

TOBB EKONOMİ VE TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MOLEKÜLER KATKILAMALARIN DNA’NIN MOLEKÜLER YAPISI VE
ELEKTRİKSEL İLETKENLİĞİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Çağlanaz AKIN

Mikro ve Nanoteknoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ersin Emre ÖREN

AĞUSTOS 2020



TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, alıntı yapılan kaynaklara eksiksiz atıf yapıldığını, referansların tam olarak belirtildiğini ve ayrıca bu tezin TOBB ETÜ Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlandığını bildiririm.



Çağlanaz AKIN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

MOLEKÜLER KATKILAMALARIN DNA'NIN MOLEKÜLER YAPISI VE ELEKTRİKSEL İLETKENLİĞİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Çağlanaz Akın

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Mikro ve Nanoteknoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ersin Emre Ören

Tarih: Ağustos 2020

Tek bir molekülün üzerinden geçen elektrik akımını ölçülebildiği zamandan bu yana moleküler elektronik alanında çalışmalar hız kazanmıştır. Bu çalışmaların genel amacı, yeni nesil entegre devrelerde kullanılmak üzere elektronik cihazların işlem hızını ve hafızasını arttırmaya yönelik geliştirilecek teknolojiler için bilgi birikimi oluşturmaktır. Bu tez kapsamında bahsedilen bilgi birikimine katkı sağlamak amacıyla, moleküler katkılamların DNA'nın moleküler yapısı ve elektriksel iletkenliği üzerindeki etkileri incelendi. DNA'yı moleküler olarak katkılamanın en bilinen yolu DNA'yı hedefleyen antikanser, antiparaziter ve antibiyotik ilaçları kullanılmaktadır. Bu tez kapsamında sensör teknolojisine ve ilaç-DNA etkileşimlerinin anlaşılmasına da katkı sağlamak amacıyla moleküler katkılamlar ilaç molekülleriyle yapılmıştır. Moleküler yapı incelemeleri için AMBER 16 programı kullanılarak moleküler dinamik simülasyonları yapıldı. Simülasyon süresince meydana gelen değişimleri incelemek adına; yapıların referans formlara benzerlikleri, DNA'nın baz çiftleri arasındaki hidrojen bağları ve DNA dizilimindeki pürinler arası mesafeler hesaplandı. Kümeleme algoritması kullanılarak her simülasyonu temsil eden bir temsilci yapı seçildi. Temsilci yapının kuantum mekaniksel özellikleri DFT yardımıyla hesaplanırken Gaussian 09 programı kullanıldı. Elde edilen sonuçlar

kullanılarak yapıların bant diyagramları elde edildi. Ardından her yapı için yük taşıma olasılıkları hesaplandı. Yapılan çalışmalar sonucunda, farklı moleküler katkılarının DNA'nın moleküler yapısını ve elektriksel iletkenliğini farklı etkilediği gösterildi.

Tez kapsamında yapılan çalışmanın moleküler elektronik alanında katkı sağlamasının yanı sıra ilaç testi adı verilen ölçümler için ileride geliştirilebilecek sensör teknolojilerine de katkı sağlaması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Moleküler elektronik, Moleküler katkılama, Teori ve modelleme, Moleküler dinamik, Yoğunluk fonksiyonel teorisi, Yük taşıma, DNA, İnterkalasyon, İlaç-DNA etkileşimleri.



ABSTRACT

Master of Science

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF MOLECULAR DOPING ON THE
MOLECULAR STRUCTURE AND ELECTRICAL CONDUCTIVITY OF DNA

Çağlanaz Akın

TOBB University of Economics and Technology
Institute of Natural and Applied Sciences
Micro and Nanotechnology Science Programme

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Ersin Emre Ören

Date: August 2020

Many studies have done in the field of molecular electronics since the ability of measuring the electrical current through a single molecule. These studies generally aim to create knowledge to develop the technologies which aims to increase the calculation speed and memory of electronic devices to be used in integrated circuits. In this thesis, contributing to this knowledge is aimed and effects of molecular doping on the molecular structure and electrical conductivity of DNA are investigated. The most known way to dope the DNA is the usage of anticancer, antiparasitic and antibiotic drugs which already target the DNA. In this thesis, doping were done using drug molecules to contribute the sensor technologies and understanding of drug-DNA interactions too. To investigate the molecular structures, molecular dynamics simulations were done with AMBER 16 software program. To examine the molecular structure changes among simulation time; similarities between the structures and reference structures, hydrogen bonding between DNA base pairs and the distances between purines in the DNA sequence are calculated. With clustering algorithm, representative structures were chosen from simulations. Gaussian 09 software program was used to calculate quantum mechanical properties of representative structures and band diagrams of the structures were analyzed. Later, charge transport

probabilities were calculated for all structures. Results showed that, various molecular doping have different effect on both molecular structure and electrical conductivity of DNA.

This thesis may contribute to sensor technologies for drug screening as well as molecular electronics.

Keywords: Molecular electronics, Molecular doping, Theory and modeling, Molecular dynamics, Density functional theory, Charge transport, DNA, Intercalation, Drug-DNA interactions.



TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, bilimsel düşünmenin temellerini kendisinden öğrendiğim danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ersin Emre Ören'e teşekkür ederim. Kıymetli tecrübelerinden yararlanma fırsatı sundukları için Doç. Dr. Josh Hihath ve Prof. Dr. Manjeri P. Anantram'a, Biyonanotasarım Laboratuvarı çalışma arkadaşlarıma özellikle Büőra Demir'e teşekkür ederim. Her zaman bana destek oldukları ve yanımda olduklarını hissettirdikleri için anneme, babama ve Emre Gültaktı'ya, zor zamanlarımda yüzümü güldüren Ruski'ye ve Bilal'e teşekkür ederim. Son olarak, yüksek lisans eğitimim boyunca burs sağladığı için TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
TABLO LİSTESİ	xiv
KISALTMALAR	xv
SEMBOL LİSTESİ	xvi
1. GİRİŞ	1
1.1 DNA'nın Yapısı	2
1.2 DNA'nın Moleküler Katkılanması.....	4
1.2.1 Kovalent bağlanma	4
1.2.2 Kovalent olmayan bağlanma.....	5
1.2.2.1 Oyuk bağlanması.....	5
1.2.2.2 İnterkalasyon.....	6
1.3 Literatür Özeti	8
2. TEORİK MODEL VE YÖNTEM	11
2.1 Moleküler Mekanik	11
2.1.1 Geometri optimizasyonu	13
2.1.2 Başlangıç yapılarının oluşturulması.....	13
2.2 Moleküler Dinamik	14
2.2.1 Kuvvet alanları.....	15
2.2.2 Temsilci yapı seçimi	16
2.2.3 Bağlanma serbest enerjilerinin hesaplanması	17
2.3 Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi.....	19
2.4 Yük Taşınım Hesaplamaları.....	21
3. BULGULAR VE TARTIŞMALAR	23
3.1 Yapıların Kararlılığının İncelenmesi.....	24
3.2 İnterkalasyonun Moleküler Yapının Kararlılığına Etkisi.....	27
3.3 İnterkalasyonun Bağlanma Enerjileri.....	47
3.4 İnterkalasyonun DNA'nın Elektriksel Özelliklerine Etkisi.....	48
3.4.1 Bant yapısı analizi.....	48
3.4.2 Yük taşınım analizi	51
3.5 Farklı İnterkalatör Moleküllerin Etkilerinin İncelenmesi	56
3.5.1 Farklı interkalatörlerin yapının kararlılığına etkisinin incelenmesi	58
3.5.1 Farklı interkalatörlerin elektriksel iletkenliğe etkisinin incelenmesi.....	62
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	69
EKLER	76
ÖZGEÇMİŞ	83

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 : DNA'nın üç temel kimyasal biriminin gösterimi..	3
Şekil 1.2: Dört farklı heterosiklik DNA nükleobazının ve aralarındaki hidrojen bağlarının gösterilmesi.	3
Şekil 1.3: DNA'nın A ve B konformasyonlarının gösterimi.	4
Şekil 1.4: DNA'daki minör ve majör oyukların gösterimi (Moradi ve diğ., 2014).	5
Şekil 1.5: Oyuk bağlanmasına ve oyuk bağlayıcılara örneklerin gösterimi. a) Netropsin molekülünün DNA'nın minor oyuğuna bağlanması PDB ID: 101D (Goodsell ve diğ., 1995), b) Pibenzimol molekülünün DNA'nın minör oyuğuna bağlanması PDB ID: 8BNA (Pjura ve diğ., 1987), c) Netropsin molekülünün iki boyutlu gösterimi, d) Pibenzimol molekülünün iki boyutlu gösterimi.	6
Şekil 1.6: 10 baz çiftine sahip bir DNA'nın normal boyu ve interkalasyondan sonraki boyu.	7
Şekil 1.7: a) Klasik interkalasyona örnek, PDB ID: 1Z3F (Canals ve diğ., 2005), b) Dügümlleme interkalasyonuna örnek, PDB ID: 1VTH (Nunn ve diğ., 1991).	8
Şekil 2.1: Simülasyondaki yapılar ve yapısal grupların gösterimi.	17
Şekil 2.2: MM-GBSA metodunun görsel anlatımı.	18
Şekil 3.1: Seçilen DNA sekanslarının gösterimi.	23
Şekil 3.2: Seçilen interkalatör moleküller (Turkuaz: Karbon atomları, Mavi: Azot atomları, Kırmızı: Oksijen atomları, Beyaz: Hidrojen atomları).	23
Şekil 3.3: a) 1 2 pozisyonu, b) 2 3 pozisyonu, c) 3 4 pozisyonu, d) 4 5 pozisyonu ve e) 5 6 pozisyonu olarak yazılan interkalasyon pozisyonların gösterimi.	24
Şekil 3.4: A ve B form DNA faz diyagramlarının gösterimi.	25
Şekil 3.5: a) toplam hidrojen bağ sayısının histogramı b) histogramın x ve y düzleminden görünümü.	26
Şekil 3.6: Baz çiftlerine göre normalize edilmiş ortalama hidrojen bağ sayısı.	26
Şekil 3.7: a) Pürin yolunun gösterimi b) örnek pürin yolu histogramı.	27
Şekil 3.8: GC zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının A ve B form faz diyagramı a) GC zengin sekans b) 1 2 interkalasyonu c) 2 3 interkalasyonu d) 3 4 interkalasyonu e) 4 5 interkalasyonu ve f) 5 6 interkalasyonu.	28
Şekil 3.9: GC zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının toplam hidrojen bağ sayısı histogramı.	29
Şekil 3.10: GC zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının baz çiftine göre normalize ortalama hidrojen bağ sayısı.	29
Şekil 3.11: GC zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının pürin yolu histogramları.	30
Şekil 3.12: GC zengin sekans ve Danthron interkalasyonlarının MD simülasyonlarından t=0 ns, t=10 ns ve t=20 ns için alınmış görüntüler.	30
Şekil 3.13: GC zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının A ve B form faz diyagramı a) GC zengin sekans b) 1 2 interkalasyonu c) 2 3 interkalasyonu d) 3 4 interkalasyonu e) 4 5 interkalasyonu ve f) 5 6 interkalasyonu.	31

Şekil 3.14: GC zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının toplam hidrojen bağ sayısı histogramı.....	32
Şekil 3.15: GC zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının baz çiftine göre normalize ortalama hidrojen bağ sayısı.....	32
Şekil 3.16: GC zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının pürin yolu histogramları.	33
Şekil 3.17: GC zengin sekans ve Proflavine interkalasyonlarının MD simülasyonlarından t=0 ns, t=10 ns ve t=20 ns için alınmış görüntüler.	33
Şekil 3.18: AT zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının A ve B form faz diyagramı a) AT zengin sekans b) 1 2 interkalasyonu c) 2 3 interkalasyonu d) 3 4 interkalasyonu e) 4 5 interkalasyonu ve f) 5 6 interkalasyonu.	34
Şekil 3.19: AT zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının toplam hidrojen bağ sayısı histogramı.....	35
Şekil 3.20: AT zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının baz çiftine göre normalize ortalama hidrojen bağ sayısı.....	36
Şekil 3.21: AT zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının pürin yolu histogramları.	36
Şekil 3.22: AT zengin sekans ve Danthron interkalasyonlarının MD simülasyonlarından t=0 ns, t=10 ns ve t=20 ns için alınmış görüntüler.	37
Şekil 3.23: AT zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının A ve B form faz diyagramı a) AT zengin sekans b) 1 2 interkalasyonu c) 2 3 interkalasyonu d) 3 4 interkalasyonu e) 4 5 interkalasyonu ve f) 5 6 interkalasyonu.	38
Şekil 3.24: AT zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının toplam hidrojen bağ sayısı histogramı.....	38
Şekil 3.25: AT zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının baz çiftine göre normalize ortalama hidrojen bağ sayısı.....	39
Şekil 3.26: AT zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının pürin yolu histogramları.	39
Şekil 3.27: AT zengin sekans ve Proflavine interkalasyonlarının MD simülasyonlarından t=0 ns, t=10 ns ve t=20 ns için alınmış görüntüler.	40
Şekil 3.28: Karışık sekansın Proflavine interkalasyonlarının A ve B form faz diyagramı a) karışık sekans b) 1 2 interkalasyonu c) 2 3 interkalasyonu d) 3 4 interkalasyonu e) 4 5 interkalasyonu ve f) 5 6 interkalasyonu.	41
Şekil 3.29: Karışık sekansın Danthron interkalasyonlarının toplam hidrojen bağ sayısı histogramı.....	41
Şekil 3.30: Karışık sekansın Danthron interkalasyonlarının baz çiftine göre normalize ortalama hidrojen bağ sayısı.....	42
Şekil 3.31: Karışık sekansın Danthron interkalasyonlarının pürin yolu histogramları.	42
Şekil 3.32: Karışık sekans ve Danthron interkalasyonlarının MD simülasyonlarından t=0 ns, t=10 ns ve t=20 ns için alınmış görüntüler.....	43
Şekil 3.33: Karışık sekansın Proflavine interkalasyonlarının A ve B form faz diyagramı a) karışık sekans b) 1 2 interkalasyonu c) 2 3 interkalasyonu d) 3 4 interkalasyonu e) 4 5 interkalasyonu ve f) 5 6 interkalasyonu.	44
Şekil 3.34: Karışık sekansın Proflavine interkalasyonlarının toplam hidrojen bağ sayısı histogramı.....	44
Şekil 3.35: Karışık sekansın Proflavine interkalasyonlarının baz çiftine göre normalize ortalama hidrojen bağ sayısı.....	45
Şekil 3.36: Karışık sekansın Proflavine interkalasyonlarının pürin yolu histogramları.	45

Şekil 3.37: Karışık sekans ve Danthron interkalasyonlarının MD simülasyonlarından $t=0$ ns, $t=10$ ns ve $t=20$ ns için alınmış görüntüler.	46
Şekil 3.38: GC zengin sekansın ve interkalasyonlarının bant yapıları ve bant boşluğu enerjilerinin (maviler Proflavine interkalasyonu, kırmızılar Danthron interkalasyonu) gösterimi.	49
Şekil 3.39: AT zengin sekansın ve interkalasyonlarının bant yapıları ve bant boşluğu enerjilerinin (maviler Proflavine interkalasyonu, kırmızılar Danthron interkalasyonu) gösterimi.	50
Şekil 3.40: Karışık sekansın ve interkalasyonlarının bant yapıları ve bant boşluğu enerjilerinin (maviler Proflavine interkalasyonu, kırmızılar Danthron interkalasyonu) gösterimi.	51
Şekil 3.41: GC zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının Fermi enerji seviyesine göre iletkenliklerinin (çizgiler) ve HOMO-LUMO enerji seviyelerinin (noktalar) gösterimi.	52
Şekil 3.42: GC zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının Fermi enerji seviyesine göre iletkenliklerinin (çizgiler) ve HOMO-LUMO enerji seviyelerinin (noktalar) gösterimi.	53
Şekil 3.43: AT zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının Fermi enerji seviyesine göre iletkenliklerinin (çizgiler) ve HOMO-LUMO enerji seviyelerinin (noktalar) gösterimi.	54
Şekil 3.44: AT zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının Fermi enerji seviyesine göre iletkenliklerinin (çizgiler) ve HOMO-LUMO enerji seviyelerinin (noktalar) gösterimi.	54
Şekil 3.45: Karışık sekansın Proflavine interkalasyonlarının Fermi enerji seviyesine göre iletkenliklerinin (çizgiler) ve HOMO-LUMO enerji seviyelerinin (noktalar) gösterimi.	55
Şekil 3.46: Karışık sekansın Danthron interkalasyonlarının Fermi enerji seviyesine göre iletkenliklerinin (çizgiler) ve HOMO-LUMO enerji seviyelerinin (noktalar) gösterimi.	56
Şekil 3.47: DNA'nın yapısal kararlılığı ve elektriksel iletkenliği üzerindeki etkilerinin incelendiği tüm interkalatör moleküller a) Amsacrine, b) Clofazimine, c) Danthron, d) Ethidium, e) Finafloxacin, f) Idarubicin ve g) Proflavine molekülü.	57
Şekil 3.48: Farklı interkalatör moleküllerin interkalasyonu için seçilen GC sekansı ve $3 4$ pozisyonunun gösterimi.	58
Şekil 3.49: GC zengin sekans ve $3 4$ interkalasyonlarının A ve B form faz diyagramları a) GC zengin sekans ve b) Amsacrine, c) Clofazimine, d) Danthron, e) Ethidium, f) Finafloxacin, g) Idarubicin ve h) Proflavine interkalasyonları.	58
Şekil 3.50: GC zengin sekansın tüm $3 4$ interkalasyonlarının toplam hidrojen bağ sayısı histogramı.	59
Şekil 3.51: GC zengin sekansın tüm $3 4$ interkalasyonlarının baz çiftine göre normalize ortalama hidrojen bağ sayısı.	60
Şekil 3.52: GC zengin sekansın tüm $3 4$ interkalasyonlarının pürin yolu histogramları.	60
Şekil 3.53: GC zengin sekansın tüm $3 4$ interkalasyonlarının MD simülasyonlarından $t=0$ ns, $t=10$ ns ve $t=20$ ns için alınmış görüntüler.	61
Şekil 3.54: GC zengin sekansın tüm $3 4$ interkalasyonlarının bant yapıları ve bant boşluğu enerjilerinin gösterimi.	63

Şekil 3.55: GC zengin sekansın tüm 3 4 interkalasyonlarının moleküler orbitallerinin gösterimi.....	64
Şekil 3.56: GC zengin sekansın tüm 3 4 interkalasyonlarının Fermi enerji seviyesine göre iletkenliklerinin (çizgiler) ve HOMO-LUMO enerji seviyelerinin (noktalar) gösterimi.....	65
Şekil 3.57: GC zengin sekansın ve Ethidium ile 3 4 interkalasyonunun Fermi enerji seviyesine göre iletkenliklerinin (çizgiler) ve HOMO-LUMO enerji seviyelerinin (noktalar) gösterimi.	66



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1: Danthron ile farklı bölgelerden katkılanmış GC zengin sekansın stabilite değerleri.....	28
Tablo 3.2: Proflavine ile farklı bölgelerden katkılanmış GC zengin sekansın stabilite değerleri.....	31
Tablo 3.3: Danthron ile farklı bölgelerden katkılanmış AT zengin sekansın stabilite değerleri.....	34
Tablo 3.4: Proflavine ile farklı bölgelerden katkılanmış AT zengin sekansın stabilite değerleri.....	38
Tablo 3.5: Danthron ile farklı bölgelerden katkılanmış karışık sekansın stabilite değerleri.....	41
Tablo 3.6: Proflavine ile farklı bölgelerden katkılanmış karışık sekansın stabilite değerleri.....	44
Tablo 3.7: Tüm interkalasyonların bağlanma serbest enerji değerleri (kcal/mol).	47
Tablo 3.8: Farklı interkalatör moleküllerle 3 4 pozisyonundan katkılanmış GC zengin sekansın stabilite değerleri.....	59

KISALTMALAR

DNA	: Deoksiribonükleikasit
A	: Adenin
T	: Timin
G	: Guanin
C	: Sitozin
PDB	: Protein Veri Bankası (Protein Data Bank)
DFT	: Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (Density Functional Theory)
MM	: Moleküler Mekanik
GO	: Geometri Optimizasyonu
NAB	: Nükleik Asit İnşa Edici (Nucleic Acid Builder)
MD	: Moleküler Dinamik
RMSD	: Kare Ortalamanın Karakökünde Sapma (Root Mean Square Deviation)
MM-PBSA	: Moleküler Mekanik – Poisson-Boltzmann Yüzey Alanı
MM-GBSA	: Moleküler Mekanik – Genelleştirilmiş Born Yüzey Alanı
HOMO	: En Yüksek Dolu Moleküler Orbital (Highest Occupied Molecular Orbital)
LUMO	: En Düşük Boş Moleküler Orbital (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
PRL	: Proflavine
DNT	: Danthron
AMS	: Amsacrine
CLO	: Clofazimine
ETH	: Ethidium
FIN	: Finafloxacin
IDA	: Idarubicin
EB	: Ethidium Bromür

SEMBOL LİSTESİ

Bu çalışmada kullanılmış olan simgeler açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
U	Potansiyel enerji
K	Yay sabiti
r	İki atom arasındaki uzaklık
θ	Üç atom arasındaki açı
ϕ	İki düzlem arası açı
σ	Van der Waals yarıçapı
q	Elektron yükü
ϵ	Dielektrik sabiti
F	Kuvvet
m	Atom ağırlığı
G	Serbest enerji
\hat{H}	Hamiltonyen operatörü
E	Toplam enerji
ψ	Dalga fonksiyonu
\hbar	İndirgenmiş Planck sabiti
H	Hamiltonyen matrisi
S	Örtüşme matrisi
h	Planck sabiti
T	Elektron geçişi
G	İletkenlik

1. GİRİŞ

Günümüzde elektronik cihazlar işlem yaparken ve hafızasında veri saklarken 1 ve 0'ları, yani ikili sistemi kullanır. Elektrik akımının geçmediği durum 0 olarak tanımlanırken, geçtiği durum 1 olarak tanımlanmaktadır. Bunu sağlamak için, içsel bir yarıiletken olan ultrasaf, tek kristalli Silisyum, akseptör veya donör atomlarla ppm seviyelerinde katkılanarak, dışsal bir yarıiletken oluşturulur. Oluşturulan pozitif ve negatif yüklü dışsal yarıiletkenler farklı sıralamalarla yanyana gelerek yük taşınımının olmadığı bir sistem yaratır. Bu sisteme voltaj uygulandığı zaman ise taşıyıcı yükler hareket ederek elektrik iletimi sağlar. Böylece 1 ve 0 durumları elektrik iletiminin olup olmamasıyla yani uygulanan voltaj ile kontrol edilir ve bilgi işleme, bilgi depolama uygulanan voltaj farkıyla sağlanır.

Entegre devrelerin çok daha küçük boyutlara indirgenmesini hedefleyen moleküler elektronik alanında 1974'te Aviram ve Ratner'in entegre devrelerde moleküllerin kendine özgü elektronik özellikleri kullanılabileceği fikrinden beri birçok çalışma gerçekleştirilmiştir (Polymeropoulos ve Sagiv, 1978; Netzer ve Sagiv, 1983; Reed ve diğ., 1997; Nitzan ve Ratner, 2003; Kagan ve Ratner, 2004). Son yıllarda ise bu amaçla kullanılmak üzere bir molekül oldukça popüler hale gelmiştir: DNA. Genetik bilgiyi taşımasıyla bilinen DNA'nın istiflenmiş bazlarının üst üste binmiş elektronik orbitalleri bu molekülün elektronik cihazlarda kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Ayrıca DNA molekülünü istenilen uzunluk ve dizilimde (sekans) üretmek günümüzde mümkündür. DNA'nın uzunluğu ve dizilimi değişikçe elektrikselsel iletkenliğinin değiştiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur (Giese ve diğ., 2001; Xu ve diğ., 2004; Xiang ve diğ., 2015). İstenilen uzunluk ve sekansta üretilebiliyor oluşu ve üst üste binmiş elektronik orbitalleri sayesinde DNA moleküler elektronik alanında gelecek vadeden bir moleküldür.

DNA molekülünün laboratuvar ortamında (*in vitro*) uygun koşullar altında binlerce yıl boyunca farklı koşullarda bozulmadan kalabildiği gösterilmiştir (Grass ve diğ., 2015). DNA elektronığının nihai hedefi DNA'daki Adenin (A), Guanin (G), Timin (T) ve

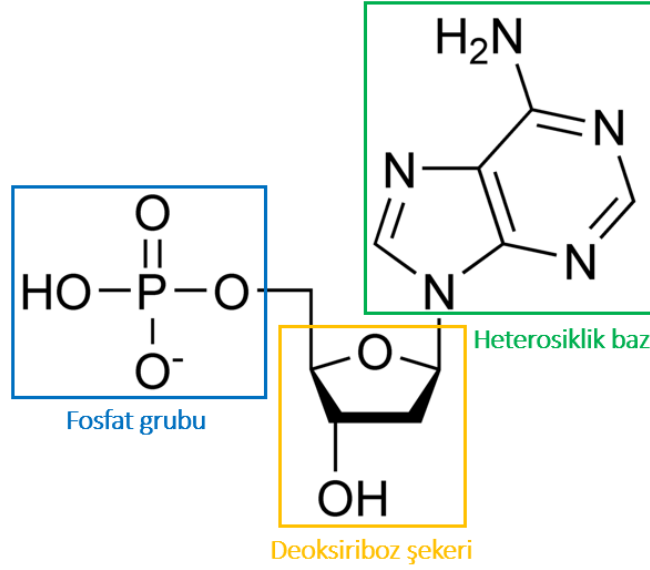
Sitozin (C) bazlarının birbirinden farklı olan elektriksel iletkenliğini kullanarak günümüzde 0 ve 1'lerden oluşan verileri A, G, T ve C'ler şeklinde depolamaktır. Bu şekilde bir karakter 8 bit ile ifade edilirken 4 bit ile ifade edilebilecektir. Böylece elektronik cihazların veri depolama kapasitesi artacaktır. Günümüzde DNA moleküllerinin sekansı yani DNA ile kodlanmış bir veri kimyasal yöntemlerle okunabilmektedir (Church ve diğ., 2012; Goldman ve diğ., 2013; Grass ve diğ., 2015; Organick ve diğ., 2018). Fakat bunu elektronik bir cihaza entegre edebilmemiz için, elektriksel iletkenliği ölçen devre elemanının küçük ve her bir bazın elektriksel iletkenliğini ayırt edici olması gerekmektedir. Bu sebeple günümüz koşullarıyla elektronik cihazlarda DNA'yı veri deposu olarak kullanmak mümkün değildir. Bundan dolayı günümüzde DNA'nın elektriksel iletkenliğinin farklı olduğu formları araştırılarak 0, 1 ve 2 hatta 3 mantıksal durumları yaratılmaya çalışılmaktadır.

Bu tez kapsamında, DNA'nın elektriksel iletkenliğinin deneysel olarak ayırt edilebilecek şekilde moleküler katkılarla ile değiştirilip değiştirilemeyeceği araştırılmıştır. DNA'yı hedefleyen birçok ilacın (özellikle antikanser ilaçların) DNA'nın replikasyonu sırasında DNA'ya bağlanarak kendini eşlemesini engellediği bilinmektedir. Mekanizması bilinen bir katkılama yöntemi olduğu için tez kapsamında DNA antikanser ilaç molekülleri ile katkılanmıştır.

Son olarak elektronik cihazlarda bu sistemlerin kullanılabilmesi için yapıların uzun süre kararlı olması gerekmektedir. Yapının konformasyonundaki küçük değişiklikler moleküllerin elektriksel iletkenliklerini etkilemektedir. Bundan dolayı bu tez çalışmasında farklı katkılarların yapısal kararlılığı moleküler dinamik simülasyonları ile, elektronik özellikleri ise yoğunluk fonksiyonel teorisi kullanılarak incelenmiştir.

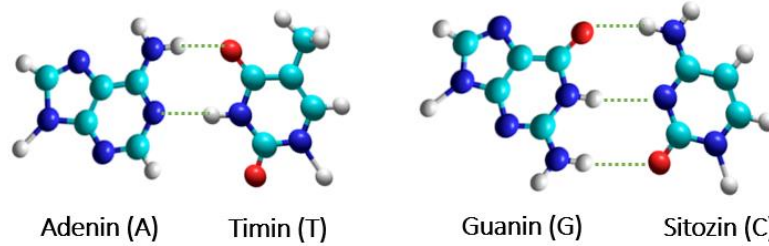
1.1 DNA'nın Yapısı

DNA (deoksiribonükleik asit) üç temel kimyasal birimden oluşmaktadır: bağlayıcı fosfat grubu, deoksiriboz şekeri ve heterosiklik bazlar olarak adlandırılan adenin (A), guanin (G), timin (T) ve sitozin (C). Şekil 1.1'de DNA'nın bu üç temel yapısı ve Şekil 1.2'de heterosiklik bazların yapısı verilmiştir.



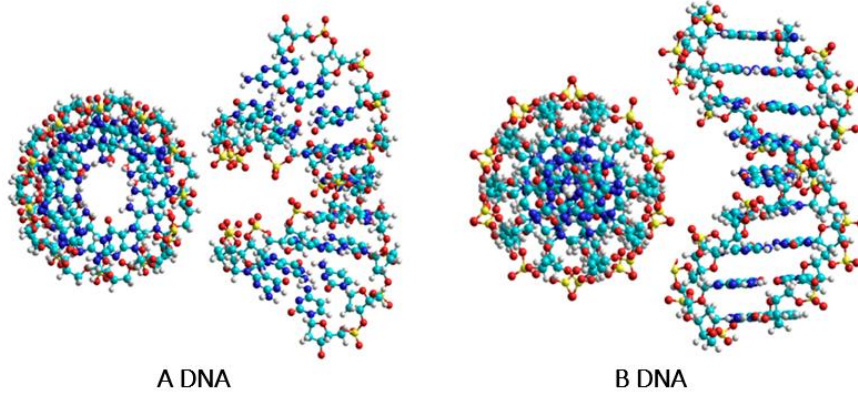
Şekil 1.1 : DNA'nın üç temel kimyasal biriminin gösterimi.

Watson ve Crick (1953) tarafından yapılan çalışmayla DNA'nın çift sarmallı yapıya sahip olduğu bulunmuştur. DNA'nın iki zincirinin bir arada kalmasının sebeplerinden biri A ve T bazları ve C ve G bazları arasında baz eşlenmesi ve hidrojen bağlarıdır (Şekil 1.2). Hidrojen bağları karbonil oksijenler ve sterik olarak en uygun amino hidrojenleri arasında gerçekleşmektedir. A ve T bazları arasında iki hidrojen bağı kurulurken, C ve G bazları arasında üç hidrojen bağı kurulmaktadır. DNA'nın iki zincirinin bir arada durmasını kararlı kılan diğer etmenler hidrofobik etkileşimler ve pi (π) istiflenmesidir (Ponnuswamy ve Gromiha, 1994).



Şekil 1.2 : Dört farklı heterosiklik DNA nükleobazının ve aralarındaki hidrojen bağlarının gösterilmesi.

DNA üç boyutlu uzayda farklı konformasyonlarda bulunabilmektedir. DNA'nın sekansı aynı olmasına rağmen iki zincirin birbirinden uzaklığı ya da iki bazın birbirine uzaklığı vs. farklı olabilmektedir (Sinden, 1994). DNA'nın en çok karşılaştığımız konformasyonları A ve B form DNA olarak isimlendirilmektedir ve Şekil 1.3'te bu konformasyonların üç boyutlu yapıları gösterilmiştir.



Şekil 1.3 : DNA'nın A ve B konformasyonlarının gösterimi

Genel olarak DNA'nın konformasyonunu etkileyen en önemli parametre DNA'nın içinde bulunduğu solüsyon gibi çevresel koşullarıdır. DNA dehidrasyon durumuna tabii tutulduğunda ve kristal yapıya geçtiğinde A formunu alırken, etrafında su varken B formunda gözlemlenmektedir (Franklin ve Gosling, 1953; Dickerson, 1992). Su ortamında B formunda bulunan DNA, su-etanol çözeltisi içerisinde miktara bağlı olarak A forma dönüşebilmektedir (Ussery, 2002). Watson ve Crick (1953) tarafından sunulan DNA yapısı ise B formuna sahiptir.

1.2 DNA'nın Moleküler Katkılanması

DNA çoğu klinik olarak kullanılan veya klinik araştırmaları devam eden ilaçlar için farmakolojik olarak hedef bir biyopolimerdir. Bu da ilaç ve benzeri küçük moleküllerle katkılanabileceği anlamına gelmektedir. DNA moleküler olarak kovalent bağlanma ve kovalent olmayan bağlanma gibi farklı yöntemlerle katkılanabilir (Waring, 1981).

