

T.C
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
NANOBİLİM VE NANOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI

**BİYOPOLİMERLERİN VE AMİNOASİTLERİN KENDİ
KENDİNİ DÜZENLEMESİ (SELF-ASSEMBLY) YÖNTEMİ İLE
OLUŞTURDUKLARI TÜBÜLER FORMASYONLARIN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EBRU NİĞDELİOĞLU

EYLÜL 2022

T.C

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

NANOBİLİM VE NANOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI

**BİYOPOLİMERLERİN VE AMİNOASİTLERİN KENDİ
KENDİNİ DÜZENLEMESİ (SELF-ASSEMBLY) YÖNTEMİ İLE
OLUŞTURDUKLARI TÜBÜLER FORMASYONLARIN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EBRU NİĞDELİOĞLU

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. MURAT KAZANCI

EYLÜL 2022

BİLDİRİM

Hazırladığım tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi taahhüt ederim.

Ebru NİĞDELİOĞLU

Danışmanlığını yaptığım işbu tezin tamamen öğrencinin çalışması olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığını taahhüt ederim.

Prof. Dr. Murat KAZANCI

İMZA SAYFASI

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Murat Kazancı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler

Doç. Dr. Şahin Uyaver

Türk-Alman Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Nurullah Çalık

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 15.06.2022

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması sırasında yardımları ve destekleri için çok sayıda kişiye teşekkür etmek istiyorum.

Başta yüksek lisans çalışmam sırasında rehberliği, yapıcı geri bildirimi, destek ve tavsiyeleriyle bana yol gösteren saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Murat KAZANCI hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın başından sonuna kadar her türlü yardımını ve desteğini esirgemeyen sayın Araştırma Görevlisi Dr. Melike GÜNEY AKKURT hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin analiz kısımlarında hiçbir desteğini esirgemeyen Sayın Öğretim Görevlisi Enes ATAŞ hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda görüntü analizi kısmında destekleri ve yardımları için sevgili dostum Elif TOPRAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisansım boyunca beni yüreklendiren yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Rümeysa Hilal ÇELİK'e, Özge KAMACI'ya, Türkay ŞİMŞEK'e ve isimlerini tek tek sayamadığım sevgili dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Maddi manevi her türlü desteği bana sunan, her zaman arkamda duran her zaman olduğu gibi yüksek lisansım da bütün zorlukları aşmamda yardımcı olan dedem Şemsettin NİĞDELİOĞLU'na, babaannem Meliha NİĞDELİOĞLU'na, babam Aydoğan NİĞDELİOĞLU'na annem Saime NİĞDELİOĞLU'na, kardeşlerim Melihanur'um ve Ahmet Yasin'ime ve kocaman ve biricik ailemin isimlerini tek tek sayamadığım diğer değerli üyelerine en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ebru NİĞDELİOĞLU

EYLÜL, 2022

ÖZET
BİYOPOLİMERLERİN VE AMİNOASİTLERİN KENDİ
KENDİNİ DÜZENLEMESİ (SELF-ASSEMBLY) YÖNTEMİ İLE
OLUŞTURDUKLARI TÜBÜLER FORMASYONLARIN
İNCELENMESİ

Ebru NİĞDELİOĞLU

Yüksek Lisans Tezi, Nano Bilim ve NanoMühendislik Ana Bilim Dalı,
Nano Bilim ve Nanomühendislik Programı

Danışman: Prof. Dr. Murat KAZANCI

Eylül, 2022. 79 sayfa.

Moleküler kendi kendine düzenleme doğada yaygın olarak bulunan bir özelliktir. Moleküler kendi kendine düzenlemenin alt yapısını kimyasal tamamlayıcılık ve kovalent olmayan etkileşimler oluşturur. Termodinamik denge koşulları altında da moleküller kendi kendine düzenlenerek daha kararlı yapılar kurma eğilimindedir. Bu hiyerarşik yapılar kendiliğinden meydana gelir. Bu yapıları meydana getiren bağlar kendi hallerinde çok zayıf olmalarına rağmen toplu halde etkileştiklerinde çok güçlü olabilirler. Ve bu kendi kendine düzenleme amino asitlerde de incelenmeye değer şekilde görülebilir. Özellikle aromatik aminoasitlerde aromatik halkaların birbirleriyle etkileşimleri sonucu fibriler yapılar meydana getirdikleri gözlemlenmektedir. Bu yapılar kimi zaman fayda sağlayabildikleri gibi kimi zaman da toksik özellik gösterebilirler. Amino asitlerdeki kendi kendine düzenlenme Alzheimer başta olmak üzere birçok rahatsızlığı tetikleyici olabilir. Örneğin fenilketonüri hastalığında olduğu gibi vücutta birikmiş fenilalanin kendi kendine düzenlenmesiyle oluşan fibriller zekâ geriliğine yol açabilir. Fenilalaninin bilinen iki izomeri vardır. Bunlar D-fenilalanin ve L-fenilalanindir. L-fenilalanin molekülünün fibril oluşturma eğiliminin D-fenilalanin mevcudiyetinde büyük ölçüde bozunduğu ve vücutta toksik etkiye yol açan fibriler yapının oluşumunun engellendiği bilinmektedir. Bu çalışmada bir dizi farklı D ve L

izomer karışım kombinasyonları kullanıldı ve bu karışımların orantılı bir şekilde fibril oluşturup oluşturmadıkları belirlendi. Bu sonuçlar optik mikroskop ve SEM ile görüntüledi. FTIR analizleri yapılarak kendi kendine düzenlenme mekanizmasındaki bozukluklar saptandı. Ayrıca bu çalışmada orantılı karışımları sınıflandırmak için DenseNet201, ResNet152V2, MobileNetV2, NasNetMobile ve InceptionResNetV2 gibi derin öğrenme yaklaşımları kullanılmıştır.

Anahtar Kelimeler:

Self Assembly, Fenilalanin, Fenilketonüri, Derin öğrenme, Görüntü Analizi

ABSTRACT
INVESTIGATION OF TUBULAR FORMATIONS CREATED BY
THE SELF-ASSEMBLY METHOD OF BIOPOLYMERS AND
AMINO ACIDS

Ebru NİĞDELİOĞLU

Master Thesis, Nano Science and NanoEngineering, Nano Science and
Nanoengineering Program

Advisor: Prof. Dr. Murat KAZANCI

September, 2022. 79 pages.

Molecular self-assembly is a feature commonly found in nature. Chemical complementarity and non-covalent interactions form the basis of molecular self-assembly. Under conditions of thermodynamic equilibrium, molecules tend to self-organize and form more stable structures. These hierarchical structures occur spontaneously. The ingenious design of molecular building blocks with very weak covalent bonds forms the underlying principle. Although the bonds that make up these structures are very weak on their own, they can be very strong when they interact collectively. And this self-assembly can be seen in amino acids as well, worthy of study. Especially aromatic amino acids are observed to form fibrillar structures as a result of the interaction of aromatic rings with each other. While these structures can sometimes be beneficial, they can also show toxic properties. Self-assembly in amino acids can trigger many diseases, especially Alzheimer's. For example, as in phenylketonuria, phenylalanine accumulated in the body can self-assemble and cause mental retardation. Phenylalanine has two known isomers. These are D-phenylalanine and L-phenylalanine. It is known that the fibre-forming tendency of L-phenylalanine molecule is degraded to a large extent in the presence of its enantiomer D-phenylalanine, and the fibrillar structure that provides the toxic effect in the body is inhibited. There were a number of different D and L isomer mixture combinations discovered in this study. In addition, it was determined whether these mixtures formed fibrils proportionally. These results were viewed with an optical microscope, SEM.

Defects in the self-regulation mechanism were determined by performing FTIR analyzes. In addition, deep learning approaches such as DenseNet201, ResNet152V2, MobileNetV2, NasNetMobile and InceptionResNetV2 were used to classify proportional mixtures in this study.

Keywords:

Self Assembly, Phenylalanine, Phenylketonuria, Deep learning, Image Analysis

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
1.1. AMİNO ASİTLER	4
1.1.1. Aromatik Amino Asitler	7
1.2. SELF ASSEMBLY (KENDİ KENDİNE DÜZENLENME)	10
1.2.1. Van der Waals Etkileşimleri	12
1.2.2. Elektrostatik Etkileşimler.....	13
1.2.3. Manyetik Etkileşimler.....	13
1.2.4. Moleküler Dipol Etkileşimleri	13
1.2.5. Hidrojen Bağları.....	14
1.2.6. DNA Baz Çift Etkileşimi	14
1.2.7. Çapraz Bağlanma Etkileşimleri.....	15
1.3. GÖRÜNTÜ ANALİZİ YÖNTEMLERİ	15
1.3.1. DenseNet-201.....	15
1.3.2. ResNet152V2	16
1.3.3. MobileNetV2	17
1.3.4. NASNetMobile	18
1.3.5. InceptionResNetV2	18
2. YÖNTEM	19
2.1. DENEYSEL ÇALIŞMADA KULLANILAN MALZEMELER	19
2.2. NUMUNE HAZIRLANMASI	19
3. SONUÇ.....	21
3.1. OPTİK MİKROSKOP GÖRÜNTÜ SONUÇLARI	21
3.1.1. pH=2 Ortamdaki Görüntü Sonuçları.....	21
3.1.2. pH = 7 ortamdaki görüntü sonuçları	22

3.1.3.	pH = 10 ortamdaki görüntü sonuçları	24
3.2.	SEM GÖRÜNTÜLERİ SONUÇLARI	25
3.2.1.	pH = 2 ortamdaki görüntü sonuçları	25
3.2.2.	pH = 7 Ortamındaki Görüntü Sonuçları.....	27
3.2.3.	pH = 10 Ortamındaki Görüntü Sonuçları.....	31
3.3.	FTIR SONUÇLARI	33
3.4.	GÖRÜNTÜ ANALİZİ SONUÇLARI	40
3.4.1.	DenseNet201 Sınıflandırma Sonuçları.....	41
3.4.2.	ResNet152V2 Sınıflandırma Sonuçları.....	43
3.4.3.	MobileNetV2 Sınıflandırma Sonuçları	46
3.4.4.	NASNetMobile Sınıflandırma Sonuçları	49
3.4.5.	InceptionResNetV2 Sınıflandırma Sonuçları.....	52
4.	TARTIŞMA	56
4.1.	OPTİK MİKROSKOP GÖRÜNTÜLERİNİN YORUMLANMASI	56
4.2.	SEM GÖRÜNTÜLERİNİN YORUMU	57
4.3.	FTIR ANALİZLERİNİN YORUMU	57
4.4.	GÖRÜNTÜ ANALİZLERİNİN YORUMU	58
4.5.	SONUÇ	58
	KAYNAKÇA.....	60
	ÖZGEÇMİŞ	63

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Nesnelerin, nanomalzemelerin ve biyomoleküllerin boyut karşılaştırmaları .	2
Şekil 2: Amino asit genel formülü	4
Şekil 3: 20 amino asidin kimyasal yapısı.....	5
Şekil 4: Fenilalaninin kimyasal yapısı	8
Şekil 5: Tirozinin kimyasal yapısı.....	9
Şekil 6: Triptofan kimyasal yapısı	10
Şekil 7: Büyüme oranı(k) = 4 olan 5 katmanlı yoğun blok.....	16
Şekil 8: Artık öğrenme yapı taşı.....	16
Şekil 9 : Başlangıç Bloğu.....	18
Şekil 10: a) 100% D fenilalanin, b) %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin, c) %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin, d) %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin, e) %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin, f) %10 D fenilalanin /%90 L fenilalanin, g) %100 L fenilalanin.....	21
Şekil 11: a) 100% D fenilalanin, b) %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin, c) %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin, d) %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin, e) %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin, f) %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin, g) %100 L fenilalanin.....	23
Şekil 12 : a) 100% D fenilalanin, b) %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin, c) %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin, d) %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin, e) %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin, f) %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin, g) %100 L fenilalanin.....	24
Şekil 13: %100 D fenilalanin	25
Şekil 14 : %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin	26
Şekil 15: %100 L fenilalanin.....	26
Şekil 16: %100 D fenilalanin	27
Şekil 17: %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin	28
Şekil 18: %75 D fenilalanin /%25 L fenilalanin	28
Şekil 19: %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin	29
Şekil 20: %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin	29
Şekil 21: %10 D fenilalanin /%90 L fenilalanin	30
Şekil 22 : %100 L fenilalanin.....	31
Şekil 23: %100 D fenilalanin	32
Şekil 24 : %50 D fenilalanin/50 L fenilalanin	32
Şekil 25: %100 L fenilalanin.....	33
Şekil 26: pH=2 %100 D fenilalanin, %100 L fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin.....	34
Şekil 27: pH=2 %100 D fenilalanin, %100 L fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin.....	34
Şekil 28: pH=2 %100 D fenilalanin, %100 L fenilalanin, %50 D/%50 L fenilalanin	35
Şekil 29: pH=7 %100 D fenilalanin, %100 L fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin.....	36
Şekil 30: pH=7 %100 D fenilalanin, %100 L fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin.....	37

Şekil 31:pH=10 %100 D fenilalanin, %100 L fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin.....	37
Şekil 32:pH=10 %100 D fenilalanin, %100 L fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin.....	38
Şekil 33: pH=7 %100 D fenilalanin, %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin, %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin , %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin, %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin, %100 L fenilalanin.....	39
Şekil 34: pH=7 %100 D fenilalanin, %90D fenilalanin/%10 L fenilalanin, %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin, %25 D fenilalanin/ %75 L fenilalanin, %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin, %100 L fenilalanin.....	40
Şekil 35: DenseNet201 Eğitim ve doğrulama doğrulukları	41
Şekil 36: DenseNet201 Eğitim ve doğrulama kayıpları.....	41
Şekil 37: DenseNet201 Doğrulama Karışıklık Matrisi	42
Şekil 38: DenseNet201 Test Karışıklık Matrisi	43
Şekil 39: ResNet152V2 Eğitim ve doğrulama doğrulukları	44
Şekil 40: ResNet152V2 Eğitim ve doğrulama kayıpları.....	44
Şekil 41: ResNet152V2 Doğrulama Karışıklık Matrisi	45
Şekil 42: ResNet152V2 Test Karışıklık Matrisi	46
Şekil 43: MobileNetV2 Eğitim ve doğrulama doğrulukları.....	47
Şekil 44: MobileNetV2 Eğitim ve doğrulama kayıpları	47
Şekil 45: MobileNetV2 Doğrulama Karışıklık Matrisi.....	48
Şekil 46: MobileNetV2 Test Karışıklık Matrix	49
Şekil 47: NASNetMobile Eğitim ve doğrulama doğrulukları.....	50
Şekil 48: NASNetMobile Eğitim ve doğrulama kayıpları	50
Şekil 49: NasNetMobile Doğrulama Karışıklık Matrisi	51
Şekil 50: NasNetMobile Test Karışıklık Matrisi	52
Şekil 51:InceptionResNetV2 Eğitim ve doğrulama doğrulukları	53
Şekil 52: InceptionResNetV2 Eğitim ve doğrulama kayıpları.....	53
Şekil 53 : InceptionResNetV2 Doğrulama Karışıklık Matrisi	54
Şekil 54: InceptionResNetV2 Test Karışıklık Matrisi	55

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Amino asitlerin gruplandırılması.....	6
Tablo 2: MobileNet Gövde Mimarisi.....	17
Tablo 3 : Tüm görüntü analizi sonuçları	55

KISALTMALAR

Ala: alanin

Asp: aspartat

Cys: Sistein

Gln: glutamin

Glu: glutamat

Gly: glisin

His: Histidin

Ile: izölösın

Leu: lösın

Lys: Lizin

Met: metiyonin

nm: nanometre

PAH: fenilalanin hikrosilaz

Phe: fenilalanin

PKU: fenilketonüri

Pro: prolin

Ser: serin

Thr: treonin

Trp: triptofan

Tyr: tirozin

Val: valin

100D_0L: %100 D fenilalanin

100L_0D: %100 L fenilalanin

10D_90L: %10 D fenilalanin / %90 L fenilalanin

25D_75L: %25 D fenilalanin / %75 L fenilalanin

50D_50L: %50 D fenilalanin / %50 L fenilalanin

75D_25L: %75 D fenilalanin / %25 L fenilalanin

90D_10L: %90 D fenilalanin/ %10 L fenilalanin

Asn: aspargin

BH4: kofaktör tetrahidrobiopterin

1. GİRİŞ

Fizikçi Richard Feynman 1959'daki ünlü konuşmasında "Aşağıda daha çok yer var." deyişiyle nanobilimin gelişimini öngörmüştür (Kumar ve Kumbhat, 2016 & Nouailhat, 2008). Tek tek atomların manipülasyonu nanoteknolojinin ana ilkesini oluşturur ve Feynman'ın konuşması nanoteknolojinin ana ilkesiyle ilgilenen ilk akademik konuşma olarak görülmektedir. Konuşmasında "nanoteknoloji" teriminden açıkça bahsetmemiş olmasına rağmen Richard Feynman "Nanoteknolojinin babası" olarak kabul edilir.

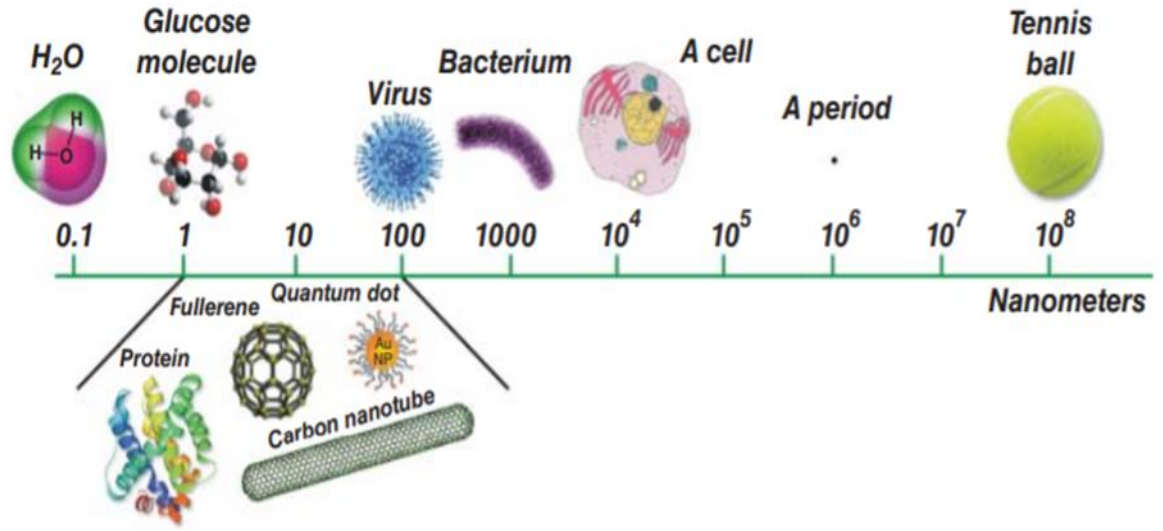
1980lerde bilim adamları maddeleri atom ölçeğinde araştırmak ve manipüle etmek için teknikler ve araçlar geliştirmeye başladı. 1 ile 100 nm aralığı nano ölçek olarak tanımlanır. Fakat 0.2 nm den 100 nm ye kadar bilimsel temelli aralık uzanır (Kumar ve Kumbhat, 2016).

Nanobilim atom veya moleküllerin bir araya gelmesiyle meydana gelen nanomalzemelerin benzersiz özellikleriyle ilgilenen bir bilim dalıdır. Diğer bir deyişle nanobilim nesneleri, parçacıkları ve fenomenleri 1 ile 100 nm arasında bir ölçekte inceleyen bir bilim dalıdır (Kumar ve Kumbhat, 2016).

Nano yunanca da "nanos" kelimesinden türetilmiştir. Nanos kelimesi cüce anlamına gelmektedir (WEB1). Metrik sistemde nano bir ölçü birimidir. $1 \text{ nm} = 10^{-9}$ metreye eşittir, bu da insan saç telinden 100.000 kat daha küçük olan boyutlar için kullanılır. Moleküler boyutta örnek verilecek olunursa 0.24 nm 1 H atomunun boyutudur ve 1nm yaklaşık olarak sıralanmış 10 tane H atomuna eşittir. Nanoparçacıklar 100 ile 10.000 atom içerir. Bu sebeple 1 ile 100 nm arasındaki büyüklükte değişen parçacıklar nanomalzemelerin yapı taşını oluştururlar.

Tanım gereği en az bir boyutu 100 nm'den küçük malzemelere nanomalzeme denir. Bu malzemeler nanoparçacık bloklarından oluşur. Ayrıca bazı kuruluşlar çevre sağlık ve tüketicinin korunması için bu aralığı 0.3-300 nm civarı tutarak daha da genişletmişlerdir. Bu daha geniş boyut aralığının birkaç avantajı vardır. Mesela bu

sayede daha fazla araştırma yapılmasına ve tüm nanomalzemelerin daha iyi anlaşılması sağlanmıştır. Ek olarak herhangi bir nanomalzemenin insan sağlığı için tehlikeli olup olmadığı ve hangi boyut aralığında olduğunu bilmeyi sağlar. Nanomalzemelere örnek olarak fullerenler, karbon nanotüpler ve grafen gibi nano karbonlar gösterilebilir. Nanomalzemelerin boyutları ve karşılaştırılması Şekil 1’de yapılmıştır (Kumar ve Kumbhat, 2016).



Şekil 1: Nesnelerin, nanomalzemelerin ve biyomoleküllerin boyut karşılaştırmaları

Nanomalzemeler ayrıca bulunduğu boyuttan dolayı makro boyutundan farklı yeni özelliklere sahip olabilir, bundan dolayı geliştirilebilir ve kullanılabilir. Örneğin; kalayın erime noktası 100 nm den büyük boyutları için 232 °C dir. Fakat boyutu 6nm’ye düştüğünde yalnızca 14 °C oluyor (Boverhof, 2015). Bir diğer örnek ise altın kimyasal olarak inert olarak tanımlanır. Bu yüzden elektronik bağlantılar, mücevherat gibi birçok uygulama da ideal bir malzeme olarak kullanılır. Fakat altın nanoboyutlarda katalitik özellikler gösterir (Boverhof, 2015). Bununla beraber nanoboyuttaki cisimlerin bir özelliği de aynı malzemenin yığın hali ile karşılaştırıldığında yüzey alanının hacmine olan oranındaki değişikliğe bağlı olarak fiziksel özelliklerinin değişmesidir. Yani daha küçük parçacıklar daha büyük formlarıyla karşılaştırıldığında daha fazla yüzey alanına sahiptir. Bu özellik birkaç

uygulamada karşımıza çıkabilmektedir. Örneğin yüksek yüzey alanına sahip katı malzemeler düşük yüzey alanına sahip malzemelerden daha çok sıvıyı emme özelliğine sahiptir bu sayede absorpsiyon oranı artmaktadır (Boverhof, 2015).

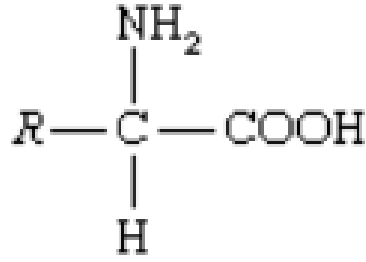
Nanoteknoloji, tanımı gereği en az bir karakteristik boyutu nanometre cinsinden ölçülebilen atomik veya moleküler düzeyde tasarlanmış fonksiyonel yapıların inşası ve kullanılmasıdır. Nanoyapılar boyutları gereği yeni ve önemli ölçüde geliştirilmiş fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikler, fenomenler ve süreçler sergiler. Bu sebeple nanoteknoloji maddelerin bu boyutlardaki ölçeklerde ölçülmesini ve manipüle edilmesini içeren araştırma ve geliştirme olarak tanımlanır (Kumar ve Kumbhat, 2016) (McNeil ve Scott, 2005). Nanobilim ve nanoteknoloji açısından bir ayrım yapılmalıdır. Nanobilim fizik, kimya malzeme bilimi ve biyolojinin bir birleşimidir. İlgi alanı olarak moleküler ve mikron boyutu arasındaki uzunluk ölçeklerinde maddenin manipülasyonu ve karakterizasyonu denilebilir. Nanoteknoloji ise bir mühendislik disiplini ve nanobilimden yöntemler uygulayarak yeni ürünler yaratmaya çalışır (Kumar ve Kumbhat, 2016).

Nanobilim ve nanoteknolojide ‘‘yukardan aşağı’’ ve ‘‘aşağıdan yukarı’’ olmak üzere 2 farklı yaklaşım vardır. ‘Yukarıdan aşağıya’ yaklaşım maddelerin git gide minyatürleşmesini betimler. ‘Aşağıdan yukarı yaklaşım ise ‘yukarıdan aşağı’ yaklaşımın aksine molekülleri ve kümeleri bir araya getirerek nesneler oluşturmayı betimler. Bu yaklaşımda minyatürleşmeyi tersi yönünde ilerler daha büyük nesneler üretilebilmek için moleküllerden başlanır (Hingant ve Albe,2010).

Ayrıca, yukarıdan aşağıya veya aşağıdan yukarıya olmak üzere iki farklı teknolojik yaklaşımın varlığı, nanobilimlerin ve nanoteknolojilerin tanımını çevreleyen tartışmaları körüklemeye katkıda bulunur. İlk ‘yukarıdan aşağıya’ yaklaşım minyatürleştirmeye atıfta bulunur. Nanobilimler ve nanoteknolojilerdeki gelişmeler, onlarca yıl önce başlatılan bir eğilimi takip ediyor. Aksine, aşağıdan yukarıya teknolojik yaklaşım, molekülleri veya kümeleri bir araya getirerek nesneler oluşturmayı ifade etmektedir. Bu yaklaşım, minyatürleştirmenin tersi yönünde ilerler; daha büyük nesneler yaratmak için nanomoleküllerden başlanarak inşa gerçekleşir.

