EDİTÖRLER
Prof. Dr. Günay ÖZTÜRK
Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Alanında Araştırmalar
ve Değerlendirmeler

FEN BİLİMLERİ VE MATEMATİK

Haziran 2025

İmtiyaz Sahibi • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni • Eda Altunel
Yayına Hazırlayan • Gece Kitaplığı
Editör • Prof. Dr. Günay ÖZTÜRK
Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Birinci Basım • Haziran 2025 / ANKARA

ISBN • 978-625-388-426-0

© copyright
Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan
hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Gece Kitaplığı
Adres: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt
No: 22/A Çankaya/ANKARA Tel: 0312 384 80 40

www.gecekitapligi.com
gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt
Bizim Buro
Sertifika No: 42488

Fen Bilimleri ve Matematik Alanında Araştırmalar ve Değerlendirmeler

Haziran 2025

Editör:
Prof. Dr. Günay ÖZTÜRK
Prof. Dr. Hasan AKGÜL

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

HETEROSİKLİK BİLEŞİKLER VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Doğan ÇETİN, Metin KONUŞ ***1***

BÖLÜM 2

KANSER VE HÜCRE ÖLÜMÜ

Doğan ÇETİN, Metin KONUŞ ***17***

BÖLÜM 3

BAZI VALİN VE TÜREVLERİNİN ELEKTRON PARAMANYETİK REZONANS(EPR) PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ

Mehmet Halim BAŞKAN, Kerem SÜTÇÜ ***33***



BÖLÜM 1

HETEROSİKLİK BİLEŞİKLER VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ[1]

Doğan ÇETİN[2,3]

Metin KONUŞ[4]

1 10593047 referans numaralı doktora tezinden üretilmiştir.

Tezin Yazarı: Doğan ÇETİN, Tezin Danışmanı: Prof. Dr. Metin KONUŞ

2 Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-5733-4007

3 (*): corresponding author, dogan.194@hotmail.com

4 Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-9953-1375

Heterosiklik Bileşikler

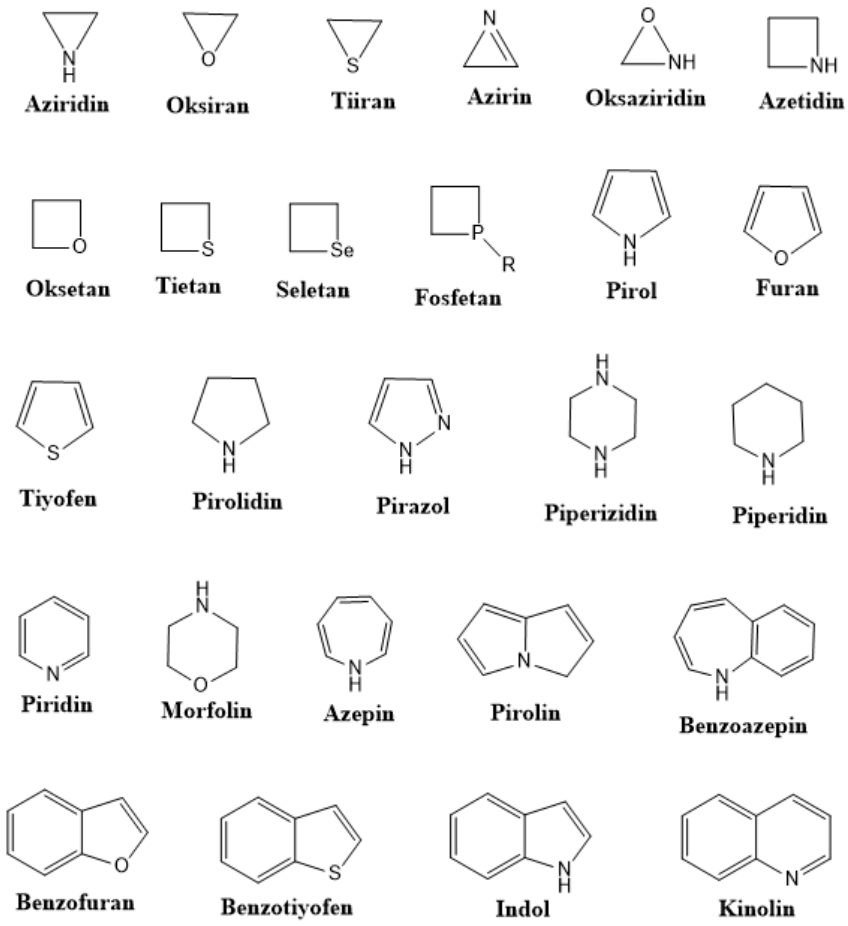
Heterosiklik bileşikler, farmasötik öneme sahip doğal kaynaklı bileşiklerin bir sınıfıdır (Ebenezer vd., 2022). Bu bileşiklerin "siklik" kısmı halkasal bir yapıyı temsil ederken "hetero" ön eki ise bu halkasal yapıda bulunan karbon harici atomu temsil eder (Arora vd., 2012).

Heterosiklik bileşiklerin yapıları, aromatik veya aromatik olmayan halkalardan oluşabilir. Halkasal yapıda bulunan karbon harici atomlara hetero-atom denir ve yapıda en az bir adet hetero-atom bulunur. Bu bileşiklerin yapısında en yaygın olarak oksijen, nitrojen ve kükürt bulunurken fosfor, demir, magnezyum, selenyum gibi atomları içeren heterosiklik halkalar da yaygındır (Ebenezer vd., 2022; Kabir ve Uzzaman, 2022).

Heterosikliklerin yapıları sadece karbon atomu bulunan siklik organik bileşiklerinkine benzerdir ancak hetero-atomların varlığı heterosikliklere tüm karbon halkası analoglarından oldukça farklı fiziksel ve kimyasal özellikler kazandırır (Qadir vd., 2022).

Heterosiklikler, zirai, tıbbi ve veterinerlik ilaçları dahil olmak üzere çok çeşitli kullanımları içerir. Bu tür bileşikler ayrıca dezenfektanlarda, antioksidanlarda, korozyon önleyicilerde, boyar maddelerde de kullanılır. Heterosiklikler şu anda çok çeşitli organik kimyasal maddelerin üretiminde kullanılmaktadır. Alkaloidler, morfin, vinblastin ve reserpin gibi çoğunlukla doğal kaynaklı çeşitli bileşikler ve sefalosporin, penisilin gibi çeşitli antibiyotikler heterosiklik bileşenleri içerir. Çok çeşitli kullanım alanları nedeniyle, heterosiklik bileşiklerin üretimi organik sentezde bir odak noktası haline gelmiştir (Sapra vd., 2020; Qadir vd., 2022).

Heterosiklik bileşikler genellikle halka boyutuna, tipine ve halkada bulunan hetero-atom sayısına göre (Şekil 1) sınıflandırılır (Ebenezer vd., 2022). En yaygın heterosiklikler, beş veya altı üyeli halkalara sahip olan ve azot (N), oksijen (O) veya kükürt (S) heteroatomları içerenlerdir. Bu heterosiklik bileşiklerin en yaygınları ise piridin, pirol, furan ve tiyofendir. Bir piridin molekülü beş karbon atomu ve bir azot atomu olmak üzere altı atomlu bir halka içerir. Pirol, furan ve tiyofen moleküllerinin her biri, sırasıyla dört karbon atomu ve bir azot, oksijen veya kükürt atomundan oluşan beş üyeli halkalar (Şekil 1) içerir (Arora vd., 2012).



Şekil 1. Heteroatom ve halka boyutuna göre çeşitli heterosiklik bileşikler

Farklı türde heterosiklik halka sistemleri arasında, nitrojen heterosiklik bileşikler doğada daha bol bulunur ve önemli terapötik öneme sahiptir. Vitaku vd. (2014) gerçekleştirilen ABD FDA onaylı ilaçların veri tabanı analizi, bildirilen küçük moleküllü ilaçların %59'unun nitrojen heterosiklikleri içerdiğini göstermişlerdir (Vitaku vd., 2014)(2.

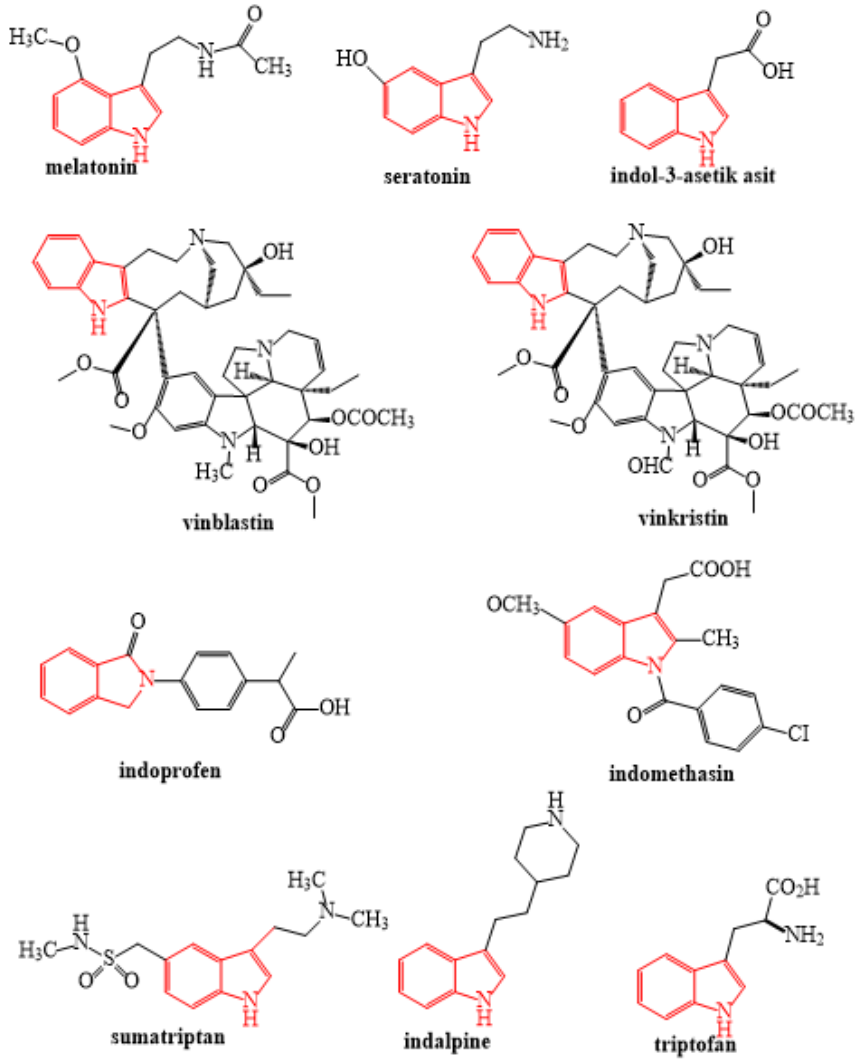
İndoller

İndol, benzen halkasının pirol halkasının 2 ve 3 konumu ile kaynaştığı bir düzlemsel bir heterosiklik moleküldür (Şekil 1). İndol ve türevleri, bir asırdan fazla bir süredir keşfedildi ve keşfedildiği süreden bu yana hakkında binlerce makale yazıldı. İndol adı Baeyer ve Knop tarafından 1866'da isatinin indirgenmesiyle elde edilen ürünlerin yapısal iskeletine verilmiş ve

indolün yapısal formülü 1869'da aynı grup tarafından önerilmiştir (Kianmehr vd., 2013; Shafakat Ali vd., 2013).

Heterosiklik bileşiklerden olan indol, doğada meydana gelen çok sayıda bileşiğin ana maddesidir. Diyetle elde edilen dokuz temel amino asitten biri olan triptofan yapısında ve yüksek bitkilerde triptofanın parçalanmasıyla üretilen indol-3-asetik asitte indol bulunur. Merkezi sinir sisteminde, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemlerde görev alan ve önemli bir nörotransmiter olan serotonin (5-hidroksitritamin) yapısında ve seratonine yapıca benzerlik gösteren ve günlük ritmin düzenlenmesinden sorumlu melatonin hormonunun yapısında da indol (Şekil 2) bulunur (Kaushik vd., 2013; W. Hu vd., 2022).

Ayrıca indol yapısı içeren birçok ilaç molekülü de bulunmaktadır. Güçlü bir ateş düşürücü, ağrı kesici ve antienflamatuvar aktiviteye sahip steroidal olmayan bir antienflamatuvar ilaç olan indomethacin (Lucas, 2016) migren ağrıların tedavisinde kullanılan sumatriptan (Lipton vd., 2000), antidepresan olarak kullanılan indalpine (Naylor ve Martin, 1985), antienflamatuvar ilaç olarak kullanılan indoprofen (Kim vd., 2020)resulting from aging or pathological conditions, leads to reduced quality of life, increased morbidity, and increased mortality. Much research effort has been focused on the development of exercise mimetics to prevent muscle atrophy and weakness. In this study, we identified indoprofen from a screen for peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator α (PGC-1α, hücre döngüsünün metafazı sırasında inhibitör etkisi sayesinde antikanser ilaç olarak kullanılan vinkristin ve vinblastin (Kumar, 2016) gibi birçok indol içerikli ilaç bulunmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Çeşitli indol içerikli doğal bileşikler ve ilaçlar

İndol türevlerinin sahip olduğu biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı ilaç kimyasında en çok çalışılan moleküllerden biridir. Literatürde, indol yapısı içeren bileşiklerin; antibakteriyel (Hong vd., 2017), antikanser (Kryshchyshyn-Dylevych vd., 2021), antioksidan (Demurtas vd., 2019), antienflamatuvar (Altuntaş vd., 2020), antiviral (Xue vd., 2014), antidiyabetik (Vaddiraju vd., 2021), antidepresan (Kerzare vd., 2018), antihipertansif (Prado vd., 2022), analjezik (Sakr vd., 2021) ibuprofen (7a–e, anti astım (Nagarajan ve Thangam, 2021), antipsikotik (Bali vd., 2014) gibi çeşitli biyolojik özellikleri ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

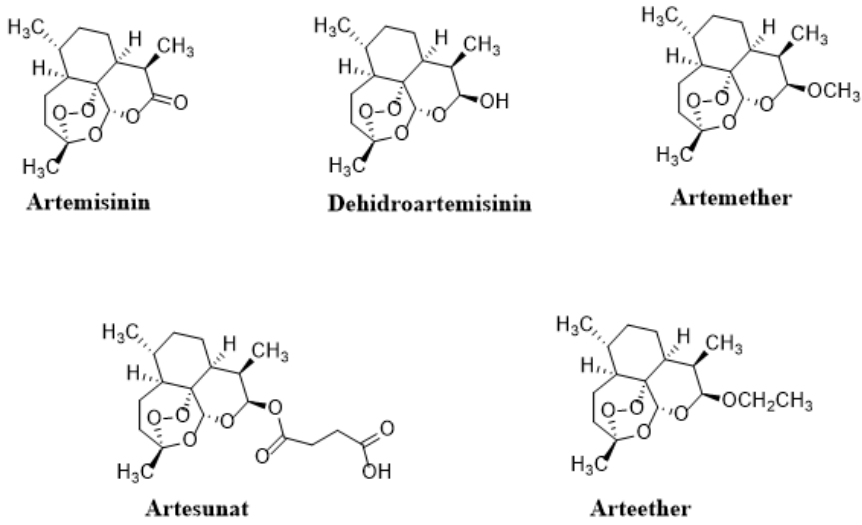
Artemisinin

Artemisinin, yüzyıllardır titreme ve ateş tedavisinde kullanılan şifalı bitki olan tatlı pelin bitkisi *Artemisia annua* elde edilen ve $C_{15}H_{22}O_5$ formülüne sahip eşsiz bir peroksit köprüsü içeren seskiterpen bir laktondur (Efferth, 2018; Yang vd., 2020).

1960'larda *Plasmodium falciparum*'un klorokin'e karşı artan direnci karşı sebebiyle yeni sıtma ilaçları için acil ihtiyaç ortaya çıktı. Bu yüzden yeni sıtma önleyici ilaçlar arayışı başladı (Tu, 2011; Cheong vd., 2020). 1967'de Çin'de Project 523 ofisi önderliğinde ve Tu Youyou başkanlığında sıtmaya karşı ulusal bir proje oluşturuldu. Hem fitokimyasal hem de farmakolojik araştırmacılardan bu araştırma grubu sıtma tedavisi için Çin bitkisel materyallerinden olası sıtma önleyici aktivitelere sahip bileşenlerin ekstraksiyonu ve izolasyonu üzerinde çalışmaya başladı. 2.000'den fazla Çin bitkisi üzerinde çalışmaya başlayan bu grup elde ettikleri bitki ekstraktlarının üzerinde çalıştıkları fare sıtma modeline karşı *Artemisia annua* ekstraktının literatür sonuçlarıyla çelişkili olmakla beraber sıtma parazitine karşı etkisinin olduğunu gözlemlediler (Tu, 2011). Yaptıkları literatür incelemesi sonucunda 283-363 yılları arasında yaşamış bir simyacı ve şifalı bitki uzmanı olan Ge Hong tarafından yazılmış "A Handbook of Formulas for Emergencies" kitabında "2 litre suya batırılmış bir avuç qinghao (*Artemisia annua*), suyunu sıkın ve hepsini için" ibaresi Tu Youyou'nun dikkatini çekti (Tu, 2011; Li ve Liang, 2016). Böylelikle Tu Youyou ekstraksiyonda kullanılan ısıtma işleminin aktif bileşenleri bozabileceğini düşündü. Daha düşük sıcaklıklarda yaptıkları ekstraksiyon işlemleri sonucunda elde ettikleri ekstraktların *Plasmodium berghei* ile enfekte farelerde ve *Plasmodium cynomolgi* ile enfekte maymunlarda parazite karşı %100 etkili olduğunu keşfettiler. Çalışmalara devam eden ekip 1972'de ekstraktın aktif bileşeni olarak moleküler ağırlığı 282 Da ve erime noktası 156–157 °C olan renksiz kristalli bir madde olarak Artemisinin (Şekil 3) bileşiğini tanımladılar (Tu, 2011).

