

**HIV-1 APOBEC3G EKSEN İNHİBİTÖRÜNÜN
KARAKTERİZASYON VE DFT YÖNTEMİYLE
MOLEKÜLER MODELLENMESİ**

MERVE ÜRK

Yüksek Lisans Tezi

KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Yrd. Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

2015

T.C.

**NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HIV-1 VİF-APOBEC3G EKSEN İNHİBİTÖRÜNÜN
KARAKTERİZASYONU VE DFT YÖNTEMİYLE MOLEKÜLER
MODELLENMESİ**

MERVE ÜRK

KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Yrd. Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

TEKİRDAĞ-2015

Her hakkı saklıdır

Yrd. Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN danışmanlığında, Merve ÜRK tarafından hazırlanan “HIV-1 VIF-APOBEC3G Eksen İnhibitörünün Karakterizasyonu ve DFT Yötemiyle Moleküler Modellenmesi” isimli bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Doç. Dr. Murat ATEŞ

İmza:

Üye: Yrd. Doç. Yelda YALÇIN GÜRKAN

İmza:

Üye: Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞTAN

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Prof. Dr. Fatih KONUKCU

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

HIV-1 VİF APOBEC3G EKSEN İNHİBİTÖRÜNÜN KARAKTERİZASYONU VE DFT YÖNTEMİYLE MOLEKÜLER MODELLEMESİ

MERVE ÜRK

Namık Kemal Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

RN-18, HIV-1 Vif-APOBEC3G eksen inhibitör çalışmalarında yapı-aktivite ilişkisini ve optimizasyonunu tarif etmekte kullanılır. RN-18 halkasının C, B halkası, A halkasının, köprü A-B ve köprü B-C hedefli modifikasyonlarının benzeri (4g ve 4i) ve geliştirilmiş 5, 8b ve 11 ile yeni inhibitörleri oluşturan çok önemli yapısal özelliklerini belirlemek için faaliyetleri gerçekleştirilmiştir. RN-18 analogları, iki etkili suda çözünür, aynı zamanda 17 ve 19'ların sonucunda ortaya çıkmıştır ve bu bileşik 19 ile farmakolojik çalışmaların sonuçlarını açıklamıştır. Bu çalışmada ise bulgular sonucunda hedef RN-18 protein ve analoglarının tanımlanması için daha etkili inhibitörler geliştirilmiştir. Sentez sırasında etkili olan yeni inhibitörleri geliştirmek için yapısal temel anlama üzerinde durulmuştur. Böylece A3G katalitik alanı yapısı önermek için RN-18 proteinden yola çıkılıp bir homoloji modelleme yaklaşımı yapılarak, HIV-1 viral enfeksiyon faktörlerine karşı küçük molekül inhibitörlerinin keşifleri geliştirilmiştir. Kuantum mekaniksel hesaplar gaz fazında yoğunluk fonksiyoneli teorisi DFT/B3LYP/631G* yöntemiyle yapılmıştır ve her molekülün optimum geometrik parametreleri termodinamik ve elektronik özellikleri hesaplanmıştır. Kemoterapilerde özellikle, HIV-1 ters transkriptaz proteaz ve HIV-1 proteini hedef inhibisyonunda, kazanılmış bağışıklık eksikliği sendromu (AIDS) hastaların hayatlarını uzatmak için yardımcı olmuştur. HIV-1 replikasyonunun yüksek oranda ortaya çıkması, Anti-HIV'in kemoterapi alanında ilaca direnç gösteren türleri ortaya çıkartmıştır. HIV-1 (MDR) ilacı HIV-1 MDR mutantlarına önemli ölçüde karşı direnç sağlamıştır. Sonuç olarak, sonuçlar VIF-APOBEC3G etkileşimi hedefleyen molekülleri optimize etmek ve yeni anti HIV ilaçların gelişiminde yol göstermek için kullanılabilir. Bu çalışma bilim açısından önemli bir yer edinecektir.

Anahtar Kelimeler: RN-18, HIV-1, VIF-APOBEC3G, DFT

2015, 47 sayfa

ABSTRACT

Msc. Thesis

HIV-1 VIF-APOBEC3G AXIS INHIBITOR CHARACTERIZATION AND MOLECULAR MODELING WITH DFT METHOD

Merve ÜRK

Namık Kemal University

Graduate School of Natural And Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Yrd. Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

RN-18, HIV-1 Vif-APOBEC3G axis inhibitor studies of structure-activity relationships and used to describe the optimization. Targeted modifications of RN-18 ring C, ring B, ring A, bridge A-B, and bridge B-C were performed to identify the crucial structural features, which generated new inhibitors with similar (4g and 4i) and improved (5,8b, and 11) activities. Two potent water-soluble RN-18 analogues, 17 and 19, are also disclosed, and we describe the results of pharmacological studies with compound 19. In this study, the finding result the target protein of RN-18 and analogues have been developed more effective inhibitors for identification. Focused on understanding the structural basis for developing new inhibitors that are effective during synthesis. Thus, to suggest that the structure of the catalytic domain of A3G RNA-18 road exiting from making a protein homology modeling approach, the discovery of small molecule inhibitors have been developed against HIV-1 viral infectivity factor. Calculations were carried out using the Density Functional Theory DFT/B3LYP/6-31G* levels. For this purpose, possible reactions was examined estimate using Gaussian 09 package software. Chemotherapies that target inhibition of HIV-1 proteins, in particular HIV-1 protease and reverse transcriptase have been of immense help in prolonging the lives of patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). However, the high rate of HIV-1 replication has led to the emergence of drug-resistant strains that remain a major challenge in the field of anti-HIV chemotherapy. HIV-1 (MDR) drug have been provided resistance against HIV-1 MDR mutants considerably. As a result, the results may be used to optimize molecules targeting Vif-APOBEC3G interaction and lead to the development of novel anti-HIV drugs. This studies will have an important place for in science.

Keywords: RN-18, HIV-1, VIF-APOBEC3G, DFT

2015, 47 pages

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın hazırlanmasında ve yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini her an hissettiğim, yardımını ve güler yüzünü hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım ve çok değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN' a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca yüksek lisans eğitimim boyunca verdikleri bilgilerden dolayı Sayın Doç Dor. Nuriye AKBAY ve Sayın Doç. Dr. Murat ATEŞ hocalarıma, beni her zaman destekleyen can dostlarıma, moral ve destekleri için yüksek lisans grup arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan, beni teşvik eden ve başarılarımda büyük pay sahibi olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mayıs 2015

MERVE ÜRK

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS	Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
DNA	Deoksiribonükleik Asit
RNA	Rübonükleik Asit
APOBEC	Apolipoprotein B mRNA-düzenleme enzim-katalitik,polipeptid
E	Molekülün Toplam Enerjisi
ET	Sistemin Toplam Enerjisi
Ee	Molekülün Elektronik Enerjisi
Eo	Molekülün Temel Haldeki En Düşük Enerji Seviyesi
Ψ	Dalga Fonksiyonu
Z	Çekirdek Atom Numarası
r	Çekirdekler Arası Uzaklık
g	Gaussian Fonksiyonlar
H	Hamiltonyen
Φ	Yaklaşık Dalga Fonksiyonu
χ	Atomik Orbital Dalga Fonksiyonu
P	Elektron Yoğunluğu
DFT	Yoğunluk fonksiyoneli teorisi
GAUSSIAN 09W	Gaussian 09W paket programı
HF	Hartree-Fock metodu
B3LYP	Kolerasyon enerjili 3 parametrelili Becke karma metodu
PM3	Yarı deneysel moleküler orbital yöntemi
MM	Moleküler Mekanik Yöntem
MO	Moleküler Orbital Yöntemi v

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1 GİRİŞ	1
1.1 AIDS.....	1
2 HIV	1
2.1 Tanım	1
2.2 Genetik Yapı	2
2.3 Replikasyon	5
3. MOLEKÜLER MODELLEME	8
3.1 Giriş.....	8
3.2 Moleküler Mekanik Yöntemler	9
3.3 Kuantum Mekanik Yöntemler	10
3.3.1 Giriş	10
3.3.2 Yarı Amprik Yöntemler	12
3.3.3 Ab initio Moleküler Orbital Yöntemleri	15
3.4 Schrödinger Denklemi	16
3.5 Born-Oppenheimer Yaklaşımı	17
3.6 Varyasyon Teoremi	18
3.7 Atomik Orbitaleri Doğrusal Kombinasyonu (LCAO)	19
4 MATERYAL VE HESAPLAMA METODLARI	20
4.1 Gaussian 09	20
4.1.1 Gauss View 5.0.8	20
4.2 Hartree-Fock Alan Teorisi, HF-SCF Yöntemi.....	21

4.3 Fonksiyonel Yoğunluk Yöntemleri (DFT)	23
4.3.1 Lee-Yang-Parr Korelasyon Fonksiyonu	25
4.3.2 B3LYP Karma Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi	25
4.3.3 Temel Setler ve 6-31-G (d) Temel Seti	26
5 ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	28
5.1 Kuramsal Çalışmalar	28
5.2 Kuramsal Yöntemler	28
5.2.1 Moleküler Mekanik Hesaplamaları	28
5.2.2 Moleküler Orbital Hesaplamaları	28
6 HESAPLAMALAR VE SONUÇ	29
6.1 Bileşiklerin Optimum Geometrik Yapısı	29
6.2 Titreşim Frekansları	36
6.3 Mulliken Atomik Yükleri	37
7 KAYNAKLAR	43
8 ÖZGEÇMİŞ	47

ŒEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Œekil 2.1 : Hıv'ın Yapısı.....	3
Œekil 2.2 : Hıv'ın Replikasyon Döngüsü.....	7

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 6.1 : RN-18 Molekülünün Optimum Geometrik Parametreleri.....	31
Çizelge 6.2 : 4f Molekülünün Optimum Geometrik Parametreleri.....	31
Çizelge 6.3 : 4l Molekülünün Optimum Geometrik Parametreleri.....	32
Çizelge 6.4 : 5 Molekülünün Optimum Geometrik Parametreleri.....	32
Çizelge 6.5 : 8a Molekülünün Optimum Geometrik Parametreleri.....	33
Çizelge 6.6 : 8b Molekülünün Optimum Geometrik Parametreleri.....	33
Çizelge 6.7 : 11 Molekülünün Optimum Geometrik Parametreleri.....	34
Çizelge 6.8 : 12 Molekülünün Optimum Geometrik Parametreleri.....	34
Çizelge 6.9 : 17 Molekülünün Optimum Geometrik Parametreleri.....	35
Çizelge 6.10 : 19 Molekülünün Optimum Geometrik Parametreleri.....	35
Çizelge 6.11 : Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerji Sonuçlar.....	36
Çizelge 6.12 : RN-18'in Titreşim Frekansları.....	36

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1 : Yarı-ampirik Hesaplamalarla Kullanılan Yöntemler.....	14
Tablo 6.1 : Antiviral Aktivite İçin Seçilen Bileşikler.....	29
Tablo 6.2 : RN-18 Hesaplanan IR Değerleri.....	37
Tablo 6.3 : 4f Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri.....	37
Tablo 6.4 : RN-18 Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri.....	38
Tablo 6.5 : 4L Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri.....	38
Tablo 6.6 : 5 Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri.....	39
Tablo 6.7 : 8a Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri.....	39
Tablo 6.8 : 8b Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri.....	40
Tablo 6.9 : 11 Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri.....	40
Tablo 6.10 : 17 Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri.....	41
Tablo 6.11 : 19 Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri.....	41

1.GİRİŞ

1.1. AIDS

AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome-Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu), bağışıklık sisteminin etkisiz hale gelmesi ile fırsatçı enfeksiyonların hastalık tablosuna eklendiği bir enfeksiyon hastalığıdır.

AIDS'in etiyolojik ajanı HIV (Human Immunodeficiency Virus-İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) virüsüdür (Piot ve ark. 2001). HIV virüsü, insan vücudunun hastalıklara karşı direncini sağlayan bağışıklık sistemini etkisiz hale getirmektedir. Bağışıklık sisteminin etkisiz hale gelmesi, vücudun virüsten etkilenmeden önce kolayca mücadele edebildiği diğer hastalık etkenleriyle artık baş edemeyecek duruma gelmesi anlamına gelmektedir. Bu da basit bir enfeksiyonun bile ölümcül hale gelmesine sebep olabilmektedir. AIDS hastalarının yarısından çoğu bağışıklık sistemlerinin etkisiz hale gelmesi sonucu basit enfeksiyonlar nedeniyle hayatlarını kaybetmişlerdir (Kaya 2008).

