

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

**TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİNİN DNA
ETKİLEŞİMLERİNİN ve ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİNİN
İNCELENMESİ**

NSER AHMED MASSOUD MOHAMMED

**Danışman
Jüri Üyesi
Jüri Üyesi**

**Prof. Dr. Fatma KANDEMIRLI
Yrd. Doç. Dr. Yunus KAYA
Yrd. Doç. Dr. Nejdett GÜLTEPE**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

GENETİK VE BİYOMÜHENDİSLİK BÖLÜMÜ

KASTAMONU – 2016

TEZ ONAYI

Nser Ahmed Massoud MOHAMMED tarafından hazırlanan "**Tiyosemikarbazon Türevlerinin DNA Etkileşimlerinin ve Antimikrobiyal Aktivitesinin İncelenmesi**" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde savunulmuş ve **oy birliği** ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Genetik ve Biyomühendislik Bölümü**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir. /

Danışman

Prof. Dr. Fatma KANDEMIRLI
Kastamonu Üniversitesi

.....

Jüri Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Nejdett GÜLTEPE
Kastamonu Üniversitesi

.....

Jüri Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Yunus KAYA
Bursa Teknik Üniversitesi

.....

02/09/2016

Enstitü Müdür V.

Prof. Dr. Temel SARIYILDIZ

.....

TAAHHÜTNAME

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

İmza
Nscr MOHAMMED



ÖZET

Yüksek Lisans

TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİNİN DNA ETKİLEŞİMLERİNİN ve ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

Nser Ahmed Massoud Mohammed

Kastamonu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Genetik ve Biyomühendislik Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Fatma Kandemirli

Özet: Kanser hastalığının tedavisi için kullanılan kemoterapi büyük gelişmeler göstermiştir, ve araştırmacılar bu hastalıkla mücadele etmek için bugüne kadar görülmemiş ve daha etkili ilaçlar geliştirmektedirler.

Tiyosemikarbazon ve Tiyosemikarbazidler, biyolojik uygulamalarda geniş bir yelpazeye sahiptir. Dana timüs DNA'sı ile üç farklı izatin tiyosemikarbazon çinko kompleksi etkileşimi, UV spektrofotometrisi çalışmaları kullanılarak incelendi. 1H-Indol-2,3-Diyone-3-(N-Fenil Tiyosemikarbazon), 1 H-Indol-2,3-Dione- 3- [N-(4-Nitrofenil)-Tiyosemikarbazon] ve 1H-Indol-2,3-Dione- 3- (N-Benzil Tiyosemikarbazon) ligandlarının çinko kompleksleri ile CT-DNA arasındaki etkileşimler, UV spektrofotometresi kullanılarak ve DNA konsantrasyonunun 0 µl'den 30 µl'ye artırılması ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar, komplekslerin DNA'ya kenetlenme çalışmalarına bağlı olarak küçük oluklar içerisinden bağlandığını doğruladı. Buna ek olarak, DNA bağlanma çalışmalarını yürütmek, tüm moleküllerin DNA (Protein Data Bank'dan indirilmiş) ile etkileşimlerinde en çok tercih edilen modunu elde etmek için Discovery Studio 3.5 programı kullanılmıştır. İzatin Tiyosemikarbazonların türevleri ve metal komplekslerinin 16 bakteri ve 1 fungi türlerine karşı etkisi *in vitro* olarak değerlendirildi. Sonuçlar, çalışılan bileşiklerin beş tip test edilmiş bakteriye karşı farklı antibakteriyal aktivite ve *in vitro* olarak test edilen bazı bakteri türlerine karşı seftriakson ile iyi bir sinerjistiğe sahip olduğunu göstermiştir. Bu metal komplekslerin ligandlara kıyasla, bazı bakteri türlerine karşı, artan bir aktiviteye sahip olması ligandların geçiş metallerin koordinasyonuna katılmasından kaynaklanabilir.

Anahtar Kelimeler: İzatin –3– tiyosemikarbazon, Antibakteriyal faaliyetler, Tiyosemikarbazonun Ligand ve Metal Kompleksleri, AutoDock – Vina.

2016, 79 sayfa
Bilim Kodu: 923

ABSTRACT

MSc. Thesis

DNA INTERACTION AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY STUDY OF THIOSEMICARBAZONE DERIVATIVES

NSER AHMED MASSOUD MOHAMMED

Kastamonu University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Genetic and Bioengineering

Supervisor: Prof. Dr. Fatma Kandemirli

Abstract: The chemotherapy for cancer disease has had enormous developments and researchers still as yet trying to develop new and more effective drugs to fight this illness.

Thiosemicarbazone and Thiosemicarbazides take possession of a wide range of biological applications. The interaction of three different isatin thiosemicarbazone zinc complexe with calf thymus DNA were examined by using UV spectrophotometry studies. Interaction of 1H-Indole-2,3-Dione-3-(N-Phenyl Thiosemicarbazone, 1H-Indole-2,3-Dione-3-[N-(4 Nitrophenyl)- Thiosemicarbazone and 1H-Indole-2,3-Dione-3-(N-Benzyl Thiosemicarbazone) zinc complexes with CT-DNA was carried out by increasing concentration of DNA from 0 to 30 μ l by using UV spectrophotometer study. These studies confirmed that, the complex binds to DNA through the minor groove according to the docking studies, in addition, all molecules were used to carry out DNA binding study with DNA (downloaded from Protein Data Bank) using Discovery Studio 3.5 to obtain the most favored binding mode of the ligands within the DNA. Isatin thiosemicarbazones derivatives and its metal complexes were evaluated *in vitro* against 16 types of bacteria and one type of fungi. Results shown that the studied compounds have different antibacterial activities against five types of tested bacteria, and it may have a good synergism with ceftriaxone against some types of bacteria which tested *in vitro*. According to the results obtained it was observed that metal complexes might had a heightened activity compared to the ligand against some types of tested bacteria.

Key Words: Isatin-3-thiosemicarbazone, Antibacterial activities, Ligand and Metal complexes of thiosemicarbazone, AutoDock-Vina.

2016, 79 pages

Science Code: 923

TEŞEKKÜRLER

Bilgi, sağlık ve sabır veren Allah’a derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin başarılı olarak tamamlanmasına katkı sağlayanlara teşekkürlerimi ifade etmek isterim. Danışmanım Prof. Dr. Fatma Kandemirli’ye en sıcak şükranlarımı sunarım. Onun mükemmel danışmanlığı, fikir paylaşımı ve yeteneği için ayrıca teşekkür etmek isterim. Bununla birlikte çalışmalarımın tüm aşamalarında önerileri ve ayırdıkları tüm zaman için Dr. M. Cengiz Baloğlu ve Dr. Yasemin Çelik Altunoğlu’ya minnettarım. Çok yardım ettikleri ve zaman harcadıkları için Kastamonu Üniversitesi kısmi zamanlı çalışan personele de teşekkür etmek isterim. Zaman, çaba ve tavsiyeleri için jüri üyelerine teşekkür ederim. Çalışma sırasında bana destek olan eşime, tüm aileme ve ülkem Libya’ya çok minnettarım.

Son olarak, Kastamonu Üniversitesi’nde yıl boyunca benimle olan ve bana destek olan tüm arkadaşlarıma teşekkür etmek isterim.

Nser Ahmed Massoud MOHAMMED

Kastamonu, Ağustos, 2016

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜRLER	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
FOTOĞRAFLAR DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgi	2
1.1.1. Tiyosemikarbazit.....	2
1.1.2. İzatin Tiyosemikarbazon	3
1.1.3. İzatin Tiyosemikarbazon Kompleksi.....	5
1.1.4. Deoksiribonükleik Asit (DNA).....	6
1.1.4.1. <i>DNA Yapısı</i>	6
1.1.4.2. <i>Nitrojen Bazları</i>	7
1.1.4.2.1. <i>Pürin Bazları</i>	7
1.1.4.2.2. <i>Primidin Bazları</i>	8
1.1.4.3. <i>Bileşik-DNA Etkileşimi</i>	10
1.1.4.4. <i>Bileşiklerin Tipleri-DNA Etkileşimi</i>	10
1.1.4.5. <i>Bileşiklerle-DNA Bağlanması</i>	11
1.1.4.5.1. <i>Kovalent bağ</i>	12
1.1.4.5.2. <i>Kovalent olmayan bağ</i>	13
1.1.4.5.2.1. <i>Enterkalasyon</i>	14
1.1.4.5.3. <i>Groove bağlanma</i>	14
1.1.4.6. <i>DNA Konformasyonu ve Biyolojisi</i>	15
1.1.4.7. <i>A, B ve Z-DNA'nın Yapısı</i>	16
1.1.4.7.1. <i>A-DNA</i>	16

1.1.4.7.2. <i>B-DNA</i>	16
1.1.4.7.3. <i>Z -DNA</i>	16
1.1.5. Ultraviyole-Görünür Spektrofotometre (UV) absorbans	17
1.1.6. Ekstinksiyon katsayısı.....	20
1.1.7. Auto Doklama.....	20
1.1.8. Biyolojik Aktiviteler	20
1.1.8.1. <i>Antibakteriyel Aktiviteler</i>	21
2. LİTERATÜR İNCELEMESİ.....	22
3. MATERYAL VE METOTLAR	31
3.1. Ligand ve İzatin tiyosemikarbazonun Metal Kompleksinin Sentezi.....	31
3.1.1. 4-Fenil Tiyosemikarbazid Sentezi	31
3.1.1.1. <i>Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-(N-Fenil Tiyosemikarbazon)-H₂PT SC'nin sentezi,</i>	32
3.1.1.2. <i>Bis(1-(izatin)- 4-(N- fenil)-3- [N- (4- nitrofenil) – tiyosemikarbazon] -H₂4NPTSC'in sentezi</i>	33
3.1.1.3. <i>Bis (1-(izatin)- 4-(N- fenil)-3-tiyosemikarbazon çinko (II) [Zn(HPTSC)₂] sentezi</i>	33
3.1.1.4. <i>Bis(1-(izatin)-4-(4-nitro fenil)-3-tiyosemikarbazon çinko (II) Sentezi</i>	34
3.2. Teorik Bölüm	35
3.3. Ekstinksiyon katsayısı	35
3.4. İzatin tiyosemikarbazonu ve DNA arasındaki Etkileşimin Absorbans Spektrumu	36
3.5. Biyolojik Aktiviteler.....	37
3.5.1. Bakteri İzolasyonu.....	37
3.5.1.1. <i>Bakteri İzolasyonu</i>	37
3.5.1.2. <i>Ortamın hazırlanması</i>	38
3.5.1.3. <i>Kimyasal Bileşiklerin Tasarımı</i>	39
3.5.1.4. <i>DeneySEL Alan</i>	40
4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	42
4.1. (UV) Kullanarak İzatin tiyosemikarbazonun Ligand ve Metal Komplekslerinin Uzama Katsayısı	42
4.2. İzatin Tiyosemikarbazon Türevlerinin DNA ile Etkileşim Spektrumu...	52

4.3. Moleküler Docking.....	56
4.4. Antibakteriyel Aktiviteler.....	63
4.4.1. Farklı bakteri türlerine karşı izatin tiyosemikarbazon türevlerinin ve metal komplekslerinin zon çapları	64
4.4. 2. Test Edilen Bakterilere Karşı Çalışılan Bileşiklerin Antibakteriyel Aktivitelerinin Tabloları ve Şekilleri.....	69
4.4.2.1. <i>Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3- (N-Fenil tiyosemicarbazion) -H₂PTS C[Zn (HPTSC) ₂] ve [Ni (HPTSC)₂]</i>	69
4.4.2.2. <i>Bis(1-(isatin)-4-(N-fenil)-3- [N-(4- nitrofenil) tiyosemikarbazon] H₂4NPTSC [Zn (H4NPTSC) ₂] ve, [Zn (H4NPTSC)₂].....</i>	70
4.4. 2.3. <i>Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-(N-Benzil tiyosemikarbazon) –B₂TSC H, [Zn (HBTSC) ₂] ve [Ni (HBTSC)₂]</i>	72
4.4.3. Farklı Bakteri Türlerine karşı Seftriakson ile birlikte izatin Tiyosemikarbazonu Ligand ve Metal komplekslerinin Sinerjizmi	74
4.5. Sonuçlar.....	78
4.6. Öneriler.....	79
KAYNAKLAR	80
ÖZGEÇMİŞ	92

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DNA	Deoksiribonükleik asit
4-PTSC	4-Fenil Tiyosemikarbazon
RNA	Ribonükleik asit
MTB H37Rv	Mikrobakteri tüberküloz H37Rv
HIV	İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
Zn	Çinko
Ni	Nikel
Co	Kobalt
Cu	Bakır
Fe	Demir
Pd	Paladyum
Pt	Platinyum
A	Adenin
G	Guanin
C	Sitozin
T	Timin
H	Hidrojen
İBT	İzatin β -Tiyosemikarbazon
3-MBTSC	3-Metil bütanol Tiyosemikarbazon
PUC19	Kalifornia Plazmid Üniversitesi 19
IR	Muhtemel
UV-Spectroscopy	Görünebilir UV Spektroskopi
h	Saat
G	Gram
mL	Milimetre
DH ₂ O	Saf su
mmol	Milimol
mM	Milimolar
μ L	Mikrolitre
PDB	Protein Veri Bankası
DFT	Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi
DMSO	Dimetil Sülfoksit
CT-DNA	Buzağı Timüs-Deoksiribonükleik asit
ITSC	İzatin Tiyosemikarbazon

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Tiyosemikarbazidin yapısı	3
Şekil 1.2. İzatin 3-Tiyosemikarbazon yapısı	4
Şekil 1.3. DNA'yı oluşturan Nitrojen bazları	7
Şekil 1.4. Pürin bazlarının Yapısı	8
Şekil 1.5. Primidin Bazlarının Yapısı	8
Şekil 1.6. (A) DNA moleküllerinin yapısı	12
Şekil 1.7. (B) Tamamlayıcı DNA ipliğindeki pürin ve primidin bazları arasındaki Watson–Crick çifti. (C) Watson-Crick baz çifti, adenin-timin ve guanin- sitozin baz çifti. Oklar potansiyel azot ve oksijen koordinasyon bölgelerini göstermektedir	13
Şekil 1.8. DNA sarmalı görünümü	16
Şekil 2.1 Antikanser faktörünün etki modu	22
Şekil 2.2. 3-Metilbutanol tiyosemikarbazonu sentezine yönelik Şeması.....	28
Şekil 2.3. Metal Komplekslerinin sentez Şeması	28
Şekil 3.1. 4- Fenil tiyosemikarbazitin yapısı.....	32
Şekil 3.2. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-(N-Fenil tiyosemikarbazon)- H ₂ PTSC'in yapısı.	32
Şekil 3.3. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3- [N- (4-nitrofenil) tiyosemikarbazon] - H ₂ 4NPTSC'in yapısı	33
Şekil 3.4. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-tiyosemikarbazon çinko (II)'nin yapısı..	34
Şekil 3.5. Bis(1-(izatin)-4-(4-nitro fenil)-3- tiyosemikarbazon çinko (II)'nin yapısı	34
Şekil 4.1. H ₂ 4NPTSC, [Zn(H ₄ NPTSC) ₂] ve [Ni(H ₄ NPTSC) ₂] için en uygun doklanmış yapıların moleküler şekli.....	57
Şekil 4.2. DNA reseptörü ile [Zn (H ₄ NPTSC) ₂] nn moleküler etkileşimleri	60
Şekil 4.3.S1. H ₂ PTSC, [Zn (HPTSC) ₂] ve [Ni (HPTSC) ₂]. için en uygun yerleşmiş yapıların moleküler doklanması.....	61
Şekil 4.4. S2. H ₂ BTSC, [Zn(HBTSC) ₂] ve [Ni(HBTSC) ₂] için en uygun yerleşmiş yapıların moleküler doklanması	62

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik 2.1. CT-DNA'nın konsantrasyon artışında İBT spektrum Emilimi. [IBT] = 50 μ M, yukarıdan aşağıya [DNA] = 0–80 μ M . Ek: [DNA] planı /εa-εb vs. [DNA].....	23
Grafik 2.2. NR-DNA'nın absorpsiyon S'deki İBT'nin etkisi: C= 8×10 ⁻⁵ M, C = 2.00×10 ⁻⁵ M, ve C = 0.0, 0.39, 1.5, 2.3, 3.4, 4.9, 7.57.5 ve 11.5 ×10 ⁻⁵ M, her biri ayrı olan eğrilerin uyumu	24
Grafik 2.3. (A) İBT and NR karşısında florasan emisyon spektrumu competition between İBT and NR. C= 9.0×10 ⁻⁵ M, C= 3.0×10 ⁻⁵ M ve İBT =0-4.9×10 ⁻⁵ M her biri ayrı ayrı eğrilere uyamaktadır. (B) DNA–NR'yı İBT ile farklı sıcaklıklar da söndürmek için sert kalın alanlar	25
Grafik 2.4. (8.0×10 ⁻⁵ M) DNA'nın dairesel dikroizm spektrumu 10 mM Tris HCl tamponu içinde, İBT artan konsantrasyonda (ri= [İBT]/[DNA] = 0.0, 0.05, 0.4, and 0.7)	26
Grafik 2.5. 298K (ri = [İBT]/[DNA] = 0.0, 0.5, 1, 1.2, 1.5, 1.8, ve 2)'de 10 mM Tris–HCl tampon (pH 7.4)'da buzağı özünün DNA (5× 10 ⁻⁵ M) viskozitesindeki İBT konsantrasyon artışının etkisi.....	27
Grafik 2.6. Dana timus DNA varlığında ve yokluğundaki İBT 'nin emisyon spektrumu	27
Grafik 2.7. CT-DNA(0-300 iM)'in artışının varlığında ve yokluğunda [Cu (L 1)(L2) Cl2] UV/Vis. Spektrumu	29
Grafik 4.1.A. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-N-fenil tiyosemikarbazon)-H ₂ PTSC 'nin ekstensiyon katsayısı	43
Grafik 4.1.B. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-N-fenil tiyosemikarbazon)-H ₂ PTSC 'nin ekstensiyon katsayısı	43
Grafik 4.2.A. Bis(1-(izatin)- 4 -(N-fenil)- 3- tiyosemikarbazon çinko (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı.	44
Grafik 4.2.B. Bis(1-(izatin)- 4 -(N-fenil)- 3- tiyosemikarbazon çinko (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı.	44
Grafik 4.3.A Bis(1-(izatin)- 4 -(N-fenil)- 3- tiyosemikarbazon nikel (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı.	45
Grafik 4.3.B Bis(1-(izatin)- 4 -(N-fenil)- 3- tiyosemikarbazon nikel (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı.	45
Grafik 4.4.A. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-[N-(4-nitro fenil)-tiyosemikarbazon]-H ₂ 4NPTSC'nin ekstensiyon katsayısı.....	46
Grafik 4.4.B. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-[N-(4-nitro fenil)-tiyosemikarbazon]-H ₂ 4NPTSC'un ekstensiyon katsayısı	46
Grafik 4.5.A. Bis(1-(izatin)-4-(4-nitro fenil)- 3- tiyosemikarbazon çinko (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı	47
Grafik 4.5.B. Bis(1-(izatin)-4-(4-nitro fenil)- 3- tiyosemikarbazon çinko (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı	47
Grafik 4.6.A. Bis(1-(izatin)-4-(4-nitro fenil)- 3-tiyosemikarbazon nikel (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı	48

Grafik 4.6.B. Bis(1-(izatin)-4-(4-nitro fenil)- 3-tiyosemikarbazon nikel (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı	48
Grafik 4.7.A. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-(N-benzil tiyosemikarbazon)H ₂ BTSC 'nin ekstensiyon katsayısı	49
Grafik 4.7.B. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-(N-benzil tiyosemikarbazon)H ₂ BTSC 'nin ekstensiyon katsayısı	49
Grafik 4.8.A. Bis(1-(izatin)-4-(N-Benzil)- 3-tiyosemikarbazon çinko (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı	50
Grafik 4.8.B. Bis(1-(izatin)-4-(N-Benzil)- 3-tiyosemikarbazon çinko (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı	50
Grafik 4.9.A. Bis(1-(izatin)-4-(N-Benzil)- 3-tiyosemikarbazon nikel (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı	51
Grafik 4.9.B. Bis(1-(izatin)-4-(N-Benzil)- 3-tiyosemikarbazon nikel (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı	51
Grafik 4.10. 37 ⁰ C'de Tris HCL tampon ile haz.rlanan Bis(1- (izatin)- 4- (N-fenil)-3- tiyosemikarbazon cinko(II) kompleksinin CT-DNA sız ve CT-DNA lı şeklinin UV spektrumu	53
Grafik 4.11. 370C'de Tris HCL tampon ile haz.rlanan Bis(1-(iZatin)- 4- (4-nitro fenil)-3-tiyosemikarbazon cinko (II) kompleksinin CT-DNA sız ve CT-DNA lı şeklinin UV spektrumu.....	54
Grafik 4.12. CT-DNA eklenmesi ile 37 °C sıcaklıkta TrisHCl tamponu içinde Bis(1-(isatin)-4-(N-Benzil)-3-tiyosemikarbazon çinko (II)- H ₂ BTSC UV spektrumu.....	55
Grafik 4.13. Farklı bakteri türlerine karşı H ₂ PTSC, [Zn (HPTSC) ₂] ve [Ni (HPTSC) ₂]'nin antibakteriyel etkileri	69
Grafik 4.14. Farklı bakteri türlerine karşı H ₂ 4NPTSC, [Zn (H4NPTSC) ₂] ve [Ni (H4NPTSC) ₂]'nin antibakteriyel etkileri.....	71
Grafik 4.15. Farklı bakteri türlerine karşı H ₂ BTSC, [Zn (HBTSC) ₂] ve [Ni (HBTSC) ₂]'nin antibakteriyel etkileri.....	72

FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

	Sayfa
Fotoğraf 1.1. DNA ile küçük moleküllerin etkileşimleri	2
Fotoğraf 1.2. Ultraviyole-Görünür spektrofotometre (Thermo Scientific-Multiskan GO) ve kuvvetleri	18
Fotoğraf 3.1. Eppendorf tüpleri türleri	36
Fotoğraf 3.1. Ortam hazırlama	39
Fotoğraf 3.2. Ortamın petri kabına doldurulması.....	39
Fotoğraf 3.3. Kimyasal bileşikler ile bakteri ekimi	41
Fotoğraf 4.1. A. Ağır bakteriyel bezi ile isatin tiyosemikarbazonun ligand ve metal komplekslerinin inhibisyon alanı	64
Fotoğraf 4.1. B. Açık bakteriyel bezi ile isatin tiyosemikarbazonun ligand ve metal komplekslerinin inhibisyon alanı	67
Fotoğraf 4.2. A. Ağır bakteriyel bezle farklı bakteri türlerine karşı seftriakson ile İzatin tiyosemikarbazonun ligandı ve metal komplekslerinin Sinerji ve karşıtlığı	74
Fotoğraf 4.2. B. Hafif bakteriyel bezle bakteri türlerine karşı seftriakson ile İzatin tiyosemikarbazonun ligandı ve metal komplekslerinin sinerjisi ve antagonizmi.....	76

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1.1. DNA ve/veya RNA'daki Pürin ve Primidin Bazları.....	9
Tablo 1.2. Farklı spiral parametrelerde A-, B-, Z-DNA arasındaki karşılaştırma	17
Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan kimyasal bileşikler	31
Tablo 3.2. Çalışılan bakteri türlerinin listesi	37
Tablo 4.1. Çalışılan bileşiklerin ekstensiyon katsayısı	42
Tablo 4.2. DNA ve çinko kompleksleri etkileşiminde UV geçişleri	56
Tablo 4.3. Moleküllerin DNA içine doklanmış tüm moleküllerin bağlanma serbest enerjisi ve hidrojen bağı etkileşimleri	58
Tablo 4.4. Farklı bakteri türlerine karşı Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3- (N-fenil tiyosemikarbazion) -H ₂ PTSC, [Zn (HPTSC) ₂] ve [Ni (HPTSC) ₂] 'nin aktiviteleri.....	69
Tablo 4.5. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-[N-(4-nitrofenil) tiyosemikarbazon] - H ₂ 4NPTSC [Zn(H ₄ NPTSC) ₂] ve [Ni(H ₄ NPTSC) ₂] 'nin farklı bakteri türlerine karşı antibakteriyel aktiviteleri	70
Tablo 4.6. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-(N-benzil tiyosemikarbazon)H ₂ BTSC, [Zn(HBTSC) ₂] ve [Ni(HBTSC) ₂] farklı bakteri türlerine karşı antibakteriyel aktiviteleri	72

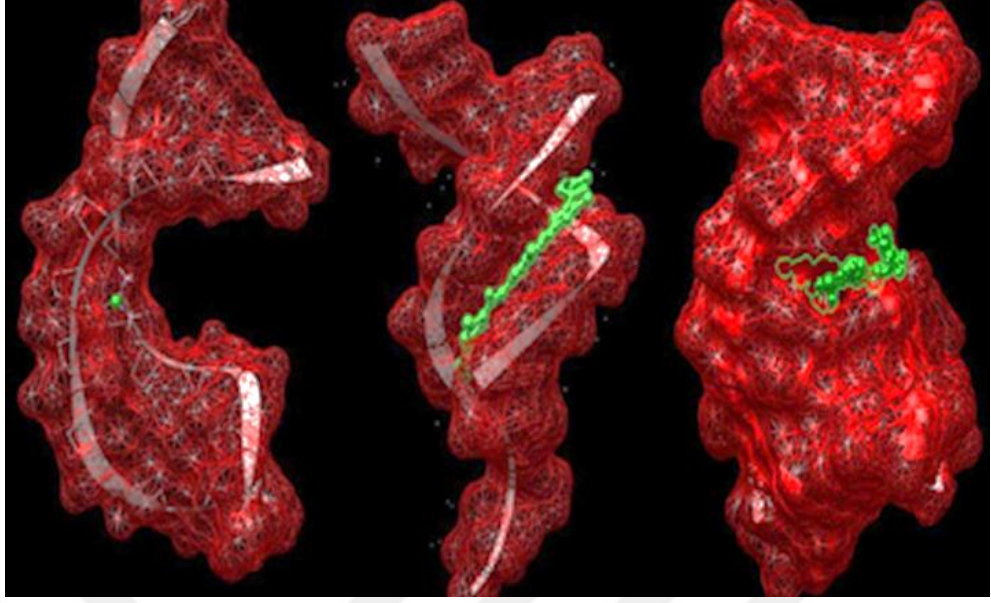
1. GİRİŞ

Deoksiribonükleik asit ile küçük moleküllerin etkileşimi son yıllarda yapılan araştırma alanlarından biridir Çünkü geçmiş muhtelif yıllarda kanser kemoterapisi dahil olmak üzere değişik alanlarda biyolojik uygulama alanlarından dolayı aromatik heterosiklik moleküllerin nükleik asitle etkileşimi oldukça ilgi gördü. Terapötik sonuçlar ve / veya Potansiyel fizyolojik, DNA ve küçük moleküller arasındaki kimyasal etkileşimin bilinmesiyle yorumlanabilir [1-7]

Kanserin gelişmesine neden olan mekanizma bilinmemesine rağmen Deoksiribonükleik asit tümörleşmeğe sebep olan yapıdır. Kanseri tedavinde, DNA üç sebepten dolayı ilgi odağıdır: DNA tümör hücrelerinde kırılan bir maddedir (gen mutasyonu; DNA'nın yaşam süresi tümör hücrelerinde normal hücrelerinkinden farklıdır ve tümör hücreleri normal hücrelere göre, DNA replikasyonunun fazla olmasından ve hata kontrol mekanizmalarının eksikliğinden dolayı DNA da önemli hasarlara sebep olur. Son olarak, Tümör hücrelerinin hızlı çoğalması, normal hareketsiz hücrelerden ziyade DNA'nın bütünlüğüne bağlıdır. Bundan dolayı hücresel DNA'daki değişiklikler hedef terapide tedavi olarak kabul edilebilir [1-7].

Küçük moleküllerin çoğu, genellikle yapısal değişikliği sağlayan tek veya çift sarmal nükleik asitleri tanımaya ve bağlanmaya muktedirdir. DNA'nın çift heliks yapısı kovalent bağlanma (DNA adüktleri), büyük ve küçük oyuk bağlanması ve interkalasyonunu içeren farklı modlar arasında bağlanmayı sağlar [8].

Öte yandan, yaşam bilimlerinde bazı ilaç molekülleri ile DNA etkileşimleri önemlidir. Bundan dolayı DNA etkileşimi ilaç tasarımında önemle dikkat çekmektedir. Küçük moleküllerin DNA ile etkileşimi kovalent bağ ve kovalent olmayan bağ olarak [9], spesifik olmayan elektrostatik etkileşim [10] ve DNA majör/minör bağlayıcı olarak sınıflandırılabilir [9]. Bu nedenle, moleküler doklama teknikleri, ilaç tasarımında rol oynar ve pek çok DNA etkileşimlerinin çoğunu tanımlamak için uygulanmıştır [11].



Fotoğraf 1.1. DNA ile küçük moleküllerin etkileşimleri.

Bu tezde amacımız thiosemikarbazon türevleri ile DNA arasında etkileşim olup olmadığını kontrol etmek, küçük molekül bağlarının spesifik uyum ve bağ etkileşim modunu tanımlamaktır.

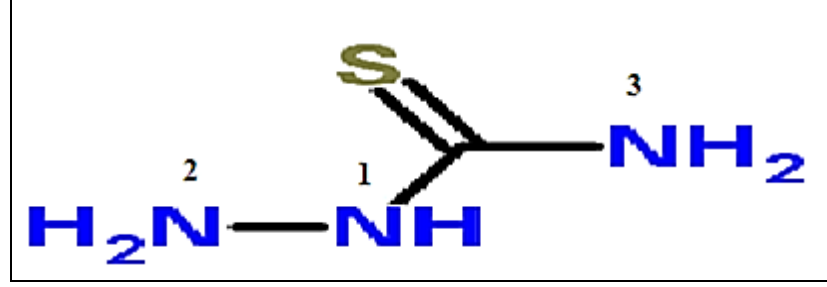
Ve ayrıca, moleküllerin *K. pneumoniae*, *S. aureus*, ATCC 29523, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *S. marcescens*, *S. huminis*, *S. epidermidis*, *A. Streptococcus*, *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *L. monocytogenes* ATCC 7644, *E. durans*, *S. Kenducky*, *E. bacteriaerogenes*, ATCC, 13048, *C. albicanlar*, ATCC 26555'e karşı antibakteriyel aktivitelerini kontrol etmektir. Çünkü bu tip çalışmalar şu an bilim hayatında ve ilaç tasarımında sıcak konulardır.

1.1. Genel Bilgi

1.1.1. Tiyosemikarbazid

Bir kristal bileşiği olan ($\text{CH}_5\text{N}_3\text{S}$) tiyosemikarbazid, sülfürün oksijenle yer değiştirdiği semikarbazid analogudur. Tiyosemikarbazid, oksijen yerine sülfürün geldiği beyaz veya sarı Kristal tozu şeklindedir. Yapı, cis-konformasyonunda protonlu kationlardan oluşmuştur. Ör: klorid anyonlarının, $-\text{NH}-\text{NH}_2$ grubu ile CS bağları yönünde.

C-S, C-N1, C-N1, N2-N3 için bağ uzunluğu sırasıyla 1.685 Å, 1.313 Å, 1.337 Å, 1.399 Å 'dur. SCN2, SCN1 ve CN2- N3 için bağ açıları 119.7, 118.8 and 112.5. N dır. (3). Hidrazin, tiyoüre kısmı tiyoüre düzleminden 0.04° kaymıştır [13]. Tiyosemikarbazidin yapısı Şekil-2'de gösteriştir.



Şekil 1.1. Tiyosemikarbazidin yapısı.

Tiyosemikarbazid farklı alanda kullanılır. 4-Fenil tiyosemikarbazit (4-PTSC) tarımda böcek zehiri olarak kullanılır. Aynı şekilde tiyosemikarbazid kısmı elektron değişimine eğilimli antibakteriyel özellikleri vardır [14].

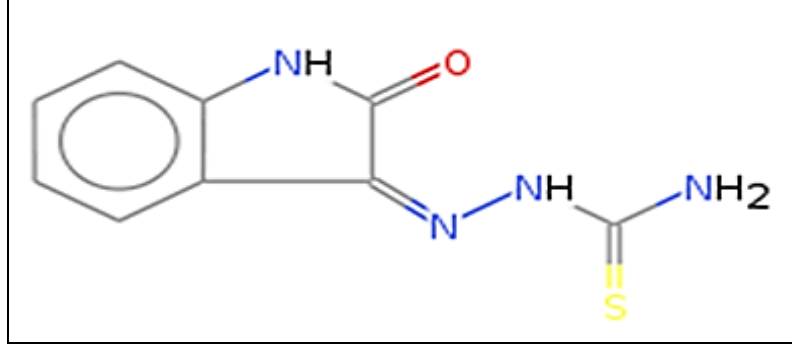
4-Metil-3-tiosemikarbazid yutulması ölüme neden olabilir. 4-Metil-3-tiosemikarbazid, solunum sistemini, deri ve gözleri tahriş ettiğinden dolayı "oldukça tehlikeli" olarak sınıflandırılabilir [15].

1.1.2. İzatin Tiyosemikarbazon

Semikarbazon keton veya aldehit ve semikarbazid arasında kondenzasyon reaksiyonuyla oluşan imin türevidir. Semikarbazonlar, imin türevi olarak sınıflandırılır çünkü, primer aminlere benzer şekilde davranan semikarbazidlerin-NH₂ grubu ile aldehit veya ketonların reaksiyonu ile oluşur. Tiyosemikarbazonların farklı türevleri vardır.

Semikarbazon, semikarbazid ve aldehit ya da keton reaksiyonuyla sentezlenen iminlerin bir türüdür. Bunlar semikarbazid ve bir aldehit ya da ketonun NH₂ grubu reaksiyonlarıyla meydana geldiğinden dolayı amin türevleri olarak adlandırılır.

Tiyosemikarbazidin farklı türevleri vardır. Bunlardan biri 3-tiyosemikarbazon'dir Şekil 1.2.