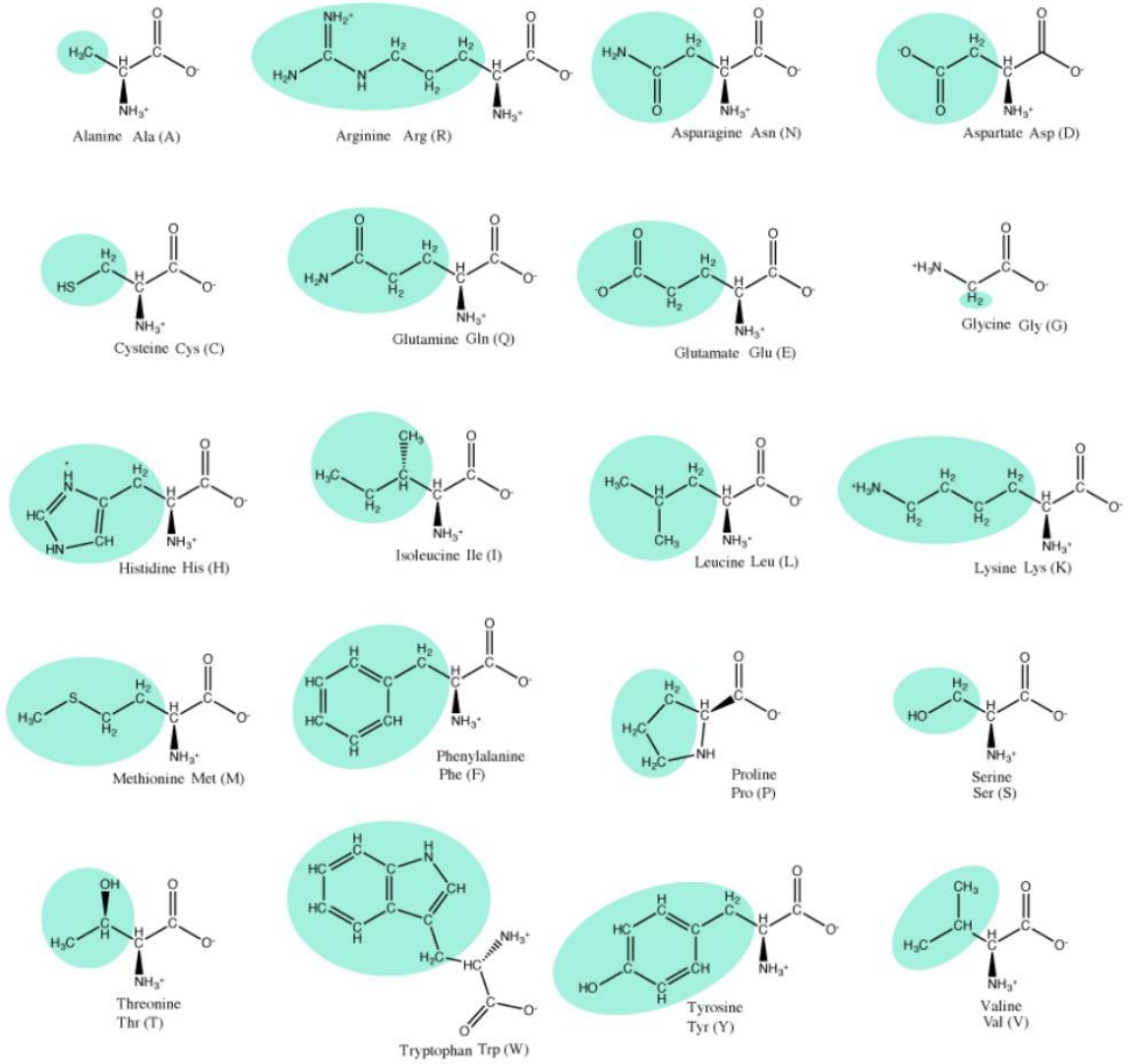
1.1. AMİNO ASİTLER

Amino asitler organik moleküllerdir. Yapıları bir bazik amino grubu (—NH) bir asidik karboksil grubu ve her amino aside özgü R grubundan meydana gelirler. Amino asit kelimesi alfa amino karboksilik asitin kısaltılmış halinden gelmektedir. Her molekülde alfa- karbon adı verilen hem bir amino hem de karboksil gruba bağlı merkezi karbon atomu vardır. Alfa karbonun kalan iki bağında genellikle hidrojen atomu ya da R grubu adı verilen radikal grup bağlıdır. Genel olarak bir amino asidin formülü şu şekildedir (Şekil 2) (Reddy, 2020). Tüm amino asitlerde amino asitin omurgası aynıdır. Bununla beraber R grupları tüm amino asitlerde farklılık gösterir (Şekil 3) (WEB2).



Şekil 2: Amino asit genel formülü

Amino asitler, proteinler için biyolojik yapı taşlarıdır. Normal koşullar altında vücuttaki karmaşık metabolik döngülerde görev alırlar (Uyaver ve diğerleri, 2018). Amino asitler birbirleriyle bağlanarak proteinleri oluştururlar. Oluşturdukları proteinler nerdeyse tüm hücre işlevlerinde rol oynadıkları için amino asitler yaşam için oldukça gereklidirler. Oluşturdukları proteinler; enzim olarak, antikor olarak veya yapısal destek sağlayarak işlev görürler. Proteinler 20 amino asitten meydana gelmektedirler (Bailey, 2019). Protein oluşturmada kullanıldıkları için amino asitlerin insan vücudundaki bollukları sudan sonra ikinci sırada gelir. Amino asitler çeşitli moleküller oluşturmada kullanılmasıyla birlikte nörotransmitter ve lipid taşınmasında da kullanılır (Helmenstine, 2019).



Şekil 3: 20 amino asidin kimyasal yapısı.

Amino asitler yapısındaki R grubunun özelliklerine göre dört ana başlıkta toplanabilirler. Bu başlıklar polar, polar olmayan, pozitif yüklü ve negatif yüklü amino asitler olarak adlandırılabilirler. Polar amino asitler hidrofobik olan R gruplarına sahiptirler bu sayede sulu çözeltilerde çözünürler. Polar olmayan amino asitler de hidrofobik özellik göstererek sıvı ile temastan kaçınırlar. Hidrofiliklik ve hidrofobiklik özellikleri proteinlerin 3 boyutlu yapılarını verir ve bunun yanı sıra protein katlanmasında da önemli rol oynarlar (Bailey, 2019).

Tablo 1 : Amino asitlerin gruplandırılması

Apolar Amino Asitler	Alenin (Ala)
	Glisin (Gly)
	İzolösin (Ile)
	Lösin (Leu)
	Metiyonin (Met)
	Triptofan (Trp)
	Fenilalanin (Phe)
	Prolin (Pro)
	Valin (Val)
Polar Amino Asitler	Sistein (Cys)
	Serin (Ser)
	Treonin (Thr)
	Tirozin (Tyr)
	Aspargin (Asn)
Polar Bazik Amino Asitler	Glutamin (Gln)
	Histidin (His)
	Lizin (Lys)
Polar Asidik Amino Asitler	Arginin (Arg)
	Aspartat (Asp)
	Glutamat (Glu)

Amino asitlerin fiziksel özellikleri:

- Amino asitler beyaz kristalli maddelerdir ve çoğu suda çözünmesiyle beraber polar olmayan çözücüler içinde çözünmezler.
- 200-300 °C veya daha fazla sıcaklıklarda erime noktaları mevcuttur.
- Tatları acı, tatlı veya tatsız olabilir.
- Amfoterik özellik gösterirler çünkü hem asidik (COOH) hem de bazik (NH₂) grupları içerirler.

- NH₂ grubu COOH grubunun yanındaki α -karbon atomuna bağılı olduğu için prolin dışında protein içindeki tüm amino asitler α -amino asitlerdir.
- Glisin dışındaki diğer tüm amino asitlerin pozisyonunda asimetrik karbon atomu mevcuttur.

Amino asitlerin kimyasal özellikleri:

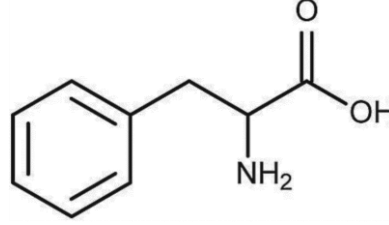
- Formaldehit ile reaksiyona girerler. Bu reaksiyonda amino grubu korunur ve salınan proton alkaliye karşı titre edilir. Bu yöntem ile bitki örneklerindeki toplam serbest amino asit miktarı bulunabilir.
- Nitröz asitle reaksiyon verme özelliğine sahiptirler. Bu reaksiyonda nitröz asit ile amino grubu tepkimeye girerek hidroksi asitler oluşturulur ve nitrojen gazı serbest bırakılır.
- Ninhidrin ile reaksiyon verirler. Ninhidrin güçlü bir oksitleyicidir. Bir amino çözeltisiyle ninhidrin kaynatıldığında amino asit oksidatif olarak deamine edilir. Ve ortaya amonyak ve bir ketoasit çıkar. Keto asit dekarboksilatlanır ve ortaya bir aldehit çıkar. İndirgenmiş ninhidrinin daha sonra serbest kalan amonyak ve başka bozulmamış ninhidrin molekülünün reaksiyona girmesinden Ruhemann moru olarak bilinen mor bir bileşik ortaya çıkar. Bu reaksiyon amino asitlerin kantitatif tayinin de kullanılır. Buna serbest amino gruplarına sahip proteinler ve peptidler ninhidrin ile reaksiyona girerek renk verecektir.
- Dekarboksilasyon tepkimesi yaparlar. Amino asitlerin karboksil grubu dekarboksilatlanır ve bu sayede aminler meydana gelir. Örneğin bir vazokonstriktör ajan olan histamin bu sayede histidinden üretilir (Patel ve diğerleri, 2008).

1.1.1. Aromatik Amino Asitler

Aromatik amino asitlerin yan zincirleri aromatik bir halka içerirler, bu aromatik halkalar doğası gereği polar olmayan (hidrofobik) halkalardır. Aromatik amino asitler

hidrofobik etkileşimlere katılabilirler. Tirozin ve triptofan, fenilalaninden çok daha polardır. Çünkü bu amino asitler sırasıyla hidroksil ve nitrojen indol halkalarına sahiptirler. Ayrıca bu amino asitler ultraviyole aralığında ışık absorpsiyonu gösterirler. Çünkü yapılarında konjuge çift bağ- tek bağ sistemi vardır (Betts ve diğerleri, 2003; Uyaver, 2022).

a. Fenilalanin (PHE)



Şekil 4: Fenilalaninin kimyasal yapısı

Fenilalanin insanlarda temel bir amino asittir, diğer bir deyişle vücut fenilalanini sentezleyemez. Fenilalanin insanlarda temel amino asitler arasına girer ve gıdalardan alımı sağlanır (National Center for Biotechnology Information, WEB3). Dorland's Medical Dictionary'de yazıldığına göre fenilalanin, bebeklerde optimal büyüme ve yetişkinlerde nitrojen dengesi için gereklidir ve doğal olarak oluşan bir amino asittir (Yingling, 1988). Fenilalanin diğer amino asitlerin sentezinde çok temel bir rol oynar (National Center for Biotechnology Information, WEB3). Ayrıca fenilalanin birçok enzimin yapısı ve işlevi için oldukça büyük öneme sahiptir. Fenilalanin tyrosine dönüştürülür bu da dopamin ve noropinefrin nörotransmitterlerin biyosentezinde kullanılır. Fenilalaninin D ve L formu olmak üzere 2 formu mevcuttur. L formu proteinlerin yapısına katılırken D formu ağrı kesici görevi görür (National Center for Biotechnology Information, WEB3).

Fenilalanin hayvansal gıdalardan (et, balık, yumurtalar, süt, peynir, jelatin gibi), tahıllardan (buğday, yulaf, kinoa, arpa, çavdar, mercimek, fındık ve tohumlar), soya ürünleri, bitki yosunu, tatlandırıcı aspartam gibi ürünlerde yüksek alım değerine sahiptir. Meyveler, sebzeler, yağlar, şekerler, nişastalarda fenilalanin içeriği düşüktür. Fenilalanin vücutta nörotransmitter norepinefrin üretmek için kullanılır. Bu nörotransmitterlerin vücutta birçok önemli işlevi vardır.

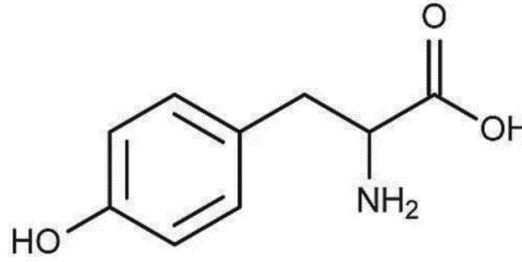
Bunlardan bazıları; sinyallerin beyin ve vücudun sinir hücreleri arasında dolaşmasına yardımcı olur, uyanık veya uyarı durumunu sürdürmeye yardımcı olur, hafızayı geliştirir, açlık ağrılarını azaltır. Ayrıca norepinefrin antidepresan özelliğine sahiptir.

Bundan dolayı bazı bilim adamlarınca L fenilalaninin depresyon tedavisine yardımcı olacağı inanılıyor. Fenilalaninin bir diğer işlevi de cilde rengini veren melanin pigmentinin üretimini uyarır. Bu sebeple fenilalaninin bir cilt problemi olan vitiligoyu iyileştirebileceği düşünülmektedir (WEB3).

Fenilalanin, proteinin hidrofobik iç tarafına gömülmeyi tercih eder. Aromatik yan zincirinin varlığı diğer aromatik yan zincirlerle etkileşimde rol oynadığı anlamına gelebilir.

Fenilalanin substrat tanımada rol oynamasına rağmen protein fonksiyonunda nadiren doğrudan rol oynar çünkü yan zinciri çok fazla reaktif değildir. Aromatik reziduları aromatik gruplar içeren protein olmayan ligandlarla etkileşimde bulunabilir (Betts ve diğerleri, 2003). Tehlikeli fibriller kümeler halinde kendi kendine birleştiği bilinen tek amino asit fenilalanindir. Fenilketonüri, kandaki fenilalanin fazlalığının neden olduğu kademeli bir zihinsel bozukluktur.

b. Tirozin (TYR)

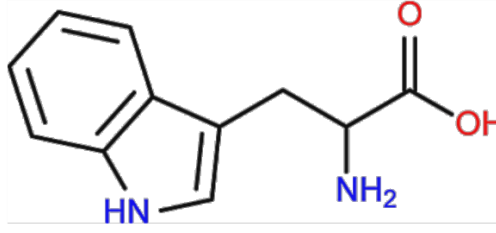


Şekil 5: Tirozinin kimyasal yapısı

Tirozin de tıpkı fenilalanin gibi proteinin hidrofobik iç kısımlarına gömülmeyi tercih eder. Aromatik yan zincirlerinin varlığı diğer aromatik yan zincirlerle etkileşimde olduğu anlamına gelebilir.

Tirozin reaktif bir hidroksil grubu içerdiği için karbon olmayan atomlarla etkileşimlere dahil olma olasılığı yüksektir. Hücre içindeki tirozinler fosforilasyonda rol oynarlar.

c. Triptofan (TRP)



Şekil 6: Triptofan kimyasal yapısı

Triptofan diğer aromatik rezidülerle değiştirilebilir olmasına rağmen kimya ve boyut açısından benzersiz olmasından dolayı çoğu zaman herhangi bir şeyin yerine konması felaket olabilir. Triptofan, tirozin ve fenilalaninle kıyaslandığında tirozinden daha az aktif olmakla beraber fenilalaninden daha reaktiftir. Bu durum aromatik halka sisteminde karbon olmayan bir atom (nitrojen) içermesine bağlanabilir. Triptofan nadir olsa da protein olmayan atomlara bağlanmada rol oynayabilir (Betts ve diğerleri, 2003).

1.2.SELF ASSEMBLY (KENDİ KENDİNE DÜZENLENME)

Kendi kendine düzenlenme olgusu doğada hem makroskopik hem mikroskobik ölçeklerde her yerde bulunur. Kendi kendine düzenlenme olgusu bileşenlerin insan müdahalesi olmadan kendiliğinden organizasyonudur. Kendiliğinden birleşme olgusunda bileşenlerin 3 boyutu vardır. Bunlar; moleküler (nanoölçekli boyut), mezoskopik ve makroskopik boyutlardır. Bu araların her birinde kendi kendine düzenlenme kuralları benzer olsa da aynı değildir.

Düzensiz küçük yapı birimlerinin kendiliğinden büyük düzenli aşamalar halinde düzenlendiği mekanizma olan kendiliğinden düzenlenme olgusu nanobilim ve nano teknolojinin büyük bir kısmını oluştururlar. Nanoteknolojinin beklenen uygulamalarının çoğu, bireysel olarak nano nesnelere değil, bu nano nesnelerin birbirleriyle etkileşime girdiği ve kendilerini amaca yönelik bir şekilde organize ettiği düzenlemelere dayanmaktadır. Kendiliğinden düzenlenme olgusuna örnek verilecek olunursa kendiliğinden düzenlenme moleküler kristallerin moleküler tek tabakaların büyümesini yönlendirir ayrıca protein katlanmasında sorumludur ve lipid çift tabakalarını ve kolloidal morfolojisini etkiler. Buradan da anlaşıldığı üzere kendiliğinden düzenlenme olgusu malzeme bilimindeki ilerlemelerin yanı sıra

biyoloji, yaşam bilimleri, yumuşak maddenin fiziği ve kimyasındaki rolüyle de oldukça büyük önem arz eder. Kendi kendine düzenleme genel olarak kendi içinde ikiye ayrılır. Bunlar statik kendi kendine düzenlenme ve dinamik kendi kendine düzenlemedir. Statik kendi kendine düzenlenmede sistem dengeye yaklaşırken ve serbest enerjisini azaltırken düzenli bir durum oluşur. Dinamik kendi kendine düzenlenmede ise var olan bileşenlerin kalıpları yerel etkileşimler tarafından düzenlenir. Yani bir başka deyişle dinamik kendi kendine düzenlenme kendi kendine bir araya getirilmiş olmak değil kendi kendine organize olmak olarak tanımlanır. (Kumar ve Kumbhat, 2016). Moleküler kendi kendine düzenlenme moleküllerin kendiliğinden organize edilmesidir. Moleküler kendiliğinden bir araya gelme aynı zamanda miseller, zarlar, kesecikler ve sıvı kristaller gibi daha büyük yapıların inşasına da izin verir ve kristal mühendisliği için önemlidir. Burda moleküller kovalent olmayan etkileşimler yoluyla kendiliğinden düzenlenerek hiyerarşik yapıları oluştururlar. Bu kovalent olmayan etkileşimler hidrojen bağlarını, iyonik bağları ve Van Der Walls bağlarını içerirler (Uyaver, 2022). Bağların her biri oldukça zayıf olmasına rağmen toplu etkileşimlerinden çok kararlı yapıların oluşması mümkün hale gelmektedir. Burdaki temel unsur kimyasal tamamlayıcılık ve yapısal uyumluluktur (Zhang, 2002; Kumar ve Kumbhat, 2016). Kimya ve biyokimyanın birçok alanında aromatik birimler arasındaki etkileşimler özellikle moleküler tanıma ve kendiliğinden düzenlenmede oldukça temel bir rol oynar. Kapsamlı ve amprik çalışmalar sonucunda aromatik halkaların 4 farklı şekilde kendi kendine düzenlenme eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Bunlar balık sırtı, T şekilli, paralel kademeli ve paralel yer değiştirmiş şeklindedir. Bu düzlemsel aromatik halkalar arasındaki etkileşimlere π - π etkileşimleri denir (Gazit,2002). Protein katlama, her biri yakından ilişkili alt katmanlardan oluşan ara maddeleri içerir. Kendi başlarına stabil veya yarı kararlı olabilen ancak bu tür diğer yapı blokları ile etkileşimlerle stabilize edilen yapı blokları olan alt yapı birimlerinin ardışık etkileşimleri ile doğal durum oluşturulur. Yapısal alt birimlerin hidrofobik yüzeylerinin molekül içi etkileşimleri doğal durumun oluşumunu sağlar. Bu hidrofobik yüzeyler moleküller arası etkileşime girdiğinde toplanma meydana gelir. Bu nedenle kümeleşmenin ilk aşamaları oldukça spesifiktir. Çünkü bir molekülün yapısal alt birimlerinin belirli yüzey elemanlarının komşu bir molekülün yapısal alt birimlerinin eşleşen hidrofobik yüzey alanlarıyla etkileşimlerini içerirler.

Moleküler bir sistemde kendiğinden düzenlenmenin başarısı sistemin özellikleri tarafından belirlenir. Bunlar incelenilecek olunursa;

- Bileşenler: Kendiğinden oluşan bir sistem birbirbiriyle etkileşime giren bir molekül veya bir makromolekülün bölümlerinden oluşur. Bu molekül veya moleküler segmentler aynı veya farklı birimlerden oluşabilirler. Etkileşimleri agrega gibi daha az düzenli bir durumdan kristal veya katlanmış bir makromolekül gibi daha düzenli bir duruma yol açar.
- Etkileşimler: Moleküler çekici ve itici etkileşimler denge yoluyla birbirbiriyle etkileşime girdiklerinde kendi kendine toplanma meydana gelir. Van der Waals ve Coloumb etkileşimleri, hidrofobik etkileşimler ve hidrojen bağları gibi olan bu etkileşimler genelde zayıftır ve kovalent değildirler. Bununla beraber koordinasyon bağları gibi nispeten zayıf kovalent bağları da giderek daha fazla kendiliğinden bir araya gelmeye uygun olarak kabul edilmektedir. Ayrıca kendiliğinden düzenlenen bileşenlerde şekilde tamamlayıcılık çok önemlidir.
- Tersine çevirebilirlik: Kendi kendine düzenlenmenin düzenli yapılar oluşturmaları için bileşenler arası ilişkilendirmenin tersine çevrilebilir olması gerekir. Buna ek olarak bileşenler bir kez oluştuktan sonra da bileşenlerin konumlarını ayarlamasına izin vermesi gerekir. Bileşenler arasındaki bağların gücü onları bozma eğiliminde olan kuvvetlerle karşılaştırılabilir olmalıdır.
- Çevre: Genellikle moleküllerin kendi kendine organizasyonu bir arayüz ya da bir çözelti içinde gerçekleştirilir. Sürecin gidişatı yönünden bileşenlerin çevre ile etkileşimleri oldukça büyük önem arz eder.
- Kütle taşınımı ve ajitasyon: Moleküllerin hareketli olması kendi kendine toplanma için önemlidir. Çözeltide termal hareket molekülleri temas haline getirmek için gereken hareketin büyük bölümünü sağlar (Kumar ve Kumbhat, 2016).

1.2.1. Van der Waals Etkileşimleri

Her bir atom, molekül ve yığın malzeme içindeki pozitif ve negatif yüklerin aralıksız hareketlerinden kaynaklanan elektromanyetik dalgalanmalardan van der Waals

etkileşimleri ortaya çıkar. Bu sebepten ötürü her iki maddenin kütleleri arasında bulunurlar ve genelde her iki maddeyi bir araya getirmek için etkileşimde bulunurlar.

Van der Waals etkileşimleri nanopartiküllerin çözeltide istenmeyen çökelmesine neden olur bu yüzden istenmeyen bir etki kabul edilir. Bununla beraber van der Waals etkileşimleri kendi kendine bir araya gelme proseslerini yönlendirmek için kontrol edilebilir (Kumar ve Kumbhat, 2016).

1.2.2. Elektrostatik Etkileşimler

Elektrostatik etkileşimleri de van der Waals etkileşimleri gibi her yerde bulunurlar. Elmas benzeri Np kristalleri ve sağlamlık gibi çeşitli benzersiz yapılar oluşturmak için nano ölçekte uygulanan elektrostatik etkileşimleri iyonik koloidal ve makroparçacık kristallerin oluşumunda bir temel sağlar. Elektrostatik etkileşimleri çekici (benzer yüklü parçacıklar arasında) itici (zıt yüklü parçacıklar arasında) asimetrik yüzey yük dağılımlarına sahip parçacıklar gibi yönlü olabilirler. Elektrostatik etkileşimleri kontrol etmek için birçok faktör vardır. Çevredeki iyonların konsantrasyonu ve kimyasal yapısıyla beraber çözücü seçimiyle bu etkileşimler ayarlanabilir (Kumar ve Kumbhat, 2016).

1.2.3. Manyetik Etkileşimler

Manyetik parçacıklar kendi kendilerine bir araya geldiklerinde yerel manyetik alan yönünde hizalama eğilimindedir. Bu etkiyi komşu parçacıklar veya uygulanan alanlar nedeniyle manyetik momentleri sağlar. Bu etkileşim yüksek yoğunluklu veri ve manyetik enerji depolamasında manyetik ayırmalarda, ilaç dağıtımında ve hipertermi tedavileri gibi daha birçok alanda kullanılır.

Azalan parçacık boyutuyla giderek daha önemli hale gelen van der Waals kuvvetleri ile rekabet ederler. Van der Waals etkileşimi parçacığın yarıçapı ile doğrusal olarak ölçeklenirken, manyetik etkileşim hacmi ile ölçeklenir (Kumar ve Kumbhat, 2016).

1.2.4. Moleküler Dipol Etkileşimleri

Kalıcı bir elektrik dipol momenti olan moleküller dipol-dipol etkileşimleri yoluyla etkileşime girerler. Moleküler dipol etkileşimleri yalnızca düşük dielektrik çözümlerle ilgili olmasıyla birlikte suda önemli elektrostatik etkileşimleri indüklemek için yüklere

ihtiyaç vardır. Moleküler dipol etkileşimleri bireysel olarak küçük bir büyüklüğe sahip olsa da bunlardan birkaçı bir parçacığın yüzeyine yoğun olarak bağlandıklarında kendi kendine toplanmayı indükleyecek şekilde güçlü olabilirler. (Kumar ve Kumbhat, 2016).

