



**COVID-19'UN ETKEN MADDELERİNİN
MOLEKÜLER MODELLEME YÖNTEMİYLE
PARÇALANMA REAKSİYONLARI**

Begüm PANDIR

Yüksek Lisans Tezi

**Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN
2022**

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

COVID-19' UN ETKEN MADDELERİNİN MOLEKÜLER MODELLEME
YÖNTEMİYLE PARÇALANMA REAKSİYONLARI

Begüm PANDIR

KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Prof. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

TEKİRDAĞ-2022

Her hakkı saklıdır.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

COVID-19'UN ETKEN MADDELERİNİN MOLEKÜLER MODELLEME YÖNTEMİYLE PARÇALANMA REAKSİYONLARI

Begüm PANDIR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

Koronavirüs (Covid), soğuk algınlığından akut solunum yolu enfeksiyonuna kadar çeşitli hastalıklara neden olduğu bilinen geniş bir virüs ailesidir. Enfeksiyonun ciddiyeti zatürre, akut solunum sendromu ve hatta ölüm olarak görülebilir. Bu virüs grubu, SARS salgınına kadar büyük ölçüde göz ardı edildi. Bununla birlikte, SARS ve MERS salgınlarından bu yana, bu virüsler, aşı araştırmalarını ilerletmek için daha ayrıntılı olarak incelenmiştir. 31 Aralık 2019'da, Çin'in Hubei Eyaletindeki Wuhan şehrinde gizemli zatürre vakaları tespit edildi. 7 Ocak 2020'de, neden olan yeni bir koronavirüs (2019-nCovid) olarak tanımlandı ve hastalık daha sonra DSÖ tarafından Covid-19 olarak adlandırıldı. Bu çalışmada, Afzelin, Delta Viniferin ve Hesperidin moleküllerinin OH radikali arasındaki meydana getireceği olası reaksiyon yolları belirlenmiştir. Optimize geometrileri Gauss View 5 ile çizilmiştir. Daha sonra, Gaussian 09 programı ile geometrik optimizasyon yapılarak en düşük enerjili halleri bulunmuştur. Bu sonuçlar deneysel çalışmalara yol gösterecek olup parçalanma mekanizmasını belirlemektedir.

Anahtar Kelimeler: DFT, Covid-19, Gaussian 09

2022, 74 sayfa

ABSTRACT

MSc. Thesis

DEGRADATION REACTIONS of COVID-19 ACTIVE INGREDIENTS BY
MOLECULAR MODELING METHOD

Begüm PANDIR

Tekirdağ Namık Kemal University
Institute of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

The coronavirus (Covid) is a large family of viruses known to cause a variety of illnesses, from the common cold to acute respiratory infections. The severity of the infection can be seen as pneumonia, acute respiratory syndrome and even death. This group of viruses was largely ignored until the SARS epidemic. However, since the SARS and MERS outbreaks, these viruses have been studied in more detail to advance vaccine research. On December 31, 2019, mysterious cases of pneumonia were detected in the city of Wuhan in China's Hubei Province. On January 7, 2020, the cause was identified as a novel coronavirus (2019-nCovid), and the disease was later named Covid-19 by WHO. In this study, possible reaction pathways of Afzelin, Delta Viniferin and Hesperidin molecules between OH radical were determined. Optimized geometries were plotted with Gauss View 5. Then, the lowest energy states were found by geometric optimization with the Gaussian 09 program. These results will guide experimental studies and determine the fragmentation mechanism.

Key Words: DFT, Covid-19, Gaussian 09

2022, 74 sayfa

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÇİZELGE DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	viii
TEŞEKKÜR	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	3
2.1. Covid-19'un Ortaya Çıkması, Yayılması, Olası Tedavileri ve Küresel Yük	3
2.2. Köken.....	3
2.3. Bulaşma	4
2.4. Tedavi	6
2.5. Önleme.....	7
2.6. Dünya Çapında Covid - 19 ve TB Durumu	8
2.7. Yeni İnsan Koronavirüsü (Sars-Covid-2): Hayvan Koronavirüslerinden Bir Ders.....	9
2.7.1. Giriş	9
2.7.2. Yarasalarda koronavirüsler	10
2.8. Koronavirüsler: Değişen Dünyada Değişen Virüsler	12
2.9. Covid-19'a Karşı Aşıların Geliştirilmesinde İlerleme	15
2.10.Sars-Covid-2'nin Antimalaryal İlaçlara Karşı Kullanımı.....	15
3. MOLEKÜLER MODELLEME	17
3.1. Moleküler Mekanik Yöntemleri	19
3.1.1. Moleküler mekanik kuvvet alanı	20
3.2. Elektronik Yapı Yöntemleri	20
3.2.1. Yarı ampirik yöntemler.....	21
3.2.2. Ab initio moleküler orbital yöntemleri	25
3.3. Schrödinger Denklemi	25
3.4. Born-Oppenheimer Yaklaşımı	27
3.5. Varyasyon Teoremi	28
3.6. Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu (LCAO).....	29
4. MATERYAL VE HESAPLAMA METODLARI.....	30

4.1. Gaussian 09.....	30
4.1.1. Gauss View 5.0.8.....	30
4.2. Hartree-Fock Alan Teorisi, HF-SCF Yöntemi	31
4.3. Fonksiyonel Yoğunluk Yöntemleri (DFT)	32
4.3.1. Lee -Yang-Parr korelasyon fonksiyonu.....	34
4.3.2. B3LYP karma yoğunluk fonksiyoneli teorisi	35
4.3.3. Temel setler ve 6-31-G(d) temel seti	36
5. HESAPLAMALAR	38
5.1. Afzelin	38
5.1.1. Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi	39
5.2. Delta Viniferin	47
5.2.1. Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi	48
5.3. Hesperidin.....	54
5.3.1. Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi	55
6. SONUÇ VE TARTIŞMA	62
KAYNAKLAR.....	63
ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ÇİZELGE DİZİNİ

Çizelge 1.1. Covid-19 etken maddelerinin molekül ağırlıkları ve molekül formülleri	2
Çizelge 3.1. Molekül modelleme tekniklerinin özeti	18
Çizelge 3.2. Yarı-ampirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler	24
Çizelge 5.1. Afzelinin optimum geometrik parametreleri	39
Çizelge 5.2. Afzelinin Mulliken yükleri	40
Çizelge 5.3. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri.....	42
Çizelge 5.4. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri.....	43
Çizelge 5.5. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri.....	43
Çizelge 5.6. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri.....	44
Çizelge 5.7. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri.....	44
Çizelge 5.8. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri.....	44
Çizelge 5.9. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri.....	45
Çizelge 5.10. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri.....	45
Çizelge 5.11. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri.....	46
Çizelge 5.12. Delta Viniferinin optimum geometrik parametreleri.....	48
Çizelge 5.13. Delta Viniferinin mulliken yükleri.....	48
Çizelge 5.14. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri.....	50
Çizelge 5.15. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri.....	50
Çizelge 5.16. Fragman 3 (F3) mulliken yükleri.....	50
Çizelge 5.17. Fragman 4 (F4) mulliken yükleri.....	51
Çizelge 5.18. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri.....	51
Çizelge 5.19. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri.....	51
Çizelge 5.20. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri.....	52
Çizelge 5.21. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri.....	52
Çizelge 5.22. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri.....	53
Çizelge 5.23. Hesperidinin optimum geometrik parametreleri.....	55
Çizelge 5.24. Hesperidinin Mulliken yükleri.....	56
Çizelge 5.25. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri.....	57
Çizelge 5.26. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri.....	58
Çizelge 5.27. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri.....	58
Çizelge 5.28. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri.....	58

Çizelge 5.29. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri.....	59
Çizelge 5.30. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri.....	59
Çizelge 5.31. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri.....	59
Çizelge 5.32. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri.....	60
Çizelge 5.33. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri.....	61



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1.1. Covid-19 etken maddelerinin molekül yapıları.....	2
Şekil 5.2. Afzelin molekülünün DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrik yapısı.....	38
Şekil 5.2. Afzelinin olası reaksiyon yolları.....	41
Şekil 5.3. Delta Viniferin molekülünün DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrik yapısı.....	47
Şekil 5.4. Delta Viniferinin olası reaksiyon yolları.....	49
Şekil 5.5. Hesperidin molekülünün DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrik yapısı...	54
Şekil 5.6. Hesperidinin olası reaksiyon yolları.....	57



SİMGELER VE KISALTMALAR

χ	: Atomik Orbital Dalga Fonksiyonu
Φ	: Yaklaşık Dalga Fonksiyonu
ACE-2	:Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2
B3LYP	: Kolerasyon enerjili 3 parametrelili Becke karma metodu
CoV	:Koronavirüs
CQ	:Klorokin
DDP-4	:Dipeptidil peptidaz
DFT	: Yoğunluk fonksiyoneli teorisi
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
E	: Molekülün Toplam Enerjisi
Ee	: Molekülün Elektronik Enerjisi
E _o	: Molekülün Temel Haldeki En Düşük Enerji Seviyesi
E _T	: Sistemin Toplam Enerjisi
G	: Gaussian Fonksiyonlar
GAUSSIAN 09W	: Gaussian 09W paket programı
HCQ	:Hidroksiklorokin
HF	: Hartree-Fock metodu
HIV	:Human Immunodeficiency Virus
MERS	:Orta Doğu Solunum Sendromu
MM	: Moleküler Mekanik Yöntem
MO	: Moleküler Orbital Yöntemi
mRNA	:Mesajcı ribonükleik asit
PM3	: Yarı deneysel moleküler orbital yöntemi
R	: Çekirdekler Arası Uzaklık
RNA	:Ribonükleik asit
SARS	:Şiddetli Akut Solunum Sendromu
TB	:Tüberküloz
Z	: Çekirdek Atom Numarası
H	: Hamiltonyen
P	: Elektron Yoğunluğu
Ψ	: Dalga Fonksiyonu

TEŞEKKÜR

Bilgisine ve tecrubesine inandığım, bana olan inancı ve güveni ile beni her konuda destekleyen, yüksek lisans döneminde birlikte çalıştığımız için kendimi şanslı saydığım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN' a,
Canım eşime ve güzel aileme sonsuz teşekkür ederim.

Ocak, 2022

Begüm PANDIR

1. GİRİŞ

Coronaviridae, bir dış viral kaplamaya sahip olan pozitif duyarlı RNA'ya sahip bir virüs ailesidir. Elektron mikroskobu yardımıyla bakıldığında, çevresinde eşsiz bir korona olduğu görülmektedir. Bu virüs ailesi esas olarak insanlarda soğuk algınlığı veya zatürre gibi solunum yolu hastalıklarına ve ayrıca solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Bu virüsler hayvanları da enfekte edebilir.

2003 yılına kadar koronavirüs (Covid) araştırmacılarından sınırlı ilgi gördü. Bununla birlikte, SARS-Covid' in neden olduğu SARS (şiddetli akut solunum sendromu) salgınından sonra, koronavirüse yenilenmiş bir ilgiyle bakıldı. Bu aynı zamanda Çin'in Guangdong eyaletinde 21. yüzyılın ilk salgını oldu. Neredeyse 10 yıl sonra, 2012'de MERSCoV'un neden olduğu bir MERS (Orta Doğu solunum sendromu) salgını oldu. Hem SARS hem de MERS, zoonotik bir kökene sahiptir ve yarasalardan kaynaklanır. Bu virüslerin benzersiz bir özelliği, hızla mutasyona uğrama ve yeni bir konakçıya uyum sağlama yeteneğidir.

Koronavirüslerin, replikasyon ve hücrelere giriş kazanmak için anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörünü veya dipeptidil peptidaz IV (DPP-4) proteinini kullandığı bilinmektedir. MERS 2012'den neredeyse yedi yıl sonra Aralık 2019'da Çin'in Hubei bölgesi Wuhan'da yeni bir koronavirüs (2019-nCovid) salgını ortaya çıktı. Salgın hızla büyüdü ve komşu ülkelere yayıldı. Enfeksiyonun büyük bir kısmı, Çin ve ikinci bir küme adı verilen bir yolcu gemisinde bulundu (Keni ve Alexander ve Nayak ve Mudgal ve Nandakumar 2020).

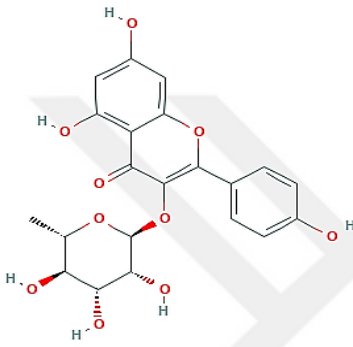
Bu çalışmada, reaksiyonların geometrik optimizasyonları, kuantum mekaniksel Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT- Density Functional Theory) nin DFT/B3LYP/6-31G(d) (Becke(B) 3 Lee-Yang-Parr (LYP)) yöntemi temel setinde yapılacaktır. Her bir molekül için, hesaplanan enerji değerlerinden yararlanılarak parçalanma reaksiyon mekanizmaları aydınlatılacaktır. Covid-19' un etken maddelerinin tüm hesaplamaları hem gaz fazında hem de çözücü etkisi modellenerek su fazında gerçekleştirilecektir.

Covid-19 etken maddelerinden 3 tanesi aşağıdaki gibidir. Bunlar; Afzelin, Delta Viniferin ve Hesperidindir. Çizelge 1.1'de Covid-19 etken maddelerinin molekül ağırlıkları ve molekül formülleri verilmiştir. Şekil 1.1'de Covid-19 etken maddelerinin molekül yapıları gösterilmiştir.

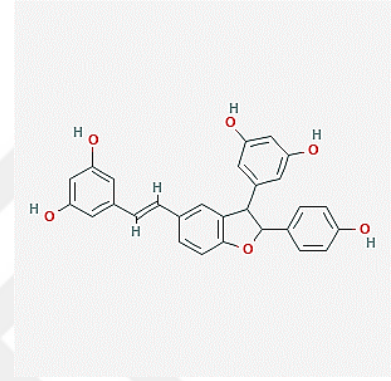
Çizelge 1.1. Covid-19 etken maddelerinin molekül ağırlıkları ve molekül formülleri

	Afzelin	Delta Viniferin	Hesperidin
Molekül ağırlığı	432.4 g/mol	454.5 g/mol	610.6 g/mol
Molekül formülü	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	C ₂₈ H ₂₂ O ₆	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅

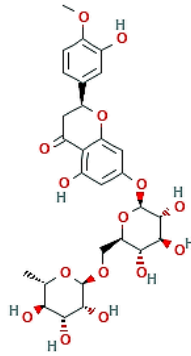
AFZELİN



DELTA VİNİFERİN



HESPERİDİN



Şekil 1.1. Covid-19 etken maddelerinin molekül yapıları

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Covid-19'un Ortaya Çıkması, Yayılması, Olası Tedavileri ve Küresel Yük

Koronavirüs (Covid), soğuk algınlığından akut solunum yolu enfeksiyonuna kadar çeşitli hastalıklara neden olduğu bilinen geniş bir virüs ailesidir. Enfeksiyonun ciddiyeti zatürre, akut solunum sendromu ve hatta ölüm olarak görülebilir. Bu virüs grubu, SARS salgınına kadar büyük ölçüde göz ardı edildi. Bununla birlikte, SARS ve MERS salgınlarından bu yana, bu virüsler, aşı araştırmalarını ilerletmek için daha ayrıntılı olarak incelenmiştir. 31 Aralık 2019'da, Çin'in Hubei Eyaletindeki Wuhan şehrinde gizemli zatürre vakaları tespit edildi. 7 Ocak 2020'de, neden olan yeni bir koronavirüs (2019-nCovid) olarak tanımlandı ve hastalık daha sonra DSÖ tarafından Covid-19 olarak adlandırıldı. Virüs, Çin'in Wuhan bölgesinde yaygın bir şekilde yayıldı ve 210'dan fazla ülke ve bölgeye girdi.

Uzmanlar virüsün hayvanlardan insanlara bulaştığından şüphelense de, virüsün kökeni hakkında karışık raporlar var. Virüs için, anti-HIV ilaçlarının ve / veya Remdesivir ve Galidesivir gibi diğer antivirallerin kullanımıyla sınırlı tedavi seçenekleri yoktur. Virüsün kontrol altına alınması için, enfekte olanların karantinaya alınması ve iyi hijyen uygulamalarının takip edilmesi önerilir. Virüsün dünya çapında önemli bir sosyo-ekonomik etkisi oldu. Ekonomik olarak, Çin'in, bu makalede tartışılan ek ticaret savaşı baskısı nedeniyle salgından diğer ülkelere göre daha büyük bir gerileme yaşaması muhtemeldir (Keni ve Alexander ve Nayak ve Mudgal ve Nandakumar 2020).

2.2. Köken

Virüsün yeni bir koronavirüs olduğu belirlendi ve bu nedenle başlangıçta 2019-nCovid olarak adlandırıldı. Daha sonra şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-Covid-2) olarak yeniden adlandırıldı ve neden olduğu hastalık artık WHO tarafından Koronavirüs Hastalığı-2019 (Covid-19) olarak anılıyor. Virüsün Wuhan bölgesindeki Huanan deniz ürünleri toptancı pazarında yayılmaya başladığından şüpheleniliyordu. Virüs taşıyan bir hayvanın pazara getirilmesi veya pazarda satılması virüsün yayılmasına neden olabilir. Yapılan ilk iddialardan biri, yılanları olası konakçı olarak tanımlayan Journal of Medical Virology'de yayınlanan bir makalede yer aldı. İkinci bir olasılık, pangolinlerin vahşi olabileceğiydi. Uzmanlar, daha önceki solunum virüslerinde olduğu gibi virüsün yarasalarda doğal bir kökene sahip olduğu sonucuna varıyorlar. Benzer şekilde, SARS ve MERS'in de yarasalardan

kaynaklandığından şüphelenildi. Mers durumunda tek hörgüçlü orta düzeyli bir deve ev sahibidir. Bir süredir yarasaların koronavirüs barındırdığı biliniyor. Tıpkı kuş gribi, SARS, MERS ve hatta HIV durumunda olduğu gibi, insan faaliyetleri nedeniyle artan seçilim ve ekolojik baskı ile virüs, hayvandan insana sıçradı. İklim değişikliğinden kaynaklanan ekolojik baskı ile birleştiğinde, bu tür zoonotik yayılmalar artık her zamankinden daha yaygın. Bir sonraki X hastalığının da böyle bir kökene sahip olması muhtemeldir.