Şekil 1.2. İzatin 3- tiyosemikarbazonun yapısı.

Tiyosemikarbazon türevlerinin çok yönlü biyolojik ve farmalojik aktiviteleri vardır. Örneğin; antikanser, antimikrobiyel, antitümör, antitüberküler, sodium kanal önleyici özellikleri vardır [16].

Tiyosemikarbazonlar 1946 yılından bu yana insan hastalığı için profilaktik tedavi olarak çalışmalar yapılmıştır [16]. Tiyosemikarbazonlar, DNA ve RNA enfeksiyonlarına karşı geniş bir antiviral etkisi vardır. 1965 li yıllarda güney Hindistanda N-metil izatin-β-tiyosemikarbazon (methisazone/marboran), frengi kemoprofilaksinde ve gönüllü insanlarda antiviral tedavi olarak kullanılmıştır. Önceki çalışmalarda İzatin-β-tiyosemikarbazon türevlerinin, ineklerdeki çiçek hastalığı virüsü ve *Moloney Lösemi* virüsü gibi antiviral etkileri bulunmuştur [18,19]. İzatin-β-tiyosemikarbazonun ve İzatin-β-tiyosemikarbazon türevlerinin farelerde paravaccinia ve bazı farklı poksvirüs kontaminasyonuna karşı etkisi olduğu bulunmuştur [20]. İzatin tiyosemikarbazonun aktivite özelliği çok fazladır [21]. Aşırı olgun vaksinia virüs soy şekli izatin-β-tiyosemikarbazonu ile inhibe edilebilir [22].

Heterosiklik Tiyosemikarbazonlar yararlı tedavi edici özellikleri DNA birleşmesinde önemli bir bileşik olan ribonükleotid redüktaz frenleyicileriyle memelilerde denenebilir [23]. İzatin-3- tiyosemikarbazonun MTB H37Rv ye karşı önemli etkinliği çalışmada açıklanmıştır [24]. İzatin tiyosemikarbazon türevleri HIV nükleoprotein sentezinin inhibisyonu için test edilmiştir [25].

İzatin hidrazonlarla, DNA sentezine ve isatin hidrazonlar ile şekillenebilen interferon salgısının artışına kısıtlama içeren çeşitli alanlara uyarlanan geniş kullanım şekli vardır. Tiyosemikarbazonlar ilaç endüstrisinde önemli bir yer işgal etmiştir. C = N ve karbonil grubu içeren çoğu heterosiklik bileşikler, triazoller, tiazoller gibi biyolojik önemli moleküllerin sentezi için kullanılır [16].

Biyolojik aktiviteleri oksidasyon bileşenlerinden anlaşılabilir. Tiyol bileşiklerin fizyolojik etkileri S'in oksijenasyondan dolayıdır [26].

Organik kükürt işlemi oksidasyonu, Örneğin; proteinlerin indirgeyiciyi özelliği, protein topluluğunun düzenlenmesi, polipeptit hormonlar ve hücre içi redoks potansiyelin dönüşümü ve oksidatif zarardan hücre güvenliği gibi çoğu hücrel işlemlerde vardır [27]. Hidrazin kimyası, örneğin, tiyosemikarbazid ve onun hidrazonları, geniş yapay, bilimsel uygulamalar ve biyolojik aktivitelerinden dolayı muazzam ilgi alanlarından biridir [28].

Tiyosemikarbazonlar ve bunların türevleri, hücre çizgilerinin yarı-geçirgen bir zar içinden difüze etme kabiliyetli olması nedeniyle örneğin anti-kanser [29], anti-HIV [30], antibakteriyel [31], antivirütik [32], ve antifungal [33], gibi biyolojik etkinliklerde spesifik bir rol oynar [34, 35],

1.1.3. İzatin Tiyosemikarbazon Kompleksi

İzatin ve türevleri, antimikrobiyal, antiviral, antineoplastik, antihipertansif, hafifletici ve enzimatik engelleme işlemleri, farmakolojik özelliklerinden dolayı ilginçtir. Bu sebeple birçok araştırmacı tarafından bu konuda araştırmalar yapılmıştır [36-53].

İzatin-Tiyosemikarbazonlar, antimikrobiyal, antikanser, antiviral, tüberküloz, antiplasmodial, sitotoksik ve enzimatik sindirmeyi kapsayan çoğu kemoterapötik özellikleri yorumlanarak bulunmuş olan izatin türevlerinden biridir [36-40,42,43,46, 54,55]. İzatin tiyosemikarbazonlar indol halkasındaki oksijen ve tiyosemikarbazid grubundaki S ve N dan dolayı etkili donor atomları olan bir liganddır [43-58]. Organik ve organometalik bileşiklerin bir çoğu tiyosemikarbazon ile sentezlenmiştir.

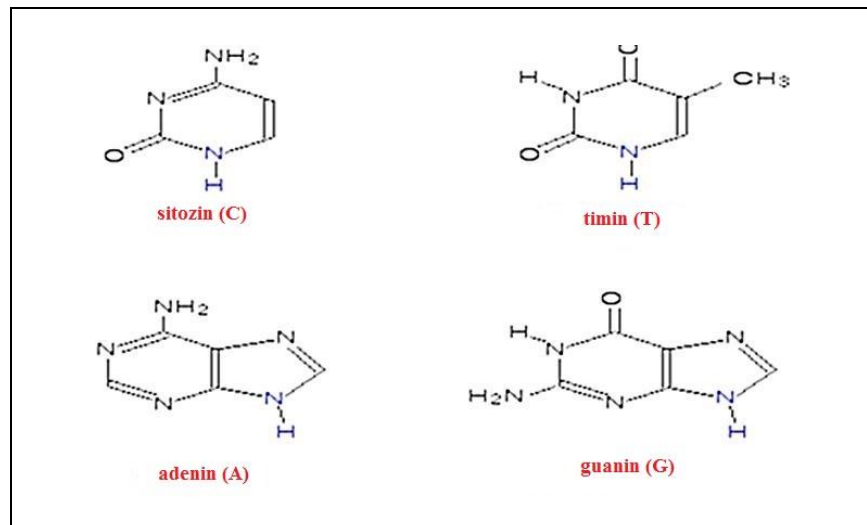
Proliferatif hastalıklar için kullanılan radyasyonları iyonlaştırıcı ya tiyosemikarbazon türevleri ile yapılmış ya da benzoilpridil, bis-il, piridil, ve benzer türevlerinde destek molekülü olarak kullanılmıştır, bu moleküller antikanser, antiviral ve diğer aktiviteler bakımından büyük önem gösterir. Tiyosemikarbazon türevlerinin Cu, Co, Zn, Fe, Pd, Ni, Pt komplekslerinin, serbest tiyosemikarbazonlardan daha iyi aktiviteleri vardır. Eski lisanslar, poliferatif hastalıkların tedavisi için kullanılan iyonlaştırma radyoaktivitesinde tiyosemikarbazon türevlerinin rol aldığını göstermişlerdir [59].

1.1.4. Deoksiribonükleik Asit (DNA)

Deoksiribonükleik asit yaşamın olduğu her yerde genetik maddedir. Bir bireyin vücudunda hemen hemen her hücre özdeş DNA'ya sahiptir. Tüm DNA nükleer DNA olarak adlandırılan hücre çekirdeğinde bulunur. Ancak, DNA'nın bazıları aynı şekilde mitokondriyal DNA veya mt DNA olarak bilinen mitokondride bulunabilir [60].

1.1.4.1. DNA Yapısı

DNA içerisindeki bilgi adenin, guanin sitozin ve timin'den bir kod oluşturarak kaydedilir. İnsan deoksiribonükleik asidi yaklaşık üç milyar kök içerir ve bu köklerin % 90'ının üzeri insanlarda aynıdır. Söz konusu köklerin ardışık düzenlenmesi vücudun korunması ve inşası için bilgi erişimine karar verir [60].



Şekil 1.3. DNA'yı oluşturan Nitrojen bazları.

Deoksiribonükleik asit bazları baz çiftleri olarak bilinen birimleri oluşturmak için C ile G ve A ile T birleşerek oluşur. Buna ek olarak, her bir baz fosfat grubuna ve şeker atomuna bağlanır ve hepsi birlikte nükleotid olarak adlandırılır.

Nükleotitler bir çift dönen sarmal eğri olarak bilinen 2 uzun iplik şeklinde koordine olmuştur. Merdiven halkalarını oluşturan baz eşleniğiyle oldukça merdiven tipinde yapısı vardır. Şeker ve fosfat atomları merdivenin dikey yan parçalarını oluşturur [60]. DNA'nın önemli bir özelliği çoğalarak kopyasını oluşturmasıdır. DNA'nın nitrojen kök yapısı Şekil 1.3'te verilmektedir.

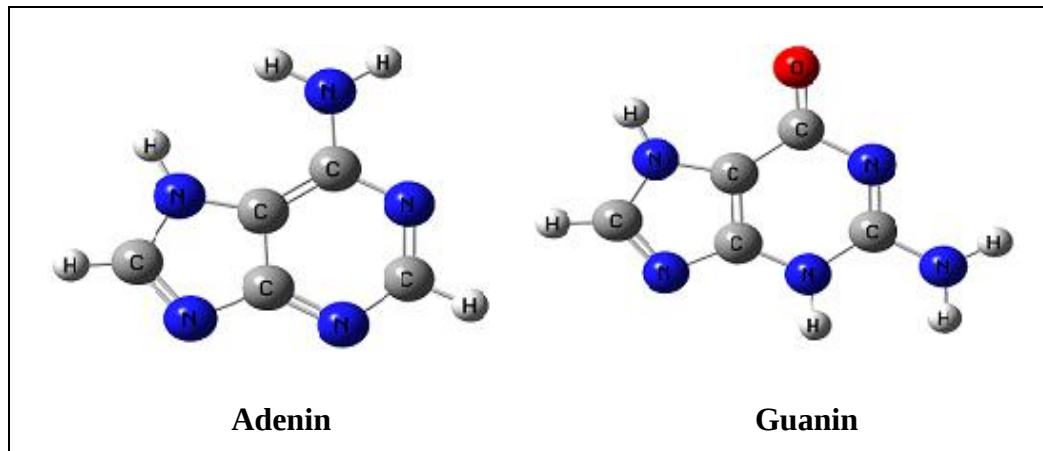
1.1.4.2. Nitrojen Bazları

DNA'nın yapısını tanımlayan ana nitrojen bazlarının iki şekli tüm nükleik asitlerde bulunur. Bunlar:

- pürin
- pirimidin

1.1.4.2.1. Pürin Bazları

Pürinler adenin ve guanin'den oluşur. Pürin, DNA'da tanımlanan iki tür bazdan daha büyüktür. Pürin yapısı Şekil 1.4'te gösterilmiştir.

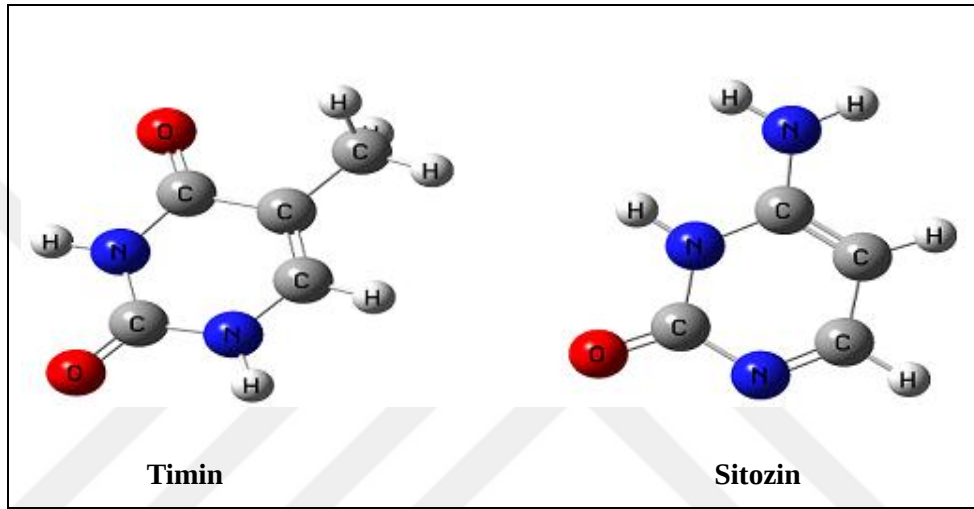


Şekil 1.4. Pürin bazlarının Yapısı.

Bazların tüm halka atomları aynı düzlemedir [61].

1.1.4.2.2. *Primidin Bazları*

Primidinler timin ve sitozinden oluşur. 2 azot atomu ve 4 karbon atomu 1-6 olarak numaralandırılır. Tüm primidin halka atomları, örneğin pürin'de aynı düzlemedir. Primidin yapısı Şekil 1.5'te gösterilmiştir [61].



Şekil 1.5. Primidin Bazlarının Yapısı.

Pirimidin bazları (purin ve pirimidin), düzlemsel purin ve pirimidin bazlarına sahiptir ve hidrofobiktir. Ayrıca bunların birçok kısmı hücrenin nötr PH'ına yakın suda çözünmez. Pürinler uygun olmayan yapılarda senkronize olarak var olabilirler. Primidinler, karbonil, şeker bileşiği ve C-2'deki bileşen arasında primidin için sterik empedansın bir sonucu olarak oluşan yapıya karşı var olabilir [62]. Buna ek olarak, başta kimyasal element kökleri, bazı ikincil kökler, değişen kimyasal element bazları (primidin ve pürin) ilgili olarak polinükleotit yapılarında ek olarak vardır [62].

Nükleik asitlerde yer alan primidin ve pürin kökleri Tablo 1.1'de verilmiştir. Bu yapılar Şekil 1.4 ve Şekil 1.5'te gösterilmiştir [62].

Tablo 1.1. DNA ve/veya RNA daki Pürin ve Primidin Bazları[62].

Bazların adı	Pürin ya da Primidin	Müleküler Formülü	Moleküler Ağırlık (Da)	Özellik	DNA ve/veya RNA'da bulunan
Guanin (G)	Pürin	$C_5H_5ON_5$	151.15	Renksiz, Kristal	DNA ve RNA
Sitozin (C)	Primidin	$C_4H_5ON_3$	111.12	Beyaz, Kristal, İlk Beyaz kristal, Guano'dan ayrıştırılmış (Kuş gübresi)	DNA ve RNA
Adenin (A)	Pürin	$C_5H_5N_5$	135.15	Beyaz Kristal	DNA ve RNA
Timin (T)	Primidin	$C_5H_6O_2N_2$	126.13	Beyaz, Kristal, ilk olarak timüs dokusundan ayrıştırılmış	Sadece DNA
Urasil (U)	Primidin	$C_4H_4O_2N_2$	112.10	Beyaz, Kristal,	Sadece RNA

1.1.4.3. Bileşik-DNA Etkileşimi

DNA klinik kullanımında ve ileri klinik çalışmalarda halen kullanılan birkaç ilaç için farmakolojik hedeftir.

Deoksiribonükleik asit, sezgisel olarak cazip ve kavramsal olarak basit, mantıklılık içi iyi olduğu düşünülebilen, gen ifadeleri ve süper molekül sentezleri anlamına

gelen modülasyon ile ya da hücresel gelişim bölünmesiyle başlıca bir aşama anlamı olan kopya ile araya giren dominant hücre fonksiyonları için bir hedeftir.

Küçük moleküller, DNA ile bağ yapar, başkalaşır ve DNA'nın yapay anlamda fonksiyonunu engeller. Bu küçük moleküller, DNA'yı değiştireceği ya da DNA'ya engel olacağı zaman bir ilaçmış gibi davranır [63, 64]. Küçük moleküller ve DNA arasındaki etkileşim hakkında çalışma etkileşim sistemini anlamada önemlidir ve etkileyicidir. Ayrıca, en son ilaçların tasarlanması için yardımcı olur. Fakat, ne yazık ki, bileşiklerin DNA ile etkileşimleri henüz anlaşılmış değildir. Etkileşim sistemi çalışmasına ek olarak kolay yöntemler bulmak zorunludur. DNA hedefli ilaç, ve bunların *in vitro* metotlarını aydınlatmak için etkileşim mekanizması bilinmelidir [65].

1.1.4.4. Bileşiklerin Tipleri-DNA Etkileşimi

Deoksiribonükleik asidin antikanser ilaçlarıyla etkileşimi birkaç yolla meydana gelebilir.

- (i) Polimeraz ve Transkripsiyon faktörleri ile. DNA'ya katılan proteinlerle ilaç etkileşimin olduğu yerde [66].
- (ii) Deoksiribonükleik asit helis çiftine ribonükleik asit bağlayıcı ile transkripsiyon etkisi yapacak olan deoksiribonükleik asitteki kist şekli RNA-DNA hibritlerinin makromolekül üçlü helis ya da ribonükleik asit karışımı (dizi spesifik bağlayıcı) [66].

1.1.4.5. Bileşiklerle-DNA Bağlanması

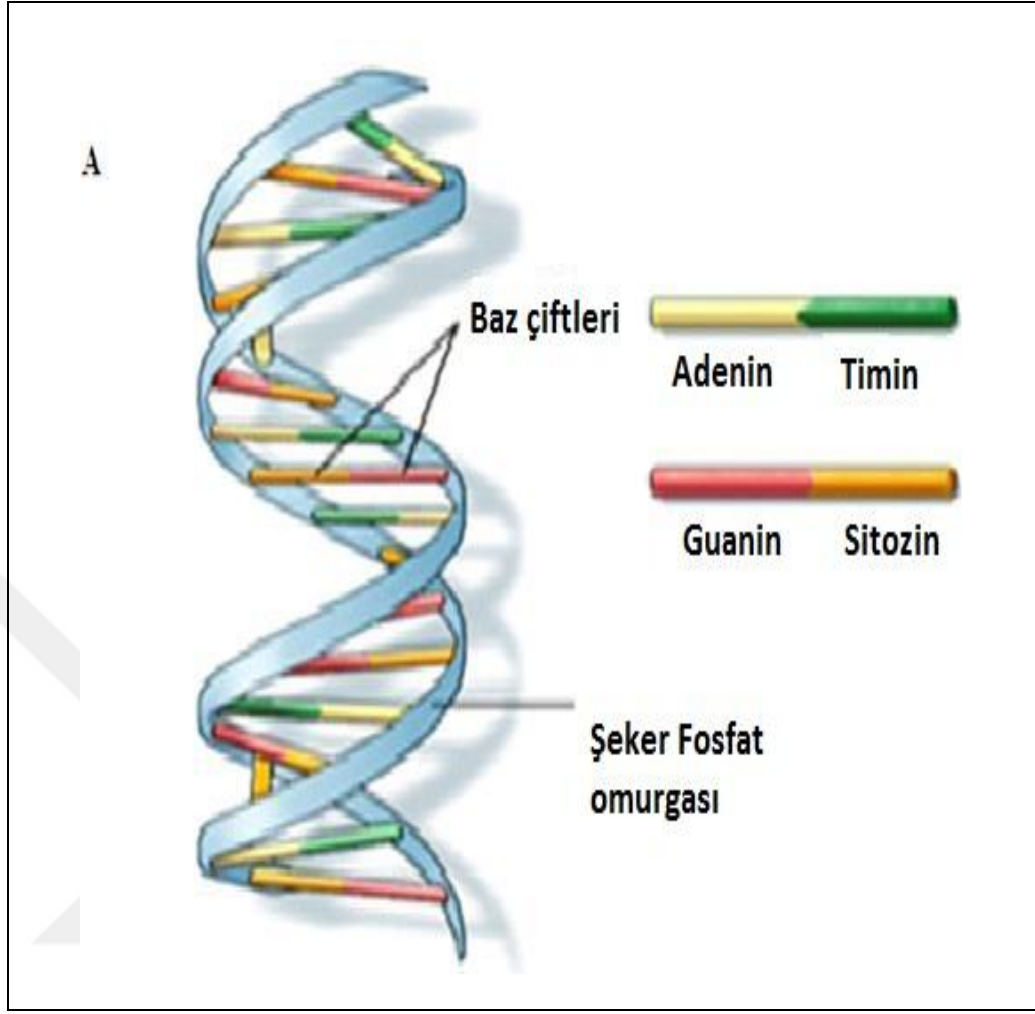
İlaç-DNA bağlanması kovalent ve kovalent olmayan olabilir [67].

1.1.4.5.1. Kovalent bağ

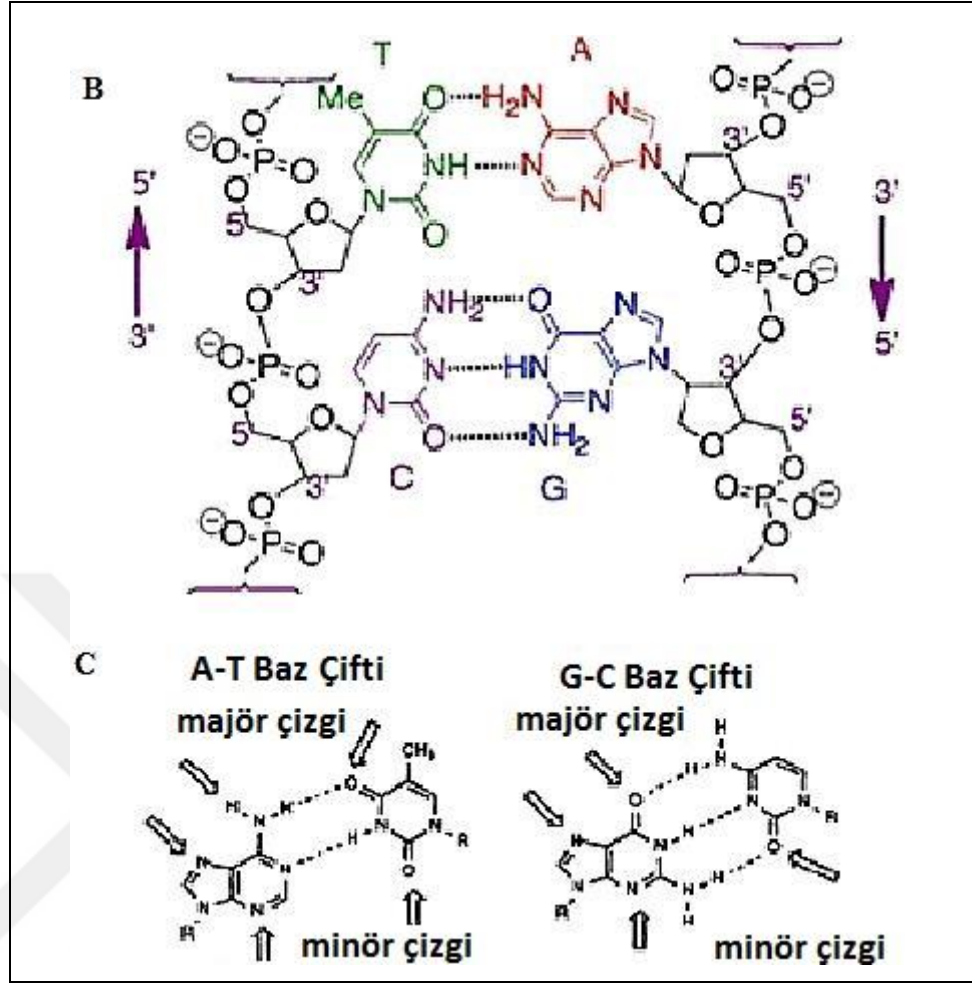
Antikanser ilaç molekülleri kovalent olmayan etkileşim ya da alkilleşme yolu veya şerit arası çapraz bağlanma gibi kovalent etkileşimlerle bağlanabilir.

Reaksiyonun kimyasal olarak hemen gerçekleşmediği zaman, ilaç-DNA'nın kovalent bağ modu, ikincil hücre ölümü ve deoksiribonükleik asidin işleminin engellenmesine neden olur.

Ayrıca, kovalent bağ deoksiribonükleik asit ve bu etkilerin (transkripsiyon ve replikasyon), örneğin gerekli protein kompleksinin takviyesinin engellenmesi gibi her ikisinin de deformasyonuna neden olur [69]. Organik interkalatörlerin metal komplekslerle kovalent etkileşimi, biyolojik olay üzerinde bir etkiye sahip olan yeni bir DNA etkileşimine yol açabilen metal interkalatörleri oluşturur. Metal kompleksler σ bağlı aromatik gruplara sahiptir. Bunlar, DNA ya metal koordinasyon ya da aromatik ligandlarla bağlanır. Bu aromatik yan grupların sıkı yakınlığı koruyan karşılıklı fonksiyonel grupların etkileşimini içeren DNA bağının yeni tüm moduna girer [70]. Alkil grup kompleksi (C_nH_{2n+1}) ile DNA'nın bağlanmasından dolayı kovalent bağlayıcılar alkilleyici olarak adlandırılır [71].



Şekil 1.6. (A) DNA moleküllerinin yapısı [36].



Şekil 1.7. (B) Tamamlayıcı DNA ipliğindeki pürin ve pirimidin bazları arasındaki Watson–Crick çifti. (C) Watson-Crick baz çifti, adenin-timin ve guanin-sitozin baz çifti. Oklar potansiyel azot ve oksijen koordinasyon bölgelerini göstermektedir [63].

1.1.4.5.2. Kovalent olmayan bağ

Kovalent olmayan bağlanma modu genellikle ilç metabolizmasını oluşturmada kovalent bağlanma gibidir ve beyinde tersinir olmasından dolayı toksitdir. Kovalent olmayan bağ DNA ipliğinin kırılmasına neden olur. Ayrıca bunlar gen ekspresyonunda sıradışı etkilerdir [68].

Deoksiribonükleik asidin ve ilacın kovalent olmayan bağlanması, groove bağlanma, enterkelasyon bağlanma ve harici bağlanma (helisin haricinde) olarak sınıflandırılır [72].

1.1.4.5.2.1. Enterkalasyon

Lerman, uygun DNA için akridinler gibi heterosiklik aromatik boyaların ilişkisini açıklamış ve deoksiribonükleik asit ve düzlemsel organik bileşikler arasındaki enterkalasyonu rapor etmiştir [73]. Bu enterkalatörler düzlemsel heterosiklik maddeler ve DNA baz çiftleri arasında p-elektron örtüşmesi ile oluşur. Kovalent bağ interkalasyonda oluşmaz ve H bağları DNA bazları arasında kırılmaz [74-78]. Enterkalasyonun stabilizasyona, katılışmaya, çift sarmal DNA'nın uzamasına neden olduğunu rapor etmişlerdir [79]. Enterkalasyon meydana geldiğinde baz çiftleri arasındaki uzaklık daha da genişler. Mesafe derecesi enterkalasyona bağlıdır.

Örneğin etidyum iyonu için yaklaşık olarak 26° , proflavin için 17° derecedir. Bu değişikliklerin, transkripsiyon ve DNA onarımı, kopyalama inhibisyonuna neden olduğunu bildirmişlerdir [80, 81].

Eğer aromatik sistem daha az ise, örneğin $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ kısmi interkalasyon gibi, interkalasyon fosfodiester omurgasından dolayı önlenir ve kısmi interkalasyon olacaktır. İnterkalasyon iki çeşittir. Bunlar: besleme ve klasik interkalasyondur [69,84].

1.1.4.5.3. Groove bağlanma

Deoksiribonükleik asit omurgası başka bir çift sarmal arasında gözlenen, groove oluşturan, bir yan bağlama ile anılan eş ve boşluklar ile şekillenir. Eğer iplik simetrikse değilse küçük groove, 12 Å genişliğinde olabilir [85].

Küçük bileşikler deoksiribonükleik asitlerin minor groove kenarlarıyla van der Waals bağları ve H bağı yaparlar. Prol furan ya da benzene benzeyen ilaçlar, torsiyonel kolaylıktan dolayı minor bağlanma yaparlar.

Groove bağlanma yapan molekülleri genellikle adenin-timin'e özeldir. Çünkü bant bölgelerinde, C•G bölgeleri, A•T groove bölgelerinden daha geniştir.

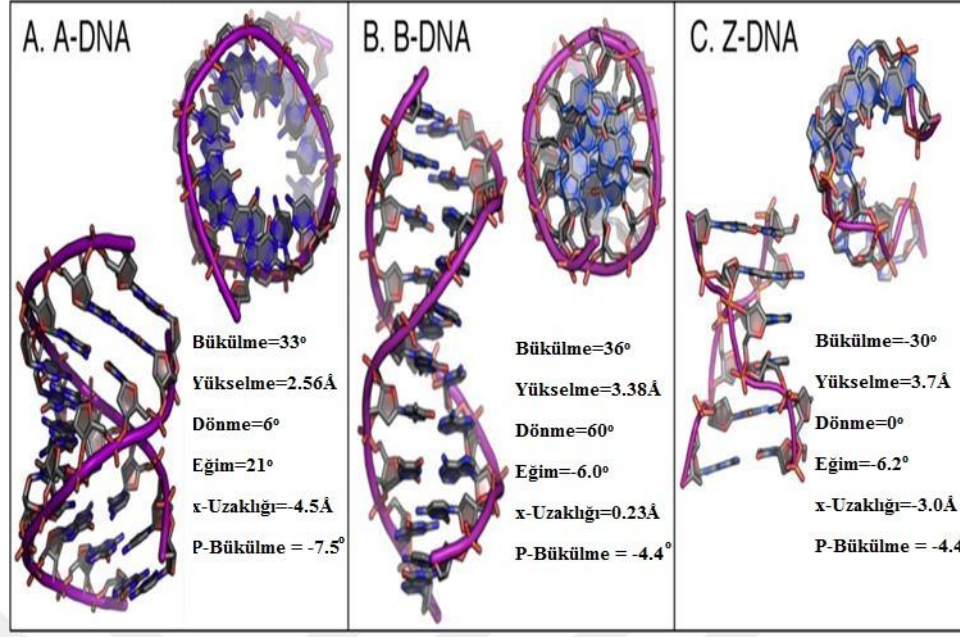
1.1.4.6. DNA Konformasyonu ve Biyolojisi

Dubleks nükleik asitler inanılmaz derecede Polimorfiktir. Bunlar farklı bir uyum yayılımına hazır hale getirilirler. Bu bileşen karakteristiği nükleik asit yapısı arasında gözlenen farklı ifade noktalarından oluşur [87].

Genetik veri genellikle çift sarmal deoksiribonükleik asit parçası ayrıntısında korunur. Nükleobazlar arasına tutunan hidrojenler, B-DNA olarak bilinen esnek korunmuş spiral yapıyı da çözümlenen DNA sarmalını korur. Yapı, pratik olarak gerekli olacak DNA'nın bileşenleri güvenilir mesafede olacak farklı DNA yapılarına taşınır.

B-DNA olmayan birçok şekiller (yaygın olmayan ya da çeşitli deoksiribonükleik asit şekilleri olarak bilinen bir kural olarak) replikasyon, rekombinasyon ve organik olgu hakkındaki proteinlerle bağlantılar için gerekli olacaktır. Bunlar nükleosomlar ve deoksiribonükleik asit içeren farklı çok moleküllü yapıların sıralanmasının yanında tamamen farklı kısımlar içerir. DNA süksesyonları normalde A ya da B-DNA'nın çerçevesi olarak "düzensiz" ya da "karmaşık sıralı" olarak betimlenir. Olağanüstü dizi özellikleri ya da kare yapısına benzer olan ana hatları, sola dönümlü Z-DNA, krusiformlar, üç katlı blok inşaası, dört kat, atlamalı sarmal, paralel sarmal ve eşleniği olmayan DNA yapılarına benzer farklı yapılar oluşturmaya gereksinim duyar [88].

Deoksiribonükleik asit sarmalın çeşitli görünümüleri Şekil 1.8'de gösterilmiştir.



Şekil 1.8. DNA sarmalı görünümü.

1.1.4.7 A, B ve Z-DNA'nın Yapısı

1.1.4.7.1. A-DNA

A-şekli deoksiribonükleik asit kristal çalışmaları, A-DNA yapılarının şeklini kabul edebilen spesifik dizi olarak %75 oranında tanımlanmış deoksiribonükleik asit çalışmaları fiber sapmayla belirlendi. Bu, gerçekte pürinin gergin alan birimi, genelde diğerlerinden daha çok A-DNA oluşturmaya rağmen Doğal A-DNA sarmalı sırasına giren bir dizi alan biriminde minimum 4 pürin ya da primidin olarak görünür [89].

1.1.4.7.2. B-DNA

Sağa dönümlü sarmal DNA olan B-DNA, A•T ve G•C baz çiftleriyle her biri H bağlarıyla bağlanan, iki çift antiparalel sarmal biçimli bir kat sarmaldır [89].

1.1.4.7.3. Z-DNA

Sola dönümlü deoksiribonükleik asitin ilk keşfi Robert Wells ve meslektaşları tarafından yapılmıştır. DNA dizilerinin olası bir çift helezonlu yapıları oligomerler

d(GCGCGC) oligomerlerdir. Bu sola dönümlü spiraldir. Spiral parametrelerin başlıca farklılıklarının açıklanması için Z-DNA ile B-DNA karşılaştırılması Tablo 1.2 de yapılmıştır. A ve B konformasyonları Z spiralinden daha geniştir. Z-DNA her dönüşte 12 baz eşleniğine sahiptir. Z-DNA, A ve B-DNA ile karşılaştırılacağı zaman Z-DNA'nın nükleotit bazı alt üst olarak çevrilmiş, fosfat omurgasına bitişiktir [89,90].

Tablo 1.2. *Farklı spiral parametrelerde A-, B-, Z-DNA arasındaki karşılaştırma [89].*

Parametere	A-DNA	B-DNA	Z-DNA
Her dönüşte baz çifti	11	10	12
Eksenel artış (nm)	0.26	0.34	0.45
Spiral eğimi (°)	28	34	45
Kök çifti eğilimi (°)	20	-6	7
Bükülme açısı (°)	33	36	-30
Heliks anlam	Sağ	Sağ	Sol

1.1.5. Ultraviyole-Görünür Spektrofotometre (UV) absorbans

DNA'nın küçük moleküler maddelerle etkileşimini öğrenmek için, ultraviyole-görünür bölge spektrofotometresi belki de en basit ve en tipik kullanılan enstrümentaldir. DNA ve küçük moleküller arasındaki etkileşim UV-görünür absorpsiyon spektrofotometresi kullanılarak incelenebilir.



