910
51	4-F-Ph	2-MeOPh	6	9.397
52	4-F-Ph	2-EtOPh	12	9.397
53	4-F-Ph	t-Bütil	4	8.455
54	4-F-Ph	Morfolin	5	7.928
55	4-F-Ph	PhCH ₂	12	7.701
56	2,4-diF-Ph	c-Propil	6	8.455
57	2,4-diF-Ph	1-Me-c-Propil	6	9.154
58	2,4-diF-Ph	c-Bütil	4	8.425
59	2,4-diF-Ph	1-Me-c-Bütil	3	8.958
60	2,4-diF-Ph	t-Bütil	2	8.958
61	2,4-diF-Ph	2-Propanol-2-il	11	7.602
62	2,4-diF-Ph	c-Propil	3	7.619
63	2,4-diF-Ph	1-Me-c-Propil	6	8.522

Tablo 3.5 (devamı)

64	2,4-diF-Ph	c-Bütil	2	8.013
65	2,4-diF-Ph	1-Me-c-Bütil	3	8.823
66	2,4-diF-Ph	t-Bu	2	8.055
67	2,4,5-triF-Ph	c-Propil	5	8.107
68	2,4,5-triF-Ph	1-Me-c-Propil	5	8.638
69	2,4,5-triF-Ph	c-Bütil	6	8.040
70	2,4,5-triF-Ph	1-me-c-Bütil	3	8.602
71	2,4,5-triF-Ph	t-Bütil	2	8.744
72			6	8.552
73			3	7.478
74			4	8.207

^a KS: Konformer sayısı

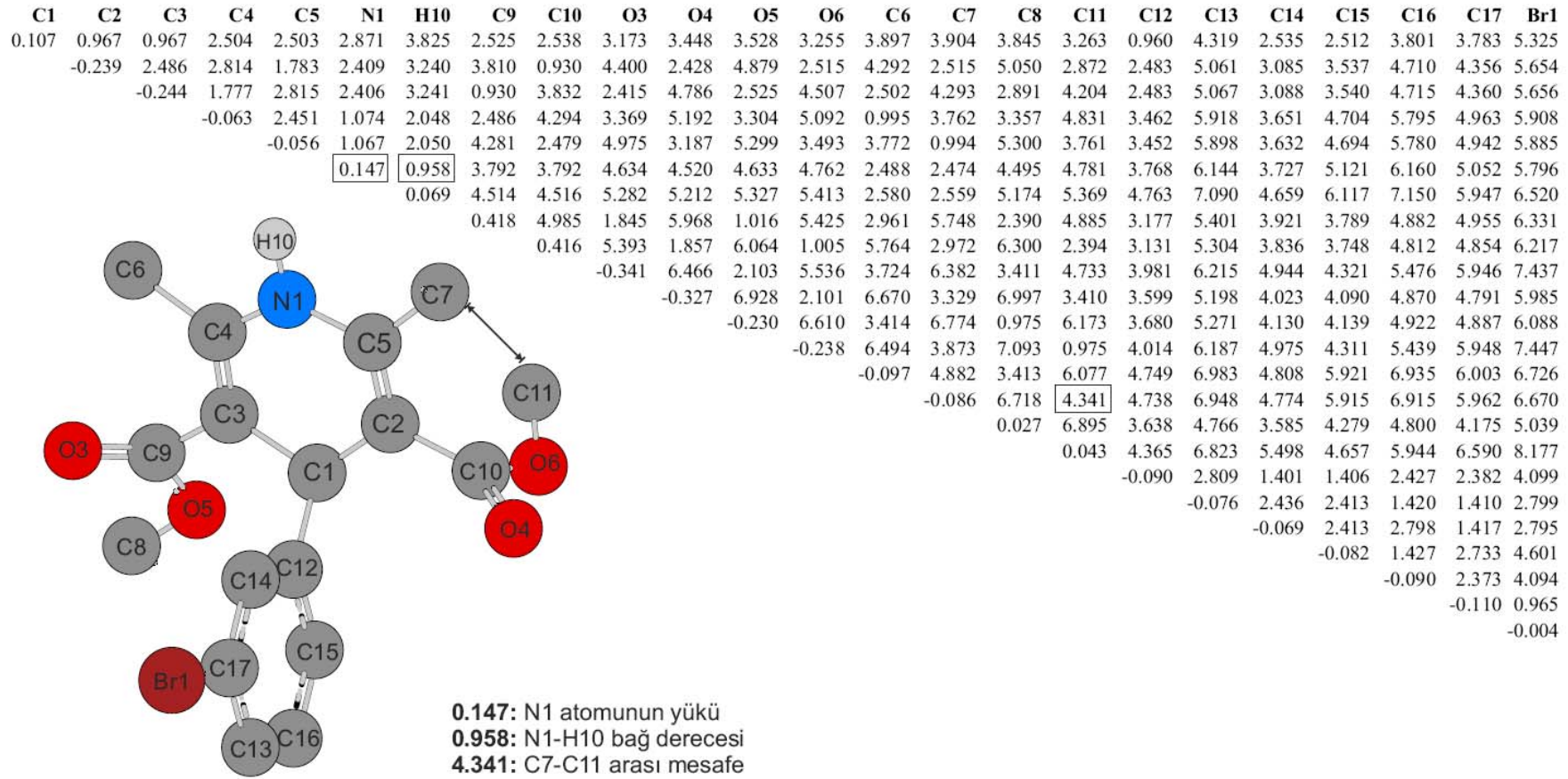
3.2. 1,4-Dihidropiridin, Artemisinin ve Triazolpiridinoksazol Türevleri için ECMC'lerin Hazırlanması ve Farmakofor Belirlenmesi

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. Her serideki referans bileşiğin en düşük enerjili konformeri için örnek ECMC'ler Şekil 3.1-Şekil 3.4'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. Her bir şekilde yük, bağ derecesi ve atomlar arası mesafe için birer örnek, kutu içine alınarak gösterilmiştir.

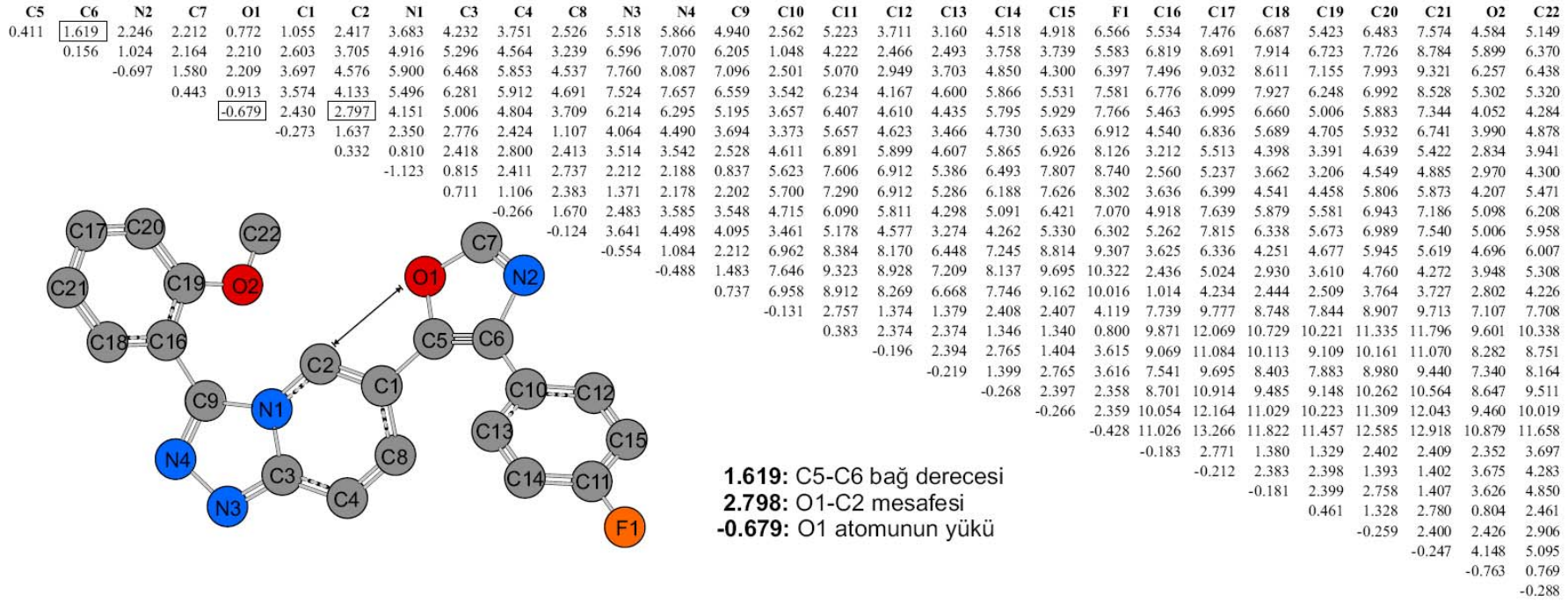
Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi için 1058, nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi için 794, artemisinin serisi için 642 ve triazolpiridinoksazol serisi için 497 adet konformer yer almaktadır ve her bir konformer için EMRE programı ile ECMC oluşturulmuştur. Tekli bağ etrafındaki dönmelerden dolayı atomların uzaydaki yönelmeleri de değiştiği için ECMC elemanları da konformerden konformere değişmektedir. Karbona bağlı hidrojen atomları reseptörle etkileşimde çok fazla etkiye sahip olmadığı için matris de dikkate alınmamıştır [40,49].

Genel çalışma akışı dikkate alındığında (Şekil 2.4) bir sonraki adımda aktiviteden sorumlu ECSA'yı ortaya çıkarmak için ECSP programıyla ECMC'lerin karşılaştırılması yer almaktadır. Öncelikle her seri için en yüksek aktiviteli bileşik referans olarak seçilmiştir.

Her bir konformerin. txt dosyasının büyüklüğü yaklaşık olarak 7.00 – 10.00 MB büyüklükte olup yaklaşık binlerce sayfa olduğundan matrislerin elle hazırlanması mümkün değildir. EMRE programı işimizi oldukça kolaylaştırmıştır. Hazırlanan ECMC matrisleri kullanılarak atomik yükler ve atomlar arası mesafelerin karşılaştırılması ile ECSP (Elektron Konformasyon Alt Matris Programı) programı ile farmakofor grubu temsil eden ECSA belirlenmiştir.



Şekil 3.1. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 1. bileşiğin 1. konformerine ait ECMC'nin genel görünüşü



Şekil 3.4. Triazolpiridinoksazol serisinde 51. bileşiğin 1. konformerine ait ECMC'nin genel görünüşü

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.

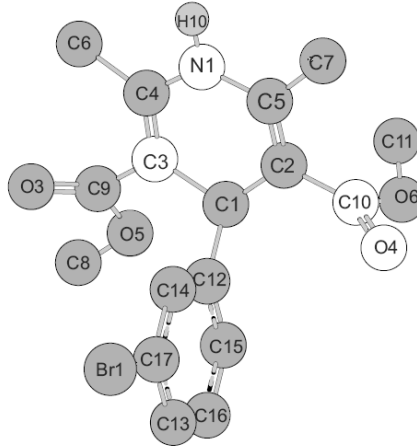
ECSP programı kullanılarak nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin, nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin, artemisinin ve triazolpiridinoksazol serileri için aktiviteden sorumlu olan farmakofor grupları bulunmuştur. Birden fazla alt matris bulunma ihtimali olduğu için farmakoforu temsil eden matrisin (grubun) hangisi olacağına P_a ve α_a değerlerine bakılarak karar verilmiştir. En yüksek değere sahip olan alt matris farmakofor grubu olarak tanımlanır.

3.2.1. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin Serisine ait Farmakofor

Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisinde $pIC_{50}=7.24$ aktivite sınır değeri olarak kabul edilmiş ve buna göre 45 adet bileşikten $pIC_{50} \geq 7.24$ olan 23 bileşik yüksek aktiviteli ve diğer 22 bileşik ise düşük aktiviteli olarak dikkate alınmıştır. Aktivitesi en yüksek olan 1 nolu 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 literatürlerde verildiği gibi tek 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 C3, N1, O4 ve C10 atomları tüm bileşikler için ortak olan ECSA olarak belirlenmiştir. Bu farmakofora ait ECSA'nın hem yüksek hem düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri tablo 3.6'da verilmiştir. İlgili 4 farmakofor atomu beyaz olarak gösterilmiştir. Tablodaki ilk matris referans bileşik için ECSA'ya (farmakofor atomları) aittir. İkinci ve üçüncü

matrisler ise sırasıyla yüksek ve düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerlerine karşılık gelmektedir. Her hangi bir tolerans sınırlaması getirmeksizin 72 bileşiğin 1058 konformeri için hesaplanan tolerans değerleri ise dördüncü alt matriste verilmiştir.

Tablo 3.6. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi için **(a)** Referans bileşiğe (1) ait ECSA **(b)** Yüksek aktiviteli 23 bileşik için ECSA tolerans matrisi, **(c)** Düşük aktiviteli 22 bileşik için ECSA tolerans matrisi, **(d)** 1058 konformer için ECSA tolerans matrisi



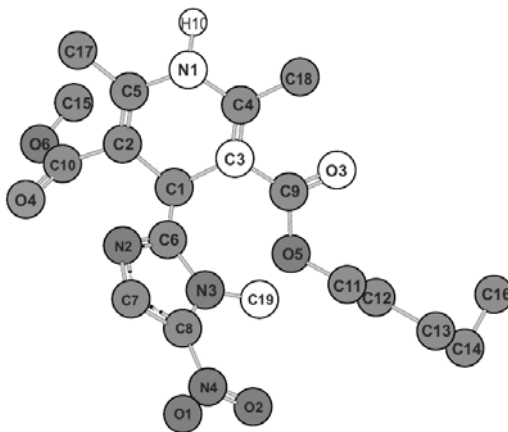
a) Referans bileşiğe (1) ait ECSA				
C3	N1	C10	O4	Pha Atomları
-0.244	2.406	3.832	4.786	C3
	+0.147	3.792	4.520	N1
		+0.416	1.857	C10
			-0.327	O4
b) Yüksek aktiviteli 23 bileşik için ECSA tolerans matrisi				
C3	N1	C10	O4	
± 0.009	± 0.007	± 0.052	± 0.068	C3
	± 0.005	± 0.006	± 0.109	N1
		± 0.005	± 0.014	C10
			± 0.012	O4
c) Düşük aktiviteli 22 bileşik için ECSA tolerans matrisi				
C3	N1	C10	O4	
± 0.054	± 0.012	± 0.050	± 0.555	C3
	± 0.011	± 0.013	± 0.287	N1
		± 0.040	± 0.128	C10
			± 0.101	O4
d) 1058 konformer için ECSA tolerans matrisi				
C3	N1	C10	O4	
± 0.057	± 0.012	± 0.052	± 0.555	C3
	± 0.018	± 0.013	± 0.287	N1
		± 0.040	± 0.129	C10
			± 0.102	O4

Tabloda görüldüğü yüksek ve düşük aktiviteli bileşiklerin tolerans değerleri birbirinden farklıdır. Genel olarak yüksek aktiviteli bileşiklere ait tolerans değerleri düşük aktiviteli bileşiklerinkinden küçüktür. Örneğin N1 atomunun yüküne ait tolerans değeri yüksek aktiviteli bileşiklerde ± 0.005 iken düşük aktiviteli bileşiklerdeki tolerans değeri ± 0.011 'dir. Benzer şekilde C10 ve N1 atomları arasındaki mesafeye ilişkin tolerans değeri yüksek aktiviteli bileşiklerde ± 0.006 olup, düşük aktiviteli bileşiklerdeki tolerans değerinden (± 0.013) daha düşüktür. n_1 , n_2 , n_3 and n_4 değerleri sırasıyla 21, 2, 0 ve 22'dir. Buna göre bu grubun farmakofor olma ihtimalini ifade eden parametrelerin değerleri $P_a = 0.956$, $\alpha_a = 0.915$ oldukça yüksektir. Bu analiz N1, H1, C3, O3 ve C19 atomlarının nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisinin biyokimyasal etkileşim mekanizmasında önemli role sahip olduğunu göstermektedir.

3.2.2. Nitroimidazolil Analogu 1,4-dihidropiridin Serisine ait Farmakofor

Farmakoforu belirlemek için 72 molekül yüksek ve düşük aktiviteli olarak sınıflandırılmıştır. $pIC50 \geq 8.57$ olan bileşikler (38 bileşik) yüksek aktiviteli, $pIC50 < 8.57$ olan bileşikler (34 bileşik) ise düşük aktiviteli olarak kabul edilmiştir. Seri içerisinde en yüksek aktiviteli olan 72. bileşiğin en düşük enerjili konformeri ECMC'lerin karşılaştırılmasında referans olarak alınmıştır. Diagonal ve non-diagonal matris elemanlarının tolerans limitlerini kademeli olarak değiştirilmesiyle tüm yüksek aktiviteli bileşiklerde ortak olan ECSA belirlenmiştir. Belirlenen ECSA N1, H1, C3, O3 ve C19 atomlarını içeren 5'li bir alt matrise karşılık gelmektedir ve yüksek aktiviteli bileşiklerle düşük aktiviteli bileşikler arasında en iyi ayrımı yapmaktadır. Bu farmakofora ait ECSA, hem yüksek hem düşük aktiviteli bileşikler için tolerans değerleri tablo 3.7'de verilmiştir. İlgili 5 farmakofor atomu beyaz olarak gösterilmiştir. Tablo 3.7'deki matrisler sırasıyla referans bileşiğin ilk konformeri için farmakofor gruba ait alt matris, yüksek aktiviteli, düşük aktiviteli ve bütün bileşikler için tolerans matrislerine karşılık gelmektedir. Tabloda görüldüğü yüksek ve düşük aktiviteli bileşiklerin tolerans değerleri birbirinden farklıdır. Genel olarak yüksek aktiviteli bileşiklere ait tolerans değerleri düşük aktiviteli bileşiklerinkinden küçüktür. Örneğin H10 ve O3 atomları arasındaki mesafeye ait tolerans değeri yüksek ve düşük aktiviteli bileşikler için sırasıyla ± 0.359 ve ± 0.419 'dir. n_1 , n_2 , n_3 and n_4 değerleri sırasıyla 37, 1, 3 ve 31'dir.

Tablo 3.7. Nitroimidazolil analoğu 1,4-dihidropiridin serisi için **(a)** Referans bileşiğe (72) ait ECSA **(b)** Yüksek aktiviteli 38 bileşik için ECSA tolerans matrisi, **(c)** Düşük aktiviteli 34 bileşik için ECSA tolerans matrisi, **(d)** 794 konformer için ECSA tolerans matrisi



a) Referans bileşiğe (72) ait ECSA

C3	N1	H10	O3	C19	Pha Atomları
-0.263	2.413	3.223	2.429	4.126	C3
	+0.148	0.952	4.579	5.964	N1
		+0.082	5.146	6.760	H10
			-0.322	4.366	O3
				-0.163	C19

b) Yüksek aktiviteli 38 bileşik için ECSA tolerans matrisi

C3	N1	H10	O3	C19	
±0.036	±0.023	±0.035	±0.016	±0.150	C3
	±0.045	±0.007	±0.161	±0.164	N1
		±0.016	±0.359	±0.212	H10
			±0.079	±0.346	O3
				±0.234	C19

c) Düşük aktiviteli 34 bileşik için ECSA tolerans matrisi

C3	N1	H10	O3	C19	
±0.039	±0.025	±0.043	±0.015	±1.102	C3
	±0.048	±0.007	±0.234	±0.951	N1
		±0.016	±0.419	±0.947	H10
			±0.079	±1.221	O3
				±0.515	C19

d) 794 konformer için ECSA tolerans matrisi

C3	N1	H10	O3	C19	
±0.045	±0.027	±0.047	±0.023	±1.159	C3
	±0.048	±0.008	±0.256	±1.131	N1
		±0.017	±0.502	±1.174	H10
			±0.107	±1.440	O3
				±1.488	C19

Buna göre farmakofor olma ihtimalini ifade eden parametrelerin değerleri $P_a = 0.905$, $\alpha_a = 0.890$ 'dır. Bu analiz N1, H1, C3, O3 ve C19 atomlarının nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisinin biyokimyasal etkileşim mekanizmasında önemli role sahip olduğunu göstermektedir.

3.2.3. Artemisinin Serisine ait Farmakofor

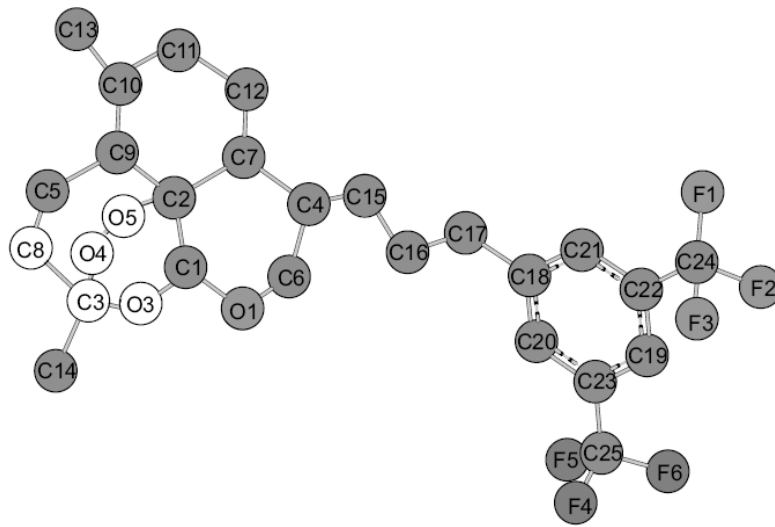
Artemisinin serisindeki bileşikler aktif (56 bileşik) ve aktivitesi bilinmeyen bileşikler (23 bileşik) olarak sınıflandırılmıştır. Öncelikle deneysel aktivitesi bilinen 56 molekül kullanılarak farmakofor belirlenmiştir. Seri içerisinde en yüksek aktiviteli olan 43. bileşiğin en düşük enerjili konformeri ECMC'lerin karşılaştırılmasında referans olarak alınmıştır. Diğer serilerden farklı olarak artemisinin serisinde 23 adet bilinmeyen bileşik seti yer almaktadır. Bunlardan 10 çifti rasemik karışım olarak bulunmaktadır. Fakat farmakofor belirlenmesinde hem R hem de S konfigürasyonlarına ait matrisler ayrı ayrı dikkate alınmıştır.

Bersuker tarafından yapılan çalışmaya göre aktivitesi en yüksek 8-10 bileşik alınarak, bileşikler önce kendi aralarında karşılaştırılarak muhtemel farmakofor grubunu içeren bir üst atom grubu bulunur. Daha sonra geriye kalan bütün bileşiklerde de karşılaştırma yapılarak tüm bileşik serisi için ortak olan farmakofor grubu bulunur [11]. Yukarıda açıklandığı üzere aktivitesi en yüksek olan ilk 8 bileşik (43, 19, 40, 24, 38, 16, 37, 33) verilen belirli bir tolerans aralığında kendi aralarında karşılaştırılarak farmakofor atomlarını da içeren bir üst atom grubu belirlenmiştir. Daha sonra bu üst grup dikkate alınarak tüm bileşiklerin karşılaştırılması yapılarak farmakofor belirlenmiştir. Birden fazla alt matris bulunma ihtimali olduğu için farmakoforu temsil eden matrisin (grubun) hangisi olacağına karar verirken, grubun aktif bileşiklerde düşük tolerans sahip olmasına ve aynı zamanda da bileşik serisinin bütün konformerlerinde o grubun bulunması dikkate alınmıştır. Buna göre çıkan guruplar tekrar analiz edilerek en uygun grup bulunmaya çalışılır ve bulunan bu alt matris farmakofor grubu olarak tanımlanır.

Diagonal ve non-diagonal matris elemanlarının tolerans limitlerini kademeli olarak değiştirilerek aktif bileşiklerde ortak olan O3, C8, C3, O4 ve O5 atomları ECSA olarak belirlenmiştir.

Bu farmakofora ait ECSA, hem aktif hem de bilinmeyen bileşik setleri için tolerans değerleriyle birlikte tablo 3.8’de verilmiştir. Moleküldeki beyaz atomlar farmakofor grubu temsil göstermektedir.

Tablo 3.8. Artemisininin serisi için (a) Referans bileşiğe (43) ait ECSA (b) 56 bileşiğin en düşük aktiviteli konformerleri için ECSA tolerans matrisi, (c) 56 bileşiğin 487 konformeri için ECSA tolerans matrisi, (d) Aktivitesi bilinmeyen 23 bileşiğin en düşük enerjili konformeri için ECSA tolerans matrisi, (e) Aktivitesi bilinmeyen 23 bileşiğin 164 konformer için ECSA tolerans matrisi



a) Referans bileşiğe (43) ait ECSA					
O3	C8	C3	O4	O5	Pha Atomları
-0.263	2.499	0.939	2.259	2.870	O3
	-0.136	0.943	2.475	2.874	C8
		+0.202	0.992	2.427	C3
			-0.129	0.943	O4
				0.128	O5
b) 56 bileşiğin en düşük enerjili konformeri için ECSA tolerans matrisi					
O3	C8	C3	O4	O5	
±0.114	±0.084	±0.027	±0.125	±0.121	O3
	±0.024	±0.020	±0.034	±0.131	C8
		±0.103	±0.012	±0.040	C3
			±0.021	±0.004	O4
				±0.016	O5
c) 487 konformer için ECSA tolerans matrisi					
O3	C8	C3	O4	O5	
±0.114	±0.130	±0.027	±0.126	±0.210	O3
	±0.025	±0.020	±0.129	±0.884	C8
		±0.103	±0.012	±0.065	C3
			±0.021	±0.013	O4
				±0.016	O5

Tablo 3.8 (devamı)

d) Aktivitesi bilinmeyen 23 bileşiğin en düşük enerjili konformeri için ECSA tolerans matrisi					
O3	C8	C3	O4	O5	
±0.009	±0.011	±0.008	±0.017	±0.082	O3
	±0.016	±0.019	±0.001	±0.068	C8
		±0.005	±0.009	±0.016	C3
			±0.009	±0.002	O4
				±0.006	O5
e) Aktivitesi bilinmeyen 164 konformer için ECSA tolerans matrisi					
O3	C8	C3	O4	O5	
±0.009	±0.011	±0.008	±0.017	±0.082	O3
	±0.016	±0.019	±0.011	±0.120	C8
		±0.005	±0.009	±0.038	C3
			±0.009	±0.005	O4
				±0.006	O5

Tablo 3.8’de ilk üç matris referans bileşiğin ilk konformeri için farmakofor gruba ait alt matris (a), aktif bileşiklerin en düşük enerjili konformerlerinin dikkate alınması durumunda belirlenen tolerans matrisi (b) ve aktif bileşiklerin yüksek enerjili konformerlerini de içeren tüm konformerlerinin dikkate alınması durumunda belirlenen tolerans matrisine (c) karşılık gelmektedir. Son olarak (d) ve (e) tolerans matrisleri ise bilinmeyen bileşik seti için sırasıyla 23 bileşiğin en düşük enerjili konformerleri ve 23 bileşiğin 164 konformeri için belirlenen tolerans değerlerini göstermektedir.

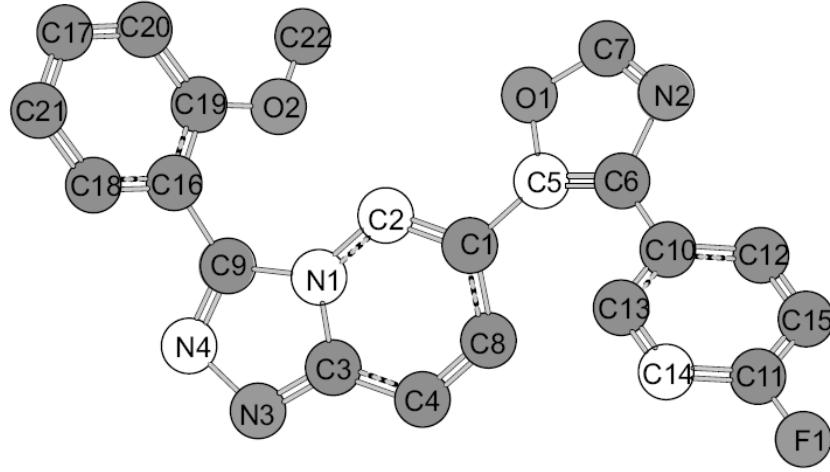
3.2.4. Triazolpiridinoksazol Serisine ait Farmakofor

74 adet molekül yüksek ve düşük aktiviteli olarak sınıflandırılmıştır. $pIC_{50} \geq 8.04$ olan bileşikler (38 bileşik) yüksek aktiviteli, diğer bileşikler (34 bileşik) ise düşük aktiviteli dikkate alınmıştır. Seri içerisinde en yüksek aktiviteli olan 51. bileşiğin en düşük enerjili konformeri referans olarak alınmıştır. Belirli bir tolerans değeri aralığında diagonal ve non-diagonal matris elemanları karşılaştırılarak yüksek aktiviteli bileşiklerde ortak olan ECSA (farmakofor) belirlenmiştir. Farmakofor grubu C5, C2, N1, N4 ve C14 atomlarından oluşmaktadır. Bu gruba ait alt matris, yüksek ve düşük aktiviteli bileşikler için tolerans alt matrisleri tablo 3.9’da yer almaktadır. Moleküldeki beyaz atomlar farmakofor atomlarını göstermektedir.

Tablo 3.9’daki matrisler sırasıyla referans bileşiğin ilk konformeri için farmakofor gruba ait alt matris, yüksek aktiviteli bileşikler, düşük aktiviteli bileşikler ve bütün

bileşikler için tolerans matrislerine karşılık gelmektedir. Tabloda görüldüğü yüksek ve düşük aktiviteli bileşiklerin tolerans değerleri birbirinden farklıdır. Genel olarak yüksek aktiviteli bileşiklere ait tolerans değerleri düşük aktiviteli bileşiklerinkinden küçüktür. Bu duruma örnek olarak N4 ve C14 atomları arasındaki mesafeye ait tolerans değeri verilebilir (yüksek aktiviteli bileşikler için ± 0.378 , düşük aktiviteli bileşikler için ± 0.950 'dir. n_1 , n_2 , n_3 and n_4 değerleri sırasıyla 32, 6, 0 ve 36'dır. Buna göre farmakofor olma ihtimalini ifade eden parametrelerin değerleri $P_a = 0.971$, $\alpha_a = 0.850$ 'dır. Bu analiz sonuçlarına göre C5, C2, N1, N4 ve C14 atomlarının triazolpiridinoksazol serisinin biyokimyasal etkileşim mekanizmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Tablo 3.9. Triazolpiridinoksazol serisi için (a) Referans bileşiğe (51) ait ECSA (b) Yüksek aktiviteli 38 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (c) Düşük aktiviteli 36 bileşik için ECSA tolerans matrisi, (d) 497 konformer için ECSA tolerans matrisi



a) Referans bileşiğe (51) ait ECSA

C5	C2	N1	N4	C14	Pha Atomları
+0.411	2.417	3.683	5.866	4.518	C5
	+0.332	0.810	3.542	5.865	C2
		-1.123	2.188	6.493	N1
			-0.488	8.137	N4
				-0.268	C14

b) Yüksek aktiviteli 38 bileşik için ECSA tolerans matrisi

C5	C2	N1	N4	C14	
± 0.032	± 0.039	± 0.041	± 0.042	± 0.395	C5
	± 0.070	± 0.027	± 0.040	± 0.446	C2
		± 0.068	± 0.012	± 0.300	N1
			± 0.072	± 0.378	N4
				± 0.665	C14

Tablo 3.8 (devamı)

c) Düşük aktiviteli 36 bileşik için ECSA tolerans matrisi					
C5	C2	N1	N4	C14	
±0.716	±0.045	±0.034	±0.035	±0.407	C5
	±0.081	±0.025	±0.039	±1.276	C2
		±0.069	±0.013	±0.891	N1
			±0.072	±0.950	N4
				±0.716	C14
d) 497 konformer için ECSA tolerans matrisi					
C5	C2	N1	N4	C14	
±0.726	±0.053	±0.044	±0.046	±1.188	C5
	±0.098	±0.029	±0.044	±1.346	C2
		±0.073	±0.014	±1.008	N1
			±0.079	±1.097	N4
				±0.717	C14

3.3. 1,4-Dihidropiridin, Artemisinin ve Triazolpiridinoksazol 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 EMRE programı ile oluşturulmuştur. Her bir seri için hem farmakofor grup hem de serideki bileşiklerin moleküler farklılığını ortaya koyacak şekilde nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi için 438, nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi için 656, artemisinin serisi için 709 ve triazolpiridinoksazol serisi için 580 parametre hazırlanmıştır. Her bir bileşiğin her bir konformeri için hazırlanan bu parametrelerin listesi oldukça uzun olduğu için tez sonunda her bir seriye ait parametre listesi EK1-4'de yer almaktadır.

Parametre hazırlanmasını takiben Matlab 7.0 paket programında yazılan kod ile eşitlik 2.5'e göre aktivite hesaplamaları yapılmıştır. Aktivite hesaplamaları bileşiklerin IC_{50} değerlerine göre yapılmaktadır. IC_{50} değeri biyolojik veya biyokimyasal fonksiyonların engellenmesinde bir bileşiğin etkinliğinin bir ölçümü olarak tarif edilmektedir. İlaç konsantrasyonları genellikle logaritmik ekseninde gösterildiğinden IC_{50} değeri pIC_{50} ($-\log IC_{50}$) gibi logaritmik birimler halinde belirtilebilir.

Model geliştirilmesinin en önemli parçası verilerin eğitim ve test seti şeklinde ayrılmasıdır. İncelenen serilerin eğitim ve test seti şeklinde sınıflandırılmasının nedeni geliştirilen optimizasyon modelinin biyolojik aktivite hesaplamalarında deneye ihtiyaç duyulmadan aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivite hesaplamalarını tahmin etmek ve

modelin performansını ölçmektir. Aktivite değerlerinin sınıflandırılması ya da tahmin edilebilmesinde modelin oluşturulması için kullanılan veri setinin bir kısmı eğitim seti olarak tarif edilir. Eğitim seti farklı modelleri değerlendirmek için kullanılan test seti ile bağlantılı olarak kullanılır. Verilerin büyük kısmını eğitim seti ve küçük kısmını ise test seti oluşturmaktadır. Eğitim ve test seti için benzer veriler kullanılarak veri farklılıklarının etkisi minimize edilebilir ve modelin daha iyi anlanması sağlanır. Eğitim ve test seti için bileşik sayıları belirlendikten sonra yazılan matlab kodlarıyla bu bileşikler rastgele seçilerek hesaplamalar başlatılmıştır. Hazırlanan parametreler arasından aktivite üzerine en çok etki eden parametrelerin seçimi genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. En iyi parametrelerin ve bu parametrelere karşılık gelen kapa değerlerinin bulunmasıyla işleme başlanmıştır. Başlangıç değeri sıfır olacak şekilde işlem başlamış ve çok geniş bir uzayda tarama yapılmıştır. En iyi değerlerin bulunması için çok sayıda iterasyon işlemi yapılmıştır. Regresyon katsayısı ve çapraz doğrulama katsayısı q^2 değerlerinin maksimum ve standart hatanın minimum olduğu eğitim seti bizim için en uygun olandır. Bu şekilde öğrenmesi sağlanan eğitim seti aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivitelerinin tahmin edilebilmesi için test edilmelidir. Bu amaç için eğitim setinde olmayan bileşikler kullanılır. Eğitim seti için bulunan moleküler parametreler ve kapa değerleri değiştirilmeden aynı aktivite formülü (eşitlik 2.5) kullanılarak test seti için yeni hesaplamalar yapılır. Test seti için de regresyon katsayısı ve çapraz doğrulama katsayısı q^2 değerlerinin maksimum ve standart hata değeri minimum olan hesaplama sonucu en iyi değerdir. Bu şekilde eğitim setinin uygunluğu test edilmiş olur.