Artemisinin keşfedildikten sonra sıtma tedavisinde çok başarılı sonuçlar vermiştir. Ayrıca düşük toksik özellik gösterdiği de rapor edilmiştir (Cheong vd., 2020).

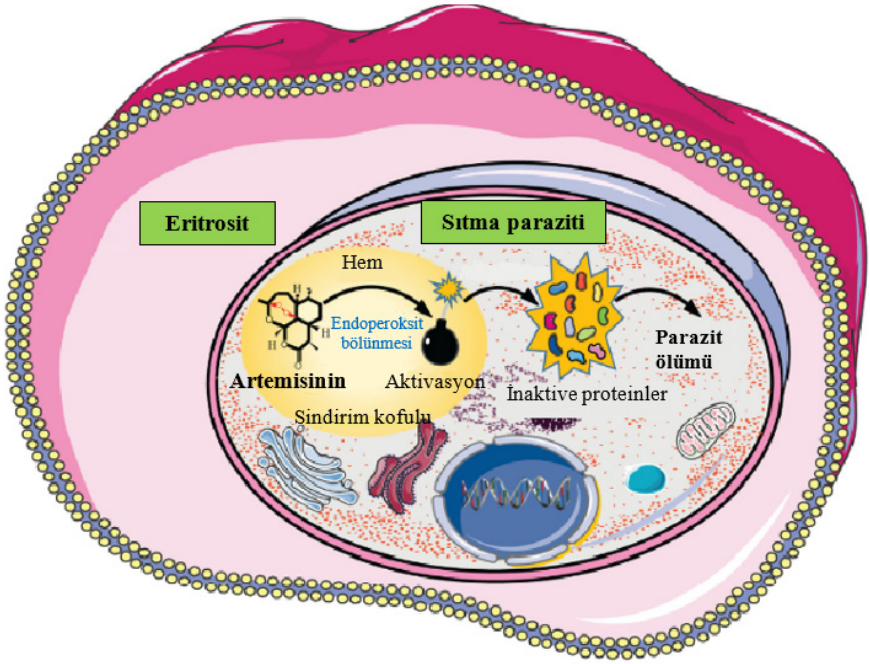
Artemisinin yapısı nedeniyle hem yağda hem de suda zayıf çözünme özelliği gösterir. Dihidroartemisinin (DHA) elde edilmesi için araştırmacıları tarafından artemisinin karbonil grubunun uzaklaştırılmıştır. DHA üzerinde ek modifikasyonlarla, suda çözünen artesunat ve yağda çözünen artemether ve arteether bileşikleri (Şekil 3) sentezlenmiştir (Peter vd., 2021). Bu yeni modifikasyonlar çözünürlüğü arttırmakla beraber antimalarial aktiviteyi de arttırmıştır (Y. Hu vd., 2019; Yang vd., 2020).



Şekil 3. Artemisinin ve türevleri

Artemisininlerin yeni türevleriyle beraber kullanımı da yaygınlaştı ve 2006 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından *Plasmodium falciparum* sıtmasının tedavisi için birinci basamak tedavi seçenekleri olarak artemisinin bazlı kombinasyon tedavilerinin benimsenmesini önerildi (White ve Nosten, 2007). Tu Youyou 2011 yılında artemisinin keşfi ve geliştirilmesindeki rolü nedeniyle prestijli "Lasker-DeBakey Klinik Tıbbi Araştırma Ödülü" ve 2015 yılında artemisinin ailesini keşfinden dolayı "Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü" ile ödüllendirildi (K. Liu vd., 2020).

Oldukça etkin antimalariyal özellik gösteren artemisininlerin etki mekanizması araştırmacıları meraklandıran bir konu olmuştur. Artemisininlerin aktivasyon mekanizması kesin olarak belirlenmiş olmasa da araştırmacıların büyük çabaları sayesinde yavaş yavaş ortaya çıkmaktadır (Ma vd., 2020). Artemisininlerin işlevi, artemisininlerin özel kimyasal yapısıyla doğrudan bağlantılıdır (Meshnick vd., 1993). Artemisininlerin önemli bir bileşeni olan endoperoksit köprüsünün eritrosit içerisinde parçalanabildiği ve bu özelliği kaybeden analogların antimalariyal aktiviteyi kaybettiği görülmüştür. Peroksit köprüsünün parçalanması, hücresel metabolitlerin alkile olmasına ve karbon merkezli radikallerin oluşmasına neden olur. Böylelikle sıtma parazitlerinin ölmesini sağlar (Şekil 4) (Haynes vd., 2014; Yang vd., 2020)its characterization as a peroxide and preparation of the derivatives dihydroartemisinin, artemether and artesunate in the 1970s and 1980s by Chinese scientists under the umbrella of Project 523 collectively represents one of the great events in medicine in the latter third of the 20(th.



Şekil 4. Artemisinin etki mekanizmasının bir modeli (Yang vd., 2020)

Artemisininlerin farmakolojik özellikleri sadece sıtma önleyici olmakla sınırlı değildir. Yapılan çalışmalar artemisinin ve türevlerinin antikanser (Mondal ve Chatterji, 2015), anti anjiyogenez (Tsui vd., 2019) progression, growth, and metastasis. Metronomic chemotherapy involves the frequent administration of low-dose chemotherapeutic agents to block angiogenic activity and reduce side effects. Methods: MDA-MB-231 cells were treated with various concentrations of artemisinin (ART, antienflamatuvar (Ho vd., 2012), antimikrobiyal (Appalasamy vd., 2014) gibi çoklu farmakolojik aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir.

İlaçlara karşı direnç durumunu engellemek amacıyla aynı anda birden fazla ilacın birlikte kullanımı yaygın bir durumdur (Özenver ve Efferth, 2022; Talib vd., 2022). Örneğin bazı bakteri suşlarının bazı antibiyotiklere karşı gelişen bakteriyel direncinin üstesinden gelmek amacıyla farklı ilaç bileşenleri birlikte kullanılarak tedavi etkinliği arttırmaktadır (Y. Liu vd., 2021).

Ancak kombine tedavilerde başarılar elde edilmiş olsa da bu stratejinin hala zayıf yönleri vardır. Örneğin çeşitli ilaçlar arasında farmakokinetik bilgi eksikliği, klinik gözlemler ile *in vitro* veriler arasında farklı ilaçların emilim ve dağılımıyla ilgili tutarsızlıklara yol açabilir. Bu nedenle, kom-

bine terapilerindeki zorlukları çözmek için hibrit bileşiklerin kullanılması stratejik bir yaklaşımdır (Alkhzem vd., 2022).

Bir hibrit molekül, iki veya daha fazla bileşiğin bir kimyasal bağ ile birleştirildiği sentetik bir bileşiktir. Bu durum hibrit bir molekülün iki farklı farmakofor gibi davranabileceğini gösterir. Ayrıca hibrit moleküller köken aldığı bileşiklerin biyolojik özelliklerinden farklı özellik gösterme potansiyeline de sahiptirler. Hibrit moleküller sentezleme yoluyla, doğal veya sentetik aktif moleküllerin birleştirilerek daha az toksisite veya yan etkiye sahip yeni moleküllerin üretimini mümkündür (Meunier, 2008; Mohsin ve Ahmad, 2018). Hibrit moleküllerin sahip olduğu biyolojik ve farmakolojik potansiyellerinden dolayı bu moleküller, ilaç araştırmalarında önemli bir çalışma alanını oluşturmaktadır. Aşağıda hibrit moleküllerle ilgili yapılmış bazı çalışmalara değinilecektir.

Pokrovskaya vd. (2009) florokinolon (siprofloksasin) ve aminoglikozit (neomisin) antibiyotikleri içeren hibrit moleküller sentezlediler. Bu yeni molekülleri gram negatif ve gram pozitif bakterilere uygulayıp antibakteriyel aktiviteleri belirlediler. Hibrit moleküllerden çoğunun, ana yapı neomisinden daha güçlü olduğunu ve aminoglikozitlerle ilişkili dirençli türlerde etkili olduğunu gördüler. Hibrit moleküllerin bakteriyel protein sentezinin engellenmesinde neomisine yakın veya daha etkili oldukları ve florokinolon hedefleri olan DNA giraz ve topoizomeraz IV için siprofloksasinden 32 kat daha güçlü inhibitörler olduklarını belirttiler (Pokrovskaya vd., 2009).

Tian vd. (2016) antikanser özelliklerini test etmek için dört dizi dihidroartemisinin-kumarin hibrit molekülleri sentezlediler. Sentezledikleri bu bileşiklerin sitotoksik özelliklerini test etmek için MTT yöntemini kullanarak anoksik ve normoksik koşullar altında bileşiklerin MDA-MB-231, HCT-116, MRC-5 ve HT-29 hücre hatları üzerindeki aktivitelerini test ettiler. Bileşiklerin 0.05–125.40 μM aralığında EC_{50} orta derece sitotoksik aktivite sergilediklerini ve çoğu bileşiğin anoksik koşullar altında normoksik koşullardan 10 kat daha fazla sitotoksik aktivite sergilediğini gözlemlediler. Ayrıca tasarladıkları dört seriden birinin anoksik koşullar altında HT-29 hücre hattına karşı daha iyi aktivite sergilediğini belirttiler (Tian vd., 2016).

Hu vd. (2019) bir seri artemisinin-indol ve artemisinin-imidazol hibrit molekülleri sentezlediler. Ve bunları çeşitli kanser hücrelerine (A549, MCF-7, HepG-2, MDA-MB-231) hücre hatlarına uyguladılar. Test ettikleri bileşiklerin çoğunun, artemisinin'den daha yüksek antikanser aktiviteleri gösterdiğini ve bazı bileşiklerin (11a ve 11c), MCF-7'ye karşı sırasıyla EC_{50} 6.78 μM ve 5.25 μM gibi güçlü sitotoksik özelliğe sahip olduğunu

gösterdiler. Ayrıca çalışmada artemisinin-indol türevleri, artemisinin-imidazol türevlerinden daha iyi aktivite sergilemiştir (Y. Hu vd., 2019).

Wang vd. (2019) çeşitli bağlayıcılar kullanarak bir dizi artemisinin-4-(arilamino) kinazolinin hibrit türevi sentezlediler. Sentezledikleri bileşikleri *in vivo* ve *in vitro* olarak kolerektal kanser için kullandılar. HCT116 hücre hattı üzerine uyguladıkları bileşiklerin hücre çoğalmasının önlenmesinde güçlü etkileri olduğunu gözlemlediler. Test ettikleri bileşiklerden en iyi aktiviteyi gösteren bileşiğin EC_{50} değeri 0.1 μM iken ana bileşiklerin EC_{50} değerleri dihidroartemisinin ve gefitinib için sırasıyla 2.85 μM ve 19.82 μM olarak ölçtüler. Aynı bileşiğin in vivo anti-kolerektal kanser aktivitesini incelemek için HCT116 fare ksenogreft modelini kullandılar. Model fareler üzerinde yaptıkları 18 günlük uygulamadan sonra farelerde kilo kaybı olmazken tümör dokusunun küçüldüğünü tespit ettiler (Wang vd., 2019).

Fröhlich vd. (2020) tamoksifen, östrojen ve artemisinin bazlı bir dizi hibrit molekül sentezlediler. Bu bileşikleri insan prostat kanseri (PC-3) ve meme kanseri (MCF-7) hücre hatlarına karşı in vitro olarak incelediler. Hibrit bileşiklerin çoğu, her iki kanser hücre hattına karşı güçlü bir antikanser aktivite sergiler. Ana bileşiklerin EC_{50} değerleri; MCF-7 hücre hattında 4-hidroksitamoksifen 19.3 μM, dehidroartemisinin 49.3 μM, artesunik asit 32.0 μM ve PC-3 hücre hattında 4-hidroksitamoksifen 81.5 μM, dehidroartemisinin 82.5 μM, artesunik asit 72.4 μM şeklinde belirtilmişti. Östrojen-artemisinin hibrit molekülleri en iyi aktiviteyi gösterdiler. Bu bileşiklerin en düşük EC_{50} değerleri prostat kanserinde 1.18 μM ile 1.07 μM ve meme kanserinde 2.08 μM gibi ana yapılardan oldukça düşük değerlerdi (Fröhlich vd., 2020).

Kaynaklar

Alkhzem, A. H., Woodman, T. J., Blagbrough, I. S. (2022). Design and synthesis of hybrid compounds as novel drugs and medicines. *RSC Advances*, 12(30), 19470–19484. doi:10.1039/D2RA03281C

Altuntaş, T. G., Baydar, A., Kiliç-Kurt, Z., Acar, C., Yilmaz-Sarialtin, S., Çoban, T. (2020). Novel piperazine substituted indole derivatives: Synthesis, anti-inflammatory and antioxidant activities and molecular docking. *Journal of Research in Pharmacy*, 24(3), 350–360. doi:10.35333/jrp.2020.157

Appalasamy, S., Lo, K. Y., Ch'ng, S. J., Nornadia, K., Othman, A. S., Chan, L.-K. (2014). Antimicrobial Activity of Artemisinin and Precursor Derived from In Vitro Plantlets of Artemisia annua L. *BioMed Research International*, 2014, 1–6. doi:10.1155/2014/215872

Arora, P., Arora, V., Lamba, H. S., Wadhwa, D. (2012). Importance Of Heterocyclıc Chemıstry: A Review. *Internatıonal Journal Of Pharmaceutıcal Scıences And Research*, 3(9), 2947–2954. doi:http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.3(9).2947-54

Bali, A., Sen, U., Peshin, T. (2014). Synthesis, docking and pharmacological evaluation of novel indole based potential atypical antipsychotics. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 74, 477–490. doi:10.1016/j.ejmech.2013.09.020

Cheong, D. H. J., Tan, D. W. S., Wong, F. W. S., Tran, T. (2020). Anti-malarial drug, artemisinin and its derivatives for the treatment of respiratory diseases. *Pharmacological Research*, 158(March), 104901. doi:10.1016/j.phrs.2020.104901

Demurtas, M., Baldisserotto, A., Lampronti, I., Moi, D., Balboni, G., Pacifico, S., … Onnis, V. (2019). Indole derivatives as multifunctional drugs: Synthesis and evaluation of antioxidant, photoprotective and antiproliferative activity of indole hydrazones. *Bioorganic Chemistry*, 85(January), 568–576. doi:10.1016/j.bioorg.2019.02.007

Ebenezer, O., Jordaan, M. A., Carena, G., Bono, T., Shapi, M., Tuszynski, J. A. (2022). An Overview of the Biological Evaluation of Selected Nitrogen-Containing Heterocycle Medicinal Chemistry Compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8117. doi:10.3390/ijms23158117

Efferth, T. (2018). Beyond malaria: The inhibition of viruses by artemisinin-type compounds. *Biotechnology Advances*, 36(6), 1730–1737. doi:10.1016/j.biotechadv.2018.01.001

Fröhlich, T., Mai, C., Bogautdinov, R. P., Morozkina, S. N., Shavva, A. G., Friedrich, O., … Tsogoeva, S. B. (2020). Synthesis of Tamoxifen-Artemisinin and Estrogen-Artemisinin Hybrids Highly Potent Against Breast and Prostate Cancer. *ChemMedChem*, 15(15), 1473–1479. doi:10.1002/cmdc.202000174

Haynes, R., Cheu, K.-W., N'Da, D., Coghi, P., Monti, D. (2014). Considerations on the Mechanism of Action of Artemisinin Antimalarials: Part 1 - The "Carbon Radical" and "Heme" Hypotheses. *Infectious Disorders - Drug Targets*, 13(4), 217–277. doi:10.2174/1871526513666131129155708

Ho, W. E., Cheng, C., Peh, H. Y., Xu, F., Tannenbaum, S. R., Ong, C. N., Wong, W. S. F. (2012). Anti-malarial drug artesunate ameliorates oxidative lung damage in experimental allergic asthma. *Free Radical Biology and Medicine*, 53(3), 498–507. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.021