AIDS hastalığı, ilk defa 1981 yılında ABD'de Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control; CDC) tarafından bir grup homoseksüel erkekte ve Haiti'den gelen göçmenlerde ender rastlanan *Pneumocystis jiroveci* (eski adıyla *P. carinii*) pnömonisi (PCP), ağır mukozal kandidoz ve Kaposi sarkomu (KS) vakalarının saptanması sonucu tanımlanmıştır (Anonim 1981a, 1981b, 1981c). 1983 yılında Fransa'da Pasteur Enstitüsü'nde F. Barré-Sinoussi ve L. Montagnier tarafından etken virüs ilk kez izole edilmiştir (Barré-Sinoussi ve ark. 1983). Daha sonra Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi bu virüsü "insan immün yetmezlik virüsü" (human immunodeficiency virus; HIV), virüsün neden olduğu "sendrom"u da "edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu" (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) olarak adlandırmıştır (Coffin ve ark. 1986).

2. HIV

2.1. Tanım

AIDS hastalığını oluşturan HIV, genetik ve serolojik özelliklerine göre HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere ikiye ayrılır (Ünal ve Sain 2002). Bu iki virüs tipi orijinlerinin farklı olması nedeniyle birbirinden nispeten farklıdır ve nükleik asit serileri %40 oranında

benzerlik gösterir (Lever 2009). HIV-1 ilk kez 1983 yılında Paris'te, HIV-2 ise ilk olarak 1986 yılında Batı Afrika'da izole edilmiştir (Ünal ve Sain 2002). Dünyada AIDS olgularının %98'inden HIV-1 sorumludur (Lever 2009). Bu virüs tipine Afrika, Asya, Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika'da yaygın olarak rastlanmaktadır. HIV-2 ise özellikle Batı Afrika'da, daha az sıklıkla Avrupa'nın bazı ülkelerinde ve ABD'de rastlanan HIV tipidir (Özbal 2007). Her iki virüs tipi de AIDS'e neden olmakla birlikte prevalansı daha düşük olan HIV-2 HIV-1'e göre daha zayıf bir virüstür. Bulaşma özelliği daha azdır (Lever 2009), hastalığın oluşma süresi daha uzun olup (Levey 2007), klinik bulgular daha geç ortaya çıkar. HIV-2 ile oluşan enfeksiyonda mortalite de HIV-1 ile oluşan enfeksiyona göre daha düşüktür (Özbal 2007).

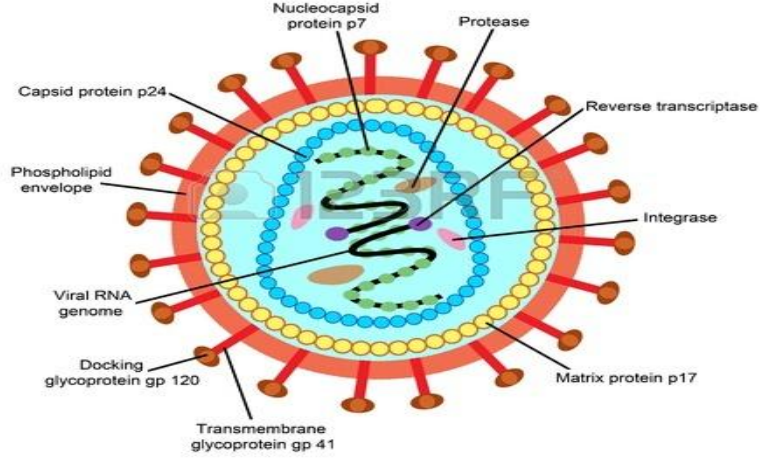
2.2. Genetik Yapı

HIV, Retrovirüsler ailesinin Lentivirüs alt ailesine üye bir virüs tipidir. Lenti yavaş anlamına gelir. Dolayısıyla bu tür virüslerin oluşturdukları enfeksiyonlarda kişinin enfekte olması ile ciddi semptomların ortaya çıkışı arasında uzun bir süre vardır. Genetik materyal olarak DNA taşıyan normal virüslerin tersine Retrovirüsler yapılarında RNA barındırırlar (Card ve ark. 2008).

HIV, 100-120 nm çapında büyüklüğe sahip sferik yapıda bir virüstür (Şekil 1). RNA genomunu içeren koni şeklindeki nükleokapsidi (özyapı) bir lipit membran çevreler (Sierra ve ark. 2005). Her virüste iki adet tek iplikli RNA bulunur. RNA'nın her bir ipliği virüs genlerinin kopyasına sahiptir. Kapsid içerisinde aynı zamanda iki molekül HIV revers transkriptaz enzimi (RT) bulunur (Card ve ark. 2008). Retrovirüsler, genetik bilgilerini bu enzimi kullanarak dönüştürme yeteneğine sahiptir. RT enzimi RNA genomunu çift iplikli DNA haline çevirir. Bu DNA daha sonra enfekte hücre kromozomuna entegre edilir ve 'provirüs' adını alır (Lever 2009).

Viral zarf yüzeyinden dışarıya doğru yönelmiş kompleks proteinler 'çıkıntı' olarak ifade edilir. Bu çıkıntılar HIV'in konak hücreye bağlanmasını sağlayan donanımlardır. Her HIV virüsü ortalama 72 adet çıkıntıya sahiptir. Her bir çıkıntı gövde ve başlık olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur (Card ve ark 2008). Her bir gövde 3 transmembran glikoprotein (gp41) ve her bir başlık 3 yüzey glikoproteinden (gp120) oluşur. Bunlar non-kovalent bağlarla birleşmiş haldedir (Roux ve Taylor 2007, Card ve ark. 2008).

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS - HIV



Şekil 2.1. Hiv'in yapısı (Anonim 2015a)

HIV, 3 adet gene sahiptir: Grup spesifik antijen (*Gag*), polimeraz (*Pol*) ve zarf (*Env*). Bu genlerin yanısıra iki düzenleyici protein (Transkripsiyonel transaktivatör-*Tat* ve virüs gen ekspresyonunu düzenleyici-*Rev*) ve dört yardımcı protein (Negatif efektör-*Nef*, viral enfektivite faktörü-*Vif* ve viral proteinler *r* [*Vpr*] ve *u* [*Vpu*]) de HIV virüsünde bulunur (Sierra ve ark. 2005). Bunlar kopyalama, hücre içi taşınma, viral RNA dönüşümünün kontrolü ve enfektivitenin devamını sağlama gibi önemli görevler üstlenir (Lever 2009).

Env geni prekürsör bir glikoprotein olan gp160'a dönüştürülür (Lever 2009). Golgi aparatında bulunan proteaz enzimleri aracılığıyla gp160, gp41 ve gp120'yi oluşturmak üzere ikiye ayrılır (Levey 2007, Lever 2009). Gp41 önce hücre membranının içerisindeki zarf glikoprotein kompleksine sonra virüs zarfına bağlanır. Gp120 hücre yüzey reseptör proteinleri için tanıma yöresi taşır. HIV bu yöre vasıtasıyla başta CD4 hücrelerine ve koreseptörlere bağlanır. Viral zarf ve hücre membranının füzyonunu ise gp41 sağlar (Yılmaz 1999, Freed ve Martin 2007).

Gag geni de viral proteazlar tarafından açılan bir poliprotein prekürsörü (Pr55) oluşturmak üzere dönüşüme uğrar. Pr55 tomurcuklanmaya hazırlanan virüs ile birleşir ve bölünme gerçekleşir. Sonuçta virüs partikülünün iç zarını oluşturan p17 matriks protein (MA) ortama salınır (Lever 2009). MA, *gag* proteininin toplanma yöresini hedeflemesi için gerekli sinyalleri sağlar (Adamson ve Freed 2010). Diğer bölünme ürünlerinden p24 kapsid proteini (CA) yüksek hidrofob özelliği ile kapsid yapısının

temel elemanıdır. Olgunlaşmamış virüs partiküllerinin toplanması için gerekli *gag-gag* etkileşimlerine aracılık eder (Ustaçelebi 1998,1999, Lever 2009). Diğer bir bölünme ürünü p9 nükleokapsid proteindir (NC). Virüs partikülünde RNA genomuna bağlanarak onu örter. Ayrıca toplanma sırasında *gag-gag* etkileşimlerini destekler. *Gag* prekürsöründen ayrıldıktan sonra revers transkripsiyonu ve entegrasyonu stimüle etmek görevini üstlenir (Lever 2009, Adamson ve Freed 2010). Son bölünme ürünü ise virüsün tomurcuklanmasını olanaklı kılan ve *vpr* proteinine bağlanan p6 proteindir (Lever 2009).

Pol geni *gag-pol* füzyon poliproteinini (pr160) oluşturur. Bu lipoprotein, önce virüs partikülü ile birleşir; sonra virüsün enzimatik komponentlerini oluşturmak üzere bölünür. Bölünme sonucunda replikasyon sırasında RNA'nın çift zincirli DNA şeklinde kopyalanmasını sağlayan RT enzimi, partikül içerisinde yarılarak *gag* proteinlerini oluşturan proteaz (PR) ve hedef hücre kromozomlarındaki çift iplikli proviral DNA (dsDNA) içerisine girerek proviral DNA'nın konak hücre genomu ile birleşmesini sağlayan integras (IN) enzimleri oluşur (Ustaçelebi 1998,1999).

Yardımcı proteinlerden *vif* düzenleyici bir viral proteindir. *Vif* proteininin APOBEC3G'nin virüslere entegrasyonunu bloke ettiği ve parçalanmasını sağladığı son zamanlarda saptanmıştır (Wang ve ark. 2007,Lever 2009). Diğer yardımcı protein *vpr*, hücre döngüsünün durmasını sağlayabilir ve enfekte hücrelerdeki doğal öldürücü hücrelerin reseptörlerini etkileyebilir. *Vpu* ise hücreden virüsün çıkmasını kolaylaştırır. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalar ile virüs tomurcuklanması üzerinde inhibitör etkiye sahip tetherini etkisiz hale getirdiği gösterilmiştir (Lever 2009). HIV-2 virüsü *vpu* yerine *vpx* proteini barındırır (Levey 2007).

Düzenleyici bir protein olan *Tat* transkripsiyonun güçlü bir düzenleyicisidir. HIV replikasyonunu düzenlemede transaktivatör rolü oynar. Bunun için yeni kopyalanmış viral mRNA'ların 5' ucunda bulunan "*Tat*-duyarlı bölge'ye (Transaktivasyon yanıt bölgesi, TAR) bağlanarak hücresel RNA polimeraz II'nin aktivitesinin çok artmasına neden olur. Bu da viral protein miktarının çoğalması ile sonuçlanır (Levey 2007, Fred ve Martin 2007, Lever 2009).

Diğer düzenleyici protein *Rev*, viral RNA'da bulunan "*Rev*'e duyarlı element"e (RRE) bağlanarak birbirine eklenmemiş RNA'ların nükleustan çıkarak sitoplazmaya girmelerini ve progeni üretimi için gerekli tam uzunlukta proteinlerin oluşmasını sağlar. Ayrıca hücre döngüsünün erken ve geç aşamalarını kontrol eder (Levey 2007, Fred ve Martin 2007, Lever 2009).

Viral patojenezin önemli bir etkeni olan *Nef* proteini CD4 ve majör doku uyuşması kompleksi (MHC-I) sayısını baskılar. Böylece immün yanıtlardaki normal hücre-hücre etkileşmelerini bozmuş olur. Ayrıca hücre aktivasyon yollarını module eder ve partikül enfektivitesini artırır (Fred ve Martin 2007, Lever 2009).

