



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOİSTATİSTİK VE TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

**KANSER TEDAVİSİ İÇİN EGFR VE HER2
PROTEİNLERİNE YÖNELİK YENİ TRIAZOL
BİLEŞİKLERİNİN MOLEKÜLER
MODELLEME YÖNTEMİ İLE ETKİLEŞİM
MEKANİZMASININ İNCELENMESİ**

Damla KILINÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Doç. Dr. Gizem TATAR YILMAZ

TRABZON-2026

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

Damla KILINÇ

(İmza)

İthaf

Bu çalışmayı, sevgilerini ve desteklerini her daim, her koşulda hissettiren kıymetli aileme ve biricik oğlum Mustafa Doruk'a ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, “Biyolojik olarak aktif triazol bileşiklerin MOF türevli manyetik katalizörler ile sentezi, antikanser aktivitelerinin in vitro ve moleküler kenetlenme ile incelenmesi ve protein-triazol bileşiklerinin etkileşimlerinin yapay zekâ ile belirlenmesi” başlıklı ve 323S042 numaralı proje kapsamında Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)-1001 projesi tarafından maddi destek sağlanarak gerçekleştirilmiştir.

Bu tez çalışmasında yer alan kısmi nümerik hesaplamalar TÜBİTAK ULAKBİM, Yüksek Başarım ve Grid Hesaplama Merkezi’nde (TRUBA) kaynaklarında gerçekleştirilmiştir.

Tez süreci boyunca bilimsel rehberliği, akademik katkıları ve değerli yönlendirmeleri ile çalışmama büyük destek sağlayan danışmanım Doç. Dr. Gizem Tatar Yılmaz’a ve önemli akademik katkıları için Dr. Öğr. Üyesi Ercüment Yılmaz’a;

Akademik yolculuğumda bilgi ve deneyimlerini paylaşan hocalarım Doç. Dr. Burçin Kurt, Dr. Öğr. Üyesi Seda Öztürk’e ve çalışma arkadaşlarım Zeynep Dilan Turgut Solak, Dilruba Büşra Çakır Akça, Süleyman Kaya ve Serap Çolak’a;

Destekleriyle ve varlıklarıyla güç veren sevgili aileme, eşim Onur’a ve kıymetli ailesine;

En içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Damla KILINÇ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK SAYFASI

ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

vi

TABLolar DİZİNİ

ix

ŞEKİLLER DİZİNİ

x

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

xi

ÖZET

xiii

ABSTRACT

xiv

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

3

2.1. Kanser

3

2.1.1. Akciğer Kanseri

3

2.1.2. Meme Kanseri

4

2.2. Reseptör Tirozin Kinazlar (RTK)

5

2.2.1. İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)

6

2.2.2. İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER2)

8

2.3. EGFR Mutasyonları ve EGFR/HER2 Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKİ)

9

2.4. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (BDİT)

10

2.4.1. Yapı Temelli İlaç Tasarımı (Structure-Based Drug Design/SBDD)

10

2.4.1.1. Moleküler Kenetlenme (Docking)

11

| | |
|--|-----------|
| 2.4.2. Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon ve Toksikite (ADMET) | 12 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 13 |
| 3.1. Hedef Proteinlerin Üç Boyutlu Yapı Analizi | 14 |
| 3.1.1. EGFR Proteinin Vahşi Tip Yapı Analizi | 14 |
| 3.1.2. EGFR Proteinin Mutant Form Yapı Analizi | 14 |
| 3.1.3. EGFR Proteinin Allosterik Form Yapı Analizi | 14 |
| 3.1.4. HER2 Proteinin Vahşi Tip Yapı Analizi | 15 |
| 3.2. Ligandların Yapı Optimizasyonu | 16 |
| 3.3. Moleküler Kenetlenme Analizi | 16 |
| 3.3.1. EGFR Vahşi Tipe Yönelik Moleküler Kenetlenme Analizi | 16 |
| 3.3.2. EGFR Mutant Forma Yönelik Moleküler Kenetlenme Analizi | 16 |
| 3.3.3. EGFR Allosterik Forma Yönelik Moleküler Kenetlenme Analizi | 16 |
| 3.3.4. HER2 Vahşi Tipe Yönelik Moleküler Kenetlenme Analizi | 17 |
| 3.4. ADMET Analizi | 18 |
| 4. BULGULAR | 20 |
| 4.1. Moleküler Kenetlenme Sonuçları | 20 |
| 4.1.1. EGFR Vahşi Tip için Moleküler Kenetlenme Sonuçları | 20 |
| 4.1.2. EGFR Mutant Form için Moleküler Kenetlenme Sonuçları | 23 |
| 4.1.3. EGFR Allosterik Form için Moleküler Kenetlenme Sonuçları | 27 |
| 4.1.4. HER2 Vahşi Tip için Moleküler Kenetlenme Sonuçları | 29 |
| 4.2. ADMET Analizi Sonuçları ve Farmakokinetik Profil Değerlendirmesi | 34 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ | 37 |
| 6. KAYNAKLAR | 39 |
| EKLER | 45 |

| | |
|---|------------|
| EK 1. Referans ligandlar ve 83 bileşige ait in siliko ADMET analiz sonuçları | 46 |
| EK 2. EGFR vahşi tip formu ile etkileşime giren 83 bileşige ait iki boyutlu bağlanma etkileşimleri | 49 |
| EK 3. EGFR mutant formu ile etkileşime giren 83 bileşige ait iki boyutlu bağlanma etkileşimleri | 63 |
| EK 4. EGFR allosterik formu ile etkileşime giren 83 bileşige ait iki boyutlu bağlanma etkileşimleri | 77 |
| EK 5. HER2 vahşi tip formu ile etkileşime giren 83 bileşige ait iki boyutlu bağlanma etkileşimleri | 91 |
| EK 6. Bileşiklerin Kimyasal Yapıları ve Moleküler Kenetlenme Analizi Sonuçları | 105 |
| ÖZGEÇMİŞ | 117 |

TABLULAR DİZİNİ

| Tablo No | | Sayfa |
|------------------|--|--------------|
| Tablo 1. | Hedef proteinlere ait kristal yapı bilgileri | 15 |
| Tablo 2. | ADMET parametrelerinin değerlendirme kriterleri | 19 |
| Tablo 3. | EGFR vahşi tip proteini (4WKQ) için Gefitinib ve en yüksek bağlanma enerjisine sahip 5 bileşiğin kenetlenme skorları ve kimyasal yapıları | 21 |
| Tablo 4. | EGFR vahşi tip proteini ile Gefitinib ve en yüksek bağlanma enerjisine (kcal/mol) sahip 5 bileşiğin 2-boyutlu etkileşim görünümleri | 22 |
| Tablo 5. | EGFR mutant form proteini (6LUD) ile Osimertinib ve en yüksek bağlanma enerjisine sahip 5 bileşiğin kenetlenme skorları ve kimyasal yapıları | 23 |
| Tablo 6. | EGFR mutant form ile Osimertinib ve en yüksek bağlanma enerjisine (kcal/mol) sahip 5 bileşiğin 2-boyutlu etkileşim görünümleri | 26 |
| Tablo 7. | EGFR allosterik form proteini (7JXM) ile EAI045 ve en yüksek bağlanma enerjisine sahip 3 bileşiğin kenetlenme skorları ve kimyasal yapıları | 28 |
| Tablo 8. | EGFR allosterik form proteini ile EAI045 ve en yüksek bağlanma enerjisine (kcal/mol) sahip 3 bileşiğin 2-boyutlu etkileşim görünümleri | 29 |
| Tablo 9. | HER2 vahşi tip proteini (7PCD) ile 70I ve en yüksek bağlanma enerjisine sahip 5 bileşiğin kenetlenme skorları ve kimyasal yapıları | 31 |
| Tablo 10. | HER2 vahşi tip proteini ile 70I ve en yüksek bağlanma enerjisine (kcal/mol) sahip 5 bileşiğin 2-boyutlu etkileşim görünümleri | 33 |
| Tablo 11. | En iyi bağlanma afinitesi gösteren aday bileşikler ve etkileşim aminoasitleri | 34 |
| Tablo 12. | Referans ligandların ve bağlanma afinitesi en yüksek olan bileşiklerin ADMET analizleri | 36 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil No | | Sayfa |
|----------|---|-------|
| Şekil 1. | 2003–2022 yılları arasında KHDAK tedavisinde onaylanan moleküler hedefli ajanların kronolojik dağılımı | 4 |
| Şekil 2. | HER2'nin biyobelirteç olarak tanımlanmasından günümüze HER2 pozitif meme kanseri için geliştirilen hedefe yönelik ajanların onay süreci | 5 |
| Şekil 3. | Reseptör tirozin kinaz yapısı | 6 |
| Şekil 4. | İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) kinaz alanı | 7 |
| Şekil 5. | İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER2) proteininin şematik gösterimi | 8 |
| Şekil 6. | Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımında kullanılan yöntemlerin sınıflandırılması | 10 |
| Şekil 7. | İş akış şeması | 13 |
| Şekil 8. | Hedef protein-ligand etkileşimindeki önemli aminoasitler: (a) EGFR Vahşi Tip için seçilen yapı (b) EGFR Mutant Form için seçilen yapı (c) EGFR Allosterik Form için seçilen yapı (d) HER2 Vahşi Tip için seçilen yapı | 18 |
| Şekil 9. | Referans ligandlar ve 83 adet bileşiğe ait ADMET grafiği | 35 |

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

| | |
|------------------|---|
| ADMET | Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon, Toksikite |
| AMES | Bakteriyel Geri Mutasyon Analizi |
| Akt (PKB) | Akt (Protein Kinaz B) Sinyal İletim Yolu |
| Ala | Alanin |
| Arg | Arjinin |
| Asn | Asparajin |
| Asp | Aspartik Asit |
| ATP | Adenozin Trifosfat |
| BBB | Kan Beyin Bariyeri |
| BDİT | Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı |
| DFT | Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi |
| DNA | Deoksiribo Nükleik Asit |
| Dpf | Docking Parametre Dosyası |
| EGFR | İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü |
| ErbB | Eritroblastik Lösemi Viral Onkogen Homoloğu |
| ER | Östrojen Reseptörü |
| FDA | Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi |
| Gln | Glutamin |
| Glu | Glutamik Asit |
| Gly | Glisin |
| Gpf | Grid Parametre Dosyası |
| HER2 | İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 |
| HIA | İnsan Bağırsak Emilimi |
| His | Histidin |
| Ile | İzolösin |
| JAK | Janus Kinazı |
| KHDAK | Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri |
| LBDD | Ligand Temelli İlaç Tasarımı |
| LGA | Lamarckian Genetik Algoritması |
| Leu | Lösin |

| | |
|-------------------------------|---|
| Lys | Lizin |
| MAPK | Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz |
| Met | Metiyonin |
| NMR | Nükleer Manyetik Rezonans |
| NSCLC | Non-Small Cell Lung Cancer |
| PDB | Protein Veri Bankası |
| Phe | Fenilalanin |
| PI3K | Fosfoinozid 3-Kinaz |
| PLCγ | Fosfolipaz C gama |
| PM3 | Parametrelenmiş Yöntem 3 |
| PPB | Plazma Protein Bağlanması |
| PR | Progesteron Reseptörü |
| Pro | Prolin |
| PSA-2D | Polar Yüzey Alanı-2D |
| QSAR | Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi |
| RTK | Reseptör Tirozin Kinaz |
| SAR | Yapı-Aktivite İlişkisi |
| SBDD | Yapı Temelli İlaç Tasarımı Yöntemleri |
| Ser | Serin |
| TKİ | Tirozin Kinaz İnhibitörü |
| Thr | Treonin |
| TOPKAT | Bilgisayar Destekli Teknoloji ile Toksikite Tahmini |
| TRUBA | Yüksek Başarım ve Grid Hesaplama Merkezi (TÜBİTAK) |
| TÜBİTAK | Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu |
| Tyr | Tirozin |
| Val | Valin |
| Simgeler | |
| Å | Angström |

ÖZET

Kanser Tedavisi İçin EGFR ve HER2 Proteinlerine Yönelik Yeni Triazol Bileşiklerinin Moleküler Modelleme Yöntemi ile Etkileşim Mekanizmasının İncelenmesi

Kanser, dünya genelinde yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip önemli bir sağlık sorunudur. Özellikle Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri (KHDAK) ve HER2 pozitif meme kanseri gibi yaygın tümör tiplerinde, reseptör tirozin kinaz ailesinin önemli üyeleri olan İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) ve İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER2) proteinlerinin aşırı ekspresyonu ve mutasyonları, tümör gelişimi ve progresyonunda kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle EGFR ve HER2 proteinlerini hedefleyen tedavi stratejileri, kanser biyolojisi ve ilaç geliştirme çalışmalarında önemli bir araştırma alanı hâline gelmiştir. Bu stratejiler kapsamında, EGFR ve HER2 sinyal yollarını doğrudan baskılamayı amaçlayan küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörleri klinik uygulamalarda ön plana çıkmıştır. Ancak mevcut inhibitörlerin uzun süreli kullanımında ortaya çıkan ilaç direnci, biyoyararlanım sorunları ve yan etkiler, daha etkili ve özgül ajanların geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Bu tez çalışması, hesaplamalı moleküler modelleme yöntemleri kullanarak EGFR ve HER2 proteinlerine karşı yüksek özgüllük potansiyeline sahip yeni triazol türevi bileşiklerin değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Çalışma kapsamında toplam 83 bileşik, hedef proteinlerin farklı konformasyonlarına karşı moleküler kenetlenme (docking) analizleri ile incelenmiş ve olası etkileşim mekanizmaları yapısal düzeyde yorumlanmıştır. Ayrıca bileşiklerin farmakokinetik özellikleri Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon ve Toksikite (ADMET) parametreleri üzerinden değerlendirilerek ilaç benzeri potansiyelleri belirlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışma, hesaplamalı yöntemlerin sağladığı zaman, maliyet ve iş gücü avantajlarından yararlanarak EGFR ve HER2'nin inhibisyonunda etkili olma potansiyeli taşıyan yeni inhibitör adaylarını kapsamlı biçimde değerlendirmektedir. Bu yaklaşım, rasyonel ilaç tasarımı süreçlerini desteklemekte ve elde edilen bulguların literatüre anlamlı bir katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

Anahtar Sözcükler: EGFR, HER2, moleküler kenetlenme, tirozin kinaz inhibitörleri, bilgisayar destekli ilaç tasarımı, hedefe yönelik tedavi, kanser

ABSTRACT

Investigation of the Interaction Mechanism of New Triazole Compounds Targeting EGFR and HER2 Proteins for Cancer Treatment Using Molecular Modeling Method

Cancer is a major global health problem with high morbidity and mortality rates. Especially in common tumor types such as Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and HER2-positive breast cancer, the overexpression and mutations of Human Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -key members of the receptor tyrosine kinase family- play a critical role in tumor development and progression. For this reason, treatment strategies targeting EGFR and HER2 have become an important area of research in cancer biology and drug development studies. Within this framework, small-molecule tyrosine kinase inhibitors designed to directly suppress EGFR and HER2 signaling pathways have emerged as a prominent approach in clinical practice. However, drug resistance, limited bioavailability and adverse effects associated with the long-term use of current inhibitors highlight the need for more effective and specific agents. This thesis study aims to evaluate new triazole-derived compounds with high specificity potential against EGFR and HER2 proteins using computational molecular modeling methods. Within the scope of the study, a total of 83 compounds were examined using molecular docking analyses against different target protein conformations and their possible interaction mechanisms were interpreted at the structural level. In addition, the pharmacokinetic properties of the compounds were evaluated using the Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination and Toxicity (ADMET) parameters to assess their drug-likeness. In conclusion, this study comprehensively evaluates novel inhibitor candidates with potential efficacy against EGFR and HER2, leveraging the time, cost and labor advantages of computational molecular modeling methods. This strategy supports rational drug design processes and the findings obtained are anticipated to contribute meaningfully to the existing literature.

Keywords: cancer, computer-aided drug design, EGFR, HER2, molecular docking, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, günümüzde küresel ölçekte yüksek morbidite ve mortalite oranlarına yol açan en önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir (1). Güncel 2025 verileri, uzun yıllara yayılan düşüş eğilimine rağmen akciğer kanserinin hâlâ kansere bağlı ölümlerin ilk sırasında yer aldığını göstermektedir (2). Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85–90'ını oluşturan Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri (KHDAK) hastalarının büyük bir bölümü metastatik evrede tanı almakta olup, tedavi uygulanmadığında sağkalım süreleri oldukça sınırlıdır (3, 4). Özellikle Eritroblastik Lösemi Viral Onkogen Homoloğu (ErbB) ailesine ait üyelerin aşırı aktivasyonu, KHDAK patogeneğinde kritik rol oynamaktadır. Bu aile içinde İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR), aşırı ekspresyon ve mutasyonlarla karakterize olan KHDAK vakalarında temel terapötik hedeflerden biri olarak öne çıkmaktadır (3). Meme kanseri ise kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, yüksek mortalite oranlarıyla önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır (5). Meme kanserinin moleküler alt tiplerinin belirlenmesi, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak tanımaktadır (6). Bu alt tipler arasında yer alan HER2 pozitif meme kanseri, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %20'sini oluşturmakta olup, agresif tümör biyolojisi, hızlı progresyon ve düşük sağkalım oranları ile karakterize edilmektedir. Bu doğrultuda, ErbB ailesinin bir üyesi olan İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER2), meme kanserinde terapötik bir hedef olarak öne çıkmaktadır (5).

Kanser biyolojisinde kritik hedefler arasında yer alan EGFR ve HER2 reseptörleri, aşırı ekspresyon veya mutasyonları sonucunda onkojenik sinyalleşmenin sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu reseptörleri hedefleyen tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ'ler), klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmakla birlikte; gelişen ilaç direnci, hedef dışı toksisite ve sınırlı biyoyararlanım gibi nedenlerle etkinlikleri zamanla azalmaktadır. Bu durum, daha etkili ve seçici yeni nesil inhibitörlerin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır (7).

Bu tez çalışmasının amacı, kanser tedavisinde kritik rol oynayan EGFR ve HER2 proteinlerini hedefleyen ve yüksek bağlanma afinitesi ile uygun farmakokinetik özellikler sergilediği öngörülen 83 triazol türevi bileşiği, bilgisayar destekli ilaç tasarımı (BDİT) yöntemleri kullanılarak kapsamlı biçimde değerlendirmektir. Bu kapsamda:

- EGFR ve HER2 hedef proteinlerinin ligand etkileşim mekanizmaları hesaplamalı moleküler modelleme yöntemleri ile analiz edilecektir.

- Tasarlanan bileşiklerin ADMET profilleri değerlendirilerek farmakokinetik uygunlukları ve ilaç benzeri özellikleri öngörüülecektir.
- Hesaplamalı analizler sonucunda yüksek bağlanma afinitesi ve uygun ADMET profili sergileyen bileşikler, ileri düzey in vitro çalışmalar için potansiyel adaylar olarak belirlenecektir.
- Bu çalışma, EGFR ve HER2'yi hedefleyen daha seçici, etkili ve güvenilir yeni inhibitörlerin rasyonel tasarımına metodolojik bir temel oluşturmayı amaçlamaktadır.
- BDİT yöntemlerinin kullanımıyla deneysel süreçlerde zaman, iş gücü ve maliyet kaybının azaltılması hedeflenmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Kanser, günümüzde kalp hastalıklarının ardından en yaygın ikinci ölüm nedeni olup küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (1). Genetik ve epigenetik düzeyde biriken değişiklikler sonucunda hücrelerin normal büyüme kontrol mekanizmalarından kaçmasıyla karakterize edilen kanser, kontrolsüz proliferasyon ve metastaz yeteneği gösteren heterojen bir hastalık grubudur (8). Moleküler biyoloji alanındaki ilerlemeler, kanser gelişiminde DNA mutasyonlarının ve hücresel sinyal iletim yollarındaki bozuklukların temel belirleyiciler olduğunu ortaya koymuştur (9). Tümörlerin genetik heterojenitesi ve zaman içerisinde biriken mutasyonlar, hastalığın anlaşılmasını güçleştirmekte; tedavi yanıtında değişkenliğe ve direnç gelişimine zemin hazırlamaktadır. Tedavi alanındaki önemli gelişmelere rağmen ilaç direnci, nüks ve tedaviye bağlı toksisiteler klinik yönetimde çözülmeyi bekleyen temel sorunlar olarak varlığını sürdürmektedir (8).

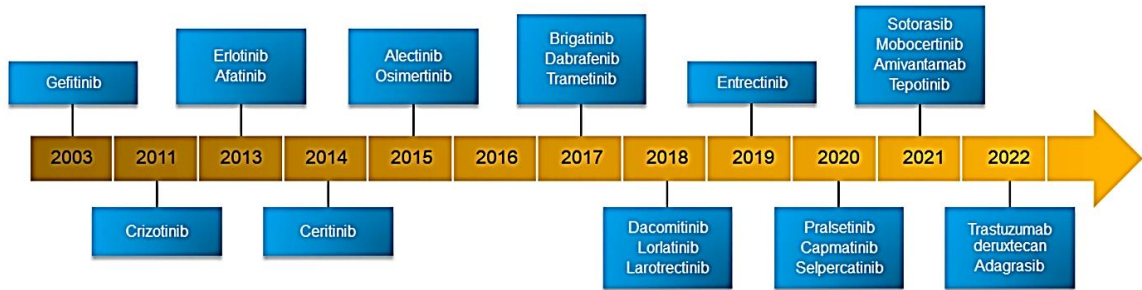
Onkogenler, hücresel sinyal yollarını etkileyerek tümör oluşumunu tetikleyen genlerdir ve bu onkojenik özellikleri nedeniyle terapötik hedefler hâline gelmişlerdir. Mutasyonlar, onkogenlerin aşırı aktivasyonu veya tümör baskılayıcı genlerin işlev kaybı gibi mekanizmalar üzerinden tümör gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu çerçevede hedefe yönelik tedavi yaklaşımları, söz konusu genlerin ürünleri olan onkoproteinlerin aktivitesini baskılayarak anormal hücre çoğalmasının engellenmesini amaçlamaktadır (10).

2.1.1. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, son yıllarda ölüm oranlarındaki düşüşe rağmen, güncel 2025 verilerine göre hâlâ kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır (2). Klinik sınıflandırmaya göre akciğer kanserlerinin %85–90'ını küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır (3). KHDAK hastalarının büyük bir kısmı ileri evrede tanı almakta olup, bu ileri evrelerde sağkalım sürelerinin oldukça kısıtlı olması, daha etkin ve moleküler temelli tedavi yaklaşımlarına duyulan gereksinimi artırmaktadır (4).

Akciğer kanseri biyolojisinde merkezi bir konuma sahip olan ErbB (Eritroblastik Lösemi Viral Onkogen Homoloğu) reseptör ailesi, hücresel proliferasyon, farklılaşma ve hayatta kalma sinyallerinin düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Bu aile üyeleri arasında İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR), KHDAK vakalarının

önemli bir kısmında aşırı ekspresyon veya mutasyonla ilişkilendirilmiştir (3). Son yıllarda EGFR mutasyonlarına yönelik seçici tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI'lerin) geliştirilmesi ve klinik kullanıma girmesi, KHDAK tedavisinde önemli ilerlemeler sağlamıştır (Şekil 1) (11).



Şekil 1. 2003–2022 yılları arasında KHDAK tedavisinde onaylanan moleküler hedefli ajanların kronolojik dağılımı (11)

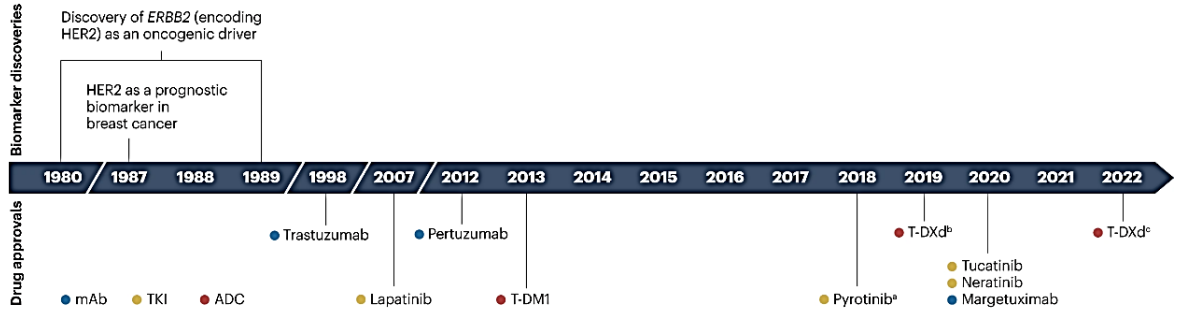
Bu gelişmeler, EGFR inhibitörlerinin bağlanma mekanizmalarının moleküler düzeyde aydınlatılmasının, daha etkili ve direnç mekanizmalarını aşabilen yeni nesil inhibitörlerin rasyonel tasarımı açısından kritik önem taşıdığını ortaya koymaktadır.

2.1.2. Meme Kanseri

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türü olup dünya genelinde önemli bir ölüm yükü oluşturmaktadır (2, 5). Genetik yatkınlıkla birlikte hormonal ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda gelişen bu heterojen hastalık grubu, meme dokusunda kontrolsüz hücre proliferasyonu ve devamında kitle oluşumu ile karakterizedir (12).

Meme kanserinin biyolojik ve klinik sınıflandırılmasında östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER2) gibi biyobelirteçler temel belirleyiciler olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma, hastalığın moleküler alt tiplerinin belirlenmesi ve tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir (6). Özellikle HER2 pozitif meme kanseri alt tipi, tüm meme kanseri olgularının yaklaşık %15–20'sini oluşturmakta olup, yüksek proliferasyon hızı, metastatik potansiyel ve genel olarak kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (13).

HER2'nin onkogen olarak tanımlanması, bu reseptörü hedefleyen terapötik ajanların geliştirilmesini mümkün kılmış ve ileri evre HER2 pozitif meme kanseri tedavisinde önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur (Şekil 2) (14).

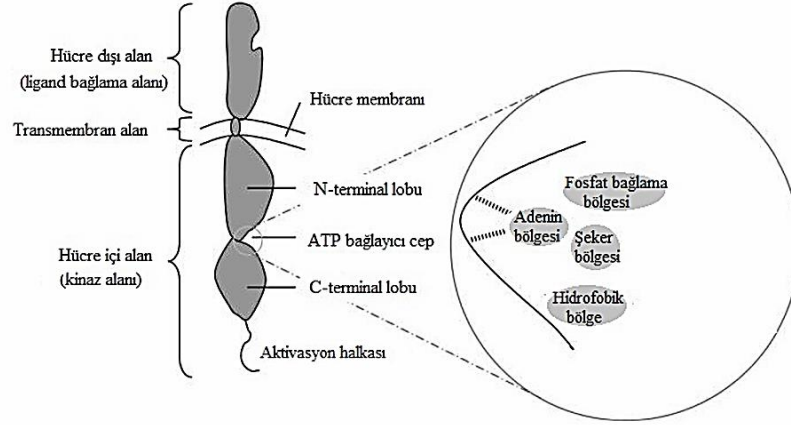


Şekil 2. HER2'nin biyobelirteç olarak tanımlanmasından günümüze HER2 pozitif meme kanseri için geliştirilen hedefe yönelik ajanların onay süreci (14)

HER2'ye yönelik tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler), oral biyoyararlanım avantajı ve kan-beyin bariyerini geçebilme özellikleri sayesinde özellikle merkezi sinir sistemi metastazlarında klinik etkinlik gösterebilmektedir. Ancak, bağlanma bölgesindeki mutasyonlar, HER2 amplifikasyonundaki heterojenite ve alternatif sinyal yollarının aktivasyonu nedeniyle tedaviye direnç gelişimi önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (13). Bu bağlamda, HER2 inhibitörlerinin moleküler düzeyde aydınlatılması, direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayarak yeni nesil, daha seçici ve daha yüksek etkinliğe sahip inhibitörlerin rasyonel tasarımına yönelik çalışmalar için bilimsel temel oluşturacaktır.

2.2. Reseptör Tirozin Kinazlar (RTK)

Reseptör tirozin kinazlar (RTK'lar), hücrel sinyal iletiminde kritik rol oynayan transmembran proteinlerdir. Hücre dışı ligand bağlama bölgesi, tek transmembran heliks ve hücre içi tirozin kinaz alanından (domain) oluşan bu korunmuş yapısal organizasyon, dış ortamdan gelen sinyallerin hücre içi yanıtlara dönüştürülmesini sağlar (Şekil 3) (15).



Şekil 3. Reseptör tirozin kinaz yapısı (16)

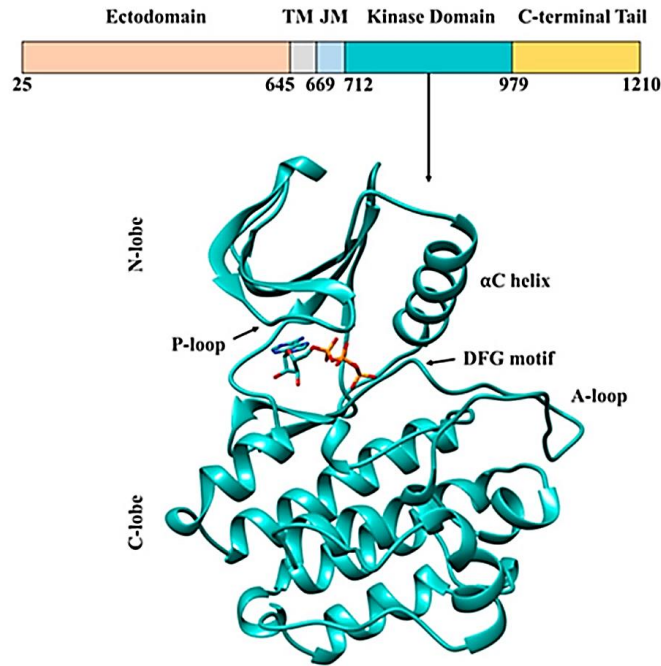
RTK'lar büyüme faktörleri, hormonlar ve sitokinler gibi ligandların bağlanmasıyla aktive olur. Bu bağlanma, reseptör dimerizasyonunu ve tirozin kalıntılarının otofosforilasyonunu tetikleyerek kinaz alanının (domain) aktifleşmesine yol açar. Aktive olan reseptörler, başta Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz (MAPK) yolu, Fosfoinozimid 3-Kinaz/Protein Kinaz B (PI3K/Akt) yolu ve Fosfolipaz C gama (PLC γ) yolu olmak üzere birçok sinyal yolunu düzenleyerek hücre proliferasyonu, farklılaşması ve hayatta kalma süreçlerini kontrol eder (15). RTK aktivitesinin bozulması, özellikle kanser gelişiminde önemli bir mekanizma olarak tanımlanmaktadır. Anormal RTK sinyalleşmesi çoğu zaman fonksiyon kazandıran nokta mutasyonları ve gen amplifikasyonları gibi moleküler değişikliklerden kaynaklanır. Bu değişiklikler, reseptörün kontrolsüz şekilde aktif kalmasına ve kanser hücrelerinde sürekli sinyal iletiminin sürdürülmesine neden olur (17).

Reseptör tirozin kinaz ailesi içinde Eritroblastik Lösemi Viral Onkogen Homoloğu (ErbB) reseptörleri (EGFR/HER1, HER2, HER3 ve HER4), hem kanser biyolojisinin anlaşılmasında hem de hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde merkezi bir konuma sahiptir (17). Bu nedenle ErbB ailesi reseptörlerinin yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin aydınlatılması, hesaplamalı modelleme çalışmaları ve yeni nesil inhibitör tasarımları açısından kritik bir araştırma alanı oluşturmaktadır.

2.2.1. İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)

İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR), eritroblastik lösemi viral onkogen homoloğu (ErbB) reseptör ailesinin en iyi tanımlanmış üyesi olup tirozin kinaz reseptörleri için bir prototip olarak kabul edilmektedir (18). İnsan EGFR geni kromozom 7'nin 7p12–14 bölgesinde yer almakta ve 28 ekzon içermektedir. Özellikle 18–21.

ekzonlarda yoğunlaşan mutasyonların, reseptörün yapısal ve fonksiyonel özellikleri üzerinde belirleyici etkiler gösterdiği bilinmektedir (19). Yaklaşık 1210 aminoasitten oluşan EGFR proteininin Phe712–Leu979 aralığındaki bölgesi, reseptörün katalitik tirozin kinaz alanını oluşturmaktadır (20). EGFR'nin hücre dışı alanı yaklaşık 620 aminoasitten oluşmakta olup ligand bağlanmasından sorumludur (**Şekil 4**). Ligandın bağlanması reseptörün homo- veya heterodimerizasyonunu tetikler ve tirozin kalıntılarının otofosforilasyonu ile sinyal iletimi başlatılır (21).



Şekil 4. İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) kinaz alanı (22)

EGFR tirozin kinaz alanında meydana gelen somatik mutasyonlar, reseptörün ligandan bağımsız olarak aktif kalmasına ve çok sayıda sinyal yolunun sürekli uyarılmasına neden olur; bu durum ise kanser gelişimine katkıda bulunur (23). EGFR mutasyonları ilk kez 2004 yılında küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) olgularında tanımlanmıştır. Klinik olarak en sık görülen mutasyonlar arasında ekzon 19 delesyonları ve L858R nokta mutasyonu yer almakta olup, bu iki mutasyon EGFR mutant KHDAK olgularının yaklaşık %80–85'ini oluşturur (21).

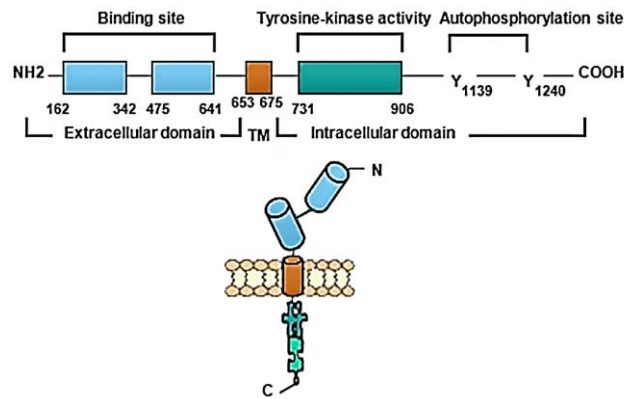
EGFR'nin tümör biyolojisinde merkezi rolü, bu reseptörü hedefe yönelik tedavi stratejilerinin odağı hâline getirmiştir. Özellikle EGFR-TKI'ler, mutant EGFR taşıyan

KHDAK hastalarında kemoterapilere kıyasla belirgin derecede yüksek klinik yanıt oranları göstermiştir (24). Bununla birlikte tedavi sürecinde ortaya çıkan ikincil direnç mutasyonları (T790M, C797S), mevcut inhibitörlerin etkinliğini sınırlayan başlıca sorunlardan biridir (21). Bu direnç mekanizmalarını aşmaya yönelik olarak geliştirilen allosterik inhibitörler, EGFR'nin ATP bağlanma cebinden farklı bölgelerine bağlanarak alternatif bir etki mekanizması üzerinden sinyal iletimini baskılar. Böylece klasik TKI'lara dirençli EGFR varyantlarında da terapötik etki elde edilebilmektedir (21, 24).

Güncel klinik ve moleküler çalışmalar, EGFR aşırı ekspresyonunun kanser progresyonu, metastaz ve kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermekte ve EGFR'yi öncelikli bir terapötik hedef hâline getirmektedir (21).

2.2.2. İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER2)

İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER2/ERBB2), ErbB reseptör ailesinin fonksiyonel açıdan en kritik üyelerinden biri olup terapötik olarak hedeflenebilir bir transmembran proteindir (25). Bu protein, 17q12 bölgesindeki ERBB2 geni tarafından kodlanır, yaklaşık 1255 aminoasitten oluşur ve Leu720–Val987 aralığı reseptörün katalitik tirozin kinaz alanını oluşturur (Şekil 5). HER2, ilk olarak 1980'li yıllarda tanımlanmış ve özellikle meme, mide ve akciğer kanserlerinde gen amplifikasyonu veya aşırı ekspresyon ile güçlü biçimde ilişkilendirilmiştir (26). Bu nedenle HER2 hem prognostik bir biyobelirteç hem de hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde temel bir moleküler hedef olarak kabul edilmektedir (27). ErbB ailesi içinde HER2 heterodimerizasyon için en çok tercih edilen ortaktır (28). Özellikle EGFR ile oluşturduğu HER2–EGFR heterodimerleri, EGFR homodimerlerine kıyasla daha güçlü ve kalıcı sinyal iletimi sağlar (29).



Şekil 5. İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER2) proteininin şematik gösterimi (30)

HER2 gen amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu, reseptörün ligand-bağımsız aktivasyonunu artırarak sinyal yollarının sürekli uyarılmasına neden olur. Bu durum tümör gelişimi, metastatik potansiyel ve kötü prognoz ile doğrudan ilişkilidir (28). Nitekim meme kanserlerinin yaklaşık %25'inde HER2 aşırı ekspresyonu saptanmaktadır (31). HER2'nin erken dönemde onkogen olarak tanımlanması ve kanser progresyonundaki belirgin rolü onu en çok araştırılan hedeflerden biri haline getirmiştir (27).

2.3. EGFR Mutasyonları ve EGFR/HER2 Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKİ)

EGFR mutasyonları ilk olarak 2004'te küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında tanımlanmış olup en yaygın değişiklikler ekzon 19 delesyonları ve L858R mutasyonudur. Bu mutasyonlar, tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) klinik kullanımına zemin hazırlamıştır (32). Birinci nesil TKİ'ler (Gefitinib, Erlotinib) ATP bağlanma bölgesini geri dönüşümlü olarak hedeflemekle birlikte, tedavi sırasında sık görülen T790M mutasyonu nedeniyle etkinliklerini hızla kaybederler (**Şekil 1**). Afatinib ve Dakomitinib gibi ikinci nesil, kovalent bağlanan inhibitörlerde ise C797S mutasyonuna bağlı direnç gelişmektedir. T790M mutasyonunu seçici olarak hedefleyen üçüncü nesil ajanlar (Osimertinib, Lazertinib) daha yüksek etkinlik sunsa da C797S mutasyonu bu inhibitörlerin bağlanmasını da engellemektedir. Bu direnç mekanizmaları, araştırmaları ATP bağlanma bölgesinden bağımsız çalışan allosterik inhibitörlere yöneltmiştir. EGFR'nin allosterik bölgelerini hedefleyen dördüncü nesil adaylar arasında EAI001 ve optimize formu EAI045 yer almakta olup L858R/T790M/C797S gibi çoklu mutasyonlara karşı seçicilik göstermelerine rağmen hâlen klinik öncesi aşamadır (19, 32)

HER2 mutasyonları çoğunlukla ekzon 19–21'de görülmekte ve tirozin kinaz alanındaki insersiyon/delesyonlarla ilişkilendirilmektedir (33, 34). Klinik olarak onaylı HER2 inhibitörleri arasında Lapatinib, Pyrotinib, Neratinib ve Tucatinib bulunmaktadır (**Şekil 2**). Bu ajanlar metastatik ve ileri evre HER2 pozitif hastalarda etkinlik göstermelerine rağmen belirli mutasyonlara karşı sınırlı kalmakta, daha seçici veya çift hedefli yeni inhibitörlerin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Sonuç olarak, eritroblastik lösemi viral onkogen homologu (ErbB) ailesindeki EGFR ve HER2 mutasyonlarının moleküler düzeyde anlaşılması, edinilmiş direnç mekanizmalarını aşabilecek yeni nesil inhibitörlerinin rasyonel tasarımı için kritik önemdedir (35).

2.4. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (BDİT)

Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (BDİT), ilaç keşfi süreçlerini hızlandırmak, maliyetleri azaltmak ve aday moleküllerin etkinlik ile güvenliliklerini erken aşamada öngörmek için kullanılan modern bir in silico yaklaşımdır. Bu kapsamda moleküler docking, moleküler dinamik simülasyonları, sanal tarama, SAR/QSAR analizleri ve ADMET (absorbsiyon, dağılım, metabolizma, eliminasyon ve toksisite) modellemeleri gibi yöntemler yaygın olarak uygulanır (36, 37).

Bu stratejiler, potansiyel bileşiklerin hedef proteinlerle etkileşimlerini, konformasyonel davranışlarını ve farmakokinetik özelliklerini değerlendirmeye olanak tanıyarak deneysel sürece geçmeden önce etkin bir ön filtreleme sağlar (38,41). Güncel BDİT yaklaşımları üç temel kategori altında sınıflandırılabilir. Yapı temelli ilaç tasarımı (Structure-Based Drug Design, SBDD), Ligand temelli ilaç tasarımı (Ligand-Based Drug Design, LBDD), De novo ilaç tasarımı (**Şekil 6**). Bu yöntemler, ilaç geliştirme sürecine hem doğruluk hem de hız kazandıran kritik araçlardır (39).



Şekil 6. Bilgisayar destekli ilaç tasarımında kullanılan yöntemlerin sınıflandırılması (39)

2.4.1. Yapı Temelli İlaç Tasarımı (Structure-Based Drug Design/SBDD)

Yapı-temelli ilaç tasarımı, hedef biyomoleküllerin üç boyutlu yapılarının X-ışını kristalografisi, nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi ve kriyo-elektron mikroskopisi gibi ileri düzey deneysel teknikler aracılığıyla aydınlatılmasına dayanan bir ilaç keşif stratejisidir. Bu tekniklerle elde edilen yüksek çözünürlüklü yapısal veriler, genellikle protein veri bankası (PDB) gibi açık erişimli veri tabanlarında depolanarak

araştırmacıların kullanımına sunulmaktadır. Buna ek olarak, küçük moleküllere ilişkin literatür, patent ve biyolojik aktivite verileri PubChem, ZINC ve ChEMBL gibi önemli kimyasal ve farmakolojik veri tabanları üzerinden araştırmacılara sunulmaktadır (39).

Hedef proteinlerin ligandları ile oluşturduğu kompleks yapıların analizi, ligandların bağlanma bölgeleri ve etkileşim özellikleri hakkında detaylı bilgi sağlamaktadır. Bu yapısal bilgiler doğrultusunda potansiyel ilaç adaylarının hedef biyomolekülle olan bağlanma afiniteleri, hesaplamalı yöntemler kullanılarak serbest bağlanma enerjileri üzerinden nicel biçimde tahmin edilebilmektedir (39, 40).

Söz konusu bütüncül veri ve yöntem altyapısı, yapı-temelli ilaç tasarımı süreçlerinde sanal tarama (virtual screening) ve moleküler yerleştirme (docking) analizlerinin etkin biçimde yürütülmesini sağlayarak farmasötik araştırma ve geliştirme süreçlerinin hem hızını hem de verimliliğini önemli ölçüde artırmaktadır (39).

2.4.1.1. Moleküler Kenetlenme (Docking)

Moleküler kenetlenme (docking), ilaç keşfi ve moleküler modelleme süreçlerinde yaygın olarak kullanılan, protein–ligand veya protein–protein etkileşimlerini yapısal ve enerjik düzeyde incelemeye olanak tanıyan bir in siliko yaklaşımdır (41). Bu yöntemin temel amacı, bir molekülün hedef biyomolekülle en uygun bağlanma pozisyonu ve konformasyonunu tahmin ederek, kompleksin en düşük serbest enerjiye sahip en kararlı halini belirlemektir (42).

Moleküler docking süreci genellikle üç ana aşamadan oluşur: bağlanma bölgesinin belirlenmesi (sanal tarama), ligandın uygun konum ve yönelimlerinin oluşturulması (poz tahmini) ve bu konumların enerji temelli değerlendirilmesi (skorlama). İlk aşamada, hedef proteinin potansiyel bağlanma bölgeleri belirlenir. Bağlanma bölgesinin önceden bilindiği durumlarda süreç daha odaklı ve verimli ilerlerken, bölgenin bilinmediği durumlarda kör docking (blind docking) stratejileri uygulanır (43). İkinci aşamada docking algoritmaları, ligandın hedef bölgeye en uygun biçimde yerleşmesini sağlayacak olası bağlanma konformasyonlarını oluşturur. Bu süreçte Monte Carlo, Genetik Algoritma ve Lamarckian Genetik Algoritma (LGA) gibi çeşitli arama stratejileri kullanılmaktadır. Moleküler kenetleme çalışmalarında yaygın olarak tercih edilen yazılımlar arasında AutoDock (44) öne çıkmakta olup, açık kaynak kodlu yapısı sayesinde araştırmacılar tarafından en sık kullanılan araçlardan biri hâline gelmiştir. Son aşamada ise elde edilen her bir bağlanma pozisyonu için bağlanma afinitesi yaklaşık olarak hesaplanır. Bu hesaplamalarda kullanılan

skorlama fonksiyonları; hidrojen bağları, van der Waals kuvvetleri ve elektrostatik etkileşimler gibi fizikokimyasal etmenleri dikkate alır (39, 45).

Sonuç olarak, moleküler docking, küçük moleküllerin hedef biyomoleküllere bağlanma biçimlerini yüksek doğrulukla öngörebilmesi sayesinde, etkili ve özgül ilaç adaylarının erken aşamada belirlenmesinde kilit bir rol oynamaktadır (43, 46).

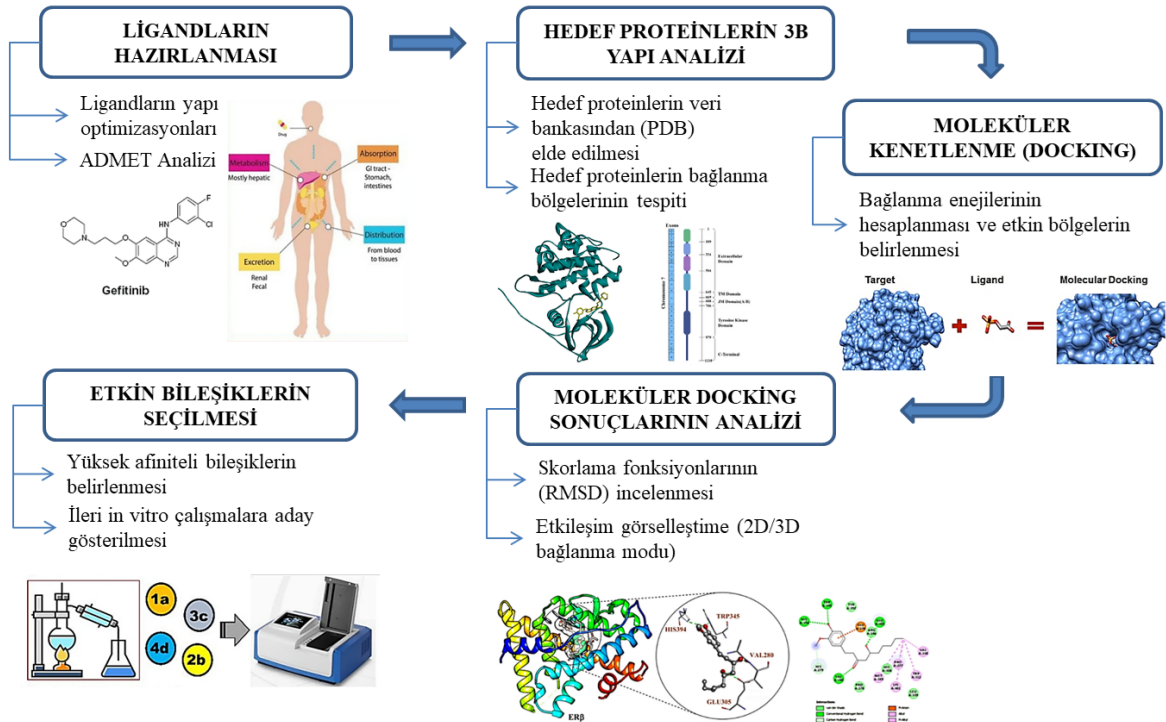
2.4.2. Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon ve Toksikite (ADMET)

Moleküler kenetlenme ve moleküler dinamik simülasyon yaklaşımları, aday bileşiklerin hedef proteinlerle olan etkileşim potansiyelinin değerlendirilmesinde önemli rol oynarken; ADMET analizleri, bu bileşiklerin absorpsiyon, dağılım, metabolizma, eliminasyon ve toksisite özelliklerinin sentez öncesi sanal ortamda incelenmesine olanak tanımaktadır (43, 47). Günümüzde çok sayıda yeni kimyasal yapı sentezlenmesine rağmen, aday moleküllerin büyük bir kısmı yetersiz farmakokinetik profilleri nedeniyle klinik geliştirme aşamasına ulaşamamaktadır. Bu durum, ADMET parametrelerinin erken aşamada değerlendirilmesini ilaç keşfi ve geliştirme sürecinin vazgeçilmez bir basamağı hâline getirmiştir (47).

İlaç keşfinin erken evrelerinde, aday bileşiklerin terapötik potansiyelini öngörmede “ilaç benzerliği” (drug-likeness) kavramı önemli bir değerlendirme ölçütü olarak kabul edilmektedir. Bu bağlamda, Lipinski'nin beş kuralı, farmasötik açıdan uygun moleküllerin tanımlanmasında temel bir referans çerçevesi sunmaktadır (48). Bunun yanı sıra, Veber ve çalışma arkadaşları tarafından önerilen yapısal parametreler, özellikle oral biyoyararlanımın tahmininde tamamlayıcı katkılar sağlamaktadır. Bu tür yapısal ve fizikokimyasal tanımlayıcıların birlikte değerlendirilmesi, aday moleküllerin farmakokinetik özelliklerinin daha güvenilir biçimde öngörülmesine imkân tanımaktadır. Sonuç olarak, ilaç benzerliği analizleri ile ADMET modellemeleri, ilaç keşfi sürecinde erken eleme aşamalarında zaman ve maliyet avantajı sağlarken, klinik başarı olasılığını artıran stratejik araçlar olarak öne çıkmaktadır (49).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında, kanser tedavisinde kritik rol oynayan İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) ve İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER2) proteinlerini hedefleyen, mevcut inhibitörlere kıyasla daha etkili ve özgün yapıda yeni bileşiklerin bilgisayar destekli ilaç tasarımı (BDİT) yaklaşımlarıyla değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın ilk aşamasında, tasarlanan 83 adet bileşiğin geometrik optimizasyonları gerçekleştirilmiştir. Optimize edilen tüm bileşiklerin farmakokinetik ve toksikolojik özellikleri ADMET (Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon ve Toksisite) parametreleri çerçevesinde değerlendirilmiş ve ilaç benzeri özellikleri incelenmiştir. İkinci aşamada, hedef proteinler olan EGFR ve HER2'nin üç boyutlu kristal yapıları protein veri bankasından (PDB) elde edilmiştir. Çalışmanın kapsamını genişletmek amacıyla, vahşi tip (wild-type) hedef yapılar ek olarak mutant EGFR izoformu (L858R–T790M–C797S) ile allosterik bölgeye özgü EGFR yapısı (T790M–V948R) da analizlere dâhil edilmiştir. Son aşamada, hedef protein yapıları ile ligandlar arasındaki olası bağlanma modları ve bağlanma afiniteleri, moleküler kenetlenme (docking) yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. İş akışı şeması

3.1. Hedef Proteinlerin Üç Boyutlu Yapı Analizi

3.1.1. EGFR Proteinin Vahşi Tip Yapı Analizi

İnsan EGFR/ErbB1 proteininin vahşi tip formu için Uniprot veritabanında (<https://www.uniprot.org/>) tanımlı bilgiler doğrultusunda aday kristal yapılar taranmış ve tirozin kinaz domainini kapsayan (712–979 aminoasit aralığı) yapılar değerlendirilmiştir (Uniprot kodu: P00533). Bu yapılar arasından, ligand olarak Gefitinib içeren ve düşük çözünürlük (1.85 Å) değerine sahip 4WKQ PDB kodlu kristal yapı bu çalışma için seçilmiştir. İlgili üç boyutlu yapı protein veri bankası (<https://www.rcsb.org/>) üzerinden elde edilerek .pdb formatında indirilmiştir (PDB kodu: 4WKQ, çözünürlük: 1.85 Å). İndirilen kristal yapı Discovery Studio (50) programında açılarak, içerisindeki ligand molekülleri ve su molekülleri ortamdan çıkarılmıştır. Daha sonra PDB2PQR yazılımı (<https://www.poissonboltzmann.org>) kullanılarak fizyolojik koşullar altında (pH=7) protonasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Böylece hedef proteinin moleküler kenetlenme analizine uygun hale getirilmesi sağlanmıştır.

3.1.2. EGFR Proteinin Mutant Form Yapı Analizi

EGFR'nin mutant formunu hedefleyen yapı için, Uniprot veritabanında (<https://www.uniprot.org/>) tanımlı bilgiler doğrultusunda aday kristal yapılar taranmış ve mutasyon içeren yapılar değerlendirilmiştir (Uniprot kodu: P00533). Bu yapılar arasından, L858R–T790M–C797S üçlü mutasyonunu içeren ve ligand olarak Osimertinib bulunduran 6LUD PDB kodlu kristal yapı bu çalışma için seçilmiştir. İlgili üç boyutlu yapı protein veri bankası (<https://www.rcsb.org/>) üzerinden elde edilerek .pdb formatında indirilmiştir (PDB kodu: 6LUD, çözünürlük: 2.05 Å). İndirilen kristal yapı Discovery Studio (50) programında açılarak, içerisindeki ligand molekülleri ve su molekülleri ortamdan çıkarılmıştır. Daha sonra PDB2PQR yazılımı (<https://www.poissonboltzmann.org>) kullanılarak fizyolojik koşullar altında (pH=7) protonasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Böylece hedef proteinin moleküler kenetlenme analizine uygun hale getirilmesi sağlanmıştır.

3.1.3. EGFR Proteinin Allosterik Form Yapı Analizi

EGFR'nin allosterik bölgesini hedefleyen yapı için, Uniprot veritabanında (<https://www.uniprot.org/>) tanımlı bilgiler doğrultusunda aday kristal yapılar taranmış ve allosterik bağlanma bölgesini içeren yapılar değerlendirilmiştir (Uniprot kodu: P00533).

Bu yapılar arasından, T790M–V948R mutasyonunu içeren ve inhibitör olarak EAI045 barındıran 7JXM PDB kodlu kristal yapı bu çalışma için seçilmiştir. İlgili üç boyutlu yapı protein veri bankası (<https://www.rcsb.org/>) üzerinden elde edilerek .pdb formatında indirilmiştir (PDB kodu: 7JXM, çözünürlük: 2.19 Å). İndirilen kristal yapı Discovery Studio (50) programında açılarak, içerisindeki ligand ve su molekülleri ortamdan çıkarılmıştır. Daha sonra PDB2PQR yazılımı (<https://www.poissonboltzmann.org>) kullanılarak fizyolojik koşullar altında (pH=7) protonasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Böylece hedef proteinin moleküler kenetlenme analizine uygun hale getirilmesi sağlanmıştır.

