

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI



**4-HİDROKSİTAMOKSİFEN ANALOGLARININ TEORİK
HESAPLAMALARLA MİDE KANSERİ PROTEİNLERİ
KARŞISINDA AKTİVİTESİ KARŞILAŞTIRILMASI**

OKAN İŞLEYEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Jüri Üyeleri: **Prof. Dr. Baki ÇİÇEK** **(Tez Danışmanı)**
 Doç. Dr. Burak TÜZÜN **(Eş Danışman)**
 Prof. Dr. Akın AZİZOĞLU
 Prof. Dr. İbrahim EROL

BALIKESİR, OCAK- 2025

ETİK BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak tarafımda hazırlanan **“4-Hidroksitamoksifen Analoglarının teorik hesaplamalarla mide kanseri proteinleri karşısında aktivitesi karşılaştırılması”** başlıklı tezde;

- Tüm bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Kullanılan veriler ve sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Tüm bilgi ve sonuçları bilimsel araştırma ve etik ilkelere uygun şekilde sunduğumu,
- Yararlandığım eserlere atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,

beyan eder, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ederim.

OKAN İŞLEYEN

ÖZET

**4-HİDROKSİTAMOKSİFEN ANALOGLARININ TEORİK HESAPLAMALARLA
MİDE KANSERİ PROTEİNLERİ KARŞISINDA AKTİVİTESİ
KARŞILAŞTIRILMASI
YÜKSEK LİSANS TEZİ
OKAN İŞLEYEN
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. BAKİ ÇİÇEK)
(EŞ DANIŞMAN: DOÇ. DR. BURAK TÜZÜN)
BALIKESİR, OCAK - 2025**

Yapılan bu çalışmada 4-hidroksit amoksifen türevi 120 analogun mide kanseri proteinleri karşısındaki aktivitelerinin incelemesi yapıldı. Bu çalışmada ilk olarak 4-hidroksit amoksifen türevi 120 analogun Gaussian hesaplamaları için HF/6-31++g** basis setinde hesaplamaları yapıldı. Yapılan hesaplamalardan moleküllerin birçok kuantum kimyasal parametresi hesaplanarak moleküllerin aktivitelerinin karşılaştırması yapılmıştır. Bu kuantum kimyasal hesaplamalarda moleküllerin HOMO, LUMO, ΔE enerji gap, ve elektronegatiflik gibi önemli parametreler hesaplanmıştır. Sonrasında mide kanseri proteinleri 3MAX ve 4BKX protein karşısında moleküllerin aktiviteleri karşılaştırılmıştır. 4-hidroksit amoksifen türevi 120 analogunun bu proteinler karşısında aktiviteleri incelenmiştir. Moleküllerle proteinler arasında meydana gelen etkileşimler incelenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Gaussain hesaplamalar, moleküler yerleştirme, 4-hidroksit amoksifen, mide kanseri, aktivite

ABSTRACT

COMPARISON OF THE ACTIVITY OF 4-HYDROXYTAMOXIPHENE ANALOGUES AGAINST GASTRIC CANCER PROTEINS WITH THEORETICAL CALCULATIONS

MSC THESIS

OKAN İŞLEYEN

BALIKESİR UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE

CHEMISTRY

(SUPERVISOR: PROF. DR. BAKİ ÇİÇEK)

(CO-SUPERVISOR: ASSOC.PROF. DR. BURAK TÜZÜN)

BALIKESİR, JANUARY - 2025

In this study, the activities of 4-hydroxide amoxicillin derivative 120 analogs against gastric cancer proteins were investigated. In this study, firstly, calculations of 4-hydroxide amoxicillin derivative 120 analogs were performed in HF/6-31++g** basis set for Gaussian calculations. From the calculations, many quantum chemical parameters of the molecules were calculated, and the activities of the molecules were compared. In these quantum chemical calculations, important parameters such as HOMO, LUMO, ΔE energy gap, and electronegativity of the molecules were calculated. Then, the activities of the molecules against gastric cancer proteins 3MAX and 4BKX proteins were compared. The activities of 4-hydroxide amoxicillin derivative 120 analogs against these proteins were investigated. The interactions that occur between molecules and proteins were investigated.

KEYWORDS: Gaussian calculations, molecular docking, 4-hydroxide tamoxifen, gastric cancer, activity

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
SEMBOL LİSTESİ.....	vii
ÖNSÖZ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Kanser.....	1
1.1.1 Mide Kanseri.....	3
1.1.2 İlaçla Tedavi.....	5
1.1.3 İlaç Tasarımı.....	7
1.2 Amaç.....	9
2. METOD	11
2.1 Moleküler Orbital Teori.....	11
2.2 Basit Hückel Yöntemi (Teori).....	12
2.2.1 Basit Hückel Yönteminin Temelleri.....	13
2.2.2 π – Elektronlara Odaklanma.....	13
2.2.3 Atomik Orbitalerin Doğrusal Kombinasyonu (LCAO).....	13
2.2.4 Çakışma Yaklaşımı.....	13
2.2.5 Deneysel Parametreler: Şm İki Deneysel Parametre Kullanır.....	13
2.2.6 Hückel Matrisinin İnşası.....	13
2.2.7 Basit Hückel Yönteminin Uygulamaları.....	14
2.2.7.1 Moleküler Orbital Enerjilerinin Tahmini.....	14
2.2.7.2 Bağ Düzeni ve Bağ Uzunlukları.....	14
2.2.7.3 UV-Vis Spektroskopisi.....	14
2.2.7.4 Kimyasal Reaktivite.....	14
2.2.8 Basit Hückel Yönteminin Sınırlamaları.....	14
2.2.8.1 Aşırı basitleştirme.....	14
2.2.8.2 Deneysel Nitelik.....	14
2.2.8.3 Üç Boyutlu Sistemler.....	15
2.2.8.4 Elektron-Elektron Etkileşimleri.....	15
2.2.9 Uzantılar Ve Modern Uygulamalar.....	15
2.3 Genişletilmiş Hückel Yöntemi (EHM).....	15
2.3.1 EHM'nin Temel Prensipleri.....	15
2.3.1.1 Atomik Orbitalerin Doğrusal Kombinasyonu (LCAO).....	15
2.3.1.2 Hamilton Matrisi.....	16
2.3.1.3 Üst Üste Binme İntegrali (S_{ij}).....	16
2.3.1.4 Minimal Temel Set.....	16
2.3.1.5 Ampirik Parametrelendirme.....	16

2.4 Schrödinger Denklemi.....	17
2.4.1 Genişletilmiş Hückel Yöntemi Uygulamaları	17
2.4.2 EHM'nin Avantajları	18
2.4.3 EHM'nin Sınırlamaları	18
2.4.4 Uzantılar ve Modern Önemi.....	18
2.5 Born-Oppenheimer Yaklaşımı	19
2.6 Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT).....	21
2.7 Hesaplamalı Kimyada Temel Kümeler	23
2.7.1 Minimal Temel Kümeler.....	23
2.7.2 Bölünmüş Değerlik Baz Setleri	24
2.7.3 Polarize Baz Setleri.....	24
2.7.4 Yaygın Fonksiyon Temel Kümeleri	25
2.7.5 Yüksek Açısallık Momentumu Temel Kümeleri.....	25
2.8 Moleküler Docking Hesaplamaları.....	25
2.9 Moleküler Docking Hesaplamalarında Metod	27
2.9.1 Yüksek Verimli Sanal Tarama (HTVS).....	28
2.9.2 Standart Hassasiyet (SP)	28
2.9.3 Ekstra Hassasiyet (XP).....	28
3. SONUÇLAR	30
4. TARTIŞMA	74
5. KAYNAKLAR (IEEE)	77
ÖZGEÇMİŞ	86

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1: Kanser hücreninin damar içerisine geçişi.....	1
Şekil 1.2: Tümörün mide duvarına invaze olması.....	4
Şekil 1.3: Hedefe yönelik tedaviler kanser hücreninin ölümüne yönelik çalışır.....	6
Şekil 3.1: Moleküllerin optimize yapıları, HOMO, LUMO, ve ESP gösterimleri.....	36
Şekil 3.2: Molekül 16 ile protein 3MAX'ın etkileşiminin gösterimi.....	69
Şekil 3.3: Molekül 17 ile protein 3MAX'ın etkileşiminin gösterimi.....	69
Şekil 3.4: Molekül 22 ile protein 3MAX'ın etkileşiminin gösterimi.....	70
Şekil 3.5: Molekül 26 ile protein 3MAX'ın etkileşiminin gösterimi.....	70
Şekil 3.6: Molekül 97 ile protein 3MAX'ın etkileşiminin gösterimi.....	71
Şekil 3.7: Molekül 15 ile protein 4BKX'in etkileşiminin gösterimi.....	71
Şekil 3.8: Molekül 18 ile protein 4BKX'in etkileşiminin gösterimi.....	72
Şekil 3.9: Molekül 21 ile protein 4BKX'in etkileşiminin gösterimi.....	72
Şekil 3.10: Molekül 75 ile protein 4BKX'in etkileşiminin gösterimi.....	73
Şekil 3.11: Molekül 76 ile protein 4BKX'in etkileşiminin gösterimi.....	73

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1: Moleküllerin hesaplanan kuantum kimyasal parametreleri.....	34
Tablo 3.2: Moleküllerin mide kanseri karşısındaki parametrelerinin sayısal değerleri 3MAX.	63
Tablo 3.3: Moleküllerin mide kanseri karşısındaki parametrelerinin sayısal değerleri 4BKK.	65

SEMBOL LİSTESİ

A	: Elektron İlgisi
I	: İyonlaşma Enerjisi
η	: Kimyasal Sertlik
μ	: Kimyasal Potansiyel
χ	: Elektronegatiflik

ÖNSÖZ

Tez konumun belirlenmesinden itibaren, tez sürecimde benden desteklerini esirgemeyen sayın hocam ve danışmanım Prof. Dr. Baki ÇİÇEK' e sevgilerimi, saygılarımı ve hürmetlerimi sunar, teşekkür ederim.

Tez süresince tüm çalışmalarımı takip eden, yönlendirmeleriyle katkı sağlayan ve desteğini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Burak TÜZÜN' e saygılarımı, sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında yanımda olan çok kıymetli eşim Kübra İŞLEYEN'e, sevgisiyle beni var eden güzel kızım Eylül Liva İŞLEYEN'e ve benden desteğini esirgemeyen tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Balıkesir, 2025

Okan İŞLEYEN

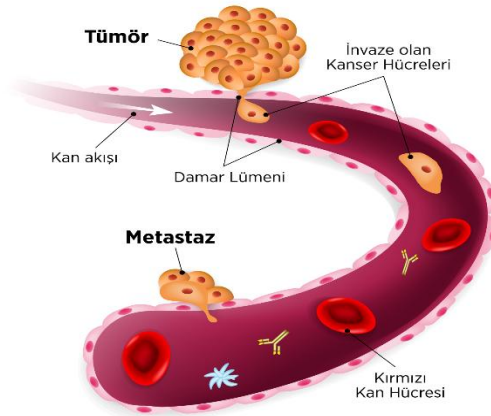
1. GİRİŞ

1.1 Kanser

Kanser, kontrolsüz hücre bölünmesi ve büyümesi ile karakterize edilen bir hastalık olup, dünya genelinde ölüm oranlarının en yüksek olduğu sağlık sorunlarından biridir. Normalde, vücut hücreleri belirli bir düzen içinde büyür, bölünür ve yaşlandıkça ölür. Bu süreç, hücrelerin DNA'sında bulunan genetik talimatlar tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Ancak kanser durumunda bu düzen bozulur. Hücreler, ölüm sinyallerine tepki vermeyerek kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya devam eder [1]. Bu durum, bir tümör oluşumuna veya kan hücrelerinde meydana gelirse lösemi gibi kanser türlerine yol açabilir.

Kanserin biyolojik temeli genetik mutasyonlara dayanır. DNA'daki bu mutasyonlar, hücre büyümesini teşvik eden onkogenlerin aktif hale gelmesine ve büyümeyi kontrol eden tümör baskılayıcı genlerin işlevsiz hale gelmesine neden olur. Bu genetik değişiklikler kalıtsal olabilir veya çevresel faktörlerin etkisiyle sonradan ortaya çıkabilir. Örneğin, sigara dumanı, ultraviyole radyasyon, kimyasal maruziyet, bazı virüs enfeksiyonları ve kronik inflamasyon gibi faktörler hücre DNA'sına zarar vererek mutasyonları tetikleyebilir [2].

Kanserin oluşumu, genellikle çok aşamalı bir süreçtir. Bu süreçte hücreler önce normalden sapmaya başlar, ardından kontrolsüz bir şekilde çoğalır ve en sonunda çevre dokulara veya uzak organlara yayılabilir. Bu yayılma sürecine metastaz adı verilir ve kanserin en tehlikeli aşamalarından biridir. Metastaz için tümör hücresinin damara geçişi Şekil 1.1' de gösterilmiştir. Metastaz yapmış bir kanseri tedavi etmek genellikle daha zordur, çünkü kanser hücreleri vücudun farklı bölgelerine yerleşmiş olabilir [3].



Şekil 1.1: Kanser hücresinin damar içerisine geçişi.

Kanserin türleri, oluştuğu dokuya, hücre tipine veya organa göre çeşitlenir. Örneğin, akciğer kanseri, meme kanseri, prostat kanseri, kolon kanseri ve cilt kanseri gibi birçok farklı türü bulunmaktadır [4]. Her bir kanser türü, farklı risk faktörlerine, belirtilere ve tedavi yöntemlerine sahiptir. Örneğin, akciğer kanseri sıklıkla sigara kullanımı ile ilişkilendirilirken, cilt kanseri genellikle güneş ışığına aşırı maruz kalma ile ilişkilidir.

Kanserin tedavisinde cerrahi müdahale, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Cerrahi genellikle tümörün fiziksel olarak çıkarılmasını hedeflerken, kemoterapi ve radyoterapi gibi yöntemler kanser hücrelerini öldürmek veya büyümelerini durdurmak için kullanılır [5]. Son yıllarda geliştirilen immünoterapiler, bağışıklık sistemini güçlendirerek kanser hücrelerini hedef almayı amaçlar. Hedefe yönelik tedaviler ise moleküler düzeydeki spesifik genetik değişiklikleri hedef alır ve genellikle daha az yan etki ile daha etkili bir tedavi sunar.

Kanser araştırmaları, hastalığın biyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşır. Özellikle genetik araştırmalar, kişiye özel tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır [6]. Genetik testler, bireylerin belirli bir kanser türüne yatkınlığını belirlemede önemli bir araçtır. Bu tür testler, erken tanıyı kolaylaştırarak tedavi şansını artırabilir.

Kanserin önlenmesi, tedavi kadar önemli bir konudur. Sigara ve alkol kullanımını sınırlamak, dengeli ve sağlıklı bir diyet benimsemek, düzenli egzersiz yapmak, aşırı güneş ışığına maruz kalmaktan kaçınmak ve kanserle ilişkili enfeksiyonlara karşı aşular yaptırmak, kanser riskini azaltmada etkili stratejiler olarak öne çıkar [7]. Ayrıca düzenli sağlık kontrolleri ve tarama testleri, kanserin erken evrede tespit edilmesini sağlayarak tedavi sürecinde başarı oranını artırabilir.

Kanserle mücadele, bireylerin yaşam tarzı değişikliklerinden küresel düzeyde yürütülen araştırmalara kadar geniş bir çaba gerektirir. Kanser farkındalığının artırılması, toplumun bilinçlendirilmesi ve yenilikçi tedavilerin geliştirilmesi, bu hastalıkla savaşta önemli adımlardır. Her ne kadar kanser karmaşık [8] ve çok yönlü bir hastalık olsa da bilim ve tıptaki ilerlemeler, hastaların yaşam sürelerini uzatmak ve yaşam kalitelerini artırmak için umut verici çözümler sunmaya devam etmektedir.

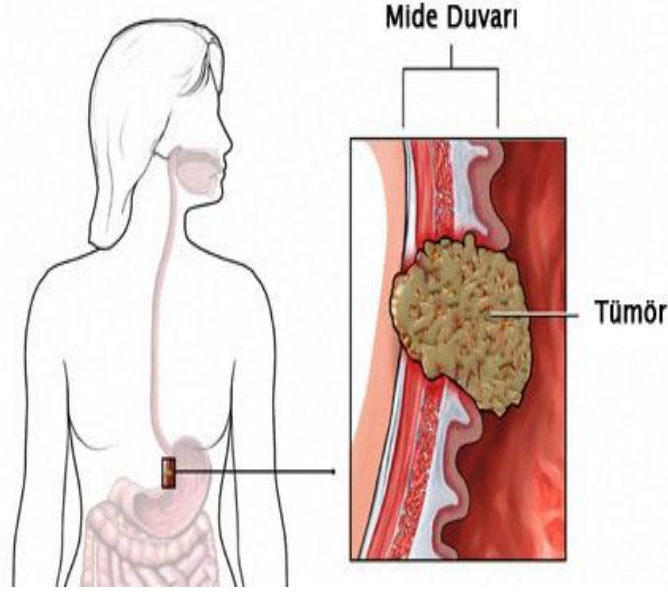
1.1.1 Mide Kanseri

Mide kanseri, mide hücrelerinin kontrolsüz büyümesi ve çoğalması sonucu oluşan bir kanser türüdür. Genellikle mide mukozasında, yani midenin iç yüzeyini kaplayan hücrelerde başlar ve bu nedenle çoğu mide kanseri adenokarsinom olarak adlandırılır. Şekil 1.2' de mide duvarına invaze olmasını gösterir. Mide kanseri, dünya genelinde kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biri olup, genellikle ileri aşamalarda teşhis edilir. Bu durum, erken evrelerde belirgin semptomların nadiren görülmesinden kaynaklanır [9].

Mide kanserinin gelişiminde genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve yaşam tarzı alışkanlıkları önemli rol oynar. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, mide kanseri için en önemli risk faktörlerinden biridir. Bu bakteri, mide mukozasında kronik inflamasyona yol açarak kanser gelişimine zemin hazırlar. Ayrıca tütülenmiş, tuzlanmış ve işlenmiş gıdaların fazla tüketimi, mide kanseri riskini artırabilir. Düşük lifli bir diyet, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi ve obezite gibi yaşam tarzı faktörleri de mide kanseri oluşumunda etkili olabilir [10]. Genetik olarak ailesinde mide kanseri öyküsü olan bireylerde bu hastalığın gelişme riski daha yüksektir.

Mide kanserinin erken belirtileri genellikle belirsiz ve hafif olabilir. Mide ağrısı, iştahsızlık, şişkinlik hissi, mide bulantısı ve kilo kaybı gibi semptomlar, çoğu zaman diğer mide rahatsızlıkları ile karıştırılabilir. Hastalık ilerledikçe yutma güçlüğü, kusma, dışkıda kan ve sürekli halsizlik gibi daha ciddi belirtiler ortaya çıkabilir. Bu belirtiler genellikle kanserin ileri evrelerde teşhis edilmesine yol açar ve tedavi şansını azaltabilir.

Mide kanserinin teşhisi genellikle endoskopi ve biyopsi ile yapılır. Endoskopi sırasında mide iç yüzeyinden doku örnekleri alınarak mikroskopik inceleme yapılır. Ayrıca bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri, kanserin yayılımını değerlendirmek için kullanılabilir [11].



Şekil 1.2: Tümörün mide duvarına invaze olması.

Tedavi seçenekleri, hastalığın evresine, kanserin bulunduğu bölgeye ve hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak değişir. Cerrahi müdahale, mide kanseri tedavisinde en yaygın kullanılan yöntemdir ve kanserli dokunun tamamen çıkarılmasını hedefler. Midenin bir kısmı veya tamamı alınabilir. Cerrahiye ek olarak kemoterapi ve radyoterapi de sıklıkla uygulanır. Kemoterapi, kanser hücrelerini öldürmek veya büyümelerini durdurmak için ilaçların kullanıldığı bir tedavi yöntemidir [12]. Radyoterapi ise yüksek enerjili ışınlar kullanarak kanserli hücreleri hedef alır. İleri evre mide kanserinde, immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler, kanserin ilerlemesini yavaşlatmak ve hastanın yaşam kalitesini artırmak için kullanılabilir.

Erken tanı, mide kanserinde tedavi başarısını artırmak için kritik bir öneme sahiptir. Özellikle risk faktörlerine sahip bireylerin düzenli taramalardan geçmesi önerilir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tedavi edilmesi, sağlıklı bir diyet benimsenmesi, sigara ve alkol kullanımının sınırlandırılması gibi önlemler mide kanseri riskini azaltmada etkili stratejiler olarak öne çıkar.

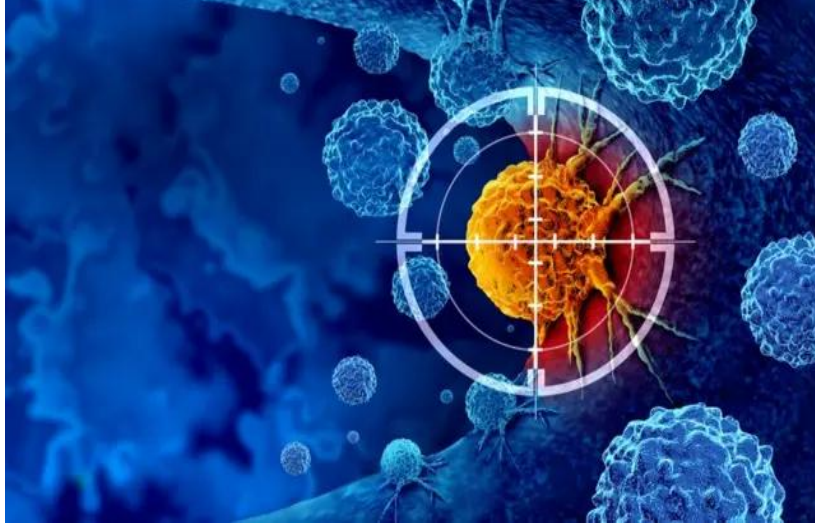
Mide kanseri, tedavisi zor bir hastalık olmasına rağmen, bilimsel araştırmalar bu alanda sürekli ilerlemeler kaydetmektedir [13]. Yeni ilaçlar ve tedavi yaklaşımları, hastaların yaşam sürelerini uzatmak ve yaşam kalitelerini artırmak için umut verici çözümler sunmaktadır. Toplumda mide kanseri farkındalığının artırılması ve erken teşhis için tarama programlarının yaygınlaştırılması, bu hastalıkla mücadelede önemli adımlar arasında yer almaktadır.

1.1.2 İlaçla Tedavi

Kanser tedavisinde ilaç tedavisi hem tek başına hem de cerrahi, radyoterapi gibi diğer yöntemlerle birlikte uygulanarak hastalığın kontrol altına alınmasında kritik bir rol oynar. İlaç tedavisinin temel amacı, kanser hücrelerini öldürmek, büyümelerini durdurmak veya yayılmalarını engellemektir. Bu tedavi yöntemi, kanserin lokalize olduğu durumların yanı sıra vücuda yayıldığı metastatik evrelerde de etkin bir şekilde kullanılabilir. İlaç tedavisinin farklı türleri, kanserin türüne, genetik özelliklerine ve hastalığın evresine göre seçilir ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşım sunar [14].

Kanser tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç türlerinden biri olan kemoterapi, kanser hücrelerinin hızlı bölünme özelliğini hedef alır. Kemoterapi ilaçları, kan dolaşımı yoluyla vücudun her yerine ulaşabilir, bu da onu sistemik bir tedavi haline getirir. Bu özellik, özellikle metastaz yapmış kanserlerde büyük bir avantaj sağlar, çünkü cerrahi veya radyoterapi gibi lokalize tedavilerin erişemediği uzak bölgelerdeki kanser hücrelerini etkileyebilir. Ancak kemoterapi, hızlı bölünen sağlıklı hücrelere de zarar verebilir [15]. Bu durum, saç dökülmesi, mide bulantısı, iştahsızlık, enfeksiyonlara yatkınlık gibi yan etkilere yol açabilir. Bu yan etkiler, modern ilaç geliştirme teknikleriyle en aza indirilmeye çalışılmaktadır. Örneğin, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler gibi yeni nesil ilaçlar, sağlıklı hücrelere minimum zarar vererek daha seçici bir tedavi sağlar.

Hedefe yönelik tedaviler, kanser tedavisinde devrim yaratan bir başka ilaç türüdür. Bu tedaviler, kanser hücrelerindeki belirli genetik veya biyokimyasal özellikleri hedef alır. Örneğin, HER2 pozitif meme kanseri gibi spesifik genetik mutasyonlara sahip kanserlerde kullanılan hedefe yönelik ilaçlar, bu mutasyonları taşıyan hücreleri seçici bir şekilde etkiler. Böylece hem yan etkiler azaltılır hem de tedavi etkinliği artırılır. Şekil 1.3' de hedefe yönelik tedavinin amacı gösterilmiştir. Hedefe yönelik tedaviler, özellikle moleküler biyoloji alanındaki ilerlemeler sayesinde sürekli gelişmekte ve kişiye özel tedavi stratejilerinin oluşturulmasında önemli bir rol oynamaktadır [16].



Şekil 1.3: Hedefe yönelik tedaviler kanser hücresinin ölümüne yönelik çalışır.

İmmünoterapi ise, kanser tedavisinde çığır açan bir başka yaklaşımdır. Bağışıklık sisteminin doğal savunma mekanizmalarını güçlendiren bu tedavi yöntemi, kanser hücrelerini tanıyıp yok etmesine yardımcı olur. Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri, T hücrelerini aktive ederek kanser hücrelerini hedef almasını sağlar [17]. Örneğin melanom, akciğer kanseri ve bazı lenfoma türlerinde immünoterapinin başarılı sonuçlar verdiği bilinmektedir. Ayrıca immünoterapi, bazı hastalarda uzun süreli tam remisyon sağlayabilir ve bu da bu tedavi yöntemini benzersiz kılar.

Cerrahi tedavi, kanserin erken evrelerinde genellikle ilk tercih edilen yöntemdir. Tümörün tamamen çıkarılmasını amaçlayan bu yöntem, kanserin lokalize olduğu durumlarda oldukça etkilidir. Ancak cerrahi tedavi, kanserin yayılmış olduğu durumlarda yetersiz kalabilir. Bu tür durumlarda, cerrahi müdahaleyi desteklemek için ilaç tedavisi devreye girer. Neoadjuvan kemoterapi, ameliyat öncesinde uygulanarak tümör boyutunu küçültür ve cerrahi müdahaleyi kolaylaştırır [18]. Ameliyat sonrasında verilen adjuvan kemoterapi veya radyoterapi ise geride kalmış olabilecek kanser hücrelerini yok etmeyi hedefler.

Radyoterapi, kanserli hücreleri öldürmek için yüksek enerjili radyasyon kullanır ve genellikle cerrahi ve kemoterapi ile uygulanır. Lokalize kanserlerde etkili olan bu yöntem, çevre dokulara minimum zarar vererek tümörü hedef alır. Ancak radyoterapi, yalnızca belirli bir bölgeye odaklanabilir, bu da sistemik bir tedavi gerektiren metastatik kanserlerde sınırlı bir etki alanı sağlar. Bu durumda, ilaç tedavisi birincil seçenek haline gelir [19].

İlaç tedavisinin diğer yöntemlerden en büyük farkı, sistemik bir tedavi olmasıdır. Cerrahi ve radyoterapi, genellikle yalnızca tümörün bulunduğu bölgeyi hedef alırken, ilaç tedavisi tüm vücudu etkileyerek uzak bölgelere yayılmış kanser hücrelerini de yok edebilir [20]. Ayrıca modern ilaçlar, kanser hücrelerini genetik düzeyde hedef alarak daha etkili ve kişiye özel tedavi seçenekleri sunar.

İlaç tedavisi, kanser tedavisinde vazgeçilmez bir bileşen olup, diğer yöntemlerle kombinasyon halinde kullanıldığında tedavi etkinliğini artırır. Kanser karmaşıklığı ve bireyden bireye farklılık göstermesi nedeniyle, ilaç tedavisi sürekli gelişen bir alan olmaya devam etmektedir. Klinik araştırmalar ve bilimsel ilerlemeler, bu alandaki yeni keşiflerin önünü açmakta ve hastaların yaşam sürelerini uzatmak ve yaşam kalitelerini artırmak için umut verici çözümler sunmaktadır [21]. İlaç tedavisi, özellikle ileri evre kanserlerde hastaların yaşamını kolaylaştırmak ve hastalığın kontrol altına alınmasını sağlamak için en önemli tedavi araçlarından biri olmaya devam etmektedir.

1.1.3 İlaç Tasarımı

İlaç tasarımı, hastalıkların tedavisi, önlenmesi veya semptomlarının hafifletilmesi için etkili ve güvenli ilaç moleküllerinin geliştirilmesini hedefleyen karmaşık ve çok aşamalı bir süreçtir. Bu süreçte biyoloji, kimya, farmakoloji ve bilgisayar bilimleri bir araya gelir. Modern ilaç tasarımı, geleneksel deneme-yanılma yöntemlerinden farklı olarak, daha hedefe yönelik ve rasyonel bir yaklaşımı benimser. Bu yaklaşım, belirli bir hastalıkla ilişkili biyolojik mekanizmaların ve hedef moleküllerin derinlemesine anlaşılmasını gerektirir [22].

İlaç tasarımı, genellikle dört temel aşamadan oluşur: hedef molekül seçimi, aday ilaç molekülü geliştirme, optimizasyon ve klinik denemeler. İlk aşama olan hedef molekül seçimi, hastalıkla doğrudan ilişkili olan biyolojik bir yapının belirlenmesiyle başlar. Hedef moleküller genellikle proteinler, enzimler, reseptörler veya genetik yapılar olabilir. Örneğin, bir enzim inhibe edilerek hastalık süreci yavaşlatılabilir ya da bir reseptör aktive edilerek hastalığın semptomları hafifletilebilir. Hedef molekül seçimi sırasında, biyoinformatik, genomik ve proteomik gibi teknolojilerden yararlanır [23]. Bu teknolojiler, hastalığın altında yatan biyolojik süreçlerin ve genetik varyasyonların anlaşılmasına yardımcı olur.

Hedef molekül belirlendikten sonra, bu moleküle bağlanarak biyolojik etkisini modüle edebilecek kimyasal bileşiklerin araştırılmasına başlanır. Bu süreçte iki ana yaklaşım

kullanılır. İlk yaklaşım, geniş bir bileşik kütüphanesinin tarandığı yüksek verimli tarama yöntemidir. Bu yöntemle binlerce farklı bileşik, hedef molekül üzerindeki etkileri açısından hızlı bir şekilde değerlendirilir [24]. İkinci yaklaşım ise rasyonel ilaç tasarımıdır. Rasyonel ilaç tasarımı, hedef molekülün üç boyutlu yapısının bilgisayarda modellenmesi ve bu modele uygun potansiyel ilaç moleküllerinin tasarlanmasını içerir. Moleküler modelleme, sanal tarama ve yapıya dayalı tasarım teknikleri, bu aşamada yaygın olarak kullanılır.

Bu aşamadan sonra, belirlenen aday ilaç molekülleri biyolojik aktivite ve seçicilik açısından optimize edilir. Bu süreçte, moleküllerin hedef moleküle daha güçlü bağlanmasını sağlamak için kimyasal yapıları değiştirilir. Ayrıca, aday moleküllerin yan etkileri azaltılmaya ve farmakokinetik özellikleri iyileştirilmeye çalışılır [25]. Farmakokinetik değerlendirme, ilacın vücutta ne kadar süre aktif kalacağını, hangi dokulara ulaşacağını ve nasıl atılacağını belirler. Farmakodinamik çalışmalar ise ilacın biyolojik etkilerini ve bu etkilerin mekanizmalarını inceler.

İlaç tasarımının laboratuvar aşaması, in vitro ve in vivo deneylerle devam eder. İn vitro deneyler, hücre kültürlerinde gerçekleştirilen ve aday moleküllerin biyolojik hedef üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalardır. Bu deneyler, molekülün etkinliğini ve toksisite profilini anlamak için ilk verileri sağlar. Daha sonra, hayvan modelleri üzerinde yapılan in vivo deneylerle ilacın vücut içindeki davranışı, etkinliği ve güvenliği test edilir. Bu ön klinik çalışmalar, bir ilacın insanlar üzerinde test edilmeye uygun olup olmadığını belirler [26].

Ön klinik çalışmalardan başarılı bir şekilde geçen aday ilaçlar, klinik denemelere geçer. Klinik denemeler üç aşamada gerçekleştirilir [27]. İlk aşama olan faz I çalışmaları, ilacın güvenliğini, farmakokinetik özelliklerini ve doz aralığını değerlendirmek için az sayıda sağlıklı gönüllü üzerinde yapılır. İkinci aşama olan faz II çalışmaları, ilacın etkinliğini ve yan etkilerini değerlendirmek için belirli bir hastalık grubunda gerçekleştirilir. Üçüncü aşama olan faz III çalışmaları ise daha büyük hasta gruplarında yapılır ve ilacın etkinliği ile güvenliği hakkında daha kapsamlı veri sağlar. Bu aşamalardan elde edilen veriler, ilacın onaylanması ve piyasaya sürülmesi için düzenleyici otoriteler tarafından değerlendirilir [28].

Bir ilaç, piyasaya sürüldükten sonra bile araştırmalar devam eder. Faz IV olarak bilinen bu aşamada, ilaç geniş bir hasta grubunda izlenir ve uzun vadeli etkileri ile nadir yan etkileri

değerlendirilir. Bu süreç, ilaç güvenliğini artırmak ve gerekirse tedavi kılavuzlarını güncellemek için önemlidir.

İlaç tasarımı süreci, zaman alıcı ve maliyetlidir. Bir ilacın laboratuvar aşamasından hastalara ulaşması genellikle 10-15 yıl sürer ve milyarlarca dolara mal olabilir. Ancak modern teknolojiler bu süreci hızlandırmaya yardımcı olmaktadır. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı, yapay zekâ ve makine öğrenimi gibi yöntemler, potansiyel ilaç moleküllerini daha hızlı bir şekilde tanımlamayı ve optimize etmeyi mümkün kılar [29]. Ayrıca genetik ve biyoteknolojik ilerlemeler, kişiye özel tedaviler geliştirilmesinin önünü açmaktadır.

İlaç tasarımı, yaşam kalitesini artıran ve ölüm oranlarını düşüren yeni tedaviler geliştirmek için bilimsel ilerlemelerin bir sentezidir. Bu süreç, yalnızca hastalıkları tedavi etmekle kalmayıp, gelecekte daha etkili ve güvenli tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine de katkıda bulunur. İlaç tasarımının başarısı, multidisipliner iş birliğine ve sürekli araştırmalara dayanır.

1.2 Amaç

Bu tez çalışmasının amacı, mide kanseri tedavisinde kullanılabilecek potansiyel ilaç adaylarının tasarımı ve değerlendirilmesi için teorik kimya yöntemlerini kullanmaktır. Bu doğrultuda, yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) ve moleküler bağlanma (docking) simülasyonları bir araya getirilerek yeni bileşiklerin kimyasal özellikleri ve biyolojik aktivite potansiyelleri incelenmiştir [30].

Mide kanseri, dünya genelinde yüksek mortalite oranına sahip kanser türlerinden biridir ve etkili tedavi yöntemlerine olan ihtiyaç, bu hastalıkla ilgili araştırmaları kritik bir öneme taşımaktadır. Bu bağlamda, hedefe yönelik ilaç tasarımı yaklaşımları, kanser hücrelerinde spesifik biyolojik hedeflere bağlanarak bu hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını engelleyen bileşiklerin geliştirilmesini amaçlamaktadır [31]. Bu tez çalışmasında, mide kanserinde önemli roller oynayan biyomoleküller hedef alınarak yeni ilaç adayları üzerinde teorik incelemeler yapılmıştır.

Çalışmanın ilk aşamasında, potansiyel ilaç adaylarının kimyasal yapıları optimize edilip, DFT yöntemi kullanılarak moleküllerin elektronik yapıları, enerji seviyeleri, HOMO-LUMO enerji farkları ve reaktivite parametreleri detaylı bir şekilde analiz edilmiştir [32].

Bu analizler, moleküllerin kimyasal kararlılıkları ve potansiyel biyolojik aktiviteleri hakkında bilgi sağlamıştır.