Hong, W., Li, J., Chang, Z., Tan, X., Yang, H., Ouyang, Y., … Wang, H. (2017). Synthesis and biological evaluation of indole core-based derivatives with potent antibacterial activity against resistant bacterial pathogens. *The Journal of Antibiotics*, 70(7), 832–844. doi:10.1038/ja.2017.55

Hu, W., Yan, G., Ding, Q., Cai, J., Zhang, Z., Zhao, Z., … Zhu, Y. Z. (2022). Update of Indoles: Promising molecules for ameliorating metabolic diseases. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 150, 112957. doi:10.1016/j.biopha.2022.112957

Hu, Y., Li, N., Zhang, J., Wang, Y., Chen, L., Sun, J. (2019). Artemisinin-indole and artemisinin-imidazole hybrids: Synthesis, cytotoxic evaluation and reversal effects on multidrug resistance in MCF-7/ADR cells. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 29(9), 1138–1142. doi:10.1016/j.bmcl.2019.02.021

Kabir, E., Uzzaman, M. (2022). A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. *Results in Chemistry*, 4, 100606. doi:10.1016/J.RECHEM.2022.100606

Kaushik, N., Kaushik, N., Attri, P., Kumar, N., Kim, C., Verma, A., Choi, E. (2013). Biomedical Importance of Indoles. *Molecules*, 18(6), 6620–6662. doi:10.3390/molecules18066620

Kerzare, D. R., Menghani, S. S., Khedekar, P. B. (2018). Synthesis, Characterization, Antidepressant Activity and Docking Studies of Some Novel Indole Bearing Azetidinone Derivatives. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 52(1), 110–121. doi:10.5530/ijper.52.1.13

Kianmehr, E., Hashemi, H., Darvish, A. (2013). Palladium-catalyzed cyanoalkenylation of indoles. *Tetrahedron*, 69(25), 5193–5196. doi:10.1016/j.tet.2013.04.066

Kim, H., Cho, S. C., Jeong, H., Lee, H., Jeong, M., Pyun, J., … Kang, J. (2020). Indoprofen prevents muscle wasting in aged mice through activation of PDK1/AKT pathway. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 11(4), 1070–1088. doi:10.1002/jcsm.12558

Kryshchyshyn-Dylevych, A., Radko, L., Finiuk, N., Garazd, M., Kashchak, N., Posyniak, A., … Lesyk, R. (2021). Synthesis of novel indole-thiazolidinone hybrid structures as promising scaffold with anticancer potential. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 50, 116453. doi:10.1016/j.bmc.2021.116453

Kumar, A. (2016). Vincristine and Vinblastine: A Review. *International Journal of Medicine and Pharmaceutical Science*, 6(1), 22–30. www.tjprc.org.

Li, M., Liang, Y. (2016). Ge Hong and Zhou Hou Jiu Zu Fang (A Handbook of Formulas for Emergencies). *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, 3(1), 1–2. doi:10.1016/j.jtcms.2016.09.001

Lipton, R. B., Stewart, W. F., Cady, R., Hall, C., Quinn, S. O., Kuhn, T., … Gutterman, D. (2000). Sumatriptan for the Range of Headaches in Migraine Sufferers : Results of the Spectrum Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 40(10), 783–791. doi:https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2000.00143.x

Liu, K., Zuo, H., Li, G., Yu, H., Hu, Y. (2020). Global research on artemisinin and its derivatives: Perspectives from patents. *Pharmacological Research*, 159(June), 105048. doi:10.1016/j.phrs.2020.105048

Liu, Y., Tong, Z., Shi, J., Li, R., Upton, M., Wang, Z. (2021). Drug repurposing for next-generation combination therapies against multidrug-resistant bacteria. *Theranostics*, 11(10), 4910–4928. doi:10.7150/thno.56205

Lucas, S. (2016). The Pharmacology of Indomethacin. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 56(2), 436–446. doi:10.1111/head.12769

Ma, N., Zhang, Z., Liao, F., Jiang, T., Tu, Y. (2020). The birth of artemisinin. *Pharmacology and Therapeutics*, 216, 107658. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107658

Meshnick, S. R., Yang, Y. Z., Lima, V., Kuypers, F., Kamchonwongpaisan, S., Yuthavong, Y. (1993). Iron-dependent free radical generation from the antimalarial agent artemisinin (qinghaosu). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37(5), 1108–1114. doi:10.1128/AAC.37.5.1108

Meunier, B. (2008). Hybrid molecules with a dual mode of action: Dream or reality?. *Accounts of Chemical Research*, 41(1), 69–77. doi:10.1021/ar7000843

Mohsin, N. U. A., Ahmad, M. (2018). Hybrid organic molecules as antiinflammatory agents; a review of structural features and biological activity. *Turkish Journal of Chemistry*, 42(1), 1–20. doi:10.3906/kim-1706-58

Mondal, A., Chatterji, U. (2015). Artemisinin Represses Telomerase Subunits and Induces Apoptosis in HPV-39 Infected Human Cervical Cancer Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 116(9), 1968–1981. doi:10.1002/jcb.25152

Nagarajan, G., Thangam, E. B. (2021). Effect of H4R Antagonist N-(2-Aminoethyl)-5-Chloro-1H-Indole-2-Carboxamide (Compound A) in a Mouse Model of Allergic Asthma. *Immunological Investigations*, 50(2–3), 125–138. doi:10.1080/08820139.2020.1712415

Naylor, G. J., Martin, B. (1985). A Double-Blind Out-Patient Trial of Indalpine vs Mianserin. *British Journal of Psychiatry*, 147(3), 306–309. doi:10.1192/bjp.147.3.306

Özenver, N., Efferth, T. (2022). Cancer combination therapy with carnosic acid. *Biocell*, 46(6), 2151–2157. doi:10.32604/BIOCELL.2022.019937

Peter, S., Jama, S., Alven, S., Aderibigbe, B. A. (2021). Artemisinin and Derivatives-Based Hybrid Compounds: Promising Therapeutics for the Treatment of Cancer and Malaria. *Molecules*, 26(24), 7521. doi:10.3390/molecules26247521

Pokrovskaya, V., Belakhov, V., Hainrichson, M., Yaron, S., Baasov, T. (2009). Design, synthesis, and evaluation of novel fluoroquinolone - Aminoglycoside hybrid antibiotics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(8), 2243–2254. doi:10.1021/jm900028n

Prado, N. J., Ramirez, D., Mazzei, L., Parra, M., Casarotto, M., Calvo, J. P., … Manucha, W. (2022). Anti-inflammatory, antioxidant, antihypertensive, and antiarrhythmic effect of indole-3-carbinol, a phytochemical derived from cruciferous vegetables. *Heliyon*, 8(2), e08989. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e08989

Qadir, T., Amin, A., Sharma, P. K., Jeelani, I., Abe, H. (2022). A Review on Medicinally Important Heterocyclic Compounds. *The Open Medicinal Chemistry Journal*, 16(1), 187410452202280. doi:10.2174/18741045-v16-e2202280

Sakr, A., Rezq, S., Ibrahim, S. M., Soliman, E., Baraka, M. M., Romero, D. G., Kothayer, H. (2021). Design and synthesis of novel quinazolinones conjugated ibuprofen, indole acetamide, or thioacetohydrazide as selective COX-2 inhibitors: anti-inflammatory, analgesic and anticancer activities. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 36(1), 1810–1828. doi:10.1080/14756366.2021.1956912

Sapra, R., Patel, D., Meshram, D. (2020). A mini review: Recent developments of heterocyclic chemistry in some drug discovery scaffolds synthesis. *Journal of Medicinal and Chemical Sciences*, 3(1), 71–78. doi:10.26655/JMCHEMSCI.2020.1.9

Shafakat Ali, N., Dar, B., Pradhan, V., Farooqui, M. (2013). Chemistry and Biology of Indoles and Indazoles: A Mini-Review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 13(12), 1792–1800. doi:10.2174/1389557511313120009

Talib, W. H., Awajan, D., Hamed, R. A., Azzam, A. O., Mahmod, A. I., AL-Yasari, I. H. (2022). Combination Anticancer Therapies Using Selected Phytochemicals. *Molecules*, 27(17). doi:10.3390/molecules27175452

Tian, Y., Liang, Z., Xu, H., Mou, Y., Guo, C. (2016). Design, synthesis and cytotoxicity of novel dihydroartemisinin-coumarin hybrids via click chemistry. *Molecules*, 21(6), 1–15. doi:10.3390/molecules21060758

Tsui, K. H., Wu, M. Y., Lin, L. Te, Wen, Z. H., Li, Y. H., Chu, P. Y., Li, C. J. (2019). Disruption of mitochondrial homeostasis with artemisinin unravels anti-angiogenesis effects via auto-paracrine mechanisms. *Theranostics*, 9(22), 6631–6645. doi:10.7150/thno.33353

Tu, Y. (2011). The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nature Medicine*, 17(10), 1217–1220. doi:10.1038/nm.2471

Vaddiraju, N., Ajitha, M., Rajnarayana, K. (2021). Synthesis, Characterization and Evaluation of Antidiabetic Activity of Novel Pyrazoline Fused Indole Derivatives. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33, 276–292. doi:10.9734/jpri/2021/v33i52B33627

Vitaku, E., Smith, D. T., Njardarson, J. T. (2014). Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(24), 10257–10274. doi:10.1021/jm501100b

Wang, L. L., Kong, L., Liu, H., Zhang, Y., Zhang, L., Liu, X., … Zuo, Z. (2019). Design and synthesis of novel artemisinin derivatives with potent activities against colorectal cancer in vitro and in vivo. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 182. doi:10.1016/j.ejmech.2019.111665

White, N. J., Nosten, F. (2007). Artemisinin-Based Combination Treatment of Falciparum Malaria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 77(6_Suppl), 181–192. doi:10.4269/ajtmh.2007.77.181

Xue, S., Ma, L., Gao, R., Li, Y., Li, Z. (2014). Synthesis and antiviral activity of some novel indole-2-carboxylate derivatives. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4(4), 313–321. doi:10.1016/j.apsb.2014.06.003

Yang, J., He, Y., Li, Y., Zhang, X., Wong, Y.-K., Shen, S., … Wang, J. (2020). Advances in the research on the targets of anti-malaria actions of artemisinin. *Pharmacology & Therapeutics*, 216, 107697. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107697



BÖLÜM 2

KANSER VE HÜCRE ÖLÜMÜ[1]

Doğan ÇETİN[2,3]

Metin KONUŞ[4]

1 10593047 referans numaralı doktora tezinden üretilmiştir.

Tezin Yazarı: Doğan ÇETİN, Tezin Danışmanı: Prof. Dr. Metin KONUŞ

2 Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-5733-4007

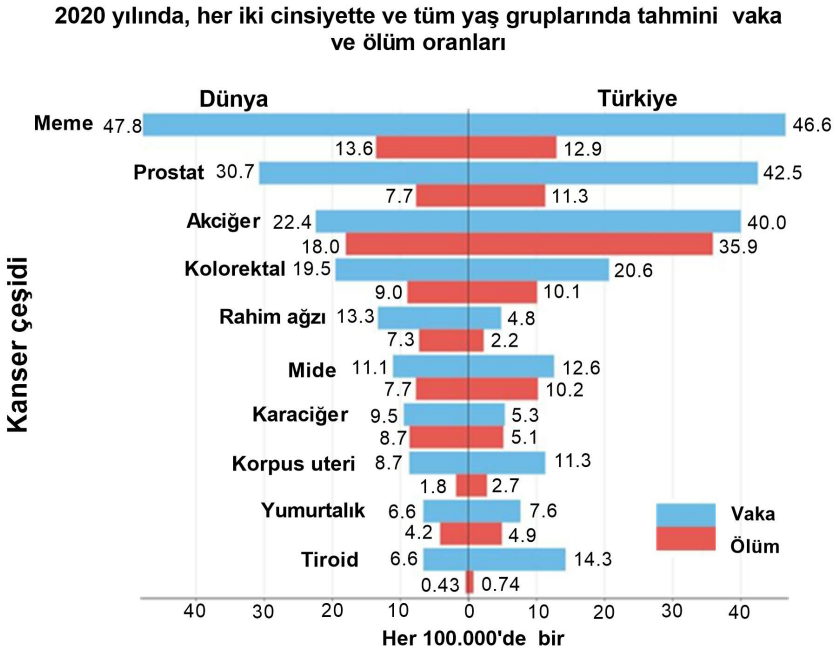
3 (*): corresponding author, dogan.194@hotmail.com

4 Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-9953-1375

Giriş

Kanser, tüm dünyadaki en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Mevcut sıralamalar ve son trendler bu yüzyılda kanserin, çoğu ülkede kardiyovasküler hastalıkları geçebileceğini gösteriyor (Bray vd., 2021).

Küresel Kanser Gözlemevi (Global Cancer Observatory-GCO), dünyadaki kanser vakaları ve ölümlerine ilişkin tahminleri kaydeder. GLOBOCAN 2020, 185 ülkeden kanser vaka ve ölümlerle ilgili verileri görsel olarak içerir. GLOBOCAN verilerinin tablo ve grafik haline getirilmesi, farklı bölgelerdeki (Şekil 1) kanser vaka ve ölüm oranlarının birbiriyle görsel olarak kıyaslanan verilerine GCO (https://gco.iarc.fr) aracılığıyla ulaşılabilir (Ferlay vd., 2021; Chhikara ve Parang, 2023).



Şekil 1. 2020 yılında Türkiye ve Dünyada tahmini kanser vaka ve ölüm oranları (Anonim, 2023)

GLOBOCAN 2020'de dünya çapında, kansere bağlı tahmini 19.3 milyon vaka ve 10 milyon ölüm bildirilmiştir. En büyük vaka oranına sahip kanserler kadın meme (2.26 milyon vaka, %11.7), akciğer (2.21 milyon, %11.4), kolorektal (1.93 milyon, %10), prostat kanserleridir (1.41 milyon, %7.3), mide (1.1 milyon, %5.6), karaciğer (0.91 milyon, %4.7) ve rahim ağzı (0.6 milyon, %3.1) kanseri şeklindedir. En çok ölüm oranına sahip kanserler akciğer (1.8 milyon ölüm, %18), kolorektal (0.94 milyon ölüm,

%9.4), karaciğer (0.83 milyon ölüm, %8.3), mide (0.77 milyon ölüm, %7.7) ve meme kanseri (0.69 milyon ölüm, %6.9) şeklindedir (Ferlay vd., 2021; Chhikara ve Parang, 2023).

Her yıl milyonlarca ölüme neden olan ve dünya çapında sürekli olarak artan kanser vakaları, farklı kanserlerin tedavisi için güçlü farmasötiklerin geliştirilmesine olan ihtiyacı doğurmaktadır (Chhikara ve Parang, 2023). Araştırmacılar tarafından her yıl antikanser aktiviteye sahip çok sayıda yeni bileşik keşfedilmektedir ve bu bileşiklerden bazıları yeni ilaç onayı almaktadır. 1981-2019 yılları arasında yeni ilaç onayı alan 247 ilaç molekülünden sadece 29 tanesinin doğal bir farmakofor içermeyen saf sentetik molekül olduğu bildirilmiştir (Newman ve Cragg, 2020; Dehelean vd., 2021).

Kanser

Tüm yaşayan canlıların anatomik ve fizyolojik birimine hücre denir. Çok hücreli canlılar hücre denen bu birimlerden oluşur. Hücreler canlılar için metabolizma, hemostaz, büyüme-gelişme, üreme, genetik bilginin gelecek nesillere aktarılması ve çevreye uyum gibi özellikleri yerine getirir. Vücudumuzda bulunan bu hücrelerin belirli bir yaşam süresi vardır ve zamanı geldiğinde belirli kontrol mekanizmaları eşliğinde hücre ölümü gerçekleşir. Hücre ölümü ve hücre çoğalması bir denge içerisindedir. Hücreler hücre döngüsü denen bir olaylar zinciri içerisinde bölünür, büyür ve gelişirler

(Dağdeviren, 2021; Diori Karidio ve Sanlier, 2021).

