

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

***Acinetobacter baumannii* OXPPOS İNHİBİTÖRLERİ HAKKINDA  
KUANTUM KİMYASAL VE QSAR ÇALIŞMASI**

**Afaf. A. Salemn ABADALRAHM**

**Danışman  
II. Danışman  
Jüri Üyesi  
Jüri Üyesi  
Jüri Üyesi**

**Prof. Dr. Fatma Kandemirli  
Yrd. Doç. Dr. Hakan Sezgin SAYİNER  
Doç. Dr. Mehmet Cengiz BALOĞLU  
Doç. Dr Murat Alper BAŞARAN  
Yrd. Doç.Dr.Yasemin ÇELİK ALTUNOĞLU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
GENETİK VE BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI**

**KASTAMONU – 2017**

## TEZ ONAYI

**Afaf. A. Salemn ABADALRAHM**, tarafından hazırlanan “*Acinetobacter baumannii* OxPhos inhibitörleri hakkında Kuantum Kimyasal ve QSAR Çalışması ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde savunulmuş ve oy birliği ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Genetik ve Biyomühendislik Ana Bilim Dalı**’nda **YÜKSEK LİSANS** tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman	Prof. Dr. Fatma KANDEMİRLİ Kastamonu Üniversitesi	
II. Danışman	Yrd. Doç. Dr. Hakan Sezgin SAYİNER Adıyaman Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Yrd. Doç. Dr. Yasemin ÇELİK ALTUNOĞLU Kastamonu Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Mehmet Cengiz BALOĞLU Kastamonu Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Murat Alper BAŞARAN Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi	

03/02 /2017

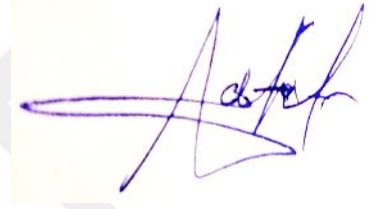
Enstitü Müdür V. Prof. Dr. Temel SARIYILDIZ 

## TAAHHÜTNAME

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

İmza

Afaf. A. Salemn ABADALRAHM



## ÖZET

Yüksek Lisans

### *Acinetobacter baumannii* OXPPOS İNHİBİTÖRLERİ HAKKINDA KUANTUM KİMYASAL VE QSAR ÇALIŞMASI

Afaf. A. Salemn ABADALRAHM

Kastamonu Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Genetik ve Biyomühendislik Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Fatma Kandemirli

II. Danışman: Yrd. Doç. Dr. Hakan Sezgin

Bir pleomorfik aerobik gram negatif basil olan *Acinetobacter baumannii*, birçok antibiyotiğe dirençli hastanelerde bir salgına neden olan bir patojendir. Bir *baumannii* su organizmasıdır ve tercihan su ortamlarını kolonileştirmektedir. Bakteriyel kontaminasyon yara iyileşmesinin zayıflamasından kaynaklanmaktadır. Çözülmemiş bakteriyel enfeksiyonlar, yaranın kapanmasını inhibe eder ve alttaki dokuyu yok eder. Patojenik bakterilerin salgıladığı güçlü eksotoksinler ve proteazlar nedeniyle yaranın kapanmasını ve patojenik bakterilerin salgıladığı güçlü eksotoksinler ve proteazlar nedeniyle altta yatan dokuları yok eder Bu tezde, ATP formundaki enerji üretiminde önemli bir rol oynayan bakteriyel oksidatif fosforilasyon (OxPhos) sistemini seçici olarak hedefleyen bazı moleküllerin kuantum kimyasal özellikleri incelenmiştir. B3LYP yöntemi ile 6-311G` (d, p) ve 6-311 ++ G (2d, 2p) baz kümeleri ile yapılan kimyasal hesaplamalarla elde edilen en yüksek dolu moleküler orbital enerjisi ( $E_{HOMO}$ ), en düşük boş moleküler orbital enerjisi ( $E_{LUMO}$ ), Mulliken atomik yükler ve bağ uzunlukları değerlendirilmiştir. Ayrıca global sertlik ( $\eta$ ), yumuşaklık (S), elektronegatiflik ( $\chi$ ), kimyasal potansiyel ( $\mu$ ), elektrifilisite ( $\omega$ ) gibi tanımlayıcıların hesaplaması yapılmıştır. DRAGON yazılımını kullanarak, 3224 tanımlayıcılar, Geometrik,yapısal ve topolojik tanımlayıcılar atom merkezli parçalar, moleküler özellikler ve diğerleri orijinal değişkenler olarak hesaplanarak aktivite ile tanımlayıcılar arasında ilişki incelenmiştir.*A.baumannii*'ye karşı iyi bir antibakteriyel etki gösteren 1H-benzo[d]imidazoaul-2(3H)-imin alt türevlerinin kuantum kimyasal çalışmaları yapılarak moleküler yapı arasındaki ilişkiler 1 ila 12 arasındaki kimyasal bileşenler için doğrusal regresyon modeli kullanılarak yapılmış , 13 ila 29 arasındaki kimyasal bileşenler için ANNs yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, oksidatif fosforilasyon anti-infektif, 2-aminobenzimidazol, qsar, yoğunluk fonksiyon teorisi.

**2017, 70sayfa**

**Bilim Kodu: 599**

## ABSTRACT

MSc. Thesis

### THE QUANTUM CHEMICAL AND QSAR STUDIES ON *ACINETOBACTER BAUMANNII* OXPPOS INHIBITORS

Afaf. A. Salemn ABADALRAHM

Kastamonu University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Genetic and Bioengineering

Supervisor: Prof. Dr. Fatma Kandemirli  
Co-Supervisor: Asst. Prof. Dr.Hakan Sezgin

**Abstract:** *Acinetobacter baumannii*, which is a pleomorphic aerobic gram-negative bacillus, is a pathogen causing concern of an outbreak in hospitals with resistance to many antibiotics. A baumannii is a water organism and preferentially colonizes aquatic environments. Bacterial contamination is due to impairment of wound healing. Unresolved bacterial infections inhibit wound closure and destroy underlying tissue due to the potent exotoxins and proteases secreted by pathogenic bacteria. In this Thesis some molecules are given that selectively target the bacterial oxidative phosphorylation (OxPhos) system, which plays an essential role in energy production in the form of ATP. Some of the electronic and molecules properties of molecules such as the highest occupied molecular orbital energy ( $E_{HOMO}$ ), lowest unoccupied molecular orbital energy ( $E_{LUMO}$ ), the energy gap between  $E_{HOMO}$  and  $E_{LUMO}$ , Mulliken atomic charges, bond lengths obtained from the quantum chemical calculation using B3LYP with 6-311G(d,p) and 6-311++G(2d,2p) basis sets were evaluated. Besides. Calculations of some QSAR descriptors such as global hardness ( $\eta$ ), softness ( $\sigma$ ), electronegativity ( $\chi$ ), chemical potential ( $\mu$ ), Global Electrophilicity ( $\omega$ ), and nucleofugality ( $E_n$ ), electrofugality ( $E_e$ ) were performed. The relationship between quantum chemical descriptors of 1H-benzo [d] imidazo[2,1-b]imidazole-2 (3H) -imine sub-derivatives showing a good antibacterial effect against *A. baumannii* and The relationship between activity and descriptors obtained. by Using DRAGON software, 3224 descriptors calculated as the original variables, including geometrical, constitutional and topological descriptors, atom-centered fragments, molecular properties and many others were studied.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, oxidative phosphorylation anti-infective, 2-iminobenzimidazole, qsar, density function theory.

2017, 70pages

Science Code: 599

## TEŞEKKÜR

Öncelikle, ülkem LİBYA Devleti'ne ve OMAR AL-MOUKHTAR ÜNİVERSİTESİNE bana bir şans vermek için ülkemize olan içten teşekkürlerimi ifade etmek isterim.

Danışman Hocam Prof. Dr. Fatma Kandemirli'ye, ve İkinci Danışman Hocam Yrd. Doç. Dr. Hakan Sezgin Saygıner'e bu tezin öğrenme süreci boyunca yararlı yorumlar, sürekliliği, konuşmaları ve katılımları için teşekkür ederim.

Rehberlikleri, bu tezin araştırma ve yazımının her aşamasında bana yardımcı oldu ve ülkemde mevcut olmayan yeni bir konu için bir şans verdi.

Eşimede beni sabırla desteklediği için teşekkürler ederim. Arkadaşımıza teşekkür ediyorum.

Son ama en az değil; Aileme teşekkür etmek istiyorum: Ailem ISSA ve ASYA, beni ilk etapta doğurup hayat boyunca ruhani olarak desteklediğin için.

Kız kardeşlerim, kardeşlerim ve arkadaşlarımıza da teşekkür ederim. Her zaman bana destek verdiler ve beni en iyi dilekleriyle cesaretlendirdiler Son olarak, Kastamonu Üniversitesi'ndeki her üyeye teşekkür etmek istiyorum.

Afaf. A. Salemn ABADALRAHM  
Kastamonu, Ocak, 2017

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLOLAR DİZİNİ .....	x
GRAFİKLER DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Genel Bilgi.....	2
1.1.1. <i>Acinetobacter Baumannii</i> .....	2
1.1.2. Oksidatif fosforilasyon ( OXPPOS) .....	4
2. TEORİK KISIM.....	5
2.1. Moleküller ve Kimyasal Gösterimi .....	5
2.1.1. Kimyada Moleküller .....	5
2.1.2. Bilgisayarda Moleküller .....	7
2.2. QSPR Modelleme.....	8
2.3. Sertlik .....	9
2.4. Yumuşaklık .....	11
2.5. AOMix .....	11
2.6. Schrodinger Eşitliği.....	11
2.6.1. Kuantum Kimyasında (DFT) Uygulamaları .....	13
2.7. B3LYP .....	13
3. KAYNAK ARAŞTIRMASI .....	14
4. MATERYAL VE METOT .....	21
5. SONUÇ VE TARTIŞMA .....	25
6. SONUÇ .....	62
KAYNAKLAR .....	63
ÖZGEÇMİŞ .....	69

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

a.u	Atomik birim
DFT	Yoğunluk fonksiyone teorisi
$E_{\text{HOMO}}$	HOMO enerjisi
$E_{\text{LUMO}}$	LUMO enerjisi
ESP	Elektrostatic Potansiyel
EV	Elektron Volt
HOMO	High occupied molecular orbital
LUMO	Low unoccupied molecular orbital
NBO	Doğal Bağ Orbitali



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.1. Amonyanın İki Boyutlu Yapısı.....	6
Şekil 2.2. Talkol Ve Dimetil Eterin Yapısal Formülleri.....	6
Şekil 2.3. Etil Alkolün Yapısı.....	6
Şekil 2.4. Bazı Atomların Sertlik Değerleri.....	10
Şekil 3.1. Zencefil Bileşiklerinin Yapıları: [6]-Dehydrogingerdione, [10]-Gingerol, [6]-Shogaol And [6]-Gingerol.....	16
Şekil 3.2. İncelenen Bileşiklerin Yapıları.....	17
Şekil 3.3. Anti-Biofilm Türevleri İçin Moleküler Fikirler.....	18
Şekil 3.4. Çok Bölgeye Dirençli Acinetobacter Baumannii.M (Satureja), A ( Kekik), P (Origanum Vulgare) Ye Karşı Satureja, Origanum Vulgare Ve Kekik Özünün Büyüme İnhibisyon Bölgesi.....	19
Şekil 5.1. 13, 14, 15 NOLU.....	33

## TABLOR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1.1. Delieation Of Acinetobacter Genomic Species. ....	3
Tablo 2.1. Benzo[D]İmidazol-2(3H)-İmine Bileşğinin Kartezyen Koordinatları .....	7
Tablo 2.1. Nin Devamı.....	7
Tablo 2.2. Yumuşak Asit Ve Set Bazların Sınıflandırılması .....	10
Tablo 5.1. HOMO, LUMO Gösterimleri Ve Elektron Yoğunluğu. ....	26
Tablo 5.1. Nin Devamı.....	27
Tablo 5.1. Nin Devamı.....	28
Tablo 5.1. Nin Devamı.....	29
Tablo 5.2. 1-12 Molekülleri İçin Polarizibilite (<A>), Polarizibilite Anizotropisi (<Δα>) Ve □ Anizotropi Değeri.....	38
Tablo 5.3. 13-29 Molekülleri İçin Polarizibilite (<A>), Polarizibilite Anizotropisi (<Δα>) Ve ▪ Anizotropi Değeri. ....	38
Tablo 5.4. 1-29 Molekülleri İçin Hiperpolarizibilite (×10–31 Esu). ....	41
Tablo 5.5. 1-12 Molekülleri İçin B3LYP/6-311G(D,P) İle Hesaplanan EHOMO, ELUMO, E, Elektronegativite (X), Sertlik (H), Yumuşaklık, (S), Kimyasal Potansiyel, Elektrofiliti, Nükleofugallite, Elektrofugallite Değeri.....	43
Tablo 5.6. 13-29 Molekülleri İçin B3LYP/6-311G(D,P) İle Hesaplanan EHOMO, ELUMO, E, Elektronegativite (X), Sertlik (H), Yumuşaklık (S), Kimyasal Potansiyel, Elektrofiliti, Nükleofugallite, Elektrofugallite Değeri.....	44
Tablo 5.7. 1-12 Molekülleri İçin B3LYP/6-311++G(2d,2p) İle Hesaplanan EHOMO, ELUMO, E, Elektronegativite (X), Sertlik (H), Yumuşaklık (S) Kimyasal Potansiyel, Elektrofiliti, Nükleofugallite, Elektrofugallite Değeri .....	45
Tablo 5.8. 13-29 Molekülleri İçin B3LYP/6-311++G(2d,2p) İle Hesaplanan EHOMO, ELUMO, ▪ E, Elektronegativite (X), Sertlik (H), Yumuşaklık (S), Kimyasal Potansiyel, Elektrofiliti, Nükleofugallite, Elektrofugallite Değeri.....	46
Tablo 5.9. 1-12 Bileşiklerinin HOMO'suna Katkısı Olan Atomlar.....	48
Tablo 5.10. 13-29 Bileşiklerinin HOMO'suna Katkısı Olan Atomlar.....	49
Tablo 5.11. 1-12 Bileşiklerinin LUMO'suna Katkısı Olan Atomlar... ..	50
Tablo 5.12. 13-29 Bileşiklerinin LUMO'suna Katkısı Olan Atomlar... ..	51
Tablo 5.13. 1-29 Molekülün ASNN İle Hesaplanan İstatistiksel Katsayıları...	57
Tablo 5.14. 1 İla 12 Bileşikleri İçin Doğrusal Regresyon Modelleri.....	60
Tablo 5.14. Nin Devamı.....	61

## GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa
Grafik 5.1. 1-12 Molekülleri için 6-311G(d, p)(a) ve 6-311++G(2d, 2p) baz kümeleri ile hesaplanan sınır orbital enerjileri. ....	31
Grafik 5.2. 13-12 Molekülleri için 6-311G(d, p)(a) ve 6-311++G(2d, 2p) baz kümeleri ile hesaplanan sınır orbital enerjileri. ....	32
Grafik 5.3. EHomo için 6-311(d,p) ve 6-311++(2d,2p).temel kümeleri ile hesaplanan değerler arasındaki korelasyon.....	34
Grafik 5.4. B3LYP 6-311(d,p) metodu ile hesaplanan EHOMO ve Ab IC50r arasındaki korelasyon grafiği.....	35
Grafik 5.5. B3LYP 6-311++G(2d,2p) metodu ile hesaplanan EHOMO ve Ab IC50r arasındaki korelasyon grafiği.....	35
Grafik 5.6. ELUMO için 6-311(d,p) ve 6-311++(2d,2p).temel kümeleri ile hesaplanan değerler arasındaki korelasyon grafikleri.....	36
Grafik 5.7. B3LYP 6-311(d,p) metodu ile hesaplanan ELUMO ve Ab IC50r arasındaki korelasyon grafiği.....	36
Grafik 5.8. B3LYP 6-311++(2d,2p) metodu ile hesaplanan ELUMO ve Ab IC50r arasındaki korelasyon grafiği. ....	37
Grafik 5.9. Polarizibilite için,6-311(d,p) ve 6-311++(2d,2p).temel kümeleri ile hesaplanan değerler arasındaki korelasyon.....	39
Grafik 5.10. B3LYP 6-311(d,p) metodu ile hesaplanan polarizibilite ve Ab IC50r arasındaki korelasyon.....	40
Grafik 5.11. B3LYP 6-311++ (2d,2p) metodu ile hesaplanan polarizibilite ve Ab IC50r arasındaki korelasyon.....	40
Grafik 5.12. B3LYP 6-311(d,p) metodu ile hesaplanan hiperpolarizibilite ve Ab IC50r arasındaki korelasyon.....	42
Grafik 5.13. B3LYP 6-311++ (2d,2p) metodu ile hesaplanan hiperpolarizibilite ve Ab IC50r arasındaki korelasyon.....	42
Grafik 5.14. a) 1-12, (b) 13-29 bileşikleri için 6-311G(d,p) hesaplanan Mulliken Atomik Yükler.....	51
Grafik 5.15. (a) 1-12, (b) 13-29 bileşikleri için 6-311++G(2d,2p) hesaplanan Mulliken Atomik Yükler.....	52
Grafik 5.16. a) 1-12, (b) 13-29 bileşikleri için 6-311G(d,p) hesaplanan doğal atomik Yükler.....	53
Grafik 5.17. ( a) 1-12, (b) 13-29 bileşikleri için 6-311G(d,p) hesaplanan bağ uzunluğu.....	54
Grafik 5.18. a) 1-12, (b) 13-29 bileşikleri için 6-311++G(2d, 2p) hesaplanan bağ uzunluğu. ....	55
Grafik 5.19. A (a), B (b), ve C (c) grupları için pz değerleri ile AbIC50 nin mukayesesi. ....	56

## 1. GİRİŞ

*Acinetobacter baumannii*, hastanelerde salgına neden olan antibiyotik direnci olan bir patojendir. *Acinetobacter*, bir Gram-negatif, katalaz-pozitif, oksidaz-negatif, hareketsizdir ve fermantasyon yapmaz. Nihai testin diğer metabolik fermente olmayan gram negatif bakteriler için ayırt edebileceğini gösteren nihai test bulunamamıştır[1]. Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT), ileri bir kuantum kimyasal yaklaşım ve moleküler yapıların, spektrumların ve biyolojik olarak aktif bileşiklerin çeşitli özelliklerinin anlaşılmasında önemli bir rol oynayan bir hesaplama tekniğidir [2,3].

B3LYP, 80'li yılların sonunda geliştirilen hibrid fonksiyoneldir.. B3, Becke'nin 3 parametre değişimi korelasyon fonksiyonrlidir. Fonksiyonel olarak Hart-ree-Fock değişim korelasyon ve ve LYP, Lee Yang ve Parr korelasyon fonksiyonundaki için 3 parametreyi kullanır ve dinamik elektron korelasyonunu iyileştiren LYP, Lee Yang ve Parr korelasyon fonksiyonudur [4,5]. Birinci bölümde, *Acinetobacter baumannii* ve Oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) hakkında bölüm bilgileri verilmiştir.

İkinci bölümde, moleküllerin ve kimyanın temsilinin nerede olduğu, kimyada moleküller hesaplamalar, QSPR modellemesi, Moleküler tanımlayıcılar hakkında bilgi verilmiştir. Üçüncü bölümde, kaynak araştırması yapılmış olup *Acinetobacter baumannii* üzerinde farklı maddeler, yağlar, şifalı bitkiler hakkında yapılan çalışmalarla ilgili bilgiler verilmiştir.

Dördüncü bölümde malzeme ve yöntem hakkında bilgi verildi. global sertlik ( $\eta$ ), yumuşaklık (S), elektronegatiflik ( $\chi$ ), kimyasal potansiyel ( $\mu$ ), elektrifilisite ( $\omega$ ) gibi tanımlayıcılar açıklanmıştır. Beşinci bölümde, kuantum kimyasal hesaplamalarla ilgili sonuç ve tartışmalar yapılmıştır.

Bu tez çalışmamızda, *A. baumannii*'ye karşı antibakteriyel aktivite gösteren moleküllerin aktiviteleri ile B3LYP yöntemi ile 6-311G (d, p) ve 6-311 ++ G (2d, 2p) baz kümeleri ile yapılan kimyasal hesaplamalardan elde edilen en yüksek dolu moleküler orbital enerjisi ( $E_{HOMO}$ ), en düşük boş moleküler orbital enerjisi ( $E_{LUMO}$ ),

global sertlik ( $\eta$ ), yumuşaklık (S), elektronegatiflik ( $\chi$ ), kimyasal potansiyel ( $\mu$ ), elektrifilisite ( $\omega$ ) gibi tanımlayıcılar arasında korelasyonu çalışmaktır.

## 1.1. Genel Bilgi

### 1.1.1. *Acinetobacter Baumannii*

İlk kez 1911 yılında Hollandalı mikrobiyolog Beijerinck tarafından toprak organizmasından kalsiyum asetat ile zenginleştirilmiş asgari ortam kullanarak izole edildi. Asıl olarak *Micrococcus Acinetobacter* tip kalsiyum asetatolarak tanımlanabilirler. *Acinetobacter* cinsi 1968'den önce yaygın olarak kabul görmüştür [1].

1995-1998 yılları arasındaki Amerikan hastanelerindeki bir araştırmaya göre *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu mortalite oranları, vakaların % 32'sine ulaştı ve yakın zamanlarda bu oran % 34'e çıktı. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların yaklaşık % 43'ü yani yaklaşık 16 hastanın öldüğü rapor edildi [6].

Karbapenemlere, amikasin, sulbaktam ve polimiksinlere duyarlılığın azalması, *A. baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için herhangi bir etkili etkin maddenin yokluğunda sebep olabilir. *A. baumannii*'de antibakteriyel direncin kurumsal iletimle birlikte artması, enfeksiyon hastalıkları uzmanları, eczacılar ve mikrobiyologları bu konuda araştırma yapmaya zorluyor. *A.baumannii*' hastalardan toplanan kan örneklerinin çoğunda bakteriyemiye sebep olmaktadır [6].

Çok ilaca dirençli (MDR) patojenlerin bu fenomeni hem hastane içi hem de toplum tarafından edinilen enfeksiyonlar açısından ciddi endişe kaynağı haline gelmiştir. Nitekim, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) son zamanlarda, İnsan sağlığının önündeki en önemli üç sorundan biri olarak antimikrobiyal direnci gördü. En yaygın ve ciddi MDR patojenlerine kısaca "ESKAPE" (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter*) denir [7].

*Acinetobacter* spp. 2000 yılından bu yana da sürekli artmaktadır. Çok ilaca direnç (MDR), florokinolonlara, aminoglikosid'e ve üçüncü nesil sefalosporinlere eşzamanlı direnç olarak tanımlanır[8].

sahiptirler Perdeler ve kapı tokmakları, klavyeler ve malzemelerdeki ve hasta bakımı solunum aygıtları üzerindeki çevre kirliliği hastanelerde enfeksiyonun yayılmasına sebep olur. Çünkü bu bakteriler bu yüzeylerde uzun süre canlı olarak kalabilirler [9].

Tür tanımlama uçuş kütle spektrometresinin matriks yardımcı lazer desorpsiyon iyonizasyon süresi kullanılarak gerçekleştirilebilir. *baumannii'nin* teşhisi, gyrB çoğul polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve blaOXA-51 benzeri ile yapılabilir [10].

Tablo 1.1. *Delieation of Acinetobacter genomic species [11].*

Species	Genomic species	Type reference Strain
<i>A.baumannii</i>	2	ATCC 19606
<i>A.Baylyi</i>		DSM 14961
<i>A.bouvetii</i>		DSM 14964
<i>A.calcoaceticus</i>	1	ATCC 23055
<i>A.gernerii</i>		DSM 14967
<i>A.grimontii</i>		ATCC 17906
<i>A.haemolyticus</i>	4	ATCC 17909
<i>A.johnsonii</i>	7	ATCC 17908
<i>A.junii</i>	5	
<i>A.lwoffii</i>	8/9	ATCC 9957
<i>A.parvus</i>		NIPH384
<i>A.schindleri</i>		NIPH 1034
<i>A.radioresistens</i>	12	IAM 13186
<i>A.tandoii</i>		DSM 14970
<i>A.tjernbergiae</i>		DSM 14971
<i>A.towneri</i>		DSM 14962
<i>A.ursingii</i>		NIPH137
<i>A.venetianus</i>		ATCC 31012

*Acinetobacter* türleri, MDR *Acinetobacter* gibi. Hastane kökenli pnömoni: Ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP) sıklıkla enfeksiyona bağlıdır. Daha uzun süreli hastaneye yatışlar, mekanik ventilasyonda daha uzun süre kalışlar, antibiyotiklerin daha önceden kullanımı, *Acinetobacter*'e bağlı olarak VAP riskini artıran faktörlerdir. Hastane salgınları, sağlık personelinin kolonize olmuş eleri ve zayıf

kişisel hijyen nedeniyle olduğu tesbit edilmiştir. Bu kişiler salgın hastalığın taşıyıcısı gibi darabilir [12].

