

**HEPATİT C VİRÜSÜ NS5B POLİMERAZ İNHİBİTÖRÜ OLAN
TİYAZOLON İÇEREN SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN QSAR
ÇALIŞMASI**

Çiğdem KILIÇER YAKAN

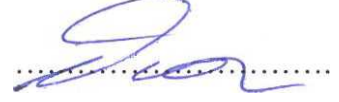
**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AĞUSTOS 2012
ANKARA**

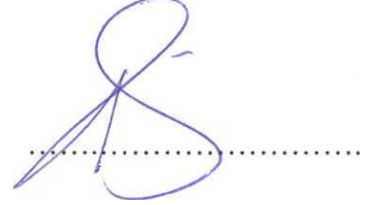
Çiğdem KILIÇER YAKAN tarafından hazırlanan “HEPATİT C VİRÜSÜ NS5B POLİMERAZ İNHİBİTÖRÜ OLAN TİYAZOLON İÇEREN SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN QSAR ÇALIŞMASI ” adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Nurcan KARACAN
Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı



Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Vildan ADAR
Kimya Anabilim Dalı, H.Ü.



Prof. Dr. Nurcan KARACAN
Kimya Anabilim Dalı, G.Ü.



Doç. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN
Kimya Anabilim Dalı, G.Ü.



Tarih: 09/08/2012

Bu tez ile G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Şeref SAĞIROĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü



TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Çiğdem KILIÇER YAKAN

**HEPATİT C VİRÜSÜ NS5B POLİMERAZ İNHİBİTÖRÜ OLAN
TİYAZOLON İÇEREN SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN QSAR
ÇALIŞMASI
(Yüksek Lisans Tezi)**

Çiğdem KILIÇER YAKAN

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Ağustos 2012**

ÖZET

Bu çalışmada, Yao ve ark. tarafından sentezlenmiş 57 tane tiyazolon türevi bileşikler için 2D-QSAR çalışması yapılmıştır. Bu tiyazolon bileşikleri NS5B polimeraz enzimini inhibe ederek Hepatit C Virüsünün replikasyonunu engellemektedir.

Bileşikler önce PM3, Hatree-Fock/3-21G(d,p) ve DFT/B3LYP/6-31G(d,p) yöntemleri ile optimize edilmiştir. Daha sonra bileşikler 3 gruba ayrılmış ve her bir grup için CODESSA programı ile Heuristik (HM) ve Best Multi Linear Regression (BMLR) metotları kullanılarak 7-tanımlayıcı QSAR modelleri oluşturulmuştur. Bunlardan elde edilen 18 tanımlayıcı kullanılarak genel QSAR denklemleri elde edilmiştir.

DFT/B3LYP/6-31G(d,p) temel seti ve BMLR yöntemi ile elde edilen model denklemlerin geçerliliğinin en yüksek olduğu görülmüştür. Buna göre NS5B polimeraz enzimini inhibisyonunda en önemli parametrelerin sırasıyla Hidrojen Alıcı Yük Alanı-2, ZX İzdüşümü, N atomunun minimum nükleofilik reaksiyon indeksi, H atomunun ortalama değeri, Polarite parametresi, XY İzdüşümü ve C atomunun minimum (>0.1) bağ derecesidir. Hidrojen bağı alma kapasitesi

azaldıkça ve molekül ince uzun bir geometriye sahip oldukça bileşiklerin inhibisyon aktivitesi arttığı öngörülmektedir.

Bilim Kodu : 405.01.01
Anahtar Kelimeler : QSAR, tiyazolon, sülfonamit, HCV NS5B polimeraz.
Sayfa Adedi : 80
Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Nurcan KARACAN

**QSAR STUDIES OF SULFONAMIDE ANALOGS CONTAINING
THIAZOLONE AS HEPATITIS C VIRUS NS5B POLYMERASE INHIBITOR
(M.Sc. Thesis)**

Çiğdem KILIÇER YAKAN

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

August 2012

ABSTRACT

In this study, a 2D-QSAR analysis was carried out by using 57 thiazolone derivatives synthesized by Yao et.al.. These thiazolones prevent the replication of Hepatitis C Virus by NS5B polymerase inhibition.

Firstly, the compounds were optimized with PM3, Hatree-Fock/3-21G(d,p) and DFT/B3LYP/6-31G(d,p) methods. Then, the compounds were separated into 3 groups and for each groups QSAR models with 7 descriptors developed by Heuristic Method (HM) and The Best Multi-Linear Regression (BMLR) encoded in CODESSA software. The obtaining 18 descriptors were used to develop general QSAR models.

The general QSAR model obtained with DFT/B3LYP/6-31G(d,p) basic set and BMLR method have the most predicted correlation coefficients. It indicates that Hydrogen Acceptor Charge Area-2, ZX Shadow, Minimum nucleophilic reaction index for an N atom, Average valency of an H atom, Polarity parameter, XY Shadow and Min (>0.1) bond order of a C atom were the most significant parameters for the inhibition of NS5B polymerase. QSAR model predict that inhibition activity increases if the compounds have lower hydrogen bond acceptor capacity and molecules have elongated geometry.

Science Code : 405.01.01
Key Words : QSAR, thiazolone, sülfonamide, HCV NS5B polymerase.
Page Number : 80
Adviser : Prof. Dr. Nurcan KARACAN

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum danışman hocam, Prof. Dr. Nurcan KARACAN' a tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı en içten şekilde teşekkür eder, şükranlarımı sunarım.

QSAR çalışmalarında değerli bilgilerini benimle paylaşarak, beni yönlendiren Prof. Dr. Ningur NOYANALPAN' a ve Prof. Dr. İlkay YILDIZ' a, CODESSA programını edinmemizde yardımları olan Yrd. Doç. Dr. Erol EROĞLU' na teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca mesleğimi sevmemde katkısı bulunan, aile ve iş yaşantısını kendime örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Yüksel TUFAN' a, hayatımın kritik kararlarında fikirleriyle yolumu aydınlatan Doç. Dr. Mehmet Sayım KARACAN' a, Doç. Dr. Ümmühan Özdemir' e, Doç. Dr. Ayla Balaban' a teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin ilk zamanlarında omuz omuza benimle birlikte çalışan, sıkıntılarımı paylaşan, dertlerime ortak olan tüm çalışma arkadaşlarıma, hayatımın tüm aşamalarında varlıklarını hissettiğim ve hayatları boyunca benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan annem Satı KILIÇER, babam Fazlı KILIÇER ve ablam Zeynep KILIÇER'e, varlığı ile yaşantıma anlam katan, sevgili eşim Mehmet YAKAN' a ve varlığı ile ailemize renk katan biricik kızım Didem Tuana YAKAN' a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	4
2.1. Hepatit C Virüsü (HCV) ve NS5B RNA Polimeraz Enzimi.....	4
2.2. Kemometri ve QSAR	6
2.3. QSAR 'ın Tarihi Gelişimi	8
2.4. Hansch Analizi	12
2.5. Tanımlayıcılar	15
2.6. Regresyon Analizi	17
2.6.1. Lineer regresyon modelleri	17
2.6.2. Çoklu lineer regresyon (MLR) modelleri.....	18
2.6.3. Parabolik modeller	18
2.6.4. Bilineer modeller.....	19
2.6.5. En iyi çoklu lineer regresyon (BMLR)	20
2.6.6. Heuristik model (HM).....	20
2.6.7. Ön işleme araçları.....	20

Sayfa

2.6.8. Sinir ağı (NN).....	21
2.7. Validasyon	22
2.7.1. Korelasyon	22
2.7.2. Varyans.....	22
2.7.3. Standart sapma	23
2.7.4. Farklar	24
2.7.5. Fischer testi (F).....	24
2.7.6. Student t testi	24
2.7.7. Çapraz validasyon	24
3. MATERYAL VE METOT	26
3.1. Veri Seti	26
3.2. QSAR Analizi	26
3.3. Moleküler Modelleme	27
3.4. Regresyon Analizi	27
3.5. Uygulanan QSAR Analizi	27
3.6. Kırılma Noktası (Breaking Point) Tayini.....	28
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	40
4.1. DFT/B3LYP/6-31G(d,p) İle Oluşturulan QSAR Modelleri	40
4.1.1. Alt grupların QSAR modelleri (HM ile)	41
4.1.2. Alt grupların QSAR modelleri (BMLR ile)	41
4.1.3. DFT/B3LYP/6-31G(d,p) ile elde edilen genel QSAR modelleri	46
4.1.4. Bileşik sınıfları için QSAR modelleri	49

Sayfa

4.2. HF/3-21G(d,p) ile Yapılan Hesaplamalar	51
4.2.1. Alt gruplar için oluşturulan QSAR modelleri	51
4.2.2. HF/3-21G(d,p) ile elde edilen genel QSAR modelleri.....	52
4.3 PM3 ile Yapılan Hesaplamalar	57
4.3.1. Alt gruplar için oluşturulan QSAR modelleri	57
4.3.2. PM3 ile elde edilen genel QSAR modelleri	61
5. SONUÇLAR	63
EKLER.....	65
EK-1. HM yöntemi için interkorelasyon tablosu (B3LYP)	66
EK-2. BMLR yöntemi için interkorelasyon tablosu (B3LYP)	67
EK-3. HM yöntemi için interkorelasyon tablosu (HF)	68
EK-4. BMLR yöntemi için interkorelasyon tablosu (HF)	69
EK-5. HM yöntemi için interkorelasyon tablosu (PM3).....	70
EK-6. BMLR yöntemi için interkorelasyon tablosu (PM3).....	71
KAYNAKLAR	72
ÖZGEÇMİŞ	80

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. QSAR hesaplamalarında kullanılan tiyazolon türevi bileşikler ve pIC ₅₀ değerleri	30
Çizelge 4.1. AB, AC ve BC alt gruplarının QSAR modeli (HM ile).....	42
Çizelge 4.2. AB, AC ve BC alt gruplarının QSAR modeli (BMLR ile).....	44
Çizelge 4.3. ZX ve XY Shadow İndisleri	48
Çizelge 4.4. DFT/B3LYP/6-31G(d,p) ile elde edilen genel QSAR modelleri.....	48
Çizelge 4.5. Bileşik sınıfları için elde edilen QSAR modelleri	50
Çizelge 4.6. AB, AC ve BC alt gruplarının QSAR modelleri (HM ile)	53
Çizelge 4.7. AB, AC ve BC alt gruplarının QSAR modelleri (BMLR ile)	55
Çizelge 4.8. HF/3-21G(d,p) ile elde edilen genel QSAR modelleri	56
Çizelge 4.9. AB, AC ve BC alt gruplarının QSAR modelleri (HM ile)	58
Çizelge 4.10. AB, AC ve BC alt gruplarının QSAR modelleri (BMLR ile).....	60
Çizelge 4.11. HM ve BMLR ile elde edilen QSAR modelleri (18 diskriptör ile)	62
Çizelge 5.1. Genel QSAR denklemlerinin R ² ve R ² _{CV} değerleri	63

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Telaprevir.....	4
Şekil 2.2. Hepatit C virüsünün RNA genomu.....	5
Şekil 2.3. a) Tiyazolin, b) Tiyazolon.....	6
Şekil 2.4. Kemometrinin ilişkili olduğu disiplinler.....	7
Şekil 2.5. Hansch Metodu akış şeması.....	14
Şekil 2.6. Biyolojik aktivitenin logaritması ($\log A$) ile fizikokimyasal parametrelerin (X_i) ilişkilendirildiği Lineer, Parabolik ve Bilineer modeller	17
Şekil 3.1. PM3 yöntemi için elde edilen Kırılma Noktası grafiği.....	28
Şekil 3.2. HF/3-21G(d,p) yöntemi için elde edilen Kırılma Noktası grafiği	29
Şekil 3.3. DFT/B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi için elde edilen Kırılma Noktası grafiği	29
Şekil 4.1 B3LYP ve HM ile (a) alıştırma seti için öngörülen-denel pIC_{50} değerlerinin grafiği (b) test seti için öngörülen-denel pIC_{50} değerlerinin grafiği	43
Şekil 4.2 B3LYP ve BMLR ile (a) alıştırma seti için öngörülen-denel pIC_{50} değerlerinin grafiği (b) test seti için öngörülen-denel pIC_{50} değerlerinin grafiği	45
Şekil 4.3 HF ve HM ile test seti için öngörülen-denel pIC_{50} değerlerinin grafiği	54
Şekil 4.4 HF ve BMLR ile test seti için öngörülen-denel pIC_{50} değerlerinin grafiği.....	54
Şekil 4.5 PM3 ve HM ile test seti için öngörülen-denel pIC_{50} değerlerinin grafiği	59
Şekil 4.6 PM3 ve BMLR ile test seti için öngörülen-denel pIC_{50} değerlerinin grafiği.....	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
F	Fisher kriteri
R²	Korelasyon katsayısının karesi
r²_{cv}	Çapraz validasyon korelasyon katsayısı
s²	Regresyonun standart sapması
t	Student t testi
X	Regresyon katsayısı
ΔX	Standart sapma
Kısaltmalar	Açıklama
ANN	Yapay Sinir Ağları
BMLR	En İyi Çoklu Doğrusal Regresyon
B3LYP	Becke, 3 parametre, Lee-Yang-Parr
CODESSA	Yapısal ve İstatistiksel Analiz için Kapsamlı Tanımlayıcılar
CoMFA	Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi
CoMSIA	Karşılaştırmalı Moleküler Benzerlik İndeksi Analizi
CPSA	Kısmi Yüklü Yüzey Alanı
DFT	Yoğunluk Fonksiyon Teorisi
EVA	Özdeğer
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi
GA	Genetik Algoritma
GETAWAY	Geometri, Topoloji ve Atom-Ağırlıklı Kurul
HACA-2	Hidrojen Alıcı Yük Alanı-2

Kısaltmalar	Açıklama
HCV	Hepatit C Virüsü
HDCA-2	Hidrojen Verici Yük Alanı
HF	Hartree-Fock
HM	Heuristik Metot
LMS	En Küçük Medyan Kareler
LogP	Partisyon Katsayısı
MIFs	Moleküler Etkileşim Alanları
MLR	Çoklu Doğrusal Regresyon
MM+	Moleküler Mekanik
NN	Sinir Ağı
NS5B	Yapısal Olmayan 5 B
PCA	Temel Bileşen Analizi
PM3	3 numaralı Parametreleştirilmiş Model
RNA	Ribo Nükleik Asit
SAR	Yapı Aktivite İlişkileri
QSAR	Kantitatif Yapı Aktivite İlişkileri
QSPR	Kantitatif Yapı Özellik İlişkileri
WHIM	Ağırlıklı Holistik Değişmeyen Moleküler

1. GİRİŞ

Kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) ilaç etken maddesi olabilecek bileşiklerin tasarlanmasında yaygın olarak kullanılan tekniklerden biridir. Bu yöntemlerle bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri ile biyolojik etkileri arasında ilişkiler kurulabilir ve bu bilgilerden yola çıkılarak istenilen etkiyi gösteren ilaçlar öngörülebilir. Bu yöntemler ilaç tasarımında yüksek maliyetin azaltılmasına yardımcı olmaktadır. QSAR çalışmalarının “Tahmin” yönüne ilaveten bir de “Tanı” yönü vardır. Tanı yönü tepkime mekanizmalarını açıklar, her ikisi de, daha yüksek aktiviteye ve daha düşük yan etkiye sahip ilaçların tasarlanmasında kullanılmaktadır.

Hepatit C tek iplikli RNA virüsüdür [Ding ve ark., 2007]. Epidemiyolojik çalışmalar, HCV enfeksiyonunun dünya nüfusunun yaklaşık % 3' üne yayıldığını göstermiştir [Kuo ve ark., 1989]. Enfekte kişilerin yaklaşık %80 inde kronik hepatit (sarılık), %20 sinde siroz ve %1-5 inde hepatosellüler kanser oluşmaktadır. HCV enfeksiyonunun artışı, karaciğer nakli gerektiren nedenlerden biridir. NS5B enzimini inhibe eden ilaçların tamamına anti-HCV ajanı adı verilmektedir. Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar 4-tiyazolonların, anti-HCV, anti-kanser, anti-enflamatuvar, anti-mikrobiyal, anti-oksidan, anti-viral, anti-tüberküloz gibi, çeşitli farmakolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.

Literatürde HCV NS5B polimeraz inhibitörü olan tiyazolonlar ile ilgili çok az QSAR çalışması mevcuttur. 2008 yılında Lei ve arkadaşları Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi (CoMFA) ve Karşılaştırmalı Moleküler Benzerlik Endeksi Analizi (CoMSIA) gibi 3D-QSAR metotları ile sterik ve elektrostatik tanımlayıcıları kullanarak bir seri tiyazolon türevleri için 3D-QSAR modelleri oluşturmuşlardır [Lei ve ark, 2008]. 2008 yılında Lei ve arkadaşları HCV NS5B polimerazının allosterik kısmına bağlanan 67 tane tiyazolon türevinin 3D-QSAR çalışmasını rapor etmişlerdir [Lei ve ark., 2008].

Tiyazolon haricindeki bileşiklerin HCV NS5B polimeraz inhibisyonuna ait QSAR çalışmaları da oldukça azdır. 2008 yılında Patel ve arkadaşları 67 adet benzimidazol türevi ile HCV NS5B polimerazının inhibisyonuna karşı ligand tabanlı ve reseptör tabanlı 3D-QSAR analizi yapmışlar, ligand tabanlı 3D-QSAR analizinin daha iyi sonuç verdiğini rapor etmişlerdir [Patel ve ark., 2008]. 2008’de Cao ve arkadaşları 200 den fazla benzimidazol/indol türevlerinin CoMFA ve CoMSIA metotları ile 3D-QSAR analizlerini yapmışlardır [Cao ve ark., 2008]. 2009 yılında Chen ve Xie 45 adet antranilik asit türevinin HCV NS5B polimeraz allosterik inhibisyon aktivitesinin [Chen ve Xie, 2009], 2010 yılında Wang ve arkadaşları ise 239 adet benzotiyadiazin türevinin genotip 1a HCV polimeraz inhibisyon aktivitesinin QSAR çalışmasını gerçekleştirmişlerdir [Wang ve ark., 2010]. 2011 yılında Zhang ve arkadaşları 360 adet benzotiyadiazin türevinin 3D-QSAR çalışmasını [Zhang ve ark., 2011], Srivastava ve arkadaşları 13 adet pridazinon türevinin NS5B polimeraz inhibitörü olarak QSAR analizini [Srivastava ve ark., 2011], Eslam ve arkadaşları 115 adet pridazinon türevinin genotip 1 HCV NS5B polimeraz inhibitörü olarak QSAR çalışmasını rapor etmiştir [Eslam ve ark., 2011].

Tez kapsamında, NS5B polimeraz enzimini ihhıbe eden 57 tane tiyazolon türevlerinin [Ding ve ark., 2007; Yan ve ark., 2007] 2D-QSAR çalışması yapılmıştır. Bu bileşiklerin açık formülleri Çizelge 3.1 de verilmektedir. Tez kapsamında yapılan çalışmalar aşağıda maddeler halinde verilmektedir:

- 1) Gaussian 03 programı kullanılarak, bileşiklerin önce moleküler mekanik yöntemi ile ön-optimizasyonları, sonra PM3 yöntemi ile konformasyon analizleri yapılmış ve bileşiklerin en düşük enerjili geometrileri belirlenmiştir. Sonra bu yapıların HF/3-21G(d,p) ve DFT/B3LYP/6-31G(d,p) metotları ile geometrik optimizasyonları yapılmış ve “output” dosyaları CODESSA programına aktarılmıştır.
- 2) CODESSA programı kullanılarak bileşiklerin yapısal, topolojik, geometrik, elektrostatik, kuantum kimyasal ve termodinamik olmak üzere yaklaşık 450 tane tanımlayıcısı hesaplanmıştır.

- 3) Bileşiklerin logP değerleri AlogP programı ile, hidrasyon entalpisi, oluşum entalpisi, moleküler hacim, yüzey alanı, refraktivite, polarizlenebilirlik parametre değerleri ise HyperChem 7.5 programı ile hesaplanmış ve bu tanımlayıcılar CODESSA programına “external diskriptorler” olarak ilave edilmiştir.
- 4) CODESSA programında bulunan Heuristik (HM) ve BMLR yöntemleri kullanılarak çoklu regresyon analizi uygulanmış ve model denklemler oluşturulmuştur.

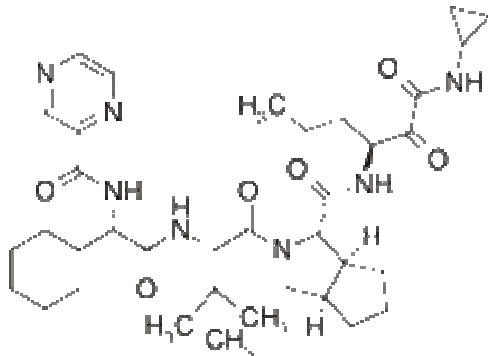
2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Hepatit C Virüsü (HCV) ve NS5B RNA Polimeraz Enzimi

Hepatit C virüsü (HCV), Flaviviridae sınıfına mensup, 40-60 nm çapında, pozitif tek iplikli RNA virüsüdür [Ding ve ark., 2007]. HCV enfeksiyonu kapmış kişilerin %70 inden fazlasında kalıcı enfeksiyon oluşturmaları nedeniyle diğer RNA virüslerinden farklıdır. Bu kalıcılığın nedeni tam olarak anlaşılmış değildir [Forns ve ark., 1999].

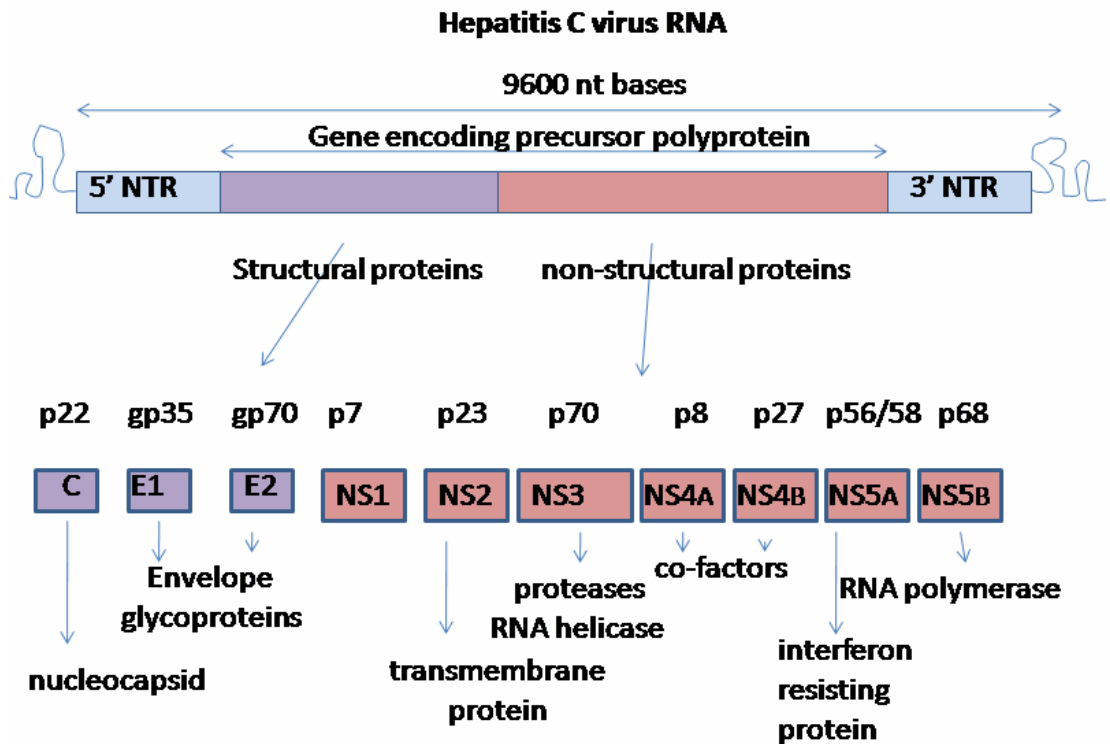
HCV, canlılarda kan yolu ile bulaşır, çoğu zaman akut (aniden ve kısa sürede) başlar, hafif ve orta derecede geçirilen bir takım belirtiler sebebiyle, çoğu zaman algılanmaz, sadece karaciğer enzimlerinde hafif bir yükselme oluşur. Epidemiyolojik çalışmalar, HCV enfeksiyonunun dünya nüfusunun yaklaşık % 3' üne yayıldığını göstermiştir [Kuo ve ark., 1989]. Enfekte kişilerin yaklaşık %80 inde kronik hepatit (sarılık), %20 sinde siroz ve %1-5 inde hepatosellüler kanser (bir çeşit karaciğer kanserinin) oluşur. HCV enfeksiyonunun artışı, karaciğer nakli gerektiren nedenlerden biridir.