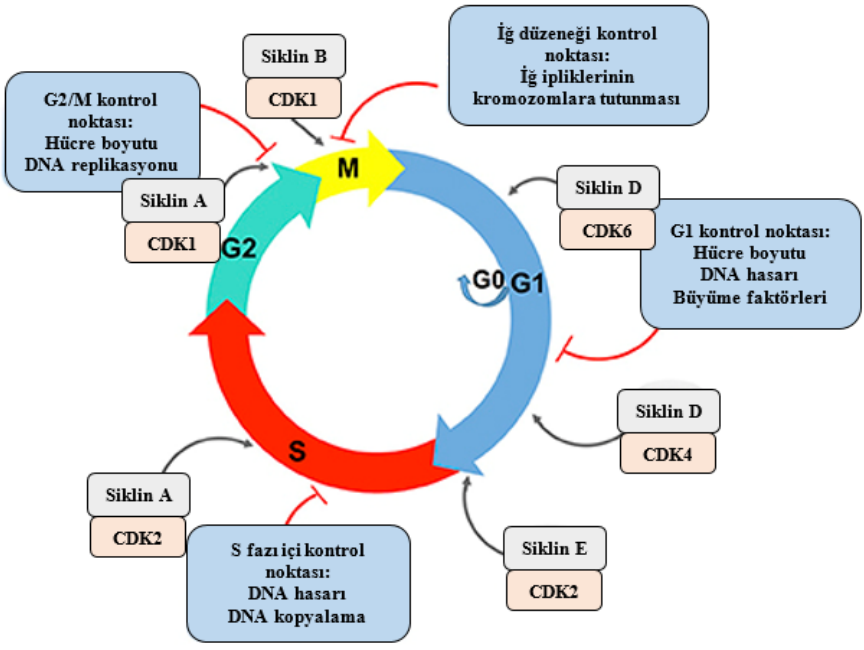
Hücre döngüsü, interfaz (G1, S ve G2) aşaması ve mitotik (profaz, metafaz, anafaz ve telofaz) aşamalarından oluşur. Hücre döngüsündeki temel amaç DNA replikasyonunun kesin bir doğruluk içerisinde gerçekleştirilmesi ve genetik materyalin yeni oluşan hücrelere eşit olarak dağılmasının sağlanmasıdır. Ayrıca mutasyona uğramış bir hücrenin genetik materyalinin yanlış kopyalanmasının engellenmesi veya DNA'nın hatalı kopyalanması durumu gibi genetik materyalde ortaya çıkan hataların yeni hücrelere aktarılmasının engellenmesi amacıyla, hücrelerin hücre döngüsüne girmesi ve hücre döngüsünün ilerlemesine izin verilmesi, karmaşık kontrol mekanizmaları tarafından kontrol edilir (Diori Karidio ve Sanlier, 2021; Matthews vd., 2022).

Hücre döngüsünün süresi hücreler arasında farklılık göstermekle birlikte dört (G1, S, G2 ve M) evreden oluşur. G1 evresinde hücre büyümesi, S evresinde DNA replikasyonu, G2 evresinde hücre bölünmeye hazırlanır ve M evresinde mitoz ve sitokinez gerçekleşir. Mitozdan sonra hücreler ya

bölünmeye devam eder yada hücrenin dinlenme evresi olan G0 evresine girer (Şekil 2) (Yokuş ve Çakır, 2012).

Hücre döngüsünün ilerlemesi sikline bağımlı protein kinazlara (CDK) bağlı siklinlerden (A, B, D, E) oluşan kompleksler aracılığıyla kontrol edilir. Hücrenin G1 fazına girişinde D tipi siklinler CDK4 ve CDK6'yı aktivite ederek gerçekleştirir. G1 fazından S fazına geçiş için siklin E, CDK2'yi aktifleştirir. Ayrıca CDK2, siklin A ile birleşerek hücrenin S fazı boyunca ilerlemesini sağlar. Siklin A, CDK1 ile etkileşerek hücrenin G2 fazından M fazına girişini tetikler. M fazının sürdürülmesinde Siklin B, CDK1 ile etkileşerek gerçekleştirir (Şekil 2) (Lim ve Kaldis, 2013; Gomez ve Hergovich, 2016; El-Aouar Filho vd., 2017).

Hücre döngüsünün ilerlemesi, hücre döngüsü sürecinde bulunan kontrol noktaları aracılığıyla kontrol edilir. Hücre döngüsü kontrol noktaları; G1/S geçişi (G1 kontrol noktası), S faz ilerlemesi (S fazı içi kontrol noktası), G2/M geçişi (G2/M kontrol noktası) ve mitoz sırasında metafazdan anafaza geçişte bulunur (Şekil 2). Hücre döngüsü kontrol noktalarında döngü durarak DNA hasarı tamir edilir. Hasarın tamir edilemediği durumlarda hücre apoptoza girer (El-Aouar Filho vd., 2017).



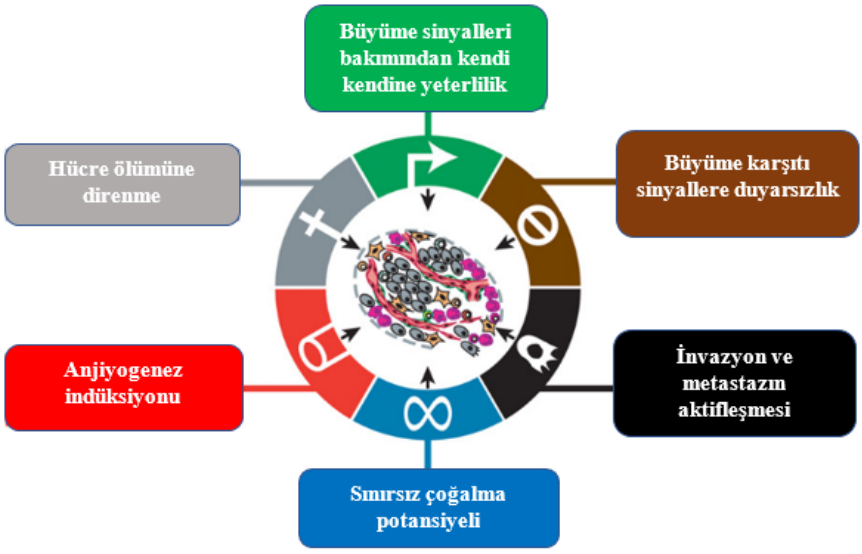
Şekil 2. Ökaryotik hücre döngüsünün ve düzenlenmesinin düzenlenmesi (El-Aouar Filho vd., 2017)

Hücre döngüsü sıkı bir kontrol mekanizması altında olmasına rağmen bazen kalıtsal ve/veya çevresel etmenler nedeniyle hücre bölünmesi kont-

rol eden genlerde ortaya çıkan mutasyonlar kontrolsüz hücre bölünmesine sebep olabilir. Bu hızlı büyüyen hücreler çoğalıp kümeleşerek dokularda tümör oluştururlar. Oluşan tümörler kanserli (kötü huylu) ya da kansersiz (iyi huylu) olabilirler. İyi huylu (bening) tümörler yakın dokulara yayılıp onları işgal etmezler ve genellikle cerrahi olarak çıkarıldıkları zaman tekrar büyümezler. Kötü huylu (malign) tümörler yakın dokulara yayılır ve yeni tümörler oluşturarak onları istila ederler (Yokuş ve Çakır, 2012; Hakim vd., 2015; Hanahan, 2022).

Normal hücrelerin kanser hücrelerine dönüşmesiyle sonuçlanan çok basamaklı sürece karsinogenez denir. Bu süreçte kanserleşen hücreler, çok hücreli bir organizmada homeostaz için gerekli olan hücre içi iş birliğini yöneten yasa ve kurallara uymazken aynı zamanda yeni özellikler kazanırlar. 2000 yılında Hanahan ve Weinberg, kanser hücrelerinde yaygın olarak bulunan altı hücresel değişikliği, kanserin ayırt edici özellikleri olarak adlandırdılar. Bu değişiklikler, büyüme sinyalleri bakımından kendi kendine yeterlilik, büyüme karşıtı sinyallere duyarsızlık, invazyon ve metastazın aktifleşmesi, sınırsız çoğalma potansiyeli, hücre ölümüne direnme ve anjiyogenez indüksiyonu şeklindedir (Şekil 3) (Hanahan ve Weinberg, 2011; Diori Karidio ve Sanlier, 2021).

O zamandan beri, bu kavram kanser biyologlarına ivme kazandırdı ve halen gelişmeye devam etmektedir. 2011 yılında kanserin ayırt edici özellikler listesine "enerji metabolizmasının yeniden programlanması" ve "bağışıklık yıkımından kaçınma" şeklinde iki potansiyel özellik daha eklendi (Hanahan ve Weinberg, 2011; Hanahan, 2022).



Şekil 3. Kanserin ayırt edici bazı özellikleri (Hanahan ve Weinberg, 2011)

Kanser hücre döngüsü mekanizmalarının bozukluğunda ortaya çıktığından ve hücre döngüsü de genlerin kontrolünde olan bir süreç olduğundan dolayı kanser genlerle ilgili bir hastalıktır. Kanserle oluşumunda en önemli genler ise onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir genleridir. Onkogenler, proto-onkogenlerin mutasyona uğramış halleridir. Kanserin başlangıcında bulunan bu genler, hücrenin sürekli bölünmesini teşvik ederler. Proto-onkogenler, normal hücrelerde büyüme ve bölünmeden sorumludurlar ancak mutasyona uğradıklarında onkogenlere (RAS, Erk, MYC) dönüşebilirler ve olmaması gerektiği halde hücrelerin büyümesine ve hayatta kalmasına izin verirler. Tümör baskılayıcı genler (en bilineni TP53 genidir.), hücre büyümesini ve bölünmesini kontrol etmede rol oynarlar. DNA hasarı gerçekleştiğinde eğer tamir mekanizmaları başarısız olursa hücreyi apoptoza götürür. DNA tamir genleri, hasarlı DNA'nın düzeltilmesinde rol alırlar. Bu genlerin önemli bir diğer işlevi eğer hasar görmüş DNA tamir edilemezse hasarlı gene sahip hücreyi apoptotik veya nekrotik yolak ile yok edilmesini sağlamaktır. Bu genlerin işlevini kaybetmesi BRCA (meme kanseri) geninde olduğu gibi kanserleşmeye sebep olur (Yokuş ve Çakır, 2012; Baykara, 2016).

Hücresel Ölüm Süreçleri

Çok hücreli organizmalarda yaşamın devamı için mitozla yeni hücreler üretilir. Üretilen yeni hücreler ile hasar görmüş ve parçalanmış hücreler arasında hassas bir denge vardır. Bu denge hücre ölüm mekanizmalarıyla kontrol altında tutulur. Önceleri hücre ölümünün apoptoz (kontrollü hücre ölümü) ve nekroz (kontrolsüz hücre ölümü) süreçlerinden biriyle gerçekleştiği düşünülüyordu. Ancak son yıllardaki araştırmalar bu iki süreç haricinde farklı ölüm mekanizmalarını da ortaya çıkarmıştır (D'Arcy, 2019) apoptosis (also known as programmed cell death.

Hücre Ölümü Adlandırma Komitesi (Nomenclature Committee on Cell Death - NCCD) tarafından, hücre ölümünün morfolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel açılardan tanımlanması ve yorumlanması için kılavuzlar ilan etmektedirler. Bu komitenin yaptığı son güncellemeden sonra hücre ölümü alt tiplerine yenileri de eklenerek kapsam genişletilmiştir. Bunlar; içsel apoptoz, dışsal apoptoz, mitokondriyal geçirgenliğe bağlı nekroz, nekroptozis, ferroptozis, piroptozis, parthanatos, entotik hücre ölümü, NE-Totik hücre ölümü, lizozom bağımlı hücre ölümü, otofajiye bağımlı hücre ölümü, immünojenik hücre ölümü şeklindedir (Galluzzi vd., 2018).

Apoptoz

Apoptoz, programlı hücre ölümü veya hücre intiharı olarak da bilinen ve enerjiye bağımlı olan fizyolojik bir süreçtir. Apoptoz kelimesi ilk olarak

1972 yılında Kerr ve arkadaşları tarafından morfolojik olarak farklı bir hücre ölümü tipini tanımlamak için kullanılmıştır (Kerr vd., 1972; Dağdeviren, 2021).

Apoptozla ilgili yapılan çalışmalarda *Caernorhabditis elegans* nematodu kullanılmıştır. Bu organizmada bulunan ced-3, ced-4 ve ced-9 genleri apoptozla ilişkilidir. Bu genlerden ced-3 kaspaz ailesine, ced-4 geni Apaf-1'e ve ced-9 ise Bcl-2 karşılık geldiği bildirilmiştir (Dağdeviren, 2021).

Tüm çok hücreli organizmalarda, hücre büyümesi sıkı bir şekilde düzenlenmiştir. Apoptoz, hücre çoğalması ile hücre ölümü arasındaki dengenin korunması için en önemli mekanizmalardan biridir. Apoptoza, uğramış hücrelerde bir dizi iyi tanımlanmış morfolojik değişiklikler gözlemlenir. Bir hücreye apoptotik uyarı geldiğinde öncelikle yakınında bulunan hücrelerle olan bağlantısını koparır. Hücrelerin hacmi azalarak büzüşür, kromatin yoğunlaşır ve DNA 180-200 baz çiftinden oluşan parçalara (DNA'ın belirli uzunluktaki parçalara ayrılması, agaroz jel elektroforezinde karakteristik bir görüntü oluşturur.) ayrılır. Ancak organel bütünlüğü korunur. Hücre zarının iç yüzeyinde bulunan fosfotidil serin dış yüzeye taşınır. Hücre parçalanarak apoptotik cisimcikler oluşturur. Oluşan bu apoptotik cisimcikler makrofajlar tarafından fagosite edilir. Böylelikle apoptoz sonucunda herhangi bir enflamasyon oluşmaz (D'Arcy, 2019; Dağdeviren, 2021; Obeng, 2021)apoptosis (also known as programmed cell death.

Apoptozun düzenlenmesinde kalsiyum, seramid, Bcl-2 ailesi gibi moleküller ve sitokrom c, kaspaslar, p53 gibi proteinler ve mitokondri görev alır. Seramid, hücre zarında bulunan sfingolipidlerden türetilir ve apoptoz indüksiyonunda ikinci haberci olarak görev alır (Hannun ve Obeid, 1995). Kalsiyum apoptotik süreç boyunca kullanılır. Kalsiyumun proteaz, endonükleaz, transglutaminaz aktivasyonu, hücre iskeleti organizasyonu ve gen regülasyonunda görevleri vardır (Coşkun ve Özgür, 2011).

P53 bir tümör baskılayıcı gendir. DNA hasarında, hücre döngüsünü G1 safhasında durdurarak DNA tamiri için hücreye süre kazandırır. Eğer DNA hasarı büyükse ve tamir gerçekleşmezse bazı apoptotik proteinlerin (Bax, Apaf-1, Fas, Bak, Bcl-10) miktarını arttırırken bazılarının miktarını düşürür (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-x) ve böylece apoptozu indükler (Dağdeviren, 2021; Obeng, 2021).

Sitokrom c, normalde mitokondrinin zarlar arası alanında bulunur. Sitokrom c'nin bu alandan sitozole geçmesi apoptozu başlatır. Bcl-2, sitokrom c'nin sitozole geçişini engellerken Bax, ise sitokrom c'nin sitozole geçmesini sağlar. Sitokrom c sitozole geçtiğinde Apaf-1 ve prokaspaz-9 moleküllerine bağlanarak apoptozom kompleksini oluşturur. Bu kompleks de kaspas kaskadını başlatır (Kaya vd., 2012; Celepli vd., 2020).

Bcl-2 ailesi, homodimer ve heterodimer yapılardan oluşur ve hücrede apoptozun başlamasında hayati rollere sahiptirler. Bcl-2 ailesinin apoptozla ilişkili 20'den fazla üyesi bulunur. Bu üyelerden bazıları pro-apoptotik diğerleri ise anti-apoptotik üyelerdir.

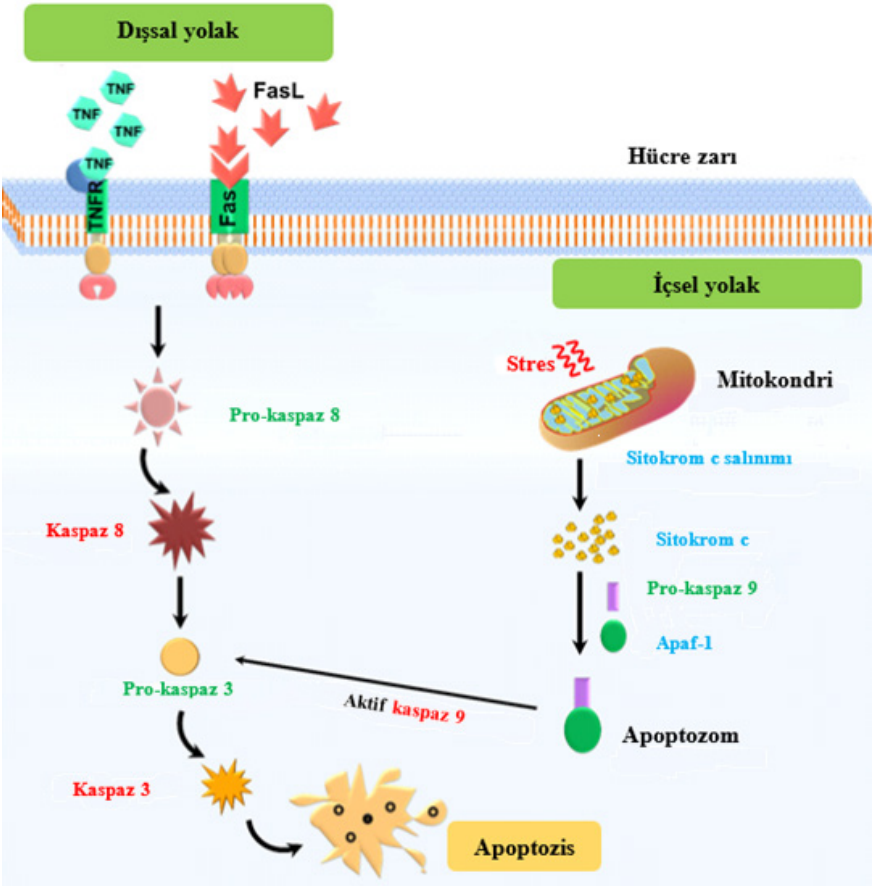
Pro-apoptotikler, sitozolde yer alırlar ve hücreyi apoptoza götürmede pozitif etkiye sahiptirler. Pro-apoptotik üyelerin bazıları Bcl-10, Bax, Bak, Bid, Bad, Bim, Bik, Puma, Noxa şeklindedir. Bu üyeler mitokondri membranının geçirgenliğini arttırarak sitokrom c'nin serbest bırakılmasında rol alırlar. Anti-apoptotik üyeler, endoplazmik retikulumda, mitokondri dış membranında ve çekirdek zarında yer alırlar. Apoptozis indüksiyonunda negatif etkiye sahiptirler. Anti-apoptotik üyelerin bazıları, Bcl-2, Bcl-x, Bcl-XL, Bcl-w, BAG, Bcl-XS şeklindedir. Bu üyeler sitokrom c'ni serbest kalmasını önlemede görev alırlar (Elmore, 2007; Dağdeviren, 2021; Obeng, 2021).

