

**SINIR SINYAL İLETİMİNİ SAĞLAYAN
BAZI MOLEKÜLLERİN YAPISAL
ÖZELLİKLERİNİN ve ETKİNLİKLERİNİN
MOLEKÜLER ORBİTAL YÖNTEMLERİYLE
İNCELENMESİ**

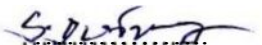
**Goncagül SERDAROĞLU
DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
2008**

**SİNİR SİNYAL İLETİMİNİ SAĞLAYAN
BAZI MOLEKÜLLERİN YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN ve
ETKİNLİKLERİNİN MOLEKÜLER ORBİTAL YÖNTEMLERİYLE
İNCELENMESİ**

**Goncagül SERDAROĞLU
DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

Danışman
Süleyman DURMAZ

Bölümü, Ünvanı
Kimya, Prof. Dr.

İmzası


FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Bu çalışma, jürimiz tarafından, Kimya Anabilim Dalı'nda Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Süleyman DURMAZ 
Üye : Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR 
Üye : Prof. Dr. Dursun SARAYDIN 
Üye : Prof. Dr. Sezai ELAGÖZ 
Üye : Doç. Dr. Ulvi ULUSOY 

ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

08/07/2008


FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ
Prof. Dr. Hasan Hüseyin BAŞIBÜYÜK



Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 05.01.1984 tarihli toplantısında kabul edilen ve daha sonra 30.12.1993 tarihinde C.Ü. Fen bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'nce hazırlanan ve yayımlanan "Yüksek Lisans ve Doktora Tez yazım Kılavuzu" adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
1. 1. Genel Bilgiler	2
1. 1. 1. Nörokimyasal İletim.....	2
1. 1. 2. Nöron ve Nöronun Yapısı.....	3
1. 1. 3. Sinaps Kavramı.....	4
1. 1. 4. Nörokimyasal İletide Reseptör Kavramı.....	6
1. 1. 5. Uyarılabilir Zar, Sodyum-Potasyum Pompası ve Aksiyon Potansiyeli.....	7
1. 1. 6. Nörokimyasal İletide Görev Yapan Aracı Maddeler.....	10
1. 1. 7. Önemli Bazı Küçük Molekül Transmitterlerin Özellikleri.....	12
1. 2. Bu konuda Yapılmış Çalışmalar	14
1. 3. Bu Çalışmanın Amacı ve Kapsamı.....	18
2. YÖNTEM ve TEKNİKLER.....	20
2. 1. Hesaplamalı Kimya Yöntemleri.....	20
2. 1. 1. Moleküler Mekanik Yöntemler.....	21
2. 1. 2. Yarı- Deneysel Yöntemler.....	21
2. 1. 3. Ab Initio Yöntemler.....	22
2. 1. 3. 1. Hartree-Fock (HF) Yöntemi.....	26
2. 1. 3. 2. Hartree- Fock Sonrası Yöntemler.....	34
2. 1. 3. 2. 1. Moller- Plesset Perturbasyon Yöntemi (MP).....	34
2. 1. 3. 2. 2. Elektron Dizilişi Etkileşimi (Configuration Interaction, CI)	
Yöntemi	36
2. 1. 4. Yoğunluk Fonksiyonel Teori (DFT)	38
2. 2. Temel Setler.....	41
2. 3. Geçiş Hali Teorisi (Transition State Theory, TST).....	46
2. 4. Atomik Yük Yöntemleri.....	49
2. 4. 1. Mülliken Yükleri.....	49

2. 4. 2. NPA Yöntemi.....	49
2. 4. 3. ESP Yöntemi.....	50
2. 4. 4. CHELPG Yöntemi.....	50
2. 5. Hesaplama Yöntemi.....	50
3. BULGULAR.....	53
3. 1. Asetilkolin ve Karbakol Moleküllerine Ait Elde Edilen Bulgular.....	53
3. 2. Amin Yapılı Nörotransmitter Moleküllerine Ait Elde Edilen Bulgular.....	58
3. 2. 1. Norepinefrin Molekülüne Ait Elde Edilen Bulgular.....	61
3. 2. 2. Epinefrin Molekülüne Ait Elde Edilen Bulgular.....	63
3. 2. 3. Dopamin Molekülüne Ait Elde Edilen Bulgular.....	65
3. 2. 4. Histamin Molekülüne Ait Elde Edilen Bulgular.....	67
3. 2. 5. Serotonin Molekülüne Ait Elde Edilen Bulgular.....	69
3. 2. 6. Amfetamin, Betahistin ve Paraklorofenilalanin Moleküllerine Ait Elde Edilen Bulgular.....	71
3.2.7. Norepinefrin, Dopamin, Histamin, Amfetamin ve Betahistin Moleküllerinin Hidrojenlenme Tepkimelerine Ait Bulgular.....	77
3. 3. Amino Asit Yapılı Nörotransmitter Moleküllerine Ait Elde Edilen Bulgular.....	88
3. 3. 1. Glisin Molekülüne Ait Elde Edilen Bulgular.....	90
3. 3. 2. GABA Molekülüne Ait Elde Edilen Bulgular.....	92
3. 3. 3. Glutamat Molekülüne Ait Elde Edilen Bulgular.....	94
3. 3.4. Alanin, Muskimol ve Aspartik Asit Moleküllerine Ait Elde Edilen Bulgular.....	96
3. 3.5. GABA ve Alanin Moleküllerinin Hidrojenlenme Tepkimelerine Ait Bulgular.....	102
4. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	108
4.1. Asetilkolin ve Karbakol Moleküllerinin Etkinlikleri.....	108
4. 2. Amin Yapılı Moleküllerin Etkinlikleri.....	111
4. 3. Asit Yapılı Moleküllerin Etkinlikleri.....	118
5. KAYNAKLAR.....	124
6. ÖZGEÇMİŞ.....	133

ÖZET**Doktora Tezi****SİNİR SİNYAL İLETİMİNİ SAĞLAYAN BAZI MOLEKÜLLERİN YAPISAL
ÖZELLİKLERİNİN ve ETKİNLİKLERİNİN MOLEKÜLER ORBİTAL
YÖNTEMLERİYLE İNCELENMESİ**

Goncagül SERDAROĞLU
Cumhuriyet Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Süleyman DURMAZ

Nörotransmitterler, sinir hücreleri ile diğer hücreler arasındaki sinyalleri iletmek ve düzenlemek için kullanılan kimyasal maddelerdir. Asetilkolin, karbakol, norepinefrin, epinefrin, dopamine, histamine, serotonin, amfetamin, betahistin, paraklorofenilalanin, glisin, GABA, glutamat, alanin, muskimol ve aspartik asit molekülleri, DFT yönteminin B3LYP/ 6- 311++G** teori seviyesinde ve temel setinde optimize edilmiştir. Aynı yöntem ve temel set ile bu moleküllerin atomik yükleri ve elektrostatik özellikler hesaplanmıştır. Ayrıca, norepinefrin, dopamin, histamin, betahistin, GABA ve alanin moleküllerinin gaz fazında hidrojenlenme tepkimeleri de incelenmiştir.

Her bir nörotransmitter, beynin özel bölümlerindeki sinir hücrelerini doğrudan ya da dolaylı olarak etkilemektedir. Beyinde bulunan nörotransmitterlerin yerleşim ve etki mekanizmaları depresyon ve kimyasal bağımlılığı da içeren birçok zihinsel hastalığın sebebi ile ilgili oldukça iyi bilgiler sağlamaktadır. Bu moleküllerin atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri, bu sistemlerdeki her bir atomun davranışı hakkında anlamlı bilgiler verir. Bu çalışmanın sonuçları ise yeni agonist ya da antagonist etkili ligandların sentezlenmesi için faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nörotransmitterler, hidrojenlenme tepkimeleri, atomik yükler, Yoğunluk Fonksiyonel Teori, Geçiş Hali.

SUMMARY**PhD. Thesis****THE INVESTIGATION of STRUCTURAL PROPERTIES AND ACTIVITIES of
THE SOME MOLECULES PROVIDING NERVOUS SIGNALS TRANSMISSION
by MOLECULAR ORBTAL METHODS****Goncagül SERDAROĞLU****Cumhuriyet University****Graduate School of Natural and Applied Sciences****Department of Chemistry****Supervisor: Prof. Dr. Süleyman DURMAZ**

Neurotransmitters are chemicals that are used to relay, amplify and modulate signals between a neuron and another cell. The structure of neurotransmitters acetylcholine, carbachol, norepinephrine, epinephrine, dopamine, histamine, serotonin, amphetamine, betahistine, parachlorophenylalanine, glycine, Gaba and glutamate molecules were optimized using DFT method at the B3LYP/ 6-311++G(d,p) level of theory and basis sets. In this study, the atomic charges and electrostatic properties of these molecules were also calculated with the same methods and basis sets. In addition to these calculations, hydrogen abstraction reactions of norepinephrine, dopamine, histamine, betahistine, alanine and GABA molecules were calculated by using B3LYP/ 6-311++G(d,p) level of theory and basis sets in the gas phase.

Each neurotransmitter can directly or indirectly influence neurons in a specific portion of the brain. The mechanism of action and localization of neurotransmitters in the brain has provided valuable information concerning the cause of many mental disorders, including clinical depression and chemical dependency. The atomic charges and electrostatic properties of these molecules exhibit a meaningful picture of the behavior of every atom in these systems. The results of this study will be useful in designing novel agonist or antagonist ligands.

Keywords: Neurotransmitters, hydrogen abstraction reactions, atomic charges, density functional theory, transition state.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince gerek kaynak, gerekse ilgisinden, bilgisinden ve deneyiminden yararlandığım danışman hocam sayın Prof. Dr. Süleyman DURMAZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın başlangıcından itibaren, yapıcı eleştirileri, önerileri ve yakın ilgilerinden dolayı hocalarım Prof. Dr. Sezai ELAGÖZ ve Prof. Dr. Dursun SARAYDIN'a çok teşekkür ediyorum.

Tez çalışmamın tüm aşamalarında karşılaşmış olduğum sorunlar karşısında gösterdiği yakın ilgisinden ve yardımlarından dolayı Prof. Dr. Hülya YEKELER ile kaynaklarımı ve bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen sayın Doç. Dr. Nesim KUĞU'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman yanımda olan, moral desteklerini üzerimden esirgemeyen arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Nihat KARAKUŞ, Yrd. Doç. Dr. Nilgün TATAR ve Gökçe KILIÇ'a sonsuz teşekkürler.

Başta annem ve babam olmak üzere, kardeşlerime çalışmalarım sırasında bana katlanabildikleri için teşekkür ederim.

Tez çalışmasında kullandığım bilgisayarın ve programların alınmasında yardımcı olan C. Ü. B. A. P'a teşekkür ederim.

Goncagül SERDAROĞLU

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1. Nörokimyasal iletinin ana basamakları.....	2
Şekil 1. 2. Nöronun yapısı.....	3
Şekil 1. 3. Sinaps morfolojisi.....	6
Şekil 1. 4. Nörokimyasal iletim, hücre zarı ve iyon kanalları.....	8
Şekil 1. 5. Sinir hücresinde aksiyon potansiyeli.....	9
Şekil 3. 1. a. Asetilkolin molekülünün, b. Karbakol molekülünün optimize geometrik yapıları	53
Şekil 3. 2. Asetilkolin molekülüne ait atomik yükler.....	55
Şekil 3. 3. Karbakol molekülüne ait atomik yükler.....	57
Şekil 3. 4. a. Norepinefrin, b. Epinefrin, c. Dopamin, d. Histamin, e. Serotonin, f. Amfetamin, g. Betahistin ve h. Paraklorofenilalanin moleküllerine ait optimize geometrik yapılar	59
Şekil 3. 5. Norepinefrin molekülüne ait atomik yükler.....	62
Şekil 3. 6. Epinefrin molekülüne ait atomik yükler.....	64
Şekil 3. 7. Dopamin molekülüne ait atomik yükler.....	66
Şekil 3. 8. Histamin molekülüne ait atomik yükler.....	68
Şekil 3. 9. Serotonin molekülüne ait atomik yükler.....	70
Şekil 3. 10. Amfetamin molekülüne ait atomik yükler.....	72
Şekil 3. 11. Betahistin molekülüne ait atomik yükler.....	74
Şekil 3. 12. Paraklorofenilalanin molekülüne ait atomik yükler.....	76
Şekil 3. 13. Norepinefrin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait tepken kompleksine (TK) geçiş haline (GH) ve ürün kompleksine (ÜK) ait optimize yapılar.....	79
Şekil 3. 14. Norepinefrin ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait Gibbs enerjisi değişimi.....	79
Şekil 3. 15. Dopamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait tepken kompleksine (TK) geçiş haline (GH) ve ürün kompleksine (ÜK) ait optimize yapılar.....	81
Şekil 3. 16. Dopamin ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait Gibbs enerjisi değişimi.....	81

Şekil 3. 17. Histamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait tepken kompleksine (TK) geçiş haline (GH) ve ürün kompleksine (ÜK) ait optimize yapılar.....	83
Şekil 3. 18. Histamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait Gibbs enerjisi değişimi.....	83
Şekil 3. 19. Amfetamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait tepken kompleksine (TK) geçiş haline (GH) ve ürün kompleksine (ÜK) ait optimize yapılar.....	85
Şekil 3. 20. Amfetamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait Gibbs enerjisi değişimi.....	85
Şekil 3. 21. Betahistin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait tepken kompleksine (TK) geçiş haline (GH) ve ürün kompleksine (ÜK) ait optimize yapılar.....	87
Şekil 3. 22. Betahistin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait Gibbs enerjisi değişimi.....	87
Şekil 3. 23. a. Glisin, b. Alanin, c. GABA, d. Muskimol, e. Glutamat, f. Aspartik asit moleküllerine ait optimize geometrik yapılar.....	88
Şekil 3. 24. Glisin molekülüne ait atomik yükler.....	91
Şekil 3. 25. GABA molekülüne ait atomik yükler.....	93
Şekil 3. 26. Glutamat molekülüne ait atomik yükler.....	95
Şekil 3. 27. Alanin molekülüne ait atomik yükler.....	97
Şekil 3. 28. Muskimol molekülüne ait atomik yükler.....	99
Şekil 3. 29. Aspartik asit molekülüne ait atomik yükler.....	101
Şekil 3. 30. GABA molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait tepken kompleksine (TK) geçiş haline (GH) ve ürün kompleksine (ÜK) ait optimize yapılar.....	104
Şekil 3. 31. GABA molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait Gibbs enerjisi değişimi.....	104
Şekil 3. 32. Alanin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait tepken kompleksine (TK) geçiş haline (GH) ve ürün kompleksine (ÜK) ait optimize yapılar.....	106
Şekil 3. 33. Alanin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait Gibbs enerjisi değişimi.....	106

Şekil 4. 1. Asetilkolin ve Karbakol moleküllerine ait HOMO- LUMO enerji değişimleri.....	110
Şekil 4. 2. Norepinefrin, epinefrin, dopamin ve amfetamin moleküllerine ait HOMO- LUMO enerji değişimleri.....	114
Şekil 4. 3. Histamin, betahistin, serotonin ve fenklonin moleküllerine ait HOMO- LUMO enerji değişimleri.....	117
Şekil 4. 4. Glisin, β -Alanin, GABA ve muskimol moleküllerine ait HOMO- LUMO enerji değişimleri.....	121
Şekil 4. 5. Glutamat ve aspartik asit moleküllerine ait HOMO- LUMO enerji değişimleri.....	122

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. 1. Nörotransmitterler ile nöropeptidler arasındaki farklar.....	11
Çizelge 1. 2. Küçük molekülü, hızlı etkili transmitterler.....	12
Çizelge 3. 1. Asetilkolin ve karbakol moleküllerine ait E_T , ZPE, H-H ₀ , S, μ , HOMO ve LUMO değerleri.....	53
Çizelge 3. 2. Asetilkolin molekülüne ait yapısal parametreler.....	54
Çizelge 3. 3. Asetilkolin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri.....	55
Çizelge 3. 4. Karbakol molekülüne ait yapısal parametreler.....	56
Çizelge 3. 5. Karbakol molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri.....	57
Çizelge 3. 6. Norepinefrin, Epinefrin, Dopamin, Serotonin, Histamin, Amfetamin, Betahistin moleküllerine ait E_T , ZPE, E_{TC} , S, μ , HOMO ve LUMO değerleri.....	58
Çizelge 3. 7. Norepinefrin molekülüne ait yapısal parametreler.....	61
Çizelge 3. 8. Norepinefrin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri.....	62
Çizelge 3. 9. Epinefrin molekülüne ait yapısal parametreler.....	63
Çizelge 3. 10. Epinefrin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri.....	64
Çizelge 3. 11. Dopamin molekülüne ait yapısal parametreler.....	65
Çizelge 3.12. Dopamin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri.....	66
Çizelge 3. 13. Histamin molekülüne ait yapısal parametreler.....	67
Çizelge 3. 14. Histamin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri.....	68
Çizelge 3. 15. Serotonin molekülüne ait yapısal parametreler.....	69
Çizelge 3. 16. Serotonin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri.....	70
Çizelge 3. 17. Amfetamin molekülüne ait yapısal parametreler.....	71
Çizelge 3. 18. Amfetamin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri.....	72
Çizelge 3. 19. Betahistin molekülüne ait yapısal parametreler.....	73
Çizelge 3. 20. Betahistin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri.....	74
Çizelge 3. 21. Paraklorofenilalanin molekülüne ait yapısal parametreler.....	75
Çizelge 3. 22. Paraklorofenilalanin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri.....	76
Çizelge 3. 23. Norepinefrin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait yapısal parametreler.....	78
Çizelge 3. 24. Norepinefrin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait toplam enerji (E_T), ZPE, H-H ₀ , S, μ , HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	78

Çizelge 3. 25. Norepinefrin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait bağıl enerji (ΔE), entalpi (ΔH) ve Gibbs enerjisi (ΔG) değişimleri.....	78
Çizelge 3. 26. Dopamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait yapısal parametreler.....	80
Çizelge 3. 27. Dopamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait toplam enerji , ZPE, H-H ₀ , S, μ , HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	80
Çizelge 3. 28. Dopamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait bağıl enerji (ΔE), entalpi (ΔH) ve Gibbs enerjisi (ΔG) değişimleri.....	80
Çizelge 3. 29. Histamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait yapısal parametreler.....	82
Çizelge 3. 30. Histamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait toplam enerji , ZPE, H-H ₀ , S, μ , HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	82
Çizelge 3. 31. Histamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait bağıl enerji (ΔE), entalpi (ΔH) ve Gibbs enerjisi (ΔG) değişimleri.....	82
Çizelge 3. 32. Amfetamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait yapısal parametreler.....	84
Çizelge 3. 33. Amfetamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait toplam enerji , ZPE, H-H ₀ , S, μ , HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	84
Çizelge 3. 34. Amfetamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait bağıl enerji (ΔE), entalpi (ΔH) ve Gibbs enerjisi (ΔG) değişimleri.....	84
Çizelge 3. 35. Betahistin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait yapısal parametreler.....	86
Çizelge 3. 36. Betahistin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait toplam enerji , ZPE, H-H ₀ , S, μ , HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	86
Çizelge 3. 37. Betahistin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait bağıl enerji (ΔE), entalpi (ΔH) ve Gibbs enerjisi (ΔG) değişimleri.....	86
Çizelge 3. 38. a. Glisin, b. GABA, c. Glutamat, d. Alanin moleküllerine ait E _T , ZPE, E _{TC} , S, HOMO ve LUMO değerleri.....	89
Çizelge 3. 39. Glisin molekülüne ait yapısal parametreler.....	90
Çizelge 3. 40. Glisin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri.....	91
Çizelge 3. 41. GABA molekülüne ait yapısal parametreler.....	92
Çizelge 3. 42. GABA molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri.....	93
Çizelge 3. 43. Glutamat molekülüne ait yapısal parametreler.....	94
Çizelge 3. 44. Glutamat molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri.....	95

Çizelge 3. 45. Alanin molekülüne ait yapısal parametreler.....	96
Çizelge 3. 46. Alanin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri.....	97
Çizelge 3. 47. Muskimol molekülüne ait yapısal parametreler.....	98
Çizelge 3. 48. Muscimol molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri.....	99
Çizelge 3. 49. Aspartik asit molekülüne ait yapısal parametreler.....	100
Çizelge 3. 50. Aspartik asit molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri....	101
Çizelge 3. 51. GABA molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait yapısal parametreler.....	103
Çizelge 3. 52. GABA molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait toplam enerji , ZPE, H-H ₀ , S, μ , HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	103
Çizelge 3. 53. GABA molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait bağıl enerji (ΔE), entalpi (ΔH) ve Gibbs enerjisi (ΔG) değişimleri/ JK ⁻¹ mol ⁻¹	103
Çizelge 3. 54. Alanin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait yapısal parametreler.....	105
Çizelge 3. 55. Alanin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait toplam enerji , ZPE, H-H ₀ , S, μ , HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	105
Çizelge 3. 56. Alanin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait bağıl enerji (ΔE), entalpi (ΔH) ve Gibbs enerjisi (ΔG) değişimleri.....	105
Çizelge 3. 57. Norepinefrin, Dopamin, Histamin, amfetamin, betahistin GABA ve alanin moleküllerinin H atomu ile hidrojenlenme tepkimelerine ait tepkime enerjileri (ΔE), tepkime entalpi değişimleri (ΔH), tepkime enerji engeli değişimleri ($\Delta E^{\#}$) aktivasyon enerjileri (E_a), tepkime serbest enerji değişimleri (ΔG) ve tepkime hız sabitleri (k).....	107

1. GİRİŞ

Nöronlar arasında veya bir nöron ile bir başka hücre arasında iletişimi sağlayan kimyasallara “nörotransmitter” denir. Sinir sistemi boyunca, bilgi bu kimyasal taşıyıcılar yardımıyla iletilir. Nörotransmitterler, algı süresini belirleyici etkisi olan organik kimyasallardır. Bir canlının algı hızı beynin boyutlarına bağlı değildir. Bilgi, sinir üzerinde yaklaşık ışık hızı ile hareket eder, bilginin gecikmeye uğradığı tek yer ise nörotransmitterlerdir. Başka bir deyişle bir canlının sinir sisteminde ne kadar çok sayıda nörotransmitter varsa, algısı da o kadar yavaş olur. Zaten teknik açıdan nörotransmitter varlığı tek parça sinir yokluğu demektir. Örneğin insanlarda ayak parmak ucundan beyne tek parçada giden ve hiç nörotransmitteri olmayan hatlar mevcuttur bu da algımızın hızlı çalışmasının sebebidir.

Düşünmek, dinlemek, konuşmak, okumak, yazmak, bir cümleyi ezberlemek, yürümek, fiziksel bir hareket yapmak vb. tüm düşünsel ve motor eylemler; nörotransmitterler aracılığı ile gerçekleşir. Nörotransmitter maddelerin vücutta yapısal olarak bozulması, miktarca artması ya da azalması ise tüm bu eylemlerin aksamasına ve devamında bazı rahatsızlıklara sebep olur.

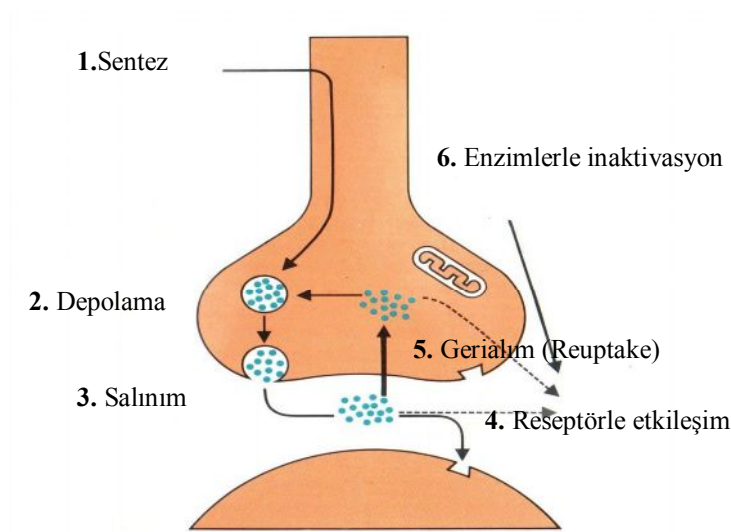
Günümüzde teknolojinin de hızla gelişmesi ile, stres ve yoğunluğa bağlı olarak bazı nörotransmitter maddelerin miktarları değişebilmekte ve ciddi psikolojik rahatsızlıkları beraberinde getirebilmektedir. Örneğin; anksiyete ve depresyon ayrı birer hastalık olarak ortaya çıkabileceği gibi birlikte de görülebilir (Uzbay, T., 2004). Şizofreni, kişinin duygu, düşünce ve davranışlarında önemli değişikliklere neden olan, belirtileri ve seyri kişiden kişiye değişiklik gösteren, hastaların bir kısmında iyileşmeyle, bir kısmında ise toplumsal ilişkiler ve entellektüel faaliyetlerde önemli kayıplara yol açan bir ruhsal rahatsızlık türüdür. Biyokimyasal laboratuvar bulguları, şizofrenik hastaların beyin biyokimyasında, belirli alanlarda değişme ya da bozulmalar olduğunu göstermektedir. Bunlardan en önemlisi, “dopamin varsayımı”dır. Dopamin, bir sinirsel ileti maddesi olup bu varsayımına göre, şizofrenide, dopamin etkinliğinin artması söz konusudur (Webster. R.A., 2003). Benzer şekilde, Parkinson, Alzheimer, Epilepsi, depresyon, vb gibi bir çok hastalığın ortaya çıkmasında da sinir sinyali iletimini sağlayan nörotransmitter maddelerin dejenerasyonu ve/veya miktarca artması/azalması söz konusudur.

Son yıllarda çeşitli ruhsal hastalıkların tedavisinde nörotransmitter dengesini sağlamaya yönelik ilaçlar başarıyla kullanılabilenekte ve her geçen yıl bu ilaçlara yenileri eklenmektedir. Vücutta belli bir rahatsızlığı gidermek için kullanılan ilaçların pek çoğu, beraberinde “yan etki” dediğimiz bir başka rahatsızlığa da sebep olabilmektedir. Özellikle de nörotransmitter maddelerin sebep olduğu hastalıklarda kullanılan ilaçlar, hastalıktan sorumlu maddenin işleyişini düzenlerken, bir başka nörotransmitter maddenin işleyişini değiştirebilmektedir. Son yıllarda bilgisayar teknolojisindeki gelişmelere de bağlı olarak, biyomoleküller üzerine bir çok teorik çalışma yapılmıştır. Bir rahatsızlığın giderilmesi için, gerek daha özgün ilaçların üretilmesi, gerekse ilaç üretim maliyeti açısından, nörotransmitterlerin yapısal özelliklerinin ve etkinliklerinin teorik yöntemlerle aydınlatılması son derece önemlidir.

1. 1. Genel Bilgiler

1. 1. 1. Nörokimyasal İletim

Sinir sisteminin kendi hücreleri arasında veya sinir sistemi hücreleri ile endokrin sistem arasında kimyasal veya hormonal bazı araçların kullanılması ile sağlanan iletiye norohümöral ileti veya norotransmisyon adı verilir. Şekil 1. 1’de de görüldüğü gibi sinir impulsları bir nöronun diğerine veya bir nöronun efektör hücreye aktarılır.

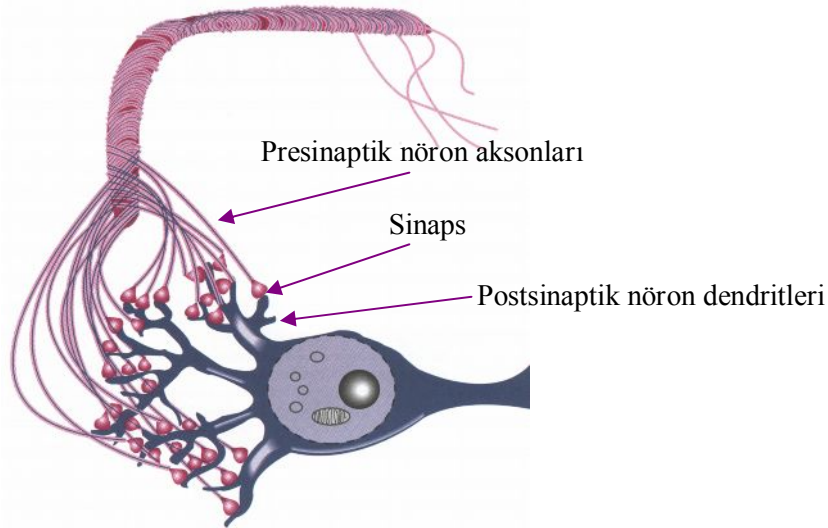


Şekil 1. 1. Nörokimyasal iletinin ana basamakları

Bundan sonraki aşamada transmitter maddeler impulsu alacak olan diğer nöron veya efektör hücrenin zarında yer alan ve reseptör adı verilen protein yapısındaki kendilerine özgü bağlanma noktaları ile etkileşerek uyarıyı veya diğer bir deyiş ile sinir impulsunu diğer nörona veya efektör hücreye iletirler. Bunun sonucunda alıcı hücrede gelen uyarının niteliğine göre uygun bir yanıt oluşur. Bu olay merkezi sinir sisteminin işleyişinin temelini oluşturur. Sinir sistemi gelişmiş canlılardaki davranışların temeli de nörokimyasal iletme dayanır. Yukarıdaki tanımdan da anlaşılacağı gibi nörokimyasal ileti sinir sisteminde hücre düzeyinde gerçekleşen bir olaydır ve bu olayda sinir hücresi (nöron), presinaptik uç, postsinaptik zar, sinaps, reseptörler ve transmitter maddelerin çok önemli rolleri vardır. Nörokimyasal ileti gerçekte bu elemanların hep birlikte yapısal ve fonksiyonel yönden birbirlerini tamamlayarak gerçekleştirdikleri bir olaydır. Nörokimyasal iletinin ve buna bağlı olarak sinir sisteminde ortaya çıkan yanıtların daha iyi anlaşılabilmesi için bu olay ile ilişkili elemanların daha yakından incelenmesi gereklidir.

1. 1. 2. Nöron ve Nöronun Yapısı

Nöron sinir sisteminin yapısal ve fonksiyonel birimidir. Sinir impulslarını alan, yayınlayan ve ileten özel bir hücredir ve gerek yapısal gerekse fonksiyonel bakımdan başka hücrelerden farklı özelliklere sahiptir. Şekil 1.2’de de görüldüğü gibi nöron bir hücre gövdesi ile buradan çıkan dendritik uzantılar ve bir aksondan oluşur.



Şekil 1. 2. Nöronun yapısı

Nöronlar organizmaya kendi içinden veya çevreden gelen uyarıları toplayan analiz ve entegre eden ve sonuçta gelen uyarıyı yanıtı dönüştüren ve buna bağlı olarak organizmanın iç ve dış çevreye uyumunu sağlayan, miyokarda olduğu gibi kendi kendine uyarı oluşturabilen hücrelerdir. Yakın tarihlere kadar nöronların doğumu izleyerek sabit bir sayıya ulaştığına, yaş ilerledikçe giderek azaldığına ve nöronların yapısal özelliklerini yitirdiklerinde veya dejenere olduklarında organizmada onarılamayan yegane hücreler olduğuna inanılıyordu. Günümüzde bu düşünce bilimsel geçerliliğini yitirmiş durumdadır. Son zamanlarda Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların yanı sıra yeni ve sağlıklı nöronların oluşumuna da katkıda bulunarak bu tip depresyonların tedavisinde faydalı olduklarını düşündüren bulgular elde edilmektedir. Bu bulgular nöronlarında diğer vücut hücreleri gibi kendilerini yenileyebileceği fikrini daha da güçlendirmektedir (Uzby, . T., 2004).

1. 1. 3. Sinaps Kavramı

Sinir sinyallerinin bir nörondan ötekine iletildiği nöronlar arası bağlantılara sinaps denir. Sinir sisteminde bilgi, aksiyon potansiyelleri şeklinde, birbirini izleyen nöronlar boyunca iletilir. Bu aksiyon potansiyellere basitçe “sinir impulsları” denir. Ancak her impulsun iletisinin bir nörondan ötekine geçerken duraklatılabileceği, tek bir impulstan tekrarlayan impulslara dönüşebileceği, ya da başka nöronlardan gelenlerle integre edilerek çok daha karmaşık bir karakter kazanabileceği açık değildir. Bütün bu işlevler nöronların sinaptik fonksiyonları olarak sınıflandırılabilir.

Sinaps tipleri:

1. Kimyasal sinapslar
2. Elektriksel sinapslar

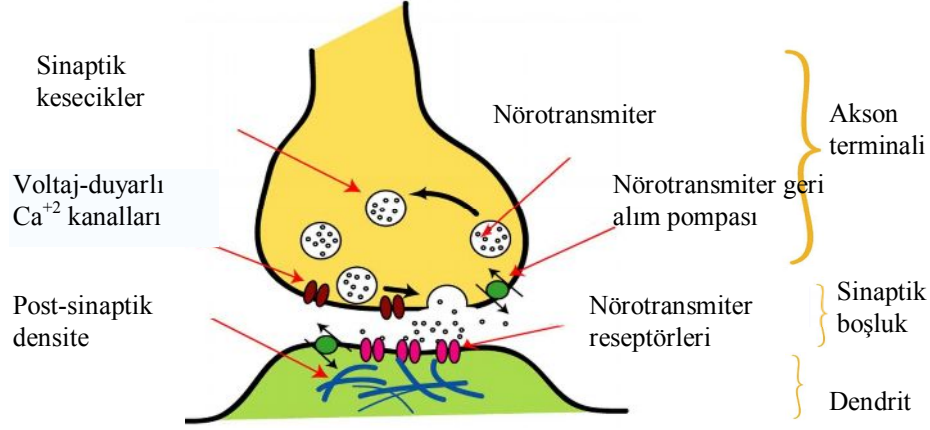
Pratik yönden sinir sisteminde sinyallerin iletildiği sinapsların hepsi kimyasal sinapslardır. Kimyasal sinapslar sayesinde merkezi sinir sistemindeki nöronlar birbirleri ile nöral devreleri içeren bir sinir ağı oluşturabilirler. Kimyasal sinapslarda ilk nöron nörotransmitter adı verilen bir kimyasal madde salgılar ve bu transmitter nöronun uyardığı veya inhibe ettiği ya da başka bir yoldan duyarlılığını değiştirdiği ikinci nöronun zarındaki reseptör proteinleri etkiler. Şimdiye kadar 40’tan fazla transmitter maddesi bulunmuştur. Bu maddeler arasında asetilkolin, norepinefrin, histamin, γ -amino butirik asit (GABA), glisin, serotonin ve glutamat en çok bilinenlerdir.

Elektriksel sinapslar, elektriği bir hücreden ötekine ileten direk kanallardır. Bunların çoğu küçük protein tübüllerinden ibarettir. *Yarık bağlantılar*(gap junction) adı verilen bu yapılar bir hücrenin içinden ötekine iyonların serbest hareketlerini sağlar. Merkezi sinir sisteminde az sayıda bulunan yarık bağlantıların önemi tam olarak bilinmemektedir. Öte yandan, yan yana bulunan viseral düz kas lifleri arasında ve kalp kası hücreleri arasında aksiyon potansiyelleri bu geçit bölgeleri ya da benzeri bağlantılarla iletilmektedir.

Sinir sistemi sinyallerinin iletilme şekli bakımından kimyasal sinapsları son derece elverişli kılan çok önemli bir özelliği vardır. Sinapslar sinyalleri daima tek yönlü iletirler. Yani sinyal, nörotransmitteri salıveren presinaptik nöronun, transmitterin etki ettiği post sinaptik nörona iletilir. Bu ilkeye kimyasal sinapslarda tek yönlü ileti adı verilir. Bu özellik sinyallerin elektriksel sinapslardaki çift yönlü iletiminden tamamen farklıdır. Tek yönlü ileti mekanizması, ileti sinyallerinin belirli bir amaca yönelmesini sağlar. Gerçekten sinir sisteminde ve periferik sinirlerin terminallerinde iletilen sinyallerin özel olarak belirli alanlarda odaklaşmasını, sinir sisteminde sayısız algılama, motor kontrol, bellek ve bir çok fonksiyonun yürütülmesini sağlar.

Presinaptik terminali kaplayan hücre zarına presinaptik zar denir ve burada çok sayıda voltaj-kapılı kalsiyum kanalları bulunur. Bu nedenle bu kanallardan çok az sayıda bulunan sinir liflerinin öteki bölgelerinden oldukça farklıdır. Aksiyon potansiyeli terminali polarize ettiği zaman, çok sayıda kalsiyum iyonu bu kanallardan terminalin içine akar. Sinaps aralığına salınan transmitterin miktarı, terminale giren kalsiyum iyonlarının sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Kalsiyum iyonlarının bu mekanizmaları tam olarak bilinmiyorsa da, kalsiyum iyonlarının presinaptik terminale girdikleri zaman, presinaptik zarın iç yüzeylerindeki salınma yerleri adı verilen protein moleküllere bağlandıkları düşünülmektedir. Bu da bağlanma bölgelerine yakın transmitter veziküllerinin de zara bağlanarak zar ile kaynaşmalarına, sonunda ekzositoz olayı ile dışa atılmalarına neden olur. Her bir aksiyon potansiyelinden sonra birkaç vezikül transmitterlerini sinaptik aralığa boşaltır (Guyton. C. A. , 2006).

Sinaps morfolojik olarak üç temel yapıdan oluşur. Bunlar presinaptik uç, sinaps aralığı veya sinaptik boşluk ve post sinaptik bölgedir (Şekil 1. 3).



Şekil 1. 3. Sinaps morfolojisi

Postsinaptik bölge, sinaptik uçtan gelen uyarıların iletildiği veya alındığı yerdir. İlki nöron arasındaki sinapslarda postsinaptik bölge genellikle alıcı nöronun dendritleridir. Üzerinde presinaptik uçtan sinaps aralığına salıverilen nörotransmitterlerin bağlanabildiği protein yapısında reseptör adı verilen bağlanma noktaları yer almaktadır.

Sinaptik aralık, presinaptik uç ile postsinaptik zar arasında kalan 250 Å⁰luk temas bölgesidir. Presinaptik uçtan salıverilen nörotransmitterler bu bölgeyi difüzyon ile geçerek postsinaptik zar üzerinde bulunan kendilerine özgü reseptörler ile etkileşirler.

Sinapslar uyarının iletimine aracılık eden nörotransmitterlerin isimlerini alırlar. Örneğin, presinaptik uçtan nörotransmitter olarak noradrenalinin salıverildiği sinapslar adrenerjik, dopaminin salıverdiği sinapslar dopaminerjik ve serotoninin salıverildiği sinapslar serotenerjik sinapslar olarak adlandırılırlar.

1. 1. 4. Nörokimyasal İletide Reseptör Kavramı

Nöron yüzeyindeki reseptörler hücre zarını boydan boya geçen, dolayısıyla hem hücre içine, hem de hücre dışına bakan proteinlerdir. Hücre dışında kendisine özgül nörotransmitterin bağlanmasını sağlamak üzere özelleşmiş bir bölgesi ve hücre içinde sinaps sonrası etkileri başlatacak mekanizmaları vardır. Hücre zarına yerleşmiş bulunan reseptörler 2 ana grupta toplanırlar. Birinci grup aynı zamanda bir iyon kanalı olan, 5 alt protein biriminin bir araya gelmesiyle oluşan iyonotropik reseptörlerdir. Reseptöre nörotransmitterin (glutamat, GABA gibi) bağlanmasıyla iyon kanalı açılır ve iyon geçişi olur. Geçen iyonların niteliğine göre sinaps sonrası nöronda inhibitör (ör: klor kanalı) ya da uyarıcı (ör: sodyum/kalsiyum kanalı) etkiler ortaya çıkar. Bu etkiler

milisaniyeler içinde gerçekleşen hızlı etkilerdir. Nöron devrelerinde hızlı bilgi işleme bu reseptörler aracılığıyla gerçekleşir. İkinci grup reseptör, aracı proteinleri kullanarak hücre içinde daha uzun süreli biyokimyasal mekanizmaları başlatan ya da iyon kanallarını bu aracı proteinlerle doğrudan etkileyen metabotropik reseptörlerdir. Bu reseptörlerin etkileri daha yavaş ortaya çıkar ve düzenleyici (modülatör) niteliktedir. Metabotropik reseptörler nörotransmitter bağlanmasıyla devreye giren aracı proteine göre; G-proteini bağlantılı reseptörler ve reseptör tirozin kinazlar olmak üzere iki ana grupta toplanırlar.

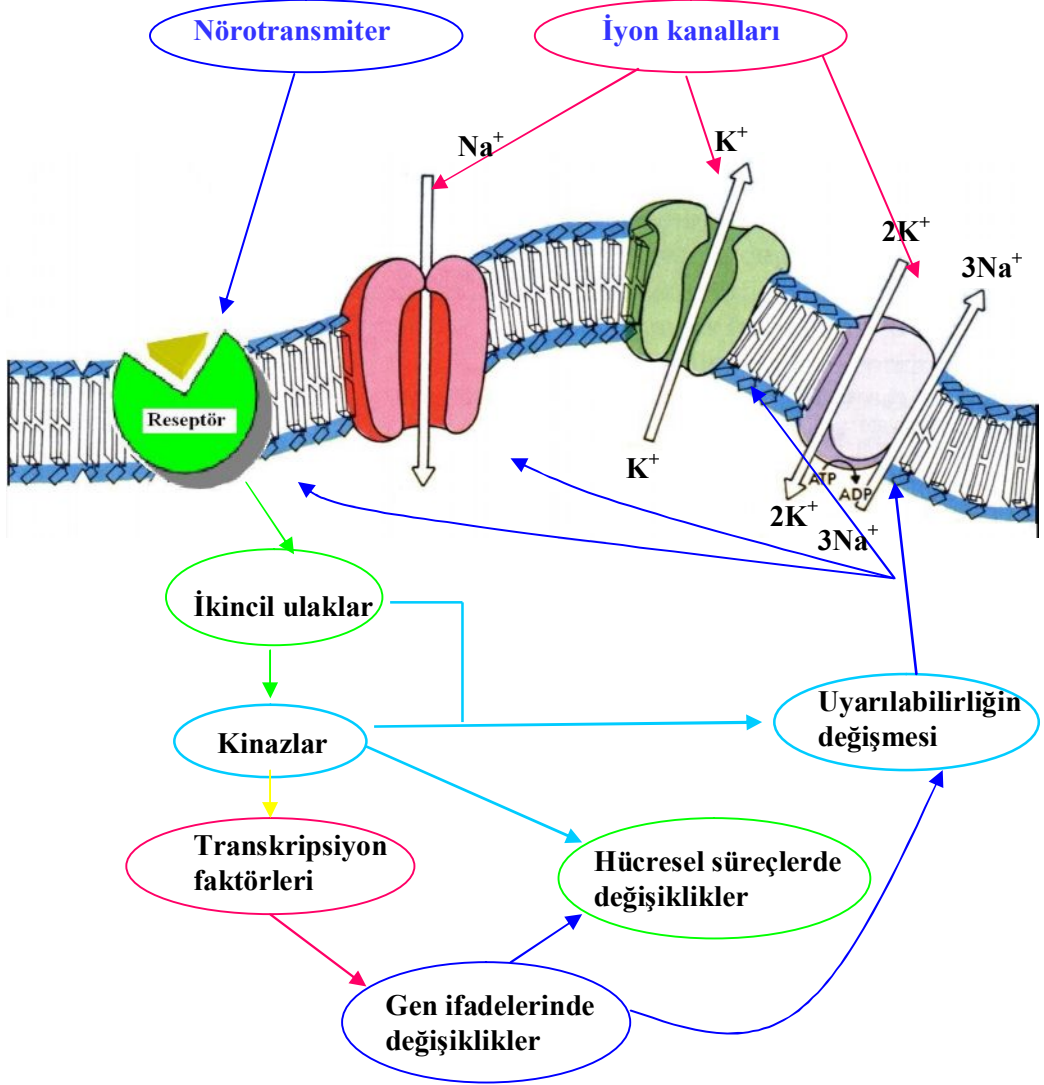
1. 1. 5. Uyarılabilir Zar, Sodyum-Potasyum Pompası ve Aksiyon Potansiyeli

Nöronlar ve kas hücreleri uyarılabilir bir yapıya sahiptir. Uyarılabilir hücrelerin en önemli özelliği hücre içi ve dışı arasında elektriksel yük farkına sahip olmasıdır. Bu yük farklılıkları nöronun uyarı oluşturmasının ve oluşan uyarının iletiminin temelini oluşturur. Nöron zarlarında zarın iç yüzü negatif (-), dış yüzü pozitif (+) bir gerilim farkına sebep olmaktadır. Bu gerilim farkı dinginlik halinde ki nöron zarında yaklaşık -70 mV civarındadır ve “dinginlik zar potansiyeli” adını alır.

Zar iç ve dış yüzeyleri arasındaki elektriksel yük farklılığı Na^+ ve K^+ iyonlarının hücre içi ve dışında farklı derişimlerde olmasından kaynaklanmaktadır. Zarın seçici geçirgen özelliği bu derişim farklılığının oluşmasına katkıda bulunur. Bunun yanı sıra iyonların difüzyon ve voltaj farklarının yarattığı itme güçleri her bir iyonun zar boyunca belli bir denge içinde olmasını gerektirir. Her bir iyon için denge potansiyeli ayrıdır ve iyon dengede iken denge potansiyeli dinginlik zar potansiyeline eşittir.

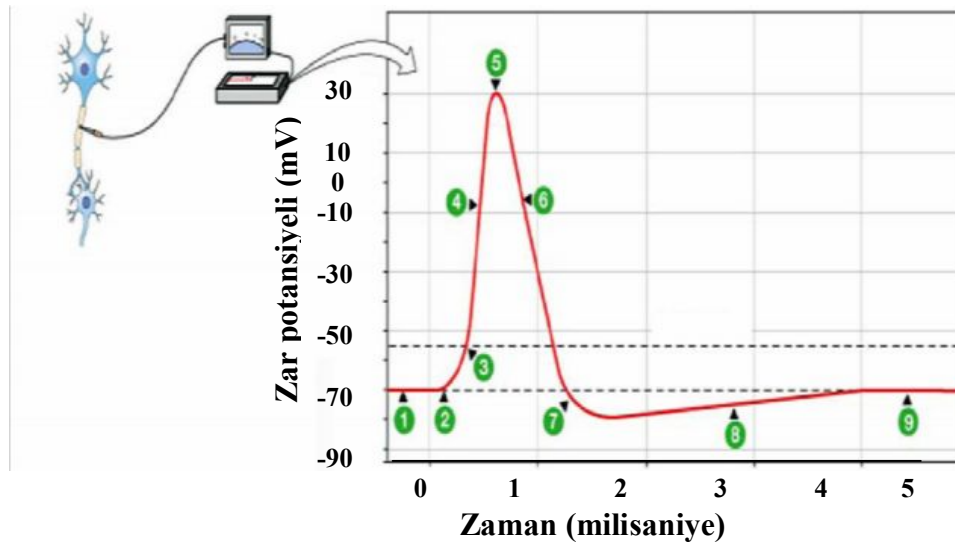
Na^+ ve K^+ hücre içindeki ve dışındaki derişim farkı nedeni ile difüzyonla hücre zarından geçerek kendileri için bir denge sağlamaya çalışırlar. K^+ yüksek derişimde olduğu hücre içinden, daha düşük derişimde olduğu hücre dışına doğru difüze olurken Na^+ için bunun tam tersi geçerlidir. Ancak bu durum gerekli dengenin kurulması için yeterli olmadığı gibi Na^+ 'nın hücre içine, K^+ 'nın hücre dışına sızmasına neden olur ve dengeyi bozar. Bu dengesizliği gidermek ve dengeyi yeniden sağlamak için nöron zarı gibi uyarılabilir hücre zarlarında bir aktif transport mekanizması bulunur. Buna “*sodyum-potasyum pompası*” veya sadece “sodyum pompası” da denir. Bu yolla dış ortamdaki yüksek derişim nedeni ile hücre içine sızan Na^+ 'nın fazlası hücre dışına pompalanırken K^+ hücre içine alınır. Böylece iyon dengesi korunur, zar dışının sürekli (-) ve içinin (+) kalması sağlanır. Sodyum pompası enerji gerektiren bir olaydır ve bunun için gerekli enerji ATP'nin hidrolizinden elde edilir. ATP'nin hidrolizini ise zarda yer alan ve

Mg^{2+} 'nin varlığında aktive olan $Na^+ - K^+$ ATPaz enzimi gerçekleştirir. Nöron zarının seçici geçirgenliği, iyon hareketleri ve sodyum pompası birlikte dengenin tutulmasını sağlar (Şekil 1. 4).



Şekil 1. 4. Nörokimyasal iletim, hücre zarı ve iyon kanalları

Bir nöron uyarılınca sinir impulsu yayınlar ve impulsun sinir boyunca iletilmesinde "aksiyon potansiyeli" rol oynar. Aksiyon potansiyeli sinir lifi üzerinde uzunlamasına dağılım gösteren bir potansiyel farkı olarak ölçülebilir. Nöron çevresinde bir uyarın tarafından oluşturulan stimulus, zarın herhangi bir noktasında Na^+ iyonunun geçirgenliğini artırır. Hücre içine giren Na^+ iyonları depolarizasyon oluşturarak dinginlik zar potansiyelini -70 mV'dan $+30$ mV'a çıkarır. Bu aksiyon potansiyelinin çıkan kolunu (spike) oluşturur (depolarizasyon). Daha sonra Na^+ 'nın fazlası hücre dışına pompalanırken, zar K^+ geçirgenliği artar ve hücre içine K^+ alınır. Bu durum aksiyon potansiyelinin inen kolunu oluşturur (repolarizasyon) ve iyon dengesi yeniden sağlandığında dinginlik zar potansiyeli yeniden oluşur (Şekil 1. 5). Bunu aksiyon potansiyelinin ilk oluştuğu bölgeye komşu diğer bölgelerin depolarize olması ile diğer aksiyon potansiyelleri izler. Bu depolarizasyon ve repolarizasyonlar (aksiyon potansiyelleri) akson boyunca ranvier boğumları (miyelinsiz bölgeler) üzerinden atlayarak ilerlerler (Cox, M. M ve Nelson, D. D, 2005).



Şekil 1. 5. Sinir hücresinde aksiyon potansiyeli

Sonuç olarak bir nöron uyarıldığında sinir impulsu yayınlar ve impulsun akson boyunca iletiminde aksiyon potansiyeli rol oynar. Hipoksi, ısı düşmesi ve lokal anestetikler gibi dış etmenler, sinirde iletimi olumsuz yönde etkilerler.

Aksiyon potansiyeli presinaptik uca ulaştığında burada ulaşan depolarizasyona bağlı olarak veziküllerden sinaptik aralığa nörotransmitter salınımı gerçekleşir (Şekil 1. 3). Nörotransmitter madde sinaptik aralığı difüzyonla geçer ve postsinaptik zarda yer alan

kendine özgü reseptörler ile etkileşir. Bunun sonucu nörotransmitterin ve etkileştiği reseptörün türüne göre bir postsinaptik uyarı veya inhibisyon oluşur. Eğer postsinaptik zar reseptörü ile uyarıcı bir nörotransmitter etkileşirse, hücre zarında Na^+ geçirgenliği artar. Buna “uyarıcı postsinaptik potansiyel” (EPSP) denir. EPSP uyarının postsinaptik bölgede iletimini başlatır. Bu ani olarak başlayan ve dereceli bir şekilde yavaş yavaş azalan bir yanıttır ve zarında bir aksiyon potansiyeli oluşturma zorunluluğu yoktur. Postsinaptik zarında bir aksiyon potansiyeli oluşabilmesi için belli bir anda oluşan EPSP'lerin toplamının zarında depolarizasyon yaratabilecek kritik değeri aşması gerekir. Bu değer aşıldığı anda postsinaptik bölgede bir aksiyon potansiyeli oluşur ve presinaptik bölgeden gelen uyarı oluşan zincirleme aksiyon potansiyelleri ile postsinaptik bölgede iletilir. Eğer postsinaptik reseptörler inhibitör bir nörotransmitter ile etkileşirse, zarında K^+ ve Cl^- geçirgenlikte artışa bağlı olarak lokal bir hiperpolarizasyon oluşur. Buna "inhibitör postsinaptik potansiyel" (IPSP) adı verilir. IPSP, EPSP'nin postsinaptik nöronda başlatacağı aksiyon potansiyelini engeller ve impulsun yayılmasını durdurur (postsinaptik inhibisyon). IPSP ve EPSP birlikte aksiyon potansiyelinin dağılımı ve nörotransmitter salıverilmesinde dengeyi sağlarlar. Merkezi sinir sisteminde bir nöronda impuls başlaması için o anda var olan inhibitör ve uyarıcı postsinaptik potansiyellerin nöronal zarında bir eşik depolarizasyona ulaşım aşmaları gerekir. Eğer zar depolarizasyonu kritik değer olan 10 mV'u aşarsa bir aksiyon potansiyeli veya diğer bir ifade ile uyarı ortaya çıkar.

1. 1. 6. Nörokimyasal İletide Görev Yapan Aracı Maddeler

Sinaptik ileti sinapstan geçen elektriksel akımın doğrudan yayılması ile veya presinaptik uçtan sinaptik aralığa salıverilen kimyasal araçların yukarıda anlatıldığı gibi postsinaptik zar reseptörleri ile etkileşmesi yoluyla gerçekleşir. Sinir uyarıları bir nörondan diğerine veya nörondan efektör hücreye çoğunlukla kimyasal transmitterler aracılığı ile iletilir.

Kimyasal aracı maddeler başlıca üç gruba ayrılırlar. Bunlar: nörotransmitterler, nöromodülatörler ve nörohormonlardır. Nörotransmitterler ve nöromodülatörler birlikte "nöromedyatörler" olarak ta adlandırılabilir. Kimyasal transmitterlerin tümüne "nöroregülatörler" adı da verilir.

Nörohormonlar sinir sistemi ile endokrin bezler veya başka efektör hücreler arasındaki ilişkiyi sağlarlar. Bazı nörohormonlar sinir sisteminde aynı zamanda nörotransmitter işlevi de görebilirler.