3.3.1. Nifedipin Analogu 1,4-dihidropiridin Serisi için Biyoaktivite Hesabı

45 adet bileşik içeren nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi rastgele 30 bileşikten oluşan eğitim setine ve 15 bileşikten oluşan test setine ayrılmıştır. En uygun parametre sayısı önceden bilinmediği için, modelin tahmin gücü (q^2) ve parametre sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi için çok sayıda hesaplama yapılması gerekmektedir. Bileşikler rastgele seçilip daha sonra sabit alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinden en uygun alt parametre setini seçmek için 1 parametreden 14 parametreye kadar tarama yapılmıştır. Mümkün olan en az sayıda parametre kullanarak model kurulması daha önemli olduğu için 14 parametreden sonraki taramalar yapılmamıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu eğitim ve test seti için 1-14 parametreye dair elde edilen

teorik aktivite, R^2 , standart hata ve q^2 değerleri tablo 3.10-3.11’de verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır.

Tablo 3.10. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 1-7 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ								
No	Den.	1 κ	2 κ	3 κ	4 κ	5 κ	6 κ	7 κ
1	8.890	8.890	8.890	8.890	8.890	8.890	8.890	8.890
2	8.820	8.884	8.917	8.754	8.227	7.963	7.880	7.791
3	8.660	8.870	8.870	8.826	8.409	8.278	8.220	8.239
4	8.400	8.896	8.920	8.856	11.239	7.725	8.141	7.734
5	8.350	8.383	8.326	8.461	8.493	8.196	7.983	7.939
7	8.220	8.852	9.044	8.743	7.390	7.514	7.279	7.378
8	8.190	8.865	8.844	8.835	7.670	7.616	7.488	7.418
9	8.120	8.880	8.796	8.893	8.436	8.237	8.202	7.670
12	7.680	8.889	8.899	8.883	8.453	8.218	8.179	8.267
14	7.460	8.893	8.956	8.847	10.204	7.595	7.851	7.793
17	7.330	6.571	6.474	7.261	9.567	8.953	7.339	7.403
18	7.240	8.795	8.784	8.797	8.075	7.953	7.846	7.472
19	7.130	8.896	8.882	8.903	7.978	6.163	6.156	6.602
21	6.960	8.747	8.847	8.692	7.426	6.183	6.103	6.147
22	6.720	8.874	8.744	8.988	7.730	6.471	6.436	6.384
23	6.050	7.367	7.362	7.974	7.043	5.740	5.809	5.967
24	6.000	8.881	8.863	8.931	7.794	6.945	6.879	6.914
25	5.700	6.847	6.937	7.592	6.884	5.738	5.838	6.056
26	5.220	8.893	8.996	8.872	7.594	6.433	6.350	6.233
27	5.200	8.884	8.877	8.895	5.920	5.885	5.603	5.500
31	4.640	6.585	6.129	4.937	4.897	5.093	4.963	4.936
32	5.500	8.899	8.367	6.129	6.152	5.351	5.172	5.257
33	4.000	2.687	2.663	2.958	3.235	3.462	3.675	3.893
36	8.720	8.848	10.396	8.651	8.182	8.898	8.555	8.647
37	8.360	8.895	8.877	8.928	7.074	7.058	6.887	6.879
38	8.120	8.860	9.948	8.705	8.984	8.373	8.294	8.150
41	7.030	8.896	8.834	8.939	7.701	7.416	7.327	7.349

Tablo 3.10 (devamı)

42	7.000	8.804	8.691	8.826	6.576	6.536	6.543	6.319
43	7.000	8.773	8.733	8.814	7.104	7.192	6.814	6.861
45	3.000	3.486	3.278	2.844	2.831	3.064	3.141	3.307
	R²	<i>0.482</i>	<i>0.541</i>	<i>0.560</i>	<i>0.636</i>	<i>0.813</i>	<i>0.853</i>	<i>0.864</i>
	se	<i>0.136</i>	<i>0.128</i>	<i>0.125</i>	<i>0.114</i>	<i>0.082</i>	<i>0.072</i>	<i>0.070</i>
	q²	<i>-0.412</i>	<i>-0.562</i>	<i>-0.266</i>	<i>0.171</i>	<i>0.719</i>	<i>0.801</i>	<i>0.781</i>
TEST SETİ								
No.	Den.	1κ	2κ	3κ	4κ	5κ	6κ	7κ
6	8.290	8.884	9.005	8.650	10.030	8.540	8.505	8.260
10	7.800	8.887	9.169	8.730	9.914	9.339	9.086	8.667
11	7.800	8.886	8.915	8.866	8.270	8.060	7.994	8.180
13	7.680	8.881	8.907	8.870	7.738	7.621	7.490	7.746
15	7.380	8.215	8.257	8.461	10.028	5.664	5.968	6.240
16	7.370	8.880	8.990	8.753	8.156	8.101	7.977	7.882
20	6.960	8.879	8.859	8.921	7.712	6.339	6.300	6.597
28	4.400	0.869	0.982	2.130	2.756	2.828	3.495	3.617
29	6.890	8.893	8.801	7.908	6.459	6.614	6.353	6.448
30	5.400	8.891	8.401	6.229	4.691	4.958	4.565	4.939
34	5.460	8.896	7.915	4.524	4.025	3.934	3.569	3.759
35	5.090	8.883	8.470	6.802	5.345	5.555	5.209	5.499
39	7.720	8.876	8.918	8.854	8.355	8.497	8.403	8.320
40	7.520	8.896	8.971	8.821	9.212	8.874	8.857	8.451
44	6.400	8.878	8.469	6.771	6.124	6.443	6.114	6.126
	R²	<i>0.305</i>	<i>0.437</i>	<i>0.797</i>	<i>0.869</i>	<i>0.801</i>	<i>0.827</i>	<i>0.853</i>
	se	<i>0.231</i>	<i>0.208</i>	<i>0.125</i>	<i>0.100</i>	<i>0.124</i>	<i>0.115</i>	<i>0.106</i>
	q²_{ext1}	<i>-2.727</i>	<i>-2.066</i>	<i>-0.205</i>	<i>-0.230</i>	<i>0.300</i>	<i>0.389</i>	<i>0.604</i>
	q²_{ext2}	<i>-2.819</i>	<i>-2.142</i>	<i>-0.235</i>	<i>-0.260</i>	<i>0.283</i>	<i>0.374</i>	<i>0.594</i>

Tablo 3.11. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 8-14 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM SETİ								
No.	Den.	8κ	9κ	10κ	11κ	12κ	13κ	14κ
1	8.890	8.890	8.890	8.890	8.890	8.890	8.890	8.890
2	8.820	7.922	8.033	8.428	8.564	8.523	8.787	8.773
3	8.660	8.396	8.846	8.864	8.842	8.821	9.068	9.037
4	8.400	8.387	8.467	8.492	8.517	8.526	8.282	8.333
5	8.350	8.126	8.640	8.695	8.823	8.843	8.670	8.661
7	8.220	7.634	7.872	7.939	7.715	7.683	7.692	7.682
8	8.190	7.626	7.953	7.992	8.040	8.037	8.041	8.029
9	8.120	7.618	7.884	7.894	7.886	7.901	7.973	8.012
12	7.680	7.951	7.958	7.963	7.933	7.930	8.016	7.940
14	7.460	7.323	7.439	7.450	7.316	7.299	7.377	7.234
17	7.330	7.345	7.231	7.220	7.204	7.199	7.238	7.241
18	7.240	7.558	7.792	7.724	7.615	7.612	7.660	7.691
19	7.130	7.508	7.491	7.447	7.535	7.515	7.566	7.495
21	6.960	6.623	6.699	6.619	6.394	6.348	6.570	6.552
22	6.720	6.056	6.183	6.171	6.270	6.308	6.201	6.092
23	6.050	5.704	5.969	5.945	6.022	6.021	5.918	6.094
24	6.000	6.223	6.385	6.376	6.368	6.386	6.423	6.275
25	5.700	5.494	5.485	5.500	5.472	5.434	5.494	5.665
26	5.220	6.214	5.794	5.820	5.772	5.773	5.688	5.674
27	5.200	5.670	5.355	5.341	5.342	5.351	5.274	5.282
31	4.640	4.800	4.877	4.850	4.893	4.825	4.667	4.643
32	5.500	5.235	5.168	5.192	5.145	5.229	5.411	5.493
33	4.000	4.041	4.000	4.006	3.993	4.014	4.042	4.004
36	8.720	8.567	8.986	8.943	8.864	8.874	8.863	8.865
37	8.360	7.177	7.137	7.118	7.182	7.204	7.110	7.120
38	8.120	8.083	7.718	7.710	8.008	7.995	7.955	7.948
41	7.030	7.061	6.932	6.937	7.029	7.040	7.024	6.956
42	7.000	6.388	6.430	6.293	6.558	6.531	7.011	7.015
43	7.000	7.164	7.484	7.504	7.519	7.542	7.407	7.398
45	3.000	3.477	3.330	3.329	3.190	3.168	3.152	3.202
	R²	<i>0.917</i>	<i>0.927</i>	<i>0.931</i>	<i>0.938</i>	<i>0.938</i>	<i>0.944</i>	<i>0.945</i>
	se	<i>0.054</i>	<i>0.051</i>	<i>0.050</i>	<i>0.047</i>	<i>0.047</i>	<i>0.045</i>	<i>0.044</i>
	q²	<i>0.809</i>	<i>0.656</i>	<i>0.615</i>	<i>0.627</i>	<i>0.559</i>	<i>0.680</i>	<i>0.672</i>

Tablo 3.11 (devamı)

TEST SETİ								
No.	Den.	8κ	9κ	10κ	11κ	12κ	13κ	14κ
6	8.290	8.155	8.148	8.833	8.963	8.902	9.164	9.149
10	7.800	8.332	8.388	8.470	8.232	8.201	8.360	8.379
11	7.800	7.857	7.897	7.881	7.804	7.787	7.928	7.830
13	7.680	8.077	7.886	7.870	7.903	7.889	7.915	7.893
15	7.380	6.766	7.067	7.057	7.111	7.090	7.163	7.099
16	7.370	7.973	8.018	7.978	7.657	7.598	7.924	7.934
20	6.960	6.723	7.103	7.035	7.081	7.089	7.108	6.972
28	4.400	4.012	3.739	3.834	4.109	3.921	3.374	3.335
29	6.890	6.620	6.457	6.419	6.286	6.242	6.302	6.315
30	5.400	5.109	4.998	4.953	4.824	4.738	4.899	4.884
34	5.460	3.621	3.658	3.610	3.480	3.414	3.601	3.597
35	5.090	5.684	5.589	5.535	5.473	5.414	5.519	5.508
39	7.720	7.728	8.177	8.200	8.016	7.996	8.295	8.195
40	7.520	8.297	8.644	8.604	7.974	7.970	8.117	8.157
44	6.400	6.057	6.452	6.419	6.263	6.205	6.399	6.400
	R^2	0.851	0.867	0.883	0.885	0.892	0.907	0.905
	se	0.107	0.101	0.095	0.094	0.091	0.084	0.086
	q^2_{ext1}	0.701	0.667	0.651	0.701	0.681	0.628	0.626
	q^2_{ext2}	0.694	0.658	0.642	0.694	0.673	0.618	0.617

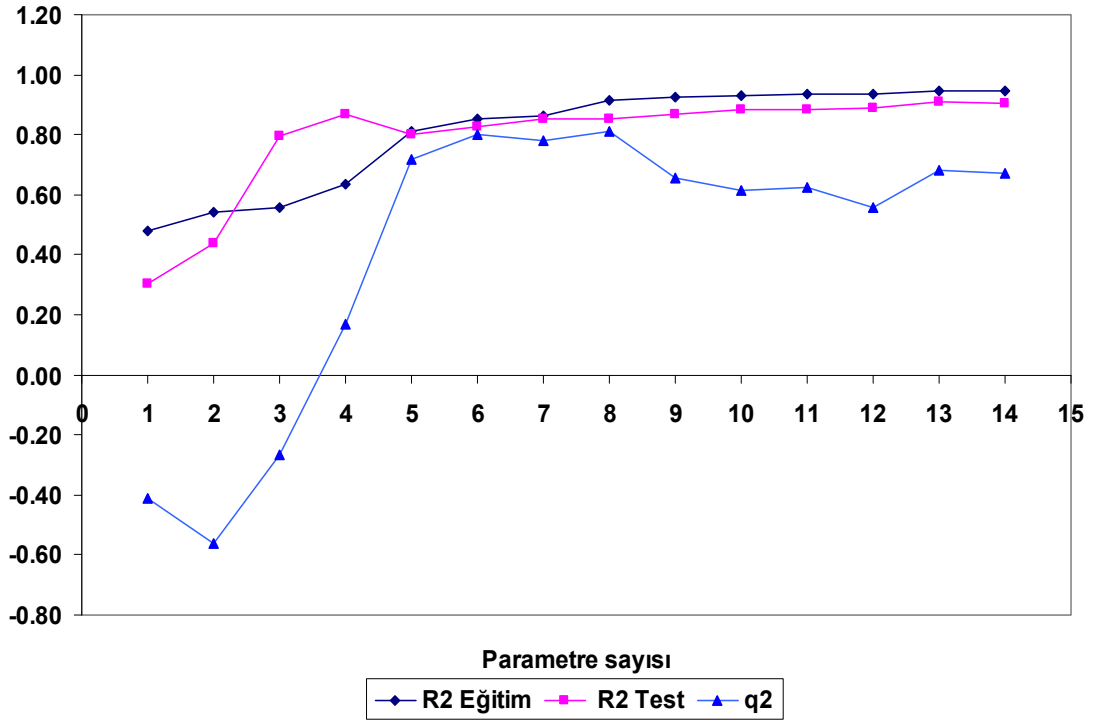
Tablo 3.12’de nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 1 parametreden 14 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan κ_j değerleri yer almaktadır. Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen parametre isimleri EK-1’de yer almaktadır. Bu tablodaki parametrelerin sayısal değerleri ve ilgili κ_j değerlerinin kullanılmasıyla tablo 3.10-3.11’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 3.12. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 1-14 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	300	12.653
2	109, 300	0.090, 11.989
3	104, 109, 300	-0.595, 0.490, 7.479
4	104, 109, 300, 316	-0.726, 0.618, 4.494, 37.520
5	104, 109, 300, 316, 322	-0.561, 0.538, 4.458, 36.083, 1.704
6	104, 109, 300, 316, 322, 328	-0.679, 0.621, 3.090, 41.027, 1.599, 0.548
7	98, 104, 109, 300, 316, 322, 328	-0.488, -0.604, 0.552, 3.100, 32.155, 1.317, 0.492
8	98, 104, 109, 281, 300, 316, 322, 328	-0.711, -0.658, 0.575, 1.549, 3.011, 21.364, 0.953, 0.482
9	98, 104, 109, 281, 300, 316, 322, 328, 532	-0.860, -0.612, 0.549, 1.337, 3.7107, 24.530, 0.822, 0.665, -0.503
10	98, 104, 109, 281, 300, 316, 322, 328, 353, 532	-0.839, -0.633, 0.565, 1.364, 3.447, 25.402, 0.842, 0.656, 1.178, -0.445
11	98, 104, 109, 281, 300, 316, 322, 328, 353, 532, 533	-0.833, -0.773, 0.598, 1.569, 3.067, 25.106, 0.804, 0.713, 2.239, -0.888, 0.476
12	98, 104, 109, 281, 300, 316, 322, 328, 353, 435, 532, 533	-0.803, -0.883, 0.675, 1.581, 3.330, 25.497, 0.812, 0.691, 2.350, -0.060, -0.910, 0.480
13	98, 104, 109, 281, 300, 316, 322, 328, 353, 435, 493, 532, 533	-1.014, -0.918, 0.898, 1.320, 4.053, 23.223, 0.761, 0.808, 1.668, -0.432, 2.437, -0.927, 0.494
14	98, 104, 109, 281, 300, 303, 316, 322, 328, 353, 435, 493, 532, 533	-0.953, -0.971, 0.942, 1.542, 4.537, -0.676, 23.737, 0.841, 0.794, 1.677, -0.475, 2.487, -0.884, 0.472

*PIN: Parametre indeks numarası

En uygun parametre sayısını belirlemek için aktivite hesaplamasında kullanılan parametre sayısı, R^2 (eğitim ve test seti için) ve q^2 değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (Şekil 3.5). Grafikte görüldüğü gibi parametre sayısının artması başlangıçta R^2 ve q^2 değerlerinde artışa neden olsa da 6 parametre sayısından sonra bu değerlerdeki artış doyum noktasına ulaşmakta ve model performansında fazla bir değişikliğe neden olmamaktadır. Bu nedenle nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi için aktiviteye en fazla etkisi olan model, 6 parametrenin bir kombinasyonu olarak elde belirlenmiştir. Topliss oranı da dikkate alındığında 30 eğitim bileşiği için kullanılabilecek maksimum parametre sayısı altıdır. Eğitim seti için 6'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 3.5. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi serisi için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı grafiği

Genetik algoritma ile seçilen en uygun altı parametre ve bu parametreler için hesaplanan κ_j değerleri ve örnek olarak referans bileşiğin 1. konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri (PSD) tablo 3.13’de verilmiştir. Tablodaki parametreler incelendiğinde geometrik ve elektronik özelliklerin nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisinin antagonist aktivitesine katkısının daha fazla olduğu görülmektedir.

Hesaplamalarda her bir bileşiğin her bir konformer için bütün parametrelerin sayısal değerleri kullanılmaktadır. Her bir konformer için bu parametrelerin sayısal değerleri farklıdır. Bütün moleküllerin teorik aktivite hesaplamaları yapılırken bu parametrelerin ilgili bileşiğin ilgili konformerine ait sayısal değeri kullanılır.

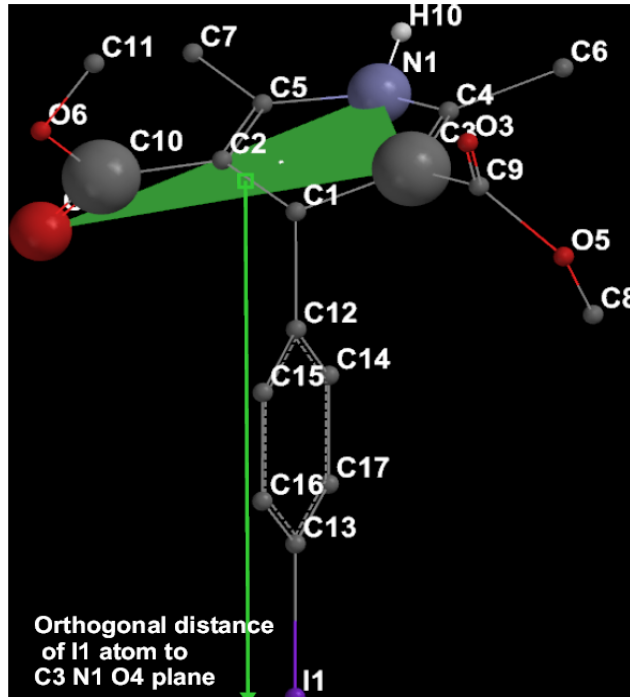
En iyi altı parametreden 109 nolu parametrenin (C3 N1 O4 düzlemine I1 atomunun dik uzaklığı) örnek gösterimi şekil 3.6’da yer almaktadır. AG ve APS gruplarının belirlenmesinde parametrelerin sayısal değerleri ve κ_j değerleri dikkate alınır. Eğer ilgili parametrenin sayısal değeri ile κ_j değerinin çarpımı pozitif ise bu parametre aktiviteyi artırır AG olarak nitelendirilir. Çarpım negatif ise aktiviteyi azaltıcı yönde etki yapmaktadır (APS). Buna göre tablo 3.13’de 104 nolu parametre aktiviteyi azaltıcı etki

gösterirken (APS grup); 109, 300, 316, 322 ve 328 nolu parametreler aktiviteyi arttırıcı etkiye sahiptirler (AG).

Tablo 3.13. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 6 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 1. bileşiğin 1. konformerini için parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(i)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD
$a^{(1)}$	104	C3 N1 O4 düzlemine C13 atomunun dik uzaklığı (Å)	-0.679	3.932
$a^{(2)}$	109	C3 N1 O4 düzlemine I1 atomunun dik uzaklığı (Å)	0.621	4.924
$a^{(3)}$	300	C16 atomunun Fukui-nükleofilik reaktivite indeksi (eV)	3.090	0.001
$a^{(4)}$	316	O3 atomunun Fukui-elektrofilik reaktivite indeksi (eV)	41.027	0.007
$a^{(5)}$	322	C17 atomunun Fukui-elektrofilik reaktivite indeksi (eV)	1.599	0.001
$a^{(6)}$	328	C14'e bağlı en uzak atomun Fukui-elektrofilik reaktivite indeksi (eV)	0.548	0.0001

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



Şekil 3.6. C3-N1-O4 düzlemine I1 atomunun dik uzaklığının (109 nolu parametre) gösterimi

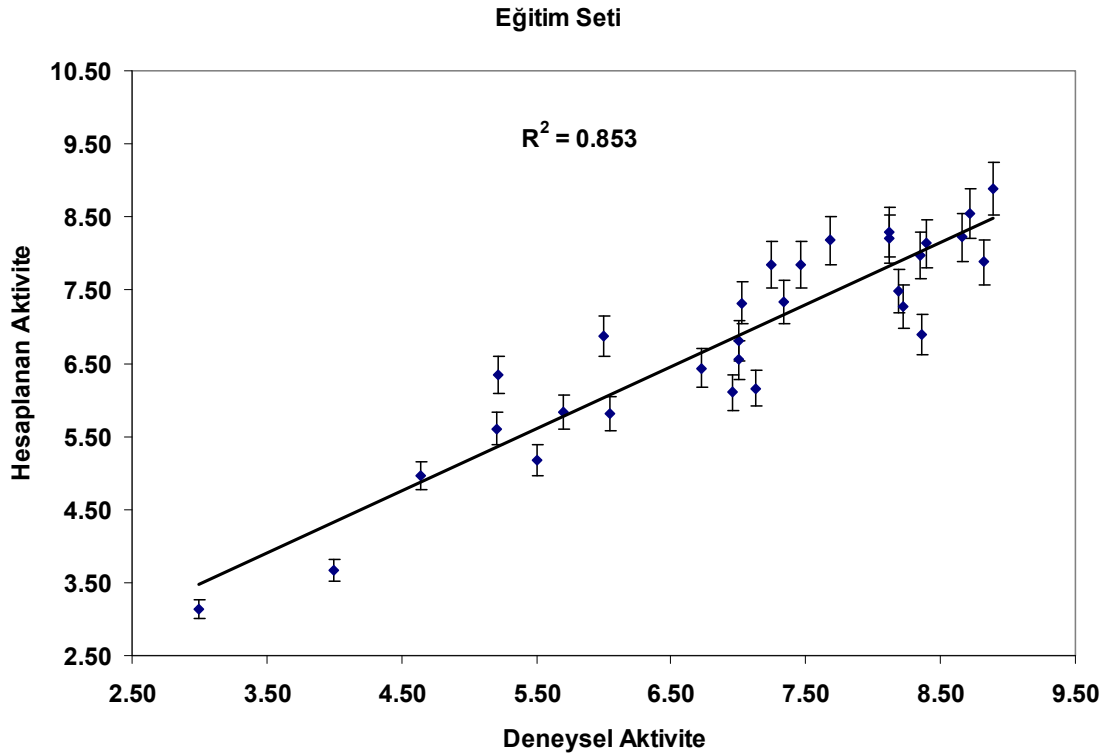
Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi için en iyi modeli oluşturan 6 parametre aktiviteye en fazla katkısı olduğu düşünülen parametrelerdir. Fakat bu parametrelerin hepsinin de aktiviteye katkısı eşit değildir. Bu parametrelerin her birinin aktivite üzerindeki bireysel etkilerini incelemek için 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 3.14). Hangi parametrenin model üzerinde dolayısıyla aktivite üzerinde etkisinin fazla olduğu E ve q^2 değerleri yorumlanarak belirlenir.

Tablo 3.14. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 6 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R_{training}^2$, R_{test}^2 , q^2 , q_{ext1}^2 ve q_{ext2}^2

Parametreler $a_{ni}^{(j)}$	E	$R_{training}^2$	R_{test}^2	q^2	q_{ext1}^2	q_{ext2}^2
$a^{(1)}$	0.330	0.714	0.482	0.399	-0.444	-0.480
$a^{(2)}$	0.315	0.671	0.299	0.369	-1.186	-1.240
$a^{(3)}$	0.394	0.806	0.656	0.495	-0.172	-0.201
$a^{(4)}$	0.157	0.531	0.479	-0.269	-0.326	-0.359
$a^{(5)}$	0.249	0.607	0.824	0.202	-0.202	-0.231
$a^{(6)}$	0.707	0.813	0.801	0.719	0.300	0.283

Altı parametre kullanılarak elde edilen modelin q^2 değeri 0.801 iken, $a^{(4)}$ nolu parametrenin (O3 atomunun LUMO enerjisi) ihmal edilmesiyle bu değer -0.269'a düşmüştür. Tablo incelendiğinde E değeri en küçük (0.157) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan $a^{(4)}$ parametresinin modele katkısının diğer parametrelerden daha fazladır. Bu parametrenin ihmalinin model performansında düşüşe yol açacağı oldukça düşük olan $R_{training}^2$, R_{test}^2 , q_{ext1}^2 ve q_{ext2}^2 değerlerinden de belli olmaktadır. Modele katkısı en fazla olan ikinci parametre ise E değeri 0.249 ve q^2 değeri de 0.202 olan $a^{(5)}$ (C17 atomunun LUMO enerjisi)'dir. En yüksek E değerine sahip olan $a^{(6)}$ nolu parametrenin ise model performansına katkısı en azdır. $a^{(6)}$ 'nın 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: $a^{(4)}$, $a^{(5)}$, $a^{(2)}$, $a^{(1)}$, $a^{(2)}$ ve $a^{(6)}$.

30 eğitim bileşiği kullanılarak kurulan EC-GA modeli, 15 test bileşiği ile kontrol edilmiştir. Eğitim setinde lspnonline 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. En uygun 6 parametre ile eğitim seti için 0.072 standart hataya sahip R^2 değeri (0.853) tatmin edicidir (Şekil 3.7). Benzer şekilde test seti için elde edilen R^2 ve standart hata değerleri sırasıyla 0.827 ve 0.115'dir (Şekil 3.8).

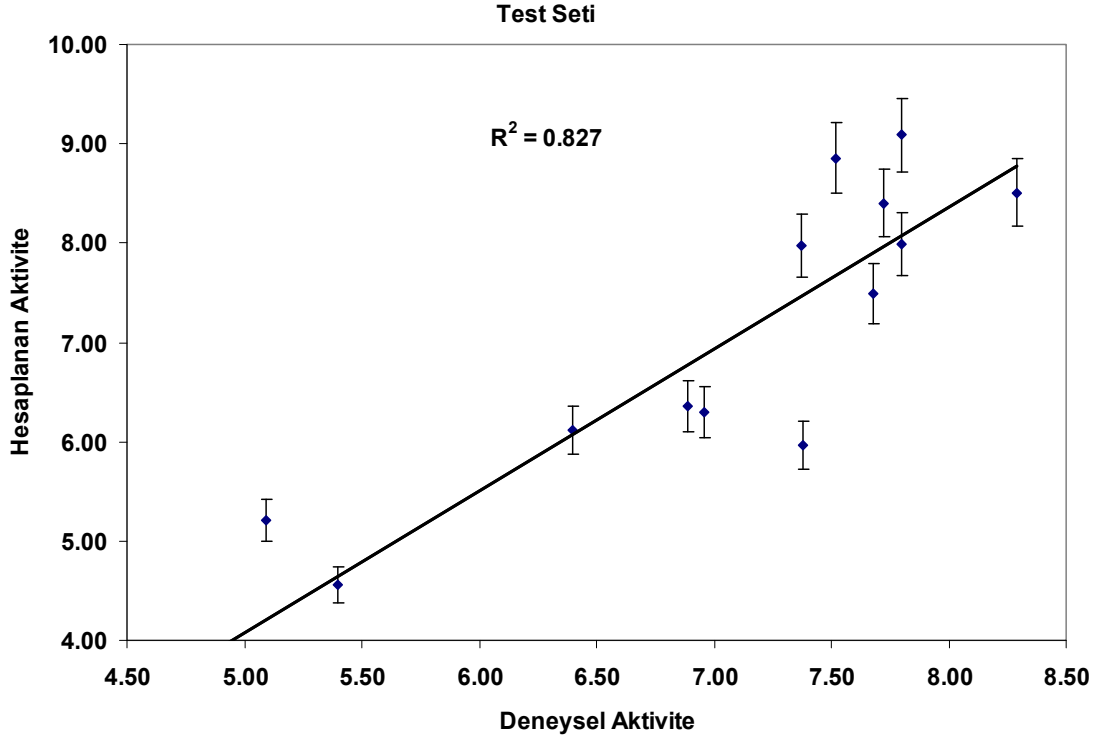


Şekil 3.7. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi eğitim seti için 6 parametre ile elde edilen regresyon grafiği

Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi için farklı metotlar ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar ve EC-GA metoduna ait sonuçlar tablo 3.15'de görülmektedir. Hemmateenejad tarafından yapılan çalışmada [86] R^2 ve q^2 değerleri verilmediği için karşılaştırma yapılamamıştır.

Aynı nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi için Viswanadhan ve arkadaşları tarafından yapılan, PCANN yöntemini HQSAR ve MLR yöntemleriyle karşılaştırdıkları çalışmada PCANN ile elde ettikleri en iyi modelde q^2 değeri 0.55'dir [101]. Bahsedilen çalışmada elde edilen sonuçlar tablo 3.15'de ilk üç satırda (1-3) verilmektedir. Yao tarafından yapılan başka bir çalışmada ise [87] LSSVM (least squares support vector

machine) algoritması kullanılmıştır. Bu yöntemle elde edilen 7 parametrelili nonlineer model için $R^2=0.870$ ve çapraz doğrulama ile elde edilen $q^2=0.817$ 'dir.



Şekil 3.8. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi test seti için 6 parametre ile elde edilen regresyon grafiği

Chaudry ve arkadaşları nifedipin analogu 1,4-DHP'ler için standart PLS, GA-PLS, PCA-ANN ve SOM (self-organised feature map) olmak üzere dört farklı analiz yöntemi uygulamışlardır [88]. PLS analizi ile elde edilen hiçbir modelde q^2 değeri 0.5'i geçememiştir. Tüm veri seti için tek bileşenli en iyi modele ait R^2 ve q^2 değerleri sırasıyla 0.617 ve 0.465'dir. GA-PLS ile elde edilen en iyi modelde $R^2=0.878$ ve $q^2=0.734$ 'tür. PCA-ANN analizi ile belirlenen model çok iyi uyumluluk gösterse de ($R^2=0.972$) tahmin yeteneği o kadar ($q^2=0.510$) yüksek değildir. SOM analizinde ise veri setini farklı alt gruplara bölünerek ele alınmıştır. En iyi sonucu para-süstitüe 1,4-DHP'ler için elde etmişler ve sonucu U-matrisi ile vermişlerdir. İlgili çalışmada hem uygunluk hem de tahmin yeteneği açısından en iyi sonuç GA-PLS ile elde edilmiştir. Tablo 3.15 incelendiğinde 1, 2, 3 ve 5. metotlar ile kurulan modellerin hem uyum

iyiliğinin hem de tahmin yeteneğinin EC-GA yöntemiyle elde edilen modelin tahmin yeteneğinden düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 3.15. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi için farklı metotlarla elde edilen sonuçlar

Metot	$R^2_{training}$	R^2_{test}	q^2
(1) MLR	0.550	-	0.190
(2) PCANN	0.700	-	0.550
(3) HQSAR	0.700	-	0.490
(4) LSSVM	0.870	-	0.817
(5) PLS	0.617	-	0.465
(6) GA-PLS	0.878	-	0.734
(7) PCA-ANN	0.972	-	0.510
(8) GEP	0.930	0.880	0.850
(9) EC-GA	0.853	0.827	0.801

Tablodaki ilk yedi yöntemde sadece eğitim seti kullanıldığı için test setine ait sonuçlar yer almamaktadır. LSSVM yönteminde elde edilen sonuçlar EC-GA sonuçlarına göre kısmen yüksek olsa da verilen değerler sadece eğitim setine ait olduğu için modelin genel performansı ve bilinmeyen bileşiklere uygulanması durumundaki performansı hakkında bilgi vermez. Fakat GEP algoritması [102] kullanılarak yapılan çalışmada EC-GA yöntemine göre daha iyi sonuçlar elde edildiği tabloda görülmektedir.

3.3.2. Nitroimidazolil Analogu 1,4-dihidropiridin Serisi için Biyoaktivite Hesabı

72 adet bileşikten oluşan nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi 50 bileşiklik eğitim setine ve 22 bileşiklik oluşan test setine 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. Çok sayıda parametre kullanılarak model kurulması aşırı-uyumlu modeller üreteceğinden 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 3.16-3.17’de verilmiştir. Tablonun ilk sütununda 50 eğitim ve 20 test seti ni oluşturan bileşiklerin numaraları, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri

yer almaktadır. Diğer sütunlarda farklı sayıda parametreler kullanıldığında hesaplanan aktivite değerleri yer almaktadır.

