



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS

Fındık Bitkisinin Antioksidan Aktivitesinin
Hesaplamalı Kimya Yöntemleri ile Tespit Edilmesi

İbrahim Barış ÖLÜÇ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Vildan Enisoğlu ATALAY

İSTANBUL-2020

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS

Fındık Bitkisinin Antioksidan Aktivitesinin
Hesaplama Kimya Yöntemleri ile Tespit Edilmesi

İbrahim Barış ÖLÜÇ
194302001

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Vildan Enisoğlu ATALAY

İSTANBUL-2020

YEMİN METNİ

Bu çalışmanın kendi tez çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

İbrahim Barış Ölüç

İmza



TEŐEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca benimle bilgi ve birikimini paylaşan, akademik anlamda her gün biraz daha fazla şey öğrendiğim, her zaman beni sabırla dinleyerek yol gösteren, desteğini üzerimden esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Vildan Enisoğlu ATALAY'a

Yüksek lisans eğitimim boyunca benimle bilgi ve birikimini paylaşan, akademik anlamda her gün biraz daha fazla şey öğrendiğim değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Tuba SEVİMOĞLU'na

Yüksek lisans tez çalışmasında bilgisayar kaynağı ve yazılım desteği nedeni ile Marmara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi'ne ve Prof. Dr. Safiye Sağ ERDEM'e

Yüksek lisans eğitimim boyunca her adımda yanımda olan, hayallerimi devam ettirmem için desteklerini gösteren sevgili aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İbrahim Barış ÖLÜÇ

ÖZET

Günümüzde yeme/içme alışkanlıkları, fiziksel faaliyetlerimiz ve çevre koşullarının değişmesi nedeni ile vücudumuzda serbest radikal olarak tanımlanan türlerin arttığı bilinmektedir. Serbest radikaller ise kanser başta olmak üzere sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, sindirim sistemi gibi pekçok sistemi etkileyen hastalıklara neden olmaktadır. Serbest radikallerin oluşumu ise oksidatif stres olarak tanımlanan antioksidanların yetersizliği nedeni ile oksidatif dengenin bozulması sonucu meydana gelen hücre/doku hasarı veya hücre ölümlerine neden olmaktadır.

Bu tez çalışmasında ülkemizde oldukça yaygın olarak yetiştirilen fındık bitkisine antioksidan olma özelliğini veren bileşiklerin kuantum kimya yöntemleri ile aktivite sıralamasının yapılması, aktiviteye neden olan grubun tespit edilmesini kapsamaktadır.

İncelenen bileşiklerin antioksidatif kapasitesi HAT, SET-PT ve SPLET olarak isimlendirilen üç ana antioksidan mekanizma modellenerek hesaplanmıştır. Moleküllerin geometri optimizasyonları, moleküler tanımlayıcılar, tek nokta enerji ve $E_{HOMO}-E_{LUMO}$ DFT//M062X/6-311++G(d, p) metodu ile Gaussian09 programıyla hesaplanmış, görselleştirmeler ise GaussView 5.0 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma gaz, etanol ve su olmak üzere üç fazda yapılmıştır. Yapılan hesaplamaların sonucunda, Riboflavin bileşiği en yüksek antioksidan potansiyele sahip, ilgili bileşiğin O4 atomu ise en yüksek aktiviteye sahip olan grup olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Fındık, antioksidan aktivite, riboflavin, DFT, M062X, serbest radikal

SUMMARY

Nowadays, it is known that the types of free radicals defined in our bodies increase due to eating / drinking habits, physical activities and environmental conditions. Free radicals cause diseases affecting many systems, especially cancer, nervous, cardiovascular, and digestive systems. On the other hand, the formation of free radical causes cell/tissue damage or cell deaths by oxidative balance disruption due to the insufficient antioxidants defined as oxidative stress.

In this study, the activity classification and determining the group that causes the activity of the studied compounds that give antioxidant properties to hazelnut plants which grown widely in our country are studied by quantum chemistry methods.

The antioxidative capacity of the investigated compounds was calculated by modeling three main antioxidant mechanisms named HAT, SET-PT and SPLET. The geometry optimizations of the molecules were calculated by using Gaussian09 program with molecular identifiers, single point energies and $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ by DFT//M062X/6-311++G (d, p) method, and visualizations were made by using GaussView 5.0. The study was carried out in three phases: gas, ethanol and water.

As a result of the calculations, Riboflavin compound was found as the highest potential antioxidant molecule and the O4 atom of the related compound as the group with the highest activity.

Keywords: Hazelnut, antioxidant activity, riboflavin, DFT, M062X, free radical

İÇİNDEKİLER	
YEMİN METNİ	i
TEŞEKKÜRLER	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLO DİZİNİ	vii
ŞEKİL DİZİNİ	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	xi
BÖLÜM 1. GİRİŞ	1
1.1. Fındık Bitkisi.....	2
BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. ÇALIŞMA İÇİN SEÇİLEN MOLEKÜLLER	5
2.1.1. Askorbik Asit.....	5
2.1.2. Isoquercetin	6
2.1.3. Kaempferol	6
2.1.4. Myricetin	7
2.1.5. Myricitrin.....	7
2.1.6. Quercetin	8
2.1.7. Riboflavin	8
2.1.8. Sucrose	9
2.1.9. İnsan Anjiyotensin dönüştürücü Enzim (ACE).....	10
BÖLÜM 3. GEREÇ	11
3.1. Hesaplamalı Kimya.....	11
3.1.1. Giriş	11
3.1.2. Moleküler Mekanik Yöntemler	11
3.1.3. Kuantum Mekanikliği.....	12
3.1.4. Yarı Deneysel (Semi – Ampirik) Yöntem.....	13
3.1.5. Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT).....	13
3.2. Antioksidan Aktivite Tayininde Kullanılan Mekanizmalar.....	13
3.2.1. Hidrojen Atomu Transfer (HAT)	14
3.2.2. Tek Elektron Transfer Mekanizma (SET - PT).....	14
3.2.3. SPLET Mekanizma	14
3.3. Moleküler Tanımlayıcılar.....	15
3.4. Kenetlenme Yöntemi	15

BÖLÜM 4. YÖNTEM	17
4.1. Geometri Optimizasyonları	17
4.2. Mekanizmaların Modellenmesi.....	17
4.3. Moleküler Tanımlayıcıların Hesaplanması	17
4.4. Kenetlenme Çalışmaları	18
BÖLÜM 5. BULGULAR	19
5.1. Ascorbic Acid Bileşiği İçin Elde Edilen Bulgular	19
5.2. Isoquercetin Bileşiğinde Elde Edilen Bulgular	20
5.3. Kaempferol Bileşiğinde Elde Edilen Bulgular.....	22
5.4. Myricetin Bileşiğinde Elde Edilen Bulgular	23
5.5. Myricitrin Bileşiğinde Elde Edilen Bulgular	25
5.6. Quercetin Bileşiğinde Elde Edilen Bulgular	27
5.7. Riboflavin Bileşiğinde Elde Edilen Bulgular.....	28
5.8. Sucrose Bileşiğinde Elde Edilen Bulgular	30
5.9. HOMO-LUMO Hesaplamalarından Elde Edilen Değerler	32
5.9.1. Bileşiklere Ait E_{HOMO} ve E_{LUMO} Değerleri	32
5.10. Bileşikler için Hesaplanan Moleküler Tanımlayıcılar	35
5.11. Moleküler Kenetlenme Sonuçları	36
BÖLÜM 6. TARTIŞMA	40
6.1. Askorbik Asit	40
6.2. Isoquercetin	41
6.3. Kaempferol.....	42
6.4. Myricetin	43
6.5. Myricitrin	44
6.6. Quercetin	45
6.7. Riboflavin.....	46
6.8. Sucrose	47
6.9. Çalışılan Tüm Bileşiklerin E_{HOMO} ve E_{LUMO} Değerlerinin Elde Edilen Sonuçlar... 49	
6.10. Moleküler Kenetlenme Sonucu.....	51
BÖLÜM 7. SONUÇLAR	52
BÖLÜM 8. KAYNAKLAR	55

TABLolar DİZİNİ

Tablo 5.1. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile gaz fazında elde edilen değerler (kJ mol ⁻¹)	19
Tablo 5.2. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile etanol fazında kullanılacak parametreler (kJ mol ⁻¹)	19
Tablo 5.3. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile su fazında kullanılacak parametreler (kJ mol ⁻¹)	20
Tablo 5.4. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile su fazında kullanılacak parametreler (kJ mol ⁻¹)	20
Tablo 5.5. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile etanol fazında kullanılacak parametreler (kJ mol ⁻¹)	21
Tablo 5.6. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile su fazında kullanılacak parametreler (kJ mol ⁻¹)	22
Tablo 5.7. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile gaz fazında kullanılacak parametreler (kJ mol ⁻¹)	22
Tablo 5.8. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile etanol fazında kullanılacak parametreler (kJ mol ⁻¹)	23
Tablo 5.9. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile su fazında kullanılacak parametreler (kJ mol ⁻¹)	23
Tablo 5.10. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile gaz fazında kullanılacak parametreler (kJ mol ⁻¹)	24
Tablo 5.11. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile etanol fazında kullanılacak parametreler (kJ mol ⁻¹)	24
Tablo 5.12. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile su fazında kullanılacak parametreler (kJ mol ⁻¹)	25
Tablo 5.13. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile gaz fazında kullanılacak parametreler (kJ mol ⁻¹)	25
Tablo 5.14. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile etanol fazında kullanılacak parametreler (kJ mol ⁻¹)	26
Tablo 5.15. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile su fazında kullanılacak parametreler (kJ mol ⁻¹)	27
Tablo 5.16. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile gaz fazında kullanılacak parametreler (kJ mol ⁻¹)	27

Tablo 5.17. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile etanol fazında kullanılacak parametreler (kJ mol^{-1})	28
Tablo 5.18. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile su fazında kullanılacak parametreler (kJ mol^{-1})	28
Tablo 5.19. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile gaz fazında kullanılacak parametreler (kJ mol^{-1})	29
Tablo 5.20. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile etanol fazında kullanılacak parametreler (kJ mol^{-1})	29
Tablo 5.21. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile su fazında kullanılacak parametreler (kJ mol^{-1})	30
Tablo 5.22. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile gaz fazında kullanılacak parametreler (kJ mol^{-1})	30
Tablo 5.23. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile etanol fazında kullanılacak parametreler (kJ mol^{-1})	31
Tablo 5.24. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile su fazında kullanılacak parametreler (kJ mol^{-1})	31
Tablo 5.25. Çalışılan Bileşiklerin TD-DFT//M062X/6-311++G(d, p) yöntemi ile gaz, etanol ve su fazlarındaki E_{HOMO} ve E_{LUMO} enerjileri (eV) ve orbitaller arası enerji farkları	32
Tablo 5.26. Gaz, etanol ve su fazlarındaki fenolik bileşiklerin TD-DFT//M062X/6-311++G(d, p) yöntemi ile hesaplanan moleküler tanımlayıcıları	36
Tablo 5.27. ACE – Moleküler kenetlenme sonuçları verilmektedir.	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Fındık: (A) ağaç, (B) fındık, (C) erkek çiçekler, (D) deri, (E) yaprak, (F) kabuk, (G) koruyucu yaprak(Bottone vd., 2019), (H) ağaç kabuğu	2
Şekil 2.1. Askorbik Asitin iki boyutlu yapısı	6
Şekil 2.2. Isoquercetin bileşiğinin iki boyutlu yapısı	6
Şekil 2.3. Kaempferol bileşiğinin iki boyutlu yapısı	7
Şekil 2.4. Myricetin bileşiğinin iki boyutlu yapısı	7
Şekil 2.5. Myricitrin bileşiğinin iki boyutlu yapısı	8
Şekil 2.6. Quercetin bileşiğinin iki boyutlu yapısı	8
Şekil 2.7. Riboflavin bileşiğinin iki boyutlu yapısı	9
Şekil 2.8. Sucrose bileşiğinin iki boyutlu yapısı	9
Şekil 2.9. İnsan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)	10
Şekil 5.1. Çalışılan Bileşiklerin TD-DFT//M062X/6-311++G(d, p) yöntemi ile gaz fazında elde edilen E_{HOMO} ve E_{LUMO} enerjileri (eV) ve orbitaller arası enerji farkları	33
Şekil 5.2. Çalışılan Bileşiklerin TD-DFT//M062X/6-311++G(d, p) yöntemi ile etanol fazında elde edilen E_{HOMO} ve E_{LUMO} enerjileri (eV) ve orbitaller arası enerji farkları	34
Şekil 5.3. Çalışılan Bileşiklerin TD-DFT//M062X/6-311++G(d, p) yöntemi ile su fazında elde edilen E_{HOMO} ve E_{LUMO} enerjileri (eV) ve orbitaller arası enerji farkları	35
Şekil 5.28. ACE – Myricitrin bileşiğinin moleküler kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi	37
Şekil 5.29. ACE – Isoquercetin bileşiğinin ile moleküler kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi	37
Şekil 5.30. ACE – Myricetin bileşiği ile moleküler kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi	37
Şekil 5.31. ACE – Quercetin bileşiği ile moleküler kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi	38
Şekil 5.32. ACE – Kaempferol bileşiği ile moleküler kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi	38

- Şekil 5.33.** ACE – Riboflavin bileşigi ile moleküler kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi 38
- Şekil 5.34.** ACE – Sucrose bileşigi ile moleküler kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi 39
- Şekil 5.35.** ACE – Ascorbic acid bileşigi ile moleküler kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi 39



SİMGELER VE KISALTMALAR

ROS	:	Reaktif oksijen Türleri
SAR	:	Yapı aktivite ilişkisi
ORAC	:	Oksijen radikali absorbans kapasitesi
PCL	:	Polikaprolakton
FRAP	:	Ferrik indirgeyici antioksidan güç
CUPRAC	:	Bakır(II) İyonu İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite
TEAC	:	Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite
DPPH	:	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
HAT	:	Hidrojen atomu transferi
SET – PT	:	Tek elektron ve proton transferi
SPLET	:	Sıralı proton kaybı elektron transferi
ACE	:	İnsan Anjiyotensin dönüştürücü Enzim
BDE	:	Bağ ayrışma enerjisi
IP	:	İyonizasyon potansiyeli
PDE	:	Proton ayrışma enerjisi
PA	:	Proton afinitesi
ETE	:	Elektron transfer entalpisi
χ	:	Elektronegatiflik
η	:	Kimyasal sertlik
S	:	Elektron afinitesi
ω	:	Elektrofilite indeksi

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Oksidatif stres, antioksidanların yetersizliği nedeni ile oksidatif dengenin bozulması sonucu meydana gelen hücre/doku hasarı veya hücre ölümleri olarak tanımlanmaktadır (Berlett & Stadtman, 1997; Bhatti vd., 2005; Özcan vd., 2015). Serbest radikallerin optimum miktardan çok daha fazla artış göstermesi halinde meydana gelen oksidatif stres kardiyovasküler hastalıklar, kanser, solunum ve boşaltım bozuklukları, diyabet ve yaşlanma gibi birçok rahatsızlığa sebep olmaktadır (Şahin vd., 2012; Zhang, 1999). Oksidatif stres homeostatik süreçler başarısız olduğunda reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı ile onları detoksifiye ederek, antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması sonucu meydana gelen hücre ve doku hasarı hücre içi lipit, protein ve DNA gibi makromoleküllerin hasarına hücre zedelenmesi veya hücre ölümlerine neden olmaktadır. Serbest radikallerin biyolojik sistemlerdeki fonksiyonlarının yanı sıra gıda oksidasyonunda da önemli bir rol oynar. İnsan sağlığı bakımından antioksidan fonksiyonları ile ön plana çıkan maddeler E ve C vitaminleri, karotenoidler ve fenolik maddelerdir.

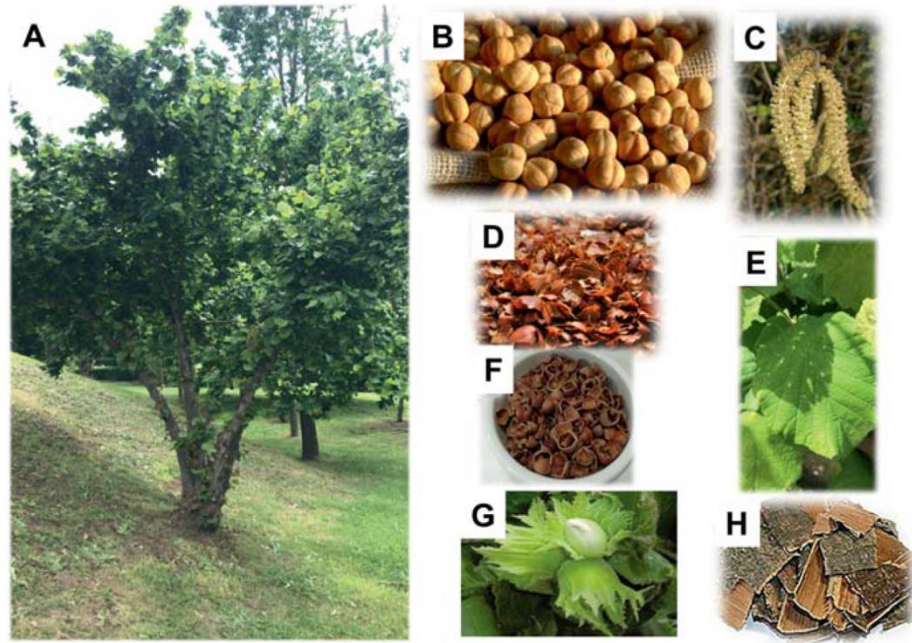
Flavonoidler bitkisel gıdalarda bol ve yaygın olarak bulunan bileşiklerdir. Bitkilerin ikincil metabolitlerindedir. Flavonoidler yıllar önce araştırılmaya başlanmasına rağmen son yıllarda önem kazanan çalışmalar flavonoidlerin antioksidan özelliklerinin yanında antiinflamatuvar, antiviral, antiallerjik, antitrombotik ve diğer özelliklerinin de bulunduğunu göstermektedir. Sayılan 4000' in üzerinde olduğu tahmin edilen flavonoidler, bitki ve bitki kökenli meyvelerde yaygın olarak bulunur. Kimyasal iskelet yapıları üç karbon köprülü iki dış aromatik halkadan oluşmaktadır. Örneğin, flavonol, flavanol, flavol gibi bileşiklerdir. Flavonoidler, antioksidan, antibakteriyal, antiviral ve anti kanser gibi birçok biyolojik aktiviteye sahiplerdir. Antioksidan aktivite mekanizması, oksijensiz radikaller veya uyarılmış oksijen atomları üzerinden gerçekleşmektedir (KAHRAMAN vd., 2002). Flavonoid türevleri Parkinson ve Alzheimer hastalığına karşı inhibitör tasarımı çalışmalarında önemli rol oynamaktadır (Amarowicz & Pegg, 2019).

