



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOİSTATİSTİK VE TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

**DİYABET TEDAVİSİNE YÖNELİK YENİ
ANTİDİYABETİK AJANLARIN MOLEKÜLER
MODELLEME YÖNTEMLERİ İLE
GELİŞTİRİLMESİ**

Süleyman KAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Doç. Dr. Gizem TATAR YILMAZ

TRABZON-2023



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
Süleyman KAYA
(İmza)



İthaf

Bu yüksek lisans tezimi, oyun saatlerinden kısararak ders çalıştığım biricik kızım, baş tacım Nehir'ime ithaf ediyorum...



TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, “Antidiyabetik Ajan olarak Alfa-Glukosidaz ve PPAR-Gama’ya karşı Kalkon, Pirazol, İzoksazol ve Hidrazon Gruplarına Sahip Yeni Moleküllerin Tasarımı, Moleküler Modelleme Çalışmaları ve in vitro Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı ve 121Z746 numaralı proje kapsamında Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)-Kariyer Geliştirme Programı-3501 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.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgisi, deneyimi ve tecrübeleri ile sürekli bir yol gösterici olarak her zaman yanımda olan, tez öğrencisi olmaktan onur duyduğum ve bundan sonra da doktora öğrencisi olarak tekrar birlikte çalışmak istediğim danışman hocam Sayın Doç. Dr. Gizem Tatar Yılmaz’a,

Genel Cerrahi bölümünde birlikte çalıştığım ve yüksek lisans eğitimim boyunca akıl hocam olan Sayın Prof. Dr. Ali Güner’e,

Eğitim süresi boyunca bilgi ve tecrübelerinden çok şeyler öğrendiğim bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Kemal Turhan’a ve kıymetli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Burçin Kurt’a,

Bölümdeki tüm işlerimde yardımlarını esirgemeyen Sayın Zeliha Aydın Kasap’a, Sinem Özdemir’e ve Mehmet Erşan Kalaycı’ya, birlikte aynı dersleri aldığımız ve her konuda yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Özlen Balta’ya ve Tuğba Buçan’a,

Beni motive ederek yüksek lisans sürecimin başlamasına vesile olan hocam Sayın Prof. Dr. Nazım Ağaoğlu’na, eğitim sürem boyunca mesai saatlerimi esneten ve bana destek veren tüm Genel Cerrahi hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Bugüne kadar yanımda olan ve üzüntümü, sevincimi paylaştığım bütün sıkıntılarımla çeken, büyük bir fedakârlık gösteren eşim Neslihan ve kızım Nehir başta olmak üzere annem, babam ve kardeşlerime,

Tüm kalbimle teşekkür ederim...

Süleyman KAYA



İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK SAYFASI

ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

vi

TABLolar DİZİNİ

viii

ŞEKİLLER DİZİNİ

ix

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

x

ÖZET

xii

ABSTRACT

xiii

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

3

2.1. Diyabet Mellitüs

3

2.1.1. Tip 2 Diyabet Mellitüs Tedavisi

4

2.2. Nükleer Reseptörler

8

2.2.1. Peroksizom Proliferatörü ile Aktive Edilen Reseptör Gama (PPAR- γ)

8

2.3. Glikozit Hidrolazlar

10

2.3.1. Alfa-glukosidaz (α -glukosidaz)

10

2.4. Moleküler Modelleme

11

2.4.1. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

12

2.4.1.1. Yapı Temelli İlaç Tasarımı

13

2.4.1.2. Ligand Temelli İlaç Tasarımı

14

2.4.1.3. De Novo Tasarım

15

3. GEREÇ ve YÖNTEM

16

3.1. Hedef Enzimlerin ve Ligandların Yapı Analizleri

17

3.2. Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon (ADME)

18

3.3. Moleküler Kenetlenme (Docking)

19

4. BULGULAR

21

4.1. ADME Analiz Sonuçları

21



4.2. Moleküler Docking Sonuçları	21
4.2.1. PPAR- γ Enzimi için Docking Sonuçları	21
4.2.2. Alfa-glukosidaz Enzimi için Docking Sonuçları	25
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	30
6. KAYNAKLAR	32
EKLER	42
EK 1. 159 adet bileşiğe ait ADME analiz sonuçları tablosu	43
EK 2. PPAR- γ enziminin 159 adet bileşik ile moleküler docking analizi sonucundaki 2-boyutlu etkileşim analizlerinin gösterimi	49
EK 3. Alfa-glukosidaz enziminin 159 adet bileşik ile moleküler docking analizi sonucundaki 2-boyutlu etkileşim analizlerinin gösterimi	76
EK 4. PPAR- γ ve α -glukosidaz enzimlerinin inhibisyonuna yönelik literatür ve veri tabanlarından taranan 159 adet ligandın, kimyasal yapısı ve bağlanma enerjisi değerleri	103
ÖZGEÇMİŞ	121



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. PPAR- γ ile referans bileşikler ve 159 adet bileşiğin moleküler docking sonucunda hesaplanan bağlanma enerjileri	22
Tablo 2. PPAR- γ enzimi ile moleküler docking sonucunda en yüksek bağlanma enerjisi gösteren 10 bileşiğin 2-boyutlu etkileşim analizlerinin gösterimi	24
Tablo 3. Alfa-glukosidaz enzimi ile referans bileşikler ve 159 adet bileşik arasında gerçekleştirilen moleküler docking sonucu ortaya çıkan bağlanma enerjileri	26
Tablo 4. Alfa-glukosidaz enzimi ile moleküler docking sonucunda en yüksek bağlanma enerjisine sahip 10 adet bileşiğin 2-boyutlu etkileşim analizlerinin gösterimi	28



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa
Şekil 1.	Birinci nesil ve ikinci nesil sülfonilüreler	5
Şekil 2.	PPAR- γ enziminin faz IV aşamasına gelen farmakolojik bileşenleri	6
Şekil 3.	En çok kullanılan AGI'ler	7
Şekil 4.	PPAR- γ enziminin 3 boyutlu yapı bilgisi	9
Şekil 5.	PPAR- γ ve içerisinde yer alan VSP-77 ile oluşturduğu bağ	10
Şekil 6.	Alfa-glukosidaz enziminin yapı bilgisi	11
Şekil 7.	Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımında kullanılan yöntemlerin sınıflandırılması	13
Şekil 8.	İş akış şeması	16
Şekil 9.	Hedef enzimler	18
Şekil 10.	Referans bileşikler ile PPAR- γ arasında gerçekleştirilen moleküler docking analizi sonucu etkileşimlerinin 2-boyutlu gösterimi	22
Şekil 11.	Referans bileşikler ile α -glukosidaz arasında gerçekleştirilen moleküler docking analizi sonucu etkileşimlerin 2-boyutlu gösterimi	26



KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

α -amilaz	Alfa-amilaz
α -glukosidaz	Alfa-glukosidaz
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AD4	Autodock4 programı
ADME	Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon
AGI	α -glukosidaz inhibitörleri
AIDS	Edinsel Bağışıklık Eksikliği Sendromu
Arg	Arjinin
Asp	Aspartik Asit
CADD	Bilgisayar Destekli (Rasyonel) İlaç Tasarımı
Cys	Sistein
DBD	DNA bağlanma bölgesi
DNA	Deoksiribo nükleik asit
FDA	ABD Gıda ve İlaç İdaresi
FFAR1	Serbest yağ asidi reseptörü 1
GDM	Gestasyonel Diyabet Mellitus
GH	Glikozit hidrolazlar
GH31	Glikozit hidrolaz ailesi 31
Glu	Glütamik asit
GLUT4	Glikoz taşıyıcı tip 4
Gly	Glisin
HIV-1	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüs-1
His	Histidin
Ile	İzolösin
LBD	Ligand bağlanma alanı
LBDD	Ligand Temelli İlaç Tasarımı
Leu	Lösin
Lys	Lizin
Met	Metiyonin
NR	Nükleer reseptör
NTD	Amino terminal alanı



Phe	Fenilalanin
PPAR	Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör
PPAR-α	Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör alfa
PPAR-γ	Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama
SBDD	Yapı temelli ilaç tasarım yöntemleri
Ser	Serin
T1DM	Tip 1 Diyabet Mellitüs
T2DM	Tip 2 Diyabet Mellitüs
Trp	Triptofan
Tyr	Tirozin
TZD	Tiazolidindion
Simgeler	
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
Δ	Delta
$\text{\AA}$	Ångström



ÖZET

Diyabet Tedavisine Yönelik Yeni Antidiyabetik Ajanların Moleküler Modelleme Yöntemleri ile Geliştirilmesi

Diyabet mellitüs gün geçtikçe artan hasta sayısı ve yüksek morbidite nedeniyle dünya çapında en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilen kronik bir hastalıktır. Tip 2 diyabet mellitüs (T2DM), diyabetin en sık görülen türüdür ve tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. T2DM'nin klinik tedavisinde, piyasada çeşitli antidiyabetik ilaçlar bulunmaktadır ancak bu ilaçların çoğu ishal, böbrek yetmezliği, kas-iskelet ağrısı, genişlemiş idrar ve idrar sistem enfeksiyonları gibi birçok yan etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle, oral olarak kullanılabilen, güvenilir, gelişmiş etkinliğe sahip ve yan etkileri düşürülmüş yeni antidiyabetik ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu doğrultuda bu tez çalışmasında, diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar için önemli bir hedef olan peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR- γ) ve alfa-glukosidaz (α -glukosidaz) enzimlerine yönelik mevcut ilaç moleküllerinden daha etkin, özgül ve yan etkisi düşük yeni antidiyabetik ajanların moleküler modelleme yöntemleri ile geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda, yeni tasarlanan 159 adet bileşik ile PPAR- γ ve α -glukosidaz enzimlerine yönelik enzim-ligand etkileşim mekanizmaları moleküler kenetlenme (docking) yöntemi ile incelenmiştir. Ayrıca, tasarlanan bu bileşiklerin vücuttaki Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon (ADME) özellikleri gibi ilaç metabolizmasını etkileyen temel parametreleri farmakokinetik açıdan uygunlukları *in silico* analizlerle değerlendirilmiştir. Yapılan bu çalışmalar sonucunda, PPAR- γ ve α -glukosidaz enzimleri ile yüksek bağlanma ilgisine (afinitesine) ve uygun ADME özelliklerine sahip bileşikler sentez ve *in vitro* çalışmalara yönlendirilmiştir. Bu çalışma sayesinde, T2DM tedavisinde önemli rol oynayan PPAR- γ ve α -glukosidaz enzimlerine yönelik *in silico* farmakokinetik ve farmakodinamik analizler ile zaman ve maliyet açısından daha avantajlı bir şekilde incelenerek, diyabet tedavisinde hedefe yönelik yeni antidiyabetik ajanların geliştirilmesine katkı sağlanacaktır.

Anahtar Sözcükler: Alfa-glukosidaz, antidiyabetik, diyabet, moleküller kenetlenme, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama, tip 2 diyabet mellitüs



ABSTRACT

Development of New Antidiabetic Agents for Diabetes Treatment with Molecular Modeling Methods

Diabetes mellitus is a chronic disease that is considered as one of the most important health problems worldwide due to the increasing number of patients and high morbidity. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the most common type of diabetes and has become a serious public health problem in our country as well as all over the world. In the clinical treatment of T2DM, there are various antidiabetic drugs on the market, but most of these drugs cause many side effects such as diarrhea, kidney failure, musculoskeletal pain, enlarged urinary and urinary system infections. Therefore, there is a need for new antidiabetic drugs that can be used orally, safe, with improved efficacy and reduced side effects. In this direction, in this thesis study, it was determined that peroxisome proliferator activating receptor gamma (PPAR- γ) and alpha-glucosidase (α -glucosidase) enzymes, which are an important target for oral antidiabetic drugs used in the treatment of diabetes, are more effective, specific and have less side effects than existing drug molecules. It is aimed to develop new antidiabetic agents with molecular modeling methods. In this context, enzyme-ligand interaction mechanisms for PPAR- γ and α -glucosidase enzymes with 159 newly designed compounds were investigated by molecular docking method. In addition, the pharmacokinetic compatibility of these designed compounds with basic parameters affecting drug metabolism such as Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination (ADME) properties in the body was evaluated by *in silico* analysis. As a result of these studies, compounds with high binding affinity (affinity) and suitable ADME properties with PPAR- γ and α -glucosidase enzymes were directed to synthesis and *in vitro* studies. Thanks to this study, *in silico* pharmacokinetic and pharmacodynamic analyzes of PPAR- γ and α -glucosidase enzymes, which play an important role in the treatment of T2DM, will be examined more advantageously in terms of time and cost, and will contribute to the development of new targeted antidiabetic agents in the treatment of diabetes.

Key Words: Alpha-glucosidase, antidiabetic, diabetes, molecular docking, peroxisome proliferator activating receptor gamma, type 2 diabetes mellitus



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabet hastalığı, yüksek kan şekeri seviyesinin neden olduğu dünya genelinde gözlenen en yaygın ve ciddi hastalıklardan biridir. Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre, yetişkinlerde diyabet oranı 1980 yılında %4.7 iken 2014 yılında bu oran %8.5'e yükselmiştir. 2016 yılında dünyada yaklaşık 1.6 milyon diyabet kaynaklı ölüm görülmüş ve 2040 yılına kadar bu hastalığın en büyük ölüm nedenlerinden biri olacağı tahmin edilmektedir (1).

Diyabetli kişilerin çoğuna insüline bağımlı olmayan tip 2 diyabet mellitus (T2DM) teşhisi konulmaktadır (2). T2DM tipik olarak genetik yatkınlık, diyet, fiziksel aktivite derecesi ve yaş gibi çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimden kaynaklanan polijenik bir hastalıktır. Diyabet tedavisinde amaç, hastalara daha iyi ve sağlıklı bir yaşam imkânı sunmaktır. Ana hedef ise, diyabete bağlı komplikasyonları azaltmak, yaşam kalitesini ve süresini arttırmaktır. T2DM tedavisinde prognozu iyileştirmek ve hayatı tehdit eden komplikasyonların riskini azaltmak için bireysel diyabet tedavisi daha agresif olmalı ve kombinasyon tedavisi daha erken dönemde uygulanmalıdır. Diyabet tedavisinde tek bir ilaç değil kombine ilaç tedavisinin daha başarılı olduğu bilinmektedir (3-6). Hastanın yaşam kalitesini arttırabilmek için birden fazla etki mekanizmasına sahip bileşiklerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Nükleer reseptör ailesinin üyelerinden olan peroksizom proliferatör aktive edici reseptörlerin (PPAR) glikoz metabolizmasında, lipid metabolizmasında, inflamatuvar yanıt ve morfogenezde kilit rol üstlenen alfa (α), beta (β) ve gama (γ) olmak üzere üç izotipi vardır (7). Bunların içerisinde PPAR gama (PPAR- γ) diyabet tedavisine yönelik oluşturulan güçlü inhibitörlerin hedefi olması nedeni ile birçok araştırmanın ortak konusu haline gelmiştir. T2DM tedavisinde kullanılan ilaçların hedefi hücrelerde gelişen insülin direncini azaltmak, lipid bozukluğunu onarmak ve pankreasta yer alan beta hücrelerinin işlevlerini korumaktır (8, 9).

Glikozit hidrolaz ailesi 31'in (GH31) bir üyesi olan α -glukosidaz, karbonhidrat sindiriminde görev alan enzimler arasında yer almaktadır. Bağırsağın en iç tabakasında yer alan fırçamsı epitel kısmında yer alırlar (3). Alfa-glukosidaz enziminin inhibe edilmesi, karbonhidratların emiliminin hızını azaltır ve kan glukoz düzeyinin kontrolünü sağlar. Bu amaçla diyabet tedavisinde önemli bir yere sahiptir (10, 11).



Bir hastalığın tedavisine yönelik kanıtlanmış bir etkililiğe sahip yeni bir ilaç molekülünün keşfi ve geliştirilmesi oldukça zahmetli ve maliyetli bir süreçtir. Günümüzde birçok hastalığın oluşumuna neden olan etkenler, bu etkenlerin moleküler mekanizmaları ve bunlara yönelik ilaç etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu mekanizmaların moleküler seviyede aydınlatılması etkene spesifik yeni tedavi yaklaşımlarının ve yöntemlerinin geliştirilmesine imkân sağlayacaktır. İlaç keşiflerine yönelik yeni yaklaşımlar sunan bilgisayar destekli ilaç tasarımı (in siliko) yöntemleri, farmasötik ilaç keşfine yönelik yeni akılcı yaklaşımlar geliştirerek birçok hastalığın tedavisinde ilaç geliştirme aşamalarına önemli katkılar sunmaktadır.

Bu bilgiler doğrultusunda, bu tez çalışmasında, oral antidiyabetik ilaç tedavisine yönelik PPAR- γ ve α -glukosidaz hedef enzimler ile proje kapsamında tasarlanan 159 adet kalkon, pirazolin, izoksazolin ve hidrazon gruplarına sahip bileşiklerin, bilgisayar destekli ilaç tasarımı yöntemleri ile farmakokinetik ve farmakodinamik analizlerinin zaman ve maliyet açısından daha avantajlı bir şekilde inceleyerek deneysel çalışmaların daha güvenilir ve ekonomik şekilde yapılmasına olanak sağlanması amaçlanmıştır. Bu sayede, ülke ekonomisine önemli katkılar sağlayan etkin ve katma değeri yüksek bir tez çalışması olması hedeflenmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabet Mellitüs

Diyabet vücudumuzun açlık veya tokluk kan şekerinin normal seviyelerin üzerinde seyretmesi ile kendini gösteren kronik metabolik bir hastalıktır. Gün geçtikçe görülme sıklığı istikrarlı bir şekilde artan diyabet; Gestasyonel Diyabet Mellitüs (GDM), Tip 1 Diyabet Mellitüs (T1DM) ve Tip 2 Diyabet Mellitüs (T2DM) olarak üçe ayrılmaktadır (3, 12). Tüm dünyada 2021 yılı itibarı ile diyabet hastalığına sahip yaklaşık 537 milyon yetişkin (20-79 yaş) insan bulunmakta ve bu hastalar içerisinde her dört hastadan üçü düşük ve orta gelire sahip ülkelerde yer almaktadır. 2021 yılında yaşanan ölümlerden yaklaşık 6.7 milyona bu hastalık neden gösterilmektedir. 2021 yılında yapılan sağlık harcamalarını ele aldığımızda 966 milyar dolarlık bir kısım diyabet ve neden olduğu sorunların tedavisinde harcanmıştır (13).

Diyabet türlerine baktığımızda GDM gebelik sırasında kan glukoz düzeyinin olması gerekenden daha yüksek seyretmesi sonucu gelişmektedir. Gebeliğin 20. haftası veya daha öncesinde GDM tanısı alan hastalarda diyabetin gebelikten önce gelişmiş olma ihtimali yüksektir. Diyet, egzersiz ve bazen de insülin tedavisi ile çözüm aranmaktadır (14, 15).

T1DM geleneksel tanımlarında daha çok çocuklar ve gençlerde görüldüğü belirtilmesine rağmen hastalık her bir yaş grubunda görülmektedir ve tanı alan hastaların yaklaşık %50'si yetişkin sınıfında yer almaktadır. Normalden daha fazla su tüketimi, çok sık idrara çıkma ve kilo kaybı gibi şikayetler tanı alan hastalarda mevcuttur. Eğer tanı gecikmiş ise bu şikayetlere sıvı kaybı (dehidratasyon) ve kusma da eklenir. İnsülin üretimini sağlayan pankreas beta hücrelerinin vücudun bağışıklık sistemi tarafından hasara uğraması sonucunda gerekli olan insülinin üretilmemesi ile karakterize olduğu bilinmektedir (16-18). İnsülinin yeterince üretilmemesi nedeni ile T1DM hastaları hayatının geri kalan kısmında bu hormonu dışardan takviye etmeleri gerekmektedir aksi halde bu hastalık ölümcül seyretmektedir. Doğru tedavi ve dengeli yaşam ile oluşabilecek erken ve geç komplikasyonların önüne geçilebilir (18).

Tüm diyabet hastaları içerisinde %90'lara varan görülme sıklığı ile T2DM belirli bir yaş üstünde plazmadaki glukozu ayırıp hücre içerisine göndererek vücudumuza gerekli enerji kaynağını sağlayan ve bu sayede kan şekerinin de düşmesini sağlayan insüline karşı direnç kazanılması veya pankreasta yer alan beta hücrelerinden salgılanan insülinin yeterli miktarda salgılanmaması nedeni ile meydana gelmektedir (19, 20). T2DM de bağışıklık



sistemi kaynaklı bir beta hücre yıkımı yoktur. Aşırı kilo, durağan bir yaşam tarzı ve sağlıksız beslenme bu hastalık için en büyük etken olarak görülmektedir (21, 22).

2.1.1. Tip 2 Diyabet Mellitüs Tedavisi

T2DM de hastanın tedavi planı, diyabet tanısını aldığı zamandan tedavi planlanan güne kadar geçen süre, sosyokültürel ve psikososyal durumuna göre oluşacak ihtiyaçlara, sağkalım beklentisine ve ek hastalıklarına bağlı olarak düzenlenmektedir. Ortaya çıkabilecek kardiyovasküler, nefrolojik problemler ve görme bozuklukları gibi komplikasyonların önüne geçmek için hastanın yaşantısında düzenlemeler yapmak gerekmektedir. Aktif veya pasif sigara içiminin önüne geçmek, düzenli bir fiziksel aktivite artışı sağlamak kişiye uygulanacak olan farmakoterapinin yanında komplikasyonları azaltmakta ve plazma glukozunun düzenlenmesinde önemli bir yer tutmaktadır (23).

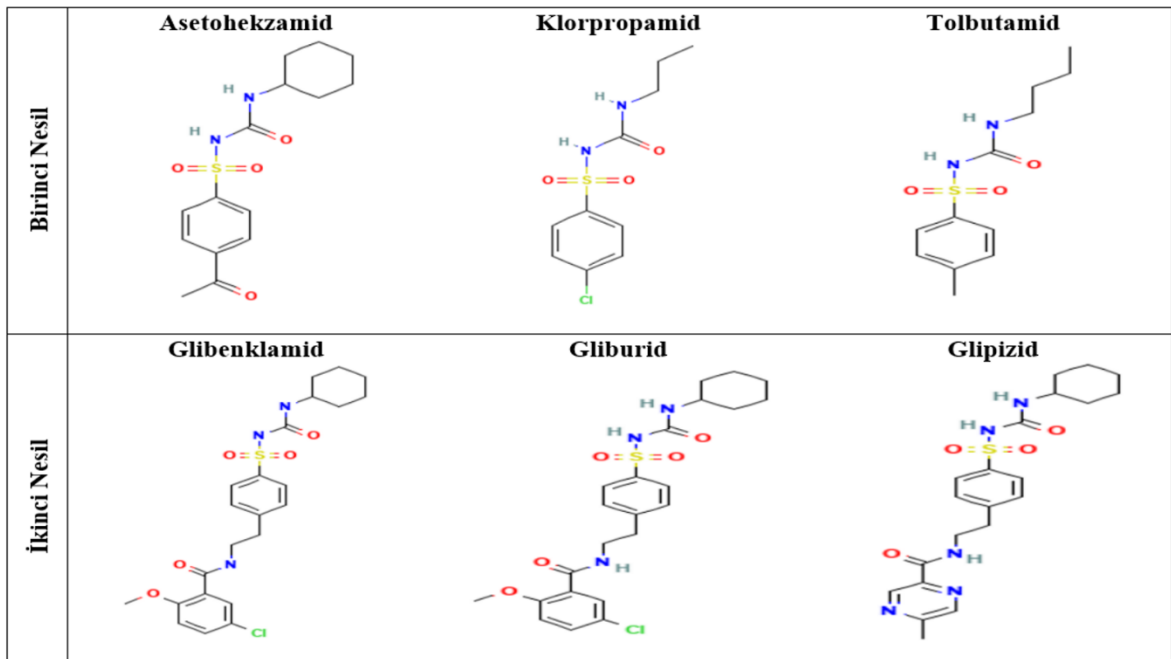
T2DM'nin farmakoterapisini ele aldığımızda farklı etki mekanizmaları yoluyla tedavide başarı gösteren birçok ilaç bulunmaktadır. Bu ilaç gruplarına baktığımızda başlıca 4 ana grupta toplamak mümkündür (5).

- Karaciğerde glukoz üretiminin artmasına engel olan metformin gibi biguanidler;
- İnsülin üretiminin artması için pankreası uyaran sülfonilüreler;
- İnsülinin etkisini arttıran peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama (PPAR- γ) agonistleri;
- Bağırsaklarda gerçekleşen glukoz emiliminin azalmasını sağlayan α -glukosidaz inhibitörleri.

T2DM tedavisinde bu ilaç grupları tek başına veya kombinasyonlar halinde kullanılmaktadır (24). Antidiyabetik ilaçlar içerisinde en çok reçete edilen ve özellikle obezlerde tercih edilen ve hala monoterapide kullanılan en etkili ilaç Metformindir. Kan şekerini düşürmede ki etkisi, maliyetinin az olması, kilo aldırması, genel olarak yan etkilerinin az olması (özellikle yan etkiler arasında hipoglisemi görülmemesi) ve kalbin korunmasına yönelik kanıtlarından ötürü tedavide temel basamak olarak görülmektedir (25). Karaciğerdeki glukoz üretimini baskılayan mekanizması nedeni ile hiperglisemi tedavisinde kullanılmaktadır. Laktik asidoz, hafif gastrointestinal şikayetler ve B12 eksikliği başlıca yan etkileri arasında yer almaktadır. (4, 26, 27).



Yaklaşık 50 yıldır kullanılan sülfonilüreler, uygun fiyatı ve plazma glukozunun kontrolünü sağlamadaki başarısı ile diyabet tedavisinin ana basamaklarından birisi olmuştur. Pankreasta yer alan beta hücrelerini insülin salgılaması için uyarmakta, karaciğerdeki insülin eliminasyonunu azaltmakta, glukagon aktivitesini azaltmakta ve periferik dokuların insülin direncini azaltmaktadır (28, 29). Sülfonilüreler birinci nesil (asetohekzamid, klorpropamid ve tolbutamid gibi ilaçlar) ve ikinci nesil (glibenklamid, gliburid, glipizid, glimepirid ve glimepirid gibi ilaçlar) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (30, 31). Birinci nesil ve ikinci nesil sülfonilürelerden bir kısmının 2-boyutlu yapıları **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

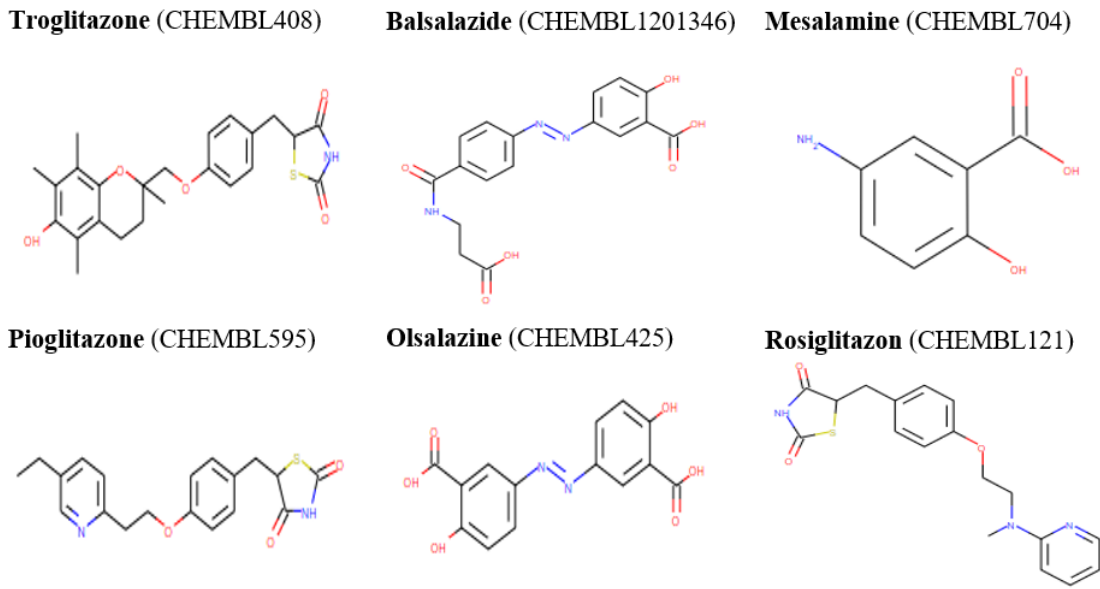


Şekil 1. Birinci nesil ve ikinci nesil sülfonilüreler

PPAR- γ agonistleri hiperglisemi tedavisinde insülin direnci bulunan hastalarda kullanılan ve insülin duyarlılığını arttıran ilaçlardır (32, 33). Bu ilaç molekülleri içerisinde Faz IV aşamasına gelen ve ilk onayını 1997'de alan Tiazolidindion (TZD) grubunun bir üyesi olan Troglitazone diyabet tedavisinde kullanılmaktadır ancak karaciğer yetmezliği gibi yan etkileri nedeni ile 2000 yılında piyasadan kaldırılmıştır (34). İlk onayını 2000 yılında alan Balsalazide ülseratif kolit tedavisinde kullanılırken bir diğer Faz IV aşamasına gelen Mesalamine ilk onayını 1987 de almış ve proctitis (rektum iltihabı) ve ülseratif kolit gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (35-37). Pioglitazone ise ilk onayını 1999 yılında almıştır ve diyabet tedavisinde ve karaciğer hastalıklarında kullanılmakta olup (38), mesane



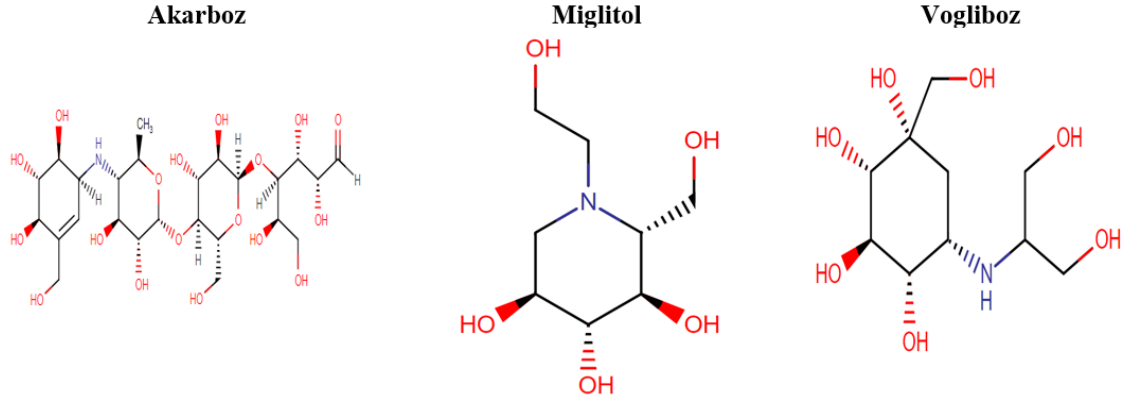
kanseri olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (6, 32, 33, 39). Olsalazine 1990 yılında ilk onayını almış ve ülseratif kolit tedavisinde kullanılmaktadır (40-42). Faz IV aşamasına ulaşan bir diğer yapı TZD grubuna ait Rosiglitazone'dur. Bu yapı da 1999 yılında ilk onayını almış ve diyabet tedavisinde kullanılmakta olup erektil disfonksiyon, romatoid artrit, astım, insülin direnci, çoklu organ yetmezlikleri, kalp yetmezliği, ülseratif kolit gibi birçok hastalığın tedavisine yönelik klinik çalışmalar devam etmektedir (43, 44). PPAR- γ enzimine yönelik Faz IV aşamasına geline ve piyasaya ilaç olarak sunulan farmasötik yapılar **Şekil 2**'de gösterilmiştir.