Fotoğraf 1.2. Ultraviyole-Görünür spektrofotometresi (Thermo Scientific- Multiskan GO) ve küvetleri.

Görünür alanda gözlenen bandın maksimum pozisyonunun değişim analizi ile ligandlar ve DNA arasındaki etkileşim incelenebilir. Bu analiz ile çözeltideki serbest ligandın, ve ligand ile DNA arasındaki etkileşimlerin ölçümü yapılır [91-94].

Pürin (AG) ve primidin (CT) gruplarından sorumlu kromoforik grupların varlığından ve deoksiribonükleik asit 260 nm'de en yüksek absorpsiyon verdiği için dolayı elektronik geçişlerin incelemesi için 260 nm dalga boyu seçilir.

Bu geçişlerin şiddeti yüksek olmalıdır. Bundan dolayı molar sönüm katsayısı (ϵ) $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ mertebesinde olmalıdır [95]. Bu teknik 260 nm'deki soğurma değeri ölçümdeki durumunda deoksiribonükleik asidin konsantrasyon uyumuna izin verir. Deoksiribonükleik asit saflık emme oranları (A_{260} / A_{280} ve A_{260} / A_{230}) ile izah edilebilir. Bu oran deoksiribonükleik asidin bir proteinden yeterince bağımsız olmasını doğrulayacağı (1.8-1.9) aralığında olmalıdır [96].

Molar absorbtiviteye benzer şekilde en yüksek absorpsiyondaki küçük değişimler, PH ya da iyonik kuvvetindeki değişimlerle olacaktır. Serbest ilaç ve DNA-ilacı komplekslerinin görünebilir UV emilim spektrası arasında farklılıklar vardır.

Enterkalasyon, aromatik kromofor ve deoksiribonükleik asit baz çifti arasında bir takım etkileşim içerdiği için deoksiribonükleik asitle bileşiklerin bağlanması hipokromisme ve betakromisme yol açabilir [97].

Elektronik etkileşimin kuvveti kromofor ve deoksiribonükleik asit baz redüksiyonları arasındaki uzaklığa göre azaltılabilir.

Hipokromizm interkalar bileşik ve deoksiribonükleik asit bazları arasındaki uzaklığın azaltılması ile görünür bir şekilde oluşur [98,99].

Hiperkromik etki, kompleks DNA etkileşimi olduğu zaman deoksiribonükleik asidin bileşim ve konformasyonundaki değişimleri yansıtmada gözlenir. Hiperkromik etki, açıkça denatürasyon üzerindeki DNA absorbansında artıştır

Tamamlayıcı bazlar arasındaki istifleme etkileşimi, hidrojen bağları ve hidrofobik etkiler DNA çift sarmalının bağlanması için gerekli bir sebeptir. Hidrojen bağı, örneğin sınırlayıcı absorbansına göre aromatik halkanın rezonansını sınırlar. DNA çift sarmalın doğası değiştirilerek onarılsa çift sarmal bağ etkileşim kuvveti bozulacaktır. Ayrıca çift sarmal rastgele biçime dönüşebilen iki tek sarmala ayrılır. Aynı zamanda, birtakım kökler serbest formdadır ve tamamlayıcı bazlarla hidrojen bağları oluşturmaz. Böylece, bunlar baz-baz etkileşimini azaltır ve DNA solüsyonunun UV absorbansını artırır. Bunlar, aynı konsantrasyonda tek sarmallı DNA'dan %40 daha az olacak çift sarmallı DNA çifti için soğurma gösterir. Ayrıca, DNA omurgasının fosfat grubuna bir elektrostatik çekim ile DNA'ya bağlı katyon yükünün varlığından dolayı hiperkromik etki gerektiği gibi artar. Böylece bir daralmaya ve ikincil DNA yapısına zarara neden olur [100,101].

Hiperkromik etki hem harici temasa hem de DNA'nın spiral yapısının parça çözülmesine dayandırılabilir [102].

Kayda değer gerçek dışı profiller içerisinde yer değiştirme değişiklikler olmaksızın kuvvetli etkileşim yok ise hipokromik ya da hiperkromik etkiler oluşabilir [95,103].

1.1.6. Ekstinksiyon katsayısı

Ekstinksiyon katsayısı ortamda ışık absorpsiyonunun birkaç farklı ölçümünü ifade eder. Molar zayıflama katsayısı molar ekstinksiyon katsayısı veya molar absorbitivite katsayısı olarak bilinir. Molar ekstinksiyon katsayısı $A = \epsilon c \ell$, ϵ 'un formülüyle c: türlerin konsantrasyon değeri, ℓ : yol uzunluğu A ise absorpsiyondur [104,105].

1.1.7. Auto Doklama

Auto Doklama, moleküler simülasyon modelleme yazılımı olarak ifade edilir. Küçük moleküllerin 3Dfr birleşimi olarak bilinen reseptöre nasıl bağlandıklarını analiz eden lineer otomatik doklama olarak düşünülür. İki çeşit Auto doklama yazılımı vardır. Bunlar Auto Dock Vina ve Auto Dock 4. dir. Otomatik boat doklama ve otomatik sistem ön hesaplama organik ve doğal sentetik kimyacıların bağlanmayı dizayn yapmalarına yardım eder [106].

1.1.8. Biyolojik Aktiviteler

Tiyosemikarbazonlar yüksek biyolojik aktiviteye sahip bir sentez grubudur ve çok uygun ligandlardır. Farmakolojik olarak tiyosemikarbazon türevlerinin biyolojik aktiviteleri yüksektir ve bu ligandların enzimin metal merkezlerine bağlanmasıyla ilgilidir [107]. Bunlar hayatımızın bir parçasını temsil eder. Tiyosemikarbazon türevlerine doğal ve farmakolojik aktivitelerinden dolayı özel ilgi duyulur.

Tiyosemikarbazon türevleri bakteriyel kontaminasyon fokal duyu sisteminin tedavisi için ilaç olarak kullanılmıştır. Buna ek olarak, ağrı kesici ve anti-alerjik etkiside vardır [108].

Tiyosemikarbazonlar, farmasötikal ve biyoaktif maddelerin karışımını içerir. Bu yöntemle terapötik bilimin her bir kısmında geniş olarak kullanılır. Buna ek olarak tiyosemikarbazonların yaklaşık her bilim dalında kullanım alanı vardır [109].

1.1.8.1 Antibakteriyel Aktiviteler

Tiyosemikarbazonlar, kimyasal yapısı ve özelliklede antibakteriyel, antifungal, antimikrobiyal, antiviral ve antikanser gibi biyolojik aktivitelerinden dolayı önemli bir maddedir [37,110].

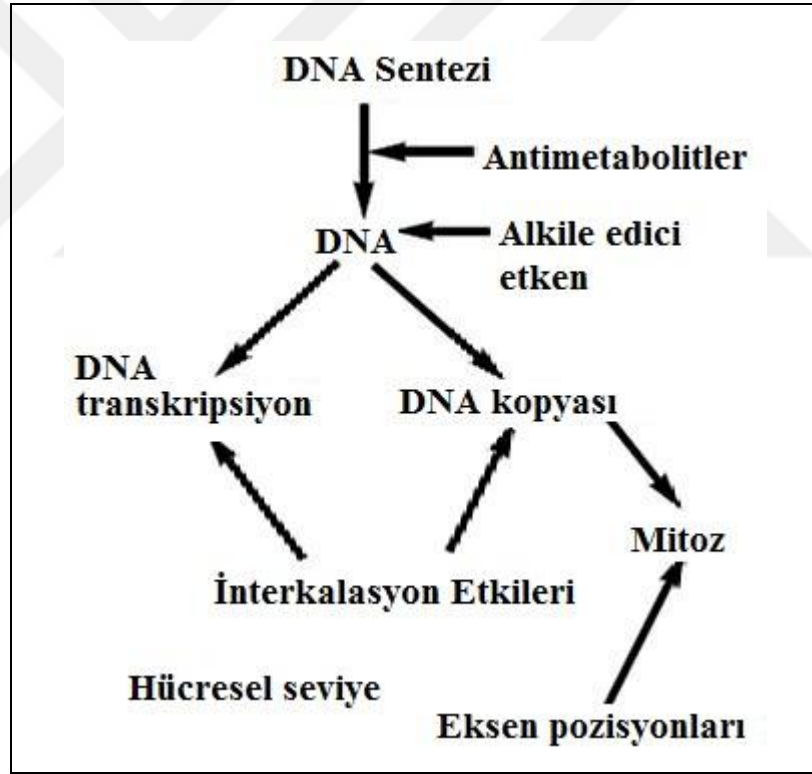
Ligand olarak tiyosemikarbazonlar ve kompleksleri bilinmesine rağmen antibakteriyel, antifungal ve zararlı amipli aktivitesi hakkında yeterli bilgi yoktur.



2. LİTERATÜR İNCELEMESİ

Panchenko ve Arkadaşları, N-bis (salisilid) tiyosemikarbazid ve N ile N'Bakır (II), nikel (II) ve toprak alkali elementlerin heterometal kompleksleri sentezlemiş ve karakterize etmişlerdir. Ayrıca kükürt elementinden dolayı yarı iletken özelliğine sahip olduğunu rapor etmişlerdir [111].

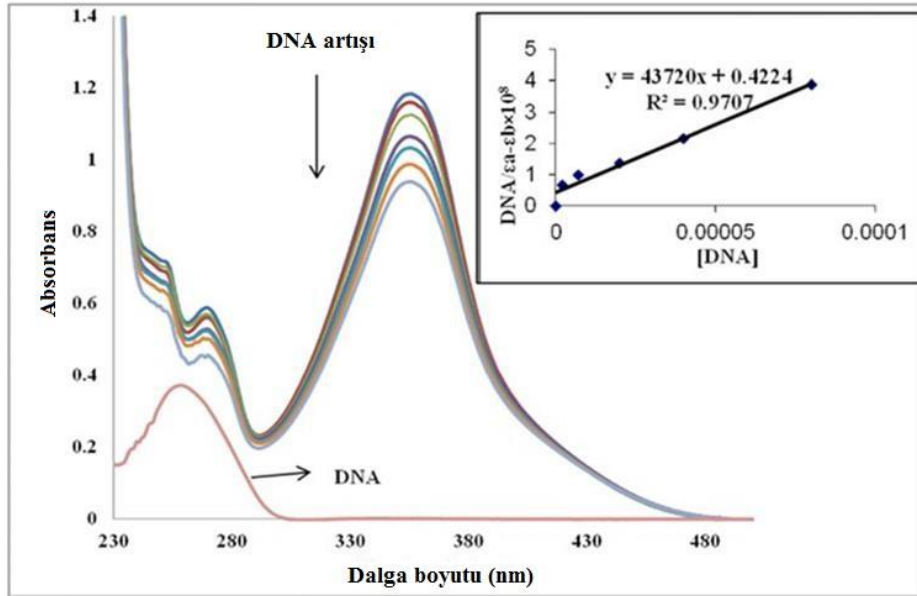
Arora ve diğerleri, bazı tiyosemikarbazonların kemoterapötik faktörler gibi potansiyel gösterdiklerini kaydetmişlerdir. Bununla birlikte, ileriki çalışmalarla desteklenmelidir [112].



Şekil 2.1 Antikanser faktörünün etki modu [112].

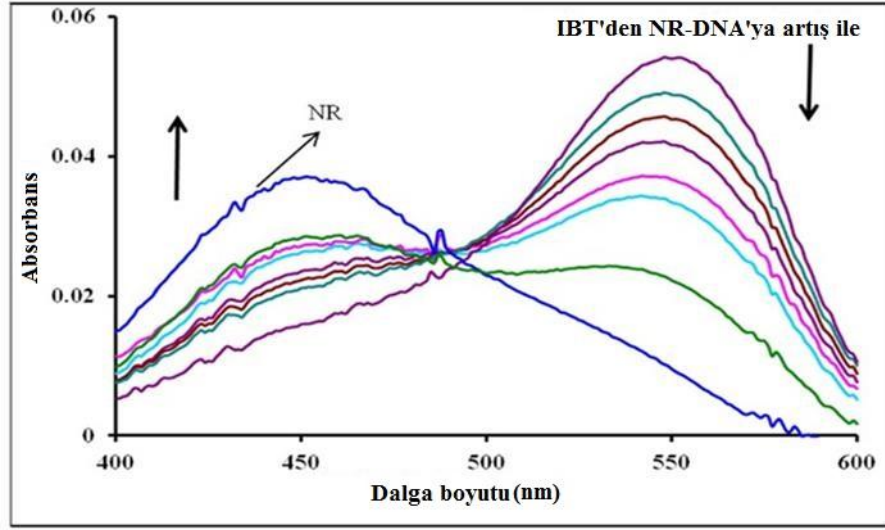
Pakravana ve diğerleri, İBT'nin DNA'ya etkileşimi üzerine çalıştı ve onun bağlanma modu için yeterli delil buldu. CT-DNA ile İBT'nin bir interkalatif mekanizma destekli etkileşimi ve takip eden bulgular ile etkileşiminin olduğu doğrulandı:

- (i) Deoksiribonükleik asidin yüksek konsantrasyonu İBT spektrum abropsyon ile gösterilmiştir. Örneğin bir aromatik kromofor ve baz çifti arasında güçlü etkileşimden kaynaklanan hipokromizmden dolayıdır. Gerekli bağlanma sabiti ($1.03 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) 'dir [113].



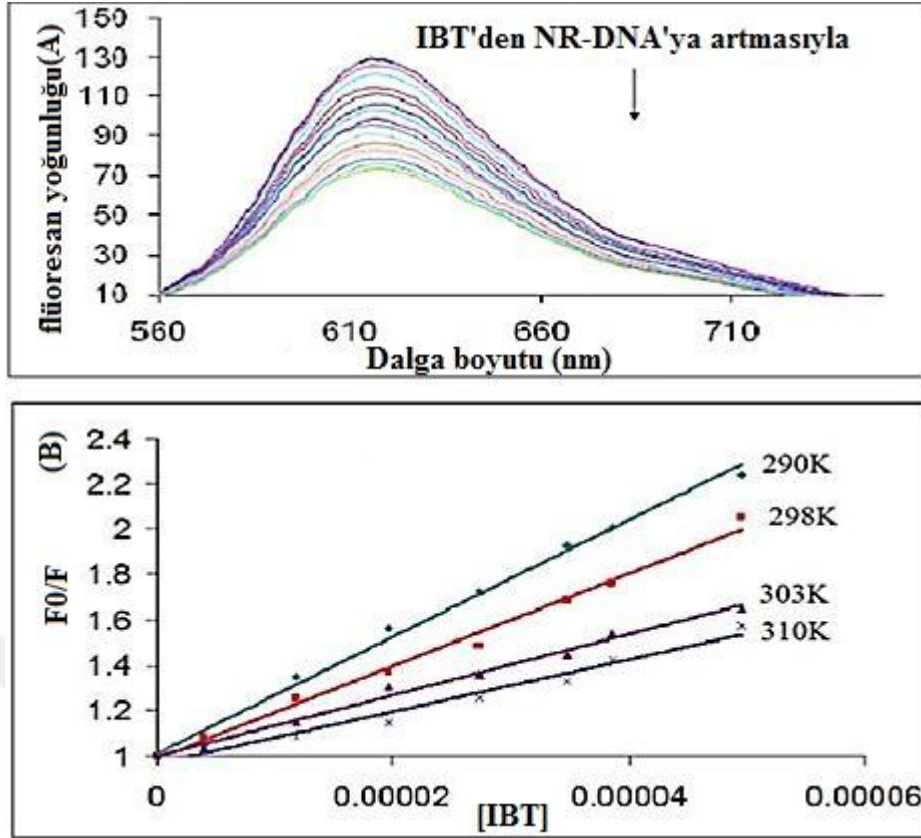
Grafik 2.1. CT-DNA'nın konsantrasyon artışıında İBT spektrumu[İBT] = 50 μM , yukarıdan aşağıya [DNA] = 0–80 μM . Ek: [DNA] planı / $\epsilon a - \epsilon b$ vs. [DNA] [113].

- (ii) Floresan çalışmalarında gözlemlenen deoksiribonükleik asidin ilavesine karşı İBT emisyon artışı [113].

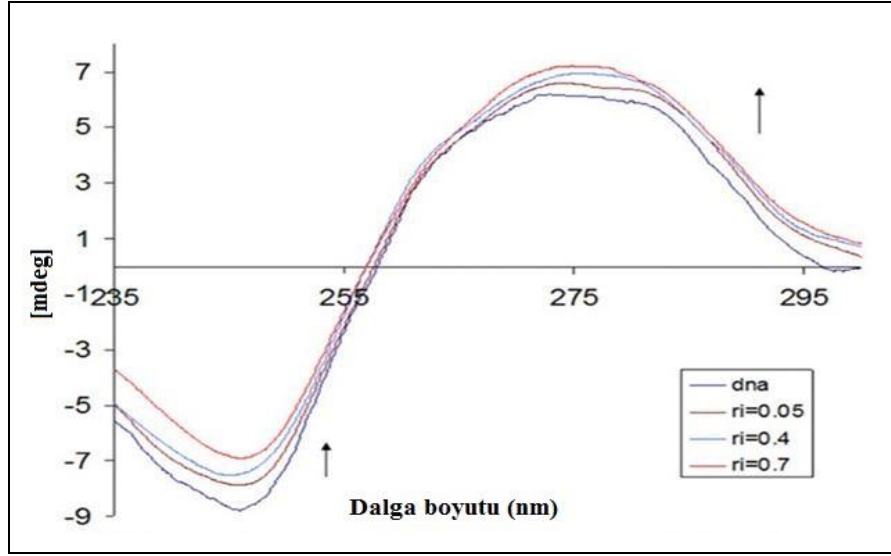


Grafik 2.2. NR-DNA'nın absorpsiyon S'deki İBT'nin etkisi: $C = 8 \times 10^{-5} \text{ M}$, $C = 2.00 \times 10^{-5} \text{ M}$, ve $C = 0.0, 0.39, 1.5, 2.3, 3.4, 4.9, 7.57.5$ ve $11.5 \times 10^{-5} \text{ M}$, her biri ayrı olan eğrilerin uyumu [113].

- (iii) Nötral Kırmızı boya(NR), DNA ve İBT, arasında arasında yarışmalı bir reaksiyon gözlenmiştir. NR, DNA-NR sisteminden İBT le ayrıldığını göstermiştir [113].

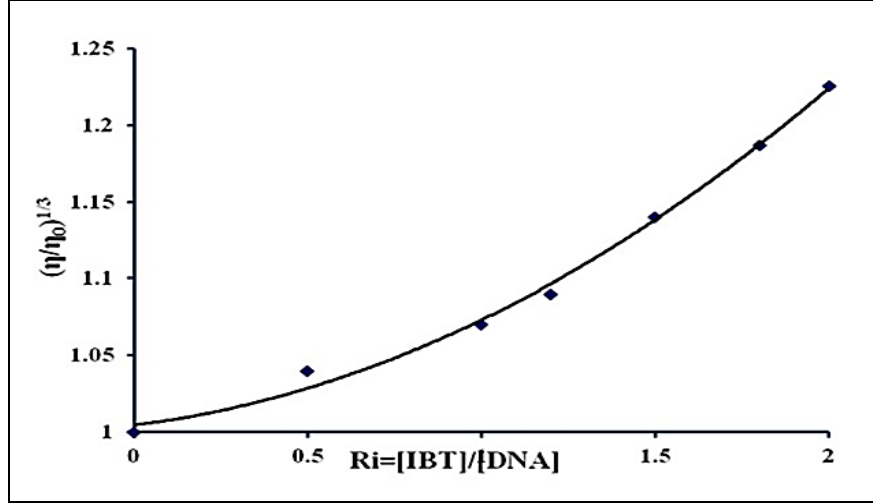


Grafik 2.3. (A) İBT and NR karşısında florasana ışımada spektrumu İBT and NR arasında yarışma. $C = 9.0 \times 10^{-5}$ M, $C = 3.0 \times 10^{-5}$ M ve İBT = 0 - 4.9×10^{-5} M her biri ayrı ayrı eğrilere karşılık gelmektedir. (B) DNA-NR'yı İBT ile farklı sıcaklıklardaki yayınımlar [113].



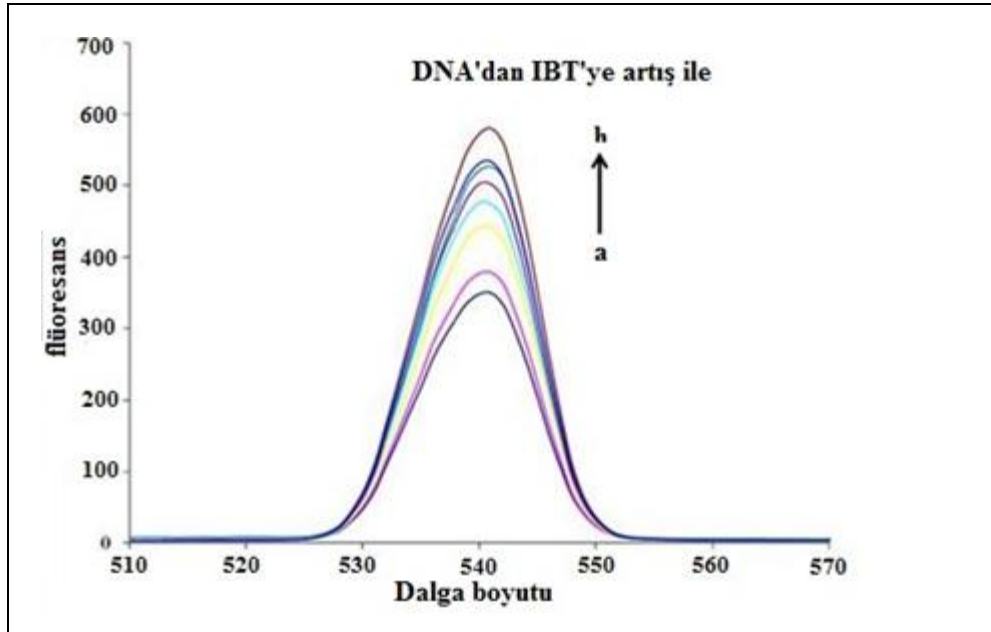
Grafik 2.4. (8.0×10^{-5} M) DNA'nın dairesel dikroizm spektrumu 10 mM Tris HCl tamponu içinde, İBT artan konsantrasyonda ($r_i = [\text{İBT}]/[\text{DNA}] = 0.0, 0.05, 0.4, \text{ and } 0.7$) [113].

- (iv) Van't Hoff alanındaki pozitif eğrisi DNA ile İBT'nin etkileşiminin entalpisi ve $\Delta H = -49.87 \text{ kJ mol}^{-1}$, ($\Delta S = -75.152 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}$ olarak bulunmuşlardır [113].
- (v) İBT değerindeki artış olduğunda, CT-DNA solüsyonun viskozitesinde artış gözlenmiştir [113].



Grafik 2.5. 298K ($r_i = [\text{İBT}]/[\text{DNA}] = 0.0, 0.5, 1, 1.2, 1.5, 1.8, \text{ ve } 2$)'de 10 mM Tris-HCl tampon (pH 7.4)'da dana timus DNA ($5 \times 10^{-5} \text{M}$) viskozitesindeki İBT konsantrasyon artışının etkisi [113].

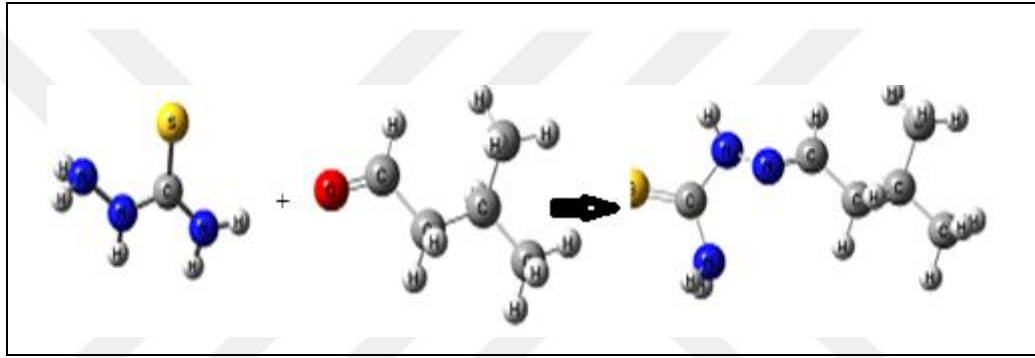
- (vi) CD spektrumundaki CT-DNA'nın pozitif band şiddetindeki artmayı gösterir. [113].



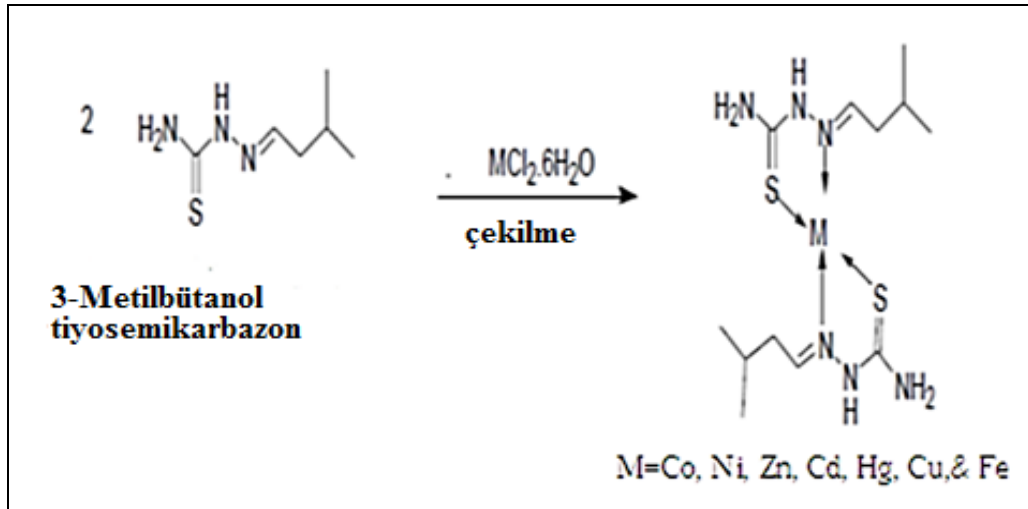
Grafik 2.6. Dana timus DNA varlığında ve yokluğundaki İBT'nin emisyon spektrumu [113].

Reshma ve diğerleri yeni tiyosemikarbazid türevleri sentezlemiş ve in vitro da farklı bakteri türlerine karşı etkilerini değerlendirmişlerdir. Standart ilaç olarak kullanılan streptomisinle karşılaştırdıklarında, N, N-bis (4-klorofenil) hidrazin-1, 2-dikarbotiyoamidin aynı etkiyi gösterdiğini bulmuşlardır [114].

Venkatesha ve diğerleri 3-Metilbutanol ile tiosemikarbazidin reaksiyonuyla elde ettikleri 3-Metilbutanol tiyosemikarbazon (MBTSC) ligandın karakterizasyonunu yapmışlar ve ayrıca metal komplekslerini sentezleyip karakterize etmişlerdir [115].



Şekil 2.2. 3-Metilbutanol tiyosemikarbazonu sentez şeması [115].

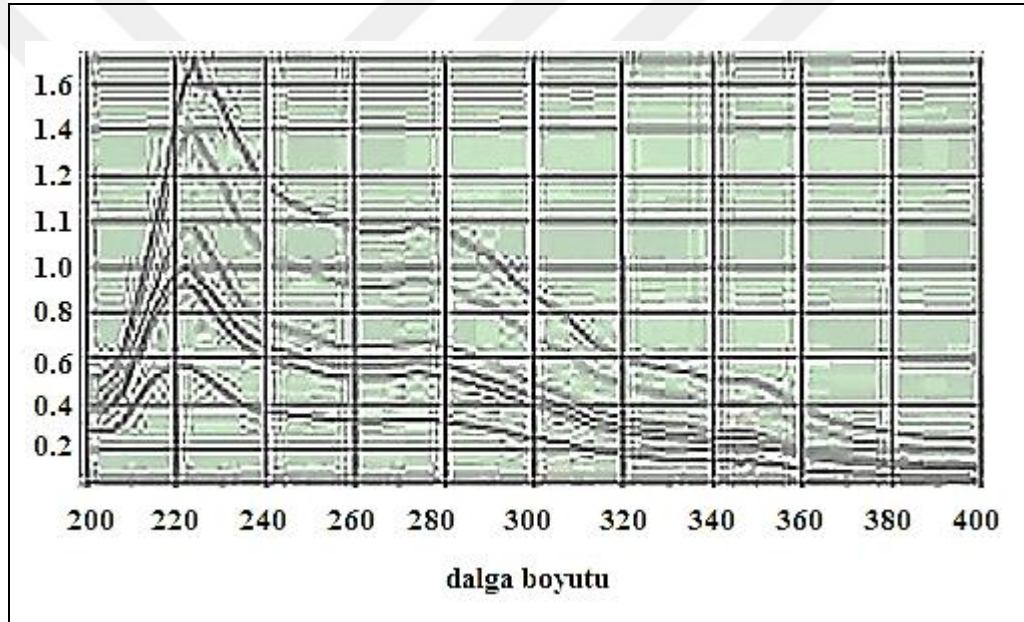


Şekil 2.3. Metal Komplekslerinin sentez şeması.

Ömer H. El-Obaidi Dana timus DNA 'sı, plasmid (pUC19 DNA) ile ligand ve metal komplekslerinin etkileşimini spektrometrik tekniklerle ve elektroforez ölçümleriyle

analiz etmiştir. Deoksiribonükleik asit ile ligand ve metal komplekslerinin etkileşimini, UV spektrofotometrisi kullanarak DNA konsantrasyonunda 0'dan 10µl'ye kadar artışlar yapılarak incelenmiştir. Oysa Jel elektroforez DNA miktarı sabit (10ul) tutulmuştur. Geçiş metallerinin DNA ya interkolasyonla bağlandığını rapor etmişlerdir. Ligandların DNA ya bağlanması geçiş metallerine göre daha zayıftır. Özellikle[Cu (L1) (L2) Cl2] komplekslerinin DNA ya bağlanması oldukça iyidir.

Geçiş metallerinin miktarının artması bantların hareketliliğini azaltmasına neden olur. Bu durum DNA ile metal iyonun etkileşiminde artış olduğunu gösterir [116].



Grafik 2.7. CT-DNA'nın yokluğunda ve CT-DNA'nın (0-300 iM)'in artışına göre [Cu (L1) (L2) Cl2] UV/Vis. Spektrumu [116].

Konstantinovici ve arkadaşları izatin-3-tiyosemikarbazonun Co (II), Ni (II), Cu (II), Zn (II), Hg (II) ve Pd (II) komplekslerini sentezleyip ayrıca 7 patojenik bakteri ve 4 fungi ye karşı in vitro koşullarında değerlendirmişlerdir. Geçiş metal komplekslerinin ligandlara kıyasla aktiviteleri artırdıklarını rapor etmişlerdir. Buna ek olarak, işlemler test organizmasını inhibe ettiğini rapor etmişlerdir [117]. Parul ve arkadaşları, N14-tiyosemikarbazon çevresini, arilik ve halkalı aminler ile değiştirerek tiyosemikarbazonları sentezlemişlerdir. Ayrıca, çeşitli tiyosemiarbazon bileşiklerinin spesifik bakteriyel ve fungal patojenlere karşı aktivitesini rapor etmişlerdir. *in vitro*

oratomında farklı bakteri kültürü, *S. epidermidis*, *B. cereus*, *M. cattarhalis*, *S. Saprophyticus*, *C. albicanlar* ve *Aspergillus türü* olan mantal türlerine karşı tiysemikarbazon türevleri değerlendirilmiştir [118].



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Ligand ve İzatin tiyosemikarbazonun Metal Kompleksinin Sentezi

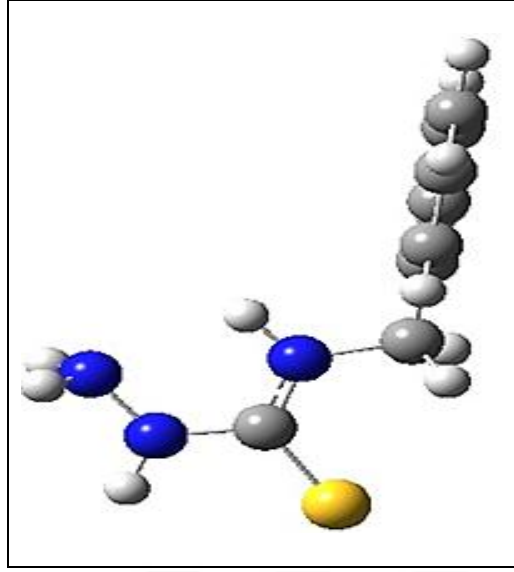
Tüm kimyasallar analitik derecede kullanılmıştır. Bileşikler Kastamonu Üniversitesindeki biyomedikal laboratuvarında hazırlanmıştır [119].

Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan kimyasal bileşikler [119].