İkinci aşamada ise moleküler yerleştirme simülasyonları kullanılarak, tasarlanan bileşiklerin biyolojik hedeflere bağlanma kapasiteleri ve bağlanma modları incelenmiştir. Bu süreçte, mide kanserinde önemli olduğu bilinen proteinler veya enzimler hedef moleküller olarak seçilmiş ve tasarlanan bileşiklerin bu hedeflere bağlanma enerjileri hesaplanmıştır [33]. Bu bağlanma enerjileri, bileşiklerin biyolojik etkinlik potansiyellerini tahmin etmek ve en uygun adayları belirlemek için değerlendirilmiştir.

Bu çalışma, teorik kimya ve biyoinformatik araçlarının entegrasyonu ile mide kanseri tedavisine yönelik yeni ilaç adaylarının geliştirilmesi için bir yol haritası sunmayı amaçlamaktadır. Tasarlanan bileşiklerin potansiyel etkinliklerinin yanı sıra, bu yöntemlerin yeni ilaç geliştirme süreçlerine katkısı da araştırılmıştır. Çalışma, ilerleyen süreçte deneysel araştırmalara temel oluşturabilecek bilgiler sağlamayı hedeflemektedir [34].

2. METOD

2.1 Moleküler Orbital Teori

Moleküler Orbital (MO) Teorisi, moleküllerin elektronik yapısını anlamak için ayrıntılı bir çerçeve sağlayan kuantum kimyasında temel bir kavramdır. Atomik orbitallerin moleküler orbitalleri oluşturmak için nasıl birleştiğini açıklayarak, teori kimyagerlerin moleküler bağları, kararlılığı ve reaktiviteyi açıklamasını sağlar. 20. yüzyılın başlarında tanıtılan MO teorisi, o zamandan beri modern kimyasal analiz ve hesaplamalı kimyanın temel taşı haline gelmiştir. MO teorisi ilk olarak 1920'lerde ve 1930'larda Robert Mulliken ve Friedrich Hund gibi fizikçiler tarafından önerildi [35]. Bu teori, atom orbital teorisinin ilkelerinin moleküllere genişletilmesi olarak ortaya çıktı. Yerleştirilmiş atom orbitalleri ve rezonans yapıları aracılığıyla bağlanmayı tanımlayan önceki Valans Bağı (VB) Teorisine meydan okudu. VB teorisinin aksine, MO teorisi elektronların tüm molekül üzerindeki delokalizasyonunu ele alarak, özellikle konjuge sistemler ve aromatik bileşikler için belirli moleküler özelliklerin daha kapsamlı bir tanımını sunar. MO teorisinin özünde, bağlı atomların atomik orbitallerinin birleşerek moleküler orbitaller oluşturması fikri vardır. Bu moleküler orbitaller, tek tek atomlara değil, tüm moleküle aittir [36]. MO teorisinin temel prensipleri arasında, moleküler orbitallerin atomik orbitallerin yapıcı veya yıkıcı girişimleriyle oluştuğu doğrusal atomik orbital kombinasyonu (LCAO) bulunur. Bağlayıcı orbitaller, çekirdekler arasında artan elektron yoğunluğu ve molekül üzerinde dengeleyici bir etkiyle sonuçlanan yapıcı girişimle oluşur. Bağlayıcı olmayan orbitaller, çekirdekler arasında bir düğüm ve dengeleyici olmayan bir etkiyle sonuçlanan yıkıcı girişimle oluşur. Bağlayıcı orbitaller, onları oluşturan atomik orbitallere kıyasla daha düşük enerjiye sahipken, bağlayıcı olmayan orbitaller daha yüksek enerjiye sahiptir. Elektronlar, Aufbau ilkesine, Hund kuralına ve Pauli dışlama ilkesine göre moleküler orbitalleri doldurur [37]. Bağ kuvvetinin bir ölçüsü olan bağ düzeni, bağlayıcı ve bağlayıcı olmayan elektron sayısı arasındaki farkın ikiye bölünmesiyle hesaplanabilir. Pozitif bir bağ düzeni kararlı bir molekülü gösterirken, sıfır bağ düzeni kararsızlığı gösterir.

Moleküler orbitaller sigma (σ), pi (π) ve delta (δ) orbitalleri olarak sınıflandırılır. Sigma orbitalleri, s-s, s-p veya p-p orbitalleri gibi atomik orbitallerin doğrudan örtüşmesinden kaynaklanır ve bağ eksenini etrafında silindirik simetri gösterir [38]. Pi orbitalleri, p orbitallerinin yandan örtüşmesinden kaynaklanır ve genellikle sigma bağlarından daha zayıftır ancak konjugasyon ve aromatik özellik olmakta önemli bir rol oynar. Delta

orbitalleri daha az yaygındır ve belirli geçiş metal komplekslerinde gözlenen d orbitallerinin örtüşmesinden kaynaklanır [39]. MO teorisi, elektronik spektrumları açıklamak, manyetik özellikleri tahmin etmek, reaktiviteyi anlamak ve aromatik olmayı tanımlamak için yaygın olarak uygulanır. Örneğin, moleküler orbitaller arasındaki enerji boşluğu, moleküller tarafından emilen veya yayılan ışığın dalga boylarına karşılık gelir ve elektronik spektrumlarına ilişkin içgörüler sağlar. Moleküler orbitallerinde eşleşmemiş elektronlara sahip moleküller paramagnetik davranış sergilerken, tüm eşleşmiş elektronlara sahip olanlar diamagnetiktir. Sınır Moleküler Orbital (FMO) teorisi, moleküllerin reaktivitesini ve etkileşimini tahmin etmek için en yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) ve en düşük boş moleküler orbital (LUMO) kullanır [40]. Benzen gibi moleküllerdeki aromatiklik, Huckel'in aromatiklik kuralını güçlendiren MO teorisi tarafından zarif bir şekilde tanımlanır.

MO teorisi sağlam bir çerçeve sağlarken, sınırlamaları vardır. Büyük moleküller veya çok sayıda elektrona sahip sistemler için moleküler orbitalleri hesaplamak, hesaplama açısından yoğun olabilir [41]. LCAO gibi basitleştirilmiş modeller, elektron davranışının tüm nüanslarını yakalayamayan yaklaşımlara dayanır. Ek olarak, belirli durumlarda hibridizasyon teorisi, MO teorisinin aşırı karmaşık hale getirebileceği bağlanmanın daha basit bir açıklamasını sağlar. Gaussian ve GAMESS gibi modern hesaplamalı kimya araçları, moleküler özellikleri yüksek doğrulukla tahmin etmek için MO teorisinden yararlanır. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) ve Hartree-Fock yöntemleri gibi teknikler MO teorisi prensipleri üzerine inşa edilmiştir [42]. Bu gelişmeler karmaşık sistemlerin incelenmesinde devrim yaratmış ve kimyagerlerin kuantum düzeyinde moleküler davranışı keşfetmesini sağlamıştır. Moleküler Orbital Teorisi, kimyasal bağ ve moleküler davranış anlayışını derinden etkilemiştir. Aromatiklik, spektral özellikler ve moleküler kararlılık gibi olguları açıklama yeteneği onu kimyada vazgeçilmez bir araç haline getirir. Hesaplamalı yöntemler gelişmeye devam ettikçe, MO teorisinin uygulamalarının ve doğruluğunun genişlemesi ve teorik tahminler ile deneysel gözlemler arasındaki boşluğu daha da kapatması beklenmektedir [43].

2.2 Basit Hückel Yöntemi (Teori)

Basit Hückel Yöntemi (SHM), organik moleküllerdeki konjuge π -elektron sistemlerinin elektronik yapısını analiz etmek için geliştirilen teorik bir yaklaşımdır. Erich Hückel tarafından 1931'de tanımlanan bu yöntem, benzen ve diğer aromatik bileşikler gibi düzlemsel ve döngüsel konjuge sistemlerin moleküler orbitallerini, enerji seviyelerini ve diğer

elektronik özelliklerini hesaplamak için basitleştirilmiş ancak etkili bir yol sunar [44]. SHM, karmaşık hesaplama yöntemlerine dalmadan π -elektronların davranışını anlamadaki basitliği ve faydası nedeniyle özellikle değerlidir.

2.2.1 Basit Hückel Yönteminin Temelleri

Hückel yöntemi aşağıdaki temel varsayımlara ve yaklaşımlara dayanmaktadır.

2.2.2 π – Elektronlara Odaklanma

SHM, moleküldeki yalnızca π -elektronları dikkate alır. Bu elektronlar, molekülün düzleminin üstünde ve altında delokalize olur ve kimyasal reaktivitesine ve kararlılığına katkıda bulunur [45]. Molekülün iskeletini oluşturan σ -elektron çerçevesinin etkilenmediği varsayılır ve hesaplamalara dahil edilmez.

2.2.3 Atomik Orbitalerin Doğrusal Kombinasyonu (LCAO)

Moleküler orbitaller, konjuge sistemdeki karbon atomlarının atomik orbitalerinin doğrusal bir kombinasyonu olarak ifade edilir [46].

2.2.4 Çakışma Yaklaşımı

Atomik orbitaller arasındaki çakışma integrallerinin sıfır olduğu varsayılır ve orbitaller arasındaki etkileşimlerin matematiksel olarak ele alınması basitleştirilir [47].

2.2.5 Deneysel Parametreler: Shm İki Deneysel Parametre Kullanır

α : Atomik orbitaldeki bir elektronun enerjisini temsil eden Coulomb integrali.

β : Bitişik atom orbitalleri arasındaki etkileşim enerjisini tanımlayan rezonans integrali.

SHM bu parametreleri kullanarak sistem için Hamilton matrisini oluşturur [48] ve daha sonra moleküler orbital enerjilerini ve bunlara karşılık gelen dalga fonksiyonlarını elde etmek için çözümler.

2.2.6 Hückel Matrisinin İnşası

n karbon atomlu bir konjuge sistem için Hamiltonyen $n \times n$ matris olarak gösterilir. Matrisin diyagonal elemanları α olarak ayarlanırken, bitişik karbon atomlarını temsil eden diyagonal olmayan elemanlar β olarak ayarlanır. Diğer tüm elemanlar örtüşme yaklaşımı nedeniyle sıfırdır. Bu matrisin özdeğerleri moleküler orbital enerjilerine karşılık gelir ve özvektörler her moleküler orbitaldeki π -elektronların dağılımını tanımlar [49].

2.2.7 Basit Hückel Yönteminin Uygulamaları

2.2.7.1 Moleküler Orbital Enerjilerinin Tahmini

SHM, π -moleküler orbitallerin enerji seviyelerini hesaplamak için kullanılır. Bu enerji seviyeleri, konjuge sistemlerin elektronik yapısını ve kararlılığını anlamaya yardımcı olur [50].

2.2.7.2 Bağ Düzeni ve Bağ Uzunlukları

SHM, π -elektronların dağılımını analiz ederek, doğrudan bağ uzunlukları ve moleküler kararlılıkla ilişkili olan bağ düzenlerinin hesaplanmasına olanak tanır. Aromatiklik ve Kararlılık: SHM'den türetilen Hückel kuralı, $4n+2$ π -elektronlu (burada n bir tam sayıdır) düzlemsel döngüsel konjuge sistemlerin aromatik olduğunu ve olağanüstü kararlılık gösterdiğini belirtir [51]. Bu kural, benzen ve naftalin gibi aromatik bileşikler tanımlamak için yaygın olarak kullanılır.

2.2.7.3 UV-Vis Spektroskopisi

SHM kullanılarak hesaplanan moleküler orbitaller arasındaki enerji boşlukları, UV-Vis bölgesindeki konjuge moleküllerin emilim spektrumlarıyla ilişkilendirilebilir [52].

2.2.7.4 Kimyasal Reaktivite

SHM, elektrofilik ve nükleofilik ikame reaksiyonlarında konjuge sistemlerin reaktivitesini etkileyen π -moleküler orbitallerdeki elektron yoğunluğunun dağılımına ilişkin içgörüler sağlar [53].

2.2.8 Basit Hückel Yönteminin Sınırlamaları

Yararlılığına rağmen, SHM'nin birkaç sınırlaması vardır [54]:

2.2.8.1 Aşırı basitleştirme

σ -elektronların ihmal edilmesi ve sıfır örtüşme yaklaşımı, yöntemi σ - π etkileşimlerinin veya önemli yörünge örtüşmesinin meydana geldiği sistemler için uygunsuz hale getirir.

2.2.8.2 Deneysel Nitelik

Deneysel olarak türetilen parametrelere α ve β güvenilmesi, yöntemin doğruluğunu ve basit konjuge hidrokarbonların ötesindeki sistemlere uygulanabilirliğini sınırlar.

2.2.8.3 Üç Boyutlu Sistemler

SHM öncelikle düzlemsel konjuge sistemler için tasarlanmıştır ve düzlemsel olmayan veya üç boyutlu molekülleri etkili bir şekilde modelleyemez.

2.2.8.4 Elektron-Elektron Etkileşimleri

Yöntem, belirli sistemlerin elektronik yapısını önemli ölçüde etkileyebilen elektron-elektron etkileşimini göz ardı eder.

2.2.9 Uzantılar Ve Modern Uygulamalar

SHM'nin sınırlamalarını ele almak için, elektron-elektron etkileşimlerini içeren ve gelişmiş doğruluk sağlayan Pariser-Parr-Pople (PPP) yöntemi de dahil olmak üzere çeşitli uzantılar geliştirilmiştir. Hesaplamalı kuantum kimyası yazılımları artık konjuge sistemleri incelemek için Hartree-Fock ve Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) gibi daha gelişmiş yöntemleri rutin olarak uygulamaktadır [55]. Ancak, Hückel yönteminin basitliği ve pedagojik değeri, öğretimde ve moleküler orbital teorisini anlamak için bir giriş aracı olarak kullanılmaya devam etmesini sağlamaktadır.

2.3 Genişletilmiş Hückel Yöntemi (EHM)

Genişletilmiş Hückel Yöntemi (EHM), Roald Hoffmann tarafından 1963 yılında moleküllerin elektronik yapısını incelemek için geliştirilen yarı deneysel bir kuantum mekaniksel yaklaşımdır [56]. Başlangıçta π -elektron sistemleri için tasarlanmış olan Hückel moleküler orbital (HMO) teorisinin prensiplerini, hesaplamalara tüm değerlik elektronlarını dahil ederek genişletir. EHM, moleküler orbitalleri, bağ düzenlerini ve elektronik özellikleri tahmin etmek için makul bir doğruluk seviyesini korurken kuantum kimyasal hesaplamaları basitleştirir. Organometalik ve koordinasyon kompleksleri dahil olmak üzere organik ve inorganik bileşikler için özellikle yararlıdır.

2.3.1 EHM'nin Temel Prensipleri

Genişletilmiş Hückel Yöntemi, onu hesaplama açısından verimli kılan birkaç basitleştirici varsayıma dayanmaktadır [57]:

2.3.1.1 Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu (LCAO)

Moleküler orbitaller (MO'lar), değerlik atomik orbitallerinin (AO'lar) doğrusal kombinasyonları olarak ifade edilir. Bu yaklaşım, bir moleküldeki elektronik dalga

fonksiyonlarının, tek tek atomların genel moleküler elektronik yapıya katkısını yansıtan atomik dalga fonksiyonlarının bir kombinasyonu olarak temsil edilebileceğini varsayar.

2.3.1.2 Hamilton Matrisi

EHM, atomik orbitaller (H_{ii}) içindeki ve bitişik atomlardaki atom orbitalleri (H_{ij}) arasındaki elektronların etkileşim enerjilerini temsil eden elementler içeren bir Hamilton matrisi (H) kullanır. Bu elementler 2 şekilde tanımlanır: diyagonal elementler (H_{ii}) ve diyagonal dışı elementler (H_{ij}). Diyagonal elementler, belirli bir atomik orbitaldeki bir elektronun enerjisini temsil eder, Coulomb integrali olarak da bilinir. Bu değerler deneysel olarak yaklaşık olarak hesaplanır veya deneysel verilerden türetilir. Diyagonal dışı elementler ise komşu atomlardaki atomik orbitaller arasındaki etkileşimi temsil eder, rezonans integrali olarak bilinir. Bu değerler, örtüşme integrali (S_{ij}) ve atomlar arası mesafenin bir fonksiyonu olarak hesaplanır.

2.3.1.3 Üst Üste Binme İntegrali (S_{ij})

Daha basit Hückel yönteminin aksine, EHM açıkça farklı atomlardaki atomik orbitallerin mekânsal olarak ne ölçüde örtüştüğünü ölçen örtüşme integrallerini içerir. S_{ij} 'i dahil etmek, moleküler orbital açıklamalarının doğruluğunu artırır.

2.3.1.4 Minimal Temel Set

EHM, ikinci periyot elementleri için en az bir değerlik atom orbitalleri temel seti kullanır (örneğin, $2s$, $2px$, $2py$, $2pz$), bağlanma için en önemli orbitallere odaklanırken hesaplama karmaşıklığını azaltır.

2.3.1.5 Ampirik Parametrelendirme

EHM, belirli atom tiplerine göre uyarlanmış Coulomb ve rezonans integralleri için ampirik olarak türetilen parametrelere dayanır. Bu parametreler, hesaplamaların deneysel gözlemlerle uyumlu olmasını sağlar, ancak bu ampirik bağımlılık genelleştirilebilirliği sınırlar.

2.4 Schrödinger Denklemi

EHM, bir molekül için Schrödinger denklemini çözer:

$$HC=ESC \quad (2.1)$$

Burada;

H: Hamilton matrisi

S: Çakışma matrisi

C: Moleküler orbital katsayıları

E: Moleküler orbital enerjilerini temsil eden özdeğerler

Özdeğerler (*E*), moleküler orbitallerin enerji seviyelerine karşılık gelirken, özvektörler (*C*) orbital şekillerini ve elektron dağılımlarını tanımlar [58].

2.4.1 Genişletilmiş Hückel Yöntemi Uygulamaları

Genişletilmiş Hückel Yöntemi (EHM), moleküler orbital teorisi ve elektronik yapı analizinde çeşitli uygulamalara sahiptir. Birincil kullanımlarından biri moleküler orbital enerji seviyelerini tahmin etmektir. EHM, moleküler orbitallerin enerji seviyelerini hesaplayarak elektronik konfigürasyonlar, moleküler kararlılık ve kimyasal reaktivite hakkında içgörüler sağlar. Ek olarak, moleküller içindeki bağlanma ve antibağ etkileşimlerini analiz etmeye yardımcı olur. EHM, moleküler orbitallerin katsayılarını inceleyerek bağlanma, antibağ ve bağlanmayan etkileşimler arasında ayırım yapabilir [59].

EHM'nin bir diğer önemli uygulaması da reaktivite analizindedir. Yöntem, en yüksek işgal edilmiş moleküler orbital (HOMO) ve en düşük işgal edilmemiş moleküler orbital (LUMO) gibi sınır moleküler orbitallerini değerlendirir [60]. Örneğin, HOMO'nun enerjisi bir molekülün nükleofilik eğilimlerini gösterebilirken, LUMO enerjisi elektrofilik davranışı yansıtarak potansiyel reaktivite kalıpları hakkında değerli içgörüler sağlar.

EHM, özellikle organometalik ve geçiş metal komplekslerini incelemek için faydalıdır. Bu sistemlerde, d-orbital etkileşimleri bağlanma ve reaktivitede kritik bir rol oynar ve EHM bu etkileşimleri keşfetmek için pratik bir yol sunar. Ayrıca, özellikle deneysel verilerin bulunmadığı veya elde edilmesinin zor olduğu durumlarda, moleküler geometrileri tahmin etmek için de kullanılır [61].

2.4.2 EHM'nin Avantajları

Genişletilmiş Hückel Yöntemi (EHM), onu hesaplamalı kimyada değerli bir araç yapan çeşitli avantajlar sunar. Başlıca güçlü yönlerinden biri basitliği ve hızıdır [62]. EHM'nin hesaplama verimliliği, hızlı yaklaşımların gerekli olduğu büyük moleküllerin veya karmaşık sistemlerin analizine olanak tanır ve bu da onu ön çalışmalar için ideal bir seçim haline getirir.

EHM'nin bir diğer avantajı da geniş uygulanabilirliğidir. Organik, inorganik ve geçiş metal kompleksleri dahil olmak üzere çok çeşitli kimyasal sistemleri incelemek için kullanılabilir ve bu da onu farklı araştırma türleri için çok yönlü hale getirir.

Yarı deneysel bir yöntem olmasına rağmen, EHM içgörülü tahminler sağlar. Nitel olarak doğru sonuçlar sunma yeteneği, araştırmacıları gerektiğinde daha ayrıntılı ve hesaplama açısından yoğun yöntemlere yönlendirerek ilk araştırmalar için yararlı olmasını sağlar [63].

2.4.3 EHM'nin Sınırlamaları

Genişletilmiş Hückel Yöntemi (EHM), doğruluğunu ve uygulanabilirliğini etkileyen belirli sınırlamalara sahiptir. En büyük sınırlamalardan biri deneysel parametrelere olan bağımlılığıdır. EHM'nin doğruluğu, incelenen moleküldeki belirli atomlar için bu parametrelerin kullanılabilirliğine ve kalitesine büyük ölçüde bağlıdır. Bu bağımlılık, farklı kimyasal sistemler arasında genelleştirilebilirliğini kısıtlayabilir [64].

Bir diğer önemli dezavantaj, EHM'nin elektron-elektron itmesi gibi elektron korelasyon etkilerini hesaba katmamasıdır. Bu etkileşimler, moleküllerin elektronik yapısı üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir ve bunların ihmal edilmesi bazı durumlarda daha az doğru sonuçlara yol açabilir.

Nicel doğruluk açısından, EHM genellikle yetersiz kalır. Mutlak enerji seviyeleri, bağ uzunlukları ve bağ açıları için tahminleri deneysel verilerden önemli ölçüde sapabilir ve bu da hassas hesaplamalar için kullanılabilirliğini sınırlayabilir.

2.4.4 Uzantılar ve Modern Önemi

Sınırlamalarına rağmen, Genişletilmiş Hückel Yöntemi (EHM) daha gelişmiş hesaplama yöntemlerinin geliştirilmesinin yolunu açmıştır. Bir örnek, özellikle konjuge sistemlerde

doğruluğu artırmak için elektron-elektron etkileşimlerini içeren Pariser-Parr-Pople (PPP) yöntemidir [65]. Bu yöntem, elektron korelasyonunu hesaba katarak EHM'nin bazı eksikliklerini ele alır ve elektron-elektron etkileşiminin önemli bir rol oynadığı sistemler için daha güvenilir tahminler sunar.

Ayrıca, AM1 ve PM6 gibi modern yarı-ampirik yöntemler EHM'nin temel ilkelerinden evrilmiştir. Bu yöntemler gelişmiş hassasiyet sağlar ve daha geniş bir molekül yelpazesine uygulanabilir, bu da onları orijinal EHM yaklaşımından daha çok yönlü hale getirir. Bu iyileştirmeler, EHM'de bulunan niceliksel ve elektron korelasyon sınırlamalarının bazılarının üstesinden gelmeye yardımcı olur.

EHM, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) ve ab initio yöntemleri gibi daha yoğun hesaplama gerektiren tekniklerle büyük ölçüde değiştirilmiş olsada basitliği ve verimliliği eğitim ortamlarında kullanılmaya devam etmesini sağlar [66]. EHM, özellikle hesaplama hızı ile moleküler davranışa ilişkin nitel içgörü arasında bir denge arayan araştırmacılar için moleküler orbital analizi için değerli bir başlangıç noktası olmaya devam etmektedir.

2.5 Born-Oppenheimer Yaklaşımı

Max Born ve J. Robert Oppenheimer tarafından 1927'de tanıtılan Born-Oppenheimer yaklaşımı (BOA), kuantum kimyası ve moleküler fizikte temel bir kavramdır. Çekirdek ve elektronların hareketlerini ayırarak moleküler sistemlerin karmaşık matematiksel işlemlerini basitleştirir. Bu yaklaşım, moleküler yapıların, kimyasal reaksiyonların ve spektroskopik özelliklerin daha yüksek hesaplama verimliliğiyle incelenmesini sağlayarak modern hesaplamalı kimyanın temellerini atmıştır [67].

Bir moleküler sistemin toplam Hamiltoniyeni, çekirdeklerin ve elektronların kinetik enerjilerini ve çekirdekler arasındaki, elektronlar arasındaki ve çekirdekler ile elektronlar arasındaki etkileşimlerden kaynaklanan potansiyel enerjileri temsil eden terimlerden oluşur. Matematiksel olarak şu şekilde ifade edilir:

$$H_{\text{toplam}} = T_{\text{nuc}} + T_{\text{elec}} + V_{\text{nuc-nuc}} + V_{\text{elec-elec}} + V_{\text{nuc-elec}} \quad (2.2)$$

Burada, T_{nuc} ve T_{elec} nükleer ve elektronik kinetik enerji operatörlerini temsil ederken, $V_{\text{nuc-nuc}}$, $V_{\text{elec-elec}}$ ve $V_{\text{nuc-elec}}$ potansiyel enerji terimlerini açıklar [68].

Born-Oppenheimer Yaklaşımı, çekirdekler ve elektronlar arasındaki önemli kütle farkından yararlanır ve bu da çekirdeklerin elektronlara kıyasla çok daha yavaş hareket etmesine yol açar. Elektronik hareketin nükleer hareketten ayrıştırılabileceğini varsayarak, toplam moleküler dalga fonksiyonu Ψ_{toplam} şu şekilde yaklaşık olarak ifade edilebilir:

$$\Psi_{\text{toplam}}(R,r) \approx \Psi_{\text{elek}}(r;R) \cdot \Psi_{\text{nük}}(R) \quad (2.3)$$

Burada, R ve r sırasıyla nükleer ve elektronik koordinatları ifade eder. Elektronik dalga fonksiyonu Ψ_{elec} çekirdeklerin sabit konumlarda hareketsiz olduğu ve enerjisinin çekirdeklerin kendi Schrödinger denklemine göre [69] hareket ettiği bir potansiyel enerji yüzeyi (PES) oluşturduğu varsayılarak hesaplanır.

Bu yaklaşım, denge geometrilerini ve bağ enerjilerini belirlemeye yardımcı olduğu moleküler yapı tahmini ve reaksiyon yollarının ve geçiş durumlarının PES kullanılarak incelendiği kimyasal reaksiyon analizi gibi uygulamalar için çok önemlidir. Ayrıca, BOA moleküllerin titreşimsel, dönme ve elektronik spektrumlarının yorumlanmasının temelini oluşturur. Hesaplama karmaşıklığını önemli ölçüde azaltarak, Hartree-Fock, yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) ve yapılandırma etkileşimi (CI) gibi gelişmiş kuantum kimyasal yöntemlerine olanak tanır [70].

Güçlü yönlerine rağmen, BOA'nın sınırlamaları vardır. Konik kesişimler veya kaçınılan geçişler gibi elektronik durumların neredeyse dejenere olduğu sistemlerde başarısız olabilir. Ek olarak, hafif çekirdeklere veya yüksek enerji koşullarına sahip sistemlerde, nükleer ve elektronik hareketler arasındaki bağlantı önemli hale gelebilir ve BOA'nın ötesinde düzeltmeler gerektirebilir. Elektron-nükleer kuplajın açık bir şekilde ele alınmasını içeren adiabatik olmayan etkiler de kapsamının dışında kalmaktadır.

Bu zorlukları ele almak için BOA'nın uzantıları geliştirilmiştir [71]. Adiabatik olmayan kuplajlar, eşleşmiş nükleer-elektronik hareket için düzeltmeleri içerirken, kuantum dinamikleri yaklaşımları hareketlerin ayrılabilirliğini varsaymadan tamamen kuantum mekaniksel işlemler sağlar. Yüzey atlama modelleri gibi hibrit yöntemler, karmaşık sistemleri daha iyi ele almak için kuantum ve klasik yaklaşımları birleştirir.

2.6 Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT)

Atomların, moleküllerin ve yoğun madde sistemlerinin elektronik yapısını araştırmak için fizik, kimya ve malzeme biliminde yaygın olarak kullanılan bir kuantum mekanik modelleme yöntemidir. 20. yüzyılın ortalarında tanıtılan DFT, karmaşık sistemleri kuantum düzeyinde incelemek için pratik ancak doğru bir çerçeve sağlayarak hesaplamalı bilimde devrim yaratmıştır [72]. Kavramsal basitlik ve hesaplamalı verimliliğin birleşimi, onu maddenin özelliklerini anlamak ve tahmin etmek için en güçlü araçlardan biri haline getirmiştir.

DFT'nin kökenleri, kuantum mekaniğinin ilk olarak elektronların ve çekirdeklerin davranışını tanımlamak için temel bir teori olarak ortaya çıktığı 1920'lere kadar uzanmaktadır. Bir kuantum sisteminin eksiksiz bir tanımını sağlayan Schrödinger denklemi, elektron sayısı ile birlikte karmaşıklığın üstel büyümesi nedeniyle birkaç parçacığa sahip sistemler için hesaplamalı olarak uygulanamaz olarak kısa sürede kabul edildi. 1964'te Pierre Hohenberg ve Walter Kohn, iki teorem kurarak DFT'nin temellerini atan çığır açıcı bir makale yayınladılar [73]. Hohenberg-Kohn Teoremi, çok elektronlu bir sistemin temel durum özelliklerinin, $3N$ değişkene (burada N elektron sayısıdır) bağlı çok gövdeli dalga fonksiyonu yerine, yalnızca üç uzaysal değişkenin bir fonksiyonu olan elektron yoğunluğu tarafından benzersiz bir şekilde belirlendiğini belirtir. İkinci teorem, temel durum enerjisinin elektron yoğunluğunun bir enerji fonksiyoneli en aza indirerek elde edilebileceğini gösterir. Bunun üzerine, 1965'te Kohn ve Lu Jeu Sham, DFT'yi bir dizi tek parçacık denklemi açısından yeniden formüle eden Kohn-Sham formalizmini tanıttı. Bu yaklaşım, karmaşık çok gövdeli problemi, etkileşime girmeyen elektronları içeren daha basit bir problemle değiştirdi ve bir değişim-korelasyon fonksiyoneli aracılığıyla elektron-elektron etkileşimlerinin etkilerini dahil etti [74].

DFT'nin merkezinde, uzayda belirli bir noktada bir elektron bulma olasılığını temsil eden elektron yoğunluğu kavramı vardır. Yüksek boyutlu bir nesne olan dalga fonksiyonunun aksine, elektron yoğunluğu üç boyutlu bir skaler alandır ve bu da onu hesaplama açısından ele almayı çok daha basit hale getirir. Kohn-Sham yaklaşımı, gerçek etkileşimli sistemle aynı elektron yoğunluğunu yeniden üreten bir dizi hayali etkileşimsiz elektron sunar. Sistemin enerjisi, birkaç bileşenin toplamı olarak ifade edilir: etkileşimsiz elektronların kinetik enerjisi, dış potansiyel enerji (örneğin, çekirdeklerden), klasik elektrostatik (Coulomb) enerji ve tüm kuantum mekanik etkileşimleri açıklayan değişim-korelasyon

enerjisi. DFT hesaplamalarının doğruluğu, değişim-korelasyon fonksiyonelinin seçimine bağlıdır [75]. Bu fonksiyonelin tam biçimi bilinmemekle birlikte, değişim-korelasyon enerjisinin yalnızca yerel yoğunluğa bağlı olduğunu varsayan Yerel Yoğunluk Yaklaşımı (LDA) ve daha iyi doğruluk için elektron yoğunluğunun gradyanını içeren Genelleştirilmiş Gradyan Yaklaşımı (GGA) gibi çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir. DFT'yi Hartree-Fock teorisinden kesin değişimin bir kısmıyla birleştiren hibrit fonksiyoneller, belirli sistemler için daha yüksek hassasiyet sunar.

DFT'nin malzeme bilimi, moleküler kimya, kataliz, biyolojik sistemler ve spektroskopide kapsamlı uygulamaları vardır. Malzeme biliminde, elektronik yapıları, mekanik özellikleri ve optik davranışları dahil olmak üzere malzemelerin özelliklerini incelemek için kullanılır [76]. Yarı iletkenlerin, süperiletkenlerin ve nanomalzemelerin tasarımında kritik bir rol oynar. Kataliz ve yüzey kimyasında DFT, reaksiyon mekanizmalarına ilişkin içgörüler sağlar ve moleküllerin yüzeylerle etkileşimini inceleyerek daha verimli katalizörler tasarlamaya yardımcı olur. Moleküler kimyada DFT, özellikle büyük organik ve inorganik moleküller için moleküler geometrilerin, titreşim spektrumlarının ve reaksiyon yollarının tahmin edilmesini sağlar. Biyolojik moleküllerin karmaşıklığına rağmen DFT, enzim mekanizmalarını, ilaç etkileşimlerini ve diğer biyokimyasal süreçleri incelemek için, genellikle moleküler mekanik yöntemlerle birlikte uygulanmıştır. Ek olarak, Zaman Bağımlı DFT (TDDFT) gibi DFT tabanlı yöntemler, elektronik emilim spektrumlarını simüle etmek için yaygın olarak kullanılır ve moleküllerin ve malzemelerin elektronik geçişlerine ilişkin içgörüler sağlar [77].

DFT'nin avantajları arasında hesaplama verimliliği, ölçeklenebilirlik ve temel durum özellikleri için doğruluk yer alır. Hartree-Fock veya Hartree-Fock sonrası yaklaşımlar gibi dalga fonksiyonu tabanlı yöntemlerle karşılaştırıldığında, DFT hesaplama maliyetlerini önemli ölçüde azaltır ve daha büyük sistemlerin incelenmesini sağlar [78]. Küçük moleküllerden karmaşık katılara ve yüzeylere kadar çok çeşitli sistemlere uygulanabilir ve temel durum enerjilerini, geometrilerini ve diğer özelliklerini güvenilir bir şekilde tahmin eder. Ancak, DFT'nin de zorlukları ve sınırlamaları vardır. Değişim-korelasyon fonksiyonelinin tam biçimi bilinmemektedir ve mevcut yaklaşımlar, güçlü korelasyon etkileri olanlar gibi belirli sistemlerde hatalara neden olabilir. Geleneksel DFT yöntemleri, dispersiyon etkileşimlerini doğru bir şekilde yakalamakta zorlanırken, dispersiyon düzeltmelerini içeren daha yeni fonksiyoneller bu sorunu ele alır. Standart DFT öncelikle bir

temel durum teorisi ve uyarılmış durum özelliklerini doğru bir şekilde tanımlamayabilir, ancak TDDFT gibi uzantılar bu sınırlamanın kısmen üstesinden gelir. DFT küçük ve orta ölçekli sistemler için hesaplama açısından verimli olsada maliyeti çok büyük veya karmaşık sistemler için hala engelleyici olabilir [79].

DFT'deki son gelişmeler arasında, daha iyi doğruluk için yoğunluğun daha yüksek mertebeden türevlerini içeren meta-GGA fonksiyonlarının geliştirilmesi ve daha doğru ve verimli değişim-korelasyon fonksiyonları oluşturmak için makine öğrenimi tekniklerinin entegrasyonu yer almaktadır. Elektron sayısı ile doğrusal olarak ölçeklenen doğrusal ölçeklemeli DFT algoritmaları, DFT'nin binlerce atom içeren sistemlere uygulanmasını sağlar [80]. DFT'yi moleküler dinamikler veya süreklilik modelleriyle birleştiren çok ölçekli modelleme, birden fazla uzunluk ve zaman ölçeğini kapsayan karmaşık fenomenlerin incelenmesine olanak tanır.

Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi, kuantum mekaniği ile gerçek dünya uygulamaları arasındaki boşluğu kapatarak modern bilimde vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. Zorluklar devam ederken, hesaplama yöntemlerindeki, değişim-korelasyon fonksiyonlarındaki ve donanım yeteneklerindeki devam eden gelişmeler DFT'nin kapsamını ve doğruluğunu genişletmeye devam etmektedir. Kimya, fizik ve malzeme bilimi üzerindeki derin etkisi, teorik ve hesaplamalı araştırmaların temel taşı olarak rolünü vurgular [81].