3.1.4. HER2 Proteinin Vahşi Tip Yapı Analizi

HER2/ErbB2 proteininin vahşi tip formu için, Uniprot veritabanında (<https://www.uniprot.org/>) tanımlı bilgiler doğrultusunda aday kristal yapılar taranmış ve tirozin kinaz alanını kapsayan (720–987 aminoasit aralığı) yapılar değerlendirilmiştir (Uniprot kodu: P04626). Bu yapılar arasından, referans inhibitör olarak 70I molekülünü içeren ve düşük çözünürlüğe (1.77 Å) sahip 7PCD PDB kodlu kristal yapı çalışma için seçilmiştir. İlgili üç boyutlu yapı protein veri bankası (<https://www.rcsb.org/>) üzerinden elde edilerek .pdb formatında indirilmiştir (PDB kodu: 7PCD, çözünürlük: 1.77 Å). Çalışma için seçilen kristal yapılara ilişkin temel bilgiler **Tablo 1**'de özetlenmiştir. İndirilen kristal yapılar Discovery Studio (50) programında açılarak, içerisindeki ligand molekülleri ve su molekülleri ortamdan çıkarılmıştır. Daha sonra PDB2PQR yazılımı (<https://www.poissonboltzmann.org>) kullanılarak fizyolojik koşullar altında (pH=7) protonasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Böylece hedef proteinin moleküler kenetlenme analizine uygun hale getirilmesi sağlanmıştır.

Tablo 1. Hedef proteinlere ait kristal yapı bilgileri

| Hedef Protein | Uniprot Kodu | PDB Kodu | Çözünürlük | Ligand | Mutasyon |
|----------------------|--------------|----------|------------|-------------|-------------------|
| EGFR Vahşi Tip | P00533 | 4WKQ | 1.85 Å | Gefitinib | - |
| EGFR Mutasyon Form | P00533 | 6LUD | 2.05 Å | Osimertinib | L858R–T790M–C797S |
| EGFR Allosterik Form | P00533 | 7JXM | 2.19 Å | EAI045 | T790M–V948R |
| HER2 Vahşi Tip | P04626 | 7PCD | 1.77 Å | 70I | - |

3.2. Ligandların Yapı Optimizasyonu

Bu tez kapsamında incelenen 83 triazol türevi bileşiğin yapı optimizasyonları Gaussian 16W (51) yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada bileşiklerin ön optimizasyonu yarı-ampirik PM3 yöntemiyle yapılmış, ardından DFT tabanlı B3LYP/6-31G seviyesinde tam geometrik optimizasyon ve frekans analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu hesaplamalar sonucunda kararlı konformasyonlar elde edilmiş ve moleküler kenetlenme çalışmaları için gerekli ligand dosyaları hazırlanmıştır.

3.3. Moleküler Kenetlenme (Docking) Analizleri

3.3.1. EGFR Vahşi Tipe Yönelik Moleküler Kenetlenme Analizi

EGFR'nin vahşi tip formuna ilişkin kenetlenme çalışmaları, 4WKQ PDB kodlu kristal yapıdaki Gefitinib ligandı referans alınarak gerçekleştirilmiştir. Gefitinib ligandının EGFR ile etkileşiminde önemli role sahip olan aminoasitler; Leu718, Val726, Ala743, Lys745, Glu762, Met766, Leu788, Thr790, Gln791, Leu792, Met793, Pro794, Gly796, Csx797, Asp800, Leu844, Thr854, Asp855 Discovery Studio (50) programı aracılığıyla belirlenerek proteinin ligand bağlanma bölgesi olarak tanımlanmıştır (**Şekil 8a**). AutoDock4.2 (44) yazılımında "center on ligand" seçeneği ile bağlanma bölgesinin koordinatları $(x, y, z) = (2.629, 192.889, 21.744)$ belirlenmiş; grid boyutu $40 \times 40 \times 40$ ve grid aralığı 0.375 \AA olarak belirlenerek .gpf (grid parameter file) dosyası oluşturulmuştur.

3.3.2. EGFR Mutant Forma Yönelik Moleküler Kenetlenme Analizi

EGFR'nin mutant formu için yapılan kenetlenme çalışmaları, 6LUD PDB kodlu kristal yapıdaki Osimertinib ligandı referans alınarak gerçekleştirilmiştir. Osimertinib ligandının EGFR ile etkileşiminde önemli role sahip olan aminoasitler; Leu718, Gly719, Phe723, Val726, Lys728, Ala743, Lys745, Met790, Gln791, Met793, Leu792, Pro794, Gly796, Ser797, Asp800, Glu804, Leu844 ve Leu1001 Discovery Studio (50) programı ile belirlenmiştir (**Şekil 8b**). AutoDock4.2 (44) yazılımında "center on ligand" seçeneği ile bağlanma bölgesinin koordinatları $(x, y, z) = (-49.874, 0.027, -18.135)$ belirlenmiş; grid boyutu $40 \times 40 \times 40$ ve grid aralığı 0.375 \AA olarak belirlenerek .gpf (grid parameter file) dosyası oluşturulmuştur.

3.3.3. EGFR Allosterik Forma Yönelik Moleküler Kenetlenme Analizi

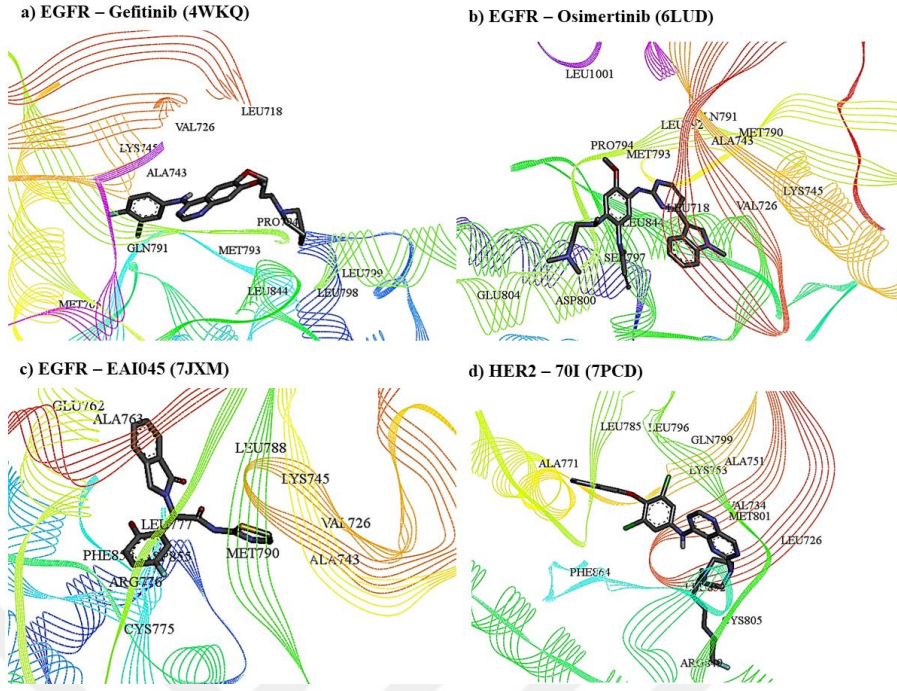
EGFR'nin mutant formu için yapılan kenetlenme çalışmaları, 7JXM PDB kodlu kristal yapıdaki EAI045 bileşiği referans alınarak gerçekleştirilmiştir. EAI045 bileşiğinin

EGFR ile etkileşiminde önemli role sahip olan aminoasitler; Val726, Ala743, Ile744, Lys745, Leu747, Ile759, Glu762, Ala763, Met766, Cys775, Arg776, Leu777, Leu788, Met790, Thr854, Asp855, Phe856 ve Leu858 Discovery Studio (50) programı ile belirlenmiştir (**Şekil 8c**). AutoDock4.2 (44) yazılımında “center on ligand” seçeneği ile allosterik bağlanma cebinin merkezi $(x, y, z) = (2.592, -11.745, 29.328)$ belirlenmiş; grid boyutu $40 \times 40 \times 40$ ve grid aralığı 0.375 \AA olarak belirlenerek .gpf (grid parameter file) dosyası oluşturulmuştur.

3.3.4. HER2 Vahşi Tipe Yönelik Moleküler Kenetlenme Analizi

HER2'nin vahşi tip formuna ilişkin kenetlenme çalışmaları, 7PCD PDB kodlu kristal yapıdaki 70I bileşiği referans alınarak gerçekleştirilmiştir. HER2 ile 70I bileşiğinin etkileşiminde önemli role sahip olan aminoasitler; Leu726, Gly727, Val734, Ala751, Lys753, Ala771, Met774, Ser783, Arg784, Leu785, Leu796, Thr798, Gln799, Leu800, Met801, Gly804, Cys805, Leu807, Asp808, Arg849, Leu852, Thr862, Asp863 ve Phe864 Discovery Studio (50) programı ile belirlenmiştir (**Şekil 8d**). AutoDock4.2 (44) yazılımında “center on ligand” seçeneği ile bağlanma bölgesinin koordinatları $(x, y, z) = (8.648, -9.009, -13.362)$ belirlenmiş; grid boyutu $40 \times 40 \times 40$ ve grid aralığı 0.375 \AA olarak belirlenerek .gpf (grid parameter file) dosyası oluşturulmuştur.

Hedef protein yapıları için yukarıda belirtilen parametreler doğrultusunda grid parametre dosyaları oluşturulduktan sonra, hedef proteinlerin bağlanma bölgesinin taranması için Lamarckian Genetik Algoritması (LGA) kullanılmıştır. Tüm kenetlenme süreçlerinde Nscore-evals $MAX = 2.500.000$, Ngens $MAX = 27.000$ ve 100 çalışma adımı (run) içeren standart parametreler uygulanmıştır. Bu parametreler doğrultusunda her bir yapı için ayrı .dpf (docking parameter file) dosyası oluşturulmuştur. Tüm hazırlık aşamaları tamamlandıktan sonra, 83 bileşiğin çoklu moleküler kenetlenme analizleri, Raccoon arayüzü kullanılarak TÜBİTAK ULAKBİM Yüksek Başarım ve Grid Hesaplama Merkezi (TRUBA kaynaklarında) altyapısında gerçekleştirilmiştir. Her bir ligandın hedef proteini ile bağlanma serbest enerjisi ve bağlanma afinitesi hesaplanmış, sonuçlar tablolandırılmıştır. En düşük bağlanma enerjisine sahip bileşiklere ilişkin bağ türleri (hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler ve Van der Waals etkileşimleri) Discovery Studio (50) yazılımı ile analiz edilmiştir.



Şekil 8. Hedef protein-ligand etkileşimindeki önemli aminoasitler: (a) EGFR Vahşi Tip için seçilen yapı (b) EGFR Mutasyon Form için seçilen yapı (c) EGFR Allosterik Form için seçilen yapı (d) HER2 Vahşi Tip için seçilen yapı

3.4. ADMET Analizi

In silico ADMET tahminleri, ilaç geliştirme sürecinde güvenli aday moleküllerin erken dönemde belirlenmesini sağlar (52). Bu kapsamda, tasarlanan 83 bileşik ve referans bileşikler (Gefitinib, Osimertinib, EAI045 ve 70I) için emilim, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite özelliklerini değerlendirmek amacıyla ADMET analizleri gerçekleştirilmiştir. Analizler, TOPKAT (Bilgisayar Destekli Teknoloji ile Toksikite Tahmini) protokolüne sahip BIOVIA Discovery Studio (50) yazılımı kullanılarak yürütülmüş ve sonuçlar ADMET grafiği ile görselleştirilmiştir. Değerlendirme sürecinde Ames mutajenite tahmini, çözünürlük seviyesi, kan-beyin bariyeri (BBB) geçirgenliği, CYP2D6 enzimi ile metabolik etkileşim, hepatotoksisite, lipofiliklik (AlogP98), moleküler polar yüzey alanı (PSA-2D), insan bağırsak emilimi (HIA) ve plazma protein bağlanması (PPB) olmak üzere dokuz temel ADMET parametresi dikkate alınmıştır. Parametrelerin değerlendirme ölçütleri **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

Tablo 2. ADMET parametrelerinin değerlendirme kriterleri

| ADMET Parametreleri | Açıklama/Değerlendirme Kriteri |
|---------------------------------------|---|
| Ames Mutajenite Tahmini | M: Mutajen (Riskli), MD: Mutajen Değil (Güvenli) |
| Çözünürlük Seviyesi | 0: Düşük → 4: Yüksek |
| Kan-Beyin Bariyeri (BBB) Geçirgenliği | 0: Yüksek → 3: Düşük → 4: Belirsiz |
| CYP2D6 Bağlanma Tahmini | İ: İnhibitör (İlaçların metabolizmasını yavaşlatabilir), İD: İnhibitör Değil (Daha güvenli) |
| Hepatotoksisite Tahmini | T: Toksik (Karaciğer üzerinde toksik etki oluşturma olasılığı yüksek), TD: Toksik Değil (Düşük) |
| AlogP98 (Lipofiliklik) | <1 aşırı hidrofilik (düşük emilim), 1-3 orta (dengeli), 3-5 ideal (iyi emilim), >5 aşırı lipofilik (düşük çözünürlük, toksisite riski) |
| PSA-2D (Moleküler Polar Yüzey Alanı) | > 140: Zayıf Geçirgenlik, < 60: İyi Geçirgenlik |
| Bağırsak Emilimi (HIA) | 0: Yüksek (Oral yolla emilim) → 3: Düşük |
| Plazma Protein Bağlanması (PPB) | GB: Güçlü Bağlanma, ZB: Zayıf Bağlanma |

4. BULGULAR

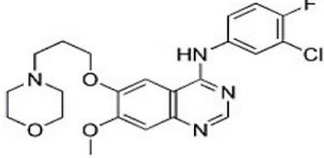
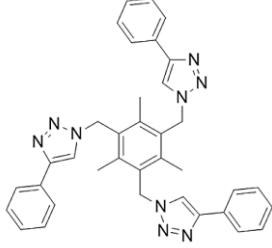
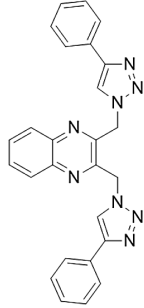
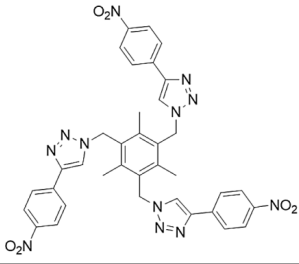
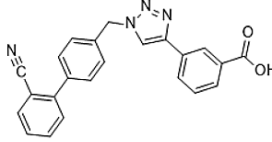
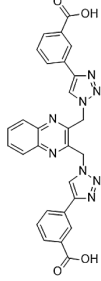
4.1. Moleküler Kenetlenme Sonuçları

4.1.1. EGFR Vahşi Tip Proteinine için Moleküler Kenetlenme Sonuçları

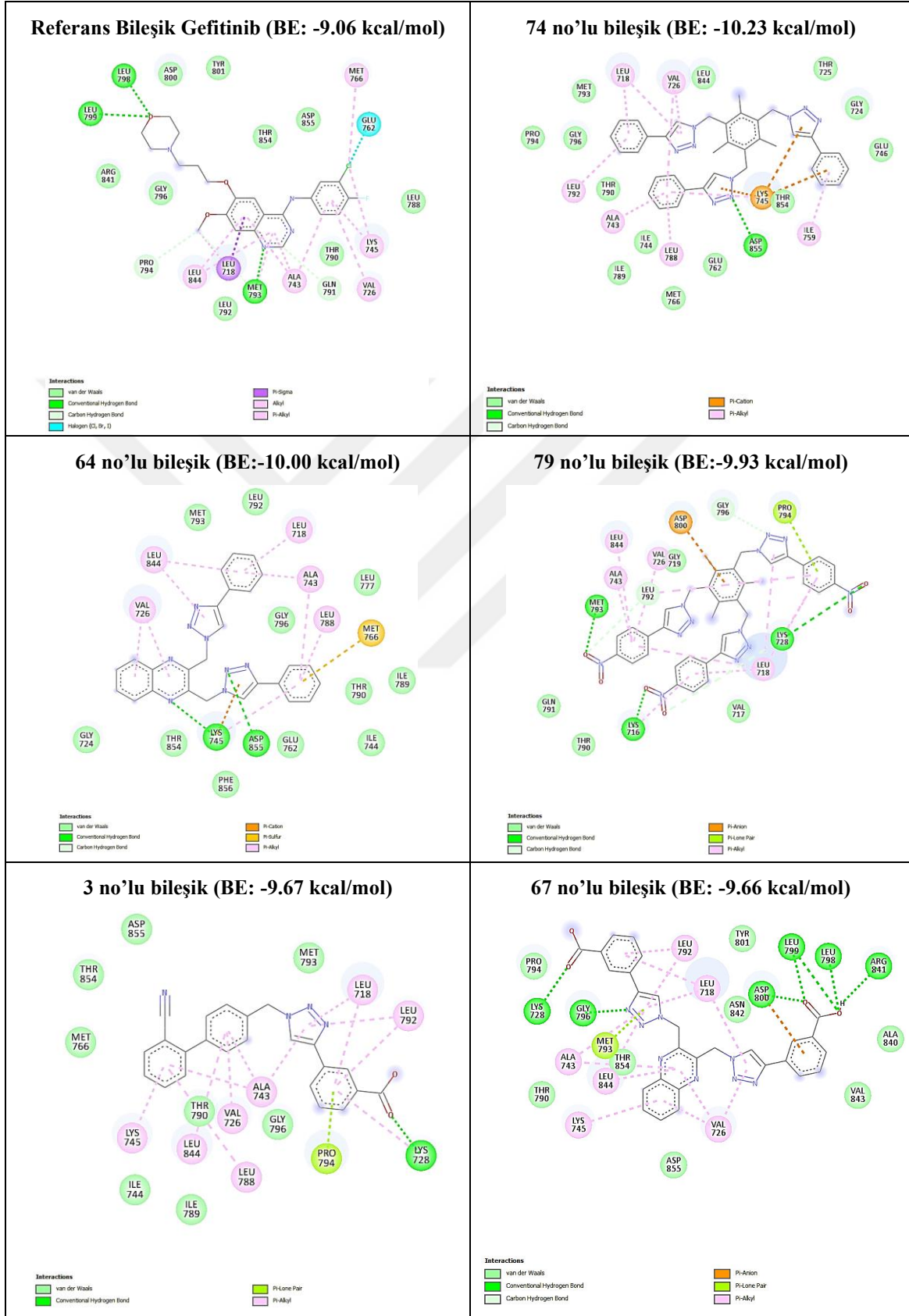
EGFR vahşi tip proteinine ait 4WKQ PDB kodlu kristal yapı ile tasarlanan 83 bileşik ve referans ligand Gefitinib'e yönelik moleküler kenetlenme analizleri AutoDock4.2 (44) yazılımı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Öncelikle, kenetlenme protokolünün doğruluğunu teyit etmek amacıyla kristal yapıda mevcut olan Gefitinib ile EGFR arasında yeniden kenetlenme (redocking) işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu doğrulama kapsamında, bağlanma afinitesi -9.06 kcal/mol olarak gözlemlenmiştir. EGFR ile Gefitinib'in bağlanma bölgesi incelendiğinde Met793, Leu798, Leu799 aminoasitleri ile hidrojen bağları, Asp855, Thr854, Tyr801, Asp800, Arg841, Gly796, Leu792, Thr790, Leu788 ile van der Waals etkileşimleri, Leu718 ile pi-sigma etkileşimi, Leu844, Lys745, Val726, Met766, Ala743 ile pi-alkil etkileşimleri gösterdiği ve bu etkileşimlerin, varolan literatürdeki çalışmalarla (53, 54) uyumlu olduğu belirlenmiştir. Yapılan bu redocking analizinden sonra 83 adet bileşik için çoklu docking işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu analizler sonucunda, 83 bileşikten 9'u referans ligand Gefitinib'e kıyasla daha yüksek bağlanma enerjisi göstermiştir. En yüksek bağlanma enerjisi gösteren 74, 64, 79, 3, 67, 65, 75, 68 ve 80 numaralı bileşiklerin bağlanma enerjileri -10.23 ile -9.11 kcal/mol aralığında değişmektedir. Referans ligand Gefitinib ve en yüksek bağlanma afinitesi gösteren bileşiklerden ilk beşi **Tablo 3'** te gösterilmiştir.

En iyi bağlanma afinitesi gösteren bu bileşiklerin, EGFR katalitik cebinde yer alan Met793, Leu718, Val726, Lys745, Thr790 ve Asp855 aminoasitleri ile ortak etkileşim motifleri sergilediği gözlemlenmiş olup bu kalıntılar literatürde (53, 54) tanımlanan etkileşim bölgeleri ile uyumlu bulunmuştur. Gefitinib ve en iyi bağlanma afinitesi gösteren bu 5 bileşiğin protein bağlanmalarının 2-boyutlu görünüşleri **Tablo 4'de** sunulmuştur.

Tablo 3. EGFR vahşi tip proteini (4WKQ) için Gefitinib ve en yüksek bağlanma enerjisine sahip 5 bileşiğin kenetlenme skorları ve kimyasal yapıları

| Bileşik Kodu | Kimyasal Yapısı | Bağlanma Enerjisi (kcal/mol) |
|---------------------------------|---|------------------------------|
| Gefitinib (Referans bileşik) |  | -9.06 |
| 74 |  | -10.23 |
| 64 |  | -10.00 |
| 79 |  | -9.93 |
| 3 |  | -9.67 |
| 67 |  | -9.66 |

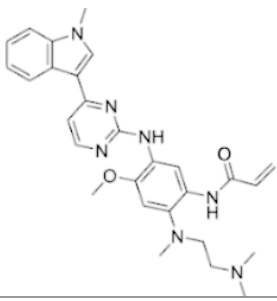
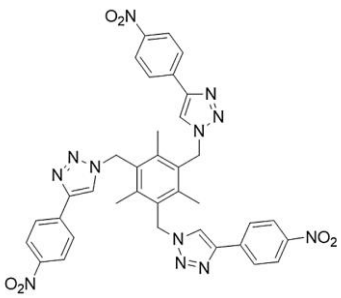
Tablo 4. EGFR vahşi tip proteini ile Gefitinib ve en yüksek bağlanma enerjisine (kcal/mol) sahip 5 bileşiğin 2-boyutlu etkileşim görünümleri



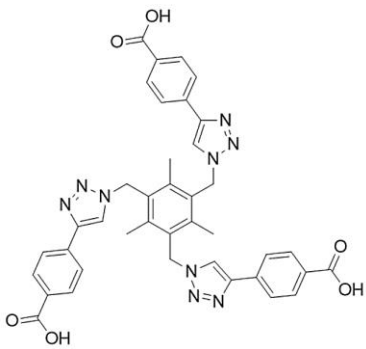
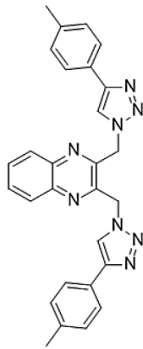
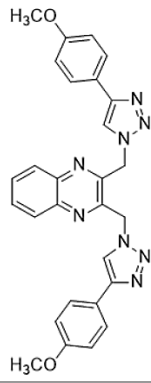
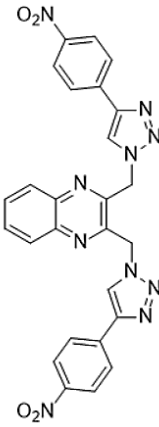
4.1.2. EGFR Mutant Form için Moleküler Kenetlenme Sonuçları

EGFR mutant form proteinine (L858R/T790M/C797S) ait 6LUD kristal yapı ile 83 bileşik ve referans ligand Osimertinib'e yönelik moleküler kenetleme çalışmaları AutoDock4.2 (44) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Osimertinib ile EGFR mutant form kompleksi arasında gerçekleştirilen yeniden kenetleme (redocking) analizi sonucunda bağlanma afinitesi -8.83 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. EGFR mutant form ile Osimertinib'in bağlanma bölgesi incelendiğinde Met793, Ser797 ile hidrojen bağları; Gly719, Phe723, Lys745, Asp800, Tyr801, His805, Lys728 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimleri; Ala743, Leu844, Leu718, Leu1001, Val726 ile pi-alkil ve Met790 ile pi-sülfür etkileşimleri gösterdiği ve bu etkileşimlerin, literatürde (53, 54, 55) tanımlanan bağlanma bölgeleriyle uyumlu olduğu belirlenmiştir. Redocking analizinden sonra 83 bileşik için çoklu moleküler kenetlenme analizi gerçekleştirilmiştir. Yapılan kenetlenme analizleri sonucunda, tasarlanan 83 bileşikten 12'sinin Osimertinib'den daha yüksek bağlanma afinitesi sergilediği saptanmıştır. Bağlanma enerjileri -11.40 ile -10.91 kcal/mol aralığında değişen 79, 76, 65, 70, 69, 64, 72, 48, 3, 68, 74 ve 67 numaralı bileşikler en yüksek potansiyele sahip adaylar olarak belirlenmiştir. Referans ligand Osimertinib ve en yüksek bağlanma enerjisi gösteren bileşiklerden ilk beşi **Tablo 5'** te gösterilmiştir.

Tablo 5. EGFR mutant form proteinini (6LUD) ile Osimertinib ve en yüksek bağlanma enerjisine sahip 5 bileşiğin kenetlenme skorları ve kimyasal yapıları

| Bileşik Kodu | Kimyasal Yapısı | Bağlanma Enerjisi (kcal/mol) |
|-----------------------------------|--|------------------------------|
| Osimertinib (Referans bileşik) |  | -8.83 |
| 79 |  | -11.40 |

Tablo 5. (Devam)

| Bileşik Kodu | Kimyasal Yapısı | Bağlanma Enerjisi (kcal/mol) |
|--------------|---|------------------------------|
| 76 |  | -10.44 |
| 65 |  | -9.75 |
| 70 |  | -9.27 |
| 69 |  | -9.17 |

En iyi bağlanma afinitesi gösteren bu bileşiklerin, iki boyutlu etkileşim analizleri incelendiğinde, Leu718, Val726, Met790 ve Lys745 gibi literatürde (53, 54) kritik olarak tanımlanan aminoasit kalıntılarıyla benzer etkileşim motifleri kurduğunu göstermiştir. Osimertinib ve en iyi bağlanma afinitesi gösteren bu beş bileşiğin protein bağlanmalarının 2-boyutlu görünümüleri **Tablo 6'de** sunulmuştur.

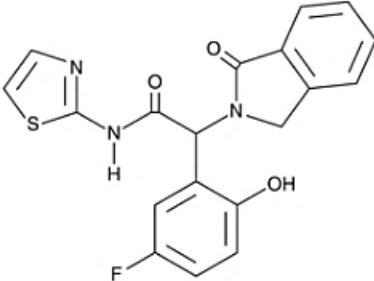
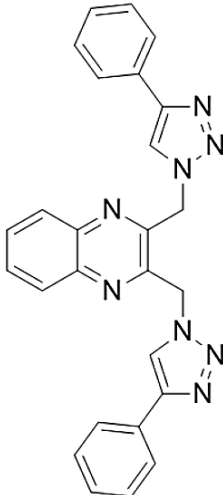
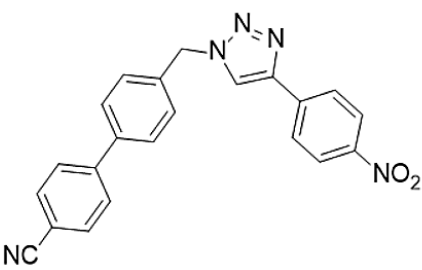
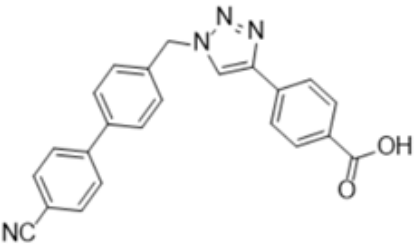


4.1.3. EGFR Allosterik Form için Moleküler Kenetlenme Sonuçları

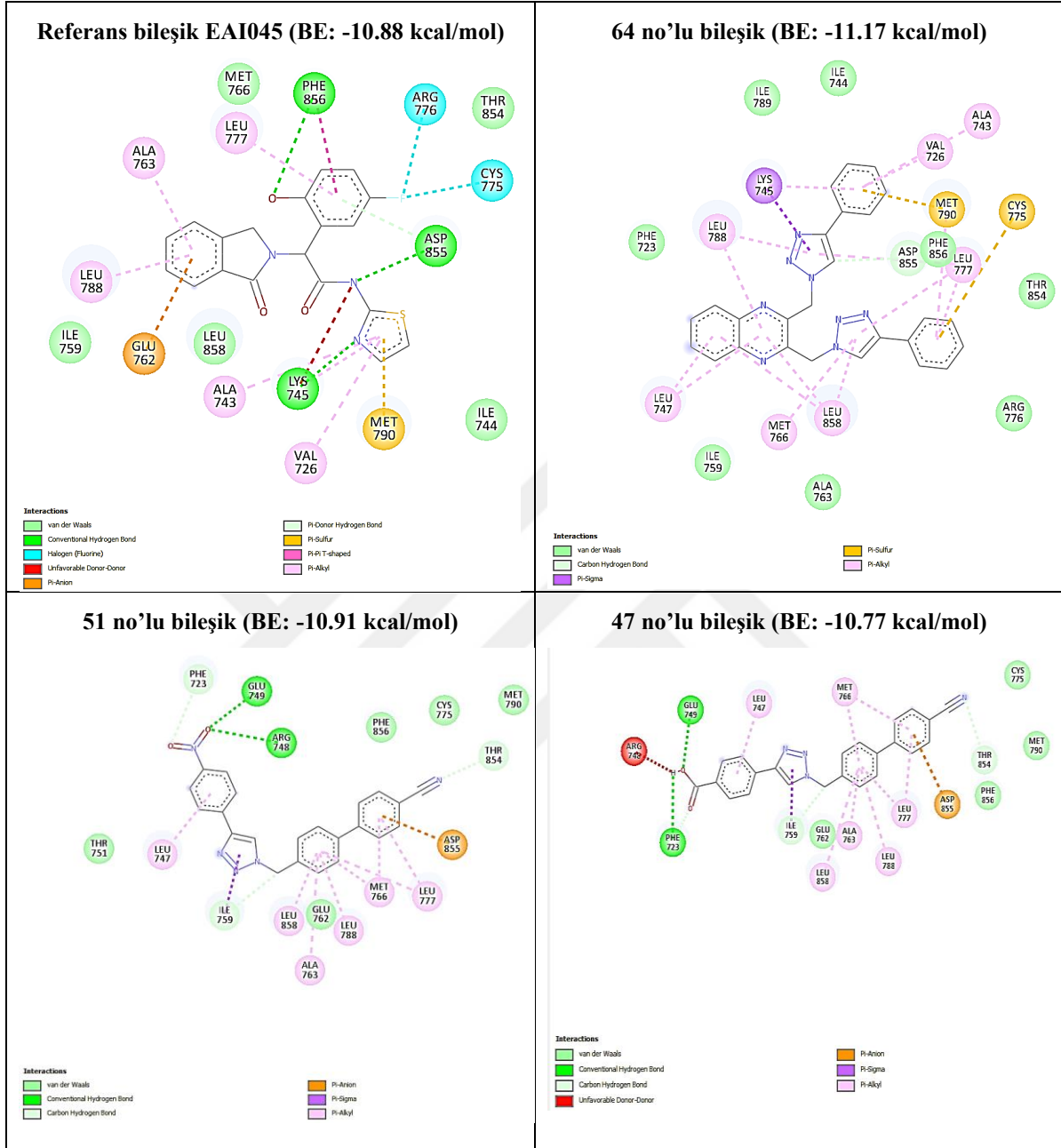
EGFR allosterik form proteinine ait 7JXM PDB kodlu kristal yapı ile referans bileşik EAI045 ve 83 bileşiğe yönelik moleküler kenetleme analizleri AutoDock4.2 (44) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. EGFR allosterik form proteini ile EAI045'in yeniden kenetlenme (redocking) çalışmasında bağlanma afinitesi -10.88 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. EGFR ile EAI045 bileşiğinin allosterik bağlanma bölgesi incelendiğinde Met766, Thr854, Ile759, Leu858, Ile744 ile van der Waals etkileşimleri; Met790 ile pi-sülfür ve Ala743, Val726, Leu788, Ala763, Leu777, pi-alkil etkileşimleri gösterdiği ve elde edilen bu sonuçların, varolan literatürdeki çalışmalarla (56, 57) uyumlu olduğu belirlenmiştir. Yapılan redocking analizinden sonra 83 bileşik için çoklu moleküler kenetlenme (docking) analizi gerçekleştirilmiştir. Yapılan kenetlenme analizleri sonucunda, 83 bileşikten 2'sinin (64 ve 51) EAI045'den daha yüksek bağlanma afinitesi (-11.17 ve -10.91 kcal/mol) sergilediği saptanmıştır. Referans ligand EAI045 ve en yüksek bağlanma enerjisi gösteren ilk üç bileşik **Tablo 7'** de gösterilmiştir.

En iyi bağlanma enerjisine sahip bu 3 bileşiğin iki boyutlu etkileşim analizleri incelendiğinde Met766, Met790, Asp855, Phe856, Leu788 ve Val726 gibi literatürde (53, 54) kritik olarak tanımlanan aminoasit kalıntılarıyla benzer etkileşim motifleri kurduğu gözlemlenmiştir. EAI045 ve bu bileşiklerin protein bağlanmalarının 2-boyutlu görünümüleri **Tablo 8'** de sunulmuştur.

Tablo 7. EGFR allosterik form proteini (7JXM) ile EAI045 ve en yüksek bağlanma enerjisine sahip 3 bileşiğin kenetlenme skorları ve kimyasal yapıları

| Bileşik Kodu | Kimyasal Yapısı | Bağlanma Enerjisi (kcal/mol) |
|----------------------------|--|------------------------------|
| EAI045 Referans bileşik |  | -10.88 |
| 64 |  | -11.17 |
| 51 |  | -10.91 |
| 47 |  | -10.77 |

Tablo 8. EGFR allosterik form proteini ile EAI045 ve en yüksek bağlanma enerjisine (kcal/mol) sahip 3 bileşiğin 2-boyutlu etkileşim görünümüleri



4.1.4. HER2 Vahşi Tip için Moleküler Kenetlenme Sonuçları

HER2 vahşi tip proteinine ait 7PCD PDB kodlu kristal yapı ile tasarlanan 83 bileşik ve referans bileşik 70I için gerçekleştirilen kenetlenme analizleri AutoDock4.2 (44) programı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Öncelikle, kristal yapıda var olan 70I bileşiği ile HER2 arasında yeniden kenetlenme (redocking) analizi gerçekleştirilmiştir. Redocking analizi sonucunda -9.88 kcal/mol bağlanma enerjisi gözlemlenmiştir. HER2 ile referans

bileşimin bağlanma bölgesi incelendiğinde Met801, Lys753 ile hidrojen bağı; Glu770, Ile752, Thr798, Cys805, Ser728, Gly729, Leu785, Thr862 ile van der Waals etkileşimleri; Phe864 ile pi-alkil etkileşimi; Asp864 ile halojen etkileşimi gösterdiği ve elde edilen bu sonuçların, literatürde (58) tanımlanan bağlanma bölgeleriyle uyumlu olduğu belirlenmiştir. Yapılan bu redocking analizinden sonra 83 bileşik için çoklu moleküler kenetlenme analizi gerçekleştirilmiştir. Analizler sonucunda, 83 bileşikten 17'sinin referans bileşik 70I'den daha yüksek bağlanma afinitesi sergilediği tespit edilmiştir. Bağlanma enerjileri -10.16 ile -12.42 kcal/mol aralığında değişen 77, 67, 65, 79, 69, 64, 66, 70, 72, 78, 74, 76, 75, 80, 3, 68 ve 71 numaralı bileşikler en iyi bağlanma enerjisi gösteren bileşikler olarak belirlenmiştir. Referans ligand 70I ve en yüksek bağlanma enerjisi gösteren bileşiklerden ilk beşi **Tablo 9'** da gösterilmiştir.

En iyi bağlanma afinitesi gösteren bu bileşiklerin iki boyutlu etkileşim analizleri, HER2 aktif bölgesinde Val734, Gly729, Leu726, Phe731 ve Met801 gibi literatürde (58) kritik olarak tanımlanan aminoasitlerle ortak etkileşimler kurduğunu göstermiştir. Referans ligand (70I) ve en yüksek bağlanma enerjisi gösteren bu bileşiklerin protein bağlanmalarının 2-boyutlu görünümüleri **Tablo 10'** da sunulmuştur.

EGFR'nin farklı formları ile HER2 vahşi tip yapısına yönelik olarak gerçekleştirilen moleküler kenetleme analizlerinde öne çıkan bileşikler, etkileşim profilleri ve kritik bağlanma bölgeleri önceki alt başlıklarda ayrıntılı biçimde sunulmuştur. Bu bilgiler, karşılaştırmayı kolaylaştırmak amacıyla **Tablo 11'** de toplu olarak özetlenmiştir.

Tablo 9. HER2 vahşi tip proteini (7PCD) ile 70I ve en yüksek bağlanma enerjisine sahip 5 bileşiğin kenetlenme skorları ve kimyasal yapıları

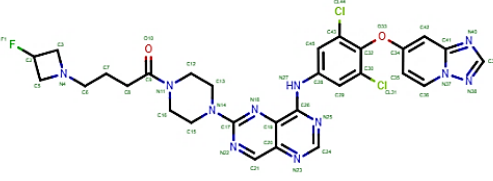
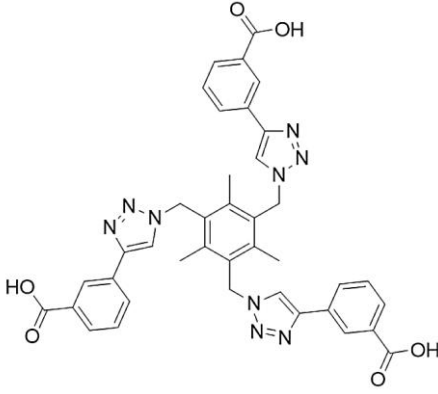
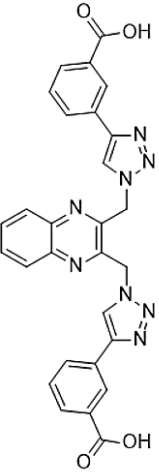
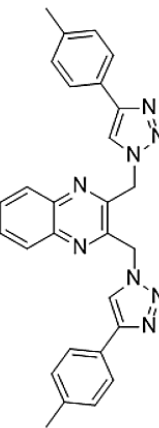
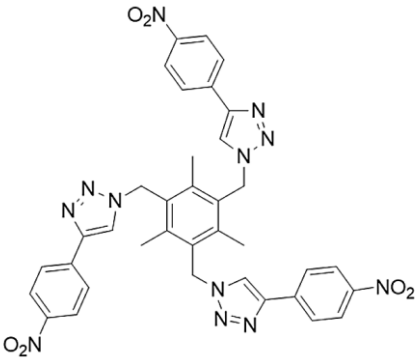
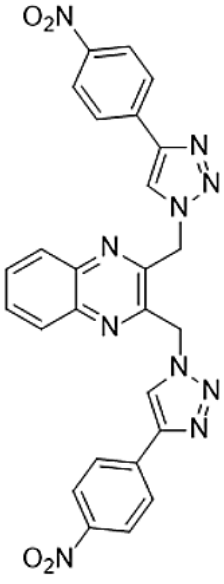
| Bileşik Kodu | Kimyasal Yapısı | Bağlanma Enerjisi (kcal/mol) |
|-------------------------|---|------------------------------|
| 70I Referans bileşik |  | -9.88 |
| 77 |  | -12.42 |
| 67 |  | -11.93 |
| 65 |  | -11.82 |

Table 9. (Devam)

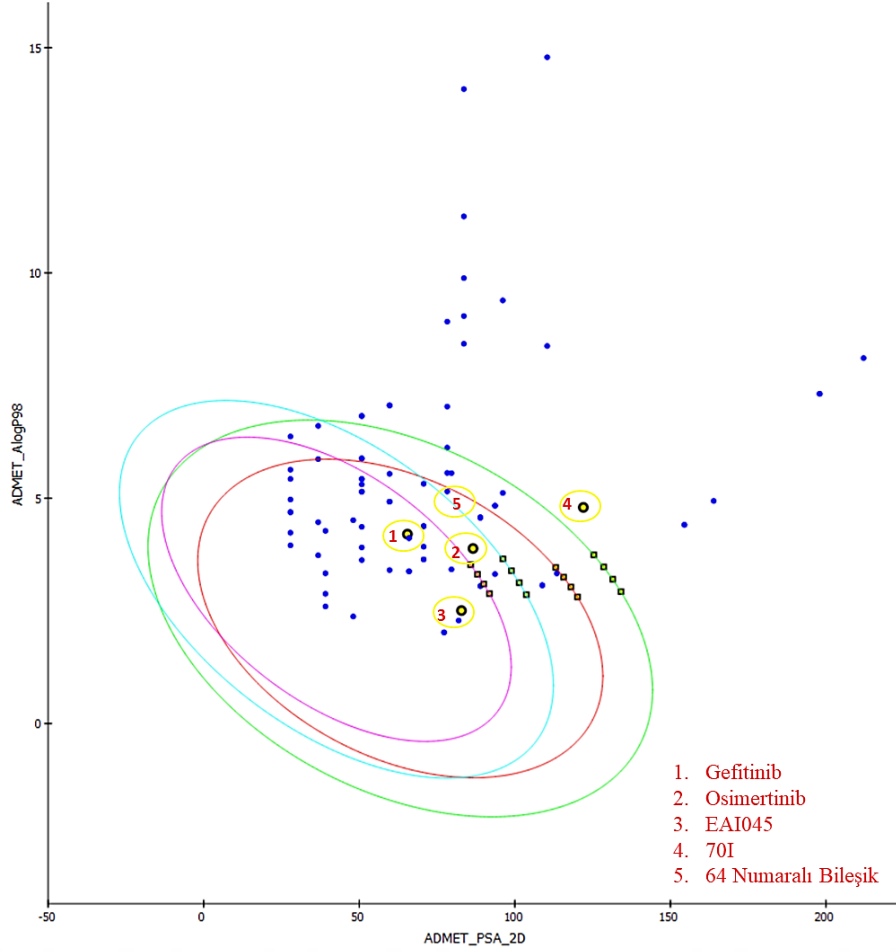
| | | |
|----|--|--------|
| 79 |  | -11.68 |
| 69 |  | -11.60 |

Tablo 11. En iyi bağlanma afinitesi gösteren aday bileşikler ve etkileşim aminoasitleri

| Hedef Proteinler | En Yüksek Afiniteli Bileşikler | Etkileşim Aminoasitleri |
|----------------------|---|--|
| EGFR Vahşi Tip | 74, 64, 79, 3, 67, 65, 75, 68, 80 | Met793, Leu718, Val726, Lys745, Thr790 ve Asp855 |
| EGFR Mutant Form | 79, 76, 65, 70, 69, 64, 72, 48, 3, 68, 74, 67 | Leu718, Val726, Met790 ve Lys745 |
| EGFR Allosterik Form | 64, 51 | Met766, Met790, Asp855, Phe856, Leu788 ve Val726 |
| HER2 Vahşi Tip | 77, 67, 65, 79, 69, 64, 66, 70, 72, 78, 74, 76, 75, 80, 3, 68, 71 | Val734, Gly729, Leu726, Phe731 ve Met801 |

4.2. ADMET Analiz Sonuçları ve Farmakokinetik Profil Değerlendirmesi

Çalışma kapsamında tasarlanan 83 adet bileşik ve referans ligandların ADMET (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Atılım, Toksikite) profilleri, Discovery Studio (50) yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu kapsamda çözünürlük, kan-beyin bariyeri geçişi (BBB), sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) inhibisyon potansiyeli, hepatotoksikite, insan bağırsak emilimi (HIA) ve plazma protein bağlanma oranı (PPB) gibi temel farmakokinetik parametreler analiz edilmiştir. **Şekil 9**'da, AlogP98 (lipofilite tahmini) ve polar yüzey alanı (PSA-2D) ölçütlerine dayalı olarak oluşturulan ADMET grafiği sunulmaktadır. Bu grafik, bileşiklerin absorpsiyonu (HIA) ve kan-beyin bariyeri (BBB) geçirgenliği ile ilişkili olarak konumlandığı ADMET alanını göstermektedir. Literatürde, optimal hücre geçirgenliği için $PSA < 140 \text{ \AA}^2$ ve $AlogP98 < 5$ aralıklarının kritik olduğu bilinmektedir; bu doğrultuda bileşiklerin olası biyoyararlanım performansı değerlendirilmiştir (59). Absorpsiyon (HIA) ve kan-beyin bariyeri (BBB) geçirgenliği için çizilen renkli güven elipsleri, bileşiklerin farmakokinetik uygunluğunu istatistiksel olarak sınırlandırmaktadır. Buna göre, %95 güven elipsleri (kırmızı ve mor), en uygun ve ideal ilaç benzerliği profiline sahip bileşiklerin yoğunlaştığı bölgeyi temsil ederken; %99 güven elipsleri (yeşil ve açık mavi), kritik membran geçiş özelliklerini karşılayan daha geniş bir ADMET alanını tanımlamaktadır (50).



Şekil 9. Referans ligandlar ve 83 adet bileşiğe ait ADMET grafiği

ADMET grafiği değerlendirmesine göre referans ligandlar (Gefitinib, Osimertinib ve EAI045), tanımlanan güven elipsleri içerisinde yer alarak farmakokinetik açıdan kabul edilebilir profiller sergilemiştir. Buna karşın 50, 53, 66, 67, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 81, 82 ve 83 numaralı bileşiklerin, güven elipsleri dışında konumlandığı ve ADMET açısından sınırlı uygunluk gösterdiği gözlemlenmiştir (**Şekil 9**).

Genel ADMET değerlendirmesi kapsamında, AMES mutajenite tahminlerine göre analiz edilen 83 bileşiğin 18'i (5, 17, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 43, 51, 57, 64, 65, 68, 69, 70 ve 79) mutajenik potansiyele sahipken, bileşiklerin büyük çoğunluğu genetik toksisite açısından güvenli bulunmuştur. Bileşiklerin diğer ADMET parametrelerine ilişkin ayrıntılı sonuçlar **EK 1**'de sunulmuştur. Bu genel değerlendirmenin ardından, moleküler docking analizlerinde bağlanma afinitesi en yüksek olan bileşikler seçilerek daha ayrıntılı farmakokinetik incelemeye tabi tutulmuştur. Bu kapsamda, referans ligandlar ile birlikte en

yüksek bağlanma afinitesi gösteren bileşiklerin ADMET parametreleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar **Tablo 12**'de sunulmuştur.

Tablo 12. Referans ligandların ve bağlanma afinitesi en yüksek olan bileşiklerin ADMET analizleri

| Bileşik | AMES | Çözünürlük | BBB | CYP2D6 | Hepatotoksik | AlogP98 | PSA-2D | HIA | PPB |
|-------------|------|------------|-----|--------|--------------|---------|---------|-----|-----|
| Gefitinib | MD | 2 | 1 | İ | T | 4,203 | 65,474 | 0 | GB |
| Osimertinib | MD | 2 | 2 | İD | T | 3,884 | 86,551 | 0 | ZB |
| EAI045 | MD | 2 | 3 | İD | T | 2,506 | 82,84 | 0 | GB |
| 70I | MD | 2 | 4 | İD | TD | 4,796 | 122,012 | 2 | GB |
| 3 | MD | 2 | 4 | İD | T | 4,57 | 88,921 | 0 | GB |
| 64 | M | 1 | 4 | İD | T | 5,15 | 78,262 | 0 | GB |
| 65 | M | 2 | 4 | İD | T | 6,122 | 78,262 | 2 | GB |
| 67 | MD | 1 | 4 | İD | T | 4,409 | 154,495 | 3 | GB |
| 68 | M | 2 | 4 | İD | T | 5,561 | 78,262 | 1 | GB |
| 74 | MD | 0 | 4 | İD | T | 8,427 | 83,61 | 3 | GB |
| 75 | MD | 0 | 4 | İD | T | 9,885 | 83,61 | 3 | GB |

(M: Mutajen, MD: Mutajen değil, Çözünürlük: 0: Düşük → 4: Yüksek, BBB (Kan Beyin bariyeri geçirgenliği): 0: Yüksek → 3: Düşük → 4: Belirsiz, CYP2D6'ya Bağlanma: İ: İnhibitör, İD: İnhibitör değil, Hepatotoksisite Tahmini: T: Toksik, TD: Toksik Değil, HIA: Emilim, PPB: Plazma protein bağlanması, GB: Güçlü Bağlanma, ZB: Zayıf Bağlanma).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında, Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri (KHDAK) ve HER2 pozitif meme kanserinin tedavisindeki direnç sorunlarına yönelik olarak, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) ve İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER2) tirozin kinazlarını hedefleyen yeni 83 adet triazol türevi inhibitör adayını hesaplamalı moleküler modelleme yöntemleriyle incelenmiştir. Çalışmada, EGFR vahşi tip (PDB: 4WKQ), mutant form (PDB: 6LUD), allosterik form (PDB: 7JXM) ve HER2 vahşi tip (PDB: 7PCD) olmak üzere dört farklı hedef yapısına odaklanılmıştır.

Gerçekleştirilen moleküler kenetlenme analizleri sonucunda, referans inhibitörlere kıyasla daha güçlü bağlanma afinitesi gösteren bileşikler belirlenmiştir. Özellikle 64 numaralı bileşik, incelenen tüm hedef protein formlarına karşı güçlü bağlanma afinitesi sergilemiştir. Ayrıca 3, 65, 67, 68, 74 ve 75 numaralı bileşikler de, EGFR'nin allosterik formu dışındaki tüm hedeflerle (EGFR vahşi tip, EGFR mutant form ve HER2 vahşi tip) güçlü bağlanma enerjileri sergilemiştir.

EGFR vahşi tip hedefine yönelik moleküler kenetlenme analizleri sonucunda, 74 numaralı bileşik (-10.23 kcal/mol) en yüksek bağlanma afinitesine sahip aday olarak öne çıkmıştır. 74 numaralı bileşiğin bağlanma modu incelendiğinde; Asp855 ile hidrojen bağı, Leu844, Thr725, Gly724, Glu746, Thr854, Glu762, Met766, Ile744, Ile789, Thr790, Gly796, Pro794, Met793 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimleri ve Lys745, Leu718, Val726, Leu792, Ala743, Leu788, Ile759 ile çeşitli Pi etkileşimlerinin bağlanmaya katkısı tespit edilmiştir. Bileşik 74'ün ADMET profili değerlendirildiğinde, genetik toksisite ve metabolik profil açısından avantajlı olsa da, aşırı yüksek lipofilisite ($AlogP98 = 8,427$), düşük çözünürlük (0) ve toksisite (T) riski nedeniyle klinik öncesi aşamada ADMET optimizasyonuna ihtiyaç duymaktadır.

EGFR mutant form ile yapılan moleküler kenetlenme analizlerine göre, 79 numaralı bileşik (-11.40 kcal/mol) en yüksek afiniteyi göstermiştir. Yüksek bağlanma afinitesi, ATP-bağımlı bağlanma cebindeki konformasyonel değişikliklere rağmen korunmuştur. EGFR mutant form proteini ile 79 numaralı bileşiğin bağlanma bölgesi incelendiğinde Lys716, Lys728 ile hidrojen bağları; Ser720, Gly719, Phe723, Met793, Gln791, Ser797, Phe795, Leu1001, Val717 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimleri ve Met790, Val726, Ala743, Leu844, Leu718 ile çeşitli Pi etkileşimleri gözlemlenmiştir. ADMET

profili değerlendirildiğinde bileşik 79, neredeyse tüm kritik ADMET parametrelerinde (AlogP98, PSA-2D, Emilim, AMES, Hepatotoksisite) önemli sorunlar taşımaktadır.

EGFR allosterik form moleküler kenetlenme analizlerine göre 64 numaralı bileşik (-11.17 kcal/mol) bu bölgeye en yüksek afinite ile bağlanmıştır. ATP bağlanma cebinden farklı, allosterik bölgeye bağlanan bu bileşiğin bağlanma modu incelendiğinde; Ile789, Ile744, Phe723, Phe856, Thr854, Arg776, Ala763, Ile759 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimleri ve Met790, Cys775, Lys745 ile çeşitli Pi etkileşimleri oluşturduğu belirlenmiştir. Bileşik 64, yüksek bağlanma afinitesi ve mükemmel oral emilim potansiyeli (0) gibi güçlü avantajlara sahiptir. Ancak mutajenik potansiyel (M), düşük çözünürlük (1) ve toksisite riski (T) önemli risk faktörleridir. Literatürde bildirilen EAI045 benzeri allosterik inhibitörlerin, dirençli EGFR varyantlarında (T790M-C797S) etkinliğini koruduğu dikkate alındığında (60) bu çalışmada öne çıkan 64 ve 51 numaralı bileşiklerin de benzer etki potansiyeline sahip olabileceğini düşündürmektedir.

HER2 vahşi tip reseptörü için gerçekleştirilen analizlerde en yüksek afiniteyi gösteren 77 numaralı bileşik (-12.42 kcal/mol) öne çıkmıştır. HER2 ve 77 numaralı bileşiğin bağlanma bölgesi incelendiğinde Asp 863, Lys753, Gly732, Phe731, Ala730 ile hidrojen bağları; Phe864, Thr862, Thr798, Gly727, Gly729, Gly804, Asn850 aminoasitleri ile van der Waals etkileşimleri ve Cys805, Asp808 ile çeşitli Pi etkileşimleri kurduğu gözlemlenmiştir. Bu kalıntıların EGFR ile homolog bölgelerde yer alması, her iki hedefin inhibitör bağlanma mekanizmalarındaki yapısal benzerliği destekleyerek, bileşiklerin çift hedefli inhibitör stratejileri açısından önemli bir avantaj oluşturabileceğini göstermektedir. Bileşik 77'nin ADMET analizi incelendiğinde mutajenik olmaması ve iyi metabolik profili dışında, oral biyoyararlanım ve güvenlik açısından (yüksek AlogP98, yüksek PSA-2D, düşük emilim ve toksisite) yüksek riskli bir adaydır.