Flavonoid yapılarındaki benzen halkalarına hidroksil grubunun bağlanması ile elde edilen fenolik antioksidan bileşiklerde, serbest radikaller ile reaksiyona girerek ayrılan hidroksil grubunun konumu, sübstitüe grupların özelliği ve hidrojen bağı oluşumu gibi aktiviteyi etkileyen birçok etken yapı-aktivite ilişkilerinden (SAR) yararlanılarak

bulunmuştur (Enisoğlu Atalay & Ocak, 2019).Doğal fenolik bileşikler, bitkilerde bulunan antioksidan aktiviteden sorumludur. Bu aktivite hem laboratuvar hem de canlı üzerinde yapılan çalışmalar ile ortaya konulmaktadır. Aynı zamanda sentetik katkı maddelerine alternatif olarak kullanılan ve birçok biyolojik aktiviteye sahip olan fenolik bileşikler bileşikler beş ana sınıfa ayrılmaktadır: fenolik asitler, flavonoidler, lignanslar, stilbenler ve tanenlerdir. Fenolik asitler, benzoik asit türevleridir. Örnek olarak, klorogenik asit, p-kumarin asit, gallik asit.

1.1. Fındık Bitkisi

Fındık (*Corylus avellana* L.), Betulaceae ailesinin içerisinde yer alan en popüler ağaç türüdür. Fındık ağacını birden fazla birleşen büyük dallardan oluşmaktadır. Fındık adı verilen bir meyveye sahiptir.



Şekil 1: Fındık: (A) ağaç, (B) fındık, (C) erkek çiçekler, (D) deri, (E) yaprak, (F) kabuk, (G) koruyucu yaprak(Bottone vd., 2019), (H) ağaç kabuğu (Bottone vd., 2019)

Dünyanın en önemli tarım mahsullerinden birisi olmakla birlikte Avrupa ve Asya'nın birçok bölgesinde yetişmektedir. Uluslararası fındık ve kuru meyve istatistik veri tabanına göre Türkiye fındık üretiminde dünyada %73'lük bir paya sahiptir. 2017/2018 arasından 490.000 tonun üzerinde fındık üretimi ile dünyada ana üretici ve ihracatçısı konumundadır (*International Nut and Dried Food Council*, 2017). Onu yıllık 120.572 ton üretimi ile İtalya ve yıllık 15.300 ton ile İspanya takip etmektedir (*FAO*, 2018). Aynı

zamanda Amerika, İspanya ve Brezilya'da fındık yetiştiren ülkeler arasında yer almaktadır (Kalkan vd., 2015). Türkiye'de yoğunlukla doğu Karadeniz bölgesi olmak üzere Karadeniz bölgesinde yetiştirilmektedir.

Türkiye'de foşa, ince kara, kalın kara, kan, kargalak, kuş, palaz, sivri, tombul, uzun musa, yassı badem, yuvarlak badem, acı ve çakıldak olmak üzere 14 farklı çeşit fındık türü yetişmektedir (Balık, 2016). Fındık bitkisi kimyasal olarak, %58-64 arası yağ, %11-16 arasında protein ve %15-18 arasında karbohidrattan oluşmaktadır (Ciemniewska-Żytkiewicz vd., 2015). Aynı zamanda fındık, vitamin, mineral, organik asit, fenolik bileşikler ve yağda çözümlü biyoaktif bileşikler için iyi bir kaynaktır (Contini vd., 2011). Fındık içerdiği bu maddeler nedeniyle insan sağlığında önemli bir rol oynamaktadır. Fındık ağacı fenolik bileşikler bakımında zengin bir antioksidan kaynağıdır. Fındık bitkisi sahip olduğu metabolitler sayesinde iyi bir biyolojik aktiviteye sahiptir. Bu özelliği sayesinde son yıllar giderek artan bir araştırma alanına sahiptir.

Bu tez çalışmasının konusunu oluşturan fındık bileşiğinin antioksidan kapasitesinin literatürdeki yeri incelendiğinde fındığın antioksidan özelliğine dair Masullo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (Masullo vd., 2017), fenolik olarak zengin bir yan ürün olan fındık (Nocciola di Giffoni PGI) kabuğundan ekstere edilen moleküllerin antioksidan aktivitesi araştırılmıştır. Yine aynı grup tarafından yapılan çalışmada (Masullo vd., 2016), İtalyan fındık (Nocciola di Giffoni PGI) ürününde fındık bitkisinin çiçeklerinin izole ederek içerisindeki moleküllerin antioksidan aktiviteye sahip diarilheptanoidlerin'in izole edilmesi ve ağacının yapraklarından izole edilen moleküllerin antioksidan aktiviteleri üzerinde çalışmışlardır (Masullo vd., 2015). Maruca ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (Maruca vd., 2019) ise anti-kanser profile sahip Akdeniz diyetinden bulunan biyoaktif bileşikler üzerinde çalışılmıştır. Yapılan çalışmada fındık bitkisinin, DNA koruyucu, antioksidan aktivite, DNA hasarı onarma, apoptosis gibi önemli görevlerini saptamışlardır. Belviso ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (Belviso vd., 2017), dokuz ay boyunca sıcak hava ve kavrulmuş fındıkların kimyasal, mekanik ve duyuşal izlenmesi üzerinde çalışılmıştır. Aynı zamanda antioksidan aktivitelerine de bakılmıştır.

Diğer taraftan antioksidan bileşik pazarında konu Türkiye'ye geldiğinde, ülkemiz 3 bini endemik olmak üzere, 9 bin bitki türüne sahiptir. Avrupa'nın tamamında ise 2 bin 750'si endemik olmak üzere 12 bin bitki türü bulunmaktadır. Kültür ve Turizm Bakanlığının internet sitesindeki verilere göre, Türkiye'de, üç kıta arasında doğal bir köprü olması, çeşitli coğrafi özellikleri ve coğrafi farklılığın getirdiği iklim çeşitliliği nedeniyle

dünyada benzerine az rastlanan bir bitki çeşitliliğine sahiptir. İtalya'da 5 bin 600, Yunanistan ve İspanya'da 5'er bin, Fransa'da 4 bin 500, Bulgaristan'da 3 bin 650, Almanya'da 2 bin 500, İngiltere'de 2 bin, Norveç'te bin 715 bitki türü bulunurken, bu ülkelerin çoğunda aynı tür bitkiler yetişmektedir. Türkiye, sadece belli bir bölgede yetişen veya anavatani belli bir bölge olan endemik bitkiler açısından dünyanın önemli bölgeleri arasında yer almaktadır. Bu çalışmanın orijinal kimyasal ilaç etkin maddesi geliştirme konusunda oldukça zayıf olduğumuz ve doğal bitki ekstratlarından de saflaştırma yoluyla ilaç üretiminde de henüz herhangi bir etkin molekül geliştiremediğimiz düşünüldüğünde üretim için yeni kaynakların araştırılmasının ve alan ile ilgili nitelikli personelin yetiştirilmesine sağlayacağı katkının önemli bir açığı dolduracağı düşünülmektedir.

Orman ve Su İşleri Bakanlığı'nın ev sahipliğinde Afyonkarahisar'da düzenlenen 3. Tıbbi Aromatik Bitkiler Çalıştayı sonuç raporunda: "Dünya'da 110 milyar dolarlık pazar payına sahip tıbbi aromatik bitki ticaretinde Türkiye'nin ihracatının sadece 600 milyon dolar olduğu ve bunun artırılması gerektiği ifade edilmiştir. Pazardan ülkemizin yeteri kadar pay alması ve 2023 hedefi olarak en az 5 milyar dolarlık ihracat kapasitesine ulaşılabilmesi için Orman ve Su İşleri Bakanlığı, Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Sağlık Bakanlığı ve üniversiteler ile sektör temsilcileri birlikte çalışılması gerektiği belirtilmiştir.

Bu tez konusunu oluşturan ve önemli bir antioksidan kaynağı olan fındık sahip olduğu kimyasallar nedeniyle insan sağlığında önemli bir rol oynamaktadır. Fındık bitkisinin yağ çekirdeği, yaprağı, kabuğu üzerinde antioksidan çalışmaları yapılmış olup oksidatif stres kaynaklı hastalıklar için fındıkta bulunan antioksidan kimyasal bileşiklerinin yardımcı olabileceği önerilmektedir (Alasalvar vd., 2006).

Bu tezin amacı fındık bitkisinin sahip olduğu antioksidan aktivitenin hangi kimyasal molekülden ileri geldiğini saptamaktır. Ayrıca molekülün sadece tespit edilmesiyle kalınmayıp molekül içerisindeki hangi OH grubunun bu etkiye sahip olduğu da tespit edilecektir. Bu bağlamda hesaplamalı kimya yöntemlerinden kuantum kimya ve moleküler mekanik yaklaşımı içeren kenetlenme çalışmaları yapılarak en önemli aktif molekül ve grubun tayin edilmesine çalışılmıştır.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

Genel olarak deneysel yöntemle ile antioksidan tayini için pekçok metot mevcuttur: ORAC, PCL, FRAP, CUPRAC, TEAC, DPPH ve β -karoten-linoleik asit tayinleridir (Berlett & Stadtman, 1997; Şahin vd., 2012). Bu tez çalışmasında kullanılan kuantum kimya metotları ile antioksidanların aktivitelerin tayini de özellikle son dönemde başvurulan diğer önemli bir yol olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde hesaplamalı olarak antioksidan aktivite tayini Atalay ve grubu (Enisoglu-Atalay vd., 2018; EniSoğlu Atalay, 2018; Enisoglu Atalay & Ayık, 2019; EniSoğlu Atalay & Ocak, 2019) , (Ardjani & Mekelleche, 2016), (Vásquez-Espinal vd., 2019), (Mendes vd., 2018), (Mendes vd., 2019), (Pandithavidana & Jayawardana, 2019) , (Wang vd., 2020) tarafından benzer yaklaşım ve yöntemler ile yapılmıştır.

Hesaplamalı olarak antioksidan aktivite tayininde kullanılan üç ana antioksidan mekanizma bulunmaktadır. Bunlar;

Hidrojen atomu transfer (HAT)

Tek elektron ve proton transfer (SET-PT)

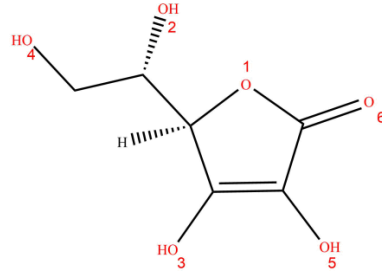
Sıralı proton kaybı elektron transferi (SPLET) mekanizmalarıdır.

2.1. ÇALIŞMA İÇİN SEÇİLEN MOLEKÜLLER

Fındık bitkisine dair Dr. Duke's Phytochemical ve Ethonobatical Databases-USDA (*Dr. Duke's*, 1992) sitesinden alınan en az dört hidroksil (OH) grubu içeren ve antioksidan olma potansiyeli olabilecek bileşikler aşağıda sıralanmıştır:

2.1.1. Askorbik Asit

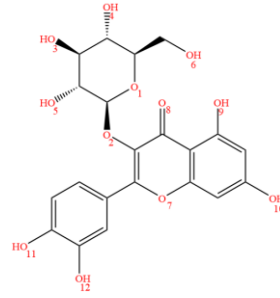
Halkalı yapıya sahip altı karbon atomundan oluşmuş olup, birçok sebze ve narenciyede bulunur. Biyolojik olarak C vitamini içerisinde yer alan ascorbic acid, insanda bağ dokusu ve kemiğini korumak için gerekli bir bileşiktir (*Ascorbic acid*, 2020).



Şekil 2.1. Askorbik Asitin iki boyutlu yapısı

2.1.2. Isoquercetin

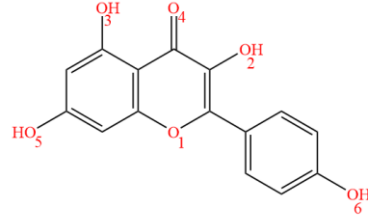
İsoquercetin literatürde böbrek, pankreas kanseri vb. kanser araştırmalarında karşımıza çıkmaktadır. *Lepisorus contortus*'tan izole edildiğinde antinopelastik aktivite sağlamaktadır. Bitki metaboliti ve antineoplastik bir ajan olarak rol oynar. Yapısında 8 adet hidroksil grubu barındırmaktadır (*Isoquercetin*, 2020).



Şekil 2.2. Isoquercetin bileşiminin iki boyutlu yapısı

2.1.3. Kaempferol

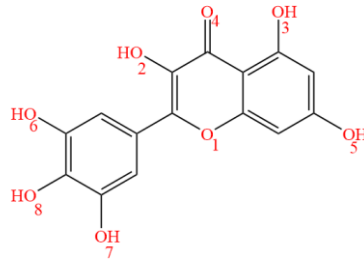
Kaempferol dört hidroksil grubu içeren bir tetrahidroksiflavondur. Oksidatif stresi azaltma özelliği sayesinde antioksidan aktivite gösterdiği iler sürülmektedir. Kaempferol, hezaren, cadı fıncığı, greyfurt gibi diğer bitkilerden izole edilmiş doğal bir flavonoiddir (*Kaempferol*, 2020).



Şekil 2.3. Kaempferol bileşiminin iki boyutlu yapısı

2.1.4. Myricetin

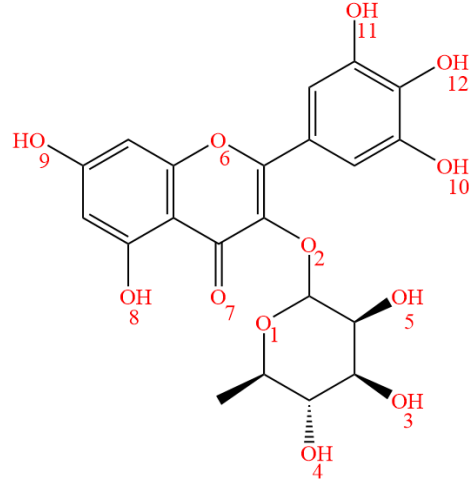
Myrica rubra ve diğer bitkilerden izole edilen Myricetin flavon olan bir heksahidroksiflavondur. Myricetin bir antioksidan olduğu kadar bir siklooksijenaz 1 inhibitörü, antineoplastik ajan ve hipoglisemik ajan olarak da rol oynar (*Myricetin*, 2020).



Şekil 2.4. Myricetin bileşiminin iki boyutlu yapısı

2.1.5. Myricitrin

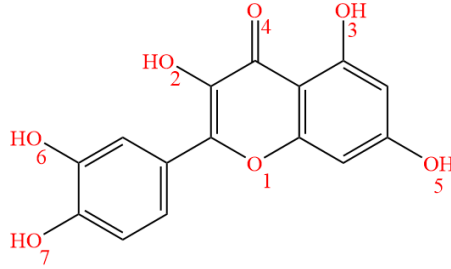
Myricitrin, glikosidik bağlantı yoluyla alfa-L-ramnopiranosil tortusuna bağlı myricetin içeren bir glikosiloksiflavondur. Myrica cerifera'dan izole edilmiştir. Anti alerjik ajan, protein kinaz C inhibitörü ve bitki metaboliti olarak rol oynar (*Myricitrin*, 2020).



Şekil 2.5. Myricitrin bileşiminin iki boyutlu yapısı

2.1.6. Quercetin

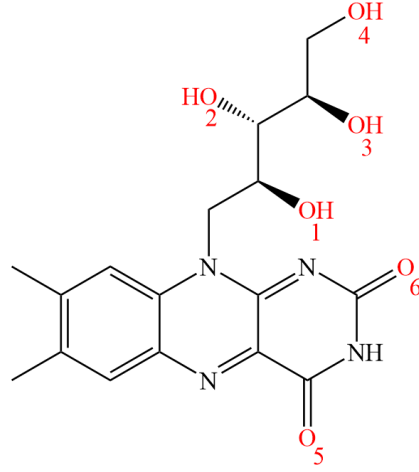
Quercetin, potansiyel kemopreventif aktiviteye sahip 5 hidroksil grubu içeren polifenolik flavonoiddir. Fındık bitkisi, kırmızı üzüm, narenciye, domates, brokoli gibi birçok sebze ve meyve de bulunmaktadır. Doğal bir antioksidan kaynağıdır (Quercetin, 2020).