Kaspazlar (cysteine-dependent aspartate-directed proteases-caspase), apoptotik yolakta etkili olan ve aspartik asitten sonraki peptit bağını kıran sistein proteazlarıdır. Normalde pro-kaspas olarak sentezlenirler ve hücre içerisinde in aktif durumdadırlar ancak birbirlerini aktifleştirerek apoptozun başlamasında ve gerçekleşmesinde rol alırlar. Apoptoziste etkili kaspazlar başlatıcı kaspazlar (Kaspaz 2, 8, 9 ve 10) ve efektör (cellat) kaspazlar (Kaspaz 3, 6 ve 7) olmak üzere genellikle ikiye ayrılır. Başlatıcı kaspazlar kendilerini aktifleştirebilir ve apoptotik süreçte ölüm sinyalinin verilmesinden sorumludurlar. Ancak hücrenin ölümünden efektör kaspazlar sorumludur. Kaspazlar, apoptozun hem içsel (instrinsik) yolundan hem de dışsal (ekstrinsik) yolundan sorumludurlar (Coşkun ve Özgür, 2011; Kaya vd., 2012; Güvenç ve Güvenç, 2017; Dağdeviren, 2021).

Apoptozun İçsel Yolu

Apoptozun içsel yolu, mitokondri içerisinde gerçekleşen bir dizi reaksiyonlar şeklinde gerçekleşir. Ayrıca apoptozun mitokondriyal yolu olarak da bilinir. DNA hasarı, oksidanlar, radyasyon, viral enfeksiyonlar, fazla Ca^{2+}, büyüme faktörleri yoksunluğu, toksinler gibi faktörler tarafından tetiklenebilir. Bu yolakta Bcl-2 protein ailesinin pro-apoptotik ve anti-apoptotik üyeleri merkezi düzenleyicidirler. Hücre içi sinyallerle apoptotik uyarı alındıktan sonra pro-apoptotik proteinlerden olan Bid, anti-apoptotik Bcl-2'yi inhibe eder ve bunun sonucunda Bak ve Bax aktifleşir. Bak ve Bax proteinleri mitokondri membranında por oluşumunu sağlarlar. Mitokondri membranında geçirgenliğin artması sitokrom c'nın salınmasıyla sonuçlanır. Sitoplazmaya geçen sitokrom c, apoptotik proteaz aktive edici faktör-1 (APAF-1), dATP ve prokaspaz-9 ile birleşerek apoptozom kompleksini oluşturur. Apoptozom içinde prokaspaz-9, kaspaz-9'a dönüşür. Kaspaz-9

ise prokaspaz-3'ü aktifleştirerek kaspaz-3'e çevirir (Şekil 4). Kaspaz-3'ün etkisiyle apoptotik hücre ölümü gerçekleşir (Coşkun ve Özgür, 2011; Pfeffer ve Singh, 2018; D'Arcy, 2019; Obeng, 2021)apoptosis (also known as programmed cell death.



Şekil 4. Apoptozun içsel ve dışsal yolakları (Bhosale vd., 2020)

Apoptozun Dışsal Yolu

Apoptozun dışsal yolu, ölüm reseptörü yolu olarak da bilinir. Bu yolak doğal öldürücü (natural killer-NK) hücrelerin, aktive olmuş T hücrelerinin veya makrofajların ölüm reseptörüne bağlanmasıyla başlar.

Fas reseptörü ve tümör nekroz faktör (TNF) reseptörü hücre yüzeyine bağlı integral proteinleridir. Ölüm ligandları, tümör nekroz faktörü (TNF) ailesi ölüm reseptörlerine bağlanır. Bazı ölüm ligandları arasında Fas ligandı (Fas-L), TNF ile ilişkili apoptozu indükleyen ligand (TNF-related apoptosis-inducing ligand-TRAIL) ve tümör nekroz faktörü (TNF) bulu-

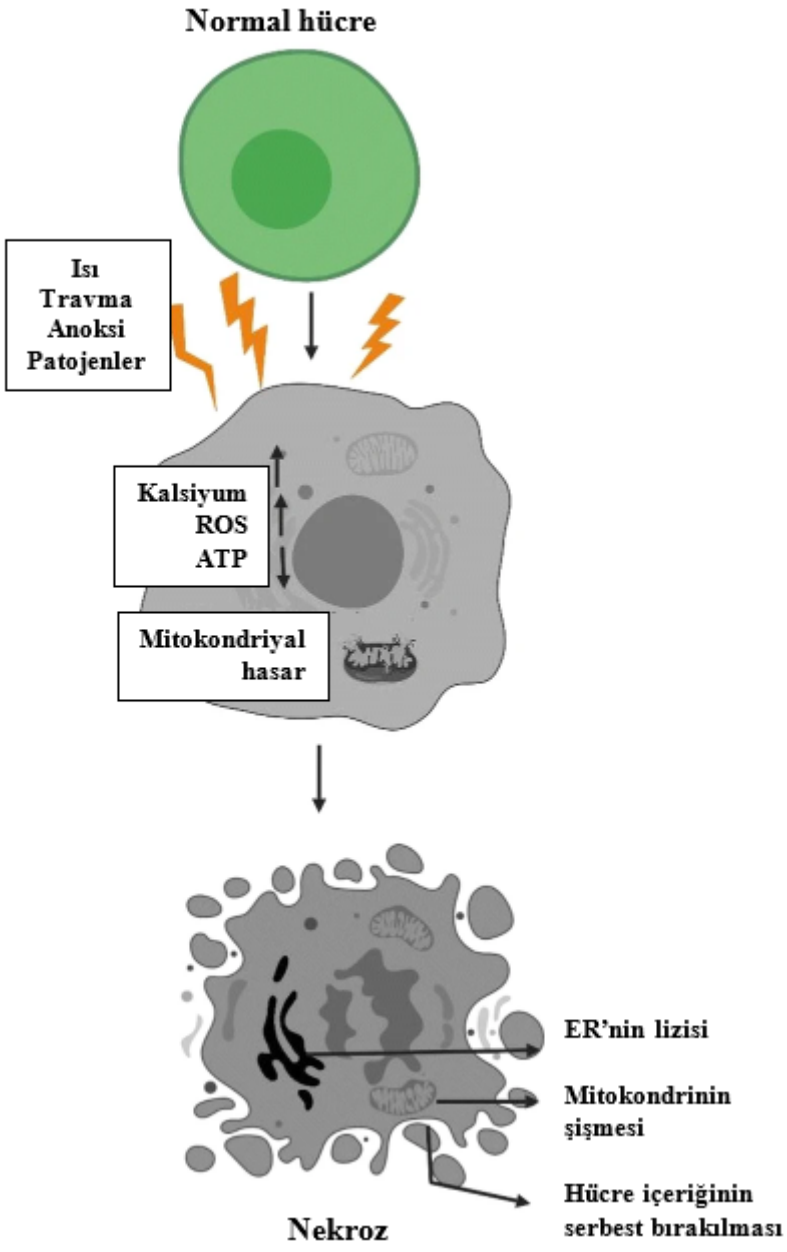
nur. Ölüm aktivatörleri olan Fas-L ve tümör nekroz faktör alfanın (TNF-α) bağlanması ile pro-kaspaz-8, kaspaz-8'e dönüşür ve böylelikle kaspaz kaskadı aktivasyonu başlamış olur (Şekil 4) (Pfeffer ve Singh, 2018; Celepli vd., 2020; Dağdeviren, 2021).

Nekroz

Nekroz, canlı vücudundaki patolojik değişikliklerin neden olduğu hücre ölümüdür. Ayrıca, hücre zarının parçalanmasıyla karakterize edilen, enflamatuvar bir hücre ölümü şekli olarak da sınıflandırılır. Nekrozun en yaygın nedeni hipoksi olmakla birlikte enfeksiyon, yüksek doz radyasyon yüksek basınç, arsenik, insektisitler, siyanür gibi toksik maddeler nekroza neden olabilir (Coşkun ve Özgür, 2011; Nirmala ve Lopus, 2020).

Nekrozda mitokondride reaktif oksijen türleri (ROS) artar, ATP üretimi azalır ve kalsiyum (Ca^{+2}) kanalları açılır (Şekil 5). Nekroz, bulunduğu dokuya ve morfolojisine göre çeşitli tiplerde olabilir. Bunlar; koagülasyon nekrozu, kangren nekroz, kazeöz nekroz, fibrinoid nekroz, erime nekrozu ve yağ nekrozu şeklindedir (Coşkun ve Özgür, 2011).

Nekroz sırasında hücre zarı bütünlüğü bozularak sitoplazmik bileşenler hücre dışına sızar. Apoptozdan farklı olarak sıralı sinyal iletim yollarını izlemez. Apoptozun aksine nekroz düzenlenmemiş bir hücre ölüm şeklidir. Ama yeni çalışmalar nekroz hücre ölüm şeklinin tamamen kontrolsüz olmadığını göstermektedir. Nekrozun kontrollü bir ölüm şekli olabileceğini ifade etmek amacıyla "nekroptoz" terimi kullanılmaktadır (Jung vd., 2020; Nirmala ve Lopus, 2020). Nekrozun, apoptoza benzer yönleri bulunmaktadır. Örneğin ısı, iyonlaştırıcı radyasyon, patojenler gibi stres koşulları hem apoptoza hem de nekroza neden olur. Bcl-2 gibi anti-apoptotik mekanizmalar hücreleri hem nekroza hem de apoptoza karşı koruyabilir. Bir hücrenin apoptoz ve nekroz geçişine karar veren mekanizma tam olarak belirlenememiş olsa da hücre içi yüksek ROS seviyeleri, kaspaz aktivitesinin inhibisyonu ve düşük ATP seviyelerinin nekrozu tetiklediği bilinmektedir (Vázquez-Nin vd., 2011; Nirmala ve Lopus, 2020).



Şekil 5. Nekrotik hücre ölümü (Nirmala ve Lopus, 2020)

Nekroz ve apoptoz arasındaki ayrım önemlidir. Morfolojik olarak bu iki hücre ölüm tipinde çeşitli farklılıklar bulunur. Nekrozda hücre şişmesi, membran kaybı, büyük vakuollerin oluşması, organel şekillerinin bozulması ve hücre lizisi ardından enflamasyon görülür. Apoptozda ise hücre

büzüşür, membran kaybı olmaz, organel parçalanması gerçekleşmez ve kromatin nükleer membranın çevresinde toplanarak yoğunlaşır. Sürecin sonunda membran ile kaplı apoptotik cisimcikler görülür ve enflamasyon görülmez (Vázquez-Nin vd., 2011; Celepli vd., 2020).

Kaynaklar

Anonim, (2023). Uluslararası kanser araştırmaları ajansı: türkiye ve dünyada en fazla görülen kanser tipleri. Erişim tarihi: 22.02.2023. Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2?v=2020.

Baykara, O. (2016). Current Modalities in Treatment of Cancer. *Balıkesır Health Sciences Journal*, 5(3), 154–165. doi:10.5505/bsbd.2016.93823

Bhosale, P. B., Ha, S. E., Vetrivel, P., Kim, H. H., Kim, J.-A., Park, K.-I., … Kim, G. S. (2020). Flavonoid-induced apoptotic cell death in human cancer cells and its mechanisms. *Journal of Biomedical Translational Research*, 21(2), 50–58. doi:10.12729/jbtr.2020.21.2.050

Bray, F., Laversanne, M., Weiderpass, E., Soerjomataram, I. (2021). The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*, 127(16), 3029–3030. doi:10.1002/cncr.33587

Celepli, S., Bigat, İ., Celepli, P., Karagin, P. (2020). Apoptoz ve Apoptotik Yolların Gözden Geçirilmesi. *Güncel gastroenteroloji*, 24(3), 103–111.

Chhikara, B. S., Parang, K. (2023). Chemical Biology LETTERS Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. ***Chemical Biology Letters Chem. Biol. Lett***. Erişim adresi: https://pubs.thesciencein.org/cbl.

Coşkun, G., Özgür, H. (2011). Apoptoz ve Nekrozun Moleküler Mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 20(3), 145–158.

D'Arcy, M. S. (2019). Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biology International*, 43(6), 582–592. doi:10.1002/cbin.11137

Dağdeviren, T. (2021). Programlı Hücre Ölümü; Apoptoz. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 13(3), 120–135.

Dehelean, C. A., Marcovici, I., Soica, C., Mioc, M., Coricovac, D., Iurciuc, S., … Pinzaru, I. (2021). Plant-derived anticancer compounds as new perspectives in drug discovery and alternative therapy. *Molecules*, 26(4), 1–29. doi:10.3390/molecules26041109

Diori Karidio, I., Sanlier, S. H. (2021, 1 Aralık). Reviewing cancer's biology: an eclectic approach. ***Journal of the Egyptian National Cancer Institute*** Journal of the Egyptian National Cancer Institute. doi:10.1186/s43046-021-00088-y

El-Aouar Filho, R. A., Nicolas, A., De Paula Castro, T. L., Deplanche, M., De Carvalho Azevedo, V. A., Goossens, P. L., … Berkova, N. (2017). Heterogeneous Family of Cyclomodulins: Smart Weapons That Allow Bacteria to Hijack the Eukaryotic Cell Cycle and Promote Infections. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7(MAY), 208. doi:10.3389/fcimb.2017.00208

Elmore, S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495–516. doi:10.1080/01926230701320337

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 149(4), 778–789. doi:10.1002/ijc.33588

Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., … Kroemer, G. (2018). Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death and Differentiation*, 25(3), 486–541. doi:10.1038/s41418-017-0012-4

Gomez, V., Hergovich, A. (2016). Cell-Cycle Control and DNA-Damage Signaling in Mammals. ***Genome Stability*** (Vol. 1, pp. 227–242). Elsevier. doi:10.1016/B978-0-12-803309-8.00014-8

Güvenç, D., Güvenç, T. (2017). Apoptotik Hücre Ölümü ve Toksikolojik Yanıtta Önemi. *Animal Health Production and Hygiene*, 6(2), 499–504.

Hakim, D. N., Pelly, T., Kulendran, M., Caris, J. A. (2015). Benign tumours of the bone: A review. *Journal of Bone Oncology*, 4(2), 37–41. doi:10.1016/j.jbo.2015.02.001

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1059

Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–74. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013

Hannun, Y. A., Obeid, L. M. (1995). Ceramide: an intracellular signal for apoptosis. *Trends in biochemical sciences*, 20(2), 73–77.

Jung, S., Jeong, H., Yu, S.-W. (2020). Autophagy as a decisive process for cell death. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(6), 921–930. doi:10.1038/s12276-020-0455-4

Kaya, C., Çalışkan, Y., Yönden, Z. (2012). Apoptozis. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 3(11), 26–37.

Kerr, J. F. R., Wyllie, A. H., Currie, A. R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br. J. Cancer*, 26, 239–257.