2.7 Hesaplamalı Kimyada Temel Kümeler

Hesaplamalı kimyada, temel kümeler moleküler sistemler için Schrödinger denklemini çözmek için temel araçlardır. Atomlardaki ve moleküllerdeki elektronların dalga fonksiyonlarını tanımlamak için kullanılan matematiksel gösterimlerdir. Temel kümeler, hesaplamaların kesinliğini ve hesaplama maliyetini tanımladıkları için kuantum kimyasal hesaplamaların merkezinde yer alır [82]. Bu metin, hesaplamalı kimyada kullanılan farklı temel küme türlerini, yani minimal temel kümeleri, bölünmüş değerlikli temel kümeleri, polarize temel kümeleri, dağınık fonksiyon temel kümeleri ve yüksek açısız momentum temel kümelerini ele almaktadır.

2.7.1 Minimal Temel Kümeler

Minimal temel kümeler en basit temel küme türüdür. Bir atomdaki her bir orbitali temsil etmek için gereken minimum sayıda fonksiyonu içerirler. Örneğin, bir hidrojen atomu

durumunda, minimal bir temel küme, 1s orbitalini tanımlamak için yalnızca bir fonksiyonu içerir. Benzer şekilde, daha ağır atomlar için, her bir çekirdek orbitali tek bir baz fonksiyonuyla temsil edilir. Minimal baz setleri, en az miktarda kaynak gerektirdikleri için hesaplama açısından verimlidir [83]. Ancak, basitlikleri doğruluk pahasına gelir, çünkü elektron korelasyonu ve polarizasyon etkilerinin inceliklerini yakalamada başarısız olurlar. STO-3G baz seti, her Slater tipi orbitalin üç Gauss fonksiyonunun bir kombinasyonu ile yaklaşık olarak hesaplandığı minimal baz setinin klasik bir örneğidir. Sınırlamalarına rağmen, minimal baz setleri genellikle ilk hesaplamalar için veya büyük sistemler için kaba tahminler sağlamak için kullanılır.

2.7.2 Bölünmüş Değerlik Baz Setleri

Bölünmüş değerlik baz setleri, kimyasal bağ ve reaktiflikte en çok yer alan değerlik elektronlarının daha esnek bir temsilini sunarak minimal baz setlerini geliştirir. Bölünmüş değerlik baz setlerinde, çekirdek orbitalleri tek bir fonksiyonla tanımlanırken, değerlik orbitalleri farklı boyutlarda birden fazla fonksiyona bölünür. Bu yaklaşım, dalga fonksiyonunun kimyasal ortama daha doğru bir şekilde uyum sağlamasını sağlayarak gelişmiş sonuçlara yol açar. Bölünmüş değerlik baz setlerine örnek olarak 3-21G ve 6-31G verilebilir [84]. Örneğin 3-21G baz setinde, çekirdek orbitallerini temsil etmek için üç Gauss fonksiyonu kullanılırken, değerlik orbitalleri iki parçaya ayrılır: biri iki Gauss fonksiyonuyla, diğeri tek bir Gauss fonksiyonuyla tanımlanır. Öte yandan 6-31G baz seti, çekirdek orbitalleri için altı Gauss fonksiyonu kullanarak ve değerlik orbitallerini sırasıyla üç ve bir Gauss fonksiyonuyla iki parçaya ayırarak daha da fazla esneklik sağlar.

2.7.3 Polarize Baz Setleri

Polarize baz setleri, orbitallerin kimyasal ortama tepki olarak bozulmasına izin veren daha yüksek açısız momentum fonksiyonları olan polarizasyon fonksiyonlarını dahil ederek ek esneklik sağlar. Örneğin, d tipi fonksiyonlar tipik olarak yalnızca s ve p orbitallerine sahip atomlara eklenebilir. Bu bozulma, dalga fonksiyonunun moleküler geometrileri, dipol momentlerini ve diğer özellikleri daha iyi temsil etmesini sağlar [85]. Polarizasyon fonksiyonları, hidrojen bağı veya geçiş durumları gibi önemli elektron yoğunluğu bozulmasına sahip sistemleri doğru bir şekilde modellemek için özellikle önemlidir. 6-31G(d) veya 6-31G** gibi temel kümeler polarizasyon fonksiyonlarını içerir. İlkinde, d tipi fonksiyonlar ağır atomlara eklenirken, ikincisi hem ağır atomlara hem de hidrojen

atomlarına polarizasyon fonksiyonları ekler. Polarize temel kümeler, aşırı yüksek hesaplama maliyeti olmadan kuantum kimyasal hesaplamaların doğruluğunu önemli ölçüde artırır.

2.7.4 Yaygın Fonksiyon Temel Kümeleri

Yaygın fonksiyonlar, anyonlar veya elektronların çekirdekten uzak olabileceği uyarılmış durumlar gibi düşük elektron yoğunluklu bölgelerdeki elektronları tanımlamak için temel kümelere eklenir. Bu fonksiyonlar genellikle elektron dağılımının kuyruklarını temsil etmelerine olanak tanıyan çok küçük üslere sahiptir. Yaygın fonksiyonlar, zayıf bağlı kompleksler veya yüksek polarize edilebilir moleküller gibi uzun menzilli elektron etkileşimlerinin önemli olduğu sistemleri doğru bir şekilde modellemek için gereklidir. Yaygın fonksiyonları içeren temel kümeler "+" işaretiyle gösterilir [86]. Örneğin, 6-31+G ağır atomlara difüz fonksiyonlar eklerken, 6-31++G bunları hem ağır atomlara hem de hidrojen atomlarına ekler. Difüz fonksiyonların dahil edilmesi, elektron afiniteleri, iyonlaşma potansiyelleri ve dipol momentleri gibi moleküler özelliklerin açıklamasını iyileştirir.

2.7.5 Yüksek Açısız Momentum Temel Kümeleri

Yüksek açısız momentum temel kümeleri, atomun temel durumunda tipik olarak gerekenden daha yüksek açısız momentuma sahip fonksiyonları içerir. Bu fonksiyonlar, geçiş metalleri, lantanitler ve aktinitler gibi önemli çok elektronlu etkileşimlere sahip karmaşık sistemleri modellemek için kullanılır. Ayrıca manyetik rezonans parametreleri veya spin-yörünge kuplaj etkileri gibi özelliklerin doğruluğunu da artırır. Yüksek açısız momentum fonksiyonlarına sahip temel kümeler, elektronik yapının ince ayrıntılarının çok önemli olduğu görece kuantum kimyasında vazgeçilmezdir. Örnekler arasında, Hartree-Fock sonrası hesaplamalar için tasarlanmış, korelasyon tutarlı temel kümeler (cc-pVXZ, burada X, artırma seviyesini ifade eder) gibi temel kümeler bulunur [87].

2.8 Moleküler Docking Hesaplamaları

Maestro Schrödinger, modern hesaplamalı kimya ve biyoenformatikte kullanılan çok yönlü ve güçlü bir yazılım paketidir. Moleküler modelleme, kuantum kimyası, moleküler dinamik simülasyonları ve ilaç tasarımında önemli bir rol oynar. Maestro, Schrödinger yazılım paketinin birincil arayüzü olarak hizmet eder ve kullanıcılara hem görsel hem de hesaplamalı analizler yapma olanağı sunar [88]. Yazılımın hesaplamalı temeli, moleküllerin fiziksel,

kimyasal ve biyolojik özellikleri hakkında kapsamlı bir anlayış sağlamak için moleküler mekaniği, kuantum kimyasını ve termodinamik ilkelerini birleştirir.

Maestro'daki hesaplamalı süreçler moleküler mekanik (MM), kuantum kimyası ve termodinamik ilkelere dayanmaktadır. Moleküler mekanik hesaplamaları, moleküler bağların, atomik etkileşimlerin ve molekül içi gerilimlerin esnekliğini modellemek için OPLS (Sıvı Simülasyonları için Optimize Edilmiş Potansiyeller) kuvvet alanını kullanır. Bu kuvvet alanı bağ uzunluklarını, bağ açılarını, burulmalarını ve Van der Waals'ı ve ayrıca elektrostatik etkileşimleri doğru bir şekilde temsil ederek moleküllerin kararlı konformasyonlarının ve enerji durumlarının belirlenmesini sağlar [89]. OPLS, özellikle büyük biyomolekülleri, proteinleri ve karmaşık organik yapıları modellemek için etkilidir.

Kuantum kimyası, Schrödinger yazılımının bir diğer temel taşıdır. Moleküler elektronik yapıları, moleküler orbitalleri ve bağlanma enerjilerini hesaplamak için Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) ve Hartree-Fock gibi gelişmiş yöntemleri destekler. HOMO (En Yüksek Dolu Moleküler Orbital) ve LUMO (En Düşük Dolu Olmayan Moleküler Orbital) enerjileri gibi temel parametreler, bir molekülün reaktivitesini, kimyasal kararlılığını ve etkileşim potansiyelini anlamak için önemlidir. HOMO-LUMO enerji boşluğu, bir molekülün elektronik yapısı ile kimyasal davranışı arasındaki ilişkinin kritik bir göstergesidir [90]. Schrödinger, bu enerji seviyelerini doğru bir şekilde hesaplamak için verimli ve güvenilir algoritmalar kullanır.

Moleküler modelleme ve dinamik simülasyonları da Schrödinger yazılımının öne çıkan özellikleridir. Moleküler dinamik simülasyonları aracılığıyla zamana bağlı moleküler hareketlerin ve konformasyonel değişikliklerin araştırılmasını sağlar. Bu simülasyonlar özellikle protein-ligand komplekslerinin kararlılığını, biyolojik membranlarla etkileşimleri ve makromoleküler sistemlerin davranışlarını incelemek için faydalıdır [91]. Moleküler dinamik modülleri mikro (pikosaniye) ve makro (saniye) zaman ölçeklerinde ayrıntılı analizler sağlar.

Maestro Schrödinger, ilaç tasarımı ve keşif süreçlerinde benzersiz bir konuma sahiptir. Küçük moleküllerin biyolojik hedeflerle nasıl etkileşime girdiğini modellemek için ligand yerleştirme için kullanılan Glide gibi modülleri içerir. Bu, bağlanma enerjilerini, aktif bölgelerle etkileşimleri ve bağlanma modlarını ayrıntılı olarak analiz etmeyi içerir.

Yerleştirme sonuçları, ilaç tasarımında ADME (Emilim, Dağıtım, Metabolizma ve Atılım) özelliklerini tahmin etmek için kritik öneme sahiptir [92]. Ayrıca, farmakofor modelleme modülleri biyolojik olarak aktif moleküllerin yapısal özelliklerini belirlemeye yardımcı olarak yeni bileşiklerin tasarımına rehberlik eder.

Yazılımın bir diğer önemli özelliği moleküler yüzey analizi ve elektrostatik potansiyel hesaplamalarıdır. Moleküler yüzey özelliklerinin görselleştirilmesi, moleküler etkileşimler ve biyolojik hedef uygunluğu hakkında değerli içgörüler sağlar. Bu analizler, moleküllerin hidrofobik bölgelerini, polar gruplarını ve hidrojen bağı yeteneklerini belirlemeye yardımcı olur.

Schrödinger ayrıca biyomoleküler sistemleri modellemede kapsamlı esneklik sunar. Protein yapılarını optimize etme, mutasyonların etkilerini araştırma ve protein-protein etkileşimlerini analiz etme gibi görevler, Schrödinger'in gelişmiş hesaplama modülleri kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bu hesaplamalar, ilaç keşif süreçleri sırasında hedef biyomoleküllerin dinamik davranışı hakkında temel içgörüler sağlar [93].

2.9 Moleküler Docking Hesaplamalarında Metod

Moleküler yerleştirme, küçük bir molekülün, genellikle bir ilaç adayının, bir protein veya nükleik asit gibi bir hedef biyomoleküle bağlanırken tercih edilen yönelimini tahmin etmek için kullanılan bir hesaplamalı yaklaşımdır. Maestro Schrödinger yazılımı, moleküler yerleştirme çalışmaları yürütmek için mevcut en gelişmiş platformlardan biridir. Moleküler etkileşimleri hazırlamak, simüle etmek ve analiz etmek için kapsamlı bir araç takımı sağlar ve son derece doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar sunar [94]. Maestro'daki yerleştirme metodolojisi, öncelikle bağlanma pozisyonlarını ve afinitelerini tahmin etmedeki hassasiyeti ve verimliliğiyle bilinen Glide algoritmasını kullanır.

İşlem, biyomoleküler hedefin ve ligandın hazırlanmasıyla başlar. Schrödinger'deki Protein Hazırlama Sihirbazı, reseptör yapısının optimize edilmesini sağlamada kritik bir rol oynar. Bu, eksik kalıntıların eklenmesini, protonasyon durumlarının düzeltilmesini, gereksiz su moleküllerinin çıkarılmasını ve hidrojen bağı ağlarının optimize edilmesini içerir. Ek olarak, ligand molekülleri, geometrilerini biyolojik olarak aktif formlarda olduklarından emin olmak için en aza indirirken olası tautomerik ve iyonizasyon durumlarını üreterek yapıları standartlaştıran LigPrep aracı kullanılarak işlenir. Bu hazırlık aşaması, bu aşamadaki

yanlılıklar simülasyon boyunca yayılarak güvenilir olmayan sonuçlara yol açabileceğinden çok önemlidir.

Reseptör ve ligand hazırlandıktan sonra, reseptörün bağlanma yerini tanımlamak için bir ızgara oluşturulur. Bu, Schrödinger'deki Reseptör Izgara Oluşturma modülü kullanılarak yapılır. Bağlanma yeri genellikle eş-kristalize ligand yapıları gibi deneysel verilere dayanarak belirlenir veya hesaplama teknikleri kullanılarak tahmin edilir [95]. Izgara, yerleştirme algoritması için arama alanını sınırlandırır ve hesaplama kaynaklarını reseptörün en alakalı bölgesine odaklamasına olanak tanır. Izgara oluşturma ayrıca, yerleştirme sürecini daha da iyileştirmek için hidrojen bağı gereksinimleri gibi belirli kısıtlamaların dahil edilmesine olanak tanır.

Gerçek yerleştirme simülasyonları, ligand ve reseptör arasındaki etkileşimi sistematik olarak değerlendiren Glide modülü kullanılarak gerçekleştirilir. Glide, ligand pozlarını oluşturmak ve sıralamak için hiyerarşik bir yaklaşım kullanır. Bağlanma bölgesindeki ligandın olası yönelimlerinin ve konformasyonlarının kapsamlı bir aramasıyla başlar. Her poz için, bir puanlama fonksiyonu van der Waals etkileşimleri, hidrojen bağı ve elektrostatikler dahil olmak üzere bir dizi faktörü göz önünde bulundurarak bağlanma afinitesini hesaplar. Glide, yerleştirme simülasyonları için üç hassasiyet seviyesi sunar [96].

2.9.1 Yüksek Verimli Sanal Tarama (HTVS)

Büyük bileşik kütüphanelerinin hızlı taranması için optimize edilmiş olan HTVS, hassasiyetten çok hız sunar.

2.9.2 Standart Hassasiyet (SP)

Hız ve doğruluğu dengeler, çoğu yerleştirme çalışması için uygundur.

2.9.3 Ekstra Hassasiyet (XP)

Ek puanlama terimlerini dahil ederek en ayrıntılı ve doğru sonuçları sağlar, ancak daha uzun hesaplama süreleri pahasına.

Esnek ligand yerleştirme, algoritmanın ligand molekülünün içsel esnekliğini hesaba katmasına olanak tanıyan Glide'in standart bir özelliğidir. Bazı durumlarda, reseptör esnek

olarak da modellenenebilir, ancak bu genellikle moleküler dinamikler gibi ek hesaplama teknikleri gerektirir.

Yerleştirme simülasyonları tamamlandıktan sonra, sonuçlar en iyi ligand-reseptör komplekslerini belirlemek için analiz edilir. Pozlar, bağlanma enerjisini değerlendiren tescilli bir puanlama işlevi olan GlideScore'larına göre sıralanır. En üst sıradaki pozlar, hidrojen bağları, π - π istiflemesi ve tuz köprüleri gibi kritik etkileşimlerin mevcut olduğundan ve ligandın bağlanma cebine iyi oturduğundan emin olmak için görsel olarak incelenir [97]. Maestro içindeki ek hesaplama araçları, bu pozları daha da iyileştirebilir veya daha gelişmiş enerji modelleriyle yeniden puanlama yoluyla yerleştirme sonuçlarını doğrulayabilir.

Maestro Schrödinger'deki moleküler yerleştirmenin ilaç keşfi, enzim-substrat etkileşim çalışmaları ve biyomoleküler mekanizmaların araştırılması dahil olmak üzere çeşitli uygulamaları vardır [98]. Yerleştirmenin moleküler dinamik simülasyonları, serbest enerji bozulması (FEP) ve kuantum mekanik/moleküler mekanik (QM/MM) yöntemleri gibi diğer hesaplama teknikleriyle bütünleştirilmesi, bağlanma fenomenlerinin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlar. Yazılımın bağlanma afinitelerini ve pozlarını yüksek doğrulukla tahmin etme yeteneği, onu yeni terapötik ajanların tasarlanması ve optimize edilmesinde değerli bir araç haline getiriyor.

3. SONUÇLAR

Yapılan bu tez çalışmadaki hesaplamalar için 4-hidroksit amoksifen türevi moleküllerin Gaussian paket programıyla yapılan hesaplamalarında, TÜBİTAK ULAKBİM, Yüksek Performans ve Grid Hesaplama Merkezi (TRUBA kaynakları) bulunan bilgisayarlar kullanılarak hesaplamaları yapılmıştır. Diğer taraftan moleküllerin moleküler yerleştirme yerleştirme hesaplamaları için Sivas Cumhuriyet üniversitesi CUBAP biri tarafından desteklenen RGD-020 nolu projesinden alınan Maestro Shrödinger programıyla hesaplamaları yapılmıştır.

Gaussian, ilaç tasarımı alanında yaygın olarak kullanılan çok yönlü bir hesaplamalı kimya yazılımıdır. Moleküler sistemleri modelleme ve kuantum kimyasal düzeyde özelliklerini tahmin etme yeteneği, araştırmacıların farmasötik bileşiklerin tasarımına ve geliştirilmesine yaklaşımını kökten değiştirmiştir.

Gaussian'ın ilaç tasarımındaki temel katkılarından biri, yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) hesaplamaları yapma yeteneğidir. Bu hesaplamalar, araştırmacıların en yüksek işgal edilmiş moleküler orbital (HOMO), en düşük işgal edilmemiş moleküler orbital (LUMO) ve bunlar arasındaki enerji boşluğu dahil olmak üzere moleküllerin elektronik yapısını keşfetmelerine olanak tanır. Bu parametreler, ilaç adaylarının reaktivitesini, kararlılığını ve potansiyel biyolojik aktivitesini belirlemede kritik öneme sahiptir.

Gaussian'ın yetenekleri, araştırmacıların moleküllerin en kararlı konformasyonlarını belirleyebildiği ve üç boyutlu yapılarını tahmin edebildiği moleküler optimizasyona kadar uzanır. Bu bilgi, bir ilaç molekülünün bir protein veya enzim gibi biyolojik hedefi ile nasıl etkileşime girebileceğini anlamak için önemlidir. Yazılım ayrıca moleküler titreşim frekanslarını hesaplayabilir ve bir bileşiğin kararlılığı ve kimyasal ortamı hakkında içgörüler sağlayabilir.

Gaussian'ın bir diğer kritik yönü de reaksiyon mekanizmalarını simüle etme yeteneğidir. Kimyasal reaksiyonların geçiş durumlarını ve enerji bariyerlerini modelleyerek araştırmacıların potansiyel bir ilacın vücutta nasıl metabolize edildiğini veya reaktif türlerle nasıl etkileşime girdiğini anlamalarını sağlar. Bu tür bilgiler ilaç adaylarının farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini optimize etmede paha biçilmezdir.

Gaussian, kuantum mekanik hesaplamalara ek olarak moleküler yerleştirme ve dinamik simülasyonlarıyla iyi bir şekilde bütünleşir. Araştırmacılar Gaussian'ı moleküler yapıları iyileştirmek için kullanabilir ve ardından optimize edilmiş moleküllerin hedef bölgelerine nasıl bağlandığını tahmin etmek için yerleştirme çalışmalarını kullanabilirler. Bu sinerji, öncü bileşiklerin tanımlanmasını kolaylaştırır ve ilaç keşif sürecini hızlandırır.

Gaussian ayrıca ADME (Emilim, Dağıtım, Metabolizma ve Atılım) özelliklerinin anlaşılmasına da katkıda bulunur. Polarite, çözünürlük ve iyonizasyon potansiyeli gibi moleküler özellikleri tahmin ederek bir bileşiğin farmakolojik davranışına ilişkin erken içgörüler sağlar ve araştırmacıların deneysel doğrulamadan önce olası sorunları belirlemesine yardımcı olur.

Ayrıca Gaussian, dipol momentleri, yük dağılımları ve elektrostatik potansiyeller gibi moleküllerin elektronik özelliklerini incelemede etkilidir. Bu özellikler, ilaç-reseptör etkileşimlerini anlamak ve gelişmiş etkinlik ve azaltılmış toksisite için moleküler yapıları optimize etmek için çok önemlidir.

Yazılımın küçük organik moleküllerden karmaşık biyomoleküllere kadar çok çeşitli moleküler sistemleri ele alma yeteneği, onu ilaç tasarımında güçlü bir araç haline getirir. Tahmini doğruluğu, yalnızca deneysel ilaç geliştirmenin zamanını ve maliyetini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda daha güvenli ve daha etkili ilaçlar yaratmanın verimliliğini de artırır. Gaussian'ın ilaç tasarımındaki rolü vazgeçilmezdir ve moleküler dünyaya eşsiz içgörüler sunar. İlaç keşfi iş akışına entegrasyonu, araştırmacıların ilaç adaylarını yüksek derecede hassasiyetle tasarlayıp optimize edebilmelerini sağlar ve nihayetinde tıp biliminin ve sağlık hizmetlerinin ilerlemesine katkıda bulunur.

Gaussian yazılımı, araştırmacılara moleküler ve elektronik özellikleri keşfetmek için gelişmiş araçlar sağlayarak hesaplamalı kimyada bir temel taşı haline gelmiştir. En Yüksek Dolu Moleküler Orbital (HOMO), En Düşük Dolu Olmayan Moleküler Orbital (LUMO), enerji boşluğu ve elektronegatiflik gibi kuantum mekanik özelliklerini hesaplama yeteneği, onu ilaç tasarımı, malzeme bilimi ve kimyasal reaktivlik çalışmalarında vazgeçilmez hale getirmiştir. Bu parametreler yalnızca moleküllerin içsel özelliklerine ilişkin içgörüler sunmakla kalmaz, aynı zamanda belirli uygulamalar için davranışlarını tahmin etmeye ve optimize etmeye de yardımcı olur.

HOMO, bir moleküldeki en yüksek enerjili elektronları içeren moleküler orbitali temsil eder. Kimyasal reaksiyonlara katılan elektronların "kaynağı" olarak düşünülebilir. Buna karşılık, LUMO, elektronları kabul edebilen en düşük enerjili moleküler orbitaldir ve elektron transferi için "lavabo" görevi görür. HOMO ve LUMO birlikte, moleküllerin dış etkenlerle kimyasal tepkime ve etkileşimini yönettikleri için genellikle sınır moleküler orbitalleri olarak anılırlar.

Gauss yazılımı, HOMO ve LUMO enerjilerini doğru bir şekilde hesaplamak için Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) ve Hartree-Fock (HF) yöntemleri gibi hesaplama tekniklerini kullanır. Bu hesaplamalar, elektron transfer süreçlerini anlamak, reaksiyon mekanizmalarını tahmin etmek ve moleküler etkileşimleri analiz etmek için önemlidir. Örneğin, ilaç tasarımında HOMO enerjisi, molekülün bir reseptör bölgesine elektron bağışlama potansiyeli hakkında fikir verirken, LUMO enerjisi elektronları kabul etme yeteneğini gösterir. Bu özellikler, biyolojik hedeflerle kararlı etkileşimler oluşturan ilaçlar tasarlamak için kritik öneme sahiptir.

HOMO ve LUMO enerjileri arasındaki fark olarak tanımlanan enerji açığı ($\Delta E = \text{LUMO} - \text{HOMO}$), moleküllerin kararlılığını ve reaktivitesini belirlemede önemli bir parametredir. Küçük bir enerji boşluğu genellikle daha yüksek kimyasal reaktivite ve daha düşük moleküler kararlılıkla ilişkilidir. Küçük enerji boşluklarına sahip moleküller genellikle elektronik geçişlere daha yatkındır ve bu da onları fotofizik, organik elektronik ve fotovoltaik uygulamaları için uygun hale getirir. Tersine, büyük bir enerji boşluğu kimyasal kararlılığı gösterir ve bu tür molekülleri daha az reaktif hale getirir ve kararlı malzemelerde veya uzun ömürlü ilaç formülasyonlarında kullanım için ideal hale getirir.

Gaussian, enerji boşluğunun hassas bir şekilde hesaplanmasını sağlayarak araştırmacıların moleküler özellikleri belirli gereksinimleri karşılayacak şekilde uyarlamasına yardımcı olur. İlaç tasarımı bağlamında, optimize edilmiş enerji boşluklarına sahip moleküllerin kontrollü reaktivite sergileme olasılığı daha yüksektir ve bu da hedef proteinlerle daha iyi etkileşim sağlarken hedef dışı etkileri en aza indirir. Malzeme biliminde, enerji boşluğu hesaplamaları yarı iletkenler, ışık yayan diyotlar (LED'ler) ve diğer elektronik cihazlar tasarlamak için kritik öneme sahiptir.

Elektronegatiflik, bir atomun veya molekülün bir kimyasal bağdaki elektronları çekme eğiliminin bir ölçüsüdür. Gaussian yazılımı, genellikle Koopmans teoreminden türetilen ilişkilerden yararlanarak kuantum mekaniksel yaklaşımlar kullanılarak elektronegatifliğin hesaplanmasına olanak tanır. Bu teoreme göre, elektronegatiflik (χ), HOMO ve LUMO enerjilerinin ortalaması olarak yaklaşık olarak hesaplanabilir:

$$\chi = -\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(r)} = \frac{1}{2}(I + A) \cong \frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (3.1)$$

$$\eta = -\left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{v(r)} = \frac{1}{2}(I - A) \cong -\frac{1}{2}(E_{HOMO} - E_{LUMO}) \quad (3.2)$$

$$\sigma = 1/\eta \quad \omega = \chi^2/2\eta \quad \varepsilon = 1/\omega \quad (3.3)$$

Yukarıdaki eşitlikler kullanılarak moleküllerin birçok parametresi hesaplanmıştır. Hesaplanan bu parametreler kullanılarak aşağıda verilen tablo 3.1’de 4-hidroksit amoksifen türevi moleküllerin hesaplanan kuantum kimyasal parametreleri verilmiştir. Sonrasında 4-hidroksit amoksifen türevi moleküllerin optimize yapıları, HOMO, LUMO ve ESP gösterileri şekil 3.1’de verilmiştir.

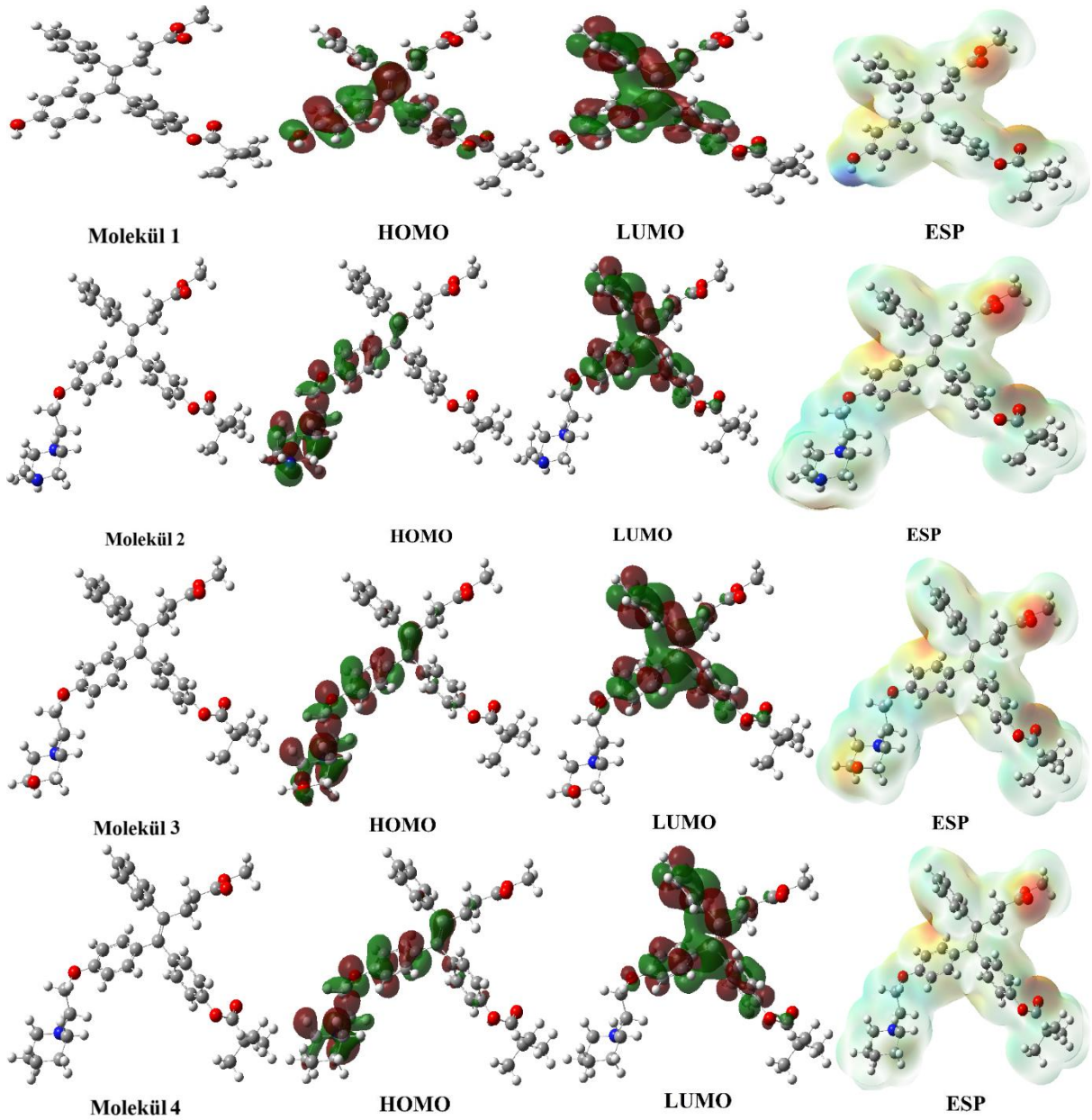
Tablo 3.1: Moleküllerin hesaplanan kuantum kimyasal parametreleri.