Kimyasal transmitterler amin, amino asid veya peptid yapısında olabilirler. Peptid yapılı kimyasal transmitterlere "nöropeptidler" de denir. Bunlar 30 veya daha fazla amino asidin bir araya gelmesi ile oluşmuş büyük molekülü transmitterlerdir . Yapısal ve immünohistokimyasal çalışmalar nöropeptidlerin nörotransmitterlere göre daha büyük veziküllerde depolandığını göstermiştir. Klasik nörotransmitterler ile nöropeptidler arasındaki temel farklılıklar Çizelge 1.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 1. 1. Nörotransmitterler ile nöropeptidler arasındaki farklar

Nöropeptid	Nörotransmitter
<ul style="list-style-type: none"> • Büyük molekülüdür (400-4000 dalton) • Sentezlendikten sonra sinaptik uca yavaş ulaşır • Presinaptik uca geri alınamazlar • Etkilerini çok düşük derişimlerde oluştururlar • Etkileri uzun sürer • Uzun mesafelere taşınabilirler • Peptidazlarla parçalanırlar. 	<ul style="list-style-type: none"> • Küçük molekülüdür (<200 dalton) • Sinaptik uca hemen ulaşır • Presinaptik uca geri alınabilirler (re-uptake özelliği) • Etkilerini nöropeptidlere göre daha yüksek derişimlerde oluştururlar • Etkileri daha kısa sürer

Nörotransmitterler; klasik kimyasal taşıyıcılardır. Etkilerini, pre- ve post- sinaptik zarda gösterirler. Özgül reseptörlere bağlanarak işlev görürler. Nörotransmitterler aracılığıyla bilgi aktarımı genellikle kısa olmakla birlikte bazıları daha uzun süreli etkilere neden olurlar. Nörotransmitterler eksitator veya inhibitör olabilirler. Nörotransmitterlerin özellikleri:

- Nöronda sentezlenmiş olmalıdır.
- Sinaps öncesi uçta var olmalıdır.
- Sinaps aralığına sinaps sonrası nöronda etki yaratacak miktarda salıverilmelidir.

- Dışarıdan verildiğinde endojen salıverilen nörotransmitterle aynı etki elde edilmelidir.

- Etki yerinden uzaklaştırılması için bir düzeneğin olduğunun gösterilmesi gereklidir.

Elliden fazla kimyasal maddenin sinaptik transmitter olarak görev yaptığı öne sürülmüştür.

Çizelge 1. 2. Küçük moleküllu, hızlı etkili transmitterler

Sınıf I:	Sınıf II: Aminler	Sınıf III: Amino asitler	Sınıf IV:
Asetilkolin	Norepinefrin Epinefrin Dopamin Serotonin Histamin	γ -Gama aminobutirik asit (GABA) Glisin Glutamat Aspartat	Nitrikoksit

Pek çok durumda küçük molekül tipi transmitterler presinaptik terminalin sitozolünde sentezlenir ve daha sonra terminaldeki bir çok transmitter vezikülüne aktif taşınım ile absorbe edilirler. Daha sonra bir aksiyon potansiyel presinaptik terminale ulaştığında, her seferinde, birkaç vezikül transmitterlerini aynı anda sinaptik aralığa bırakırlar. Bu olay milisaniye veya daha kısa bir sürede oluşur. Transmitterlerin küçük-molekül tipinin postsinaptik zar reseptörleri üzerindeki daha sonraki etkiside yine milisaniyelik sürede gerçekleşir. Genellikle etki, iyon kanalları aracılığı ile geçirgenliği artıran veya azaltan bir reseptör proteinini aktive etmektedir. Eksitasyona neden olan sodyum iletimini veya inhibisyona neden olan potasyum veya klor iletimini artırmak buna örnek verilebilir. Bazen, transmitterlerin küçük molekül tipleri, iyon kanallarını açmak yerine reseptörler tarafından aktive edilen enzimleri stimüle ederler, bu da hücrenin metabolik işleyişini değiştirir.

1. 1. 7. Önemli Bazı Küçük Molekül Transmitterlerin Özellikleri

Asetilkolin: Beynin bir çok alanlarındaki nöronlarda salgılanır. Asetilkolin genellikle uyarıcı bir etkiye sahip olmakla beraber kalbin inhibisyonu gibi inhibitör etkilerinin de olduğu bilinmektedir. Asetilkolin çizgili kas liflerindeki asetilkolin

reseptörlerine bağlanarak, lifin kasılmasına sebep olurlar. Asetilkolinin öğrenme ve hafıza ile de derin bir ilişkisi bulunur ve beyinde asetilkolin içeren nöronlar mevcuttur.

Norepinefrin: Hücre gövdeleri, beyin sapında ve hipotalamusta yer alan bir çok nöron tarafından salgılanırlar. Norepinefrin hem uyarıcı hem de inhibe edici reseptörleri uyarırlar. Beynin tüm aktivitelerini ve uyanıklık düzeyinin artırılması gibi zihinsel işlevleri yürütürler. Kan damarlarının kasılmasını ve kan basıncının yükselmesini sağlayan hormondur. Norepinefrin dopaminden sentezlenir.

Dopamin: Substantiye nigradan kaynaklanan nöronlardan serbestlenirler. Yapılan araştırmalar dikkatini toplayamayan, kafa yoran şeylerden sıkılan, aceleci, sabırsız, çok konuşan, unutkan, dağınık, sık eşya kaybeden, kıpır kıpır yerinde duramayan bu insanlarda beynin ön bölgesinde dopaminin az salgılandığını göstermektedir. Nitekim beyinde dopamin miktarını arttıran ilaçlarla bu kişilerde belirgin düzelme görülmektedir. Dopaminin öğrenmenin dikkatle ilgili sürecindeki rolü ve kısa bellek için değeri yeni araştırmalara kaynak olmuştur. Sinapslarda nöronların kimyasal yolla iletimini sağlar. Dopamin eksikliği parkinson, fazlalığı ise tourettes sendromuna sebep olmaktadır.

Glisin: Başlıca medulla spinalis sinapslarında salgılanır. Büyük olasılıkla daima inhibitör transmitter olarak işlev görür.

γ -Gama aminobutirik asit (GABA): Medulla spinalis bazal gangliyonlar ve korteksin bir çok alanlarında sinir terminalleri tarafından serbestlenir. Daima inhibisyona neden olduğu sanılmaktadır. İnhibitör nöronal iletimin yaklaşık % 50 kadarını oluşturur.

Glutamat: Muhtemelen birçok duysal yolların presinaptik terminallerinde ve korteksin bir çok alanlarında serbestlenir. Daima eksitasyona neden olduğu sanılmaktadır. Uyarıcı sinapsların % 90 kadarında bulunur. Nöronlarda glukozdan sentezlenir. Salınımını ardından astrositler tarafından geri alınır. Glutamine çevrilir. Aktif taşıma ile nörona geri alınır. Glutaminaz ile glutamata çevrilir.

Serotonin: Beyin sapında medisa rafede başlayan ve beyin ve omiriliğin bir çok alanlarına özellikle hipotalamusa uzanan çekirdeklerinde salgılanır. Serotoninin spinal ağrı yollarında daima inhibitör etkisine sahip olduğu, şahsın ruh halini kontrol ettiği ve belkide uykuya neden olduğu sanılmaktadır. Serotonin, triptofandan sentezlenir. Serotonin yıkımı MAO (öncelikle MAO-A) aracılığıyla amino grubunun oksidasyonu ile olur. Metaboliti ise 5-HIAA'dır.

Nitrik oksit: Yeni keşfedilmiş olan küçük molekülü bir transmitterdir. Genellikle uzun süreli davranış ve bellekten sorumlu beyin bölgelerinde görülür. Bundan dolayı bu yeni transmitter sistem şimdiye kadar anlaşılabilen davranış ve bellek fonksiyonlarını

açıklamaya yardımcı olabilir. Nitrik oksit, presinaptik terminalde oluşumu ve postsinaptik nöronlar üzerindeki etki mekanizmaları bakımından diğer küçük moleküllü transmitterlerden farklıdır. Diğer transmitterler gibi, presinaptik terminaldeki veziküllerde önceden sentezlenip depo edilmez, gerek duyulduğunda sentezlenir ve veziküllerden serbestlenmek yerine, birkaç saniye içerisinde presinaptik terminallerden dışarı difüze olur. Daha sonra komşu postsinaptik nörona olduğu kadar, çevredeki diğer postsinaptik nöronlara da difüze olur. Postsinaptik nöronda, zar potansiyeli fazla değişmez, ancak bunun yerine, saniyeler, dakikalar ve hatta çok daha uzun süreler için nöronun uyarılabilirliğini modifiye eden hücre içi metabolik fonksiyonları değiştirir.

1. 2. Bu konuda Yapılmış Çalışmalar

Beynin farklı bölümlerinde görülen kimyasal süreçlerin nöropsikiyatrik hastalıkları nasıl etkiledikleri günümüz biyomedikal araştırmalarının en önemli sorunlarından biridir. Pozitron Emisyon Tomografisi(PET)'ndeki gelişmelere de bağlı olarak Alzheimer (Sezer. C., Memiş, L., 2001), Parkinson (Sarandöl, A., ve diğ. 2007; İşeri, P. K., Efendi, H., 2003; Taş, A., Akyüz, A., 2003), depresyon (Uzday, T., 2004), şizofreni (Webster, R.A., 2003), vb gibi bir çok hastalığın sebebi, beyindeki bölgesel biyokimyası açıklanabilmektedir.

Asetilkolin beynin bir çok alanındaki nöronlarda salgılanan, uyarıcı bir etkiye sahip olmakla beraber; kalbin inhibisyonu gibi etkilerinin de olduğu bilinen ve ilk nörotransmitter madde olarak tanımlanan bir moleküldür. Asetilkolin çizgili kas liflerinde ki asetilkolin reseptörlerine bağlanarak lifin kasılmasına sebep olur. Ayrıca öğrenme ve hafıza gibi uzun süreli olaylarda beyinde asetilkolin içeren nöronlar sorumludur. Alzheimer hastalığının tedavisinde, asetilkolinin hidroliz aşamasında ihtiyaç duyulan asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonuna yönelik bazı ilaçlar kullanılmaktadır (Silva, C. H. T. P., ve diğ., 2006; San't Anna. C. M. R., ve diğ., 2006). Asetilkolin reseptörleri üzerine etki gösteren ilaçlarla ilgili olarak teorik çalışma sınırlı olmasına karşın literatürde deneysel çalışmalar bol miktarda bulunmaktadır (Tachikawa, H., ve diğ., 2005; Torterolo, P., ve diğ., 2006; Wang, Y., ve diğ., 2007). Asetilkolin molekülünün konformasyonel potansiyel enerji DFT yöntemi kullanılarak teorik olarak çalışılmıştır (Segall, M. D., ve diğ., 1998).

Glisin, protein ve peptidlerin yapı taşı olan en basit amino asit olmasının yanı sıra merkezi sinir sisteminde inhibitör etkiye sahip nörotransmitter olarak görev yapmaktadır.

Katı ve çözeltili fazında zwitter iyon yapısında, $^+NH_3-CH_2-COO^-$, (Albrecht. G., ve diğ., 1939), gaz fazında ise nötral yapıda bulunduğu elektron diferaksiyon yöntemi ile aydınlatılmıştır (Lijima, K., ve diğ., 1991). Gaz fazında glisin molekülü termal olarak dengesiz olduğundan dolayı çalışılması oldukça güç bir moleküldür (Stepanian, S.G., ve diğ., 1998). Ancak teorik olarak glisinin gaz fazında moleküler optimizasyonu bir çok araştırmacı tarafından çalışılmıştır (Ryan, J. A.ve Whitten, J. L., 1972; Wright, L. R. ve Borkman, F. R. , 1982; Rogalewicz. F., Hoppiliard. Y., 2000). Nötral glisin molekülünün titreşim frekansı analizi de farklı yöntem ve temel setlerle teorik olarak yine bir çok araştırmacı tarafından incelenmiş ve deneysel verilerle de karşılaştırılmıştır (Vijay. A., Sathyanarayana. N. D., 1992; Rosado, M. T., ve diğ., 1997; Manogaran, S., ve Chakraborty, D., 1998). Yine bir çok araştırmacı tarafından çalışılan glisin molekülünün en kararlı konformer yapısının ana iskelet açısının 180^0 olduğu deneysel ve teorik olarak gösterilmiştir (Pople, J. A., ve Vishveshwara, S., 1977; Pople, J. A., ve diğ., 1978; Palla. P., ve diğ., 1980; Tomasi .J., ve diğ., 1984; Gordon M. S.,ve Jensen J. H. 1991; Csaszar. A. G. , 1992; Schaefer. H. F. , ve diğ., 1993; Aviyente. V., ve diğ., 2000; Tomasi. J., ve diğ., 2000; Tortondo, F. R., ve diğ., 2003; Selvarengan, P. ve Kolandaivel, P., 2004). Bir başka çalışmada matrix izolasyon Infrared yöntemi ile de deneysel olarak glisin molekülünün en kararlı 3 konformerinin dönme sabitleri deneysel olarak belirlenmiş, çalışma da DFT ve MP2 teorik yöntemleri ile de dönme sabitleri hesaplanarak bulunan sonuçlar karşılaştırıldığında, deney ve teorinin birbiri ile uyumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir (Stepanian, S. G., ve diğ., 1998). Konformasyona bağlı olarak atomik yük yoğunluklarının değişimi ise bir başka çalışmada incelenmiştir (Pacios, L. F., Gomez, P. C., 2001). Mikrodalga spektroskopisi yöntemi ile glisinin en kararlı 2. konformerinin yapısal parametreleri gaz fazında belirlenerek, bulunan sonuçlar teorik olarak hesaplanan sonuçlarla da desteklenmiştir (Godfrey, P. D., ve diğ., 1999).

GABA, merkezi sinir sisteminde ana inhibitör transmitter madde olarak işlev göstermektedir. Çeşitli fizyolojik mekanizmaların düzenlenmesinde nörotransmitter ve/veya parakrin efektör olarak etki etmektedir. Merkezi sinir sistemindeki nöronların çok büyük bir kısmı GABA kontrolü altındadır (Larsen,. P. K., ve diğ. 1994, Costantino. G., ve diğ., 2001). GABA reseptörleri genel olarak $GABA_A$, $GABA_B$ ve $GABA_C$ olarak sınıflandırılmaktadır. $GABA_A$ reseptörleri üzerinde en yaygın olarak kullanılan agonistlerin etkinlik sıralamasının muskimol > GABA > TACA şeklinde olduğuna dair çalışmalar literatürde bulunmaktadır (Johnston. G. A. R., ve Chebib. M., 2000). Nötral zwitteriyon formunda bulunabilen GABA molekülünün konformasyonel davranışı

üzerine Crittenden ve arkadaşları ard arda birkaç çalışma yapmışlardır. Genelde molekül içi H- bağının olduğu yapılar daha kararlı bir davranış sergilerken, anti- yönelmeye sahip olan amin grubundaki N atomu ile karboksil grubundaki O atomu arasında H- bağı olduğu yapının kararsız olduğunu göstermişlerdir (Crittenden. D. L., ve diğ., 2004). Ayrıca GABA agonisti olarak etki gösteren CACA, TACA, muskimol gibi bazı moleküllerin sulu çözelti konformer analizleri (Crittenden. D. L., ve diğ., J. Phys. Chem., 2005) ile yapı aktivite ilişkileri ayrıntılı olarak çalışılmıştır (Crittenden. D. L., ve diğ., Theochem., 2005).

GABA ve glutamat merkezi sinir sisteminde zıt etki gösteren iki transmitter maddedir. Nöronlar GABA reseptörlerine bağlandıkları zaman hiperbolize olurken, glutamat reseptörlerine glutamat bağlandığı zaman nöronlar polarize olmaktadır. Kimyasal yapıları arasındaki tek farklılık, glutamat molekülünde fazladan bir $-COOH$ grubu bulunmasıdır (Shikata. T., Hashimoto, K., 2003). Beyinde tüm uyarıcı sinapslarda, L-glutamat salınarak çeşitli glutamat reseptörleri üzerinde etki göstermektedir. Glutamat reseptörleri ise doğrudan ya da dolaylı olarak sinir iletimini düzenler, hatta sinir hücrelerinden toplanan elektriksel sinyallerin yönünü belirler (Knöpfel. T., 1995). Glutamin molekülünün yapısal parametreleri ve titreşim spektrumu sulu çözelti fazında Ramirez ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır (Ramirez. F. J., ve diğ., 2003). Aminoasitlerin titreşim spektrumlarının çalışılması hem teorik hem de deneysel olarak oldukça önemli bir konudur. Yapısal özellikler ve titreşim dinamikleri, moleküller arası etkileşimleri etkilemektedir. Bu nedenle de, aminoasitlerin titreşim spektrumları incelenirken, çözünen molekülün, çözücü ya da çözelti ile etkileşimi ihmal edilemez önem taşımaktadır.

Dopamin, norepinefrin ve epinefrin moleküllerindeki fenil halkası oldukça yüksek bir elektrostatik potansiyele sahiptir. Bir moleküldeki elektrostatik potansiyelin büyüklüğü ise, ilgilenilen yapı ile başka polar gruplu yapılar arasındaki etkileşimin yönünü belirlemektedir (Pettersson. I., ve diğ., 1992).

Norepinefrin, merkezi sinir sisteminde çok önemli rol oynayan katekolamin sınıfına ait bir nörotransmitter maddedir. Katekolamin ilaçlar, hipertansiyon, astım ve kalp bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Song. Y., 2007). Norepinefrin ve protonlanmış norepinefrin moleküllerinin konformasyonel esneklik karşısında nasıl bir davranış sergiledikleri Alagona ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır (Alagona. G., Ghio. C., 2002). Aynı çalışma kapsamında, dopamin molekülünü de incelemişler; norepinefrin ve dopamin molekülünün H- bağı verme eğilimlerini karşılaştırmışlardır. Pulman ve

arkadaşları ise, içerisinde norepinefrin, epinefrin ve amfetamin moleküllerinin de bulunduğu bazı fenetilamin bileşiklerinin konformasyonel özelliklerini çalışmışlardır (Pulman. B., ve diğ., 1971).

Epinefrin, yaşam süresince devam eden, fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynayan yine bir katekolamindir. Sinir sisteminde, glikoz ve laktik asit seviyesindeki artışı sırasında doku kontrolünü sağlamaktadır. Ayrıca stres durumunda, vücudun fizyolojik olarak verdiği tepkilerde de önemli rolü bulunmaktadır. Epinefrin molekülünün konformasyonel analizi ve kimyasal aktivitesini Song ve arkadaşları DFT yöntemini kullanarak açıklamışlardır (Song. Y., ve diğ., 2005). Liu ve arkadaşları ise epinefrin ve protonlanmış epinefrin moleküllerinin konformasyonel analizlerini yine teorik olarak aydınlatmışlardır (Liu. T., ve diğ., 2006).

Dopamin, substantiye nigradan kaynaklanan nöronlardan serbestlenir. Yapılan araştırmalar dikkatini toplayamayan, kafa yoran şeylerden sıkılan, aceleci, sabırsız, çok konuşan, unutkan, dağınık, sık eşya kaybeden, kıpır kıpır yerinde duramayan bu insanlarda beynin ön bölgesinde dopamin az salgılandığını göstermektedir ve sonuçta beyinde dopamin miktarını arttıran ilaçlarla hasta kişilerde belirgin düzelmeye görülmektedir. Dopaminin öğrenmenin dikkatle ilgili sürecindeki rolü ve kısa bellek için değeri yeni araştırmalara kaynak olmuştur (Yaltkaya, K., 2000). Dopamin salınımını inhibe edici bazı moleküllerin yapı- aktivite ilişkisine ait deneysel çalışmalar literatürde bulunmaktadır (Newman. A. H., ve diğ., 1995; Kline. R. H., ve diğ., 1997; Newman. A. H., ve diğ., 1999; Protais. P., ve diğ., 1995). İlaç molekülündeki atomların ve nörotransmitter molekülün atomlarının uzaydaki yönelmeleri önemlidir. Bu sebeple nötral, katyonik ve anyonik dopamin moleküllerinin konformasyonel özellikleri teorik olarak çalışılmış ve bağıl enerji değerleri ile dipol momentleri bulunmuştur (Fausto. R., ve diğ., 1999). D₁ ve D₂ dopamin reseptörlerine karşı oldukça yüksek bir etkinliğe sahip olan N-Alkil-benziltetrahidroizoquinolin üzerine de konformasyonel çalışmalar literatürde bulunmaktadır (Suvire. F. D., 2003; Suvire. F. D., 2003).

Histamin, L- histidindekarboksilaz ile L- histidinden sentezlenen, çok kompleks bir fizyolojik aktiviteye sahip olan bir nörotransmitterdir. Epinefrin ve asetilkolin gibi, merkezi sinir sisteminde etkinlik gösterir ve uykunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Raczynska ve arkadaşları; nötral ve protonlanmış histamin molekülünün tautomeri ve bazikliğini ab initio hesaplamaları ile incelemişlerdir. Farklı polariteye sahip çözücülerle hem gaz fazı hem de çözelti fazı hesaplamalarını yapmışlardır. Düşük polariteye sahip çözücüler kullanıldığında, gaz fazı ve çözücü fazı için protonlanma eğilimi gösteren

molekül merkezi aynı çıkmıştır. Ayrıca deneysel ve ab initio sonuçlarına göre kararlı histamin konformerinin, çakışık yapıya sahip olduğunu da göstermişlerdir. Tautomer, konformasyonel yapı ve iyonik yapı aydınlatma, küçük moleküler sistemler için, biyolojik aktiviteye sahip sistemlerdeki etkileşimleri açıklamak için oldukça faydalı bilgiler verir (Raczynska. E. D., ve diğ., 2001; Raczynska. E. D., ve diğ., 2003). Gaz fazında N(1)-H ve N(3)- H tautomerlerinin nötral ve katyonik yapıları Topiol ve arkadaşları tarafından aydınlatılmıştır (Topiol. S., ve diğ., 1984; Mandity. I. M., ve diğ., 2003). Histamin, H1, H2 ve H3 şeklinde sınıflandırılan reseptörler üzerinde etkinlik gösteren bir nörotransmitterdir. Protonlanma tepkimesini N atomu üzerinden verdiği için dolayı, tautomeri ve konformasyonu üzerine geçmiş yıllarda bazı çalışmalar yapılmıştır. Histaminde, 2 tane imidazol halkasında olmak üzere 3 tane N atomu vardır ve bu sebeple biyolojik etkinliğini açıklayabilmek için, tautomer ve konformasyonunun aydınlatılması önemlidir. Gaz fazında N(1)-H ve N(3)- H izomerlerinin, nötral ve katyonik yapıları olmak üzere 4 kararlı konformer yapısının NMR kimyasal kaymalarını belirlemişlerdir (Mazurek. A. P., ve diğ., 1997). Son yıllarda ise Abreu ve arkadaşları, histaminin pKa değerini farklı teori seviyeleri ve temel setlerle hesaplanmışlardır. En iyi sonuçları ise B3LYP seviyesinde elde etmişlerdir (De Abreu. H. A., ve diğ., 2004).

Serotonin uyku- uyanıklık durumlarından sorumlu olan, merkezi sisteminde serotenerjik nöronlarda sentezlenen, monoamin yapıları bir transmitterdir. Depresyon, anksiyete ve seksualitenin biyokimyasının da anlaşılabilmesi için oldukça önemlidir. Ayrıca vücut sıcaklığı ve duygu durumlarından da sorumlu olduğu bilinmektedir. İnsan vücudunda çeşitli enzimlerle triptofandan sentezlenmektedir (Delchev. V. B., ve diğ., 2006). Nötral serotonin (Bayarı. S., ve diğ., 2005) ve protonlanmış serotonin (Alagona. G., Ghio. C., 2006) moleküllerinin yapı- etkinlik ilişkileri teorik olarak incelenmiştir. Bayarı ve arkadaşları, nötral serotoninin, ayrıca X-ışınları spektrumunu da alarak buldukları sonuçları, teorik sonuçlarla karşılaştırmışlardır.

1. 3. Bu Çalışmanın Amacı ve Kapsamı

Beynin farklı bölümlerinde görülen kimyasal süreçlerin nöropsikiyatrik hastalıkları nasıl etkiledikleri, günümüz biyomedikal araştırmalarının en önemli sorunlarından biri olduğu ve Alzheimer, Parkinson, depresyon, şizofreni, vb gibi bir çok hastalığın sebebinin, beynin bölgesel biyokimyası açıklanabildiği daha önce de belirtilmiştir. Örneğin, Parkinson (Taş. A. Ve Akyüz. A., 2003) ve şizofreni

hastalıklarında beyinde dopaminerjik nöronların çok yüksek yoğunlukta bulunduğu ve bu hastalıklarda dopamin reseptörlerinin sayısının da önemli ölçüde arttığı ispatlanmıştır. Gerek nörotransmitter-reseptör gerekse reseptör-ilaç molekülü arasındaki etkileşme, her bir moleküldeki atomların uzaydaki yönelmelerine ve moleküllerdeki atomik yük yoğunluğu ile elektrostatik özelliklere bağlıdır.

Bu çalışma da, asetilkolin, norepinefrin, epinefrin, dopamin, histamin, serotonin, glisin, GABA ve glutamat moleküllerinin etkinliklerinin DFT yöntemi kullanılarak gaz fazında hesaplamalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Herhangi bir kimyasal türün etkinliği öncelikle kararlı geometrik yapısına bağlıdır. Özellikle de vücutta gerçekleşen biyokimyasal süreçlerde, bir reseptör merkezi ya da başka bir moleküller etkileşime girecek olan aracı moleküllerin kararlı yapılarının belirlenmesi son derece önemlidir. Nörokimyasal iletide rol oynayan, nörotransmitter dediğimiz sinir sinyal iletici moleküllerin kararlı yapıları PES hesaplamaları ile belirlenmiştir. Seçilen nörotransmitterlerin etkinliklerini açıklamak amacıyla atomik yükler ve elektrostatik özellikler hesaplanmıştır. Ayrıca bir çok kaynakta da verilen sınıflandırmaya da uyularak asetilkolin için karbakol; norepinefrin, epinefrin ve dopamin için (ki bu moleküller katekolamin sınıfına giren moleküller olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar) amfetamin; glisin için β -alanin; GABA için muskimol ve glutamat için de aspartik asit moleküllerine benzer hesaplamalar uygulanmıştır. Çalışma kapsamındaki moleküllerin etkinliklerini açıklamak için seçilen ve yukarıda da adı geçen moleküller agonist etkilidirler. Yani vücutta iletiyi sağlayan nörotransmitter molekül ile yapısal ve/veya işlevsel bakımdan benzer etkiye sahiptirler.

Tüm bu hesaplamaların yanı sıra bazı moleküller için hidrojenlenme tepkimeleri de incelenerek, etkinliklerin farklı bir açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Özetle, çalışma kapsamındaki moleküllerin, vücutta meydana gelen kimyasal süreçlerdeki etkileri ele alınmıştır. Yapılan çalışmanın sonuçlarının literatürdeki eksiklikleri dolduracağı, nörotransmitter kaynaklı hastalıkların tedavisi için yeni ilaç ve ligandların sentezlenmesine ışık tutacağı düşünülmektedir.

2. YÖNTEM ve TEKNİKLER

Bu çalışmada, moleküler orbital çalışmaları için Gaussian 03W, bilgisayara veri girişi ve çizim için Gauss View paket programları kullanılmıştır. Hesaplamalar, araştırma projesi olanaklarıyla alınan bilgisayarda yapılmıştır.

Kovalent bağ ile ilgili nitel bilgiler 1916 yılında Lewis'in elektron ortaklığına dayalı bağ kuramına kadar gider. Nicel olarak ise kuantum mekaniği ilk defa 1927 yılında Heitler ve London tarafından Valans Bağ Kuramı yardımıyla hidrojen molekülüne uygulanmıştır. Sonraki yıllarda ise çok elektronlu atomlardaki orbital yaklaşımına benzer yaklaşımla, atomik orbitallerin çizgisel bileşiminden moleküler orbitaller tanımlanmıştır. Moleküler orbital yöntemine göre çizgisel bileşime katılan her bir atomik orbitalin (AO) özelliğini yitirdiği ve AO sayısı kadar moleküler orbitalin oluştuğu (MO) varsayılır. Günümüzde moleküler özellikleri açıklamak için kullanılan en yaygın yöntem Moleküler Orbital Yöntemidir.

2. 1. Hesaplamalı Kimya Yöntemleri

Kuantum kimyası, kuantum mekaniğinin kimya problemlerine uygulanmasıdır. Hemen hemen bütün kimyasal olaylar kuantum mekaniğinin ilkeleri ile açıklanabildiğinden, kuantum kimyası kimyanın bütün dallarına uygulanır. Hesaplamalı kimya ise, kimyasal problemlerin çözülmesi için teorik ilkelerin ve matematiksel yaklaşımların kullanılması olarak tanımlanır. Bilgisayar teknolojisindeki gelişmelere bağlı olarak moleküler modellemeler de hızla gelişmiş ve bir çok alanda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Ratner. M. A., 2001).

Bu yöntemler aşağıdaki gibi özetlenebilir.

2. 1. 1. Moleküler Mekanik Yöntemler

2. 1. 2. Yarı- Deneysel Yöntemler

2.1.2.1. Basit Hückel Yöntemi

2.1.2.2. Extended Hückel Yöntemi

2.1.2.3. PPP (Pariser- Parr- Pople) Yöntemi

2.1.2.4. NDO Yöntemleri (neglect differential overlap: diferansiyel örtüşmenin ihmal edildiği yöntemler)

2. 1. 3. Ab İnitio Yöntemleri

2.1.3.1. Hartree-Fock (HF) Yöntemi

2.1.3.2. Hartree-Fock (HF) Sonrası Yöntemler

2.1.3.2.1. Perturbasyon Yöntemi

2.1.3.2.2. Elektron dizilişi etkileşimi (Configuration Interaction, CI) Yöntemi

2. 1. 4. Yoğunluk Fonksiyonel Teori (Density Functional Theory, DFT)

2.1.1. Moleküler Mekanik Yöntemler

Moleküler mekanik yöntemler, molekülün yapı ve özelliklerini yorumlamada klasik fiziğin kanunlarını kullanır. Moleküler sistemdeki elektronlara uygulanmaz ve bunun yerine çekirdekler arasındaki etkileşimlere dayanan hesaplamalardan oluşur. Bundan dolayı da elektronlar arası etkileşimlerin baskın olduğu moleküler sistemlerde moleküler mekanik yöntemler doğru sonuçlar vermez. Moleküler mekanik yöntemlerinin avantajı, çok büyük moleküllerin modelleştirilmesine olanak sağlamasıdır. AMBER, MM3, CHARM....gibi moleküler mekanik yöntemleri çoğu bilgisayar programında mevcuttur (Cramer. C. J., 2004).

2. 1. 2. Yarı- Deneysel Yöntemler

Yarı deneysel MO yöntemler kuantum mekanik esaslara dayanır. Bu yöntemlerde hesaplamayı basitleştirmek için, deneysel verilerden çıkarılan parametreler mevcuttur. İncelenen kimyasal sistem için uygun mevcut parametrelere bağlı olarak Schrödinger eşitliği yaklaşık olarak çözülür. Bu yöntemler çok büyük moleküllere pratik olarak uygulanabilir (Schatz, G. C ve Ratner, M. A., 2002). Bu nedenle, büyük sistemler için, örneğin, aşağıda belirtileceği gibi Hartree-Fock (HF) veya Yoğunluk Fonksiyonel Teori

(DFT, Density Functional Theory) yöntemleri ile yapılan optimizasyonlarda bir başlangıç yapısı elde etmek için kullanılır.

Gerek Basit Hückel Yöntemi gerekse Extended Hückel Yöntemi gibi yarı deneysel yöntemler tam anlamıyla varyasyon içermezler. Her iki yöntemde de seküler determinant lineer varyasyon yönteminden bulunur. Fakat hiçbir zaman hamiltonian işlemcisi tam olarak alınmaz ve H_{ij} integralleri hesaplanmaz. Kuramsal değerler bazı deneysel parametreler yardımıyla bulunduğu için bu yöntemler kısaca “ semi-empirical” yarı deneysel yöntemler olarak bilinirler.

2. 1. 3. Ab Initio Yöntemler

Ab initio; baştan, başlangıçtan anlamına gelir. Fiziksel olarak ise tüm elektronları göz önüne alan yöntemdir.

Ab initio kuantum mekaniği, moleküler özellikleri tahmin etmek için temel fizik kurallarını kullanır. İlgilenilen bir sistem için, bu yöntem öncelikle Schrödinger denkleminin çözülmesini gerektirir.

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2. 1)$$

\hat{H} (Hamiltonian işlemcisi), sistemin toplam enerji işlemcisi (kinetik ve potansiyel enerji); Ψ , incelenilen moleküler sistemdeki elektron ve çekirdeklerin hareketlerini tanımlayan dalga fonksiyonu; E ise Schrödinger denkleminin çözümünden elde edilen özdeğer olup sistemin toplam enerjisidir.

Elektronik yapıya dayalı yöntemler, incelenen herhangi bir molekülün kimyasal özelliklerini açıklayabilmek için, moleküldeki elektronik yükler arasındaki etkileşimleri göz önüne alır. İncelenen bir molekül sisteminin toplam enerji işlemcisi genel olarak;

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} \quad (2. 2)$$

eşitliği ile verilir. Bu eşitlikte \hat{H} hamiltonian işlemcisini; \hat{T} kinetik enerji işlemcisini; \hat{V} ise potansiyel enerji işlemcisini göstermektedir. Kuantum mekaniksel bir sistemin tek parçacık kinetik enerji işlemcisi;

$$\hat{T} = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 \quad (2.3)$$

ile verilir. Burada m ; parçacığın kütlesini; \hbar Planck sabitini ve ∇^2 ise

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (2.4)$$

olmak üzere Laplace işlemcisini göstermektedir.

Elektrostatik sistemler için potansiyel enerji, yüklü parçacıklar arasındaki etkileşime bağlı olarak

$$\hat{V} = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon_0} \left(\frac{1}{|\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1|} \right) \quad (2.5)$$

bağıntısı ile verilir. Burada ϵ_0 , boşluğun geçirgenliği; $|\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1|$ ise yükler arasındaki mesafedir.

Moleküler Hamiltonian

Bir moleküldeki tüm parçacıklar için kinetik enerji ve potansiyel enerji işlemcilerinin toplamından moleküler Hamiltonian elde edilir. Toplam kinetik enerji;

$$\hat{T} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_i \frac{1}{m_i} \left(\frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \right) \quad (2.6)$$

ve toplam potansiyel enerji;

$$\hat{V} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_j \sum_{k \neq j} \left(\frac{q_j q_k}{|\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_k|} \right) \quad (2.7)$$

bağıntıları ile verilir. Elektronlar için $q = -e$ ($e = 1.602 \times 10^{-19}$ Coulomb) ve atom numarası Z olan çekirdekler için de $q = +Ze$ 'dir.

Born-Oppenheimer Yaklaşımı

Elektronik yapıya dayalı ab initio yöntemlerinin hepsi, özünde zamandan bağımsız Schrödinger denkleminin çözümünü gerektirir. Bazı geçiş elementleri ve lantanid serisindeki atomların, iç kabuk elektronlarının hızları ışık hızına yaklaştığından dolayı, bu atomları içeren hesaplamalar için rölativistik etki de göz önüne alınmalıdır.

Moleküler kuantum mekaniğinin ilk adımı Born-Oppenheimer yaklaşımıdır. Born-Oppenheimer yaklaşımına göre, (çekirdekler elektronlara göre çok yavaş hareket ettiklerinden dolayı) çekirdek hareketleri ile elektron hareketleri birbirinden ayrılabilir. Böylece bu yaklaşıma göre Schrödinger dalga denklemi, çekirdek koordinatlarına bağlı bir denklemlerle elektron koordinatlarına bağlı bir denkleme ayrılabilir (Griffits, D. J., 2005, McQuarrie, D. A., 1983). Moleküldeki çekirdekleri (α, β, \dots) ve elektronları da (i, j, \dots) gibi harflerle numaralarsak molekülün Hamiltonian işlemcisi (au, atomik birimlerde);

$$\hat{H} = \left[-\frac{1}{2} \sum_{\alpha} \frac{\nabla_{\alpha}^2}{\mu_{\alpha}} \right] + \left[-\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_{\alpha} \sum_{\beta < \alpha} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{\mathbf{R}_{\alpha\beta}} - \sum_i \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{\mathbf{r}_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{j > i} \frac{1}{\mathbf{r}_{ij}} \right] \quad (2.8)$$

eşitliği ile verilir. Hamiltonian kısaca aşağıdaki gibi gösterilir

$$\hat{H} = \hat{T}_{\text{ç}} + \hat{T}_{\text{e}} + \hat{V}_{\text{çç}} + \hat{V}_{\text{eç}} + \hat{T}_{\text{ee}}$$

Burada ilk terim, çekirdek kinetik enerjisini, ikinci terim toplam elektron kinetik enerjisini, üçüncü terim çekirdekler arası itme potansiyel enerjisini, dördüncü terim elektron çekim potansiyel enerjisini ve son terim ise elektron- elektron itme potansiyelini göstermektedir.

(2. 1) Schrödinger eşitliğinin çözümü için ilk adım çekirdek ve elektron hareketlerini birbirinden ayırmaktır. Elektronlar çekirdeğe göre hafif olduklarına göre, klasik bakışla elektron çekirdeğe göre çok hızlı hareket eder, dolayısıyla elektron anlık olarak çekirdekle aynı konumda bulunur. Bunun için Hamiltonian işlemcisi ikiye ayrılır.

$$\hat{H}_{\text{e}}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = -\sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_{\alpha} \sum_{\beta < \alpha} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{\mathbf{R}_{\alpha\beta}} - \sum_i \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{\mathbf{r}_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{j > i} \frac{1}{\mathbf{r}_{ij}} \quad (2.9)$$

$$\hat{H}_\zeta(\mathbf{R}) = -\sum_{\alpha} \frac{1}{2\mu_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 \quad (2. 10)$$

Burada $\hat{H}_\zeta(\mathbf{R})$, çekirdeklerin toplam kinetik enerji işlemcisi olup, yalnızca çekirdeklerin koordinatlarına bağlıdır. $\hat{H}_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})$ sabit çekirdek koordinatları için elektronik Hamiltonian işlemcisi olup, özde hem elektronların hem de çekirdek koordinatlarına bağlıdır.

Born- Oppenheimer yaklaşımında, toplam dalga fonksiyonu, elektronik dalga fonksiyonu ile çekirdek dalga fonksiyonunun çarpımı olarak yazılır.

$$\Psi_{\zeta e}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \Psi_{\zeta}(\mathbf{R}) \quad (2. 11)$$

Çekirdekler sabit konumdayken elektronik Hamiltonian işlemcisi yalnızca elektronik dalga fonksiyonuna etki eder.

$$\hat{H}_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E_e(\mathbf{R}) \Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (2. 12)$$

Çekirdeklerin Hamiltonian işlemcisi ise yalnızca çekirdek koordinatlarına bağlı dalga fonksiyonuna etki eder.

$$\left[\hat{H}_\zeta(\mathbf{R}) + E_e(\mathbf{R}) \right] \Psi_{\zeta}(\mathbf{R}) = E_{\zeta e}(\mathbf{R}) \Psi_{\zeta}(\mathbf{R}) \quad (2. 13)$$

(2. 12) eşitliği sabit çekirdek konumları için çözülür ve $V_{\zeta\zeta} = \sum_{\alpha} \sum_{\alpha < \beta} Z_{\alpha} Z_{\beta} / \mathbf{R}_{\alpha\beta}$ terimi

$E_e(\mathbf{R})$ değerine eklenerek

$$U(\mathbf{R}) = E_e(\mathbf{R}) + V_{\zeta\zeta}(\mathbf{R}) \quad (2. 14)$$

molekül toplam potansiyel enerji fonksiyonu bulunur. (2. 13) eşitliği de çekirdek dönme ve titreşim hareketleri için ayrı ayrı çözülür. Dolayısıyla çekirdek dalga fonksiyonu titreşim ve dönme hareketlerinin dalga fonksiyonunun çarpımından elde edilir.

2. 1. 3. 1. Hartree-Fock (HF) Yöntemi

Standart elektronik yapı yöntemleri, çok elektronlu sistemler için, toplam dalga fonksiyonunu, tek elektron dalga fonksiyonlarının çarpımı olarak kabul eder. Hartree-Fock yönteminde karşımıza çıkan bu yaklaşımda, molekülde bulunan her bir elektronun, diğer elektronların ve çekirdeklerin oluşturduğu ortalama bir alanda hareket ettikleri kabul edilir. Tek parçacık yaklaşımı olan Hartree-Fock yöntemi, Coulomb itme kuvvetlerinden kaynaklanan elektronların korelasyon etkisini ihmal ederek, moleküler enerjileri hesaplar.

Çok elektronlu sistemler için zamandan bağımsız Schrödinger denkleminin tam çözümü mümkün değildir. Ancak standart sayısal tekniklerin kullanılması ile Schrödinger denklemi yaklaşık olarak çözülebilir.

Tüm *ab initio* yöntemlerinde, incelenen sistemin özelliklerini hesaplayabilmek için, temel fonksiyon olarak seçilen fonksiyonların çizgisel bileşiminden moleküler orbital dalga fonksiyonu elde edilir. Her bir moleküler orbital aşağıdaki eşitlikle verilir.

$$\Phi_i(\mathbf{r}) = \sum_j C_{ij} \chi_j(\mathbf{r}) \quad (2. 15)$$

Burada χ_j temel fonksiyondur. Bu atomik orbitaller farklı matematiksel fonksiyonlarla tanımlanabilirler. En doğru atomik orbitaller, hidrojenik dalga fonksiyonuna dayalı Slater Tipi orbitallerdir

$$\chi_{\text{STO}}(\mathbf{r}) \approx C e^{-\alpha r}$$

Slater tipi orbitallerdeki üstel terim nedeniyle integrallerin bilgisayar hesabı çok uzun sürer. Bu nedenle *ab initio* yöntemlerinde Gaussian tipi orbitallerin çizgisel bileşiminden elde edilen STO (Slater Tipi Orbital)' ler kullanılır.

$$\chi_{\text{STO}}(\mathbf{r}) \approx \chi = \sum_v d_{\mu v} e^{-\alpha_v r^2} \quad (2. 16)$$

İlkel gaussianların çizgisel bileşimi, kontrakte (sınırlandırılmış) gaussian olarak adlandırılır. Standart *ab initio* paket programı olan Gaussian paket programında büyük moleküler sistemlerin hesaplamaları için kontrakte gaussianlar kullanılır.

Elektronik dalga fonksiyonu 3 boyutta hareket eden elektronların konumuna bağlı çok karmaşık bir denklemdir. Bu nedenle Schrödinger denkleminin çözümü zordur ve bazı yaklaşımlar yapılması gerekir. Temel yaklaşım ise moleküler orbital yaklaşımıdır. Moleküler orbital yaklaşımına göre; moleküler orbitallerin; yalnızca elektron koordinatlarına bağlı olarak tek elektron dalga fonksiyonlarının çarpımından oluştuğu düşünülür.

$$\Psi_e(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3, \dots) = \Phi_1(\mathbf{r}_1)\Phi_2(\mathbf{r}_2)\Phi_3(\mathbf{r}_3)\dots \quad (2.17)$$

Gerçek bir dalga fonksiyonu, Pauli ilkesine göre antisimetrik bir çarpımdan oluşmalıdır. Pauli dışarlama ilkesine göre her bir moleküler orbitalde zıt spinli iki elektron bulunur. Dolayısıyla Pauli ilkesine uygun antisimetrik bir Slater determinantı yazılır. Slater determinantı spin orbitallerden oluşur. Φ_i , spin orbital olmak üzere $\Phi_1(1) = \Phi_1\alpha(1)$, $\Phi_2(1)\beta(1) = \bar{\Phi}_1(1)$ tanımları ile verilir. Böylece antisimetrik slater determinantı aşağıdaki gibi tanımlanır.

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{2n!}} \begin{vmatrix} \Phi_1(\mathbf{r}_1)\alpha(1) & \Phi_1(\mathbf{r}_1)\beta(1) & \Phi_2(\mathbf{r}_1)\alpha(1)\cdots & \Phi_n(\mathbf{r}_1)\beta(1) \\ \Phi_1(\mathbf{r}_2)\alpha(2) & \Phi_1(\mathbf{r}_2)\beta(2) & \Phi_2(\mathbf{r}_2)\alpha(2)\cdots & \Phi_n(\mathbf{r}_2)\beta(2) \\ \Phi_1(\mathbf{r}_3)\alpha(3) & \Phi_1(\mathbf{r}_3)\beta(3) & \Phi_2(\mathbf{r}_3)\alpha(3)\cdots & \Phi_n(\mathbf{r}_3)\beta(3) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \Phi_1(\mathbf{r}_n)\alpha(n) & \Phi_1(\mathbf{r}_n)\beta(n) & \Phi_2(\mathbf{r}_n)\alpha(n)\cdots & \Phi_n(\mathbf{r}_n)\beta(n) \end{vmatrix} \quad (2.18)$$

Slater determinantı çoğu zaman yalnızca ana köşegen elemanları ile gösterilmektedir.

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{2n!}} \left| \Phi_{(1)}(1)\bar{\Phi}_{(2)}(2)\Phi_{(3)}(3)\cdots\bar{\Phi}_{(n)}(n) \right| \quad (2.19)$$

Eğer atomlarla ilgileniliyorsa; Φ_i 'ler atomik spin-orbitaller; eğer moleküllerle ilgileniliyorsa Φ_i 'ler moleküler spin orbitallerdir. Bir atomda, tüm orbitallerde ters spinli iki elektron bulunuyorsa atom kapalı kabuğa (closed-shell) sahiptir denir. Kapalı kabuk ya da kapalı alt kabuğa sahip atomlar tek bir slater determinantı ile gösterilirler. Moleküller için de yine moleküler orbitallerin her birinde ters spinli iki elektron

bulunuyorsa molekül kapalı kabuğa sahiptir ve atomlarda olduğu gibi yine MO dalga fonksiyonu tek bir Slater determinanı ile gösterilir.

Atomik orbital baz fonksiyonları χ alınır, moleküler orbitaller bu atomik orbitallerin çizgisel toplamı olarak yazılır.

$$\Phi_i = \sum_j C_{ji} \chi_j$$

Eşitlik (2. 19)'da gösterildiği gibi, moleküler orbital dalga fonksiyonu, tek elektron spin orbitallerinin çarpımıdır.

Yukarda verilen Hamiltonian işlemcisi Ψ deneme dalga fonksiyonuna etki ettirilirse, sistemin toplam elektronik enerjisi

$$E = \langle \Psi_e^* | H_e | \Psi_e \rangle \equiv \int \Psi_e^*(r_1, \dots, r_N) H_e \Psi_e(r_1, \dots, r_N) dr_1, \dots, dr_N \quad (2. 20)$$

eşitliği ile verilir ve varyasyon ilkesine göre enerji hesaplanır (Hehre, W. J., ve diğ., 1986). Burada Ψ ve Ψ^* birer determinant olduğundan dolayı bu eşitliği açıp matris elemanlarını hesaplamak pek kolay değildir ve bilgisayar programları ile hesaplanabilir. Matris elemanları hesaplandıktan sonra $2n$ elektron için

$$\bar{E} = \langle \Psi_{2n}^* | \hat{H} | \Psi_{2n} \rangle = 2 \sum_{i=1}^n H_{ii} + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (2. 21)$$

enerji eşitliği elde edilir. Bu sonuç yalnızca kapalı kabuğa sahip sistemler için geçerlidir. Burada J_{ij} Coulomb integrali; K_{ij} ise değiş-tokuş integralidir ve aşağıdaki eşitliklerle tanımlanırlar.

$$J_{ij} = \int \Phi_i^*(1) \Phi_j^*(2) \frac{1}{r_{ij}} \Phi_i(1) \Phi_j(2) dV_1 dV_2 \quad (2. 22)$$

$$K_{ij} = \int \phi_i^*(1) \phi_j^*(2) \frac{1}{r_{ij}} \phi_i(2) \phi_j(1) dV_1 dV_2 \quad (2. 23)$$

MO'lerin ortogonal kalması koşulu ile enerji sürekli optimize edilir. Bu optimizasyon işlemine ise koşullu optimizasyon denir. Enerjiye varyasyon uygulamak

demek aslında Φ_i MO'lerine varyasyon uygulamak demektir. Yani C_{ij} katsayılarının varyasyon yöntemiyle bulunması gerekir.

$$\sum_{j=1} (\bar{E}_{ji} - \varepsilon_i S_{ji}) C_{ji} = 0 \quad (2.24)$$

eşitliğinin çözümünden;

$$\left[\hat{f}_i + \sum_j (2\hat{J}_j(1) - \hat{K}_j(1)) \right] \Phi(1) = \sum_j \varepsilon_{ij} \Phi_j(1) \quad (2.25)$$

Burada büyük parantez içinde yeni bir işlemci tanımlanır ve Fock işlemcisi olarak adlandırılır. Burada $\hat{J}_j(1)$ Coulomb işlemcisi $\hat{K}_j(1)$ ise değiş-tokuş işlemcisidir.

$$\hat{J}_j(1) = \int \frac{\Phi_j^*(2)\Phi_j(2)}{r_{12}} dV_2 \quad (2.26)$$

$$\hat{K}_j(1) = \int \frac{\Phi_j^*(2)\Phi_j(2)}{r_{12}} dV_2 \quad (2.27)$$

$$\hat{F}(1) = -\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{\mu} \frac{Z_{\mu}}{r_{\mu,1}} + \sum_{j=1}^n (2\hat{J}_j - \hat{K}_j) \quad (2.28)$$

Bu yeni tanımla

$$\hat{F}_1(1)\Phi_i(1) = \sum_j \varepsilon_{ij} \Phi_j(1) \quad (2.29)$$

Hartree- Fock eşitliği bulunur. Açıkça görüleceği gibi bu eşitlik bir özdeğer eşitliği değildir. $\Phi_j(1)$, $\Phi_i(1)$ fonksiyonuna uygulanan bir unitar dönüşüm ile bulunur.

$$\hat{F}_1(1)\Phi'_i(1) = \sum_j \varepsilon_{ij} \Phi'_j(1) \quad (2.30)$$

olur. Bu eşitlik Hartree-Fock eşitliği olarak bilinir ve bir özdeğer eşitliğidir. Buna göre, moleküler orbitaller, Φ_i , Fock işlemcisinin öz fonksiyonlarıdır. Fock işlemcisi bir bakıma hamiltonian işlemcisi gibidir. Ancak Fock işlemcisinin kendisi de moleküler orbitallerin bir fonksiyonu olduğundan, C_{ij} katsayılarına bağlıdır.

Fock işlemcisindeki j indeksi, i indeksini de içine alır ve \hat{F} 'yi yazmak için \hat{J}_i ve \hat{K}_i bilinmelidir. \hat{J}_i ve \hat{K}_i ise Φ_i 'den hesaplanır. Φ_i ; \hat{F} işlemcisinin bir öz fonksiyonudur. Dolayısıyla da \hat{F} 'i bulmak için Φ_i 'ye ve Φ_i 'i bulmak içinde \hat{F} ' e gereksinim vardır. Bu problemi çözmek için iterasyon yöntemi kullanılır. Başlangıç için tahmini MO dalga fonksiyonları seçilir. Bu seçilen MO'lerden \hat{F} işlemcisi elde edilir ve bu \hat{F} işlemcisinden de yeni bir MO kümesi Φ_i bulunur. Ardışık iki hesaplama arasında önemli bir fark kalmayınca kadar iterasyon işlemine devam edilir. Son durumda \hat{F} işlemcisinden hesaplanan Φ_i 'ler ile Coulomb ve değiş-tokuş potansiyellerinin hesaplandığı Φ_i 'ler birbirinin aynısıdır. Çözüm kendisi ile uyumludur ve bu nedenle de Self-Consistent Field (SCF) yöntemi denir (Cook. D. B., 2005).

(2. 20) eşitliğinin çözülmesinde temel 2 problem vardır:

1. Enerji eşitliğindeki integralleri bir bilgisayar programı kullanmadan çözmek oldukça can sıkıcı ve zaman alıcıdır. MNDO, AM1 ve PM3 gibi yarı deneysel (semi-empirical) yöntemlerde integrallerin pek çoğu sıfır (0) alınır. Bu nedenle yarı deneysel yöntemler orta doğrulukta sonuçlar verir.

2. Hartree Fock yöntemleri gibi ab initio yöntemleri ile daha pahalı bilgisayarlarla tüm integraller hesaplanabilir. Ancak bağımsız elektron yaklaşımı ya da moleküler orbital yaklaşımına göre hesaplanan bu yöntemlerde ek hesaplamalar yapılması gerekir. Hartree-Fock ya da Moleküler orbital yönteminde, incelenen sistemdeki tüm elektronların birbirlerinden bağımsız hareket ettikleri kabul edilir. Gerçekte ise elektron gibi yüklü bir parçacığın korelasyon etkileşimi de hesaba katılmalıdır. Konfigurasyon etkileşimi (Configuration Interaction; CI) ve Moller-Plesset Perturbasyon Yöntemi (Moller-Plesset Perturbation Theory ; MP2, MP3,...) gibi yöntemlerde ise elektron korelasyonu da hesaplanmaktadır. Özet olarak Hartree-Fock ve Korelasyon yöntemleri ab initio yöntemleri olarak adlandırılır.

Roothaan Eşitlikleri

Roothaan ve Hall, Hartree ve Fock tarafından önerilen moleküler orbital dalga fonksiyonu Ψ 'nin, bilgisayarla çözülebilmesi için yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntemde Hartree- Fock eşitlikleri matris eşitliğine dönüştürülür. Yaklaşık bir dalga fonksiyonu kullanılarak varyasyon yöntemi ile elde edilen enerji değeri, her zaman için tam dalga fonksiyonunun kullanılması ile elde edilen enerji değerinden daha büyüktür. Bu nedenle de varyasyon ilkesi daima bir üst sınır yaklaşımı şeklinde ifade edilir.