ABD'de nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları 1995-2002 yılları arasında Amerika Birleşik Devletlerinde çalışılmış ve *Acinetobacter*, monomikrobiyal kan dolaşımının % 1.3'ünden sorumlu olduğu bulunmuştur. *Acinetobacter*, yanık ünitelerinin belgelenmiş bir patojendir ve ağır yanıkları olan hastalarda tedavisi zordur. SSTI tanısı alan 57 hastanın retrospektif olarak incelendiğinde sekiz olgunun, SSTI tanısı alan Tüm hastalar erkek, yaşları 13 ile 55 arasında değişen ve hem Amerikan hem de Irak vatandaşı olan 57 hastanın retrospektif olarak incelendiğinde sekiz olgunun *Acinetobacter* ile infekte olduğu bulunmuştur [12].

Dış zar proteinlerinin (OMP'ler) bir üyesi olan OmpA'nın, patojenin neden olduğu hastalığa önemli bir şekilde etkisi olduğu saptanmıştır. *A. baumannii* OmpA, konukçu epitelyuma ve mitokondride bağlanır, Biri mitokondriye bağlanınca, OmpA mitokondriyal disfonksiyonu indükler ve mitokondriyanın şişmesine neden olur. Bunu, bir heme proteini olan sitokrom c'nin salınması izler ve apoptozomun oluşumuna yol açar. Bu reaksiyonların hepsi, hücrenin apoptozuna katkıda bulunur. OmpA ayrıca, biyofilm oluşumuna ve yüzey hareketliliğine yardımcı olarak *A. baumannii*'nin hayatta kalmasını kolaylaştırabilir [7].

### **1.1.2. Oksidatif fosforilasyon ( OXPHOS)**

OxPhos sistemi, elektron taşıma zincirinden (ETC) ve ATP sentezinden oluşur ve çeşitli Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriyel patojenlerin ATP sentezinde merkezi bir rol oynar. NADH'nin oksidasyonunun bu birleşmiş süreçleri, ETC boyunca elektron transferi, ATP sentezini sürdürmek için elektrokimyasal proton gradyanının kurulması bakımı ve kullanılması çok çeşitli koşullar altında bakteri sağ kalımı için gereklidir. Sıralı örtüşme bazı bakteriyel ve memeli mitokondriyal OxPhos bileşenleri arasında var olmakla birlikte, bakteriyel ETC / ATP sintaz bileşenleri arasında ve memeli mitokondrininkileri belirgin farklılıkların var olduğuna dair mükemmel kanıtlar vardır [13].

## 2.TEORİK KISIM

### 2.1. Moleküller ve Kimyasal Gösterimi

Aynı veya birbirinden farklı iki veya daha fazla atomlar birbiriyle kimyasal bağlarla bağlandıklarında moleküller oluşur. Bir molekül, maddenin kimyasal ve fiziksel özelliklerine sahip en küçük birimidir.

#### 2.1.1. Kimyada Moleküller

Moleküller, farklı uzay alanlara yerleştirilmiş birçok elektron, proton, nötron içerir. Molekül yapısını anlamak için araştırmacılar basit molekül modellerine ihtiyaç duyarlar. Yapısal bakış açısından, aşağıdaki seviyelerde soyutlama kullanarak bir molekülü temsil edebilir [14,15]. Moleküller yapısal açıdan aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir [14, 15].

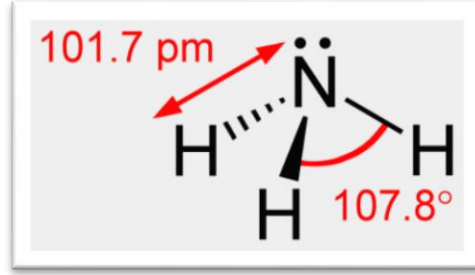
- 1) Bir boyutlu (1D) yapı
- 2) İki boyutlu (2D) yapı
- 3) Üç boyutlu (3D) yapı

1) Bir boyutlu (1D) yapı: Bir molekülün bir boyutlu yapısı bir moleküldeki atomların çeşitlerini ve sayısını temsil eder. Molekül formülü, molekülün tek boyutlu yapısını gösterir. Örneğin glikozun formülü  $C_6H_{12}O_6$  dır. Glikoz molekülünde 6 tane karbon atomunun, 12 tane hidrojen atomunun, 6 tane oksijen atomunun olduğunu belirtir. Bir boyutlu yapı faydalıdır. Fakat bağlar hakkında herhangi bir bilgi içermez. İki veya daha fazla molekülün aynı formülü olabilir. Örneğin etanol ve dimetilelerin her ikisinde de moleküller formülü  $C_2H_6O$  Şeklindedir.

2) İki boyutlu (2D) yapı: Bir molekülün iki boyutlu (2D) yapısı, aynı zamanda, bir 2-boyutlu yapısal formülünü gösterir. 2D yapısı molekülün yapısal formülü ile ifade edilebilir. Yapısal formül molekülün grafiksel gösterimidir. Atomlar atomik sembolleri ile gösterilir ve katı çizgiler bağları gösterir. Çizgi veya tek bir çizgi tekli

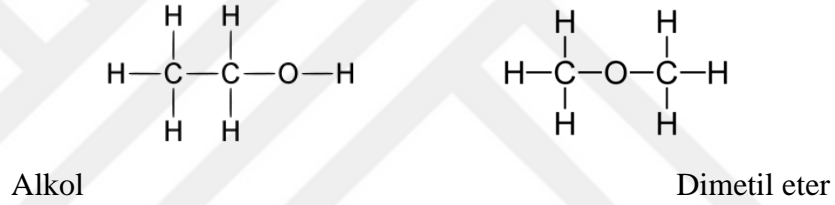


bir bağ gösterir, iki çizgi çifte bağ gösterir üç çizgi üçlü bir bağ gösterir. (Şekil 2.1) amonyağın yapısal formülünü gösterir. Çizgiler kimyasal bağları gösterir.



Şekil 2.1. Amonyakın iki boyutlu yapısı.

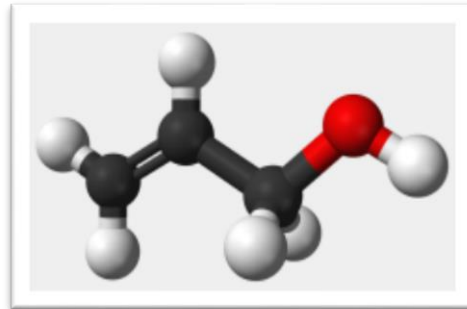
Şekil 2.2, Molekül formülleri C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O olan alkol ve dimetil eterin yapısal formülünü gösterir. Çizgiler kimyasal bağları gösterir.



Şekil 2.2. Alkol ve dimetil eterin yapısal formülleri.

### 3) Bir molekülün üç boyutlu yapısı

Bir molekülün geometrisi, üç boyutlu (3D) yapı olarak adlandırılır. Ve bu yapı bağların yeri, atom çeşitleri ve 3D uzayda atomların Kartezyen koordinatları hakkında bilgi verir. Bir molekülün 3B yapısı şekildeki (şekil 2.3) deki gibi gösterilebilir. Gösterilebilir.



Şekil 2.3 Etil alkolün Yapısı.

### 2.1.2. Bilgisayarda Moleküller

3D yapısı ile çalışılmak istendiği zaman kartezyen koordinatları nodlarla birleştirilmelidir. 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-imine bileşiğinin Kartezyen koordinatlarıyla Tablo 2.1 deki gibi tanımlanabilir.

Tablo 2.1. *benzo[d]imidazol-2(3H)-imine bileşiğinin Kartezyen koordinatları*

N	1.97504	-0.37517	0
N	1.29994	1.73333	0
C	0.63704	-0.38747	0
C	0.21364	0.94333	0
C	-0.28716	-1.44667	0
C	-1.15846	1.25663	0
C	-1.66366	-1.14037	0
C	2.36554	0.91023	0
C	-2.09756	0.20303	0
H	0.03274	-2.41617	0
H	-1.47216	2.22853	0
H	-2.35126	-1.89737	0
H	-3.09876	0.41213	0
N	3.47929	1.26865	0
H	4.56447	1.61788	0
C	2.84985	-1.55653	0
C	3.58974	-1.66334	1.30869
H	3.56709	-1.46452	-0.85121
H	2.21947	-2.46254	-0.17087
H	4.19542	-0.73283	1.47299
H	2.85155	-1.72808	2.15163
N	4.47497	-2.83646	1.34121
C	5.87411	-2.3925	1.42001
C	6.76862	-3.53946	1.81473
H	-1.56607	-1.56607	2.16838
H	4.90815	-3.44497	3.31304
H	3.42316	-5.3106	1.33497
H	5.17718	-5.39918	1.75047
H	7.79387	-3.24003	1.87876
H	3.9366	-5.74199	2.99499
C	1.3212	3.20317	0
C	1.13728	3.73023	-1.39949
H	2.29749	3.54176	0.42395
H	0.50456	3.5676	0.66922

Tablo 2.1.'nin devamı.

C	1.15455	5.24403	-1.43197
H	1.95183	3.33401	-2.06185
H	0.34001	5.64024	-0.76964
H	2.12787	5.61455	-1.01421
O	-0.11766	3.28013	-1.91664
H	-0.31972	3.75526	-2.72597
O	0.98005	5.74423	-2.76022
C	1.12907	7.16644	-2.75813
C	2.36802	7.73839	-3.04857
C	0.03583	7.98188	-2.46585
C	2.51377	9.12546	-3.04605
H	3.22989	7.09521	-3.27821
C	0.18122	9.36942	-2.46425
C	1.41995	9.94129	-2.75415
H	3.49044	9.57633	-3.27435
H	-0.68103	10.01213	-2.23417
Cl	1.60424	11.69162	-2.75115
Cl	-1.52729	7.26064	-2.09971

## 2.2. QSAR Modelleme

Moleküler tanımlayıcılar moleküllerin özelliklerini karakterize eder ve sayısal değerlerdir [16]. Algoritmik olarak işlenebilir hale getirerek moleküler özelliklerin nasıl temsil edileceği konusunda basit bir yaklaşım sağlayarak, kimya, eczacılık ve çevre bilimlerinde, tıpta kullanılabilirler [17]. Birçok moleküler tanımlayıcı vardır ve bu tanımlayıcılar birçok farklı uygulama için dizayn edilmiştir. Tanımlayıcılar 1D, 2D, veya 3D tanımlayıcıları olarak sınıflandırılabilir [18]. Belirgin olarak, 1D tanımlayıcılar sadece molekülü oluşturan atomların türüne dayanır. Atomların tipine ilave olarak 2D tanımlayıcılar ayrıca molekülün bağlanma modelini de içerir. 3B tanımlayıcılar, 3B molekül yapısından elde edilir ve molekül içindeki atomların uzaysal düzenini hesaba katar.

### Kalitatif Yapı Aktivite İlişkisi Çalışması (QSAR)

QSAR, bir moleküler sistemin geometrik ve kimyasal özellikleri ile biyolojik aktivitesi arasındaki matematiksel bir ilişkidir. QSAR, bir moleküler sistemin

geometrik ve kimyasal özellikleri ile biyolojik etkinliği arasında tutarlı bir ilişki bulmaya çalışır.

QSAR çalışmasında tanımlayıcılar; Elektrostatik, topolojik, yapısal, Geometrik Kuantum Kimyasal, MO İlgili, DFT esaslı Reaktivite, Termodinamik.

DFT esaslı reaktivite:

1) Global Tanımlayıcılar :

- a) Kimyasal Potansiyel
- b) Kimyasal Sertlik
- c) Yumuşaklık
- d) Elektrofilite endeksi

2) Bölgesel tanımlayıcılar:

- a) Yonlaştırılmış Fukui Fonksiyonları
- b) Philicity
- c) Grup Philicity

### 2.3. Sertlik

Louis 1963 de asitleri ve bazları içeren çalışmalar yaptı. Ralph Pearson, iyonlar ve molekülleri sert asitler, sert bazlar, yumuşak asitler ve yumuşak bazlar olmak üzere dört kategoriye ayırdı:

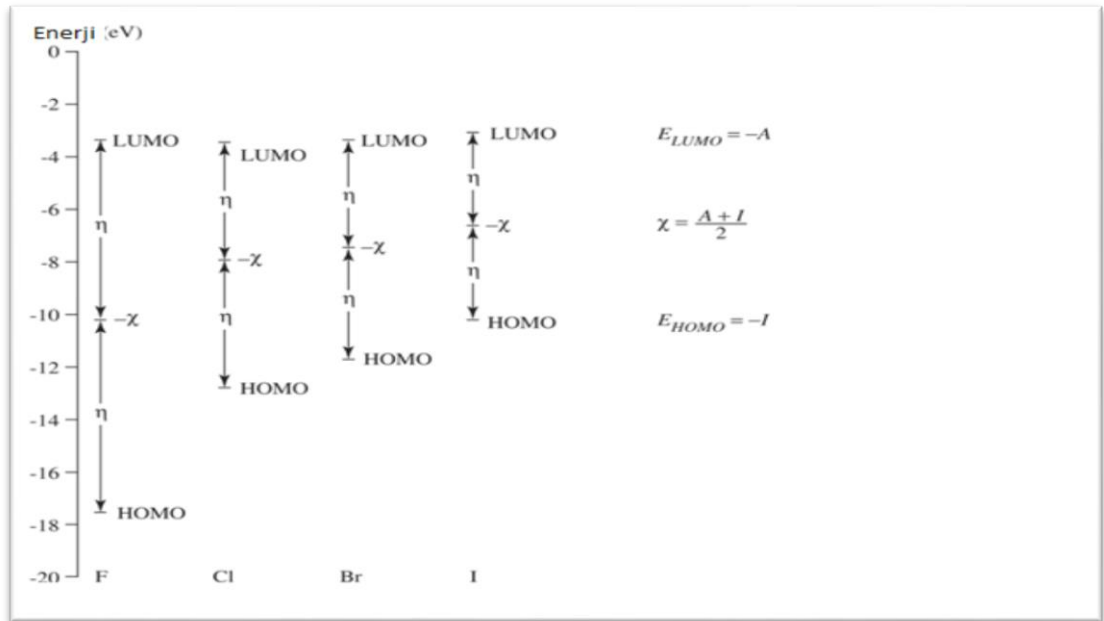
- i. Yumuşak baz: yüksek polarizasyon kabiliyetine olanır, düşük elektronegatiflii olan, okside edilmesi kolay ve boş düşük yörünge orbitallerine elektron vermesi kolay olan donör atomlardır.
- ii. Sert baz: düşük polarizasyon kabiliyeti, yüksek elektronegatiflik, okside edilmesi zor ve boş düşük yörünge orbitallerine elektron vermesi zor olan donör atomlardır.
- iii. Yumuşak asit: düşük pozitif yüklü büyük boyutlu ve uyarılan dış elektronları kolaylıkla alan akseptörlerdir.

- iv. Sert asit: yüksek pozitif yüklü, küçük boyutlu ve uyarılan dış elektronları kolaylıkla alamayan akseptörlerdir. Bu sınıflamaya ilişkin bazı örnekler aşağıdaki tablolarda verilmiştir;

Tablo 2.2. Yumuşak asit ve set bazların sınıflandırılması.

Sert asit (a)	Yumuşak Baz (a)
$H^+$ , $Li^+$ , $Na^+$ , $K^+$ , $Be^{2+}$ , $Mg^{2+}$ , $Ca^{2+}$ , $Sr^{2+}$ , $Sn^{2+}$	$H_2O$ , $OH^-$ , $FCH_3(CO)^{2-}$ , $PO_4^{3-}$ , $SO_4^{2-}$ , $Cl^-$ , $CO_3^{2-}$
$Cr^{3+}$ , $Co^{3+}$ , $Fe^{3+}$ , $As^{3+}$ , $Ir^{3+}$ $BF_3$ , $BCl_3$ , $B(OR)_3$	$-ClO_4^-$ , $NO_3^-$ $ROH$ , $RO^-$ , $R_2O$ , $NH_3$ , $RNH_2$ , $N_2H_4$

Şekil 2.4 de bazı atomların sertlik değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir. Sert asitler, yumuşak bazlar yerine iyade sert bazlarla reaksiyona girmeyi tercih ederler. Tersine, yumuşak asitler, sert bazlardan ziyade yumuşak bazlarla bağlanmayı tercih ederler. Bu ilke HSAB prensibi olarak bilinir; Sert ve Yumuşak Asitler ve Bazl'ın kısaltılmış şekli HSAB dır [19].



Şekil 2.4. Bazı atomların sertlik değerleri.

1962'de John Edwards nükleofilik reaktivite üzerine bir bildiri yayınladı. Bazı substratlar  $I^-$  veya  $HO^-$  gibi polarize olabilen nükleofiller yerine, örn.,  $I^-$  veya  $HO^-$  gibi kuvvetli bazik nükleofiller ile hızlı reaksiyona girer. asil halojenürler veya fosfat esterleri örnek olarak verilebilir. Hidrojen peroksit veya Pt (II) kompleksleri gibi diğer substratlar,  $I^-$  veya  $HO^-$  ile hızlı reaksiyon gösterir, ancak  $OH^-$  ile çok yavaş reaksiyon gösterir [20].

#### 2.4. Yumuşaklık

Yoğunluk fonksiyonel teorisine göre, bir moleküler sistemin karakteristiği, elektron yoğunluğunun tümü ile belirlenir. Ancak elektron yoğunluğu tek başına yapısal.

sorunlara duyarlı olan tüm kimyasal olayları ifade edemez. Elektron yoğunluğundan türetilen indeksler sistemin reaktivitesini açıklar. (HSAB) kimyasal potansiyel ve yumuşaklık üzerine bir kuraldır. Daha ayrıntılı bir şekilde ifade edilecek olursa, boyut, yük ve dipol polarizasyonu ( $\alpha$ ), sert ve yumuşak sınıflandırma kanıtları için çok uygulanmıştır [21].

#### 2.5. AOMix

AOMix, moleküler yörünge analizi için kullanılır. AOMix, çeşitli hesaplama kimyası tarafından hesaplanan çıktı dosyalarındaki çeşitli molekül orbitallerinin (atomlar, ligandlar, atomik orbitallerin ve temel fonksiyonların bir koleksiyonu, parçacık molekül orbitalleri topluluğu, vb). yüzde katkılarını hesaplar. MO bilgi ile ilgili veri çizelgelerini oluşturur (ASCII metin formatında) gerçekleştirir [18]. AOMix-FO ile, elektronik bileşimi ve moleküllerin içindeki bağları ayrıntılı olarak analiz edilebilir yük transferini ölçebilir ve elektron polarizasyon,  $\sigma$ ,  $\pi$  ve pi bağlanma etkileşimlerini değerlendirilebilir [22].

#### 2.6. Schrodinger Eşitliği

Bir elektronlu atom için Schrödinger eşitliği tamamen çözülebilir. Bununla beraber Hamiltoniandaki iç elektronik itme terimlerinden dolayı çok elektronlu atomlar ve

moleküller için Schrödinger eşitliği herhangi bir koordinat sistemine ayrılamaz ve tamamen çözülemez. Böylece çözümün yaklaşık metotları aranmalıdır [23].

Moleküler özelliği hesaplamak için dört ana yaklaşım; ab initio metodları, yarı deneysel metotlar, yoğunluk fonksiyonel metodu ve moleküler mekanik metodudur.

Yarı deneysel moleküler kuantum mekanik metotları doğru moleküler Hamiltonian yerine daha basit Hamiltonian kullanılır. Değerleri deneysel değerlere ya da ab initio hesaplamalarına göre düzenlenen parametreleri kullanılır ve bağ açılarını teorik olarak hesaplanan nicelikler yerine düzenlenebilir parametreler olarak alır. Tersine ab initio (veya birincil prensip ) hesaplaması doğru Hamiltonianı kullanır ve fiziksel sabitler dışında deneysel verileri kullanmaz. Hatree-Fock SCF hesaplaması  $\int \phi^* \hat{H} \phi d\tau$  yi minimize eden bir elektron fonksiyonlarının  $\phi$  anti simetri çarpımını araştırır.

Burada  $\hat{H}$  doğru Hamiltonian'dır ve böylece bir ab initio hesaplamasıdır (Ab initio Latince baştan gelir ve temel prensipleri hesaplamayı içerir). Ab initio terimi %100 doğru olarak yorumlanmamalıdır. Ab initio SCF MO hesaplaması, bir elektron spin orbitallerinin antisimetrik çarpımı olarak  $\psi$  yi alma yaklaşımını kullanır ve sonlu taban kümeyi (ve böylece tamamlanmamış) kullanır.

Yoğunluk fonksiyonel metodu moleküler dalga fonksiyonunu kullanmaz fakat moleküler elektron olasılık yoğunluğu  $\rho$  yu hesaplar ve  $\rho$  dan moleküler elektronik enerjiyi hesaplar [23].

Geçtiğimiz 30 yıl boyunca, yoğunluk fonksiyonel teorisi periyodik sistemlerin kuantum mekanik simülasyonu için en çok kullanılan bir yöntemdir. Son yıllarda, aynı zamanda kuantum kimyacılar tarafından benimsenmiştir ve şu anda moleküllerde enerji yüzeylerinin simülasyonu için çok yaygın olarak kullanılmaktadır [24].

Günümüzdeki yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT), maddenin elektronik yapısını hesaplamının en başarılı yoludur. Uygulanabilirliği, atomlar, moleküller ve

katılardan çekirdeklere, kuantuma ve klasik sıvılara kadar değişir. Orijinal formulasyonunda, yoğunluk fonksiyonel teorisi, bir sistemin temel durum özelliklerini verir ve elektron yoğunluğu önemli bir rol oynamaktadır [25].

### **2.6.1. Kuantum Kimyasında DFT Uygulamaları**

Titreřim frekansları: DFT Geniş bir moleköl grubunun titreşim frekanslarını% 5-10 hassasiyetle hesaplar. Moleküler Yapı: DFT, büyük moleköl grubunu bağ uzunluklarına% 1-2 doğrulukla hesaplar. Atomlařma enerjisi Modern işlevselliğin uygulanmasını sınavan en yaygın yol, küçük moleküllerin toplanmasının ampirik atomizasyon enerjileri ile karşılaştırmaktır. Bu yaklaşımlar LDA <GGA fonksiyonel sıralamasına góredir. Melez fonksiyonel atomizasyon enerjilerinde kademeli olarak arzu edilen hassaşlığa yaklaşıyor ve birçok durumda çok sofistike post-HF yöntemi ile karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilir [25].

### **2.7. B3LYP**

B3LYP, melezdır ve periyodik sistemler için geniş bir moleküler özellik aralığını başarıyla tahmin ettiği gösterilmişti. B3LYP melezdır ve periyodik sistemleri için moleküler karakteristik geniş bir yelpazede Gauss programı metodu ile kullanılır [26]. B3LYP, Becke, 3 parametre, Lee-Yang-Parr'ı ifade etmektedir.



### 3. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Vishvanath Tiwari et al, (2015) birçok ilaç için bakteri direncine karşı kullanılan carbenem yerine geçebilecek bazı herbal aktif bileşiklerini çalıştı. Acinetobaktere karşı aktif özelliği olabilen aktif maddeleri bitkilerden ekstrakte ettiler. Ekstraksiyon için etanol, su, hidroksit, aseton, metanol gibi değişik solventler kullandı. Aşağıda bahsedilen herbleri kullandılar.