Bileşik no.	Bileşiklerin adı
1	4-Fenil-3-tiyosemikarbazit
2	1H-Indol-2,3-Diyon-3-(N-Fenil Tiyosemikarbazon)-H ₂ PTSC
3	[Zn (HPTSC) ₂]
4	[Ni(HPTSC) ₂]
5	1H- Indol -2,3- Diyon -3-[N-(4-Nitrofenil)- Tiyosemikarbazon]-H ₂ 4NPTSC
6	[Zn(H4NPTSC) ₂]
7	[Ni(H4NPTSC) ₂]
8	1H- Indol -2,3- Diyon -3-(N-Benzil Tiyosemikarbazon)-H ₂ BTSC
9	[Zn(HBTSC) ₂]
10	[Ni(HBTSC) ₂]

3.1.1. 4-Fenil-3-tiyosemikarbazid Sentezi

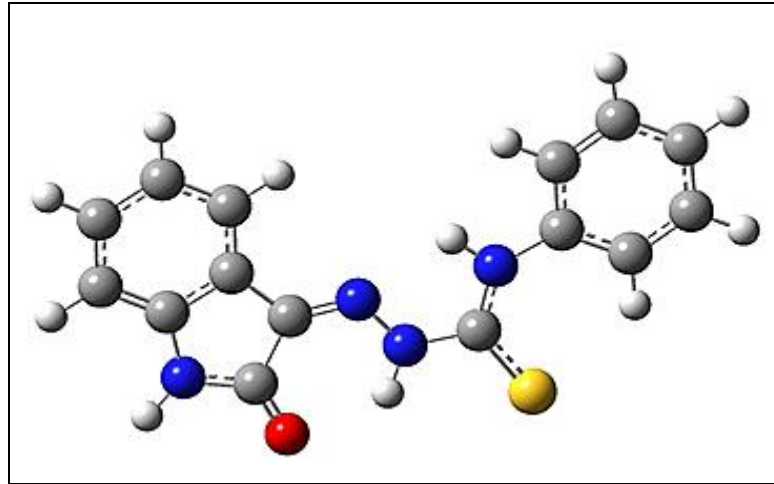
Hidrazin monohidratın 1mmol (0.255 g)'ı 10mL etanolde çözülmüştür. Ayrıca 1mmol (0.675 g) fenil izotiyosiyanat 10 mL etanolde çözülüp yavaş yavaş hidrazin monohidrat çözeltisine damlatılarak eklenmiştir [119]. Buzlu su banyosunda 3 saat karıştırırmadan sonra karışım çöktü. Çökelti filtrelendi, etanol ve dietil ile yıkandı ve kurutuldu [119].



Şekil 3.1. 4- Fenil tiyosemikarbazitin yapısı.

3.1.1.1. *Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-(N-fenil tiyosemikarbazon) sentezi*

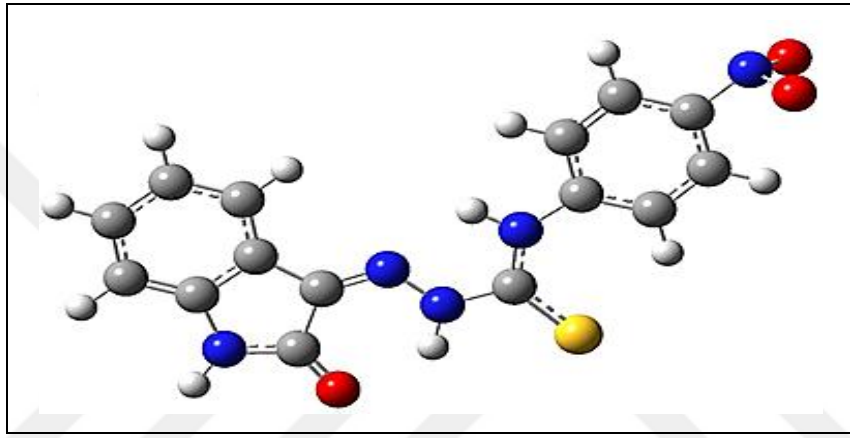
3.5 mmol (0.514 g) izatin 20 ml etanolde 50-55 °C de çözülüp, 3.5 mmol (0.584 g) 4 fenil-3- tiyosemikarbazit 30 mL etanol çözeltisine yavaş yavaş ilave edildi. 1-2 dakika sonra 1-2 damla sülfürik asit damlatıldı Karışım 6 saat 75oC de riflaks edildi Riflaks sonunda çökelme oldu. Çökelti filtrelenip dietil eterle yıkanıp kurutuldu [119].



Şekil 3.2. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-(N-Fenil tiyosemikarbazon)-H₂PTSC'in yapısı.

3.1.1.2. *Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-[N-(4-nitrofenil)-tiyosemikarbazon]-H₂4NPTSC'in sentezi*

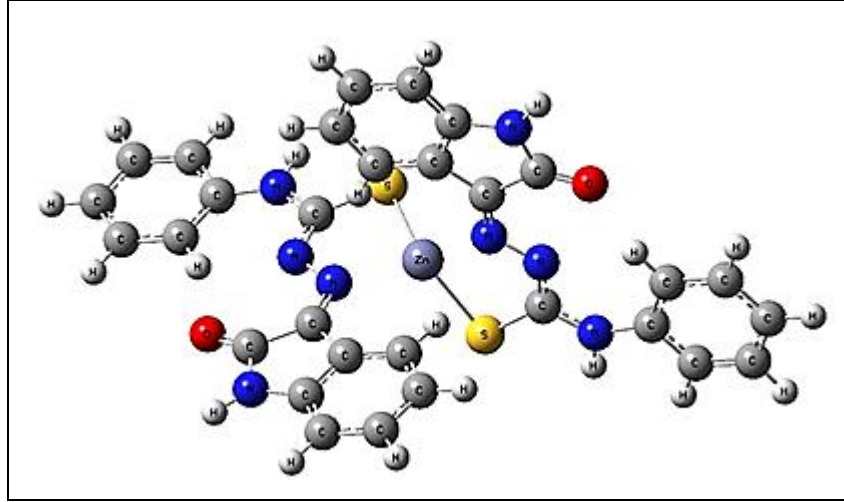
5 mmol (0.735g) izatin 20 ml etanolde 50-55 °C de çözüldü ve 3.5 mmol (0.584 g) 4 nitro fenil-3- tiyosemikarbazit 30 mL etanol çözeltisine yavaş yavaş ilave edildi. 1-2 dakika sonra 1-2 damla sülfürik asit damlatılıp karışım 6 saat 75°C de riflaks edildi. Riflaks sonunda çökelme oldu. Çökelti filtrelendikten ve dietil eterle yıkandıktan sonra kurutuldu [119].



Şekil 3.3. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3- [N-(4-nitrofenil) tiyosemikarbazon] -H₂4NPTSC'in yapısı.

3.1.1.3. *Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-tiyosemikarbazon çinko (II) sentezi*

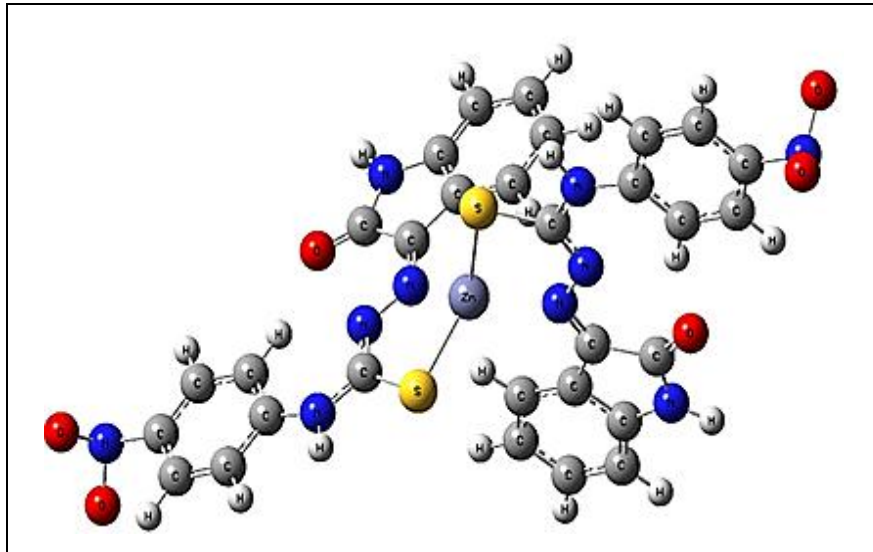
50-55 °C 'deki 15 mL etanolde 1 mmol (0.296 g) izatin fenil 3-tiyosemikarbazon çözüldü., 0.5 mmol (0.1097 g) çinko asetat dihidrat 15 ml etanolde çözüldükten sonra damla damla damlatıldı. Karışım yaklaşık olarak 75°C sıcaklıkta 6-9 saat riflaks edildi. Karışım 1 gün sonra çöktü. Çökelti süzüldü, etanol ve dietil eter ile yıkandı, kurutuldu [119].



Şekil 3.4. Bis(1-izatin)-4-(N-fenil)-3-tiyosemikarbazon çinko (II)'nin yapısı.

3.1.1.4. Bis(1-(izatin)-4-(4-nitro fenil)-3-tiyosemikarbazon çinko (II) Sentezi

50-55 °C 'deki 15 mL etanolde 1 mmol (0.34134 g) izatin 3- [(N-4-nitrofenil) - tiyosemikarbazon] çözüldü ve 0.5 mmol (0.1097 g) çinko asetat dihidrat 15 ml etanolde çözüldükten sonra damla damla damlatıldı. Karışım yaklaşık olarak 75°C sıcaklıkta 6-9 saat riflaks edildi. Karışım 1 gün sora çöktü. Çökelti süzüldü, etanol ve dietil eter ile yıkandı, kurutuldu [119].



Şekil 3.5. Bis(1-(izatin)-4-(4-nitro fenil)-3-tiyosemikarbazon çinko (II) 'nin yapısı.

3.2. Teorik Bölüm

B-DNA (PDB ID: 1BNA) dodekamer d(CGCGAATTCGCG)₂ 'nın yapısı protein veri bankasından doğrulanan X-ışını kristal analizi ile elde edilmiştir. Bileşiklerin optimizasyonu B3LYP metodu ve 6-311++G(d,p) temel kümesi kullanılarak yapılmıştır[120]. Daha sonra, parametrelerin yapısı PDB dosyasına dönüştürülmüştür. Autodock Vina programı, moleküler docking çalışmaları yapmak için kullanmıştır. Docking hesaplamalarına başlamadan önce, su molekülleri ve ligandlar 1BNA'dan izole edilmiştir. Docking alanının genişliği 60 × 60 × 60 olarak ve 0.375 Å ızgara aralığı seçilmiştir. Diğer parametreler sanal değerleri ile korunur.

3.3. Ekstinksiyon katsayısı

Ekstinksiyon katsayısı ultraviyole-Görünür spektrofotometre (UV) kullanılarak hesaplandı. Beer Kanunu, sabit molar absorpsiyon belirli dalga boyunda çözelti içinde çözünmüş maddelerin konsantrasyonlarına bağlı olduğunu belirtir. Ekstinksiyon katsayısı katsayıları molar absoblamaya verilen ortak adıdır. Molar absorblama birimleri konsantrasyon ve ışık yolu ölçü birimleri ne bağlıdır [122].

İncelenen bileşikler, molekül ağırlığı 0.00001 mmol göre ölçülmüş ve dimetil sülfoksit 10 mL (DMSO) içinde çözölmüştür. Daha sonra, incelenen bileşiklerin konsantrasyonu, 5,10,15,20,25,30,35,40,45 ve 50 uL ve DMSO ile 500 ul kadar seyreltilmiştir. ($A = \epsilon c \ell$) denkleminde göre bir ekstinksiyon katsayısı hesaplamak için absorbans ölçöldü. ϵ , soğurma katsayısı, malzemenin katsayısıdır. c, bu türlerin konsantrasyon miktarıdır. ℓ , yol uzunluğudur.

$$E = A/C.$$

3.4. İzatin tiyosemikarbazonu ve DNA arasındaki Etkileşimin Absorbans Spektrumu

Yüksek polimerizasyonlu CT-DNA, GE Health Care Co Life Science'dan satın alındı. CT-DNA stok solüsyonu 10 mM Tris-HCl tampon çözeltisinde (pH 7.4) DNA çözünmesi ile elde edilmiştir. Beş gün kullanılmak üzere DNA solüsyonu 4° C de muhafaza edilmiştir. 260 ve 280 nm de DNA çözümü için UV emilim oranı serbest proteinden olan DNA'nın 1.8 nm 'den fazla olduğu öne sürülmektedir. DNA miktarı, 260 nm'de ekstinksiyon katsayısı ($\epsilon = 6600\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) oranını kullanarak UV absorpsiyon spektrofotometresi ile belirlenmiştir. Tris-HCl buffer/DMSO (40: 60%)'daki uygun bileşik miktarının çözümüyle İTSC (1×10^{-3} M) stok çözeltisi hazırlanmıştır [124].

UV-görünür absorpsiyon deneyleri 0.00001 mmol çalışılan maddeler 6mL DMSO ve 4mL HCL tamponunda çözöldü ve bu stok çözeltiden 0.04 mM konsantrasyonunda çözelti hazırlandı DNA konsantrasyonu ise 18, 36, 54, 72, 90 μM 'ye artacak şekilde ilave edilerek 5 ile 30 dakika için 37°C'de bekletildi ve UV spektrofotometresi ölçümü yapıldı.



Fotoğraf 3.1. Eppendorf tüpleri türleri.

3.5. Biyolojik Aktiviteler

3.5.1. Antibakteriyel Aktiviteler

In vitro'da izatin-3-tiyosemikarbazon türevlerinin ve metal kompleksinin antibakteriyel aktivitesi farklı bakteri ve mantar türlerine karşı agar yayma yöntemi ile analiz edilmiştir [125].

3.5.1.1. Bakteri İzolasyonu

Taramanın bir parçası olarak kullanılan bakteri türleri gram-negatif mikroskobik organizmalar (örneğin *K. pneumoniae* ve *E. coli*) ve gram-pozitif mikroplar, (örneğin *S. aureus*) ve *C. albicans* ATCC 26555 gibi mantarlardır. Bu mikroorganizmalar Kastamonu Üniversitesi ve Gazi Üniversitesinden temin edilmiştir. Gazi Üniversitesinden temin edilenlerin bazıları insandan izole edilmiş ve patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Bakteri türleri besin agarına taşındı ve 18 saat 37°C'de inkübe edilerek yeniden devreye sokuldu. Besin agarı özellikle tamamen steril edilmiş petri kaplarına eklendi. Bakterileri test etmek için kağıt disk metodu kullanıldı [115,119,125].

Çalışmada kullanılan bakterilerin türü Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3. 2. Çalışılan bakteri türlerinin listesi.

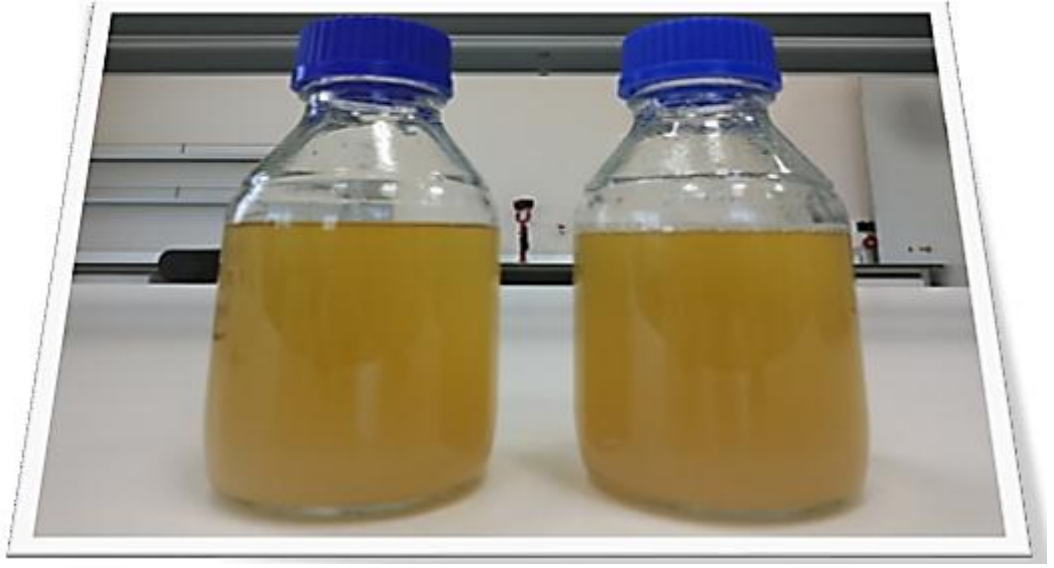
Bakteri no.	Bakteri adı
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
2	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29523
3	<i>Staphylococcus aureus</i>
4	<i>Proteus vulgaris</i>
5	<i>E. coli</i>
6	<i>Serratia Marcescens</i>
7	<i>Staphylococcus huminis</i>
8	<i>Staphylococcus epidermidis</i>

Tablo 3. 2. Çalışılan bakteri türlerinin listesi.

9	<i>Alpha-hemolytic streptococcus</i>
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
11	<i>Listeria monocytogenes ATCC 7644</i>
12	<i>Enterococcus faecium</i>
13	<i>Enterococcus durans</i>
14	<i>Salmonella Kentucky</i>
15	<i>Enterobacteraerogenes ATCC 13048</i>
16	<i>Candida albicans ATCC 26555</i>
9	<i>Alpha-hemolytic streptococcus</i>
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
11	<i>Listeria monocytogenes ATCC 7644</i>
12	<i>Enterococcus faecium</i>
13	<i>Enterococcus durans</i>
14	<i>Salmonella Kentucky</i>
15	<i>Enterobacteraerogenes ATCC 13048</i>
16	<i>Candida albicans ATCC 26555</i>

3.5.1.2 Ortamın hazırlanması

20 g besleyici agar 1000 mL distile edilmiş su (DH₂O) ile 15 dakika ve 121°C otoklav içinde dezenfekte edilerek hazırlandı. Her ortam 45-60° C'ye soğutuldu ve 25 ml besleyici agar çözeltisinden alındı ve fotoğraf 3.2 [115,119,125] 'de gösterildiği gibi, kirlenmeyi önlemek için güvenlik kabini içinde oda sıcaklığında katılaşmaya bırakıldı [115,119,125].



Fotoğraf 3.1. Ortam hazırlama.



Fotoğraf 3.2. Ortamın petri kabına doldurulması.

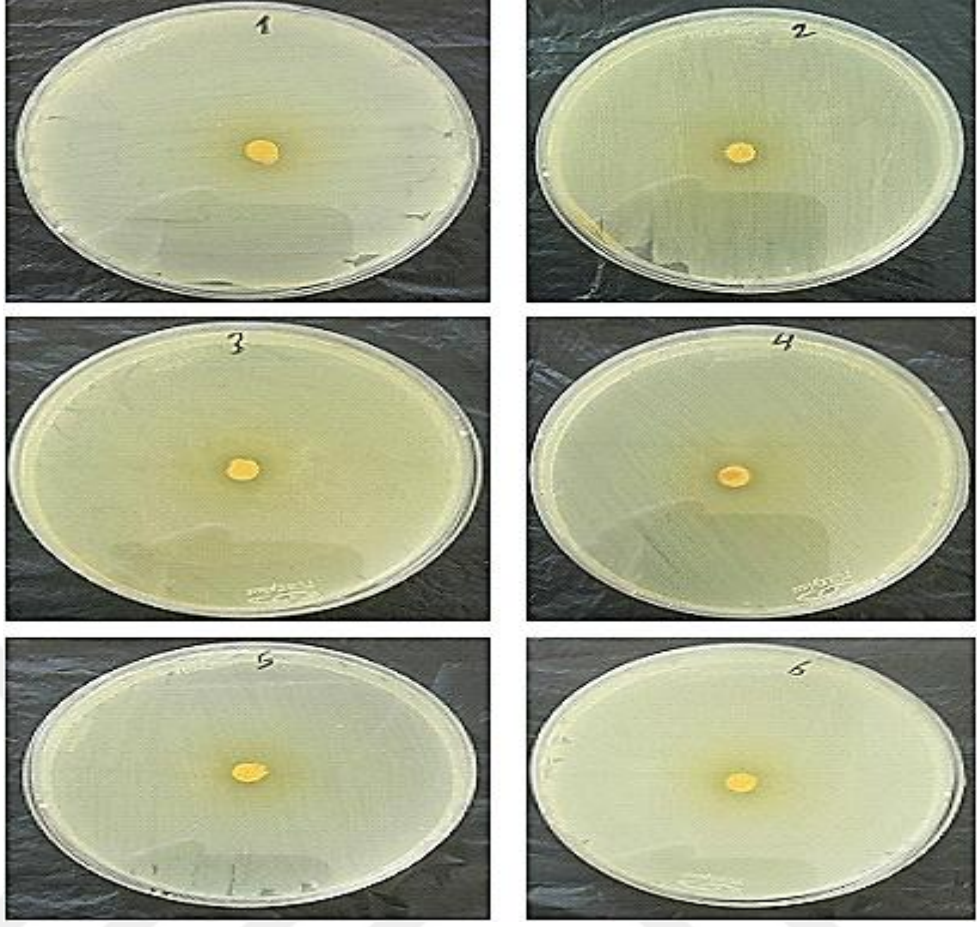
3.5.1.3. Kimyasal Bileşiklerin Tasarımı

Kimyasal bileşikler herbiri molekül ağırlıklarına göre ölçüldü. Örneğin; (0.00001 mmol) madde dimetil sülfoksit içerisinde çözüldü. (DMSO, 1mL) [115,119,125].

3.5.1.4. Deneysel Alan

Deneyler üç kopya halinde analiz edilmiştir. örneğin (0,00554 g / 1000µL dH₂O) bir konsantrasyonda seftriakson gibi antibiyotikler kullanılarak tiyosemikarbazon türevleri ve metal komplekslerinin antagonizm ve sinerjik etkisi çalışılan bakteri türlerine karşı değerlendirildi.

Ortam sertliğinden sonra bakteri türü bezle yayılmış, sonra kimyasal bileşikler, kağıt diski kullanılarak bakterilerin her türü için yayılmıştır. Tüm plakalar, 24 saat boyunca 37°C'de inkübe edildi ve inhibisyon bölgeleri büyümesi açısından kontrol edildi. Diskin çevresindeki açık alanların varlığı hem ligand hem de kompleksin aktif olduğunu gösterdi. İnhibisyon bölgelerinin çapı ölçülerek kaydedildi [115,119,125,126].



Fotoğraf 3.3. Kimyasal bileşikler ile bakteri ekimi.

4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

4.1. (UV) Kullanarak İzatin tiyosemikarbazonun Ligand ve Metal Komplekslerinin Ekstensiyon Katsayısı

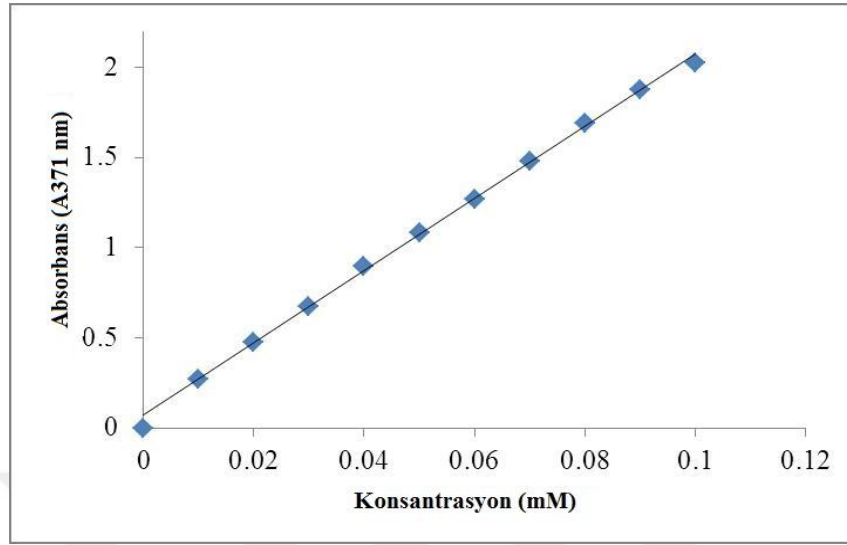
İzatin tiyosemikarbazon türevlerinin ekstensiyon katsayısı ($A = \epsilon c l$) denklemine göre hesaplanmıştır: ϵ mol absortivite, c bu malzemenin katsayısı, l : bu türlerin konsantrasyon miktarı, I : yol uzunluğudur.

Çalışılan bileşiklerin ekstensiyon katsayısı Tablo 4.1'de verilmiştir.

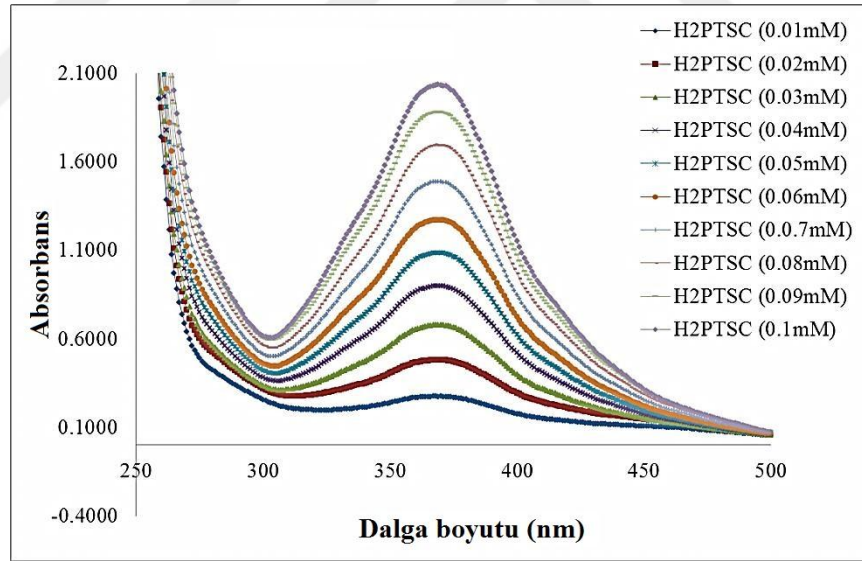
Tablo 4.1. Çalışılan bileşiklerin ekstensiyon katsayısı [127].

Bileşik no.	Bileşik adı	Katsayı uzantısı ($M^{-1}cm^{-1}$)
1	Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-(N-fenil tiyosemikarbazin)-H ₂ PTSC	20015
2	[Zn (HPTSC) ₂]	10929
3	[Ni(HPTSC) ₂]	36049
4	Bis(1-(izatin)-4-(4-nitro fenil)-3-[N-(4- nitro fenil)-tiyosemikarbazon]- H ₂ 4NPTSC	21279
5	[Zn(H4NPTSC) ₂]	38753
6	[Ni(H4NPTSC) ₂]	22982
7	Bis(1-(izatin)-4-(N-Benzil)-3-(N-benzil tiyosemikarbazon)-H ₂ BTSC	24705
8	[Zn (HBTSC) ₂]	2616
9	[Ni(HBTSC) ₂]	29548

4.1.1. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-(N-Fenil Tiyosemikarbazon)

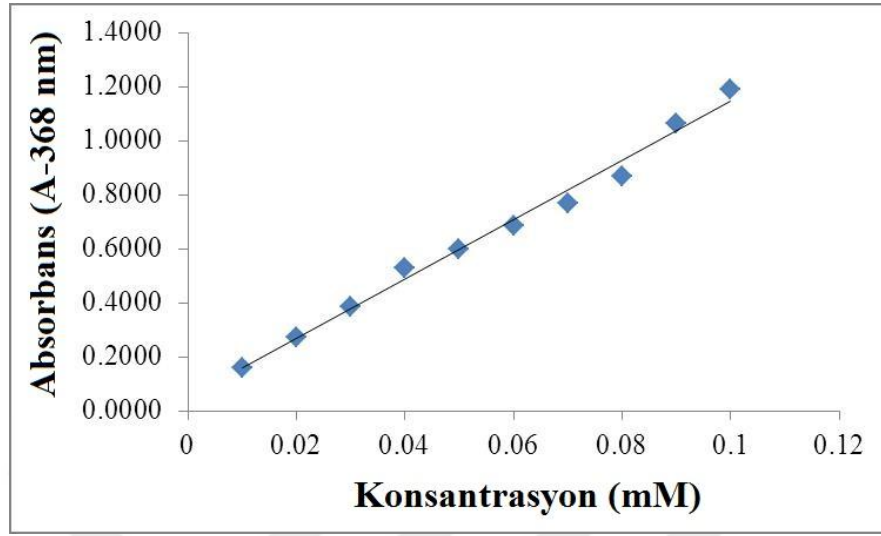


Grafik 4.1.A. Bis (1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-tiyosemikarbazon)-'nin ekstensiyon katsayısı.

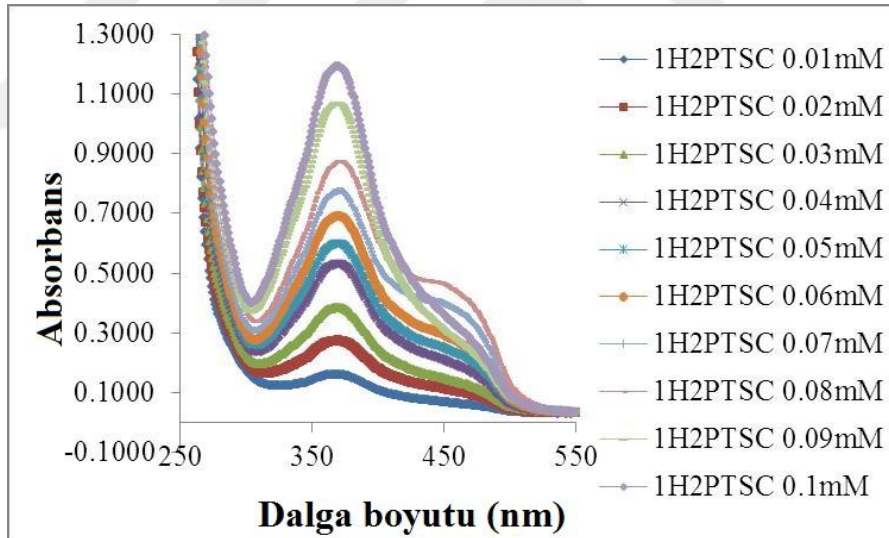


Grafik 4.1.B. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-tiyosemikarbazon)'nin ekstensiyon katsayısı.

4.1.2. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-tiyosemikarbazon çinko (II) kompleksi

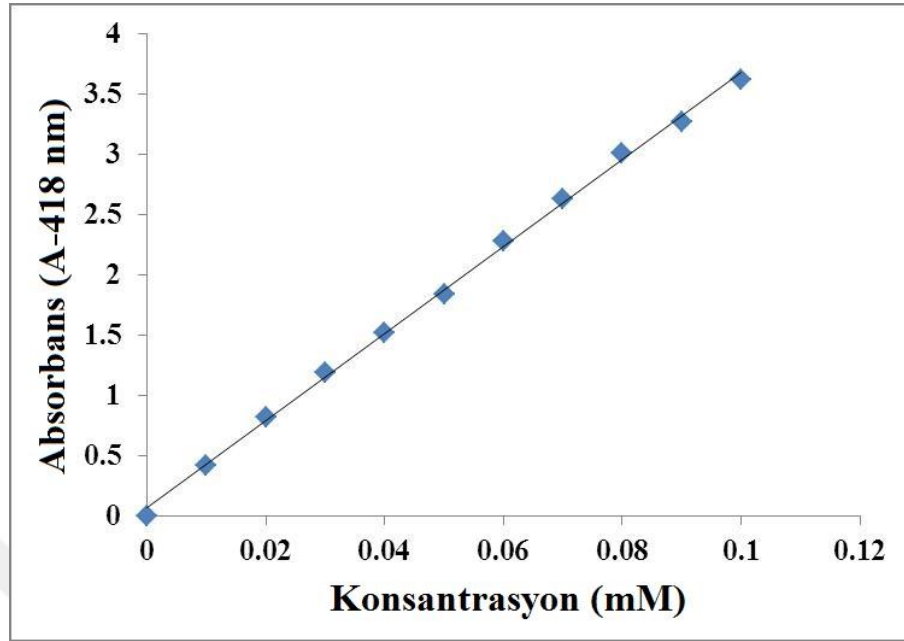


Grafik 4.2.A. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-tiyosemikarbazon çinko (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı.

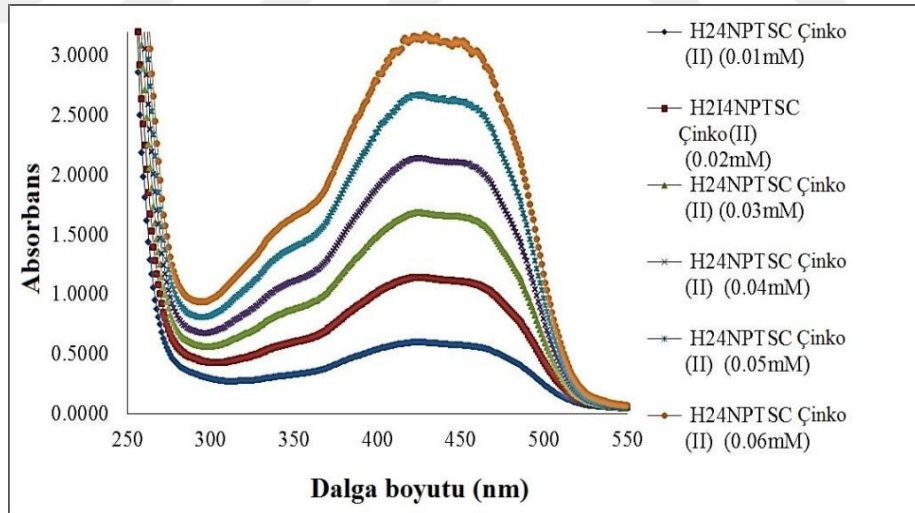


Grafik 4.2.B. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-tiyosemikarbazon çinko (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı.

4.1.3. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-tiyosemikarbazon Nikel (II)

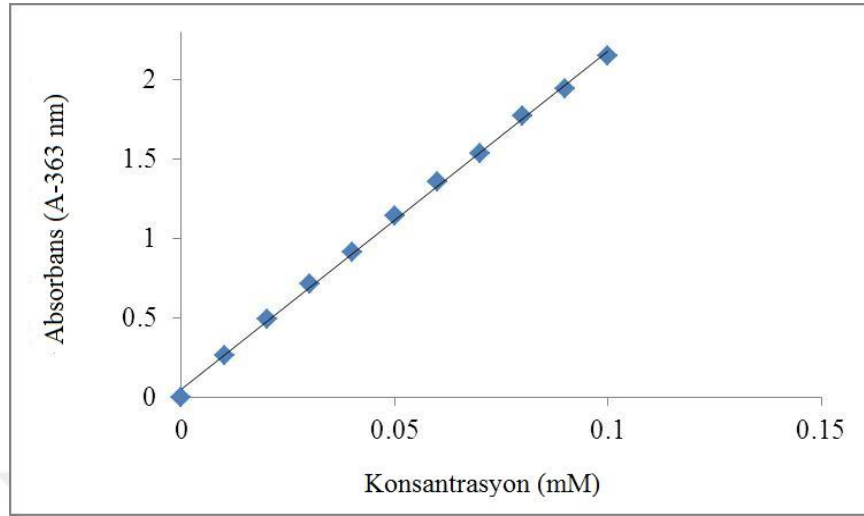


Grafik 4.3.A. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-tiyosemikarbazon nikel (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı.