1.2.1 Kovalent bağlanma

DNA'ya küçük moleküller alkilasyon veya zincirler arası çapraz bağlama ile gerçekleşebilir (Silvestri ve Brodbelt, 2012). Bağlanma eğer kovalent ise moleküler katkılama geri dönüşümsüzdür. Bu tip bağlanmaların en büyük avantajı güçlü bağlar kuruluyor olmasıdır. Alkilasyon, DNA'daki pürinlerin (A ve G) azot ve/veya oksijen atomlarına alkil gruplarının eklenmesidir (Rajski ve Williams, 1998). Zincirler arası çapraz bağlanma ise DNA'nın karşılıklı zincirlerinin her ikisine de veya komşu bazların her ikisine de aynı molekülün bağlanması ile gerçekleşir. Her iki bağlanma

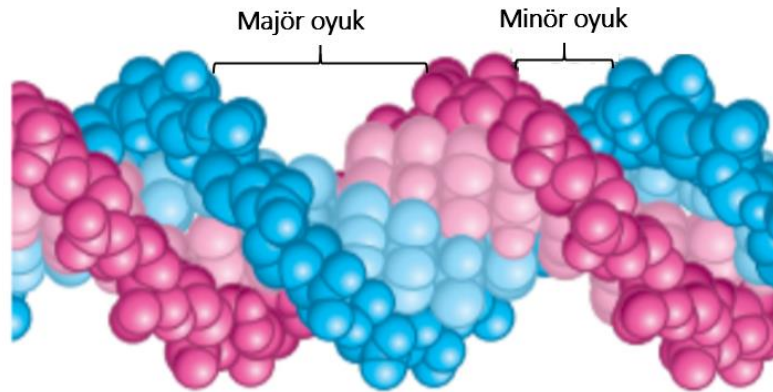
da DNA'nın zarar görmesine ve transkripsiyon gibi fonksiyonlarını gerçekleştirememesine sebep olur.

1.2.2 Kovalent olmayan bağlanma

Non-kovalent yani kovalent olmayan bağlanmalar genelde iki şekilde görülmektedir; oyuk bağlanması ve interkalasyon. Bu tür katkılmalarda küçük molekül DNA'ya kovalent olarak bağlanma yerine çeşitli etkileşimler yardımıyla DNA'daki oyuklara yerleşir (oyuk bağlanması) veya DNA'nın iki komşu baz çifti arasına yerleşir (interkalasyon) (Prabhakar ve Kayastha, 1993).

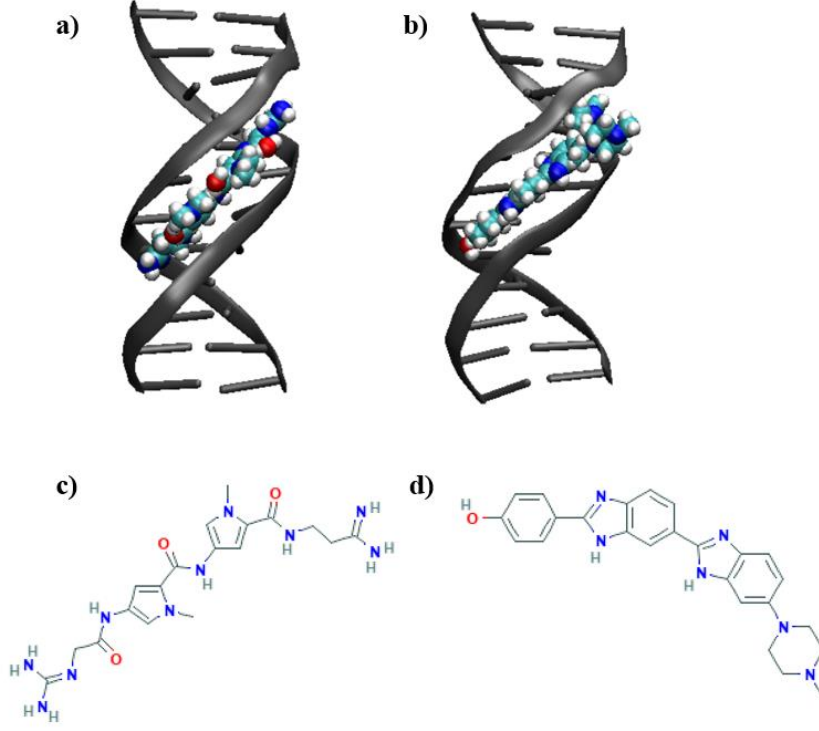
1.2.2.1 Oyuk bağlanması

DNA zincirleri birbirini eşleyip sarmal yapıyı oluşturduğunda DNA'nın üç boyutlu yapısında iki tip oyuk gözlemlenir, bunlar Şekil 1.4'te gösterilmiş olan majör oyuk ve minör oyuklardır (Moradi ve diğ., 2014). Bir sarmal dönüşünde bir tane minör oyuk ve bir tane majör oyuk bulunur. Bazı ilaç moleküllü gibi küçük moleküller DNA'nın minör oyuklarına yerleşir, bu tip moleküller oyuk bağlayıcısı adını alır (Neidle, 2001). Küçük moleküller majör oyuklara da yerleşebilir fakat majör oyuklar daha çok DNA'nın biyolojik işlevlerinden protein sentezi sırasında proteinlerin yerleşeceği alan olarak kullanılır (Dickerson, 1983).



Şekil 1.4 : DNA'daki minör ve majör oyukların gösterimi (Moradi ve diğ., 2014).

Oyuk bağlanması sırasında küçük moleküller minör oyuğa van der Waals etkileşimleri ve hidrojen bağları ile tutunur. Minör oyuk bağlayıcı moleküllerin üç boyutlu yapısı dar ve kıvrımlıdır (Neidle, 2001).



Şekil 1.5 : Oyuk bağlanmasına ve oyuk bağlayıcılara örneklerin gösterimi. a) Netropsin molekülünün DNA'nın minor oyuğuna bağlanması PDB ID: 101D (Goodsell ve diğ., 1995), b) Pibenzimol molekülünün DNA'nın minor oyuğuna bağlanması PDB ID: 8BNA (Pjura ve diğ., 1987), c) Netropsin molekülünün iki boyutlu gösterimi, d) Pibenzimol molekülünün iki boyutlu gösterimi.

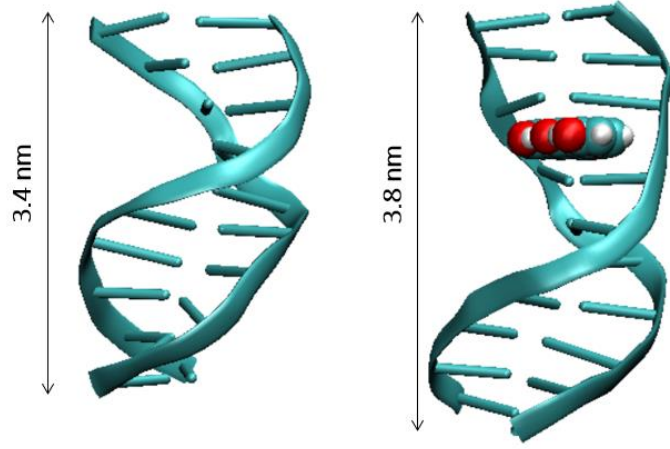
Şekil 1.5'te minör oyuk bağlanması ve bağlayıcı moleküller gösterilmiştir. Oyuk bağlayıcı moleküllerin kıvrımlı ve dar yapısı bu şekilde görülmektedir. Netropsin molekülü antibiyotik olarak kullanılan bir ilaçtır. Pibenzimol ise (bilinen adıyla HOECHST 33258) DNA'yı florasanlamak için kullanılan bir boyadır.

1.2.2.2 İnterkalasyon

İnterkalasyon iki komşu baz çifti arasında aromatik ve düzlemsel bir molekülün sıkışmasıyla oluşmaktadır (Lerman, 1961). İnterkalasyon sırasında komşu baz çiftleri molekülün araya girmesine izin verecek kadar birbirinden uzaklaşır ve DNA'nın boyu uzar (Lerman, 1961). Şekil 1.6'da DNA'nın interkalasyonla boyunun uzadığı gösterilmiştir.

Çoğu interkalasyon ajanı klinik olarak antibakteriyel, antiparazitik ve antitümör ajanlar olarak kullanılır (Berman ve Young, 1981; Waring, 1981; Denny, 2002). İnterkalasyon DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu gibi işlevlerini inhibe eder ve böylece hücre bölünmesini ve büyümesini engeller (Lenglet ve Cordonnier, 2010).

İnterkalasyonun tıp alanındaki önemi sayesinde günümüzde birçok interkaltör molekül bulunmaktadır.

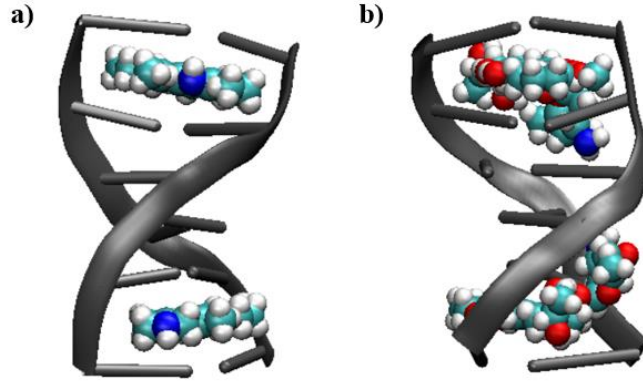


Şekil 1.6 : 10 baz çiftine sahip bir DNA'nın normal boyu ve interkalasyondan sonraki boyu.

DNA'nın düzlemsel ve heterosiklik bileşiklerle interkalasyonu sırasında DNA'nın hidrojen bağları kırılmaz ve interkalatör ve DNA'nın bazlarının arasında p - elektron örtüşmesi oluşur (Martínez ve García, 2005). DNA interkalasyonu DNA'nın olağan yapısını oldukça değiştirmesine rağmen kompleks oluşturmak DNA için stabilizasyon sağlar (Lerman, 1961; Li ve Crothers, 1969; Waring, 1970). DNA ve interkalatör arasındaki van der Waals etkileşimleri, hidrojen bağları, hidrofobik kuvvetler ve yük taşınım kuvvetleri DNA-interkalatör kompleksinin oluşmasını sağlar (Waring ve Bailly, 1994; Rehn ve Pindur, 1996; Baginski ve diğ., 1997; Shui ve diğ., 200; Martínez ve García, 2005).

İnterkalasyon genellikle DNA'nın sekansından bağımsız olarak gerçekleşse de GC bazlarına karşı hafif eğilimli olduğu gözlemlenmiştir (Müller ve diğ, 1975).

İnterkalasyon kabaca klasik interkalasyon ve düğümlenme (threading) interkalasyonu olarak ikiye ayrılabilir (Bulnes ve Gallego, 2009). Klasik interkalasyon sırasında interkalatör molekülü DNA'nın komşu baz çiftleri arasına yerleşir (Şekil 1.7).



Şekil 1.7 : a) Klasik interkalasyona örnek, PDB ID: 1Z3F (Canals ve diğ., 2005), b) Dügümleme interkalasyonuna örnek, PDB ID: 1VTH (Nunn ve diğ., 1991).

Dügümleme interkalasyonunda ise interkalatör molekülün aromatik düzlemsel halka sistemi DNA'nın komşu baz çiftleri arasına yerleşirken farklı bir düzlemdeki aromatik olan veya olmayan uçları hidrojen bağları ve van der Waals etkileşimleriyle DNA'nın etrafındaki oyuklara yerleşir (Şekil 1.7).

1.3 Literatür Özeti

DNA'da elektrik iletiminin mümkün olduğu ilk kez Eley ve Spivery (1962) tarafından ortaya atılmıştır. İlerleyen yıllarda DNA'nın elektriksel iletkenliğini ölçmek adına birçok çalışma yapılmıştır ve bunlardan bazıları DNA'nın yalıtkan olduğu sonucuna ulaşırken (Braun ve diğ., 1998; Tran ve diğ., 2000), bazıları yarıiletken olduğu (Porath ve diğ., 2000) ve bazıları süperiletken olduğu (Kasumov ve diğ., 2001) sonucuna ulaşmıştır. Tüm bu çalışmalarda deneysel ölçüm yöntemi farklıdır ve bu farkların sebebinin farklı ölçüm şartları ve olası kontaminasyonlar olabileceği öne sürülmüştür (Taniguchi ve Kawai, 2006).

DNA tabanlı moleküler elektroniğin geliştirilebilmesi için DNA'nın yük taşınım mekanizmalarının anlaşılması gerekmektedir. Bunun anlaşılması adına günümüze kadar birçok farklı çalışma yapılmıştır. DNA'nın etrafındaki su ve iyonların yük taşınımını nasıl etkilediğine dair sorular üzerine bu konu araştırılmıştır. DNA'nın solüsyon içerisindeyken iletkenliğinin kuru haline göre 10 kat daha yüksek elektriksel iletkenliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Tran ve diğ., 2000). Bu çalışma teorik öngörülerle (Endres ve diğ., 2004; Porath ve diğ., 2004) uyusmaktadır; baz çifti

istiflenmesinin daha iyi olduğu B form DNA'lar solüsyon ortamında görülürken, A form DNA'lar kuru ortamda gözlemlenmiştir. DNA'nın çevresindeki iyonların DNA'yı stabilize etmek için gerekli olduğu ve suyun ise hidrofobik etkileşimler sayesinde DNA'nın çift zincirli halini aldığı gözlemlenmiştir (Endres ve diğ., 2004). Bu çalışmalardan sonra gerçekleştirilen çoğu bilimsel araştırmada DNA'nın elektriksel iletkenliği solüsyon içerisinde ölçülmüştür.

Yapılan başka çalışmalar ise DNA'nın tek zincirli ve çift zincirli formlarının elektriksel iletkenliğe olan etkilerini incelemek adına yapılmıştır. π istiflenmesinin eksikliği yüzünden tek zincirli DNA'nın yalıtkan denebilecek kadar düşük elektriksel iletkenliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Cohen ve diğ., 2005). Farklı metodlar kullanılarak yapılan çalışmalarda da çift zincirli DNA'nın tek zincirli DNA'ya göre elektriksel iletkenliğinin çok daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (Van Zalinge ve diğ., 2006; Guo ve diğ., 2016). DNA'da yük taşınımına en büyük etkenlerden birinin $\pi-\pi$ istiflenmesi olduğu bu çalışmalarla gün yüzüne çıkmış olup, sisteme aromatik küçük moleküllerin eklenmesinin bu sistemde yeni taşınım yolları oluşturabileceği öngörülmektedir.

Harashima ve diğ. (2017) tarafından yapılan çalışmada DNA'nın oyuk bağlanması sonucu elektriksel iletkenliğinin ne kadar değiştirdiği araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, oyuk bağlanmasının DNA'nın elektriksel iletkenliğini değiştirmedeği sonucuna varılmıştır. Oyuk bağlanmasında $\pi-\pi$ istiflenmesine bir katkı olmadığı için, DNA'nın elektriksel iletkenliğini bu katkıyla biçiminin değiştirmedeği düşünölmektedir.

DNA'nın metilasyonu da moleküler elektronik alanında çalışılmıştır (Tsutsui ve diğ., 2011; Hihath ve diğ., 2012). Her iki çalışmada da metilasyonun DNA'nın elektriksel iletkenliğini küçük oranlarda da olsa değiştirdiği gözlemlenmiştir.

Ethidium Bromide adı verilen molekölün interkalasyonu ile birlikte DNA'nın elektriksel iletkenliğinin yaklaşık dört kat arttığı ve bu fark ölçülebilir olacağı için mantıksal durum olarak (0 ve 1) kullanılabilceğinin mümkün olduğu gösterilmiştir (Harashima ve diğ., 2017). Ethidium molekülleriyle yapılan birkaç çalışmada molekölün DNA'nın komşu baz çiftleri arasına yerleşirken şeker grubundaki büzüşmelere yol açtığı ve DNA-interkalatör sistemindeki istiflenmenin kısmen

bozulduğu gözlemlenmiştir (Tsai ve diğ., 1977; Berman ve Young, 1981). 2015'te Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da Ethidium Bromide interkalasyonuyla birlikte DNA'nın elektriksel iletkenliğinde düşüş gözlemlenmiştir ve bu sistemin medikal ve farmakolojik alanlarda ilaç keşfi ve teşhis gibi önemli görevleri olabileceğinin üstünde durulmuştur. Başka bir çalışmada interkalasyonla elektronik devreler için doğrultucular tasarlanabileceği gösterilmiştir (Guo ve diğ., 2016). Coralyne adı verilen interkalatör molekül kullanılarak yapılan çalışmada normalde doğrultma oranı düşük olan DNA'nın interkalasyonla birlikte doğrultma oranı 15 olan bir moleküler doğrultucu tasarlanabileceği gösterilmiştir.

Bu moleküler katkılarının elektronik cihazlarda kullanılabilmesi için yapının kararlı olması oldukça önemlidir. Yapının konformasyonundaki küçük değişiklikler bile molekülün elektriksel iletkenliğinde değişikliklere yol açmaktadır (Li ve diğ., 2018). Bu yüzden yapıların elektriksel iletkenliğinden önce kararlı olduğu konformasyonların bulunması büyük önem taşımaktadır.

Önceki bölümlerde anlatıldığı üzere, DNA'yı hedef alan birçok farmakolojik ilaç bulunmaktadır ve antikanser ilaçların büyük çoğunluğu interkalatör moleküllerdir. Modern toplumda en sık görülen hastalıklardan biri kanserdir, DNA'daki mutasyonlar sonucu oluşan bu hastalık, mutasyona uğramış DNA'nın daha hızlı repikasyonu sonucu çok hızlı ilerlemektedir (Chakravarti ve diğ., 2014). İnterkalasyonun moleküler yapıya etkisinin ve bağlandığı bölgelerin bulunabilmesi kanser araştırmaları için büyük önem taşımaktadır.

Bu tez kapsamında interkalasyonun moleküler yapıya etkileri hem kanser araştırmaları hem de moleküler elektronik alanına uygulanabilmesi için moleküler dinamik simülasyonları yardımıyla araştırılmıştır. Ardından elektronik özelliklerini incelemek için yoğunluk fonksiyonel teorisi kullanılmıştır.

2. TEORİK MODEL VE YÖNTEM

Moleküler modelleme yöntemleri, biyolojik moleküller de dahil olmak üzere birçok malzemenin fiziksel ve kimyasal özelliklerini anlamak ve farklı sistemlerin davranışlarını öngörmek amacıyla kullanılan teorik hesaplama araçlarının tümüdür. Moleküler modelleme yöntemleri, malzeme biliminde, ilaç tasarımı ve keşfinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve birçok moleküler sistemin işleyişinin anlaşılması adına büyük önem taşır (Pimentel ve diğ., 2013). Analitik olarak çözümlenemeyecek kadar büyük sistemlerde kullanılan bu yöntemler için, doğru yöntemi kullanmak ve doğru yöntemi kullanmak için harcanan süre en dikkat edilmesi gereken parametrelerdendir. Modellenen sistemin atom sayısı ve boyutu büyüdükçe hesaplama için gereken süre artmaktadır. Ayrıca, kullanılan yöntemdeki parametre sayısı da hesaplama süresini etkilemektedir. Bu sebeplerden dolayı, uygun hesaplama yönteminin seçilmesi hesaplanacak özellik için istenilen doğruluğa, istenilen hesaplama süresi içerisinde ulaşılabilmesi açısından çok önemlidir.

Bu tez kapsamında farklı DNA ve interkalatör anti-kanser ilaç kombinasyonlarının kararlılığı ve elektronik özellikleri araştırılmıştır. Başlangıç yapılarının oluşturulması için moleküler mekaniksel yöntemler kullanılmıştır. Oluşturulan kombinasyonların zaman içerisindeki değişimlerinin anlaşılması için ise moleküler dinamik simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Yapıların elektriksel özelliklerinin anlaşılması için kuantum mekaniksel yöntemlerden biri olan yoğunluk fonksiyon teorisi (DFT, Density Functional Theory) kullanılmıştır ve son olarak yapıların elektriksel iletkenlikleri Green Fonksiyonu temelli hesaplamalar kullanılarak belirlenmiştir. Bu bölümde bahsedilen tüm yöntemler, yapılan çalışmaların anlaşılması adına tanıtılmış ve tez kapsamında hangi parametreler kullanılarak hesaplamalar yapıldığı belirtilmiştir.

2.1 Moleküler Mekanik

Moleküler mekanik (MM) (Burkert ve Allinger, 1982), her bir atomun tek bir parçacık olarak modellendiği ve atomlar arası bağların yaylardan oluştuğunun varsayıldığı

yöntemdir. Elektronların çekirdek etrafında yayıldığı kabul edilir ve aslında MM ile modellenen çekirdeğin hareketidir.

MM yönteminde en önemli aşamalardan biri doğru potansiyel enerji fonksiyonu ve kuvvet alanı seçimidir. Yapılmak istenen hesaplamaların amacına göre birçok kuvvet alanlarından biri seçilmelidir. Bu tez kapsamında MM çalışmaları HyperChem (2003) yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Yazılımın sunduğu kuvvet alanları; MM+ (Allinger, 1977), AMBER (Weiner ve diğ., 1984; Cornell ve diğ., 1986; Weiner ve diğ., 1986), BIO+(CHARMM) (Brooks ve diğ., 1983) ve OPLS (Jorgensen ve Tirado-Rives., 1988; Pranata ve diğ., 1991) kuvvet alanlarıdır. Bu tez kapsamında MM+ kuvvet alanı kullanılmış olup, potansiyel enerji fonksiyonu aşağıdaki terimleri içermektedir:

$$U = U_{bağ} + U_{açı} + U_{tor} + U_{nonbon} \quad (2.1)$$

Bu terimlerden ilki bağ esnemesini ve ikincisi ise açı bükülmesini anlatmaktadır ve harmonik (Hooke) tip potansiyel olarak modellenir. Bağ esneme enerjisi şu şekilde hesaplanır:

$$U_{bağ} = \sum_{bağlar} \frac{1}{2} K_r (r - r_0)^2 \quad (2.2)$$

bir yay olarak modellenen sistemde, K_r kuvvet sabitini, r ise bağ uzaklığını temsil etmektedir. r_0 ise deneysel veya kuantum mekaniksel hesaplamalar sonucu elde edilmiş denge durumundaki bağ uzaklığıdır. Yukarıda da bahsedildiği gibi, açı bükülme enerjisi de aynı şekilde modellenir ve aşağıdaki denkleme göre hesaplanır:

$$U_{açı} = \sum_{açılar} \frac{1}{2} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (2.3)$$

burada θ bağ açısını göstermektedir, geri kalan terimler ise bağ esneme enerjisinin açı bükülme analogudur. Denklem 2.1'deki üçüncü terim ise torsiyon ya da diğer adıyla dihedral enerjisini anlatmaktadır ve şu şekilde yazılır:

$$U_{tor} = \sum_{dihedraller} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)] \quad (2.4)$$

n periyodiklik sabiti, V_n söz konusu bağın etrafındaki rotasyon için bariyer enerjisini temsil eder, γ faz kayması, ϕ ise iki düzlem arasındaki dihedral açısını göstermektedir.

Denklem 2.1'deki son terim olan U_{nonbon} bağlı olmayan i ve j atomların arasındaki etkileşim enerjisini göstermektedir. Denklem 2.5'teki ilk terim van der Waals etkileşimlerinin enerjisini temsil ederken, ikinci terim ise elektrostatik etkileşimlerin enerjisini temsil etmektedir. r atomların arasındaki uzaklıktır, σ etkileşen iki atomun birbirine ne kadar yaklaşabileceğinin bir ölçüsü olarak tanımlanan van der Waals yarıçapıdır.

$$U_{nonbon} = \sum_i \sum_j \left(\frac{-\sigma_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}^{12}} \right) + \sum_i \sum_j \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (2.5)$$

q_i ve q_j atomların yükünü temsil ederken, r_{ij} iki atom arasındaki mesafeyi temsil eder, ϵ_0 ise ortamın dielektrik sabitidir. Denklem bu terimi elektrostatik etkileşimlerin potansiyel enerjisidir.

Sistemin potansiyel enerji fonksiyonu, yukarıdaki bilgilerin bir bütünüdür.

2.1.1 Geometri optimizasyonu

Geometri optimizasyonu (GO), moleküllerin yapı ve/veya reaktiviteleri hakkında bilgi edinmek için kullanılan bir yöntemdir ve çoğu bilgisayarlı hesaplama alanları için önemlidir. GO'nun amacı başlangıç yapısına yakın olan ve en düşük enerjiye sahip yapıyı oluşturmaktır. GO, birçok farklı algoritma veya yöntem kullanarak lokal minimum enerjisine ulaşabilir. Bunlardan en yaygını ve bu tez kapsamında başlangıç yapılarının oluşturulması için de kullanılan yöntem eşlenik gradyan metodudur (Polak-Ribiere algoritması) (Fletcher, 1990).

2.1.2 Başlangıç yapılarının oluşturulması

İnterkalasyonun tüm yolunu modellemek karmaşık bir yöntemdir. İnterkalasyon yolunu modellemek için İnterkalatör anti-kanser ilaç molekülleri ve DNA solüsyon içerisinde rastgele bulunmalıdır ve yapılacak simülasyonlar bu şekilde başlatılmalıdır. DNA interkalasyonunun gerçekleşebilmesi için tahminen mikrosaniyeler ve hatta

milisaniyeler süresince simülasyon yapılmalıdır. Tez kapsamında oluşturulan DNA'ların yalnız başına (interkalatör molekül eklenmemiş haliyle) simülasyonları bile 1 nanosaniye için 32 GB RAM ve 12 çekirdekli bir işlemciye sahip bir bilgisayarda yaklaşık 4 saat sürmektedir. 1 mikrosaniyelik bir moleküler dinamik simülasyonun bu bilgisayarlarda ortalama 167 gün sürmesi beklenmektedir. Tez kapsamında birçok ilaç ve DNA kombinasyonu için simülasyonlar yapılacağı için interkalasyon işlemi simülasyondan önce kasten yapılarak başlangıç yapıları oluşturulmuştur ve tek bir simülasyon (22.5 ns) için harcanan süre yaklaşık olarak 4 güne düşürülmüştür.

DNA moleküllerinin başlangıç yapıları AMBER 16 yazılımının NAB eklentisi (Case ve diğ., 2016) kullanılarak elde edilmiştir. İnterkalatör moleküllerin başlangıç yapıları ise DrugBank (Wishart ve diğ., 2006) isimli birçok ilaç hakkında bilgi bulunduran veri bankasından alınmıştır. HyperChem (2003) yazılımı kullanılarak interkalasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. İnterkalatör anti-kanser ilaç molekülü DNA'nın hedef bölgesine atomlar etkileşecek kadar yaklaştırılıp, hedef bölgenin geometrisi MM+ kuvvet alanı ve eşlenik gradyan yöntemi kullanılarak optimize edilmiştir. Ardından molekül hedef bölgedeki komşu baz çiftleri açılana kadar yaklaştırılmış ve hedef bölgenin geometrisi tekrardan optimize edilmiştir. Bu işlem ilaç molekülünün DNA'ya interkalasyonu tamamlanana ve pi istiflenmesi sağlanana kadar kadar yavaş ve dikkatli bir şekilde tekrar edilmiştir.

2.2 Moleküler Dinamik

Moleküler Dinamik (MD) ise MM'e benzer şekilde elektronları sabit ve çekirdeğin etrafına yayılmış şekilde kabul etmektedir ve N tane etkileşen atomun verilen süre boyunca hareketlerini hesaplamak için Newton'un ikinci kuralını kullanır.

i 'nci parçacığın pozisyonu \vec{r}_i vektörü ile tanımlandığında, Newton'un eşitliği şu şekilde olur:

$$m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} = \vec{F}_i(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) = -\vec{\nabla}_i U_i(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) \quad (2.6)$$

U_i , potansiyel enerji ve \vec{F}_i , i 'nci parçacığa uygulanan kuvvet olarak tanımlanmıştır. Potansiyel enerji fonksiyonu MM'de olduğu gibi hesaplanmaktadır. Bu denklemi

çözebilmek için, potansiyel ya da kuvvetin yanı sıra, atomların başlangıç koordinatları ve hızları da bilinmelidir. Başlangıç koordinatları için deneysel verilerden faydalanılabilir ya da başlangıç yapısı oluşturmak için programlar veya eklentiler kullanılabilir. Bu tez kapsamında da bir önceki bölümde anlatıldığı gibi AMBER 16 yazılımının NAB eklentisi kullanılarak DNA'nın başlangıç yapısı ve DrugBank kullanılarak interkalatör moleküllerin başlangıç yapısı belirlenmiş ve HyperChem (2003) yazılımı kullanılarak katkılama yapılmış böylece DNA ve interkalatör molekülün başlangıç yapısı elde edilmiştir. MD'de parçacıkların hızları Gaussian ya da Maxwell-Boltzmann (Allen ve Tildesley, 1989; Haile, 1992) gibi istatistiksel dağılımlar kullanılarak hesaplanabilir ya da belirli bir hız seçilebilir. Bu tez kapsamında parçacık hızları Boltzmann dağılımına göre rastgele olarak alınmıştır. Her bir zaman adımı sonunda, atomların yeni pozisyonları Denklem 2.6 çözülerek hesaplanır. Bu tez kapsamında da kullanılan Verlet algoritması (Verlet, 1967; Verlet, 1968) en yaygın kullanılan algoritmalarından biridir. Denklemi çözmek için bir ileri ve bir geri zaman adımı kullanır. Oluşturulan yapılar öncelikle zıt iyonlarla (Na⁺) çevrelenmiş, ardından TIP3P su molekülleriyle sekiz yüzlü periyodik kutu içine yerleştirilmiştir. Öncelikle sadece su moleküllerinin enerjisi 500 adım gradyan iniş ve 500 adım eşlenik gradyan inişle minimize edilerek atomsal uyuşmazlıklar indirgenmiştir. Ardından tüm sistemin enerjisi (DNA ve interkalatör molekül dahil) sırasıyla 1500 adım gradyan, 1500 adım eşlenik gradyan iniş ile minimize edilmiştir. Enerji minimizasyonunun ardından DNA ve interkalatör molekül sabit tutularak sistem 1 ps'de 3 K artacak şekilde 300 K'e kadar ısıtılmış ve sıcaklığı dengeye getirmek adına 50 ps boyunca dengeleme simülasyonu yapılmıştır. Ardından 22.5 ns boyunca AMBER 16 yazılımı kullanılarak MD simülasyonları gerçekleştirilmiştir.

2.2.1 Kuvvet alanları

MD simülasyonlarında da MM'deki gibi sistemin potansiyel enerjisini hesaplamak gerekir. Potansiyel enerji fonksiyonlarının çözülebilmesi için gerekli parametrelerin bulunduğu program girdileri ise kuvvet alanları (force fields) olarak isimlendirilmektedir. Yapılan simülasyonların güvenilirliği adına, sisteme uygun kuvvet alanı seçimi çok önemlidir. Kuvvet alanlarının içerisinde, Denklem 2.1'deki her bir enerjinin tüm değişmeyen parametreleri mevcuttur. Bu bilgiler; kuantum

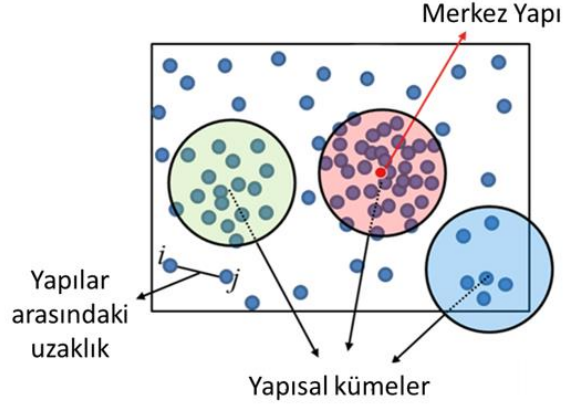
mekaniksel hesaplamalar, deneyler veya her ikisi birden kullanılarak elde edilebilmektedir.

Literatürde farklı sistemler için kullanılmak üzere tasarlanmış birçok kuvvet alanı mevcuttur. Biyolojik moleküller için en çok kullanılan kuvvet alanları; AMBER (Dickson ve diğ., 2014), CHARMM (MacKerell ve diğ., 2001) ve GROMOS (Gunsteren ve Berendsen, 1987) kuvvet alanlarıdır. Bu tez kapsamında literatürde DNA'nın MD simülasyonları için en sık kullanılan ve AMBER kuvvet alanı üzerinde düzeltilmeler yapılarak oluşturulmuş bsc1 (Ivani ve diğ., 2016) kuvvet alanı kullanılmıştır. İnterkalatör moleküllerin modellenmesi için ise geliştirilmiş AMBER kuvvet alanlarından biri olan GAFF2 (Wang ve diğ., 2004) kuvvet alanı tercih edilmiştir. Son olarak, su ve zıt iyonların modellenmesinde, TIP3P (Jorgensen ve diğ., 1983) kuvvet alanı kullanılmıştır.

2.2.2 Temsilci yapı seçimi

MD simülasyonları boyunca zaman adımı 2 ps olarak tutulmuştur ve 22.5 ns'lik bir simülasyon sonucu toplam 11250 yapı elde edilmiştir. Bu yapıların her birinin elektronik bant yapısı ve elektriksel iletkenliklerini hesaplamak uzun zaman alacağından dolayı (tek bir yapı için ortalama 4 gün), tez kapsamında bir MD simülasyonunu temsil edecek bir yapının seçilerek onun elektriksel özellikleri araştırılmıştır. MD simülasyonlarındaki yapılar belirli özelliklerine göre gruplandırılabilir (Castro, 2002). En çok yapıya sahip grubun merkez yapısı temsilci yapı seçilir ve o temsilci yapının elektronik özellikleri hesaplanır. Bu tez kapsamında yapılar, VMD (Visual Molecular Dynamics) (Humphrey, Dalke ve Schulten, 1996) isimli moleküler dinamik görüntüleme programı içerisindeki kümeleme (clustering) eklentisi kullanılarak RMSD değerlerine göre gruplandırılmıştır.

$$RMSD_{i,j} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (\vec{r}_{i,k} - \vec{r}_{j,k})^2} \quad (2.7)$$



Şekil 2.1 : Simülasyondaki yapılar ve yapısal grupların gösterimi.