28 Nisan 2011 de FDA Antiviral İlaçlar Danışma Komitesi *telaprevir* bileşiğinin kronik hepatit C hastalığına karşı ilaç olarak kullanılması onaylamıştır ve Mayıs 2011' de A.B.D. de marketlerde yerini almıştır. Telaprevir proteaz inhibitörüdür ve HCV virüsünün NS3.4A proteazını inhibe eder, ilk hepatit C antiviral ilacıdır.



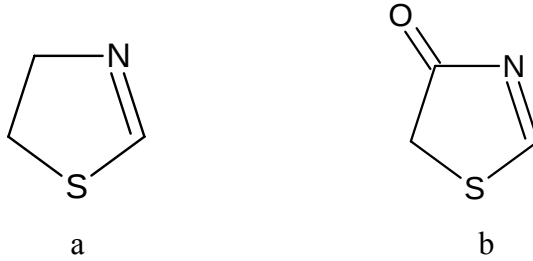
Şekil 2.1. Telaprevir

HCV nin RNA yapısında yaklaşık 9600 nükleotit uç uca eklenerek bir iplik oluşturur. Şekil 2.2 de dördüncü nükleotitin genomu verilmektedir. Bu nükleotiddeki yapısal olmayan proteinlerinden biri olan NS5B (Non Structural 5B) hepatit C virüsünün replikasyonunda görev alan 66kDa büyüklüğünde bir proteindir. NS5B nin yapısında polimeraz enzimlerinde yaygın olarak bulunan Gly-Asp-Asp (GDD) motifi bulunur. NS5B' nin RNA polimeraz aktivitesi hem böcek hücreleri hem de *Escherichia coli* bakterisinde doğrulanmıştır [Koonin, 1993; Behrens ve De Francesco 1996; Lohmann ve ark., 1997; O'Reilly, 1998; Oh, 1999; Vo ve Lai 2004; Zhong ve ark., 2000; Carroll ve ark., 2000; Ferrari ve ark., 1999; Cheney ve ark., 2002; Sun ve ark., 2000; Uchiyama ve ark., 2002; Tomei ve ark., 2000; Yamashita ve ark., 1998; Luo ve ark., 2000; Johnson ve ark., 2000]. İlaç tasarımı henüz mekanizması bilinmeyen bu replikasyonun engellenmesi hedef alınır [Yan ve ark., 2007]. NS5B enzimini inhibe eden ilaçların tamamına anti-HCV ajanı adı verilmektedir. HCV' nin tüm genotiplerine karşı interferon- α gibi viral enfeksiyonu azaltıcı tedavilerin başarılı olamadığı görülmüştür. Bu nedenle patojene duyarlı çeşitli ilaç etken maddelerinin bulunmasına ve geliştirilmesine acil ihtiyaç vardır.



Şekil 2.2. Hepatit C virüsünün RNA genomu

Tiyazonlar tiyazolinlerin 4 numaralı konumunda karbonil taşıyan türevleridir. Şekil 2.3 te tiyozolon ve tiyazolinlerin açık yapısı görülmektedir.



Şekil 2.3. a) Tiyazolin, b) Tiyazon

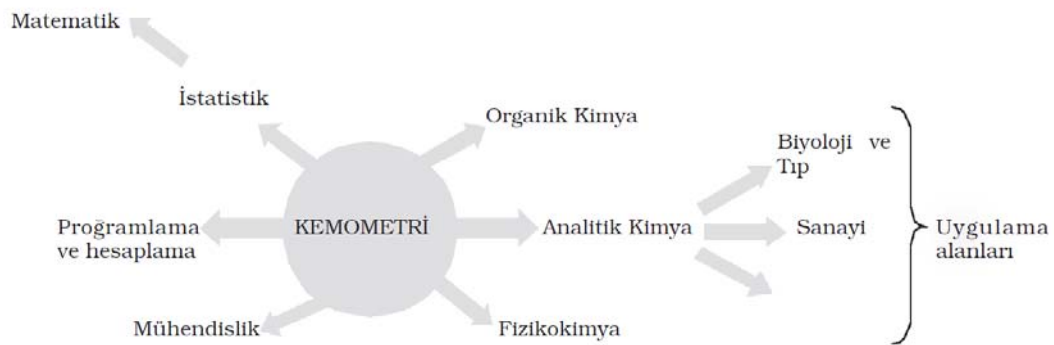
Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar 4-tiyazonların, hipoglisemik, anti-kanser, anti-enflamatuar, anti-mikrobiyal, anti-oksidan, anti-viral, anti-tüberküloz gibi, çeşitli farmakolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Literatürde, 1,1-dioksoizotiyazol ve benzo[b]tiyofen-1,1-dioksit türevlerinin HCV NS5B polimerazına karşı güçlü inhibitör aktivitesi gösterdiği rapor edilmiştir. SAR çalışmaları özellikle metansülfonamit grubu içeren bileşiklerin inhibitör etkisinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. 2007 yılında Yan ve arkadaşları bir seri tiyazon-açılsülfonamit sentezleyerek HCV NS5B polimerazına karşı allosterik inhibitör özelliklerini incelemişlerdir [Yan ve ark., 2007]. Ding ve arkadaşları ise tiyazon, hetero-aril sülfonil klorürler ve farklı aldehit içeren sülfonamitler sentezleyerek NS5B polimeraz inhibitör etkilerini çalışmışlardır [Ding ve ark., 2007]. 2009 yılında Singh ve arkadaşları tiyazon ve tetrazol türevlerini HCV NS5B polimerazının allosterik inhibitörü etkilerini incelemişlerdir [Singh, 2009].

2.2. Kemometri ve QSAR

Günümüzde bilgisayar, yazılım, istatistik ve uygulamalı matematik alanlarındaki gelişmeler, kimya alanında karmaşık sistemlerin çözümü için kemometri adı verilen yeni bir disiplinin doğuşuna neden olmuştur. Kemometri kavramı, ilk kez 1972 yılında İsveçli Svante Wold ve Amerikalı Bruce R. Kowalski tarafından ileri sürülmüş ve 1974 yılında uluslararası “Kemometri” derneği kurulmuştur. Kemometri, istatistik ve matematik ile birlikte bilgisayar kullanarak kimyasal

verilerin işlenmesini kapsayan bir kimya disiplini. Sinyal işleme (signal processing), deneysel tasarım (experimental design), molekül modelleme (molecule modeling), kalibrasyon (calibration), optimizasyon (optimization), yapı tanıma (pattern recognition), sınıflandırma (classification), yapay akıl yöntemleri (artificial intelligence methods), resim işleme (image processing), kemoinformatik (chemoinformatics), bilgi ve sistem kuramı (information and system theory) gibi kavram ve uygulamalar kemometrinin konularını oluşturmaktadır (Şekil 2.4).

Organik ve farmasötik kimyacılar, reaksiyon koşullarının optimizasyonunda deneysel tasarım ve ilaç tasarımında, QSAR çalışmalarında kemometrinin araçlarını kullanırlar.



Şekil 2.4. Kemometrinin ilişkili olduğu disiplinler

Kantitatif yapı aktivite ilişkileri (**Quantitative Structure Activity Relationship**) ve Kantitatif yapı özellik ilişkileri (**Quantitative Structure Property Relationship**), çalışmalarında bileşiklerin fiziksel parametreleri (tanımlayıcılar) ile biyolojik aktiviteleri/özellikleri arasında korelasyon kurmaya çalışılır ve bu amaçla istatistiksel analiz yöntemleri kullanılır. QSAR çalışmaları ile elde edilen model denklemler özellikle yeni bileşiklerin tasarlanmasında veya yeni ilaçların öngörülmesinde kullanılır. Ayrıca, QSAR analizleri, ilaçların organizmadaki emilim, dağılım ve taşınımında rol oynayan farmakokinetik ilişkilerin tanımlanmasında, ilaç-reseptör arasındaki etkileşmelerde rol oynayan dinamiklerin belirlenmesinde, ilaçların organizmada biyotransformasyonunu sağlayan enzimatik ilişkilerin tanımlanmasında ve ilaçların toksik etkilerinin araştırılmasında kullanılır.

QSAR analizinin genel adımları şunlardır:

- 1) Biyolojik aktiviteleri deneysel olarak belirlenmiş bir dizi bileşik (analog veya genellikle homolog seri) oluşturulması
- 2) Tanımlayıcıların veya parametrelerin oluşturulması (deneysel veya teorik olarak)
- 3) Regresyon analizlerinin uygulanması.
- 4) Model denkleminin geçerliliğini tayin etmek için validasyon işlemlerinin uygulanması.

QSAR analizleri sonucunda elde edilen genel model denklem şöyledir;

$$\text{Biyolojik Aktivite} = (A_1.X_1) + (A_2.X_2) + (A_3.X_3) + \dots + C$$

Bu denklemlerde, X parametreler, A ise bu parametrelerin katsayılarıdır ve istatistiksel tekniklerin uygulanmasıyla belirlenirler.

Bağımlı Değişken, QSAR modellemesinde, çalıştığımız modelle ilgili aktivite/özellik bizim bağımlı değişkenimizdir. Bu değer bizim modelimizde tanımlayıcılar olan bağımsız değişkenlerden etkilendiği kabul edilir.

Bağımsız Değişken, Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken ile istatistiksel bir ilişkiye sahip olduğu varsayılmaktadır. Veri modellemenin amaçlarından biri de bu ilişkiyi matematiksel bir ifade olarak göstermektir.

QSAR modellemesinde tanımlayıcılar, çalıştığımız modelle ilgili aktivite/özellik üzerinde etkisi olduğuna inanılan bağımsız değişkenlerdir.

2.3. QSAR 'ın Tarihi Gelişimi

QSAR ve moleküler tanımlayıcılar tarihi, 19. yüzyılın sonlarından itibaren en önemli bilimsel kavramlardan biri olarak kabul edilen moleküler yapı kavramının tarihiyle yakından ilişkilidir. 1863 te Cros, Fransa'da Strasbourg Üniversitesi Tıp

Fakültesinde “Action de l’alcool amylique sur l’organisme” isimli tezinde primer alifatik alkollerin toksisitesi ile sudaki çözünürlükleri arasında bir ilişkinin bulunduğunu iddia etmiş ve bu ilişkiyi yapı-aktivite modellemesi ile ispatlanmıştır. Diğer bir deyişle, moleküler yapı ile toksisite arasında bir ilişki kurmuştur.

1968 de Crum-Brown ve Fraser farklı alkaloidlerin biyolojik aktivitesi ve moleküler yapıları arasında bir ilişkinin var olduğunu şu fonksiyonla ifade etmişlerdir:

$$\Phi = f(C)$$

Burada, Φ , bileşiklerin fizyolojik etkisi, C ise bileşiğin yapısıdır. Kimyasal yapıda (ΔC) kadar bir değişim biyolojik aktivitede ($\Delta \Phi$) kadar bir etkiye neden olur. Bu denklem ilk genel QSAR formülü olarak kabul edilir [Crum-Brown, 1864; Crum-Brown, 1866; Crum-Brown ve Fraser, 1868]. 1874 yılında Körner disüstitüe benzenlerin farklı renklerinin moleküler yapıdaki farklılıklarla ilişkili olduğunu önermiştir [Körner, 1874]. On yıl sonra, Mills (1884) “Philosophical Magazine” dergisinde “Yapıyla İlişkili Erime Noktası ve Kaynama Noktası” adlı çalışmasını yayımlanmıştır [Mills, 1884]. QSAR/QSPR çalışmalarının başlangıcı olarak kabul edilen kantitatif özellik-aktivite modelleri, lokal anestezi etkisi–logP değeri (yağ/su dağılma katsayısı), narkoz etkisi–zincir uzunluğu, narkoz etkisi– yüzey gerilimi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalardan ortaya çıkmıştır [Richet, 1893; Meyer, 1899; Overton, 1901; Traube, 1904]. Meyer ve Overton tarafından geliştirilen bu kavramlar genellikle narkotik etkinin Meyer-Overton teorisi olarak adlandırılır [Meyer, 1899; Overton, 1901].

1940’ların sonunda ortaya çıkan ilk teorik QSAR/QSPR yaklaşımları moleküler yapılardan elde edilen teorik sayısal indisler, biyolojik aktiviteler ve fizikokimyasal özellikler ile ilişkilidir. 1947 yılında hidrokarbonların kaynama noktası modeli için önerilen Grafik teorisinde ilk teorik moleküler tanımlayıcılar olan Wiener indeksi ve Platt sayısı kullanılmıştır [Wiener, 1947; Platt, 1947].

QSAR çalışmalarında kuantum-kimyasal tanımlayıcıların kullanımı 1970'lerin başlarına kadar gitmektedir [Kier, 1971]. 1930-60 yılları boyunca Pauling ve Coulson'un kimyasal bağ, Sanderson'un elektronegatiflik, Fukui ve Mulliken'in elektronik dağılım çalışmaları kilometre taşlarıdır [Pauling, 1932; Pauling, 1939; Coulson, 1939; Sanderson, 1952; Fukui ve ark., 1954, Mulliken, 1955].

1937 yılında Hammett organik reaksiyonlarda süstitüent etkisi ile doğrusal serbest enerji arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için elektronik(σ), sterik, hidrofobik sabitleri tanımlanmıştır [Hammett, 1937].

1950'li yıllarda, Taft, türdeş bileşiklerdeki süstitüent grupları için sterik, polar ve rezonans parametreleri gibi fizikokimyasal özellikler ile çözünen-çözücü etkileşim enerjileri arasındaki ilişkiyi kurmaya çalışmıştır [Taft, 1952; Taft, 1953; Taft, 1953].

1960'lı yılların ortalarında Hansch'ın öncü çalışmaları önderliğinde QSAR/QSPR yaklaşımı modern bir görünüm almaya başlamıştır [Fujita ve ark., 1964; Hansch ve ark., 1962; Hansch ve ark., 1963]. 1962 yılında, Hansch ve arkadaşları bitki büyüme düzenleyicilerinin yapı-aktivite ilişkilerini ortaya koyan çalışmalarını yayınlamışlar, bu çalışmalarında parametre olarak Hammett sabiti ve hidrofobisiteyi temsil eden logP değerlerini kullanmışlardır [Hansch ve ark., 1962]. logP değeri için oktanol/su sisteminin dağılma katsayılarını denel olarak belirlemişler, böylece hücre zarı/ kan gibi farklı hidrofobisite değeri gösteren ortamlarda hareket eden moleküllerin davranışlarını tanımlamak için yeni bir hidrofobik ölçek kullanılmaya başlamıştır. Hansch modelleri QSAR analizleri ilgili yaklaşımlarda çarpıcı gelişmelere yol açmıştır [Hansch ve Leo, 1995].

Aynı yıllarda Free ve Wilson, QSAR çalışmalarına ivme veren, biyolojik aktivitelere katkı sağlayan ek süstitüent modeli geliştirmiştir. Ortak bir molekül iskeletindeki süstitüent gruplarının varlığı/yokluğu temeline dayanan bir modeldir. 1964 yılında "novo yaklaşımı" olarak adlandırılan bu model, molekülün geri kalanındaki diğer süstitüentler ne olursa olsun her süstitüentin biyolojik aktiviteye katkısının ve sabit bir etkisinin olduğu varsayımına dayanır [Free ve Wilson, 1964; Kubinyi, 1988].

1960'lı yılların sonunda sadece süstituent etkilerine değil aynı zamanda tüm moleküler yapıyı tanımlayan indislere dayanan birçok yapı-özellik ilişkileri önerilmiştir. Bu teorik indeksler özellikle grafik teorisi kavramları uygulanarak molekülün topolojik gösteriminden türetilmiştir ve genellikle iki boyutlu tanımlayıcılar olarak adlandırılır.

Balaban, Randic ve Kier'in temel çalışmaları topolojik indekslere dayalı QSAR yaklaşımının oldukça gelişmesini sağlamıştır. 1980'li yılların ortalarından itibaren bir molekülün üç boyutlu geometrik özellikleri dikkate alınmış ve çeşitli geometrik tanımlayıcılar üretilmiştir. Bu geometrik tanımlayıcılardan bazıları şunlardır: gölge indeksleri, yüklü kısmi yüzey alanı tanımlayıcıları, ağırlıklı bütünsel değişmez moleküler (WHIM) tanımlayıcılar, kütleçekimsel indeksler, öz değer (EVA) tanımlayıcıları, 3D-MoRSE tanımlayıcıları, EEVA tanımlayıcıları, topoloji ve atom-ağırlıklı GETAWAY tanımlayıcıları. Bir molekülün topolojik gösteriminin doğal bir uzantısı olan bu tanımlayıcılar 3D-QSAR 'ın gelişimine öncülük etmiştir [Balaban ve Harary, 1971; Balaban, 1976; Randic, 1974; Randic, 1975; Kier ve ark., 1975; Rohrbaugh ve Jurs, 1987; Stanton ve Jurs, 1990; Todeschini ve ark., 1994; Katritzky ve ark., 1996; Ferguson ve ark., 1997; Schuur ve ark., 1996; Tuppurainen, 1999; Consonni ve ark., 2002].

1980'li yılların sonunda molekül özelliklerini tanımlamak için, üç boyutlu uzaydaki belirli noktalarda bir molekül ve proplar arasındaki etkileşim enerjisinden oluşan moleküler etkileşim alanlarına (MIFs) dayanan yeni bir strateji önerilmiştir. Molekülün bulunduğu yüzlerce grid noktasındaki etkileşim enerjisini değerlendirmek için farklı proplar (su molekülü, metil grubu ve hidrojen gibi) kullanılır. Bu yaklaşımın nihai sonucu olarak molekülü tanımlayan etkileşim enerjisinin sayısal bir kafes değeri elde edilmiştir. Üç boyutlu uzayda molekülleri hizalayarak karşılaştırmak ve moleküler etkileşim alanlarından (MIF) kimyasal bilgi oluşturmak için bir kafes modelinin ilk formülasyonu Goodford tarafından GRID yönteminde ve Cramer ve arkadaşları tarafından karşılaştırmalı moleküler alan analizinde (CoMFA) önerilmiştir [Goodford, 1985; Cramer ve ark., 1985]. Bundan sonra moleküler

etkileşim alanlarına (MIFs) dayalı farklı yöntemler art arda önerilmiştir. Örneğin “karşılaştırmalı moleküler benzerlik indeksler analizi (CoMSIA)”, Pusula yöntemi, G-WHIM tanımlayıcıları, Voronoi alan analizi, VolSurf yaklaşımı ve GRIND tanımlayıcıları gibi [Klebe ve ark., 1994; Jain ve ark., 1994; Todeschini ve ark., 1997; Chuman ve ark., 1998; Cruciani ve ark., 2000; Pastor ve ark., 2000].

2.4. Hansch Analizi

Mevcut toksikologlar arasında Corwin Hansch 'ın modern QSAR 'ın kurucusu olduğuna dair bir görüş birliği vardır. Pomona Kolejinde bir botanikçi olan Robert Muir, indolasetik asit ve fenoksiasetik asit analogları olan bitki büyüme düzenleyicilerinin biyolojik aktivitesini çalışırken kimya bölümündeki meslektaşı Corwin Hansch'a danışarak, bu bileşiklerin yapılarını aktiviteleriyle ilişkilendirmeye çalışmışlardır.

Hansch sübstituentlerin elektronik etkisini incelemek için yapısal tanımlayıcılar olarak Hammett'in sigma parametrelerini kullanmış ama anlamlı bir QSAR eşitliği elde edilememiştir. Hansch, sonra, biyolojik aktivitede lipofilisitenin (oktanol-su dağılma katsayısı) önemli olduğunu öngörmüş, bileşiklerin logP değerlerini deneysel olarak belirlemiş ve QSAR analizlerinde bir parametre olarak kullanarak anlamlı QSAR eşitliği elde edebilmiştir [Hansch, 1969].

Hansch QSAR hesaplamalarında, Hammett ilişkilerini kullanmıştır. Hammett'in bu ilişkilerinde elektronik özellikler yapısal tanımlayıcılar olarak kabul edilmektedir. Ancak araştırmacılar biyolojik sistemlerde Hammett tipi parametreleri kullandıklarında, diğer yapısal tanımlayıcıların da gerekli olduğunu anlamışlardır.

Bundan sonra, yapısal bir parametreyi (örneğin lipofilisite) aktivitesiyle ilişkilendirmek için çeşitli ilişkiler geliştirilmiştir. Bazı durumlarda yapı ve aktiviteyi ilişkilendiren tek değişkenli bir ilişki yeterlidir. Bu denklem şu şekilde verilebilir:

$$\log(1/C) = a \log P + b$$

burada C standart bir tepki üreten bileşiğin molar konsantrasyonudur (örneğin LD₅₀, ED₅₀). Bunların verileri ile aşağıdaki gibi bir denklem kullanarak, korelasyonların Hammett 'in elektronik parametreleri ve Hansch 'ın lipofilisite ölçüsü ile birleştirilerek daha fazla geliştirilebileceği gözlenmiştir:

$$\log(1/C) = k_1\pi + k_2\sigma + k_3$$

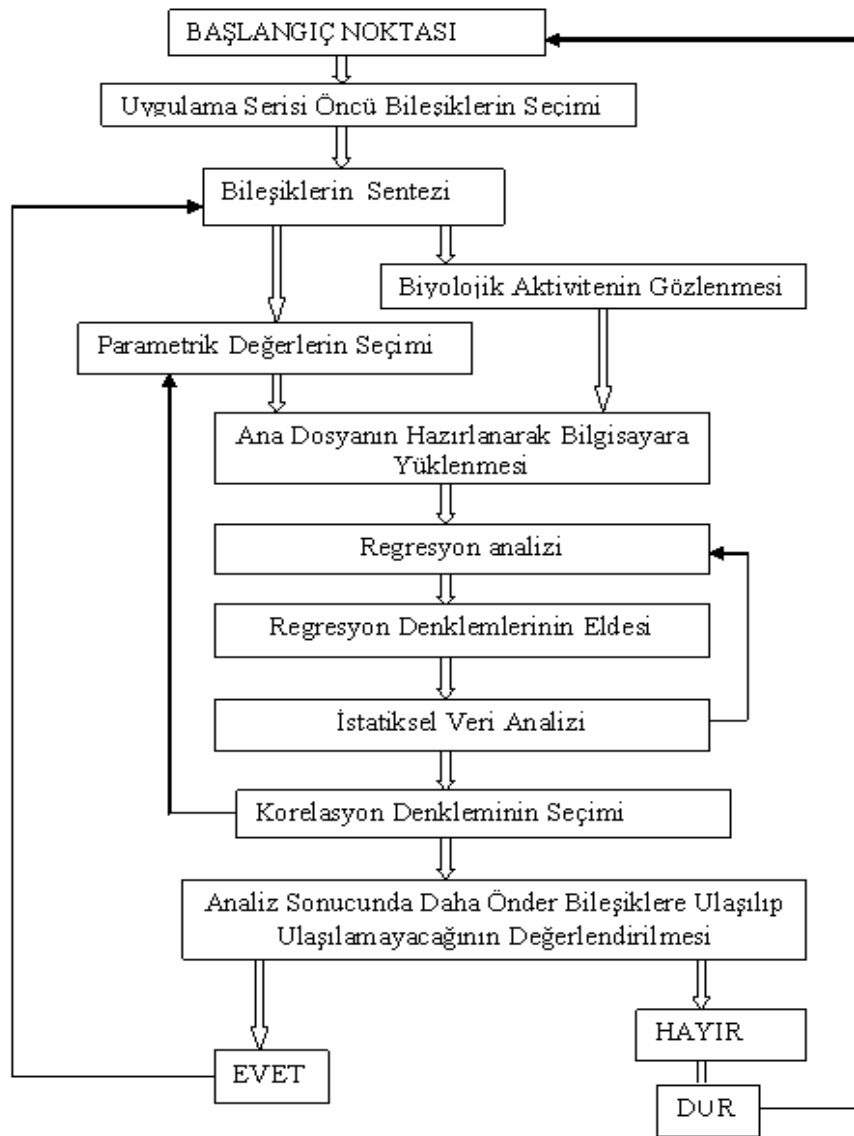
burada σ Hammett süstituent parametresi ve π σ ya benzer olarak tanımlanmıştır [Hansch, 1969].

$$\pi = \log (P_x / P_H)$$

Hanch ve arkadaşları, *in vivo* ortamda yürüttükleri kantitatif yapı-etki ilişkileri çalışmalarında, lipofilik özelliklerin sadece lineer değil, nonlinear bir nitelik içerdiğini de ortaya çıkarmış ve QSAR analizinde kullanmışlardır. Dağılma katsayısı ($\log P$) ile biyolojik etki arasında ikinci dereceden bir ilişki olduğunu aşağıdaki formül ile göstermişlerdir.

$$\log 1/C = k_1(\log P)^2 + k_2(\log P) + k_3\sigma + k_4E_s + k_0$$

Bu eşitlik, lineer olmayan hidrofobisite nedeniyle parabolik bir eğri oluşturur. Buna göre ilacın biyolojik sistemde istenen derişimde taşınabilmesi için optimum hidrofobik değere sahip olması gerekir. Bu optimum değerden yüksek olması durumunda sulu fazdan, düşük olması durumunda ise hücre zarını oluşturan lipit tabakasından geçemeyeceği için taşınım çok düşük olacaktır.