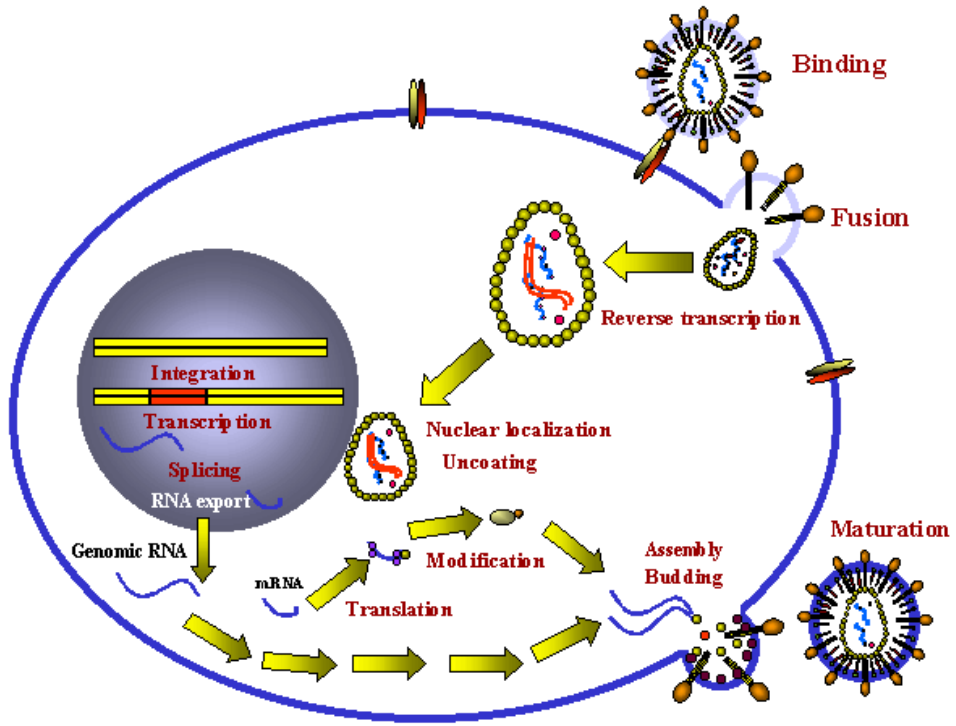
2.3 Replikasyon

HIV'in replikasyon döngüsü kompleks ve hem viral hem de konak hücre faktörlerine bağlı çok aşamalı bir işlemdir (Fred ve Martin 2007) (Şekil 2). HIV virüsünün vücuttaki hedefi, bağışıklık sisteminde görevli bir tür lenfosit olan T hücreleridir. Bu hücrelerin yüzeyinde bulunan CD4 reseptörü ile HIV lipid membranında bulunan yüzey glikoproteini gp120 arasında kimyasal bir bağ oluşur. Daha sonra gp120, konak hücre yüzeyinde bulunan CCR5 veya CXCR4 koreseptörlerine bağlanır. Lentivirüslerin hücre membranı ile füzyon yapabilmek için fiçi şeklindeki bu kemokin reseptörlerine ihtiyaçları vardır (Rollins 1997, Kwong ve ark. 1998, Card ve ark. 2008). Koreseptöre bağlanma membran füzyonuna aracılık eden gp120 ve gp41'de bir seri konformasyonel değişikliğe neden olur (Doms 2000, Melikyan 2008). Birkaç gp41 molekülü hidrofobik bir uca sahip sarmal bir yapı oluşturur. Bu uç, hedef hücre membranına penetrasyona izin verir. Virüs zarfı hücre membranına yaklaşır ve füzyon oluşur (Lever 2009). Füzyon sonucu kapsid hedef hücrenin sitoplazmasına salınır. Kapsid yapısının içerisindeki RT enzimi diploid RNA genomunu dsDNA haline dönüştürmeye başlar. Bunun için önce RNA ipliği RT enziminin ribonükleaz H (RNaz H) fonksiyonu tarafından degradesyona uğratılır ve DNA iplikleri sentez edilir. HIV DNA'sının her iki ucunda uzun terminal tekrar dizileri (LTR) vardır. LTR'ler transkripsiyonu aktive etme yeteneğine sahip hücre proteinleri için bağlanma yöreleri taşır (Joshi ve Joshi 1996, Hardy 2004, Stevenson 2006).

Oluşan proviral DNA konak hücrenin nukleusuna girer ve p17 proteinde bulunan nuklear bir lokalizasyon sinyali (NLS), *vpr* ve integras enzimi bu taşıma işlemine yardımcı olur. IN, önce virüs DNA'sı içine girerek kademeli bir kesme işlemi yapar ve DNA'yı konak hücre DNA'sına kovalan bağlarla birleştirir. Bu işleme entegrasyon adı verilir. Konak hücre DNA'sına giren HIV DNA'sı ise provirüs olarak adlandırılır. Provirüs kendi başına replikatiftir. Virüs bu safhaya ulaşırsa enfeksiyon kalıcıdır. Provirüs bu entegrasyon işlemi gerçekleştirdiğinde yıllarca sessiz kalabilir veya aktif olarak yeni virüsler yapabilir (Zhu 2004, Rubbert ve ark 2006).

Provirüs transkripsiyon işlemi sırasında RNA molekülleri üretmeye başlar. Daha sonra *Tat* ve *Rev* proteinleri sitoplazmadan nukleusa geçer. Nukleusta *Tat* proteininin TAR RNA yapısına bağlanması ile viral RNA polimeraz aktive olur ve DNA'yı iki parçaya ayırır. Ayrılanların her biri yeni bir RNA oluşturmak için kullanılır. Translasyon esnasında konak hücre sitoplazmasındaki yapılar mRNA'yı protein ve enzimlerin yapımında kullanırlar. Sonuçta MA, CA, NC ve p6 proteinlerinden oluşan *gag* poliprotein prekürsörü, viral enzimler proteaz (PR), RT ve IN'i kodlayan *gag-pol* poliprotein prekürsörü ile *env* glikoprekürsörü (gp160) oluşturulur (Swanstrom ve Wills 1997, Lever 2009).

Oluşan bu protein komponentleri ile birlikte viral RNA konak hücre membranının içerisinde bir araya gelir. Viral komponentlerin her birinin birleşmesini kontrol eden *gag* tarafından toplanma yönlendirilir. Virüs partikül üretimi yeni oluşmuş virüsün plazma membranından tomurcuklanması ile tamamlanır (Adamson ve Freed 2007, Lever 2009). Viral partikül enfekte konak hücreden dışarı çıktığında proteinleri konak hücre membranından alır. Bunlar partikülün viral zarfı olacaktır. HIV-1 virüsü ile birleşmiş bir hücre protein olan siklofilin virüsü diğer hücre protein olan tripartit motif protein 5α'nın (TRIM 5α) giriş sonrası inhibitör etkisinden korur. Viral döngünün son aşamasında PR, HIV partikül özyapısındaki uzun protein ve enzim zincirlerini keser ve partikül bulaşıcı hale gelir. Bu aşamada HIV partikülü artık olgun hale gelmiştir (Card ve ark. 2008, Lever 2009).



Şekil 2.2 Hiv'in replikasyon döngüsü.(Anonim 2015b)

3. MOLEKÜLER MODELLEME

- Bir molekülün atomlarının Kartezyen koordinatlarının, bağ uzunluklarının, bağ açılarının ve dihedral açılarının (atomik pozisyonlarının);
- Atom pozisyonlarına ve atom yarıçaplarına bağlı olarak moleküler yüzeylerinin;
- Atomik mesafeleri, atom tipleri ve bağ düzenlemelerinden türetilerek enerjilerinin

matematiksel olarak ifadesine Moleküler Modelleme denir.

Diğer bir ifadeyle; moleküler modelleme, moleküler yapı , model inşası ve birleşimi için kullanılan fonksiyonlar üzerinde çalışan bir bilimdir. Moleküler modelleme, bir nesnenin sanal ortamda moleküler düzeyde simülasyonu üzerinde çalışır. Moleküler modellemede, maddenin moleküler yapısından yola çıkılarak, nesnelerin dışarıdan deformasyona uğraması ile oluşan iç ve dış kuvvetlerin hesaplanmasını da göz önünde bulundurarak, nesnelerin deformasyon sonrası yeniden modellenmesini de ifade etmektedir. Ayrıca fiziksel potansiyel formüllerden yola çıkılarak nesnenin en son hali, deforme olmuş nesnenin iç ve dış kuvvetleri hesaplanarak simüle edilmektedir (Yayla 2012).

İlk teorik hesaplamalar 1927 yılında Walter Heitler ve Fritz London tarafından yapılmıştır. 1940'larda bilgisayar ile karmaşık atomik sistemlerin dalga fonksiyonu çözümü yapılmıştır. Bilgisayar ile semi-empirik atomik orbital hesaplamaları 1950'lerde İngiltere' de yapılmıştır (Smith 1997).

Moleküler Modelleme; Fizik, Kimya, Biyoloji ve İlaç Sanayinde deneysel çalışmaları desteklemek ya da deneysel çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla kullanılmaktadır.

3.1 Giriş

Moleküler modelleme moleküllerin davranışını modellemek veya taklit etmek için kullanılan tüm teorik yöntem ve hesaplama teknikleri kapsar. Bu modelleme için günümüzde bir çok bilgisayar paket programları mevcuttur. Schrödinger denkleminin farklı yaklaşımlarla çözülmesi sonucu farklı programlar ortaya çıkmıştır diyebiliriz. Moleküler Modelleme Yazılımlarını Kimyacılar çok yaygın olarak kullanmaktadır. Örneğin, farmakolojide yeni ilaçların geliştirilmesinde kimyacılar bilgisayar

yazılımlarını kullanarak sentezden önce ilaçların yapıları hakkında ön bilgiye sahip olurlar.

Bu programlar sayesinde, moleküler modelleme ile,

- Moleküler geometri
- Moleküllerin geçiş halleri ve enerjileri
- Kimyasal reaktivite
- IR, UV ve NMR spektrumları
- Substrate-enzim etkileşimleri
- Self-assembly sistemlerin morfolojik özellikleri
- Fizikokimyasal özellikler

hesaplanır. Deneysel çalışmaları desteklemek ya da deneysel çalışma yapmadan elde edilen sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla uygulanan hesapsal yöntemler şunlardır:

- ✓ Moleküler Mekanik Yöntemler (MM)
- ✓ Elektronik Yapıya Dayalı Yöntemler
 - Yarı ampirik yöntemler
 - Ab initio yöntemler
 - Fonksiyonel Yoğunluk Moleküler Orbital Yöntemi

3.2 Moleküler Mekanik Yöntemler

Klasik mekaniğin moleküllere uygulanmasıyla yapılan hesapsal yöntemler moleküler mekanik hesaplamalardır. Bu yöntemde atomlar küreler olarak düşünülür ve kütleleri elementlerin türüne bağlıdır. Bu yöntemde kimyasal bağlar ise yaylar olarak ele alınır ve bağların tekli, ikili, üçlü olmasına göre yayların sertliği değişir. Moleküllerde birbirine bağlı atomlar arasında farklı kuvvetler olabilmektedir. İtme ve çekmelere sebep olabilecek yükler bulunabilmektedir. Bu da bağ açısı, dihedral açılar gibi değişimlere neden olabilmektedir. Bu tür parametreleri tanımlamak için deneysel ve teorik metotlar kullanılmaktadır.

Moleküler mekanikte klasik fizikten farklı olarak Kolomb etkileşimleri gibi bazı eşitliklerde kullanılır. Sistemin toplam enerjisini hesaplayabilmek için mümkün olabilecek tüm etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır. Her bir enerji terimini

hesaplama da kullanılan eşitliklerin tamamı ve birleştirilmiş parametreler kuvvet alanı olarak adlandırılmaktadır. Farklı molekül türleri için geliştirilmiş farklı kuvvet alanları bulunmaktadır.

Moleküler mekanik metodlar hızlı olması sebebiyle özellikle büyük moleküllerin hesaplanmasında oldukça iyi bir metottur. Fakat birçok bileşik çeşidi için elde edilebilecek parametrelerin eksik olmasından dolayı eksiklikleri bulunmaktadır. Bununla birlikte elektronları ve orbitalleri hesaba katmadığı için moleküllerin reaktivitesi ve kimyasal reaksiyonlar üzerinde çalışmalar için uygun değildir (Can 2015).

- Moleküler mekanik çok hızlıdır.
 - Klasik fizik kanunlarının basit formülasyonlara sahip olması
 - Kullanılan kuvvet alanları deneysel verilerle birleştirilmiştir
- Moleküler mekanik bağ yapmayan etkileşimleri belirleyemez.
 - Elektronik etkileri hesaba katmadığı için
- Moleküler mekanik ilaç tasarımında çok kullanılır.
- Kenetlenme (docking) teknikleri moleküler mekaniğe dayanır.

Gaussian, Amber, Cham, Hyperchem moleküler mekanik metodunu içeren paket programlarından birkaçıdır.

3.3 Kuantum Mekanik Yöntemler

3.3.1 Giriş

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

Temelde elektronik yapı yöntemleri, moleküler orbitalleri atomik orbitallerin doğrusal bileşimleri olarak ifade ederek, çeşitli seküler determinantlar kurarlar. Bu determinantlardan birçok integraller oluşur. Seküler determinantları çözerek dalga fonksiyonlarını belirler (Tekpetek 2014).

Çok küçük sistemler için dahi hesapların yapılabilmesi ve belli sonuçların elde edilmesi oldukça zordur. Bu nedenle elektronik yapı yöntemlerinde çözüm için bazı matematiksel ve fizikokimyasal yaklaşımlar kullanılır. Tüm bu yaklaşımlarda, elektronik dalga fonksiyonu ve elektronik enerji hesaplanır. Bu büyüklüklere dayalı olarak molekülün tüm fiziksel ve kimyasal bilgileri elde edilir.