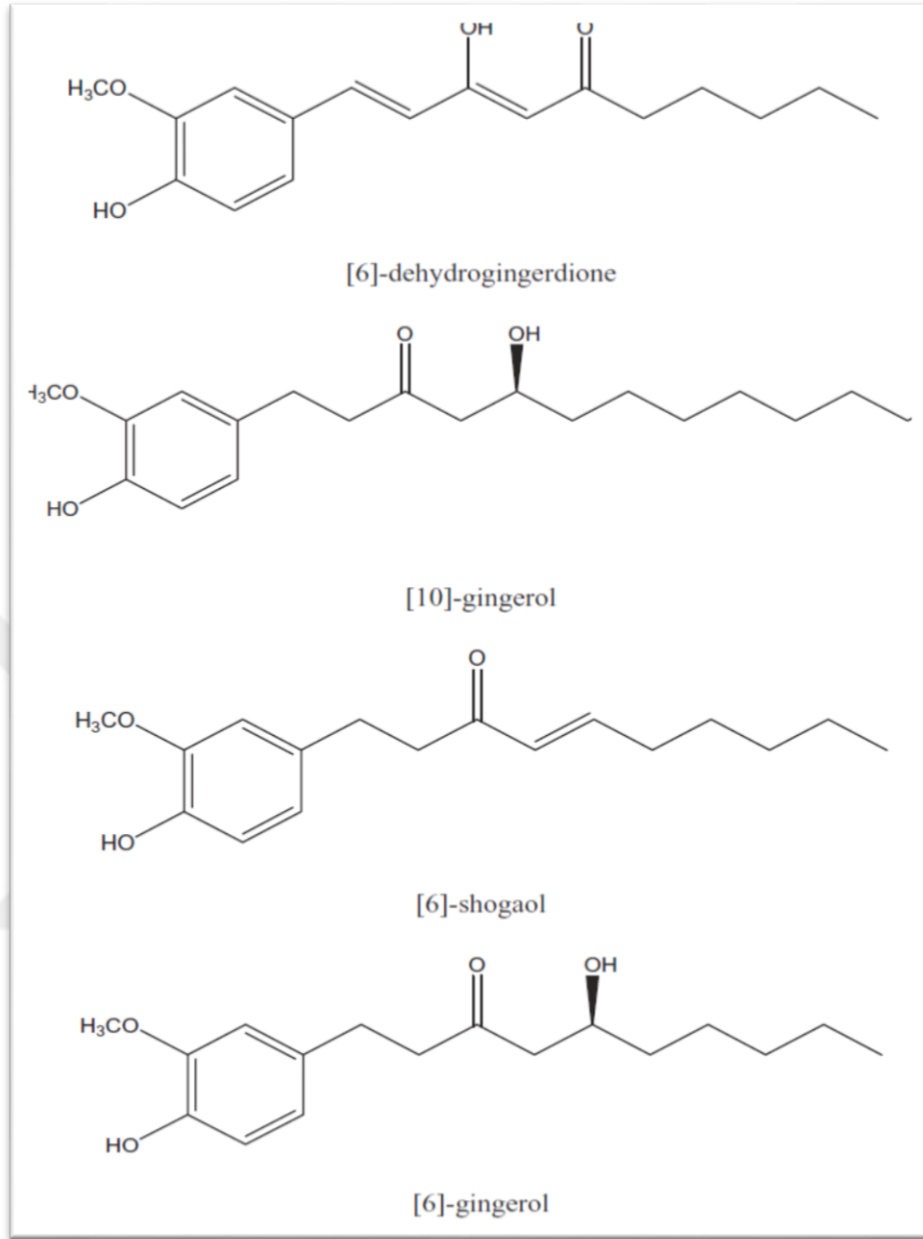
Lythrum salicariadan Hexahydroxy difeni ester vescalagin'i ekstrakte ettiler. Aktivite tayini için Agar well diffusion testini kullandılar. Ellagic acid Rosa rugosa'dan ekstrakte edildi. . MIC, MBC. test were performed for the activity. Ellagic acid Rosa rugosa'dan ekstrakte edildi. Aktivite tayini için MIC, MBC testini kullandılar. Norwogonin, Scutellaria baicalensis'den ekstrakte edildi. Aktivite tayini için MIC, MBC testini kullandılar. Eugenol. Syzygiumun ekstraksiyonu ile elde edildi Aktivite tayini için MIC, CFU testini kullandılar. Trans-cinnamaldehyde, Cinnamomum zeylanicum'un ekstraksiyonu ile elde edildi, Aktivite tayini MIC, CFU yöntemleri kullanılarak ölçüldü. Carvacrol, Oreganum vulgare'ın ekstraksiyonu ile elde edildi, Aktivite tayini MIC, CFU yöntemleri kullanılarak ölçüldü. Thymol, Thymus'ın ekstraksiyonu ile elde edildi, Aktivite tayini MIC, CFU yöntemleri kullanılarak ölçüldü. Curcumin, Curcuma longa'ın ekstraksiyonu ile elde edildi, Aktivite tayini MIC, time kill assay,FIC index,CFU yöntemleri kullanılarak ölçüldü. Epigallocatechin gallate (EGCG), Camellia Sinensis (Green tea)'ın ekstraksiyonu ile elde edildi, Aktivite tayini Disk diffüzyon deneyi ile ölçüldü. Theaflavin, Camellia Sinensis (Green tea)'ın ekstraksiyonu ile elde edildi, Aktivite tayini Disk diffüzyon deneyi ile ölçüldü. (+)-Lyoniresinol-3alpha-O-beta-D-glucopyranoside, Lycium chinense'ın ekstraksiyonu ile elde edildi, Aktivite tayini CFU yöntemi ile yapıldı. Paeonol, Paeonia suffruticosa'dan ekstrakte edildi ve aktivitesi CFU ile ölçüldü. Berberine, Coptidischinensis Franch'den ekstrakte edildi ve aktivitesi CFU ile ölçüldü. Honokiol,Magnolol, Magnoliadealbata'den ekstrakte edildi ve aktivitesi Disk diffüzyon deney a-elemene, d-elemene ile ölçüldü. Furanosesquiterpenes, Commiphora molmol (Myrrh)'den ekstrakte edildi ve aktivitesi Disk diffüzyon deneyi, CFU, MIC. ile ölçüldü [27].

Norwogonin'in, *A.baumannii*'ye karşı iyi bir antibakteriyel aktivitesi (MIC90 – 128µg/ml) olduğunu ve carbapenemin alternatifi olarak kullanılacağını rapor ettiler [27].

Blanchard ve diğerleri (2014), insan serumu büyümesinde minosiklinin yanı sıra tigecycline, meropenem, tetracycline and ciprofloxacin gibi antibiyotiklere karşı *A. baumannii* efflux aracılı tolerans ortaya çıkarttığını rapor ettiler. N-tert-butyl-2-(1-tert-butyltetrazol-5-yl) sulfanylacetamide] bileşiklerinin serum büyümesi sırasında *A. baumannii* içinde minosiklin birikimine yol açtığı ve organizmanın akışı potansiyelini inhibe ettiğini rapor ettiler [28].

Phatthalung ve diğerleri (2012), antibiyotikler ile şifalı bitkiler arasındaki sinerjistik etkiler üzerine çalışmalar yapmışlardır. 44 farklı seçilmiş şifalı bitkiden *A. baumannii*'ye karşı elli adet etanol özütü elde ettiler. Ve büyüme inhibisyonu tahlili kullandılar. Ve 7.8 ug / ml'deki *Holarrhena antisenterica*, novobiocin ile kombinasyon halinde *A. baumannii*'ye karşı kayda değer direnç değiştirme kabiliyeti sergilediğini rapor ettiler. Fitokimyasal çalışma ile, bu tıbbi bitkinin bileşenlerinin alkaloidler, yoğunlaştırılmış tanenler ve triterpenoidler içerdiğini rapor ettiler [29].

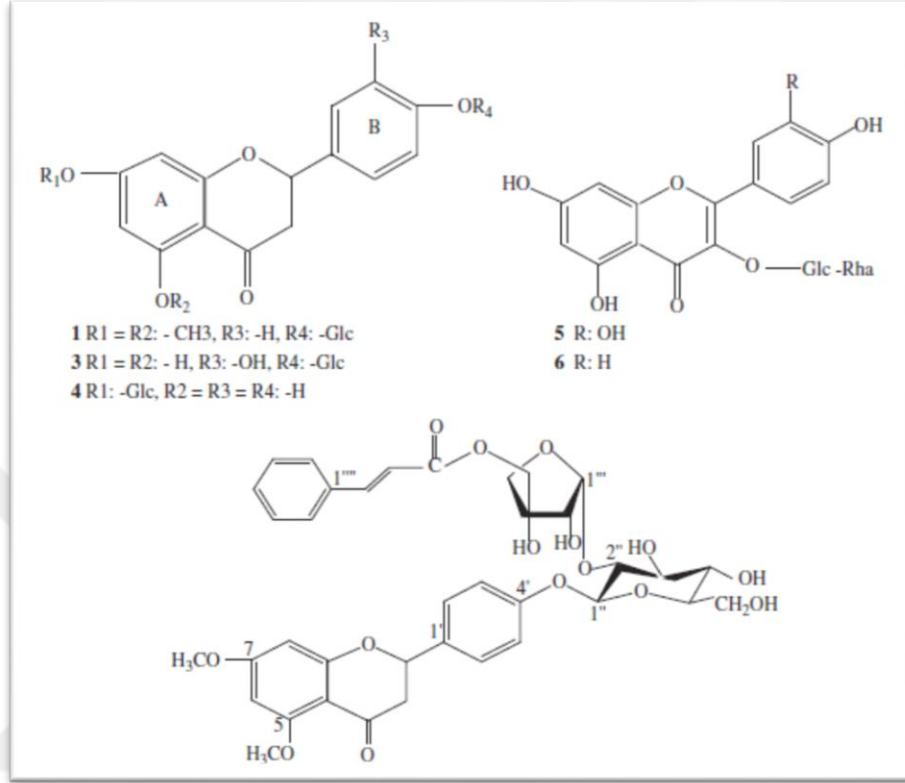
Wang ve diğerleri, (2010) zencefanın dört bilinen bileşeni olan 6]-dehydrogingerdione, [10]-gingerol, [6]-shogaol and [6]-gingerolün klinik ilacına yaygın olarak dirençli *Acinetobacter baumannii* ye karşı etkisini alıştılar ve zencefilin bilinen bu dört bileşenin yaygın olarak ilaç dirençli *Acinetobacter baumannii* 'ye karşı antibakteriel etkisi olduğunu gösterdiler [30].



Şekil 3.1. Zencefil bileşiklerinin yapıları: [6]-dehydrogingerdione, [10]-gingerol, [6]-shogaol and [6]-gingerol.

Deliorman ve arkadaşları, (2010) üç şifalı bitkiden (*Galium fissurense* Ehrend. & Schoënb.-Tem., *Viscum album* L. ssp. album, and *Cirsium hypoleucum* DC.), izole edilen 6 flavonidin (5,7-dimethoxyflavanone-4'-O- $\beta$ -D-glucopyranoside, 5,7-dimethoxyflavanone-4'-O-[2''-O-(5000-O-trans-cinnamoyl)-b-D-apiofuranosyl]-b-D-Glucopyranoside, 5,7,30 trihydroxy-flavanone-4-O-b-D-glucopyranoside, naringenin-7-O-b-D-glucopyranoside, rutin, and nicotiflorin) *Acinetobacter baumannii*.ye karşı aktivitesini ölçtüler ve bütün test edilen bileşiklerin (32–128

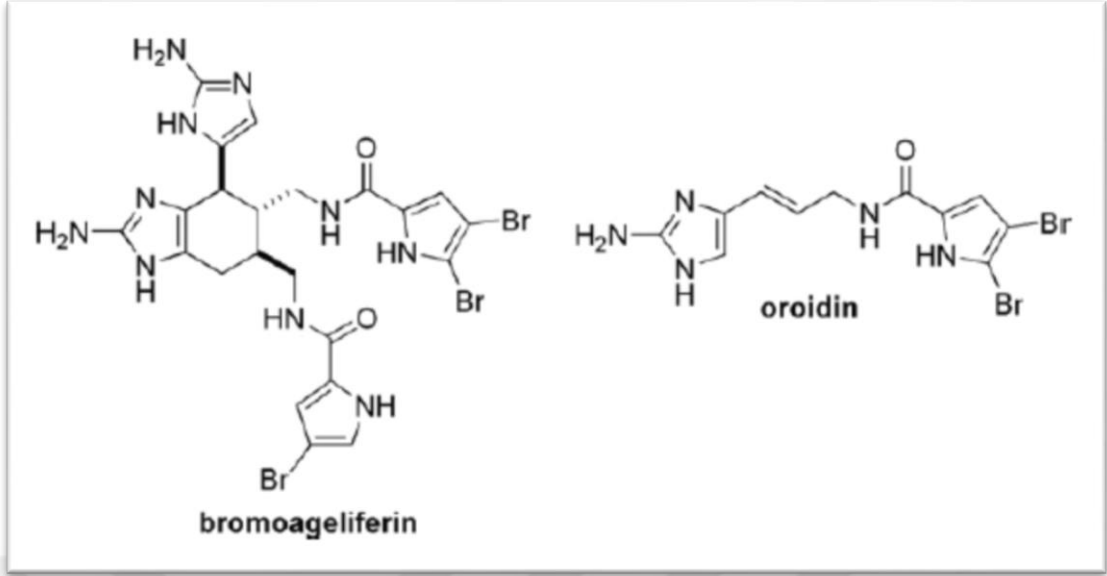
mg/ml) *A.baumannii*'den izole edilen suşlara karşı kuvvetli antimikrobiyal ve antifungal aktivite gösterdiğini rapor ettiler [31].



Şekil 3.2. İncelenen bileşiklerin yapıları.

Stephen ve arkadaşları., (2008) yedi tane bilinen, yöresel, antimikrobiyal krem ve gümüş içeren bileşiklerin (Mupirocin, Mafenide Acetate, Gümüş sülfadiazin, Polymyxin/bacitracin, Neomycin/Polymyxin, Nanokristalin Gümüş içeren bileşiklerin , Ionic Silver Dressing) in vitro [32].

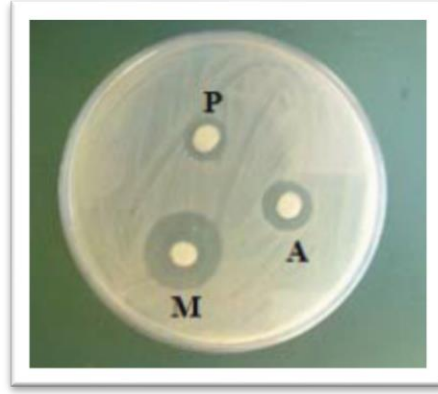
Richards ve arkadaşları deniz alkaloidlerinin oroidin grubunu çalıştılar ve ikinci nesil oroidin analoglarının küçük bir kütüphanesinin anti-biyofilm aktivitesini, *Acinetobacter baumannii* bakterisine karşı rapor ettiler [33].



Şekil 3.3. Anti-biofilm türevleri için moleküler fikirler.

H. Wisplinghoff ve arkadaşları., (2007) on tanesi salgına bağlı olan ve on tanesi sporadik olan toplam yirmi *A. baumannii* suşunu incelemişlerdir. Kontrol için, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli* suşları kullanılmıştır Tüm dezenfektanlar, ilgili üreticinin önerdiği konsantrasyonlarda ve temas zamanlarında tüm izolatların büyümesini engellediğini rapor ettiler [34].

Saghi ve arkadaşları, *Origanum vulgare*, *Satureja* ve *Thyme* esansının, CLSI 2013 ile *Acinetobacter baumannii*'nin ilaca dirençli suşları üzerindeki antimikrobiyal etkilerini araştırdı. Kekik ve *Origanum vulgare* ile karşılaştırıldığında *Satureja* özünün *A. baumannii*'nin ilaca dirençli suşlarına karşı güçlü inhibisyon etkisinin olduğunu rapor ettiler [35].



Şekil 3.4. Çok Bölgeye Dirençli *Acinetobacter baumannii*.M (Satüreja), A (Kekik), P (Origanum vulgare) ye karşı Satüreja, Origanum vulgare ve kekik özünün büyüme inhibisyon bölgesi.

Pelletier ve arkadaşları (2012), *A. baumannii* biyofilmleri üzerinde eugenol, timol, carvacrolün (üç bitki kaynaklı antimikrobiyal) etkisini inceledi. Abiyotik yüzeylerde *A. baumannii*'nin biyofilmlerini kontrol etmek için eugenol, timol ve karvakrolün potansiyel olarak kullanılabilceğini ve Hastane ortamındaki varlığını engellediklerini bildirmişlerdir [36].

Duarte ve diğerleri (2013), farklı büyüme evrelerinde kişniş esansiyel yağının *Acinetobacter baumannii* üzerinde etkisini tespit etmişlerdir ve biyofilmlerin oluşumunu veya yok edilmesini engelleme etkilerini belirlemişlerdir. Kanıtlanmış olan kişniş esansiyel yağı, önemli bir antibakteriyel ve anti-biyofilm etkinliğe sahip olduğunu ve dezenfektanların geliştirilmesinde dikkate alınması gerektiğini bildirdiler [37].

Hammer ve diğerleri (1999), 52 bitki yağı üzerinde çalıştı bu bitki yalarının ekstraksiyonlarını *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas veronii*, *Biogroup sobria*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotype *typhimurium*, *Serratia marcescens* and *Staphylococcus aureus* karşı araştırdılar [38].

Aranda ve arkadaşları (2011), Meksika'nın kuzeydoğusunda çeşitli yerlerde bulunan 17 bitki topladılar. Bitkileri kuruttular ve yapraklarını, çiçeklerini, meyvelerini, saplarını, köklerini ve kabuğunu ayırdılar ve her kısmı metanol ile ekstrakte

edildi. Ekstrakte edilen maddeler *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* (Gram-negative bacterial strains) ve, *Enterococcus faecalis* ve iki tane *Staphylococcus aureus* strains (üç Gram pozitif), ve klinik olarak isole edilen mayalardan *Candida albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* karşı deerlendirildi [39].



#### 4. MATERYAL VE METOT

Hesaplamalar, yoğunluk fonksiyonel teorisi olan B3LYP metodu kullanılarak yapılmıştır. Yoğunluk fonksiyonel teorisi yöntemlerinin, hesaplama maliyeti, Hartree-Fock hesaplamalarına göre biraz daha pahalı olmasına rağmen Hartree-Fock hesaplamalarına göre daha doğru sonuçlar elde edildiğinden doalyı son yıllarda popülaritesi belirgin bir şekilde artmıştır [40]. DFT yarı deneysel bir metottur ve geleneksel korelasyon yöntemlerine göre çok daha az hesaplama gerektiren elektron korelasyon etkileşimlerini içerdiği için maliyet oranına göre önemli ölçüde hassasdır [40]. Elektron korelasyon etkileşimleri elektron yoğunluğunun genel fonksiyonelleri kullanılarak hesaplanır ve birçok kısma ayrılır: Ayrı ayrı hesaplanan kinetik enerji, elektron-çekirdek etkileşim, Coulomb itme kuvveti ve bir değişim-korelasyon terimleridir. DFT metodunun hibrit fonksiyonelleri vardır ve ek bir maliyet olmadan daha fazla doğru hesaplamalar yaptığı için geleneksel fonksiyonlara göre üstünlükleri gösterilmiştir [41,42]. Bir hibrid fonksiyoneli, Hartree-Fock teorisinden tam değişimin bir kısmını diğer kaynaklardan değişim ve elektron korelasyonunu birleştirir hibrid DFT fonksiyoneline bir örnek Hartree-Fock teorisi ve lokal yoğunluk fonksiyonel teorisinin bir karışımı olan B3LYP (Becke 3-Parametrei Lee, Yang and Parr) metodudur. Bu hibrid metodu bu tezde sunulan çalışmada kullanılmıştır ve bu metodun çok geniş bir yelpazede kimyasal sistemler ve özellikleri için iyi performans sergilediği ispatlanmıştır [43,44,45]. Gerçekten, bugüne kadar en popüler DFT metodu haline geldi ve "Kuantum kimyasının atölyesi" olarak adlandırılmaktadır [47,48]. 29 molekülün optimizasyonu için Gaussian 09 yazılımı kullanılmıştır [49,50]. Bu çalışmada Yoğunluk Fonksiyonel teorisi ile hesaplamalar yapılmıştır.

İlgili sistemi en iyi tanımlayacak olan temel küme ve yöntemin kombinasyonu dikkate alınarak elektronik yapı hesaplamalarında kullanılacak uygun seviyedeki teorisinin seçilmesi çok önemlidir.

29 molekülün  $E_{\text{HOMO}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$  ve diğer kuantm kimyasal parametrelerini, enerjilerinin hesaplanmasında DFT metodu olan Becke'nin üç parametre hibrit fonksiyonelleri



Lee–Yang–Parr korelasyon fonksiyonelleri [51]. ve 6-311(d,p) ve 6-311(2d,2p) temel kümeleri [52] kullanılmıştır.

Doğal bağ orbital (NBO) hesaplamaları Gaussian 09 W paketinde bulunan NBO 3.1 programı ile yapılmıştır [53]. NBO hesaplamaları NBO 3.1 programı ile DFT/B3LYP seviyesinde 6-311(d,p) ve 6-311++(2d,2p) temel kümeleri kullanılarak yapılmıştır.

DFT teoremi kapsamında EHOMO ve ELUMO, Koopmans teoremi tarafından verilen iyonlaşma potansiyelini (I) ve elektron afinitesini (A) yaklaşık olarak hesaplanmıştır Koopman'ın teoremine göre [54].  $E_{HOMO}$  ve  $E_{LUMO}$  iyonlaşma potansiyeli (I) ve elektron ilgisi (A) ile ilişkilidir ve ilişki.

$$I = -E_{HOMO} \quad (4.1)$$

$$A = -E_{LUMO} \quad (4.2)$$

şeklinde ifade edilir. Bu ilişkiler DFT yönteminde geçerlidir. Koopmans teoreminden [55,56], sertlik ( $\eta$ ) (eşitlik 4.3), yumuşaklık (S) (eşitlik 4.4), kimyasal potansiyel (eşitlik 4.5 ) değerleri en yüksek dolu moleküler orbit enerjisi ( $E_{HOMO}$ ) ve en düşük dolu olmayan moleküler orbital enerjisi ( $E_{LUMO}$ ) terimlerine göre hesaplanmıştır.

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{HOMO} - E_{LUMO}) \quad (4.3)$$

$$\sigma = \frac{1}{2\eta} \quad (4.4)$$

$$\mu \approx \frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (4.5)$$

Elektronegativite ( $\chi$ ) (eşitlik 4.6), elektrofilisiti (eşitlik 4.7), *nukleofugalii*  $\Delta E_n$  (eşitlik 4.6 ), *elektrofugaliti*  $\Delta E_n$  (eşitlik 4.8) ile verilir.

$$\chi \approx -\frac{1}{2}(\epsilon_{HOMO} + \epsilon_{LUMO}) \quad (4.6)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (4.7)$$

$$\Delta E_n = -A + \omega = \frac{(\mu + \eta)^2}{2\eta} \quad (4.8)$$

$$\Delta E_e = I + \omega = \frac{(\mu - \eta)^2}{2\eta} \quad (4.9)$$

29 bileşiğin Polarizabilitelerini hesaplamak için standart Gaussian 09W'yi kullanarak polarizabiliteler, sayısal farklılıktan ziyade analitik olarak elde edildi, Kullanılan 'Polar' anahtar kelimesi [57]. Zayıf, genel bir elektrik alanı altındaki yüksüz bir molekülün enerjisinin Buckingham tipi genişleme ile ifade edilebileceği anlamına gelir [58,59] ve 4.10 eşitliği [60,61], kullanılarak hesaplanabilir.

$$\langle \alpha \rangle = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (4.10)$$

Hiperpolarizabilite  $\beta$  birinci merteye olarak tanımlanır ve 3 x 3 x 3 kullanan üçüncü mertebeden bir tensördür. 3D matrisinin 27 bileşeni 10'a düşürülebilir ve Gaussian 09 çıktısı bu matrisin 10 bileşenini  $\beta_{xxx}$ ,  $\beta_{xxy}$ ,  $\beta_{xyy}$ ,  $\beta_{yyy}$ ,  $\beta_{xxz}$ ,  $\beta_{xyz}$ ,  $\beta_{yyz}$ ,  $\beta_{xzz}$ ,  $\beta_{yzz}$ ,  $\beta_{zzz}$  olarak hesaplanır. Kleinman simetrisi nedeniyle birinci merteye. (hiperpolarizabilitenin bileşeni eşitlik 4.10) formülü ile hesaplanabilir.

Fukui fonksiyonları site reaktivitelerin yaygın tanımlayıcılarıdır [62,63]. Bunlar, sabit dış potansiyelde ( $v(\mathbf{r})$ ) sistemdeki N sayısındaki elektrona göre elektron yoğunluğunun sağlanması olarak tanımlanır:

$$f(\vec{r}) = \left[ \frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right]_{v(\mathbf{r})} \quad (4.11)$$

Kimyacılar, uzaydaki noktalarla ilişkili özellikler yerine, atomlar ve / veya moleküler parçacıklarla (fonksiyonel gruplar v.s) ilgili özelliklerle ilgilendikleri için Yoğun Fukui fonksiyonları tanımlanabilir. Sonlu farklı bir yaklaşımda, aşağıdaki eşitliklerle ifade edilebilirler:

$$f_k^- = \rho_k(N) - \rho_k(N-1) \quad (4.12)$$

$$f_k^+ = \rho_k(N+1) - \rho_k(N) \quad (4.13)$$

Burada k nukleofil ve elektrofil moleküllerin reaksiyona girebileceği bölgeler yani atomlar veya moleküler fragmentlerdir.  $\rho_k$  elektron yoğunluğunu gösterir.  $f_k$  değeri büyük olması reaktiviteni büyük olması demektir. Ayrıca belirli bölgelerin yüksek değerde yoğunlaştırılmış Fukui fonksiyonununa sahip olması, saldırının o bölgeye olacağını belirtir.

## 5. SONUÇ VE TARTIŞMA

*A.baumannii*'ye karşı iyi bir antibakteriyel aktivite spektrumu gösteren 29 molekülün[makale numarası verilecek] yapısı teorik olarak DFT/B3LYP hesaplaması ile 6-311G(d,p) ve B3LYP/6-311++G(2d,p) taban kümeleri kullanılarak incelenmiştir. B3LYP/6-31G(d,p) ile hesaplanan moleküllerin optimize yapısı, HOMO, LUMO gösterimleri ve elektron yoğunluğu (Tablo 5.1. de verilmiştir). Kimyasal reaksiyonun yürütülmesinde önemli bir rol oynayan moleküler orbitaller sınır orbitalleri olarak adlandırılan HOMO (en yüksek dolu moleküler orbital) ve LUMO (en düşük boş moleküler orbital) dır.