Tablo 3.16. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin Serisinde 1-7 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM								
No.	Den.	1 κ	2 κ	3 κ	4 κ	5 κ	6 κ	7 κ
3	12.210	14.493	14.106	15.040	14.170	13.329	12.948	13.204
4	11.890	13.449	15.535	15.959	15.415	13.012	13.263	12.259
5	11.830	13.294	13.655	13.656	13.185	11.122	10.792	11.021
6	11.830	7.874	8.803	8.846	8.585	8.758	9.295	9.359
7	11.530	12.939	13.420	13.700	13.986	10.549	11.568	11.100
8	11.450	13.149	14.393	14.933	14.671	12.363	12.418	11.391
11	9.010	9.382	9.563	9.463	9.324	9.719	9.547	9.432
12	8.400	9.962	9.516	9.324	9.326	8.201	8.146	8.235
13	8.570	10.973	10.387	10.266	9.471	9.371	8.915	8.854
14	8.260	11.220	10.008	9.910	9.658	9.130	8.511	8.456
15	8.400	10.858	9.741	9.498	9.550	8.952	8.769	8.741
16	7.820	10.208	8.709	8.307	8.363	6.910	7.271	7.451
18	8.280	12.556	9.891	9.421	9.114	7.902	8.223	8.338
21	8.730	11.978	10.612	10.295	10.067	8.602	8.703	8.858
22	8.400	11.606	9.754	9.414	9.459	9.013	8.770	8.706
24	7.130	8.127	8.909	8.853	9.203	8.472	8.499	8.569
25	7.700	7.473	8.467	8.434	8.300	8.786	8.286	8.129
28	7.560	7.503	7.597	7.496	7.669	7.480	6.827	6.718
29	7.900	8.832	8.779	8.605	7.467	7.556	7.706	7.702
31	7.610	7.948	7.999	7.884	7.527	8.052	8.199	8.102
33	7.570	8.708	8.204	8.116	7.334	7.585	7.712	7.674
34	7.210	9.662	8.498	8.431	8.349	8.100	8.084	8.069
35	7.140	9.526	8.401	7.956	7.366	7.335	7.912	7.917
38	9.310	12.076	8.494	8.920	9.235	9.295	9.226	9.172
39	8.880	12.736	7.946	8.768	8.519	8.783	8.888	8.918

Tablo 3.16 (devamı)

40	7.550	13.089	7.303	7.409	8.019	8.200	7.900	7.722
41	10.050	12.156	12.145	12.746	12.912	9.736	9.488	9.937
42	7.570	6.789	7.113	7.477	8.043	7.389	7.890	8.068
43	7.890	16.307	9.851	9.860	9.308	8.169	7.919	7.988
45	8.420	6.887	6.030	6.859	6.694	6.933	7.398	7.536
46	7.280	7.390	5.772	6.957	7.175	7.853	7.819	7.844
48	6.890	8.025	5.543	5.686	5.427	6.604	6.754	6.545
49	5.950	9.343	5.367	5.167	5.316	5.424	5.710	5.632
51	11.590	10.580	12.571	12.960	11.839	11.068	11.170	11.426
53	12.020	11.849	12.425	12.606	12.103	11.395	11.453	11.628
56	11.750	12.801	12.584	12.694	10.965	11.202	11.674	11.802
57	11.600	11.827	12.422	12.669	10.748	11.090	10.690	10.699
59	11.410	11.911	13.059	13.355	12.663	11.499	11.185	11.370
60	11.660	12.318	12.315	12.404	12.873	11.996	11.282	11.242
61	11.610	13.165	12.771	12.734	12.870	11.582	11.221	11.291
62	8.140	9.848	9.859	9.873	9.509	9.654	9.088	8.981
63	8.960	9.660	9.151	9.189	9.480	8.811	8.618	8.637
64	9.330	11.318	9.948	9.919	9.936	9.634	9.495	9.483
65	8.500	9.713	10.277	10.116	10.602	9.764	9.605	9.624
66	9.310	9.642	9.643	9.662	10.178	9.100	9.164	9.290
67	10.130	8.550	8.202	8.287	9.067	8.911	8.835	8.797
68	9.740	9.866	10.135	10.181	9.791	8.892	8.358	8.415
69	10.310	10.874	10.442	10.377	10.179	9.197	8.780	8.824
70	12.130	8.917	8.766	8.550	9.055	9.627	9.612	9.399
72	12.330	12.330	12.330	12.330	12.330	12.330	12.330	12.330
	R²	0.2455	0.648	0.677	0.665	0.760	0.792	0.811
	se	0.125	0.086	0.082	0.084	0.071	0.066	0.063
	q²	-0.877	0.223	0.176	0.302	0.702	0.739	0.758

Tablo 3.16 (devamı)

No.	Den.	TEST						
		1 κ	2 κ	3 κ	4 κ	5 κ	6κ	7κ
1	11.490	13.274	13.113	13.270	13.009	10.518	10.281	10.582
2	11.290	15.217	13.287	14.453	14.241	10.633	10.777	11.433
9	11.380	11.354	12.717	12.985	12.622	11.306	11.059	11.281
10	11.130	13.052	13.569	13.627	13.103	10.875	11.264	11.661
17	8.330	12.432	10.372	10.043	9.747	8.180	8.532	8.740
19	8.300	12.589	9.926	9.329	9.120	8.200	8.240	8.247
20	8.220	10.301	7.860	7.823	8.590	6.511	7.014	7.298
23	7.480	7.225	8.498	8.639	9.171	9.031	9.155	9.203
26	7.700	8.020	8.515	8.497	8.273	8.779	8.531	8.399
27	7.700	7.786	8.305	8.227	7.785	8.759	8.713	8.534
30	7.320	8.685	8.18	8.172	7.692	8.123	7.563	7.403
32	7.420	8.508	8.032	7.991	7.636	8.064	8.330	8.283
36	7.080	9.1745	7.701	7.431	7.047	7.501	7.197	7.013
37	7.850	11.194	8.801	9.540	9.490	7.462	7.710	8.092
44	8.580	6.439	6.346	6.907	7.042	6.643	6.917	7.058
47	7.350	6.402	5.078	5.834	6.065	6.406	6.360	6.373
50	11.360	12.792	11.395	12.516	12.875	10.862	10.386	10.718
52	10.930	11.259	12.538	12.810	12.131	11.238	11.017	11.203
54	11.330	11.043	12.346	12.512	11.518	10.733	10.852	11.061
55	11.110	11.666	12.264	12.543	11.001	11.410	11.495	11.549
58	10.870	11.979	11.885	11.930	10.233	10.711	11.121	11.177
71	11.130	9.764	11.830	12.233	13.022	11.301	10.943	11.162
R^2		0.481303	0.810298	0.869	0.827	0.774	0.797	0.841
se		0.161043	0.097391	0.081	0.093	0.106	0.101	0.089
q^2_{ext1}		-0.37261	0.36591	0.279	0.445	0.761	0.791	0.832
q^2_{ext2}		-0.37261	0.36591	0.279	0.445	0.761	0.791	0.832

Tablo 3.17. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 8-15 κ için hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM									
No.	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
3	12.210	12.543	12.595	12.675	12.704	12.704	12.303	12.161	12.088
4	11.890	12.090	12.124	12.072	12.117	12.117	12.103	12.142	12.278
5	11.830	10.944	10.986	11.087	11.369	11.369	11.679	11.604	11.995
6	11.830	9.640	9.522	9.808	9.992	9.992	10.360	10.553	10.479
7	11.530	11.357	11.274	11.131	11.041	11.041	11.041	10.965	10.715
8	11.450	11.355	11.403	11.561	11.565	11.565	11.575	11.589	11.655
11	9.010	9.869	9.837	9.730	9.695	9.695	9.540	9.404	9.479
12	8.400	8.580	8.547	8.426	8.402	8.402	8.398	8.353	8.249
13	8.570	8.743	8.774	8.886	8.862	8.862	8.855	8.875	8.761
14	8.260	8.342	8.434	8.478	8.321	8.321	8.355	8.289	8.243
15	8.400	8.736	8.732	8.729	8.649	8.649	8.479	8.520	8.550
16	7.820	7.568	7.703	7.739	7.819	7.819	7.707	7.804	7.915
18	8.280	7.952	8.166	8.261	8.197	8.197	8.312	8.343	8.327
21	8.730	8.949	8.976	8.865	8.924	8.924	9.154	9.268	9.246
22	8.400	9.060	9.087	8.971	9.155	9.155	9.318	9.156	9.004
24	7.130	8.470	8.422	8.497	8.641	8.641	8.489	8.516	8.378
25	7.700	7.975	7.959	8.027	8.110	8.110	8.230	8.381	8.391
28	7.560	6.563	6.547	6.391	6.292	6.292	6.356	6.300	6.241
29	7.900	7.766	7.747	7.596	7.638	7.638	7.456	7.339	7.189
31	7.610	8.126	8.145	8.040	8.021	8.021	7.868	7.914	8.060
33	7.570	7.579	7.680	7.591	7.733	7.733	7.987	7.853	7.885
34	7.210	7.851	7.764	7.619	7.494	7.494	7.497	7.521	7.385
35	7.140	7.540	7.386	7.206	7.067	7.067	7.187	7.267	7.280
38	9.310	8.672	8.499	8.414	8.793	8.793	8.655	8.569	8.961
39	8.880	8.782	8.658	8.704	8.813	8.813	9.186	9.240	9.252
40	7.550	7.927	7.852	7.617	7.743	7.743	7.757	7.781	7.689
41	10.050	10.136	10.040	9.852	9.526	9.526	9.551	9.597	9.817
42	7.570	7.860	7.917	7.932	8.040	8.040	7.921	7.880	7.704

Tablo 3.17 (devamı)

43	7.890	8.062	8.147	8.078	8.151	8.151	7.748	7.867	7.801
45	8.420	7.528	7.618	7.584	7.708	7.708	7.598	7.671	7.763
46	7.280	7.858	7.919	7.917	7.749	7.749	7.836	7.790	7.702
48	6.890	6.882	6.893	6.930	6.893	6.893	6.755	6.855	6.772
49	5.950	5.630	5.598	5.994	5.812	5.812	5.852	5.767	5.913
51	11.590	11.987	11.937	11.922	11.858	11.858	11.707	11.842	12.094
53	12.020	12.057	12.071	12.381	12.525	12.525	12.266	12.253	12.094
56	11.750	12.224	12.083	12.296	12.354	12.354	12.255	11.997	11.883
57	11.600	10.623	10.574	10.656	10.725	10.725	10.663	10.632	10.882
59	11.410	11.670	11.571	11.613	11.572	11.572	11.889	11.953	11.991
60	11.660	11.594	11.448	11.842	11.817	11.817	11.475	11.575	11.697
61	11.610	11.326	11.182	11.592	11.800	11.800	12.073	12.084	11.676
62	8.140	8.903	8.901	8.926	8.890	8.890	8.931	8.938	9.013
63	8.960	8.890	8.948	8.877	8.804	8.804	9.003	8.926	8.907
64	9.330	9.509	9.546	9.556	9.480	9.480	9.213	9.252	9.405
65	8.500	9.208	9.091	9.186	9.190	9.190	8.875	8.779	8.770
66	9.310	9.534	9.499	9.439	9.343	9.343	9.481	9.341	9.593
67	10.130	8.840	8.893	8.961	9.023	9.023	9.148	9.033	9.238
68	9.740	8.076	8.085	8.109	8.126	8.126	8.193	8.319	8.315
69	10.310	8.764	8.716	8.840	8.844	8.844	8.977	8.990	8.670
70	12.130	9.955	10.040	10.053	10.300	10.300	10.252	10.325	10.651
72	12.330	12.330	12.330	12.330	12.330	12.330	12.330	12.330	12.330
	R²	0.836	0.837	0.848	0.859	0.859	0.872	0.878	0.885
	se	0.058	0.058	0.056	0.054	0.054	0.052	0.050	0.049
	q²	0.781	0.774	0.780	0.783	0.783	0.786	0.783	0.791
TEST									
No.	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
1	11.490	10.988	11.392	11.633	11.888	11.888	11.778	11.662	12.120
2	11.290	12.014	12.052	11.971	11.898	11.898	11.445	11.611	11.819
9	11.380	11.737	11.698	11.763	11.814	11.814	11.457	11.523	11.749
10	11.130	11.871	11.603	11.559	11.751	11.751	11.016	11.039	11.365

Tablo 3.17 (devamı)

17	8.330	8.481	8.375	8.173	8.028	8.028	8.215	8.354	8.231
19	8.300	8.319	8.269	8.138	8.269	8.269	8.450	8.513	8.338
20	8.220	7.153	7.124	6.990	6.896	6.896	7.213	7.415	7.332
23	7.480	8.947	8.667	8.516	8.373	8.373	8.363	8.390	8.371
26	7.700	8.314	8.302	8.333	8.319	8.319	8.126	8.110	7.993
27	7.700	8.620	8.478	8.331	8.408	8.408	8.285	8.119	8.110
30	7.320	7.191	7.199	7.115	7.084	7.084	7.030	6.875	6.781
32	7.420	8.338	8.285	8.132	8.013	8.013	7.862	7.841	7.757
36	7.080	7.044	7.042	6.875	6.773	6.773	6.728	6.635	6.643
37	7.850	7.704	8.018	8.060	8.083	8.083	8.670	8.773	8.547
44	8.580	7.319	7.588	7.738	8.017	8.017	8.082	8.230	8.124
47	7.350	6.275	6.380	6.949	7.137	7.137	7.394	7.348	7.506
50	11.360	10.711	10.599	10.456	10.553	10.553	10.794	10.841	10.934
52	10.930	11.729	11.733	11.901	11.907	11.907	11.739	11.817	11.677
54	11.330	11.679	11.728	11.732	11.833	11.833	11.707	11.779	12.179
55	11.110	12.112	12.030	12.296	12.208	12.208	12.053	11.877	11.939
58	10.870	11.330	11.261	11.364	11.517	11.517	11.454	11.350	11.477
71	11.130	11.317	11.140	11.266	11.522	11.522	11.427	11.466	11.358
R²	<i>0.869</i>	<i>0.893</i>	<i>0.904</i>	<i>0.918</i>	<i>0.918</i>	<i>0.918</i>	<i>0.929</i>	<i>0.937</i>	<i>0.946</i>
se	<i>0.081</i>	<i>0.073</i>	<i>0.069</i>	<i>0.064</i>	<i>0.064</i>	<i>0.064</i>	<i>0.060</i>	<i>0.056</i>	<i>0.052</i>
q²_{ext1}	<i>0.820</i>	<i>0.857</i>	<i>0.860</i>	<i>0.863</i>	<i>0.863</i>	<i>0.863</i>	<i>0.907</i>	<i>0.914</i>	<i>0.901</i>
q²_{ext2}	<i>0.820</i>	<i>0.857</i>	<i>0.860</i>	<i>0.863</i>	<i>0.863</i>	<i>0.863</i>	<i>0.907</i>	<i>0.914</i>	<i>0.901</i>

Tablo 3.18’de nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 1-15 parametre için yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık lsqnonlin fonksiyonu ile hesaplanan κ_j değerleri yer almaktadır. Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen parametre isimleri EK-2’de yer almaktadır. Bu tablodaki parametrelerin sayısal değerleri ve ilgili κ_j değerlerinin kullanılmasıyla tablo 3.16-3.17’deki teorik aktivite değerleri hesaplanmıştır. Her yeni parametre ilavesinde κ_j değerleri yeniden hesaplanarak genetik algoritma ile en uygun değer elde

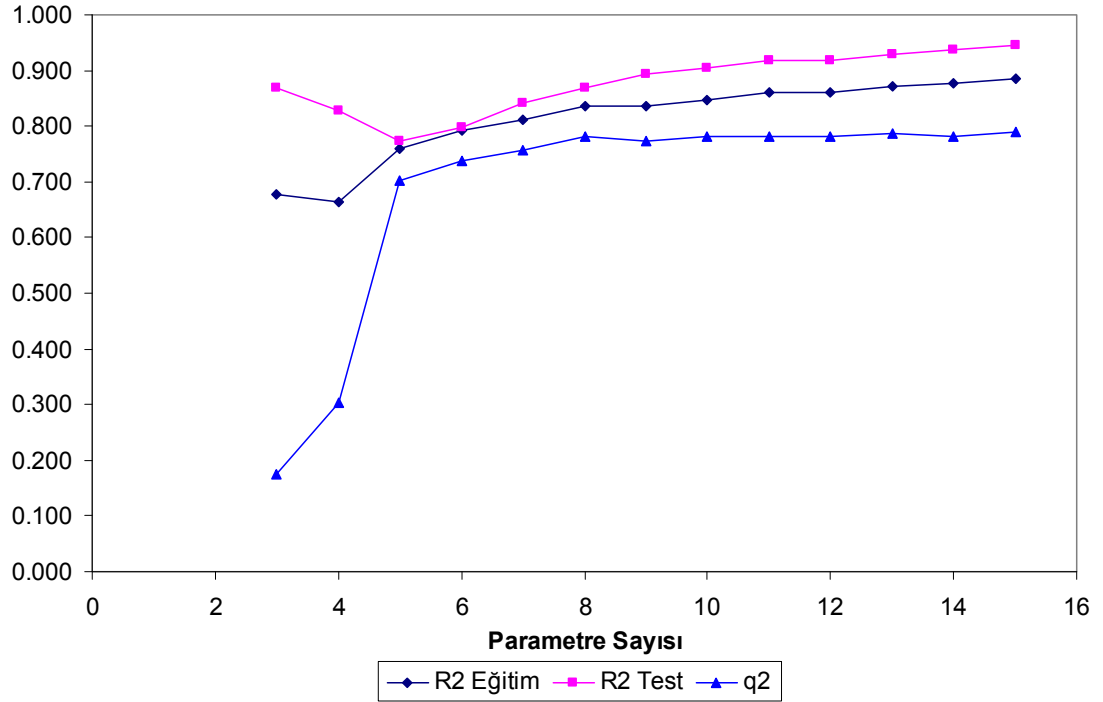
edilmeye çalışılmıştır. Bu nedenle bir önceki parametre setine yeni bir parametre ilave edildiğinde hesaplanan κ_j değerleri bir öncekinden farklı olmaktadır.

Tablo 3.18. Nitroimidazolil analoğu 1,4-dihidropiridin Serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	757	0.007
2	30, 757	0.003, 0.006
3	30, 688, 757	0.004, -0.048, 0.006
4	30, 687, 688, 757,	0.003, 0.060, -0.042, 0.005
5	30, 32, 687, 688, 757	0.003, 0.018, 0.036, -0.026, 0.004,
6	9, 30, 32, 687, 688, 757	7.039, 0.002, 0.017, 0.032, -0.032, 0.004
7	9, 28, 30, 32, 687, 688, 757	8.243, 2.384, 0.002, 0.014, 0.033, -0.044, 0.004
8	9, 28, 30, 32, 451, 687, 688, 757	11.140, 3.386, 0.002, 0.015, 0.116, 0.035, -0.054, 0.004
9	9, 28, 30, 32, 33, 451, 687, 688, 757	10.750, 3.241, 0.002, 0.013, -0.003, 0.135, 0.031, -0.059, 0.004
10	9, 28, 30, 32, 33, 238, 451, 687, 688, 757	11.065, 3.690, 0.003, 0.013, -0.006, 0.018, 0.149, 0.034, -0.062, 0.004
11	9, 28, 30, 32, 33, 238, 451, 470, 687, 688, 757	11.288, 4.146, 0.003, 0.013, -0.008, 0.023, 0.151, -0.094, 0.038, -0.064, 0.004
12	9, 28, 30, 32, 33, 238, 451, 467, 470, 687, 688, 757	11.031, 3.892, 0.003, 0.012, -0.006, 0.027, 0.253, -0.132, -0.113, 0.039, -0.067, 0.004
13	9, 28, 30, 32, 33, 238, 451, 467, 470, 687, 688, 750, 757,	11.882, 3.990, 0.002, 0.013, -0.007, 0.027, 0.345, -0.219, -0.117, 0.055, -0.060, 0.079, 0.004
14	9, 28, 30, 32, 33, 238, 451, 467, 470, 500, 687, 688, 750, 757	11.688, 4.046, 0.002, 0.012, -0.007, 0.024, 0.354, -0.222, -0.111, 0.057, 0.057, -0.063, 0.094, 0.004,
15	9, 28, 30, 32, 33, 238, 451, 467, 470, 500, 615, 687, 688, 750, 757	13.956, 4.606, 0.002, 0.012, -0.009, 0.022, 0.291, -0.204, -0.116, 0.100, -4.183, 0.059, -0.061, 0.087, 0.004

* PIN: Parametre indeks numarası

Hem eğitim hem de test setine ait tüm hesaplamalar için deneysel değerlere karşılık hesaplanan aktivite değerleri yukarıdaki tablo 3.16-3.17’de verilmiştir. Şekil 3.9’da R^2 (eğitim ve test seti için) ve q^2 değerlerine karşılık parametre sayısının grafiği görülmektedir.



Şekil 3.9. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı grafiği

Aktiviteye en çok katkıda bulunan ve ECSA parametrelerinin esnekliğini ifade eden en uygun alt parametre seti 10 parametreden oluşmaktadır. R^2 ve q^2 değerleri 10 parametreye kadar artmaktadır. 10 parametreden sonra model fazla değişmemektedir ve yeni bir parametre eklenmesi gereksizdir. 50 bileşikten oluşan eğitim seti için 10'dan fazla parametre ile model kurulması aşırı-uygun sonuçlar elde edilmesini sağlar. Grafiğin 10'dan sonra durağan bir hal alması da bu durumu doğrulamaktadır. Ayrıca 50 eğitim bileşiği için belirlenen parametre sayısı Topliss oranına da uymaktadır.

Yukarıda belirtilen en iyi modelin hangi 10 parametreyi içerdiği ve bu parametreler için hesaplanan κ_j değerleri tablo 3.19'da verilmiştir. Tablodaki parametreler elektronik, geometrik, termodinamik ve solvasyonel parametrelerin nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisinin antagonist aktivitesi üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir. Tabloda $a^{(1)}$, elektrofilik indeksin tersi olarak da ifade edilebilen nükleofilik indeksi ($1/W$) tanımlamaktadır. $a^{(2)}$ ve $a^{(3)}$, $q(\text{plus})$ ve dipol-x olarak ifade edilen iki elektronik özelliğe karşılık gelmektedir. $Q(\text{plus})$, moleküldeki en fazla pozitif yüke sahip olan H atomunun yükünün büyüklüğüdür [103]. $Q(\text{plus})$, hidrojen bağı asitliğini ve çözücü etkilerini ifade eden bir parametredir. Dipol-x ise x-yönündeki dipol moment

bileşenidir. Bileşiğin yönsel elektronik enerjisini tasvir eden ve ligand etkileşimlerini tahmin etmekte önemli bir parametredir. Ligand ve reseptör arasında dipol-dipol etkileşimleri söz konusu olduğunda, DHP'lerin antagonist aktivitesinde x-eksenindeki dipol moment vektörü önemli bir rol oynamaktadır. $a^{(4)}$ ve $a^{(5)}$ sırasıyla, molekülün mutlak sıfırdaki (0 K) titreşim enerjisi (ZPE) ve temel titreşim frekansını ifade etmektedir. $a^{(6)}$, $a^{(7)}$, $a^{(8)}$ ve $a^{(9)}$ parametreleri atomun farmakofor düzlemine olan dik uzaklığı, açı ve atomlar arası mesafe gibi geometrik özelliklere karşılık gelmektedir. $a^{(10)}$ parametresi solvasyon enerjisine karşılık gelmektedir.

Tablo 3.19. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 10 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 72. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri

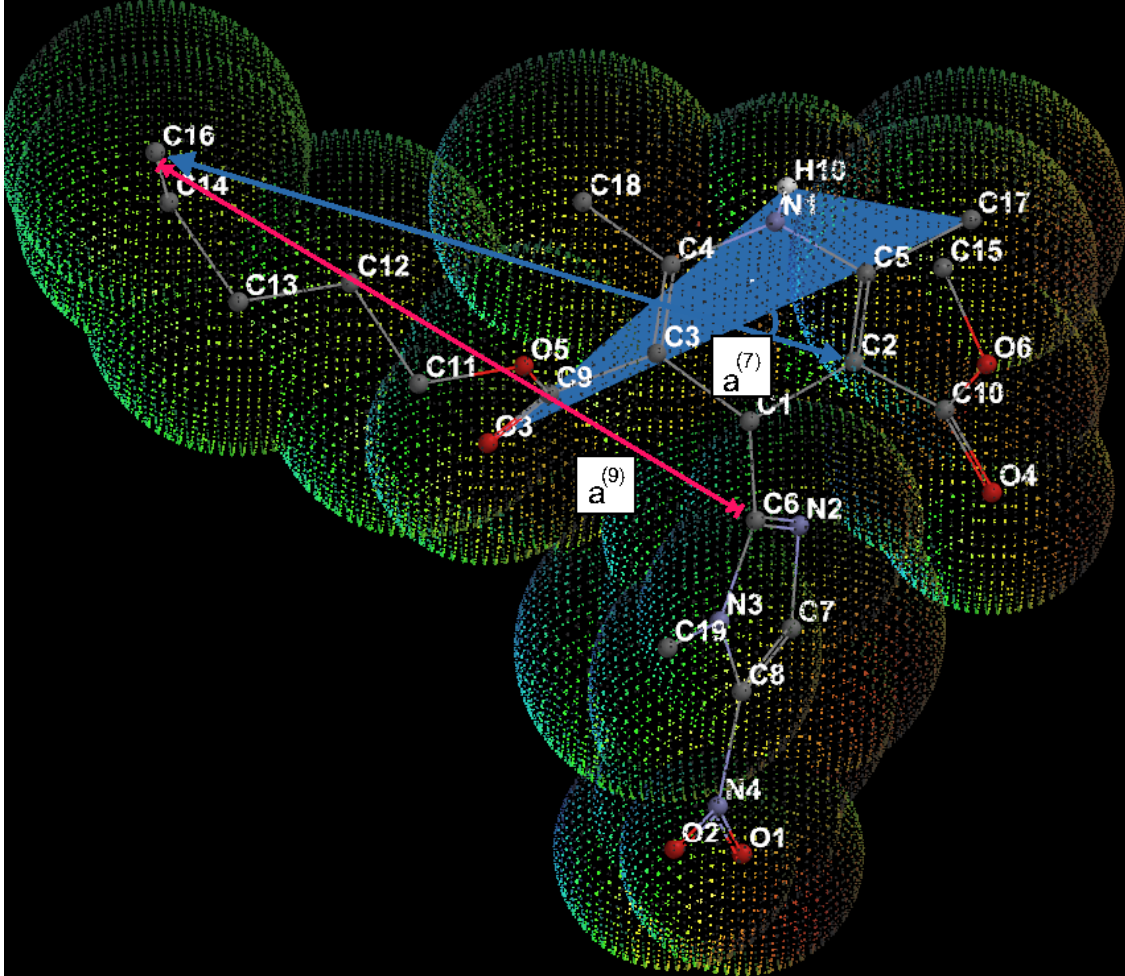
$a_{ni}^{(j)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD*
$a^{(1)}$	9	Nükleofilik indeks (eV^{-1})	11.0653	0.323
$a^{(2)}$	28	Q(plus) (e^+)	3.6897	0.158
$a^{(3)}$	30	Mutlak-sıfır titreşim enerjisi, ZPE (kcal/mol)	-0.0059	278.309
$a^{(4)}$	32	Temel titreşim frekansı (cm^{-1})	0.0026	1.480
$a^{(5)}$	33	Dipol-x (Debye)	0.0126	10.222
$a^{(6)}$	238	O3-C3-H10 düzlemine C7 atomunun dik uzaklığı (Å)	0.0175	5.946
$a^{(7)}$	451	C17-O3-H10 düzlemi ve C2-C16 doğrusu arasındaki açı (Radian)	0.1486	1.154
$a^{(8)}$	687	C6-C14 mesafesi (Å)	0.0335	5.540
$a^{(9)}$	688	C6-C16 mesafesi (Å)	-0.0624	4.894
$a^{(10)}$	757	Solvasyon enerjisi, E_{aq} (kcal/mol)	0.0039	-196.640

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

Tablo 3.19'da verilen parametrelerden C17-O3-H10 düzlemi ve C2-C16 doğrusu arasındaki açı ve C6-C16 mesafesinin molekül üzerindeki gösterimi şekil 3.10'da verilmiştir.

Bütün moleküllerin teorik aktivite hesaplamaları yapılırken bu parametrelerin ilgili bileşiğin ilgili konformerine ait sayısal değeri kullanılır. Aktivite S fonksiyonuna üstel olarak bağlıdır. AG ve APS gruplarının belirlenmesinde parametrelerin sayısal değerleri ve κ_j değerleri dikkate alınır. Eğer ilgili parametrenin sayısal değeri ile κ_j değerinin çarpımı pozitif ise bu parametre aktiviteyi artırır AG olarak, aksi durumda ise APS

grubudur. Buna göre tablo 3.19’da parametre değeri ve κ_j değeri çarpımı pozitif çıkan 9, 28, 32, 238, 451 ve 687 nolu parametreler aktiviteyi arttırıcı etkiye sahipken; 30, 688 ve 757 nolu parametreler aktiviteyi azaltıcı etki göstermektedirler. 33 nolu parametre (dipol-x) farklı bileşiklerin farklı konformerlerinde pozitif ya da negatif değere sahip olabildiği için aktiviteyi hem arttırıcı hem de azaltıcı yönde etki etmektedir.



Şekil 3.10. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi serisi için $a^{(7)}$ ve $a^{(9)}$ parametrelerinin gösterimi

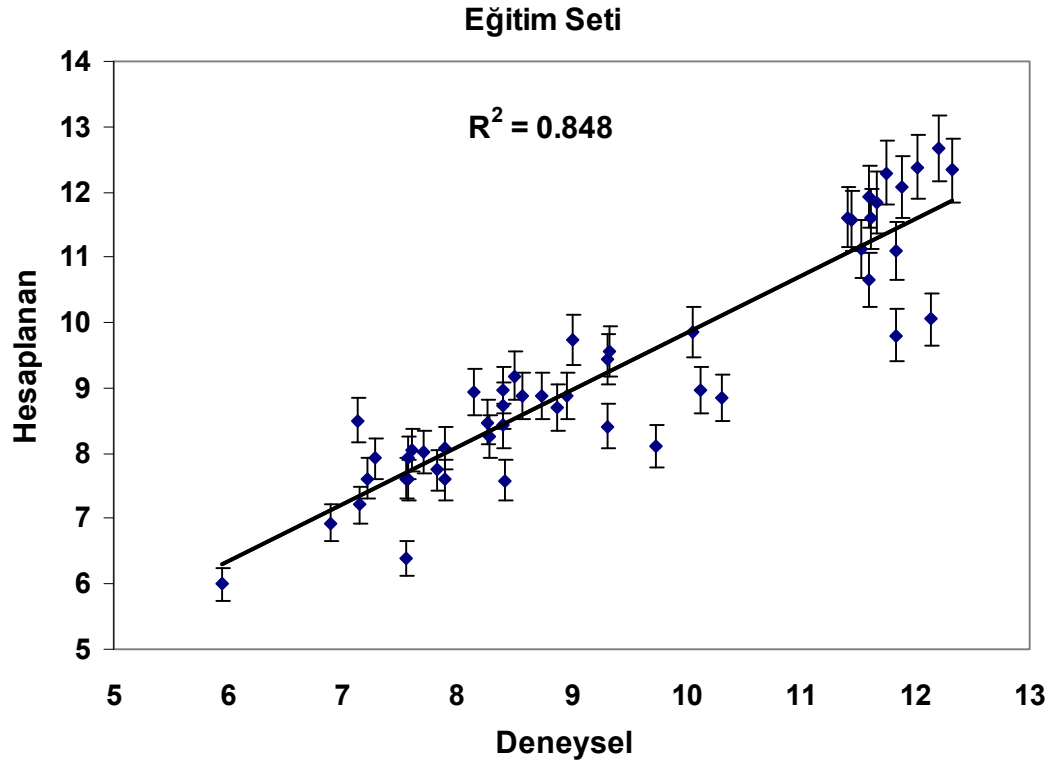
Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi için en iyi modeli oluşturan parametreler aktiviteye en fazla katkısı olduğu düşünülen ve tablo 3.19’da yer alan 10 parametredir. Bu parametrelerin her birinin oluşturulan modele ve aktiviteye katkısını belirlemek için uygulanan E-statistik tekniğinin sonuçları tablo 3.20’de yer almaktadır. 10 parametrenin her biri sırasıyla dışarıda bırakılmış, diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre ihmal edildiğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir.

Tablo 3.20. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisinde 10 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} ve q^2_{ext2}

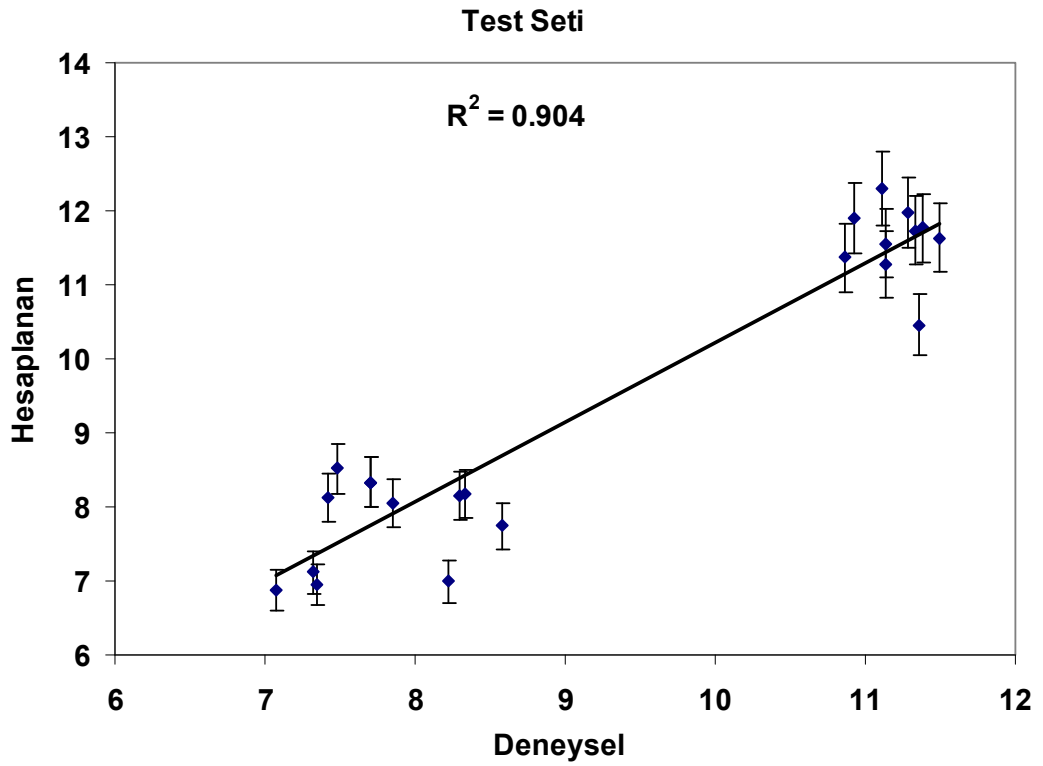
Parametreler $a_{ni}^{(j)}$	E	$R^2_{training}$	R^2_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
$a^{(1)}$	0.672	0.773	0.860	0.673	0.854	0.854
$a^{(2)}$	0.811	0.809	0.858	0.729	0.853	0.853
$a^{(3)}$	0.562	0.748	0.745	0.609	0.722	0.722
$a^{(4)}$	0.739	0.805	0.873	0.702	0.612	0.612
$a^{(5)}$	1.003	0.843	0.868	0.781	0.809	0.809
$a^{(6)}$	0.973	0.837	0.893	0.774	0.857	0.857
$a^{(7)}$	0.892	0.818	0.846	0.753	0.834	0.834
$a^{(8)}$	0.841	0.819	0.855	0.738	0.770	0.770
$a^{(9)}$	0.829	0.813	0.743	0.735	0.714	0.714
$a^{(10)}$	0.407	0.629	0.441	0.459	0.390	0.390

10 parametre kullanılarak elde edilen modelin q^2 değeri 0.780 iken, $a^{(10)}$ nolu parametrenin (Solvasyon enerjisi) ihmal edilmesiyle bu değer 0.459'a düşmüştür. Tablo incelendiğinde aktivite üzerinde en fazla etkiye sahip olan parametre, E değeri en küçük (0.407) ve buna bağlı olarak da en düşük q^2 değerine sahip olan $a^{(10)}$ 'dur. Ayrıca tablodaki en düşük $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2_{ext1} ve q^2_{ext2} değerlerinin de $a^{(10)}$ 'a parametresine ait olması model performansındaki düşüşü göstermektedir. En yüksek E değerine (1.003) sahip olan $a^{(5)}$ nolu parametrenin ise model performansına katkısı en azdır. $a^{(5)}$ ihmal edildiğinde q^2 değerinin 0.781 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 0.562 ve q^2 değeri de 0.609 olan $a^{(3)}$ (dipol-x)'tür.