Bu hesaplamalar aşağıda sıralandığı şekilde gerçekleşir:

- i) Sistemin Hamilton operatörü yazılır ve Schrödinger denklemi kurulur.
- ii) Dalga fonksiyonu için uygun bir matematiksel fonksiyon seçilir ve bu fonksiyonun değişken parametreleri bulunur.
- iii) Parametrelerdeki değişkenlere göre molekülün enerjisi için;

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

eşitliğinin minimum değeri hesaplanır. Bu eşitlikte;

H : Hamilton Operatörü

ψ : Moleküler dalga fonksiyonu

ψ^* : Dalga fonksiyonunun eşlenik kompleksi

dir (Levine, 1988).

Elektronik Yapı Hesaplamaları, günümüzde kullanıldığı hali ile üç ana bölüme ayrılabilir.

1. Yarı ampirik yöntemler
2. Ab initio yöntemler
3. Fonksiyonel yoğunluk yöntemi

Daha çok sayıdaki molekülün yapısını belirleyebilmek için yarı ampirik yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler bazı yaklaşımlara göre Hamilton operatörünün basitleştirilmiş şeklini kullanırlar. Aynı zamanda, deneysel bulgulara dayalı özel parametrelere ihtiyaç duyarlar. Her iki yöntemin sonucunda da esas olarak elektronik dalga fonksiyonu ve elektronik enerji hesaplanır. Daha sonra bu büyüklüklere bağlı olarak molekülün tüm fiziksel ve kimyasal bilgileri elde edilebilir. Örneğin dayanıklı bir molekülün en düşük enerjisi bu molekülün temel konumundaki yapısına karşılık gelir ve

bu şekilde moleküldeki tüm bağ uzunlukları ve bağ açıları hesaplanmış olur. Ayrıca bir reaksiyonda meydana gelen geçiş konumu komplekslerinin geometrik yapıları ve enerjileri de aynı yöntemlerle bulunabilir.

3.3.2 Yarı Ampirik Yöntemler

Yarı ampirik yöntemler, moleküler mekanik yöntemleri gibi deneysel olarak belirlenmiş parametreleri kullanırlar. Ab initio yöntemleri gibi esas olarak kuantum mekaniksel yöntemlerdir. Yarı ampirik yöntemlerle ab initio yöntemler arasındaki esas fark, yarı-ampirik yöntemlerde büyük ölçüde yaklaşımların yapılmış olmasıdır. Bu yaklaşımlar sonucu, çok büyük sayıdaki terim hesaplanmaz. Yaklaşımlarda kullanılan parametrelerin deneysel bilgiye dayanarak kullanılıyor olması yöntemin kimyasal açıdan kullanılabilir ve güvenilir olmasını sağlar.

Yarı ampirik yöntemlerde integrallerin çoğu, spektroskopik veriler veya iyonlaşma enerjileri gibi fiziksel özelliklerden faydalanarak ve belli integralleri sıfıra eşitlemek için bir dizi kural kullanılarak hesaplanır.

Daha önce açıklanmış olan hesaplama yöntemlerinin çok sayıda elektron içeren büyük moleküllere uygulanması imkansızdır. Bilgisayar teknolojisinin gelişimi, ab initio hesaplamaların yapılabilmesini sağlamış olsa da polimer ve biyolojik moleküller gibi düzinelerce atom içeren büyük moleküller için bu yöntemler hala kullanılamamaktadır. Bu nedenle yarı ampirik yöntemlerin geliştirilmesi zorunlu olmuştur.

Yarı ampirik yöntemler bazı yaklaşımlara ve deney sonuçlarına dayalı olan parametrelere ihtiyaç duyarlar. Bu yöntemler, Hartree-Fock SCF yöntemi esasına dayanırlar. Yaklaşımlar yapılarak Fock matrisinin hesaplanması kolaylaştırılmıştır. Yöntemlerin güvenilirliği her şeyden önce parametrelerin doğru olmasına bağlıdır. Yarı ampirik yöntemler günümüzde yaygın olarak kullanılan popüler yöntemler olmakla birlikte, yeterli deneysel bilginin olmaması, uygulamalarında sorunlar çıkarmaktadır. Ayrıca parametrelerin optimize edilmesi çok fazla zaman almakta, birden fazla parametrenin aynı anda optimize edilmesi bazı zorluklar çıkarmaktadır. Çünkü parametrelerin bir bölümü birbirine bağlıdır. Bir parametre optimize edilirken yapılan değişiklik, diğer parametrelerinde değişmesine neden olur.

Kuantum mekaniksel yarı-ampirik yöntemler ilk olarak konjuge π sistemli moleküller için geliştirilmiştir.

Yarı ampirik yöntemler kuantum mekanik esaslara dayanır. Bu yöntemlerde hesaplamayı basitleştirmek için, deneysel verilerden çıkarılan parametreler mevcuttur. 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 karşılaştırılmayacak kadar azdır. Çok küçük sistemler için kullanılabilmesinin yanı sıra büyük kimyasal sistemler için de kullanılabilir (Foresman ve Frisch 1996).

Yarı-ampirik yöntemlerde hesaplamalar MOPAC, AMPAC, HYPER CHEM ve GAUSSIAN paket programları kullanılarak gerçekleştirilir. 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. Tablo 3.1' de yarı ampirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler gösterilmiştir.

Yarı deneysel Moleküler Orbital (MO) yöntemlerinde *ab initio* yöntemlerden farklı olarak, Fock matrisini oluşturan iki elektron integrallerinin büyük bir kısmı ihmal edilir. Bu yöntemler çok büyük moleküllere pratik olarak uygulanabilir. Bu nedenle, büyük sistemler için, genellikle büyük sistemlerde *ab initio* veya DFT (Yoğunluk Fonksiyonel Teori) optimizasyonları için başlangıç yapıyı oluşturmada kullanılır. Bir molekülün, moleküler orbitalleri, atomik yükleri ve titreşim modları gibi kalitatif bilgilerini elde etmekte ve ayrıca konformasyon ve süstitüent etkilerinde enerjinin öngörülmesinde kullanılabilir. Kristal yapıların incelenmesinde deneysel X-Ray yapılarına uyumlu geometriler elde edilmesinde ve yapı-aktivite ilişkilerinin incelenmesinde kullanılabilir (Tekpetek 2014).

Tablo 3.1: 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 dogruya 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 olusum ısıları ve diğer moleküler özellikler hakkında iyi sonuçlar verir.
AM1	Austin model 1. MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklik ile oluşturulmuştur.
PM3	MNDO yönteminin üçüncü parametrisasyonudur. En son geliştirilen semiempirik moleküler orbital yöntemlerdendir.
PM5	Parametre metodu 5. en son geliştirilen semiempirik yöntemdir.

- 1) MNDO, AM1, PM3 genellikle temel haldeki geometrilerin tespiti için uygundur. Ancak bu modellerin hiçbiri en düşük seviyeli ab initio hesabı kadar bile hassas değildir.
- 2) Yapı tespit edilmesinde PM3 genellikle üç yarı-deneysel model arasında en iyisidir. Özellikle periyodik cetvelin 2. sırasındaki ve daha ağır elementler için AM1 ve MNDO

dan daha iyi sonuçlar vermektedir.

3) Yarı-deneysel yöntemlerin hepsi, normal temel durum ve nötral moleküllerle kıyaslandığında iyon ve serbest radikal halindeki molekülleri hesaplamada daha az başarılıdır. Ayrıca MNDO ve AM1 hidrojen bağı içeren sistemlerin tarifinde yeterince iyi değildirler. PM3 daha başarılıdır.

4) Her yarı-deneysel metodun kendine özgü bir yanı vardır. Örneğin PM3 ün amidlerin düzlemselliğini iyi bulamadığı ve bağı olmayan hidrojenler arasındaki zayıf çekimleri iyi gösteremediği bilinmektedir. Genelde bu bilinen problemler çok sınırlı ve özel çeşit moleküllerde ortaya çıkar. Ve asıl nedeni böyle moleküllerin iyi parametrize edilmemiş olmasıdır (Can 2015).

3.3.3 *Ab initio* moleküler orbital yöntemleri

Kuantum mekaniğine dayanır, bu yöntemler ile molekül yapısı ve buna bağlı özellikler hesaplanabilir, bir tepkime mekanizması tam olarak modellenebilir. Hesaplama süreci moleküler mekanik yöntemlere göre binlerce kere daha fazladır. Gaussian, Games Hyperchem, Cache vs... *Ab-Initio* yöntemlerinin kullanıldığı bazı paket programlardır.

Ab-Initio latince 'başlangıçtan itibaren' anlamına gelir. Bu yöntem MM ve yarıdenel yöntemlerden farklıdır, deneysel parametre kullanılmaz. *Ab-Initio* hesaplamalarında iki farklı matematiksel yaklaşım kullanılır; Hartree Fock Self Consistent Field (HF-SCF) ve Density Functional Theory (DFT).

HF modelinde, enerji molekül dalga fonksiyonu ψ ye göre ifade edilir. HF modeli korelasyon yani etkileşim enerjisini dikkate almaz. Bu yaklaşım, molekül frekanslarının hesaplanması ve molekül geometrisinin tayini için uygundur.

DFT modelinde, molekül dalga fonksiyonları yerine, elektron olasılık yoğunluğu (ρ) hesaplanır, molekül özelliklerinin tayininde çok daha doğru sonuçlar verir.

Ab-Initio hesaplamaları varyasyonel bir hesaplama olduğundan hesaplanan yaklaşık enerji değeri, gerçek enerji değerine eşit veya gerçek enerji değerinden büyüktür (Akgün 2013). *Ab initio* ve yarı-denel molekül orbital yöntemlerinin her ikisi de orbitalleri hidrojen benzeri orbitaller olarak tanımlar. Dalga fonksiyonlarında Slater veya Gaussian tipi orbitalleri kullanırlar. Bir sistemin değişim (varyasyon) yöntemi ile hesaplanması aşağıdaki basamakları içerir;

a- Sistem için bir Hamiltoniyen (H) yazılır,

- b- Değişken parametreler içeren bir dalga fonksiyonu (Ψ) seçilir,
c- Enerji minimuma ulaşması sağlanır (Tekpetek 2014) .

Ab-Initio hesaplamalarının avantajı, geniş aralıklı sistemler için kullanışlıdır, deneysel sonuçlara dayanmaz, bozulmuş ya da uyarılmış durumları hesaplar. Birçok sistem için yüksek kalitede sonuçlar sağlar. Kullanılan molekül küçüldükçe doğruluk oranı artar. Dezavantajları, pahalı bir yöntemdir. Bilgisayarda çok büyük miktarda hafıza ve hard disk kaplar (Akgün 2013).

3.4 Schrödinger Denklemi

Kuantum mekaniksel hesaplamalarda, sistemlerin konumları dalga fonksiyonu ile gösterilir. Dalga fonksiyonu; sistemin koordinatlarına ve zamana bağlı olan bir fonksiyondur. Potansiyel enerji zamana göre değişmediğinden dalga fonksiyonu koordinatlara ve zamana bağlı olan iki ayrı fonksiyonun çarpımı olarak yazılabilir. Bunun sonucunda Schrödinger denklemi iki ayrı parçaya ayrılmış olur. Kimyasal hesaplamalarda odak nokta, zamandan bağımsız olan olaylardır ve bu nedenle zamandan bağımsız Schrödinger denklemi kullanılır. Schrödinger denkleminin özdeğerleri değişik durağan hallere karşılık gelir.

Kuantum mekaniğinin temeli olan Schrödinger denklemi;

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

şeklinde yazılabilir. Bu eşitlikte; H, Hamilton operatörü; E, sistemin toplam enerjisi; ψ , dalga fonksiyonunu göstermektedir (Hanna 1981). Hamilton operatörü sistemin toplam enerji operatörüdür. 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 içerir. Bu nedenle, moleküler orbital hesaplamaları yapılırken moleküle ait olan Hamilton operatörünün tamamı kullanılmaz. İleride açıklanacak olan bazı yaklaşımların kullanımı ile çekirdeklere ait olan kinetik enerji operatörleri ihmal edilir ve manyetik etkileşimlerin olmadığı kabul edilir. Sonuçta, molekülün elektronik enerjisi E'ye karşılık gelen Hamilton operatörü;

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

şeklini alır (Lowe, 1993).

Bu eşitlikte i ve j altlıkları n tane elektron için, μ ise N tane çekirdek için kullanılmıştır. Eşitlik (2.3)'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;

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

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.