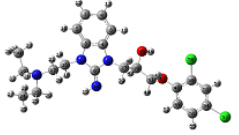
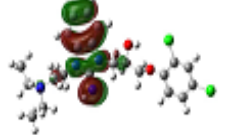
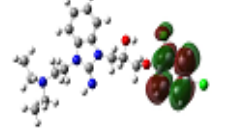

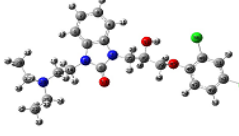
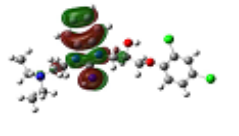
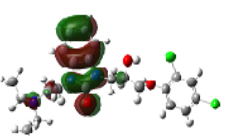
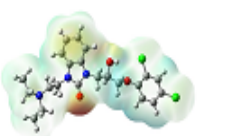
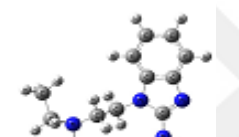
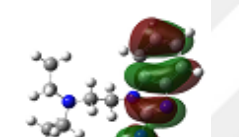
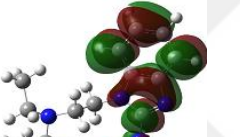

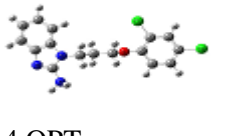
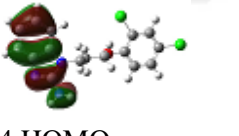
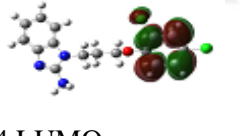
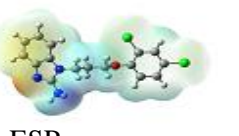
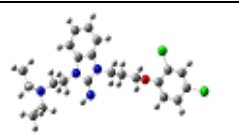
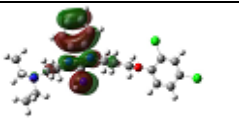
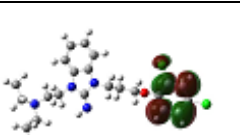
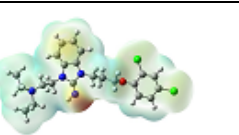
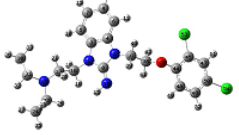
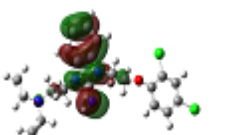
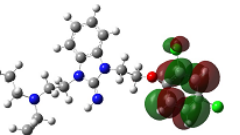
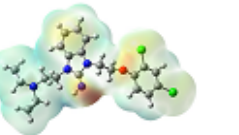
HOMO en yüksek enerjili dolu moleküler orbitaldir. Elektronlar HOMO'dan verilir. Bağ oluşumunda zayıf olarak tutulan HOMO' daki elektronları verir. HOMO nükleofilik moleküller için karakteristiktir.

1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-imin bileşiğinin (1 nolu bileşik) ve 2 nolu bileşiğin HOMO'su başlıca benzimidazol grubundan oluşmakta, LUMO'su ise başlıca fenil halkasından oluşmaktadır. Hidrofobik zincir uzaklaştırıldığı 3 nolu bileşikte ise HOMO ve LUMO' nun her ikisi de benzimidazol grubundan oluşmaktadır. 4 nolu molekülden 20 nolu moleküle kadar olan bileşiklerde HOMO benzimidazol halkası, LUMO ise fenil halkasından oluşmaktadır. 21 nolu bileşiğin LUMO'su (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-2-pyridyl grubunda yoğunlaşmıştır. 26 nolu bileşikte ise LUMO ilave edilen heterosiklik halkadan oluşmaktadır.

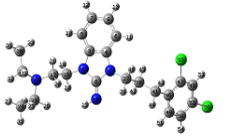
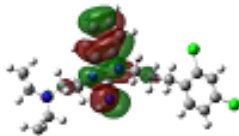
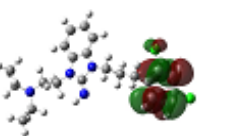
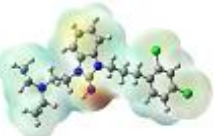
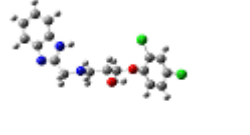
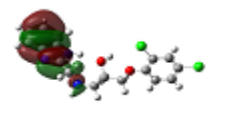
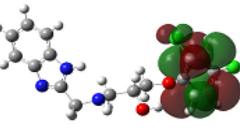

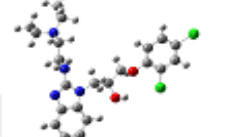
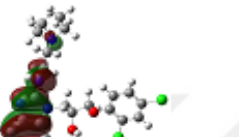
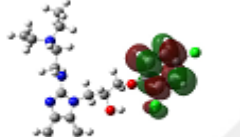

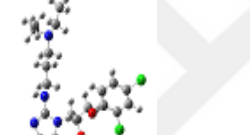
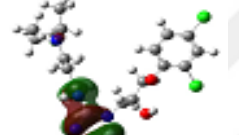
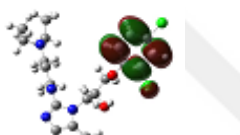
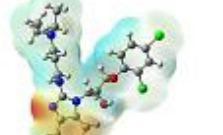
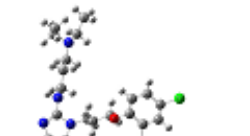
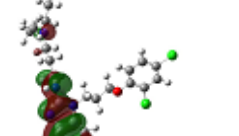
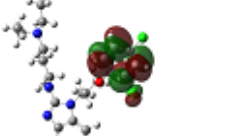
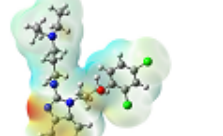
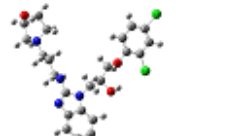
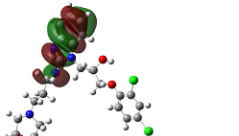
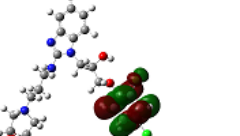
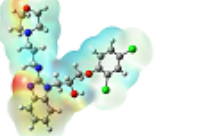
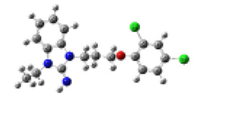
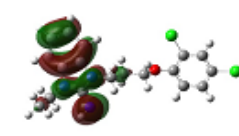
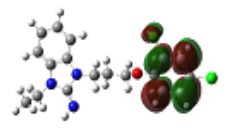

Molekülün kimyasal aktivitesini yorumlamanın en iyi yollarından biride molekülün elektrostatik potansiyel haritasının çıkarılmasıdır. Şekil 1 de 29 molekülün elektrostatik potansiyel haritası verilmiştir. Elektronca zengin bölgeler kırmızı elektronca zayıf bölgeler mavi ile gösterilmiştir. 1 nolu bileşikte negatif yük yoğunluğunun olduğu bölgeleri imidazole halkasına bağlı N14 atomu ve benzimidazolün benzen grubu oluşturmaktadır. 2 bolu bileşikte ise negatif yük yoğunluğunun olduğu bölgeleri imidazole halkasıyla bağ yapan O57 atomu ve benzimidazolün benzen grubu oluşturmaktadır. 3 nolu bileşikte negatif yük

yoğunluğunun olduğu bölgeyi imidazole halkasındaki N2 atomundan ve benzimidazolün benzen grubu oluşturmaktadır.

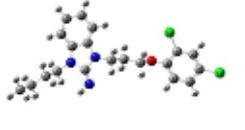
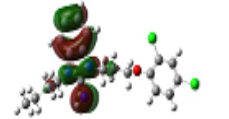
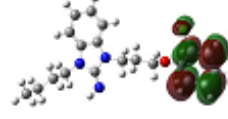

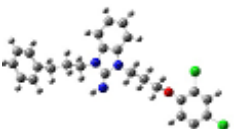

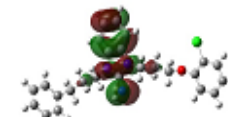
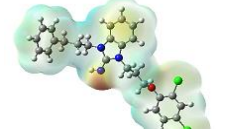
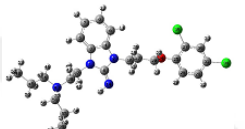
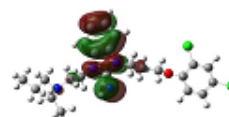
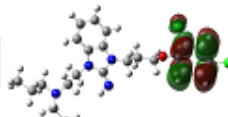
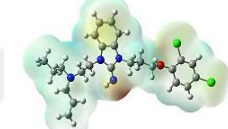
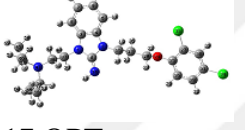
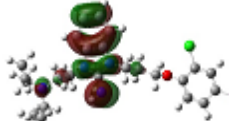
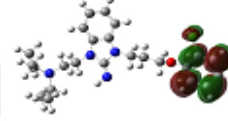
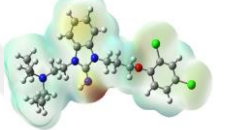
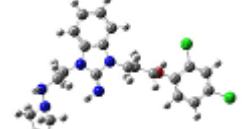
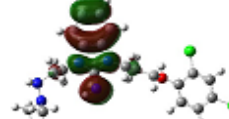
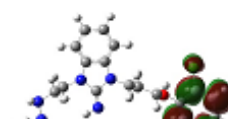
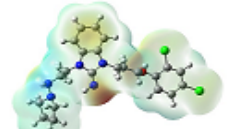
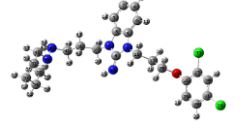
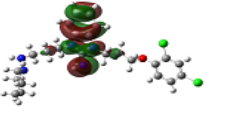
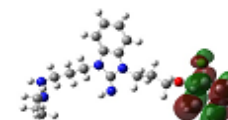
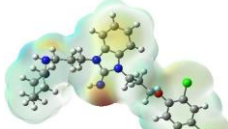
Tablo 5.1. *HOMO, LUMO* gösterimleri ve *elektron yoğunluğu*

 1.OPT	 1.HOMO	 1.LUMO	 1.ESP
 2.OPT	 2.HOMO	 2.LUMO	 2.EESP
 3.OPT	 3.HOMO	 3.LUMO	 3.ESP
 4.OPT	 4.HOMO	 4.LUMO	 4.ESP
 5.OPT	 5.HOMO	 5.LUMO	 5.ESP
 6.OPT	 6.HOMO	 6.LUMO	 6.ESP

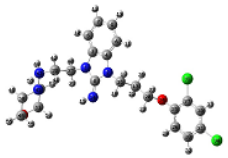
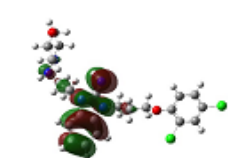
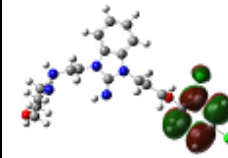
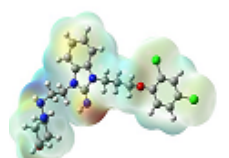
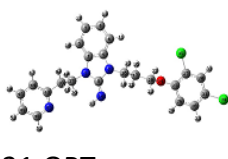
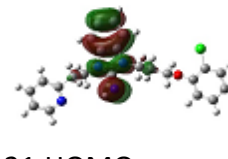
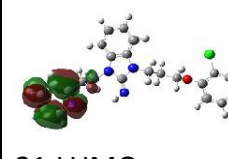
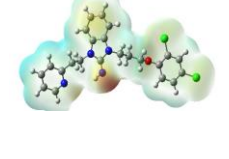
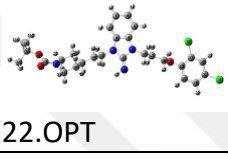
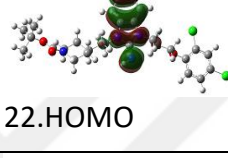
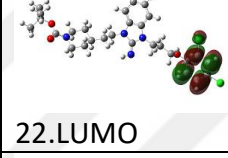
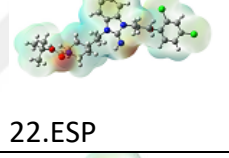
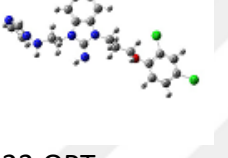
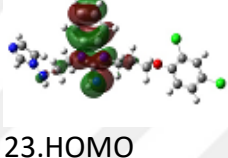
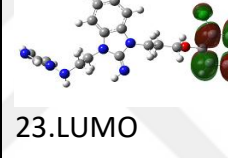
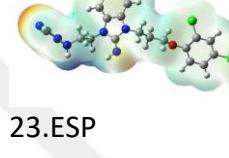
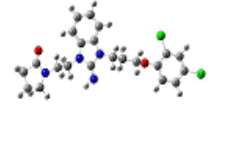
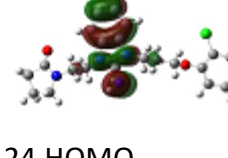
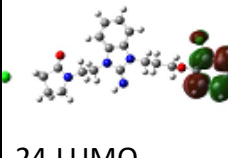

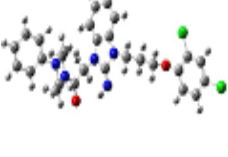
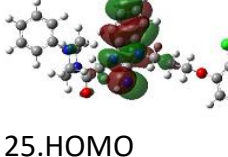
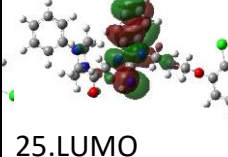
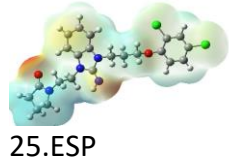
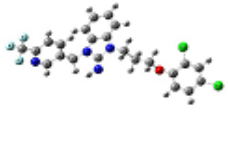
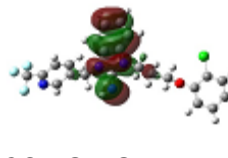
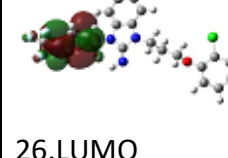
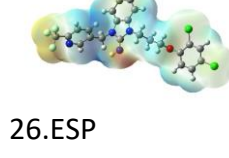
Tablo 5.1.'nin devamı

 7.OPT	 7.HOMO	 7.LUMO	 7.ESP
 8.OPT	 8.HOMO	 8.LUMO	 8.ESP
 9.OPT	 9.HOMO	 9.LUMO	 9.ESP
 10.OPT	 10.HOMO	 10.LUMO	 10.ESP
 11.OPT	 11.HOMO	 11.LUMO	 11.ESP
 12.OPT	 12.HOMO	 12.LUMO	 12.ESP
 13.OPT	 13.HOMO	 13.LUMO	 13.ESP

Tablo 5.1.'nin devamı

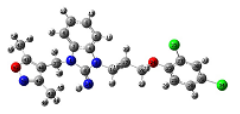
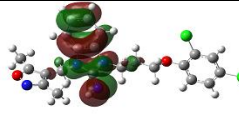
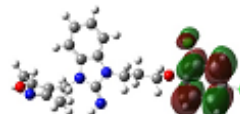
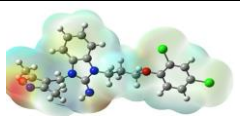
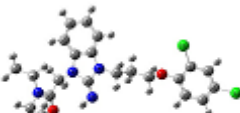
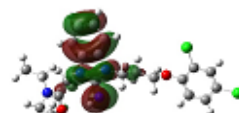
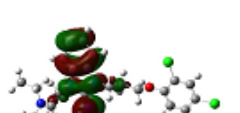
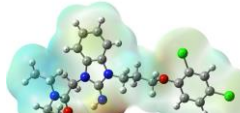
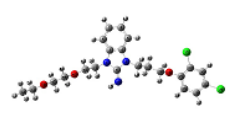
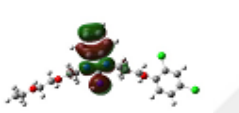
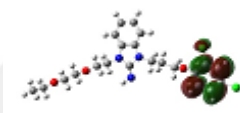
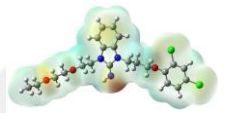
 14.OPT	 14.HOMO	 14.LUMO	 14.ESP
 15.OPT	 15.HOMO	 15.LUMO	 15.ESP
 16.OPT	 16.HOMO	 16.LUMO	 16.ESP
 17.OPT	 17.HOMO	 17.LUMO	 17.ESP
 18.OPT	 18.HOMO	 18.LUMO	 18.ESP
 19.OPT	 19.HOMO	 19.LUMO	 19.ESP

Tablo 5.1.'nin devamı

 20.OPT	 20.HOMO	 20.LUMO	 20.ESP
 21.OPT	 21.HOMO	 21.LUMO	 21.ESP
 22.OPT	 22.HOMO	 22.LUMO	 22.ESP
 23.OPT	 23.HOMO	 23.LUMO	 23.ESP
 24.OPT	 24.HOMO	 24.LUMO	 24.ESP
 25.OPT	 25.HOMO	 25.LUMO	 25.ESP
 26.OPT	 26.HOMO	 26.LUMO	 26.ESP



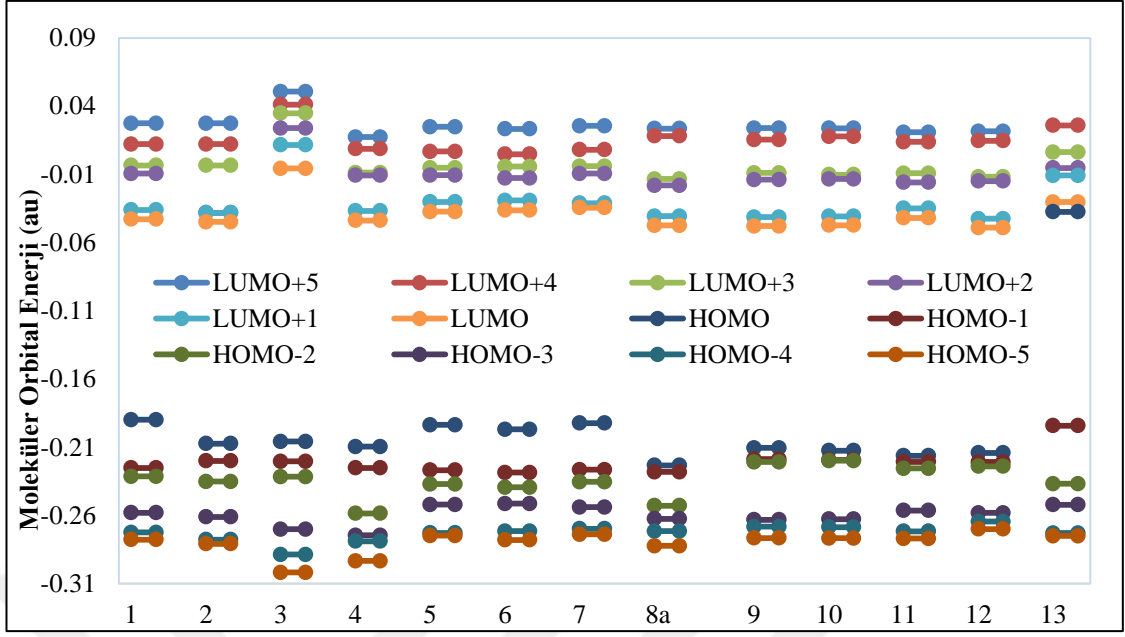
Tablo 5.1.'nin devamı.

 27.OPT	 27.HOMO	 27.LUMO	 27.ESP
 28.OPT	 28.HOMO	 28.LUMO	 28.ESP
 29.OPT	 29.HOMO	 29.LUMO	 29.ESP

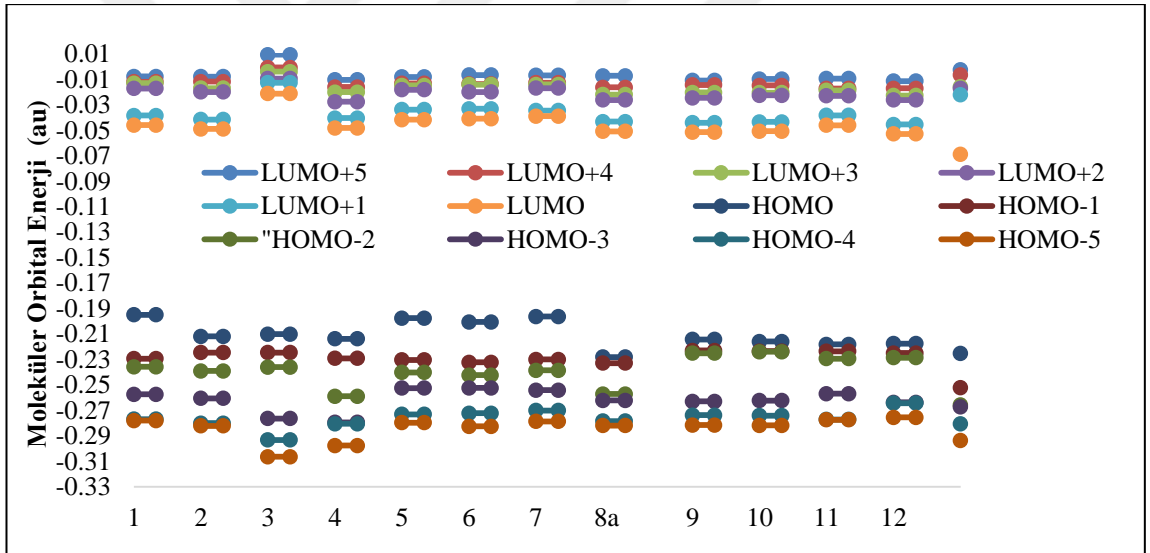
5,6,7 nolu bileşiklerde negatif yük yoğunluğu imidazol halkasına bağlı N14 atomu ve benzimidazol grubunun benzen halkası etrafındadır. 8-12 nolu bileşiklerde negatif yük yoğunluğu imidazol halkasındaki, başlıca N1 atomu ve benzimidazol grubunun benzen halkası etrafındadır. 13-21 nolu bileşiklerde negatif yük yoğunluğu imidazol halkasına bağlı N14 atomu 22 nolu bileşikte ise negatif yük yoğunluğu O59 atomu bölgesinde, 23

nolu molekülde negatif yük yoğunluğu (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N-imidazol grubu civarındadır. 24 nolu bileşikte N14 ve O54 atomu bölgesinde negatif yük yoğunluğu, 25 nolu bileşikte N14 ve O41, 26 nolu bileşikte N14, 27 nolu bileşikte O52 ve N51, 28 ve 29 nolu bileşiklerde ise N14 atomu civarında bulunmaktadır.

*A.baumannii*'ye karşı iyi bir antibakteriyel aktivite spektrumu gösteren 1-12 moleküllerinin B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-311++G(2d,2p) yöntemi ile hesaplanan en yüksek dolu molekül orbitalin enerjisi (EHOMO), en düşük molekül orbitalin enerjisi (ELUMO), ile bu orbitallere enerjice yakın 5 moleküler orbitalin enerjisini gösteren grafik sırasıyla Grafik 5.1 13-29 molekülleri için Grafik 5.2 de verilmiştir.

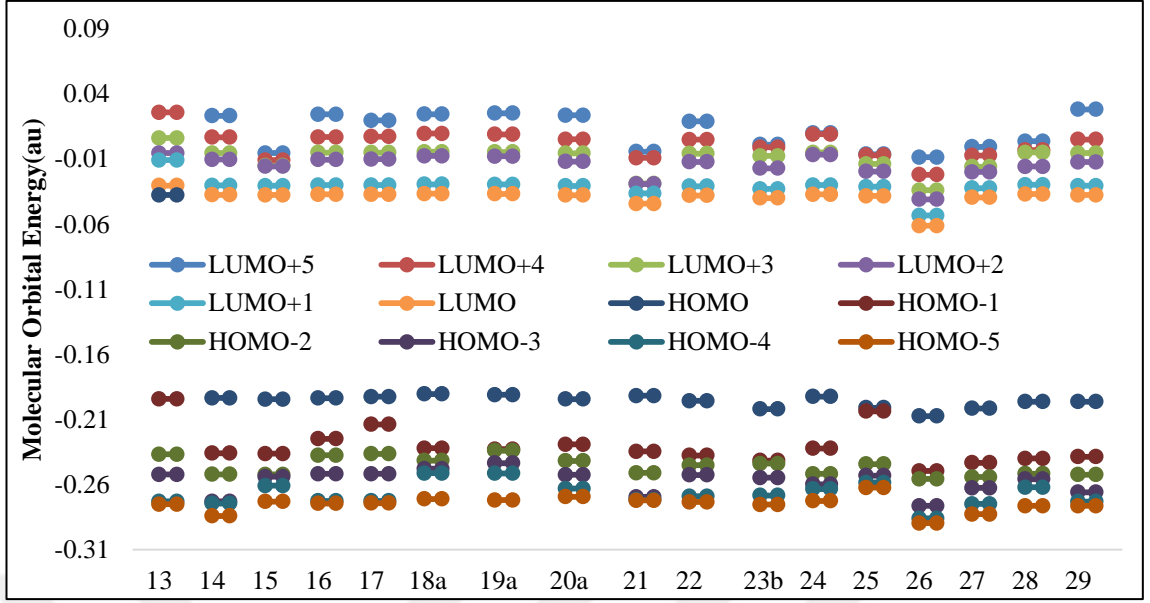


(a)

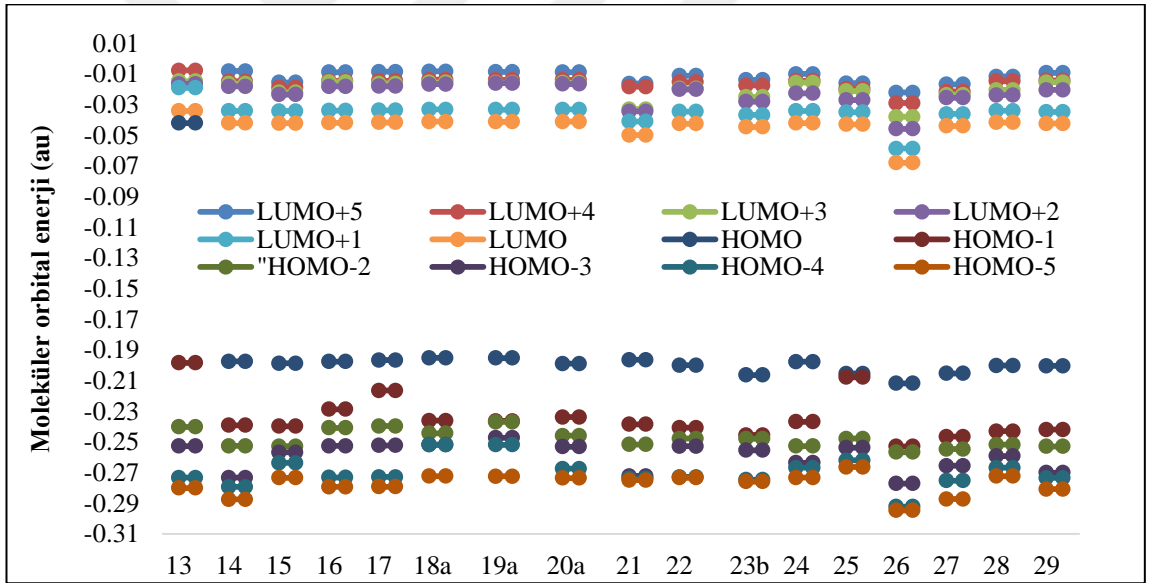


(b)

Grafik 5.1. 1-12 Molekülleri için 6-311G(d, p)(a) ve 6-311++G(2d, 2p) baz kümeleri ile hesaplanan sınır orbital enerjileri.