Seçilen temel set fonksiyonlarının çizgisel bileşiminden $\Phi_i(\mathbf{r}) = \sum_{p=1} C_{ip} \chi_p(\mathbf{r})$ moleküler orbitallerinin olduğu daha önce ifade edilmişti. Φ_i orbitalleri ortonormallik koşulunu sağlamak üzere, $\langle \Phi_i | \Phi_j \rangle = S_{ij}$ 'dir. Baz fonksiyonları, χ_j 'ler ortonormal olmayabilir, ancak tercihen ortonormal ($S_{qp} = \langle \chi_q | \chi_p \rangle = 1$) seçilmelidir. Sistemin Hamiltonian işlemcisi,

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^{2n} \hat{f}_{(i)} + \sum_{i=1}^{2n} \sum_{j=1}^{i-1} \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.31)$$

şeklinde verilir ve matris elemanları aşağıdaki gibi tanımlanır.

$$H_i = \langle \Phi_i(1) | \hat{f}(1) | \Phi_i(1) \rangle \quad (2.32)$$

$$J_{ij} = \langle \Phi_i(1) \Phi_j(2) | 1/r_{12} | \Phi_i(1) \Phi_j(2) \rangle \quad (2.33)$$

$$K_{ij} = \langle \Phi_i(1) \Phi_j(2) | 1/r_{12} | \Phi_i(2) \Phi_j(1) \rangle \quad (2.34)$$

$$h_{pq} = \langle \chi_p(1) | \hat{f}(1) | \chi_q(1) \rangle \quad (2.35)$$

(2. 32), (2. 33) ve (2. 34) eşitliklerinde verilen matrisler baz fonksiyonları cinsinden yazılırsa,

$$H_i = \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m C_{ip}^* C_{iq} h_{pq} \quad (2.36)$$

$$J_{ij} = \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m \sum_{r=1}^m \sum_{s=1}^m C_{ip}^* C_{jp}^* C_{ir} C_{js} \langle pq | rs \rangle \quad (2.37)$$

$$K_{ij} = \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m \sum_{r=1}^m \sum_{s=1}^m C_{ip}^* C_{jq}^* C_{jr} C_{is} \langle pq | rs \rangle \quad (2.38)$$

Daha önceden elde edilen toplam enerji eşitliğini tek- elektron işlemcilerinin özdeğerlerinin toplamı cinsinden yazarak, Hartree-Fock işlemcisinin tanımını daha açık görürüz.

$$E = \sum_{i=1}^n \langle \Phi_i | \hat{f} | \Phi_i \rangle + \left[\sum_{i=1}^n \langle \Phi_i | \hat{f} | \Phi_i \rangle + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \langle \Phi_i | 2J_i - \hat{K}_j | \Phi_i \rangle \right] \quad (2.39)$$

Büyük parantez içi Hartree- Fock işlemcisinin matris elemanlarını ve ilk terim de tek elektron işlemcisinin matris elemanlarını verir.

$$E = \sum_{i=1}^n \left[\langle \Phi_i | \hat{f} | \Phi_i \rangle + \langle \Phi_i | F | \Phi_i \rangle \right] \quad (2.40)$$

Tek elektron işlemcisinin ve Hartree- Fock işlemcisinin öz değerleri her zamanki gibi yazılır.

$$\hat{f}_i | \Phi_i \rangle = H_i | \Phi_i \rangle \quad (2.41)$$

$$\hat{F} | \Phi_i \rangle = \varepsilon_i | \Phi_i \rangle \quad (2.42)$$

alınırsa (Φ_i 'ler normalize olmak üzere) toplam enerji

$$E = \sum_{i=1}^n (H_i + \varepsilon_i) \quad (2.43)$$

Bulunur. Açıkça görüleceği gibi, toplam enerji, tek elektron enerjileri ile Hartree- Fock orbital enerjilerinin toplamından bulunur. (2. 42) eşitliği daha önce bulunan Hartree- Fock eşitliğidir. Bu eşitliği

$$\varepsilon_i = \frac{\langle \Phi_i | F | \Phi_i \rangle}{\langle \Phi_i | \Phi_i \rangle} \quad (2.44)$$

şeklinde yazabiliriz. Baz fonksiyonları cinsinden yazarsak

$$\varepsilon_i = \frac{\int \left[\sum_{p=1}^m C_{ip}^* \chi_p \right] \hat{F} \left[\sum_{q=1}^m C_{iq}^* \chi_q \right] dV}{\int \left[\sum_{p=1}^m C_{ip}^* \chi_p \right] \left[\sum_{q=1}^m C_{iq}^* \chi_q \right] dV} \quad (2.45)$$

$$\varepsilon_i = \frac{\sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m C_{ip}^* C_{iq} F_{pq}}{\sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m C_{ip}^* C_{iq} S_{pq}} \quad (2.46)$$

Burada F_{pq} , Fock işlemcisinin matris elemanlarıdır.

$$F_{pq} = \langle \chi_p | \hat{F} | \chi_q \rangle \quad (2.47)$$

ve S_{pq} ise örtüşme (bindirme) integralinin matris elemanlarıdır.

$$S_{pq} = \langle \chi_p | \chi_q \rangle \quad (2.48)$$

Her zaman olduğu gibi, (2.46) eşitliğine varyasyon ilkesi uygulandığında, $\partial E_i / \partial C_{ip}^* = 0$ koşulundan

$$\sum_{q=1}^m (F_{pq} - \varepsilon_i S_{pq}) C_{iq} = 0 \quad (2.49)$$

Sekuler eşitlikleri elde edilir. Böylece problem sekuler determinantını çözme problemine dönüşmüş olur. (2.49) eşitliğindeki F_{pq} matris elemanları, $\langle \Phi_i | \hat{J}_j | \Phi_i \rangle$ ve $\langle \Phi_i | \hat{K}_j | \Phi_i \rangle$ matris elemanları nedeniyle, “C” katsayılarının karesine bağlıdır. (2.49) eşitliğinin sağlanması için sekuler determinantın “0” olması gerekir.

$$\left| F_{pq} - S_{pq} \varepsilon_i \right| = 0 \quad (2.50)$$

Roothaan eşitlikleri olarak adlandırılan son iki eşitlik birer matris eşitliğidir. Bulunan C_{qi} katsayıları seküler determinantını köşegen hale getirir ve köşegen elemanları orbital enerjilerini verir. Roothaan- Hall eşitlikleri de Hartree- Fock eşitlikleri gibi iteratif yöntemle çözülür.

HFR eşitliklerinin çözülmesi için iteratif yöntem aşağıdaki sırayla uygulanır.

1. Tahmini bir C_i katsayısı belirlenir.
2. F_{pq} ve S_{pq} hesaplanır
3. ε_i ve C_{pq} için HFR eşitlikleri çözülür.
4. ε_i ya da C_i değerlerinden biri uyumlu hale gelinceye kadar iterasyona devam edilir.

2. 1. 3. 2. Hartree- Fock Sonrası Yöntemler

HF yöntemi, tek elektron yaklaşımın içerdiğinden dolayı elektronların karşılıklı hareketlerinden ileri gelen etkileşmeleri tam olarak açıklayamaz. Bağ uzunluğu ve titreşim frekansı gibi hesaplamalarda karşılaşılan HF hatalarının pek çoğu, HF yönteminin elektron korelasyonu katkısını içermemesinden kaynaklanmaktadır. HF-SCF yönteminin hatalarını gidermek için eklenen hesaplamalar, “Elektron Korelasyonu” ya da “HF-Sonrası” yöntemleri olarak bilinir.

2. 1. 3. 2. 1. Moller- Plesset Perturbasyon Yöntemi (MP)

Temel durum enerjilerinin hemen hemen hepsi tek elektron HF yönteminden elde edilmektedir. Standart zamandan bağımsız Perturbasyon yöntemi, perturbatif yolla korelasyon enerjisini bulmak için kullanılır. Perturbasyon Hamiltonian’ı ise Hartree-Fock Hamiltonian’ı ile tam Hamiltonian işlemcisi arasındaki farktır. Korelasyon etkisinin bu şekilde iyileştirilmesi Moller- Plesset (MP) Perturbasyon yöntemi olarak adlandırılır.

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda \hat{P} \quad (2.51)$$

Bu eşitlikte \hat{H}_0 , pertorbe olmamış Hartree- Fock hamiltonianını göstermektedir. P ; \hat{H}_0 'a perturbasyon katkısını, λ ise sabit bir parametreyi göstermektedir. λ^k ise perturbasyonun k. dereceden olduğunu gösteren bir parametredir. Perturbasyon katkısı yeterince küçük ise enerji ve dalga fonksiyonu; kuvvet serisi şeklinde ifade edilir.

$$E = E_0 + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \lambda^3 E^{(3)} + \dots, \lambda^n E^{(n)} \quad (2.52)$$

$$\Psi = \Psi_0 + \lambda \Psi^{(1)} + \lambda^2 \Psi^{(2)} + \lambda^3 \Psi^{(3)} + \dots, \lambda^n \Psi^{(n)} \quad (2.53)$$

Bu eşitlikler zamandan bağımsız Schrödinger denkleminde yerine yazılırsa;

$$(\hat{H}_0 + \lambda V)(\Psi^0 + \lambda \Psi^1 + \dots) = (E_0 + \lambda E^{(1)} + \dots)(\Psi^{(0)} + \lambda \Psi^{(1)} + \dots) \quad (2.54)$$

eşitliği elde edilir. Buradaki ilk 2 terim HF enerjisidir.

$$E_{\text{HF}} = E^{(0)} + E^{(1)} \quad (2.55)$$

$\Psi^{(1)}$ 'i elde etmek için elektron korelasyon determinantlarının çizgisel bileşimi kullanılır.

$$\Psi^{(1)} = \sum_n b_n \Psi_{S,D,T,\dots} \quad (2.56)$$

b_n ; temel durum ve temel duruma bağlı uyarılmış durum arasındaki enerji farkını gösteren bir sabittir.

$$H_0 \Psi_n^0 = E_n^0 \Psi_n^0 \quad (0. \text{ derece}) \quad (2.57)$$

$$P \Psi_n^0 + H_0 \Psi_n^1 = E_n^1 \Psi_n^0 + E_n^0 \Psi_n^1 \quad (1. \text{ derece}) \quad (2.58)$$

$$P \Psi_n^{j-1} + H_0 \Psi_n^j = \sum_{k=0}^j E_n^k \Psi_n^{j-k} + \quad (j \geq 1 \text{ olmak üzere, } j. \text{ derece}) \quad (2.59)$$

eşitlikleri bulunur. (2. 58) no' lu eşitliği çözmek için, 0. derece durumundaki Ψ_n^1 kullanılırsa

$$\Psi_n^1 = \sum_{k \neq n} C_{nk}^1 \Phi_k^0 \quad (2. 60)$$

C_{nk} , bir sabit olmak üzere, (2. 47) eşitliğinde yerine yazılırsa,

$$E_n^1 = \langle \Psi_n^0 | P | \Psi_n^0 \rangle \quad (2. 61)$$

ve,

$$C_{nk}^1 = \frac{\langle \Psi_k^0 | P | \Psi_n^0 \rangle}{E_n^0 - E_k^0} \quad (k \neq n) \quad (2. 62)$$

Temel durum ve uyarılmış durum arasındaki enerji farkı birbirine çok yakın olursa perturbasyon katkısı da çok büyük olur. $\Psi^{(1)}$ terimi öncelikle $E^{(1)}$ enerji değerini düzeltmek için kullanılır, daha sonra $E^{(2)}$ enerji değerini düzeltmek için kullanılarak en düşük enerji değeri elde edilinceye kadar işleme devam edilir. Moller-Plesset yöntemi bir seri perturbasyon düzeltmelerini içerir. Moller- Plesset Teorisinin ilk serisi olan MP, enerji ve dalga fonksiyonu, pertorbe olmamış Hartree-Fock enerjisini ve dalga fonksiyonu ile benzerdir. HF yöntemi ile verilen enerji değeri için yapılan ikinci düzeltmenin uygulandığı durumun enerji değeri $E^{(2)}$ ile gösterilir ve MP2 olarak adlandırılır. MP2 ve MP4 ise küçük sistemler için tüm ab initio kodlarını kullanarak enerji değerlerini hesaplayan standart Moller-Plesset Perturbasyon teorileridir.

2. 1. 3. 2. Elektron Dizilişi Etkileşimi (Configuration Interaction, CI) Yöntemi

İncelenen bir molekül için, tek bir elektronik diziliş ile tanımlanan HF dalga fonksiyonu tek bir determinanta sahiptir. HF yönteminde çok elektronlu sistemler için, her bir elektronun, sistemdeki diğer tüm elektronların oluşturduğu ortalama bir elektrik alanda etkileşimde buldukları varsayılır. Bu nedenle de HF yöntemi nötral atomik bileşiklerin ayrışmalarını açıklama da yetersizdir. Bununla beraber, dalga fonksiyonuna uyarılmış olası durumların katkısı eklenerek ayrışma olaylarının doğası daha doğru açıklanabilir.

CI yöntemi, özünde ilgilenilen sistem için teorik olarak HF orbitallerine sonsuz sayıda orbitalin ekleneceğini varsayar. Varyasyonla elde edilen CI sabitlerinden, farklı konfigürasyonlu daha yüksek enerjili orbitaller elde edilir. Bu konfigürasyonlarda Slater determinantlarının çizgisel bileşiminin simetrik olduğu varsayılır. Slater determinantları $D(i)$ ile gösterilirse, moleküler sistemin tüm simetri durumları üzerinden dalga fonksiyonu

$$\Psi = \sum_i C_i D_i \quad (2. 63)$$

toplamı ile verilir. Burada “D”, temel durum Hartree- Fock determinantları ile temel durumdan bir ya da daha fazla sayıda elektronun uyarılması ile elde edilen uyarılmış durum determinantlarını da içeren bir parametredir. Determinatlar genellikle uyarılmış elektronların sayısı ile etiketlenirler. Böylece tek bir elektron uyarılmış ise “Singlet uyarılma”, 2 elektron uyarılması söz konusu ise “Doublet uyarılma” ... v. b şekilde etiketleme devam eder. Tüm uyarılmış olası durumlar göz önüne alınmışsa “tam CI(FCI: Full- Configuration Interaction)” şeklinde bir etiketleme yapılır. $\int \Psi^* H \Psi d\tau$ eşitliğine varyasyon uygulanarak CI eşitliği elde edilir.

$$(H - EI)C = 0 \quad (2. 64)$$

Burada I; birim matristir. Hamiltonian matrisinin matris elemanları ise

$$H_{ij} = \int \Phi_i^* H \Phi_j d\tau \quad (2. 65)$$

ile verilir. CI yönteminde de $i \neq j$ ise $H_{ij}=0$ alınır.

CI yöntemi; orijinal HF determinantına, uyarılmış durumların dizilişlerinin de eklenmesi ile elde edilen yeni determinant dalga fonksiyonlarını içerir. Yeni determinant dalga fonksiyonu; HOMO ve LUMO'lar dan birinin ya da daha fazlasının yer değiştirmesi ile elde edilir. Eğer incelenen sistemde tek bir konfigürasyon söz konusu ise yani sistemde yalnızca 2 orbital yer değiştirmişse yöntem CIS olarak adlandırılır. Determinantta, bu yer değiştirmelerinin sayısı CI seviyesini oluşturur. Örneğin; dolu ve boş MO 'ler arasında tek bir değiş- tokuş durumu söz konusu ise

$$\Psi_{\text{HF}} = \left| \Phi_1, \dots, \Phi_j, \dots, \Phi_{\text{HOMO}}, \Phi_{\text{LUMO}}, \dots, \Phi_i, \dots, \Phi_n \right| \quad (2.66)$$

$$\Psi_{\text{CIS}} = \left| \Phi_1, \dots, \Phi_i, \dots, \Phi_{\text{HOMO}}, \Phi_{\text{LUMO}}, \dots, \Phi_j, \dots, \Phi_n \right| \quad (2.67)$$

CIS olarak tanımlanan eşitlik elde edilir. Ancak CIS düzeyinde, en düşük konfigürasyon göz önüne alındığından dolayı, toplam sistemin değerlendirilmesi için ihtiyaç duyulan düzeltmeyi sağlamaz. Benzer mantıkla hem tek hem de iki orbitalin yer değiştirmesi söz konusu ise CID (Double- substitutions) ve tek, çift ve üç uyarılma durumu aynı anda söz konusu ise CISD(T) şeklinde yöntem devam eder.

En yaygın kullanılan CI hesaplaması Çok konfigürasyonlu (Multi-Configuration-Self Consistent-Field, MCSCF) yöntemidir. MCSCF konfigürasyon parametresi C_{ij} (2.62) eşitliğinden elde edilir ve tüm HF determinantlarının çizgisel kombinasyonu sayısı kadar MO dalga fonksiyonu oluşabilir ve tüm olası süstitüe determinantlar full- CI hesaplaması olarak adlandırılır. Bu da

$$\Psi_{\text{full-CI}} = a_0 \Psi_{\text{HF}} + \sum_{n>0} a_n \Psi_{\text{S,D,T},\dots} \quad (2.68)$$

eşitliği ile verilir. Burada, a_n ; toplam dalga fonksiyonunun enerjisini minimumlaştıran bir sabittir. Full-CI hesaplamaları moleküler sistemler için olası düzeltmeleri içermekle beraber büyük bilgisayarlar gerektirir. Bu yöntem ancak çok küçük moleküllere küçük temel setlerle uygulanabilir.

2.1.4. Yoğunluk Fonksiyonel Teori (DFT)

DFT, bir atom ya da molekülün temel durum elektronik enerjisinin, elektron yoğunluğunun bir fonksiyoneli olarak ifade edildiği Hohenberg- Kohn (HK) teoremine dayanan bir yöntemdir. Matematiksel anlamda bir fonksiyonun fonksiyonu anlamına gelen fonksiyonel terimi, DFT’de elektron yoğunluğuna bağlı bir fonksiyonele karşılık gelir. Elektron yoğunluğu elektronların koordinatlarına bağlı olduğundan dolayı, enerji de elektron yoğunluğuna bağlı bir fonksiyondur. HK, teoremine göre toplam elektronik enerji,

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (2.69)$$

şeklinde verilir. E^T elektronların hareketlerinden kaynaklanan kinetik enerji; E^V ; çekirdek-elektron ve çekirdek-çekirdek etkileşmelerini içeren potansiyel enerji terimi; E^J , elektron-elektron itme terimi ve E^{XC} ise elektron korelasyon terimidir. Bu eşitlikte elektron korelasyonu haricindeki enerji terimleri klasik elektron dağılımından kaynaklanan enerjilerdir ve aşağıdaki eşitliklerle tanımlanırlar.

$$E^V = \sum_{\alpha} \int \frac{Z_{\alpha} \rho(1)}{r_{1\alpha}} d\tau_1 \quad (2.70)$$

$$E^J = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(1) \rho(2)}{r_{12}} d\tau_1 d\tau_2 \quad (2.71)$$

Bu eşitliklerin her ikisi de elektron yoğunluğuna bağlıdır. Kinetik enerjini değeri tam olarak bilinmemekle beraber, elektron yoğunluğuna bağlı bir eşitlik ile aşağıdaki gibi ifade edilmektedir.

$$E^T = \frac{3}{10} (3\Pi^2)^{2/3} \int \rho^{5/3} d\tau \quad (2.72)$$

Kinetik enerji ifadesinde de yoğunluk gradiyenti göz önüne alınarak yapılan iyileştirmeler söz konusudur ancak moleküllerin elektronik yapılarını belirleyebilmek için bu eşitlik çok nadir kullanılmaktadır. Bunun yerine, elektronik yapıları belirleyebilmek amacıyla dalga fonksiyonunun da yer aldığı kinetik enerji eşitliği kullanılır.

$$E^T = -\frac{1}{2} \sum_i \int \Psi_i \nabla^2 \Psi_i d\tau \quad (2.73)$$

E^{XC} ise elektronların spinlerini de göz önüne alarak, hem kuantum mekaniksel değiş-tokuş enerjisini hem de her bir elektronun hareketinden kaynaklanan dinamik korelasyon enerjisini içermektedir. Kuantum mekaniksel anlamda değiş-tokuş enerjisi; HF yönteminde antisimetrik Slater determinantı ile verilmektedir. HF yönteminde ki Coulomb potansiyeli ise elektron korelasyonu gibi düşünülebilir. DFT yöntemlerinde korelasyon fonksiyoneli ile değiş-tokuş fonksiyonelinin bileşiminden E^{XC} hesaplanır ve yöntem bu kombinasyonun seçimine bağlı olarak oluşur. Örneğin; Lee-Yang ve Parr'ın düzeltilmiş gradiyent korelasyon fonksiyoneli ile; Becke'nin düzeltilmiş gradiyent değiş-tokuş fonksiyonelinin kombinasyonundan BLYP yöntemi elde edilir.

DFT hesaplamaları 3 genel sınıfa ayrılır:

1. Lokal yoğunluk yaklaşımı (LDA)
2. Genelleştirilmiş gradiyent yaklaşımı (GGA)
3. HF terimleri ile DFT 'nin hibrit kombinasyonu yaklaşımı

LDA değiş-tokuş ve korelasyon fonksiyonelleri yalnızca elektron yoğunluğuna bağlıdır. Örneğin; Slater fonksiyonelleri Lokal fonksiyonellerdir.

$$E_{LDA}^{XC} = -\frac{9}{8} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/5} \alpha \int \rho^{4/3} d\tau_1 \quad (2.74)$$

Burada, α , moleküller için genellikle 0.7 civarında bir değeri olan ve serbest elektron gazı birimine sahip bir sabittir. Moleküllerin ayrışma enerjileri ve yapısal özelliklerinin tanımlanabilmesi için LDA yöntemi yeterince doğru sonuçlar vermez. Bununla beraber, elektron korelasyon terimine, elektron yoğunluğunun gradiyentine bağlı düzeltmeler eklenerek daha iyi sonuçlar elde etmek mümkündür.

Lokal olmayan etkilerin düzeltilmesi için başka modifikasyonlar kullanılır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanı, Lee-Yang ve Parr parametresi ile Becke değiş-tokuş fonksiyonellerini içeren BLYP yöntemleridir.

GGA fonksiyonelleri ise hem elektron yoğunluğuna hem de elektron yoğunluğunun gradiyentine bağlı terimler içerir. GGA yöntemleri moleküllerin yapısal özellikleri ve enerjileri için HF'tan daha iyi sonuçlar vermesine rağmen, daha doğru gradiyent düzeltmelerini içeren ve Schrödinger eșitlięinin tam çözümü için sistematik bir prosedürü yoktur. HF ile GGA yöntemlerinin sonuçları arasındaki farklılığın sebebi ise, dalga fonksiyonlarının tanımlarından kaynaklanmaktadır. Düzeltilmiş gradiyent yoğunluk fonksiyonel yöntemi olan BLYP, molekül içi bağ ayrışma enerjilerini deneysel değerlerden yalnızca birkaç kJmol⁻¹'lik bir farkla hesaplayabilmektedir. Bununla beraber GGA, elektronların Coulomb etkileşimini ihmal ettiğinden dolayı, bazı tepkimeler için tepkime aktivasyon enerjilerini hesaplamada hatalı sonuçlar verebilmektedir. Bu problem DFT değiş-tokuş ve HF (SCF) yönteminin bileşkesinden oluşan hibrit yöntemleri ile giderilmektedir. B3LYP (Becke, A. D., 1988; Lee, C., 1998) ve B3PW91(Perdew, J ve Wang, Y., 1992) gibi yöntemler hibrit yöntemleridir. Buradaki B3 ; Becke'nin 3

parametrelili hibrit fonksiyonellerini; PW91 ise Perdew ve Wang'ın gradilyent düzeltme fonksiyonellerini göstermektedir.

HK teoremine göre toplam elektronik enerjinin bulunması için elektron yoğunluğuna bağlı ifadeler kullanılmaktadır. Dalga fonksiyonunu tanımlamak için bu da gerekli bir yol değildir ve yüksek doğrulukla dalga fonksiyonunu tanımlamak zordur. Bununla beraber SCF yönteminden bulunan dalga fonksiyonundan elektron yoğunluğunu tanımlamak daha pratik bir yoldur. Bu amaçla en uygun teori ise Kohn- Sham tarafından önerilmiştir. $F\Psi = E\Psi$ eşitliğinin çözümünden,

$$F(1) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \sum_j J_j(1) + E^{xc} \quad (2.75)$$

ve

$$E^{xc} = \frac{\partial E^{xc}}{\partial \rho} \quad (2.76)$$

eşitlikleri bulunur. Kohn- Sham(KS) Ψ_i 'deki elektron yoğunluğunu dolu orbitalerin toplamından bulmuşlardır.

$$\rho = \sum_i |\Psi_i|^2 \quad (2.77)$$

KS metodolojisine dayanan DFT yöntemlerinin esas avantajı, elektron yoğunluğunu tanımlamış olmalarından kaynaklanmaktadır. HF yönteminde değiş- tokuş etkisi oldukça iyi olmasına karşın, korelasyon etkisi ihmal edilmiştir. KS-DFT yöntemlerinde ise E^{xc} terimi, hem değiş- tokuş etkisini hem de korelasyon katkılarını içermektedir. Hatta E^{xc} 'nin tam tanımı bilinmediğinden dolayı, KS tarafından tanımlanmış olan bu tanımları kullanmak oldukça da popülerdir (Ratner, M. A., 2001).

2. 2. Temel Setler

Genel anlamda temel setler diferansiyel eşitliklerin çözülmesi için kullanılan matematiksel fonksiyonlardır. Kuantum kimyasal hesaplamalarda ise temel set, incelenecek olan sistemin istenilen kimyasal özelliklerini belirlemek için optimize olan kontrakte Gaussianlardan oluşan AO'lerin bileşkesidir. Genellikle elektronik yapı

hesaplamalarında kullanılan iki tip temel fonksiyon vardır. Bunlar Slater Tipi Orbitaler (STO) ve Gaussian Tipi Orbitaler (GTO)'dir. Slater tipi orbitalerin fonksiyonel eşitliği;

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = N Y_{l,m}(\theta, \varphi) r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (2. 78)$$

ile verilir. Burada N;normalizasyon sabiti, $Y_{l,m}$ ise küresel harmonik fonksiyonlardır. Çekirdek ve elektronlar arasındaki uzaklığa bağlı üstel terim, H atomu için verilen orbitalerin aynısıdır. Ancak STO'lerinin herhangi bir yarıçap boğumları yoktur. Yarıçap kısmındaki boğumlar STO'lerin çizgisel bileşimlerinden bulunur. (2. 78) eşitliğinde verilen üstel terimin, 3 ve 4 merkezli sistemler için, iki elektron integrallerinin hesaplanması analitik olarak mümkün değildir. Bu sebeple STO'ler 3 ve 4 merkezli sistemlerde, iki elektron integrallerinin ihmal edildiği yarı deneysel yöntemlerde ancak 2 atomlu sistemler için doğru sonuçlar vermektedir. Yine STO'ler Coulomb ve değiş- tokuş etkisini içermeyen DFT yöntemlerinde de kullanılırlar.

Gaussian tipi orbitaler ise polar ya da kartezyen koordinatlara bağlı olarak

$$\chi_{\zeta,l_x,l_y,l_z}(x, y, z) = N x^{l_x} y^{l_y} z^{l_z} e^{-\zeta r^2} \quad (2. 79)$$

eşitliği ile tanımlanır. l_x, l_y ve l_z 'nin toplamı orbital tipini tanımlar. Örneğin: $l_x+l_y+l_z=1$ ise p- orbitali olarak adlandırılır. Daha önce belirtildiği gibi, GTO için verilen (2. 79) eşitliğindeki “ $e^{-\zeta r^2}$ ” terimindeki “ r^2 ” sebebiyle iki elektron integrallerinin hesaplanması STO'lere göre çok daha kolay hatta çok elektronlu sistemler için mümkündür. Bundan dolayı Gaussian benzeri paket programlarında GTO'ler kullanılırlar (Jensen, F., 2007).

Gaussian tipi temel fonksiyonlar normalize şekli aşağıda verilmiştir.

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \chi^2 d\tau = 1 \quad (2. 80)$$

Örneğin; s, p_y ve d_{xy} gibi temel fonksiyonların gaussian tipi temel fonksiyonları matematiksel olarak aşağıdaki eşitliklerle tanımlanır.

$$g_s(\alpha, \vec{r}) = \left(\frac{2\alpha}{\pi} \right)^{3/4} e^{-\alpha r^2} \quad (2. 81)$$

$$g_{py}(\alpha, \bar{r}) = \left(\frac{128\alpha^5}{\pi^3} \right)^{1/4} e^{-\alpha r^2} \quad (2.82)$$

$$g_{dxy}(\alpha, \bar{r}) = \left(\frac{2048\alpha^7}{\pi^3} \right)^{1/4} e^{-\alpha r^2} \quad (2.83)$$

Bu Gaussian tipi temel fonksiyonlar ilkel (primitive) Gaussianlar olarak da tanımlanır. Örneğin p-tipi temel fonksiyon, p-tipi Gaussianların çizgisel birleşiminden oluşur.

$$\chi_{\mu} = \sum_p d_{\mu p} g_p \quad (2.84)$$

Bu tip temel fonksiyonlar kısaltılmış (contracted) Gaussianlar olarak adlandırılır. Sonuç olarak bu eşitlikler birleştirildiğinde bir temel set matematiksel olarak aşağıdaki şekilde tanımlanır (Foresman ve diğ., 1996).

$$\psi_i = \sum_{\mu} c_{\mu i} \chi_{\mu} = \sum_{\mu} c_{\mu i} \left(\sum_p d_{\mu p} g_p \right) \quad (2.85)$$

Standart Ab İnitio programlarında, incelenecek sistemin boyutuna ve elektronların bulunduğu farklı AO'lere göre temel set bulunmaktadır. Temel setler, kullanılan temel fonksiyonun büyüklüğüne göre değişir. Gerçek dalga fonksiyonunu elde etmek için büyük temel setler kullanılır. Ancak temel setler kullanılacak olan bilgisayarın kapasitesine bağlı olarak değişir. Ayrıca $Z > 30$ olan atomlar için daha doğru dalga fonksiyonu elde etmek için diğer bir yöntemde iç kabuk elektronlarına da temel fonksiyon eklemektir.

Minimal Temel Setler

Minimal temel setler, her bir atomu tanımlamak için gerekli minimum sayıda AO temel fonksiyonu içerir. STO-3G; atomik STO elde etmek için her bir temel fonksiyon başına 3 tane ilkel Gaussian Tipi Fonksiyon kullanıldığını gösterir. Minimal temel setler enerji hesaplamalarında doğru sonuçlar vermeseler de, basit moleküller için kimyasal

bağın kalitatif olarak değerlendirilmesinde iyi bir araçlardır. Örneğin metan molekülü 1 tane karbon ve 4 tane hidrojen atomundan meydana gelir.

H: 1s

C: 1s, 2s, 2p_x, 2p_y, 2p_z

Hidrojen atomu 1 tane temel fonksiyondan oluşurken, karbon atomu 5 tane temel fonksiyondan oluşmaktadır. Sonuçta metan molekülü 6 tane temel fonksiyondan meydana gelmektedir. Minimal bir temel set olan STO-3G temel setindeki “3G” terimi temel fonksiyon başına üç tane ilkel gaussian fonksiyonunun kullanıldığını, “STO” terimi ise Slater tipi orbitallerin kullanıldığını ifade eder. Metan molekülünde, STO-3G temel seti kullanılarak yapılan bir hesaplamada, 4 hidrojen atomunun her biri için 1 temel fonksiyon, karbon atomu için 5 tane temel fonksiyon kullanılacağından toplam temel fonksiyon sayısı 9 tanedir. STO-3G temel setinde, her temel fonksiyon 3 tane ilkel gaussian fonksiyonundan oluştuğu için ilkel gaussian fonksiyon sayısı 27 tanedir.

Minimal temel setlerin belirgin iki eksik yönü vardır. Birincisi moleküler bir sistemdeki elektron dağılımının küresel olmayan yönlerini açıklamakta yetersiz olmasıdır. Molekülü oluşturan atomlara ait bütün temel fonksiyonları ya tek başına küresel (s-tipi fonksiyon) ya da toplamını (p-tipi fonksiyonlar) küresel olarak ifade ederler. Yani periyodik tabloda ikinci sıradaki bir element için 2p_x, 2p_y ve 2p_z temel fonksiyonlarını eşdeğer kabul eder. Fakat bu doğru bir yaklaşım değildir. Örneğin, asetilen (H-C≡C-H) molekülünde C-H σ bağları, hidrojen atomlarının s orbitalleri ile karbon atomlarının p_z orbitallerinden oluşurken, karbon atomları arasındaki π bağları karbon atomlarının p_x ve p_y orbitallerinden meydana gelir. π bağları, σ bağlarından daha fazla elektron içerir. Bu nedenle, asetilen molekülünde 2p_x, 2p_y ve 2p_z orbitalleri eşdeğer değildir ve bir çok bileşikte bu durum söz konusudur.

İkinci eksik yönü ise, molekülde bağlar arasındaki elektron dağılımını tanımlamada yetersiz olmasıdır. Bunun nedeni, temel fonksiyonların atom merkezli olmasından kaynaklanmaktadır. Temel fonksiyonlar için başka açık yerleştirme yoktur. Bu eksikler molekülü oluşturan atomlara ait her bir orbital için temel fonksiyon sayısını artırılması ile giderilebilir.

Split Valans Temel Setler

Split valans setlerde, temel sete, her bir valans AO'e göre değişen temel fonksiyonlar eklenirler. Yine split valans setler, valans orbitallerine eklenen fonksiyonların sayısı ile karakterize edilirler. Double zeta temel setlerinde valans elektronlarının tanımlanması için 2 tane temel fonksiyon kullanılırken; Triplet zeta setlerde 3 temel fonksiyon kullanılır ve bu şekilde devam eder. Pople ve arkadaşları, temel seti, iç ve dış kabuk elektronlarını tanımlamak için kullanılan gaussian fonksiyonlarının sayısı olarak tanımlarlar. 6-21G temel setinde, iç kabuk atomik orbitalleri 6 ilkel gaussian fonksiyonu ile tanımlanır ve bu temel sette iç değerlik kabuğunu oluşturan kontrakte gaussianlar iki ilkel gaussiandan oluşurken; dış değerlik kabuğu tek ilkel gaussiandan oluşmaktadır. Diğer split valans temel setleri; 3-21G, 4-31G (Binkley, J. S., ve diğ., 1980) ve 6-311G'dir.

Polarize Temel Setler

Atom çekirdeğinden uzaklaştıkça yük dağılımı simetrisi bozulduğunda dolay, büyük moleküllere polarize fonksiyonların eklenmesi gerekir. Polarize fonksiyon, izole edilmiş durumda bulunan bir atom için yüksek açısıl momentuma sahip olan orbitaller olarak tanımlanır. Polarize fonksiyonlar değerlik kabuğuna eklenirler ve H ve He atomları için p- tipi fonksiyonlar polarize fonksiyonlardır. 6-31G(d) temel seti, hidrojen dışındaki atomlar için tanımlanan 6-31G setine 6 tane d-tipi ilkel gaussian eklendiğini gösterir. 6-31G(d, p) ise H ve He atomları için 6-31G temel setine p-tipi fonksiyonların eklendiğini; diğer atomlara ise d-tipi fonksiyonların eklendiğini gösterir. H atomunun köprü atom olduğu sistemler için H atomuna p-tipi bir fonksiyonun eklenmesi özellikle çok önemlidir.

Diffuse Temel Setler

Çekirdekten uzaklaştıkça elektronlar çekirdek tarafından daha zayıf çekildiklerinden dolayı büyük sistemlerde diffuse fonksiyonların kullanılması gerekir. Elektron ilgisi, proton ilgisi ve anyonik bağ açıları gibi hesaplamalarda diffuse fonksiyonlu temel setlerin kullanılması gerekir. H dışındaki atomlar için eklenen diffuse fonksiyonlar tek bir "+" işareti ile gösterilirken; sistemde hem hidrojen dışı atomlara hem de hidrojen atomuna diffuse fonksiyon ekleniyorsa iki tane "++"işareti kullanılır.

Örneğin; 3-21+G temel setindeki “+” işareti hidrojen atomu dışındaki atomlara diffuse olan s- ve p- tipi gaussian fonksiyonlarının eklendiğini gösterir.

Yüksek Açısal Momentumlu Temel Setler

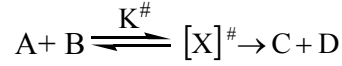
Katlı polarize fonksiyonlar içeren polarize temel setler, elektron korelasyon yöntemlerinde elektronlar arasındaki etkileşmeleri tanımlamak için oldukça faydalı olup, bir çok sistem için uygulanmasına rağmen genelde HF hesaplamalarında tercih edilmezler. 6-31G (2d) temel seti, hidrojen atomu dışındaki atomlara 2 tane d-tipi fonksiyonun eklendiğini gösterir. 6-311G (2df, pd) temel seti; değerlik fonksiyonlarının yanı sıra ağır atomlara 2 tane d- ve bir tane p- tipi fonksiyonunun eklendiğini gösterirken aynı zamanda hidrojen atomuna birer tane p- ve d- tipi fonksiyonun eklendiğini göstermektedir. 6-311 G(3df, 2df, p) temel seti; $Z > 11$ olan atomlara 3 tane d- 1 tane f fonksiyonunun eklendiğini; Li-Ne arasında bulunan atomlara 2 tane d- 1 tane f fonksiyonunun eklendiğini ve hidrojen ve He atomuna ise 1 tane p-tipi fonksiyonunun eklendiğini göstermektedir. Ancak hidrojen atomuna diffuse fonksiyonunun eklenmesi pek çok sistem için sonuçların doğruluğunu değiştirmez.

Yüksek açısal momentumlu temel setler, diffuse fonksiyonlu temel setlerden daha büyüktür ve daha doğru sonuçlar verir. HOMO ve LUMO enerjileri birbirine çok yakın olan ve fonksiyonel grup içeren yüksek enerjili moleküller için yüksek açısal momentumlu temel setler kullanılmalıdır. Ancak kullanılacak bilgisayarın kapasitesine ve molekülün büyüklüğüne göre optimum temel setlerin seçilmesinde fayda vardır.

2. 3. Geçiş Hali Teorisi (Transition State Theory, TST)

Tepkime hız teorisi olarak ta bilinen Geçiş Hali Teorisi (TST), 1915’te ilk kez Marcellin tarafından önerilmiş; 1935’de ise Eyring ve Polanyi tarafından geliştirilmiştir. Geçiş Hali Teorisi, tepkime hız sabitlerinin belirlenmesi ve yorumlanmasında kullanılan bir yöntemdir. Geçiş hali kimyasal bir tepkimede tepken moleküllerinin bir araya gelmesiyle oluştuğu düşünülen, tepkenler ve ürünler arasında bir ara yapıdır. Bu yapı kararsız bir denge noktası olarak ta düşünülebilir. TST yönteminde, bir tepkimede tepkenlerin ve geçiş hali yapısının termodinamik açıdan dengede olduğu düşünülür. Kararlı moleküllerin geometrileri ve enerjileri deneysel olarak elde edilirken geçiş halleri sadece hesaplamalı yöntemler kullanılarak çalışılabilir (Upadhyay, S. K., 2006; Houston, P. L., 2001; Levine, R. D. , 2005, Cramer, C. J., 2004).

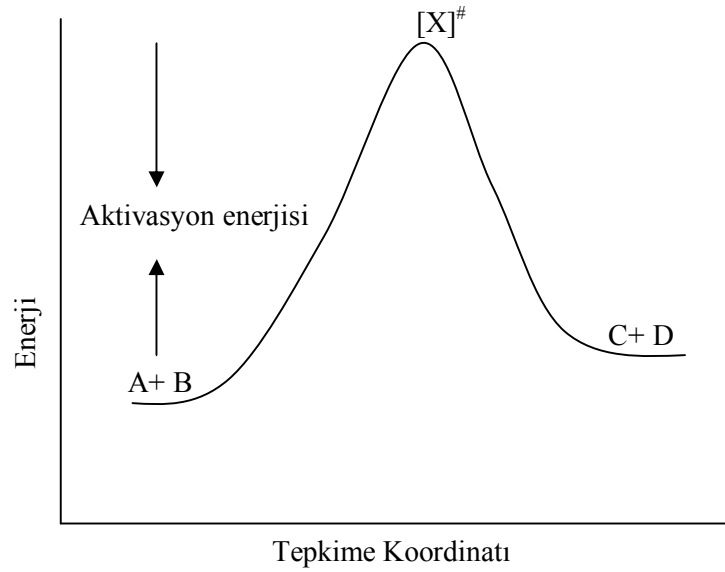
Aktifleşmiş kompleks, tepkenler ve ürünler arasında yer aldığı düşünülen bir yapı olduğundan dolayı hemen ürünlere dönüşür.



Aktifleşmiş kompleksin derişimi,

$$[X]^\# = K^\# [A] [B] \quad (2. 86)$$

şeklinde ifade edilir. Aktivasyon enerjisi ise, aktifleşmiş kompleksin oluşumu için tepkenlere verilen enerjidir. Tepkimenin gerçekleşmesi için gerekli enerji engeli maksimum değerine ulaştığında, tepkime koordinatında bir pik gözlenir.



Aktifleşmiş komplekste bir tane titreşim serbestlik derecesi tam olarak kararsızdır ve ürün oluşturmak üzere bir titreşim hareketi gerçekleşir. Bu sebeple de diğer titreşim frakanslarının değeri de küçülecektir ve ortalama titreşim enerjisi ise;

$$E_{tit} = k_B T = h\nu \quad (2. 87)$$

eşitliği ile verilir. Böylece tepkime hız sabitinin aktifleşmiş kompleksin derişimine ve aktifleşmiş kompleksin titreşim frekansına bağlı olduğu kolaylıkla görülebilir.

$$\text{Tepkime Hızı (TH)} = [X]^\# \nu \quad (2. 88)$$

(2. 86) ve (2. 87) eşitliklerinin kullanılması ile tepkime hızı

$$T_H = \frac{k_B T}{h} K^\# [A][B] \quad (2. 89)$$

bulunur.



Tepkimesi için tepkime hızı

$$T_H = k [A] [B] \quad (2. 91)$$

ve tepkime hız sabiti ise

$$k = \frac{k_B T}{h} K^\# \quad (2. 92)$$

eşitlikleri ile verilir. Böylece tepkime hız sabiti, aktifleşmiş kompleksin oluşumu sırasındaki denge sabitine bağlıdır. Kimyasal bir tepkime için denge sabiti ise

$$K = e^{-\Delta G^0/RT} \quad (2. 93)$$

ve aktifleşmiş kompleksin denge sabiti ise

$$K^\# = e^{-\Delta G^\#/RT} \quad (2. 94)$$

şeklinde yazılabilir. Böylece tepkime hız sabiti

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G^\#/RT} \quad (2. 95)$$

eşitliğinden bulunur.

Bir tepkimenin geçiş hali yapısı bulunmadan önce tepkenlerin ve ürünlerin yapıları ayrı ayrı optimize edilir. Daha sonra bu optimize yapılar kullanarak tepkenler ve ürünler arasındaki atomik yönelmelere göre enerji değişimini veren potansiyel enerji

yüzeyi (Potential Energy Surface, PES) üzerinde tepkenler ve ürünler arasında başlangıç yapısı bulunur. Geçiş hali yapısı, PES üzerinde birinci derece saddle noktası (en düşük enerjili geçiş hali) bulunduğu meydana gelir. Geçiş halini tanımlamak için iki tane matematiksel ifade vardır. İnternal koordinatlara göre elektronik enerjinin tüm birinci türevleri sıfır olmalıdır ve ikinci türevlerinin biri negatif olmalı diğerleri ise pozitif olmalıdır. Bunu anlamak için frekans hesaplaması yapılması gerekir. Eğer frekans hesaplaması sonucu elde edilen frekans değerlerinde sadece bir tane negatif değer (imaginary) varsa geçiş hali yapısı olduğu sonucuna varılır.

Hesaplamalı olarak her zaman kolay olmamasına rağmen yıllardır geçiş hali yapılarını tayin etmek mümkün olmuştur. Gaussian paket programı geçiş hali yapılarını tayin etmek için Schlegel ve arkadaşları tarafından geliştirilen STQN (Synchronous Transit-Guided Quasi Newton) yöntemini kullanır. Gaussian paket programı STQN yöntemini kullanarak tepken ve ürünlere ait uygun başlangıç geometrileri tanımlanarak geçiş hali yapılarını araştırır. Geçiş hali hesaplamalarında Opt=QST2 ve Opt=QST3 opsiyonları (keywords) kullanılır.

2. 4. Atomik Yük Yöntemleri

2. 4. 1. Mülliken Yükleri

Populasyon analizi yöntemlerinden en eski olan ve hala en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. İki atom arasındaki toplam yük, atom tipi ve elektronegatiflik gibi özelliklerine bakılmaksızın atomlar arasında eşit olarak paylaşılır. Mülliken yükleri temel set ile çok fazla değişik sonuçlar vermesine rağmen hesaplama açısından kolay olduğundan dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır (Cramer. C. J., 2004, Sıgfridsson. E., 1998, Lowe. J. P., 2005, Jensen, F., 2007, Szabo, A. ve Ostlund, N. S., 1996).

2. 4. 2. NPA Yöntemi

Moleküler sistemlerdeki elektron yoğunluk dağılımının analizleri ortonormal atomik orbitallere dayanmaktadır. Doğal populasyonlarda $n_i(A)$; herhangi bir atomik orbitalin doluluk miktarını göstermektedir ve Pauli'nin dışarlama ilkesine göre bu doluluk $0 < n_i(A) < 2$ ile verilir. Bir atomun populasyonu ise doğal populasyonlarının toplamı olarak;

$$n(A) = \sum_A n_i(A) \quad (2.96)$$

eşitliği ile verilir. NPA yönteminin farklı olan özelliği ise Mülliken Populasyon Analiz yönteminde karşılaşılan problemleri büyük ölçüde temel set ile çözmesidir (IUPAC, 1999).

2. 4. 3. ESP Yöntemi

Atomik yükleri hesaplamak için, tahmini atomik yükler tanımlanır. En küçük kareler yönteminden türetilen atomik yükler elektrostatik potansiyele uygun olduğunda ise, incelenen molekül çevresinde çok sayıda noktalar tanımlayarak elektrostatik potansiyeli (ESP) hesaplar. Elektrostatik potansiyelin hesaplandığı uzaysal noktaların yerleşimini genelleştirmeye dayandığından dolayı bu yükler bazı farklılıklar gösterebilirler. Örneğin Merz-Kollman şeması (MK), her bir atom etrafında eşmerkezli küreler üzerine noktaları yerleştirir. Hesaplanacak yükler elektrostatik potansiyel değerine uygun olduğunda, ESPDip yüklerini oluşturan bir dipol moment oluşmasını engeller (Cramer. C. J., 2004, Sıgfridsson. E., 1998; Beck, E., 1997).

2. 4. 4. CHELPG Yöntemi

CHELPG yükleri de elektrostatik potansiyelden türetilen yöntemdir, ancak Breneman ve Wiberg'in CHELPG şemasına göre seçilen noktalarda elektrostatik potansiyel elektrik yüküne eşit alınır. Van der Waals moleküler yüzeyinin dışında kalan noktalarda, küresel bir alan üzerinde yükler özdeştir. CHELPG şeması orijinal CHELP ve MK şemalarından daha yüksek bir nokta yoğunluğuna sahiptir (Sıgfridsson. E., 1998; Beck, E., 1997).

2. 5. Hesaplama Yöntemi

Tüm Yoğunluk Fonksiyonel Teori (Density Functional Theory: DFT) hesaplamaları Gaussian 03W (Frisch, M. J., ve diğ., Gaussian 03, Revision D. 01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004) paket programı ile yapıldı. Geometrik optimizasyonlar için DFT hesaplamaları, Becke'nin 3 parametrelili hibrit değiş-tokuş fonksiyoneli (Becke, A. D., 1988) ile Lee-Yang ve Parr'ın korelasyon fonksiyoneli (Lee, C., 1998) oluşan B3LYP teori seviyesinde olmak üzere diffuse ve polarize

fonksiyonları içeren 6- 311++G(d, p) temel seti ile yapıldı. Elektron yük yoğunlukları için de yine B3LYP/ 6- 311++G(d, p) teori seviyesinde, NPA(Natural Population Analysis; Doğal Populasyon Analizi), elektrostatik potansiyelden türetilen ESPDip ve CHELPG yöntemleri ile Mülliken yükleri olmak üzere 4 farklı yaklaşım kullanıldı. Programa veri girişi ve çizim için Gaussview 4.01 paket programından yararlanıldı. Hesaplamalar Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Fonu (CÜBAP) yardımı ile alınmış olan PentiumIV, Core2Duo 2.67 MHz, 2048 MB, 320 HD kapasiteli IBM uyumlu bilgisayar ile yapıldı.

Yapılan hesaplamalarda, ilk önce incelenen tepkimelerin tepkenlerini (T) ve ürünlerini (Ü) oluşturan her bir yapı ayrı ayrı B3LYP/6-311++G(d, p) düzeyinde optimize edilmiştir. Tepkenlere ve ürünlere ait optimize geometriler uygun uzaklıklar ve açılar tanımlanarak tepken kompleksleri (TK) ve ürün kompleksleri (ÜK) elde edilmiştir. Hesaplamalar sonucunda, her bir yapının toplam enerjileri (E), dipol momentleri (μ), optimize geometrilere ait parametreler (bağ uzunlukları, bağ açıları, dihedral açılar) elde edilmiştir. Yapılan tüm hesaplamalarda her bir yapının doğru geometriye sahip olup olmadığını anlamak için frekansları hesaplanmıştır. Optimize edilen geometrilerin doğru olduğu hesaplanan frekans değerlerinde negatif değer olmamasıyla anlaşılmıştır.

TK ve ÜK komplekslerine ait optimize geometrilerden yararlanarak incelenen her bir tepkimeye ait geçiş hali (GH) geometrileri elde edilmiştir. Gaussian paket programında geçiş hali optimizasyonu yapılırken QST2 opsiyonundan yararlanılmıştır. Bazı durumlarda üçüncü yapı (geçiş haline benzer) tanımlanarak QST3 opsiyonu da kullanılmıştır. Optimasyon sonucu elde edilen yapının geçiş hali yapısı olup olmadığı yapılan frekans hesaplaması sonucu elde edilen frekans değerlerinde sadece bir tane negatif değer olmasıyla anlaşılmıştır.

Yapılan frekans hesaplamaları sonucu, her bir yapıya ait sıfır nokta enerjisi ZPE (zero point energy), S (entropi) ve $H-H_0$ (thermal correction) değerleri elde edilmiştir. Bu değerlerden yararlanarak aşağıdaki eşitlikler yardımıyla her bir tepkimeye ait tepkime enerjileri (ΔE), tepkime entalpi değişimleri (ΔH), tepkime engeli enerjileri (ΔE^\ddagger), aktivasyon enerjileri (E_a), tepkime Gibbs enerji değişimleri (ΔG) ve tepkime hız sabitleri (k) hesaplanmıştır. Bu değerler standart koşullarda (298.15 K ve 1 atm) hesaplanmıştır.

$$\Delta E = E_{\text{Ürünler}} - E_{\text{Tepkenler}} \quad (2.97)$$

$$\Delta H = \Delta E + \Delta(\text{ZPE}) + \Delta(H - H_0) \quad (2.98)$$

$$\Delta(\text{ZPE}) = (\text{ZPE})_{\text{ürünler}} - (\text{ZPE})_{\text{tepkenler}} \quad (2.99)$$

$$\Delta(\text{H} - \text{H}_0) = (\text{H} - \text{H}_0)_{\text{ürünler}} - (\text{H} - \text{H}_0)_{\text{tepkenler}} \quad (2.100)$$

$$\Delta E^\# = E_{\text{GH}} - E_{\text{Tepkenler}} \quad (2.101)$$

$$E_a = \Delta E^\# + \Delta(\text{ZPE})^\# + \Delta(\text{H} - \text{H}_0)^\# - \Delta NRT \quad (2.102)$$

$$\Delta(\text{ZPE})^\# = (\text{ZPE})_{\text{GH}} - (\text{ZPE})_{\text{tepken}} \quad (2.103)$$

$$\Delta(\text{H} - \text{H}_0)^\# = (\text{H} - \text{H}_0)_{\text{GH}} - (\text{H} - \text{H}_0)_{\text{tepken}} \quad (2.104)$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (2.105)$$

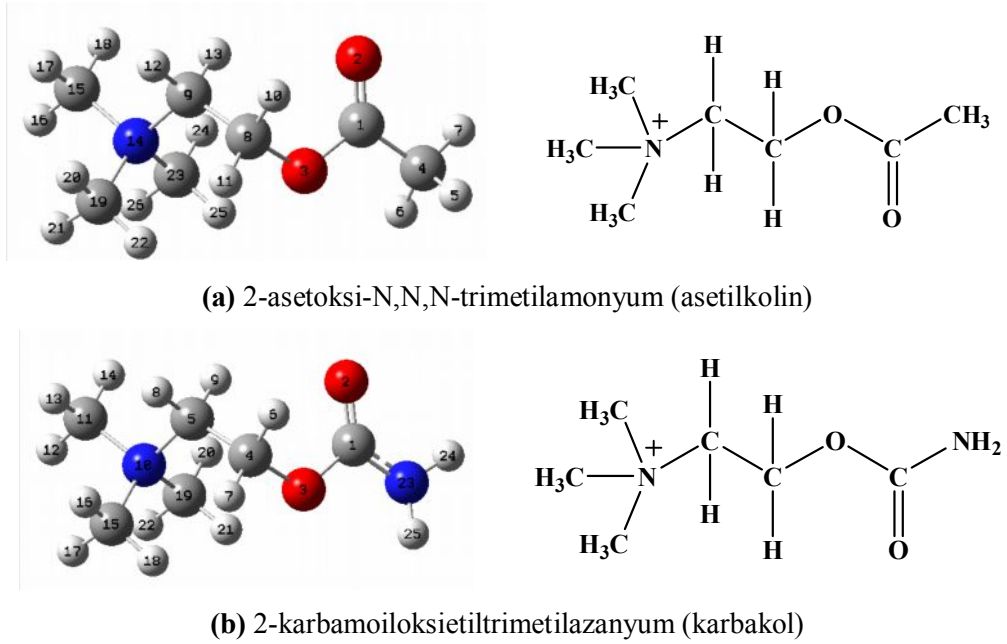
$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot e^{-\frac{\Delta G^\#}{RT}} \quad (2.106)$$

E_{GH} : Geçiş haline ait toplam enerji değeri; $\Delta G^\#$: Aktivasyon Gibbs enerjisi değişimi, $k_B = 1.380662 \times 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$ (Boltzmann sabiti), $h = 6.626176 \times 10^{-34} \text{ J.s}$ (Planck sabiti)

3. BULGULAR

3. 1. Asetilkolin ve Karbakol Moleküllerine Ait Elde Edilen Bulgular

Asetilkolin ve karbakol moleküllerinin, DFT yönteminin B3LYP/6-311++G** teori seviyesinde ve temel setinde bulunan optimize yapıları Şekil 3. 1’de, E_T , ZPE, H-H₀, S, μ , HOMO, LUMO değerleri Çizelge 3. 1’de, optimize yapısal parametreleri ise sırayla Çizelge 3. 2 ve Çizelge 3. 4’te verilmiştir. Aynı yöntem ve temel set kullanılarak hesaplanan NPA, CHELPG, ESPDip ve Mülliken atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri, asetilkolin ve karbakol molekülleri için sırayla, Çizelge 3. 3 ve Çizelge 3. 5’te verilerek Şekil 3. 2. ve Şekil 3. 3’te şematize edilmiştir.