3.5 Born-Oppenheimer Yaklaşımı

Kuantum mekaniği prensipleri ile molekülün yapısı açıklanırken, molekülü oluşturan atomların enerjileri ayrı ayrı hesaplanır. Daha sonra molekülün enerjisi bulunur. Molekülün enerjisi, atomların enerjilerinin toplamından küçükse molekül dayanıklıdır. İki enerji arasındaki fark moleküldeki bağ kuvvetinin bir ölçüsüdür. Fakat en basit molekül için bile kuantum mekaniği prensipleri kullanılarak hesapların yapılması ve sonuçların elde edilmesi çok zordur. Bu nedenle moleküler eşitliklerin yazılışında “Born-Oppenheimer Yaklaşımı” kullanılır.

Kuantum mekaniksel yarı-ampirik yöntemler ve *ab initio* yöntemlerin her ikisi de Born-Oppenheimer yaklaşımına dayanır. Hesaplamaların kolaylaşması açısından Born-Oppenheimer yaklaşımı büyük önem taşır. Elektronlar ve çekirdekler arasındaki kütle farkı göz önünde bulundurulduğunda, elektronlar çekirdeklere oranla çok daha hafiftir. Elektronların çekirdeklere göre çok büyük bir hızla hareket etmeleri

Born-Oppenheimer yaklaşımının dayanak noktasını oluşturur. 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;

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

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 ağırdır ve bu nedenle hareketleri çok yavaştır. Çekirdeklerin hareketleri elektronların hareketleri yanında ihmal edilebilir. Ve molekülün dalga fonksiyonu olarak ψ_e kullanılabilir. Born-Oppenheimer Yaklaşımının kullanılması ile molekülün enerji;

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

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.

3.6 Varyasyon Teoremi

Bu teorem molekülün gerçek dalga fonksiyonu yerine uygun olan yaklaşık bir fonksiyonun kullanılmasını sağlar.

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

Burada,

Φ : Elektronların hareketini gösteren yaklaşık dalga fonksiyonu,

E_0 : Molekülün temel halindeki mümkün olan en düşük enerjisi

dir. Bu eşitlik "Varyasyon Teoremi" olarak bilinir. Varyasyon teoremi ile molekülün dalga fonksiyonu ve molekülün enerjisi kolaylıkla hesaplanabilir. 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 hesaplanır. Bu teorem ile moleküler orbital hesaplamalarında molekül bir bütün olarak düşünülür ve atomik orbitallerin kullanılması ile moleküler orbital ve moleküler enerji seviyeleri hesaplanır (Hanna 1981).

3.7 Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu (LCAO)

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

$$\Psi = C_1\chi_1 + C_2\chi_2 + C_3\chi_3 + \dots + C_n\chi_n \quad (3.8) \quad \text{Bu eşitlikte;}$$

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 katsayıları

'dır.

4. MATERYAL VE HESAPLAMA METODLARI

4.1 Gaussian 09

Bu çalışmada Gaussian 09W paket programı kullanılmıştır. Gauss 09 programlarının Gauss serisinin son ürünüdür. Bu elektronik yapı modelleme için state-of-the-art yetenekleri sağlar. 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 enerji ye 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 M. J. ve ark. 2009).

4.1.1 Gauss View 5.0.8

Gauss View 5.0.8 Gaussian paket programları için giriş (input) dosyaları hazırlamak ve gaussian çıktılarını 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 Frisch 1996).

4.2 Hartree-Fock Alan Teorisi, HF-SCF Yöntemi

Yarı-ampirik kuantum mekaniksel yöntemlerin ve *ab initio* yöntemlerin bir çoğunun başlangıç noktası Hartree-Fock alan yöntemidir. Yöntem ilk olarak D.R. Hartree tarafından ortaya atılmış ve daha sonradan V. Fock ve J.C. Slater tarafından geliştirilmiştir. Bazı geçiş yapılarını, kararlı moleküllerin yapılarını ve titreşim frekanslarını hesaplamada oldukça iyi olan bir metottur. Hartree-Fock teorisinin dayandığı yaklaşım, moleküldeki bir elektronun, diğer elektronların ve çekirdeklerin etkilerinden doğan enerjinin ortalaması kadar enerjili, küresel bir alan içinde hareket ettiğidir. Bu yaklaşımla Schrödinger denklemi sadece bu elektron ve ortalama potansiyel enerji için çözülür.

Moleküler orbital hesaplarını en karmaşık hale getiren elektron-elektron itme enerjisinin varlığıdır. Bu enerji elektron-elektron uzaklığı olan r_{ij} '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 edilir. Bu yaklaşım, diğer elektronların dalga fonksiyonlarının bilindiğini kabul eder. Gerçekte bu doğru olmadığından hesaplamalar dalga fonksiyonlarının yaklaşık şekillerinden başlar. 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 edilir. 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 edilir.

Bu teorisinin en önemli problemi, moleküler bir sistem içindeki özellikle karşıt spinli elektronlar arasındaki korelasyonları tanımlamada yetersiz oluşudur. Elektron korelasyonu, elektronların birbiriyle etkileşmesinden gelen enerji katkıları olarak tanımlanır. 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 non-rölativistik enerjisi (deneysel enerji) ile HF enerjisi arasındaki fark korelasyon enerjisi olarak tanımlanır. Elektron korelasyonun ihmal edilmesi bu teoriyi bazı amaçlar için uygunsuz yapar. Örneğin, korelasyonun ihmal edildiği bir hesaplama, H₂ tamamıyla ayrılmış olsa da, H₂ molekülündeki elektronların her iki çekirdek etrafında eşit zaman geçirdiğini varsayar. 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 bulundurmamak gerekir. Elektron korelasyon metotları post-SCF (varyasyon teorisi) metotları olarak adlandırılır. 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.

N elektronlu bir sistem için Hamiltonianın genel formu:

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

(4.1)

Burada elektronlar 1,2,3,..., çekirdekler A,B,C,... olarak işaretlenmiştir.

Enerji ifadesini, sistemin toplam elektronik enerjisine etki eden üç tip etkileşimin genel bir formu şeklinde yazmak daha uygun olacaktır. 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 (Tekpetek 2014).

4.3 Fonksiyonel Yoğunluk Yöntemleri (DFT)

DFT, 1964 yılında Hohenberg ve Kohn tarafından, atom ve moleküllerin elektronik yapısını incelemek için geliştirilen bir yöntemdir. Bu teori kuantum mekaniğinde Slater' in çalışmalarına göre geliştirilmiştir.

Bu yöntem elektron yoğunluğuna ait genel bazı fonksiyoneller ile elektron korelasyonunu modellemektedir. DFT yöntemleri çok elektronlu dalga fonksiyonu $\psi(r_1, r_2, \dots)$, yerine elektron yoğunluğunu $\rho(r)$ kullanır. Yoğunluk Fonksiyonel Yöntemi'nin en önemli noktası korelasyon faktörlerini devreye katmasıdır. Hartree – Fock' dan farklı olarak, korelasyon faktörünü eklemek çok büyük bir hesaba gerektirir. 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,

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

eşitliği ile 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,

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

formülü ile ifade edilebilir.

Burada E^T elektronların hareketinden kaynaklanan kinetik enerjisini, E^V çekirdek - elektron çekim ve çekirdek çiftleri arasındaki itme potansiyel enerjisini, 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 ve 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 çıkar. Korelasyon enerjisi ise farklı spinli elektronlar arasındaki etkileşme enerjisidir. Bu enerjinin büyüklükleri hakkında bir fikir edinmek için Ne atomunun enerjilerini verebiliriz. Atomik birimler cinsinden Ne atomunun hesaplanmış enerjileri:

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

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

Eğer enerjinin açık ifadesi moleküler dalga fonksiyonu ψ' ye bağlı ise bu Hartree- Fock metodu olarak bilinir. HF modeli korelasyon yani etkileşim enerjisini dikkate almaz demiştik. 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:

1. Elektron yoğunluğu, $\rho = \rho(r)$: Herhangi bir noktadaki elektron yoğunluğudur.
2. 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 $\rho = n/V$ ile verildiği sistemde n, $V \rightarrow \infty$ olduğu varsayımı yapılmıştır, yani p sabit kabul edilmiştir.
3. 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.

4.3.1. Lee -Yang-Parr korelasyon fonksiyonu

Lee-Yang-Parr 1988 yılında korelasyon enerjisi için yeni bir ifade türetti. Bu ifade 1989 yılında Miehlich ve arkadaşlarınca daha sade ve hesaplama zamanını azaltacak şekilde sadeleştirildi. LYP korelasyon enerjisinin Miehlich formu şu şekildedir;

$$E_c^{LYP} = -a \int \frac{4}{1+g\rho^{-1/3}} \frac{\rho_\alpha \rho_\beta}{\rho} \left[\rho_\alpha \rho_\beta \left\{ \begin{aligned} & \left[2^{11/3} C_F (\rho_\alpha^{8/3} + \rho_\beta^{8/3}) + \left(\frac{47}{18} - \frac{7}{18} \delta \right) |\nabla \rho|^2 - \left(\frac{5}{2} - \frac{1}{18} \delta \right) (|\nabla \rho_\alpha|^2 + |\nabla \rho_\beta|^2) \right] \\ & - \frac{\delta - 11}{9} \left(\frac{\rho_\alpha}{\rho} |\nabla \rho_\alpha|^2 + \frac{\rho_\beta}{\rho} |\nabla \rho_\beta|^2 \right) \\ & - \frac{2}{3} \rho^2 |\nabla \rho|^2 + \left(\frac{2}{3} \rho^2 - \rho_\beta^2 \right) |\nabla \rho_\alpha|^2 \end{aligned} \right. \right]$$

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

(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 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 diğer 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 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,

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

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

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

eşitliği ile ifade edilir.

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.

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_i orbitali ile ϕ_μ atomik orbitalleri arasındaki bağıntısı;

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

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),

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

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.

5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

5.1 Kuramsal alıŐmalar

Bu alıŐmada, RN-18 yapısından yola çıkılarak oluşan yeni tür inhibitörlerin en uygun kuantum mekaniksel yöntem ile hesapsal olarak ayrıntılı bir Şekilde incelendi ve yeni tür inhibitörler tanımlanması ve optimizasyonu gerçekleştirilmiştir.

5.2 Kuramsal Yöntemler

5.2.1 Moleküler Mekanik Hesaplamaları

Bu çalışmada incelenen, RN-18 yapısından yola çıkılarak oluşan yeni tür inhibitörlerin daha önce açıklanmış olan moleküler mekanik MM Yöntemi ile konformasyon analizi yapılmış ve en dayanıklı konformerleri belirlenmiŐtir. Her molekülün optimum geometrik parametreleri, termodinamik ve elektronik özellikleri hesaplanacaktır. Moleküler modelleme ve moleküler mekanik hesaplamaları için Gaussian 09w paket programı kullanılmıştır.

5.2.2 Moleküler Orbital Hesaplamaları

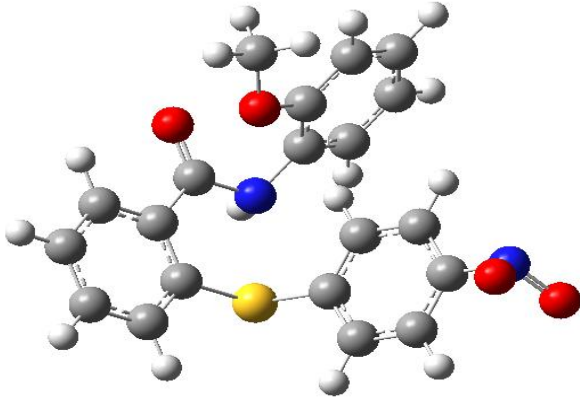
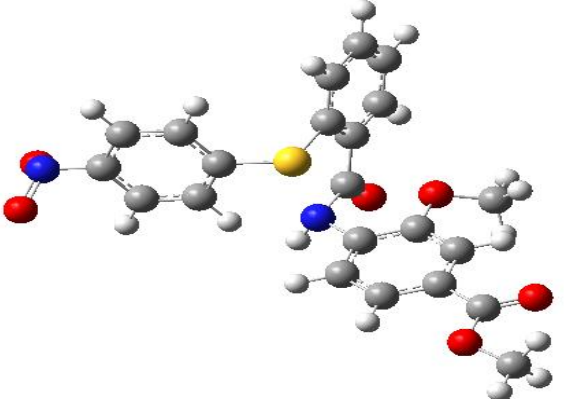
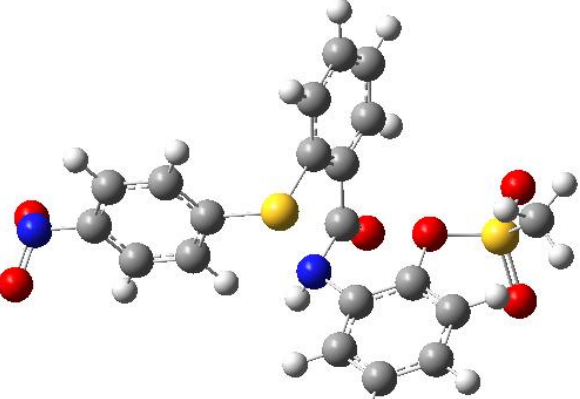
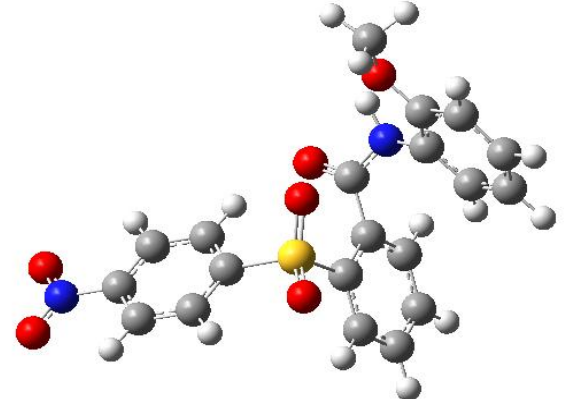
RN-18 yapısından yola çıkılarak oluşan yeni tür inhibitörlerin hesaplamaları gaz fazı ve sulu faz olarak iki ayrı fazda düŐünülmüŐtür. Moleküler mekanik yöntemi ile her birleŐiŐin en dayanıklı konformeri moleküler orbital hesaplamaları DFT/B3YLP/6-31G* yöntemleri ile yapılmıştır. Tüm moleküler orbital hesaplamalarında Gaussian 09w paket programı kullanılmıştır.