Şekil 2.6. Quercetin bileşiminin iki boyutlu yapısı

2.1.7. Riboflavin

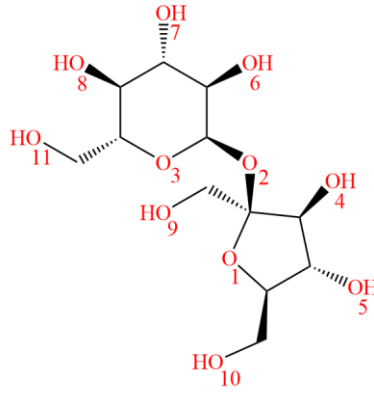
Antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirtilen ve 4 adet hidroksil grubu içeren Riboflavin, süt, yumurta, arpa, karaciğer, böbrek ve yapraklı sebzelerde besin faktörüdür. En zengin doğal kaynağı mayadır (Riboflavin, 2020).



Şekil 2.7. Riboflavin bileşiğinin iki boyutlu yapısı

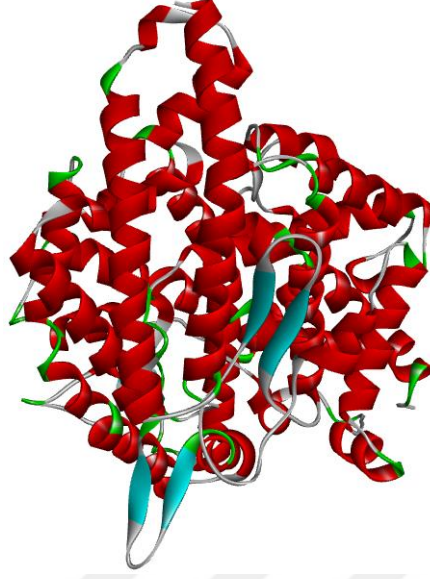
2.1.8. Sucrose

Sekiz adet hidroksil grubu içeren ve anomerik karbonları ile bağlı glukoz ve früktozdan oluşan indirgenmeyen bir disakkarittir. Ticari olarak şeker kamışı, şeker pancarı ve diğer bitkilerden elde edilir. Yaygın olarak gıda ve tatlandırıcı olarak kullanılır (Sucrose, 2020).



Şekil 2.8. Sucrose bileşiğinin iki boyutlu yapısı

2.1.9. İnsan Anjiyotensin dönüştürücü Enzim (ACE)



Şekil 2.9. İnsan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)

BÖLÜM 3. GEREÇ

3.1. Hesaplamalı Kimya

3.1.1. Giriş

Kimya geleneksel olarak deneysel bir bilim dalıdır. Deneysel kimya laboratuvar ortamında bir bileşiğin sentezlenmesi, ayrıştırılması ve fiziksel ölçümlerinin yapılması ile belli bilgiler vermektedir. Hesaplamalı kimya ise deneysel kimyanın bu kurallarına bağlı kalmaksızın bilinmeyen hatta hiç var olmamış ütopik bileşikler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Hesaplamalı kimya, moleküllerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin bilgisayar simülasyon sistemleri yardımıyla belli matematiksel kurallar çerçevesinde hesaplanması ve modellenmesidir. Bu yöntemle moleküllerin yapı ve enerjilerini, molekül geçiş konumu enerjilerini, reaktivitelerini, NMR spektrum, IR ve Raman spektrumlarını, atomik yük ve elektrostatik potansiyelini, reaksiyon enerjilerini ve termodinamik vb. özelliklerinin hesaplanmaktadır (Ramachandran vd., 2008).

Tüm bu fiziksel ve kimyasal özelliklerin teorik olarak hesaplama da Gaussian, Spartan, Mopac ve Schrödinger Maestro, gibi bilgisayar programları kullanılmaktadır. Bilgisayar sistemlerinin ve programlarının gelişmesine bağlı olarak hesaplamalı kimya yöntemlerinin kullanım alanları hızla artmaktadır. Bilgisayarların donanımsal özelliklerine göre yapılan bilimsel araştırmalardaki çalışma süreleri farklılık göstermektedir. Bu yüzden yüksek başarılı hesaplama merkezlerinin önemi gün geçtikçe artmaktadır.

Hesaplamalı kimyasal yöntemleri iki ana başlık altında toplanmıştır. Bunlar;

- Moleküler Mekanik Yöntemler
- Kuantum Mekanik

3.1.2. Moleküler Mekanik Yöntemler

Moleküler mekanik yöntemler, klasik mekanik yöntemlere dayanan matematiksel hesaplamalardan oluşmaktadır. Moleküler mekanik yöntemler atomların çekirdekleri arasındaki etkileşimleri incelemektedir. Bu yöntem ile atomların elektron hareketleri göz ardı edilmektedir. Bu sayede moleküler mekanik yöntemler ile yapılan hesaplamalar daha hızlıdır (Lewars, 2011).

3.1.3. Kuantum Mekanikası

Kuantum mekaniği, klasik fiziğin matematik hesaplamaların yetersiz kaldığı için problemlerin çözümü için 20. yüzyılın başlarında ortaya çıkmıştır. Heisenberg, Born, Schrödinger öncüleri olmuşlardır. Kuantum mekaniğin belli kuralları kabul ederek bunun üzerinden çekirdek ve elektronlar arasındaki etkileşimlerle yardımıyla moleküler geometriyi tanımlarlar. Buna moleküler orbital ve orbitale bağlı dalga fonksiyonu şeklinde ifade edilir.

Schrödinger, aşağıdaki denklemi ortaya çıkarmıştır.

$$H \psi = E \psi \quad (\text{Denk. 1.1})$$

H: Hamilton Operatörü

E: Enerji

ψ : Dalga Fonksiyonu

Hamilton operatörü sistemdeki toplam enerjiyi ifade eder. Moleküldeki parçacıkların potansiyel ve kinetik enerji terimlerini ve bu parçacıklar arasındaki elektrostatik etkileşimleri simgeler. Hamilton operatörü şöyle ifade edilir.

$$H = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_{\alpha} \sum_{\beta > \alpha} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{r_{\alpha\beta}} - \sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} + \sum_j \sum_{i > j} \frac{e^2}{r_{ij}}$$

(Denk.1.2.)

Yukarıdaki Denklemden;

α, β çekirdekleri- Z_{α}, Z_{β} atom numaralarını - i, j elektronları ifade eder.

1.terim: Çekirdeklerin kinetik enerjilerine ait kısım.

2.terim: Elektronların kinetik enerjilerine ait kısım.

3.terim: Çekirdekler arası itme enerjisine ait kısım.

4.terim: Elektronlar ve çekirdeklerin çekimlerinin potansiyel enerjisine ait kısım

5.terim: Elektronlar arası itmenin potansiyel enerjisine ait kısım

3.1.4. Yarı Deneysel (Semi – Ampirik) Yöntem

Büyük moleküllerin ab initio metotları ile hesaplamaları çok fazla bilgisayar zamanı ve donanımı gerektirmektedir. Bundan dolayı sürenin kısaltılması ve daha güvenilir hesapların yapılabilmesi yarı deneysel yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntem kuantum mekaniği prensiplerine dayansa da çok fazla kabul üzerine kurulmuştur. Aynı zamanda Hartree-Fock hesaplamalarını basitleştirmek için de laboratuvar ortamında hesaplanan verilerden yararlanılmaktadır. Geçmişten günümüze kullanılan bazı yarı deneysel yöntemler; AM1 (*Dewar1985*), PM3 (*Stewart, 1989a, 1989b*) ve PM6 (*Stewart, 2008, 2009*).

3.1.5. Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT)

Ab initio yönteminde kullanılan enerji ifadesi hesaplamalarında bilindiği gibi elektronik etkileşimler göz ardı edilmektedir. Bu yöntem atom ve moleküllerin elektronik yapılarını tespit etmek için çıkmıştır. Bu yöntem klasik HF modeline ek olarak elektron korelasyonun modellenmesi ve elektron yoğunluğunun hesaplanmasıdır (*Lee vd., 1988*).

$$E = E^T + E^U + E^J + E^{XC} \quad (\text{Denk. 1.3.})$$

E^T = Elektron hareketini kapsayan kinetik enerjiye ait terim

E^U = Çekirdek-elektron çekimi ve çekirdek-çekirdek itmesine dair potansiyel enerji terimi

E^J = Elektron-elektron itmesine ait terim

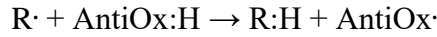
E^{XC} = Geriye kalan diğer tüm elektron-elektron etkileşimleri.

3.2. Antioksidan Aktivite Tayininde Kullanılan Mekanizmalar

Literatürde taraması yapıldığında hesaplamalı kimya yöntemleri ile antioksidan aktivite tayini hesaplamasında üç adet mekanizma yer almaktadır. Bunlar Hidrojen atomu transfer(HAT), tek elektron transfer (SET-PT) ve SPLET mekanizmalarıdır (*Lu vd., 2014*).

3.2.1. Hidrojen Atomu Transfer (HAT)

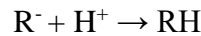
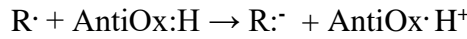
Oksidatif zincir reaksiyonunu kırmak için antioksidan molekülün homolitik O-H bağ bölünmesiyle beraber bir H atomu ile birleştiği ve antioksidan radikalinin tek adımda oluştuğu ve Bağ Ayrışma Enerji (BDE)'nin hesaplandığı (Denk. 1.4) mekanizmadır. BDE, HAT mekanizmasına (Leopoldini vd., 2011; Ramachandran vd., 2008; Xue vd., 2012, 2014) ilişkin önemli bir sayısal parametredir ve ilgili hidroksil grubunun stabilitesini karakterize eder ve değerin düşük olması, yapının güçlü bir antioksidatif etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Nenadis & Sigalas, 2011).



$$\text{BDE} = H(\text{Antiox}\cdot) + H(R\text{:H}) - H(\text{Antiox:H}) - H(R\cdot) \quad (\text{Denk.1.4.})$$

3.2.2. Tek Elektron Transfer Mekanizma (SET - PT)

İki basamakta gerçekleşen SET-PT mekanizmada birinci adımda bir katyonik radikal ara ürün oluşması ve serbest radikal bileşiğinin anyonik forma geçmesinin ardından, 2. adımda anyonik formdaki serbest radikal antioksidan molekülünden bir H atomu alarak nötralize olur. Bir fenolik bileşiğin elektron bağışlama yeteneği, tüm molekül üzerinde genişletilmiş bir elektronik delokalizasyon ile ilgilidir. Yüksek bir π -delokalizasyon derecesine sahip olan bir fenolik bileşik daha aktiftir. SET-PT mekanizma antioksidasyon olayının enerjetik olarak açıklanmasında İyonizasyon Potansiyeli (IP)'ni (Denk. 1.5) ve katyon radikalinin deprotonasyonuna ait Proton Ayrışma Enerjisi (PDE)'ni (Denk. 1.6) kullanarak önemli bir enerji değerinin hesaplanmasından sorumludur (Xue vd., 2012, 2014; Zheng vd., 2017).



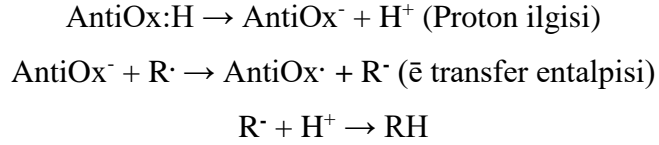
$$\text{IP} = H(\text{ArOH}^+) + H(e^-) - H(\text{ArOH}) \quad (\text{Denk. 1.5.})$$

$$\text{PDE} = H(\text{ArO}\cdot) + H(\text{H}^+) - H(\text{ArOH}^+) \quad (\text{Denk. 1.6.})$$

3.2.3. SPLET Mekanizma

Üç adımda gerçekleşen SPLET mekanizmanın birinci adımında antioksidan molekül hidroksil hidrojenini proton olarak vererek anyonik forma geçer, proton afinitisi (PA) bu basamakta hesaplanır (Denk.1.7). İkinci adımda ise serbest radikal ile

birleşen antioksidan anyonu bir elektronun serbest radikale vererek radikalik forma geçerken serbest radikal bileşiği anyonik forma geçer, bu basamak elektron transfer entalpisinin (ETE) hesaplandığı (Denk.1.8) basamaktır. Son basamakta ise anyonik formdaki serbest radikal bileşiğin anyon formu proton ile birleşerek nötralize olur. Aşağıda SPLET mekanizmanın basamakları verilmiştir (Ramachandran vd., 2008; Xue vd., 2012, 2014; Zheng vd., 2017).



$$\text{PA} = (\text{ArO}^-) + \text{H}(\text{H}^+) - (\text{ArOH}) \quad \text{(Denk. 1.7.)}$$

$$\text{ETE} = \text{H}(\text{ArO}\cdot) + \text{H}(\text{e}^-) - \text{H}(\text{ArO}^-) \quad \text{(Denk. 1.8.)}$$

3.3. Moleküler Tanımlayıcılar

Antioksidan moleküllerin fizikokimyasal özelliklerini tayin etmekte kullanılan diğer önemli kriterler ise moleküler tanımlayıcı olarak ifade edilen elektronegatiflik (χ), elektron afinitesi (S), kimyasal sertlik (η) ve elektrofilisite indeksi (ω) parametreleridir. χ , η , S ve ω hesaplarında çalışmada $\text{IA} = -E_{\text{HOMO}}$ ve $\text{EA} = -E_{\text{LUMO}}$ değerleri Koopman'ın teorisine (Luo vd., 2006) göre nötral moleküllerin $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ 'nin hesaplanması (Denk. 9-12) ile elde edilmişlerdir (Urbaniak & Molski, 2012).

$$\eta \approx (\text{IP} - \text{EA}) / 2 \quad \text{(Denk. 1.9.)}$$

$$\chi = -\mu \approx (\text{IP} + \text{EA}) / 2 \quad \text{(Denk. 1.10.)}$$

$$\text{S} \approx 1 / (2\eta) \quad \text{(Denk. 1.11.)}$$

$$\omega \approx \mu^2 / 2\eta \quad \text{(Denk. 1.12.)}$$

3.4. Kenetlenme Yöntemi

Moleküler kenetlenme, proteinin aktif bölgesinde tahmini olarak ligandların bağlanma konformasyonunu ve yönelimlerinin belirlenmesidir. Moleküler kenetlenme, protein ile ligand arasındaki etkileşimlerini inceler. Protein ve ligand yapılarının üç boyutlu olması gerekmektedir. Bu yöntemdeki asıl amaç anahtar kilit sistemindeki

olduğu gibi ligandın proteinin aktif bölgesine bağlanarak orada agonist ya da antiagonist etki göstermesidir. Bu çalışmada kullanılan AutoDock Tools-1.5.6. programı algoritma olarak genetik algoritmayı kullanmaktadır. Bu algoritma, molekülün ilk oluşturulan konformasyonun geometri ve enerjisinin bir sonraki konformasyona aktarılarak en uygun konformasyon yapısını elde etmeye çalışmaktadır. AutoDock Vina programı ise AutoDock Tools-1.5.6. programına göre daha hızlı kenetlenme yapabilen bir programdır. Birçok yerel ve global algorithmadan yararlanmaktadır. Sonuçların değerlendirilmesi aşamasında kenetlenme skorunun anlamlılığı için -7 'den küçük ve kök-ortalama-kare sapması (Root-mean-square-deviation, RMSD)'nin da 2 'den az olması gerekmektedir.

Günümüzde AutoDock 4 (Morris vd., 2009), SwissDock (Grosdidier vd., 2011), Schrödinger Maestro (Maestro, 2019). ve AutoDock Vina (Trott & Olson, 2009) gibi birçok moleküler kenetlenme programları mevcuttur.

BÖLÜM 4. YÖNTEM

Fındık bitkisindeki kimyasal bileşiklerin tamamını Dr. Duke's Phytochemical ve Ethnobotanical Databases-USDA sitesinin veri bankasında bulunan fındık türlerine ait kimyasal bileşiklerden olası antioksidan aktiviteye sahip olabilecekler taranmıştır. Elde edilen kimyasalların moleküllerden yapılarında en az dört hidroksil grubu içeren ve fenolik yapıya sahip olan ascorbic acid, isoquercetin, kaempferol, myricetin, myricitrin, quercetin, riboflavin ve sucrose bileşikleri seçilmiştir.

4.1. Geometri Optimizasyonları

Bu bileşiklerin Spartan'14 (Wavefunction Inc., 2010) programı ile yapıları çizilerek önce üç boyutlu olarak en kararlı geometrilerini tespit etmek amacıyla konformer taramaları tekli bağların 60°'lik adımlar ile dönüştürülerek yarı deneysel PM6 ile yapılmıştır. Elde edilen kararlı geometriler GaussView 5.0 (Frisch, vd., 2009) görselleştirme programı ile sırasıyla PM6 ve Hartree-Fock teorimi HF//6-31+G(d,p) (Becke, 1993; Petersson vd., 1988) temel seti ile Gaussian 09 (Frisch, vd., 2009) paket programında hesaplanmıştır. Bu tez çalışmasındaki hesaplamalarda daha önce grubumuz tarafından yapılan ve literatürde öne çıkan fenolik bileşiklerin antioksidan özelliklerinin araştırmasında başarılı sonuçlar veren DFT yöntemi seçilmiştir (Andzelm & Wimmer, 1992; Becke, 1992, s. 199).

4.2. Mekanizmaların Modellenmesi

Optimize yapılar HAT, SET-PT ve SPLET mekanizmaları ve zamana bağlı tek nokta enerji (TD-SCF) hesabı yapılarak HOMO (High Occupied Molecular Orbital) ve LUMO (Low Unoccupied Molecular Orbital) haritaları ve E_{HOMO} ve E_{LUMO} değerleri DFT//M062X/6-311++G(d,p) (Adamo & Jacquemin, 2013) metodu ile gaz, etanol ve su ortamlarında Gaussian 09 programı ile hesaplanmıştır.