Şekil 3. 1. a. Asetilkolin molekülünün, b. Karbakol molekülünün optimize geometrik yapıları

Çizelge 3. 1. Asetilkolin ve karbakol moleküllerine ait E_T , ZPE, H-H₀, S, μ , HOMO ve LUMO değerleri

Parametreler	B3LYP/6-311++G**						
	E_T^a	ZPE ^a	H-H ₀ ^a	S ^b	μ^c	HOMO ^d	LUMO ^d
Asetilkolin	-481.49084082	0.234144	0.012179	458.6543	7.1927	-0.41590	-0.15119
Karbakol	-497.55699559	0.224135	0.011697	444.2529	6.1647	-0.41215	-0.14800

* Bu ve bundan sonraki çizelgelerde, a: Hartree, b: Jmol⁻¹K⁻¹, c: D (debye), d: eV birimleri ile verilmiştir. 1 Hartree=627.5095 kcalmol⁻¹.

Çizelge 3. 2. Asetilkolin molekülüne ait yapısal parametreler

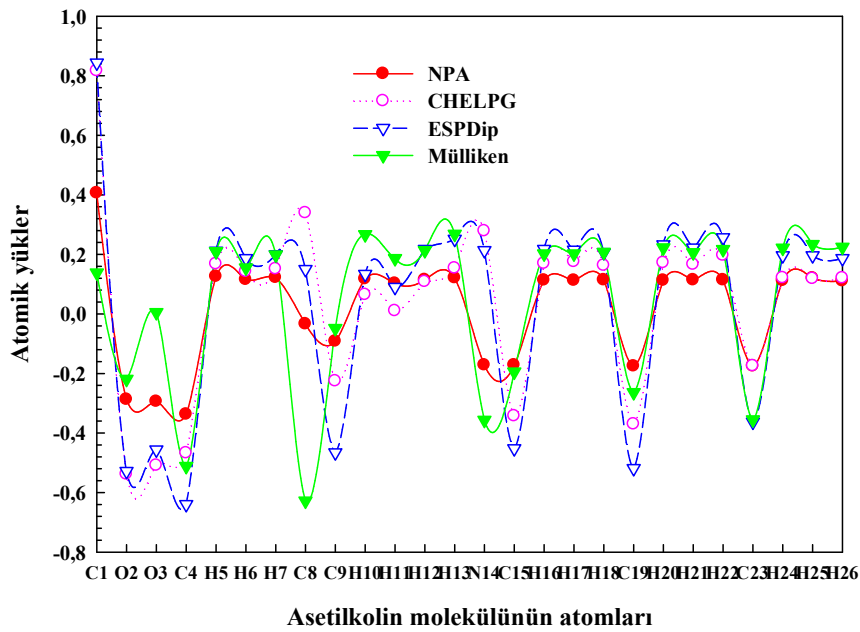
Parametreler ^a	UB3LYP/6-11++G**	Parametreler ^a	UB3LYP/6-311++G**
r (C1O2)	1.201	<(H21C19H22)	109.475
r (C1O3)	1.383	<(N14C23H25)	109.097
r (C1C4)	1.498	<(H24C23H25)	110.067
r (O3C8)	1.432	τ (O2C1O3C8)	-8.673
r (C4H5)	1.094	τ (C4C1O3C8)	170.641
r (C8C9)	1.524	τ (O2C1C4H5)	103.171
r (C8H10)	1.092	τ (O2C1C4H6)	-138.687
r (C9H12)	1.092	τ (O2C1C4H7)	-15.852
r (C9N14)	1.532	τ (O3C1C4H5)	-76.093
r (C14C19)	1.506	τ (O3C1C4H6)	42.049
r (C14C23)	1.510	τ (O3C1C4H7)	164.885
r (C15H18)	1.089	τ (C1O3C8C9)	81.810
r (C19H22)	1.087	τ (C1O3C8H11)	-153.460
r (C23H24)	1.089	τ (O3C8C9H12)	-173.126
<(O2C1O3)	121.370	τ (O3C8C9N14)	67.408
<(O2C1C4)	127.268	τ (H10C8C9H12)	-52.142
<(O3C1C4)	111.357	τ (H11C8C9H13)	-175.754
<(C1O3C8)	115.809	τ (H11C8C9N14)	-53.530
<(C1C4H5)	108.735	τ (C8C9N14C15)	173.073
<(H5C4H7)	109.016	τ (C8C9N14C19)	54.0487
<(O3C8C9)	114.637	τ (C8C9N14C23)	-68.213
<(O3C8H10)	109.722	τ (H12C9N14C15)	52.325
<(O3C8H11)	105.679	τ (H12C9N14C23)	171.039
<(C9C8H10)	105.725	τ (H13C9N14C15)	-62.854
<(C9C8H11)	112.701	τ (H13C9N14C19)	178.122
<(C8C9H12)	108.168	τ (H13C9N14C23)	55.860
<(H12C9H13)	108.377	τ (C9N14C15H16)	177.397
<(H13C9N14)	106.560	τ (C9N14C15H18)	57.527
<(C9N14C15)	107.434	τ (C19N14C15H18)	178.220
<(C9N14C23)	111.255	τ (C23N14C15H18)	-62.898
<(C15N14C19)	108.768	τ (C9N14C19H20)	53.400
<(C15N14C23)	108.577	τ (C9N14C19H21)	173.055
<(C19N14C23)	109.329	τ (C15N14C19H21)	54.830
<(N14C15H18)	108.903	τ (C15N14C19H22)	174.290
<(H16C15H18)	109.990	τ (C23N14C19H20)	176.766
<(H17C15H18)	110.029	τ (C9N14C23H24)	-58.122
<(N14C19H20)	109.093	τ (C15N14C23H25)	179.910
<(N14C19H21)	108.506	τ (C19N14C23H24)	178.431
<(N14C19H22)	109.536		

a: Bu ve bundan sonraki çizelgelerde bağ uzunlukları Angstrom (Å), bağ açıları ise derece birimi ile verilmiştir.

Çizelge 3. 3. Asetilkolin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA	CHELPG	ESPDip	Mülliken	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	0.405700	0.816283	0.843434	0.138301	-14.515594	-14.515883
O2	-0.287470	-0.538833	-0.528392	-0.218863	-22.252960	-22.252076
O3	-0.294800	-0.509122	-0.456261	0.005231	-22.189277	-22.188214
C4	-0.337390	-0.467293	-0.639517	-0.511716	-14.649089	-14.649462
H5	0.125310	0.167787	0.211226	0.209948	-0.976303	-0.976416
H6	0.115180	0.141999	0.186536	0.154968	-0.980324	-0.980377
H7	0.121440	0.150571	0.199559	0.198579	-0.989979	-0.990088
C8	-0.034320	0.338838	0.149864	-0.628257	-14.553867	-14.553993
C9	-0.092470	-0.225867	-0.465780	-0.048548	-14.551711	-14.551718
H10	0.117450	0.064348	0.133325	0.266747	-0.949106	-0.949164
H11	0.102040	0.010287	0.089853	0.186266	-0.946399	-0.946403
H12	0.114120	0.107644	0.217576	0.213103	-0.919962	-0.920011
H13	0.120660	0.153544	0.251444	0.267911	-0.925990	-0.925985
N14	-0.172510	0.278198	0.213185	-0.356977	-18.094868	-18.094552
C15	-0.172410	-0.342900	-0.452188	-0.194868	-14.557306	-14.557449
H16	0.112780	0.169004	0.217297	0.202162	-0.919615	-0.919632
H17	0.112430	0.175132	0.214624	0.202167	-0.919650	-0.919679
H18	0.113900	0.162610	0.206673	0.207156	-0.920074	-0.920090
C19	-0.175780	-0.370220	-0.518587	-0.263582	-14.556355	-14.556375
H20	0.112280	0.171640	0.232782	0.222642	-0.918099	-0.918119
H21	0.113710	0.166045	0.221934	0.206252	-0.918677	-0.918682
H22	0.113560	0.195935	0.256318	0.216812	-0.919577	-0.919541
C23	-0.175550	-0.174769	-0.362923	-0.355292	-14.562403	-14.562404
H24	0.111900	0.120577	0.195809	0.221554	-0.923374	-0.923375
H25	0.119660	0.118411	0.196018	0.233785	-0.927182	-0.927129
H26	0.110570	0.120150	0.186192	0.224520	-0.923464	-0.923471

*Bu ve bundan sonraki çizelgelerde, NPA, CHELPG, ESPDip ve Mülliken yükleri atomik birim (au) ile verilmiştir. a: CHELPG ve b: ESPDip yöntemleri ile hesaplanan elektrostatik özellikleri göstermek üzere birimleri eV⁺ dir.



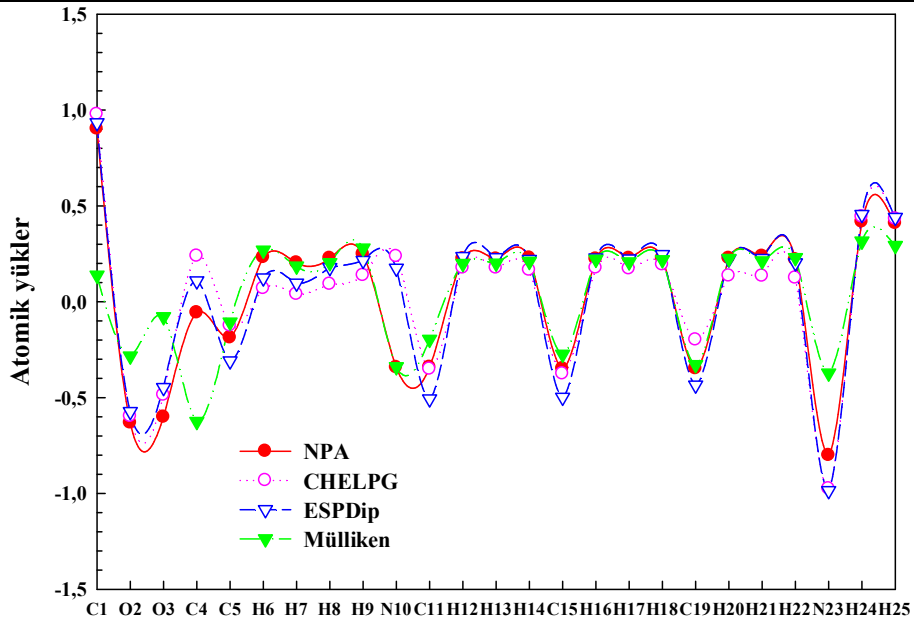
Şekil 3. 2. Asetilkolin molekülüne ait atomik yükler

Çizelge 3. 4. Karbakol molekülüne ait yapısal parametreler

Parametreler	UB3LYP/6-311++G**	Parametreler	UB3LYP/6-311++G**
r (C1O2)	1.208	τ (O2C1N23H25)	167.075
r (C1O3)	1.385	τ (O3C1N23H24)	-174.769
r (C1N23)	1.350	τ (O3C1N23H25)	-15.357
r (O3C4)	1.430	τ (C1O3C4C5)	76.503
r (C4C5)	1.526	τ (C1O3C4H6)	-42.604
r (C4H6)	1.093	τ (C1O3C4H7)	-158.856
r (C4H7)	1.089	τ (O3C4C5H8)	-176.074
r (C5H8)	1.092	τ (O3C4C5H9)	-57.724
r (C5H9)	1.089	τ (O3C4C5N10)	64.502
r (C5N10)	1.531	τ (H6C4C5H8)	-54.564
r (N10C19)	1.511	τ (H6C4C5N10)	-173.988
r (C11H12)	1.089	τ (H7C4C5H8)	63.204
r (C15H16)	1.089	τ H(7C4C5H9)	-178.447
r (C19H20)	1.089	τ (H7C4C5N10)	-56.220
r (N23H24)	1.008	τ (C4C5N10C11)	172.029
\angle (O2C1O3)	122.524	τ (C4C5N10C15)	52.908
\angle (O3C1N23)	110.186	τ (C4C5N10C19)	-69.453
\angle (C1O3C4)	115.137	τ (H8C5N10C11)	51.528
\angle (O3C4C5)	115.138	τ (H8C5N10C15)	-67.592
\angle (O3C4H6)	109.971	τ (H8C5N10C19)	170.047
\angle (C5C4H6)	105.593	τ (H9C5N10C11)	-64.043
\angle (H6C4H7)	108.116	τ (H9C5N10C15)	176.837
\angle (C4C5H8)	107.865	τ (H9C5N10C19)	54.475
\angle (C4C5H9)	109.979	τ (C5N10C11H12)	177.238
\angle (C4C5N10)	117.567	τ (C5N10C11H14)	57.339
\angle (H8C5H9)	108.660	τ (C15N10C11H12)	-61.970
\angle (H8C5N10)	105.814	τ (C15N10C11H14)	178.130
\angle (H9C5N10)	106.628	τ (C19N10C11H12)	57.005
\angle (C5N10C11)	107.353	τ (C19N10C11H13)	177.038
\angle (C11N10C15)	108.849	τ (C19N10C11H14)	-62.895
\angle (C11N10C19)	108.496	τ (C5N10C15H16)	53.316
\angle (C15N10C19)	109.407	τ (C5N10C15H17)	172.967
\angle (N10C11H12)	108.822	τ (C5N10C15H18)	-67.536
\angle (H12C11H13)	110.012	τ (C11N10C15H16)	-64.904
\angle (H13C11H14)	110.005	τ (C11N10C15H17)	54.741
\angle (N10C15H16)	109.091	τ (C19N10C15H16)	176.693
\angle (H16C15H17)	109.823	τ (C19N10C15H17)	-63.662
\angle (H17C15H18)	109.509	τ (C19N10C15H18)	55.835
\angle (N10C19H20)	108.645	τ (C5N10C19H20)	-57.138
\angle (H20C19H22)	110.024	τ (C5N10C19H21)	62.817
\angle (C1N23H25)	120.536	τ (C5N10C19H22)	-176.649
\angle (H24N23H25)	118.743	τ (C11N10C19H20)	60.691
τ (O2C1O3C4)	-10.928	τ (C11N10C19H21)	-179.355
τ (N23C1O3C4)	171.367	τ (C15N10C19H20)	179.314
τ (O2C1N23H24)	7.662	τ (C15N10C19H21)	-60.732

Çizelge 3. 5. Karbakol molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA	CHELPG	ESPDip	Mülliken	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	0.900980	0.977548	0.933397	0.137744	-14.493030	-14.491609
O2	-0.632370	-0.597408	-0.573019	-0.283567	-22.268547	-22.267572
O3	-0.602310	-0.486611	-0.447641	-0.078459	-22.190313	-22.194961
C4	-0.057750	0.238075	0.108456	-0.624793	-14.554811	-14.553153
C5	-0.187900	-0.125036	-0.308747	-0.107022	-14.557431	-14.555145
H6	0.231340	0.069115	0.124032	0.268364	-0.952015	-0.952188
H7	0.202220	0.038935	0.096570	0.185449	-0.949111	-0.949180
H8	0.225990	0.091495	0.177854	0.203269	-0.924102	-0.923807
H9	0.247960	0.137497	0.215407	0.279622	-0.932563	-0.932065
N10	-0.342740	0.236599	0.174672	-0.339896	-18.098581	-18.093207
C11	-0.342170	-0.351654	-0.507048	-0.196585	-14.560638	-14.558080
H12	0.223860	0.176447	0.235489	0.198977	-0.922838	-0.922663
H13	0.223090	0.175110	0.229447	0.200927	-0.922923	-0.922752
H14	0.227540	0.163934	0.220379	0.209998	-0.923541	-0.923380
C15	-0.349620	-0.375540	-0.498372	-0.274354	-14.559255	-14.556919
H16	0.223080	0.175106	0.227400	0.220788	-0.920906	-0.920686
H17	0.225960	0.171712	0.222643	0.207082	-0.92546	-0.921418
H18	0.225790	0.192672	0.245574	0.218806	-0.922440	-0.922321
C19	-0.349300	-0.199221	-0.435482	-0.328582	-14.566563	-14.564330
H20	0.225660	0.134840	0.222960	0.224839	-0.927884	-0.927604
H21	0.237440	0.133377	0.225249	0.212189	-0.931203	-0.931067
H22	0.219110	0.123890	0.202287	0.229132	-0.927318	-0.927183
N23	-0.801460	-0.975527	-0.985508	-0.372606	-18.242299	-18.241987
H24	0.416880	0.443128	0.454589	0.316044	-0.888883	-0.888919
H25	0.408720	0.431517	0.439409	0.292633	-0.885862	-0.886304



Karbakol molekülünün atomları

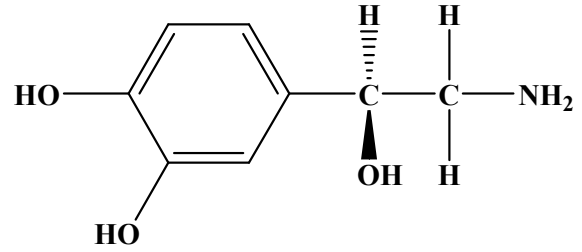
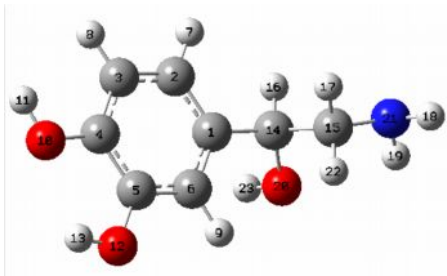
Şekil 3. 3. Karbakol molekülüne ait atomik yükler

3. 2. Amin Yapılı Nörotransmitter Moleküllerine Ait Elde Edilen Bulgular

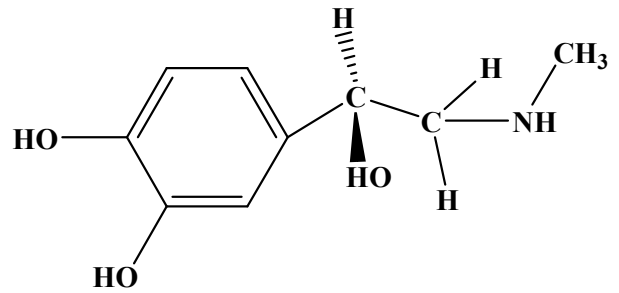
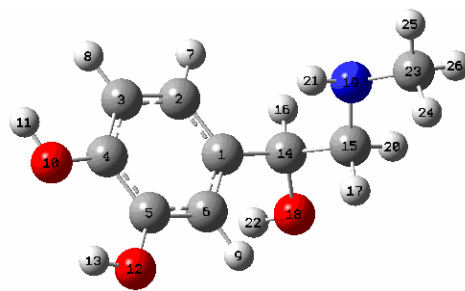
Amin yapılı, norepinefrin, epinefrin, dopamin, histamin, serotonin, amfetamin, betahistin ve paraklorofenilalanin moleküllerinin, DFT yönteminin B3LYP/6-311++G** teori seviyesinde ve temel setinde bulunan optimize yapıları Şekil 3. 4'te, E_T , ZPE, H-H₀, S, μ , HOMO, LUMO değerleri Çizelge 3. 6'da, optimize yapısal parametreleri ise sırayla Çizelge 3. 7, Çizelge 3. 9, Çizelge 3. 11, Çizelge 3. 13 Çizelge 3. 15, Çizelge 3. 17, Çizelge 3. 19, Çizelge 3. 21 'de verilmiştir. Aynı yöntem ve temel set kullanılarak hesaplanan NPA, CHELPG, ESPDip ve Mülliken atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri, norepinefrin, epinefrin, dopamin, histamin, serotonin, amfetamin, betahistin ve paraklorofenilalanin molekülleri için sırayla, Çizelge 3. 8, Çizelge 3. 10, Çizelge 3. 12, Çizelge 3. 14, Çizelge 3. 16, Çizelge 3. 18, Çizelge 3. 20, Çizelge 3. 22 'de verilerek, Şekil 3. 5, Şekil 3. 6, Şekil 3. 7, Şekil 3. 8, Şekil 3. 9, Şekil 3. 10, Şekil 3. 11 ve Şekil 3. 12'de şematize edilmiştir.

Çizelge 3. 6. Norepinefrin, Epinefrin, Dopamin, Serotonin, Histamin, Amfetamin, Betahistin moleküllerine ait E_T , ZPE, E_{TC} , S, μ , HOMO ve LUMO değerleri

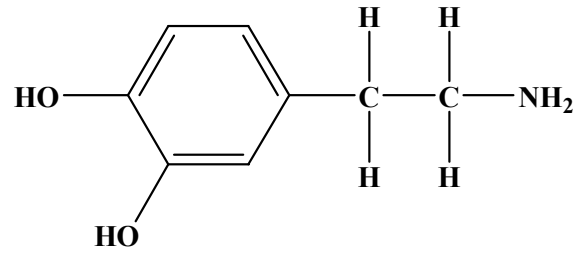
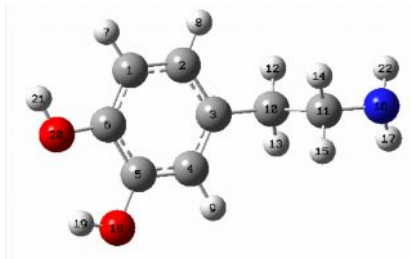
Parametreler	B3LYP/6-311++G**						
	E_T^a	ZPE ^a	H-H ₀ ^a	S ^b	μ^c	HOMO ^d	LUMO ^d
Norepinefrin	-592.06747635	0.186614	0.012213	452.889	3.1664	-0.22552	-0.02461
Epinefrin	-631.38098093	0.214536	0.01356	484.047	3.7603	-0.22685	-0.02604
Dopamin	-516.82356987	0.181842	0.001124	437.726	2.8743	-0.21951	-0.02218
Histamin	-360.30383810	0.144896	0.007797	366.995	3.0551	-0.23074	-0.01827
Serotonin	-573.17198062	0.206281	0.01219	454.847	2.4152	-0.19439	-0.01784
Amfetamin	-405.65449219	0.201598	0.009856	408.254	1.1012	-0.23745	-0.02076
Betahistin	-421.68537940	0.190107	0.009745	413.291	2.2877	-0.22713	-0.03827
Paraklorofenil alanin	-1014.58344444	0.179448	0.012476	484.072	2.0989	-0.25183	-0.03415



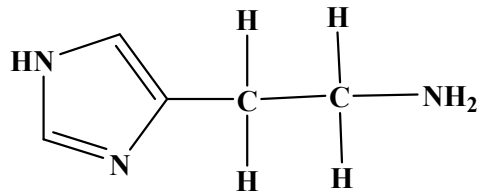
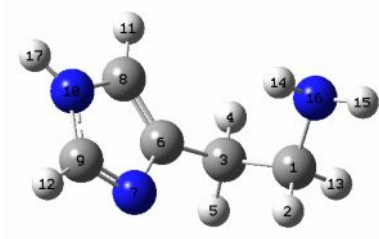
(a) 4-[(1S)-2-amino-1-hidroksietil] benzen-1,2-diol (Norepinefrin)



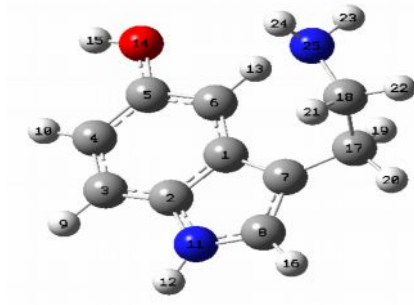
(b) 4-[(1S)-1-hidroksi-2-(metilaminoetil)] benzen-1,2-diol (Epinefrin)



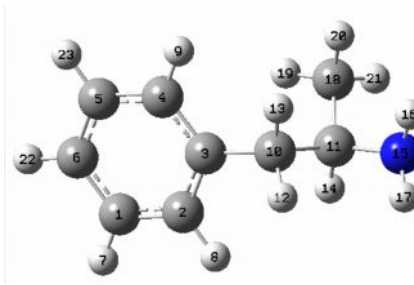
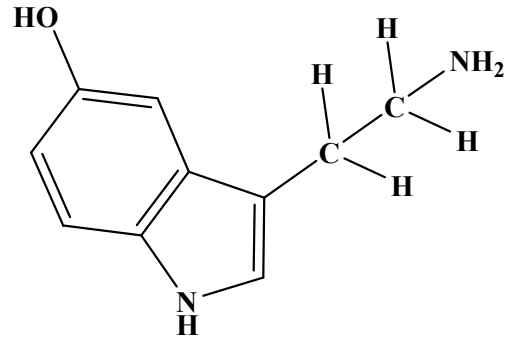
(c) 4-(2-aminoetil)benzen-1,2-diol (Dopamin)



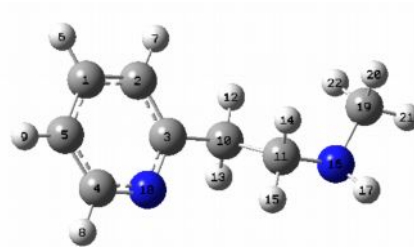
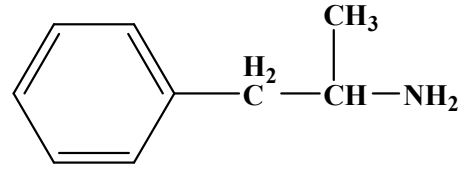
(d) 2-(3H-imidazol-4-il) etanamin (Histamin)



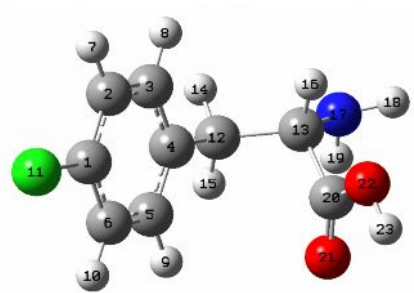
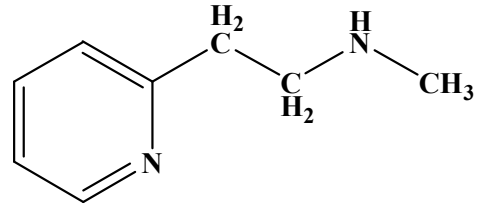
(e) 5- hidroksi triptamin (Serotonin)



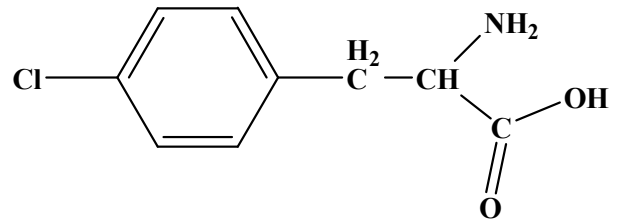
(f) 1-fenilpropan-2-amin (Amfetamin)



(g) N-metil-2-piridin-2-il etanamin (Betahistin)



(h) parakloro fenil alanin (Fenklonin)



Şekil 3. 4. a. Norepinefrin, b. Epinefrin, c. Dopamin, d. Histamin, e. Serotonin, f. Amfetamin, g. Betahistin ve h. Paraklorofenil alanin moleküllerine ait optimize geometrik yapılar

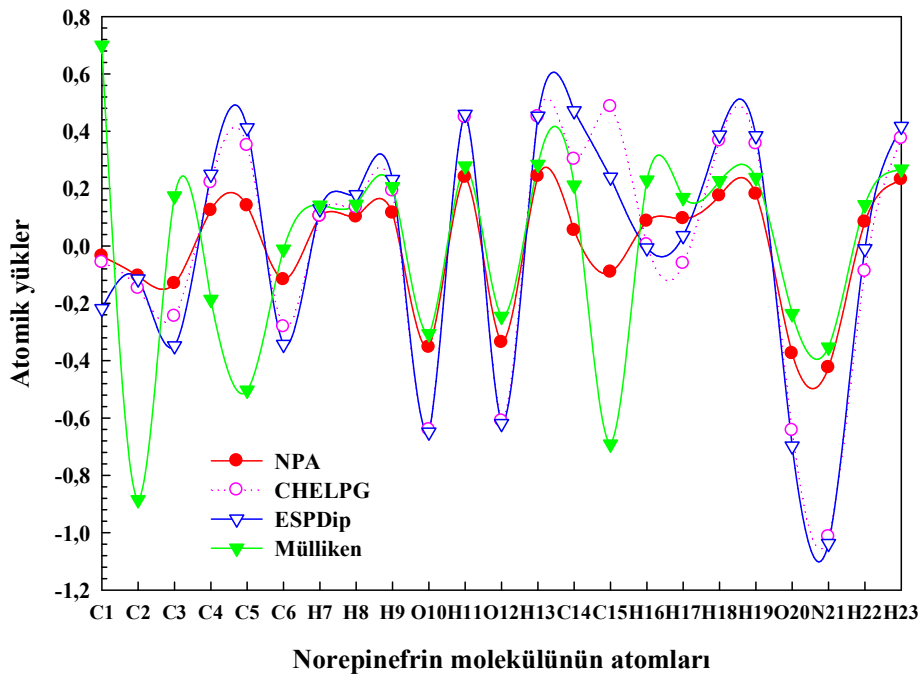
3. 2. 1. Norepinefrin Molekülüne Ait Elde Edilen Bulgular

Çizelge 3. 7. Norepinefrin molekülüne ait yapısal parametreler

Parametreler	UB3LYP/6-311++G**	Parametreler	UB3LYP/6-311++G**
r (C1C2)	1.396	<(C15N21H18)	110.940
r (C1C14)	1.517	<(C15N21H19)	109.714
r (C2C3)	1.396	<(H18N21H19)	107.748
r (C2H7)	1.085	τ (C6C1C2C3)	0.455
r (C3C4)	1.387	τ (C6C1C2H7)	-179.437
r (C4C5)	1.403	τ (C2C1C6H9)	178.946
r (C4O10)	1.379	τ (C14C1C6H9)	-2.746
r (C5C6)	1.389	τ (C2C1C14O20)	-139.261
r (C5O12)	1.364	τ (C6C1C14C15)	-76.589
r (O10H11)	0.962	τ (C1C2C3C4)	-0.257
r (O12H13)	0.966	τ (C1C2C3H8)	-179.759
r (C14C15)	1.529	τ (H7C2C3C4)	179.636
r (C14O20)	1.437	τ (H7C2C3H8)	0.133
r (C15N21)	1.464	τ (C2C3C4C5)	-0.134
r (C15H22)	1.101	τ (H8C3C4C5)	179.372
r (H18N21)	1.014	τ (C3C4C5O12)	-179.615
r (H19N21)	1.015	τ (O10C4C5C6)	179.860
r (O20H23)	0.963	τ (O10C4C5O12)	-0.075
<(C2C3C4)	119.834	τ (C3C4 O10H11)	-1.010
<(C3C4O10)	124.598	τ (C5C4O10H11)	179.472
<(C5C4O10)	115.205	τ (O12C5C6C1)	179.819
<(C4C5O12)	120.539	τ (O12C5C6H9)	0.591
<(C6C5O12)	119.826	τ (C6C5O12H13)	179.933
<(C4O10H11)	110.554	τ (C1C14C15N21)	-173.511
<(C5O12H13)	108.440	τ (O20C14C15H17)	-177.615
<(C1C14O20)	112.341	τ (O20C14C15H22)	-61.525
<(C15C14O20)	105.592	τ (H16C14O20H23)	-60.455
<(H16C14O20)	109.437	τ (C14C15N21H18)	179.726
<(C14C15H17)	108.363	τ (H17C15N21H18)	61.174
<(H17C15N21)	108.773	τ (H17C15N21H19)	-179.889
<(N21C15H22)	114.185	τ (H22C15N21H19)	60.038

Çizelge 3. 8. Norepinefrin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA	CHELPG	ESPDip	Mülliken	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	-0.035840	-0.057170	-0.218910	0.699528	-14.766481	-14.766383
C2	-0.104900	-0.148050	-0.115300	-0.885420	-14.769907	-14.769704
C3	-0.131330	-0.245280	-0.348220	0.174043	-14.761738	-14.761573
C4	0.123790	0.220942	0.249735	-0.186520	-14.703267	-14.703314
C5	0.140130	0.350460	0.411825	-0.503390	-14.707963	-14.708146
C6	-0.117450	-0.281690	-0.343330	-0.011430	-14.774323	-14.774312
H7	0.103020	0.104296	0.129093	0.142135	-1.101650	-1.101543
H8	0.101080	0.134430	0.178535	0.145060	-1.084458	-1.084390
H9	0.114720	0.191763	0.231649	0.206225	-1.104153	-1.104196
O10	-0.353690	-0.641110	-0.649150	-0.306090	-22.315399	-22.315444
H11	0.239710	0.448551	0.458497	0.278560	-0.952296	-0.952293
O12	-0.336630	-0.610410	-0.619570	-0.245820	-22.336399	-22.336730
H13	0.242650	0.450701	0.452370	0.284607	-0.975953	-0.976017
C14	0.054210	0.302196	0.471110	0.212046	-14.716677	-14.716647
C15	-0.091240	0.485714	0.239935	-0.690990	-14.752462	-14.752284
H16	0.085960	0.004566	-0.006680	0.229623	-1.123919	-1.123857
H17	0.094950	-0.061110	0.036039	0.168366	-1.124239	-1.124176
H18	0.174890	0.366562	0.386335	0.227536	-1.071197	-1.071136
H19	0.180600	0.355793	0.384268	0.238706	-1.076118	-1.076088
O20	-0.375130	-0.643310	-0.697910	-0.235900	-22.366798	-22.367066
N21	-0.424240	-1.014010	-1.037820	-0.352740	-18.423739	-18.423223
H22	0.083470	-0.088320	-0.009750	0.144041	-1.133026	-1.133054
H23	0.231260	0.374491	0.417239	0.267818	-1.002409	-1.002414



Şekil 3. 5. Norepinefrin molekülüne ait atomik yükler

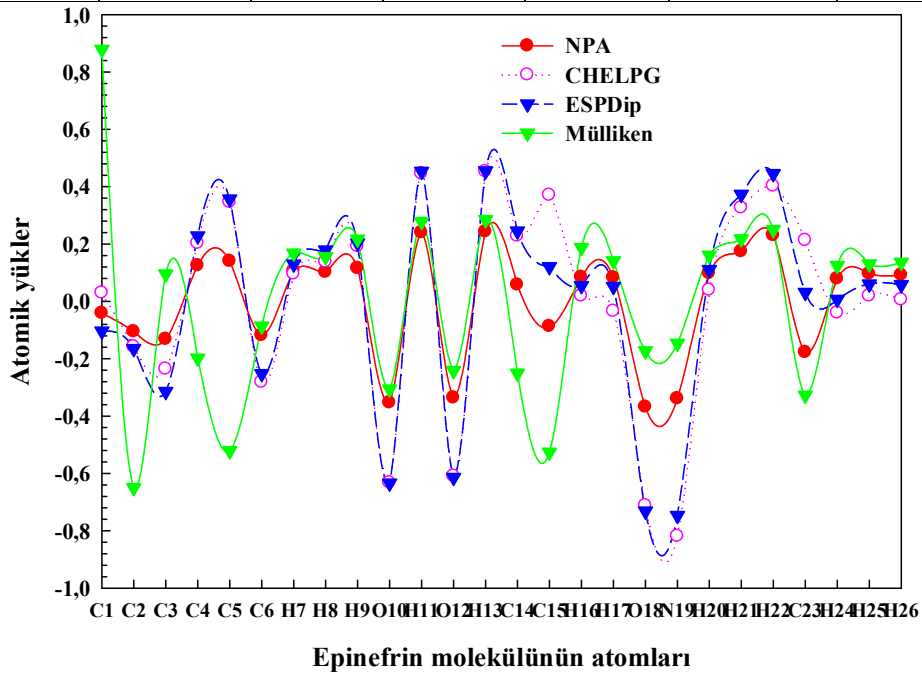
3. 2. 2. Epinefrin Molekülüne Ait Elde Edilen Bulgular

Çizelge 3. 9. Epinefrin molekülüne ait yapısal parametreler

Parametreler	UB3LYP/6-311++G**	Parametreler	UB3LYP/6-311++G**
r (C1C2)	1.396	<(N19C23H24)	113.925
r (C1C6)	1.401	<(C19C23H25)	109.506
r (C1C14)	1.519	<(H24C23H26)	107.691
r (C2H7)	1.084	τ (C6C1C2O3)	0.243
r (C4O10)	1.378	τ (C6C1C2H7)	-179.873
r (C5O12)	1.363	τ (C14C1C2O3)	-178.689
r (O10H11)	0.962	τ (C14C1C2H7)	1.195
r (O12H13)	0.966	τ (C2C1H6H5)	-0.034
r (C14C15)	1.533	τ (C2C1H6C9)	179.240
r (C14H16)	1.097	τ (N14C1H6H5)	178.903
r (C14O18)	1.434	τ (N14C1H6C9)	-1.823
r (C15N19)	1.457	τ (C2C1N14C15)	106.343
r (O18H22)	0.963	τ (C2C1C14H16)	-13.098
r (N19H21)	1.015	τ (C2C1N14H18)	-134.767
r (N19C23)	1.459	τ (H6C1N14C15)	-72.577
<(C2C1C6)	119.081	τ (H6C1N14H16)	167.983
<(C2C1C14)	120.664	τ (H6C1N14H18)	46.314
<(C1C2H7)	119.916	τ (C1C2O3C4)	-0.219
<(C3C4O10)	124.642	τ (H7C2O3C4)	179.897
<(C5C4O10)	115.166	τ (C2O3C4H5)	-0.016
<(C4C5C6)	119.627	τ (C2O3C4H10)	-179.693
<(C4C5O12)	120.519	τ (C8O3C4H10)	-0.086
<(C6C5O12)	119.854	τ (O3C4H5H6)	0.222
<(C4O10H11)	110.573	τ (O3C4H5H12)	-179.739
<(C5O12H13)	108.491	τ (O10C4H5H6)	179.929
<(C1C14C15)	113.206	τ (O3C4H10H11)	0.020
<(C1C14H16)	108.387	τ (H5C4H10H11)	-179.672
<(C1C14O18)	112.024	τ (C4H5H6C1)	-0.197
<(C15C14H16)	107.722	τ (H12H5H6C9)	0.476
<(C15C14O18)	105.301	τ (C4H5H12H13)	0.055
<(H16C14O18)	110.094	τ (H6H5H12H13)	-179.907
<(C14C15H17)	108.600	τ (C1N14C15H17)	63.262
<(C14C15N19)	111.488	τ (C1N14C15C19)	-62.407
<(C14C15H20)	107.585	τ (C1N14C15H20)	178.744
<(H17C15N19)	113.416	τ (H16N14C15H20)	-61.434
<(H17C15H20)	106.998	τ (H18N14C15H17)	-59.441
<(N19C15H20)	108.501	τ (C15N14H18H22)	176.026
<(C14O18H22)	108.372	τ (N14C15C19H21)	60.963
<(C15N19H21)	109.566	τ (H17C15C19C23)	60.966
<(C15N19C23)	113.314	τ (H20C15C19H21)	179.265
<(H21N19C23)	109.771	τ (H20C15C19C23)	-57.774

Çizelge 3. 10. Epinefrin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA	CHELPG	ESPDip	Mülliken	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	-0.041330	0.029235	-0.104006	0.878672	-14.765182	-14.765140
C2	-0.105610	-0.158266	-0.165016	-0.649983	-14.768475	-14.768228
C3	-0.132160	-0.235814	-0.314690	0.095305	-14.759841	-14.759516
C4	0.124550	0.202899	0.227902	-0.198068	-14.700710	-14.700646
C5	0.140030	0.345903	0.356538	-0.520865	-14.705555	-14.705717
C6	-0.118290	-0.281906	-0.252456	-0.086535	-14.771839	-14.771819
H7	0.105360	0.095305	0.129814	0.168089	-1.101795	-1.101701
H8	0.101470	0.137851	0.178735	0.155468	-1.082790	-1.082690
H9	0.114920	0.192207	0.202957	0.216966	-1.101537	-1.101591
O10	-0.353300	-0.632228	-0.633842	-0.305899	-22.313226	-22.313267
H11	0.239920	0.445668	0.453171	0.278340	-0.950214	-0.950198
O12	-0.336370	-0.609148	-0.614369	-0.241627	-22.334406	-22.334819
H13	0.242790	0.452677	0.454704	0.285025	-0.973980	-0.974043
C14	0.057460	0.227506	0.245038	-0.250514	-14.716559	-14.716696
C15	-0.087570	0.370199	0.120882	-0.526086	-14.755899	-14.755746
H16	0.084040	0.019280	0.055008	0.187287	-1.126671	-1.126653
H17	0.082290	-0.034536	0.052136	0.141011	-1.134587	-1.134605
O18	-0.368590	-0.712232	-0.731554	-0.172855	-22.369209	-22.369414
N19	-0.339150	-0.819269	-0.746786	-0.146343	-18.414060	-18.413604
H20	0.097710	0.038670	0.110770	0.161149	-1.129010	-1.128985
H21	0.174030	0.325523	0.373091	0.217808	-1.072908	-1.072846
H22	0.230120	0.402581	0.445607	0.249960	-1.004903	-1.004930
C23	-0.177910	0.212858	0.030826	-0.327533	-14.759603	-14.759507
H24	0.078880	-0.040103	0.006896	0.124909	-1.132181	-1.132182
H25	0.095190	0.019358	0.060494	0.130359	-1.123843	-1.123818
H26	0.09152	0.005784	0.058149	0.135961	-1.127260	-1.127241



Şekil 3. 6. Epinefrin molekülüne ait atomik yükler

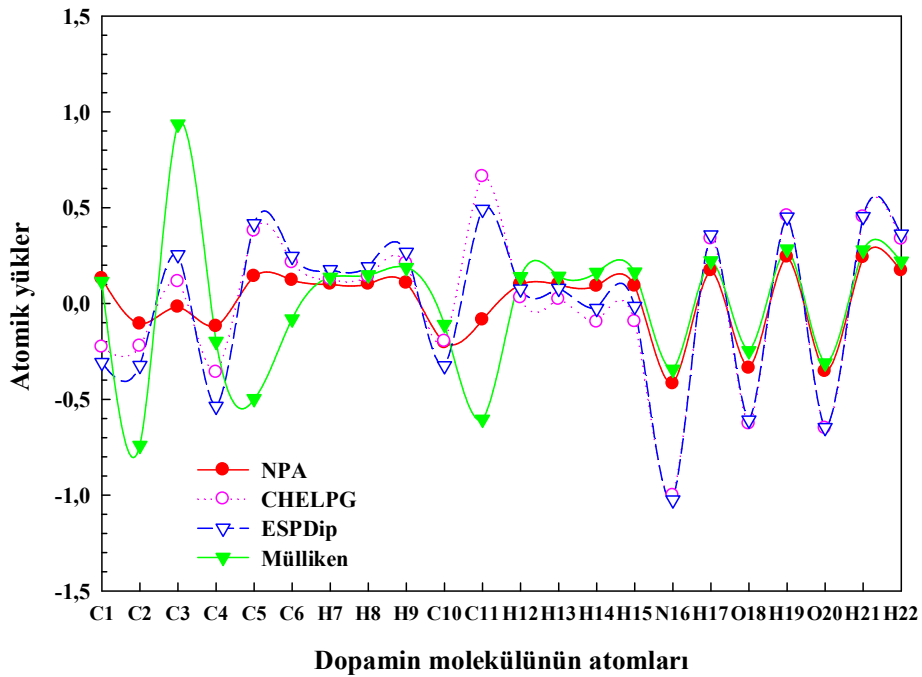
3. 2. 3. Dopamin Molekülüne Ait Elde Edilen Bulgular

Çizelge 3. 11. Dopamin molekülüne ait yapısal parametreler

Parametreler	UB3LYP/6-311++G**	Parametreler	UB3LYP/6-311++G**
r (C1C2)	1.396	τ (C6C1C2C3)	0.057
r (C1C6)	1.387	τ (C6C1C2H8)	179.711
r (C2C3)	1.397	τ (H7C1C2C3)	-179.675
r (C3C10)	1.512	τ (H7C1C2H8)	-0.021
r (C5C6)	1.401	τ (C2C1C6C5)	-0.125
r (C5O18)	1.364	τ (C2C1C6O20)	-179.800
r (C6O20)	1.380	τ (H7C1C6O20)	-0.067
r (C10C11)	1.547	τ (C1C2C3C4)	0.056
r (C10H12)	1.096	τ (C1C2C3C10)	-177.619
r (C10H13)	1.096	τ (H8C2C3C4)	-179.596
r (C11H14)	1.095	τ (H8C2C3C10)	2.73
r (C11H15)	1.094	τ (C2C3C4C5)	-0.103
r (C11N16)	1.463	τ (C2C3C4H9)	179.524
r (N16H22)	1.015	τ (C10C3C4C5)	177.587
r (O18H19)	0.966	τ (C10C3C4H9)	-2.786
r (O20H21)	0.962	τ (C2C3C10C11)	92.629
<(H2C1C6)	119.943	τ (C4C3C10H12)	153.545
<(C2C1H7)	120.261	τ (C4C3C10H13)	36.540
<(C1C2C3)	120.827	τ (C3C4C5C6)	0.037
<(C2C3C10)	121.054	τ (C3C4C5O18)	179.767
<(C4C3C10)	120.401	τ (H9C4C5C6)	-179.600
<(C4C5C6)	119.574	τ (H9C4C5O18)	0.130
<(C4C5O18)	119.799	τ (C4C5C6C1)	0.078
<(C6C5O18)	120.626	τ (C4C5C6O20)	179.784
<(C1C6C5)	120.033	τ (O18C5C6C1)	-179.649
<(C5C6O20)	115.250	τ (O18C5C6O20)	0.056
<(C3C10C11)	112.972	τ (C4C5O18H19)	-179.917
<(C3C10H12)	109.733	τ (C6C5O18H19)	-0.190
<(C3C10H13)	109.907	τ (C1C6O20H21)	-0.845
<(C11C10H12)	108.689	τ (C5C6O20H21)	179.465
<(C11C10H13)	108.660	τ (C3C10C11H15)	57.725
<(H12C10H13)	106.673	τ (C3C10C11N16)	179.925
<(C10C11H14)	109.076	τ (H12C10C11H14)	64.156
<(C10C11H15)	109.140	τ (H12C10C11H15)	179.766
<(C10C11N16)	115.934	τ (H12C10C11N16)	-58.034
<(H14C11H15)	106.187	τ (H13C10C11H14)	179.872
<(H14C11N16)	108.050	τ (H13C10C11H15)	-64.518
<(H15C11N16)	108.019	τ (H13C10C11N16)	57.682
<(C11N16H17)	111.360	τ (C10C11N16H17)	-60.110
<(C11N16H22)	111.378	τ (C10C11N16H22)	59.665
<(H17N16H22)	107.332	τ (H14C11N16H17)	177.157
<(C5O18H19)	108.367	τ (H15C11N16H17)	62.681
<(C6I20H21)	110.483	τ (H15C11N16H22)	-177.543

Çizelge 3.12. Dopamin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA	CHELPG	ESPDip	Mülliken	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	0.129760	-0.228150	-0.307880	0.114502	-14.765526	-14.765191
C2	-0.106940	-0.222990	-0.323480	-0.740830	-14.775236	-14.775066
C3	-0.018750	0.114227	0.254369	0.935789	-14.766374	-14.766302
C4	-0.118990	-0.358850	-0.536890	-0.197790	-14.776943	-14.776968
C5	0.141150	0.378377	0.415973	-0.496800	-14.711312	-14.711440
C6	0.121020	0.213663	0.245229	-0.081080	-14.707970	-14.707838
H7	0.100460	0.127179	0.175919	0.136431	-1.088011	-1.087906
H8	0.101030	0.139903	0.191245	0.149171	-1.106500	-1.106433
H9	0.106700	0.209224	0.266382	0.187374	-1.103550	-1.103608
C10	-0.204250	-0.197050	-0.324770	-0.109950	-14.772830	-14.772831
C11	-0.085540	0.662003	0.491145	-0.604730	-14.750187	-14.749947
H12	0.097920	0.030196	0.075611	0.139965	-1.121696	-1.121682
H13	0.098790	0.021896	0.078664	0.141245	-1.121754	-1.121770
H14	0.090520	-0.096840	-0.026290	0.161394	-1.129870	-1.129827
H15	0.091100	-0.094940	-0.015380	0.163104	-1.129770	-1.129748
N16	-0.418360	-1.002110	-1.025520	-0.344070	-18.417360	-18.417010
H17	0.172180	0.338227	0.357392	0.222089	-1.066831	-1.066805
O18	-0.337600	-0.627680	-0.608450	-0.246880	-22.338585	-22.339086
H19	0.242710	0.457423	0.450084	0.283483	-0.978178	-0.978245
O20	-0.354690	-0.651090	-0.648050	-0.311000	-22.319192	-22.319328
H21	0.239420	0.451121	0.453154	0.278210	-0.955976	-0.955962
H22	0.171880	0.336254	0.361532	0.220373	-1.066754	-1.066721



Şekil 3. 7. Dopamin molekülüne ait atomik yükler

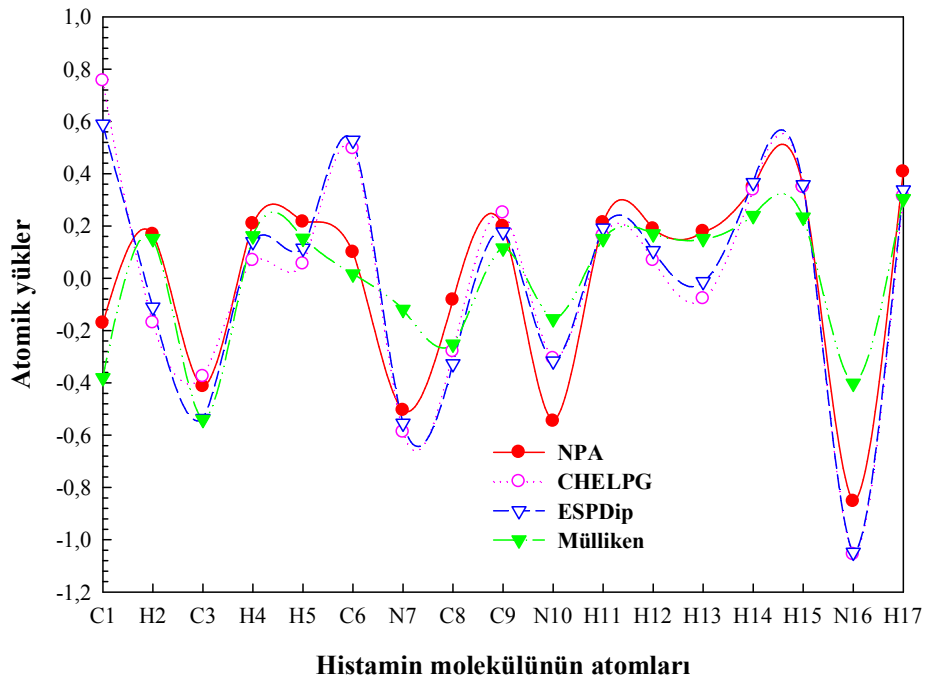
3. 2. 4. Histamin Molekülüne Ait Elde Edilen Bulgular

Çizelge 3. 13. Histamin molekülüne ait yapısal parametreler

Parametreler	UB3LYP/6-311++G**	Parametreler	UB3LYP/6-311++G**
r (C1H2)	1.099	<(C9N10H17)	126.556
r (C1C3)	1.536	<(C1N16H14)	110.231
r (C113)	1.094	<(C1N16H15)	110.754
r (C1N16)	1.469	<(H14N16H15)	107.057
r (C3H4)	1.094	τ (H2C1C3H4)	-178.381
r (C3H5)	1.095	τ (H2C1C3H5)	-61.311
r (C3C6)	1.499	τ (H2C1C3C6)	59.545
r (C6N7)	1.384	τ (H13C1C3H4)	-61.874
r (C6C8)	1.373	τ (H13C1C3H5)	55.196
r (N7C9)	1.312	τ (H13C1C3C6)	176.052
r (C8N10)	1.382	τ (N16C1C3H4)	56.300
r (C8H11)	1.077	τ (N16C1C3H5)	173.370
r (C9N10)	1.365	τ (N16C1C3C6)	-65.774
r (C9H12)	1.080	τ (H2C1N16H14)	-57.498
r (N10H17)	1.008	τ (H2C1N16H15)	60.794
r (H14N16)	1.016	τ (C3C1N16H14)	64.885
r (H15N16)	1.015	τ (C3C1N16H15)	-176.823
<(H2C1C3)	108.486	τ (H13C1N16H14)	-176.421
<(H2C113)	107.447	τ (H13C1N16H15)	-58.129
<(H2C1N16)	113.603	τ (C1C3C6N7)	-69.181
<(C3C1H13)	108.628	τ (C1C3C6C8)	109.998
<(C3C1N16)	110.750	τ (H4C3C6N7)	169.155
<(H13C1N16)	107.772	τ (H4C3C6C8)	-11.665
<(C1C3H4)	108.802	τ (H5C3C6N7)	51.574
<(C1C3H5)	108.544	τ (H5C3C6C8)	-129.247
<(C1C3C6)	113.276	τ (C3C6N7C9)	179.528
<(H4C3H5)	107.814	τ (C8C6N7C9)	0.208
<(H4C3C6)	109.536	τ (C3C6C8N10)	-179.456
<(H5C3C6)	108.724	τ (C3C6C8H11)	0.712
<(C3C6N7)	121.557	τ (N7C6C8N10)	-0.199
<(C3C6C8)	128.783	τ (N7C6C8H11)	179.969
<(N7C6C8)	109.656	τ (C6N7C9N10)	-0.134
<(C6N7H9)	106.080	τ (C6N7C9H12)	179.656
<(C6C8N10)	105.697	τ (C6C8N10C9)	0.115
<(C6C8H11)	131.992	τ (C6C8N10H17)	-179.292
<(N10C8H11)	122.311	τ (H11C8N10C9)	179.967
<(N7C9N10)	111.495	τ (H11C8N10H17)	0.560
<(N7C9H12)	126.012	τ (N7C9N10C8)	0.013
<(N10C9H12)	122.493	τ (N7C9N10H17)	179.418
<(C8N10C9)	107.072	τ (H12C9N10C8)	-179.786
<(C8N10H17)	126.369	τ (H12C9N10H17)	-0.381