Yapılan hesaplamalar sonucunda belirlenen 10 parametre için 50 bileşikli eğitim ve 22 bileşikli test setine ait deneysel-hesaplanan aktivite regresyon grafiği ve R^2 değerleri sırasıyla şekil 3.11-3.12'de yer almaktadır. Buna göre kurulan EC-GA modelinde eğitim seti için $R^2=0.848$ (Şekil 3.11), $se=0.056$; test seti için $R^2=0.904$ (Şekil 3.12), $se=0.069$ 'dir.



Şekil 3.11. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi eğitim seti için 10 parametre ile elde edilen regresyon grafiği



Şekil 3.12. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi test seti için 10 parametre ile elde edilen regresyon grafiği

Aynı nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi için genetik algoritmanın parametre seçim yöntemi olarak kullanıldığı Safarpour'a ait bir çalışmada genetik algoritma-çoklu lineer regresyon (GA-MLR) ve genetik algoritma-yapay sinir ağları (GA-ANN) metotları kullanılarak iki farklı model elde edilmiştir [104]. Sonuç modellerin tahmin yeteneği, test setinin R^2 değerine göre belirlenmiştir. GA-MLR yöntemi ile elde edilen model için R^2 (eğitim)=0.0.813 ve R^2 (test)= 0.779'dir. GA-ANN yöntemi için elde edilen değerler ise R^2 (eğitim)=0.988 ve R^2 (test)= 0.972'dir. Fakat bu çalışmada bileşikler sadece eğitim ve test setine ayrılmış olup kurulan modelin tahmin gücü çapraz doğrulama yöntemi ile değerlendirilmemiştir. Bu nedenle modeller her ne kadar yüksek R^2 değerlerine sahip olsa da, bu durum modellerin tahmin gücünün yüksek olduğu anlamını taşımaz. Çünkü oldukça yüksek regresyon katsayısına sahip olan bir model çok kötü tahmin yeteneğine ve gücüne sahip olabilir. Çapraz doğrulama yöntemi kullanılmadığı takdirde model geliştirilmesinde kullanılmayan test setinin tahmin edilebilirliği ile ilgili olarak herhangi bir bilgi elde edilemeyeceği için böyle bir değerlendirme modelin tahmin gücünün yüksek olduğunu garanti etmez. Fakat EC-GA yöntemi ile elde edilen 10 parametrelili model hem eğitim hem de test seti için oldukça yüksek R^2 ve q^2 değerlerine sahip olduğu için tahmin gücü de oldukça iyidir.

3.3.3. Artemisinin Serisi için Biyoaktivite Hesabı

79 adet bileşikten oluşan artemisinin serisi üç farklı veri setine ayrılmıştır. Bunlardan 45'i eğitim setini, 11'i test setini ve 23'ü ise aktivitesi bilinmeyen bileşikler olarak ayrılmıştır. Aktivitesi bilinmeyen 57-58, 59-60, 61-62, 63-64, 65-66, 67-68, 69-70, 71-72, 73-74 ve 76-77 numaralı bileşikler rasemik karışımdır. Rasemik karışımı oluşturan bileşiklerin her birinin aktivitesi ayrı ayrı tahmin edilmiştir. 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. Çok sayıda parametre kullanılarak model kurulması aşırı-uyumlu modeller üreteceğinden 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 3.21-3.22'de verilmiştir. Tablonun ilk sütununda eğitim (45 bileşik) ve test setini (11 bileşik) oluşturan bileşiklerin numaraları, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır. Diğer sütunlarda farklı sayıda parametreler

kullanıldığında hesaplanan aktivite değerleri yer almaktadır. Ayrıca tablo sonunda bu parametreler kullanıldığında aktivitesi bilinmeyen bileşikler için tahmin edilen değerler verilmektedir.

Tablo 3.21. Artemisinin serisinde 1-7 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM								
No.	Den.	1 κ	2 κ	3 κ	4 κ	5 κ	6 κ	7 κ
3	4.223	4.025	3.988	4.004	4.111	4.167	4.179	4.201
4	4.249	4.169	4.199	4.204	4.193	4.272	4.250	4.265
5	4.357	4.230	4.183	4.177	4.269	4.323	4.334	4.352
6	4.212	4.094	4.034	4.039	4.118	4.175	4.181	4.202
7	4.638	4.450	4.426	4.428	4.555	4.600	4.624	4.642
8	4.954	4.871	4.817	4.845	4.964	4.992	4.988	4.995
9	4.533	4.608	4.543	4.473	4.483	4.547	4.561	4.576
10	3.748	3.939	3.718	3.742	3.697	3.764	3.741	3.772
11	4.619	4.641	4.594	4.536	4.603	4.655	4.640	4.640
12	4.669	4.883	4.710	4.698	4.736	4.771	4.724	4.723
13	5.136	5.137	5.101	5.105	5.184	5.216	5.207	5.208
17	5.109	5.237	5.202	5.093	5.138	5.183	5.189	5.185
18	5.033	5.057	5.014	4.963	5.038	5.078	5.090	5.092
19	5.444	5.417	5.437	5.372	5.497	5.524	5.527	5.513
20	4.615	4.681	4.635	4.547	4.550	4.616	4.648	4.666
21	4.803	4.900	4.821	4.742	4.783	4.833	4.849	4.858
23	5.013	5.339	5.228	5.173	5.163	5.204	5.128	5.105
24	5.164	5.313	5.265	5.210	5.229	5.273	5.254	5.242
26	3.552	3.831	3.853	3.844	3.764	3.542	3.536	3.570
27	3.702	4.025	4.049	4.045	3.966	3.707	3.697	3.730
28	3.864	4.235	4.269	4.260	4.187	3.903	3.874	3.899
29	4.177	3.655	3.662	3.647	3.528	4.118	4.170	4.220
30	4.522	4.647	4.711	4.745	4.725	4.630	4.571	4.572
31	4.908	5.230	5.339	5.326	5.316	4.735	5.007	5.091
32	4.223	4.766	4.746	4.728	4.865	4.432	4.225	4.182
35	4.445	3.887	3.816	3.873	3.999	4.046	4.195	4.290
36	5.369	5.583	5.311	5.253	5.238	5.258	5.285	5.319
37	5.488	5.583	5.365	5.348	5.358	5.374	5.400	5.435
38	5.694	5.973	5.689	5.612	5.620	5.625	5.633	5.651
39	4.423	5.404	4.567	4.724	4.625	4.598	4.504	4.436
40	5.502	5.837	5.533	5.443	5.412	5.429	5.440	5.463
41	4.823	5.143	4.796	4.742	4.656	4.697	4.730	4.778
42	5.438	5.423	5.298	5.270	5.260	5.293	5.342	5.383
43	6.523	6.523	6.523	6.523	6.523	6.523	6.523	6.523
44	4.113	4.179	4.209	4.212	4.172	3.891	3.946	4.012
45	4.303	4.391	4.431	4.431	4.399	4.173	4.146	4.186
46	4.398	4.818	4.882	4.916	4.927	4.828	4.847	4.380
47	4.315	3.934	4.078	4.221	4.199	4.310	4.298	4.332

Tablo 3.21 (devamı)

48	4.293	3.925	4.069	4.213	4.189	4.296	4.276	4.307
49	3.922	3.555	3.696	3.821	3.788	3.881	3.874	3.916
50	4.512	4.174	4.356	4.508	4.499	4.592	4.518	4.527
52	4.694	4.317	4.536	4.692	4.725	4.795	4.703	4.701
53	3.726	3.695	3.979	3.715	3.641	3.773	3.690	3.655
54	3.940	3.744	3.750	3.775	3.752	3.831	4.079	3.906
55	3.775	3.987	3.919	3.820	3.805	3.880	3.789	3.751
	R²	<i>0.614</i>	<i>0.628</i>	<i>0.633</i>	<i>0.649</i>	<i>0.701</i>	<i>0.714</i>	<i>0.730</i>
	se	<i>0.095</i>	<i>0.093</i>	<i>0.092</i>	<i>0.090</i>	<i>0.083</i>	<i>0.082</i>	<i>0.079</i>
	q²	<i>0.475</i>	<i>0.551</i>	<i>0.533</i>	<i>0.522</i>	<i>0.591</i>	<i>0.607</i>	<i>0.627</i>
TEST								
No.	Den.	1 κ	2 κ	3 κ	4 κ	5 κ	6κ	7κ
1	3.907	3.827	3.647	3.666	3.752	3.802	3.808	3.839
2	3.616	3.572	3.465	3.425	3.312	3.411	3.461	3.512
14	4.344	5.137	4.872	4.796	4.553	4.635	4.634	4.660
15	5.125	5.404	5.329	5.216	5.193	5.243	5.216	5.202
16	5.432	5.237	5.091	4.973	5.017	5.055	5.048	5.042
22	4.842	6.414	6.125	6.001	5.885	5.902	5.760	5.704
25	4.054	5.313	4.565	4.525	3.904	4.009	4.005	4.084
33	5.347	6.398	6.015	5.977	6.087	5.586	5.715	5.747
34	4.308	3.708	3.593	3.556	3.463	3.554	3.702	3.801
51	4.593	4.466	4.522	4.634	4.592	4.675	4.551	4.542
56	3.691	3.977	3.893	3.766	3.397	3.525	3.418	3.403
	R²	<i>0.559</i>	<i>0.665</i>	<i>0.671</i>	<i>0.765</i>	<i>0.753</i>	<i>0.796</i>	<i>0.804</i>
	se	<i>0.221</i>	<i>0.193</i>	<i>0.191</i>	<i>0.161</i>	<i>0.166</i>	<i>0.151</i>	<i>0.147</i>
	q²_{ext1}	<i>-0.464</i>	<i>0.210</i>	<i>0.298</i>	<i>0.358</i>	<i>0.522</i>	<i>0.610</i>	<i>0.650</i>
	q²_{ext2}	<i>-0.538</i>	<i>0.171</i>	<i>0.263</i>	<i>0.325</i>	<i>0.498</i>	<i>0.590</i>	<i>0.633</i>
BİLİNMEYEN								
No.	Den.	1 κ	2 κ	3 κ	4 κ	5 κ	6κ	7κ
57	4.353	3.598	3.483	3.444	3.327	3.424	3.555	3.654
58	4.353	3.598	3.484	3.444	3.295	3.398	3.530	3.634
59	4.153	3.813	3.617	3.633	3.689	3.743	3.848	3.937
60	4.153	3.813	3.617	3.634	3.657	3.717	3.843	3.942
61	3.417	4.439	4.256	4.206	4.255	4.303	4.394	4.465
62	3.417	4.439	4.216	4.171	4.150	4.207	4.312	4.394
63	4.580	4.597	4.404	4.315	4.298	4.357	4.433	4.497
64	4.580	4.597	4.338	4.246	4.116	4.190	4.272	4.348
65	5.538	5.719	5.174	5.059	4.944	4.967	4.920	4.944
66	5.538	5.719	5.063	4.974	4.716	4.755	4.705	4.745
67	4.780	5.476	5.268	5.186	5.203	5.229	5.258	5.294
68	4.780	5.476	5.158	5.056	4.965	5.006	5.046	5.095
69	5.328	5.476	5.233	5.160	5.150	5.177	5.190	5.226
70	5.328	5.476	5.097	4.965	4.852	4.894	4.925	4.972
71	4.481	5.320	5.011	4.889	4.825	4.866	4.886	4.927
72	4.481	5.320	4.856	4.785	4.618	4.663	4.667	4.720
73	4.349	3.915	3.803	3.762	3.668	3.757	3.886	3.979

Tablo 3.21 (devamı)

74	4.349	3.915	3.806	3.765	3.704	3.787	3.920	4.014
75	-	6.414	5.680	5.852	5.327	5.364	5.249	5.277
76	-	6.398	6.549	6.451	6.766	6.719	6.264	6.126
77	-	6.398	5.234	5.390	4.286	4.374	5.583	6.131
78	-	3.799	3.692	3.543	3.598	3.664	3.641	3.637
79	-	3.243	3.160	3.158	3.140	3.229	4.638	5.231

Tablo 3.22. Artemisinin serisinde 8-15 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM									
No.	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
3	4.223	4.276	4.292	4.316	4.379	4.280	4.254	4.259	4.259
4	4.249	4.325	4.277	4.251	4.315	4.349	4.331	4.226	4.226
5	4.357	4.406	4.419	4.430	4.470	4.470	4.470	4.485	4.485
6	4.212	4.258	4.276	4.294	4.345	4.355	4.358	4.371	4.371
7	4.638	4.692	4.682	4.690	4.718	4.773	4.781	4.797	4.797
8	4.954	4.992	4.949	4.956	4.952	4.977	4.975	4.966	4.966
9	4.533	4.577	4.547	4.515	4.478	4.448	4.434	4.447	4.447
10	3.748	3.750	3.758	3.767	3.805	3.822	3.820	3.797	3.797
11	4.619	4.660	4.651	4.638	4.608	4.631	4.648	4.674	4.674
12	4.669	4.672	4.634	4.625	4.577	4.575	4.582	4.566	4.566
13	5.136	5.177	5.120	5.110	5.082	5.081	5.067	5.056	5.056
17	5.109	5.154	5.121	5.072	4.997	4.960	4.947	4.964	4.964
18	5.033	5.084	5.060	5.036	5.008	5.019	5.013	5.026	5.026
19	5.444	5.507	5.456	5.426	5.363	5.371	5.368	5.392	5.392
20	4.615	4.670	4.669	4.632	4.614	4.626	4.617	4.641	4.641
21	4.803	4.191	4.254	4.322	4.359	4.369	4.367	4.361	4.361
23	5.013	5.029	5.073	5.058	5.040	5.036	5.045	5.046	5.046
24	5.164	5.231	5.536	5.558	5.749	5.791	5.807	5.835	5.835
26	3.552	3.601	3.619	3.596	3.652	3.673	3.641	3.626	3.626
27	3.702	3.749	3.758	3.746	3.763	3.752	3.723	3.735	3.735
28	3.864	3.909	3.908	3.875	3.890	3.907	3.875	3.889	3.889
29	4.177	4.351	4.309	4.424	4.398	4.411	4.444	4.463	4.463
30	4.522	4.589	4.599	4.754	4.640	4.540	4.605	4.583	4.583
31	4.908	4.913	4.842	4.948	4.970	4.956	5.005	4.990	4.990
32	4.223	4.227	4.293	4.270	4.190	4.234	4.264	4.257	4.257
35	4.445	4.479	4.459	4.490	4.614	4.607	4.582	4.582	4.582
36	5.369	5.324	5.267	5.232	5.153	5.126	5.135	5.125	5.125
37	5.488	5.450	5.418	5.404	5.367	5.392	5.411	5.400	5.400
38	5.694	5.639	5.586	5.546	5.435	5.447	5.477	5.476	5.476
39	4.423	4.417	4.436	4.419	4.516	4.482	4.470	4.470	4.470
40	5.502	5.447	5.388	5.339	5.224	5.198	5.214	5.211	5.211
41	4.823	4.775	4.752	4.718	4.676	4.706	4.723	4.714	4.714
42	5.438	5.424	5.486	5.482	5.524	5.561	5.578	5.580	5.580
43	6.523	6.523	6.523	6.523	6.523	6.523	6.523	6.523	6.523
44	4.113	4.132	4.114	4.134	4.136	4.126	4.124	4.151	4.151

45	4.303	4.312	4.290	4.353	4.265	4.268	4.313	4.325	4.325
46	4.398	4.420	4.289	4.334	4.448	4.469	4.477	4.496	4.496
47	4.315	4.178	4.114	4.044	4.057	4.101	4.096	4.117	4.117
48	4.293	4.102	4.027	3.965	3.962	3.974	3.961	3.976	3.976
49	3.922	4.037	4.102	4.068	4.114	4.167	4.171	4.181	4.181
50	4.512	4.334	4.353	4.380	4.314	4.260	4.285	4.284	4.284
52	4.694	4.850	4.918	4.895	4.844	4.813	4.823	4.813	4.813
53	3.726	3.668	3.664	3.610	3.736	3.704	3.698	3.688	3.688
54	3.940	3.914	4.062	4.006	3.833	3.818	3.810	3.786	3.786
55	3.775	3.773	3.780	3.867	3.772	3.815	3.994	3.716	3.716
	R^2	0.731	0.763	0.771	0.777	0.779	0.781	0.781	0.787
	se	0.079	0.074	0.073	0.072	0.072	0.071	0.071	0.070
	q^2	0.619	0.652	0.615	0.644	0.640	0.618	0.587	0.487

TEST

No.	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
1	3.907	3.866	3.885	3.887	3.905	3.944	3.845	3.824	3.809
2	3.616	3.485	3.542	3.523	3.494	3.539	3.541	3.506	3.481
14	4.344	4.495	4.516	4.417	4.333	4.287	4.225	4.155	4.134
15	5.125	5.102	5.142	5.064	5.005	4.886	4.856	4.844	4.861
16	5.432	4.973	4.996	4.979	4.927	4.842	4.821	4.822	4.836
22	4.842	5.520	5.488	5.428	5.357	5.169	5.061	5.051	5.021
25	4.054	3.792	3.728	3.834	3.664	3.925	3.882	3.854	3.867
33	5.347	5.543	5.440	5.245	5.383	5.084	5.038	5.174	5.183
34	4.308	3.883	3.916	3.858	3.823	3.886	3.824	3.764	3.774
51	4.593	4.512	4.331	4.342	4.352	4.204	4.139	4.182	4.172
56	3.691	3.326	3.269	3.208	3.253	3.199	3.172	3.303	3.330
	R^2	0.839	0.835	0.837	0.846	0.840	0.857	0.877	0.889
	se	0.134	0.135	0.135	0.131	0.134	0.126	0.117	0.111
	q^2_{ext1}	0.738	0.734	0.741	0.727	0.729	0.689	0.716	0.728
	q^2_{ext2}	0.725	0.720	0.728	0.713	0.715	0.673	0.702	0.714

BİLİNMEYEN

No.	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
57	4.353	3.729	3.400	3.623	3.690	3.998	4.014	3.977	3.721
58	4.353	3.698	3.721	3.992	4.010	4.166	4.038	3.997	3.972
59	4.153	4.069	3.680	3.915	4.025	4.338	4.389	4.396	4.098
60	4.153	4.058	4.041	4.321	4.376	4.491	4.379	4.377	4.319
61	3.417	4.582	4.131	4.373	4.467	4.823	4.936	4.954	4.650
62	3.417	4.479	4.443	4.700	4.723	4.764	4.806	4.855	4.820
63	4.580	4.590	4.136	4.372	4.447	4.761	4.872	4.891	4.598
64	4.580	4.395	4.355	4.596	4.589	4.596	4.620	4.660	4.633
65	5.538	4.964	4.399	4.552	4.596	4.649	4.686	4.732	4.396
66	5.538	4.710	4.568	4.745	4.715	4.572	4.518	4.561	4.474
67	4.780	5.361	4.828	5.018	5.097	5.203	5.261	5.307	4.963
68	4.780	5.124	5.056	5.283	5.272	5.182	5.178	5.235	5.195
69	5.328	5.283	4.735	4.944	5.028	5.280	5.363	5.389	5.038
70	5.328	4.995	4.906	5.115	5.089	4.968	4.971	5.034	4.989
71	4.481	4.978	4.456	4.647	4.701	4.863	4.905	4.930	4.612

Tablo 3.22 (devamı)

72	4.481	4.724	4.640	4.855	4.844	4.767	4.754	4.803	4.743
73	4.349	4.055	3.853	3.750	3.741	2.947	2.860	2.953	2.761
74	4.349	4.109	4.267	4.231	4.187	3.158	3.046	3.185	3.148
75	-	4.901	4.787	4.676	4.602	4.667	4.558	4.427	4.269
76	-	6.374	6.748	7.503	7.661	8.037	8.291	8.655	8.299
77	-	5.226	4.948	4.709	4.075	5.183	4.650	3.820	3.549
78	-	3.694	3.612	3.580	3.709	3.515	3.469	3.717	3.911
79	-	4.779	4.841	4.890	4.630	6.337	6.448	6.031	6.276

Artemisinin serisinde 1 parametreden 15 parametreye kadar yapılan hesaplamalarda seçilen parametrelerin indeks numaraları ve bu parametrelere karşılık hesaplanan κ_j değerleri tablo 3.23’de yer almaktadır.

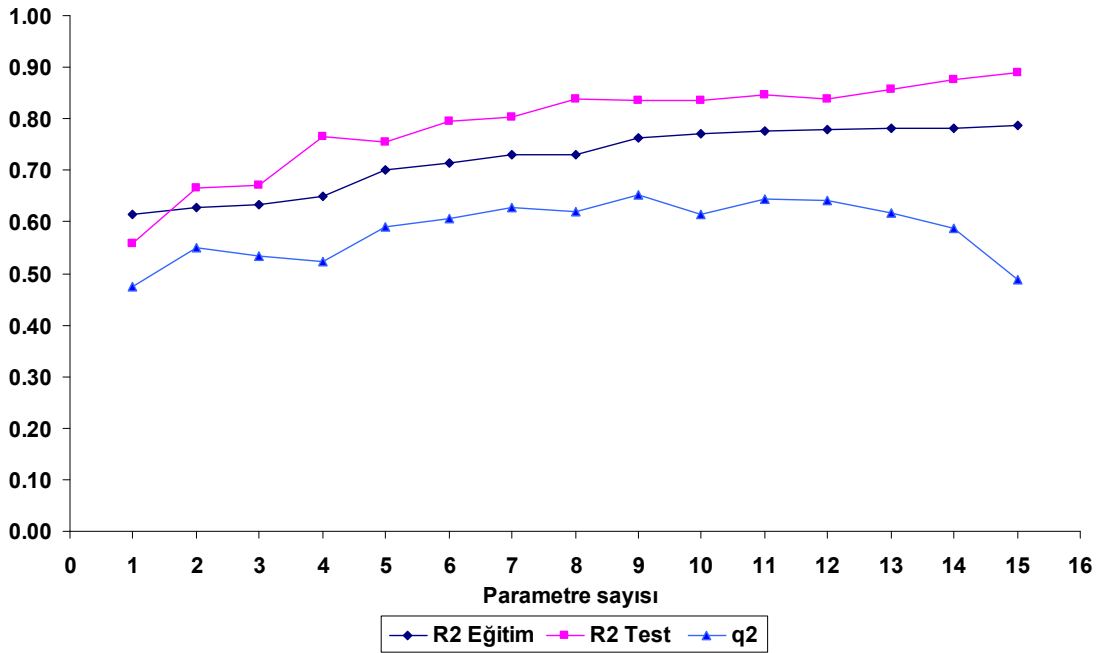
Tablo 3.23. Artemisinin serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	31	-0.121
2	31, 105	-0.126, 0.028
3	31, 105, 400	-0.126, 0.024, -0.073
4	31, 105, 400, 539	-0.134, 0.038, -0.124, -15.094
5	31, 105, 400, 539, 650	-0.128, 0.037, -0.108, -12.396, -0.007
6	31, 105, 400, 473, 539, 650	-0.120, 0.045, -0.100, -0.358, -14.410, -0.007,
7	31, 105, 400, 473, 539, 650, 668	-0.115, 0.045, -0.101, -0.456, -14.075, -0.007, -0.041
8	31, 105, 400, 473, 488, 539, 650, 668	-0.111, 0.049, -0.108, -0.357, 0.040, -18.859, -0.007, -0.047
9	31, 105, 400, 473, 488, 539, 650, 668, 721	-0.109, 0.057, -0.105, -0.349, 0.087, -18.811, -0.008, -0.048, -0.026
10	28, 31, 105, 400, 473, 488, 539, 650, 668, 721	-0.786, -0.102, 0.058, -0.110, -0.248, 0.113, -19.158, -0.007, -0.061, -0.033,
11	28, 31, 105, 155, 400, 465, 488, 539, 650, 668, 721	-0.912, -0.101, 0.058, -0.040, -0.140, 0.058, 0.116, -20.213, -0.008, -0.074, -0.031
12	28, 31, 105, 400, 465, 473, 488, 539, 619, 650, 668, 721	-1.450, -0.090, 0.062, -0.184, 0.032, -0.384, 0.080, -19.409, 0.148, -0.007, -0.053, -0.035,
13	28, 31, 105, 400, 465, 473, 488, 539, 619, 650, 668, 688, 721	-1.559, -0.087, 0.063, -0.200, 0.052, -0.361, 0.085, -22.084, 0.169, -0.007, -0.052, 0.053, -0.035
14	28, 31, 105, 155, 400, 465, 473, 488, 539, 619, 650, 668, 688, 721	-1.616, -0.088, 0.063, -0.032, -0.201, 0.149, -0.114, 0.109, -24.468, 0.144, -0.007, -0.063, 0.067, -0.036
15	28, 31, 105, 155, 400, 465, 473, 488, 539, 619, 650, 668, 688, 714, 721	-1.620, -0.087, 0.069, -0.039, -0.182, 0.208, -0.094, 0.145, -25.572, 0.162, -0.007, -0.065, 0.073, -0.017, -0.036

* PIN: Parametre indeks numarası

Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen parametre isimleri EK-3’de yer almaktadır. Her yeni parametre ilavesinde κ_j değerleri yeniden hesaplanarak genetik algoritma ile en uygun değer elde edilmeye çalışılmıştır.

Hesaplamalar sonucu elde edilen R^2 (eğitim ve test seti için) ve q^2 değerlerine karşılık parametre sayısının grafiğe geçirilmesiyle (Şekil 3.13) en uygun parametre sayısı belirlenmiştir. Şekil 3.13’de görüldüğü gibi 9 parametreden sonra parametre sayısındaki artış eğitim setinin R^2 değerinde neredeyse değişikliğe neden olmazken, test setine ait R^2 değerleri kısmen artmaktadır. Bununla birlikte 9 parametreden sonra model performansında (q^2) düşüş olmaktadır. Gözlenen bu düşüş daha fazla parametre kullanıldığında ortaya çıkan aşırı-uygun sonucu ifade etmektedir. Buna göre 9 parametre kullanılarak elde edilen model en iyi modeldir.



Şekil 3.13. Artemisinin serisi için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı grafiği

En iyi 9 parametre, bu parametrelerin her birisi için hesaplanan κ_j değerleri ve referans bileşiğin en düşük enerjili konformerli için parametrelerin sayısal değerleri tablo 3.24 Tablo 3.24’de verilmiştir. Tablo incelendiğinde en iyi modelin elde edilmesinde geometrik özelliklerin katkısının daha fazla olduğu görülmektedir. $a^{(5)}$ ve $a^{(6)}$ modele katkıda bulunan elektronik özelliklerdir (bağ derecesi ve atomik yük). $a^{(2)}$, $a^{(3)}$, $a^{(4)}$, $a^{(7)}$,

$a^{(8)}$ ve $a^{(9)}$ numaralı parametreler farmakofor düzlemi ile atomlar arasındaki dik uzaklığa, açığa ya da torsiyon açısına karşılık gelen parametrelerdir.

Tablo 3.24. Artemisinin serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 9 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 43. bileşiğin 1. konformeri için parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(j)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD*
$a^{(1)}$	31	LogP	-0.109	7.280
$a^{(2)}$	105	C2-O5-O4 düzlemine C15 atomunun dik uzaklığı	0.057	0.765
$a^{(3)}$	400	C3-C8-O4 düzlemi ile C14-C15 doğrusu arasındaki açı (radyan)	-0.105	1.107
$a^{(4)}$	473	C10-C11-C12 düzlemi ile C14-C9 doğrusu arasındaki açı (radyan)	-0.349	0.275
$a^{(5)}$	488	C6-O2 bağ derecesi	0.087	0.967
$a^{(6)}$	539	C11 atomunun yükü	-18.811	-0.104
$a^{(7)}$	650	C8-C3-C14 açısı	-0.008	110.675
$a^{(8)}$	668	O3-O1-C6 açısı	-0.048	2.718
$a^{(9)}$	721	C8-C3-C6-H25 torsiyon açısı (radyan)	-0.026	0.882

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

Tabloda yer alan parametrelerin sayısal değerleri bileşikten bileşiğe göre, bazıları da konformerden konformere değişiklik gösterir. Bu nedenle ilgili bileşiğin aktivitesinin hesaplanmasında o bileşiğin parametrelerinin sayısal değerleri kullanılır. Örnek olması açısından sadece referans bileşik için parametrelerin sayısal değerleri verilmiştir. AG ve APS gruplarının belirlenmesinde parametrelerin sayısal değerleri ve κ_j değerlerinin çarpımı incelendiğinde 31, 400, 473, 539, 650 ve 668 nolu parametreler APS özelliği (aktiviteyi azaltıcı), 105 ve 488 nolu parametreler ise AG özelliği (aktiviteyi arttırıcı) taşımaktadır. 721 nolu parametre ise bileşiklerin farklı konformerlerinde pozitif veya negatif değer alabilmektedir. Bu nedenle hem AG hem de APS özelliği taşımaktadır.

Artemisinin serisi için en iyi modeli oluşturan parametrelerden her birinin modele katkısını belirlemek için uygulanan E-statistik tekniğinin sonuçları tablo 3.25’de yer almaktadır. 9 parametrenin her biri sırasıyla dışarıda bırakılmış, diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre ihmal edildiğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir.

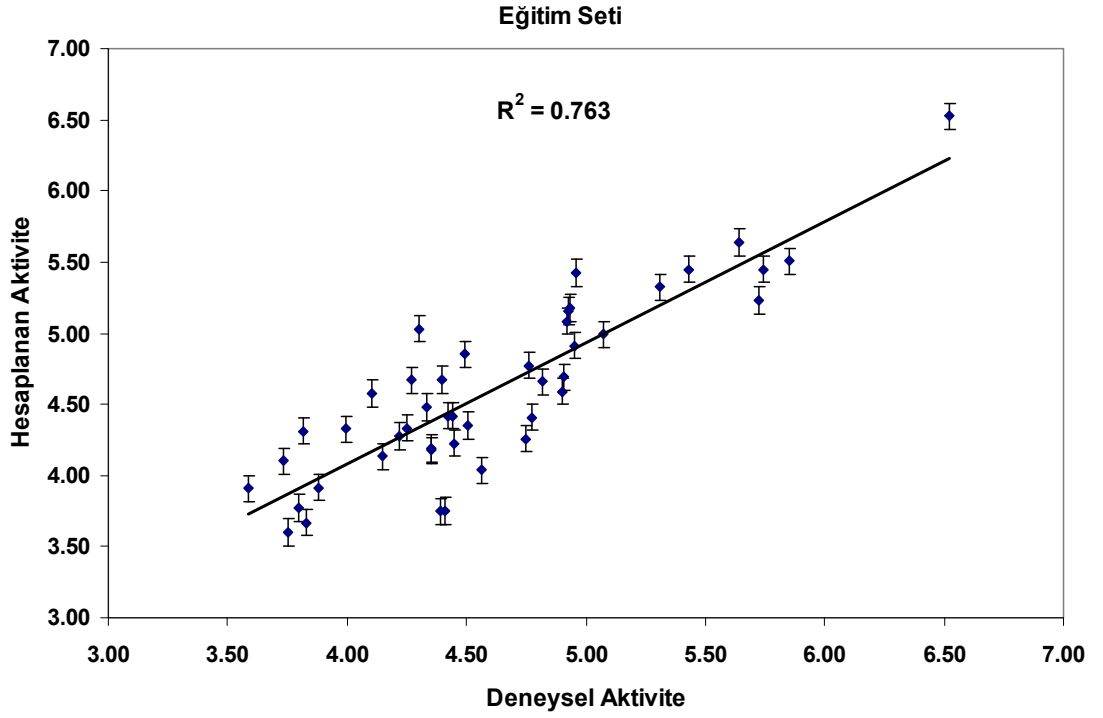
Tablo 3.25. Artemisinin serisinde 9 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} ve q^2_{ext2}

Parametreler $a_{ni}^{(i)}$	E	$R^2_{training}$	R^2_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
$a^{(1)}$	0.125	0.299	0.062	-1.774	-5.437	-5.759
$a^{(2)}$	0.716	0.686	0.065	0.514	-0.497	-0.572
$a^{(3)}$	0.992	0.744	0.752	0.649	0.685	0.669
$a^{(4)}$	0.941	0.750	0.816	0.630	0.689	0.673
$a^{(5)}$	0.920	0.745	0.778	0.622	0.569	0.547
$a^{(6)}$	0.996	0.745	0.709	0.651	0.638	0.620
$a^{(7)}$	0.703	0.686	0.825	0.505	0.555	0.533
$a^{(8)}$	0.929	0.743	0.818	0.626	0.672	0.656
$a^{(9)}$	0.913	0.731	0.839	0.619	0.738	0.725

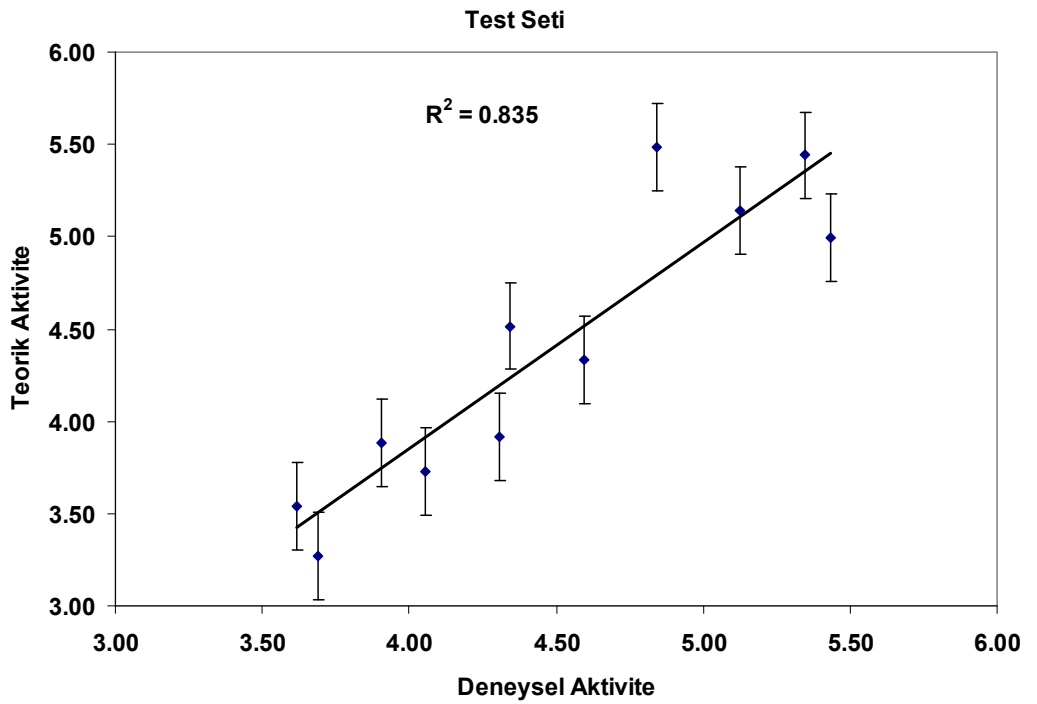
Tablo 3.21’de görüldüğü gibi 9 parametre kullanılarak elde edilen model için $R^2_{training}=0.763$, $R^2_{test}=0.835$ ve $q^2=0.652$ ’dir. Tablo 3.25 incelendiğinde $a^{(1)}$ parametresinin dışarıda bırakılmasıyla modelin R^2 ve q^2 değerlerinde oldukça düşüş olmaktadır ($R^2_{training}=0.299$, $R^2_{test}=0.062$ ve $q^2=-1.774$). Görüldüğü üzere model performansındaki en fazla düşüş $a^{(1)}$ parametresinin ihmal edilmesi durumunda ortaya çıkmaktadır. Oldukça düşük E değeri de (0.125) bunu doğrular niteliktedir. Bu nedenle $a^{(1)}$ yani log P, aktiviteye en fazla etki eden parametredir. En yüksek E değerine (0.996) sahip olan $a^{(6)}$ nolu parametrenin (C11 atomunun yükü) ise model performansına katkısı en azdır. $a^{(6)}$ parametresi ihmal edilmesi durumunda $q^2=0.651$ olması, bu parametrenin model performansında bir kayba neden olmaksızın, model ve aktivite üzerindeki etkisinin ihmal edilebileceği anlamına gelmektedir. Aktiviteye en fazla etkisi olan ikinci ve üçüncü parametre ise $a^{(7)}$ ve $a^{(2)}$ ’dir. Bu iki parametre için q^2 değerleri sırasıyla 0.505 ve 0.514’dir ve nispeten düşük E değerine sahiptirler. Buna göre diğer parametrelerin de modele olan katkıları sırasıyla şöyledir: $a^{(1)}$, $a^{(7)}$, $a^{(2)}$, $a^{(9)}$, $a^{(5)}$, $a^{(8)}$, $a^{(4)}$, $a^{(3)}$ ve $a^{(6)}$.