	E _{HOMO}	E _{LUMO}	I	A	ΔE	η	μ	γ	PA	ω	ε	dipol	Energy
HF/6-31g LEVEL													
1	-5.8244	-0.991	5,8244	0,9919	4,8325	2,4163	0,4139	3,4081	-3,408	2,4036	0,4160	1,939	-40788,4088
2	-5.4665	-0.969	5,4665	0,9695	4,4970	2,2485	0,4447	3,2180	-3,218	2,3028	0,4342	1,995	-51250,5538
3	-5.6733	-0.991	5,6733	0,9916	4,6818	2,3409	0,4272	3,3325	-3,332	2,3720	0,4216	1,229	-50722,5222
4	-5.5710	-0.952	5,5710	0,9521	4,6189	2,3094	0,4330	3,2616	-3,261	2,3031	0,4342	2,726	-49745,2503
5	-5.6712	-0.949	5,6712	0,9497	4,7215	2,3607	0,4236	3,3104	-3,310	2,3211	0,4308	2,833	-48676,0526
6	-5.7044	-0.947	5,7044	0,9472	4,7571	2,3786	0,4204	3,3258	-3,325	2,3251	0,4301	2,907	-46536,8845
7	-5.5452	-0.952	5,5452	0,9524	4,5928	2,2964	0,4355	3,2488	-3,248	2,2981	0,4351	2,217	-48675,9799
8	-5.5324	-0.959	5,5324	0,9595	4,5729	2,2865	0,4374	3,2459	-3,245	2,3040	0,4340	2,519	-48675,9553
9	-5.6769	-0.937	5,6769	0,9377	4,7392	2,3696	0,4220	3,3073	-3,307	2,3080	0,4333	2,668	-50814,2150
10	-5.6848	-0.960	5,6848	0,9608	4,7239	2,3620	0,4234	3,3228	-3,322	2,3373	0,4279	2,505	-49745,1396
11	-5.7191	-0.967	5,7191	0,9679	4,7511	2,3756	0,4210	3,3435	-3,343	2,3529	0,4250	1,876	-49745,3237
12	-5.5593	-1.282	5,5593	1,2822	4,2771	2,1386	0,4676	3,4208	-3,420	2,7359	0,3655	3,355	-48675,1970
13	-5.7106	-0.958	5,7106	0,9589	4,7517	2,3758	0,4209	3,3348	-3,334	2,3404	0,4273	2,828	-48675,3655
14	-5.4967	-1.174	5,4967	1,1742	4,3226	2,1613	0,4627	3,3355	-3,335	2,5738	0,3885	1,695	-30343,2410
15	-5.3536	-1.150	5,3536	1,1505	4,2031	2,1016	0,4758	3,2521	-3,252	2,5162	0,3974	1,033	-40805,3722
16	-5.4271	-1.170	5,4271	1,1709	4,2562	2,1281	0,4699	3,2990	-3,299	2,5571	0,3911	1,073	-40277,3472
17	-5.3585	-1.130	5,3585	1,1306	4,2279	2,1139	0,4731	3,2446	-3,244	2,4900	0,4016	1,704	-39300,0714
18	-5.3947	-1.116	5,3947	1,1165	4,2782	2,1391	0,4675	3,2556	-3,255	2,4774	0,4036	2,031	-38230,8844
19	-5.4080	-1.127	5,4080	1,1279	4,2801	2,1401	0,4673	3,2680	-3,268	2,4952	0,4008	1,782	-36091,7041
20	-5.3642	-1.139	5,3642	1,1393	4,2249	2,1124	0,4734	3,2518	-3,251	2,5028	0,3995	1,001	-38230,7939
21	-5.3566	-1.139	5,3566	1,1391	4,2175	2,1088	0,4742	3,2478	-3,247	2,5011	0,3998	1,478	-38230,7834
22	-5.4254	-1.144	5,4254	1,1442	4,2812	2,1406	0,4672	3,2848	-3,284	2,5204	0,3968	0,869	-39300,1570
23	-3.0959	-1.182	3,0959	1,1829	1,9130	0,9565	1,0455	2,1394	-2,139	2,3926	0,4180	1,268	-40287,5423
24	-3.3457	-1.082	3,3457	1,0822	2,2635	1,1317	0,8836	2,2139	-2,213	2,1655	0,4618	2,557	-40287,4347
25	-5.4331	-1.114	5,4331	1,1140	4,3190	2,1595	0,4631	3,2736	-3,273	2,4812	0,4030	1,886	-38230,0242
26	-5.3816	-1.105	5,3816	1,1053	4,2763	2,1382	0,4677	3,2435	-3,243	2,4601	0,4065	2,644	-37161,0538
27	-5.8211	-1.124	5,8211	1,1244	4,6967	2,3484	0,4258	3,4727	-3,472	2,5677	0,3894	2,642	-102414,3111
28	-5.8089	-1.114	5,8089	1,1143	4,6945	2,3473	0,4260	3,4616	-3,461	2,5524	0,3918	3,900	-107094,0511
29	-5.5931	-1.105	5,5931	1,1056	4,4875	2,2437	0,4457	3,3493	-3,349	2,4999	0,4000	3,048	-109233,0811
30	-5.7974	-1.119	5,7974	1,1198	4,6777	2,3388	0,4276	3,4586	-3,458	2,5572	0,3910	3,069	-110302,3711
31	-5.7936	-1.117	5,7936	1,1176	4,6760	2,3380	0,4277	3,4556	-3,455	2,5537	0,3916	2,074	-109232,4841
32	-5.8211	-1.124	5,8211	1,1244	4,6967	2,3484	0,4258	3,4727	-3,472	2,5677	0,3894	2,643	-102414,3111
33	-5.7950	-1.111	5,7950	1,1110	4,6839	2,3420	0,4270	3,4530	-3,453	2,5456	0,3928	2,873	-103483,6431
34	-5.7904	-1.111	5,7904	1,1110	4,6793	2,3397	0,4274	3,4507	-3,450	2,5447	0,3930	2,945	-104552,8081
35	-5.7547	-1.094	5,7547	1,0945	4,6603	2,3301	0,4292	3,4246	-3,424	2,5165	0,3974	2,877	-104552,8841
36	-6.0393	-1.139	6,0393	1,1391	4,9003	2,4501	0,4081	3,5892	-3,589	2,6289	0,3804	2,943	-105622,0031
37	-6.5721	-3.221	6,5721	3,2210	3,3511	1,6756	0,5968	4,8966	-4,896	7,1548	0,1398	5,509	-104043,1331
38	-6.4032	-3.172	6,4032	3,1721	3,2311	1,6156	0,6190	4,7876	-4,787	7,0939	0,1410	3,763	-113850,3131
39	-6.3403	-3.370	6,3403	3,3707	2,9696	1,4848	0,6735	4,8555	-4,855	7,9391	0,1260	3,433	-171308,8161
40	-5.9563	-1.176	5,9563	1,1769	4,7794	2,3897	0,4185	3,5666	-3,566	2,6616	0,3757	3,631	-103389,8551
41	-5.8184	-1.119	5,8184	1,1192	4,6992	2,3496	0,4256	3,4688	-3,468	2,5606	0,3905	3,760	-104458,8961
42	-6.4459	-2.335	6,4459	2,3350	4,1109	2,0554	0,4865	4,3905	-4,390	4,6891	0,2133	4,371	-106909,3741
43	-5.8051	-1.080	5,8051	1,0806	4,7245	2,3622	0,4233	3,4428	-3,442	2,5088	0,3986	3,870	-102849,8731
44	-6.4086	-1.433	6,4086	1,4335	4,9751	2,4875	0,4020	3,9211	-3,921	3,0903	0,3236	3,840	-110517,2931
45	-6.5087	-2.596	6,5087	2,5963	3,9125	1,9562	0,5112	4,5525	-4,552	5,2972	0,1888	4,976	-112561,7121
46	-5.9395	-1.192	5,9395	1,1927	4,7468	2,3734	0,4213	3,5661	-3,566	2,6791	0,3733	2,126	-107630,9221
47	-6.0026	-1.234	6,0026	1,2340	4,7686	2,3843	0,4194	3,6183	-3,618	2,7455	0,3642	3,232	-110331,6471
48	-6.0578	-1.277	6,0578	1,2773	4,7805	2,3903	0,4184	3,6676	-3,667	2,8137	0,3554	3,592	-120137,5211
49	-6.1008	-1.304	6,1008	1,3045	4,7963	2,3982	0,4170	3,7027	-3,702	2,8584	0,3498	3,762	-177595,7511
50	-5.8570	-1.156	5,8570	1,1565	4,7005	2,3503	0,4255	3,5068	-3,506	2,6162	0,3822	2,108	-108700,2681
51	-6.3093	-1.375	6,3093	1,3758	4,9335	2,4667	0,4054	3,8426	-3,842	2,9929	0,3341	5,265	-116802,9311
52	-5.6777	-1.440	5,6777	1,4403	4,2374	2,1187	0,4720	3,5590	-3,559	2,9892	0,3345	2,908	-110746,6151
53	-6.1923	-1.326	6,1923	1,3268	4,8654	2,4327	0,4111	3,7596	-3,759	2,9050	0,3442	4,480	-118849,6151
54	-5.8665	-1.145	5,8665	1,1451	4,7215	2,3607	0,4236	3,5058	-3,505	2,6031	0,3842	3,241	-109677,8401
55	-6.4668	-2.671	6,4668	2,6714	3,7955	1,8977	0,5269	4,5691	-4,569	5,5004	0,1818	7,440	-113196,0661
56	-5.7939	-1.089	5,7939	1,0896	4,7043	2,3522	0,4251	3,4417	-3,441	2,5180	0,3971	3,789	-109137,0151
57	-5.2899	-3.319	5,2899	3,3198	1,9701	0,9851	1,0152	4,3049	-4,304	9,4065	0,1063	4,599	-109075,0811
58	-5.8304	-1.085	5,8304	1,0852	4,7452	2,3726	0,4215	3,4578	-3,457	2,5197	0,3969	4,231	-107603,2811
59	-6.0301	-1.186	6,0301	1,1864	4,8437	2,4218	0,4129	3,6083	-3,608	2,6879	0,3720	4,077	-108067,8171
60	-6.1389	-1.298	6,1389	1,2983	4,8407	2,4203	0,4132	3,7186	-3,718	2,8566	0,3501	3,241	-108067,5391
61	-6.4016	-1.361	6,4016	1,3614	5,0402	2,5201	0,3968	3,8815	-3,881	2,9892	0,3345	4,475	-108067,6481
62	-6.2037	-1.718	6,2037	1,7181	4,4856	2,2428	0,4459	3,9609	-3,960	3,4976	0,2859	2,885	-108504,3541
63	-6.0211	-1.190	6,0211	1,1900	4,8311	2,4156	0,4140	3,6055	-3,605	2,6909	0,3716	3,878	-116359,7701
64	-5.9430	-1.190	5,9430	1,1905	4,7525	2,3763	0,4208	3,5668	-3,566	2,6769	0,3736	2,099	-116359,8401
65	-5.9008	-1.182	5,9008	1,1821	4,7188	2,3594	0,4238	3,5415	-3,541	2,6579	0,3762	3,474	-107030,4681
66	-6.0165	-1.190	6,0165	1,1900	4,8265	2,4133	0,4144	3,6032	-3,603	2,6900	0,3718	3,927	-107571,0081
67	-5.9653	-1.191	5,9653	1,1916	4,7737	2,3869	0,4190	3,5785	-3,578	2,6825	0,3728	2,121	-107570,8571
68	-5.9740	-1.175	5,9740	1,1750	4,7990	2,3995	0,4168	3,5745	-3,574	2,6624	0,3756	3,896	-108640,3301

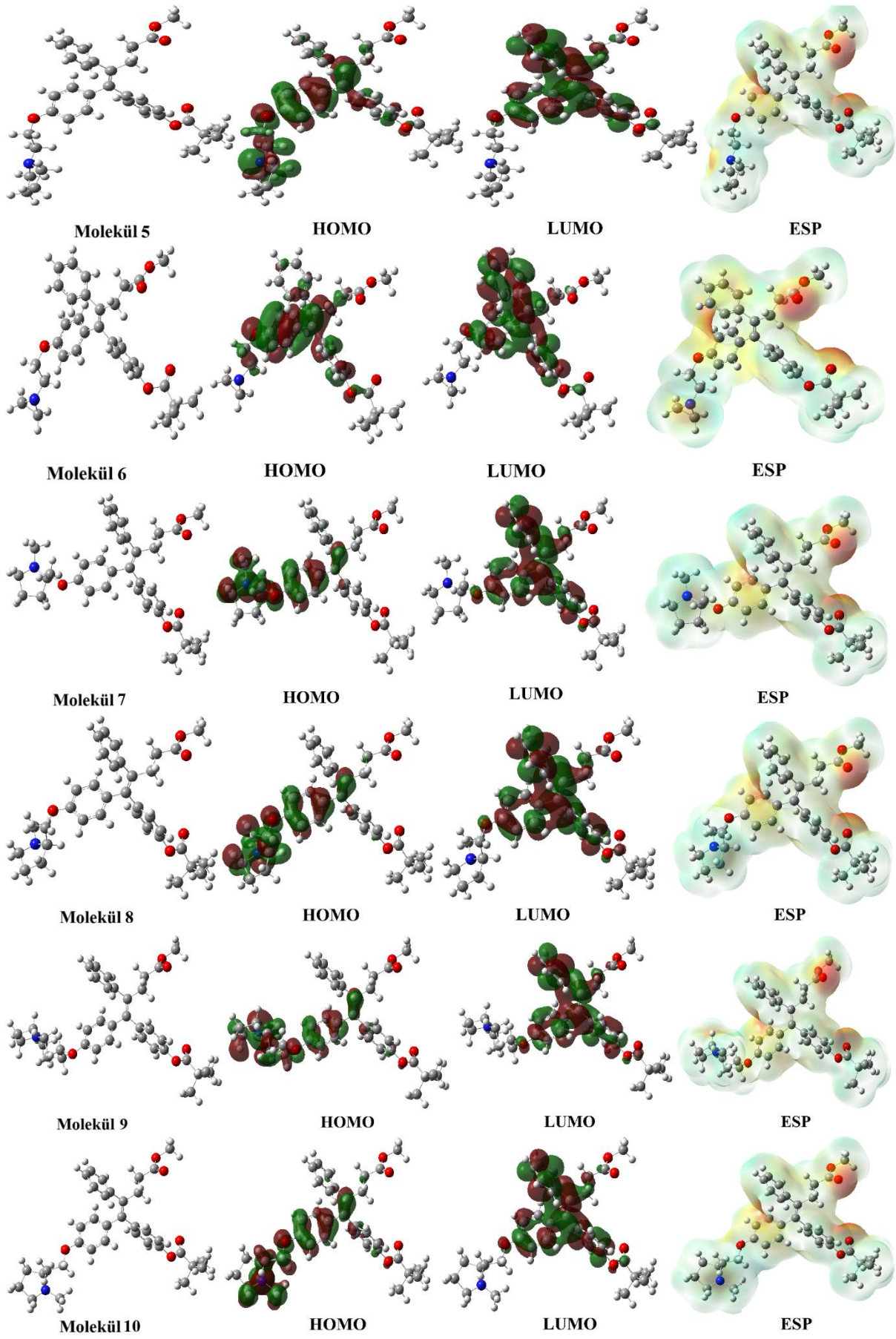
Tablo 3.1 (devam)

69	-6,0075	-1,358	6,0075	1,3584	4,6491	2,3246	0,4302	3,6830	-3,683	2,9176	0,3427	3,532	-177535,698
70	-5,9231	-1,170	5,9231	1,1709	4,7522	2,3761	0,4209	3,5470	-3,547	2,6475	0,3777	4,398	-108640,444
71	-6,2211	-1,330	6,2211	1,3309	4,8902	2,4451	0,4090	3,7760	-3,776	2,9157	0,3430	3,362	-108006,991
72	-6,1460	-1,356	6,1460	1,3565	4,7895	2,3948	0,4176	3,7513	-3,751	2,9381	0,3404	3,953	-108007,926
73	-6,1871	-1,289	6,1871	1,2898	4,8973	2,4486	0,4084	3,7385	-3,738	2,8539	0,3504	2,147	-116796,777
74	-5,6200	-1,365	5,6200	1,3652	4,2548	2,1274	0,4701	3,4926	-3,492	2,8670	0,3488	2,158	-99329,9620
75	-5,6080	-1,356	5,6080	1,3562	4,2518	2,1259	0,4704	3,4821	-3,482	2,8518	0,3507	3,071	-104009,708
76	-5,4891	-1,348	5,4891	1,3489	4,1402	2,0701	0,4831	3,4190	-3,419	2,8234	0,3542	2,233	-106148,736
77	-5,5746	-1,343	5,5746	1,3434	4,2311	2,1156	0,4727	3,4590	-3,459	2,8278	0,3536	3,082	-107218,025
78	-5,6426	-1,374	5,6426	1,3747	4,2679	2,1339	0,4686	3,5087	-3,508	2,8845	0,3467	2,970	-105078,835
79	-5,6200	-1,364	5,6200	1,3649	4,2551	2,1275	0,4700	3,4925	-3,492	2,8665	0,3489	2,158	-99329,9620
80	-5,5955	-1,350	5,5955	1,3508	4,2447	2,1224	0,4712	3,4732	-3,473	2,8418	0,3519	2,205	-100399,294
81	-5,5871	-1,346	5,5871	1,3467	4,2404	2,1202	0,4717	3,4669	-3,466	2,8345	0,3528	2,246	-101468,468
82	-5,5648	-1,337	5,5648	1,3375	4,2273	2,1137	0,4731	3,4511	-3,451	2,8174	0,3549	2,636	-101468,543
83	-5,7803	-1,394	5,7803	1,3949	4,3854	2,1927	0,4561	3,5876	-3,587	2,9349	0,3407	0,779	-102537,650
84	-6,3319	-3,249	6,3319	3,2496	3,0823	1,5411	0,6489	4,7907	-4,790	7,4462	0,1343	6,896	-100958,799
85	-6,1501	-3,182	6,1501	3,1827	2,9674	1,4837	0,6740	4,6664	-4,666	7,3381	0,1363	4,655	-110765,975
86	-6,0872	-3,364	6,0872	3,3642	2,7231	1,3615	0,7345	4,7257	-4,725	8,2012	0,1219	4,181	-168224,478
87	-5,7332	-1,426	5,7332	1,4264	4,3068	2,1534	0,4644	3,5798	-3,579	2,9756	0,3361	3,339	-100305,508
88	-5,6208	-1,363	5,6208	1,3633	4,2575	2,1288	0,4698	3,4921	-3,492	2,8642	0,3491	2,278	-101374,549
89	-6,1866	-2,310	6,1866	2,3105	3,8760	1,9380	0,5160	4,2485	-4,248	4,6569	0,2147	5,287	-103825,041
90	-5,7917	-1,473	5,7917	1,4735	4,3182	2,1591	0,4632	3,6326	-3,632	3,0559	0,3272	3,042	-99765,3516
91	-6,2140	-1,807	6,2140	1,8074	4,4066	2,2033	0,4539	4,0107	-4,010	3,6504	0,2739	4,758	-105386,232
92	-6,2579	-2,649	6,2579	2,6490	3,6088	1,8044	0,5542	4,4535	-4,453	5,4958	0,1820	5,910	-109477,370
93	-5,7367	-1,440	5,7367	1,4409	4,2959	2,1479	0,4656	3,5888	-3,588	2,9981	0,3335	1,670	-104546,579
94	-5,8780	-1,695	5,8780	1,6958	4,1822	2,0911	0,4782	3,7869	-3,786	3,4290	0,2916	2,810	-106209,173
95	-5,2785	-1,329	5,2785	1,3293	3,9492	1,9746	0,5064	3,3039	-3,303	2,7640	0,3618	2,915	-116011,830
96	-5,2388	-1,330	5,2388	1,3306	3,9081	1,9541	0,5118	3,2847	-3,284	2,7607	0,3622	3,072	-173470,228
97	-5,6671	-1,398	5,6671	1,3989	4,2681	2,1341	0,4686	3,5330	-3,533	2,9245	0,3419	1,559	-105615,916
98	-6,0456	-1,621	6,0456	1,6210	4,4246	2,2123	0,4520	3,8333	-3,833	3,3210	0,3011	5,792	-113718,595
99	-5,6287	-1,365	5,6287	1,3652	4,2635	2,1318	0,4691	3,4970	-3,497	2,8682	0,3486	3,181	-107662,281
100	-5,9490	-1,571	5,9490	1,5712	4,3778	2,1889	0,4569	3,7601	-3,760	3,2296	0,3096	5,016	-115765,272
101	-5,6581	-1,384	5,6581	1,3840	4,2741	2,1371	0,4679	3,5210	-3,521	2,9007	0,3447	3,142	-106593,487
102	-6,2037	-2,653	6,2037	2,6531	3,5506	1,7753	0,5633	4,4284	-4,428	5,5233	0,1811	8,507	-110111,732
103	-5,5865	-1,326	5,5865	1,3260	4,2605	2,1303	0,4694	3,4563	-3,456	2,8039	0,3567	2,995	-106052,661
104	-5,2592	-3,249	5,2592	3,2493	2,0098	1,0049	0,9951	4,2543	-4,254	9,0050	0,1110	5,456	-105990,809
105	-5,7155	-1,423	5,7155	1,4232	4,2924	2,1462	0,4659	3,5693	-3,569	2,9681	0,3369	3,612	-110804,456
106	-5,7871	-1,416	5,7871	1,4166	4,3705	2,1852	0,4576	3,6019	-3,601	2,9684	0,3369	2,085	-104983,467
107	-5,9123	-1,560	5,9123	1,5600	4,3522	2,1761	0,4595	3,7362	-3,736	3,2073	0,3118	3,478	-104983,190
108	-6,0886	-1,624	6,0886	1,6245	4,4641	2,2320	0,4480	3,8566	-3,856	3,3317	0,3001	5,104	-104983,313
109	-5,9346	-1,714	5,9346	1,7146	4,2200	2,1100	0,4739	3,8246	-3,824	3,4663	0,2885	2,568	-105420,000
110	-5,7833	-1,440	5,7833	1,4409	4,3424	2,1712	0,4606	3,6121	-3,612	3,0045	0,3328	2,386	-113275,421
111	-5,7305	-1,431	5,7305	1,4313	4,2992	2,1496	0,4652	3,5809	-3,580	2,9827	0,3353	1,653	-113275,494
112	-5,7675	-1,429	5,7675	1,4297	4,3378	2,1689	0,4611	3,5986	-3,598	2,9854	0,3350	3,708	-103946,122
113	-5,7901	-1,439	5,7901	1,4398	4,3503	2,1752	0,4597	3,6149	-3,614	3,0038	0,3329	2,369	-104486,658
114	-5,7498	-1,434	5,7498	1,4341	4,3158	2,1579	0,4634	3,5919	-3,591	2,9895	0,3345	1,717	-104486,511
115	-5,7612	-1,421	5,7612	1,4215	4,3397	2,1699	0,4609	3,5914	-3,591	2,9721	0,3365	2,037	-105555,990
116	-5,9261	-1,622	5,9261	1,6229	4,3032	2,1516	0,4648	3,7745	-3,774	3,3108	0,3020	3,816	-174451,348
117	-5,7468	-1,421	5,7468	1,4218	4,3250	2,1625	0,4624	3,5843	-3,584	2,9705	0,3366	2,893	-105556,096
118	-5,8135	-1,471	5,8135	1,4713	4,3422	2,1711	0,4606	3,6424	-3,642	3,0554	0,3273	2,902	-104922,699
119	-5,9667	-1,609	5,9667	1,6098	4,3568	2,1784	0,4590	3,7883	-3,788	3,2939	0,3036	3,973	-104923,584
120	-5,7172	-1,429	5,7172	1,4297	4,2875	2,1437	0,4665	3,5734	-3,573	2,9783	0,3358	2,515	-113712,454

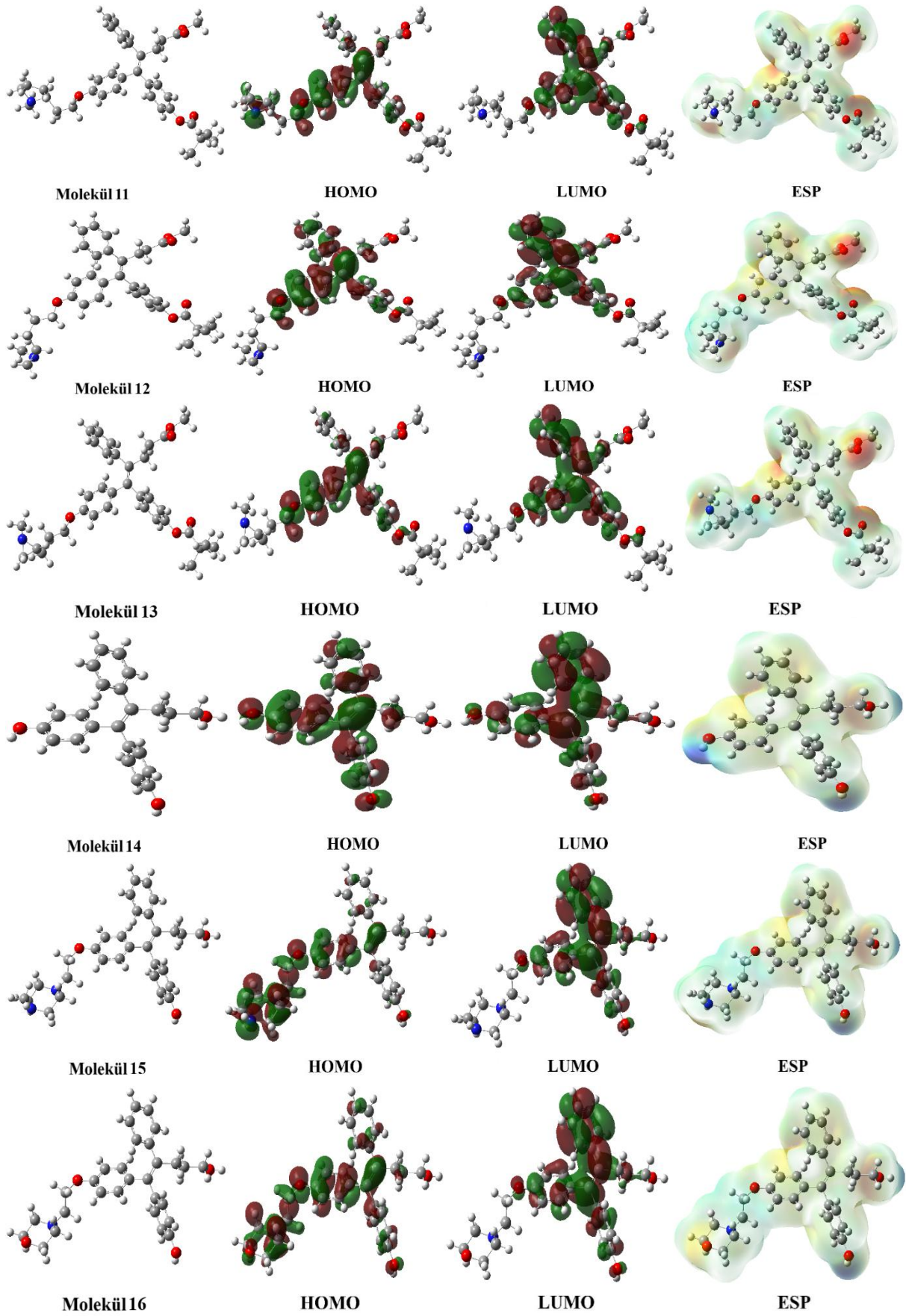
Yapılan hesaplamalar sonucunda 4-hidroksit amoksifen türevi moleküllerin birçok parametresi verilmiştir. Bu parametreler arasında en önemli parametrelerden biri olan HOMO parametresinin sayısal değerine göre molekül 23'ün -3.0959 ile en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Diğer taraftan, moleküllerin LUMO parametresinin sayısal değerine göre molekül 39'ün -3.3707 ile en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bir diğer parametre olan ΔE gap değeridir, molekül 23'ün 1.9130 ile en yüksek aktiviteye sahip olan molekül olduğu görülmüştür. Son olarak moleküllerin elektronegatiflik değerine göre, molekül 37'nin -4.8966 ile en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.



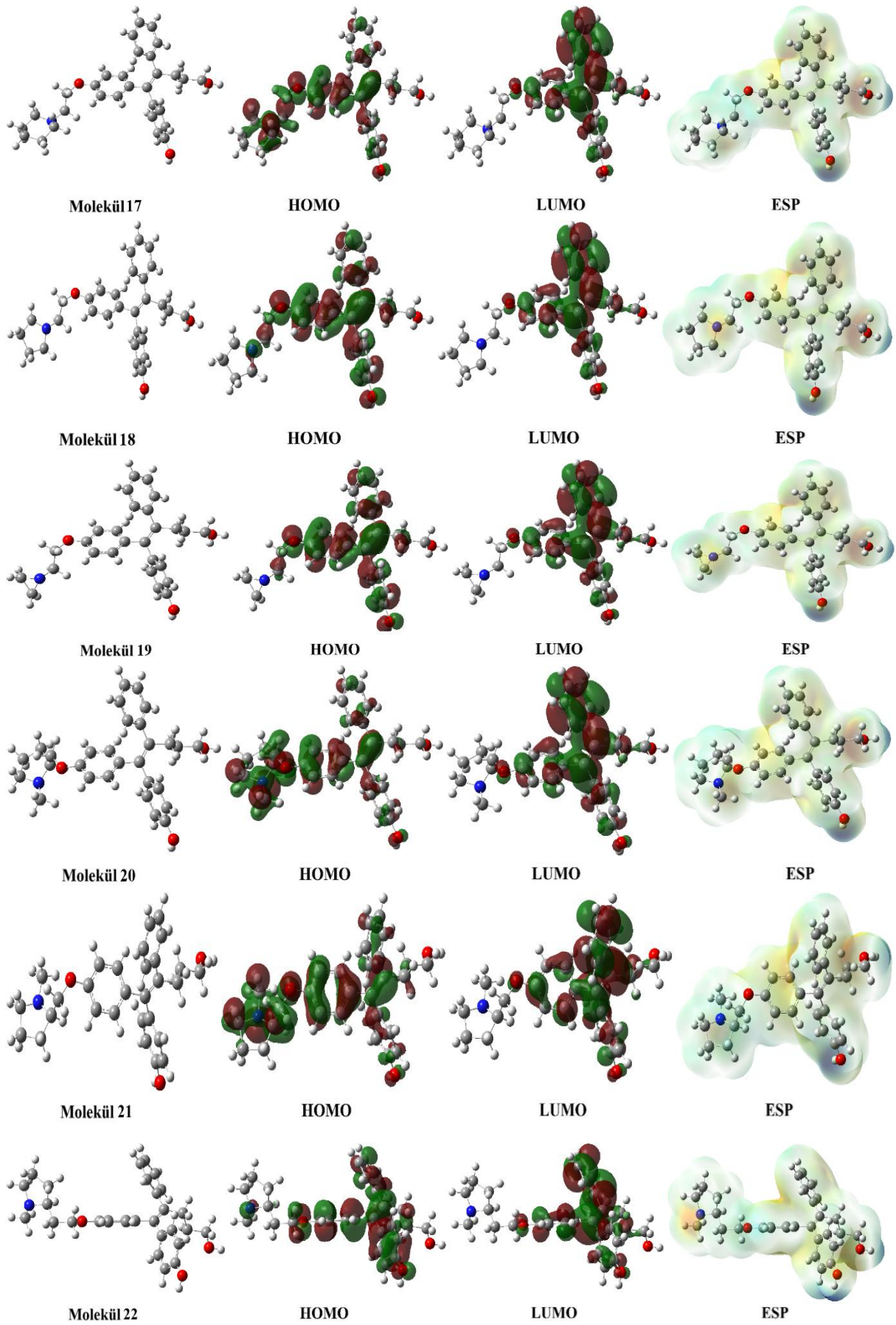
Şekil 3.1: Moleküllerin optimize yapıları, HOMO, LUMO, ve ESP gösterimleri.



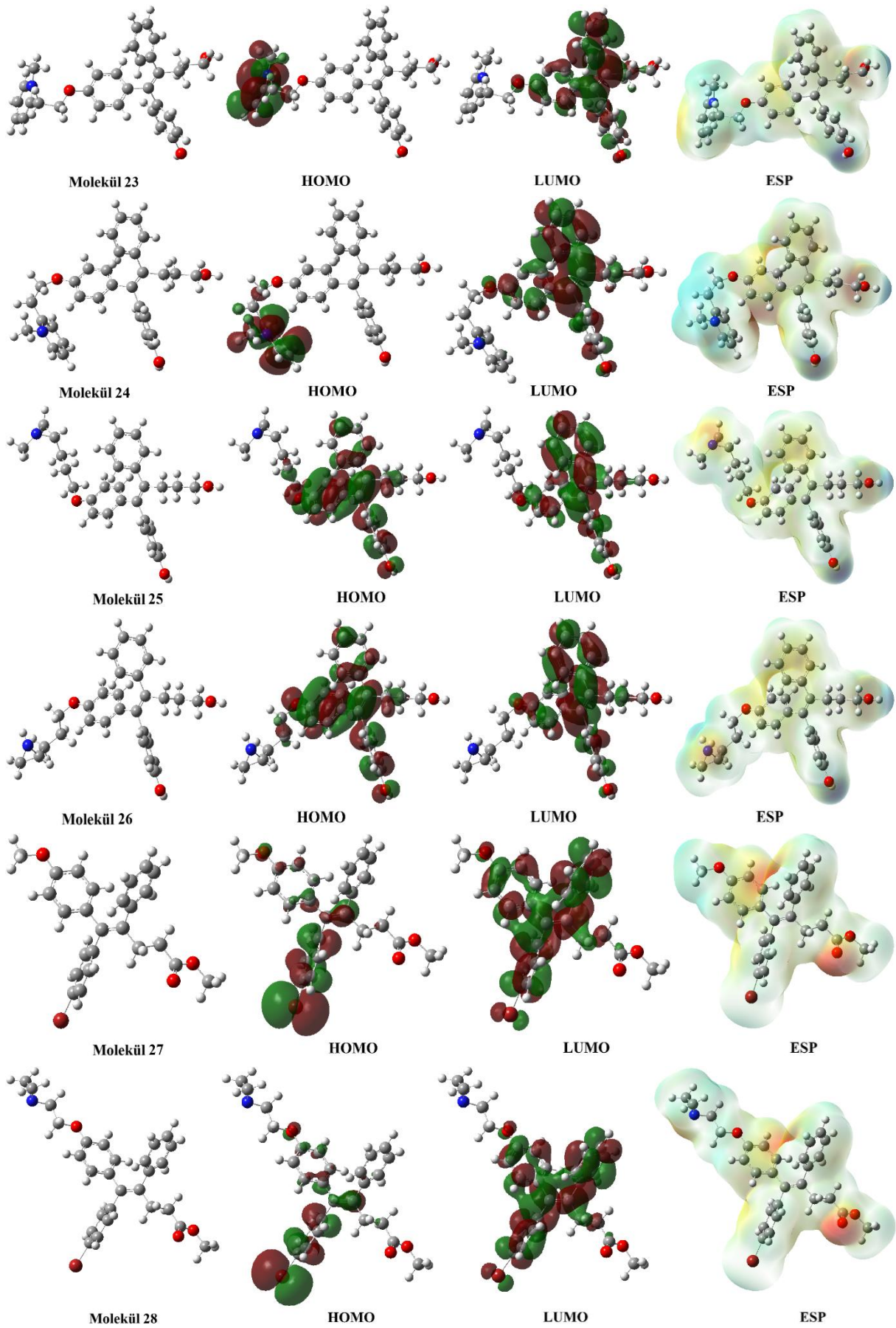
Şekil 3.1: (devam)



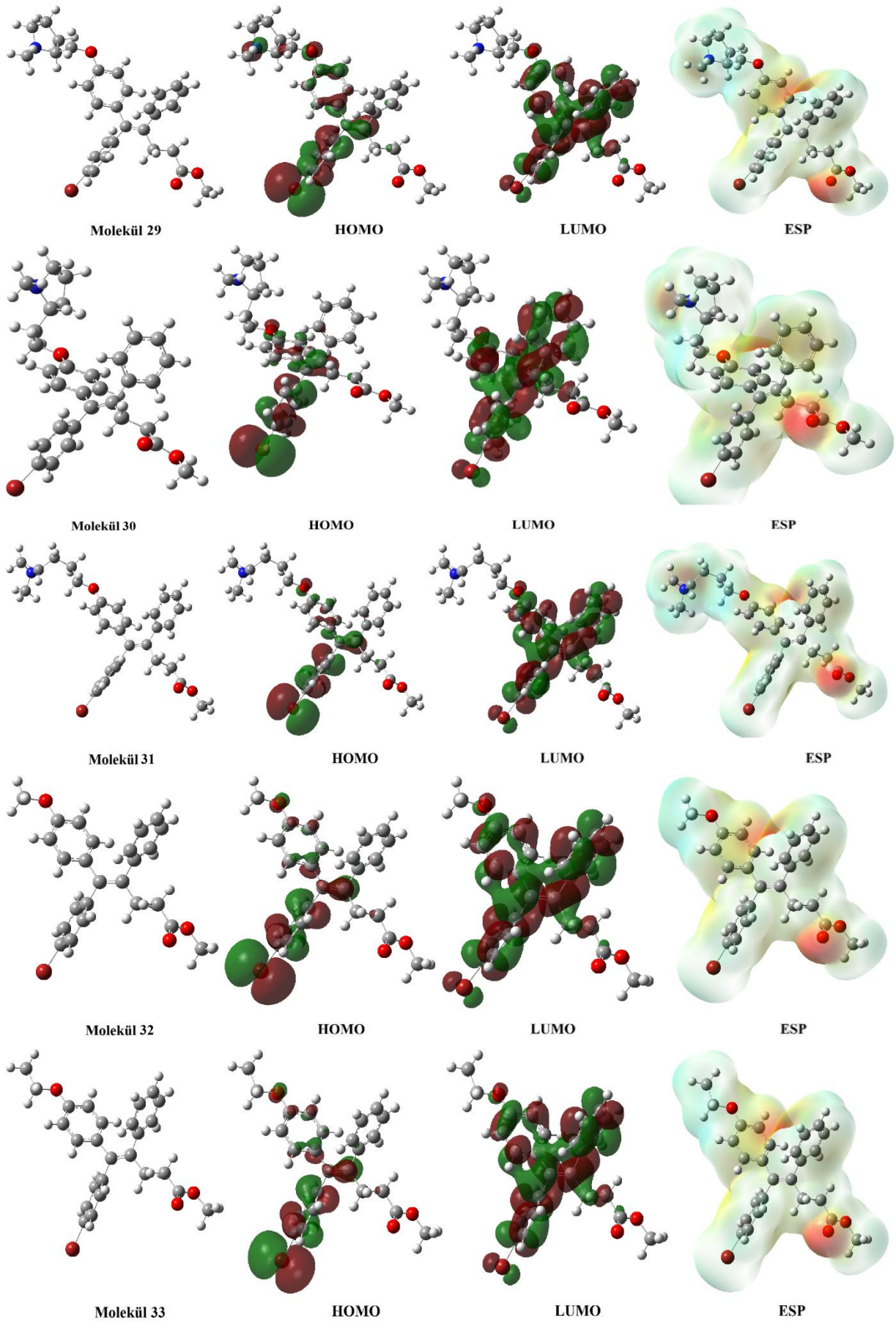
Şekil 3.1: (devam)



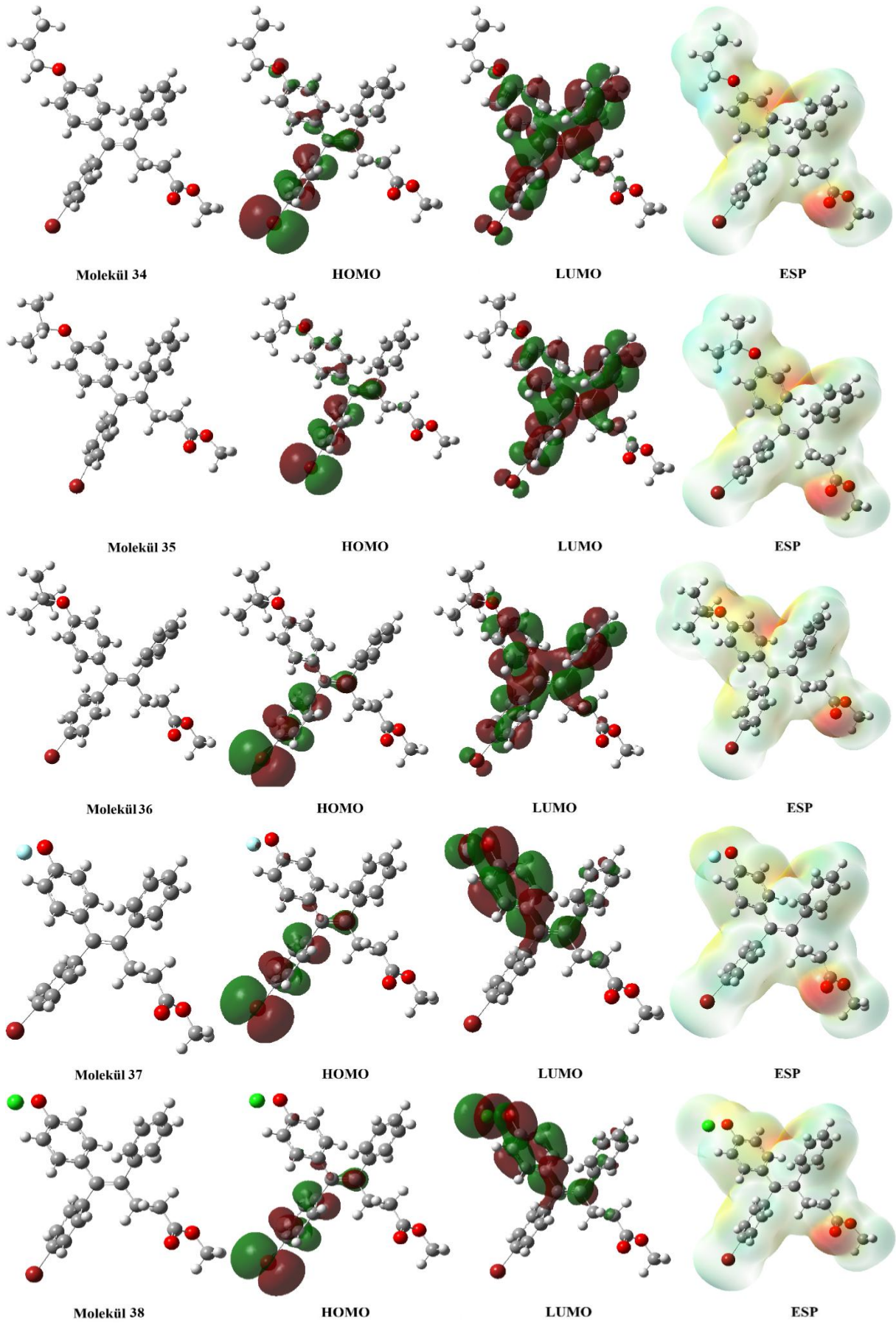
Şekil 3.1: (devam)