Şekil 2. PPAR- γ enziminin faz IV aşamasına gelen farmakolojik bileşenleri

Alfa-glukosidaz inhibitörleri (AGI), birinci sınıf antidiyabetik ilaçlar arasında yer almaktadır ve monoterapi veya kombine olarak kullanılmaktadır. Akarboz, Miglitol ve Vogliboz en çok kullanılan AGI'ler arasında yer almaktadır (**Şekil 3**). Yemek sonrası kullanımı nedeni ile bulantı, şişkinlik gibi gastrointestinal şikayetler en sık gözlenen yan etkileri arasındadır (45-47). AGI'lerin onay alan ve piyasada kullanılan ilk üyesi akarbozdur ve piyasada yer alan çoğu AGI akarboz gibi şeker parçalarının bir ürünüdür (48). Akarboz ilk olarak 1990 yılında Almanya'da, 1995 yılında da ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı olarak kullanılmaya başlanmıştır (49).





Şekil 3. En çok kullanılan AGİ'ler

Ayrıca piyasada tek başına veya ikili, üçlü olarak kullanılan birçok antidiyabetik ilaç mevcuttur. Ancak bu ilaçların ikili veya üçlü kombinasyon şeklinde kullanımı hem komplikasyonları artırmakta hem de yapılan sağlık harcamalarını önemli derece de artırmaktadır. Bunun önüne geçebilmek için tek başına kullanılan ve aynı anda çift etki (dual etkileşim) gösterebilen ilaçlara yönelim artmıştır. Çift etkileşim, iki farklı ilaç kullanarak daha fazla yan etkiye maruz kalmak yerine; iki farklı ilacın etkisini göstererek tedavi eden tek bir ilaç kullanarak gelişebilecek yan etkilerin minimum düzeye inmesini sağlamaktır. Literatür çalışmalarına bakıldığında; PPAR- γ /PPAR- α çift etkileşim (50), PPAR- γ /GLUT4 çift etkileşim (51), α -glukosidaz/ α -amilaz çift etkileşim (52), PPAR- γ /FFAR1 çift etkileşim (53), α -glukosidaz/glukoz alım promosyonu çift etkileşim (54), α -glukosidaz/ PTP-1B çift etkileşimleri (55) yer almaktadır. Literatür taramasında α -glukosidaz ve PPAR- γ çift etkileşim ilaçların literatürde bulunmadığı tespit edilmiştir. Diyabet tedavisinde önemli yer tutan nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olan PPAR- γ ve glikozit hidrolaz ailesi 31'in bir üyesi olan α -glukosidaz enzimlerini hedef alan ve çift etkileşim gösteren ilaçlara ihtiyaç vardır.

Bu doğrultuda; PPAR- γ ve α -glukosidaz'a yönelik şu an günümüzde ikinci nesil antidiyabetik ilaç olarak kullanılan glibenklamidin yapısında kullanılan ve geçmişte birinci nesil antidiyabetik ilaç olarak kullanılan asetoheksamid, antidiyabetik özellikleri yüksek olan kalkon, pirazol, izoksazol ve hidrazon grupları ile çeşitli modifikasyonlar yapılarak yeni 159 adet kimyasal molekül tasarlanmıştır. Bu tasarlanan bileşiklerin diyabet tedavisine yönelik terapötik hedef olarak bilinen PPAR- γ ve α -glukosidaz enzimlerine yönelik moleküler seviyede enzim-ligand etkileşimlerini, bağlanma afinitelerini ve farmakokinetik özellikleri bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemleri ile incelenmiştir



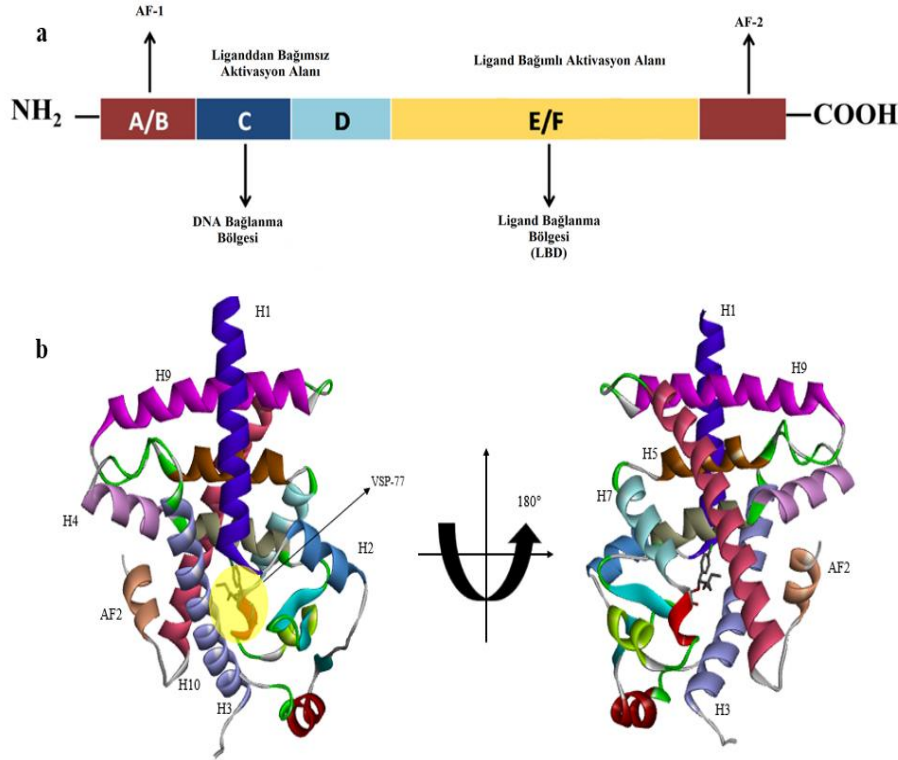
2.2. Nükleer Reseptörler

Nükleer reseptörler (NR), üreme, farklılaşma, metabolizma homeostazı gibi birçok biyolojik olayı kontrol eden ve ligandla aktive olan transkripsiyonel faktörlerdir (56). İnsan genomunda üremenin kontrolü, metabolizmanın düzenlenmesi gibi fizyolojik aktivitelerde yer alan 48 adet NR geni bulunmaktadır (56, 57). NR'lerin tamamında benzer protein yapılarının olduğu bilinmektedir. NR'lerin yapısında amino terminal alanı (NTD), DNA bağlanma bölgesi (DBD), ligand bağlanma alanı (LBD) bulunmaktadır.

2.2.1. Peroksizom Proliferatörü ile Aktive Edilen Reseptör Gama (PPAR- γ)

Yağ asitleri ve yağ asidi metabolitleri tarafından etkinleştirilen bir transkripsiyon faktörü olan ve DNA bağlayıcı transkripsiyon faktörlerinden NR ailesine ait peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör gama (PPAR- γ) glukoz dengeleşimi ve lipid metabolizmasının ana düzenleyicisidir. Bu sebeple yeni nesil antidiyabetik ilaçların keşfinde önemli bir hedeftir. PPAR- γ enzimi 505 aminoasit uzunluğunda olup NR ailesine ait diğer üyelerde olduğu gibi yaklaşık 70 aminoasit uzunluğunda bir DNA bağlanma alanı (DBD) ve ayrıca yaklaşık 270 aminoasit uzunluğunda bir ligand bağlanma alanına (LBD) sahiptir. DBD bölgesi 136-210 aminoasit aralığında yer alırken, iki çinko bağlama yeri ve DNA'ya sekansa özgü bağlanma yeteneğine sahip mimari elemanlar içerir. PPAR- γ enzimi 13 tane α -heliks ve bir β -yaprak tabakadan oluşmakta olup LBD bölgesi 238-503 aminoasit aralığında yer alır (**Şekil 4**) (58, 59). Hidrofobik moleküller, enzimin LBD bölgesine bağlanarak, bu bölgede yer alan 12. α -heliks sarmalı, yardımcı düzenleyicilerin görev almasını teşvik eden aktif bir konformasyona yeniden konumlandırır (58, 60-62).

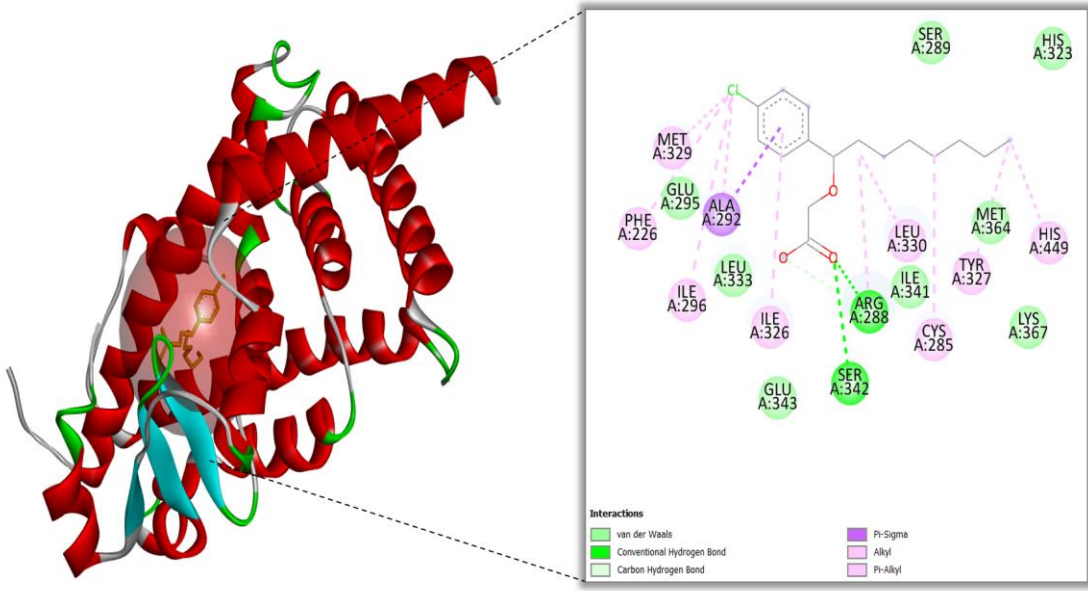




Şekil 4. PPAR- γ enziminin 3 boyutlu yapı bilgisi **(a)** şematik gösterim (Ballav'dan, 59) **(b)** 3-boyutlu gösterim

PPAR- γ agonistlerinin keşfi için yapılan çalışmalarda yer alan ligandlar içerisinde VSP-77 (V77) önemli bir yer tutmaktadır. V77'nin PPAR- γ ile oluşturduğu bağlanma noktaları yeni agonistlerin keşfine ışık tutmaktadır. Bu iki yapı arasındaki etkileşime bakıldığında V77'nin PPAR- γ ile Ser289, His323, His449, Tyr473 aminoasitleri ile hidrojen bağı ve Phe282, Leu453, Gly286, Met463 ve Leu465 aminoasitleri ile van der Waals bağı oluşturduğu ve bu etkileşimlerin ligand bağlanma bölgesinde olduğu gözlemlenmiştir (**Şekil 5**) (58). Bu enzime yönelik yapılan ilaç geliştirme çalışmalarında TZD ana sınıfından olan Rosiglitazon ve Piaglitazon bileşiklerinin PPAR- γ LBD bölgesinde yer alan His449, Tyr473 ve His323 ile hidrojen bağı oluşturduğu gözlemlenmiştir (63-66).





Şekil 5. PPAR-γ ve içerisinde yer alan VSP-77 ile oluşturduğu bağ

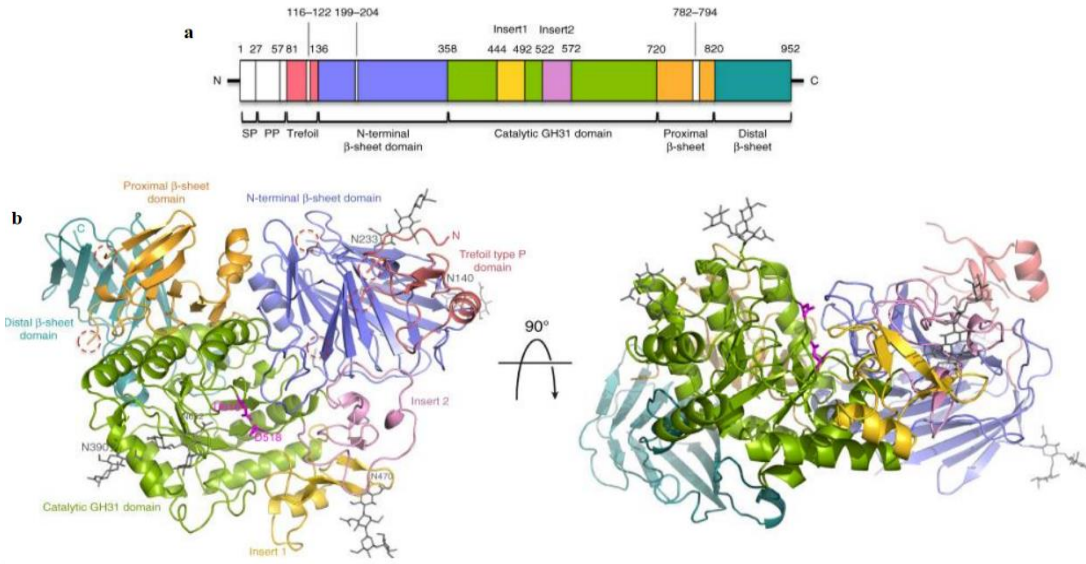
2.3. Glikozit Hidrolazlar

Yaşam için gerekli olan karbonhidratların sentezi ve parçalanmasından sorumlu olan ana enzim gruplarından biri olan glikozit hidrolazlar (GH), polisakkaritlerin sindirilmesi ve ayrışmasından yapısında şeker ve aminoasitlerden oluşan glikoproteinlerin biyolojik sentezine kadar önemli biyolojik olaylarda rol almaktadır. GH ailesinin yaklaşık 171 üyesi bulunmaktadır ve bunların çoğu lizozomlarda yer almaktadır (67-70).

2.3.1. Alfa-glukosidaz (α -glukosidaz)

Glikozit hidrolaz ailesi 31'in (GH31) bir üyesi olan α -glukosidaz enzimi bağırsak mukozasında yer alır ve karbonhidrat sindirim metabolizmasında önemli bir role sahiptir (71). Alfa-glukosidaz inhibitörleri bağırsaklardaki karbonhidrat emilimini azaltarak yemeklerden sonra gelişen hipergliseminin önüne geçerler (71-74). Alfa-glukosidaz enzimi, 952 aminoasit uzunluğunda olup N-terminal alanını, katalitik domain alanı ve proximal ve distal beta yaprak alanları takip eder. Alfa-glukosidaz katalitik domain bölgesi (GH31 domain) Şekil 6b'de (74) gösterildiği gibi beta şeritlerinin C-terminal uçlarının yakınında yer alır ve Trp376, Asp404, Ile441, Met519, Asp518, Trp516, Arg600, Trp613, Asp616, His674 ve Phe649 aminoasitleri enzimin katalitik aktivitesinde önemli role sahiptir (71-74).





Şekil 6. Alfa-glukosidaz enziminin yapı bilgisi **(a)** şematik gösterim **(b)** 3-boyutlu gösterim (Roig-Zamboni'den, 74)

2.4. Moleküler Modelleme

Moleküler modelleme, bir molekülün kimyasal ve fiziksel özellikleri arasındaki temel ilişkiyi, kimyasal yapısını ve almış olduğu 3-boyutlu yapıyı rasyonel olarak tasarlanmasına olanak sağlayan bilgisayar tabanlı bir tekniktir. Bu sayede, disiplinler arası bilgiler kombine halde kullanılarak hücresel mekanizmada rol oynayan biyomolekül yapılar ve ilaç etken maddesine sahip kimyasal bileşiklerin moleküler yapıları ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkiler belirlenerek moleküler biyoloji, protein bilimi, ilaç tasarımı gibi birçok bilimsel alanda önemli rol oynamaktadır. Moleküler modellemenin birçok olası metotları ve uygulamaları mevcuttur. Biyomoleküllerin 3-boyutlu yapılarının geliştirilmesi, yapı konformasyon ve yapı-etkinlik analizleri, biyoaktif konformasyonların türevlendirilmesi, moleküler süperpozisyon ve çakıştırma, biyolojik aktivitelerin tahmini, protein-protein, DNA-protein, DNA-ligand, protein-ligand moleküler etkileşimlerinin incelenmesi, moleküler özelliklerin hesaplanması, enerji hesaplamaları gibi alanlarda moleküler modelleme yaklaşımlarından yararlanılmaktadır (75, 76).

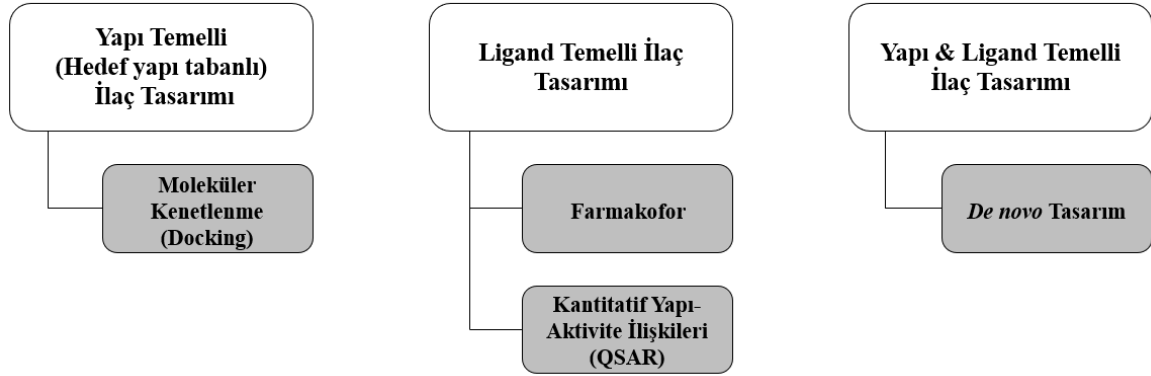


2.4.1. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

Bir hastalığın tedavisine yönelik kanıtlanmış bir etkinliğe sahip yeni bir ilaç molekülünün keşfi ve geliştirilmesi oldukça zahmetli ve maliyetli bir süreçtir. Günümüzde birçok hastalığın oluşumuna neden olan etkenler, bu etkenlerin moleküler mekanizmaları ve bunlara yönelik ilaç etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu mekanizmaların moleküler seviyede aydınlatılması etkene spesifik yeni tedavi yaklaşımlarının ve yöntemlerinin geliştirmesine imkân sağlayacaktır. İlaç keşiflerine yönelik yeni yaklaşımlar sunan bilgisayar destekli ilaç tasarımı yöntemleri, farmasötik ilaç keşfine yönelik yeni akılcı yaklaşımlar geliştirerek birçok hastalığın tedavisinde ilaç geliştirme aşamalarına önemli katkılar sunmaktadır. Farmasötik araştırmalarında kullanılan moleküler modelleme yaklaşımına Bilgisayar Destekli (Rasyonel) İlaç Tasarımı (Computer Assisted Drug Design-CADD) adı verilmektedir. İlk olarak hipertansiyon tedavisinde kullanılmak üzere Kaptopril ilaç molekülü ACE inhibitörü olarak bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemi olan SAR ile geliştirilmiştir (77, 78). Bunun yanı sıra, bu yöntem ile geliştirilen karbonik anhidraz inhibitörü olan bir diğer ilaç molekülü Dorzolamid, Glokom tedavisinde kullanılmaktadır (79). Ayrıca, İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüs-1 (HIV-1) inhibitörleri Saquinavir (80), Indinavir (81), Raltegravir (82), Nelfinavir (83), Ritonavir (84, 85) AIDS tedavisine yönelik bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemleri ile geliştirilmiş ilaç moleküleridir. Böylece, etki gösteren aday öncü moleküller, klinik çalışmalar öncesinde daha akılcı yaklaşımlar ile tasarlanarak, klinik çalışmaların daha güvenli bir şekilde yapılması suretiyle emek, zaman ve maliyet açısından avantaj sağlanmaktadır. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı sınıflandırılmasına baktığımızda (Şekil 7) geliştirilmiş başlıca yöntemler “Yapı Temelli İlaç Tasarımı”, “Ligand Temelli İlaç Tasarımı” ve son zamanlarda yeni geliştirilen “*de novo* Tasarım” yöntemleridir (86, 87).



BİLGİSAYAR DESTEKLİ İLAÇ TASARIMI



Şekil 7. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımında kullanılan yöntemlerin sınıflandırılması (Tatar'dan, 86)

2.4.1.1. Yapı Temelli İlaç Tasarımı

Biyomoleküllerin 3-boyutlu yapılarının X-ışını, NMR gibi deneysel yöntemler ve homoloji modelleme, ab initio modelleme gibi hesaplamalı yöntemlerle aydınlatılması ile hedef yapılara yönelik yapı-temelli ilaç tasarım yöntemleri (Structure Based Drug Design-SBDD) geliştirilmiştir. Moleküler kenetlenme (docking), 20'nci yüzyılın ikinci yarısında ilk olarak kullanılmaya başlanan ve teknolojinin gelişimi ile ilaç keşfinde uygulanan yapı temelli yöntemlerin en çok tercih edilen yöntemleri arasında yer almaktadır (88, 89). Kararlı bir kompleks oluşturmak üzere birbirine bağlanan iki molekülden birinin tercih edilen yönlendirilmesini tahmin ederek, bu iki molekülün birbirine nasıl uyum gösterdiğini araştırmak, küçük molekülli ilaç adaylarının protein hedeflerine karşı ilgisini (afinitesi), bu makromoleküllere bağlanmasını ve dolayısıyla biyolojik aktivitesini önceden tahmin edebilmesi için kullanılmaktadır (90, 91). Bu yöntem için geliştirilen birçok paket program bulunmaktadır (92). Swiss Institute for Bioinformatics'teki Molecular Modellers Group tarafından geliştirilen ve ücretsiz hizmet veren SwissDock programı (93, 94), SYBYL-X moleküler modelleme paketinin bir parçası olan Tripos tarafından geliştirilen Surflex-Dock programı (95), Scripps Araştırma Enstitüsü tarafından geliştirilen ve ücretsiz erişime sahip (açık kaynaklı) Autodock4 (AD4) programları (96) başlıca moleküler docking paket programları arasında yer almaktadır (86, 89, 92). AD4, açık kaynak olması, konformasyon araştırması ve bağlanma enerjisi tahminlerinin deneysel tahminlerle kıyaslandığında doğrulanma performansının yüksek olması nedeniyle en yaygın kullanılan docking programları arasındadır (97, 98).



AD4 yazılım programında, ligand molekülün hedef enziminin bağlanma bölgesine optimum konformasyon taraması amacıyla hibrit bir genetik algoritma olan Lamarckian Genetik Algoritması kullanılmaktadır. Bu sayede, ligandın farklı pozları üretilerek her bir ligand pozu ile enzim arasındaki etkileşim enerjileri skrolama fonksiyonlarından faydalanılarak hesaplanır. (Eşitlik 1) Bu skrolama fonksiyonunda belirtilen her bir ligand pozu ile enzim yapısı için enzim ve ligand molekülün bağırsız durumlarındaki intramoleküler, ligand ve enzimin birbiriyle bağılı durumdaki intermoleküler enerjileri ve bağlanma sırasındaki konformasyonel entropinin (ΔS) iteratif olarak hesaplanarak toplam serbest enerji (ΔG) bulunmaktadır.

$$\Delta G = (V_{bağılı}^{L-L} - V_{bağırsız}^{L-L}) + (V_{bağılı}^{P-P} - V_{bağırsız}^{P-P}) + (V_{bağılı}^{P-L} - V_{bağırsız}^{P-L} + \Delta S_{konf}) \quad (\text{Eşitlik 1})$$

Bu denklemde, her bir konformasyona ait serbest bağlanma enerjisi ΔG ile temsil edilir. Reseptör-efektör yapıda yer alan ligandlar L ile temsil edilirken, proteinler P ile temsil edilir. İlk parantez içindeki işlem ligandın bağılı ve bağılı olmayan durumları arasındaki intramoleküler enerjidir. İkinci parantez içerisinde proteinin bağılı ve bağılı olmadığı durumlar arasındaki intermoleküler enerjidir. Üçüncü parantez içerisinde bağılı ve bağılı olmayan durumlarda intermoleküler enerji değişimi yer alır. Efektör yapı ve reseptörün bağlanmamış hali birbirinden uzak olduğu varsayılır ve ($V_{bağırsız}^{P-L}$) değeri sıfır (0) olarak kabul edilir. Bağlanma sırasındaki konformasyonel entropi ΔS_{konf} ile temsil edilir. Serbest bağlanma enerjisinin formülünü özetlemek gerekirse efektör yapı ve reseptörün bağılı olmadığı durumdaki moleküller arası enerji, birbirine bağılı olduğu durumlardaki molekül içi enerji ve bağlanma esnasında oluşan konformasyonel entropinin toplamı olarak kabul edilir (86, 99, 100).

2.4.1.2. Ligand Temelli İlaç Tasarımı

Ligand Temelli İlaç Tasarımı (Ligand Based Drug Design-LBDD), birbirine benzeyen kimyasal moleküllerin, benzer biyolojik etkilere neden olduğu teorisine dayanmaktadır. Yapısal olarak bakıldığında birbirine benzeyen moleküllerin bağlanma mekanizmaları da birbirine benzerdir. Aynı reseptörler tarafından tanınması ve benzer biyolojik etkiler oluşturmaları muhtemeldir (101). LBDD'nin ana konusu, deneysel yöntemler kullanılarak ortaya çıkartılan ve belirli bir aktiviteye sahip molekül yığınlarının incelenmesinin, aktivite değişikliklerinden sorumlu olan kimyasal özellikleri vurgulayabilmesidir. Tarihe bakıldığında zaman bu yöntem yapı-temeli ilaç tasarım



yöntemlerinden (SBDD) daha önce tasarlanmıştır. Günümüzde, deneysel yöntemlerle belirlenen ve sayıları gittikçe artan yapılara rağmen, LBDD, tek başına veya SBDD ile birlikte ilaç tasarımıda önemli bir rol oynamaktadır. Biyomoleküllerin üçüncül yapıları bilinmiyorsa bu yöntem tercih edilmektedir. Biyomolekülün üzerinde etki gösterdiği bilinen ligandın yapısı incelenir ve etki mekanizması haritalandırılarak yeni moleküller tasarlanır (86).