Çizelge 3. 14. Histamin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA	CHELPG	ESPDip	Mülliken	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	-0.17155	0.755271	0.589147	-0.380526	-14.758753	-14.759062
H2	0.16745	-0.170094	-0.110814	0.151582	-1.145706	-1.145808
C3	-0.41375	-0.375488	-0.536749	-0.540015	-14.780018	-14.779617
H4	0.20861	0.068047	0.139893	0.162068	-1.131417	-1.131297
H5	0.21536	0.055330	0.114714	0.152798	-1.129259	-1.129030
C6	0.09908	0.496400	0.527560	0.016373	-14.759411	-14.758865
N7	-0.50546	-0.587826	-0.554455	-0.119085	-18.425954	-18.425927
C8	-0.08339	-0.279872	-0.327154	-0.251982	-14.749279	-14.748234
C9	0.19807	0.249967	0.177110	0.115761	-14.720827	-14.721814
N10	-0.54634	-0.306753	-0.316849	-0.155404	-18.335623	-18.335718
H11	0.21226	0.162922	0.192074	0.151774	-1.079591	-1.079385
H12	0.18866	0.068464	0.105588	0.169792	-1.078232	-1.078630
H13	0.17891	-0.078046	-0.012973	0.151252	-1.135924	-1.135819
H14	0.34868	0.337822	0.365998	0.239919	-1.077325	-1.077457
H15	0.34946	0.347877	0.357633	0.233547	-1.074964	-1.074822
N16	-0.85306	-1.056385	-1.048393	-0.401797	-18.426912	-18.426709
H17	0.40699	0.312364	0.337671	0.303945	-0.984151	-0.984249



Şekil 3. 8. Histamin molekülüne ait atomik yükler

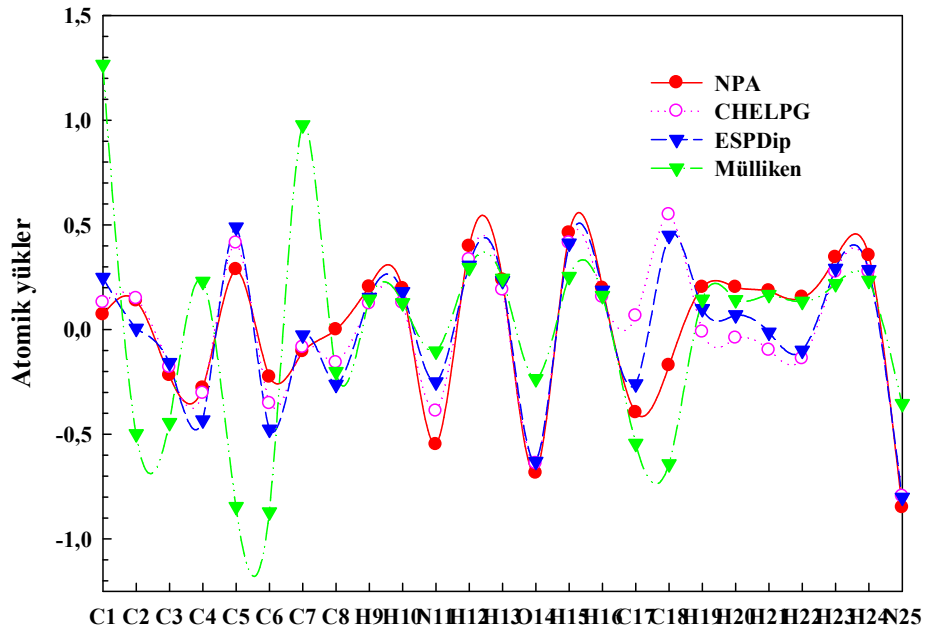
3. 2. 5. Serotonin Molekülüne Ait Elde Edilen Bulgular

Çizelge 3. 15. Serotonin molekülüne ait yapısal parametreler

Parametreler	UB3LYP/6-311++G**	Parametreler	UB3LYP/6-311++G**
r (C1C6)	1.404	<(C18N25H24)	111.328
r (C1C7)	1.446	<(H23N25H24)	107.124
r (C2N11)	1.382	τ (C6C1C2N11)	-179.913
r (C5O14)	1.380	τ (C7C1C6H13)	-3.523
r (C6H13)	1.082	τ (C2C1C7C8)	-0.160
r (C7C8)	1.373	τ (C2C1C7C17)	177.860
r (C7C17)	1.504	τ (C6C1C7C8)	-179.787
r (C8N11)	1.381	τ (C6C1C7C17)	-1.767
r (C8H16)	1.080	τ (C1C2C3C4)	0.233
r (N11H12)	1.005	τ (C1C2C3H9)	-179.900
r (O14H15)	0.962	τ (N11C2C3C4)	-179.531
r (C17C18)	1.542	τ (N11C2C3H9)	0.336
r (C17H20)	1.096	τ (C1C2N11H12)	-179.162
r (C18H21)	1.093	τ (C3C2N11C8)	179.306
r (C18H22)	1.101	τ (C3C2N11H12)	0.629
r (C18N25)	1.469	τ (C2C3C4C5)	-0.375
<(C2C1C6)	119.145	τ (H9C3C4H10)	0.014
<(C2C1C7)	107.135	τ (C3C4C5C6)	0.008
<(C6C1C7)	133.719	τ (C3C4C5O14)	-179.581
<(C1C2C3)	121.993	τ (H10C4C5C6)	179.750
<(C1C2N11)	107.446	τ (H10C4C5O14)	0.162
<(C3C2N11)	130.560	τ (C4C5C6C1)	0.506
<(C2C3C4)	117.855	τ (C4C5C6H13)	-177.029
<(C4C5O14)	121.116	τ (C17C7C8N11)	-178.293
<(C6C5O14)	117.395	τ (C17C7C8H16)	0.859
<(C1C6C5)	118.699	τ (C1C7C17C18)	70.079
<(C5C6H13)	120.339	τ (C1C7C17H20)	-168.576
<(C1C7C8)	106.122	τ (C8C7C17C18)	-112.223
<(C1C7C17)	129.591	τ (C8C7C17H19)	124.210
<(C8C7C17)	124.257	τ (C8C7C17H20)	9.122
<(C7C8N11)	110.509	τ (C7C8N11C2)	0.396
<(N11C8H16)	120.433	τ (H16C8N11C2)	-178.840
<(C2N11C8)	108.785	τ (H16C8N11H12)	-0.158
<(C8N11H12)	125.443	τ (C7C17C18H22)	154.325
<(C5O14H15)	109.372	τ (C7C17C18N25)	-81.127
<(C7C17C18)	116.403	τ (H19C17C18H21)	162.935
<(C7C17H19)	110.173	τ (H19C17C18H22)	-81.069
<(C7C17H20)	107.836	τ (H19C17C18N25)	43.479
<(C17C18H22)	108.257	τ (C17C18N25H24)	164.697
<(C17C18N25)	111.779	τ (H21C18N25H23)	163.716
<(H21C18H22)	106.905	τ (H21C18N25H24)	44.628
<(H21C18N25)	108.063	τ (H22C18N25H23)	45.888
<(H22C18N25)	112.574	τ (H22C18N25H24)	-73.199

Çizelge 3. 16. Serotonin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA	CHELPG	ESPDip	Mülliken	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	0.07177	0.128971	0.248310	1.265624	-14.785724	-14.784702
C2	0.13679	0.148479	0.005485	-0.498525	-14.753503	-14.751732
C3	-0.21951	-0.181087	-0.158299	-0.444795	-14.776706	-14.775259
C4	-0.27928	-0.304312	-0.432350	0.229806	-14.782952	-14.783849
C5	0.28623	0.413068	0.489006	-0.846335	-14.730859	-14.731993
C6	-0.22679	-0.352908	-0.476810	-0.871689	-14.798776	-14.798931
C7	-0.10508	-0.085109	-0.026646	0.977207	-14.786917	-14.785891
C8	-0.00037	-0.158326	-0.262105	-0.201091	-14.752831	-14.752772
H9	0.20308	0.123306	0.152713	0.144625	-1.104595	-1.104228
H10	0.19531	0.126909	0.180457	0.127315	-1.106015	-1.106380
N11	-0.54935	-0.389550	-0.250980	-0.103253	-18.357045	-18.356210
H12	0.39757	0.333518	0.306912	0.295625	-1.005452	-1.005289
H13	0.23662	0.188947	0.233637	0.244449	-1.130115	-1.130.506
O14	-0.68561	-0.639192	-0.630107	-0.235427	-22.355711	-22.356279
H15	0.46074	0.413765	0.412153	0.253376	-0.99052	-0.99378
H16	0.19757	0.155405	0.186902	0.162040	-1.089571	-1.089685
C17	-0.39649	0.065323	-0.259987	-0.544259	-14.775186	-14.775137
C18	-0.17122	0.548853	0.449466	-0.641920	-14.752484	-14.752878
H19	0.20153	-0.011536	0.099131	0.144137	-1.128133	-1.128222
H20	0.20156	-0.041200	0.069629	0.142156	-1.127376	-1.127094
H21	0.18500	-0.098419	-0.013169	0.167041	-1.130168	-1.130245
H22	0.15449	-0.139026	-0.099573	0.134383	-1.137064	-1.136965
H23	0.34479	0.274508	0.291961	0.218752	-1.069597	-1.069650
H24	0.35406	0.275593	0.285727	0.234556	-1.069244	-1.069223
N25	-0.84988	-0.795979	-0.801463	-0.353797	-18.421039	-18.421370



Serotonin molekülünün atomları

Şekil 3. 9. Serotonin molekülüne ait atomik yükler

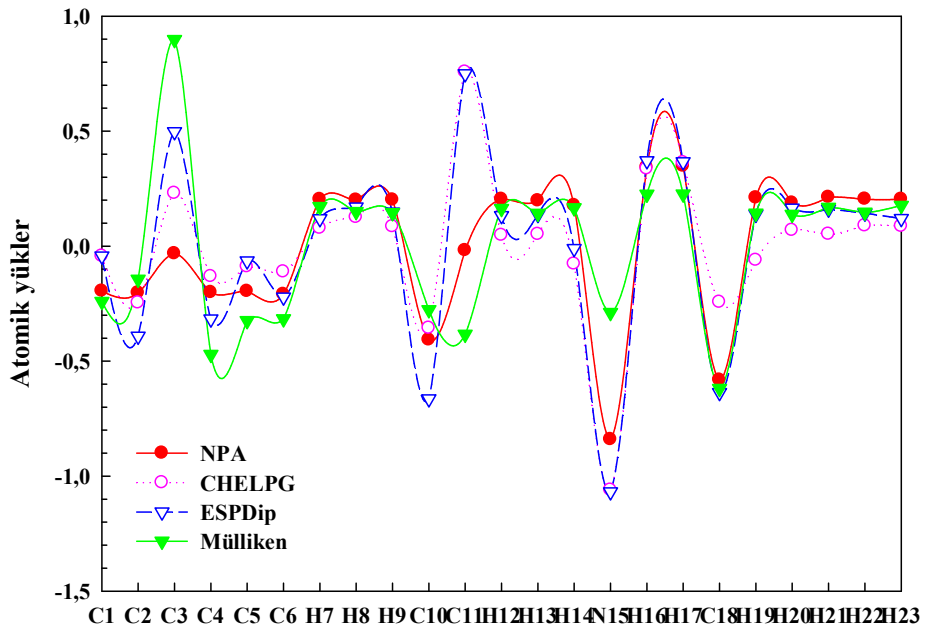
3. 2. 6. Amfetamin, Betahistin ve Paraklorofenilalanin Moleküllerine Ait Elde Edilen Bulgular

Çizelge 3. 17. Amfetamin molekülüne ait yapısal parametreler

Parametreler	UB3LYP/6-311++G**	Parametreler	UB3LYP/6-311++G**
r (C1C2)	1.393	<(C11N15H17)	111.349
r (C1C6)	1.395	<(H16N15H17)	107.212
r (C1H7)	1.085	<(C11C18H20)	110.579
r (C2C3)	1.401	<(C11C18H21)	110.146
r (C2H8)	1.086	<(H19C18H20)	107.806
r (C3C4)	1.399	<(H19C18H21)	108.818
r (C5H23)	1.085	<(H20C18H21)	107.972
r (C6H22)	1.084	τ (C6C1C2C3)	-0.202
r (C10C11)	1.555	τ (C6C1C2H8)	179.334
r (C10H12)	1.096	τ (H7C1C2C3)	-179.840
r (C11N15)	1.468	τ (H7C1C2H8)	-0.305
r (C11C18)	1.528	τ (C2C1C6C5)	-0.084
r (N15H17)	1.015	τ (C2C1C6H22)	-179.781
r (C18H19)	1.092	τ (H7C1C6H22)	-0.143
<(C2C1C6)	120.154	τ (C1C2C3C4)	0.355
<(C2C1H7)	119.799	τ (C1C2C3C10)	-178.868
<(C6C1H7)	120.046	τ (H8C2C3C4)	-179.180
<(C1C2C3)	121.076	τ (H8C2C3C10)	1.597
<(C1C2H8)	119.442	τ (C2C3C4C5)	-0.231
<(C3C2H8)	119.480	τ (C2C3C4H9)	179.556
<(C2C3C4)	118.087	τ (C2C3C10H13)	-163.823
<(C2C3C10)	120.493	τ (C4C3C10C11)	-105.439
<(C4C3C10)	121.416	τ (C4C3C10H12)	133.581
<(C3C4C5)	121.088	τ (C4C3C10H13)	16.981
<(C3C4H9)	119.344	τ (C3C4C5C6)	-0.047
<(C5C4H9)	119.568	τ (H9C4C5H23)	-0.002
<(C4C5C6)	120.150	τ (C4C5C6C1)	0.207
<(C4C5H23)	119.779	τ (H23C5C6H22)	0.073
<(C6C5H23)	120.071	τ (C3C10C11N15)	-172.258
<(C1C6C5)	119.444	τ (C3C10C11C18)	64.108
<(C5C6H22)	120.296	τ (H12C10C11H14)	66.950
<(C3C10C11)	114.820	τ (H12C10C11N15)	-50.462
<(C3C10H12)	109.163	τ (H12C10C11C18)	-174.097
<(C3C10H13)	109.834	τ (H13C10C11C18)	-59.093
<(C11C10H12)	107.669	τ (C10C11N15H16)	-64.754
<(C11C10H13)	108.379	τ (C10C11N15H17)	54.463
<(H12C10H13)	106.648	τ (H14C11N15H16)	177.193
<(C10C11H14)	107.601	τ (H14C11N15H17)	-63.590
<(C10C11N15)	113.221	τ (C18C11N15H17)	179.998
<(C10C11C18)	112.265	τ (C10C11C18H20)	62.601
<(H14C11N15)	106.503	τ (H14C11C18H19)	61.322
<(N15C11C18)	108.765	τ (H14C11C18H20)	-178.802
<(C11N15H16)	110.777	τ (N15C11C18H19)	176.635

Çizelge 3. 18. Amfetamin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA	CHELPG	ESPDip	Mülliken	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	-0.195540	-0.042930	-0.042095	-0.240890	-14.773312	-14.773189
C2	-0.203740	-0.246450	-0.391670	-0.144490	-14.775247	-14.775649
C3	-0.032510	0.229810	0.497182	0.897729	-14.765119	-14.765901
C4	-0.201660	-0.132040	-0.317120	-0.471100	-14.775631	-14.775879
C5	-0.196600	-0.089350	-0.064150	-0.324340	-14.773606	-14.773380
C6	-0.210000	-0.111830	-0.221760	-0.316210	-14.775024	-14.774646
H7	0.203290	0.078073	0.119274	0.172238	-1.108030	-1.107921
H8	0.200010	0.125308	0.170104	0.150365	-1.107516	-1.107606
H9	0.200960	0.084138	0.147859	0.145302	-1.108655	-1.108772
C10	-0.408060	-0.356870	-0.664500	-0.276770	-14.772449	-14.772557
C11	-0.019540	0.756746	0.748989	-0.383460	-14.739661	-14.739883
H12	0.203740	0.046913	0.132416	0.163475	-1.119483	-1.119457
H13	0.197440	0.051363	0.137272	0.142472	-1.119893	-1.120062
H14	0.177000	-0.078170	-0.010500	0.166659	-1.131176	-1.131248
N15	-0.840680	-1.060950	-1.068630	-0.289020	-18.418512	-18.417628
H16	0.342890	0.336595	0.370779	0.225908	-1.065978	-1.065982
H17	0.348060	0.363365	0.366438	0.226583	-1.065990	-1.065844
C18	-0.582370	-0.243920	-0.636520	-0.618940	-14.789810	-14.789859
H19	0.210040	-0.061520	0.138335	0.142907	-1.127705	-1.127917
H20	0.187370	0.069209	0.165191	0.138243	-1.125347	-1.125455
H21	0.212460	0.051906	0.160604	0.168671	-1.130952	-1.130886
H22	0.204070	0.088742	0.142805	0.147437	-1.108607	-1.108393
H23	0.203370	0.086493	0.119695	0.177222	-1.108127	-1.107995



Amfetamin molekülünün atomları

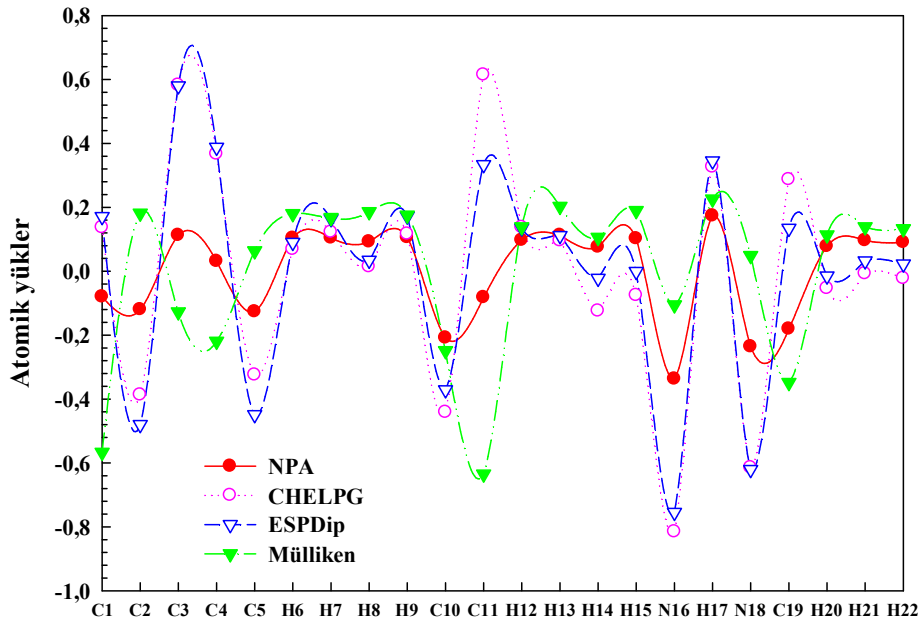
Şekil 3. 10. Amfetamin molekülüne ait atomik yükler

Çizelge 3. 19. Betahistin molekülüne ait yapısal parametreler

Parametreler	UB3LYP/6-311++G**	Parametreler	UB3LYP/6-311++G**
r (C1C2)	1.391	<(H20C19H21)	108.355
r (C1H6)	1.085	τ (C5C1C2C3)	0.096
r (C2C3)	1.400	τ (C5C1C2H7)	179.829
r (C3C10)	1.097	τ (H6C1C2C3)	-179.802
r (C3N18)	1.343	τ (H6C1C2H7)	-0.068
r (C4H8)	1.087	τ (C2C1C5C4)	0.061
r (C4N18)	1.335	τ (C2C1C5H9)	-179.853
r (C10C11)	1.539	τ (H6C1C5C4)	179.958
r (C10H13)	1.093	τ (H6C1C5H9)	0.044
r (C11H14)	1.105	τ (C1C2C3C10)	-179.482
r (C11N16)	1.462	τ (C1C2C3N18)	-0.273
r (N16H17)	1.013	τ (H7C2C3C10)	0.782
r (N16C19)	1.459	τ (H7C2C3N18)	179.992
r (C19H21)	1.092	τ (C2C3C10C11)	110.576
<(C2C1C5)	118.785	τ (C2C3C10H12)	-121.614
<(C2C1H6)	120.473	τ (N18C3C10C11)	-68.673
<(C5C1H6)	120.742	τ (N18C3C10H12)	168.590
<(C1C2C3)	119.364	τ (C2C3N18C4)	0.277
<(C1C2H7)	120.681	τ (C10C3N18C4)	179.527
<(C3C2H7)	119.954	τ (H8C4C5C1)	-179.901
<(C2C3C10)	121.861	τ (H8C4C5H9)	0.013
<(C2C3N18)	121.727	τ (N18C4C5C1)	-0.057
<(C10C3N18)	116.407	τ (N18C4C5H9)	179.857
<(C5C4H8)	120.333	τ (C5C4N18C3)	-0.111
<(C5C4N18)	123.694	τ (H8C4N18C3)	179.739
<(H8C4N18)	115.973	τ (C3C10C11H14)	-59.085
<(C1C5C4)	117.972	τ (C3C10C11N16)	176.250
<(C1C5H9)	121.549	τ (H12C10C11H15)	179.397
<(C4C5H9)	120.479	τ (H12C10C11N16)	-61.442
<(C3C10C11)	112.020	τ (H13C10C11H14)	-179.324
<(C3C10H12)	109.549	τ (H13C10C11H15)	-63.151
<(C11C10H12)	110.303	τ (H13C10C11N16)	56.010
<(H12C10H13)	107.720	τ (C10C11N16H17)	-156.983
<(C10C11H14)	109.013	τ (C10C11N16C19)	79.045
<(H14C11H15)	107.283	τ (H14C11N16H17)	80.041
<(H14C11N16)	112.036	τ (H14C11N16C19)	-43.930
<(H15C11N16)	108.298	τ (H15C11N16H17)	-38.085
<(C11N16H17)	109.460	τ (H15C11N16C19)	-162.057
<(C11N16C19)	114.911	τ (C11N16C19H21)	173.684
<(H17N16C19)	109.726	τ (H17N16C19H20)	-71.413
<(C3N18C4)	118.457	τ (H17N16C19H21)	49.854
<(N16C19H22)	110.304	τ (H17N16C19H22)	167.521

Çizelge 3. 20. Betahistin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA	CHELPG	ESPDip	Mülliken	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	-0.080360	0.136630	0.170780	-0.567043	-14.755525	-14.754981
C2	-0.120400	-0.387130	-0.480254	0.181703	-14.766720	-14.766312
C3	0.112420	0.582520	0.579521	-0.127606	-14.733961	-14.734179
C4	0.031160	0.366414	0.387952	-0.219346	-14.740874	-14.740776
C5	-0.126820	-0.324721	-0.448799	0.063464	-14.766258	-14.766181
H6	0.103200	0.068523	0.090112	0.180063	-1.092384	-1.092267
H7	0.104300	0.121916	0.164266	0.167791	-1.096791	-1.096761
H8	0.092190	0.013917	0.034314	0.186208	-1.108210	-1.108248
H9	0.105410	0.116181	0.172209	0.175279	-1.095323	-1.095288
C10	-0.208570	-0.441626	-0.371086	-0.249067	-14.778496	-14.778493
C11	-0.082370	0.614483	0.333555	-0.634770	-14.753499	-14.753793
H12	0.096660	0.137484	0.135322	0.138994	-1.124301	-1.124454
H13	0.112380	0.095239	0.111450	0.202944	-1.128078	-1.128092
H14	0.075730	-0.124176	-0.022207	0.105694	-1.134863	-1.135088
H15	0.101830	-0.075509	-0.000788	0.189626	-1.130497	-1.130474
N16	-0.337090	-0.815287	-0.754624	-0.105340	-18.413628	-18.413177
H17	0.173170	0.326496	0.344960	0.225734	-1.071652	-1.071480
N18	-0.236240	-0.614803	-0.620644	0.048898	-18.410653	-18.411061
C19	-0.180740	0.286796	0.134377	-0.348207	-14.758395	-14.758492
H20	0.077630	-0.053592	-0.015129	0.113539	-1.129866	-1.130001
H21	0.096330	-0.007379	0.032165	0.138543	-1.121197	-1.121104
H22	0.090180	-0.022377	0.022549	0.132900	-1.125993	-1.126141



Betahistin molekülünün atomları

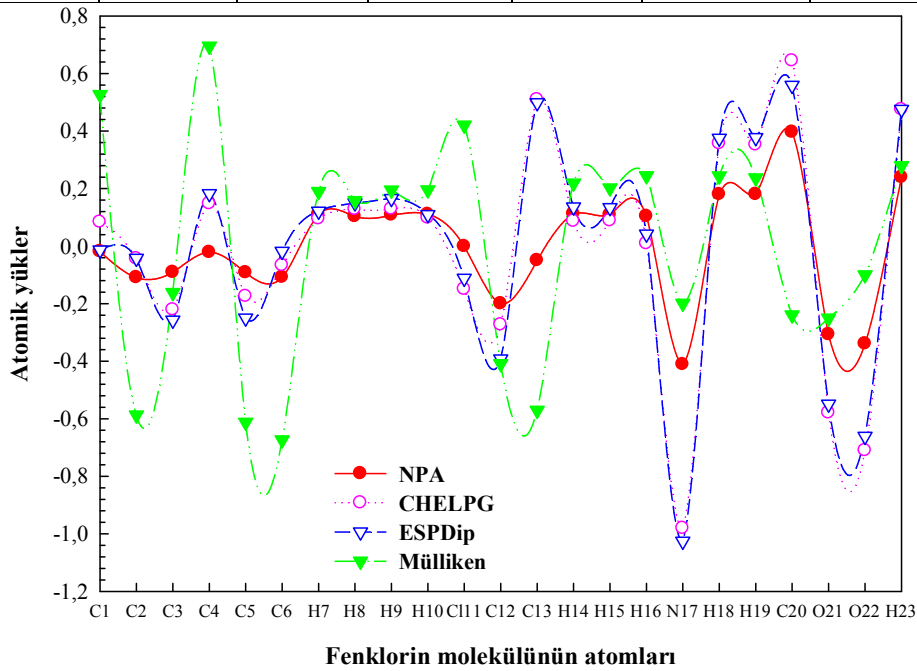
Şekil 3. 11. Betahistin molekülüne ait atomik yükler

Çizelge 3. 21. Paraklorofenil alanin molekülüne ait yapısal parametreler

Parametreler	UB3LYP/6-311++G**	Parametreler	UB3LYP/6-311++G**
r (C1C2)	1.391	τ (C6C1C2H7)	179.526
r (C2H7)	1.083	τ (C11C1C2C3)	-179.836
r (C3C4)	1.400	τ (C11C1C2H7)	-0.189
r (C4C12)	1.513	τ (C2C1C6C5)	0.150
r (C12C13)	1.543	τ (C2C1C6H10)	-179.582
r (C12H14)	1.093	τ (C11C1C6C5)	179.864
r (C13H16)	1.092	τ (C11C1C6H10)	0.133
r (C13N17)	1.465	τ (C1C2C3C4)	-0.041
r (C13C20)	1.531	τ (C1C2C3H8)	179.431
r (N17H18)	1.015	τ (H7C2C3C4)	-179.686
r (N17H19)	1.016	τ (H7C2C3H8)	-0.213
r (C20O21)	1.208	τ (C2C3C4C5)	0.168
r (C20O22)	1.352	τ (H8C3C4C5)	-179.301
r (O22H23)	0.970	τ (H8C3C4C12)	1.342
\angle (C2C1C6)	121.007	τ (C3C4C5C6)	-0.138
\angle (C1C2H7)	120.168	τ (C3C4C5H9)	179.850
\angle (C3C4C12)	120.589	τ (C12C4C5C6)	179.214
\angle (C5C4C12)	121.259	τ (C3C4C12C13)	82.621
\angle (C4C5C6)	121.279	τ (C3C4C12H14)	-37.216
\angle (C4C5H9)	119.570	τ (C3C4C12H15)	-155.561
\angle (C6C5H9)	119.151	τ (C5C4C12C13)	-96.716
\angle (C1C6C5)	119.129	τ (C5C4C12H14)	143.448
\angle (C1C6H10)	120.170	τ (C5C4C12H15)	25.102
\angle (C5C6H10)	120.701	τ (C4C5C6C1)	-0.017
\angle (C4C12C13)	114.195	τ (C4C5C6H10)	179.713
\angle (C4C12H14)	110.455	τ (H9C5C6C1)	179.995
\angle (C4C12H15)	109.993	τ (H9C5C6H10)	-0.275
\angle (C13C12H14)	106.379	τ (C4C12C13H16)	-56.421
\angle (C13C12H15)	108.167	τ (C4C12C13N17)	-174.580
\angle (H14C12H15)	107.371	τ (C4C12C13C20)	62.628
\angle (C12C13H16)	109.455	τ (H14C12C13H16)	65.678
\angle (C12C13N17)	109.283	τ (H14C12C13N17)	-52.481
\angle (C12C13C20)	110.298	τ (H14C12C13C20)	-175.273
\angle (H16C13N17)	108.061	τ (H15C12C13H16)	-179.237
\angle (H16C13C20)	108.293	τ (H15C12C13N17)	62.603
\angle (N17C13C20)	111.402	τ (H15C12C13C20)	-60.188
\angle (C13N17H18)	111.357	τ (C12C13N17H18)	172.310
\angle (C13N17H19)	110.489	τ (H16C13N17H19)	172.897
\angle (H18N17H19)	107.676	τ (C20C13N17H18)	-65.559
\angle (C13C20O21)	124.607	τ (C12C13C20O22)	-124.420
\angle (C13C20O22)	112.610	τ (H16C13C20O21)	177.483
\angle (O21C20O22)	122.747	τ (N17C13C20O22)	114.038
\angle (C20O2223)	107.522	τ (C13C20O22H23)	-179.130
τ (C6C1C2C3)	-0.121	τ (O21C20O22H23)	-1.232

Çizelge 3. 22. Paraklorofenil alanin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA	CHELPG	ESPDip	Mülliken	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	-0.01878	0.083266	-0.013490	0.526728	-14.707022	-14.706271
C2	-0.10902	-0.043576	-0.042563	-0.587061	-14.756999	-14.756869
C3	-0.09078	-0.221390	-0.257421	-0.161892	-14.758989	-14.759357
C4	-0.02170	0.147289	0.181940	0.694450	-14.751693	-14.752047
C5	-0.09200	-0.174601	-0.250096	-0.612897	-14.760835	-14.760851
C6	-0.10872	-0.067130	-0.018332	-0.673444	-14.757717	-14.757270
H7	0.11041	0.094604	0.121223	0.189272	-1.089783	-1.089746
H8	0.10321	0.127958	0.150128	0.158111	-1.093030	-1.093190
H9	0.10824	0.128965	0.165508	0.194684	-1.097060	-1.097115
H10	0.11054	0.097900	0.109068	0.194956	-1.090717	-1.090575
C11	-0.00128	-0.149671	-0.111827	0.420346	-64.394884	-64.394772
C12	-0.20021	-0.273367	-0.392463	-0.408624	-14.755241	-14.755613
C13	-0.05003	0.509030	0.498400	-0.570797	-14.711539	-14.711757
H14	0.11243	0.086822	0.135972	0.218815	-1.107665	-1.107767
H15	0.10817	0.088182	0.133427	0.202194	-1.107012	-1.107123
H16	0.10387	0.008717	0.041424	0.244317	-1.099039	-1.099146
N17	-0.41170	-0.980481	-1.026072	-0.199048	-18.394590	-18.394376
H18	0.17929	0.356476	0.374848	0.243495	-1.043748	-1.043702
H19	0.17986	0.352243	0.376991	0.237098	-1.045832	-1.045845
C20	0.39615	0.644048	0.558750	-0.239438	-14.634235	-14.634474
O21	-0.30723	-0.579209	-0.549441	-0.250183	-22.368067	-22.367880
O22	-0.33967	-0.710873	-0.660943	-0.100245	-22.307199	-22.307254
H23	0.23897	0.474797	0.474969	0.279161	-0.946589	-0.946610



Şekil 3. 12. Paraklorofenil alanin molekülüne ait atomik yükler

3. 2. 7. Norepinefrin, Dopamin, Histamin, Amfetamin ve Betahistin Moleküllerinin Hidrojenlenme Tepkimelerine Ait Bulgular

Norepinefrin, dopamin, histamin, amfetamin ve betahistin moleküllerinin Hidrojenlenme tepkimeleri için tepkenleri ve ürünleri oluşturan her bir yapı daha öncede belirtildiği gibi ayrı ayrı optimize edilmiştir. Optimizasyonlar için DFT yönteminin UB3LYP/6-311++G** teori seviyesi ve temel seti kullanılmıştır. Tepkenlere ve ürünlere ait optimize geometriler uygun uzaklıklar ve açılar tanımlanarak tepken kompleksleri (TK) ve ürün kompleksleri (ÜK) elde edilmiştir. Hesaplamalar sonucunda, her bir yapının toplam enerjileri (E), dipol momentleri (μ), optimize geometrilere ait parametreler (bağ uzunlukları, bağ açıları, dihedral açıları) elde edilmiştir. Yapılan tüm hesaplamalarda tepken ve ürünlerin her birinin doğru geometriye sahip olup olmadığını anlamak için frekans hesaplaması yapılmıştır. Optimize edilen yapıların doğru olduğu hesaplanan frekans değerlerinin hepsinin pozitif olması ile anlaşılmıştır. Norepinefrin, dopamin, histamin, amfetamin ve betahistin moleküllerinin Hidrojenlenme tepkimelerinin her biri için, optimasyonlarda elde edilen yapının geçiş hali yapısı olup olmadığı yapılan frekans hesaplaması sonucu elde edilen frekans değerlerinde sadece bir tane negatif değer olmasıyla anlaşılmıştır.

Norepinefrin, dopamin, histamin, amfetamin ve betahistin moleküllerinin Hidrojenlenme tepkimeleri için hesaplanan yapısal parametreler, sırayla Çizelge 3. 23, Çizelge 3. 26, Çizelge 3. 29, Çizelge 3. 32 ve Çizelge 3. 35'de özetlenmiştir. Aynı sıralamayla, adı geçen moleküller için, E_T , ZPE, $H-H_0$, S, μ , HOMO, LUMO değerleri Çizelge 3. 24, Çizelge 3. 27, Çizelge 3. 30, Çizelge 3. 33 ve Çizelge 3. 36'da verilmiştir.

Hidrojenlenme tepkimelerine ait bağıl enerji (ΔE), entalpi (ΔH) ve Gibbs enerjisi (ΔG) değişimleri, Çizelge 3. 25, Çizelge 3. 28, Çizelge 3. 31, Çizelge 3. 34 ve Çizelge 3. 37'de verilerek, bu tepkimelere ait optimize yapılar Şekil 3. 13, Şekil 3. 15, Şekil 3. 17, Şekil 3. 19, Şekil 3. 21'de şematize edilmiştir. Ayrıca her bir tepkime için Gibbs enerjisi değişimi yine aynı sıralama ile Şekil 3. 14, Şekil 3. 16, Şekil 3. 18, Şekil 3. 20 ve Şekil 3. 22'de verilmiştir.

TK ve ÜK komplekslerine ait optimize geometrilerden yararlanarak incelenen her bir tepkimeye ait geçiş hali (GH) geometrileri elde edilmiştir. Gaussian paket programında geçiş hali optimizasyonu yapılırken QST2 opsiyonundan yararlanılmıştır. Bazı tepkimelerde üçüncü yapı (geçiş haline benzer) tanımlanarak QST3 opsiyonu da kullanılmıştır.

Çizelge 3. 23. Norepinefrin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait yapısal parametreler

UB3LYP/6-311++G**							
Parametreler	TK	GH	ÜK	Parametreler	TK	GH	ÜK
r (O10H11)	0.962	0.962	0.962	τ (C6C1C14O20)	41.929	42.352	45.735
r (C14O20)	1.437	1.436	1.433	τ (C1C14C15H17)	-55.853	-60.381	-66.740
r (C15N21)	1.462	1.481	1.512	τ (C1C14C15N21)	-174.698	-177.734	174.207
r (C15H22)	1.100	1.092	1.089	τ (C1C14C15H22)	60.986	59.264	55.220
r (H18N21)	1.013	1.021	1.052	τ (H16C14C15H17)	64.434	59.455	52.440
r (H19N21)	1.015	1.022	1.037	τ (H16C14C15N21)	-54.412	-57.898	-66.609
r (N21H24)	2.090	1.381	1.050	τ (H16C14C15H22)	-178.728	179.100	174.403
<(C1C14O20)	112.529	112.947	113.415	τ (O20C14C15H17)	-178.784	176.495	170.106
<(C15C14H16)	107.562	107.693	108.540	τ (O20C14C15N21)	62.371	59.143	51.053
<(C14C15H17)	108.674	109.326	111.171	τ (O20C14C15H22)	-61.945	-63.859	-67.934
<(C14C15N21)	109.883	109.645	111.397	τ (C1C14O20H23)	62.513	63.700	61.351
<(C14C15H22)	108.251	109.988	110.899	τ (C15C14O20H23)	-174.641	-173.970	-177.218
<(H17C15N21)	108.718	107.282	106.850	τ (H16C14O20H23)	-59.185	-58.238	-60.391
<(H17C15H22)	107.814	108.997	109.408	τ (C14C15N21H18)	179.836	-170.671	-171.663
<(N21C15H22)	113.389	111.540	106.941	τ (C14C15N21H19)	-56.918	-47.936	-51.289
<(C14O20H23)	108.719	108.803	109.242	τ (C14C15N21H24)	65.538	73.404	69.100
<(C15N21H18)	112.683	112.703	111.819	τ (H17C15N21H18)	61.018	70.704	66.739
<(C15N21H19)	111.159	111.105	110.584	τ (H17C15N21H19)	-175.736	-166.561	-172.888
<(C15N21H24)	110.400	109.535	111.874	τ (H17C15N21H24)	-53.280	-45.221	-52.498
<(H18N21H19)	109.423	109.051	107.986	τ H(22C15N21H18)	-58.881	-48.591	-50.340
<(H18N21H24)	102.793	104.540	106.399	τ (H22C15N21H19)	64.365	74.144	70.034

* a: Bu ve bundan sonraki tepkime çizelgelerinde bağ uzunlukları Angstrom (Å), bağ açıları ise derece birimi ile verilmiştir.

Çizelge 3. 24. Norepinefrin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait toplam enerji (E_T), ZPE, H-H₀, S, μ , HOMO ve LUMO enerji değerleri

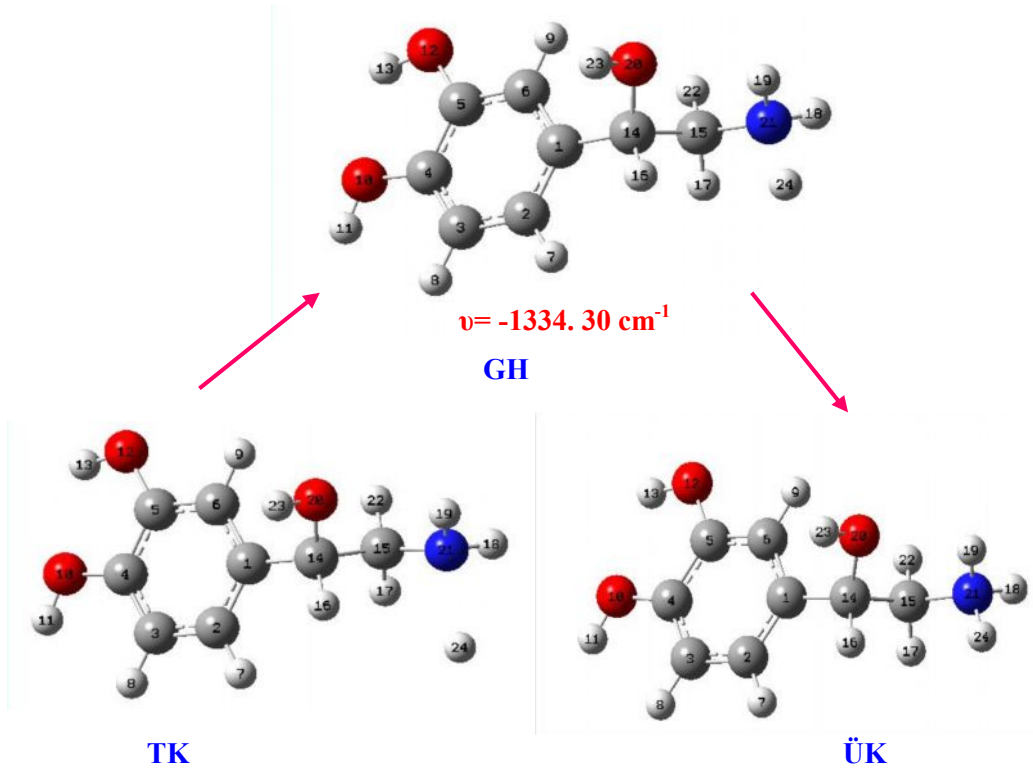
Parametreler	UB3LYP/6-311++G**						
	E_T^a	ZPE ^a	H-H ₀ ^a	S ^b	μ^c	HOMO ^d	LUMO ^d
H	-0.50225698	0.000000	0.001416	114.608	0.0000	-0.32243	0.00221
Norepinefrin	-592.06747635	0.186614	0.012213	452.889	3.1664	-0.22552	-0.02461
TK	-592.57238702	0.188457	0.013692	483.583	3.0887	-0.08361	-0.04052
GH	-592.56494106	0.189529	0.012508	463.039	4.3595	-0.09990	-0.03130
ÜK	-592.57603237	0.196046	0.012448	462.654	6.6128	-0.19987	-0.05375

* Bu ve bundan sonraki tepkime çizelgelerinde, a: Hartree, b: Jmol⁻¹K⁻¹, c: D (debye), d: eV birimleri ile verilmiştir. 1 Hartree=627.5095 kcalmol⁻¹.

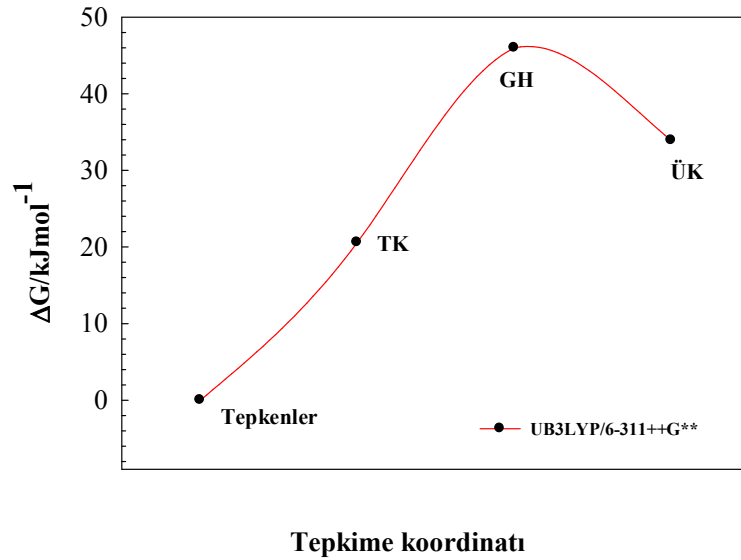
3. 25. Norepinefrin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait bağlı enerji (ΔE), entalpi (ΔH) ve Gibbs enerjisi (ΔG) değişimleri

	UB3LYP/6-311++G**		
	ΔE^a	ΔH^a	ΔG^a
Norepinefrin+ H	0.0000	0.0000	0.0000
TK	-6.9670	-4.4420	2.0497
GH	12.5822	14.813	45.957
ÜK	-16.5380	2.6439	33.9031

* Bu ve bundan sonraki tepkime çizelgelerinde a: kJmol⁻¹ olarak verilmiştir.



Şekil 3. 13. Norepinefrin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait tepken kompleksine (TK) geçiş haline (GH) ve ürün kompleksine (ÜK) ait optimize yapılar



Şekil 3. 14. Norepinefrin ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait Gibbs enerjisi değişimi

Çizelge 3. 26. Dopamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait yapısal parametreler

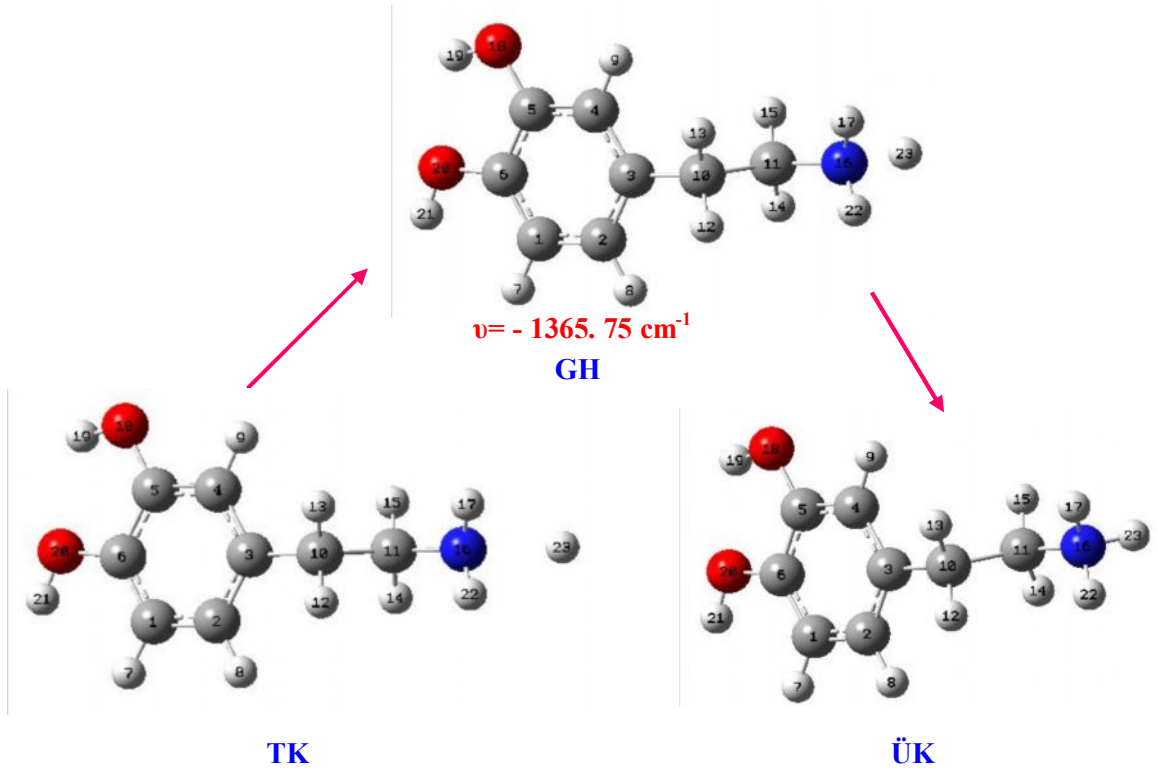
UB3LYP/6-311++G**							
Parametreler	TK	GH	ÜK	Parametreler	TK	GH	ÜK
r (C1C2)	1.396	1.396	1.396	<(H17N16H23)	104.529	106.162	106.709
r (N16H17)	1.014	1.022	1.048	<(H22N16H23)	103.689	105.702	106.631
r (N16H22)	1.014	1.022	1.049	τ (H7C1C6O20)	-0.056	-0.062	-0.125
r (N16H23)	2.125	1.396	1.048	τ (C1C2C3C10)	-177.698	-177.835	-178.516
<(C3C4C5)	121.073	120.973	120.887	τ (C2C3C10C11)	92.203	91.406	95.629
<(C3C4H9)	120.939	121.036	121.106	τ (C2C3C10H12)	-29.190	-29.956	-25.507
<(C5C4H9)	117.986	117.989	118.004	τ (C2C3C10H13)	-146.274	-147.049	-143.046
<(C3C10C11)	112.724	111.708	110.817	τ (C4C3C10C11)	-85.508	-86.491	-82.965
<(C3C10H12)	109.732	109.746	110.022	τ (C4C3C10H12)	153.100	152.147	155.899
<(C3C10H13)	109.923	109.937	110.309	τ (C4C3C10H13)	36.016	35.055	38.359
<(C11C10H12)	108.774	109.277	109.416	τ (C3C10C11H14)	-58.146	-59.141	-60.502
<(C11C10H13)	108.770	109.319	109.414	τ (C3C10C11H15)	58.003	58.983	60.982
<(C10C11H14)	109.388	110.449	111.374	τ (C3C10C11H16)	179.942	179.976	-179.689
<(C10C11H15)	109.474	110.530	111.503	τ (H12C10C11H14)	63.789	62.492	60.991
<(C10C11N16)	115.427	115.134	112.194	τ (H13C10C11H14)	179.679	178.957	177.648
<(H14C11H15)	106.336	106.924	108.596	τ (H13C10C11H15)	-64.173	-62.919	-60.869
<(H14C11N16)	107.927	106.680	106.428	τ (H13C10C11H16)	57.767	58.074	58.460
<(H15C11N16)	107.897	106.716	106.469	τ (C10C11N16H17)	-62.201	-62.314	-60.580
<(C11N16H17)	112.758	112.864	111.909	τ (H14C11N16H17)	175.107	174.768	177.370
<(C11N16H22)	112.757	112.839	111.866	τ (H14C11N16H22)	-61.500	-62.185	-61.171
<(C11N16H23)	113.819	110.617	111.347	τ (H14C11N16H23)	56.254	55.992	58.036

Çizelge 3. 27. Dopamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait toplam enerji, ZPE, H-H₀, S, μ , HOMO ve LUMO enerji değerleri

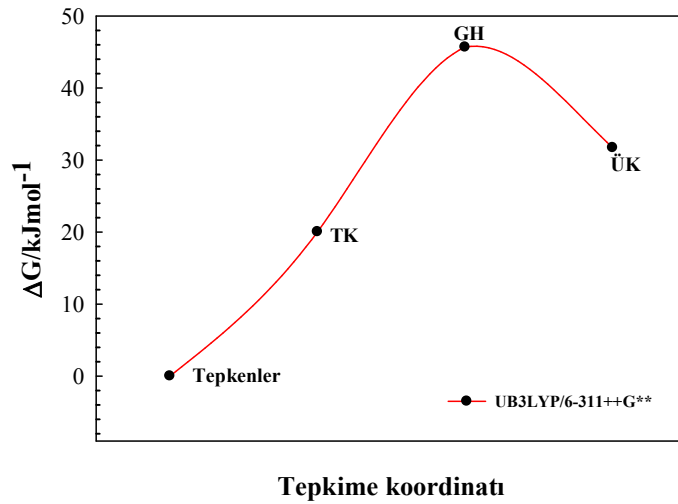
Parametreler	UB3LYP/6-311++G**						
	E_T^a	ZPE ^a	H-H ₀ ^a	S ^b	μ^c	HOMO ^d	LUMO ^d
H	-0.50225698	0.000000	0.001416	114.608	0.0000	-0.32243	0.00221
Dopamin	-516.82356987	0.181842	0.0011241	437.726	2.8743	-0.21951	-0.02218
TK	-517.32801547	0.183456	0.0128750	473.692	3.7384	-0.20490	-0.05588
GH	-517.32054030	0.184475	0.0116580	451.822	5.1308	-0.10650	-0.03545
ÜK	-517.33317582	0.191501	0.0113420	446.437	5.5175	-0.08976	-0.04106

Çizelge 3. 28. Dopamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait bağıl enerji (ΔE), entalpi (ΔH) ve Gibbs enerjisi (ΔG) değişimleri

	UB3LYP/6-311++G**		
	ΔE	ΔH	ΔG
Dopamin+ H	0.000	0.000	0.000
TK	-5.746	-3.413	20.030
GH	13.880	15.695	45.663
ÜK	-19.295	0.134	31.7055



Şekil 3. 15. Dopamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait tepken kompleksine (TK) geçiş haline (GH) ve ürün kompleksine (ÜK) ait optimize yapılar



Şekil 3. 16. Dopamin ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait Gibbs enerjisi değişimi

Çizelge 3. 29. Histamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait yapısal parametreler