Ebola virüsü salgını nedeniyle kaynak organizmanın tanımlanmasının önemini öğrendik. Virüsler, genetik olarak kararsız organizmalardır, genetik değişim veya sürüklenme ile sürekli olarak mutasyona uğrarlar. Bir türler arası sıçramanın ne zaman meydana gelebileceğini ve virüsün görünüşte zararsız bir varyant formunun ne zaman ölümcül bir suşa dönüşebileceğini tahmin etmek mümkün değil. ABD'de Reston virüsü ile böyle bir olay meydana geldi. Reston bu olasılığın endişe verici bir hatırlatıcısıdır. Orijinal konağın tanımlanması, gelecekteki yayılmaları kontrol etmemize ve virüslerin bulaşma mekanizmasını öğrenmemize yardımcı olur. Virüs vahşi bir hayvan konakçıdan izole edilinceye kadar, bu durumda çoğunlukla yarasalar, zoonotik köken muhtemelen varsayımsal kalacaktır. Ayrıca, Çin'deki bir grup tarafından belirtildiği gibi, virüsün birkaç mutasyon elde ettiğine dikkat edilmelidir. İki'den fazla virüs türü patojenitesi üzerine etkisi olmuş olabilecek. Ancak, bu iddia kanıtlanmamıştır ve birçok uzman aksini savunmuştur; bunu kanıtlayan veriler henüz mevcut değildir. Bu bulguların küresel olarak benzer analizlerle daha fazla çapraz doğrulanması gerekir. Doğruysa, bu bulgulardan neden bazı uluslar diğerlerinden daha fazla etkileniyor (Keni ve Alexander ve Nayak ve Mudgal ve Nandakumar 2020).

2.3. Bulaşma

Covid-19'un yayılması başladığında virüsün, Çin ve virüsün ana kümelerini oluşturan yolcu gemisi "Diamond Princess" içinde bulunduğu ortaya çıktı. Bununla birlikte, Nisan 2020 itibariyle, 210'dan fazla ülke ve bölge virüsten etkilenirken, virüsün yeni kümesini Avrupa, ABD ve İran oluşturuyor. ABD en yüksek sayıda doğrulanmış Covid-19 vakasına sahipken, Hindistan ve Çin, dünyadaki en yoğun nüfuslu ülkeler arasında yer almalarına rağmen, tam bir kilitleme uygulamasıyla teyit edilen vakaları yönetmek için mevcut düzenlemelerle enfeksiyon oranını sınırlamayı başardılar. Benzer şekilde, İngiltere de benzer ölçümler uygulayarak grafiğin uygulanmasında düşük bir eğri tutmayı başardı. Raporlar, virüsün farklı türlerinin veya ipliklerinin varlığının, virüsün enfeksiyon oranının yönetimi üzerinde bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir.

Hastalık damlacık iletimi ile yayılır. Nisan 2020 itibariyle, dünya genelinde 200.000'den fazla ölüm ve 1 milyondan fazla iyileşme ile toplam enfekte birey sayısı 3 milyon civarındadır. Dolayısıyla virüsün ölüm oranı yaklaşık %2 ve mevcut verilere göre R0 3'tür. Bununla birlikte, CDC, Atlanta, ABD'den daha yeni bir rapor, R0'ın 5.7 kadar yüksek olabileceğini iddia ediyor. Çin'den temin edilen verilerden de gözlemlenmiştir.

Hindistan'dan virüs bulaşması muhtemel kişilerin bu iki ülke de 20-50 yaş grubuna aittir. Her iki ülkede de işçi sınıfı çoğunlukla bu yaş grubuna maruz kalmayı daha olası hale getiriyor. Çok sayıda vakaya sahip ancak yakın komşularına kıyasla düşük ölüm oranlarına sahip ülkelere Almanya ve Singapur harika örneklerdir. Singapur, önceki SARS salgınından sonra gelecekte benzer bir durumla başa çıkmak ve bu salgın sırasında onların lehine çalışan, ayrıntılı bir eylem planı geliştiren birkaç ülkeden biridir. Salgın başladıktan sonra, her iki ülke de hızla harekete geçti. Singapur Çinli gezginleri yasakladı ve DSÖ'nün hiçbirini önermediği bir zamanda tarama ve karantina önlemleri uyguladı. Yaşlılara ve savunmasızlara kesinlikle evde kalmaları emrini verdiler. Hayat kurtaran ekipmanların ve büyük ölçekli test tesislerinin hemen hazır olmasını sağladılar. Almanya, test kapasitesini oldukça erken artırarak ve tüm bireylerin test için eşit fırsatlara sahip olmasını sağlayarak benzer önlemler aldı. Bu, genç, yaşlı ve risk altındaki kişilerin hepsinin test edildiği, böylece hastalığın ilerlemesi sırasında erken pozitif sonuçlar elde edildiği ve çoğu vakanın Singapur'daki gibi hafif olduğu görülmüştür. Böylece daha düşük bir ölüm yüzdesini koruduğu anlamına geliyor. Enfekte kişilerin tespit edilmesine ve semptomları bile görülmeden karantinaya alınmasına izin verdi.

Testler birden fazla laboratuvarında gerçekleştirildi, yükü azalttı ve büyük katkı sağladı. ABD gibi ülkelerin oldukça geç yaptığı birşey ve Hindistan hükümeti özel Laboratuvarları seçmekle sınırlı kaldı. Alman hükümeti ayrıca büyük toplantıları yasakladı ve yayılmayı daha da azaltmak için sosyal mesafeyi savundu. Hindistan ve ABD'nin aksine, bu oldukça geç yapıldı. Güney Kore, bir ulusun enfeksiyonun yayılmasını ve bulaşmasını nasıl kontrol altına aldığına bir başka örneğidir.

Güney Kore ve ABD ilk Covid-19 vakalarını aynı gün bildirdi. Ancak ABD yönetimi, sürekli olarak bilgilendiren Güney Koreli yetkililerin aksine hastalığın risklerini küçümsedi. Ayrıca, hastaları hızlı bir şekilde tanımlamak ve izole etmek için İzle, Test Et ve Tedavi Et protokolünü kullandılar, oysa ki ABD bunu ciddi enfeksiyonlu hastalarla sınırladı ve ancak daha sonra birçok Avrupa ülkesi ve Hindistan gibi bu kriteri genişletti. ABD'den farklı olarak, Güney Kore'de ücretsiz teşhis testleri sağlayan evrensel sağlık hizmetleri vardı.

2019-nCoV'nin ana bulaşma şekli insandan insana olduğu doğrudur. Şu an itibariyle, hayvandan insana transfer henüz olmadı. Virüsün asemptomatik taşıyıcıları tüm enfekte olanlar gibi büyük risk altındadır. Bu, Hindistan hükümetinin enfekte olanların %80'ini oluşturabilecek asemptomatik taşıyıcıların nasıl tespit edilip kontrol altına alınacağına ilişkin endişeleri artırmasıyla, küresel olarak uluslar tarafından dile getirilen bir endişedir.

Mevcut kaynaklar, semptom gösteren, hastanede yatan bireyleri anlamaya yönelik olduğundan, asemptomatik bireyler hakkında henüz araştırılması gereken çok sayıda bilgi vardır. Örneğin, cevaplanması gereken bazı sorular şunları içerir: Asemptomatik bireyler hastalığı herhangi bir zamanda geliştirir mi hiç? Sonunda antikor geliştirirler mi? Virüsü ne kadar süreyle saçarlar? Bu bireylerin herhangi bir dokusu virüsü hareketsiz halde depolayabilir mi? Asemptomatik bulaşma, Covid-19'daki başlıca bilinmeyenleri kapsayan gri bir alandır.

İnsandan insana bulaşmanın ana yolu, öksürme, konuşma veya hapşırma sırasında oluşan ve daha sonra sağlıklı bir birey tarafından solunan damlacıklardır. Ayrıca yere indiklerinde dolaylı olarak bir kişiye de bulaşabilirler. Daha sonra burnuna, ağzına veya gözlerine dokunarak virüsün vücuda girmesine izin veren sağlıklı bir kişinin dokunduğu yüzeyler. Fomitler de bu tür hastalıklarda yaygın bir sorundur.

Virüsün aerosol bazlı bulaşması henüz doğrulanmadı. Hasta dışkısında SARS-Covid-2 bulunduğu için fekal-oral yolla dışkı bazlı bulaşma da mümkün olabilir. Covid-19' lu bazı hastalar, uygun temizlik ve kişisel hijyen ihtiyaçları karşılanmadığında başlıca bulaşma yolu haline gelebilecek ishal geliştirme eğilimindedir. Şu anda hamile kadınlarda hastalığın intrauterin dikey geçişine dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır.

İklimin; İngiltere, ABD ve Kanada ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha sıcak ülkeler oldukları için Hindistan, Singapur, Çin ve İsrail gibi ülkelerde enfeksiyonun kontrol altına alınmasında herhangi bir rol oynayıp oynamadığına dair daha fazla araştırma gerekli. İdeal olarak, sıcak bir iklim, virüsün yüzeylerde daha uzun süre hayatta kalmasını engelleyerek bulaşıcılığı azaltmalıdır (Keni ve Alexander ve Nayak ve Mudgal ve Nandakumar 2020).

2.4. Tedavi

Covid-19 için özel bir tedavi yoktur. DSÖ, Covid-19 tedavileri için "Dayanışma" klinik araştırması adlı bir araştırmanın organizasyonunu duyurdu. Bu, aşağıda tartışılan Covid-19' a karşı kullanılmak üzere birkaç temel aday ilacın kullanımını araştıran uluslararası bir ortak

çalışmadır. Çalışma, bir RCT için harcanan zamanı %80'in üzerinde azaltmak için tasarlanmıştır. Clinictrials.gov adresinde kayıtlı Covid-19 için 1087'den fazla çalışma vardır ve bunların 657'si girişimsel çalışmalardır. Covid-19 için girişimsel çalışmaların birincil odağı, sıtma ilaçları ve antiviral maddeler üzerindedir, 200'den fazla çalışma, farklı oksijen tedavisi biçimlerinin kullanımıyla ilgilenmektedir. Çoğu araştırma, klinik durumun iyileştirilmesine, viral yükün azaltılmasına, iyileşme süresine ve ölüm oranlarının azaltılmasına odaklanmaktadır. Bu çalışmalar hem şiddetli hem de hafif vakaları kapsamaktadır (Keni ve Alexander ve Nayak ve Mudgal ve Nandakumar 2020).

2.5. Önleme

DSÖ, basit kişisel hijyen uygulamalarının hastalığın yayılmasının ve kontrol altına alınmasının önlenmesi için yeterli olabileceğini önermiştir. Kirli ellerin sık sık yıkanması veya kirli eller için dezenfektan kullanılması gibi uygulamalar bulaşmayı azaltmaya yardımcı olur. Hapşırırken ve öksürürken ağızın kapatılması ve masa üstleri, kapı kolları ve anahtarlar gibi sık dokunulan yüzeylerin %70 izopropil alkol veya diğer dezenfektanlarla dezenfekte edilmesi genel olarak tavsiye edilir.

Hastalıktan etkilenen tüm bireylerin ve ayrıca enfekte olanın bakımını yapanların bulaşmayı önlemek için maske takmaları önerilir. Sağlık hizmetlerinde, WHO tarafından sağlanan yönergelerle göre eksiksiz bir kişisel koruyucu ekipman seti giymeleri tavsiye edilir. Yatakhanelerin, karantina odalarının fumigasyonu, çamaşırların ve diğer hayvanların deterjan ve ılık suyla yıkanması virüsten kurtulmanıza yardımcı olabilir. Virüs açık, maruz kalmış bir ortamda yeterince yaşayamadığından, DSÖ tarafından sağlanan bilgilere göre, koli ve malların virüsü taşıdığı bilinmemektedir.

Virüsün bulaşmasını daha da önlemek için, enfekte bireylerin ve enfekte bir kişiyle temas edenlerin karantinaya alınması gereklidir. Karantina, hastalığın kontrol altına alınması için bugün bile geçerli olmaya devam eden eski bir arkaik uygulamadır. Bazı ülkelerde bu kadar büyük ölçekte uygulanan karantina, ulusal bir tecrit şekli olarak, tüm bireylerin ruh sağlığı üzerindeki etkisi sorusu ortaya çıkıyor. Bu konunun, özellikle toplum içinde açıkça konuşmanın kısmi bir tabu olduğu Hindistan ve Çin gibi ülkelerde ele alınması gerekiyor.

Hastalığın aşı kullanılarak önlenmesi daha uygun bir çözüm sağlayacaktır. SARS ve MERS dahil hiçbir koronavirüs için aşı bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bir aşının

geliştirilmesi, yaklaşık bir veya iki yıl sürebilmesine rağmen, hızlı bir şekilde ilerlemektedir. Nisan 2020 itibariyle hiçbir aşı geliştirme ve test sürecini tamamlamamıştır. Popüler bir yaklaşım, mRNA bazlı aşı kullanımıyla olmuştur. mRNA aşıları, üretim açısından geleneksel aşılarla göre avantaja sahiptir, çünkü bunlar kolayca üretilir ve bir virüsün olması gerektiği gibi kültürlenmeleri gerekmez. SARS-Covid-2'ye karşı bir aşı yapmaya yönelik alternatif geleneksel yaklaşımlar, canlı zayıflatılmış virüsün yanı sıra virüsün izole edilmiş başak proteinlerinin kullanılmasını içerir. Bu yaklaşımların her ikisi de aşı geliştirme için devam etmektedir. Dünyanın dört bir yanındaki hükümetler, bir aşının hızlı bir şekilde geliştirilmesini, test edilmesini ve uygulanmasını sağlamak için kaynaklara aktardılar ve mevzuatlarında değişiklikler yaptılar (Keni ve Alexander ve Nayak ve Mudgal ve Nandakumar 2020).

2.6. Dünya Çapında Covid - 19 ve TB Durumu

Koronavirüs hastalığı 2019 (Covid-19) ve tüberküloz (TB), her ikisi de solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere, uluslararası halk sağlığına büyük tehdit oluşturan başlıca sağlık sorunları arasındadır. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-Covid-2) enfeksiyonlarının sayısı, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinden ortaya çıkmasından bu yana, 216 ülkede 49,7 milyondan fazla doğrulanmış vaka ve dünya çapında ortalama ölüm oranı ile dramatik bir şekilde artmıştır. Yazma sırasında %2.4, dünya nüfusunun yaklaşık dörtte biri Mycobacterium tuberculosis ile enfekte olup, her yıl 10 milyon insan aktif hastalığa yakalanmakta ve 1,5 milyon insan TB'den ölmektedir; SARS-Covid-2 ortaya çıkmadan önce TB'yi tek bir bulaşıcı ajandan kaynaklanan başlıca ölüm nedeni yapmaktı.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), koronavirüs hastalığı Covid-19'u Mart 2020'de bir pandemi olarak ilan etti, ancak 1993'te TB "küresel acil durum" ve daha sonra DSÖ, 2016'da bir "TBC" yi Durdurma Stratejisi" ni geliştirerek "Son TB Stratejisi" 2016–2035 ile ortaklaşa tüberkülozdan arındırılmış dünya olarak ilan edildi. Aşı geliştirme, yaygın bulaşıcı hastalıkların önlenmesi, morbidite ve mortalite oranlarının azaltılması için çok önemli bir stratejidir. Uzun süreli aşılarda, kemoterapiden daha uygun maliyetli olabilir ve bu nedenle, çiçek hastalığı ve çocuk felci aşılarının gösterdiği gibi, küresel sağlık üzerinde zorlayıcı bir etkiye sahip olabilir. Covid-19'a karşı etkili bir aşı geliştirmeye acil ihtiyaç olsa da, bu gelişimi ve girişi bilgilendirmek için Covid-19 aşısının immünolojik ve biyolojik özellikleri değerlendirilmelidir. TB aşısı geliştirme, sayısız yaklaşım ve platformu araştırarak onlarca yıldır devam etmektedir. Burada, Covid-19 aşısı geliştirme düşüncesine katkıda bulunabilecek TB aşısı ilerlemesindeki bazı ortak özellikleri vurguluyoruz (Safar ve Mustafa ve McHugh 2020).

2.7. Yeni İnsan Koronavirüsü (Sars-Covid-2): Hayvan Koronavirüslerinden Bir Ders

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-Covid-2) olarak adlandırılan yeni insan koronavirüsünün neden olduğu son salgın, ortak alışkanlıkların ve yaşam tarzlarının değişiklikleri tüm kıtalardaki sağlık sistemleri ve ekonomiler üzerinde büyük bir etkiye sahip olmakla kalmıyor, aynı zamanda radikallere de neden oluyor. Yeni koronavirüs (Covid), yüksek olasılıkla zoonotik bir köken tanıyor, ancak SARS-Covid-2 epidemiyolojisinde hayvanların rolü hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Bununla birlikte, Covid' ler hayvanlarda birkaç yıldan beri bilinmektedir, bu nedenle veterinerlik koronavirologları, insanlarda SARS-Covid-2 enfeksiyonu için bir model oluşturabilecek, hayvanlarda Covid enfeksiyonlarıyla nasıl yüzleşecekleri konusunda büyük bir uzmanlığa sahiptir.

Bu yazıda, farklı antijenik, biyolojik ve / veya patojenetik özelliklere sahip yeni Covid suşlarının ortaya çıkmasından sorumlu olan moleküler mekanizmalara odaklanarak, hayvan Covid' lerine ilişkin şu anda mevcut olan literatürün güncel bir incelemesini sunuyoruz. Hayvan Covid' lerinin evrimini yönlendiren mekanizmaların tam olarak anlaşılması, SARS-Covid-2'nin ortaya çıkışını, yayılmasını ve evrimini daha iyi anlamaya yardımcı olacaktır (Decaro ve Lorusso 2020).

2.7.1. Giriş

Çin'de şiddetli akut solunum sendromunun (SARS) ortaya çıkmasından on sekiz yıl sonra ve Orta Doğu'nun ortaya çıkışından 8 yıl sonra Yakın zamanda WHO tarafından pandemi olarak sınıflandırılan yeni bir koronavirüs (Covid) salgını olan Suudi Arabistan'daki Doğu Solunum Sendromu (MERS), dünya çapındaki insan nüfusunu tehdit ediyor. Şimdi koronavirüs hastalığı 2019 (Covid-19) olarak anılan hastalığa, başlangıçta 2019 yeni koronavirüs (2019-nCovid) olarak adlandırılan ve daha sonra SARS koronavirüs 2 (SARS-Covid-2) olarak yeniden adlandırılan yeni bir insan Covid neden olur.

Covid-19, Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrinde, orta Çin'deki en büyük deniz ürünleri pazarı olan ve farklı çiftlik ve vahşi hayvan türlerinin yaygın olarak satıldığı Huanan deniz ürünleri toptancı pazarında vahşi yaşama maruz kalan insanlarda ortaya çıktı. Salgın daha sonra sadece komşu Asya ülkelerine değil, diğer kıtalara da yayıldı. Tarihsel olarak, SARS ortaya çıkmadan önce sadece iki insan Covid (HCovid) biliniyordu, yani yarasalarda

ortaya çıkan ve alpaka yoluyla insanlara bulaşan bir alfacoronavirüs olan HCovid-229E ve kemirgenlerden insanlara sığır yoluyla geçen bir betacoronavirüs olan HCovid-OC43.