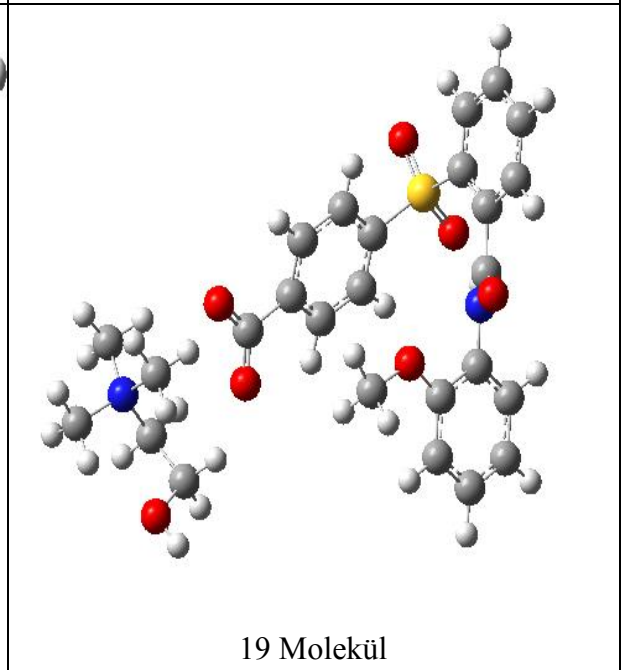
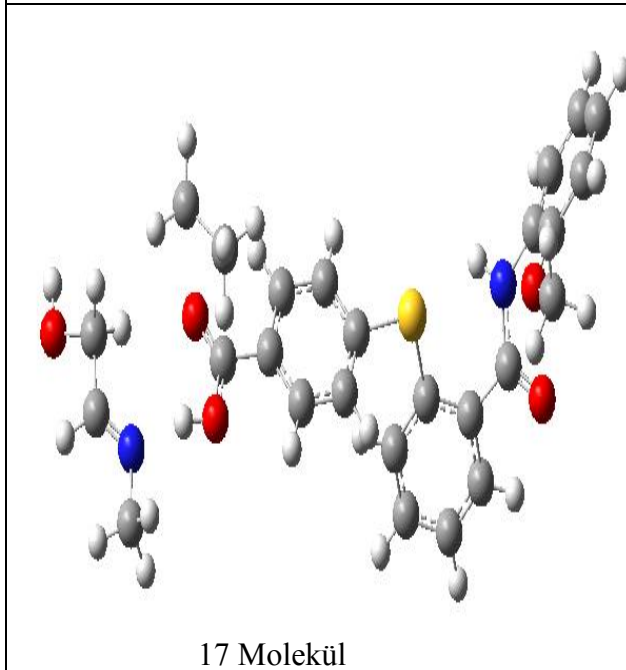
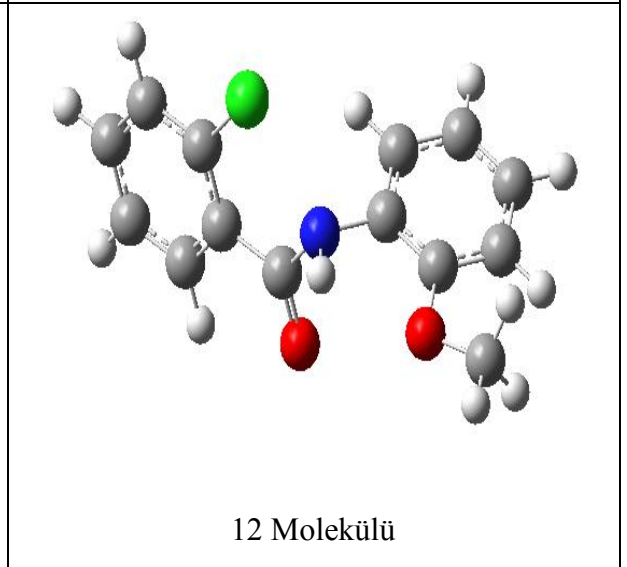
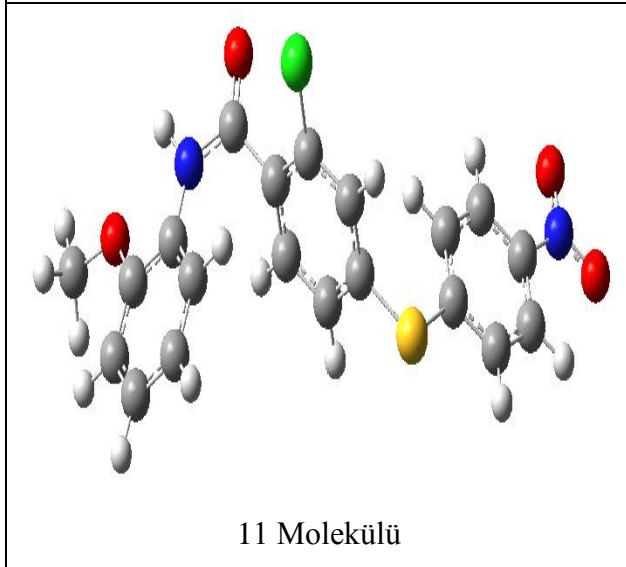
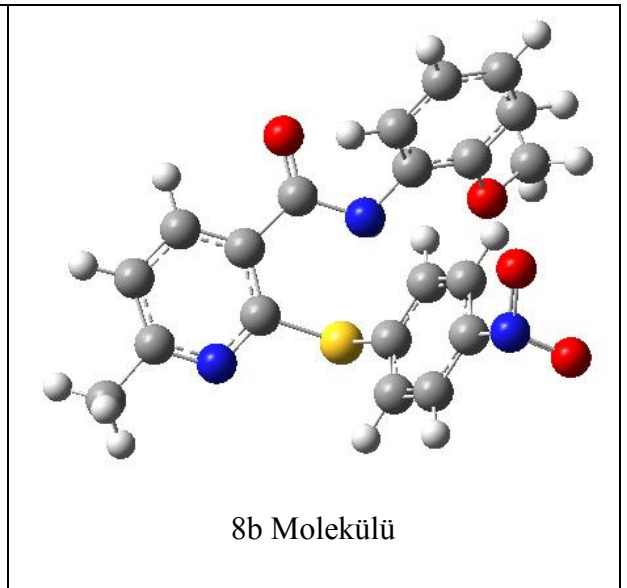
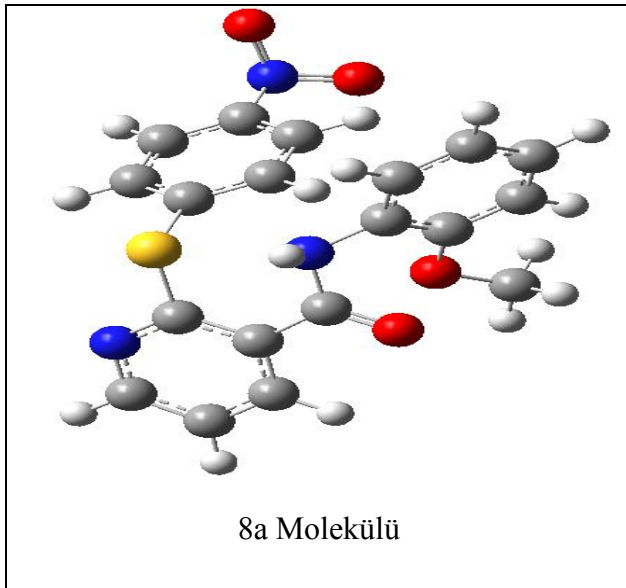
6. HESAPLAMALAR VE SONUÇ

6.1 Bileşiklerin Optimum Geometrik Yapısı

MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerin geometrik yapısı DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. DFT hesaplamaları sonucu bulunan optimum geometrik yapı Tablo 6.1 de, optimum geometrik parametreler ise çizelge 6.1-10 da gösterilmiştir.

Tablo 6.1 Antiviral Aktivite İçin Seçilen Birleşikler

Bileşikler	
 <p>RN-18 Molekülü</p>	 <p>4f Molekülü</p>
 <p>4l Molekülü</p>	 <p>5 Molekülü</p>



Çizelge 6.1 RN-18 molekülünün optimum geometrik parametreleri

<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>	<u>DFT</u>
N11-O12	1,232
C3 - S14	1,787
C31-O39	1,357
S14-C15	1,803
O39-C40	1,419

<u>Bağ Açıları (°)</u>	<u>DFT</u>
N11-O12-O13	27,759
C3-S14-C15	105,073
C25-N27-H28	118,464
C31-O39-C40	118,462

Çizelge 6.2 4f molekülünün optimum geometrik parametreleri

<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>	<u>DFT</u>
N11-O13	1,232
C3 - S14	1,792
C31-O38	1,367
C43-O44	1,217
O45-C46	1,435

<u>Bağ Açıları (°)</u>	<u>DFT</u>
N11-O12-O13	27,767
C3-S14-C15	103,190
C25-N27-H28	112,100
C43-O44-O45	30,136

Çizelge 6.3 4l molekülünün optimum geometrik parametreleri

<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>	<u>DFT</u>
N11-O12	1,231
C3 - S14	1,792
C31-O39	1,401
C31-H33	1,085
S40-O45	1,451

<u>Bağ Açıları (°)</u>	<u>DFT</u>
N11-O12-O13	27,782
C3-S14-C15	103,819
C25-O26-N27	31,436
S40-O45-O46	29,179

Çizelge 6.4 5 molekülünün optimum geometrik parametreleri

<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>	<u>DFT</u>
N11-O12	1,230
C3 - S14	1,792
S14-O15	1,471
O28-N29	2,261
O41-C42	1,420

<u>Bağ Açıları (°)</u>	<u>DFT</u>
N11-O12-O13	27,571
C3-S14-C15	103,819
S14-O15-O16	29,380
C27-O28-N29	31,258

Çizelge 6.5 8a molekülünün optimum geometrik parametreleri

<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>	<u>DFT</u>
C1-N6	1,330
S10 - C11	1,789
N21-O23	1,230
C24-N26	1,371
C30-O38	1,356

<u>Bağ Açıları (°)</u>	<u>DFT</u>
C1-N5-C6	118,953
C1-S10-C11	103,424
C24-N26-H27	118,793
C30-O38-C39	118,552

Çizelge 6.6 8b molekülünün optimum geometrik parametreleri

<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>	<u>DFT</u>
C1-N6	1,327
S9 - C10	1,787
N20-O21	1,230
N29-C31	1,410
O41-C42	1,419

<u>Bağ Açıları (°)</u>	<u>DFT</u>
C1-N5-C6	29,793
C1-S9-C10	103,867
C27-O28-N29	29,688
C31-C32-O41	114,755

Çizelge 6.7 11 molekülünün optimum geometrik parametreleri

<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>	<u>DFT</u>
C3-S14	1,786
C6 - N11	1,465
C20-C143	1,752
C24-O25	1,222
N26-C28	1,411

<u>Bağ Açıları (°)</u>	<u>DFT</u>
C6-N11-O13	117,746
C3-S14-C15	104,061
C20-C22-C143	33,212
C30-O38-C39	118,361