4.3. Moleküler Tanımlayıcıların Hesaplanması

Bu çalışmada χ , η , S ve ω değerleri E_{HOMO} ve E_{LUMO} değerlerinin DFT//M062X/6-311++G(d, p) yöntemi ile Koopman teorisine göre nötral moleküller için hesaplanmıştır.

4.4. Kenetlenme Çalışmaları

Moleküler kenetlenme çalışmasında kullanılmak için protein veri bankasından (RCSB, 2003) kristal yapılı Human Angiotensin Converting Enzyme (ACE) proteini (PDB ID:1O8A) seçilmiştir. Moleküler kenetlenme çalışmasına başlamadan önce Discovery Studio Visulation programı (*DS Visualizer*, 2017) ile proteinin suları ve içerisindeki diğer istenmeyen yapılar silinmiştir. Moleküler kenetlenme çalışmasında yapıların hazırlanması için MGLTools (Sanner, 1999) hazır programının AutoDock paketi kullanılmıştır. İlk önce proteine polar sular eklenmesi yapılmıştır. Daha sonra ligand dosyası açılarak ligand parametreler kullanılarak hazırlanmıştır. Bu adımdan sonra protein yapısının aktif bölgesinde X, Y ve Z koordinatları olarak 40.909, 34.014 ve 43.324 seçilerek 50 X 50 X 50 Å³'lük bir küp içerisine alınmıştır. Moleküler kenetlenme hesaplamaları için AutoDock Vina hazır paket programı kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar ise Discovery Studio Visulation programı kullanılarak 2 ve 3 boyutlu olarak analizleri yapılmıştır.

BÖLÜM 5. BULGULAR

Bu tez çalışmasında araştırmada seçilen fındığa ait ascorbic acid, isoquercetin, kaempferol, myricetin, myricitrin, quercetin, riboflavin ve sucrose bileşikleri TD-DFT/M062X/6-311++G(d, p) yöntemi ile gaz, su ve etanol fazlarında çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar aşağıda Tablo 5.1 - Tablo 5.24'de ve bileşiklere ait HOMO ve LUMO haritalarına Şekil 5.1 – 5.3'te ve E_{HOMO} ve E_{LUMO} enerjilerine (eV) ait sonuçlar tablo 5.25'te yer verilmiştir.

5.1. Ascorbic Acid Bileşiği İçin Elde Edilen Bulgular

Ascorbic acid bileşiği için yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait gaz fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.1. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT/M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile gaz fazında elde edilen değerler (kJ mol^{-1})

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Ascorbic acid O2	491.455267	-1161.227144	910.451461	1596.923881	
Ascorbic acid O3	413.849163	-1057.409886	832.845357	1415.500518	
Ascorbic acid O4	480.359379	-1176.669022	899.355573	1601.269871	
Ascorbic acid O5	406.261731	-1109.083139	825.257924	1459.586339	
Ascorbic acid					-474.754724

Ascorbic acid bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait etanol fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.2. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT/M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile etanol fazında kullanılacak parametreler (kJ mol^{-1})

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Ascorbic acid O2	485.804666	-1247.006955	692.604012	933.3912425	
Ascorbic acid O3	407.656396	-1187.237973	614.4557419	795.47399	
Ascorbic acid O4	474.515541	-1263.657613	681.3148871	938.752776	
Ascorbic acid O5	398.6223136	-1229.602515	605.4216589	828.804449	
Ascorbic acid					-1006.219724

Ascorbic acid bileşigi üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait su fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.3. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile su fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Ascorbic acid O2	485.431320	-1248.279535	686.752822	912.329744	
Ascorbic acid O3	407.153350	-1191.155481	608.474852	776.927720	
Ascorbic acid O4	474.134844	-1265.177778	675.456346	917.931510	
Ascorbic acid O5	398.110078	-1233.052422	599.431580	809.781389	
Ascorbic acid					-1022.702613

5.2. Isoquercetin Bileşiginde Elde Edilen Bulgular

Isoquercetin bileşigi üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait gaz fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.4. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile gaz fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Isoquercetin O3	496.2389287	-1460.706114	1044.753925	1567.5532	
Isoquercetin O4	491.7553624	-1462.556829	1040.270359	1564.920348	
Isoquercetin O5	524.9618987	-1455.384488	1073.476895	1590.954544	
Isoquercetin O6	488.038442	-1410.164452	1036.553439	1508.81105	
Isoquercetin O9	508.7247565	-1364.148888	1057.239753	1483.481802	
Isoquercetin O10	482.6136339	-1338.969293	1031.128631	1432.191084	
Isoquercetin O11	452.7346563	-1441.388998	1001.249653	1504.731811	
Isoquercetin O12	439.2479879	-1447.184264	987.7629845	1497.040409	
Isoquercetin					-604.273527

Isoquercetin bileşigi üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait etanol fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.5. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile etanol fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Isoquercetin O3	481.0010518	-1237.908809	742.6460419	919.489482	
Isoquercetin O4	487.1594246	-1234.501698	748.8044147	922.240743	
Isoquercetin O5	494.6959223	-1261.562727	756.3409125	956.838270	
Isoquercetin O6	487.5535121	-1207.712409	749.1985023	895.8455423	
Isoquercetin O9	470.3512361	-1191.700797	731.9962263	862.6316545	
Isoquercetin O10	451.4993585	-1177.994375	713.1443486	830.073354	
Isoquercetin O11	445.9802949	-1239.630088	707.6252851	886.190003	
Isoquercetin O12	424.5252341	-1232.516295	686.1702242	857.6211503	
Isoquercetin					-1061.065369

Isoquercetin bileşigi üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait su fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.6. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile su fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Isoquercetin O3	480.769220	-1239.48516	734.243916	898.873268	
Isoquercetin O4	486.865893	-1236.409387	740.340590	901.894169	
Isoquercetin O5	494.259564	-1263.477767	747.734260	936.356219	
Isoquercetin O6	604.57388	-1093.603716	858.048581	876.796489	
Isoquercetin O9	469.271368	-1195.443973	722.746064	843.334229	
Isoquercetin O10	451.612517	-1181.80135	705.0872143	812.032755	
Isoquercetin O11	445.541311	-1242.220143	699.016008	866.380343	
Isoquercetin O12	423.746510	-1234.704912	677.221207	837.070311	
Isoquercetin					-1074.855808

5.3. Kaempferol Bileşiğinde Elde Edilen Bulgular

Kaempferol bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait gaz fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.7. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile gaz fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Kaempferol O2	428.236903	-1105.751904	981.199759	1478.230277	
Kaempferol O3	510.588861	-1042.450574	1063.551718	1497.280905	
Kaempferol O5	482.399393	-1016.909185	1035.362249	1443.550047	
Kaempferol O6	429.166593	-1085.423445	982.1294492	1458.831507	
Kaempferol					-608.721387

Kaempferol bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait etanol fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.8. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile etanol fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Kaempferol O2	412.716260	-1238.560721	1300.760129	851.856602	
Kaempferol O3	465.956674	-1196.875658	1354.000543	863.411953	
Kaempferol O5	447.955196	-1184.731408	1335.999065	833.266224	
Kaempferol O6	428.112454	-1220.519598	1316.156324	849.211673	
Kaempferol					-1075.327348

Kaempferol bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait su fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.9. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile su fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Kaempferol O2	411.840918	-1241.709221	679.757965	832.169028	
Kaempferol O3	464.726890	-1200.297997	732.643937	843.643776	
Kaempferol O5	448.036324	-1188.31364	715.953371	814.968852	
Kaempferol O6	428.091975	-1224.018602	696.009022	830.729466	
Kaempferol					-1089.298158

5.4. Myricetin Bileşiğinde Elde Edilen Bulgular

Myricetin bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait gaz fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.10. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile gaz fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Myricetin O2	426.779225	-1095.060343	980.401082	1466.081038	
Myricetin O3	510.334188	-1038.129001	1063.956045	1492.704658	
Myricetin O5	482.257878	-1014.37374	1035.879735	1440.873087	
Myricetin O6	413.042347	-1089.876293	966.664203	1447.16011	
Myricetin O7	438.508384	-1117.530422	992.130241	1500.280276	
Myricetin O8	411.084511	-1093.585862	964.706368	1448.911843	
Myricetin					-609.380387

Myricetin bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait etanol fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.11. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile etanol fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Myricetin O2	413.930816	-1231.549061	688.607213	846.059498	
Myricetin O3	465.522679	-1194.634794	740.199075	860.737093	
Myricetin O5	448.759649	-1182.112734	723.436046	831.452004	
Myricetin O6	416.737213	-1219.254632	691.413610	836.571466	
Myricetin O7	425.501132	-1231.034726	700.177529	857.115479	
Myricetin O8	402.130506	-1231.555099	676.806903	834.265227	
Myricetin					-1074.096776

Myricetin bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait su fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.12. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile su fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Myricetin O2	413.242410	-1234.859817	679.942800	826.721115	
Myricetin O3	464.387938	-1198.061859	731.088328	841.068685	
Myricetin O5	448.845765	-1185.645607	715.54615	813.110261	
Myricetin O6	416.960643	-1222.563812	683.661033	818.143344	
Myricetin O7	424.747876	-1233.419205	691.448266	836.785969	
Myricetin O8	401.606456	-1235.017084	668.306847	815.242429	
Myricetin					-1088.081502

5.5. Myricitrin Bileşğinde Elde Edilen Bulgular

Myricitrin bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait gaz fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.13. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile gaz fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Myricitrin O3	508.250328	-1131.751706	1054.738439	1584.243503	
Myricitrin O4	491.418510	-1148.676729	1037.906621	1584.336708	
Myricitrin O5	482.318527	-1105.542915	1028.806638	1532.102911	
Myricitrin O8	507.569799	-1029.458813	1054.05791	1481.27008	
Myricitrin O9	447.529077	-1040.207084	994.017188	1431.977631	
Myricitrin O10	394.980220	-1071.995326	941.468330	1411.217015	
Myricitrin O11	437.327697	-1115.529004	983.815807	1497.098169	
Myricitrin O12	413.506010	-1087.515969	959.994121	1445.263448	
Myricitrin					-602.2466418

Myricitrin bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait etanol fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.14. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile etanol fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Myricitrin O3	484.004361	-1249.539775	745.615745	934.123756	
Myricitrin O4	486.655591	-1240.375729	748.266974	927.610941	
Myricitrin O5	483.791433	-1220.154129	745.402816	904.525182	
Myricitrin O8	470.488024	-1195.144666	732.099408	866.212311	
Myricitrin O9	449.2254129	-1181.783496	710.836796	831.588530	
Myricitrin O10	393.928182	-1219.189519	655.539565	813.697322	
Myricitrin O11	425.047446	-1231.384705	686.658829	857.011771	
Myricitrin O12	404.332513	-1227.957639	665.943897	832.869774	
Myricitrin					-1061.031763

Myricitrin bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait su fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.15. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile su fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Myricitrin O3	483.884375	-1250.999028	737.654966	913.502292	
Myricitrin O4	486.3980296	-1241.524911	740.168620	906.541829	
Myricitrin O5	483.857858	-1221.859916	737.628448	884.336663	
Myricitrin O8	469.609269	-1198.618202	723.379860	846.8463608	
Myricitrin O9	449.272146	-1185.280399	703.042737	813.1714353	
Myricitrin O10	393.933958	-1222.391317	647.704548	794.9441641	
Myricitrin O11	424.340661	-1233.518711	678.111251	836.4782613	
Myricitrin O12	403.823691	-1231.175715	657.594282	813.6182954	
Myricitrin					-1075.151702

5.6. Quercetin Bileşiğinde Elde Edilen Bulgular

Quercetin bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait gaz fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.16. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile gaz fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Quercetin O2	425.734276	-1096.658748	981.8151768	1466.634493	
Quercetin O3	510.355979	-1037.729400	1066.43688	1492.326849	
Quercetin O5	482.454266	-1013.060727	1038.535166	1439.756462	
Quercetin O6	411.2273391	-1097.498908	967.3082391	1452.967716	
Quercetin O7	434.4388595	-1097.643835	990.5197595	1476.324164	
Quercetin					-611.839431

Quercetin bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait etanol fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.17. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile etanol fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Quercetin O2	412.488366	-1234.752434	691.923219	847.820421	
Quercetin O3	465.611421	-1195.550043	745.0462741	861.741084	
Quercetin O5	448.340882	-1183.355646	727.775735	832.276148	
Quercetin O6	413.6519884	-1226.161273	693.0868414	840.392881	
Quercetin O7	419.3656015	-1231.119267	698.8004545	851.064489	
Quercetin					-1078.855232

Quercetin bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait su fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.18. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile su fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Quercetin O2	411.773443	-1238.202341	683.264320	828.594672	
Quercetin O3	464.398177	-1199.103132	735.889055	842.120198	
Quercetin O5	448.412558	-1187.030033	719.903435	814.061479	
Quercetin O6	413.796390	-1229.422406	685.287268	821.837685	
Quercetin O7	418.486321	-1234.368323	689.977199	831.473533	
Quercetin					-1092.871989

5.7. Riboflavin Bileşiğinde Elde Edilen Bulgular

Riboflavin bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait gaz fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.19. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile gaz fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Riboflavin O1	481.773999	-1128.176299	968.850720	1554.191768	
Riboflavin O2	484.740288	-1123.825846	971.817010	1552.807604	
Riboflavin O3	494.948758	-1118.822168	982.025479	1558.012395	
Riboflavin O4	475.460196	-1197.818212	962.536918	1617.519878	
Riboflavin					-542.835252

Riboflavin bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait etanol fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.20. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile etanol fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Riboflavin O1	476.614366	-1262.181032	704.541635	939.375019	
Riboflavin O2	495.430012	-1226.542758	723.357281	922.552390	
Riboflavin O3	501.726223	-1217.740244	729.653492	920.046088	
Riboflavin O4	473.351132	-1280.456875	701.278401	954.387628	
Riboflavin					-1027.347648

Riboflavin bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait su fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.21. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile su fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Riboflavin O1	476.290117	-1265.548761	697.519210	920.457766	
Riboflavin O2	495.351509	-1228.980534	716.580603	902.950932	
Riboflavin O3	501.467612	-1220.063811	722.696705	900.150312	
Riboflavin O4	473.271579	-1281.634937	694.500673	933.525405	
Riboflavin					-1042.610205

5.8. Sucrose Bileşiğinde Elde Edilen Bulgular

Sucrose bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait gaz fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.22. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile gaz fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Sucrose O4	493.787761	-1126.582359	867.449972	1564.611589	
Sucrose O5	469.233823	-1146.650368	842.896033	1560.125660	
Sucrose O6	491.773740	-1100.035928	865.435951	1536.051138	
Sucrose O7	487.407271	-1152.185709	861.069482	1583.834450	
Sucrose O8	485.225481	-1163.176315	858.887691	1592.643265	
Sucrose O9	495.520591	-1088.143201	869.182802	1527.905262	
Sucrose O10	484.515283	-1131.622006	858.177493	1560.378758	
Sucrose O11	483.132432	-1228.694618	856.794629	1656.068519	
Sucrose					-429.420741

Sucrose bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait etanol fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.23. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile etanol fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Sucrose O4	489.983674	-1238.093645	607.680901	928.656940	
Sucrose O5	471.246794	-1250.150203	588.944021	921.976618	
Sucrose O6	490.828823	-1218.900977	608.526050	910.309421	
Sucrose O7	484.402124	-1247.166585	602.099351	932.148330	
Sucrose O8	483.048154	-1242.229333	600.745380	925.857107	
Sucrose O9	494.1516562	-1227.354825	611.848882	922.086102	
Sucrose O10	480.879491	-1276.655414	598.576717	958.114525	
Sucrose O11	480.818842	-1288.189498	598.516068	969.587960	
Sucrose					-917.117605

Sucrose bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi analizlerine ait su fazındaki enerjiler hesaplanarak aşağıda verilmiştir.