Lim, S., Kaldis, P. (2013). Cdks, cyclins and CKIs: Roles beyond cell cycle regulation. *Development (Cambridge)*, 140(15), 3079–3093. doi:10.1242/dev.091744

Matthews, H. K., Bertoli, C., de Bruin, R. A. M. (2022). Cell cycle control in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 23(1), 74–88. doi:10.1038/s41580-021-00404-3

Newman, D. J., Cragg, G. M. (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83(3), 770–803. doi:10.1021/acs.jnatprod.9b01285

Nirmala, J. G., Lopus, M. (2020). Cell death mechanisms in eukaryotes. *Cell Biology and Toxicology*, 36(2), 145–164. doi:10.1007/s10565-019-09496-2

Obeng, E. (2021). Apoptosis (programmed cell death) and its signals - A review. *Brazilian Journal of Biology*, 81(4), 1133–1143. doi:10.1590/1519-6984.228437

Pfeffer, C., Singh, A. (2018). Apoptosis: A Target for Anticancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2), 448. doi:10.3390/ijms19020448

Vázquez-Nin, G. H., Escobar, M. L., Echeverría, O. M. (2011). Necrosis. In G. H. Vázquez-Nin … F. G. Klinger (Ed.), ***Cell Death in Mammalian Ovary*** (pp. 111–121). Springer Netherlands: Dordrecht. doi:10.1007/978-94-007-1134-1_7

Yokuş, B., Çakır, D. Ü. (2012). Kanser Biyokimyası. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(2), 7–18.



BÖLÜM 3

BAZI VALİN VE TÜREVLERİNİN ELEKTRON PARAMANYETİK REZONANS (EPR) PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ

Mehmet Halim BAŞKAN[1]

Kerem SÜTÇÜ[2]

1 Prof. Dr., Dicle Üniversitesi, Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi, Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü, Fizik Eğitimi Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0001-9288-4947

2 Prof. Dr., Dicle Üniversitesi, Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi, Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü, Fen Bilgisi Eğitimi Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0002-5791-1492

GİRİŞ

Elektron paramanyetik rezonans (EPR) spektroskopisi, serbest radikallerin tespiti için oldukça hassas bir yöntemdir. EPR tekniği, ilaçlar, amino asitler ve valin türevleri de dahil olmak üzere birçok maddede ışınlama sonucu oluşan hasar merkezlerinin tanımlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır(1-5).

Bu çalışmada daha önce çalışılmış DL-Valin, N-Metil-DL-Valin, 3-Floro-DL-Valin, N-Glisil-L-Valin, L-Valin metil ester hidrokloride, $(Al)_3(OH)_9$(Valin).$3H_20$ örneklerinin EPR parametreleri karşılaştırılarak yorumlandı.

Amino asitler, proteinlerin yapı taşlarıdır ve biyolojik sistemlerde temel roller oynarlar. L-Valin ($C_5H_{11}NO_2$), proteinlerin yapısında yer alan esansiyel, dallı zincirli bir alfa-amino asittir. Kimyasal olarak 2-amino-3-metilbutanoik asit olarak adlandırılan valin, apolar ve hidrofobik karakterlidir. Açık formülü CH_3–$CH(CH_3)$–$CH(NH_2)$–COOH şeklindedir. Yapısında bir amino grubu (–NH_2), bir karboksil grubu (–COOH) ve izopropil içeren bir yan zincir bulunur. L-izomeri, doğada ve biyolojik sistemlerde aktif olan formdur.

Biyolojik açıdan L-valin, insan vücudu tarafından sentezlenemeyen esansiyel bir amino asit olup, beslenme yoluyla alınması zorunludur. Dallı zincirli amino asitler (BCAA) grubuna dahil olan valin, özellikle kas dokusunda enerji üretimi, protein sentezi, kas onarımı ve doku büyümesi süreçlerinde önemli rol oynar. Bunun yanında bağışıklık sistemi yanıtlarının düzenlenmesinde, nörotransmitter sentezinde ve azot taşınmasında da görev alır. Sporcu destek ürünleri ve medikal beslenme çözümlerinde sıkça kullanılır.

Valin'in endüstriyel ve araştırma alanlarında da önemi büyüktür. Peptit sentezi ve biyoteknolojik uygulamalarda temel yapı taşı olarak kullanılırken, Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) spektroskopisi çalışmalarında ışınlama sonrası oluşan serbest radikallerin modellenmesinde tercih edilen bir amino asittir. Işınlamayla oluşan radikal türleri genellikle karbon merkezlidir ve EPR parametreleri (g-faktörü ve a-değerleri) aracılığıyla detaylı yapısal analizler yapılabilmektedir.

L-valin, başta et, süt ürünleri, yumurta, baklagiller ve tam tahıllar olmak üzere birçok protein kaynağında doğal olarak bulunur. Amino asit dizilimi ve yapısı itibariyle proteinin üç boyutlu konformasyonuna katkı sağlayarak, biyolojik fonksiyonların doğru şekilde gerçekleşmesinde anahtar rol oynar.

MATERYAL VE YÖNTEM

Örnekler ^{60}Co-γ(gama)-ışını kaynağı ile çeşitli doz oranlarında ışınlanmışlardır. g değeri (spektroskopik yarılma faktörü) dipenhylpicrylhydrazyl (DPPH) örneği(g = 2.0036) ile karşılaştırılarak hesaplandı. McKelvey, (6) simülasyon programı kullanılarak elde edilen spektrumların simülasyonları ise sırasıyla Şekil 2b, 3b, 4b ve 5 b'de gösterildi. Örneklerde oluşan radikallerin kararlı olduğu tespit edildi.

BULGULAR VE TARTIŞMA

DL-Valin(DLV)

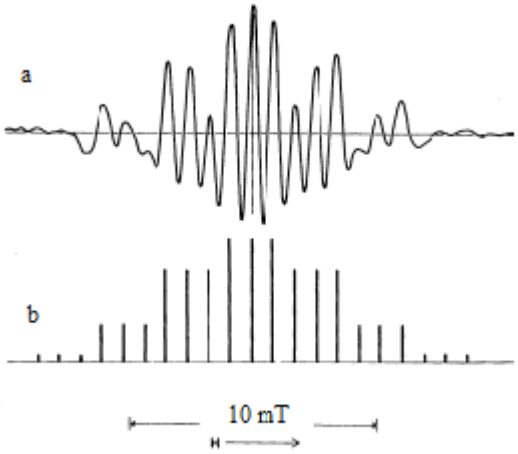
DL-Valin, L-valin ve D-valin izomerlerinin 1:1 oranındaki karışımıdır (rasemik karışım). L-formu doğada ve biyolojik sistemlerde aktifken, D-formu çoğunlukla biyolojik olarak etkisizdir veya farklı biyokimyasal işlevlere sahiptir.

Moleküler formül: $C_5H_{11}NO_2$ (L-valin ile aynıdır)

Açık formül: CH_3–$CH(CH_3)$–$CH(NH_2)$–COOH (izomerik fark hariç L-Valin ile aynıdır)

DL-Valin, vücut tarafından doğrudan kullanılmaz, çünkü sadece L-valin biyolojik olarak aktiftir. D-valin, çoğu organizmada metabolize edilemez ve protein sentezinde kullanılmaz. Bu nedenle DL-form, genellikle biyomedikal araştırmalarda veya sentez çalışmaları gibi biyolojik aktivite gerektirmeyen alanlarda kullanılır.

Oda sıcaklığında gama ile ışınlanan DL-valin, şekil 1 a'da görüldüğü gibi yaklaşık 1.8 mT'ya yayılmış, birçok aşırı ince yapı etkileşiminden oluşan zengin bir EPR deseni verdi(7). Spektrum, serbest elektronun 2.7 mT'lık eşit aşırı ince yapı sabiti değerine sahip altı proton ve 0.9 mT'lık bir ^{14}Nçekirdeği ile etkileşimini gösterdi. Bu etkileşim DLV toz örneğinde $(CH_3)_2\dot{C}CH(NH_2)COOH$ radikalinin oluştuğunu gösterir. Ölçülen g değeri g = 2.0036 ± 0.0005'tir. Şekil 1 b'de spektrumun çubuk diyagramı gösterilmiştir. Bu diyagramda görüldüğü gibi spektrum önce altı özdeş protondan dolayı yedi çizgiye, daha sonra her çizgi ^{14}N ten dolayı üçe yarılmıştır. Sonuç olarak $(CH_3)_2\dot{C}CH(NH_2)COOH$ radikali alfa karbon atomundan bir hidrojen atomunun kopması sonucu oluştuğu söylenebilir.



Şekil 1. a) DLV örneğinin EPR Spektrum b)Spektrumun çubuk diyagramı

N-Metil-DL-Valin(NMV)

N-Metil-DL-valin, metillenmiş bir türev olup α-amino asitler sınıfında yer alır. Yapısal olarak, valin molekülünün amino grubunun bir metil grubu ile ikame edilmesiyle elde edilir. Bu yapısal modifikasyon, bileşiğin kimyasal reaktivitesini ve biyolojik etkileşim potansiyelini belirgin şekilde etkiler. Genel formülü $C_6H_{13}NO_2$ ve açık formülü $CH_3–CH(CH_3)–CH(NHCH_3)–COOH$ olan N-Metil-DL-valin, kiral merkez içeren rasemik (DL) karışımdır ve bu nedenle hem D- hem de L-izomerlerini içerir.

Ayrıca, N-Metil-DL-valin'in Elektron Paramnyetik Rezonans (EPR) analizlerinde, ışınlama sonrası kararlı serbest radikal formları oluşturabildiği gösterilmiştir; bu özellik, özellikle radyobiyolojik ve serbest radikal kimyası çalışmalarında önemli bir parametredir.

Biyolojik olarak, valinin metilasyonuyla oluşan bu türev, protein sentezine doğrudan katılmamakla birlikte, peptidomimetiklerde ve farmasötik araştırmalarda yapısal iskelet olarak değerlendirilmektedir. Metillenmiş amino asit türevleri, doğal amino asitlerin yerine geçerek peptitlerin biyolojik yarı ömrünü uzatabilir, membran geçirgenliğini artırabilir ve hedef proteinlere olan bağlanma afinitesini değiştirebilir. Bununla birlikte, N-Metil-DL-valin'in biyolojik sistemlerdeki davranışı, izomerik formuna (D veya L) ve bulunduğu çevresel koşullara bağlı olarak farklılık gösterebilir.

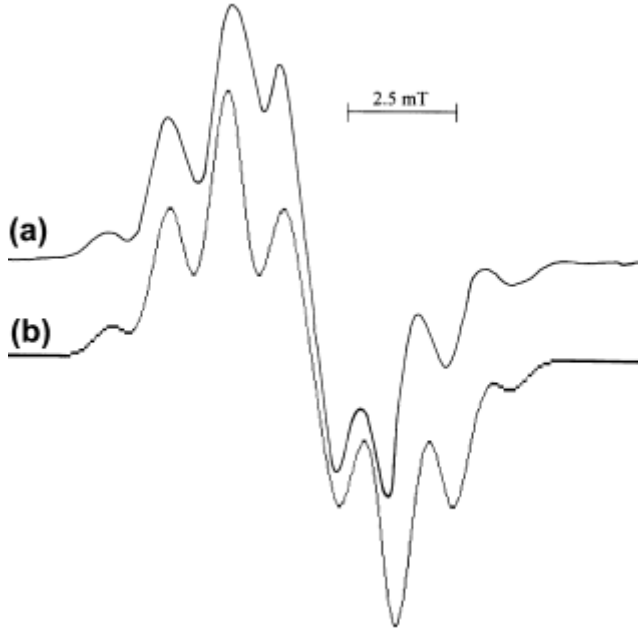
Sonuç olarak, N-Metil-DL-valin hem kimyasal stabilitesi hem de biyolojik modifikasyon potansiyeli açısından dikkat çekici bir bileşik olup,

peptid kimyası, radyobiyoloji ve biyofarmasötik tasarım alanlarında araştırmalara konu olmaktadır.

Toz örnek 24 kGy dozunda gama ışını kaynağına maruz bırakıldı. Örnek oda sıcaklığında altı aydan fazla süre bozunmadan stabil kaldığı belirtilmiştir.

Oda sıcaklığında gama ışını ile ışınlanmış NMV tozunun EPR (Elektron Paramanyetik Rezonans) spektrumu Şekil 2a'da gösterilmiştir(8). Bu spektrum, yoğunluk dağılımı 1:6:15:20:15:6:1 olan yedi çizgiden oluşan bir yapı olarak düşünülebilir. Eşleşmemiş elektronun, iki metil grubundaki altı metil protonu (hepsi manyetik olarak eşdeğer) ve bir ^{14}N çekirdeği ile olan aşırı ince yapı etkileşme sabitleri $a(CH_3)_2 = 1.72$ mT, $a_N = 0.53$mT şeklinde ölçüldü. Radikalin g değeri $g = 2.0029 \pm 0.0005$ olarak belirlendi. Yukarıda verilen değerlerle yapılan toz spektrumu simulasyonu Şekil 2b'de gösterilmiştir. Spektrumun çizgi genişliği(0.58 mT), azot çekirdeğinin aşırı ince yapı sabitinden ($a_N = 0.53$ mT) biraz daha büyüktür ve bu nedenle spektrumda azot çekirdeğine ait aşırı ince yapı etkileşimi gözlenememiştir.

Oda sıcaklığında gama ışını ile ışınlanmış NMV tozlarında, paramanyetik merkez $(CH_3)_2\dot{C}CH(NHCH_3)COOH$ radikaline atfedilmiştir. Sonuç olarak, bu radikalin, N grubuna bağlı üçüncül (tersiyer) karbon atomundan bir hidrojen atomunun kopmasıyla oluştuğu ifade edilebilir.



Şekil 2. a) NMV Örneğinin EPR Spektruma b)Spektrumun Simülasyonu

3-Floro-DL-Valin(3FDLV)

3-Floro-DL-valin, valin amino asidinin β-karbon atomuna bağlı bir hidrojenin yerini flor atomunun aldığı florlanmış bir türevidir. Yapısal olarak hem D- hem de L-enantiyomerlerini içeren rasemik bir karışımdır. Moleküler formülü $C_5H_{10}FNO_2$ ve açık formülü HOOC–CH(NH_2)–C(F)(CH_3)–CH_3 olan bu bileşik, α-amino asit karakterini korumakta olup, amfoterik özellik gösterir. Molekül, bir primer amino grubu, bir karboksil grubu ve flor ile ikame edilmiş dallanmış bir yan zincir içerir. Flor atomunun güçlü elektronegatifliği nedeniyle 3-fluoro-DL-valine, doğal valine kıyasla farklı fizikokimyasal özellikler gösterir; özellikle asitlik ve bazlık dengesi, elektron dağılımı ve reaktivite açısından önemli değişiklikler ortaya çıkar.

Florun elektron çekici etkisi, molekülün toplam polaritesini artırmakta ve hidrofobik-hidrofilik dengeyi doğal valinden farklılaştırmaktadır. Ayrıca C–F bağının yüksek bağ enerjisi, moleküle termal ve kimyasal olarak yüksek stabilite kazandırır. Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) çalışmaları, ışınlama sonrası 3-floro-DL-valin'den türeyen serbest radikallerin kararlı yapılar oluşturduğunu göstermiştir. Bu durum, flor içeren radikal türlerinin aşırı ince yapı etkileşim özellikleri ve elektron dağılımı açısından detaylı analizine olanak sağlar.

Biyolojik olarak 3-floro-DL-valin, protein sentezine doğrudan katılmasa da, metabolik sistemlerde valin analogu olarak çeşitli enzimlerle etkileşime girebilir. Flor atomunun biyolojik sistemlerde genellikle hidrojenin yerine geçerek yapısal benzerliği korurken, elektron yoğunluğu ve bağ karakterinde farklılık yaratması, bu bileşiğin farmakolojik önemi açısından dikkat çekicidir. Florlanmış amino asitler, proteolitik enzimlere karşı dirençli peptitlerin tasarımında, biyolojik etkileşimlerin modülasyonunda ve moleküler izleme çalışmaları için izotop etiketlemelerinde kullanılabilmektedir.

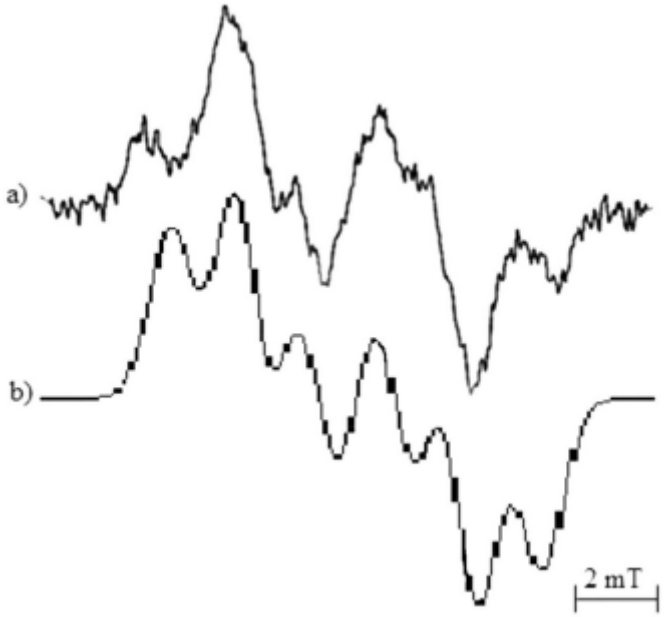
Sonuç olarak, 3-floro-DL-valin hem kimyasal stabilitesi hem de biyolojik sistemlerdeki seçici etkileşim potansiyeli nedeniyle biyomedikal, farmasötik ve biyofiziksel araştırmalarda önemli bir yapı taşı olarak değerlendirilmektedir.