Denklem 2.7’de i ve j 1’den toplam yapı sayısına kadar değişmektedir. n yapıdaki toplam atom sayısını temsil eder. i ve j yapıları arasındaki RMSD farkı bu formülle hesaplanır. Belirlenen RMSD eşik değerine göre yapılar gruplara ayrılır ve simülasyondan elde edilen yapıları temsil etmek adına simülasyon süresi içerisinde en fazla karşılaşılan yapılar sahip kümenin merkez elemanı temsilci yapı olarak seçilir (Şekil 2.1).

2.2.3 Bağlanma serbest enerjilerinin hesaplanması

Tez kapsamında araştırılan interkalasyonların etkinliğini incelemek için bağlanma serbest enerjileri hesaplanmıştır. Literatürde protein-ligand etkileşimlerini incelemek için kullanılan birçok bağlanma serbest enerjisi hesaplama yöntemi mevcuttur. Bunlardan en çok kullanılan ise MM-PBSA (Moleküler Mekanik – Poisson-Boltzmann Yüzey Alanı) (Kollman ve diğ., 2000) ve MM-GBSA (Moleküler Mekanik – Genelleştirilmiş Born Yüzey Alanı) (Tsui ve Case, 2000; Onufriev ve diğ., 2004; Wang ve diğ., 2006) metodlarıdır. Bu metodlar arasındaki tek fark elektrostatik enerji ve etkileşimlerin serbest enerjiye katkısını hesaplama şeklidir. MM-PBSA elektrostatik etkiyi Poisson-Boltzmann denklemini çözerek hesaplarken, MM-GBSA genelleştirilmiş Born yaklaşımını kullanarak PB’nin elde ettiği sonuca yaklaşır ve hesaplama süresini düşürür. Yapılan bir çalışmada (Hou ve diğ., 2011), MM-PBSA metodunun, deneysel bağlanma serbest enerjisine daha yakın sonuç verdiği, MM-GBSA metodunun ise benzer protein-ligand ikililerinin bağlanma enerjilerini sıralamak açısından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde interkalatör moleküllerin DNA’ya bağlanma enerjilerini numerik olarak araştıran fazla çalışma

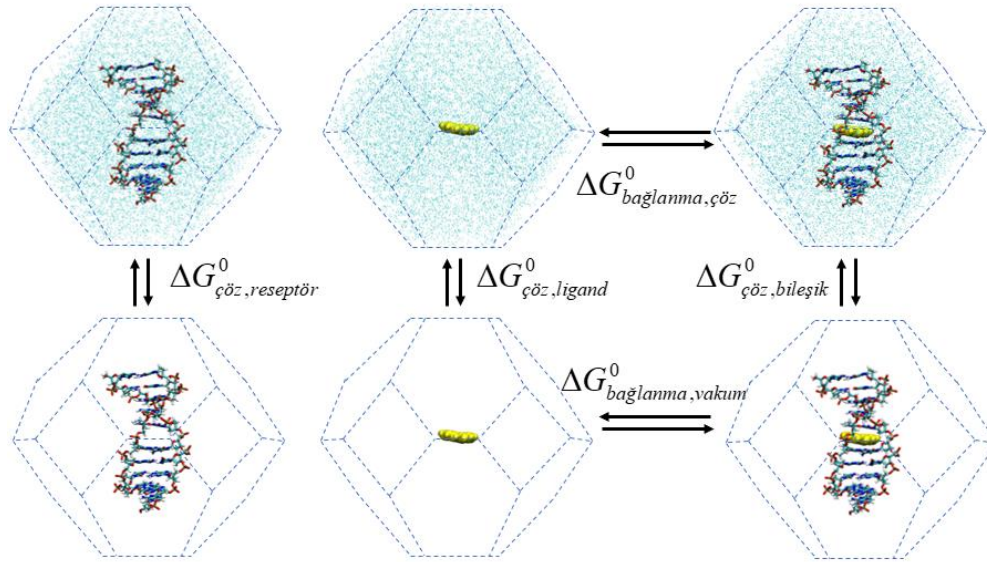
mevcut değildir. Mevcut çalışmaların büyük kısmı MM-PBSA ve MM-GBSA metodlarını kullanmıştır (Soni ve diğ., 2017; Jawad ve diğ., 2019).

MM-GBSA metodu MD simülasyonu sonrası her zaman adımında koordinat ve topoloji dosyaları kullanılarak iki durum arasındaki serbest enerji değişimini hesaplar. Bu iki durum bağlı olan ve olmayan durumlardır. Çözücü etkileşimleri (iyon ve su molekülleri) tüm sistemin enerji katkısını domine etmektedir. Bağlanma enerjisiyle kıyaslanacak olursa, çözücü etkileşimlerinin bağlanma serbest enerjileri çok daha büyüktür. Bu problemten ötürü ve hesaplama süresini azaltmak adına çözünme serbest enerjileri dolaylı çözücü modeliyle hesaplanır (Şekil 2.2).

Çözeltide bağlanma enerjisi aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$\Delta G_{bağlanma,çöz}^0 = \Delta G_{bağlanma,vakum}^0 + \Delta G_{çöz,bileşik}^0 - (\Delta G_{çöz,ligand}^0 + \Delta G_{çöz,reseptör}^0) \quad (2.8)$$

Denklem 2.8’de çözelti içerisindeki bağlanma serbest enerjisini hesaplamak için vakum içerisindeki bağlanma enerjisi ve reseptör ve ligand molekülün çözünme enerjilerinden faydalanılır.



Şekil 2.2 : MM-GBSA metodunun görsel anlatımı.

Reseptörün moleküler yapısının çok değişmediği protein-ligand sistemleri için uygun olan MM-GBSA yöntemi, DNA'nın interkalasyonu sırasında DNA'nın yapısındaki bozulmalar dolayısıyla bu sisteme çok uygun değildir. Bu yüzden MM-GBSA yöntemi kullanılırken interkalatörün olmadığı simülasyonlar da hesaba katılarak DNA'daki

deformasyonun enerjisi de sistemin serbest enerjisinin içinde hesaplanmıştır. Aynı DNA sekansına ve interkalatör moleküle sahip interkalasyonlar için MM-GBSA yöntemiyle interkalatör moleküllerin bağlanma serbest enerjileri hesaplanmıştır. Böylece en iyi interkalasyon pozisyonlarının belirlenebileceği düşünülmüştür.

2.3 Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi

Atom altı parçacıkların ve atomların doğası kuantum mekaniğine dayalı hesaplamalarla araştırılabilmektedir. Denklem 2.9'da verilen zamandan bağımsız ve relativistik olmayan Schrödinger denklemi çözülerek sistemin taban dalga fonksiyonu bulunur ve böylece sistemin özellikleri hakkında fikir sahibi olunur.

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (2.9)$$

Denklem 2.9'da \hat{H} Hamiltonyen operatörü, E toplam enerji ve ψ dalga fonksiyonudur. Denklem 2.10'da N elektronlu bir sistemin Hamiltonyen'inin açılımı verilmiştir, ilk terim kinetik enerji, ikinci terim potansiyel enerji ve son terim elektron-elektron etkileşim enerjisidir, Hamiltonyen tüm bunların toplamıdır.

$$\hat{H} = \left[\sum_i^N \left(-\frac{\hbar}{2m_i} \nabla_i^2 \right) + \sum_i^N U(\vec{r}_i) + \sum_{i<j}^N (\vec{r}_i, \vec{r}_j) \right] \quad (2.10)$$

Hidrojen atomu için Schrödinger denkleminin analitik çözümü kolay olsa da birçok atoma sahip sistemlerde çözüme ulaşmak zorlayıcıdır. Bu yüzden çok atomlu sistemlerde Schrödinger denkleminin numerik olarak çözümlenmesi zordur.

Thomas (1927) ve Fermi (1927) bir atomun veya molekülün taban durumu enerjisinin elektron yoğunluğu kullanılarak tahmin edilebileceğini farketmişlerdir. Sonrasında Dirac (1930) teoriyi değişim enerjilerini ekleyerek genişletmiştir. Yoğunluk x, y, z koordinatlarına bağlı skalar bir fonksiyondur ve hesaplama süresi çoğu yönteme göre düşüktür.

$$\hat{n}(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N \delta(\vec{r} - \vec{r}_i) \quad (2.11)$$

Denklem 2.11’de çok atomlu sistemin yoğunluk operatörü verilmiştir. \vec{r}_i her bir elektronun yerini göstermektedir. Yoğunluk operatörünün beklenen değeri Denklem 2.12’deki şekilde hesaplanabilir;

$$n(\vec{r}) = \langle \Psi | \hat{n}(\vec{r}) | \Psi \rangle = \sum_{i=1}^N \int \delta(\vec{r} - \vec{r}_i) |\Psi(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N)|^2 d^3r_1 \dots d^3r_N \quad (2.12)$$

Denklem 2.12’de dalga fonksiyonu normalize edildiği zaman toplam elektron sayısına, N ’e ulaşılır.

Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) ile elektronik yapı, V_{ext} ve V_{eff} sırasıyla sistemdeki elektronlara etki eden dış potansiyel ve elektron etkileşimlerini anlatan etkin potansiyel yardımıyla hesaplanır (Parr ve Yang, 1989).

DFT ile N elektronlu bir sistemin elektriksel özellikleri Kohn-Sham denklemleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Öncelikle elektron yoğunluğu tahmin edilir ve etkin potansiyel hesaplanır. Bunun sonucunda Kohn-Sham orbitalleri belirlenir. Elde edilen orbitaller kullanılarak yoğunluk hesabı tekrardan yapılır.

DFT hesaplamaları sırasında Kohn-Sham denklemlerinde bilinmeyen fonksiyoneller vardır. Bunlar değişirme ve korelasyon fonksiyonelleridir ve elektronların kendi aralarındaki etkileşimlerini içermektedir. Literatürde birçok farklı fonksiyonel bulunmaktadır ve elektronik özelliklerinin hesaplanmak istenen moleküle göre bu fonksiyoneller doğru şekilde seçilmelidir. Bu tez kapsamında hibrit bir baz seti olan B3LYP/6-31g(d,p) seçilmiştir ve hesaplamalar Gaussian 09 (Frisch ve diğ., 2009) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. B3LYP değişim ve korelasyon fonksiyonellerini içerirken, 6-31g(d,p) temel fonksiyonları içermektedir. Literatürde bu hibrit baz seti DNA için deneysel verilerle uyumlu sonuçlar vermektedir (Russo ve diğ., 2000; Cauet ve diğ., 2006; Close ve Ohman, 2008; Cauet ve diğ., 2010). B3LYP hibrit fonksiyonelinin değişim fonksiyoneli %20 Hartree-Fock, %8 Slater (Slater, 1974) ve %72 Becke-88 (Becke, 1988) değişim fonksiyonellerinden oluşmaktadır. Korelasyon fonksiyoneli ise %19 VWN#5 (Vosko, Wilk ve Nusair, 1980) ve %81 LYP (Lee, Yang ve Parr, 1989; Miehlich ve diğ., 1989) korelasyon fonksiyonellerini içermektedir (Becke, 1993). DFT hesaplamalarında girdi olarak sistemin toplam yükü verilmektedir. MD simülasyonlarından elde edilen temsilci yapılardan su ve Na+

iyonları çıkarılmış ve DNA ve interkalatör molekülün toplam yükü girdi olarak verilmiştir. Ayrıca DFT yönteminde atom sayısı limiti olduğu için su moleküllerinin sisteme etkisi dolaylı solvasyon (implicit solvation) yöntemi (Miertus ve diğ., 1981) ile suyun dielektrik sabiti girilerek hesaplanmıştır. Sonuç olarak DFT yardımıyla sistemin Hamiltonyen H_0 ve örtüşme S_0 matrisleri yük taşınımı hesaplamalarında kullanılmak üzere elde edilmiştir.

2.4 Yük Taşınım Hesaplamaları

Löwdin transformasyonu ile elde edilen Hamiltonyen ve örtüşme matrislerinde Denklem 2.13'te gösterilen işlemler yapılmış ve sonuç olarak ortogonal Hamiltonyen H matrisi elde edilmiştir.

$$H = S_0^{-\frac{1}{2}} H_0 S_0^{-\frac{1}{2}} \quad (2.13)$$

Elde edilen Hamiltonyen matrisinde diyagonal elemanlar atomik orbitallerin enerji seviyelerini gösterirken, diyagonal olmayan elemanlar farklı orbitaller arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Elde edilen matris Green fonksiyonunda kullanılarak elektron iletimi hesaplanmaktadır. Denklem 2.13'de Green fonksiyonunun Büttiker formülasyonu (Qi ve diğ., 2013) eklenmiş haliyle çözümü verilmiştir.

$$I = [E - (H + \Sigma_L + \Sigma_R + \Sigma_B)]G^r \quad (2.14)$$

Denklem 2.14'te H bir önceki denklemde tanımlanmış Hamiltonyen matrisini, E enerji seviyesini, $\Sigma_{L/R}$ molekülün elektrotlarla sol/sağ bağlantı noktalarının enerjisini temsil etmektedir. Son olarak Σ_B molekül ve Büttiker uçları arasındaki ilişkiyi anlatır. Ortam etkileri sebebiyle elektronların hepsi bir uçtan öteki uca geçemez, bazı elektronlar elastik olmayan saçılmaya maruz kalır. Modelleme sırasında Büttiker uçları kullanıldığında sisteme saçılmalara neden olabilecek etkiler de verilmiştir. Her bir i 'nci uç için akım Denklem 2.15'te verildiği şekilde hesaplanmıştır.

$$I_i = \frac{2q}{h} \sum_{j=1}^N T_{ij} (\mu_i - \mu_j) \quad (2.15)$$

Denklem 2.15'te q elektronların yükünü, h Planck sabitini temsil eder. T_{ij} ise i ve j uçları arasındaki elektron geçiş olasılığıdır. μ_i ve μ_j sırasıyla i ve j 'nci Büttiker ucunun kimyasal potansiyelini ifade etmektedir. Bu denkleme molekülün sağ ve sol elektrotla bağlantı noktalarındaki akımın etkisi de eklendiğinde etkin elektron geçişi hesaplanabilmektedir ve Denklem 2.16'da nasıl hesaplandığı verilmiştir.

$$T_{eff} = T_{LR} + \sum_{i,j=1}^{N_b} T_{L,i} W_{ij}^{-1} T_{j,R} \quad (2.16)$$

Denklem 2.16'da T_{LR} sol ve sağ elektrot arasında saçılmaların ihmal edildiği elektron geçişini temsil etmektedir. İkinci kısım ise saçılmaları anlatmaktadır ve bunların toplamı etkin elektron geçişini verir.

Etkin elektron geçişi hesaplandıktan sonra elektriksel iletkenlik Denklem 2.17'deki gibi hesaplanabilmektedir.

$$G = T_{eff} G_0 \quad (2.17)$$

Burada G iletkenlik ve G_0 kuantum iletkenliktir. Kuantum iletkenlik

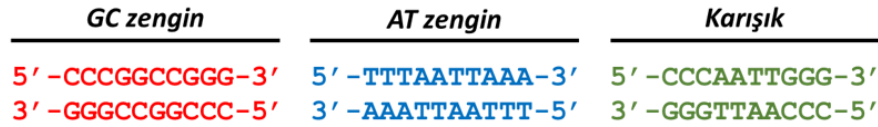
$$G_0 = \frac{2q^2}{h} = 7.748 \times 10^{-5} \text{ S olarak hesaplanır.}$$

Tez kapsamında iletkenlik hesaplamaları yapılırken Washington Üniversitesi çalışma grubu tarafından geliştirilen (Qi ve diğ., 2013) model kullanılmıştır.

3. BULGULAR VE TARTIŞMALAR

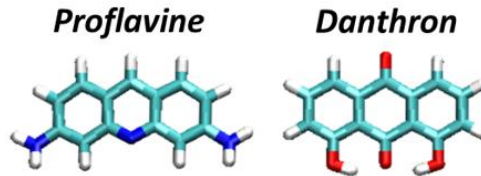
Bu tez kapsamında farklı interkalasyonların DNA'nın moleküler yapısı ve elektriksel iletkenliği üzerindeki etkileri incelenmiştir. Yapılan çalışmaların sonuçları ve gerçekleştirilen analizler bu bölümde gösterilecektir.

Tez kapsamında, üç farklı DNA sekansının iki farklı interkalatör molekül ile katkılanmasının DNA'nın moleküler yapısı, elektronik özellikleri ve elektriksel iletkenliği üzerindeki etkileri incelenmiştir. İnterkalasyonun farklı DNA sekanslarına etkilerinin incelenmesi adına seçilen sekanslar GC zengin, AT zengin ve diğer ikisinin karışımı olan karışık sekanslardır. 10 baz çiftine sahip bu sekanslar CCCGGCCGGG, TTTAATTAAA ve CCCAATTGGG sekanslarıdır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 : Seçilen DNA sekanslarının gösterimi.

İnterkalatör molekülün etkilerinin incelenmesi adına kimyasal kompozisyonları farklı iki basit interkalatör seçilmiştir. Bunlar Şekil 3.2'de moleküler yapısı verilmiş olan Proflavine ve Danthron molekülleridir. Her iki molekül de kemoterapik olarak kullanılan antikanser ilaç molekülleridir ve DNA'ya interkalasyon yoluyla bağlandıkları bilinmektedir (Neidle ve Jones, 1975; Zhou ve diğ., 2005).



Şekil 3.2 : Seçilen interkalatör moleküller (Turkuaz: Karbon atomları, Mavi: Azot atomları, Kırmızı: Oksijen atomları, Beyaz: Hidrojen atomları).

Son olarak interkalasyon pozisyonunun moleküler yapısı, elektronik özellikler ve elektriksel iletkenlik üzerindeki etkilerinin incelenmesi adına beş farklı interkalasyon

pozisyonu seçilmiştir (Şekil 3.3). Bu pozisyonlar 1. ve 2. baz çiftleri arası (1|2), 2. ve 3. baz çiftleri arası (2|3), 3. ve 4. baz çiftleri arası (3|4), 4. ve 5. baz çiftleri arası (4|5) ve son olarak 5. ve 6. baz çiftleri arasındadır.

a) 1. bç	b) 1. bç	c) 1. bç	d) 1. bç	e) 1. bç
int	2. bç	2. bç	2. bç	2. bç
2. bç	int	3. bç	3. bç	3. bç
3. bç	3. bç	int	4. bç	4. bç
4. bç	4. bç	4. bç	int	5. bç
5. bç	5. bç	5. bç	5. bç	int
6. bç	6. bç	6. bç	6. bç	6. bç
7. bç	7. bç	7. bç	7. bç	7. bç
8. bç	8. bç	8. bç	8. bç	8. bç
9. bç	9. bç	9. bç	9. bç	9. bç
10. bç	10. bç	10. bç	10. bç	10. bç

Şekil 3.3 : a) 1|2 pozisyonu, b) 2|3 pozisyonu, c) 3|4 pozisyonu, d) 4|5 pozisyonu ve e) 5|6 pozisyonu olarak yazılan interkalasyon pozisyonların gösterimi.

İnterkalasyonsuz DNA sekanslarıyla ve 30 farklı interkalasyonla birlikte toplamda 33 sistem oluşturulmuş ve her birinin 22.5 ns MD simülasyonları sonucunda 11250 yapı elde edilmiştir. Ardından her bir sistem için MD simülasyonlarından bir adet temsilci yapı seçilerek elektronik bant yapısı ve elektriksel iletkenlikleri hesaplanmıştır.

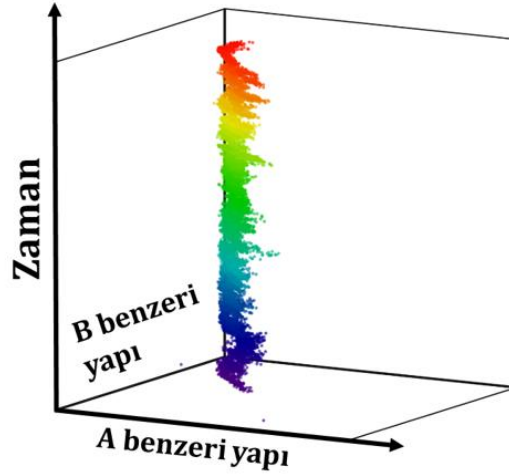
Bu interkalasyonların DNA'nın moleküler yapısı ve elektriksel iletkenliği üzerindeki etkileri incelendikten sonra, tüm interkalasyonlar arasından en uygun bulunan sekans ve interkalasyon pozisyonuna farklı interkalatör moleküller katılarak, farklı interkalatörlerin de DNA'nın moleküler yapısı ve elektriksel iletkenlikleri üzerindeki etkileri incelenmiştir.

3.1 Yapıların Kararlılığının İncelenmesi

Elektronik cihazlarda kullanılmak üzere tasarlanacak moleküler yapıların, konformasyonlardaki değişiklikler yapının elektriksel iletkenliğini değiştireceği için uzun süreler boyunca kararlı halde kalmaları gerekmektedir. Bu amaç için tez kapsamında MD simülasyonları yapılmış ve yapıların kararlılığı araştırılmıştır.

Yapısal kararlılığın araştırılması için kullanılan en yaygın yöntemlerden biri RMSD hesaplamaktır. Genellikle bir referans yapıya veya başlangıç yapısına göre RMSD yapılarak yapının kararlılığıyla ilgili fikir sahibi olunur. Bu tez kapsamında oluşturulan

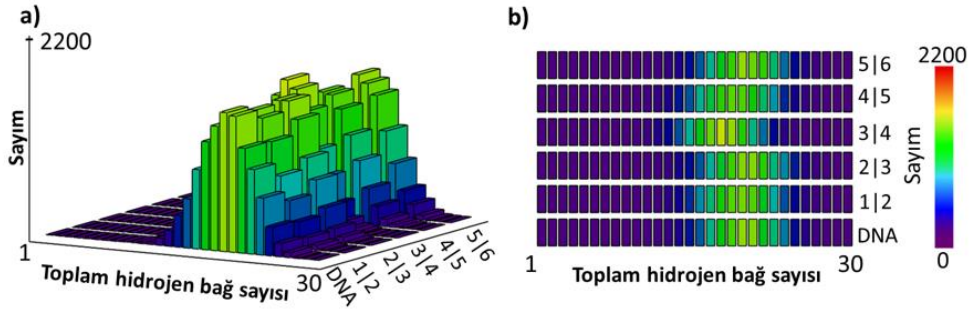
interkalasyonlardaki DNA'ların yapısal kararlılığı incelenirken iki referans yapıya göre RMSD hesaplanmıştır, bunlar kararlılığı incelenen sekansın A ve B formlarıdır. Hem A hem de B formuna göre simülasyondan elde edilen tüm yapıların RMSD'si hesaplanmış ve hesaplanan değerlerin faz diyagramları elde edilmiştir. Bu faz diyagramlarının x ve y koordinatları sırasıyla A ve B form DNA'ya göre RMSD'lerini ve z koordinatı zamanı göstermektedir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4 : A ve B form DNA faz diyagramlarının gösterimi.

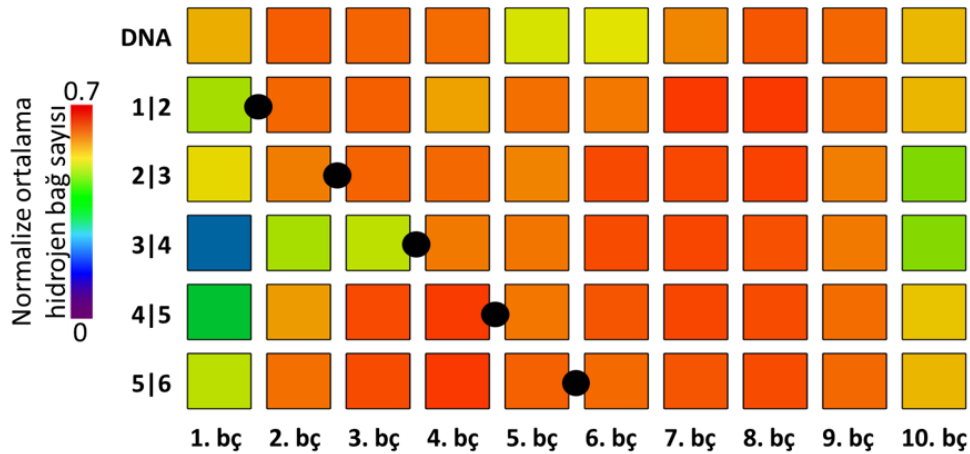
Şekil 3.4'te x ve y eksenindeki noktalar sırasıyla A ve B form DNA'nın referans yapılarını göstermektedir. Grafikteki renkli alan MD simülasyonundan elde edilen her bir yapının noktalar halinde gösterilmesiyle oluşturulmuş olup noktalar z ekseninde zamana göre artacak şekilde grafik çıkartılmıştır. Grafikte mor noktalar simülasyonun başlangıç sürelerindeki yapıları gösterirken kırmızı noktalar simülasyonun son yapılarını göstermektedir. Bu üç boyutlu grafikler birbirleriyle karşılaştırılırken noktaların ne kadar az bir hacimde salınım yaptığı yapıların kararlılıklarını karşılaştırmak için yardımcı olmaktadır. Bu analizi yapabilmek adına geliştirilen algoritma ekte sunulmuştur (EK 1). Ayrıca bu yapıların A ve B form DNA'ya göre RMSD'lerinin üç boyutlu histogramları çıkartılmış ve bu histogramın maksimum noktası ve maksimumun yarısına denk gelen ortalama çap kullanılarak stabilite değerleri hesaplanmıştır ve bu hesaplama için geliştirilen algoritma ekte verilmiştir (EK 2).

Yapısal kararlılık araştırmalarında ayrıca baz çiftleri arasındaki hidrojen bağları her bir zaman adımı için hesaplanmıştır (EK 3) ve bu hesaplamalara göre yapıdaki toplam hidrojen bağı sayısının histogramları çıkartılmıştır.



Şekil 3.5 : a) toplam hidrojen bağ sayısının histogramı b) histogramın x ve y düzleminde görünümü.

Şekil 3.5'te hidrojen bağ sayısının histogramı verilmiştir. Bu histogramların daha anlaşılır olması adına tez kapsamında histogramlar x ve y düzleminde verilmiş olup histogramlar aşağıdan yukarıya sırasıyla interkalasyon yapılmamış DNA, 1|2 interkalasyonu, 2|3 interkalasyonu, 3|4 interkalasyonu, 4|5 interkalasyonu ve 5|6 interkalasyonudur.

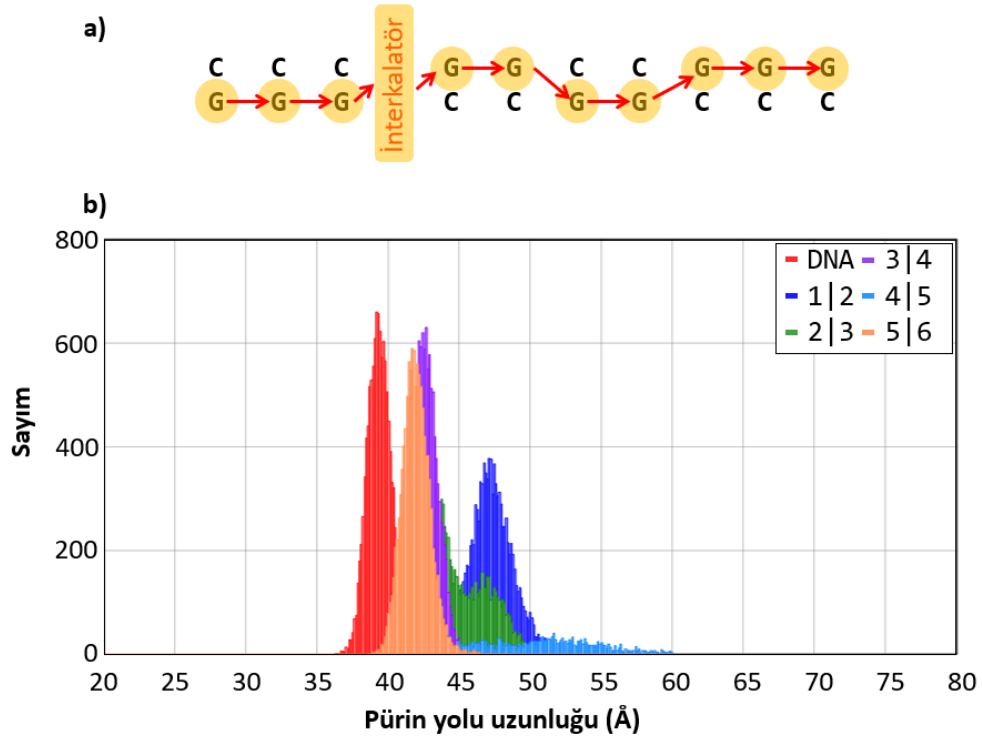


Şekil 3.6 : Baz çiftlerine göre normalize edilmiş ortalama hidrojen bağ sayısı.

Şekil 3.6'da baz çiftlerine göre normalize edilmiş ortalama hidrojen bağ sayısının örneği gösterilmiştir. Bu grafiklerde GC baz çiftlerindeki ortalama hidrojen bağ sayıları maksimumu kurulabilecek hidrojen bağ sayısı olan 3'e bölünmüştür. AT baz çiftleri için ise ortalama hidrojen bağ sayısı 2'ye bölünerek normalize edilmiştir.

Son olarak literatürde pürinlerin (A ve G bazları) yük taşınımında pirimidinlerden (C ve T bazları) daha fazla katkı sağladığı düşünülmektedir (Berlin ve diğ., 2001). DNA sisteminin yük taşınımının kararlı kalabilmesi adına yapının kararlı olmasının yanında pürin yolu uzunluğunun da kararlı olması gerekmektedir. Pürin yolu kararlılığının anlaşılması adına pürin yolu histogramları elde edilmiştir. Şekil 3.7, a'da pürin yolu

şemasal olarak gösterilmiştir. Bu uzunluğu hesaplarken öncelikle her bir DNA bazının ve interkalatör molekülün kütle merkezi EK 4'te verilen kod ile hesaplanmıştır. İnterkalatör bir molekülün olmadığı durumda pürin yolu birbirini takip eden pürinlerin kütle merkezlerindeki uzaklık ölçülerek hesaplanmıştır. İnterkalatör molekül olduğunda ise interkalatörün komşu pürinlere uzaklığı da pürin yolu hesabına eklenmiştir. Şekil 3.7, b'de ise örnek bir pürin yolu histogramı verilmiştir. İnterkalasyonla birlikte DNA'nın boyunun ve pürin yolunun uzaması beklenen bir durumdur.



Şekil 3.7 : a) Pürin yolunun gösterimi b) örnek pürin yolu histogramı.

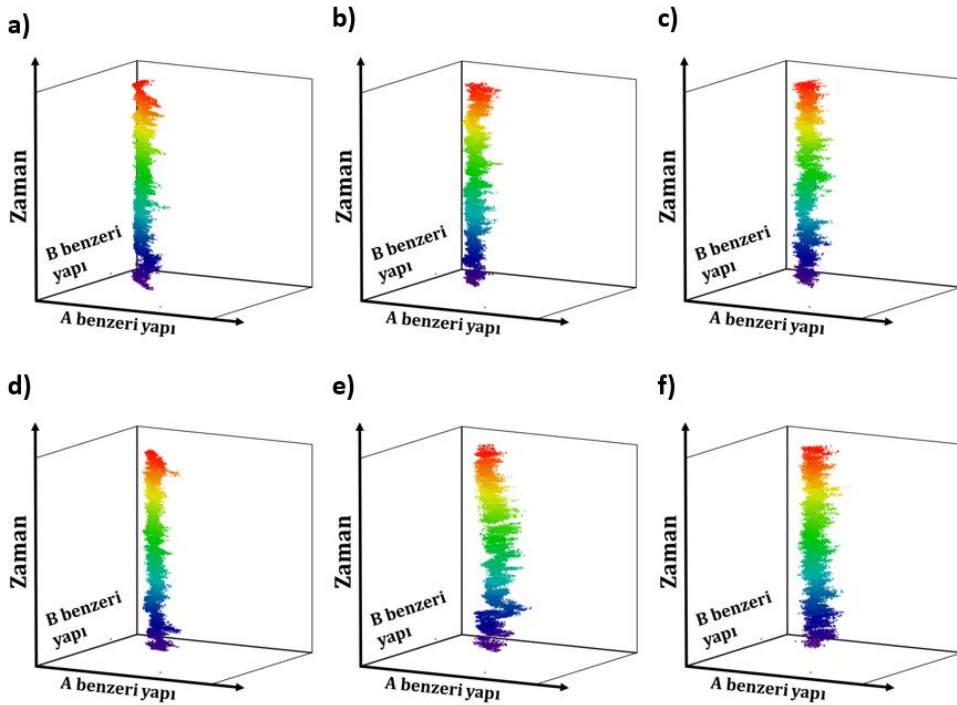
Bu bölümde açıklaması yapılan yöntemlerle yapıların kararlılığı incelenmiştir.