1.2.5. Hidrojen Bağları

Hidrojen bağları da dipolar etkileşimler gibi doğada büyük ölçüde elektostatiktirler.

Hidrojen bağlarında bir proton kısmi negatif yüklü iki büyük atomun çekimine aracılık eder. Nanoparçacıklar, nanoçubuklar gibi daha büyük nano ölçekli yapıtaşların kendi kendine düzenlenmesinde uygulanır. Çözücü koşullarına bağlanmakla birlikte tek tek hidrojen bağlarının büyüklükleri 10 ile 40 kJ/mol arasında değişir. Molekül- çözücü bağlarının mümkün olduğu protik çözücüler de (su, alkol vs) hidrojen bağının serbest enerjisi daha zayıftır.

Molekül içi hidrojen bağına dayanarak protein katlanma modeli oluşur. Katlanmış proteindeki hidrojen bağlarının sayısı ters orantılı bir şekilde serbest enerjisi yükselir, bağ sayısı azaldıkça stabiliteleri de düşer. Hidrojen bağları kovalent bağlardan yaklaşık 25 kat daha zayıftır, bu sayede kimyasal reaksiyonların meydana gelmesine gerek kalmadan kendi kendilerine birleşebilirler ve bağlar birkez oluşuktan sonra yapıları bir arada tutacak kadar güçlüdürler (Kumar ve Kumbhat, 2016).

1.2.6. DNA Baz Çift Etkileşimi

Tamamlayıcı baz çiftlerinin (timin ile adenin: sitozin ile guanin) arasında hidrojen bağ etkileşiminin önemli bir türü mevcuttur. Kısa DNA zincirlerinin sadece tamamlayıcı zincirlere bağlanması için bu etkileşimler oldukça spesifiktir. Buna ek olarak erime sıcaklığının altındaki ve üstündeki sıcaklığı modüle ederek açılabilir ve kapatılabilir, bu da çekimin büyüklüğü üzerinde hassas kontrol sağlar. Bu özellikler sayesinde DNA aracılı etkileşimler nanoölçekli bileşenlerin kendi kendine düzenlenmesi için oldukça istenilir bir hale gelmektedir. Örneğin bu yaklaşım ilk olarak, tamamlayıcı bir DNA "bağlayıcı"nın eklenmesiyle kendi kendine birleşen, tamamlayıcı olmayan DNA dizileriyle kaplı altın nanoparçacıklar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. DNA tabanlı kendi kendine düzenleme metallere ve iletken polimerlerden nano ölçekli devreler gibi karmaşık düzeneklerin oluşumunu mümkün kılmıştır (Kumar ve Kumbhat, 2016).

1.2.7. Çapraz Bağlanma Etkileşimleri

Nanopartiküllerin, ortamda çift değerlikli bağlayıcı olduğu bilinmektedir. Au-NPler ile alkan ditiyollerin çapraz bağlanması buna örnek olarak gösterilebilir. Bağlayıcı molekülün spesifik doğasından bağımsız olarak, çapraz bağlanmanın büyüklüğü çözeltideki bağlayıcıların konsantrasyonuna ve çapraz bağlama sırasında oluşan bağların enerjisine bağlıdır (Kumar ve Kumbhat, 2016).

Yukarıda bahsedilen etkileşimler self-assembly oluşumunda etkili olan kuvvetleri oluşturmaktadır. Bu kuvvetleri etkileyen ve değiştirebilen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler arasında sıcaklık, konsantrasyon, pH, kimyasal faktörler ve yardımcı maddeler vb. yer almaktadır. Bu faktörlerin varlığı, sistem içindeki hidrojen bağlarının, $\pi - \pi$ istiflenmesinin, elektrostatik etkileşimlerin, hidrofobik etkilerin ve self-assembly oluşumunda etkili olan diğer etkileşimlerin varlığının değişmesine neden olabilir (Uyaver, 2022).

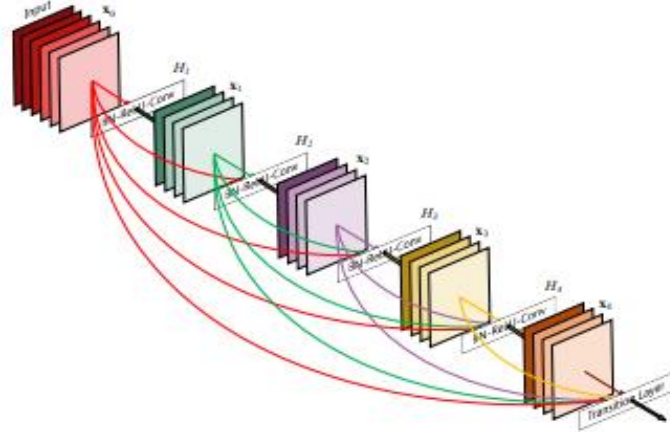
1.3. GÖRÜNTÜ ANALİZİ YÖNTEMLERİ

Giderek değişiklik gösteren D fenilalanin ile L fenilalaninin orantısal kombinasyonunun morfolojilerini gözle ayırmak oldukça zordur ve hata payı yüksektir. Bu yüzden derin öğrenme yöntemleri kullanılarak D ve L fenilalaninin karışım oranından kaynaklanarak değişen morfolojiler sınıflandırılmış ve hata payı en aza indirilmiştir. Aşağıda kullanılan yöntemler açıklanmıştır.

1.3.1. DenseNet-201

DenseNet-201, 201 katmanlı bir evrimsel sinir ağıdır. Ağın ImageNet koleksiyonundan bir milyondan fazla görüntü üzerinde eğitilmiş bir versiyonu mevcuttur. Tüm ağ katmanlarını fiziksel olarak birbirine bağlayarak, ağ seviyeleri arasında maksimum bilgi akışı sağlanır ve algoritmanın ileri beslemeli yapısı korunur. Her katman, önceki tüm seviyelerden ek girdiler alır ve özellik haritalarını tüm sonrakilere iletir. Her katman, üstündeki katmanlar tarafından "toplu bilgi" ile sağlanır. DenseNetlerin birkaç avantajlı özelliği vardır. Bunlar solma gradyan sorununu

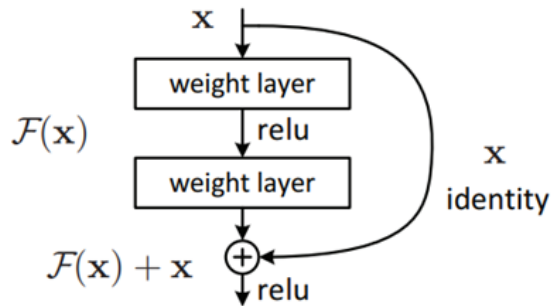
çözmek, özellik yayılımını geliştirmektir. Yoğun bir blok, önceden belirlenmiş sayıda toplu normalleştirme, ReLU, 1'e 1 evrişim ve toplu normalleştirme, ReLU, 3'e 3 evrişim tekrarından oluşur (Huang ve diğerleri, 2016).



Şekil 7: Büyüme oranı(k) = 4 olan 5 katmanlı yoğun blok

1.3.2. ResNet152V2

Daha derin ağlar yakınsamaya başladığında, bir bozulma sorunu ortaya çıkar doğruluk doymuş hale gelir ve ağ derinliği arttıkça hızla azalır. Bu, daha derin ağların önemli problemlerinden biridir. ResNet'ler, birçok yığılmış artık birimden oluşturulur. Bir dizi artık birim, ResNet Mimarisi için temel yapı bileşenidir. ResNet, evrişim ve havuzlama katmanlarından ve ardından benzer davranış katmanlarından oluşur. ResNet kullanımı, ek katmanlarla sinir ağlarının performansını önemli ölçüde artırır. Bu nedenle, bu çalışma için bu sınıflandırma yöntemi seçilmiştir (He ve diğerleri, 2015).



Şekil 8: Artık öğrenme yapı taşı

1.3.3. MobileNetV2

MobileNet, hafif derin sinir ağıları ile sonuçlanan basit bir yaklaşım kullanılarak oluşturulmuştur. MobileNet'de, tamamen ayrılabilir evrişimler fikri önemlidir. Derinlemesine ve noktasal evrişimlerin kombinasyonu, "derinlik-yönünde ayrılabilir" bir evrişim bloğu ile sonuçlanır. Standart evrişimsel süreçler bundan daha verimsizdir. Ardından, evrişim katmanlarından sonra gelen toplu normalleştirme gelir. Kullanılan aktivasyon fonksiyonu ReLU6'dır (Howard ve diğerleri, 2017).

Tablo 2: MobileNet Gövde Mimarisi

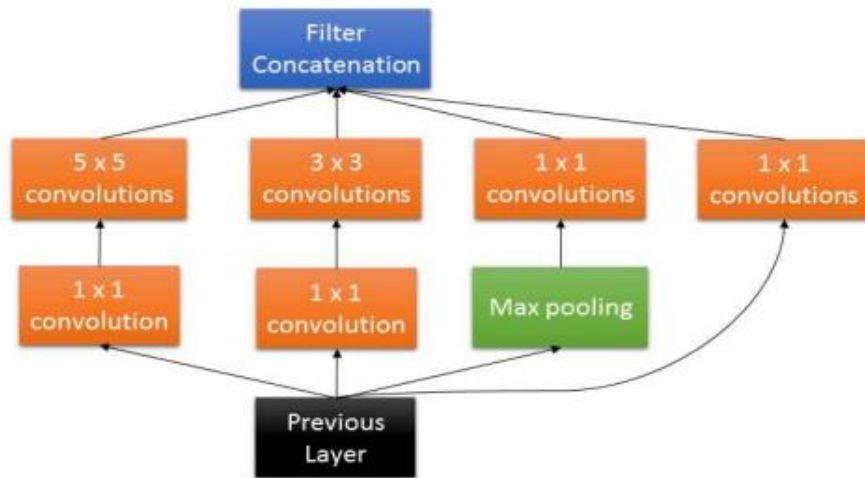
Type / Stride	Filter Shape	Input Size
Conv / s2	$3 \times 3 \times 3 \times 32$	$224 \times 224 \times 3$
Conv dw / s1	$3 \times 3 \times 32$ dw	$112 \times 112 \times 32$
Conv / s1	$1 \times 1 \times 32 \times 64$	$112 \times 112 \times 32$
Conv dw / s2	$3 \times 3 \times 64$ dw	$112 \times 112 \times 64$
Conv / s1	$1 \times 1 \times 64 \times 128$	$56 \times 56 \times 64$
Conv dw / s1	$3 \times 3 \times 128$ dw	$56 \times 56 \times 128$
Conv / s1	$1 \times 1 \times 128 \times 128$	$56 \times 56 \times 128$
Conv dw / s2	$3 \times 3 \times 128$ dw	$56 \times 56 \times 128$
Conv / s1	$1 \times 1 \times 128 \times 256$	$28 \times 28 \times 128$
Conv dw / s1	$3 \times 3 \times 256$ dw	$28 \times 28 \times 256$
Conv / s1	$1 \times 1 \times 256 \times 256$	$28 \times 28 \times 256$
Conv dw / s2	$3 \times 3 \times 256$ dw	$28 \times 28 \times 256$
Conv / s1	$1 \times 1 \times 256 \times 512$	$14 \times 14 \times 256$
$5 \times$	Conv dw / s1	$3 \times 3 \times 512$ dw
	Conv / s1	$1 \times 1 \times 512 \times 512$
	Conv dw / s2	$3 \times 3 \times 512$ dw
	Conv / s1	$1 \times 1 \times 512 \times 1024$
	Conv dw / s2	$3 \times 3 \times 1024$ dw
	Conv / s1	$1 \times 1 \times 1024 \times 1024$
	Avg Pool / s1	Pool 7×7
	FC / s1	1024×1000
	Softmax / s1	Classifier

1.3.4. NASNetMobile

NASNetMobile'da amaç, filtre boyutları, çıkış kanalları, adımlar ve katman sayısı için hangi değerlerin mümkün olan en iyi sonucu verdiğini belirlemektir. Bir denetleyici tekrarlayan sinir ağı kullanan Nöral Mimari Arama (NAS) algoritması, farklı tasarımlara sahip alt ağlardan örnekler toplar. Bundan sonra, alt ağlar, bir doğrulama setinde istenen doğruluk düzeyine ulaşabilecek şekilde eğitilir. Oluşturulan doğruluk değerleri, denetleyiciyi güncellemek için kullanılır, bu da daha doğru tasarımların kademeli olarak oluşturulmasıyla sonuçlanır. (Zoph ve diğerleri, 2017)

1.3.5. InceptionResNetV2

Ağ 164 katmandan oluşmaktadır. InceptionResNetV2, Inception'ın çok daha iyi tanıma performansına sahip daha maliyetli bir hibrit versiyonudur. Inception ağlarının Residual sürümleri için, orijinal Inception'dan daha ucuz olan Inception bloklarını kullanılır (Szegedy ve diğerleri). Başlangıç modülü, ağın çeşitli uzamsal ölçeklerde verileri işlemesini sağlayan farklı boyutlardaki kıvrımlardan oluşur. Şekil 9' de görüldüğü gibi, daha sonra gruplandırılır ve daha sonraki işlemler için sonraki katmana verilir. Daha maliyetli 3x3 ve 5x5 evrişimlerden önce, boyutu azaltmak için 1x1 evrişimler kullanılır [Nazir ve diğerleri]. Her Inception bloğunu aktivasyon olmadan 1 x 1 evrişim takip eder. Bu, Inception bloğunun neden olduğu boyut kaybını telafi etmek için gereklidir. Inception-ResNet-v2, Inception'dan sonra modellenen ve filtre birleştirme yerine artık bağlantıları kullanan bir ağıdır (Szegedy ve diğerleri).



Şekil 9 : Başlangıç Bloğu

2. YÖNTEM

Deneysel çalışma üç aşamalı gerçekleştirilmiştir. İlk bölümünde hazır olarak alınan D ve L fenilalaninin sulu ortamda farklı oranlarda karışımları incelenmiştir. İkinci kısımda ise FTIR, SEM ve mikroskop görüntüleri alınmıştır. Üçüncü ve son kısmında ise deep learning metodları kullanılarak görüntü sınıflandırılması yapılmıştır. Bu kısımda yapılan deneyler ve karakterizasyonlar ayrıntılı olarak verilmektedir.

2.1.DENEYSEL ÇALIŞMADA KULLANILAN MALZEMELER

D-fenilalanin (P1751, $\leq 98\%$) ve L-fenilalanin (A13238, 99%) sırasıyla Sigma-Aldrich (Almanya) ve Alfa Aesar'dan (Almanya) satın alındı.

2.2. NUMUNE HAZIRLANMASI

Çözeltiler, deiyonize suda, 3 farklı pH'da 7 farklı karıştırma oranında ve 0,25 mg/mL (~ 1.5 mM) nihai konsantrasyonda hazırlandı. Uygulanan pH ortamları pH=2 pH=7 ve pH=10'dur. Kullanılan enantiyomerik karıştırma oranları şu şekildedir;

- %100 D fenilalanin
- %90 D fenilalanin %10 L fenilalanin
- %75 D fenilalanin %25 L fenilalanin
- %50 D fenilalanin %50 L fenilalanin
- %25 D fenilalanin %75 L fenilalanin
- %10 D fenilalanin %90 L fenilalanin ve
- %100 L fenilalanin.

Kontaminasyon riskini ortadan kaldırmak için tamamen kuruyana kadar kapalı petri kaplarında saklanan temiz lamellere solüsyonlar damlatılarak mikroskopta görüntülenmek için numuneler hazırlanmıştır. SEM görüntüsü almak için örneklerden birer damla numune alınarak alüminyum folyo üzerinde kurutulmuştur. FTIR için ise

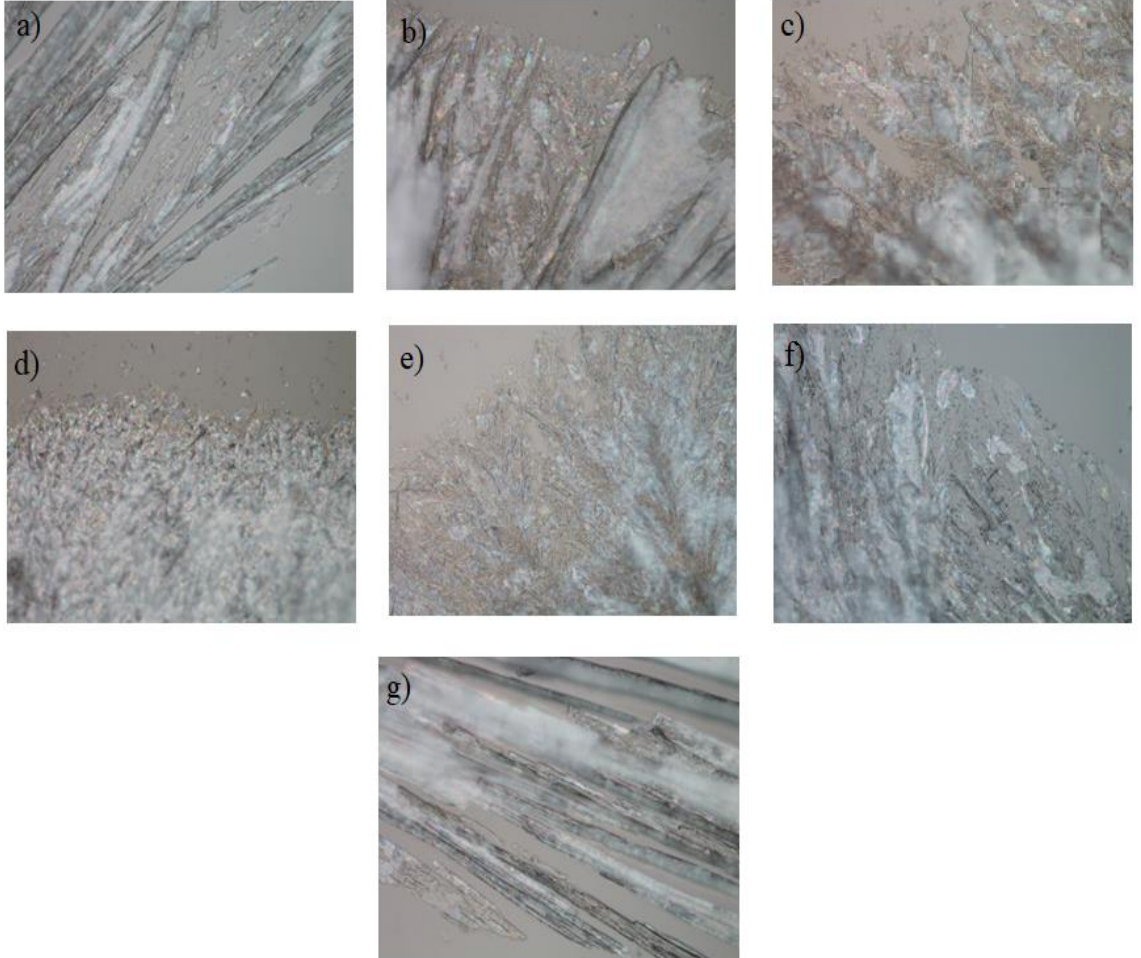
örnekler cam beherlerin içinde kurutulmuş, kurumuş olan örnekler kazınarak yeterli miktarda elde edilmiştir.

Nikon ECLIPSE LV150N ile örneklerin her birinden optik mikroskopi görüntüleri alındı. Perkin Elmer Spectrum Two ile örneklerin FTIR Analizleri yapıldı. Örnekler 4000-400 cm^{-1} dalga sayısı aralığında 6 spektranın ortalaması olarak alındı. SEM görüntüleri THERMO SCIENTIFIC QUATTRO S marka taramalı elektron mikroskobunda alındı.

3. SONUÇ

3.1.OPTİK MİKROSKOP GÖRÜNTÜ SONUÇLARI

3.1.1. pH=2 Ortamdaki Görüntü Sonuçları



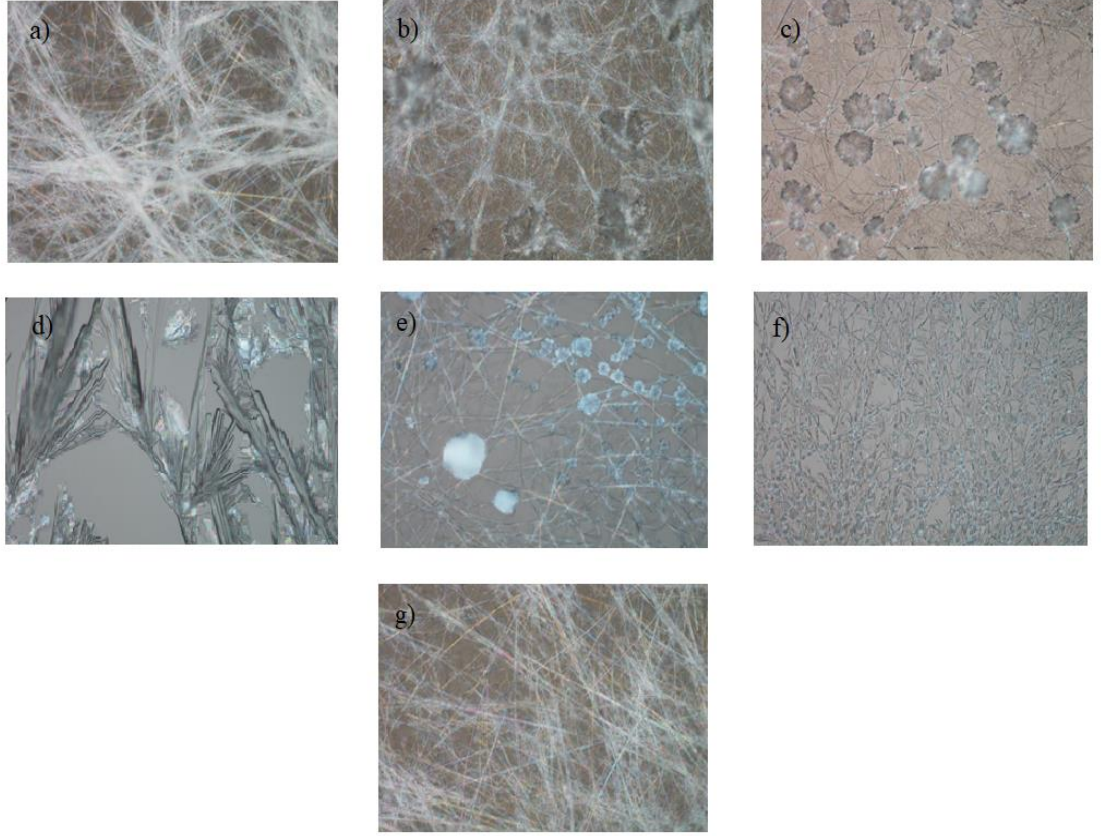
Şekil 10: a) 100% D fenilalanin, b) %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin, c) %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin, d) %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin, e) %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin, f) %10 D fenilalanin /%90 L fenilalanin, g) %100 L fenilalanin

Şekil 10’da pH = 2 ortamındaki karışımların optik mikroskop görüntüleri verilmiştir. Bu görüntüler gösteriyor ki asidik ortamda fibril oluşumu meydana gelmemektedir. Bunun ana sebebinin amino asitteki amin grubunun protonasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Fenilalaninin terminal bölgelerinde yer alan simetrik karboksilik asit

ve amin grupları arasında sırasıyla $-C = O \cdots HOOC-$ arasındaki hidrojen bağı ve $-NH_3^+ \cdots -OOC-$ grupları arasındaki elektrostatik etkileşimlerin fibril oluşumunda etkili olan temel kuvvetler olduğu; bu kuvvetler arasındaki etkileşimlerin amin grubunun protonasyonu ile engellendiği tahmin edilmektedir (Singh ve diğerleri, 2014; Olsztyńska-Janus ve diğerleri, 2012).