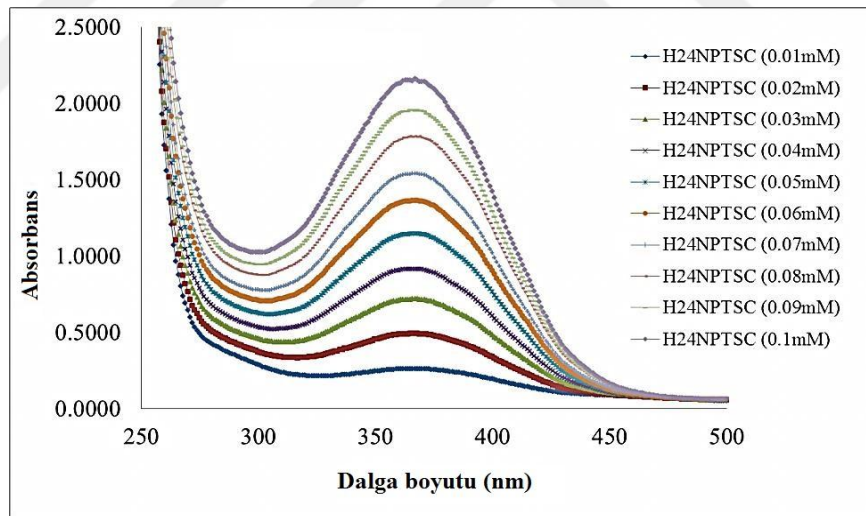


Grafik 4.3.B. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-tiyosemikarbazon nikel (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı.

4.1.4. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-[N-(4-Nitrofenil)-Tiyosemikarbazon]

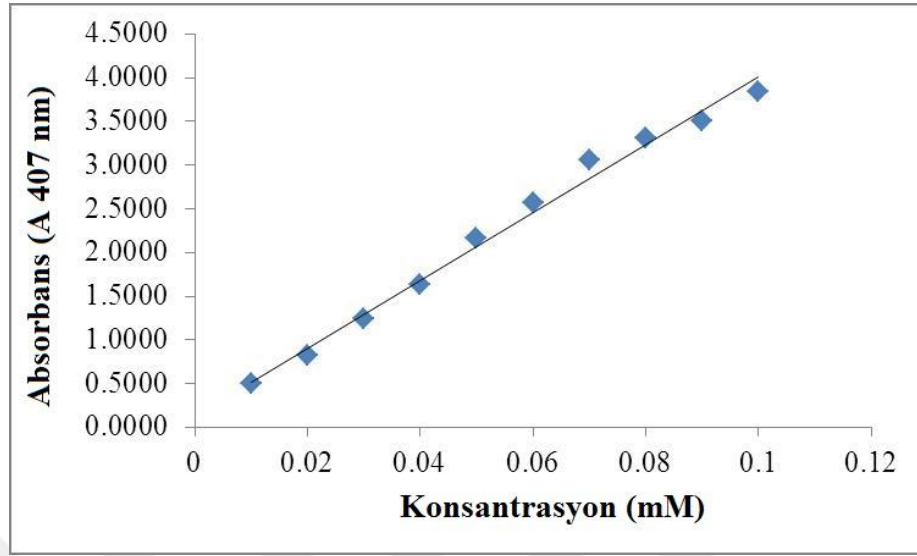


Grafik 4.4.A. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-[N-(4-nitro fenil)-tiyosemikarbazon]-H₂4NPTSC'nin ekstensiyon katsayısı.

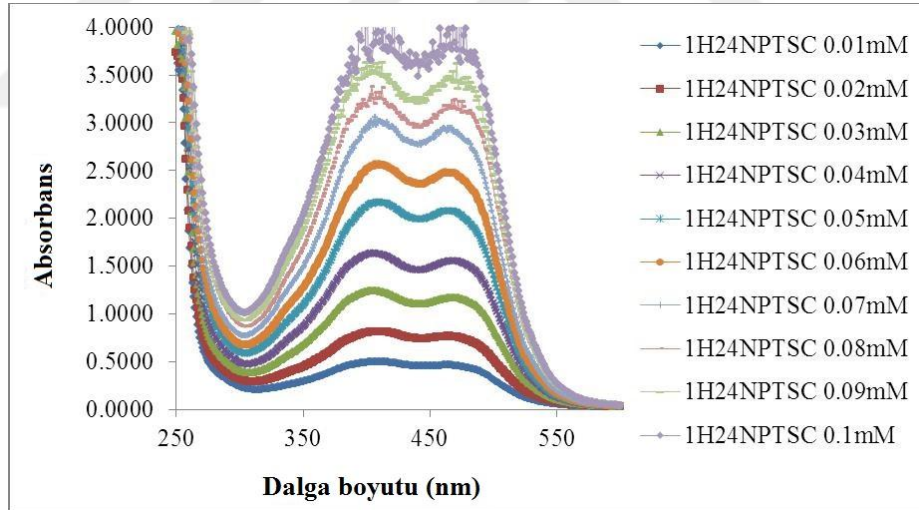


Grafik 4.4.B. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-[N-(4-nitro fenil)-tiyosemikarbazon]-H₂4NPTSC'nin ekstensiyon katsayısı.

4.1.5. Bis(1-(izatin)-4-[N-(4-nitro fenil)-3-tiyosemikarbazon]-çinko(II) kompleksi

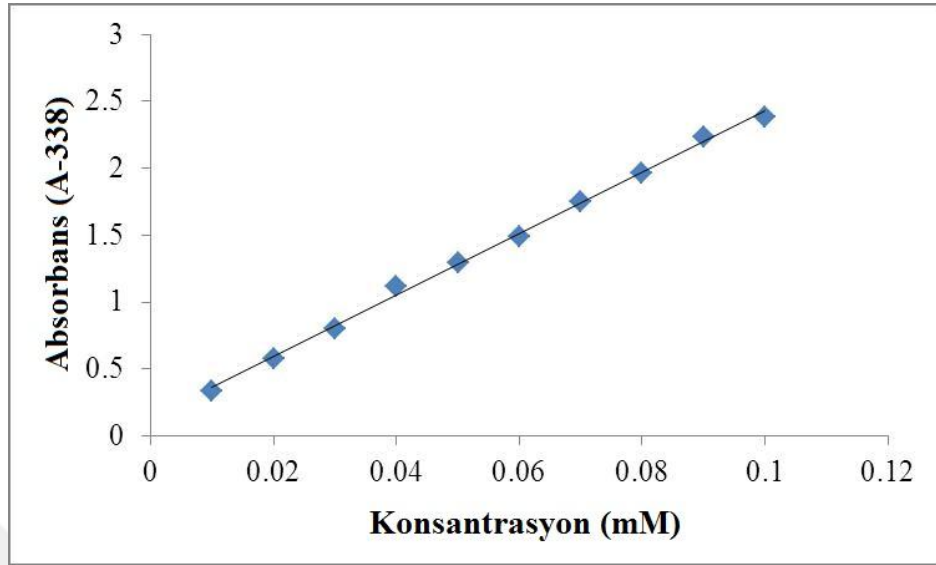


Grafik 4.5.A. Bis(1-(izatin)-4-[N-(4-nitro fenil)-3-tiyosemikarbazon]-çinko (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı.

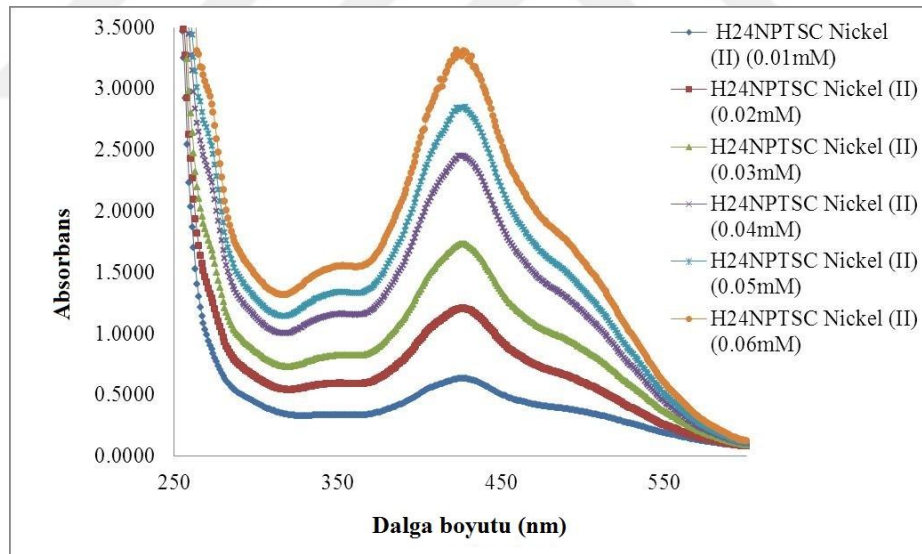


Grafik 4.5.B. Bis(1-(izatin)-4-[N-(4-nitro fenil)-3-tiyosemikarbazon]-çinko (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı.

1.1.6. Bis(1-(izatin)-4-[N-(4-nitro fenil)-3-tiyosemikarbazon]-nikel(II) kompleksi

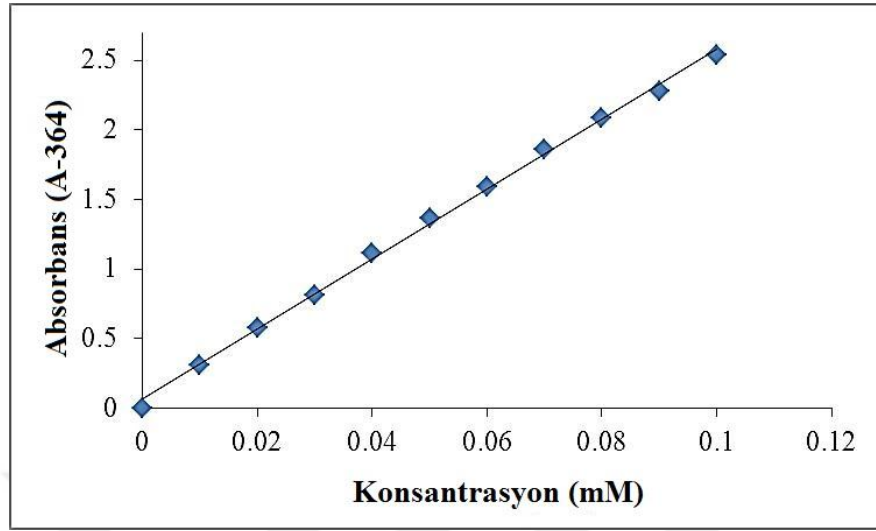


Grafik 4.6.A. Bis(1-(izatin)-4-[N-(4-nitro fenil)-3-tiyosemikarbazon]-nikel (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı.

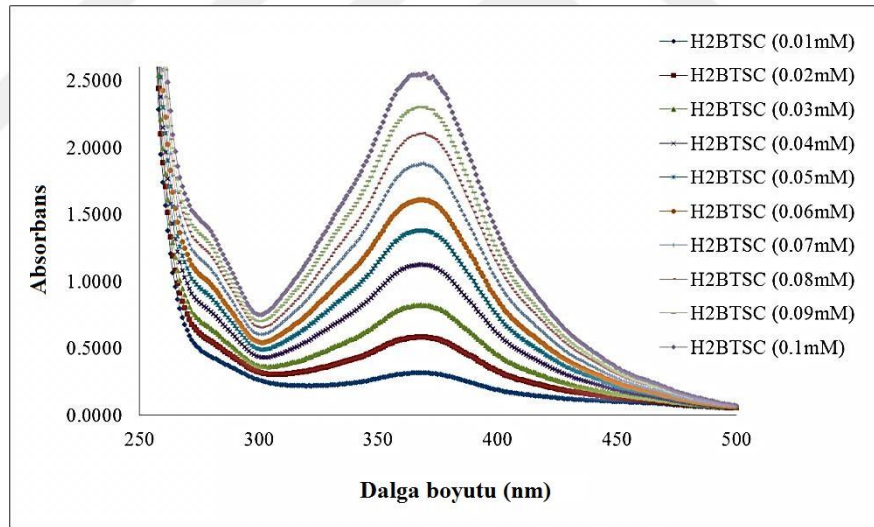


Grafik 4.6.B. Bis(1-(izatin)-4-[N-(4-nitro fenil)-3-tiyosemikarbazone]-nikel (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı.

1.1.7. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3- (N-Benzil tiyosemikarbazon)

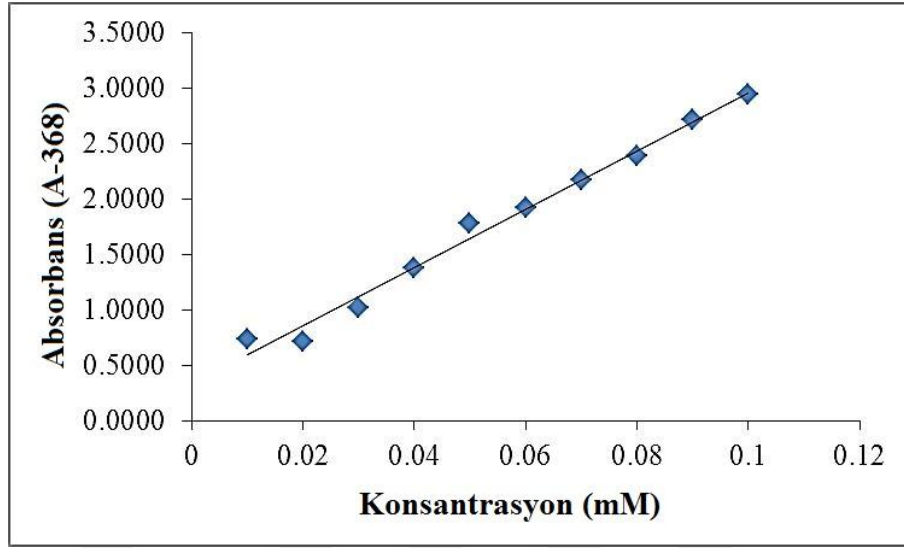


Grafik 4.7.A. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-(N-benzil tiyosemikarbazon) H_2BTSC 'nin ekstensiyon katsayısı.

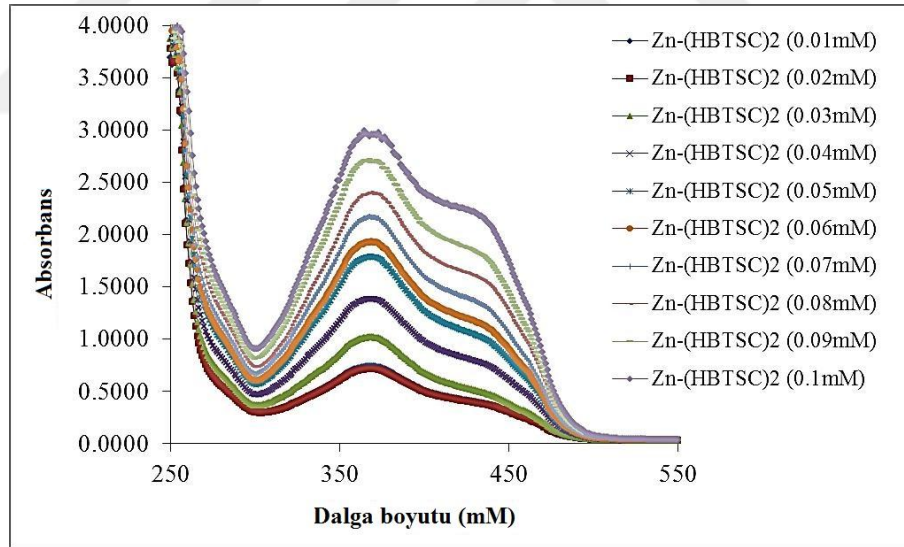


Grafik 4.7.B. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-(N-benzil tiyosemikarbazon) H_2BTSC 'nin ekstensiyon katsayısı.

1.1.8. Bis(1-(izatin)-4-(N-Benzil)-3-tiyosemikarbazon çinko (II) kompleksi

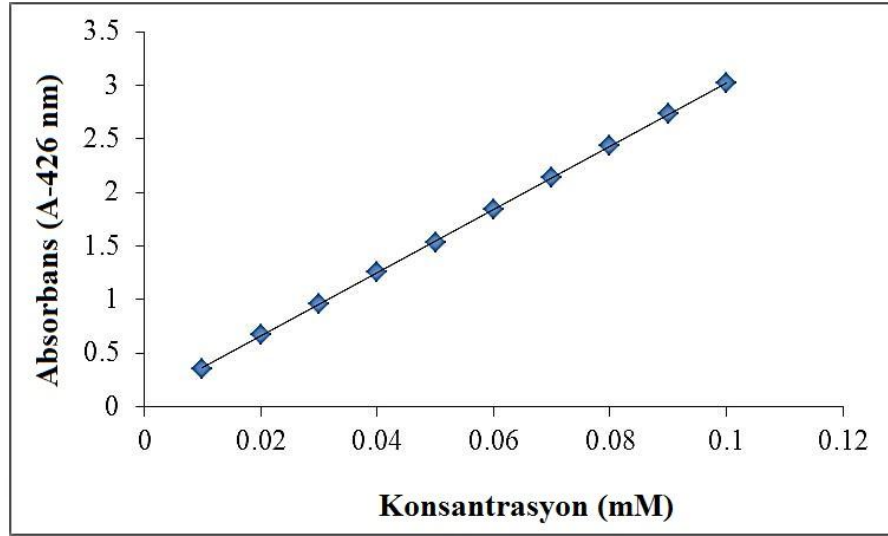


Grafik 4.8.A. Bis(1-(izatin)-4-(N-Benzil)-3-tiyosemikarbazon çinko (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı.

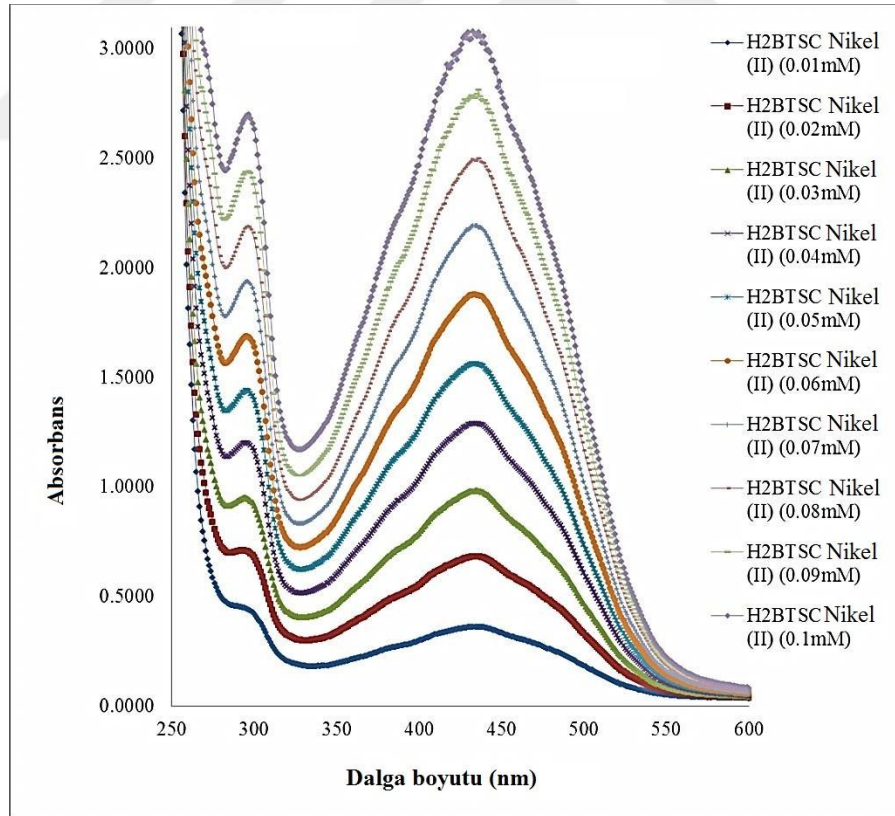


Grafik 4.8.B. Bis(1-(izatin)-4-(N-Benzil)-3-tiyosemikarbazon çinko (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı.

1.1.9. Bis(1-(izatin)-4-(N-Benzil)-3-tiyosemikarbazon nikel (II) kompleksi



Grafik 4.9.A. Bis(1-(izatin)-4-(N-Benzil)-3-tiyosemikarbazon nikel (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı.



Grafik 4.9.B. Bis(1-(izatin)-4-(N-Benzil)-3-tiyosemikarbazon nikel (II) kompleksinin ekstensiyon katsayısı.

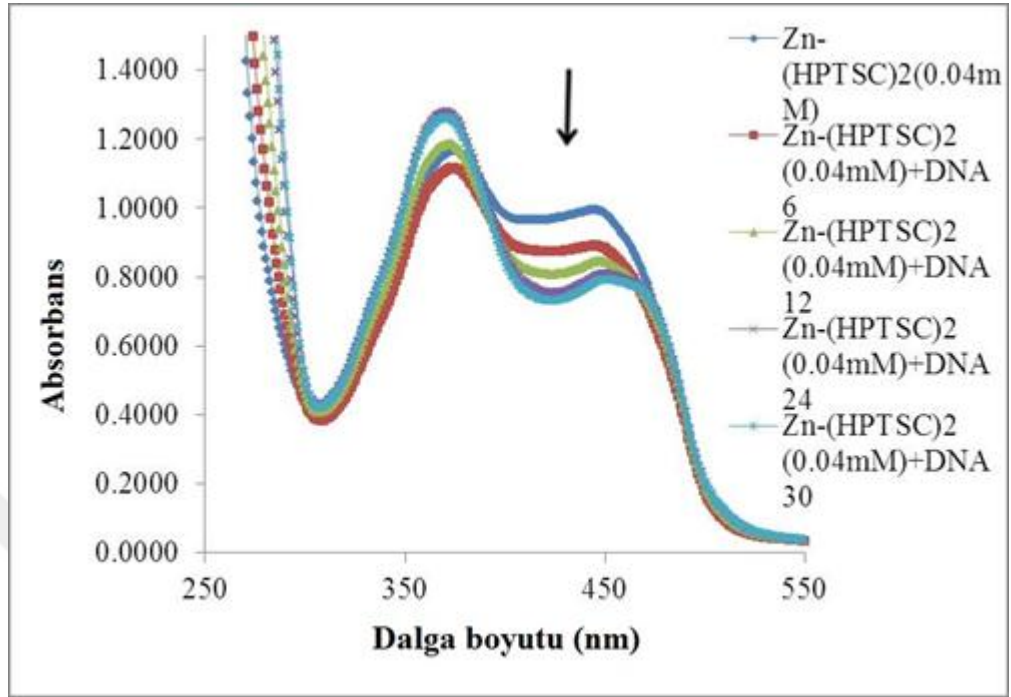
4.2. İzatin Tiyosemikarbazon Türevlerinin DNA ile Etkileşim Spektrumu

DNA birçok küçük molekül için olağanüstü biyoreseptördür. Bu, antikanser ajanları tasarlama noktasında başlıca bir biyolojik hedef olarak düşünülebileceği anlamına gelmektedir.

Bu çalışmada, üç farklı izatin tiyosemikarbazon türevlerinin çinko kompleksi $[Zn(HPTSC)_2]$, $[Zn(H4NPTSC)_2]$ ve $[Zn(HBTSC)_2]$ ile, CT-DNA arasındaki etkileşim Ultraviyole-Görünür spektrofotometre tekniği (Thermo Scientific-MULTISCAN GO) kullanılarak yapıldı. Bileşiğin aromatik kromofor grubu ile DNA baz çifti arasında etkileşim olduğu için hipokromik ve kırmızıya kayma genellikle DNA'nın baz çifti ve aromatik kromofor bileşiği arasında kovalent olmayan etkileşimden dolayıdır. İzatin tiyosemikarbazon türevlerinin çinko komplekslerinin DNA'ya bağlanma etkileri Tablo 4.2'de verilmiştir.

$[Zn(HPTSC)_2]$, $[Zn(H4NPTSC)_2]$ ve $[Zn(HBTSC)_2]$ komplekslerinin sabit bir konsantrasyonunda, CT-DNA varlığında ve yokluğunda absorpsiyon spektrumları Grafik 4.10, 4.11 ve 4.12 'de verilmiştir.

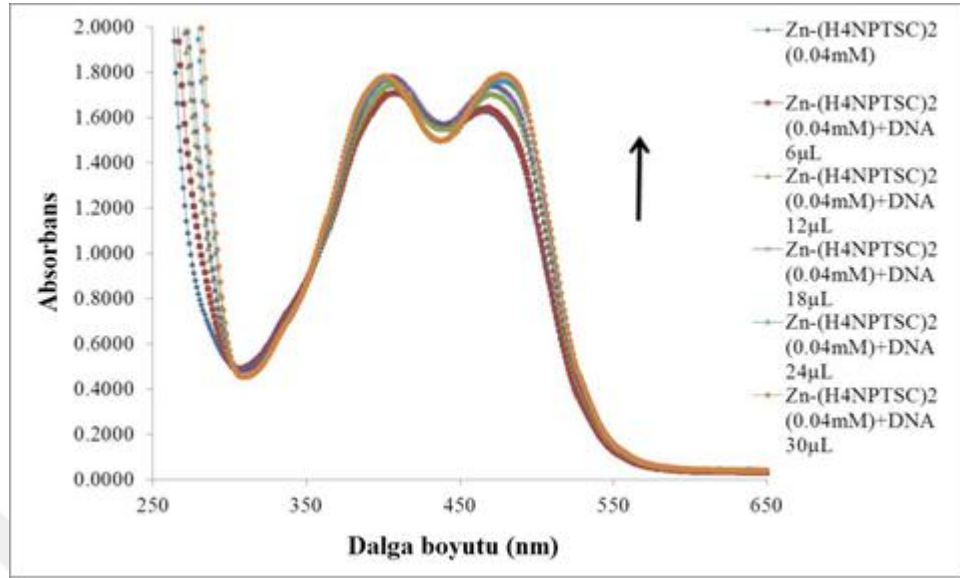
4.2.1. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-tiyosemikarbazon çinko(II)



Grafik 4.10. 37° C'de Tris HCL tampon ile hazırlanan Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-tiyosemikarbazon çinko(II) kompleksinin CT-DNA sız ve CT-DNA lı şeklinin UV spektrumu.

Grafik 4.10 görüldüğü gibi, sabit $[Zn(HPPSC)_2]$ konsantrasyonuna karşı CT-DNA konsantrasyonu arttığında bazı spektral değişimlere neden olur. DNA'ya bağlanan bir bileşik, $[Zn (HPTSC)_2]$ in yaklaşık 445 nm'sinde hipokromizme neden olur. Hipokromisiti 1nm kadar bir kayma vardır. Oklar, artan CT-DNA konsantrasyonuna karşı absorbans değişimini göstermektedir. $[Kompleks] = 0.04mm$. $[DNA] = 18, 36, 54, 72$ üstten alta doğru 90uM [127].

4.2.2. Bis(1-(izatin)-4-(4-nitrofenil)-3-tiyosemikarbazonçinko(II)

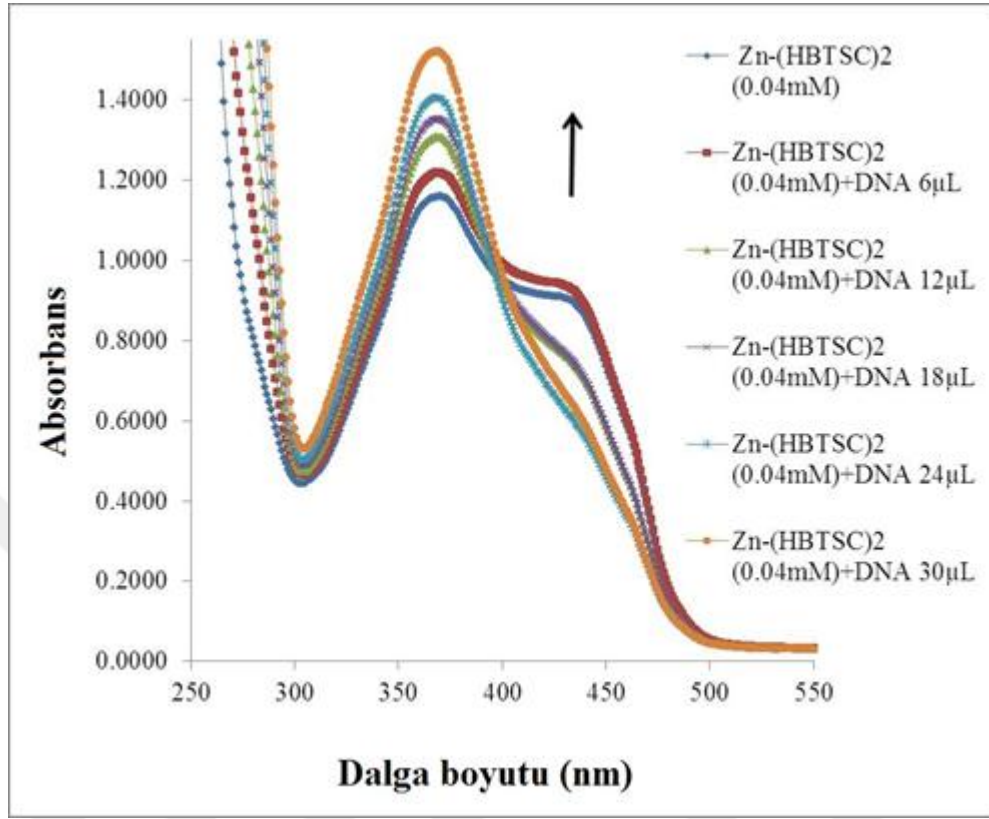


Grafik 4.11. 37 0 ° C'de Tris HCL tampon ile hazırlanan Bis(1-(izatin)-4-(4-nitro fenil)-3-tiyosemikarbazon çinko (II) kompleksinin CT-DNA sız ve CT-DNA lı şeklinin UV spektrumu.

[Zn(H4NPTSC)₂] çözeltisinde CT-DNA konsantrasyonu arttığında bazı spektral değişiklikler olmuş ve [Zn(H4NPTSC)₂] kompleksinin UV spektrumunda DNA varlığında 8 nm gibi bir kayma gözlenmiştir.

[Zn(H4NPTSC)₂] kompleksi DNA ile etkileşime girdiğinde absorpsiyon 469nm'den 477nm'ye değişmiştir. Çünkü DNA bazları tamamlayıcı bazlarla hidrojen bağları oluşturmayıp serbest olduğundan dolayı Grafik 4.11'de gösterildiği gibi UV absorbansındaki artışa neden olmuştur. Oklar, artan CT-DNA konsantrasyonuna karşı absorbans değişimini göstermektedir. [Kompleks] = 0.04mm. [DNA] = 18, 36, 54, 72 üstten alta doğru 90uM [127].

4.2.3. Bis(1-(isatin)-4-(N-Benzil)-3-tiyosemikarbazon çinko(II)



Grafik 4.12. CT-DNA eklenmesi ile 37°C sıcaklıkta Tris HCl tamponu içinde Bis(1-(izatin)-4-(N-Benzil)-3-tiyosemikarbazonçinko(II) kompleksinin UV spektrumu.

[Zn(HBTSC)₂] ile CT-DNA etkileşiminde CT-DNA konsantrasyonu arttıkça absorpsiyonda 368 den 370' e kayma gözlenmiştir.

CT-DNA konsantrasyonu [Zn(HPTSC)₂] çözeltisinde arttığında hiperkromositeye neden olduğu gözlenmiştir. DNA konsantrasyon artışının UV absorpsiyonunu artırması nedeniyle hem [Zn(H4NPTSC)₂] hem de [Zn(HBTSC)₂] için CT-DNA artışı hiperkromositeye neden olur.

Böylece, aromatik, kromofor ve baz çiftleri arasında güçlü etkileşimden dolayı hem hipokromosite hem de hiperkromositede değişim gözlenmiştir.. Çift sarmal DNA'nın varlığında molekül band absorpsiyonunda dikkate değer etkiye sahip olmadığı düşünülmüştür. Çalışılan bileşiklerin UV-vis spektrumu önceki çalışmalardaki

benzer ligand türevi kompleksler ile uyumlu bulunmuştur. Oklar artan CT-DNA konsantrasyonuna karşı absorbands değişikliğini göstermektedir [Kompleks] = 0.04mm. [DNA] = 18 uM, 36 uM, 54 uM, 72 uM, 90uM en alttan en üste [113,127].

Tablo 4.2. DNA ve çinko kompleksleri etkileşiminde UV geçişleri [127].