Yapılan hesaplamalar sonucunda belirlenen 9 parametre ile 45 bileşikli eğitim ve 9 bileşikli test setine ait deneysel-hesaplanan aktiviteye ilişkin regresyon grafiği ve R^2 değerleri sırasıyla şekil 3.14-3.15’de yer almaktadır. Buna göre artemisinin serisi için

geliştirilen EC-GA modelinde eğitim seti için $R^2 = 0.763$ (Şekil 3.14), $se=0.074$; test seti için $R^2 = 0.835$ (Şekil 3.15), $se=0.135$ 'dir.



Şekil 3.14. Artemisinin serisi eğitim seti için 9 parametre ile elde edilen regresyon grafiği



Şekil 3.15. Artemisinin serisi test seti için 9 parametre ile elde edilen regresyon grafiği

Avery ve arkadaşları tarafından aynı bileşik serisi kullanılarak yapılan bir çalışmada artemisinin türevlerinin antimalarial aktivitesi ve yapısal özellikler arasındaki ilişkiyi incelemek için CoMFA metodu kullanılmıştır [73]. Farklı yük türleri ve farklı prob atomları kullanılarak çeşitli CoMFA modelleri elde etmişlerdir. AM1 yükü kullanarak elde ettikleri modellerin q^2 değerleri 0.670-0.683, R^2 değerleri ise 0.950-0.965 arasında değişiklik göstermektedir. EC-GA metodu ile elde edilen modelin q^2 değeri ise 0.652'dir. CoMFA modelinin uyum iyiliği EC-GA yönteminden daha iyi olmasına rağmen, her iki modelin tahmin gücü birbirine çok yakındır.

3.3.4. Triazolpiridinoksazol Serisi için Biyoaktivite Hesabı

Triazolpiridinoksazol serisi 74 adet bileşik içermektedir. Eğitim ve test setini oluşturan bileşiklerin sayısı sırasıyla 60 ve 14'tür. Diğer serilerde olduğu gibi çok sayıda hesaplamalar yapılarak en iyi model ve bu modeli oluşturan parametreler belirlenmiştir. Farklı sayıda parametreler kullanılarak yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen modellerin eğitim ve test seti için R^2 , standart hata ve q^2 değerleri belirlenmiştir. En iyi modeli verecek bileşikler belirlemek için, başlangıçta bileşikler rastgele alınarak hesaplamalar yapılmıştır. Daha sonra bu bileşikler sabit alınarak farklı sayıdaki parametreler içerisinde en uygun alt parametre setini seçmek için 1 parametreden 15 parametreye kadar tarama yapılmıştır. Yapılan hesaplamalar sonucu 1-15 parametreye kadar elde edilen teorik aktivite, R^2 , standart hata ve q^2 değerleri eğitim ve test seti için tablo 3.26-3.27'de yer almaktadır. Tablonun ilk sütununda eğitim ve test seti için rastgele seçilen bileşiklerin numarası, ikinci sütununda ise ilgili bileşiklerin deneysel aktivite değerleri yer almaktadır. Diğer sütunlarda ise kullanılan parametre sayıları ve buna karşılık aktivite değerleri yer almaktadır.

Tablo 3.26-3.27'de verilen aktivite değerlerini hesaplamada kullanılan parametrelerin indeks numaraları ve ilgili κ_j değerleri tablo 3.28'de görülmektedir. Her bir parametre indeks numarasına karşılık gelen parametre isimleri EK-4'de yer almaktadır. Her yeni parametre ilavesinde κ_j değerleri yeniden hesaplanarak genetik algoritma ile en uygun değer elde edilmeye çalışılmıştır.

Tablo 3.26. Triazolpiridinoksazol serisinde 1-7 κ_j için hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM								
No.	Den.	1 κ	2 κ	3 κ	4 κ	5 κ	6κ	7κ
1	8.017	7.674	7.782	7.655	7.586	7.722	7.719	7.677
4	7.422	7.839	7.862	7.852	7.919	7.836	8.096	8.048
5	8.180	8.536	8.652	7.959	8.006	8.402	8.402	8.392
6	8.366	8.414	8.371	8.280	8.204	8.280	8.266	8.328
8	7.868	8.148	8.048	8.004	7.801	8.242	7.901	7.815
9	8.522	8.148	7.864	8.162	8.107	7.860	7.942	7.940
10	8.337	7.950	8.252	8.066	8.127	8.132	8.293	8.298
11	8.236	7.932	8.216	8.067	8.140	8.019	8.226	8.248
12	7.835	7.955	8.184	8.177	8.136	7.862	7.851	7.858
14	7.906	8.299	8.225	7.995	8.017	7.878	8.034	7.982
15	8.657	8.260	8.350	8.127	7.922	8.049	7.981	7.977
16	8.292	8.229	8.283	8.054	7.864	7.951	7.999	7.995
17	8.602	8.323	8.019	8.236	8.295	7.999	8.219	8.229
18	7.362	8.295	8.253	7.991	7.769	7.796	7.657	7.577
19	8.387	8.179	8.334	7.953	7.974	7.941	8.381	8.363
20	8.494	8.125	8.220	8.004	8.046	8.053	8.355	8.357
21	8.142	8.132	8.343	8.242	8.298	7.883	8.035	8.059
22	7.954	8.110	8.263	8.190	8.231	8.011	8.162	8.161
23	7.578	8.604	8.506	8.102	7.863	7.861	7.708	7.632
24	8.08	8.633	8.271	8.379	8.162	8.145	8.027	8.000
25	7.838	8.596	8.293	8.379	8.139	8.189	7.948	7.902
26	7.61	8.456	8.589	8.119	7.893	8.206	8.225	8.209
27	8.251	8.504	8.153	8.311	8.345	7.826	8.255	8.266
28	8.096	8.433	8.294	8.063	8.081	7.917	8.015	7.953
29	7.263	7.188	7.081	7.655	7.580	7.762	7.492	7.407
30	7.326	7.455	7.291	7.594	7.528	7.625	7.474	7.419
32	8.267	7.638	7.444	7.701	7.630	7.771	7.627	8.146
33	8.036	8.164	7.912	7.764	7.695	7.852	7.709	8.208
35	7.079	7.488	7.407	7.511	7.443	7.436	7.531	7.530
36	7.709	6.359	6.667	6.952	7.017	7.264	7.397	7.345
37	7.665	7.346	7.255	7.547	7.608	7.695	7.589	7.527
38	7.815	7.773	7.540	7.803	7.861	7.877	7.697	7.638
39	8.119	7.815	7.611	7.635	7.700	7.618	7.503	7.457
40	7.254	7.712	7.553	7.635	7.696	7.801	7.802	7.762
41	7.752	8.083	7.840	7.710	7.773	7.849	7.873	7.845
42	7.962	7.618	7.460	7.664	7.724	7.681	7.674	7.633
43	8.055	8.424	8.126	7.865	7.925	7.906	7.871	7.835
44	8.259	8.367	8.086	7.883	7.944	7.919	7.947	7.926
45	6.706	8.393	8.102	7.858	7.921	7.829	7.810	7.786
48	7.853	8.530	8.199	7.915	7.974	8.002	7.935	7.901
50	7.91	8.380	8.247	8.405	8.461	7.997	8.236	8.236
51	9.397	9.397	9.397	9.397	9.397	9.397	9.397	9.397
52	9.397	10.109	9.866	8.396	8.449	8.553	8.416	8.407

Tablo 3.26 (devamı)

53	8.455	10.890	10.496	8.543	8.595	8.821	8.820	8.815
54	7.928	8.670	8.702	7.905	7.966	8.006	8.208	8.204
55	7.701	9.246	9.425	8.166	8.231	8.045	7.871	7.852
57	9.154	8.291	8.313	8.107	8.168	8.233	8.353	8.366
58	8.425	8.201	8.077	8.043	8.111	8.191	8.222	8.230
60	8.958	8.321	8.469	8.177	8.231	8.475	8.552	8.501
61	7.602	8.186	8.167	7.991	8.068	8.017	7.930	7.945
62	7.619	7.721	7.874	7.922	7.996	8.157	8.333	8.327
65	8.823	8.617	8.756	8.332	8.406	8.504	8.479	8.508
66	8.055	8.362	8.214	8.330	8.399	7.911	7.782	7.780
68	8.638	8.410	8.342	8.244	8.280	8.000	8.126	8.131
69	8.04	8.337	8.259	8.169	8.211	7.959	7.928	7.950
70	8.602	8.786	9.114	8.318	8.361	8.814	8.666	8.621
71	8.744	8.502	8.656	8.258	8.291	8.419	8.551	8.492
72	8.552	8.027	8.549	8.354	8.436	8.700	8.272	8.393
73	7.478	7.896	8.444	8.118	8.206	7.792	7.731	7.796
74	8.207	8.056	8.535	8.176	8.237	8.402	7.958	7.961
	R²	<i>0.215</i>	<i>0.263</i>	<i>0.342</i>	<i>0.379</i>	<i>0.432</i>	<i>0.486</i>	<i>0.520</i>
	se	<i>0.116</i>	<i>0.113</i>	<i>0.107</i>	<i>0.103</i>	<i>0.099</i>	<i>0.094</i>	<i>0.091</i>
	q²	<i>-0.462</i>	<i>-0.337</i>	<i>0.241</i>	<i>0.261</i>	<i>0.313</i>	<i>0.351</i>	<i>0.381</i>
TEST								
No.	Den.	1 κ	2 κ	3 κ	4 κ	5 κ	6κ	7κ
2	7.737	8.284	8.159	8.056	7.975	8.088	7.812	7.769
3	8.301	7.871	8.044	7.847	7.902	7.938	8.014	8.008
7	7.752	8.167	8.304	7.950	7.749	7.968	7.714	7.675
13	7.651	8.032	8.133	7.922	7.960	7.749	7.915	7.898
31	7.779	7.943	7.742	7.681	7.618	7.778	7.597	7.578
34	6.264	6.943	6.864	7.190	7.128	6.963	6.783	6.767
46	8.327	8.375	8.187	7.886	7.949	7.939	7.869	7.867
47	7.747	8.299	8.104	7.857	7.919	8.058	8.018	8.008
49	7.812	8.463	8.431	7.863	7.927	7.749	7.882	7.922
56	8.455	7.999	8.197	7.949	8.015	8.195	8.292	8.343
59	8.958	8.632	9.034	8.233	8.302	8.848	8.586	8.589
63	8.522	8.265	8.261	8.141	8.220	7.838	7.909	7.963
64	8.013	8.117	8.494	8.071	8.152	8.237	7.982	7.944
67	8.107	7.935	8.025	8.063	8.106	7.900	7.896	7.936
	R²	<i>0.577</i>	<i>0.688</i>	<i>0.719</i>	<i>0.773</i>	<i>0.698</i>	<i>0.825</i>	<i>0.840</i>
	se	<i>0.188</i>	<i>0.161</i>	<i>0.153</i>	<i>0.137</i>	<i>0.159</i>	<i>0.121</i>	<i>0.115</i>
	q²_{ext1}	<i>0.531</i>	<i>0.606</i>	<i>0.533</i>	<i>0.615</i>	<i>0.675</i>	<i>0.743</i>	<i>0.763</i>
	q²_{ext2}	<i>0.512</i>	<i>0.590</i>	<i>0.514</i>	<i>0.599</i>	<i>0.661</i>	<i>0.733</i>	<i>0.753</i>

Tablo 3.27. Triazolpiridinoksazol serisinde 8-15 κ için hesaplanan aktivite değerleri

EĞİTİM									
No.	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
1	8.017	7.725	7.847	7.877	7.887	7.839	7.754	7.821	7.824
4	7.422	7.855	7.941	7.884	7.584	7.597	7.548	7.562	7.556
5	8.180	8.419	8.476	8.332	8.335	8.327	8.334	8.349	8.278
6	8.366	8.483	8.612	8.238	8.436	8.509	8.440	8.393	8.378
8	7.868	7.943	8.020	7.938	7.694	7.608	7.547	7.563	7.561
9	8.522	8.144	8.205	8.233	8.266	8.250	8.246	8.244	8.221
10	8.337	8.347	8.436	8.496	8.546	8.541	8.482	8.530	8.535
11	8.236	8.205	8.248	8.203	8.356	8.392	8.335	8.273	8.286
12	7.835	8.018	7.979	7.890	8.028	8.003	7.988	7.978	7.981
14	7.906	7.794	7.904	7.865	7.863	7.874	7.827	7.828	7.802
15	8.657	8.026	7.968	8.534	8.604	8.534	8.515	8.511	8.526
16	8.292	7.992	7.876	7.878	7.997	7.992	8.107	8.047	8.048
17	8.602	8.424	8.601	8.643	8.620	8.633	8.645	8.669	8.630
18	7.362	7.482	7.477	7.420	7.497	7.451	7.537	7.544	7.540
19	8.387	8.167	8.237	8.197	8.177	8.223	8.322	8.313	8.302
20	8.494	8.255	8.169	8.153	8.144	8.170	8.144	8.182	8.181
21	8.142	8.147	8.148	8.069	8.133	8.144	8.128	8.144	8.136
22	7.954	8.111	8.140	8.015	8.092	8.116	8.093	8.122	8.129
23	7.578	7.505	7.545	7.497	7.542	7.508	7.456	7.450	7.452
24	8.08	8.242	8.367	8.376	8.404	8.367	8.359	8.346	8.338
25	7.838	8.158	8.272	8.216	7.788	7.728	7.745	7.741	7.748
26	7.61	8.155	7.950	7.864	7.875	7.865	7.922	7.941	7.949
27	8.251	8.189	8.342	8.306	8.212	8.291	8.314	8.312	8.298
28	8.096	7.771	7.882	7.809	7.813	7.817	7.784	7.798	7.760
29	7.263	7.497	7.609	7.579	7.705	7.621	7.568	7.595	7.623
30	7.326	7.490	7.360	7.406	7.488	7.409	7.388	7.417	7.430
32	8.267	7.672	7.547	7.604	7.666	8.129	8.131	8.167	8.187
33	8.036	7.715	7.626	7.695	7.742	8.200	8.193	8.162	8.142
35	7.079	7.244	7.130	7.205	7.129	7.158	7.110	7.072	7.049
36	7.709	7.337	7.579	7.553	7.505	7.467	7.617	7.599	7.598
37	7.665	7.585	7.735	7.719	7.804	7.748	7.888	7.915	7.900
38	7.815	7.712	7.757	7.610	7.730	7.681	7.646	7.612	7.654
39	8.119	7.511	7.395	7.353	7.407	7.345	7.387	7.394	7.467
40	7.254	7.793	7.533	7.488	7.483	7.425	7.395	7.369	7.393
41	7.752	7.866	7.672	7.678	7.661	7.618	7.601	7.555	7.487
42	7.962	7.684	7.610	7.659	7.709	7.653	7.618	7.580	7.567
43	8.055	7.862	7.903	7.983	8.010	7.973	8.037	8.044	7.990
44	8.259	7.956	7.924	7.924	7.909	7.887	7.872	7.874	7.949
45	6.706	7.824	7.600	7.632	7.636	7.588	7.595	7.615	7.637
48	7.853	7.925	7.972	7.979	8.013	7.984	7.971	7.951	7.892
50	7.91	8.302	8.173	8.228	8.086	8.066	8.067	7.956	8.053
51	9.397	9.397	9.397	9.397	9.397	9.397	9.397	9.397	9.397
52	9.397	8.370	8.945	8.963	9.073	9.110	9.151	9.165	9.321
53	8.455	8.748	8.678	8.586	8.494	8.499	8.524	8.528	8.552

Tablo 3.27 (devamı)

54	7.928	8.198	7.977	8.034	7.920	7.887	7.849	7.915	7.915
55	7.701	7.892	7.849	7.860	7.934	7.872	7.841	7.799	7.700
57	9.154	8.530	8.647	8.628	8.668	8.666	8.630	8.663	8.718
58	8.425	8.426	8.199	8.260	8.335	8.290	8.311	8.334	8.293
60	8.958	8.542	8.897	9.092	9.199	9.166	9.103	9.068	9.043
61	7.602	8.030	8.283	8.382	8.247	8.249	8.246	8.251	8.238
62	7.619	8.315	8.146	8.114	7.929	7.918	7.895	7.878	7.923
65	8.823	8.506	8.411	8.472	8.294	8.294	8.329	8.347	8.351
66	8.055	7.857	8.029	8.092	8.019	8.009	8.060	8.051	7.995
68	8.638	8.100	8.094	8.168	8.241	8.252	8.271	8.319	8.371
69	8.04	7.963	7.710	7.699	7.817	7.808	7.851	7.917	7.901
70	8.602	8.594	8.459	8.511	8.660	8.597	8.603	8.544	8.568
71	8.744	8.425	8.736	8.899	9.010	8.995	8.953	8.917	8.910
72	8.552	8.608	8.500	8.479	8.390	8.394	8.407	8.376	8.359
73	7.478	7.720	7.575	7.541	7.465	7.480	7.484	7.516	7.558
74	8.207	8.064	8.199	8.225	8.019	7.956	7.913	7.883	7.848
	R^2	0.538	0.624	0.668	0.715	0.742	0.750	0.754	0.762
	se	0.089	0.081	0.076	0.070	0.067	0.066	0.065	0.064
	q^2	0.388	0.497	0.548	0.603	0.629	0.637	0.633	0.631

TEST

No.	Den.	8κ	9κ	10 κ	11 κ	12 κ	13 κ	14 κ	15 κ
2	7.737	7.869	7.996	7.907	7.650	7.604	7.575	7.628	7.608
3	8.301	8.026	8.184	8.170	8.168	8.162	8.203	8.229	8.171
7	7.752	7.750	7.842	7.823	7.876	7.818	7.713	7.712	7.709
13	7.651	7.705	7.759	7.717	7.746	7.772	7.715	7.740	7.727
31	7.779	7.619	7.339	7.315	7.366	7.314	7.312	7.371	7.339
34	6.264	6.481	6.594	6.531	6.564	6.596	6.531	6.491	6.560
46	8.327	7.886	7.807	7.825	7.872	7.853	7.840	7.863	7.887
47	7.747	8.023	7.785	7.730	7.744	7.714	7.706	7.693	7.707
49	7.812	7.911	7.753	7.697	7.655	7.670	7.810	7.756	7.752
56	8.455	8.439	8.304	8.281	8.214	8.221	8.176	8.198	8.230
59	8.958	8.709	8.571	8.656	8.842	8.776	8.765	8.798	8.812
63	8.522	7.930	7.900	7.936	7.733	7.772	7.803	7.809	7.863
64	8.013	7.929	7.712	7.699	7.612	7.537	7.556	7.542	7.589
67	8.107	7.953	7.695	7.647	7.773	7.777	7.787	7.799	7.806
	R^2	0.861	0.791	0.830	0.805	0.805	0.833	0.845	0.858
	se	0.108	0.132	0.119	0.128	0.127	0.118	0.113	0.109
	q^2_{ext1}	0.828	0.712	0.734	0.710	0.690	0.709	0.734	0.751
	q^2_{ext2}	0.821	0.700	0.723	0.698	0.677	0.697	0.723	0.740

En uygun parametre sayısını belirlemek için aktivite hesaplamasında kullanılan parametre sayısı, R^2 (eğitim ve test seti için) ve q^2 değerlerine karşılık grafiğe geçirilmiştir (Şekil 3.16). Şekil incelendiğinde 12 parametreye kadar R^2 ve q^2 değerlerinde artış görülmektedir. Parametre sayısının 12'den fazla olması durumunda

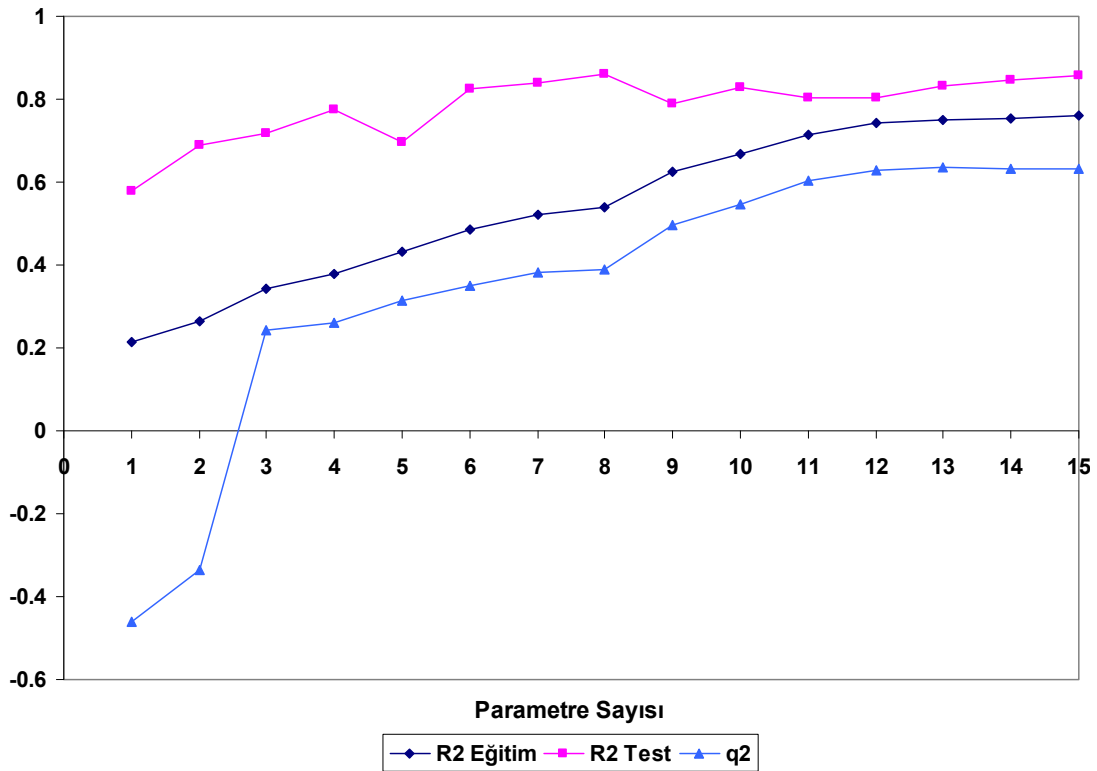
model performansında fazla bir değişik olmamaktadır. Bu nedenle triazolpiridinoksazol serisi için aktiviteye en fazla etkisi olan model, 12 parametrenin bir kombinasyonu olarak elde belirlenmiştir. Topliss oranı da dikkate alındığında 60 eğitim bileşii ile oluşturulan modelin içereceii maksimum parametre sayısı onikidir. Eğitim seti için 12’den fazla parametre ile model kurulması aşırı-uygun (over-fitting) sonuçlar elde edilmesini sağlar.

Tablo 3.28. Triazolpiridinoksazol serisinde 1-15 κ_j için seçilen parametreler ve hesaplanan κ_j değerleri

κ_j adedi	PIN*	κ_j değerleri
1	13	-0.004
2	13, 159	-0.003, -0.520
3	13, 417, 455	-0.001, -1.121, -5.405
4	13, 391, 417, 455,	-0.001, 0.126, -1.170, -5.135
5	2, 13, 159, 455, 606	0.109, -0.002, -0.686, -4.476, 0.226
6	13, 159, 391, 455, 606, 644,	-0.002, -0.640, 0.158, -3.773, 0.239, 0.140
7	13, 94, 159, 391, 455, 606, 644	-0.002, -0.062, -0.586, 0.176, -3.470, 0.235, 0.166
8	2, 13, 159, 391, 417, 455, 606, 644	0.124, -0.002, -0.616, 0.149, -0.822, -3.865, 0.232, 0.143
9	2, 13, 159, 391, 417, 455, 565, 606, 644	0.136, -0.002, -0.656, 0.189, -0.422, -4.351, 0.038, 0.254, 0.189
10	2, 13, 159, 215, 391, 417, 455, 565, 606, 644	0.148, -0.002, -0.816, 0.018, 0.208, -0.455, -4.102, 0.046, 0.196, 0.280
11	2, 13, 159, 215, 308, 391, 417, 455, 565, 606, 644	0.188, -0.002, -0.800, 0.018, 0.004, 0.177, -1.100, -4.362, 0.050, 0.190, 0.225
12	2, 13, 94, 159, 215, 391, 417, 455, 565, 606, 628, 644	0.161, -0.002, -0.059, -0.722, 0.017, 0.203, -0.958, -4.158, 0.053, 0.199, 0.209, 0.254
13	2, 13, 94, 159, 215, 308, 391, 417, 453, 455, 565, 606, 644	0.158, -0.002, -0.059, -0.658, 0.018, 0.003, 0.218, -1.194, -0.100, -4.293, 0.050, 0.188, 0.249
14	2, 13, 94, 159, 215, 391, 417, 438, 453, 455, 565, 606, 644, 652	0.168, -0.002, -0.051, -0.652, 0.018, 0.228, -1.212, 0.038, -0.094, -4.073, 0.051, 0.197, 0.240, 0.190
15	2, 13, 94, 159, 215, 391, 398, 417, 438, 453, 455, 565, 606, 644, 652	0.156, -0.002, -0.043, -0.686, 0.018, 0.207, -0.196, -1.291, 0.040, -0.077, -3.601, 0.056, 0.206, 0.246, 0.187

*PIN: Parametre indeks numarası

Genetik algoritma ile seçilen en uygun 12 parametre ve bu parametrelerin her birisi için hesaplanan κ_j değerleri ve referans bileşiğin en düşük enerjili konformerli için parametrelerin sayısal değerleri tablo 3.29’da verilmiştir. Tablodaki parametreler incelendiğinde elektronik, geometrik ve kuantum kimyasal özelliklerin triazolpiridinoksazol serisinin antagonist aktivitesine katkısının daha fazla olduğu görülmektedir.



Şekil 3.16. Triazolpiridinoksazol serisi için optimum parametre sayısı-regresyon katsayısı grafiği

$a^{(1)}$ ve $a^{(6)}$ modele katkıda bulunan elektronik özelliklerdir (elektronegativite ve bağ derecesi). $a^{(2)}$, $a^{(3)}$, $a^{(4)}$, $a^{(5)}$, $a^{(9)}$, $a^{(10)}$, $a^{(11)}$ ve $a^{(12)}$ numaralı parametreler ise geometrik özellikler olup farmakofor düzlemi ile atomlar arasındaki dik uzaklığa, açığa ya da atomlar arasındaki mesafeyi ifade etmektedirler.

Bileşiklerin aktivitelerinin hesaplanmasında her bileşiğin kendine ait parametrelerinin sayısal değerleri kullanılır. Tablo 3.29’da sadece referans bileşiğin en düşük enerjili konformeri için parametrelerin sayısal değerleri örnek olarak verilmiştir. Tablo incelendiğinde parametrenin sayısal değeri ile κ_j değerinin çarpımı pozitif olan 2, 215,

391, 565, 606, 628 ve 644 numaraları parametreler aktiviteyi artırıcı özelliğe sahiptir. Çarpım değeri negatif olan 13, 94, 159, 417 ve 455 numaralı parametreler ise aktiviteyi azaltıcı yönde etki yapmaktadır (APS).

Tablo 3.29. Triazolpiridinoksazol serisi için genetik algoritma ile seçilen en uygun 12 moleküler parametre, ilgili κ_j değerleri ve 51. bileşiğin 1. konformerini için parametrelerin sayısal değerleri

$a_{ni}^{(j)}$	PIN*	Parametre adı	κ_j değeri	PSD*
$a^{(1)}$	2	Elektronegativite (eV)	0.161	2.993
$a^{(2)}$	13	Yüzey alanı ($\text{\AA}^2$)	-0.002	379.570
$a^{(3)}$	94	C2-C5-N2 düzlemine C10 atomunun dik uzaklığı ($\text{\AA}$)	-0.059	0.089
$a^{(4)}$	159	C18-N4-N2 düzlemine C2 atomunun dik uzaklığı ($\text{\AA}$)	-0.722	0.185
$a^{(5)}$	215	C2-C5-N2 düzlemine H16 atomunun dik uzaklığı ($\text{\AA}$)	0.017	4.322
$a^{(6)}$	391	C14-H15 bağ derecesi	0.203	0.800
$a^{(7)}$	417	C4 atomuna ait Fukui-nükleofilik reaktivite indeksi (eV)	-0.958	0.057
$a^{(8)}$	455	C12 atomuna ait Fukui-elektrofilik reaktivite indeksi (eV)	-4.158	0.014
$a^{(9)}$	565	C5-C11 mesafesi ($\text{\AA}$)	0.053	7.476
$a^{(10)}$	606	C18-C5-N2 düzlemi ile C11-C15 doğrusu arasındaki açı (radyan)	0.199	0.403
$a^{(11)}$	628	C18-C2-N2 düzlemi ile C9-C14 doğrusu arasındaki açı (radyan)	0.209	0.090
$a^{(12)}$	644	N4-C2-C5 düzlemi ile C11-C17 doğrusu arasındaki açı (radyan)	0.254	0.088

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

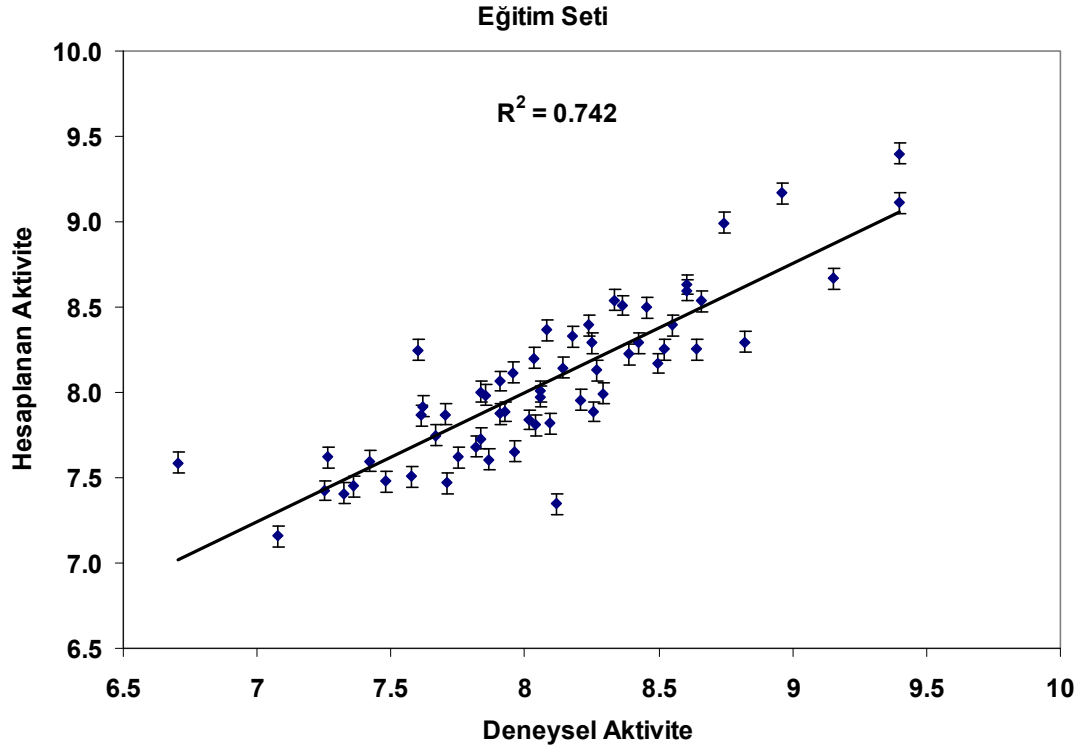
Diğer serileride olduğu gibi triazolpiridinoksazol serisi için de en iyi modeli oluşturan parametrelerden her birinin modele katkısını belirlemek için E-statistik tekniği uygulanmıştır ve sonuçları tablo 3.30'da yer almaktadır. 12 parametrenin her biri sırasıyla dışarıda bırakılmış, diğer parametrelerle model kurulmuş ve ilgili parametre ihmal edildiğinde model performansında meydana gelen değişiklik incelenmiştir. 12 parametre kullanılarak elde edilen model için $R_{\text{training}}^2=0.742$, $R_{\text{test}}^2=0.805$ ve $q^2=0.629$ 'dur. Tablo incelendiğinde en düşük E değerine (0.447) sahip parametre $a^{(2)}$ 'dir. Bu parametrenin ihmal edilmesiyle R_{training}^2 (0.437), R_{test}^2 (0.675) ve q^2 (0.170)

değerlerinde maksimum düşüş görülmektedir. Bu nedenle $a^{(2)}$ parametresi (yüzey alanı) aktiviteye en fazla etki eden parametredir. En yüksek E değerine (0.943) sahip olan $a^{(7)}$ nolu parametrenin (C4 atomuna ait Fukui-nükleofilik reaktivite indeksi) ise model performansına katkısı en azdır ($q^2=0.607$). Yani $a^{(7)}$ parametresi ihmal edilmesi durumunda model performansında önemli bir kayba neden olmaksızın, bu parametrenin ihmal edilebileceği anlamına gelmektedir. Nispeten düşük E değerine sahip olan $a^{(8)}$ ve $a^{(9)}$ parametreleri ise aktiviteye en fazla etkisi olan ikinci ve üçüncü parametredir. q^2 değerleri ise sırasıyla 0.330 ve 0.402'dir. Buna göre diğer parametrelerin de modele olan katkıları sırasıyla şöyledir: $a^{(2)}$, $a^{(8)}$, $a^{(9)}$, $a^{(4)}$, $a^{(12)}$, $a^{(1)}$, $a^{(6)}$, $a^{(10)}$, $a^{(11)}$, $a^{(5)}$, $a^{(3)}$ ve $a^{(7)}$.