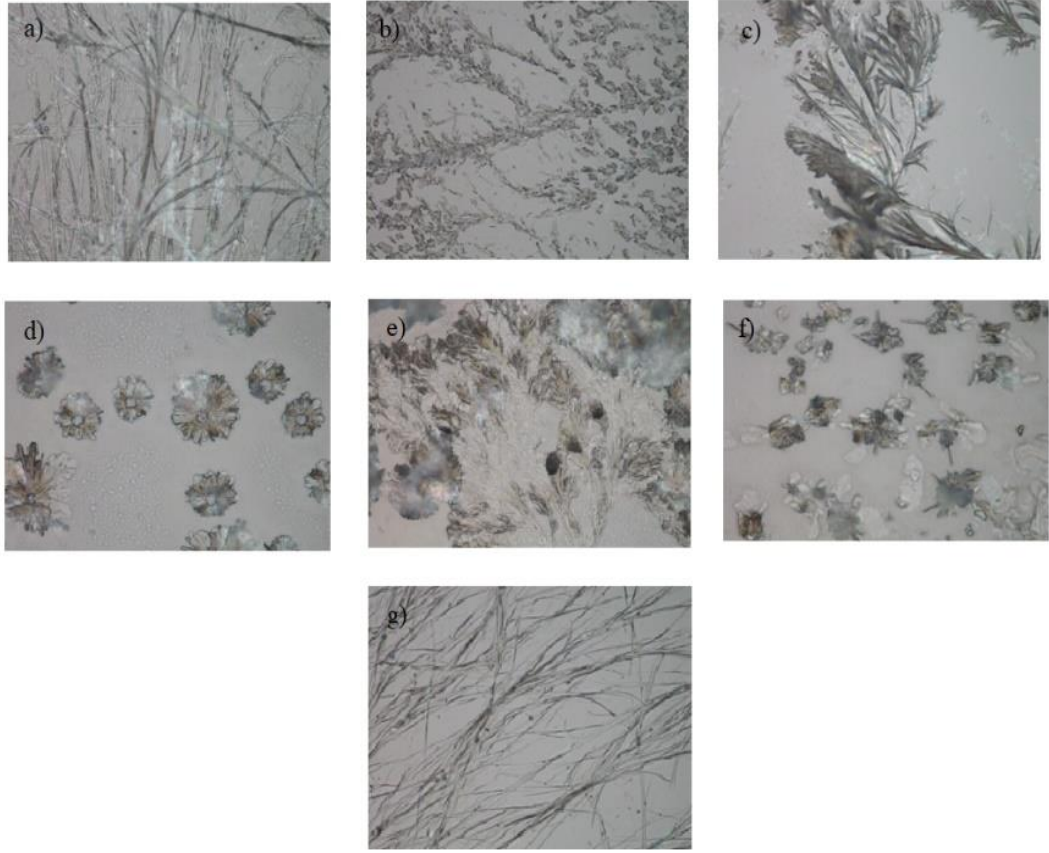
3.1.2. pH = 7 ortamındaki görüntü sonuçları

Şekil 11’de pH = 7 ortamında oluşturulan karışımların optik mikroskop görüntüleri yer almaktadır. Şekilde görüldüğü üzere pH 7’de amino asitler fibriler yapı oluştururken; D fenilalaninin ve L fenilalaninin karışım oranları birbirlerine yaklaştıkça fibriler yapılar bozulmuş ve daha düz yapılar oluşmuştur. Bunun sebebinin iki farklı izomer karışım oranları yakınlaştıkça kendileri arasındaki fiziksel bağların oluşmaması olduğu düşünülmektedir (Tomar ve diğerleri, 2019; Singh ve diğerleri, 2014). Zwitteriyon durumunda fenilalanin monomerlerinin hidrofilik grupları çekirdekte, hidrofobik grupları ise dış yüzeyde toplanmaktadır. Üst üste denk gelen bu aromatik halkalar nedeniyle $\pi-\pi$ istifleme etkileşimleri oluşmakta ve sonuç olarak kararlı fibriler yapılar meydana gelmektedir. Eş molar D-fenilalanin varlığında ise aromatik halkalar üst üste gelememekte ve $\pi-\pi$ istiflenme etkileşimleri yok olmaktadır. Böylece fibriler yapı yerine plak yapısı görülmektedir (Tomar ve diğerleri, 2019).



Şekil 11: a) 100% D fenilalanin, b) %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin, c) %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin, d) %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin, e) %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin, f) %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin, g) %100 L fenilalanin

3.1.3. pH = 10 ortamdaki görüntü sonuçları



Şekil 12 : a) 100% D fenilalanin, b) %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin, c) %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin, d) %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin, e) %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin, f) %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin, g) %100 L fenilalanin

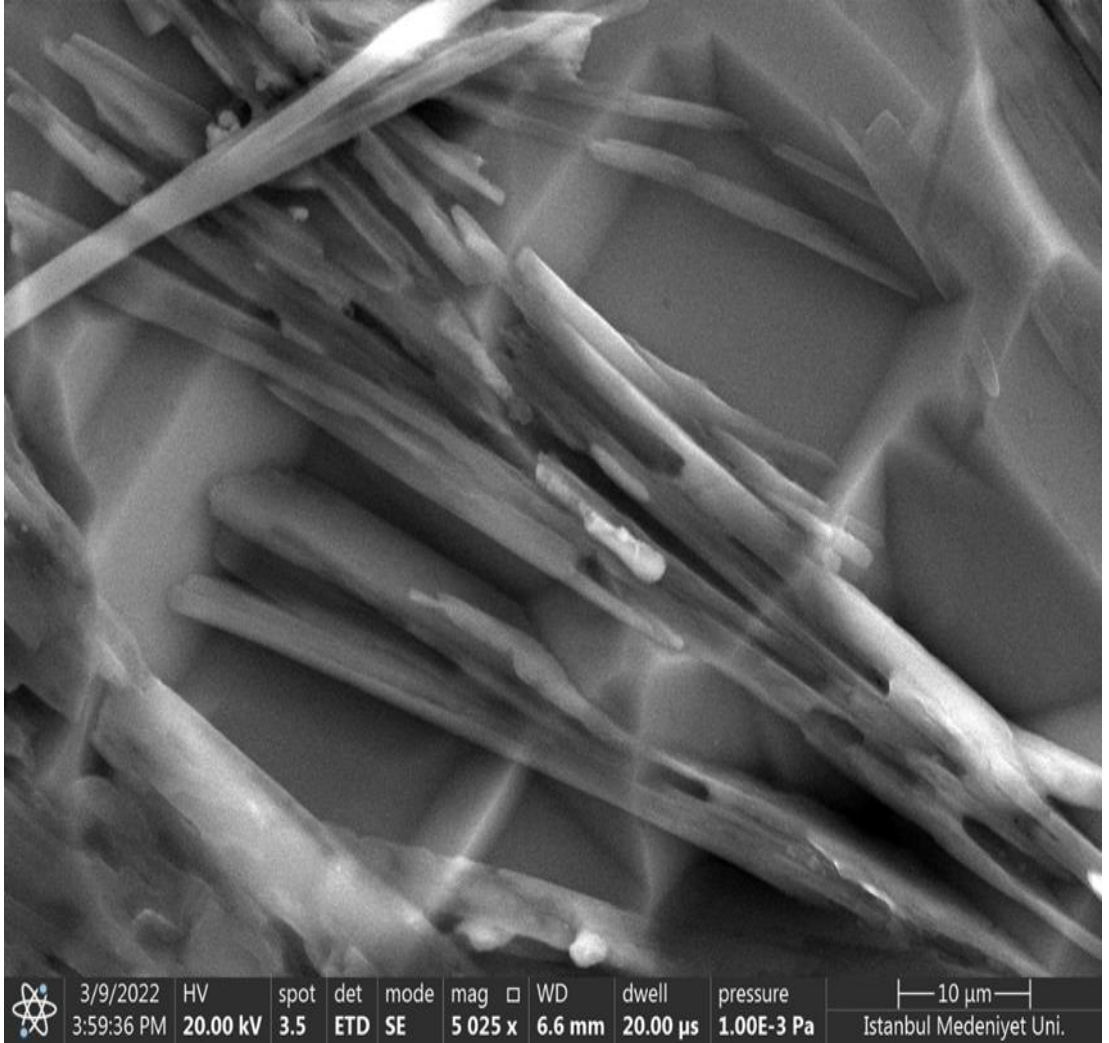
Şekil:12’de pH=10’daki görüntülere bakıldığında fibriler yapının net olarak gözlemlendiği iki grup görülüyor. Bunlar %100 D fenilalanin ile %100 L fenilalanindir. Diğer resimlerde %50 lik D ve L fenilalanin karışımına yaklaşıldıkça fibriler yapının bozulmaya başladığı ve %50 D fenilalanin/%50L fenilalanin karışımında ise artık hiç oluşmadığı görülmektedir. Bunun 2 temel sebebi vardır. Bunlardan biri amino asitteki karboksil grubunun deprotonasyonu; diğeri ise π - π etkileşimlerinin kaybolmasıdır. %100 D-fenilalanin veya %100 L-fenilalanin solüsyonunda amino asidin simetrik karboksilik asit grupları arasındaki hidrojen bağları; simetrik amin grupları arasındaki elektrostatik etkileşimler ve aromatik halkaların π - π etkileşimleri fibril oluşumunu sağlarken, karışım durumunda ise moleküllerin simetrilerinin bozulmasıyla bu etkileşimler azalmakta ve sonuç olarak

self-assembly ile fibriler oluřum meydana gelmemektedir (Singh ve dięerleri, 2014; Olsztyńska-Janus ve dięerleri, 2012).

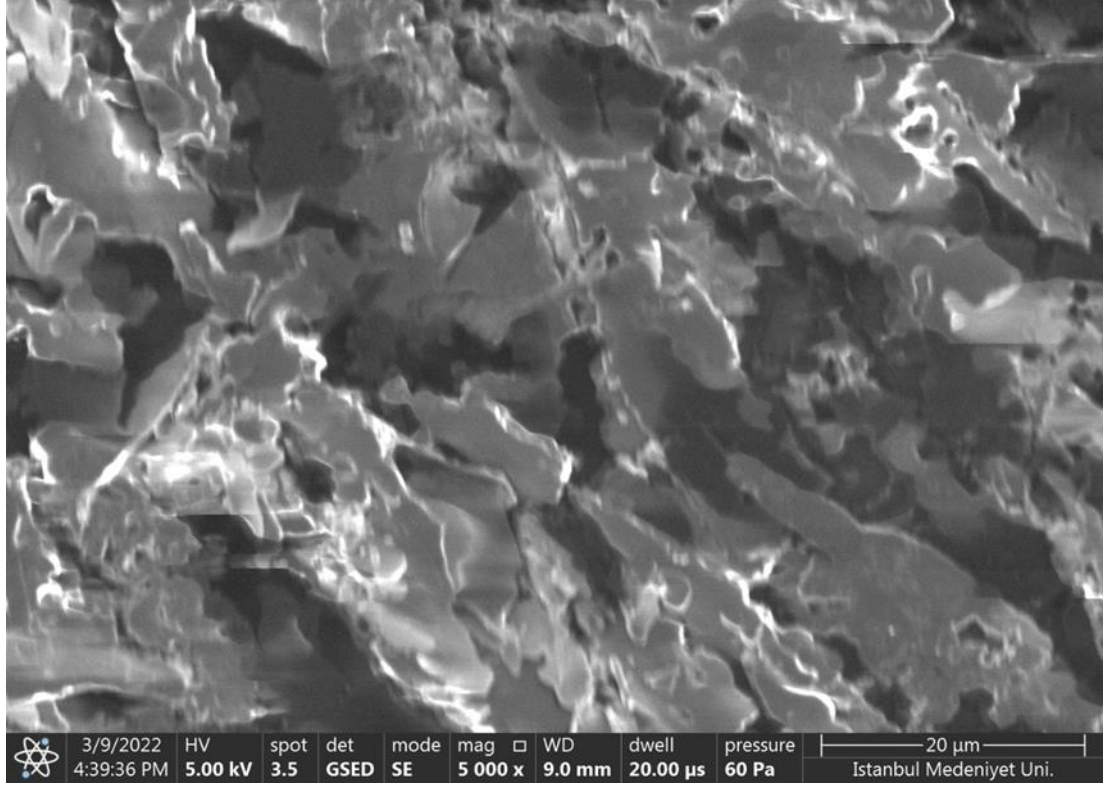
3.2. SEM GÖRÜNTÜLERİ SONUÇLARI

3.2.1. pH = 2 ortamdaki görüntü sonuçları

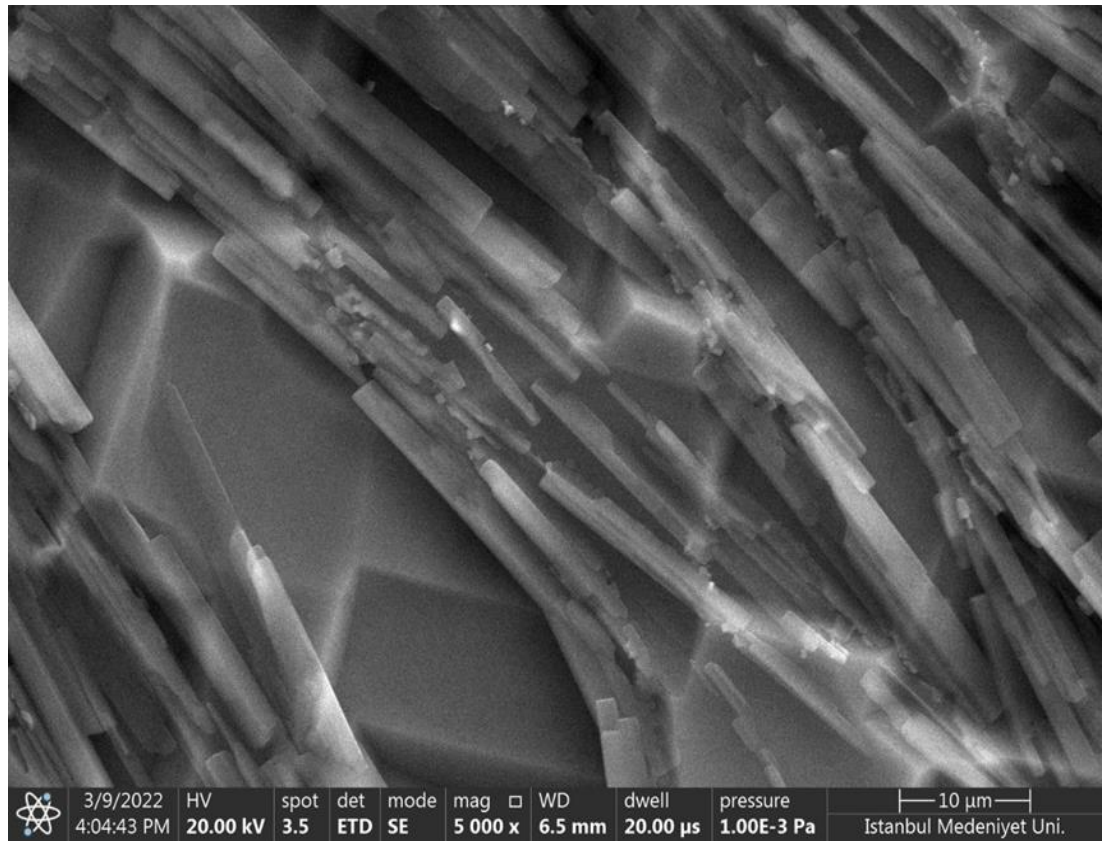
Şekil 13, Şekil 14 ve Şekil 15'te sırasıyla pH =2 değerindeki %100 D fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin ve %100 L fenilalanin SEM görüntüleri verilmiştir. Üç şekile de bakıldığında ortak nokta fibriler yapının oluşmamasıdır. pH=2 de amin grubunun protonasyonundan dolayı fenilalanin, katyonik iyonizasyon halini alır (Singh ve diğerleri, 2014). Bundan dolayı da fiziksel bağ oluşturmayacağı için fibriler oluşum meydana gelmemiştir.



Şekil 13: %100 D fenilalanin



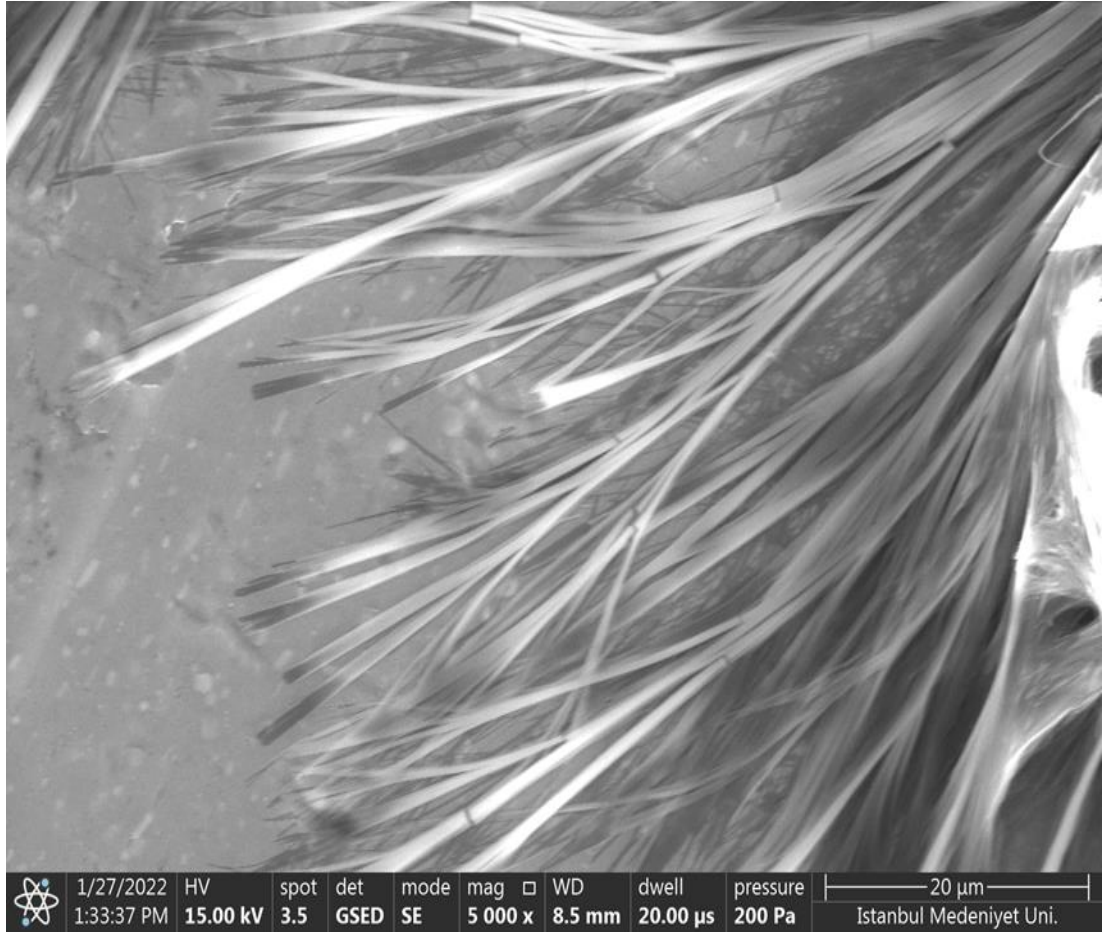
Şekil 14 : %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin



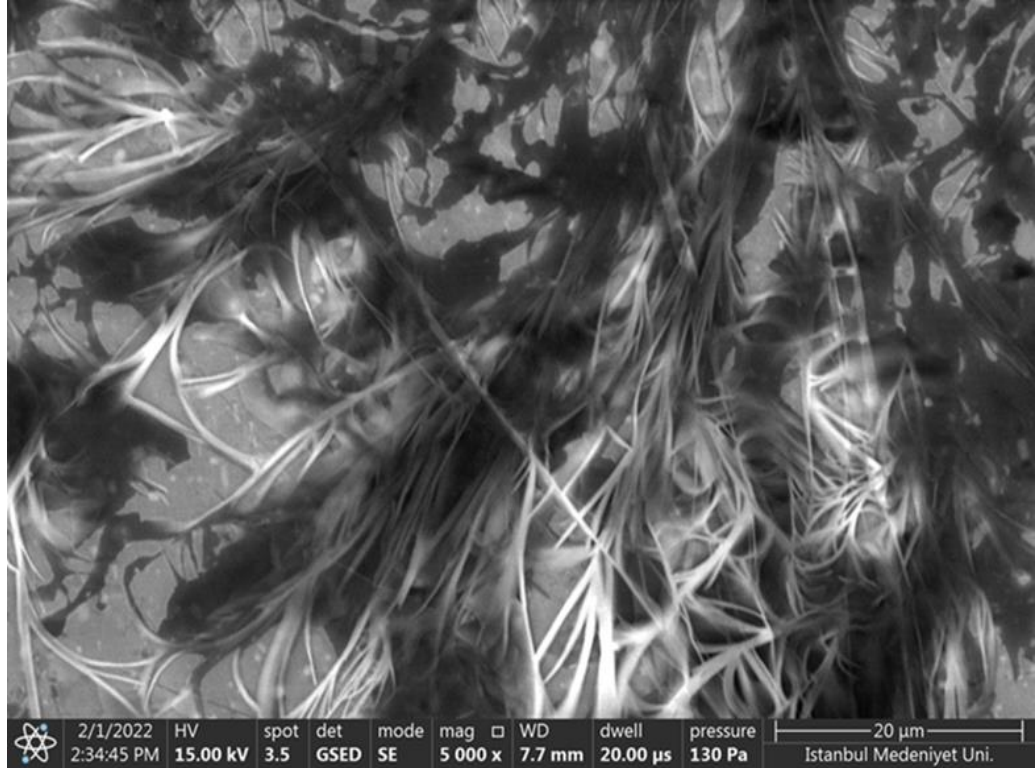
Şekil 15: %100 L fenilalanin

3.2.2. pH = 7 Ortamındaki Görüntü Sonuçları

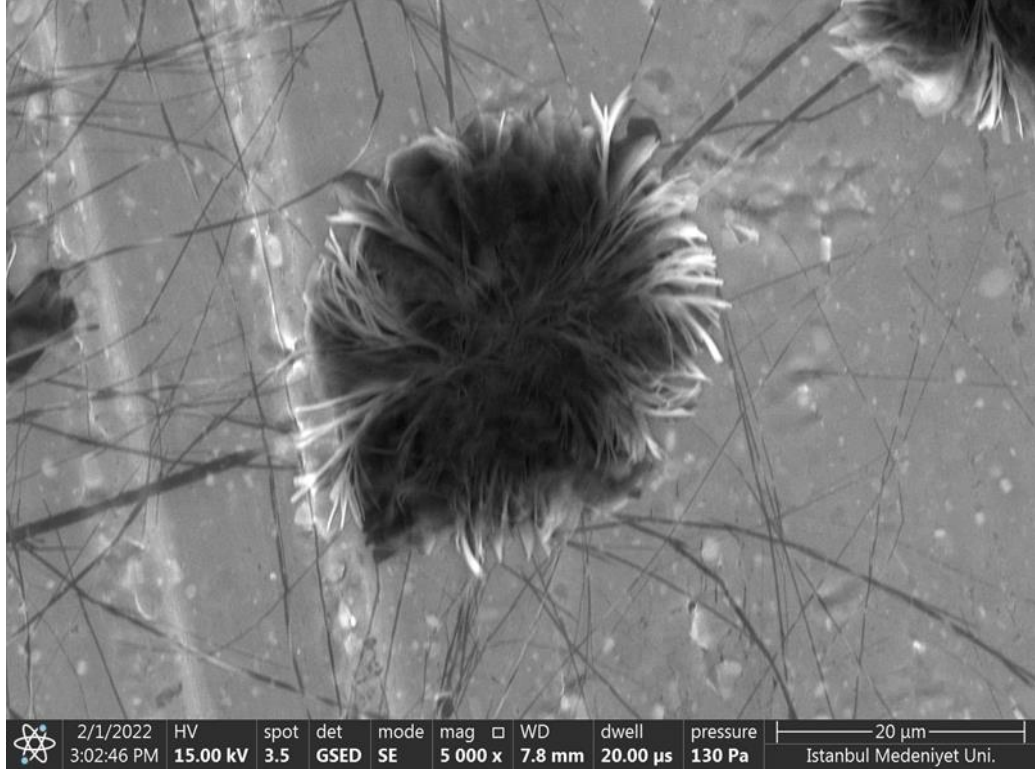
Şekil 16, Şekil 17, Şekil 18, Şekil 19, Şekil 20, Şekil 21 ve Şekil 22’ de karışımların pH=7 ortamındaki SEM görüntülerini vermektedir. Şekillere bakıldığında 100% D fenilalanin ve 100% L fenilalaninin fibriler yapı oluşturduğu gözlemlenmiştir. Birbirleriyle karıştırıldıklarında karışım yüzdeleri birbirine yaklaştıkça fibriler yapının bozulduğu, ardından daha yüzdelik oranlar arasındaki fark tekrar arttıkça tekrardan fibriler yapının oluşmaya başladığı görülmektedir. Bu sonuçlar optik mikroskop görüntüleriyle paralellik göstermektedir.