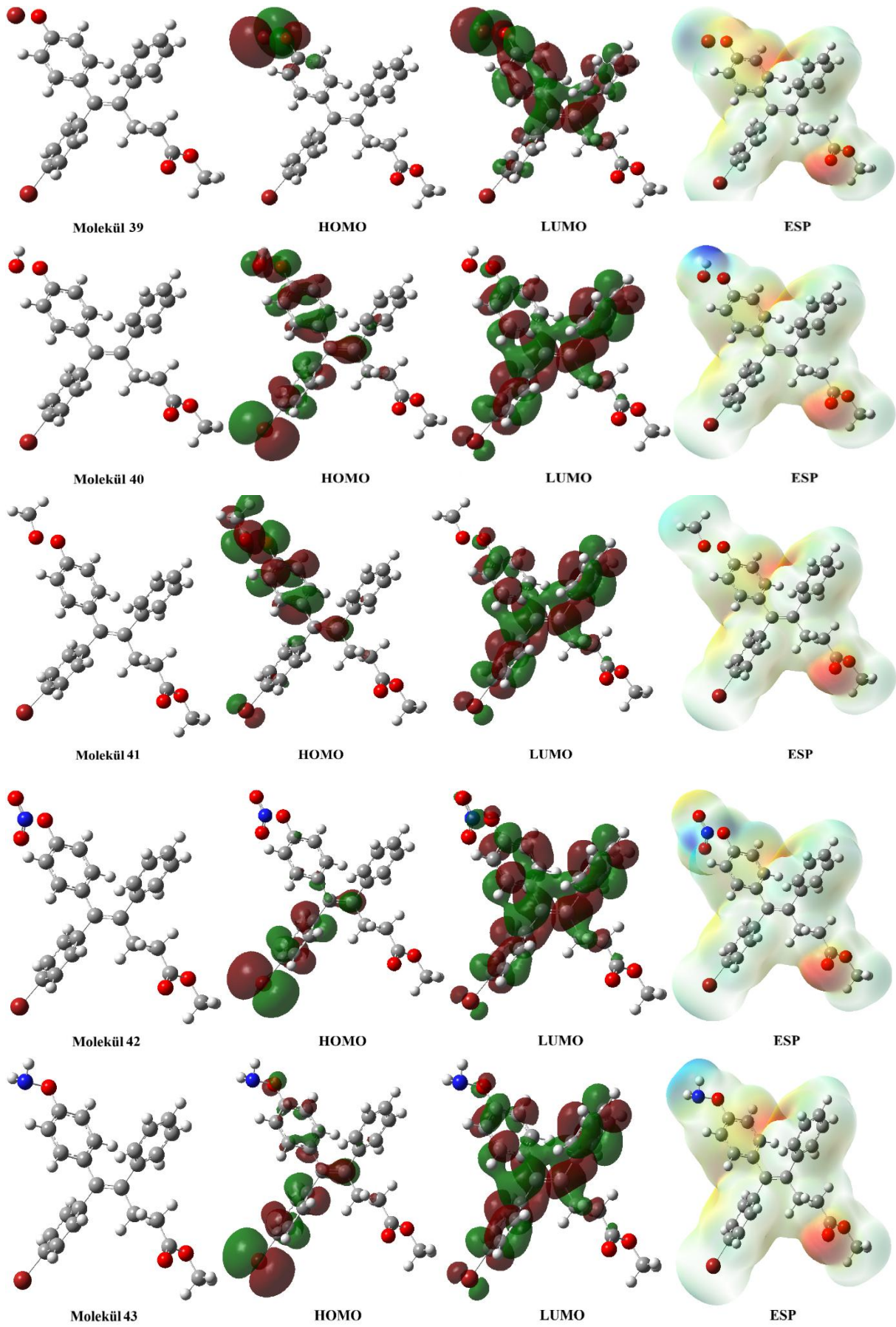
Şekil 3.1: (devam)



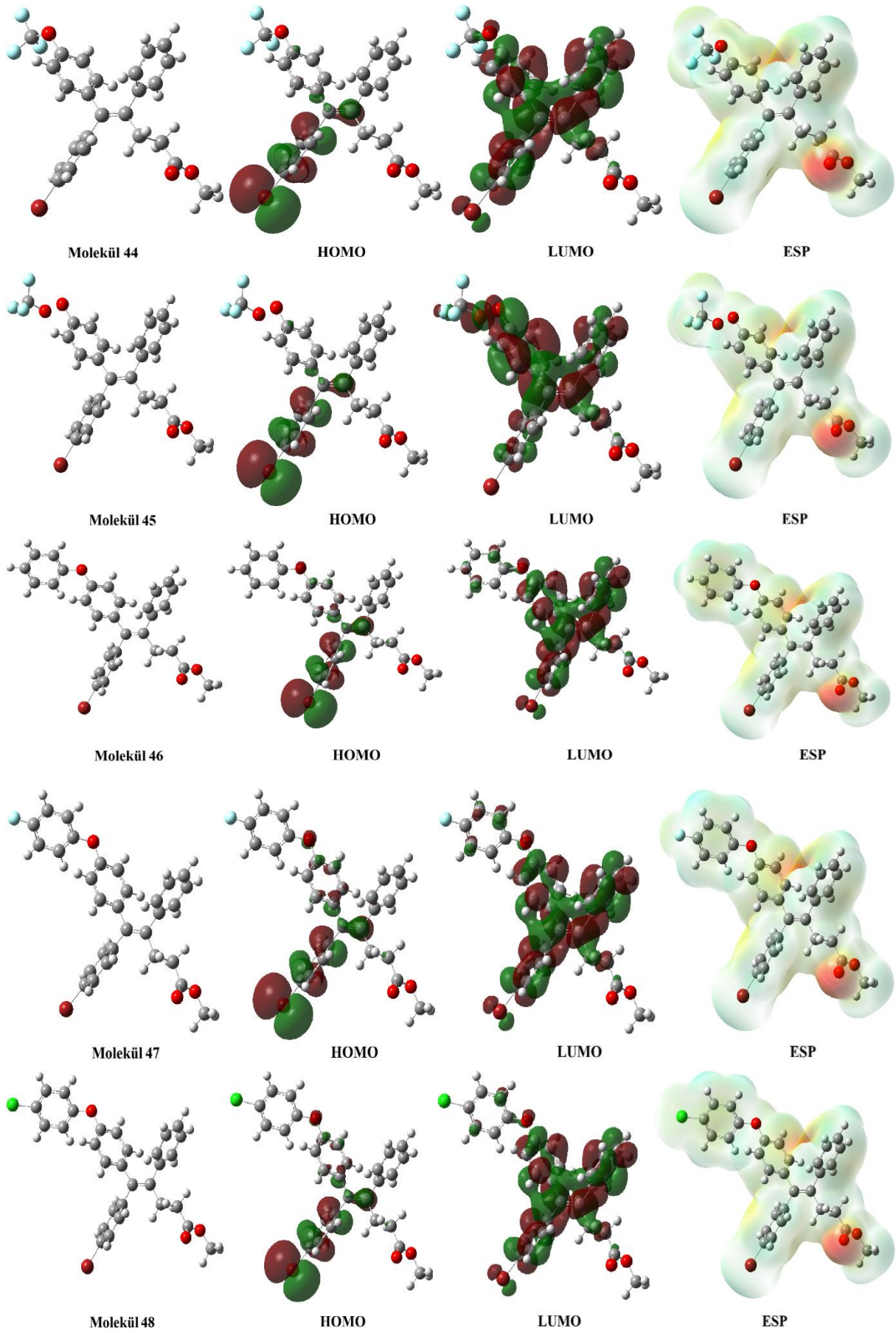
Şekil 3.1: (devam)



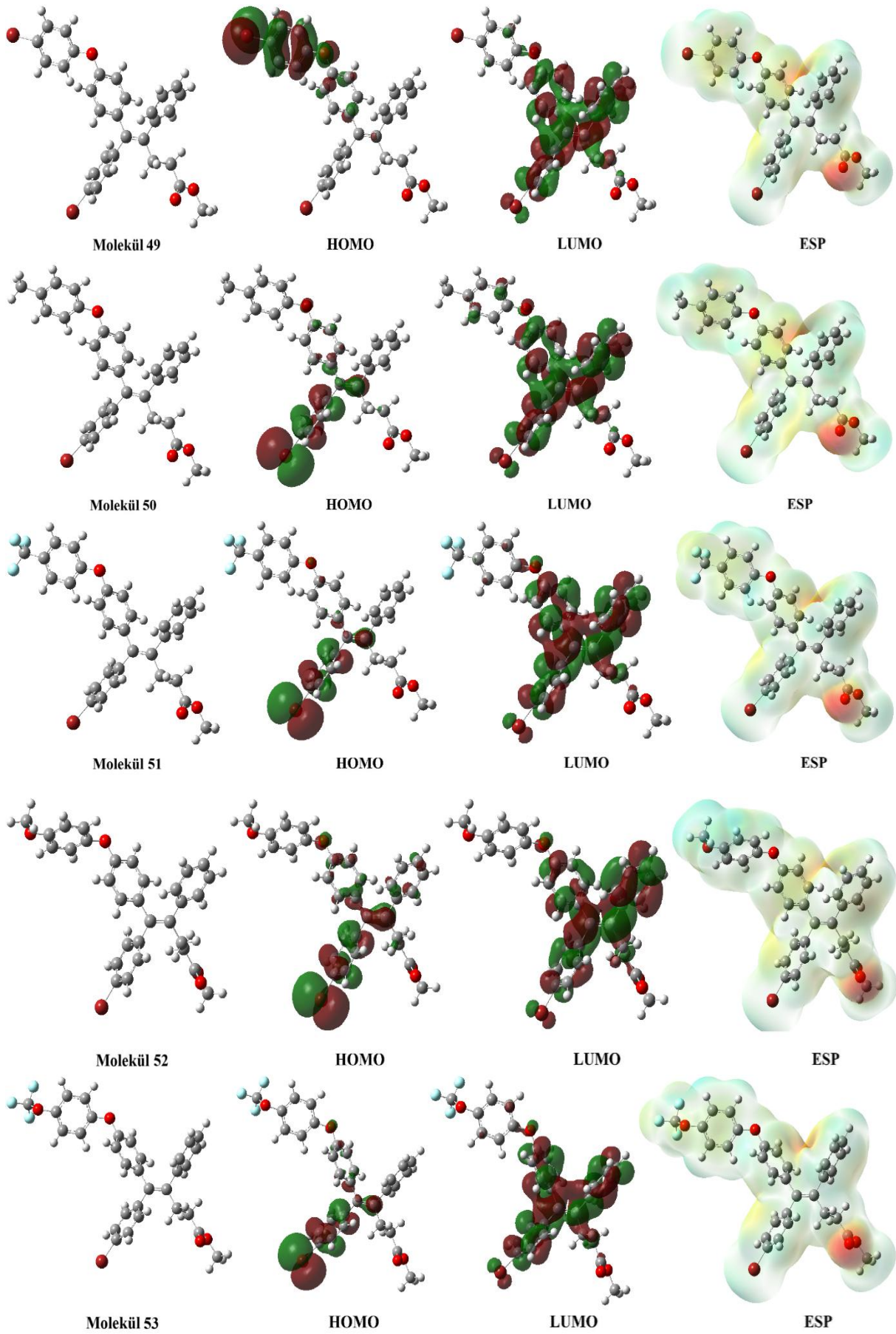
Şekil 3.1: (devam)



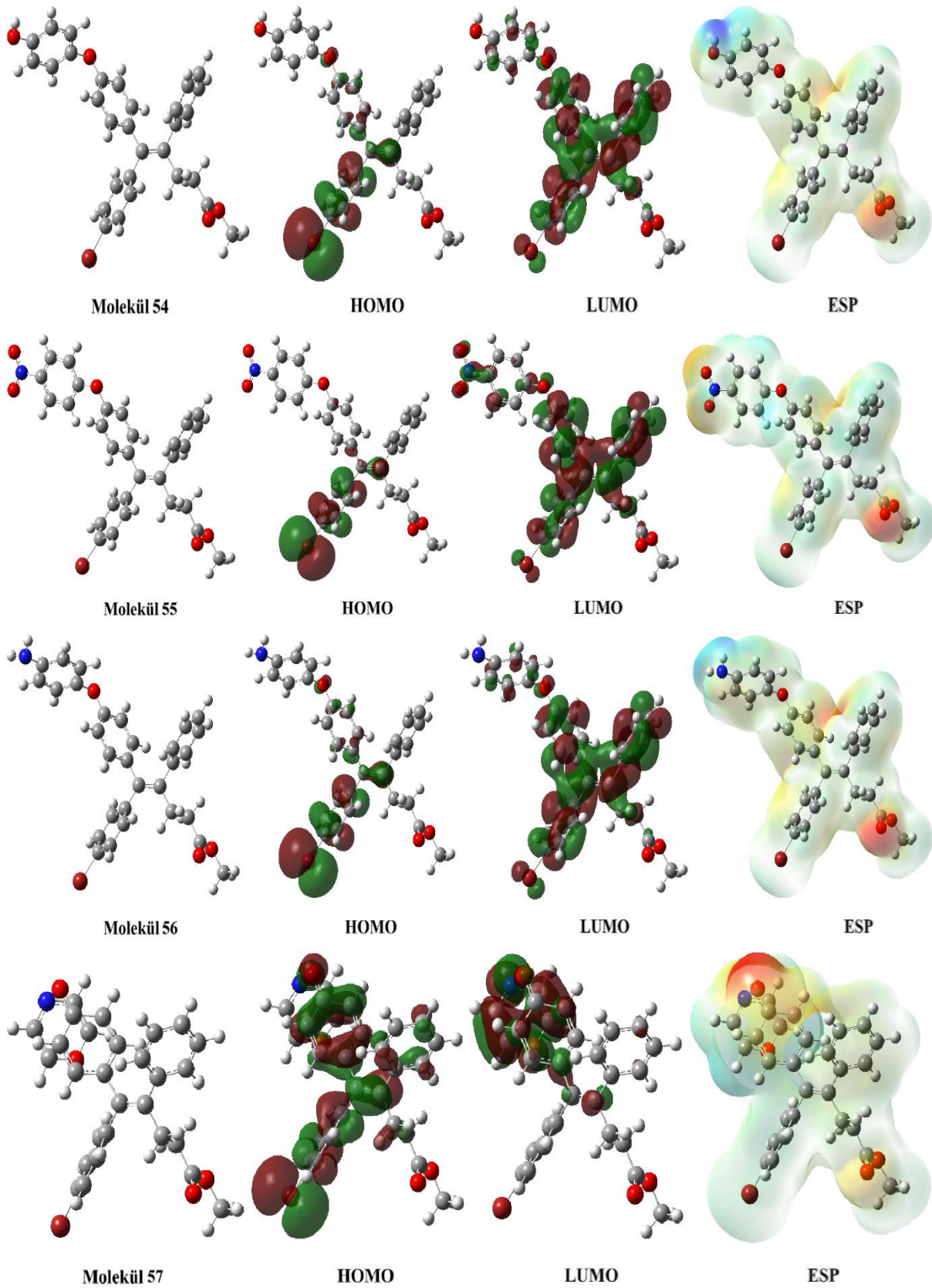
Şekil 3.1: (devam)



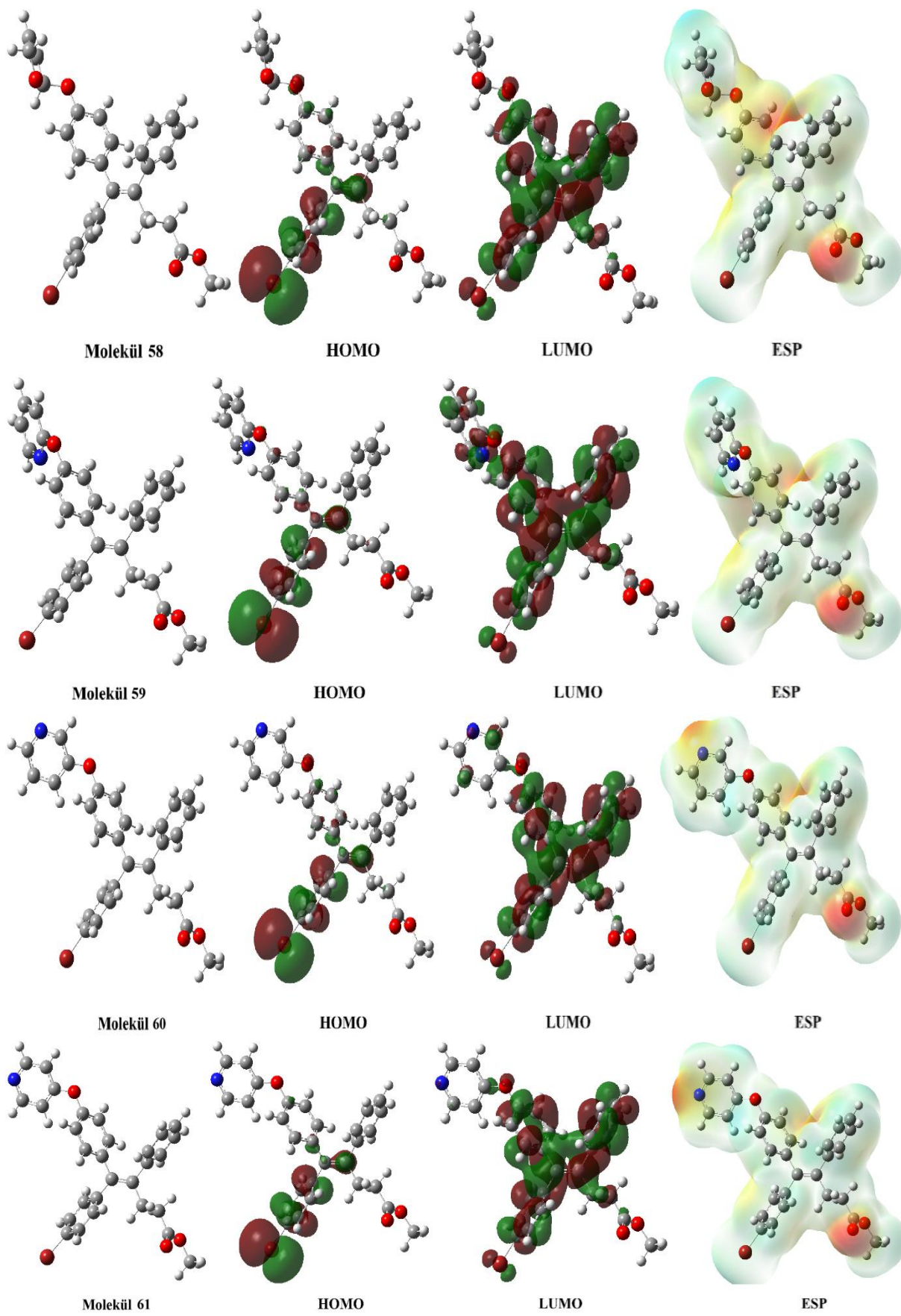
Şekil 3.1: (devam)



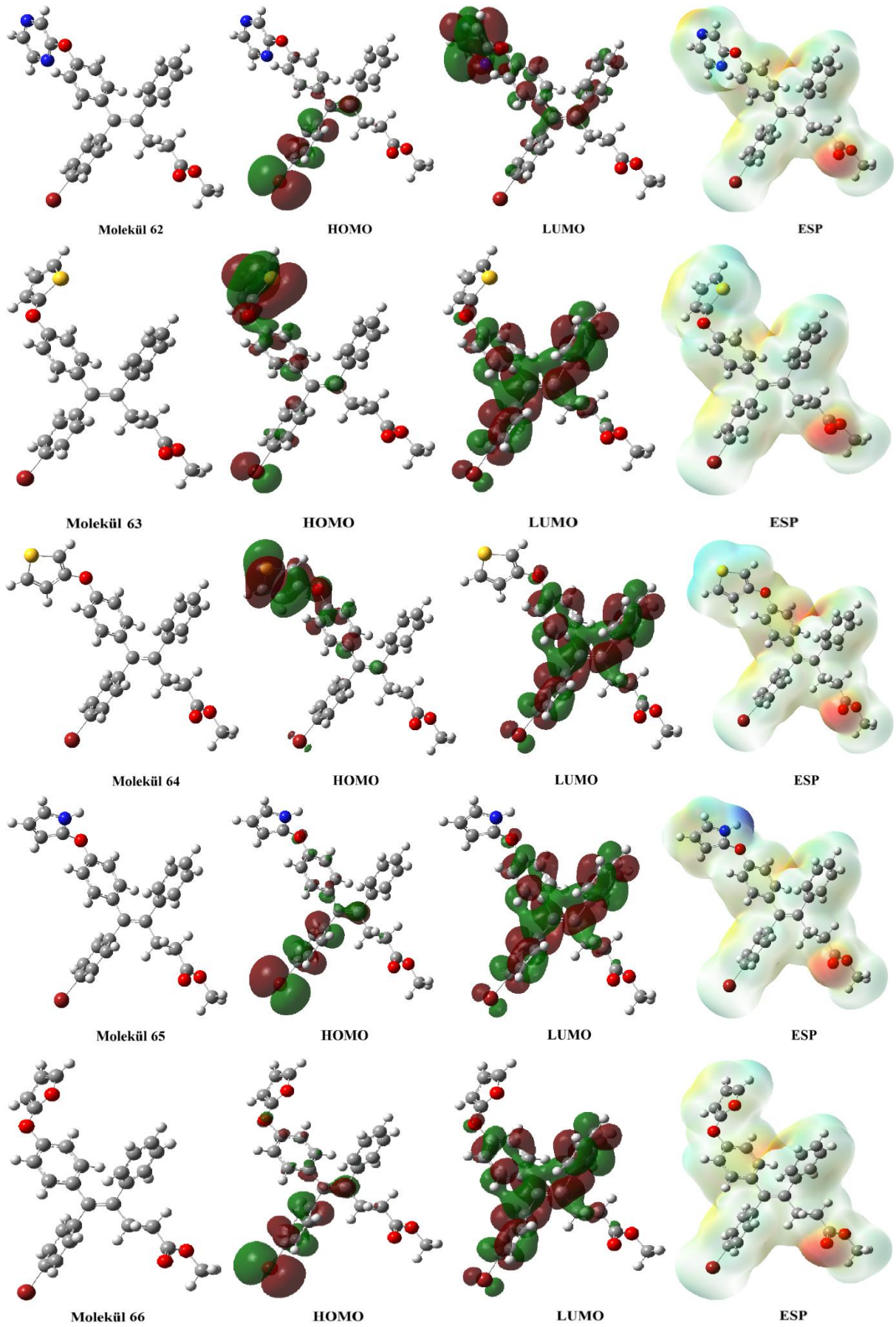
Şekil 3.1: (devam)



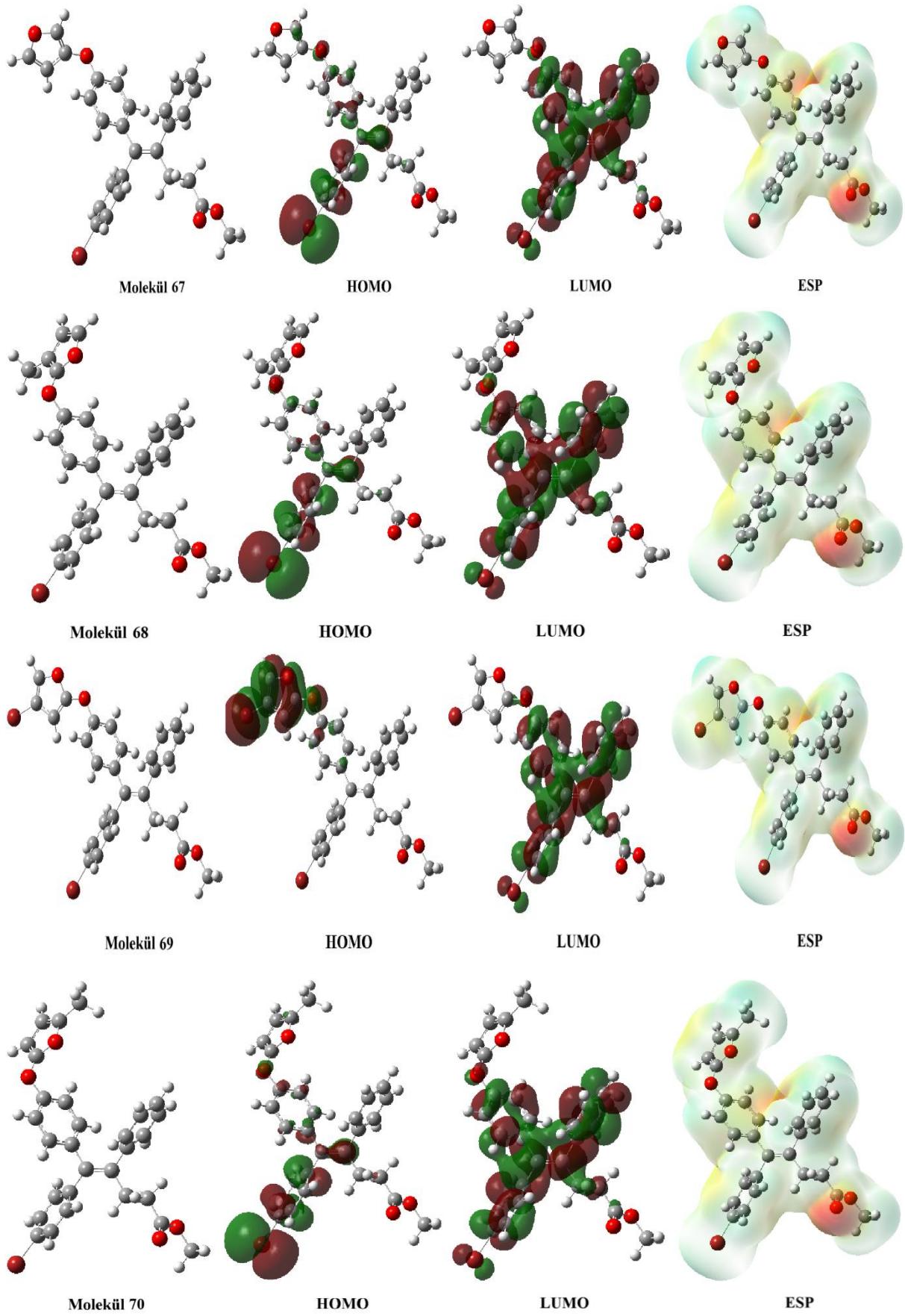
Şekil 3.1: (devam)



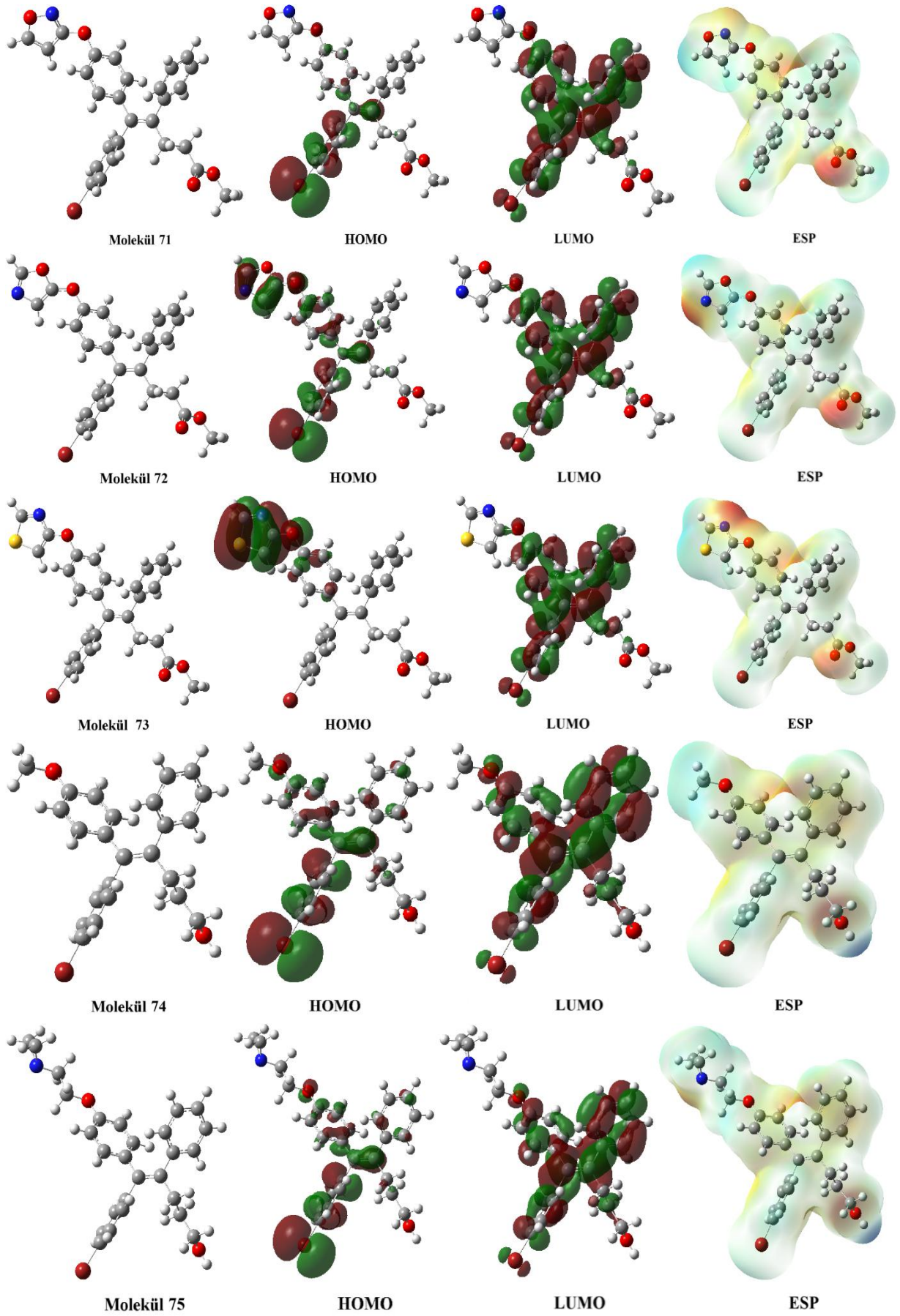
Şekil 3.1: (devam)



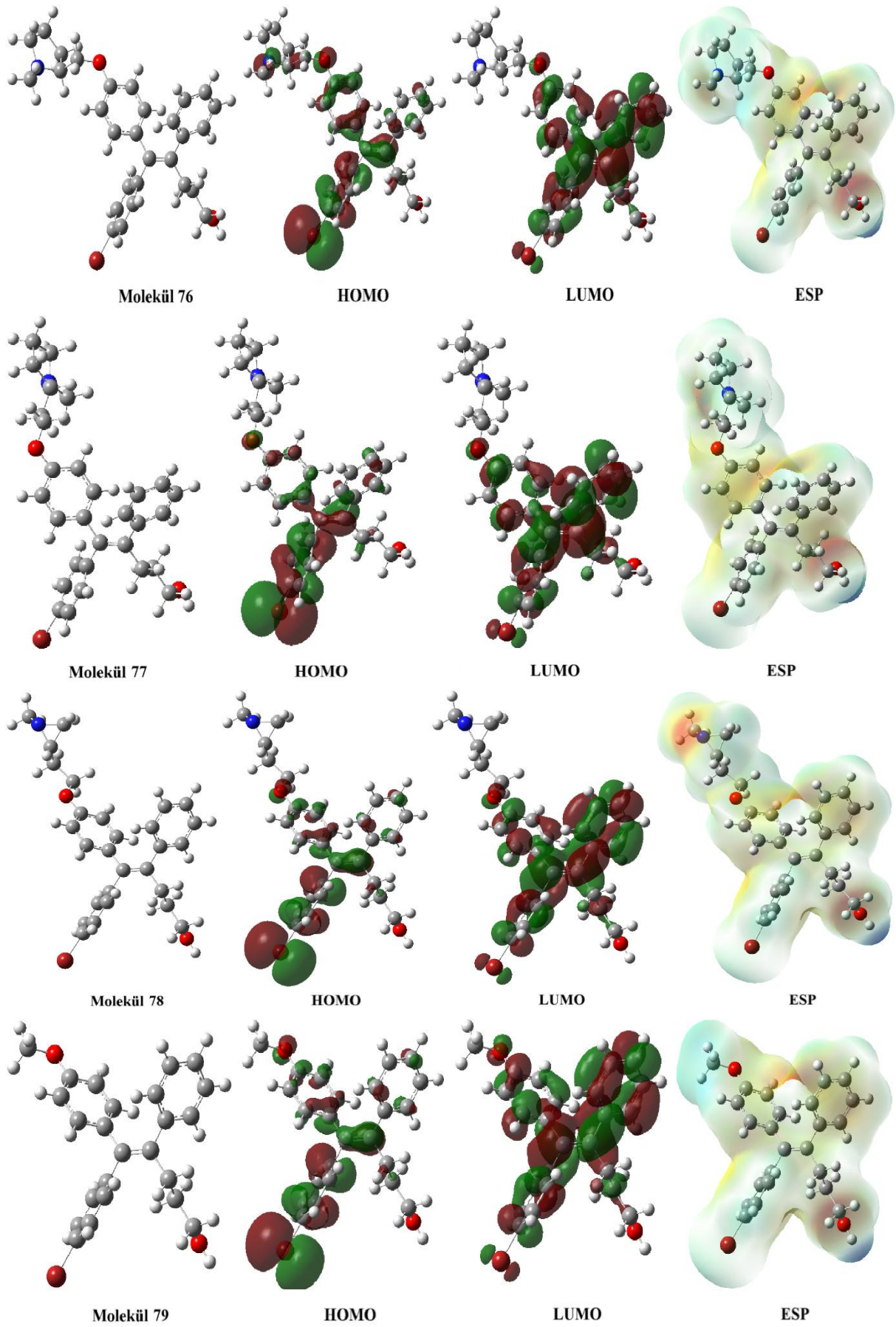
Şekil 3.1: (devam)