(a)



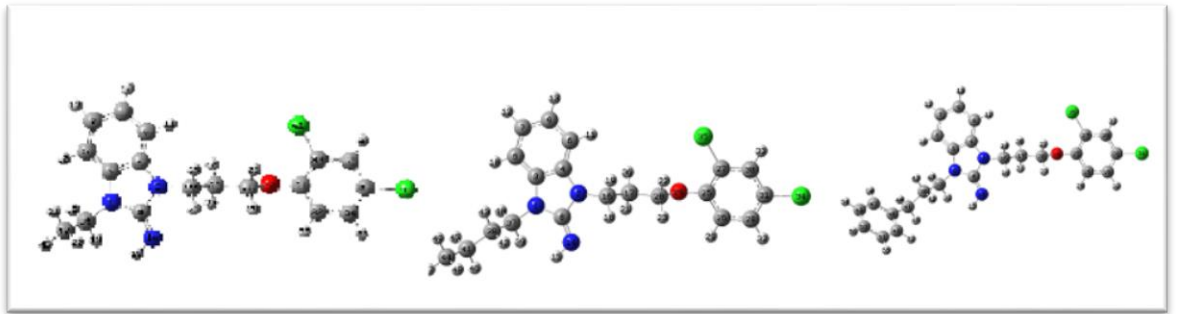
(b)

Grafik 5.2. 13-12 Molekülleri için 6-311G(d, p)(a) ve 6-311++G(2d, 2p) baz kümeleri ile hesaplanan sınır orbital enerjileri.

Yüksek  $E_{\text{HOMO}}$  değerleri, elektronun diğer moleküllere verilmesinin düşük  $E_{\text{LUMO}}$  değerleri elektronların alınmasının daha kolay olduğunu gösterir. Sınır orbital enerjileri arasındaki aralık molekülün kimyasal reaktivitesinin ve kinetik stabilitesini karakterize etmede faydalıdır. Sınır orbital aralığı az olan bir molekülün daha yüksek kimyasal reaktivitesi ve düşük kinetik stabilitesi vardır.

1 ve 2 molekülünün  $E_{\text{HOMO}}$  değerleri B3LYP/6-311G(d,p) baz kümesi ile yapılan hesaplamalarda sırasıyla -5.16eV , -5.642 eV olarak bulunmuştur. 1 molekülündeki imino NH in O ile yer değiştirmesi  $E_{\text{HOMO}}$  değerinin =0.48 eV azalmasına neden olmuştur. Hidrofobik zincirin uzaklaştırıldığı 3 nolu molekülde ise  $E_{\text{HOMO}}$  değeri -5.60 eV olarak hesaplanmıştır. 2-(dietilamino)etil grubunun çıkartıldığı 4 nolu bileşikte -5.267 eV dur. 1 nolu bileşikte bulunan hidrofobik zincirden OH grubunun uzaklaştırıldığı şekli olan 5 nolu bileşiğin  $E_{\text{HOMO}}$  değeri -5.27 eV dir. 1-5 molekülleri için 6-311 ++(2d,2p) baz kümesi ile hesaplanan  $E_{\text{HOMO}}$  değerleri sırasıyla -5.31 eV, -5.77 eV, -5.72 eV, 5.82 eV, -5.38 eV dir. 1-5 molekülleri için 6-311 ++(2d,2p) baz kümesi ile hesaplanan  $E_{\text{LUMO}}$  değerleri sırasıyla -1.25 eV, -1.33 eV, -0.58 eV, 1.31 eV, -1.14 eV dir.

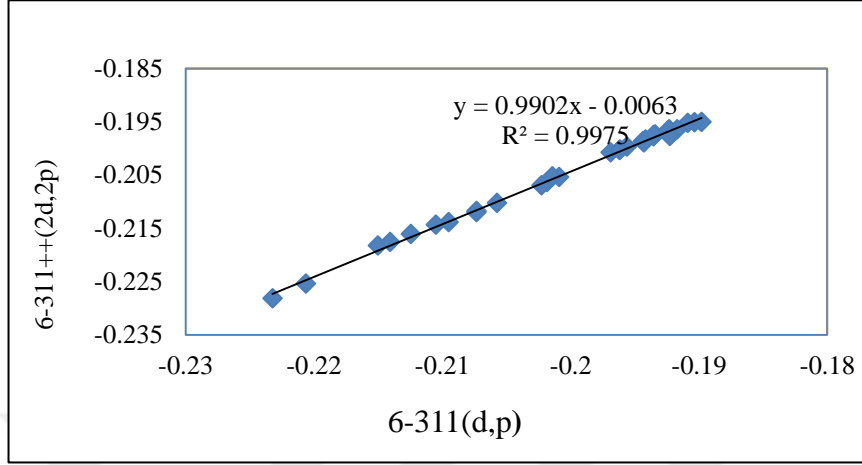
13 nolu bileşikte ethylene grubu 14 nolu bileşikte ise butilene grubu cardır. Etilen grubu yerine butilen grubu olduğunda aktivite değerinde düşme gözlenmiştir. 13 ve 14 nolu bileşikler için hesaplanan  $E_{\text{HOMO}}$  değerleri ise sırasıyla  $E_{\text{HOMO}}$  -0.19835 au and -0.19741 au'dır (Şekil 5.1).



ŞEKİL 5.1. 13, 14, 15 NOLU.

Hesaplamalar B3LYP metodu ve 6-311(d,p) and b3lyp 6-311++(2d,2p) temel kümeleriyle yapılmıştır. 29 molekül için, 6-311(d,p) and b3lyp 6-311++(2d,2p) temel

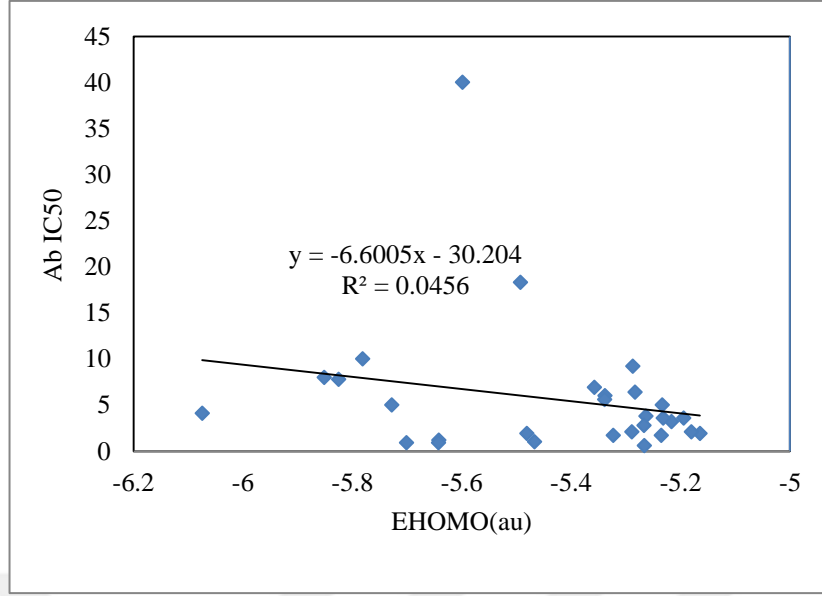
kümeleriyle hesaplanan HOMO değerleri arasındaki korelasyon grafiği (Grafik 5.3)'de verilmiştir.



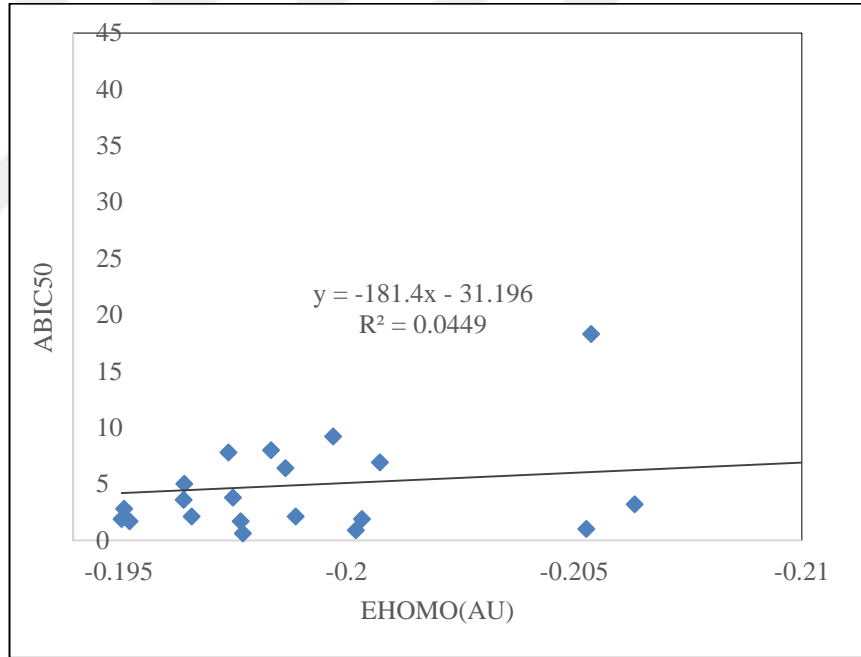
Grafik 5.3.  $E_{\text{Homo}}$  için 6-311(d,p) ve 6-311++(2d,2p) temel kümeleri ile hesaplanan değerler arasındaki korelasyon.

6-311(d,p) baz kümesi ile elde edilen değerlerin 6-311++(2d,2p) baz kümesi ile hesaplanan değerlerin korelasyonlarının birbirine yakın olduğu (korelasyon katsayısı  $R^2 = 0.9979$ ) gözlenmiştir. 1 nolu molekül için 6-311(d,p) baz kümesi ile hesaplanan HOMO enerjisinin değeri -0.18979 au iken, 6-311++(2d,2p) baz kümesi ile hesaplanan HOMO enerjisinin değeri -0.19506 au'dur. Polarizasyon (2d,2p) ve difüz (++) fonksiyonlarının ilave edilmesi ile HOMO enerji değerlerinde orantılı değişmelere neden olmaktadır (Grafik 5.3).

6-311G(d,p), 6-311++G(2d,2p) baz kümeleri ile hesaplanan  $E_{\text{HOMO}}$  ve Ab IC50 arasındaki korelasyon sırasıyla (Grafik 5.4) ve (Grafik 5.5) de verilmiştir. 6-311G(d,p), 6-311++G(2d,2p) B3LYP 6-311(d,p) baz setleri ile  $E_{\text{HOMO}}$  ve Ab IC50r arasındaki korelasyon katsayısı  $R^2$  sırasıyla 4.56 % ve 4.49 % olarak bulunmuştur.



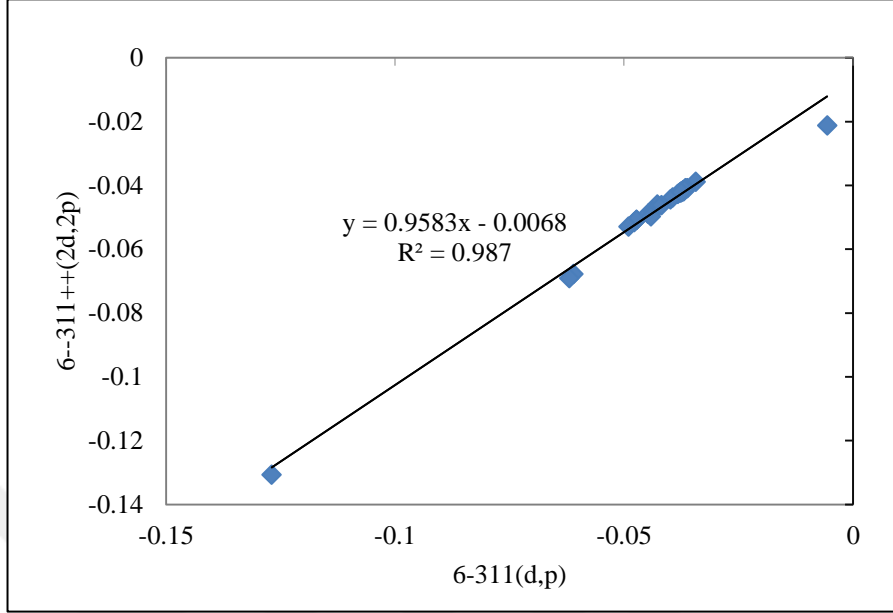
Grafik 5.4. B3LYP 6-311(d,p) metodu ile hesaplanan  $E_{\text{HOMO}}$  ve Ab IC50r arasındaki korelasyon grafiği.



Grafik 5.5. B3LYP 6-311++G (2d,2p) metodu ile hesaplanan  $E_{\text{HOMO}}$  ve Ab IC50r arasındaki korelasyon grafiği.

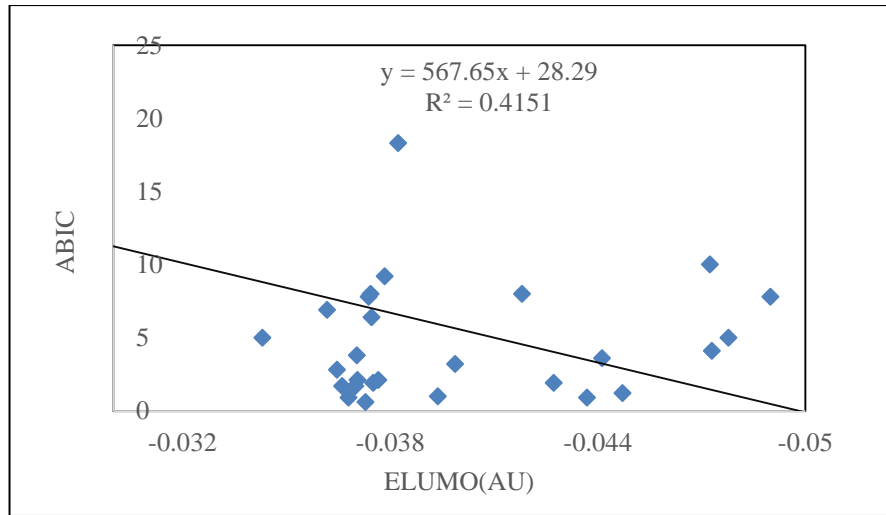
6-311(d,p) baz kümesi ile elde edilen  $E_{\text{LUMO}}$  değerlerinin 6-311++(2d,2p) baz kümesi ile hesaplanan  $E_{\text{LUMO}}$  değerlerinin korelasyonların birbirine yakın olduğu (korelasyon katsayısı  $R^2 = 0.987$ ) gözlenmiştir. 1 nolu molekül için 6-311(d,p) baz kümesi ile hesaplanan LUMO enerjisinin değeri -0.04273 au iken, 6-311++(2d,2p) baz kümesi ile hesaplanan LUMO enerjisinin değeri -0.04606 au'dır. Polarizasyon (2d,2p) ve

diffüz (++) fonksiyonlarının ilave edilmesi ile HOMO enerji değerlerinde orantılı değişmelere neden olmaktadır (Grafik 5.6).

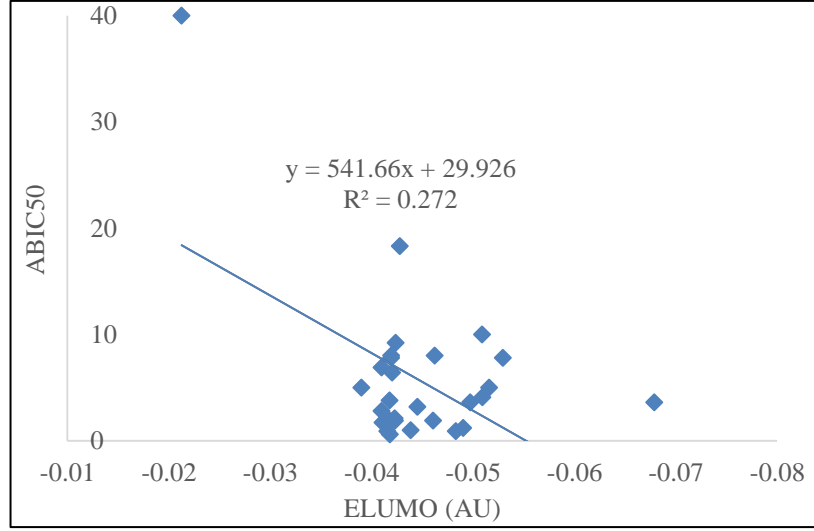


Grafik 5.6.  $E_{LUMO}$  için 6-311(d,p) ve 6-311++(2d,2p).temel kümeleri ile hesaplanan değerler arasındaki korelasyon grafikleri.

6-311G(d,p), 6-311++G(2d,2p) baz kümeleri ile hesaplanan  $E_{LUMO}$  ve Ab IC50 arasındaki korelasyon sırasıyla (Grafik 5.7) ve (Grafik 5.8 ) da verilmiştir. 6-311G(d,p), 6-311++G(2d,2p) B3LYP 6-311(d,p) baz setleri ile  $E_{HOMO}$  ve Ab IC50r arasındaki korelasyon katsayısı  $R^2$  sırasıyla %41.51 ve %2.72 olarak bulunmuştur.



Grafik 5.7. B3LYP 6-311(d,p) metodu ile hesaplanan  $E_{LUMO}$  ve Ab IC50r arasındaki korelasyon grafiği.



Grafik 5.8. B3LYP 6-311++ (2d,2p) metodu ile hesaplanan  $E_{LUMO}$  ve Ab IC50r arasındaki korelasyon grafiği.

Ortalama polarizasyon ve  $\kappa$  anizotropi, optoelektronik teorilerinde ve molekül içi kuvvetlerin teorik olarak ilgi duyulan niceliklerdir. The anisotropy j küresel simetriden sapmaları gösterir. Küresel simetrik yük dağılımı sıfır olduğunda molekül küresel simetrik olacaktır. 1-12 molekülleri için ve 13-29 molekülleri için 6-311(d,p) and b3lyp 6-311++(2d,2p) temel kümeleriyle hesaplanan polarizabilite ( $\langle\alpha\rangle$ ), polarizabilite Anizotropisi ( $\langle\Delta\alpha\rangle$ ) ve  $\kappa$  anizotropi değerleri Tablo 5.2 ve Tablo 5.3 de verilmiştir. The anisotropy  $\kappa$  küresel simetriden sapmaları belirtir. Optoelektronik ve moleküller arası kuvvetlerin belirlenmesinde kullanılan önemli niceliklerdir. 6-311++G(2d,2p) ile hesaplanan polarizabilite değerleri genellikle 6-311G(d,p) taban kümesi ile hesaplanana göre daha yüksektir. (1 molekül için % 10.7, 2 molekül için % 10.5, 3 molekül için % 9.0, 4 molekül için % 11.5, 5 molekül için % 10.6, 6 molekül için % 10.7, 7 molekül için % 10.3, 8 molekül için % 11.4, 9 molekül için % 10.6, 10 molekül için % 10.4, 11 molekül için % 10.3, 12 molekül için % 10.6.



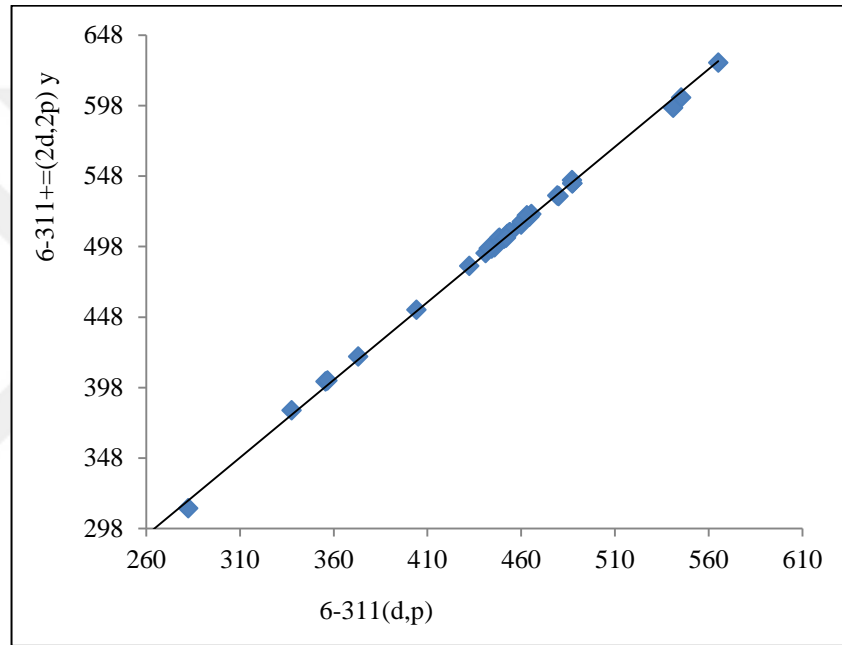
Tablo 5.2. 1-12 molekülleri için polarizibilite ( $\langle\alpha\rangle$ ), polarizibilite anizotropisi ( $\langle\Delta\alpha\rangle$ ) ve  $\kappa$  anizotropi değerleri.

Molekül	polarizibilite (au)		Anizotropi		6-311G (d,p)	6-311++G (2d,2p)
	6-311G (d,p)	6-311++ G(2d,2p)	6-311G (d,p)	6-311++G (2d,2p)		
1	453	507	0.032	0.020	265	239
2	441	493	0.030	0.019	251	224
3	262	288	0.025	0.016	143	128
4	338	382	0.045	0.027	248	217
5	448	501	0.033	0.021	267	236
6	432	484	0.025	0.015	218	191
7	446	497	0.017	0.011	189	168
8	356	402	0.006	0.003	138	118
9	448	501	0.013	0.008	241	216
10	465	519	0.013	0.008	236	213
11	460	513	0.014	0.009	231	202
12	464	519	0.013	0.009	231	208

Tablo 5.3. 13-29 molekülleri için polarizibilite ( $\langle\alpha\rangle$ ), polarizibilite anizotropisi ( $\langle\Delta\alpha\rangle$ ) ve  $\kappa$  anizotropi değerleri.