Tablo 5.24. HAT, SET ve SPLET mekanizma için TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile su fazında kullanılacak parametreler (kJ mol⁻¹)

	BDE	ETE	PDE	PA	IP
Sucrose O4	489.636846	-1239.71069	601.250002	907.966425	
Sucrose O5	471.290115	-1252.235638	582.903270	902.144641	
Sucrose O6	490.699648	-1221.325627	602.312804	890.644164	
Sucrose O7	484.181319	-1248.803585	595.794475	911.603793	
Sucrose O8	482.920292	-1242.943469	594.533447	904.482649	
Sucrose O9	494.009879	-1230.685272	605.623034	903.314039	
Sucrose O10	480.725111	-1279.990849	592.338267	939.334849	
Sucrose O11	480.618253	-1287.802762	592.2314095	947.039904	
Sucrose					-932.994266

5.9. HOMO-LUMO Hesaplamalarından Elde Edilen Değerler

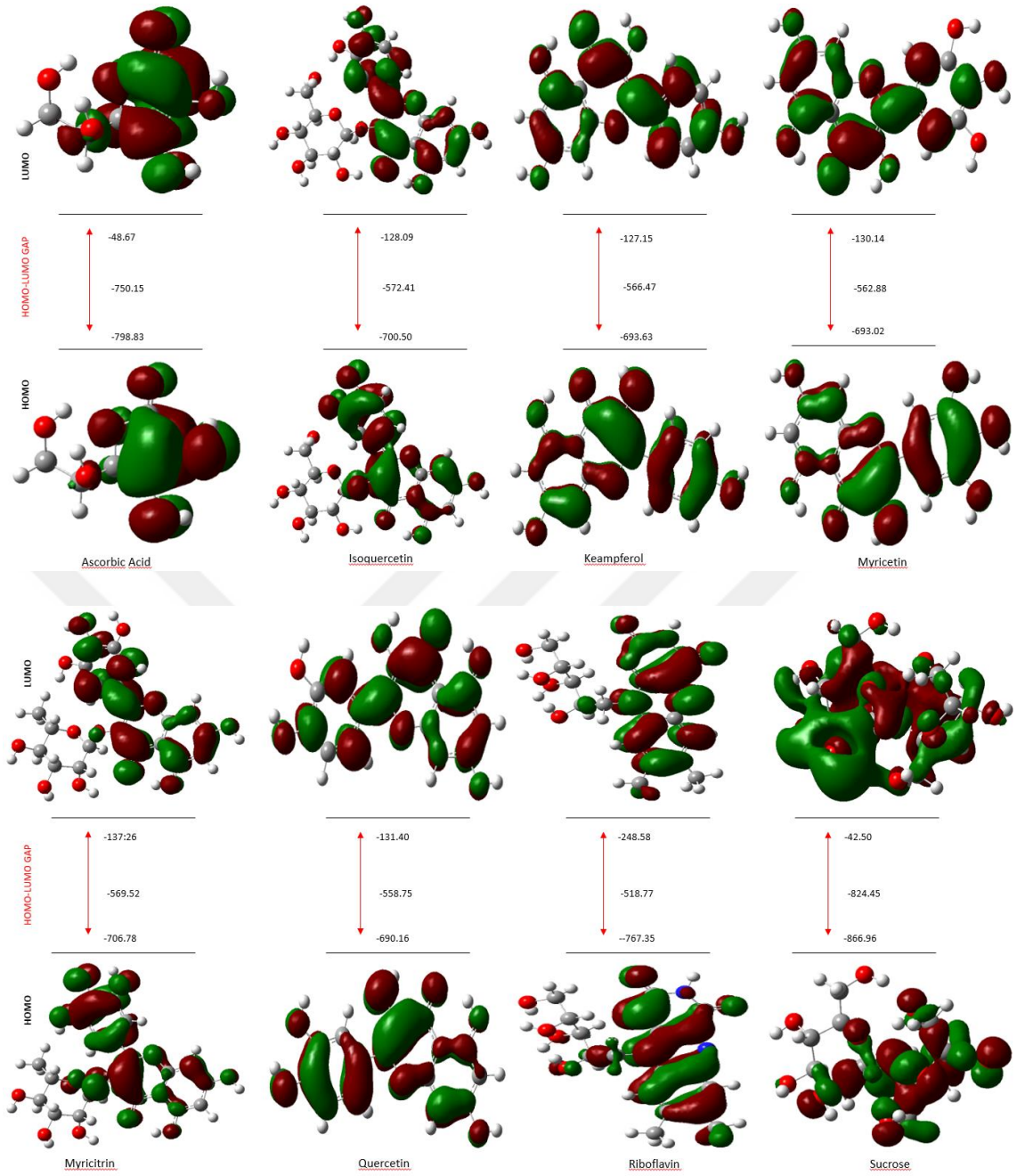
5.9.1. Bileşiklere Ait E_{HOMO} ve E_{LUMO} Değerleri

Bu yüksek lisans tez çalışmasında fındık bitkisine ait antioksidan potansiyele sahip olduğu düşünülen ascorbic acid, isoquercetin, kaempferol, myricetin, myricitrin, quercetin, riboflavin ve sucrose bileşiklerinin TD-DFT/M062X/6-311++G(d, p) yöntemi ile gaz, su ve etanol fazlarında hesaplanan E_{HOMO} ve E_{LUMO} değerleri aşağıda tablo 5.25'te verilmiştir.

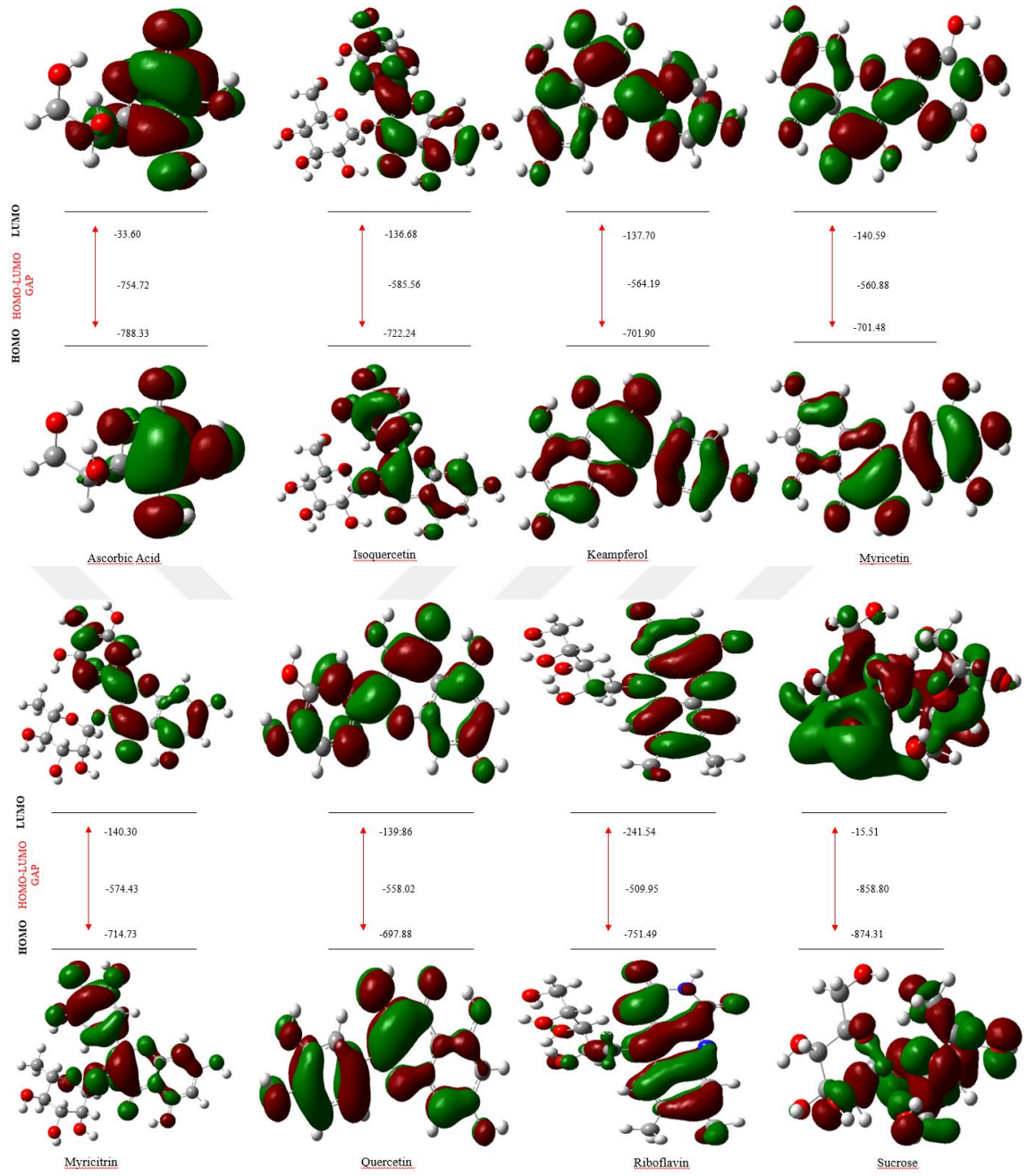
Tablo 5.25. Çalışılan Bileşiklerin TD-DFT/M062X/6-311++G(d, p) yöntemi ile gaz, etanol ve su fazlarındaki E_{HOMO} ve E_{LUMO} enerjileri (eV) ve orbitaller arası enerji farkları

	gaz			etanol			su		
	E_{HOMO}	E_{LUMO}	gap	E_{HOMO}	E_{LUMO}	gap	E_{HOMO}	E_{LUMO}	gap
Ascorbic Acid	-798.83	-48.67	750.15	-788.33	-33.60	754.72	-787.93	-33.39	754.54
Isoquercetin	-700.50	-128.09	572.41	-722.24	-136.68	585.56	-723.56	-137.18	586.37
Kaempferol	-693.63	-127.15	566.47	-701.90	-137.70	564.19	-702.53	-138.41	564.11
Myricetin	-693.02	-130.14	562.88	-701.48	-140.59	560.88	-702.11	-141.25	560.85
Myricitrin	-706.78	-137:26	569.52	-714.73	-140.30	574.43	-715.36	-140.64	574.72
Quercetin	-690.16	-131.40	558.75	-697.88	-139.86	558.02	-698.51	-140.43	558.07
Riboflavin	-767.35	-248.58	518.77	-751.49	-241.54	509.95	-750.78	-241.28	509.50
Sucrose	-866.96	-42.50	824.45	-874.31	-15.51	858.80	-873.97	-14.75	859.22

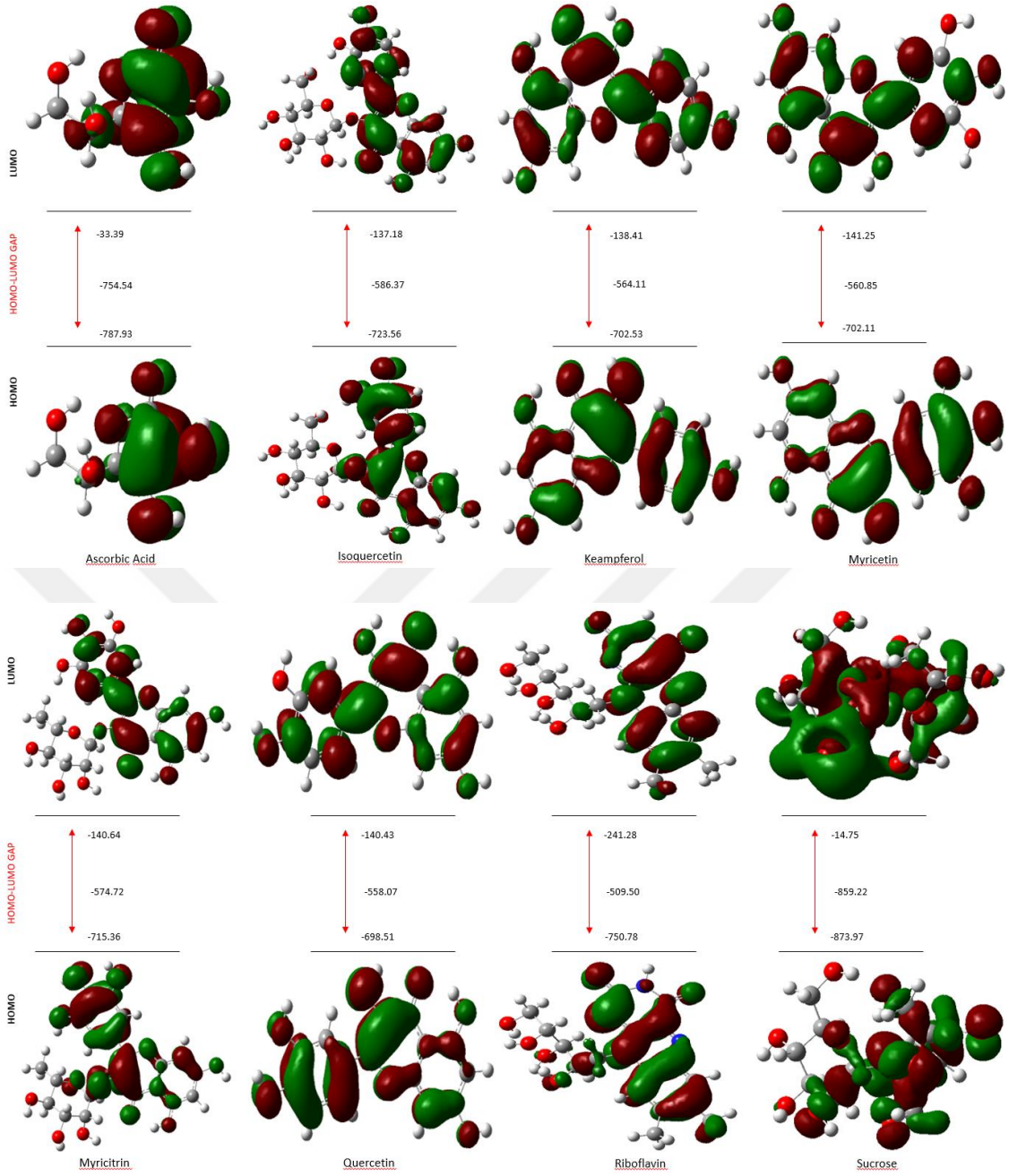
İncelenen ascorbic acid, isoquercetin, kaempferol, myricetin, myricitrin, quercetin, riboflavin ve sucrose bileşiklerinin TD-DFT/M062X/6-311++G(d, p) yöntemi ile gaz, su ve etanol fazlarında hesaplanan HOMO ve LUMO dağılım haritaları aşağıda Şekil 5.1.'te verilmiştir.



Şekil 5.1. Çalışılan Bileşiklerin TD-DFT//M062X/6-311++G(d, p) yöntemi ile gaz fazında elde edilen E_{HOMO} ve E_{LUMO} enerjileri (eV) ve orbitaller arası enerji farkları



Şekil 5.2. Çalışılan Bileşiklerin TD-DFT//M062X/6-311++G(d, p) yöntemi ile etanol fazında elde edilen E_{HOMO} ve E_{LUMO} enerjileri (eV) ve orbitaller arası enerji farkları



Şekil 5.3. Çalışılan Bileşiklerin TD-DFT//M062X/6-311++G(d, p) yöntemi ile su fazında elde edilen E_{HOMO} ve E_{LUMO} enerjileri (eV) ve orbitaller arası enerji farkları

5.10. Bileşikler için Hesaplanan Moleküler Tanımlayıcılar

Bu çalışmada hesaplamaları yapılan ascorbic acid, isoquercetin, keampferol, myricetin, myricitrin, quercetin, riboflavin ve sucrose bileşiklerinin TD-DFT//M062X/6-311++G(d, p) yöntemi ile gaz, su ve etanol fazlarında hesaplanan moleküler tanımlayıcılara ait elde edilen değerler aşağıda Tablo 5.26'da verilmiştir.

Tablo 5.26. Gaz, etanol ve su fazlarındaki fenolik bileşiklerin TD-DFT//M062X/6-311++G(d, p) yöntemi ile hesaplanan moleküler tanımlayıcıları

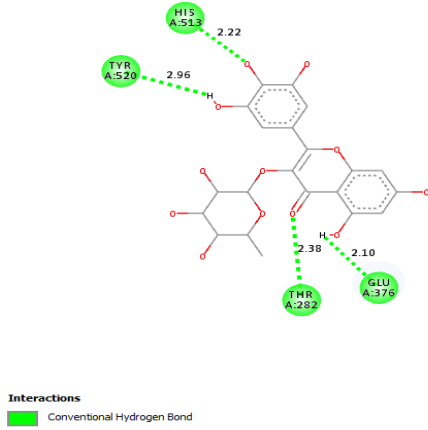
Faz	Parametre	Ascorbic Acid	Isoquercetin	Kaempferol	Myricetin	Myricitrin	Quercetin	Riboflavin	Sucrose
Gaz	χ	0.1614	0.1578	0.1563	0.1567	0.1607	0.1564	0.1934	0.1732
	μ	-0.1614	-0.1578	-0.1563	-0.1567	-0.1607	-0.1564	-0.1934	-0.1732
	η	0.1428	0.109	0.1078	0.1071	0.1084	0.1064	0.0987	0.157
	S	3.4999	4.5867	4.6347	4.6643	4.6099	4.6988	5.0609	3.1845
	ω	0.0911	0.1142	0.1132	0.1146	0.1191	0.115	0.1894	0.0955
Etanol	χ	0.1565	0.1635	0.1598	0.1603	0.1628	0.1595	0.1891	0.1694
	μ	-0.1565	-0.1635	-0.1598	-0.1603	-0.1628	-0.1595	-0.1891	-0.1694
	η	0.1437	0.1115	0.1074	0.1068	0.1093	0.1062	0.0971	0.1635
	S	3.4787	4.4837	4.6535	4.6809	4.5705	4.7049	5.1485	3.0571
	ω	0.0852	0.1199	0.1189	0.1203	0.1211	0.1197	0.1841	0.0877
Su	χ	0.1564	0.1639	0.1601	0.1606	0.163	0.1597	0.1889	0.1692
	μ	-0.1564	-0.1639	-0.1601	-0.1606	-0.163	-0.1597	-0.1889	-0.1692
	η	0.1436	0.1116	0.1074	0.1068	0.1094	0.1062	0.097	0.1636
	S	3.4795	4.4774	4.6541	4.6812	4.5682	4.7045	5.153	3.0556
	ω	0.0851	0.1203	0.1193	0.1207	0.1214	0.12	0.1839	0.0875

5.11. Moleküler Kenetlenme Sonuçları

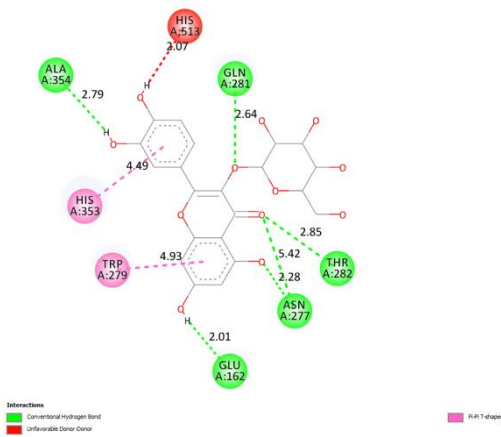
Bu çalışmada ACE enzimi ile çalışılan tüm aday antioksidan moleküller ayrı ayrı aynı x, y, z koordinatını merkez alarak ve aynı küp hacmi esas alınarak sonuçlar elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar ve kenetlenme görüntüleri aşağıda Tablo 5.27 ve şekil 5.28-5.35 aralığında verilmiştir.