2.4.1.3. De Novo Tasarım

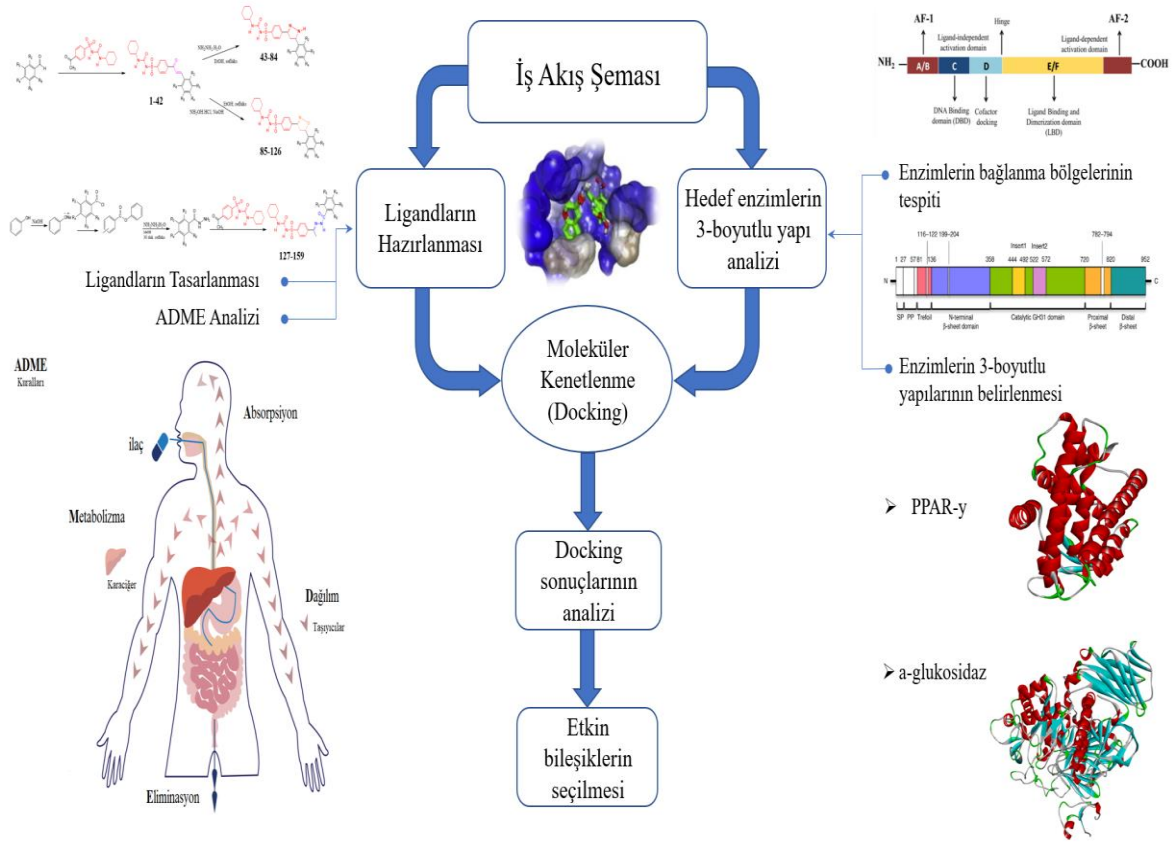
De novo tasarım, son zamanlarda yaygın olarak kullanılmakta olan bir ilaç tasarım yöntemidir. Hedef alınan reseptöre ait 3 boyutlu yapı bilgisi ve bu reseptörün bağlanma bölgesi belirlenir. Daha sonra bu bağlanma bölgesinde etki gösteren efektör yapılar mevcut veri tabanlarında araştırılır ve bulunan efektör yapılar mevcut bağlanma bölgesine yerleştirilir ve hedef reseptör üzerinde en etkin yapıya sahip olacak şekilde birleştirilerek tasarım gerçekleştirilir (86). Bu ilaç tasarım yönteminin, daha büyük bir kimyasal bölgenin taranması, daha etkili ve spesifik bileşiklerin tasarımı, mevcut tedavilere ek daha yeni ve daha gelişmiş tedavilerde kullanılmak üzere oluşturulan potansiyel ilaçları geliştirmenin maliyet ve zaman açısından uygun bir çizgide yer alması gibi avantajları bulunmaktadır (102).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında, diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar için önemli bir hedef olan PPAR- γ ve α -glukosidaz enzimlerine yönelik mevcut ilaç moleküllerinden daha etkili, özgül ve yan etkisi düşük yeni antidiyabetik inhibitörlerin bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemleri ile geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Bu doğrultuda, 1. aşamada tasarlanan 159 adet bileşiğin yapı optimizasyonları ve hedef enzimlerin 3-boyutlu yapı analizleri gerçekleştirilmiştir. 2. aşamada, Lipinski, Veber kurallarına ve ADME özelliklerine göre farmakokinetik açıdan değerlendirmesi yapılmıştır. 3. aşamada ise, hedef PPAR- γ ve α -glukosidaz enzimleri ile 159 adet kimyasal bileşik arasındaki etkileşim bölgelerinin moleküler seviyede belirlenmesi ve biyolojik etkinliklerinin tahmini için moleküler docking yöntemi uygulanmıştır. (Şekil 8)



Şekil 8. İş akış şeması

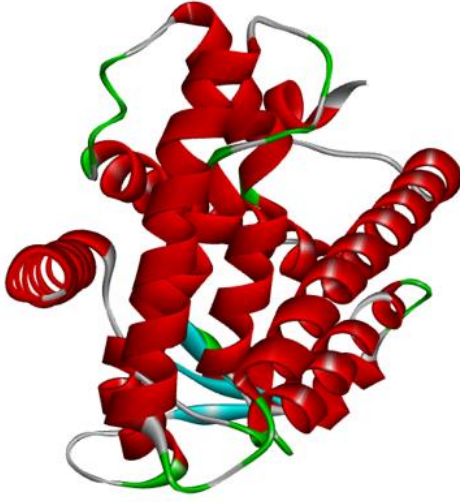


3.1. Hedef Enzimlerin ve Ligandların Yapı Analizleri

Yapı temelli ilaç tasarımı yöntemleri için hedeflenen biyomolekülerin 3-boyutlu yapı bilgisine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu doğrultuda, hedef PPAR- γ enzimi için 238-503 aminoasit aralığında yer alan ligand bağlanma bölgesini (LBD) içeren 3-boyutlu kristal yapılar içerisinde en düşük çözünürlüğe sahip 6MS7 pdb kodlu kristal yapı seçilmiş olup (PDB kodu: 6MS7, Çözünürlük: 1.43 Å), bu 3-boyutlu yapı bilgisine protein veri bankasından (<http://www.rcsb.org/>) ulaşılmıştır (**Şekil 9a**). Alfa-glukosidaz enzimi için ise 340-824 aminoasit arasında yer alan GH31 katalitik domain bölgesini içeren en düşük çözünürlüğe sahip kristal yapı seçilmiş olup (PDB kodu: 5NN4, Çözünürlük: 1.83 Å), bu 3 boyutlu yapı bilgisine protein veri bankasından (<http://www.rcsb.org/>) erişilmiştir (**Şekil 9b**). Protein veri bankasından indirilen bu 3-boyutlu yapılar içerisinde yer alan su molekülleri ve ligand yapıları Discovery Studio programı (103) yardımı ile çıkartılmıştır. Ardından, PDB2PQR yazılımı (104) aracılığı ile fizyolojik pH koşullarında (pH=7) uygun hidrojen atomları eklenerek protonlanma işlemi yapılarak hedef biyomolekülerin moleküler docking analizi için hazırlıkları tamamlanmıştır.

Tez kapsamında analizi yapılacak olan 159 adet bileşik kuantum mekaniği temelinde semi-empirical PM3 yöntemiyle optimizasyon ve ardından DFT yönteminin B3LYP/6-13G* temel seti ile hem optimizasyon hem de frekans hesaplamaları Gaussian16W (105) yazılım programı ile gerçekleştirilmiştir.



a**b**

Şekil 9. Hedef enzimler **(a)** PPAR- γ için seçilen yapı (6MS7) **(b)** α -glukosidaz için belirlenen 5NN4

3.2. Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon (ADME)

Yeni ilaçların keşfinden sonra ortaya çıkan yan etkiler ve gösterdiği toksik etkiler nedeni ile gözlenen başarı oranı oldukça düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından sunulan raporlarda 2016 ile 2018 yılları arasında ilaç keşfi için yaklaşık 2.6 milyar ABD doları harcanmasına rağmen %10'luk bir başarı oranı mevcuttur (106, 107). Bir ilaç molekülünün etkili ve güvenli olarak kabul edilebilmesi için belirli farmakodinamik ve farmakokinetik etkilerin yanında absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon (ADME) değerlerinin uygun olması gerekmektedir. Bir ilacın kullanım şekli, kullanım sonrasında vücuttaki dağılımı, aktivitesini gösterebileceği şekilde metabolize edilmesi, vücuttan atılımı ve oluşturacağı toksisite önemlidir (108, 109).

Absorpsiyon ya da diğer bir deyişle emilim, ilacın kullanımından sonra sistemik dolaşıma katılan kısmını ifade eder. Ağızdan (oral) kullanım, damar içi enjeksiyon (intravenöz), kas içi enjeksiyon (intramüsküler), cilt altına uygulama (subkutan), cilt üzerine (epidermal) vb. gibi ilaç kullanım şekilleri mevcuttur. Dağılım, kullanılan ilacın sistemik dolaşıma katıldıktan sonra dokulara ulaşımını ifade etmektedir. İlacın etkisini gösterebilmesi için yeterli miktarda dokulara ulaşması gerekmektedir. Metabolizma, çeşitli hücrelerde (kullanım şekline göre karaciğer, akciğer, deri veya gastrointestinal hücreler olabilir) enzimler aracılığı ile ilacın değişikliğe uğramasıdır. Eliminasyon ise idrar, dışkılama, safra, terleme ve solunum yolu gibi yollarla ilacın vücuttan atılımı olarak tarif edilebilir (110).



İlaçların kullanım şekilleri arasında oral kullanım uygulaması en kolay olan yöntemdir. Bir molekülün oral yolla kullanımının uygunluğunu belirlemek için Lipinski ve arkadaşları 1997 yılında “Beşli Kural” olarak bilinen birtakım kurallar önerdi. Bu kurallar; hidrojen bağı verici sayısı ≤ 5 , moleküler ağırlık ≤ 500 , hidrojen bağı alıcı sayısı ≤ 10 ve oktanol/su dağılım katsayısı ($A \log P$) ≤ 5 . Bu 4 tane kuraldan 2 tanesine uymayanlar oral uygulamaya uygun olmayan ilaç molekülü olarak kabul edildi. Ancak uygulanan bu kurallar, basit küçük moleküllerden oluşturulduğu için karmaşık yapıya sahip doğal ürünler için uygun değildir (111). ADME için pkCSM (112), SwissADME (113), FAF-Drugs4 (114), ADMETlab (115), ProTox-II (116), admetSAR (117) gibi online ulaşılabilen web uygulamaları mevcuttur.

Bu bilgiler doğrultusunda, tasarlanan 159 adet molekül (.smiles) dosya formatında hazırlanarak SwissADME (113) yazılımı ile moleküler ağırlık, katlanma bağ sayısı, hidrojen bağı alıcı sayısı, hidrojen bağı verici sayısı, lipofilite katsayısı (LogP), kutuplaşmış yüzey alanı ve molar refraktivite değerleri hesaplanarak farmokokinetik özellikleri incelenmiştir.

3.3. Moleküler Kenetlenme (Docking)

Moleküler docking işlemi için, hedef PPAR- γ enzimi için seçilen 6MS7 pdb kodlu kristal yapı içerisinde var olan {[(1S)-1-(4-klorofenil)oktil]oksi}asetik asit (V77) bileşiğinin PPAR- γ enzimi ile etkileşiminde önemli role sahip olan aminoasitler; Arg288, Lys367, Phe363, Leu333, Ile341, Leu353, Phe360, Cys285, Ser289, Leu330, Leu356, Arg288, Tyr327, Tyr47 AGFR1.2 (118) programı yardımı ile seçilerek enzimin ligand bağlanma bölgesi tanımlanmıştır. Bu doğrultuda, bağlanma bölgesine ait x,y ve z kartezyen koordinatlarının merkezi 46.716, 8.614, 12.535, grid kutusuna ait boyutlar 50, 36, 46 ve grid boşluğu 0.375 Å olarak belirlenerek .gpf (grid parameter file) dosyası oluşturulmuştur.

Diğer hedef α -glukosidaz enzimi için ise katalitik domain bölgesinde (GH31 domain) yer alan Trp376, Asp404, Ile441, Met519, Asp518, Trp516, Arg600, Trp613, Asp616, His674, Phe649 aminoasitler AGFR1.2 (118) programı yardımı ile seçilerek enziminin ligand bağlanma bölgesi belirlenmiştir. Belirlenen bu bağlanma bölgesine ait x,y ve z kartezyen koordinatlarının merkezi -12.941, -29.032, 97.326, grid kutusuna ait boyutlar 62, 68, 66 ve grid boşluğu 0.375 Å olarak tanımlanarak .gpf dosyası oluşturulmuştur.

Moleküler docking işlemi için gerekli olan grid parametre dosyalarının hazırlık işlemleri tamamlandıktan sonra 159 adet kimyasal molekülün hedef enzimlerin bağlanma bölgesine optimum konformasyon taraması amacıyla hibrit bir genetik algoritma olan



Lamarckian Genetik Algoritması kullanılmıştır. Bu analizler için, $Nscore-vals MAX = 2.500.000$, $Ngens MAX = 27.000$ standart parametreler ve 100 çalıştırma adımı (koşum) şeklinde ayarlanarak **.dpf** (docking parameter file) dosyası oluşturulmuştur.

Bu parametreler doğrultusunda 159 adet efektör yapı ile PPAR- γ ve α -glukosidaz enzimi için moleküler docking analizi AutoDock4.2 programı (119) ile gerçekleştirilmiştir. Bu işlem sonucunda her bir olası konformasyon durum için bağlanma serbest enerjisi (ΔG) ve bağlanma ilgisi (afinitesi) hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda, hedef enzim yapısının etkili bölgesine en kararlı şekilde etkililik gösteren bileşiklerin (en düşük bağlanma serbest enerjisine sahip yapılar) enzim-ligand etkileşimleri 2-boyutlu modellenerek moleküller arası etkileşimde önemli role sahip olan aminoasitler ve bağlanma türleri (hidrojen bağı, Vander walls, elektrostatik) belirlenmiştir.



4. BULGULAR

4.1. ADME Analiz Sonuçları

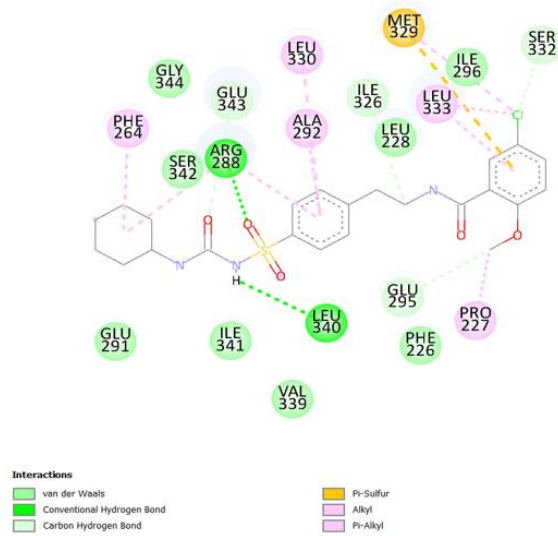
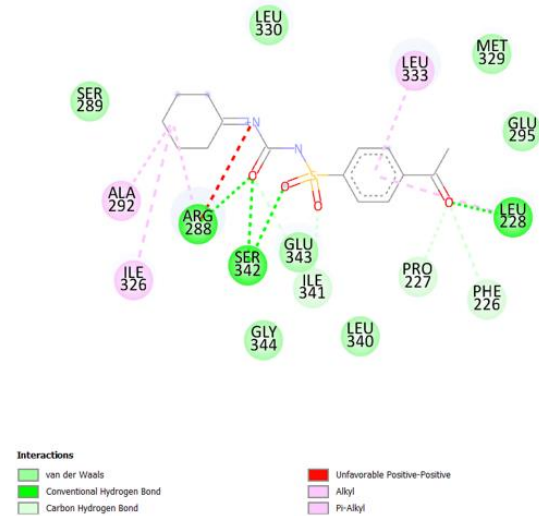
159 adet bileşiğe ait veri dosyaları (.smiles) formatında hazırlanmış ve **SwissADME** (113) (<http://www.swissadme.ch>) programı yardımı ile ADME analizleri yapılmıştır. İnhibitörlerin absorpsiyon (emilim) ve beyine erişim açısından önemli olduğu kabul edilen moleküler ağırlıkları incelenmiştir. Stabilitate açısından düşük olması istenen dönebilir bağ sayıları bulunmuştur. Yine bileşiklerin inhibisyon etkisi için önemli olan alıcı ve verici hidrojen bağları sayıları belirlenmiştir. Ayrıca, bu bileşiklerin ilaçların uygulandığı bölgeden hedef bölgelere ulaşması için gereken biyolojik membranlardan geçişi için önemli olan lipofilitate kabiliyetleri ve bunların yanında kutuplaşmış yüzey alanları, moleküler refraktivite, Lipinski (111) ve Veber (120) kurallarına uyumluluğu incelenmiştir. ADME analiz sonuçları **EK 1**'de verilmiştir. Yapılan ADME analizleri sonucunda 152 numaralı bileşik moleküler ağırlığının fazlalığı, döndürülebilir bağ sayısının yüksek olması, kutuplaşmış yüzey alanının fazlalığı ve molar refraktivitenin yüksek olması nedeni ile farmakokinetik açıdan uygun bulunmamıştır. Bunun dışındaki ADME analizinden geçen diğer bileşikler farmakokinetik açıdan uygun kabul edilmiştir.

4.2. Moleküler Docking Sonuçları

4.2.1. PPAR- γ Enzimi için Docking Sonuçları

PPAR- γ enzimine ait 6MS7 pdb koduna sahip kristal yapı ve belirlenen 159 adet bileşik ve referans kabul edilen bileşikler (1.basamak antidiyabetik ilaçlar arasından yer alan glibenklamid ve asetohekzamid) için docking işlemi AutoDock4.2 programı (119) aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Moleküler docking sonucunda referans bileşiklerden glibenklamid ile oluşan yapıda -11.12 kcal/mol, asetohekzamid ile -9.31 kcal/mol bağlanma enerjisi gözlenmiştir. **Şekil 10a**'da glibenklamid ile PPAR- γ arasında oluşan bağlantının ve **Şekil 10b**'de asetohekzamid ve PPAR- γ arasında oluşan bağlantının 2-boyutlu etkileşim görüntüsü verilmiştir.



a**b**

Şekil 10. Referans bileşikler ile PPAR- γ arasında gerçekleştirilen moleküler docking analizi sonucu etkileşimlerinin 2-boyutlu gösterimi **(a)** Glibenklamid - PPAR- γ **(b)** Asetoheksamid - PPAR- γ

Analizi yapılan 159 bileşikten 80 tanesi glibenklamid bileşiğine göre daha iyi bir bağlanma afinitesi gösterirken tamamı asetoheksamid bileşiğine göre daha iyi bir bağlanma afinitesi göstermiştir. Glibenklamid ve asetoheksamid (referans bileşikler) ve 159 adet bileşiğin moleküler docking sonucunda ortaya çıkan bağlanma enerjileri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1. PPAR- γ ile referans bileşikler ve 159 adet bileşiğin moleküler docking sonucunda hesaplanan bağlanma enerjileri

Bileşik Numarası	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Bileşik Numarası	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Bileşik Numarası	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
Glibenklamid	-11.12	53	-11.38	107	-12.13
Asetoheksamid	-9.31	54	-11.52	108	-12.05
1	-10.34	55	-10.84	109	-12.12
2	-10.60	56	-10.86	110	-12.75
3	-10.24	57	-11.88	111	-12.70
4	-11.50	58	-11.19	112	-12.49
5	-10.49	59	-10.93	113	-11.95
6	-11.63	60	-10.96	114	-11.80
7	-11.54	61	-11.63	115	-11.72
8	-10.16	62	-11.71	116	-10.89
9	-10.39	63	-11.56	117	-11.15
10	-11.22	64	-12.13	118	-11.62
11	-10.60	65	-11.50	119	-11.37
12	-11.68	66	-11.82	120	-11.29
13	-10.44	67	-11.80	121	-11.17
14	-10.49	68	-11.90	122	-11.15
15	-11.00	69	-12.32	123	-11.26
16	-10.59	70	-12.16	124	-11.11
17	-10.20	71	-11.79	125	-10.78
18	-10.30	72	-11.95	126	-11.10



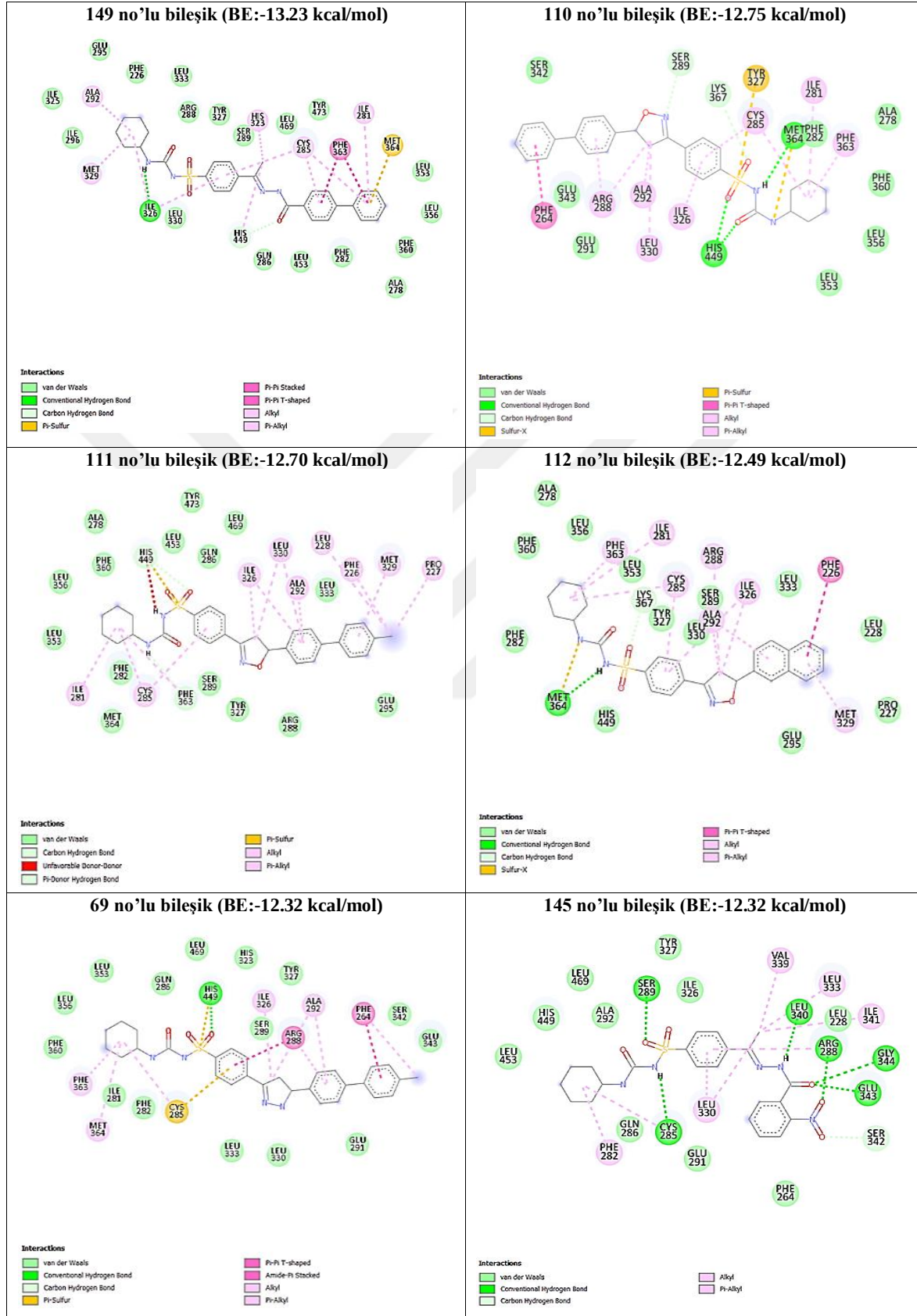
Tablo 1. (Devam)

Bileşik Numarası	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Bileşik Numarası	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Bileşik Numarası	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
19	-11.09	73	-11.45	127	-10.63
20	-10.69	74	-11.28	128	-10.71
21	-10.89	75	-11.62	129	-10.55
22	-11.11	76	-10.67	130	-10.92
23	-10.97	77	-11.50	131	-10.58
24	-11.14	78	-10.84	132	-10.89
25	-11.33	79	-10.95	133	-11.34
26	-12.30	80	-11.19	134	-10.70
27	-12.02	81	-10.91	135	-10.62
28	-12.04	82	-11.01	136	-10.47
29	-11.40	83	-11.22	137	-10.80
30	-10.76	84	-11.01	138	-11.08
31	-10.35	85	-11.17	139	-10.71
32	-10.14	86	-11.30	140	-10.36
33	-10.43	87	-10.94	141	-11.10
34	-10.09	88	-11.39	142	-10.86
35	-10.36	89	-11.39	143	-10.00
36	-10.04	90	-11.38	144	-11.00
37	-10.31	91	-12.00	145	-12.32
38	-10.15	92	-10.85	146	-11.05
39	-10.50	93	-11.01	147	-11.27
40	-10.42	94	-11.50	148	-11.08
41	-10.42	95	-10.97	149	-13.23
42	-10.22	96	-11.38	150	-11.95
43	-11.20	97	-11.52	151	-10.77
44	-11.56	98	-10.84	152	-10.89
45	-11.25	99	-10.86	153	-11.27
46	-11.83	100	-11.88	154	-10.94
47	-11.39	101	-11.19	155	-10.70
48	-12.04	102	-10.93	156	-11.19
49	-11.32	103	-10.96	157	-10.46
50	-10.78	104	-11.63	158	-10.54
51	-11.24	105	-11.71	159	-10.51
52	-11.16	106	-11.56		

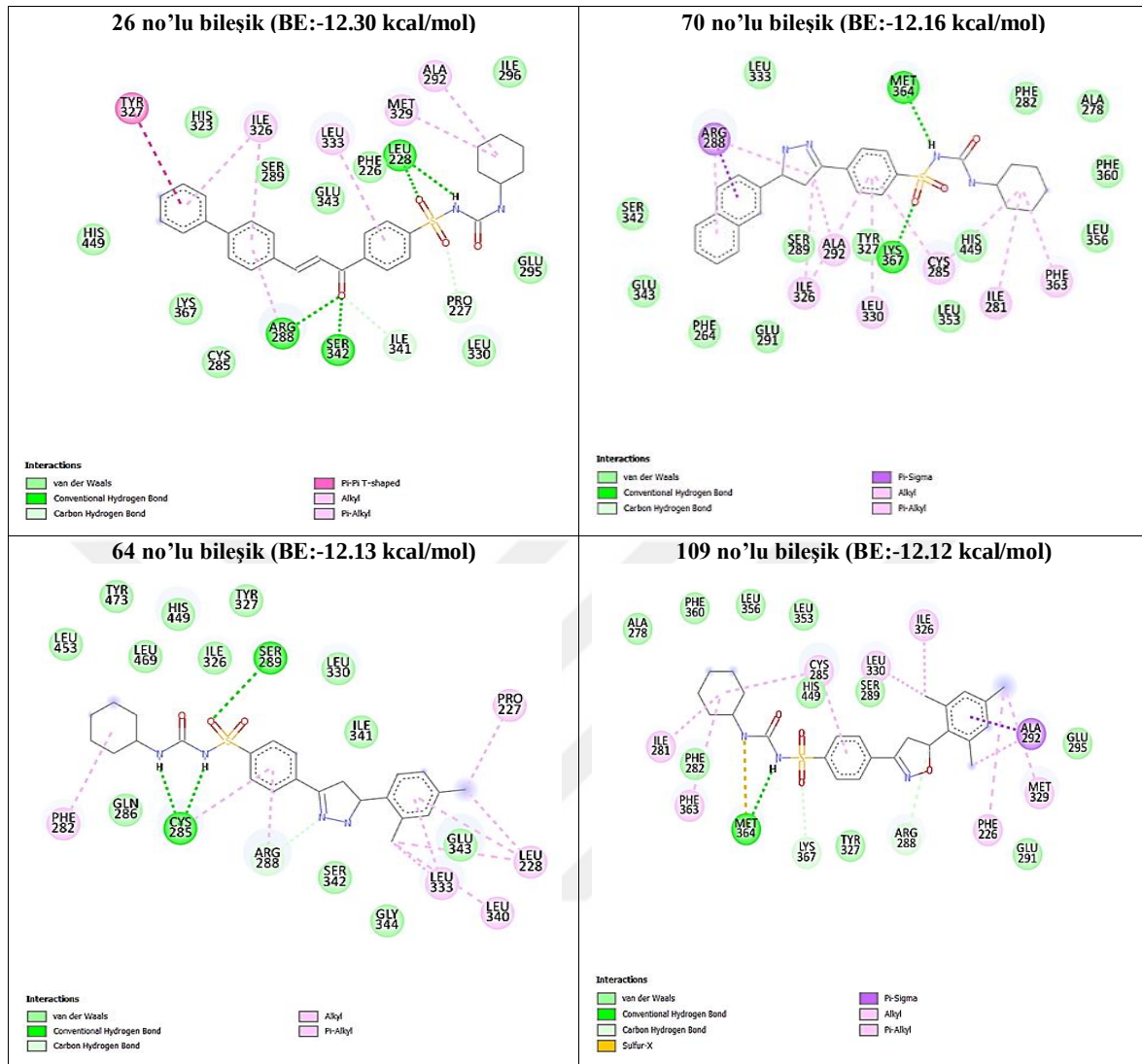
Bu bileşikler içerisinde özellikle **149, 110, 111, 112, 69, 145, 26, 70, 64** ve **109** numaralı bileşiklerin bağlanma enerjileri -13.23 kcal/mol ile -12.00 kcal/mol arasında oldukça güçlü bağlanma afinitesi sergilemişlerdir. Ayrıca, bu bileşikler, PPAR- γ enziminin katalitik aktivitesinden sorumlu **Ser289, Ile326, Leu333, His449, Cys285, Met364** aminoasitleri ile kovalent olmayan etkileşiminde olup literatürde tanımlanan etkileşim bölgeleri ile uyumlu bulunmuştur (**Tablo 2**). PPAR- γ ve 159 adet bileşik arasında gerçekleştirilen moleküler docking sonucunda oluşan yapıların 2-boyutlu görüntüleri **EK 2**'de gösterilmiştir.