Çizelge 6.8 12 molekülünün optimum geometrik parametreleri

<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>	<u>DFT</u>
C1-C1 11	1,758
C12 - O13	1,465
C14-H15	1,014
C17-O26	1,368
C27-H29	1,097

<u>Bağ Açıları (°)</u>	<u>DFT</u>
C1-C2-C1 11	33,194
C12-O13-N14	31,674
N14-H15-C16	38,352
C17-O26-C27	118,396

Çizelge 6.9 17 molekülünün optimum geometrik parametreleri

<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>	<u>DFT</u>
C3-S14	1,795
N27 – C29	1,419
C14-H15	1,014
C44-C45	1,270
C48-O63	1,424

<u>Bağ Açıları (°)</u>	<u>DFT</u>
C16-C25-O26	121,484
C29-C31-O39	116,227
C44-C45-C48	122,866
C55-O56-H59	40,666

Çizelge 6.10 10 molekülünün optimum geometrik parametreleri

<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>	<u>DFT</u>
S14-O15	1,472
C27 – N29	1,364
C33-O34	1,353
O46-H47	0,969
N54-C59	1,501

<u>Bağ Açıları (°)</u>	<u>DFT</u>
O14-S15-O16	31,038
C27-N29-C31	123,982
C31-C33-O41	116,428
N54-C55-H56	107,149

Çizelge 6.11 Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerji Sonuçları

Bileşikler	Enerji (kcal/mol)	Entalpi (kcal/mol)	Gibbs Serbest Enerji (kcal/mol)
RN-18	-991622,28	219,95	168,52
4f	-1134620,77	250,11	191,77
4l	-1335862,24	227,96	771,95
5	-1085986,02	226,88	173,70
8a	-1001685,93	212,34	160,80
8b	-1026366,07	231,06	176,62
11	-1280020,95	214,72	160,55
12	-756843,59		117,38
17	-1187648,92	348,83	272,86
19	-1281996,65	358,68	291,52

Çizelge 6.11 den de görüldüğü gibi en düşük enerjiye sahip olan molekül en kararlı yapıdır. Bu yapı 4l yapısıdır.

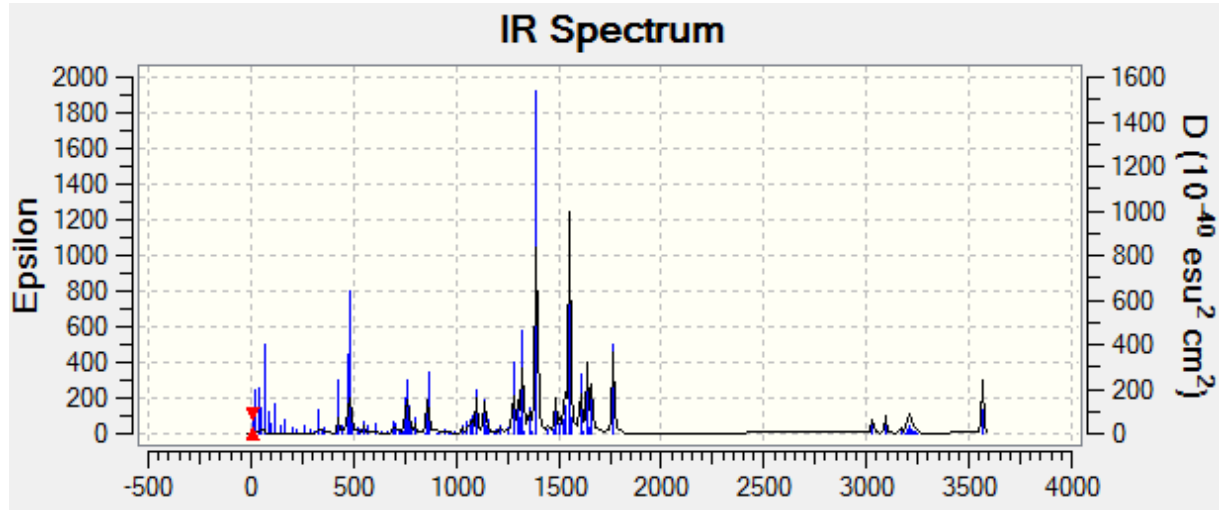
6.2 Titreşim Frekansları

RN-18 molekülünün en dayanıklı konformerinin optimum yapısının DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi ile titreşim frekansları hesaplanmıştır. Elde edilen teorik IR sonuçları tablo 6.2’de gösterilmiş ve çizelge 6.12 de listelenmiştir.

Çizelge 6.12 RN-18’in titreşim frekansları

DFT- IR (cm^{-1})	BAĞ
3050-3150 1450-1600	=CH- grubu
2900	-CH ₂ , -CH ₃ grubu
1150	CH ₃ -O- grubu
1630	-CH=CH-
1630-1690	-HN-C=O grubu

Tablo 6.2 RN-18 hesaplanan IR değerleri



6.3 Mulliken Atomik Yüklere

Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre saptanmıştır. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi sonuçları Tablo 6.3-11' de gösterilmiştir.

Tablo 6.3 4f Molekülünün Mulliken Atomik Yüklere

1 C	-0.143262	23 H	0.155088	45 O	-0.469539
2 C	-0.152719	24 H	0.148139	46 C	-0.216272
3 C	-0.080350	25 C	0.518989	47 H	0.171511
4 C	-0.167878	26 O	-0.471487	48 H	0.164680
5 C	-0.139248	27 N	-0.712547	49 H	0.172130
6 C	0.268156	28 H	0.360724		
7 H	0.184984	29 C	0.322064		
8 H	0.194179	30 C	-0.169021		
9 H	0.157623	31 C	0.349589		
10 H	0.182875	32 C	-0.184028		
11 N	0.377488	33 H	0.157619		
12 O	-0.397408	34 C	-0.242249		
13 O	-0.399721	35 C	0.054839		
14 S	0.148272	36 H	0.158581		
15 C	-0.150600	37 H	0.170244		
16 C	-0.135908	38 O	-0.538398		
17 C	0.033236	39 C	-0.220968		
18 C	-0.112621	40 H	0.165008		
19 H	0.160533	41 H	0.166105		
20 C	-0.131603	42 H	0.177660		
21 C	-0.128739	43 C	0.594234		
22 H	0.147525	44 O	-0.497512		

Tablo 6.4 RN-18 Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri

1 C	-0.135258			23 H	0.146580
2 C	-0.170099			24 H	0.148030
3 C	-0.039343			25 C	0.578332
4 C	-0.154280			26 O	-0.506033
5 C	-0.141092			27 N	-0.721094
6 C	0.266412			28 H	0.353071
7 H	0.185428			29 C	0.256232
8 H	0.158037			30 C	-0.161841
9 H	0.169037			31 C	0.394221
10 H	0.186175			32 C	-0.145020
11 N	0.374520			33 H	0.132457
12 O	-0.400694			34 C	-0.208567
13 O	-0.398676			35 C	-0.127314
14 S	0.123476			36 H	0.129315
15 C	-0.184732			37 H	0.137612
16 C	0.056815			38 H	0.131850
17 C	-0.142792			39 O	-0.505655
18 C	-0.146428			40 C	-0.219096
19 C	-0.113167			41 H	0.151068
20 H	0.159745			42 H	0.160574
21 C	-0.130855			43 H	0.174283
22 H	0.178768				

Tablo 6.5 4l Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri

1 C	-0.143544			24 H	0.146107
2 C	-0.153262			25 C	0.515911
3 C	-0.079663			26 O	-0.471291
4 C	-0.168153			27 N	-0.709370
5 C	-0.139530			28 H	0.383875
6 C	0.268264			29 C	0.305468
7 H	0.185540			30 C	-0.153976
8 H	0.196949			31 C	0.292247
9 H	0.155784			32 C	-0.134545
10 H	0.181817			33 H	0.171819
11 N	0.377091			34 C	-0.170528
12 O	-0.397330			35 C	-0.133550
13 O	-0.400721			36 H	0.148533
14 S	0.138344			37 H	0.146547
15 C	-0.152933			38 H	0.145769
16 C	-0.136629			39 O	-0.601189
17 C	0.046609			40 S	1.230709
18 C	-0.112510			41 C	-0.641484
19 H	0.158247			42 H	0.217449
20 C	-0.142241			43 H	0.230257
21 C	-0.129336			44 H	0.222292
22 H	0.145086			45 O	-0.465070
23 H	0.161196			46 O	-0.535053

Tablo 6.6 5 Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri

1 C	0.275797			23 C	-0.121088
2 C	-0.153231			24 H	0.151948
3 C	-0.162781			25 H	0.161533
4 C	-0.149281			26 H	0.152447
5 C	-0.159262			27 C	0.508520
6 C	-0.144604			28 O	-0.489883
7 H	0.195234			29 N	-0.673983
8 H	0.234518			30 H	0.355949
9 H	0.194808			31 C	0.285129
10 H	0.191207			32 C	0.373075
11 N	0.385567			33 C	-0.166012
12 O	-0.389265			34 C	-0.199822
13 O	-0.386613			35 C	-0.144878
14 S	1.172239			36 H	0.140154
15 O	-0.549169			37 C	-0.130650
16 O	-0.547887			38 H	0.137852
17 C	-0.189129			39 H	0.130313
18 C	-0.153739			40 H	0.132690
19 C	0.066483			41 O	-0.528442
20 C	-0.118452			42 C	-0.216859
21 H	0.184153			43 H	0.176035
22 C	-0.150403			44 H	0.166113
				45 H	0.153669

Tablo 6.7 8a Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri

1 C	0.026390			23 O	-0.393820
2 C	0.034516			24 C	0.581342
3 C	-0.113887			25 O	-0.503281
4 C	-0.151379			26 N	-0.722199
5 C	0.050398			27 H	0.345482
6 N	-0.441231			28 C	0.263695
7 H	0.183656			29 C	-0.164075
8 H	0.149522			30 C	0.393979
9 H	0.155161			31 C	-0.144265
10 S	0.158342			32 H	0.131845
11 C	-0.051221			33 C	-0.207464
12 C	-0.163442			34 C	-0.127476
13 C	-0.128228			35 H	0.130516
14 C	-0.139381			36 H	0.136752
15 H	0.166747			37 H	0.132381
16 C	-0.143168			38 O	-0.503850
17 H	0.159588			39 C	-0.215575
18 C	0.268828			40 H	0.149223
19 H	0.187288			41 H	0.160428
20 H	0.186006			42 H	0.174533
21 N	0.381104				
22 O	-0.393780				

Tablo 6.8 8b Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri

1 C	0.030097			24 H	0.181118
2 C	0.027628			25 H	0.156813
3 C	-0.108270			26 H	0.173993
4 C	-0.183004			27 C	0.570871
5 C	0.312211			28 O	-0.510084
6 N	-0.495317			29 N	-0.743661
7 H	0.178740			30 H	0.375808
8 H	0.142817			31 C	0.301994
9 S	0.157839			32 C	0.336584
10 C	-0.052411			33 C	-0.170813
11 C	-0.165368			34 C	-0.201916
12 C	-0.128008			35 C	-0.145783
13 C	-0.139924			36 H	0.187322
14 H	0.167706			37 C	-0.133288
15 C	-0.145454			38 H	0.133803
16 H	0.160203			39 H	0.131223
17 C	0.268296			40 H	0.129452
18 H	0.187344			41 O	-0.538394
19 H	0.184764			42 C	-0.215086
20 N	0.380678			43 H	0.159405
21 O	-0.393797			44 H	0.173240
22 O	-0.394636			45 H	0.157871
23 C	-0.502607				

Tablo 6.9 11 Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri

1 C	-0.135024			23 H	0.164128
2 C	-0.173394			24 C	0.504308
3 C	-0.058194			25 O	-0.468043
4 C	-0.169357			26 N	-0.695761
5 C	-0.136219			27 H	0.352929
6 C	0.265116			28 C	0.286155
7 H	0.185897			29 C	-0.158803
8 H	0.159119			30 C	0.349249
9 H	0.165780			31 C	-0.146456
10 H	0.188091			32 H	0.151054
11 N	0.376728			33 C	-0.202408
12 O	-0.399259			34 C	-0.133532
13 O	-0.398348			35 H	0.136017
14 S	0.164368			36 H	0.139184
15 C	-0.121258			37 H	0.135250
16 C	-0.132908			38 O	-0.528061
17 C	-0.145440			39 C	-0.219341
18 C	-0.129787			40 H	0.177604
19 H	0.166118			41 H	0.158809
20 C	-0.094636			42 H	0.160164
21 H	0.182648			43 Cl	0.023933
22 C	0.053578				