Tablo 5.27. ACE – Moleküler kenetlenme sonuçları verilmektedir.

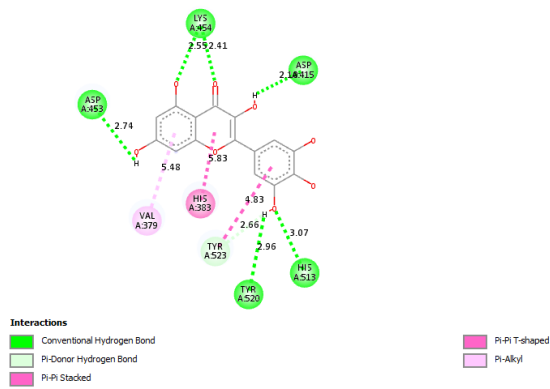
Molekül	Kenetlenme Sonucu
Myricitrin	-9.7
Isoquercetin	-9.5
Myricetin	-9.4
Quercetin	-9.1
Kaempferol	-8.9
Riboflavin	-8.3
Sucrose	-6.9
Askorbik Asit	-6.1



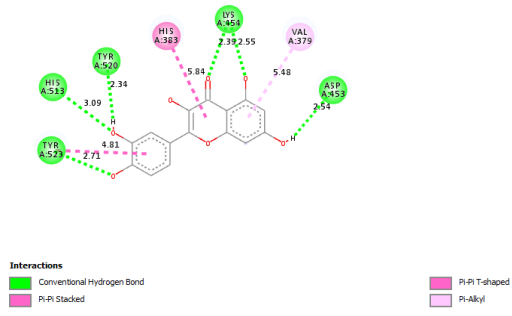
Şekil 5.28. ACE – Myricitrin bileşiğinin moleküler kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



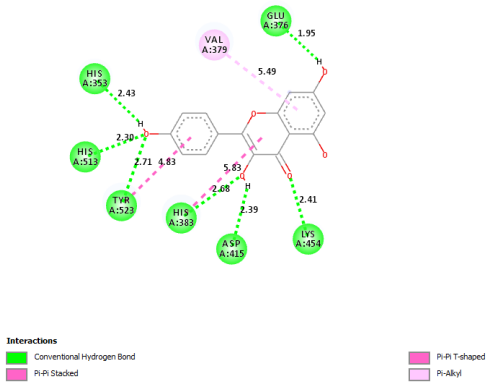
Şekil 5.29. ACE – Isoquercetin bileşiğinin ile moleküler kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



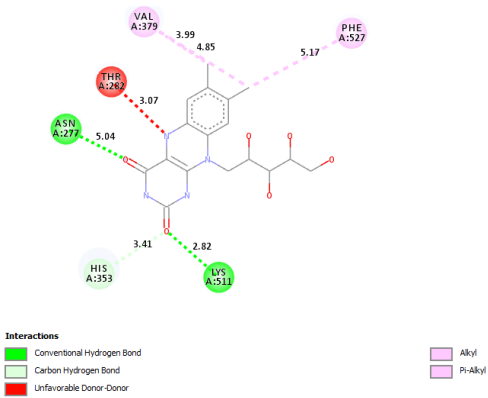
Şekil 5.30. ACE – Myricetin bileşiği ile moleküler kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



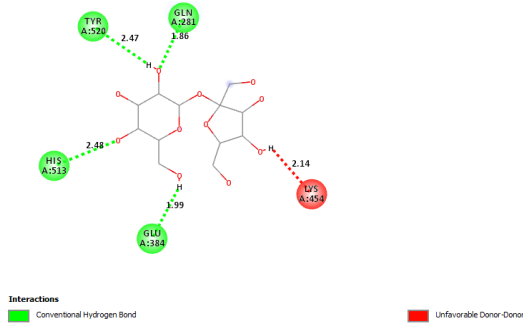
Şekil 5.31. ACE – Quercetin bileşiği ile moleküler kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



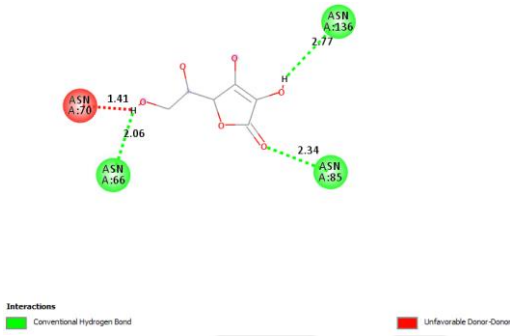
Şekil 5.32. ACE – Kaempferol bileşiği ile moleküler kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Şekil 5.33. ACE – Riboflavin bileşiği ile moleküler kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Şekil 5.34. ACE – Sucrose bileşiği ile moleküler kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi



Şekil 5.35. ACE – Ascorbic acid bileşiği ile moleküler kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin gösterimi

BÖLÜM 6. TARTIŞMA

Bu bölümde ascorbic acid, isoquercetin, kaempferol, myricetin, myricitrin, quercetin, riboflavin ve sucrose bileşiklerinin gaz, etanol ve su fazlarında TD-DFT//M062X/6-311++G(d,p) yöntemi ile kendi içlerinde antioksidan aktivite sıralaması yapıp, buna ilave olarak yapıların antioksidan aktivitelerinin hangi -OH gruplarından kaynaklandığı da kuantum kimyasal hesaplamalar sonucunda elde edilmiştir. Antioksidan aktivite sıralamaları hem elde edilen enerji değerleri açısından hem de incelenen moleküllerin yapısal özellikleri (rezonans yapılar, molekül içi ve çözücüler ile yapılan olası -H bağları) göz önüne alınarak yapılmıştır.

6.1. Askorbik Asit

Ascorbic acid bileşiğinin HAT, SET ve SPLET mekanizmalarının modellenmesinden elde edilen sonuçlar Bölüm 5’de Tablo 5.1 – 5.3’de verilmiştir. Bu tablo incelendiğinde Ascorbic acid için hesaplanan değerlerden elde edilen kararlılık sıralamaları sırasıyla gaz, etanol ve su fazları için aşağıdaki gibidir:

Gaz fazı için;

BDE: **Ascorbic acid O5** > Ascorbic acid O3 > Ascorbic acid O4 > Ascorbic acid O2

ETE: **Ascorbic acid O3** > Ascorbic acid O5 > Ascorbic acid O2 > Ascorbic acid O4

PDE: **Ascorbic acid O5** > Ascorbic acid O3 > Ascorbic acid O4 > Ascorbic acid O2

PA: **Ascorbic acid O3** > Ascorbic acid O5 > Ascorbic acid O2 > Ascorbic acid O4

IP değeri: **-474.754724**

Etanol fazı için;

BDE: **Ascorbic acid O5** > Ascorbic acid O3 > Ascorbic acid O4 > Ascorbic acid O2

ETE: **Ascorbic acid O4** > Ascorbic acid O2 > Ascorbic acid O5 > Ascorbic acid O3

PDE: **Ascorbic acid O5** > Ascorbic acid O3 > Ascorbic acid O4 > Ascorbic acid O2

PA: **Ascorbic acid O3** > Ascorbic acid O5 > Ascorbic acid O2 > Ascorbic acid O4

IP: **-1006.219724**

Su fazı için;

BDE: **Ascorbic acid O5** > Ascorbic acid O3 > Ascorbic acid O4 > Ascorbic acid O2

ETE: **Ascorbic acid O4** > Ascorbic acid O2 > Ascorbic acid O5 > Ascorbic acid O3

PDE: **Ascorbic acid O5** > Ascorbic acid O3 > Ascorbic acid O4 > Ascorbic acid O2

PA: **Ascorbic acid O3** > Ascorbic acid O5 > Ascorbic acid O2 > Ascorbic acid O4

IP: **-1022.702613**

6.2. Isoquercetin

Isoquercetin bileşiminin HAT, SET ve SPLET mekanizmalarının modellenmesinden elde edilen sonuçlar Bölüm 5'te Tablo 4.3 – 5.6'da verilmiştir. Bu tablo incelendiğinde Isoquercetin için hesaplanan değerlerden elde edilen kararlılık sıralamaları sırasıyla gaz, etanol ve su fazları için aşağıdaki gibidir:

Gaz fazı için;

BDE: **Isoquercetin O12** > Isoquercetin O11 > Isoquercetin O10 > Isoquercetin O6 > Isoquercetin O4 > Isoquercetin O3 > Isoquercetin O9 > Isoquercetin O5

ETE: **Isoquercetin O4** > Isoquercetin O3 > Isoquercetin O5 > Isoquercetin O12 > Isoquercetin O11 > Isoquercetin O6 > Isoquercetin O9 > Isoquercetin O10

PDE: **Isoquercetin O12** > Isoquercetin O11 > Isoquercetin O10 > Isoquercetin O6 > Isoquercetin O4 > Isoquercetin O3 > Isoquercetin O9 > Isoquercetin O5

PA: **Isoquercetin O10** > Isoquercetin O9 > Isoquercetin O12 > Isoquercetin O11 > Isoquercetin O6 > Isoquercetin O4 > Isoquercetin O3 > Isoquercetin O5

IP: **-604.273527**

Etanol fazı için;

BDE: **Isoquercetin O12** > Isoquercetin O11 > Isoquercetin O10 > Isoquercetin O9 > Isoquercetin O3 > Isoquercetin O4 > Isoquercetin O6 > Isoquercetin O5

ETE: **Isoquercetin O5** > Isoquercetin O11 > Isoquercetin O3 > Isoquercetin O4 > Isoquercetin O12 > Isoquercetin O6 > Isoquercetin O9 > Isoquercetin O10

PDE: **Isoquercetin O12** > Isoquercetin O11 > Isoquercetin O10 > Isoquercetin O9 > Isoquercetin O3 > Isoquercetin O4 > Isoquercetin O6 > Isoquercetin O5

PA: **Isoquercetin O10** > Isoquercetin O12 > Isoquercetin O9 > Isoquercetin O11 > Isoquercetin O6 > Isoquercetin O3 > Isoquercetin O4 > Isoquercetin O5

IP: -1061.065369

Su fazı için;

BDE: **Isoquercetin O12** > Isoquercetin O11 > Isoquercetin O10 > Isoquercetin O9 > Isoquercetin O3 > Isoquercetin O4 > Isoquercetin O5 > Isoquercetin O6

PDE: **Isoquercetin O12** > Isoquercetin O11 > Isoquercetin O10 > Isoquercetin O9 > Isoquercetin O3 > Isoquercetin O4 > Isoquercetin O5 > Isoquercetin O6

PA: **Isoquercetin O10** > Isoquercetin O12 > Isoquercetin O9 > Isoquercetin O11 > Isoquercetin O6 > Isoquercetin O3 > Isoquercetin O4 > Isoquercetin O5

ETE: **Isoquercetin O5** > Isoquercetin O11 > Isoquercetin O3 > Isoquercetin O4 > Isoquercetin O12 > Isoquercetin O6 > Isoquercetin O9 > Isoquercetin O10

IP: -1074.855808

6.3. Kaempferol

Kaempferol bileşiminin HAT, SET ve SPLET mekanizmalarının modellenmesinden elde edilen sonuçlar Bölüm 5'te Tablo 5.7 – 5.9 'da verilmiştir. Bu tablo incelendiğinde Kaempferol için hesaplanan değerlerden elde edilen kararlılık sıralamaları sırasıyla gaz, etanol ve su fazları için aşağıdaki gibidir:

Gaz fazı için;

BDE: **Kaempferol O2** > Kaempferol O6 > Kaempferol O5 > Kaempferol O3

ETE: **Kaempferol O2** > Kaempferol O6 > Kaempferol O3 > Kaempferol O5

PDE: **Kaempferol O2** > Kaempferol O6 > Kaempferol O5 > Kaempferol O3

PA: **Kaempferol O5** > Kaempferol O6 > Kaempferol O2 > Kaempferol O3

IP: -608.721387

Etanol fazı için;

BDE: **Kaempferol O2** > Kaempferol O6 > Kaempferol O5 > Kaempferol O3

ETE: **Kaempferol O2** > Kaempferol O6 > Kaempferol O3 > Kaempferol O5

PDE: **Kaempferol O2** > Kaempferol O6 > Kaempferol O5 > Kaempferol O3

PA: **Kaempferol O5** > Kaempferol O6 > Kaempferol O2 > Kaempferol O3

IP: **-1075.327348**

Su fazı için;

BDE: **Kaempferol O2** > Kaempferol O6 > Kaempferol O5 > Kaempferol O3

ETE: **Kaempferol O2** > Kaempferol O6 > Kaempferol O3 > Kaempferol O5

PDE: **Kaempferol O2** > Kaempferol O6 > Kaempferol O5 > Kaempferol O3

PA: **Kaempferol O5** > Kaempferol O6 > Kaempferol O2 > Kaempferol O3

IP: **-1089.298158**

6.4. Myricetin

Myricetin bileşiğinin HAT, SET ve SPLET mekanizmalarının modellenmesinden elde edilen sonuçlar Bölüm 5'te Tablo 5.10 – 5.12'de verilmiştir. Bu tablo incelendiğinde Myricetin için hesaplanan değerlerden elde edilen kararlılık sıralamaları sırasıyla gaz, etanol ve su fazları için aşağıdaki gibidir:

Gaz fazı için;

BDE: **Myricetin O8** > Myricetin O6 > Myricetin O2 > Myricetin O7 > MyricetinO5 > Myricetin O3

ETE: **Myricetin O7** > Myricetin O2 > Myricetin O8 > Myricetin O6 > MyricetinO3 > Myricetin O5

PDE: **Myricetin O8** > Myricetin O6 > Myricetin O2 > Myricetin O7 > MyricetinO5 > Myricetin O3

PA: **Myricetin O5** > Myricetin O6 > Myricetin O8 > Myricetin O2 > MyricetinO3 > Myricetin O7

IP: **-609.380387**

Etanol fazı için;

BDE: **Myricetin O8** > Myricetin O2 > Myricetin 6 > Myricetin O7 > MyricetinO5 > Myricetin O3

ETE: **Myricetin O8** > Myricetin O2 > Myricetin O7 > Myricetin O6 > MyricetinO3 > Myricetin O5

PDE: **Myricetin O8** > Myricetin O2 > Myricetin O6 > Myricetin O7 > MyricetinO5 > Myricetin O3

PA: **Myricetin O5** > Myricetin O8 > Myricetin O6 > Myricetin O2 > MyricetinO7 > Myricetin O3

IP: **-1074.096776**

Su fazı için;

BDE: **Myricetin O8** > Myricetin O2 > Myricetin O6 > Myricetin O7 > MyricetinO5 > Myricetin O3

ETE: **Myricetin O8** > Myricetin O2 > Myricetin O7 > Myricetin O6 > MyricetinO3 > Myricetin O5

PDE: **Myricetin O8** > Myricetin O2 > Myricetin O6 > Myricetin O7 > MyricetinO5 > Myricetin O3

PA: **Myricetin O5** > Myricetin O8 > Myricetin O6 > Myricetin O2 > MyricetinO7 > Myricetin O3

IP: **-1088.081502**

6.5. Myricitrin

Myricitrin bileşiğinin HAT, SET ve SPLET mekanizmalarının modellenmesinden elde edilen sonuçlar Bölüm 5'te Tablo 5.13 – 5.15'de verilmiştir. Bu tablo incelendiğinde Myricitrin için hesaplanan değerlerden elde edilen kararlılık sıralamaları sırasıyla gaz, etanol ve su fazları için aşağıdaki gibidir:

Gaz fazı için;

BDE: **Myricitrin O10** > Myricitrin O12 > Myricitrin O11 > Myricitrin O9 > Myricitrin O5 > Myricitrin O4 > Myricitrin O8 > Myricitrin O3

PDE: **Myricitrin O10** > Myricitrin O12 > Myricitrin O11 > Myricitrin O9 > Myricitrin O5 > Myricitrin O4 > Myricitrin O8 > Myricitrin O3

PA: **Myricitrin O10** > Myricitrin O9 > Myricitrin O12 > Myricitrin O8 > Myricitrin O11 > Myricitrin O5 > Myricitrin O3> Myricitrin O4

ETE: **Myricitrin O4** > Myricitrin O3 > Myricitrin O11 > Myricitrin O5 > Myricitrin O12 > Myricitrin O10 > Myricitrin O9> Myricitrin O8

IP: **-602.2466418**

Etanol fazı için;

BDE: **Myricitrin O10** > Myricitrin O12 > Myricitrin O11 > Myricitrin O9 > Myricitrin O8 > Myricitrin O5 > Myricitrin O3> Myricitrin O4

ETE: **Myricitrin O3** > Myricitrin O4 > Myricitrin O11 > Myricitrin O12 > Myricitrin O5 > Myricitrin O10 > Myricitrin O8> Myricitrin O9

PDE: **Myricitrin O10** > Myricitrin O12 > Myricitrin O11 > Myricitrin O9 > Myricitrin O8 > Myricitrin O5 > Myricitrin O3> Myricitrin O4

PA: **Myricitrin O10** > Myricitrin O9 > Myricitrin O12 > Myricitrin O11 > Myricitrin O8 > Myricitrin O5 > Myricitrin O4 > Myricitrin O3

IP: **-1061.031763**

Su fazı için;

BDE: **Myricitrin O10** > Myricitrin O12 > Myricitrin O11 > Myricitrin O9 > Myricitrin O8 > Myricitrin O5 > Myricitrin O3> Myricitrin O4