Tablo 2. PPAR- γ enzimi ile moleküler docking sonucunda en yüksek bağlanma enerjisi gösteren 10 bileşiğin 2-boyutlu etkileşim analizlerinin gösterimi



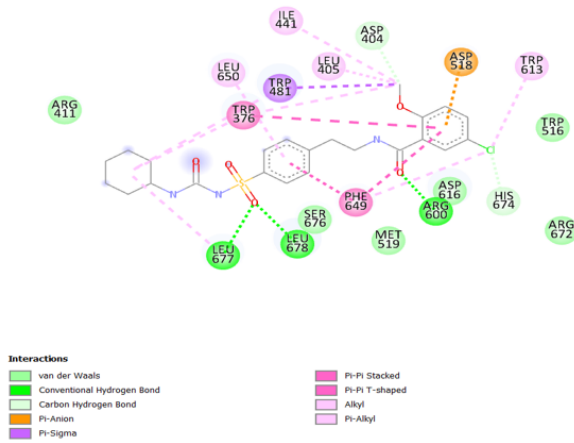
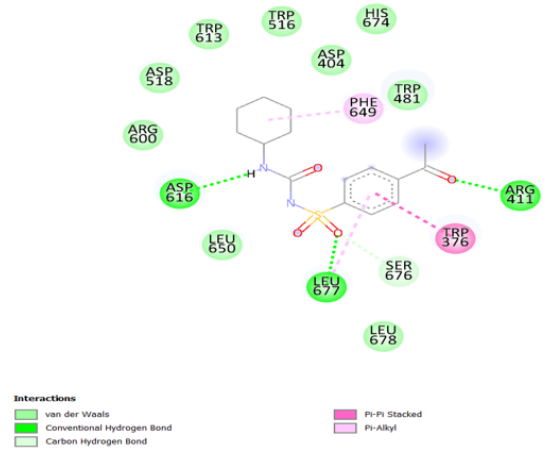
Tablo 2. (Devam)



4.2.2. Alfa-glukosidaz Enzimi için Docking Sonuçları

Alfa-glukosidaz enzimine ait 5NN4 pdb koduna sahip kristal yapı ve belirlenen 159 adet bileşik ve referans kabul edilen bileşikler (1.basamak antidiyabetik ilaçlar arasından yer alan glibenklamid ve asetoheksamid) için moleküler docking analizi AutoDock4.2 programı (119) aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Bu analiz sonucunda referans bileşiklerden glibenklamid ile - 8.66 kcal/mol, asetohekzamid ile -7.48 kcal/mol bağlanma enerjisi gözlenmiştir. **Şekil 11a**'da glibenklamid ile α -glukosidaz arasında oluşan etkileşimin ve **Şekil 11b**'de asetohekzamid ve α -glukosidaz arasında oluşan bağlantının 2-boyutlu görüntüsü verilmiştir.



a**b**

Şekil 11. Referans bileşikler ile α -glukosidaz arasında gerçekleştirilen moleküler docking analizi sonucu etkileşimlerin 2-boyutlu gösterimi **(a)** Glibenklamid – α -glukosidaz **(b)** Asetoheksamid - α -glukosidaz

159 adet bileşikten 91 tanesi glibenklamid bileşiğinden daha iyi bir bağlanma afinitesi gösterirken 158 numaralı bileşik haricinde diğer bileşikler asetoheksamid bileşiğinden daha etkin bir bağlanma enerjisine sahip olduğu izlenmiştir. Bunların içerisinde en iyi etkinlik gösteren 10 tanesi sırası ile **70, 63, 66, 52, 73, 100, 68, 112, 150 ve 50** numaralı bileşiklerdir. Bu bileşiklere ait bağlanma enerjileri -10.07 ile -9.68 kcal/mol arasında yer almaktadır. Referans bileşikler ve 159 adet bileşiğin moleküler docking sonucunda ortaya çıkan bağlanma enerjileri **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Alfa-glukosidaz enzimi ile referans bileşikler ve 159 adet bileşik arasında gerçekleştirilen moleküler docking sonucu hesaplanan bağlanma enerjileri

Bileşik Numarası	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Bileşik Numarası	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Bileşik Numarası	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
Glibenklamid	-8.66	53	-8.85	107	-8.62
Asetoheksamid	-7.48	54	-9.50	108	-9.40
1	-8.59	55	-8.58	109	-8.78
2	-8.86	56	-8.71	110	-7.75
3	-8.48	57	-9.13	111	-7.50
4	-9.05	58	-9.30	112	-9.71
5	-8.05	59	-9.49	113	-9.10
6	-8.67	60	-9.00	114	-8.45
7	-8.32	61	-8.28	115	-9.07
8	-8.32	62	-9.16	116	-8.34
9	-7.74	63	-10.03	117	-8.40
10	-8.52	64	-9.24	118	-8.80
11	-7.57	65	-9.15	119	-9.54
12	-8.88	66	-9.82	120	-8.83
13	-7.85	67	-9.48	121	-9.13
14	-8.17	68	-9.73	122	-8.73
15	-8.93	69	-8.32	123	-8.72



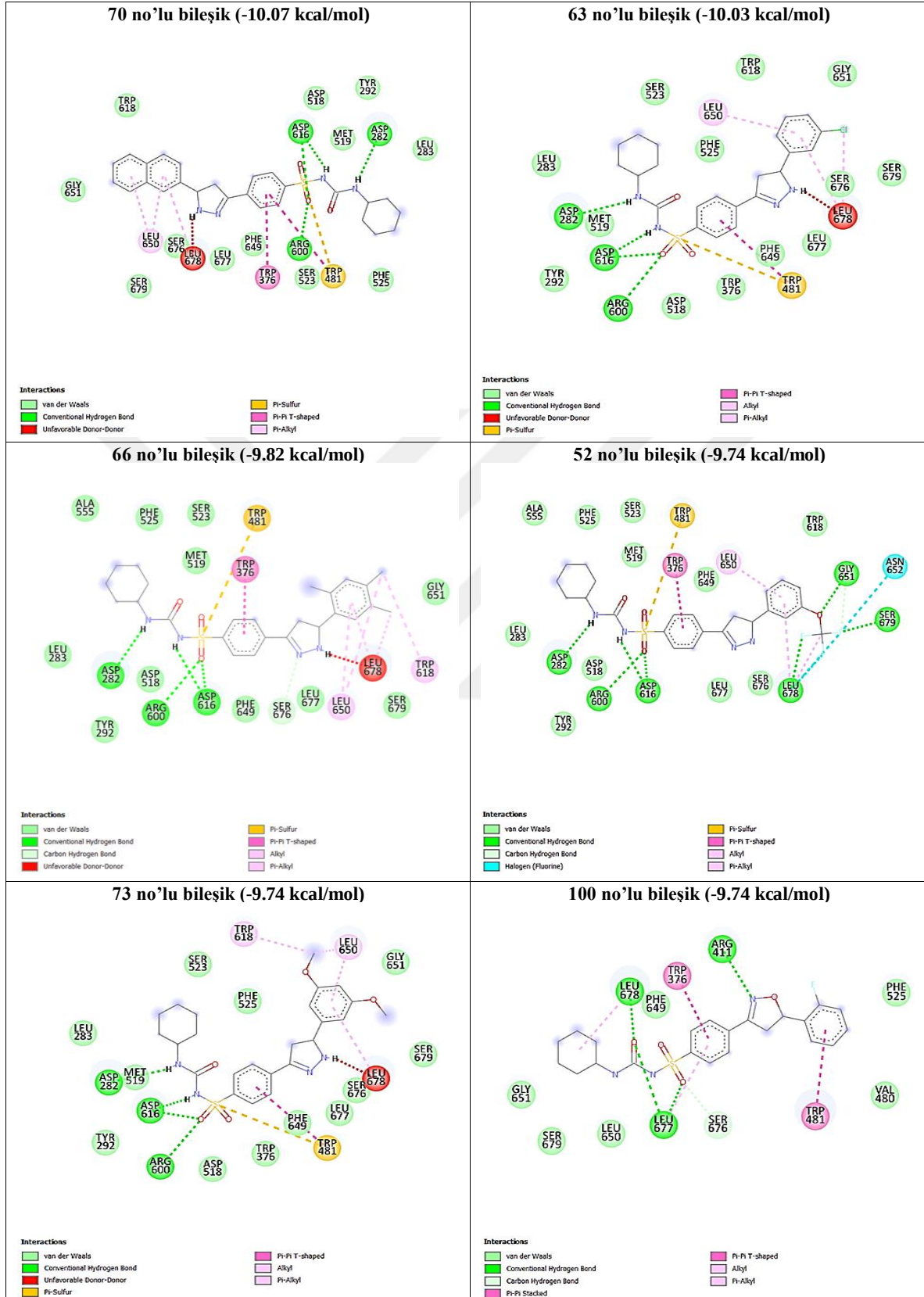
Tablo 3. (Devam)

Bileşik Numarası	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Bileşik Numarası	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Bileşik Numarası	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
16	-8.99	70	-10.07	124	-8.43
17	-8.68	71	-9.01	125	-8.27
18	-7.83	72	-8.84	126	-8.80
19	-8.34	73	-9.74	127	-8.79
20	-8.81	74	-8.57	128	-9.05
21	-9.32	75	-8.55	129	-8.62
22	-9.17	76	-9.55	130	-9.02
23	-7.68	77	-9.61	131	-8.57
24	-8.86	78	-8.78	132	-9.10
25	-7.94	79	-9.14	133	-9.60
26	-8.74	80	-8.89	134	-8.67
27	-8.44	81	-7.97	135	-8.49
28	-9.58	82	-8.91	136	-8.34
29	-8.31	83	-8.88	137	-8.16
30	-8.16	84	-9.43	138	-9.18
31	-8.44	85	-8.85	139	-8.22
32	-7.65	86	-9.07	140	-7.51
33	-7.50	87	-9.21	141	-8.84
34	-8.70	88	-9.14	142	-8.55
35	-8.04	89	-8.85	143	-8.72
36	-7.86	90	-9.33	144	-7.82
37	-9.30	91	-9.12	145	-8.32
38	-7.76	92	-8.72	146	-8.55
39	-7.88	93	-8.65	147	-9.19
40	-7.89	94	-8.84	148	-8.21
41	-8.16	95	-8.02	149	-9.03
42	-8.23	96	-9.42	150	-9.71
43	-9.43	97	-8.95	151	-8.36
44	-9.13	98	-8.49	152	-8.04
45	-9.43	99	-8.51	153	-8.37
46	-9.52	100	-9.74	154	-7.82
47	-9.34	101	-8.84	155	-8.21
48	-8.63	102	-8.61	156	-8.77
49	-9.44	103	-8.28	157	-8.53
50	-9.68	104	-9.56	158	-7.36
51	-8.84	105	-9.17	159	-8.07
52	-9.74	106	-8.96		

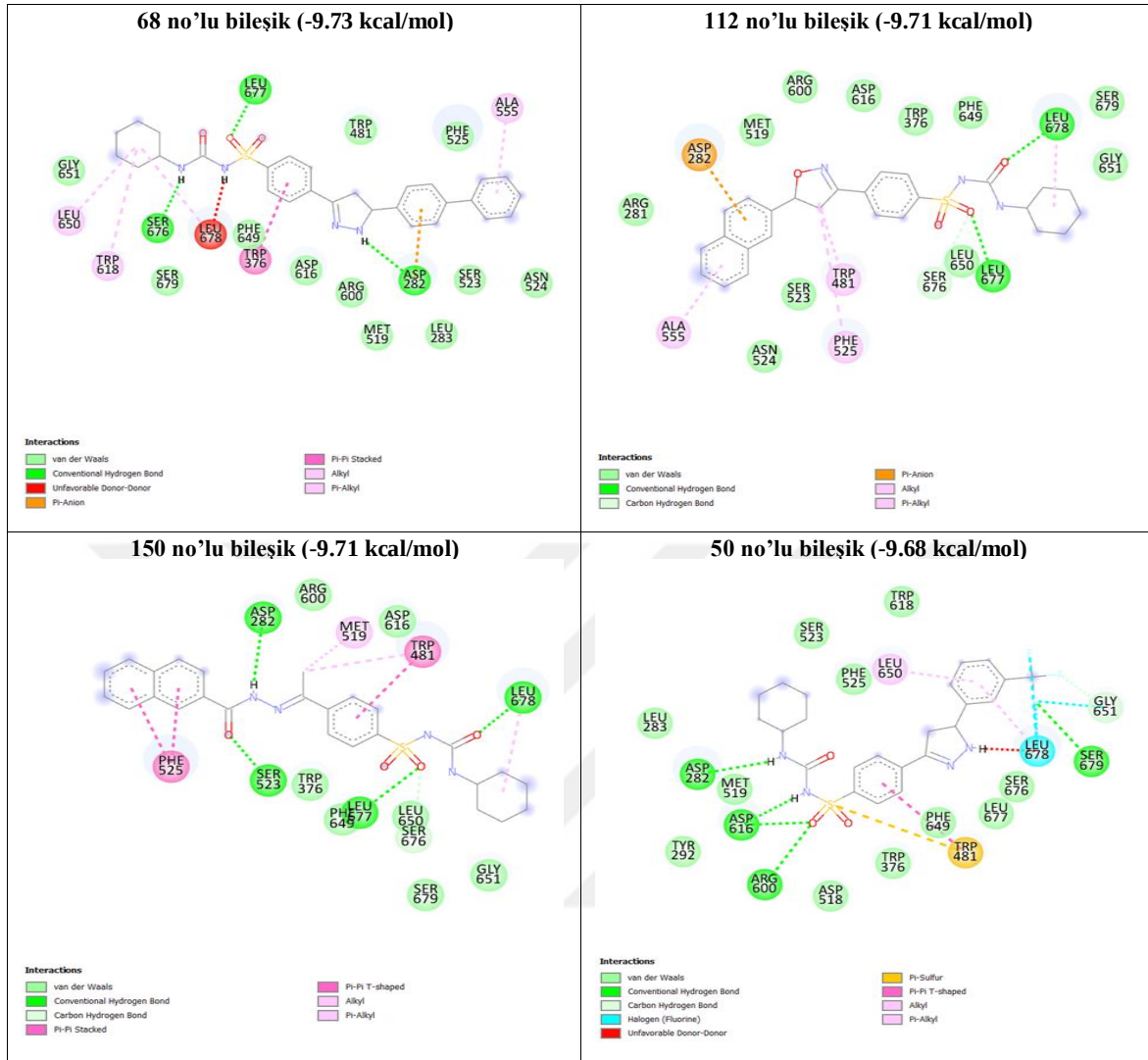
Yapılan moleküler docking analizi sonucunda oluşan yapıların 2-boyutlu etkileşimleri incelendiğinde bu bileşiklerin, α -glukosidaz enziminin katalitik aktivitesinde önemli role sahip **Arg600, Asp616, Asp282, Met519, Ser528, Ser679, Trp618, Glu651, Trp481** aminoasitleri ile kovalent olmayan etkileşimler oluşturmuş olup literatürde tanımlanan etkileşim bölgeleri ile uyumlu bulunmuştur (121). Bu bileşiklere ait bağlanma enerjileri ve etkileşim analizleri **Tablo 4**'te yer almaktadır. Alfa-glukosidaz enzimi ve 159 adet bileşik arasında gerçekleştirilen moleküler docking sonucunda oluşan yapıların 2-boyutlu görüntüleri **EK 3**'te gösterilmiştir.



Tablo 4. Alfa-glukosidaz enzimi ile moleküler docking sonucunda en yüksek bağlanma enerjisine sahip 10 adet bileşiğin 2-boyutlu etkileşim analizlerinin gösterimi



Tablo 4. (Devam)



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların ishal, karaciğer hastalıkları, böbrek yetmezliği, solunum gibi sistem enfeksiyonları, kas-iskelet ağrısı, genişlemiş idrar ve idrar sistem enfeksiyonları gibi birçok yan etkileri vardır. İkili veya üçlü ilaç kombinasyonları ile tedavide yan etki daha da artmaktadır. İdeal bir antidiyabetik ajan, plazma glukozu değerlerini normal aralığa çekerken, yan etkileri en az olmalı ve mikro-makrovasküler komplikasyon gelişimini de engellemelidir. Bu özelliklerde ideal bir ajan ne yazık ki bulunmamaktadır. Bu nedenle yeni ilaçların sentezlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bundan dolayı son yıllarda çift etkileşim (dual etkileşim), çalışmaları hız kazanmıştır. Çift etkileşim (dual etkileşim), iki farklı ilaç kullanarak daha fazla yan etkiye maruz kalmak yerine; iki farklı ilacın etkisini göstererek tedavi eden tek bir ilaç kullanarak yan etkinin minimum düzeye inmesini sağlamaktır. Bu doğrultuda, bu tez çalışmasında, 159 adet kalkon, pirazolin, izoksazolin ve benzoil hidrazon bileşiklerinin geometrik optimizasyonu, farmakokinetik analizleri ve PPAR- γ ve α -glukosidaz enzimlerine yönelik çift-etkileşim mekanizması yapı-temelli ilaç tasarımı yöntemi olan moleküler kenetlenme (docking) ile gerçekleştirilmiştir.

PPAR- γ enzimi için Uniprot'ta (<https://www.uniprot.org/>) yapılan incelemede 260 adet kristal yapı içerisinde aktif bölgeyi içeren ve 1.43 Å ile en iyi çözünürlük oranına sahip 6MS7 pdb kodlu kristal yapı tercih edilmiştir. Alfa-glukosidaz enzimi için ise yine Uniprot'ta (<https://www.uniprot.org/>) yapılan çalışmalar sonucunda 9 adet kristal yapı içerisinde aktif bölgeyi içine alan ve 1.83 Å çözünürlük oranına sahip 5NN4 pdb kodlu kristal yapı seçilmiştir. PPAR- γ enzimi için 6MS7 kristal yapı içerisinde yer alan V77 ligandına ait bağlanma bölgeleri referans alınırken (58), α -glukosidaz enzimi için diyabet tedavisinde önemli bir yere sahip olan akarbozun bağlanma bölgeleri referans olarak kullanılmıştır (74).

Yapılan moleküler docking analizinde, PPAR- γ enzimi ile **149** no'lu bileşik **-13.23** kcal/mol bağlanma enerjisi ile en yüksek bağlanma afinitesi gösteren bileşik olmuştur. Alfa-glukosidaz enzimi ve 159 adet bileşik arasında uygulanan moleküler docking sonucunda ise **70** no'lu bileşik **-10.07 kcal/mol** bağlanma enerjisi sonucu ile en yüksek bağlanma afinitesine sahip bileşik olmuştur. Bu bileşiklerin bağlanma bölgelerine baktığımızda PPAR- γ enzimi ile **Ser289, Ile326, Leu333, His449, Cys285, Met364** aminoasitleri ile kovalent olmayan bağlar gösterdikleri, α -glukosidaz enzimi ile **Arg600, Asp616, Asp282** aminoasitleri ile Hidrojen bağı, **Met519, Ser528, Ser679, Trp618, Glu651** ile van der Waals, **Trp481** aminoasiti ile Pi-sülfür bağı yaptıkları ve bunların her iki enzim için literatürde yer alan bağlanma bölgeleri ile uyumlu bulunmuştur (121).



Tüm bu bulgular ele alındığında sırası ile **149, 70, 112, 150, 66, 68, 28, 63, 108, 64, 46, 67, 73, 91, 77, 104, 113, 26, 54** ve **57** numaralı bileşikler PPAR- γ ve α -glukosidaz hedef enzimlerine karşı oldukça yüksek bağlanma afinitesi göstermişlerdir (Bkz. **EK 4**). Ayrıca bu bileşikler farmakokinetik açıdan da uygun özellikler sergilemişlerdir.

Yapılan bu tez çalışması sayesinde, diyabet tedavisinde kullanılan ikili ve/veya üçlü ilaç kombinasyonlarından dolayı meydana gelen yan etkilerin, antidiyabetik etkililiği yüksek tek bir bileşikte toplanarak aktif gruplarla en aza indirilmesi sağlanacak bileşiklerin moleküler modelleme yöntemleri ile daha hızlı ve güvenilir bir şekilde farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan incelenmeleri sağlanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda, her iki hedef enzim ile referans bileşiklere göre daha iyi bağlanma afinitesi ve farmakokinetik açıdan uygun özellikler gösteren gelişmiş etkililiğe sahip yeni ilaç adayı bileşikler deneysel çalışmalara yönlendirilmiştir. Bu sayede, diyabet tedavisine yönelik güvenilir, gelişmiş etkililiğe sahip, yan etkileri düşürülmüş yeni antidiyabetik ajanların geliştirilmesine katkı sağlanacaktır.



6. KAYNAKLAR

1. Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, Ruiz PL, Sacre JW, Karuranga S, Sun H, Boyko EJ, Magliano DJ (2022). Idf diabetes atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract* 183: 109118.
2. Ahmad E, Lim S, Lamprey R, Webb DR, Davies MJ (2022). Type 2 diabetes. *Lancet* 400(10365): 1803-1820.
3. Dhameja M, Gupta P (2019). Synthetic heterocyclic candidates as promising alpha-glucosidase inhibitors: An overview. *Eur J Med Chem* 176: 343-377.
4. Tan SY, Mei Wong JL, Sim YJ, Wong SS, Mohamed Elhassan SA, Tan SH, Ling Lim GP, Rong Tay NW, Annan NC, Bhattamisra SK, Candasamy M (2019). Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes Metab Syndr* 13(1): 364-372.
5. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L (2020). Type 2 diabetes mellitus: A review of multi-target drugs. *Molecules* 25(8).
6. Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, Marco A, Shekhawat NS, Montales MT, Kuriakose K, Sasapu A, Beebe A, Patil N, Musham CK, Lohani GP, Mirza W (2017). Clinical review of antidiabetic drugs: Implications for type 2 diabetes mellitus management. *Front Endocrinol (Lausanne)* 8: 6.
7. Berger J, Moller DE (2002). The mechanisms of action of ppars. *Annu Rev Med* 53: 409-435.
8. Pivari F, Mingione A, Brasacchio C, Soldati L (2019). Curcumin and type 2 diabetes mellitus: Prevention and treatment. *Nutrients* 11(8).
9. Bailey CJ, Day C (2018). Treatment of type 2 diabetes: Future approaches. *Br Med Bull* 126(1): 123-137.
10. Riyaphan J, Pham DC, Leong MK, Weng CF (2021). In silico approaches to identify polyphenol compounds as alpha-glucosidase and alpha-amylase inhibitors against type-ii diabetes. *Biomolecules* 11(12).
11. Khan IA, Saddique FA, Aslam S, Ashfaq UA, Ahmad M, Al-Hussain SA, Zaki MEA (2022). Synthesis of novel n-methylmorpholine-substituted benzimidazolium salts as potential alpha-glucosidase inhibitors. *Molecules* 27(18).
12. American Diabetes A (2018). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 41(Suppl 1): S13-S27.
13. International Diabetes Federation (IDF) (2022). International diabetes federation (idf) [online]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>. [Accessed 14.04.2022].



14. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH (2018). The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 19(11).
15. Harreiter J, Roden M (2019). [diabetes mellitus-definition, classification, diagnosis, screening and prevention (update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr* 131(Suppl 1): 6-15.
16. Ndisang JF, Vannacci A, Rastogi S (2017). Insulin resistance, type 1 and type 2 diabetes, and related complications 2017. *J Diabetes Res* 2017: 1478294.
17. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA (2018). Type 1 diabetes. *Lancet* 391(10138): 2449-2462.
18. De Beaufort C, Besancon S, Balde N (2018). Management of type 1 diabetes. *Med Sante Trop* 28(4): 359-362.
19. World Health Organization (2022). World health organization [online]. Available from: <http://www.who.int/diabetes/en/>. [Accessed 25.04.2022].
20. Türkiye Diyabet Vakfı (2022). Türkiye diyabet vakfı [online]. Available from: <https://www.turkdiab.org>. [Accessed 18.04.2022].
21. Kharroubi AT, Darwish HM (2015). Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes* 6(6): 850-867.
22. Magkos F, Hjorth MF, Astrup A (2020). Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 16(10): 545-555.
23. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, Muller-Wieland D, Nauck MA, Reuter HM, Siegel E (2019). Therapy of type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 127(S 01): S73-S92.
24. Padhi S, Nayak AK, Behera A (2020). Type ii diabetes mellitus: A review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother* 131: 110708.
25. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE (2017). Metformin: Clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia* 60(9): 1586-1593.
26. He L, Sabet A, Djedjos S, Miller R, Sun X, Hussain MA, Radovick S, Wondisford FE (2009). Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of creb binding protein. *Cell* 137(4): 635-646.
27. Rena G, Hardie DG, Pearson ER (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 60(9): 1577-1585.
28. Lv W, Wang X, Xu Q, Lu W (2020). Mechanisms and characteristics of sulfonylureas and glinides. *Curr Top Med Chem* 20(1): 37-56.



29. Karkhaneh L, Tabatabaei-Malazy O, Bandarian F, Mohseni S, Larijani B (2022). Pharmacogenomics of sulfonylureas in type 2 diabetes mellitus; a systematic review. *J Diabetes Metab Disord* 21(1): 863-879.
30. Costello RA, Nicolas S, Shivkumar A (2022). Sulfonylureas. (Ed). Statpearls Treasure Island (FL).
31. Sola D, Rossi L, Schianca GP, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, Corliano F, Fra GP, Bartoli E, Derosa G (2015). Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci* 11(4): 840-848.
32. Janani C, Ranjitha Kumari BD (2015). Ppar gamma gene--a review. *Diabetes Metab Syndr* 9(1): 46-50.
33. Nanjan MJ, Mohammed M, Prashantha Kumar BR, Chandrasekar MJN (2018). Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorg Chem* 77: 548-567.
34. Bugge A, Holst D (2017). Ppar agonists, - could tissue targeting pave the way? *Biochimie* 136: 100-104.
35. Fischer J, Ganellin CR (2010). Analogue-based drug discovery. *Chemistry International--Newsmagazine for IUPAC* 32(4): 12-15.
36. Tursi A (2009). Balsalazide in treating colonic diseases. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 5(12): 1555-1563.
37. Iacucci M, de Silva S, Ghosh S (2010). Mesalazine in inflammatory bowel disease: A trendy topic once again? *Can J Gastroenterol* 24(2): 127-133.
38. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH (2006). Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4): CD006060.
39. Chandra A, Kaur P, Sahu SK, Mittal A (2022). A new insight into the treatment of diabetes by means of pan ppar agonists. *Chem Biol Drug Des* 100(6): 947-967.
40. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, Metzger D, Wahli W, Desvergne B, Naccari GC, Chavatte P, Farce A, Bulois P, Cortot A, Colombel JF, Desreumaux P (2005). Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med* 201(8): 1205-1215.
41. Linard C, Gremy O, Benderitter M (2008). Reduction of peroxisome proliferation-activated receptor gamma expression by gamma-irradiation as a mechanism contributing to inflammatory response in rat colon: Modulation by the 5-aminosalicylic acid agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 324(3): 911-920.



42. Schwab M, Reynders V, Loitsch S, Shastri YM, Steinhilber D, Schroder O, Stein J (2008). Ppargamma is involved in mesalazine-mediated induction of apoptosis and inhibition of cell growth in colon cancer cells. *Carcinogenesis* 29(7): 1407-1414.
43. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH (2007). Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3): CD006063.
44. Xu B, Xing A, Li S (2022). The forgotten type 2 diabetes mellitus medicine: Rosiglitazone. *Diabetol Int* 13(1): 49-65.
45. Hossain U, Das AK, Ghosh S, Sil PC (2020). An overview on the role of bioactive alpha-glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications. *Food Chem Toxicol* 145: 111738.
46. Hedrington MS, Davis SN (2019). Considerations when using alpha-glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 20(18): 2229-2235.
47. Kashtoh H, Baek KH (2022). Recent updates on phytoconstituent alpha-glucosidase inhibitors: An approach towards the treatment of type two diabetes. *Plants (Basel)* 11(20).
48. Yan J, Zhang G, Pan J, Wang Y (2014). Alpha-glucosidase inhibition by luteolin: Kinetics, interaction and molecular docking. *Int J Biol Macromol* 64: 213-223.
49. Wehmeier UF, Piepersberg W (2004). Biotechnology and molecular biology of the alpha-glucosidase inhibitor acarbose. *Appl Microbiol Biotechnol* 63(6): 613-625.
50. Jung Y, Cao Y, Paudel S, Yoon G, Cheon SH, Bae GU, Jin LT, Kim YK, Kim SN (2017). Antidiabetic effect of sn158 through pparalpha/gamma dual activation in ob/ob mice. *Chem Biol Interact* 268: 24-30.
51. Singh AK, Raj V, Keshari AK, Rai A, Kumar P, Rawat A, Maity B, Kumar D, Prakash A, De A, Samanta A, Bhattacharya B, Saha S (2018). Isolated mangiferin and naringenin exert antidiabetic effect via ppargamma/glut4 dual agonistic action with strong metabolic regulation. *Chem Biol Interact* 280: 33-44.
52. Ghannay S, Snoussi M, Messaoudi S, Kadri A, Aouadi K (2020). Novel enantiopure isoxazolidine and c-alkyl imine oxide derivatives as potential hypoglycemic agents: Design, synthesis, dual inhibitors of alpha-amylase and alpha-glucosidase, admet and molecular docking study. *Bioorg Chem* 104: 104270.
53. Darwish KM, Salama I, Mostafa S, Gomaa MS, Helal MA (2016). Design, synthesis, and biological evaluation of novel thiazolidinediones as ppargamma/ffar1 dual agonists. *Eur J Med Chem* 109: 157-172.



54. Ye GJ, Lan T, Huang ZX, Cheng XN, Cai CY, Ding SM, Xie ML, Wang B (2019). Design and synthesis of novel xanthone-triazole derivatives as potential antidiabetic agents: Alpha-glucosidase inhibition and glucose uptake promotion. *Eur J Med Chem* 177: 362-373.
55. He X-F, Chen J-J, Huang X-Y, Hu J, Zhang X-K, Guo Y-Q, Zhang X-M, Geng C-A (2021). The antidiabetic potency of amomum tsao-ko and its active flavanols, as ptp1b selective and α -glucosidase dual inhibitors. *Industrial Crops and Products* 160: 112908.
56. Ishigami-Yuasa M, Kagechika H (2020). Chemical screening of nuclear receptor modulators. *Int J Mol Sci* 21(15).
57. McEwan IJ (2016). The nuclear receptor superfamily at thirty. *Methods Mol Biol* 1443: 3-9.
58. Jiang H, Zhou XE, Shi J, Zhou Z, Zhao G, Zhang X, Sun Y, Suino-Powell K, Ma L, Gao H, Yu X, Li J, Li J, Melcher K, Xu HE, Yi W (2020). Identification and structural insight of an effective ppargamma modulator with improved therapeutic index for anti-diabetic drug discovery. *Chem Sci* 11(8): 2260-2268.
59. Ballav S, Biswas B, Sahu VK, Ranjan A, Basu S (2022). Ppar-gamma partial agonists in disease-fate decision with special reference to cancer. *Cells* 11(20).
60. Kliewer SA, Xu HE, Lambert MH, Willson TM (2001). Peroxisome proliferator-activated receptors: From genes to physiology. *Recent Prog Horm Res* 56: 239-263.
61. Issemann I, Green S (1990). Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 347(6294): 645-650.
62. Chandra V, Huang P, Hamuro Y, Raghuram S, Wang Y, Burris TP, Rastinejad F (2008). Structure of the intact ppar-gamma-rxr- nuclear receptor complex on DNA. *Nature* 456(7220): 350-356.
63. Nolte RT, Wisely GB, Westin S, Cobb JE, Lambert MH, Kurokawa R, Rosenfeld MG, Willson TM, Glass CK, Milburn MV (1998). Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Nature* 395(6698): 137-143.
64. Gangadhariah M, Pardhi T, Ravilla J, Chandra S, Singh SA (2022). Citrus nutraceutical eriocitrin and its metabolites are partial agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (ppargamma): A molecular docking and molecular dynamics study. *J Biomol Struct Dyn*: 1-21.
65. Singh VP, Dowarah J, Marak BN, Tewari AK (2021). Design, synthesis, in silico analysis with ppar- γ receptor and study of non-covalent interactions in unsymmetrical heterocyclic/phenyl fleximer. *Journal of the Chinese Chemical Society* 68(1): 150-158.



66. Rajapaksha H, Bhatia H, Wegener K, Petrovsky N, Bruning JB (2017). X-ray crystal structure of rivoglitazone bound to ppargamma and ppar subtype selectivity of tzds. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1861(8): 1981-1991.
67. Lombard V, Golaconda Ramulu H, Drula E, Coutinho PM, Henrissat B (2014). The carbohydrate-active enzymes database (cazy) in 2013. *Nucleic Acids Res* 42(Database issue): D490-495.
68. Lovering AL, Lee SS, Kim YW, Withers SG, Strynadka NC (2005). Mechanistic and structural analysis of a family 31 alpha-glycosidase and its glycosyl-enzyme intermediate. *J Biol Chem* 280(3): 2105-2115.
69. Coines J, Cuxart I, Teze D, Rovira C (2022). Computer simulation to rationalize "rational" engineering of glycoside hydrolases and glycosyltransferases. *J Phys Chem B* 126(4): 802-812.
70. Nakamura T, Fahmi M, Tanaka J, Seki K, Kubota Y, Ito M (2019). Genome-wide analysis of whole human glycoside hydrolases by data-driven analysis in silico. *Int J Mol Sci* 20(24).
71. Moreland RJ, Jin X, Zhang XK, Decker RW, Albee KL, Lee KL, Cauthron RD, Brewer K, Edmunds T, Canfield WM (2005). Lysosomal acid alpha-glucosidase consists of four different peptides processed from a single chain precursor. *J Biol Chem* 280(8): 6780-6791.
72. Mehmood R, Mughal EU, Elkaeed EB, Obaid RJ, Nazir Y, Al-Ghulikah HA, Naeem N, Al-Rooqi MM, Ahmed SA, Shah SWA, Sadiq A (2022). Synthesis of novel 2,3-dihydro-1,5-benzothiazepines as alpha-glucosidase inhibitors: In vitro, in vivo, kinetic, sar, molecular docking, and qsar studies. *ACS Omega* 7(34): 30215-30232.
73. Nkoana JK, Maluleka MM, Mphahlele MJ, Mampa RM, Choong YS (2022). Synthesis, conformational analysis and evaluation of the 2-aryl-4-(4-bromo-2-hydroxyphenyl)benzo[1,5]thiazepines as potential alpha-glucosidase and/or alpha-amylase inhibitors. *Molecules* 27(20).
74. Roig-Zamboni V, Cobucci-Ponzano B, Iacono R, Ferrara MC, Germany S, Bourne Y, Parenti G, Moracci M, Sulzenbacher G (2017). Structure of human lysosomal acid alpha-glucosidase-a guide for the treatment of pompe disease. *Nat Commun* 8(1): 1111.
75. Cohen NC (1996). Guidebook on molecular modeling in drug design Gulf Professional Publishing.
76. Leach AR (2001). Molecular modelling: Principles and applications Pearson education.
77. Cushman DW, Cheung HS, Sabo EF, Ondetti MA (1977). Design of potent competitive inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Carboxyalkanoyl and mercaptoalkanoyl amino acids. *Biochemistry* 16(25): 5484-5491.



78. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW (1977). Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: New class of orally active antihypertensive agents. *Science* 196(4288): 441-444.
79. Greer J, Erickson JW, Baldwin JJ, Varney MD (1994). Application of the three-dimensional structures of protein target molecules in structure-based drug design. *J Med Chem* 37(8): 1035-1054.
80. Roberts NA, Martin JA, Kinchington D, Broadhurst AV, Craig JC, Duncan IB, Galpin SA, Handa BK, Kay J, Krohn A, et al. (1990). Rational design of peptide-based hiv proteinase inhibitors. *Science* 248(4953): 358-361.
81. Rich DH, Sun CQ, Vara Prasad JV, Pathiasseril A, Toth MV, Marshall GR, Clare M, Mueller RA, Houseman K (1991). Effect of hydroxyl group configuration in hydroxyethylamine dipeptide isosteres on hiv protease inhibition. Evidence for multiple binding modes. *J Med Chem* 34(3): 1222-1225.
82. Summa V, Petrocchi A, Bonelli F, Crescenzi B, Donghi M, Ferrara M, Fiore F, Gardelli C, Gonzalez Paz O, Hazuda DJ, Jones P, Kinzel O, Laufer R, Monteagudo E, Muraglia E, Nizi E, Orvieto F, Pace P, Pescatore G, Scarpelli R, Stillmock K, Witmer MV, Rowley M (2008). Discovery of raltegravir, a potent, selective orally bioavailable hiv-integrase inhibitor for the treatment of hiv-aids infection. *J Med Chem* 51(18): 5843-5855.
83. Kaldor SW, Kalish VJ, Davies JF, 2nd, Shetty BV, Fritz JE, Appelt K, Burgess JA, Campanale KM, Chirgadze NY, Clawson DK, Dressman BA, Hatch SD, Khalil DA, Kosa MB, Lubbehusen PP, Muesing MA, Patick AK, Reich SH, Su KS, Tatlock JH (1997). Viracept (nelfinavir mesylate, ag1343): A potent, orally bioavailable inhibitor of hiv-1 protease. *J Med Chem* 40(24): 3979-3985.
84. Erickson J, Neidhart DJ, VanDrie J, Kempf DJ, Wang XC, Norbeck DW, Plattner JJ, Rittenhouse JW, Turon M, Wideburg N, et al. (1990). Design, activity, and 2.8 Å crystal structure of a C₂ symmetric inhibitor complexed to hiv-1 protease. *Science* 249(4968): 527-533.
85. Erickson JW (1993). Design and structure of symmetry-based inhibitors of hiv-1 protease. *Perspectives in Drug Discovery and Design* 1: 109-128.
86. Tatar G (2021). Bilgisayar destekli ilaç tasarımı. 1.Baskı ed Acuner SE, editor Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 291-310.
87. Macalino SJ, Gosu V, Hong S, Choi S (2015). Role of computer-aided drug design in modern drug discovery. *Arch Pharm Res* 38(9): 1686-1701.



88. Ferreira LG, Dos Santos RN, Oliva G, Andricopulo AD (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules* 20(7): 13384-13421.
89. Pinzi L, Rastelli G (2019). Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery. *Int J Mol Sci* 20(18).
90. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *Nat Rev Drug Discov* 3(11): 935-949.
91. Lengauer T, Rarey M (1996). Computational methods for biomolecular docking. *Curr Opin Struct Biol* 6(3): 402-406.
92. Lohning AE, Levonis SM, Williams-Noonan B, Schweiker SS (2017). A practical guide to molecular docking and homology modelling for medicinal chemists. *Curr Top Med Chem* 17(18): 2023-2040.
93. Grosdidier A, Zoete V, Michielin O (2011). Swisdock, a protein-small molecule docking web service based on eadock dss. *Nucleic Acids Res* 39(Web Server issue): W270-277.
94. Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF, Jr. (2019). Docking with swisdock. *Methods Mol Biol* 2053: 189-202.
95. Spitzer R, Jain AN (2012). Surflex-dock: Docking benchmarks and real-world application. *J Comput Aided Mol Des* 26(6): 687-699.
96. Bitencourt-Ferreira G, Pintro VO, de Azevedo WF, Jr. (2019). Docking with autodock4. *Methods Mol Biol* 2053: 125-148.
97. Hou X, Du J, Zhang J, Du L, Fang H, Li M (2013). How to improve docking accuracy of autodock4.2: A case study using different electrostatic potentials. *J Chem Inf Model* 53(1): 188-200.
98. Tanchuk VY, Tanin VO, Vovk AI, Poda G (2015). A new scoring function for molecular docking based on autodock and autodock vina. *Curr Drug Discov Technol* 12(3): 170-178.
99. Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF (2018). Development of a machine-learning model to predict gibbs free energy of binding for protein-ligand complexes. *Biophys Chem* 240: 63-69.
100. Huey R, Morris GM, Olson AJ, Goodsell DS (2007). A semiempirical free energy force field with charge-based desolvation. *J Comput Chem* 28(6): 1145-1152.
101. Favia AD (2011). Theoretical and computational approaches to ligand-based drug discovery. *Front Biosci (Landmark Ed)* 16(4): 1276-1290.



102. Mouchlis VD, Afantitis A, Serra A, Fratello M, Papadiamantis AG, Aidinis V, Lynch I, Greco D, Melagraki G (2021). Advances in de novo drug design: From conventional to machine learning methods. *Int J Mol Sci* 22(4).
103. BIOVIA DS (2019). Discovery studio modeling environment. release 2020 ed. San Diego: Dassault Systèmes.
104. Jurrus E, Engel D, Star K, Monson K, Brandi J, Felberg LE, Brookes DH, Wilson L, Chen J, Liles K, Chun M, Li P, Gohara DW, Dolinsky T, Konecny R, Koes DR, Nielsen JE, Head-Gordon T, Geng W, Krasny R, Wei GW, Holst MJ, McCammon JA, Baker NA (2018). Improvements to the apbs biomolecular solvation software suite. *Protein Sci* 27(1): 112-128.
105. Frisch Me, Trucks G, Schlegel HB, Scuseria G, Robb M, Cheeseman J, Scalmani G, Barone V, Petersson G, Nakatsuji H (2016). Gaussian 16. Gaussian, Inc. Wallingford, CT; p.
106. Kar S, Leszczynski J (2020). Open access in silico tools to predict the admet profiling of drug candidates. *Expert Opin Drug Discov* 15(12): 1473-1487.
107. Jia CY, Li JY, Hao GF, Yang GF (2020). A drug-likeness toolbox facilitates admet study in drug discovery. *Drug Discov Today* 25(1): 248-258.
108. Xiong G, Wu Z, Yi J, Fu L, Yang Z, Hsieh C, Yin M, Zeng X, Wu C, Lu A, Chen X, Hou T, Cao D (2021). Admetlab 2.0: An integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of admet properties. *Nucleic Acids Res* 49(W1): W5-W14.
109. Ferreira LLG, Andricopulo AD (2019). Admet modeling approaches in drug discovery. *Drug Discov Today* 24(5): 1157-1165.
110. Currie GM (2018). Pharmacology, part 2: Introduction to pharmacokinetics. *J Nucl Med Technol* 46(3): 221-230.
111. Guan L, Yang H, Cai Y, Sun L, Di P, Li W, Liu G, Tang Y (2019). Admet-score - a comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness. *Medchemcomm* 10(1): 148-157.
112. Pires DE, Blundell TL, Ascher DB (2015). Pkcsn: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *J Med Chem* 58(9): 4066-4072.
113. Daina A, Michielin O, Zoete V (2017). Swissadme: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep* 7: 42717.



114. Lagorce D, Bouslama L, Becot J, Miteva MA, Villoutreix BO (2017). Faf-drugs4: Free adme-tox filtering computations for chemical biology and early stages drug discovery. *Bioinformatics* 33(22): 3658-3660.
115. Dong J, Wang NN, Yao ZJ, Zhang L, Cheng Y, Ouyang D, Lu AP, Cao DS (2018). Admetlab: A platform for systematic admet evaluation based on a comprehensively collected admet database. *J Cheminform* 10(1): 29.
116. Banerjee P, Eckert AO, Schrey AK, Preissner R (2018). Protox-ii: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res* 46(W1): W257-W263.
117. Yang H, Lou C, Sun L, Li J, Cai Y, Wang Z, Li W, Liu G, Tang Y (2019). Admetsar 2.0: Web-service for prediction and optimization of chemical admet properties. *Bioinformatics* 35(6): 1067-1069.
118. Zhang Y, Forli S, Omelchenko A, Sanner MF (2019). Autogridfr: Improvements on autodock affinity maps and associated software tools. *J Comput Chem* 40(32): 2882-2886.
119. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, Olson AJ (2009). Autodock4 and autodocktools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem* 30(16): 2785-2791.
120. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem* 45(12): 2615-2623.
121. Rammohan A, Bhaskar BV, Venkateswarlu N, Gu W, Zyryanov GV (2020). Design, synthesis, docking and biological evaluation of chalcones as promising antidiabetic agents. *Bioorg Chem* 95: 103527.



EKLER



EK 1. 159 adet bileşiğe ait ADME analiz sonuçları tablosu

Varsayılan Aralık	50-500 g/mol	0-5	0-10	0-5	-2-10	0-5	20-130 Å²	40-130	Evet/Hayır
Özellikler	Moleküler Ağırlık	Döndürülebilir Bağ Sayısı	H-bağ Alıcı	H-bağ Verici	iLogP	mLogP	Polar Yüzey Alanı	Molar Refraktivite	Lipinski Kuralı
Numara									
1	412.50	8	4	2	2.58	2.45	100.72	112.26	Evet
2	426.53	8	4	2	2.44	2.67	100.72	117.23	Evet
3	430.49	8	5	2	2.63	2.83	100.72	112.22	Evet
4	446.95	8	4	2	2.88	2.94	100.72	117.27	Evet
5	442.53	9	5	2	2.93	2.14	109.95	118.75	Evet
6	457.50	9	6	2	2.26	1.50	146.54	121.08	Evet
7	538.40	8	4	2	2.90	3.15	100.72	124.98	Evet
8	480.50	9	7	2	3.26	3.25	100.72	117.26	Evet
9	480.50	9	7	2	2.92	3.25	100.72	117.26	Evet
10	496.50	10	8	2	3.78	2.45	109.95	118.95	Evet
11	496.50	10	8	2	3.05	2.45	109.95	118.95	Evet
12	491.40	8	4	2	2.91	3.04	100.72	119.96	Evet
13	496.50	10	8	2	3.36	2.45	109.95	118.95	Evet
14	480.50	9	7	2	3.31	3.25	100.72	117.26	Evet
15	458.59	9	4	2	3.12	2.94	126.02	123.98	Evet
16	430.49	8	5	2	3.11	2.83	100.72	112.22	Evet
17	430.49	8	5	2	3.17	2.83	100.72	112.22	Evet
18	548.50	10	10	2	3.55	4.03	100.72	122.27	Evet
19	457.50	9	6	2	2.75	1.50	146.54	121.08	Evet
20	446.95	8	4	2	3.25	2.94	100.72	117.27	Evet
21	446.95	8	4	2	3.47	2.94	100.72	117.27	Evet
22	440.56	8	4	2	3.04	2.88	100.72	122.19	Evet
23	440.56	8	4	2	3.00	2.88	100.72	122.19	Evet
24	454.58	8	4	2	4.07	3.09	100.72	127.16	Evet
25	454.58	8	4	2	3.19	3.09	100.72	127.16	Evet
26	488.60	9	4	2	2.88	3.48	100.72	137.70	Evet
27	502.62	9	4	2	3.48	3.68	100.72	142.66	Evet
28	462.56	8	4	2	3.11	3.12	100.72	129.77	Evet
29	512.56	10	7	2	3.19	3.25	126.02	124.17	Evet
30	472.55	10	6	2	2.99	1.83	119.18	125.25	Evet



EK 1. (Devam)

Varsayılan Aralık	50-500 g/mol	0-5	0-10	0-5	-2-10	0-5	20-130 Å²	40-130	Evet/Hayır
Özellikler	Moleküler Ağırlık	Döndürülebilir Bağ Sayısı	H-bağ Alıcı	H-bağ Verici	iLogP	mLogP	Polar Yüzey Alanı	Molar Refraktivite	Lipinski Kuralı
Numara									
31	472.55	10	6	2	3.18	1.83	119.18	125.25	Evet
32	472.55	10	6	2	3.11	1.83	119.18	125.25	Evet
33	472.55	10	6	2	3.17	1.83	119.18	125.25	Evet
34	444.50	8	6	4	2.02	1.40	141.18	116.31	Evet
35	444.50	8	6	4	2.25	1.40	141.18	116.31	Evet
36	444.50	8	6	4	2.42	1.40	141.18	116.31	Evet
37	460.50	8	7	5	1.64	0.89	161.41	118.33	Evet
38	460.50	8	7	5	2.70	0.89	161.41	118.33	Evet
39	460.50	8	7	5	2.44	0.89	161.41	118.33	Evet
40	498.49	9	8	2	3.20	3.62	100.72	117.22	Evet
41	498.49	9	8	2	3.51	3.62	100.72	117.22	Evet
42	498.49	9	8	2	3.23	3.62	100.72	117.22	Evet
43	426.53	7	4	3	3.29	2.54	108.04	123.14	Evet
44	440.56	7	4	3	2.64	2.75	108.04	128.10	Evet
45	444.52	7	5	3	2.60	2.91	108.04	123.10	Evet
46	460.98	7	4	3	2.76	3.02	108.04	128.15	Evet
47	456.56	8	5	3	2.70	2.23	117.27	129.63	Evet
48	471.53	8	6	3	2.25	1.61	153.86	131.96	Evet
49	552.43	7	4	3	3.00	3.23	108.04	135.85	Evet
50	494.53	8	7	3	3.24	3.34	108.04	128.14	Evet
51	494.53	8	7	3	3.43	3.34	108.04	128.14	Evet
52	510.53	9	8	3	3.14	2.55	117.27	129.82	Evet
53	510.53	9	8	3	3.46	2.55	117.27	129.82	Evet
54	505.43	7	4	3	2.85	3.13	108.04	130.84	Evet
55	510.53	9	8	3	3.22	2.55	117.27	129.82	Evet
56	494.53	8	7	3	3.29	3.34	108.04	128.14	Evet
57	472.62	8	4	3	2.61	3.02	133.34	134.86	Evet
58	444.52	7	5	3	3.18	2.91	108.04	123.10	Evet
59	444.52	7	5	3	3.02	2.91	108.04	123.10	Evet



EK 1. (Devam)

Varsayılan Aralık	50-500 g/mol	0-5	0-10	0-5	-2-10	0-5	20-130 Å ²	40-130	Evet/Hayır
Özellikler	Moleküler Ağırlık	Döndürülebilir Bağ Sayısı	H-bağ Alıcı	H-bağ Verici	iLogP	mLogP	Polar Yüzey Alanı	Molar Refraktivite	Lipinski Kuralı
Numara									
60	562.53	9	10	3	3.59	4.11	108.04	133.14	Evet
61	471.53	8	6	3	2.59	1.61	153.86	131.96	Evet
62	460.98	7	4	3	3.34	3.02	108.04	128.15	Evet
63	460.98	7	4	3	3.29	3.02	108.04	128.15	Evet
64	454.59	7	4	3	2.53	2.97	108.04	133.07	Evet
65	454.59	7	4	3	3.22	2.97	108.04	133.07	Evet
66	468.61	7	4	3	3.52	3.17	108.04	138.04	Evet
67	468.61	7	4	3	2.78	3.17	108.04	138.04	Evet
68	502.63	8	4	3	3.63	3.56	108.04	148.57	Evet
69	516.65	8	4	3	3.52	3.76	108.04	153.54	Evet
70	476.59	7	4	3	2.77	3.20	108.04	140.64	Evet
71	526.59	9	7	3	3.71	3.34	133.34	135.05	Evet
72	486.58	9	6	3	2.80	1.93	126.50	136.12	Evet
73	486.58	9	6	3	2.63	1.93	126.50	136.12	Evet
74	486.58	9	6	3	2.80	1.93	126.50	136.12	Evet
75	486.58	9	6	3	3.04	1.93	126.50	136.12	Evet
76	458.53	7	6	5	2.21	1.51	148.50	127.18	Evet
77	458.53	7	6	5	2.77	1.51	148.50	127.18	Evet
78	458.53	7	6	5	1.72	1.51	148.50	127.18	Evet
79	474.53	7	7	6	1.98	1.01	168.73	129.21	Evet
80	474.53	7	7	6	2.49	1.01	168.73	129.21	Evet
81	474.53	7	7	6	2.12	1.01	168.73	129.21	Evet
82	512.52	8	8	3	3.39	3.71	108.04	128.10	Evet
83	512.52	8	8	3	3.25	3.71	108.04	128.10	Evet
84	512.52	8	8	3	3.45	3.71	108.04	128.10	Evet
85	427.52	7	5	2	3.05	2.54	105.24	117.51	Evet
86	441.54	7	5	2	2.80	2.75	105.24	122.47	Evet
87	445.51	7	6	2	2.53	2.91	105.24	117.46	Evet
88	461.96	7	5	2	2.57	3.02	105.24	122.52	Evet



EK 1. (Devam)

Varsayılan Aralık	50-500 g/mol	0-5	0-10	0-5	-2-10	0-5	20-130 Å²	40-130	Evet/Hayır
Özellikler	Moleküler Ağırlık	Döndürülebilir Bağ Sayısı	H-bağ Alıcı	H-bağ Verici	iLogP	mLogP	Polar Yüzey Alanı	Molar Refraktivite	Lipinski Kuralı
Numara									
89	457.54	8	6	2	2.83	2.23	114.47	124.00	Evet
90	472.51	8	7	2	3.31	1.61	151.06	126.33	Evet
91	553.41	7	5	2	2.37	3.23	105.24	130.22	Evet
92	495.51	8	8	2	3.09	3.34	105.24	122.51	Evet
93	495.51	8	8	2	3.08	3.34	105.24	122.51	Evet
94	511.51	9	9	2	3.39	2.55	114.47	124.19	Evet
95	511.51	9	9	2	3.64	2.55	114.47	124.19	Evet
96	506.41	7	5	2	2.55	3.13	105.24	125.21	Evet
97	511.51	9	9	2	3.53	2.55	114.47	124.19	Evet
98	495.51	8	8	2	3.33	3.34	105.24	122.51	Evet
99	473.61	8	5	2	2.80	3.02	130.54	129.23	Evet
100	445.51	7	6	2	2.93	2.91	105.24	117.46	Evet
101	445.51	7	6	2	2.80	2.91	105.24	117.46	Evet
102	563.51	9	11	2	3.65	4.11	105.24	127.51	Evet
103	472.51	8	7	2	2.66	1.61	151.06	126.33	Evet
104	461.96	7	5	2	2.90	3.02	105.24	122.52	Evet
105	461.96	7	5	2	3.00	3.02	105.24	122.52	Evet
106	455.57	7	5	2	2.68	2.97	105.24	127.44	Evet
107	455.57	7	5	2	3.46	2.97	105.24	127.44	Evet
108	469.60	7	5	2	3.67	3.17	105.24	132.40	Evet
109	469.60	7	5	2	3.28	3.17	105.24	132.40	Evet
110	503.61	8	5	2	3.67	3.56	105.24	142.94	Evet
111	517.64	8	5	2	3.91	3.76	105.24	147.91	Evet
112	477.58	7	5	2	3.48	3.20	105.24	135.01	Evet
113	527.58	9	8	2	3.41	3.34	130.54	129.42	Evet
114	487.57	9	7	2	3.01	1.93	123.70	130.49	Evet
115	487.57	9	7	2	3.06	1.93	123.70	130.49	Evet
116	487.57	9	7	2	2.98	1.93	123.70	130.49	Evet
117	487.57	9	7	2	3.08	1.93	123.70	130.49	Evet



EK 1. (Devam)

Varsayılan Aralık	50-500 g/mol	0-5	0-10	0-5	-2-10	0-5	20-130 Å ²	40-130	Evet/Hayır
Özellikler	Moleküler Ağırlık	Döndürülebilir Bağ Sayısı	H-bağ Alıcı	H-bağ Verici	iLogP	mLogP	Polar Yüzey Alanı	Molar Refraktivite	Lipinski Kuralı
Numara									
118	459.52	7	7	4	2.41	1.51	145.70	121.55	Evet
119	459.52	7	7	4	2.67	1.51	145.70	121.55	Evet
120	459.52	7	7	4	1.75	1.51	145.70	121.55	Evet
121	475.51	7	8	5	1.95	1.01	165.93	123.57	Evet
122	475.51	7	8	5	2.43	1.01	165.93	123.57	Evet
123	475.51	7	8	5	2.00	1.01	165.93	123.57	Evet
124	513.51	8	9	2	3.36	3.71	105.24	122.47	Evet
125	513.51	8	9	2	3.38	3.71	105.24	122.47	Evet
126	513.51	8	9	2	2.90	3.71	105.24	122.47	Evet
127	442.53	9	5	3	3.40	2.35	125.11	118.43	Evet
128	456.56	9	5	3	2.55	2.57	125.11	123.40	Evet
129	460.52	9	6	3	2.42	2.73	125.11	118.39	Evet
130	476.98	9	5	3	2.36	2.84	125.11	123.44	Evet
131	472.56	10	6	3	2.70	2.06	134.34	124.92	Evet
132	487.53	10	7	3	1.85	1.46	170.93	127.25	Evet
133	568.43	9	5	3	2.45	3.05	125.11	131.15	Evet
134	510.53	10	8	3	3.54	3.15	125.11	123.43	Evet
135	510.53	10	8	3	2.45	3.15	125.11	123.43	Evet
136	526.53	11	9	3	3.34	2.37	134.34	125.11	Evet
137	526.53	11	9	3	3.65	2.37	134.34	125.11	Evet
138	521.43	9	5	3	2.54	2.94	125.11	126.13	Evet
139	526.53	11	9	3	3.38	2.37	134.34	125.11	Evet
140	510.53	10	8	3	3.43	3.15	125.11	123.43	Evet
141	488.62	10	5	3	2.61	2.84	150.41	130.15	Evet
142	460.52	9	6	3	3.07	2.73	125.11	118.39	Evet
143	460.52	9	6	3	2.37	2.73	125.11	118.39	Evet
144	578.53	11	11	3	3.11	3.93	125.11	128.44	Evet
145	487.53	10	7	3	2.89	1.46	170.93	127.25	Evet
146	476.98	9	5	3	3.11	2.84	125.11	123.44	Evet

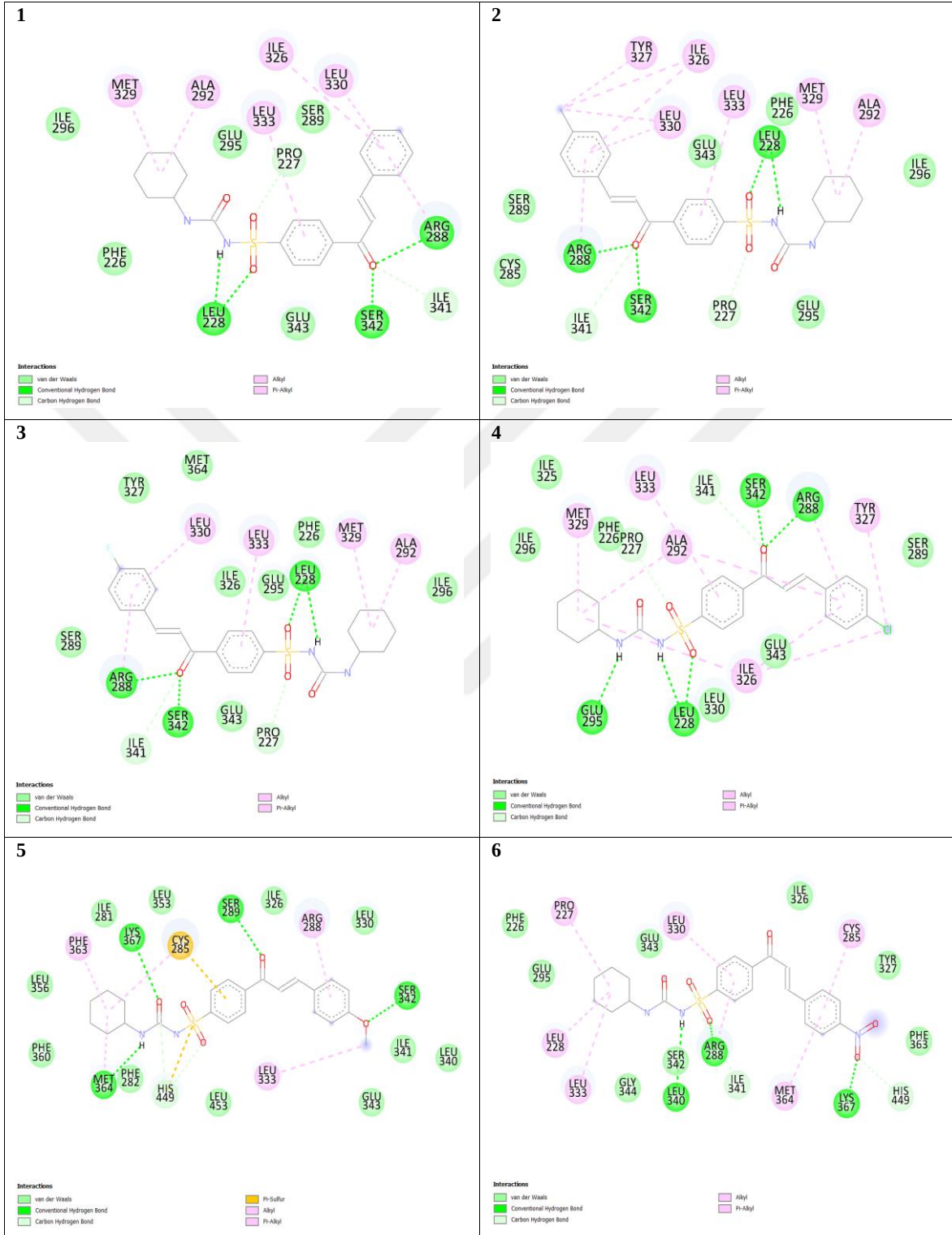


EK 1. (Devam)

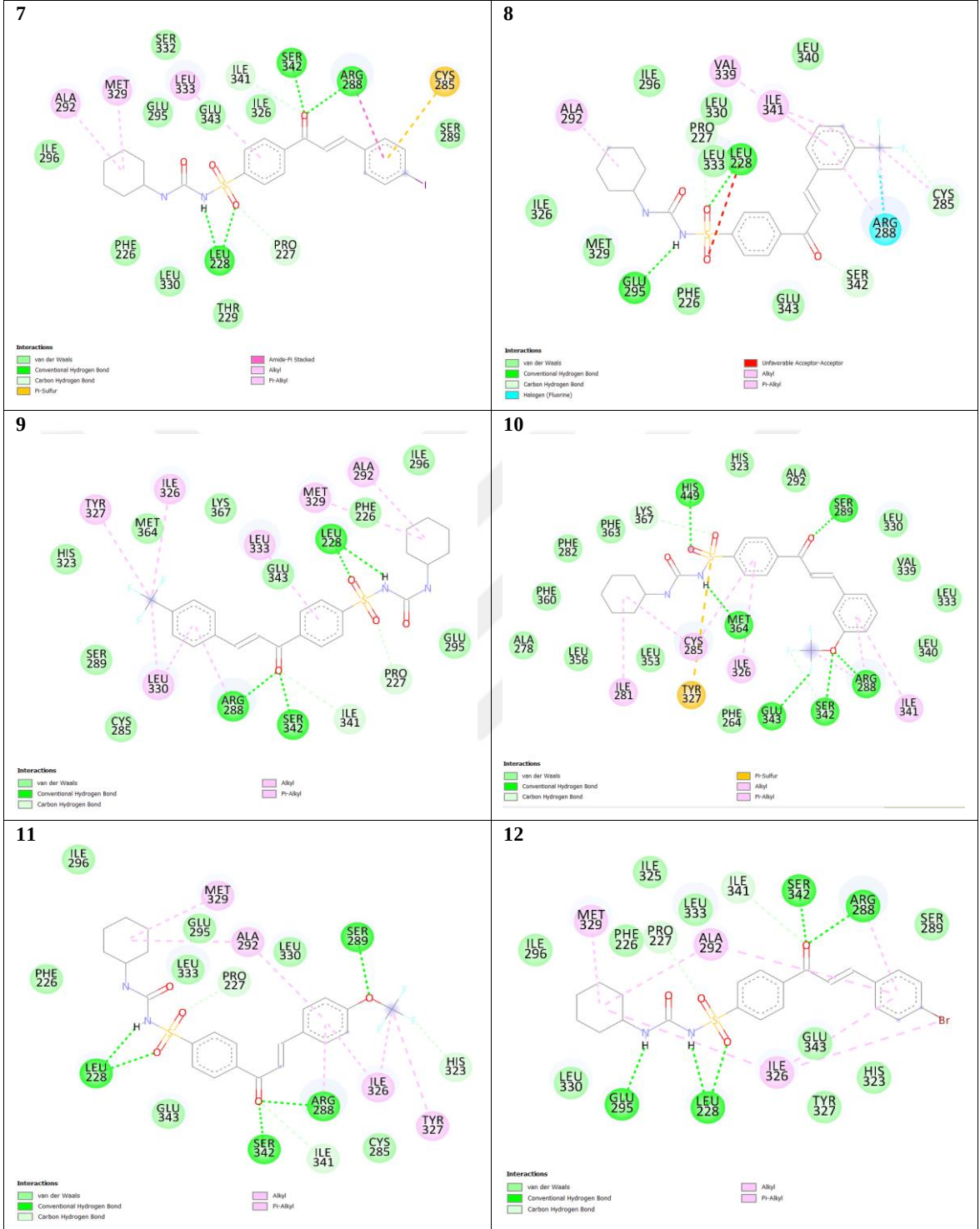
Varsayılan Aralık	50-500 g/mol	0-5	0-10	0-5	-2-10	0-5	20-130 Å ²	40-130	Evet/Hayır
Özellikler	Moleküler Ağırlık	Döndürülebilir Bağ Sayısı	H-bağ Alıcı	H-bağ Verici	iLogP	mLogP	Polar Yüzey Alanı	Molar Refraktivite	Lipinski Kuralı
Numara									
147	476.98	9	5	3	2.53	2.84	125.11	123.44	Evet
148	484.61	9	5	3	3.01	2.99	125.11	133.33	Evet
149	518.63	10	5	3	2.58	3.38	125.11	143.87	Evet
150	492.59	9	5	3	3.68	3.01	125.11	135.94	Evet
151	542.59	11	8	3	3.69	3.15	150.41	130.34	Evet
152	532.61	12	8	3	2.92	1.48	152.80	137.91	Hayır
153	502.58	11	7	3	2.97	1.77	143.57	131.42	Evet
154	502.58	11	7	3	2.53	1.77	143.57	131.42	Evet
155	502.58	11	7	3	2.69	1.77	143.57	131.42	Evet
156	502.58	11	7	3	2.46	1.77	143.57	131.42	Evet
157	528.52	10	9	3	3.48	3.52	125.11	123.39	Evet
158	528.52	10	9	3	3.44	3.52	125.11	123.39	Evet
159	528.52	10	9	3	3.47	3.52	125.11	123.39	Evet