Çinko kompleksi	DNA yokluğunda	DNA varlığında	Nm
[Zn(HPTSC) ₂]	445	374	0
		374	0
		373	1
		372	2
		371	3
[Zn(H4NPTSC) ₂]	469	467	2
		468	1
		469	0
		470	1
		477	8
[Zn(HBTSC) ₂]	370	370	0
		368	2
		369	1
		368	2
		369	1

4.3. Moleküler Docking

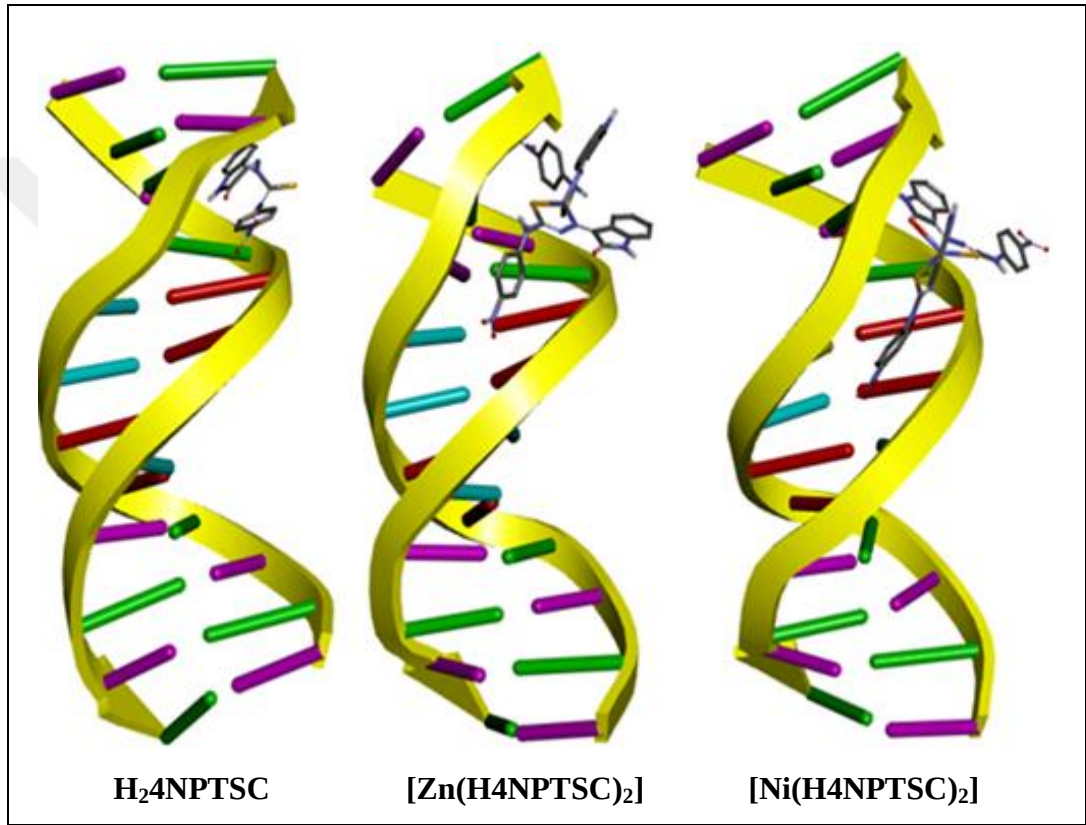
Minimum enerjili kompleksi oluşturacak şekilde molekülün yönelenmesini belirlemek ve moleküllerle DNA arasındaki etkileşimi yorumlamak için iyi bilinen hesaplamalı yöntemle moleküler docking denir.

Bu bağlamda, Auto Dock Vina program programı kullanarak dodecamer d(CGCGAATTCGCG)₂ (PDB ID: 1BNA) DNA sarmalı ile bütün moleküllerin moleküler docking çalışmaları yapılmıştır ve moleküllerin en uygun pozisyonları

belirlenmiştir. Moleküllerin DNA ile en etkili etkileşimlerinin gözlendiği konformasyon formlarını gösteren geometrileri Şekil 4.1-4.4'te resmedilmiştir.

Küçük oluk dizisinin G/C komşusuna bitişik DNA ile moleküller etkileşir.

Moleküllerin DNA sarmalı ile yaptıkları hidrojen bağları ve bağlanma enerjileri ise Tablo 4.3'te listelenmiştir.



Şekil 4.1. H₂4NPTSC, [Zn(H₄NPTSC)₂] ve [Ni(H₄NPTSC)₂] için en uygun doklanmış yapıların moleküler şekli.

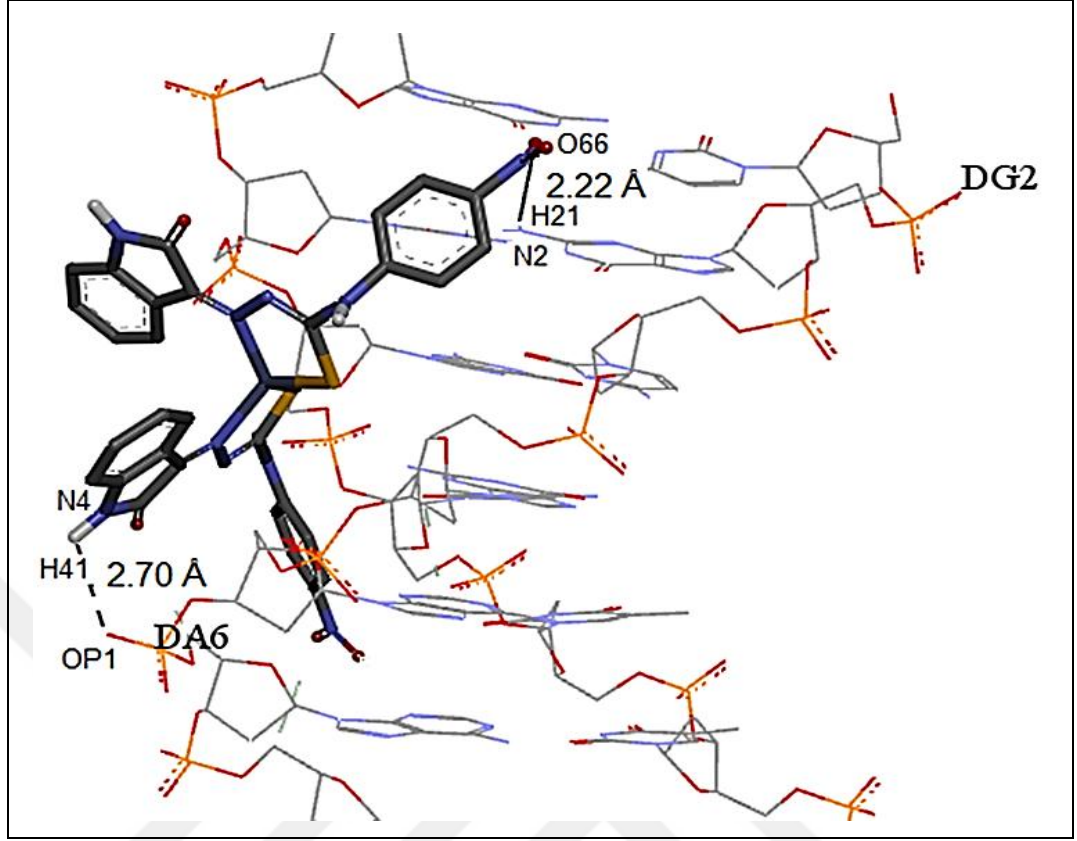
Tablo 4.3. Moleküllerin DNA içine doklanmış tüm moleküllerin bağlanma serbest enerjisi ve hidrojen bağı etkileşimleri.

	Moleküller	Donör (D-H)	Alıcı (H...A)	Uzaklık (H...A, Å)	Serbest bağlanma enerjisi (kJ.mol ⁻¹)
1	H ₂ PTSC	N2H21 (DG10- DNA,chainA)	O15 (1)	1.98	-33.054
		N17H19 (1)	O2 (DC11- DNA,chainA)	2.23	
		N2H21 (DG16- DNA,chainB)	O15 (1)	2.45	
2	[Zn(HPTSC) ₂]	N4H41 (2)	OP1 (DA6- DNA,chainA)	2.72	-39.330
3	[Ni(HPTSC) ₂]	N3H25 (3)	O4' (DG22- DNA,chainB)	2.17	-38.911
		N20H22 (3)	O3' (DC23- DNA,chainB)	2.35	
		N13H30 (3)	O2 (DC3- DNA,chainA)	2.36	
		N13H30 (3)	O4' (DG4- DNA,chainA)	2.44	
4	H ₂ 4NPTSC	N6H26 (4)	O2 (DC15- DNA,chainB)	2.23	-35.564
		N2H21 (DG10- DNA,chainA)	O9 (4)	2.27	
		N6H26 (4)	O4' (DG16- DNA,chainB)	2.71	
5	[Zn(H4NPTSC) ₂]	N2H21 (DG2- DNA,chainA)	O66 (5)	2.22	-45.187
		N4H41 (5)	OP1 (DA6- DNA,chainA)	2.70	
6	[Ni(H4NPTSC) ₂]	N9H10 (6)	O4' (DA6- DNA,chainA)	2.58	-41.422
		N3H25 (6)	OP1 (DC23- DNA,chainB)	2.61	
		N13H30 (6)	N3 (DC22- DNA,chainB)	2.88	

Tablo 4.3. *Moleküllerin DNA içine doklanmış tüm moleküllerin bağlanma serbest enerjisi ve hidrojen bağı etkileşimleri.*

7	H ₂ BTSC	N8H20 (7)	O2 (DC15-DNA,chainB)	2.22	-34.309
		N8H20 (7)	O4' (DG16-DNA,chainB)	2.79	
8	[Zn(HBTSC) ₂]	N15H63 (8)	OP1 (DA6-DNA,chainA)	2.75	-39.330
		N19H22 (8)	O4' (DG22-DNA,chainB)	2.84	
9	[Ni(HBTSC) ₂]	N13H30 (9)	N3 (DA5-DNA,chainA)	2.26	-36.819
		N2H21 (DG4-DNA,chainA)	O11 (9)	2.38	
		N9H10 (9)	O2 (DC23-DNA,chainB)	2.65	
		N20H22 (9)	OP1 (DC23-DNA,chainB)	2.71	

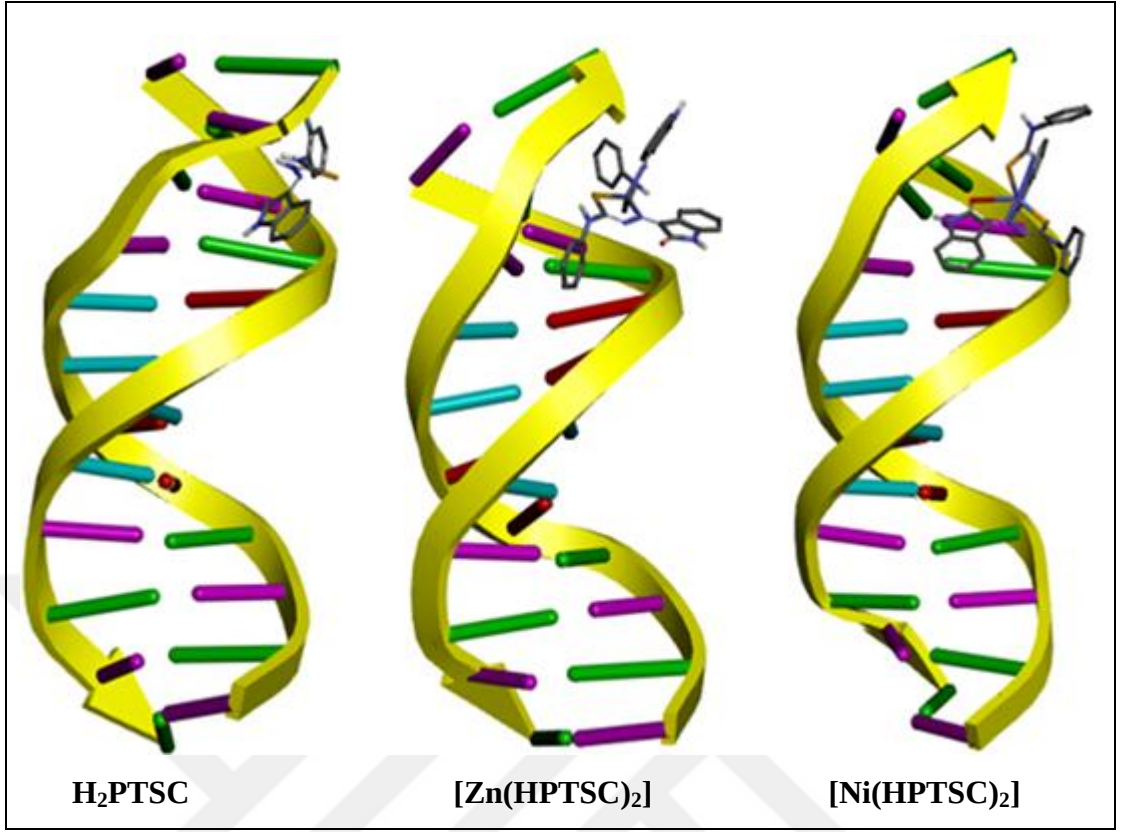
Bütün moleküllerin hesaplanan serbest bağlanma enerjisi Tablo 4.4 'de görüldüğü gibi 33,084-45,187 kJ.mol⁻¹ aralığındadır. Şekil 4.3'te S1 ve 4.4'te S2'de görüldüğü gibi, üç farklı ligand ve onların Zn(II) ve Ni(II) komplekslerinin DNA ile etkileşimleri incelendi. En yüksek bağlanma enerjisi (-45.187 kJ mol⁻¹) [Zn(H4NPTSC)₂] kompleksinde gözlemlendi. Bu güçlü etkileşimin DNA reseptörü ile molekül arasındaki iki hidrojen bağından kaynaklandığı düşünülmektedir. Küçük oluk G/C komşusuna bitişik DNA ile moleküller etkileşir. Şekil 4.2.



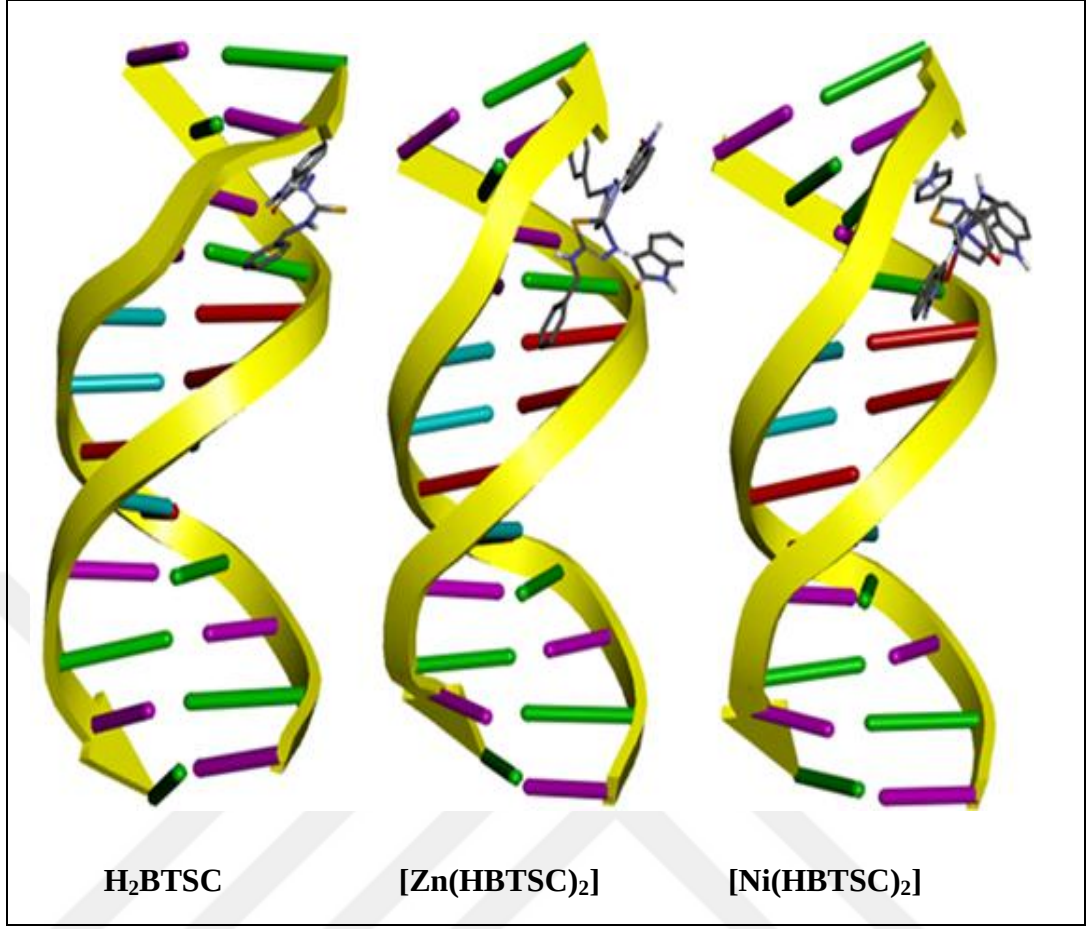
Şekil 4.2. DNA reseptörü ile $[Zn(H4NPTSC)_2]$ nın moleküler etkileşimleri.

$[Zn(H4NPTSC)_2]$ temel olarak, molekülün N2H21 hidrojeni ile DNA sarmalının oksijeni (O66) arasında ve N4H41 ile DNA sarmalının adenin oksijeni (OP1) arasında sırasıyla 2.22 ve 2.70Å uzunluğundaki hidrojen bağı ile stabilize olmuştur. Diğer taraftan, DNA ile H_2NPTSC ligandının nikel (II) kompleksi arasında üç hidrojen bağı vardır ve bağlanma enerjisi $-41.422 \text{ kJ mol}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. $[Ni(H4NPTSC)_2]$ kompleksinde N9H10 hidrojeni ile DNA sarmalının adenin oksijeni (DA6) arasında 2.58Å uzunluğunda etkileşimi vardır. Ayrıca N3H25, oksijen fosfat DC23'ü etkiler ve 2.61 Å uzunluğunda hidrojen bağı oluşturur.

Son olarak, N13H30, DC22' nin azot atomu ile (bağ uzunluğu 2.88Å) etkileşime girer. DNA fragmenti ile diğer çalışılan moleküllere ait olan hidrojen bağları Tablo 4.4'te listelenmiştir. Küçük oluk G/C komşusuna bitişik DNA ile moleküller etkileşir.



Şekil 4.3.S1. H₂PTSC, [Zn (HPTSC)₂] ve [Ni (HPTSC)₂]. için en uygun yerleşmiş yapıların moleküler doklanması.



Şekil 4.4. S2. H₂BTSC, [Zn(HBTSC)₂] ve [Ni(HBTSC)₂] için en uygun yerleşmiş yapıların moleküler doklanması.

4.4. Antibakteriyel Aktiviteler

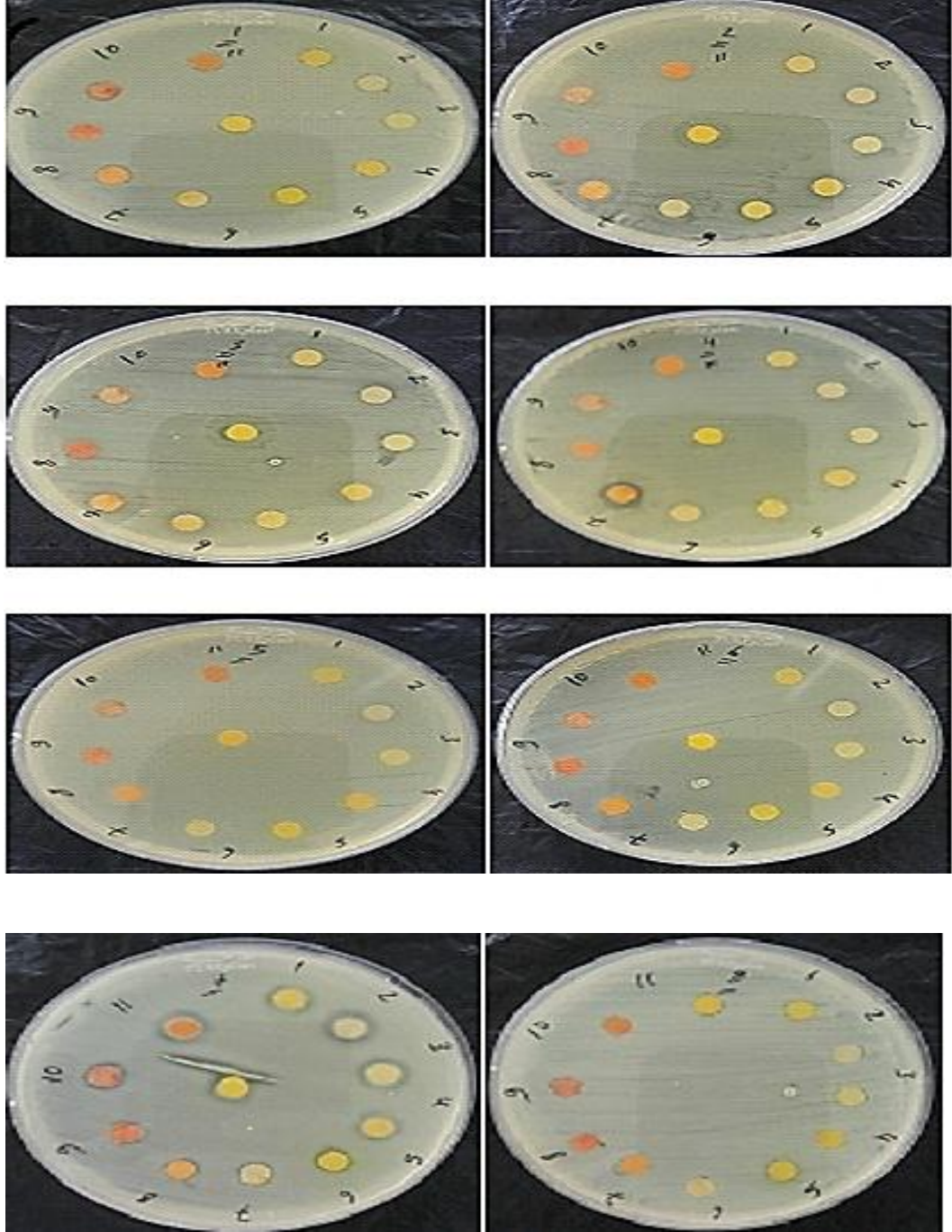
Bu çalışmada, izatin tiyosemikarbazon türevlerinin ve metal komplekslerinin(Çinko ve Nikel) hem gram pozitif hem de gram negatif ve funginin bir tipine karşı antibakteriyel aktiviteler *in vitro* olarak değerlendirildi.

Gram-positive: *S. aureus*, *S. aureus* ATCC25923, *S. huminis*, *S. epidermidis*, *A. hemolyticstreptococcus*, *E. faecium*, *L. monocytogenes* ATCC 7644, *E. faecium* and *E. durans*.

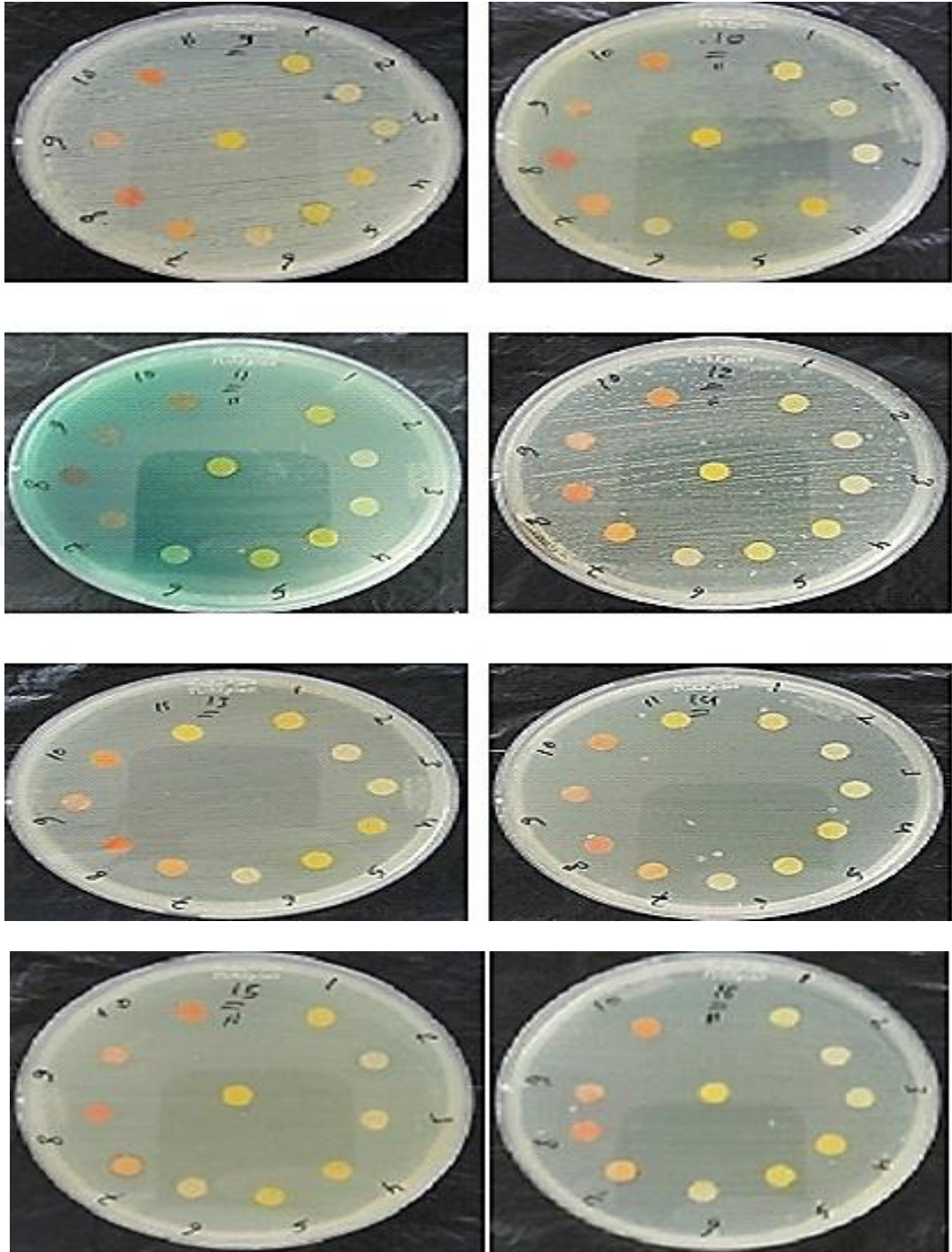
Gram negatif : *K. pneumoniae*, *P. Vulgaris*, *E. coli*, *S. marrescens*, *P. aeruginosa*, *S. Kentucky*, ve *E. arojenler* ATCC 13048), ve fungi olan (*C. albicans* ATCC 26555)'dir. Bunlardan bazıları antibiyotik direnç olarak bilinir.

Seçilen bakterilere karşı çalışılan bileşiklerin antibakteriyel etkilerini ve ayrıca çalışılan bileşikler ve seftriakzon arasında herhangi bir antogonizm ya da sinerjik bir durum olup olmadığını kontrol etmek için hem ağır hem de hafif bakteriyel swap olarak deney dört kez yapılmıştır.

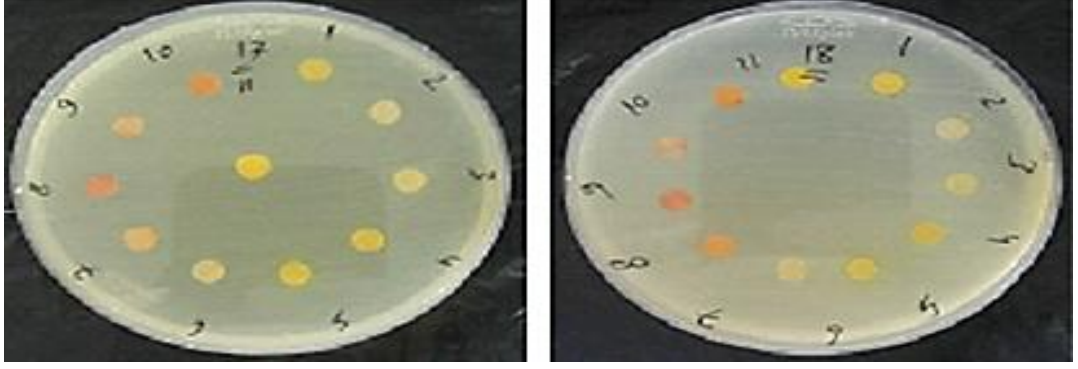
4.4.1. Farklı bakteri türlerine karşı izatin tiyosemikarbazon türevlerinin ve metal komplekslerinin zon çapları



Fotoğraf 4.1. A. Ağır bakteriyel swap ile izatin tiyosemikarbazon türevlerinin ve metal komplekslerinin inhibisyon alanı (devamı)

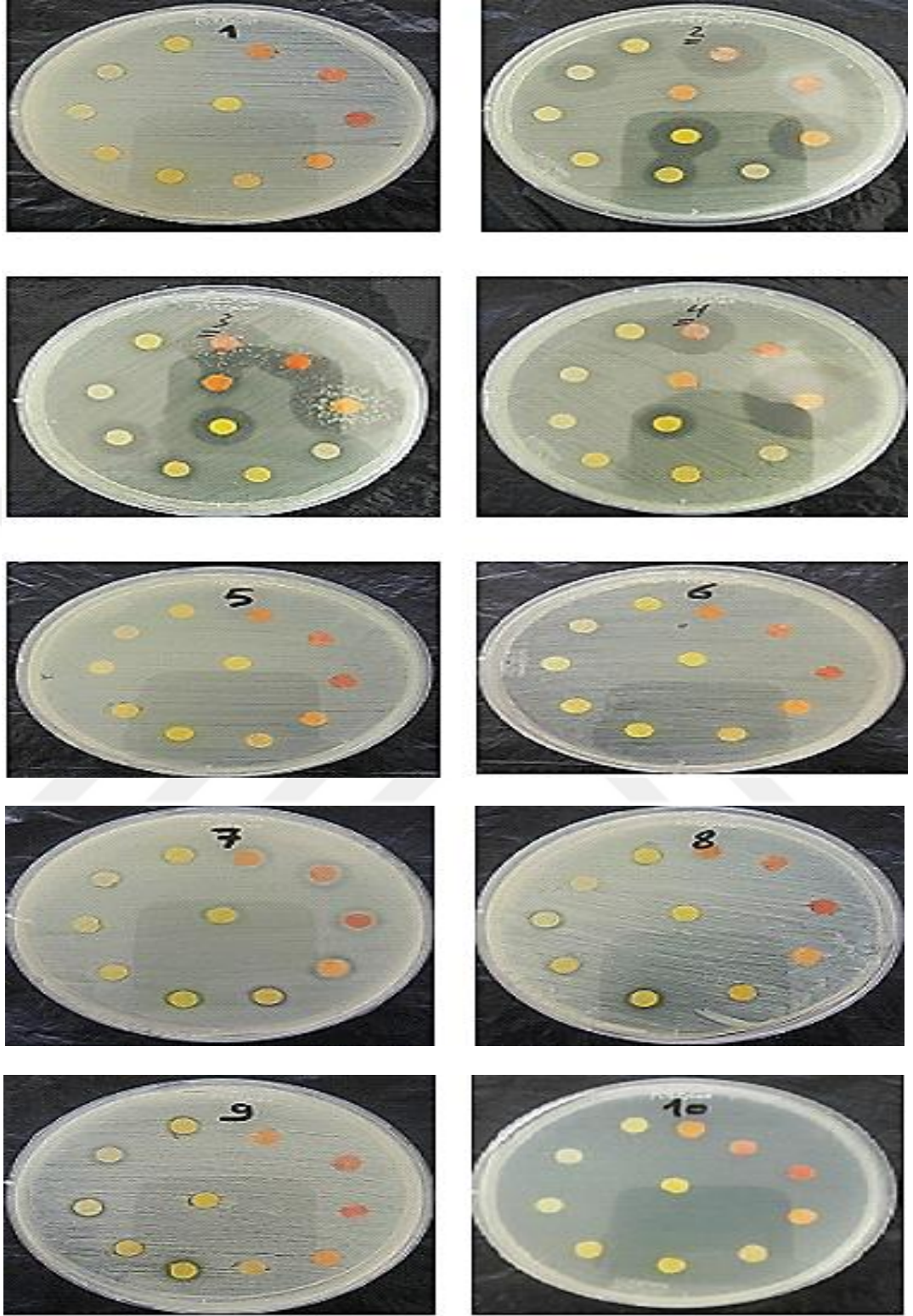


Fotoğraf 4.1. A. Ağır bakteriyel swap ile izatin tiyosemikarbazonun ligand ve metal komplekslerinin inhibisyon alanı (devamı)

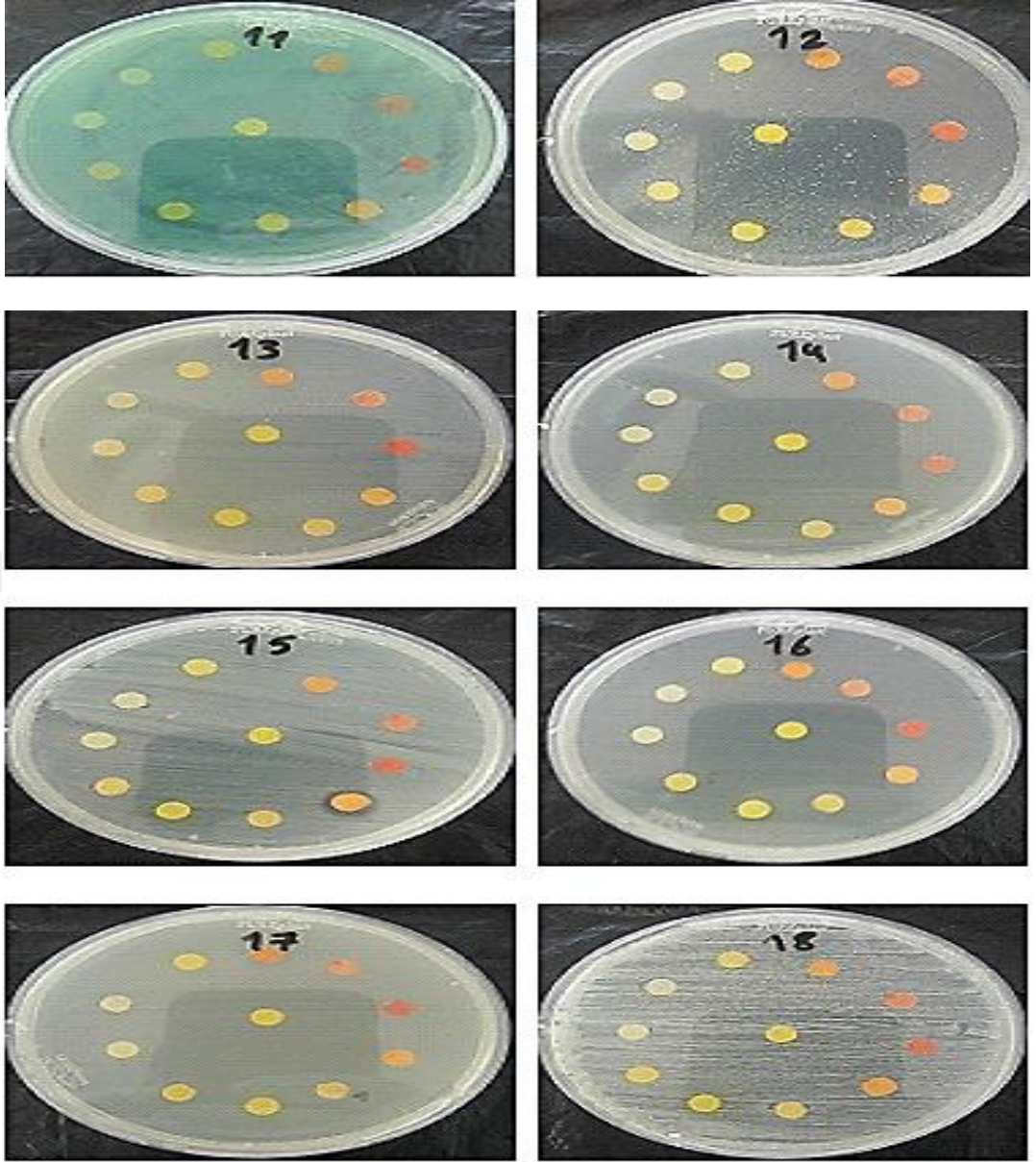


Fotoğraf 4.1. A. Ağır bakteriyel swap ile izatin tiyosemikarbazon türevlerinin ve metal komplekslerinin inhibisyon alanı.