3.2 İnterkalasyonun Moleküler Yapının Kararlılığına Etkisi

Şekil 3.8'de GC zengin sekansın Danthron katkılarının A ve B form faz diyagramları ve Tablo 3.1'de bu faz diyagramları yardımıyla hesaplanmış stabilite değerleri verilmiştir. Bu verilere bakıldığı zaman Danthron katkılarının GC sekansı için 1|2 ve 3|4 pozisyonlarında diğer pozisyonlara göre daha kararlı olduğu söylenebilmektedir. Bu yorum sadece DNA'nın moleküler yapısını kapsamaktadır ve daha detaylı bir yorum için hidrojen bağ sayılarını da incelemek gerekmektedir.

İnterkalasyonun stabilitesini ise pürin yolu analizleri ve bağlanma enerjisi hesaplamalarıyla incelemek gerekmektedir.

Şekil 3.9 ve Şekil 3.10'da bir önceki bölümde ayrıntıları verilmiş olan hidrojen bağ sayısı analizleri gösterilmiştir. 3|4 interkalasyonu hariç diğer tüm interkalasyonlar ve GC zengin DNA sekansının toplam hidrojen bağ sayısı aynı değerler arasında değişmektedir (Şekil 3.9). 3|4 interkalasyonuna bakıldığında ise aralığın diğer yapılara benzer olduğu fakat değerlerin küçüldüğü görülmektedir. Şekil 3.10 incelendiği zaman 3|4 interkalasyonunda interkalatör molekülün komşu baz çiftlerinden birinde simülasyon boyunca hidrojen bağı kurulamadığı gözlemlenmiştir.



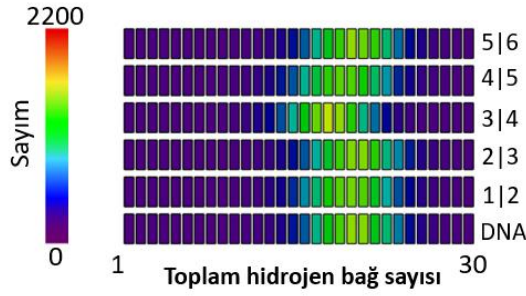
Şekil 3.8 : GC zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının A ve B form faz diyagramı a) GC zengin sekans b) 1|2 interkalasyonu c) 2|3 interkalasyonu d) 3|4 interkalasyonu e) 4|5 interkalasyonu ve f) 5|6 interkalasyonu.

Tablo 3.1 : Danthron ile farklı bölgelerden katılanmış GC zengin sekansın stabilite değerleri.

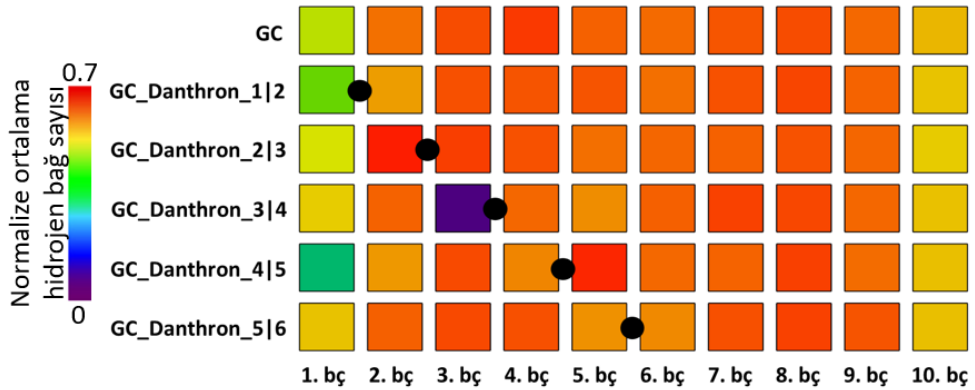
GC	GC 1 2	GC 2 3	GC 3 4	GC 4 5	GC 5 6
403.586	229.442	185.176	381.866	79.436	93.85

3|4 pozisyonu hidrojen bağı sayıları karşılaştırıldığında diğer yapılara göre kararlılığı az görünürken A ve B form faz diyagramları ve stabilite değerleri kıyaslandığı zaman

en kararlı yapılardan biri gibi görünmektedir. MD simülasyonları görüntülediği zaman interkalasyonun bir pürinin yerine geçerek karşı bazla eşleştiği ve simülasyon süresiyle kıyaslandığında küçük sayılabilecek zaman adımlarında karşı bazla hidrojen bağı kurduğu gözlemlenmiştir. Şekil 3.10'da her iki uçtaki baz çiftlerinin arasındaki hidrojen bağları kıyaslandığında ise 1|2 ve 4|5 interkalasyonlarının DNA'nın uçlarındaki baz çiftlerinin uzaklaşmasına sebep olduğu görülmüştür.

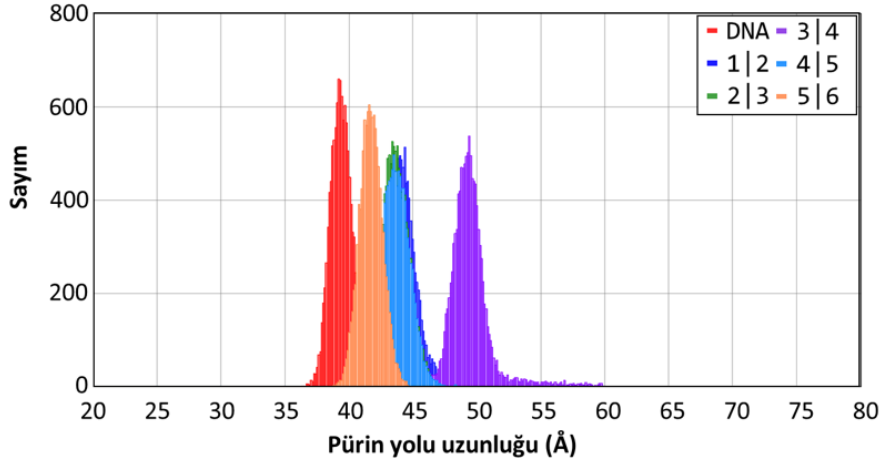


Şekil 3.9 : GC zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının toplam hidrojen bağ sayısı histogramı.



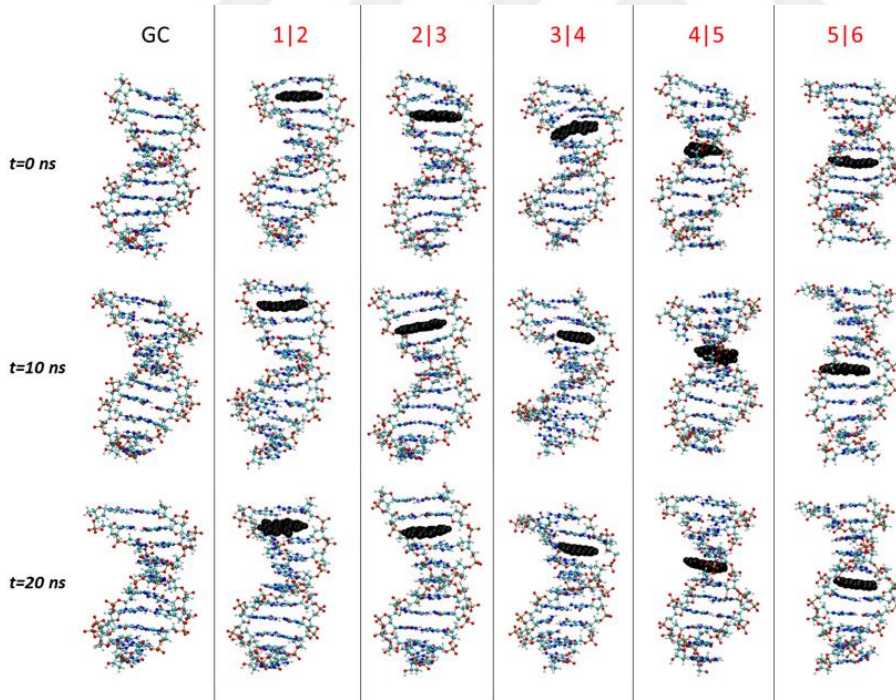
Şekil 3.10 : GC zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının baz çiftine göre normalize ortalama hidrojen bağ sayısı.

Aynı interkalasyonun pürin yolu histogramları incelendiğinde (Şekil 3.11) pürin yollarının kararlı olduğu ve beklenildiği gibi 3|4 interkalasyonunda bir pürinin dışarı kıvrılması sebebiyle ortalama pürin yolunun diğer yapılara göre oldukça yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca 1|2, 2|3 ve 4|5 pozisyonları için ortalama pürin yolu yakın değerlere sahipken 5|6 pozisyonu için ortalama pürin yolu değeri farklı ve daha küçüktür.



Şekil 3.11 : GC zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının pürin yolu histogramları.

GC zengin sekans ve Danthron interkalasyonlarının MD simülasyonlarından 0 ns, 10 ns ve 20 ns zamanları için görüntüler alınmıştır ve bu görüntüler Şekil 3.12’de verilmiştir.

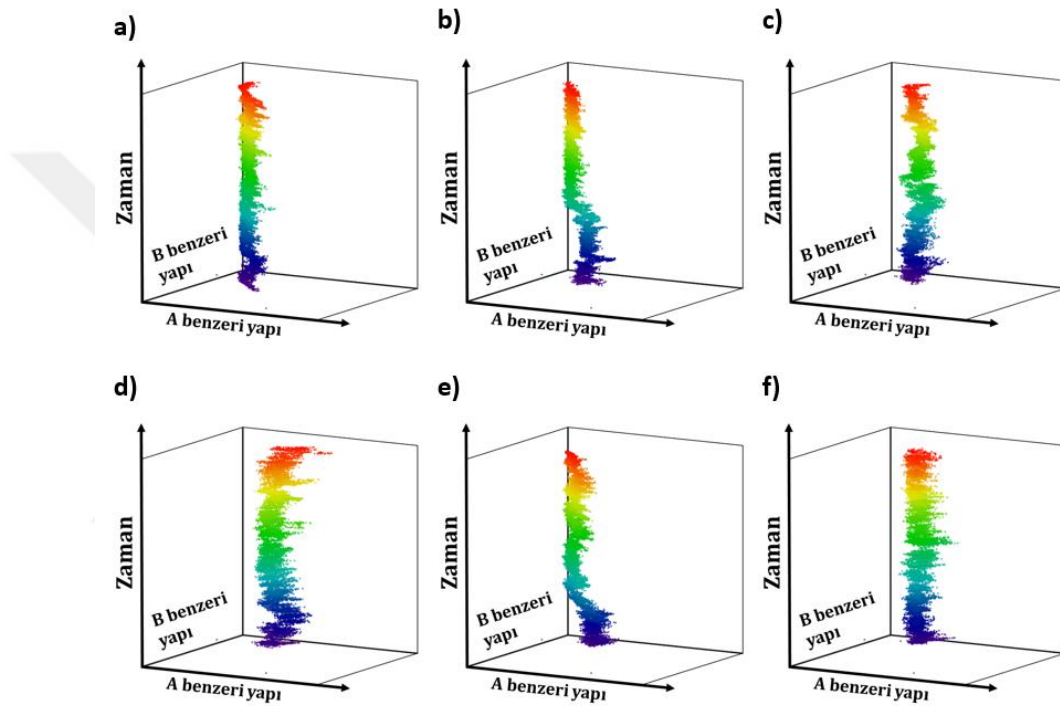


Şekil 3.12 : GC zengin sekans ve Danthron interkalasyonlarının MD simülasyonlarından t=0 ns, t=10 ns ve t=20 ns için alınmış görüntüler.

10’ar nanosaniye aralıklarla MD simülasyonlarından yukarıda görülen görüntüler alınmıştır. Bu görüntülere göre GC zengin sekans için Danthron molekülünün yerleştirildiği bölgelerde kararlı bir şekilde kalabildiği gözlemlenmiştir. 3|4

interkalasyonunda GC zengin sekansın 3. baz çiftindeki pürinin DNA'daki baz istiflenmesini bozarak DNA'nın dışına doğru kıvrıldığı görülmektedir. Bu da GC zengin sekansın 3|4 Danthron interkalasyonu için pürin yolunun uzamasına ve toplam hidrojen bağı sayısının azalmasına sebebiyet vermiştir. Fakat bunların interkalasyonun da DNA'nın da kararlılığını etkilememekte olduğu Şekil 3.8'de verilmiştir.

GC zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının A ve B form faz diyagramları Şekil 3.13'te ve hesaplanan stabilite değerleri Tablo 3.2'de verilmiştir.

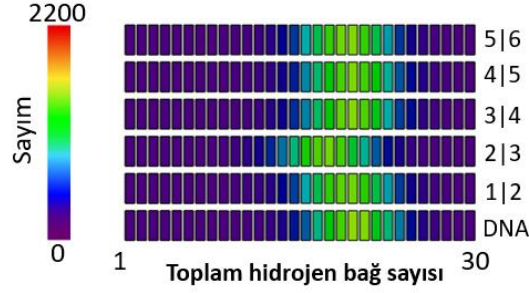


Şekil 3.13 : GC zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının A ve B form faz diyagramı a) GC zengin sekans b) 1|2 interkalasyonu c) 2|3 interkalasyonu d) 3|4 interkalasyonu e) 4|5 interkalasyonu ve f) 5|6 interkalasyonu.

Tablo 3.2 : Proflavine ile farklı bölgelerden katılanmış GC zengin sekansın stabilite değerleri.

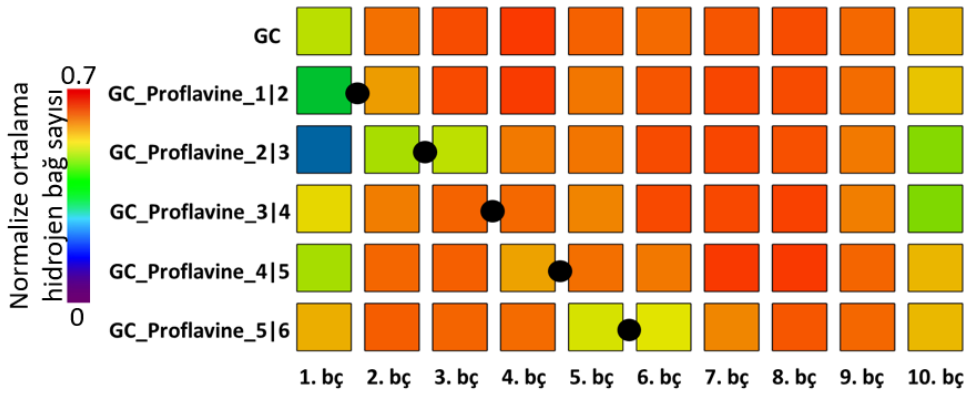
GC	GC 1 2	GC 2 3	GC 3 4	GC 4 5	GC 5 6
403.586	185.172	159.105	67.926	152.921	91.542

Şekil 3.13 ve Tablo 3.2 incelendiğinde 1|2, 2|3 ve 4|5 Proflavine interkalasyonlarında DNA'nın daha stabil olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 3.14 : GC zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının toplam hidrojen bağ sayısı histogramı.

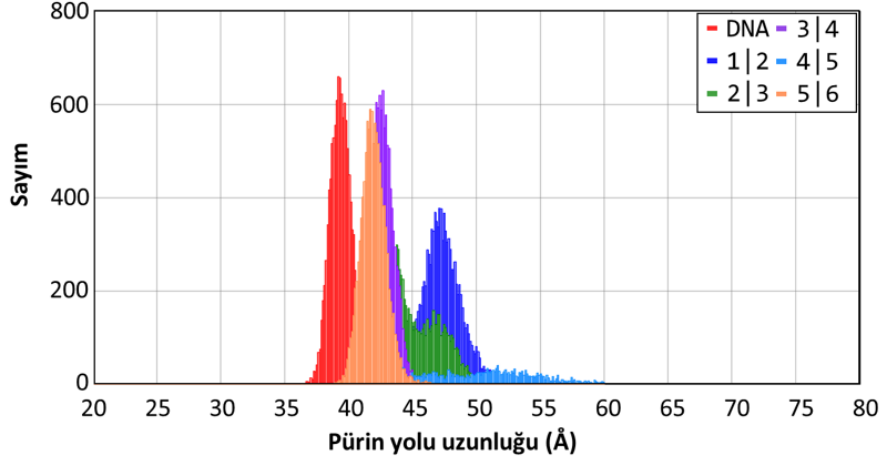
Şekil 3.13 detaylı incelendiğinde 1|2 ve 4|5 interkalasyonu için simülasyonun başlarında ani bir yapısal değişiklik gözlemlenmiştir. Simülasyonlar görüntülediği zaman bunun sebebinin interkalatör molekülün DNA'dan dışarı çıkması ve DNA'nın normal formuna geri dönmesi olarak açıklanmıştır.



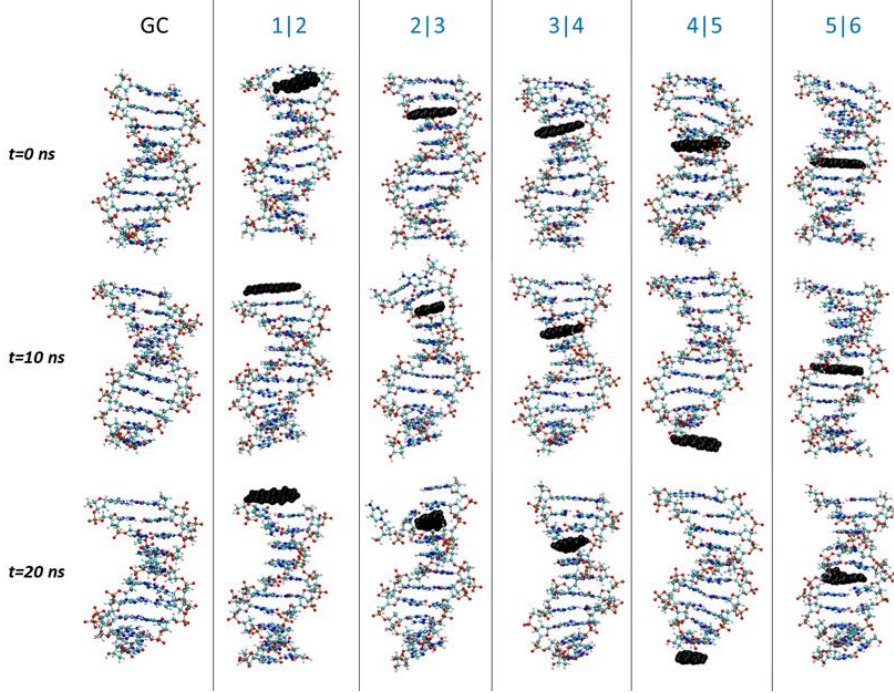
Şekil 3.15 : GC zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının baz çiftine göre normalize ortalama hidrojen bağ sayısı.

Şekil 3.14 ve Şekil 3.15'te aynı interkalasyonların toplam hidrojen bağ sayısı histogramları ve baz çiftlerine göre normalize ortalama hidrojen bağ sayısı grafikleri verilmiştir. GC zengin sekansın 3|4 pozisyonundan Danthron ile katıldığı zaman elde edilmiş toplam hidrojen bağ sayısı histogramına (Şekil 3.9) benzer şekilde 2|3 Proflavine interkalasyonunda da toplam hidrojen bağ sayısının aralığı ve ortalaması değişmiştir. Simülasyonlar incelendiği zaman bunun sebebinin 2|3 interkalasyonunda 1. baz çiftindeki bazlardan birinin açılarak kıvrılmasıyla oluştuğu anlaşılmıştır. Şekil 3.15'e bakıldığı zaman bu görülebilmektedir.

Şekil 3.16'da aynı yapıların pürin yolu histogramları verilmiştir. Pürin yolunun en kararlı olduğu interkalasyonların 3|4 ve 5|6 pozisyonları olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 3.16 : GC zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının pürin yolu histogramları.

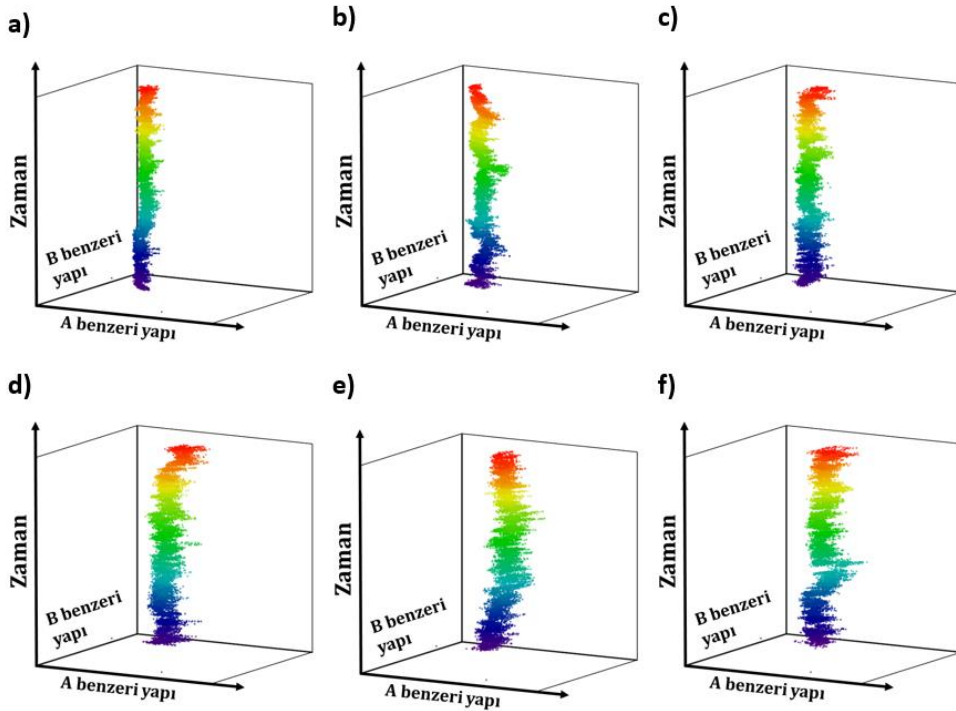


Şekil 3.17 : GC zengin sekans ve Proflavine interkalasyonlarının MD simülasyonlarından t=0 ns, t=10 ns ve t=20 ns için alınmış görüntüler.

Şekil 3.17’de bu sekans için Proflavine interkalasyonlarının MD simülasyonlarından alınmış görüntüler verilmiştir. Bu görüntülerde 1|2 ve 4|5 pozisyonları için Proflavine molekülünün yerleştirildiği bölgeden çıkarak DNA’nın uçlarındaki bazlarla etkileştiği gözlemlenmiştir. Böylece bu interkalasyonlar için hem ortalama pürin yolu uzamıştır hem de A ve B DNA’ya göre RMSD’leri interkalatör molekülün ayrılışından sonra değişmiştir. Dolayısıyla simülasyon süresince kararlı olarak görülmeyen bu yapı, interkalatör DNA’dan ayrıldıktan sonra kararlı hale gelmesine rağmen, kararlı bir

interkalasyon olarak adlandırılmamaktadır. Ayrıca Şekil 3.17’de 2|3 interkalasyonu incelendiği zaman, simülasyonun sonlarına doğru en uçta baz çiftlerinin birbirinden uzaklaştığı görülmektedir. Böylece toplam hidrojen bağı sayısı düşmüştür.

Proflavine molekülünün DNA’nın sekansına ve pozisyonuna Danthron’a göre daha seçici olduğu bu sonuçlarla anlaşılmıştır. 1|2 ve 4|5 pozisyonlarında (sırasıyla CC ve GG arası) interkalatör molekülün DNA’dan dışarı çıktığı gözlemlenmiştir. 2|3 pozisyonunda (CC arası) DNA’nın uç bölgesindeki baz çiftliğini bozduğu görülmüştür. DNA’nın yapısal kararlılığının yüksek olduğu interkalasyonların GC sekansı için 3|4 ve 5|6 interkalasyonları olduğu anlaşılmıştır. Pürin yolu kararlılıklarına bakıldığı zaman ise 3|4 ve 5|6 (sırasıyla CG ve GC arası) pozisyonların daha kararlı olduğu sonucuna varılmıştır.



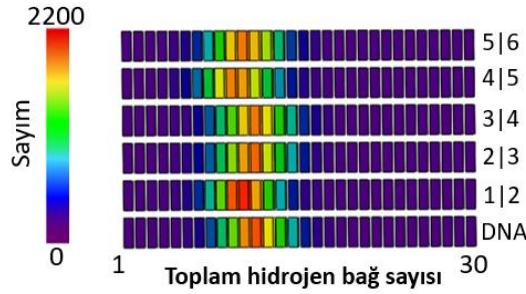
Şekil 3.18 : AT zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının A ve B form faz diyagramı a) AT zengin sekans b) 1|2 interkalasyonu c) 2|3 interkalasyonu d) 3|4 interkalasyonu e) 4|5 interkalasyonu ve f) 5|6 interkalasyonu.

Tablo 3.3 : Danthron ile farklı bölgelerden katılanmış AT zengin sekansın stabilite değerleri.

AT	AT 1 2	AT 2 3	AT 3 4	AT 4 5	AT 5 6
189.072	202.227	191.737	98.523	100.818	112.154

Şekil 3.18 ve Tablo 3.3'te AT zengin sekansın Danthron katkılamalarının A ve B form faz diyagramları ve bu diyagramlar yardımıyla hesaplanan stabilite değerleri verilmiştir. Tablo 3.3 incelendiğinde AT zengin DNA sekansının 1|2 ve 2|3 pozisyonlarından Dantron ile katkılandığında normal DNA'dan stabilite değeri daha yüksek yapılar elde edildiği görülmektedir. Şekil 3.18 incelendiğinde ise bu yapılar ve katkılanmamış DNA'nın faz diyagramları arasında büyük bir kararlılık farklı görülmemiş olup, katkılanmamış DNA'nın daha kararlı olduğu sonucuna varılmıştır.

AT'lerden oluşan DNA sekansları baz çiftleri arasında ikiden fazla hidrojen bağı kurulamayacağı için GC sekanslara göre daha az kararlı olmaya eğilimlidirler. Şekil 3.19 ve Şekil 3.20'de bu yapıların toplam hidrojen bağı sayısı histogramları ve baz çiftlerinin arasındaki normalize ortalama hidrojen bağı sayıları verilmiştir.



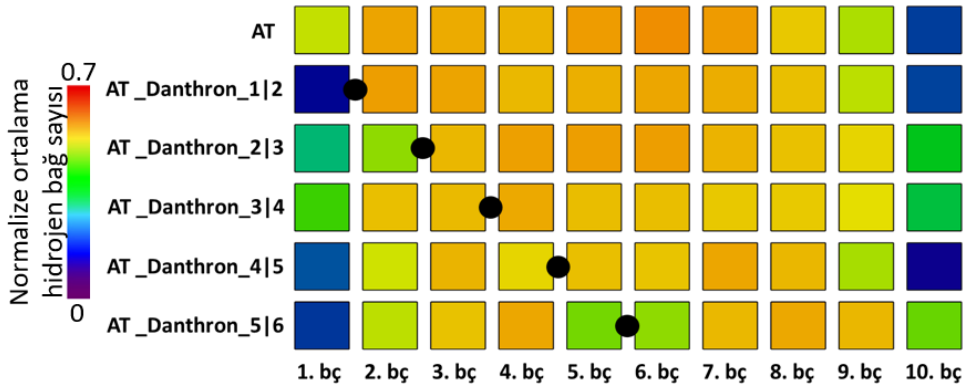
Şekil 3.19 : AT zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının toplam hidrojen bağı sayısı histogramı.

Şekil 3.19'a bakıldığında GC zengin sekansa göre toplam hidrojen bağı sayıları aralıklarının AT arası iki en fazla iki hidrojen bağı kurulabiliyor olmasından dolayı değiştiği gözlemlenmiştir. Toplam hidrojen bağı sayısının bu sekans için GC zengin ile karşılaştırıldığı zaman daha kararlı olduğu görülmektedir.

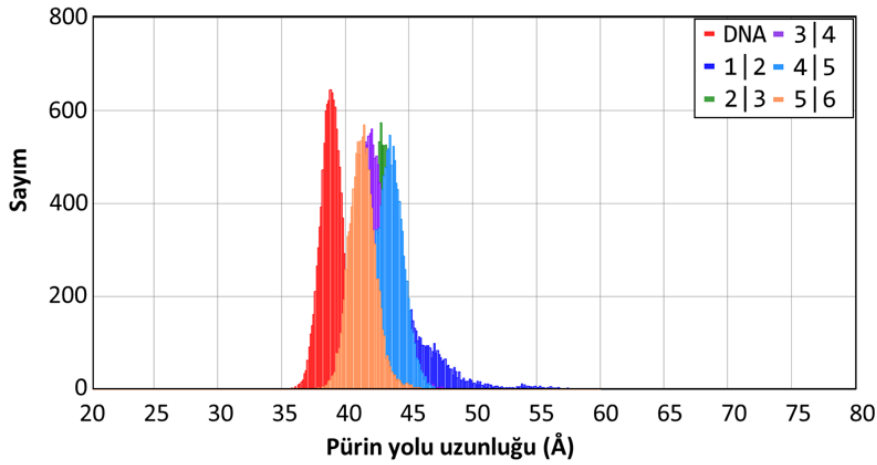
Şekil 3.20'de değerlerin baz çiftlerine göre normalize edilmiş olmasına rağmen simülasyon boyunca baz çiftleri arasındaki hidrojen bağlarının bu sekans ve interkalasyonları için yüksek değerlerde olmadığı görülmektedir. Özellikle DNA'nın uçlarında baz çiftlerinde hidrojen bağı ortalaması düşüktür ve baz çiftlerinin karşılıklı durmasını engelleyeceği için yapıların kararsız olmasına sebep olabilirler.

Şekil 3.21'de aynı yapıların pürin yolu histogramları incelendiği zaman pürin yollarının 1|2 pozisyonu dışında kararlı olduğu gözlemlenmiştir. Tüm bu veriler ışığında AT zengin sekansın Danthron interkalasyonları için 2|3 ve 3|4 pozisyonlarının

diğerlerinden daha kararlı olduğu söylenebilir. Bu pozisyonlarda toplam hidrojen bağ sayısı ortalaması diğer pozisyonlara göre yüksektir ve DNA'nın uçlarındaki baz çiftleri arasında diğer interkalasyonlara göre daha uzun süre hidrojen bağı kurulmuştur. A ve B faz diyagramları ve pürin yolu histogramları incelendiği zaman ise bu yapılar arasında büyük farklar gözlemlenmemiştir.



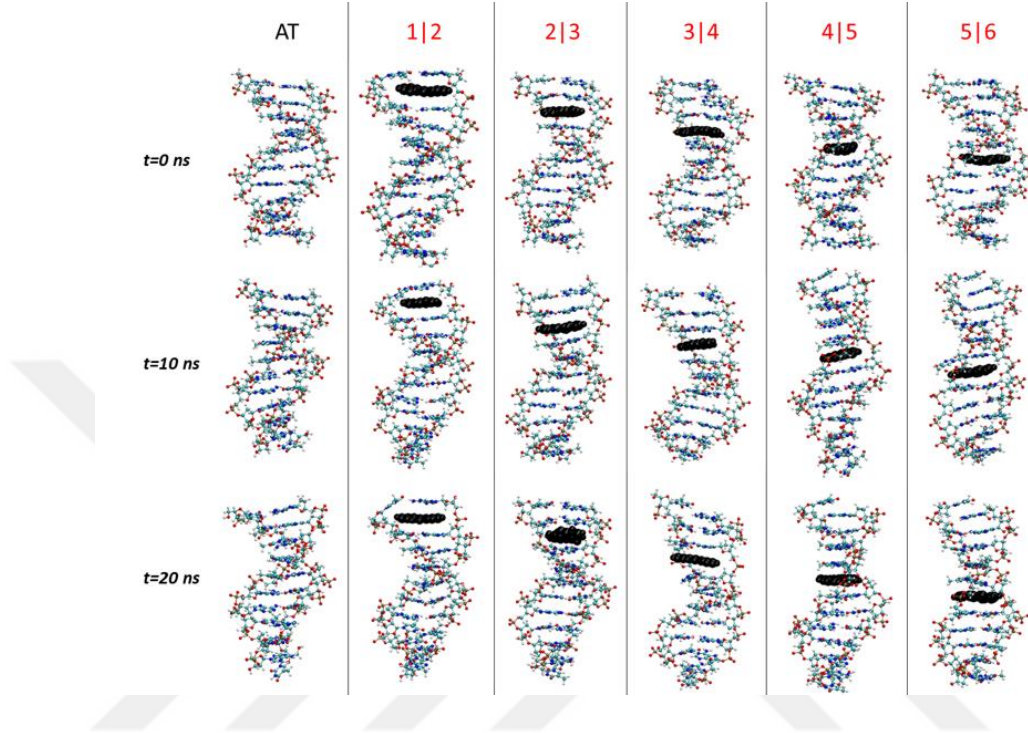
Şekil 3.20 : AT zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının baz çiftine göre normalize ortalama hidrojen bağ sayısı.



Şekil 3.21 : AT zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının pürin yolu histogramları.