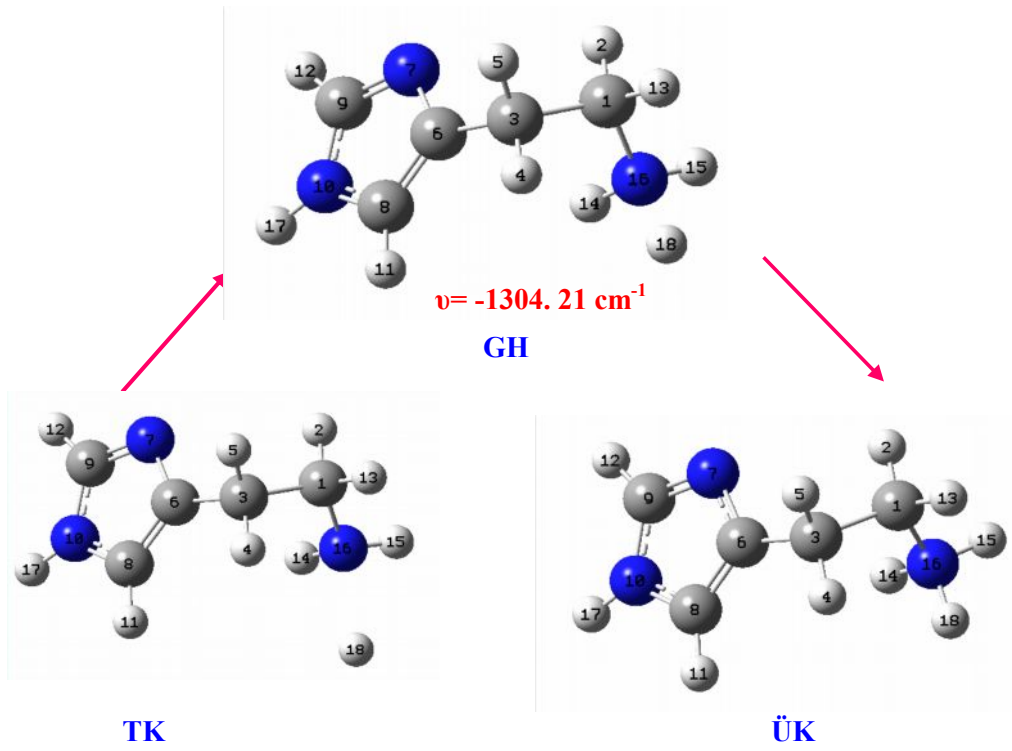
UB3LYP/6-311++G**							
Parametreler	TK	GH	ÜK	Parametreler	TK	GH	ÜK
r (C1H2)	1.098	1.091	1.089	τ (H2C1C3H4)	-178.032	-179.595	177.831
r (C1C3)	1.535	1.533	1.530	τ (H2C1C3H5)	-61.081	-63.344	-66.570
r (C1H13)	1.094	1.094	1.091	τ (H2C1C3C6)	59.820	57.500	53.552
r (C1N16)	1.466	1.484	1.514	τ (N16C1C3H4)	57.523	57.399	58.436
r (H14N16)	1.015	1.023	1.042	τ (N16C1C3H5)	174.474	173.650	174.034
r (H15N16)	1.014	1.021	1.050	τ (N16C1C3CC6)	-64.625	-65.507	-65.844
r (N16H18)	2.073	1.397	1.050	τ (H2C1N16H14)	-62.571	-72.407	-63.941
<(H2C1C3)	108.863	110.141	110.832	τ (H2C1N16H15)	60.093	50.002	55.861
<(H2C1H13)	107.730	108.864	109.277	τ (H2C1N16H18)	176.773	165.936	174.981
<(H2C1N16)	112.707	110.879	106.699	τ (C3C1N16H14)	59.655	50.171	57.832
<(C3C1H13)	108.980	109.783	111.320	τ (C3C1N16H15)	-177.681	172.580	177.633
<(C3C1N16)	110.745	110.734	112.546	τ (C3C1N16H18)	-61.001	-71.486	-63.247
<(H13C1N16)	107.708	106.351	105.932	τ (H13C1N16H14)	178.734	169.394	179.695
<(C1C3H4)	108.853	109.177	110.244	τ (H13C1N16H15)	-58.602	-68.197	-60.503
<(C1C3H5)	108.295	107.551	106.449	τ (H13C1N16H18)	58.078	47.737	58.617
<(C1N16H14)	111.819	112.149	112.113	τ (C1C3C6N7)	-67.225	-62.462	-59.782
<(C1N16H15)	112.525	112.544	111.540	τ (C1C3C6C8)	112.289	117.790	120.044
<(C1N16H18)	113.690	110.484	112.058	τ (H4C3C6N7)	171.029	175.017	175.896
<(H14N16H15)	108.690	108.296	106.863	τ (H4C3C6C8)	-9.458	-4.731	-4.279
<(H14N16H18)	106.508	108.871	107.570	τ (H5C3C67N)	53.332	57.464	58.845
<(H15N16H18)	103.055	104.135	106.358	τ (H5C3C6C8)	-127.155	-122.284	-121.329

Çizelge 3. 30. Histamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait toplam enerji , ZPE, H-H₀, S, μ , HOMO ve LUMO enerji değerleri

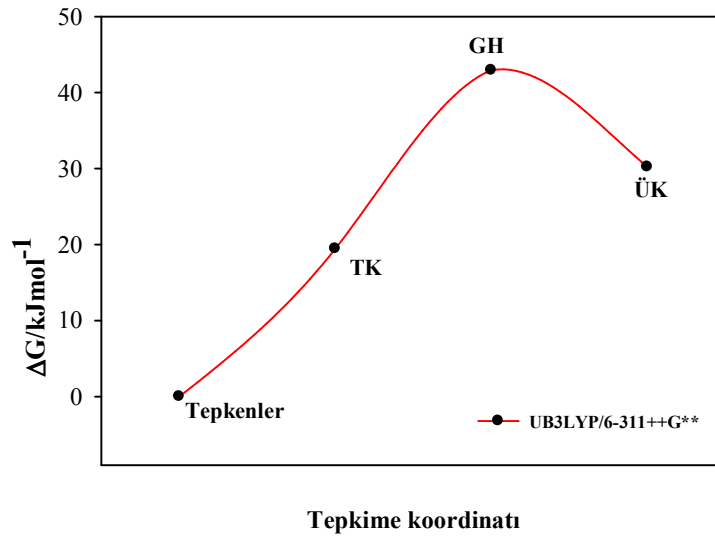
Parametreler	UB3LYP/6-311++G**						
	E_T^a	ZPE ^a	H-H ₀ ^a	S ^b	μ^c	HOMO ^d	LUMO ^d
H	-0.50225698	0.000000	0.001416	114.608	0.0000	-0.32243	0.00221
Histamin	-360.30383810	0.144896	0.007797	366.995	3.0551	-0.23074	-0.01827
TK	-360.80905314	0.146769	0.009292	399.162	3.2733	-0.19469	-0.05066
GH	-360.80241934	0.147733	0.008121	376.966	4.7385	-0.10003	-0.02949
ÜK	-360.81432247	0.154762	0.007925	374.991	5.1188	-0.08319	-0.03650

Çizelge 3. 31. Histamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait bağıl enerji (ΔE), entalpi (ΔH) ve Gibbs enerjisi (ΔG) değişimleri

	UB3LYP/6-311++G**		
	ΔE	ΔH	ΔG
Histamin+ H	0.000	0.000	0.000
TK	-7.766	-5.123	19.458
GH	9.652	11.752	42.948
ÜK	-21.601	-1.560	30.225



Şekil 3. 17. Histamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait tepken kompleksine (TK) geçiş haline (GH) ve ürün kompleksine (ÜK) ait optimize yapılar



Şekil 3. 18. Histamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait Gibbs enerjisi değişimi

Çizelge 3. 32. Amfetamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait yapısal parametreler

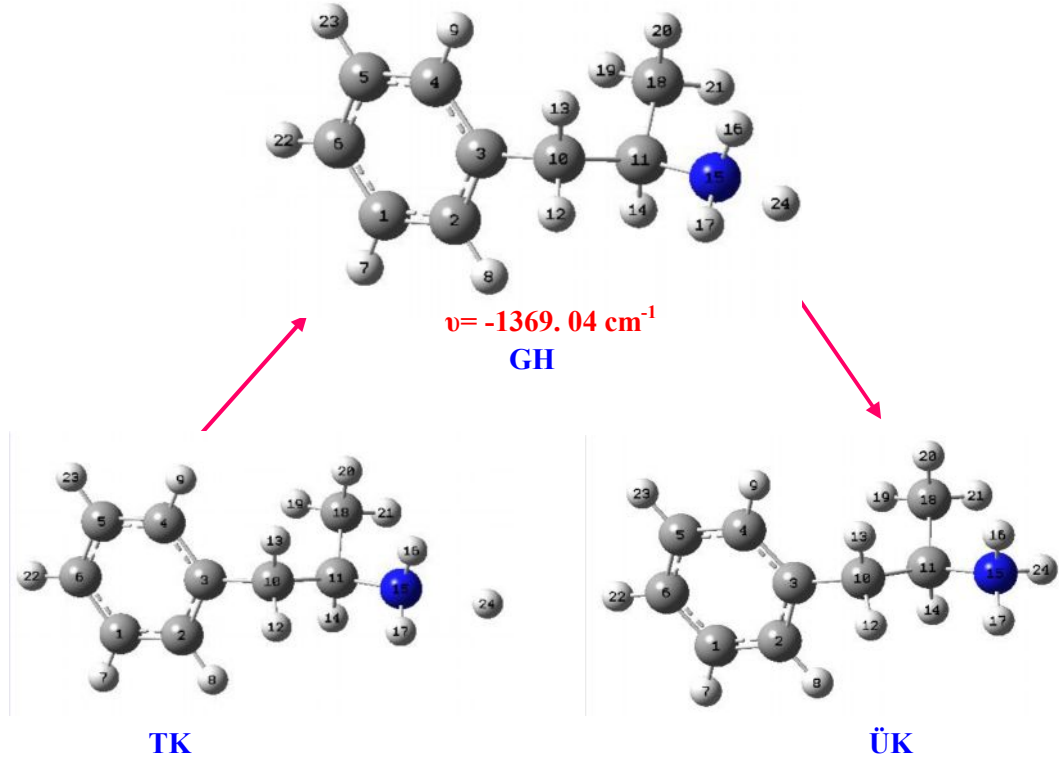
UB3LYP/6-311++G**							
Parametreler	TK	GH	ÜK	Parametreler	TK	GH	ÜK
r (C3C10)	1.513	1.515	1.515	τ (H8C2C3C10)	15.619	13.945	0.5735
r (C10C11)	1.554	1.546	1.541	τ (C10C3C4H9)	-11.967	-11.139	-0.107
r (C11N15)	1.468	1.489	1.520	τ (C2C3C10C11)	74.038	73.004	71.588
r (C11C18)	1.528	1.526	1.525	τ (C2C3C10H12)	-46.922	-47.846	-49.145
r (N15H16)	1.016	1.024	1.048	τ (C2C3C10H13)	-163.604	-164.565	-166.070
r (N15H17)	1.015	1.022	1.050	τ (C4C3C10C11)	-105.178	-106.347	-109.004
r (N15H24)	2.131	1.378	1.048	τ (C4C3C10H12)	133.862	132.803	130.263
< (C3C10C11)	114.496	113.371	112.805	τ (C4C3C10H13)	171.802	160.839	13.339
< (C3C10H13)	109.849	109.813	110.041	τ (H12C10C11H14)	66.655	65.157	62.838
< (C10C11H14)	107.785	108.512	109.117	τ (C10C11N15H16)	-69.009	-77.553	-63.455
< (C10C11N15)	112.685	112.238	109.077	τ (C10C11N15H17)	53.888	45.345	57.363
< (C10C11C18)	112.589	113.871	114.499	τ (C10C11N15H24)	168.201	160.570	176.141
< (H14C11N15)	106.352	104.599	104.282	τ (H14C11N15H16)	173.108	164.998	-179.917
< (H14C11C18)	108.345	108.622	109.591	τ (H14C11N15H17)	-63.995	-72.104	-59.100
< (N15C11C18)	108.807	108.537	109.777	τ (H14C11N15H24)	50.318	43.121	59.678
< (C11N15H17)	112.719	112.833	111.859	τ (C18C11N15H16)	56.594	49.190	62.747
< (C11N15H24)	114.125	110.429	111.527	τ (C18C11N15H17)	179.490	172.088	-176.436
< (H16N15H17)	108.503	108.107	107.422	τ (C18C11N15H24)	-66.197	-72.688	-57.658
< (H16N15H24)	107.613	108.704	107.285	τ (N15C11C18H19)	176.738	175.200	177.508
< (H17N15H24)	100.880	103.452	106.202	τ (N15C11C18H20)	-63.468	-64.923	-62.733
< (C11C18H19)	111.162	110.385	109.224	τ (N15C11C18H21)	56.001	55.180	57.998

Çizelge 3. 33. Amfetamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait toplam enerji, ZPE, H-H₀, S, μ , HOMO ve LUMO enerji değerleri

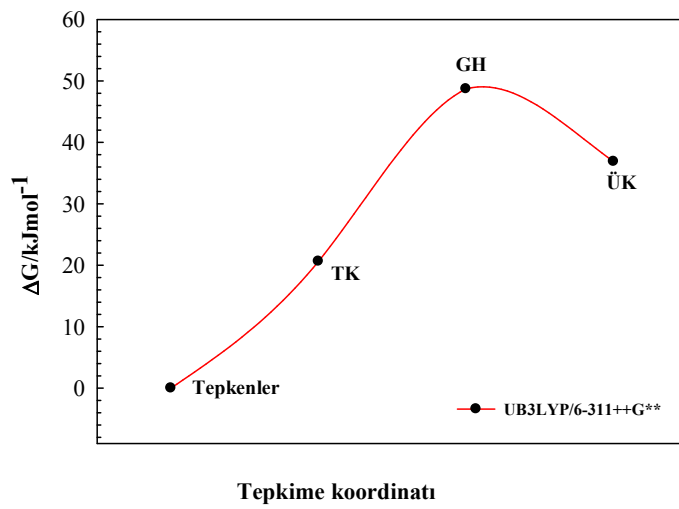
Parametreler	B3LYP/6-311++G**						
	E_T^a	ZPE ^a	H-H ₀ ^a	S ^b	μ^c	HOMO ^d	LUMO ^d
H	-0.50225698	0.000000	0.001416	114.608	0.0000	-0.32243	0.00221
Amfetamin	-405.65449219	0.201598	0.009856	408.254	1.1012	-0.23745	-0.02076
TK	-406.15884216	0.203227	0.011490	443.190	2.2733	-0.20698	-0.05749
GH	-406.15081910	0.204507	0.010192	419.551	3.9587	-0.10360	-0.03490
ÜK	-406.16235832	0.211333	0.009962	415.660	4.1967	-0.08751	-0.04096

Çizelge 3. 34. Amfetamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait bağıl enerji (ΔE), entalpi (ΔH) ve Gibbs enerjisi (ΔG) değişimleri

	B3LYP/6-311++G**		
	ΔE	ΔH	ΔG
Amfetamin+ H	0.000	0.000	0.000
TK	-5.495	-3.124	20.627
GH	15.570	17.893	48.693
ÜK	-14.727	4.912	36.874



Şekil 3. 19. Amfetamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait tepken kompleksine (TK) geçiş haline (GH) ve ürün kompleksine (ÜK) ait optimize yapılar



Şekil 3. 20. Amfetamin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait Gibbs enerjisi değişimi

Çizelge 3. 35. Betahistin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait yapısal parametreler

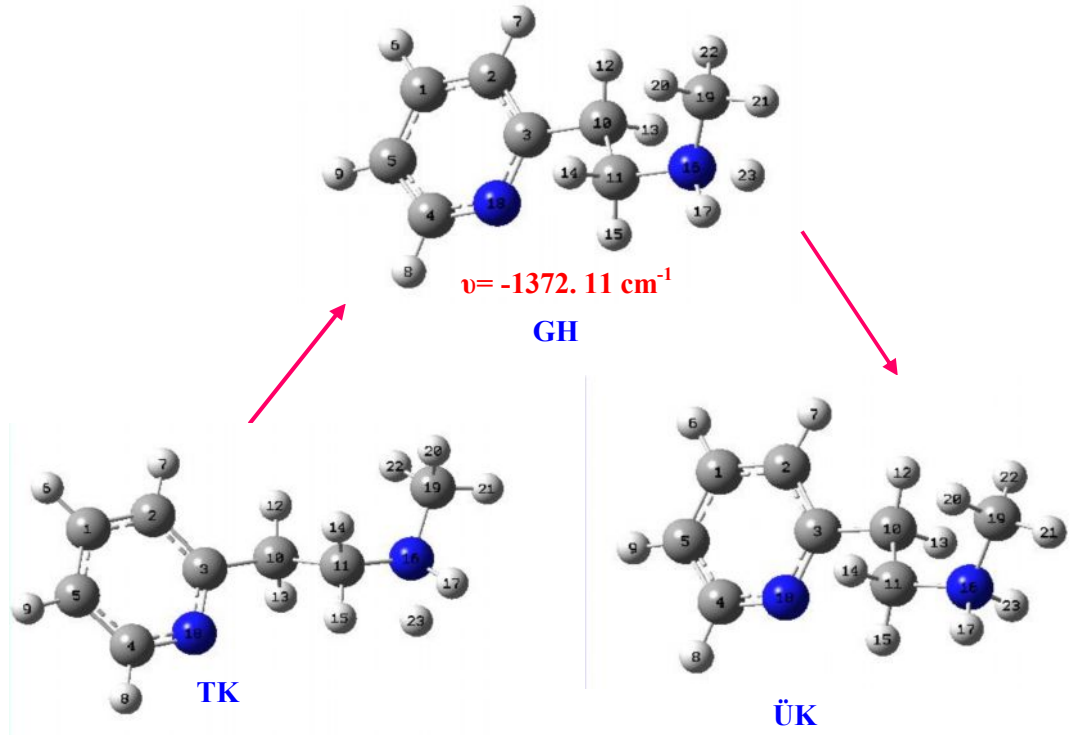
UB3LYP/6-311++G**							
Parametreler	TK	GH	ÜK	Parametreler	TK	GH	ÜK
r (C4C5)	1.394	1.391	1.390	τ (H7C2C3C10)	0.175	-2.096	-2.728
r (C4N18)	1.335	1.338	1.339	τ (C2C3C10C11)	116.789	155.125	145.204
r (C10C11)	1.538	1.530	1.529	τ (C2C3C10H13)	-123.690	-84.785	-94.978
r (C10H13)	1.094	1.098	1.100	τ (N18C3C10C11)	-62.966	-26.417	-37.113
r (C11H14)	1.104	1.095	1.091	τ (N18C3C10H12)	174.131	-150.513	-161.029
r (C11N16)	1.462	1.483	1.509	τ (N18C3C10H13)	56.555	93.673	82.706
r (N16H17)	1.012	1.020	1.051	τ (C10C11N16H17)	-156.337	-167.697	-175.683
r (N16C19)	1.458	1.473	1.497	τ (C10C11N16C19)	76.005	65.868	61.907
r (N16H23)	2.069	1.363	1.051	τ (C10C11N16H23)	-49.601	-57.048	-62.377
r (C19H20)	1.102	1.093	1.089	τ (H14C11N16H17)	80.655	68.330	60.689
r (C19H22)	1.092	1.091	1.088	τ (H14C11N16C19)	-47.003	-58.105	-61.722
<(C10C11H14)	109.303	110.936	111.920	τ (H14C11N16H23)	-172.609	178.979	173.995
<(C10C11H15)	108.058	109.227	110.290	τ (H15C11N16H17)	-37.121	-48.227	-54.773
<(C10C11N16)	112.396	111.935	113.090	τ (H15C11N16C19)	-164.779	-174.66	-177.183
<(H14C11N16)	111.332	110.215	106.914	τ (H15C11N16H23)	69.615	62.422	58.534
<(H15C11N16)	108.168	106.752	105.928	τ (H17N16C19H20)	-73.207	-73.803	-67.569
<(C11N16H17)	110.616	109.415	107.963	τ (H17N16C19H21)	47.972	47.240	51.607
<(C11N16H23)	112.846	108.519	109.088	τ (H17N16C19H22)	165.684	164.416	170.772
<(H17N16C19)	110.891	110.108	108.194	τ (H23N16C19H20)	-177.664	175.418	179.107
<(H17N16H23)	96.412	102.110	104.763	τ (H23N16C19H21)	-56.485	-63.538	-61.716
<(N16C19H20)	113.037	111.906	108.739	τ (H23N16C19H22)	61.227	53.637	57.449

Çizelge 3. 36. Betahistin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait toplam enerji , ZPE, H-H₀, S, μ , HOMO ve LUMO enerji değerleri

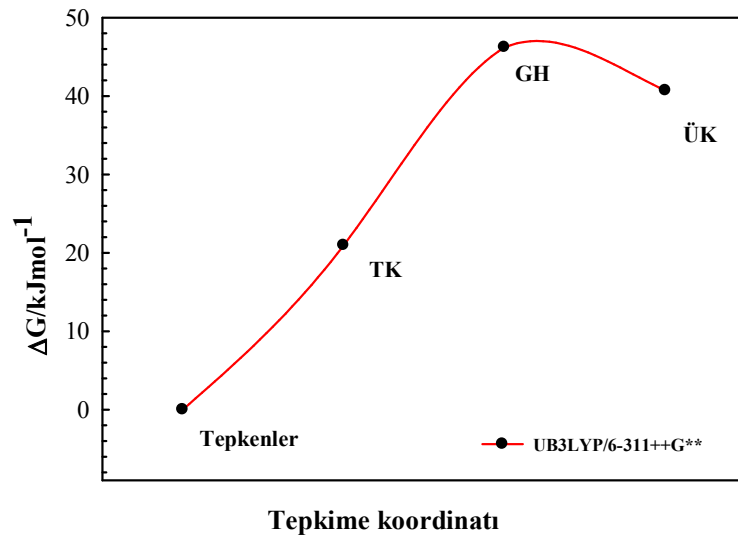
Parametreler	UB3LYP/6-311++G**						
	E_T^a	ZPE ^a	H-H ₀ ^a	S ^b	μ^c	HOMO ^d	LUMO ^d
H	-0.50225698	0.000000	0.001416	114.608	0.0000	-0.32243	0.002210
Betahistin	-421.68537940	0.190107	0.009745	412.2913	2.2877	-0.22713	-0.03827
TK	-422.19065401	0.192276	0.011128	441.5375	3.5555	-0.19338	-0.05285
GH	-422.18217371	0.193301	0.010210	432.4833	4.9143	-0.19319	-0.04328
ÜK	-422.19210319	0.200306	0.009942	422.8099	5.4124	-0.07901	-0.04611

Çizelge 3. 37. Betahistin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait bağıl enerji (ΔE), entalpi (ΔH) ve Gibbs enerjisi (ΔG) değişimleri

	UB3LYP/6-311++G**		
	ΔE	ΔH	ΔG
Betahistin+ H	0.0000	0.0000	0.0000
TK	-7.9228	-4.7940	20.9514
GH	14.3423	17.7535	46.1985
ÜK	-11.7273	9.3705	40.7007



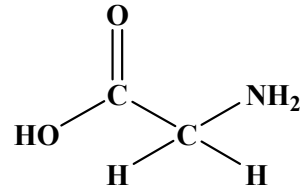
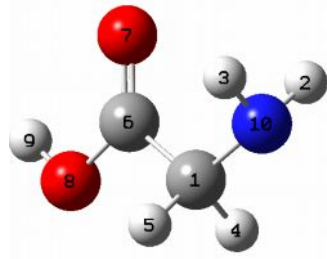
Şekil 3. 21. Betahistin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait tepken kompleksine (TK) geçiş haline (GH) ve ürün kompleksine (ÜK) ait optimize yapılar



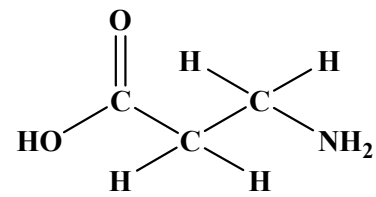
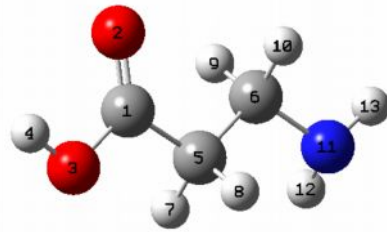
Şekil 3. 22. Betahistin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait Gibbs enerjisi değişimi

3. 3. Amino Asit Yapılı Nörotransmitter Moleküllerine Ait Elde Edilen Bulgular

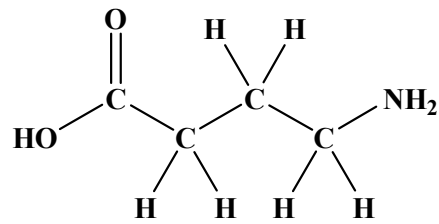
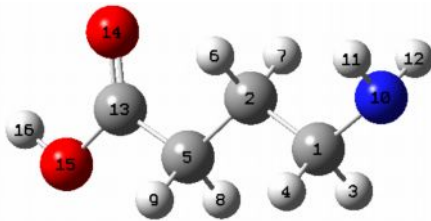
Asit yapılı, glisin, GABA, glutamat, alanin, muskimol ve aspartik asit moleküllerinin, DFT yönteminin B3LYP/6-311++G** teori seviyesinde ve temel setinde bulunan optimize yapıları Şekil 3. 23, E_T , ZPE, $H-H_0$, S , μ , HOMO, LUMO değerleri Çizelge 3. 38, optimize parametreleri ise sırayla Çizelge 3. 39, Çizelge 3. 41, Çizelge 3. 43, Çizelge 3. 45, Çizelge 3. 47 ve 3. 49'da verilmiştir. Aynı yöntem ve temel set kullanılarak hesaplanan NPA, CHELPG, ESPDip ve Mülliken atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri, glisin, GABA, glutamat, alanin, muskimol ve aspartik asit molekülleri için sırayla, Çizelge 3. 40, Çizelge 3. 42, Çizelge 3. 44, Çizelge 3. 46, Çizelge 3. 48 ve 3. 50'de verilerek, Şekil 3. 24, Şekil 3. 25, Şekil 3. 26, Şekil 3. 27, Şekil 3. 28, Şekil 3. 29'da şematize edilmiştir.



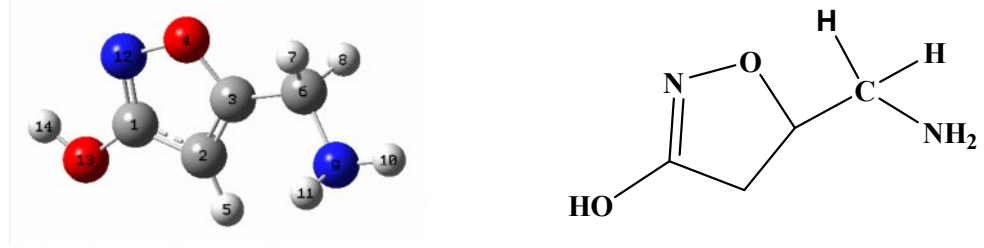
(a) aminoetanoik asit (Glisin)



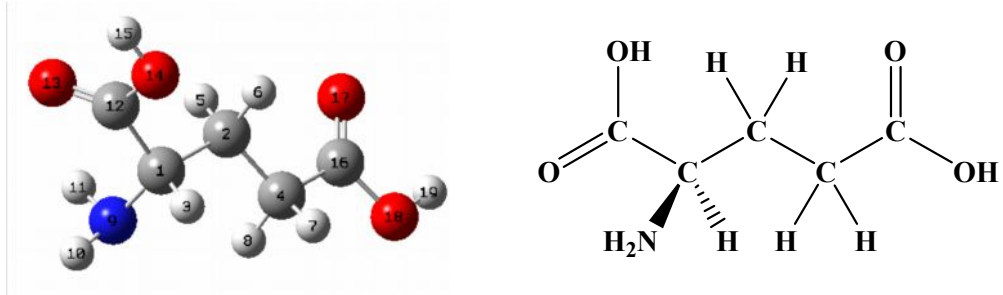
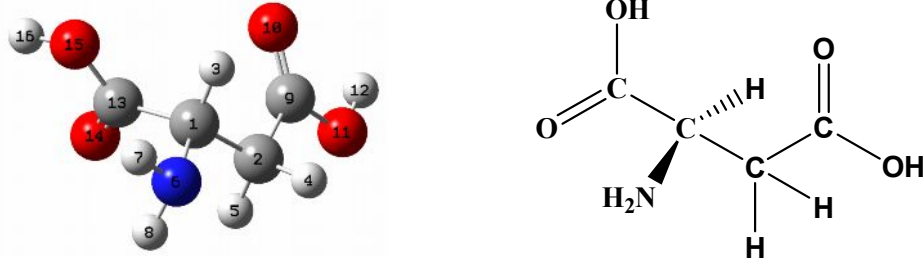
(b) 3- amino propanoik asit (β -Alanin)



(c) 4-aminobutanoik asit (GABA)



(d) 5-(aminometil)-1, 2- oksazol- 3- on (muskimol)

(e) (2R) - α -aminopentandioik asit (Glutamat)(f) (2R)- α -amino bütandioik asit (Aspartik asit)

Şekil 3. 23. a. Glisin, b. Alanin, c. GABA, d. Muskimol, e. Glutamat, f. Aspartik asit moleküllerine ait optimize geometrik yapılar

Çizelge 3. 38. a. Glisin, b. GABA, c. Glutamat, d. Alanin moleküllerine ait E_T , ZPE, E_{TC} , S, HOMO ve LUMO değerleri

Parametreler	UB3LYP/6-311++G**						
	E_T^a	ZPE ^a	H-H ₀ ^a	S ^b	μ^c	HOMO ^d	LUMO ^d
Glisin	-284.52960652	0.079480	0.005681	314.5740	1.1762	-0.26334	-0.01730
GABA	-363.17833544	0.136245	0.008311	378.719	1.0187	-0.24792	-0.01577
Glutamat	-551.81296172	0.151353	0.010961	445.3282	2.1235	-0.26899	-0.02001
Alanin	-323.85380615	0.107946	0.006953	346.075	1.4502	-0.25347	-0.01670
Muskimol	-416.05193750	0.107886	0.007427	355.5521	2.5461	-0.26011	-0.02549
Aspartik asit	-512.48619289	0.123106	0.009496	408.455	1.1374	-0.26532	-0.02328

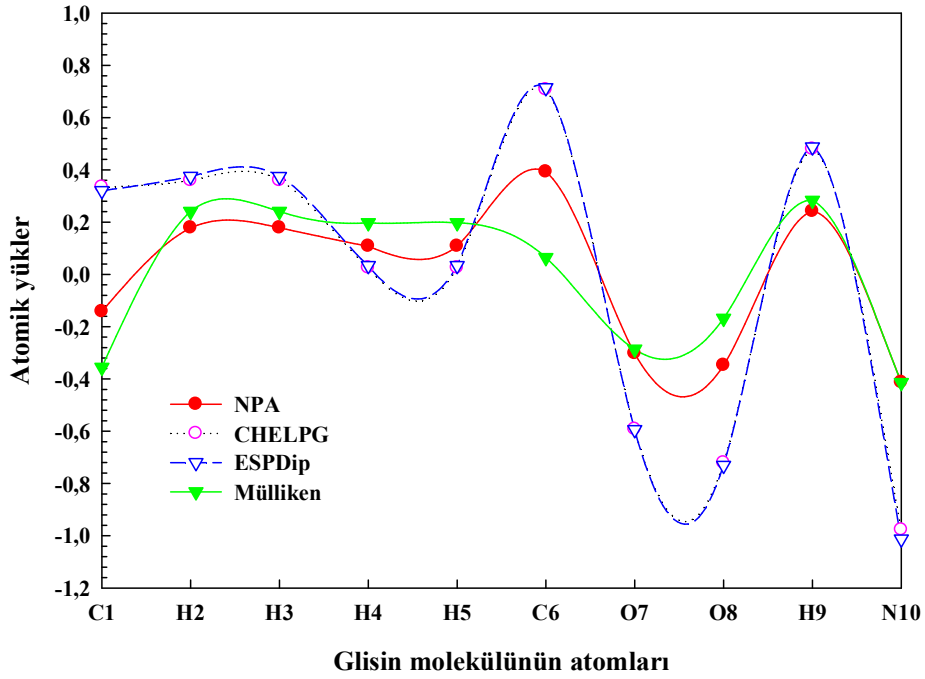
3. 3. 1. Glisin Molekülüne Ait Elde Edilen Bulgular

Çizelge 3. 39. Glisin molekülüne ait yapısal parametreler

Parametreler	UB3LYP/6-311++G**	Parametreler	UB3LYP/6-311++G**
r (C1H4)	1.095	<(C6O8H9)	107.539
r (C1H5)	1.095	<(C1N10H2)	110.804
r (C1C6)	1.524	<(C1N10H3)	110.804
r (C1N10)	1.448	<(H2N10H3)	106.528
r (H2N10)	1.015	τ (H4C1C6O7)	-123.411
r (H3N10)	1.015	τ (H4C1C6O8)	56.577
r (C6O7)	1.205	τ (H5C1C6O7)	123.443
r (C6O8)	1.355	τ (H5C1C6O8)	-56.568
r (O8H9)	0.969	τ (N10C1C6O7)	0.016
<(H4C1H5)	105.516	τ (N10C1C6O8)	-179.996
<(H4C1C6)	107.471	τ (H4C1N10H2)	63.148
<(H4C1N10)	109.930	τ (H4C1N10H3)	-178.824
<(H5C1C6)	107.472	τ (H5C1N10H2)	178.879
<(H5C1N10)	109.929	τ (H5C1N10H3)	-63.093
<(C6C1N10)	115.978	τ (C6C1N10H2)	-58.985
<(C1C6O7)	125.782	τ (C6C1N10H3)	59.043
<(C1C6O8)	111.295	τ (C1C6O8H9)	-179.992
<(O7C6O8)	122.923	τ (O7C6O8H9)	-0.003

Çizelge 3. 40. Glisin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA	CHELPG	ESPDip	Mülliken	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	-0.142180	0.334339	0.320408	-0.355886	-14.721208	-14.718162
H2	0.178010	0.359762	0.374750	0.241177	-1.055359	-1.055286
H3	0.178010	0.359749	0.374705	0.241195	-1.055357	-1.055285
H4	0.107710	0.025346	0.033378	0.197525	-1.089027	-1.089032
H5	0.107710	0.025329	0.033353	0.197483	-1.089020	-1.089026
C6	0.392150	0.706837	0.713941	0.064192	-14.635778	-14.634743
O7	-0.302400	-0.592662	-0.594541	-0.286087	-22.369027	-22.367664
O8	-0.347730	-0.720841	-0.730823	-0.168546	-22.310973	-22.313497
H9	0.241690	0.479373	0.487611	0.283093	-0.948145	-0.948565
N10	-0.412970	-0.977233	-1.012784	-0.414147	-18.403826	-18.403606



Şekil 3. 24. Glisin molekülüne ait atomik yükler

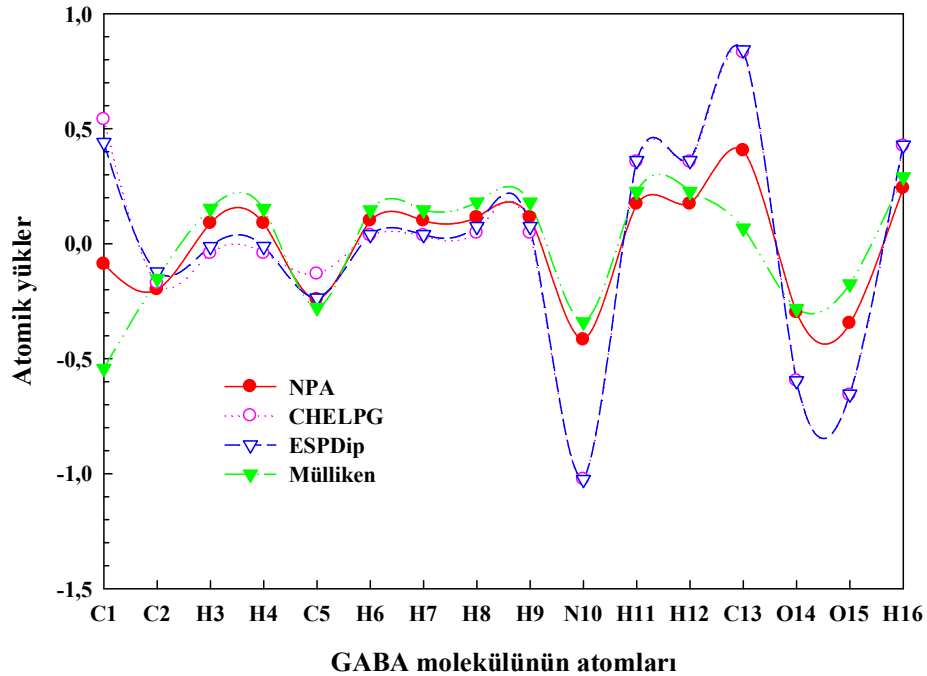
3. 3. 2. GABA Molekülüne Ait Elde Edilen Bulgular

Çizelge 3. 41. GABA molekülüne ait yapısal parametreler

Parametreler	UB3LYP/6-311++G**	Parametreler	UB3LYP/6-311++G**
r (C1C2)	1.537	<(C5C13O14)	126.415
r (C1H3)	1.096	<(C5C13O15)	111.326
r (C1H4)	1.096	<(O14C13O15)	122.258
r (C1N10)	1.464	<(C13O15H16)	107.149
r (C2C5)	1.528	τ (H3C1C2C5)	57.971
r (C2H6)	1.095	τ (H3C1C2H6)	179.929
r (C2H7)	1.095	τ (H3C1C2H7)	-63.988
r (C5H8)	1.096	τ (H4C1C2C5)	-57.973
r (C5H9)	1.096	τ (H4C1C2H6)	63.985
r (C5C13)	1.510	τ (H4C1C2H7)	-179.931
r (N10H11)	1.015	τ (N10C1C2C5)	179.999
r (N10H12)	1.015	τ (N10C1C2H6)	-58.043
r (C13O14)	1.205	τ (N10C1C2H7)	58.041
r (C13O15)	1.359	τ (C2C1N10H11)	59.624
r (O15H16)	0.969	τ (C2C1N10H12)	-59.631
<(C2C1H3)	109.569	τ (H3C1N10H11)	-177.316
<(C2C1H4)	109.568	τ (H3C1N10H12)	63.429
<(C2C1N10)	115.974	τ (H4C1N10H11)	-63.436
<(H3C1H4)	106.036	τ (H4C1N10H12)	177.309
<(H3C1N10)	107.611	τ (C1C2C5H8)	-58.583
<(H4C1N10)	107.611	τ (C1C2C5H9)	58.567
<(C1C2C5)	112.315	τ (C1C2C5C13)	179.985
<(C1C2H6)	109.601	τ (H6C2C5H8)	179.406
<(C1C2H7)	109.599	τ (H6C2C5H9)	-63.445
<(C5C2H6)	109.507	τ (H6C2C5C13)	57.973
<(C5C2H7)	109.507	τ (H7C2C5H8)	63.428
<(H6C2H7)	106.122	τ (H7C2C5H9)	-179.423
<(C2C5H8)	111.307	τ (H7C2C5C13)	-58.005
<(C2C5H9)	111.302	τ (C2C5C13O14)	-0.062
<(C2C5C13)	113.769	τ (C2C5C13O15)	179.952
<(H8C5H9)	105.312	τ (H8C5C13O14)	-123.673
<(H8C5C13)	107.348	τ (H8C5C13O15)	56.341
<(H9C5C13)	107.340	τ (H9C5C13O14)	123.536
<(C1N10H11)	111.120	τ (H9C5C13O15)	-56.450
<(C1N10H12)	111.120	τ (5CC13O15H16)	179.987
<(H11N10H12)	107.183	τ (O14C13O15H16)	0.000

Çizelge 3. 42. GABA molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA	CHELPG	ESPDip	Mülliken	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	-0.088890	0.539712	0.440240	-0.542522	-14.743449	-14.743306
C2	-0.199390	-0.172660	-0.123235	-0.151968	-14.768876	-14.768692
H3	0.088660	-0.042606	-0.012637	0.152848	-1.122020	-1.121994
H4	0.088650	-0.042751	-0.012553	0.152830	-1.122020	-1.121994
C5	-0.242700	-0.132080	-0.236254	-0.278130	-14.748511	-14.748541
H6	0.099930	0.035531	0.039589	0.146444	-1.120553	-1.120540
H7	0.099910	0.035362	0.039638	0.146394	-1.120546	-1.120532
H8	0.113630	0.046488	0.074700	0.180138	-1.090004	-1.089996
H9	0.113640	0.046403	0.074723	0.180161	-1.089976	-1.089969
N10	-0.418150	-1.024912	-1.025508	-0.340462	-18.414039	-18.413813
H11	0.172630	0.355548	0.361107	0.227208	-1.063782	-1.063758
H12	0.172630	0.355483	0.361109	0.227206	-1.063781	-1.063757
C13	0.404780	0.831129	0.841985	0.067743	-14.634607	-14.634736
O14	-0.299710	-0.596546	-0.596737	-0.282734	-22.373632	-22.373653
O15	-0.346750	-0.658621	-0.654276	-0.175470	-22.316062	-22.316269
H16	0.241130	0.424518	0.428108	0.290312	-0.953365	-0.953368



Şekil 3. 25. GABA molekülüne ait atomik yükler

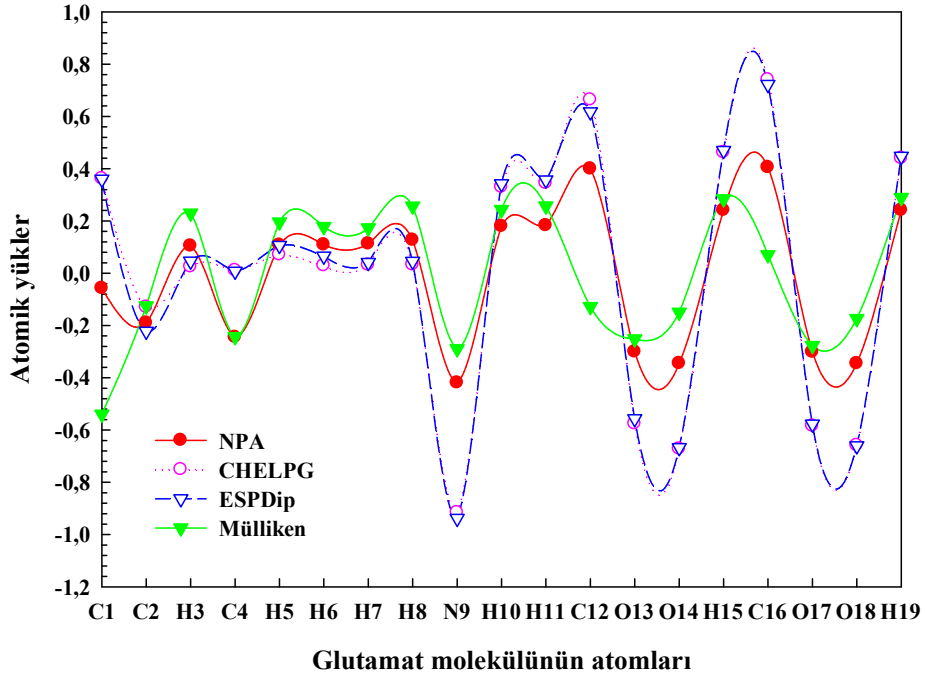
3. 3. 3. Glutamat Molekülüne Ait Elde Edilen Bulgular

Çizelge 3. 43. Glutamat molekülüne ait yapısal parametreler

Parametreler	UB3LYP/6-311++G**	Parametreler	UB3LYP/6-311++G**
r (C1C2)	1.544	<(C4C16O18)	111.372
r (C1H3)	1.095	<(O17C16O18)	122.243
r (C1N9)	1.456	<(C16O18H19)	107.094
r (C112)	1.531	τ (H3C1C2C4)	55.631
r (C2C4)	1.527	τ (H3C1C2H5)	176.933
r (C2H5)	1.094	τ (H3C1C2H6)	-66.666
r (C2H6)	1.092	τ N9C1C2C4)	-63.172
r (C4H7)	1.095	τ (N9C1C2H5)	58.131
r (C4H8)	1.095	τ (N9C1C2H6)	174.532
r (C416)	1.508	τ (C12C1C2C4)	171.758
r (N9H10)	1.015	τ (C12C1C2H5)	-66.939
r (N9H11)	1.017	τ (C12C1C2H6)	49.462
r (C12O13)	1.205	τ (C2C1N9H10)	168.362
r (C12O14)	1.355	τ (C2C1N9H11)	-74.122
r (O14H15)	0.970	τ (H3C1N9H10)	49.572
r (C16O17)	1.206	τ (H3C1N9H11)	167.087
r (C16O18)	1.358	τ (C12C1N9H10)	-69.046
r (O18H19)	0.969	τ (C12C1N9H11)	48.470
<(C2C1H3)	108.449	τ (C2C1C12O13)	104.639
<(C2C1N9)	110.562	τ (C2C1C12O14)	-74.585
<(C2C1C12)	108.949	τ (H3C1C12O13)	-138.307
<(H3C1N9)	108.468	τ (H3C1C12O14)	42.469
<(H3C1C12)	106.999	τ (N9C1C12O13)	-18.844
<(N9C1C12)	113.252	τ (N9C1C12O14)	161.933
<(C1C2C4)	111.667	τ (C1C2C4H7)	-65.266
<(C1C2H5)	109.021	τ (C1C2C4H8)	51.954
<(C1C2H6)	109.540	τ (C1C2C4C16)	172.660
<(C4C2H5)	109.642	τ (H5C2C4H7)	173.792
<(C4C2H6)	110.149	τ (H5C2C4H8)	-68.988
<(H5C2H6)	106.688	τ (H5C2C4C16)	51.718
<(C2C4H7)	111.513	τ (H6C2C4H7)	56.680
<(C2CC4H8)	110.122	τ (H6C2C4H8)	173.900
<(C2C4C16)	113.098	τ (H6C2C4C16)	-65.394
<(H7C4H8)	105.867	τ (C2C4C16O17)	-9.035
<(H7C4C16)	108.092	τ (C2C4C16O18)	171.572
<(H8C4C16)	107.823	τ (H7C4C16O17)	-133.005
<(C1N9H10)	110.975	τ (H7C4C16O18)	47.602
<(C1N9H11)	109.895	τ (H8C4C16O17)	112.967
<(H10N9H11)	106.489	τ (H8C4C16O18)	-66.425
<(C1C12O13)	125.283	τ (C1C12O14H15)	177.806
<(C1C12O14)	111.912	τ (O13C12O14H15)	-1.441
<(O13C1214)	122.801	τ (C4C16O18H19)	178.753
<(C12O1415)	107.547	τ (O17C16O18H19)	-0.669
<(C4C16O17)	126.382		

Çizelge 3. 44. Glutamat molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA	CHELPG	ESPDip	Mülliken	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	-0.057680	0.362047	0.359201	-0.539774	-14.710747	-14.711241
C2	-0.190890	-0.129937	-0.222085	-0.125697	-14.755673	-14.756515
H3	0.104460	0.024831	0.045684	0.229485	-1.090847	-1.090883
C4	-0.245230	0.010250	0.007545	-0.242808	-14.751881	-14.752196
H5	0.107460	0.069855	0.106189	0.195679	-1.110920	-1.111157
H6	0.108900	0.028566	0.064891	0.178049	-1.110267	-1.110209
H7	0.112550	0.031399	0.040886	0.173107	-1.093386	-1.093451
H8	0.126640	0.032153	0.045120	0.256182	-1.094606	-1.094903
N9	-0.419750	-0.916055	-0.938452	-0.289096	-18.400709	-18.401088
H10	0.179710	0.329560	0.341824	0.243327	-1.049420	-1.049285
H11	0.182170	0.343784	0.356116	0.257121	-1.051358	-1.051507
C12	0.399150	0.663398	0.617214	-0.127895	-14.633756	-14.633112
O13	-0.301230	-0.575487	-0.556889	-0.251282	-22.366115	-22.365382
O14	-0.345190	-0.672553	-0.667603	-0.149636	-22.307461	-22.306599
H15	0.240090	0.461680	0.469289	0.284637	-0.945466	-0.945517
C16	0.405080	0.739832	0.722077	0.070190	-14.635984	-14.635765
O17	-0.301580	-0.584581	-0.577423	-0.276993	-22.375255	-22.374372
O18	-0.345600	-0.658641	-0.660416	-0.173928	-22.317524	-22.316859
H19	0.240940	0.439899	0.446831	0.289332	-0.954863	-0.954931



Şekil 3. 26. Glutamat molekülüne ait atomik yükler

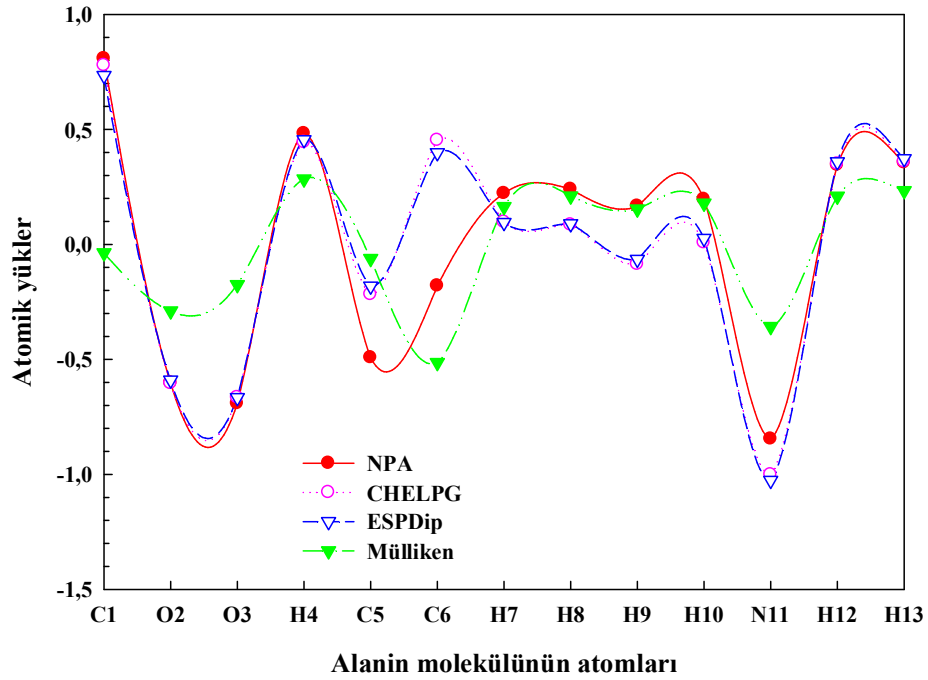
3. 3. 4. Alanin, Muskimol ve Aspartik Asit Moleküllerine Ait Elde Edilen Bulgular

Çizelge 3. 45. Alanin molekülüne ait yapısal parametreler

Parametreler	UB3LYP/6-311++G**	Parametreler	UB3LYP/6-311++G**
r (C1O2)	1.206	<(H10C6N11)	108.199
r (C1O3)	1.358	<(C6N11H12)	111.204
r (C1C5)	15.08	<(C6N11H13)	110.837
r (O3H4)	0.969	<(H12N11H13)	107.068
r (C5C6)	1.527	τ (O2C1O3H4)	-0.699
r (C5H7)	1.095	τ (C5C1O3H4)	178.669
r (C5H8)	1.095	τ (O2C1C5C6)	-78.172
r (C6H9)	1.099	τ (O2C1C5H7)	-131.783
r (C6H10)	1.092	τ (O2C1C5H8)	114.219
r (C6N11)	1.467	τ (O3C1C5CH6)	172.845
r (N11H12)	1.015	τ (O3C1C5H7)	48.879
r (N11H13)	1.014	τ (O3C1C5H8)	-65.119
<(O2C1O3)	122.242	τ (C1C5C6H9)	-59.049
<(O2C1C5)	126.246	τ (C1C5C6H10)	57.125
<(O3C1C5)	111.509	τ (C1C5C6N11)	175.409
<(C1O3H4)	107.099	τ (H7C5CC6H9)	63.149
<(C1C5C6)	113.343	τ H(7C5C6H10)	179.323
<(C1C5H7)	108.144	τ (H7C5C6N11)	-62.393
<(C1C5H8)	108.038	τ (H8C5C6H9)	179.960
<(C6C5H7)	111.350	τ (H8C5C6H10)	-63.866
<(C6C5H8)	109.902	τ (H8C5C6N11)	54.418
<(H7C5H8)	105.728	τ (C5H6N11H12)	695.37
<(C5C6H9)	109.300	τ (C5C6N11H13)	-171.483
<(C5C6H10)	109.075	τ (H9C6N11H12)	-53.285
<(C5C6N11)	109.591	τ (H9C6N11H13)	65.695
<(H9C6H10)	106.585	τ (H10C6N11H12)	-171.636
<(H9C6N11)	113.957	τ (H10C6N11H13)	-52.656

Çizelge 3. 46. Alanin molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA	CHELPG	ESPDip	Mülliken	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	0.807830	0.778257	0.734159	-0.036614	-14.635649	-14.635370
O2	-0.602290	-0.603889	-0.589970	-0.289348	-22.374982	-22.374190
O3	-0.691570	-0.665440	-0.666342	-0.174875	-22.317430	-22.316800
H4	0.481630	0.443944	0.455179	0.284359	-0.954707	-0.954765
C5	-0.492460	-0.217340	-0.181587	-0.061932	-14.754202	-14.754332
C6	-0.180180	0.452946	0.398477	-0.513581	-14.739685	-14.740106
H7	0.221330	0.097033	0.094748	0.164063	-1.093460	-1.093572
H8	0.239990	0.085502	0.089502	0.210347	-1.094234	-1.094366
H9	0.165970	-0.086484	-0.064923	0.153449	-1.126686	-1.126707
H10	0.195940	0.007323	0.025882	0.178919	-1.120387	-1.120376
N11	-0.845990	-1.001589	-1.026379	-0.357082	-18.409059	-18.409177
H12	0.344530	0.350083	0.358726	0.209284	-1.058862	-1.058945
H13	0.355290	0.359654	0.372529	0.233011	-1.058571	-1.058448



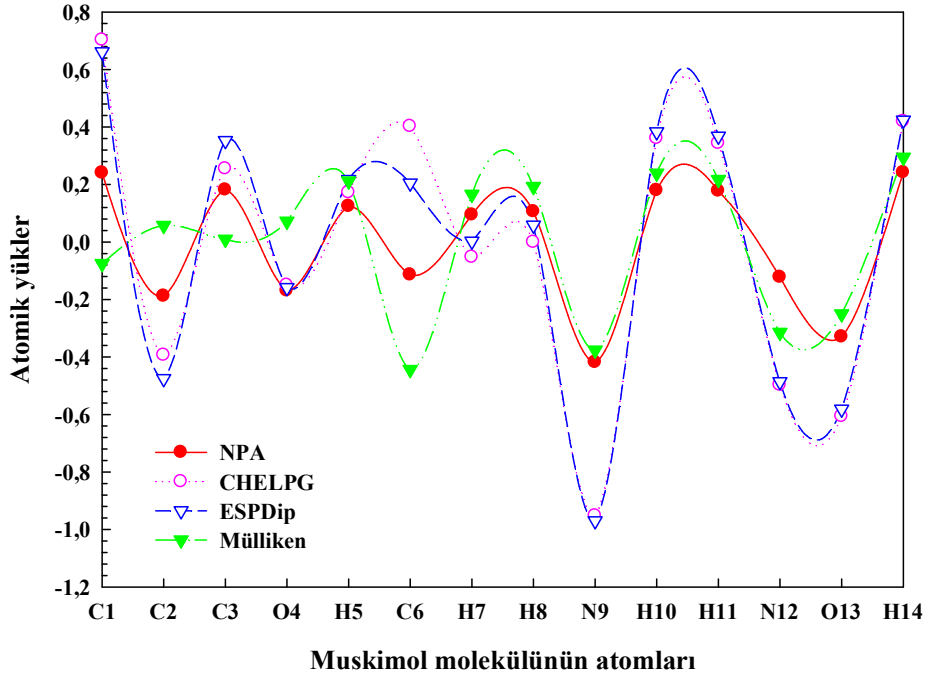
Şekil 3. 27. Alanin molekülüne ait atomik yükler