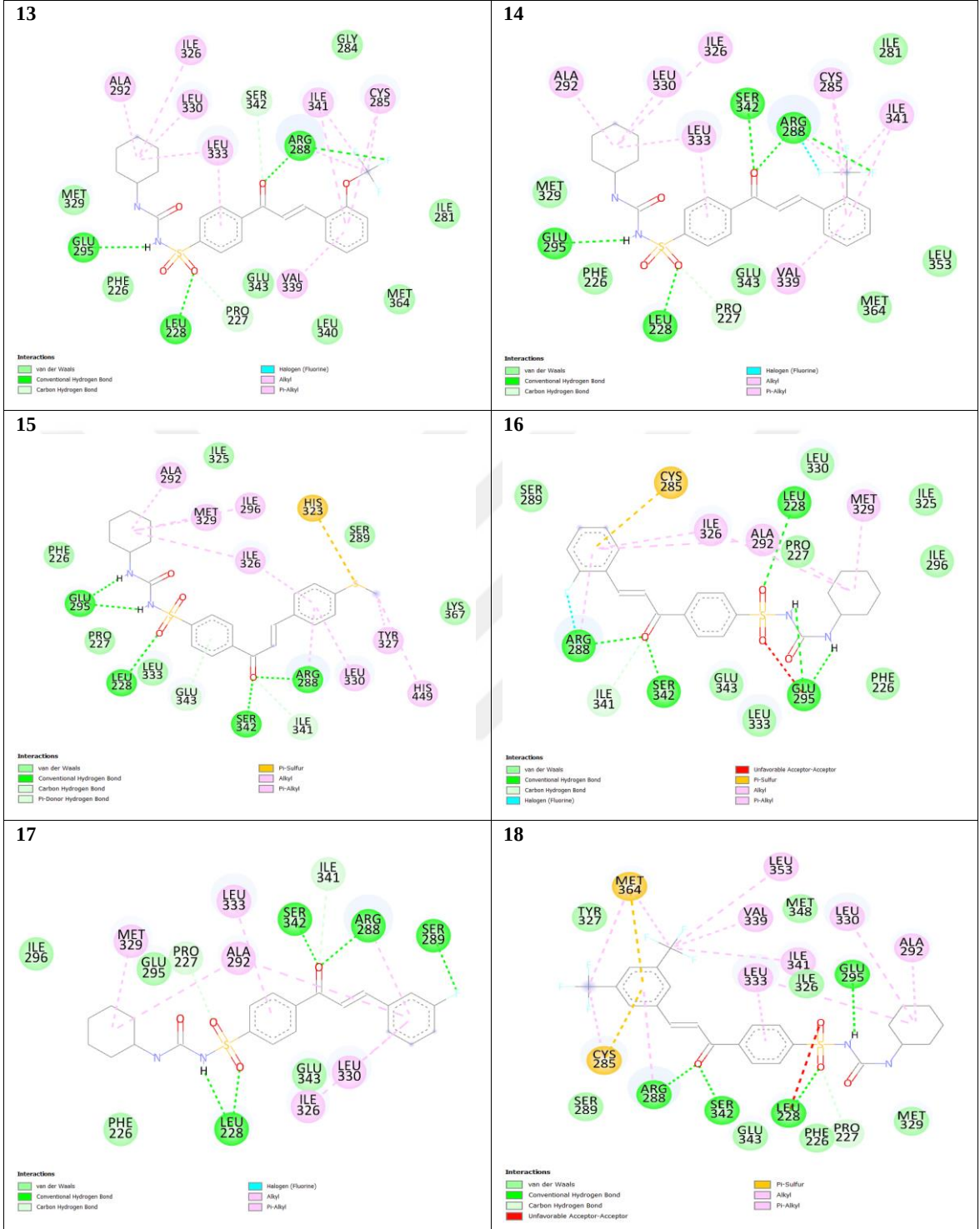
EK 2. PPAR- γ enziminin 159 adet bileşik ile moleküler docking analizi sonucundaki 2-boyutlu etkileşim analizlerinin gösterimi



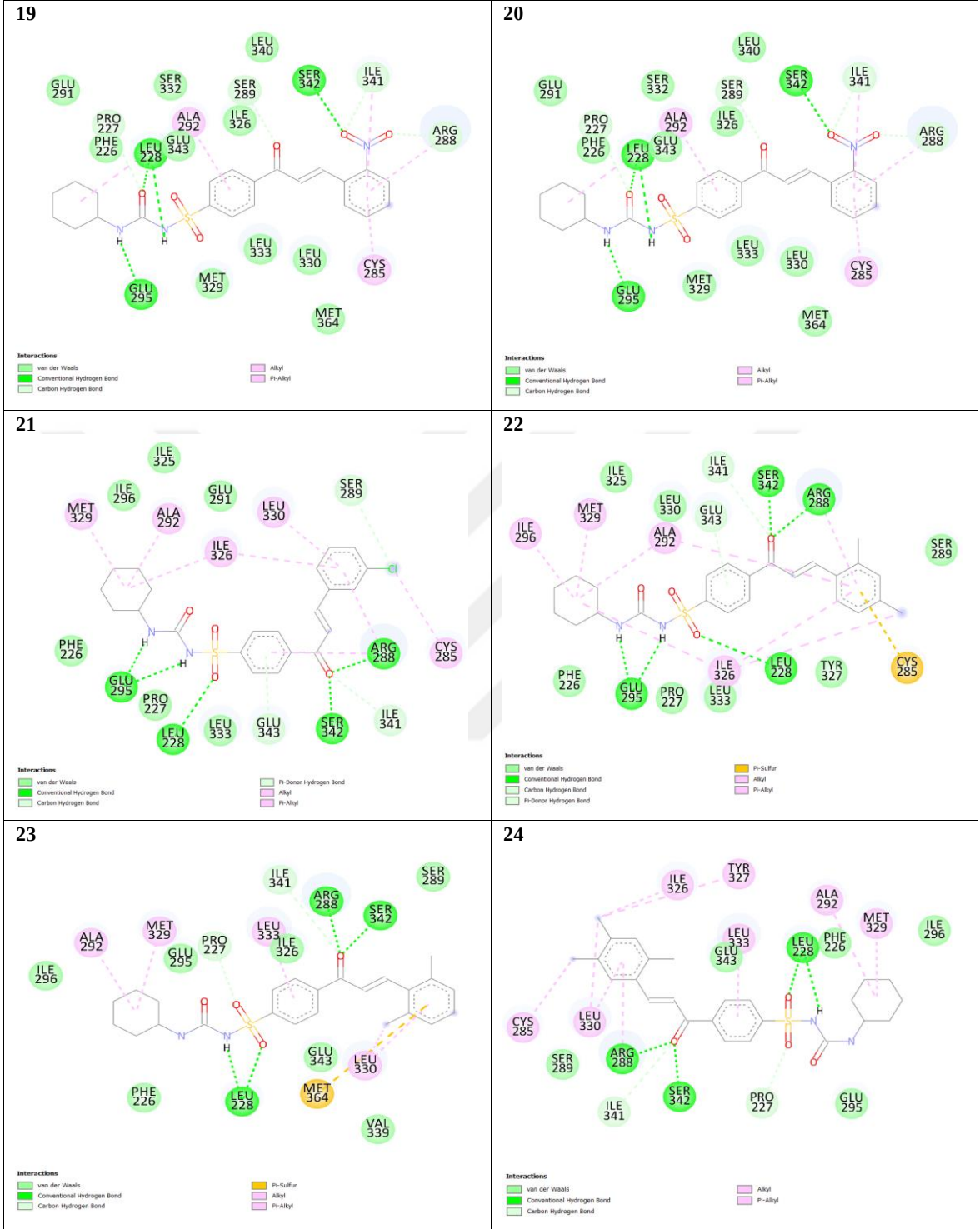
EK 2. (Devam)



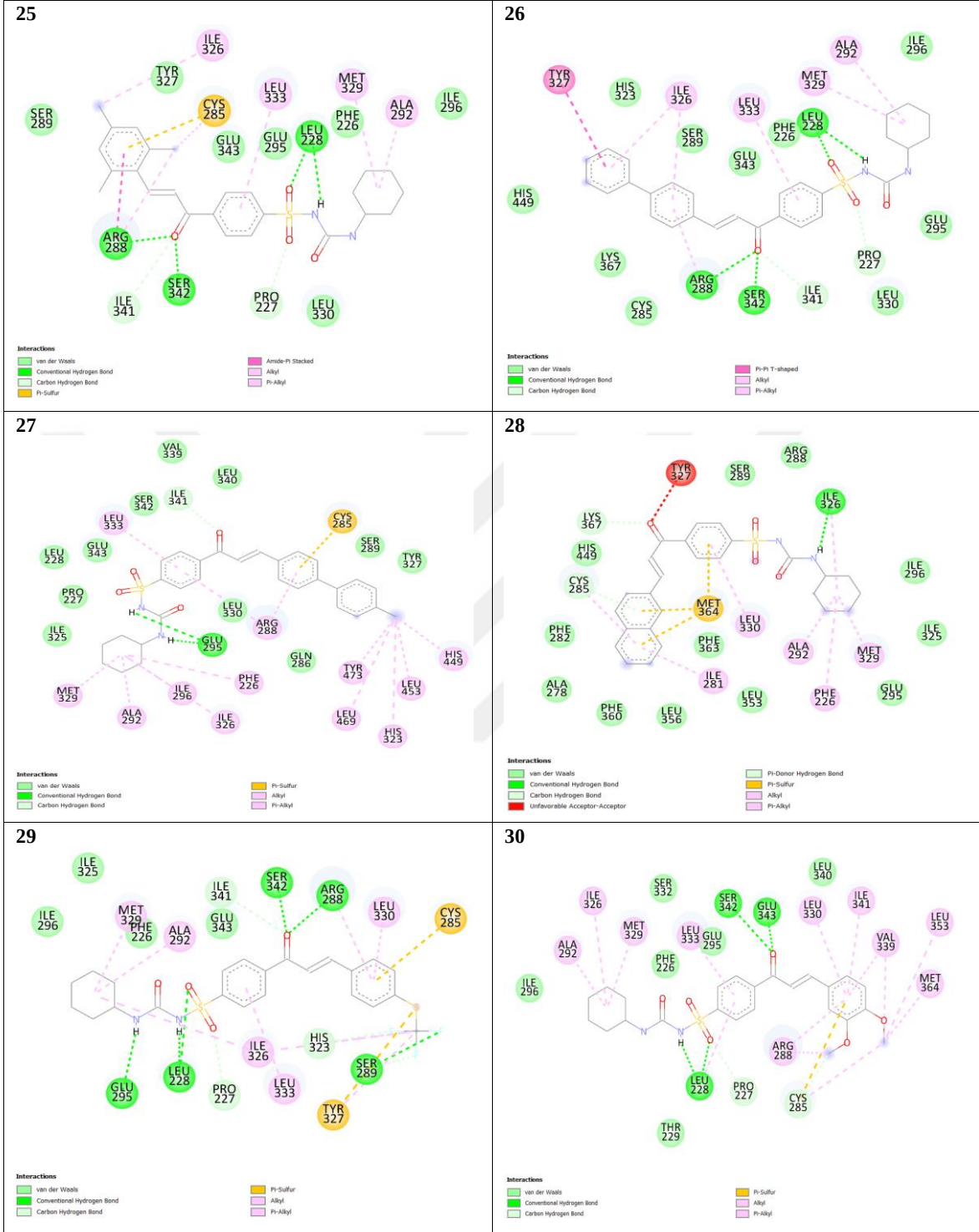
EK 2. (Devam)



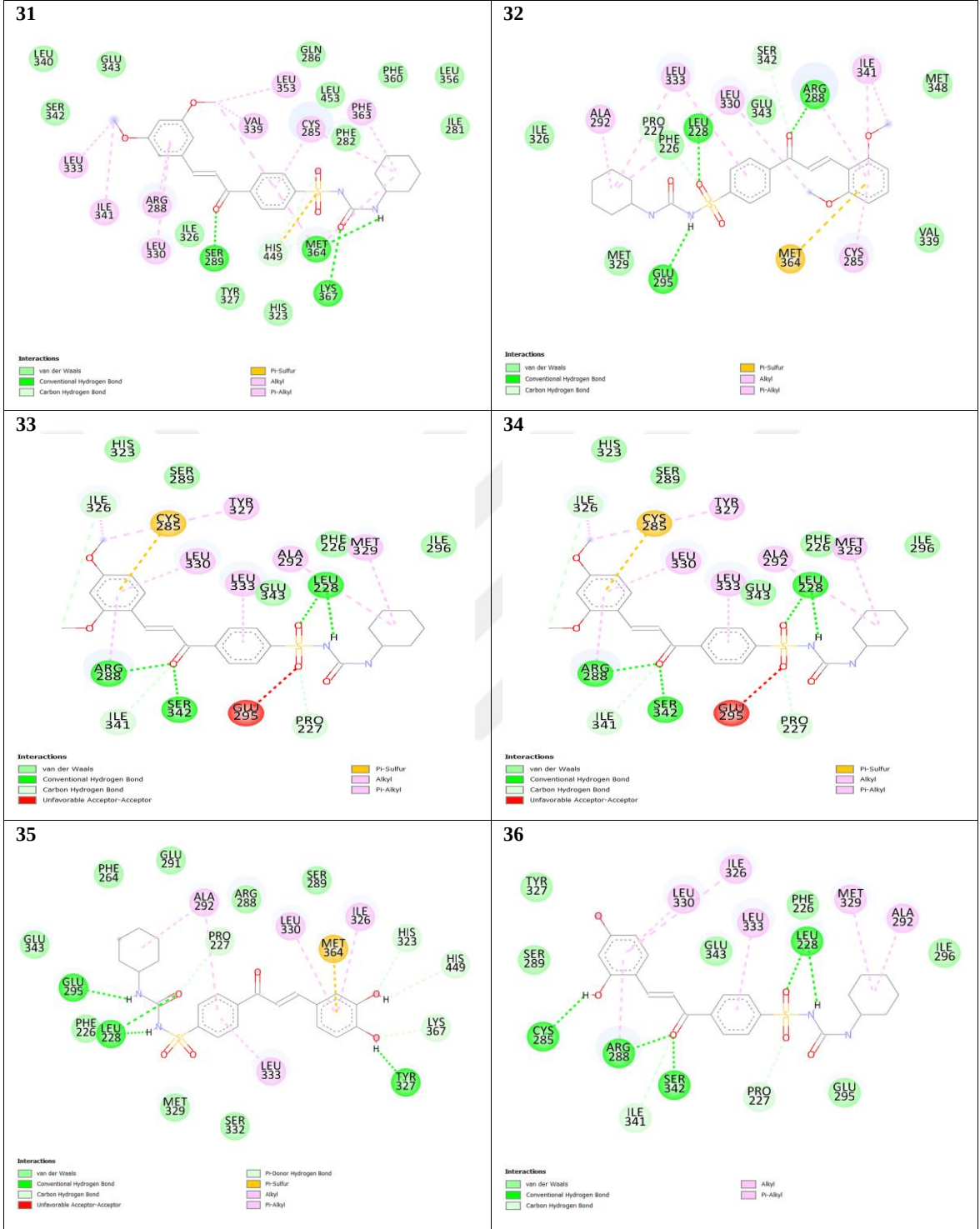
EK 2. (Devam)



EK 2. (Devam)

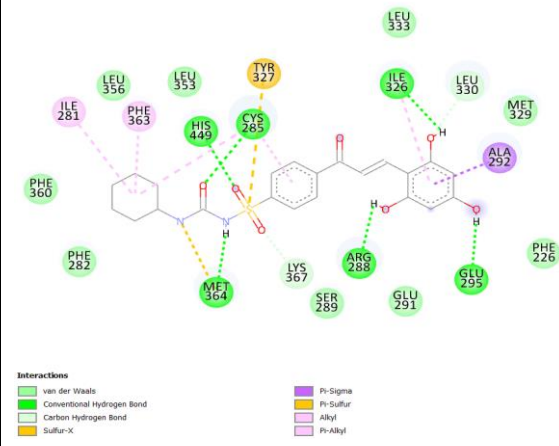


EK 2. (Devam)

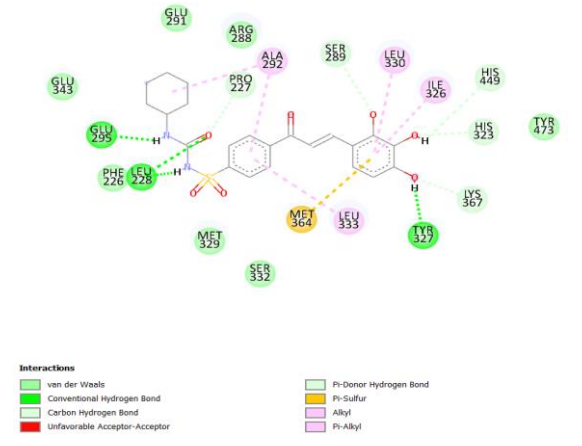


EK 2. (Devam)

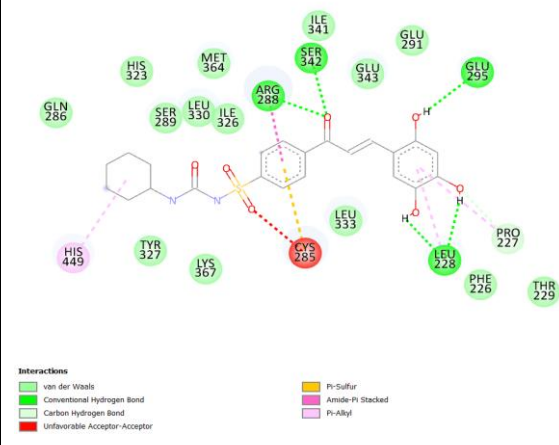
37



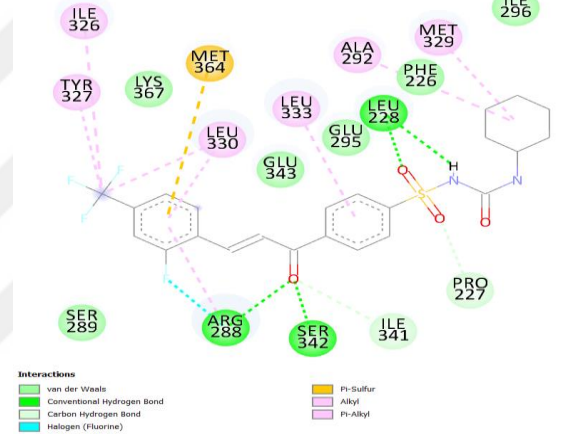
38



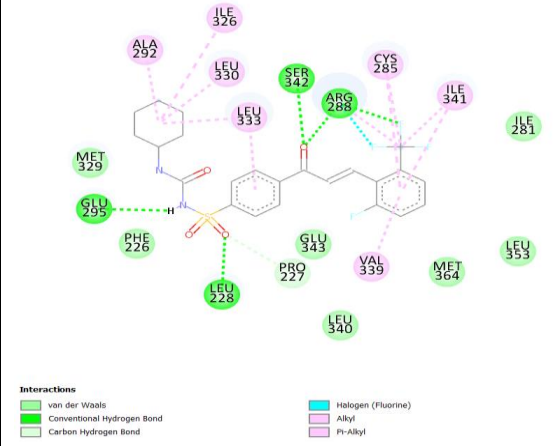
39



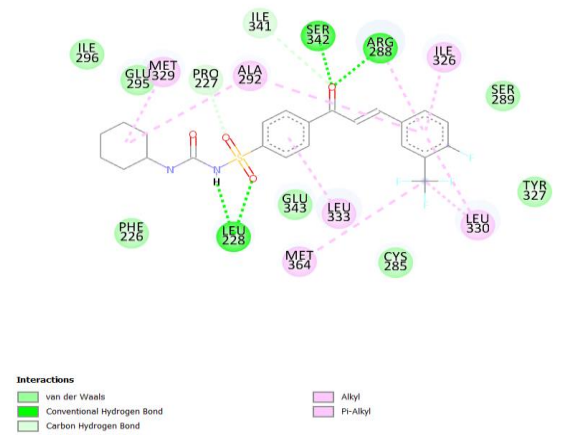
40



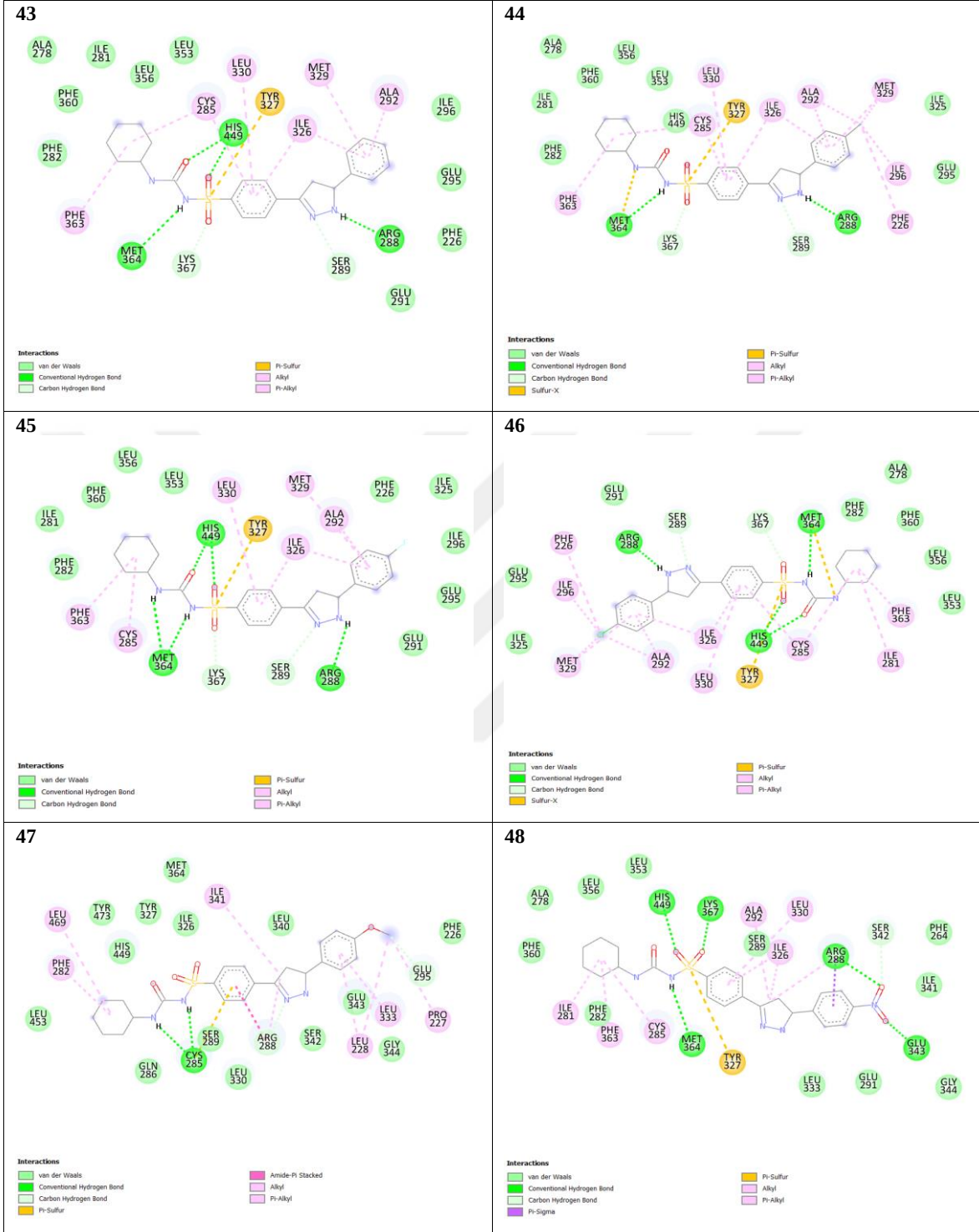
41



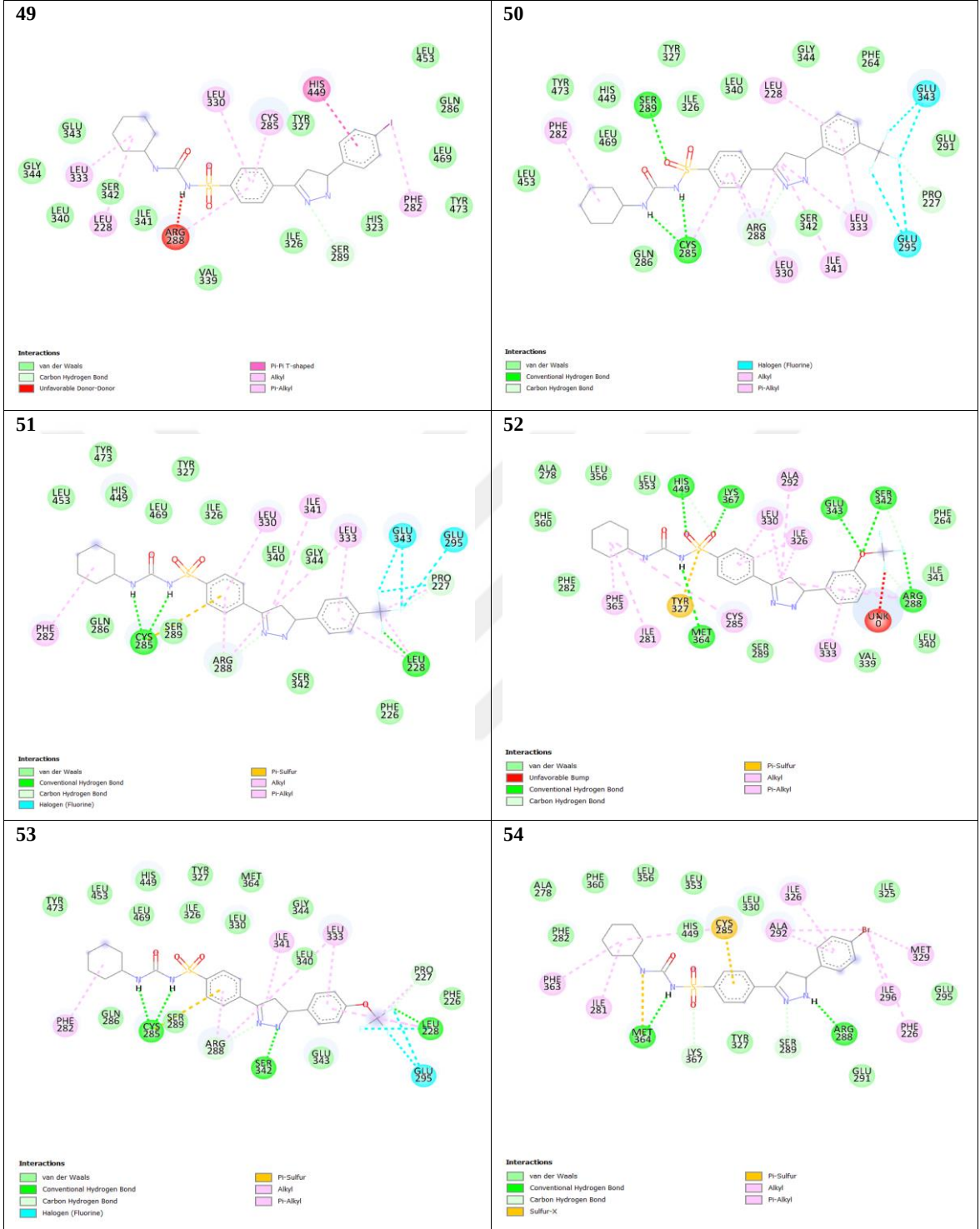
42



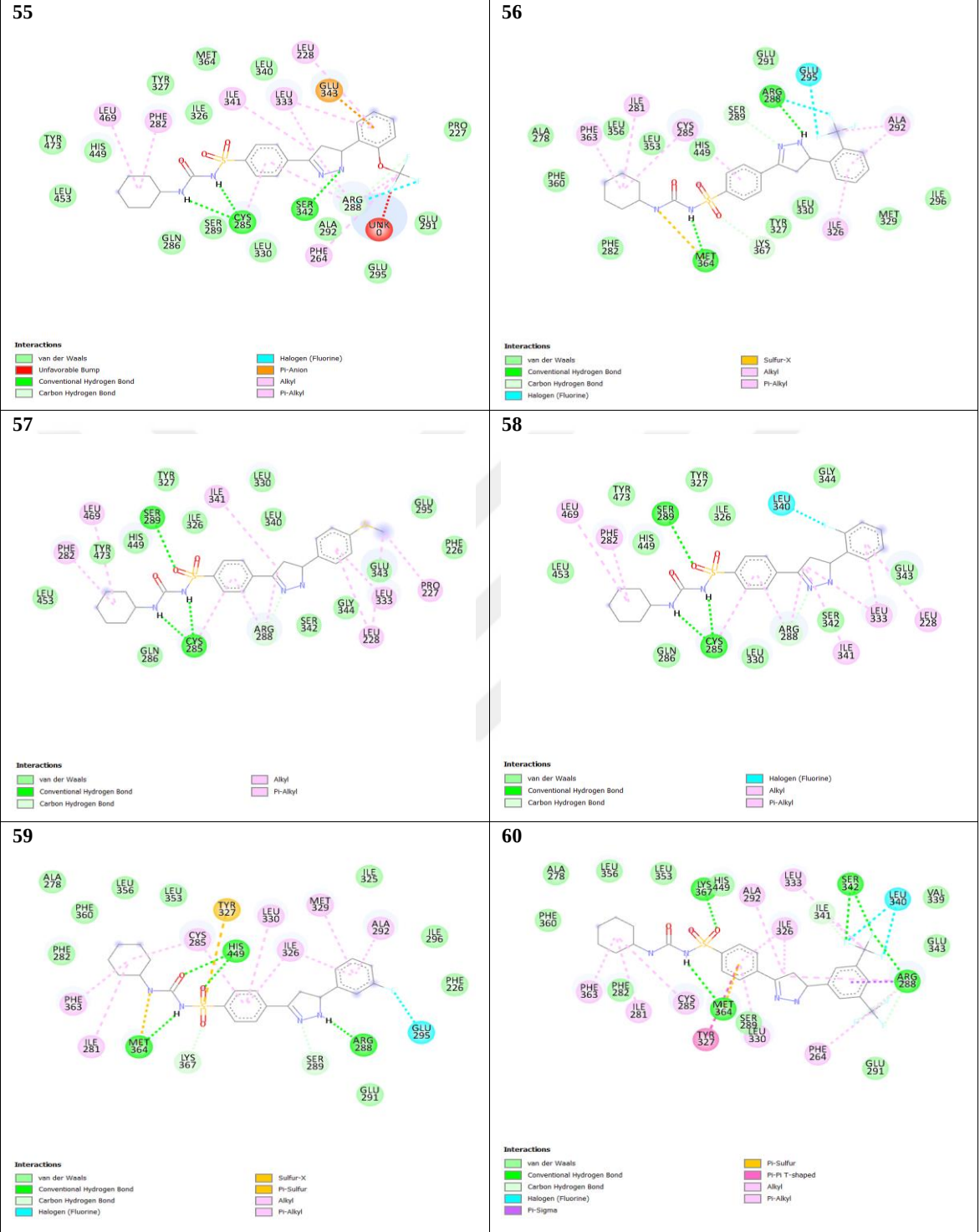
EK 2. (Devam)