Elde edilen sonuçlar allosterik inhibitörlerin, direnç mekanizmalarının aşılmasında ve daha seçici terapötik ajanların geliştirilmesinde potansiyel bir strateji sunabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, en yüksek bağlanma afinitesini gösteren 3, 64, 65, 67, 68, 74 ve 75 numaralı bileşikler, EGFR ve HER2 hedeflerine karşı çift yönlü inhibitör potansiyeli taşıyan adaylar arasında yer almaktadır. Bu bileşiklerin ileri düzey moleküler dinamik (MD) simülasyonları ile in vitro biyolojik aktivite testleri kapsamında yeniden değerlendirilmesi, gelecekte hedefe yönelik anti-kanser ajanların geliştirilmesine yönelik çalışmalara katkı sunabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Akhtar J, Khan AA, Ali Z, Haider R, Shahar Yar M (2017). Structure-activity relationship (SAR) study and design strategies of nitrogen-containing heterocyclic moieties for their anticancer activities. *European Journal of Medicinal Chemistry* 125: 143–189.
2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A (2025). Cancer statistics, 2025. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 75(1): 10–45.
3. Sharma SV, Settleman J (2009). ErbBs in lung cancer. *Experimental Cell Research* 315(4): 557–571.
4. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA (2007). Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer* 7(3): 169–181.
5. Schlam I, Swain SM (2021). HER2-positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors: the time is now. *Nature Partner Journals Breast Cancer* 7(1): 56.
6. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, Tsang J, Cardoso F (2019). Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers* 5: 66.
7. Ramli I, Posadino AM, Giordo R, Barberis A, Spissu Y, Lemoui R, Setzer WN, Sharifi-Rad J, Pintus G (2025). Natural products targeting the egfr/her2 axis in tumorigenesis: interpretation of molecular mechanisms and recent insights into synergistic strategies for cancer therapy. *Food Frontiers* 0: 1–40.
8. Prof.Dr Yusuf Baran (2018). *Kanser moleküler biyolojisi*. Kısayol Yayıncılık.
9. Brown JS, Amend SR, Austin RH, Gatenby RA, Hammarlund EU, Pienta KJ (2023). Updating the definition of cancer. *Molecular Cancer Research* 21(11): 1142-1147.
10. Imran A, Qamar HY, Ali Q, Naeem H, Riaz M, Amin S, Kanwal N, Ali F, Sabar MF, Nasir IA (2017). Role of molecular biology in cancer treatment: A review article. *Iranian Journal of Public Health* 46(11): 1475-1485.
11. Friedlaender A, Perol M, Banna GL, Parikh K, Addeo A (2024). Oncogenic alterations in advanced NSCLC: a molecular super-highway. *Biomarker Research* 12(1): 24.

12. Sankarapandian V, Rajendran RL, Miruka CO, Sivamani P, Maran BAV, Krishnamoorthy R, Gangadaran P, Ahn BC (2024). A review on tyrosine kinase inhibitors for targeted breast cancer therapy. *Pathology-Research and Practice* 263: 155607.
13. Tanwisa T, Raj A, Puttiga A, Gopinathan A, Alex AT (2025). Role of MYC inhibition in overcoming resistance to HER2-targeted therapies for breast cancer. *Life Sciences* 379: 123902.
14. Marra A, Chandarlapaty S, Modi S (2024). Management of patients with advanced-stage HER2-positive breast cancer: current evidence and future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology* 21(3): 185–202.
15. Tomuleasa C, Tigu AB, Munteanu R, Moldovan CS, Kegyes D, Onaciu A, Gulei D, Ghiaur G, Einsele H, Croce CM (2024). Therapeutic advances of targeting receptor tyrosine kinases in cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 9(1): 201.
16. Acar C, Altuntaş TG (2019). Hedefe yönelik kanser tedavisinde kullanılan akıllı ilaçlar : EGFR inhibitörleri. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences* 44(1): 47–63.
17. Du Z, Lovly CM (2018). Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Molecular Cancer* 17(1): 58.
18. Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L (2018). Emerging functions of the EGFR in cancer. *Molecular Oncology* 12(1): 3–20.
19. Wang X, Qin Z, Qiu W, Xu K, Bai Y, Zeng B, Ma Y, Yang S, Shi Y, Fan Y (2024). Novel EGFR inhibitors against resistant L858R/T790M/C797S mutant for intervention of non-small cell lung cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry* 277: 116711.
20. Zheng S, Chen R, Zhang L, Tan L, Li L, Long F, Wang T (2024). Unraveling the future: Innovative design strategies and emerging challenges in HER2-targeted tyrosine kinase inhibitors for cancer therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry* 276: 116702.
21. Amelia T, Kartasasmitha RE, Ohwada T, Tjahjono DH (2022). Structural insight and development of egfr tyrosine kinase inhibitors. *Molecules* 27(3): 819.

22. Tamirat MZ, Kurppa KJ, Elenius K, Johnson MS (2021). Structural basis for the functional changes by EGFR exon 20 insertion mutations. *Cancers* 13 (5): 1120.
23. Zhao Z, Xie L, Bourne PE (2019). Structural insights into characterizing binding sites in EGFR kinase mutants. *Journal of Chemical Information and Modeling* 59(1): 453-462.
24. Corvaja C, Passaro A, Attili I, Aliaga PT, Spitaleri G, Signore E Del, de Marinis F (2024). Advancements in fourth-generation EGFR TKIs in EGFR-mutant NSCLC: Bridging biological insights and therapeutic development. *Cancer Treatment Reviews* 130: 102824.
25. Cheng X (2024). A Comprehensive Review of HER2 in Cancer Biology and Therapeutics. *Genes* 15(7): 903.
26. Raghav KPS, Moasser MM (2024). Molecular pathways and mechanisms of HER2 in cancer therapy. *Clinical Cancer Research* 29(13): 2351–2361.
27. Raghav KPS, Moasser MM (2023). Molecular pathways and mechanisms of HER2 in cancer therapy. *Clinical Cancer Research* 29(13): 2351-2361.
28. Yoon J, Oh DY (2024). HER2-targeted therapies beyond breast cancer — an update. *Nature Reviews Clinical Oncology* 21(9): 675–700.
29. Aertgeerts K, Skene R, Yano J, Sang BC, Zou H, Snell G, Jennings A, Iwamoto K, Habuka N, Hirokawa A, Ishikawa T, Tanaka T, Miki H, Ohta Y, Sogabe S (2011). Structural analysis of the mechanism of inhibition and allosteric activation of the kinase domain of HER2 protein. *Journal of Biological Chemistry* 286(21): 18756-18765.
30. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology (2011). ERBB2 (v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, neuro/glioblastoma derived oncogene homolog [avian]) [online]. Available from: [https://atlasgeneticsoncology.org/gene/162/erbb2-\(v-erb-b2-erythroblastic-leukemia-viral-oncogene-homolog-2-neuro-glioblastoma-derived-oncogene-homolog-\(avian\)\)](https://atlasgeneticsoncology.org/gene/162/erbb2-(v-erb-b2-erythroblastic-leukemia-viral-oncogene-homolog-2-neuro-glioblastoma-derived-oncogene-homolog-(avian))). [Accessed: 5 December 2025].
31. Dean-Colomb W, Esteva FJ (2008). Her2-positive breast cancer: Herceptin and beyond. *European Journal of Cancer* 44(18): 2806–2812.

32. Amelia T, Kartasasmita RE, Ohwada T, Tjahjono DH (2022). Structural insight and development of EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Molecules* 27(3): 819.
33. Topalan E, Büyükgüngör A, Çiğdem M, Güra S, Sever B, Otsuka M, Fujita M, Demirci H, Ciftci H (2025). A structural insight into two important ErbB receptors (EGFR and HER2) and their relevance to non-small cell lung cancer. *Archiv der Pharmazie* 358(4): e2400992.
34. Zhu K, Yang X, Tai H, Zhong X, Luo T, Zheng H (2024). HER2-targeted therapies in cancer: a systematic review. *Biomarker Research* 12(1): 16.
35. Reid A, Vidal L, Shaw H, de Bono J (2007). Dual inhibition of ErbB1 (EGFR/HER1) and ErbB2 (HER2/neu). *European Journal of Cancer* 43(3): 481–489.
36. Mihai DP, Nitulescu GM (2025). Computer-aided drug design and drug discovery. *Pharmaceuticals* 18(3): 436.
37. Song CM, Lim SJ, Tong JC (2009). Recent advances in computer-aided drug design. *Briefings in Bioinformatics* 10(5): 579-591.
38. Paggi JM, Pandit A, Dror RO (2024). The art and science of molecular docking. *Annual Review of Biochemistry* 93(1): 389-410.
39. Tatar-Yılmaz G (2021). Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı. Acuner SE (Ed), Protein Yapısı, Mühendisliği, Etkileşimleri. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, Sayfa: 291-307.
40. Klebe G (2024). Protein modeling and structure-based drug design. *Drug Design* 309-321.
41. Pagadala NS, Syed K, Tuszynski J (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophysical Reviews* 9(2): 91-102.
42. Agarwal S, Mehrotra R (2016). Mini review: An overview of molecular docking. *JSM Chemistry* 4(2): 1024.
43. Adelusi TI, Oyedele AQK, Boyenle ID, Ogunlana AT, Adeyemi RO, Ukachi CD, Idris MO, Olaoba OT, Adedotun IO, Kolawole OE, Xiaoxing Y, Abdul-Hammed M (2022). Molecular modeling in drug discovery. *Informatics in Medicine Unlocked* 29: 100880.

44. Allouche AR (2011). Gabedit — A graphical user interface for computational chemistry softwares. *Journal of Computational Chemistry* 32(1): 174-182.
45. Silva DR, Sardi J de CO, Freires IA, Silva ACB, Rosalen PL (2019). In silico approaches for screening molecular targets in *Candida albicans*: A proteomic insight into drug discovery and development. *European Journal of Pharmacology* 842: 64-69.
46. Aydın SG (2022). Review on molecular modeling and docking. *SAR Journal-Science and Research* 5(4): 206-210.
47. Norinder U, Bergström CAS (2006). Prediction of ADMET properties. *ChemMedChem* 1(9): 920-937.
48. Guan L, Yang H, Cai Y, Sun L, Di P, Li W, Liu G, Tang Y (2018). ADMET-score- a comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness. *MedChemComm* 10: 148-157.
49. Damião MCF, Pasqualoto KFM, Pollic MC, Parise-Filho R (2014). To be drug or prodrug: Structure-property exploratory approach regarding oral bioavailability. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 17(4): 532-540.
50. BIOVIA DS (2019). Discovery studio modeling environment. release 2020 ed. San Diego: Dassault Systèmes.
51. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Petersson GA, Nakatsuji H, Li X, Caricato M, Marenich AV, Bloino J, Janesko BG, Gomperts R, Mennucci B, Hratch DJ (2016). Gaussian 16 Revision C.01.
52. Wang S, Xu X, Pan C, Guo Q, Li Q, Wan S, Li Z, Zhang J, Wu X (2024). Identification of new EGFR inhibitors by structure-based virtual screening and biological evaluation. *International Journal of Molecular Sciences* 25(3): 1887.
53. Li D, Wu T, Yu P, Wang Z, Xiao W, Jiang Y, Zhao L (2020). Molecular dynamics analysis of binding sites of epidermal growth factor receptor kinase inhibitors. *ACS Omega* 5(26): 16307-16314.

54. Radwan AA, Alanazi F, Al-Dhfyhan A (2024). Bioinformatics-driven discovery of novel EGFR kinase inhibitors as anti-cancer therapeutics : In silico screening and in vitro evaluation. *Plos One* 19(4): e0298326.
55. Hadni H, Elhallaouia M (2022). In silico design of EGFR L858R/T790M/C797S inhibitors via 3D-QSAR, molecular docking, ADMET properties and molecular dynamics simulations. *Heliyon* 8(11): e11537.
56. Beyett TS, To C, Heppner DE, Rana JK, Schmoker AM, Jang J, De Clercq DJH, Gomez G, Scott DA, Gray NS, Jänne PA, Eck MJ. (2022). Molecular basis for cooperative binding and synergy of ATP-site and allosteric EGFR inhibitors. *Nature Communications* 13(1): 2530.
57. Mansour MA, AboulMagd AM, Abbas SH, Abdel-Rahman HM, Abdel-Aziz M (2023). Insights into fourth generation selective inhibitors of (C797S) EGFR mutation combating non-small cell lung cancer resistance: a critical review. *RSC Advances* 13(27): 18825–18853.
58. Dhiwar PS, Purawarga Matada GS, Pal R, Singh E, Ghara A, Maji L, Sengupta S, Andhale G (2024). An assessment of EGFR and HER2 inhibitors with structure activity relationship of fused pyrimidine derivatives for breast cancer: A brief review. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 42: 1564–1581.
59. Costa NS, Lima LR, Cruz JN, Santos IVF, Silva RC, Maciel AA, Barros ES, Andrade MLDS, Ramos RS, Kimani NM, Aragón-Muriel A, Álvarez-Caballero JM, Campos JM, Santos CBR (2025). Identification of inhibitors with potential anti-prostate cancer activity: A chemoinformatics approach. *Pharmaceuticals* 18(6): 888.
60. Wang S, Song Y, Liu D (2017). EAI045 : The fourth-generation EGFR inhibitor overcoming T790M and C797S resistance. *Cancer Letters* 385: 51–54.



EKLER

EK 1. Referans ligandlar ve 83 bileşiğe ait in siliko ADMET analiz sonuçları

| Bileşik | AMES | Çözünürlük | BBB | CYP2D6 | Hepatotoksik | AlogP98 | PSA-2D | Emilim | PPB |
|--------------------|------|------------|-----|--------|--------------|---------|---------|--------|-----|
| Gefitinib | MD | 2 | 1 | İ | T | 4,203 | 65,474 | 0 | GB |
| Osimertinib | MD | 2 | 2 | İD | T | 3,884 | 86,551 | 0 | ZB |
| EAI045 | MD | 2 | 3 | İD | T | 2,506 | 82,84 | 0 | GB |
| 70I | MD | 2 | 4 | İD | TD | 4,796 | 122,012 | 2 | GB |
| 1 | MD | 1 | 0 | İD | T | 5,426 | 50,805 | 0 | GB |
| 2 | MD | 2 | 4 | İD | T | 4,57 | 88,921 | 0 | GB |
| 3 | MD | 2 | 4 | İD | T | 4,57 | 88,921 | 0 | GB |
| 4 | MD | 1 | 1 | İD | T | 5,145 | 50,805 | 0 | GB |
| 5 | M | 2 | 4 | İD | T | 4,834 | 93,628 | 1 | GB |
| 6 | MD | 2 | 1 | İD | T | 4,923 | 59,735 | 0 | GB |
| 7 | MD | 1 | 4 | İD | T | 7,06 | 59,735 | 3 | GB |
| 8 | MD | 1 | 0 | İ | TD | 5,882 | 50,805 | 1 | GB |
| 9 | MD | 1 | 4 | İD | TD | 6,824 | 50,805 | 2 | GB |
| 10 | MD | 2 | 2 | İD | T | 3,378 | 65,986 | 0 | GB |
| 11 | MD | 2 | 2 | İD | T | 3,378 | 65,986 | 0 | GB |
| 12 | MD | 1 | 0 | İD | T | 5,868 | 36,8 | 1 | GB |
| 13 | MD | 2 | 0 | İ | T | 4,69 | 27,87 | 0 | GB |
| 14 | MD | 2 | 0 | İD | T | 4,234 | 27,87 | 0 | GB |
| 15 | MD | 2 | 1 | İD | T | 3,953 | 27,87 | 0 | GB |
| 16 | MD | 1 | 0 | İ | T | 5,633 | 27,87 | 0 | GB |
| 17 | M | 2 | 2 | İD | T | 3,642 | 70,693 | 0 | GB |
| 18 | MD | 2 | 1 | İD | T | 3,732 | 36,8 | 0 | GB |
| 19 | MD | 2 | 1 | İD | T | 4,115 | 65,986 | 0 | GB |
| 20 | MD | 2 | 1 | İD | TD | 4,115 | 65,986 | 0 | GB |
| 21 | MD | 2 | 0 | İ | T | 4,69 | 27,87 | 0 | GB |
| 22 | MD | 1 | 0 | İ | TD | 6,369 | 27,87 | 1 | GB |
| 23 | MD | 2 | 1 | İD | T | 4,379 | 70,693 | 0 | GB |
| 24 | MD | 1 | 0 | İD | T | 6,605 | 36,8 | 1 | GB |
| 25 | MD | 1 | 0 | İ | T | 5,427 | 27,87 | 0 | GB |
| 26 | MD | 1 | 0 | İ | TD | 4,971 | 27,87 | 0 | GB |
| 27 | MD | 2 | 1 | İ | T | 4,468 | 36,8 | 0 | GB |
| 28 | M | 3 | 4 | İD | T | 3,067 | 108,809 | 0 | GB |
| 29 | M | 2 | 4 | İD | T | 3,067 | 108,809 | 0 | GB |
| 30 | M | 1 | 4 | İD | T | 5,557 | 79,623 | 1 | GB |
| 31 | M | 2 | 1 | İD | T | 3,923 | 70,693 | 0 | GB |
| 32 | M | 2 | 2 | İD | T | 3,642 | 70,693 | 0 | GB |
| 33 | MD | 1 | 1 | İD | T | 5,321 | 70,693 | 0 | GB |

EK 1. (Devam)

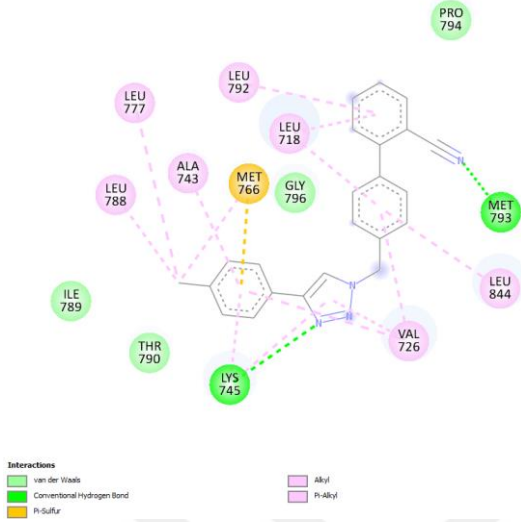
| Bileşik | AMES | Çözünürlük | BBB | CYP2D6 | Hepatotoksik | AlogP98 | PSA-2D | Emilim | PPB |
|---------|------|------------|-----|--------|--------------|---------|---------|--------|-----|
| 34 | M | 2 | 4 | İD | T | 3,331 | 113,516 | 0 | GB |
| 35 | M | 2 | 2 | İD | T | 3,42 | 79,623 | 0 | GB |
| 36 | MD | 2 | 1 | İD | T | 4,379 | 70,693 | 0 | GB |
| 37 | MD | 3 | 3 | İD | T | 3,051 | 88,921 | 0 | GB |
| 38 | MD | 3 | 3 | İD | T | 3,051 | 88,921 | 0 | GB |
| 39 | MD | 1 | 1 | İD | T | 5,541 | 59,735 | 0 | GB |
| 40 | MD | 1 | 1 | İD | TD | 5,306 | 50,805 | 0 | GB |
| 41 | MD | 2 | 1 | İD | T | 3,908 | 50,805 | 0 | GB |
| 42 | MD | 2 | 1 | İD | T | 3,627 | 50,805 | 0 | GB |
| 43 | M | 2 | 3 | İD | T | 3,316 | 93,628 | 0 | GB |
| 44 | MD | 2 | 2 | İD | T | 3,405 | 59,735 | 0 | GB |
| 45 | MD | 2 | 1 | İD | T | 4,364 | 50,805 | 0 | GB |
| 46 | MD | 1 | 0 | İD | T | 5,426 | 50,805 | 0 | GB |
| 47 | MD | 2 | 4 | İD | T | 4,57 | 88,921 | 0 | GB |
| 48 | MD | 2 | 4 | İD | T | 4,57 | 88,921 | 0 | GB |
| 49 | MD | 1 | 1 | İD | T | 5,145 | 50,805 | 0 | GB |
| 50 | MD | 1 | 4 | İD | T | 6,824 | 50,805 | 2 | GB |
| 51 | M | 2 | 4 | İD | T | 4,834 | 93,628 | 1 | GB |
| 52 | MD | 2 | 1 | İD | T | 4,923 | 59,735 | 0 | GB |
| 53 | MD | 1 | 4 | İD | T | 7,06 | 59,735 | 3 | GB |
| 54 | MD | 1 | 0 | İ | T | 5,882 | 50,805 | 1 | GB |
| 55 | MD | 3 | 3 | İD | T | 2,022 | 77,247 | 0 | GB |
| 56 | MD | 3 | 3 | İD | T | 2,022 | 77,247 | 0 | GB |
| 57 | M | 3 | 3 | İD | T | 2,286 | 81,954 | 0 | GB |
| 58 | MD | 2 | 1 | İD | T | 4,512 | 48,061 | 0 | GB |
| 59 | MD | 2 | 1 | İ | T | 3,334 | 39,131 | 0 | GB |
| 60 | MD | 3 | 1 | İD | T | 2,878 | 39,131 | 0 | GB |
| 61 | MD | 3 | 1 | İD | T | 2,597 | 39,131 | 0 | GB |
| 62 | MD | 2 | 1 | İD | T | 4,276 | 39,131 | 0 | GB |
| 63 | MD | 1 | 2 | İD | T | 2,375 | 48,061 | 0 | GB |
| 64 | M | 1 | 4 | İD | T | 5,15 | 78,262 | 0 | GB |
| 65 | M | 2 | 4 | İD | T | 6,122 | 78,262 | 2 | GB |
| 66 | MD | 2 | 4 | İD | T | 4,409 | 154,495 | 3 | GB |
| 67 | MD | 1 | 4 | İD | T | 4,409 | 154,495 | 3 | GB |
| 68 | M | 2 | 4 | İD | T | 5,561 | 78,262 | 1 | GB |
| 69 | M | 2 | 4 | İD | T | 4,939 | 163,908 | 3 | GB |
| 70 | M | 2 | 4 | İD | T | 5,117 | 96,122 | 1 | GB |
| 71 | MD | 0 | 4 | İD | T | 9,39 | 96,122 | 3 | GB |

EK 1. (Devam)

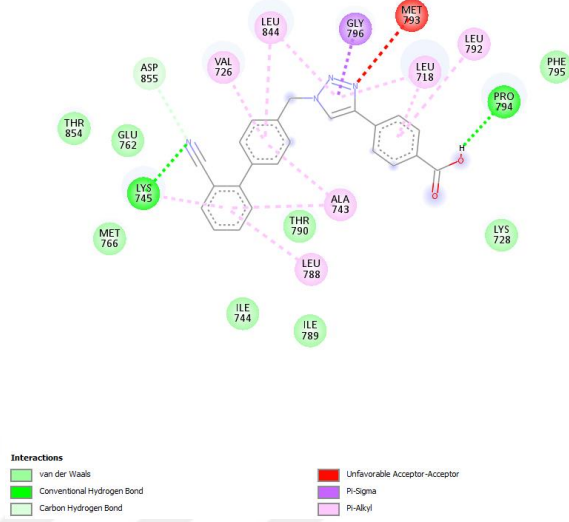
| Bileşik | AMES | Çözünürlük | BBB | CYP2D6 | Hepatotoksik | AlogP98 | PSA-2D | Emilim | PPB |
|---------|------|------------|-----|--------|--------------|---------|---------|--------|-----|
| 72 | MD | 1 | 4 | İD | T | 7,034 | 78,262 | 3 | GB |
| 73 | MD | 0 | 4 | İD | T | 8,919 | 78,262 | 3 | GB |
| 74 | MD | 0 | 4 | İD | T | 8,427 | 83,61 | 3 | GB |
| 75 | MD | 0 | 4 | İD | T | 9,885 | 83,61 | 3 | GB |
| 76 | MD | 1 | 4 | İD | T | 7,316 | 197,959 | 3 | GB |
| 77 | MD | 1 | 4 | İD | T | 7,316 | 197,959 | 3 | GB |
| 78 | MD | 0 | 4 | İD | T | 9,043 | 83,61 | 3 | GB |
| 79 | M | 1 | 4 | İD | T | 8,11 | 212,08 | 3 | GB |
| 80 | MD | 1 | 4 | İD | T | 8,378 | 110,401 | 3 | GB |
| 81 | MD | 0 | 4 | İD | T | 14,787 | 110,401 | 3 | GB |
| 82 | MD | 0 | 4 | İD | T | 11,254 | 83,61 | 3 | GB |
| 83 | MD | 0 | 4 | İD | TD | 14,081 | 83,61 | 3 | GB |

EK 2. EGFR vahşi tip formu ile etkileşime giren 83 bileşiğe ait iki boyutlu bağlanma etkileşimleri

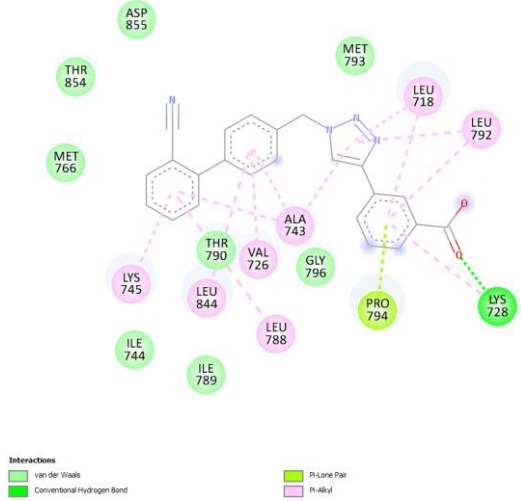
1 no'lu bileşik (BE: -8.66 kcal/mol)



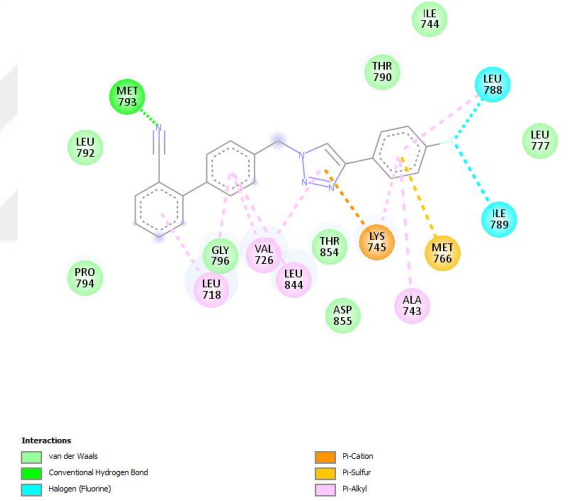
2 no'lu bileşik (BE: -8.81 kcal/mol)



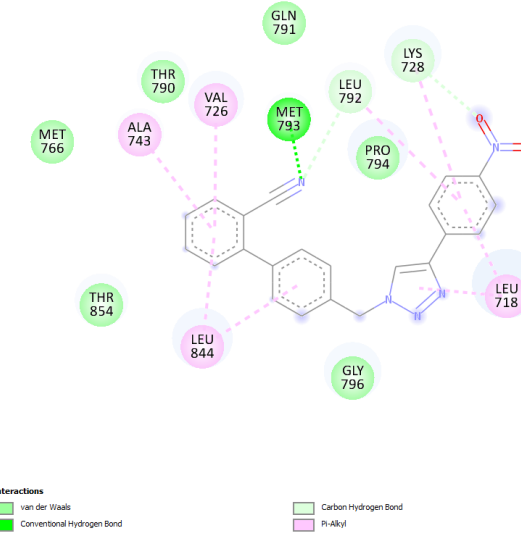
3 no'lu bileşik (BE: -9.67 kcal/mol)



4 no'lu bileşik (BE: -8.51 kcal/mol)



5 no'lu bileşik (BE: -8.81 kcal/mol)

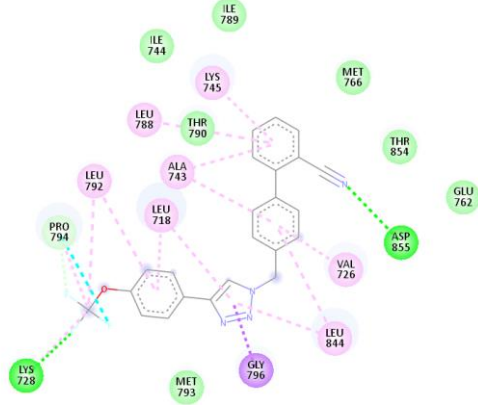


6 no'lu bileşik (BE: -8.68 kcal/mol)

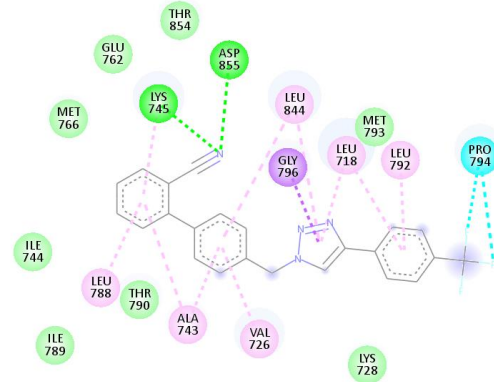


EK 2. (Devam)

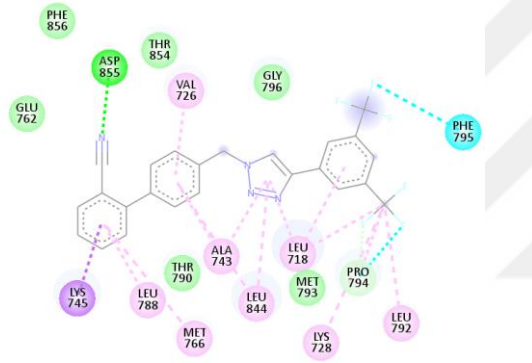
7 no'lu bileşik (BE: -8.57 kcal/mol)



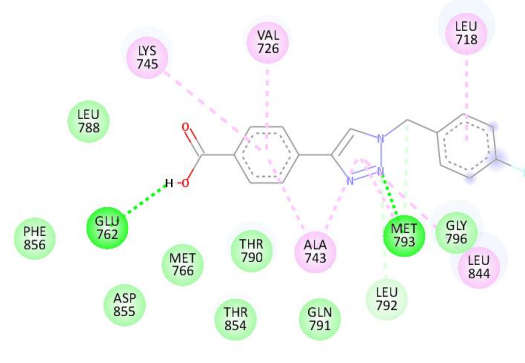
8 no'lu bileşik (BE: -8.61 kcal/mol)



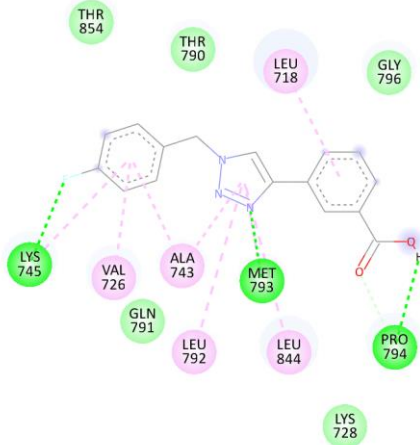
9 no'lu bileşik (BE: -8.02 kcal/mol)



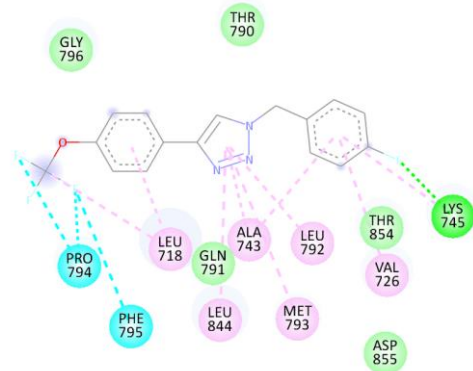
10 no'lu bileşik (BE: -6.68 kcal/mol)



11 no'lu bileşik (BE: -7.12 kcal/mol)

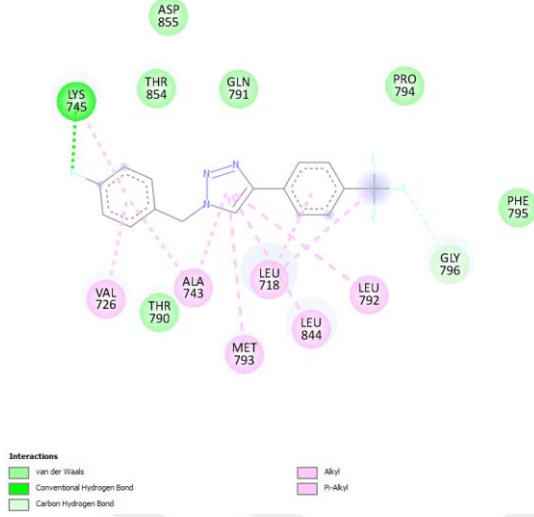


12 no'lu bileşik (BE: -6.74 kcal/mol)

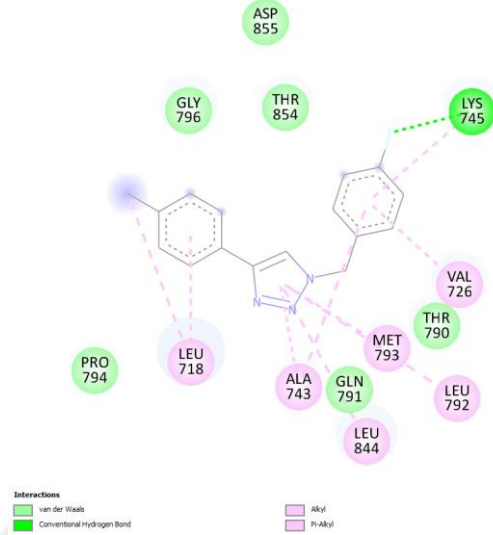


EK 2. (Devam)

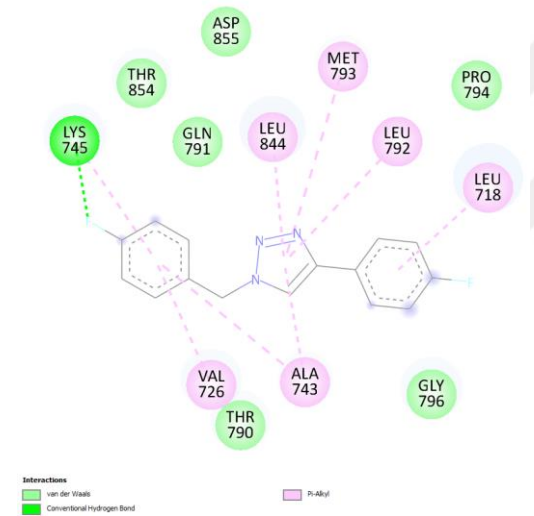
13 no'lu bileşik (BE: -6.79 kcal/mol)



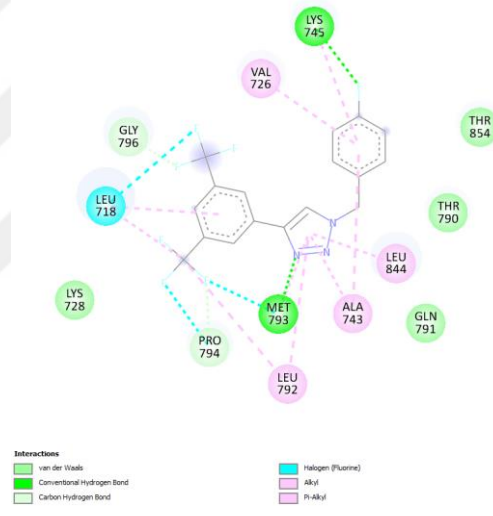
14 no'lu bileşik (BE: -7.05 kcal/mol)



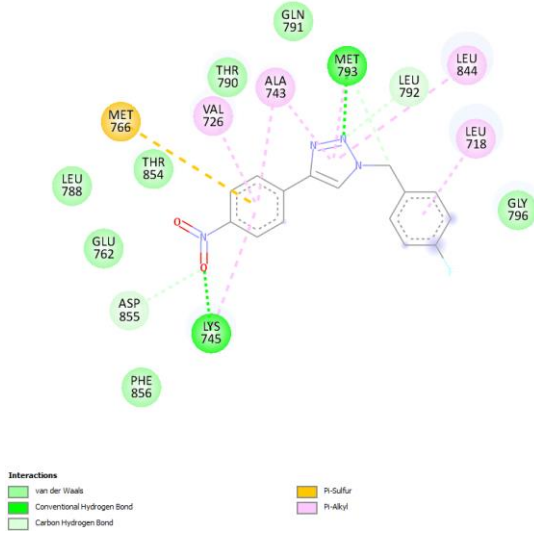
15 no'lu bileşik (BE: -6.78 kcal/mol)



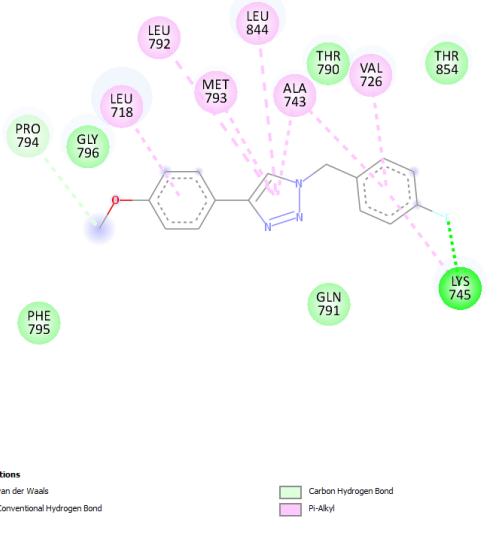
16 no'lu bileşik (BE: -6.85 kcal/mol)



17 no'lu bileşik (BE: -6.58 kcal/mol)

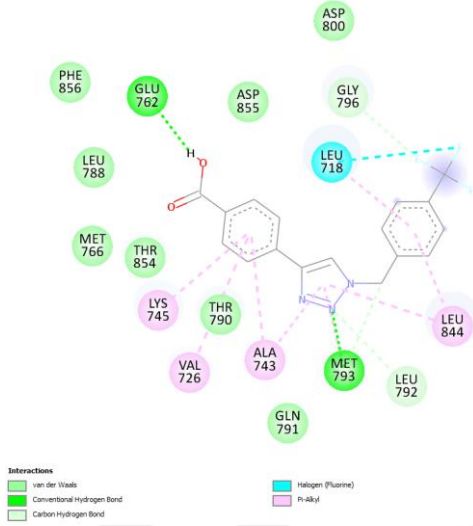


18 no'lu bileşik (BE: -6.87 kcal/mol)

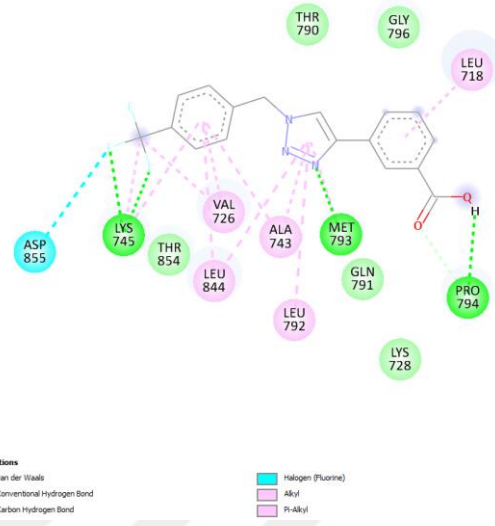


EK 2. (Devam)

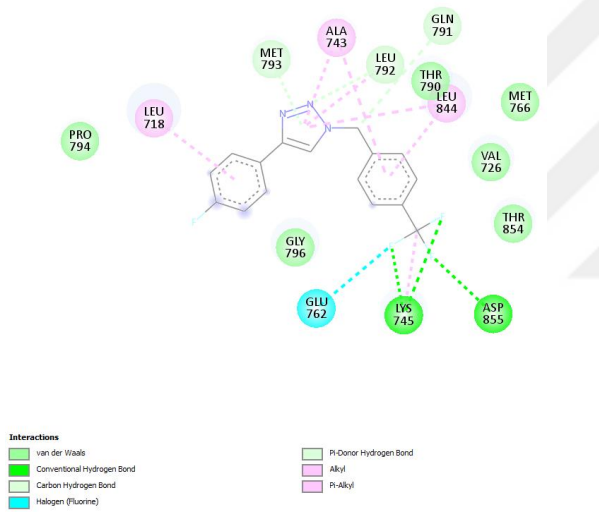
19 no'lu bileşik (BE: -6.62 kcal/mol)



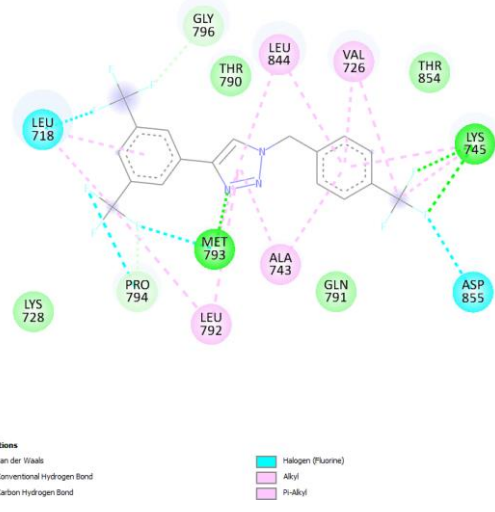
20 no'lu bileşik (BE: -6.94 kcal/mol)



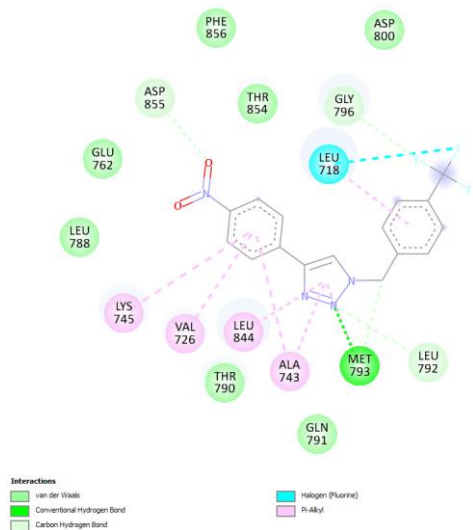
21 no'lu bileşik (BE: -6.71 kcal/mol)



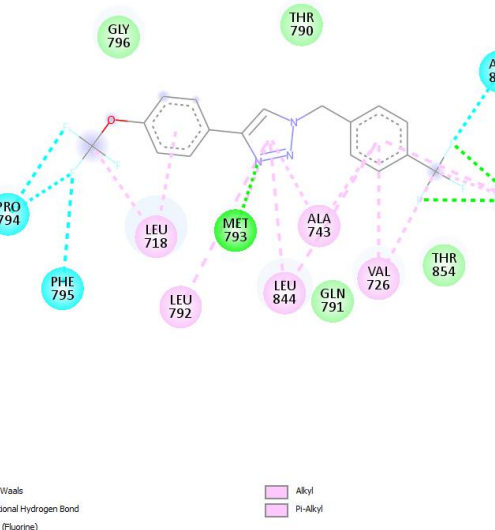
22 no'lu bileşik (BE: -6.85 kcal/mol)



23 no'lu bileşik (BE: -6.49 kcal/mol)

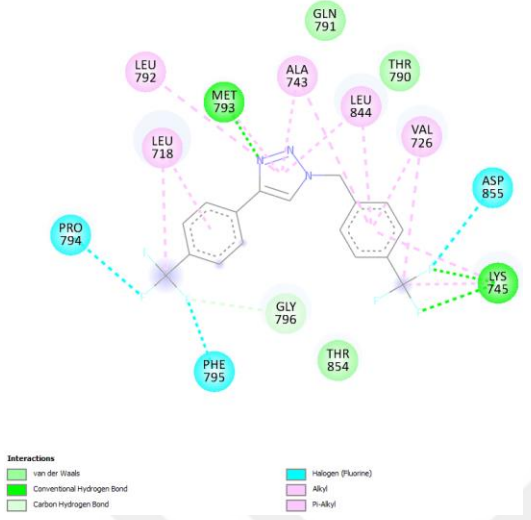


24 no'lu bileşik (BE: -6.49 kcal/mol)

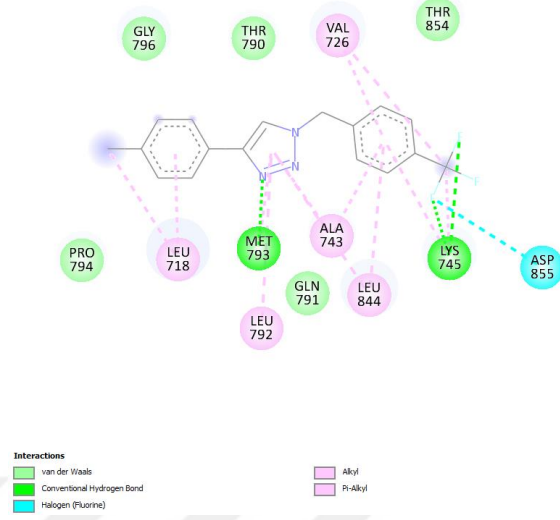


EK 2. (Devam)

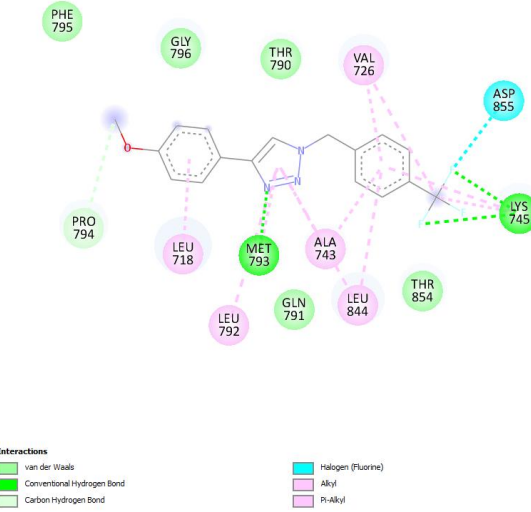
25 no'lu bileşik (BE: -6.62 kcal/mol)



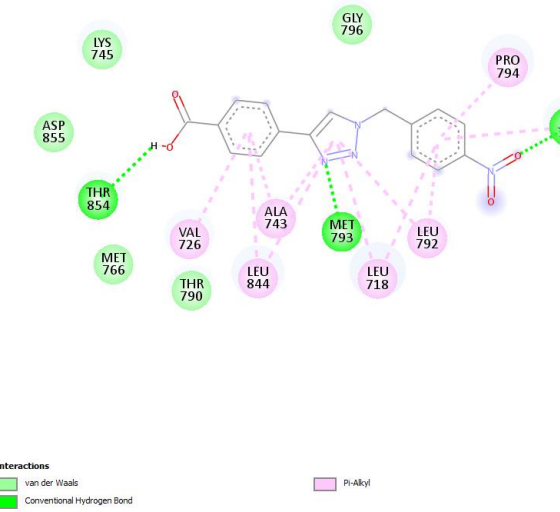
26 no'lu bileşik (BE: -6.89 kcal/mol)



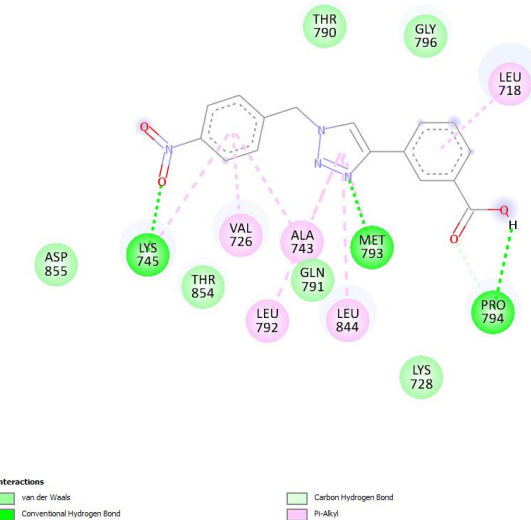
27 no'lu bileşik (BE: -6.68 kcal/mol)



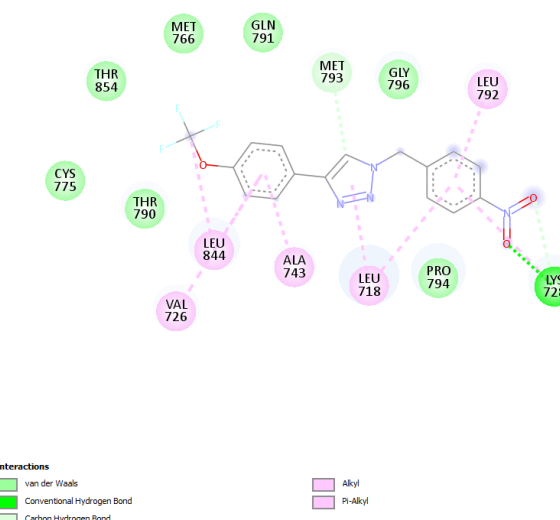
28 no'lu bileşik (BE: -7.28 kcal/mol)



29 no'lu bileşik (BE: -7.56 kcal/mol)

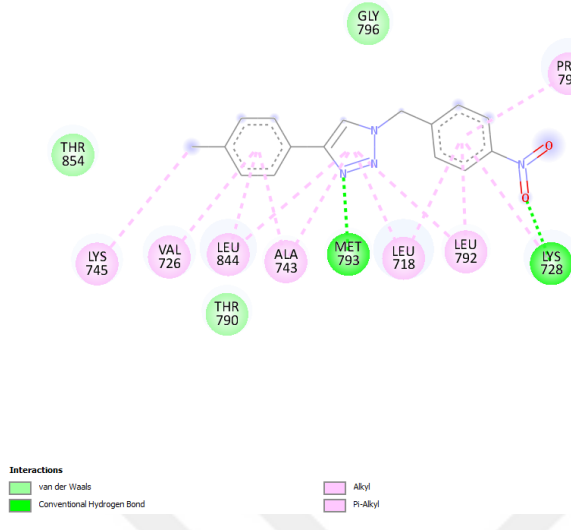


30 no'lu bileşik (BE: -7.54 kcal/mol)

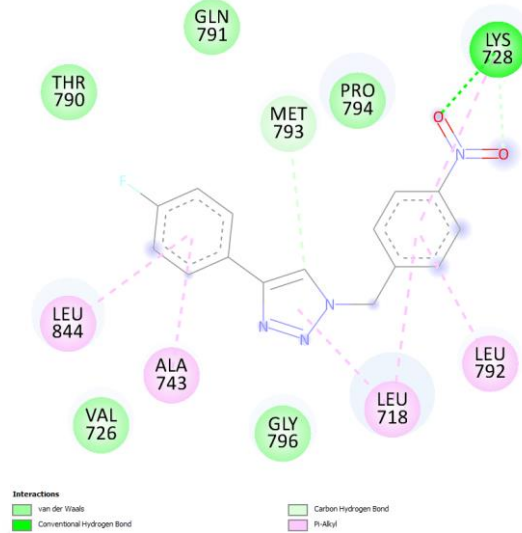


EK 2. (Devam)

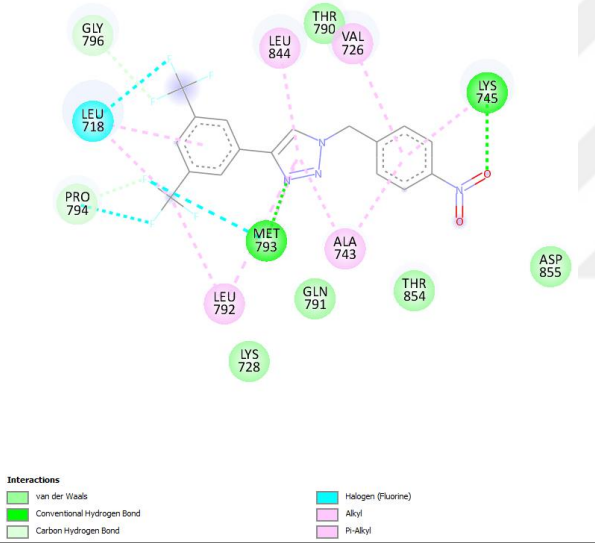
31 no'lu bileşik (BE: -7.74 kcal/mol)



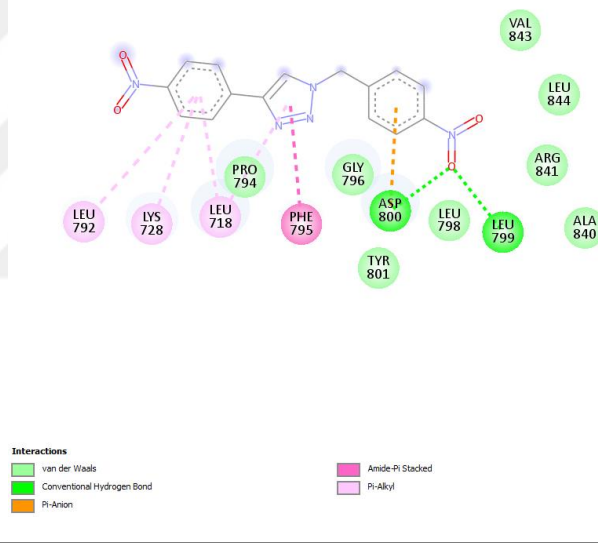
32 no'lu bileşik (BE: -7.45 kcal/mol)



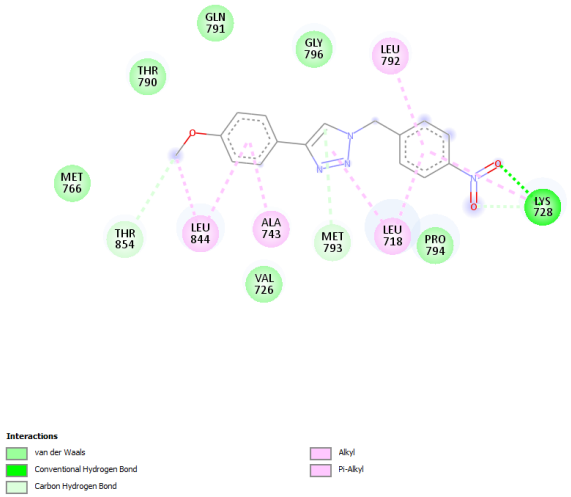
33 no'lu bileşik (BE: -7.36 kcal/mol)



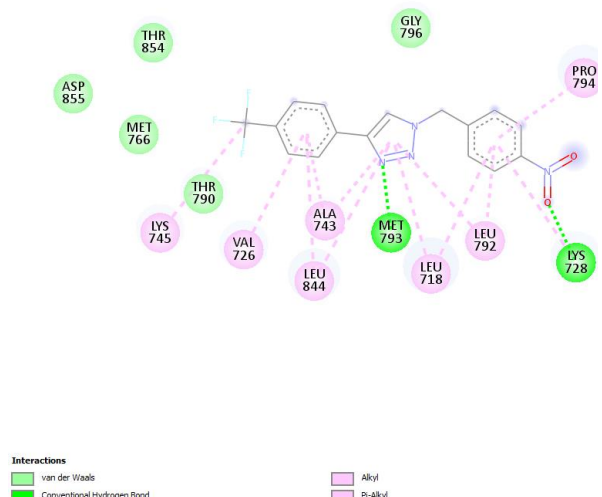
34 no'lu bileşik (BE: -7.60 kcal/mol)