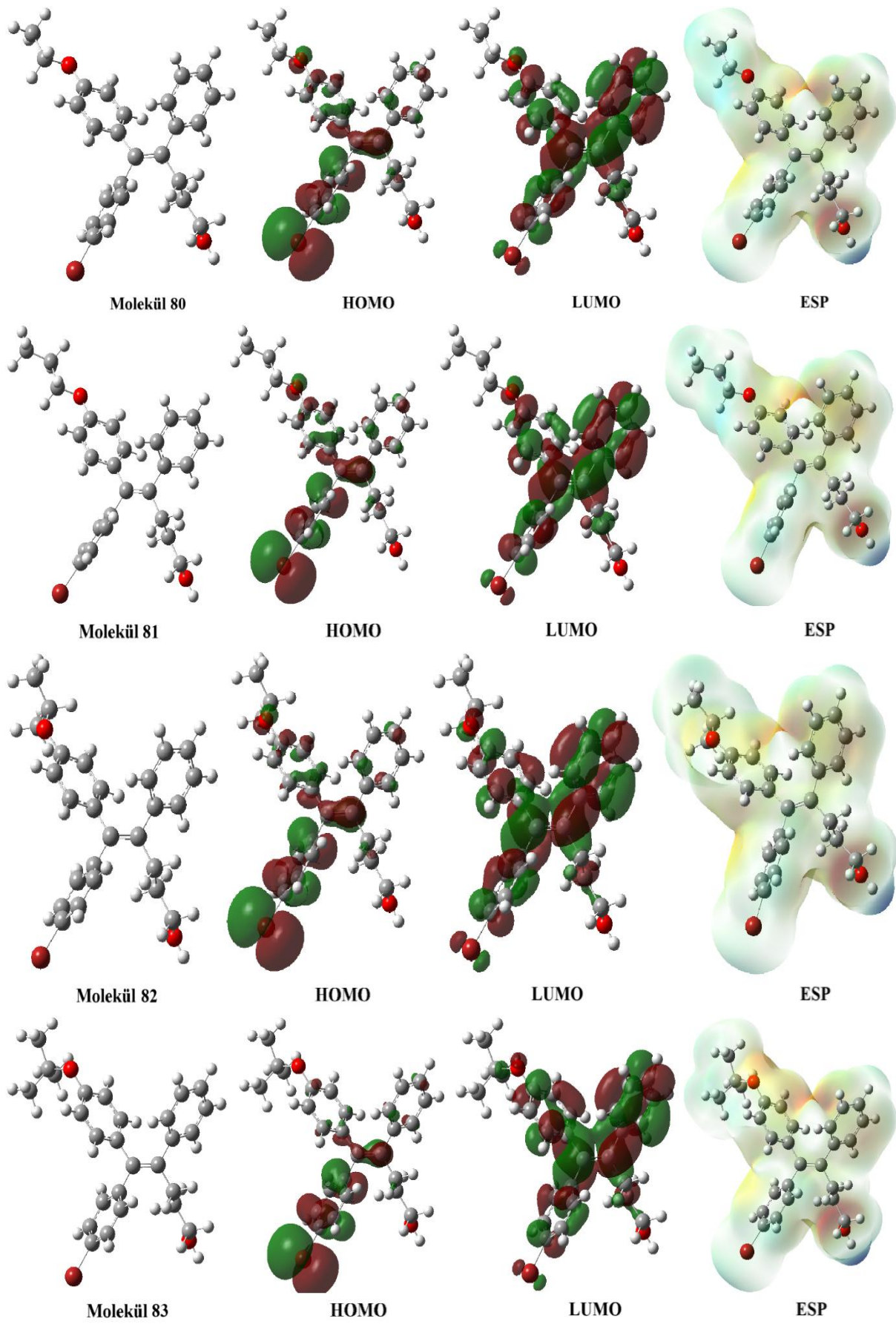
Şekil 3.1: (devam)



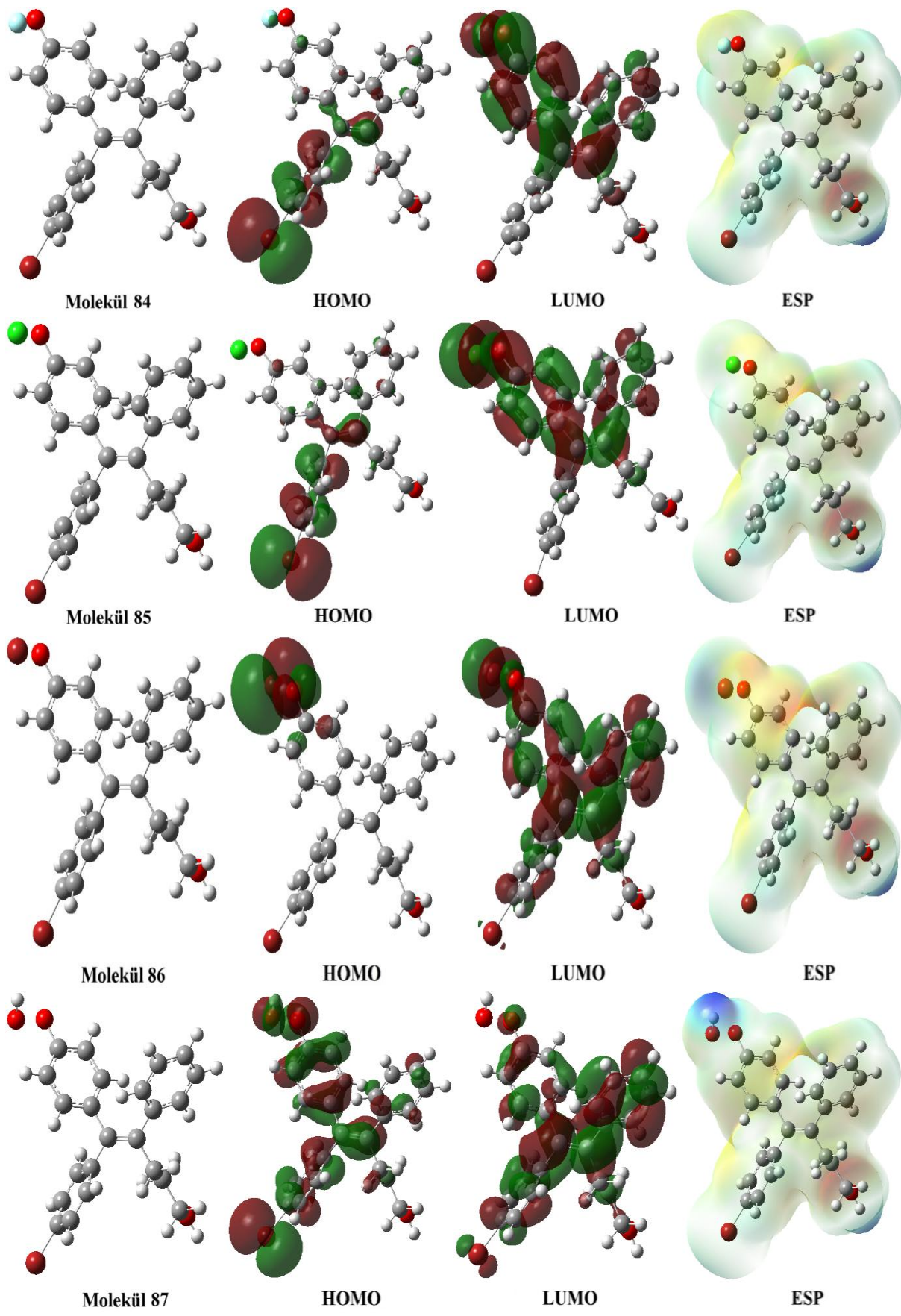
Şekil 3.1: (devam)



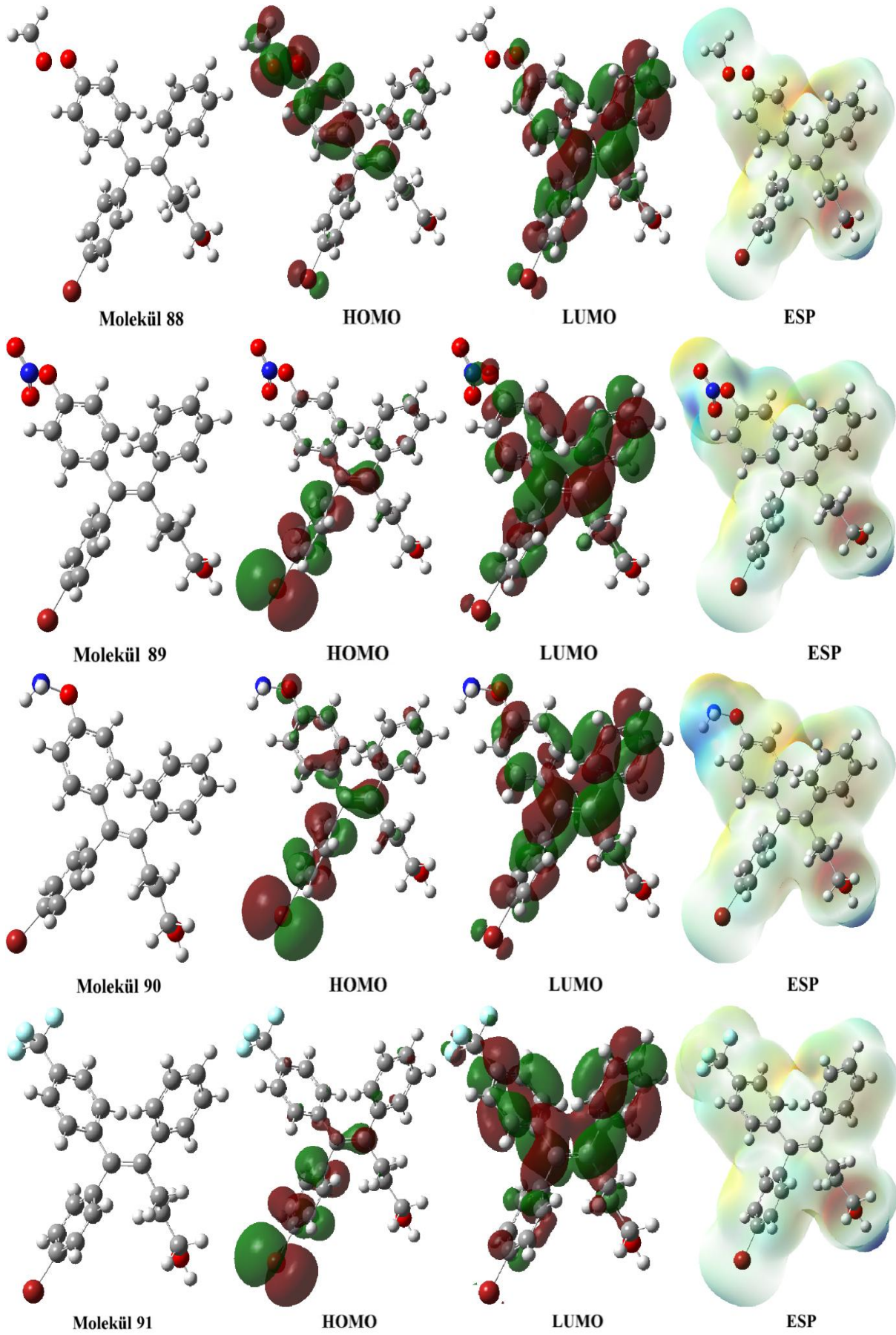
Şekil 3.1: (devam)



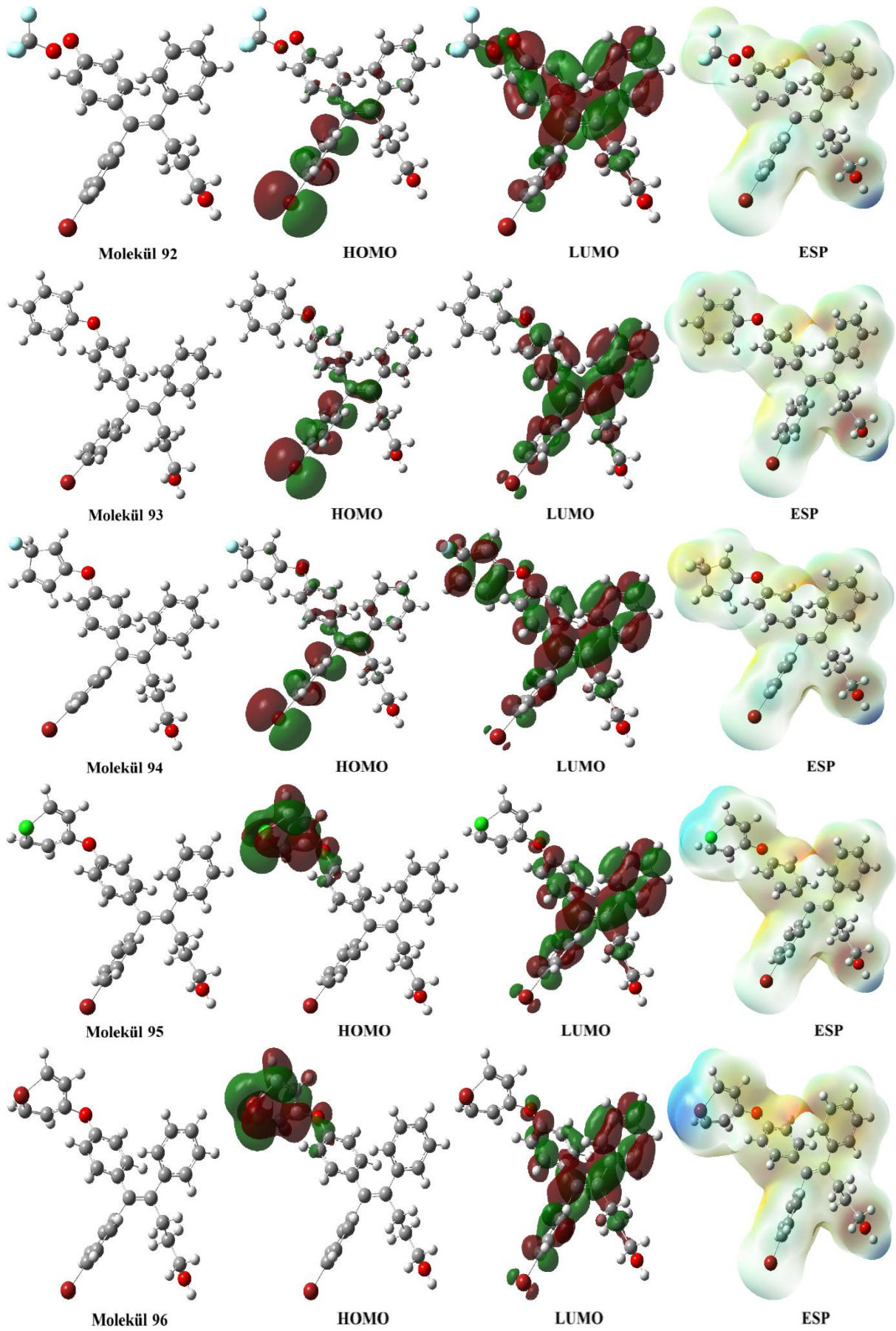
Şekil 3.1: (devam)



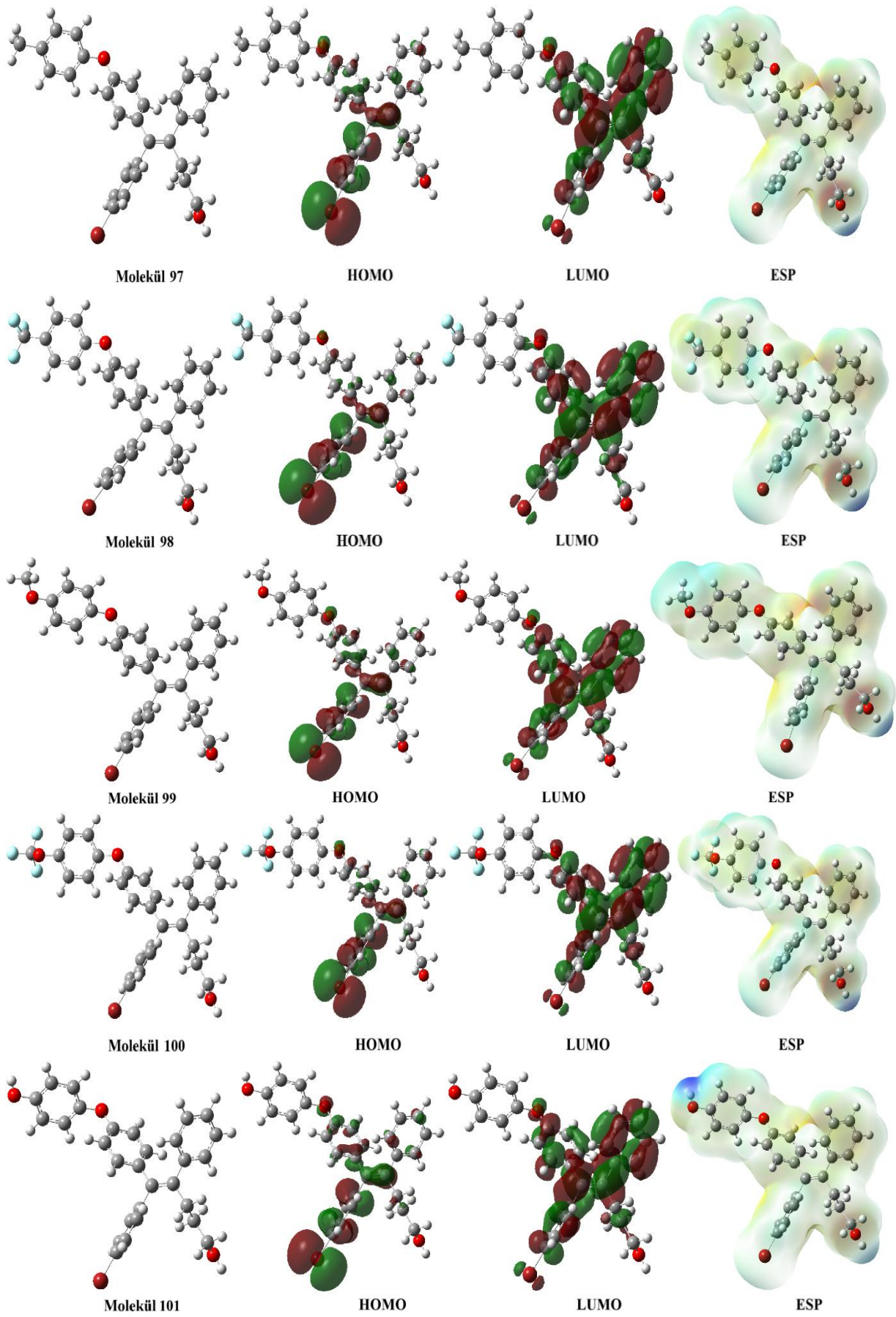
Şekil 3.1: (devam)



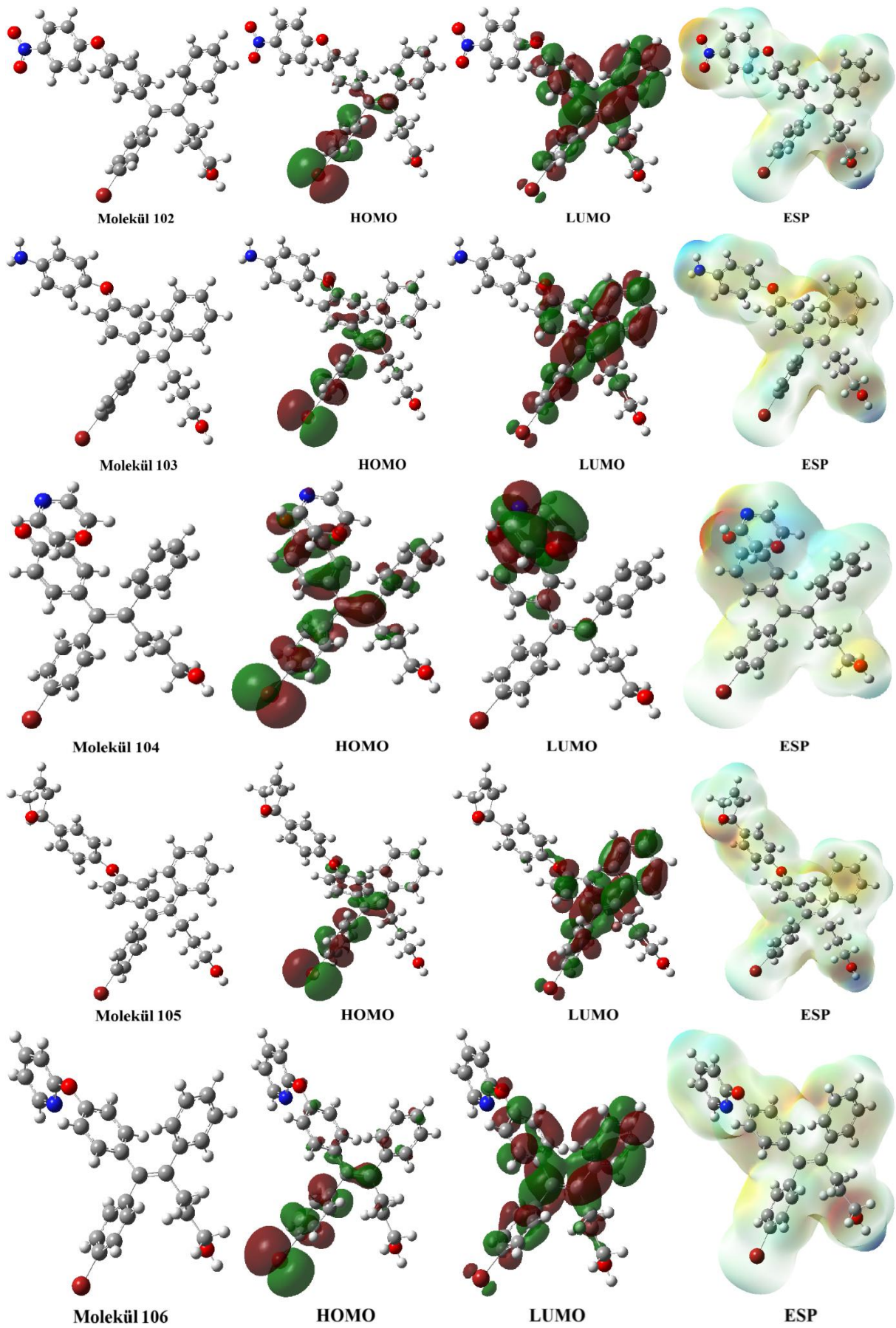
Şekil 3.1: (devam)



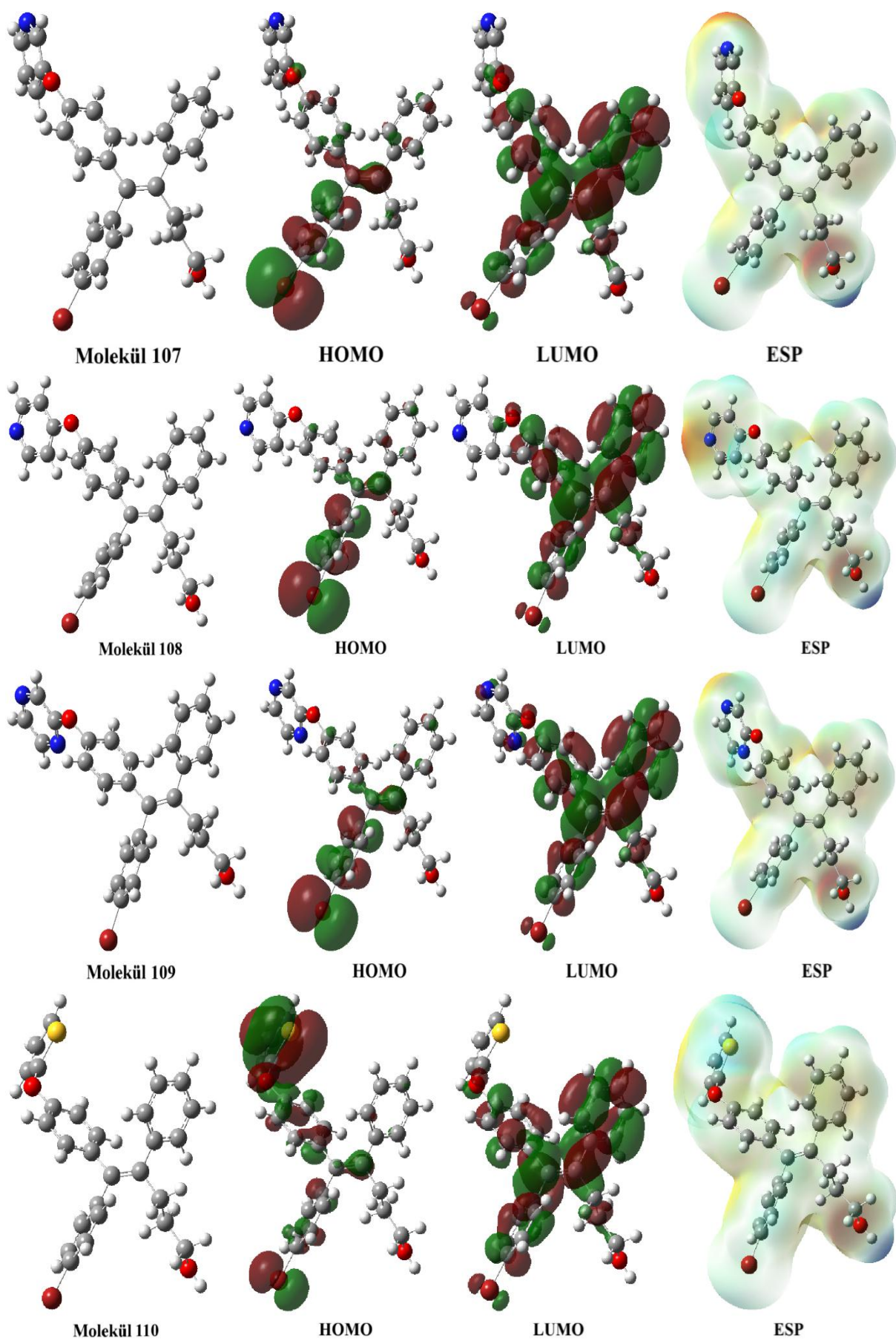
Şekil 3.1: (devam)



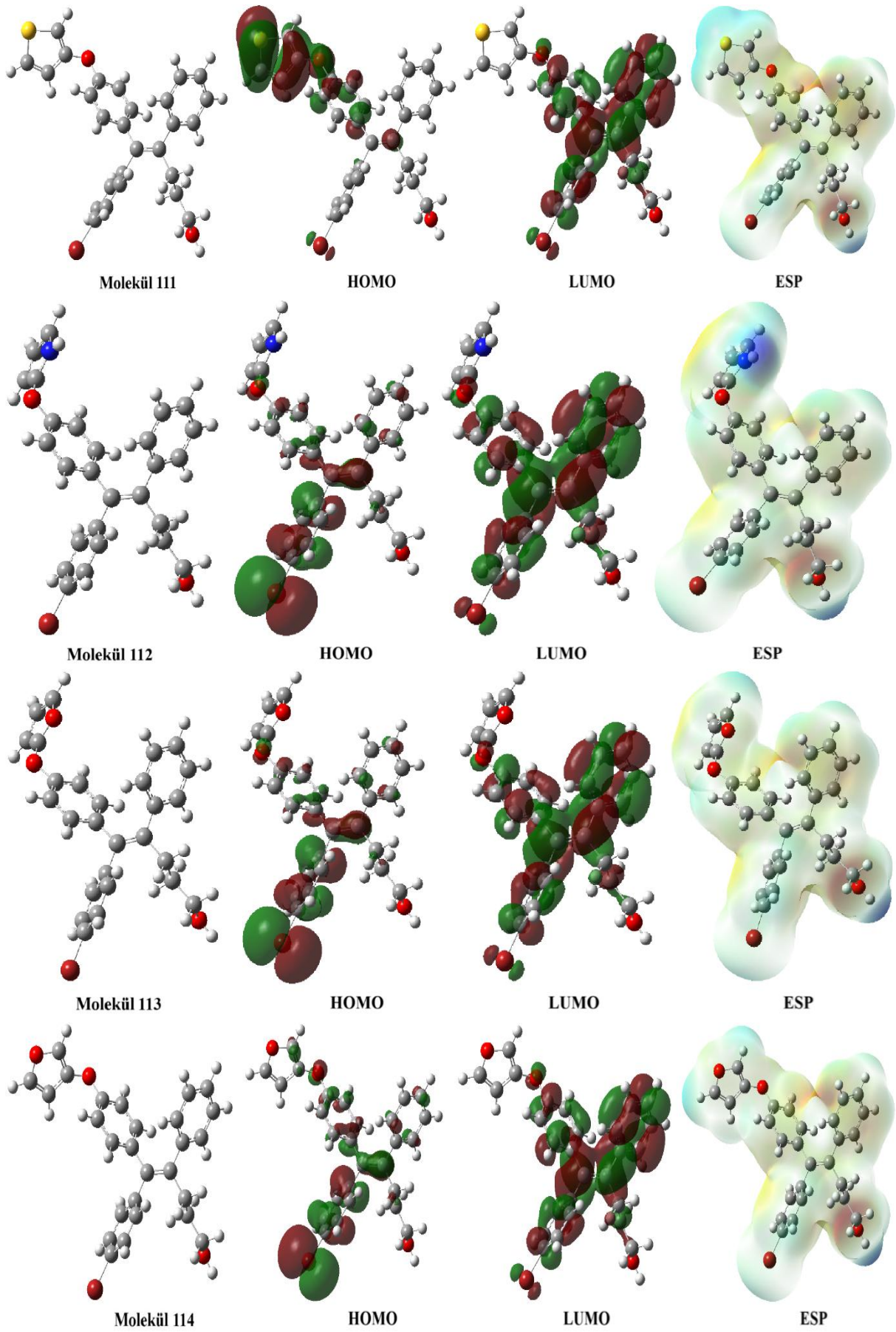
Şekil 3.1: (devam)



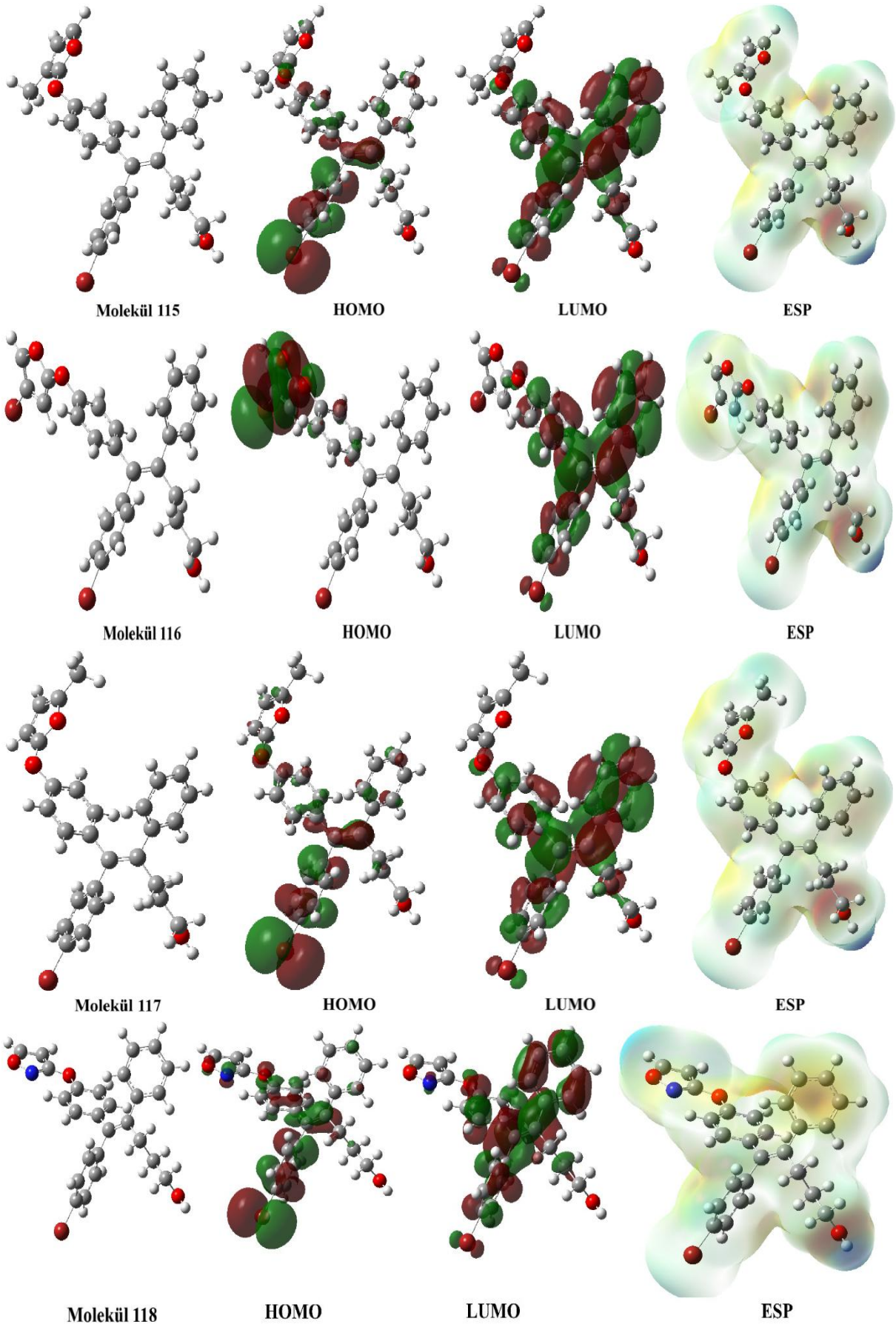
Şekil 3.1: (devam)



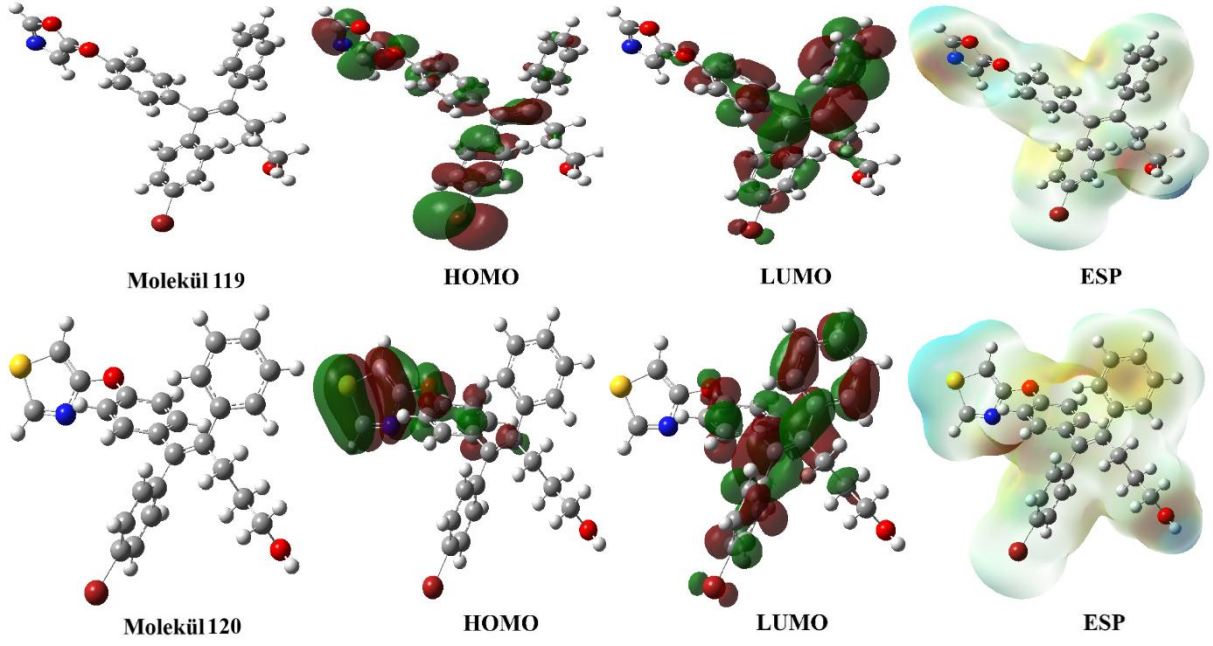
Şekil 3.1: (devam)



Şekil 3.1: (devam)



Şekil 3.1: (devam)



Şekil 3.1: (devam)

Schrödinger'in hesaplamalı kimya araçlarının amiral gemisi arayüzü olan Maestro, ilaç keşfinden malzeme bilimine kadar uzanan alanlardaki araştırmacılar için hayati bir platform haline geldi. Moleküler modelleme, görselleştirme ve simülasyon için sezgisel, çok yönlü ve güçlü bir ortam sağlar. Gelişmiş hesaplamalı algoritmaları kullanıcı dostu özelliklerle entegre ederek Maestro, bilim insanlarının çığır açan keşifler yapmalarını ve çeşitli bilimsel disiplinlerde süreçleri optimize etmelerini sağlar.

Maestro'nun öne çıkan özelliklerinden biri, çeşitli karmaşıklık düzeylerinde moleküler sistemleri modelleme yeteneğidir. İster küçük ilaç benzeri moleküller tasarlayın, ister büyük biyomoleküler kompleksleri simüle edin, Maestro moleküler yapıları oluşturmak, düzenlemek ve optimize etmek için araçlar sunar. Moleküler yerleştirme için Glide ve moleküler dinamikler için Prime gibi Schrödinger'in gelişmiş modülleriyle entegrasyonu, onu moleküler tasarım için merkezi bir merkez haline getirir.