Elde edilen sonuçlara göre, incelenen bileşiklerin (test edilen bakteri (*K. pneumoniae*, *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *S. huminis*)) 'e karşı *in vitro* ortamında farklı antibakteriyel etkilere sahip olduğu gözlemlenmiştir. (Fotoğraf 4.1.A ve 4.1.B).



Fotoğraf 4.1. B. Ağır bakteriyel swap ile izatin tiyosemikarbazonun ligand ve metal komplekslerinin zon çapları (devamı)



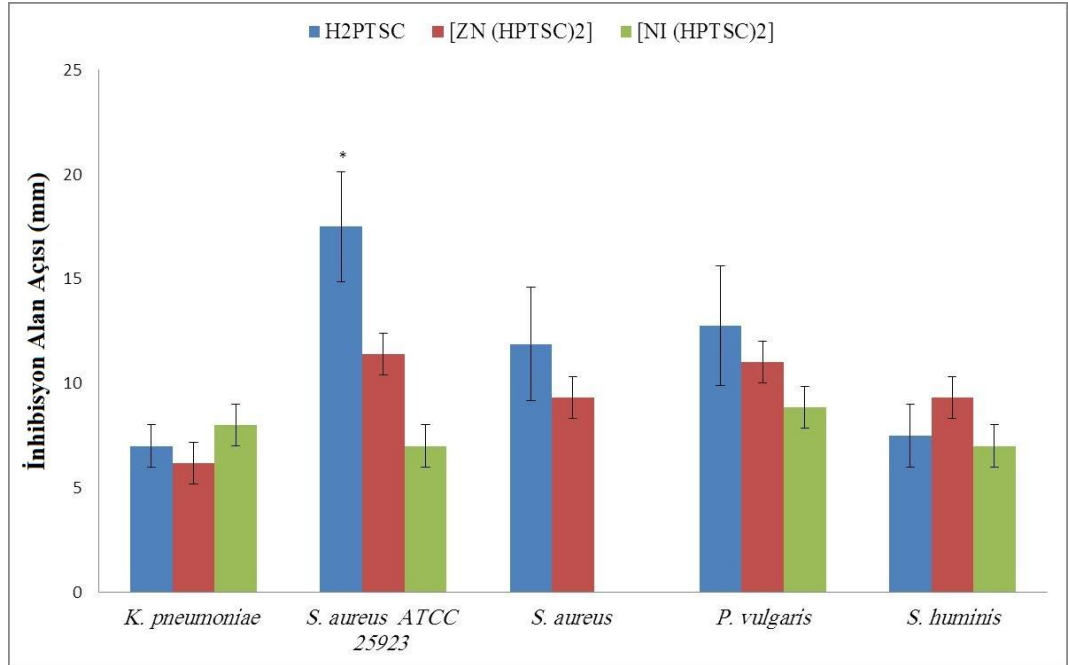
Fotoğraf 4.1. B. Ağır bakteriyel swap ile izatin tiyosemikarbazonun ligand ve metal komplekslerinin zon çapları.

4.4.2. Test Edilen Bakterilere Karşı Çalışılan Bileşiklerin Antibakteriyel Aktivitelerinin Tabloları ve Şekilleri

4.4.2.1. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3- (N-Fenil tiyosemicarbazion)-H₂PTSC [Zn (HPTSC)₂] ve [Ni (HPTSC)₂]

Table 4.4. Farklı bakteri türlerine karşı Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-(N-fenil tiyosemicarbazion)-H₂PTSC, [Zn(HPTSC)₂] ve [Ni(HPTSC)₂]'nin aktiviteleri.

Bakteri adı	H ₂ PTSC	[Zn(HPTSC) ₂]	[Ni (HPTSC) ₂]
<i>K. pneumoniae</i>	7.00	6.17	8.00
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	17.50	11.38	7.00
<i>S. aureus</i>	11.88	9.33	0
<i>P. vulgaris</i>	12.75	11.00	8.83
<i>S. huminis</i>	7.50	9.33	7.00



Grafik 4.13. Farklı bakteri türlerine karşı H₂PTSC, [Zn(HPTSC)₂] ve [Ni(HPTSC)₂]'nin antibakteriyel etkileri.

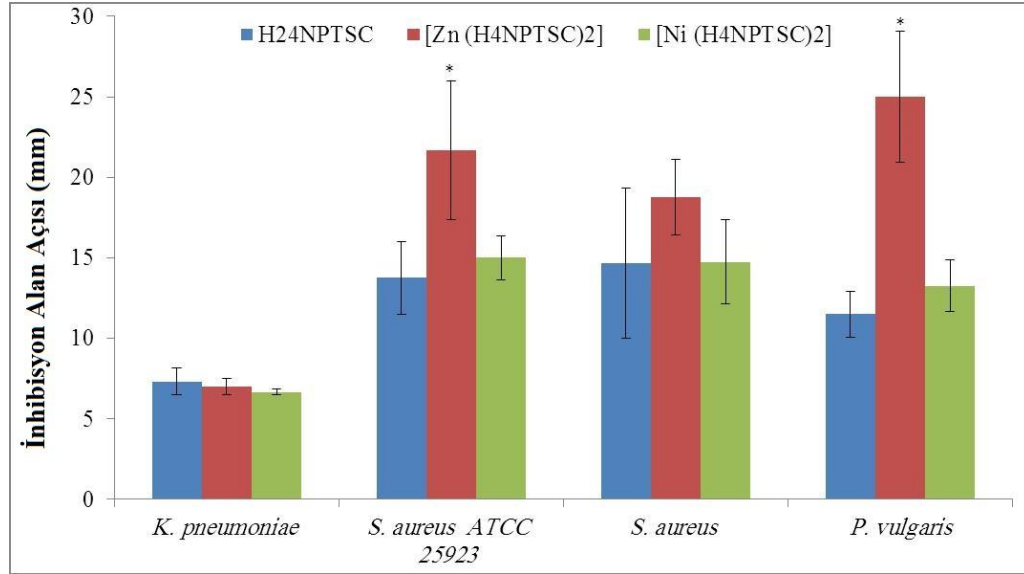
Tablo 4.4 ve Grafik 4.13'te *K. pneumoniae*'e karşı H_2PTSC , $[Zn(HPTSC)_2]$ ve $[Ni(HPTSC)_2]$ 'in sırasıyla 7.00, 6.17, 8.00 mm inhibisyon zon çapı vardır. *S. aureus* ATCC 25923 karşı ise sırasıyla 17.50, 11.38, 7.00 mm inhibisyon zon çapı oluşmuştur. H_2PTSC ligandı ve $[Zn(HPTSC)_2]$ kompleksinin inhibisyon zon çapı $[Ni(HPTSC)_2]$ kompleksine kıyasla daha fazladır.

H_2PTSC ligandının ve $[Ni(HPTSC)_2]$ kompleksinin inhibisyon zon çapları birbirinden farklıdır. H_2PTSC ligandının ve $[Zn(HPTSC)_2]$ kompleksinin inhibisyon zon çapları 11.88, 9.33(mm) dır. Her ikisininde antibakteriyel etkisi iyidir. $[Ni(HPTSC)_2]$ kompleksinin ise inhibisyon etkisi yoktur. H_2PTSC ligandı ile $[Zn(HPTSC)_2]$ ve $[Ni(HPTSC)_2]$ komplekslerinin *P. vulgaris* için iyi bir antibakteriyel aktivitesi var olup inhibisyon zon çapları sırasıyla 12.75, 11.00, 8.83 mm dir. H_2PTSC ligandı ile $[Zn(HPTSC)_2]$ ve $[Ni(HPTSC)_2]$ komplekslerinin *S. huminis* için oluşturdukları zon çapları sırasıyla 7.50, 9.33, 7.00 mm dir. Farklı inhibisyon zon çaplarına göre. H_2PTSC ligandı ile $[Zn(HPTSC)_2]$ ve $[Ni(HPTSC)_2]$ komplekslerinin seçilen bakteri türlerine karşı farklı antibakteriyel özelliklerinin olduğu sınıçu elde edilmiştir.

4.4.2.2. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-[N-(4nitrofenil)tiyosemikarbazon] $H_24NPTSC$ [Zn (H4NPTSC) ₂] ve, [Zn (H4NPTSC)₂]

Tablo 4.5. Bis(1-(isatin)-4-(N-fenil)-3-[N-(4-nitrofenil) tiyosemikarbazon] - $H_24NPTSC$ [Zn(H4NPTSC)₂] ve [Ni(H4NPTSC)₂] 'in farklı bakteri türlerine karşı antibakteriyel aktiviteleri.

Bakteri adları	H_4NPTSC	$[Zn (H_4NPTSC)_2]$	$[Ni (H_4NPTSC)_2]$
<i>K. pneumoniae</i>	7.30	7.00	6.67
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	13.75	21.67	15.00
<i>S. aureus</i>	14.67	18.75	14.75
<i>P.vulgaris</i>	11.50	25.00	13.25
<i>S. huminis</i>	0	0	0



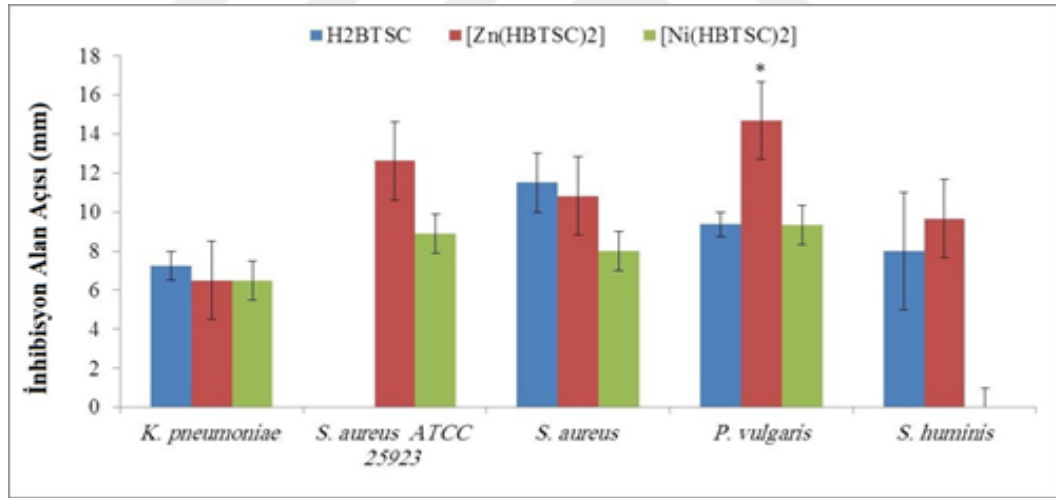
Grafik 4.14. Farklı bakteri türlerine karşı H₂4NPTSC [Zn(H₄NPTSC)₂] ve [Ni(H₄NPTSC)₂]'nin antibakteriyel etkileri.

Grafik 4.14 de görüldüğü gibi H₂4NPTSC ligandı ile Zn(H₄NPTSC)₂] ve [Ni(H₄NPTSC)₂] komplekslerinin *S. aureus* için antibakteriyel aktiviteleri oldukça artmış olup inhibisyon zon çapları sırasıyla 13.75, 21.67, 15.00 mm, ve *P. vulgaris* için inhibisyon zon çapları sırasıyla 11.50, 25.00, 13.25 mm, *P. vulgaris* için zon çapları sırasıyla 7.30, 7.00, 6.67 mm dir. H₂4NPTSC ligandı ile Zn(H₄NPTSC)₂] ve [Ni(H₄NPTSC)₂] komplekslerinin *S. aureus ATCC 25923* ve *P. vulgaris* karşı inhibisyon zon çapları değişmektedir. Tablo 4.5 ve Grafik 4.14.

4.4.2.3. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-(N-Benzil tiyosemikarbazon) –B₂TSCH, [Zn (HBTSC)₂] ve [Ni (HBTSC)₂]

Tablo 4.6. Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-(N-benzil tiyosemikarbazon)H₂BTSC, [Zn(HBTSC)₂] ve [Ni(HBTSC)₂] farklı bakteri türlerine karşı antibakteriyel aktiviteleri.

Bakteri adları	HBTSC	[Zn (HBTSC) ₂]	[Ni (HBTSC) ₂]
<i>K. pneumoniae</i>	7.25	6.50	6.50
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0	12.63	8.88
<i>S. aureus</i>	11.50	10.83	8.00
<i>P. vulgaris</i>	9.38	14.69	9.33
<i>S. huminis</i>	8.00	9.67	0



Grafik 4.15. Farklı bakteri türlerine karşı H₂BTSC, [Zn (HBTSC)₂] ve [Ni (HBTSC)₂]'nin antibakteriyel etkileri

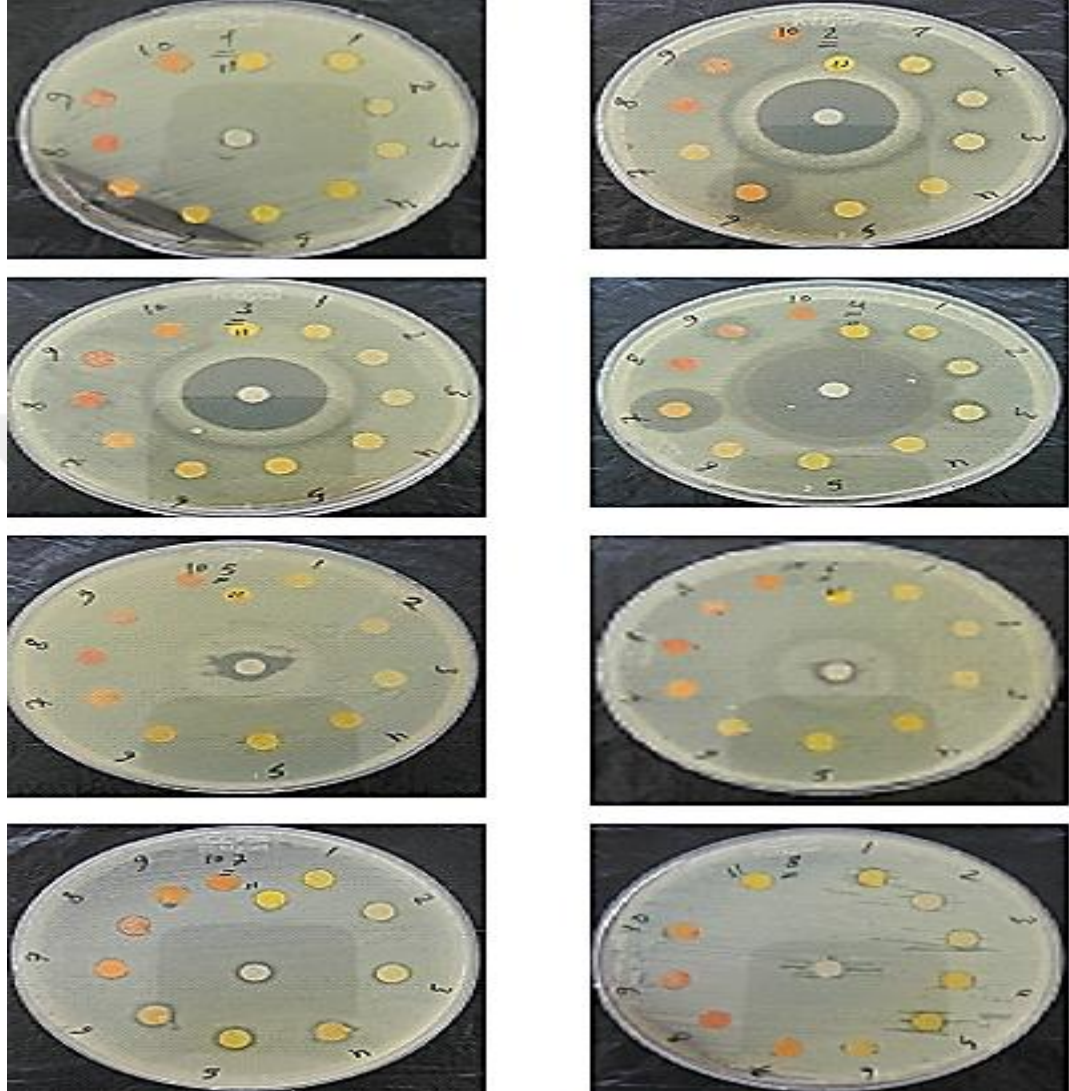
H₂BTSC, [Zn(HBTSC)₂], ve [Ni(HBTSC)₂] bileşiklerinin *K. pneumoniae* için inhibisyon zon çapları 7.25, 6.50, 6.50 mm, *S. aureus* ATCC 25923, için H₂BTSC ligandının inhibisyon etkisi yoktur, oysa [Zn(HBTSC)₂] ve [Ni(HBTSC)₂] kompleksleri için inhibisyon çapları sırasıyla 12.63, 8.88 mm dir.

5-bromosalisilaldehid (bs) ve α -amino acid (L-alanin (ala), L-fenilalanin (phala), L-aspartik asid (aspa), L-histidin (his) ve L-arginindenin (arg), kondensasyonundan elde edilen Schiff bazlarının demir (II) kompleksleri [128] ve Cu (II) komplekslerinin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin ligandlarından daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Abdel-Rahman ve arkadaşları [130] amino asidden elde edilen imin türevlerinin Cu(II) komplekslerinin ligandlarından daha kuvvetli antibakteriyel aktiviteye ve antifungal etkiye sahip olduğunu rapor etmişlerdir.

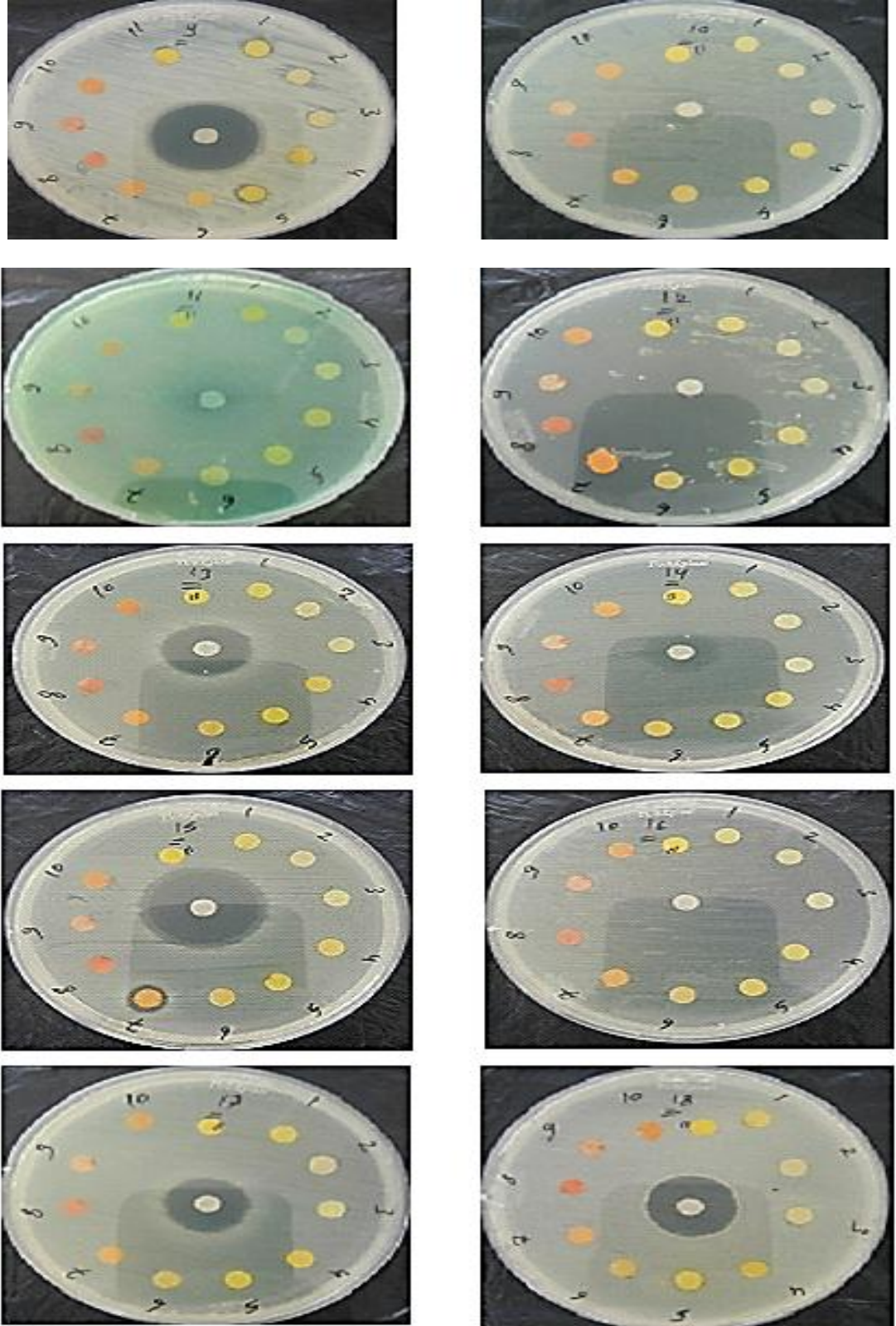
H₂BTSC ligandı ile [Zn(HBTSC)₂] ve [Ni(HBTSC)₂] komplekslerinin *S. aureus* için inhibisyon çapları sırasıyla, 11.50, 10.88, 8.00 mm, *P. vulgaris* için sırasıyla 9.38, 14.69, 9.33 mm dir., *S. huminis* için H₂BTSC ligandı ve [Zn(HBTSC)₂] kompleksi için inhibisyon zon çapı sırasıyla 8.00, 9.67mm iken [Ni(HBTSC)₂] kompleksinde herhangi bir inhibisyon gözlenmemiştir. Grafik 4.15 de görüldüğü gibi H₂BTSC, [Zn(HBTSC)₂] ve [Ni(HBTSC)₂] nin inhibisyon çapları f *P. vulgaris* için farklı farklıdır.

Sonuç olarak, H₂4NPTSC ligandı ile [Zn(H4NPTSC)₂] ve [Ni(H4NPTSC)₂] komplekslerinin antibakteriyel aktiviteleri, H₂4NPTSC ligandı, [Zn(H4NPTSC)₂] ve [Ni(H4NPTSC)₂] komplekslerine kıyasla daha fazladır. Metal komplekslerinin antibakteriyel aktivitelerinin serbest ligandlarından daha fazla olduğu gözlenmiştir. 2-hidroksi 1-naftilaldehid ve 2-aminopridinin reaksiyonundan elde edilen imin ligandının metal kompleksinin serbest ligandından daha fazal antibakteriyel aktivitesinin olduğu rapor edilmiştir [131].

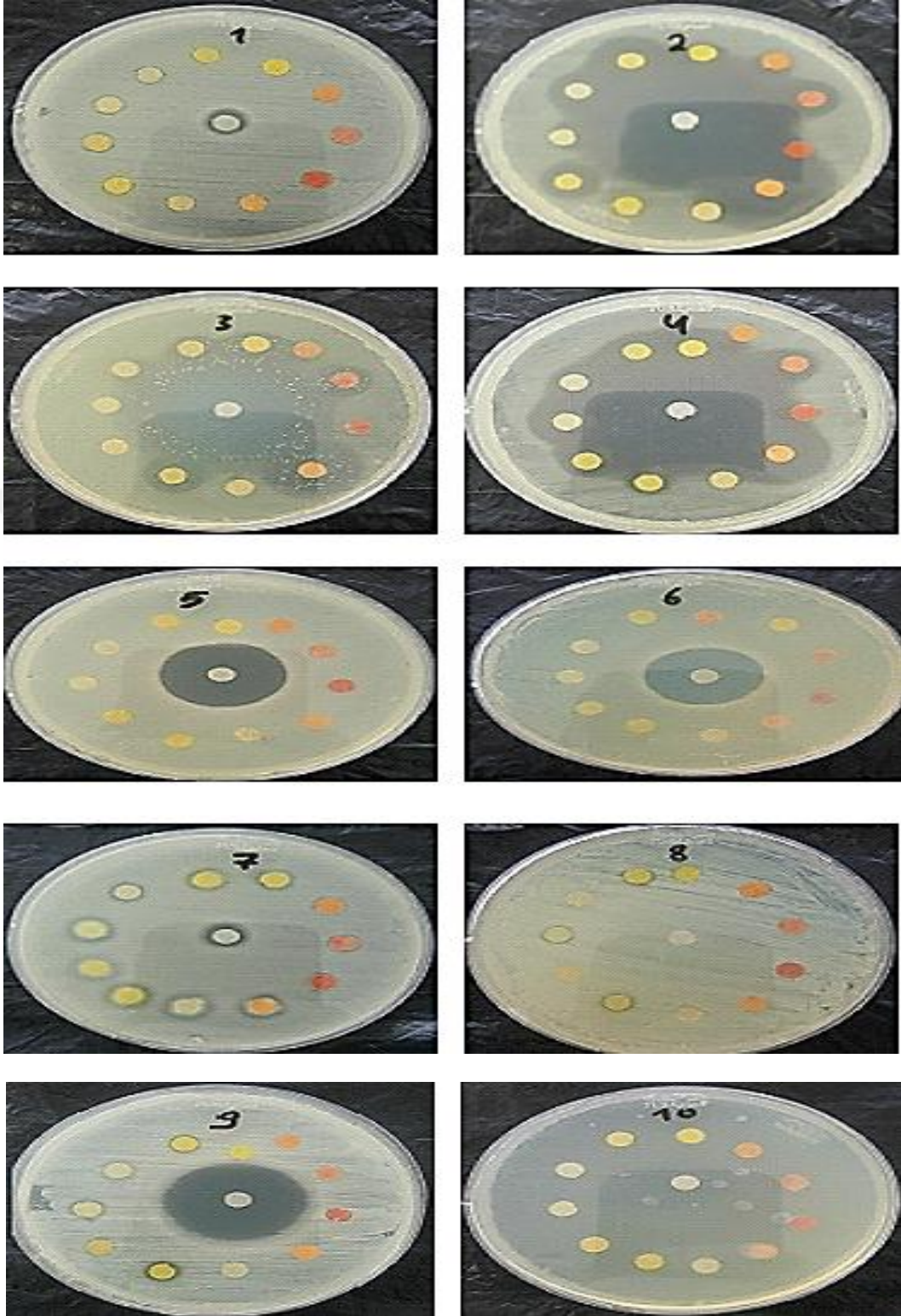
**4.4.3. Farklı Bakteri Türlerine karşı Seftriakson ile birlikte izatin
Tiyosemikarbazonu Ligand ve Metal komplekslerinin Sinerjizmi**



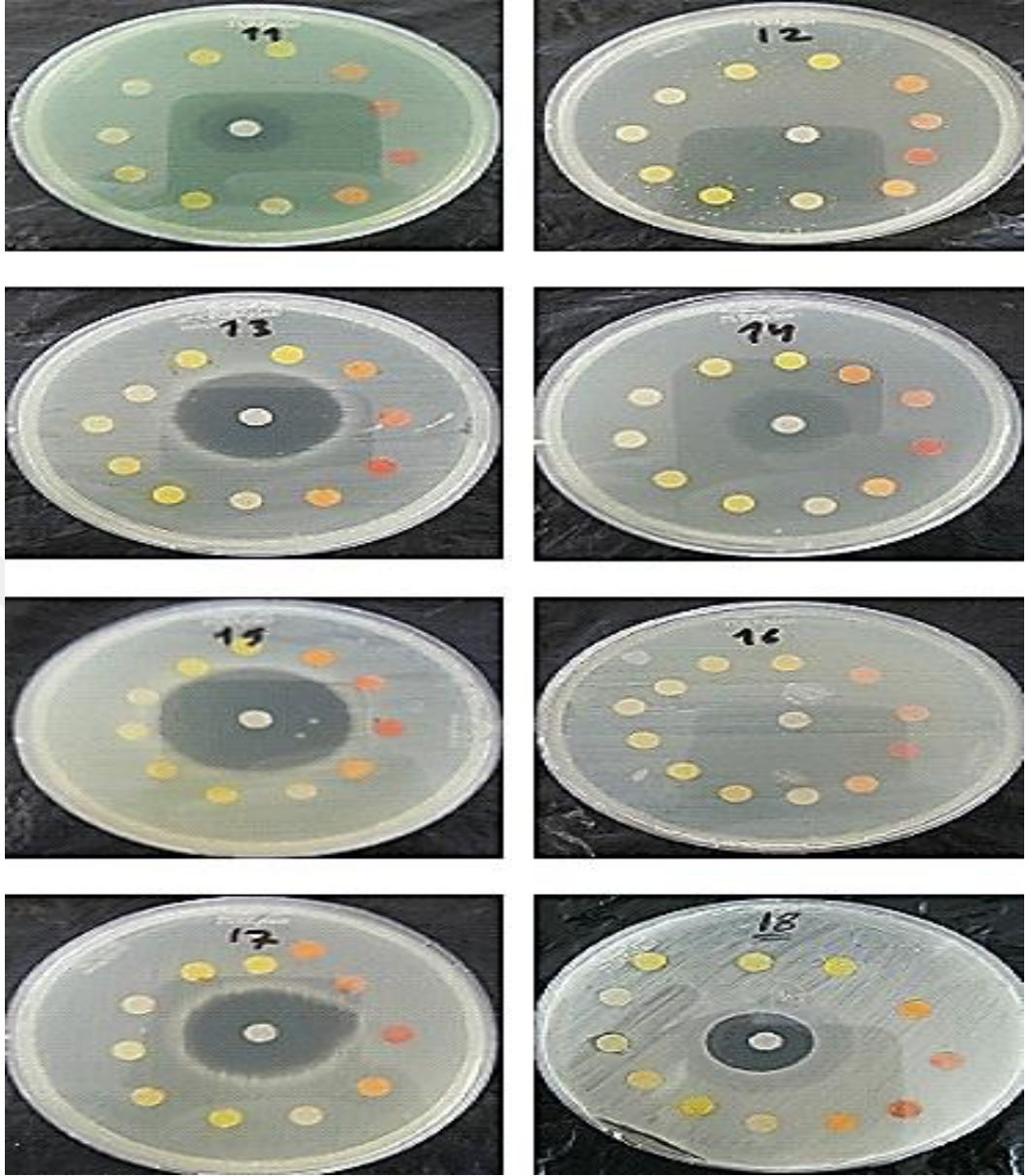
Fotoğraf 4.2. A. Ağır bakteriyel swap ile farklı bakteri türlerine karşı seftriakson ile birlikte izatin tiyosemikarbazon türevleri ve komplekslerinin sinerjizmi ve antagonizmi (devamı)



Fotoğraf 4.2. A. Ağır bakteriyel swap ile farklı bakteri türlerine karşı seftriakson ile birlikte izatin tiyosemikarbazon türevleri ve komplekslerinin sinerjizmi ve antagonizmi.



Fotoğraf 4.2. B. Hafif bakteriyel swap ile farklı bakteri türlerine karşı seftriakson ile birlikte izatin tiyosemikarbazon türevleri ve komplekslerinin sinerjizmi ve antagonizmi (devamı)



Fotoğraf 4.2. B. Hafif bakteriyel swap ile farklı bakteri türlerine karşı Seftriakson ile birlikte izatin tiyosemikarbazon türevleri ve komplekslerinin sinerjizmi ve antagonizmi.

Fotoğraf 4.2. A ve B'de görüldüğü gibi test edilen üç bakteri türüne (*S. aureus* ATCC 29523, *S. aureus* ve *P. vulgaris*) karşı seftriakson ile izatin tiyosemikarbazon türevleri ve komplekslerinin iyi bir sinerjik etkileri vardır. Ayrıca bu, çalışılan bileşiklerin *in vivo*'da toksitelerinin kontrolünden sonra bazı bakteri türlerine karşı antibiyotik etkisinin artırabileceğini gösterir.

4.5. Sonuçlar

Bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-tiyosemikarbazon inko (II), Bis(1-(izatin)-4-(4-nitrofenil)-3-tiyosemikarbazonçinko(II) ve Bis(1-(izatin)-4-(N-Benzil)-3-tiyosemikarbazon inko(II) kompleksleri ile CT-DNA arasındaki etkileşimler. UV Spektroskopisi kullanılarak incelendi.

komplekslerinin DNA (Protein Data Bank'dan indirilmiş) ile etkileşimlerinde en çok tercih edilen modunu elde etmek için Discovery Studio 3.5 programı kullanılmıştır ve DNA ile en iyi bağlanma enerjisi $[Zn(H_4NPTSC)_2]$ kompleksinde $-45.187 \text{ kJmol}^{-1}$ olarak bulunmuştur.