35 no'lu bileşik (BE: -7.52 kcal/mol)

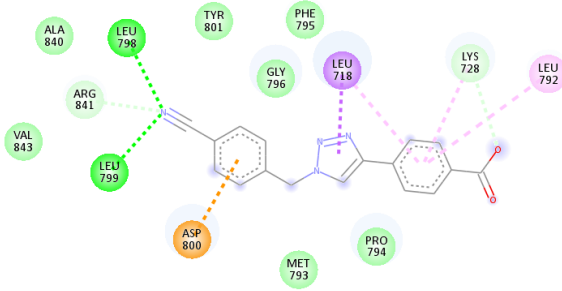


36 no'lu bileşik (BE: -7.50 kcal/mol)



EK 2. (Devam)

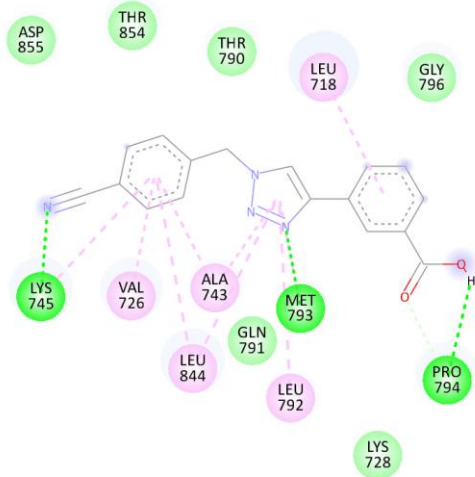
37 no'lu bileşik (BE: -7.10 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Anion
- Pi-Sigma
- Pi-Alkyl

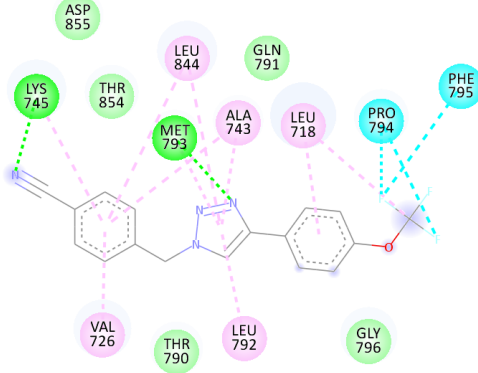
38 no'lu bileşik (BE: -7.83 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Alkyl

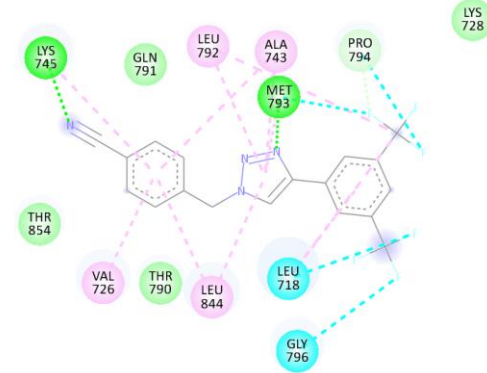
39 no'lu bileşik (BE: -7.40 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Halogen (Fluorine)
- Alkyl
- Pi-Alkyl

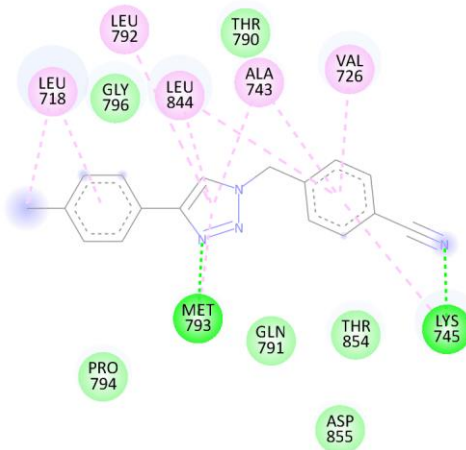
40 no'lu bileşik (BE: -7.52 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Halogen (Fluorine)
- Alkyl
- Pi-Alkyl

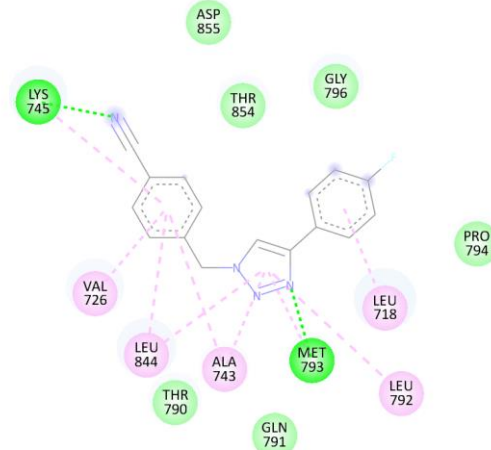
41 no'lu bileşik (BE: -7.77 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Alkyl
- Pi-Alkyl

42 no'lu bileşik (BE: -7.47 kcal/mol)

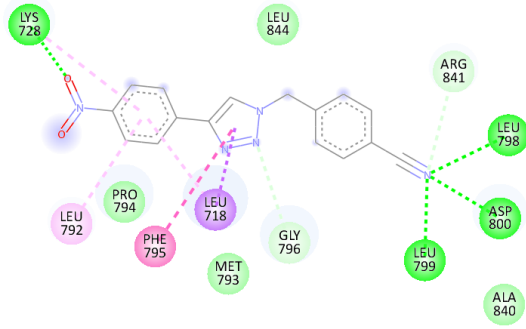


Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Alkyl

EK 2. (Devam)

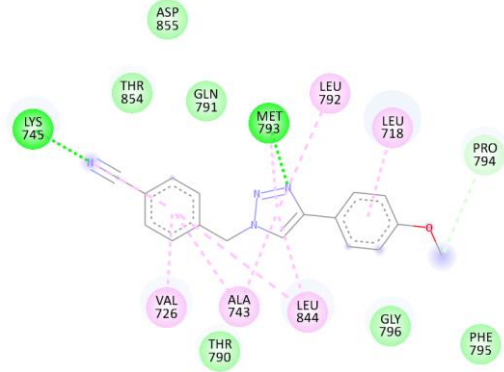
43 no'lu bileşik (BE: -7.17 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Amide-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

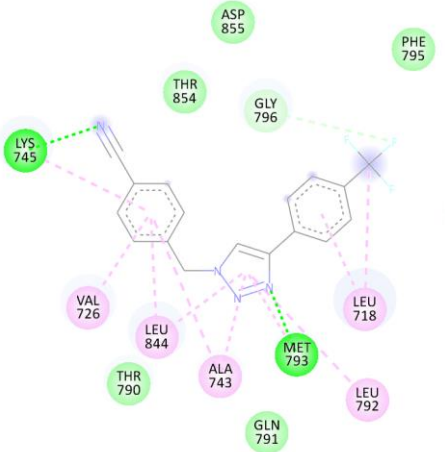
44 no'lu bileşik (BE: -7.56 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Alkyl

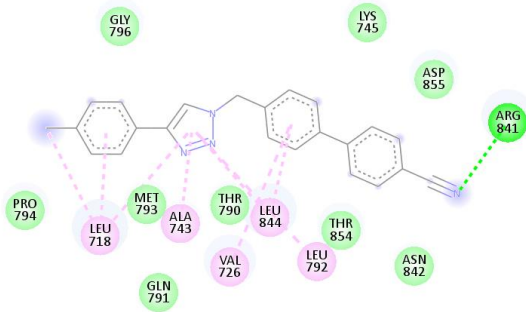
45 no'lu bileşik (BE: -7.50 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Alkyl
- Pi-Alkyl

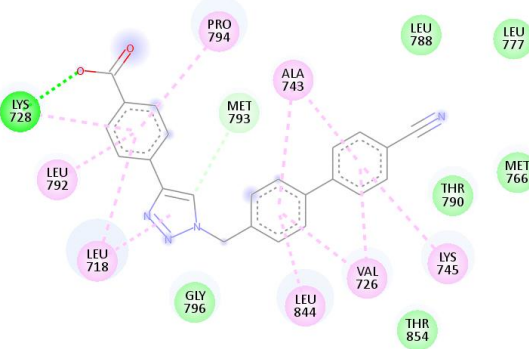
46 no'lu bileşik (BE: -8.04 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Alkyl
- Pi-Alkyl

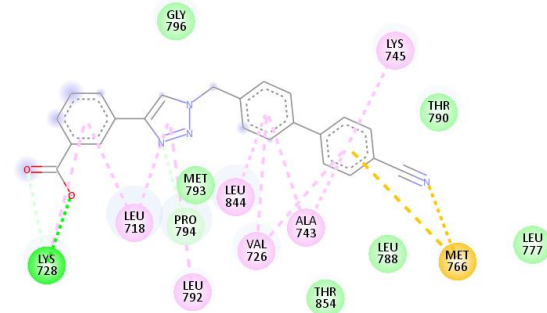
47 no'lu bileşik (BE: -8.14 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Alkyl
- Pi-Alkyl

48 no'lu bileşik (BE: -8.90 kcal/mol)

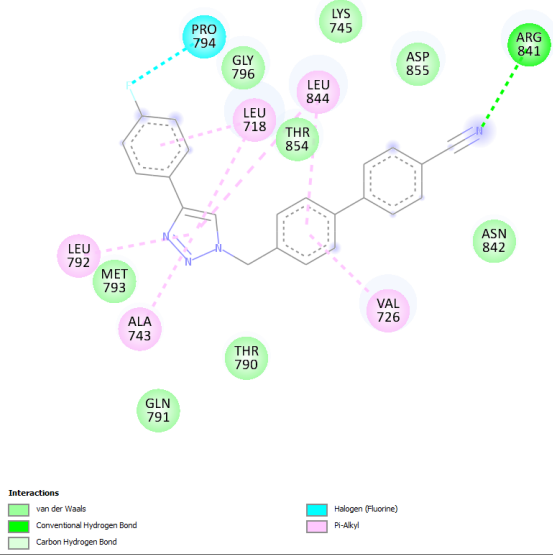


Interactions

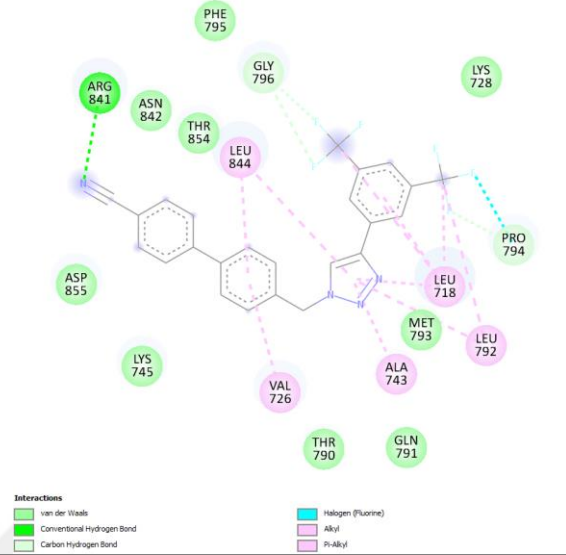
- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Alkyl
- Pi-Alkyl
- Sulfur-X

EK 2. (Devam)

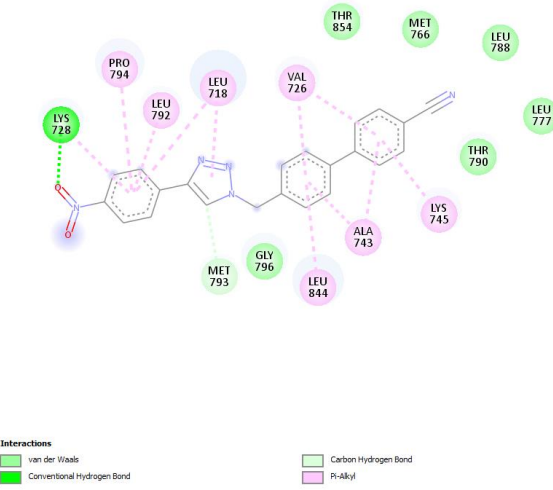
49 no'lu bileşik (BE: -7.67 kcal/mol)



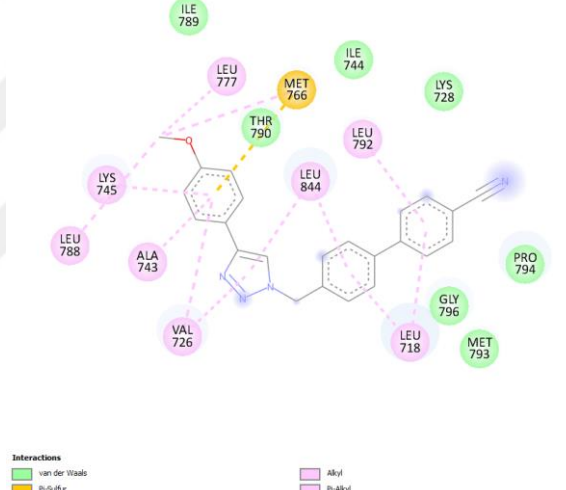
50 no'lu bileşik (BE: -7.70 kcal/mol)



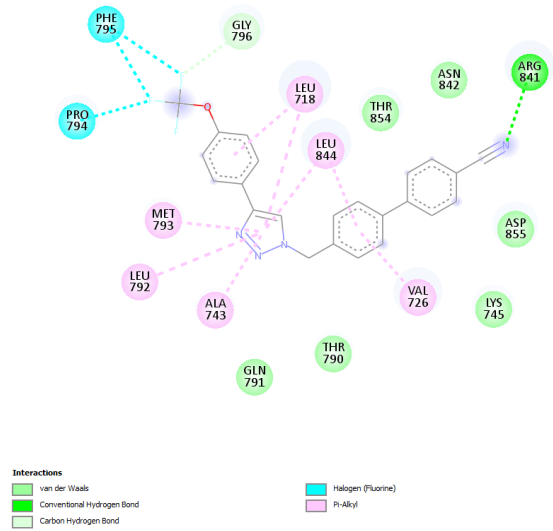
51 no'lu bileşik (BE: -8.35 kcal/mol)



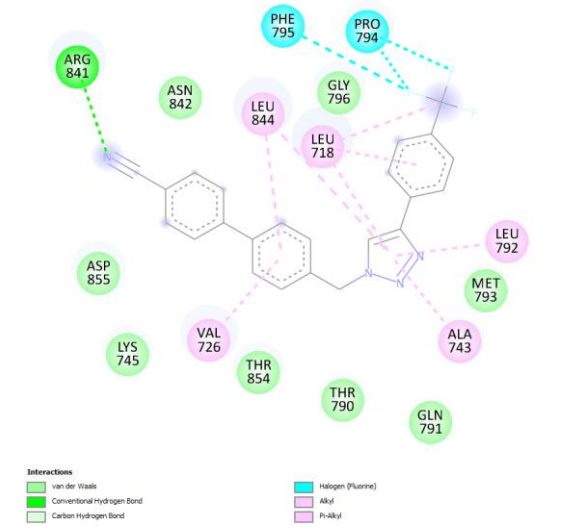
52 no'lu bileşik (BE: -7.90 kcal/mol)



53 no'lu bileşik (BE: -7.54 kcal/mol)

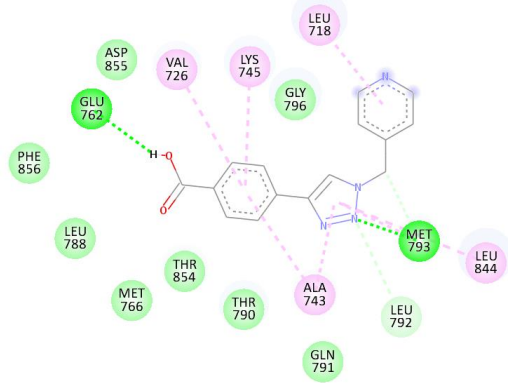


54 no'lu bileşik (BE: -7.72 kcal/mol)



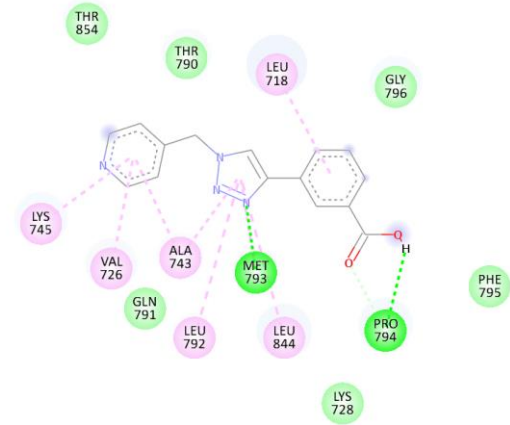
EK 2. (Devam)

55 no'lu bileşik (BE: -6.51 kcal/mol)



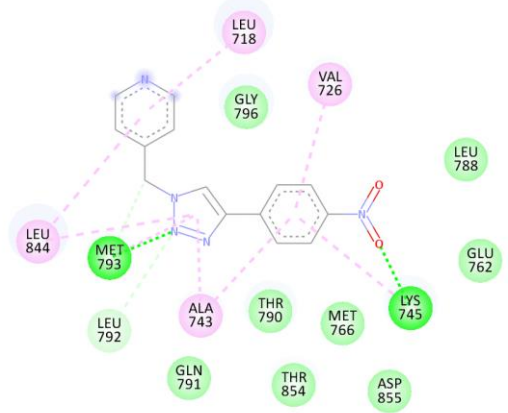
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Pi-Alkyl

56 no'lu bileşik (BE: -6.93 kcal/mol)



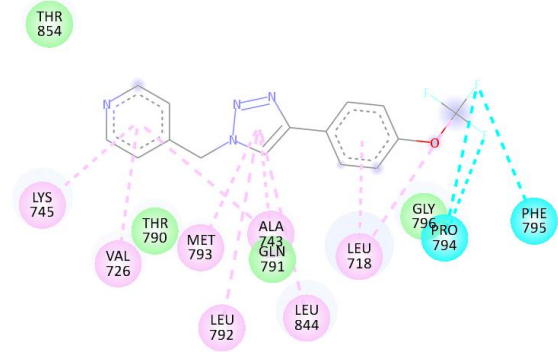
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Pi-Alkyl

57 no'lu bileşik (BE: -6.47 kcal/mol)



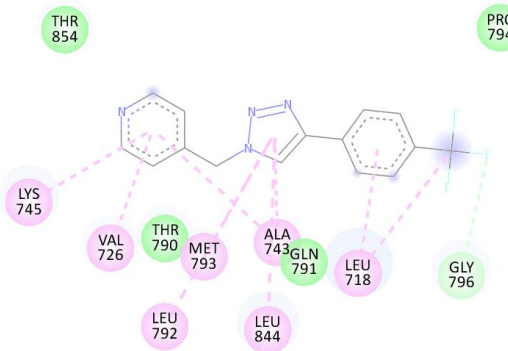
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Pi-Alkyl

58 no'lu bileşik (BE: -6.56 kcal/mol)



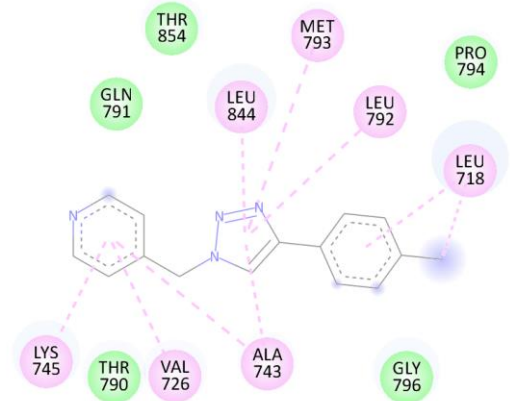
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Pi-Alkyl
 Alkyl
 Halogen (Fluorine)

59 no'lu bileşik (BE: -6.60 kcal/mol)



Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Pi-Alkyl
 Alkyl

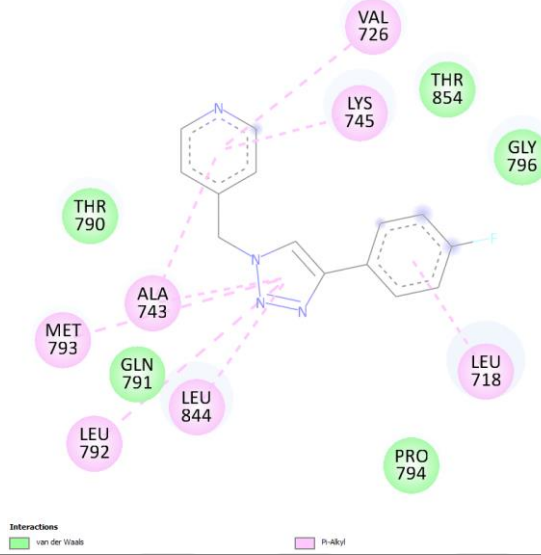
60 no'lu bileşik (BE: -6.90 kcal/mol)



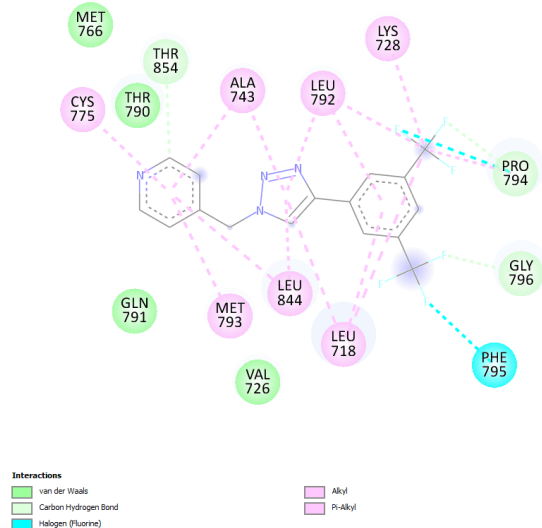
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Pi-Alkyl
 Alkyl

EK 2. (Devam)

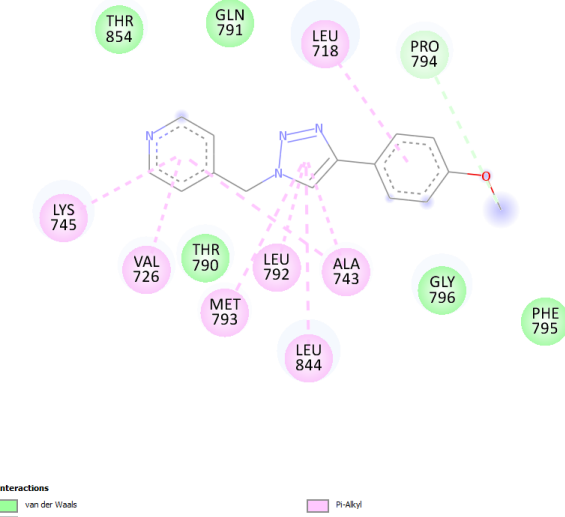
61 no'lu bileşik (BE: -6.60 kcal/mol)



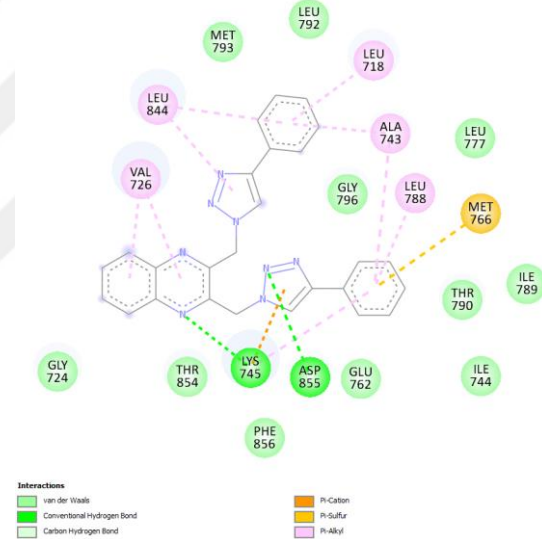
62 no'lu bileşik (BE: -6.69 kcal/mol)



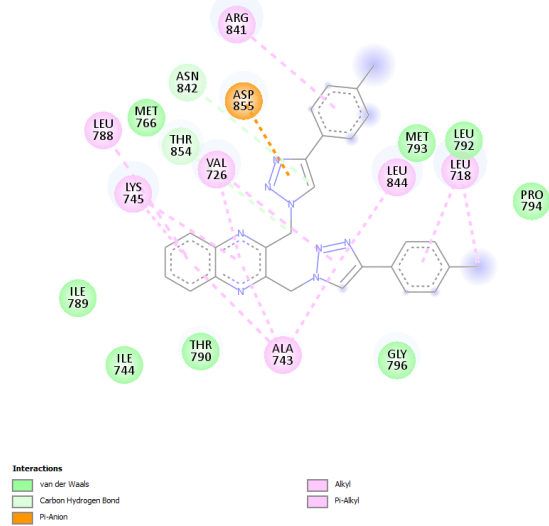
63 no'lu bileşik (BE: -6.69 kcal/mol)



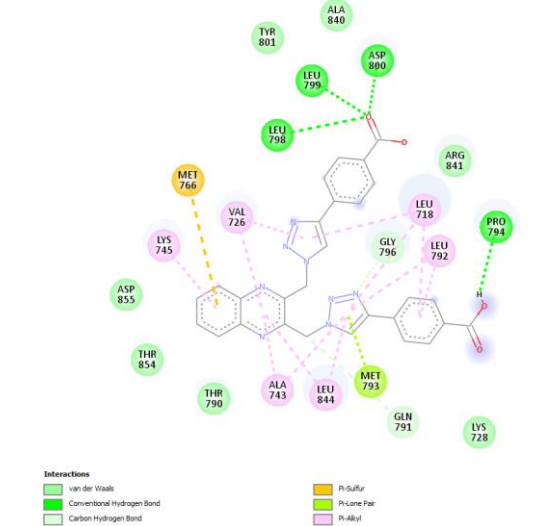
64 no'lu bileşik (BE: -10.00 kcal/mol)



65 no'lu bileşik (BE: -9.65 kcal/mol)

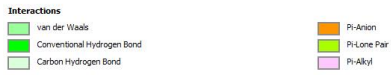
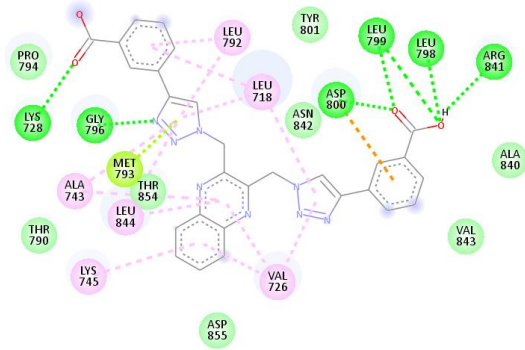


66 no'lu bileşik (BE: -8.60 kcal/mol)

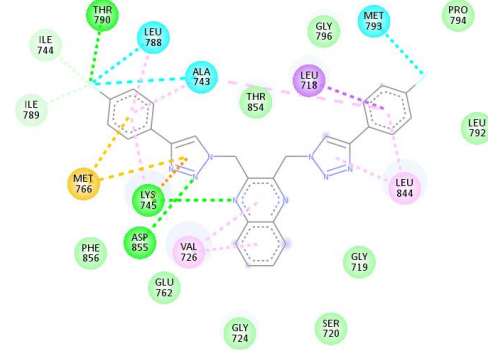


EK 2. (Devam)

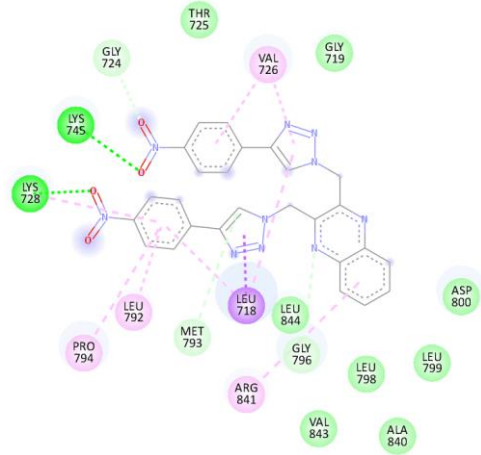
67 no'lu bileşik (BE: -9.66 kcal/mol)



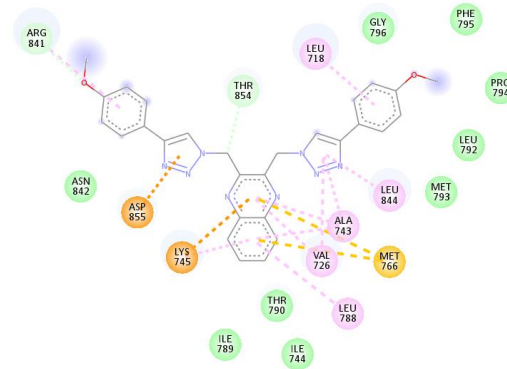
68 no'lu bileşik (BE: -9.37 kcal/mol)



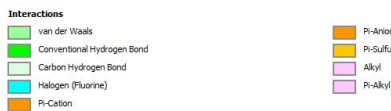
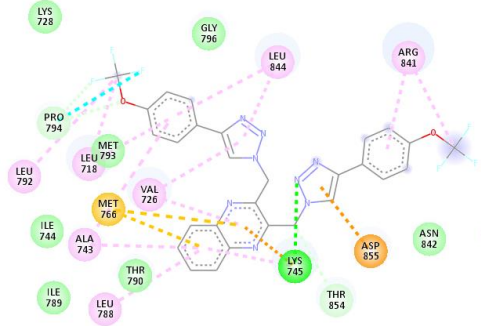
69 no'lu bileşik (BE: -9.04 kcal/mol)



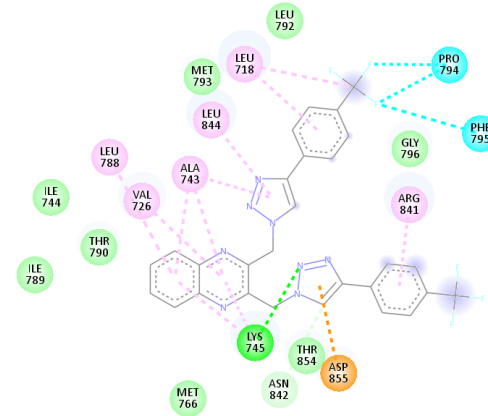
70 no'lu bileşik (BE: -9.00 kcal/mol)



71 no'lu bileşik (BE: -8.90 kcal/mol)

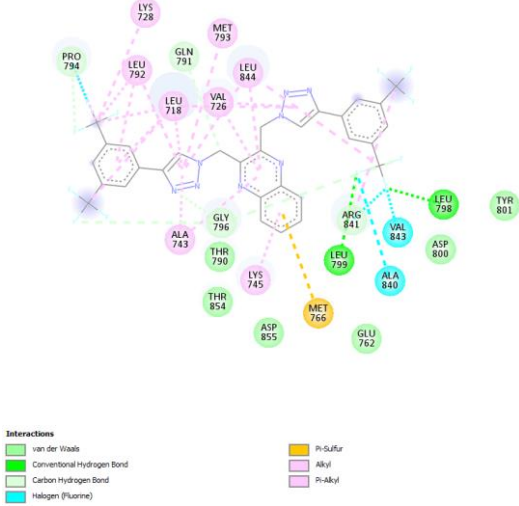


72 no'lu bileşik (BE: -8.90 kcal/mol)

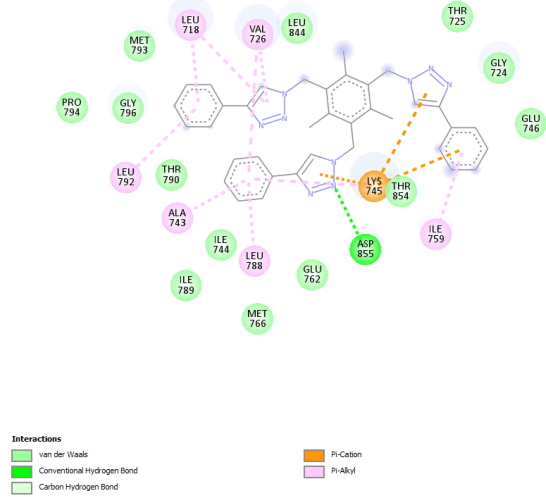


EK 2. (Devam)

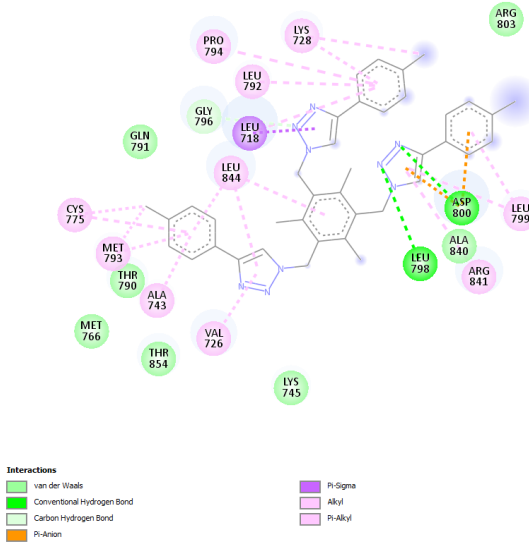
73 no'lu bileşik (BE: -8.57 kcal/mol)



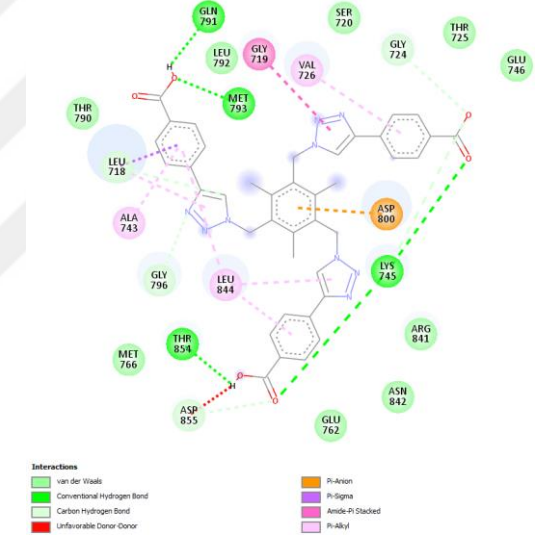
74 no'lu bileşik (BE: -10.23 kcal/mol)



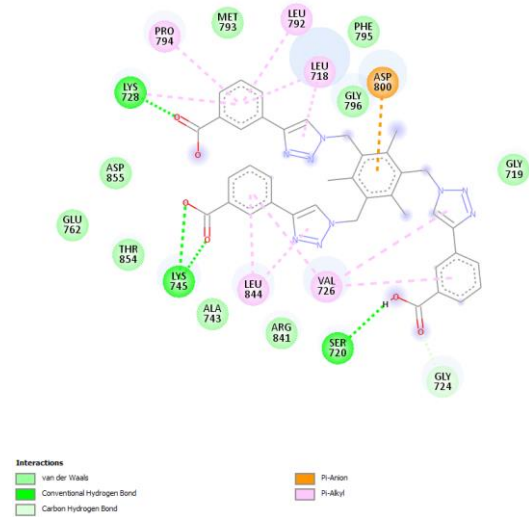
75 no'lu bileşik (BE: -9.63 kcal/mol)



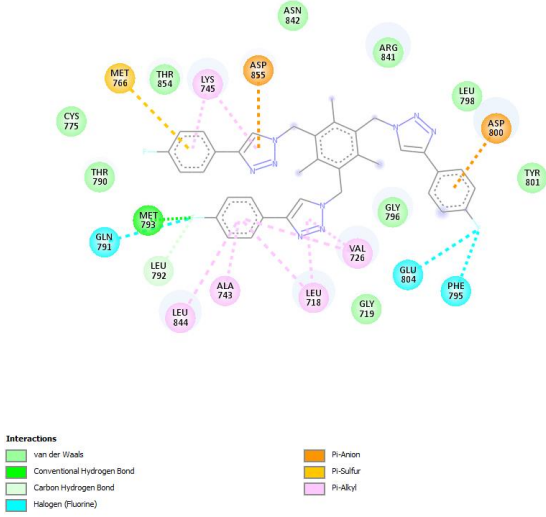
76 no'lu bileşik (BE: -8.03 kcal/mol)



77 no'lu bileşik (BE: -7.72 kcal/mol)

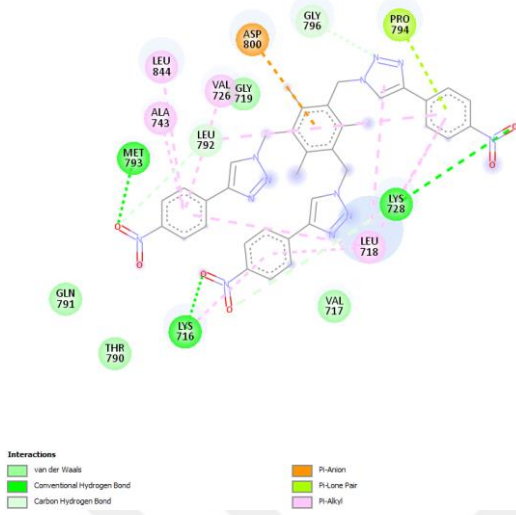


78 no'lu bileşik (BE: -9.01 kcal/mol)

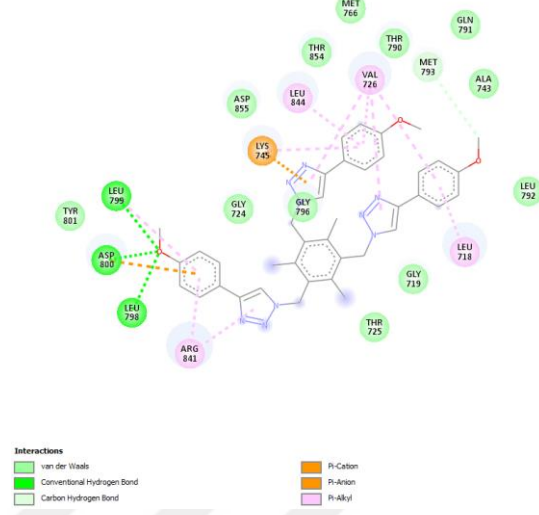


EK 2. (Devam)

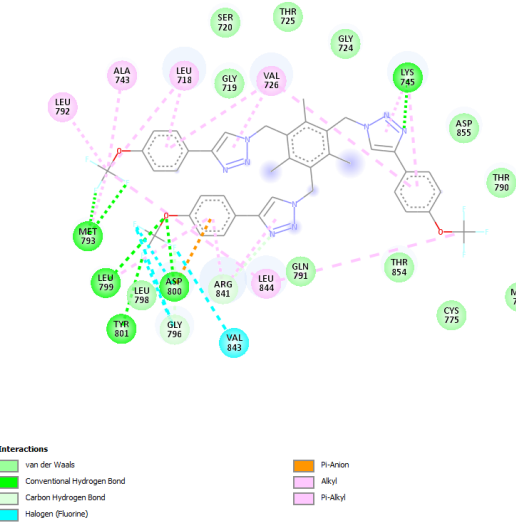
79 no'lu bileşik (BE: -9.93 kcal/mol)



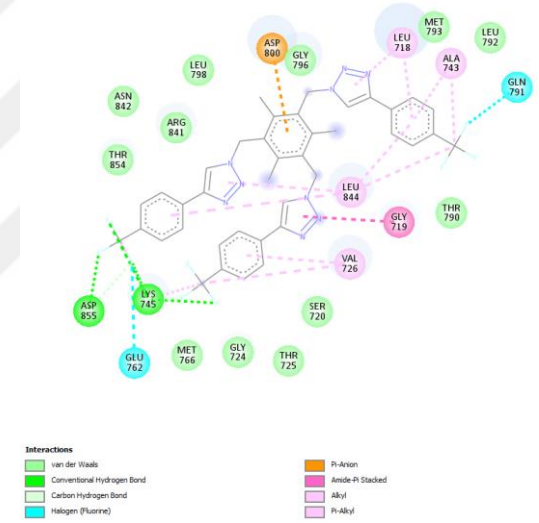
80 no'lu bileşik (BE: -9.11 kcal/mol)



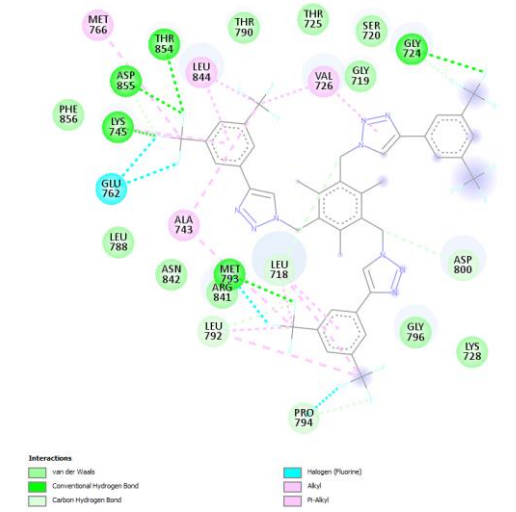
81 no'lu bileşik (BE: -7.91 kcal/mol)



82 no'lu bileşik (BE: -7.91 kcal/mol)

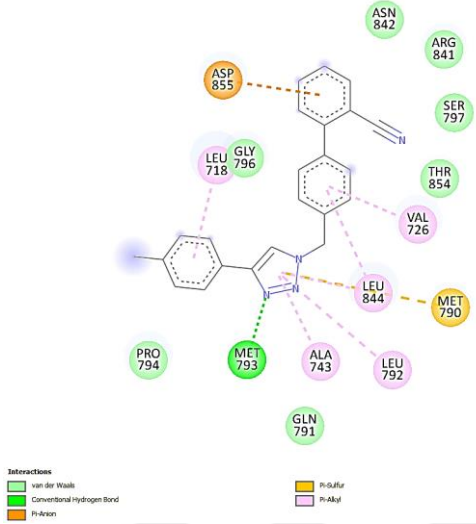


83 no'lu bileşik (BE: -6.46 kcal/mol)

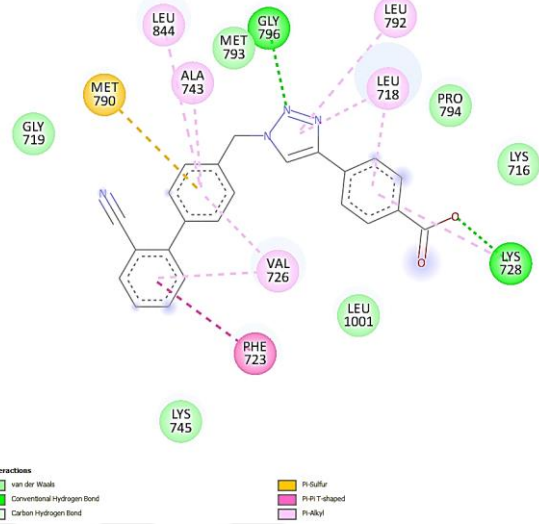


EK 3. EGFR mutant formu ile etkileşime giren 83 bileşiğe ait iki boyutlu bağlanma etkileşimleri

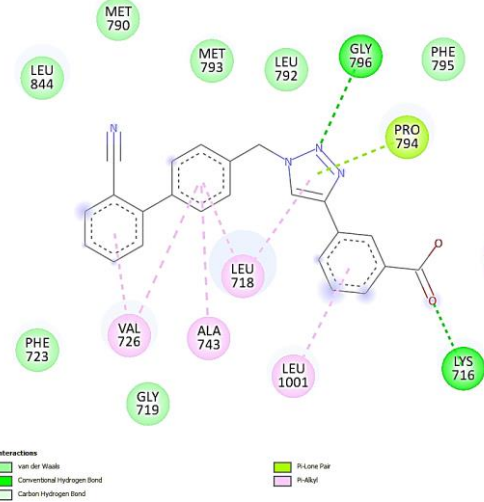
1 no'lu bileşik (BE: -8.44 kcal/mol)



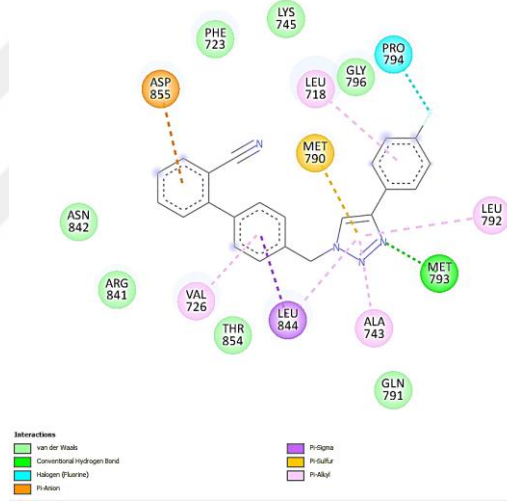
2 no'lu bileşik (BE: -8.40 kcal/mol)



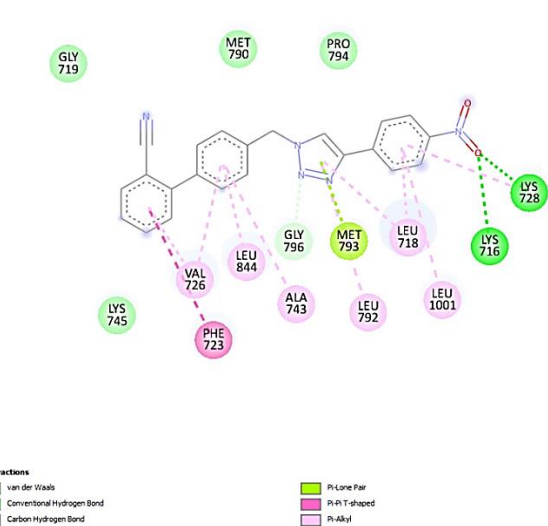
3 no'lu bileşik (BE: -8.94 kcal/mol)



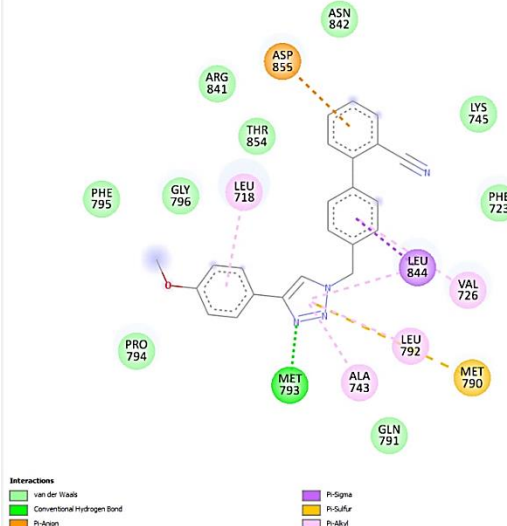
4 no'lu bileşik (BE: -8.11 kcal/mol)



5 no'lu bileşik (BE: -8.76 kcal/mol)

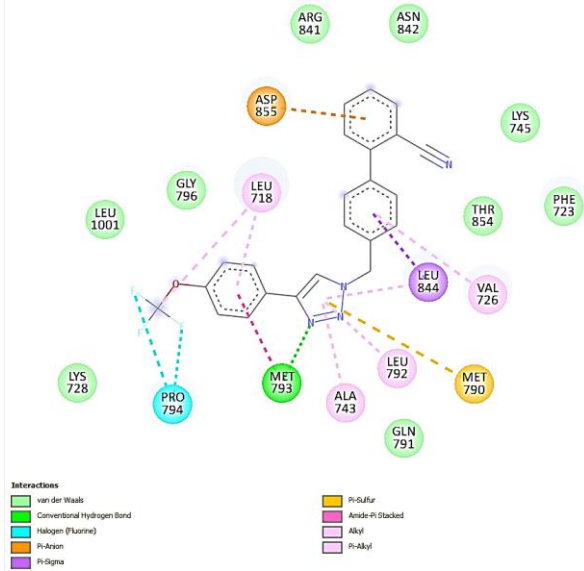


6 no'lu bileşik (BE: -8.16 kcal/mol)

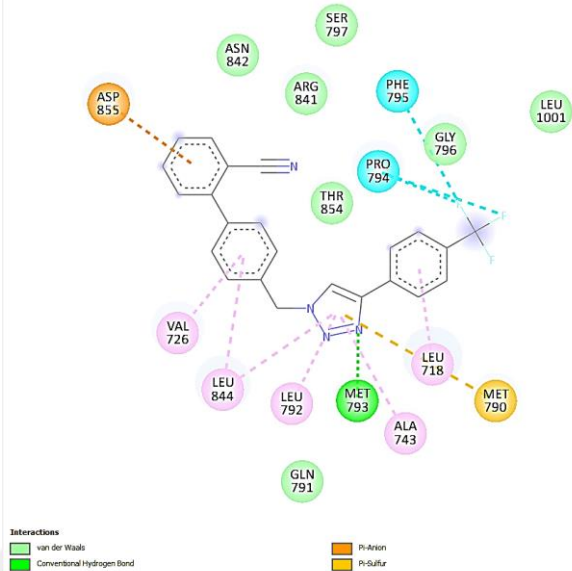


EK 3. (Devam)

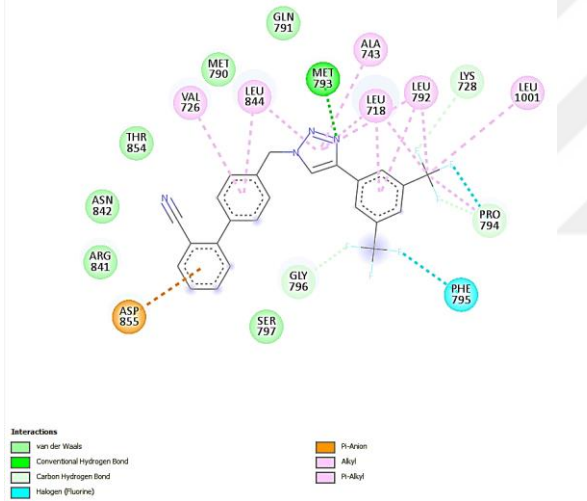
7 no'lu bileşik (BE: -8.01 kcal/mol)



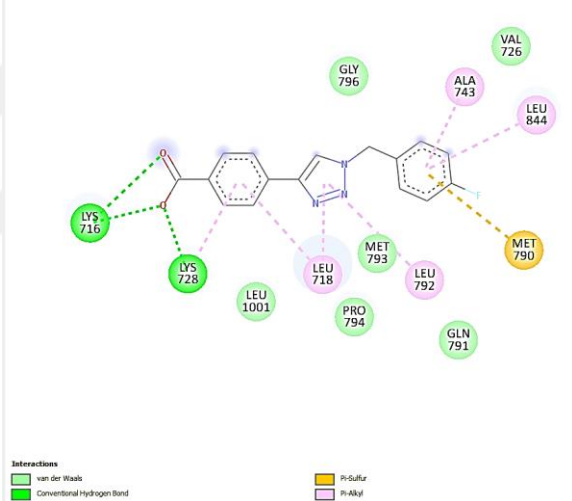
8 no'lu bileşik (BE: -8.28 kcal/mol)



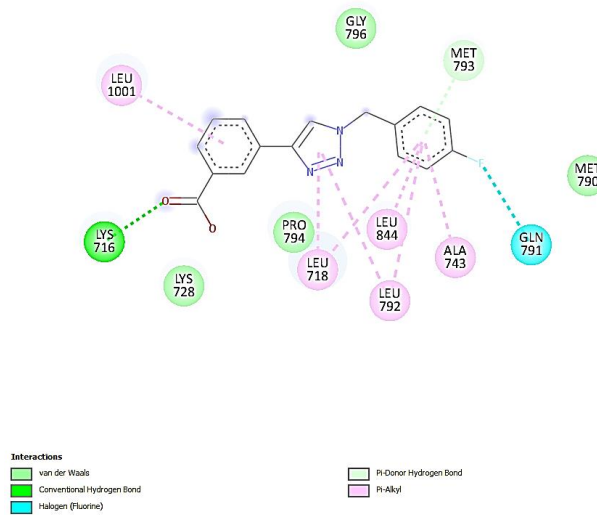
9 no'lu bileşik (BE: -8.65 kcal/mol)



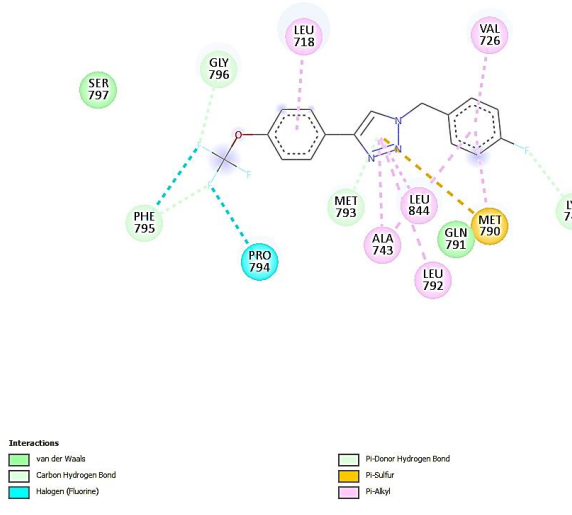
10 no'lu bileşik (BE: -7.22 kcal/mol)



11 no'lu bileşik (BE: -8.06 kcal/mol)

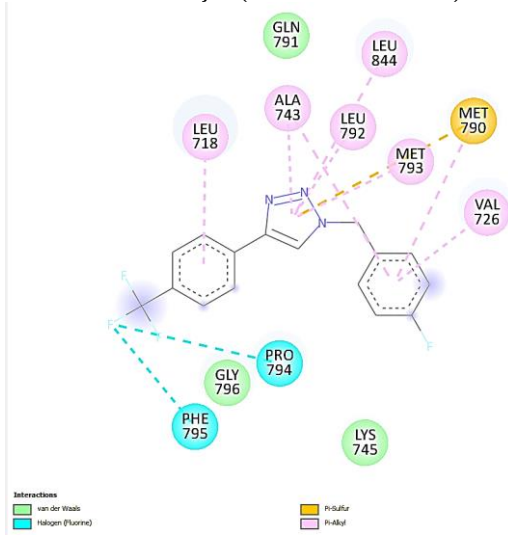


12 no'lu bileşik (BE: -6.52 kcal/mol)