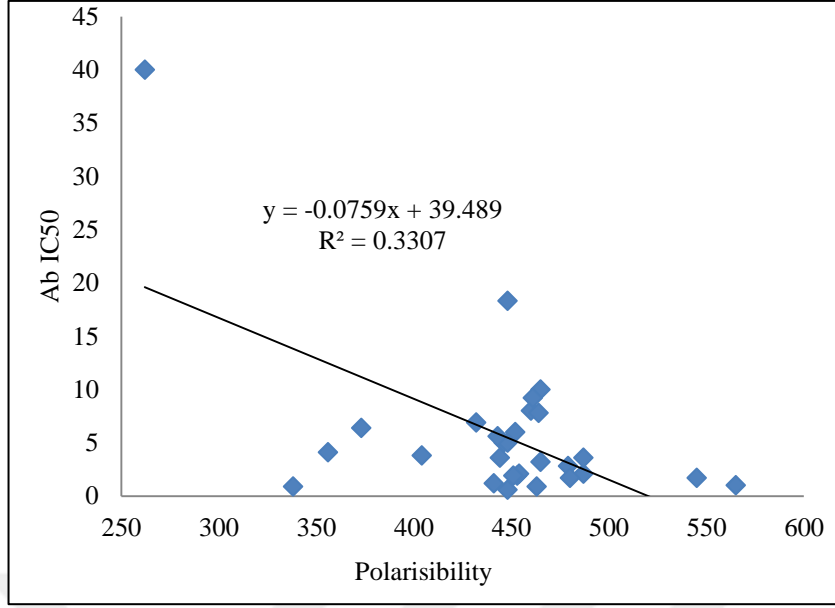
Molekül	Polarisibilite (au)		Anizotropi		6-311G (d,p)	6-311++G (2d,2p)
	6-311G (d,p)	6-311++ G(2d,2p)	6-311G (d,p)	6-311++G (2d,2p)		
13	373	420	0.046	0.028	265	235
14	404	453	0.037	0.023	263	233
15	487	545	0.027	0.017	269	238
16	479	534	0.028	0.016	267	236
17	480	534	0.029	0.018	270	239
18	454	508	0.034	0.021	269	239
19	487	543	0.017	0.011	262	234
20	461	515	0.032	0.020	267	238
21	465	521	0.048	0.030	324	290
22	545	604	0.023	0.015	262	232
23	448	504	0.030	0.018	260	229
24	444	496	0.040	0.025	286	257
25	565	628	0.001	0.002	275	252
26	463	520	0.013	0.008	218	188
27	451	503	0.024	0.015	252	225
28	452	504	0.026	0.016	265	237
29	443	497	0.032	0.020	262	231

29 molekül için, b3lyp metodu ve 6-311G(d,p) ve b3lyp 6-311++(2d,2p) baz kümeleriyle hesaplanan yaklaşık polarizibilite değerleri arasındaki korelasyon grafiği Grafik 5.9 'de verilmiştir. 6-311(d,p) baz kümesi ile elde edilen yaklaşık polarizibilite değerleriyle 6-311++(2d,2p) baz kümesi ile hesaplanan değerlerin korelasyonların birbirine yakın olduğu (korelasyon katsayısı  $R^2= 0.987$ ) gözlenmiştir. 1 ve 2 nolu molekül için 6-311(d,p) baz kümesi ile hesaplanan yaklaşık polarizibilite değerleri sırasıyla 453 au, 441 au iken, 6-311++(2d,2p) baz kümesi ile hesaplanan polarizibilite değerleri sırasıyla 507 au ve 493 au' dır.

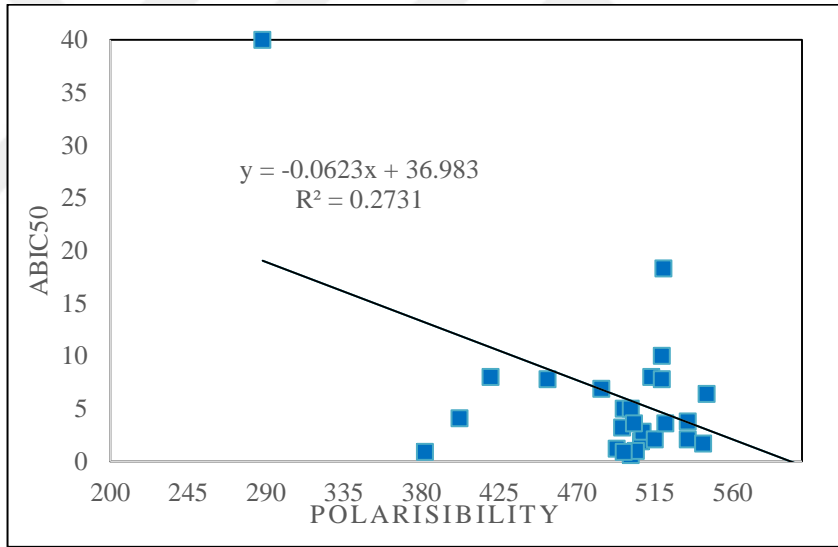


Grafik 5.9. Polarizibilite için,6-311(d,p) ve 6-311++(2d,2p) temel kümeleri ile hesaplanan değerler arasındaki korelasyon.

6-311G(d,p), 6-311++G(2d,2p) baz kümeleri ile hesaplanan yaklaşık polarizibilite ve Ab IC50 arasındaki korelasyon sırasıyla Grafik 5.10 ve Grafik 5.11 de verilmiştir. 6-311G(d,p), 6-311++G(2d,2p) B3LYP 6-311(d,p) baz setleri ile polarizibiliteleri ve Ab IC50r arasındaki korelasyon katsayısı  $R^2$  sırasıyla %33.07 ve %27.31 olarak bulunmuştur.



Grafik 5.10. B3LYP 6-311(d,p) metodu ile hesaplanan polarizibilite ve Ab IC50r arasındaki korelasyon.



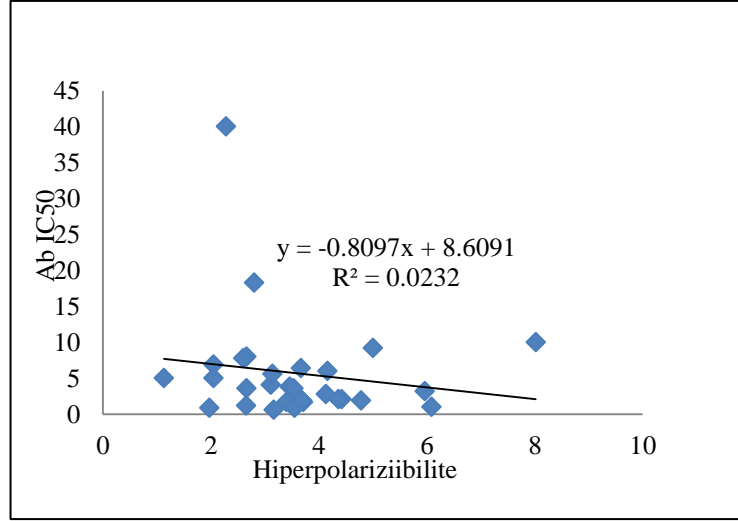
Grafik 5.11. B3LYP 6-311++ (2d, 2p) metodu ile hesaplanan polarizibilite ve Ab IC50r arasındaki korelasyon.

1-29 molekülleri için 6-311(d,p) and b3lyp 6-311++(2d,2p) temel kümeleriyle hiperpolarizibilite değerleri (Tablo 5.4) de verilmiştir.

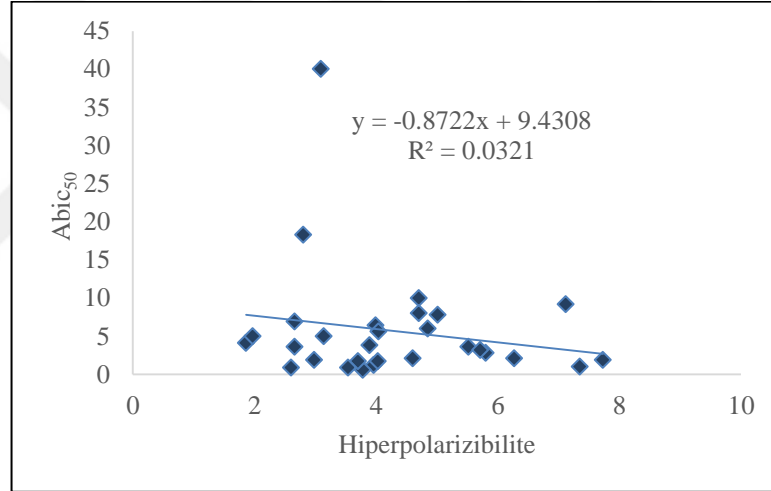
Tablo 5.4. 1-29 molekülleri için hiperpolarizibilite ( $\times 10^{-31}$  esu).

mol	6-311(d,p)	6-311++(2d,2p)	mol	6-311(d,p)	6-311++(2d,2p)
1	4.78	7.73	16	4.13	5.8
2	2.65	3.96	17	3.4	4.03
3	2.28	3.09	18	4.36	6.27
4	1.97	2.6	19	3.53	5.52
5	3.16	3.78	20	5	7.12
6	2.05	2.66	21	5.96	5.71
7	2.05	3.14	22	3.71	3.7
8	3.11	1.86	23	2.8	2.8
9	1.13	1.97	24	2.66	2.66
10	8.02	4.7	25	6.09	7.35
11	2.66	4.7	26	3.55	3.54
12	2.6	5.01	27	3.69	2.98
13	3.67	3.99	28	4.16	4.85
14	3.46	3.89	29	3.14	4.04
15	4.42	4.6			

6-311G(d,p), 6-311++G(2d,2p) baz kümeleri ile hesaplanan hiperpolarizibilite ve Ab IC50 arasındaki korelasyon sırasıyla Grafik 5.12 ve Grafik 5.13 de verilmiştir. 6-311G(d,p), 6-311++G(2d,2p) B3LYP 6-311(d,p) baz setleri ile hiperpolarizibilite ve Ab IC50r arasındaki korelasyon katsayısı  $R^2$  sırasıyla %2.32 ve %3.21 olarak bulunmuştur.



Grafik 5.12. B3LYP 6-311(d,p) metodu ile hesaplanan hiperpolarizibilite ve Ab IC50r arasındaki korelasyon.



Grafik 5.13. B3LYP 6-311++ (2d,2p) metodu ile hesaplanan hiperpolarizibilite ve Ab IC50r arasındaki korelasyon.

Gaussian programındaki DFT teorisinden B3LYP metodu ve 6-311G(d,p) DFT ve 6-311G++(2d,2p) baz kümeleri kullanılarak hesaplanan en yüksek dolu moleküler orbital enerji (EHOMO), en düşük boş moleküler orbital enerji (ELUMO), ELUMO, EHOMO ile (ELUMO) arasındaki enerji farkı ( $\Delta E$ ), elektronegativite ( $\chi$ ), sertlik ( $\eta$ ), yumuşaklık, ( $S$ ), kimyasal potansiyel, elektrofisiliti, elektrofugalite, nükleofugalite değerleri 1-12 molekülleri için sırasıyla. Tablo 5.5 ve Tablo 5.6'da 13-29 molekülleri için Tablo 5.7 ve Tablo 5.8 da verilmiştir.

Tablo 5.5 .1-12 molekülleri için B3LYP/6-311G(d,p) ile hesaplanan EHOMO, ELUMO,  $\Delta E$ , elektronegativite ( $\chi$ ), sertlik ( $\eta$ ), yumuşaklık, ( $S$ ), kimyasal potansiyel, elektrofiliti, nükleofugalite, elektrofugalite değerleri.

Mo	$E_{HOMO}$ (eV)	$E_{LUMO}$ (eV)	$\Delta E$ (eV)	$\eta$ (eV)	$S$ (eV)	$\chi$ (eV)	$\mu$	$\omega$	$\Delta E_n$	$\Delta E_n$	Ab IC <sub>50</sub>
1	-5.16	-1.16	4.00	2.00	0.25	6.33	-6.33	10.00	4.68	17.33	1.90
2	-5.64	-1.22	4.43	2.21	0.23	6.86	-6.86	10.63	4.88	18.60	1.20
3	-5.60	-0.15	5.45	2.72	0.18	5.75	-5.75	6.07	1.68	13.19	40.0
4	-5.70	-1.19	4.51	2.26	0.22	6.89	-6.89	10.52	4.76	18.54	0.90
5	-5.27	-1.01	4.25	2.13	0.24	6.28	-6.28	9.28	4.06	16.62	0.60
6	-5.36	-0.98	4.37	2.19	0.23	6.34	-6.34	9.20	3.95	16.63	6.90
7	-5.23	-0.93	4.30	2.15	0.23	6.17	-6.17	8.85	3.75	16.09	5.00
8	-6.07	-1.29	4.79	2.39	0.21	7.36	-7.36	11.32	5.16	19.88	4.10
9	-5.73	-1.30	4.43	2.21	0.23	7.03	-7.03	11.16	5.23	19.29	5.00
10	-5.78	-1.29	4.50	2.25	0.22	7.07	-7.07	11.11	5.17	19.30	10.0
11	-5.85	-1.14	4.71	2.36	0.21	6.99	-6.99	10.36	4.55	18.53	8.00
12	-5.83	-1.33	4.49	2.25	0.22	7.16	-7.16	11.41	5.37	19.69	7.80

Tablo 5.6. 13-29 molekülleri için B3LYP/6-311G(d,p) ile hesaplanan  $E_{HOMO}$ ,  $E_{LUMO}$ ,  $\Delta E$ , elektronegativite ( $\chi$ ), sertlik ( $\eta$ ), yumuşaklık ( $S$ ), kimyasal potansiyel, elektrofilisiti, nükleofugalite, elektrofugalite değerleri.

	$E_{HOMO}$ (eV)	$E_{LUMO}$ (eV)	$\Delta E$ (eV)	$\eta$ (eV)	$S$ (eV)	$\chi$ (eV)	$\mu$	$\omega$	$\Delta E_n$	$\Delta E_n$	Ab IC <sub>50</sub>
13	-5.28	-1.02	4.26	2.13	0.24	6.30	-6.30	9.31	4.08	16.68	8
14	-5.26	-1.02	4.25	2.12	0.24	6.28	-6.28	9.29	4.07	16.63	7.8
15	-5.29	-1.02	4.27	2.14	0.23	6.31	-6.31	9.32	4.08	16.70	6.4
16	-5.27	-1.01	4.26	2.13	0.24	6.27	-6.27	9.24	4.04	16.58	3.8
17	-5.24	-1.01	4.23	2.11	0.24	6.24	-6.24	9.22	4.04	16.52	2.1
18	-5.18	-0.99	4.19	2.09	0.24	6.17	-6.17	9.10	3.97	16.32	2.8
19	-5.19	-1.00	4.20	2.10	0.24	6.19	-6.19	9.13	3.99	16.37	1.7
20	-5.29	-1.02	4.26	2.13	0.24	6.31	-6.31	9.35	4.10	16.72	2.1
21	-5.22	-1.20	4.02	2.01	0.25	6.42	-6.42	10.26	4.84	17.68	3.6
22	-5.32	-1.03	4.29	2.15	0.23	6.35	-6.35	9.40	4.12	16.83	9.2
23	-5.49	-1.09	4.41	2.20	0.23	6.58	-6.58	9.82	4.34	17.50	3.2
24	-5.23	-1.01	4.23	2.11	0.24	6.24	-6.24	9.21	4.03	16.51	1.7
25	-5.47	-1.04	4.43	2.21	0.23	6.51	-6.51	9.57	4.17	17.18	18.3
26	-5.64	-1.66	3.98	1.99	0.25	7.30	-7.30	13.40	7.09	21.70	3.6
27	-5.48	-1.07	4.41	2.21	0.23	6.55	-6.55	9.74	4.29	17.39	1
28	-5.34	-1.00	4.34	2.17	0.23	6.34	-6.34	9.27	4.01	16.69	0.9
29	-5.34	-1.02	4.32	2.16	0.23	6.36	-6.36	9.37	4.09	16.81	1.9

Tablo 5.7. 1-12 molekülleri için B3LYP/6-311++G(2d,2p) ile hesaplanan EHOMO, ELUMO,  $\Delta E$ , elektronegativite ( $\chi$ ), sertlik ( $\eta$ ), yumuşaklık (S) kimyasal potansiyel, elektrofilisite, nükleofugalite, elektrofugalite değerleri.

Mol	E <sub>HOMO</sub> (eV)	E <sub>LUMO</sub> (eV)	$\Delta E$ (eV)	$\eta$ (eV)	S (eV)	$\chi$ (eV)	$\mu$	$\omega$	$\Delta E_n$	$\Delta E_n$	Ab IC <sub>50</sub>
1	-5.31	-1.25	4.06	2.03	0.25	6.56	-6.56	10.62	5.07	18.19	1.90
2	-5.77	-1.33	4.44	2.22	0.23	7.10	-7.10	11.38	5.38	19.59	1.20
3	-5.72	-0.58	5.14	2.57	0.19	6.30	-6.30	7.72	2.70	15.30	40.0
4	-5.82	-1.31	4.51	2.25	0.22	7.13	-7.13	11.30	5.29	19.56	0.90
5	-5.38	-1.14	4.24	2.12	0.24	6.52	-6.52	10.01	4.56	17.59	0.60
6	-5.46	-1.12	4.35	2.17	0.23	6.58	-6.58	9.95	4.46	17.62	6.90
7	-5.35	-1.06	4.29	2.14	0.23	6.41	-6.41	9.58	4.24	17.06	5.00
8	-6.21	-1.39	4.82	2.41	0.21	7.59	-7.59	11.96	5.57	20.76	4.10
9	-5.95	-1.52	4.43	2.21	0.23	7.47	-7.24	11.82	5.69	20.17	5.00
10	-5.83	-1.40	4.43	2.21	0.23	7.24	-7.27	11.74	5.60	20.13	10.0
11	-5.88	-1.39	4.50	2.25	0.22	7.27	-7.20	11.07	5.04	19.43	8.00
12	-5.94	-1.26	4.68	2.34	0.21	7.20	-7.36	12.10	5.86	20.58	7.80

Nükleofugalite  $\Delta E_n$ , elektrofugalite  $\Delta E_e$ , iki yeni reaktivite indisi olarak son zamanlarda Ayers ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-iminin nükleofugalite ve elektrofugalite indisleri 18.19, 1.90 olarak hesaplanmıştır. 1. Bileşikteki imino grubu yârine oksijen atomunun yerleştirilmesi ile elde edilen ikinci bileşiğin Nükleofugalite, elektrofugalite değerleri sırasıyla 19.59, 1.20 olarak hesaplanmıştır. Hidrofobik zincirin uzaklaştırılması ile elde edilen üçüncü bileşiğin Nükleofugalite, elektrofugalite değerleri sırasıyla 15.30 ve 40.0 olarak hesaplanmıştır. 2-(diethylamino)ethyl grubunun uzaklaştırıldığı 4 nolu bileşikte ise 19.56, 0.90 olarak hesaplanmıştır. Acinobakter için en iyi inhibitor özelliğ gösteren 5 nolu bileşikte ise Nükleofugalite, elektrofugalite değerleri sırasıyla 17.59, 0.60 olarak hesaplanmıştır.



Tablo 5.8. 13-29 molekülleri için B3LYP/6-311++G(2d,2p) ile hesaplanan EHOMO, ELUMO,  $\Delta E$ , elektronegativite ( $\chi$ ), sertlik ( $\eta$ ), yumuşaklık (S), kimyasal potansiyel, elektofilisiti, nükleofugalite, elektrofugalite değerleri.

	$E_{HOMO}$ (eV)	$E_{LUMO}$ (eV)	$\Delta E$ (eV)	$\eta$ (eV)	S (eV)	$\chi$ (eV)	$\mu$	$\omega$	$\Delta E_n$	$\Delta E_n$	Ab IC <sub>50</sub>
13	-5.40	-1.14	4.26	2.13	0.24	6.54	-6.54	10.04	4.57	17.65	8
14	-5.37	-1.14	4.23	2.12	0.24	6.51	-6.51	10.02	4.57	17.59	7.8
15	-5.41	-1.14	4.26	2.13	0.24	6.55	-6.55	10.06	4.58	17.68	6.4
16	-5.38	-1.14	4.24	2.12	0.24	6.51	-6.51	10.00	4.55	17.58	3.8
17	-5.35	-1.13	4.22	2.11	0.24	6.48	-6.48	9.95	4.53	17.49	2.1
18	-5.31	-1.12	4.20	2.10	0.24	6.42	-6.42	9.84	4.46	17.31	2.8
19	-5.31	-1.12	4.20	2.10	0.24	6.43	-6.43	9.86	4.48	17.34	1.7
20	-5.41	-1.15	4.26	2.13	0.24	6.56	-6.56	10.10	4.61	17.73	2.1
21	-5.35	-1.35	3.99	2.00	0.25	6.70	-6.70	11.24	5.54	18.94	3.6
22	-5.43	-1.15	4.28	2.14	0.23	6.59	-6.59	10.14	4.62	17.80	9.2
23	-5.62	-1.21	4.40	2.20	0.23	6.83	-6.83	10.58	4.86	18.51	3.2
24	-5.38	-1.14	4.24	2.12	0.24	6.52	-6.52	10.03	4.57	17.61	1.7
25	-5.59	-1.16	4.43	2.21	0.23	6.75	-6.75	10.31	4.66	18.16	18.3
26	-5.76	-1.85	3.92	1.96	0.26	7.61	-7.61	14.79	8.16	23.38	3.6
27	-5.59	-1.19	4.39	2.20	0.23	6.78	-6.78	10.46	4.78	18.34	1
28	-5.45	-1.13	4.32	2.16	0.23	6.58	-6.58	10.02	4.53	17.68	0.9
29	-5.45	-1.15	4.30	2.15	0.23	6.60	-6.60	10.14	4.61	17.81	1.9

Sabit dış potansiyelde, sistemdeki toplam elektron sayısına göre elektron yoğunluğunun türevi olarak bilinen Fukui fonksiyonları bilinen site reaktivitelerdir. Sonlu fark yaklaşımına göre ( Fukui fonksiyonları 5.1 ) eşitliği ile verilir.

$$f_k^+ = \rho_k(N+1) - \rho_k(N) \quad (5.1)$$

$$f_k^- = \rho_k(N) - \rho_k(N-1) \quad (5.2)$$

Burada k nükleofili ve elektrofilik maddelerin atom veya fragmentleridir.  $f_k^+$  nükleofilik saldırı için Fukui fonksiyonlarını gösterir.  $f_k^-$  elektrofilik saldırı için Fukui fonksiyonlarını gösterir.  $f_k$  me kadar yüksekse o bölgenin reaktivitesi o kadar yüksektir. Aynı zamanda değerin yüksek olması o bölgeye saldırının olacağını gösterir.

1-12, ve 13-29 moleküllerinin B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanan HOMO katkıları Tablo 5.9 ve 5.10 da verilmiştir. 1 molekülünde N1,N2 and N14atomlarının HOMO ya katkıları % 10.47, %12.08, %2 6.98 , ve C3, C4, C5, C6, C7, C9 atomlarının katkıları %10.16, % 10.12, % 2.01, % 2.94, % 10.5, %8.8 dir. N14 yerine O57 nin geldiği ikinci bileşikte N1,N2 and O atomlarını HOMO ya katkıları sırasıyla %10.24, % 8.00, %16.41 ve C3, C4, C5, C6, C7, C9 atomlarının katkıları %10.16, %10.12, %2.01, %2.94, % 10.5, %8.8 dir.

Hidrofobik zincirin uzaklaştırılmış olduğu üçüncü bileşikte N1 atomunu HOMO ya katkısı yoktur. N2 bileşiğinin ise katkısı % 11.61 düşmüştür. İmidazol halkasına bağlı N35 atomunu katkısı %13.53 ve C3, C4, C6, C7, C8 atomlarının katkısı artmıştır (%14.03, % 13.64, %7.27, %20.05, %11.5).2-(diethylamino)ethyl grubunun uzaklaştırıldığı 3 nolu bileşikte N2 atomunu katkısı yoktur. N1 in katkısı 11.40 olmuş ve N14 ün katkısı ise azalmıştır.

Tablo 5.9. 1-12 bileşiklerinin HOMO'suna katkısı olan atomlar.

<b>HOMO</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8a</b>	<b>9a</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
<b>N1</b>	10.47	10.22		11.4	10.59	10.85	10.35	10.39	7.75	7.62	8.19	7.75
<b>N2</b>	12.08	8.24	11.61		12.48	11.96	12.66					
<b>C3</b>	10.16	13	14.03	13.78	9.74	9.82	9.75	14.79	15.54	15.93	13.97	16.06
<b>C4</b>	10.12	13	13.64	14.06	9.31	9.6	9.24	10.12	13.9	13.86	13.37	13.76
<b>C5</b>				7.14	2.29	2.3	2.21	12.11	5.64	5.83	5.41	6.13
<b>C6</b>	2.94		7.27		3.06	2.83	3.06	6.14	6.76			
<b>C7</b>	10.5	12	20.05	5.64	10.05	9.99	10.05	2.33		6.71	6.2	6.52
<b>C8</b>		3.15	11.5	11.35				15.5	13.1	13.56	12	13.74
<b>C9</b>	8.8	12.45	5.52	20.08	8.9	9.13	8.9	24.18	20.07	20.64	18.41	21.08
<b>N14,O57</b>	26.98	16.41		13.69	27.57	27.25	27.57		10.17	10.49	13.75	9.82
<b>N35</b>			13.53									

Tablo 5.10. 13-29 bileşiklerinin HOMO'suna katkısı olan atomlar.