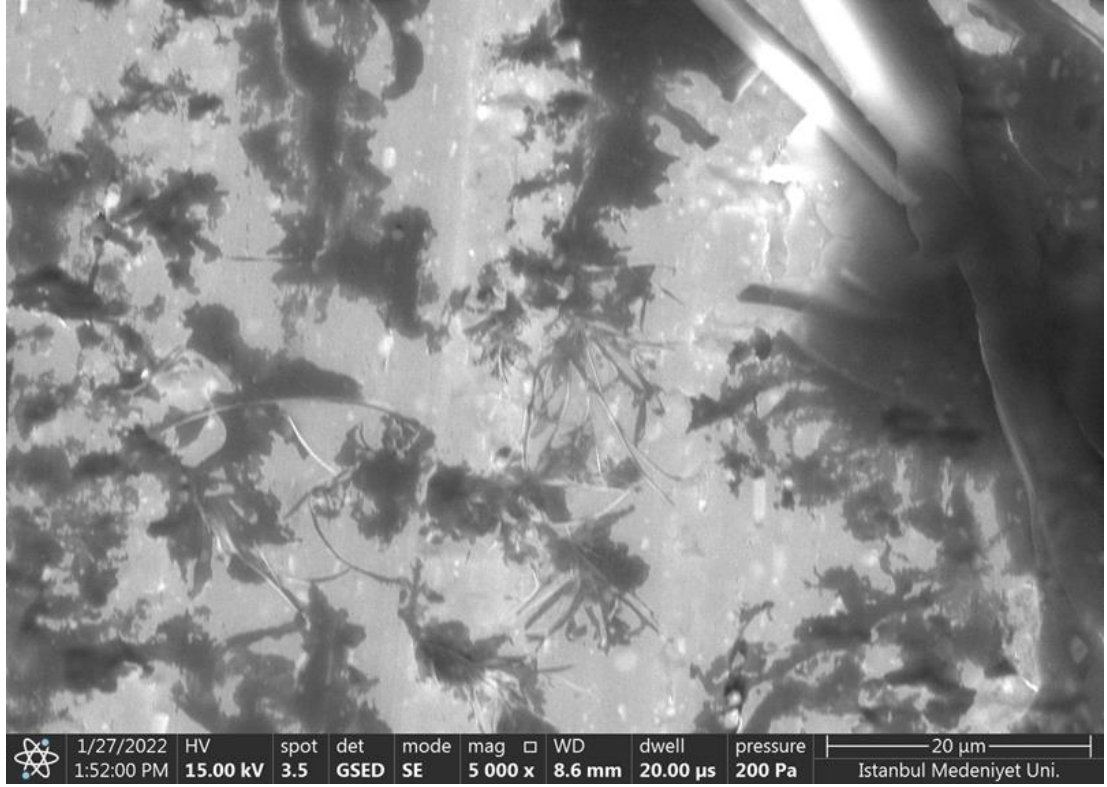
Şekil 16: %100 D fenilalanin



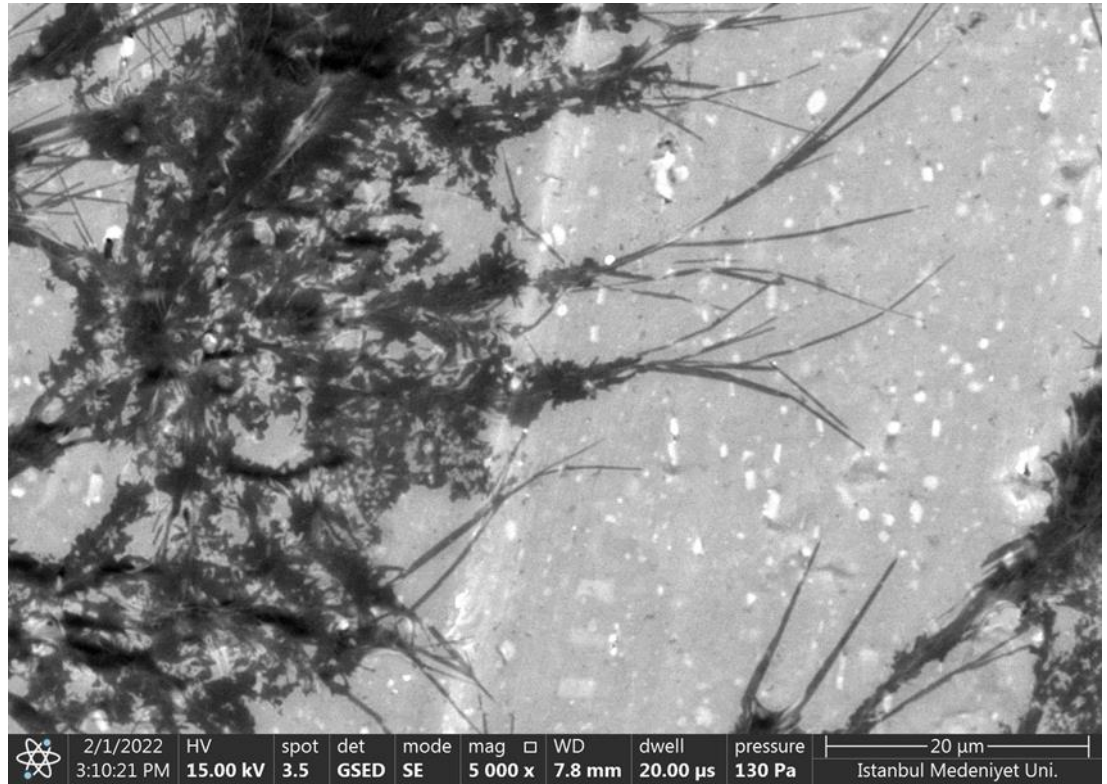
Şekil 17: %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin



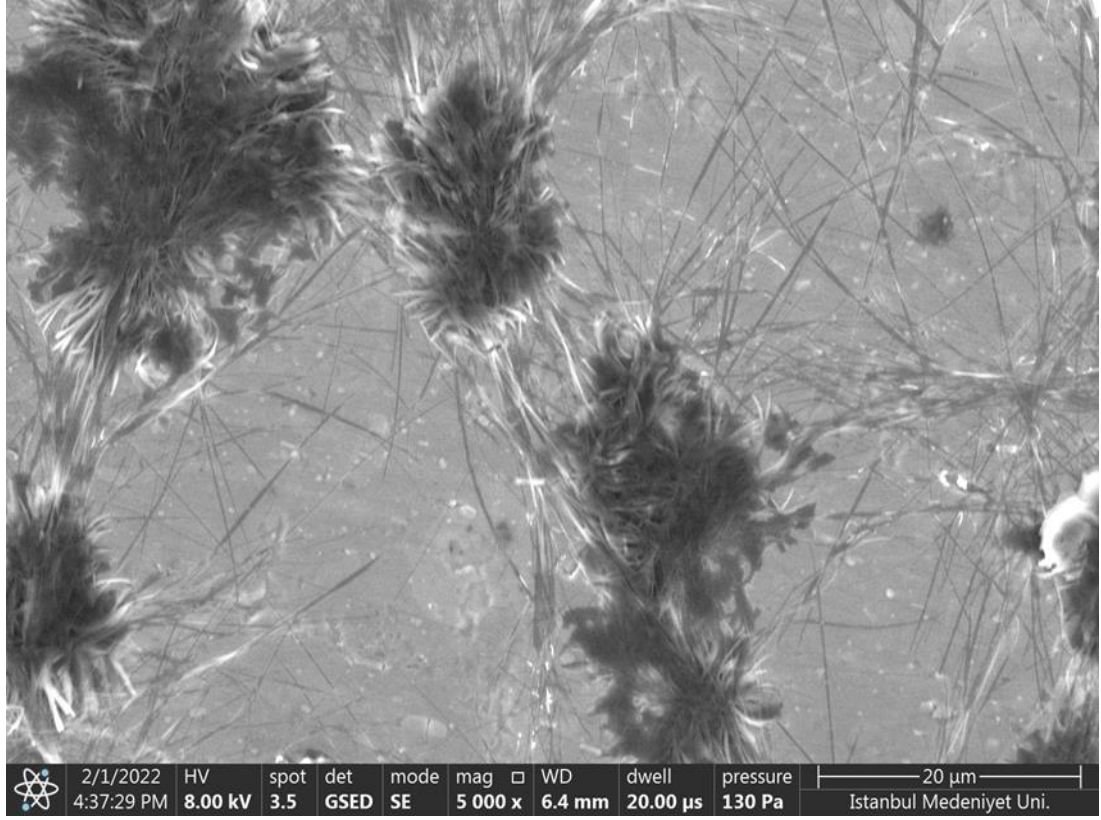
Şekil 18: %75 D fenilalanin /%25 L fenilalanin



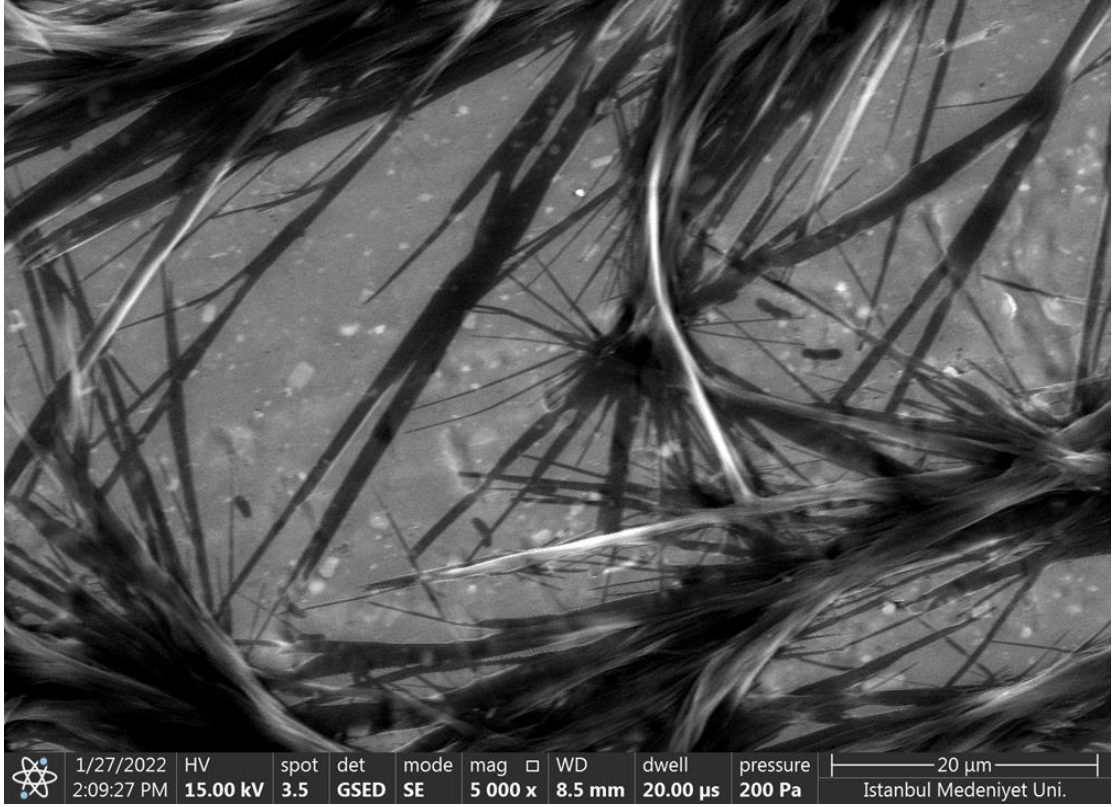
Şekil 19: %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin



Şekil 20: %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin



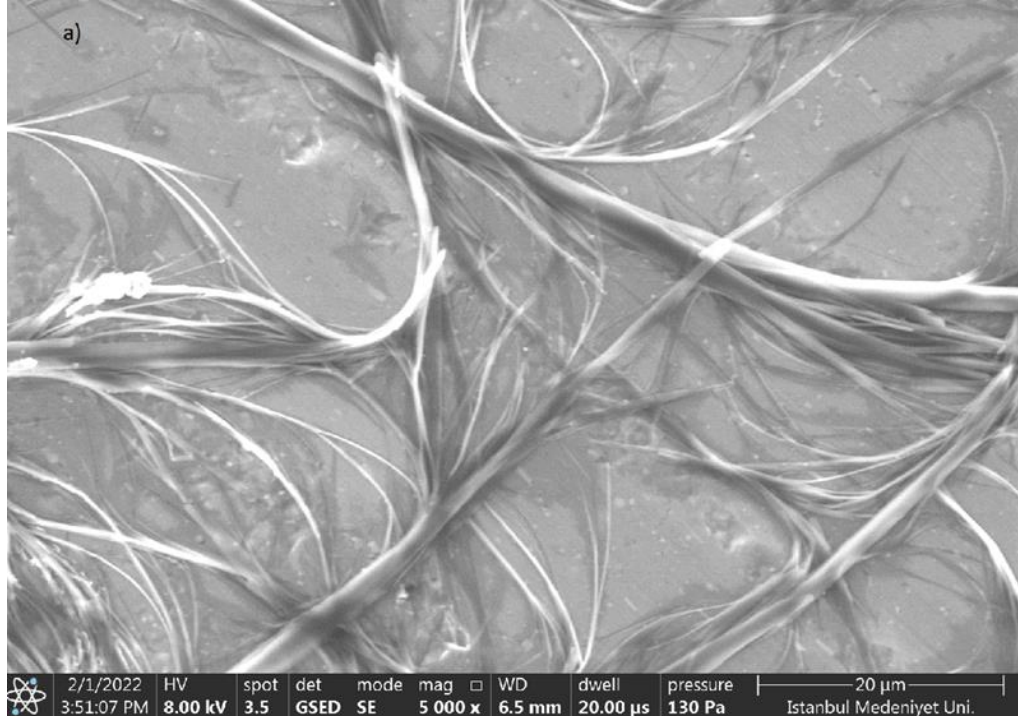
Şekil 21: %10 D fenilalanin /%90 L fenilalanin



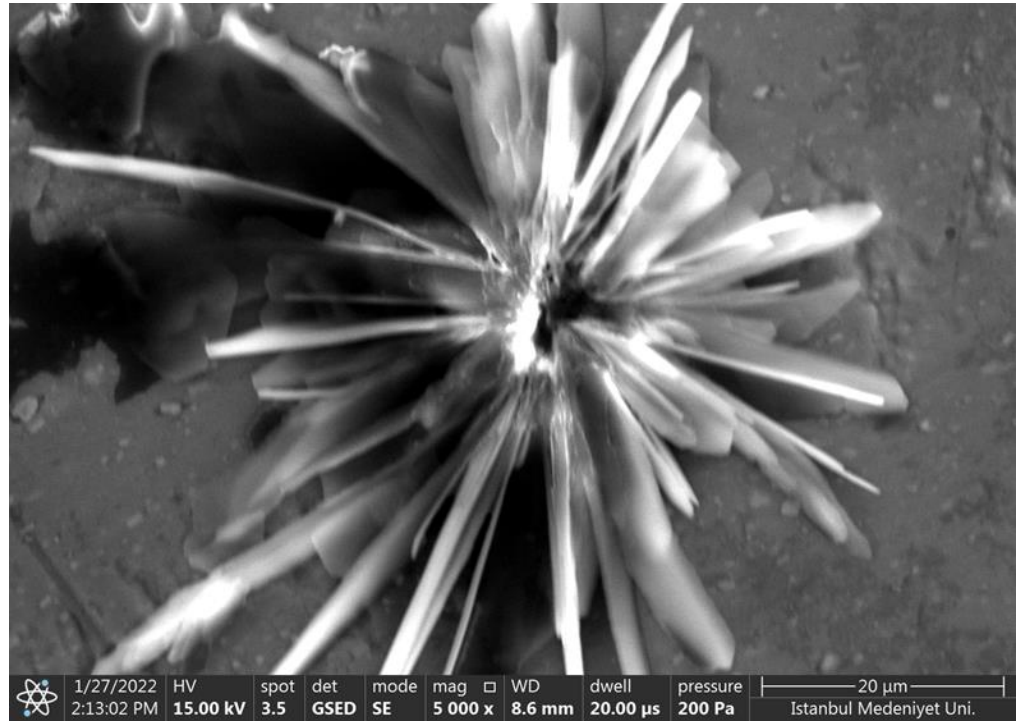
Şekil 22 : %100 L fenilalanin

3.2.3. pH = 10 Ortamındaki Görüntü Sonuçları

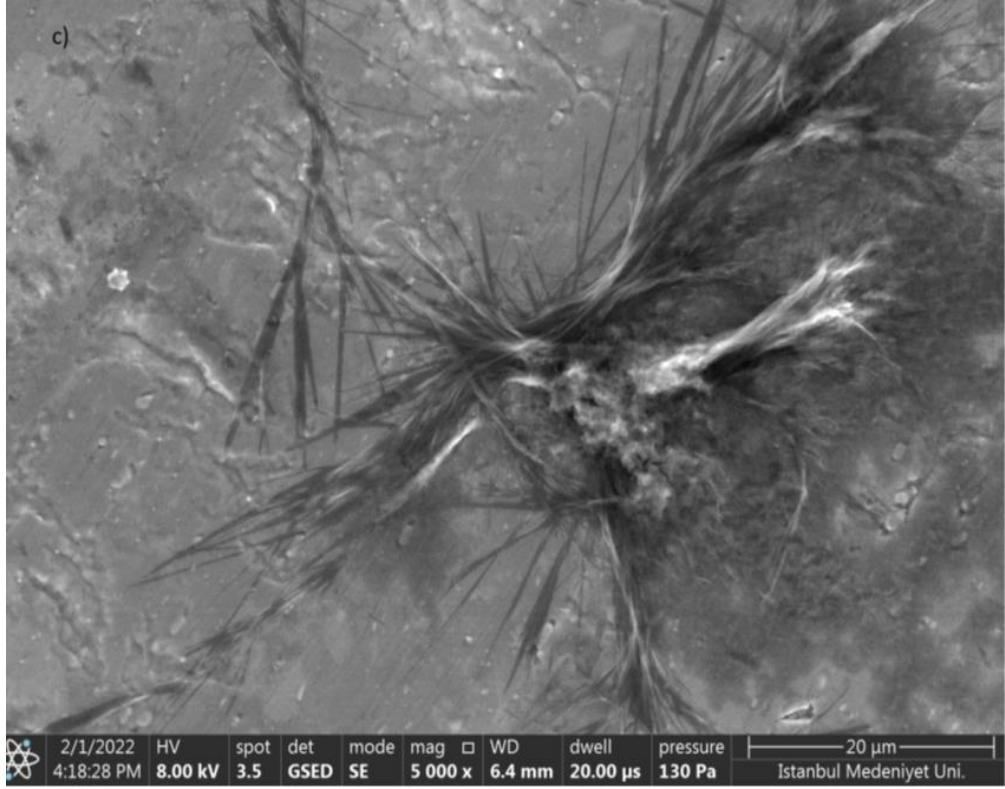
Şekil 23, Şekil 24 ve Şekil 25'te pH=10 ortamındaki sırasıyla %100 D fenilalanin, %50 D /%50 L fenilalanin ve %100 L fenilalanin çözeltilerinin SEM görüntüleri verilmektedir. SEM analizi sonuçları optik mikroskop ile elde edilen görüntülerle tutarlıdır. “3.1. Optik Mikroskop Görüntü Sonuçları” başlığı altında açıklandığı üzere %100 D veya %100 L fenilalanin örnekleri solüsyon içerisinde amino asidin terminal bölgelerinde yer alan -COOH^- ve -NH_2^+ grupları nedeniyle, bu gruplar arasında oluşan hidrojen bağları, elektrostatik etkileşimler ve aromatik halkaların π - π istifleme kuvvetleri sayesinde self-assembly ile fibriler yapı oluşturabilmiştir. %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin örneğinde ise eş molar yoğunlukta bu etkileşimlerin kaybolması sonucunda π - π bağı oluşmadığı için fibriler yapı bozularak plak benzeri yapılar oluşmuştur (Singh ve diğerleri, 2014; Olsztyńska-Janus ve diğerleri, 2012; Tomar ve diğerleri, 2019).



Şekil 23: %100 D fenilalanin



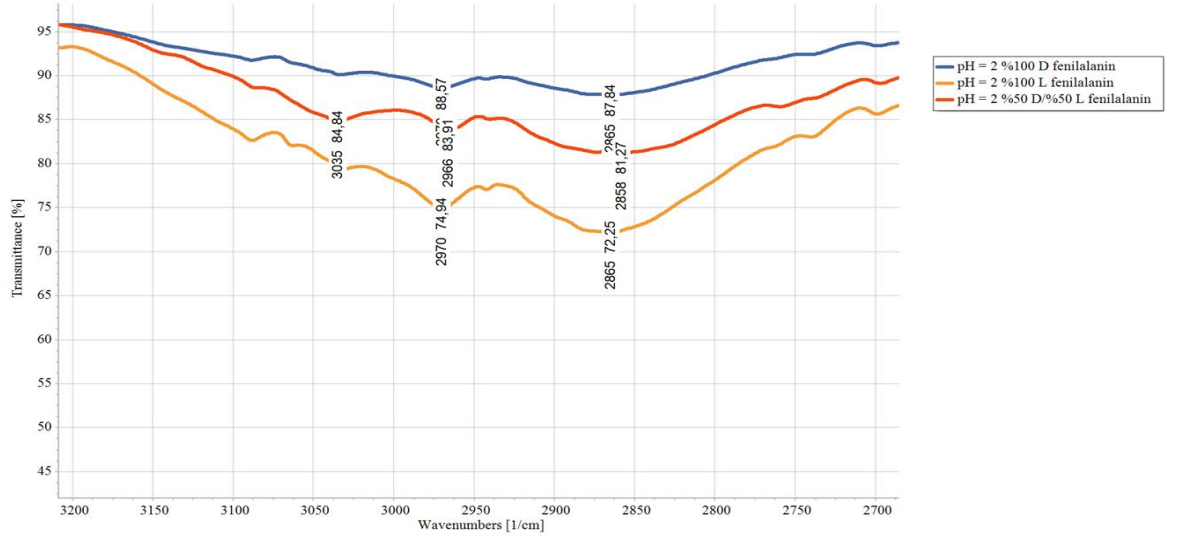
Şekil 24 : %50 D fenilalanin/50 L fenilalanin



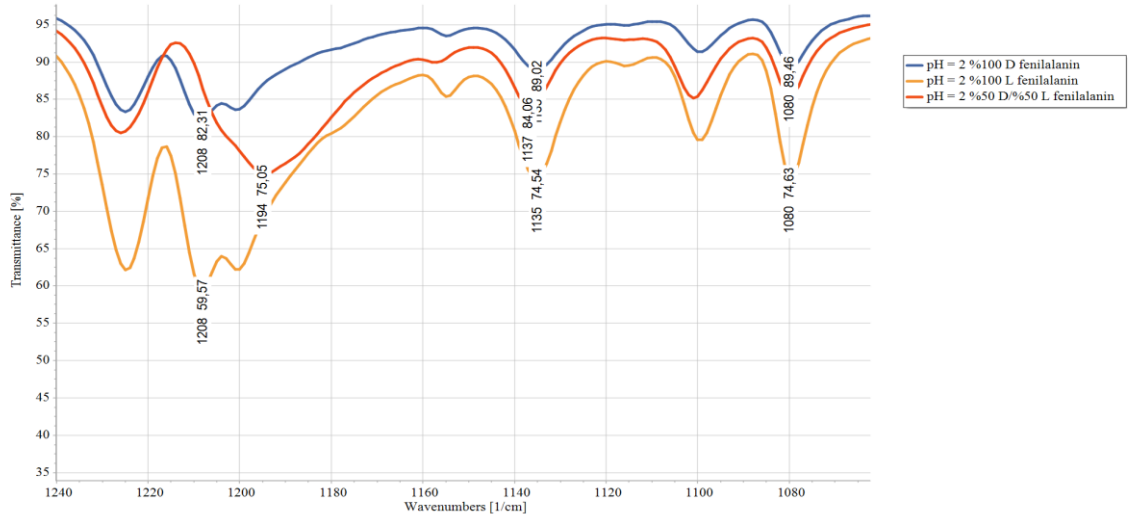
Şekil 25: %100 L fenilalanin

3.3.FTIR SONUÇLARI

Şekil 26, Şekil 27 ve Şekil 28’de pH=2’de %100 D fenilalanin, %100 L fenilalanin ve %50 D fenilalanin/%50 L fenilalaninin FTIR sonuçları verilmiştir. Analiz sonucunda elde edilen 3035 cm^{-1} nolu pik değeri O-H gerilme bağı titreşimini ifade eder (Lambert ve diğerleri, 1987; WEB4). %50’lik karışımlardaki hidrojen bağı gerilmesinden dolayı bu pik daha da belirginleşmiştir.

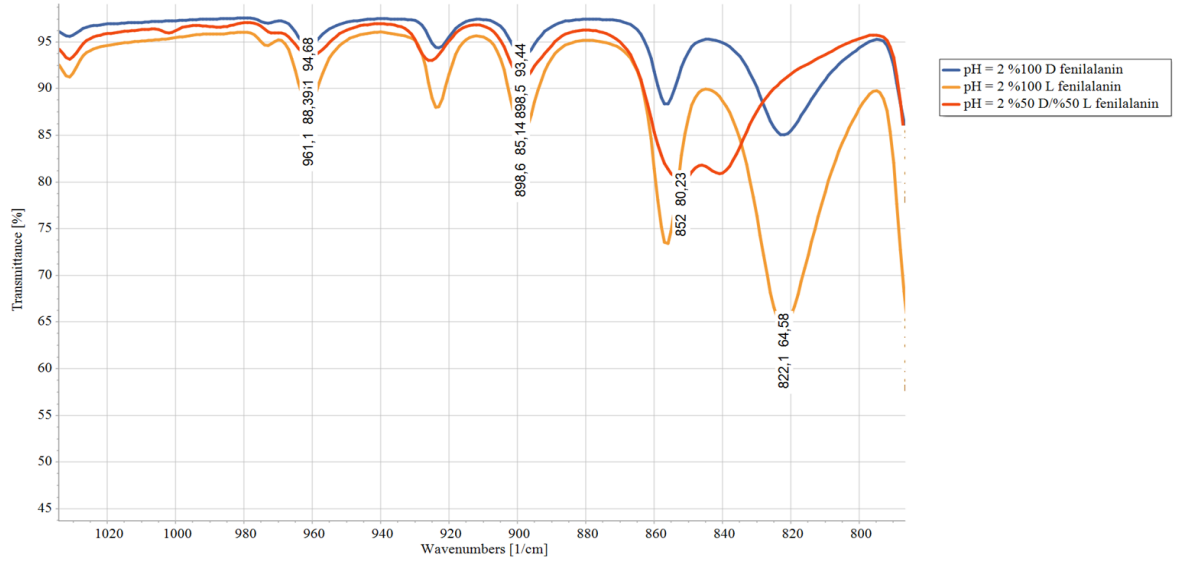


Şekil 26: pH =2 %100 D fenilalanin, %100 L fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin



Şekil 27: pH =2 %100 D fenilalanin, %100 L fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin

1208 cm^{-1} ve 1194 cm^{-1} : 1020-1250 cm^{-1} arasındaki pikler C-N germe bağınyı temsil eder. Bu bağ %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin de sağa doğru, 1194 cm^{-1} 'ye kaymış ve genişlemiştir. Bunun sebebinin hidrojen bağı etkileşimlerinden kaynaklandığı söylenebilir (Beşergil, (t.y)).