AT zengin sekansın ve Danthron interkalasyonlarının MD'lerinden alınmış görüntüler Şekil 3.22'de verilmiştir. Bu görüntüler incelendiği zaman 1|2, 4|5 ve 5|6 interkalasyonlarında DNA'nın uçlarındaki baz çiftlerinin birbirlerinden uzaklaştığı görülmüştür. 1|2 interkalasyonunda uçtaki baz çiftlerindeki bazlar geriye doğru giderek birbirinden uzaklaşırken (t=20 ns anında görülmektedir.) 4|5 ve 5|6 interkalasyonlarında uçtaki baz çiftlerindeki bazlar birbiriyle üst üste istiflenerek

uzaklaşır ($t=10$ ns ve $t=20$ ns anında görülmektedir.). Böylece üç interkalasyon için de uçtaki baz çiftleri arasında hidrojen bağı ortalaması düşük gözlemlenir. AT zengin sekans için bunlar dışındaki Danthron interkalasyonlarının (2|3 ve 3|4) kararlı olduğu söylenebilmektedir.

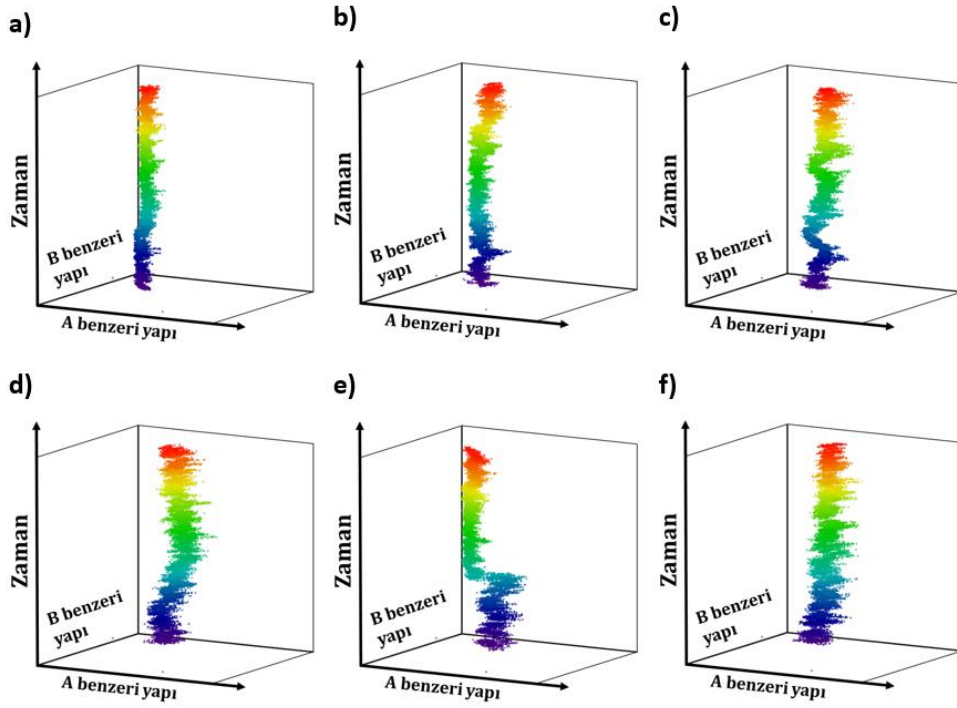


Şekil 3.22 : AT zengin sekans ve Danthron interkalasyonlarının MD simülasyonlarından $t=0$ ns, $t=10$ ns ve $t=20$ ns için alınmış görüntüler.

Şekil 3.23 ve Tablo 3.4'te bu sekansın (AT) Proflavine interkalasyonlarının A-B form faz diyagramları ve stabilite değerleri verilmiştir. Tablo 3.4 incelendiğinde AT zengin DNA sekansının 1|2 pozisyonundan Proflavine ile katkılındığında normal DNA'dan stabilite değeri daha yüksek bir yapının elde edildiği görülmektedir. Diğer pozisyonlar için ise stabilite değerleri birbirlerine yakındır. Şekil 3.23'e bakıldığında 4|5 pozisyonundaki ani yapısal değişiklik göze çarpmaktadır. Simülasyon görüntülendiğinde uçlardaki baz çiftlerinin tamamen bozulduğu ve karşılıklı olması gereken uç bazların bir fermuar gibi üst üste bindiği görülmüştür (Şekil 3.27). Simülasyonun ortalarına gelmeden oluşan bu yapı simülasyonun sonuna kadar kararlı kalmıştır.

Şekil 3.24'te AT sekansının Proflavine interkalasyonlarının toplam hidrojen bağı sayısı histogramları verilmiştir. Bu histograma bakıldığı zaman 2|3 ve 3|4 interkalasyonlarında ortalama olarak daha fazla hidrojen bağı görülmektedir. 1|2

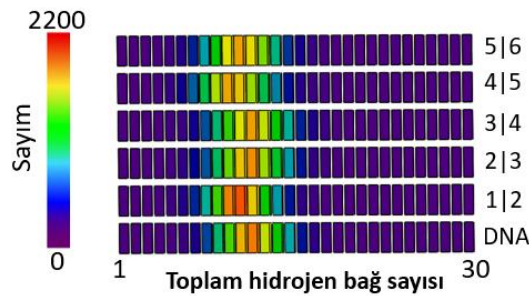
interkalasyonunda ise ortalama olan değer simülasyonun daha uzun bir bölümünde görülmüştür.



Şekil 3.23 : AT zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının A ve B form faz diyagramı a) AT zengin sekans b) 1|2 interkalasyonu c) 2|3 interkalasyonu d) 3|4 interkalasyonu e) 4|5 interkalasyonu ve f) 5|6 interkalasyonu.

Tablo 3.4 : Proflavine ile farklı bölgelerden katılanmış AT zengin sekansın stabilite değerleri.

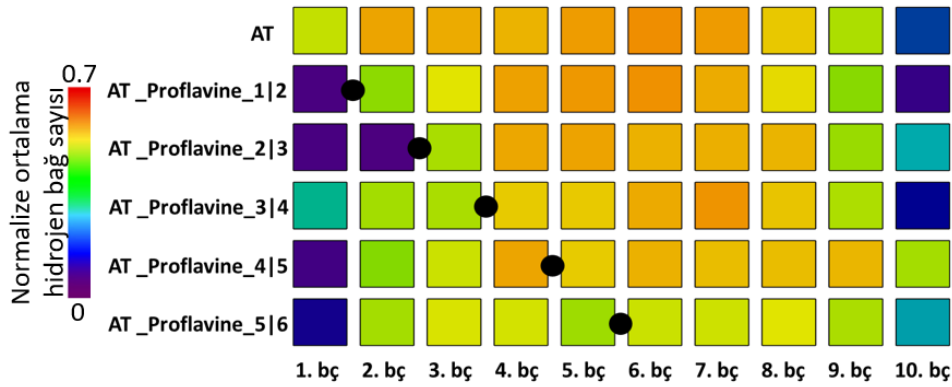
AT	AT 1 2	AT 2 3	AT 3 4	AT 4 5	AT 5 6
189.072	244.69	93.791	103.48	149.586	138.341



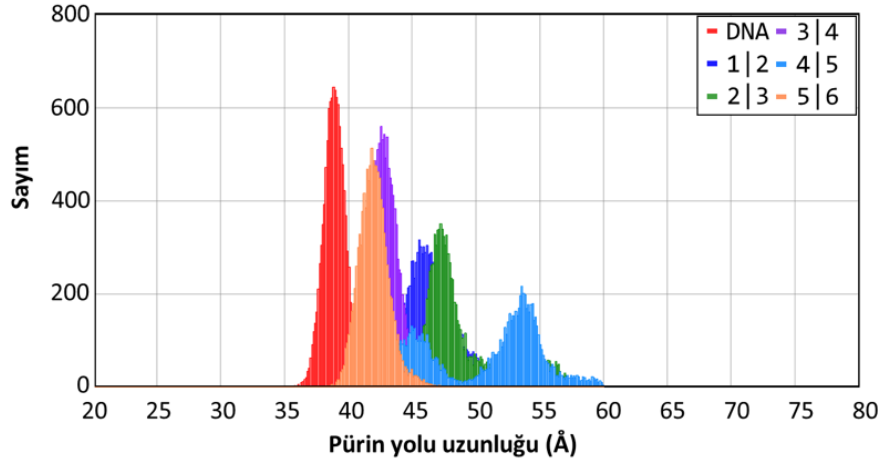
Şekil 3.24 : AT zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının toplam hidrojen bağ sayısı histogramı.

Şekil 3.25'te bahsedilen interkalasyonlar için baz çiftleri arasındaki normalize ortalama hidrojen bağ sayıları verilmiştir. Bu verilere göre 1|2, 2|3 ve 4|5

interkalasyonlarında DNA'nın uç bölgesindeki baz çiftleri tamamen kopmuştur. 3|4 ve 5|6 pozisyonlarında ise uçlardaki hidrojen bağ sayısı ortalaması birbirlerine yakındır.



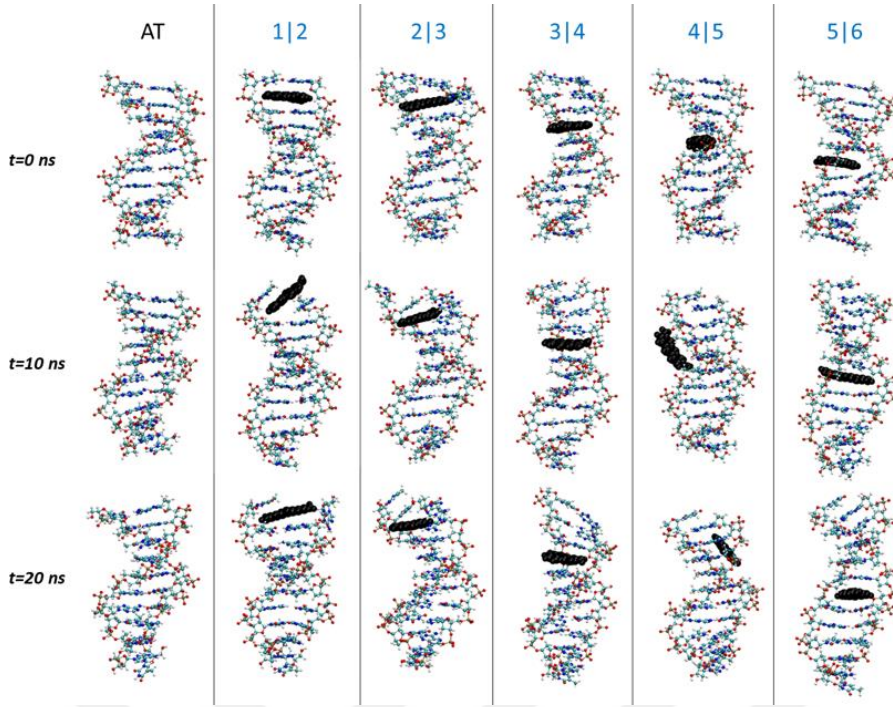
Şekil 3.25 : AT zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının baz çiftine göre normalize ortalama hidrojen bağ sayısı.



Şekil 3.26 : AT zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının pürin yolu histogramları.

Son olarak pürin yolu histogramlarına bakıldığında (Şekil 3.26) açık bir şekilde 3|4 ve 5|6 interkalasyonlarının pürin yolunun daha kararlı olduğu görülmektedir.

AT zengin sekans ve Proflavine interkalasyonlarının MD simülasyonlarından alınan görüntüler Şekil 3.27'de verilmiştir. 1|2 ve 2|3 interkalasyonlarında DNA'nın uçlarındaki baz çiftlerinin açıldığı, diğer interkalasyonlarda ise baz çiftlerindeki bazların üst üste istiflendiği görülmüştür.



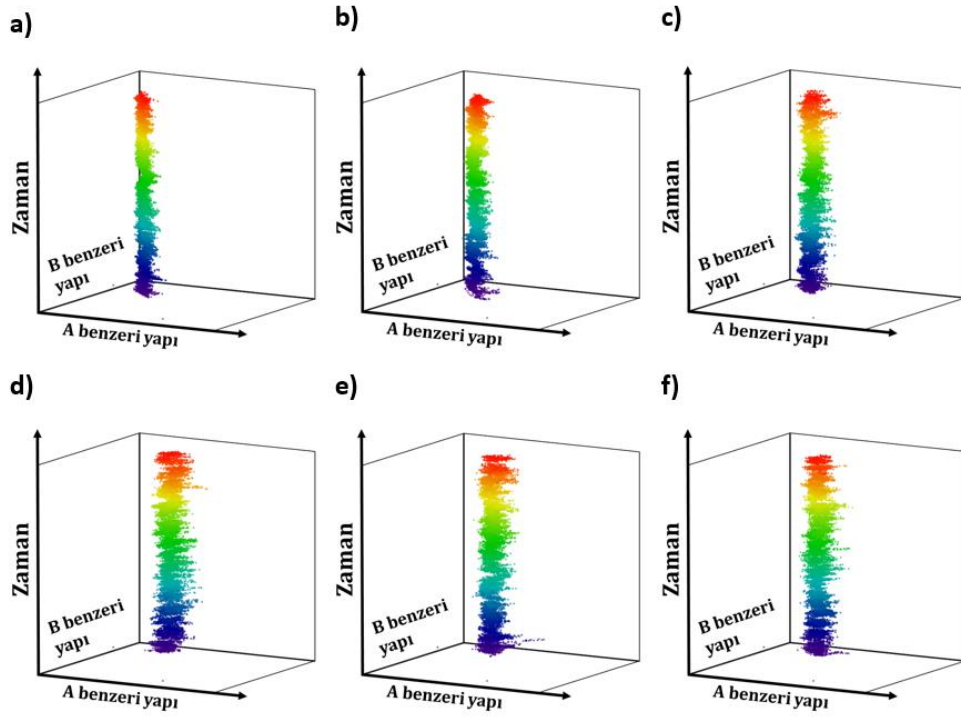
Şekil 3.27 : AT zengin sekans ve Proflavine interkalasyonlarının MD simülasyonlarından t=0 ns, t=10 ns ve t=20 ns için alınmış görüntüler.

Tüm bu veriler bir araya getirildiğinde Danthron molekülünün hem AT zengin sekans hem de GC zengin sekans için Proflavine molekülüne göre daha kararlı interkalasyonlar yaptığı gözlemlenmiştir. Ayrıca Proflavine molekülünde sekans seçiciliğinden ziyade pozisyon seçiciliği olduğu anlaşılmıştır. Proflavine'in hem AT hem de GC zengin sekans için 3|4 ve 5|6 interkalasyonları diğer pozisyonlardaki interkalasyonlara göre kararlılıkla sonuçlanmıştır. Bu pozisyonlar CG arası, GC arası, TA arası ve AT arası olduğu için Proflavine molekülünün pürin ve pirimidin arasına interkale olma eğilimi olduğu söylenebilir. Danthron molekülünde ise pozisyon veya sekans seçme eğilimi gözlemlenmemiştir.

Son olarak bu iki sekansın karışımı olan CCCAATTGGG sekansının Danthron ve Proflavine interkalasyonlarının moleküler yapısı incelenmiştir. Şekil 3.28 ve Tablo 3.5'te karışık sekansın Danthron interkalasyonları A ve B form faz diyagramları ve stabilite değerleri verilmiştir.

Tablo 3.5'e bakıldığında interkale edilmemiş karışık sekansın stabilite değerinin AT zengin ve GC zengin sekansların stabilite değerlerinin arasında olduğu görülmektedir. En stabil interkalasyonlar 3|4 ve 1|2 interkalasyonları olarak belirlenmiştir. Şekil 3.28

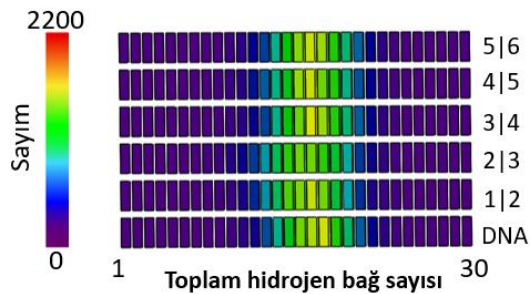
incelendiğinde 1|2 interkalasyonunun faz diyagramında diğer interkalasyonlara göre daha küçük bir hacimde salınım yaptığı gözlemlenmiştir.



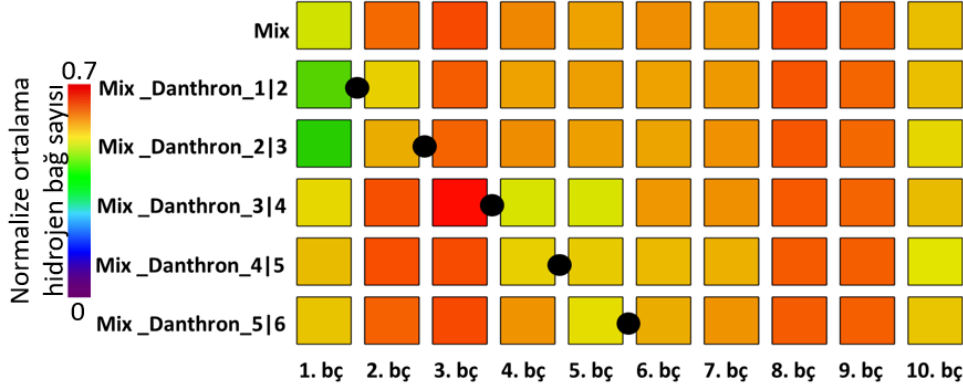
Şekil 3.28 : Karışık sekansın Proflavine interkalasyonlarının A ve B form faz diyagramı a) karışık sekans b) 1|2 interkalasyonu c) 2|3 interkalasyonu d) 3|4 interkalasyonu e) 4|5 interkalasyonu ve f) 5|6 interkalasyonu.

Tablo 3.5 : Danthron ile farklı bölgelerden katılanmış karışık sekansın stabilite değerleri.

Karışık	Karışık 1 2	Karışık 2 3	Karışık 3 4	Karışık 4 5	Karışık 5 6
336.092	187.662	132.264	191.092	91.231	163.072

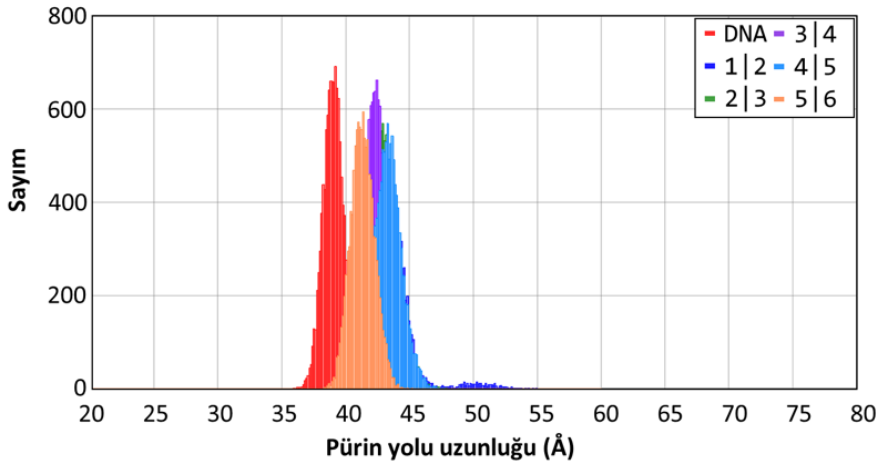


Şekil 3.29 : Karışık sekansın Danthron interkalasyonlarının toplam hidrojen bağ sayısı histogramı.



Şekil 3.30 : Karışık sekansın Danthron interkalasyonlarının baz çiftine göre normalize ortalama hidrojen bağ sayısı.

Şekil 3.29’da ve Şekil 3.30’da hidrojen bağı analizleri verilmiştir. Toplam hidrojen bağ sayısı 1|2 ve 2|3 interkalasyonları için diğer interkalasyon pozisyonlarına göre daha küçük değerler arasında değişmektedir. Şekil 3.30’da baz çiftlerinin arasındaki normalize ortalama hidrojen bağ sayısı incelendiğinde 3|4 pozisyonu için üçüncü baz çiftinde maksimum değer olan 0.7 görülmüştür. 1|2 ve 2|3 pozisyonlarından interkalasyonlar için ise DNA’nın ucundaki baz çiftleri arasındaki hidrojen bağı azalttığı söylenebilmektedir.

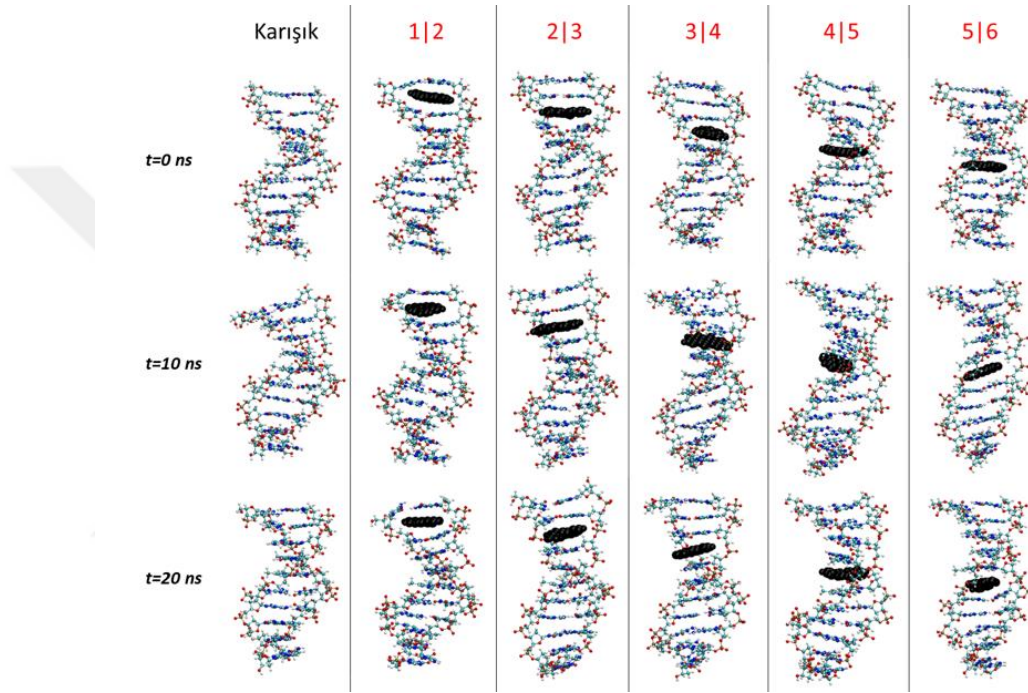


Şekil 3.31 : Karışık sekansın Danthron interkalasyonlarının pürin yolu histogramları.

Aynı interkalasyonların pürin yolu histogramları incelendiğinde (Şekil 3.31) 1|2 interkalasyonu dışında yapıların pürin yolunun kararlı olduğu görülmektedir. 1|2 interkalasyonu için gerçekleştirilen simülasyon görüntülendiğinde bunun sebebinin

birinci baz çiftinin arasındaki mesafenin kısa süreli uzaması ve interkalatör molekülün bu süre için daha serbest salınım yapması olduğu görülmüştür.

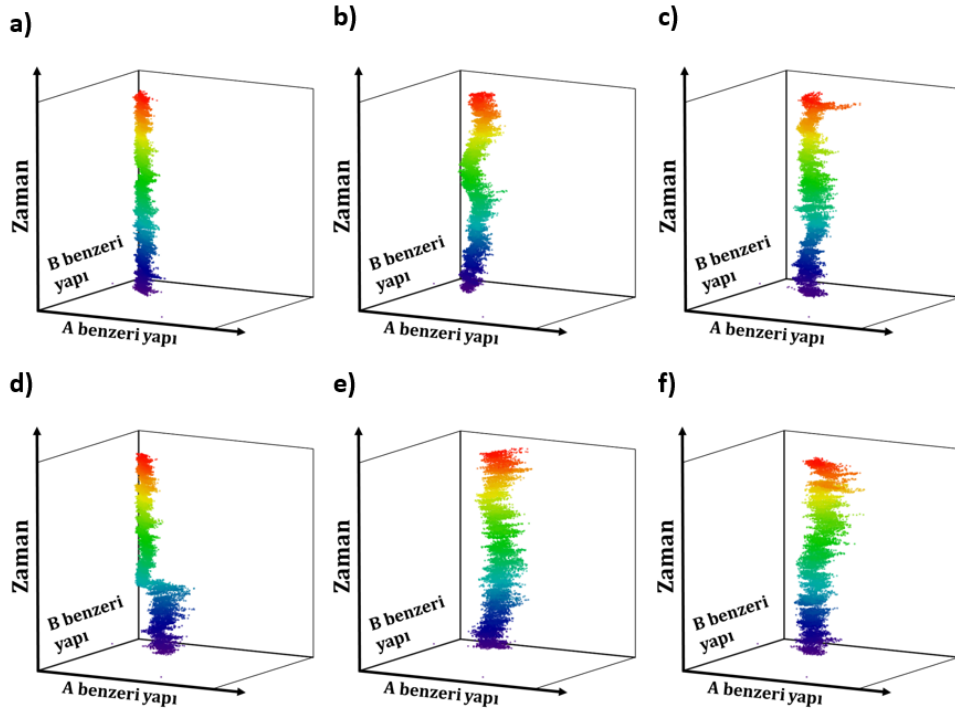
Karışık sekans ve Danthron interkalasyonlarının MD görüntüleri Şekil 3.32’de gösterilmiştir. Tüm görüntüler incelendiğinde seçilen zamanlar için herhangi bir kararsızlık görülmemiştir. Yapılan analizler sonucu da kararlı olan karışık sekansın Danthron interkalasyonlarının MD simülasyonları görüntülediği zamanda da kararlı olduğu ortaya çıkmıştır.



Şekil 3.32 : Karışık sekans ve Danthron interkalasyonlarının MD simülasyonlarından t=0 ns, t=10 ns ve t=20 ns için alınmış görüntüler.

Karışık sekansın Proflavine interkalasyonlarının A-B form faz diyagramları ve stabilite değerleri sırasıyla Şekil 3.33 ve Tablo 3.6’da verilmiştir.

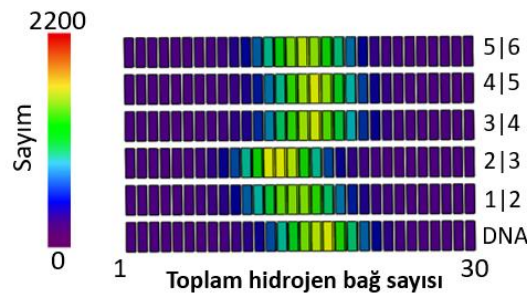
Tablo 3.6’da verilen stabilite değerleri incelendiğinde kararlılığı en yüksek interkalasyon pozisyonu 3|4 pozisyonu olarak görülmektedir. Ancak A-B form faz diyagramlarına bakıldığında (Şekil 3.33) bu interkalasyonda simülasyonun orta sürelerine doğru ani bir yapı değişimi gerçekleşmiştir. Bu interkalasyonun simülasyonu görüntülediğinde interkalatör molekülün komşu baz çiftleri arasından çıkıp DNA’ya oyuk bağlanması ile katkılındığı gözlemlenmiştir.



Şekil 3.33 : Karışık sekansın Proflavine interkalasyonlarının A ve B form faz diyagramı a) karışık sekans b) 1|2 interkalasyonu c) 2|3 interkalasyonu d) 3|4 interkalasyonu e) 4|5 interkalasyonu ve f) 5|6 interkalasyonu.

Tablo 3.6 : Proflavine ile farklı bölgelerden katkılanmış karışık sekansın stabilite değerleri.

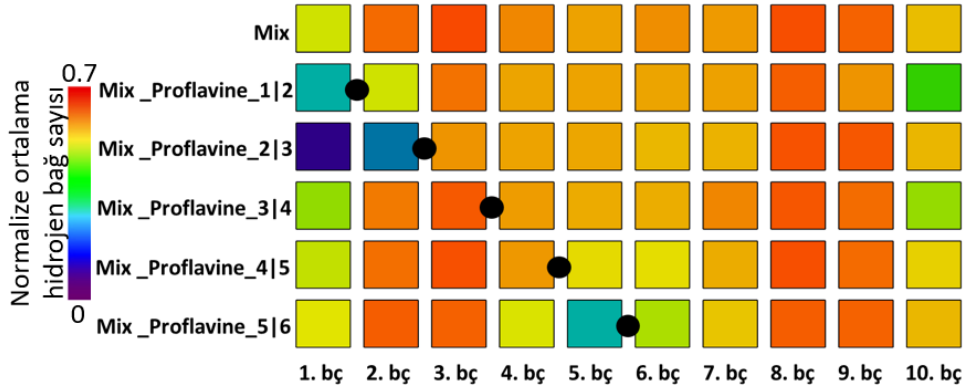
Karışık	Karışık 1 2	Karışık 2 3	Karışık 3 4	Karışık 4 5	Karışık 5 6
336.092	99.797	116.646	144.487	84.583	47.993



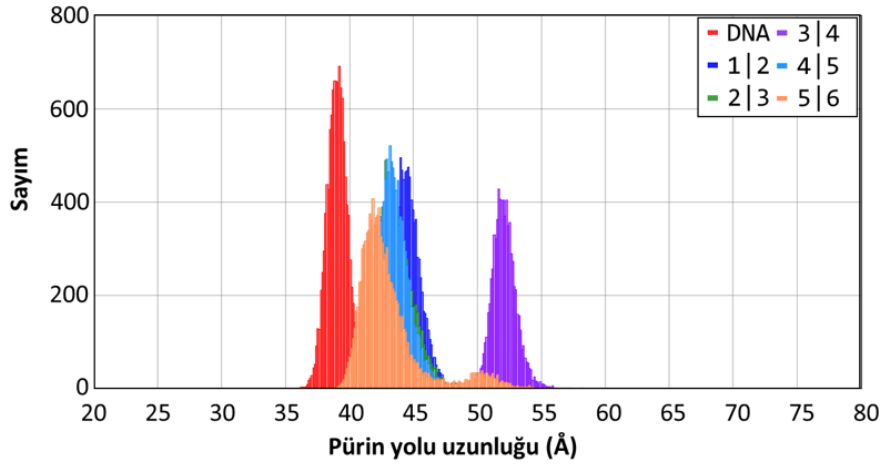
Şekil 3.34 : Karışık sekansın Proflavine interkalasyonlarının toplam hidrojen bağ sayısı histogramı.

Karışık sekansın Proflavine interkalasyonlarının toplam hidrojen bağ sayısı histogramları karşılaştırıldığında (Şekil 3.34) 1|2 ve 2|3 interkalasyonlarında diğer pozisyon interkalasyonlarına göre daha küçük değerlere rastlanmaktadır. Şekil 3.35'te baz çiftlerinin arasındaki hidrojen bağlarına bakıldığında toplam hidrojen bağ sayısındaki azalmanın sebebinin uçlardaki baz çiftleri arasında hidrojen bağ kurulma

sürelerinin daha kısa olmasıyla açıklanmıştır. 3|4 ve 4|5 pozisyonlarında hidrojen bağları korunurken, 5|6 pozisyonunda interkalasyon pozisyonunda hidrojen bağ sayısının ortalamasının azaldığı görülmüştür. Simülasyon görüntülediğinde ise aynı GC zengin sekansın 3|4 pozisyonundan Danthron interkalasyonunda olduğu gibi bazlardan birinin açılarak kıvrıldığı görülmüştür.



Şekil 3.35 : Karışık sekansın Proflavine interkalasyonlarının baz çiftine göre normalize ortalama hidrojen bağ sayısı.

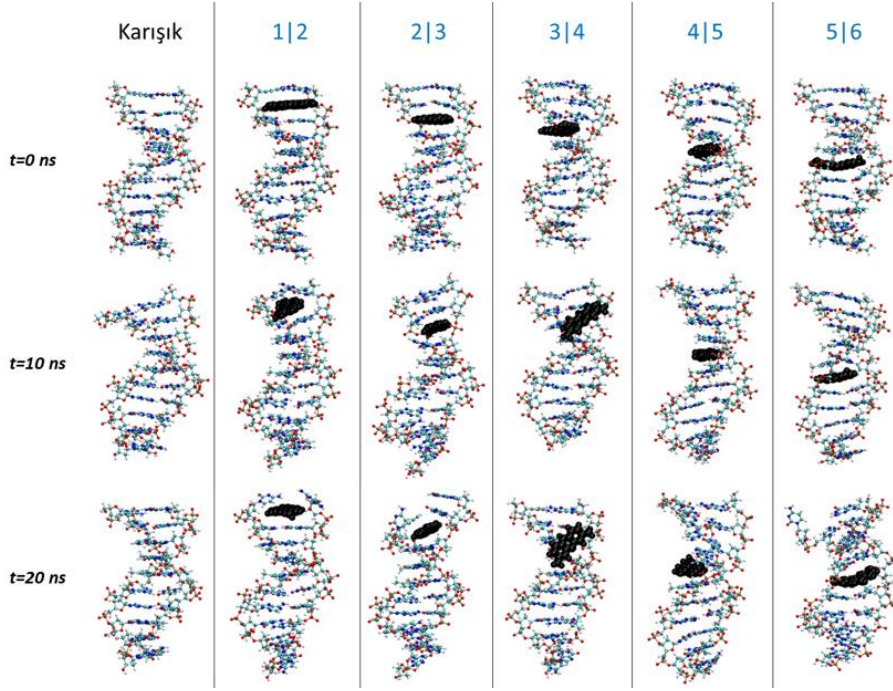


Şekil 3.36 : Karışık sekansın Proflavine interkalasyonlarının pürin yolu histogramları.