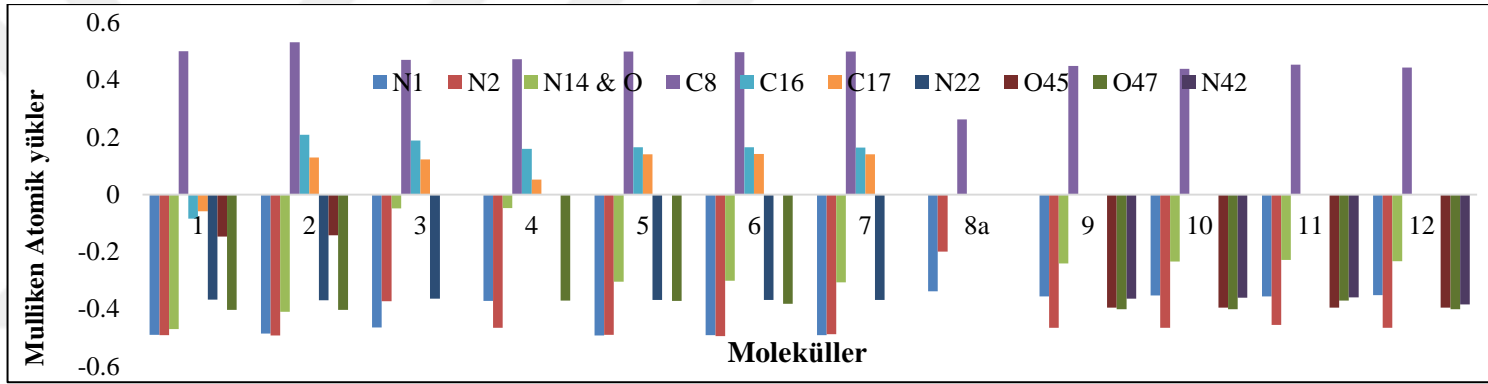
<b>AO mix Hom o</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18a</b>	<b>19a</b>	<b>20a</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>23b</b>	<b>24</b>	<b>25</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>28</b>	<b>29</b>
<b>N1</b>	10.49	10.66	10.56	10.63	10.8	10.91	10.78	10.98	10.66	10.51	9.95	10.15	9.94	9.14	9.59	10.07	10.13
<b>N2</b>	12.82	12.64	12.64	12.44	11.6	12.39	12.52	11.94	12.8	12.67	12.81	12.55	13.81	14.18	3.37	14.22	13.11
<b>C3</b>	9.91	9.83	9.86	9.77	9.23	9.65	9.76	9.37	9.72	9.9	10.2	10.4	9.55	10.46	10.38	9.68	10.06
<b>C4</b>	9.41	9.4	9.41	9.37	9.02	9.31	9.39	9.16	9.42	9.44	9.59	9.37	8.77	9.4	9.55	8.73	9.43
<b>C5</b>	2.25	2.32	2.27	2.33	2.4	2.43	2.37	2.41	2.33	2.24	1.95	2.07	1.88	1.63	1.8	1.97	2.08
<b>C6</b>	3.16	3.1	3.11	3.03	2.84	2.02	3.08	2.94	3.18	3.12	3.09	2.88	3.61	3.53	3.32	3.73	3.23
<b>C7</b>	10.27	10.15	10.21	10.01	9.45	9.86	10.05	9.69	10.08	10.26	10.6	10.31	10.54	11.23	10.92	10.57	10.5
<b>C9</b>	8.92	8.97	8.94	8.95	8.77	9	9.01	8.85	8.82	8.93	8.92	9.31	8.02	8.41	8.71	8.02	8.8
<b>N14</b>	27.65	27.68	27.55	27.43	27.02	27.74	27.69	2287	27.65	27.55	27.02	27.07	26.52	26.85	27.15	27.07	27.44

Tablo 5.11. 1-12 bileşiklerinin LUMO'suna katkısı olan atomlar.

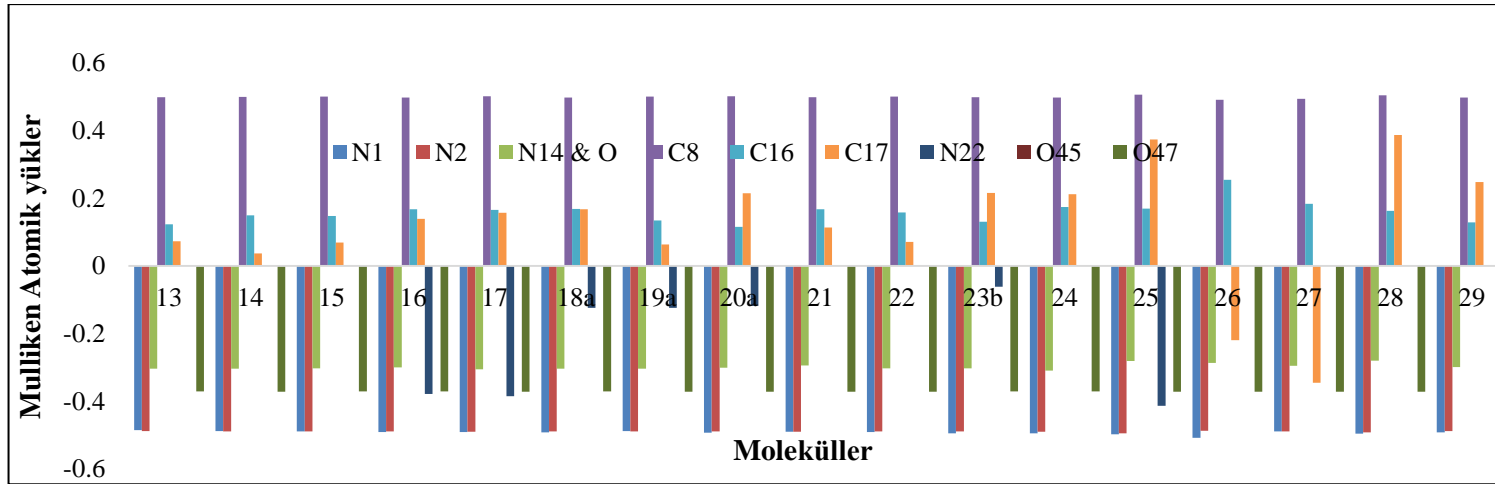
AO mix LUMO	1	2	3	4	5	6	7	8a	9a	10	11	12
N2			1.64									
C4			8.31									
C5			23.5									
C6			24..06									
C7			13.74									
C8			13.94									
C9			2.79									
C26				25.02					25.92	26.06	25.13	25.9
C27				21.31					20.2	20.03	21.13	20.18
C28									20.06	19.87	20.72	20.07
C30				26.3				26.28	27.15	27.31	26.4	27.17
C31								19.62				
C32								19.48				
C34								27.59				
N35			2.58									
45C						19.74						
46C						26.6						
C47		26.39			25.41	27.67	25.41					
C48		19.7			21.41	19.05	21.14					
C49	26.35	19.5			20.46		20.46					
C50	19.85											
C51	19.53	27.59			26.56		26.56					
C53	27.48											
C56		2.13										

Tablo 5.12. 13-29 bileşiklerinin LUMO'suna katkısı olan atomlar.

AO mix LUMO	13	14	15	16	17	18a	19a	20a	21	22	23b	24	25	26	27	28	29
<b>C26</b>		25.36	25.54	25.55	25.35	25.81	25.57	25.65		25.5	25.46	25.5	25.37		25.54	25.53	25.54
<b>C27</b>		21.17	20.94	20.97	21.19	20.69	20.96	20.83		21.01	21.02	21.05	21.1		21.17	20.99	20.97
<b>C28</b>		20.48	20.29	20.28	20.49	19.99	20.25	20.17		20.33	20.41	20.37	20.43		20.54	20.27	20.29
<b>C30</b>		26.53	26.7	26.7	26.51	26.91	26.71	26.8		26.67	26.64	26.61	26.61		26.55	26.71	26.7
<b>C32</b>	25.66																
<b>C33</b>	20.84																
<b>C34</b>	20.17																
<b>C36</b>	26.79																
<b>C40</b>														14.46			
<b>C41</b>														5.51			
<b>C42</b>														29.38			

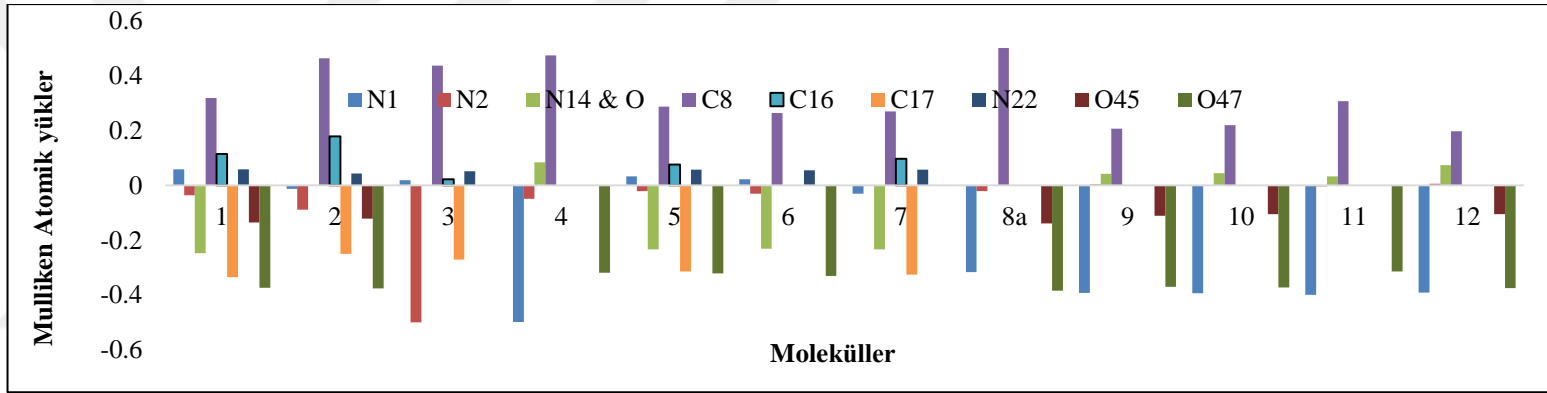


(a)

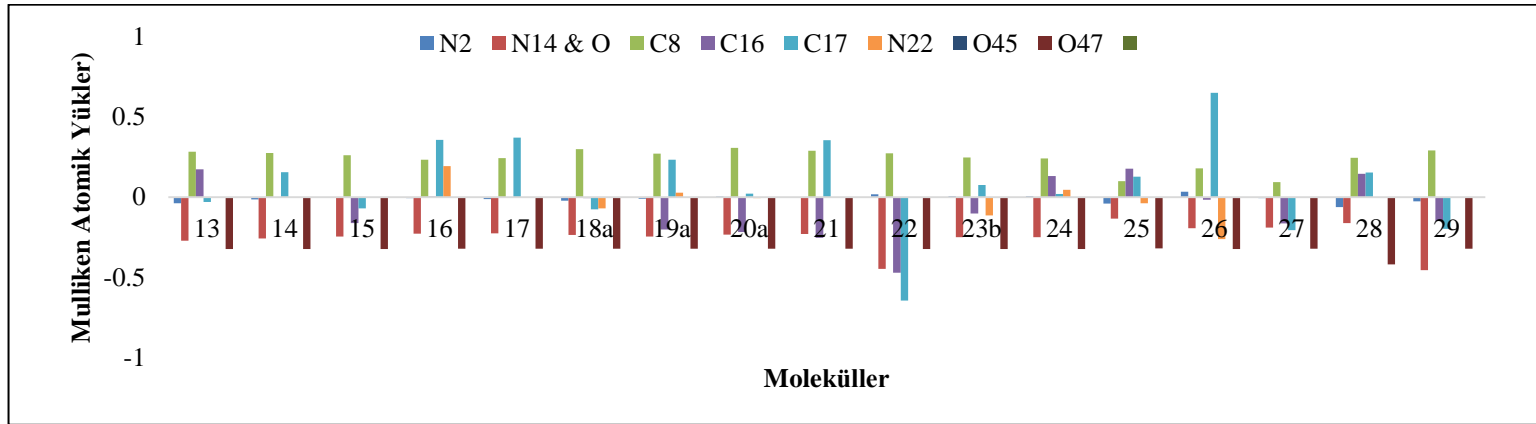


(b)

Grafik 5.14. (a) 1-12, (b) 13-29 bileşikleri için 6-311G(d,p) hesaplanan Mulliken Atomik Yükler.



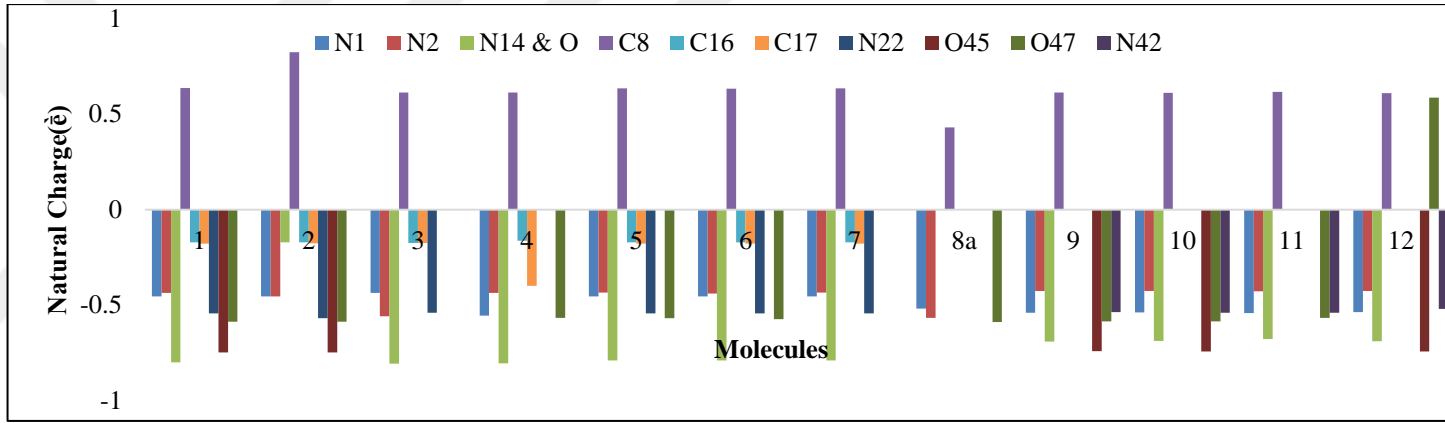
(a)



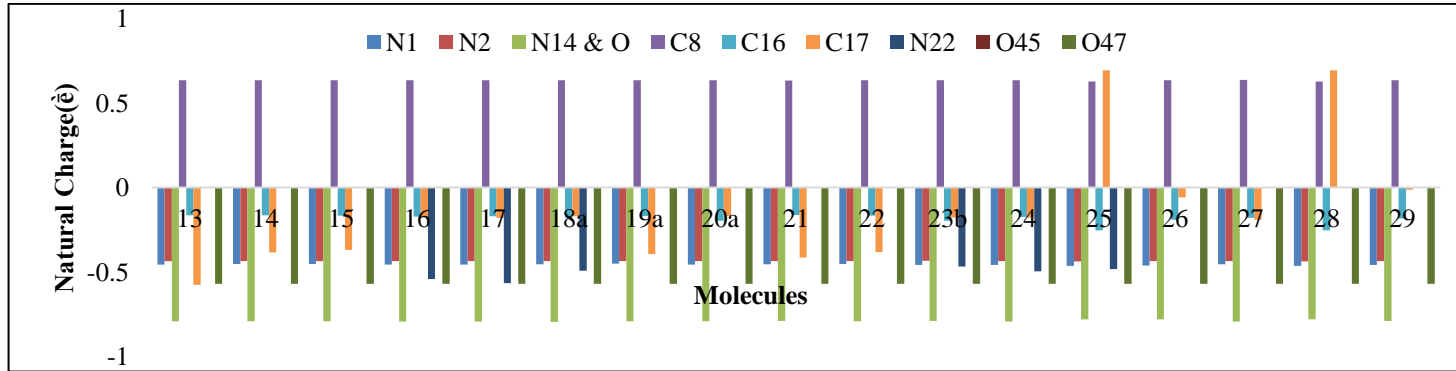
(b)

Grafik 5.15. (a) 1-12, (b) 13-29 bileşikleri için 6-311++G(d,p) hesaplanan Mulliken Atomik Yükler.



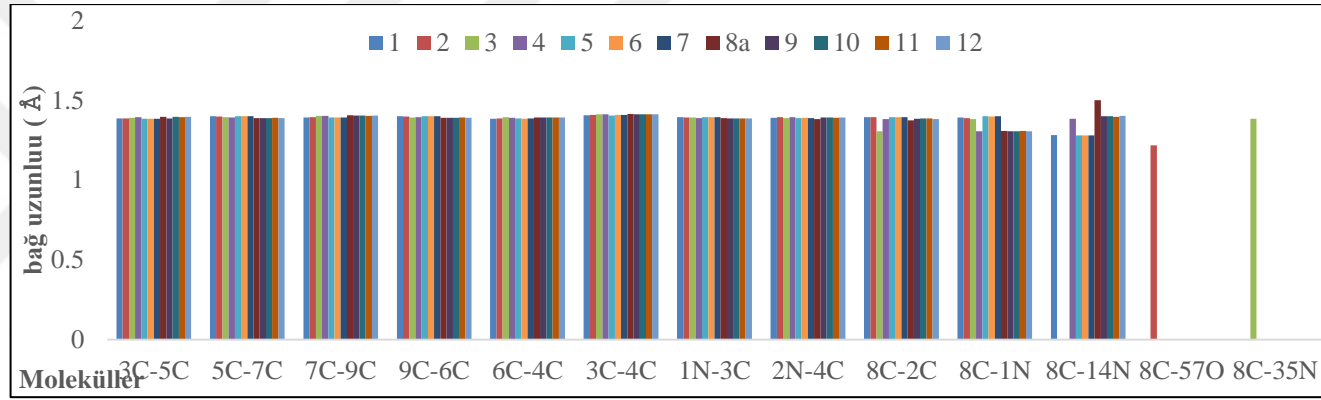


(a)

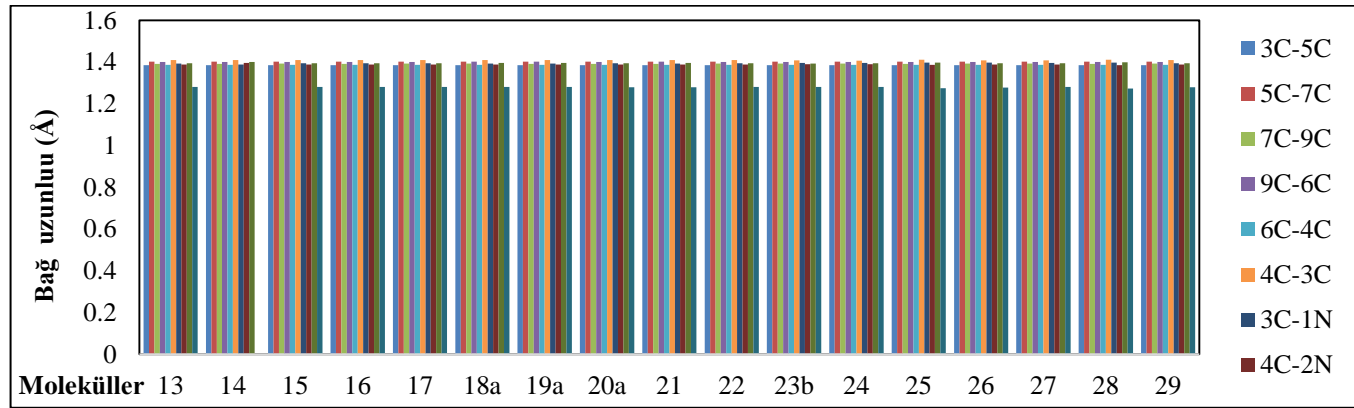


(b)

Grafik 5.16. (a) 1-12, (b) 13-29 bileşikleri için 6-311G(2d,2p) hesaplanan doğal atomik Yüklere

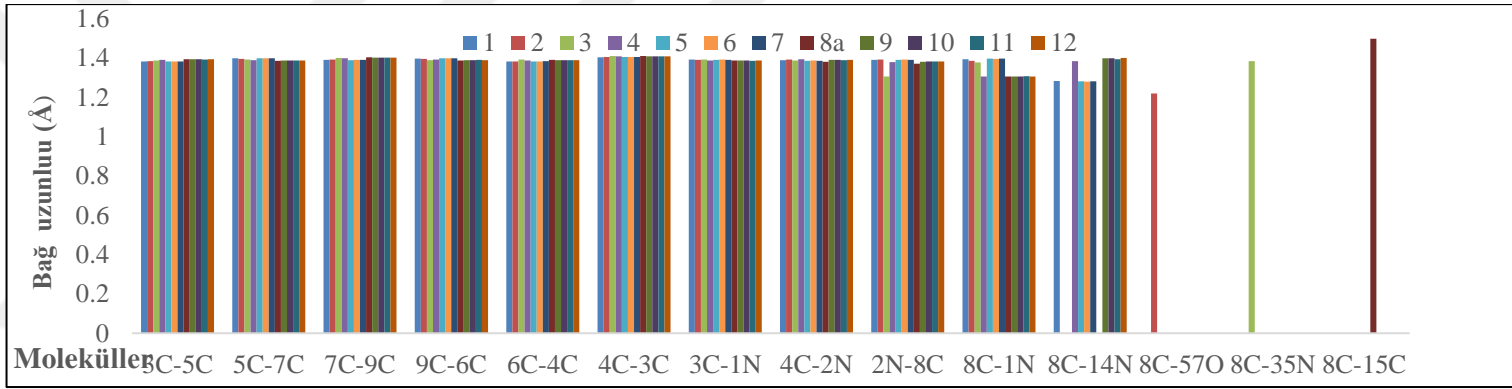


(a)

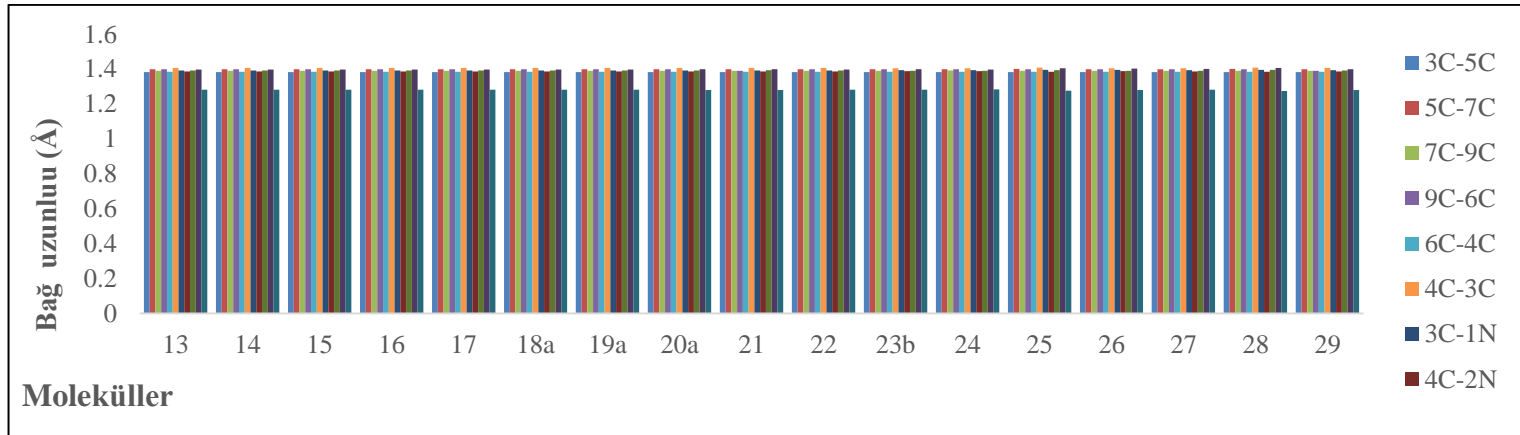


(b)

Grafik 5.17. ( a) 1-12, (b) 13-29 bileşikleri için 6-311G(d,p) hesaplanan bağ uzunluğu.

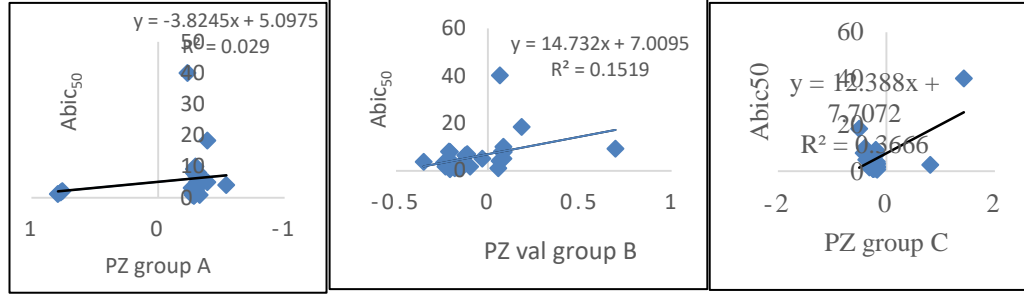


(a)



(b)

Grafik 5.18. (a) 1-12, (b) 13-29 bileşikleri için 6-311++G(2d, 2p) hesaplanan bağ uzunluğu.



Grafik 5.19. A (a), B (b), ve C (c) grupları için pz değerleri ile Abic<sub>50</sub> nin mukayesesi.

DRAGON yazılımını kullanarak [64], 3224 tanımlayıcılar, Geometrik,yapısal ve topolojik tanımlayıcılar atom merkezli parçalar, moleküler özellikler ve diğerleri orijinal değişkenler olarak hesaplandı [64]. Varyansları% 5'in altında olan katsayılı sabitler ve tanımlayıcılar silinmiştir. Buna ek olarak, eğer iki tanımlayıcıdan herhangi biri en az % 99 oranında birbiriyle ilişkiliyse, bunlardan biri silinmiştir. Tanımlayıcılarla ilgili ayrıntılı bilgi Talete web sitesinde bulunabilir. Sonuç olarak, veri kümesi 1 için 807 tanımlayıcı seçildi [65].