2002–2003 SARS salgınından sonra, HCovid' lere olan yenilenmiş ilgi, sırasıyla yarasalar ve kemirgenlerden türetilen alfacoronavirüs HCovid-NL63 ve betacoronavirüs HCovid-HKU1 olmak üzere iki ek virüsün keşfedilmesine izin verdi. Bu dört virüsün tümü, bağışıklık sistemi yetersiz hastalarda genellikle hafif solunum semptomlarından sorumludur. SARS-Covid ve MERS-Covid, yarasalarda ortaya çıkan ve sırasıyla vahşi etoburlar ve tek hörgüçlü develer tarafından insanlara bulaşan iki alakasız betacoronavirüstür. Diğer HCovid' lerin aksine, bu iki virüs virülans, sırasıyla yaklaşık %10 ve %30 ölüm oranlarına sahip insanlar şiddetli zatürreye ve hatta etkilenenlerin ölümüne neden olur. Bir zoonotik ile üç yüksek derecede patojenik CoV oluşumu yirmi yıldan daha kısa bir sürede ortaya çıkması, hayvanların insanlara adapte olabilen artan virülanslı Covid' ler oluşturmadaki rolünü vurgulamaktadır. İnsan sağlığı üzerinde yüksek etkiye sahip salgınlara (ve nihayetinde pandemilere) neden olmaktadır. Gerçekten de, veteriner hekimlerin ilgisini çeken Covid enfeksiyonları neredeyse bir yüzyıldan beri bilinmektedir, bu nedenle hayvan Covid'leri, bu geniş virüs ailesinin nasıl evrimleştiğine dair paradigmatiktir ve veteriner hekimlikte yapılan geliştirme çabaları farklı biyolojik özelliklere sahip türler üretir.

Hayvanların iyi bilinen Covid enfeksiyonlarına karşı etkili aşılar ve antiviral tedaviler, SARS-Covid-2'ye karşı profilaktik ve terapötik stratejiler oluşturmak için yararlı olabilir. Bu yazının amacı, konunun kapsamlı bir incelemesini sunmaktır. Yeni patobiyolojik özellikler ve konakçı aralığı ile sürekli nesil suşları ile karakterize edilen, hayvan Covid'leri, bunların iç içe geçmiş evrimi üzerine güncel literatürdür (Decaro ve Lorusso 2020).

2.7.2. Yarasalarda koronavirüsler

Yarasalar, yeryüzündeki tüm memeli çeşitliliğinin neredeyse dörtte birini temsil eden, ekolojik açıdan önemli memelilerin eski ve heterojen bir grubudur. Chiroptera takımına aittirler ve ayrıca Yinpterochiroptera ve Yangochiroptera olmak üzere iki alt sınırdaki sınıflandırılırlar. İlki, ekolojik yapımayan Pteropodidae ailesini (megabatlar) ve beş ekolojik yapıya sahip Rhinolophoidea mikrobat süper ailesini içerir. Yangochiroptera, on üç ekolojik yapıya sahip mikrobat ailesini içerir. Yarasaların çok sayıda virüs barındırdığı düşünülmektedir. Bunlar, diğerleri arasında, lyssavirüsler, filovirüsler, henipavirüsler yeniden kullanımı içerir.

SARS-Covid salgınından önce yarasaların Covid' leri barındırdığı bilinmiyordu. Nitekim, bir yarasa Covid' in ilk kanıtı 2005 yılında yayınlandı. SARS salgınından sonra, yarasa da dahil olmak üzere çeşitli hayvanlarda yeni Covid' ler aramaya yönelik ilgi arttı. Bugüne kadar yarasalarda 200'den fazla yeni Covid tanımlanmıştır ve bugüne kadar dizilenmiş yarasa viromunun yaklaşık %35'i Covid'lerden oluşmaktadır. Bu veriler, vahşi hayvanlarda gerçekleştirilen yeni nesil dizileme (NGS) teknolojisinin ortaya çıkışı ile birlikte büyük çaplı gözetim sonrasında kullanıma sunulmuştur. Bu Covid'lerin sadece küçük bir kısmı ICTV tarafından resmen tanındı; diğer birçoğu hala resmi olarak atanmayı bekliyor.

Yarasalar, Covid'leri göç yoluyla bu hayvanları yerel yarasa popülasyonlarına taşıyabilir ve aktarabilir. Binlerce mitle ayrılmış yerlerde yaşayan aynı yarasa türlerinde yakından ilişkili Covid'ler tespit edilebilir ve aynı tüneme alanlarında yaşayan farklı yarasa türlerinde farklı Covid türleri veya cinsleri bulunabilir. Bununla birlikte, bazı Covid 'lerin türe özgü olduğu gösterilmiştir. Buna göre, tür düzeyindeki yarasa Covid salgınlarının bölgesel modelleri, ilgili yarasa konakçılarının popülasyon dağılımından çıkarılabilir. Yarasalar çeşitli virüs ve bakterilerin neden olduğu klinik hastalıklar geliştiriyor gibi görünse de, genellikle Covid'ler bu memelilerde deneysel olarak da görünürde açık bir hastalığa neden olmaz. Bu fenomen, bağışıklık sistemlerinin kendine özgü özellikleriyle ilişkili görünmektedir.

Şimdiye kadar mevcut olan genomik verilere dayanarak, yaygın olarak kabul edilmektedir. Kuşlar, Gammacoronavirus ve Deltacoronavirus cinslerine ait Covid'lerin rezervuarını temsil ederken, yarasalar alfa ve beta koronavirüsler için doğal rezervuardır. Ancak şimdiye kadar yarasalarda sadece Sarbecovirus, Merbecovirus, Nobecovirus ve Hibecovirus alt türlerinin betacoronavirüsleri tespit edilmiştir. Kemirgenlerde Embecovirus alt türünden birkaç betacoronavirüs keşfedildiği göz önüne alındığında, kemirgen Covid'lerinin bu alt cinsle ait halihazırda dolaşımda olan virüslerin ataları olabileceği düşünülmüştür. Covid'ler, tüm kıtalardaki yarasalarda yüksek frekansta tespit edilmiştir ve alfacoronavirüsler, betacoronavirüslerden daha yaygındır (Decaro ve Lorusso 2020).

Alt cins Colacovirus (cins Alphacoronavirus) resmi olarak aşağıdakileri içerir:

Şimdiye kadar CDPHE15 / USA / 2006 ve Myotis lucifugus Covid (Myl-CoV) adlı iki yarasa Covid suşundan oluşan viral tür Bat coronavirus CDPHE15, tüm genom boyunca % 98,2 nükleotid kimliği paylaşıyor. Her iki tür de, kuzey Amerika'daki küçük kahverengi yarasalar olarak da bilinen Myotis lucifugus yarasalarında (Vespertilionidae) tespit edilmiştir. İlki

2006'da Colorado'da tespit edilirken, ikincisi 2010'da Kanada'da rapor edildi. Bu virüs bağırsaklarda ve akciğerlerde tespit edilmiş ve minimal patoloji veya iltihaplanma ile ilişkilendirilmiştir (Subudhi ve diğerleri, 2017). Alt cins Decacovirus (Alphacoronavirus cinsi), şu ana kadar BtMs-AlphaCovid / GS2013 tarafından oluşturulan yarasaları sırasıyla; *Rhinolophus ferrumequinum* alphacoronavirus HuB-2013 ve Çin'de *Myotis spp.* ve *Rhinolophus ferrumequinum*.

Bu iki virüs, çok yüksek sekans kimliklerini paylaşır (98'den yüksek), S genlerinde önemli ölçüde azalır (yalnızca %85 nükleotid kimlik). Viral tür Bat coronavirus HKU10 (alt cins Decacovirus, cins Alphacoronavirus) 2005 yılında Çin'de *Rousettus spp.* ve *Hipposideros spp.* yarasalarıdır. *Hipposideros spp.* yarasaları daha sonra 2006 ve 2010'da keşfedildi. HKU10 ile ilgili bir viral suş, 2018'de *Hipposideros pomona*'da da tespit edildi (Decaro ve Lorusso 2020).

2.8. Koronavirüsler: Değişen Dünyada Değişen Virüsler

Koronavirüsler (alt aile Orthocoronavirinae, Coronaviridae familyası, Nidovirales sırası) zarflı, tek sarmallı, pozitif duyarlı RNA virüsler. Şu anda dört farklı cins vardır. Bunlar Alphacoronavirus, Rezervuarları, alfa ve beta koronavirüsler için yarasalar ve kemirgenler veya gama ve deltacoronavirüsler için kuşlar olan betacoronavirus, Gammacoronavirus ve Deltacoronavirus. Covid'ler, doğal rezervuarlarından insanlar da dahil olmak üzere diğer hayvanlara sıçrayabilir ve insanlara bulaşma genellikle bir ara konakçı gerektirir. Her bir Covid cinsi için sırasıyla 13, 5, 4, 2 olan alt türlerde düzenlenmiştir. Bunlar alfa-, beta-, delta- ve gama koronavirüslerdir. RNA virüsleri arasında Covid'ler, 27.6–31 kb boyutunda en büyük genoma sahiptir. Genomun en 5' ucunda bir lider sekans bulunur ve kesintili alt genomik replikasyonu sırasında Covid'in gen ekspresyonunda kritik roller oynar. Genomun 5' en fazla üçte ikisi, iki örtüşen açık okuma çerçevesinden, ORF 1a ve 1b'den oluşan replikaz genini içerir. ORF1b'nin aşığı akışında, yapısal proteinlerin (sivri uç (S), zarf (E), zar (M) ve nükleokapsid (N) proteinleri) ortak bir setini tüm Covid'lere kodlayan 4 ORF bulunur. Yapısal protein genlerinin sırası her zaman tüm Covid'lerde korunur. S proteini, spesifik hücre reseptörlerine viral bağlanmaya ve zarf ile plazma membranı arasında füzyona aracılık eder ve virüs nötrleştirici antikorların ana indükleyicisidir. Küçük zar (E) proteini, viral zarf birleşmesinde önemli bir rol oynar, ancak virüsün yayılması için gerekli değildir. En bol yapısal bileşen olan membran (M) proteini, kısa bir amino-terminal ekto alan, bir üçlü-kapsayan transmembran alan ve bir uzun karboksil-terminal iç alandan oluşan bir tip III glikoproteindir. Nükleokapsid (N) proteini,

viriondaki fonksiyonuna ek olarak viral RNA sentezini de modüle eden oldukça bazik bir fosfoproteindir. Ortak protein setine ek olarak, yakın zamanda Embecovirus (Betacoronavirus) alt cinsine dahil edilen sığır koronavirüsü (BCoV) ile ilgili Covid'ler, hemaglutinin-esteraz ile yakından ilişkili ek bir yapısal protein olan hemaglutinin-esteraz (HE) içerir. İnfluenza C virüsünün füzyon proteinidir. Covid'ler ayrıca ORF1b'nin aşağısında bulunan ek ORF'ler tarafından kodlanan yardımcı genlere sahiptir. Sayıları, nükleotid dizileri ve sıraları, farklı Covid'ler arasında önemli ölçüde değişebilir. Yardımcı proteinlerin işlevi çoğu durumda bilinmemektedir ve kural olarak virüs replikasyonu için gerekli değildir. Bununla birlikte, virüs konakçı etkileşimlerinde önemli bir rol oynarlar, çünkü genellikle doğal enfeksiyon sırasında korunurlar ve kayıpları ya spontan mutasyon ya da tersine çevrilmiş genetik yoluyla virülansta azalmaya neden olur.

Covid RNA'nın replikasyonu, düşük konsantrasyonlarda mevcut olan ve tam uzunluktaki genomik RNA'nın sentezi için bir şablon görevi gören tam uzunlukta bir negatif iplikli RNA'nın sentezini içerir. ORF1b'nin akış aşağısındaki genler, bir Covid transkripsiyonu için genel olarak kabul edilen modele göre, sg eksi iplikçikli RNA'lar, (çoğu) ORF'lerin akış yukarısında bulunan transkripsiyon düzenleyici diziler (TRS'ler) tarafından düzenlenen süreksiz bir 3'-uzatma adımı yoluyla üretilir ve ayrıca 5 '-genomun sonu 3 'sıralı yuvalanmış alt genomik (sg) mRNA kümesidir. Eksi sarmallı RNA'lar ise, tamamlayıcı sg mRNA'ların sentezi için şablonlar olarak hizmet eder, bunların sadece 5 'ucu genellikle çevrilir.

Covid'ler olağanüstü bir genetik plastisite ile karakterize edilir ve iki farklı mekanizma aracılığıyla antijenik profilini, doku tropizmini veya konakçı aralığını değiştirerek hızla gelişir. Viral replikaz (RNA'ya bağımlı bir RNA polimeraz) iyi bir prova okuma aktivitesine sahip değildir, bu nedenle her replikasyon döngüsünde yanlış nükleotidlerin dahil edilmesi ve bunun sonucunda viral genomda mutasyonların birikmesi, viral progeninin ebeveyn türüdür. Antijenik sürüklenmeden sorumlu olan influenza virüslerinden iyi bilinen bu mekanizma, viral yüzey proteinlerinin yeni hayvan türlerinin hücre reseptörlerine aşamalı adaptasyonuna neden olarak viral uygunluğu artırabilir. Ek olarak, Covid'lerin özel replikasyon mekanizması, her bir genin yukarıdaki konsensüs dizilerinin varlığından dolayı rekombinasyon olaylarını kolaylaştırır.

Bu nedenle, birden fazla Covid suşu ile birlikte enfeksiyon durumunda, RNA polimeraz, bir suşun RNA'sından diğerinin RNA'sına sıçrayabilir ve her iki virüsten sekanslar içeren bir hibrid RNA sentezleyebilir. Rekombinasyon yalnızca diğer Covid'lerin genomik dizileriyle

(homolog rekombinasyon) değil, aynı zamanda farklı virüslerin ve diğer organizmaların RNA'larında (heterolog rekombinasyon) meydana gelebilir.

Rekombinasyon, Covid'lerin virülans, konakçı aralığı ve doku tropizmi açısından yeni biyolojik özellikler kazanmasına izin veren alternatif bir mekanizmadır, böylece orijinal konakta patojenik olmayan veya düşük patojenik olan Covid suşları, aynı türlerdeki patojenitelerini artırabilir veya yeni konakta olağanüstü bir hızla yayılan farklı türlere uyum sağlayabilir.

20 yıldan daha kısa bir süre içinde üç insanda Covid salgınının meydana geldiği görülmektedir. Daha az patojenik insan Covid'lerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, rezervuarları yarasalarda ve kemirgenlerde bulunan bu virüslerin insanlara sıçrayan tür engellerini nasıl aşabileceğine dair bazı sorular ortaya çıkmaktadır. Virüslerin hayvandan insana bulaşması geçmişte zaten olmuştu, ancak son on yılda sıklığı artmış gibi görünüyor, sadece Covid'leri değil, aynı zamanda genetik ve biyolojik olarak farklı bir bolluğu da içeriyor. Ebola virüsü, influenza virüsleri, flavivirüsler, Hendra ve Nipah virüsleri gibi zoonotik potansiyele sahip virüslerdir. 21. yüzyılın bu ilk çeyreğinde yoğunlaşan iklim değişiklikleri, vektörlerin çoğalmasını artırarak ve yeni ekolojik nişleri işgal etmeye yatkın hale getirerek vektör kaynaklı hastalıkların yayılmasını destekliyor. Birkaç yıl öncesine kadar egzotik kabul edilen virüslerin (Batı Nil virüsü, Usutu virüsü, Chikungunya virüsü) neden olduğu vektör kaynaklı hastalıkların Avrupa gibi ılıman iklim bölgelerinde ortaya çıkması, devam eden tropikleşme fenomeni sayesinde tropikal hastalıkların giderek artan bir coğrafi genişlemesini açıklamaktadır. Ormansızlaşma ve kentleşme, zoonotik ajanların yaşam alanlarını azaltarak insanlara yaşamasını kolaylaştıran diğer önemli faktörlerdir. Ayrıca Yaban hayatı ve vahşi hayvanlar(yarasalar, kemirgenler ve kuşlar gibi) ile insanlar arasındaki temas şansını artırmaktır. Bu Ebola virüsü, Hendra ve Nipah virüsleri, hantavirüs ve koronavirüs enfeksiyonlarının durumu olabilir. Ek olarak, insanlar ve Doğu Asya'nın ıslak pazarlarında satılan farklı hayvan türleri arasındaki yakın temas Covid'ler gibi konakçı türlerin potansiyel olarak zoonotik ajanların insanlara adaptasyonu için en uygun durumu temsil eder. Son yirmi yılın en şiddetli zoonozlarından ikisinin(oldukça patojenik H5N1 kuş gribi ve SARS),insanlar ve hayvanlar arasındaki temasın daha yakın olduğu aynı Çin eyaleti Guangdong'da ortaya çıkması bir tesadüf değildir (Decaro ve Lorusso 2020).

2.9. Covid-19'a Karşı Aşıların Geliştirilmesinde İlerleme

Bugüne kadar, inaktive edilmiş viral vektör aşıları ve adjuvanlanmış alt birim aşılar gibi bazıları "geleneksel" olan 230'dan fazla Covid-19 aşısı çeşitli teknolojiler kullanılarak geliştirilmektedir. Geliştirilmekte olan diğer aşı teknolojileri, mRNA ve DNA aşıları daha önce lisanslı aşılarla kullanılmamıştı. Klinik çalışmalarda önde gelen aşılar viral vektörlüdür ve SARS-Covid-2S proteini, mRNA aşıları, inaktive edilmiş ve adjuvanlanmış aşılar. Bu aşıların amacı enfeksiyondan korumak ve / veya klinik semptomatik hastalığı önlemek ve dolayısıyla hastalığın şiddetini azaltmaktır. Pfizer yazılırken medyada mRNA bazlı aşıları için ümit verici Faz III sonuçları bildirdi, ancak veriler henüz mevcut değil (Safar ve Mustafa ve McHugh 2020).

2.10. Sars-Covid-2'nin Antimalaryal İlaçlara Karşı Kullanımı

Koronavirüs bazlı enfeksiyonun tedavisi için klorokin kullanımı, SARS ve MERS vakalarında viral replikasyonun önlenmesinde bir miktar fayda göstermiştir. Bununla birlikte, randomize bir kontrol denemesi şeklinde geniş ölçekte doğrulanmamıştır. Sıtma ilaçları arasında tercih edilen ilaçlar şunlardır: Klorokin (CQ) ve Hidroksiklorokin (HCQ). Covid-19 için CQ kullanımı, özellikle Gao ve diğerleri tarafından Bioscience Trends'in editörüne yazılan bir mektubun yayınlanmasıyla Çinliler tarafından gün ışığına çıkarıldı. Mektup, birkaç araştırmanın CQ'nun Covid-19'a karşı etkili bulunduğunu iddia etti; ancak mektup çok fazla ayrıntı vermedi. Kısa bir süre içinde, bu iki temsilciye olan ilgi hemen küresel olarak arttı. Erken in vitro veriler, klorokin'in viral replikasyonu inhibe edebileceğini ortaya çıkarmıştır.