Karışık sekansın Proflavine katkılarının pürin yolu histogramlarına bakıldığında (Şekil 3.36) 3|4 pozisyonunun pürin yolunun ortalama değerinde büyük bir artış olduğu gözlemlenmiştir. Pürin yolu hesaplanırken interkalatör molekülün komşu pürinlere uzaklığı da hesaplamalara eklendiği için interkalatörün bulunduğu bölgeden çıkarak oyuk bağlanması yaptığı 3|4 interkalasyonunun daha yüksek bir pürin yolu ortalamasına sahip olması beklenen bir durumdur. Karışık sekansın Proflavine

interkalasyonu için 1|2, 2|3 ve 4|5 pozisyonlarının diğer pozisyonlardan daha kararlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Karışık sekansın Proflavine interkalasyonlarının MD simülasyonları görüntülediğinde ise (Şekil 3.37) 1|2, 2|3 ve 5|6 interkalasyonlarında uçtaki baz çiftlerinin açıldığı gözlemlenmiştir.



Şekil 3.37 : Karışık sekans ve Danthron interkalasyonlarının MD simülasyonlarından t=0 ns, t=10 ns ve t=20 ns için alınmış görüntüler.

Şekil 3.37’de 3|4 interkalasyonunda ise interkalatör Proflavine yerleştirildiği aralıktan çıkarak DNA’yla oyuk bağlanması yoluyla etkileşim kurmuştur.

Karışık sekans için de Danthron molekölü Proflavine molekölüne göre genel olarak daha kararlı interkalasyonlar yapmaktadır. Proflavine molekölü için GC ve AT zengin sekanslarda en kararlı olduğu pozisyonlar 3|4 ve 5|6 pozisyonuyken, karışık sekans için 4|5 ve 5|6 (sırasıyla AA ve AT arası) pozisyonları daha kararlıdır.

Tüm interkalasyonlar incelendiği zaman GC zengin sekansın hem hidrojen bağları hem de RMSD’leri açısından interkalasyon için bu üç sekans arasından en kararlı sekans olduğu belirlenmiştir. Proflavine molekölünün Danthron’a göre çok daha seçici olduğu gözlemlenmiştir. Danthron interkalasyonlarının simülasyonları görüntülediğinde interkalatör molekölün simülasyon süresi boyunca başlangıçta

yerleştirildiği bölgede durduğu görülmüştür. Proflavine için ise bu molekülün hem sekans hem pozisyon seçme eğilimine sahip olduğu söylenebilmektedir.

3.3 İnterkalasyonun Bağlanma Enerjileri

Tez kapsamında oluşturulan 30 farklı interkalasyonun bağlanma enerjileri yöntem bölümünde anlatılan MM-GBSA yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

Tablo 3.7 : Tüm interkalasyonların bağlanma serbest enerji değerleri (kcal/mol).

Sekans ve İnterkalatör	İnterkalasyon Pozisyonu				
	1 2	2 3	3 4	4 5	5 6
<i>GC-PRL</i>	-12.34	-25.34	<u>-27.21</u>	-12.67	-23.63
<i>GC-DNT</i>	-20.85	<u>-24.64</u>	-20.78	-22.57	-22.73
<i>AT-PRL</i>	-16.46	-20.53	<u>-24.26</u>	-11.90	-21.90
<i>AT-DNT</i>	-18.02	-23.75	-24.15	<u>-24.49</u>	-22.03
<i>Karışık-PRL</i>	-20.51	-21.11	-12.85	<u>-22.75</u>	-20.92
<i>Karışık-DNT</i>	-18.98	-22.94	<u>-23.64</u>	-21.36	-22.34

Tablo 3.7’de her bir sekans ve interkalatör molekülün tüm pozisyonlardan interkalasyonları için hesaplanmış bağlanma serbest enerjileri verilmiştir. Kalın ve altı çizili olarak gösterilen değerler o satırdaki en iyi bağlanma enerjisini ifade etmektedir. Proflavine PRL, Danthron ise DNT olarak gösterilmiştir. Her iki molekül de kimyasal kompozisyon olarak birbirlerinden oldukça farklı olmasına rağmen yapısal olarak birbirine benzemektedir. Her üç DNA sekansı da aynı şekilde moleküler yapı olarak birbirine benzerdir. Her bir DNA ve interkalatör molekül kombinasyonlarını kendi içlerinde karşılaştırmak daha doğru olmasına rağmen reseptör ve ligand moleküllerinin yapısal benzerliği göz önüne alındığında hep birlikte de karşılaştırılabilir.

Tablo 3.7’de verilmiş tüm değerler bir önceki bölümde verilmiş sonuçlarla örtüşmüştür. İnterkalasyon açısından kararsız olan yapıların bağlanma serbest

enerjileri (örneğin: GC, PRL, 1|2 ve GC, PRL, 4|5) yüksek çıkarken, kararlı olarak analiz edilen interkalasyonlarda bağlanma enerjileri daha düşük çıkmıştır (örneğin: GC, PRL, 3|4 ve Karışık, DNT, 3|4).

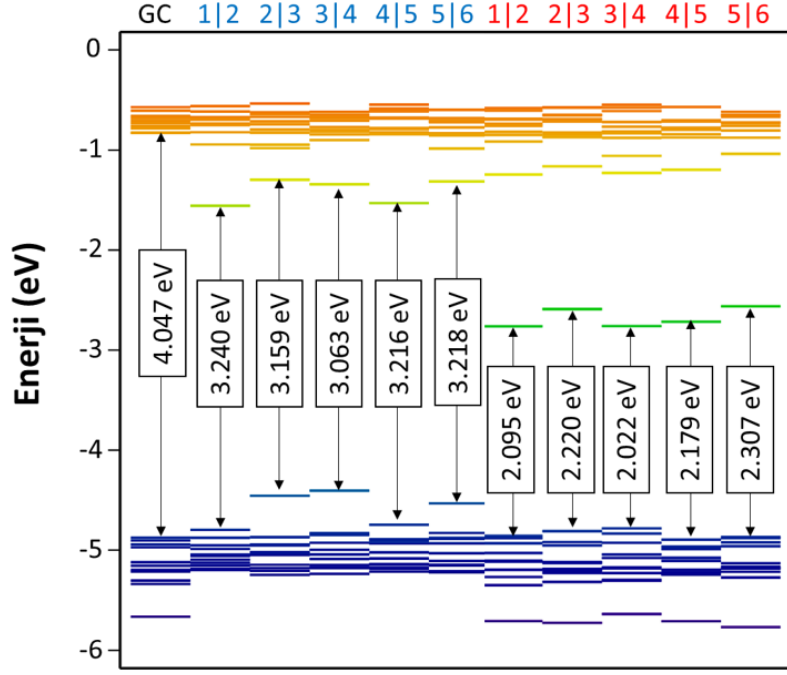
3.4 İnterkalasyonun DNA'nın Elektriksel Özelliklerine Etkisi

Tüm MD simülasyonlarından (30 farklı interkalasyonlu simülasyon ve 3 farklı interkalasyonsuz simülasyon) toplamda 11250 yapı arasından kümeleme algoritması yardımıyla temsilci yapı seçimi yapılmıştır. Her simülasyonu temsilen seçilen bu yapıların elektronik yapılarını elde etmek için Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) kullanılmıştır.

3.4.1 Bant yapısı analizi

DFT hesaplamalarıyla birlikte kümeleme algoritmasıyla seçilen temsilci yapıların bant yapıları ve bant boşluğu değerleri elde edilmiştir. Elektron iletimi HOMO ve çevresindeki moleküler orbital seviyelerinden LUMO ve çevresindeki moleküler orbital seviyelerine geçerek gerçekleşir. Bu sebeple bant diyagramları görselleştirilirken dolu ve boş enerji seviyeleri için HOMO ve LUMO seviyeleri dahil ilk onbir enerji seviyesi alınmıştır. Dolu ve boş orbitallerin ayırt edilmesinin kolaylaştırılması adına diyagram enerji seviyesi değerine göre renklendirilmiştir.

Şekil 3.38'de verilen bant diyagramı GC sekansına ve bu sekansın Proflavine ve Danthron interkalasyonlarına aittir. Bant diyagramının yukarısında hangi bantın hangi yapıya ait olduğu verilmiştir. GC olarak gösterilen bant yapısı interkalasyonsuz GC zengin DNA'ya aittir. İnterkalasyon pozisyonları sayılarla gösterilmiştir, renkler ise farklı molekülleri temsil etmektedir. Mavi renkle gösterilenler o pozisyondaki Proflavine katkılarını göstermekteyken, kırmızı renkliler verilen pozisyondaki Danthron katkılarını göstermektedir. Şekil 3.38'deki bant diyagramı incelendiğinde moleküler katkılamayla birlikte bant boşluğu enerjisinin azaldığı gözlemlenmiştir. Proflavine katkılamalarıyla GC zengin sekansın bant boşluğu yaklaşık 0.8 eV kadar düşmüştür. Danthron katkılamalarında ise bu değer yaklaşık olarak 1.9 eV'tur.



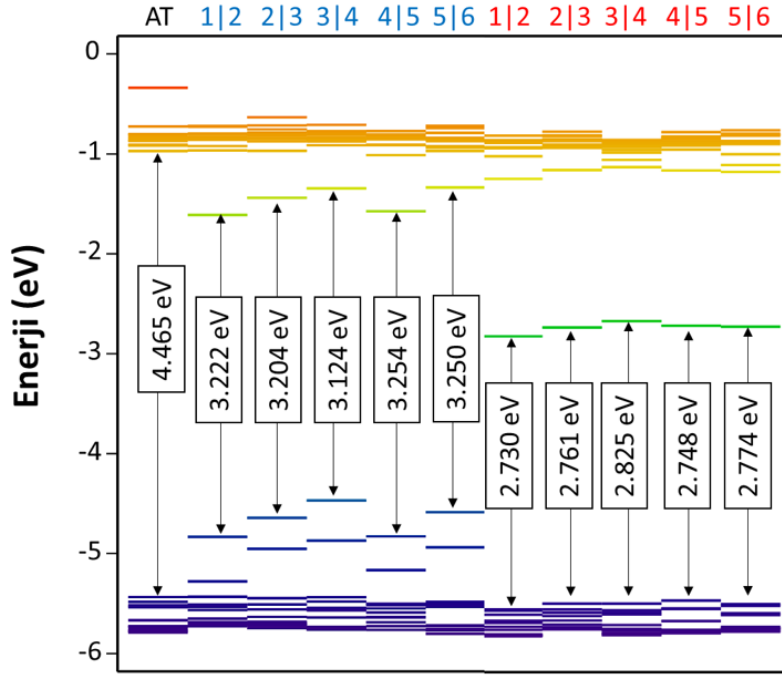
Şekil 3.38 : GC zengin sekansın ve interkalasyonlarının bant yapıları ve bant boşluğu enerjilerinin (maviler Proflavine interkalasyonu, kırmızılar Danthron interkalasyonu) gösterimi.

Proflavine katkılarının yapısal kararlılığı araştırılırken bu sekans için 1|2 ve 4|5 pozisyonlarında interkalatör molekülün DNA'nın komşu baz çiftleri arasından çıktığı görülmüştü. Simülasyonun büyük süresince yapı bu biçimde olduğu için seçilen temsilci yapıda interkalatör molekül DNA'nın komşu baz çiftleri arasında bulunmamaktadır. Bu sebeple bu pozisyonların bant diyagramları daha farklı gözlemlenmiştir. Diğer pozisyonlar için katkı bant diyagramına yeni boş ve dolu enerji seviyeleri eklerken yapısal kararlılığın düşük olduğu pozisyonlarda sadece yeni bir boş enerji seviyesi eklenmiştir.

Danthron katkılarının bakıldığı zaman tüm pozisyonlarda DNA'nın bant diyagramına yeni boş enerji seviyesi eklendiği görülmüştür. Yapısal olarak oldukça kararlı olduğuna kanaat getirilmiş olan tüm GC zengin DNA ve Danthron interkalasyonları için benzer bant diyagramıyla karşılaşılmıştır.

Şekil 3.39'da ise AT zengin sekans için Proflavine ve Danthron katkılarının bant yapısı ve bant boşluğu enerjisi gösterilmiştir. GC zengin DNA'da olduğu gibi AT zengin sekans için de Proflavine katkılarının sonucu bant yapısının hem boş hem dolu seviyelerinde yeni enerji seviyeleri oluşmuştur.

Proflavine katkılamalarıyla bant boşluğu enerjisinde yaklaşık olarak 1.2 eV düşüş görülürken, Danthron katkılamaları için AT zengin DNA'nın bant boşluğu enerjisi yaklaşık olarak 1.7 eV düşmüştür. GC zengin DNA'da olduğu gibi Proflavine bu sekans için de yeni boş ve dolu enerji seviyeleri oluştururken, Danthron boş enerji seviyesi oluşturmuştur.

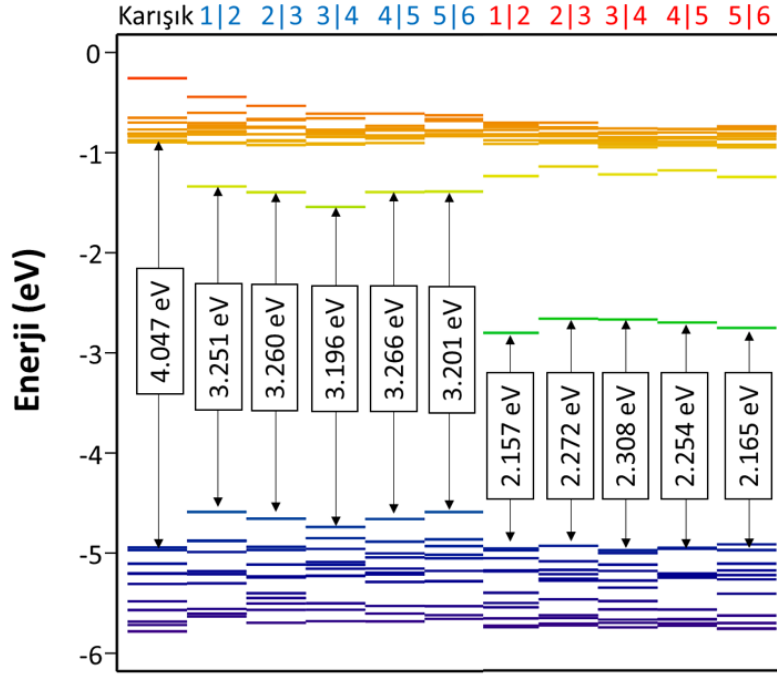


Şekil 3.39 : AT zengin sekansın ve interkalasyonlarının bant yapıları ve bant boşluğu enerjilerinin (maviler Proflavine interkalasyonu, kırmızılar Danthron interkalasyonu) gösterimi.

GC zengin sekansın Proflavine katkılamalarında molekülün DNA'nın baz çiftleri arasından çıktığı interkalasyon pozisyonlarında bant diyagramına yeni dolu enerji seviyeleri eklenmediği gözlemlenmişti. AT zengin sekansın Proflavine katkılamalarındaki yapısal kararsızlıkların sebebi Adenin-Timin baz çiftlenmesinin DNA'nın uçlarında yarattığı kararsızlıktır. İnterkalatör molekül DNA'nın komşu baz çiftleri arasında kalmaya devam ettiği için yapıya boş enerji seviyelerinin yanı sıra dolu enerji seviyeleri de eklendiği gözlemlenmiştir.

Son olarak Şekil 3.40'ta karışık sekans için Proflavine ve Danthron interkalasyonlarının bant diyagramı üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Proflavine molekülünün bu sekansın 3|4 pozisyonu için interkalasyon kararlılığının düşük olduğu önceki bölümlerde gösterilmiştir. İnterkalasyonla başlayan simülasyon süresince molekül DNA'nın komşu baz çiftleri arasından ayrılarak oyuk bağlanması yoluyla

DNA'yla etkileşime girmiştir. Etkileşim devam ettiği için bant diyagramında büyük etki yaratmamıştır fakat bu pozisyon için HOMO ve LUMO enerji seviyelerinin diğer pozisyonlara göre daha düşük olmasının sebebinin interkalasyonun bozulması olabileceği düşünülmüştür.



Şekil 3.40 : Karışık sekansın ve interkalasyonlarının bant yapıları ve bant boşluğu enerjilerinin (maviler Proflavine interkalasyonu, kırmızılar Danthron interkalasyonu) gösterimi.

Karışık sekansın bant boşluğu enerjisi Proflavine interkalasyonu ile birlikte yaklaşık 0.8 eV düşerken, Danthron interkalasyonu ile yaklaşık 1.8 eV kadar düşmüştür.

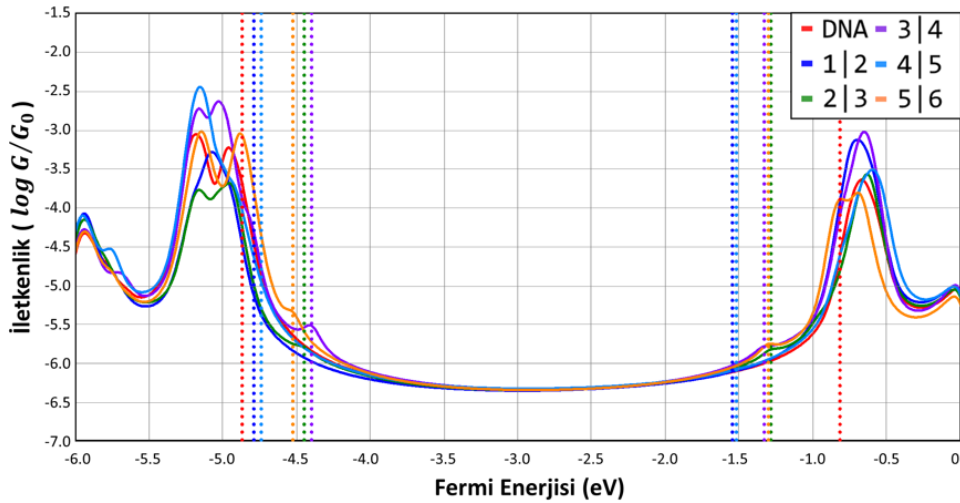
Proflavine interkalasyonu ile birlikte tüm sekansların bant boşluğu enerjisi yaklaşık 3.2 eV olurken, Danthron interkalasyonlarıyla bant boşluğu enerjisi yaklaşık 1.8 eV düşmüştür.

3.4.2 Yük taşınım analizi

Teorik model ve yöntem kısmında gerekli bilgilerin verildiği ve Prof. M. P. Anantram (University of Washington, Seattle) ve grubu tarafından geliştirilen ve hala geliştirilmeye devam eden, DNA gibi organik moleküllerin nano boyutta elektron taşınımını Green fonksiyonu yöntemiyle hesaplayan model kullanarak yük taşınım analizleri yapılmıştır.

DFT hesaplamalarıyla elde edilen Hamiltonyen ve örtüşme matrisleri kullanılarak iletkenlik hesaplanmıştır.

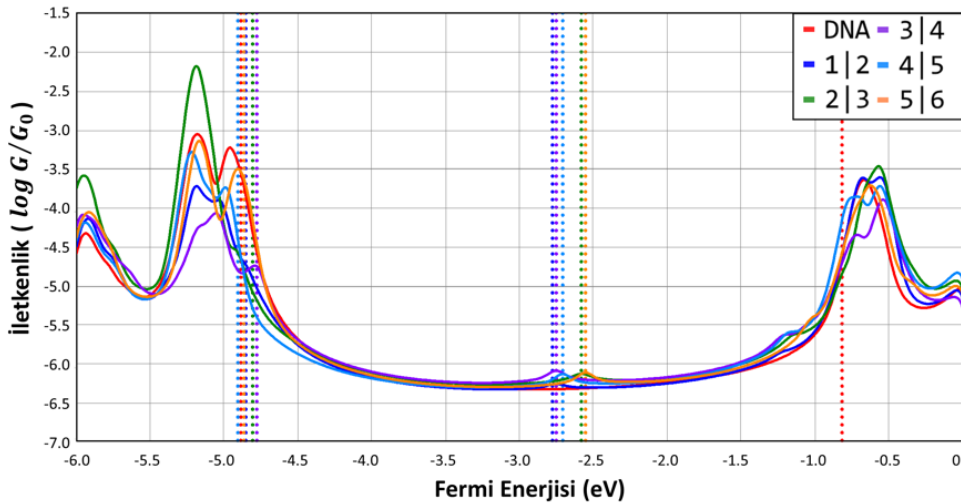
Öncelikli olarak bant yapısı analizi bölümünde kullanılan toplam 33 farklı temsilci yapının iletkenlikleri hesaplanmıştır. DNA'nın iletkenliğinin hem farklı interkalatör molekülle hem de farklı interkalasyon pozisyonlarıyla nasıl değiştiğinin anlaşılması hedeflenmiştir. DNA gibi küçük moleküllerde iletkenlikte önemli rol oynayan Fermi enerjisi seviyesinin bilinmemesi ve belirlenmesinin hem numerik hem de deneysel olarak çok zor olduğu için iletkenlik hesaplamaları tek bir Fermi enerjisi değeri için değil, -6 eV ve 0 eV aralığında 0.024 eV adımlara ek olarak ilk onbir dolu ve boş orbitallerin enerji seviyesi için yapılmıştır. Ardından bağı interpolasyonu (spline fonksiyonu) yardımıyla hesaplanamayan aralıklar da hesaplanarak -6 eV ve 0 eV arasında 0.005 eV adım atılarak iletkenlik grafikleri çizdirilmiştir. Literatürde DNA ve RNA gibi moleküler yapılarda yük taşınımının boşluklar ile gerçekleştiği ve Fermi enerji seviyelerinin bant boşluğunun HOMO enerji seviyesine yakın seviyelerde olduğu düşünülmektedir (Olofsson ve Larsson, 2001). Bu bölümde verilen tüm grafiklerde çizgi şeklindeki eğriler iletkenliği, noktalar şeklindeki dikmeler ise HOMO ve LUMO enerji seviyelerini göstermektedir.



Şekil 3.41 : GC zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının Fermi enerjisi seviyesine göre iletkenliklerinin (çizgiler) ve HOMO-LUMO enerji seviyelerinin (noktalar) gösterimi.

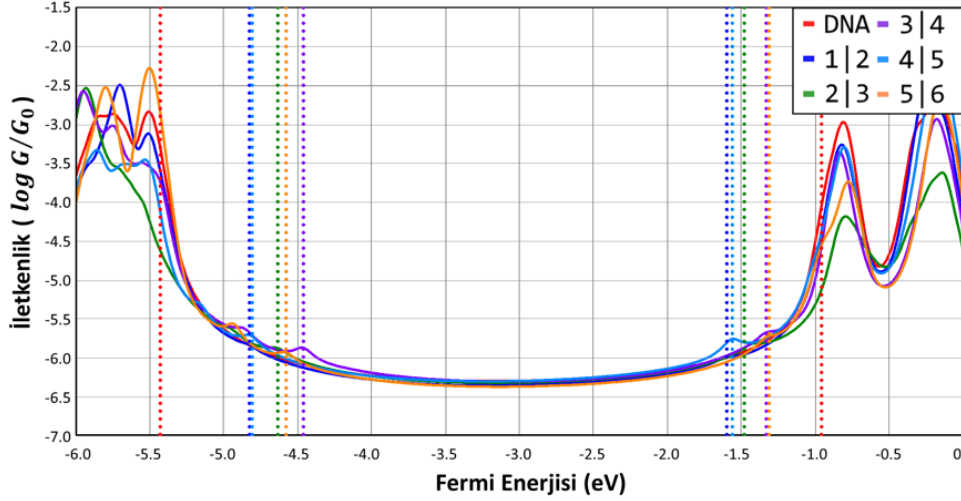
Şekil 3.41'de GC zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının iletkenlik üzerindeki etkileri gösterilmiştir. 1|2 ve 4|5 pozisyonu hariç tüm interkalasyonlarda HOMO ve LUMO enerji seviyeleri için iletkenlik hesaplandığında grafik üzerinde pikler

oluşturmuştur. Bant boşluğunda piklere yakın enerji değerleri için interkalasyonla maksimum iki kat artış gözlemlenmiştir. Piklerden uzak enerji değerleri için ise Proflavine interkalasyonunun GC zengin sekansın elektriksel iletkenliği üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür. DNA'nın HOMO değeri ve Proflavine interkalasyonların HOMO değeri çok farklı olabileceği için Fermi seviyesini aynı kabul etmek doğru değildir. Bu sekans için HOMO değeri yaklaşık -4.9 eV değerindeyken 3|4 interkalasyonu için HOMO değeri yaklaşık olarak -4.4 eV değerindedir. Yük taşınımı her iki sisteminde kendi HOMO bölgesinde gerçekleştiği durumda Proflavine interkalasyonu ile birlikte GC zengin sekansın iletkenliği yüz kata kadar düşebilmektedir. Şekil 3.42'de ise GC zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının iletkenlik grafiği verilmiştir. Grafikte görüldüğü gibi interkalasyonla birlikte LUMO bölgesinde (yaklaşık -2.6 eV) pikler her pozisyon için görülmüştür. GC zengin sekansın Danthron interkalasyonları için Fermi seviyesi bu piklerin görüldüğü enerji değerine yakın ve DNA'nın da Fermi seviyesi aynı yerde ise iletkenlikte maksimum iki kat artış gözlemlenmiştir. Fermi seviyesinin HOMO bölgesine yakın ve yine DNA'nınki de aynı yerde olması durumunda ise (yaklaşık olarak -4.9 eV) 5|6 pozisyonu dışında tüm interkalasyonlarla DNA'nın iletkenliği düşmüştür ve bu düşüş maksimum yirmi kattır.



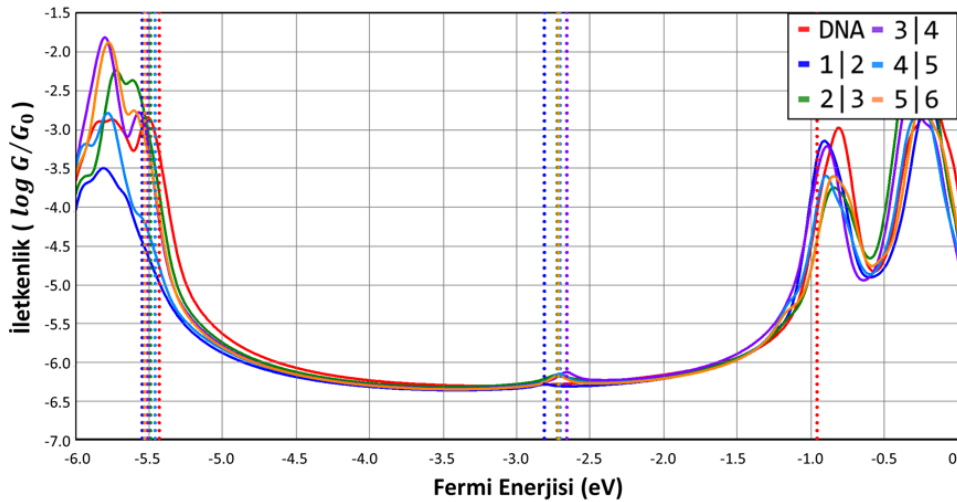
Şekil 3.42 : GC zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının Fermi enerjisi seviyesine göre iletkenliklerinin (çizgiler) ve HOMO-LUMO enerji seviyelerinin (noktalar) gösterimi.

Şekil 3.43'te ise Proflavine molekülünün AT zengin sekansın elektriksel iletkenliği üzerindeki etkilerinin incelendiği grafik verilmiştir.



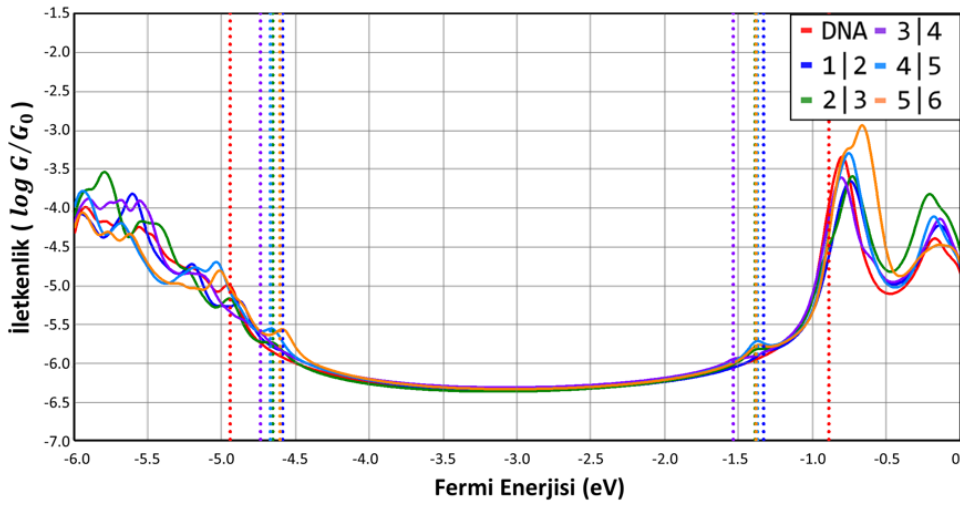
Şekil 3.43 : AT zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarının Fermi enerji seviyesine göre iletkenliklerinin (çizgiler) ve HOMO-LUMO enerji seviyelerinin (noktalar) gösterimi.

GC zengin sekansın Proflavine interkalasyonlarında olduğu gibi AT zengin sekansta da HOMO ve LUMO seviyeleri yakınlarında pikler oluşmuştur. Bu piklere bakıldığında aynı Fermi enerji seviyesi için DNA'nın ve interkale edilmiş DNA'nın elektriksel iletkenlikleri arasında maksimum iki kat fark vardır. DNA'nın Fermi seviyesinin kendi HOMOSu yakınlarında ve interkalasyonların da Fermi seviyesinin kendi HOMOSu yakınında olması durumunda elektriksel iletkenlikte gözlemlenebilecek maksimum düşüş yaklaşık 300 kat olarak görülmüştür.



Şekil 3.44 : AT zengin sekansın Danthron interkalasyonlarının Fermi enerji seviyesine göre iletkenliklerinin (çizgiler) ve HOMO-LUMO enerji seviyelerinin (noktalar) gösterimi.

Danthron interkalasyonlarının AT zengin sekansın elektriksel iletkenliği üzerindeki etkilerinin incelendiği grafik Şekil 3.44'te verilmiştir. Danthron interkalasyonu ile birlikte LUMO b3lgesinde bu sekans için de kk pikler oluşmuştur ve yk taŐınımlı hem DNA hem de interkalasyonlar için bu b3lgede gerçekleŐiyor ise iletkenlikteki maksimum fark iki kat olarak g3zlemlenmiŐtir. HOMO b3lgesi yakınılarındaki Fermi seviyeleri için DNA'nın iletkenliğinin interkalasyonla birlikte 100 kata kadar düŐebileceđi Şekil 3.44'te g3sterilmiŐtir.

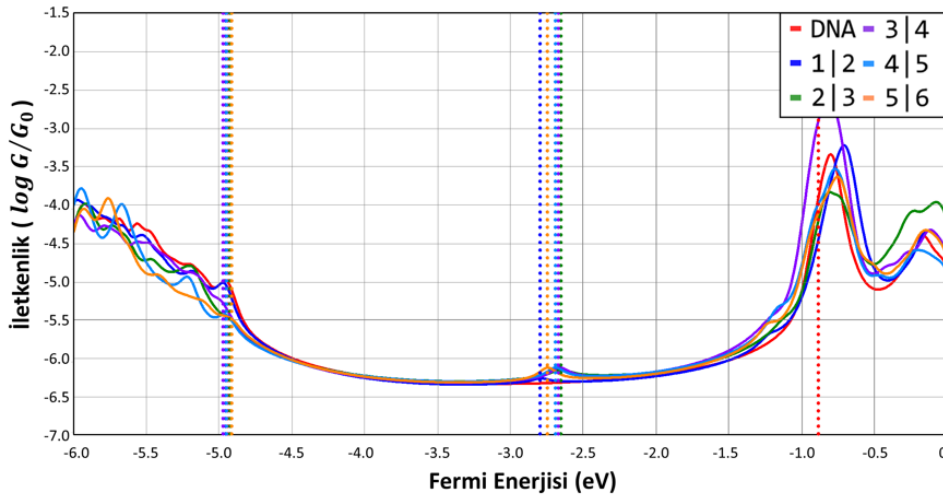


Şekil 3.45 : Karışık sekansın Proflavine interkalasyonlarının Fermi enerji seviyesine g3re iletkenliklerinin (izgiler) ve HOMO-LUMO enerji seviyelerinin (noktalar) g3sterimi.

Karışık sekansın ve Proflavine interkalasyonlarının iletkenlik grafikleri Şekil 3.45'te verilmiştir. Bu grafiklere g3re bu sekans için s3ylenilecek en 3nemli nokta HOMO ve daha dŐuk enerji seviyelerindeki iletkenliklerin diğer sekansa g3re daha dŐuk olduğudur. Dolayısıyla interkalasyon ve DNA arasındaki maksimum elektriksel iletkenlik farkı bu sekans için diğer sekanslara g3re daha dŐuk olacaktır. Fermi enerjisi seviyelerinin hem DNA hem de interkalasyonlar için aynı olması durumunda iletkenlik arasındaki fark tüm Proflavine interkalasyonlarında olduğu gibi maksimum iki kat olarak g3zlemlenmiŐtir. Fermi enerjisinin bu iki sistem için farklı olduğu durumlarda ve HOMO enerjisine yakın olduğu durumlarda ise iletkenlik interkalasyonla birlikte maksimum 10 kat kadar düŐmektedir.