Şekil 2.5. Hansch Metodu akış şeması

Molekülün hesaplanan parametrelerine *bağımsız değişkenler* (tanımlayıcılar), denel olarak ölçülmüş biyolojik etki değerlerine *bağımlı değişkenler* adı verilir. Hansch analizinin uygulanmasında Şekil 2.5’ te verilen akış şeması takip edilir. Önce, analiz için ihtiyaç duyulan bağımsız değişkenler hesaplanır. Bilgisayar ortamında analog veya homolog bir seri için bileşik sayısı kadar satır açılır. Bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler sütunlarda yer alacak şekilde bir tablo oluşturulur. Bu çizelgeye “ana dosya” adı verilir. Ana dosyadaki bağımlı ve bağımsız değişkenler kullanılarak bilgisayar ortamında çalıştırılan bir istatistiksel program aracılığı ile regresyon işlemleri yürütülür. Hansch analiz yöntemi, enzim inhibisyonu, metabolizma, ligant

reseptör bağlanması, toksisite gibi çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır [Fruhbeis ve ark., 1987].

Hansch'ın tanımladığı analiz metodunun ortaya çıkışından sonra QSAR analizinde farklı yöntemler geliştirilerek kullanılmaya başlanmıştır. Bunlarının birbirinden farkı, analizde kullanılan değişik parametrisasyon veya farklı matematiksel işlemlerdir. Günümüzde de kullanılan geleneksel QSAR analiz yöntemleri şunlardır:

- Hansch analiz metodu,
- Free-Wilson analiz metodu,
- Fujita-Ban analiz metodu,
- Bilineer analiz metodu.

2.5. Tanımlayıcılar

1937 yılında Hammett'in *meta/para* aromatik süstitüentlerin elektronik etkilerini tanımlayan sigma(σ) süstitüent sabiti [Hammett, 1937; Hammett, 1940] ile 1956 yılında Taft'ın süstitüentlerin sterik etkilerini gösteren E_s sabitinin [Taft, 1959] oluşturulmasından bu yana pek çok parametre geliştirilmiştir. Günümüzde 5000' e yakın parametre mevcuttur ve çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır. Bu çalışmada kullanılan CODESSA programı ile 600 civarında tanımlayıcı hesaplanabilmektedir. Bunlar altı ana başlık altında toplanabilir:

A) Yapısal tanımlayıcılar

Bu basit tanımlayıcılar molekülün elektronik yapısını ve geometrisini kullanmaksızın bileşiğin yalnızca moleküler bileşimini yansıtır. Bu tanımlayıcılar şunlardır; Atomların mutlak ve bağıl sayısı, bağların mutlak ve bağıl sayısı, halka sayısı, molekül ağırlığı ve ortalama atom ağırlığı,

B) Topolojik tanımlayıcılar

Topolojik tanımlayıcılar (topolojik indisler) moleküldeki atomların bağlanmasını tanımlar. Bu tanımlayıcılar şunlardır; Wiener indisi, Randic ve Kier&Hall indisleri,

Kier shape indisi, Kier esneklik indisi, Bilgi içeriği indisi (Information content index) ve türevleri .

C) Elektrostatik tanımlayıcılar

Bu tanımlayıcılar molekülün yük dağılımına karşılık gelirler. Moleküldeki kısmi yükler Zefirov tarafından önerilmiş yaklaşım kullanılarak hesaplanır. Bu metot Sanderson'un elektronegatiflik skalasına dayanır. Molekül elektronegatifliğini belirlemek için atomların elektronegatifliklerinin geometrik ortalaması alınır. Bu kısmi yüklerle dayanarak şu elektrostatik tanımlayıcılar hesaplanabilir; moleküldeki minimum ve maksimum kısmi yükler ($q_{\min}$, $q_{\max}$), belirli atom tipleri için minimum ve maksimum kısmi yükler (örneğin, C, O, vb.), Polarite parametresi ($q_{\max}-q_{\min}$) ve minimum ve maksimum kısmi yükleri taşıyan atomlar arasındaki uzaklığın karesiyle bölünerek standartlaştırılmış polarite parametresi.

D) Geometrik tanımlayıcılar

Bu tanımlayıcılar moleküldeki atomların 3 boyutlu koordinatlarını gerektirir. Bu tanımlayıcılar şunlardır; Eylemsizlik momenti, Shadow indisi, Moleküler hacim, Moleküler yüzey alanı, Kütle çekim indisleri.

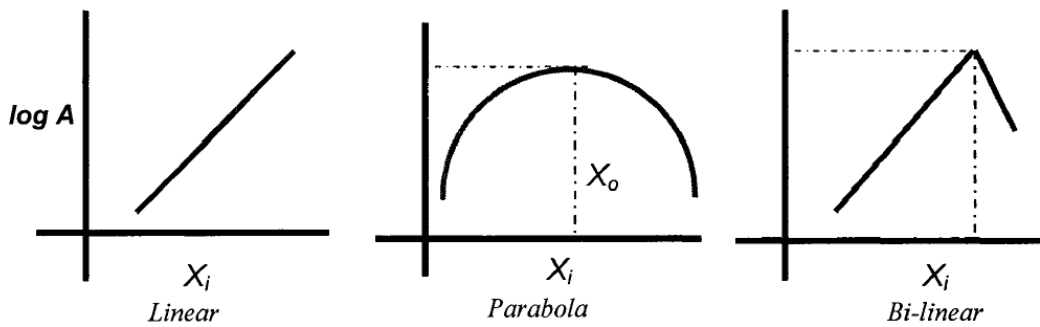
E) Kuantum kimyasal tanımlayıcılar

Sadece kuantum kimyasal tanımlayıcıların kullanıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. Kuantum kimyasal tanımlayıcılar geleneksel tanımlayıcılara önemli bilgiler eklemektedir. a. Yük dağılımı tanımlayıcıları, b. Valans tanımlayıcıları, c. Kuantum mekaniksel enerji tanımlayıcıları, d. Kuantum mekaniksel moleküler dönme-titreşim tanımlayıcıları, e. Kuantum mekaniksel olarak hesaplanmış moleküler solvasyon tanımlayıcıları, f. Kuantum mekaniksel olarak hesaplanmış termodinamik moleküler tanımlayıcılar.

QSAR çalışmalarında regresyon modelleri her zaman farklı sayıda tanımlayıcıdan meydana gelir. Bununla birlikte modelin kullandığı özellik sayısına veya modeli oluşturmak için seçilen tanımlayıcı sayısına bakılmaksızın regresyon metodu seçilmelidir.

2.6. Regresyon Analizi

Regresyon analizi bağımlı değişken ile bir veya daha çok bağımsız değişken arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla kullanılan bir analiz yöntemidir. 2D-QSAR modelleri geliştirmek için bazı lineer ve lineer olmayan istatistiksel analiz yöntemleri günümüzdeki çalışmalarda kullanılmaktadır. Lineer modellere örnek olarak Çoklu Lineer Regresyon (MLR), En İyi Çoklu Lineer Regresyon (BMLR), Heuristik Yöntem (HM), En Küçük Medyan Kareler Yöntemi (LMS) verilebilir. Bazı parabolik ve bilinear modeller MLR yöntemi kullanılarak geliştirilmiştir. Lineer olmayan yaklaşım Yapay Sinir Ağları (ANN) kullanılarak uygulanır. Lineer ve lineer olmayan yaklaşımlar, inhibitörler (ligant/ilaç) ve reseptörler (protein/enzim) arasındaki yapı-aktivite ilişkisini açıklayan parametrelerin en iyi kombinasyonunu seçmeye yardımcı olur.



Şekil 2.6. Biyolojik aktivitenin logaritması ($\log A$) ile fizikokimyasal parametrelerin (X_i) ilişkilendirildiği Lineer, Parabolik ve Bilinear modeller

2.6.1. Lineer regresyon modelleri

Lineer QSAR modelleri soyut parametreleri kullanan Free-Wilson ve Fujita-Ban tarafından tanımlanan modeller kadar kolay olabilir. Modelin eşitliği şu şekildedir:

$$A = \sum a_i I_i + c$$

Burada A ; çalışmadaki her bileşiğin biyolojik aktivitesi, a_i ; her i sübstitüentinin aktiviteye katkısı, I_i ; i sübstitüenti varken 1 yokken 0 değerini alan ikili bir parametre (İndikatör parametresi), c ; Free-Wilson yönteminde serinin ortalama aktivitesi ve Fujita-Ban modelinde yer değiştirmeyen ürünün aktivitesidir. Bu tür modeller sadece türdeş seriler için geçerli ve sadece sübstitüentlerin en uygun kombinasyonunu belirlemek için kullanışlıdır.

2.6.2. Çoklu lineer regresyon (MLR) modelleri

Soyut değer modellerini kullanmak yerine Hansch ve arkadaşları tarafından önerilen metot aşağıdaki parametreleri kullanır ve biraz karmaşık bir yapıdadır. Parametrik model aşağıdaki gibi matematiksel bir denklemle ifade edilir:

$$\log A = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + c$$

Burada $\log A$ biyolojik aktivitenin logaritması, a_i her i sübstitüentinin aktiviteye katkısı ve x_i önemli bir fizikokimyasal parametredir. Bugünlerde hala kullanılan bu tür QSAR eşitliklerinin ilki 45 yıl önce Hammett sabitlerini ve hidrofobisite parametrelerini kullanan Hansch tarafından yayınlanmıştır. Hansch tarafından önerilen Lineer Serbest Enerji İlişkisi metodu ayrıca, yapı-aktivite ilişkileri termodinamik yasalardan türetilmeyen termodinamik terimlerle (ΔG gibi) tanımlandığından beri, “ekstra-termodinamik yaklaşım” olarak adlandırılmıştır. Ana fikir, ΔG değerinin, her biri ligant ve reseptörü arasındaki farklı etkileşim türlerinde dikkate alınan farklı terimlere dönüştürülebileceğidir. Biyolojik aktivitenin bileşiğin yapısının bir fonksiyonu olduğu ve ligant özelliklerinin bazı parametrelerin ortalamalarıyla sayısallaştırılmış olabileceği önerilmiştir.

2.6.3. Parabolik modeller

Biyolojik aktivite ayrıca önem parametresiyle parabolik korelasyon terimleri açısından ifade edilebilir. Maksimum aktivite gösteren optimum noktada belirlenmiş spesifik parametre için bir değer aralığı bulunmaktadır. Kubinyi tarafından

geliştirilmiş model parametre değerinin optimum noktaya kadar artmasıyla biyolojik aktivitenin artacağını öngörmektedir. Parametre değerinin daha da fazla artmasıyla biyolojik aktivite azalır ve Gauss eğrisini oluşturur. Bu model aşağıdaki gibi matematiksel bir denklemlle ifade edilir:

$$\log A = a_1x_1 - a_2x_1^2 + c$$

Eşitlikteki ikinci terim (x_1) yeni bir terim olamamakla birlikte birinci terimin karesidir ve farklı bir katsayı değerine (a_2) sahiptir.

2.6.4. Bilineer modeller

Bilineer model Kubinyi tarafından geliştirilen diğer bir lineer olamayan modeldir ve hidrofobik özelliklerdeki biyolojik aktivitenin çift faz (lineer olarak artan ve azalan) bağımlılığına uygulanabilir. Hem parabolik hem de bilinear modeller deneysel verilerle iyi uyumaktadır ama bilinear modelin gerçek avantajı çoğu iyi lineer eşitliklerle uyumlu olmasıdır. Bu model aşağıdaki gibi matematiksel bir denklemlle ifade edilir:

$$\log A = a_1x_1 - a_2 \log (\beta \times 10^{x_1} + 1) + \dots + a_ix_i + c$$

Günümüzdeki çalışmalarda lineer, parabolik ve bilinear MLR modelleri C-QSAR kullanılarak geliştirilmiştir. MLR modelleri istatistiksel parametreler (korelasyon katsayısı, r , standart sapma, s , ve Cramer'in tanımlandığı şekilde hesaplanan çapraz validasyon r^2 , q^2) doğrulanmıştır. Bütün çaba Hansch tarafından önerilen bileşik sayısı ve tanımlayıcı sayısı arasındaki ideal oran olan ≥ 5 oranına uymak içindir. Öngörülen QSAR'da $r^2 > 0.60$, $q^2 > 0.50$ ve $s \leq 0.30$ şeklindedir. Parantez içindeki veriler %95 güven aralığı içindir. Çoğu MLR modelinde, verilen eşitliğe uymayan 'uç değerler' (veri setinin molekül sayısı) bulunmaktadır. Bu bileşiklerin hesaplanmış aktivite değerleri gözlenen değerle karşılaştırıldığında ya çok yüksek ya da çok düşüktür. Bu MLR modelleri mümkün olan her yerde diğer yeni türetilmiş veya yayınlanmış modellerle karşılaştırılarak doğrulanmıştır.

2.6.5. En iyi çoklu lineer regresyon (BMLR)

En İyi Çoklu Lineer Regresyon yöntemi bir bileşiğin verilen özelliğini iki parametrelili regresyon kullanarak kimyasal yapıyı temsil eden ortogonal ($R^2 < 0.1$) parametre çiftleriyle ilişkilendirir. En yüksek korelasyon katsayısına sahip parametre çiftleri daha yüksek dereceli regresyon işlemi gerçekleştirmek için seçilir. Regresyonda kollinear olmayan parametrelerin eklenmesi birbiri ardına yapılır. Model verilen bir olasılık seviyesinde geliştirilmiş Fisher kriterlerine dayanmaktadır. Fisher kriteri diğer parametrelerin birbiri ardına eklenmesiyle her sınıftaki varyansı minimuma indirirken iki sınıfın ortalaması arasındaki uzaklığı maksimuma çıkarır.

2.6.6. Heuristik model (HM)

Heuristik Model parametrelerin ön-elenmesi yöntemine dayanmaktadır. Test edilen parametreler tek-parametrelili korelasyon modellerinde kullanıldığında azalan korelasyon katsayısı sırasına göre listelenir. Daha sonraki işlem verilen özelliğin (i) geriye kalan parametreler listesindeki en iyi parametreyle ve (ii) geriye kalan parametrelerin her birinin bir sonrakisiyle korelasyonunu kapsamaktadır. Belirleyici değişkenlerden daha az gözlem olduğunda Heuristik ve BMLR gibi regresyon tekniklerinin kullanımı oldukça gereklidir. Bu korelasyon yaklaşımları mümkün olan en iyi parametre kombinasyonuna ulaşan metotta ve katkılarında farklılaşmaktadır. BMLR ve Heuristik modeller CODESSA programı kullanılarak geliştirilmiştir. Bu modeller Fisher istatistiği (F), s^2 ve t testi kullanılarak istatistiksel olarak doğrulanmıştır.

2.6.7. Ön-işleme araçları

Temel Bileşen Analizi (PCA) ve Genetik Algoritma (GA) gibi Ön-işleme Araçları Sinir Ağı (NN) analizi için veriyi kullanmadan önce çok fazla olan parametre sayısını azaltmak için kullanılmaktadır. Bu ‘veri azaltma araçları’ bağımsız parametreleri seçici olarak optimize eder ve NN bağımlı parametre ile ilişki türetir.

A) Temel Bileşen Analizi (PCA)

Temel Bileşen Analizi ilişkili parametrelerin sayısını temel bileşenler olarak adlandırılan ilişkisiz parametrelerin sayısına çeviren bir matematiksel işlem içermektedir. İlk temel bileşen verideki değişkenliği ve bunu izleyen her bileşen ise kalan değişkenliği mümkün olduğunca fazla açıklar. Böylece, PCA veri setinin boyutluluğunu keşfetmeyi veya azaltmayı ve anlamlı yeni temel parametreleri belirlemeyi hedeflemektedir. Bu azaltılmış boyut modeli verideki önemli varyasyonu birkaç eksen içerisinde özetlemektedir. Bu, biyolojik aktiviteyi kontrol eden ve ilaçların geliştirilmiş etkisine benzeyen temel parametreleri belirlemeye yardımcı olur.

B) Genetik Algoritmalar (GA)

Genetik Algoritmalar dayanak noktası doğal seleksiyon ve genetiğin evrimci fikirleri olan uyarlamalı Heuristik araştırma algoritmasıdır. GA, mutasyon ve rekombinasyon (crossover) gibi varyasyonu indükleyen operatörlerin varlığında seçilime uğrayan bireylerin popülasyonunu kullanarak en uygun parametreleri bulmaya yardımcı olur. Bir uygunluk fonksiyonu bireyleri değerlendirmek için kullanılır ve üreme başarısı uygunlukla değişir.

2.6.8. Sinir ağı (NN)

Sinir Ağı, birbirine bağlı nöron gruplarının bilgiyi işlemek için matematiksel model kullandığı bir tekniktir. Bir nöron girdi, gizli katman ve çıktı içeren bir bilgisayar algoritmasıdır. Sinir Ağı sağlanan çalışmaya dayalı test setini öngörür. Sinir Ağı tekniği karmaşık ve belirsiz veriden anlam çıkarma becerisi dikkate değerdir. Sınıflandırma ve numune tanımanın yanı sıra bileşiklerin yapısı ve aktivitesi arasındaki doğrusal olamayan ilişkiyi bulmak için kullanılır. İnsanlar veya basit bilgisayar teknikleri tarafından belirlenmesi çok karmaşık olan numuneleri ayıklamak ve eğilimleri tespit etmek için kullanılabilir.

2.7 Validasyon

Validasyonun kelime anlamı “geçerlilik” tir. Elde edilen model denklemlerin geçerliliğini doğrulamak için kullanılan bazı parametreler şunlardır:

2.7.1. Korelasyon

Kovaryans, X ve Y değişkenleri arasındaki doğrusal ilişkinin yönünün ve büyüklüğünün bir göstergesidir. Bununla birlikte kovaryansın büyüklüğünü ölçüm birimleri etkilemektedir. Bu durum korelasyon katsayısı olarak adlandırılan başka bir ölçütle ortadan kaldırılabilir. Korelasyon katsayısı standart verilerle çalışılırken türetilmiştir. Korelasyon katsayısı (r_{xy}) matematiksel olarak şu şekilde gösterilebilir:

$$r_{xy} = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{(n - 1)s_x s_y}$$

Korelasyon katsayısının hesaplanması için aşağıdaki eşitlik önerilir. Bu eşitlikte s_x ve s_y , X ve Y nin standart sapmasıdır.

$$r_{xy} = \frac{n \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{\sqrt{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2} \sqrt{n \sum y_i^2 - (\sum y_i)^2}}$$

Korelasyon katsayısı, kovaryans gibi iki değişken arasındaki doğrusal bir ilişkinin gücünü ve yönünü gösterir. Eğer X ve Y mükemmel bir şekilde ilişkili ise ve pozitif bir ilişki varsa $r_{xy} = 1$, negatif bir ilişki varsa $r_{xy} = -1$ dir. Eğer $r_{xy} > 0$ ise X ve Y pozitif ilişkili ve bu değer +1’e ne kadar yakınsa aradaki ilişki o kadar güçlüdür. Aynı şekilde, eğer $r_{xy} < 0$ ise X ve Y negatif ilişkili ve bu değer -1’e ne kadar yakınsa aradaki ilişki o kadar güçlüdür.

2.7.2. Varyans

Bir dağılımın dağılma veya değişkenliğini tanımlamak için ölçümler hesaplanırken ortalama değerdeki değerlerin ‘yayılmasına’ ve ‘sapmasına’ bakarız. Bu ‘yayılmayı’

‘ortalamadan ortalama sapma’ gibi bir indeksle ifade edebiliriz. Bununla birlikte, dağılımın yayılması ne olursa olsun ortalamadan sapmaların toplamı 0 ise ‘ortalamadan ortalama sapma’ değeri 0 çıkar. Bu durum sapma değerlerinin karesini alarak ve bunları toplayarak düzeltilebilir. Böylece N gözlemlerinin varyansı ‘sapmaların karelerinin ortalamasıdır’ ve aşağıdaki gibi gösterilir.

$$\sigma^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2$$

Matematiksel olarak varyans standart sapmanın karesidir (s^2). Bununla birlikte varyans yerine standart sapma kullanılır çünkü hesaplanan varyans birimleri verinin kendisindeki gibi aynı birimler olmadığı anlamına gelmez.

2.7.3. Standart sapma

Standart sapma verilerin ‘yayılmasının’ bir göstergesidir. Eğer ortalama, dağılımın merkezi eğilim ölçüsü olarak alınırsa, standart sapma her bir değerin ortalama değerden (ortalamadan sapmaların karelerinin ortalamasının karekökü) ne kadar ‘uzakta’ olduğunu ifade eder. Böylece standart sapma aşağıdaki gibi gösterilir.

$$s = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}$$

QSAR kapsamında düşük standart sapmaya sahip olan tanımlayıcılar regresyon modellemesi için özellikle uygun değildir. Bu gibi tanımlayıcılar modellenmiş olması gereken özellikteki varyansı elde etmek için gerekli olan varyansa sahip değildirler. Sınıflandırma senaryosu için, düşük standart sapmaya sahip tanımlayıcılar sınıfları veya alt sınıfları oldukça iyi elde ederler.