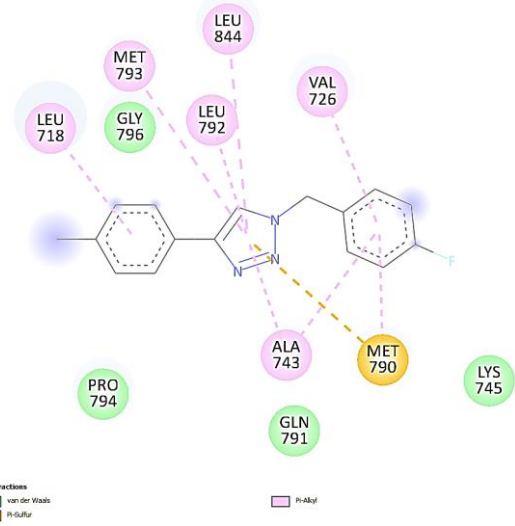


EK 3. (Devam)

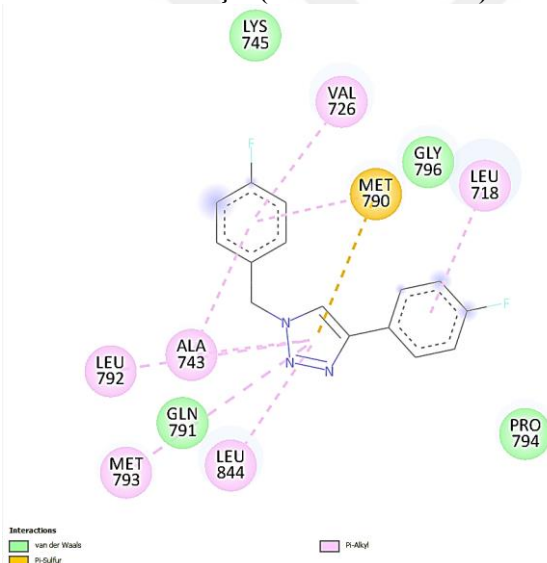
13 no'lu bileşik (BE: -6.63 kcal/mol)



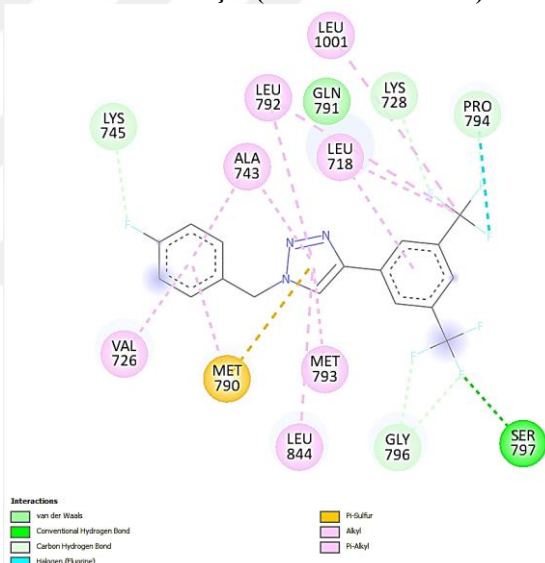
14 no'lu bileşik (BE: -6.91 kcal/mol)



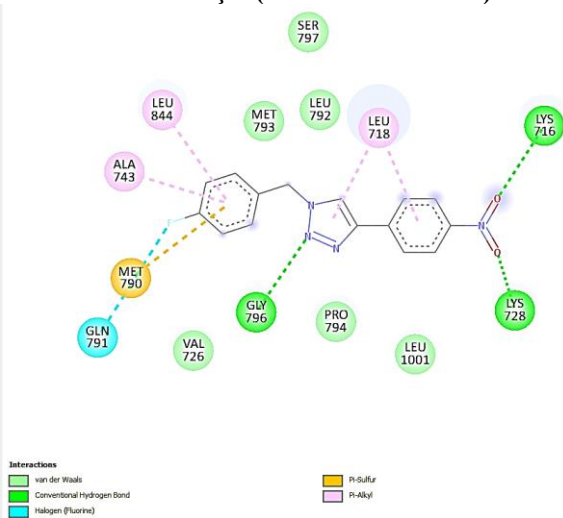
15 no'lu bileşik (BE: -6.65 kcal/mol)



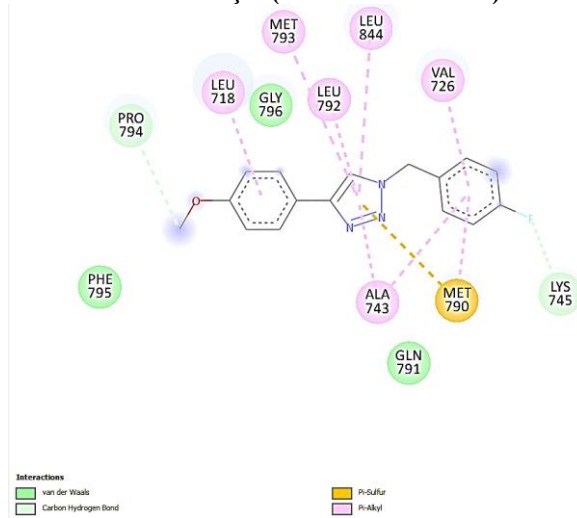
16 no'lu bileşik (BE: -7.03 kcal/mol)



17 no'lu bileşik (BE: -7.50 kcal/mol)

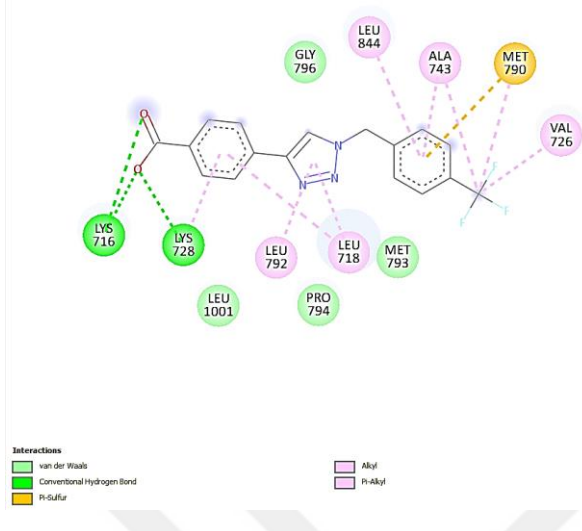


18 no'lu bileşik (BE: -6.71 kcal/mol)

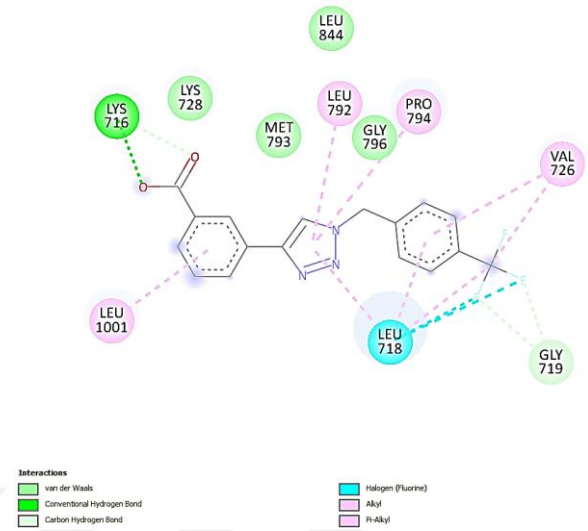


EK 3. (Devam)

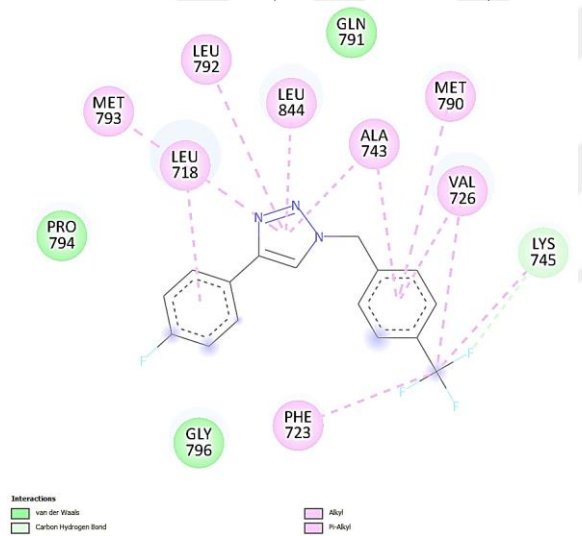
19 no'lu bileşik (BE: -6.95 kcal/mol)



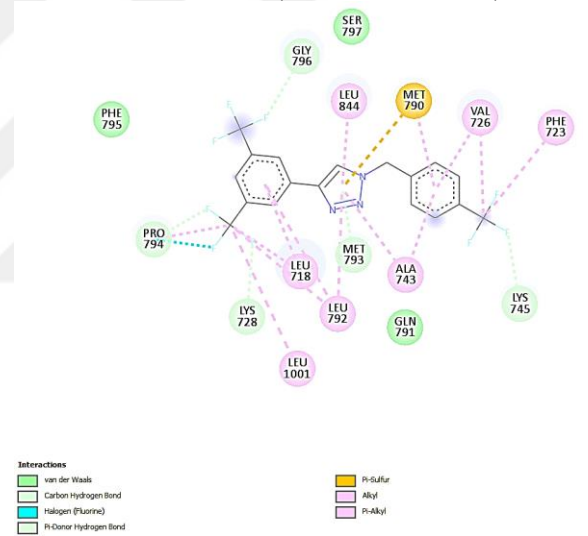
20 no'lu bileşik (BE: -7.78 kcal/mol)



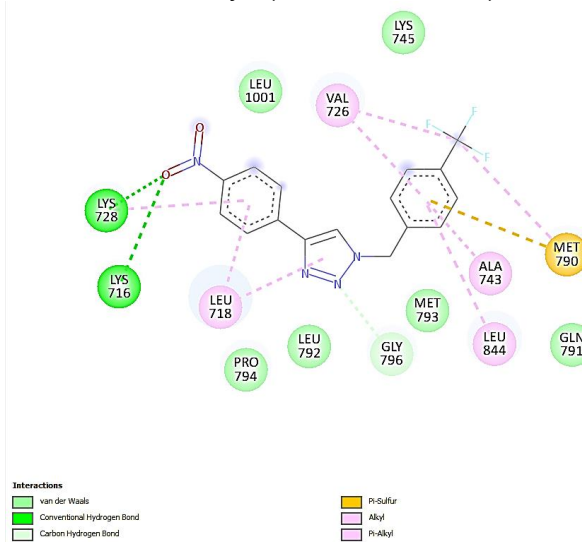
21 no'lu bileşik (BE: -6.80 kcal/mol)



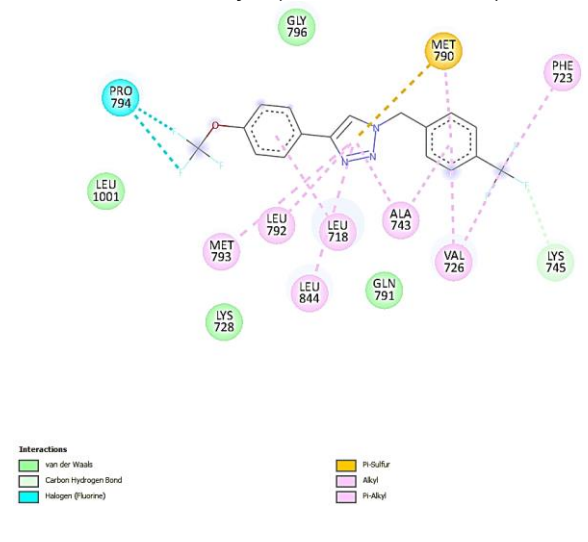
22 no'lu bileşik (BE: -7.15 kcal/mol)



23 no'lu bileşik (BE: -7.34 kcal/mol)

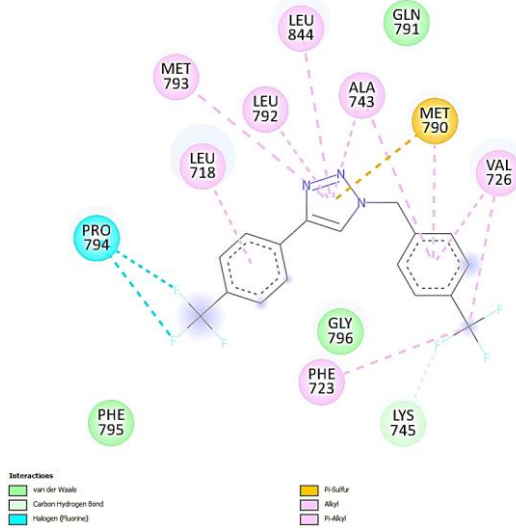


24 no'lu bileşik (BE: -6.64 kcal/mol)

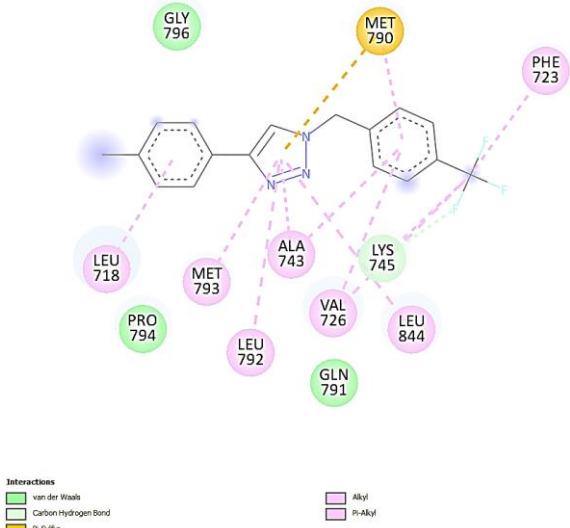


EK 3. (Devam)

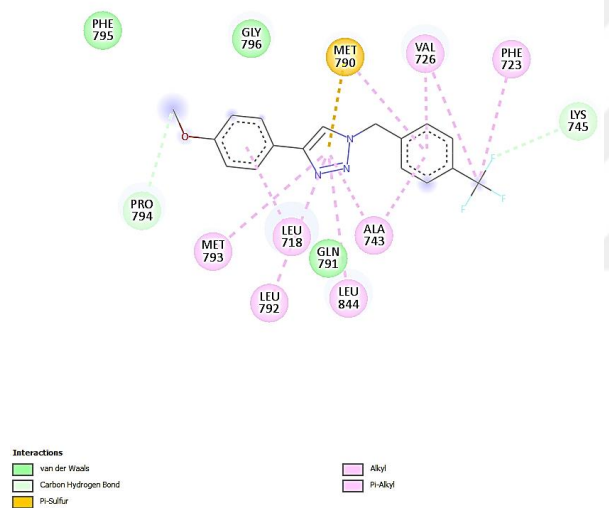
25 no'lu bileşik (BE: -6.77 kcal/mol)



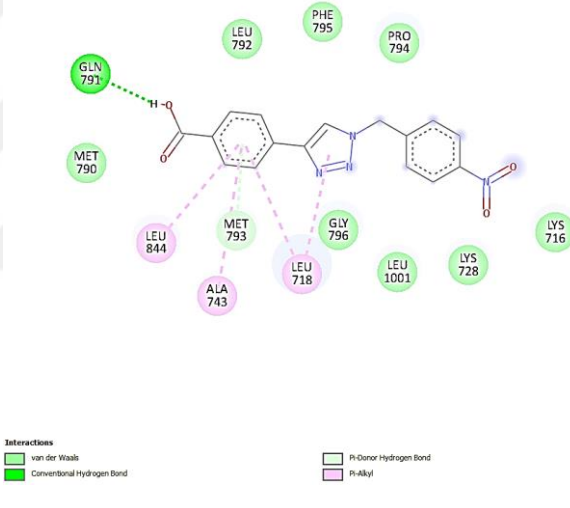
26 no'lu bileşik (BE: -7.07 kcal/mol)



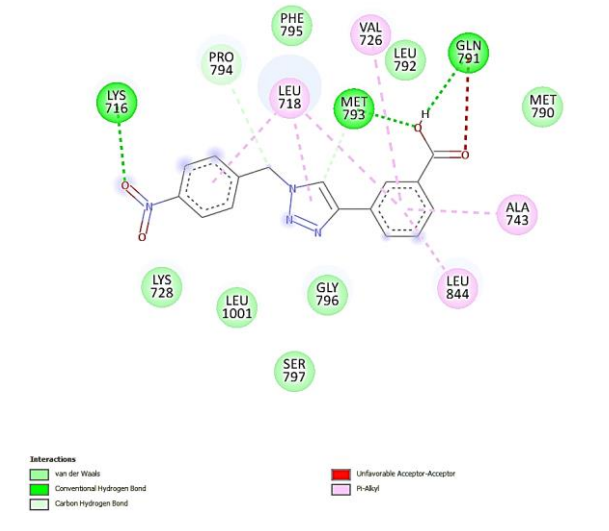
27 no'lu bileşik (BE: -6.84 kcal/mol)



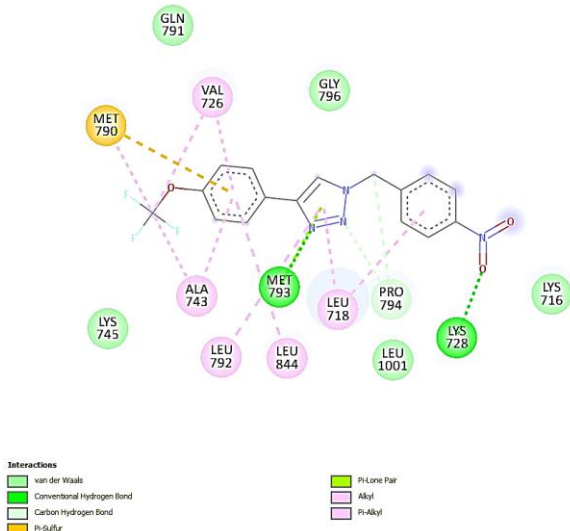
28 no'lu bileşik (BE: -7.85 kcal/mol)



29 no'lu bileşik (BE: -8.17 kcal/mol)

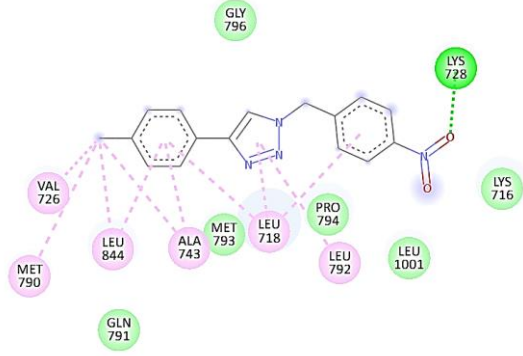


30 no'lu bileşik (BE: -8.44 kcal/mol)



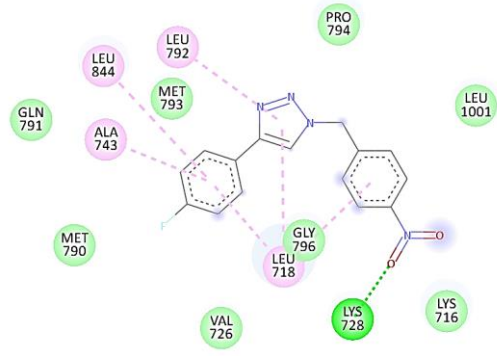
EK 3. (Devam)

31 no'lu bileşik (BE:-8.78 kcal/mol)



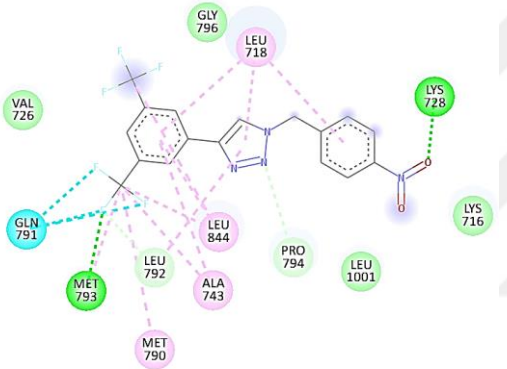
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Alkyl
 Pi-Alkyl

32 no'lu bileşik (BE:-8.41 kcal/mol)



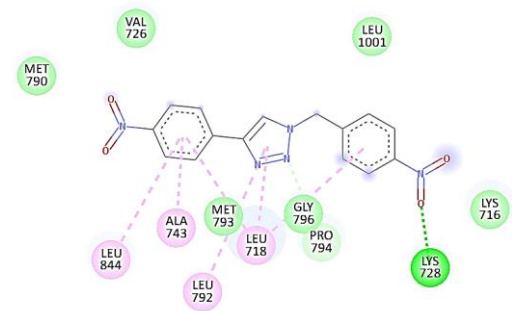
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Pi-Alkyl

33 no'lu bileşik (BE:-8.25 kcal/mol)



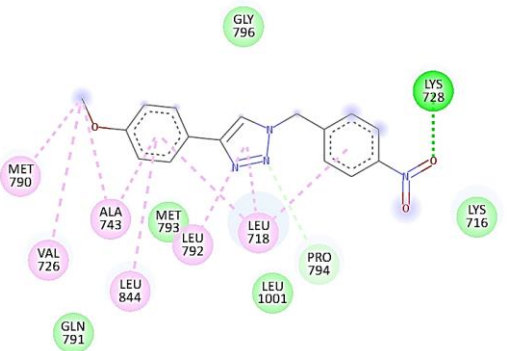
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Halogen (Fluorine)
 Alkyl
 Pi-Alkyl

34 no'lu bileşik (BE:-8.24 kcal/mol)



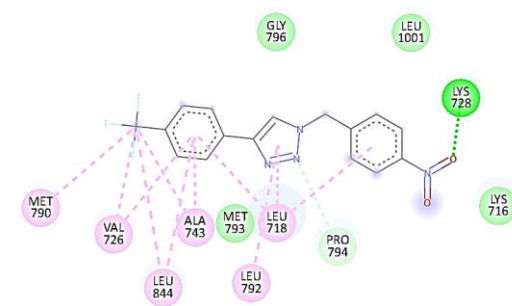
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Pi-Alkyl

35 no'lu bileşik (BE:-8.48 kcal/mol)



Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Alkyl
 Pi-Alkyl

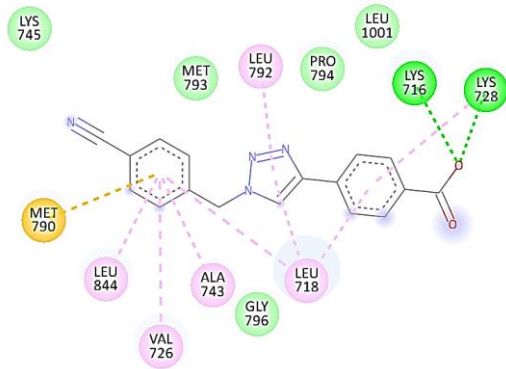
36 no'lu bileşik (BE:-8.39 kcal/mol)



Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Alkyl
 Pi-Alkyl

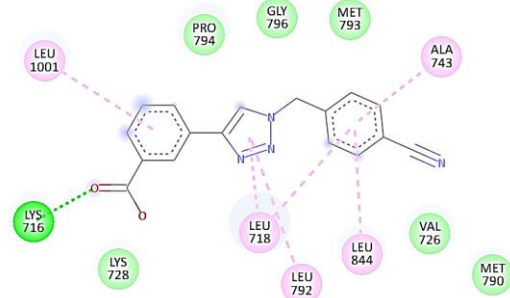
EK 3. (Devam)

37 no'lu bileşik (BE:-7.61 kcal/mol)



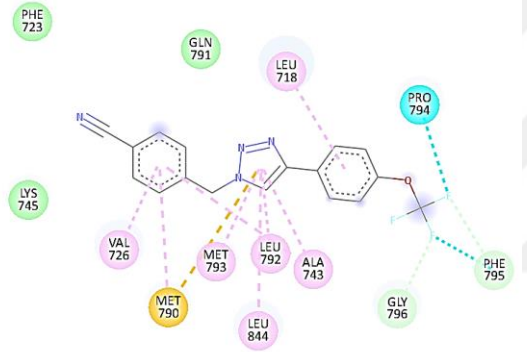
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Pi-Sulfur
 Pi-Alkyl

38 no'lu bileşik (BE:-8.26 kcal/mol)



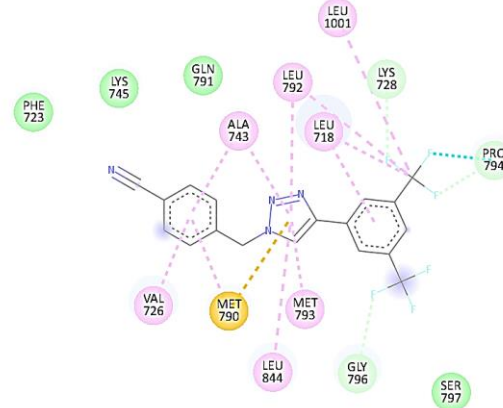
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Pi-Alkyl

39 no'lu bileşik (BE:-7.10 kcal/mol)



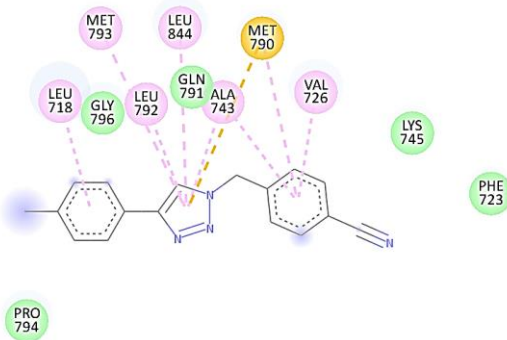
Interactions
 van der Waals
 Carbon Hydrogen Bond
 Halogen (Fluorine)
 Pi-Sulfur
 Pi-Alkyl

40 no'lu bileşik (BE:-7.58 kcal/mol)



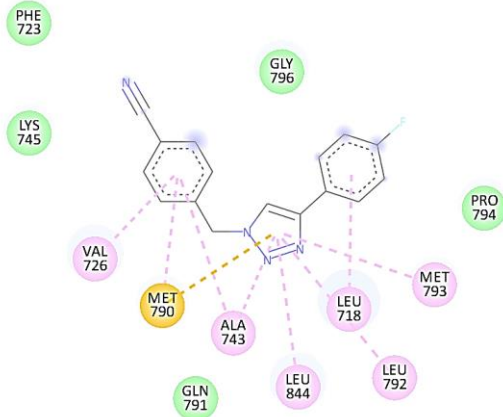
Interactions
 van der Waals
 Carbon Hydrogen Bond
 Halogen (Fluorine)
 Pi-Sulfur
 Alkyl
 Pi-Alkyl

41 no'lu bileşik (BE:-7.52 kcal/mol)



Interactions
 van der Waals
 Pi-Sulfur
 Pi-Alkyl

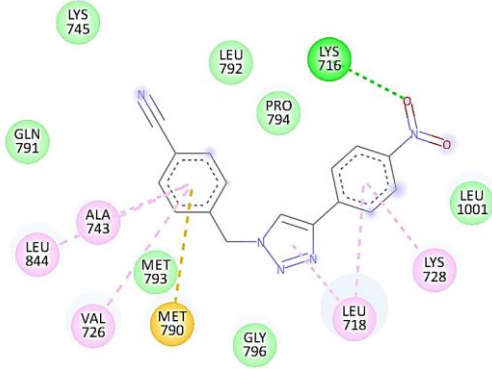
42 no'lu bileşik (BE:-7.24 kcal/mol)



Interactions
 van der Waals
 Pi-Sulfur
 Pi-Alkyl

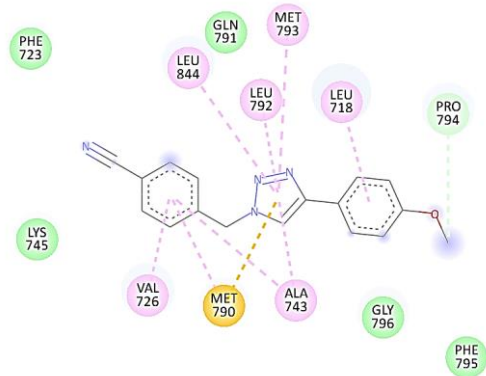
EK 3. (Devam)

43 no'lu bileşik (BE:-7.89 kcal/mol)



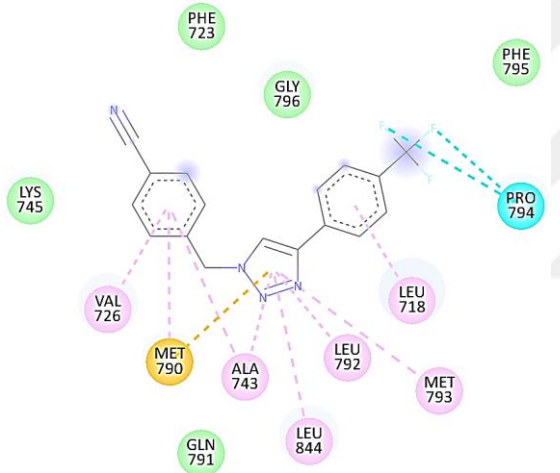
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Pi-Sulfur
 Pi-Alkyl

44 no'lu bileşik (BE:-7.30 kcal/mol)



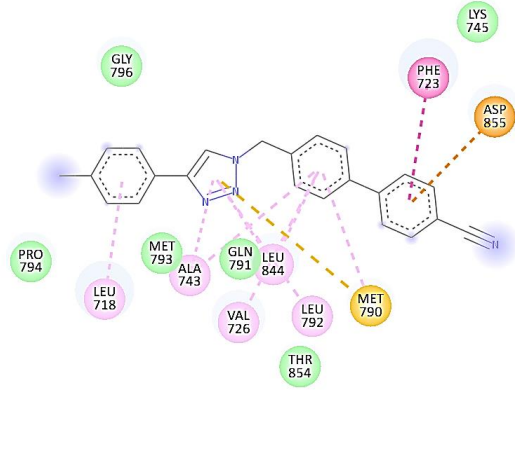
Interactions
 van der Waals
 Carbon Hydrogen Bond
 Pi-Sulfur
 Pi-Alkyl

45 no'lu bileşik (BE:-7.21 kcal/mol)



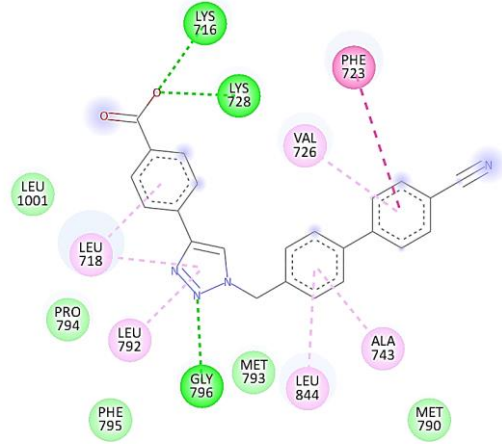
Interactions
 van der Waals
 Halogen (Fluorine)
 Pi-Sulfur
 Pi-Alkyl

46 no'lu bileşik (BE:-7.89 kcal/mol)



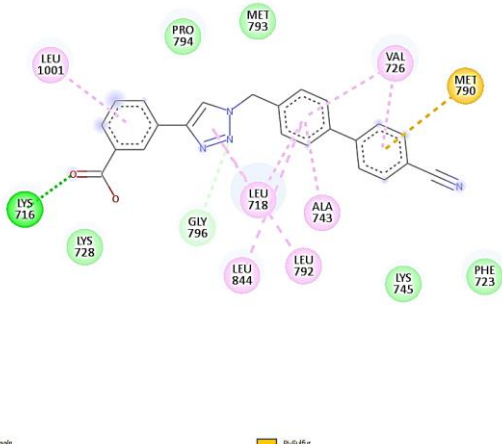
Interactions
 van der Waals
 Pi-Anion
 Pi-Sulfur
 Pi-Pi T-shaped
 Pi-Alkyl

47 no'lu bileşik (BE:-7.81 kcal/mol)



Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Pi-Pi T-shaped
 Pi-Alkyl

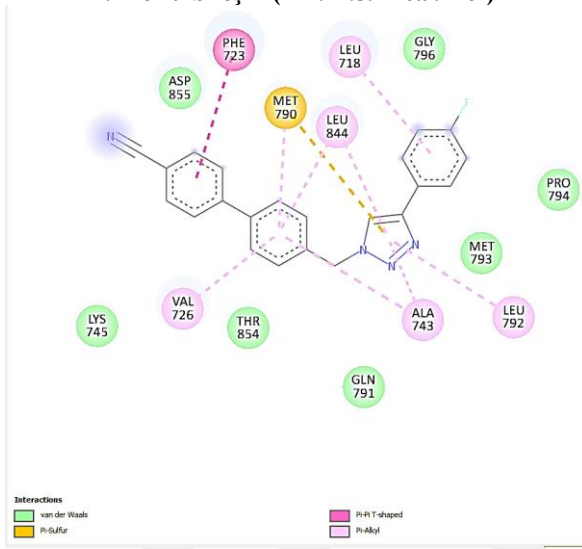
48 no'lu bileşik (BE:-9.09 kcal/mol)



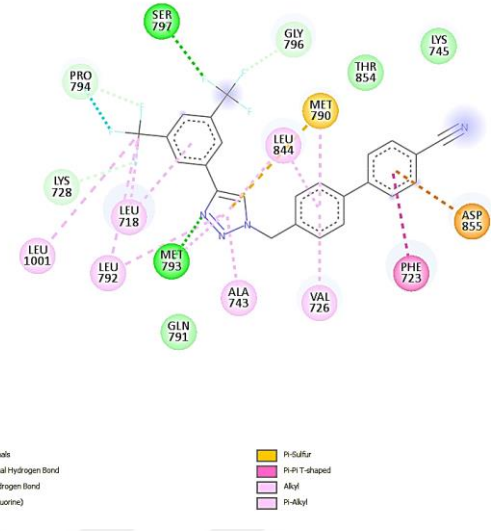
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Pi-Sulfur
 Pi-Alkyl

EK 3. (Devam)

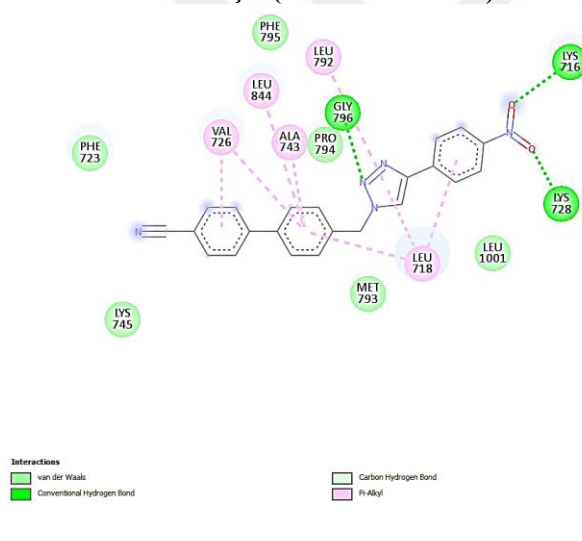
49 no'lu bileşik (BE:-7.59 kcal/mol)



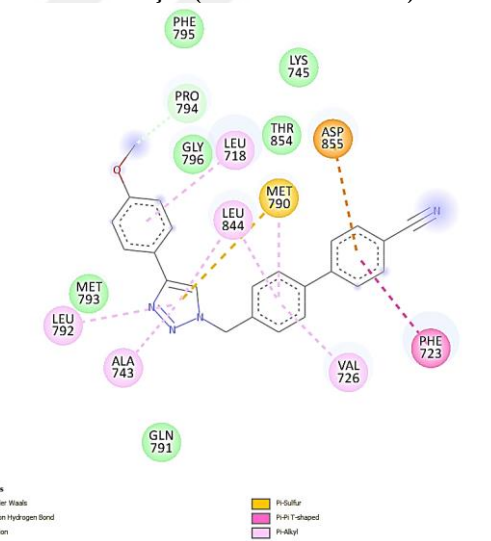
50 no'lu bileşik (BE:-7.85 kcal/mol)



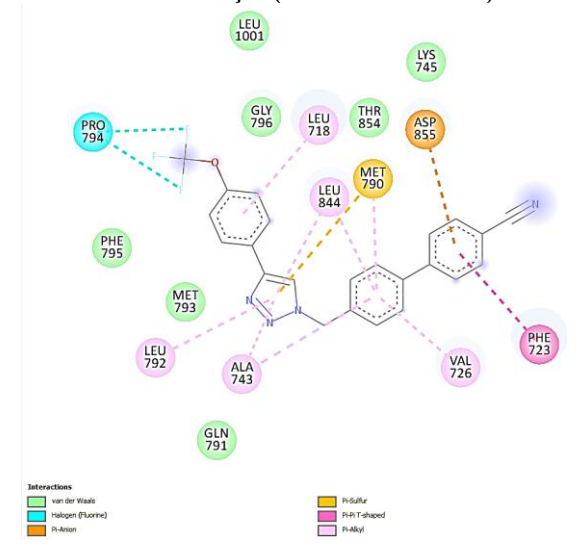
51 no'lu bileşik (BE:-8.25 kcal/mol)



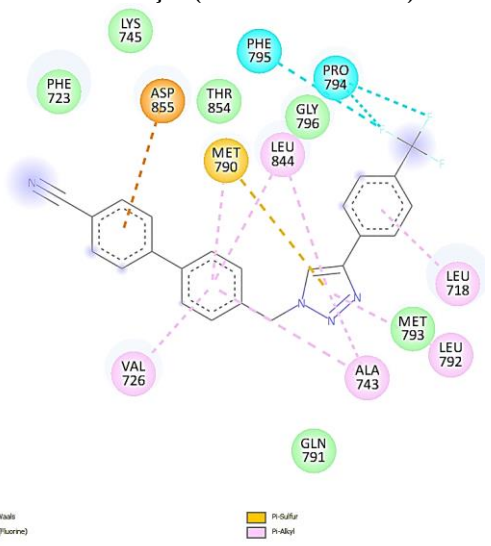
52 no'lu bileşik (BE:-7.65 kcal/mol)



53 no'lu bileşik (BE:-7.45 kcal/mol)

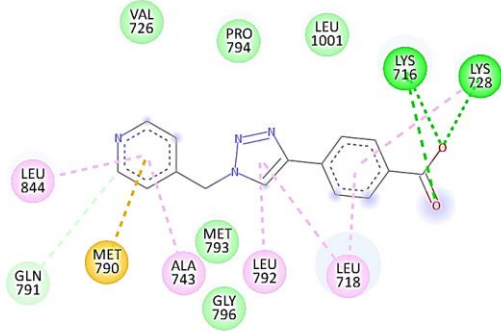


54 no'lu bileşik (BE:-7.62 kcal/mol)



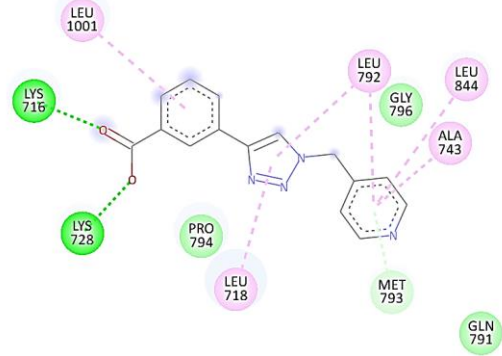
EK 3. (Devam)

55 no'lu bileşik (BE:-6.91 kcal/mol)



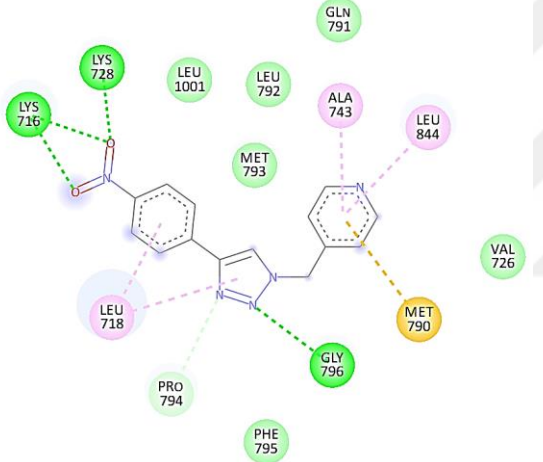
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Pi-Sulfur
 Pi-Alkyl

56 no'lu bileşik (BE:-8.06 kcal/mol)



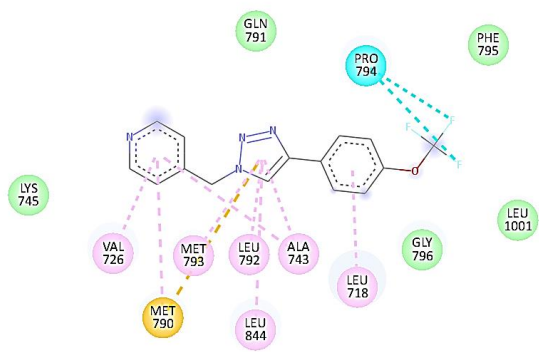
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Pi-Conformer Hydrogen Bond
 Pi-Alkyl

57 no'lu bileşik (BE:-7.20 kcal/mol)



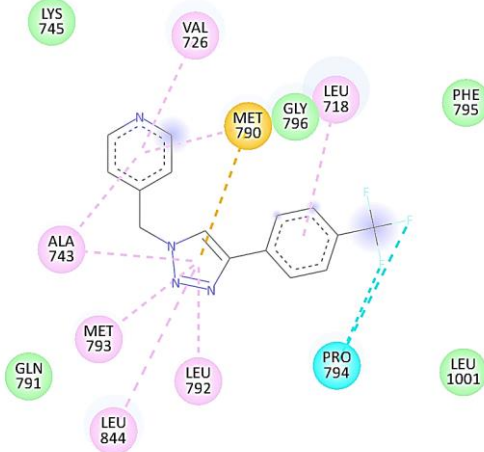
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Pi-Sulfur
 Pi-Alkyl

58 no'lu bileşik (BE:-6.24 kcal/mol)



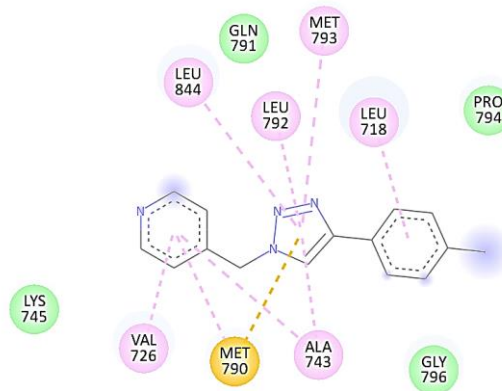
Interactions
 van der Waals
 Halogen (Fluorine)
 Pi-Sulfur
 Pi-Alkyl

59 no'lu bileşik (BE:-6.36 kcal/mol)



Interactions
 van der Waals
 Halogen (Fluorine)
 Pi-Sulfur
 Pi-Alkyl

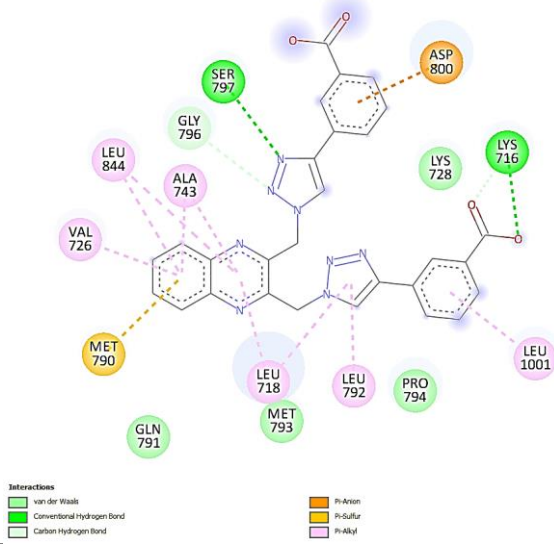
60 no'lu bileşik (BE:-6.65 kcal/mol)



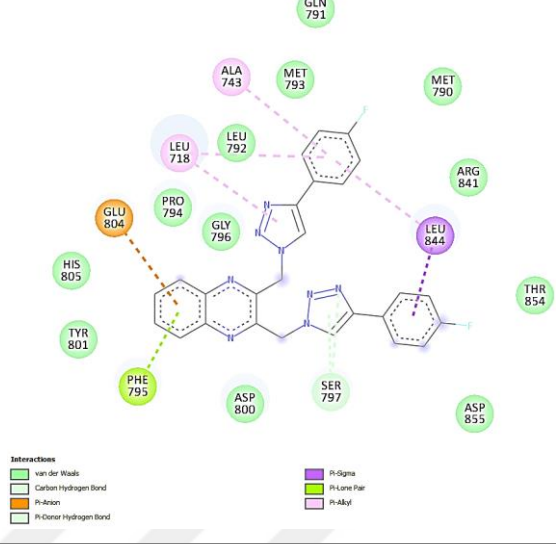
Interactions
 van der Waals
 Pi-Sulfur
 Pi-Alkyl

EK 3. (Devam)

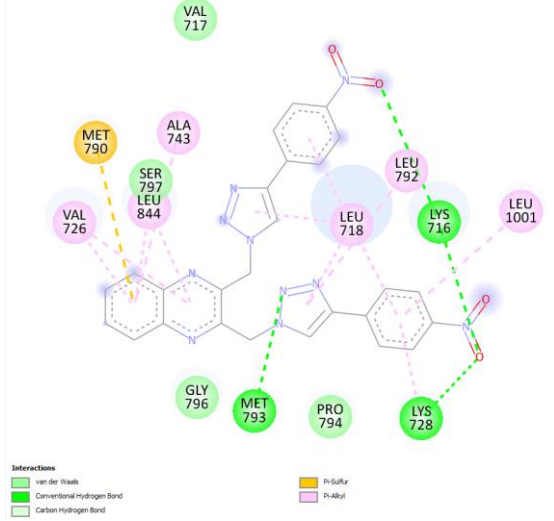
67 no'lu bileşik (BE:-8.84 kcal/mol)



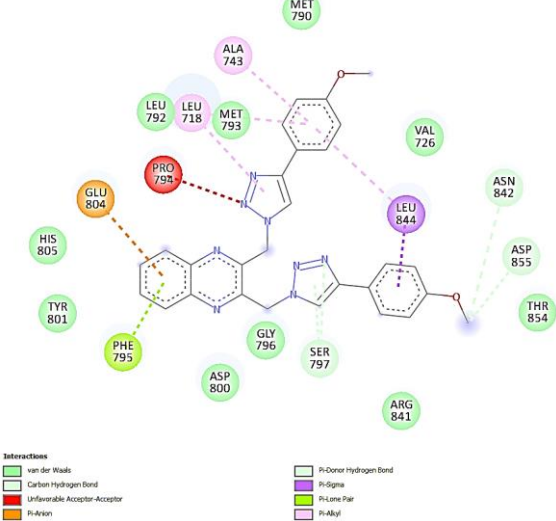
68 no'lu bileşik (BE:-8.93 kcal/mol)



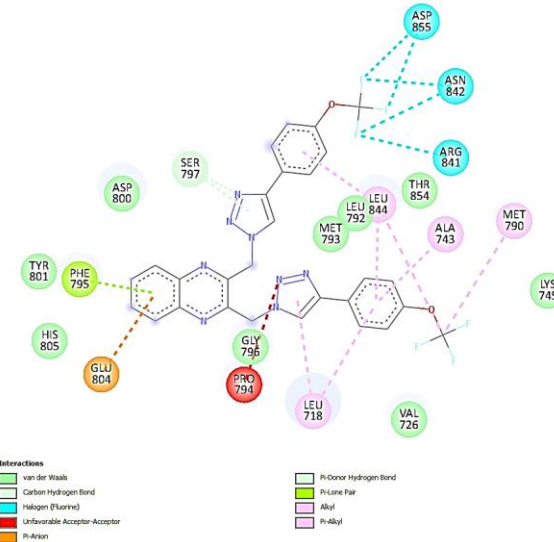
69 no'lu bileşik (BE:-9.17 kcal/mol)



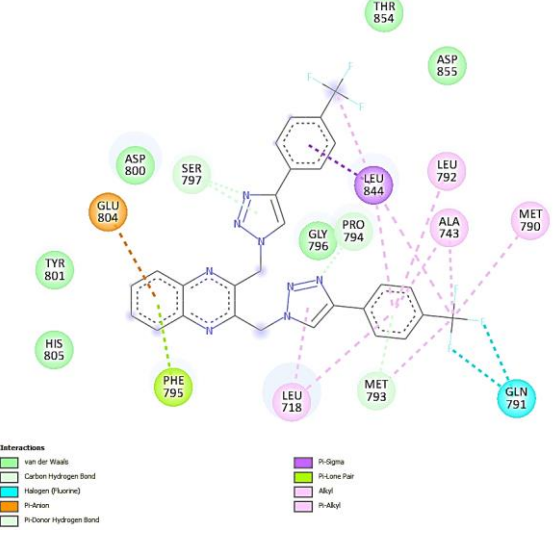
70 no'lu bileşik (BE:-9.27 kcal/mol)



71 no'lu bileşik (BE:-8.43 kcal/mol)

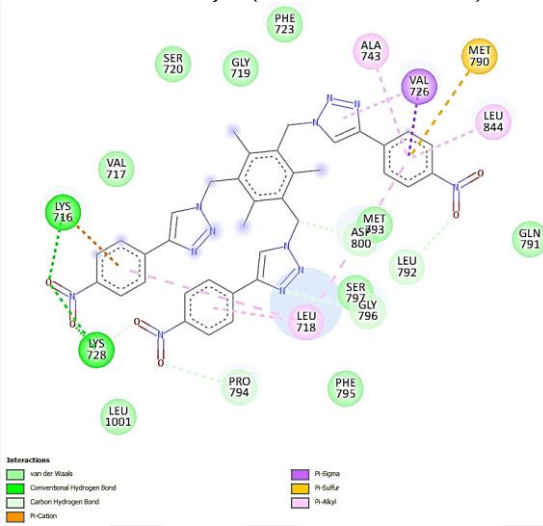


72 no'lu bileşik (BE:-9.10 kcal/mol)

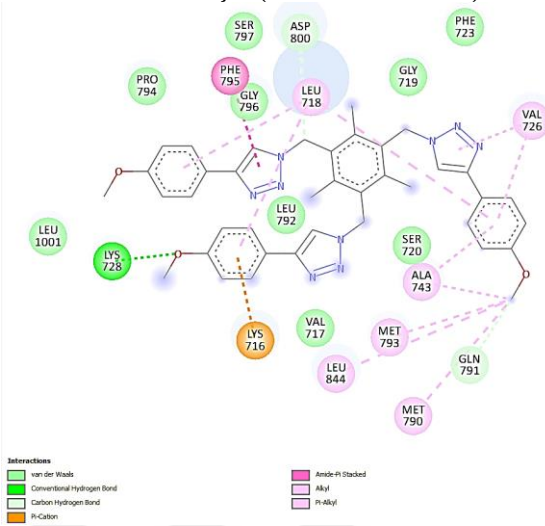


EK 3. (Devam)

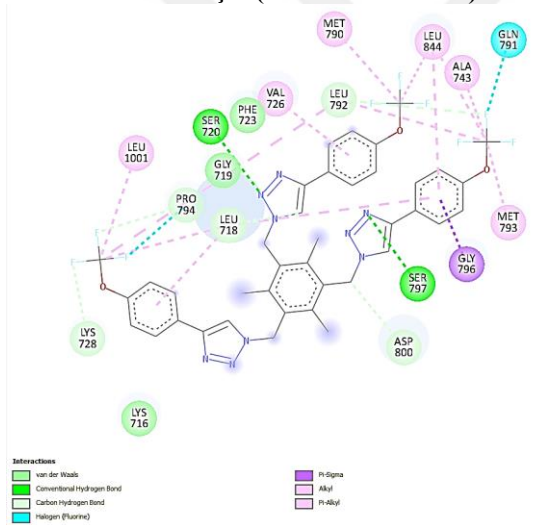
79 no'lu bileşik (BE:-11.40 kcal/mol)



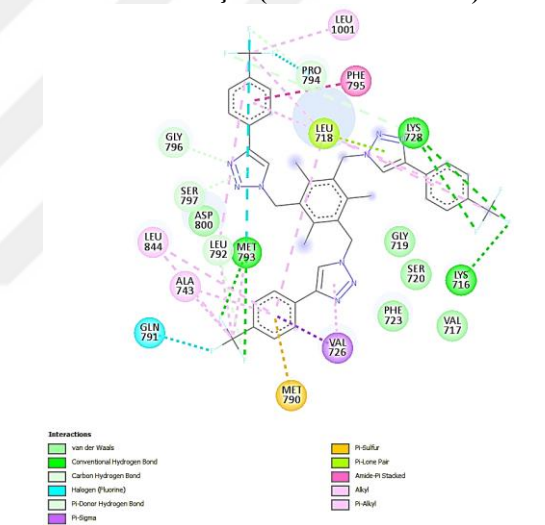
80 no'lu bileşik (BE:-8.44 kcal/mol)



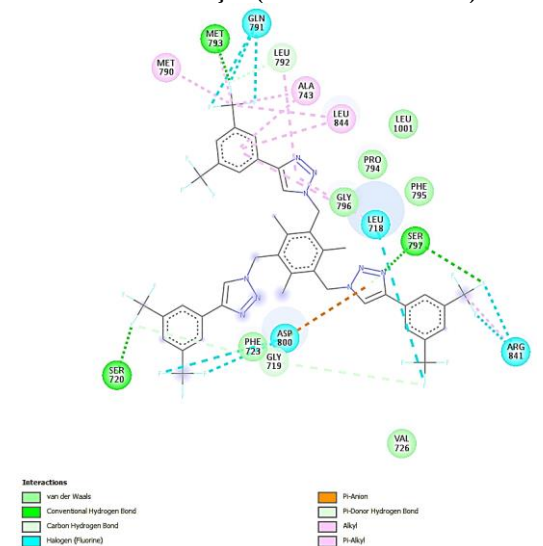
81 no'lu bileşik (BE:-7.13 kcal/mol)



82 no'lu bileşik (BE:-7.60 kcal/mol)

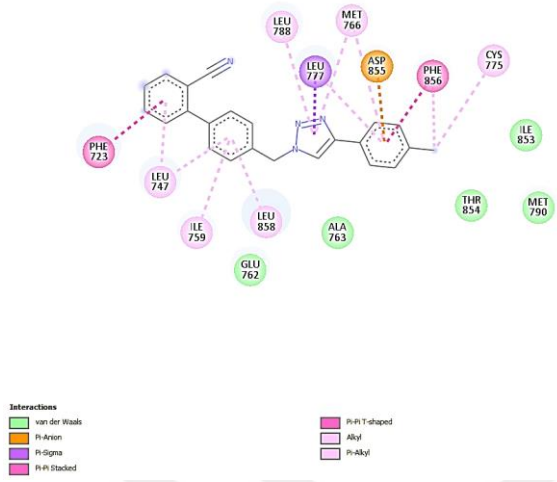


83 no'lu bileşik (BE:-6.08 kcal/mol)