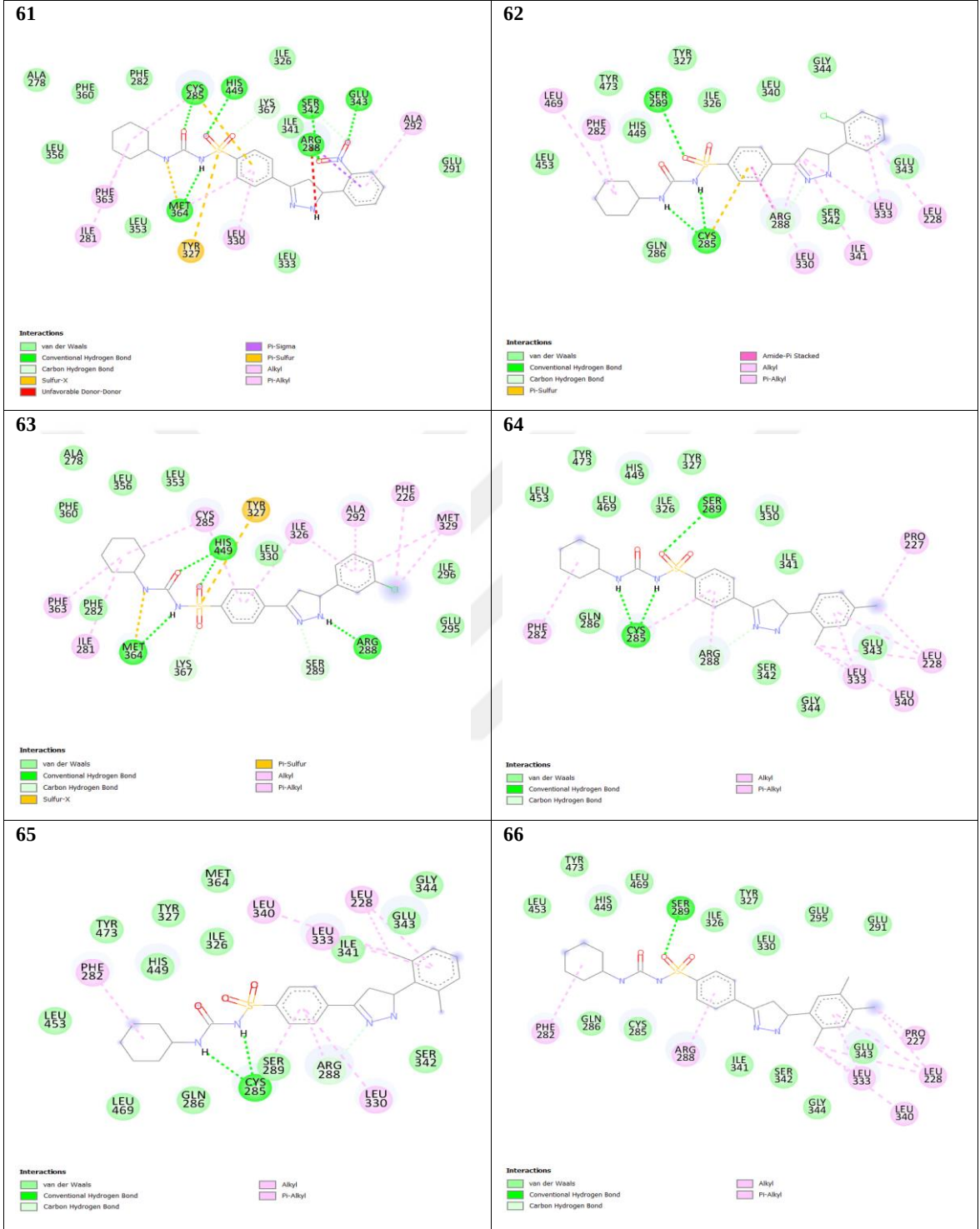
EK 2. (Devam)



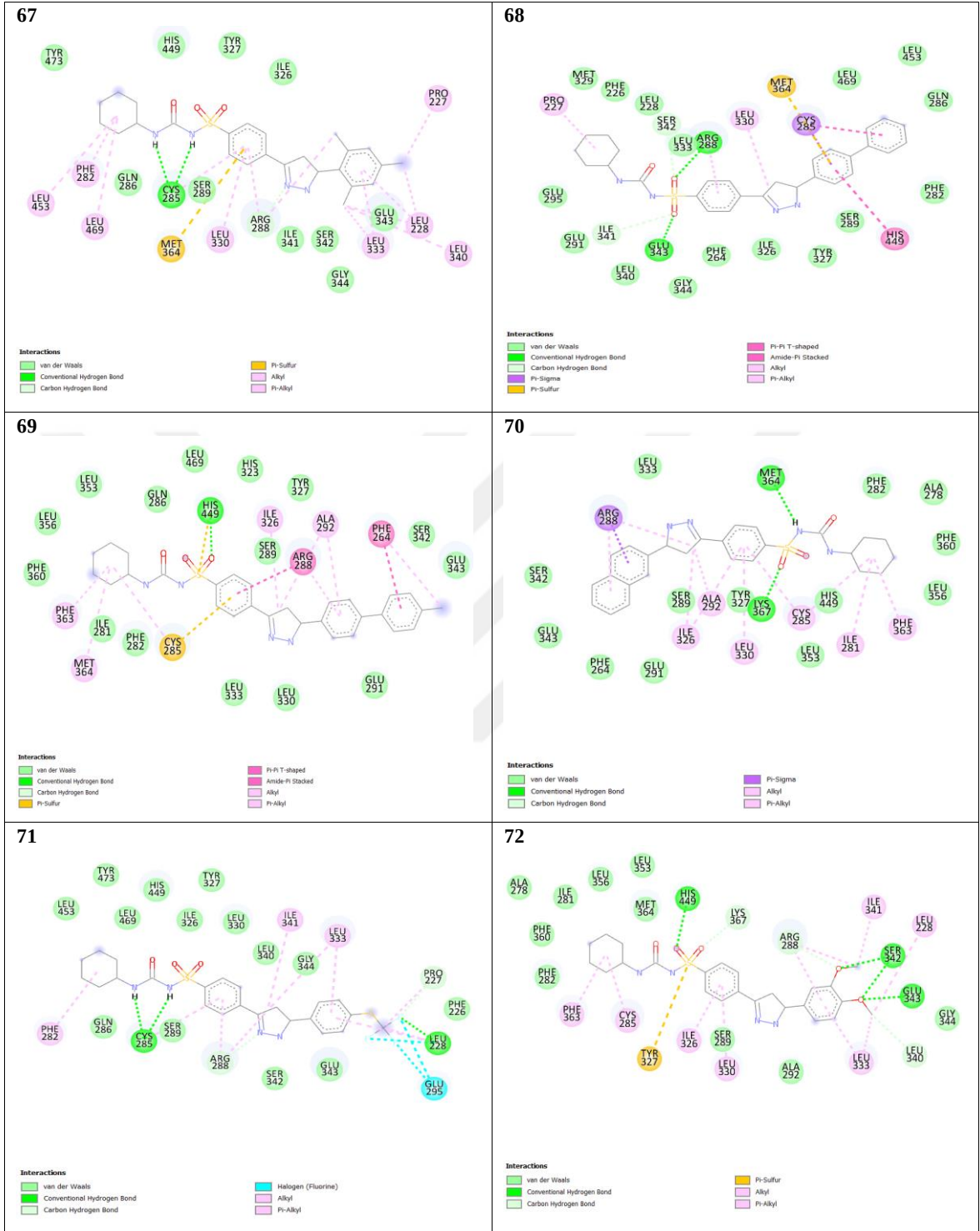
EK 2. (Devam)



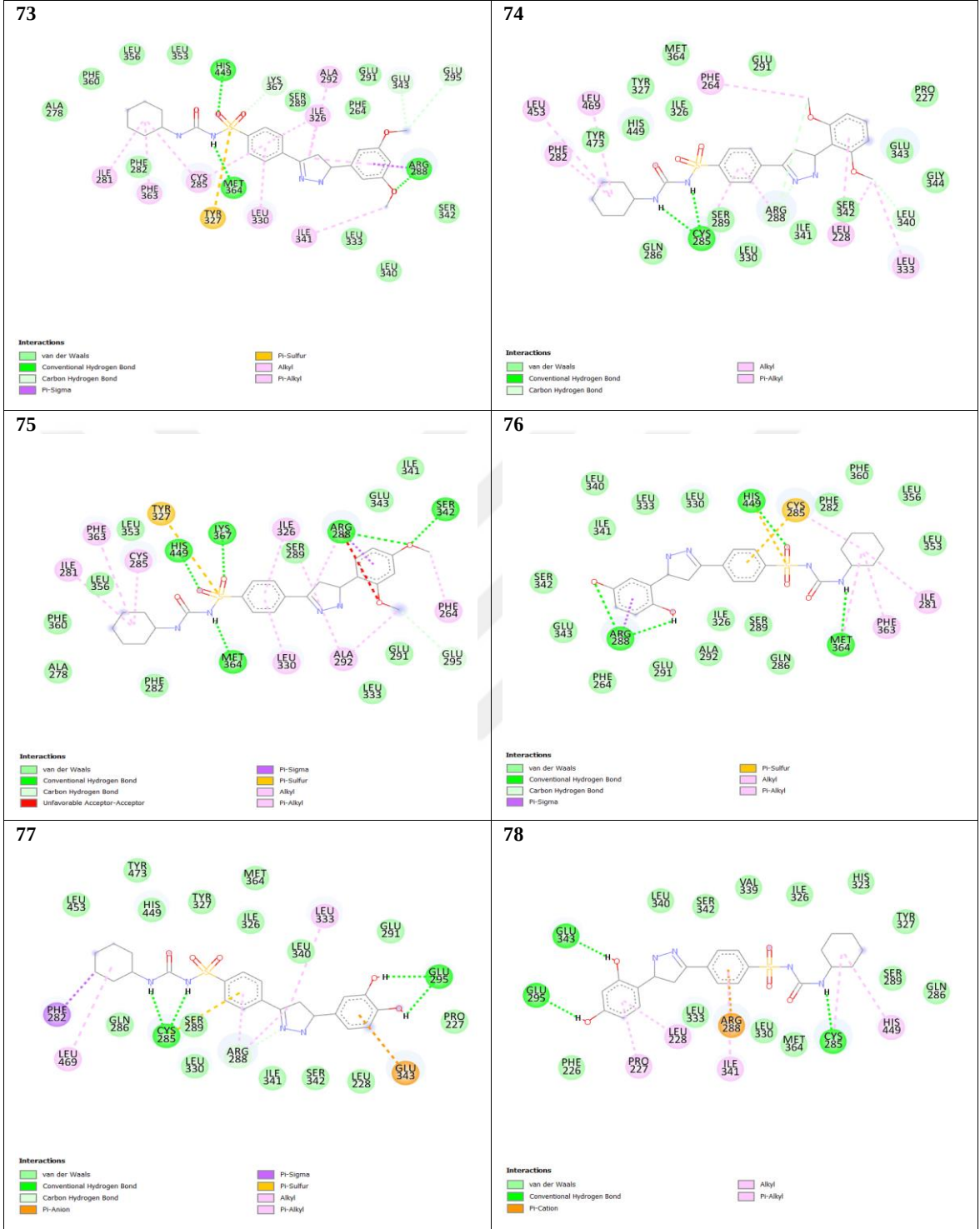
EK 2. (Devam)



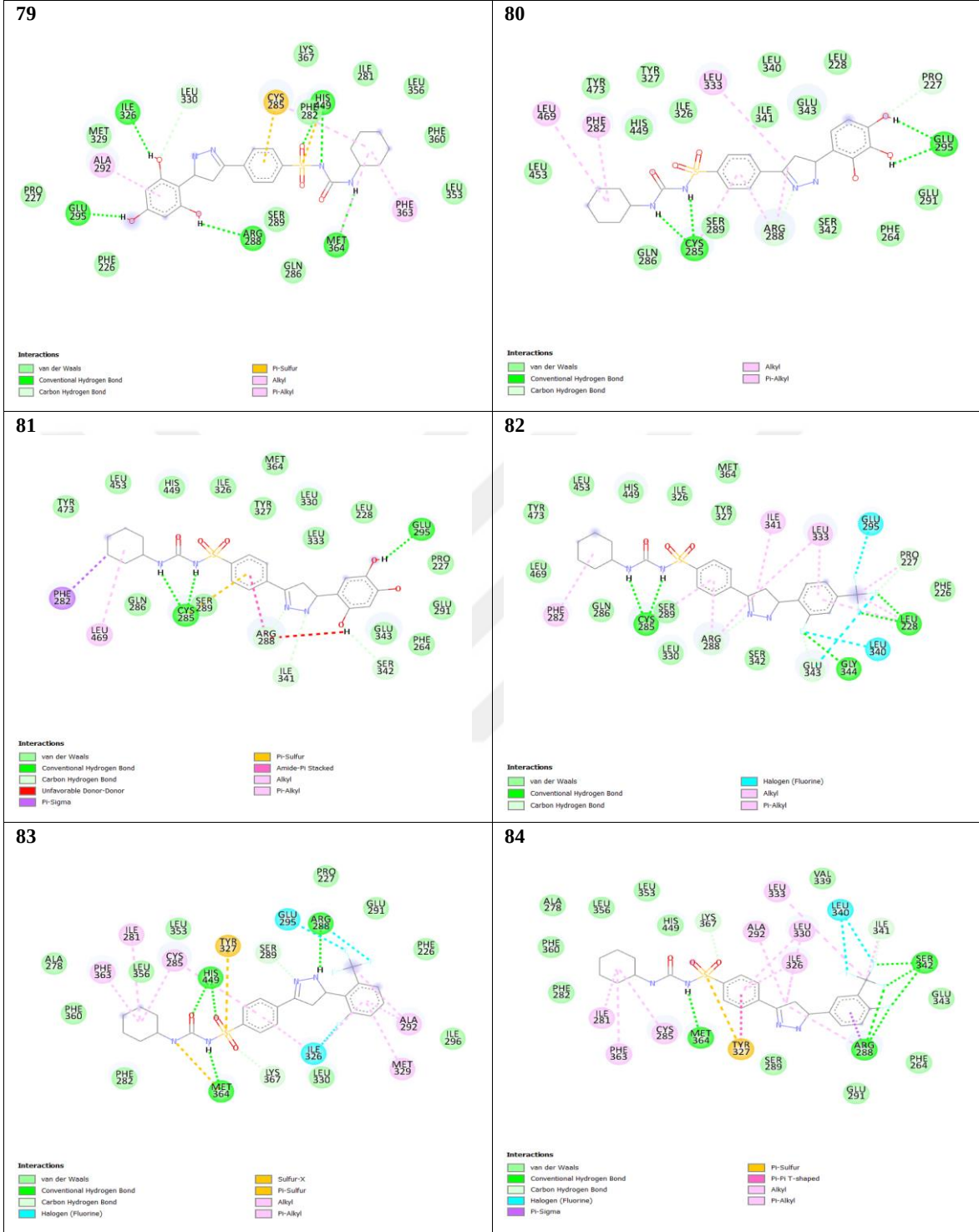
EK 2. (Devam)



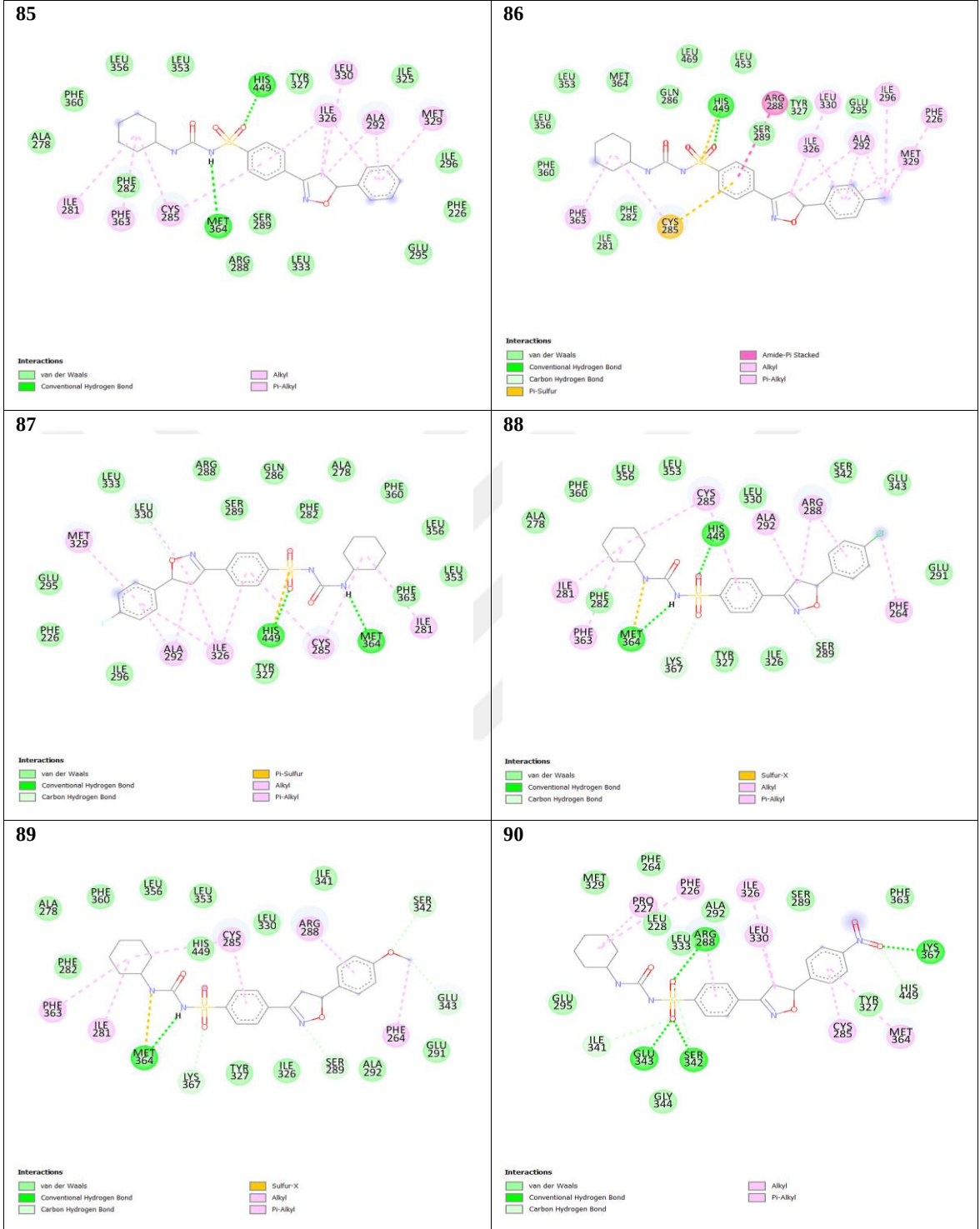
EK 2. (Devam)



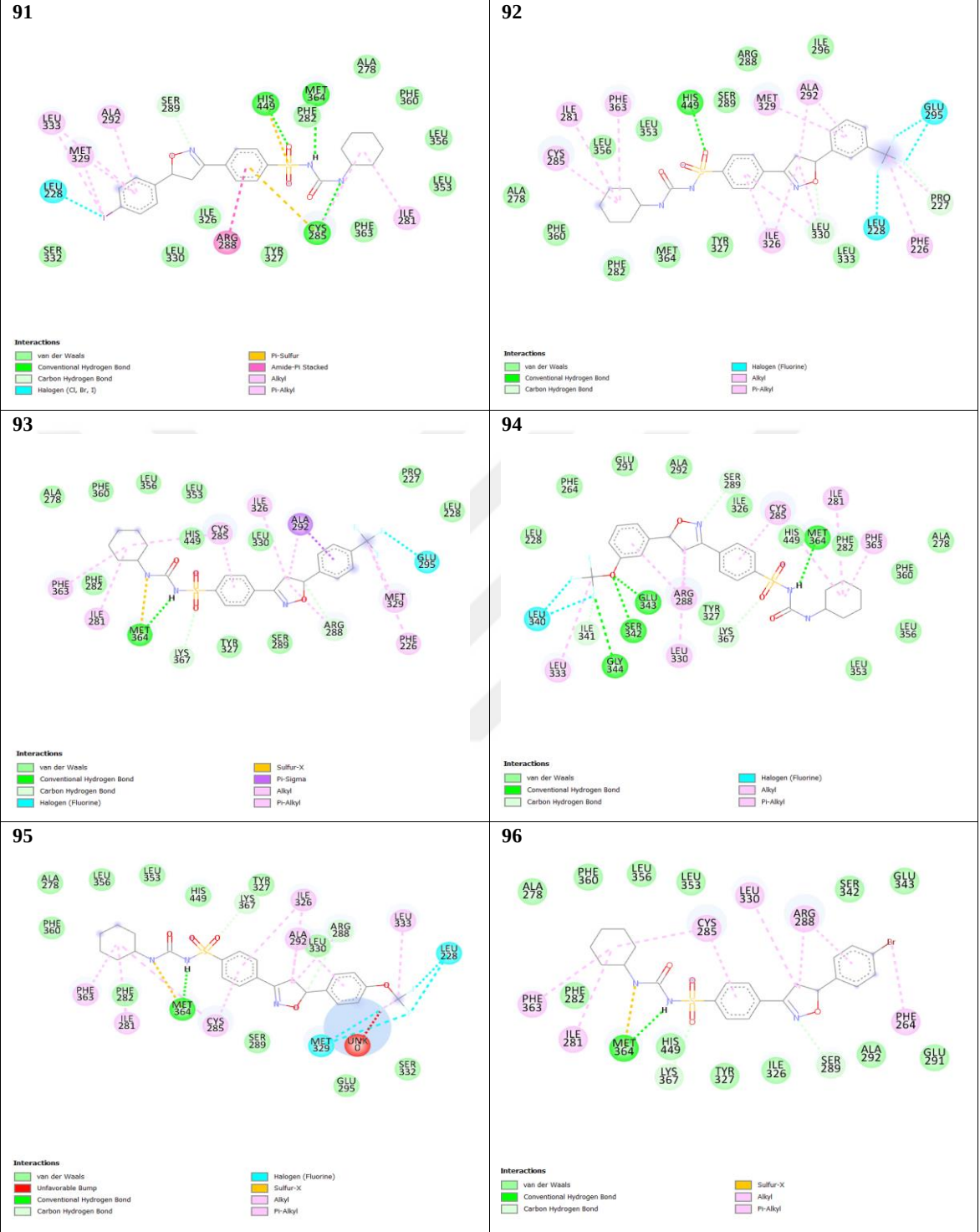
EK 2. (Devam)

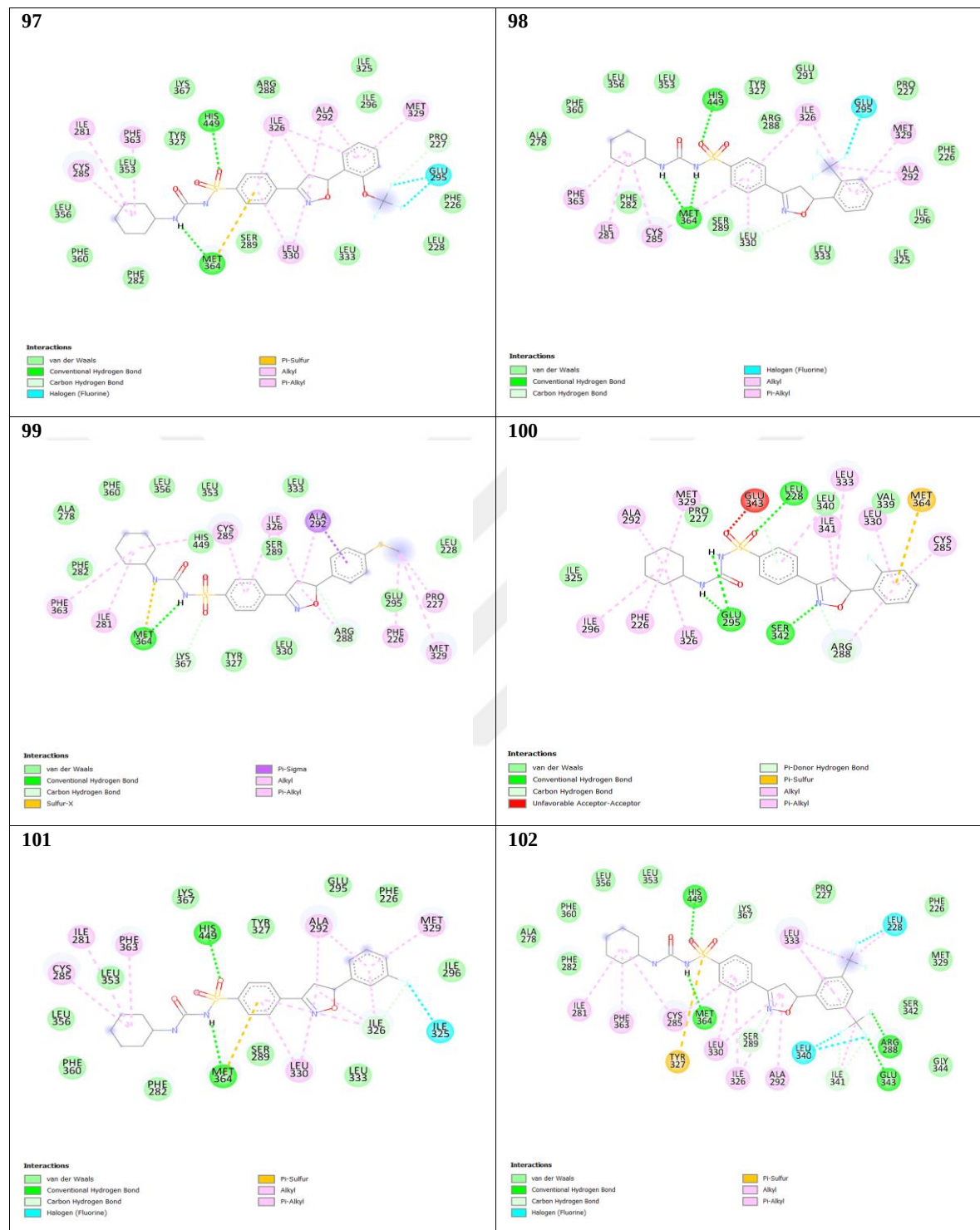


EK 2. (Devam)



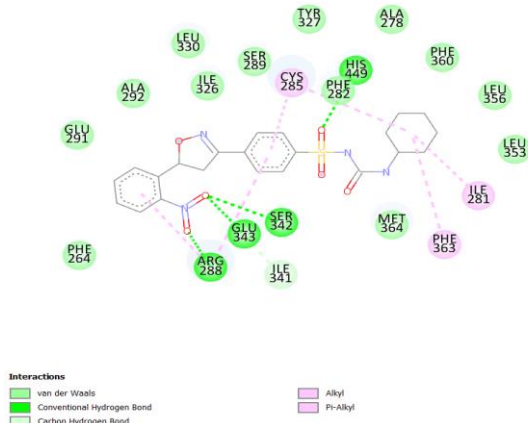
EK 2. (Devam)



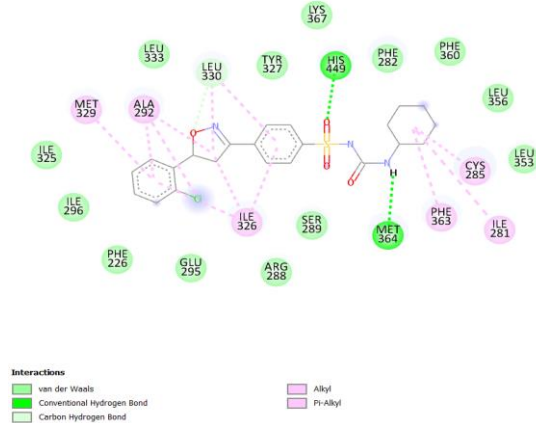


EK 2. (Devam)