2.7.4. Farklar

Farklar basitce gözlenen değer ile tahmin edilen değer arasındaki farktır.

$$Y_{\text{fark}} = Y - Y_{\text{tahmini}}$$

2.7.5. Fischer testi (F)

Bu test değeri, korelasyon denklemi aracılığı ile elde edilen modelin, ne derecede geçerli olduğunu göstermektedir. Denkleme ait F değeri, F değerleri tablosundaki (hesaplanan serbestlik derecesine göre) değerden daha yüksek olmalıdır. Serbestlik derecesi $SD = n - k - 1$ formülü ile verilir. Burada, n = korelasyon denkleminde yer alan kimyasal bileşiklerin sayısı, k = bu denklemde bulunan bağımsız değişkenlerin sayısıdır. Bu değer ne kadar büyükse, analiz modeline duyulan güven artar. Bu çalışmada $n = 57$, $k = 7$ $SD = 49$ dir. % 95 güven aralığında F testi çizelge değeri $F(7, 49, 0.05) = 2.007$ dir.

2.7.6. Student t testi

Korelasyon denkleminde yer alan parametrelerin regresyon denklemindeki nicel katkılarını gösteren katsayılarının parantez içerisinde gösterilen $\pm$ güvenilirlik aralıklarının tespit edilmesinde belirleyici rol oynamaktadır. Geçerli bir denklemde $\pm$ güvenilirlik aralıkları hiçbir zaman katsayıdan büyük bir değere sahip olmamalıdır.

2.7.7. Çapraz validasyon

Regresyon analizi sonunda elde edilen korelasyon denkleminin doğruluk ve geçerliliğini (validasyon) saptamak için bazı ilave hesaplamalar yapılmalıdır. Modelin bu alanda sağladığı önerme gücünün (predictive power) doğruluk ve geçerliliğinin ölçülmesi için çapraz validasyon (cross-validation) yöntemi uygulanır. Böylece belirlenen modelin, yeni etkin bileşiklerin tasarlanmasında ne oranda doğru ve geçerli bir önerme gücüne sahip olduğu saptanmış olur. Çapraz validasyon yönteminde, ana dosyadaki tüm bileşikler sırasıyla yalnız bir kere dışarıda kalacak şekilde alt gruplar oluşturulur ve hazırlanan yeni alt gruplar üzerinden analiz tekrar

edilir. Bu alt grup bileşikler aracılığıyla yürütülen regresyon işlemi sonucu saptanan korelasyon denklemi üzerinden analiz dışında tutulan (Leave-One-Out (LOO)) ana dosyadaki bileşiklerin biyolojik etki değerleri hesaplanır (Leave-One-Out LOO). R^2_{CV} çapraz validasyon katsayısının karesidir ve değeri 1 e yaklaştıkça modelin önerme gücü artar. Çapraz-validasyon işleminin uygulanması sonucu belirlenen ve modelin önerme gücünü belirten bu değer, regresyon analizi sonucu elde edilen ve modelin uyumunu gösteren korelasyon katsayısı (R^2) değerinden daha küçük olmalıdır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Veri Seti

Tiyazolon türevleri içeren 57 farklı bileşik serisi için deneysel veriler literatürden alınmıştır. Bu bileşikler ve pIC₅₀ değerleri Tablo 3.1 de verilmektedir. Bileşiklerimiz bağlı gruplara göre ikiye ayrılmıştır: sülfonamit grubu içeren tiyazolonlar ve benzaldehit grubu içeren tiyazolonlar. Model denklemleri oluşturmak için bağımlı değişken olarak bileşiklerin IC₅₀ değerleri alınmış ve Gauss dağılımına uyması için logaritmik fonksiyonları kullanılmıştır.

$$pIC_{50} = \log [1/ IC_{50}] = - \log [IC_{50}]$$

3.2. QSAR Analizi

Genel bir QSAR analizi genellikle farklı program paketleri kullanılarak birkaç aşamada gerçekleştirilir. Bu nedenle bir QSAR modelinin geliştirilmesi zaman alıcı bir süreçtir. Bu çalışmada kullanılan CODESSA yazılımı, moleküler yapısal bilgiye dayalı birçok kantitatif tanımlayıcının hesaplanmasına imkan veren gerekli tüm modülleri içermektedir. CODESSA programında kullanılan multilinear regresyon ile yapısal, geometrik, topolojik, elektrostatik, kuantum kimyasal ve termodinamik olmak üzere 400 'den fazla moleküler tanımlayıcı hesaplanabilir. Topolojik, elektronik ve geometrik tanımlayıcılar sırasıyla (i) moleküldeki atomların sayısı, türü ve konnektivitesi, (ii) yapıların elektronik yönleri ve (iii) bileşiğin üç boyutlu yapısı ile ilgili bilgiler içermektedir. Ayrıca, kısmi yüklü yüzey alanı (CPSA) gibi hibrid tanımlayıcılar bir molekülün hem geometrik hem de elektronik yönleri ile ilgili bilgiyi birleştirmektedir. LogP değerleri önemli farmakokinetik parametreler olduğundan dış (eksternal) tanımlayıcılar olarak dahil edilebilir.

Yaptığımız çalışmada kullanılan tanımlayıcıların hepsi teorik olarak hesaplanmıştır, deneysel veriler tanımlayıcı olarak kullanılmamıştır.

3.3. Molekül Modelleme

Optimizasyon işlemi şu şekilde yapılmıştır:

1. HyperChem 7.5 programı kullanılarak bileşikler üç boyutlu olarak çizilmiştir.
2. MM+ kullanılarak ilk optimizasyon yapılmıştır.
3. Hyperchem programının çıktıları Gaussian 03 programında aktarılmış ve PM3 yöntemi ile geometri optimizasyonları yapılmış ve en düşük enerjili geometriler belirlenmiştir.
4. En kararlı geometriler Hatree-Fock ve DFT/B3LYP yöntemleri kullanılarak tekrar optimize edilmiştir. Output çıktıları CODESSA programına aktarılmıştır.

3.4. Regresyon Analizi

QSAR analizinde regresyon işleminin ilk aşaması tanımlayıcı setini kullanarak en iyi denklemi aramaktır. Oluşturulacak denklemin genel formülü aşağıda verilmektedir.

$$A = b_0 + \sum_{i=1}^n b_i D_i$$

Bu formülde, A = pIC₅₀ değeri, b₀= sabit sayı (intersept), b_i= regresyon katsayısı, D_i = tanımlayıcılar, n = tanımlayıcı sayısı'nı göstermektedir.

Bu çalışmada, QSAR eşitliğini oluşturmak için CODESSA programındaki Heuristik ve BMLR yöntemi kullanılmıştır.

3.5. Uygulanan QSAR Analizi

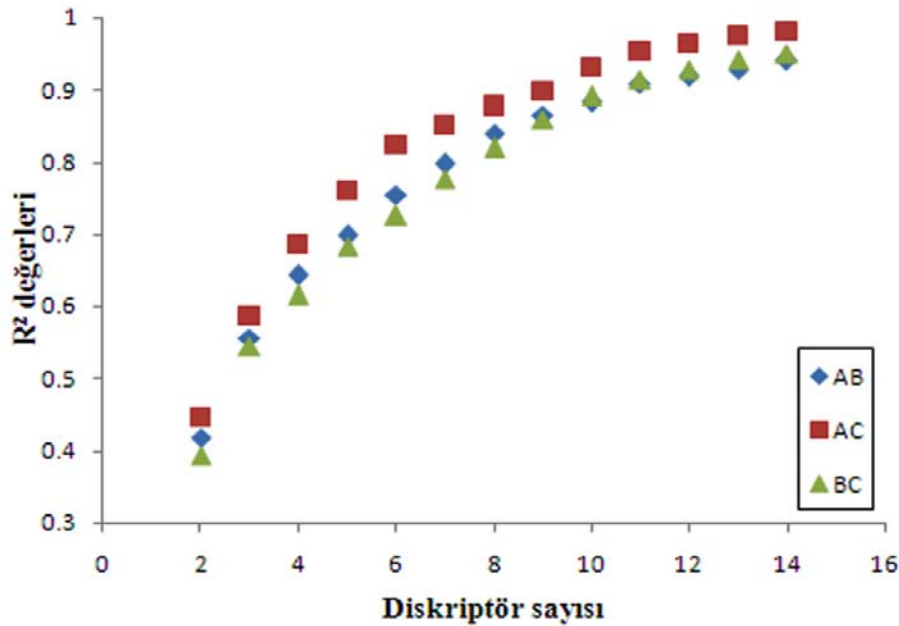
Bu çalışmada, QSAR modeli oluşturmak için uygulanan işlem basamakları şu şekildedir:

1. Bileşik seti her bir alt grup için benzer bir dağılım elde etmek amacıyla 1., 4., 7., vb bileşikler A grubuna 2., 5., 8., vb bileşikler B grubuna ve 3., 6., 9., vb bileşikler C grubuna gelecek şekilde üç alt gruba ayrıldı.

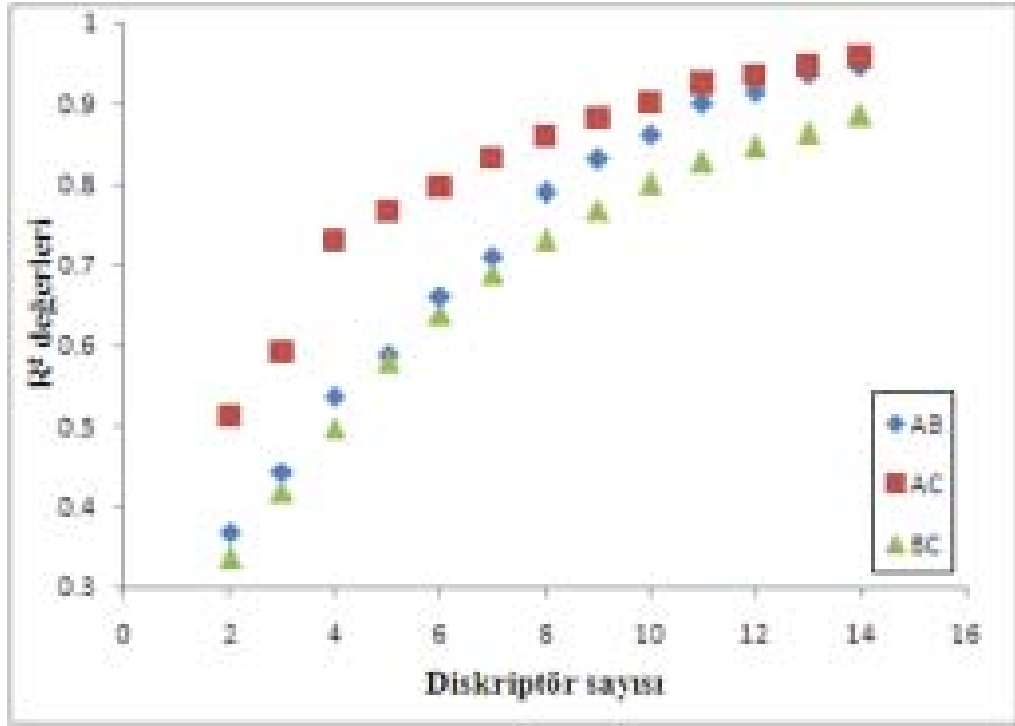
2. Bu alt grupların ikili kombinasyonları kullanılarak yeni alt gruplar (A+B, A+C ve B+C) oluşturuldu.
3. Oluşturulan bu alt gruplara Heuristic ve BMLR yöntemleri uygulanarak QSAR analizi yapıldı.
4. Bu alt grupların ikili kombinasyonun dışında kalan grubu (sırasıyla C, B ve A) dış validasyon işlemi için kullanıldı.
5. Üçüncü basamakta elde edilen model denklemlerin tanımlayıcıları kullanılarak (toplam 18 tane) tüm bileşiklere ait genel QSAR model denklemi oluşturuldu.
6. Genel modelin geçerliliğini ölçmek için iç validasyon işlemi uygulandı.

3.6. Kırılma Noktası (Breaking Point) Tayini

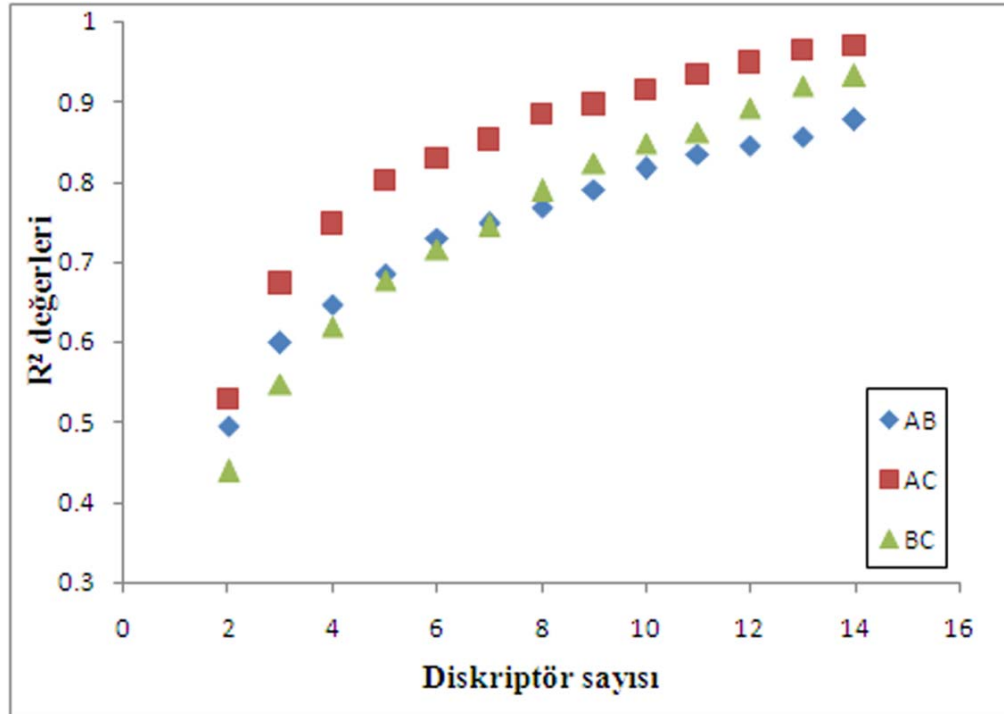
QSAR hesaplamalarına başlamadan önce kullanılması gereken tanımlayıcı sayısını belirlemek gerekir. Bunun için tanımlayıcı sayısı ve regresyon katsayısının karesi grafiğe geçirilir ve kırılma noktası tayin edilir [Katritzky ve ark., 2006]. Şekil 3.1, 3.2 ve 3.3’ te kırılma noktası grafikleri verilmektedir. Kırılma noktası her yöntem için yaklaşık 7 civarında gözlenmiştir ve regresyon analizinde 7 tane tanımlayıcının kullanılmasına karar verilmiştir.



Şekil 3.1. PM3 yöntemi için elde edilen Kırılma Noktası grafiği

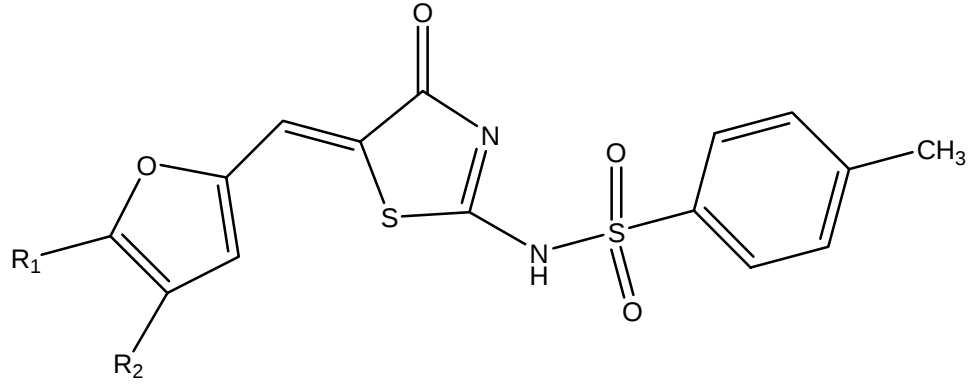


Şekil 3.2. HF/3-21G(d,p) yöntemi için elde edilen Kırılma Noktası grafiği



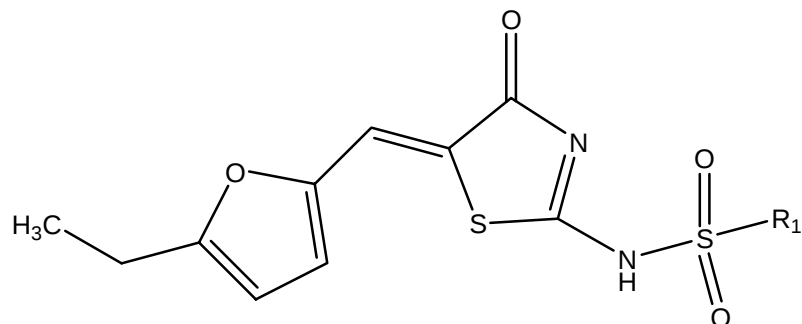
Şekil 3.3. DFT/B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi için elde edilen Kırılma Noktası grafiği

Çizelge 3.1. QSAR hesaplamalarında kullanılan tiyazolon türevi bileşikler ve pIC_{50} değerleri



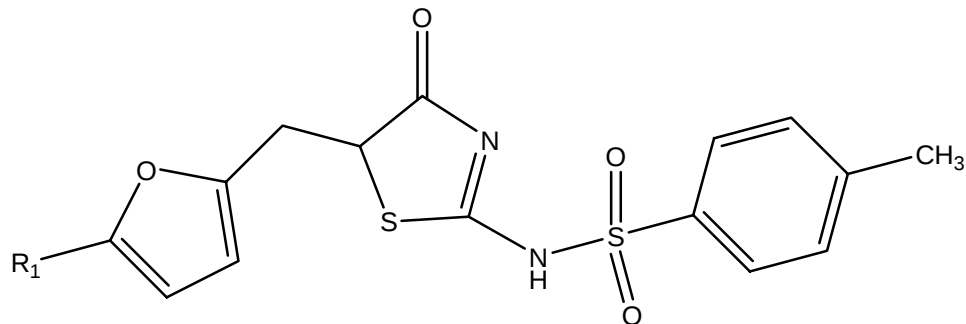
Bileşik	R ₁	R ₂	pIC_{50}
1	-CH ₃	-H	-1.04
2	-H	-H	-1.04
3	-I	-H	-0.45
4	-Br	-H	-0.43
5	-CH ₂ CH ₃	-H	-0.15
6	-C ₆ H ₅	-H	-0.74
7	-CH ₃	-CH ₃	-0.51

Çizelge 3.1. (Devam) QSAR hesaplamalarında kullanılan tiyazolon türevi bileşikler ve pIC_{50} değerleri



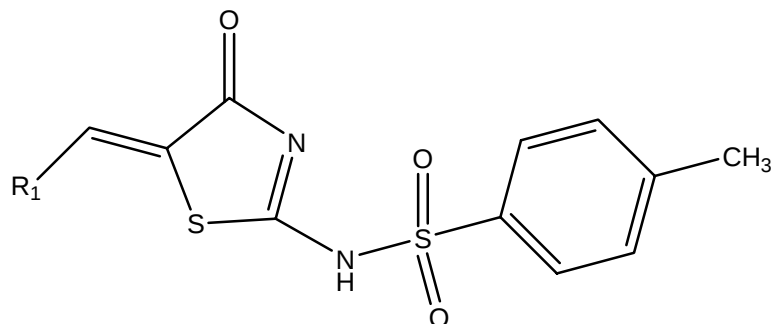
Bileşik	R ₁	pIC_{50}
8		-0.51
9		-0.51
10		-0.90
11		-1.26
12		-1.04
13		-1.53

Çizelge 3.1. (Devam) QSAR hesaplamalarında kullanılan tiyazolon türevi bileşikler ve pIC_{50} değerleri



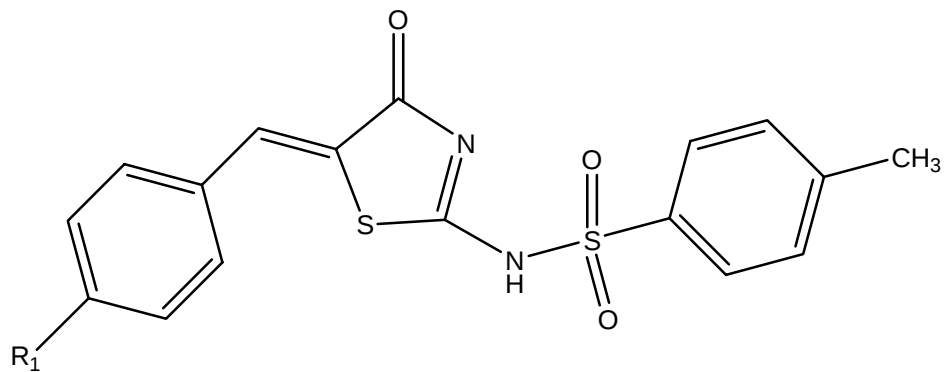
Bileşik	R ₁	pIC ₅₀
14	-H	-1.87
15	-I	-1.18
16	-Br	-1.60
17	-CH ₂ CH ₃	-0.86

Çizelge 3.1. (Devam) QSAR hesaplamalarında kullanılan tiyazolon türevi bileşikler ve pIC_{50} değerleri



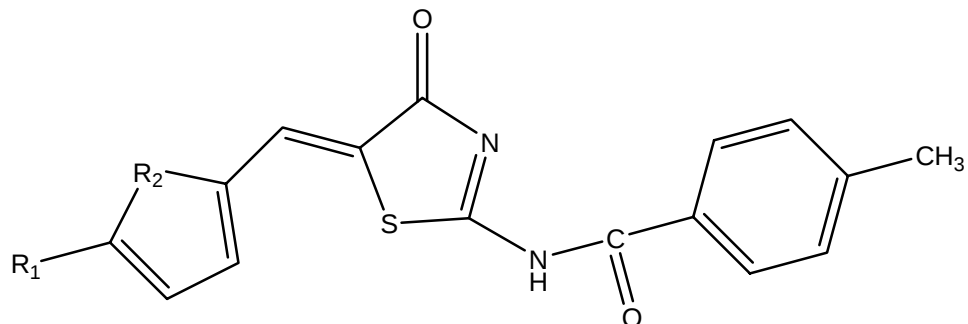
Bileşik	R ₁	pIC_{50}
18		-0.70
19		-1.08
20		-1.00
21		-1.15
22		-0.62
29		0.22

Çizelge 3.1. (Devam) QSAR hesaplamalarında kullanılan tiyazolon türevi bileşikler ve pIC₅₀ değerleri



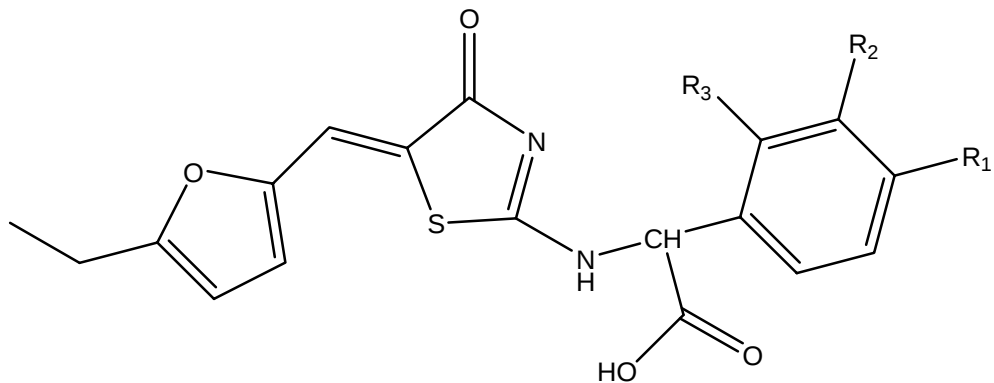
Bileşik	R ₁	pIC ₅₀
23		-1.51
24		-0.69
25		-1.00
26		-0.15
27		-0.15
28		-1.08