Bu yetenek, özellikle doğru moleküler modellemenin potansiyel terapötik ajanların bağlanma afinitesini ve etkileşim mekanizmalarını tahmin etmede önemli bir rol oynadığı ilaç keşfinde kritik öneme sahiptir. Maestro, yüksek kaliteli kuvvet alanlarına ve enerji en aza indirme tekniklerine erişim sunarak araştırmacıların çalışmalarını için güvenilir modeller üretebilmelerini sağlar.

Görselleştirme, hesaplamalı kimyanın temel bir bileşenidir ve Maestro, moleküler sistemlerin ayrıntılı, etkileşimli 3B temsillerini sağlamada mükemmeldir. Araştırmacılar moleküler yapıları keşfedebilir, konformasyonel değişiklikleri analiz edebilir ve atom seviyelerinde etkileşim modellerini inceleyebilir. Programın gelişmiş işleme yetenekleri, kullanıcıların moleküler orbitalleri, hidrojen bağlama ağlarını ve yerleştirme pozisyonlarını gerçek zamanlı olarak gözlemlemelerine olanak tanır ve yapı tabanlı tasarım için paha biçilmez içgörüler sunar.

Görselleştirmeye ek olarak, Maestro bağlanma enerjileri, farmakoforlar ve reaktivite endeksleri gibi moleküler özellikleri analiz etmek için kapsamlı araçlar sağlar. Bu özellikler, öncü bileşikler belirlemede ve kimyasal ve biyolojik özelliklerini optimize etmede etkilidir.

Tablo 3.2: Moleküllerin mide kanseri karşısındaki parametrelerinin sayısal değerleri 3MAX.

	Yerleştirme Puanı	Glide Ligand Verimliliği	Glide Hbond	Glide evdw	Glide ecoul	Glide emodel	Glide Enerjisi	Glide einternal	Glide posenum
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-2,96	-0,11	-0,16	-18,37	-9,12	-32,59	-27,49	1,10	313
15	-3,57	-0,10	-0,95	-23,22	-14,11	-47,36	-37,33	8,86	365
16	-4,08	-0,12	-0,59	-30,75	-5,51	-43,42	-36,26	4,77	357
17	-3,76	-0,11	-0,52	-22,57	-9,70	-38,13	-32,27	10,17	286
18	-2,78	-0,08	-0,46	-24,35	-8,26	-36,68	-32,61	8,04	7
19	-3,03	-0,10	-0,55	-23,33	-10,97	-38,86	-34,31	8,88	360
20	-3,70	-0,11	-0,46	-25,03	-12,47	-45,82	-37,49	5,77	336
21	-3,00	-0,09	-0,14	-18,61	-11,89	-32,57	-30,50	5,86	389
22	-4,40	-0,13	-0,79	-27,85	-10,44	-46,50	-38,29	6,90	184
23	-3,05	-0,09	-0,48	-24,03	-8,07	-34,48	-32,10	8,83	291
24	-3,05	-0,09	-0,48	-24,03	-8,07	-34,48	-32,10	8,83	291
25	-3,71	-0,11	-0,51	-24,47	-9,74	-41,47	-34,21	7,73	335
26	-3,79	-0,12	-0,51	-21,06	-13,34	-41,38	-34,40	11,35	317
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	-	-	-	-	-	-	-	-	-
49	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51	-	-	-	-	-	-	-	-	-
52	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53	-	-	-	-	-	-	-	-	-
54	-	-	-	-	-	-	-	-	-
55	-	-	-	-	-	-	-	-	-
56	-	-	-	-	-	-	-	-	-
57	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58	-	-	-	-	-	-	-	-	-
59	-3,11	-0,09	-0,31	-33,13	-4,42	-40,41	-37,54	9,51	362
60	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61	-	-	-	-	-	-	-	-	-
62	-2,08	-0,06	0,00	-32,00	-0,14	-35,92	-32,13	1,49	400
63	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 3.2 (devam)

65	-	-	-	-	-	-	-	-	-
66	-	-	-	-	-	-	-	-	-
67	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71	-	-	-	-	-	-	-	-	-
72	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74	-2,95	-0,11	-0,32	-22,80	-3,40	-29,59	-26,21	2,91	90
75	-3,29	-0,11	-0,48	-20,17	-11,00	-37,48	-31,17	6,16	96
76	-2,91	-0,09	-0,32	-26,75	-7,62	-38,69	-34,36	6,28	225
77	-2,86	-0,08	-0,16	-25,87	-9,53	-40,31	-35,40	5,22	227
78	-3,72	-0,12	-0,51	-27,41	-7,46	-42,63	-34,87	6,32	22
79	-3,39	-0,13	-0,47	-20,28	-6,11	-30,74	-26,39	2,97	90
80	-	-	-	-	-	-	-	-	-
81	-1,86	-0,06	-0,16	-21,48	-5,11	-28,70	-26,60	3,25	87
82	-	-	-	-	-	-	-	-	-
83	-	-	-	-	-	-	-	-	-
84	-	-	-	-	-	-	-	-	-
85	-	-	-	-	-	-	-	-	-
86	-2,47	-0,09	-0,32	-21,15	-3,07	-26,30	-24,22	4,20	328
87	-	-	-	-	-	-	-	-	-
88	-	-	-	-	-	-	-	-	-
89	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	-	-	-	-	-	-	-	-	-
91	-3,18	-0,11	-0,48	-19,87	-5,22	-29,05	-25,10	3,58	298
92	-2,01	-0,06	-0,32	-23,23	-3,82	-30,33	-27,05	1,19	87
93	-2,53	-0,08	-0,32	-28,04	-4,17	-36,80	-32,21	2,05	358
94	-	-	-	-	-	-	-	-	-
95	-	-	-	-	-	-	-	-	-
96	-	-	-	-	-	-	-	-	-
97	-3,79	-0,11	-0,32	-25,97	-9,89	-41,06	-35,85	7,43	268
98	-3,17	-0,09	-0,16	-30,00	-5,39	-40,46	-35,39	5,16	336
99	-1,88	-0,06	-0,11	-32,74	-0,35	-34,12	-33,09	5,94	224
100	-2,87	-0,08	-0,16	-30,77	-3,90	-38,88	-34,67	5,66	209
101	-2,99	-0,09	-0,32	-31,81	-7,23	-44,70	-39,04	3,59	372
102	-3,05	-0,09	-0,39	-34,05	-3,14	-41,69	-37,19	5,20	340
103	-3,28	-0,10	-0,70	-24,06	-7,94	-37,80	-32,00	3,32	288
104	-2,43	-0,08	-0,16	-27,99	-5,40	-36,07	-33,39	5,63	336
105	-2,30	-0,06	-0,18	-31,72	-2,32	-37,32	-34,04	3,02	281
106	-2,99	-0,09	-0,16	-27,68	-5,88	-37,06	-33,56	6,85	259
107	-2,48	-0,08	-0,30	-27,03	-3,81	-35,16	-30,84	2,15	361
108	-2,50	-0,08	-0,60	-23,88	-4,01	-31,34	-27,88	1,47	237
109	-2,14	-0,07	-0,57	-21,30	-9,32	-31,61	-30,62	4,71	389
110	-2,71	-0,09	-0,16	-27,96	-6,31	-37,49	-34,27	5,33	287
111	-2,62	-0,08	-0,16	-29,65	-4,24	-36,92	-33,89	5,98	382
112	-1,70	-0,06	-0,16	-18,87	-6,71	-26,17	-25,57	5,09	220
113	-2,53	-0,08	-0,24	-26,13	-4,99	-33,78	-31,11	5,72	149
114	-2,95	-0,10	-0,32	-19,72	-8,74	-33,59	-28,46	3,44	225
115	-2,56	-0,08	-0,16	-28,73	-7,29	-38,39	-36,02	8,18	176
116	-1,96	-0,06	0,00	-30,49	-1,42	-33,99	-31,90	3,73	267
117	-2,09	-0,07	-0,25	-28,32	-3,63	-35,36	-31,96	1,72	69
118	-2,39	-0,08	-0,16	-28,90	-3,71	-35,60	-32,62	5,44	379
119	-2,70	-0,09	-0,18	-27,58	-5,70	-37,54	-33,28	4,05	125
120	-2,34	-0,08	-0,20	-27,71	-5,26	-35,47	-32,97	5,28	39

Tablo 3.3: Moleküllerin mide kanseri karşısındaki parametrelerinin sayısal değerleri 4BKX.

	Yerleştirme Puanı	Glide Ligand Verimliliği	Glide Hbond	Glide evdw	Glide ecoul	Glide emodel	Glide Enerjisi	Glide einternal	Glide posenum
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-3,35	-0,13	-0,32	-20,96	-7,00	-32,42	-27,95	3,59	327
15	-4,62	-0,13	-0,46	-28,91	-17,53	-60,73	-46,44	9,87	383
16	-2,31	-0,07	-0,16	-26,57	-7,56	-36,81	-34,13	7,18	366
17	-3,25	-0,10	-0,30	-29,77	-6,58	-43,77	-36,35	7,73	135
18	-4,33	-0,13	-0,46	-30,21	-13,17	-54,22	-43,37	11,13	337
19	-3,73	-0,12	-0,16	-25,12	-11,18	-45,55	-36,30	6,48	245
20	-4,08	-0,12	0,00	-21,29	-16,81	-50,95	-38,10	3,07	103
21	-4,23	-0,13	-0,32	-29,44	-9,91	-49,99	-39,36	6,39	103
22	-3,85	-0,11	-0,30	-25,49	-16,00	-52,64	-41,49	6,20	140
23	-3,16	-0,09	-0,16	-31,82	-7,32	-42,17	-39,15	8,60	398
24	-3,16	-0,09	-0,16	-31,82	-7,32	-42,17	-39,15	8,60	398
25	-4,15	-0,13	-0,50	-23,57	-17,49	-53,66	-41,06	8,55	166
26	-4,10	-0,13	-0,16	-22,80	-17,75	-53,86	-40,54	5,89	114
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	-	-	-	-	-	-	-	-	-
49	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51	-	-	-	-	-	-	-	-	-
52	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53	-	-	-	-	-	-	-	-	-
54	-	-	-	-	-	-	-	-	-
55	-	-	-	-	-	-	-	-	-
56	-	-	-	-	-	-	-	-	-
57	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58	-	-	-	-	-	-	-	-	-
59	-3,03	-0,09	0,00	-37,02	-1,21	-42,56	-38,23	5,51	348
60	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61	-	-	-	-	-	-	-	-	-
62	-2,15	-0,06	0,00	-31,96	-2,22	-36,08	-34,17	5,88	131
63	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	-	-	-	-	-	-	-	-	-
65	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 3.3 (devam)

66	-	-	-	-	-	-	-	-	-
67	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71	-	-	-	-	-	-	-	-	-
72	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74	-3,17	-0,12	-0,16	-24,94	-5,19	-35,18	-30,13	2,83	35
75	-4,32	-0,14	-0,15	-22,33	-18,71	-52,69	-41,03	9,09	300
76	-4,35	-0,13	-0,32	-26,75	-8,59	-46,28	-35,34	2,69	6
77	-3,79	-0,11	-0,16	-30,57	-8,79	-47,44	-39,37	5,32	361
78	-4,12	-0,13	-0,16	-28,47	-12,81	-53,92	-41,29	5,23	265
79	-2,38	-0,09	-0,32	-20,08	-3,45	-26,70	-23,53	2,00	388
80	-2,66	-0,10	-0,12	-29,55	-2,55	-36,03	-32,10	2,54	165
81	-2,23	-0,08	-0,12	-28,67	-0,01	-29,63	-28,69	6,13	346
82	-2,60	-0,09	-0,16	-30,41	-2,46	-36,28	-32,87	3,54	14
83	-3,03	-0,10	-0,15	-23,17	-8,25	-36,55	-31,42	3,17	3
84	-3,48	-0,13	-0,32	-27,08	-2,95	-34,90	-30,03	3,06	334
85	-3,49	-0,13	-0,32	-27,26	-2,77	-35,38	-30,03	3,17	78
86	-2,68	-0,10	-0,09	-28,86	-3,52	-35,79	-32,37	3,79	302
87	-3,03	-0,11	-0,16	-25,50	-5,33	-35,20	-30,83	3,86	47
88	-2,66	-0,09	-0,29	-26,54	-4,62	-32,90	-31,16	6,69	40
89	-2,85	-0,10	-0,32	-27,57	-3,33	-34,58	-30,91	3,56	39
90	-3,14	-0,12	-0,23	-28,77	-3,67	-37,59	-32,44	2,57	34
91	-2,77	-0,10	-0,16	-24,40	-2,99	-31,67	-27,39	1,86	128
92	-2,56	-0,08	-0,32	-27,71	-3,36	-34,78	-31,07	3,13	4
93	-2,79	-0,09	-0,16	-27,92	-4,54	-35,82	-32,46	6,38	346
94	-	-	-	-	-	-	-	-	-
95	-	-	-	-	-	-	-	-	-
96	-	-	-	-	-	-	-	-	-
97	-3,07	-0,09	-0,32	-28,41	-4,40	-38,69	-32,81	2,45	370
98	-3,39	-0,09	-0,08	-32,28	-2,98	-41,98	-35,26	2,19	349
99	-2,14	-0,06	0,00	-28,03	-2,78	-33,83	-30,81	2,01	100
100	-3,21	-0,09	-0,16	-34,02	-4,31	-43,96	-38,33	4,51	159
101	-2,47	-0,07	0,00	-30,74	-5,35	-40,82	-36,09	2,77	90
102	-3,46	-0,10	-0,16	-30,72	-6,42	-41,11	-37,15	8,48	78
103	-2,59	-0,08	-0,32	-27,91	-3,64	-36,66	-31,56	1,80	2
104	-3,40	-0,11	-0,16	-30,12	-6,56	-43,76	-36,68	2,65	319
105	-3,18	-0,09	-0,32	-30,25	-6,30	-42,61	-36,55	2,76	125
106	-3,62	-0,11	-0,16	-28,58	-7,91	-42,99	-36,49	5,59	262
107	-3,06	-0,10	-0,16	-30,20	-5,20	-40,84	-35,41	3,69	237
108	-3,07	-0,10	-0,16	-26,22	-5,53	-36,03	-31,75	5,23	327
109	-2,54	-0,08	-0,43	-29,03	-6,29	-35,71	-35,32	6,32	43
110	-2,33	-0,08	0,00	-30,87	-1,24	-36,64	-32,11	1,31	325
111	-2,93	-0,09	-0,32	-26,81	-7,39	-39,36	-34,19	2,77	162
112	-2,75	-0,09	-0,32	-28,53	-4,13	-33,48	-32,66	7,42	313
113	-3,45	-0,11	-0,32	-29,29	-3,84	-38,63	-33,13	4,16	192
114	-3,29	-0,11	-0,16	-27,56	-6,25	-37,76	-33,80	6,55	21
115	-3,07	-0,10	-0,16	-28,89	-5,19	-38,28	-34,09	5,55	225
116	-3,13	-0,10	-0,31	-29,67	-5,48	-39,95	-35,15	5,68	301
117	-3,02	-0,09	-0,16	-29,44	-5,08	-38,88	-34,53	5,02	344
118	-3,32	-0,11	-0,29	-28,98	-3,50	-36,81	-32,48	6,10	383
119	-2,41	-0,08	0,00	-28,91	-1,85	-34,25	-30,76	2,92	316
120	-2,60	-0,08	-0,16	-25,40	-4,18	-30,74	-29,58	6,42	381

Moleküler yerleştirmede, bir ligand ile hedef reseptörü arasındaki bağlanma etkileşimini değerlendirmek için çeşitli parametreler kullanılır. Maestro Schrödinger programı, özellikle Glide modülü, bu etkileşimlere ilişkin çeşitli hesaplanmış değerler aracılığıyla ayrıntılı bilgiler sağlar. Aşağıda temel parametreler ve anlamları verilmiştir:

Yerleştirme Puanı: Yerleştirme puanı, ligandın reseptöre olan genel bağlanma afinitesini temsil eden kapsamlı bir ölçümdür. Van der Waals etkileşimleri, elektrostatik enerjiler ve hidrojen bağı gibi farklı enerji bileşenlerinin birleşimine göre hesaplanır. Daha negatif bir yerleştirme puanı, daha güçlü bir bağlanma afinitesini gösterir ve ligandın reseptörün bağlanma cebine iyi uyduğunu gösterir.

Glide Ligand Verimliliği: Glide ligand verimliliği, liganddaki ağır atomların sayısına göre normalize edilen yerleştirme puanıdır. Bu parametre, bir ligandın verimliliğinin boyutu açısından değerlendirilmesine yardımcı olur ve yüksek bağlanma afinitesine sahip daha küçük moleküllerin göz ardı edilmemesini sağlar. Daha yüksek bir ligand verimliliği, verilen moleküler boyut için daha uygun bir bağlanma olduğunu gösterir.

Glide Hbond: Glide Hbond, genel yerleştirme puanına hidrojen bağı katkılarını ifade eder. Ligand ve reseptör arasında oluşan hidrojen bağlarının gücünü ve sayısını niceliksel olarak ifade eder. Güçlü ve iyi konumlandırılmış hidrojen bağları, ligandın bağlanma cebi içinde stabilize edilmesi için kritik öneme sahiptir.

Glide Evdw: Glide Evdw terimi, ligand ve reseptör arasındaki van der Waals etkileşim enerjisini temsil eder. Bu enerji, bağlanma kararlılığına katkıda bulunan dispersiyon kuvvetleri gibi kovalent olmayan etkileşimleri yansıtır. Daha düşük (daha negatif) Evdw değerleri daha güçlü olumlu etkileşimleri gösterir.

Glide Ecoul: Glide Ecoul, ligand ve reseptör arasındaki elektrostatik etkileşim enerjisini ifade eder. Ligand ve reseptör üzerindeki yüklü gruplar arasındaki çekimi veya itmeyi ölçer. Daha negatif bir değer, etkili bağlanma için çok önemli olan daha güçlü çekici elektrostatik etkileşimleri gösterir.

Glide Emodel: Glide Emodel, yerleştirme puanı, van der Waals enerjisi ve elektrostatik enerjinin optimize edilmiş bir kombinasyonudur. Genel enerji manzarasını hesaba katarak

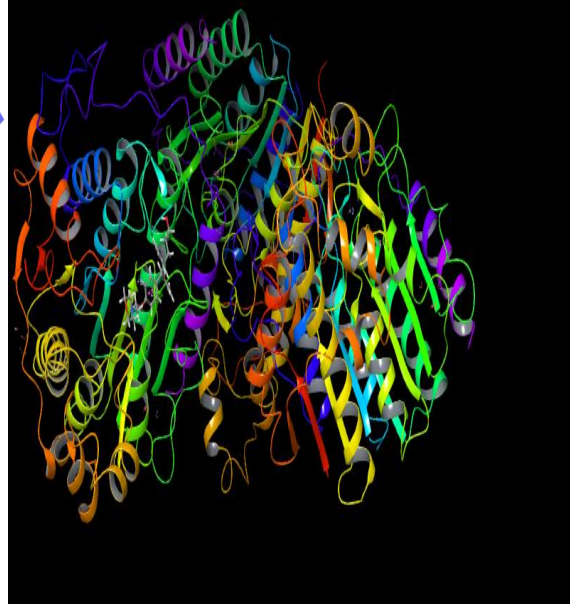
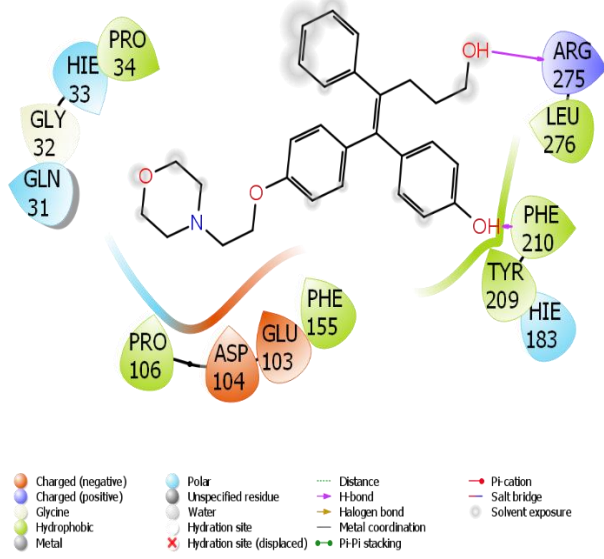
pozları daha doğru bir şekilde sıralamak için kullanılır. En düşük Emodel değerine sahip poz genellikle en iyi olarak kabul edilir.

Glide Enerjisi: Kayma enerjisi, van der Waals (Evdw) ve elektrostatik (Ecou) etkileşim enerjilerinin toplamıdır. Bu parametre, bağlanma enerjisinin genel bir ölçüsünü sağlar ve daha düşük değerler, ligand ve reseptör arasındaki daha güçlü bağlanma etkileşimlerini gösterir.

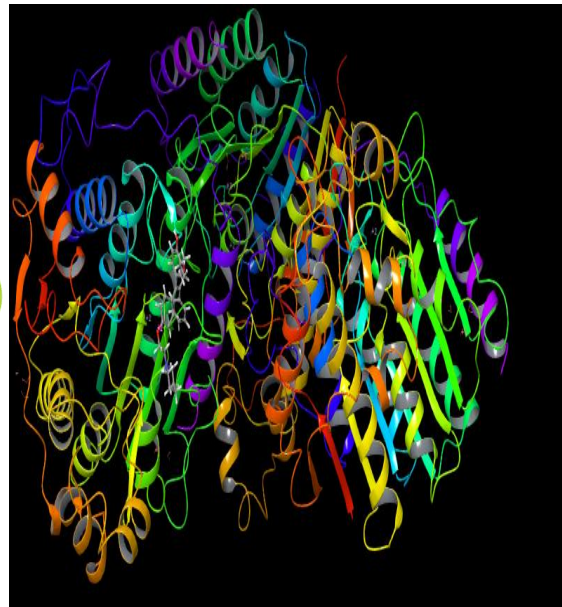
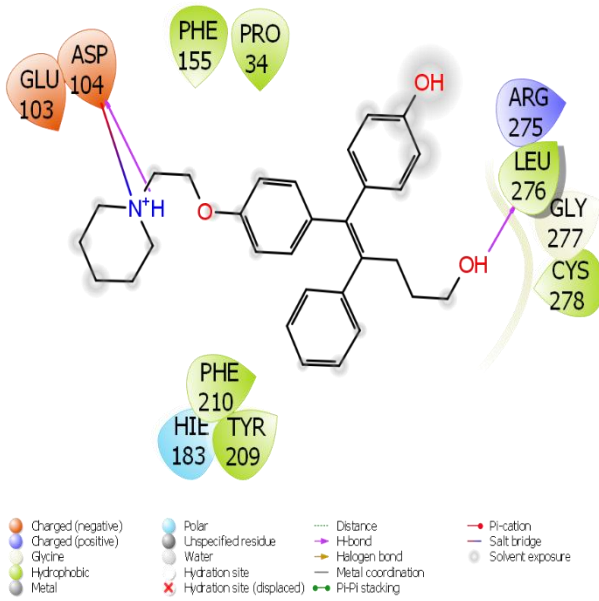
Glide Einternal: Kayma Einternal, ligand molekülü içindeki reseptöre bağlandığında iç gerginlik veya bozulma enerjisini ölçer. Daha düşük değerler, bağlanma sırasında ligandda minimal yapısal değişiklikler olduğunu gösterir ve bu genellikle ligand stabilitesini ve biyoaktivitesini korumak için uygundur.

Glide Posenum: Kayma posenum, ligandın yerleştirme sürecindeki belirli pozunu veya konformasyonunu temsil eder. Yerleştirme sırasında, birden fazla poz oluşturulur ve her poza benzersiz bir numara atanır. En uygun poz, yerleştirme puanına ve diğer enerji parametrelerine göre seçilir.

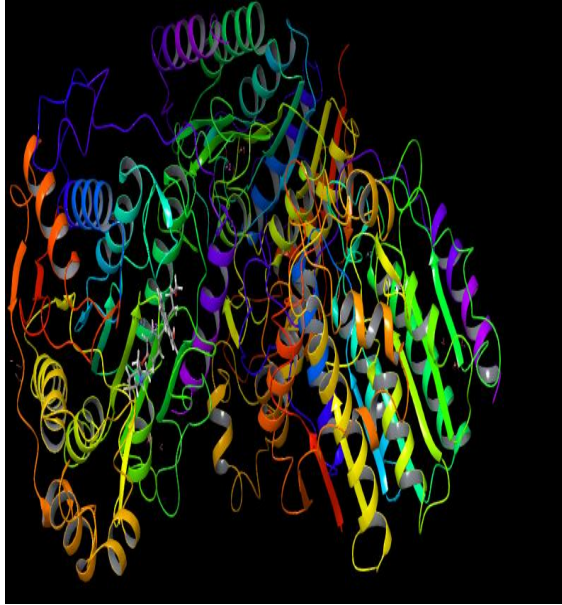
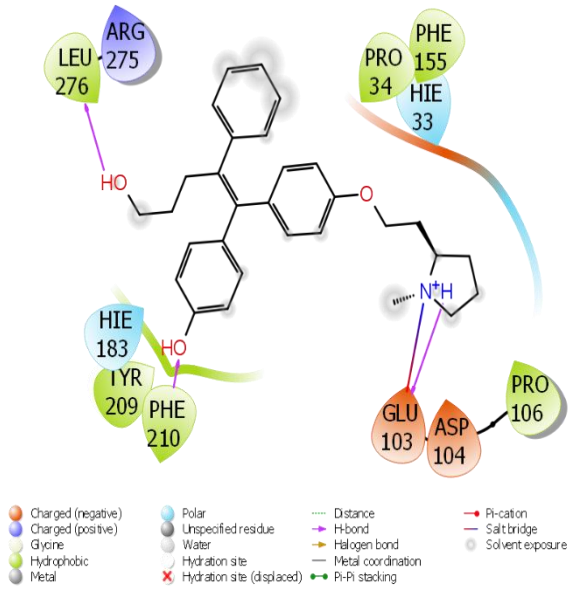
Yukarıda hesaplanan parametreler arasında en önemlileri verilmiş ve açıklanmıştır. Bu açıklamalar sonucunda, moleküllerin aktiviteleri belirleyen, anahtar kilit modeline göre en uygun boşluğuna en uygun şekilde yerleşen ve meydana getirdiği kimyasal etkileşimlerle en iyi tutan molekülü veren parametre Yerleştirme Puanı parametresidir. Bu parametrenin sayısal değerinin en negatif olan molekül en aktif moleküldür. Buna göre, protein 3MAX'a göre en negatif yerleştirme puanına sahip olan molekül 22'nin -4.40 ile en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Diğer taraftan, protein 4BKK'e göre en negatif yerleştirme puanına sahip olan molekül 15'in -4.62 ile en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.



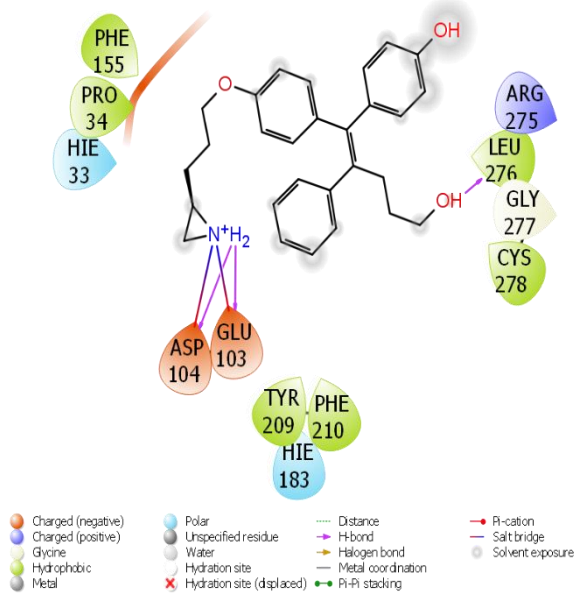
Şekil 3.2: Molekül 16 ile protein 3MAX'ın etkileşiminin gösterimi.



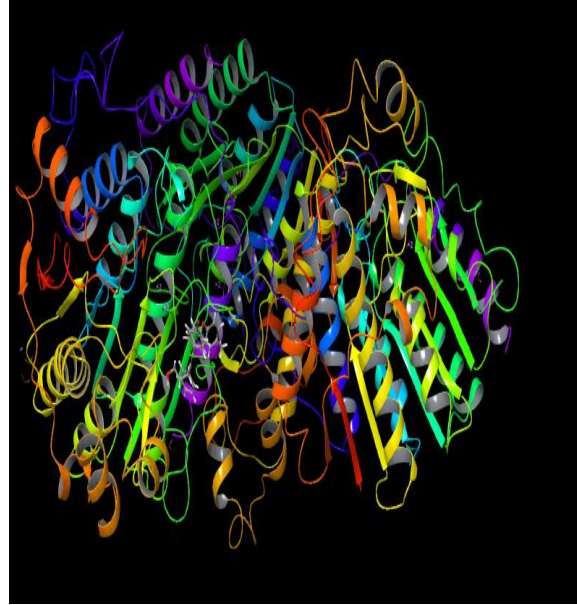
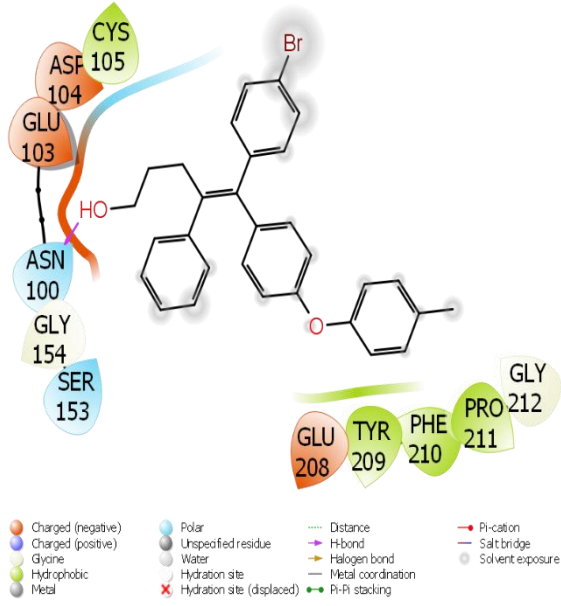
Şekil 3.3: Molekül 17 ile protein 3MAX'ın etkileşiminin gösterimi.



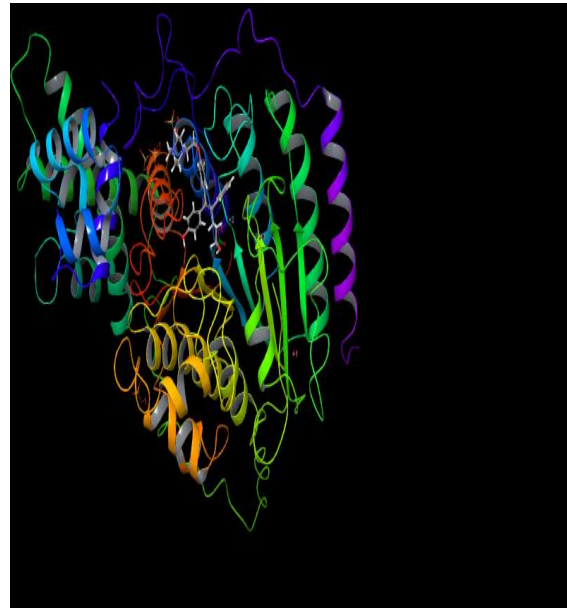
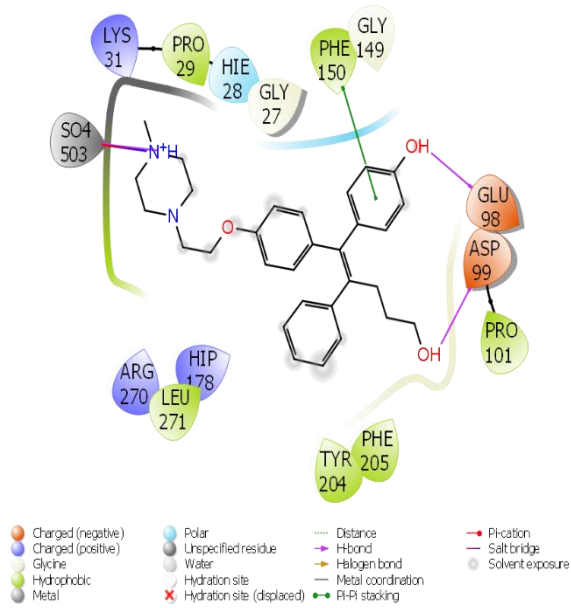
Şekil 3.4: Molekül 22 ile protein 3MAX'ın etkileşiminin gösterimi.



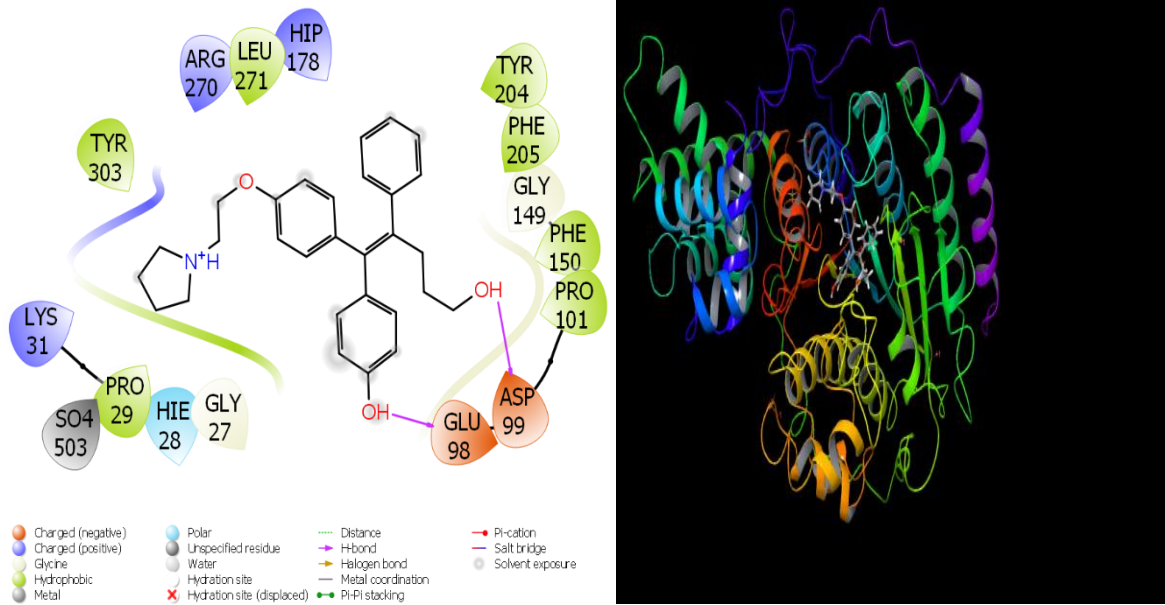
Şekil 3.5: Molekül 26 ile protein 3MAX'ın etkileşiminin gösterimi.