Toz örnek 20 kGy dozunda gama ışını kaynağına maruz kaldığı belirtilmiştir.

Şekil 3a, gama ışını ile ışınlanmış ve oda sıcaklığında kaydedilmiş 3FDLV tozunun EPR spektrumunu göstermektedir(9). Bu spektrum, yaklaşık 1:2:1:1:2:1 yoğunluk dağılımına sahip altı çizgiden oluşan bir yapı olarak kolaylıkla yorumlanmıştır. EPR spektrumu, 1:2:1 oranındaki bir üçlünün 1:1 oranında bir ikili(dublet) oluşturması şeklinde değerlendirildi. Spektrumun analizi ve önceki çalışmaların sonuçları doğrultusunda, bu

radikal $(CH_3)_2\dot{C}CHNH_2COOH$ yapısına atfedildi. Bu radikalde eşleşmemiş elektron, β-karbon ($C_\beta H_\beta$) üzerindeki proton ile metil gruplarındaki üç β-protonla etkileşime girmektedir.

Bu radikaldeki β-protonlarının aşırı ince yapı sabitleri $a_{CH} = 2.4$ mT, $a^{(1)}_{CH_3} = 1.1$ mT, $a^{(2)}_{CH_3} = 1.1$ mT, $a^{(3)}_{CH_3} = 0.67$ mT olarak hesaplanmıştır. Ayrıca spektrumun çizgi genişliği (linewidth) 0.465 mT'dir. Radikale ait g-değeri, $g = 2.0029 \pm 0.0005$ olarak ölçülmüştür. Yukarıda verilen aşırı ince yapı sabitleri parametrelerle simüle edilen spektrum **Şekil 3b**'degösterilmiştir. Deneysel ve simüle edilmiş EPR spektrumlarının birbiriyle uyumlu olduğu bulunmuştur.



Şekil 3. a) 3FDLV Örneğinin EPR Spektruma b)Spektrumun Simülasyonu

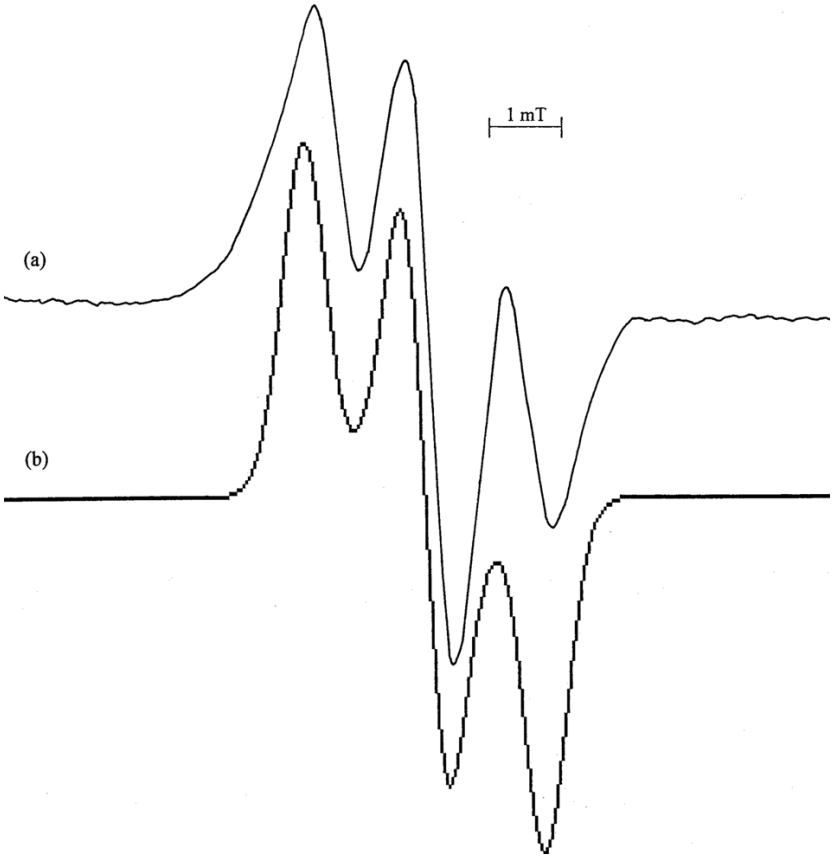
N-Glisil-L-Valin(GLV)

N-Glisil-L-Valin, bir amino asit türevidir ve biyolojik olarak önemli birkaç özelliğe sahiptir. Bu tür bileşiklerin biyolojik etkileri, genellikle metabolizma, enzimatik aktiviteler ve hücresel süreçler üzerinde belirgin etkiler gösterir. N-Glisil-L-Valin gibi dipeptitlerin biyolojik özellikleri ve potansiyel terapötik kullanımları oldukça geniştir. Ancak, her iki amino asidin (glisin ve L-valin) birleşimi, farklı biyolojik süreçleri etkileyebilir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu peptitler, özellikle kas onarımı, nöroprotektsiyon, antiinf-

lamatuar ve antimikrobiyal aktiviteler için potansiyel taşımaktadır. Ancak, bu bileşiğin klinik kullanımı ve etkileri hakkında daha fazla araştırma yapılması gereklidir. Kimyasal formülü $C_7H_{14}N_2O_3$ ve açık formülü $H_2N–CH_2–CO–NH–CH(CH(CH_3)_2)–COOH$ dir.

Toz örnek 36 kGy doz oranıyla gama ışınları ile ışınlandı. Örnek altı aydan fazla süre stabil kaldığı belirtilmiştir.

Oda sıcaklığında gama ışınları ile ışınlanan GLV tozunun EPR spektrumu, Şekil 4a'da gösterilmiştir(10). Eşleşmemiş elektron, α-karbon atomuna doğrudan bağlı bir proton ve azot çekirdeği ile etkileşime girer. GLV'den bir protonun kopmasıyla oluşan radikal, ĊHNHCOOH dır. Spektrumun simülasyonu, aşırı ince yapı sabitleri a_{CH} = 1.45 mT, a_N = 0.68 mT ve ΔH = 0.45 mT kullanılarak yapılmıştır ve bu simülasyon Şekil 11b'nde gösterilmiştir. Ölçülen g-faktörü değeri g = 2.0031 ± 0.0005'tir. Bu değerlerle yapılan simülasyon, deneyle oldukça iyi bir uyum göstermektedir ve Şekil 4b'de gösterilmiştir.



Şekil 4. a) GLV Örneğinin EPR Spektruma b)Spektrumun Simülasyonu

L-Valin metil ester hidrokloride(LVMEH)

L-Valin metil ester hidroklorür, esansiyel bir dallı zincirli amino asit olan L-valinin karboksil grubunun metil esterleştirilmesi ve amino grubunun hidroklorür tuzuna dönüştürülmesiyle elde edilen yarı sentetik bir türevdir. Bu modifikasyon, bileşiğin hem fizikokimyasal hem de biyolojik özelliklerini önemli ölçüde değiştirir. Moleküler formülü $C_6H_{13}NO_2 \cdot HCl$ olan bu bileşik, özellikle peptit sentezi, farmasötik taşıyıcı sistemler ve radyasyon kimyası çalışmalarında dikkat çeken bir yapı taşını temsil eder.

Kimyasal olarak, L-valin metil ester hidroklorür, kristal halde bulunan, higroskopik özellik taşıyan bir katıdır. Hidroklorür formu nedeniyle suda yüksek çözünürlüğe sahiptir ve asidik çözeltilerde kararlıdır. Esterifikasyon işlemi, serbest karboksil grubunu metil ester formuna dönüştürerek molekülün lipofilisitesini artırırken, amino grubunun protonasyonu hidroklorür formuyla çözünürlük ve stabilite avantajı sağlar. Bu özellikleri sayesinde bileşik, özellikle organik sentezde, katı faz peptit sentezine uygun reaktif bir ara madde olarak kullanılır. Ayrıca gamma (γ) ışınıyla ışınlandığında, elektron spin rezonans (EPR) spektrumunda tanımlanabilir serbest radikal türleri oluşturabilmesi nedeniyle radyokimyasal analizlerde de değerlidir.

Biyolojik açıdan, L-valin metil ester hidroklorür, L-valin'in doğal biyolojik aktivitelerini taşımamakla birlikte, biyolojik sistemlerde valin benzeri taşıma yollarını kullanarak hücre içine alınabilir ve esteraz enzimleri tarafından hidrolize edilerek serbest L-valin'e dönüşebilir. Bu özelliği sayesinde, valin temelli prodrug tasarımlarında taşıyıcı yapı olarak kullanılabilir. Ayrıca peptit analoglarının geliştirilmesinde farmakokinetik profili iyileştirmek için tercih edilen bir yapı modifikasyonudur. Hücresel ortamlarda membran geçirgenliğini artırarak biyoyararlanımı yükseltebilir.

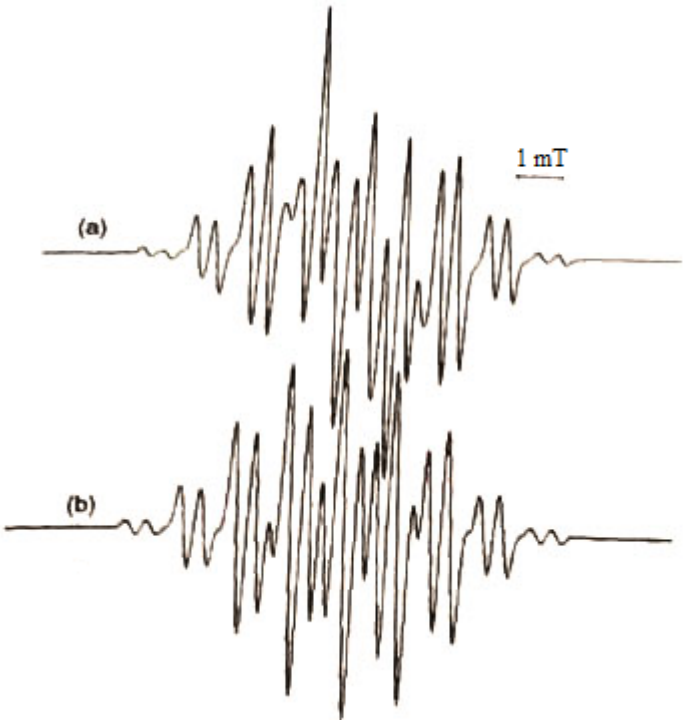
Sonuç olarak, L-valin metil ester hidroklorür hem kimyasal sentez uygulamaları hem de biyolojik taşıma mekanizmaları açısından önemli avantajlar sunan, yapısal olarak modifiye edilmiş bir amino asit türevidir. Yapısındaki ester ve tuz formları, bu bileşiği hem reaktif hem de biyolojik sistemlerle uyumlu hale getirerek çok yönlü bir kullanım potansiyeli sunar.

Toz örnek 15 kGy dozunda gama ışını kaynağına maruz bırakıldı.

L-valin metil ester hidroklorür tozunun oda sıcaklığında alınan EPR spektrumu Şekil 5 a'da gösterildi(11). Bu spektrum, 1:6:15:20:15:6:1 yoğunluk dağılımına sahip 7 çizgi grubundan oluşuyor gibi düşünülebilir ve her bir grup 1:2:2:1 yoğunluk dağılımına sahip 4 çizgi içermektedir. Bu gözlemler, serbest elektronun iki metil grubuna ait 6 eşdeğer protonla, ayrıca farklı bir proton ve bir azot çekirdeğiyle (I = 1) eşit aşırı ince yapı

etkileşimini göstermiştir. Dolayısıyla, LVMEH'dan bir protonun koparılmasıyla oluşan radikal, $(CH_3)_2\dot{C}CH(NH_3Cl)COOCH_3$ şeklindedir.

Spektrumun simülasyonu, Şekil 5 b'de gösterildi. Metil protonlarının aşırı ince yapı sabitleri $a_{(CH_3)2}$ = 2.39 mT, $a_{CH} = a_N$= 0.6mT olarak belirlendi. Örneğin g değeri g = 2.0028 ± 0.0005 olarak ölçüldü.



Şekil 5. a) LVMEH Örneğinin EPR Spektruma b)Spektrumun Simülasyonu

$(Al)_3(OH)_9$(Valin).$3H_20$

Kimyasal ismi Alüminyum hidroksi valinat trihidrat (Alüminyum–valin kompleksi) olan $Al_3(OH)_9$(valin)·$3H_2O$ bileşiği, üç değerlikli alüminyum iyonlarının hidroksit köprüleri aracılığıyla oluşturduğu polimerik hidroksokompleks yapının, esansiyel bir amino asit olan L-valin ile koordine olarak oluşturduğu bir metal-amino asit kompleksidir. Açık Kimyasal formülü $Al_3(OH)_9(C_5H_{11}NO_2)\cdot 3H_2O$ şeklindedir. Kristal yapısında üç mol kristal suyu içeren bu kompleks, hem inorganik hem de biyomoleküler bileşenlerin etkileşimini yansıtan melez bir sistemdir. Gama ışınları ile ışınlandığında örnek paramanyetik merkezler oluşturarak, Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) spektroskopisi ile tespit edilebilir radikal türleri

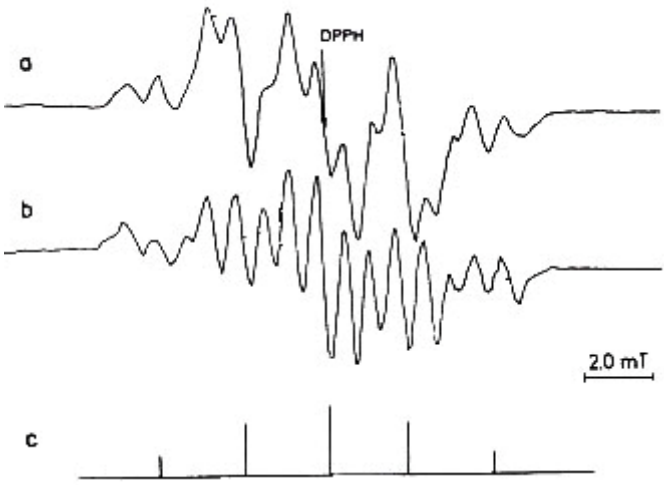
meydana getirir. Bu özellik, bileşiği radyasyon kimyası ve yapısal analiz uygulamaları açısından önemli kılar.

Biyolojik açıdan değerlendirildiğinde, $Al_3(OH)_9$(valin)·$3H_2O$ bileşiği, amino asit-metal etkileşimlerinin biyomimetik bir modeli olarak kabul edilebilir. L-valin, protein sentezi için zorunlu olan bir amino asit olup, metal iyonları ile kompleksleşmesi biyolojik taşınım, enzimatik aktivite ve biyouyumluluk açısından önemlidir. Alüminyumun biyolojik sistemlerdeki potansiyel toksisitesi göz önüne alındığında, bu tür komplekslerin hücresel düzeyde etkileşimleri dikkatle değerlendirilmelidir. Ancak, model sistem olarak bu bileşik, metal iyonlarının amino asitlerle oluşturduğu komplekslerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini anlamak için yararlı bir araçtır. Ayrıca, bu tür yapılar farmasötik taşıyıcı sistemler, biyosensör yüzeyleri veya radyasyon dozimetreleri gibi çeşitli biyoteknolojik uygulamalar açısından da potansiyel taşımaktadır.

Sonuç olarak, $Al_3(OH)_9$(valin)·$3H_2O$ bileşiği, hem koordinasyon kimyasının temel ilkelerini hem de biyomoleküler etkileşimleri bir araya getiren, yapısal ve fonksiyonel açıdan zengin bir örnek olup, hem kimyasal analizlerde hem de biyolojik modelleme çalışmalarında çok yönlü bir kullanıma sahiptir.

Oda sıcaklığında ışınlanmış $Al_3(OH)_9$(valin)·$3H_2O$ örneğinde paramanyetik merkez $(CH_3)_2\dot{C}CH(NH_2)COOH$ radikaline atfedilmiştir(12). Metil protonlarına ait aşırı ince yapı sabiti $_{a(CH_3)2}$ = 2.4 mT ve azot çekirdeğine ait aşırı ince yapı sabiti a_N = 0.8 mT olarak ölçüldü. Örneğin g değeri = 2.0034 ± **0.0005** tir.

Spektrum incelendiğinde iki CH_3 grubundan gelen yedi çizgi, yaklaşık 0.8 mT'lik üçlü gruplara (tripletlere) bölünmüştür(Şekil 6). Bu bölünmenin, eşleşmemiş elektrona β konumunda bulunan azottan kaynaklandığı düşünülmüştür. Azotun aşırı ince yapı etkileşmesinden kaynaklanan çizgilerin çözünürlüğü, örnek ısıtıldığında ani biçimde arttı(Şekil 6 b). Spektrumun çizgi diyagramı şekil 6 c'de gösterildi. Sonuç olarak, $(CH_3)_2\dot{C}$-$CH(NH_2)COOH$ radikali örneğin valin kısmından bir hidrojen atomunun koparılmasıyla oluştu.