Son olarak Şekil 3.46'da karışık sekansın ve Danthron interkalasyonlarının elektriksel iletkenlikleri g3sterilmiŐtir. Bu grafiğe g3re karışık sekans ve Danthron interkalasyonları için Fermi seviyeleri aynı ve interkalasyonla birlikte g3rlen piklerin

enerji seviyesine yakın ise interkalasyonla birlikte maksimum iletkenlik farkı iki kat olarak bulunmuştur.



Şekil 3.46 : Karışık sekansın Danthron interkalasyonlarının Fermi enerjisi seviyesine göre iletkenliklerinin (çizgiler) ve HOMO-LUMO enerji seviyelerinin (noktalar) gösterimi.

Hem DNA'nın HOMO, hem interkalasyonlarının HOMO bölgesinde yük taşınımı gerçekleştirdiği durumda ise iletkenlikteki fark yaklaşık olarak üç kat olarak gözlemlenmiştir.

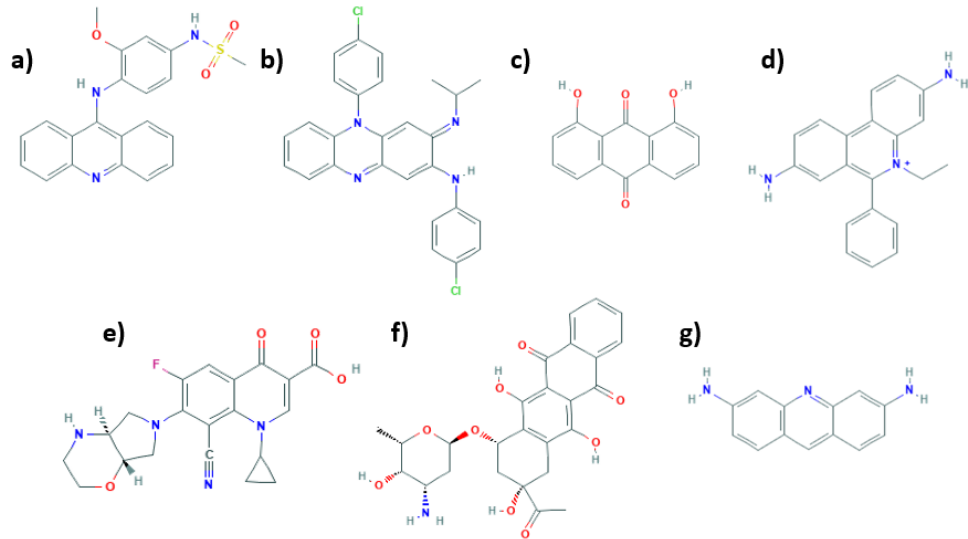
Tüm bu sonuçlar ele alınacak olursa, farklı interkalatör moleküllerin DNA'nın elektriksel iletkenliğini farklı şekilde etkilediği ve her DNA sekansına etkisinin aynı olmadığı bilgilerine varılmıştır. Ayrıca, interkalasyon pozisyonunun elektriksel iletkenliği üzerinde büyük etkilerinin olmadığı gözlemlenmiştir. Bu durum interkalatörün DNA'nın komşu baz çiftleri arasında durduğu durumlar için geçerlidir. Kararsız interkalasyonların görüldüğü tüm sekans, interkalatör ve pozisyon kombinasyonlarında iletkenlik grafiklerinde kararlı interkalasyonlara göre farklar görülmüştür.

3.5 Farklı İnterkalatör Moleküllerin Etkilerinin İncelenmesi

Tez kapsamında öncelikli olarak Proflavine ve Danthron gibi kimyasal kompozisyon bakımından birbirinden oldukça farklı ve üç boyutlu yapı olarak birbirine benzer iki interkalatör molekül seçilmiştir. Önceki bölümlerde bu iki interkalatör molekülün farklı sekanslara farklı pozisyonlarda interkalasyonunun hem yapının kararlılığına

olan etkisi hem de DNA'nın elektriksel iletkenliği üzerindeki etkisi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre interkalasyon pozisyonu elektriksel iletkenlik üzerinde çok büyük farklar doğurmamasına rağmen yapının kararlılığını etkilemektedir. Kararlı olmayan interkalasyonların ise elektriksel iletkenlik grafiklerinde kararlı olanlardaki karakteristik özellikler bulunmamıştır. Yapısal kararlılıkların araştırıldığı bölümde Proflavine molekülünün sekans ve pozisyon seçiciliği olduğu açıkça gösterilmiştir.

Farklı interkalatör moleküllerin her biri için üç farklı DNA sekansı ve beş farklı interkalasyon pozisyonunun MD ve DFT hesaplamaları uzun süreceği için, yapılan analizler sonucu GC zengin sekans ve 3|4 pozisyonu bu moleküllerin interkalasyonu için uygun görülmüştür. İncelenen interkalatör moleküller, kimyasal kompozisyonlarında farklı tipte atomlar içerecek veya literatürde etkileri incelenmiş moleküller olarak seçilmiştir. Literatürde en çok karşılaşılan moleküllerden biri Ethidium Brom'dür (Wang ve diğ., 2015; Harashima ve diğ., 2017). Ethidium ve bir adet Brom iyonunun birlikte bulunduğu bu yapıda Brom moleküle bağlı olmadığı için Ethidium molekülünün DNA üzerindeki etkileri incelenmiştir. Etkilerini incelemek adına Amsacrine, Clofazimine, Finafloxacin ve son olarak Idarubicin seçilmiştir. Şekil 3.47'de bu interkalatör moleküllerin kimyasal çizimleri verilmiştir.



Şekil 3.47 : DNA'nın yapısal kararlılığı ve elektriksel iletkenliği üzerindeki etkilerinin incelendiği tüm interkalatör moleküller a) Amsacrine, b) Clofazimine, c) Danthron, d) Ethidium, e) Finafloxacin, f) Idarubicin ve g) Proflavine molekülü.

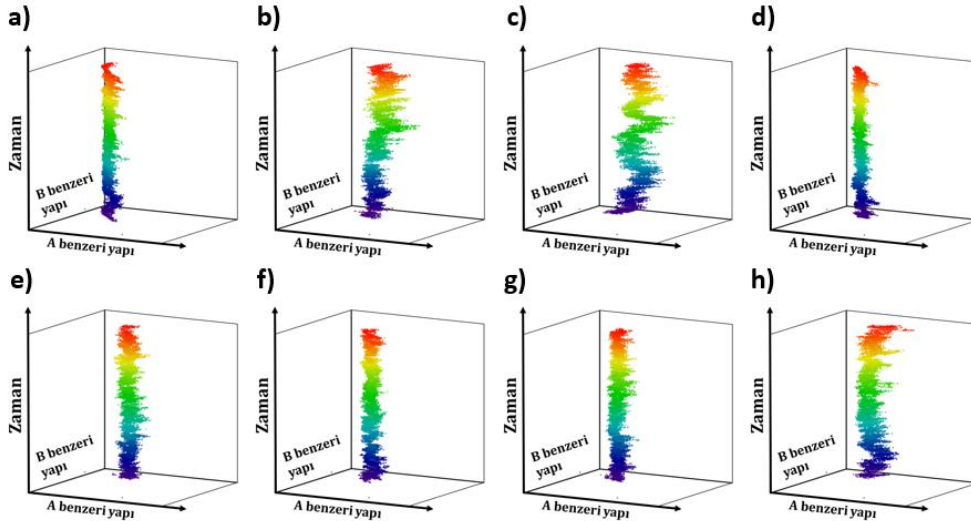
- | | |
|-------|-----|
| 1.bç | CG |
| 2.bç | CG |
| 3.bç | CG |
| int | int |
| 4.bç | GC |
| 5.bç | GC |
| 6.bç | CG |
| 7.bç | CG |
| 8.bç | GC |
| 9.bç | GC |
| 10.bç | GC |

Şekil 3.48 : Farklı interkalatör moleküllerin interkalasyonu için seçilen GC sekansı ve 3|4 pozisyonunun gösterimi.

Şekil 3.48’de ise incelenen interkalasyonların sekansı ve pozisyonu verilmiştir.

3.5.1 Farklı interkalatörlerin yapının kararlılığına etkisinin incelenmesi

Yapısal kararlılığın incelenmesi adına Şekil 3.47’de verilen interkalatör moleküller Şekil 3.48’de verilen DNA sekansına gösterilen pozisyondan interkale edilmiştir. Ardından her bir interkalasyon için 22.5 ns MD simülasyonları yapılmıştır. MD simülasyonları bölüm 3.1’de anlatılan analiz teknikleriyle analiz edilerek farklı interkalatör moleküllerin yapının kararlılığına etkisi incelenmiştir.

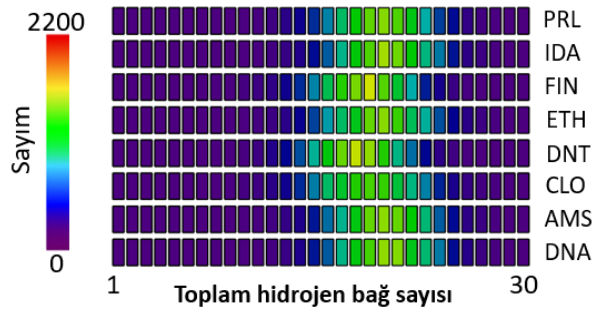


Şekil 3.49 : GC zengin sekans ve 3|4 interkalasyonlarının A ve B form faz diyagramları a) GC zengin sekans ve b) Amsacrine, c) Clofazimine, d) Danthron, e) Ethidium, f) Finafloxacin, g) Idarubicin ve h) Proflavine interkalasyonları.

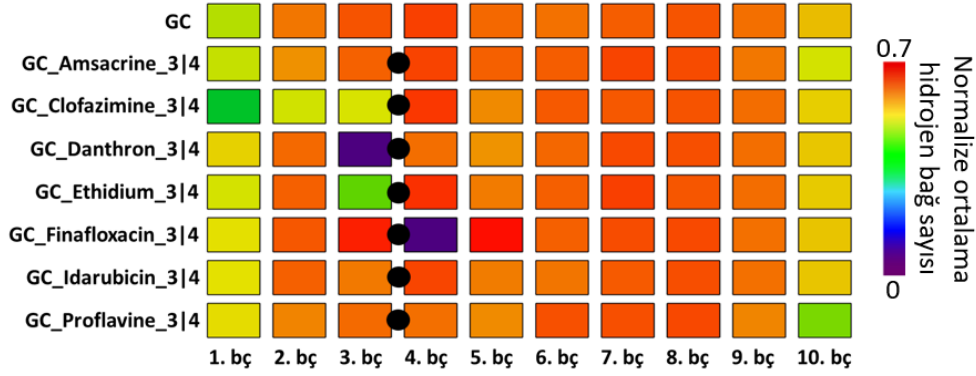
Tablo 3.8 : Farklı interkalatör moleküllerle 3|4 pozisyonundan katkılanmış GC zengin sekansın stabilite değerleri.

GC	AMS	CLO	DNT	ETH	FIN	IDA	PRL
403.586	54.324	90.660	381.866	143.818	180.960	192.885	67.926

Şekil 3.49’da bahsedilen incelenen interkalasyonların ve GC zengin sekansın A ve B form faz diyagramları gösterilmiştir. Bu analize ve Tablo 3.8’de verilen stabilite değerlerine göre Amsacrine, Clofazimine ve Proflavine interkalasyonları sonucu zaman içerisinde yapıda diğer interkalasyonlara göre daha çok değişiklik olduğu görülmektedir. Amsacrine ve Clofazimine molekülleri Proflavine’den türetilmiş moleküllerdir ve elde edilen sonuçlara göre sülfür ve klor atomlarının interkalasyon kararlılığı için gözle görülür bir katkısı yoktur. Kimyasal kompozisyonunda oksijen içermeyen üç interkalatör incelenmiştir: Clofazimine, Ethidium ve Proflavine. Bunların arasından Ethidium interkalasyonunun MD süresi boyunca daha stabil olduğu görülmüştür. Ethidium molekülünün interkale olan bölümü kimyasal olarak Proflavine molekülüne benzemektedir fakat aromatik halkalarının dizilişi farklıdır. Bu farklılık sebebiyle $\pi-\pi$ istiflenmesinin Ethidium için daha kuvvetli olduğu söylenebilir. Son olarak moleküllerin interkale olan bölgelerindeki aromatik halkalarda oksijen bulunmasının interkalasyonun yapısal kararlılığını olumlu yönde etkilediği bu sonuçlara göre söylenebilmektedir.

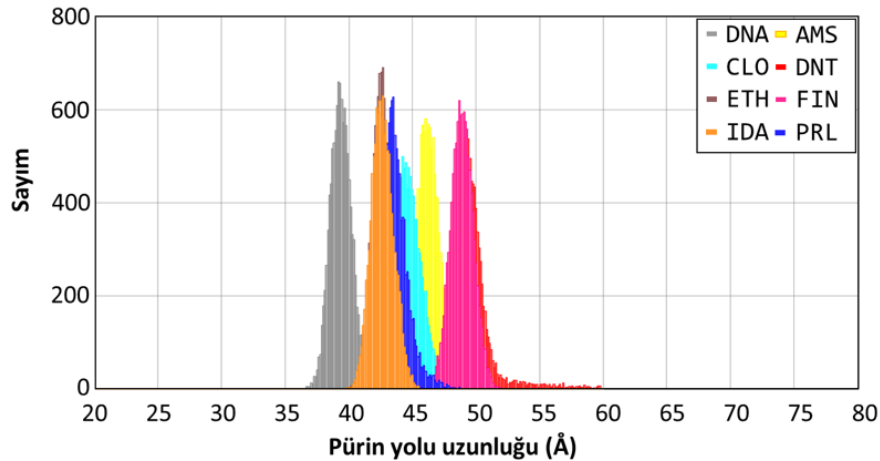


Şekil 3.50 : GC zengin sekansın tüm 3|4 interkalasyonlarının toplam hidrojen bağ sayısı histogramı.

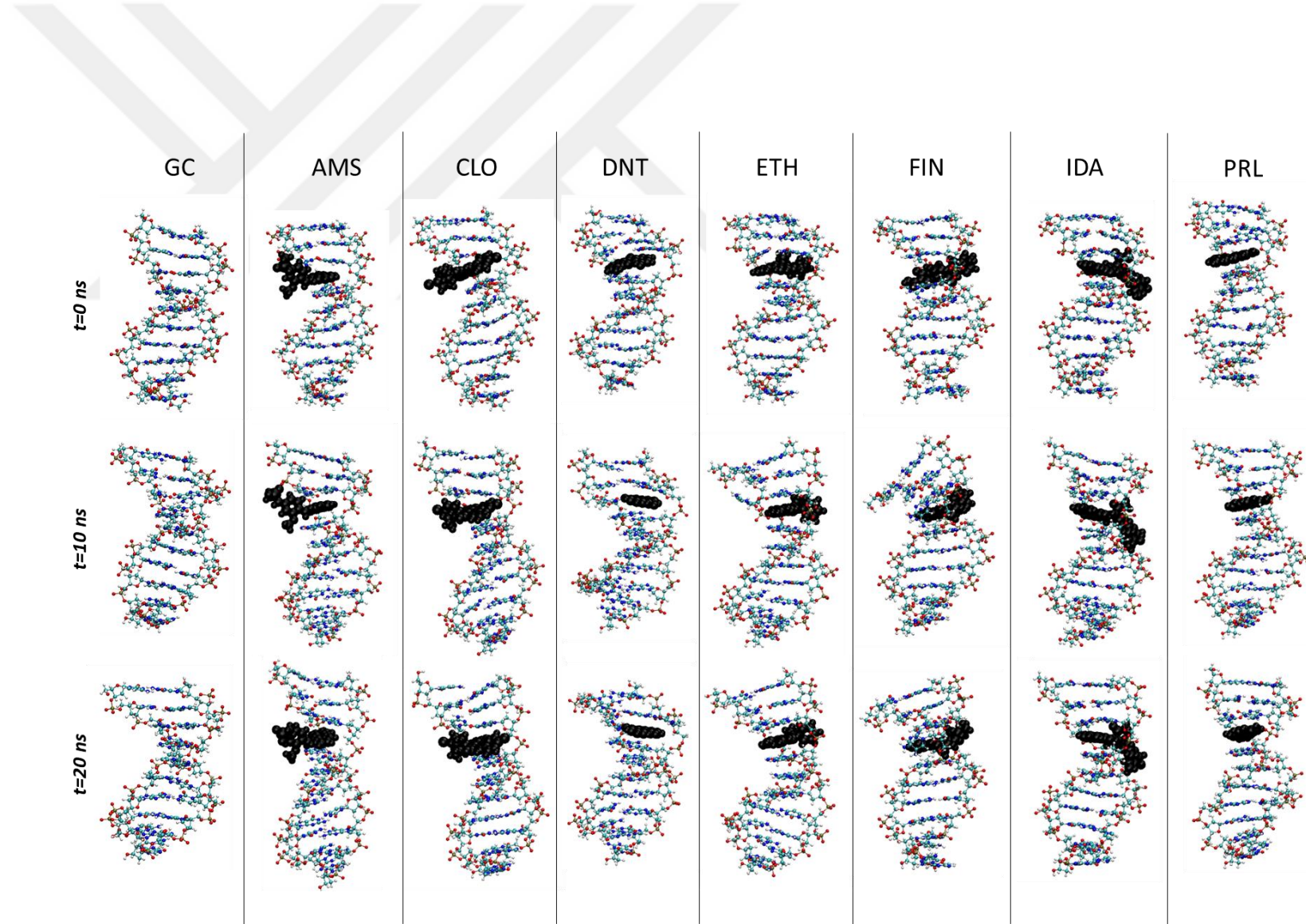


Şekil 3.51 : GC zengin sekansın tüm 3|4 interkalasyonlarının baz çiftine göre normalize ortalama hidrojen bağ sayısı.

Şekil 3.50’de GC zengin sekansın tüm 3|4 interkalasyonlarının toplam hidrojen bağ sayısının histogramları verilmiştir. Simülasyon boyunca Danthron ve Finafloxacin interkalasyonunda daha düşük sayıda hidrojen bağı kurulmuştur. Öteki interkalasyonlarda ise toplam hidrojen bağı histogramları benzerlik göstermektedir. Şekil 3.51’e bakıldığı zaman Danthron ve Finafloxacin interkalasyonunda daha düşük toplam hidrojen bağ sayısı olmasının (Şekil 3.50) sebebinin interkalasyon bölgesindeki baz çiftlerinin birbirinden uzaklaşarak hidrojen bağlarını bozmuş olması olduğu görülmektedir. Hidrojen bağı analizlerine göre GC zengin sekansın tüm 3|4 interkalasyonları benzer davranışlar göstermiştir ve kararlılık hakkında yorum yapmak için hidrojen bağı analizi yeterli kalmamaktadır.



Şekil 3.52 : GC zengin sekansın tüm 3|4 interkalasyonlarının pürin yolu histogramları.



Şekil 3.53 : GC zengin sekansın tüm 3|4 interkalasyonlarının MD simülasyonlarından t=0 ns, t=10 ns ve t=20 ns için alınmış görüntüler.

Şekil 3.52’de ise incelenen interkalasyonların pürin yolu histogramları verilmiştir. İnterkalasyonla birlikte DNA’nın pürin yolu doğal olarak uzamıştır. Danthron ve Finafloxacın interkalasyonlarında (sırasıyla kırmızı ve pembe) interkalasyon bölgesindeki baz çifti bozulmasından dolayı pürin yolu uzamıştır. Ethidium ve Idarubicin interkalasyonlarının pürin yolu histogramları aynı yerde pik verirken; Amsacrine, Clofazimine ve Proflavine interkalasyonları farklı bölgelerde pik vermiştir. Bu üç molekül için pik verdiği uzunlukta sayım sayısı ise düşüktür, dolayısıyla histogramları ötekilere göre daha yayvandır. Pürin yolu açısından bu üç interkalasyonun diğerlerine göre daha az kararlı olduğu söylenebilmektedir.

Son olarak Şekil 3.53’te verilen MD simülasyonlarının alınan görüntülere göre, tüm 3|4 interkalasyonları kararlıdır. Clofazimine interkalasyonunda DNA’nın en ucundaki baz çiftindeki bazlar birbiri üstüne istiflenmiştir. Danthron ve Finafloxacın interkalasyonlarında ise interkalasyon bölgesindeki baz çiftleri bozulmuştur.

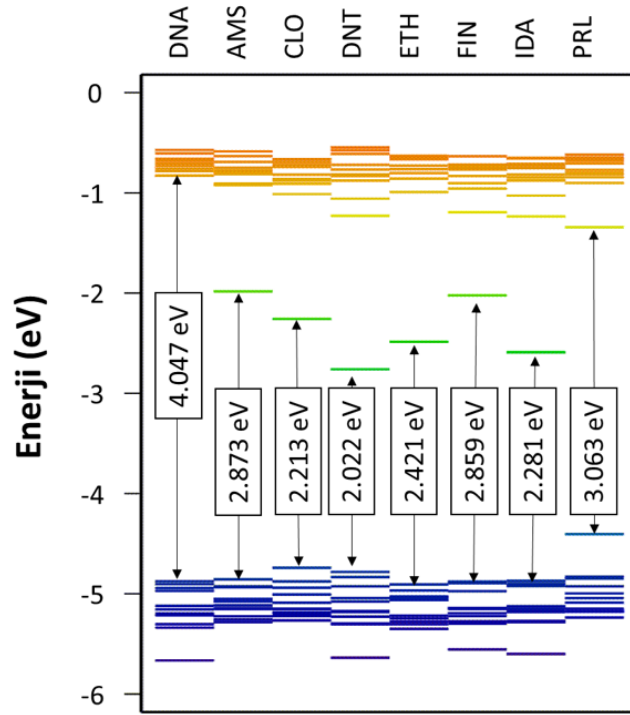
A ve B form faz diyagramlarından elde edilen sonuçlar ve pürin yolu histogramlarından elde edilen sonuçlara göre Danthron, Ethidium, Finafloxacın ve Idarubicin interkalasyonları GC zengin sekansın 3|4 pozisyonu için daha kararlıdır. Hidrojen bağı analizleriyle ise Danthron ve Finafloxacın interkalasyonlarında interkalasyon bölgesinde baz çifti eşleşmesinde problem olduğu görülmüştür. Fakat bu problem interkalasyonun kararlılığını etkilememektedir.

3.5.2 Farklı interkalatörlerin elektriksel iletkenliğe etkisinin incelenmesi

22.5 ns süren MD simülasyonlarından DFT hesaplamalarında kullanmak üzere temsilci yapılar önceki bölümde de kullanılan kümeleme algoritmasıyla seçilmiştir. DFT kullanılarak yapının elektronik bant diyagramları elde edilmiştir. Ardından tamamen aynı parametrelerle yük taşınım analizi yapılarak iletkenlik hesaplanmıştır.

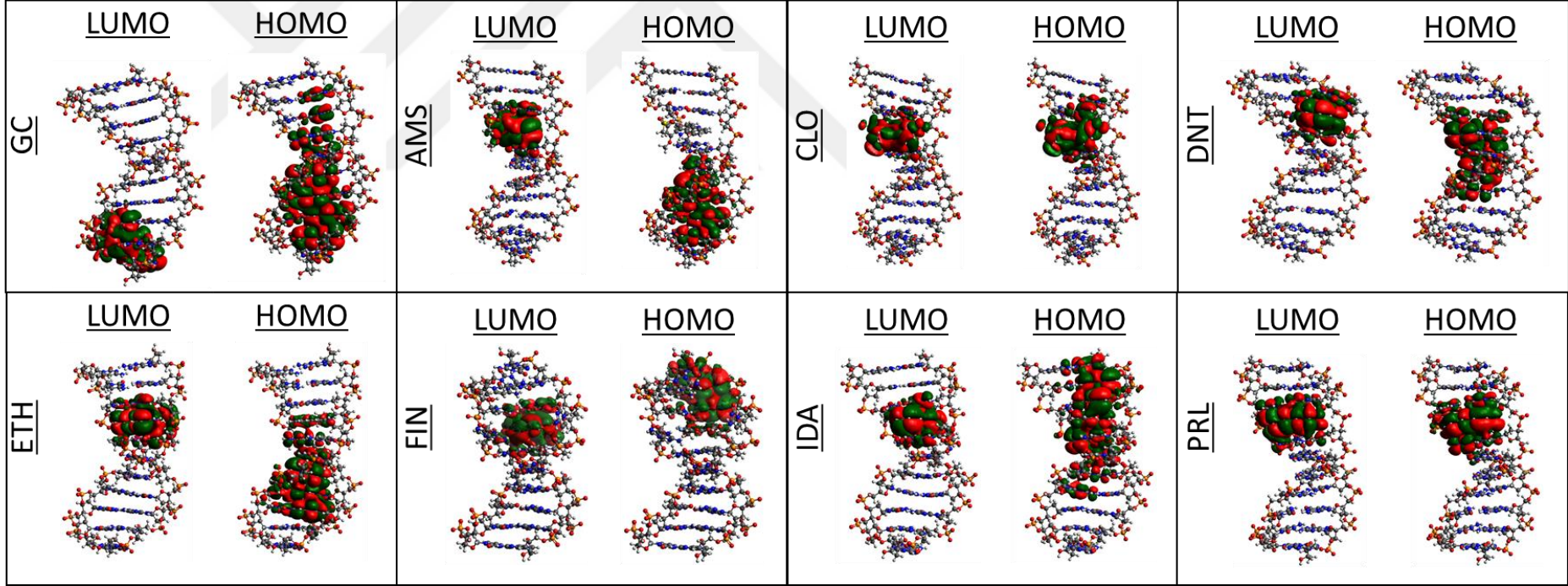
Şekil 3.54’te GC zengin sekansın tüm 3|4 interkalasyonlarının bant yapısı gösterilmiştir. Hangi bant yapısının hangi interkalasyona ait olduğu şeklin üst tarafında kısaltmalarla verilmiştir. Tüm interkalasyonlarla DNA’nın bant boşluğu enerjisinde düşüş gözlemlenmiştir. Proflavine interkalasyonlarında gözlemlenen hem HOMO enerji seviyesinin artması hem de LUMO enerji seviyesinin azalması başka interkalasyonlarda görülmemiştir. Diğer tüm interkalasyonlarda HOMO seviyesi

DNA'nın HOMO enerji değerine yakın hesaplanmıştır ve bant boşluğu düşüşü LUMO enerjisinin azalışıyla oluşmuştur.



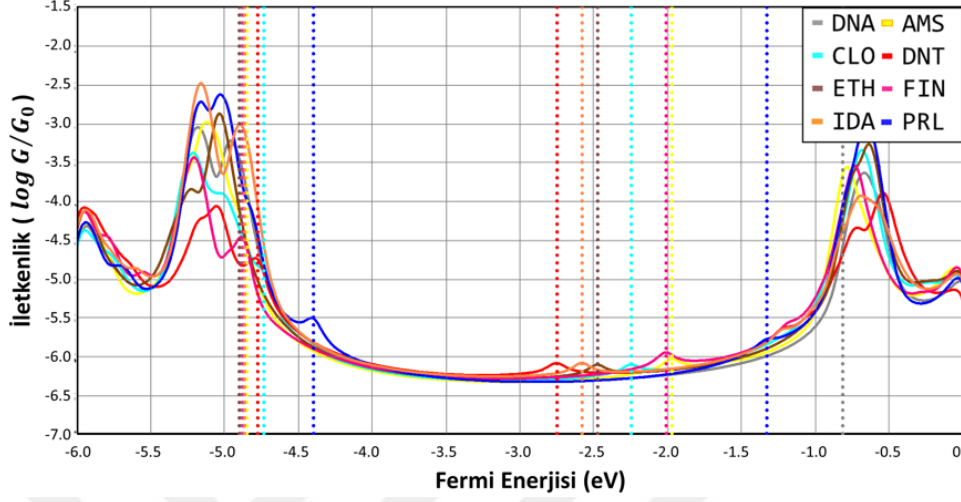
Şekil 3.54 : GC zengin sekansın tüm 3|4 interkalasyonlarının bant yapıları ve bant boşluğu enerjilerinin gösterimi.

Şekil 3.55'te aynı yapıların HOMO ve LUMO orbitalleri gösterilmiştir. Elektron iletiminin dolu orbitalden boş orbitale geçerken enerji seviyelerinin yakın olmasının yanı sıra orbital pozisyonlarının da birbirine yakın olması iletim olasılığını artıracaktır. Şekil 3.55 incelendiğinde tüm interkalasyonlar için LUMO'nun interkalatör molekülün üzerinde çıktığı görülmektedir. HOMO'lar incelendiğinde ise CLO ve PRL interkalasyonu için interkalatör molekülün yakınlarında moleküler orbitallerin olduğu gözlemlenmiştir. Tüm interkalasyonlar için HOMO ve LUMO'lar pozisyon olarak birbirine yakındır.



Şekil 3.55 : GC zengin sekansın tüm 3|4 interkalasyonlarının moleküler orbitallerinin gösterimi.

GC zengin sekansın tüm 3/4 interkalasyonlarının iletkenlik grafikleri ve HOMO-LUMO değerleri Şekil 3.56'da verilmiştir.

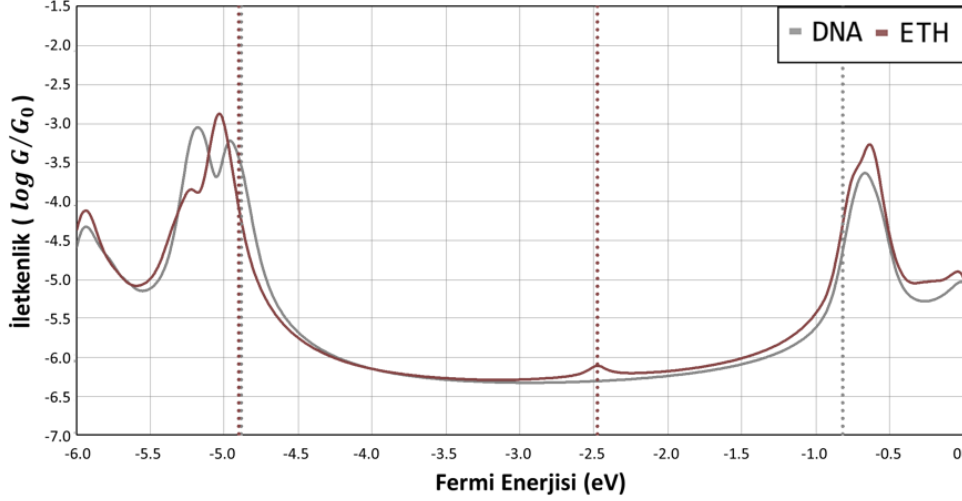


Şekil 3.56 : GC zengin sekansın tüm 3/4 interkalasyonlarının Fermi enerjisi seviyesine göre iletkenliklerinin (çizgiler) ve HOMO-LUMO enerji seviyelerinin (noktalar) gösterimi.

DNA ve interkalasyonlarının Fermi enerjilerinin aynı olması durumunda, hesaplamalara göre iletkenlikteki maksimum fark yaklaşık 2-3 kat civarındadır ve bu Fermi değeri Proflavine interkalasyonunun HOMO değerine yakın bölgededir.

Fermi seviyelerinin farklı ve her bir yapı için kendi HOMO enerjisi yakınlarında olması durumunda, interkalasyonla birlikte iletkenlikte görülen en yüksek değişim yaklaşık 300 kat düşüştür ve bu Proflavine interkalasyonu ile görülmüştür.

Literatürde bu moleküller arasından sadece Ethidium kullanılarak elektriksel iletkenlik araştırmaları yapılmıştır. Bu deneysel çalışmalardan birinde 8 baz çiftine sahip bir DNA molekülü Ethidium Bromür (EB) ile katılanmıştır, ardından elektriksel iletkenlikleri ölçülmüştür. Bu ölçümlere göre DNA'nın elektriksel iletkenliği EB interkalasyonu ile birlikte yaklaşık dört kat artmıştır (Harashima ve diğ., 2017). Öteki deneysel çalışmada ise eklenen EB miktarına göre iletkenlikte farklı değerlerde düşüş görülmüştür ve en çok yaklaşık 5 kat düşüş görülmektedir (Wang ve diğ., 2015).



Şekil 3.57 : GC zengin sekansın ve Ethidium ile 3|4 interkalasyonunun Fermi enerji seviyesine göre iletkenliklerinin (çizgiler) ve HOMO-LUMO enerji seviyelerinin (noktalar) gösterimi.

Şekil 3.57’de ETH interkalasyonu ile iletkenliğin nasıl değiştiği gösterilmiştir. Önceden de bahsedildiği gibi EB interkalatöründe Brom atomu moleküle bağlı olmayan bir iyon olduğu için tez kapsamında Ethidium (ETH) molekülünün interkalasyonu araştırılmıştır. DNA ve ETH interkalasyonunun HOMO değerleri birbirine çok yakındır ve tam HOMO değeri yakınlarındaki Fermi seviyeleri için EB interkalasyonu ile birlikte iletkenliğin 5 kat düştüğü görülmektedir. Fermi enerjilerinin -2.5 eV civarında olduğu durumda ise ETH interkalasyonu ile birlikte DNA’nın iletkenliğinin yaklaşık 2 kat arttığı görülmüştür.