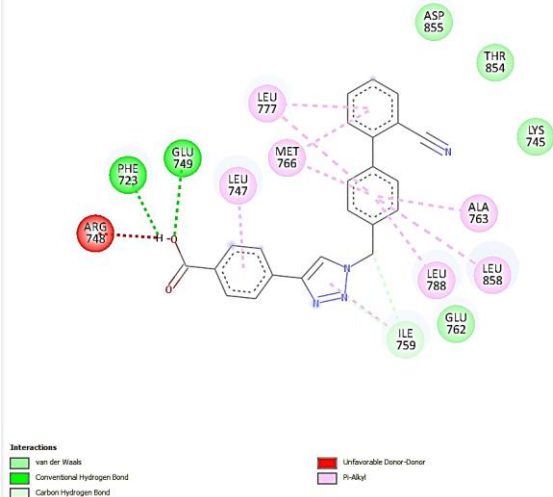


EK 4. EGFR allosterik formu ile etkileşime giren 83 bileşiğe ait iki boyutlu bağlanma etkileşimleri

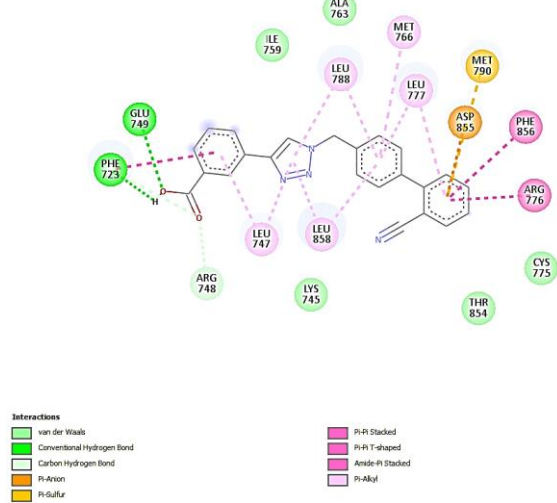
1 no'lu bileşik (BE: -9.38 kcal/mol)



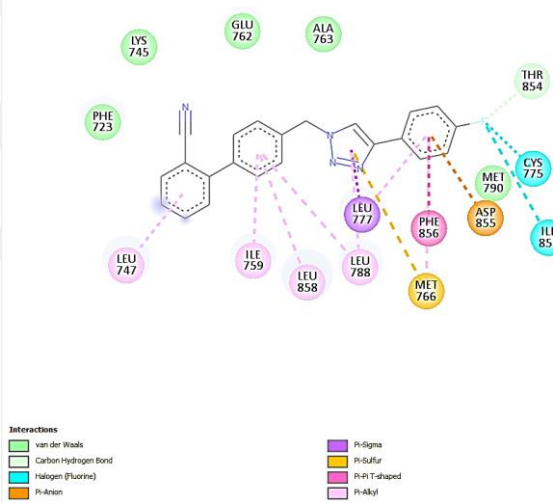
2 no'lu bileşik (BE: -9.74 kcal/mol)



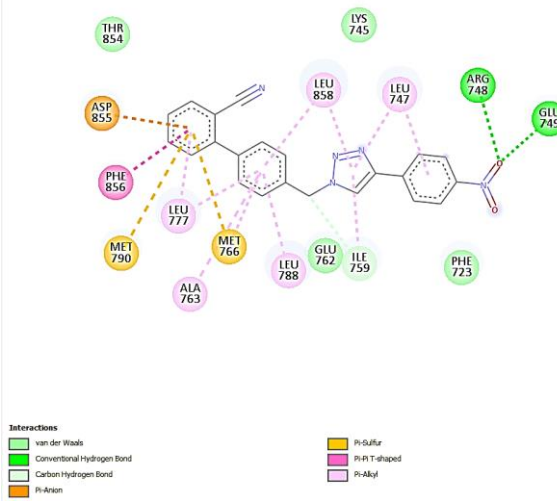
3 no'lu bileşik (BE: -10.39 kcal/mol)



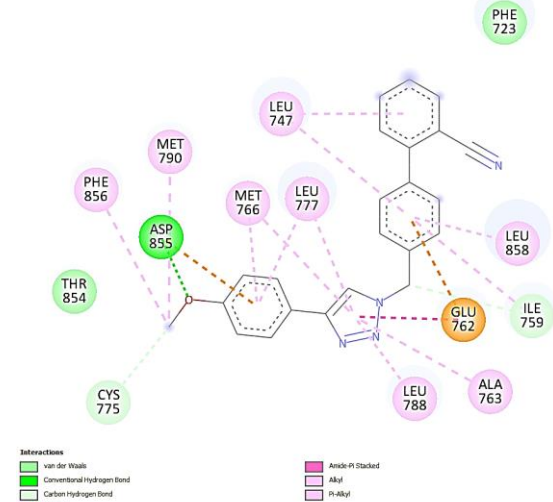
4 no'lu bileşik (BE: -9.17 kcal/mol)



5 no'lu bileşik (BE: -9.68 kcal/mol)

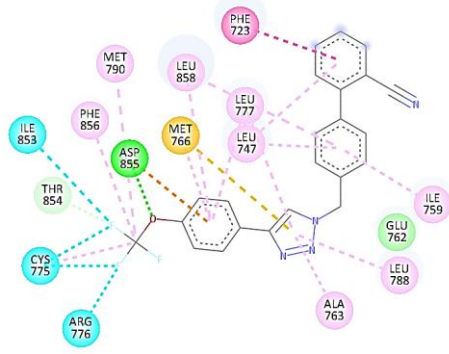


6 no'lu bileşik (BE: -9.49 kcal/mol)

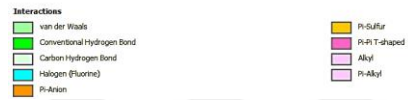
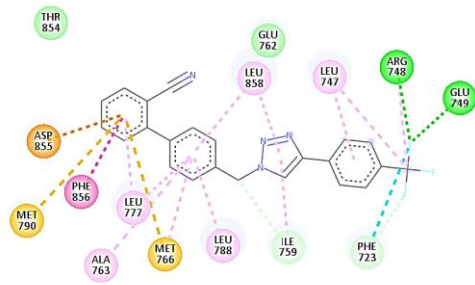


EK 4. (Devam)

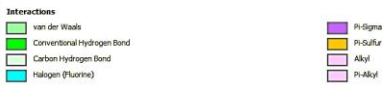
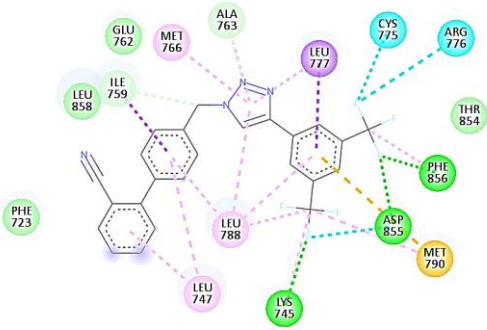
7 no'lu bileşik (BE:-9.48 kcal/mol)



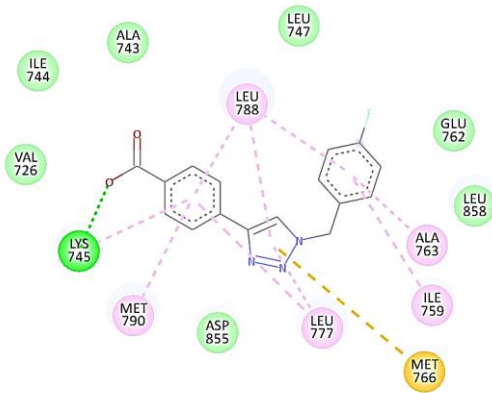
8 no'lu bileşik (BE:-9.32 kcal/mol)



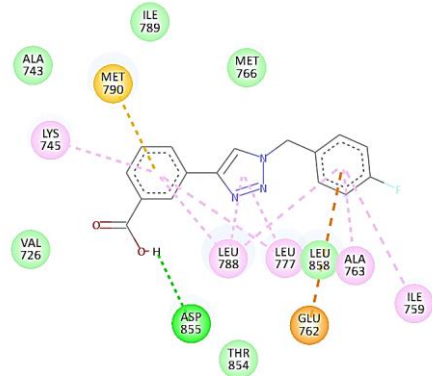
9 no'lu bileşik (BE:-9.64 kcal/mol)



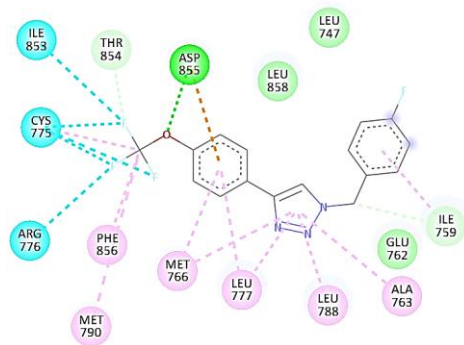
10 no'lu bileşik (BE:-7.55 kcal/mol)



11 no'lu bileşik (BE:-7.78 kcal/mol)

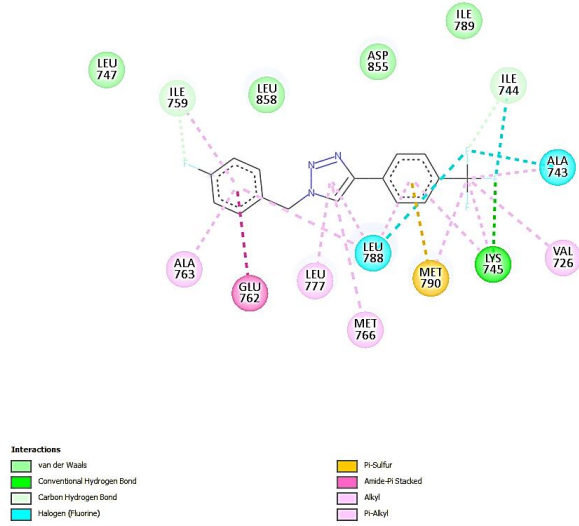


12 no'lu bileşik (BE:-8.07 kcal/mol)

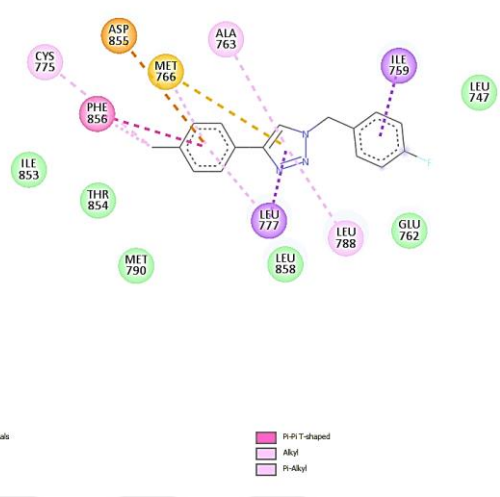


EK 4. (Devam)

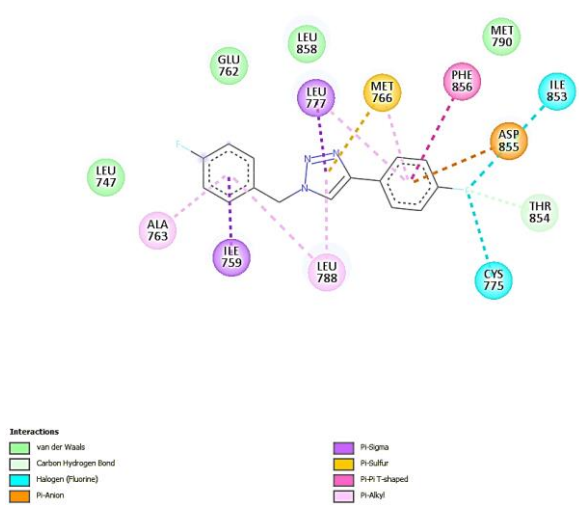
13 no'lu bileşik (BE:-7.37 kcal/mol)



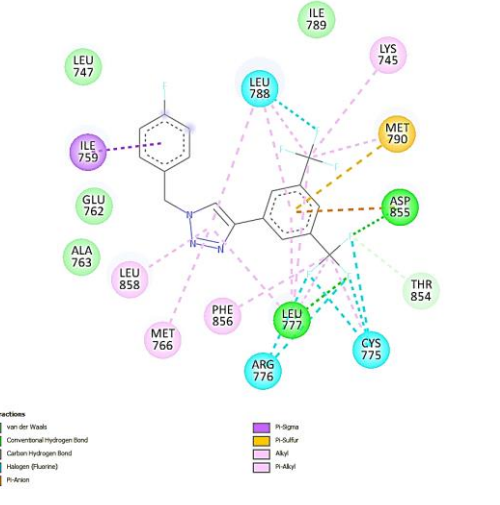
14 no'lu bileşik (BE:-7.83 kcal/mol)



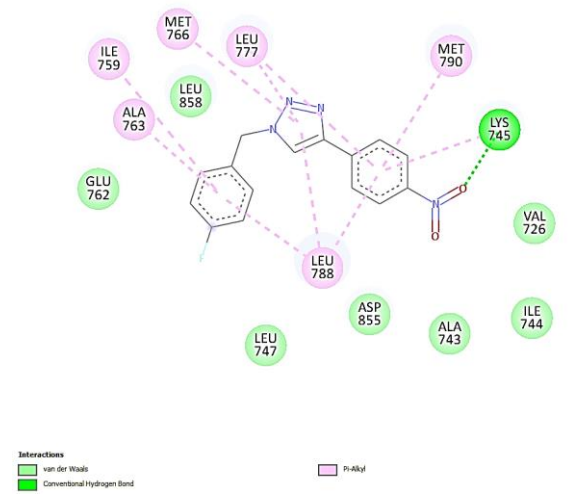
15 no'lu bileşik (BE:-7.42 kcal/mol)



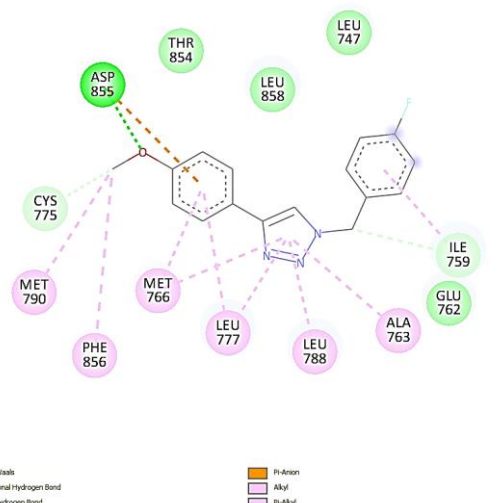
16 no'lu bileşik (BE:-7.88 kcal/mol)



17 no'lu bileşik (BE:-8.18 kcal/mol)

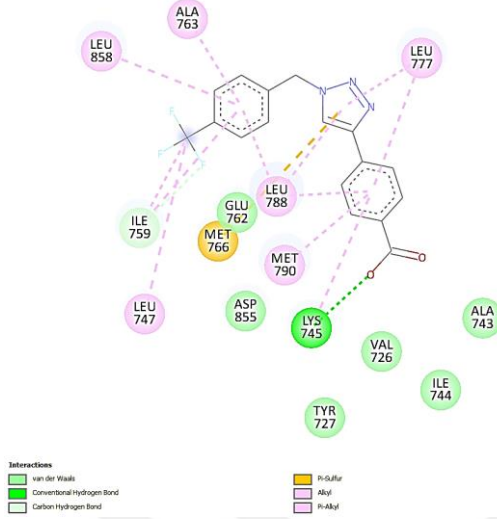


18 no'lu bileşik (BE:-7.99 kcal/mol)

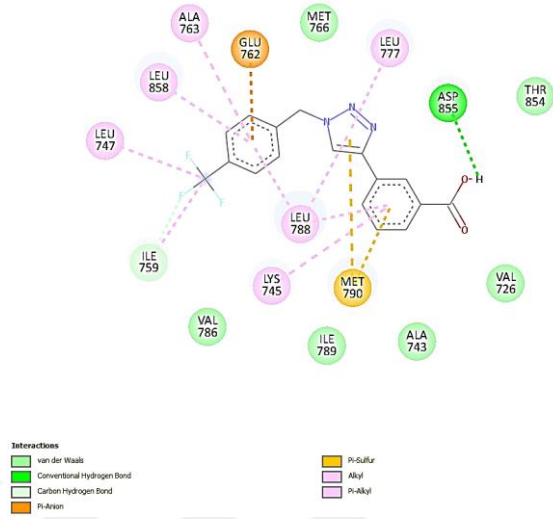


EK 4. (Devam)

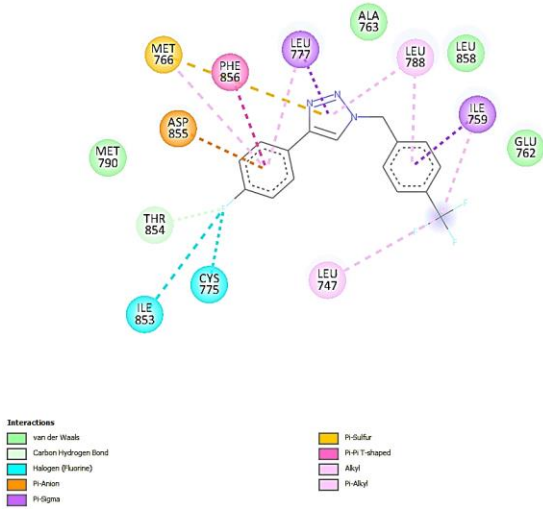
19 no'lu bileşik (BE:-7.60 kcal/mol)



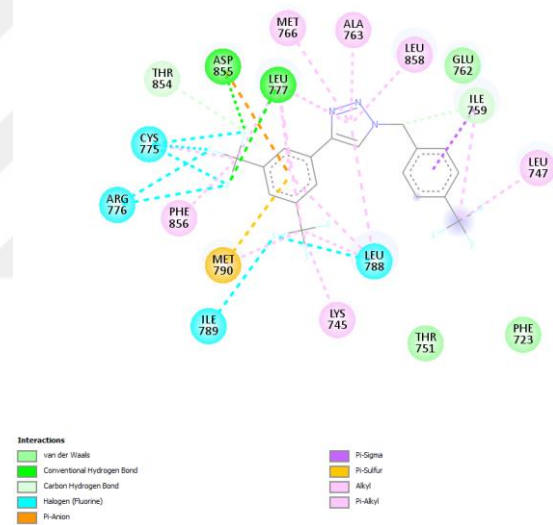
20 no'lu bileşik (BE:-7.90 kcal/mol)



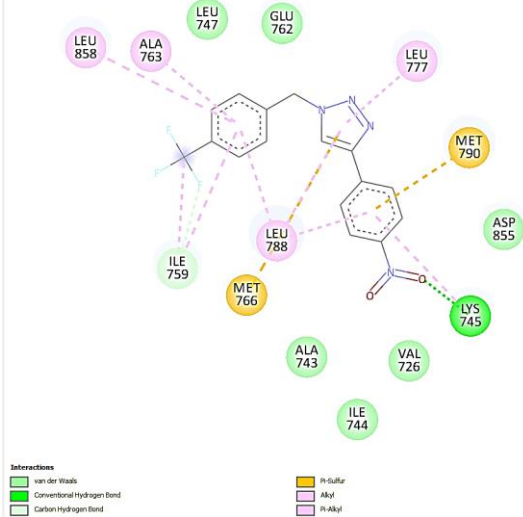
21 no'lu bileşik (BE:-7.42 kcal/mol)



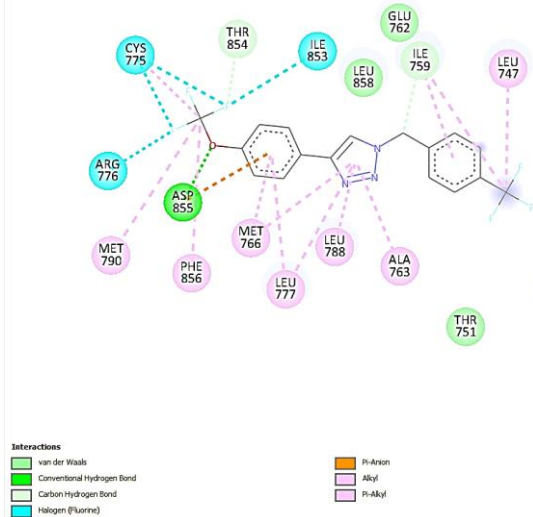
22 no'lu bileşik (BE:-7.84 kcal/mol)



23 no'lu bileşik (BE:-7.27 kcal/mol)

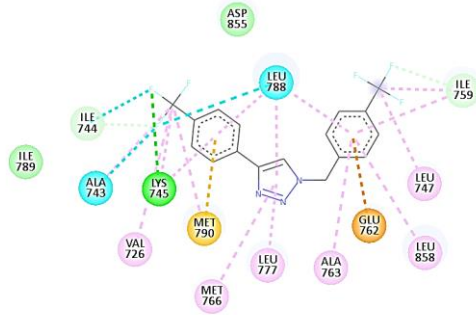


24 no'lu bileşik (BE:-8.04 kcal/mol)

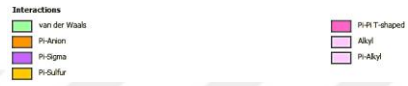
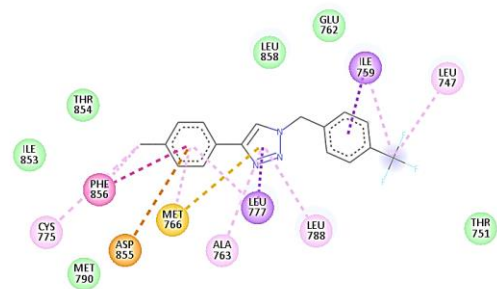


EK 4. (Devam)

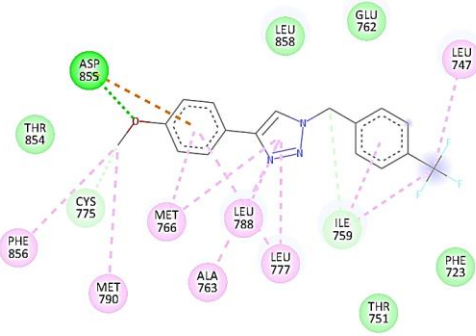
25 no'lu bileşik (BE:-7.54 kcal/mol)



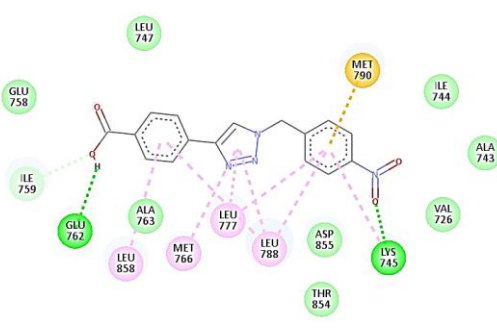
26 no'lu bileşik (BE:-7.77 kcal/mol)



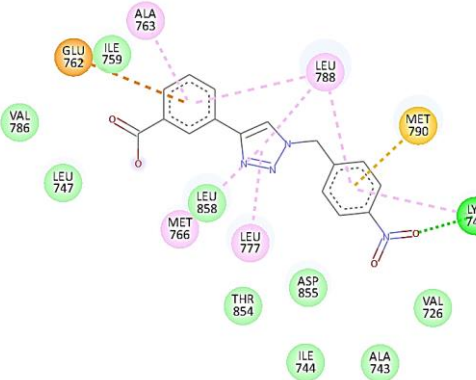
27 no'lu bileşik (BE:-7.98 kcal/mol)



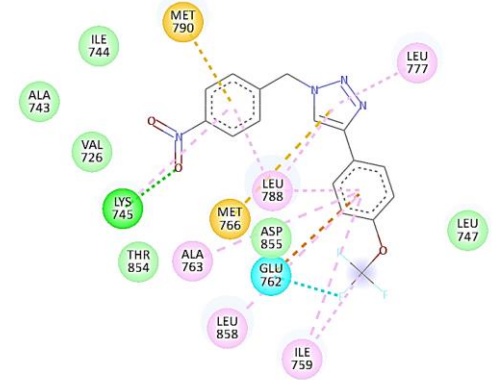
28 no'lu bileşik (BE:-7.69 kcal/mol)



29 no'lu bileşik (BE:-7.75 kcal/mol)

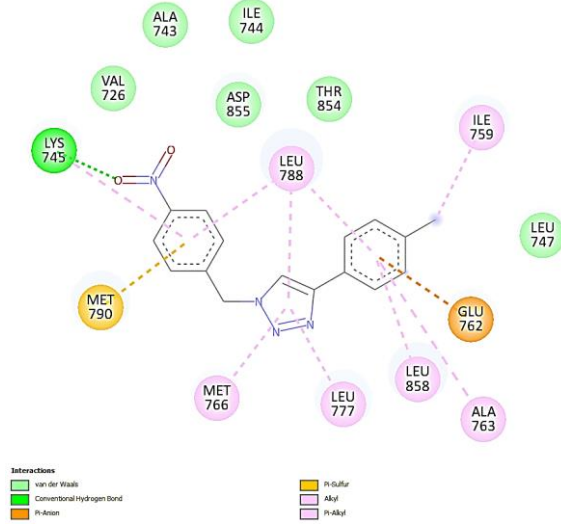


30 no'lu bileşik (BE:-8.01 kcal/mol)

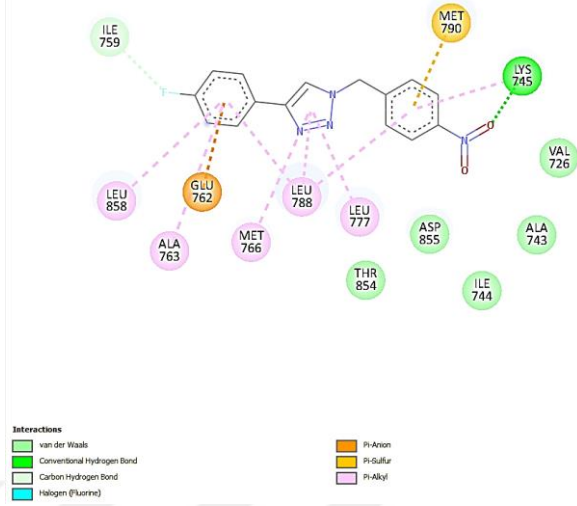


EK 4. (Devam)

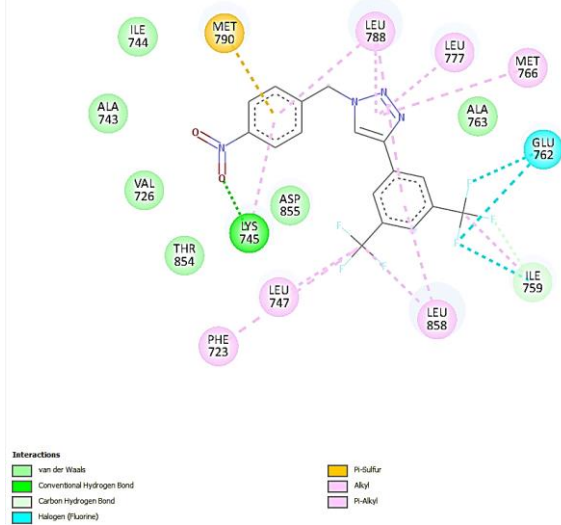
31 no'lu bileşik (BE: kcal/mol)



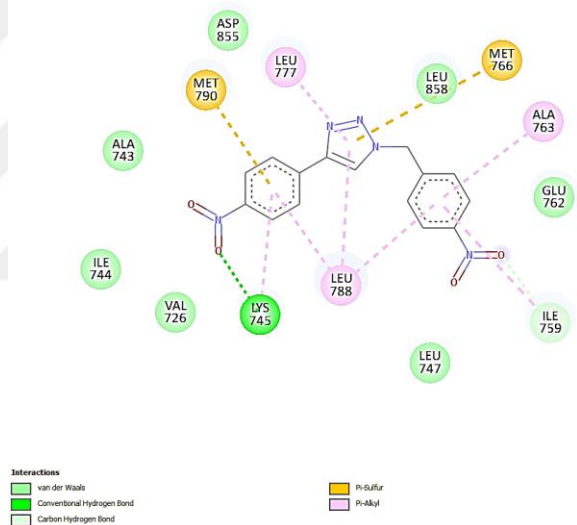
32 no'lu bileşik (BE:-8.20 kcal/mol)



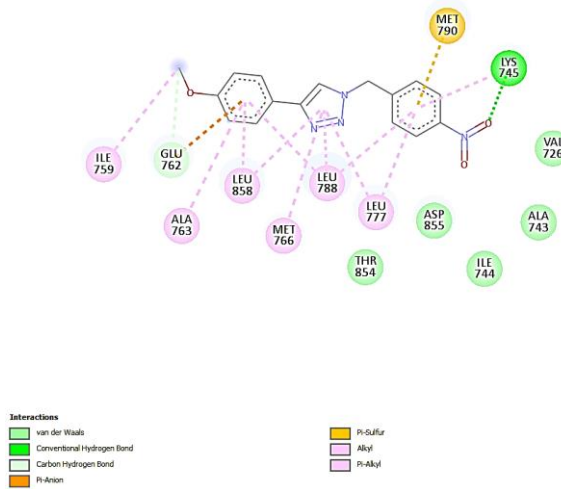
33 no'lu bileşik (BE:-8.02 kcal/mol)



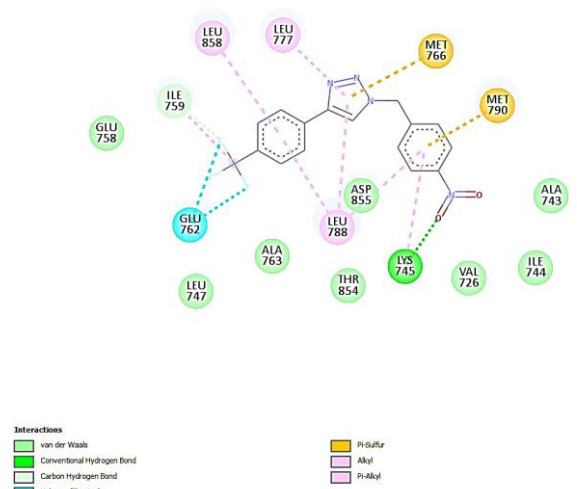
34 no'lu bileşik (BE:-7.94 kcal/mol)



35 no'lu bileşik (BE:-8.51 kcal/mol)

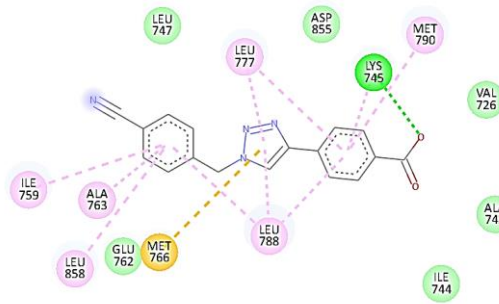


36 no'lu bileşik (BE:-8.18 kcal/mol)



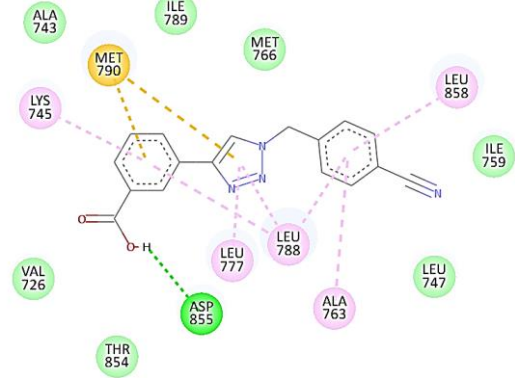
EK 4. (Devam)

37 no'lu bileşik (BE:-8.06 kcal/mol)



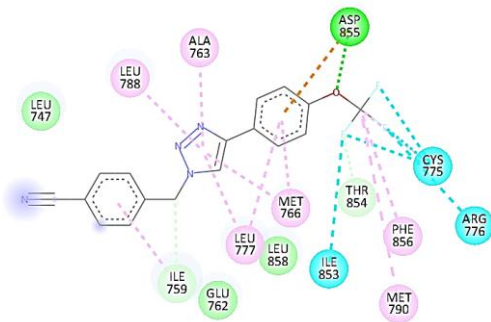
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Pi-Sulfur
 Pi-Alkyl

38 no'lu bileşik (BE:-8.13 kcal/mol)



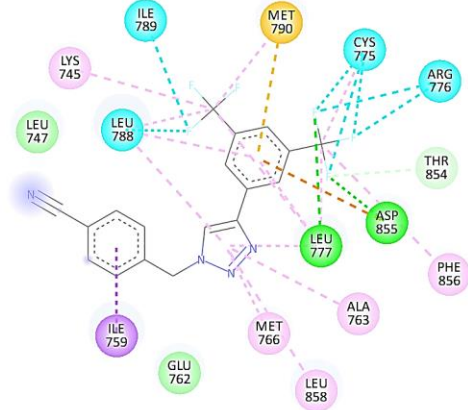
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Pi-Sulfur
 Pi-Alkyl

39 no'lu bileşik (BE:-8.36 kcal/mol)



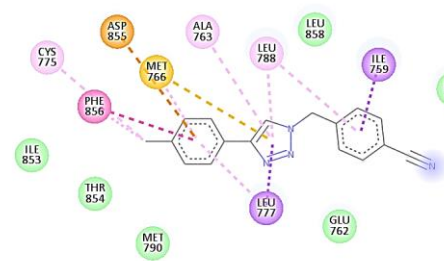
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Halogen (Fluorine)
 Pi-Anion
 Alkyl
 Pi-Alkyl

40 no'lu bileşik (BE:-8.27 kcal/mol)



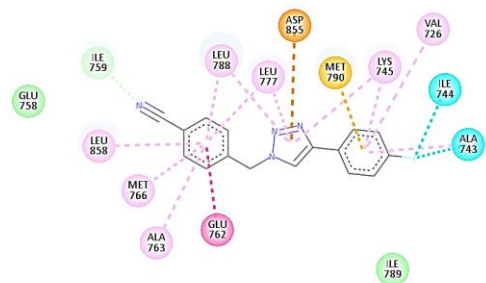
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Halogen (Fluorine)
 Pi-Anion
 Pi-Sigma
 Pi-Sulfur
 Alkyl
 Pi-Alkyl

41 no'lu bileşik (BE:-8.26 kcal/mol)



Interactions
 van der Waals
 Pi-Anion
 Pi-Sigma
 Pi-Sulfur
 Pi-T-shaped
 Alkyl
 Pi-Alkyl

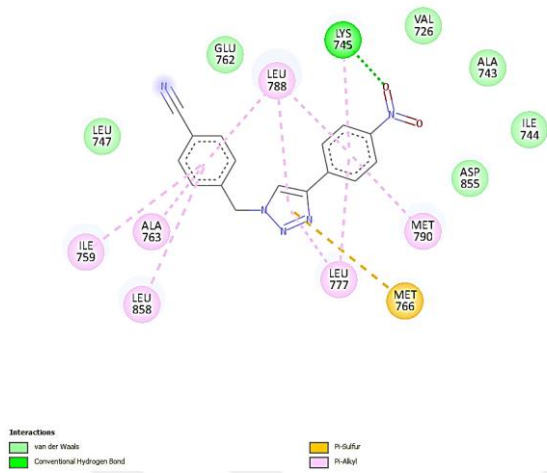
42 no'lu bileşik (BE:-7.92 kcal/mol)



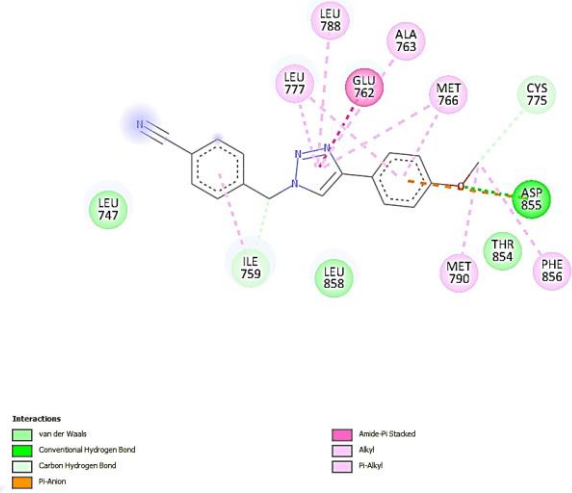
Interactions
 van der Waals
 Carbon Hydrogen Bond
 Halogen (Fluorine)
 Pi-Anion
 Pi-Sulfur
 Amide-Pi-Stacked
 Pi-Alkyl

EK 4. (Devam)

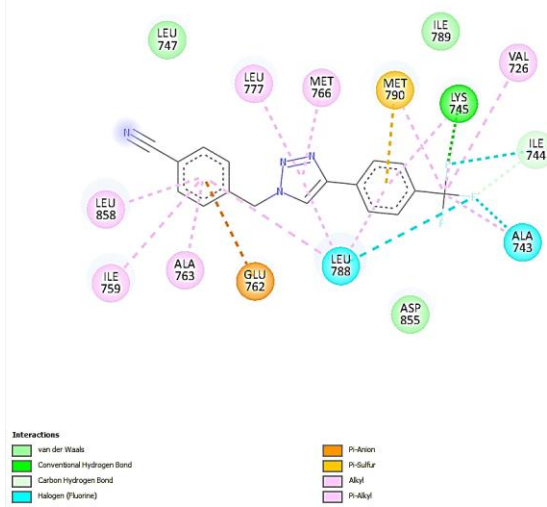
43 no'lu bileşik (BE:-8.67 kcal/mol)



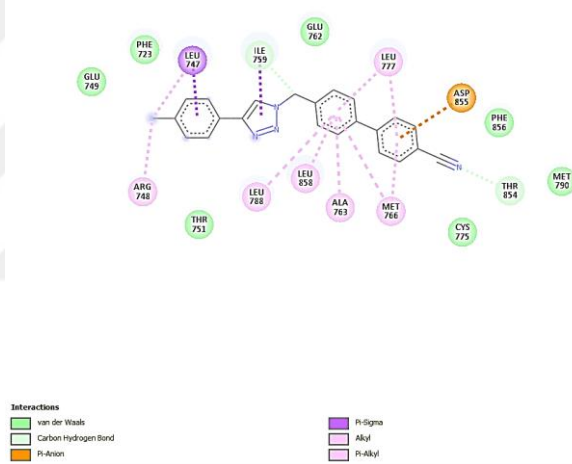
44 no'lu bileşik (BE:-8.39 kcal/mol)



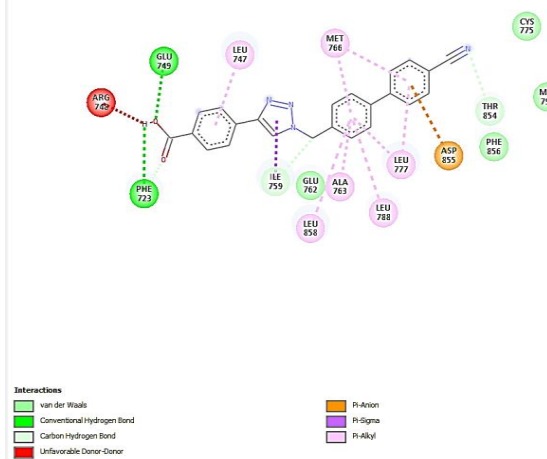
45 no'lu bileşik (BE:-7.95 kcal/mol)



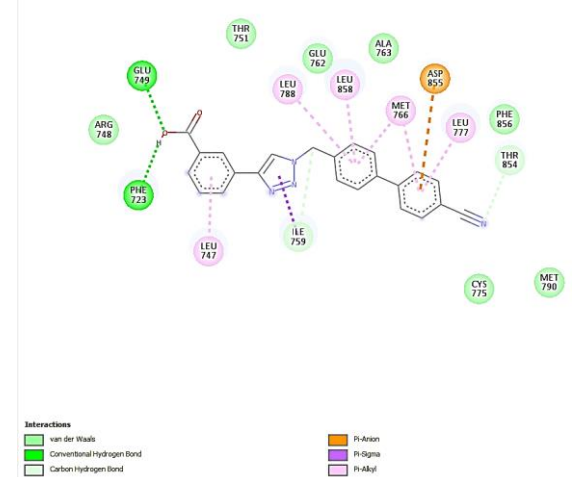
46 no'lu bileşik (BE:-10.18 kcal/mol)



47 no'lu bileşik (BE:-10.77 kcal/mol)

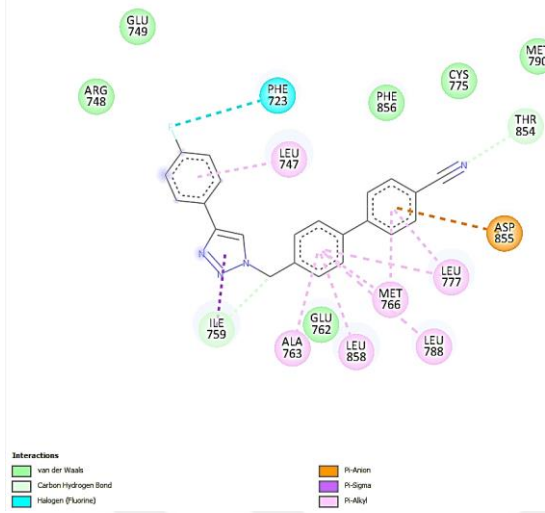


48 no'lu bileşik (BE:-10.28 kcal/mol)

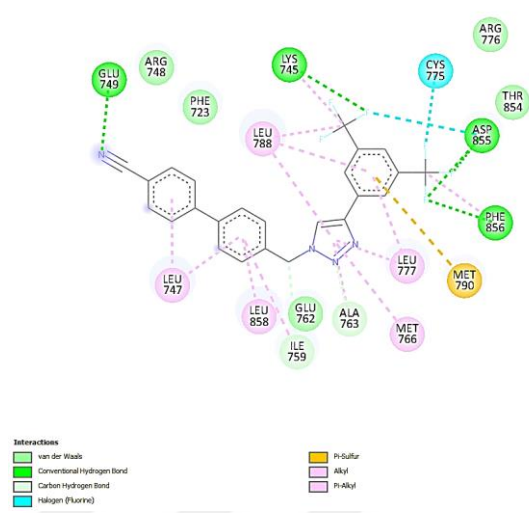


EK 4. (Devam)

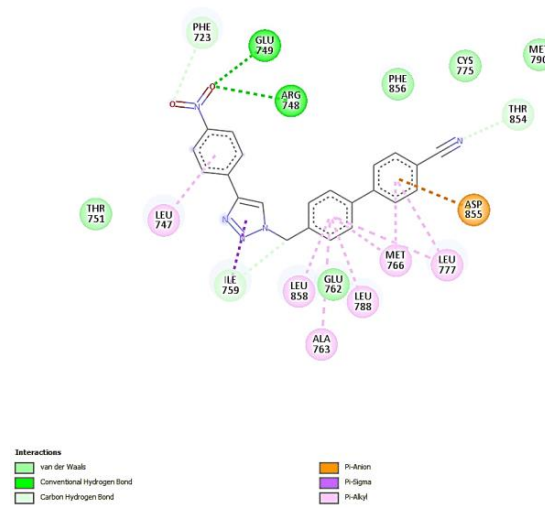
49 no'lu bileşik (BE:-9.69 kcal/mol)



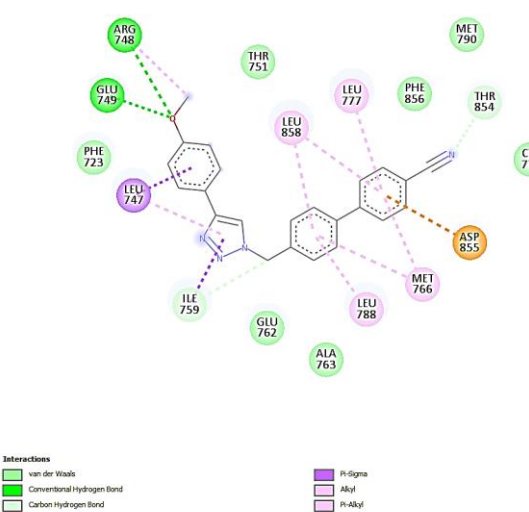
50 no'lu bileşik (BE:-9.64 kcal/mol)



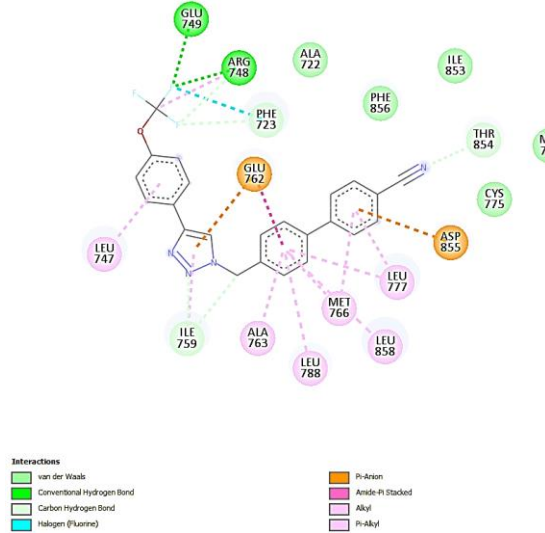
51 no'lu bileşik (BE:-10.91 kcal/mol)



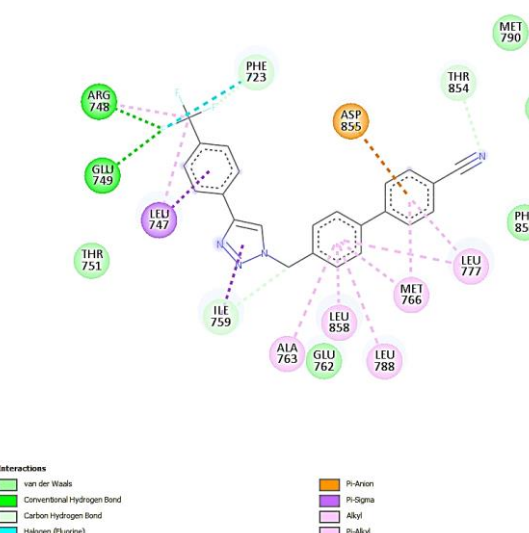
52 no'lu bileşik (BE:-10.13 kcal/mol)



53 no'lu bileşik (BE:-10.00 kcal/mol)

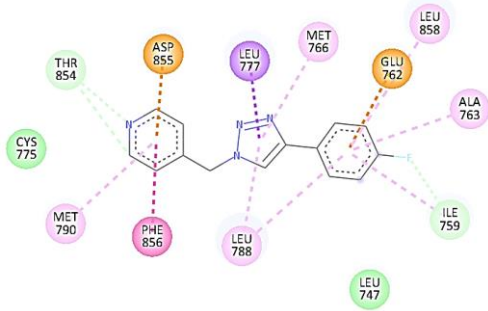


54 no'lu bileşik (BE:-10.23 kcal/mol)

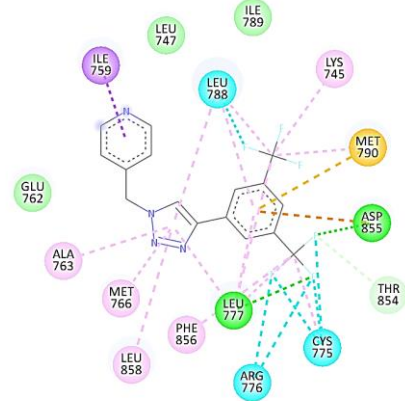


EK 4. (Devam)

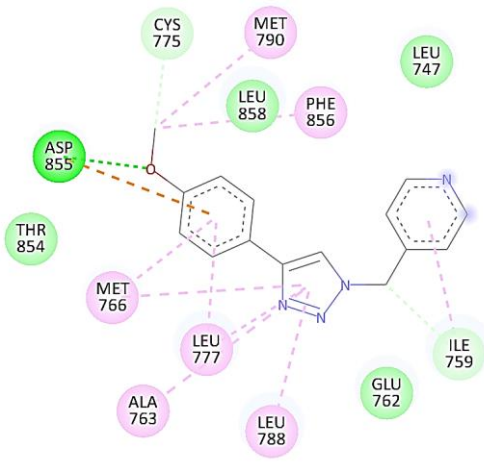
61 no'lu bileşik (BE:-7.22 kcal/mol)



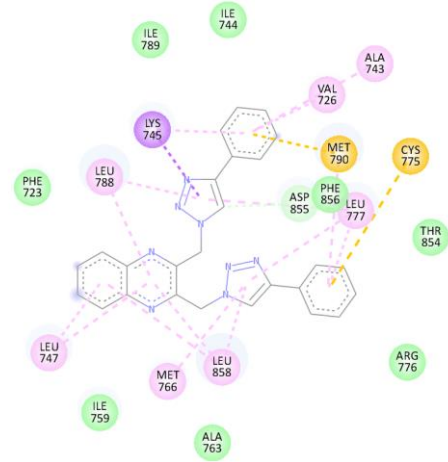
62 no'lu bileşik (BE:-7.62 kcal/mol)



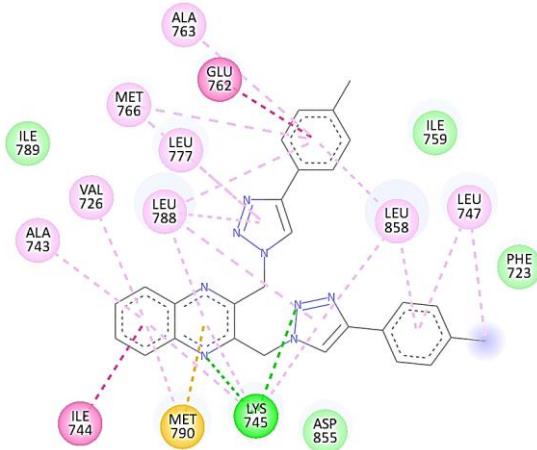
63 no'lu bileşik (BE:-7.73 kcal/mol)



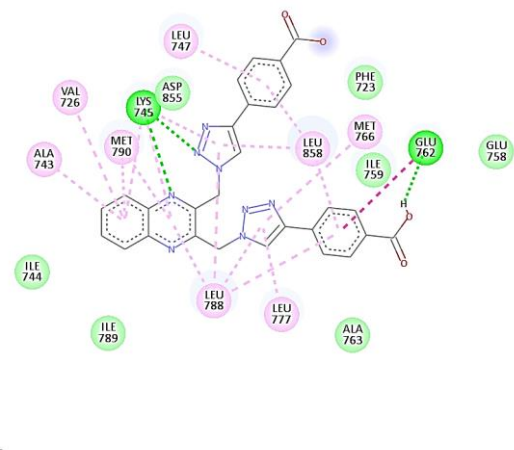
64 no'lu bileşik (BE:-11.17 kcal/mol)



65 no'lu bileşik (BE:-9.89 kcal/mol)

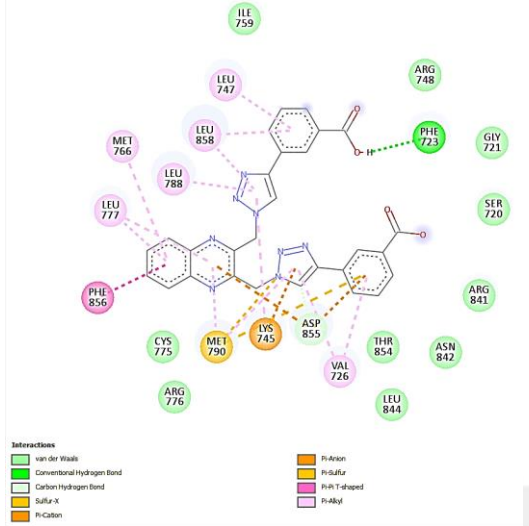


66 no'lu bileşik (BE:-7.40 kcal/mol)

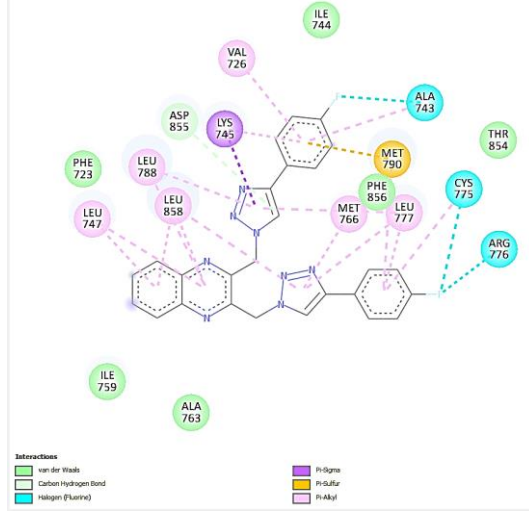


EK 4. (Devam)

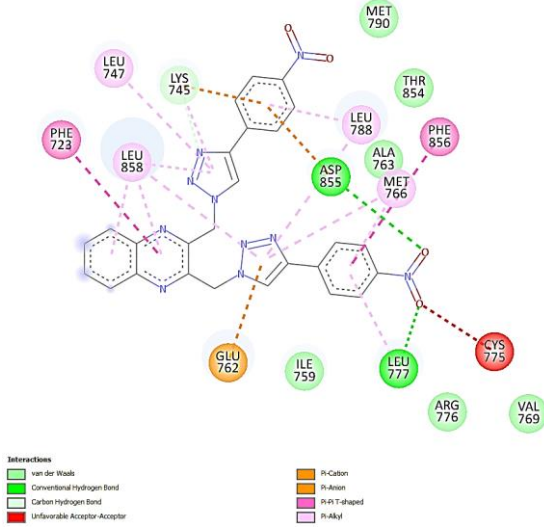
67 no'lu bileşik (BE:-9.26 kcal/mol)



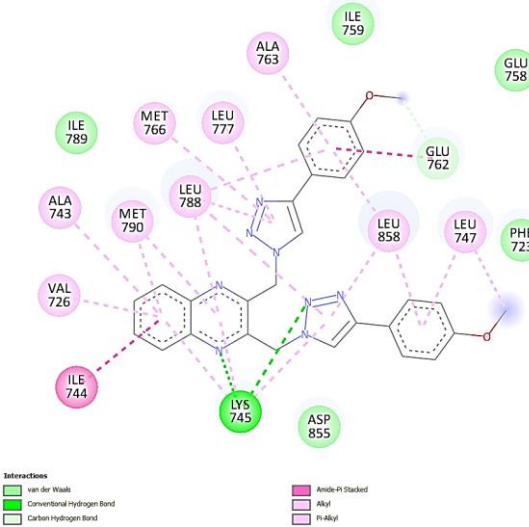
68 no'lu bileşik (BE:-10.05 kcal/mol)