ETE: **Myricitrin O3** > Myricitrin O4 > Myricitrin O11 > Myricitrin O12 > Myricitrin O10 > Myricitrin O5 > Myricitrin O8> Myricitrin O9

PDE: **Myricitrin O10** > Myricitrin O12 > Myricitrin O11 > Myricitrin O9 > Myricitrin O8 > Myricitrin O5 > Myricitrin O3> Myricitrin O4

PA: **Myricitrin O10** > Myricitrin O9 > Myricitrin O12 > Myricitrin O11 > Myricitrin O8 > Myricitrin O5 > Myricitrin O4 > Myricitrin O3

IP: **-1075.151702**

6.6. Quercetin

Quercetin bileşiminin HAT, SET ve SPLET mekanizmalarının modellenmesinden elde edilen sonuçlar Bölüm 5'te Tablo 5.16 – 5.18'de verilmiştir. Bu tablo incelendiğinde

Quercetin için hesaplanan değerlerden elde edilen kararlılık sıralamaları sırasıyla gaz, etanol ve su fazları için aşağıdaki gibidir:

Gaz fazı için;

BDE: **Quercetin O6** > Quercetin O2 > Quercetin O7 > Quercetin O5 > Quercetin O3

ETE: **Quercetin O7** > Quercetin O6 > Quercetin O2 > Quercetin O3 > Quercetin O5

PDE: **Quercetin O6** > Quercetin O2 > Quercetin O7 > Quercetin O5 > Quercetin O3

PA: **Quercetin O5** > Quercetin O6 > Quercetin O2 > Quercetin O7 > Quercetin O3

IP değeri: **-611.839431**

Etanol fazı için;

BDE: **Quercetin O2** > Quercetin O6 > Quercetin O7 > Quercetin O5 > Quercetin O3

ETE: **Quercetin O2** > Quercetin O7 > Quercetin O6 > Quercetin O3 > Quercetin O5

PDE: **Quercetin O2** > Quercetin O6 > Quercetin O7 > Quercetin O5 > Quercetin O3

PA: **Quercetin O5** > Quercetin O6 > Quercetin O2 > Quercetin O7 > Quercetin O3

IP: **-1078.855232**

Su fazı için;

BDE: **Quercetin O2** > Quercetin O6 > Quercetin O7 > Quercetin O5 > Quercetin O3

ETE: **Quercetin O2** > Quercetin O7 > Quercetin O6 > Quercetin O3 > Quercetin O5

PDE: **Quercetin O2** > Quercetin O6 > Quercetin O7 > Quercetin O5 > Quercetin O3

PA: **Quercetin O5** > Quercetin O6 > Quercetin O2 > Quercetin O7 > Quercetin O3

IP: **-1092.871989**

6.7. Riboflavin

Riboflavin bileşiğinin HAT, SET ve SPLET mekanizmalarının modellenmesinden elde edilen sonuçlar Bölüm 5'te Tablo 5.19 – 5.21'de verilmiştir. Bu tablo incelendiğinde Riboflavin için hesaplanan değerlerden elde edilen kararlılık sıralamaları sırasıyla gaz, etanol ve su fazları için aşağıdaki gibidir:

Gaz fazı için;

BDE: **Riboflavin O4** > Riboflavin O1 > Riboflavin O2 > Riboflavin O3

ETE: **Riboflavin O4** > Riboflavin O1 > Riboflavin O2 > Riboflavin O3

PDE: **Riboflavin O4** > Riboflavin O1 > Riboflavin O2 > Riboflavin O3

PA: **Riboflavin O2** > Riboflavin O1 > Riboflavin O3 > Riboflavin O4

IP: **-542.835252**

Etanol fazı için;

BDE: **Riboflavin O4** > Riboflavin O1 > Riboflavin O2 > Riboflavin O3

ETE: **Riboflavin O4** > Riboflavin O1 > Riboflavin O2 > Riboflavin O3

PDE: **Riboflavin O4** > Riboflavin O1 > Riboflavin O2 > Riboflavin O3

PA: **Riboflavin O2** > Riboflavin O3 > Riboflavin O1 > Riboflavin O4

IP: **-1027.347648**

Su fazı için;

BDE: **Riboflavin O4** > Riboflavin O1 > Riboflavin O2 > Riboflavin O3

ETE: **Riboflavin O4** > Riboflavin O1 > Riboflavin O2 > Riboflavin O3

PDE: **Riboflavin O4** > Riboflavin O1 > Riboflavin O2 > Riboflavin O3

PA: **Riboflavin O3** > Riboflavin O2 > Riboflavin O1 > Riboflavin O4

IP: **-1042.610205**

6.8. Sucrose

Sucrose bileşiminin HAT, SET ve SPLET mekanizmalarının modellenmesinden elde edilen sonuçlar Bölüm 5'te Tablo 5.22 – 5.24'de verilmiştir. Bu tablo incelendiğinde Sucrose için hesaplanan değerlerden elde edilen kararlılık sıralamaları sırasıyla gaz, etanol ve su fazları için aşağıdaki gibidir:

Gaz fazı için;

BDE: **Sucrose O5** > Sucrose O11 > Sucrose O10 > Sucrose O8 > Sucrose O7 > Sucrose O6 > Sucrose O4 > Sucrose O9

ETE: **Sucrose O11** > Sucrose O8 > Sucrose O7 > Sucrose O5 > Sucrose O10 > Sucrose O4 > Sucrose O6 > Sucrose O9

PDE: **Sucrose O5** > Sucrose O11 > Sucrose O10 > Sucrose O8 > Sucrose O7 > Sucrose O6 > Sucrose O4 > Sucrose O9

PA: **Sucrose O9** > Sucrose O6 > Sucrose O11 > Sucrose O5 > Sucrose O10 > Sucrose O4 > Sucrose O7 > Sucrose O8

IP: **-429.420741**

Etanol fazı için;

BDE: **Sucrose O5** > Sucrose O11 > Sucrose O10 > Sucrose O8 > Sucrose O7 > Sucrose O4 > Sucrose O6 > Sucrose O9

ETE: **Sucrose O11** > Sucrose O10 > Sucrose O5 > Sucrose O7 > Sucrose O8 > Sucrose O4 > Sucrose O9 > Sucrose O6

PDE: **Sucrose O5** > Sucrose O11 > Sucrose O10 > Sucrose O8 > Sucrose O7 > Sucrose O4 > Sucrose O6 > Sucrose O9

PA: **Sucrose O6** > Sucrose O5 > Sucrose O9 > Sucrose O8 > Sucrose O4 > Sucrose O7 > Sucrose O11 > Sucrose O10

IP: **-917.117605**

Su fazı için;

BDE: **Sucrose O5** > Sucrose O11 > Sucrose O10 > Sucrose O8 > Sucrose O7 > Sucrose O4 > Sucrose O6 > Sucrose O9

ETE: **Sucrose O11** > Sucrose O10 > Sucrose O5 > Sucrose O7 > Sucrose O8 > Sucrose O4 > Sucrose O9 > Sucrose O6

PDE: **Sucrose O5** > Sucrose O11 > Sucrose O10 > Sucrose O8 > Sucrose O7 > Sucrose O4 > Sucrose O6 > Sucrose O9

PA: **Sucrose O6** > Sucrose O5 > Sucrose O9 > Sucrose O8 > Sucrose O4 > Sucrose O7 > Sucrose O10 > Sucrose O11

IP: **-932.994266**

6.9. Çalışılan Tüm Bileşiklerin E_{HOMO} ve E_{LUMO} Değerlerin Elde Edilen Sonuçlar

Bu bölümde ascorbic acid, isoquercetin, kaempferol, myricetin, myricitrin, quercetin, riboflavin ve sucrose bileşiklerinin gaz, etanol ve su fazlarında TD-DFT//M062X/6-311++G(d, p) yöntemi ile E_{HOMO} ve E_{LUMO} değerleri ve orbitaller arası enerji farkları hesaplanmıştır.

Gaz, etanol ve su fazlarının hepsi için kararlılık sıralaması aşağıdaki gibi tespit edilmiştir;

Riboflavin > quercetin > myricetin > kaempferol > myricitrin > isoquercetin > ascorbic acid > sucrose

6.9. Çalışılan Tüm Bileşiklerin Moleküler Tanımlayıcı Özelliklerinden Edilen Sonuçlar

Bu bölümde ascorbic acid, isoquercetin, kaempferol, myricetin, myricitrin, quercetin, riboflavin ve sucrose bileşiklerinin gaz, etanol ve su fazlarında TD-DFT//M062X/6-311++G(d, p) yöntemi ile moleküler tanımlayıcıları (χ , μ , η , S ve ω) hesaplanmıştır.

η moleküler tanımlayıcısının gaz, etanol ve su fazındaki kararlılık sonuçları aşağıdaki gibi tespit edilmiştir;

Riboflavin > quercetin > myricetin > kaempferol > myricitrin > isoquercetin > ascorbic acid > sucrose

χ moleküler tanımlayıcısının gaz fazındaki kararlılık sonuçları aşağıdaki gibi tespit edilmiştir;

Kaempferol > quercetin > myricetin > isoquercetin > myricitrin > ascorbic acid > sucrose > riboflavin

χ moleküler tanımlayıcısının etanol fazındaki kararlılık sonuçları aşağıdaki gibi tespit edilmiştir;

Ascorbic acid > quercetin > kaempferol > myricetin > myricitrin > isoquercetin > sucrose > riboflavin

χ moleküler tanımlayıcısının su fazındaki kararlılık sonuçları aşağıdaki gibi tespit edilmiştir;

Ascorbic acid > quercetin > kaempferol > myricetin > myricitrin > isoquercetin > sucrose > riboflavin

S moleküler tanımlayıcısının gaz, etanol ve su fazlarındaki kararlılık sonuçları aşağıdaki gibi tespit edilmiştir;

Sucrose > ascorbic acid > isoquercetin > myricitrin > kaempferol > myricetin > quercetin > riboflavin

ω moleküler tanımlayıcısının gaz fazlarındaki kararlılık sonuçları aşağıdaki gibi tespit edilmiştir;

Ascorbic acid > sucrose > kaempferol > isoquercetin > myricetin > quercetin > myricitrin > riboflavin

ω moleküler tanımlayıcısının etanol fazlarındaki kararlılık sonuçları aşağıdaki gibi tespit edilmiştir;

Ascorbic acid > sucrose > kaempferol > isoquercetin > quercetin > myricetin > myricitrin > riboflavin

ω moleküler tanımlayıcısının su fazlarındaki kararlılık sonuçları aşağıdaki gibi tespit edilmiştir;

Ascorbic acid > sucrose > kaempferol > quercetin > isoquercetin > myricetin > myricitrin > riboflavin

μ moleküler tanımlayıcısının gaz fazındaki kararlılık sonuçları aşağıdaki gibi tespit edilmiştir;

Riboflavin > sucrose > ascorbic acid > myricitrin > isoquercetin > myricetin > quercetin > kaempferol

μ moleküler tanımlayıcısının etanol fazındaki kararlılık sonuçları aşağıdaki gibi tespit edilmiştir;

Riboflavin > sucrose > isoquercetin > myricitrin > myricetin > kaempferol > quercetin > ascorbic acid

μ moleküler tanımlayıcısının su fazındaki kararlılık sonuçları aşağıdaki gibi tespit edilmiştir;

Riboflavin > sucrose > isoquercetin > myricitrin > myricetin > kampferol > quercetin > ascorbic acid

6.10. Moleküler Kenetlenme Sonucu

ACE proteini ile ascorbic acid, isoquercetin, kaempferol, myricetin, myricitrin, quercetin, riboflavin ve sucrose bileşikleri arasında gerçekleştirilen moleküler kenetlenme sonuçları Bölüm 5 Tablo 5.27’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre myricitrin bileşiğinin moleküler kenetlenme afinitesinin en iyi olduğu gözlenmiştir. Myricitrin bileşiği HIS513, TYR520, THR282 ve GLU376 ile iyi bir H bağı etkileşime girdiği gözlemlenmiştir.



BÖLÜM 7. SONUÇLAR

Fındık bitkisinde bulunan ve en dört hidroksi grubuna sahip bileşikler arasında yapılan bu çalışmada Gaussian09 programı ve TD-DFT//M062X/6-311++G (d, p) yöntemi ile ascorbic acid, isoquercetin, kaempferol, myricetin, myricitrin, quercetin, riboflavin ve sucrose bileşiklerinin gaz, etanol ve su fazlarında HAT, SET-PT ve SPLET mekanizmaları modellenmiştir. Çalışılan bileşiklerin antioksidan aktioksidan aktivitesine en çok katkı sağlayan atomların hangileri olduğu aşağıda tartışılmıştır:

Ascorbic acid bileşiğinin gaz, etanol ve su fazı hesaplamaları için Tablo 5.1-5.3 incelendiğinde, ETE ve PA değerleri ilgili bileşiğin O3 atomunun en yüksek antioksidan özelliğe sahip olduğunu göstermektedir. Ascorbic acidin 2d yapısına (Şekil 2.1) bakıldığında beşli heterosiklik halkanın karbonil grubu ile rezonansa geçebilecek olan hidroksil yapısının da O3 olduğu görülmektedir. Dolayısıyla O3 atomunun ‘- yüklü’ formu veya radikalik hali için rezonans kararlılığının öne çıkışı yapı analizi açısından anlamlıdır.

Isoquercetin bileşiğinin gaz, etanol ve su fazı hesaplamalarından elde edinilen sonuçlar (Tablo 5.4-5.6) incelendiğinde BDE ve PDE değerleri için ilgili bileşiğin O12 atomunun antioksidan özellik açısından en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bileşiğin 2d yapısı incelendiğinde benzen halkasına bağlı olan -O₁₂H grubunun antioksidan özelliğe sahip olmasının benzenin delokalizasyon özelliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu sonucun destekleyen diğer bir veri de sp³ C atomlarına bağlı olan -OH grupları için elde edilen değerlerinin düşük çıktığı görülmektedir.

Kaempferol bileşiğinin antioksidan özelliğinin gaz, etanol ve su fazlarının her birinde en çok hangi -OH grubundan kaynaklandığını öngörebilmek için Tablo 5.7-5.9 incelendiğinde BDE, ETE ve PDE değerlerinin hepsi için O2 atomunun en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Bunun nedenin de Şekil 2.3’te verilen 2d yapısının -O2-H grubunun bağlı olduğu C atomunu sp² hibritleşmesi yapması ve komşu C atomunun karbonil özelliği taşımasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Myricetin bileşiğinin antioksidan özelliği incelendiğinde ise gaz fazı için Tablo 5.10’da verildiği üzere BDE ve PDE değerleri için O8 olarak tanımlanan atomun en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu, bununla beraber etanol ve su fazları için Tablo 5.11-5.12 incelendiğinde ise BDE, ETE ve PDE değerlerinin tamamı için O8

atomunun en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin ise Myricetin bileşiğinin Şekil 2.4'te verilen 2d yapısına bakıldığında -O8-H grubunun -o ve -p yönlendirme yapacağı pozisyonların kapalı olması, komşundaki -O7-H ve -O6-H gruplarının ikisi için de -o ve -p yönlendirme yapacağı pozisyonların açık olmasından kaynaklanan yapısal kararlılığın etkin olabileceği düşünülmektedir.

Myricitrin bileşiği için gaz, etanol ve su fazlarındaki çalışmalardan elde edilen sonuçlar (Tablo 5.13-5.15) incelendiğinde ise BDE, PDE ve PA değerlerinin her biri için O10 atomunun en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

Quercetin bileşiği üzerinde yapılan antioksidan aktivitesi hesaplamalarında gaz fazı için Tablo 5.16 incelendiğinde O6 atomunun BDE ve PDE değerlerine göre en yüksek aktiviteye sahip olduğunu, etanol ve su fazlarında ise quercetin bileşiğinin O2 atomunun BDE, ETE ve PDE değerlerine göre en yüksek aktiviteye sahip olduğu Tablo 5.17 – 5.18'de görülmüştür. Bunun nedeninin ascorbic asit ve isoquercetin bileşiklerindeki gibi quercetin bileşiğinin de Şekil 2.6'da verilen 2d yapısında görüldüğü gibi -O2-H grubunun bağlı olduğu C atomunu sp^2 hibritleşmesi yapması ve komşu C atomunun karbonil özelliği taşımasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Riboflavin bileşiği için hesaplanan veriler Tablo 5.19-5.21'de incelendiğinde gaz, etanol ve su fazlarını her biri için O4 atomunun en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmektedir.

Son olarak sucrose bileşiği için antioksidan aktivitesinin hangi OH grubundan ileri geldiğini tanımlamak için Tablo 5.22-5.24'e baktığımızda gaz, etanol ve su fazlarının tamamında O5 grubunun öne çıktığı görülmektedir. Sucrose bileşiğinin Şekil 2.8'te ki 2d yapısına bakıldığında tüm OH gruplarının bağlı olduğu C atomlarının sp^3 hibritleşmesine sahip olduğu, dolayısıyla aktiviteye hibritleşme üzerinden bir açıklama yapılamadığı, ancak geometrik olarak izinlilik noktasında O5 grubunun öne çıkabileceği düşünülmektedir.