HCQ ve CQ, fagositik bozulmadan sorumlu hücresel organel olan lizozomun pH'ını yükselterek çalışır. İşlevi, önceden belirlenmiş hücre içerikleri ile birleştirmektir. Fagositozlanır ve nihayetinde, bazı bağışıklık hücrelerinde, kırılmış proteinlerin bir kısmını antijen olarak göstermek için bir aşağı akış süreci olarak parçalanır. Böylece bir antijen / patojene karşı bağışıklık kazanımını daha da güçlendirir. İlaç tek başına veya azitromisin ile uygulanacaktı. Azitromisin kullanımı, sahip olduğu gerçeği ile savunulabilir. Daha önce hava yolu ile ilişkili hastalıkta bazı immünomodülatör role sahip olduğu görülmüştür. Solunum yolu hastalıklarında proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azalttığı görülmektedir. Bununla birlikte, HCQ ve azitromisinin önemli bir ilaca sahip olduğu bilinmektedir. Birlikte uygulandığında etkileşim, bu da QT aralığı uzaması riskini artırır. Kinin bazlı ilaçların G-6-PD eksikliği olan hastalarda QT uzaması, retina hasarı, hipoglisemi ve kan hemoliz gibi yan etkileri olduğu

bilinmektedir. Bir metanaliz de dahil olmak üzere birkaç ön baskı, sonucun ventilasyon veya ölüm için gerekli olduğu durumlarda, HCQ'nun Covid-19' u olan ağır veya kritik hastalar için hiçbir yararı olmayabileceğini gösteriyor. 21 Nisan 2020 itibariyle, SARS-Covid-2 enfeksiyonu için kullanımlarını önceden tavsiye ettikten sonra, ABD şimdi elde edilen yeni verilere dayanarak bu iki ilacın kullanımına karşı çıkmaktadır (Keni ve Alexander ve Nayak ve Mudgal ve Nandakumar 2020).



3. MOLEKÜLER MODELLEME

Moleküler modelleme; molekül atomlarının bağ uzunluklarının, kartezyen koordinatlarının, bağ açıların ve dihedral açıların (atomik pozisyonlarının), atom pozisyonları ve yarıçaplarına bağlı olarak moleküler yüzeylerinin, atomik mesafeleri, atom tipleri ve bağ düzenlemelerinden türetilerek enerjilerinin matematiksel olarak ifadesidir. Bilgisayar üzerinde moleküllerin özelliklerinin ve davranışlarının bilgisayar üzerinde hesaplanarak simüle edilmesidir.

Kuantum Kimyasındaki gelişmeler ile Bilgisayar Teknolojisindeki gelişmeler moleküler modellemenin kullanımında rol oynamaktadır. 1927 yılında Walter Heitler ve Fritz London tarafından ilk teorik hesaplamalar gerçekleştirilmiştir. 1950' lerde İngiltere' de bilgisayar ile semi-empirik atomik orbital hesaplamaları yapılmıştır (Smith ve Sutcliffe, 1997).

Çeşitlik bilim dalları ve sektörde; Fizik, Kimya, Biyoloji ve İlaç Sanayi gibi deneysel çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden tahmin etmek ya da deneysel çalışmaları desteklemek amacıyla moleküler modelleme yöntemleri kullanılmaktadır.

Molekülün davranışını modelleyip ya da taklit edebilmek için kullanılan tüm teorik ve hesaplama yöntemlerini moleküler modelleme kapsamaktadır. Moleküler modelleme için günümüzde birçok bilgisayar paket programı kullanılmaktadır. Schrödinger denklemini farklı yaklaşımlarla çözerek farklı programlar yaratılmıştır. En sıklıkla Kimya alanında moleküler modelleme yazılımları tercih edilmektedir. Örneğin, ilaç sanayinde yeni ilaçlar geliştirilirken kimyagerler sentezden önce bilgisayar yazılımlarını kullanıp ilaçların yapıları hakkında ön fikre sahip olmaktadır.

Moleküller bu programlar ile bilgisayar ekranında döndürülerek değişik açılardan görülüp, geometrileri ve izometrik yapıları belirlenip ve enerjileri hesaplanmaktadır. IR, UV ve NMR gibi spektrumlar çizilip, Moleküler Orbital (MO) diyagramları elde edilmektedir. Deneysel çalışma yapmadan elde edilen sonuçları önceden tahmin etmek ya da deneysel çalışmaları desteklemek amacıyla kullanılan hesapsal yöntemler; moleküler mekanik yöntemler (MM), elektronik yapıya dayalı yöntemler olmak üzere 2 ana başlıkta incelenecektir. Elektronik yapıya dayalı yöntemler de; yarı ampirik yöntemler, Ab initio yöntemler ve fonksiyonel yoğunluk moleküler orbital yöntemi olmak üzere 3 ana başlıkta incelenecektir. Moleküler modelleme tekniklerinin özeti Çizelge 3.1'de yer almaktadır (Eren, 2014).

Çizelge 3.1. Molekül modelleme tekniklerinin özeti

Yöntem	Avantajları	Dezavantajları	Kullanım yerleri
<p>Moleküler Mekanik</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klasik fiziği kullanır. - Denel parametreleri içeren kuvvet alanlarına dayalıdır. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hesaplama açısından “zahmetsiz”dir: sınırlı bilgisayar kaynaklarıyla bile hızlı ve ucuzdur. - Enzimler gibi büyük moleküller için kullanılabilir. 	<ul style="list-style-type: none"> - Elektronik özellikleri hesaplamazlar. - Parametreler için ab initio ya da deneysel verilere ihtiyaç duyarlar. 	<ul style="list-style-type: none"> - Büyük sistemler - Bağ kırılması içermeyen sistemler ya da süreçler
<p>Yarı deneysel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kuantum fiziğini kullanır. - Deneysel parametreleri kullanır. - Yaygın olarak yaklaşımlar kullanır. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hesaplama açısından ab initio yöntemlerine kıyasla daha kısa süre gerektirir. - Geçiş hallerini ve uyarılmış halleri hesaplar. 	<ul style="list-style-type: none"> - Parametreler için ab initio ya da deneysel verilere ihtiyaç duyarlar. - Ab initio yöntemlerine kıyasla daha az doğrudur. 	<ul style="list-style-type: none"> - Orta büyüklükteki sistemler - Elektronik geçişler
<p>Ab initio</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kuantum fiziğini kullanır. - Matematiksel açıdan ayrıntılıdır: denel parametreler yoktur. 	<ul style="list-style-type: none"> - Geniş çaplı sistemler için kullanışlıdır. - Deneysel verilere dayalı değildir. - Geçiş hallerini ve uyarılmış halleri hesaplar. 	<p>Hesaplama süresi uzun ve hesaplama açısından pahalıdır.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Küçük sistemler - Elektronik geçişler - Deneysel verileri olmayan sistemler - Yüksek doğruluk gerektiren sistemler

3.1. Moleküler Mekanik Yöntemleri

Moleküler mekanik yöntemleri, klasik fizik kanunlarına bağlı kalarak, doğada var olan fizik yasaları kapsamında, kuantum mekaniğini kullanmadan, moleküler özellik hakkında öngöründe bulunmaktadır (Popelier, 2000).

Moleküler mekanik yöntemleri hızlı yöntemlerdir. Çok büyük moleküler sistemleri enzimler gibi kolaylıkla hesaplarlar. Ancak normal haldeki sistemlere ait parametreleri kullandıkları için; bağ oluşumu ve kırılması işlemlerine ilişkin geometrileri hesaplayamazlar (Stewart, 1990).

Günümüzde kullanılan birçok moleküler mekanik yöntemi bulunmaktadır. Tanımladığı kuvvet alanı tarafından yöntemler karakterize edilmektedir. Kuvvet alanı; bir molekülün potansiyel enerjisinin atomlarının pozisyonlarına göre nasıl değiştiğini gösteren bir seri denklem ve bir elementin tüm özelliklerini belirleyen bir seri atom tipi şeklinde tanımlanır.

Atom tipleri çevresine bağlı bir elementin birçok farklı davranışını ve özelliğini belirlemektedir. Örneğin üç hidrojene bağlı olan metil grubundaki karbon atomu ile bir karbonil grubundaki karbon atomu farklı olarak düşünülmelidir. Atom tipi; elektrik yüküne, hibritleşmeye ve bağlı olan diğer atomlara göre değişim göstermektedir. Atom tipleri ile denklemleri deneysel değerlere benzetmek amacıyla kullanılan parametre setleri kuvvet sabitlerini tanımlamaktadır.

Moleküler sistemdeki elektronlarla moleküler mekanik hesaplamaları yerine çekirdekler arası etkileşimlere dayalı hesaplamaları gerçekleştirmektedirler. Kullanılan parametreler yardımıyla elektronik etkiler kuvvet alanlarına dahil olmaktadır. Böylece hesapsal olarak kullanılabilen en ucuz yöntem moleküler mekanik yöntemleri haline gelmektedir. Bu nedenle binlerce atomlu çok büyük sistemler için bile kolayca kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin de bazı sınırlamaları vardır. Her molekül için doğru sonuç alınabilecek belli bir kuvvet alanı bulunmamaktadır. Her kuvvet alanı parametrelerine bağlı olarak sadece sınırlı miktarda molekül grubu için doğru sonuçlar alınabilmektedir. Moleküler mekanik yöntemlerinin elektronların dikkate alınmamasıyla elektronik etkilerin üstün olduğu bağ oluşumlarını ve bağ kırılmaları gibi kimyasal olayları açıklayamamaktadır. Ayrıca elektronik yapıdan kaynaklanan moleküler özellikler moleküler mekanik hesaplamalarıyla açıklanamazlar (Foresman ve Frish, 1996).

Bir molekülü, moleküler mekanik hesaplamaları aralarında elastik restore edici kuvvetlerin olduğu bir atomlar grubu olarak düşünmektedir. Moleküldeki her yapısal özelliğin değişimi ile ilgili olan basit fonksiyonlarla bu kuvvetler tanımlanmaktadır. Genelde her bağ gerilmesi, bükülmesi, dihedral açı ile bağlı olmayan atomlar arasındaki etkileşimler için farklı fonksiyonlar kullanılmaktadır. Belirli bir molekül için kuvvet alanı; bu fonksiyonların tamamı olarak tanımlanmaktadır.

3.1.1. Moleküler mekanik kuvvet alanı

Moleküler modellemede tercih edilen birçok kuvvet alanı, moleküller arası ve molekül içi kuvvetlerin dört bileşenli modeliyle açıklanmaktadır. Bağ uzunluklarının ve bağ açılarının denge değerlerinden sapmaları sonucu enerjideki hatalar meydana gelmektedir. Bağların dönmesiyle gerçekleşen enerji değişimini gösteren bir fonksiyon bulunmaktadır. Bununla birlikte kuvvet alanı sistemde birbiri arasında bağlantılı olmayan parçaların etkileşimleri içeren terimleri de barındırmaktadır. Daha ileri kuvvet alanları bazı ek terimler de bulundurabilir. Ancak her zaman bu dört bileşen olmak zorundadır. Bu gösterimin en önemli özelliği bağ uzunlukları, açıları ve bağlardaki dönmelerden dolayı değişen iç koordinatları kolayca göstermesiyle kuvvet alanı parametrelerindeki değişimlerin, sonuçları nasıl etkilediği açıklanmaktadır.

3.2. Elektronik Yapı Yöntemleri

Elektronik yapı yöntemleri, kuantum mekaniği ilkelerini kullanarak moleküle ilişkin enerji ve diğer parametreleri Schrödinger denklemini çözerek elde etmektedir. Elektronik yapı yöntemlerinin esas amacı atomların ve moleküllerin elektronik yapılarını belirlemektir.

Temelde elektronik yapı yöntemleri, moleküler orbitalleri atomik orbitallerin doğrusal bileşimleri olarak ifade ederek, çeşitli seküler determinantlar kurmaktadır. Bu determinantlardan birçok integraller oluşmaktadır. Seküler determinantları çözerek dalga fonksiyonlarını belirlemektedir (Atkins, 1998).

Çok küçük sistemlerin hesaplarının yapılarak sonuçların elde edilmesi oldukça güçtür. Çözüm için, elektronik yapı yöntemlerinde matematiksel ve fizikokimyasal yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar ile elektronik dalga fonksiyonu ve elektronik enerji hesaplanmaktadır. Bu büyüklüklere bağlı olarak molekül ile ilgili tüm fiziksel ve kimyasal bilgiler elde edilmektedir. Bu hesaplamalar aşağıdaki sırada gerçekleşmektedir.

- Sistemin Hamilton operatörü yazılıp, Schrödinger denklemi kurulmalıdır.
- Dalga fonksiyonu için uygun bir matematiksel fonksiyon seçilir ve bu fonksiyonun değişken parametreleri bulunur.
- Parametrelerdeki değişkenlere göre molekülün enerjisi için;
- Eş 3.1'deki gibidir.
- H : Hamilton Operatörü
- ψ : Moleküler dalga fonksiyonu

ψ^* : Dalga fonksiyonunun eşlenik kompleksidir (Levine, 1988).

$$E = \frac{\int \Psi^* H \Psi d\tau}{\int \Psi^* \Psi d\tau} \quad (3.1)$$

eşitliğinin minimum değeri hesaplanır.

Günümüzde elektronik yapı hesaplamaları üç ana bölüme ayrılmaktadır.

- Yarı ampirik yöntemler
- *Ab initio* yöntemler
- Fonksiyonel yoğunluk yöntemi

3.2.1. Yarı ampirik yöntemler

Moleküler mekanik yöntemleri gibi yarı ampirik yöntemler de deneysel olarak belirlenmiş parametreleri kullanmaktadırlar. *Ab initio* yöntemleri gibi esas olarak kuantum mekaniksel yöntemlerdir. *Ab initio* yöntemler ile yarı ampirik yöntemler arasındaki esas fark, yarı ampirik yöntemlerde büyük ölçüde yaklaşımların yapılmasıdır. Bu yaklaşımlara göre, çok fazla sayıdaki terim hesaplanmamaktadır. Deneysel bilgiler ile yaklaşımlarda kullanılan parametrelerin beraber kullanılıyor olması yöntemin kimyasal açıdan da kullanılıp ve güvenilir olmasını sağlamaktadır.

Yarı ampirik yöntemler çok fazla sayıdaki molekülün yapısını belirleyebilmek amacıyla geliştirilmiştir. Yarı ampirik yöntemler bazı yaklaşımlara göre; Hamilton operatörünün basitleştirilmiş şeklini kullanmaktadırlar. Bununla birlikte deneysel bulgulara dayalı özel parametrelere de ihtiyaç duymaktadırlar. Her iki yöntemin sonucunda da esas olarak elektronik dalga fonksiyonu ve elektronik enerji hesaplanmaktadır. Bunlara bağlı olarak molekülün bütün fiziksel bilgileri ve kimyasal bilgileri elde edilmektedir. Örneğin dayanıklı bir molekülün bu

molekölün temel konumundaki yapısına en düşük enerjisine karşılık gelmekte ve böylece molekülün tüm bağ uzunlukları ve açıları hesaplanmış olmaktadır. Ayrıca bir reaksiyonda meydana gelen geçiş konumu komplekslerinin de tüm bağ uzunlukları ve açıları, geometrik yapıları ve enerjileri de aynı yöntemlerle hesaplanabilmektedir.

İntegrallerin çoğu yarı ampirik yöntemlerde, iyonlaşma enerjileri veya spektroskopik veriler gibi fiziksel özellikleri kullanılarak ve belli integralleri sıfıra eşitlemek amacıyla birçok kural kullanılarak hesaplanmaktadır.

Çok sayıda elektron içeren büyük moleküllere daha önce açıklanmış olan hesaplama yöntemlerinin uygulanmasının imkanı bulunmamaktadır. Polimer ve biyolojik moleküller gibi onlarca atom içeren büyük moleküllerin hesabı; bilgisayar teknolojisinin gelişimi, ab initio hesaplamaların yapılabilmesini sağlamış olsa da bu yöntemler hala bu tip moleküller için kullanılamamaktadır. Böylece yarı ampirik yöntemlerin geliştirilmesi zaruri olmuştur.

Yarı ampirik yöntemler deney sonuçlarına ve bazı yaklaşımlara dayalı olan parametrelere ihtiyaç duymaktadırlar. Yarı ampirik yöntemler, Hartree-Fock SCF yöntemi esasına göre çalışmaktadırlar. Çeşitli yaklaşımlar ile Fock matrisinin hesaplanması kolaylaştırılmaktadır. Parametrelerin doğruluğuyla yöntemlerin güvenilirliği artmaktadır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan popüler yöntemler arasında yer alan yarı ampirik yöntemler; yeterli deneysel bilginin olmamasından kaynaklı uygulamalarında sorunlar yaşatmaktadır. Parametreler optimize edilirken çok fazla zaman harcanmakta ve birden fazla parametrenin aynı anda optimize edilmesi sırasında parametrelerin bir bölümü birbirine bağlı olduğu için bazı zorluklar yaşanmaktadır. Örneğin; bir parametre optimize edilirken yapılan değişiklik, diğer parametrelerinde değişmesine sebep olmaktadır. İlk olarak konjuge π sistemli moleküller için Kuantum mekaniksel yarı ampirik yöntemler geliştirilmiştir.

Yarı ampirik yöntemler kuantum mekanik esaslara dayanmaktadır. Bu yöntemlerde hesaplamayı basitleştirmek amacıyla, deneysel verilerden çıkarılan parametreler bulunmaktadır. İncelenen kimyasal sistem için uygun mevcut parametrelere bağlı olarak Schrödinger eşitliği yaklaşık olarak çözülür. Etkileşim integralleri için yaklaşık fonksiyonların kullanılmasıyla hesaplama süresi ab initio yöntemlerin hesaplama süresi ile karşılaştırılamayacak kadar azdır. Çok küçük sistemler için kullanılabilmesinin yanı sıra büyük kimyasal sistemler için de kullanılabilir (Foresman ve Frish, 1996).

Yarı ampirik yöntemlerde hesaplamalar MOPAC, AMPAC, HYPER CHEM ve GAUSSIAN paket programları kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Pople ve arkadaşları (1965) tarafından geliştirilen CNDO, Austin Model I adı verilen AM1 yöntemi de Dewar ve arkadaşları (1985) tarafından, MNDO, yönteminden geliştirilmiştir. Bu yöntem esas olarak moleküldeki büyük itmeleri ortadan kaldırmak için MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklik yapılmasıyla oluşturulmuştur. MNDO-PM olarak adlandırılan ve MNDO' nun üçüncü parametrizasyonu olduğunu göstermek için PM3 şeklinde gösterilen program ise en son geliştirilen yöntemlerden birisidir. Çok sayıda element için parametreleri aynı anda optimize edebilen bir yaklaşımdır. Son yıllarda MOPAC ve AMPAC gibi çeşitli moleküler orbital yöntemlerini yapısında bulunduran paket programlar geliştirilmiştir. Çizelge 3.2' de yarı ampirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler gösterilmiştir.



Çizelge 3.2. Yarı-ampirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler

Kısaltma	Tanım
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap. Özellikle singlet ve triplet yarılmalarında iyi sonuçlar verir.
MINDO/3	Modified INDO. Olusum ısılarında doğruya yakın sonuçlar verir.
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap. Farklı atomlar üzerindeki orbitaller arasındaki örtüşmeyi ihmal eder
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap. NDDO yaklaşımına benzer. Özellikle oluşum ısıları ve diğer moleküler özellikler hakkında iyi sonuçlar verir.
AM1	Austin model 1. MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklikle oluşturulmuştur.
PM3	MNDO yönteminin üçüncü parametrisasyonudur. En son geliştirilen semiempirik moleküler orbital yöntemlerdendir.
PM5	Parametre metodu 5. en son geliştirilen semiempirik yöntemdir.