1H-indol-2,3-diyon-3-(N-fenil tiyosemikarbazon), 1H- indol -2,3- diyon -3-[N-(4-nitrofenil)- tiyosemikarbazon] ve 1H- indol -2,3- diyon -3-(N-benzil tiyosemikarbazon) ligandları ile bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-tiyosemikarbazon inko (II), bis(1-(izatin)-4-(4-nitrofenil)-3-tiyosemikarbazonçinko(II) ve bis(1-(izatin)-4-(N-benzil)-3-tiyosemikarbazon inko(II), bis(1-(izatin)-4-(N-fenil)-3-tiyosemikarbazon nikel (II), bis(1-(izatin)-4-(4-nitrofenil)-3-tiyosemikarbazon nikel(II) ve bis(1-(izatin)-4-(N-benzil)-3-tiyosemikarbazon nikel(II) kompleksleri (*K. pneumoniae*, *S. aureus* ATCC 29523, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *S. Marcescens*, *S. huminis*, *S. epidermidis*, *A. streptococcus*, *E. faecium*, *p. aeroginosa*, *L. monocytogenes* ATCC 7644, *E. durans*, *S. kentucky*, *E.bacteraerogenes* ATCC 13048 bakterilerine ve *C. albicans* ATCC 26555) fungi rlerine karşı etkisi *in vitro* olarak değerlendirildi. nceki çalışmalara benzer şekilde metal komplekslerinin serbest ligandlaından daha fazla antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur.

Seftriakson ile birlikte izatin tiyosemikarbazon türevleri ve kompleksleri ayrı ayrı konbine edilerek *invitro* olarak farklı bakteri türlerine karşı sinerjistik etki ve antagonistik etkileri çalışılmıştır ve *S. aureus* bakterisine karşı indol-2,3-diyon-3-(N-fenil tiyosemikarbazon), 1H- indol -2,3- diyon -3-[N-(4-nitrofenil)-tiyosemikarbazon] ve 1H- indol -2,3- diyon -3-(N-benzil tiyosemikarbazon) ligandları ile cinko ve nikel komplekslerinin antagonistik etki gösterdiğ i, indol-2,3-diyon-3-(N-fenil tiyosemikarbazon) ligandının ise *C. albicans* bakterisine karşı sinerjik etki gösterdiğ i bulunmuştur.

4.6. Öneriler

Sonuç olarak, diğer araştırmacılara tavsiyemiz, bu tür çalışmalara devam etmeleri denemeleridir. Ayrıca sinerjiye sahip antibiyotik etkilerin artırılabilmesi ve farklı bakteri türlerine karşı ilaç tasarımının aktivasyonunu artırması da dahil kemoterapide kullanılan bu ilaçların geliştirilmesine yardım edebilir.

Gelecekte, viskozite, flüoresan spektroskopisi gibi teknikler kullanarak bu çalışmayı geliştirmeyi deneyebiliriz. Ayrıca *in vivo'da* tiyosemikarbazon ligandlarının metal kompleksleriyle aktiviteleri daha fazla olduğundan komplekslerin toksisitileri kontrol edilerek çalışmalara devam edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Bhadra, K., & Kumar, G. S. (2011). Therapeutic Potential of Nucleic Acid-Binding Isoquinoline Alkaloids: Binding Aspects and Implications for Drug Design. *Medicinal Research Reviews*, 31 (6), 821–862.
2. Hurley, L. H. (2001). Secondary DNA Structures as Molecular Targets for Cancer Therapeutics. *Biochem Society Transactions*, 29 (6), 692–696.
3. Hurley, L. H. (2002). DNA and its Associated Processes as Targets for Cancer Therapy. *Nature Reviews Cancer*, 2, 188 – 200.
4. Martinez, R., & Chacon-Garcia, L. (2005). The Search of DNA-Intercalators as Antitumoral Drugs: what it worked and what did not Work. *Current Medicinal Chemistry*, 12, 127–151.
5. Palchaudhuri, R., & Hergenrother, P. J. (2007). DNA as a Target for Anticancer Compounds: Methods to Determine the Mode of Binding and the Mechanism of Action. *Current Opinion in Biotechnololy*, 18 (6), 497 – 503.
6. Maiti, M., & Kumar G. S. (2007). Molecular Aspects on the Interaction of Protoberberine, Benzophenanthridine, and Aristolochia Group of Alkaloids with Nucleic Acid Structures and Biological Perspectives. *Medicinal Research Reviews*, 27 (5), 649–695.
7. Paul, P., Hossain, M. R. C., & Kumar, G. S. (2010). Biophysical Studies on the Base Specificity and Energetics of the DNA Interaction of Photoactive Dye Thionine: Spectroscopic and Calorimetric Approach. *Biophysical Chemistry*, 148 (1-3), 93– 103.
8. Yang, Z. S., Zhang, D. P., Long, H. Y., Liu, Y. C. (2008). Electrochemical Behavior of Gallic Acid Interaction with DNA and Detection of Damage to DNA. *Electroanal Chemistry*, 624, 91-96.
9. Erkkila, K. E., Odom, D. T., Barton, J. K. (1999). Recognition and Reaction of Metallointercalators with DNA. *Chemistry Review*, 99, 2777-2796.
10. Carter, M. T., Rodriguez, M., Bard, A. J. (1989). Voltammetric Studies of the Interaction of Metal Chelates with DNA. 2. Tris-Chelated Complexes of Cobalt(III) and Iron(III) with 1,10-Phenanthroline and 2,2'-Bipyridine. *Jornal of American Chemical Society*, 111, 8901-8911.
11. Siwek, A., Staczek, P., Wujec, M., Bielawski, K., Bielawski, A., Paneth, P. (2013). Cytotoxic Effect and Molecular Docking of 4-Ethoxycarbonylmethyl-1-(piperidin-4-ylcarbonyl)-Thiosemicarbazide—a Novel Topoisomerase II Inhibitor. *Jornal of Molecular Modeling*, 19, 1319-1324.

12. Coghi, L., Lanfredi, A. M. M., & Tiripicchio, A. (1976). Crystal and Molecular Structure of Thiosemicarbazide Hydrochloride. *Jornal of Chemical Society Perkin Trans*, 1808-1810.
13. Domiano, P., Gasparri, G. F., nardelli, M., & Sgarabotto, P. (1969). The Crystal and Molecular Structure of Thiosemicarbazide. *Jornal of Acta Crystallograph*, 25, 343-349.
14. Nandi, Kumar, A., Chaudhuri, S., Mazumdar, S. K., & Ghosh, S. (1984). Effect of Chlorine Substitution on the Structure and Activity of 4-Phenylthiosemicarbazide, Crystal and Molecular Structure of 4-(4Chlorophenyl) thiosemicarbazide. *Jornal of Chemical Society, Perkin Trans*, (2): 1729–1733.
15. URL-1 <https://en.wikipedia.org/wiki/4-Methyl-3-thiosemicarbazide>. 05.02.2016 tarihinde alınmıştır.
16. Venkatesha, K., Venkannab B., Chandra Sekharc, B. K. & Mukkantia, K. (2015). Synthesis, Characterization & Biological Activity of Some New Thiosemicarbazide Derivatives and Their Transition Metal Complexes. *Jornal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (8), 437-445.
17. URL-2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2142599724>. 05.02.2016 tarihinde alınmıştır.
18. Quenelle, D. C., Keith, K. A. & Kern, E. R. (2006). In-vitro and In-vivo Evaluation of Isatin- β -Thiosemicarbazone and Marboran against Vaccinia and Cowpox Virus Infections. *antivirus Research*, 71 (1): 24-30.
19. Sebastian, L., Desai, A., Shampur, M. N., Perumal, Y., Sriram, D., & Vasanthapuram, R. (2008). N-methylisatin-Beta-Thiosemicarbazone Derivative (SCH 16) is An Inhibitor of Japanese Encephalitis Virus Infection in-vitro and in-vivo. *Jornal of Virology*, 5 (64), 1-12.
20. Bauer, D. J., & Sadler, P. W. (1960). The Structure-Activity Relationships of the Antiviral Chemotherapeutic Activity of Isatin β -Thiosemicarbazone. *British Jornal of Pharmacological*, 15, 101-110.
21. Bal, T. R., Aand, B., Yogeewari, P. & Sriram, D. (2005). Synthesis and Evaluation of Anti-HIV Activity of Isatin β -Thiosemicarbazone Derivatives. *Bioorganic & Medical Chemistry Letter*, 15 (20), 4451-4455.
22. Adibi, H., Khodaei, M. M., Pakravan, P. & Abiri, R. (2010). Synthesis, Characterization, and in-vitro Antimicrobial Evaluation of Hydrazone and Bishydrazone Derivatives of Isatin. *Jornal of Pharmaceutical Chemistry*, 44, 219-227.
23. O’Sullivan, D. G., Sadler, P. W., & Russell, V.(1964). The Influence of Isatin β -Thiosemiearbazone on the Development of Neurovaeinia Virus in Cells as Shown by Electron Microseopy. *Archives of Virology Jornal*, 45, 650-656.

24. Altun, A., Kumru, M., & Dimoglo, A. (2001). Study of Electronic and Structural Features of Thiosemicarbazone and Thiosemicarbazide Derivatives Demonstrating Anti-HSV-1 Activity. *Jornal of Molecular Structure-Theochem*, 535, 235-246.
25. Woodson, B., & Joklik, W. K. (1965). The Inhibition of Vaccinia Virus Multiplication by Iisatin- β -Thiosemicarbazone. *Jornal of Biochemistry*, 54, 946-953.
26. Vatsa, G., Pandey, O. P. & Sengupta, S. K. (2005). Synthesis, Spectroscopic and Toxicity Studies of Titanocene Chelates of Isatin- β - Thiosemicarbazones. *Bioinorganic Chemistry & Applicatios Jornal*, 3, 151-161.
27. Aboul-Fadl, T. & Bin-Jubair, F.A.S. (2010). Anti-tubercular Activity of Isatin Derivatives. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 1, 113-126.
28. Selvam, P., Chandramohan, M., Clercq, E. D., Witvrouw, M., & Pannecouque, C. (2001). Synthesis and Anti-HIV Activity of 4-[(1, 2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene) Amino]-N(4,6-Dimethyl-2-Pyrimidinyl)-Benzene Sulfonamide and its Derivatives. *Europian Jornal of Pharmaceutical Science*, 14, 313-316.
29. Yogeeswari, P., Banerjee, D., Bhat, P., Thomas, A., Srividya, M., Shriram, D. (2011). Novel Isatinyl Thiosemicarbazones Derivatives as Potential Molecule to Combat HIV-TB Co-Infection. *Europian Jornal of Medical Chemistry*, 46, 106-121.
30. Siddiqui, N., Singh, O. (2003). Antibacterial Activity of some 4-N-substituted Thiosemicarbazides and Thiosemicarbazones. *Indian Jornal of Pharmaceutical Science*, 65 (4), 423-425.
31. Chipeleme, A., Gut, J., Rosenthal, B. P. J., Chibale, K. (2007). Design, Synthesis, and Antimalarial Activity of Structural Chimeras of Thiosemicarbazone and Ferroquine Analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17 (1):6434-6438.
32. Shipman, J. C., Smith, S. H., Drach, J. C., Klayman, D. L. (1981). Antiviral Activity of 2-AcetylpyridineThiosemicarbazones Against Herpes Simplex Virus. Antimicrobl Agents. *Jornal of Chemotherapy*, 19 (4), 685-682.
33. Siwek, A., Stefanska, J., Dzitko, K., Ruszezak, A. (2012). Antifungal Effect of 4-Arylthiosemicarbazides Against Candida Species. Search for molecular basis of Antifungal Activity of Thiosemicarbazide Derivatives. *Jornal of Molecular Modeling*, 18, 4159-4170.
34. Thomas, A. M., Naik, A. D., Nethaji, M., Chakravarty, A. R. (2004). Synthesis, Crystal Structure and Photo-Induced DNA Cleavage Activity of Ternary Copper(II)- Thiosemicarbazone Complexes Having Heterocyclic Bases. *Inorganic Chemistry Acta*, 357, 2315-2323.

35. Seleem, H. S., E l-Shetary, B. A., Khalil, S. M. E., Mostafa, M., Shebl, M. (2005). Structural Diversity Incopper(II) Complexes of Bis(thiosemicarbazone) and Bis(semicarbazone) Ligands. *Jornal of Coordination Chemistry*, 58, 479-493.
36. URL-3 <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/basics/dna>. 01.03.2016 tarihinde alınmıştır.
37. Da Silva, J. F. M., Garden, S. J., Pinto, A. C. (2001). The Chemistry of Isatins: a Review from 1975 to 1999. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 12 (3), 273-324.
38. Pandeya, S. N., Smith, a S., Jyoti, M., Sridhar, S. K. (2005). Biological Activities of Isatin and its Derivatives. *Jornal of Acta Pharmaceutical*, 55, 27-46.
39. Vine, K. L., Matesic, L., Locke, J. M., Ranson, M., Skropeta, D. (2009). Cytotoxic and Anticancer Activities of Isatin and its Derivatives: A comprehensive review from 2000-2008. *Anti-Cancer Agents Medical Chemistry*, 9, 397-414.
40. Chiyanzu, I., Hansell, E., Gut, J., Rosenthal, P. J., McKerrow, J. H., Chibale, K. (2003). Synthesis and Evaluation of Isatins and Thiosemicarbazone Derivatives Against Cruzain, Falcipain-2 and Rhodesain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13, 3527-3530.
41. Chiyanzu, I., et al. (2005). Design, Synthesis and Anti-plasmodial Evaluation in Vitro of New 4-aminoquinoline Isatin Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13, 3249-3261.
42. Chen, L. R., et al. (2005). Synthesis and evaluation of isatin derivatives as effective SARS coronavirus 3CL protease inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 3058-3062.
43. Sriram, D., Yogeewari, P., Gopal, G. (2005). Synthesis, Anti-HIV and Anti-Tubercular Activities of Lamivudine Prodrugs. *European Jornal of Medicinal Chemistry*, 40 (12), 1373–1376.
44. Pirrung, M. C., Pansare, S. V., Das Sarma, K., Keith, K. A., Kern, E. R. (2005). Combinatorial Optimization of Isatin- β -Thiosemicarbazone as Anti-Poxvirus Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48 (8), 3045–3050.
45. Patel, A., Bari, S., Talele, G., Patel, J., Sarangapani, M. (2006). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Isatin Derivatives. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 4, 249-254.
46. Beauchard, A., et al. (2006). Synthesis of Novel 5-Substituted Indirubins as Protein Kinases Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 6434-6444.

47. Terzioglu, N., et al. (2006). Synthesis and Primary Antiviral Activity Evaluation of 3-Hydrazono-5-Nitro-2-Indolinone Derivatives. *ARKIVOC Jornal*, (i), 109-118.
48. Hyatt, J. L., et al. (2007). Selective Inhibition of Carboxyl esterases by Isatins, Indole-2, 3-Diones. *Jornal of Medicinal Chemistry*, 50, 1876-1885.
49. Ravichandran, V., Mohan, S, Kumar, K. S. (2007). Synthesis and Antimicrobial Activity of Mannich Bases of Isatin and its Derivatives with 2-[(2, 6 dichlorophenyl) amino] phenylacetic acid. *ARKIVOC Jornal*, (xiv), 51-57.
50. Guzel, O., Karali, N., Salman, A. (2008). Synthesis and Antituberculosis Activity of 5-Methyl/trifluoromethoxy-1H-Indole-2,3-Dione-3-Thiosemicarbazone Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16 8976-8987.
51. Smitha, S., Pandeya, S. N., Stables, J. P., Ganapathy, S. (2008). Anticonvulsant and Sedative-hypnotic Activeties of N-acetyl/methyl Isatin Derivatives. *Jornal of science and pharmaceutical*. 76, 621-636.
52. Singh, U. K., Pandeya, S. N., Singh, A., Srivastava, B. K., Pandey, M. (2010). Synthesis and Antimicrobial Activity of Schiff's and N-Mannich Bases of Isatin and its Derivatives with 4-amino-N-carbamimidoyl Benzene Sulfonamide. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2, 151-154.
53. Banerjee, D., Yogeewari, P., Bhat, P., Thomas, A., Srividya, M., Sriram, D. (2011). Novel Isatinylthiosemicarbazones Derivatives as Potential Molecule to Combat HIV-TB co-infection. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 106-121.
54. Quenelle, D. C., Keith, K. A., Kern E R. In Vitro and in Vivo Evaluation of Isatin- β -thiosemicarbazone and Marboran against Vaccinia and Cowpox Virus Infections. *Antiviral Research Journal*, 71, 24-30.
55. Hall, M. D., et al. (2009). Synthesis, Activity, and Pharmacophore Development for Isatin- β -thiosemicarbazones with Selective Activity toward Multidrug-Resistant Cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52, 3191-3204.
56. Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G., DeClercq, E. (1999). Synthesis, Antibacterial, Antifungal and Anti-HIV Activities of Schiff and Mannich Bases Derived from Isatin Derivatives and N-[4-(4-Chlorophenyl)thiazole-2-yl] thiosemicarbazide. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9 (1), 25-31.
57. Pirrung, M. C., Pansare, S. V., Das Sarma, K., Keith, K. A., Kern, E. R. (2005). Combinatorial Optimization of Isatin- β -thiosemicarbazone as Anti-poxvirus Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48 (8), 3045-3050.

58. Sriram, D., Perumal, Y. (2003). Towards the Design and Development of Agents with Broad Spectrum Chemotherapeutic Properties for the Effective Treatment of HIV/AIDS. *Current Medicinal Chemistry*, 10 (17), 1689–1695.
59. Moorthy, N. S. H. N., Cerqueira, N. M. F. S. A., Ramos, M. J., Fernandes, P. A. (2013). Aryl- and Hetero Aryl-Thiosemicarbazone Derivatives and their Metal Complexes. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 8 (2), 168-182.
60. URL-4 <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/basics/dna>. 24.03.2016 tarihinde alınmıştır.
61. DNA and its Structure, Function, Types, Modes of Replication and Repair.
62. Rastogi, S. & Dwivedi, U. N. (2007). Biomolecules (Introduction, Structure and Function). Nucleic acids. 1-39.
63. Sirajuddin, M., Ali, S., Badshah, A. (2013). Drug–DNA interactions and their study by UV–Visible, Fluorescence Spectroscopies and Cyclic Voltammetry. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 124, 1–19.
64. Kennard, O. (1993). DNA–Drug Interactions, *Pure and Applied Chemistry*, 65 (6), 1213-1222.
65. Hajian, R., Shams, N., Mohagheghian, M. (2009). Study on the Interaction between Doxorubicin and Deoxyribonucleic Acid with the Use of Methylene Blue as a Probe. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 20 (8), 1399–1405.
66. Rauf, S., et al. (2005). Electrochemical Approach of Anticancer Drugs–DNA Interaction, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 37, 205–217.
67. Snyder, R. D., Hendry, L. B. (2005). Toward a Greater Appreciation of Noncovalent Chemical/DNA Interactions: Application of Biological and Computational Approaches, *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 45, 100–105.
68. Silvestri, C., Brodbelt, J. S. (2012). Tandem Mass Spectrometry for Characterization of Covalent Adducts of DNA with Anticancer Therapeutics. *Mass Spectrometry Reviews*, 2, 1–20.
69. Liu, H. K., Sadler, P. J. (2011). Metal Complexes as DNA Intercalators, *Accounts of Chemical Research*, 44, 349–359.
70. Hadjiliadis, N., Sletten, E. (2009). Metal Complex–DNA Interactions. *Blackwell Publishing Ltd*, 138–139.
71. URL-5 <http://faculty.swosu.edu/scott.long/phcl/antineop.htm>. 22.04.2016 tarihinde alınmıştır.

72. Ni, Y., Lin, D., Kokot, S. (2006). Synchronous Fluorescence, UV–Visible Spectrophotometric, and Voltammetric Studies of the Competitive Interaction of Bis (1,10-phenanthroline) Copper (II) Complex and Neutral Red with DNA. *Analytical Biochemistry*, 352, 231–242.
73. Lerman, L. S. (1961). Structural Considerations in the Interaction of DNA and Acridines. *Journal of Molecular Biology*, 3, 18–30.
74. Martínez, R., García, L. C. (2005). The Search of DNA-Intercalators as Antitumoral Drugs: What it worked and what did not work. *Current Medicinal Chemistry*, 12, 127–151.
75. Shui, X., et al. (2000). Effects of Cationic Charge on Three-Dimensional Structures of Intercalative Complexes Structure of a Bisintercalated DNA Complex Solved by MAD Phasing. *Current Medicinal Chemistry*, 7, 59–71.
76. Waring, M. J., Bailly, C. (1994). The Purine 2-Amino Group as a Critical Recognition Element for Binding of Small Molecules to DNA. *Genetics*, 149, 69–79.
77. Rehn, C., Pindur, U. (1996). Molecular Modeling of Intercalation Complexes of Antitumor Active 9-Aminoacridine and A [d,e]-Anellated Isoquinoline Derivative with Base Paired Deoxytetranucleotides, *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 127, 645–658.
78. Baginski, M., Fogolari, F., Briggs, J. M. (1997). Electrostatic and Non-Electrostatic Contributions to the Binding Free Energies of Anthracycline Antibiotics to DNA. *Journal of Molecular Biology*, 274, 253.
79. Bauer, W., Vinograd, J. (1970). The Interaction of Closed Circular DNA with Intercalative Dyes: III. Dependence of the Buoyant Density upon Superhelix Density and Base Composition. *Journal of Molecular Biology*, 54, 281–298.
80. Neidle, S., Abraham, Z. S. (1984). Structural and Sequence-Dependent Aspects of Drug Intercalation into Nucleic Acid. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 17, 73–121.
81. Keck, M. V., Lippard, S. J. (1992). Unwinding of Supercoiled DNA by Platinum–Ethidium and Related Complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 114, 3386–3390.
82. Moucheron, C., Mesmaeker, A. K. D. (1998). New DNA-Binding Ruthenium (II) Complexes as Photo-Reagents for Mononucleotides and DNA. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 11, 577–583.
83. Haq, I., Lincoln, P., Suh, D., Norden, B., Chowdhry, B., Chaires, J. (1995). Interaction of DELTA- and LAMBDA-[Ru(phen)₂DPPZ]²⁺ with DNA: a Calorimetric and Equilibrium Binding Study. *Journal of the American Chemical Society*, 117, 4788–4796.

84. Bulnes, L. G., Gallego, J. (2009). Indirect Effects Modulating the Interaction between DNA and a Cytotoxic Bisnaphthalimide Reveal a Two-Step Binding Process. *Journal of the American Chemical Society*, 131, 7781–7791.
85. Wing, R., et al. (1980). Crystal Structure Analysis of a Complete Turn of B-DNA. *Nature Publishing Group*, 278 (23), 755-758.
86. Mei, H. Y., Barton, J. K. (1986). Chiral Probe for A-form Helices of DNA and RNA tris (tetramethylphenanthroline) Ruthenium (II). *Journal of the American Chemical Society*, 108, 7414–7416.
87. Neidle, S. (2012). Nucleic Acid Structure and Recognition, *Oxford University Press*, 2002, 1-202.
88. Ohyama, T. (2005). DNA Conformation and Transcription. *Molecular Biology Intelligence Unit*. ISBN: 0-387-25579-6, 3-15.
89. Sinden, R. R., et al. (1994). DNA Structure and Function. *Advances in Genome Biology*, 5, 1-141.
90. Ussery, D. W. (2002). Structure: A-, B- and Z-DNA Helix Families. Danish Technical University, Lyngby, Denmark. Encyclopedia of Life Sciences. *Nature Publishing Group*, 1-7.
91. Sun, H., et al. (2011). A Stabilizing and Denaturing Dual-Effect for Natural Polyamines Interacting with G-quadruplexes Depending on Concentration. *Jornal of Biochimie*, 93, 1351–1356.
92. Jaumot, J., Gargallo, R. (2012). Experimental Methods for Studying the Interactions Between G-quadruplex Structures and Ligands. *Current Pharmaceutical Design*, 18 (14), 1900–1916.
93. Wei, C., Wang, J., Zhang, M. (2010). Spectroscopic Study on the Binding of Porphyrins to (G4T4G4)4 Parallel G-quadruplex. *Biophysical Chemistry*, 148, 51–55.
94. Bhadra, K., Kumar, G. S. (2011). Interaction of Berberine, Palmatine, Coralyne, and Sanguinarine to Quadruplex DNA: a Comparative Spectroscopic and Calorimetric Study, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1810, 485–496.
95. Gonzalez-Ruiz, V., Olives, A. I., Martin, M. A., Ribelles, P., Ramos, M. T., Menendez, J. C. (2011). An Overview of Analytical Techniques Employed to Evidence Drug–DNA Interactions. Applications to the Design of Genosensors, in: M.A. Komorowska, S. Olsztynska-Janus (Eds.). *Biomedical Engineering, Trends, Research and Technologies. In Tech*, 65–90.
96. Benesi, H. A., Hildebrand, J. H. (1949). Spectrophotometric Investigation of the Interaction of Iodine with Aromatic Hydrocarbons. *Journal of the American Chemical Society*, 71, 2703–2707.

97. Liu, J., et al. (2002). DNA-Binding and Cleavage Studies of Macrocyclic Copper (II) Complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 91, 269–276.
98. Sirajuddin, M., Ali, S., Haider, A., Shah, N. A., Shah, A., Khan, M. R. (2012). Synthesis, Characterization, Biological Screenings and Interaction with Calf Thymus DNA as well as Electrochemical Studies of Adducts Formed by Azomethine [2-((3,5-dimethylphenylimino)methyl)phenol] and Organotin(IV) Chlorides. *Polyhedron*, 40 (1), 19–31.
99. Sirajuddin, M., Ali, S., Shah, N. A., Khan, M. R., Tahir, M. N. (2012). Synthesis, Characterization, Biological Screenings and Interaction with Calf Thymus DNA of a Novel Azomethine 3-((3,5-dimethylphenylimino)methyl)Benzene-1,2-diol Spectrochim. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 94, 134–142.
100. Arjmand, F., Jamsheera, A. (2011). DNA Binding Studies of New Valine Derived Chiral complexes of Tin(IV) and Zirconium(IV), Spectrochim. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 78, 45–51.
101. Pratviel, G., Bernadou, J., Meunier, B. (1998). DNA and RNA Cleavage by Metal Complexes. *Advances in Inorganic Chemistry*, 45, 251.
102. Shahabadi, N., Kashanian, S., Khosravi, M., Mahdavi, M. (2010). Multispectroscopic DNA Interaction Studies of a Water-Soluble Nickel(II) Complex Containing Different Dinitrogen Aromatic Ligands. *Transition Metal Chemistry*, 35, 699–705.
103. Kumar, K. A, Reddy, K. L., Vidhisha, S., Satyanarayana, S. (2009). Synthesis, Characterization and DNA Binding and Photocleavage Studies of [Ru(bpy)2BDPPZ]2+, [Ru(dmb)2BDPPZ]2+ and [Ru(phen)2BDPPZ]2+ complexes and their Antimicrobial Activity. *Applied Organometallic Chemistry*, 23, 409–420.
104. URL-6 https://en.wikipedia.org/wiki/Extinction_coefficient. 01.05.2016 tarihinde alınmıştır.
105. URL-7 https://en.wikipedia.org/wiki/Molar_attenuation_coefficient. 15.05.2016 tarihinde alınmıştır.
106. URL-8 <http://autodock.scripps.edu>. 20.06.2016 tarihinde alınmıştır.
107. Alomar, K. (2009). Synthesis, Crystal Structure and Characterization of 3-thiophene Aldehyde Thiosemicarbazone and its Complexes with Cbalt(II), Nickel(II) and Copper(II). *Polyhedron*, 28 (7), 1273-1280.
108. Chandra, S. (2005). Spectroscopic and Biological Studies on Newly Synthesized Nickel (II) Complexes of Semicarbazone and Thiosemicarbazones. *Spectrochimica Acta Part A*, 62, 1089.

109. Chandra, S., Parmar, S., & Kumar, Y. (2009). Synthesis, Spectroscopic, and Antimicrobial Studies on Bivalent Zinc and Mercury complexes of 2-formylpyridine thiosemicarbazones. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 1-6.
110. Jouad, E. M., et al. (2001). *Journal of Inorganic Biochemistry*, 86, 565.
111. Panchenko, T., Evseeva, M., & Ranskiy, A. (2014). Copper (II) and Nickel (II) with N, N'-Bis (Salicylidene) Thiosemicarbazide Heterometal Complex Compounds. *Chemistry & Chemical Technology*, 8 (3), 241-248.
112. Arora, S., Agarwal, S., Singhal, S. Anticancer Activities of Thiosemicarbazide/Thiosemicarbazone. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6 (9), 34-61.
113. Pakravana, P. & Masoudianb, S. (2015). Study on the Interaction between Isatin- β -Thiosemicarbazone and Calf Thymus DNA by spectroscopic Techniques. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 14 (1), 111-123.
114. Nevagi, R. J. & Dhake, A. S. (2013). Antibacterial Activity of Thiosemicarbazide Derivatives. *Der Pharma Chemica*, 5 (2), 45-49.
115. Venkatesha, K., Rayamb, P., Sekha, K. B. C., Mukkanti, K. (2016). Synthesis, Characterization and Biological Activity of Some New Thiosemicarbazide Derivatives and their Transition Metal Complexes. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, 7 (1), 258-266.
116. Al-Obaidi, O. H. (2012). Synthesis, Characterization, DNA- Binding Interaction Studies and Antimicrobial Screening Mixed-Ligand Cu (II) and Mn (II) Complexes. *IOSR Journal of Applied Chemistry*, 2 (5), 27-32.
117. Konstantinovic, S. S., Radovanovic, B. C., Sovilj, S. P. & Stanojevic. (2008). Antimicrobial Activity of Some Isatin-3-Thiosemicarbazone Complexes. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 73 (1), 7-13.
118. Parul, N., Subhangkar, N. & Arun, M. (2012). Antimicrobial Activity of Different Thiosemicarbazone Compounds Against Microbial Pathogenics. *International Research Journal of Pharmacy*, 3 (5), 350-363.
119. Kandemirli, F., et al. (2012). Quantum Chemistry-Molecules for Innovations, Quantum chemical calculations for some isatin thiosemicarbazones. *Quantum Chemistry - Molecules for Innovations*, 2 (3), 25-58.
120. Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of Exact Exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 7 (1), 5648-5652.
121. Trott, O., & Olson, A. J. (2010). Software News and Update Auto-Dock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31 (2), 455-464.

122. Technical Resource. *A guide to Understanding Extinction Coefficients, with Emphasis on Spectrophotometric Determination of Protein Concentration.*
123. Daouda, S., Afifia, F., Al-Bakrib, A., Kasabric, V. & Hamdana, I. (2014). Preparation, Physicochemical characterization and biological evaluation of some hesperidin metal complexes. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 13, 909-918.
124. Kashanian, S., & Ezzati, N. D. J. (2009). DNA binding studies of 2-tert-butylhydroquinone (TBHQ) food additive. *Food Chem*, 116, 743-747.
125. Prathima, B., Subba Rao, Y., Chalapathi, P.V., Reddy, Y. P., Varada Reddy, A. (2012). Spectral, Structural and Biological Analysis of Cr (III) Complex with Benzyloxybenzaldehyde-4-Phenyl-3-Thiosemicarbazone. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4 (3), 167-174.
126. Yidliz, M., Dulger, B., Yancu, S. Y. K., Yanpici, B. M. (2004). Synthesis and Antimicrobial Activity of Bis(imido) Schiff Bases Derived from Thiosemicarbazide with some 2-Hydroxyaldehydes and Metalcomplexes. *Journal of the Indian Chemical Society*, 81, 7-12.
127. Zhang, X-L., & Cheng, K. (2012). Synthesis, Crystal Structure, and DNA-Binding Property of Ruthenium (IV) Complex with 2, 5-dimercapto-1, 3, 4-thiadiazole and 1, 10-phenanthroline and Nano-Metal Chemistry. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 1440-1444.
128. Abdel-Rahman, L. H., El-Khatib, R. M., Nassr, L. A. E., Abu-Dief, A. M., Ismael, M., & Seleem, A. A. (2014). Metal Based Pharmacologically Active Agents: Synthesis, Structural Characterization, Molecular Modeling, CT-DNA Binding Studies and in Vitro Antimicrobial Screening of Iron(II) Bromosalicylidene Amino Acid Chelates. *Spectrochimica Acta*, 117, 366-378.
129. Abu-Dief, A. M., & Nassr, L. A. E. (2015). Tailoring, Physicochemical Characterization, Antibacterial and DNA Binding Mode Studies of Cu (II) Schiff Bases Amino Acid Bioactive Agents Incorporating 5-Bromo-2-Hydroxybenzaldehyde. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 12, 943-955.
130. Abdel-Rahman, L. H., Abu-Dief, A. M., Ismael, M., Mohamed, M. A. A., Hashem, N. A. (2016). Synthesis, Structure Elucidation, Biological Screening, Molecular Modeling and DNA Binding of Some Cu(II) Chelates Incorporating Imines Derived from Amino Acids. *Journal of Molecular Structure*, 1103, 232 – 244.

131. Abdel-Rahman, L. H., Abu-Dief, A. M., Newair, E. F., Hamdan, S. K. (2016). Some New Nano-Sized Cr(III), Fe(II), Co(II), and Ni(II) Complexes Incorporating 2-((E)-(Pyridine-2-Ylimino) Methyl) Napthalen-1-ol Ligand: Structural Characterization, Electrochemical, Antioxidant, Antimicrobial, Antiviral Assessment and DNA Interaction. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 160, 18–31.

ÖZGEÇMİŞ

Ad, Soyad : Nser Ahmed Massoud Mohammed
Doğum yeri ve tarihi : Libya- Sabha- 1986
Medeni hali : Evli
Yabancı diller : İngilizce, İtalyan ,Türkçe
E-posta : borki_2005@yahoo.com



Eğitim Durumu

Yüksekokul : Tıbbi Bilimler
Lisans : Tıbbi Laboratuvar. Sabha Üniversitesi

Profesyonel Deneyim

İş alanı : Sabha Medikal Merkezi, Sabha-Libya, (2004-2007)
İş alanı : Sabha Merkez Laboratuvarı, Sabha-Libya, (2008)
İş alanı : Sabha Üniversitesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sabha-Libya, (2009-halen)