Diğer taraftan antioksidan aktivite tayininde önemli bir kriter de moleküller arasındaki elektron verme isteği E_{HOMO} ile ilgisidir. Yüksek E_{HOMO} elektron verme isteğini gösterirken düşük E_{HOMO} ise proton vermekte zayıf ilgisi olduğunu göstermektedir (Zheng vd., 2017). Diğer önemli bir kriter ise düşük E_{LUMO} parametresidir. $E_{HOMO} - E_{LUMO}$ orbitaller arasındaki enerji farkı ne kadar düşük olursa e^- bir üst orbital seviyesine daha kolay geçmektedir. Bu da iyonize hale geçmeyi ve antioksidan

aktiviteyi temsil etmektedir (Al-Majedy vd., 2016; Cai vd., 2014). Bu bilgiler ışığından Tablo 5.25'te verilen orbitaller arasındaki enerji farklılıkları bakılarak yapılan antioksidan aktivitelerinin sıralanmasında gaz, etanol ve su fazlarında Riboflavin molekülü en fazla antioksidan potansiyeline sahip aday molekül olarak bulunmuştur. Aynı zamanda Hesaplamalarımızdan elde ettiğimiz diğer önemli bir bulgu da moleküler tanımlayıcılar. (χ , μ , η , S, ω) olarak belirtilen fizikokimyasal parametreleride Tablo 5.26' da verilmiştir.

Moleküler kenetlenme çalışmasında ise referans olarak alınan (Liu vd., 2018) çalışmada ACE ile fındık bitkisinden türetilen peptit arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu tez çalışmasında referans çalışmadan yola çıkarak hesaplamalar yapılmış ve sonuçlarına baktığımızda ise mycitrin bileşiğinin -9.7'lik değer ile afinitesinin en iyi olduğu saptanmıştır, ilgili bileşik 4 tane amino asit ile yakın etkileşime girdiği için etkin olarak tespit edilmiştir. Bununla beraber diğer moleküllerin kenetlenme çalışmalarından elde edilen sonuçlarda ise daha fazla sayıda etkileşim olmasına rağmen var olan etkileşimler daha zayıf/uzak etkileşimlerdir. Bu noktada kuantum kimyasal hesaplamalar sonucunda potansiyel antioksidan aktiviteye sahip olduğu düşünülen riboflavin bileşiği için elde edilen kenetlenme sonucunda ise yine dört tane yakın etkileşim ancak bununla beraber bir tane de desteklenmeyen etkileşim olması nedeni ile -8.5'lik bir değer elde edilmiştir. Bu sonuç ta kenetlenme çalışmaları için iyi denilebilecek bir skordur.

BÖLÜM 8. KAYNAKLAR

- Adamo, C., & Jacquemin, D. (2013). The calculations of excited-state properties with Time-Dependent Density Functional Theory. *Chem. Soc. Rev.*, 42(3), 845-856. <https://doi.org/10.1039/C2CS35394F>
- Alasalvar, C., Karamać, M., Amarowicz, R., & Shahidi, F. (2006). Antioxidant and Antiradical Activities in Extracts of Hazelnut Kernel (*Corylus avellana* L.) and Hazelnut Green Leafy Cover. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(13), 4826-4832. <https://doi.org/10.1021/jf0601259>
- Al-Majedy, Y. K., Al-Amiery, A. A., Kadhum, A. A. H., & Mohamad, A. B. (2016). Antioxidant Activities of 4-Methylumbelliferone Derivatives. *PLOS ONE*, 11(5), e0156625. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156625>
- Amarowicz, R., & Pegg, R. B. (2019). Natural antioxidants of plant origin. İçinde *Advances in Food and Nutrition Research* (C. 90, ss. 1-81). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2019.02.011>
- Andzelm, J., & Wimmer, E. (1992). Density functional Gaussian-type-orbital approach to molecular geometries, vibrations, and reaction energies. *The Journal of Chemical Physics*, 96(2), 1280-1303. <https://doi.org/10.1063/1.462165>
- Ardjani, A. T. E., & Mekelleche, S. M. (2016). Analysis of the antioxidant activity of 4-(5-chloro-2-hydroxyphenylamino)-4-oxobut-2-enoic acid derivatives using quantum-chemistry descriptors and molecular docking. *Journal of Molecular Modeling*, 22(12), 302. <https://doi.org/10.1007/s00894-016-3160-4>
- Becke, A. D. (1992). Density-functional thermochemistry. I. The effect of the exchange-only gradient correction. *The Journal of Chemical Physics*, 96(3), 2155-2160. <https://doi.org/10.1063/1.462066>
- Becke, A. D. (1993). A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories. *The Journal of Chemical Physics*, 98(2), 1372-1377. <https://doi.org/10.1063/1.464304>
- Belviso, S., Dal Bello, B., Giacosa, S., Bertolino, M., Ghirardello, D., Giordano, M., Rolle, L., Gerbi, V., & Zeppa, G. (2017). Chemical, mechanical and sensory

monitoring of hot air- and infrared-roasted hazelnuts (*Corylus avellana* L.) during nine months of storage. *Food Chemistry*, 217, 398-408.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.08.103>

Berlett, B. S., & Stadtman, E. R. (1997). Protein Oxidation in Aging, Disease, and Oxidative Stress. *Journal of Biological Chemistry*, 272(33), 20313-20316.

<https://doi.org/10.1074/jbc.272.33.20313>

Bhatti, F., Mankhey, R. W., Asico, L., Quinn, M. T., Welch, W. J., & Maric, C. (2005). Mechanisms of antioxidant and pro-oxidant effects of α -lipoic acid in the diabetic and nondiabetic kidney. *Kidney International*, 67(4), 1371-1380.

<https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00214.x>

Bottone, A., Cerulli, A., D'Urso, G., Masullo, M., Montoro, P., Napolitano, A., & Piacente, S. (2019). Plant Specialized Metabolites in Hazelnut (*Corylus avellana*) Kernel and Byproducts: An Update on Chemistry, Biological Activity, and Analytical Aspects. *Planta Medica*, 85(11/12), 840-855.

<https://doi.org/10.1055/a-0947-5725>

Jan K. Labanowski, Jan W. Andzelm (eds.). (1991) *Density Functional Methods in Chemistry* Springer-Verlag New York

Cai, W., Chen, Y., Xie, L., Zhang, H., & Hou, C. (2014). Characterization and density functional theory study of the antioxidant activity of quercetin and its sugar-containing analogues. *European Food Research and Technology*, 238(1), 121-128. <https://doi.org/10.1007/s00217-013-2091-x>

Ciemniewska-Żytkiewicz, H., Pasini, F., Verardo, V., Bryś, J., Koczoń, P., & Caboni, M. F. (2015). Changes of the lipid fraction during fruit development in hazelnuts (*Corylus avellana* L.) grown in Poland: Changes of hazelnuts grown in Poland during fruit ripening. *European Journal of Lipid Science and Technology*,

117(5), 710-717. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201400345>

Contini, M., Frangipane, M. T., & Massantini, R. (2011). Antioxidants in Hazelnuts (Corylus avellana L.). İçinde Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention (ss. 611-625). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375688-6.10072-6>

Dewar, M., Eve, G., Eamon, H., Stewart, J.P. A new General Purpose Quantum Mechanical Molecular Mode. J. Am.Chem.Soc. 107 (1985)

Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases.

<https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/search/list>

Drugbank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00126>

Drugbank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB12665>

Drugbank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00140>

Drugbank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB02772>

Enisoglu-Atalay, V., Atasever-Arslan, B., Yaman, B., Cebecioglu, R., Kul, A., Ozilhan, S., Ozen, F., & Catal, T. (2018). Chemical and molecular characterization of metabolites from Flavobacterium sp. PLOS ONE, 13(10), e0205817.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205817>

Enisoglu Atalay, V. (2018). Investigation of Antioxidant Molecules in Green Tea by Quantum Chemical Approaches. Journal of the Institute of Science and Technology, 55-65. <https://doi.org/10.21597/jist.420354>

Enisoglu Atalay, V., & Ayık, Y. (2019). Antioxidative activity analyses of some pyridazine derivatives using computational methods. Chemical Papers, 73(12), 3105-3113. <https://doi.org/10.1007/s11696-019-00850-6>

Enisoglu Atalay, V., & Ocak, H. (2019). Bazı Fenolik Bileşiklerin Yoğunluk Fonksiyonu Yöntemi ile Antioksidan Aktivitelerinin Tayin Edilmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 139-146.

<https://doi.org/10.19113/sdufenbed.439631>

Balik, H., Beyhan, B., Erdogan V., (2016). Hazelnut Cultivars.

BIOVIA. <https://www.3dsbiovia.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/visualization-download.php>

Frisch, M. J., Trucks, G. W., H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R.

Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M.

Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg,

M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y.

Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro,

M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R.

Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J.

Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken,

C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R.

Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G.

A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B.

Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox. (2010). Gaussian 09, Revision B.01,

Gaussian, Inc., Wallingford CT.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). (2018)

<http://www.fao.org/faostat/en/#data/QC>

Grosdidier, A., Zoete, V., & Michielin, O. (2011). SwissDock, a protein-small molecule

docking web service based on EADock DSS. *Nucleic Acids Research*,

39(suppl), W270-W277. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr366>

Hehre, W. J. (2003). A guide to molecular mechanics and quantum chemical calculations.

Wavefunction, Inc.

International Nut and Dried Food Council. (2017).

<https://www.nutfruit.org/industry/statistics/>

- Kahraman, A., Serteser, M., Koken, T., (2002). Flavonoidler. Afyon Kocatepe Üniversitesi Kocatepe Tıp Dergisi
- Kalkan, F., Kranthi Vanga, S., Garipey, Y., & Raghavan, V. (2015). Effect of MW-assisted roasting on nutritional and chemical properties of hazelnuts. *Food & Nutrition Research*, 59(1), 28916. <https://doi.org/10.3402/fnr.v59.28916>
- 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), 785-789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>
- Leopoldini, M., Russo, N., & Toscano, M. (2011). The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants. *Food Chemistry*, 125(2), 288-306. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.08.012>
- Lewars, E. (2011). *Computational chemistry: Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics* (2nd ed). Springer.
- Liu, C., Fang, L., Min, W., Liu, J., & Li, H. (2018). Exploration of the molecular interactions between angiotensin-I-converting enzyme (ACE) and the inhibitory peptides derived from hazelnut (*Corylus heterophylla* Fisch.). *Food Chemistry*, 245, 471-480. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.10.095>
- Lu, L., Qiang, M., Li, F., Zhang, H., & Zhang, S. (2014). Theoretical investigation on the antioxidative activity of anthocyanidins: A DFT/B3LYP study. *Dyes and Pigments*, 103, 175-182. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2013.12.015>
- Luo, J., Xue, Z. Q., Liu, W. M., Wu, J. L., & Yang, Z. Q. (2006). Koopmans' Theorem for Large Molecular Systems within Density Functional Theory. *The Journal of Physical Chemistry A*, 110(43), 12005-12009

<https://doi.org/10.1021/jp063669m>

Maruca, A., Catalano, R., Bagetta, D., Mesiti, F., Ambrosio, F. A., Romeo, I., Moraca, F., Rocca, R., Ortuso, F., Artese, A., Costa, G., Alcaro, S., & Lupia, A. (2019). The Mediterranean Diet as source of bioactive compounds with multi-targeting anti-cancer profile. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 181, 111579.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111579>

Masullo, M., Cerulli, A., Mari, A., de Souza Santos, C. C., Pizza, C., & Piacente, S. (2017). LC-MS profiling highlights hazelnut (Nocciola di Giffoni PGI) shells as a byproduct rich in antioxidant phenolics. *Food Research International*, 101, 180-187. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.08.063>

Masullo, M., Cerulli, A., Olas, B., Pizza, C., & Piacente, S. (2015). Giffonins A–I, Antioxidant Cyclized Diarylheptanoids from the Leaves of the Hazelnut Tree (*Corylus avellana*), Source of the Italian PGI Product “Nocciola di Giffoni”. *Journal of Natural Products*, 78(1), 17-25. <https://doi.org/10.1021/np5004966>

Masullo, M., Mari, A., Cerulli, A., Bottone, A., Kontek, B., Olas, B., Pizza, C., & Piacente, S. (2016). Quali-quantitative analysis of the phenolic fraction of the flowers of *Corylus avellana*, source of the Italian PGI product “Nocciola di Giffoni”: Isolation of antioxidant diarylheptanoids. *Phytochemistry*, 130, 273-281. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2016.06.007>

Mendes, R. A., Almeida, S. K. C., Soares, I. N., Barboza, C. A., Freitas, R. G., Brown, A., & de Souza, G. L. C. (2018). A computational investigation on the antioxidant potential of myricetin 3,4'-di-O- α -L-rhamnopyranoside. *Journal of Molecular Modeling*, 24(6), 133. <https://doi.org/10.1007/s00894-018-3663-2>

Mendes, R. A., Almeida, S. K. C., Soares, I. N., Barboza, C. A., Freitas, R. G., Brown, A., & de Souza, G. L. C. (2019). Evaluation of the antioxidant potential of myricetin

3-O- α -L-rhamnopyranoside and myricetin 4'-O- α -L-rhamnopyranoside through a computational study. *Journal of Molecular Modeling*, 25(4), 89.

<https://doi.org/10.1007/s00894-019-3959-x>

Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785-2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>

Nenadis, N., & Sigalas, M. P. (2011). A DFT study on the radical scavenging potential of selected natural 3',4'-dihydroxy aurones. *Food Research International*, 44(1), 114-120. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.10.054>

Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3). <https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2015.03.0545>

Pandithavidana, D. R., & Jayawardana, S. B. (2019). Comparative Study of Antioxidant Potential of Selected Dietary Vitamins; Computational Insights. *Molecules*, 24(9), 1646. <https://doi.org/10.3390/molecules24091646>

Petersson, G. A., Bennett, A., Tensfeldt, T. G., Al-Laham, M. A., Shirley, W. A., & Mantzaris, J. (1988). A complete basis set model chemistry. I. The total energies of closed-shell atoms and hydrides of the first-row elements. *The Journal of Chemical Physics*, 89(4), 2193-2218. <https://doi.org/10.1063/1.455064>

Protein Data Bank. <https://www.rcsb.org/structure/1o8a>

Ramachandran, K. I., Deepa, G., & Namboori, K. (2008). *Computational chemistry and molecular modeling: Principles and applications*. Springer.

Rimarčík, J., Lukeš, V., Klein, E., & Ilčin, M. (2010). Study of the solvent effect on the enthalpies of homolytic and heterolytic N–H bond cleavage in p-

phenylenediamine and tetracyano-p-phenylenediamine. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 952(1-3), 25-30.

<https://doi.org/10.1016/j.theochem.2010.04.002>

Sanner, M. F. (1999). *PYTHON: A Programming Language For Software Integration and Development*. 7.

Schrödinger. <https://www.schrodinger.com/maestro>

Stewart, J. J. P. (1989a). Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. *Journal of Computational Chemistry*, 10(2), 209-220.

<https://doi.org/10.1002/jcc.540100208>

Stewart, J. J. P. (1989b). Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applications. *Journal of Computational Chemistry*, 10(2), 221-264.

<https://doi.org/10.1002/jcc.540100209>

Stewart, J. J. P. (2008). Application of the PM6 method to modeling the solid state.

Journal of Molecular Modeling, 14(6), 499-535. <https://doi.org/10.1007/s00894-008-0299-7>

Stewart, J. J. P. (2009). Application of the PM6 method to modeling proteins. *Journal of Molecular Modeling*, 15(7), 765-805. <https://doi.org/10.1007/s00894-008-0420-y>

Şahin, D. Y., Elbasan, Z., Gür, M., Türkoğlu, C., Özaltun, B., Sümbül, Z., & Çaylı, M.

(2012). Relationship between Oxidative Stress Markers and Cardiac Syndrome X. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 3(2).

<https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2012.02.0139>

The National Center for Biotechnology Information.

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/kaempferol>

The National Center for Biotechnology Information.

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281672>

The National Center for Biotechnology Information.

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281673>

The National Center for Biotechnology Information.

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280343>

Trott, O., & Olson, A. J. (2009a). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading.

Journal of Computational Chemistry, NA-NA. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>

Trott, O., & Olson, A. J. (2009b). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading.

Journal of Computational Chemistry, NA-NA. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>

Urbaniak, A., & Molski, M. (2012). Quantum-chemical Calculations of the Antioxidant Properties of trans-p-coumaric Acid and trans-sinapinic Acid. 12.

Vásquez-Espinal, A., Yañez, O., Osorio, E., Areche, C., García-Beltrán, O., Ruiz, L. M., Cassels, B. K., & Tiznado, W. (2019). Theoretical Study of the Antioxidant Activity of Quercetin Oxidation Products. *Frontiers in Chemistry*, 7, 818.

<https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00818>

Wang, G., Liu, Y., Zhang, L., An, L., Chen, R., Liu, Y., Luo, Q., Li, Y., Wang, H., & Xue, Y. (2020). Computational study on the antioxidant property of coumarin-fused coumarins. *Food Chemistry*, 304, 125446.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125446>

Wavefunction Inc2014. Spartan 14, Irvine, CA, USA. Available from: <http://www.wavefun.com> (e.t. 30.03.2019)

Xue, Y., Zheng, Y., An, L., Dou, Y., & Liu, Y. (2014). Density functional theory study of the structure–antioxidant activity of polyphenolic deoxybenzoins. *Food Chemistry*, 151, 198-206. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.11.064>

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.11.064>

Xue, Y., Zheng, Y., An, L., Zhang, L., Qian, Y., Yu, D., Gong, X., & Liu, Y. (2012). A

theoretical study of the structure–radical scavenging activity of hydroxychalcones. *Computational and Theoretical Chemistry*, 982, 74-83.
<https://doi.org/10.1016/j.comptc.2011.12.020>

Zhang, H. (1999). Theoretical elucidation of structure-activity relationship of flavonoid antioxidants. *Science in China Series B: Chemistry*, 42(1), 106-112.
<https://doi.org/10.1007/BF02883044>

Zheng, Y.-Z., Deng, G., Liang, Q., Chen, D.-F., Guo, R., & Lai, R.-C. (2017). Antioxidant Activity of Quercetin and Its Glucosides from Propolis: A Theoretical Study. *Scientific Reports*, 7(1), 7543.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-08024-8>