Şekil 6. a)Oda Sıcaklığında $Al_3(OH)_9$(valin)·$3H_2O$'nun EPR Spektrumu b) 373 K Sıcaklığındaki Spektrum c) Spektrumun çubuk diyagramı

SONUÇ VE TARTIŞMA

Tablo 1. *Bazı Valin Türevlerinin EPR Parametreleri*

Bileşik	**Oluşan Radikal**	**g Değerleri (± 0.0005)**	**a Değerleri(mT)**
DL-Valin(DLV)	$(CH_3)_2\dot{C}CH(NH_2)COOH$	2.0036	$a_{(CH_3)_2} = 2.7$, $a_N = 0.9$
N-Metil-DL-Valin (NMV)	$(CH_3)_2\dot{C}CH(NHCH_3)COOH$	2.0029	$a_{(CH_3)_2} = 1.72$, $a_N = 0.53$
3-Floro-DL-Valin (3FDLV)	$(CH_3)_2\dot{C}CHNH_2COOH$	2.0029	$a_{CH} = 2.4$, $a^{(1)}_{CH_3} = 1.1$, $a^{(2)}_{CH_3} = 1.1$, $a^{(3)}_{CH_3} = 0.67$
N-Glisil-L-Valin (GLV)	$\dot{C}HNHCOOH$	2.0031	$a_{CH} = 1.45$, $a_N = 0.68$
L-Valin metil ester hidrokloride(LVMEH)	$(CH_3)_2\dot{C}CH(NH_3Cl)COOCH_3$	2.0028	$a_{(CH_3)2} = 2.39$, $a_{CH} = a_N = 0.6$
$(Al)_3(OH)_9$(Valin).$3H_20$	$(CH_3)_2\dot{C}CH(NH_2)COOH$	2.0034	$a_{(CH_3)2} = 2.4$, $a_N = 0.8$

g Değerlerinin Karşılaştırmalı Yorumu

g değeri, serbest elektronun manyetik momentinin ölçüsüdür ve radikalin türünü belirlemede kullanılır. Tüm bileşiklerde bu değer 2.0028–2.0036 aralığında yer almış, bu da karbon merkezli organik radikaller için beklenen bir aralıktır(Tablo 1). Karbon merkezli radikallerde g ≈ 2.0020–2.0040 aralığındadır. g değerindeki küçük değişiklikler, moleküldeki elektron çekici/verici grupların türüne, konumuna ve spin yoğunluğunun nerede toplandığına dair önemli yapısal bilgiler sunmaktadır. Bu değerler, özellikle radikalin karakterinin belirlenmesinde, hangi atomun merkez olduğu ya da hangi atomlarla delokalizasyon yaşandığının anlaşılmasında EPR analizine temel teşkil eder.

Tablo 2. *a Değerleri Karşılaştırma Tablosu (mT)*

Bileşik	$a_{(CH_3)}$	$a_{(CH)}$	$a_{(N)}$
DL-Valin (DLV)	2.7	–	0.9
N-Metil-DL-Valin (NMV)	1.72	–	0.53
3-Floro-DL-Valin (3FDLV)	$a^{(1)}$= 1.1, $a^{(2)}$ = 1.1, $a^{(3)}$ = 0.67	2.4	–
N-Glisil-L-Valin (GLV)	–	1.45	0.68
L-Valin Metil Ester HCl	2.39	0.6	0.6
$Al_3(OH)_9$(Valin)·$3H_2O$	2.4	–	0.8

a Değerlerinin Karşılaştırmalı Yorumu

a-değeri, serbest elektronun hangi çekirdeklerle ve ne ölçüde etkileştiğini gösterir.

Aşırı İnce Yapı Etkileşimleri(Metil Protonları)

- **En yüksek $a_{(CH_3)}$:**

  DL-Valin (2.7 mT): α-karbon üzerindeki radikalin metil gruplarına en yakın olduğu, sp^3 karakterli karbonda lokalize olduğu bir yapı. Bu doğrudan, yoğun spin etkileşimini açıklar(Tablo 2).

- **Benzer yüksek değerler:**

  $Al_3(OH)_9$(Valin).$3H_2O$: (2.4 mT) ve LVMEH (2.39 mT) Yapısal olarak DLV ile çok benzer; yalnızca çevre matrisi gibi küçük modifikasyonlar içerir.

- **Düşük $a_{(CH_3)}$:**

  NMV:(1.72 mT) N-metilasyon, amino grubunun elektron donör etkisini azaltarak spin yoğunluğunu dağıtır.

  3FDLV:(1.1, 1.1, 0.67 mT) Flor atomunun elektronegatifliği nedeniyle spin yoğunluğu, flor yönünde kayar. Metil gruplarına daha az spin yoğunluğu düşer bu nedenle farklı $a_{(CH_3)}$ değerleri ve belirgin asimetri gözlenir.

  GLV: CH_3 grubu içermez, dolayısıyla $a_{(CH_3)}$ değeri yoktur.

2. $a_{(CH)}$ Aşırı İnce Yapı Etkileşimleri(CH grubundaki proton)

- **En yüksek:**

  3FDLV: (2.4 mT) Bu değer, CH protonunun doğrudan radikal merkezine bağlı olduğu ve spin yoğunluğunun bu protonda yüksek olduğunu gösterir.

- **Orta düzey:**

  GLV: (1.45 mT) Glisin kısmındaki CH protonu radikale doğrudan bağlıdır ancak spin yoğunluğu, yan zincir yokluğu nedeniyle sınırlı düzeydedir.

  LVMEH: (0.6 mT) CH grubu ile etkileşim zayıftır; çünkü ester ve tuz yapıları spin dağılımını azaltır.

3. $a_{(N)}$ Aşırı İnce Yapı Etkileşimleri(^{14}N çekirdeği ile etkileşim)

- **Yüksek:**

  DLV (0.9 mT) ve $Al_3(OH)_9$(Valin).$3H_2O$ (0.8 mT) Amino grubunun yakınında yüksek spin yoğunluğu vardır. Serbest elektronun bir kısmı N atomuna delokalize olmuştur.

- **Orta düzey:**

  GLV: (0.68 mT) Azot etkileşimi vardır ancak spin yoğunluğu biraz daha düşüktür.

  LVMEH: (0.6 mT) NH_3^+Cl grubu, iyonik yapısı nedeniyle spinle etkileşimi sınırlandırabilir.

  NMV: (0.53 mT) N-metil grubu, azot üzerine elektron çeker ve spin yoğunluğunu azaltır.

- **Yok:**

  3FDLV: Spektrumda net bir N ile aşırı ince yapı etkileşimi gözlenmemiştir, spin yoğunluğu büyük oranda CH ve CH_3 gruplarına yönelmiştir.

Sonuç Olarak

Spin Yoğunluğu – Konjugasyon – Elektron Çekici Gruplar:

- Yapıda elektron çekici gruplar (örneğin F, $COOCH_3$, $NHCH_3$) varsa, serbest elektron spin yoğunluğu merkezden uzaklaşır ve a değerleri düşer.
- Yapı simetrik ve serbest elektronun merkezde lokalize olduğu yapılarda (örneğin DL-Valin, Al-kompleksi), $a_{(CH_3)}$ ve a_N değerleri daha yüksektir.

Radikalin Oluştuğu Bölge:

- α-karbon merkezli radikaller genelde hem metil grupları hem de azotla güçlü etkileşim gösterir.
- Glisin gibi farklı segmentlerde oluşan radikaller (GLV), farklı protonlarla etkileşime girer, CH ve N değerleri öne çıkar.

Spektrumda Çözünürlük:

- Azot'un aşırı ince yapı etkileşiminin gözlenebilirliği, a_N değerinin spektral çizgi genişliğinden büyük olmasına bağlıdır. NMV gibi örneklerde bu etkileşim çizgiler içinde kaybolmuştur.

Oluşan Radikallerin Karşılaştırması

Elde edilen örneklerde gama ışını ile ışınlama sonrası oluşan **serbest radikaller**, valin yapısında farklı konumlarda bir hidrojen atomunun kopmasıyla meydana gelen **karbon merkezli radikaller**dir. DLV, LVMEH ve $Al_3(OH)_9(Valin).3H_2O$ örneklerinde radikalin konumu aynıdır (α-karbon), ancak çevresel yapı farklılıkları nedeniyle a ve g değerlerinde değişiklik gözlenir. N-Metilasyon (NMV) ve esterleşme (LVMEH), elektron dağılımını ve aşırı ince yapı etkileşimleri azaltır. Florlanma (3FDLV), elektron yoğunluğunu yeniden dağıtarak $a_{(CH_3)}$ asimetrisine neden olur. GLV'de radikal glisin kısmında oluştuğu için valin yapısı spektruma katılmaz.

Bu çalışmadaki örneklerde doğrudan bir amin radikali gözlemlenmemiştir. Ancak bazı yapılarda (özellikle NMV ve GLV), radikalin azot atomuyla etkileşimde olması nedeniyle amin-türevi radikal karakteri taşındığı görülmektedir(13-14). Bu etkileşimler, EPR spektrumlarında azot çekirdeğiyle aşırı ince yapı etkileşmesi (a_N) şeklinde kendini göstermektedir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, gama ışını (^{60}Co) ile ışınlanan ve daha önce çalışılmış DL-Valin, N-Metil-DL-Valin, 3-Floro-DL-Valin, N-Glisil-L-Valin, L-Valin metil ester hidroklorür ve $Al_3(OH)_9(Valin)\cdot 3H_2O$ gibi valin ve türevlerinin Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) parametreleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Araştırmanın temel amacı, bu moleküllerin ışınlama sonrası oluşturduğu serbest radikallerin yapılarını belirlemek, bu yapıların aşırı ince yapı sabitleri (a değerleri) ve g-faktörü değerleri üzerinden değerlendirilmesiyle moleküler düzeydeki davranışlarını anlamaktır.

Elde edilen sonuçlar, her bir türevin farklı yapısal modifikasyonlara sahip olmasına rağmen, genellikle karbon merkezli (özellikle α-karbon veya β-karbon) radikaller oluşturduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, radikalin oluştuğu bölge, moleküldeki yan grupların türü ve konumu, elektron çekiciliği, konjugasyon derecesi ve çevresel faktörler (örneğin $Al(OH)_3$ matrisi veya kristal su varlığı) EPR parametrelerini doğrudan etkilemektedir.

Özellikle:

- DL-Valin, referans bileşik olarak, en belirgin ve yüksek $a(CH_3)$ ve a(N) değerlerini vermiştir.
- NMV gibi metillenmiş türevlerde azotla etkileşim azalmış, spin yoğunluğu metil gruplarına yönelmiştir.
- 3-Floro-DL-Valin örneğinde florun elektronegatif etkisiyle spin yoğunluğu metil gruplarına asimetrik dağılmış ve bu da $a(CH_3)$ değerlerinde farklılaşmalara yol açmıştır.
- N-Glisil-L-Valin örneğinde, radikal valin kısmında değil, glisin segmentinde oluşmuş; bu da spektrumda CH ve N protonlarının öne çıkmasına neden olmuştur.
- L-Valin metil ester hidroklorür ve $Al(OH)_3(Valin)\cdot 3H_2O$ örnekleri ise esterifikasyon ve kompleks matrise rağmen, α-karbon merkezli benzer radikal karakteri göstermiştir.

Tüm bu veriler bir arada değerlendirildiğinde, ışınlama sonrası oluşan radikallerin sadece atomik kopma yerlerine değil, molekülün tüm elektronik yapısına, fonksiyonel gruplarına ve çevresel matrislere bağlı olarak şekillendiği görülmektedir. Bu da EPR tekniklerinin, özellikle biyolojik önemi olan amino asitlerin ışınlamaya karşı davranışlarını ve stabilite koşullarını anlamada son derece değerli bir araç olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu çalışmanın bilimsel katkıları şunlardır:

1. Valin ve türevlerinin gama ışını ile ışınlama sonrası EPR parametrelerinin detaylı karşılaştırması ilk defa bu kapsamda yapılmıştır.
2. Farklı kimyasal modifikasyonların (metilasyon, florlanma, esterifikasyon, peptid bağı, kompleks oluşumu) serbest radikal yapıları üzerindeki etkileri net olarak ortaya konmuştur.
3. Elde edilen radikal yapıları, sadece yapısal analiz açısından değil, aynı zamanda farmasötik taşıyıcılık, radyobiyolojik stabilite, peptid tasarımı ve radikal biyokimyası gibi alanlarda da potansiyel uygulamalara işaret etmektedir.
4. Alüminyum valinat kompleksi gibi inorganik-organik hibrit sistemlerdeki radikal davranışlarının çözülmesi, biyomimetik model sistemler için yeni araştırma yolları açabilir.

Sonuç olarak:

Bu çalışma, valin ve türevlerinin gama ışınlaması sonrası serbest radikal oluşumu bağlamında yapısal, spektroskopik ve elektronik özelliklerini derinlemesine inceleyerek, hem teorik hem de uygulamalı bilim alanlarına katkı sağlamaktadır. Elde edilen bulgular, biyolojik olarak önemli moleküllerin ışınlamaya karşı davranışlarının anlaşılması, yeni farmasötik yapıların tasarlanması ve radikal kimyası araştırmalarının ilerletilmesi açısından yol gösterici niteliktedir. Ayrıca, biyolojik sistemlerde ışınlamaya bağlı moleküler hasarların modellenmesi açısından da bu tür çalışmaların önemi büyüktür.

KAYNAKLAR

1. Aydın, M., Kartal, Z., Osmanoğlu, Ş., Başkan, M. H., & Topkaya, R. (2011). EPR and FT-IR spectroscopic studies of l-lysine monohydrochloride and l-glutamic acid hydrochloride powders. Journal of Molecular Structure, 994(1-3), 150-154.

2. Aydın, M. (2010). EPR investigation of gamma-irradiated iminodiacetic and amino acid derivatives. Bulgarian Chemical Communications, 232.

3. Başkan, M. H., Aydın, M., & Osmanoğlu, Ş. (2010). Investigation of 60Co γ-irradiated l-(−) malic acid, N-methyl-dl-valine and l-glutamic acid γ-ethyl ester by electron paramagnetic resonance technique. Journal of Molecular Structure, 983(1-3), 200-202.

4. Osmanoğlua, Ş., Aydın, M., & Başkana, M. H. (2005). EPR of gamma-irradiated L-glutamine hydrochloride and N-carbamoyl-L-glutamic acid. Zeitschrift für naturforschung A, 60(7), 549-553.

5. Zincircioğlu, S. B., Canoruç, N., Osmanoğlu, Ş., Başkan, M. H., Dicle, I. Y., & Aydın, M. (2006). Electron paramagnetic resonance of some γ-irradiated amino acid derivatives. Zeitschrift für Naturforschung A, 61(10-11), 577-582.

6. McKelvey RD. Huckel MO theory and electron spin resonance in the spectroscopy Course. J. Chem. Educ.1987; 64;497-98.

7. Patten, F., & Gordy, W. (1961). Temperature effects on the formation of free radicals in the amino acids. Radiation Research, 14(5), 573-589.

8.Başkan, M. H., Aydın, M., & Osmanoğlu, Ş. (2010). Investigation of 60Co γ-irradiated l-(−) malic acid, N-methyl-dl-valine and l-glutamic acid γ-ethyl ester by electron paramagnetic resonance technique. Journal of Molecular Structure, 983(1-3), 200-202.

9.Osmanoğlu, Y. E., Sütçü, K., & Başkan, M. H. (2017). EPR investigation of gamma-irradiated l-citrulline, α-methyl-dl-serine, 3-fluoro-dl-valine and N-acetyl-l-cysteine. Journal of Molecular Structure, 1130, 291-295.

10.Halım Başkan, M. (2008). EPR of γ-irradiated L-glutamine, glycyl-L-glutamine and N-glycyl-L-valine. Radiation Effects & Defects in Solids, 163(1), 35-39.

11.Kartal, I., Koksal, F., & Ucun, F. (1996). Electron paramagnetic resonance of gamma irradiation damage centres in L-valine and L-leucine methyl ester hydrochlorides. Journal of chemical research. Synopses, (2), 118-119.

12.Noethig-Laslo, V., Himdan, T. A., & Bilinski, H. (1992). Paramagnetic Molecular Centers in γ-Irradiated Precipitates in the System. Radiation research, 132(1), 1-6.

13.Aydin, M., Baskan, M. H., & Emre Osmanoglu, M. Y. (2009). EPR study of gamma induced radicals in amino and iminodiacetic acid derivatives. Brazilian Journal of Physics, 39, 583-586.

14. Aydin, M., Osmanoglu, Y. E., & Başkan, M. H. (2008). Electron paramagnetic resonance of rγ-irradiated glycyl-L-glutamine monohydrate, iminodiacetic acid and methyliminodiacetic acid. Radiation Effects & Defects in Solids, 163(1), 47-53.