Ab initio yöntemlerden farklı olarak yarı deneysel moleküler orbital (MO) yöntemlerinde, Fock matriksini oluşturan iki elektron integrallerinin büyük bir bölümü ihmal edilmektedir (Hinchliffe, 1997). Çok büyük moleküllere pratik olarak bu yöntemler uygulanabilmektedir. Bu nedenle, büyük sistemler için, *ab initio* veya DFT (Yoğunluk Fonksiyonel Teori) optimizasyonları için başlangıç yapıyı oluşturmada kullanılmaktadır. Bu yöntemler, bir molekülün, atomik yükleri moleküler orbitalleri ve titreşim modları gibi kalitatif bilgilerini elde etmekte, ayrıca süstitüent ve konformasyon etkilerinde enerjinin

öngörülmesinde kullanılmaktadır (Andzelm ve Wimmer, 1992). Ayrıca, deneysel X-Ray yapılarına uyumlu geometriler elde edilmesinde, kristal yapıların incelenmesinde ve yapı aktivite ilişkilerinin incelenmesinde kullanılmaktadır (Yenikaya, Öğretir ve Berber, 2005).

3.2.2. *Ab initio* moleküler orbital yöntemleri

Ab initio Latince kökenli bir kelimedir. “Başlangıçtan itibaren” anlamına gelmektedir. *Ab initio* yöntemleri kuantum mekaniğine dayanmakta, bu yöntemler ile molekül yapısı ile buna bağlı bütün özellikler hesaplanmaktadır. Moleküllerin yalnızca kararlı yapıları değil, değişik yapılar arasındaki geçiş durumları ya da bir tepkimenin mekanizması modellenmektedir. Bu yöntemler MM ve yarı denel yöntemlerden farklı olarak deneysel parametre kullanmamaktadır. Buna bağlı olarak hesaplama süreleri moleküler mekanik yöntemlere göre daha uzun sürmektedir (Hinchliffe, 1997).

Ab initio yöntemleri Schrödinger dalga denkleminin çözümüne dayanır. Tek elektronlu Hidrojen atomu için bu denklemi çözmek mümkün olsa da çok elektronlu sistemlerde denklemin çözümü çok zor olduğundan, Hartree-Fock Self Consistent Field (HF-SCF) ve Density Functional Theory (DFT) gibi farklı matematiksel yaklaşımlar kullanılmaktadır. Hartree-Fock (HF) modelinde enerji molekül dalga fonksiyonu ψ ye göre ifade edilmekte ve HF modeli korelasyon yani etkileşim enerjisini dikkate almamaktadır. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisinde (DFT) ise enerji, elektron yoğunluğu ρ ’ ya göre ifade edilmektedir.

Ab initio ve yarı denel molekül orbital yöntemlerinin her ikisi de orbitalleri hidrojen benzeri orbitaller olarak tanımlamaktadır. Dalga fonksiyonlarında Gaussian ya da Slater tipi orbitalleri kullanılmaktadırlar. Bir sistemin değişim (varyasyon) yöntemi ile hesaplanması aşağıdaki basamakları içermektedir.

- Sistem için bir Hamiltoniyen (H) yazılır,
- Değişken parametreler içeren bir dalga fonksiyonu (Ψ) seçilir,
- Enerji minimuma ulaşması sağlanır (Atkins, 1998).

3.3. Schrödinger Denklemi

Dalga fonksiyonu; zamana ve sistemin koordinatlarına bağlı bir fonksiyondur. Kuantum mekaniksel hesaplamalarda, sistemlerin konumları dalga fonksiyonu ile gösterilmektedir.

Zamana göre potansiyel enerji değişmediğinden, dalga fonksiyonu zamana ve koordinatlara bağlı olan iki ayrı fonksiyonun çarpımı olarak yazılmaktadır. Böylece; Schrödinger denklemi iki ayrı parçaya ayrılmaktadır (Çınar, 1988). Kimyasal hesaplamalarda ana nokta, zamandan bağımsız olan olaylardır. Bu nedenle zamandan bağımsız Schrödinger denklemi kullanılmaktadır. Schrödinger denkleminin özdeğerleri değişik durağan hallere karşılık gelir (Foresman ve Frish, 1996).

Kuantum mekaniğinin temeli olan Schrödinger denklemi Eş 3.2'deki gibidir;

$$H\psi = E\psi \quad (3.2)$$

şeklinde yazılabilir.

Bu eşitlikte; H, Hamilton operatörü; E, sistemin toplam enerjisi; ψ , dalga fonksiyonunu göstermektedir (Hanna, 1981). Hamilton operatörü sistemin toplam enerji operatörü, E, sabit bir değer olup Hamilton operatörünün özdeğeridir. Dalga fonksiyonu ise Hamilton operatörünün öz fonksiyonudur. Moleküler sistemin Hamilton operatörü, elektronların ve çekirdeklerin kinetik enerji operatörleri, molekülde yer alan tüm yüklü tanecikler arasındaki elektrostatik etkileşimler, çekirdeklerin ve elektronların spin ve orbital hareketlerinden kaynaklanan manyetik momentler arasındaki etkileşimleri içermektedir. Bu nedenle, moleküler orbital hesaplamaları yapılırken moleküle ait olan Hamilton operatörünün tamamı kullanılmamaktadır. İleride açıklanacak olan bazı yaklaşımların kullanımı ile çekirdeklere ait olan kinetik enerji operatörleri ihmal edilmekte ve manyetik etkileşimlerin olmadığı kabul edilmektedir. Sonuçta, molekülün elektronik enerjisi E'ye karşılık gelen Hamilton operatörü Eş 3.3'deki gibidir;

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla^2 - \sum_{\mu=1}^N \sum_{i=1}^n \left(Z_{\mu} / r_{\mu i} \right) + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n 1 / r_{ij} \quad (3.3)$$

şeklini alır (Lowe, 1993).

Bu eşitlikte i ve j altlıkları n tane elektron için, μ ise N tane çekirdek için kullanılmıştır. Eş 3.3'deki birinci terim elektronların kinetik enerjisini, ikinci terim çekirdekler ile elektronlar arasındaki Coulomb çekme enerjisini, üçüncü terim ise elektronlar arasındaki itme enerjisini göstermektedir. Diğer taraftan çekirdekler arasındaki itme enerjisi bu eşitliğe konulmamıştır. Çekirdekler arasında itme enerjisi Eş 3.4'deki gibidir;

$$V_{nn} = \sum_{\mu=1}^{N-1} \sum_{\gamma=\mu+1}^N (Z_{\mu} Z_{\gamma} / r_{\mu\gamma}) \quad (3.4)$$

dir.

Bu eşitlikte;

- V_{nn} : Çekirdek - çekirdek itme enerjisini,
- Z : Çekirdeklerin atom numarasını,
- r : Çekirdekler arası uzaklığı

göstermektedir. Moleküldeki toplam çekirdek sayısı N ' dir. μ, γ altlıkları çekirdekler için kullanılmıştır.

3.4. Born-Oppenheimer Yaklaşımı

Schrödinger eşitliği Hidrojen atomu için tam olarak çözülebilir ancak hidrojen dışındaki atom ve moleküler sistemler için Schrödinger eşitliğinin tam çözümü bulunmamaktadır. Moleküler sistemlerin Schrödinger eşitliği çözümü Kuantum mekaniğinde Born- Oppenheimer yaklaşımı kullanılmaktadır (Levine, 1988). Bu yaklaşıma göre nükleer ve elektronik hareketler birbirinden ayrılmaktadır. Bu şekilde ayrı ayrı değerlendirme, iki hareket üzerinde bağımsız bir çalışma olanağı sağlayacağından çözümü kolaylaştırır. Bu yaklaşımın temelinde, elektronun kütlesi çekirdek kütlesinden çok küçük olması nedeni ile çekirdek hareketi elektron hareketi yanında ihmal edilmekte ve toplam dalga fonksiyonu elektronik dalga fonksiyonu olarak verilmektedir (Roothaan, 1951).

Molekülün yapısı Kuantum mekaniği prensipleri ile açıklanırken, molekülü oluşturan atomların enerjileri ayrı ayrı hesaplanıp daha sonra molekülün enerjisi bulunmektedir. Atomların enerjilerinin toplamından molekülün enerjisi küçükse molekül dayanıklıdır. Moleküldeki bağ kuvvetinin bir ölçüsü iki enerji arasındaki farktır. Kuantum mekaniği prensipleri kullanılarak en basit molekül için bile hesapların yapılması ve sonuçların elde edilmesi çok zor olduğundan moleküler eşitliklerin yazılışında “Born-Oppenheimer Yaklaşımı” kullanılmaktadır.

Kuantum mekaniksel yarı ampirik yöntemler ve *ab initio* yöntemlerin her ikisi de Born-Oppenheimer yaklaşımına dayanmaktadır. Hesaplamaların kolaylaşması açısından Born-Oppenheimer yaklaşımı büyük önem taşımaktadır. Elektronlar ve çekirdekler arasındaki

kütle farkı göz önünde tutulduğunda, elektronlar çekirdeklere oranla çok daha hafiftirler. Elektronların çekirdeklere göre çok daha fazla bir hızla hareket etmeleri Born-Oppenheimer yaklaşımının dayanak noktasını oluşturmaktadır. Born-Oppenheimer yaklaşımına göre, Schrödinger denklemini molekülde bulunan tüm tanecikler için çözmek yerine, çekirdekleri sabit noktalarda kabul ederek, sadece çekirdeklerin bu belirli yerlerinden doğan etki alanı içindeki elektronlar için çözmek yeterlidir (Lowe, 1993).

Moleküler orbital dalga fonksiyonu nükleer ve elektronik dalga fonksiyonunun çarpımı olarak Eş. 3.5'deki gibidir;

$$\psi = \psi_N \cdot \psi_e \quad (3.5)$$

yazılabilir.

Burada ψ_N , çekirdeklerin hareketini gösteren nükleer dalga fonksiyonu ve ψ_e , elektronların hareketini gösteren elektronik dalga fonksiyonudur. Born-Oppenheimer yaklaşımına göre, çekirdekler elektronlardan daha ağır olduğu için hareketleri çok yavaştır. Çekirdeklerin hareketleri elektronların hareketleri yanında ihmal edilmektedir. Ve molekülün dalga fonksiyonu olarak ψ_e kullanılabilir. Born-Oppenheimer Yaklaşımının kullanılması ile molekülün enerjisi Eş. 3.6'da;

$$E = \int \psi^* H \psi \, d\tau \quad (3.6)$$

ile gösterilir.

Bu eşitlikte; ψ , moleküldeki tüm elektronların hareketlerini gösteren dalga fonksiyonu; H, çekirdeğin etki alanı içinde hareket etmekte olan elektronların toplam enerji operatörüdür.

Daha sonra çekirdeklerin yerleri değiştirilerek aynı hesaplamalar tekrar edilebilir ve bu şekilde molekülün potansiyel enerji yüzeyi elde edilebilir. Born-Oppenheimer yaklaşımının güvenilirliği ekzite haller için az olup, normal haldeki moleküller için iyidir.

3.5. Varyasyon Teoremi

Bu teorem molekülün gerçek dalga fonksiyonu yerine uygun olan yaklaşık bir fonksiyonun kullanılmasını sağlar. Varyasyon teoremi Eş. 3.7'de;

$$\int \Phi^* H\Phi d\tau > E_0 \text{ 'dir.} \quad (3.7)$$

Burada,

Φ : Elektronların hareketini gösteren yaklaşık dalga fonksiyonu,

E_0 : Molekülün temel halindeki mümkün olan en düşük enerjisi'dir.

Bu eşitlik "Varyasyon Teoremi" olarak adlandırılır. Varyasyon teoremi ile molekülün dalga fonksiyonu ve molekülün enerjisi kolaylıkla hesaplanmaktadır. İntegralin minimum değeri molekülün enerjisinden biraz daha yüksektir, fakat gerçek değerine oldukça yakın bir değerdir. Varyasyon teoremi ile moleküler orbital dalga fonksiyonu ve molekülün enerjisi hesaplanmaktadır. Bu teorem ile moleküler orbital hesaplamalarında molekül bir bütün olarak düşünülmekte ve atomik orbitallerin kullanılması ile moleküler orbital ve moleküler enerji seviyeleri hesaplanmaktadır (Hanna, 1981).

3.6. Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu (LCAO)

LCAO "Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu" yöntemi; moleküllerin gerçek dalga fonksiyonları yerine uygun bir dalga fonksiyonu yazmak için kullanılan en yaygın yöntemdir. Bu yönetime göre; bir molekülde bulunan çekirdekler birbirlerinden çok uzak mesafelerde bulunuyorlarsa kovalent bağları oluşturan elektronların atomik orbitallerde buldukları kabul edilmektedir. Bu nedenle, LCAO metodunda molekülün dalga fonksiyonu, kendisini oluşturan atomların dalga fonksiyonlarının toplamı olarak yazılabilir (Levine, 1988). Moleküler dalga fonksiyonu Eş. 3.8'de gösterilmektedir.;

$$\psi = C_1\chi_1 + C_2\chi_2 + C_3\chi_3 + \dots + C_n\chi_n \quad (3.8)$$

ψ : Moleküler dalga fonksiyonu,

$\chi_1, \chi_2, \chi_3, \dots, \chi_n$: Atomik orbital dalga fonksiyonları,

$C_1, C_2, C_3, \dots, C_n$: Dalga fonksiyonunun katsayılarıdır.

4. MATERYAL VE HESAPLAMA METODLARI

4.1. Gaussian 09

Bu çalışmada Gauss 09 programlarının Gauss serisinin son ürünü olan Gaussian 09W paket programı kullanılmıştır. Bu elektronik yapı modelleme için state-of-the-art yetenekleri sağlamaktadır. Gauss 09 bilgisayar sistemleri geniş bir yelpazede için lisanslanmıştır. Gaussian 09W Moleküler mekanik, yarı-denel ve *ab initio* yöntemleri içeren oldukça kapsamlı bir programdır. Her üç yöntem için de çok sayıda teori ve temel set seçeneğine sahiptir. Gaussian 09W programı ile atom ve moleküllerin enerjileri hesaplanabilir, geometrik optimizasyonları yapılabilir ve enerjiye bağlı olan titreşim frekansları, kuvvet sabitleri ve dipol momentleri hesaplanabilir. Program potansiyel enerji yüzeyinde dolaşarak minimumlar, geçiş halleri ve tepkime güzergahını tarayabilir. Molekül dalga fonksiyonunun kararlılığını test edebilir. Ayrıca IR ve Raman spektrumları, termokimyasal özellikleri, bağ ve tepkime enerjileri, molekül orbitalleri, atom yükleri, çok kutuplu momentler, NMR ve manyetik duyarlılık titreşimsel şiddetleri, elektron ilgisi ve iyonlaşma enerjileri, kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanma, elektrostatik potansiyel ve elektron yoğunluğu gibi pek çok özelliğin atomlar ve moleküller için hesaplanmasına sağlar. Tüm bu özellikler gaz fazında, çözelti içinde ve kristal yapılarında hesaplanabilir (Frisch 2009).

4.1.1. Gauss View 5.0.8

Gauss View 5.0.8 Gaussian paket programları için giriş (input) dosyaları hazırlamak ve gaussian çıktıları görselleştirmek için hazırlanmış bir grafik ara yüzüdür. Gauss view molekülleri görsel hale getirir onları istediğimiz gibi döndürmemize, hareket ettirmemize ve moleküllerde değişiklik yapmamıza olanak sağlar. Ayrıca karmaşık hesaplamalar için dahi kolaylıkla giriş dosyaları hazırlamamızı sağlar. Gaussian programı tarafından hesaplanan sonuçları grafiksel olarak incelememizi sağlar. Bu sonuçlar; optimize edilmiş moleküler yapılar, moleküler orbitaller, elektrostatik potansiyel yüzeyi, atomik yükler, IR, Raman, NMR, VCD spektrumları, titreşim frekanslarına bağlı normal mod animasyonları gibi sıralanabilir (Foresman ve ark. 1996).

4.2. Hartree-Fock Alan Teorisi, HF-SCF Yöntemi

Hartree-Fock alan yöntemi; yarı ampirik kuantum mekaniksel yöntemlerin ve ab initio yöntemlerin bir çoğunun başlangıç noktasıdır. Yöntem ilk olarak D.R. Hartree tarafından ortaya atılmış ve daha sonra V. Fock ve J.C. Slater tarafından geliştirilmiştir (Atkins ve Friedman, 1997).

Hartree-Fock metodu, bazı geçiş yapılarını, kararlı moleküllerin yapılarını ve titreşim frekanslarını hesaplamada oldukça başarılıdır. Hartree-Fock teorisi, moleküldeki bir elektronun, diğer elektronların ve çekirdeklerin etkilerinden doğan enerjinin ortalaması kadar enerjili, küresel bir alan içinde hareket ettiğine dayalı bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımla Schrödinger denklemi sadece bu elektron ve ortalama potansiyel enerji için çözülür.

Elektron elektron itme enerjisinin varlığı nedeniyle moleküler orbital hesapları karmaşık hale gelmektedir. Bu enerji elektron elektron uzaklığı olan rij'ye bağlıdır. Hartree-Fock alan teorisinin dayandığı yaklaşım, moleküldeki bir elektronun, diğer elektronların ve çekirdeklerin etkilerinden doğan enerjinin, ortalaması kadar enerjili küresel bir alan içinde hareket ettiğidir. Bu yaklaşım kullanılarak Schrödinger denklemi sadece bu elektron ve ortalama potansiyel enerji için çözülür. Bu çözümde, kürenin içindeki toplam elektrik yükünün elektronun yerine bağlı olduğu, elektron ile çekirdek arasındaki uzaklık değiştikçe bu yükünde değişeceği kabul edilmektedir. Bu yaklaşım, diğer elektronların dalga fonksiyonlarının bilindiğini kabul etmektedir. Gerçekte bu doğru olmadığından hesaplamalar dalga fonksiyonlarının yaklaşık şekillerinden başlamaktadır. Schrödinger denklemi bu elektron için çözülür ve atom veya moleküldeki tüm elektronlar için tekrarlanır. Birinci hesaplama aşamasının sonunda moleküldeki tüm elektronlar için geliştirilmiş dalga fonksiyonları elde edilmektedir. Bu fonksiyonlar kullanılarak ortalama potansiyel enerji hesaplanır ve hemen ardından ikinci hesaplama aşamasına geçilir. Hesaplamalara, bir aşama sonunda elde edilen geliştirilmiş dalga fonksiyonları, aşamanın başlangıcındaki dalga fonksiyonları ile aynı kalıncaya kadar devam edilmektedir.