Bu çalışmada, dış doğrulama deneyleri Kennard-Stone tasarımına göre gerçekleştirilmiştir. Kennard-Stone algoritması [66]. bileşiklerin sıralı olarak seçilmesini sağlar. Seçme prosedürü en aktif bileşik ile başlar. Bir sonraki bileşiği seçmek için, her bileşiğin en yakın komşularına öklid uzaklıkları hesaplanır. BuUndan dolayı mevcut seçimden en uzaktaolan en yakın komşusundan en uzak mesafedeki bileşik seçilir. Eğitim setleri ve kalan moleküller (yaklaşık % 20-25) test setine dahil edildiği için bu işlem, bileşiklerin yaklaşık % 75-80'inin en çeşitli seti seçilinceye kadar tekrar edilir.

Tablo 5.13. 1-29 Molekülün ASNN ile hesaplanan İstatistiksel katsayıları.

Model	MLM	Descr	Size	Set	Q <sup>2</sup> (Ac%)	RMSE <sup>a</sup>	MAE <sup>b</sup>
1	ASNN	12	23	Eğitim	16( 70%)	0.521+0.007	
			6	Test (rastgele)	5 (83%)	0.404+0.005	
2	BPA	9	23	Eğitim	0.619+0.011	0.2749+0.003	0.183
			6	Test (KSD)	0.631+0.008	0.1821+0.002	0.110
3	BPA	10	23	Eğitim	22 (95%)	0.174+0.006	
			6	Test (KSD)	6 (100%)	0.085+0.005	

<sup>a</sup>RMSE – Kök Ortalama Kare Hata; <sup>b</sup>MAE – Ortalama mutlak hata [67].

a) Sınıflandırma modeli için ASNN ile kullanılan tanımlayıcılar (QSAR model 1)

- 1) HOMO
- 2) LUMO
- 3) Enerji aralığı
- 4) Sertlik
- 5) Yumuşaklık
- 6) electronegativite
- 7) Kimyasal potansiyel
- 8) elektrofilisiti
- 9) Nucleofugality
- 10) Elektrofugalite
- 11) Polarizibilite
- 12) Hiperpolarizibilite

b) İlk veri seti, [13]. den elde edilen, *A. Baumminii*'ye karşı antimikrobiale aktivite için değerlendirilen 29 bileşiği içermektedir. Bileşiklerin aktivitesi IC<sub>50</sub>'den µM'ye kadar değişen olarak ifade edildi. İlk veri seti için 819 tanımlayıcı kullanıldı (Dragon ile hesaplanan). 29 bileşiğin ilk veri setini Kennard-Stone algoritmasını izleyerek bir Eğitim seti (23 bileşik) ve test seti (6 bileşik) ne ayrıldı.

BPA tarafından regresyon modeli için seçilen tanımlayıcılar (QSAR model 2)

- 1) Enerji aralığı
- 2) MATS1e
- 3) EEig02r
- 4) Mor06u
- 5) Mor26p
- 6) G3v
- 7) R4u
- 8) R4e+
- 9) F06[N-N].

c) İkinci veri seti [13]. 'den elde edilen, 29 bileşikten oluşmaktadır. Bileşiklerin aktivitesi, 25 ila 100 uM arasında değişen en düşük inhibisyon konsantrasyonu (MIC) olarak ifade edildi. Bileşikler iki sınıfa ayrılmıştır: Aktif (11 ile  $MIC \leq 100 \mu M$ ) ve aktif olmayan moleküller ( $MIC > 100 \mu M$  olan 13) [13].

Sınıflandırma modeli için BPA tarafından seçilen tanımlayıcılar (QSAR model 3)

1 97 X2Av

2 169 GATS3v

3 376 RDF135m

4 446 Mor07m

5 456 Mor17m

6 513 G2u

7 651 R7m

8 737 MLOGP

9 739 GVWAI-80

10 803 F08[C-O]

İstatistiksel analiz.

Bu çalışmada, *A. baumannii*'ye karşı antibakteriyel aktivite, gösteren 29 bileşiğin en yüksek dolu moleküler orbital enerjisi, en düşük boş moleküler orbital enerjisi, global.

Sertlik, yumuşaklık, elektronegatiflik, kimyasal potansiyel, elektrifilisite gibi tanımlayıcılarla aktivite arasındaki ilişki bağımlı değişkeni açıklayan (Ab IC50.)istatistiksel bir model oluşturularak incelenmiştir.

29 kimyasal bileşik, grafikde iki farklı grup bulunması nedeniyle. iki gruba ayrıldı. İlk grub 1 ila 12 arasındaki bileşikleri, ikinci grup ise 13-29 arasındaki bileşikleri kapsamaktadır. Birinci grupta bağımlı değişken Ab IC50 ile yüksek korelasyona sahip olan bileşikler vardır. Bu nedenle, tanımlayıcılar ve bağımlı değişken Ab IC50 arasındaki ilişkiyi incelemek için doğrusal regresyonun kullanılmasına karar verilmiştir. Bununla birlikte, tanımlayıcılar arasındaki yüksek korelasyonlar

eşdoğrusallık sorununa yol açtığından dolayı bu sorun Bağımsız faktörler üreten Faktör Analizi ile ortadan kaldırılmalıdır. Faktör Analizi, her faktörün orijinal tanımlayıcılardan bazılarını içerdiği üç bağımsız faktörle sonuçlanmıştır.

Her faktördeki hangi değişkenin doğrusal regresyon modeli oluşturmak için kullanılacağına karar vermek, bağımlı değişken Ab IC50'yi açıklamak için, tüm değişken kombinasyonlarını içeren 28 farklı lineer regresyon modeli oluşturulmuştur

Tablo 5.14 .1 ila 12 bileşikleri için doğrusal regresyon modelleri

Dependent Variable	Independent Variable	Coefficients	Coefficient of Determination (R <sup>2</sup> )
Ab_IC50	Sabit E <sub>HOMO</sub> Enerji aralığı	-43.76 17.03 32.49	0.85
Ab_IC50	Sabit HOMO Sertlik	-43.54 17.08 64.99	0.85
Ab_IC50	Sabit HOMO Yumuşaklık	292.66 21.15 -748.38	0.81
Ab_IC50	Sabit HOMO Polarizibility	59.69 1.16 -0.11	0.29
Ab_IC50	Sabit Lumo Enerji aralığı	-43.69 17.05 15.44	0.85
Ab_IC50	Sabit Lumo Sertlik	-43.60 17.07 30.85	0.85
Ab_IC50	Sabit Lumo Yumuşaklık	96.55 19.36 -305.39	0.83
Ab_IC50	Sabit Lumo Polarizibility	44.66 24.99 -0.02	0.67
Ab_IC50	Sabit Elec_index Enerji aralığı	-49.11 -3.009 19.21	0.83
Ab_IC50	Sabit Elektrofilisiti Sertlik	-48.99 -3.013 38.38	0.83
Ab_IC50	Sabit Elektrofilisiti Yumuşaklık	13.014 -3.51 -393.05	0.81
Ab_IC50	Sabit Elektrofilisiti Polarizibility	69.73 -3.87 -0.06	0.54

Tablo 5.14 'nin devami.

Ab_IC50	Sabit Kimyasal potansiyel Enerji aralığı	-43.72 8.52 47.91	0.85
Ab_IC50	Sabit Kimyasal potansiyel Sertlik	-43.56 8.54 47.91	0.85
Ab_IC50	Sabit Kimyasal potansiyel Yumuşaklık	190.46 10.14 -517.1	0.82
Ab_IC50	Sabit Kimyasal potansiyelPolarizibilty	91.89 6.912 -0.01	0.40
Ab_IC50	Sabit Elektrofilisiti Enerji aralığı	-49.11 -3.009 19.21	0.83
Ab_IC50	Sabit Elektrofilisiti Sertlik	-48.99 -3.013 38.38	0.83
Ab_IC50	Sabit Elektrofilisiti Yumuşaklık	130.14 -3.51 -393.03	0.81
Ab_IC50	Sabit Elektrofilisiti Polarizibiliti	69.73 -3.87 -0.056	0.54
Ab_IC50	Sabit Nukleofugaliti Enerji aralığı	-52.45 -4.62 17.83	0.82
Ab_IC50	Sabit Nukleofugaliti Sertlik	-52.34 -4.62 35.62	0.82
Ab_IC50	Sabit Nukleofugaliti Yumuşaklık	110.80 -5.37 -35.49	0.80
Ab_IC50	Sabit Nukleofugaliti Polarizibility	54.73 -6.51 -0.04	0.58
Ab_IC50	Sabit Elektrofugaliti Enerji aralığı	-47.62 -2.23 20.99	0.83
Ab_IC50	Sabit Electrofugality Sertlik	151.86 -2.61 -438.87	0.83
Ab_IC50	Sabit Elektrofugaliti Yumuşaklık	151.86 -2.61 -438.87	0.81
Ab_IC50	Sabit Elektrofugaliti Polarizibility	81.71 -2.49 -0.07	0.48



13 ila 29 arasındaki ikinci gruptaki kimyasal bileşikler, sadece tanımlayıcılar arasında aynı zamanda tanımlayıcılar ve bağımlı değişken Ab IC50 arasında da il doğrusal olmayan bir yapı söz konusudur.

Bundan dolayı , doğrusal olmayan bir model oluşturmak gereklidir. Bu amaç için Yapay Sinir Ağları (ANN) seçildi ve bağımlı değişkeni Ab IC50'yi incelemek için bu tanımlayıcıların bağımlı değişkene etkileri olup olmadığına bakılmaksızın onki tanımlayıcı kullanıldı. Modeli 100 kez çalıştırdıktan ve sonuçların ortalamasını aldıktan sonra On iki tanımlayıcı bağımlı değişken için  $R^2 = 0.68$  bulunmuştur.

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Doğrusal regresyon için 20.0 ve YSA için Mat Lab 9.1 kullanılmıştır.

## 6. SONUÇ

Bu tezde, ATP formunda enerji üretiminde önemli bir rol oynayan bakteriyel oksidatif fosforilasyon (OxPhos) sistemini seçici olarak hedefleyen 29 molekülün gaussian proframı ile DFT teorisinden olan B3LYP fonksiyonelleri ile 6-311G (d, p) ve 6-311 ++ G (2d, 2p) baz kümeleri kullanılarak optimizasyon işlemleri yapılmıştır. 29 molekül için yapılan optimizasyon hesaplamalarından elde edilen en yüksek dolu moleküler orbital enerjisi ( $E_{HOMO}$ ), en düşük boş moleküler orbital enerjisi ( $E_{LUMO}$ ), Mulliken atomik yükler ve bağ uzunlukları değerlendirmiştir. Global sertlik, yumuşaklık, elektronegatiflik, kimyasal potansiyel, elektrifilisite gibi tanımlayıcıların hesaplanması yapılmıştır ve bu tanımlayıcılarla aktivite arasındaki ilişki incelenmiştir.

DRAGON yazılımını kullanarak, 3224 tanımlayıcılar, Geometrik, yapısal ve topolojik tanımlayıcılar atom merkezli parçalar, moleküler özellikler ve diğerleri orijinal değişkenler olarak hesaplanarak aktivite ile tanımlayıcılar arasında ilişki incelenmiştir.

29 kimyasal bileşik, grafikde iki farklı grup bulunması nedeniyle. iki gruba ayrıldı. İlk grubu 1 ile 12 arasındaki bileşikler için doğrusal regresyon ikinci gruptaki 13-29 arasındaki bileşikler için için Yapay Sinir Ağları ile modellenmiştir. 1 ile 12 arasındaki kimyasal bileşenler için, bağımlı değişken  $Ab$  IC50'yi açıklamak için doğrusal regresyon modeli kullanılmıştır. Aynı  $R^2 = 0.85$  katsayısı olan ancak farklı tanımlayıcı değişkenlere sahip altı model elde edilmiştir. Öte yandan, 13 ile 29 arasındaki kimyasal bileşenler için sadece tanımlayıcılar arasında değil aynı zamanda tanımlayıcılar ile bağımlı değişkenler arasında da mevcuttur doğrusallık söz konusu değildir. Bu nedenle tanımlayıcılar ile bağımlı değişken arasında model oluşturmak için ANNs 'ler kullanıldı Modeli 100 kez çalıştırdıktan sonra.  $R^2 = 0.68$  değeri bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Dal T, D. M., & Ağır, İ. (2012). Acinetobacter baumannii'de antibiyotik direnci ve AdeABC aktif pompa sistemleri: Literatürün gözden geçirilmesi. Van Tıp Dergisi, 19(3), 137-48.
2. J.S. Al-Otaibi, R.I. Al-Wabli, Spectrochim. Acta A 137 (2015) 7e15.3.  
Khan, M. A. (1999). Chemical composition and medicinal properties of Nigella sativa Linn. *Inflammopharmacology*, 7(1), 15-35.
3. Alam, M., Alam, M. J., Nami, S. A., Khan, M. S., Ahmad, S., & Lee, D. U. (2015). DFT, Hirshfeld surfaces, spectral and in vivo cytotoxic studies of 7a-Aza-B-homostigmast-5-eno [7a, 7-d] tetrazole. *Journal of Molecular Structure*, 1099, 588-600.
4. <https://www.quora.com/What-is-B3LYP-and-why-is-it-the-most-popular-functional-in-DFT>
5. Becke, A. D. (1993). A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories. *The Journal of chemical physics*, 98(2), 1372-1377.
6. Chiang, T., Pastagia, M., & Huang, D. B. (2014). Bacteremia caused by Acinetobacter baumannii: epidemiologic features, antimicrobial susceptibility, and outcomes. *Advances in Infectious Diseases*, 2014.
7. Rice, L. B. (2008). Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *Journal of Infectious Diseases*, 197(8), 1079-1081.
8. Malathum, K., Dejsirilert, S., & Thongmali, O. (2011). Growing problem of multidrug resistant Acinetobacter baumannii in Thailand. In *Regional Health Forum* (Volum. 15, Nombur. 1, page. 87).
9. Eliopoulos, G. M., Maragakis, L. L., & Perl, T. M. (2008). Acinetobacter baumannii: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clinical infectious diseases*, 46 (8), 1254-1263.
10. Molter, G., Seifert, H., Mandraka, F., Kasper, G., Weidmann, B., Hornei, B., & Reuter, S. (2016). Outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in the intensive care unit: a multi-level strategic management approach. *Journal of Hospital Infection*, 92 (2), 194-198.
11. Peleg, A. Y., Seifert, H., & Paterson, D. L. (2008). Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 21(3), 538-582.  
Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A., & Sleator, R. D. (2012). *Acinetobacter baumannii: an emerging opportunistic pathogen. Virulence*, 3(3), 243-250.

12. Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A., & Sleator, R. D. (2012). *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*, 3(3), 243-250.
13. Rubin, H., Selwood, T., Yano, T., Weaver, D. G., Loughran, H. M., Costanzo, M. J., ... & Reitz, A. B. (2015). *Acinetobacter baumannii* OxPhos inhibitors as selective anti-infective agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 25(2), 378-383.
14. Leach, A. R., & Gillet, V. J. (2007). *An introduction to chemoinformatics*. Springer Science & Business Media.
15. Bunin, B. A., Siesel, B., Morales, G. A., & Bajorath, J. (2007). Chemoinformatics Theory. *Chemoinformatics: Theory, Practice, & Products*, 1-49.
16. Karelson, M. (2000). *Molecular descriptors in QSAR/QSPR*. Wiley-Interscience.
17. Bajorath, J. (2001). Selected concepts and investigations in compound classification, molecular descriptor analysis, and virtual screening. *Journal of chemical information and computer sciences*, 41(2), 233-245.
18. Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E., & Berset, C. L. W. T. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food science and Technology*, 28(1), 25-30.
19. Yang, W., & Parr, R. G. (1985). Hardness, softness, and the Fukui function in the electronic theory of metals and catalysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(20), 6723-6726.
20. Pearson, R. G. (2005). Chemical hardness and density functional theory. *Journal of Chemical Sciences*, 117(5), 369-377..
21. Chandra, A. K., & Nguyen, M. T. (2002). Use of local softness for the interpretation of reaction mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 3(4), 310-323.
22. Gorelsky, S. I. (2013). AOMix software for molecular orbital analysis.
23. Šob, M., Friák, M., Legut, D., Fiala, J., & Vitek, V. (2004). The role of ab initio electronic structure calculations in studies of the strength of materials. *Materials Science and Engineering: A*, 387, 148-157.
24. Harrison, N. M. (2003). An introduction to density functional theory. *NATO science series sub series iii computer and systems sciences*, 187, 45-70.

25. Cuevas, J. C. (2010). Introduction to Density Functional Theory. Universität Karlsruhe, Germany.
26. DiLabio, G. A., Koleini, M., & Torres, E. (2013). Extension of the B3LYP–dispersion-correcting potential approach to the accurate treatment of both inter-and intra-molecular interactions. *Theoretical Chemistry Accounts*, 132(10), 1-13.
27. Tiwari, V., Roy, R., & Tiwari, M. (2015). Antimicrobial active herbal compounds against *Acinetobacter baumannii* and other pathogens. *Frontiers in microbiology*, 6.
28. Blanchard, C., Barnett, P., Perlmutter, J., & Dunman, P. M. (2014). Identification of *Acinetobacter baumannii* serum-associated antibiotic efflux pump inhibitors. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(11), 6360-6370.
29. Phatthalung, P. N., Chusri, S., & Voravuthikunchai, S. P. (2012). Thai ethnomedicinal plants as resistant modifying agents for combating *Acinetobacter baumannii* infections. *BMC complementary and alternative medicine*, 12(1), 1.
30. Wang, H. M., Chen, C. Y., Chen, H. A., Huang, W. C., Lin, W. R., Chen, T. C., & Chen, Y. H. (2010). Zingiber officinale (ginger) compounds have tetracycline-resistance modifying effects against clinical extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Phytotherapy research*, 24(12), 1825-1830.
31. Orhan, D. D., Özçelik, B., Özgen, S., & Ergun, F. (2010). Antibacterial, antifungal, and antiviral activities of some flavonoids. *Microbiological research*, 165(6), 496-504.
32. Davis, S. C., Pisanni, F., & Montero, R. B. (2008). Effects of commonly used topical antimicrobial agents on *Acinetobacter baumannii*: an in vitro study. *Military medicine*, 173(1), 74-78.
33. Richards, J. J., Reed, C. S., & Melander, C. (2008). Effects of N-pyrrole substitution on the anti-biofilm activities of oroidin derivatives against *Acinetobacter baumannii*. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 18(15), 4325-4327.
34. Wisplinghoff, H., Schmitt, R., Wöhrmann, A., Stefanik, D., & Seifert, H. (2007). Resistance to disinfectants in epidemiologically defined clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Hospital Infection*, 66(2), 174-181.
35. Saghi, H., Bahador, A., Dastjerdi, F. A., Asadolahi, H., Neyshaboori, M., & Mohammad, E. (2015). Antibacterial effects of herbal compounds against *Acinetobacter baumannii* isolated from Hospital of Tehran, Iran. *Glob Journal Infect Discussion Clinncal Research*, 1(1): 018-020.

36. Pelletier, R. P. (2012). Effect of Plant-Derived Molecules on *Acinetobacter baumannii* Biofilm on Abiotic Surfaces.
37. Duarte, A. F., Ferreira, S., Oliveira, R., & Domingues, F. C. (2013). Effect of coriander oil (*Coriandrum sativum*) on planktonic and biofilm cells of *Acinetobacter baumannii*. *Natural Product Communications*, 8(5), 673-678.
38. Hammer, K. A., Carson, C. F., & Riley, T. V. (1999). Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *Journal of applied microbiology*, 86(6), 985-990.
39. Salazar-Aranda, R., Pérez-Lopez, L. A., Lopez-Arroyo, J., Alanís-Garza, B. A., & Waksman de Torres, N. (2011). Antimicrobial and antioxidant activities of plants from northeast of Mexico. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011
40. Dorigo, A. E., & von Ragué Schleyer, P. (1995). An Ab Initio Investigation of the RhI-Catalyzed Hydroboration of C=C Bonds: Evidence for Hydrogen Migration in the Key Step. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34(1), 115-118.
41. Becke, A. D. (1993). A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories. *The Journal of chemical physics*, 98(2), 1372-1377.
42. Heaton, A. L., Bowman, V. N., Oomens, J., Steill, J. D., & Armentrout, P. B. (2009). Infrared multiple photon dissociation spectroscopy of cationized asparagine: effects of metal cation size on gas-phase conformation. *The Journal of Physical Chemistry A*, 113(19), 5519-5530.
43. Singh, J., Baghotia, A., & Goel, S. P. (2012). *Eugenia caryophyllata* Thunberg (Family Myrtaceae): A Review. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 3(4), 1469-1475.
44. Cramer, C. J. (2013). *Essentials of computational chemistry: theories and models*. John Wiley & Sons.
45. Frisch, G. W. T. M. J., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., & Montgomery, J. A. (2004). Vreven, T., Kudin, KN, Burant, JC, Millam, JM, Iyengar, SS, Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, GA, Nakatsuji, H., et al.
46. Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., & Scuseria, G. E. MA 25 Robb, JR Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, GA Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, HP Hratchian, AF Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, JL Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, JJA Montgomery, JE, 30.

47. Cramer, C. J. (2013). Essentials of computational chemistry: theories and models. John Wiley & Sons.
48. Hinchliffe, A.; Nikolaidi, B.; Machado, H.J.S.; Density Functional Studies of the Dipole Polarizabilities of Substituted Stilbene, Azoarene and Related Push-Pull Molecules, *Int. J. Mol. Sci.* **2004**, 5 () 224-38.
49. Gaussian09, R. A. (2009). 1, MJ Frisch, GW Trucks, HB Schlegel, GE Scuseria, MA Robb, JR Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, GA Petersson et al., Gaussian. Inc., Wallingford CT.
50. Frisch, A., Nielsen, A. B., & Holder, A. J. (2000). *Gaussview users manual*. Gaussian Inc., Pittsburgh, PA
51. Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of chemical physics*, 98(7), 5648-5652.
52. Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 37(2), 785.
53. Chamundeeswari, S. P. V., Samuel, E. R. J. J., & Sundaraganesan, N. (2011). Theoretical and experimental studies on 2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl) ethanol. *European Journal of Chemistry*, 2(2), 136-145.
54. Glendening, E. D., Reed, A. E., Carpenter, J. E., & Weinhold, F. (1998). NBO, version 3.1. There is no corresponding record for this reference.
55. Koopmans, T. (1934). Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den einzelnen Elektronen eines Atoms. *Physica*, 1(1), 104-113.
56. Hinchliffe, A., Nikolaidi, B., & Soscún Machado, H. J. (2004). Density functional studies of the dipole polarizabilities of substituted stilbene, azoarene and related push-pull molecules. *International Journal of Molecular Sciences*, 5(8), 224-238.
57. Buckingham, A. D. (1967). Permanent and induced molecular moments and long-range intermolecular forces. *Advances in Chemical Physics: Intermolecular Forces*, Volume 12, 107-142.
58. Lin, C., & Wu, K. (2000). Theoretical studies on the nonlinear optical susceptibilities of 3-methoxy-4-hydroxy-benzaldehyde crystal. *Chemical Physics Letters*, 321(1), 83-88.
59. Abraham, J. P., Sajan, D., Joe, I. H., & Jayakumar, V. S. (2008). Molecular structure, spectroscopic studies and first-order molecular hyperpolarizabilities

of p-amino acetanilide. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 71(2), 355-367.

60. Karamanis, P., Pouchan, C., & Maroulis, G. (2008). Structure, stability, dipole polarizability and differential polarizability in small gallium arsenide clusters from all-electron ab initio and density-functional-theory calculations. *Physical Review A*, 77(1), 013201.
61. Kleinman, D. A. (1962). Nonlinear dielectric polarization in optical media. *Physical Review*, 126(6), 1977.
62. Fukui, K., Yonezawa, T., & Shingu, H. (1952). A molecular *orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons*. *The Journal of Chemical Physics*, 20(4), 722-725
63. Klopman, G. (1974). Chemical reactivity and reaction pat.
64. Talete SRL [http://www.talete.mi.it/products/dragon\\_description.htm](http://www.talete.mi.it/products/dragon_description.htm), 2017 (accessed 01.01.17).
65. Todeschini, R.; Consonni, V.; Handbook of Molecular Descriptors. Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2008.
67. Johnson, N.L.; Leone, F.C.; () *Statistic and Experimental Design in Engineering and the Physical Sciences*, 1977, John Wiley & Sons, New York.
68. Cramer, R.D.; Patterson, D.E.; Bunce, J.D.; Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. *J Am Chem Soc*, 1988, 110, 5959-67.



## ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad : Afaf. A. Salemn ABADALRAHM

Doğum Tarihi : 28.3.1986

Medeni Durumu : Evli

Yabancı Dil : İngilizce

E-posta : Afaf.salemn@yahoo.com



### Eğitim Bilgileri

Lise : Al- Shola

Lisans : Omar AL-Moktar University Tobruk Medical Laboratuar  
Department/2008-2009 (LIBYA)

### İş Tecrübesi

Work Place : Medical Laboratuar iest in center Tobruk 6 Month

Work Place : Assist teachear in Omar Al-Mkhtar University, for 2 years