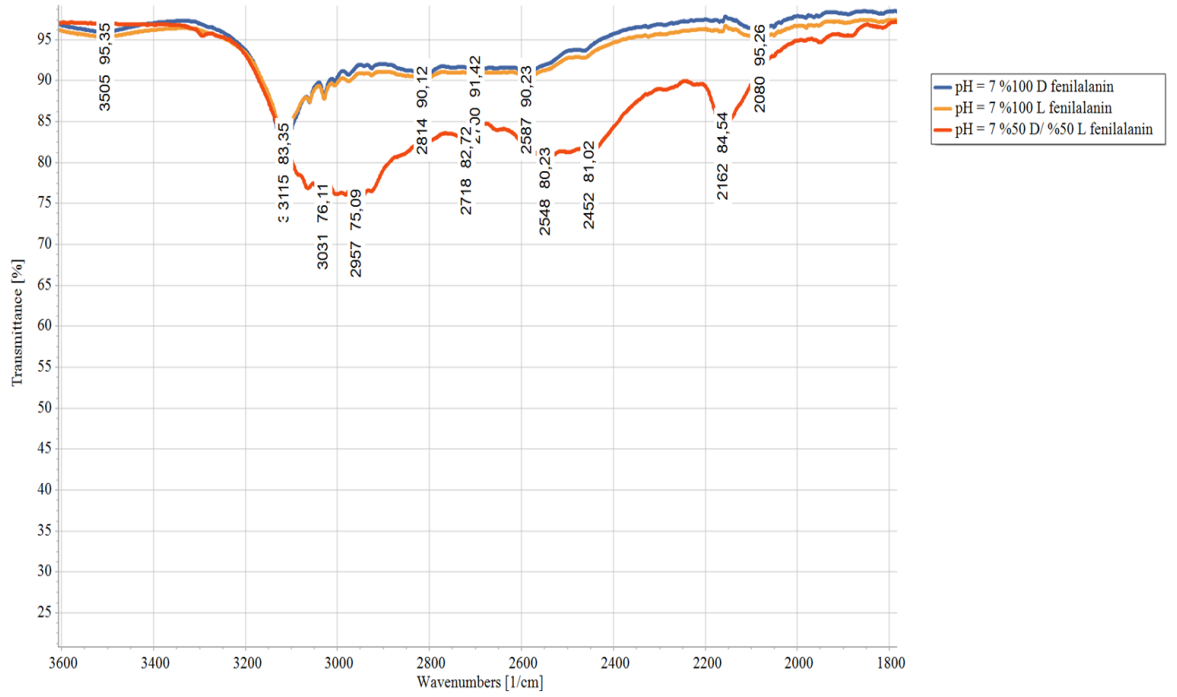
Şekil 28: pH =2 %100 D fenilalanin, %100 L fenilalanin, %50 D/%50 L fenilalanin

949 cm^{-1} : -COH grubunu temsil eder (Zheng ve diğerleri, 2018). Bu değer pH = 2'deki aralıkta 961 cm^{-1} de gözlemlenmiştir. Elektostatik etkileşimlerden kaynaklandığı söylenebilir.

880 $\pm$ 20 cm^{-1} : C-H bükülme titreşimini temsil eder (WEB4). Şekil 28'e bakıldığında 3 karışımda da bu değer olduğu ancak %50 D fenilalanin/%50 L fenilalaninde bu pikin şiddetinin azalarak ikili pik haline geldiği görülmektedir. Hidrojen bağı etkisiyle C-H bükülme titreşim piki genişleyerek alt piklere ayrılmaktadır. (Yakan, (t.y)). Bu nedenle Şekil 28'de 852 cm^{-1} civarında %100 D fenilalanin/ %100 L fenilalanin örnekleri ile %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin numunesi arasındaki pikin değişiminin bu şekilde hidrojen bağı etkisiyle oluştuğu söylenebilir.

Şekil 29 ve Şekil 30 pH=7 değerindeki FTIR grafik sonuçlarını vermektedir. Bu grafiklere bakıldığında 3115 cm^{-1} 'deki pik şekil 28'de görülen 852 cm^{-1} civarındaki değişime benzer bir şekilde %50'lik karışımlarda genişlemiş ve alt pikler oluşturmuştur. 3115 cm^{-1} 'deki pik O-H gerilme bağı titreşimini ifade eder (Lambert ve diğerleri, 1987; WEB4). Buradaki alt pik oluşturma durumunun da yine hidrojen bağı etkisiyle meydana geldiği düşünülmektedir.

2100 ile 2500 cm^{-1} arası: C=C ve C≡C konjuge bağı çiftini temsil etmektedir (WEB4).

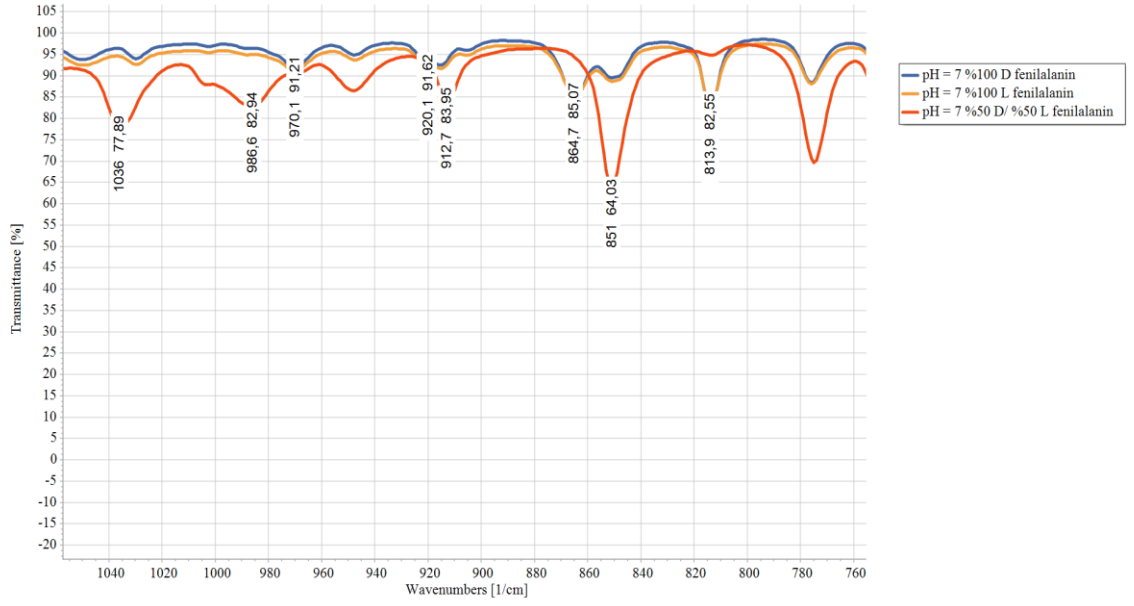


Şekil 29: pH =7 %100 D fenilalanin, %100 L fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin

Şekil 30’da 1036 cm^{-1} : C-N germe bağıını temsil eder (Lambert ve diğerleri, 1987; WEB4). FTIR analizlerinde pikin şiddeti ilgili bağıın dipol momenti ile ilişkilidir. Molekülün dipol moment ve polaritesi arttıkça pik şiddeti artmaktadır (Yakan, (t.y)). Burada fenilalanin molekülündeki -C-NH_2 ’de C-N arasındaki bağdan alınan bu pikin, %50’lik karışımda şiddetinin artmasının nedeni N atomunun hidrojen bağı etkisiyle C atomuyla arasındaki gerilmenin yani dipol momentin artması olabilir.

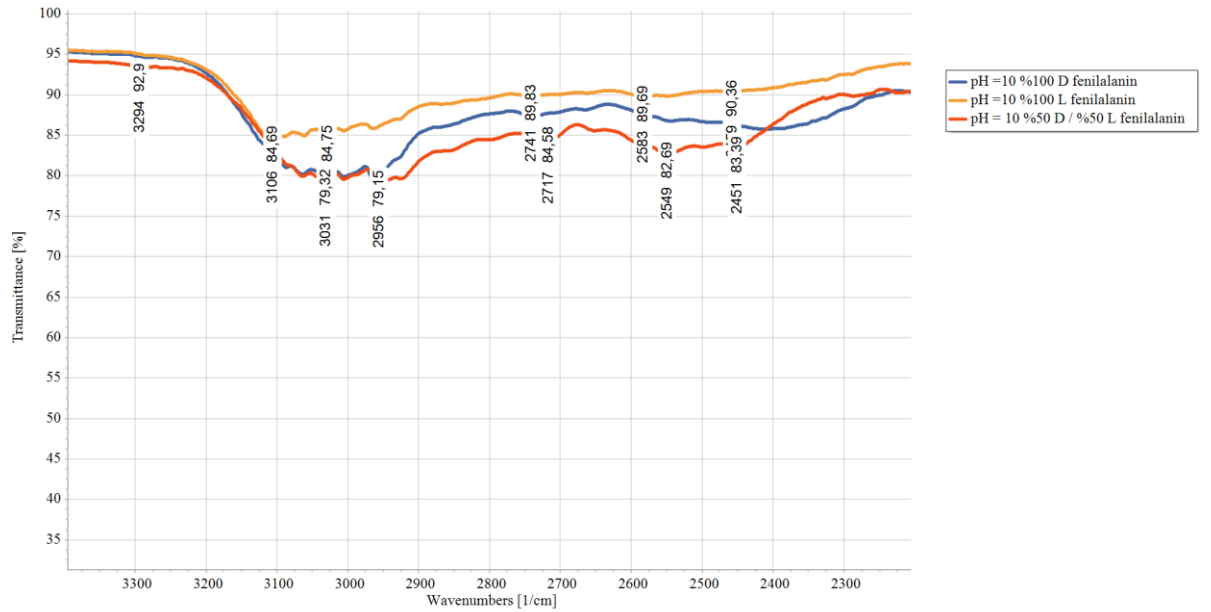
$920\text{-}912\text{ cm}^{-1}$: 880 ± 20 C-H bükme bağıını temsil etmektedir. Analiz sonucunda tespit edilen $920\text{-}912\text{ cm}^{-1}$ değer aralığı referans değer aralığına yakın olduğu için C-H bükme bağıını temsil eder (WEB4).

$900\text{-}800\text{ cm}^{-1}$ arasındaki pikler halka yapısındaki $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{N}$, C-H bağıını temsil eder (WEB4). 813 cm^{-1} ’deki değer %50’lik karışımlarda 851 cm^{-1} de gözükmemektedir.



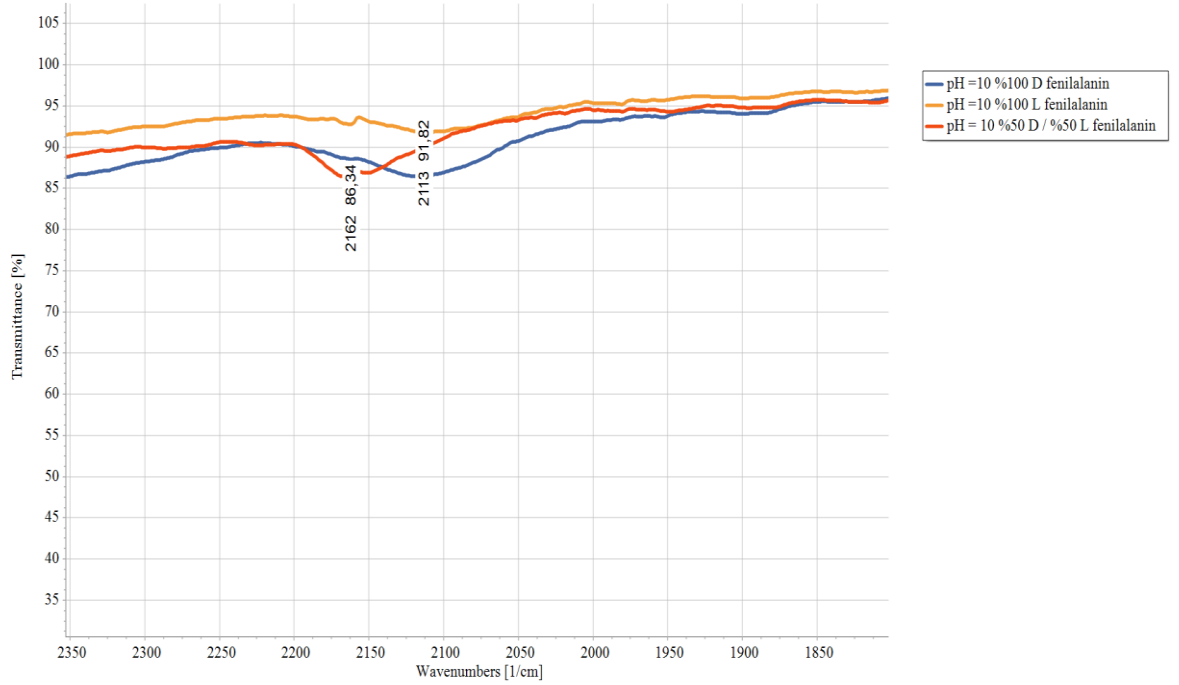
Şekil 30: pH=7 %100 D fenilalanin, %100 L fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin

Şekil 31 ve şekil 32’de pH=10 değerindeki %100 D fenilalanin, %100 L fenilalanin ve %50 D fenilalanin/%50 L fenilalaninin FTIR sonuçları verilmiştir. 3294 cm^{-1} %50’ lik karışımda görülmüştür. COOH grubundaki O-H gerilme titreşimini temsil eder (WEB4). Bu değer diğerlerinde 3106, 3031 cm^{-1} gibi daha düşük piklerde görülmüştür. Elektrostatik etkileşimlerden kaynaklı olarak farklı pik değerlerinde görüldüğü söylenebilir (Lambert ve diğerleri, 1987; WEB4).



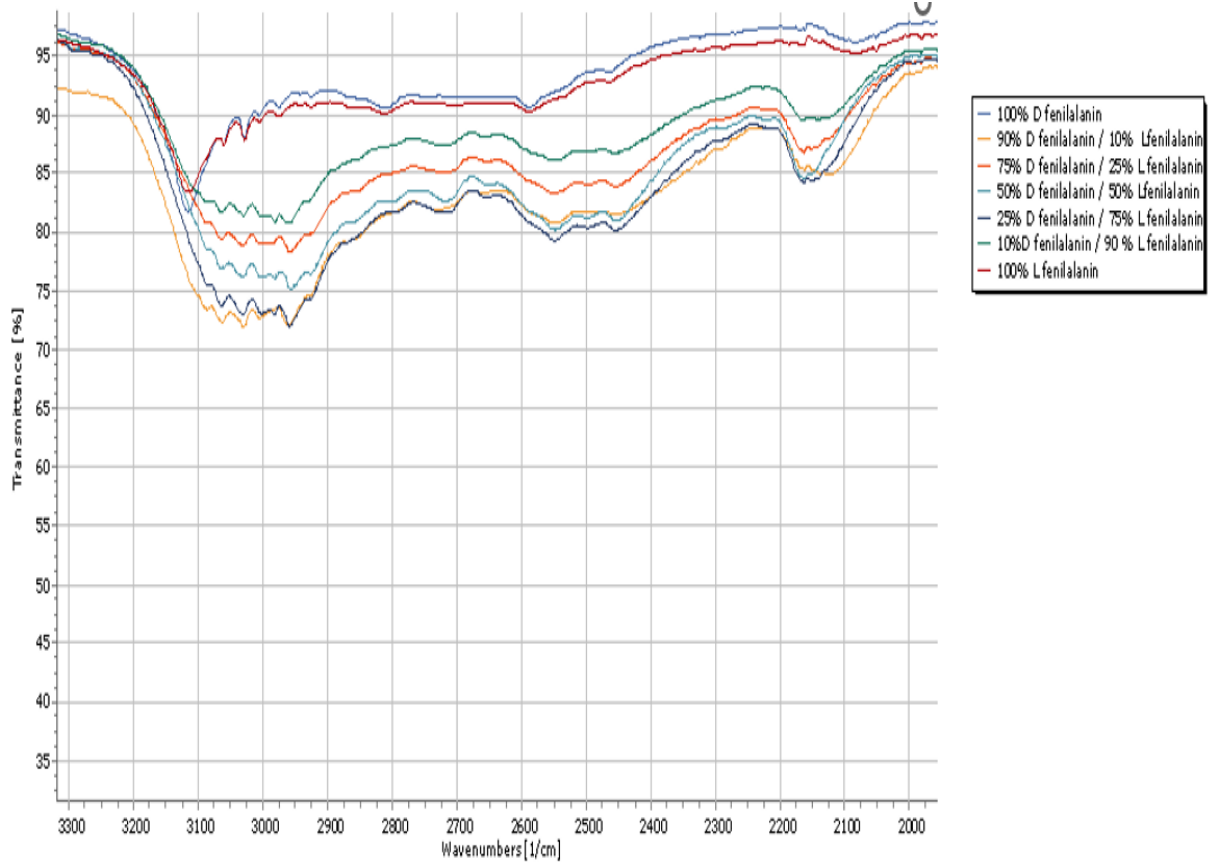
Şekil 31: pH=10 %100 D fenilalanin, %100 L fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin

%50 lik karışımda 2162 cm^{-1} 'de ve %100 L ve %100 D fenilalaninde 2113 cm^{-1} 'de görülen değer C=C ve C≡C konjuge bağ çiftini temsil etmektedir (WEB4).



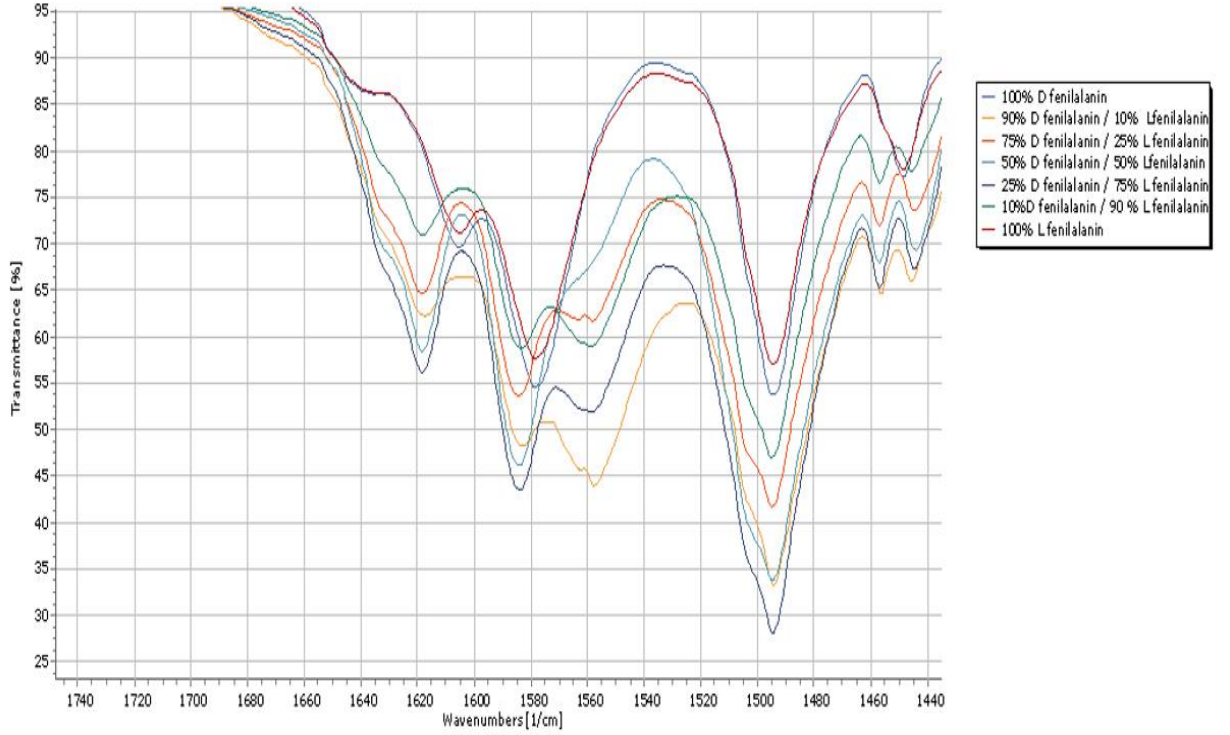
Şekil 32:pH=10 %100 D fenilalanin, %100 L fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin

Şekil 33 ve Şekil 34 pH=7'deki %100 D fenilalanin, %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin, %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin, %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin ve %100 L fenilalaninin FTIR sonuçlarını göstermektedir. Şekil 33'e bakıldığında bu tabloda en belirgin pik değişimi $2100\text{--}2200\text{ cm}^{-1}$ arası ve $3000\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$ arasında meydana gelmektedir. 2100 ile 2200 dalga sayıları arasında karışımlarda pik oluşurken %100 D fenilalanin ve %100 L fenilalanin de bu pikin kaydığı gözlemlenmiştir. $2500\text{--}3300$ dalga sayısı arası karboksil asit grubunu temsil etmektedir. %100 D fenilalanin ve %100 L fenilalanin de $3200\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ arasında görülen bağ karışımlarda $3000\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$ arası görülmektedir. Burdan karışımlarda moleküllerin birbirleriyle olan etkileşimlerinin karboksil grubunun etkileşimlerini içerdiği ve bu etkileşimlerin ilgili pikte kaymaya sebep olduğu sonucu çıkarılabilir. Ayrıca karışımların FTIR sonuçları da birbirine benzer çıkmıştır.



Şekil 33: pH=7 %100 D fenilalanin, %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin, %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin , %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin, %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin, %100 L fenilalanin

Şekil 34'e bakıldığında %100 D fenilalanin ve %100 L fenilalaninde 1610 cm^{-1} civarında görüntülenen pikin karışımlarda genişleyerek grafikte sola kaydığı ve 1620 cm^{-1} civarında daha yüksek şiddette olduğu görülmüştür. Bu değer aralığı C=C gerilmesini ve amino asitlerde NH_2 gruplarını ifade eder (Lambert ve diğerleri, 1987; WEB4). Burdan da denilebilir ki karışımlar meydana geldikçe karbon atomları arasındaki gerilme dipol moment değişimi etkisiyle artmıştır. Ayrıca pikin genişlemesinin sebebinin de hidrojen bağları olduğu düşünülebilir (Yakan, (t.y); Beşergil, (t.y)).



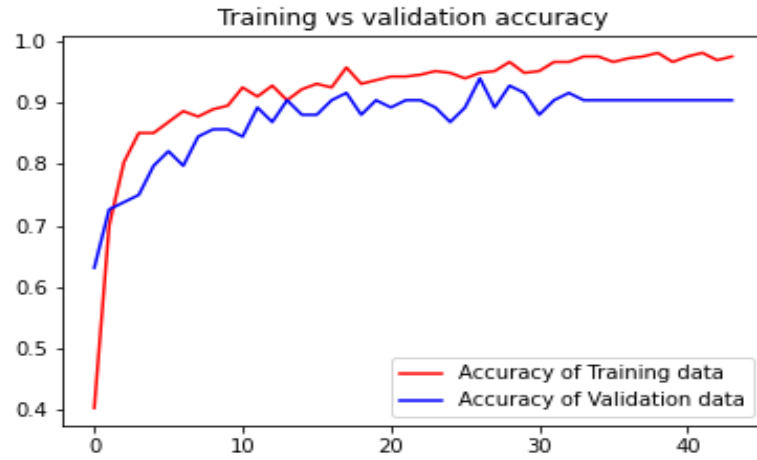
Şekil 34: pH=7 %100 D fenilalanin, %90D fenilalanin/%10 L fenilalanin, %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin, %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin, %25 D fenilalanin/ %75 L fenilalanin, %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin, %100 L fenilalanin

3.4.GÖRÜNTÜ ANALİZİ SONUÇLARI

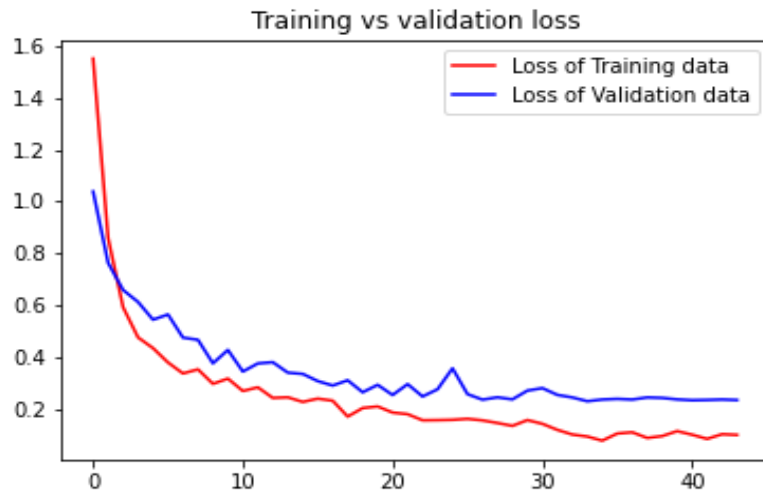
Bu bölümde DenseNet201, ResNet152V2, MobileNetV2, NASNetMobile, InceptionResNetV2 modelleri ile alınan sonuçlar verilmiştir. Eğitim tur sayısı boyunca eğitim ve doğrulama doğruluklarının grafikleri sunulmuştur. Ayrıca doğrulama karışıklık matrisleri ve test karışıklık matrisleri verilmiştir. Modellerin eğitim ve doğrulama doğruluklarının grafiklerinden 3 önemli fenomene dikkat edilmiştir. Bunlar aşırı uyum, eksik uyum ve iyi uyumdur. Eğitim setinde mükemmel veya mükemmele yakın sonuç alınıp test setinde kötü sonuç alınmasına aşırı uyum denmektedir. İki durumda da kötü sonuç alındığında ise model eksik uyum göstermiş demektir. Hem eğitim hem de test verilerindeki hata minimum olduğunda modelin iyi uyum gösterdiği görülür.

3.4.1. DenseNet201 Sınıflandırma Sonuçları

Şekil 35’de DenseNet201 modeli için eğitim tur sayısı boyunca eğitim ve doğrulama doğrulukları gösterilmiştir. Şekil 36’da DenseNet201 modeli için eğitim tur sayısı boyunca eğitim ve doğrulama kayıpları gösterilmiştir. Buradan anlaşıldığı üzere model iyi uyum göstermiştir. Şekil 37’de DenseNet201 modeli için doğrulama karışıklık matrisi sunulmuştur. Şekil 38’de DenseNet201 modeli için test karışıklık matrisi sunulmuştur.