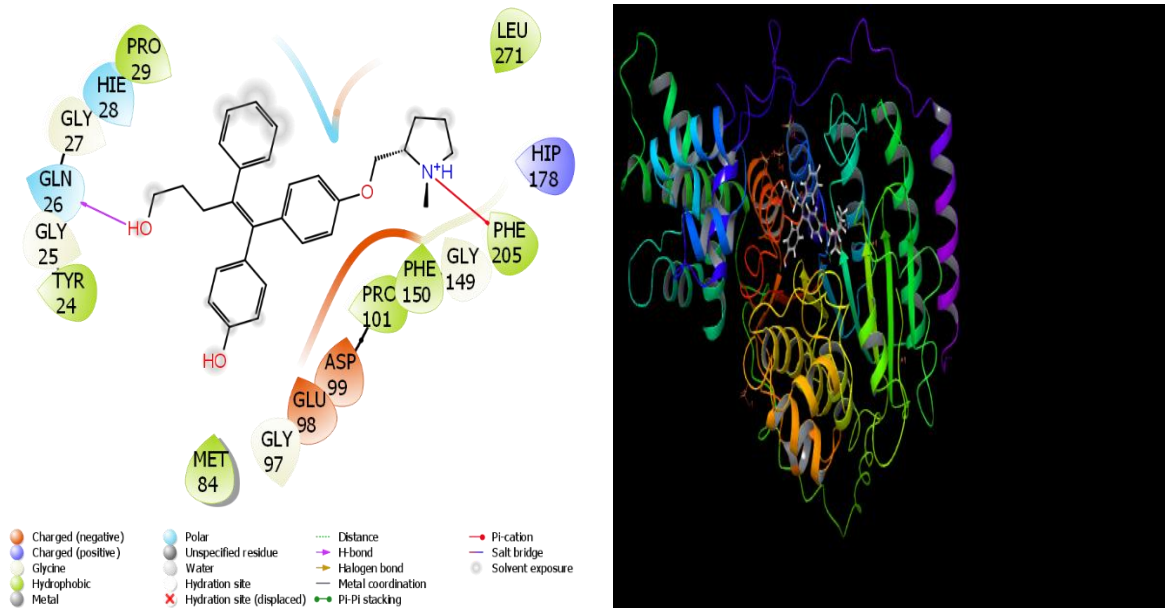
Şekil 3.: Molekül 97 ile protein 3MAX'ın etkileşiminin gösterimi.



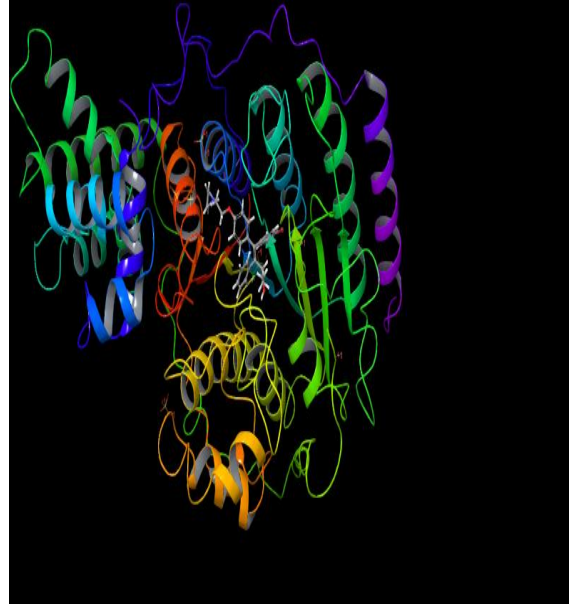
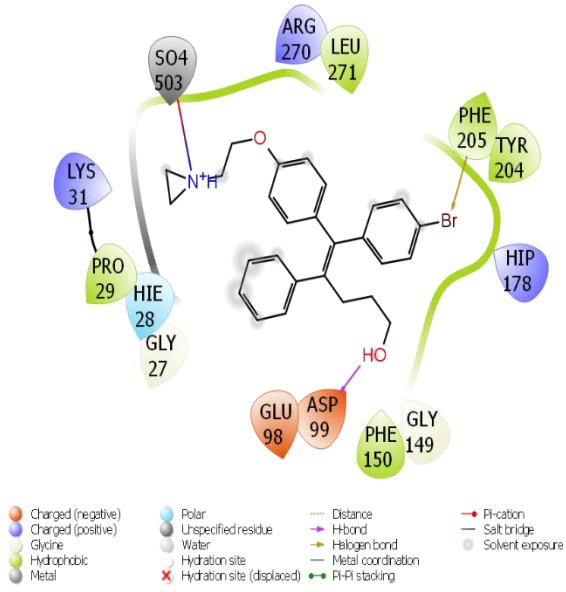
Şekil 3.7: Molekül 15 ile protein 4BKX'in etkileşiminin gösterimi.



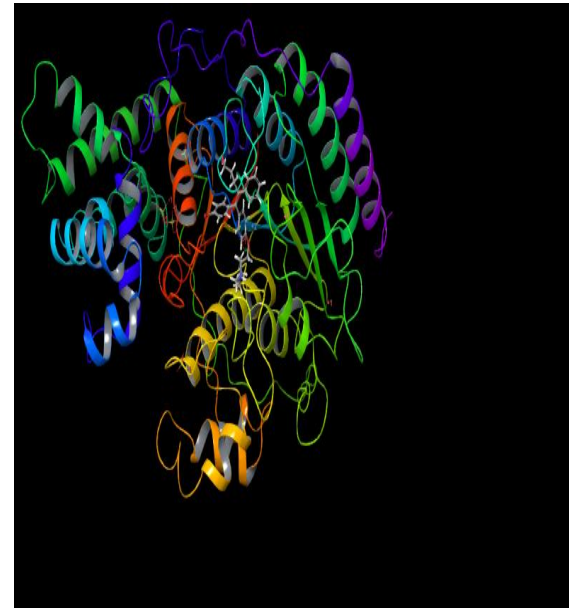
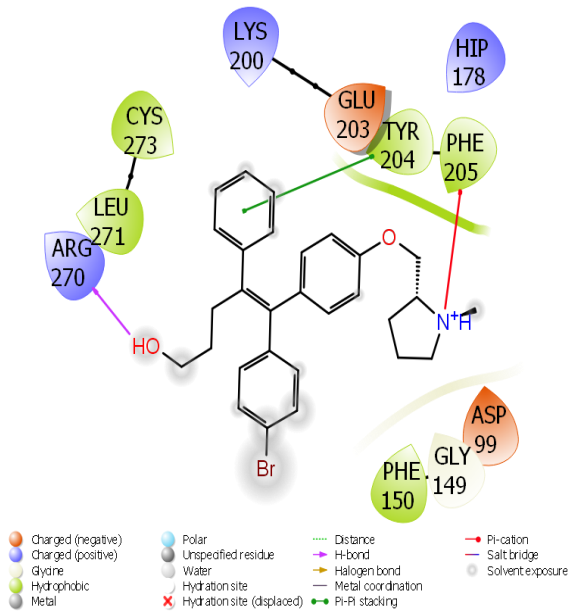
Şekil 3.8: Molekül 18 ile protein 4BKX'in etkileşiminin gösterimi.



Şekil 3.9: Molekül 21 ile protein 4BKX'in etkileşiminin gösterimi.



Şekil 3.10: Molekül 75 ile protein 4BKX'in etkileşiminin gösterimi.



Şekil 3.11: Molekül 76 ile protein 4BKX'in etkileşiminin gösterimi.

4. TARTIŞMA

Yapılan teorik hesaplamalar sonucunda moleküllerin mide kanseri proteinleri olan 3MAX ve 4BKX ile olan etkileşimleri incelenerek aktivite karşılaştırması yapılmıştır. Yapılan teorik hesaplamalarda, moleküllerin ilk olarak Gaussian paket programıyla kuantum kimyasal parametreleri hesaplanmıştır.

Yapılan hesaplamalarda, 4-hidroksit amoksifen türevi moleküllerin hesaplanan en önemli parametrelerden biri olan HOMO parametresinin sayısal değerine göre molekül 23'ün -3.0959 ile en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Diğer taraftan, moleküllerin LUMO parametresinin sayısal değerine göre molekül 39'ün -3.3707 ile en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bir diğer parametre olan ΔE gap parametresinin değeridir, molekül 23'ün 1.9130 ile en yüksek aktiviteye sahip olan molekül olduğu görülmüştür. Son olarak moleküllerin elektronegatiflik değerine göre, molekül 37'nin -4.8966 ile en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

Hesaplanan bu parametreler moleküllerin kuantum kimyasal özelliklerine göre hesaplanan parametreler saf ve izole bir ortamda moleküllerin gaz fazındaki hallerine göre hesaplamaları yapılmıştır. Ama diğer taraftan moleküllerin moleküler yerleştirmeye yapılan hesaplamalarda, moleküllerin karşısında çeşitli protein gruplarının olduğu bilinmektedir. Bu protein gruplarına moleküllerin uygun bir şekilde yaklaştığı anlaşılmıştır. Moleküllerin var olan boşluğa uygun bir şekilde yerleştiği ve çeşitli etkileşimler oluşturarak bu protein gruplarını inhibe etmeye çalıştığı bilinmektedir. Bu durumu da açıklayan parametre ise yerleştirme puanıdır.

Moleküllerin yerleştirme puanı parametresinin sayısal değerine göre en negatif olan molekül en aktif moleküldür. Buna göre, protein 3MAX'a göre en negatif yerleştirme puanına sahip olan molekül 22'nin -4.40 ile en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Diğer taraftan, protein 4BKX'e göre en negatif yerleştirme puanına sahip olan molekül 15'in -4.62 ile en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

Moleküllerin 3MAX proteiniyle olan etkileşimleri incelenmek istendiğinde, molekül 16 ile 3MAX proteini arasında etkileşimlere bakıldığında, molekül 16'da moleküle bağlı hidroksi grupları ARG 275 ve PHE 210 proteinleriyle hidrojen bağı yaptığı görülmüştür. Diğer

taraftan molekül 17 ile 3MAX arasındaki etkileşim incelendiğinde, molekül 17'ye bağlı olan hidroksi grubundan biri LEU 276 proteiniyle hidrojen bağı yaptığı görülmektedir. Aynı molekülde bulunan azot atomu ve ona bağlı hidrojen atomunun ASP 104 proteiniyle hem hidrojen bağı hem de tuz köprüsü etkileşimleri meydana getirdiği görülmektedir. Molekül 22 ile 3MAX proteini arasında meydana gelen etkileşim incelendiğinde, molekül 22'de bulunan hidroksi gruplarının LEU 276 ve PHE 210 proteinleriyle hidrojen bağı yaptığı görülmektedir. Aynı zamanda, molekül 22'de bulunan azot atomu ve ona bağlı hidrojen atomunun GLU 103 ile hem hidrojen bağı hem de tuz köprüsü yaptığı görülmektedir. Molekül 26 ile 3MAX proteini arasında meydana gelen etkileşim incelendiğinde, molekül 26 bulunan hidroksi gruplarından biri LEU 276 ile hidrojen bağı yapmaktadır. Aynı zamanda molekül 26 bulunan azot atomu ve ona bağlı hidrojen atomları ASP 104 ve GLU 103 proteinleriyle hem hidrojen bağı hem de tuz köprüsü etkileşimleri meydana getirdiği görülmektedir. Molekül 97 ile 3MAX proteini arasında meydana gelen etkileşim incelendiğinde, molekül 97'de bulunan hidroksi grubu ASN 100 proteiniyle hidrojen bağı yaptığı görülmektedir. Bir diğer protein olan 4BKX ile molekül 15 arasında meydana gelen etkileşim incelendiğinde, molekül 15'te bulunan hidroksi grupları GLU 98 ve ASP 99 proteinleriyle hidrojen bağı yaptığı görülmektedir. Molekül 15'in merkezinde bulunan benzen halkası PHE 150 proteiniyle Pi-Pi istiflenme etkileşimi meydana getirdiği görülmektedir. Aynı zamanda, molekül 15'te bulunan azot atomu SO4 503 grubuyla tuz köprüsü etkileşimi meydana getirmektedir. Molekül 18 ile 4BKX proteini arasında meydana gelen etkileşim incelendiğinde, molekül 18'de bulunan hidroksi gruplarıyla GLU 98 ve ASP 99 proteinleri arasında hidrojen bağı meydana geldiği görülmektedir. Molekül 21 ile 4BKX proteini arasında meydana gelen etkileşim incelendiğinde, molekül 21'de bulunan hidroksi grubuyla GLN 26 proteini arasında hidrojen bağı etkileşimi meydana geldiği görülmektedir. Aynı zamanda, molekül 21'da bulunan azot atomuyla PHE 205 proteini arasında Pi-kasyon etkileşimi meydana getirdiği görülmektedir. Molekül 75 ile 4BKX proteini arasında meydana gelen etkileşim incelendiğinde, molekül 75 bulunan azot atomuyla SO4 503 grubuyla tuz köprüsü etkileşimi meydana getirdiği görülmektedir. Molekül 75'te bulunan hidroksi grubuyla ASP 99 proteini arasında hidrojen bağı meydana geldiği görülmektedir. Molekül 75'te bulunan Br atomuyla PHE 205 proteini arasında halojen bağı meydana geldiği görülmektedir. Diğer taraftan, molekül 76 ile 4BKX proteini arasında meydana gelen etkileşim incelendiğinde, molekül 76'da bulunan hidroksi grubuyla ARG 270 proteini arasında hidrojen bağı meydana geldiği görülmektedir. Molekül 76'nin uç tarafında bulunan benzen halkasıyla TYR 204 proteini arasında Pi-Pi istifleme etkileşimi meydana geldiği

görülmektedir. Bunun yanında molekül 76'da bulunan azot atomuyla PHE 205 proteini arasında Pi-katyon etkileşimi meydana geldiği görülmektedir.

Gerek Gaussian hesaplamaları olsun gerekse moleküler yerleştirme hesaplamaları olsun her birinin hesaplama sonuçlarına göre farklı molekülleri aktif bulmasının en önemli sebeplerinden biri Gaussian paket programında moleküllerin saf ve izole bir ortamda yapılmış olması, ama diğer taraftan moleküler yerleştirme hesaplamalarında moleküllerin çeşitli proteinlerle etkileşimlerine göre değerlendiriliyor olmasıdır. Bunun yanında Gaussian paket programında yapılan hesaplamalarda birçok seviye ve birçok basis set bulunmaktadır. Her bir seviye ve basis sette farklı sonuçların elde edileceği düşünüldüğünde, yapılan bir tez çalışması için yeterli süre olmaması sebebiyle bu çeşitlendirme yapılamamıştır. Bu tez çalışmasında yapılan hesaplamalarda kullanılan seviye ve basis set literatür araştırmaları sonucunda 4-hidroksit amoksifen türevi moleküller için en çok kullanılan basis set olduğu görülmüştür. Bu sebeple farklı basis setler çalışmasına gerek görülmemiştir.

5. KAYNAKLAR (IEEE)

- [1] Matthews, H. K., Bertoli, C., & de Bruin, R. A. (2022). Cell cycle control in cancer. *Nature reviews Molecular cell biology*, 23(1), 74-88.
- [2] Pirozzi, C. J., & Yan, H. (2021). The implications of IDH mutations for cancer development and therapy. *Nature reviews Clinical oncology*, 18(10), 645-661.
- [3] Gerstberger, S., Jiang, Q., & Ganesh, K. (2023). Metastasis. *Cell*, 186(8), 1564-1579.
- [4] Almatroodi, S. A., Almatroudi, A., Khan, A. A., Alhumaydhi, F. A., Alsahli, M. A., & Rahmani, A. H. (2020). Potential therapeutic targets of epigallocatechin gallate (EGCG), the most abundant catechin in green tea, and its role in the therapy of various types of cancer. *Molecules*, 25(14), 3146.
- [5] Riis, M. (2020). Modern surgical treatment of breast cancer. *Annals of medicine and surgery*, 56, 95-107.
- [6] Gambardella, V., Tarazona, N., Cejalvo, J. M., Lombardi, P., Huerta, M., Roselló, S., ... & Cervantes, A. (2020). Personalized medicine: recent progress in cancer therapy. *Cancers*, 12(4), 1009.
- [7] Yusuf, K., Sampath, V., & Umar, S. (2023). Bacterial infections and cancer: exploring this association and its implications for cancer patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3110.
- [8] Ali, W., Benedetti, R., Handzlik, J., Zwergel, C., & Battistelli, C. (2021). The innovative potential of selenium-containing agents for fighting cancer and viral infections. *Drug Discovery Today*, 26(1), 256-263.
- [9] Etemadi, A., Safiri, S., Sepanlou, S. G., Ikuta, K., Bisignano, C., Shakeri, R., ... & Sekerija, M. (2020). The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *The lancet Gastroenterology & hepatology*, 5(1), 42-54.
- [10] Noh, J. H., Shin, J. Y., Lee, J. H., Park, Y. S., Lee, I. S., Kim, G. H., ... & Jung, H. Y. (2022). Clinical significance of Epstein-Barr virus and Helicobacter pylori infection in gastric carcinoma. *Gut and Liver*, 17(1), 69.
- [11] Gholami, E., & Tabbakh, S. R. K. (2021). Increasing the accuracy in the diagnosis of stomach cancer based on color and lint features of tongue. *Biomedical Signal Processing and Control*, 69, 102782.

- [12] Ilic, M., & Ilic, I. (2022). Epidemiology of stomach cancer. *World journal of gastroenterology*, 28(12), 1187.
- [13] Tüzün, B., Jafarova, R., Bagirov, I., Magerramova, N., & Nasibova, T. (2023). Mathematical Modeling of the Biological Activity of a New Complex Compound Based on Palladium and Mexidol. *Journal of Biochemical Technology*, 14(1-2023), 40-44.
- [14] Okem, A., Henstra, C., Lambert, M., & Hayeshi, R. (2023). A review of the pharmacodynamic effect of chemo-herbal drug combinations therapy for cancer treatment. *Medicine in Drug Discovery*, 17, 100147.
- [15] Behranvand, N., Nasri, F., Zolfaghari Emameh, R., Khani, P., Hosseini, A., Garssen, J., & Falak, R. (2022). Chemotherapy: a double-edged sword in cancer treatment. *Cancer immunology, immunotherapy*, 71(3), 507-526.
- [16] Wu, F., Yang, J., Liu, J., Wang, Y., Mu, J., Zeng, Q., ... & Zhou, H. (2021). Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts and targeted therapy for cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 218.
- [17] Liu, C., Yang, M., Zhang, D., Chen, M., & Zhu, D. (2022). Clinical cancer immunotherapy: Current progress and prospects. *Frontiers in immunology*, 13, 961805.
- [18] Benjamin, D. J. (2014). The efficacy of surgical treatment of cancer—20 years later. *Medical Hypotheses*, 82(4), 412-420.
- [19] Chen, H. H., & Kuo, M. T. (2017). Improving radiotherapy in cancer treatment: Promises and challenges. *Oncotarget*, 8(37), 62742.
- [20] La Thangue, N. B., & Kerr, D. J. (2011). Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. *Nature reviews Clinical oncology*, 8(10), 587-596.
- [21] Bhatia, K., & Das, A. (2020). Combinatorial drug therapy in cancer-New insights. *Life Sciences*, 258, 118134.
- [22] Wang, L., Song, Y., Wang, H., Zhang, X., Wang, M., He, J., ... & Cao, L. (2023). Advances of artificial intelligence in anti-cancer drug design: a review of the past decade. *Pharmaceuticals*, 16(2), 253.
- [23] Lin, X., Li, X., & Lin, X. (2020). A review on applications of computational methods in drug screening and design. *Molecules*, 25(6), 1375.

- [24] Adelusi, T. I., Oyedele, A. Q. K., Boyenle, I. D., Ogunlana, A. T., Adeyemi, R. O., Ukachi, C. D., ... & Abdul-Hammed, M. (2022). Molecular modeling in drug discovery. *Informatics in Medicine Unlocked*, 29, 100880.
- [25] Pantaleão, S. Q., Fernandes, P. O., Gonçalves, J. E., Maltarollo, V. G., & Honorio, K. M. (2022). Recent advances in the prediction of pharmacokinetics properties in drug design studies: a review. *ChemMedChem*, 17(1), e202100542.
- [26] Carracedo-Reboredo, P., Liñares-Blanco, J., Rodríguez-Fernández, N., Cedrón, F., Novoa, F. J., Carballal, A., ... & Fernandez-Lozano, C. (2021). A review on machine learning approaches and trends in drug discovery. *Computational and structural biotechnology journal*, 19, 4538-4558.
- [27] Dara, S., Dhamercherla, S., Jadav, S. S., Babu, C. M., & Ahsan, M. J. (2022). Machine learning in drug discovery: a review. *Artificial intelligence review*, 55(3), 1947-1999.
- [28] Li, X., & Yang, Y. (2021). The drug lag issue: a 20-year review of China. *Investigational New Drugs*, 39, 1389-1398.
- [29] Wang, M., Herbst, R. S., & Boshoff, C. (2021). Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. *Nature medicine*, 27(8), 1345-1356.
- [30] Akkoc, S., Tüzün, B., Özalp, A., & Kökbudak, Z. (2021). Investigation of structural, electronical and in vitro cytotoxic activity properties of some heterocyclic compounds. *Journal of Molecular Structure*, 1246, 131127.
- [31] Liu, B., Zhou, H., Tan, L., Siu, K. T. H., & Guan, X. Y. (2024). Exploring treatment options in cancer: tumor treatment strategies. *Signal transduction and targeted therapy*, 9(1), 175.
- [32] Alishba, Ali, I., Hameed, S., Khan, K. M., Salar, U., Taha, M., ... & Ulukaya, E. (2024). Exploring Benzo [b][1, 4] Thiazine Derivatives: Multitarget Inhibition, Structure–Activity Relationship, Molecular Docking, and ADMET Analysis. *ChemistrySelect*, 9(38), e202404087.
- [33] Vidal-Limon, A., Aguilar-Toalá, J. E., & Liceaga, A. M. (2022). Integration of molecular docking analysis and molecular dynamics simulations for studying food proteins and bioactive peptides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 70(4), 934-943.
- [34] Saha, S., Bapat, S., Vijayasarathi, D., & Vyas, R. (2024). Exploring potential biomarkers and lead molecules in gastric cancer by network biology, drug repurposing and virtual screening strategies. *Molecular Diversity*, 1-26.

- [35] Shaik, S., Danovich, D., & Hiberty, P. C. (2021). Valence bond theory—its birth, struggles with molecular orbital theory, its present state and future prospects. *Molecules*, 26(6), 1624.
- [36] Riso, R. R., Haugland, T. S., Ronca, E., & Koch, H. (2022). Molecular orbital theory in cavity QED environments. *Nature communications*, 13(1), 1368.
- [37] Weber, B. (2023). Bond Theories. In *Coordination Chemistry: Basics and Current Trends 47-72*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- [38] Morgante, P. P., & Autschbach, J. (2023). Molecular Orbitals. *American Chemical Society*.
- [39] Inchausti, A., Mollfulleda, R., Swart, M., Perles, J., Herrero, S., Baonza, V. G., ... & Lobato, Á. (2024). Torsion Effects Beyond the δ Bond and the Role of π Metal-Ligand Interactions. *Advanced Science*, 2401293.
- [40] Sengupta, A., Li, B., Svatunek, D., Liu, F., & Houk, K. N. (2022). Cycloaddition reactivities analyzed by energy decomposition analyses and the frontier molecular orbital model. *Accounts of Chemical Research*, 55(17), 2467-2479.
- [41] Koch, D., Pavanello, M., Shao, X., Ihara, M., Ayers, P. W., Matta, C. F., ... & Manzhos, S. (2024). The analysis of electron densities: from basics to emergent applications. *Chemical Reviews*.
- [42] Kumar, S., Surbhi, & Yadav, M. K. (2021). Optimized Molecular Geometries, Internal Coordinates, Vibrational Analysis, Thermodynamic Properties, First Hyperpolarizability and HOMO–LUMO Analysis of Duroquinone Using Density Functional Theory and Hartree–Fock Method. *Russian Journal of Physical Chemistry B*, 15, S22-S31.
- [43] Besley, N. A. (2021). Modeling of the spectroscopy of core electrons with density functional theory. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 11(6), e1527.
- [44] Lewars, E. G. (2024). Introduction to Quantum Mechanics in Computational Chemistry. In *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*, 105-197. Cham: Springer International Publishing.
- [45] Sithuba, T., Masia, N. D., Moema, J., Murulana, L. C., Masuku, G., Bahadur, I., & Kabanda, M. M. (2022). Corrosion inhibitory potential of selected flavonoid derivatives: Electrochemical, molecular... Zn surface interactions and quantum chemical approaches. *Results in Engineering*, 16, 100694.

- [46] Eschrig, H. (2022). Optimized LCAO method and the electronic structure of extended systems. *Walter de Gruyter GmbH & Co KG*.
- [47] Tomaselli, G. M., Spieksma, T. F., & Bertone, G. (2023). Dynamical friction in gravitational atoms. *Journal of Cosmology and Astroparticle Physics*, 2023(07), 070.
- [48] Pallarés, F. J., Betti, M., Bartoli, G., & Pallarés, L. (2021). Structural health monitoring (SHM) and Nondestructive testing (NDT) of slender masonry structures: A practical review. *Construction and Building Materials*, 297, 123768.
- [49] Koch, W. H. (2024). Quantum chemical “Aufbau” principles: how to estimate the shape of highly flexible (bio-) polymers? A recursively extendable “chemion picture” of Euler-Hückel-type. *Journal of Molecular Modeling*, 30(2), 47.
- [50] Stolarczyk, L. Z., & Krygowski, T. M. (2021). Augmented Hückel molecular orbital model of π -electron systems: from topology to metric. I. General theory. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 34(3), e4154.
- [51] Kwapisz, J. H., & Stolarczyk, L. Z. (2021). Applications of Hückel-Su-Schrieffer-Heeger method: I. Carbon-carbon bond lengths in polycyclic aromatic hydrocarbons. *Structural Chemistry*, 32(4), 1393-1406.
- [52] Ghavanloo, E., Rafii-Tabar, H., Kausar, A., Giannopoulos, G. I., & Fazelzadeh, S. A. (2023). Experimental and computational physics of fullerenes and their nanocomposites: Synthesis, thermo-mechanical characteristics and nanomedicine applications. *Physics Reports*, 996, 1-116.
- [53] Fernández, I. (Ed.). (2021). Aromaticity: Modern Computational Methods and Applications. *Elsevier*.
- [54] Sun, L., Lei, Q., Peng, B., Kontogeorgis, G. M., & Liang, X. (2022). An analysis of the parameters in the Debye-Hückel theory. *Fluid Phase Equilibria*, 556, 113398.
- [55] Stoklosa, J., Blakey, R. V., & Hui, F. K. (2022). An overview of modern applications of negative binomial modelling in ecology and biodiversity. *Diversity*, 14(5), 320.
- [56] Zubatuk, T., Nebgen, B. T., Lubbers, N. E., Smith, J. S., Zubatuk, R., Zhou, G., ... & Tretiak, S. (2021). Machine learned Hückel theory: Interfacing physics and deep neural networks. *The Journal of Chemical Physics*, 154(24), 244108.
- [57] Zubatiuk, T., & Isayev, O. (2021). Development of multimodal machine learning potentials: toward a physics-aware artificial intelligence. *Accounts of Chemical Research*, 54(7), 1575-1585.

- [58] Geng, K. L., Zhu, B. W., Cao, Q. H., Dai, C. Q., & Wang, Y. Y. (2023). Nondegenerate soliton dynamics of nonlocal nonlinear Schrödinger equation. *Nonlinear Dynamics*, 111(17), 16483-16496.
- [59] Javed, M., Sattar, M. A., Benkraouda, M., & Amrane, N. (2020). Structural and mechanical stability, lattice dynamics and electronic structure of the novel CrVZ (Z= S, Se, & Te) half-Heusler alloys. *Materials Today Communications*, 25, 101519.
- [60] Braga, L. S., Leal, D. H., Kuca, K., & Ramalho, T. C. (2020). Perspectives on the role of the frontier effective-for-reaction molecular orbital (FERMO) in the study of chemical reactivity: an updated review. *Current Organic Chemistry*, 24(3), 314-331.
- [61] Ehm, C., Zaccaria, F., & Cipullo, R. (2019). From mechanistic investigation to quantitative prediction: Kinetics of homogeneous transition metal-catalyzed α -olefin polymerization predicted by computational chemistry. In *Computational Quantum Chemistry*, 287-326. Elsevier.
- [62] Grabill, L. P., & Berger, R. F. (2018). Calibrating the extended Hückel method to quantitatively screen the electronic properties of materials. *Scientific Reports*, 8(1), 10530.
- [63] Müller, M., Froitzheim, T., Hansen, A., & Grimme, S. (2024). Advanced Charge Extended Hückel (CEH) Model and a Consistent Adaptive Minimal Basis Set for the Elements Z= 1–103. *The Journal of Physical Chemistry A*.
- [64] Zubatiuk, T., Nebgen, B., Lubbers, N., Smith, J. S., Zubatyuk, R., Zhou, G., ... & Tretiak, S. (2021). Machine learned Hückel theory: Interfacing physics and deep neural networks. *The Journal of Chemical Physics*, 154(24).
- [65] Mocchi, F., de Villiers Engelbrecht, L., Olla, C., Cappai, A., Casula, M. F., Melis, C., ... & Carbonaro, C. M. (2022). Carbon nanodots from an in silico perspective. *Chemical Reviews*, 122(16), 13709-13799.
- [66] Fedik, N., Zubatyuk, R., Kulichenko, M., Lubbers, N., Smith, J. S., Nebgen, B., ... & Tretiak, S. (2022). Extending machine learning beyond interatomic potentials for predicting molecular properties. *Nature Reviews Chemistry*, 6(9), 653-672.
- [67] Martínez González, J. C. (2020). About the Ontology of Quantum Chemistry. *Tópicos (México)*, (58), 325-346.
- [68] May, V., & Kühn, O. (2023). Charge and energy transfer dynamics in molecular systems. *John Wiley & Sons*.
- [69] Manzhos, S. (2020). Machine learning for the solution of the Schrödinger equation. *Machine Learning: Science and Technology*, 1(1), 013002.

- [70] Coe, J. P. (2019). Lattice density-functional theory for quantum chemistry. *Physical Review B*, 99(16), 165118.
- [71] Pavošević, F., Culpitt, T., & Hammes-Schiffer, S. (2020). Multicomponent quantum chemistry: Integrating electronic and nuclear quantum effects via the nuclear–electronic orbital method. *Chemical reviews*, 120(9), 4222-4253.
- [72] Verma, P., & Truhlar, D. G. (2020). Status and challenges of density functional theory. *Trends in Chemistry*, 2(4), 302-318.
- [73] Medvedev, M. G., Bushmarinov, I. S., Sun, J., Perdew, J. P., & Lyssenko, K. A. (2017). Density functional theory is straying from the path toward the exact functional. *Science*, 355(6320), 49-52.
- [74] Gonis, A., & Däne, M. (2018). Extension of the Kohn-Sham formulation of density functional theory to finite temperature. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 116, 86-99.
- [75] Fromager, E., & Lasorne, B. (2024). Density functional theory beyond the Born–Oppenheimer approximation: exact mapping onto an electronically non-interacting Kohn–Sham molecule. *Electronic Structure*, 6(2), 025002.
- [76] Schleder, G. R., Padilha, A. C., Acosta, C. M., Costa, M., & Fazzio, A. (2019). From DFT to machine learning: recent approaches to materials science—a review. *Journal of Physics: Materials*, 2(3), 032001.
- [77] Hussain, A., Khan, M. U., Ibrahim, M., Khalid, M., Ali, A., Hussain, S., ... & Sultan, A. (2020). Structural parameters, electronic, linear and nonlinear optical exploration of thiopyrimidine derivatives: A comparison between DFT/TDDFT and experimental study. *Journal of Molecular Structure*, 1201, 127183.
- [78] Townsend, J., Kirkland, J. K., & Vogiatzis, K. D. (2019). Post-Hartree-Fock methods: configuration interaction, many-body perturbation theory, coupled-cluster theory. *In Mathematical Physics in Theoretical Chemistry*, 63-117. Elsevier.
- [79] Gupta, A. K., Maier, S., Thapa, B., & Raghavachari, K. (2024). Toward Post-Hartree–Fock Accuracy for Protein–Ligand Affinities Using the Molecules-in-Molecules Fragmentation-Based Method. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 20(7), 2774-2785.
- [80] Lei, X., & Medford, A. J. (2019). Design and analysis of machine learning exchange–correlation functionals via rotationally invariant convolutional descriptors. *Physical Review Materials*, 3(6), 063801.

- [81] Geerlings, P., Chamorro, E., Chattaraj, P. K., De Proft, F., Gázquez, J. L., Liu, S., ... & Ayers, P. (2020). Conceptual density functional theory: status, prospects, issues. *Theoretical Chemistry Accounts*, 139(2), 36.
- [82] McArdle, S., Endo, S., Aspuru-Guzik, A., Benjamin, S. C., & Yuan, X. (2020). Quantum computational chemistry. *Reviews of Modern Physics*, 92(1), 015003.
- [83] Takeshita, T., Rubin, N. C., Jiang, Z., Lee, E., Babbush, R., & McClean, J. R. (2020). Increasing the representation accuracy of quantum simulations of chemistry without extra quantum resources. *Physical Review X*, 10(1), 011004.
- [84] Pitman, S. J., Evans, A. K., Ireland, R. T., Lempriere, F., & McKemmish, L. K. (2023). Benchmarking basis sets for density functional theory thermochemistry calculations: Why unpolarized basis sets and the polarized 6-311G family should be avoided. *The Journal of Physical Chemistry A*, 127(48), 10295-10306.
- [85] Jensen, F. (2022). Using atomic charges to model molecular polarization. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 24(4), 1926-1943.
- [86] Nagy, B., & Jensen, F. (2017). Basis sets in quantum chemistry. *Reviews in computational chemistry*, 30, 93-149.
- [87] Aerts, C., Mathis, S., & Rogers, T. M. (2019). Angular momentum transport in stellar interiors. *Annual Review of Astronomy and Astrophysics*, 57(1), 35-78.
- [88] Cox, P. B., & Gupta, R. (2022). Contemporary computational applications and tools in drug discovery. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 13(7), 1016-1029.
- [89] Saha, S., Biswas, P., Tareq, M. I., Rahman Sakib, M., Akter Rakhi, S., Zilani, M. N. H., ... & Hasan, M. N. (2024). Pharmacoinformatics, Molecular Dynamics Simulation, and Quantum Mechanics Calculation Based Phytochemical Screening of Croton bonplandianum Against Breast Cancer by Targeting Estrogen Receptor- α (ER α). *Applied Sciences*, 14(21), 9878.
- [90] Miar, M., Shiroudi, A., Pourshamsian, K., Oliaey, A. R., & Hatamjafari, F. (2021). Theoretical investigations on the HOMO–LUMO gap and global reactivity descriptor studies, natural bond orbital, and nucleus-independent chemical shifts analyses of 3-phenylbenzo [d] thiazole-2 (3 H)-imine and its para-substituted derivatives: Solvent and substituent effects. *Journal of Chemical Research*, 45(1-2), 147-158.
- [91] Naqvi, A. A., Mohammad, T., Hasan, G. M., & Hassan, M. I. (2018). Advancements in docking and molecular dynamics simulations towards ligand-receptor interactions and structure-function relationships. *Current topics in medicinal chemistry*, 18(20), 1755-1768.

- [92] Mahajan, P., Suri, N., Mehra, R., Gupta, M., Kumar, A., Singh, S. K., & Nargotra, A. (2017). Discovery of novel small molecule EGFR inhibitory leads by structure and ligand-based virtual screening. *Medicinal Chemistry Research*, 26, 74-92.,
- [93] Israr, J., Alam, S., Siddiqui, S., Misra, S., Singh, I., & Kumar, A. (2024). Advances in Structural Bioinformatics. In *Advances in Bioinformatics*, 35-70. Singapore: Springer Nature Singapore.
- [94] Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszynski, J. (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophysical reviews*, 9, 91-102.
- [95] Soni, V. (2024). In Silico Molecular Docking Studies of Cell-Penetrating Peptide and Doxorubicin toward Multiple Tumor Receptors. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*, 18(01).
- [96] Liu, H., Hu, B., Chen, P., Wang, X., Wang, H., Wang, S., ... & Cheng, M. (2024). Docking Score ML: Target-specific machine learning models improving docking-based virtual screening in 155 targets. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 64(14), 5413-5426.
- [97] Li, H., Sze, K. H., Lu, G., & Ballester, P. J. (2021). Machine-learning scoring functions for structure-based virtual screening. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 11(1), e1478.
- [98] Ahmad, S., Abdul Qadir, M., Ahmed, M., Imran, M., Yousaf, N., Wani, T. A., ... & Muddassar, M. (2023). New acetamide-sulfonamide-containing scaffolds: antiurease activity screening, structure-activity relationship, kinetics mechanism, molecular docking, and md simulation studies. *Molecules*, 28(14), 5389.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Okan İŞLEYEN

Doğum tarihi ve yeri :

e-posta :

Öğrenim Bilgileri

Derece	Okul/Program	Yıl
Y. Lisans	Balıkesir Üniversitesi / Kimya Bölümü	2025
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi / Kimya Bölümü	2017
Lise	Balıkesir Anadolu Lisesi	2010