Çizelge 3.1. (Devam) QSAR hesaplamalarında kullanılan tiyazolon türevi bileşikler ve pIC₅₀ değerleri



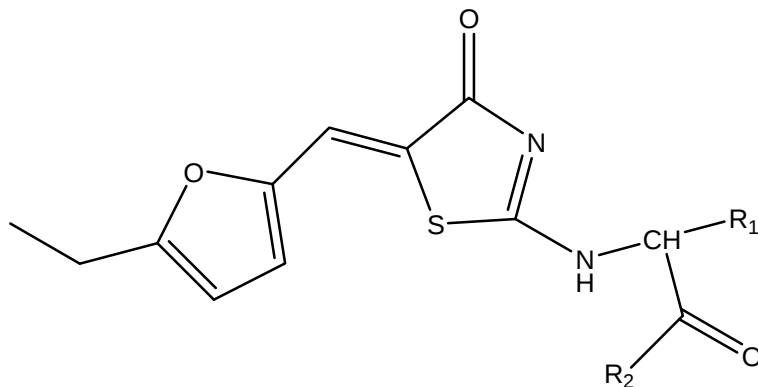
Bileşik	R ₁	R ₂	pIC ₅₀
30	-CH ₃	O	-1.20
31	-CH ₂ CH ₃	O	-1.11
32		O	-1.64
33		O	-1.04
34	-H	S	-1.52

Çizelge 3.1. (Devam) QSAR hesaplamalarında kullanılan tiyazolon türevi bileşikler ve pIC₅₀ değerleri



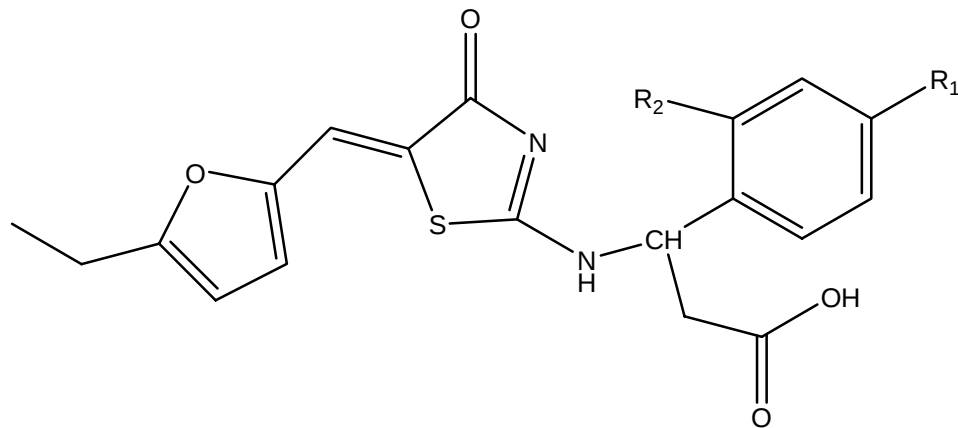
Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	pIC ₅₀
35	-F	-H	-H	-0.48
36	-Br	-H	-H	-0.78
37	-Cl	-H	-Cl	-0.88
38	-CF ₃	-H	-H	-1.32
40	-CH ₃	-H	-H	-1.04
42	-H	-H	-H	-1.74
43	-F	-Cl	-H	-1.38
45	-CH ₃	-H	-CH ₃	-1.08
46	-OH	-H	-H	-1.63
47	-Cl	-H	-Cl	-0.74

Çizelge 3.1. (Devam) QSAR hesaplamalarında kullanılan tiyazolon türevi bileşikler ve pIC₅₀ değerleri



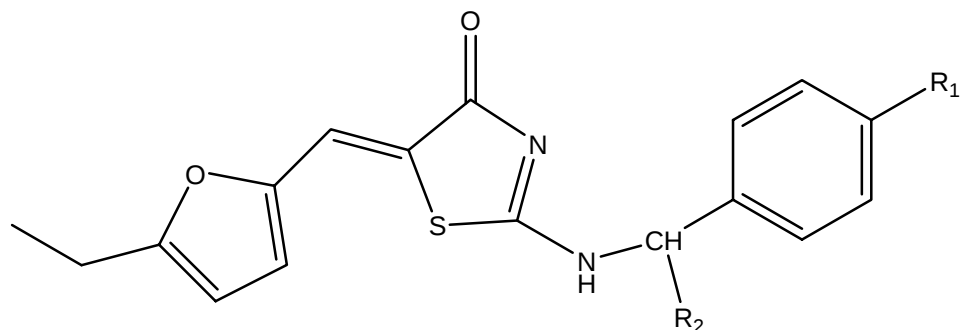
Bileşik	R ₁	R ₂	pIC ₅₀
39		-OH	-1.15
41		-OH	-1.40
44		-OH	-1.83
53		-NH ₂	-1.20

Çizelge 3.1. (Devam) QSAR hesaplamalarında kullanılan tiyazolon türevi bileşikler ve pIC₅₀ değerleri



Bileşik	R ₁	R ₂	pIC ₅₀
48	-F	-H	-1.64
49	-Br	-H	-1.22
50	-Cl	-Cl	-0.93
51	-CH ₃	-H	-1.43
52	-H	-H	-1.78

Çizelge 3.1. (Devam) QSAR hesaplamalarında kullanılan tiyazolon türevi bileşikler ve pIC_{50} değerleri



Bileşik	R ₁	R ₂	pIC_{50}
54	-H		-1.28
55	-CH ₃		-1.15
56	-F		-0.99
57	-F		-1.38

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bileşikler Bölüm 3.5 de anlatıldığı gibi mümkün olduğu kadar homojen bir dağılım oluşturmak için A, B, C şeklinde 3 gruba ayrılmıştır. Sonra bu gruplar ikiye ikiye birleştirilerek AB, AC ve BC alt grupları oluşturulmuştur. Bu üç alt grup için HM ve BMLR yöntemleri kullanılarak 7-tanımlayıcı model denklemler oluşturulmuştur. Geride kalan 3. grup test seti -sırasıyla C, B ve A- dış validasyon uygulamasında kullanılmıştır.

4.1. DFT/B3LYP/6-31G(d,p) İle Oluşturulan QSAR Modelleri

6-31G(d,p) temel seti iyot atomu için mevcut olmadığından bileşiklerin DFT/B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile optimizasyonunda ve QSAR denklemlerinin oluşturulmasında iyot atomu içeren 3 ve 15 nolu bileşikler dâhil edilmemiştir. Alt gruplardaki bileşik sayısı, AB (n= 37), AC (n=38) ve BC (n=37) dir. Bu alt gruplar için HM ve B3LYP yöntemi kullanılarak oluşturulan 7-tanımlayıcı model denklemler Çizelge 4.1. ve 4.2. de verilmektedir. Çizelgelerdeki X ve ΔX , sırasıyla, regresyon katsayısı değerlerini ve standart sapma değerlerini temsil etmektedir. t testi değerleri tanımlayıcıların model denklemlerdeki önemini gösterir, t testinin mutlak değeri arttıkça tanımlayıcıların önemi de artmaktadır.

Model denklemlerde yer alan tanımlayıcılar arasında bir korelasyonun olup olmadığını anlamak için interkorelasyon matrisi oluşturulmuştur. İki tanımlayıcı arasında korelasyon katsayısının düşük olması, bu iki tanımlayıcının birbirinden bağımsız olduğunu gösterir. Kabul edilebilir korelasyon katsayısı 0,5 den küçük olmalıdır. Tez kapsamında elde edilen model denklemlerde yer alan tanımlayıcıların interkorelasyon matrisi EKLER kısmında verilmektedir.

QSAR denklemlerinin geçerliliğini test etmek için “dış validasyon” uygulanmıştır. Bunun için, örneğin AB alt grubu için oluşturulan QSAR modelini kullanarak C test setindeki bileşiklerin pIC_{50} değerleri hesaplanmıştır. Sonra, hesaplanan (veya öngörülmüş olan) pIC_{50} değerleri ile test setinin denel pIC_{50} değerleri arasında grafik çizilmiştir. Bu grafikten elde edilen doğrunun R^2 değeri ne kadar büyükse, model denklem o kadar anlamlıdır.

4.1.1. Alt grupların QSAR modelleri (HM ile)

B3LYP/6-31G(d,p) metodu ve HM yöntemi ile elde edilen model denklemler Çizelge 4.1. de, bunlara ait interkorelasyon matrisi Ek-1 de verilmektedir. Alıştırma setindeki AB, AC ve BC alt gruplarının model denklemleri kullanılarak öngörülen pIC_{50} değerleri ile denel pIC_{50} değerleri arasında çizilen grafik Şekil 4.1. a, test setlerindeki C, B ve A gruplarının öngörülen pIC_{50} değerleri ile denel pIC_{50} değerleri arasında çizilen grafikler Şekil 4.1. b de verilmektedir.

Ek-1 de görüldüğü gibi tanımlayıcılar arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır, yani tanımlayıcılar birbirinden bağımsızdır. Model denklemlerde yer alan ortak tanımlayıcılardan *HACA-2* kuantum kimyasal, *ZX İzdüşümü* ise geometrik tanımlayıcıdır. Alt grupların alıştırma setlerinin (training sets) R^2 değerleri ($R^2 = 0,73-0,85$) arasında, test setlerinin R^2 değerleri ise ($R^2 = 0,14-0,31$) arasında değişmektedir. Alıştırma setinin R^2 değerleri yüksek olmasına rağmen test setine uygulandığında model denklemlerin önerme gücünün düşük olduğu görülmüştür.

4.1.2. Alt grupların QSAR modelleri (BMLR ile)

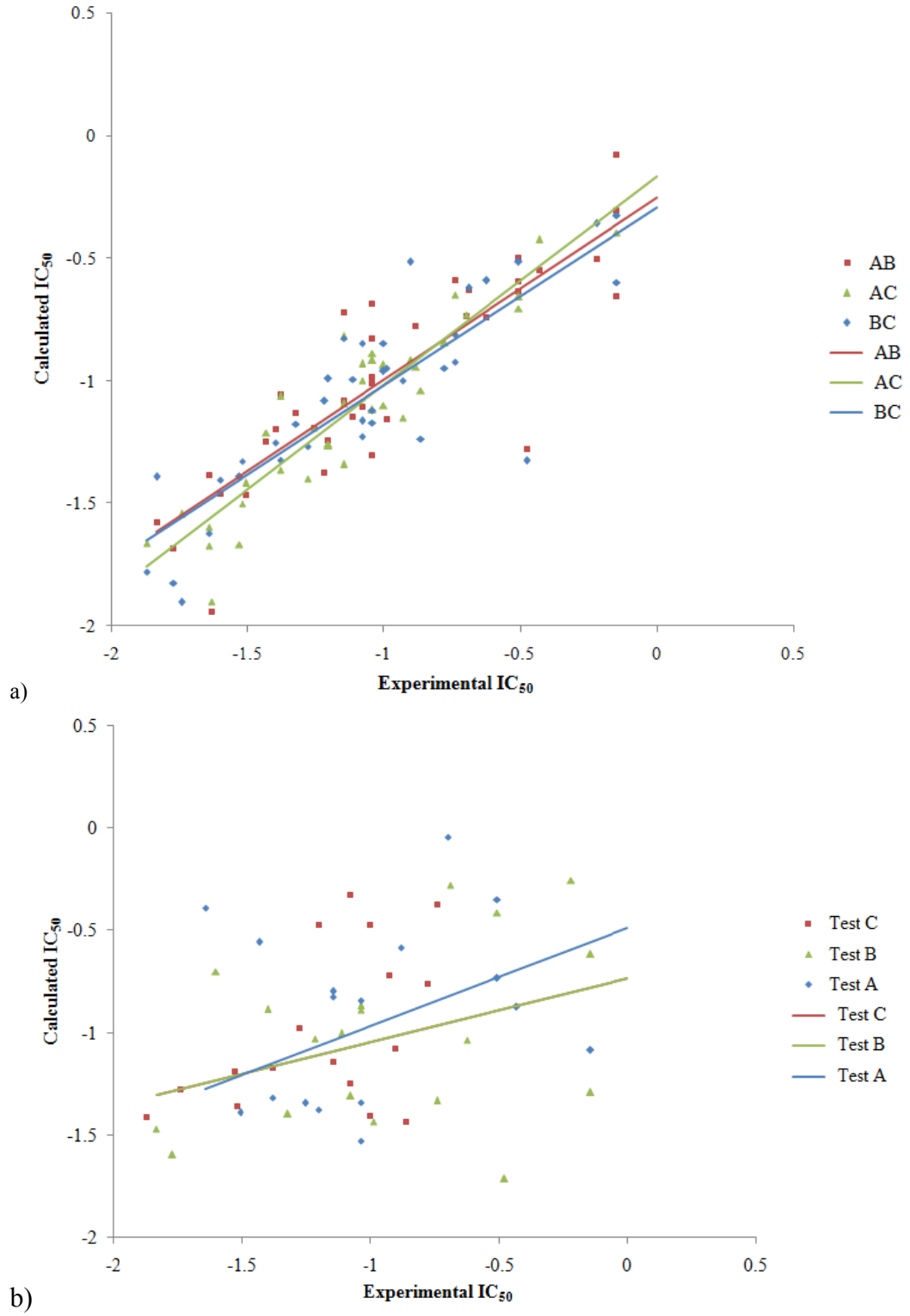
B3LYP/6-31G(d,p) metodu ve *BMLR* yöntemi ile elde edilen model denklemler Çizelge 4.2. de, bunlara ait interkorelasyon matrisi Ek-2 de verilmektedir. Alıştırma setinden elde edilen model denklemleri kullanılarak öngörülen pIC_{50} değerleri ile denel pIC_{50} değerleri arasında çizilen grafik Şekil 4.2. a, test setlerindeki gruplar için öngörülen pIC_{50} değerleri ile denel pIC_{50} değerleri arasında çizilen grafikler Şekil 4.2. b de verilmektedir.

Çizelge 4.2. de görüldüğü gibi *BMLR* yöntemi ile elde edilen denklemlerde *HACA-2* ve *ZX İzdüşümü* her üç model denklemde de yer almaktadır. Alt grupların alıştırma setlerinin (training sets) R^2 değerleri ($R^2 = 0,76-0,85$) arasında, test setlerinin R^2 değerleri ise ($R^2 = 0,15-0,42$) arasında değişmektedir. Bu model denklemler de test setinde istenilen başarıyı gösterememiştir.

HM ile *BMLR* yöntemleri kıyaslandığında *BLMR* yönteminden elde edilen model denklemlerin R^2 değerleri ve önerme güçlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.1. AB, AC ve BC alt gruplarının QSAR modelleri (HM ile)

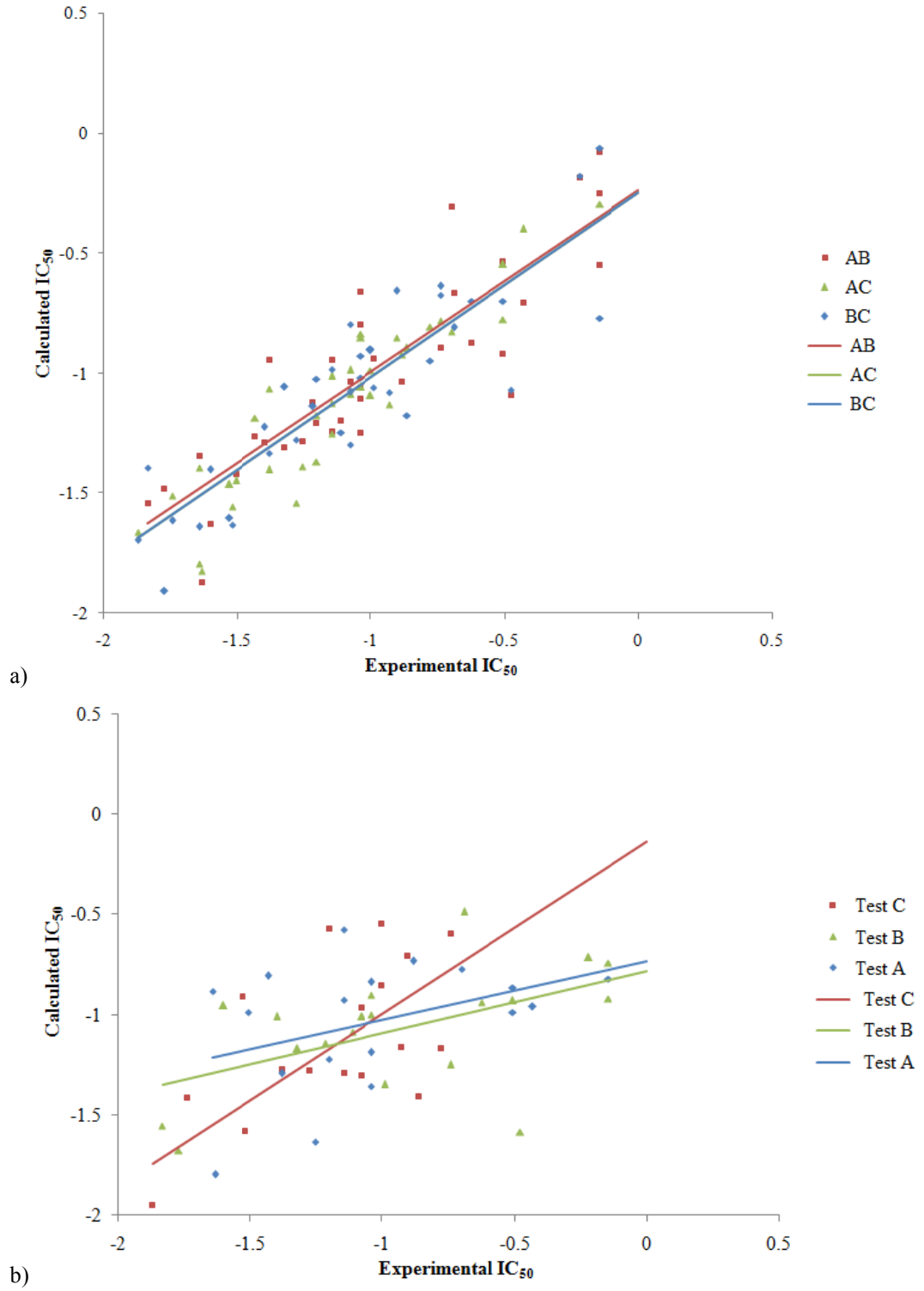
Altgruplar	No	X	$\pm \Delta X$	t-test	Tanımlayıcılar
AB seti	0	266,31	108,27	2,4597	Sabit sayı
$R^2= 0,7445$	1	-177,80	31,017	-5,7322	HACA-2
$R^2_{cv}=0,6106$	2	0,023032	0,0058367	3,9460	ZX İzdüşümü
$F= 12,07$	3	-49,328	13,202	-3,7364	H atomunun ortalama değeri
$s^2= 0,0711$	4	6,9936	2,2963	3,0456	O atomu için minimum kısmi yük
	5	647,35	265,19	2,4411	N atomunun min. nükleofilik reaks. indeksi
	6	8,1972	3,7006	2,2151	FPSA-3 (PPSA-3/TMSA)
	7	-223,14	103,89	-2,1478	C atomunun min. Net atomik yükü
C Test seti	$R^2= 0,3091$				
AC seti	0	-2,7757	0,69120	-4,0158	Sabit sayı
$R^2= 0,8488$	1	-13,182	2,0638	-6,3874	HACA-2
$R^2_{cv}=0,7409$	2	0,021272	0,0040788	5,2153	ZX İzdüşümü
$F= 22,46$	3	0,29761	0,070824	4,2021	Relatif moleküler ağırlık
$s^2= 0,0292$	4	717,50	190,23	3,7718	N atomunun min. nükleofilik reaks. indeksi
	5	0,071853	0,019345	3,7143	H-verici bölgelerin sayısı
	6	9,0518	2,5737	3,5171	N atomu için minimum kısmi yük
	7	-1,1056	0,37700	-2,9325	Ortalama bilgi içeriği (derece 0)
B Test Seti	$R^2= 0,1370$				
BC seti	0	7,9761	2,7121	2,9409	Sabit sayı
$R^2= 0,7261$	1	-6,3189	1,2588	-5,0199	ZX İzdüşümü
$R^2_{cv}=0,5882$	2	135,50	42,162	3,2139	O atomunun maks. nükleofilik reaks. indeksi
$F= 10,98$	3	-4,7526	1,5030	-3,1620	Polarite parametresi (Qmax-Qmin)
$s^2= 0,0699$	4	0,00030748	0,00010535	2,9187	PPSA-2 Toplam yük ağırlıklı PPSA
	5	-52,546	24,357	-2,1573	HACA-2
	6	50,481	23,930	2,1095	C atomunun minimum bağ derecesi
	7	-1,5881	1,9420	-0,8178	RNCG Relatif negatif yük
A Test Seti	$R^2= 0,1466$				



Şekil 4.1. B3LYP ve HM ile (a) alıştırma seti için öngörülen-denel pIC_{50} değerlerinin grafiği (b) test seti için öngörülen-denel pIC_{50} değerlerinin grafiği

Çizelge 4.2. AB, AC ve BC alt gruplarının QSAR modelleri (BMLR ile)

Altgrup	No	X	$\pm \Delta X$	t-test	Tanımlayıcılar
AB seti	0	-0,38293	0,055079	-0,6952	Sabit sayı
$R^2= 0,7575$	1	0,035972	0,0067589	5,3221	ZX izdüşümü
$R^2_{cv}= 0,6520$	2	-0,14533	0,034039	-4,2694	HACA-2
$F= 12,94$	3	-5,2049	1,4383	-3,6189	Polarite parametrsi (Qmax-Qmin)
$s^2= 0,0675$	4	-76,624	24,294	-3,1541	N atomunun ort. elektrofilik reaks. indeksi
	5	-0,23066	0,0772	-2,9878	MLOGP
	6	-0,19669	0,082528	-2,3833	H-verici bölgelerin sayısı
	7	5058,1	2286,1	2,2126	C atomunun min. elektrofilik reaks. indeksi
C Test seti	$R^2= 0,4173$				
AC seti	0	-6,4875	1,1418	-5,6817	Sabit sayı
$R^2=0,8543$	1	1515,6	205,42	7,3781	N atomunun min. nükleofilik reaks. indeksi
$R^2_{cv}= 0,7751$	2	0,012435	0,0017350	7,1672	Moleküler ağırlık
$F=23,46$	3	-0,022842	0,0033720	-6,7739	HACA-2
$s^2=0,0281$	4	3,4164	0,83084	4,1119	FHBSA Kesirli HBSA
	5	-80,721	0,20154	-4,0052	N atomunun ort. nükleofilik reaks. indeksi
	6	0,00030013	0,00010729	2,7974	WNSA-2 (PNSA2*TMSA/1000) [QC]
	7	-1,6624	0,69556	-2,3901	ZX İz düşümü
B Test seti	$R^2= 0,2711$				
BC seti	0	7,7194	1,5667	4,9273	Sabit sayı
$R^2=0,7700$	1	1,2085	0,21563	5,6044	HOMO energy
$R^2_{cv}= 0,6625$	2	-15,919	3,2708	-4,8670	HACA-2
$F= 13,87$	3	8,2830	1,8129	4,5689	Minimum kısmi yük (Qmin)
$s^2= 0,0587$	4	-26,308	7,2455	-3,6310	O atomu için min. 1-elektron reaks. indeksi
	5	-6,4465	2,3309	-2,7657	Moleküler hacim / XYZ Kutusu
	6	-0,44431	0,17092	-2,5994	HOMO-1 enerjisi
	7	-2,7048	1,1302	-2,3932	ZX İz düşümü
A Test seti	$R^2= 0,1545$				



Şekil 4.2. B3LYP ve BMLR ile (a) alıştırma seti için öngörülen-denel pIC_{50} değerlerinin grafiği (b) test seti için öngörülen-denel pIC_{50} değerlerinin grafiği

4.1.3. DFT/B3LYP/6-31G(d,p) ile elde edilen genel QSAR modelleri

Alt gruplardan elde ettiğimiz model denklemlerin R^2 değerleri alıştırma seti için yüksek olmasına rağmen test setine uygulandığında istenilen ölçüde yüksek değildir. Bu nedenle model denklemlerde yer alan toplam 18 tanımlayıcı ile genel bir QSAR model denkleminin oluşturulmasına karar verilmiştir. Diğer bir değişle, önce altgrup uygulaması ile toplam 423 tane olan tanımlayıcı sayısı 18 e indirilmiş, sonra bu 18 tanımlayıcı kullanılarak genel QSAR denklemleri oluşturulmuştur (Çizelge 4.4.) Görüldüğü gibi BMLR yöntemi ile elde edilen model denklemin R^2 değeri ve önerme gücü diğerinden daha yüksektir. A, B, C alt gruplarını kullanarak dış validasyon uyguladığımızda elde edilen denklemlerin R^2 değerleri kabul edilebilir ($< 0,6$) değerdedir.