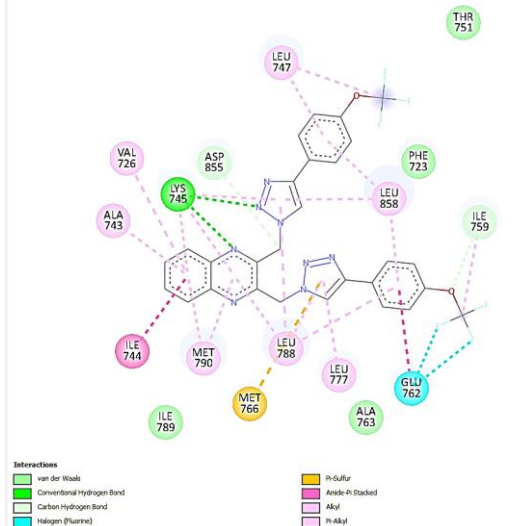
69 no'lu bileşik (BE:-8.61 kcal/mol)



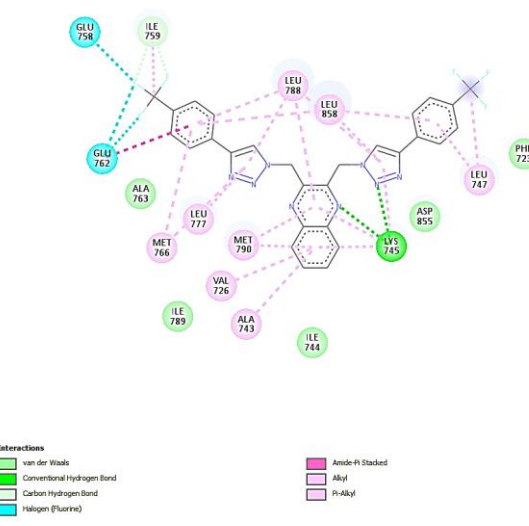
70 no'lu bileşik (BE:-9.26 kcal/mol)



71 no'lu bileşik (BE:-8.83 kcal/mol)

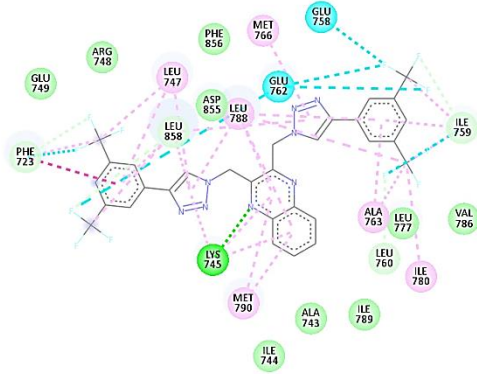


72 no'lu bileşik (BE:-8.65 kcal/mol)



EK 4. (Devam)

73 no'lu bileşik (BE:-2.48 kcal/mol)

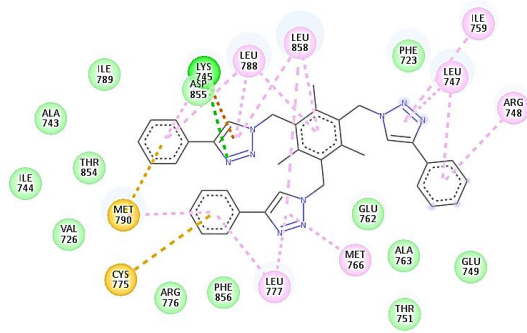


Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Halogen (Fluorine)

- Pi-Pi Stacked
- Alkyl
- Pi-Alkyl

74 no'lu bileşik (BE:-10.50 kcal/mol)

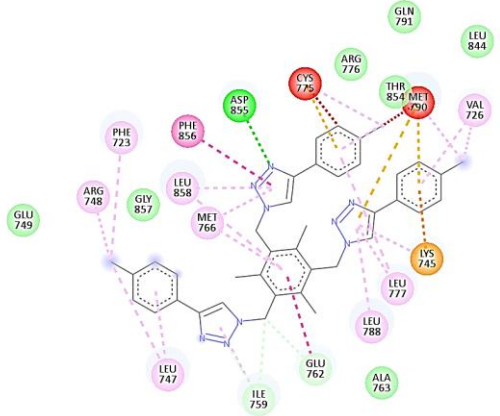


Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Cation

- Pi-Sulfur
- Pi-Alkyl

75 no'lu bileşik (BE:+5.05 kcal/mol)

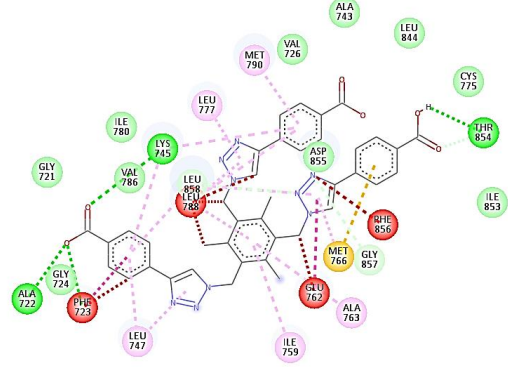


Interactions

- van der Waals
- Unfavorable Bump
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Cation

- Pi-Sulfur
- Pi-Pi Stacked
- Amide-Pi Stacked
- Alkyl
- Pi-Alkyl

76 no'lu bileşik (BE:+30.19 kcal/mol)

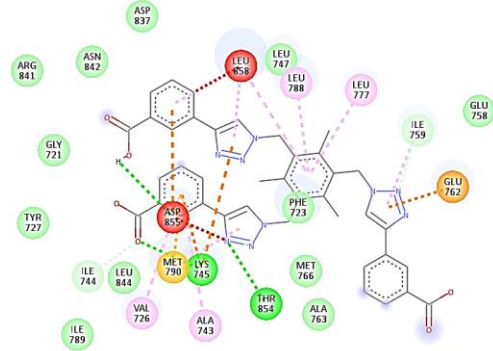


Interactions

- van der Waals
- Unfavorable Bump
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond

- Pi-Sulfur
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Pi T-shaped
- Amide-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

77 no'lu bileşik (BE:+5.74 kcal/mol)

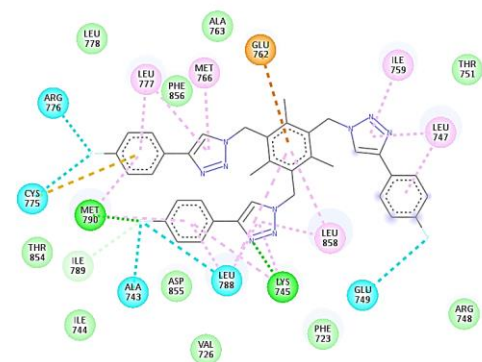


Interactions

- van der Waals
- Unfavorable Bump
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond

- Pi-Cation
- Pi-Anion
- Pi-Sulfur
- Pi-Alkyl

78 no'lu bileşik (BE:-1.62 kcal/mol)



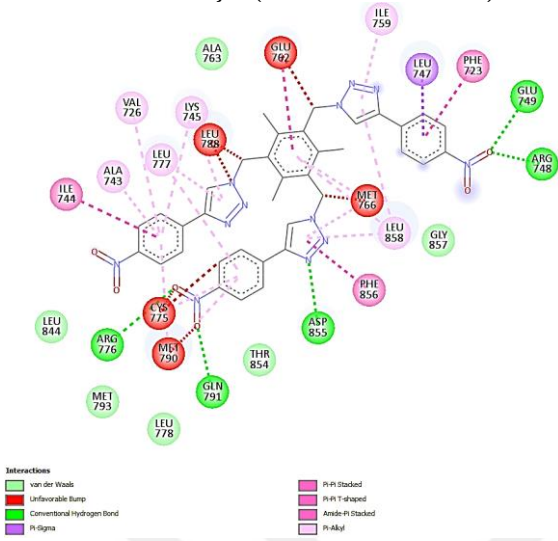
Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Halogen (Fluorine)

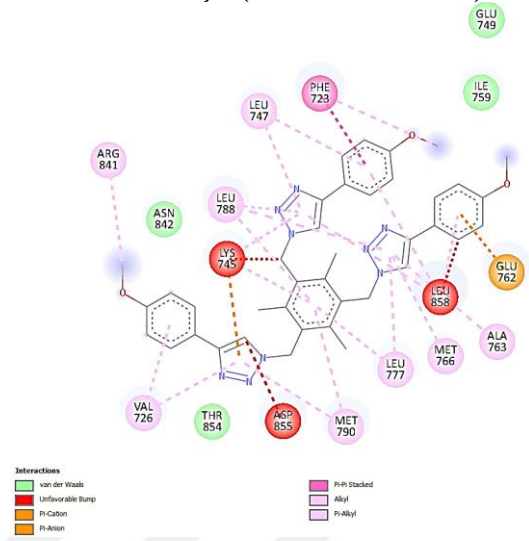
- Pi-Anion
- Pi-Sulfur
- Pi-Alkyl

EK 4. (Devam)

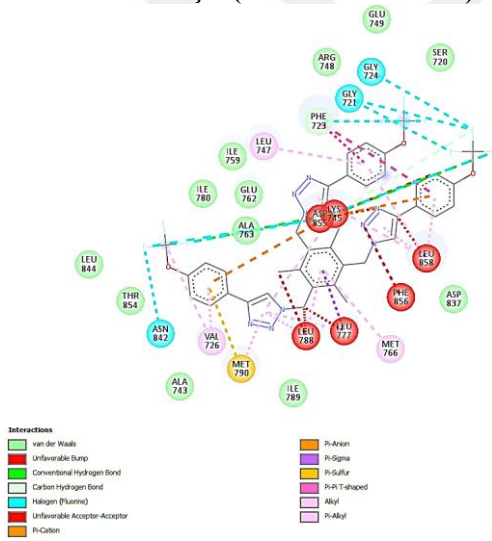
79 no'lu bileşik (BE:+16.95 kcal/mol)



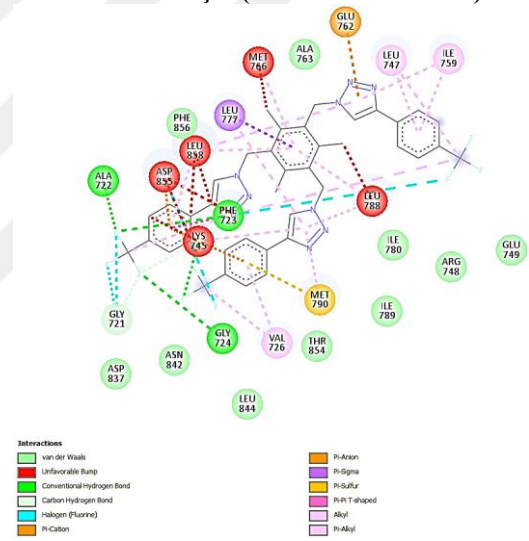
80 no'lu bileşik (BE:+15.26 kcal/mol)



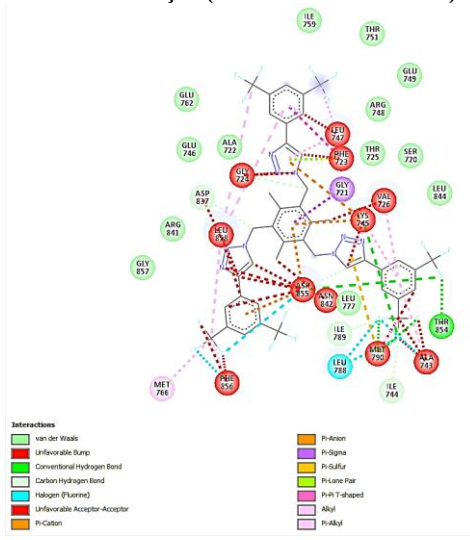
81 no'lu bileşik (BE:+30.45 kcal/mol)



82 no'lu bileşik (BE:+33.41 kcal/mol)

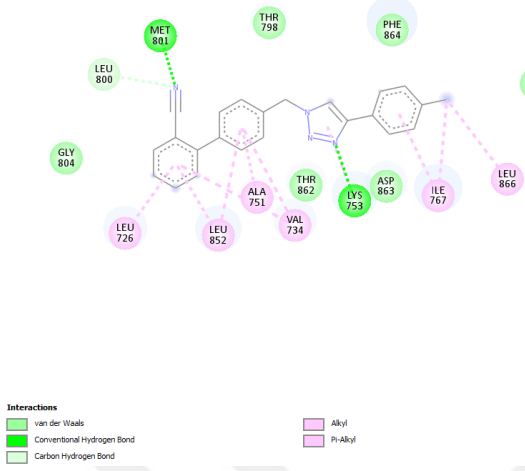


83 no'lu bileşik (BE:+111.05 kcal/mol)

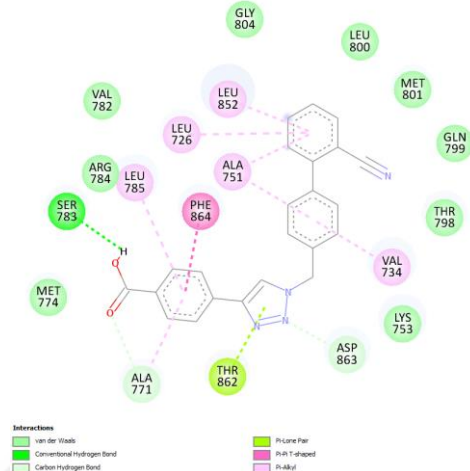


EK 5. HER2 vahşi tip formu ile etkileşime giren 83 bileşiğe ait iki boyutlu bağlanma etkileşimleri

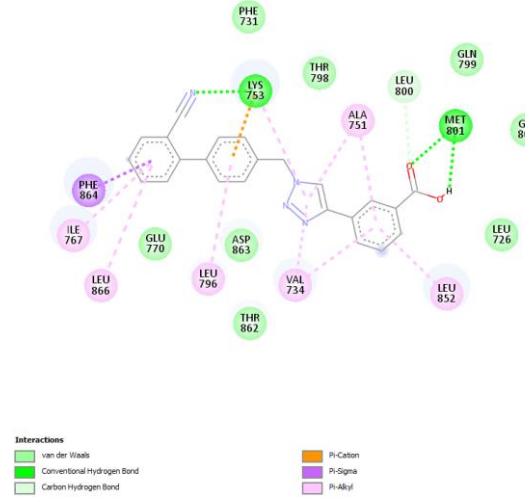
1 no'lu bileşik (BE: -9.52 kcal/mol)



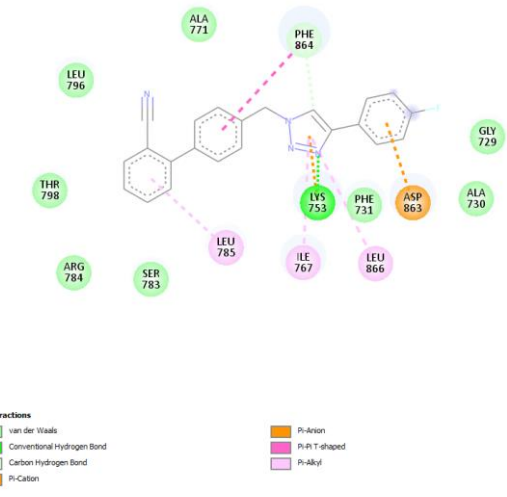
2 no'lu bileşik (BE: -9.88 kcal/mol)



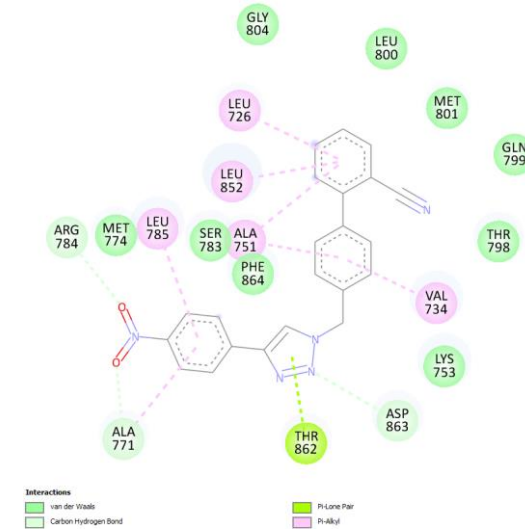
3 no'lu bileşik (BE: -10.20 kcal/mol)



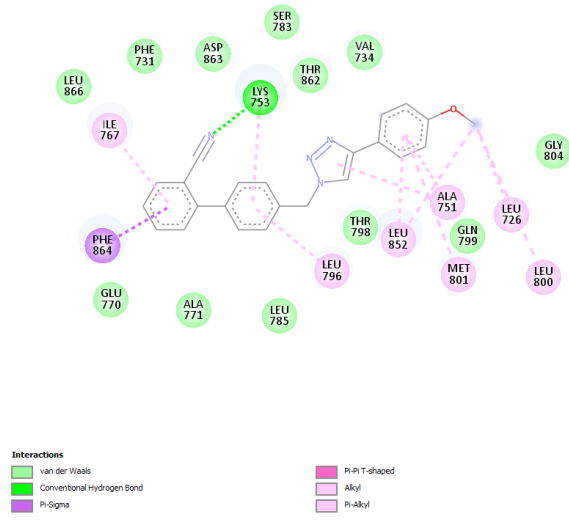
4 no'lu bileşik (BE: -9.28 kcal/mol)



5 no'lu bileşik (BE: -9.85 kcal/mol)

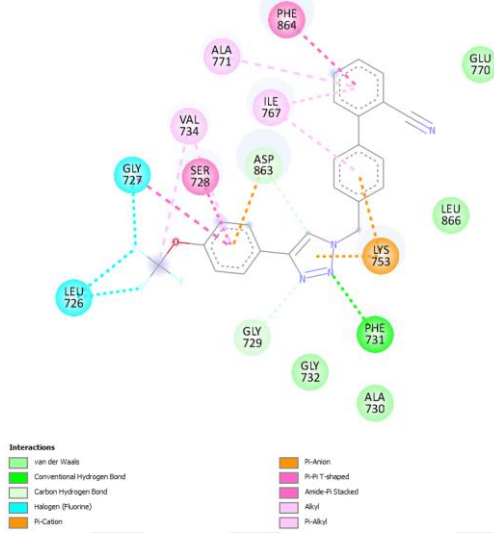


6 no'lu bileşik (BE: -9.50 kcal/mol)

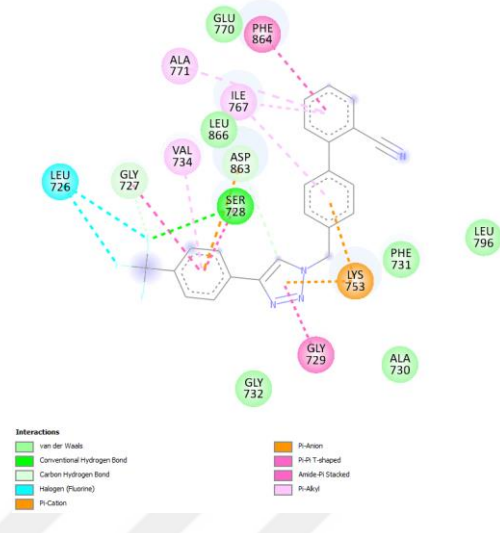


EK 5. (Devam)

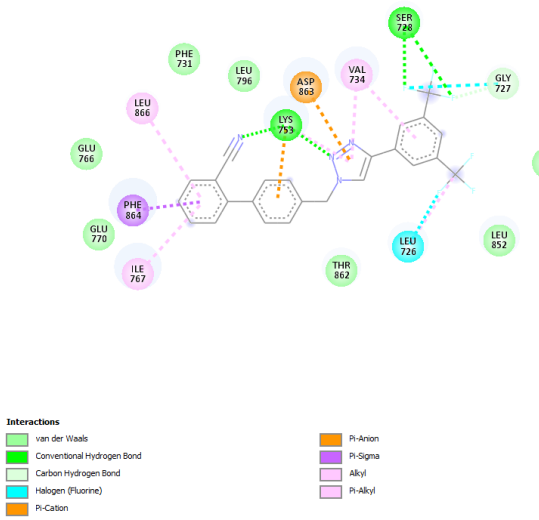
7 no'lu bileşik (BE: -9.02 kcal/mol)



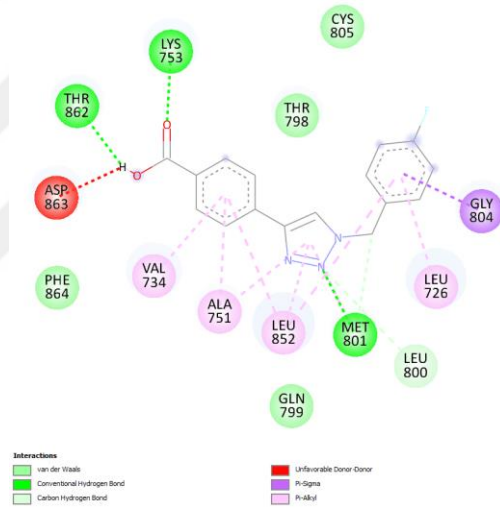
8 no'lu bileşik (BE: -9.28 kcal/mol)



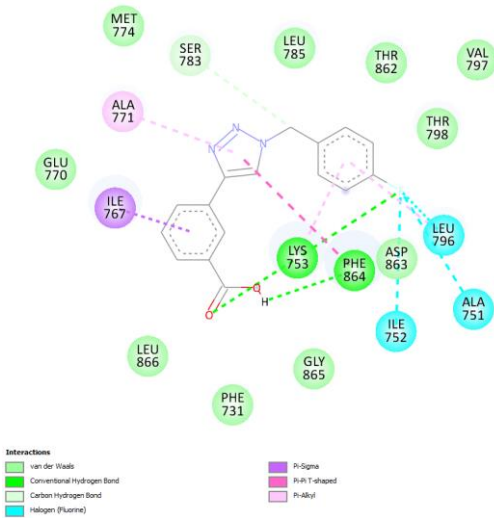
9 no'lu bileşik (BE: -9.21 kcal/mol)



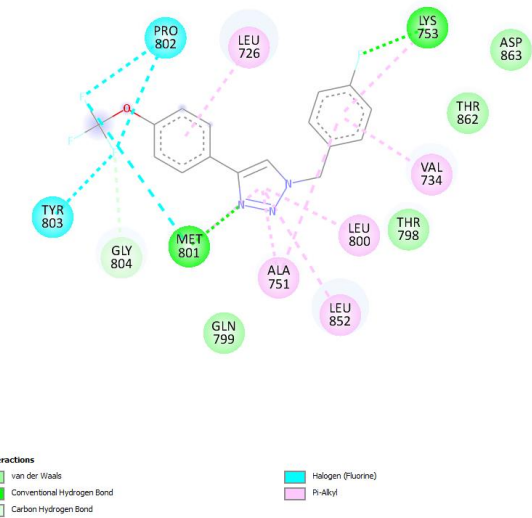
10 no'lu bileşik (BE: -7.40 kcal/mol)



11 no'lu bileşik (BE: -8.29 kcal/mol)

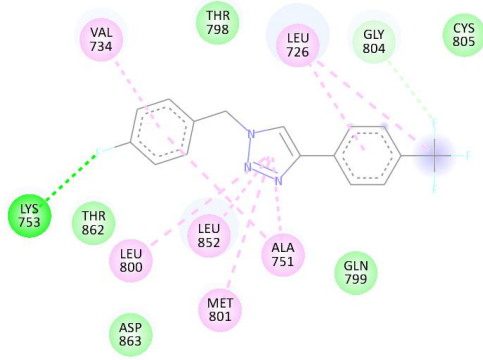


12 no'lu bileşik (BE: -6.74 kcal/mol)

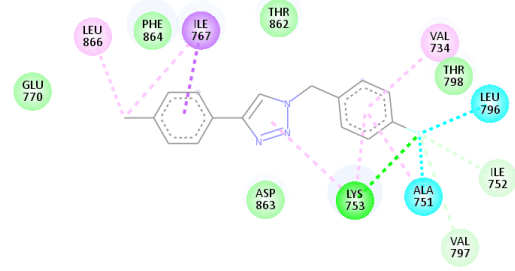


EK 5. (Devam)

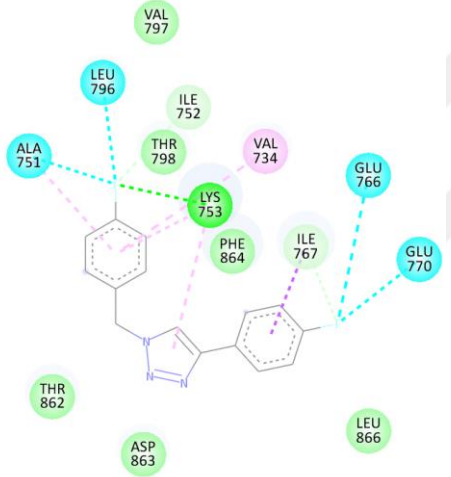
13 no'lu bileşik (BE:-6.78 kcal/mol)



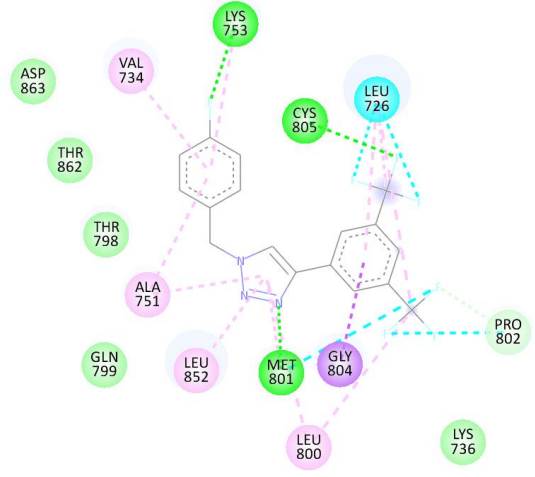
14 no'lu bileşik (BE:-7.65 kcal/mol)



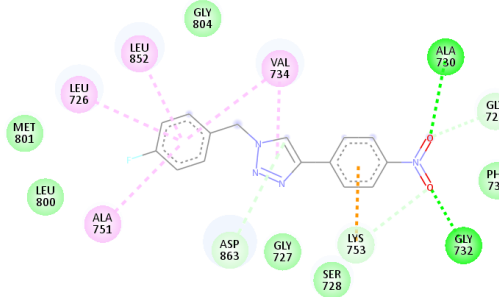
15 no'lu bileşik (BE:-7.11 kcal/mol)



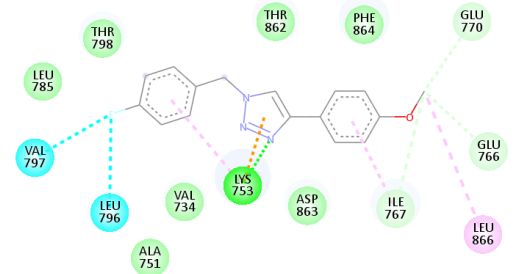
16 no'lu bileşik (BE:-7.25 kcal/mol)



17 no'lu bileşik (BE:-7.54 kcal/mol)

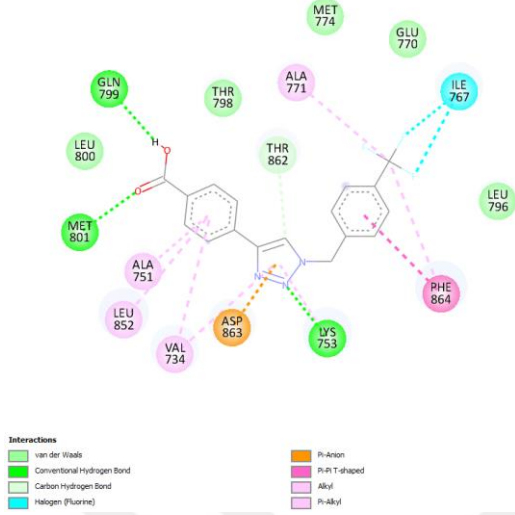


18 no'lu bileşik (BE:-7.05 kcal/mol)

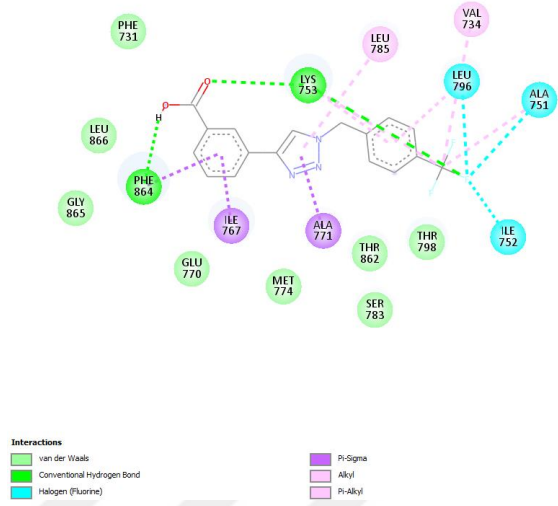


EK 5. (Devam)

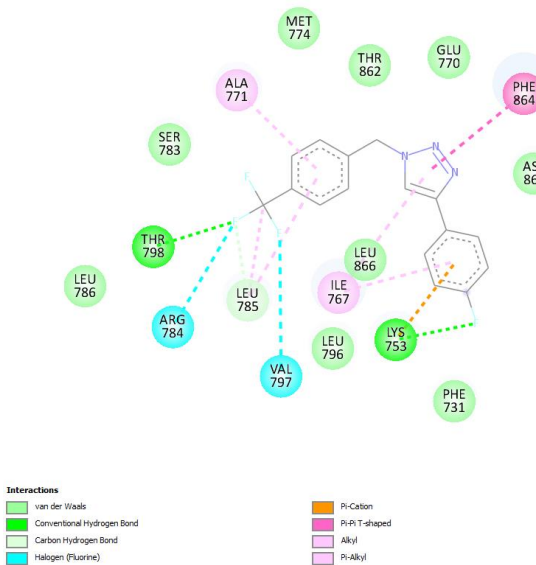
19 no'lu bileşik (BE:-7.53 kcal/mol)



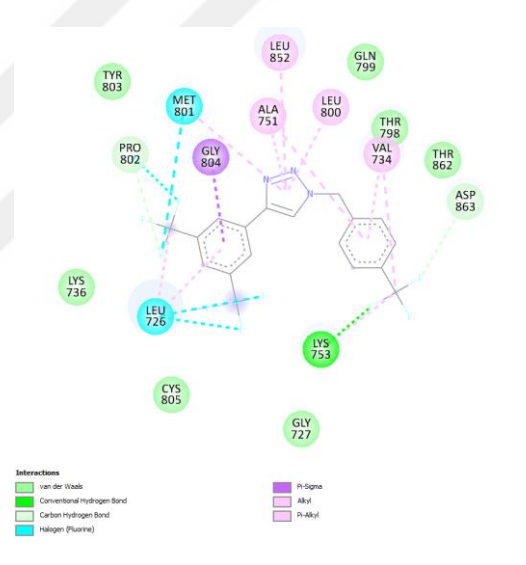
20 no'lu bileşik (BE:-8.57 kcal/mol)



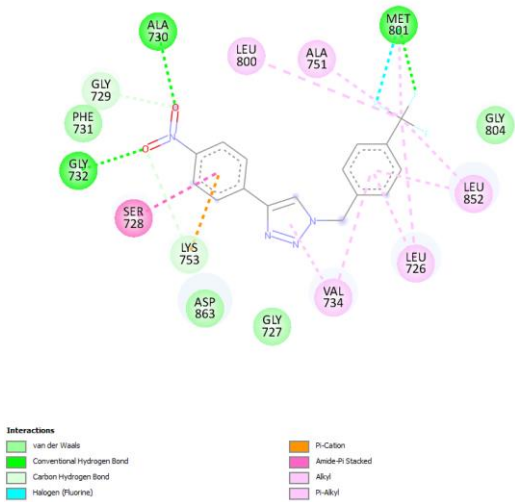
21 no'lu bileşik (BE:-7.00 kcal/mol)



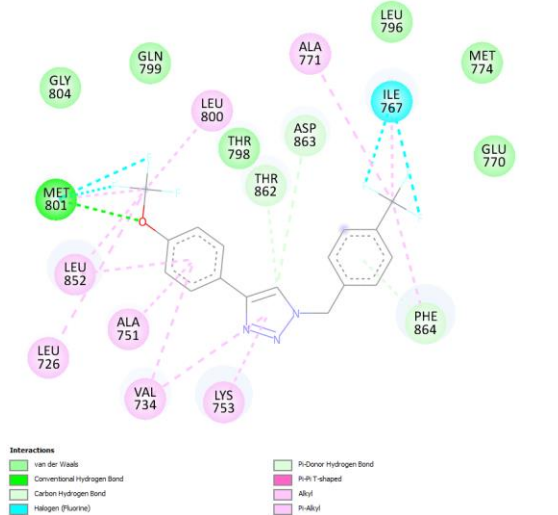
22 no'lu bileşik (BE:-6.99 kcal/mol)



23 no'lu bileşik (BE:-7.93 kcal/mol)

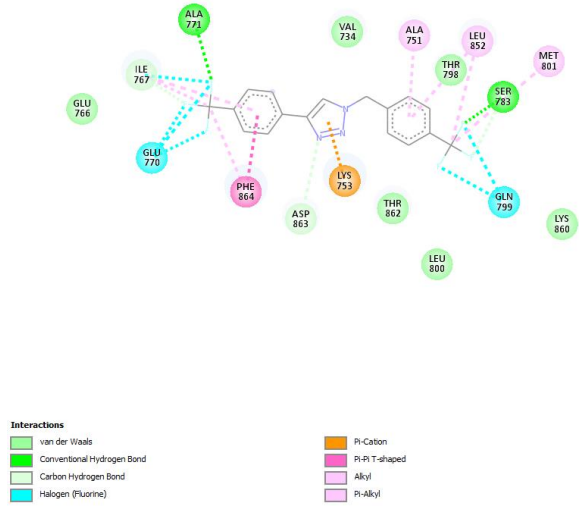


24 no'lu bileşik (BE:-6.67 kcal/mol)

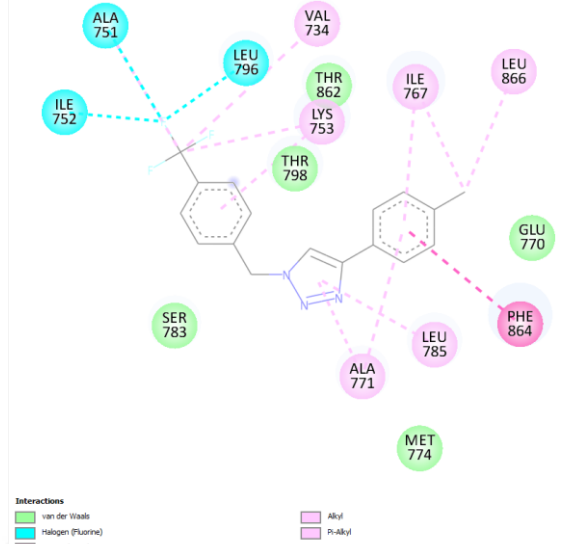


EK 5. (Devam)

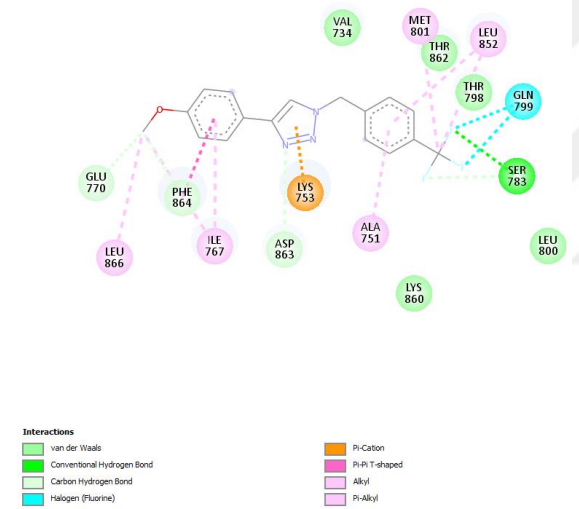
25 no'lu bileşik (BE:-6.74 kcal/mol)



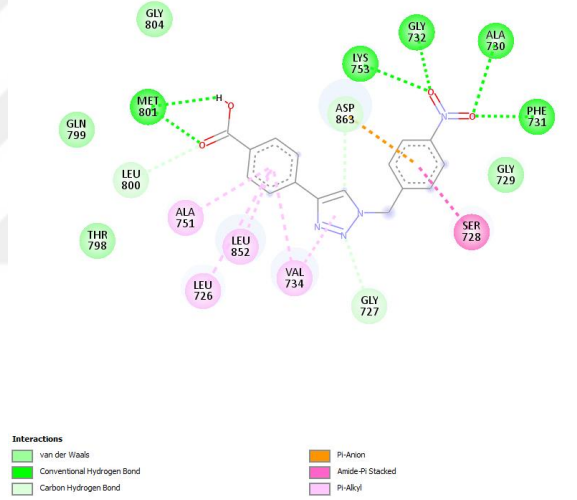
26 no'lu bileşik (BE:-7.15 kcal/mol)



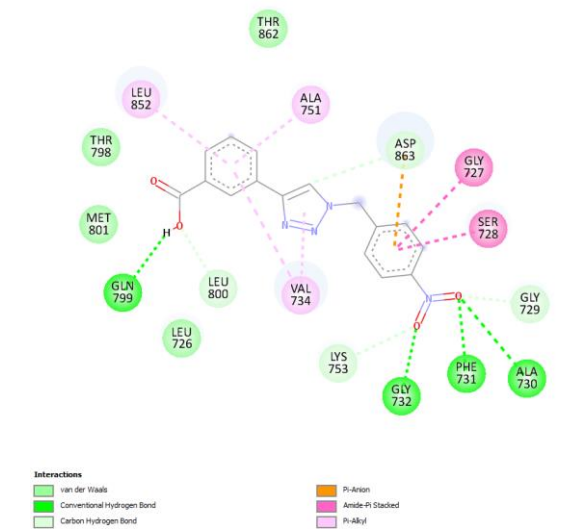
27 no'lu bileşik (BE:-6.91 kcal/mol)



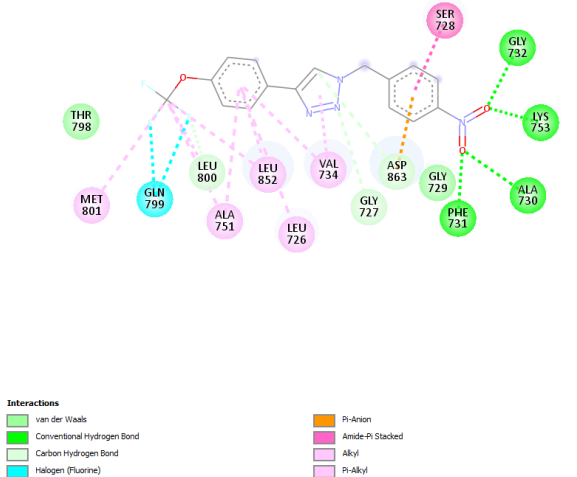
28 no'lu bileşik (BE:-9.35 kcal/mol)



29 no'lu bileşik (BE:-9.17 kcal/mol)

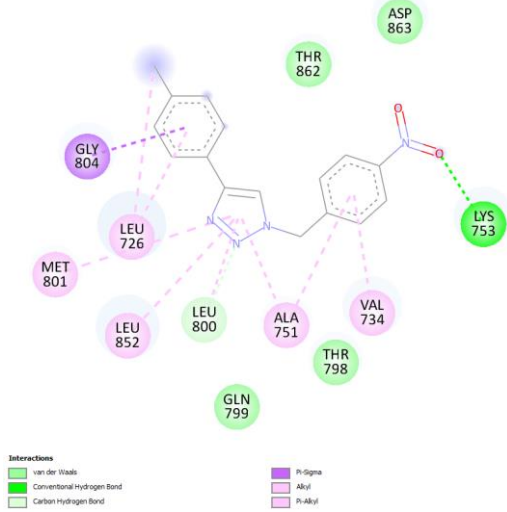


30 no'lu bileşik (BE:-8.44 kcal/mol)

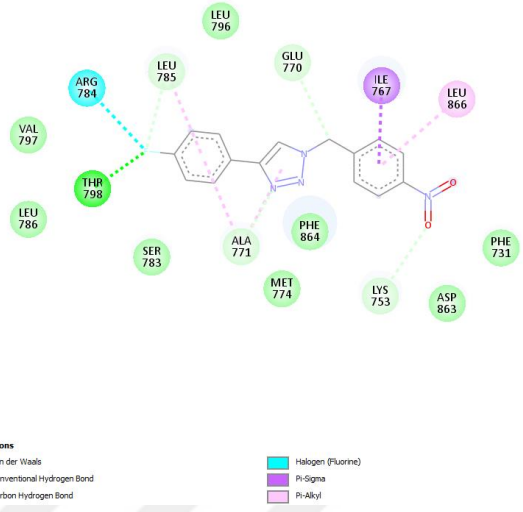


EK 5. (Devam)

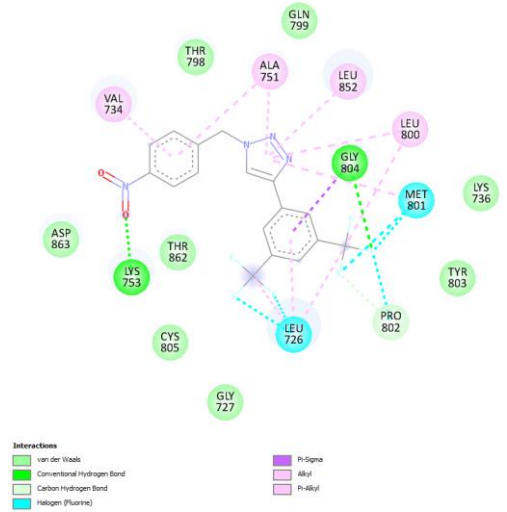
31 no'lu bileşik (BE:-8.71 kcal/mol)



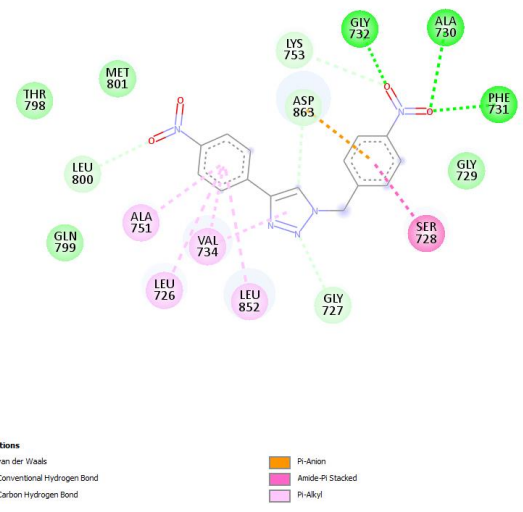
32 no'lu bileşik (BE:-8.73 kcal/mol)



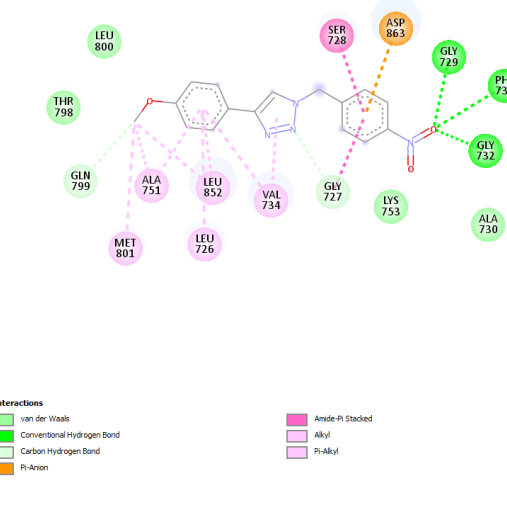
33 no'lu bileşik (BE:-8.89 kcal/mol)



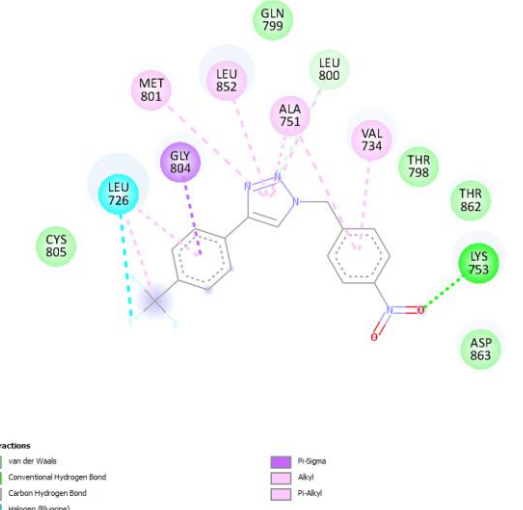
34 no'lu bileşik (BE:-9.58 kcal/mol)



35 no'lu bileşik (BE:-8.77 kcal/mol)

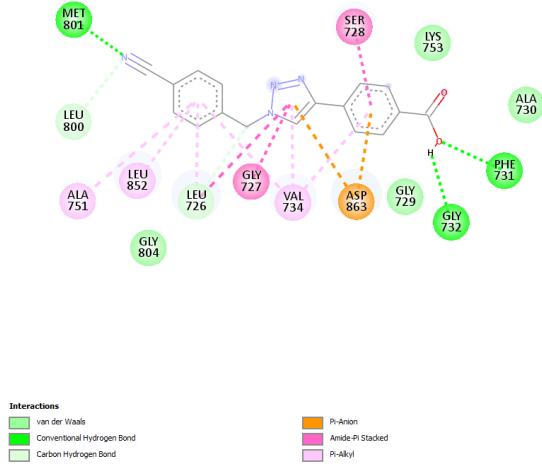


36 no'lu bileşik (BE:-8.42 kcal/mol)

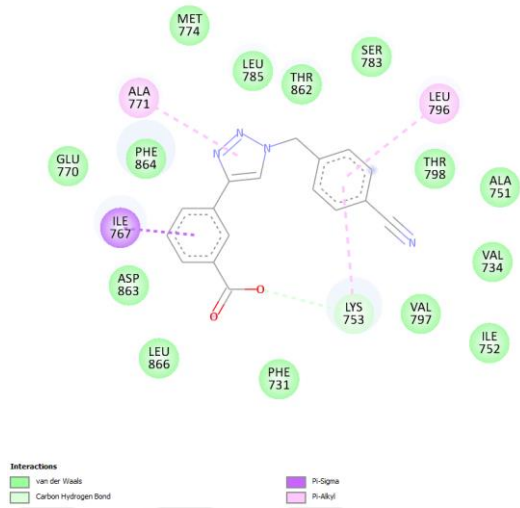


EK 5. (Devam)

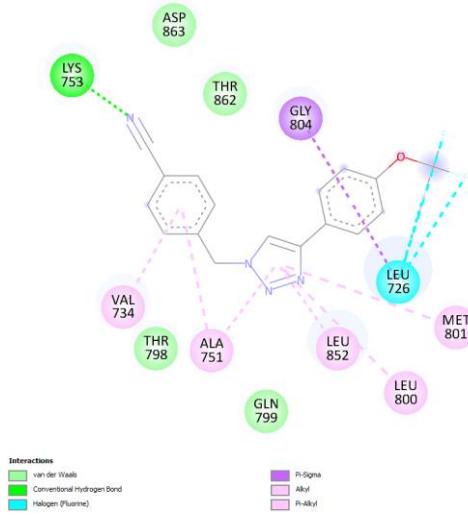
37 no'lu bileşik (BE:-8.37 kcal/mol)



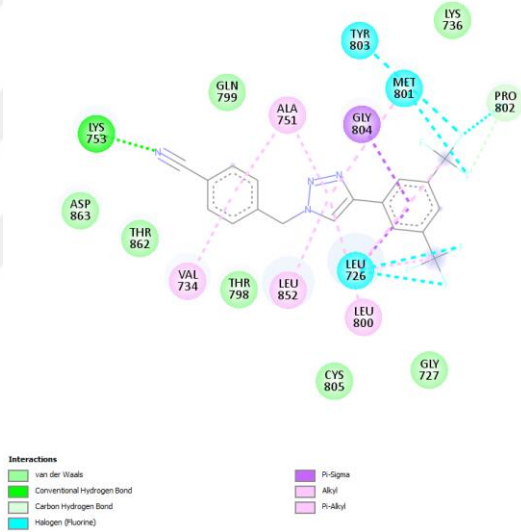
38 no'lu bileşik (BE:-9.02 kcal/mol)



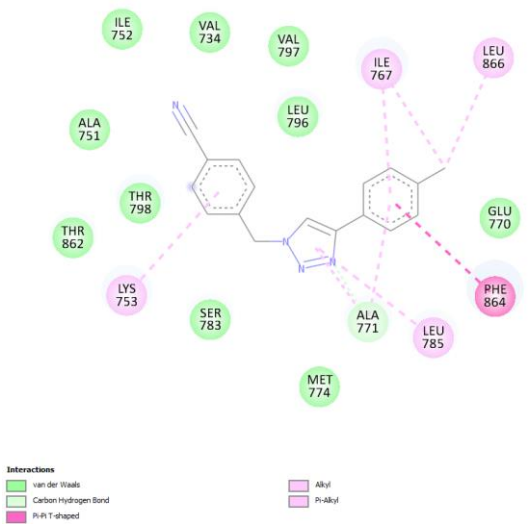
39 no'lu bileşik (BE:-7.46 kcal/mol)



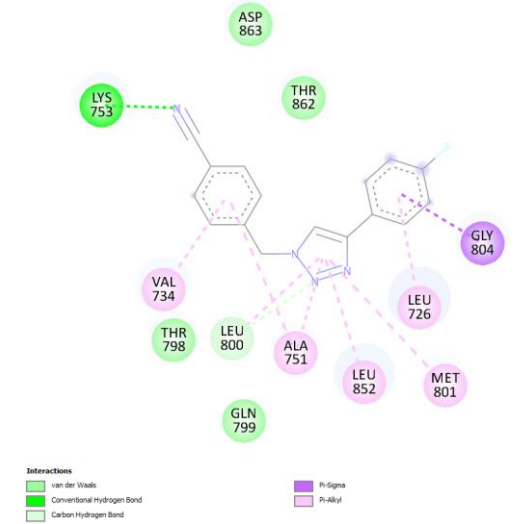
40 no'lu bileşik (BE:-7.98 kcal/mol)



41 no'lu bileşik (BE:-7.90 kcal/mol)

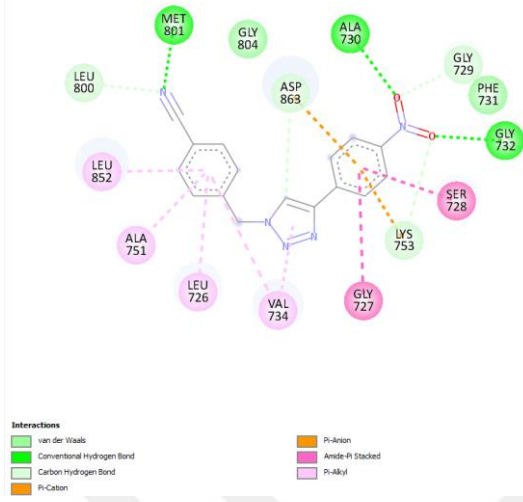


42 no'lu bileşik (BE:-7.59 kcal/mol)

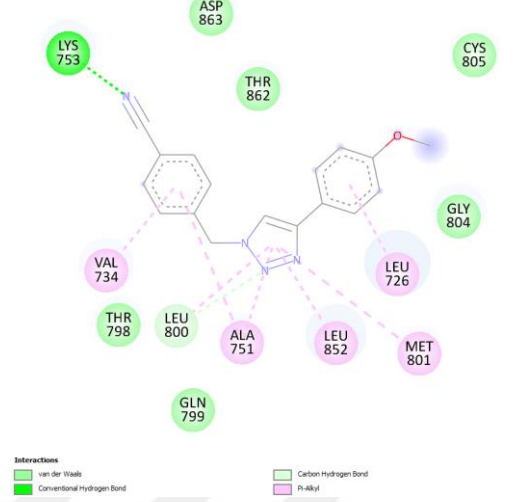


EK 5. (Devam)

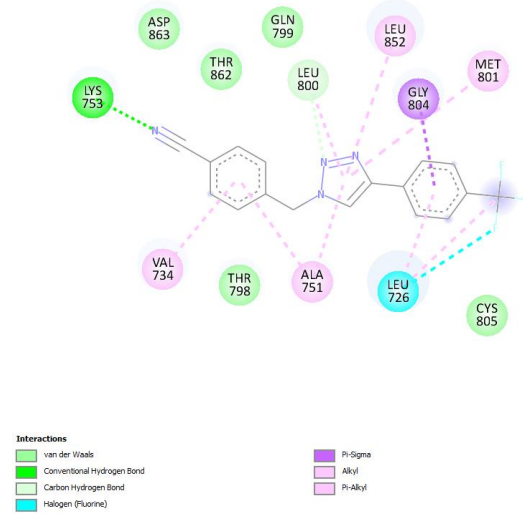
43 no'lu bileşik (BE:-8.91 kcal/mol)



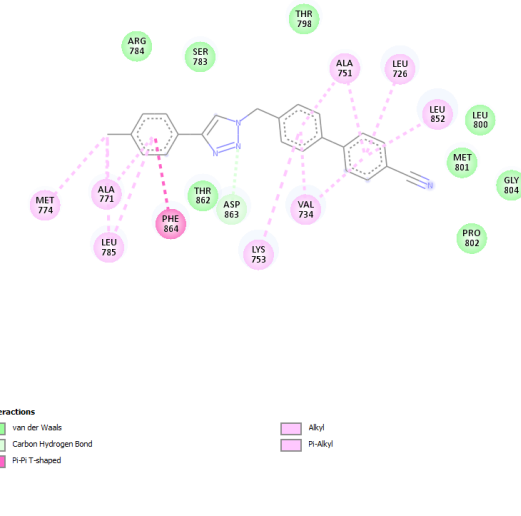
44 no'lu bileşik (BE:-7.59 kcal/mol)



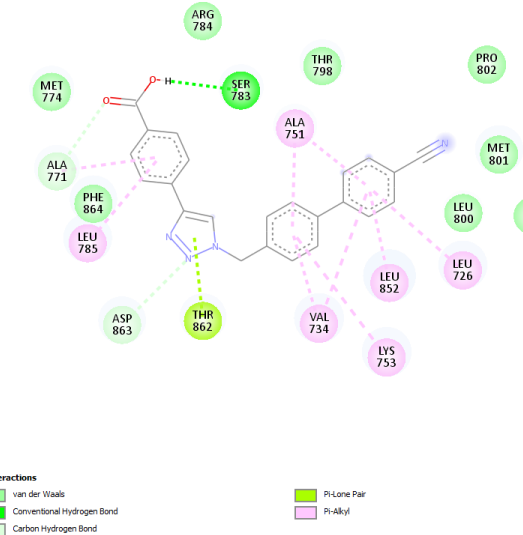
45 no'lu bileşik (BE:-7.57 kcal/mol)