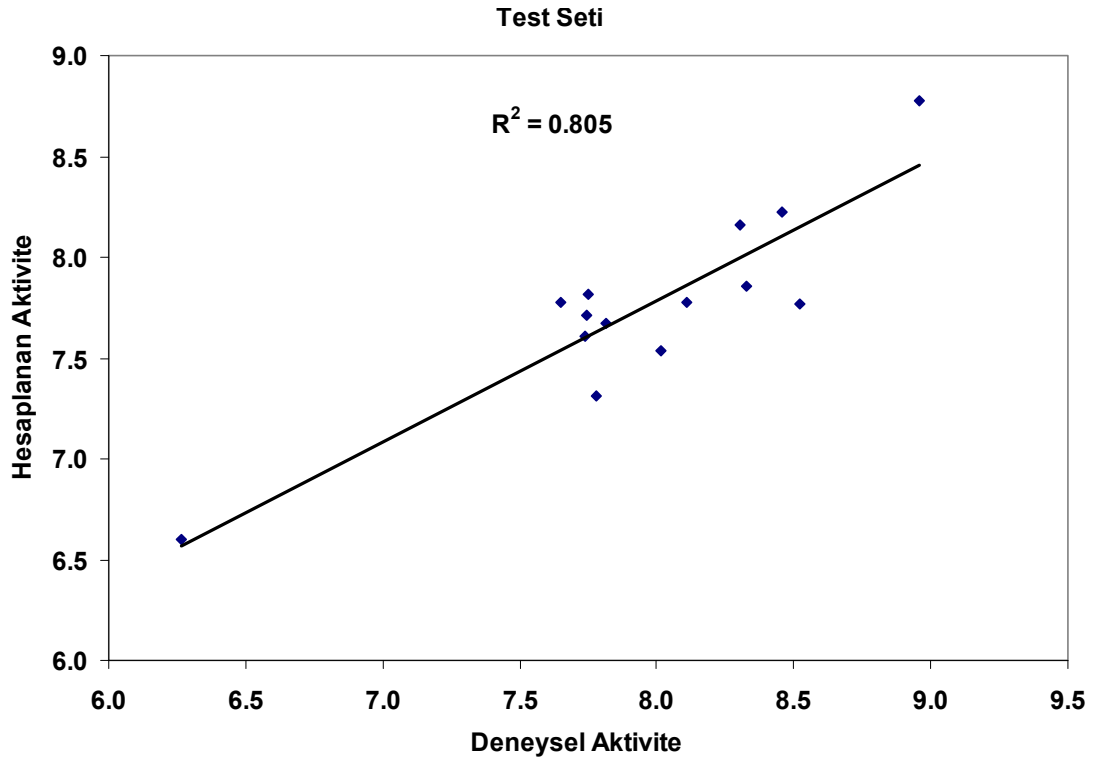
Tablo 3.30. Triazolpiridinoksazol serisinde 12 moleküler parametrenin her birinin model performansına etkisini gösteren E, $R^2_{training}$, R^2_{test} , q^2 , q^2_{ext1} ve q^2_{ext2}

Parametreler $a_{ni}^{(j)}$	E	$R^2_{training}$	R^2_{test}	q^2	q^2_{ext1}	q^2_{ext2}
$a^{(1)}$	0.796	0.682	0.756	0.534	0.603	0.586
$a^{(2)}$	0.447	0.437	0.675	0.170	0.643	0.628
$a^{(3)}$	0.935	0.715	0.805	0.603	0.710	0.698
$a^{(4)}$	0.644	0.634	0.782	0.424	0.581	0.563
$a^{(5)}$	0.889	0.700	0.779	0.582	0.688	0.675
$a^{(6)}$	0.812	0.676	0.688	0.543	0.621	0.605
$a^{(7)}$	0.943	0.717	0.735	0.607	0.643	0.628
$a^{(8)}$	0.554	0.620	0.739	0.330	0.690	0.677
$a^{(9)}$	0.620	0.597	0.845	0.402	0.824	0.817
$a^{(10)}$	0.849	0.692	0.769	0.563	0.660	0.646
$a^{(11)}$	0.881	0.701	0.820	0.579	0.716	0.704
$a^{(12)}$	0.670	0.643	0.725	0.446	0.679	0.666

Triazolpiridinoksazol serisi için belirlenen en iyi 12 parametre ile 60 bileşikli eğitim ve 14 bileşikli test setine ait deneysel-hesaplanan aktiviteye ilişkin regresyon grafiği ve R^2 değerleri sırasıyla şekil 3.17-3.18'de yer almaktadır. Buna göre bu seri için geliştirilen EC-GA modelinde eğitim seti için $R^2=0.742$ (Şekil 3.17), $se=0.067$; test seti için $R^2=0.805$ (Şekil 3.18), $se=0.127$ 'dir.



Şekil 3.17. Triazolpiridinoksazol serisi eğitim seti için 12 parametre ile elde edilen regresyon grafiği



Şekil 3.18. Triazolpiridinoksazol serisi test seti için 12 parametre ile elde edilen regresyon grafiği

Aynı bileşikleri içeren triazolpiridinoksazol serisine ait yapılan bir 3D-QSAR çalışmasında bileşiklerin 55'inin eğitim ve 19'unun test seti olarak ayrılarak CoMFA metodu uygulanmıştır [105]. 5 bileşen ile elde edilen modelin regresyon katsayısı eğitim seti için 0.942 ve test seti için 0.714'tür. Çapraz doğrulama ile elde edilen regresyon katsayısı $q^2=0.707$ 'dir. EC-GA metodu ile elde edilen modelin regresyon katsayısı eğitim ve test seti için sırasıyla 0.742 ve 0.805'tir. Buna göre CoMFA modelinin eğitim seti için uyumluluğu iyi iken, EC-GA modelinin ise test seti için uyumluluğu daha iyidir. EC-GA modelinin tahmin gücü $q^2=0.629$ 'dur ve harici doğrulama için belirlenen q^2_{ext1} ve q^2_{ext2} değerleri sırasıyla 0.690 ve 0.677'dir. CoMFA modelinin tahmin yeteneği EC-GA modelininkinden kısmen büyüktür. Fakat CoMFA çalışmasında harici doğrulama yapılmaması nedeniyle test seti dışındaki bileşikler için modelin yeteneği hakkında tam olarak bilgi vermez.

4. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada EC metot ve genetik algoritma optimizasyon tekniğini birleştiren ve yapı temelli yeni bir 4D-QSAR yaklaşımı olan EC-GA metodu kullanılmıştır. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin, nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin, artemisinin ve triazolpiridinoksazol serileri için ayrı ayrı geliştirilen EC-GA modelleri, bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin kontrolünde önemli rol oynayan moleküler özelliklerin anlaşılmasına imkân sağlamaktadır.

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 özelliği 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 nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin, nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin, artemisinin ve triazolpiridinoksazol serileri için başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Buna göre nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi için C3, N1, O4 ve C10 atomları tüm bileşikler için ortak olan ECSA olarak belirlenmiştir. Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisinde ise aktiviteden sorumlu grup beş elemanlı bir alt matrise karşılık gelen N1, H1, C3, O3 ve C19 atomlarından oluşmaktadır. Artemisinin serisinde ise aktif bileşiklerde ortak olan O3, C8, C3, O4 ve O5 atomları ECSA olarak belirlenmiştir. Triazolpiridinoksazol serisinin biyokimyasal

etkileşim mekanizmasından sorumlu farmakofor atomların ise C5, C2, N1, N4 ve C14 olduğu belirlenmiştir

Her bir seri için farmakofor tanımlanmış, buna bağlı olarak aktiviteye etki eden önemli parametreler ve parametrelere karşılık gelen κ_j değerleri bulunmuştur. İstenildiğinde her bir 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 , q^2 ve standart hata değerlerinden anlaşılmaktadır. Her bir bileşik serisi için bileşiklerin biyolojik aktivitelerine etki eden çeşitli faktörleri belirlemek ve aktiviteler ile yapısal gereklilikler arasındaki ilişkileri anlamak için 4D EC-GA çalışması gerçekleştirilmiştir. Farklı parametre setleri, farklı boyutlarda eğitim ve test setleri kullanılarak çok sayıda model elde edilmiştir. Modellerin istatistiksel geçerlilikleri R^2 ve q^2 değerleri ile değerlendirilmiştir.

Literatürde nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi için MLR, PCA-ANN, HQSAR, LSSVM, PLS, GA-PLS ve GEP gibi çok farklı yöntemlerle yapılan çalışmalar mevcuttur. Nifedipin analogu 1,4-dihidropiridin serisi için Viswanadhan ve arkadaşları tarafından yapılan, PCANN yöntemini HQSAR ve MLR yöntemleriyle karşılaştırdıkları çalışmada PCANN ile elde ettikleri en iyi modelde R^2 ve q^2 değerleri sırasıyla 0.700 ve 0.550'dir [101]. HQSAR ve MLR yöntemlerine ait modeller için bu değerler daha düşüktür. Yao tarafından yapılan başka bir çalışmada ise [87] LSSVM algoritması kullanılmıştır. Bu yöntemle elde edilen 7 parametrelili nonlineer model için $R^2=0.870$ ve çapraz doğrulama ile elde edilen $q^2=0.817$ 'dir. Chaudry ve arkadaşları nifedipin analogu 1,4-DHP'ler için standart PLS, GA-PLS, PCA-ANN ve SOM (self-organised feature map) olmak üzere dört farklı analiz yöntemi uygulamışlardır [88]. PLS analizi ile elde edilen hiçbir modelde q^2 değeri 0.5'i geçememiştir. Tüm veri seti için tek bileşenli en iyi modele ait R^2 ve q^2 değerleri sırasıyla 0.617 ve 0.465'dir. GA-PLS ile elde edilen en iyi modelde $R^2=0.878$ ve $q^2=0.734$ 'tür. PCA-ANN analizi ile belirlenen model çok iyi uyumluluk gösterse de ($R^2=0.972$) tahmin yeteneği o kadar ($q^2=0.510$) yüksek değildir. SOM analizinde ise veri setini farklı alt gruplara bölünerek ele alınmıştır. En iyi sonucu para-süstitüe 1,4-DHP'ler için elde etmişler ve sonucu U-matrisi ile vermişlerdir. İlgili çalışmada hem uygunluk hem de tahmin yeteneği

açısından en iyi sonuç GA-PLS ile elde edilmiştir. MLR, PCA-ANN, HQSAR ve PLS yöntemlerinde modellerin hem uyum iyiliğinin hem de tahmin yetenekleri EC-GA yöntemiyle elde edilen modelin tahmin yeteneğinden düşüktür. Literatürdeki bahsedilen çalışmalarda GEP algoritması hariç diğer tüm yöntemlerde modeller test seti kullanılmadan sadece eğitim setine dayandırılarak değerlendirilmiştir. LSSVM yönteminde elde edilen sonuçlar EC-GA sonuçlarına göre kısmen yüksek olsa da verilen değerler sadece eğitim setine ait olduğu için modelin genel performansı ve bilinmeyen bileşiklere uygulanması durumundaki performansı hakkında bilgi vermez. Fakat GEP algoritması [102] kullanılarak yapılan çalışmada $R^2_{\text{eğitim}}=0.930$, $R^2_{\text{test}}=0.880$ ve $q^2=0.85$ 'dir ve hem modelin uyum iyiliği hem de tahmin gücü açısından EC-GA yöntemine göre daha iyi sonuç elde edilmiştir.

Nitroimidazolil analogu 1,4-dihidropiridin serisi için genetik algoritmanın parametre seçim yöntemi olarak kullanıldığı Safarpour'a ait bir çalışmada genetik algoritma-çoklu lineer regresyon (GA-MLR) ve genetik algoritma-yapay sinir ağları (GA-ANN) metotları kullanılarak iki farklı model elde edilmiştir [104]. Sonuç modellerin tahmin yeteneği, test setinin R^2 değerine göre belirlenmiştir. GA-MLR yöntemi ile elde edilen model için R^2 (eğitim)=0.0.813 ve R^2 (test)= 0.779'dir. GA-ANN yöntemi için elde edilen değerler ise R^2 (eğitim)=0.988 ve R^2 (test)= 0.972'dir. Fakat bu çalışmada bileşikler eğitim ve test setine ayrılmış olmasına rağmen kurulan modelin tahmin gücü çapraz doğrulama yöntemi ile değerlendirilmemiştir. Bu nedenle modeller her ne kadar yüksek R^2 değerlerine sahip olsa da, bu durum modellerin tahmin gücünün yüksek olduğu anlamına gelmez. Çünkü oldukça yüksek regresyon katsayısına sahip olan bir model çok kötü tahmin yeteneğine ve gücüne sahip olabilir. Çapraz doğrulama yöntemi kullanılmadığı takdirde model geliştirilmesinde kullanılmayan test setinin tahmin edilebilirliği ile ilgili olarak herhangi bir bilgi elde edilemeyeceği için böyle bir değerlendirme modelin tahmin gücünün yüksek olduğunu garanti etmez. Fakat EC-GA yöntemi ile elde edilen 10 parametrelili model hem eğitim hem de test seti için oldukça yüksek R^2 (0.848 ve 0.904) ve q^2 (0.780) değerlerine sahip olduğu için tahmin gücü de oldukça iyidir.

Avery ve arkadaşları tarafından artemisinin serisindeki bileşikler için yapılan bir çalışmada artemisinin türevlerinin antimalarial aktivitesi ve yapısal özellikler arasındaki

ilişkiyi incelemek için CoMFA metodu kullanılmıştır [73]. Farklı yük türleri ve farklı prob atomları kullanılarak çeşitli CoMFA modelleri elde etmişlerdir. AM1 yükü kullanarak elde ettikleri modellerin q^2 değerleri 0.670-0.683, R^2 değerleri ise 0.950-0.965 arasında değişiklik göstermektedir. EC-GA metodu ile elde edilen modelin q^2 değeri ise 0.652'dir. CoMFA modelinin uyum iyiliği EC-GA yönteminden daha iyi olmasına rağmen, her iki modelin tahmin gücü birbirine çok yakındır. Ayrıca bu seride yer alan rasemik karışımı oluşturan bileşikler ve aktivitesi bilinmeyen bileşikler için de EC-GA metodu ile biyolojik aktiviteleri tahmin edilmiştir. Oysa literatürde yer alan çalışmada bilinmeyen aktivite değerleri için tahminde bulunulmamıştır.

Triazolpiridinoksazol serisine ait yapılan bir 3D-QSAR çalışmasında bileşiklerin 55'sinin eğitim ve 19'unun test seti olarak ayrılarak CoMFA metodu uygulanmıştır [105]. 5 bileşen ile elde edilen modelin regresyon katsayısı eğitim seti için 0.942 ve test seti için 0.714'tür. Çapraz doğrulama ile elde edilen regresyon katsayısı $q^2=0.707$ 'dir. EC-GA metodu ile elde edilen modelin regresyon katsayısı eğitim ve test seti için sırasıyla 0.742 ve 0.805'tir. Buna göre CoMFA modelinin eğitim seti için uyumluluğu iyi iken, EC-GA modelinin ise test seti için uyumluluğu daha iyidir. EC-GA modelinin tahmin gücü $q^2=0.629$ 'dur. CoMFA modelinin tahmin yeteneği EC-GA modelininkinden kısmen büyüktür. Fakat CoMFA çalışmasında harici doğrulama yapılmaması nedeniyle test seti dışındaki bileşikler için modelin yeteneği hakkında tam olarak bilgi vermez.

Bu çalışmada kullanılan bileşik serileri için EC-GA metodu ile elde edilen sonuçlar literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında, EC-GA metodunun mevcut yöntemlerle yarışabilecek durumda olduğu görülmektedir. Ayrıca çalışılan bileşik serileri ile ilgili literatürde yer alan çalışmaların hepsi sadece aktivite tahminine yönelik olup farmakofor tanımlaması yapmamaktadırlar ve 3D-QSAR çalışması kapsamında yer almaktadırlar. Yani her bir bileşik için sadece bir tane konformer dikkate alınmıştır. Bu açıdan bir 4D-QSAR yaklaşımı olan EC-GA yöntemi bileşiklerin tüm konformerlerini dikkate aldığı için diğer metotlara üstünlük sağlamaktadır. Aynı zamanda farmakofor tanımlamasını mümkün kılmaktadır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda bileşikler eğitim ve test setine ayrılmadan analiz yapılmıştır. Bu ise elde edilen modellerin test seti ya da yeni bileşikler için de iyi sonuçlar vereceğini göstermez.

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 Møller Plesset hesaplamalarının sonuçlarında aktivite hesaplamalarında kullanılabilmektedir. Çalışmalarımız sonucu geliştirilen yazılımlar yurt dışından yüksek maliyetlerle temin edilen programlara düşük maliyetli yerli bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Itai, A., Tomioka, N., Kato, K., QSAR and Drug Design: New Developments and Applications, Cilt 23, (Ed.: Toshio Fujita), s. 3-4, Elsevier Science Pub Co., the Netherlands, 1995.
2. Thomas, G., Fundamentals of Medicinal Chemistry, s.56-70, Wiley-Blackwell, Weinheim, 2003.
3. Hopfinger, A.J., Wang, S., Tokarski, J.S., Jin, B., Albuquerque, M., Madhav, P.J., Duraiswami, C., Construction of 3D-QSAR Models Using the 4D-QSAR Analysis Formalism, J. Am. Chem. Soc. 119, 10509-10524, 1997.
4. Wermuth, C.G., Pharmacophores and Pharmacophore Searches, Cilt 32 (Ed.: Langer, T., Hoffmann, R.D.), s. 3-11, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
5. Guner, O.F., History and Evolution of the Pharmacophore Concept in Computer-Aided Drug Design, Curr. Top. Med. Chem. 2, 1321-1332, 2002.
6. Dimoglo, A.S., et al., Electronic-Topological Investigations of the Relationships Between Chemical Structure and Ambergris Odor, New Journal of Chemistry 19, 1217-1226, 1995.
7. Saripinar, E., Guzel, Y., Patat, S., Yildirim, I., Akcamur, Y., Dimoglo, A., Electron-Topological Investigation of the Structure-Antitubercular Activity Relationship of Thiosemicarbazone Derivatives, Arzneim. Forsch./Drug Res., 46, 824-828, 1996.
8. Guzel, Y., Saripinar, E., Yildirim, I., Electron-Topological (ET) Investigation of Structure-Antagonist Activity of a Series of Dibenzo[a,d]Cycloalkenimines, J. Mol. Structure (Theochem), 418, 83-91, 1997.
9. Rosines, E., Bersuker, I.B., Boggs, J.E., Pharmacophore Identification and Bioactivity Prediction for Group I Metabotropic Glutamate Receptor Agonists by the Electron-Conformational QSAR Method, Quant. Struct.-Act. Relat., 20, 327-334, 2001.
10. Makkouk, Al H., Bersuker, I.B., Boggs, J.E., Quantitative Drug Activity Prediction for Inhibitors of Human Breast Carcinoma, Int. J. Pharm. Med., 18, 81-89, 2004.

11. Marenich, A.V., et al., Quantitative Antidiabetic Activity Prediction for the Class of Guanidino- and Aminoguanidinopropionic Acid Analogs Based on Electron-Conformational Studies, *J. Chem. Inf. Model.*, 48, 556-568, 2008.
12. Bersuker, I.B., Bahceci, S., Boggs, J.E., Pearlman, R.S., A Novel Electron-Conformational Approach to Molecular Modeling for QSAR by Identification of Pharmacophore and Anti-Pharmacophore Shielding, *SAR QSAR Environ. Res.*, 10, 157-173, 1999.
13. Ehresmann, B., Groot, M.J., Alex, A., Clark, T., New Molecular Descriptors Based on Local Properties at the Molecular Surface and a Boiling-Point Model Derived from Them, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 44 (2), 658-668, 2004.
14. Duchowicz, P.R., Bucknum M. J., Castro, E.A., New Molecular Descriptors Based upon the Euler Equations for Chemical Graphs, *Journal of Mathematical Chemistry*, 41, 193-208, 2007.
15. Eriksson, L., Andersson, P.L., Johansson, E., Tysklind, M., Megavariate Analysis of Environmental QSAR Data. Part I – A Basic Framework Founded on Principal Component Analysis (PCA), Partial Least Squares (PLS), and Statistical Molecular Design (SMD), *Mol. Divers.* 10, 169-186, 2006.
16. Dudek, A.Z., Arodz, T., Galvez, J., Computational Methods in Developing Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR): A Review, *Comb. Chem. High T. Scr*, 9, 213-228, 2006.
17. Guha, R., Jurs, P.C., Interpreting Computational Neural Network QSAR Models: A Measure of Descriptor Importance, *J. Chem. Inf. Model.*, 45, 800-806, 2005.
18. Holland, J.H., *Adaptation in Artificial and Natural Systems*, Dissertation, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, 1975.
19. Terfloth, L., Gasteiger, J., Neural Networks and Genetic Algorithms in Drug Design, *DDT.*, 6, 102-108, 2001.
20. Hansch, C., et al., Correlation of Biological Activity of Phenoxyacetic Acids with Hammett Substituent Constants and Partition Coefficients, *Nature*, 194, 178-180, 1962.
21. Topliss, J.G., *Quantitative Structure-Activity Relationships of Drugs*, Academic Press, New York, 1983.

22. Hansch, C., Leo, A., Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology, American Chemical Society, Washington, D.C., 1995.
23. Yamagami, C., Takao, N., Fujita, T., Analysis and prediction of 1-octanol/water partition coefficients of substituted diazines with substituent and structural parameters. In QSAR and Drug Design-New Development and Applications, pp. 153–183, Fujita, T. (ed.), Elsevier, Amsterdam, 1995.
24. Parrill, A.L., Reddy, M.R., Rational Drug Design Novel Methods and Practical Applications, American Chemical Society, Washington, DC., 1999.
25. Debnath, A.K., Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)—A Versatile Tool in Drug Design, Combinatorial Library Design and Evaluation: Principles, Software Tools, and Applications, Ghose, A.K., Viswanadhan, V.N. (ed.), s. 73-129, Mercel Dekker, New York, 2001.
26. Debnath, A.K., Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Paradigm-Hansch Era to New Millennium, Mini-Rev. Med. Chem., 1, 187–195, 2001.
27. Cramer, R.D., D.E., Patterson, J.D., Bunce, Comparative Molecular Field Analysis (COMFA). 1. Effect of Shape on Binding of Steroids to Carrier Proteins, J. Am. Chem. Soc., 110, 5959–5967, 1988.
28. Vedani, A., Dobler, M., 5D-QSAR: The key for simulating induced fit?, J. Med. Chem. 45, 2139–2149, 2002.
29. Vedani, A., et al., Multiple-Conformation and Protonation-State Representation in 4D-QSAR: The Neurokinin-1 Receptor System, J. Med. Chem., 43, 4416-4427, 2000.
30. Greener, M., QSAR: Prediction Beyond the Fourth Dimension, Drug Discovery&Development, Mayis, 2005.
31. Krasowski, M.D., Hong, X., Hopfinger, A.J., Harrison, N.L., 4D-QSAR Analysis of a Set of Propofol Analogues: Mapping Binding Sites for an Anesthetic Phenol on the GABA_A Receptor, J. Med. Chem., 45(15), 3210–3221, 2002.
32. Venkatarangan, P., Hopfinger, A.J., Prediction of Ligand–Receptor Binding Free Energy by 4D-QSAR Analysis: Application to a Set of Glucose Analogue Inhibitors of Glycogen Phosphorylase, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 39 (6), 1141–1150, 1999.

33. Krogsgaard-Larsen, P., Liljefors T., Madsen, U., Textbook of Drug Design and Discovery Computer-Aided Development and Use of Threedimensional Pharmacophore Models, Taylor & Francis, London, 2002.
34. Karacan, N., İnorganik Lab., Gazi Üniversitesi, Ankara, <http://w3.gazi.edu.tr/web/nkaracan/inorglab/mm.pdf>.
35. Stuper, A.J., Jurs, P.C., ADAPT: A Computer System for Automated Data Analysis Using Pattern Recognition Techniques, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 16, 99-105, 1976.
36. Katritzky, A.R., Lobanov, V.S., CODESSA, Version 5.3, University of Florida, Gainesville, 1994.
37. Ivanciuc, O., CODESSA Version 2.13 for Windows, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 37, 405-406, 1997.
38. MOLCONNZ, Ver. 4.05, Hall Associates Consulting, Quincy, MA, 2003.
39. DRAGON for Windows and Linux 2007, Talete srl, Milano, Italy, 2003-2007, http://www.talete.mi.it/help/dragon_help/index.html?IntroducingDRAGON.
40. SYBYL Expert Molecular Modeling Environment, Tripos, USA, 2007, http://www.optive.com/tripos_resources/fileroot/pdfs/SYBYL%20Overview%201207_final.pdf.
41. Discovery Studio-Product Brief, <http://accelrys.com/products/discovery-studio/>.
42. Wavefunction, Inc. 18401 Von Karman Avenue, Suite 370 Irvine, CA 92612 USA.
43. Topliss, J.G., Edwards, R.P., Chance Factors in Studies of Quantitative Structure-Activity Relationships, Journal of Medicinal Chemistry, 22, 1238-1244, 1979.
44. Gramatica, P., Pilutti, P., Papa, E., Validated QSAR Prediction of OH Tropospheric Degradation of VOCs: Splitting into Training-Test Sets and Consensus Modeling, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 44, 1794-1802, 2004.
45. Consonni, V., Ballabio, D., Todeschini, R., Comments on the definition of the Q^2 parameter for QSAR validation, J. Chem. Inf. Model, 49, 1669-1678, 2009.
46. Schuurmann, G., et al., External Validation and Prediction Employing the Predictive Squared Correlation Coefficients Test Set Activity Mean vs Training Set Activity Mean, J. Chem. Inf. Model., 48, 2140-2145, 2008.

47. Ehrlich, P., Ueber den jetzigen Stand der Chemotherapie, Dtsch. Chem. Ges. 42, 17–47, 1909.
48. Bersuker, I.B., Bahceci, S., Boggs, J.E., The Electron-Conformational Method of Identification of Pharmacophore and Anti-Pharmacophore Shielding, Pharmacophore Perception, Development, and Use in Drug Design, Guner, O.F. (ed.), s. 457–474, International University Line, La Jolla, 2000.
49. Bersuker, I.B., Pharmacophore Identification and Quantitative Bioactivity Prediction Using the Electron-Conformational Method, Curr. Pharm. Design, 9, 1575–1606, 2003.
50. Mason, J.S., Good, A.C., Martin, E.J., 3-D Pharmacophores in Drug Discovery, Current Pharmaceutical Design, 7, 567-597, 2001.
51. Marshall, G.R., Molecular Modeling in Drug Design. In Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Principles and Practice, Wolff, M.E. (ed.), s. 573-659, John Wiley and Sons Inc., New York, 1995.
52. Ghose, A.K., Wendoloski, J.J., Pharmacophore Modelling, Methods, Experimental Verification and Applications. In 3D QSAR in Drug Design, Ligand-Protein Interactions and Molecular Similarity, Kubinyi, H., Folkers, G., Martin, Y.C. (eds.), s. 253-271, Kluwer-Escm, Boston, 1998.
53. Wermuth, C.G., Langer, T., Pharmacophore Identification. in 3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications, Kubinyi, H. (ed.), Cilt 1., s. 117-136, Escom, Leiden, The Netherlands, 1993.
54. Glonder, V.E., Vorpagel, E.R., Computer-Assisted Pharmacophore Identification. In 3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications, Cilt 1., s. 137-149, Kubinyi, H. (ed.), Escom, Leiden, The Netherlands, 1993.
55. Doucet, J.P., Weber, J., Computer-Aided Molecular Design: Theory and Applications, s. 364-404, Academic Press, San Diego, 1996.
56. MATLAB (ver 7.0), The MathWorks Inc., 3 Apple Hill Drive, Natick, MA 01760-2098.
57. Dimoglo, A. S., The Electron-Topological Approach in the Search and Design of Biologically Active Compounds, Thesis of Doctor of Sciences, Rostow/Don University, Russia, 1987.
58. Bersuker, I.B., et al., Origin of Musk Fragrance Activity: The Electron-Topological Approach, New J. Chem., 15, 307-320, 1991.

59. Bersuker, I.B., et al., An Electron- Conformational Method of Identification of Pharmacophore and Anti- Pharmacophore Shielding: Application to Rice Blast Activity, *J. Comput-Aided Mol. Design*, 13, 419–434, 1999.
60. Bersuker, I.B., Bahçeci, S., Boggs, J.E., Improved Electron-Conformational Method of Pharmacophore Identification and Bioactivity Prediction. Application to Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 40(6), 1363-1376, 2000.
61. Bahceci, S., The electron-conformational Method of Molecular Modeling in Drug Design and Structure-Activity Relationships, Ph.D., The University of Texas at Austin, 1999.
62. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., The Electron-Topological Approach to the QSAR Problem, *Reviews in Computational Chemistry*, Lipkowitz, K.B., Boyd, D.B. (ed.), Cilt 2, s. 423–460, VCH, New York, 1991.
63. Dimoglo, A.S., et al., Electronic-Topological Investigations of the Relationships Between Chemical Structure and Ambergris Odor, *New Journal of Chemistry* 19, 1217-1226, 1995.
64. Goldberg, D.E., *Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning*, Addison-Wesley, USA, 1989.
65. Sarıpınar, E., Geçen, N., Sahin, K., Yanmaz, E., Pharmacophore Identification and Bioactivity Prediction for Triaminotriazine Derivatives by Electron Conformational-Genetic Algorithm QSAR Method, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 4157-4168, 2010.
66. Sahin, K., Sarıpınar, E., Yanmaz, E., Geçen, N., Quantitative Bioactivity Prediction and Pharmacophore Identification for Benzotriazines Derivatives by Electron Conformational-Genetic Algorithm QSAR Method, *SAR QSAR Environ. Res.*, baskıda.
67. Costa, M.C.A., Gaudio A.C., Takahata, Y., A Comparative Study of Principal Component and Linear Multiple Regression Analysis in SAR and QSAR Applied to 1,4-Dihydropyridine Calcium Channel Antagonists (Nifedipine Analogues), *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 394, 291-300, 1997.
68. Shafiee, A., Miri, R., Dehpour, A.R., Soleymani, F., Synthesis and Calcium-Channel Antagonist Activity of Nifedipine Analogues Containing

- Nitroimidazolyl Substituent in Guinea-Pig Ileal Smooth Muscle, *Pharmaceut. Sci.* 2, 541–543, 1996.
69. Miri, R., Howlett, S.E., Knaus, E.E., Synthesis and Calcium-Channel Modulating Effects of isopropyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-nitro-4-(thienyl)-5-pyridinecarboxylates, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 330, 290-294, 1997.
 70. Miri, R., McEwen, C.-A., Knaus, E.E., Synthesis and Calcium-Channel Modulating Effects of Modified Hantzsch nitrooxyalkyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-nitro-4-(pyridinyl or 2-trifluoromethylphenyl)-5-pyridinecarboxylates, *Drug Dev. Res.*, 51, 225–232, 2000.
 71. Miri, R., Dehpour, A.R., Azimi, M., Shafiee, A., Synthesis and Smooth Muscle Calcium Channel Antagonist Effect of alkyl, aminoalkyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-nitroimidazole-3,5 pyridine dicarboxylates, *Journal of the school of pharmacy: Medicinal Science University of Tehran*, 9, 40–45, 2001.
 72. Miri, R., Niknahad, H., Vesal, G., Shafiee, A., Synthesis and Calcium-Channel Antagonist Activities of 3-nitrooxyalkyl, 5-alkyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-3,5-pyridinedicarboxylates, *Il Farmaco*, 57, 123-128, 2002.
 73. Avery, M.A., et al., Structure-Activity Relationships of the Antimalarial Agent Artemisinin. 8. Design, Synthesis, and CoMFA Studies toward the Development of Artemisinin-Based Drugs against Leishmaniasis and Malaria, *J. Med. Chem.*, 46, 4244-4258, 2003,
 74. McClure K.F., et al., Structure–Activity Relationships of Triazolopyridine oxazole p38 Inhibitors: Identification of Candidates for Clinical Development, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16, 4339-4344, 2006.
 75. Dimoglo, A.S., Shvets, N.M., Tetko, I.V., Livingstone, D.J., Electronic-Topological Investigation of Thestructure – Acetylcholinesterase Inhibitor Activity Relationship In the Series of n-Benzylpiperidine Derivatives, *Quant. Struct. Activ. Rel.*, 20, 31-45, 2001.
 76. Parthasarathi, R., Subramanian, V., Roy, D.R., Chattaraj, P.K., Electrophilicity index as a possible descriptor of biological activity, *Bioorganic & Medicinal Chemical*, 12, 5533-5543, 2004.

77. Fan, F., et al., Novel Dimer Based Descriptors with Solvational Computation for QSAR Study of Oxadiazoylbenzoyl-ureas as Novel Insect-growth Regulators, *Journal of Computational Chemistry*. 31, 586–591, 2009.
78. Livingstone, D., *Data analysis for chemists*, s. 155, Oxford Univ. Press, 1995.
79. Fossheim, R., Crystal Structure of the Dihydropyridine Calcium Antagonist Felodipine. Dihydropyridine Binding Prerequisites Assessed From Crystallographic Data, *J. Med. Chem.*, 29, 305-307, 1986.
80. Triggle, D.J., Langs, D.A., Janis, R.A., Ca^{2+} Channel Ligands: Structure-Function Relationships of the 1,4-dihydropyridines, *Med. Res. Rev.*, 9, 123-180, 1989.
81. Jiang, J.L., et al., Chiral Resolution and Stereospecificity of 6-Phenyl-4-phenylethynyl- 1,4-dihydropyridines as Selective A_3 Adenosine Receptor Antagonists, *J. Med. Chem.*, 42, 3055-3065, 1999.
82. Rhee, A.M.V., et al., Interaction of 1,4-Dihydropyridine and Pyridine Derivatives with Adenosine Receptors: Selectivity for A_3 Receptors, *J. Med. Chem.*, 39, 2980-2989, 1996.
83. P. Kahraman, M. Turkay, Classification of 1,4-Dihydropyridine Calcium Channel Antagonists using Hyper-Box Approach, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 46, 4921-4929, 2007.
84. Mohajeri, A., Hemmateenejad, B., Mehdipour, A., Miri, R., Modeling Calcium Channel Antagonistic Activity of Dihydropyridine Derivatives Using QTMS Indices Analyzed by GA-PLS and PC-GA-PLS, *J. Mol. Graph. Model*, 26, 1057–1065, 2008.
85. Takahata, Y., Costa, M.C.A., Gaudio, A.C., Comparison between Neural Networks (NN) and Principal Component Analysis (PCA): Structure Activity Relationships of 1,4-Dihydropyridine Calcium Channel Antagonists(Nifedipine Analogues), *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 43, 540-544, 2003.
86. Hemmateenejad, B., et al., Application of Ab Initio Theory to QSAR Study of 1,4-Dihydropyridine-Based Calcium Channel Blockers Using GA-MLR and PC-GA-ANN Procedures, *J Comput Chem*, 25, 495–1503, 2004.
87. X., Yao, et al., QSAR and Classification Study of 1,4-Dihydropyridine Calcium Channel Antagonists Based on Least Squares Support Vector Machines, *Molecular Pharmaceutics*, 2, 348-356, 2005.