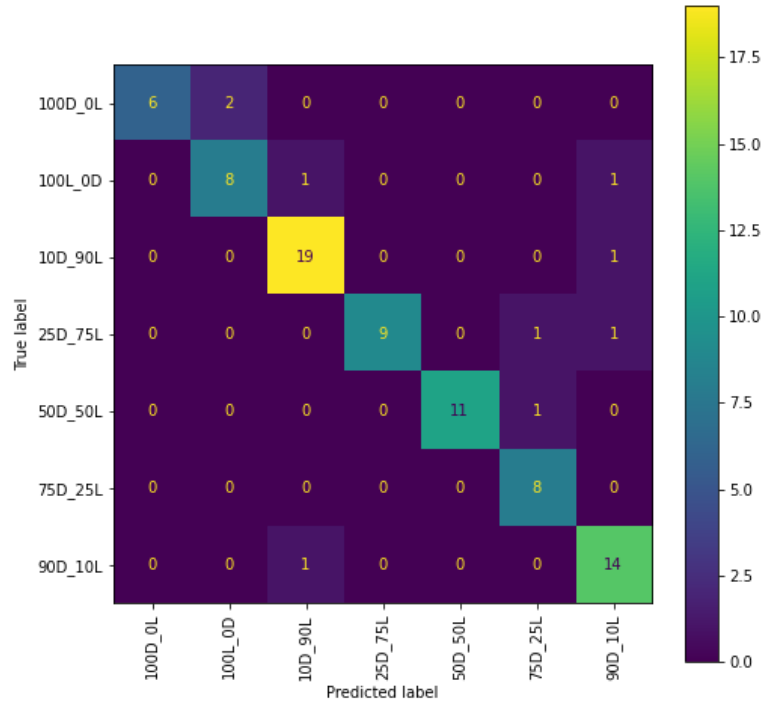


Şekil 35: DenseNet201 Eğitim ve doğrulama doğrulukları

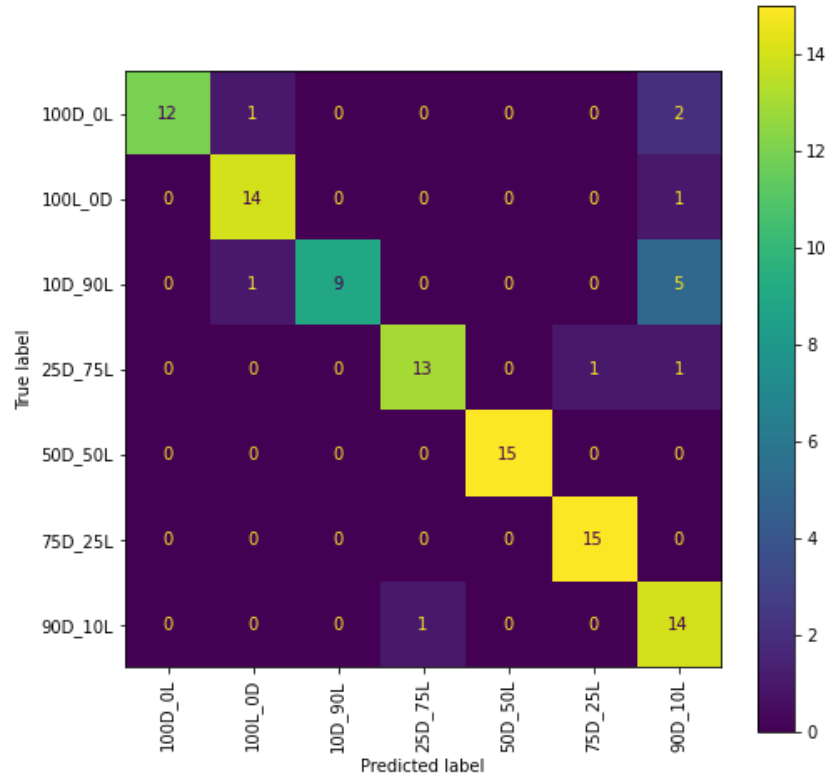


Şekil 36: DenseNet201 Eğitim ve doğrulama kayıpları

Şekil 38’den de görüldüğü üzere model 100% D fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %100 L fenilalanin ile karıştırmıştır. İkisinde de fibriler yapı oluştuğu için bu karışım gerçekleşmiş olabilir. 100% L fenilalanin örneklerinden 2 tanesini %90 D fenilalanin %10 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %100 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %100 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin örneklerinden 5 tanesini %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin ile karıştırmıştır. Örnekler birbirlerine çok benzediği için, karışımlar birbirlerinin zıttı olduğundan aynı görüntüyü vermiş olabilirler bu sebeple de bu karışıklık gerçekleşmiş olabilir. %25 D fenilalanin %75 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %50 D fenilalanin/%50 L fenilalaninde hiç karışıklık gerçekleşmemiştir. Fibriler yapı oluşmadığı için karışıklığa sebebiyet vermemiş olabilir. %75 D fenilalanin/%25 L fenilalaninde hiç karışıklık gerçekleşmemiştir. %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %25 D fenilalanin %75 L fenilalanin ile karıştırmıştır.



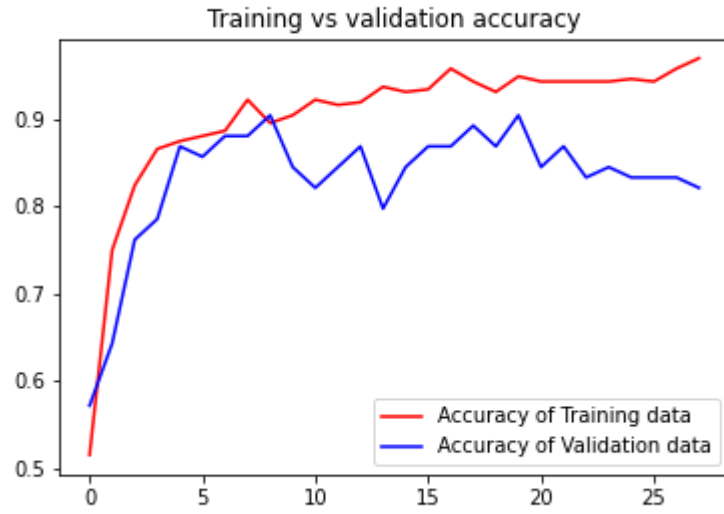
Şekil 37: DenseNet201 Doğrulama Karışıklık Matrisi



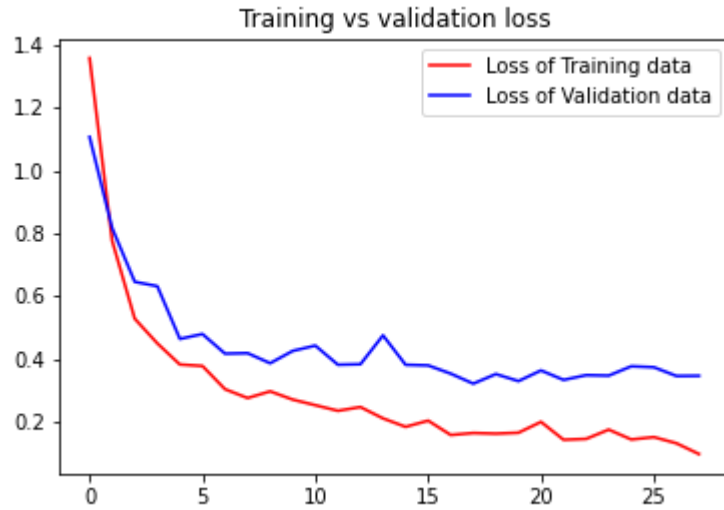
Şekil 38: DenseNet201 Test Karışıklık Matrisi

3.4.2. ResNet152V2 Sınıflandırma Sonuçları

Şekil 39'da ResNet152V2 modeli için eğitim tur sayısı boyunca eğitim ve doğrulama doğrulukları gösterilmiştir. Şekil 40'ta ResNet152V2 modeli için eğitim tur sayısı boyunca eğitim ve doğrulama kayıpları gösterilmiştir. Buna göre modelin aşırı uyum gösterdiği görülmektedir. Şekil 41'de ResNet152V2 modeli için doğrulama karışıklık matrisi sunulmuştur. Şekil 42'de ResNet152V2 modeli için test karışıklık matrisi sunulmuştur.



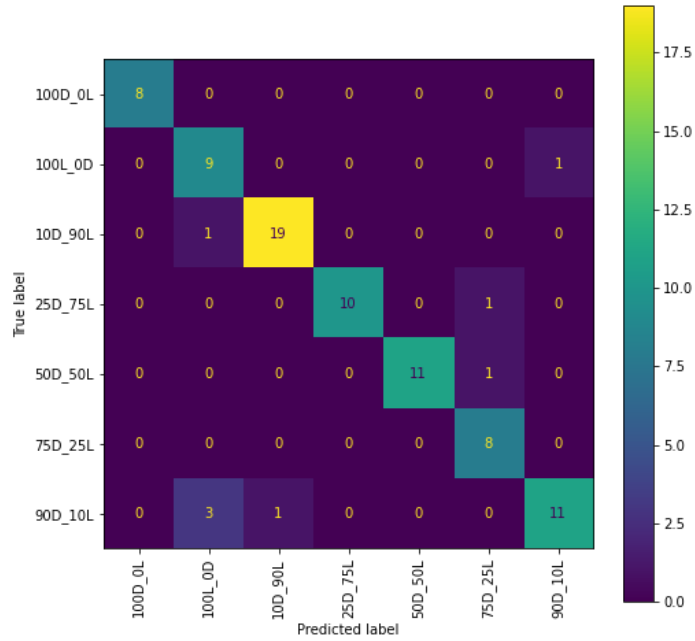
Şekil 39: ResNet152V2 Eğitim ve doğrulama doğrulukları



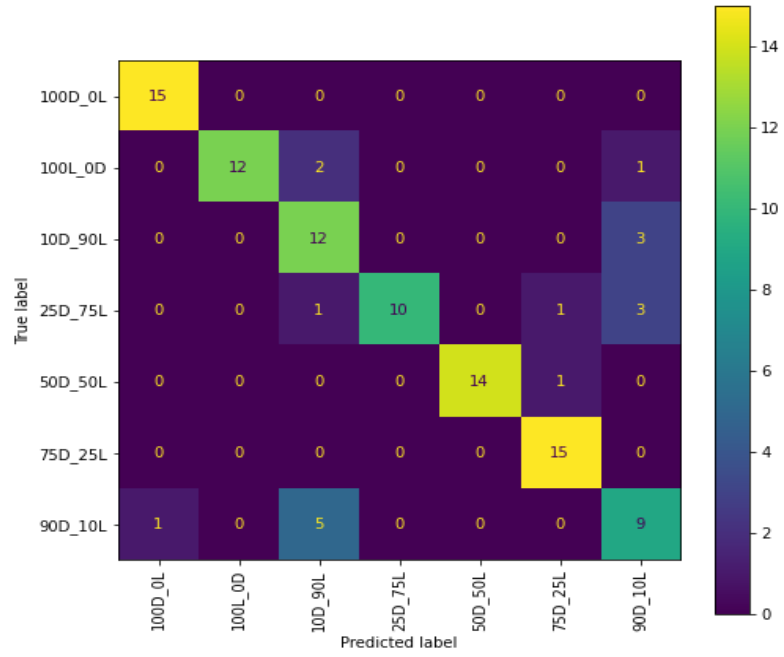
Şekil 40: ResNet152V2 Eğitim ve doğrulama kayıpları

Şekil 42’den de görüldüğü üzere 100% D fenilalanin örneklerinde karışıklık olmamıştır. %100 L fenilalanin örneklerinden 2 tanesini %10 fenilalanin/%90 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %100 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin ile karıştırmıştır. Model, %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin örneklerinden 3 tanesini %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %10 D

fenilalanin/%90 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin örneklerinden 3 tanesini %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %75 D fenilalanin/%25 L fenilalaninde hiç karışıklık gerçekleşmemiştir. %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini 100% D fenilalanin ile karıştırmıştır. %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin örneklerinden 5 tanesini %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin ile karıştırmıştır.



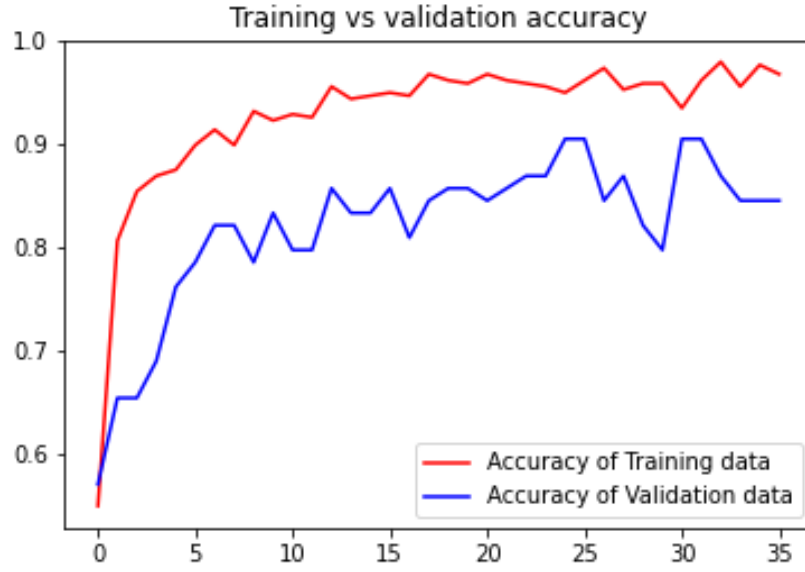
Şekil 41: ResNet152V2 Doğrulama Karışıklık Matrisi



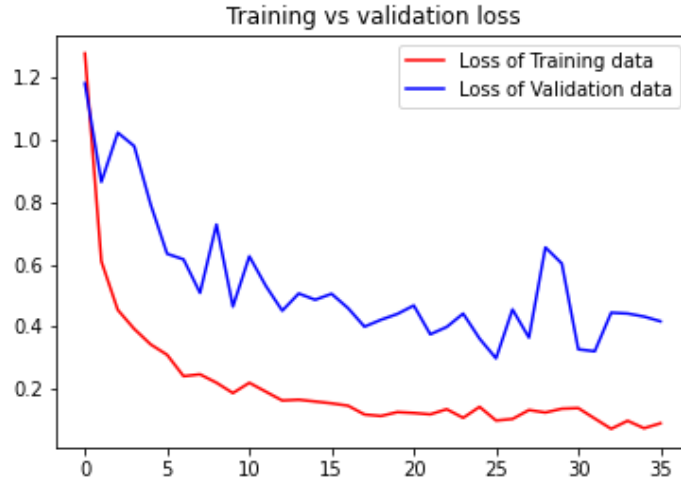
Şekil 42: ResNet152V2 Test Karışıklık Matrisi

3.4.3. MobileNetV2 Sınıflandırma Sonuçları

Şekil 43’de MobileNetV2 modeli için eğitim tur sayısı boyunca eğitim ve doğrulama doğrulukları gösterilmiştir. Şekil 44’de MobileNetV2 modeli için eğitim tur sayısı boyunca eğitim ve doğrulama kayıpları gösterilmiştir. Modelin aşırı uyum gösterdiği görülmektedir. Şekil 45’te MobileNetV2 modeli için doğrulama karışıklık matrisi sunulmuştur. Şekil 46’da MobileNetV2 modeli için test karışıklık matrisi sunulmuştur.



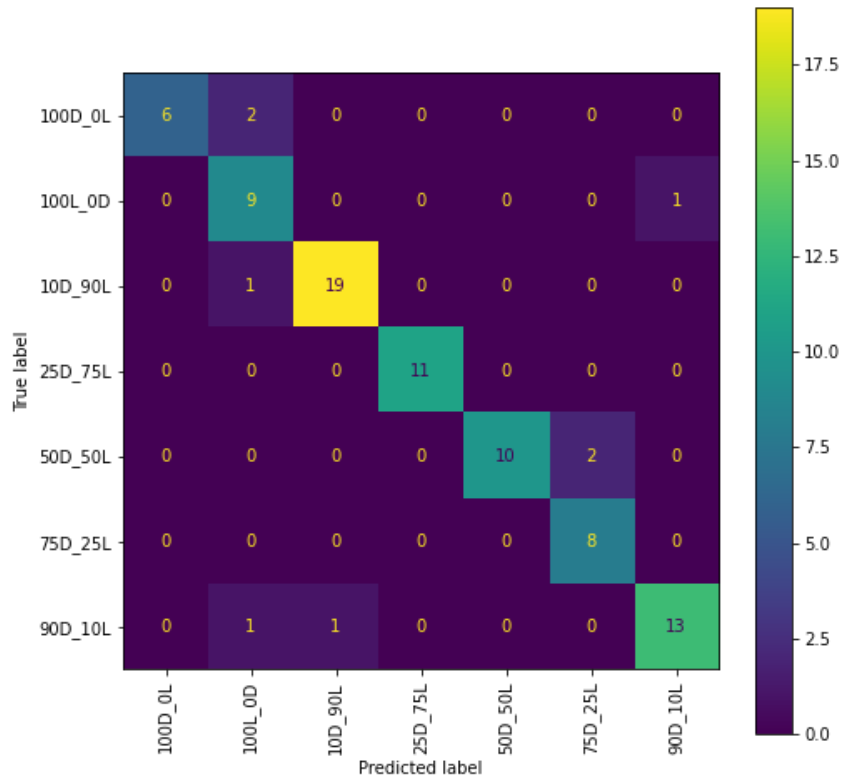
Şekil 43: MobileNetV2 Eğitim ve doğrulama doğrulukları



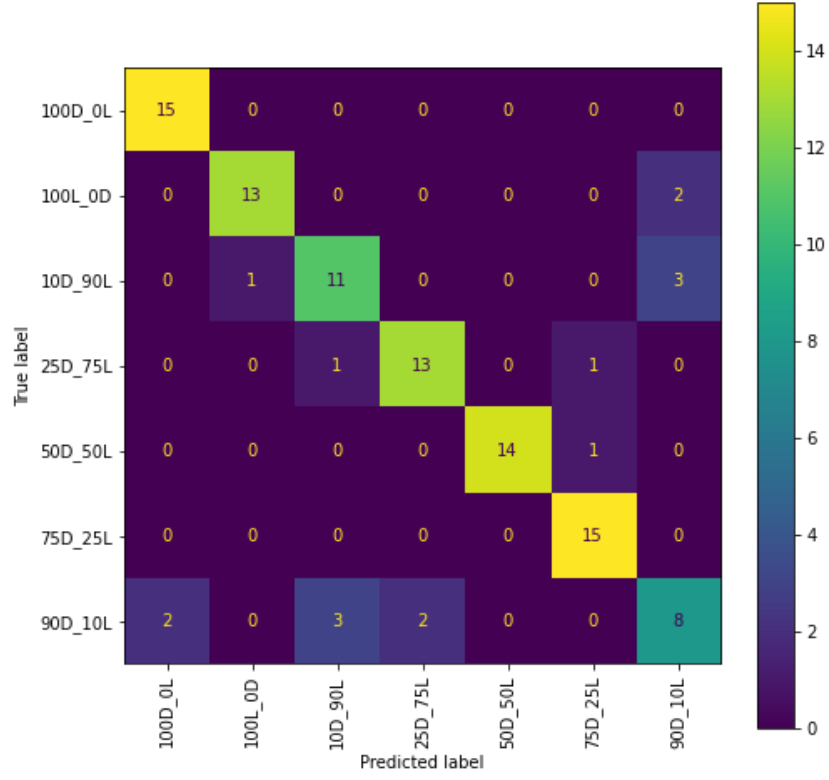
Şekil 44: MobileNetV2 Eğitim ve doğrulama kayıpları

Şekil 46'dan da görüldüğü üzere 100% D fenilalanin örneklerinde karışıklık olmamıştır. %100 L fenilalanin örneklerinden 2 tanesini %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %100 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin örneklerinden 3 tanesini %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin örneklerinden 1

tanecini %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %75 D fenilalanin/%25 L fenilalaninde hiç karışıklık gerçekleşmemiştir. %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin örneklerinden 2 tanesini 100% D fenilalanin ile karıştırmıştır. %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin örneklerinden 3 tanesini %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin örneklerinden 2 tanesini %25 D fenilalanin %75 L fenilalanin ile karıştırmıştır.



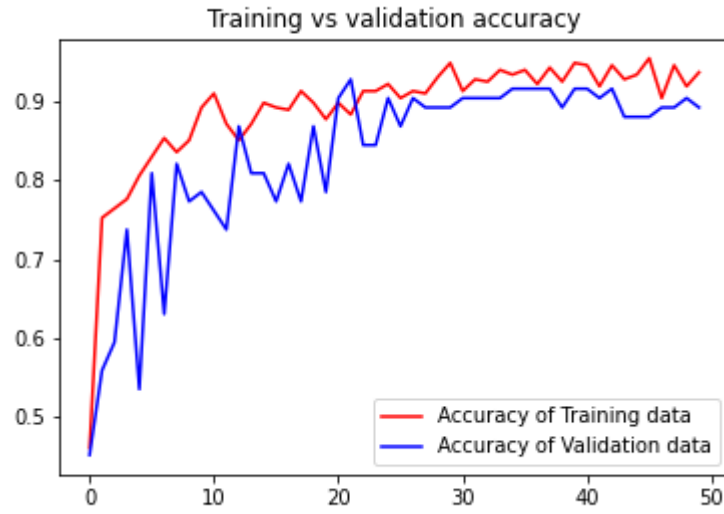
Şekil 45: MobileNetV2 Doğrulama Karışıklık Matrisi



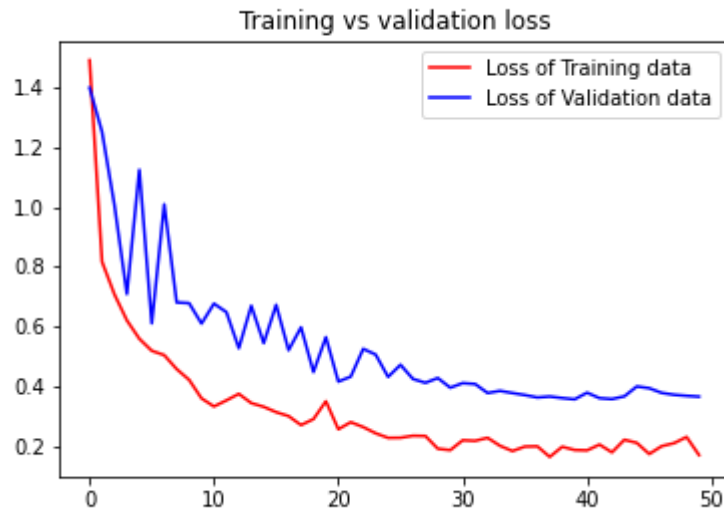
Şekil 46: MobileNetV2 Test Karışıklık Matrix

3.4.4. NASNetMobile Sınıflandırma Sonuçları

Şekil 47’de NASNetMobile modeli için eğitim tur sayısı boyunca eğitim ve doğrulama doğrulukları gösterilmiştir. Şekil 48’de NASNetMobile modeli için eğitim tur sayısı boyunca eğitim ve doğrulama kayıpları gösterilmiştir. Modelin aşırı uyum gösterdiği görülmektedir. Şekil 49’da NASNetMobile modeli için doğrulama karışıklık matrisi sunulmuştur. Şekil 50’de NASNetMobile modeli için test karışıklık matrisi sunulmuştur.



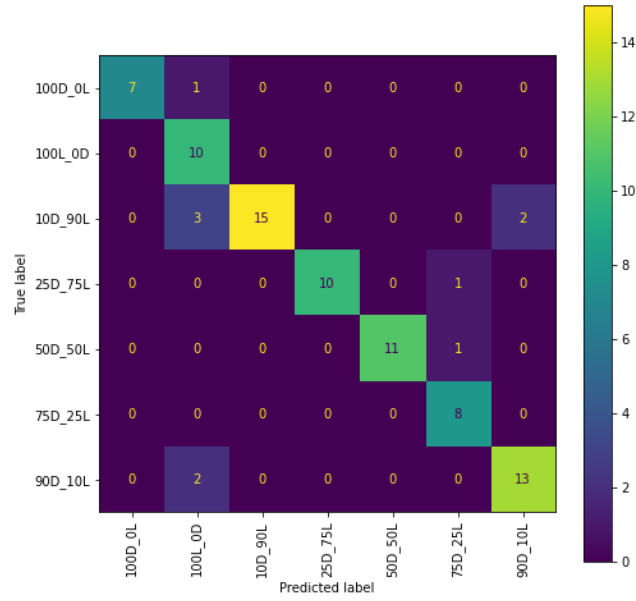
Şekil 47: NASNetMobile Eğitim ve doğrulama doğrulukları



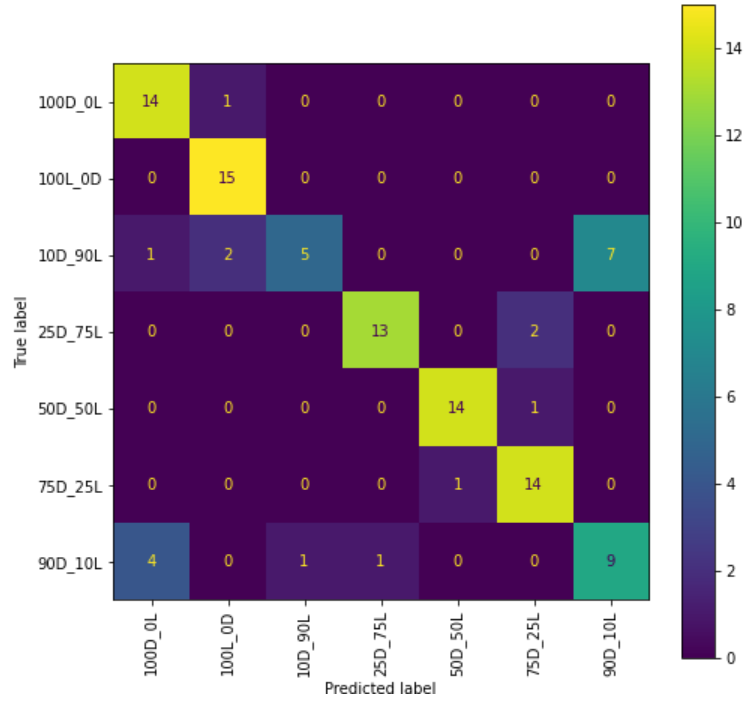
Şekil 48: NASNetMobile Eğitim ve doğrulama kayıpları

Şekil 50'den de görüldüğü üzere model 100% D fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %100 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %100 L fenilalanin örneklerinde karışıklık olmamıştır. %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %100 D fenilalanin ile karıştırmıştır. %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin örneklerinden 2 tanesini %100 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin örneklerinden 7 tanesini %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %25 D fenilalanin %75 L fenilalanin örneklerinden 2 tanesini %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin örneklerinden 1

tanmesini %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin örneklerinden 4 tanesini 100% D fenilalanin ile karıştırmıştır. %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %10 D fenilalanin %90 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin ile karıştırmıştır.