Bu teorinin en önemli problemi, moleküler bir sistem içindeki özellikle karşıt spinli elektronlar arasındaki korelasyonları tanımlamada yetersiz olmasıdır. Elektronların birbiriyle etkileşmesinden gelen enerji katkılarına elektron korelasyonu denir. HF dalga fonksiyonu, elektron korelasyonunu antisimetri nedeniyle kısmen göz önüne alır. SCF (self consistend field) metodunda elektronların, diğer elektronların ortalama bir potansiyeli içinde hareket ettiği kabul

edilir ve bir elektronun anlık konumu bir komşu elektronun varlığından etkilenmez. Gerçekte HF enerjisi, en düşük enerji ya da en doğru enerji değildir. Sistemin deneysel enerjisi ile HF enerjisi arasındaki fark korelasyon enerjisi olarak tanımlanmaktadır. Elektron korelasyonun ihmal edilmesi bu teoriyi bazı amaçlar için uygunsuz yapmaktadır. Örneğin, korelasyonun ihmal edildiği bir hesaplama, H₂ tamamıyla ayrılmış olsa da, H₂ molekülündeki elektronların her iki çekirdek etrafında eşit zaman geçirdiğini varsaymaktadır. Denge yapıları için HF geometrileri ve enerjileri genellikle deneysel sonuçlarla uyum içindedir. Dengedeki türlerle ilgilenildiğinde korelasyon etkileri çok önemli değildir. Fakat yine de kantitatif sonuçlar gerektiğinde elektron korelasyon etkilerini göz önünde bulundurmak gerekir. Elektron korelasyon metotları varyasyon teorisi metotları olarak adlandırılmaktadır. Çünkü onlar, temel HF modeline korelasyon düzeltmeleri ekler.

Hartree-Fock metodu, N elektronun ortalama potansiyelinde elektronun enerji seviyeleri hesabıdır. Matematiksel olarak ifadesi, elektronların dalga fonksiyonu, N elektronun tek elektron fonksiyonlarının çarpımı olarak alınmasıdır.

Eş. 4.1’de N elektronlu bir sistem için Hamiltonianın genel formu

$$H = \left(-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla^2 - \frac{1}{r_{1a}} - \frac{1}{r_{1b}} \dots \dots + \frac{1}{r_{12}} + \frac{1}{r_{13}} + \dots \dots \dots \right) \quad (4.1)$$

Burada elektronlar 1,2,... çekirdekler A,B,... olarak işaretlenmiştir.

Enerji ifadesini, sistemin toplam elektronik enerjisine etki eden üç tip etkileşimin genel bir formu şeklinde yazmak daha uygundur. Bunlardan ilki, çekirdek alanında hareket eden her bir elektronun potansiyel enerjisi vardır. Enerjiye ikinci katkı, elektron çiftleri arasındaki elektrostatik itmelerden gelir. Bu etkileşimler, elektron-elektron arasındaki uzaklığa bağlıdır. Enerjiye üçüncü katkı ise değiş tokuş etkileşimidir (Aslantar, 2013).

4.3. Fonksiyonel Yoğunluk Yöntemleri (DFT)

1964 yılında Hohenberg ve Kohn tarafından, Fonksiyonel Yoğunluk Yöntemleri, atom ve moleküllerin elektronik yapısını incelemek için geliştirilen bir yöntemdir. Slater’ in kuantum mekaniğindeki çalışmalarına göre bu teori geliştirilmiştir. Bu yöntem elektron yoğunluğuna ait genel bazı fonksiyoneller ile elektron korelasyonunu modellemektedir. Çok elektronlu dalga fonksiyonu $\psi(r_1, r_2, \dots)$, yerine DFT yöntemleri elektron yoğunluğunu $\rho(r)$ kullanmaktadır. Korelasyon faktörlerini devreye katması Yoğunluk Fonksiyonel Yöntemi’nin en önemli

noktasıdır. Korelasyon faktörünü eklemek Hartree Fock' dan farklı olarak çok büyük bir hesap gerekmektedir. Fakat bu değişim katkısını tam olarak hesaplamak için bu teori gereklidir. Bu durumda en uygun tercih Yoğunluk Fonksiyonel Yöntemi ile bölgesel yoğunluk yaklaşımı yöntemini hibritleyerek korelasyon faktörünü hesaplamak ve bu enerjiyi Hartree – Fock enerjisine eklemektir.

Bir molekülün enerjisi veya diğer fiziksel büyüklükleri (kuantum mekaniğinin dalga fonksiyonu gösteriminde) Schrödinger denkleminin çözülmesi ile elde edilir. Schrödinger denklemi Eş. 4.2'de,

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (4.2)$$

şeklinde verilir.

Burada H moleküldeki etkileşimleri tanımlayan bir operatör, ψ moleküler dalga fonksiyonu, E ise moleküler sistemin farklı kararlı durumlarına karşılık gelen enerjileridir.

Bir molekülün elektronik enerjisi kuantum mekaniksel olarak kapalı formda Eş 4.3'de,

$$E_e = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (4.3)$$

formülü ile ifade edilebilir.

E^T elektronların hareketinden kaynaklanan kinetik enerjisi

E^V çekirdek - elektron çekim ve çekirdek çiftleri arasındaki itme potansiyel enerjisi

E^J elektron - elektron itme terimi (elektron yoğunluğunun Coulomb öz-etkileşimi olarak da tanımlanır),

$E^{XC} = E^X + E^C$ ise değiş tokuş (E^X) ve korelasyon (E^C) terimidir elektron-elektron etkileşmelerinin geri kalan kısmını kapsar.

Daha doğrusu; değiş tokuş enerjisi aynı spinli elektronlar arasındaki etkileşim enerjisidir. Kuantum mekaniksel dalga fonksiyonunun antisimetrikliğinden dolayı ortaya

çıkılmaktadır. Farklı spinli elektronlar arasındaki etkileşme enerjisine Korelasyon enerjisi denir. Bu enerjinin büyüklükleri hakkında bir fikir edinmek için Ne atomunun enerjilerini verebiliriz. Atomik birimler cinsinden Ne atomunun hesaplanmış enerjileri:

$$E_e=129.4, E^T=129, E^V=312, E^J=66, E^X=-12, E^C=-0.4 \text{ atomik birim (Hartree) dir.}$$

$$(1\text{hartree(H)} = 27.192 \text{ eV dur}).$$

Hartree- Fock metodunda enerjinin açık ifadesi moleküler dalga fonksiyonu ψ ' ye bağlıdır. HF modeli korelasyon yani etkileşim enerjisini dikkate alınmamaktadır. Eğer enerji ifadesi elektron yoğunluğu ρ 'ya bağlı ise bu yoğunluk fonksiyonu modeli DFT olarak bilinir. Yani yoğunluk fonksiyonu teorisi (DFT)' nin temel dayanak noktası; elektronik sistemin enerjisini elektron yoğunluğuna bağlı olarak ifade etmesidir. Yoğunluk fonksiyonu teorisinde (DFT) sıkça kullanılan üç temel kavramın tanımı şu şekildedir:

Elektron yoğunluğu, $\rho = \rho(r)$: Herhangi bir noktadaki elektron yoğunluğudur.

Tek düze elektron gazı modeli: Bir bölgedeki yük dağılımının, sisteme düzenli dağılmış n tane elektron ve sistemi nötralize edecek kadar pozitif yükten oluştuğu varsayımına dayalı idealize edilmiş bir modeldir. Klasik DFT modelinde enerji ifadeleri elde edilirken elektron dağılımının, V hacimli bir küp içinde olduğu ve elektron yoğunluğunun $p=n/V$ ile verildiği sistemde $n, V \rightarrow \infty$ olduğu varsayımı yapılmıştır, yani p sabit kabul edilmektedir.

Fonksiyonel: Bağımsız x değişkenine bağımlı değişkene fonksiyon denilir ve $F[]$ ile gösterilir. Fonksiyonel kavramı yerine fonksiyon kavramı tercih edilecek fakat sembol gösterimi olduğu gibi kullanılacaktır. Örneğin Coulomb fonksiyoneli yerine Coulomb fonksiyonu veya Coulomb enerjisi ifadeleri kullanılacaktır $E_e = E^T + E^V + E^J + E^{XC}$ ile verilen ve bizim bu çalışmamızda kullandığımız enerji fonksiyonlarını (fonksiyonelleri) daha detaylı olarak aşağıda incelenmiştir (Yörük, 2007).

4.3.1. Lee -Yang-Parr korelasyon fonksiyonu

Lee-Yang-Parr 1988 yılında korelasyon enerjisi için yeni bir ifade türetmiştir. Bu ifade 1989 yılında Michlich ve arkadaşlarınca daha sade ve hesaplama zamanını azaltacak şekilde sadeleştirilmiştir. LYP korelasyon enerjisinin Michlich formu Eş. 4.4'de şu şekildedir;

$$E_C^{LYP} = -a \int \frac{4}{1+g\rho^{-1/3}} \frac{\rho_\alpha \rho_\beta}{\rho}$$

$$-ab \int w \left\{ \rho_\alpha \rho_\beta \left[\begin{array}{l} \left[2^{11/3} C_F (\rho_\alpha^{8/3} + \rho_\beta^{8/3}) + \left(\frac{47}{18} - \frac{7}{18} \delta \right) |\nabla \rho|^2 - \left(\frac{5}{2} - \frac{1}{18} \delta \right) (|\nabla \rho_\alpha|^2 + |\nabla \rho_\beta|^2) \right] \\ - \frac{\delta - 11}{9} \left(\frac{\rho_\alpha}{\rho} |\nabla \rho_\alpha|^2 + \frac{\rho_\beta}{\rho} |\nabla \rho_\beta|^2 \right) \\ - \frac{2}{3} \rho^2 |\nabla \rho|^2 + \left(\frac{2}{3} \rho^2 - \rho_\beta^2 \right) |\nabla \rho_\alpha|^2 \end{array} \right] \right\}$$

$$w = \frac{\exp(-c\rho_r^{-1/3})}{1+g\rho_r^{-1/3}} \rho_r^{-11/3}, \delta = c\rho_r^{-1/3} + \frac{g\rho_r^{-1/3}}{1+g\rho_r^{-1/3}}, C_F = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \quad (4.4)$$

LYP korelasyon enerjisi He atomunun verilerinden türetilen 4 tane parametre içermektedir.

$$a=0,04918$$

$$b=0,132$$

$$c=0,2533$$

$$g=0,349 \text{ ile verilmektedir.}$$

4.3.2. B3LYP karma yoğunluk fonksiyoneli teorisi

Dalga mekaniğine dayanan HF teorisinin değiş tokuş enerjisi için iyi sonuç vermemesi ve korelasyon enerjilerini hesaplayamaması, öte yandan kinetik enerji için uygun bir ifade vermesi; saf DFT modellerinin ise değiş tokuş ve korelasyon enerjilerini daha iyi vermesi sebebiyle tam enerji ifadesi için saf HF veya saf DFT modelleri yerine bu modellerin her ikisinin de enerji ifadelerinin toplam elektronik enerji ifadesinde kullanılmaları neticesinde karma (melez, hibrit) modeller üretilmiştir. Bu modeller toplam enerji, bağ uzunlukları, iyonizasyon enerjileri v.b. büyüklükleri saf modellere nazaran daha iyi hesaplamaktır. Bir hibrit

model ile bu enerji ifadelerini birleştirerek yeni bir enerji ifadesi elde edebilir. Becke değiş tokuş ve korelasyon enerjisi XC için aşağıdaki Eş. 4.5'de karma modeli önermiştir;

$$E_{karma}^{XC} = c_{HF} E_{HF}^X + c_{DFT} E_{DFT}^{XC} \quad (4.5)$$

Burada c' ler sabitlerdir. Becke' nin önerdiği karma modeller BLYP ve B3LYP'dir. Bu karma modellerden en iyi sonuç verenlerden biri; LYP korelasyon enerjili üç parametrelili Becke karma modeli (B3LYP)' dir. B3LYP modelinde değiş tokuş ve korelasyon enerjisi Eş. 4.6'da ,

$$E_{B3LYP}^{XC} = E_{LDA}^X + c_0 (E_{HF}^X - E_{LDA}^X) + c_1 \Delta E_{B88}^X + E_{VWN}^C + c_2 (E_{LYP}^C - E_{VWN}^C) \quad (4.6)$$

ifadesi ile verilmektedir.

Burada c_0 , c_1 ve c_2 katsayıları deneysel değerlerden türetilmiş sabitlerdir ve değerleri sırası ile 0.2, 0.7, 0.8 dir. Dolayısı ile B3LYP modelinde bir molekülün toplam elektronik Eş. 4.7'de;

$$E_{B3LYP} = E^T + E^V + E^J + E_{B3LYP}^{XC} \quad (4.7)$$

eşitliği ile ifade (Becke, 1988).

Burada en önemli nokta, değiş tokuş ve korelasyon enerjileri ile ilgili ifadelerin tam olmaması nedeniyle bu enerjiler ile ilgili olarak DFT modelinde atomik ve moleküler sistemlerde daha iyi sonuç verecek fonksiyonlar ile ilgili çalışmalar literatürde yoğun olarak devam etmektedir (Sungur, 2012).

4.3.3. Temel setler ve 6-31-G(d) temel seti

Orbitallerin matematiksel tanımına temel set olarak tanımlanır. Bir moleküler orbital; moleküllerin atomlardan oluşması ve aynı cins atomların farklı cins moleküllerde benzer özellikler göstermeleri nedeni ile atomik orbitallerin çizgisel toplamları olarak yazılabilir. ψ orbitali ile ϕ atomik orbitalleri arasındaki bağıntısı Eş. 4.8'de;

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \phi_{\mu} \quad (4.8)$$

eşitliği ile ifade edilir.

Burada $C_{\mu i}$ moleküler orbital katsayıları olarak tanımlanmıştır. ϕ_{μ} atomik orbitallerini ise temel fonksiyonlar olarak adlandırabiliriz. Temel fonksiyonlar (basis functions) Eş. 4.9'da,

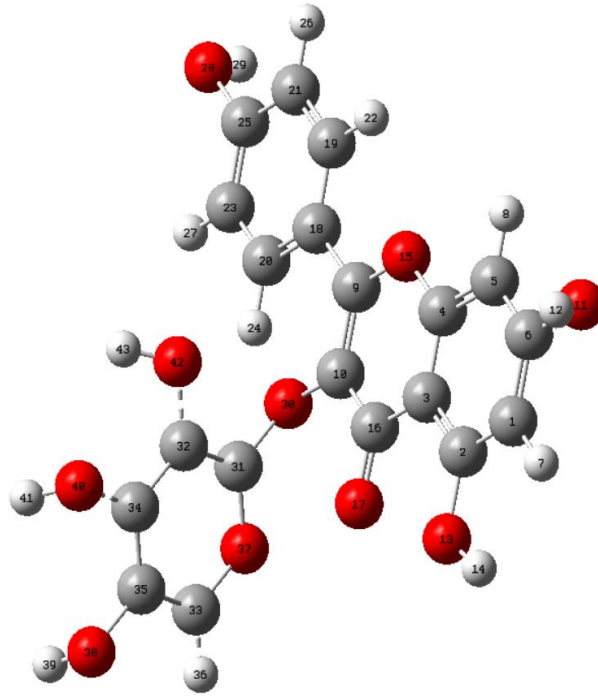
$$g(\alpha, \vec{r}) = cx^n y^m z^l e^{-\alpha r^2} \quad (4.9)$$

Gaussian-tipi atomik fonksiyonlar şeklinde belirtilebilir. Burada a , fonksiyonun genişliğini belirleyen bir sabit; c ise α , l , m ve n ye bağlı bir sabittir. 6 'nın anlamı, dolu (core) orbitaller için altı tane Gaussian tipi orbital kullanıldığını gösterir. 31 valans elektronlarını belirtir. (d) ise d orbitallerinin dikkate alındığını belirtir (Sungur, 2012).

5. HESAPLAMALAR

5.1. Afzelin

MM hesaplamaları sonucu elde edilen Afzelin en dayanıklı geometrik yapısı DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemleriyle optimize edilmiştir. DFT hesaplamaları sonucu Afzelin'in gaz fazında toplam enerjisi -954891,659 kcal/mol, entalpisi -954891,069 kcal/mol, gibbs serbest enerjisi -954945,487 kcal/mol dür. Ayrıca su fazındaki toplam enerjisi, entalpisi ve gibbs serbest enerjisi sırasıyla; -954912,963 kcal/mol, -954912,373 kcal/mol, -954966,59 kcal/mol. DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemleriyle optimize edilen Afzelin geometrik yapısı Şekil 5.1' de, geometrik parametreleri ise Çizelge 5.1' de gösterilmiştir.



Şekil 5.1. Afzelin molekülünün DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrik yapısı

Çizelge 5.1. Afzelinin optimum geometrik parametreleri

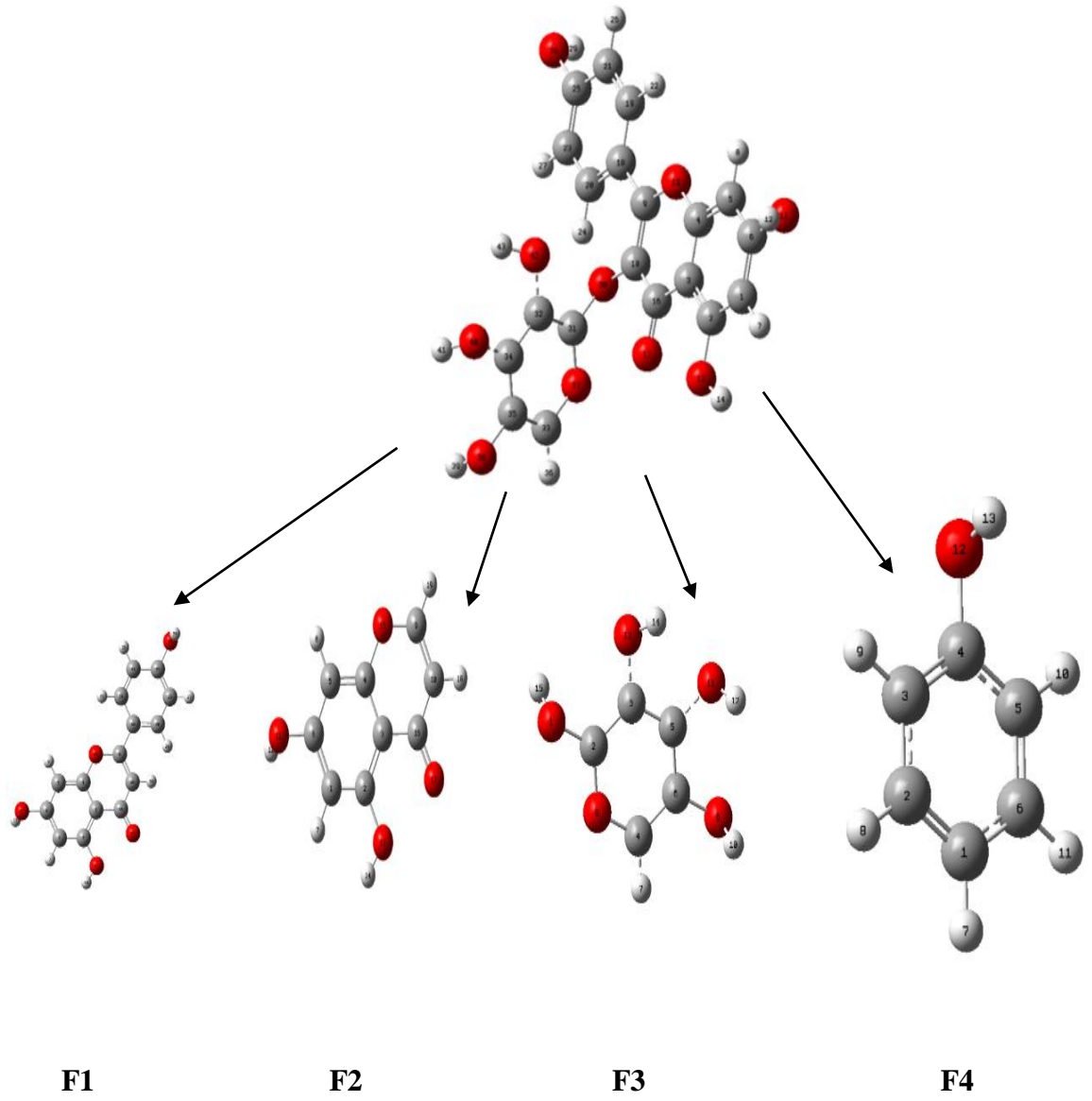
DFT Bağ Uzunlukları (Å)		DFT Bağ Açıları (°)	
28O- 29H	0,96	4C-15O-9C	120,5
38O-35C	1,43	12H-11O-6C	109,5
40O-34C	1,43	10C-30O-31C	109,5
37O-33C	1,39	31C-37O-33C	120,0
31C-37O	1,39	29H-28O-25C	109,5
13O-2C	1,43		
6C-11O	1,43		
15O-9C	1,37		

5.1.1. Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi

Afzelinin olası reaksiyon yolları, C-O bağ kırılması olarak saptanmıştır. Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre belirlenmiştir. Çizelge 5.2' deki verilere göre parçalanma reaksiyonu O' nin elektronegatifliği nedeniyle meydana gelmiştir. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemi ile elde edilen Afzelinin olası reaksiyon yolları Şekil 5.2' de, Mulliken yükleri Çizelge 5.2' de gösterilmiştir.