Tablo 6.10 17 Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri

1 C	-0.151885	23 H	0.135700	45 C	0.123784
2 C	-0.138340	24 H	0.135214	46 H	0.147516
3 C	-0.120092	25 C	0.558155	47 H	0.457592
4 C	-0.149774	26 O	-0.500431	48 C	-0.113973
5 C	-0.150083	27 N	-0.711465	49 H	0.203864
6 C	0.065089	28 H	0.341288	50 H	0.150632
7 H	0.165299	29 C	0.275425	51 C	-0.318718
8 H	0.160730	30 C	-0.168617	52 H	0.175866
9 H	0.154755	31 C	0.390844	53 H	0.174885
10 H	0.165920	32 C	-0.143899	54 H	0.147119
11 C	0.559534	33 H	0.128839	55 C	-0.440886
12 O	-0.500019	34 C	-0.207397	56 H	0.138252
13 O	-0.626806	35 C	-0.129083	57 H	0.150257
14 S	0.150646	36 H	0.126898	58 H	0.145905
15 C	-0.139588	37 H	0.133907	59 C	-0.447284
16 C	0.027050	38 H	0.128560	60 H	0.140169
17 C	-0.163452	39 O	-0.498866	61 H	0.163950
18 C	-0.142932	40 C	-0.213396	62 H	0.134100
19 C	-0.111547	41 H	0.158025	63 O	-0.625543
20 H	0.151252	42 H	0.146477	64 H	0.403125
21 C	-0.140775	43 H	0.173748		
22 H	0.162657	44 N	-0.398179		

Tablo 6.11 19 Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri

1 C	-0.164677	23 C	-0.125487	45 H	0.172436
2 C	-0.138081	24 H	0.142208	46 O	-0.628747
3 C	-0.132857	25 H	0.174981	47 H	0.409159
4 C	-0.141264	26 H	0.141743	48 C	-0.066069
5 C	-0.170055	27 C	0.576306	49 H	0.170548
6 C	0.087508	28 O	-0.511641	50 H	0.171294
7 H	0.155612	29 N	-0.747767	51 C	-0.190806
8 H	0.169499	30 H	0.388500	52 H	0.274689
9 H	0.152462	31 C	0.265304	53 H	0.163236
10 H	0.152248	32 C	-0.172148	54 N	-0.350716
11 C	0.542537	33 C	0.396533	55 C	-0.360575
12 O	-0.614045	34 C	-0.144726	56 H	0.273982
13 O	-0.608132	35 H	0.135035	57 H	0.170936
14 S	1.152783	36 C	-0.206020	58 H	0.189063
15 O	-0.533897	37 C	-0.130087	59 C	-0.324903
16 O	-0.582557	38 H	0.122963	60 H	0.236250
17 C	-0.227508	39 H	0.127941	61 H	0.184080
18 C	-0.163931	40 H	0.121332	62 H	0.179344
19 C	0.046974	41 O	-0.501291	63 C	-0.349125
20 C	-0.117867	42 C	-0.224479	64 H	0.170794
21 H	0.193791	43 H	0.170531	65 H	0.277287
22 C	-0.147209	44 H	0.139317	66 H	0.177460

Sonuç olarak, parçalanma reaksiyonu enerjiye gereksinim duymaktadır. Fragmanlarımızda da görüldüğü gibi RN-18 molekülü ve 9 ayrı antiviral aktivite gösteren molekül oluşmuştur. RN-18 proteinden yola çıkılıp bir homoloji modelleme yaklaşımı yapılarak, HIV-1 viral enfeksiyon faktörlerine karşı küçük molekül inhibitörlerinin keşifleri geliştirilmiştir. Kemoterapilerde özellikle, HIV-1 ters transkriptaz proteaz ve HIV-1 proteini hedef inhibisyonunda, kazanılmış bağışıklık eksikliği sendromu (AIDS) hastaların hayatlarını uzatmak için yardımcı olmuştur. HIV-1 replikasyonunun yüksek oranda ortaya çıkması, Anti-HIV'in kemoterapi alanında ilaca direnç gösteren türleri ortaya çıkartmıştır. HIV-1 (MDR) ilacı HIV-1 MDR mutantlarına önemli ölçüde karşı direnç sağlamıştır. Sonuçlar VIF-APOBEC3G etkileşimi hedefleyen molekülleri optimize etmek ve yeni anti HIV ilaçların gelişiminde yol göstermek için kullanılabilir. Bu çalışma bilim açısından önemli bir yer edinecektir.

6.KAYNAKLAR DİZİNİ

- Adamson, C.S., Freed, E.O., “Novel approaches to inhibiting HIV-1 replication” *Antiviral Res*,85, 119-141, (2010)
- Akgün , M., 2013. Aminoprimidin Moleküllerinin Dimerik Yapılarının Ab İnitio Dft Yöntemi İle İncelenerek Titreşim Frekanslarının Hesaplanması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Kültür Üniversitesi, İstanbul.
- Anonim(2015a). Hıv’ın yapısı. [http://tr.123rf.com/photo_18649988_insan-imm%C3%BCn-yetmezlik-vir%C3%BCs%C3%BC-yap%C4%B1s%C4%B1-\(hiv\)-ill%C3%BCstrasyon-\(temel-t%C4%B1p-e%C4%9Fitimi-i%C3%A7in,-klinikler-.html](http://tr.123rf.com/photo_18649988_insan-imm%C3%BCn-yetmezlik-vir%C3%BCs%C3%BC-yap%C4%B1s%C4%B1-(hiv)-ill%C3%BCstrasyon-(temel-t%C4%B1p-e%C4%9Fitimi-i%C3%A7in,-klinikler-.html) (Erişim Tarihi:30.04.2015).
- Anonim (2015b). Hıv’ın replikasyon döngüsü. <http://www.microbiologybook.org/lecture/hivstage.gif> (Erişim Tarihi: 01.05.2015).
- Barré-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vézinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., Montagnier, L., “Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)” *Science*, 220, 868-871, (1983).
- Can C, İlaç Tasarımında Kuantum Kimya Uygulamaları-1. <http://www.magum.hacettepe.edu.tr/MMKurs/Kuantum%20KimyaI.pdf> (Erişim tarihi: 01.05.2015).
- Card, J.J., Amarillas, A., Conner, A., Akers, D.D., Solomon, J., DiClemente, R.J., The Complete HIV/AIDS Teaching Kit: With CD-ROM, Springer Publishing Company, New York, 25-71, (2008).
- Centers for Disease Control (CDC), “Follow-up on Kaposi’s sarcoma and Pneumocystis pneumonia” *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*, 30, 409-410, (1981).
- Centers for Disease Control (CDC), “Kaposi’s sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California” *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*, 30, 305-308, (1981).
- Centers for Disease Control (CDC), “Pneumocystis pneumonia--Los Angeles” *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*, 30, 250-252, (1981).
- Coffin, J., Haase, A., Levy, J.A., Montagnier, L., Oroszlan, S., Teich, N., Temin, H., Toyoshima, K., Varmus, H., Vogt, P., Weiss, R.A., “What to call the AIDS virus?” *Nature*, 321, 10, (1986).
- Doms, R.W., “Beyond receptor expression: the influence of receptor conformation, density, and affinity in HIV-1 infection” *Virology*, 276, 229-237, (2000).
- Foresman J.B. and Frisch A., 1996 Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods, Second edition, Gaussian Inc., Pittsburgh USA.

- Freed, E.O., Martin, M.A., "HIVs and Their Replication", in *Fields Virology*, Knipe, D.M., Howley, P.M. (Eds.), 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2107-2185, (2007).
- Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D.J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- Hanna, M.W. 1981, *Quantum Mechanics in Chemistry*, 3rd Ed., Benjamin/Cummings Pub. Co., Massachusetts.
- Hardy, G., "Keystone HIV pathogenesis and vaccine development report" *GMHC Treat Issues*, 18, 6-8, (2004).
- Joshi, S., Joshi, R.L., "Molecular biology of human immunodeficiency virus type-1" *Transfus. Sci*, 17, 351-378, (1996).
- Kaya E., "HEPT bileşik serisinin HIV-1 inhibitörü olarak elektron konformasyon-genetik algoritma (EC-GA) yöntemi ile QSAR incelenmesi" Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri (2008).
- Kwong, P.D., Wyatt, R., Robinson, J., Sweet, R.W., Sodroski, J., Hendrickson, W.A., "Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody" *Nature*, 393, 648-659, (1998).
- Lever, A.M.L., "HIV: the virus" *Medicine*, 37, 313-316, (2009).
- Levine, I.N., 1988 "Physical Chemistry", McGraw Hill Book Company, Third Ed., Singapore.
- Levy, J.A., *HIV and The Pathogenesis of AIDS*, 3th Edition, ASM Press, Washington, 1-52, (2007).
- Lowe, J.P. 1993 *Quantum Chemistry*, 2nd Ed., Academic Press, USA.
- Melikyan, G.B., "Common principles and intermediates of viral protein-mediated fusion: the HIV-1 paradigm" *Retrovirology*, 5, 111, (2008).

- Özbal, Y., "HIV-1 infeksiyon patogenezi" *Erciyes Tıp Derg.* 29, 228-234, (2007).
- Piot, P., Bartos, M., Ghys, P.D., Walker, N., Schwartländer, B., "The global impact of HIV/AIDS" *Nature*, 410, 968-973, (2001).
- Rollins, B.J., "Chemokines" *Blood*, 90, 909-928, (1997).
- Roux, K.H., Taylor, K.A., "AIDS virus envelope spike structure" *Curr. Opin. Struct. Biol*, 17, 244-252, (2007).
- Rubbert, A., Behrens, G., Ostrowski, M., "Pathogenesis of HIV-1 Infection" in *HIV Medicine 2006*, Hoffmann, C., Rockstroh, J.K., Kamps, B.S. (Eds.), Flying Publisher, Paris, Cagliari, Wuppertal, 61-86, (2006).
- Sierra, S., Kupfer, B., Kaiser, R., "Basics of the virology of HIV-1 and its replication" *J. Clin. Virol*, 34, 233-244, (2005).
- Smith, S. J.; Sutcliffe B. T., "The development of Computational Chemistry in the United Kingdom". *Reviews in Computational Chemistry* 70: 271–316. (1997).
- Stevenson, M., "Developments in basic science research" *Top. HIV Med*, 14, 4-7, (2006).
- Swanstrom, R., Wills, J.W., "Synthesis, Assembly, and Processing of Viral Proteins", in *Retroviruses*, Coffin, J.M., Hughes, S. H., Varmus, H.E., (Eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 263-334, (1997).
- Tekpetek Tufan 2014. Amoksisilin Molekülünün Moleküler Modellenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Ustaçelebi, Ş., "İnsan İmmünyetmezlik Virüsü", in *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS*, Ünal S. (Ed.), 1. Baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi, Türk Eczacılar Birliği, Ankara, 24-25, 32-34, (1998).
- Ustaçelebi, Ş., "İnsan İmmünyetmezlik Virüsleri", in *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Ustaçelebi Ş. (Ed.), Güneş Kitabevi, Ankara, 987-1001, (1999).
- Wang, J., Shackelford, J.M., Casella, C.R., Shivers, D.K., Rapaport, E.L., Liu, B., Yu, X.F., Finkel, T.H., "The Vif accessory protein alters the cell cycle of human immunodeficiency virus type 1 infected cells" *Virology*, 359, 243-252, (2007).
- Yayla, R., 2012. "Moleküler Modelleme Metodu İle Nesnelerin Hacimsel Olarak Modellenmesi Ve Deformasyonu". Yüksek Lisans Tezi, Bilecik Seyh Edebali Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bilecik.
- Yılmaz, G., "Human Immunodeficiency Virus'lar", in *Cinsel Temasla Bulaşan Hastalıklar*, Ağaçfıdan, A., Anđ, Ö. (Eds), Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, İstanbul, 255-273, (1999).

Zhu, K., Dobard, C., Chow, S.A., "Requirement for integrase during reverse transcription of human immunodeficiency virus type 1 and the effect of cysteine mutations of integrase on its interactions with reverse transcriptase" *J. Virol*, 78, 5045-5055, (2004).

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında ailesinin ilk çocuğu olarak dünyaya İstanbul'da dünyaya geldi. İlkokul 5. Sınıfa kadar Bayrampaşa Naşil Reşit İlköğretim okulunda, 5. Sınıftan 8. Sınıfa kadar Bayrampaşa Ali Ülker İlköğretim okulunda okuyup ilk ve öğretim kısmını tamamladı. 2005 yılında Gaziosmanpaşa Mevlana Anadolu Lisesinden fen matematik alanından mezun oldu. 2012 yılında Çanakkale T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Çanakkale Gıda Kontrol Laboratuvar Müdürlüğü'nde 30 iş günü stajyer olarak çalıştı. 2013 yılında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldu. 2013 yılında Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Fizikokimya Programında Yüksek lisans eğitimine kabul edildi.