Wang ve arkadaşlarının ölçtüğü iletkenlik değerleri (Wang ve diğ., 2015) ve tez kapsamında hesaplanan HOMO bölgesindeki iletkenlik değerleri örtüşmektedir.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında moleküler katkılarla DNA'nın elektriksel iletkenliğinin değiştirip değiştirilemeyeceği araştırılmıştır. Öncelikle; iki basit interkalatör, üç DNA sekansı ve beş interkalasyon pozisyonu için farklı interkalasyon sistemleri oluşturulmuştur. Böylece interkalasyonun hem sekans hem interkalasyon pozisyonu değiştiğinde yapısal ve elektriksel özelliklerinin nasıl değiştiğinin anlaşılması hedeflenmiştir. Ayrıca iki farklı interkalatör molekül kullanılarak DNA'nın farklı moleküllerle etkileşimlerinin de anlaşılması sağlanmıştır.

Entegre devrelerde hafıza birimi olarak kullanılması hedeflenen bu sistemlerde yapının aynı elektriksel iletkenliği uzun süre koruması ve dolayısıyla yapısal olarak kararlı olması gerekmektedir. Bu sebeple öncelikli olarak yapıların kararlılığı MD simülasyonları yardımıyla araştırılmıştır. Bu araştırma için A-B form faz diyagramları, pürin yolu histogramları ve hidrojen bağ analizi gibi araştırma grubumuz tarafından geliştirilmiş ve detayları tez kapsamında anlatılmış yöntemler kullanılmıştır. MD simülasyonlarından bahsedilen analiz yöntemleriyle elde edilen sonuçlara göre bazı pozisyon ve sekanslarda interkalasyon kararlılığı düşük bulunmuştur. Öncelikli olarak etkileri incelenen moleküllerden Proflavine'in hem sekans hem de pozisyon seçiciliği olduğu bulunmuştur. Proflavine molekülünün birbirini eşleyen pürin-pirimidin (AT/TA/CG/GC) arasında kararlı interkalasyonlar oluşturmaya eğilimli olduğu gösterilmiştir.

Yapıların elektriksel özelliklerini incelemek için simülasyonlardan seçilen temsilci yapılar için DFT hesaplamaları yapılmıştır ve bu hesaplamalar sonucunda elektronik bant yapılarının yanı sıra Hamiltonyen ve örtüşme matrisleri elde edilmiştir. Elde edilen bu matrisler ve University of Washington çalışma grubu tarafından geliştirilen model (Qi ve diğ., 2013) kullanılarak iletkenlik hesaplamaları yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre sekans ve interkalatör molekülün farklı oluşu elektriksel iletkenliği deneysel olarak ölçülebilecek kadar etkilerken, interkalasyon pozisyonunda yapılan değişikliklerin etkisinin düşük olduğu görülmüştür.

Her iki interkalatör molekül için de en kararlı sekans ve pozisyonlardan biri olan GC zengin sekansın 3|4 pozisyonuna beş farklı molekül interkale edilmiştir ve bu moleküllerin de hem moleküler yapıyı hem de elektriksel iletkenliği nasıl etkilediği araştırılmıştır. Bu interkalatörler Amsacrine, Clofazimine, Ethidium, Finafloxacin ve Idarubicin molekülleridir. Bu moleküllerden bazıları kimyasal kompozisyon olarak farklı atomlar içerdiği, bazıları literatürde sıklıkla karşılaşıldığı için seçilmiştir. Öncelikli olarak bu yapıların interkalasyon kararlılığı araştırılmıştır ve bu araştırmada da aynı analiz yöntemleri kullanılmıştır. Analiz sonuçlarına göre Proflavine ve birer Proflavine türevi olan Amsacrine ve Clofazimine interkalasyonlarının simülasyon süresince kararlılığının diğer interkalasyonlara göre düşük olduğu görülmüştür.

Bu yapıların da elektriksel özelliklerini incelemek adına simülasyonlardan temsilci yapılar seçilmiştir ve DFT hesaplamaları yapılmıştır. Bu hesaplamalarla bant diyagramları ve Hamiltonyen ve örtüşme matrisleri elde edilmiştir. Elde edilen matrisler kullanılarak bu yapıların farklı Fermi seviyeleri için elektriksel iletkenlikleri hesaplanmıştır. Farklı interkalatör moleküllerin DNA'nın elektriksel iletkenliği üzerinde farklı etkiler gösterdiği bu hesaplamalar sonucu anlaşılmıştır.

Bu çalışma daha fazla sekans ve interkalatör molekül kullanılarak ileride daha çok geliştirilebilir. Ayrıca simülasyonlardan elde edilen farklı konformasyonlar için elektriksel iletkenlikler hesaplanıp bir veri bankası oluşturularak ileride yapılacak deneysel çalışmalardan elde edilecek sonuçlarla bu sistemlerin yük taşınım mekanizmalarının daha iyi anlaşılması mümkündür. Bu çalışma geliştirildiğinde entegre devrelerde hafıza birimi ve transistör olarak kullanılabilen bir teknoloji olabilecek olmasının yanı sıra ilaç testi olarak adlandırılan ve DNA'ya ilaçların bağlanıp bağlanmadığını kontrol eden cihazların daha hızlı bir alternatifi olarak kullanılabilirler.

KAYNAKLAR

- Allen, M. P. ve Tildesley, D. J.,** (1989). *Computer Simulation of Liquids*; Clarendon Press: Oxford, U.K.
- Allinger, N. L.,** (1977). Conformational analysis 130. mm2. a hydrocarbon force field utilizing v1 and v2 torsional terms, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 8127-8134.
- Aviram, A. ve Ratner, M. A.,** (1974). Molecular rectifiers, *Chem. Phys. Lett.*, 29, 277-283.
- Baginski, M. ve diğ.,** (1997). Electrostatic and non-electrostatic contributions to the binding free energies of anthracycline antibiotics to DNA, *J. Mol. Biol.*, 274, 253.
- Baginski, M. ve diğ.,** (1997). Electrostatic and non-electrostatic contributions to the binding free energies of anthracycline antibiotics to DNA, *J. Mol. Biol.*, 274, 253.
- Becke, A. D.,** (1988). Density-functional exchange energy approximation with correct asymptotic behaviour, *Phys. Rev. A*, 38, 3098.
- Becke, A. D.,** (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.*, 98, 5648.
- Berlin, Y. A. ve diğ.,** (2001). Charge hopping in DNA, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 260-268.
- Berman, H. M. ve Young, P. R.,** (1981). The intercalation of intercalating drugs with nucleic acids, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, 10, 87-114.
- Braun, E. ve diğ.,** (1998). DNA-templated assembly and electrode attachment of a conducting silver wire, *Nature*, 391, 775-778.
- Brooks, B. R. ve diğ.,** (1983). Charmm: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations, *J. Comput. Chem.*, 4, 187-217.
- Brooks, B. R. ve diğ.,** (1983). Charmm: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations, *J. Comput. Chem.*, 4, 187-217.
- Bulnes, L. G. ve Gallego, J.,** (2009). Indirect effects modulating the interaction between DNA and a cytotoxic bisnaphthalimide reveal a two-step binding process, *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 7781-7791.
- Burkert, U. ve Allinger, N. L.,** (1982)., *Molecular Mechanics*; ACS Monograph 177, Washington, D.C., USA.
- Canals, A. ve diğ.,** (2005). The anticancer agent ellipticine unwinds DNA by intercalative binding in an orientation parallel to base pairs, *Acta Cryst.*, 61, 1009-1012.

- Case, D. A. ve diğ.**, (2016). Computer code AMBER 2016, *University of California*, Adres: <http://ambermd.org/>
- Castro, V. E.**, (2002). Why so many clustering algorithms: a position paper, *SIGKDD Explor. Newsl.*, 4, 65-75.
- Cauët, E., Dehareng, D. ve Liévin, J.**, (2006). Ab initio study of the ionization of the DNA bases: ionization potentials and excited states of the cations, *J. Phys. Chem. A*, 110, 9200-9211.
- Cauët, E., Valiev, M. ve Weare, J. H.**, (2010). Vertical ionization potentials of nucleobases in a fully solvated DNA environment, *J. Phys. Chem. B*, 114, 5886-5894.
- Chakravarti, B. ve diğ.**, (2014). Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications, *Oncotarget*, 5, 5852.
- Church, G. M. ve diğ.**, (2012). Next generation digital information storage in DNA, *Science*, 337, 1628.
- Close, D. M. ve Ohman, K. T.**, (2008). Ionization energies of the nucleotides, *J. Phys. Chem. A*, 112, 11207-11212.
- Cohen, H. ve diğ.**, (2005). Direct measurement of electrical transport through single DNA molecules of complex sequence, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 102, 11589-11593.
- Cornell, W. D. ve diğ.**, (1995). A second-generation force field for the simulation of proteins and nucleic acids, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 5179-5197.
- Denny, W. A.**, (2002). Acridine derivatives as chemotherapeutic agents, *Curr. Med. Chem.*, 9, 1655-1655.
- Dickerson, R. E.**, (1983). The DNA helix and how it is read, *Sci. Am.*, 249, 94-111.
- Dickerson, R. E.**, (1992). DNA structure from A to Z, *Methods in Enzymology*; Academic Press, Inc.
- Dickson, C. J. ve diğ.**, (2014). The amber lipid force field, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 10, 865-879.
- Dirac, P. A. M.**, (1930). Note on the exchange phenomena in the Thomas-Fermi atom, *Proc. Cambridge Phil. Roy. Soc.*, 26, 376-385.
- Eley, D. D. ve Spivey, D. I.**, (1962). Semiconductivity of organic substances. Part 9- Nucleic acid in the dry state, *Trans. Faraday Soc.*, 58, 411-415.
- Endres, R. G. ve diğ.**, (2004). Colloquium: the quest for high-conductance DNA, *Rev. Mod. Phys.*, 76, 195-214.
- Fermi, E.**, (1927). Un metodo statistic per la determinazione di alcune proprieta dell'atomo, *Rend. Accad. Naz. Lincei*, 6, 602-607.
- Fletcher, P.**, (1990)., *Practical Methods of Optimization*; John Wiley & Sons, Ltd: New York, U.S.A.
- Franklin, R. E. ve Gosling, R. G.**, (1953). The structure of sodium thymonucleate fibres. I. The influence of water content, *Acta Cryst.*, 6, 673-677.
- Frisch, M. J. ve diğ.**, (2009). *Computer code Gaussian 09*.

- Giese, B. ve diğ.,** (2001). Direct observation of hole transfer through DNA by hopping between adenine bases and tunneling, *Nature*, 412, 318-320.
- Goldman, N. ve diğ.,** (2013). Towards practical, high capacity, low maintenance information storage in synthesized DNA, *Nature*, 494, 77-80.
- Goodsell, D. S. ve diğ.,** (1995). Refinement of netropsin bound to DNA: Bias and feedback in electron density map interpretation, *Biochemistry*, 34, 4983-4993.
- Grass, R. N. ve diğ.,** (2015). Robust chemical preservation of digital information on DNA in silica with error-correcting codes, *Ange. Chem.*, 54, 2552-2555.
- Gunsteren, W. F. ve Berendsen, H. J. C.,** (1987). Groningen molecular simulation (GROMOS) library manual, *BIOMOS b.v.*, Groningen.
- Guo, C. ve diğ.,** (2016). Molecular rectifier composed of DNA with high rectification ratio enabled by intercalation, *Nat. Chem.*, 8, 484-490.
- Haile, J. M.,** (1992)., *Molecular Dynamics Simulation: Elementary Methods*; John Wiley & Sons, Ltd: New York, U.S.A.
- Harashima, T. ve diğ.,** (2017). Single-molecule conductance of DNA gated and ungated by DNA-binding molecules, *Chem. Commun.*, 53, 10378-10381.
- Hihath, J. ve diğ.,** (2012). Effects of cytosine methylation on DNA charge transport, *J. Phys. Condens. Matter*, 24, 164204.
- Hou, T. ve diğ.,** (2011). Assessing the performance of the MM/PBSA and MM/GBSA methods. 1. The accuracy of binding free energy calculations based on molecular dynamics simulations, *J. Chem. Inf. Model.*, 51, 69-82.
- Humphrey, W., Dalke, A. ve Schulten, K.,** (1996). VMD-Visual Molecular Dynamics, *J. Molec. Graphics*, 14, 33-38.
- HyperChem™ Professional 7.51,** (2003)., *HyperChem 7.5 Edition.*, Hypercube Ltd.; Wiley, Gainesville, FL; U.S.A.
- Ivani, I. ve diğ.,** (2016). Parmbsc1: a refined force field for DNA simulations, *Nat. Methods*, 13, 55-58.
- Jawad, B. ve diğ.,** (2019). Molecular mechanism and binding free energy of doxorubicin intercalation in DNA, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 21, 3877-3893.
- Jorgensen, W. L. ve diğ.,** (1983). Comparison of simple potential functions for simulating liquid water, *J. Chem. Phys.*, 79, 926-935.
- Jorgensen, W. L. ve Tirado-Rives, J.,** (1988). The opls potential functions for proteins. Energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 1657-1666.
- Kagan, C. R. ve Ratner, M. A.,** (2004). Molecular transport junctions: an introduction, *MRS Bull.*, 29, 376-384.
- Kasumov, A. Y. ve diğ.,** (2001). Proximity-induced superconductivity in DNA, *Science*, 291, 280-282.

- Kollman, P. A. ve diğ.,** (2000). Calculating structures and free energies of complex molecules: combining molecular mechanics and continuum models, *Acc. Chem. Res.*, 33, 889-897.
- Lee, C., Yang, W. ve Parr, R. G.,** (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B*, 37, 785.
- Lenglet, G. ve David-Cordonnier, M. H.,** (2010). DNA-destabilizing agents as an alternative approach for targeting DNA: Mechanisms of action and cellular consequences, *J. Nucleic Acids*, 2010, 1-17.
- Lerman, L. S.,** (1961). Structural considerations in the interaction of DNA and acridines, *J. Mol. Biol.*, 3, 18-30.
- Li, H. J. ve Crothers, D. M.,** (1969). Relaxation studies of proflavine-DNA complex: Kinetics of an intercalation reaction, *J. Mol. Biol.*, 39, 461-477.
- Li, Y. ve diğ.,** (2018). Detection and identification of genetic material via single-molecule conductance, *Nat. Nanotechnology*, 13, 1167-1173.
- MacKerell, A. D. ve diğ.,** (2001). Development and current status of the CHARMM force field for nucleic acids, *Biopolymers*, 56, 256-265.
- Martínez, R. ve Chacon-García, L.,** (2005). The search of DNA-intercalators as antitumoral drugs: What it worked and what did not work, *Curr. Med. Chem.*, 12, 127-151.
- Miehlich, B. ve diğ.,** (1989). Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr, *Chem. Phys. Lett.*, 157, 200-206.
- Miertus, S. ve diğ.,** (1981). Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects, *Chem. Phys.*, 55, 117-129.
- Moradi, M. T. ve diğ.,** (2014). A novel, efficient, fast and inexpensive DNA extraction protocol from whole blood applicable for studying drug-DNA interaction, *J. Rep. Pharmaceutical Sci.*, 3, 79-83.
- Müller, W. ve diğ.,** (1975). Interactions of heteroaromatic compounds with nucleic acids. 2. Influence of substituents on the base and sequence specificity of intercalating ligands, *Eur. J. Biochem.*, 54, 279-291.
- Neidle, S. ve Jones, T. A.,** (1975). Crystal structure of proflavine: DNA binding agent, *Nature*, 253, 284-285.
- Neidle, S.,** (2001). DNA minor groove recognition by small molecules, *Nat. Prod. Rep.*, 18, 291-309.
- Netzer, L. ve Sagiv, J.,** (1983). A new approach to construction of artificial monolayer assemblies, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 674-676.
- Nitzan, A. ve Ratner, M. A.,** (2003). Electron transport in molecular wire junctions: an introduction, *Science*, 300, 1384-1389
- Nunn, C. M. ve diğ.,** (1991). DNA-drug interactions: The crystal structures of d(TGTACA) and d(TGATCA) complexed with daunomycin, *J. Mol. Biol.*, 222, 167-177.

- Onufriev, A. ve diğ.,** (2004). Exploring protein native states and large-scale conformational changes with a modified generalized born model, *Proteins*, 55, 383-394.
- Organick, L. ve diğ.,** (2018). Random access in large-scale DNA data storage, *Nat. Biotech.*, 36, 242-248.
- Parr, R. G. ve Yang, W.,** (1989). Density-Functional Theory of atoms and molecules, *Oxford University Press*, New York, U.S.A.
- Pimentel, A. S. ve diğ.,** (2013). Molecular modeling: Advancements and applications, *J. Chemistry*, 2013.
- Pjura, P. E. ve diğ.,** (1987). Binding of Hoechst 33258 to minor groove of B-DNA, *J. Mol. Biol.*, 197, 257-271.
- Polymeropoulos, E. E. ve Sagiv, J.,** (1978). Electrical conduction through adsorbed monolayers, *J. Chem. Phys.*, 69, 1836-1847.
- Ponnuswamy, P. K. ve Gromiha, M. M.,** (1994). On the conformational stability of oligonucleotide duplexed and tRNA molecules, *J. Theor. Biol.*, 169, 419-432.
- Porath, D. ve diğ.,** (2000). Direct measurement of electrical transport through DNA molecules, *Nature*, 403, 635-638.
- Porath, D. ve diğ.,** (2004). Charge transport in DNA-based devices, *Top. Curr. Chem.*, 237, 183-228.
- Prakash, P. ve Kayastha, A. M.,** (1993). Mechanism of DNA-drug interactions, *App. Biochem. Biotech.*, 47, 39-55.
- Pranata, J. ve diğ.,** (1991). Opls potential functions for nucleotide bases. Relative association constants of hydrogen-bonded base pairs in chloroform, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 2810-2819.
- Qi, J., Edirisinghe, N., Rabbani, M. G. ve Anantram, M. P.,** (2013). Unified model for conductance through DNA with the Landauer-Büttiker formalism, *Phys. Rev. B*, 87, 085404.
- Rajski, S. R. and Williams, R. M.,** (1998). DNA cross-linking agents as nitumor drugs, *Chem. Rev.*, 98, 2723-2796.
- Reed, M. A. ve diğ.,** (1997). Conductance of a molecular junctions, *Science*, 278, 252-254.
- Rehn, C. ve Pindur, U.,** (1996). Molecular modeling of intercalation complexes of antitumor active 9-aminoacridine and a [d,e]-annellated isoquinoline derivative with base paired deocytetranucleotides, *Monatsh. Chem.*, 127, 645-658.
- Russo, N. ve diğ.,** (2000). Theoretical determination of electron affinity and ionization potential of DNA and RNA bases, *J. Comput. Chem.*, 21, 1243-1250.
- Shui, X. ve diğ.,** (2000). Effects of cationic charge on three-dimensional structures of intercalative complexes structure of a bis-intercalated DNA complex solved by MAD phasing, *Curr. Med. Chem*, 7, 59-71.

- Silvestri, C. ve Brodbelt, J. S.**, (2012). Tandem mass spectrometry for characterization of covalent adduct of DNA with anticancer therapeutics, *Mass Spectrom Rec.*, 2, 1-20.
- Sinden, R. R.**, (1994). *DNA structure and function*, Academic Press, Inc.: San Diego, U.S.A.
- Slater, J. C.**, (1974). Quantum Theory of Molecules and Solids, *The Self-Consistent Field for Molecules and Solids*, McGraw-Hill, New York, U.S.A.
- Soni, A. ve diğ.**, (2017). A DNA intercalation methodology for an efficient prediction of ligand binding pose and energetics, *Bioinformatics*, 33, 1488-1496.
- Taniguchi, M. ve Kawai, T.**, (2006). DNA electronics, *Phys. E*, 33, 280-282.
- Thomas, L. H.**, (1927). The calculation of atomic fields, *Prod. Camb. Phil. Soc.*, 23, 542-548.
- Tran, P. ve diğ.**, (2000). Charge transport along the λ -DNA double helix, *Phys. Rev. Lett.*, 85, 1564.
- Tsai, C. C. ve diğ.**, (1977). Visualization of drug-nucleic acid interactions at atomic resolution. I. Structure of an ethidium/dinucleoside monophosphate crystalline complex, ethidium.5-iodouridyly (3'-5') adenosine, *J. Mol. Biol.*, 114, 301-315.
- Tsui, V. ve Case, D. A.**, (2000). Theory and applications of the generalized Born solvation model in macromolecular simulations, *Biopolymers*, 56, 275-291.
- Tsutsui, M. ve diğ.**, (2011). Electrical detection of single methylcytosines in DNA oligomer, *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 9124-9128.
- Ussery, D. W.**, (2002). DNA structure: A-, B- and Z-DNA helix families, *Encyclopedia of Life Sciences*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, U.K.
- Van Zalinge, H. ve diğ.**, (2006). Single-molecule conductance measurements of single- and double-stranded DNA oligonucleotides, *ChemPhysChem*, 7, 94-98.
- Verlet, L.**, (1967). Computer 'experiments' on classical fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules, *Phys. Rev.*, 159, 98-103.
- Verlet, L.**, (1968). Computer 'experiments' on classical fluids. II. Equilibrium correlation functions, *Phys. Rev.*, 165, 201-204.
- Vosko, S. H., Wilk, L. ve Nusair, M.**, (1980). Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: A critical analysis, *Can. J. Phys.*, 58, 1200.
- Wang, J. M. ve diğ.**, (2006). Recent advances in free energy calculations with a combination of molecular mechanics and continuum models, *Curr. Comput. Aid. Drug*, 2, 287-306.
- Wang, J. ve diğ.**, (2004). Development and testing of a general amber force field, *J. Comput. Chem.*, 25, 1157.
- Wang, X. ve diğ.**, (2015). Revealing the direct effect of individual intercalations on DNA conductance toward single-molecule electrical biodetection, *J. Mat. Chem. B*, 3, 5150-5154.

- Waring, M. J. ve Bailly, C.,** (1994). The purine 2-amino group as a critical recognition element for binding of small molecules to DNA, *Gene*, 149, 69-79.
- Waring, M. J.,** (1970). Variation of the supercoils in closed circular DNA by binding of antibiotics and drugs: Evidence for molecular models involving intercalation, *J. Mol. Biol.*, 54, 247-279.
- Waring, M. J.,** (1981). DNA modification and cancer, *Annu. Rev. Biochem.*, 50, 159-192.
- Watson, J. D. ve Crick, F. H. C.,** (1953). Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid, *Nature*, 171, 737-738.
- Weiner, S. J. ve diğ.,** (1984). A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 765-784.
- Weiner, S. J. ve diğ.,** (1986). An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids, *J. Comput. Chem.*, 7, 230-252.
- Wishart, D. S. ve diğ.,** (2006). Drugbank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration, *Nucleic Acids Res.*, Adres: <https://www.drugbank.ca/>
- Xiang, L. ve diğ.,** (2015). Intermediate tunnelling-hopping regime in DNA charge transport, *Nat. Chem.*, 7, 221-226.
- Xu, B. ve diğ.,** (2004). Direct conductance measurement of single DNA molecules in aqueous solution, *Nano Lett.*, 4, 1105-1108.
- Xu, B. ve diğ.,** (2004). Direct conductance measurement of single DNA molecules in aqueous solution, *Nano Lett.*, 4, 1105-1108.
- Zhou, H. ve diğ.,** (2005). Electrochemical studies of danthron and the DNA-danthron interaction, *Biophys. Chem.*, 114, 21-26.

EKLER

EK 1: A-B DNA Faz Diyagramı Analizinin Kodu

EK 2: Stabilite Değeri Hesaplama Kodu

EK 3: Hidrojen Bağlarını Hesaplama Kodu

EK 4: Pürin Yolu Uzunluğunu Hesaplama Kodu



EK 1

```
A_B_Phase (A_RMSD, B_RMSD, Ref_St) :=
  n ← rows(A_RMSD) - 3
  M0,0 ← 0
  M0,1 ← Ref_St
  M0,2 ← 0
  M1,0 ← Ref_St
  M1,1 ← 0
  M1,2 ← 0
  for i ∈ 2..n - 1
    Mi,1 ← A_RMSDi-2
    Mi,0 ← B_RMSDi-2
    Mi,2 ←  $\frac{i}{100}$ 
  M
```

EK 2

```

ThreeD_Hist (N, A_RMSD, B_RMSD) :=
  m ← rows(A_RMSD)
  dx ←  $\frac{10}{N}$ 
  for i ∈ 0..N
    for j ∈ 0..N
      Mi,j ← 0
      for k ∈ 0..m-1
        Mi,j ← Mi,j + 1 if  $[i \cdot dx < A\_RMSD_k < (i+1) \cdot dx] \wedge [j \cdot dx < B\_RMSD_k < (j+1) \cdot dx]$ 
  M

```

```

FWHM(HIS, dz) :=
  n ← rows(HIS)
  m ← cols(HIS)
  dx ←  $\frac{10}{N}$ 
  M ← max(HIS)
  for i ∈ 0..n-1
    for j ∈ 0..m-1
      if HISi,j = M
        Mp0 ← i
        Mp1 ← j
  k ← 0
  Avg ← 0
  for i ∈ 0..n-1
    for j ∈ 0..m-1
      if  $\left(\frac{M}{2} - \frac{M}{dz}\right) \leq HIS_{i,j} \leq \left(\frac{M}{2} + \frac{M}{dz}\right)$ 
        Ai,j ← HISi,j
        k ← k + 1
        Avg ← Avg +  $\sqrt{(Mp_0 - i)^2 + (Mp_1 - j)^2}$ 
      Ai,j ← 0 otherwise
  Avg_dis ←  $\frac{Avg \cdot dx}{k}$ 
  SI ←  $\frac{M}{Avg\_dis \cdot 2}$ 
   $\begin{pmatrix} A \\ Avg \\ Avg\_dis \\ SI \end{pmatrix}$ 

```


EK 3

```
set sel1 [atomselect top "resid 1 or resid 20"]
set sel2 [atomselect top "resid 2 or resid 19"]
set sel3 [atomselect top "resid 3 or resid 18"]
set sel4 [atomselect top "resid 4 or resid 17"]
set sel5 [atomselect top "resid 5 or resid 16"]
set sel6 [atomselect top "resid 6 or resid 15"]
set sel7 [atomselect top "resid 7 or resid 14"]
set sel8 [atomselect top "resid 8 or resid 13"]
set sel9 [atomselect top "resid 9 or resid 12"]
set sel10 [atomselect top "resid 10 or resid 11"]
set nf [molinfo top get numframes]
set a [open "hbonds-res1to20.dat" w]
for {set i 0} {$i < $nf} {incr i} {
    $sel1 frame $i
    set lists [measure hbonds 3.1 20 $sel1]
    set hbondnum [llength [lindex $lists 0]]
    puts $a $hbondnum
}
close $a
set b [open "hbonds-res2to19.dat" w]
for {set i 0} {$i < $nf} {incr i} {
    $sel2 frame $i
    set lists [measure hbonds 3.1 20 $sel2]
    set hbondnum [llength [lindex $lists 0]]
    puts $b $hbondnum
}
close $b
set c [open "hbonds-res3to18.dat" w]
for {set i 0} {$i < $nf} {incr i} {
    $sel3 frame $i
    set lists [measure hbonds 3.1 20 $sel3]
    set hbondnum [llength [lindex $lists 0]]
    puts $c $hbondnum
}
close $c
set d [open "hbonds-res4to17.dat" w]
for {set i 0} {$i < $nf} {incr i} {
    $sel4 frame $i
    set lists [measure hbonds 3.1 20 $sel4]
    set hbondnum [llength [lindex $lists 0]]
    puts $d $hbondnum
}
close $d
set e [open "hbonds-res5to16.dat" w]
for {set i 0} {$i < $nf} {incr i} {
    $sel5 frame $i
    set lists [measure hbonds 3.1 20 $sel5]
    set hbondnum [llength [lindex $lists 0]]
}
```

```

        puts $e $hbondnum
    }
close $e
set f [open "hbonds-res6to15.dat" w]
for {set i 0} {$i < $nf} {incr i} {
    $sel6 frame $i
    set lists [measure hbonds 3.1 20 $sel6]
    set hbondnum [llength [lindex $lists 0]]
    puts $f $hbondnum
}
close $f
set g [open "hbonds-res7to14.dat" w]
for {set i 0} {$i < $nf} {incr i} {
    $sel7 frame $i
    set lists [measure hbonds 3.1 20 $sel7]
    set hbondnum [llength [lindex $lists 0]]
    puts $g $hbondnum
}
close $g
set h [open "hbonds-res8to13.dat" w]
for {set i 0} {$i < $nf} {incr i} {
    $sel8 frame $i
    set lists [measure hbonds 3.1 20 $sel8]
    set hbondnum [llength [lindex $lists 0]]
    puts $h $hbondnum
}
close $h
set k [open "hbonds-res9to12.dat" w]
for {set i 0} {$i < $nf} {incr i} {
    $sel9 frame $i
    set lists [measure hbonds 3.1 20 $sel9]
    set hbondnum [llength [lindex $lists 0]]
    puts $k $hbondnum
}
close $k
set l [open "hbonds-res10to11.dat" w]
for {set i 0} {$i < $nf} {incr i} {
    $sel10 frame $i
    set lists [measure hbonds 3.1 20 $sel10]
    set hbondnum [llength [lindex $lists 0]]
    puts $l $hbondnum
}
close $l

```

EK 4

```
set outfile [open BaseCenters.dat w]
```

```
set sel1 [atomselect top "resid 1 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel2 [atomselect top "resid 2 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel3 [atomselect top "resid 3 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel4 [atomselect top "resid 4 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel5 [atomselect top "resid 5 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel6 [atomselect top "resid 6 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel7 [atomselect top "resid 7 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel8 [atomselect top "resid 8 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel9 [atomselect top "resid 9 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel10 [atomselect top "resid 10 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel11 [atomselect top "resid 11 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel12 [atomselect top "resid 12 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel13 [atomselect top "resid 13 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel14 [atomselect top "resid 14 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel15 [atomselect top "resid 15 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel16 [atomselect top "resid 16 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel17 [atomselect top "resid 17 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel18 [atomselect top "resid 18 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel19 [atomselect top "resid 19 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel20 [atomselect top "resid 20 and name C2 C4 C5 C6 N1 N3"]
set sel21 [atomselect top "resid 21"]
```

```
set nf [molinfo top get numframes]
```

```
#####
# Loop over all frames.                #
#####
```

```
for {set i 0} {$i < $nf} {incr i} {
  puts "frame $i of $nf"
  $sel1 frame $i
  $sel2 frame $i
  $sel3 frame $i
  $sel4 frame $i
  $sel5 frame $i
  $sel6 frame $i
  $sel7 frame $i
  $sel8 frame $i
  $sel9 frame $i
  $sel10 frame $i
  $sel11 frame $i
  $sel12 frame $i
  $sel13 frame $i
  $sel14 frame $i
```

```
$sel15 frame $i  
$sel16 frame $i  
$sel17 frame $i  
$sel18 frame $i  
$sel19 frame $i  
$sel20 frame $i  
$sel21 frame $i
```

```
set com1 [measure center $sel1 weight mass]  
set com2 [measure center $sel2 weight mass]  
set com3 [measure center $sel3 weight mass]  
set com4 [measure center $sel4 weight mass]  
set com5 [measure center $sel5 weight mass]  
set com6 [measure center $sel6 weight mass]  
set com7 [measure center $sel7 weight mass]  
set com8 [measure center $sel8 weight mass]  
set com9 [measure center $sel9 weight mass]  
set com10 [measure center $sel10 weight mass]  
set com11 [measure center $sel11 weight mass]  
set com12 [measure center $sel12 weight mass]  
set com13 [measure center $sel13 weight mass]  
set com14 [measure center $sel14 weight mass]  
set com15 [measure center $sel15 weight mass]  
set com16 [measure center $sel16 weight mass]  
set com17 [measure center $sel17 weight mass]  
set com18 [measure center $sel18 weight mass]  
set com19 [measure center $sel19 weight mass]  
set com20 [measure center $sel20 weight mass]  
set com21 [measure center $sel21 weight mass]
```

```
puts $outfile "$i $com1 $com2 $com3 $com4 $com5 $com6 $com7 $com8 $com9  
$com10 $com11 $com12 $com13 $com14 $com15 $com16 $com17 $com18 $com19  
$com20 $com21"  
}
```

```
close $outfile
```

```
exit
```

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Çağlanaz Akın
Uyruğu : T.C.
Doğum Tarihi ve Yeri : 06.12.1994, Manisa
E-posta : caglanazakin@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Yüksek Lisans:** 2020, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Mikro ve Nanoteknoloji Anabilim Dalı
- **Lisans:** 2017, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Malzeme Bilimi ve Nanoteknoloji Mühendisliği

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

Yıl	Yer	Görev
2018-2020	Ankara	Tam Burslu Yüksek Lisans Öğrencisi
Yıl	Yer	Ödül
2017	Ankara	TOBB ETÜ MBN Bitirme Projeleri Birinciliği

YABANCI DİL: İngilizce (İyi), Almanca (Başlangıç), İspanyolca (Başlangıç), Korece (Başlangıç)

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- **Akin, C., Demir, B., Oren, E. E., 2019.** Effect of molecular doping on the molecular structure and electrical conductivity of DNA, NanoTR-15: 15th Nanoscience and Nanotechnology Conference, November 3-6, Antalya, Turkey.

DİĞER YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- Demir, B., Gokce, S., **Akin, C.**, Li, Y., Artes, J. M., Mohammad, H. M., Alangari, M., Anantram, M. P., Hihath, J., Oren, E. E., 2019. Molecular electronics: Genetic material detection and identification using single-molecule conductance measurements, NanoTR-15: 15th Nanoscience and Nanotechnology Conference, November 3-6, Antalya, Turkey.