Çizelge 5.2. Afzelinin Mulliken yükleri

1 C -0,238251	2 C 0,317963	3 C 0,026652	4 C 0,313914
5 C -0,222430	6 C 0,341932	7 H 0,135873	8 H 0,158434
9 C 0,274423	10 C 0,270610	11 O -0,672258	12 H 0,415509
13 O -0,610757	14 H 0,403486	15 O -0,578972	16 C 0,417677
17 O -0,529411	18 C 0,096310	19 C -0,181594	20 C -0,169821
21 C -0,165596	22 H 0,149054	23 C -0,187730	24 H 0,230424
25 C 0,322707	26 H 0,140226	27 H 0,139100	28 O -0,677617
29 H 0,409714	30 O -0,591018	31 C 0,497167	32 C 0,297468
33 C 0,054168	34 C 0,257674	35 C 0,243052	36 H 0,169740
37 O -0,492070	38 O -0,662804	39 H 0,408201	40 O -0,659334
41 H 0,401245	42 O -0,666296	43 H 0,413236	



Şekil 5.2. Afzelinin olası reaksiyon yolları

Çok aktif bir tür olan hidroksil radikali kuvvetli elektrofilik karaktere sahiptir. Bu nedenle Afzelin molekülüne saldırmaya ve reaksiyon ara ürünleri oluşturmaya isteklidir. Afzelin için belirlenen parçalanma ürünlerinin mulliken yükleri; Çizelge 5.3-5.6' da gösterilmiştir.

Çizelge 5.3. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri

1 C -0,237603	2 C 0,315555
3 C 0,024845	4 C 0,311468
5 C -0,222815	6 C 0,340133
7 H 0,134751	8 H 0,156486
9 C 0,296540	10 C -0,234283
11 O -0,672075	12 H 0,415672
13 O -0,609216	14 H 0,401808
15 O -0,569957	16 C 0,424879
17 O -0,530927	18 C 0,106641
19 C -0,181721	20 C -0,174414
21 C -0,159953	22 H 0,157388
23 C -0,169293	24 H 0,159746
25 C 0,320860	26 H 0,147651
27 H 0,150166	28 O -0,673376
29 H 0,413078	30 H 0,157964

Çizelge 5.4. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri

1 C -0,236318	2 C 0,316271
3 C 0,021657	4 C 0,307934
5 C -0,213302	6 C 0,340993
7 H 0,135800	8 H 0,159247
9 C 0,111243	10 C -0,215580
11 O -0,671435	12 H 0,415409
13 O -0,608860	14 H 0,402584
15 O -0,516801	16 C 0,426093
17 O -0,522246	18 H 0,161224
19 H 0,186087	

Çizelge 5.5. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri

1 O -0,620105	2 C 0,455375	3 C 0,266477
4 C 0,036825	5 C 0,256673	6 C 0,244685
7 H 0,172225	8 O -0,491159	9 O -0,660585
10 H 0,411013	11 O -0,657119	12 H 0,403223
13 O -0,659283	14 H 0,414406	15 H 0,427348

Çizelge 5.6. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri

1 C -0,120187	2 C -0,137255	3 C -0,109910
4 C 0,214527	5 C -0,110043	6 C -0,137212
7 H 0,127973	8 H 0,132528	9 H 0,137219
10 H 0,137186	11 H 0,132532	12 O -0,635649
13 H 0,368291		

Parçalanma ürünlerinin optimum geometrik yapıların bağ uzunlukları ve bağ açıları Çizelge 5.7-5.10' da gösterilmiştir.

Çizelge 5.7. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (Å)		DFT Bağ Açıları (°)	
28O-25C	1,43	29H-28O-25C	109,5
15O-4C	1,42	9C-15O-4C	120,5
16C-17O	1,25	2C-13O-14H	109,5
2C-13O	1,43	10C-16C-17O	118,1

Çizelge 5.8. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (Å)		DFT Bağ Açıları (°)	
11O-6C	1,43	12H-11O-6C	109,5
13O-2C	1,43	4C-15O-9C	120,5
15O-9C	1,37	14H-13O-2C	109,5
16C-17O	1,25	17O-16C-10C	118,1

Çizelge 5.9. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri

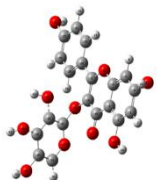
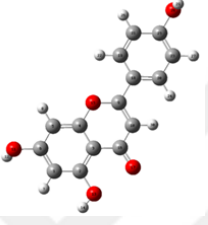
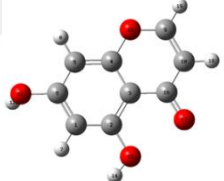
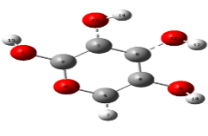

DFT Bağ Uzunlukları (Å)		DFT Bağ Açıları (°)	
1O-2C	1,43	15H-1O-2C	109,5
13O-3C	1,43	2C-8O-4C	120,0
8O-4C	1,39	3C-13O-14H	109,5
5C-11O	1,43	6C-9O-10H	109,5
6C-9O	1,43	5C-11O-12H	109,5

Çizelge 5.10. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (Å)		DFT Bağ Açıları (°)	
12O-4C	1,43	13H-12O-4C	109,5
13H-12O	0,94		

Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri Çizelge 5.11’de gösterilmiştir.

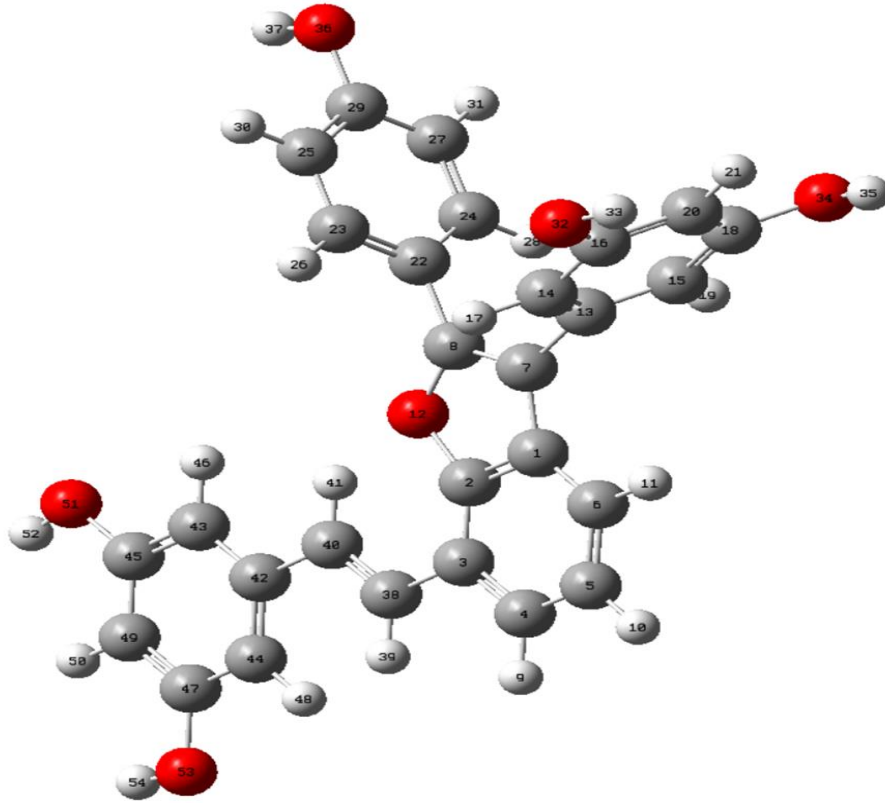
Çizelge 5.11.Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri

Bileşikler	Faz	ΔE Enerji (kcal/mol)	ΔH Entalpi (kcal/mol)	ΔG Gibbs Serbest Enerjisi (kcal/mol)	
Afzelin		Gaz	-954891,659	-954891,069	-954945,487
	Su	-954912,963	-954912,373	-954966,59	
F1		Gaz	-598315,296	-598314,704	-598353,105
	Su	-598330,741	-598330,149	-598368,53	
F2		Gaz	-406179,408	-406178,815	-406207,98
	Su	-406191,317	-406190,724	-406219,706	
F3		Gaz	-357324,236	-357323,643	-357353,844
	Su	-357331,972	-357331,379	-357361,547	
F4		Gaz	-192819,296	-192818,703	-192840,874
	Su	-192871,883	-192871,29	-192893,531	

İtalik olan Fragmanların cosmo hesaplamalarını göstermektedir.

5.2. Delta Viniferin

MM hesaplamaları sonucu elde edilen Delta Viniferin en dayanıklı geometrik yapısı DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemleriyle optimize edilmiştir. DFT hesaplamaları sonucu Delta Viniferin'in gaz fazında toplam enerjisi -960021,093 kcal/mol, entalpisi -960020,503 kcal/mol, gibbs serbest enerjisi -960078,234 kcal/mol dür. Ayrıca su fazındaki toplam enerjisi, entalpisi ve gibbs serbest enerjisi sırasıyla; -960039,297 kcal/mol, -960038,701 kcal/mol, -960096,714 kcal/mol. DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemleriyle optimize edilen Delta Viniferin geometrik yapısı Şekil 5.3' de, geometrik parametreleri ise Çizelge 5.12' de gösterilmiştir.



Şekil 5.3. Delta Viniferin molekülünün DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrik yapısı

Çizelge 5.12. Delta Viniferinin optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (Å)		DFT Bağ Açıları (°)	
34O-18C	1,43	2C-12O-8C	108,1
32O-16C	1,43	52H-51O-45C	109,5
12O-2C	1,45	33H-32O-16C	109,5
45C-51O	1,43	37H-36O-29C	109,5
29C-36O	1,43		

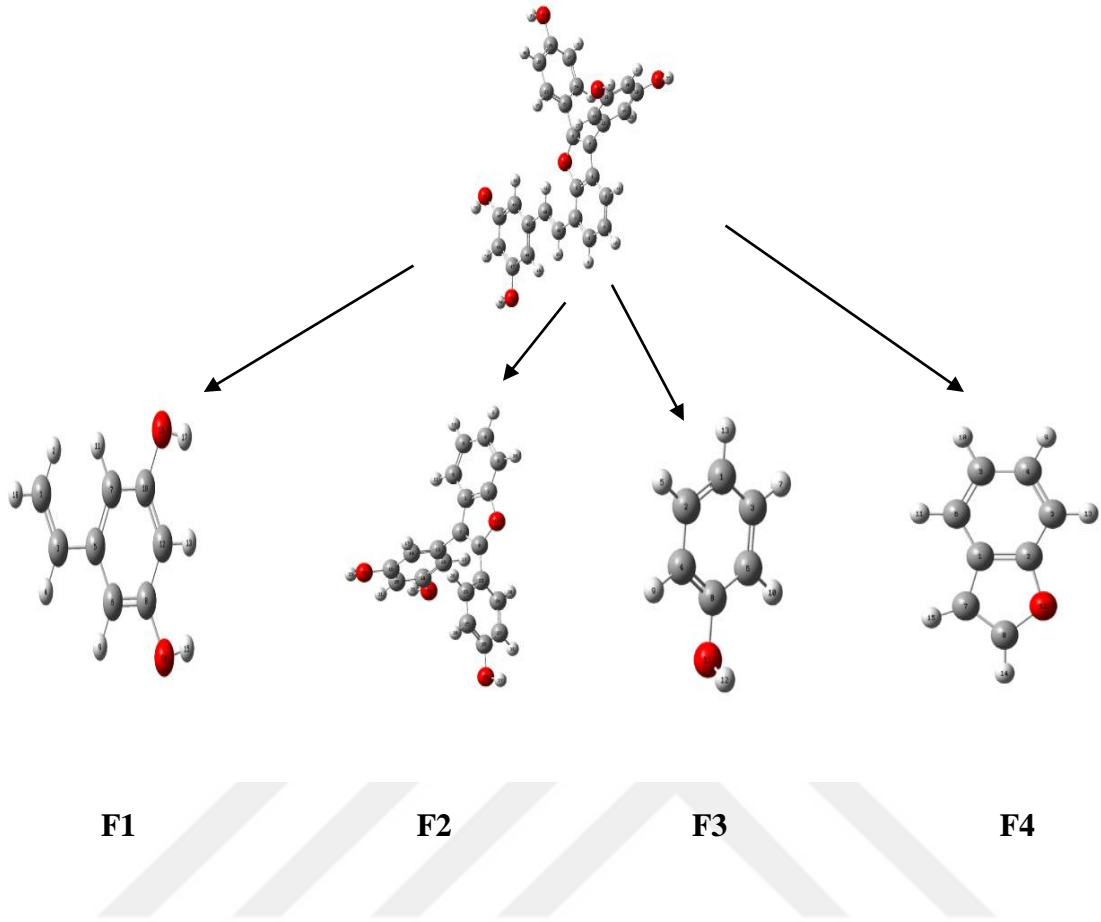
5.2.1. Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi

Delta Viniferinin olası reaksiyon yolları, O-C bağ kırılması olarak saptanmıştır. Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre belirlenmiştir. Çizelge 5.13’ deki verilere göre parçalanma reaksiyonu O’ nin elektronegatifliği nedeniyle meydana gelmiştir. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemi ile elde edilen Delta Viniferinin Mulliken yükleri Çizelge 5.13’ de gösterilmiştir.

Çizelge 5.2. Delta Viniferinin mulliken yükleri

1 C 0,146211	2 C 0,238305	3 C 0,116380	4 C -0,201667
5 C -0,143501	6 C -0,204645	7 C -0,115233	8 C 0,228655
12 O -0,567199	13 C 0,065603	14 C -0,191150	15 C -0,191088
16 C 0,352695	18 C 0,347988	20 C -0,244820	22 C 0,078888
23 C -0,149606	24 C -0,149670	25 C -0,159384	27 C -0,159418
29 C 0,318924	32 O -0,667642	34 O -0,668824	36 O -0,674866
38 C -0,166836	40 C -0,198865	42 C 0,148983	43 C -0,235554
44 C -0,221855	45 C 0,360771	47 C 0,358431	49 C -0,265583
51 O -0,667233	53 O -0,667035		

Delta Viniferin için belirlenen olası reaksiyon yolları Şekil 5.4’ de gösterilmiştir.



Şekil 5.4. Delta Viniferin'in olası reaksiyon yolları

Çok aktif bir tür olan hidroksil radikali kuvvetli elektrofilik karaktere sahiptir. Bu nedenle Delta Viniferin molekülüne saldırmaya ve reaksiyon ara ürünleri oluşturmaya isteklidir. Delta Viniferin için belirlenen parçalanma ürünlerinin mulliken yükleri; Çizelge 5.14-5.17' da gösterilmiştir.

Çizelge 5.3. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri

1 C -0,333564	2 H 0,152300	3 C -0,119203
4 H 0,138910	5 C 0,148532	6 C -0,233354
7 C -0,225935	8 C 0,361670	9 H 0,139491
10 C 0,359912	11 H 0,139181	12 C -0,265435
13 H 0,108909	14 O -0,666147	15 H 0,407246
16 O -0,665932	17 H 0,406938	18 H 0,146480

Çizelge 5.4. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri

1 C 0,126981	2 C 0,317627	3 C -0,194450	4 C -0,135461
5 C -0,141597	6 C -0,202605	7 C -0,093590	8 C 0,209514
12 O -0,549393	13 C 0,065072	14 C -0,191308	15 C -0,191247
16 C 0,352399	18 C 0,347695	20 C -0,245053	22 C 0,080052
23 C -0,150114	24 C -0,150181	25 C -0,159515	27 C -0,159548
29 C 0,318201	32 O -0,667956	34 O -0,669134	36 O -0,675026

Çizelge 5.5. Fragman 3 (F3) mulliken yükleri

1 C -0,126211	2 C -0,136199	3 C -0,136206
4 C -0,154137	5 H 0,133245	6 C -0,154235
7 H 0,133264	8 C 0,307050	9 H 0,136505
10 H 0,136470	11 O -0,676471	12 H 0,407962
13 H 0,128963		

Çizelge 5.17. Fragman 4 (F4) mulliken yükleri

1 C 0,124772	2 C 0,320236	3 C -0,180156
4 C -0,138211	5 C -0,138642	6 C -0,201595
7 C -0,218526	8 C 0,093564	9 H 0,135344
10 H 0,129274	11 H 0,133228	12 O -0,521489
13 H 0,145326	14 H 0,175338	15 H 0,141536

Optimum geometrik yapıların bağ uzunlukları ve bağ açıları Çizelge 5.18-5.21 de gösterilmiştir.

Çizelge 5.18. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (Å)		DFT Bağ Açıları (°)	
16O-10C	1,43	17H-16O-10C	109,5
8C-14O	1,43	8C-14O-15H	109,5

Çizelge 5.19. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (Å)		DFT Bağ Açıları (°)	
34O-18C	1,43	2C-12O-8C	108,1
32O-16C	1,43	16C-32O-33H	109,5
12O-8C	1,40	18C-34O-35H	109,5
29C-36O	1,43	37H-36O-29C	109,5
2C-12O	1,45		

Çizelge 5.20. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri


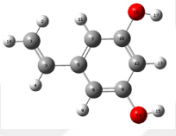
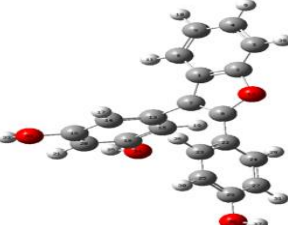
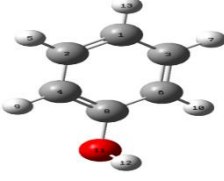
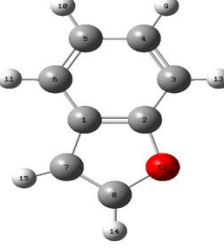
DFT Bağ Uzunlukları (Å)		DFT Bağ Açıları (°)	
8C-11O	1,43	12H-11O-8C	109,5
12H-11O	0,96		

Çizelge 5.21. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (Å)		DFT Bağ Açıları (°)	
8C-12O	1,40	8C-12O-2C	108,1
2C-12O	1,45	12O-2C-1C	107,0

Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri Çizelge 5.22’de gösterilmiştir.