BMLR yöntemi ile elde edilen genel denklemde yer alan tanımlayıcılar önem derecesine göre şöyledir: HACA-2, ZX İzdüşümü, N atomunun minimum nükleofilik reaksiyon indeksi, Average valency of a H atomunun ortalama değeri, Polarite parametresi, XY İzdüşümü, C atomunun minimum ($>0,1$) bağ derecesi.

En önemli parametre olan HACA-2 (**H**ydrogen **A**ceptor **C**harge **A**rea) kuantum kimyasal tanımlayıcıdır. Eşitliği aşağıda verilmektedir:

$$HACA2 = \sum_A \frac{q_A \sqrt{S_A}}{\sqrt{S_{tot}}} \quad A \in X_{H-acceptor}$$

Burada,

S_A – H bağı akseptör atomlarının yüzey alanı

q_A – H bağı akseptör atomu üzerindeki kısmi yük,

S_{tot} – toplam moleküler yüzey alanı

Bu tanımlayıcı, hidrojen bağı akseptör kapasitesi ve negatif yük dağılımı ile ilgilidir. Regresyon katsayısı eksi işaretli olduğu için, hidrojen bağı akseptör kapasitesi ve negatif yük dağılımı azaldıkça aktivite artmalıdır. Çizelge 3.1 e baktığımızda molekül üzerinde eksi yükü azaltacak etil gibi sübstituentler bulundukça aktivitenin arttığı görülmektedir. Örnek olarak; aktivitesi en düşük olan bileşiğin (14) HACA-2 değeri 151,62 iken aktivitesi en yüksek olan bileşiğin (29) HACA-2 değeri 127,37 ‘dir.

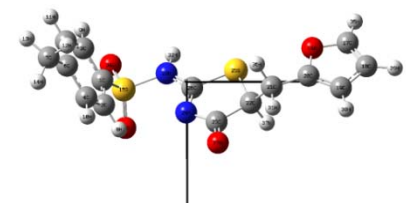
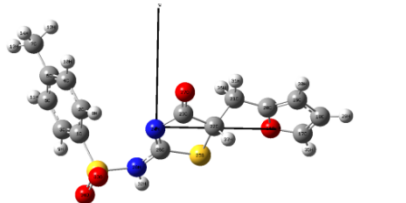
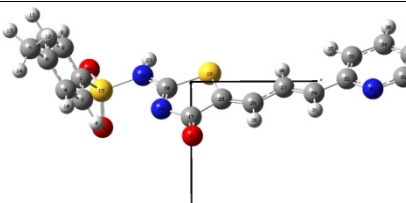
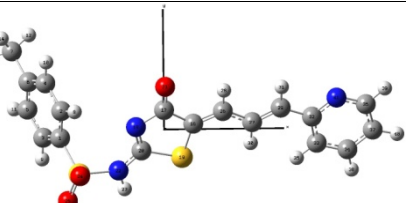
Shadow indisleri geometrik tanımlayıcılardır. Geometrik tanımlayıcılar molekülün geometrik şekli, büyüklüğü, yani molekül hacmi ve moleküler yüzey alanı ile ilgilidir. Topolojik tanımlayıcılardan farkı molekülün üç boyutlu yapısı ile ilgili olmasıdır. Shadow indisleri, bir seri moleküler yüzey alanı projeksiyonudur. Molekülün XY, YZ ve XZ düzlemleri üzerine projeksiyonu ile bu düzlemler üzerindeki gölge alanları oluşturulur. Molekülün şekli protein ile etkileşimde önemli bir faktördür [Hu ve ark., 2009]. Model denklemimizde yer alan en aktif (29) ve en inaktif (14) numaralı bileşiklerin ZX ve XY Shadow indislerinin şekilleri Çizelge 4.3. te verilmektedir. Regresyon katsayısı değerlerine bakıldığında ZX İzdüşümü indisinin katsayısı pozitif, XY indisinin katsayısı ise negatiftir. Buna göre molekülün ZX izdüşümü büyüdükçe, XY izdüşümü küçüldükçe aktivite artmalıdır. Çizelge 4.3. te görüldüğü gibi 29 nolu bileşiğin ZX indisinin değeri daha büyük, XY indisinin değeri ise daha küçüktür. Özetle, molekül ince uzun bir geometriye sahip oldukça aktivite artacaktır. Bileşiklerin reseptör ile etkileşiminde molekülün şeklinin önemli olduğu görülmektedir.

Üçüncü önemli tanımlayıcı olan “N atomunun minimum nükleofilik reaksiyon indeksi” nin genel formülü aşağıda verilmektedir.

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

Bu tanımlayıcı, tiyazolon grubunda bulunan N atomunun nükleofilik özelliğinin aktivitede önemli bir rol oynadığını ve korelasyon katsayısının pozitif oluşu nedeniyle nükleofilik gücünün arttıkça aktivitenin artacağını gösterir.

Çizelge 4.3. ZX ve XY Shadow İndisleri

	ZX	XY
14	 79.26	 102.98
29	 108.12	 81.48

Çizelge 4.4. DFT/B3LYP/6-31G(d,p) ile elde edilen genel QSAR modelleri

	No	X	$\pm \Delta X$	t-test	Tanımlayıcılar
HM ile	0	162,01	87,724	1,8468	Sabit sayı
$R^2=0,6594$	1	-131,45	22,509	-5,8400	HACA-2 [QC]
$R^2_{cv}=0,5513$	2	0,022183	0,0050031	4,4339	ZX İzdüşümü
$F=13,00$	3	802,75	243,52	3,2965	N atomunun min. Nükleofilik reaksi. indeksi
$s^2=0,0768$	4	-28,527	9,5722	-2,9802	H atomunun ortalama değeri
	5	4,1760	1,9380	2,1548	O atomu için minimum kısmi yük
	6	-138,08	83,999	-1,6438	C atomu için min. Net atomik yük
	7	-4,3562	3,0860	-1,4116	XY İzdüşümü
Test setleri					
A	$R^2 = 0,7211$, RMSE = 0,2283				
B	$R^2 = 0,7034$, RMSE = 0,2956				
C	$R^2 = 0,4995$, RMSE = 0,2642				
BMLR ile					
$R^2=0,6679$	0	22,467	8,6824	2,5876	Sabit sayı
$R^2_{cv}=0,5658$	1	-113,60	17,680	-6,4255	HACA-2 [QC]
$F=13,50$	2	926,52	219,96	4,2122	ZX İzdüşümü
$s^2=0,0749$	3	0,020168	0,0048454	4,1623	N atomunun min. Nükleofilik reaksi. indeksi
	4	-3,3476	1,2229	-2,7375	H atomunun ortalama değeri
	5	-20,706	8,3501	-2,4798	Polarite parametresi (Qmax-Qmin)
	6	-1,7483	1,0136	-1,7248	XY İzdüşümü
	7	35,167	22,086	1,5923	C atomunun minimum (>0.1) bağ derecesi
Test setleri					
A	$R^2 = 0,8054$, RMSE = 0,1931				
B	$R^2 = 0,7137$, RMSE = 0,2975				
C	$R^2 = 0,6121$, RMSE = 0,2260				

Valans (değerlik) ile ilgili tanımlayıcılar moleküller arası bağ etkileşimleri ve molekülün kararlılığı ile ilgilidir. Dördüncü sıradaki tanımlayıcı olan “H atomunun ortalama değeri” H atomunun ortalama valansının azaldıkça, hidrojen bağı oluşumunun artacağı anlamına gelir [Katrizky ve ark., 1994]. Sonraki elektrostatik tanımlayıcı olan “Polarite parametresi”, molekülün polaritesi azaldıkça aktivitenin artacağını öngörür. Bu sonuç yük dağılımı azaldıkça aktivitenin artacağını öngören HACA2 ile paralellik gösterir. En son tanımlayıcı olan “C atomunun minimum (>0,1) bağ derecesi” valans ile ilgili tanımlayıcıdır, ilaç-enzim etkileşimlerinde C atomunun katkısı olduğunu ve molekülün konformasyon esnekliği arttıkça aktivitenin artacağını öngörür.

BMLR ve HM yöntemi ile elde edilen model denklemlerde beş tanımlayıcı ortaktır. Önemli olan tanımlayıcıların farklı oluşu değil, benzer sonuca ulaşmasıdır. HM genel model denkleminde yer alan “O atomu için minimum kısmi yük” farklı olarak tiazolon grubundaki O atomunun da önemli bir katkısı olduğunu öngörür. Buna karşılık “C atomu için minimum net atomik yük” yüklü kısmi yüzey alanı ile ilgili tanımlayıcıdır ve C atomu üzerindeki yük azaldıkça aktivitenin artacağını öngörür. Bu öngörü, HACA2 ve polarite parametresi ile benzerlik gösterir.

4.1.4. Bileşik sınıfları için QSAR modelleri

Bileşiklerimizde genel olarak sülfonamit (1-29) ve benzoik asit (30-57) olmak üzere iki farklı sübstitüentin yer aldığı gözlenmiştir. Bu iki grup için QSAR analizi BMLR yöntemi ve 18 tanımlayıcı kullanılarak tekrar yapılmıştır. Elde edilen bu model denklemler Çizelge 4.5 te verilmektedir. Genel QSAR denkleminde yer alan tanımlayıcılar ile ikinci grubun (30-57) tanımlayıcıları tamamen aynıdır sadece önem dereceleri farklılık göstermektedir. Buna karşılık birinci grup için (1-29) tanımlayıcılar farklılık göstermiştir. Sülfonamit grubu içeren bileşiklerde “O atomu için kısmi yük” ve “O atomunun maksimum nükleofilik reaksiyon indeksi” gibi tanımlayıcıların yer alması, tiyazolon üzerindeki O atomunun aktiviteye önemli ölçüde katkıda bulunduğunu öngörür.

Çizelge 4.5. Bileşik sınıfları için elde edilen QSAR modelleri

	No	X	$\pm \Delta X$	t-test	Tanımlayıcılar
BMLR					
1-29	0	1,6889	0,87682	1,9262	Sabit sayı
$R^2=0,8119$	1	-30,537	4,2784	-7,1374	HACA-2
$R^2_{cv}=0,7005$	2	9,2302	1,5797	5,8431	O atomu için kısmi yük
$F=18,13$	3	19,645	3,6217	5,4242	ZX İzdüşümü
$s^2=0,0496$	4	-6,1712	1,5432	-3,9990	XY İzdüşümü
	5	108,86	30,985	3,5134	O atomu için maks. nükleofilik reaks. indeksi
30-57					
$R^2=0,5569$	0	26,613	9,7370	2,7332	Sabit sayı
$R^2_{cv}=0,4086$	1	0,019698	0,0055651	3,5396	ZX İzdüşümü
$F=5,53$	2	-79,246	26,176	-3,0275	HACA-2
$s^2=0,0609$	3	-27,627	9,8667	-2,8000	H atomunun ortalama değeri
	4	26,669	10,003	2,6660	N atomunun minimum kısmi yükü
	5	-3,3996	2,4410	-1,3927	Polarite parametresi ($Q_{max}-Q_{min}$)

4.2. HF/3-21G(d,p) ile Yapılan Hesaplamalar

6-31G(d,p) temel seti iyot atomu için mevcut olmadığından bileşiklerin HF/3-21G(d,p) yöntemi ile optimizasyonu yapılarak iyot atomu içeren 3 ve 15 nolu bileşiklerin de hesaplamalara katılması sağlanmıştır. Buna göre oluşturulan üç altgruptaki bileşik sayısı, AB (n= 38), AC (n=38) ve BC (n=38) dir. Bu alt gruplar için HM ve B3LYP yöntemi kullanılarak oluşturulan 7-tanımlayıcılı model denklemleri Çizelge 4.6. ve 4.7. de verilmektedir.

4.2.1. Alt gruplar için oluşturulan QSAR modelleri

HF/3-21G(d,p) metodu ve HM ve BMLR yöntemleri ile elde edilen model denklemler Çizelge 4.6. ve 4.7. de, bunlara ait interkorelasyon matrisi Ek-3 ve Ek-4 de te, test setlerindeki C, B ve A gruplarının öngörülen pIC_{50} değerleri ile denel pIC_{50} değerleri arasında çizilen grafikler Şekil 4.3. ve Şekil 4.4. de verilmektedir. Çizelgeler incelendiğinde şu yorumlar yapılabilir:

1. HF/3-21G(d,p) ile oluşturulan denklemlerin R^2 değerleri, DFT/B3LYP/6-31G(d,p) ile oluşturulanlardan daha düşüktür.
2. HF ile oluşturulan denklemlerde yer alan tanımlayıcılar DFT ile oluşturulanlardan farklılık göstermektedir.
3. Alt grupların alıştırma setlerinin (training sets) R^2 değerleri ($R^2 = 0,61-0,83$) arasında, test setlerinin R^2 değerleri ise ($R^2 = 0,09-0,33$) arasında değişmektedir. Burada da DFT/B3LYP/6-31G(d,p) ile elde edilen denklemlerde olduğu gibi, alıştırma setlerinin R^2 değerleri yüksekken, test setlerinin R^2 değerleri oldukça düşüktür.

4.2.2. HF/3-21G(d,p) ile elde edilen genel QSAR modelleri

18 tanımlayıcı kullanılarak HM ve BMLR ile elde edilen genel QSAR denklemleri Çizelge 4.8 'te verilmektedir. Görüldüğü gibi HM yöntemi ile elde edilen model denklemin R^2 değeri ve önerme gücü BMLR den daha yüksektir. Tanımlayıcılara toplu olarak bakılırsa, HM ile varılan sonuçlar şöyledir:

- (a) Tiazolon üzerindeki S ve N atomunun yükü aktiviteye katkıda bulunur
- (b) Molekülün pozitif yüzey alanı arttıkça aktivite artmaktadır.
- (c) Moleküllerin logP değeri azaldıkça aktivite artmaktadır.
- (d) S atom sayısı arttıkça aktivite artmaktadır
- (e) Molekülün polaritesi azaldıkça aktivite artmaktadır.
- (f) Tekli bağ sayısı azaldıkça aktivite artmaktadır.

BMLR ile varılan sonuçlar ise şöyledir:

- a) En önemli parametre olan HDCA-2 (**H**ydrogen **D**onor **C**harge **A**rea) kuantum kimyasal tanımlayıcıdır. Eşitliği aşağıda verilmektedir:

$$HDCA2 = \sum_D \frac{q_D \sqrt{S_D}}{\sqrt{S_{tot}}} \quad D \in H_{H-donor}$$

Burada,

S_D - H bağı donör atomlarının yüzey alanı

q_D - H bağı donör atomu üzerindeki kısmi yük

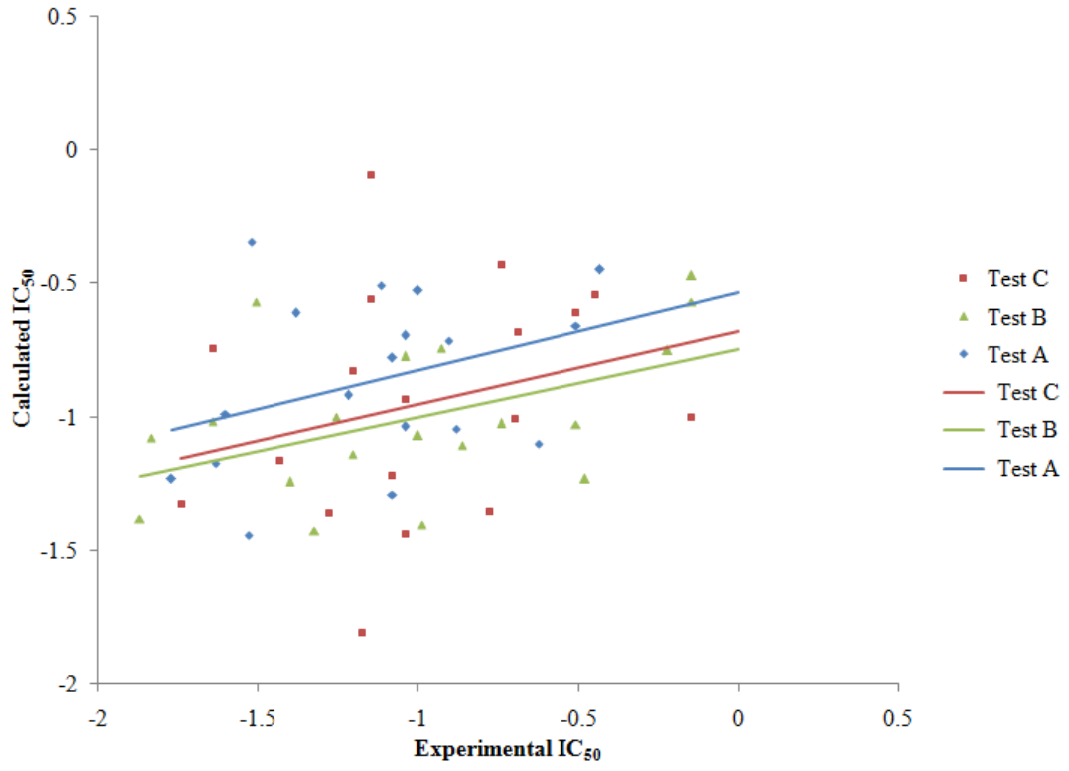
S_{tot} - toplam moleküler yüzey alanı

HDCA2 (Hydrogen Donor Charge Area) azaldıkça, yani, hidrojen bağı donör atomu üzerindeki yük alanı azaldıkça aktivite artmaktadır.

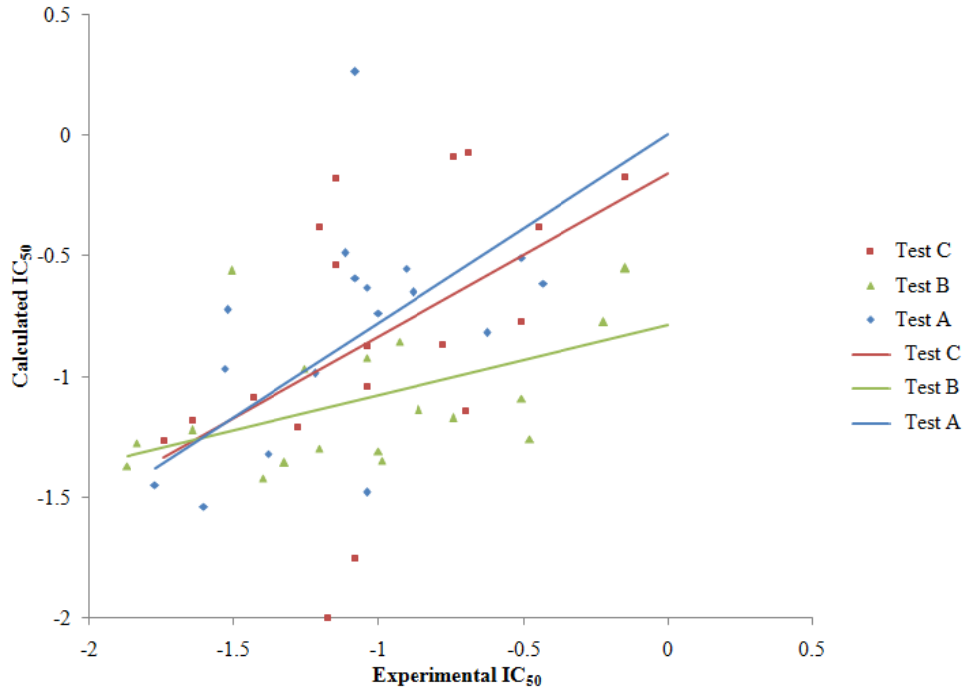
- b) Molekülün polaritesi azaldıkça aktivite artmaktadır.
- c) Molekülde bağlı benzen halka sayısı arttıkça aktivite artmaktadır.
- d) Moleküllerin logP değeri azaldıkça aktivite artmaktadır.
- e) N atomlarının nükleofilik gücü arttıkça aktivite artmaktadır.
- f) Molekülün pozitif yüzey alanı arttıkça aktivite artmaktadır.
- g) Moleküllerin konformasyon esnekliği arttıkça aktivite artmaktadır.