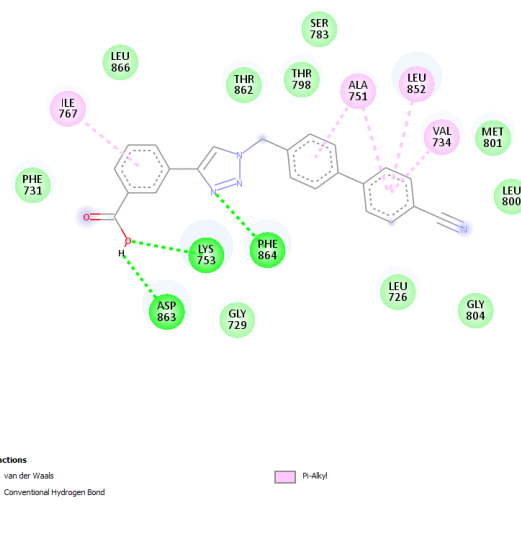
46 no'lu bileşik (BE:-9.05 kcal/mol)



47 no'lu bileşik (BE:-9.76 kcal/mol)

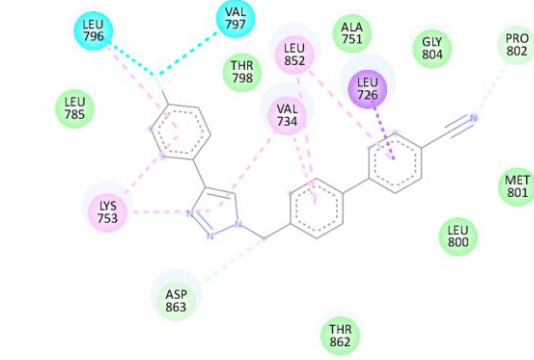


48 no'lu bileşik (BE:-9.45 kcal/mol)



EK 5. (Devam)

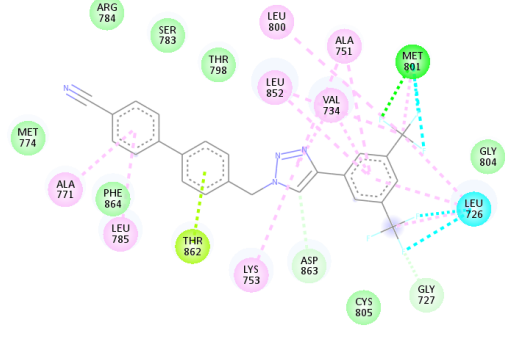
49 no'lu bileşik (BE:-8.66 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Carbon Hydrogen Bond
- Halojen (Fluorine)
- Pi-Sigma
- Pi-Alkyl

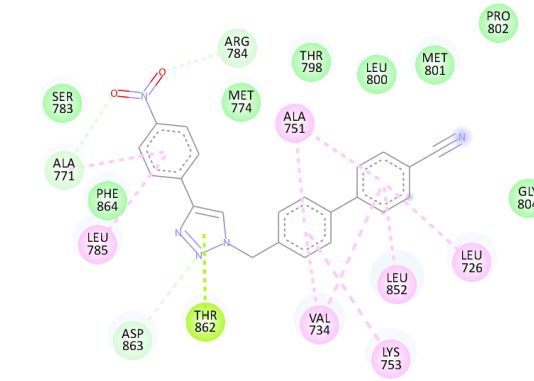
50 no'lu bileşik (BE:-8.58 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Halojen (Fluorine)
- Pi-Lone Pair
- Alkyl
- Pi-Alkyl

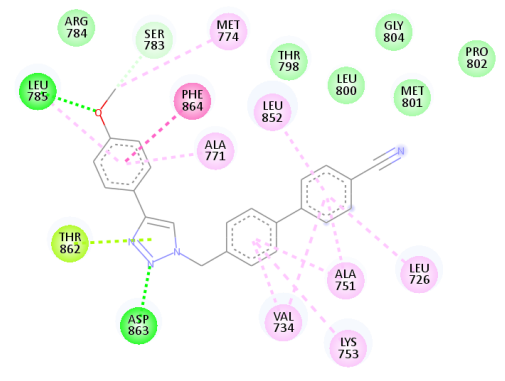
51 no'lu bileşik (BE:-9.73 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Lone Pair
- Pi-Alkyl

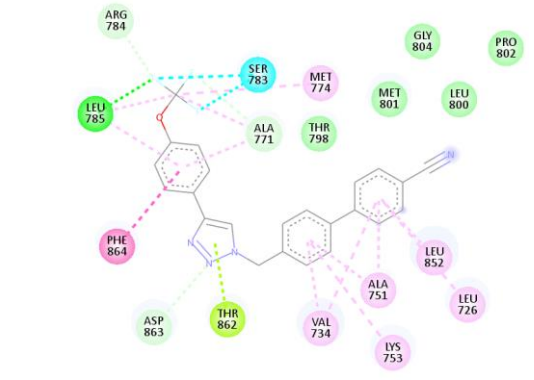
52 no'lu bileşik (BE:-9.08 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Lone Pair
- Pi-Pi T-shaped
- Alkyl
- Pi-Alkyl

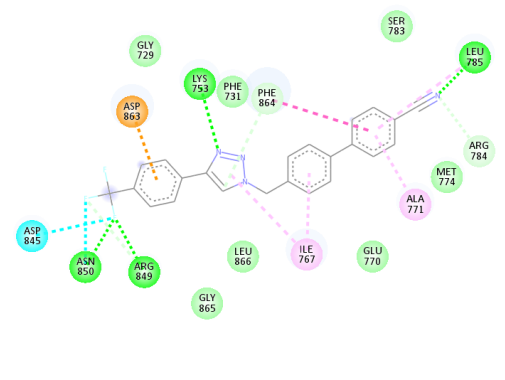
53 no'lu bileşik (BE:-8.81 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Halojen (Fluorine)
- Pi-Lone Pair
- Pi-Pi T-shaped
- Alkyl
- Pi-Alkyl

54 no'lu bileşik (BE:-8.79 kcal/mol)

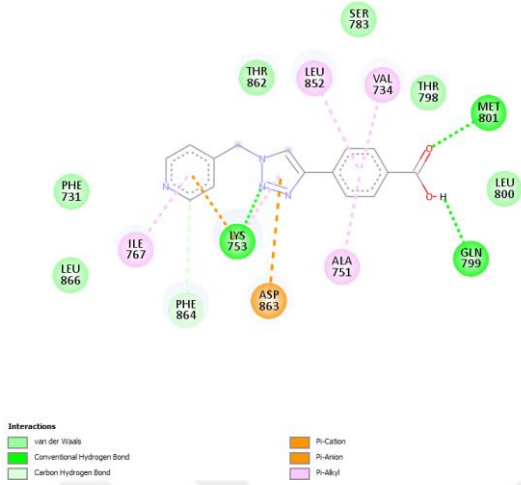


Interactions

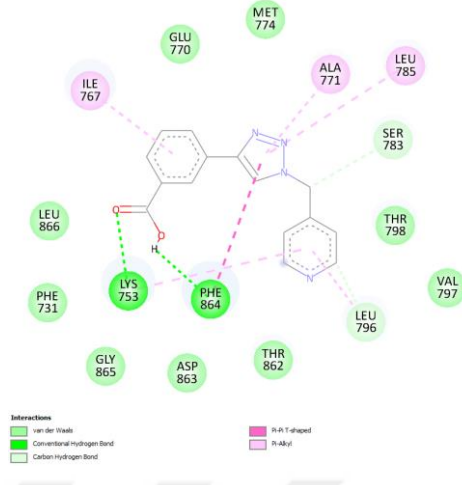
- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Halojen (Fluorine)
- Pi-Anion
- Pi-Pi T-shaped
- Pi-Alkyl

EK 5. (Devam)

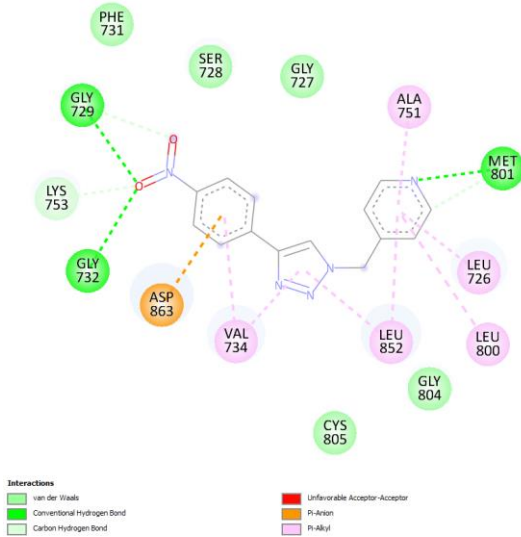
55 no'lu bileşik (BE:-7.28 kcal/mol)



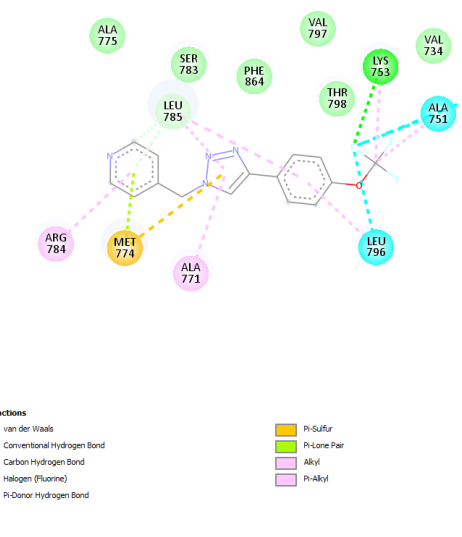
56 no'lu bileşik (BE:-7.85 kcal/mol)



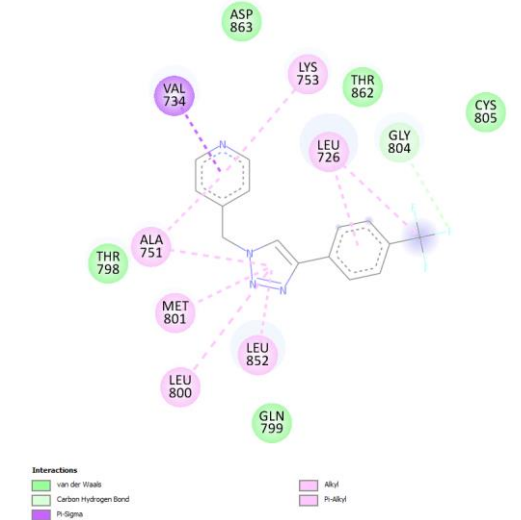
57 no'lu bileşik (BE:-7.32 kcal/mol)



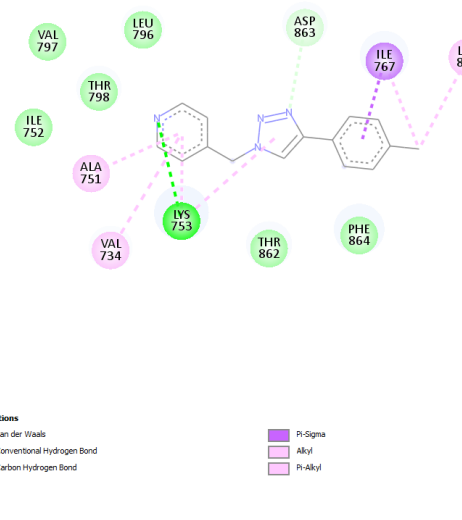
58 no'lu bileşik (BE:-6.63 kcal/mol)



59 no'lu bileşik (BE:-6.46 kcal/mol)

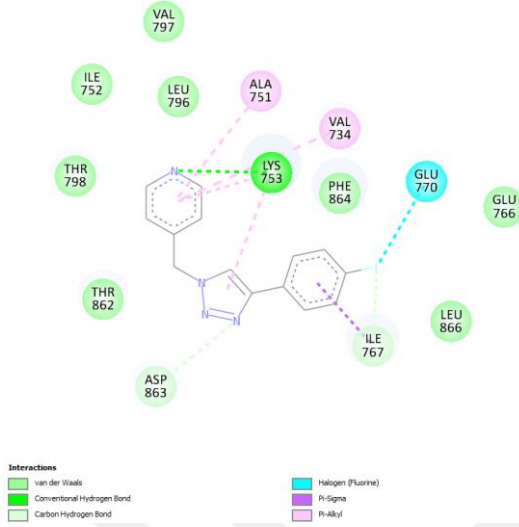


60 no'lu bileşik (BE:-7.64 kcal/mol)

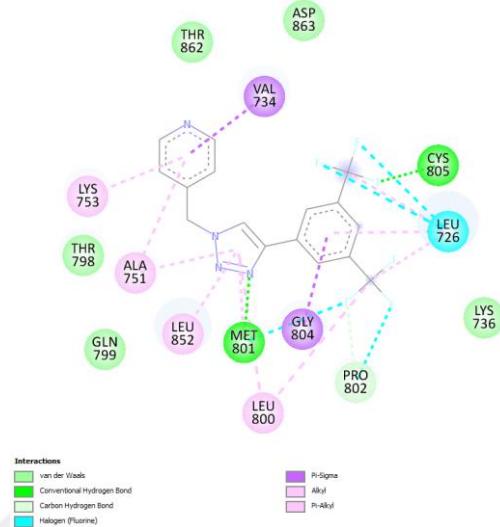


EK 5. (Devam)

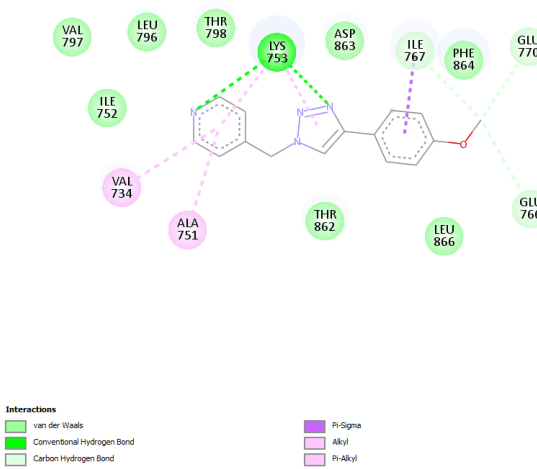
61 no'lu bileşik (BE:-7.02 kcal/mol)



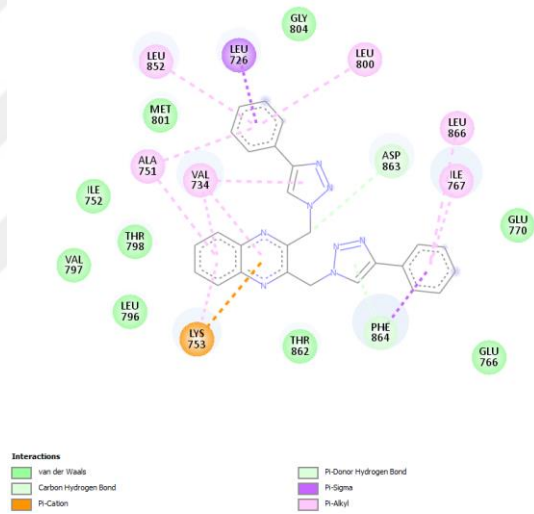
62 no'lu bileşik (BE:-6.92 kcal/mol)



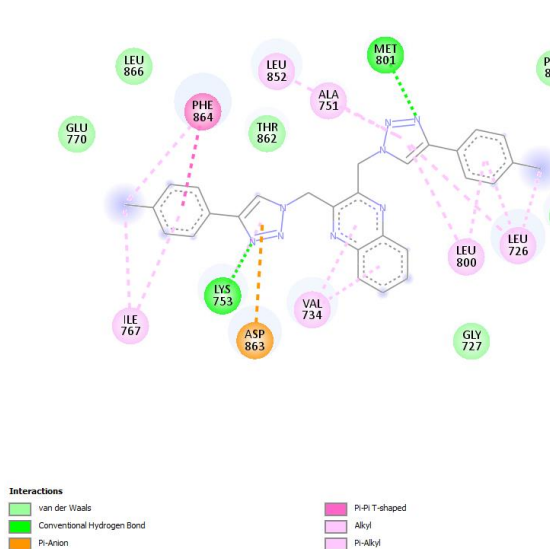
63 no'lu bileşik (BE:-7.12 kcal/mol)



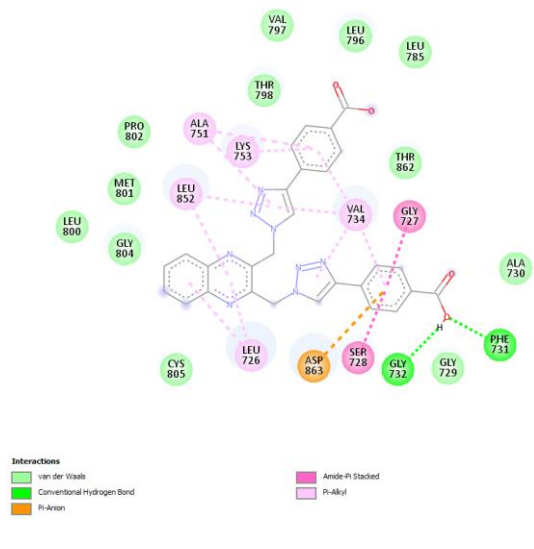
64 no'lu bileşik (BE:-11.10 kcal/mol)



65 no'lu bileşik (BE:-11.82 kcal/mol)

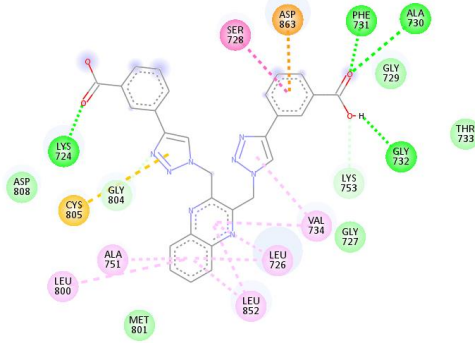


66 no'lu bileşik (BE:-10.71 kcal/mol)



EK 5. (Devam)

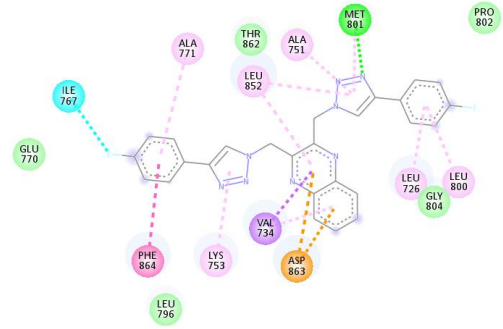
67 no'lu bileşik (BE: -11.93 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Anion
- Pi-Sulfur
- Amide-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

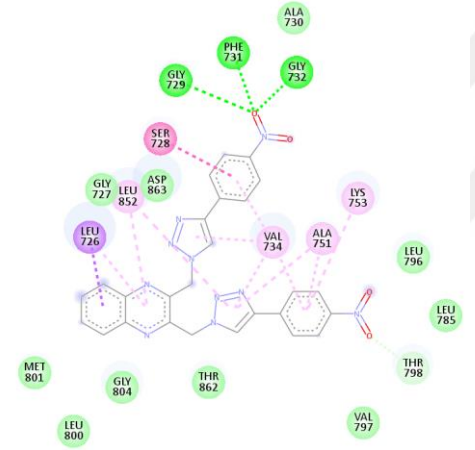
68 no'lu bileşik (BE: -10.17 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Halogen (Fluorine)
- Pi-Anion
- Pi-Sigma
- Pi-Pi T-shaped
- Pi-Alkyl

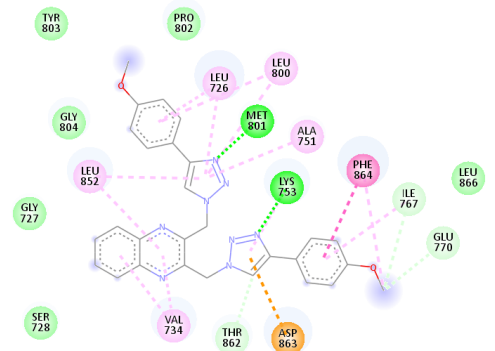
69 no'lu bileşik (BE: -11.60 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Amide-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

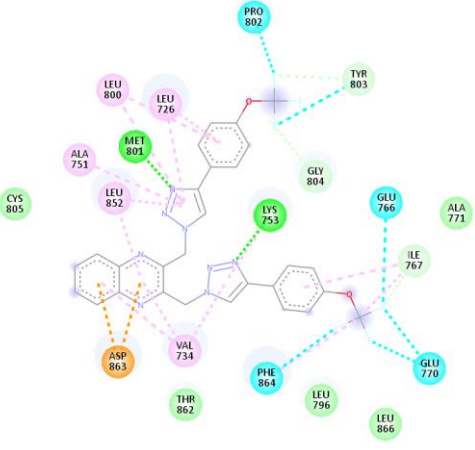
70 no'lu bileşik (BE: -10.61 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Anion
- Pi-Pi T-shaped
- Alkyl
- Pi-Alkyl

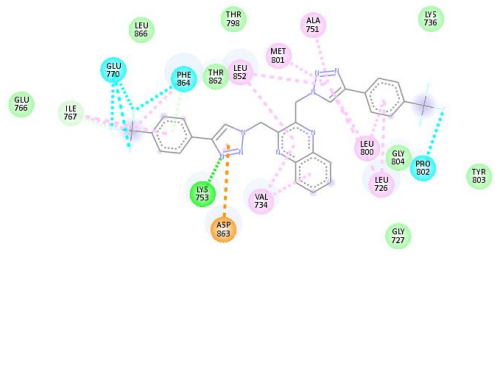
71 no'lu bileşik (BE: -10.16 kcal/mol)



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Halogen (Fluorine)
- Pi-Anion
- Alkyl
- Pi-Alkyl

72 no'lu bileşik (BE: -10.51 kcal/mol)

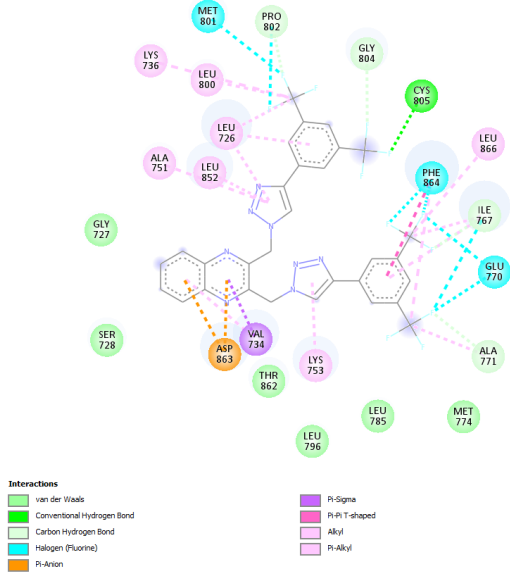


Interactions

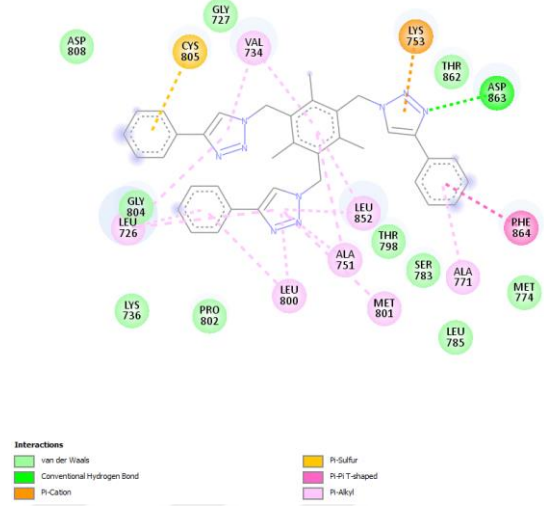
- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Halogen (Fluorine)
- Pi-Anion
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Pi T-shaped
- Alkyl
- Pi-Alkyl

EK 5. (Devam)

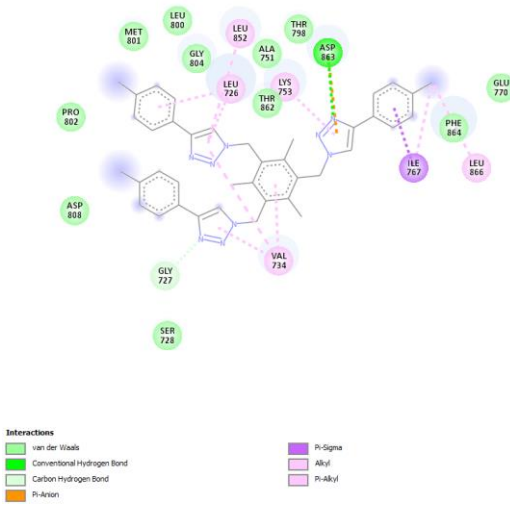
73 no'lu bileşik (BE: -9.75 kcal/mol)



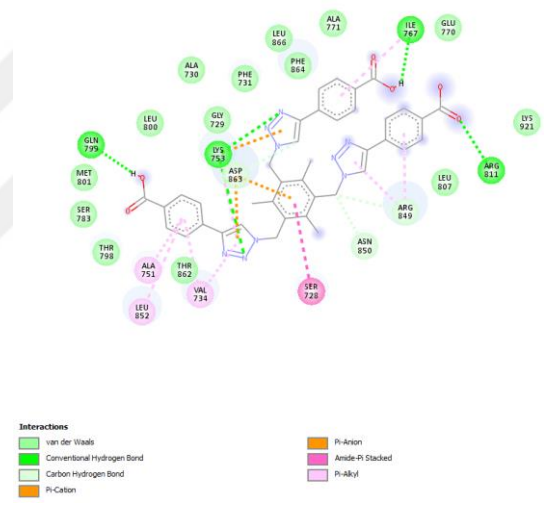
74 no'lu bileşik (BE: -10.38 kcal/mol)



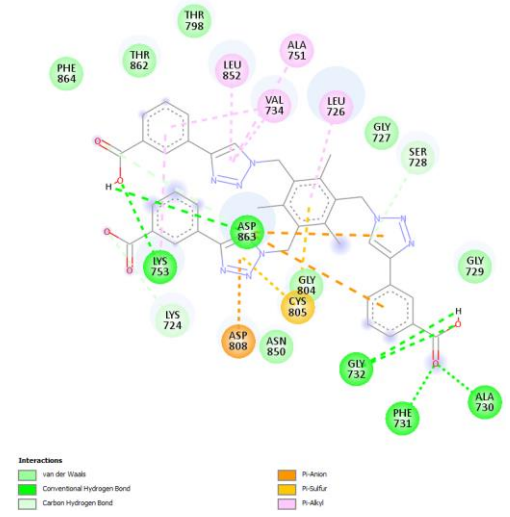
75 no'lu bileşik (BE: -10.33 kcal/mol)



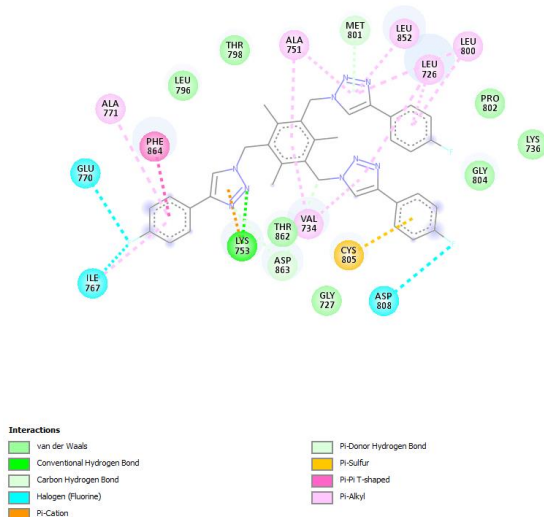
76 no'lu bileşik (BE: -10.38 kcal/mol)



77 no'lu bileşik (BE: -12.42 kcal/mol)

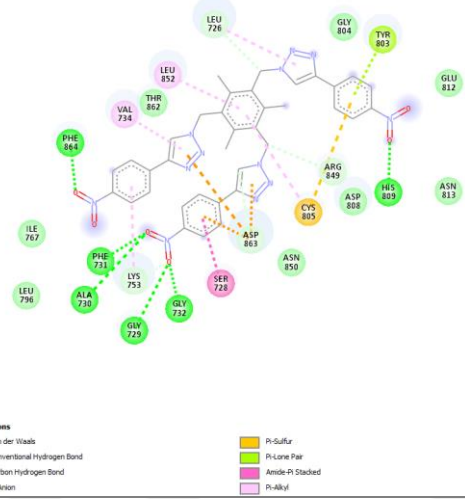


78 no'lu bileşik (BE: -10.45 kcal/mol)

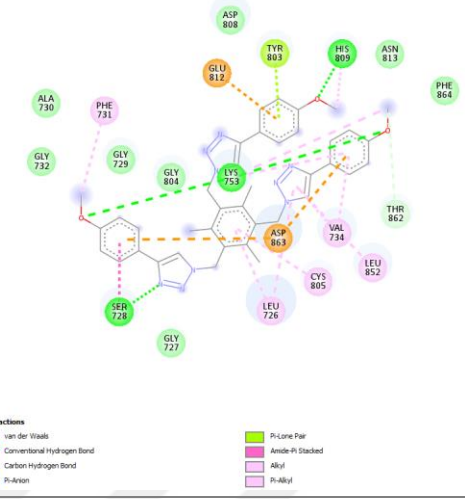


EK 5. (Devam)

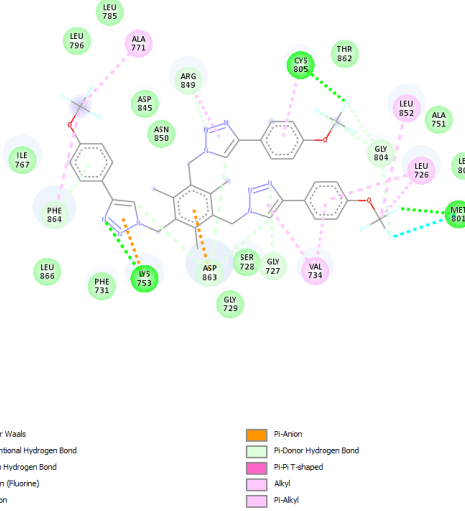
79 no'lu bileşik (BE:-11.68 kcal/mol)



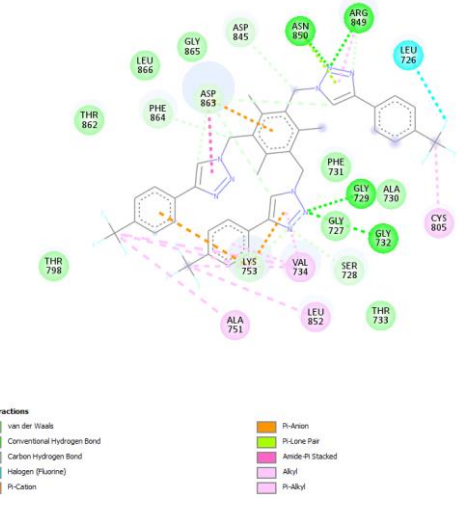
80 no'lu bileşik (BE:-10.27 kcal/mol)



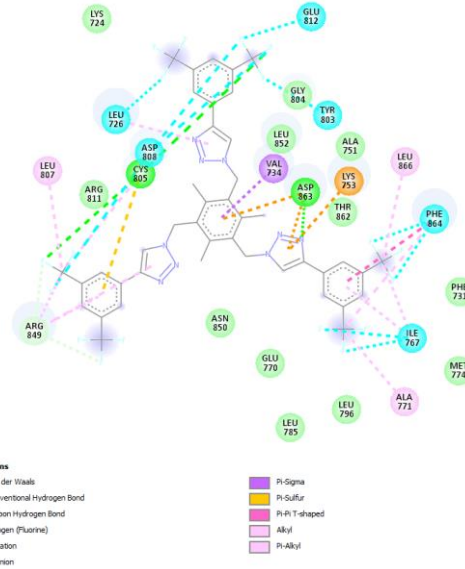
81 no'lu bileşik (BE:-9.32 kcal/mol)



82 no'lu bileşik (BE:-9.57 kcal/mol)



83 no'lu bileşik (BE: -7.75 kcal/mol)



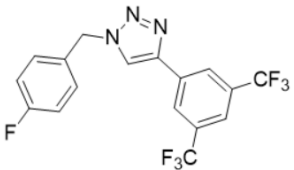
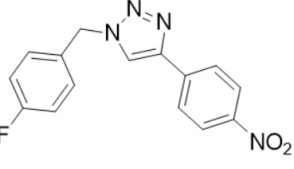
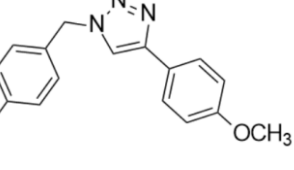
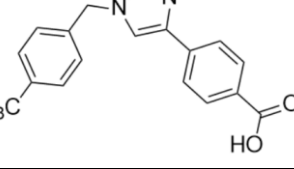
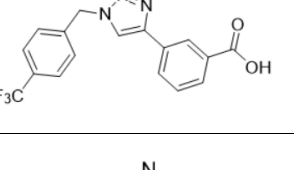
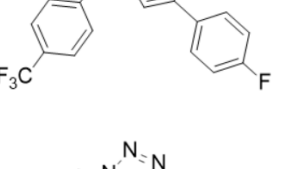
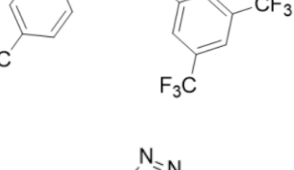
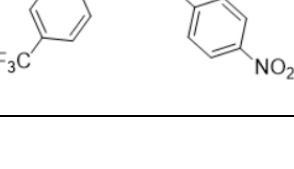
EK 6. Bileşiklerin Kimyasal Yapıları ve Moleküler Kenetlenme Analizi Sonuçları

| Bileşik | Kimyasal Yapı | Bağlanma Enerjisi (kcal/mol) | | | |
|---------|---------------|------------------------------|------------------|----------------------|----------------|
| | | EGFR Vahşi Tip | EGFR Mutant Form | EGFR Allosterik Form | HER2 Vahşi Tip |
| 1 | | -8.66 | -7.32 | -8.79 | -9.52 |
| 2 | | -8.81 | -8.83 | -9.07 | -9.88 |
| 3 | | -9.67 | -6.68 | -10.88 | -10.20 |
| 4 | | -8.51 | -8.44 | -9.38 | -9.28 |
| 5 | | -8.81 | -8.40 | -9.74 | -9.85 |
| 6 | | -8.68 | -8.94 | -10.39 | -9.50 |
| 7 | | -8.57 | -8.11 | -9.17 | -9.02 |

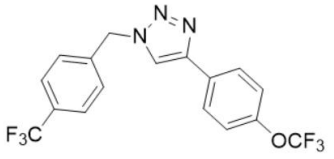
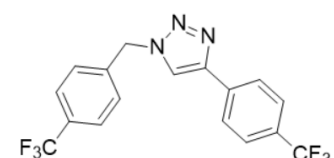
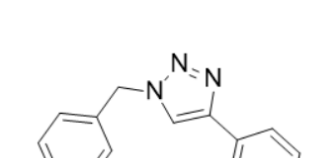
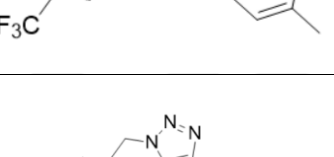
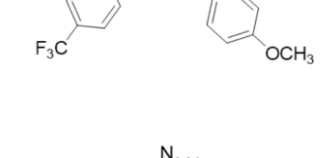
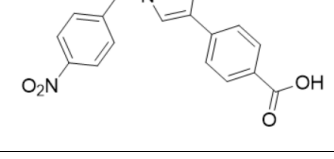
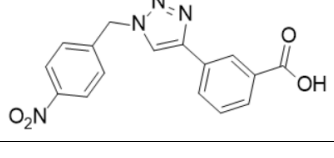
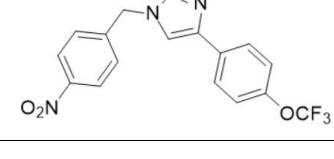
EK 6. (Devam)

| | | | | | |
|----|--|-------|-------|-------|-------|
| 8 | | -8.61 | -8.76 | -9.68 | -9.28 |
| 9 | | -8.02 | -8.16 | -9.49 | -9.21 |
| 10 | | -6.68 | -8.01 | -9.48 | -7.40 |
| 11 | | -7.12 | -8.28 | -9.32 | -8.29 |
| 12 | | -6.74 | -8.65 | -9.64 | -6.74 |
| 13 | | -6.79 | -7.22 | -7.55 | -6.78 |
| 14 | | -7.05 | -6.91 | -7.83 | -7.65 |
| 15 | | -6.78 | -6.65 | -7.42 | -7.11 |

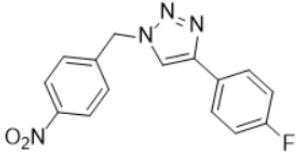
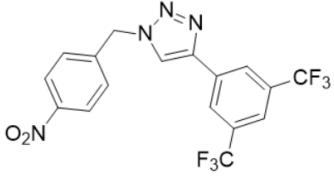
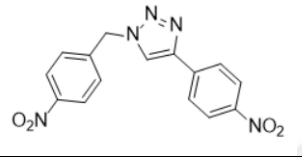
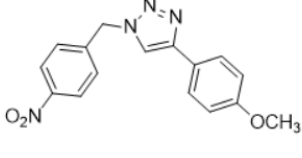
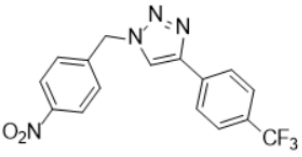
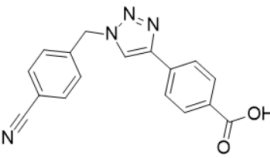
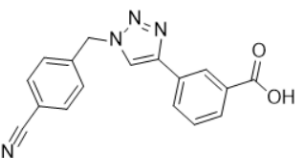
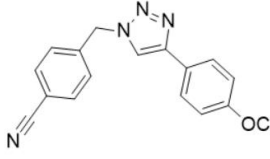
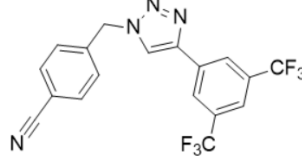
EK 6. (Devam)

| | | | | | |
|----|---|-------|-------|-------|-------|
| 16 |  | -6.85 | -7.03 | -7.88 | -7.25 |
| 17 |  | -6.58 | -7.50 | -8.18 | -7.54 |
| 18 |  | -6.87 | -6.71 | -7.99 | -7.05 |
| 19 |  | -6.62 | -6.95 | -7.60 | -7.53 |
| 20 |  | -6.94 | -7.78 | -7.90 | -8.57 |
| 21 |  | -6.71 | -6.80 | -7.42 | -7.00 |
| 22 |  | -6.65 | -7.15 | -7.84 | -6.99 |
| 23 |  | -6.49 | -7.34 | -8.27 | -7.93 |

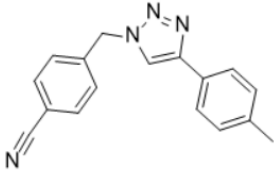
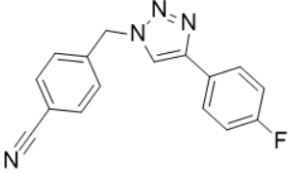
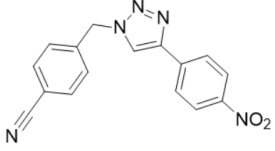
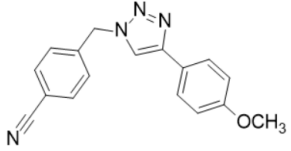
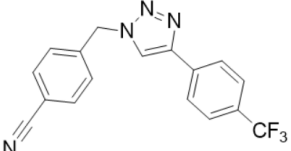
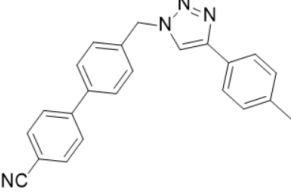
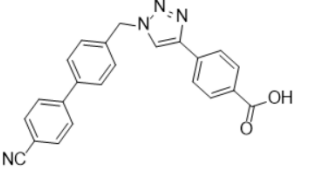
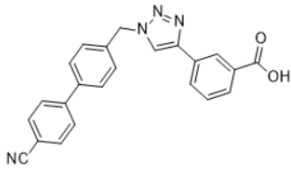
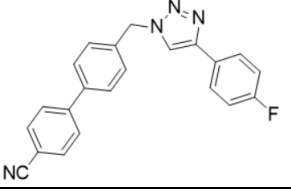
EK 6. (Devam)

| | | | | | |
|----|---|-------|-------|-------|-------|
| 24 |  | -6.49 | -6.64 | -8.04 | -6.67 |
| 25 |  | -6.62 | -6.77 | -7.54 | -6.74 |
| 26 |  | -6.89 | -7.07 | -7.77 | -7.15 |
| 27 |  | -6.68 | -6.84 | -7.98 | -6.91 |
| 28 |  | -7.28 | -7.85 | -7.69 | -9.35 |
| 29 |  | -7.56 | -8.17 | -7.75 | -9.17 |
| 30 |  | -7.54 | -8.44 | -8.01 | -8.44 |
| 31 |  | -7.74 | -8.78 | -8.54 | -8.71 |

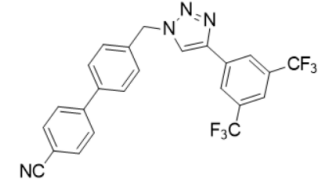
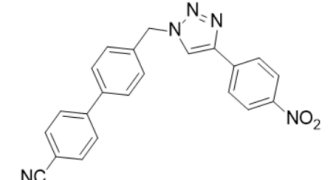
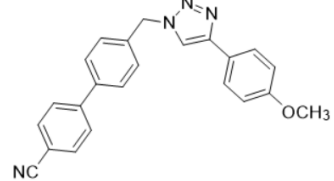
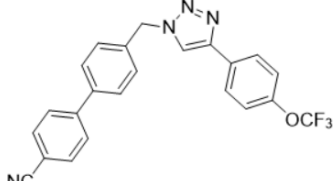
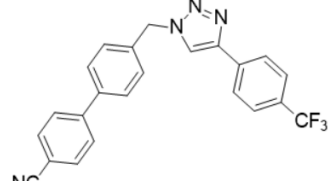
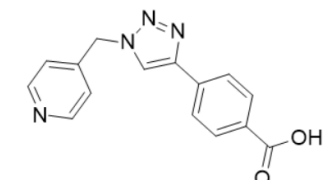
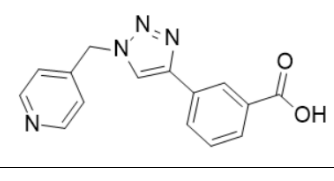
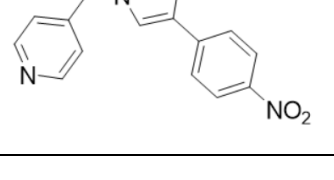
EK 6. (Devam)

| | | | | | |
|----|---|-------|-------|-------|-------|
| 32 |  | -7.45 | -8.41 | -8.20 | -8.73 |
| 33 |  | -7.36 | -8.25 | -8.02 | -8.89 |
| 34 |  | -7.60 | -8.24 | -7.94 | -9.58 |
| 35 |  | -7.52 | -8.48 | -8.51 | -8.77 |
| 36 |  | -7.50 | -8.39 | -8.18 | -8.42 |
| 37 |  | -7.10 | -7.61 | -8.06 | -8.37 |
| 38 |  | -7.83 | -8.26 | -8.13 | -9.02 |
| 39 |  | -7.40 | -7.10 | -8.36 | -7.46 |
| 40 |  | -7.52 | -7.58 | -8.27 | -7.98 |

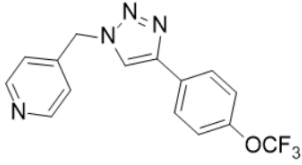
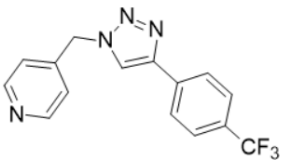
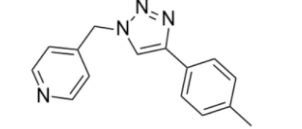
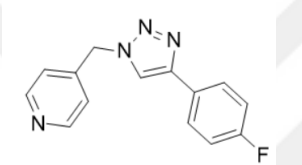
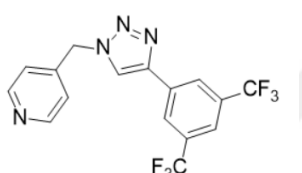
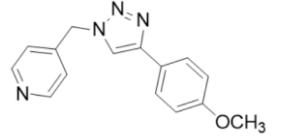
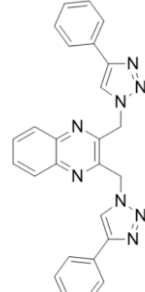
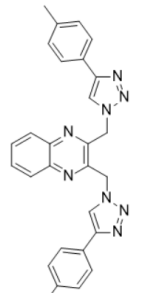
EK 6. (Devam)

| | | | | | |
|----|---|-------|-------|--------|-------|
| 41 |  | -7.77 | -7.52 | -8.26 | -7.90 |
| 42 |  | -7.47 | -7.24 | -7.92 | -7.59 |
| 43 |  | -7.17 | -7.89 | -8.67 | -8.91 |
| 44 |  | -7.56 | -7.30 | -8.39 | -7.59 |
| 45 |  | -7.50 | -7.21 | -7.95 | -7.57 |
| 46 |  | -8.04 | -7.89 | -10.18 | -9.05 |
| 47 |  | -8.14 | -7.81 | -10.77 | -9.76 |
| 48 |  | -8.90 | -9.09 | -10.28 | -9.45 |
| 49 |  | -7.67 | -7.59 | -9.69 | -8.66 |

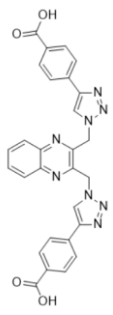
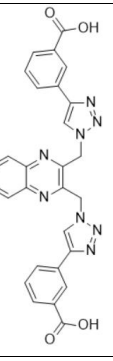
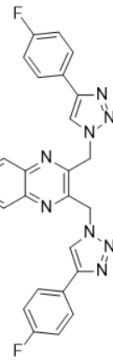
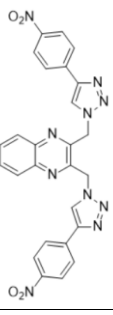
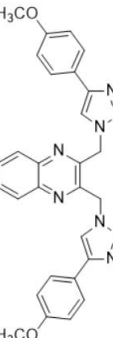
EK 6. (Devam)

| | | | | | |
|----|---|-------|-------|--------|-------|
| 50 |  | -7.70 | -7.85 | -9.64 | -8.58 |
| 51 |  | -8.35 | -8.25 | -10.91 | -9.73 |
| 52 |  | -7.90 | -7.65 | -10.13 | -9.08 |
| 53 |  | -7.54 | -7.45 | -10.00 | -8.81 |
| 54 |  | -7.72 | -7.62 | -10.23 | -8.79 |
| 55 |  | -6.51 | -6.91 | -7.28 | -7.28 |
| 56 |  | -6.93 | -8.06 | -7.49 | -7.85 |
| 57 |  | -6.47 | -7.20 | -7.80 | -7.32 |

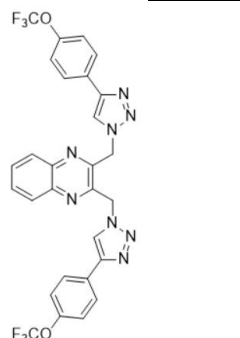
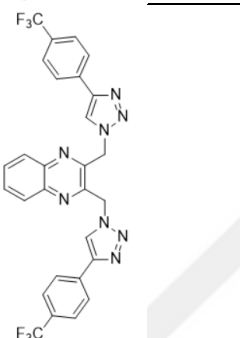
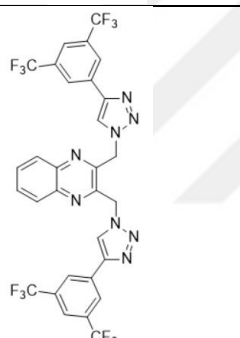
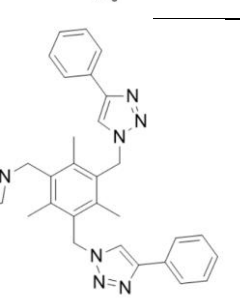
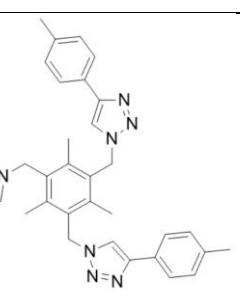
EK 6. (Devam)

| | | | | | |
|----|---|--------|-------|--------|--------|
| 58 |  | -6.56 | -6.24 | -7.81 | -6.63 |
| 59 |  | -6.60 | -6.36 | -7.13 | -6.46 |
| 60 |  | -6.90 | -6.65 | -7.57 | -7.64 |
| 61 |  | -6.60 | -6.38 | -7.22 | -7.02 |
| 62 |  | -6.69 | -6.75 | -7.62 | -6.92 |
| 63 |  | -6.69 | -6.43 | -7.73 | -7.12 |
| 64 |  | -10.00 | -9.15 | -11.17 | -11.10 |
| 65 |  | -9.65 | -9.75 | -9.89 | -11.82 |

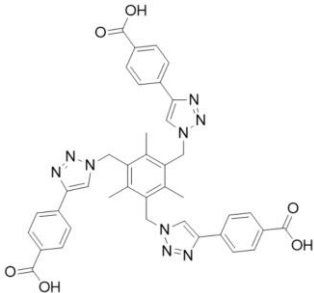
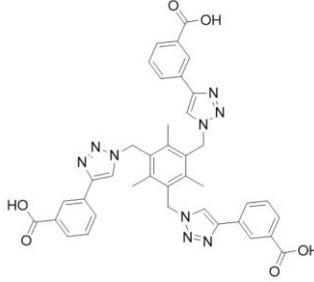
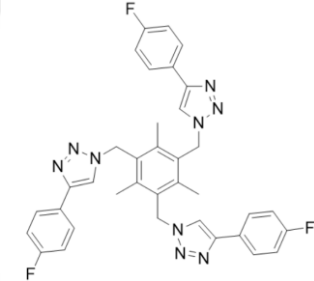
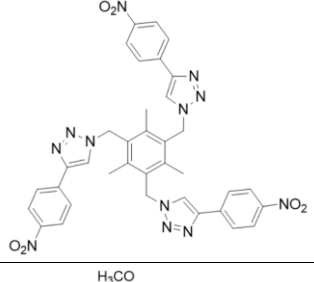
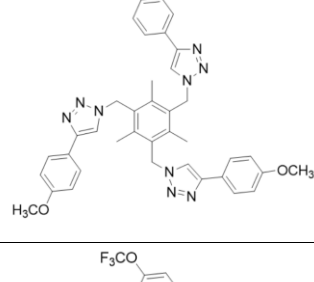
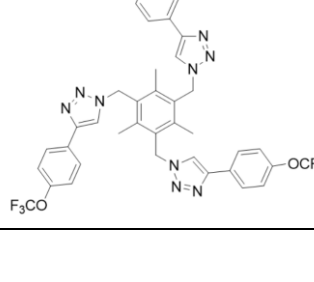
EK 6. (Devam)

| | | | | | |
|----|---|-------|-------|--------|--------|
| 66 |  | -8.60 | -8.05 | -7.40 | -10.71 |
| 67 |  | -9.66 | -8.84 | -9.26 | -11.93 |
| 68 |  | -9.37 | -8.93 | -10.05 | -10.17 |
| 69 |  | -9.04 | -9.17 | -8.61 | -11.60 |
| 70 |  | -9.00 | -9.27 | -9.26 | -10.61 |

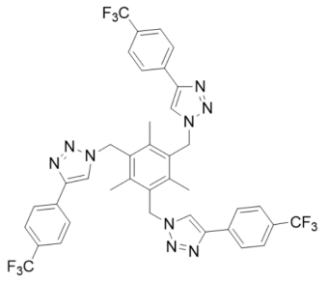
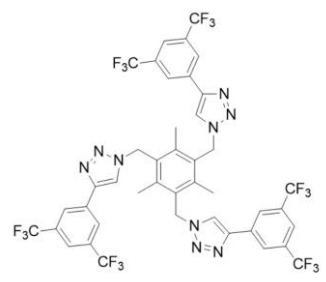
EK 6. (Devam)

| | | | | | |
|----|---|--------|-------|--------|--------|
| 71 |  | -8.90 | -8.43 | -8.83 | -10.16 |
| 72 |  | -8.90 | -9.10 | -8.65 | -10.51 |
| 73 |  | -8.57 | -7.95 | -2.48 | -9.75 |
| 74 |  | -10.23 | -8.91 | -10.50 | -10.38 |
| 75 |  | -9.63 | -8.21 | +5.05 | -10.33 |

EK 6. (Devam)

| | | | | | |
|----|---|-------|--------|--------|--------|
| 76 |  | -8.03 | -10.44 | +30.19 | -10.38 |
| 77 |  | -7.72 | -8.58 | +5.74 | -12.42 |
| 78 |  | -9.01 | -7.92 | -1.62 | -10.45 |
| 79 |  | -9.93 | -11.40 | +16.95 | -11.68 |
| 80 |  | -9.11 | -8.44 | +15.26 | -10.27 |
| 81 |  | -7.91 | -7.13 | +30.45 | -9.32 |

EK 6. (Devam)

| | | | | | |
|----|---|-------|-------|---------|-------|
| 82 |  | -7.91 | -7.60 | +33.41 | -9.57 |
| 83 |  | -6.46 | -6.08 | +111.05 | -7.75 |

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Damla KILINÇ
Uyruğu : T.C
Doğum Tarihi :
Telefon (İş) :
E-Posta :
Yazışma Adresi (İş) :

EĞİTİM BİLGİLERİ

| Derece | Mezun Olduğu Kurumun Adı | Mezuniyet Yılı |
|------------------|--|----------------|
| Doktora/Uzmanlık | - | - |
| Yüksek Lisans | Karadeniz Teknik Üniversitesi Biyostatistik ve Tıp Bilişimi | - |
| Lisans | Sakarya Üniversitesi Sağlık Yönetimi Bölümü | 2017 |
| Lise | Akcaabat Anadolu Lisesi | 2013 |

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

| Görevi | Kurum | Süre (Yıl - Yıl) |
|--------|-------|---------------------|
| - | | |

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

-

YAYINLAR (Tez yazım kurallarına göre yazılmalıdır)

-

BİLDİRİLER

-

ÖDÜLLER / TEŞVİKLER/ BURSLAR

1.

HOBİLER