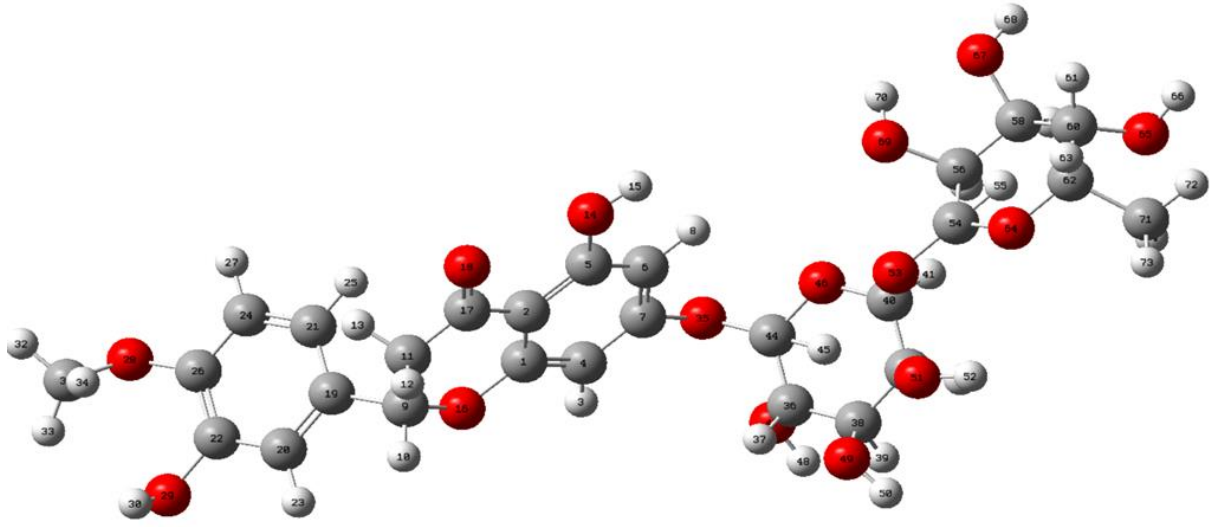
Çizelge 5.22. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri

Bileşikler		Faz	ΔE Enerji (kcal/mol)	ΔH Entalpi (kcal/mol)	ΔG Gibbs Serbest Enerjisi (kcal/mol)
Delta Viniferin		Gaz	-960021,093	-960020,503	-960078,234
		<i>Su</i>	-960039,297	-960038,701	-960096,714
F1		Gaz	-288609,624	-288609,031	-288636,96
		<i>Su</i>	-288616,978	-288616,385	-288644,319
F2		Gaz	-672144,01	-672143,42	-672186,31
		<i>Su</i>	-672155,443	-672154,847	-672197,65
F3		Gaz	-192867,756	-192867,164	-192889,392
		<i>Su</i>	-192871,884	-192871,291	-192893,531
F4		Gaz	-240680,946	-240680,353	-240703,587
		<i>Su</i>	-240683,436	-240682,844	-240706,083

İtalik olan Fragmanların cosmo hesaplamalarını göstermektedir.

5.3. Hesperidin

MM hesaplamaları sonucu elde edilen Hesperidin en dayanıklı geometrik yapısı DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemleriyle optimize edilmiştir. DFT hesaplamaları sonucu Hesperidin'in gaz fazında toplam enerjisi -1365293,17 kcal/mol, entalpisi -1365292,58 kcal/mol, gibbs serbest enerjisi -1365365,41 kcal/mol dür. Ayrıca su fazındaki toplam enerjisi, entalpisi ve gibbs serbest enerjisi sırasıyla; -1725645,532 kcal/mol, -1725644,939 kcal/mol, -1725692,005 kcal/mol. DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemleriyle optimize edilen Hesperidin geometrik yapısı Şekil 5.5' de, geometrik parametreleri ise Çizelge 5.23' de gösterilmiştir.



Şekil 5.5. Hesperidin molekülünün DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrik yapısı

Çizelge 5.23. Hesperidinin optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (Å)		DFT Bağ Açıları (°)	
31C-28O	1,43	31C-28O-26C	109,5
28O-26C	1,43	9C-16O-1C	120,0
29O-22C	1,40	7C-35O-44C	109,5
16O-1C	1,42	40C-53O-54C	109,5
16O-9C	1,37	46O-40C-53O	113,4
18O-17C	1,25	54C-64O-62C	120,0
14O-5C	1,43	44C-46O-40C	120,0
35O-7C	1,43		
47O-36C	1,43		
54C-64O	1,39		
64O-62C	1,39		
46O-40C	1,39		

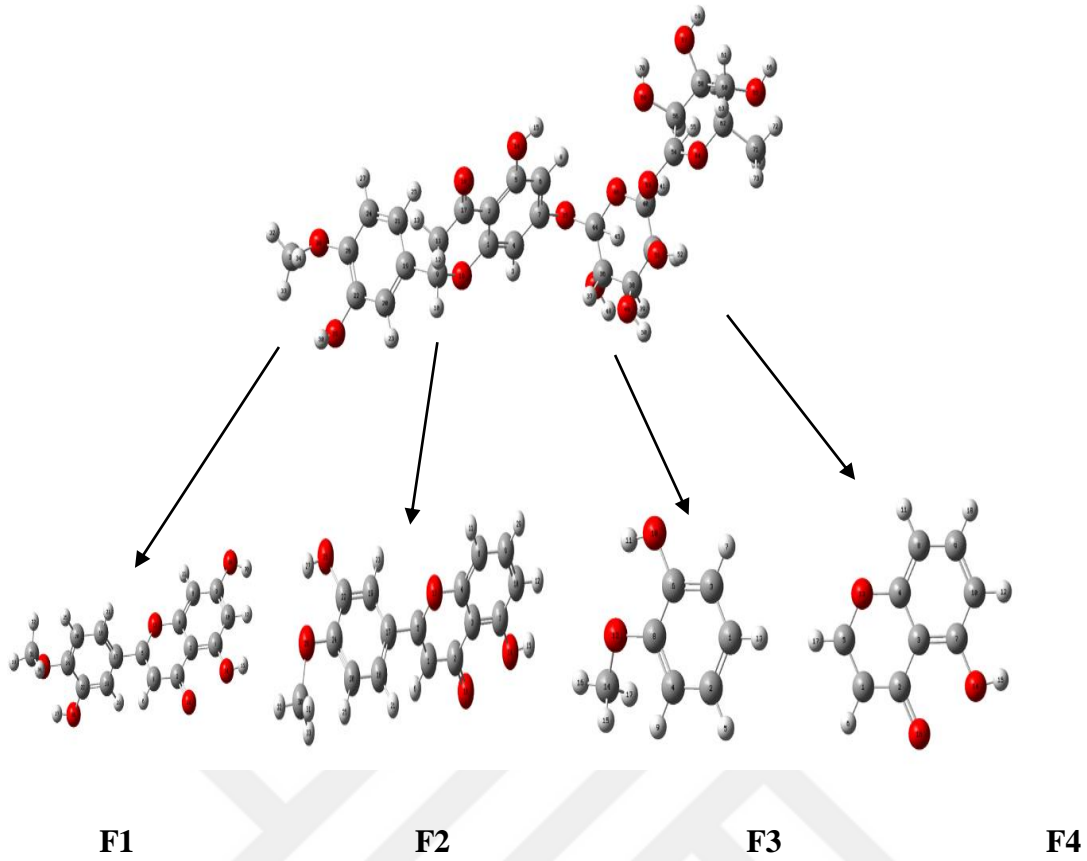
5.3.1. Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi

Hesperidin'in olası reaksiyon yolları, C-O bağ kırılması olarak saptanmıştır. Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre belirlenmiştir. Çizelge 5.24' deki verilere göre parçalanma reaksiyonu O' nin elektronegatifliği nedeniyle meydana gelmiştir. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemi ile elde edilen Hesperidin'in Mulliken yükleri Çizelge 5.24' de gösterilmiştir.

Çizelge 5.24. Hesperidin'in Mulliken yükleri

1 C 0,308408	2 C 0,011054	4 C -0,240302
5 C 0,307255	6 C -0,240898	7 C 0,358882
9 C 0,112456	11 C -0,426102	14 O -0,621700
16 O -0,536746	17 C 0,400019	18 O -0,507139
19 C 0,133379	20 C -0,237775	21 C -0,187008
22 C 0,292994	24 C -0,185616	26 C 0,319079
28 O -0,522412	29 O -0,660883	31 C -0,209449
35 O -0,576052	36 C -0,050059	38 C 0,053919
40 C 0,380455	42 C 0,007198	44 C 0,285239
46 O -0,509300	47 O -0,550270	49 O -0,567048
51 O -0,552294	53 O -0,477720	54 C 0,283198
56 C -0,032422	58 C 0,040619	60 C 0,034485
62 C 0,099438	64 O -0,517970	65 O -0,627840
67 O -0,621497	69 O -0,566672	71 C -0,372703

Hesperidin için belirlenen olası reaksiyon yolları Şekil 5.6' da gösterilmiştir.



Şekil 5.6. Hesperidin'in olası reaksiyon yolları

Çok aktif bir tür olan hidroksil radikali kuvvetli elektrofilik karaktere sahiptir. Bu nedenle Hesperidin molekülüne saldırıya ve reaksiyon ara ürünleri oluşturmaya isteklidir. Hesperidin için belirlenen parçalanma ürünlerinin mulliken yükleri; Çizelge 5.25-5.28 de gösterilmiştir.

Çizelge 5.25. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri

1 C	-0,204347	2 C	0,374872	3 C	0,042287	4 C	0,312413
5 C	0,237991	7 C	0,315095	8 C	-0,227688	9 C	0,381820
10 C	-0,262767	13 O	-0,530061	14 O	-0,593344	16 O	-0,566317
17 C	0,063002	18 C	-0,164326	19 C	-0,191503	20 C	-0,196235
22 C	0,308880	24 C	0,338218	26 O	-0,666830	28 O	-0,547585
29 O	-0,660136	31 C	-0,224106				

Çizelge 5.26. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri

1 C -0,204383	2 C 0,373864	3 C 0,047341	4 C 0,303812
5 C 0,238714	7 C 0,301746	8 C -0,176652	9 C -0,124692
10 C -0,193443	13 O -0,527749	14 O -0,590749	16 O -0,560683
17 C 0,063151	18 C -0,164404	19 C -0,191143	20 C -0,196313
22 C 0,300351	24 C 0,339580	26 O -0,661231	28 O -0,546948
30 C -0,224133			

Çizelge 5.27. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri

1 C -0,132790	2 C -0,146414	3 C -0,171488	4 C -0,192272
5 H 0,127863	6 C 0,305153	7 H 0,146026	8 C 0,325857
9 H 0,136875	10 O -0,671485	11 H 0,420393	12 O -0,550601
13 H 0,130793	14 C -0,220145	15 H 0,160863	16 H 0,167180
17 H 0,164192			

Çizelge 5.28. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri

1 C -0,200560	2 C 0,371240	3 C 0,045741
4 C 0,301481	5 C 0,116501	6 H 0,171863
7 C 0,311183	8 C -0,169253	9 C -0,124574
10 C -0,193176	11 H 0,149425	12 H 0,134771
13 O -0,509588	14 O -0,594031	15 H 0,398434
16 O -0,552457	17 H 0,191408	18 H 0,151591

Parçalanma Ürünlerinin optimum geometrik yapıların bağ uzunlukları ve bağ açıları çizelge 5.29-5.32'de gösterilmiştir.

Çizelge 5.29. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (A°)		DFT Bağ Açıları (°)	
280-31C	1,43	9C-290-30H	109,5
280-24C	1,43	7C-140-15H	109,5
260-22C	1,43	5C-130-4C	120,4
130-4C	1,42	160-2C-3C	118,6
130-5C	1,37	160-2C-1C	120,8
160-2C	1,43	31C-280-24C	109,5
290-9C	1,43	22C-260-27H	109,5

Çizelge 5.30. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (A°)		DFT Bağ Açıları (°)	
280-30C	1,43	7C-140-15H	109,5
280-24C	1,43	160-2C-3C	118,6
22C-260	1,43	160-2C-1C	120,8
160-2C	1,43	5C-130-4C	120,4
130-4C	1,42	30C-280-24C	109,5
140-7C	1,43	22C-260-27H	109,5
130-5C	1,37	130-5C-1C	120,3

Çizelge 5.31. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (A°)		DFT Bağ Açıları (°)	
120-14C	1,43	6C-100-11H	109,5
120-8C	1,43	14C-120-8C	109,5
100-6C	1,43		

Çizelge 5.32. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (Å)		DFT Bağ Açıları (°)	
16O-2C	1,43	13O-5C-17H	120,6
14O-7C	1,43	16O-2C-3C	118,6
13O-5C	1,37	16O-2C-1C	120,8
13O-4C	1,42	7C-14O-15H	109,5

Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri Çizelge 5.33’de gösterilmiştir.



Çizelge 5.33. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri

Bileşikler	Faz	ΔE Enerji (kcal/mol)	ΔH Entalpi (kcal/mol)	ΔG Gibbs Serbest Enerjisi (kcal/mol)
Hesperidin	Gaz	-1365293,17	-1365292,58	-1365365,41
	<i>Su</i>	-1365322,34	-1365321,74	-1365393,89
F1	Gaz	-670157,649	-670157,053	-670199,215
	<i>Su</i>	-670173,036	-670172,446	-670214,558
F2	Gaz	-622961,753	-622961,161	-623001,67
	<i>Su</i>	-622974,269	-622973,676	-623014,129
F3	Gaz	-264710,265	-264709,673	-264735,726
	<i>Su</i>	-264714,291	-264713,698	-264739,829
F4	Gaz	-358983,378	-358982,786	-359010,305
	<i>Su</i>	-358992,386	-358991,793	-359019,215

İtalik olan Fragmanların cosmo hesaplamalarını göstermektedir.

6. SONUÇ VE TARTIŞMA

Tezde üç molekül için degradasyon mekanizmaları tahmin edilmiş ve nedenleri hem enerji değerleri hem molekül içerisindeki elektronegatif atomlar, bağ uzunlukları ve açılar incelenerek açıklanmıştır. Bu çalışmada, Covid etken maddeleri ile OH radikali arasındaki reaksiyonda olası reaksiyon yolları belirlendi. Parçalanma reaksiyonu enerjiye gereksinim duymaktadır. Covid etken maddelerini degrade etmek için OH radikalleri kullanılmaktadır. En düşük enerjili molekül en kararlı yapıya sahiptir. Buna göre, Covid etken maddelerini en kararlıdan en kararsıza sıraladığımızda, Hesperidin -1365293,17 kcal/mol, Delta Viniferin -960021,09 kcal/mol, Afzelin -954891,66 kcal/mol şeklindedir. Amacımız olan Covid etken maddelerini zararsız olan en küçük maddelere kadar parçalamaktı. Sonuçlardan da görüldüğü gibi bu parçalanma teorik olarak gerçekleşmiştir. Bu sonuçlar deneysel çalışmalara yol gösterecek olup parçalanma mekanizmasını belirlemektedir.

Gibbs serbest enerji değerlerine bakıldığında hepsinin negatif olması reaksiyonların kendiliğinden gerçekleştiğini göstermektedir. Moleküllerin yapısına bakıldığında Hesperidin'in daha çok OH grubuna sahip olması nedeniyle daha kararlı olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Andzelm, J. ve Wimmer, E. (1992). Density functional Gaussian-type-orbital approach to molecular geometries, vibrations, and reaction energies. *The Journal of Chemical Physics*, 96(2).
- Aslantar, E. (2013). *Bis (2-izobutirilamidofenil) amin bileşiminin titreşim spektrumunun incelenmesi (Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Mersin.*
- Atkins, P. ve Friedman, R. (1997). *Molecular Quantum Mechanics*. (3 ed.). New York: Oxford University.
- Atkins, P. W. (1998). *Physical chemistry* (Sixth edition ed.). Oxford University Pres.
- Becke, A. (1988). Density functional Exchange energy approximation with correct asymptotic behaviour. *Physical Review A*, 38(6), 3098-3112.
- Çınar, Z. (1988). *Kuantum Kimyası* (2. ed.). Beyoğlu/İstanbul: Çağlayan Kitabevi.
- Decaro N, Lorusso A (2020). Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Veterinary Microbiology*, 244:108693.
- Eren, B. (2014). *Aminotoluen molekülünün hesapsal yöntemlerle reaksiyon kinetiğinin incelenmesi (Yüksek Lisans Tezi)*, Namık Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Foresman, J. B., ve Frish, E. (1996). *Exploring chemistry with electronic structure methods*. USA.
- Frisch M.J., Gaussian 09, Revision B.04 (2009), *Gaussian, Inc.*, Pittsburgh: PA.
- Hanna, M. W. (1981). *Quantum mchanics in chemistry*. Massachusetts: Benjamin/Cummings Pub.
- Hinchliffe, A. (1997). *Modelling molecular structures*. New York: John Wiley&Sons.
- Keni R, Alexander A, Nayak GP, Mudgal J, Nandakumar K (2020). COVID-19:Emergence, Spread, Possible Treatments, and Global Burden. *Front. Public Health*, 8:216.
- Levine, I. N. (1988). *Physical chemistry* (Third ed.). Singapore: McGraw Hill Book Company.
- Lowe, J. P. (1993). *Quantum chemistry* (2nd Ed.). USA: Academic Press.
- Popelier, P. (2000). *Atom in Molecules, Pearson Education*. USA.

- Roothaan, C. (1951). New developments in molecular orbital theory. *American Physical Society*.
- Safar AH, Mustafa SA, McHugh DT (2020). COVID-19 vaccine development: What lessons can we learn from TB. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*,19:56.
- Smith, J., S. ve Sutcliffe, B. (1997). The development of computational chemistry in the United Kingdom. *Reviews in Computational Chemistry*, 70, 271-316.
- Stewart, J. (1990). *Reviews in computational chemistry*. USA.
- Sungur, R. (2012). *Fenil borazin ve diborazin moleküllerinin yapısal, elektronik ve çizgisel olmayan optik özelliklerinin teorik olarak incelenmesi (Yüksek Lisans Tezi)*, Gazi Üniversitesi, Ankara.
- Yenikaya, C., Öğretir, C. ve Berber, H. (2005). A quantum chemical study on structure of 1,2-Bis(diphenylphosphinoyl)ethane and hydroquinone cocrystal. *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 725(1-3), 207-214.
- Yörük, E. (2007). *Furil Piridin Moleküllerinin Yapısal, Elektronik ve Çizgisel Olmayan Optik Özelliklerinin Teorik Olarak İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi)*, Gazi Üniversitesi, Ankara.