Çizelge 4.6. AB, AC ve BC alt gruplarının QSAR modelleri (HM ile)

Alt grup	No	X	$\pm \Delta X$	t-test	Tanımlayıcılar
AB Seti	0	-5,5927	2,0673	-2,7053	Sabit sayı
$R^2=0,6132$	1	-2591,1	758,74	-3,4150	Temel eylemsizlik momenti A / atom sayısı
$R^2_{cv}= 0,4583$	2	-4,4462	1,4244	-3,1214	FHASA (HASA/TMSA)
$F=6,79$	3	-0,050997	0,020652	-2,4693	Tekli bağ sayısı
$s^2=0,1015$	4	12,007	4,9218	2,4396	S atomunun minimum net atomik yükü
	5	-7,2017	3,0302	-2,3766	HACA-1/TMSA
	6	10,167	4,4965	2,2610	N atomunun minimum kısmi yükü
	7	4,4882	1,9934	2,2516	C atomunun ortalama bağ derecesi
C Test seti	$R^2= 0,0900$				
AC Seti	0	-7,4460	5,2274	-1,4244	Sabit sayı
$R^2=0,8118$	1	0,0060603	0,00098070	6,1795	PPSA-1 Kısmi pozitif yüzey alanı
$R^2_{cv}= 0,6968$	2	28,526	5,4570	5,2274	S atomunun minimum net atomik yükü
$F=18,48$	3	-0,22605	0,049489	-4,5677	ALOGPs
$s^2=0,0361$	4	-5,4186	1,8919	-2,8641	O atomunun maksimum bağ derecesi
	5	257,19	90,253	2,8497	S atomunun min. elektrofilik reaks. indeksi
	6	8,2214	3,2088	2,5622	N atomunun minimum kısmi yükü
	7	1,5097	0,93846	1,6087	N atomunun minimum değeri
BTest seti	$R^2= 0,2270$				
BC Seti	0	1,7579	2,5553	0,6879	Sabit sayı
$R^2=0,6623$	1	-13,583	2,4556	-5,5315	Polarite parametresi (Qmaks-Qmin)
$R^2_{cv}= 0,4872$	2	20,205	3,8245	5,2831	S atomunun minimum net atomik yükü
$F=8,41$	3	1,2422	0,26175	4,7458	S atomunun ortalama değeri
$s^2=0, 0927$	4	-22,971	5,8335	-3,9378	Rölatif S atomları sayısı
	5	-0,018043	0,0046664	-3,8666	Zero point vibrational energy
	6	-5,2857	1,6174	-3,2681	FHASA (HASA/TMSA)
	7	-38,204	0,11755	-3,2501	RNCG (QMNEG/QTMINUS)
ATest seti	$R^2= 0,1120$				



Şekil 4.3. HF ve HM ile test seti için öngörülen-denel pIC_{50} değerlerinin grafiği



Şekil 4.4. HF ve BMLR ile test seti için öngörülen-denel pIC_{50} değerlerinin grafiği

Çizelge 4.7. AB, AC ve BC alt gruplarının QSAR modelleri (BMLR ile)

Alt grup	No	X	$\pm \Delta X$	t-test	Tanımlayıcılar
AB Seti	0	-6,6075	1,3925	-4,7450	Sabit sayı
R ² = 0,7093	1	20,690	3,5991	5,7486	S atomunun minimum net atomik yükü
R ² cv= 0,0009	2	47,294	9,4472	5,0062	Rölatif benzen halkası sayısı
F= 10,46	3	-0,030889	0,0061913	-4,9892	XY İzdüşümü
s ² = 0,0763	4	19,123	4,2941	4,4534	N atomunun minimum kısmi yükü
	5	0,0058837	0,0013668	4,3048	WPSA-1 (PPSA1*TMSA/1000)
	6	0,017685	0,0049448	3,5764	En düşük normal mod titreşim frekansı
	7	0,99844	0,44509	2,2432	C atomunun minimum (>0,1) bağ derecesi
C Test seti	R ² = 0,2722				
AC Seti	0	-4,5814	1,6068	-2,8513	Sabit sayı
R2=0,8316	1	19,435	2,5751	7,5470	S atomunun minimum net atomik yükü
R2cv= 0,6833	2	0,0052402	0,00099737	5,2541	PPSA-1 Kısmi pozitif yüzey alanı
F= 21,16	3	-0,21678	0,047727	-4,5421	ALOGPs
s2= 0,0323	4	-0,54196	0,13706	-3,9542	Kier şekil indeksi (derece 3)
	5	-364,07	0,98574	-3,6934	Eylemsizlik momenti C
	6	8,9039	2,4811	3,5887	N atomunun minimum kısmi yükü
	7	-13,168	5,2213	-2,5220	Rölatif halka sayısı
B Test seti	R ² = 0,2804				
BC Seti	0	5,9642	1,1500	5,1862	Sabit sayı
R2=0,6880	1	-1362,8	185,65	-7,3406	HA bağımlı HDCA-2/TMSA
R2cv= 0,5338	2	-0,80220	0,15882	-5,0509	Kier şekil indeksi (derece 3)
F=9,45	3	0,0066283	0,0017280	3,8359	PPSA-1 Kısmi pozitif yüzey alanı
s2=0,0856	4	-7,6778	2,0104	-3,8190	RNCG (QMNEG/QTMINUS)
	5	-7,5695	2,2581	-3,3522	Moleküler hacim / XYZ Kutusu
	6	-0,70154	0,26375	-2,6598	Ortalama bütünleyici bilgi içeriği (Derece 1)
	7	208,89	79,446	2,6293	N atomunun maks. 1-elektron reaksi. indeksi
A Test seti	R ² = 0,3326				

Çizelge 4.8. HF/3-21G(d,p) ile elde edilen genel QSAR modelleri

	No	X	$\pm \Delta X$	t-test	Tanımlayıcılar
HM ile	0	-6,9519	1,5072	-4,6125	Sabit sayı
R ² =0,6108	1	21,900	3,1127	7,0356	S atomunun minimum net atomik yükü
R ² _{cv} = 0,4747	2	16,386	4,0907	4,0057	N atomunun minimum kısmi yükü
F= 10,99	3	0,0048123	0,0015338	3,1375	PPSA-1 Kısmi pozitif yüzey alanı
s ² =0, 0872	4	-0,18571	0,064952	-2,8592	ALOGPs
	5	-12,542	4,5007	-2,7867	Rölatif S atomları sayısı
	6	-3,7537	1,7106	-2,1944	Polarite parametresi (Q _{max} -Q _{min})
	7	-0,017131	0,016848	-1,0168	Tekli bağ sayısı
Test setleri					
A	R ² = 0,6952, RMSE = 0,2038				
B	R ² = 0,5186, RMSE = 0,3637				
C	R ² = 0,6869, RMSE = 0,2258				
BMLR ile					
R ² =0,4856	0	-0,17657	0,41479	-0,4257	Sabit sayı
R ² _{cv} = 0,0650	1	-777,53	158,54	-4,9044	HA bağımlı HDCA-2/TMSA
F= 6,61	2	-0,98833	0,30182	-3,2746	Polarite parametresi (Q _{max} -Q _{min})
s ² =0,1152	3	20,654	7,6928	2,6849	Rölatif benzen halkaları sayısı
	4	-0,18748	0,070638	-2,6541	ALOGPs
	5	157,42	59,614	2,6407	N atomunun min. nükleofilik reaks. indeksi
	6	0,0028825	0,0013422	2,1476	PPSA-1 Kısmi pozitif yüzey alanı
	7	1,1861	5,9506e-01	1,9932	C atomunun minimum (>0,1) bağ derecesi
Test setleri					
A	R ² = 0,4795, RMSE = 0,2806				
B	R ² = 0,5031, RMSE = 0,3889				
C	R ² = 0,5930, RMSE = 0,2593				

4.3 PM3 ile Yapılan Hesaplamalar

Tüm moleküllerin PM3 yöntemi ile optimizasyonu yapılmış ve QSAR analizinde kullanılmıştır. Oluşturulan üç altgruptaki bileşik sayısı, AB (n= 38), AC (n=38) ve BC (n=38) dir. Bu alt gruplar için HM ve BMLR yöntemi kullanılarak oluşturulan 7-tanımlayıcı model denklemleri Çizelge 4.9 ve 4.10 da, interkorelasyon matrisleri Ek-5ve Ek 6 da, test setlerindeki C, B ve A gruplarının öngörülen pIC₅₀ değerleri ile denel pIC₅₀ değerleri arasında çizilen grafikler Şekil 4.5 ve Şekil 4.6 da verilmektedir.

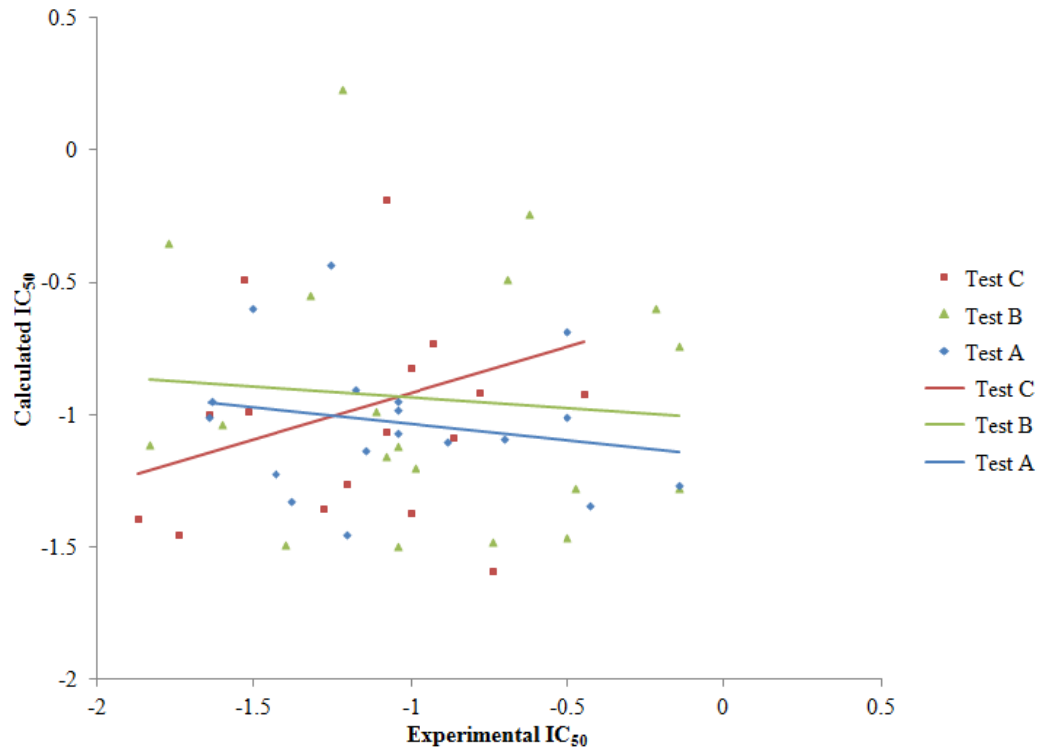
4.3.1. Alt gruplar için oluşturulan QSAR modelleri

Çizelge 4.9 ve Çizelge 4.10 incelendiğinde şu yorumlar yapılabilir:

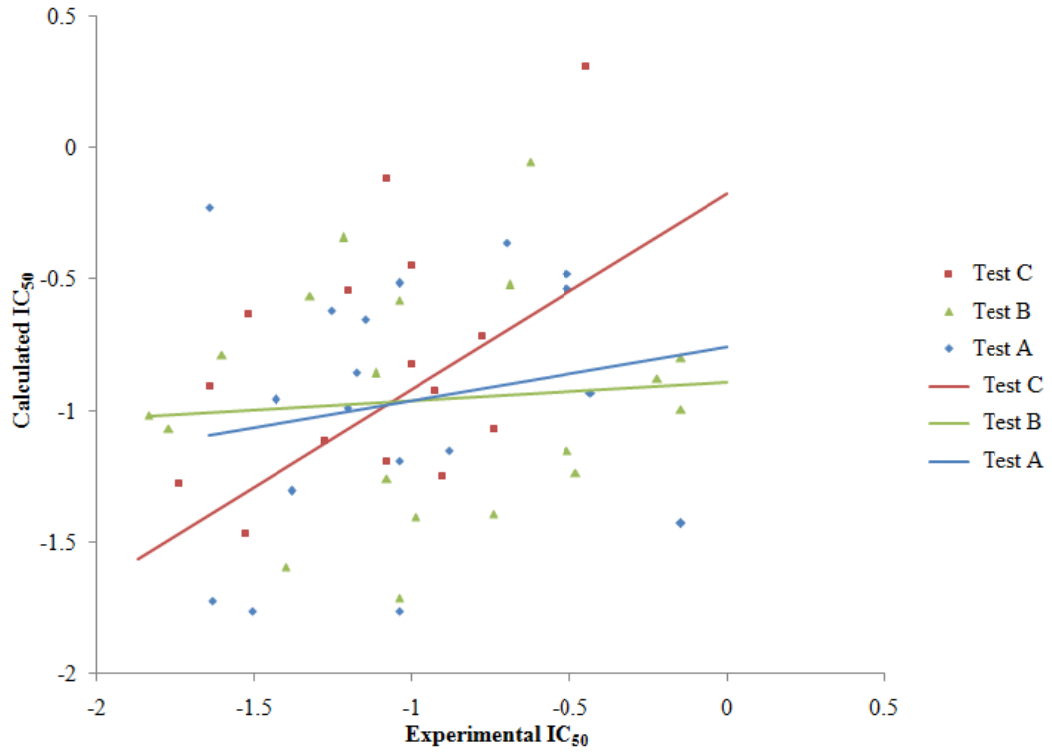
1. PM3 ile elde edilen denklemlerin R² değerleri HF dan yüksek, DFT ye yakındır.
2. HM ile BMLR yöntemi ile elde edilen model denklemlerde ortak tanımlayıcı bulunmamaktadır.
3. Alt grupların alıştırma setlerinin (training sets) R² değerleri (R²= 0,69-0,85) arasında, test setlerinin R² değerleri ise (R² = 0,01-0,17) arasında değişmektedir. Test setlerinin R² değerleri kabul edilebilir yükseklikte değildir.

Çizelge 4.9. AB, AC ve BC alt gruplarının QSAR modelleri (HM ile)

Alt grup	No	X	$\pm \Delta X$	t-test	Tanımlayıcılar
AB Seti	0	-66,891	8,0271	-8,3331	Sabit sayı
$R^2= 0,7876$	1	2,9430	0,40572	7,2539	RPCG (QMPOS/QTPLUS)
$R^2_{cv}= 0,6962$	2	0,12204	0,018008	6,7772	C-S bağı için maksimum e-n etkileşimi
$F= 15,89$	3	24,800	4,1243	6,0131	Minimum atomik orbital nüfusu
$s^2= 0,0574$	4	5,5587	1,2573	4,4213	Tekli bağların rölatif sayısı
	5	1,5584	0,35388	4,4039	Ortalama bilgi içeriği (derece 2)
	6	-0,16310	0,047951	-3,4013	ACLOGP
	7	-0,61705	0,28382	-2,1741	Topografik elektronik endeksi (tüm bağlar)
C Test seti	$R^2= 0,0402$				
AC Seti	0	-392,56	113,65	-3,4541	Sabit sayı
$R^2= 0,8089$	1	-453,98	59,811	-7,5901	Temel eylemsizlik momenti B
$R^{2cv}= 0,7128$	2	-0,21360	0,033731	-6,3325	PPSA-3 Atomik yük ağırlıklı PPSA
$F= 18,14$	3	0,040440	0,0077272	5,2334	C-N bağı için minimum e-n etkileşimi
$s^2= 0,0372$	4	8,0024	1,7983	4,4500	Onsager-Kirkwood solvasyon enerjisi
	5	0,00049674	0,00011274	4,4062	1X BETA kutuplanabilirlik (DIP)
	6	26,721	6,8219	3,9169	S atomunun ort. Nükleofilik reaks. indeksi
	7	382,99	113,35	3,3788	H atomunun maksimum değeri
B Test seti	$R^2= 0,0072$				
BC Seti	0	-44,662	12,647	-3,5314	Sabit sayı
$R^2= 0,6854$	1	1,1113	0,25911	4,2889	HOMO enerjisi
$R^2_{cv}= 0,5623$	2	-1087,0	315,85	-3,4414	C atomunun minimum kısmi yükü
$F= 9,34$	3	0,12694	0,038013	3,3393	H-N bağının minimum e-n etkileşimi
$s^2= 0,0816$	4	0,026263	0,0087456	3,0030	C-O bağının minimum e-n etkileşimi
	5	0,0071521	0,0025522	2,8023	ESP-HACA H alıcı yüklü alan
	6	105,75	41,398	2,5545	S atomunun maks. 1-elektron reaks. indeksi
	7	18,112	7,9517	2,2777	S atomunun minimum kısmi yükü
A Test seti	$R^2= 0,0377$				



Şekil 4.5. PM3 ve HM ile test seti için öngörülen-denel pIC_{50} değerlerinin grafiği



Şekil 4.6. PM3 ve BMLR ile test seti için öngörülen-denel pIC_{50} değerlerinin grafiği

Çizelge 4.10. AB, AC ve BC alt gruplarının QSAR modelleri (BMLR ile)

Alt grup	No	X	$\pm \Delta X$	t-test	Tanımlayıcılar
AB Seti	0	-70,243	8,1707	-8,5970	Sabit sayı
$R^2=0,7967$	1	0,83558	0,10926	7,6473	S atomunun ortalama değeri
$R^{2cv}=0,6926$	2	1,1861	0,15888	7,4651	C-C bağının maks. toplam e-n etkileşimi
$F=16,79$	3	22,357	3,8329	5,8329	Minimum atomik orbital elektronik nüfusu
$s^2=0,0549$	4	12,364	2,1692	5,6996	Maksimum atomik orbital elektronik nüfusu
	5	0,0070675	0,0015793	4,4750	PNSA-2 Toplam yük ağırlıklı PNSA
	6	0,0039032	0,0013008	3,0007	TMSA Toplam moleküler yüzey alanı
	7	-0,13630	0,048474	-2,8119	miLOGP
C Test seti	$R^2=0,1748$				
AC Seti	0	-57,612	13,416	-4,2943	Sabit sayı
$R^2=0,8499$	1	-16694	1852,3	-9,0123	Temel eylemsizlik momenti B/atom sayısı
$R^2_{cv}=0,6851$	2	-0,24573	0,029909	-8,2157	PPSA-3 Atomik yük ağırlıklı PPSA [ZC]
$F=24,27$	3	0,00072864	0,00010314	7,0647	1X BETA kutuplanabilirlik (DIP)
$s^2=0,0292$	4	0,98401	0,16001	6,1499	HOMO – LUMO enerji aralığı
	5	0,54105	0,10960	4,9366	C-S bağının minimum rezonans enerjisi
	6	-4,6080	1,4329	-3,2160	H atomunun maksimum atomik hal enerjisi
	7	0,0014604	0,00051774	2,8208	En yüksek normal mod titreşim frekansı
B Test seti	$R^2=0,0069$				
BC Seti	0	-52,563	13,323	-3,9453	Sabit sayı
$R^2=0,7755$	1	-2,4077	0,28556	-8,4315	O atomunun ortalama değeri
$R^2_{cv}=0,6270$	2	-6,9745	0,98165	-7,1048	XY İzdüşümü / XY dikdörtgeni
$F=14,81$	3	-1,5685	0,23702	-6,6177	HOMO – LUMO enerji aralığı
$s^2=0,0582$	4	77,562	15,529	4,9946	Bir atomun ortalama bağ derecesi
	5	175,28	46,530	3,7670	N atomunun min. elektrofilik reaks. indeksi
	6	-0,22994	0,069783	-3,2951	XLOGP3
	7	-0,027665	0,0087261	-3,1704	Dolu elektronik enerji düzeyi sayısı
A Test seti	$R^2=0,0318$				

4.3.2. PM3 ile elde edilen genel QSAR modelleri

18 tanımlayıcı kullanılarak HM ve BMLR ile elde edilen genel QSAR denklemleri Çizelge 4.11 'de verilmektedir. Çizelge 4.11 incelendiğinde şu sonuçlar çıkartılabilir:

1. BMLR modelinin R^2 değeri ($R^2= 0,6294$) HM den ($R^2= 0,5061$) daha yüksektir.
2. PM3 modellerindeki tanımlayıcılar DFT ve HF ile elde edilen model denklemlerdeki tanımlayıcılar ile çok az benzerlik göstermektedir.
3. HF ve DFT modelleri ile ortak tanımlayıcılara baktığımızda şu sonuçlar çıkartılabilir:
 - a) S atomu üzerindeki kısmi yük arttıkça aktivite artmaktadır.
 - b) Tekli bağ sayısı azaldıkça aktivite artmaktadır.
 - c) XY İzdüşümü parametresi azaldıkça aktivite artmaktadır.
 - d) O atomlarının nükleofilik gücü arttıkça aktivite artmaktadır.
 - e) Molekülün polaritesi azaldıkça aktivite artmaktadır.
 - f) Molekülde bağlı benzen halka sayısı arttıkça aktivite artmaktadır.
 - g) Molekülün pozitif yüzey alanı arttıkça aktivite artmaktadır.
 - h) Hidrojen bağı donör atomu üzerindeki yük alanı azaldıkça aktivite artmaktadır.

Çizelge 4.11. HM ve BMLR ile elde edilen QSAR modelleri (18 tanımlayıcı ile)

	No	X	$\pm \Delta X$	t-test	Tanımlayıcılar
HM ile	0	-19,027	5,7265	-3,3226	Sabit sayı
$R^2=0,5061$	1	25,249	8,0211	3,1478	S atomunun minimum kısmi yükü
$R^2_{cv}=0,3495$	2	-229,40	83,324	-2,7531	HDCA-2
$F=7,17$	3	0,34728	0,13245	2,6220	O atomunun maks. elektrofilik reaks. indeksi
$s^2=0,1107$	4	0,037418	0,015449	2,4220	C-S bağının maksimum e-n etkileşimi
	5	0,018095	0,0076196	2,3747	C-o bağının minimum e-n etkileşimi
	6	-3,0315	1,3994	-2,1663	Tekli bağların rölatif sayısı
	7	-0,00021421	0,00017403	-1,2308	XY İzdüşümü
Test setleri					
A	$R^2 = 0,6163$, RMSE = 0,2615				
B	$R^2 = 0,3903$, RMSE = 0,3963				
C	$R^2 = 0,5779$, RMSE = 0,2449				
BMLR ile					
$R^2=0,6294$	0	-21,394	4,2072	-5,0852	Sabit sayı
$R^2_{cv}=0,4957$	1	0,71145	0,11660	6,1017	RPCG Rölatif pozitif yük
$F=11,89$	2	11,878	1,9920	5,9627	Benzen halkalarının rölatif sayısı
$s^2=0,0830$	3	-15213	3255,7	-4,6726	Temel eylemsizlik momenti C / atom sayısı
	4	-3,2555	0,82516	-3,9453	XY İzdüşümü
	5	-0,20560	0,056555	-3,6354	Polarite parametresi
	6	8,1790	3,6422	2,2456	S atomunun minimum değeri
	7	1,5848	0,89769	1,7654	FPSA-1 (PPSA-1/TMSA)
Test setleri					
A	$R^2 = 0,7758$, RMSE = 0,1994				
B	$R^2 = 0,6665$, RMSE = 0,3294				
C	$R^2 = 0,5901$, RMSE = 0,2567				

5. SONUÇLAR

Oluşturulan genel QSAR denklemlerinin R^2 ve R^2_{cv} değerleri aşağıda verilmektedir.

Çizelge 5.1. Genel QSAR denklemlerinin R^2 ve R^2_{cv} değerleri

	B3LYP/6-31G(d,p)		HF/3-21G(d,p)		PM3	
	HM	BMLR	HM	BMLR	HM	BMLR
R^2	0.6594	0.6679	0.6108	0.4856	0.5061	0.6294
R^2_{cv}	0.5513	0.5658	0.4747	0.0650	0.3495	0.4957

Bu çizelge incelendiğinde şu yorumlar yapılabilir:

1. B3LYP/6-31G(d,p) temel seti kullanılarak elde edilen genel QSAR denklemleri, HF/3-21G(d,p) ve PM3 metotları kullanılarak elde edilen model denklemlerden daha iyidir. HF yerine elektron korelasyon etkisini dikkate alan MP2 *ab initio* yönteminin uygulanması tercih edilmeliydi.
2. B3LYP/6-31G(d,p) temel seti ve BMLR yöntemi kullanarak elde edilen genel model denklemin önerme gücü aynı temel set ve HM yöntemi kullanılarak elde edilenden biraz daha yüksektir. Nitekim her iki model denklemde ilk dört tanımlayıcı ortaktır.
3. PM3 ile elde edilen model denklemlerdeki tanımlayıcılar HF ve DFT ile elde edilen tanımlayıcılar ile çok fazla benzerlik göstermemektedir.
4. En iyi model denklem B3LYP/6-31G(d,p) temel seti ve BMLR yöntemi kullanarak elde edilmiştir. Bununla elde edilen genel model denklemindeki tanımlayıcılar önem sırasına göre şöyledir: HACA-2, N atomunun minimum nükleofilik reaksiyon indeksi, ZX İzdüşümü, H atomunun ortalama değeri, Polarite parametresi, XY İzdüşümü, C atomunun minimum (>0,1) bağ derecesi. Bu tanımlayıcılardan yola çıkarak şu yorumlar yapılabilir:
 - a) Bileşiklerin reseptör ile etkileşiminde molekülün şekli önemlidir. Molekül ince uzun bir geometriye sahip oldukça aktivite artacaktır.

- b) Tiyazon grubundaki N atomunun nükleofilik gücü arttıkça aktivite artmaktadır.
- c) Molekülün polaritesi azaldıkça aktivite artmaktadır.
- d) Hidrojen bağı akseptör kapasitesi ve negatif yük dağılımı azaldıkça aktivitenin artacağı öngörülmüştür.
- e) H atomunun ortalama valansı azaldıkça, hidrojen bağı oluşumunun artacağı öngörülmüştür.