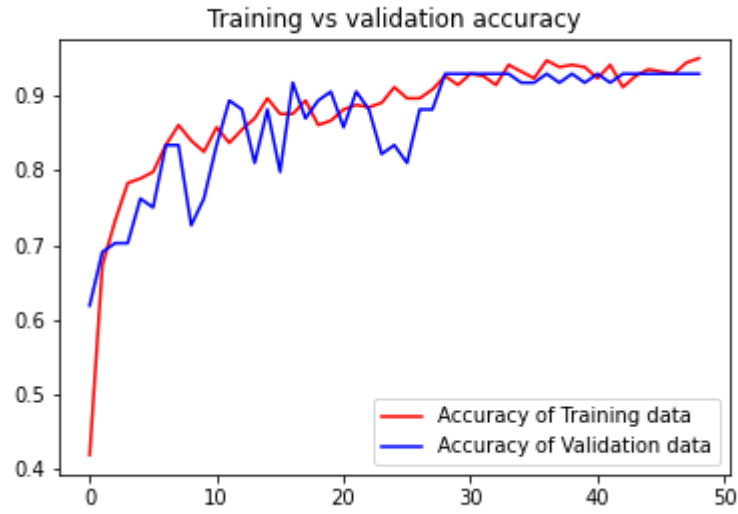
Şekil 49: NasNetMobile Doğrulama Karışıklık Matrisi



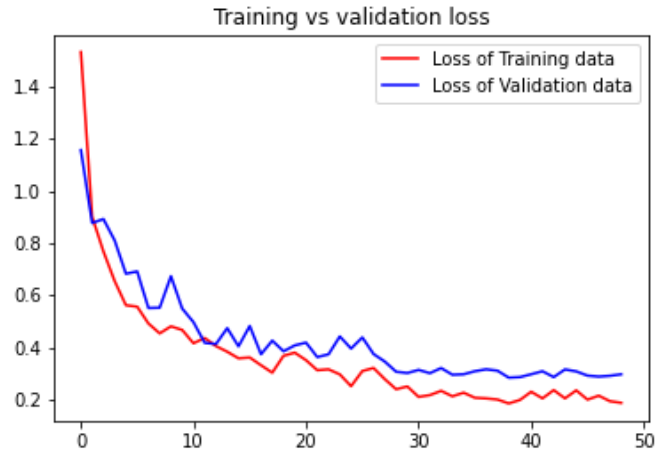
Şekil 50: NasNetMobile Test Karışıklık Matrisi

3.4.5. InceptionResNetV2 Sınıflandırma Sonuçları

Şekil 51’de InceptionResNetV2 modeli için eğitim tur sayısı boyunca eğitim ve doğrulama doğrulukları gösterilmiştir. Şekil 52’de InceptionResNetV2 modeli için eğitim tur sayısı boyunca eğitim ve doğrulama kayıpları gösterilmiştir. Modelin iyi uyum gösterdiği görülmektedir. Şekil 53’te InceptionResNetV2 modeli için doğrulama karışıklık matrisi sunulmuştur. Şekil 54’te InceptionResNetV2 modeli için test karışıklık matrisi sunulmuştur.



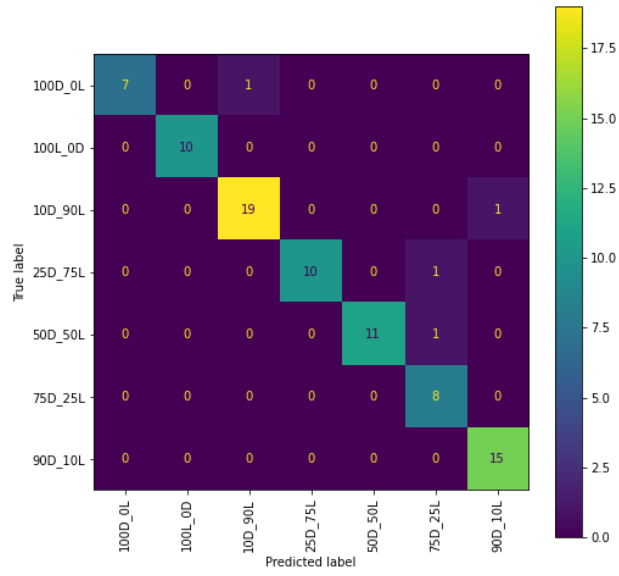
Şekil 51:InceptionResNetV2 Eğitim ve doğrulama doğrulukları



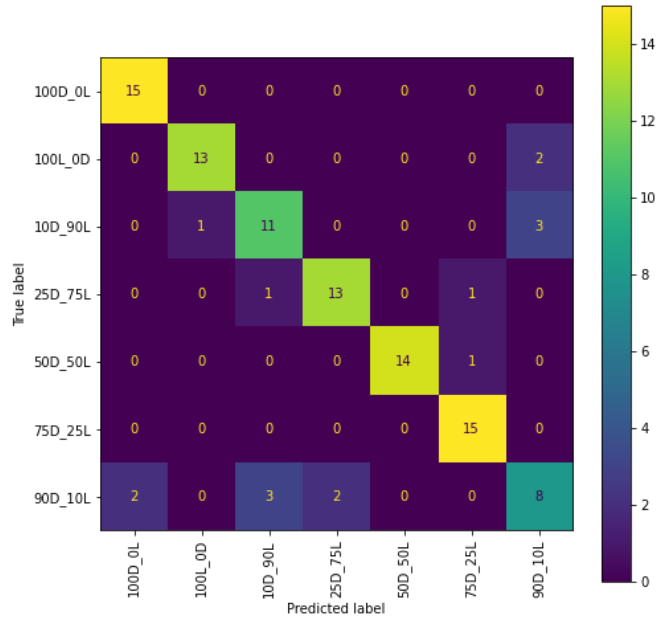
Şekil 52: InceptionResNetV2 Eğitim ve doğrulama kayıpları

Şekil 54'ten de görüldüğü üzere 100% D fenilalanin örneklerinde karışıklık olmamıştır. %100 L fenilalanin örneklerinden 2 tanesini %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin örnekleri ile karıştırmıştır. %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %100 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin örneklerinden 3 tanesini %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %50

D fenilalanin/%50 L fenilalanin örneklerinden 1 tanesini %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin örneklerinde karışıklık olmamıştır. %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin örneklerinden 2 tanesini 100% D fenilalanin ile karıştırmıştır. %90 D fenilalanin%10 L fenilalanin örneklerinden 3 tanesini %10 D fenilalanin %90 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin örneklerinden 2 tanesini %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin ile karıştırmıştır.



Şekil 53 : InceptionResNetV2 Doğrulama Karışıklık Matrisi



Şekil 54: InceptionResNetV2 Test Karışıklık Matrisi

Görüntü analizlerinin eğitim ve test doğrulukları sonuçları Tablo 3’te verilmiştir. Buna göre en yüksek test doğruluğu DenseNet201 ile %87,62 olarak elde edilmiştir.

Tablo 3 : Tüm görüntü analizi sonuçları

Model	Eğitim Doğruluğu	Test Doğruluğu
DenseNet201	0.92	0.8762
ResNet152V2	0.88	0.8286
MobileNetV2	0.90	0.8476
NASNetMobile	0.88	0.8000
InceptionResNetV2	0.93	0.8476

4. TARTIŞMA

4.1. OPTİK MİKROSKOP GÖRÜNTÜLERİNİN YORUMLANMASI

Fenilalanin moleküllerinin fibriler yapılar oluşturmada baskın olarak etkili olan bağların amin ve karboksil uçları arasındaki etkileşimler ve π - π bağları olduğu simülasyon çalışmaları vasıtasıyla gösterilmiştir (German ve diğerleri, 2013). Bu uçların yapıları ise ortamın pH'ına bağlı olduğundan, pH değişimlerinin fibriler yapıların oluşumunda etkili olması beklenmiştir.

pH = 2 de fibriler yapının genel itibariyle bozulduğu görülmektedir. Bunun ana sebebi olarak çok düşük pH'larda amin grubunun protonasyonundan dolayı bağların oluşamaması gösterilebilir (Singh ve diğerleri, 2014; Olsztyńska-Janus ve diğerleri, 2012). pH 7'deki görüntüler incelendiğinde %100 D fenilalanin ve %100 L fenilalanin de tam olarak fibriler yapı gözlemlenirken ara değerlerde fibriler oluşumun durduğu ve %50 D fenilalanin/%50 L fenilalaninde fibriler yapının tamamıyla yok olduğu gözlemlenmektedir. Bunun başlıca sebebi ise fenil halkalarının üst üste gelmemesi ve birbirleriyle etkileşimde bulunamamasıdır (Tomar ve diğerleri, 2019; Singh ve diğerleri, 2014). pH=10'da ise yalnızca %100 D fenilalanin ve %100 L fenilalaninde fibriler yapının gözlemlendiği diğer değerlerde fibriler yapının yok olduğu gözlemlenmiştir. Sebep olarak aynen asidik ortamda olduğu gibi, fibriler yapının oluşmasında ana etken olan amin ve karboksil uçları arasındaki etkinin karboksilik asitteki karboksil grubunun deprotonasyonu ve π - π etkileşimlerinin etkisiyle yüksek pH'da bozulması gösterilebilir (Singh ve diğerleri, 2014; Olsztyńska-Janus ve diğerleri, 2012). Genel anlamda bir yorum yapılacak olunursa fibriler yapı oluşumunda pH faktörünün ve birbirinin enantiyomeri olan karışımların yüzdelik oranlarının değişikliğinin self assemblyi etkilediği görülmektedir. pH etkisiyle amin ve karboksil uçlarında meydana gelen protonasyon derecesi değişiminin self assembly için gerekli olan elektrostatik etkileşimler ve H bağlarını etkilemesi sonucu self assemblyi etkilediği söylenebilir. Ayrıca π - π etkileşimlerinin de self assemblyde önemli bir rol oynadığı gösterilmektedir (Tomar ve diğerleri, 2019; Singh ve diğerleri, 2014; Olsztyńska-Janus ve diğerleri, 2012).

4.2. SEM GÖRÜNTÜLERİNİN YORUMU

SEM görüntülerinde pH = 2 değerindeki karışımlarda optik mikroskop görüntülerinde olduğu gibi fibriler yapının meydana gelmediği görülmüştür. pH =7 de %100 D fenilalanin ve %100 L fenilalanin de fibriler yapı gözlemlenmiştir. Bu self assemblyin başarılı bir şekilde meydana geldiğini göstermektedir. Fakat karışım oranları %50 ye yaklaştıkça fibriler yapının bozulduğunu %50’de ise tamamen yok olduğu gösterilmektedir. pH =10’da %50 D fenilalanin/%50 L fenilalaninde uzun fibrillerin yerine çok daha kısa fibrillerin olduğu hatta yok denilebilecek kadar azaldığı gözlemlenmektedir. %100 D fenilalanin ve %100 L fenilalaninde fenilalanin molekülerinin birbirlerine etkileşimleri sarmal bir fibril yapısı meydana getirmektedir. Bunun sebebi fenilalaninde $-NH_3^+-OOC^-$ arasındaki elektrostatik etkileşimler ve $-C=O-HOOC^-$ grubu arasındaki hidrojen yapıdan ve fenil aromatik halkaları arasındaki $\pi - \pi$ etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. Özellikle fenil halkalarının self assemblyde majör rol oynadığı belirtilmektedir (Singh ve diğerleri, 2014). Farklı iki enantiomerin karışımında ise $\pi - \pi$ etkileşimlerinin kaybolmasından dolayı self assemblynin meydana gelmediği görülmüştür (Singh ve diğerleri, 2014; Olsztyńska-Janus ve diğerleri, 2012; Tomar ve diğerleri, 2019). Ayrıca SEM görüntüsü sonuçları optik mikroskop görüntüsü sonuçlarıyla paralel sonuçlar göstermiştir.

4.3.FTIR ANALİZLERİNİN YORUMU

FTIR sonuçlarında pH etkisinden kaynaklı bağ yapılarının bozunmadığı fakat %50’liklerde ve diğer karışımlarda pik değerlerinin kaydığı görülmüştür. Bunun sebepleri arasında karışımlar oluşurken suyla oluşturulan bağlar da gösterilebilir. Özellikle hidrojen bağlarındaki artıştan ötürü pik değerlerinde kaymalar ve piklerde genişlemeler meydana gelmiştir. Ayrıca $\pi - \pi$ etkileşimlerin azalması karbon atomları arasındaki gerilimi arttırmıştır. Fakat iki farklı izomer olan amino asitlerin etkileşimleri fiziksel değişiklik olduğu için moleküler içi bağlara etki etmemiştir. Bunu da FTIR sonuçlarından görmek mümkündür.

4.4.GÖRÜNTÜ ANALİZLERİNİN YORUMU

Görüntü analizlerinin sonuçları incelendiğinde DenseNet201 modeli ile %87,62, ResNet152V2 modeli ile %82,86, MobileNetV2 modeli ile %84,76, NASNetMobile modeli ile %80, InceptionResNetV2 modeli ile %84,76 doğruluk elde edildiği gözlemlenmektedir. Modeller verisetinin küçüklüğü sebebiyle genellikle aşırı uyum göstermişlerdir. Fakat InceptionResNetV2 ile iyi uyum yakalanmıştır. Tüm modeller genel olarak %100 D fenilalanin örneklerini doğru tahmin etmişlerdir. Modellerde, genel olarak bakıldığında %100 L fenilalanin örneklerinin küçük bir kısmı %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin örnekleri ile ve %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin örnekleri ile karışıklık göstermiştir. Tüm modellerde %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin örnekleri %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin ile karışıklık göstermiştir. Tüm modellerde %25 D fenilalanin/%75 L fenilalanin örnekleri %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin ile karıştırmıştır. %50 D fenilalanin/%50 L fenilalanin örneklerinde genellikle karışıklık gözlemlenmemiştir. Fakat bazı modellerde 1'er örneğin %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin ile karıştığı gözlemlenmiştir. Modellerin çoğunda %75 D fenilalanin/%25 L fenilalanin örneklerinde karışıklık olmamıştır. Modeller %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin görüntülerini tam olarak ayıramamışlardır. %90 D fenilalanin/%10 L fenilalanin görüntüleri 100% D fenilalanin örnekleri ile, %10 D fenilalanin/%90 L fenilalanin görüntüleri ve %25 D fenilalanin %75 L örnekleri ile karışıklık göstermiştir.

4.5. SONUÇ

Çalışmanın nihai amacı PKU'da meydana gelen fibril oluşumunu engelleyebilmektir. Bu çalışmada da L fenilalaninin enantiyomeri kullanılarak fibril oluşumu engellenmesi amaçlanmıştır. Sonuçlardan görüldüğü üzere D fenilalaninin uygun karışım oranında L fenilalaninin fibril oluşumunu engellendiği görülmüştür. PKU D fenilalanin ile tedavi edilebilir ama konsantrasyonu iyi ayarlamak gereklidir. Kullanılacak minimum konsantrasyonu belirlemek için çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışmada fibril oluşumunun bozulmaya başladığının en küçük değeri %10, tamamen durduğunu

gösteren en düşük karışım oranı %50 dir. Ayrıca farklı karışım oranlarının makine öğrenmesi sınıflandırma yöntemi ile birbirinden ayırt edilebilmesi amaçlanmıştır. Görselleri gözle sınıflandırmak zor ve operatör hatasına yatkın olduğundan makine öğrenmesi kullanılmıştır. Bu yöntemle daha güvenilir sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır. 7 farklı sınıfı birbirinden ayırt etmede makine öğrenmesiyle %87'nin üzerinde doğruluk sonucu elde edilmiştir.

KAYNAKÇA

- Bailey R. (2019, 9 Haziran) "Amino Acids: Structure, Groups and Function." ThoughtCo Web: <https://www.thoughtco.com/amino-acid-373556> adresinden erişilmiştir.
- Beşergil Birsen, "İR ABSORBSİYON SPEKTROSKOPİSİ UYGULAMALAR", e-makaleleri, http://besergil.cbu.edu.tr/İR_3_uygulamalar.pdf adresinden 18.05.2022 tarihinde erişilmiştir.
- Betts, Matthew J., and Robert B. Russell. (2003) "Amino acid properties and consequences of substitutions." *Bioinformatics for geneticists* 317: 289.
- Boverhof, D. R., et al. (2015) "Comparative assessment of nanomaterial definitions and safety evaluation considerations." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 73.1: 137-150.
- Gazit E. (2002) A possible role for π -stacking in the self-assembly of amyloid fibrils. *FASEB J.*;16(1):77-83.
- German, Helen W., Sahin Uyaver, and Ulrich HE Hansmann. "Self-assembly of phenylalanine-based molecules." *The Journal of Physical Chemistry A* 119.9 (2014): 1609-1615.
- He K., Zhang X., Ren S., and Sun J., (2015) "Deep residual learning for image recognition," CoRR, vol. Abs/1512.03385.
- Helmenstine, A. M., (2019,11 Aralık) "Amino Acid Definition and Examples." ThoughtCo, Web: <https://www.thoughtco.com/definition-of-amino-acid-605822> adresinden erişilmiştir.
- Hingant B., and Albe V. (2010) "Nanosciences and nanotechnologies learning and teaching in secondary education: A review of 60ynamics60e." *Studies in Science Education* 46.2: 121-152.
- Howard A.G., M. Zhu, B. Chen, D. Kalenichenko, W. Wang, T. Weyand, M. Andreetto, and H. Adam, (2017) "Mobilenets: Efficient convolutional neural networks for mobile vision applications," CoRR, vol. Abs/1704.04861,
- Huang G., Liu Z., and Weinberger K. Q., (2016) "Densely connected convolutional networks," CoRR, vol. Abs/1608.06993,
- Kumar N, and Kumbhat S. (2016) *Essentials in nanoscience and nanotechnology*. Vol. 486. Hoboken: Wiley,
- Lambert, Joseph B., et al. Introduction to organic spectroscopy. Macmillan Publishing Company, 1987.
- Lingegowda, DEEPASHREE C., et al. "FTIR spectroscopic studies on Cleome gynandra—comparative analysis of functional group before and after extraction." *Romanian Journal of Biophysics* 22.3-4 (2012): 137-143.
- McNeil, Scott E. "Nanotechnology 60ynamic biologist." *Journal of leukocyte biology* 78.3 (2005): 585-594.

- Mecozzi, Mauro, and Elena Sturchio. "Computer assisted examination of infrared and near infrared spectra to assess structural and molecular changes in biological samples exposed to pollutants: a case of study." *Journal of Imaging* 3.1 (2017): 11.
- Mecozzi, Mauro, et al. "Monitoring of marine mucilage formation in Italian seas investigated by infrared spectroscopy and independent component analysis." *Environmental monitoring and assessment* 184.10 (2012): 6025-6036.
- National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 6140, Phenylalanine" *PubChem*, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenylalanine>. Accessed 25 April, 2022.
- Nazir, Usman, et al. "Tiny-Inception-ResNet-v2: using deep learning for eliminating bonded labors of brick kilns in South Asia." *Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops*. 2019.
- Nouailhat A. *An Introduction to Nanoscience and Nanotechnology* (2008) Great Britain and the United States, ISTE Ltd and John Wiley & Sons
- Olsztyńska-Janus, S., and M. Komorowska. "Conformational changes of l-phenylalanine induced by near infrared radiation. ATR-FTIR studies." *Structural Chemistry* 23.5 (2012): 1399-1407.
- Patel HP, Golakiya S V., GAJERA H.P. *Fundamentals of Biochemistry*. Vol 137.; India INTERNATIONAL BOOK DISTRIBUTING CO. 2008
- Reddy, M. K. (2020) "Amino acid". *Encyclopedia Britannica*, <https://www.britannica.com/science/amino-acid>. Accessed 11 February 2021.
- Singh, Virender, et al. "Therapeutic implication of L-phenylalanine aggregation mechanism and its modulation by D-phenylalanine in phenylketonuria." *Scientific reports* 4.1 (2014): 1-8.
- Skoog, Douglas A., F. James Holler, and Stanley R. Crouch. *Principles of instrumental analysis*. Cengage learning, 2017.
- Szegedy, Christian, et al. "Inception-v4, inception-resnet and the impact of residual connections on learning." *Thirty-first AAAI conference on artificial intelligence*. 2017.
- Tomar, Deepak, Shilpi Chaudhary, and Kailash Chandra Jena. "Self-assembly of l-phenylalanine amino acid: electrostatic induced hindrance of fibril formation." *RSC advances* 9.22 (2019): 12596-12605.
- Uyaver, S., (2022) "Insights into the self-organized structures of aromatic amino acids: Molecular Dynamics study." *Journal of Molecular Structure*. MOLSTRUC-D-22-03805.
- Uyaver, S., Hernandez H. W, and Habiboglu M. G. (2018) "Self-assembly of aromatic amino acids: a molecular dynamics study." *Physical Chemistry Chemical Physics* 20.48: 30525-30536.

- WEB1:<https://www.understandingnano.com/nanotechnology-definition.html> adresinden 21.04.2022 tarihinde erişilmiştir.
- WEB2:[https://bio.libretexts.org/Courses/University_of_California_Davis/BIS_2A%3A_Introductory_Biology_\(Easlon\)/Readings/04.3%3A_Amino_Acids#:~:text=The%20amino%20acid%20R%20group,refer%20to%20the%20figure%20below.](https://bio.libretexts.org/Courses/University_of_California_Davis/BIS_2A%3A_Introductory_Biology_(Easlon)/Readings/04.3%3A_Amino_Acids#:~:text=The%20amino%20acid%20R%20group,refer%20to%20the%20figure%20below.) adresinden 11.02.2021 tarihinde erişilmiştir.
- WEB3:“<https://www.medicalnewstoday.com/articles/phenylalanine#definition>” adresinden 21.03.2021 tarihinde erişilmiştir.
- WEB4:“<https://www.sigmaaldrich.com/TR/en/technical-documents/technical-article/analytical-chemistry/photometry-and-reflectometry/ir-spectrum-table>” adresinden 13.12.2021 tarihinde erişilmiştir.
- Yakan Hasan, “KIRMIZI ÖTESİ (INFRARED, IR) SPEKTROSKOPİSİ”, <https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/hasany/139672/IR%20SPEKTROSKOP%C4%B0S%C4%B0.pdf> adresinden 18.05.2022 tarihinde alınmıştır.
- Yingling, Gary L. (1988) "Perspectives of the Health-Food Industry on the Use of Pure Phenylalanine." *Dietary Phenylalanine and Brain Function*. Birkhäuser Boston, 348-352.
- Zhang S. (2002) Emerging biological materials through molecular self-assembly. *Biotechnol Adv.*;20(5-6):321-339.
- Zheng, Xin, et al. "Study of hydrogen explosion control measures by using l-phenylalanine for aluminum wet dust removal systems." *RSC advances* 8.72 (2018): 41308-41316.
- Zoph B., Vasudevan V., Shlens J., and Le Q.V., (2017) “Learn- ing transferable architectures for scalable image recogni- tion,” *CoRR*, vol. abs/1707.07012,

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Ebru NİĞDELİOĞLU

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Driving Licence: B

Marital Status: Single

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Yılı
Lise	Kütahya Tavşanlı Anadolu Lisesi	2012
Lisans	Yeditepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü	2018
Yüksek Lisans	İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Nanobilim ve Nanomühendislik	2022

DİLLER

İngilizce

KİTAP BÖLÜMÜ

Protein: Yapısı, Mühendisliği, Etkileşimleri, Dinamiği ve İlaç Tasarımındaki Yeri
Niğdelioğlu E., Çelik R.H Bölüm 1 (1-21) Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara,
2021

SERTİFİKALAR

HPLC

İÜGEN Uluslararası Moleküler Biyoloji ve Genetik Öğrenci Kış Okulu 2014

YETKİNLİKLER

PCR

Hücre Kültürü

Temel Laboratuvar Ekipmanları Kullanımı

Agaroz Jel Elektroforezi

DNA, RNA ve protein izolasyonu

Western Blotting

Nano Parçacık Sentezi

BİLGİSAYAR BİLGİLERİ

Windows işletim sistemleri, Microsoft Office (i.e. MS Word, MS Excel, MS PowerPoint), Windows 2010

POSTERLER

Elektrospinning Yöntemiyle Üretilen Nanoliflerin Atıksu Arıtımında Kullanımı