88. Chaudry, U.A., Singh, N., P.L., Popelier, A., A Quantitative Structure–Activity Relationship of 1,4-Dihydropyridine Calcium Channel Blockers with Electronic Descriptors Produced by Quantum Chemical Topology, *Theoretical Aspects of Chemical Reactivity*, A. Toro-Labbé (Ed.), s. 301-317, Elsevier B.V., 2007
89. Schleifer K.J., Tot, E., CoMFA, CoMSIA and GRID/GOLPE Studies on Calcium Entry Blocking 1,4-dihydropyridines, *Quant. Struct. Act. Relat.*, 21, 239-248, 2002.
90. Adıyaman İl Sağlık Müdürlüğü Sıtma Savaş Dispanseri Baştabipliği web sitesi <http://www.adiyamansaglik.gov.tr/?page=b&bl=stm&cat=stm>.
91. Bhattacharya, A.K., Sharma, R. P., Recent Developments on the Chemistry and Biological Activity of Artemisinin and Related Antimalarialssan Update, *Heterocycles*, 51, 1681-1745, 1999.
92. Avery, M.A., Alvim-Gaston, M., Woolfrey, J. R., Synthesis and Structure-Activity Relationships of Peroxidic Antimalarials Based on Artemisinin, *Adv. Med. Chem.*, 4, 125-217, 1999.
93. Vroman, J.A., Alvim-Gaston, M., Avery, M.A., Current Progress in the Chemistry, Medicinal Chemistry and Drug Design of Artemisinin Based Antimalarials, *Curr. Pharm. Des.*, 5, 101-138, 1999.
94. Avery, M.A., et al., Structure-Activity Relationships of the Antimalarial Agent Artemisinin. 6. The Development of Predictive In Vitro Potency Models Using CoMFA and HQSAR Methodologies, *J. Med. Chem.*, 45, 292-303, 2002.
95. Barnes, P.J., New Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Thorax*, 53, 137–147, 1999.
96. Barnes, P.J., Chung, K.F., Page, C.P., Inflammatory Mediators of Asthma: An Update, *Pharmacol. Rev.*, 50, 515–596, 1988.
97. Barnes, P.J., Chung, K.F., Page, C.P., Inflammatory Mediators and Asthma, *Pharmacol. Rev.*, 40, 49–84, 1988.
98. Smolen, J.S., Steiner, G., Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis., *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2, 473-488, 2003.
99. Kumar, S., Boehm, J., Lee, J.C., p38 MAP Kinases: Key Signalling Molecules As Therapeutic Targets for Inflammatory Diseases, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2, 717-726, 2003.

100. Ding, C., Drug evaluation: VX-702, a MAP Kinase Inhibitor for Rheumatoid Arthritis and Acute Coronary Syndrome, *Current Opinion in Investigational Drugs*, 7(11), 1020-1025, 2006.
101. Viswanadhan, V.N., Mueller, G.A., Basak, S.C., Weinstein, J.N., Comparison of a Neural Net-Based QSAR Algorithm (PCANN) with Hologram- and Multiple Linear Regression-Based QSAR Approaches: Application to 1,4-Dihydropyridine-Based Calcium Channel Antagonists, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 41, 505-511, 2001.
102. Si, H.Z., et al., QSAR study of 1,4-dihydropyridine Calcium Channel Antagonists Based on Gene Expression Programming, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 4834-4841, 2006.
103. Hasegawa, K., Kimura, T., Funatsu, K., GA Strategy for Variable Selection in QSAR Studies: Application of GA-Based Region Selection to a 3D-QSAR Study of Acetylcholinesterase Inhibitors, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, , 39, 112-120, 1999.
104. Safarpour, M.A., Hemmateenejad, B., Miri, R., Jamali, M., Quantum Chemical-QSAR Study of Some Newly Synthesized 1,4-Dihydropyridine Calcium Channel Blockers, *QSAR Comb. Sci*, 22, 997-1005, 2003.
105. M.R.S. Nayana, et al., CoMFA and Docking Studies on Triazolopyridine Oxazole Derivatives as p38 MAP Kinase Inhibitors, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 1261-1269, 2008.

EK-1

**NİFEDİPİN ANALOGU 1,4-DİHİDROPİRİDİN SERİSİ İÇİN
HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE
İNDEKS NUMARALARI (PIN)**

PIN	Parametreler	PIN	Parametreler
1	Softness (eV)	2	Elektronegatiflik (eV)
3	HOMO (eV)	4	LUMO (eV)
5	Kimyasal potansiyel (eV)	6	Kimyasal Sertlik (eV)
7	Elektrofilik index (eV)	8	1-Nükleofilik (eV)
9	HOMO (eigenvalue)	10	LUMO (eigenvalue)
11	Ovality	12	Yüzey alanı (Å ²)
13	Hacim(Å ³)	14	Moleküler ağırlık (g/mol)
15	Olş. En.+Solv. En. (kcal/mol)	16	Solvasyon Enerjisi (kcal/mol)
Dipol (DB)			
17	Dipol (X)	18	Dipol (Y)
19	Dipol (Z)	20	Dipol (Toplam)
Polarlanabilirlik (Dipol) (alfa) (au³)			
21	XX	22	YY
23	ZZ	24	XY
25	XZ	26	XZ
27	YZ	28	Average
29	XXX	30	XYX
31	XZZ	32	YYY
33	YXX	34	YZZ
35	ZZZ	36	ZXX
37	ZYY	38	XXXX
39	YYYY	40	ZZZZ
41	XXYY	42	XXZZ
43	YYZZ		
44	Total Entalpi (kcal/mol)	45	Translational Entalpi (kcal/mol)
46	Rotational Entalpi (kcal/mol)	47	Vibrational Entalpi (kcal/mol)
48	Total Entropi (kcal/mol)	49	Translational Entropi (kcal/mol)
50	Rotational Entropi (kcal/mol)	51	Vibrational Entropi (kcal/mol)
52	Gibbs Enerjisi (kcal/mol)	53	Q(minus) (e ⁻)
54	Q(plus) (e ⁻)	55	Elektron Sayısı
56	Zero Point (kcal/mol)	57	Log P
58	Temel titreşim frekansı		
YÜZEY DİK UZAKLIĞI (Å)			
	C3-N1-C10 düzlemine		
60	H10	61	O6
62	O3	63	C9
64	O5	65	C12

66	C15	67	C16
68	C13	69	C17
70	C14	71	C15'e bağı en uzak atom
72	C16'a bağı en uzak atom	73	C13'e bağı en uzak atom
74	C17'ye bağı en uzak atom	75	C14'e bağı en uzak atom
76	C6	77	C7
C3- C10-O4 düzlemine			
78	H10	79	O6
80	O3	81	C9
82	O5	83	C12
84	C15	85	C16
86	C13	87	C17
88	C14	89	C15'e bağı en uzak atom
90	C16'a bağı en uzak atom	91	C13'e bağı en uzak atom
92	C17'ye bağı en uzak atom	93	C14'e bağı en uzak atom
94	C6	95	C7
C3- N1-O4 düzlemine			
96	H10	97	O6
98	O3	99	C9
100	O5	101	C12
102	C15	103	C16
104	C13	105	C17
106	C14	107	C15'e bağı en uzak atom
108	C16'ya bağı en uzak atom	109	C13'e bağı en uzak atom
110	C17'ye bağı en uzak atom	111	C14'e bağı en uzak atom
112	C6	113	C7
N1-C10-O4 düzlemine			
114	H10	115	O6
116	O3	117	C9
118	O5	119	C12
120	C15	121	C16
122	C13	123	C17
124	C14	125	C15'e bağı en uzak atom
126	C16'ya bağı en uzak atom	127	C13'e bağı en uzak atom
128	C17'ye bağı en uzak atom	129	C14'e bağı en uzak atom
130	C6	131	C7
YÜZEY DİK UZAKLIĞI+Van der Waals (Å)			
C3-N1-C10 düzlemi			
140	H10	141	O6
142	O3	143	C9
144	O5	145	C12
146	C15	147	C16
148	C13	149	C17
150	C14	151	C15'e bağı en uzak atom
152	C16'ya bağı en uzak atom	153	C13'e bağı en uzak atom
154	C17'ye bağı en uzak atom	155	C14'e bağı en uzak atom
156	C6	157	C7

	C3- C10-O4 düzlemi		
158	H10	159	O6
160	O3	161	C9
162	O5	163	C12
164	C15	165	C16
166	C13	167	C17
168	C14	169	C15'e bağlı en uzak atom
170	C16'ya bağlı en uzak atom	171	C13'e bağlı en uzak atom
172	C17'ye bağlı en uzak atom	173	C14'e bağlı en uzak atom
174	C6	175	C7
	C3- N1-O4 düzlemine		
176	H10	177	O6
178	O3	179	C9
180	O5	181	C12
182	C15	183	C16
184	C13	185	C17
186	C14	187	C15'e bağlı en uzak atom
188	C16'ya bağlı en uzak atom	189	C13'e bağlı en uzak atom
190	C17'ye bağlı en uzak atom	191	C14'e bağlı en uzak atom
192	C6	193	C7
	N1-C10-O4 düzlemine		
194	H10	195	O6
196	O3	197	C9
198	O5	199	C12
200	C15	201	C16
202	C13	203	C17
204	C14	205	C15'e bağlı en uzak atom
206	C16'ya bağlı en uzak atom	207	C13'e bağlı en uzak atom
208	C17'ye bağlı en uzak atom	209	C14'e bağlı en uzak atom
210	C6	211	C7
YÜZEY DOĞRU AÇISI (Derece)			
	C3-N1-C10 düzlemine		
220	O4-H10	221	O4-C11
222	O4-C8	223	O4-O5
224	O4-C6	225	O4-O3
226	O4-O6	227	O4-C15'e bağlı en uzak atom
228	O4- C16'ya bağlı en uzak atom	229	O4-C13'e bağlı en uzak atom
230	O4- C17'ye bağlı en uzak atom	231	O4-C14'e bağlı en uzak atom
	C3- C10-O4 düzlemi		
232	N1-H10	233	N1-C11
234	N1-C8	235	N1-O5
236	N1-C6	237	N1-O3
238	N1-O6	239	N1-C15'e bağlı en uzak atom
240	N1- C16'ya bağlı en uzak atom	241	N1-C13'e bağlı en uzak atom
242	N1- C17'ye bağlı en uzak atom	243	N1-C14'e bağlı en uzak atom
	C3- N1-O4 düzlemine		
244	C10-H10	245	C10-C11

246	C10-C8	247	C10-O5
248	C10-C6	249	C10-O3
250	C10-O6	251	C10-C15'e bağı en uzak atom
252	C10- C16'ya bağı en uzak atom	253	C10-C13'e bağı en uzak atom
254	C10- C17'ye bağı en uzak atom	255	C10-C14'e bağı en uzak atom
N1-C10-O4 düzlemine			
256	C3-H10	257	C3-C11
258	C3-C8	259	C3-O5
260	C3-C6	261	C3-O3
262	C3-O6	263	C3-C15'e bağı en uzak atom
264	C3- C16'ya bağı en uzak atom	265	C3-C13'e bağı en uzak atom
266	C3- C17'ye bağı en uzak atom	267	C3- C14'e bağı en uzak atom
BAĞ DERECEŚİ			
275	N1-H10	276	C10-O4
277	C10-O6	278	C15- C15'e bağı en uzak atom
279	C16- C16'ya bağı en uzak atom	280	C13- C13'e bağı en uzak atom
281	C17- C17'ye bağı en uzak atom	282	C14- C14'e bağı en uzak atom
FUKUİ ATOMİK NÜKLEOFİLİK REAKTİVİTE İNDEKSİ (eV)			
290	C3	291	N1
292	C10	293	O4
294	H10	295	O6
296	O3	297	O5
298	C9	299	C15
300	C16	301	C13
302	C17	303	C14
304	C15'e bağı en uzak atom	305	C16'ya bağı en uzak atom
306	C13'e bağı en uzak atom	307	C17'ye bağı en uzak atom
308	C14'e bağı en uzak atom		
FUKUİ ATOMİK ELEKTROFİLİK REAKTİVİTE İNDEKSİ (eV)			
310	C3	311	N1
312	C10	313	O4
314	H10	315	O6
316	O3	317	O5
318	C9	319	C15
320	C16	321	C13
322	C17	323	C14
324	C15'e bağı en uzak atom	325	C16'ya bağı en uzak atom
326	C13'e bağı en uzak atom	327	C17'ye bağı en uzak atom
328	C14'e bağı en uzak atom		
YÜKLER			
	Mulliken (e⁻)		
330	C3	331	N1
332	C10	333	O4
334	H10	335	O6
336	O3	337	C9
338	O5	339	C2
340	C15	341	C16

342	C13	343	C17
344	C14	345	C15'e bağı en uzak atom
346	C16'ya bağı en uzak atom	347	C13'e bağı en uzak atom
348	C17'ye bağı en uzak atom	349	C14'e bağı en uzak atom
350	C2	351	C4
352	C5	353	C1
Elektrostatik (e⁻)			
360	C3	361	N1
362	C10	363	O4
364	H10	365	O6
366	O3	367	C9
368	O5	369	C2
370	C15	371	C16
372	C13	373	C17
374	C14	375	C15'e bağı en uzak atom
376	C16'ya bağı en uzak atom	377	C13'e bağı en uzak atom
378	C17'ye bağı en uzak atom	379	C14'e bağı en uzak atom
380	C2	381	C4
382	C5	383	C1
Valens (e⁻)			
390	C3	391	N1
392	C10	393	O4
394	H10	395	O6
396	O3	397	C9
398	O5	399	C2
400	C15	401	C16
402	C13	403	C17
404	C14	405	C15'e bağı en uzak atom
406	C16'ya bağı en uzak atom	407	C13'e bağı en uzak atom
408	C17'ye bağı en uzak atom	409	C14'e bağı en uzak atom
410	C2	411	C4
412	C5	413	C1
MESAFE(Å)			
420	H10-O6	421	H10-O5
422	H10-O4	423	O4-C3
424	O5-O6	425	N1-O3
426	N1-O5	427	N1-C9
428	N1-C8	429	N1-O4
430	N1-C10	431	C3-C10
432	N1-C3	433	N1- C15'e bağı en uzak atom
434	N1- C16'ya bağı en uzak atom	435	N1- C13'e bağı en uzak atom
436	N1- C17'ye bağı en uzak atom	437	N1- C14'e bağı en uzak atom
MESAFE + Van der Waals (Å)			
440	H10-O6	441	H10-O5
442	H10-O4	443	O4-C3
444	O5-O6	445	N1-O3

446	N1-O5	447	N1-C9
448	N1-C8	449	N1-O4
450	N1-C10	451	C3-C10
452	N1-C3	453	N1- C15'e bağı en uzak atom
454	N1- C16'ya bağı en uzak atom	455	N1- C13'e bağı en uzak atom
456	N1- C17'ye bağı en uzak atom	457	N1- C14'e bağı en uzak atom
AÇILAR (Derece)			
460	C3-N1-H10	461	C3-N1-C10
462	C3-N1-O4	463	C3-C10-O4
464	H10-N1-C10	465	H10-C2-O4
466	O4-H10-O3	467	O5-C1-O6
468	H10-C9-C8	469	H10-C10-C11
470	N1-C10-C12	471	N1-C10-C15'e bağı en uzak atom
472	N1-C10-C16'ya bağı en uzak atom	473	N1-C10-C13'e bağı en uzak atom
474	N1-C10-C17'ye bağı en uzak atom	475	N1-C10-C14'e bağı en uzak atom
TORSİYON AÇISI (Derece)			
500	N1-C3-C10-O4	501	O4-C10-C1-C12
502	N1-C3-C12-C13	503	C8-O5-C3-C1
504	C11-C10-C5-N1	505	C11-O4-C5-N1
506	O4-C10-C2-C5	507	C13-C1-C3-N1
508	N1-C12-C15- C15'e bağı en uzak atom	509	N1-C12-C16- C16'ya bağı en uzak atom
510	N1-C12-C13- C13'e bağı en uzak atom	511	N1-C12-C17- C17'ye bağı en uzak atom
512	N1-C12-C14- C14'e bağı en uzak atom		
513	Boltzmann Dist.(aq)	514	Boltzmann Dist
515	CFD(POS)	516	CFD(HBA)
517	CFD(HBD)	518	PSA (Å ²)
519	Rel. E _{aq} (kcal/mol)	520	E _{aq} (kcal/mol)
521	E (kcal/mol)		

EK-2

**NİTROİMİDAZOLİL ANALOĞU 1,4-DİHİDROPİRİDİN SERİSİ İÇİN
HESAPLAMALARDA KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE
İNDEKS NUMARALARI (PIN)**

PIN	Parametreler	PIN	Parametreler
1	Softness (eV)	2	Elektronegativite (eV)
3	HOMO (eV)	4	LUMO (eV)
5	LUMO - HOMO (eV)	6	Kimyasal potansiyel (eV)
7	Kimyasal sertlik (eV)	8	Elektrofilik indeks (eV)
9	1-Nükleofilik (eV)	10	HOMO (Eigenvalue)
11	LUMO (Eigenvalue)	12	Ovality
13	Yüzey Alanı ($\text{\AA}^2$)	14	Hacim ($\text{\AA}^3$)
15	Moleküler ağırlık (g/mol)	16	OI.En+solv.En (kcal/mol)
17	Solvasyon Enerjisi (kcal/mol)	18	Total Entalpi (kcal/mol)
19	Translasyonel Entalpi (kcal/mol)	20	Rotasyonel Entalpi (kcal/mol)
21	Vibrasyonel Entalpi (kcal/mol)	22	Total Entropi (kcal/mol)
23	Translasyonel Entropi (kcal/mol)	24	Rotasyonel Entropi (kcal/mol)
25	Vibrasyonel Entropi (kcal/mol)	26	GIBBS Enerjisi (kcal/mol)
27	Q(minus) (e^-)	28	Q(plus) (e^-)
29	Elektron sayısı	30	Zero Point (kcal/mol)
31	LogP	32	Temel Titreşim Frekansı (cm^{-1})
YÜZEY DİK UZAKLIK ($\text{\AA}$)			
	O3 N1 H10 düzlemi		
60	O1	61	O2
62	N4	63	C8
64	C7	65	N2
66	N3	67	C17
68	C6	69	C9
70	O5	71	O4
72	C10	73	O6
74	C2	75	C3
76	C4	77	C5
78	C1	79	C16
80	C14		
	C17 O3 H10 düzlemi		
81	O1	82	O2
83	N4	84	C8
85	C7	86	N2
87	N3	88	C6
89	N1	90	C9
91	O5	92	O4

93	C10	94	O6
95	C2	96	C3
97	C4	98	C5
99	C1	100	C16
101	C14		
	C17 N1 C3 düzlemi		
102	O1	103	O2
104	N4	105	C8
106	C7	107	N2
108	N3	109	C6
110	-	111	C9
112	O5	113	O4
114	C10	115	O6
116	C2	117	-
118	C4	119	C5
120	C1	121	C16
122	C14		
	O3 C3 H10 düzlemi		
123	O1	124	O2
125	N4	126	C8
127	C7	128	N2
129	N3	130	C6
131	N1	132	C9
133	O5	134	O4
135	C10	136	O6
137	C2	138	C17
139	C4	140	C5
141	C1	142	C16
143	C14		
	C3 N1 H10 düzlemi		
144	O1	145	O2
146	N4	147	C8
148	C7	149	N2
150	N3	151	C17
152	C6	153	C9
154	O5	155	O4
156	C10	157	O6
158	C2	159	O3
160	C4	161	C5
162	C1	163	C16
164	C14		
	N1 C3 O3 düzlemi		
165	O1	166	O2
167	N4	168	C8
169	C7	170	N2
171	N3	172	C17

173	C6	174	C9
175	O5	176	O4
177	C10	178	O6
179	C2	180	H10
181	C4	182	C5
183	C1	184	C16
185	C14		
YÜZEY DİK UZAKLIK+ Van der Waals (Å)			
	O3 N1 H10 düzlemi		
190	O1	191	O2
192	N4	193	C7
194	N2	195	C17
196	C6	197	C9
198	O5	199	O4
200	C10	201	O6
202	C3	203	C16
204	C14		
	C17 O3 H10 düzlemi		
205	O1	206	O2
207	N4	208	C7
209	N2	210	C6
211	N1	212	C9
213	O5	214	O4
215	C10	216	O6
217	C3	218	C16
219	C14		
	C17 N1 C3 düzlemi		
220	O1	221	O2
222	N4	223	C7
224	N2	225	C6
226	N1	227	C9
228	O5	229	O4
230	C10	231	O6
232	C3	233	C16
234	C14		
	O3 C3 H10 düzlemi		
235	O1	236	O2
237	N4	238	C7
239	N2	240	C6
241	N1	242	C9
243	O5	244	O4
245	C10	246	O6
247	C17	248	C16
249	C14		

	C3 N1 H10 düzlemi		
250	O1	251	O2
252	N4	253	C7
254	N2	255	C17
256	C6	257	C9
258	O5	259	O4
260	C10	261	O6
262	O3	263	C16
264	C14		
	C9 C5 C6 düzlemi		
265	O1	266	O2
267	N4	268	C7
269	N2	270	C17
271	C6	272	C9
273	O5	274	O4
275	C10	276	O6
277	H10	278	C16
279	C14		
YÜZEY DOĞRU AÇISI (Derece)			
	O3 N1 H10 düzlemi		
320	C17 N4	321	C17 C4
322	C5 O3	323	C5 C9
324	O1 O4	325	O2 O4
326	C3 C17	327	C3 C18
328	O4 C19	329	C3 C14
330	C2 C16	331	C6 C14
332	C6 C16	333	C14 C16
334	O1 C10	335	O2 C9
	C17 O3 H10 düzlemi		
336	N1 N4	337	O4 C19
338	O2 C9	339	N1 O1
340	N1 O4	341	O4 O2
342	O5 O6	343	N2 C2
344	N3 C3	345	C3 C14
346	C2 C16	347	C6 C14
348	C6 C16	349	C14 C16
350	O1 C10	351	N2 N3
	C17 N1 C3 düzlemi		
352	O3 H10	353	H10 C9
354	O3 N4	355	O1 H10
356	O2 H10	357	C3 O3
358	O3 C18	359	O4 C19
360	O3 O4	361	C3 C14
362	C2 C16	363	C6 C14
364	C6 C16	365	C14 C16

366	O1 C10	367	O2 C9
	O3 C3 H10 düzlemi		
368	C17 N1	369	O4 N1
370	N1 N4	371	C17 C9
372	N1 C9	373	O1 N1
374	O2 N1	375	O4 C19
376	N1 C6	377	C3 C14
378	C2 C16	379	C6 C14
380	C6 C16	381	C14 C16
382	O1 C10	383	O2 C9
	C3 N1 H10 düzlemi		
384	O3 C17	385	C17 C9
386	O3 N4	387	O1 O3
388	O2 O3	389	O3 C18
390	O4 C19	391	O3 O4
392	O1 C1	393	C1 C14
394	C2 C16	395	C6 C14
396	C6 C16	397	C14 C16
398	O1 C10	399	O2 C9
	N1 C3 O3 düzlemi		
400	C17 H10	401	O4 H10
402	H10 N4	403	C17 C9
404	H10 C9	405	O1 H10
406	O2 H10	407	O4 C19
408	O1 C1	409	H10 C14
410	C2 C16	411	C6 C14
412	C6 C16	413	C14 C16
414	O1 C10	415	O2 C9
	YÜZEY DOĞRU AÇISI (Radyan)		
	O3 N1 H10 düzlemi		
425	C17 N4	426	C17 C4
427	C5 O3	428	C5 C9
429	O1 O4	430	O2 O4
431	C3 C17	432	C3 C18
433	O4 C19	434	C3 C14
435	C2 C16	436	C6 C14
437	C6 C16	438	C14 C16
439	O1 C10	440	O2 C9
	C17 O3 H10 düzlemi		
441	N1 N4	442	O4 C19
443	O2 C9	444	N1 O1
445	N1 O4	446	O4 O2
447	O5 O6	448	N2 C2
449	N3 C3	450	C3 C14
451	C2 C16	452	C6 C14

453	C6 C16	454	C14 C16
455	O1 C10	456	N2 N3
C17 N1 C3 düzlemi			
457	O3 H10	458	H10 C9
459	O3 N4	460	O1 H10
461	O2 H10	462	C3 O3
463	O3 C18	464	O4 C19
465	O3 O4	466	C3 C14
467	C2 C16	468	C6 C14
469	C6 C16	470	C14 C16
471	O1 C10	472	O2 C9
O3 C3 H10 düzlemi			
473	C17 N1	474	O4 N1
475	N1 N4	476	C17 C9
477	N1 C9	478	O1 N1
479	O2 N1	480	O4 C19
481	N1 C6	482	C3 C14
483	C2 C16	484	C6 C14
485	C6 C16	486	C14 C16
487	O1 C10	488	O2 C9
C3 N1 H10 düzlemi			
489	O3 C17	490	C17 C9
491	O3 N4	492	O1 O3
493	O2 O3	494	O3 C18
495	O4 C19	496	O3 O4
497	O1 C1	498	C1 C14
499	C2 C16	500	C6 C14
501	C6 C16	502	C14 C16
503	O1 C10	504	O2 C9
N1 C3 O3 düzlemi			
505	C17 H10	506	O4 H10
507	H10 N4	508	C17 C9
509	H10 C9	510	O1 H10
511	O2 H10	512	O4 C19
513	O1 C1	514	H10 C14
515	C2 C16	516	C6 C14
517	C6 C16	518	C14 C16
519	O1 C10	520	O2 C9
BAĞ DERECEŚİ			
530	N1 H10	531	O3 C9
532	O4 C10	533	O5 C9
534	O6 C10	535	C17 N3
536	N4 C8	537	N2 C6
538	O2 N4	539	O1 N4
540	C7 C8	541	N2 C6

542	C2 C5	543	C3 C4
FUKUİ ATOMİK NÜKLEOFİLİK REAKTİVİTE İNDEKSİ (eV)			
550	N4	551	O1
552	O2	553	N3
554	N2	555	O3
556	C9	557	O5
558	O4	559	C10
560	O6	561	C2
562	C3	563	N1
564	H10	565	C14
566	C16	567	C17
568	C18	569	C19
570	C4	571	C5
FUKUİ ATOMİK NÜKLEOFİLİK REAKTİVİTE İNDEKSİ (eV)			
572	N4	573	O1
574	O2	575	N3
576	N2	577	O3
578	C9	579	O5
580	O4	581	C10
582	O6	583	C2
584	C3	585	N1
586	H10	587	C14
588	C16	589	C17
590	C18	591	C19
592	C4	593	C5
YÜKLER			
	Mulliken (e⁻)		
600	O1	601	O2
602	N4	603	C8
604	C7	605	N2
606	N3	607	C17
608	C6	609	N1
610	H10	611	O3
612	C9	613	O5
614	O4	615	C10
616	O6	617	C2
618	C3	619	C4
620	C5	621	C1
622	C14	623	C16
	Elektrostatik (e⁻)		
623	O1	624	O2
625	N4	626	C8
627	C7	628	N2
629	N3	630	C17
631	C6	632	N1

633	H10	634	O3
635	C9	636	O5
637	O4	638	C10
639	O6	640	C2
641	C3	642	C4
643	C5	644	C1
645	C14	646	C16
Atomik Valens (e⁻)			
647	O1	648	O2
649	N4	650	C8
651	C7	652	N2
653	N3	654	C17
655	C6	656	N1
657	H10	658	O3
659	C9	660	O5
661	O4	662	C10
663	O6	664	C2
665	C3	666	C4
667	C5	668	C1
669	C14	670	C16
MESAFE (Å)			
675	C17 H10	676	C17 N1
677	H10 O3	678	H10 C9
679	N1 N4	680	O1 H10
681	O2 H10	682	C3 C17
683	O3 C18	684	O4 C19
685	C3 C14	686	C2 C16
687	C6 C14	688	C6 C16
689	C14 C16	690	O3 O4
691	O1 C10	692	O2 C9
693	N1 O3		
MESAFE + Van der Waals (Å)			
694	C17 H10	695	C17 N1
696	H10 O3	697	H10 C9
698	N1 N4	699	O1 H10
700	O2 H10	701	C3 C17
702	O3 C18	703	O4 C19
704	C3 C14	705	C2 C16
706	C6 C14	707	C6 C16
708	C14 C16	709	O3 O4
710	O1 C10	711	O2 C9
712	N1 O3		
AÇILAR (Derece)			
720	O3 C3 N1	721	O3 C17 C3
722	O1 O3 N1	723	O2 C3 H10
724	N4 N2 H10	725	O5 O6 N1

726	C9 C10 N1	727	C5 N2 C17
728	C4 N3 C17	729	C14 C16 N4
730	C6 H10 O5	731	C6 H10 O6
732	C5 N2 O2	733	C4 N3 O1
734	H10 N1 C14	735	H10 N1 C16
AÇILAR (Radyan)			
736	O3 C3 N1	737	O3 C17 C3
738	O1 O3 N1	739	O2 C3 H10
740	N4 N2 H10	741	O5 O6 N1
742	C9 C10 N1	743	C5 N2 C17
744	C4 N3 C17	745	C14 C16 N4
746	C6 H10 O5	747	C6 H10 O6
748	C5 N2 O2	749	C4 N3 O1
750	H10 N1 C14	751	H10 N1 C16
755	rel. E (kcal/mol)	756	E (kcal/mol)
757	Eaq (kcal/mol)	758	rel. Eaq (kcal/mol)
759	PSA (Å ²)	760	CFD(HBD)
761	CFD(HBA)	762	CFD(POS)
763	Boltzmann Dist.	764	Boltzmann Dist (aq)
TORSİYON AÇISI (Derece)			
765	N1-H10-C3-O3	766	N1-H10-C3-C19
767	C19-O3-C3-H10	768	N1-C3-O3-C19
769	O6-O2-O1-O5	770	C19-O2-O1-O3
771	O4-O2-O1-O3	772	N4-N3-C3-O5
773	N4-N3-C2-O6		

EK-3

**ARTEMİSİNİN SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA KULLANILAN
PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI (PIN)**

PIN	Parametreler	PIN	Parametreler
1	Softness (eV)	2	Elektronegativite (eV)
3	HOMO (eV)	4	LUMO (eV)
5	LUMO-HOMO (eV)	6	Kimyasal potansiyelv (eV)
7	Kimyasal sertlik (eV)	8	Elektrofilik indeks (eV)
9	1-Nükleofilik (eV)	10	HOMO (Eigenvalue)
11	LUMO (Eigenvalue)	12	Ovality
13	Yüzey Alanı (Å ²)	14	Hacim (Å ³)
15	Moleküler ağırlık (g/mol)	16	OI.En+solv.En (kcal/mol)
17	Solvasyon Enerjisi (kcal/mol)	18	Total Entalpi (kcal/mol)
19	Translasyonel Entalpi (kcal/mol)	20	Rotasyonel Entalpi (kcal/mol)
21	Vibrasyonel Entalpi (kcal/mol)	22	Total Entropi (kcal/mol)
23	Translasyonel Entropi (kcal/mol)	24	Rotasyonel Entropi (kcal/mol)
25	Vibrasyonel Entropi (kcal/mol)	26	GIBBS Enerjisi (kcal/mol)
27	Q(minus) (e ⁻)	28	Q(plus) (e ⁻)
29	Elektron sayısı	30	Zero Point (kcal/mol)
31	LogP	32	Temel Titreşim Frekansı (cm ⁻¹)
YÜZEY DİK UZAKLIK (Å)			
O3 C3 C8 düzlemi			
40	C1	41	C2
42	O4	43	O5
44	C7	45	C9
46	C10	47	C11
48	C12	49	C13
50	C5	51	O1
52	C6	53	C3'e bağlı en uzak atom
54	C4'e bağlı en uzak atom	55	C6'ya bağlı en uzak atom
56	C6'ya bağlı en yakın atom		
C3 C8 O4 düzlemi			
57	C1	58	C2
59	O3	60	O5
61	C7	62	C9
63	C10	64	C11
65	C12	66	C13
67	C5	68	O1
69	C6	70	C14

71	C4'e bağı en uzak atom	72	C6'ya bağı en uzak atom
73	C6'ya bağı en yakın atom		
	C3 O4 O5 düzlemi		
74	C1	75	C2
76	O3	77	C8
78	C7	79	C9
80	C10	81	C11
82	C12	83	C13
84	C5	85	O1
86	C6	87	C3'e bağı en uzak atom
88	C4'e bağı en uzak atom	89	C6'ya bağı en uzak atom
90	C6'ya bağı en yakın atom		
	C2 O5 O4 düzlemi		
91	C1	92	O3
93	C3	94	C8
95	C7	96	C9
97	C10	98	C11
99	C12	100	C13
101	C5	102	O1
103	C6	104	C3'e bağı en uzak atom
105	C4'e bağı en uzak atom	106	C6'ya bağı en uzak atom
107	C6'ya bağı en yakın atom		
	C1 C2 C9 düzlemi		
108	O3	109	C3
110	O4	111	O5
112	C7	113	C8
114	C10	115	C11
116	C12	117	C13
118	C5	119	O1
120	C6	121	C3'e bağı en uzak atom
122	C4'e bağı en uzak atom	123	C6'ya bağı en uzak atom
124	C6'ya bağı en yakın atom		
	O3 O4 O5 düzlemi		
125	C1	126	C2
127	C3	128	C8
129	C7	130	C9
131	C10	132	C11
133	C12	134	C13
135	C5	136	O1
137	C6	138	C3'e bağı en uzak atom
139	C4'e bağı en uzak atom	140	C6'ya bağı en uzak atom
141	C6'ya bağı en yakın atom		
	C10 C11 C12 düzlemi		

142	C1	143	C2
144	O4	145	O5
146	C7	147	C9
148	O3	149	C3
150	C8	151	C13
152	C5	153	O1
154	C6	155	C14
156	C15		
YÜZEY DİK UZAKLIK+ Van der Waals (Å)			
	O3 C3 C8 düzlemi		
159	O4	160	O5
161	C7	162	C9
163	C10	164	C11
165	C12	166	C13
167	C5	168	O1
169	C6	170	C3'e bağlı en uzak atom
171	C4'e bağlı en uzak atom	172	C6'ya bağlı en uzak atom
173	C6'ya bağlı en yakın atom		
	C3 C8 O4 düzlemi		
174	C1	175	C2
176	O3	177	O5
178	C7	179	C9
180	C10	181	C11
182	C12	183	C13
184	C5	185	O1
186	C6	187	C3'e bağlı en uzak atom
188	C4'e bağlı en uzak atom	189	C6'ya bağlı en uzak atom
190	C6'ya bağlı en yakın atom		
	C3 O4 O5 düzlemi		
191	C1	192	C2
193	O3	194	C8
195	C7	196	C9
197	C10	198	C11
199	C12	200	C13
201	C5	202	O1
203	C6	204	C3'e bağlı en uzak atom
205	C4'e bağlı en uzak atom	206	C6'ya bağlı en uzak atom
207	C6'ya bağlı en yakın atom		
	C2 O5 O4 düzlemi		
208	C1	209	O3
210	C3	211	C8
212	C7	213	C9
214	C10	215	C11