EKLER

EK-1. HM yöntemi için interkorelasyon tablosu (B3LYP)

- 1 - HACA-2/TMSA [QC]
 2 - Min partial charge for a O atom [ZC]
 3 - ZX Shadow
 4 - Min nucleoph. react. index for a N atom
 5 - Min net atomic charge for a C atom
 6 - XY Shadow
 7 - Avg valency of a H atom

	1	2	3	4	5	6	7
1	1.0000	0.0508	-0.0029	-0.0753	0.4391	0.4354	-0.4836
2		1.0000	-0.0383	0.4615	-0.1899	-0.3669	0.0508
3			1.0000	-0.4475	-0.1353	0.2070	-0.0029
4				1.0000	0.0543	-0.2793	-0.0753
5					1.0000	0.2996	0.4391
6						1.0000	0.4354
7							1.0000

EK-2. BMLR yöntemi için interkorelasyon tablosu (B3LYP)

- 1 - HACA-2/TMSA [Quantum-Chemical PC]
 2 - ZX Shadow
 3 - Polarity parameter (Qmax-Qmin)
 4 - Min nucleoph. react. index for a N atom
 5 - Avg valency of a H atom
 6 - Min (>0.1) bond order of a C atom
 7 - XY Shadow

	1	2	3	4	5	6	7
1	1.0000	-0.0029	0.0141	-0.0753	-0.4836	0.1559	0.1026
2		1.0000	0.1482	-0.4475	-0.1012	0.0525	-0.0029
3			1.0000	-0.3526	-0.4456	0.0801	0.0141
4				1.0000	0.2948	-0.2035	-0.0753
5					1.0000	-0.3322	-0.4836
6						1.0000	0.1559
7							1.0000

EK-3. HM yöntemi için interkorelasyon tablosu (HF)

- 1 - Min net atomic charge for a S atom
- 2 - Min partial charge for a N atom [ZC]
- 3 - PPSA-1 Partial positive surface area [QC]
- 4 - ALOGPs
- 5 - Relative number of S atoms
- 6 - Polarity parameter (Qmax-Qmin)
- 7 - Number of single bonds

	1	2	3	4	5	6	7
1	1.0000	0.3555	-0.4368	-0.0249	0.4154	-0.0786	-0.3329
2		1.0000	-0.4772	-0.1434	0.4349	-0.2214	0.3555
3			1.0000	0.3796	-0.3917	0.1187	-0.4268
4				1.0000	-0.1364	0.1163	-0.0249
5					1.0000	-0.4114	0.4154
6						1.0000	-0.0786
7							1.0000

EK-4. BMLR yöntemi için interkorelasyon tablosu (HF)

- 1 - HA dependent HDCA-2/TMSA [ZC]
 2 - Polarity parameter (Qmax-Qmin)
 3 - Relative number of benzene rings
 4 - ALOGPs
 5 - Min nucleoph. react. index for a N atom
 6 - PPSA-1 Partial positive surface area [ZC]
 7 - Min (>0.1) bond order of a C atom

	1	2	3	4	5	6	7
1	1.0000	-0.1574	-0.3965	-0.0277	0.1105	0.4439	0.2378
2		1.0000	0.3487	0.2318	0.1957	0.3631	-0.1574
3			1.0000	0.0698	-0.0890	-0.1929	-0.3965
4				1.0000	0.2681	0.2477	-0.0277
5					1.0000	0.3542	0.1105
6						1.0000	0.4239
7							1.0000

EK-5. HM yöntemi için interkorelasyon tablosu (PM3)

- 1 - 1X BETA polarizability (DIP)
- 2 - Principal moment of inertia B
- 3 - Min e-n attraction for a C-O bond
- 4 - Min partial charge for a S atom [Zefirov's PC]
- 5 - Max e-n attraction for a C-S bond
- 6 - Topographic electronic index (all pairs) [Zefirov's PC]
- 7- Relative number of single bonds

	1	2	3	4	5	6	7
1	1.0000	-0.0328	0.0819	0.2589	0.3202	-0.2376	-0.1705
2		1.0000	-0.0039	-0.2221	-0.0464	-0.2484	-0.0328
3			1.0000	-0.4891	0.1273	-0.6448	0.0819
4				1.0000	-0.1463	0.3687	0.2589
5					1.0000	-0.0515	0.3202
6						1.0000	-0.2376
7							1.0000

EK-6. BMLR yöntemi için interkorelasyon tablosu (PM3)

- 1 - RPCG Relative positive charge
 2 - Relative number of benzene rings
 3 - Principal moment of inertia C / # of atoms
 4 - XY Shadow
 5 - Polarity parameter
 6 - Min valency of a S atom
 7 - FPSA-1 (PPSA-1/TMSA) [ZC]

	1	2	3	4	5	6	7
1	1.0000	-0.4125	-0.1553	-0.0022	0.3596	-0.0963	0.0794
2		1.0000	0.2537	0.3936	-0.4422	-0.2011	-0.4125
3			1.0000	0.2425	-0.4831	-0.0194	-0.1553
4				1.0000	-0.3968	-0.1187	-0.0022
5					1.0000	-0.0263	0.3596
6						1.0000	-0.0963
7							1.0000

KAYNAKLAR

- Balaban, A.T., Harary, F., "The Characteristic Polynomial Does Not Uniquely Determine the Topology of a Molecule", **J. Chem. Doc.**, 11: 258-259 (1971).
- Balaban, A.T., "Chemical Applications of Graph Theory", **Academic Press**, New York, 390, (1976).
- Behrens T.L., De Francesco, R., "Identification and properties of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus", **EMBO J**, 15(1): 12-22 (1996).
- Cao, H., Cao, R., Zhang, H., Zheng, X., Gao, D., "Non-nucleoside inhibitors of NS5B polymerase binding to allosteric sites: 3D- QSAR and molecular docking studies", **Current Medicinal Chemistry**, 15(15): 1462-1477 (2008).
- Carroll, S.S., Sardana, V., Yang, Z., Jacobs, A. R., Mizenko, C., Hall, D., Hill, L., Zugay-Murphy, J., Kuo, L. C., "Only a small fraction of purified hepatitis C RNA-dependent RNA polymerase is catalytically competent: implications for viral replication and in vitro assays", **Biochemistry**, 39: 8243-8249 (2000).
- Chen, K. X., Xie, H. Y., Li, Z. G., "2D-QSAR studies on anthranilic acid derivatives: a novel class of allosteric inhibitors of hepatitis C NS5B polymerase", **Chinese Journal of Structural Chemistry**, 28(10): 1217-1225 (2009).
- Cheney, I.W., Naim, S., Lai, V. C. H., Dempsey, S., Bellows, D., Walker, M. P., Shim, J. H., Horscroft, N., Hong, Z., and Zhong, W., "Mutations in NS5B polymerase of hepatitis C virus: impacts on in vitro enzymatic activity and viral RNA replication in the subgenomic replicon cell culture", **Virology**, 297: 298-306 (2002).
- Chuman, H., Karasawa, M., Fujita, T., "A Novel 3-Dimensional QSAR Procedure-Voronoi Field Analysis", **Quant. Struct.-Act. Relat.**, 17: 313-326 (1998).
- Consonni, V., Todeschini, R., Pavan, M., "Structure/Response Correlations and Similarity/Diversity Analysis by GETAWAY Descriptors. Part 1. Theory of the Novel 3D Molecular Descriptors", **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, 42: 682-692 (2002).
- Coulson, C.A., "The Electronic Structure of Some Polyenes and Aromatic Molecules. VII. Bonds of Fractional Order by the Molecular Orbital Method", **Proc. R. Soc.**, 169: 413-428 (1939).
- Cramer, R.D., Patterson, D.E., Bunce, J.D., "Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA). 1. Effect of Shape on Binding of Steroids to Carrier Proteins", **J. Am. Chem. Soc.**, 110: 5959-5967 (1988).
- Cruciani, G., Pastor, M., Guba, W., "VolSurf: A New Tool for the Pharmaceutic Optimization of Lead Compounds", **Eur. J. Pharm. Sci.**, 11: 29-39 (2000).

Crum-Brown, A., "On the Theory of Isomeric Compounds". *Trans. R. Soc. Edinb.*, 23: 707-719 (1864).

Crum-Brown, A., "On an Application of Mathematics to Chemistry". *Proc. R. Soc. Edinb.*, 6(73): 89-90 (1866).

Crum-Brown, A., Fraser, T.R., "On the Connection between Chemical Constitution and Physiological Action. Part 1. On the Physiological Action of Salts of the Ammonium Bases, Derived from Strychnia, Brucia, Thebia, Codeia, Morphia and Nicotia", *Trans. R. Soc. Edinb.*, 25: 151-203 (1868).

Ding, Y., Smith, K. L., Varaprasad, C. V. N. S., Chang, E., Alexander, J., Yao, N. "Synthesis of thiazolone-based sulfonamides as inhibitors of HCV NS5B polymerase", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17: 841-845 (2007).

Eslam, P., Siavash, R., Reza, G. M., Parviz, N., "QSAR study of C allosteric binding site of HCV NS5B polymerase inhibitors by support vector machine", *Molecular Diversity*, 15(3): 645-653 (2011).

Ferguson, A.M., Heritage, T.W., Jonathon, P., Pack, S.E., Phillips, L., Rogan, J., Snaith, P.J., "EVA: A New Theoretically Based Molecular Descriptor for Use in QSAR/QSPR Analysis", *J. Comput. Aided Mol. Des.*, 11: 143-152 (1997).

Ferrari, E., Wright-Mnogue, J., Fang, J.W., Baroudy, B.M., Lau, J.Y., Hong, Z., "Characterization of soluble hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase expressed in Escherichia coli", *Journal of Virology*, 73: 1649-1654 (1999).

Forns, X., Purcell, R.H., Bukh, J., "Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus", *Trends in Microbiology*, 7 (10): 402-410 (1999).

Free, S.M., Wilson, J.W., "A Mathematical Contribution to Structure-Activity Studies", *J. Med. Chem.*, 7: 395-399 (1964).

Fruhbeis, H., Klein, R., Wallmeier, H. "Computer-Assisted Molecular Design (CAMD)", *Chem. Int. Ed. Engl.*, 26: 403-418 (1987).

Fukui, K., Yonezawa, Y., Shingu, H., "Theory of Substitution in Conjugated Molecules", *Bull. Chem. Soc.*, 27: 423-427 (1954).

Goodford, P.J., "A Computational Procedure for Determining Energetically Favorable Binding Sites on Biologically Important Macromolecules", *J. Med. Chem.*, 28: 849-857 (1985).

Hammett, L. P., "The effect of structure upon the reactions of organic compounds. Benzene", *J. Am. Chem. Soc.*, 59: 96-103 (1937).

Hammett, L.P., "Physical Organic Chemistry", **McGraw-Hill**, New York, 452-454 (1940).

Hansch, C., Maloney, P.P., Fujita, T., Muir, R.M., "Correlation of Biological Activity of Phenoxyacetic Acids with Hammett Substituent Constants and Partition Coefficients", **Nature**, 194: 178-180 (1962).

Hansch, C., Muir, R.M., Fujita, T., Maloney, P.P., Geiger, F., Streich, M., "The Correlation of Biological Activity of Plant Growth Regulators and Chloromycetin Derivatives with Hammett Constants and Partition Coefficients", **J. Am. Chem. Soc.**, 85: 2817-2824 (1963).

Hansch, C., "A Quantitative Approach to Biochemical Structure-Activity Relationships", **Acct. Chem. Res.**, 2: 232-239 (1969).

Hansch, C., Leo, A., "Exploring QSAR. Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology", **American Chemical Society**, Washington, (1995).

Hu, R., Doucet, J.P., Delamar, M., Zhang, R., "QSAR models for 2-amino-6-arylsulfonylbenzonitriles and congeners HIV-1 reverse transcriptase inhibitors based on linear and nonlinear regression methods", **European Journal of Medicinal Chemistry**, 44: 2158-2171 (2009).

Jain, A.N., Koile, K., Chapman, D., "Compass: Predicting Biological Activities from Molecular Surface Properties. Performance Comparisons on a Steroid Benchmark", **J. Med. Chem.**, 37: 2315-2327 (1994).

Johnson, R.B., Sun, X.L., Hockman, M.A., Villarreal, E.C., Wakulchik, M., Wang, Q.M., "Specificity and mechanism analysis of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase", **Arch. Biochem. Biophys.**, 377: 129- 134 (2000).

Katritzky, A.R., Ignatchenko, E.S., Barcock, R.A., Lobanov, V.S., Karelson, M., "Prediction of Gas Chromatographic Retention Times and Response Factors Using a General Quantitative Structure-Property Relationship Treatment", **Anal. Chem.**, 66: 1799-1807 (1994).

Katritzky, A.R., Mu, L., Lobanov, V.S., Karelson, M., "Correlation of Boiling Points with Molecular Structure. 1. A Training Set of 298 Diverse Organics and a Test Set of 9 Simple Inorganics", **J. Phys. Chem.**, 100: 10400-10407 (1996).

Katritzky, A. R., Kuanar, M., Dobchev, D., Vanhoecke, B., Karelson, M., Parmar, V., Stevens, C., Bracke, M., "QSAR modeling of anti – invasive activity of organic compounds using structural descriptors", **Bioorg. Med. Chem.**, 14: 6933 (2006)

Kier, L.B., "Molecular Orbital Theory in Drug Research", **Academic Press**, New York, (1971).

Kier, L.B., Hall, L.H., Murray, W.J., Randic, M., "Molecular Connectivity. I: Relationship to Nonspecific Local Anesthesia", *J. Pharm. Sci.*, 64: 1971-1974 (1975).

Klebe, G., Abraham, U., Mietzner, T., "Molecular Similarity Indices in a Comparative Analysis (CoMSIA) of Drug Molecules to Correlate and Predict Their Biological Activity", *J. Med. Chem.*, 37: 4130-4146 (1994).

Koonin, E. V., "A common set of conserved motifs in a vast variety of putative nucleic acid-dependent ATPases including MCM proteins involved in the initiation of eukaryotic DNA replication", *Nucleic Acids Res.*, 21(11): 2541- 2547 (1993).

Körner, W., "Studi sulla Isomeria delle Così Dette Sostanze Aromatiche a Sei Atomi di Carbonio", *Gazz. Chim. Ital.*, 4: 242 (1874).

Kubinyi, H., "Free Wilson Analysis. Theory, Applications and Its Relationship to Hansch Analysis", *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 7: 121-133 (1988).

Kuo, G., Choo, Q.L., Alter, H.J., Gitnick, G.L., Redeker, A.G., Purcell, R.H., Miyamura, T., Dienstag, J.L., Alter, M.J., Stevens, C.E., "An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis", *Science*, 244: 362-364 (1989).

Lei, B., Du, J., Li, S., Liu, H., Ren, Y., Yao, X., "Comparative molecular field analysis (CoMFA) and comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) of thiazolone derivatives as hepatitis C virus NS5B polymerase allosteric inhibitors", *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 22(10): 711-725 (2008).

Lohmann, V., Herian U, Bartenschlager R., "Biochemical properties of hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase and identification of amino acid sequence motifs essential for enzymatic activity", *J Virol*, 71(11): 8416-28 (1997).

Luo, G., Hamatake, R.K., Mathis, D.M., Racela, J., Rigat, K.L., Lemm, J., Colonno, R.J., "De novo initiation of RNA synthesis by the RNAdependent RNA polymerase (NS5B) of hepatitis C virus", *J. Virol.*, 74: 851-863 (2000).

Meyer, H., "Zur Theorie der Alkoholnarkose", *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 42: 109-118 (1899).

Mills, E.J., "On Melting Point and Boiling Point as Related to Composition", *Philos. Mag.*, 17: 173-187 (1884).

Mulliken, R.S., "Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions", *International Journal Chem. Phys.*, 23: 1833-1840 (1955).

Oh, J.W., Lai, M.M., "A recombinant hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase capable of copying the full-length viral RNA", *J virol*, 73(9): 7694-702 (1999).

O'Reilly E.K., "Analysis of RNA-dependent RNA polymerase structure and function as guided by known polymerase structures and computer predictions of secondary structure", *Virology*, 252(2): 287-303 (1998).

Overton, E., "Studien uber die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie"; *Verlag Gustav Fischer: Jena*, Almany, 141 (1901).

Pastor, M., Cruciani, G., McLay, I.M., Pickett, S.D., Clementi, S., "GRIND-INdependent Descriptors (GRIND): A Novel Class of Alignment-Independent Three-Dimensional Molecular Descriptors", *J. Med. Chem.*, 43: 3233-3243 (2000).

Patel, P. D., Patel, M. R., Kaushik-Basu, N., Talele, T. T., "3D QSAR and Molecular Docking Studies of Benzimidazole Derivatives as Hepatitis C Virus NS5B Polymerase Inhibitors", *Journal of Chemical Information and Modeling*, 48(1): 42-55 (2008).

Pauling, L., "The Additivity of the Energies of Normal Covalent Bonds", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 14: 414-416 (1932).

Pauling, L., "The Nature of the Chemical Bond", *Cornell University Press*, New York, (1939).

Platt, J.R., "Influence of Neighbor Bonds on Additive Bond Properties in Paraffins", *J. Chem. Phys.*, 15: 419-420 (1947).

Randic, M., "On the Recognition of Identical Graphs Representing Molecular Topology", *J. Chem. Phys.*, 60: 3920-3928 (1974).

Randic, M., "On Characterization of Molecular Branching", *J. Am. Chem. Soc.*, 97: 6609-6615 (1975).

Richet, M.C., "Note sur la Rapport entre la Toxicité et les Propriétés Physiques des Corps", *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 45: 775-776 (1893).

Rohrbaugh, R. H., Jurs, P. C., "Descriptions of molecular shape applied in studies of structure/activity and structure/property relationships", *Anal. Chim. Acta*, 199: 99-109 (1987).

Sanderson, R.T., "Electronegativity I. Orbital Electronegativity of Neutral Atoms", *J. Chem. Educ.*, 29: 540-546 (1952).

Schuur, J., Selzer, P., Gasteiger, J., "The Coding of the Three-Dimensional Structure of Molecules by Molecular Transforms and Its Application to Structure-Spectra

Correlations and Studies of Biological Activity”, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 36: 334-344 (1996).

Singh, S., “Comparative QSAR studies on the novel series of thiazolones and tetrazole derivatives as HCV NS5B polymerase allosteric inhibitors”, *Letters in Drug Design & Discovery*, 6(4): 286-297 (2009).

Srivastava, A. K., Pandey, A., Srivastava, A., Shukla, N., “QSAR based modeling of hepatitis C virus NS5B inhibitors”, *Journal of Saudi Chemical Society*, 15(1): 25-28 (2011).

Stanton, D.T., Jurs, P.C., “Development and Use of Charged Partial Surface Area Structural Descriptors in Computer-Assisted Quantitative Structure–Property Relationship Studies”, *Anal. Chem.*, 62: 2323-2329 (1990).

Sun, X.L., Johnson, R.B., Hockman, M.A., Wang, Q.M., “De novo RNA synthesis catalyzed by HCV RNA-dependent RNA polymerase”, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 268: 798-803 (2000).

Taft, R.W., “Polar and Steric Substituent Constants for Aliphatic and o-Benzoate Groups from Rates of Esterification and Hydrolysis of Esters”, *J. Am. Chem. Soc.*, 74: 3120-3128 (1952).

Taft, R.W., “The General Nature of the Proportionality of Polar Effects of Substituent Groups in Organic Chemistry”, *J. Am. Chem. Soc.*, 75: 4231-4238 (1953).

Taft, R.W., “Linear Steric Energy Relationships”, *J. Am. Chem. Soc.*, 75: 4538-4539 (1953).

Taft, R.W., “Steric Effects in Organic Chemistry”, *M. S. Newman, Wiley*, New York, 556-675 (1959).

Todeschini, R., Lasagni, M., Marengo, E., “New Molecular Descriptors for 2D- and 3D-Structures, Theory”, *J. Chemom.*, 8: 263-273 (1994).

Todeschini, R., Moro, G., Boggia, R., Bonati, L., Cosentino, U., Lasagni, M., Pitea, D., “Modeling and Prediction of Molecular Properties. Theory of Grid-Weighted Holistic Invariant Molecular (G-WHIM) Descriptors”, *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, 36: 65-73 (1997).

Tomei, L., Vitale, R.L., Iccitti, I., Serafini, S., Altamura, S., Vitelli, A., De Francesco, R., “Biochemical characterization of a hepatitis C virus RNAdependent RNA polymerase mutant lacking the C-terminal hydrophobic sequence”, *J. Gen. Virol.*, 81: 759-767 (2000).

Traube, I., "Theorie der Osmose und Narkose" *Arch. Fur Die Ges. Physiol.*, 105: 541-558 (1904).

Tuppurainen, K., "EEVA (Electronic Eigenvalue): A New QSAR/QSPR Descriptor for Electronic Substituent Effects Based on Molecular Orbital Energies", *SAR QSAR Environ. Res.*, 10: 39-46 (1999).

Uchiyama, Y., Huang, Y., Kanamori, H., Uchida, M., Doi, T., Takamizawa, A., Hamakubo, T., Kodama, T., "Measurement of HCV RdRp activity with C terminal 21 aa truncated NS5b protein: optimization of assay conditions", *Hepatol. Res.*, 23: 90-97 (2002).

Vo, N.V., Lai, M.M., "Enzymatic characterization of the full-length and Cterminally truncated hepatitis C virus RNA polymerases: function of the last 21 amino acids of the C terminus in template binding and RNA synthesis", *Biochemistry*, 43(32): 10579-91 (2004).

Wang, X., Yang, W., Xu, X., Zhang, H., Li, Y., Wang, Y., "Studies of benzothiadiazine derivatives as hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors using 3D-QSAR, molecular docking and molecular dynamics", *Current Medicinal Chemistry*, 17(25): 2788-2803 (2010).

Wiener, H., "Influence of Interatomic Forces on Paraffin Properties", *J. Chem. Phys.*, 15: 766 (1947).

Yamashita, T., Kaneko, S., Shirota, Y., Qin, W., Nomura, T., Kobayashi, K., Murakami, S., "RNA-dependent RNA polymerase activity of the soluble recombinant hepatitis C virus NS5B protein truncated at the C-terminal region", *J. Biol. Chem.*, 273: 15479-15486 (1998).

Yan, S., Larson, G., Wu, J. Z., Appleby, T., Ding, Y., Hamatake, R., Hong, Z., Yao, N., "Novel thiazolones as HCV NS5B polymerase allosteric inhibitors: Further designs, SAR, and X-ray complex structure", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17: 63-67 (2007).

Yan, S., Appleby, T., Larson, G., Wu, J.Z., Hamatake, R.K., Hong, Z., Yao, N., "Thiazolone-acylsulfonamides as novel HCV NS5B polymerase allosteric inhibitors: Convergence of structure-based drug design and X-ray crystallographic study", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(7): 1991-1995 (2007).

Zhang, H.X., Li, Y., Wang, X., Xiao, Z.T., Wang, Y.H., "Insight into the structural requirements of benzothiadiazine scaffold-based derivatives as hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors using 3D-QSAR, molecular docking and molecular dynamics", *Current Medicinal Chemistry*, 18(26): 4019-4028 (2011).

Zhong, W., Uss, A.S., Ferrari, E., Lau, J. Y. N., Hong, Z. , “De novo initiation of RNA synthesis by hepatitis C virus nonstructural protein 5B polymerase”, ***J. Virol***, 74: 2017-2022 (2000).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KILIÇER YAKAN, Çiğdem
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 18.05.1985 Ankara
Medeni hali : Evli
Telefon : 0 (354) 212 34 46
e-mail : cigdemkilicer@gmail.com

Eğitim Derece

Eğitim Birimi

Mezuniyet tarihi

Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / Kimya Bölümü	2012
Lisans	G. Ü./ Kimya Öğretmenliği Bölümü	2008
Lise	Ankara Atatürk Lisesi	2003

Yabancı Dil

İngilizce

Hobiler

Çeşitli Ülkeleri Gezip Kùltürleri Hakkında Bilgi Edinmek