Çizelge 3. 47. Muskimol molekülüne ait yapısal parametreler

Parametreler	UB3LYP/6-311++G**	Parametreler	UB3LYP/6-311++G**
r (C1C2)	1.423	<(C6N9H11)	111.202
r (C1N12)	1.309	<(H10N9H11)	107.848
r (C1O13)	1.345	<(C1N12O4)	104.529
r (C2C3)	1.359	<(C1O13H14)	108.347
r (C2H5)	1.075	τ (N12C1C2C3)	-0.085
r (C3O4)	1.349	τ (N12C1C2H5)	-179.388
r (C3C6)	1.496	τ D(O13C1C2C3)	179.925
r (O4N12)	1.407	τ (O13C1C2H5)	0.623
r (C6H7)	1.100	τ (C2C1N12O4)	-0.156
r (C6H8)	1.096	τ (O13C1N12O4)	179.833
r (C6N9)	1.462	τ (C2C1O13H14)	-179.746
r (N9H10)	1.013	τ (N12C1O13H14)	0.266
r (N9H11)	1.015	τ (C1C2C3O4)	0.308
r (O13H14)	0.967	τ (C1C2C3CC6)	-179.247
<(C2C1N12)	113.152	τ (H5C2C3O4)	179.615
<(C2C1O13)	125.028	τ (H5C2C3C6)	0.060
<(N12C1O13)	121.821	τ (C2C3O4N12)	-0.422
<(C1C2C3)	102.924	τ (C6C3O4N12)	179.216
<(C1C2H5)	128.748	τ (C2C3C6H7)	-145.920
<(C3C2H5)	128.324	τ (C2C3C6H8)	99.038
<(C2C3O4)	110.322	τ (C2C3C6N9)	-19.347
<(C2C3C6)	133.196	τ (O4C3C6H7)	34.546
<(O4C3C6)	116.481	τ (O4C3C6H8)	-80.495
<(C3O4N12)	109.071	τ (O4C3C6N9)	161.120
<(C3C6H7)	108.001	τ (C3O4N12C1)	0.347
<(C3C6H8)	108.508	τ (C3C6N9H10)	167.812
<(C3C6N9)	110.502	τ (C3C6N9H11)	-72.211
<(H7C6H8)	106.477	τ (H7C6N9H10)	-69.616
<(H7C6N9)	114.996	τ D(H7C6N9H11)	50.362
<(H8C6N9)	108.124	τ (H8C6N9H10)	49.192
<(C6N910)	110.865	τ (H8C6N9H11)	169.170

Çizelge 3. 48. Muskimol molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA	CHELPG	ESPDip	Mülliken	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	0.24005	0.702832	0.661188	-0.075112	-14.678997	-14.679040
C2	-0.18800	-0.393696	-0.475292	0.057331	-14.767400	-14.767365
C3	0.18095	0.254625	0.352676	0.009203	-14.700789	-14.700490
O4	-0.16973	-0.150433	-0.158815	0.071898	-22.288929	-22.288610
H5	0.12388	0.171741	0.217406	0.211980	-1.079794	-1.079824
C6	-0.11411	0.402099	0.204673	-0.443959	-14.715115	-14.714992
H7	0.09415	-0.052938	0.002773	0.165626	-1.099999	-1.099946
H8	0.10555	-0.000779	0.058779	0.192810	-1.089996	-1.089936
N9	-0.41836	-0.952369	-0.970143	-0.375847	-18.393836	-18.393602
H10	0.17934	0.360747	0.382845	0.239384	-1.043446	-1.043395
H11	0.17689	0.343025	0.367850	0.217159	-1.045147	-1.045124
N12	-0.12246	-0.497499	-0.485963	-0.314780	-18.372754	-18.373283
O13	-0.32964	-0.606574	-0.581744	-0.250392	-22.317161	-22.317096
H14	0.24149	0.419221	0.423766	0.294698	-0.956396	-0.956414



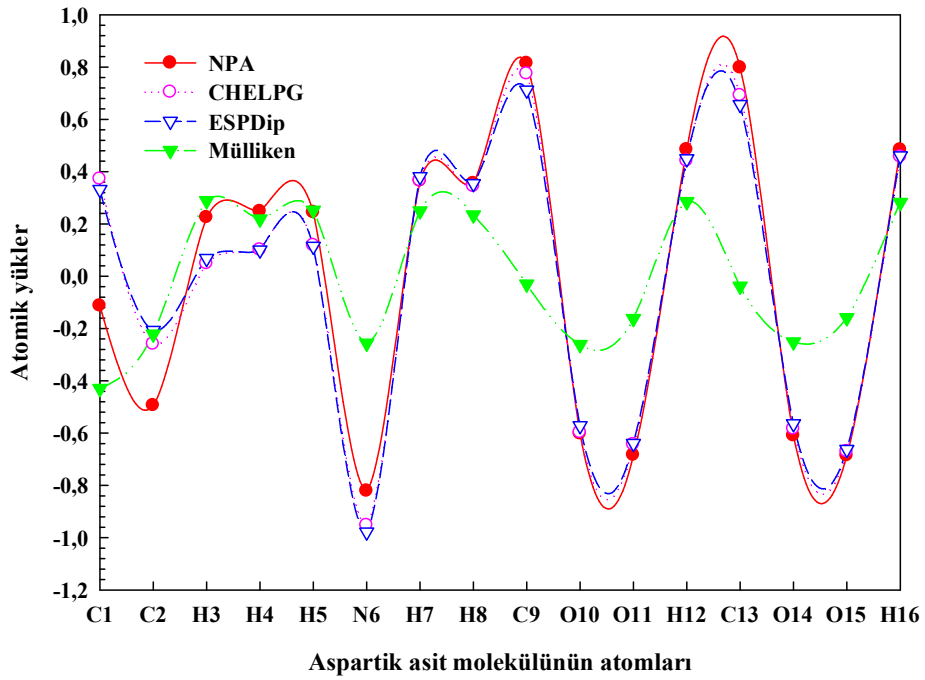
Şekil 3. 28. Muskimol molekülüne ait atomik yükler

Çizelge 3. 49. Aspartik asit molekülüne ait yapısal parametreler

Parametreler	UB3LYP/6-311++G**	Parametreler	UB3LYP/6-311++G**
r (C1C2)	1.526	<(C1C13O15)	111.477
r (C1H3)	1.091	<(O14C13O15)	122.883
r (C1N6)	1.469	<(C13O15H16)	107.506
r (C1C13)	1.530	τ (H3C1C2H4)	68.015
r (C2H4)	1.094	τ (H3C1C2H5)	-174.459
r (C2H5)	1.094	τ (H3C1C2C9)	-52.551
r (C2C9)	1.508	τ (N6C1C2H4)	-50.098
r (N6H7)	1.014	τ (N6C1C2H5)	67.427
r (N6H8)	1.016	τ (N6C1C2C9)	-170.665
r (C9O10)	1.206	τ (C13C1C2H4)	-172.857
r (C9O11)	1.353	τ (C13C1C2H5)	-55.332
r (O11H12)	0.969	τ (C13C1C2C9)	66.577
r (C13O14)	1.207	τ (C2C1N6H7)	173.244
r (C13O15)	1.353	τ (C2C1N6H8)	-66.574
r (O15N6)	0.970	τ (H3C1N6H7)	53.993
<(C2C13H)	109.675	τ (H3C1N6H8)	174.175
<(C2C1N6)	109.432	τ (C13C1N6H7)	-64.022
<(C2C1C13)	110.925	τ (C13C1N6H8)	56.161
<(H3C1N6)	107.844	τ (C2C1C13O14)	29.018
<(H3C1C13)	107.930	τ (C2C1C13O15)	-155.234
<(N6C1C13)	110.966	τ (H3C1C13O14)	149.189
<(C1C2H4)	108.984	τ (H3C1C13O15)	-35.062
<(C1C2H5)	110.996	τ (N6C1C13O14)	-92.849
<(C1C2C9)	112.848	τ (N6C1C13O15)	82.900
<(H4C2H5)	106.944	τ (C1C2C9O10)	5.657
<(H4C2C9)	108.471	τ (C1C2C9O11)	-175.214
<(H5C2C9)	108.398	τ (H4C2C9O10)	-115.202
<(C1N6H7)	111.049	τ (H4C2C9O11)	63.927
<(C1N6H8)	111.175	τ (H5C2C9O10)	129.018
<(H7N6H8)	107.926	τ (H5C2C9O11)	-51.853
<(C2C9O10)	125.703	τ (C2C9O11H12)	-179.633
<(C2C9O11)	111.567	τ (O10C9O11H12)	-0.474
<(O10C9O11)	122.724	τ (C1C13O15H16)	-176.727
<(C9O11H12)	107.276	τ (O14C13O15H16)	-0.849
<(C1C13O14)	125.498		

Çizelge 3. 50. Aspartik asit molekülünün atomik yükleri ve elektrostatik özellikleri

Atomik Sembol	NPA	CHELPG	ESPDip	Mülliken	Elektrostatik Özellikler ^a	Elektrostatik Özellikler ^b
C1	-0.113930	0.371227	0.331318	-0.429803	-14.709089	-14.709699
C2	-0.494810	-0.259347	-0.207185	-0.221773	-14.745751	-14.745926
H3	0.224090	0.048105	0.067417	0.288691	-1.096882	-1.096869
H4	0.247550	0.100608	0.099656	0.218825	-1.084073	-1.084151
H5	0.243800	0.117654	0.114118	0.251810	-1.086480	-1.086650
N6	-0.821560	-0.952961	-0.978655	-0.256267	-18.389987	-18.390237
H7	0.364470	0.365126	0.380547	0.249860	-1.040772	-1.040669
H8	0.354430	0.344166	0.353804	0.234081	-1.040855	-1.040987
C9	0.814140	0.773746	0.711629	-0.030267	-14.629752	-14.629514
O10	-0.602560	-0.597359	-0.571672	-0.261270	-22.370135	-22.369327
O11	-0.684270	-0.644075	-0.639296	-0.161908	-22.312377	-22.311854
H12	0.483990	0.441143	0.448752	0.284832	-0.949990	-0.950048
C13	0.797440	0.690867	0.656074	-0.038807	-14.635328	-14.634849
O14	-0.609660	-0.584229	-0.564195	-0.251433	-22.369845	-22.369541
O15	-0.686210	-0.670930	-0.662544	-0.158732	-22.310524	-22.310163
H16	0.483080	0.456258	0.460231	0.282161	-0.948919	-0.948958



Şekil 3. 29. Aspartik asit molekülüne ait atomik yükler

3. 3. 5. GABA ve Alanin Moleküllerinin Hidrojenlenme Tepkimelerine Ait Bulgular

GABA ve alanin moleküllerinin Hidrojenlenme tepkimeleri için tepkenleri ve ürünleri oluşturan her bir yapı daha öncede belirtildiği gibi ayrı ayrı optimize edilmiştir. Optimizasyonlar için DFT yönteminin UB3LYP/6-311++G** teori seviyesi ve temel seti kullanılmıştır. Tepkenlere ve ürünlere ait optimize geometriler uygun uzaklıklar ve açılar tanımlanarak tepken kompleksleri (TK) ve ürün kompleksleri (ÜK) elde edilmiştir. Hesaplamalar sonucunda, her bir yapının toplam enerjileri (E), dipol momentleri (μ), optimize geometrilere ait parametreler (bağ uzunlukları, bağ açıları, dihedral açılar) elde edilmiştir. Yapılan tüm hesaplamalarda tepken ve ürünlerin her birinin doğru geometriye sahip olup olmadığını anlamak için frekans hesaplaması yapılmıştır. Optimize edilen yapıların doğru olduğu hesaplanan frekans değerlerinin hepsinin pozitif olması ile anlaşılmıştır. GABA ve alanin moleküllerinin Hidrojenlenme tepkimelerinin her biri için, optimizasyonlarda elde edilen yapının geçiş hali yapısı olup olmadığı yapılan frekans hesaplaması sonucu elde edilen frekans değerlerinde sadece bir tane negatif değer olmasıyla anlaşılmıştır.

GABA ve alanin moleküllerinin Hidrojenlenme tepkimeleri için hesaplanan yapısal parametreler, sırayla Çizelge 3. 51 ve Çizelge 3. 54'de özetlenmiştir. Aynı sıralamayla, adı geçen moleküller için, E_T , ZPE, H-H₀, S, μ , HOMO, LUMO değerleri Çizelge 3. 52 ve Çizelge 3. 55'de verilmiştir.

Hidrojenlenme tepkimelerine ait bağıl enerji (ΔE), entalpi (ΔH) ve Gibbs enerjisi (ΔG) değişimleri, Çizelge 3. 53 ve Çizelge 3. 56'da verilerek, bu tepkimelere ait optimize yapılar Şekil 3. 30 ve Şekil 3. 32'de şematize edilmiştir. Ayrıca her bir tepkime için Gibbs enerjisi değişimi yine aynı sıralama ile Şekil 3. 31 ve Şekil 3. 33'de verilmiştir.

TK ve ÜK komplekslerine ait optimize geometrilerden yararlanarak incelenen her bir tepkimeye ait geçiş hali (GH) geometrileri elde edilmiştir. Gaussian paket programında geçiş hali optimizasyonu yapılırken QST2 opsiyonundan yararlanılmıştır. Bazı tepkimelerde üçüncü yapı (geçiş haline benzer) tanımlanarak QST3 opsiyonu da kullanılmıştır.

Çizelge 3. 51. GABA molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait yapısal parametreler

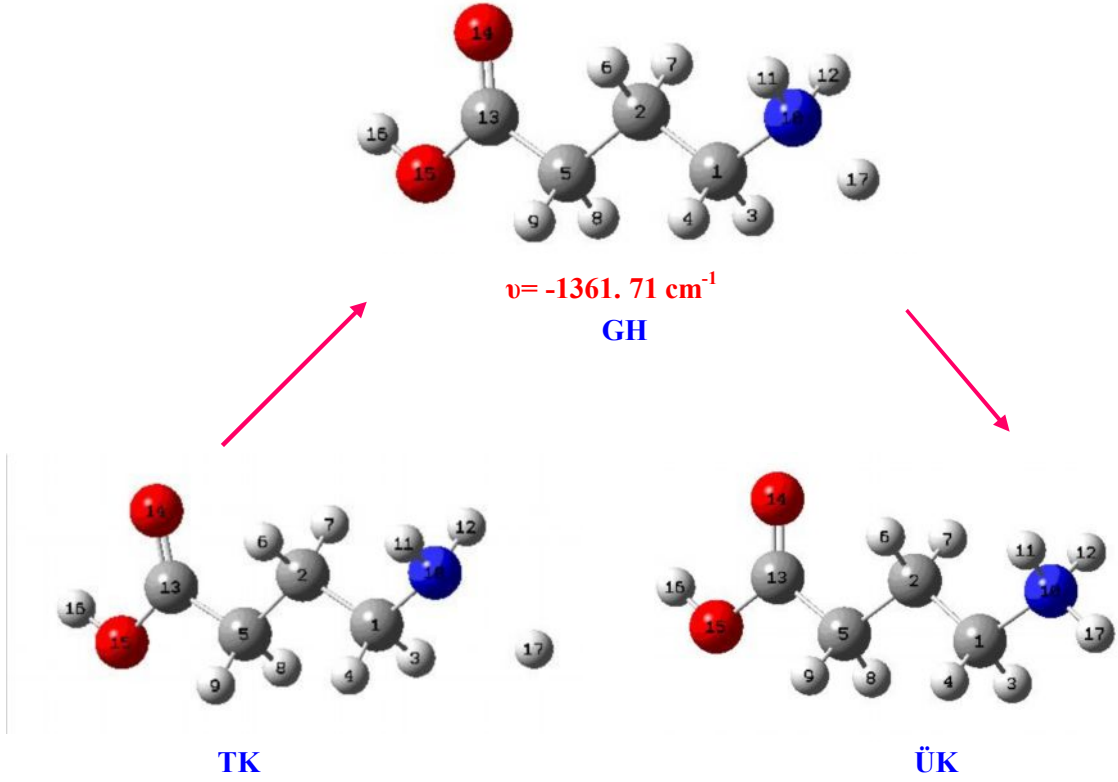
UB3LYP/6-311++G**							
Parametreler	TK	GH	ÜK	Parametreler	TK	GH	ÜK
r (C1C2)	1.536	1.529	1.527	τ (H3C1C2C5)	58.233	59.285	60.999
r (C1N10)	1.462	1.479	1.511	τ (H3C1C2H6)	-179.882	-179.106	-177.569
r (C2C5)	1.529	1.531	1.531	τ (H3C1C2H7)	-63.652	-62.325	-60.431
r (N10H11)	1.014	1.022	1.048	τ (H4C1C2H6)	63.648	62.324	60.434
r (N10H12)	1.014	1.022	1.048	τ (H4C1C2H7)	179.878	179.104	177.571
r (N10H17)	2.127	1.390	1.050	τ (N10C1CC2C5)	179.998	179.999	-179.999
<(C2C1H3)	109.889	110.988	111.854	τ (N10C1CC2H6)	-58.116	-58.390	-58.568
<(C2C1H4)	109.890	110.989	111.855	τ (N10C1C2H7)	58.114	58.399	58.570
<(C2C1N10)	115.483	115.040	112.208	τ (C2C1N10H11)	61.534	61.508	60.854
<(H3C1H4)	106.165	106.774	108.535	τ (C2C1N10H12)	-61.457	-61.514	-60.850
<(H3C1N10)	107.489	106.288	106.016	τ (C2C1N10H17)	179.969	-180.001	-179.998
<(H4C1N10)	107.487	106.287	106.016	τ (H3C1N10H11)	-175.422	-175.237	-176.769
<(C1C2C5)	112.122	111.278	110.338	τ (H3C1N10H12)	61.589	61.741	61.528
<(C1C2H6)	109.682	110.145	110.275	τ (H3C1N10H17)	-56.986	-56.751	-57.620
<(C1C2H7)	109.682	110.146	110.276	τ (H4C1N10H11)	-61.511	-61.746	-61.525
<(C5C2H7)	109.506	109.484	109.769	τ (H4C1N10H12)	175.500	175.231	176.771
<(H6C2H7)	106.166	106.171	106.336	τ (H4C1N10H17)	56.924	56.739	57.623
<(C2C5C13)	113.563	113.066	112.739	τ (H6C2C5H8)	179.389	179.230	179.325
<(C1N10H11)	112.570	112.752	111.736	τ (H6C2C5H9)	-63.348	-63.219	-62.770
<(C1N10H12)	112.570	112.752	111.736	τ (H6C2C5H13)	58.020	58.007	58.284
<(C1N10H17)	111.802	109.649	111.139	τ (H7C2C5H8)	63.359	63.219	62.787

Çizelge 3. 52. GABA molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait toplam enerji, ZPE, H-H₀, S, μ , HOMO ve LUMO enerji değerleri

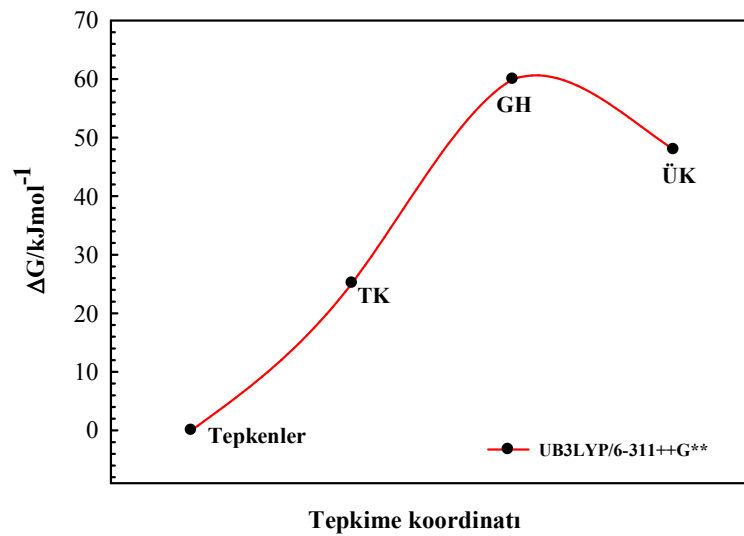
Parametreler	UB3LYP/6-311++G**						
	E_T^a	ZPE ^a	H-H ₀ ^a	S ^b	μ^c	HOMO ^d	LUMO ^d
H	-0.50225698	0	0.001416	114.608	0	-0.32243	0.00221
GABA	-363.17833544	0.136245	0.008311	378.719	1.0187	-0.24792	-0.01577
TK	-363.68271078	0.137849	0.009963	414.701	1.8245	-0.21008	-0.05904
GH	-363.67509527	0.138885	0.008751	393.058	3.3425	-0.11002	-0.03894
ÜK	-363.68685611	0.145726	0.008452	387.736	3.9817	-0.09364	-0.04537

Çizelge 3. 53. GABA molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait bağıl enerji (ΔE), entalpi (ΔH) ve Gibbs enerjisi (ΔG) değişimleri/ JK⁻¹mol⁻¹

	UB3LYP/6-311++G**		
	ΔE	ΔH	ΔG
GABA+ H	0.000	0.000	0.000
TK	-5.561	-3.209	20.230
GH	14.435	16.322	46.217
ÜK	-16.447	2.619	34.100



Şekil 3. 30. GABA molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait tepken kompleksine (TK) geçiş haline (GH) ve ürün kompleksine (ÜK) ait optimize yapılar



Şekil 3. 31. GABA molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait Gibbs enerjisi değişimi

Çizelge 3. 54. Alanin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait yapısal parametreler

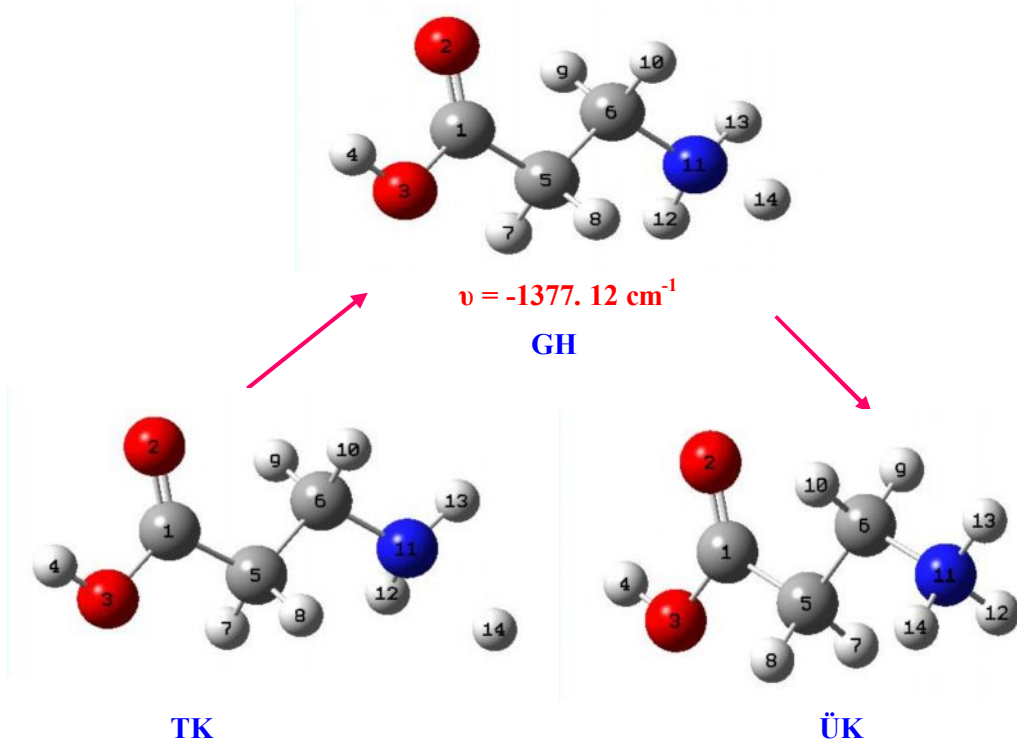
UB3LYP/6-311++G**							
Parametreler	TK	GH	ÜK	Parametreler	TK	GH	ÜK
r (C1O3)	1.357	1.353	1.350	<(H12N11H13)	108.322	107.967	106.791
r (C1C5)	1.508	1.510	1.516	<(H12N11H14)	107.453	109.914	108.169
r (O3H4)	0.969	0.969	0.970	<(H13N11H14)	102.392	104.657	106.806
r (C6H10)	1.092	1.093	1.089	τ (O2C1C5C6)	-6.777	-0.150	0.026
r (C6N11)	1.465	1.485	1.510	τ (O2C1C5H7)	-130.598	-123.313	-122.661
r (N11H12)	1.015	1.024	1.050	τ (O2C1C5H8)	115.262	122.068	122.723
r (N11H13)	1.013	1.022	1.048	τ (O3C1C5H7)	49.917	56.679	57.332
r (N11H14)	2.155	1.385	1.050	τ (O3C1C5H8)	-64.223	-57.940	-57.283
<(O2C1O3)	122.413	122.891	123.342	τ (C1C5C6N11)	176.344	178.802	-179.990
<(O2C1C5)	126.110	125.802	125.496	τ (H7C5C6N11)	-61.678	-60.115	-59.242
<(C1C5CH6)	112.999	111.937	110.670	τ (H8C5C6H10)	-63.073	-59.431	-60.098
<(C6C5H8)	109.971	110.412	111.636	τ (H8C5C6N11)	55.285	57.577	59.253
<(C5C6H9)	109.586	111.082	111.528	τ (C5C6N11H12)	65.906	54.439	60.834
<(C5C6H10)	109.290	110.040	111.533	τ (C5C6N11H13)	-171.566	176.626	179.992
<(C5C6N11)	109.773	109.762	111.493	τ (C5C6N11H14)	-56.280	-68.056	-60.825
<(H9C6H10)	106.723	107.857	108.355	τ (H9C6N11H12)	-56.952	-69.007	-61.257
<(H9C6N11)	113.288	111.384	106.843	τ (H9C6N11H13)	65.576	53.180	57.902
<(H10C6N11)	108.068	106.596	106.843	τ (H9C6N11H14)	-179.138	168.498	177.085
<(C6N11H12)	112.635	112.980	111.944	τ (H10C6N11H12)	-174.982	173.584	-177.069
<(C6N11H13)	112.172	111.998	110.901	τ (H10C6N11H13)	-52.454	-64.229	-57.910
<(C6N11H14)	113.236	108.993	111.952	τ (H10C6N11H14)	62.833	51.089	61.273

Çizelge 3. 55. Alanin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait toplam enerji , ZPE, H-H₀, S, μ , HOMO ve LUMO enerji değerleri

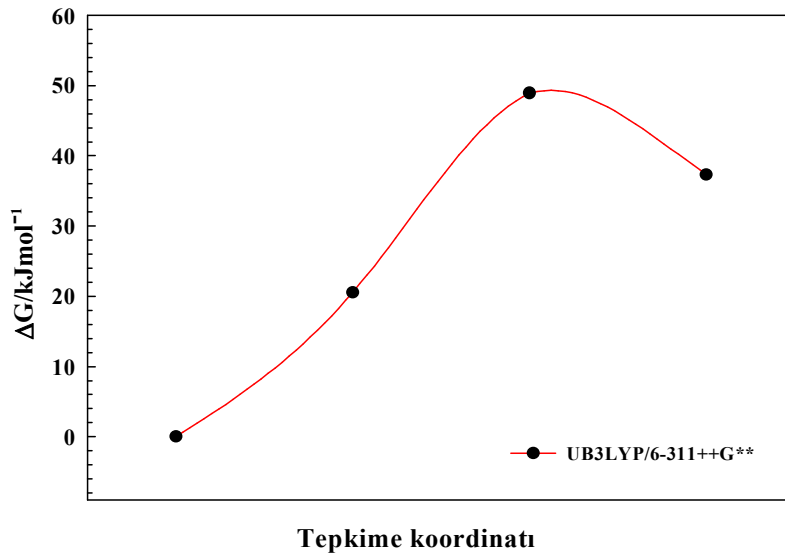
Parametreler	UB3LYP/6-311++G**						
	E_T^a	ZPE ^a	H-H ₀ ^a	S ^b	μ^c	HOMO ^d	LUMO ^d
H	-0.50225698	0.000000	0.001416	114.608	0.0000	-0.32243	0.00221
Alanin	-323.85380615	0.107946	0.006953	346.075	1.4502	-0.25347	-0.01670
TK	-324.35790035	0.109441	0.008601	382.426	1.9672	-0.21669	-0.06454
GH	-324.34957633	0.110462	0.007296	358.104	2.9732	-0.11307	-0.04196
ÜK	-324.36128536	0.117156	0.007064	353.987	2.8551	-0.09722	-0.04889

Çizelge 3. 56. Alanin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait bağıl enerji (ΔE), entalpi (ΔH) ve Gibbs enerjisi (ΔG) değişimleri

	UB3LYP/6-311++G**		
	ΔE	ΔH	ΔG
Alanin+ H	0.000	0.000	0.000
TK	-4.8236	-2.7673	20.5602
GH	17.0311	18.341	48.9240
ÜK	-13.7109	4.5656	37.3399



Şekil 3. 32. Alanin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait tepken kompleksine (TK) geçiş haline (GH) ve ürün kompleksine (ÜK) ait optimize yapılar



Şekil 3. 33. Alanin molekülü ile H atomu arasındaki hidrojenlenme tepkimesine ait Gibbs enerjisi değişimi

DFT yönteminin UB3LYP/ 6- 311++G** teori seviyesi ve temel seti ile incelenen, norepinefrin, dopamin, histamin, amfetamin, betahistin GABA ve alanin moleküllerinin H atomu ile hidrojenlenme tepkimelerine ait tepkime enerjileri (ΔE), tepkime entalpi değişimleri (ΔH), tepkime enerji engeli değişimleri (ΔE^\ddagger) aktivasyon enerjileri (E_a), tepkime Gibbs enerjisi değişimleri (ΔG) ve tepkime hız sabitleri (k) sonuçları ise Çizelge 3. 57’de özetlenmiştir.

Çizelge 3. 57. Norepinefrin, Dopamin, Histamin, amfetamin, betahistin GABA ve alanin moleküllerinin H atomu ile hidrojenlenme tepkimelerine ait tepkime enerjileri (ΔE), tepkime entalpi değişimleri (ΔH), tepkime enerji engeli değişimleri (ΔE^\ddagger) aktivasyon enerjileri (E_a), tepkime serbest enerji değişimleri (ΔG) ve tepkime hız sabitleri (k)

Tepkimeler*	UB3LYP/6-311++G**					
	ΔE^a	ΔH^a	ΔG^a	$(\Delta E^\ddagger)^a$	E_a^a	$(k/10^4)^b$
Norepinefrin+H	-16.538	2.644	33.903	12.582	14.813	5.510
Dopamin+H	-19.295	0.134	31.706	13.880	15.699	6.205
Histamin+H	-21.601	-1.560	30.225	9.651	11.752	18.550
Amfetamin+H	-14.727	4.912	36.874	15.570	17.890	1.826
Betahistin+H	-11.727	9.370	40.701	14.342	17.753	4.998
GABA+H	-16.447	2.619	34.100	14.433	16.326	4.962
Alanin+H	-13.711	4.566	37.340	17.031	18.341	1.665

* a: kJmol⁻¹; b: s⁻¹ olarak verilmiştir.

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada Asetilkolin; asit yapılı transmitterler olan Glisin, GABA, Glutamat ve amin yapılı transmitterler olan dopamin, epinefrin, norepinefrin, histamin, serotonin moleküllerinin en kararlı konformer yapısını belirlemek için DFT Yönteminin B3LYP/6-31G(d) teori düzeyinde ve temel setinde potansiyel enerji yüzeyi tarandı. Potansiyel enerji yüzeyinde ki minimum enerjili konform yapılar DFT Yönteminin B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeyinde ve temel setinde tekrar optimize edildi. Her molekül için en düşük enerjili konform yapı kullanılarak yük hesaplamaları yapıldı.

Amino asit sistemleri üzerindeki atomik yüklerin hesaplanması geçmiş yıllarda bir çok araştırmacı tarafından çalışılmıştır (Chipot. C., ve diğ., 1993). Dağılık multipol yüklerinin davranışları doğal aminoasitlerin düz zincir bölümlerinde analiz edilmiştir (Angyan., J. G. ve Chipot. C., Int., 1994). Ayrıca SCF 6-31G* ile elektrostatik potansiyelden türetilen yüklerinde bir molekülde olası zincir modellemesi yapılmıştır (Chipot. C., ve diğ., 1992, Chipot. C., ve diğ., 1993). Chipot ve arkadaşları, çözücünden kaynaklanan etkinin yanı sıra bir molekülün iskelet kısmını incelemişler ve molekülün çevresine bağlı olarak konformasyonun nasıl değişebileceği konusu üzerinde durmuşlar ve protein ve peptid sistemlerinde, özel bir zincir kısmı seçilerek konformasyonel olarak yük dağılımının güvenilir bir şekilde elde edilemeyeceği sonucuna varmışlardır. Dolayısıyla da protein ve peptid gibi sistemlerde molekülün yalnızca seçilen kısmı değil, tüm moleküler yapı göz önüne alınarak yük hesaplamasının yapılması gerekmektedir.

Ayrıca her bir grup nörotransmitter için, agonist (benzer etkiyi gösteren) etki gösteren bazı ilaç molekülleri seçildi Asetilkolin için; Karbakol; amin yapılı nörotransmitterler için Amfetamin, betahistin ve fenklonin; asit yapılı transmitterler için de β - Alanin, muskimol ve Aspartik asit molekülleri için aynı yöntem ve temel set ile yük hesaplamaları yapıldı. GABA, dopamin, histamin ve norepinefrin nörotransmitterleri ile alanin, amfetamin ve betahistin ilaç moleküllerinin hidrojenlenme tepkimeleri incelenerek etki mekanizmaları teorik olarak açıklandı.

4.1. Asetilkolin ve Karbakol Moleküllerinin Etkinlikleri

Asetilkolin ve karbakol moleküllerinin için optimize yapıları Şekil 3.1'de, E_T , ZPE, H-H₀, S, μ , HOMO ve LUMO değerleri ise Çizelge 3. 1'de verildi. Asetilkolin ve

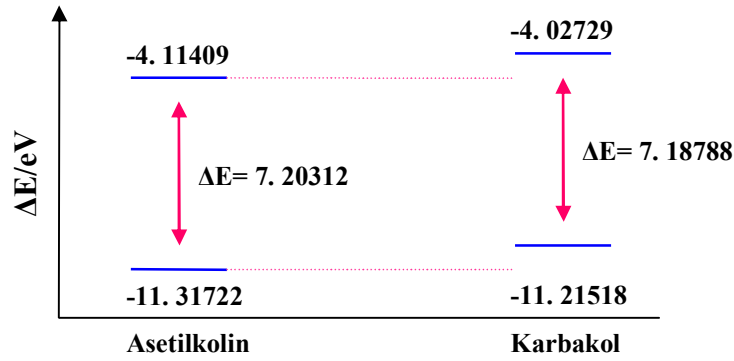
karbakol moleküllerine ait optimize yapısal parametreler sırayla Çizelge 3. 2 ve Çizelge 3. 4'te özetlendi.

Asetilkolin, üzerinde sterik etkinin çok yoğun olmasından dolayı hesaplamalı olarak çalışılması zaman alıcı ve güçtür. Geçmiş yıllarda Segall ve arkadaşlarının (Segall, M. D., ve diğ., 1998), asetilkolinin potansiyel enerji yüzeyi üzerine yaptıkları çalışmada D1 (C4C1O3C8) ve D4 (C8C9N14C15) dihedral açıları için sırayla 171^0 ve 175^0 değerleri verilmiştir. Bu çalışmada incelenen en kararlı konformer yapıya ait aynı dihedral açılar için ise 170.641^0 ve 173.073^0 değerlerinin elde edilmesi sonuçların uyumlu olduğunu göstermektedir.

Asetilkolin ve karbakol molekülleri için aynı yöntem ve temel set ile hesaplanan atomik yükler ve elektrostatik özellikler sırayla Çizelge 3. 3 ve Çizelge 3. 5'te verildi. Atomik yükler için NPA, ESPDip, CHELPG ve Mülliken yükleri olmak üzere 4 farklı yaklaşım kullanıldı. Ayrıca her iki molekül için, moleküldeki her bir atomun, atomik yüklerinin atomlara göre değişimleri ise sırayla, Şekil 3. 2 ve Şekil 3. 3'te verildi. Çizelge 3. 3 ve 3. 5'ten açıkça görüleceği gibi hesaplanan atomik yükler arasında genel bir uyum söz konusu değildir. Mülliken yönteminde, atomun tipi ve elektronegatiflik gibi fiziksel özellikler atomik yükler hesaplanırken göz önüne alınmadığından dolayı, iyi bilindiği üzere, oldukça kaba sonuçlar vermektedir. Asetilkolin molekülünde bazı Mülliken yükleri: N: -0.356977, O2:-0.218863, O3: 0.005231 ve C4:-0.511716 olarak Çizelge 3. 3'te verilmiştir. Elektronegatifliği çok yüksek olan O atomlarının yüklerinin C atomunun yükünden daha az negatif olması, yöntemin kaba sonuçlar verdiğini çarpıcı bir şekilde açıklamaktadır. Benzer şekilde karbakol molekülünde de aynı kaba sonuçlar Çizelge 3. 5'te açıkça görülmektedir. Mülliken yüklerinin hesaplanmasındaki problemleri çözmek için geliştirilmiş olan NPA yöntemi ile bulunan sonuçlarında çok sağlıklı olmadığı yine Çizelge 3. 3 ve 3. 5'te göze çarpmaktadır. Elektrostatik temelli olan CHELPG ve ESPDip yüklerinin her iki molekül içinde paralel bir değişim gösterdikleri Şekil 3. 2 ve Şekil 3. 3'te görülmektedir. CHELPG ve ESPDip sonuçları benzer olmasına rağmen bazı sonuçlar arasındaki farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılığın sebebi, hatta daha da genelleştirecek olursak tüm elektrostatik temelli yüklerin aralarındaki farklılığın sebebi, özünde, van der Waals yarıçaplarının farklı tanımlanmış olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, ESPDip yönteminde kullanılan nokta yüklerinin sayısı CHELPG yönteminde kullanılan yüklerin sayısından daha düşüktür. Asetilkolin molekülünde, uygun atomik yükü hesaplamak için ESPDip: 996; CHELPG'de ise 14579 tane nokta kullanılmıştır. Yine karbakol molekülü için benzer şekilde ESPDip: 974 ve CHELPG: 14014 nokta kullanılmıştır. Dolayısıyla da

sonuçlar birbirinden farklıdır. Her iki molekül içinde O ve N gibi elektronegatifliği çok iyi bilinen atomların yük yoğunluklarının çok benzer çıkması, elektrostatik temelli yük hesaplamalarının elektronegatif atomların yüklerinin hesaplanması konusunda daha duyarlı olduğu sonucuna götürür. Asetilkolinin esteratik merkezindeki O atomlarının CHELPG yükleri O(2): -0. 538833 ve O(3): -0. 509122 iken ESPDip yükleri O(2): -0. 528392 ve O(3): -0. 456261'dir. Benzer şekilde karbakol molekülü için O atomlarının CHELPG yükleri O(2): -0. 597408 ve O(3): -0. 486111 iken ESPDip yükleri O(2): -0. 573019 ve O(3): -0. 447641'dir. O(3) atomları için asetilkolin > karbakol olduğundan dolayı, asetilkolinin proton atağına karşı daha istekli ve dolayısıyla da daha kolay hidroliz olduğu yük yoğunluğu sonuçları ile açıkça öngörülmektedir.

Yükler için karşılaşılan bu uyumsuzluk, elektrostatik özellikler söz konusu olduğunda gözlenmedi. Aksine hem ESPDip hem de CHELPG yöntemlerinden bulunan elektrostatik özellikler moleküllerdeki her bir atom için hem uyumlu hemde atomların özellikleri göz önüne alındığında da mantıklıdır. Asetilkolin molekülünde O atomlarının elektrostatik özellikleri; O(2) için CHELPG: -22. 252960 ve ESPDip: -22. 252076; O(3) için CHELPG: -22. 189277 ve ESPDip:- 22. 188214; N(14) atomu için ise CHELPG: -18. 094868 ve ESPDip: -18. 094552 olarak bulunmuştur. Karbakol molekülünde N(10) atomu için CHELPG: - 18. 098581 ve ESPDip: -18. 093207 eV'dir.



Şekil 4. 1. Asetilkolin ve Karbakol moleküllerine ait HOMO- LUMO enerji farkları

Asetilkolin molekülünün toplam enerjisi -481.49084082 hartree iken karbakol molekülünün toplam enerjisi -497.55699559 hartree'dir. Bir moleküldeki etkin bölgenin elektrofilik ya da nükleofilik bir atağına karşı nasıl bir davranış sergilediği HOMO-LUMO enerji aralığına göre de tahmin edilebilir. Koppman teoremine göre sınır orbital enerjileri;

$$-E_{\text{HOMO}} = I \quad (4. 1)$$

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

eşitlikleri ile ifade edilir (Holguin, N. F., 2005; Ratner, M. A., 2002, Cox, P. A., 2006). Bu eşitliklerde; I : iyonlaşma potansiyelini, A ise elektron ilgisini göstermektedir. Bu eşitliğe göre asetilkolin ve karbakol molekülleri için HOMO ve LUMO enerjileri arasındaki fark sırayla; $\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO} = 7.2031$ eV ve 7.1879 eV olarak hesaplanmıştır. HOMO-LUMO orbitalleri arasındaki bu enerji farkı moleküllerin, elektrofilik bir atağa karşı duyarlı olduğunu göstermektedir. Asetilkolin hem muskarinik hem de nikotinik reseptörler üzerinde etkili bir nörotransmitterdir. Hafıza ve öğrenme ile ilgili bir nörotransmitter olduğundan dolayı Alzheimer hastalığında asetilkolin salınımının inhibe olduğu bilinmektedir. Karbakol ise asetilkolin için agonist bir moleküldür ve yapısal bakımdan asetilkolinden tek farkı, molekül ucundaki $-CH_3$ grubu yerine $-NH_2$ grubu içermesidir. Bu sebeple kolinesteraz enzimi ile asetilkolin kadar hızlı hidroliz olmaz. Böylece muskarinik ve nikotinik reseptörler üzerinde daha uzun bir etki göstererek asetilkolin için agonist bir etki yaratır (Webster. R.A., 2003). $\Delta E_{karbakol} < \Delta E_{asetilkolin}$ olarak hesaplanmıştır. Kolinesteraz enzimi ile moleküllerin esteratik merkezlerinde bir proton atağına karşı asetilkolinin daha istekli olduğu gerek yük yoğunlukları gerekse HOMO- LUMO enerji aralıklarına göre bu çalışmada teorik olarak aydınlatılmıştır.

4. 2. Amin Yapılı Moleküllerin Etkinlikleri

Norepinefrin, epinefrin, dopamin, histamin, serotonin, amfetamin, betahistin ve paraklorofenil alanin moleküllerinin optimize yapıları Şekil 3.4; E_T , ZPE, $H - H_0$, S , μ , HOMO ve LUMO değerleri ise Çizelge 3. 6'da; optimize yapısal parametreler ise sırayla 3.7; 3.9; 3. 11; 3. 13; 3. 15; 3. 17; 3. 19 ve 3. 21 çizelgelerinde verilmiştir.

Norepinefrin molekülünün daha önceki yıllarda yapılan konformer analizinde, en kararlı konformere ait toplam enerji -590.07534 hartree (Alagona. G., Ghio. C., 2002) iken bu çalışmada -592.06747635 hartree olarak hesaplanmıştır. Aradaki bu enerji fark, bu çalışmada kullanılan temel setin daha geniş olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca geçmiş yıllarda fenetil amin molekülleri üzerine yapılan bir çalışmada norepinefrinin en kararlı konformerinin C1C14O20H23 dihedral açısı $:60^0$ (Pulman. B., ve diğ., 1971) olarak belirtilmiştir, bu çalışmada aynı açı değeri 60.954^0 olarak bulunmuştur.

Epinefrin molekülünün, konformasyon analizinde, en kararlı konformer yapıya ait bazı optimize parametreler; O1C5C10: 124. 642⁰, N4C12C11: 111. 488⁰, O3C11C8: 112. 024⁰ ve C15N19C23: 113. 314⁰ olarak hesaplanmıştır. Liu ve arkadaşlarının (Liu. T., ve diğ., 2006) son zamanlarda yaptıkları bir çalışmada, aynı açı değerleri sırayla: 124.8; 108. 8; 110. 5; 114. 2 olarak hesaplanmıştır. Liu ve arkadaşları DFT yönteminin B3LYP teori seviyesinde 6- 31 G(d) temel seti ile çalışmışlardır, bu çalışmada ise daha önce de belirtildiği gibi daha geniş bir temel set olan B3LYP/ 6- 311++G** ile hesaplama yapılmıştır. Liu ve arkadaşlarının kullandığı temel set yalnızca diffuse fonksiyonlarını içermektedir.

Dopamin molekülü üzerine son yıllarda Fausto ve çalışma grubu, nötral ve katyonik dopamin molekülünün konformer analizini ab initio (3-21G) ve yarı deneysel PM3 yöntemleri ile çalıştılar; en kararlı konformer yapının dipol momentini ab initio (3-21G) ile 3.14 ve yarı deneysel PM3 yöntemi ile 2.24 D olarak hesapladılar (Fausto. R., ve diğ., 1999). Bu çalışmada ise optimize dopaminin dipol momentini 2. 8743 D olarak hesaplanmıştır. Fausto ve çalışma arkadaşlarının sonuçlarına göre, C-N bağ uzunluğu 1.465 Å; C5-O1 bağ uzunluğu 1.371 Å; C6-O2-H bağ açısı 113. 6⁰; C3-C2-C1-N dihedral açısı 179. 4⁰ (3-21 G ile) iken; bu çalışmada aynı bağ uzunlukları, bağ açısı ve dihedral açıya karşılık sırayla: 1.4625 Å, 1.3642 Å, 110.4827 ve 179. 9246 değerleri elde edildi. Bu çalışma sonuçları ve Fausto'nun sonuçları arasında bir karşılaştırma yapıldığında, açıkça görüleceği gibi, gerek bağ uzunlukları gerekse bağ açıları çok az bir farkta olsa bu çalışmada daha düşük bulundu. Aradaki fark, bu çalışmada kullanılan temel setler, diffuse ve polarize fonksiyonları içerirken, Fausto grubunun çalışmasında kullanılan temel set fonksiyonlarının ilkel gaussian tipi fonksiyonlardan oluştuğu göz önüne alınarak açıklanabilir. Kullandığımız yöntem ve temel setlerin genişliği nedeniyle elde edilen değerlerin daha doğru olduğu kanısındayız. Dopaminin dolaylı (indirect) agonisti olan amfetamin molekülünün -NH₂ grubunun fenil halkasına göre anti- konumda bulunduğu konformer yapı çalışıldı. Bu yapıda fenil halkası ile -NH₂ grubunun H atomları arasında önemli bir molekül içi etkileşme söz konusu değildir. Bu çalışmada χ_1 (C3C10C11N15) dihedral açısı -172.2575 iken aynı konformerin bu açısını Brause ve çalışma grubu 172. 12 (ayna görüntüsü) olarak hesaplamışlardır (Brause. R., ve diğ., 1999). Dolayısıyla aynı yöntem ve temel set ile bulunan sonuçların birbiri ile uyumlu olduğu söylenebilir.

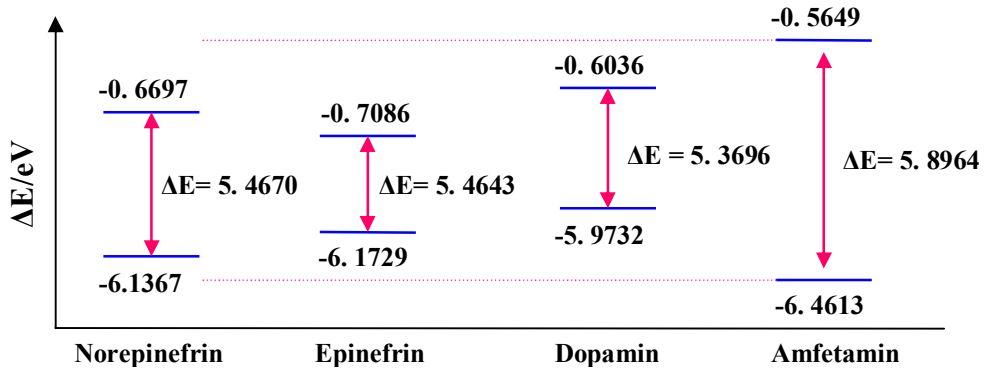
Raczynska ve arkadaşlarının histamin tautomerisi üzerine yaptıkları çalışmada HF/ 6- 31G** yöntem ve temel seti ile $\theta_1 : -66^0$ ve $\theta_2 : 177.6^0$ açılarını hesaplamışlardır (Raczynska. E. D., ve diğ., 2001). Bu çalışmada ise aynı açı değerleri sırayla; N7C6C3C1: $-69. 181^0$ ve C6C3C1H13: $176. 052$ olarak hesaplanmıştır. Histaminin tautomerisi üzerine, molekülün zincir kısmındaki N- H bağ uzunluğu 1.0015 \AA , C3-C6 ve C6-N7 bağ uzunlukları ise $1. 5004 \text{ \AA}$ ve $1. 3776 \text{ \AA}$ 'dır (Mazurek. A. P., ve diğ., 1984). Topiol ve arkadaşları ise C6N7: $1. 416 \text{ \AA}$ ve N7C6C8: 110.5^0 (Topiol. S., ve diğ., 1984) olarak hesaplamışlardır. Bu çalışmada, N-H: $1. 015 \text{ \AA}$, C3C6: $1. 499 \text{ \AA}$, C6N7: $1. 384 \text{ \AA}$ ve N7C6C8 açısı ise 109.656^0 olarak hesaplanmıştır.

Serotonin molekülünün X- ışınları spektroskopisi ile aydınlatılan bazı bağ uzunlukları ve bağ açıları: C1- C7: $1. 433 \text{ \AA}$, C5- C14: $1. 372 \text{ \AA}$, N11- H12: $0. 910 \text{ \AA}$, $\angle C1C2N11$: $107. 5^0$ ve $\angle C7C17C18$: $113. 9^0$ olarak bulunmuştur (Bayarı. S., ve diğ., 2005). Bayarı ve arkadaşları aynı çalışmada serotonin molekülünün yapısını teorik olarak ta çalışmışlar; aynı açı ve uzaklıklar için sırasıyla: $1. 442 \text{ \AA}$, $1. 375 \text{ \AA}$, $1. 007 \text{ \AA}$, $107. 1^0$, 113.4^0 değerlerini bulmuşlardır. Bu çalışmada, serotonin molekülünün kararlı yapısına ait aynı parametreler: 1.446 \AA , 1.380 \AA , 1.005 \AA , 107.446^0 , 116.403^0 olarak hesaplanmıştır. Serotonin molekülünün dipol momentinin deneysel değeri: 2.69 D , Bayarı ve arkadaşlarının teorik olarak belirledikleri dipol moment 3.16 D ve bu çalışmada hesaplanan sonuç ise 2.4152 D 'dir. Ayrıca serotonin molekülünün daha önceki yıllarda teorik olarak belirlenen toplam elektronik enerjisi: $-569. 98424 \text{ hartree}$ (Alagona. G., ve Ghio. C., 2006) iken, bu çalışmada $-573. 17198062 \text{ hartree}$ olarak hesaplanmıştır.

Norepinefrin, epinefrin, dopamin, histamin, serotonin, amfetamin, betahistin ve paraklorofenil alanin moleküllerinin atomik yükleri Çizelge 3.8; 3. 10; 3. 12; 3. 14; 3. 16; 3. 18; 3. 20; 3. 22'de atomik yük yoğunluklarının atomlara göre değişimleri ise Şekil 3. 5; 3. 6; 3.7; 3. 8; 3. 9; 3. 10; 3. 11 ve 3. 12'de şematize edildi.

Yük dağılımlarına bakıldığı zaman, çalışma kapsamındaki amin yapılı moleküllerin, etkin bölgelerinin, daha doğru ifade etmek gerekirse, etkinlik gösterecek atomların N ve O atomları olduğu açıkça görülebilir. Norepinefrin, epinefrin, dopamin, histamin ve serotonin moleküllerinin, zincir kısmındaki N atomlarının CHELPG yükleri sırayla: N(21): $-1. 014010$, N(19): $-0. 819268$, N(16): $-1. 002110$, N(16): $-1. 056985$ ve N(25): $-0. 796358$ olarak hesaplanmıştır. Yine aynı moleküller için, N atomunun, CHELPG elektrostatik özelliklerine bakıldığı zaman; $-18. 423739$, $-18. 414060$, $-18. 417360$, $-18. 426912$ ve $-18. 274842$ olduğu bulgular bölümündeki atomik yüklerle ait

çizelgelerden açıkça görülebilir. Elektrostatik özellik sıralaması: Norepinefrin < Dopamin < Epinefrin < Histamin < Serotonin şeklinde değişmektedir. Gerçi histamin ve serotonin molekülleri, norepinefrin, dopamin ve epinefrin molekülleri gibi katekolamin sınıfına giren moleküllerden değildir. Ayrıca histamin ve serotonin moleküllerinde, halka içerisinde yer alan N atomlarının yük yoğunlukları daha az negatif olduğundan dolayı bu moleküllerde öncelikle etkin bölge, molekülün zincir kısmındaki amin grubu ve dolayısıyla da N atomudur. Histaminin imidazol halkasında yer alan N atomlarının yükleri; N7: -0.587826 ve N10: -0.306753'tür. Histaminin (bu çalışmada N7 olarak etiketlenmiştir) N(3)-H tautomerisinde N10'a bağlı H atomu, N'nin negatif yükünün azalmasına sebep olmaktadır. Serotonin molekülünde de yine halkada yer alan N atomunun yükü -0.260018 gibi oldukça düşük bir negatif yüküdür. Halkalı yapılarda, bilindiği üzere, elektronlar tüm halka içerisinde serbest hareket ettiklerinden dolayı, histamin ve serotonin moleküllerindeki N atomlarının kısmi negatif yükleri halka içerisinde dağılır ve bu yapıların halka kısmındaki N atomlarının proton ya da daha da genelleyecek olursak pozitif yüklü bir kimyasal türe karşı daha az etkin olmalarına sebep olur.