216	C12	217	C13
218	C5	219	O1
220	C6	221	C3'e bağı en uzak atom
222	C4'e bağı en uzak atom	223	C6'ya bağı en uzak atom
224	C6'ya bağı en yakın atom		
	C1 C2 C9 düzlemi		
225	O3	226	C3
227	O4	228	O5
229	C7	230	C8
231	C10	232	C11
233	C12	234	C13
235	C5	236	O1
237	C6	238	C3'e bağı en uzak atom
239	C4'e bağı en uzak atom	240	C6'ya bağı en uzak atom
241	C6'ya bağı en yakın atom		
	O3 O4 O5 düzlemi		
242	C1	243	C2
244	C3	245	C8
246	C7	247	C9
248	C10	249	C11
250	C12	251	C13
252	C5	253	O1
254	C6	255	C3'e bağı en uzak atom
256	C4'e bağı en uzak atom	257	C6'ya bağı en uzak atom
258	C6'ya bağı en yakın atom		
	C10 C11 C12 düzlemi		
259	C1	260	C2
261	O4	262	O5
263	C7	264	C9
265	O3	266	C3
267	C8	268	C13
269	C5	270	O1
271	C6	272	C14
273	C15	274	C6'ya bağı en uzak atom
275	C6'ya bağı en yakın atom		
	YÜZEY DOĞRU AÇISI (Derece)		
	O3 C3 C8 düzlemi		
280	O4 O5	281	C1 C5
282	C7 C10	283	C5 C12
284	C11 C13	285	C2 C5
286	O1 C1	287	C4 C15
288	C14 C15	289	O4 O2
290	O5 C15	291	C14 C9

292	C6- C6'ya bağı en uzak atom	293	C6- C6'ya bağı en yakın atom
	C3 C8 O4 düzlemi		
294	O3 O5	295	C1 C5
296	C7 C10	297	C5 C12
298	C11 C13	299	C2 C5
300	O1 C1	301	C4 C15
302	C14 C15	303	O3 O2
304	O5 C15	305	C14 C9
306	C6- C6'ya bağı en uzak atom	307	C6- C6'ya bağı en yakın atom
	C3 O4 O5 düzlemi		
308	O3 C8	309	C1 C5
310	C7 C10	311	C5 C12
312	C11 C13	313	C2 C5
314	O1 C1	315	C4 C15
316	C14 C15	317	O3 O2
318	O3 C15	319	C14 C9
320	C6- C6'ya bağı en uzak atom	321	C6- C6'ya bağı en yakın atom
	C2 O5 O4 düzlemi		
322	O3 C8	323	C1 C5
324	C7 C10	325	C5 C12
326	C11 C13	327	C3 C5
328	O1 C1	329	C4 C15
330	C14 C15	331	O3 O2
332	O3 C15	333	C14 C9
334	C6- C6'ya bağı en uzak atom	335	C6- C6'ya bağı en yakın atom
	C1 C2 C9 düzlemi		
336	O4 O5	337	O3 C5
338	C7 C10	339	C5 C12
340	C11 C13	341	C3 C5
342	O1 C3	343	C4 C15
344	C14 C15	345	O4 O2
346	O5 C15	347	C14 C8
348	C6- C6'ya bağı en uzak atom	349	C6- C6'ya bağı en yakın atom
	O3 O4 O5 düzlemi		
350	O3 C8	351	C1 C5
352	C7 C10	353	C5 C12
354	C11 C13	355	C2 C5
356	O1 C1	357	C4 C15
358	C14 C15	359	C3 O2
360	C8 C15	361	C14 C9
362	C6- C6'ya bağı en uzak atom	363	C6- C6'ya bağı en yakın atom
	C10 C11 C12 düzlemi		
364	O4 O5	365	C1 C5

366	C7 C10	367	C5 C8
368	O3 C13	369	C2 C5
370	O1 C1	371	C4 C15
372	C14 C15	373	O4 O2
374	O5 C15	375	C14 C9
376	C6- C6'ya bağı en uzak atom	377	C6- C6'ya bağı en yakın atom
YÜZEY DOĞRU AÇISI (Radyan)			
O3 C3 C8 düzlemi			
378	O4 O5	379	C1 C5
380	C7 C10	381	C5 C12
382	C11 C13	383	C2 C5
384	O1 C1	385	C4 C15
386	C14 C15	387	O4 O2
388	O5 C15	389	C14 C9
390	C6- C6'ya bağı en uzak atom	391	C6- C6'ya bağı en yakın atom
C3 C8 O4 düzlemi			
392	O3 O5	393	C1 C5
394	C7 C10	395	C5 C12
396	C11 C13	397	C2 C5
398	O1 C1	399	C4 C15
400	C14 C15	401	O3 O2
402	O5 C15	403	C14 C9
404	C6- C6'ya bağı en uzak atom	405	C6- C6'ya bağı en yakın atom
C3 O4 O5 düzlemi			
406	O3 C8	407	C1 C5
408	C7 C10	409	C5 C12
410	C11 C13	411	C2 C5
412	O1 C1	413	C4 C15
414	C14 C15	415	O3 O2
416	O3 C15	417	C14 C9
418	C6- C6'ya bağı en uzak atom	419	C6- C6'ya bağı en yakın atom
C2 O5 O4 düzlemi			
420	O3 C8	421	C1 C5
422	C7 C10	423	C5 C12
424	C11 C13	425	C3 C5
426	O1 C1	427	C4 C15
428	C14 C15	429	O3 O2
430	O3 C15	431	C14 C9
432	C6- C6'ya bağı en uzak atom	433	C6- C6'ya bağı en yakın atom
C1 C2 C9 düzlemi			
434	O4 O5	435	O3 C5
436	C7 C10	437	C5 C12
438	C11 C13	439	C3 C5

440	O1 C3	441	C4 C15
442	C14 C15	443	O4 O2
444	O5 C15	445	C14 C8
446	C6- C6'ya bağı en uzak atom	447	C6- C6'ya bağı en yakın atom
O3 O4 O5 düzlemi			
448	O3 C8	449	C1 C5
450	C7 C10	451	C5 C12
452	C11 C13	453	C2 C5
454	O1 C1	455	C4 C15
456	C14 C15	457	C3 O2
458	C8 C15	459	C14 C9
460	C6- C6'ya bağı en uzak atom	461	C6- C6'ya bağı en yakın atom
C10 C11 C12 düzlemi			
462	O4 O5	463	C1 C5
464	C7 C10	465	C5 C8
466	O3 C13	467	C2 C5
468	O1 C1	469	C4 C15
470	C14 C15	471	O4 O2
472	O5 C15	473	C14 C9
474	C6- C6'ya bağı en uzak atom	475	C6- C6'ya bağı en yakın atom
BAĞ DERECEŚİ			
480	O4 O5	481	C3 O4
482	C2 O5	483	C3 O3
484	C1 O3	485	C1 C2
486	O1 C1	487	O1 C6
488	C6 O2	489	C4 C15
490	C3 C14		
FUKUİ ATOMİK NÜKLEOFİLİK REAKTİVİTE İNDEKSİ (eV)			
491	O3	492	C3
493	C8	494	O4
495	O5	496	C5
497	C9	498	C2
499	C1	500	C3
501	C13	502	C7
503	O1	504	C6
505	C4	506	C6'ya bağı en uzak atom
507	C15	508	C14
509	C6'ya bağı en yakın atom		
FUKUİ ATOMİK ELEKTROFİLİK REAKTİVİTE İNDEKSİ (eV)			
510	O3	511	C3
512	C8	513	O4
514	O5	515	C5

516	C9	517	C2
518	C1	519	C3
520	C13	521	C7
522	O1	523	C6
524	C4	525	C6'ya bağı en uzak atom
526	C15	527	C14
528	C6'ya bağı en yakın atom		
YÜKLER			
	Mulliken (e⁻)		
529	O3	530	C3
531	C8	532	O4
533	O5	534	C5
535	C9	536	C2
537	C1	538	C10
539	C11	540	C12
541	C7	542	C4
543	C6	544	O1
545	C15	546	C14
547	C6'ya bağı en uzak atom	548	C6'ya bağı en yakın atom
	Elektrostatik (e⁻)		
548	O3	549	C3
550	C8	551	O4
552	O5	553	C5
554	C9	555	C2
556	C1	557	C10
558	C11	559	C12
560	C7	561	C4
562	C6	563	O1
564	C15	565	C14
566	C6'ya bağı en uzak atom		
	Natural Atomik Yük (e⁻)		
567	O3	568	C3
569	C8	570	O4
571	O5	572	C5
573	C9	574	C2
575	C1	576	C10
577	C11	578	C12
579	C7	580	C4
581	C6	582	O1
583	C15	584	C14
585	C6'ya bağı en uzak atom		
	Atomik Valens (e⁻)		

586	O3	587	C3
588	C8	589	O4
590	O5	591	C5
592	C9	593	C2
594	C1	595	C10
596	C11	597	C12
598	C7	599	C4
600	C6	601	O1
602	C15	603	C14
604	C6'ya bağı en uzak atom		
MESAFE (Å)			
605	O3 C14	606	O4 C1
607	O5 C3	608	C9 C7
609	C7 C8	610	C5 C2
611	O3 C2	612	O3 O1
613	C8 C10	614	C4 C4'e bağı en uzak atom
615	C3 C3'e bağı en uzak atom	616	C3 C6'ya bağı en uzak atom
617	O4 C6'ya bağı en uzak atom	618	O5 O1
619	O3 C6'ya bağı en yakın atom	620	O3 C6'ya bağı en uzak atom
621	C3 C6'ya bağı en yakın atom	622	O5 C6'ya bağı en uzak atom
623	O5 C6'ya bağı en yakın atom		
MESAFE + Van der Waals (Å)			
624	O3 C14	625	O4 C1
626	O5 C3	627	C9 C7
628	C7 C8	629	C5 C2
630	O3 C2	631	O3 O1
632	C8 C10	633	C4 C4'e bağı en uzak atom
634	C3 C3'e bağı en uzak atom	635	C3 C6'ya bağı en uzak atom
636	O4 C6'ya bağı en uzak atom	637	O5 O1
638	O3 C6'ya bağı en yakın atom	639	O3 C6'ya bağı en uzak atom
640	C3 C6'ya bağı en yakın atom	641	O5 C6'ya bağı en uzak atom
642	O5 C6'ya bağı en yakın atom		
AÇI (Derece)			
643	C3 O4 O5	644	C3 C8 C5
645	C3 O3 C1	646	O3 O4 O5
647	C8 O4 O5	648	C3 O5 C2
649	O3 O1 C6	650	C8 C3 C14
651	O5 C2 C13	652	C1 O1 O2
653	C7 C4 C15	654	O4 O5 O1
655	C14 C2 C15	656	O1 C6 C6'ya bağı en uzak atom
657	O1 C6 C6'ya bağı en yakın atom	658	O4 C6 C6'ya bağı en uzak atom
659	O4 C6 C6'ya bağı en yakın atom	660	O5 C6 C6'ya bağı en uzak atom
661	O5 C6 C6'ya bağı en yakın atom		

AÇI (Radyan)			
662	C3 O4 O5	663	C3 C8 C5
664	C3 O3 C1	665	O3 O4 O5
666	C8 O4 O5	667	C3 O5 C2
668	O3 O1 C6	669	C8 C3 C14
670	O5 C2 C13	671	C1 O1 O2
672	C7 C4 C15	673	O4 O5 O1
674	C14 C2 C15	675	O1 C6 C6'ya bağlı en uzak atom
676	O1 C6 C6'ya bağlı en yakın atom	677	O4 C6 C6'ya bağlı en uzak atom
678	O4 C6 C6'ya bağlı en yakın atom	679	O5 C6 C6'ya bağlı en uzak atom
680	O5 C6 C6'ya bağlı en yakın atom		
681	rel. E (kcal/mol)	682	E (kcal/mol)
683	Eaq (kcal/mol)	684	rel. Eaq (kcal/mol)
685	PSA (Å²)	686	CFD(HBA)
687	Boltzmann Dist.	688	Boltzmann Dist (aq)
DİHEDRAL AÇISI (Derece)			
689	C3-O4-O5-C2	690	O3-C1-C2-C9
691	C3-C8-C5-C9	692	C3'e bağlı en uzak atom -C3-C8-C5
693	O3-C1-O1-C6	694	O5-C2-C7-C4
695	O4-O5-C2-C9	696	C5-C9-C10-C13
697	C1-O1-C6- C6'ya bağlı en uzak atom	698	C1-O1-C6- C6'ya bağlı en yakın atom
699	C7-C4-C6- C6'ya bağlı en uzak atom	700	O4-O5-C6- C6'ya bağlı en uzak atom
701	O4-O5-C6- C6'ya bağlı en yakın atom	702	C3-O3-C6- C6'ya bağlı en uzak atom
703	C3-O3-C6- C6'ya bağlı en yakın atom	704	C8-C3-C6- C6'ya bağlı en uzak atom
705	C14-C3-C4-C4'e bağlı en uzak atom		
DİHEDRAL AÇISI (Radyan)			
706	C3-O4-O5-C2	707	O3-C1-C2-C9
708	C3-C8-C5-C9	709	C3'e bağlı en uzak atom -C3-C8-C5
710	O3-C1-O1-C6	711	O5-C2-C7-C4
712	O4-O5-C2-C9	713	C5-C9-C10-C13
714	C1-O1-C6- C6'ya bağlı en uzak atom	715	C1-O1-C6- C6'ya bağlı en yakın atom
716	C7-C4-C6- C6'ya bağlı en uzak atom	717	O4-O5-C6- C6'ya bağlı en uzak atom
718	O4-O5-C6- C6'ya bağlı en yakın atom	719	C3-O3-C6- C6'ya bağlı en uzak atom
720	C3-O3-C6- C6'ya bağlı en yakın atom	721	C8-C3-C6- C6'ya bağlı en uzak atom
722	C14-C3-C4- C4'e bağlı en uzak atom		

EK-4

**TRİAZOLPİRİDİNOKSAZOL SERİSİ İÇİN HESAPLAMALARDA
KULLANILAN PARAMETRELER VE PARAMETRE İNDEKS NUMARALARI
(PIN)**

PIN	Parametreler	PIN	Parametreler
1	Softness (eV)	2	Elektronegativite (eV)
3	HOMO (eV)	4	LUMO (eV)
5	LUMO - HOMO (eV)	6	Kimyasal potansiyel (eV)
7	Kimyasal sertlik (eV)	8	Elektrofilik indeks (eV)
9	1-Nükleofilik (eV)	10	HOMO (Eigenvalue)
11	LUMO (Eigenvalue)	12	Ovality
13	Yüzey Alanı (Å ²)	14	Hacim (Å ³)
15	Moleküler ağırlık (g/mol)	16	OI.En+solv.En (kcal/mol)
17	SCF Total Enerji (kcal/mol)	18	Solvasyon Enerjisi (kcal/mol)
19	Q(minus) (e ⁻)	20	Q(plus) (e ⁻)
21	Elektron sayısı	22	LogP
YÜZEY DİK UZAKLIK (Å)			
	C14 C5 N2 düzlemi		
60	C10	61	C13
62	C11	63	C15
64	C12	65	O1
66	C7	67	C6
68	C8	69	C4
70	C3	71	N3
72	N1	73	C9
74	C9'a bağlı en yakın atom	75	C9'a bağlı en uzak atom
76	C11'e bağlı en uzak atom	77	C14'e bağlı en uzak atom
78	C2	79	N4
	C2 C5 N2 düzlemi		
80	C10	81	C13
82	C11	83	C15
84	C12	85	O1
86	C7	87	C6
88	C8	89	C4
90	C3	91	N3
92	N1	93	C9
94	C9'a bağlı en yakın atom	95	C9'a bağlı en uzak atom
96	C11'e bağlı en uzak atom	97	C14'e bağlı en uzak atom
98	C14	99	N4
	C14 C2 N2 düzlemi		
100	C10	101	C15

102	C11	103	C17
104	C12	105	O1
106	C7	107	C6
108	C8	109	C4
110	C3	111	N3
112	N1	113	C9
114	C9'a bağı en yakın atom	115	C9'a bağı en uzak atom
116	C11'e bağı en uzak atom	117	C14'e bağı en uzak atom
118	C5	119	N4
	N4 C2 C5 düzlemi		
120	C10	121	C13
122	C11	123	C15
124	C12	125	O1
126	C7	127	C6
128	C8	129	C4
130	C3	131	N3
132	N1	133	C9
134	C9'a bağı en yakın atom	135	C9'a bağı en uzak atom
136	C11'e bağı en uzak atom	137	C14'e bağı en uzak atom
138	C14	139	N2
	C14 N4 N2 düzlemi		
140	C10	141	C13
142	C11	143	C15
144	C12	145	O1
146	C7	147	C6
148	C8	149	C4
150	C3	151	N3
152	N1	153	C9
154	C9'a bağı en yakın atom	155	C9'a bağı en uzak atom
156	C11'e bağı en uzak atom	157	C14'e bağı en uzak atom
158	C5	159	C2
	C9 C5 C6 düzlemi		
160	C10	161	C13
162	C11	163	C15
164	C12	165	O1
166	C7	167	C6
168	C8	169	C4
170	C3	171	N3
172	N1	173	C9
174	C9'a bağı en yakın atom	175	C9'a bağı en uzak atom
176	C11'e bağı en uzak atom	177	C14'e bağı en uzak atom
178	C14	179	N4
YÜZEY DİK UZAKLIK+ Van der Waals (Å)			
	C14 C5 N2 düzlemi		
190	C13	191	C11

192	C15	193	C12
194	O1	195	C7
196	C8	197	C4
198	N3	199	C9'a bağı en uzak atom
200	C11'e bağı en uzak atom	201	C14'e bağı en uzak atom
202	C2	203	N4
	C2 C5 N2 düzlemi		
204	C13	205	C11
206	C15	207	C12
208	O1	209	C7
210	C8	211	C4
212	N3	213	C9'a bağı en uzak atom
214	C11'e bağı en uzak atom	215	C14'e bağı en uzak atom
216	C14	217	N4
	C14 C2 N2 düzlemi		
218	C13	219	C11
220	C15	221	C12
222	O1	223	C7
224	C8	225	C4
226	N3	227	C9'a bağı en uzak atom
228	C11'e bağı en uzak atom	229	C14'e bağı en uzak atom
230	C5	231	N4
	N4 C2 C5 düzlemi		
232	C13	233	C11
234	C15	235	C12
236	O1	237	C7
238	C8	239	C4
240	N3	241	C9'a bağı en uzak atom
242	C11'e bağı en uzak atom	243	C14'e bağı en uzak atom
244	C14	245	N2
	C14 N4 N2 düzlemi		
246	C13	247	C11
248	C15	249	C12
250	O1	251	C7
252	C8	253	C4
254	N3	255	C9'a bağı en uzak atom
256	C11'e bağı en uzak atom	257	C14'e bağı en uzak atom
258	C5	259	C2
	C9 C5 C6 düzlemi		
260	C13	261	C11
262	C15	263	C12
264	O1	265	C7
266	C8	267	C4
268	N3	269	C9'a bağı en uzak atom
270	C11'e bağı en uzak atom	271	C14'e bağı en uzak atom

272	C14	273	N4
YÜZEY DOĞRU AÇISI (Derece)			
	C14 C5 N2 düzlemi		
280	O1- C6'ya bağlı en uzak atom	281	C6'ya bağlı en yakın atom-C9'a bağlı en yakın atom
282	N3-O1	283	N1- C6'ya bağlı en uzak atom
284	C9- C6'ya bağlı en uzak atom	285	N1-O1
286	C9'a bağlı en uzak atom-C15	287	C9'a bağlı en uzak atom-C14
288	C9'a bağlı en uzak atom-C17	289	C9'a bağlı en uzak atom-C16
290	C4-C7	291	N4-C2
	C2 C5 N2 düzlemi		
292	O1-C6'ya bağlı en uzak atom	293	C6'ya bağlı en yakın atom-C9'a bağlı en yakın atom
294	N3-O1	295	N1-C6'ya bağlı en uzak atom
296	C9-C6'ya bağlı en uzak atom	297	N1-O1
298	C9'a bağlı en uzak atom-C15	299	C9'a bağlı en uzak atom-C14
300	C9'a bağlı en uzak atom-C17	301	C9'a bağlı en uzak atom-C16
302	C4-C7	303	N4-C14
	C14 C2 N2 düzlemi		
304	O1-C6'ya bağlı en uzak atom	305	C6'ya bağlı en yakın atom-C9'a bağlı en yakın atom
306	N3-O1	307	N1-C6'ya bağlı en uzak atom
308	C9-C6'ya bağlı en uzak atom	309	N1-O1
310	C9'a bağlı en uzak atom-C15	311	C9'a bağlı en uzak atom-C14
312	C9'a bağlı en uzak atom-C17	313	C9'a bağlı en uzak atom-C16
314	C4-C7	315	N4-C5
	N4 C2 C5 düzlemi		
316	O1-C6'ya bağlı en uzak atom	317	C6'ya bağlı en yakın atom-C9'a bağlı en yakın atom
318	N3-O1	319	N1-C6'ya bağlı en uzak atom
320	C9-C6'ya bağlı en uzak atom	321	N1-O1
322	C9'a bağlı en uzak atom-C15	323	C9'a bağlı en uzak atom-C14
324	C9'a bağlı en uzak atom-C17	325	C9'a bağlı en uzak atom-C16
326	C4 C7	327	N2-C14
	C14 N4 N2 düzlemi		
328	O1-C6'ya bağlı en uzak atom	329	C6'ya bağlı en yakın atom-C9'a bağlı en yakın atom
330	N3-O1	331	N1-C6'ya bağlı en uzak atom
332	C9-C6'ya bağlı en uzak atom	333	N1-O1
334	C9'a bağlı en uzak atom-C15	335	C9'a bağlı en uzak atom-C14
336	C9'a bağlı en uzak atom-C17	337	C9'a bağlı en uzak atom-C16
338	C4-C7	339	C2-C5
	C9 C5 C6 düzlemi		
340	O1-C6'ya bağlı en uzak atom	341	C6'ya bağlı en yakın atom-C9'a

			bağlı en yakın atom
342	N3-O1	343	N1-C6'ya bağlı en uzak atom
344	C9-C6'ya bağlı en uzak atom	345	N1-O1
346	C9'a bağlı en uzak atom-C15	347	C9'a bağlı en uzak atom-C14
348	C9'a bağlı en uzak atom-C17	349	C9'a bağlı en uzak atom-C16
350	C4 C7	351	N2 N4
	AÇI (Derece)		
360	C14 C5 N2	361	C2 C5 N2
362	N4 C2 C5	363	N4 C2 N2
364	N4 C14 N2	365	C14 C5 N4
366	C9'a bağlı en yakın atom-C5-C13	367	C9'a bağlı en uzak atom-C1-C13
368	C9'a bağlı en uzak atom-N2-C14	369	C9'a bağlı en uzak atom-C2-C11
370	C9'a bağlı en uzak atom-C1-C15	371	C9'a bağlı en uzak atom-C1-C12
372	N4 N2 C13	373	N4 N2 C14
374	N4 N2 C11	375	N4 N2 C15
376	N4 N2 C12	377	C2 C5 C9'a bağlı en uzak atom
378	N4 C9'a bağlı en uzak atom C14		
	BAĞ DERECEİ		
385	C5 O1	386	O1 C7
387	C6 N2	388	C5 C6
389	N2 C7	390	C6-C6'ya bağlı ilk atom
391	C11-C11'e bağlı ilk atom	392	C1 C5
393	N1 C2	394	C1 C2
395	C1 C8	396	N3 N4
397	N4 C9	398	C9-C9'a bağlı ilk atom
399	C3 C4	400	C4 C8
401	N3 C3	402	N1 C3
403	N1 C9	404	C14-C11
	FUKUİ ATOMİK NÜKLEOFİLİK REAKTİVİTE İNDEKSİ (eV)		
410	N1	411	C9
412	N4	413	N3
414	C1	415	C2
416	C3	417	C4
418	C8	419	C5
420	O1	421	C7
422	N2	423	C6
424	C13	425	C18
426	C11	427	C15
428	C12	429	C6'ya bağlı en yakın atom
430	C6'ya bağlı en uzak atom	431	C9'a bağlı en yakın atom
432	C9'a bağlı en uzak atom		
	FUKUİ ATOMİK ELEKTROFİLİK REAKTİVİTE İNDEKSİ (eV)		
433	N1	434	C9
435	N4	436	N3

437	C1	438	C2
439	C3	440	C4
441	C8	442	C5
443	O1	444	C7
445	N2	446	C6
447	C13	448	C18
449	C11	450	C15
451	C12	452	C6'ya bağlı en yakın atom
453	C6'ya bağlı en uzak atom	454	C9'a bağlı en yakın atom
455	C9'a bağlı en uzak atom		
YÜKLER			
	Mulliken (e⁻)		
460	N1	461	C9
462	N4	463	N3
464	C1	465	C2
466	C3	467	C4
468	C8	469	C5
470	O1	471	C7
472	N2	473	C6
474	C13	475	C18
476	C11	477	C15
478	C12	479	C6'ya bağlı en yakın atom
480	C6'ya bağlı en uzak atom	481	C9'a bağlı en yakın atom
482	C9'a bağlı en uzak atom		
	Elektrostatik (e⁻)		
483	N1	484	C9
485	N4	486	N3
487	C1	488	C2
489	C3	490	C4
491	C8	492	C5
493	O1	494	C7
495	N2	496	C6
497	C13	498	C18
499	C11	500	C15
501	C12	502	C6'ya bağlı en yakın atom
503	C6'ya bağlı en uzak atom	504	C9'a bağlı en yakın atom
505	C9'a bağlı en uzak atom		
	Atomik Valens (e⁻)		
506	N1	507	C9
508	N4	509	N3
510	C1	511	C2
512	C3	513	C4
514	C8	515	C5
516	O1	517	C7
518	N2	519	C6
520	C13	521	C18

522	C11	523	C15
524	C12	525	C6'ya bağlı en yakın atom
526	C6'ya bağlı en uzak atom	527	C9'a bağlı en yakın atom
528	C9'a bağlı en uzak atom		
	MESAFE (Å)		
555	N4 N2	556	C2 N2
557	N4 C5	558	N3 N2
559	N2- C6'ya bağlı en uzak atom	560	C5- C6'ya bağlı en uzak atom
561	C2- C6'ya bağlı en uzak atom	562	N4- C6'ya bağlı en uzak atom
563	N2- C9'a bağlı en uzak atom	564	C14- C9'a bağlı en uzak atom
565	C5- C9'a bağlı en uzak atom	566	C2- C9'a bağlı en uzak atom
567	N4- C9'a bağlı en uzak atom	568	N2- C9'a bağlı en yakın atom
569	C14- C9'a bağlı en yakın atom	570	C5- C9'a bağlı en yakın atom
571	C2-C9'a bağlı en yakın atom	572	N4- C9'a bağlı en yakın atom
573	C6'ya bağlı en uzak atom- C9'a bağlı en uzak atom	574	C6'ya bağlı en yakın atom- C9'a bağlı en yakın atom
	MESAFE + Van der Waals (Å)		
580	N4 N2	581	C2 N2
582	N4 C5	583	N3 N2
584	N2- C6'ya bağlı en uzak atom	585	C5- C6'ya bağlı en uzak atom
586	C2- C6'ya bağlı en uzak atom	587	N4- C6'ya bağlı en uzak atom
588	N2- C9'a bağlı en uzak atom	589	C14- C9'a bağlı en uzak atom
590	C5- C9'a bağlı en uzak atom	591	C2- C9'a bağlı en uzak atom
592	N4- C9'a bağlı en uzak atom	593	N2- C9'a bağlı en yakın atom
594	C14- C9'a bağlı en yakın atom	595	C2- C9'a bağlı en yakın atom
596	N4- C9'a bağlı en yakın atom	597	C6'ya bağlı en uzak atom- C9'a bağlı en uzak atom
	Yüzey Doğru Açısı (Radyan)		
	C14 C5 N2 düzlemi		
600	O1- C6'ya bağlı en uzak atom	601	C6'ya bağlı en yakın atom-C9'a bağlı en yakın atom
602	N3-O1	603	N1- C6'ya bağlı en uzak atom
604	C9- C6'ya bağlı en uzak atom	605	N1-O1
606	C9'a bağlı en uzak atom-C15	607	C9'a bağlı en uzak atom-C14
608	C9'a bağlı en uzak atom-C17	609	C9'a bağlı en uzak atom-C16
610	C4-C7	611	N4-C2
	C2 C5 N2 düzlemi		
612	O1-C6'ya bağlı en uzak atom	613	C6'ya bağlı en yakın atom-C9'a bağlı en yakın atom
614	N3-O1	615	N1-C6'ya bağlı en uzak atom
616	C9-C6'ya bağlı en uzak atom	617	N1-O1
618	C9'a bağlı en uzak atom-C15	619	C9'a bağlı en uzak atom-C14
620	C9'a bağlı en uzak atom-C17	621	C9'a bağlı en uzak atom-C16
622	C4-C7	623	N4-C14
	C14 C2 N2 düzlemi		

624	O1-C6'ya bağı en uzak atom	625	C6'ya bağı en yakın atom-C9'a bağı en yakın atom
626	N3-O1	627	N1-C6'ya bağı en uzak atom
628	C9-C6'ya bağı en uzak atom	629	N1-O1
630	C9'a bağı en uzak atom-C15	631	C9'a bağı en uzak atom-C14
632	C9'a bağı en uzak atom-C17	633	C9'a bağı en uzak atom-C16
634	C4-C7	635	N4-C5
	N4 C2 C5 düzlemi		
636	O1-C6'ya bağı en uzak atom	637	C6'ya bağı en yakın atom-C9'a bağı en yakın atom
638	N3-O1	639	N1-C6'ya bağı en uzak atom
640	C9-C6'ya bağı en uzak atom	641	N1-O1
642	C9'a bağı en uzak atom-C15	643	C9'a bağı en uzak atom-C14
644	C9'a bağı en uzak atom-C17	645	C9'a bağı en uzak atom-C16
646	C4 C7	647	N2-C14
	C14 N4 N2 düzlemi		
648	O1-C6'ya bağı en uzak atom	649	C6'ya bağı en yakın atom-C9'a bağı en yakın atom
650	N3-O1	651	N1-C6'ya bağı en uzak atom
652	C9-C6'ya bağı en uzak atom	653	N1-O1
654	C9'a bağı en uzak atom-C15	655	C9'a bağı en uzak atom-C14
656	C9'a bağı en uzak atom-C17	657	C9'a bağı en uzak atom-C16
658	C4-C7	659	C2-C5
	C9 C5 C6 düzlemi		
660	O1-C6'ya bağı en uzak atom	661	C6'ya bağı en yakın atom-C9'a bağı en yakın atom
662	N3-O1	663	N1-C6'ya bağı en uzak atom
664	C9-C6'ya bağı en uzak atom	665	N1-O1
666	C9'a bağı en uzak atom-C15	667	C9'a bağı en uzak atom-C14
668	C9'a bağı en uzak atom-C17	669	C9'a bağı en uzak atom-C16
670	C4 C7	671	N2 N4
Açılar (Radyan)			
680	C14 C5 N2	681	C2 C5 N2
682	N4 C2 C5	683	N4 C2 N2
684	N4 C14 N2	685	C14 C5 N4
686	C9'a bağı en yakın atom-C5-C13	687	C9'a bağı en uzak atom-C1-C13
688	C9'a bağı en uzak atom-N2-C14	689	C9'a bağı en uzak atom-C2-C11
690	C9'a bağı en uzak atom-C1-C15	691	C9'a bağı en uzak atom-C1-C12
692	N4 N2 C13	693	N4 N2 C14
694	N4 N2 C11	695	N4 N2 C15
696	N4 N2 C12	697	C2 C5 C9'a bağı en uzak atom
698	N4 C9'a bağı en uzak atom C14		
700	rel. E (kcal/mol)	701	E (kcal/mol)

702	PSA (Å ²)	703	CFD(HBA)
704	CFD(POS)	705	Boltzmann Dist.
Torsiyon açısı (Derece)			
706	C13 C6 C5 C2	707	C14'e bağlı en uzak atom C6 C5 C2
708	C11'e bağlı en uzak atom C6 C5 C2	709	C15 C6 C5 C2
710	C12 C6 C5 C2	711	C10 C6 C2 N4
712	N4 C2 C5 N2	713	N4 C2 C5 C13
714	N4 C2 C5 C14'e bağlı en uzak atom	715	N4 C2 C5 C11'e bağlı en uzak atom
716	N4 C2 C5 C15	717	N4 C2 C5 C12
718	C9 C2 C5 C6	719	C9'a bağlı en uzak atom-C16 C6 C13
720	C9'a bağlı en uzak atom- C9'a bağlı en yakın atom -C6 C14	721	C9'a bağlı en uzak atom- C9'a bağlı en yakın atom -C6 F1
722	C9'a bağlı en uzak atom- C9'a bağlı en yakın atom- C6 C15	723	C9'a bağlı en uzak atom - C9'a bağlı en yakın atom -C6 C12
724	N3 N1 O1 C7	725	N3 N4 O1 N2
726	N4 N1 O1 N2		
Torsiyon açısı (Radyan)			
727	C13 C6 C5 C2	728	C14'e bağlı en uzak atom C6 C5 C2
729	C11'e bağlı en uzak atom C6 C5 C2	730	C15 C6 C5 C2
731	C12 C6 C5 C2	732	C10 C6 C2 N4
733	N4 C2 C5 N2	734	N4 C2 C5 C13
735	N4 C2 C5 C14'e bağlı en uzak atom	736	N4 C2 C5 C11'e bağlı en uzak atom
737	N4 C2 C5 C15	738	N4 C2 C5 C12
739	C9 C2 C5 C6	740	C9'a bağlı en uzak atom-C16 C6 C13
741	C9'a bağlı en uzak atom- C9'a bağlı en yakın atom -C6 C14	742	C9'a bağlı en uzak atom- C9'a bağlı en yakın atom -C6 F1
743	C9'a bağlı en uzak atom- C9'a bağlı en yakın atom- C6 C15	744	C9'a bağlı en uzak atom - C9'a bağlı en yakın atom -C6 C12
745	N3 N1 O1 C7	746	N3 N4 O1 N2
747	N4 N1 O1 N2		

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Kayseri’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Kayseri’ de tamamladı. 2003 yılında Erciyes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldu. 2003–2005 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim dalında yüksek lisans eğrenimi yaptı. 2005 yılında aynı enstitüde doktora eğrenimine başladı. Halen Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalında doktora eğrenimine devam etmektedir.

Adres: Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi

Kimya Bölümü

38039 KAYSERİ

Tel : 0352 437 49 01 – 33346

E-mail: ngecen@gmail.com