Şekil 4. 2. Norepinefrin, epinefrin, dopamin ve amfetamin moleküllerine ait HOMO-LUMO enerji farkları

Dopamin D4 reseptörleri üzerine, monoamin yapılı nörotransmitter moleküllerin etkinlikleri (aktivitesi) geçmiş yıllarda çalışılmıştır. Norepinefrin ve epinefrin molekülleri spiperon [³H] ile yarışmalı olarak bağlanabilmek için oldukça yüksek bir etkinliğe sahiptirler. Norepinefrin, epinefrin ve dopamin için sırayla etkinlik katsayısı :K_H: 12.1; 5.0 ve 2.6 nM'dir. Ayrıca EC₅₀ değerleri ise yine sırayla: 7.8, 5.8 ve 0.1 μM'dir (Tancredi. A. N., ve diğ., 1997). Norepinefrin, epinefrin, dopamin, histamin ve serotonin

moleküllerinin $\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$ enerji farkları: 5. 4670, 5. 4643, 5. 3696, 5. 7816, 4. 8042 eV'dir. HOMO ve LUMO enerjileri arasındaki bu enerji farkı bir molekülün kimyasal etkinliğinin bir ölçüsüdür (Alkorta, I., 1994). ΔE ne kadar küçük ise, HOMO'daki elektronların uyarılması o kadar kolay olur ve LUMO elektronu kolay kabul eder. Deneysel afinite (elektron ilgisi) değerleri, EC_{50} (aktivite) değerleri ve teorik olarak bulunan sonuçların birbirleri ile oldukça uyumlu ve en etkin molekülün de norepinefrin olduğu sonuçlardan açıkça görülmektedir.

Kokain, dopamin, norepinefrin ve serotonin moleküllerinin aktivitesi üzerine etkin bir maddedir. Kokainin, dopamin, serotonin ve norepinefrinin geri alımı üzerine inhibisyon potansiyeli [IC_{50} , nM]sırayla: 244, 314 ve 238; bağlanma afiniteleri ise sırayla: 459, 522 ve 1970 olarak ölçülmüştür (Froimowitz. M., ve diğ., 2005). ΔE değerlerinin yanı sıra elektrostatik özellikleri ve yük dağılımları sıralaması da; Norepinefrin < Dopamin < Serotonin şeklinde değişmektedir. Dolayısıyla kokain molekülünün, norepinefrin, serotonin ve dopamin moleküllerinin inhibisyon potansiyelleri üzerine etkisi de teorik olarak çok iyi açıklanmıştır.

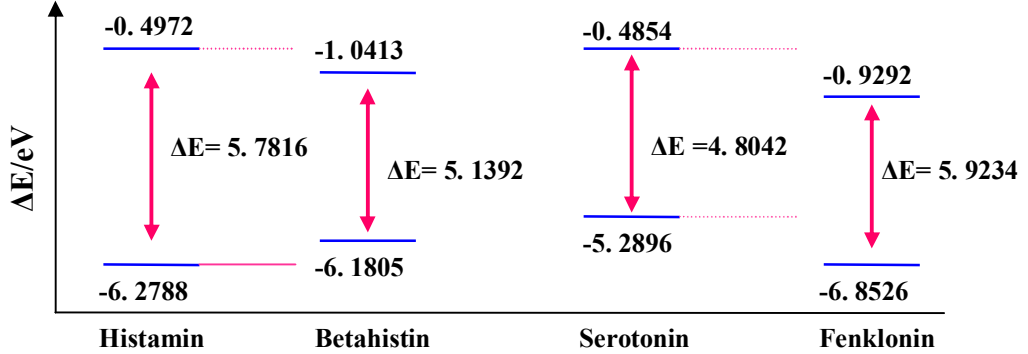
Bu çalışmada, şimdiye kadar ki tartışılan bölümde moleküler yapıların belirlenmesi, yük yoğunlukları ve elektrostatik özellikler gibi kavramlar ile amin yapılı nörotransmitter maddelerin etkinliklerinin incelenmesi üzerinde durulmuştur. Ancak yapılan hesaplama sonuçlarını ve tahminlerimizin doğruluğunu daha da vurgulamak amacıyla bazı ilaç molekülleri de seçilerek aynı hesaplamalar benzer şekilde uygulanmıştır.

Amfetamin molekülü, sinir zarı taşıyıcılarında dopamin ve norepinefrin'in daha yüksek bir afinite göstermeleri için substrat olarak etki gösteren bir ilaç grubudur (Thomas, J. S., ve diğ., 2002). Amfetamin sinir zarı taşıyıcısından sitoplazmaya ulaştığında, dopamin amfetamin molekülünün yerini alır ve sinir zarının ucundan içeriye girer yani amfetamin ve dopaminin karşılıklı olarak zar içinde ve dışında yer değiştirmesi söz konusudur. Amfetamin oldukça lipofiliktir ve H^+ iyonları ile zayıf etkileşmeye girdiğinde veziküllerin içerisine alınabilir. Amfetaminin veziküllerin içerisine alınması ile vezikül zarının pH düzeyi azalır, asitlik artar ve böylece dopamin salınımı inhibe olur. Bu inhibisyonu açıklamak için bu çalışmada dopamin ve amfetamin moleküllerinin yapısal özellikleri daha önce aydınlatıldı. Amfetaminin H^+ iyonları ile bir etkileşmeye girebilmesi için tek bir negatif merkezi vardır o da N atomudur. Bu çalışmada Dopamin molekülünde, uygun atomik yükü hesaplamak için ESPDip:1034; CHELPG: 13988 tane nokta kullanmıştır. Yine amfetamin molekülü için benzer şekilde ESPDip: 989 ve CHELPG

14429 nokta kullanmıştır. Dolayısıyla da sonuçlar birbirinden farklıdır. Gerçi elektronegatif merkez olan N atomunun her iki molekül içinde yük sonuçları hem dopamin hem de amfetamin molekülleri için birbirine çok yakın bulundu. Dolayısıyla dopamin için ESPDip: -1.02552 ve CHELPG: -1.00211 iken amfetamin için ESPDip: -1.06863 ve CHELPG: -1.06095'tir. Dopamin molekülünde N atomu için CHELPG: -18.417360 ve ESPDip: -18.417010 olarak bulunmuştur. Amfetamin molekülünde N atomu için CHELPG: -18.418512 ve ESPDip: -18.417628 eV'dir. Bulunan sonuçlardan, dopamin ve amfetamin moleküllerindeki N atomunun elektrostatik özellikleri ve atomik yükleri karşılaştırıldığı zaman amfetaminin H^+ iyonu gibi bir elektrofile karşı daha duyarlı olduğu söylenebilir. Ayrıca HOMO- LUMO enerji farkları karşılaştırıldığında $\Delta E(\text{amfetamin}) > \Delta E(\text{dopamin})$ 'dir. Amfetamin molekülünün LUMO enerji düzeyi daha düşük olmasına rağmen HOMO-LUMO enerji farkı daha büyük olduğundan dolayı bir elektrofile karşı daha etkindir. Dopamin, epinefrin ve norepinefrin moleküllerinin hepsi triptofandan sentezlenmektedir. Dolayısıyla da amfetaminin, dopamin salınımı üzerine inhibisyon etkisine sahip bir ilaç grubuna ait bir molekül olmasının yanı sıra, aynı zaman da norepinefrin ve epinefrin moleküllerinin de etkinlikleri üzerinde bir etkiye sahiptir.

Herhangi bir kimyasal türe karşı norepinefrin, dopamin, histamin, amfetamin ve betahistin moleküllerinin etkinliklerini kestirebilmek için, H atomu ile tek basamakta gerçekleşen elektron aktarımı tepkimeleri çalışılmıştır. Tepkimeye ait Gibbs enerjisi değişimi, Aktifleşme enerjisi, enerji engeli gibi termodinamik ve kinetik veriler Çizelge 3. 56'da verilmiştir. Katekolamin sınıfına giren norepinefrin, epinefrin, dopamin ve amfetamin (Bozdoğan, Ö., 2004) moleküllerinin yapılarına bakıldığı zaman, her birinin zincir kısmında $-NH_2$ grubunun bulunduğu görülmektedir. Norepinefrin ve epinefrin moleküllerinin yapısal olarak tek farkları, norepinefrin de β -konumunda bir OH^- grubu bağlı iken, dopaminde OH^- grubu yoktur. Yine epinefrinde norepinefrin den farklı olarak NH_2 grubuna bağlı bir CH_3 gibi elektropozitifliği çok yüksek bir grup daha vardır. Amfetaminde ise, norepinefrin, epinefrin ve dopaminden farklı olarak halkaya bağlı OH^- grupları yoktur ve NH_2 grubuna bağlı bir CH_3 vardır. Halkaya bağlı OH^- grupları indüktif etki ile NH_2 'deki N atomunun kısmi negatif yükünü azaltarak elektron verme eğilimini dolayısıyla da bazikliğini artırmaktadır. Amfetaminde ise halkaya bağlı OH^- grupları olmadığı için ve N atomuna komşu olarak CH_3 grubu bağlı olduğu için N atomunun elektron atağına karşı azaldığı söylenebilir. Yine yapısal olarak dopamin ve norepinefrin moleküllerinden, norepinefrinin dopamine göre OH^- grubunun indüktif etkisi ile elektron aktarımına karşı daha yavaş tepkime vereceği de önceden söylenebilir. Tepkime Gibbs

Serbest enerjilerine bakıldığında norepinefrin, dopamin ve amfetamin için $\Delta G_{\text{amfetamin}} < \Delta G_{\text{norepinefrin}} < \Delta G_{\text{dopamin}}$ olduğu Çizelge 3. 56'dan kolaylıkla görülebilir. Yapılan hesaplamalar sonucunda HOMO ve LUMO arasındaki enerji farklarının; $\Delta E_{\text{amfetamin}}(5.8964) < \Delta E_{\text{norepinefrin}}(5.4670) < \Delta E_{\text{dopamin}}(5.3696)$ şeklinde değiştiği görülmüştür. Benzer şekilde tepkime enerji engeli; $\Delta E^{\#}_{\text{amfetamin}}(15.570) > \Delta E^{\#}_{\text{norepinefrin}}(13.880) > \Delta E^{\#}_{\text{dopamin}}(12.582)$ ve tepkime aktivasyon enerjisi; $E_a_{\text{amfetamin}}(17.890) > E_a_{\text{norepinefrin}}(15.699) > E_a_{\text{dopamin}}(14.812)$ şeklinde değiştiği de Çizelge 3. 56'daki verilerden görülebilir. Amfetamin molekülünün, ΔE (HOMO ve LUMO) enerji farkı, dopamin ve norepinefrinden daha büyük olduğundan dolayı, elektron aktarımı en zor gerçekleşen moleküldür. Yapısal bakımdan da incelenecek olursa, sterik etkiler sebebiyle, elektronun amfetamindeki NH_2 grubuna yaklaşması zordur. Ayrıca amfetaminin tepkime hız sabiti dopamin ve norepinefrinden çok daha düşük olduğundan dolayı hem en yavaş gerçekleşen tepkimedir hem de gerek tepkime enerji engeli gerekse tepkime aktivasyon enerjisinin de yüksek olması göz önüne alındığında, amfetaminin H atomu ile elektron aktarımı tepkimesine karşı en isteksiz molekül olduğu teorik olarak aydınlatılmıştır.



Şekil 4. 3. Histamin, betahistin, serotonin ve fenklonin moleküllerine ait HOMO- LUMO enerji farkları

Betahistin, histamin reseptörlerine göre hem agonist hem de antagonist etkiye sahip bir moleküldür. Ayrıca H^3 histamin reseptör antagonistleri, asetilkolin salınımını inhibe ederken, H^1 histamin reseptörlerinin agonistleri tarafından asetilkolin salınımı bloke olduğuna dair literatürde çalışmalar da bulunmaktadır (Cenni. G., ve diğ., 2006). Genel olarak nörotransmitter reseptörleri bu çalışmanın kapsamı dışında olduğundan dolayı teorik olarak incelenmemiştir. Betahistin ve histamin için HOMO- LUMO enerjileri; $\Delta E_{\text{betahistin}}(5.1392) < \Delta E_{\text{histamin}}(5.7816)$ şeklinde değiştiğinden dolayı, elektron aktarımına karşı histaminin betahistinden daha istekli olduğu söylenebilir. Ayrıca

betahistin N atomlarının CHELPG yüklerinin değişimi N(16): -0. 815287 ve N(18): -0. 614803'tür. Yüklerden kolaylıkla göze çarptığı gibi, betahistin elektrofilik bir atak karşısındaki etkin olan atomu N(16) olduğundan dolayı elektron aktarımı için, N(16) atomu üzerinden elektron aktarımı incelenmiştir. Histamin ile betahistin atomik yükleri karşılaştırıldığı zaman $N(16)_{\text{betahistin}} > N(16)_{\text{histamin}}$ olduğundan dolayı elektrofilik bir atağa karşı betahistin molekülü daha istekli iken, elektron aktarımına karşı tam aksine histamin molekülünün daha istekli olduğu kolaylıkla şimdiden söylenebilir. Yapısal bakımdan da bakıldığında, elektron aktarımının gerçekleştiği bölgede, histamin molekülünün zincir kısmındaki N atomunun kısmi negatif yükünün, betahistinden, daha fazla negatif olduğu görülmektedir. Daha önce de belirttiğimiz gibi, indüktif etki sebebiyle, CH₃ grubu betahistinde ki N atomunun üzerindeki kısmi negatif yükü azaltmaktadır. Dolayısıyla da elektron aktarımı söz konusu olduğunda, histamin molekülü betahistine göre daha isteksiz olacaktır. Her iki molekül için de zincir kısmındaki NH₂ grubuna elektron aktarımı tepkimeleri ile de ispatlanmıştır. Ayrıca betahistin elektron aktarımı tepkimesine daha ayrıntılı bakacak olursak; tepkime hız sabiti $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$; tepkime enerji engeli 14. 342 ve tepkime aktivasyon enerjisi ise 17. 753'tür. Histamin için ise, aynı kinetik değerler sırayla: $18. 55 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, 9. 651 ve 11. 752'dir. Histaminin tepkime hız sabiti betahistinden çok daha yüksektir; ayrıca enerji engeli ve aktivasyon enerjisi betahistinden daha küçüktür. Histaminin elektron aktarımına karşı betahistinden daha etkin olduğu tepkime sonuçları ile de ispatlanmıştır.

4. 3. Asit Yapılı Moleküllerin Etkinlikleri

Asit yapılı glisin, GABA, Glutamat, Alanin, Muskimol ve aspartik asit moleküllerinin optimize yapıları Şekil 3. 23'te; E_T, ZPE, H- H₀, S, μ , HOMO ve LUMO değerleri ise Çizelge 3. 39'da; optimize yapısal parametreler ise sırayla Çizelge 3. 40; 3. 42; 3. 44; 3. 46; 3. 48; 3. 50'de özetlendi.

Glisin, en basit aminoasit ve daha büyük moleküler sistemlerin açıklanabilmesi için temel birim olduğundan dolayı geçmiş yıllarda konformer analizi başta olmak üzere teorik olarak en yaygın çalışılan nörotransmitterdir. Pople ve arkadaşları tarafından en kararlı konformer yapının enerjisi -282. 400077 hartree (Pople. J. A., ve Vishveshwara. S., 1977) olarak belirlenmiştir. Glisinin kararlı yapısına ait bazı bağ uzunlukları ve bağ açılımlarına ait bulgular C= O: 1. 188 , C- C: 1. 515, C- N: 1. 439 Å, C- C- O: 111.8, C- C= O: 125. 4 ve H- N- C- C: -58. 6⁰ (Rosado. M. T., ve diğ., 1998) literatürde yer almaktadır.

Bu çalışmada ise Çizelge 3. 40'tan açıkça görüleceği gibi aynı bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral açılar için sırayla C6O7: 1.205, C1C6: 1.524, C1N10: 1.448, C1C6O8: 111. 295⁰, C1C6O7: 125. 782⁰ ve C6C1N10H2: -58. 985⁰ olarak hesaplanmıştır. Gerek Pople gerekse Rosado grubunun bulduğu sonuçlar, bu çalışmada elde edilen sonuçlarla oldukça uyumlu görünmekle beraber, sonuçlar arasındaki bu küçük farklar yine bizim çalışmamızda kullandığımız yöntem ve temel setin daha geniş olmasından kaynaklanmaktadır. Rosado ve çalışma arkadaşları yalnızca polarize fonksiyonları içeren 6- 31G* temel setini, Pople ise 4- 21G temel setini kullanmışlardır. Oysa bu çalışmada amin yapılı nörotransmitterlerde olduğu gibi polarize ve diffuse fonksiyonları içeren 6- 311++G** temel setini kullandık. Deneysel olarak belirlenen C- N: 1. 446, C6-C7: 1. 204 (Csaszar. A. G., 1992) bağ uzunlukları, daha önceki yıllarda hesaplanan teorik sonuçlara göre, bu çalışmanın sonuçları ile daha uyumludur. Yine en kararlı konformer yapıya ait literatürde bulunan deneysel dipol moment değerleri 1.10 D (1980, 102, 6566- 6568) ve 1.15 D (Stephanian. S. G., ve diğ., 1998) 'dır. Geçmiş yıllarda yapılan teorik çalışmalarda, kullanılan yöntem ve temel sete bağlı olarak dipol moment için 1. 20 D (Csaszar. A. G., 1992), 1. 24 D (Schaefer III. H. F., ve diğ., 1993) gibi veriler de literatürde bulunmaktadır. Bu çalışmada glisin molekülünün kararlı konformerinin dipol momenti 1. 17 D olarak hesaplanmıştır ve yine daha önceden yapılan teorik çalışmalardan çok daha fazla deneysel değere yakındır. Sonuçlardan açıkça görüleceği gibi DFT/ B3LYP ile bulunan sonuçların deneysel değerlerle daha uyumlu olduğu söylenebilir.

Bu çalışmada, düzlemsel GABA konformerine ait toplam elektronik enerji -363. 17833544 au olarak hesaplanmıştır. Çizelge 3.42'den açıkça görüleceği gibi, N10C1C2C5 dihedral açısı 179. 999⁰ ve C1C2C5C13 dihedral açısı ise 179. 985⁰ olarak bulunmuştur. Aynı dihedral açılar daha önceki yıllarda da belirlenmiş ve sırayla 177. 53⁰ ve 176. 72⁰ değerleri elde edilmiştir (Crittenden. D. L., ve diğ., 2004).

Glutamat molekülünün toplam elektronik enerjisi ise -551. 81296172 au olarak bu çalışmada belirlenmiştir. Yine Çizelge 3. 44'ten görülebileceği gibi, C1-C12 bağ uzunluğu 1. 531Å, N9-H11: 1. 017Å, N9C1C12: -63. 172⁰, N9C1C12O13 dihedral açısı için ise -18. 844⁰ olarak hesaplanmıştır. Glutamat benzeri olan ve zaten sentezinde de temel molekül olarak rol oynayan glutamin molekülü için literatürde deneysel ve teorik yapısal parametreler bulunmaktadır. Glutamat için yukarıda verdiğimiz açı ve uzaklıklar için deneysel olarak sırayla: 1. 540Å, 1. 044Å, 66⁰. 1 ve -15. 6⁰ değerleri bulunmuştur (Ramirez. F. J., ve diğ., 1998). Gerçi glutamat molekülü ile glutamin molekülleri arasındaki temel fark, glutamat molekülünde molekülün ana zincir kısmının her iki

tarafında da-COOH grubu varken; glutaminde molekül iskeletinin -COOH ile başlayıp ve -NH₂ ile bitmesidir. Ancak burada karşılaştırma yaptığımız yapısal parametreler, her iki molekülün de eşdeğer kısımları için verilmiştir, dolayısıyla da sonuçlarımızın uygun olduğu kanısındayız.

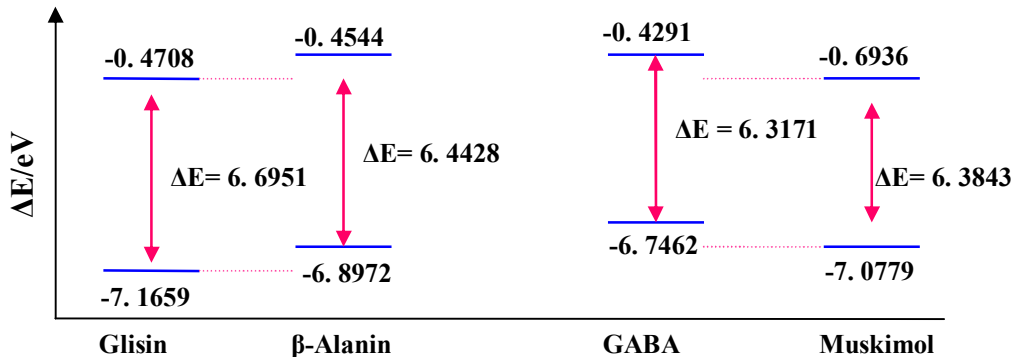
β -Alanin molekülü glisin için agonist etki gösteren bir moleküldür. Doğada var olan izomeri ise α - Alanin'dir ve literatürde gerek deneysel gerek se teorik olarak bol miktarda çalışma bulunmaktadır. Henri ve arkadaşları tarafından, d-Alanin'in kristal yapısı için: C6N11: 1.42 Å, C1C5:1. 54Å, C5C6: 1. 54 Å, O2C1O3: 124⁰, C5C6N11:113⁰ olarak belirlenmiştir (Levy. H. A., Corey. R. B., 1941). Alaninin kristal yapısına ait daha sonraki yıllarda Donohue C-N bağ uzunluğu için 1. 427 Å ve C5C6N11:112.4⁰ sonuçlarını bulmuştur (Donohue. J., 1950). Bu çalışma da ise aynı açı ve uzaklıklar - Çizelge 3. 46'dan- sırayla, 1. 467, 1. 508, 1. 527, 122.242 ve 109.591 olarak hesaplanmıştır. α - Alaninin toplam elektronik enerjisi ve dipol momentleri -323. 8011758 au ve μ : 1. 33D (Stepanian.S. G., ve diğ.,1998) olarak Stepanian ve arkadaşları tarafından hesaplanmıştır. Bu çalışmada ise toplam elektronik enerji için: -323. 85380615 au ve dipol moment için ise μ : 1. 4502D değerleri bulunmuştur. Deneysel dipol momentleri ise μ : 1. 83 D'dir (Wright. L. R. ve Borkman. R.F., 1980). Gerçi daha önce de belirttiğimiz gibi dipol momentleri arasında ki bu farkın sebebi farklı izomer yapıları olmasından kaynaklanmaktadır. β -Alanin düz zincirli bir yapıya sahipken, α - Alanin de dallanmış bir -CH₃ grubu bulunmaktadır. Dallanmış yapıdaki -CH₃ grubu ise molekülün polaritesini artırır ve böylece daha az polariteye sahip olan β -Alanin'den daha yüksek bir dipol momentine sahip olmasını sağlar.

Glisin, GABA, Glutamat, Alanin, Muskimol ve aspartik asit moleküllerinin atomik yükleri Çizelge 3. 41; 3. 43; 3. 45; 3. 47; 3. 49; 3. 51'de; atomik yük yoğunluklarının atomlara göre değişimleri ise Şekil 3. 24; 3. 25; 3. 26; 3. 27; 3. 28; 3. 29'da şematize edildi.

Glisin, GABA, Glutamat, β -Alanin ve aspartik asit moleküllerinin de hem NH₂ hem de COOH grupları bulunmaktadır. Muskimol molekülünde ise 5'li halka yapısında N ve O gibi elektronegatifliği çok iyi bulunan iki atom komşu olmak üzere molekülün zincir kısmında NH₂ grubu vardır. Genel anlamda tüm yapılarda NH₂ grubu bulunduğu ve bu yapılar bazik özellik gösterdiklerinden dolayı bu bölümdeki tartışmalarımızda yine NH₂ grubu üzerinden olacaktır. Glisin, GABA, Glutamat, β -Alanin, muskimol, aspartik asit moleküllerinde N atomlarının CHELP(G) atomik yükleri sırayla N(10): -0.977233, N(10): -1. 024912, N(9): -0.916055, N(11): -1. 001589, N(9): -0. 952369 ve N(6): -0.

952961 olarak hesaplanmıştır. Benzer şekilde aynı moleküller için sırayla CHELP(G) elektrostatik özellikler ise: -18. 403826, -18. 414039, -18. 400709, -18. 409059, -18. 393836, -18. 389987 olduğu, bulgular bölümündeki atomik yüklere ait çizelgelerden açıkça görülebilir. Elektrostatik özellik sıralaması; GABA < β -Alanin < glisin < glutamat < muskimol < aspartikasit şeklinde değişmektedir. Dolayısıyla elektrofilik bir atak karşısında en etkin molekülün GABA olduğu şimdiden söylenebilir.

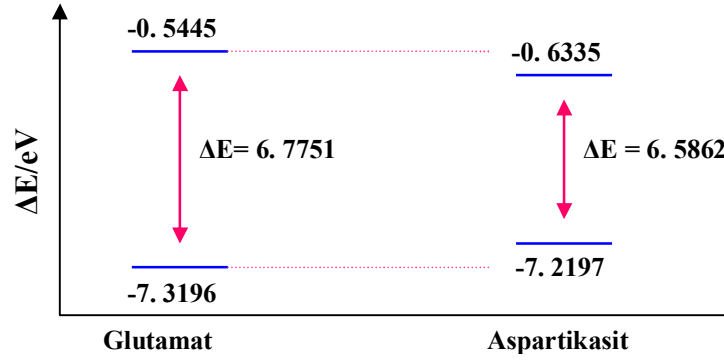
Ayrıca çalışma kapsamında incelenen nörotransmitter ve agonisti olan moleküller için yapılan hesaplama sonuçlarını biraz daha ayrıntılı inceleyecek olursak, Glisin ve β -Alanin için N atomlarının elektrostatik özelliklerine ve yük yoğunluklarına baktığımızda, β -Alanin'de ki N atomunun elektronegatifliğinin glisinden daha fazla olduğu sonuçlardan görülmektedir. β -Alanin'de, glisinden farklı olarak fazladan bir CH_2 - grubu bağlıdır; dolayısıyla glisinde olduğu gibi, zincirin C- terminal kısmındaki COOH - grubunun indüktif etkisi daha az hissedilir ve N- terminal kısmındaki N atomu ise daha fazla negatif yük taşır. Böylece β -Alanin, elektrofilik bir atak karşısında, glisinden daha hevesli bir davranış gösterecektir.



Şekil 4. 4. Glisin, β -Alanin, GABA ve muskimol moleküllerine ait HOMO- LUMO enerji farkları

GABA ve agonisti olarak çok iyi bilinen muskimol molekülerini incelediğimizde ise HOMO- LUMO enerji farkından, muskimolün GABA'dan daha etkin olduğu Şekil 4. 2'den görülmektedir. Deneysel EC_{50} (mM) değerleri ise GABA (1. 01) < muskimol (1. 48) şeklinde sıralandığına dair literatürde çalışmalar bulunmaktadır (Crittenden. D. L., ve diğ., 2005). Gerek yük yoğunlukları gerekse elektrostatik özellik sıralamalarından da benzer sonuç göze çarpmaktadır. ayrıca her iki molekül için de elektron aktarımı modellenmesi yapılmaya çalışılmış, ancak, muskimol molekülü, yapısındaki N ve O gibi elektronegatifliği oldukça iyi bilinen iki atom komşu olduğundan dolayı halka açılması

üzerinden tepkimenin tek basamakta gerçekleşmeyeceği hesaplamalar sırasında gözlenmiştir. Bu sebeple, çalışma kapsamında tek basamaklı ve diffüz kontrollü tepkimeler üzerinden etkinlik açıklanmaya çalışıldığından dolayı muskimolün elektron aktarımı tepkimesine tezde yer verilmemiştir



Şekil 4.5. Glutamat ve aspartik asit moleküllerine ait HOMO- LUMO enerji değişimleri

Asit yapılı, yukarıda incelediğimiz moleküllerden farklı olarak, glutamat ve aspartik asit moleküllerinde fazladan bir COOH- grubu daha bulunmaktadır. Bundan dolayı da, hem aspartik asit hem de glutamat molekülleri için hesaplamalarımız yük yoğunlukları ile sınırlı kalmıştır. Şöyle ki, yapısal olarak bakıldığında her iki molekülde de dallanmış bir yapı göze çarpmaktadır; dolayısıyla da yapısal olarak sterik etki söz konusu olduğundan dolayı elektron- elektron itmeleri de diğer asit yapılı moleküllere göre çok daha baskındır. Bundan dolayı da elektron- elektron itmelerinin çok baskın olduğu bu iki molekül için elektron aktarımı tepkimelerini tek basamakta gerçekleştirmek oldukça güç bir iştir. Bu sebeple de bu moleküller için yapılan hesaplamalar yük yoğunlukları ile sınırlandırılmıştır. Glutamat molekülünde, NH₂ grubunun bağlı olduğu zincir kısmında fazladan bir CH₂- grubu bulunması N atomun üzerinden COOH- grubunun indüktif etki ile elektron çekmesini güçleştirdiğinden dolayı, glutamat molekülündeki N atomu daha az negatif yüklüdür. Ancak HOMO- LUMO enerjilerine baktığımızda ise Glutamat molekülünün LUMO enerji düzeyinin aspartik asitten daha yüksek olduğu Şekil 4.5'den görülebilir. Tam tersine glutamatın HOMO'ü aspartikasitin HOMO'ünden daha düşük enerjilidir. Dolayısıyla da glutamat molekülü daha etkin olmakla birlikte, HOMO'ünden bir elektronun LUMO'ne geçmesi daha güçtür çünkü daha fazla enerji gerektirir. Oysa aspartik asitte HOMO- LUMO enerji farkı daha düşük olduğundan dolayı elektron geçişi daha kolay olacaktır. Sonuç olarak ta molekül içi elektron geçişinin zor olduğu glutamat

molekölü elektron aktarımına karşı ya da nukleofilik bir atak karşısında aspartik asitten daha etkin olacaktır.

Tez çalışması kapsamında incelenen moleküllerin yapısal ve fiziksel özellikleri teorik olarak aydınlatılmıştır. Elektrostatik yük hesaplamaları ve atomik yük dağılımlarına göre çalışmada incelenen moleküllerin etkin bölgeleri hesaplamalı olarak açıklanmıştır. Daha geniş temel setler kullanıldığından dolayı, geçmiş yıllarda yapılan teorik hesaplama sonuçlarına göre, bu çalışmanın sonuçlarının deneysel değerlerle genelde daha uyumlu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca atomik yük ve elektrostatik özellik sonuçlarına göre öngörülen ve çalışılan moleküllerin herhangi bir kimyasal türe karşı hangi bölgelerinden etkinlik gösterecekleri, hem HOMO- LUMO enerji farkları hem de bazı hidrojenlenme tepkimelerinden elde edilen termodinamik ve kinetik sonuçlarla da ispatlanmıştır. Hesaplama sonuçlarından elde edilen veriler, her bir nörotransmitter ve agonisti olan moleküllerin etkinliklerini karşılaştırmak için kullanılmıştır. Gerçi teorik olarak tepkime kinetiği incelemelerinde, tepkime hız sabiti ve aktifleşme enerjisi gibi verilerin deneysel sonuçlarla birebir uyuşmadığı bilinmekle beraber, bu çalışma da bağıl olarak moleköl etkinliklerinin açıklanabilmesi için bir araç olarak incelenmiştir.

Sonuç olarak, deneysel olarak yani tıbbi anlamda moleköl ve ilaç etkinliklerinin teorik olarak açıklanabileceği yapılan hesaplamalarla gösterilmiştir. Bu hesaplamalar, hem ileride yapılacak olan çözelti fazı hesaplamalarına ve dolayısıyla da deneysel olarak yeni ilaç molekülleri ya da yeni ligand moleküllerinin sentezlenmesine ışık tutacaktır.

5. KAYNAKLAR

1. Alagona. G., Ghio. C., 2002, Interplay of Intra- and Intermolecular H-Bonds for the Addition of a Water Molecule to the Neutral and N-Protonated Forms of Noradrenaline, *International Journal of Quantum Chemistry*, V. 90, s. 641–656.
2. Alagona. G., Ghio. C., 2006, Protonated serotonin conformational landscape in vacuo and in aqueous solution (IEF- PCM): Pole of correlation effects and monohydration, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, V. 769, s. 123- 134.
3. Albrecht, G., Corey, R. B., 1939, The Crystal Structure of Glycine, *The Crystal Structure Of Glycine*, V. 687, s. 1087-1103.
4. Alkorta. I., Villar. H. O., 1994, Molecular Electrostatic Potential of D1 and D2 Dopamine Agonist, *Journal of Medicinal Chemistry*, V. 37, s. 210- 213.
5. Angyan. J. G., Chipot, C., Int. 1994, *Journal of Quantum Chemistry*, V. 52, 17.
6. Balta, B., Basma, B., Aviyente, V., Zhu, C., Liftshitz, C., 2000, Structure and reactivity of gaseous glycine and its derivatives, *International Journal of Mass Spectrometry*, V. 201, s. 69-85.
7. Bayar. S., Saglam. S., Ustundag. H. F., 2005, Experimental and theoretical studies of the vibrational spectrum of 5- hydroxytryptamine, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, V. 726, s. 225- 232.
8. Beck, B., Clark, T., Glen, R. C., 1997, VESPA: A New, Fast Approach to Electrostatic Potential- Derived Atomic Charges from Semiempirical Methods, *Journal of Computational Chemistry*, V. 18: 6, s. 744- 756.
9. Becke, A. D., 1988, Density- functional Exchange- energy approximation with correct asymptotic behavior, *Physical Review A*, V. 38: 6, 3098-3100.
10. Benaccorsi, R., Palla, P., Tomasi, J., 1984, Conformational Energy of Glycine in Aqueous Solutions and Relative Stability of Zwitterionic and Neutral Forms. An ab Initio Study, *Journal of American Chemical Society*, V.106, s. 1945-1950.
11. Bozdoğan, Ö., 2004, Fiziyojji, 2. Baskı, Palme Yyancılık, Ankara, s. 426.
12. Brauer, L.H. , Goudie, A.J., H. de Wit, 1997, *Psychopharmacology*, V. 130, 2–13.
13. Brause, R., Fricke, H., Gerhards, M., Weinkauff, R., Kleinermanns, K., 2006, Double resonance spectroscopy of different conformers of the neurotransmitter amphetamine and its clusters with water, *Chemical Physics*, V. 327, 43–53.

14. Binkley, J. S., Pople, J. A., Hehre, W. J., 1980, Self- Consistent Molecular Orbital Methods. 21. Small Split-Valance Basis Sets for First- Row Elements, *Journal of American Chemical Society*, V. 1023, s. 939- 947.
15. Cenni. G., Passani. M.B., Mannaioni. P. F., Blandina. P., 2006, Betahistine increases ACh release from the cortex, but not histamine release from the nucleus basalis magnocellularis of freely-moving rats, *Inflammation Research*, V. 55, s. 28- 29.
16. Chakraborty, D., Manogaran, S., 1998, Vibrational analysis of glycine zwitterion- an ab initio study, *Chemical Physics Letters*, V. 294, s. 56-64.
17. Chebib, M., Johnston, G. A. R., 2000, GABA-Activated Ligand Gated Ion Channels: Medicinal Chemistry and Molecular Biology, *Journal of Medicinal Chemistry*, V. 43: 8, s. 1427-1447.
18. Ching-Han, H., Shen, M., Schaefer III, H. F., 1993, Glycine Conformational Analysis, *Journal of American Chemical Society*, V. 115, s. 2923-2929.
19. Chipot, C., Angyan, J. G., Maigret, B., Scheraga, H. A., *Journal of Physical Chemistry*, 1992, V.96, 10276-10284.
20. Chipot, C., Angyan, J. G., Maigret, B., Scheraga, H. A., *Journal of Physical Chemistry*, 1993, V. 97, 9788-9796.
21. Chipot, C., Angyan, J. G., Maigret, B., Scheraga, H. A., *Journal of Physical Chemistry*, 1993, V. 97, 9797-9807.
22. Cook, D. B., 2005, Handbook of Computational Quantum Chemistry, Oxford University Press, New York, s. 19.
23. Costantino, G., Macchiarulo, A., Guadix, A. E., Pellicciari, 2001, QSAR and Molecular Modelling Studies of Baclofen Analogues as GABA_B Agonists. Insights into the Role of Aromatic Moiety in GABA_B binding and Activation, *Journal of Medicinal Chemistry*, V. 44, s. 1827- 1832.
24. Cox, M. M., Nelson, D. L., 2005, Lehninger Biyokimyanın İlkeleri, 3. baskıdan çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara, s. 444.
25. Cox, P. A., 2006, Introduction to Quantum Theory and Atomic Structure, Oxford University Press, New York, s. 72.
26. Cramer. C. J., 2004, Essentials of Computational Chemistry, Second Edition, John Wiley&Sons, Ltd. England, s. 312, 318, 524.
27. Crittenden, D. L., Chebib, M., Jordon, M. J. T., 2004, Stabilization of Zwitterions In Solution: γ -Aminobutyric Acid (GABA), *Journal of Physical Chemistry A*, V. 108, s. 203- 211.

28. Crittenden, D. L., Chebib, M., Jordon, M. J. T., 2005, A quantitative structure-activity relationship investigation into agonist binding at GABA_C receptors, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, V. 755, s. 81- 89.
29. Crittenden, D. L., Chebib, M., Jordon, M. J. T., 2005, Stabilization of Zwitterions In Solution: GABA, *Journal of Physical Chemistry A*, V. 109, s. 4195- 4201.
30. Csaszar, A. G., 1992, Conformers of Glycine, *Journal of American Chemical Society*, V. 114, s. 9568-9575.
31. De Abreu. H. A., De Almeida. W. B., Duarte. H. A., 2004, pKa calculation of poliprotic acid: histamine, *Chemical Physics Letters*, V. 383, s. 47- 52.
32. Delchev. V. B., Mikosch. H., 2006, Theoretical study of the hydrogen- bonded complexes serotonin- water/ hydrogen peroxide, *Journal of Molecular Modelling*, V. 12, s. 272- 280.
33. Donohue. J., 1950, The Crystal Structure of DL-Alanine. II. Revision of Parameters by Three-Dimensional Fourier Analysis, *Crystal Structure of dl-Alanine*, V. 72, s. 949- 953.
34. Fausto, R., Ribeiro, M.J.S., Lima, J.J.P., 1999, A molecular orbital study on the conformational properties of dopamine [1, 2- benzediol- 4 (2- aminoethyl)] and dopamine cation, *Journal of Molecular Structure*, V. 484, s. 181-196.
35. Foresman, J., Frisch, E., 1996, Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, Second Edition, Gaussian, Inc., Pittsburgh, U. S. A, s. 97.
36. Froimowitz, M., Gu, Y., Dakin, L. A., Kelley, C. J., Parrish, D., Deschamps, J. R., 2005, Vinylogous amide analogs of methylphenidate, *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, V. 15, s. 3044- 3047.
37. Gontrani, L., Mennucci, B., Tomasi, J., 2000, Glycine and alanine: a theoretical study of solvent effects upon energetics and molecular response properties, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, V. 500, s. 113-127.
38. Griffiths, D. J., 2005, Introduction To Quantum Mechanics, Second Edition, Pearson Education, Inc., New Jersey, s. 293
39. Guyton, A. C., Hall, J. E., 2006, Textbook of Medical Physiology, Eleventh Edition, Elsevier Inc., Pennsylvania, s. 555- 561.
40. Hehre, W. J., Radom, L., Schleyer, P. V. R., Pople, J. A., 1986, Ab Initio Molecular Orbital Theory, John Wiley and Sons Ltd., New York, s. 20.

41. Holguin, N. F., Mitnik, G. D., 2005, CHIH DFT determination of the reactivity sites of the antiparastic drug megazol, *Journal of Molecular Structure(Theochem)*, V. 723, s. 231-234.
42. Houston, P. L., 2001, *Chemical Kinetics and Reaction Dynamics*, Dover Publications, Inc., New York. 102
43. IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 1999, 71, 1954.
44. İşeri , P. K., Efendi, H., 2003, Alzheimer Hastalığı'nda Donepezil ve Rivastigmin'in Etkinliği ve Güvenirliği, *Turkish Journal of Geriatrics*, V: 6(4), s. 119-123.
45. Jensen, F., 2007, *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley and Sons Ltd., West Sussex, s. 192, 294.
46. Jensen, J. H., Gordon, M. S., 1991, The Conformational Potential Energy Surface of Glycine: A Theoretical Study, *Journal of American Chemical Society*, V. 113, s. 7917-7924.
47. Kline. R. H., Izenwasser. S., Katz. J. L., Joseph. D. B., Bowen. W. D., Newman.A. H, 1997, 3'- Chloro- 3 α -(diphenylmethoxy) tropane but not 4'- Chloro- 3 α -(diphenylmethoxy)tropane produces a cocaine- like behavioral profile, *Journal of Medicinal Chemistry*, V. 40, s. 851- 857.
48. Knöpfel, T., Kuhn, R., Allgeier, H., 1995, Metabotropic Glutamate Reseptors: Novel Targets for Drug Development, *Journal of Medicinal Chemistry*, V. 38: 9, s. 1417- 1426.
49. Larsen, P. K., Frolund, B., Jorgensen, F. S., Schousboe, A., 1994, GABA_A Reseptor Agonists, Partial Agonists. Design and Therapeutic Prospects, *Journal of Medicinal Chemistry*, V. 37: 16,s. 2489- 2505.
50. Lee, C., Yang, W., Parr, R. G., 1998, Development of the Colle- Savletti Correlation-energy Formula into a functional of the electronic density, *Physical Review B*, V.37:2, s. 785-789.
51. Levine, R. D., 2005, *Molecular Reaction Dynamics*, Cambridge University Pres, New York, s. 202.
52. Levy. H. A., Corey. R. B., 1941, The Crystal Structure of & Alanine, *Crystal Structure of dl-Alanine*, V. 63, s. 2095- 2108.
53. Liu. T., Huang. M. B., Yu. Z., Yan. D., 2006, Theoretical study on the supramolecular complexes of 12- crown- 4 with adrenaline, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, V. 776, s. 97- 104.
54. Lowe, J. P., Peterson. K. A. , 2005, *Quantum Chemistry*, Third Edition, Elsevier Academic Prsss, London, s. 335.

55. Frisch, M. J., Trucks, G. W. G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Montgomery, J. A., Jr., T. Vreven, Kudin, K. N., Burant, J. C., Millam, J. M., Iyengar, S. S., Tomasi, J. J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J. E., Hratchian, H. P., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C. C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R. R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Ayala, P. Y., Morokuma, K., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Zakrzewski, V. G., Dapprich, S., Daniels, A. D., Strain, M. C., Farkas, O., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cui, Q., Baboul, A. G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B. B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R. L., Fox, D. J., Keith, T., Al-Laham, M. A., Peng, C. Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M. W., Gonzalez, C., and Pople, J. A., Gaussian 03, Revision D. 01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
56. Mandity. I. M., Paragi. G., Bogar. F., Csizmadia. I. G., 2003, A conformational analysis of histamine, and its protoned or deprotoned forms: ab initio study, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, V. 666- 667, s. 143- 152.
57. Mazurek. A. P., Dobrowolski. J. C., Sdalej. J., 1997, Ab initio calculation of the NMR shielding constants for histamine, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, V. 436-437, s. 435- 441.
58. McGlone, S. J., Elmes, P. S., Brown, R. D., Godfrey, P. D., 1999, Molecular Structure of a conformer of glycine by microwave spectroscopy, *Journal of Molecular Structure*, V. 485-486, s. 225-238.
59. McQuarrie, D. A., 1983, *Quantum Chemistry*, Oxford University Press, California, s. 343.
60. Newman. A. H., Izenwasser. S., Robarge. M. J., Kline. R. H., 1999, CoMFA Study of Novel Phenyl Ring-Substituted 3r-(Diphenylmethoxy)tropane Analogues at the dopamine Transporter, *Journal of Medicinal Chemistry*, V. 42, s. 3502- 3509.
61. Newman. A. H., Kline. R. H., Allen. A.C., Izenwasser. S., George. C., Katz. J. L., 1995, Novel 4'4substituted and 4',4"-Disubstituted 3a-(Diphenylmethoxy)tropane Analogs as Potent and Selective Dopamine Uptake Inhibitors, *Journal of Medicinal Chemistry*, V. 38, s. 3933- 3940.

62. Pacios, L. F., Gomez, P. C., 2001, Atomic charges in conformers of gaseous glycine, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, V. 544, s. 237- 251.
63. Perdew, J., Wang, Y., 1992, Accurate and simple analytic representation of the electron- gas correlation energy, *Physical Review B*, V. 45: 23, s. 13244- 13249.
64. Petterson. I., Gundertofte. J. K., Palm. J., Liljeforst. T., 1992, A Study on the Contribution of the 1-Phenyl Substituent to the Molecular Electrostatic Potentials of Some Benzazepines in Relation to Selective Dopamine D-1 Receptor Activity, *Journal of Medicinal Chemistry*, V. 35, s.502-507.
65. Pople, J. A., Vishveshwara, S., 1977, Molecular Orbital Theory of the Electronic Structures of Organic Compounds. 32. Conformations of Glycine and Related Systems, *Journal of American Chemical Society*, V. 99:8, s. 2422-2426.
66. Protais. P., Arbaoui. J., Bakkali. A. H., 1995, Effects of various isoquinoline alkaloids on in vitro ³H-dopamine uptake by rat striatal synaptosomes, *Journal of Natural Products*, V. 58, s. 1475-1 484.
67. Pulman. B., Coubeils. J. L., Courribre. Ph., , Gervois. J. P., 1971, Quantum Mechanical Study of the Conformational Properties of Phenethylamines of Biochemical and Medicinal Interest, *Journal of Medicinal Chemistry*, V. 15: 1, s. 17- 23.
68. Raczynska. E. D., Darowska. M., Cyranski. M. K., Makowski. M., Rudka. T., Gal. J. F., Maria. P. C., 2003, Ab initio study of tautomerism and basicity center preference in histamine, from gas phase to solution comparison with experimental data (gas phase, solution, solid phase), *Journal of Physical Organic Chemistry*, V. 16, s. 783- 796.
69. Raczynska. E. D., Darowska. M., Rudka. T., Makowski. M., 2001, Tautomerism of neutral and monoprotoned histamine a comparison of semi- empirical and ab initio quantum mechanical predictions for essential and 'scorpio' conformations, *Journal of Physical Organic Chemistry*, V. 14, s. 770- 777.
70. Ramirez, F. J., Tunon, I., Stilla, E., 1998, Amino acid Chemistry in Solution: Structural Study and Vibrational Dynamics of Glutamate in Solution. An ab Initio Reaction Field Model, *Journal of Physical Chemistry B*, V. 102, s. 6290- 6298.
71. Ratner, M. A., Schatz, G. C., 2001, Quantum Mechanics in Chemistry, Prentice- Hall, Inc., New Jersey, s. 173.
72. Rogalewicz, F., Hoppilliard, Y., 2000, Low energy fragmentation of protonated glycine. An ab initio theoretical study, *International Journal of Mass Spectroscopy*, V. 199, s. 235-252.

73. Rosado, M. T., Duarte, M. L. T. S., Fausto, R., 1998, Vibrational spectra of acid and alkaline glycine salts, *Vibrational Spectroscopy*, V. 16, 35- 54.
74. Ryan, J. A., Whitten, J. L., 1972, Self Consistent Field Studies of Glycine and Glycineglycine. The Simplest Example of a Peptide Bond, *Journal of American Chemical Society*, V. 94:7, s. 2396-2400.
75. San't Anna. C. M., Viana. A. D. S., Junior. N. M. N., 2006, A semiempirical study of acetylcholine hydrolysis catalyzed drosophila melanogaster acetylcholineesterase, *Bioorganic Chemistry*, V. 34, s. 77- 89.
76. Sarandöl, A., Eker, S. S., Sivrioğlu, E. Y., Özkaya, G., Erer, S., Zarifoğlu, M., Kırılı, S., 2007, Parkinson Hastalarında Psikiyatrik Bozuklukların Araştırılması, *New/Yeni Symposium Journal*, V: 45(2), s. 74-79.
77. Schatz, G. C., Ratner, M. A., 2002, Introduction to Quantum Mechanics in Chemistry, Dover Publications, Inc., New York, s. 15, 137.
78. Segall, M. D., Payne, M. C., Boyes, R. N., 1998, An *ab initio* study of the conformational energy map of acetylcholine, *Molecular Physics*, V. 93: 3, s. 365- 370.
79. Selvarengan, P., Kolandaivel, P., 2004, Potential energy surface study on glycine, alanine and their zwitterionic forms, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, V. 671, s. 77-86.
80. Sezer, C., Memiş, L., 2001, Alzheimer Hastalığı Histopatolojisi, *Demans Dergisi*, V. s. 42-49.
81. Shikata, T., Hashimoto, K., 2003, Dielectric Features of Neurotransmitters, γ -Aminobutyric Acid and L- Glutamate, for Molecular Recognition by Reseptor, *Journal of Physical Chemistry B*, V. 107, s. 8701- 8705.
82. Sigfridsson, E., Ryde., U., 1998, Comparison of Methods for Deriving Atomic Charges from the Electrostatic Potential and Moments, *Journal of Computational Chemistry*, V. 19: 4, 377-395.
83. Silva, C. H. T. P., Campo, V. L., Carvalho, I., Taft, C. A., 2006, Molecular modeling docking and ADMET studies applied to the design of a novel hybrid for treatment of Alzheimer's disease, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, V. 25, s. 169-175.
84. Song. Y., 2007, Theoretical study on the electrochemical behavior of norepinephrine at Nafion multi-walled carbon nanotubes modified pyrolytic graphite electrode, *Spectrochimia Acta Part A*, V. 67, s. 1169- 1177.

85. Song. Y., Zhou. J. F., Wei. Y., Wang. H., 2005, Density- functional theory studies on Standard electrode potentials of half reaction for L- adrenaline and adrenaquinone, *Bioorganic& Medicinal Chemistry Letters*, V. 15, s. 4671- 4680.
86. Stepanian, S. G., Reva, I. D., Radchenko, E. D., Rosado, M .T. S., Duarte, M. L. T. S., 1998, Matrix Isolation Infrared and Theoretical Studies of Glycine Conformers, *The Journal of Physical Chemistry*, V. 102, s. 1041-1054.
87. Suvire F.D., Andreu. I., Bermejo. A., Zamora. M.A., Cortes. D., Enriz. R.D., 2003, Conformational study of N- alkyl- benzyltetrahydroisoquinolines alkaloid, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, V. 666–667, s. 109–116.
88. Suvire. F.D., Cabedo. N., Chagraoui. A., Zamora. M.A., Cortes. D., Enriz. R.D., 2003, Molecular recognition and binding mechanism of N- alkyl- benzyltetrahydroisoquinolines to D1 dopamine receptor. A computational approach, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, V. 666–667, s. 455–467.
89. Szabo, A., Ostlund, N. S., 1996, *Modern Quantum Chemistry Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, Dover Publications, Inc., New York, s. 151.
90. Tachikawa, H., Igarashi, M., Nishihira, J., Ishibashi, T., 2005, Ab initio model study on acetylcholinesterase catalysis: potential energy surfaces of the proton transfer reactions, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, V. 79, s. 11–23.
91. Tancredi, A. N., Bouchez, V. A., Gobert, A., Millan, M. J., 1997, Noradrenaline and adrenaline are high affinity agonists at gopmaine D4 receptors, *European Journal of Pharmacology*, V. 319, s. 379- 383.
92. Taş, A., Akyüz, A., 2003, Parkinson Hastalığında Kognitif Fonksiyonlar, *Demans Dergisi*, V: 1, 30-34.
93. Thomas J. Sull,*, Gregory A. Chass, Andras Varro, Julius Gy. Papp, 2003, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, V. 623, 51–62.
94. Topiol. S., Weinstein. H., Osman. R., 1984, A Theoretical Investigation of Histamine Tautomerism, *Journal of Medicinal Chemistry*, V. 27, s. 1531- 1534.
95. Torterolo, P., Sampogna, S., Morales, F. R., Michael H. Chase, M. H., 2006, MCH-containing neurons in the hypothalamus of the cat: Searching for a role in the control of sleep and wakefulness, *Brain Research*, V. 1119, s. 101- 114.
96. Tortondo, F. R., Pascual-Ahuir, J. L., Stilla, e., Tunon, I., 2003, A theoretical study of solvent effects on the conformational equilibria of neutral glycine in aqueous solution, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, V. 623, s. 203-210.

97. Tse, Y. C., Newton, M. D., Vishveshwara, S., Pople, J. A., 1978, Ab Initio Studies of the Relative Energetics of Glycine and Its Zwitterion, *Journal of American Chemical Society*, V. 100:14, s. 4329-4331.
98. Upadhyay, S. K., 2006, Chemical Kinetics and Reaction Dynamics, Springer, New York, s. 89
99. Upadhyay. D. M., Rai. A K. , Rai. D.K. , Singh. A.N. , Kumar. A., 2007, Ab-initio and density functional study of l- and d-forms of alanine and serine in gas phase and bulk aqueous medium, *Spectrochimica Acta Part A*, V. 66, s. 909–918.
100. Uzbay, İ. T., 2004, Psikofarmakolojinin Temelleri Ve Deneysel Araştırma Teknikleri, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, s. 29- 77
101. Uzbay, T., 2004, Anksiyete ve Depresyonun Nörobiyolojisi, *Klinik Psikiyatri*, V:4, s. 3-11.
102. Vijay, A., Sathyanarayana, N., 1992, Theoretical Study of the Ground- State Vibrations of Nonlocalized Glycine, *The Journal of Physical Chemistry*, V. 96, s.10735-10739.
103. Wang. Y., Cheng. J., Qian. X., Li. Z., 2007, Actions between neonicotinoids and key residues of insect nAChR based on an ab initio quantum chemistry study: Hydrogen bonding and cooperative p–p interaction, *Bioorganic& Medicinal Chemistry*, V. 15, s. 2624- 2630.
104. Webster, R.A., 2003, Neurotransmitters, Drugs and Brain Function, John Wiley& Sons, New York, s. 351.
105. Wright, L. R., Borkman, R. F., 1982, Protonation of Glycine: An Ab Initio Self-Consistent Field Study, *The Journal of Physical Chemistry*, V 86, s.3951-3958.
106. Wright. L. R., Borkman. R. F., 1980, Ab Initio Self-Consistent Field Calculations on Some Small Amino Acids, *Journal of American Chemical Society*, V. 102, s. 6207-6210.
107. Yaltkaya, K., Balkan, S., Oğuz, Y., 2000, Nöroloji Ders Kitabı, 4. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara, s. 340

6. ÖZGEÇMİŞ

Goncagül SERDAROĞLU 1977 yılında Sivas'ta doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Sivas'ta tamamladı. 1998 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun oldu. 2001 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Eğitim Fakültesi'nde araştırma görevlisi olarak göreve başladı. 1999- 2003 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda "Yüksek Lisans" eğitimini tamamladı. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.