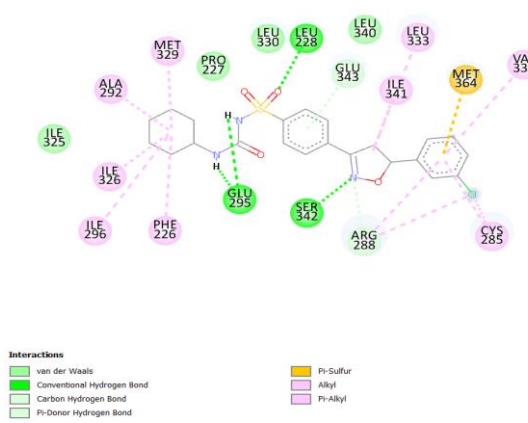
103



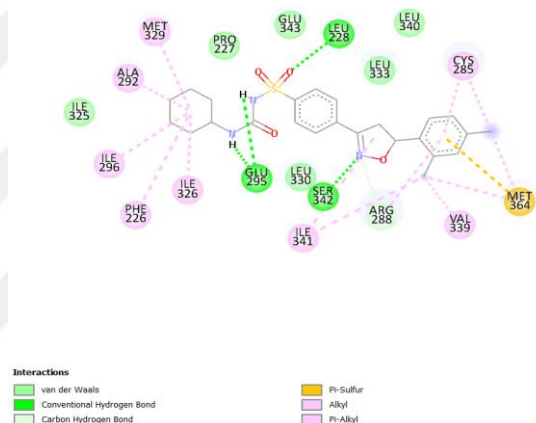
104



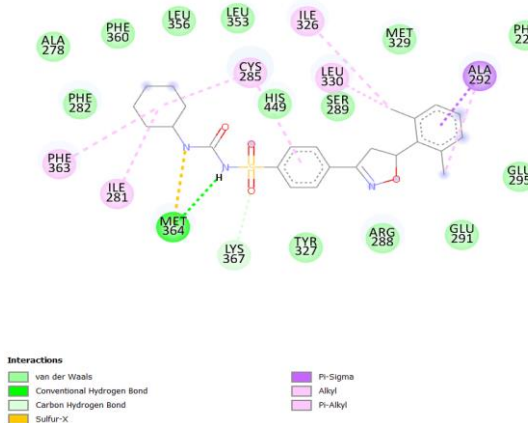
105



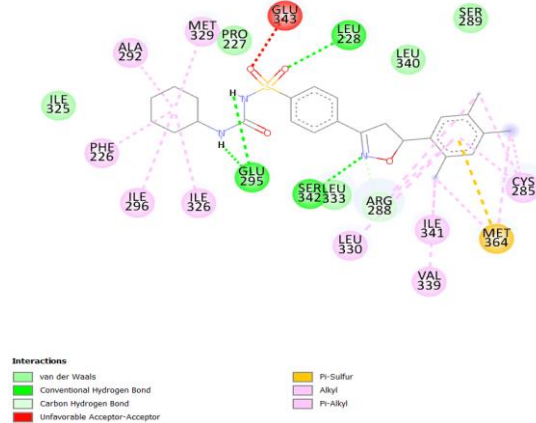
106



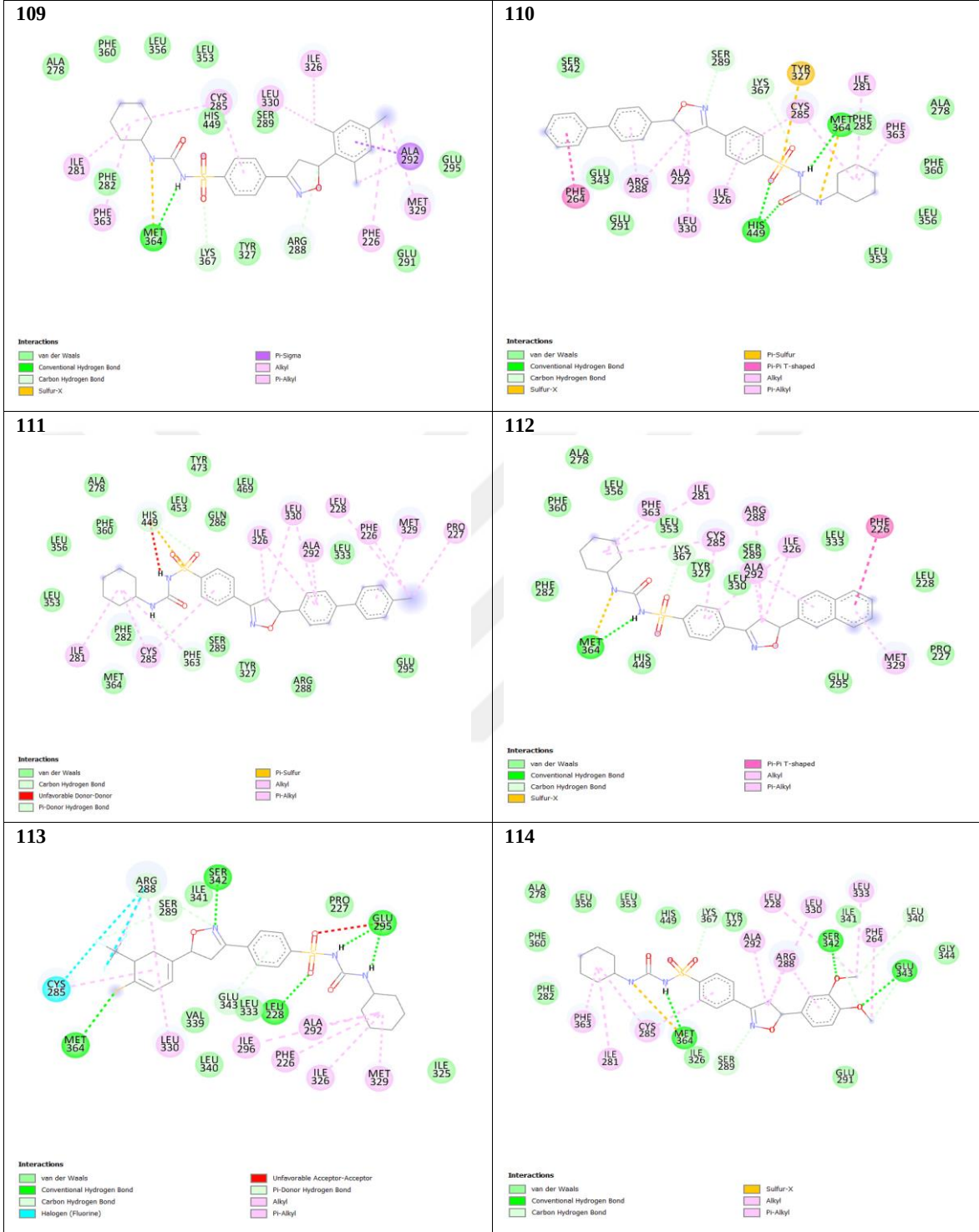
107

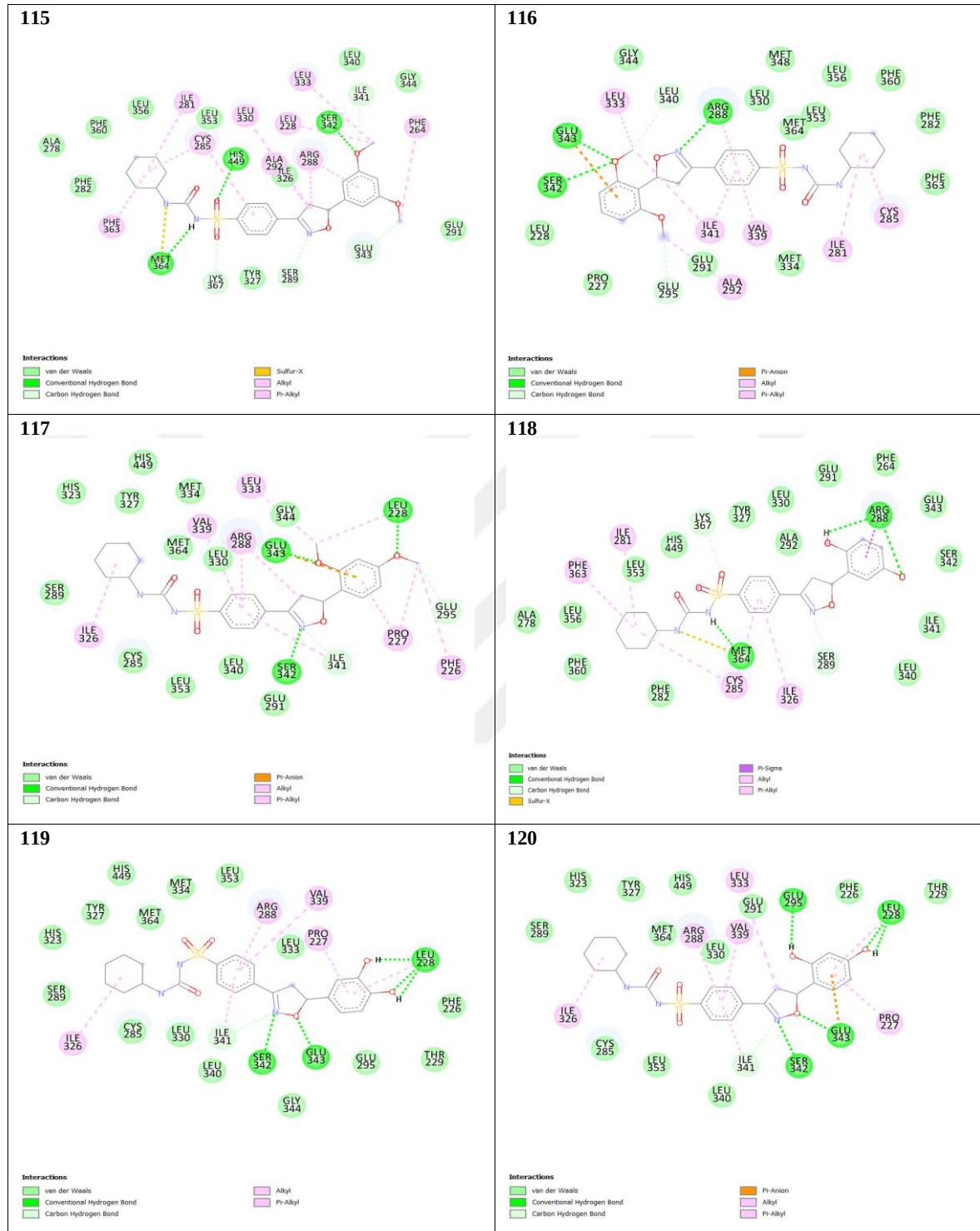


108



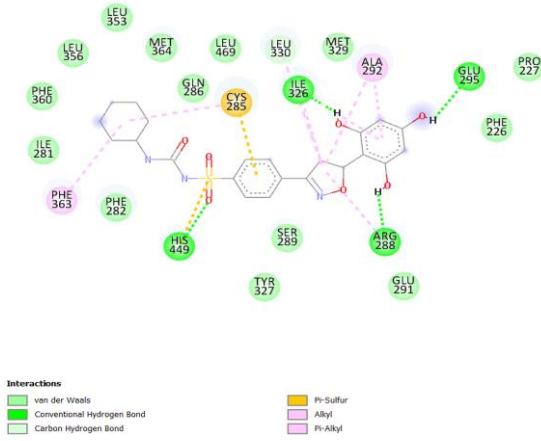
EK 2. (Devam)



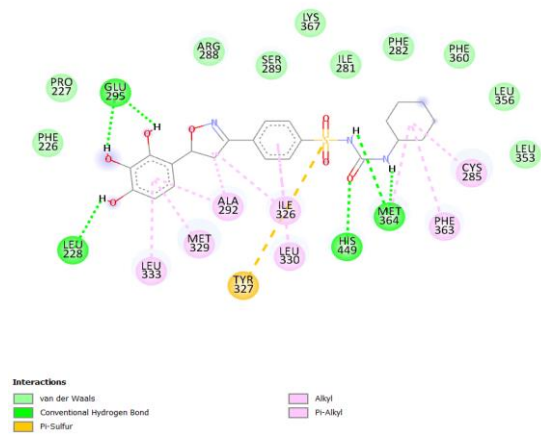


EK 2. (Devam)

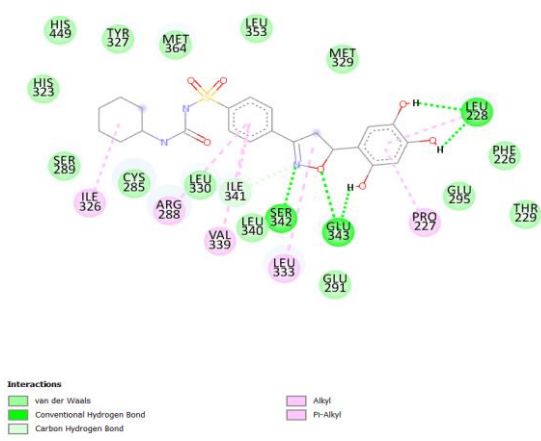
121



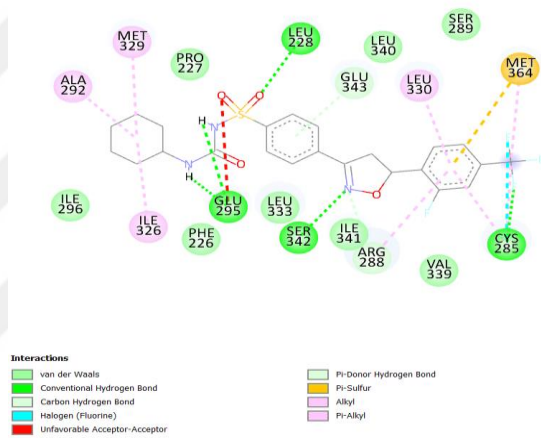
122



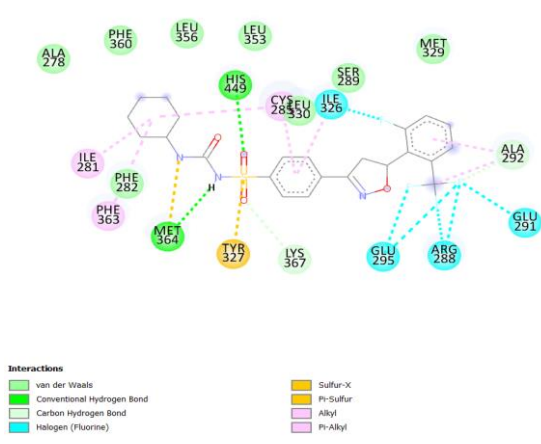
123



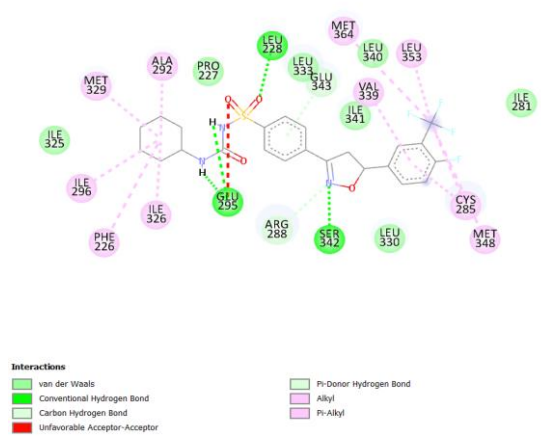
124



125

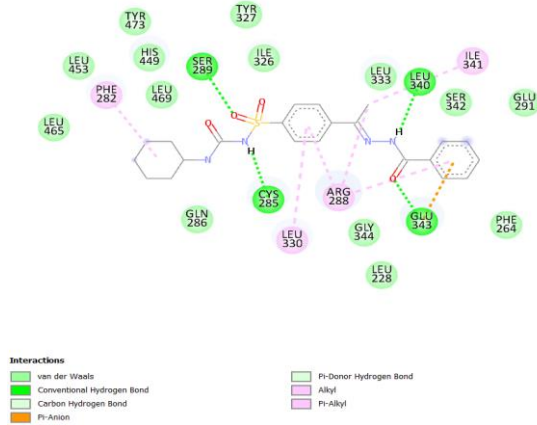


126

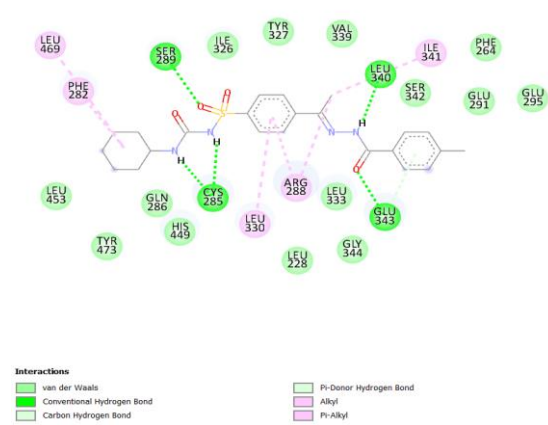


EK 2. (Devam)

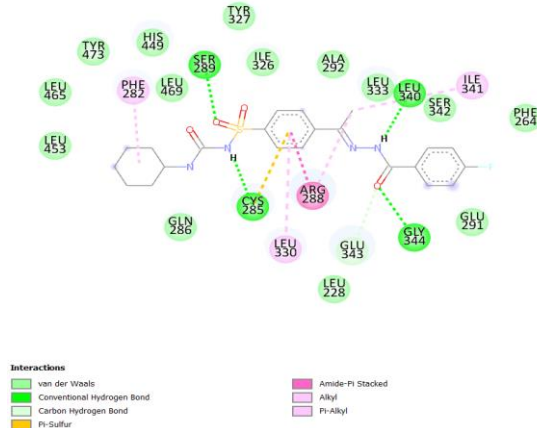
127



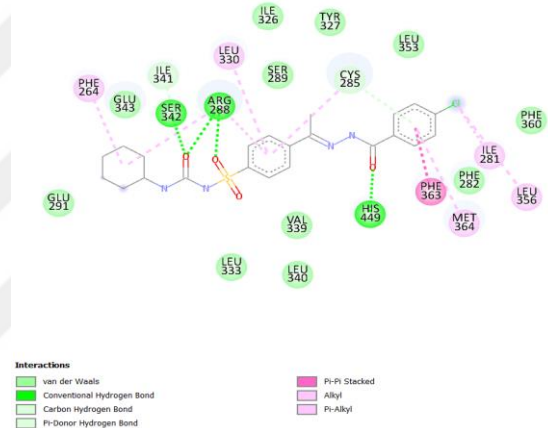
128



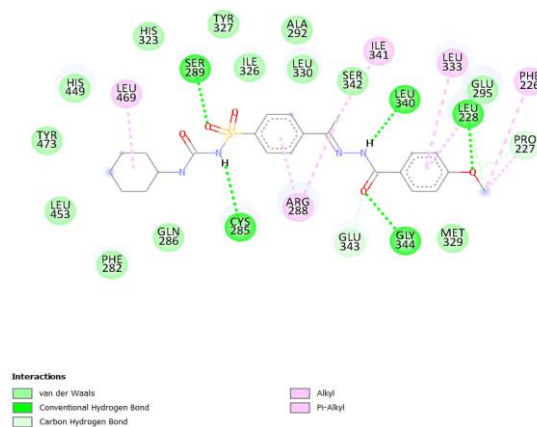
129



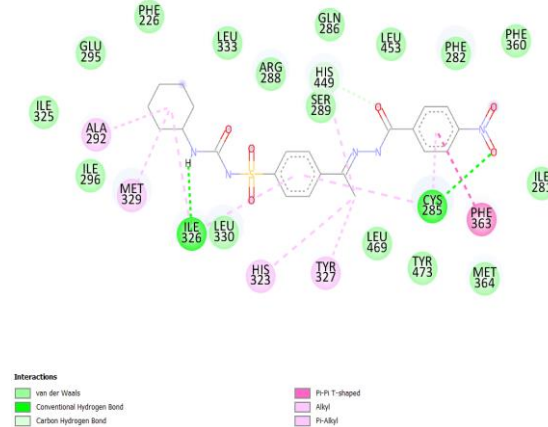
130



131

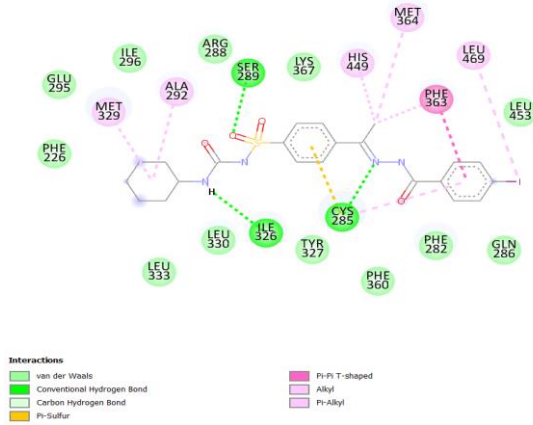


132

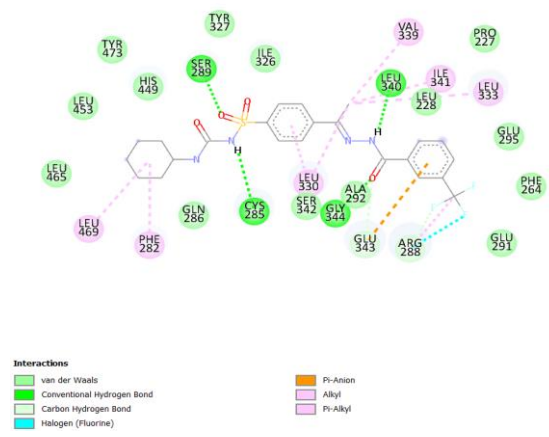


EK 2. (Devam)

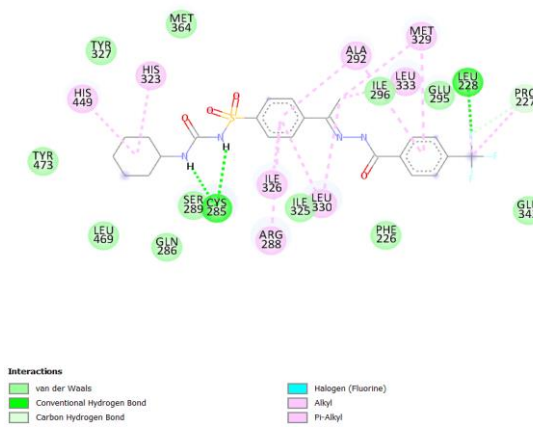
133



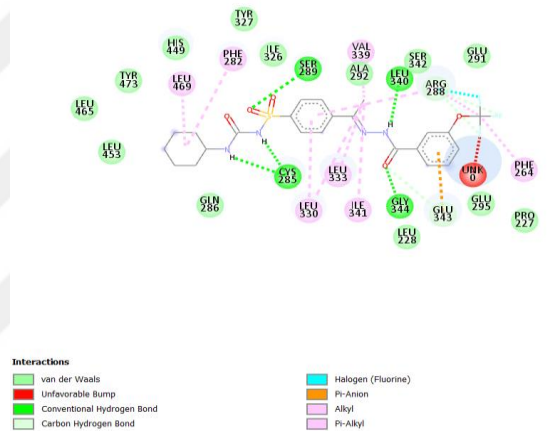
134



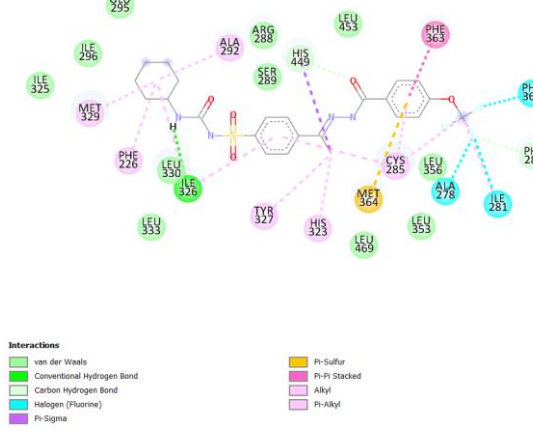
135



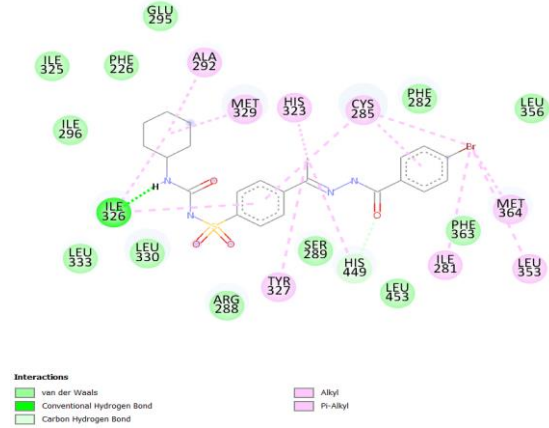
136



137

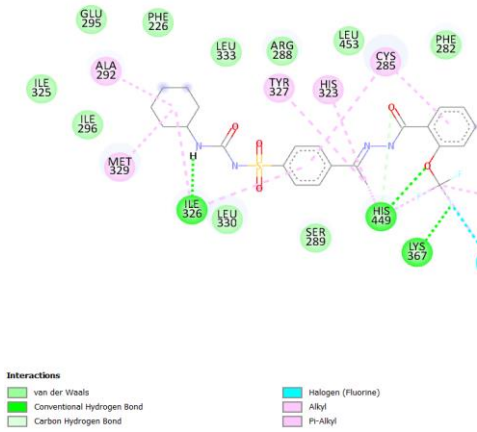


138

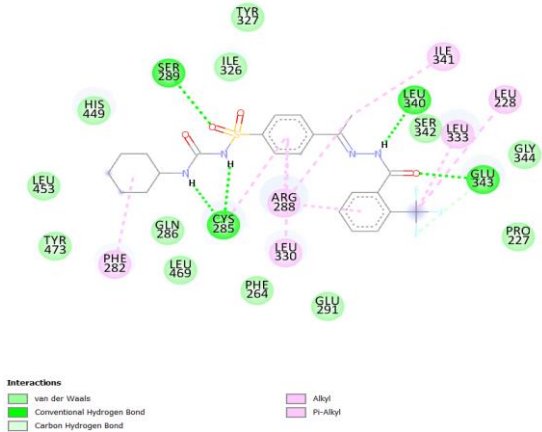


EK 2. (Devam)

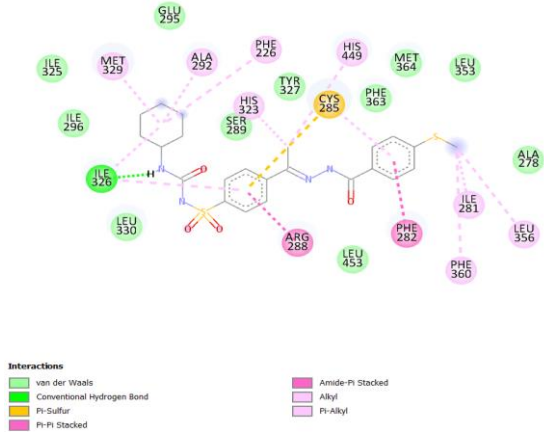
139



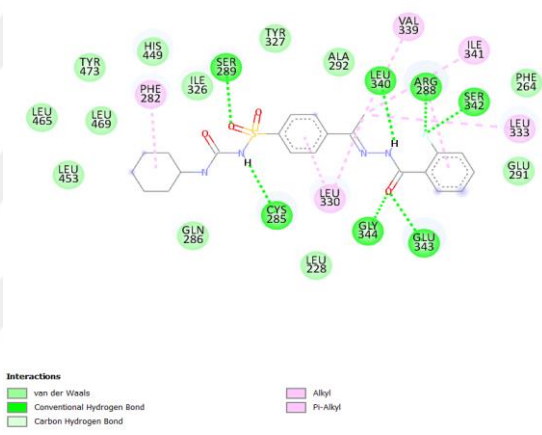
140



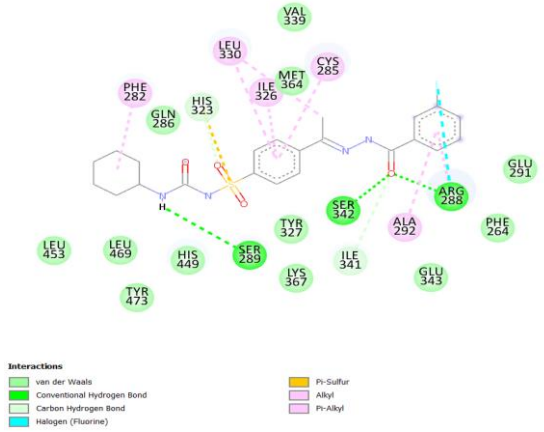
141



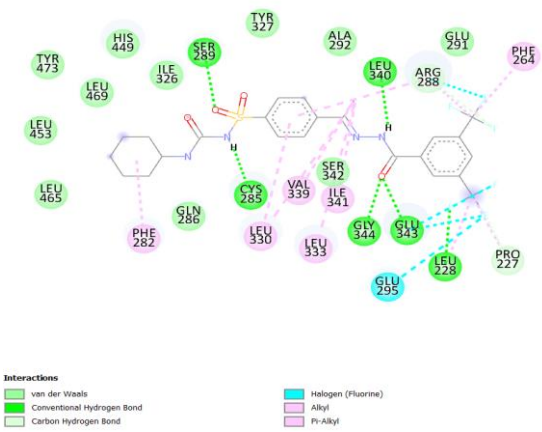
142



143

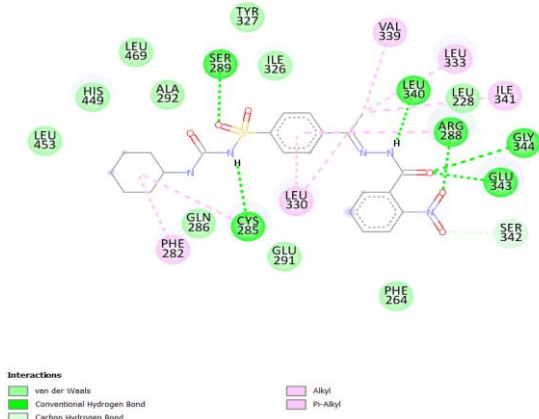


144

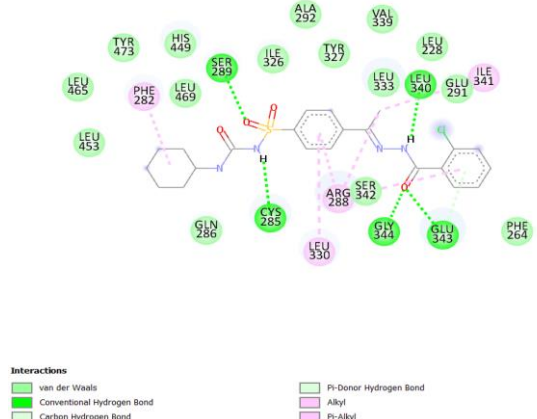


EK 2. (Devam)

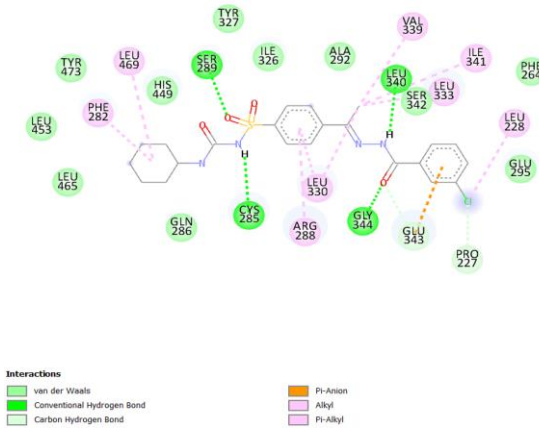
145



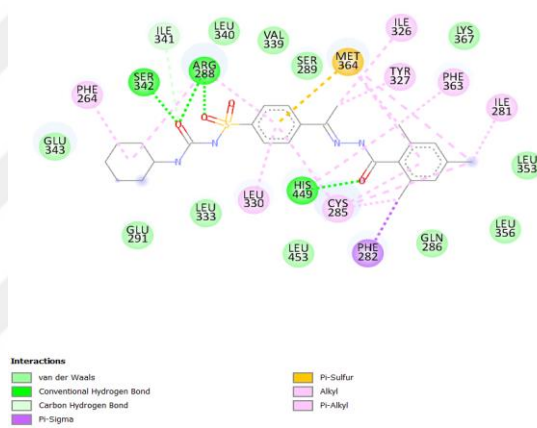
146



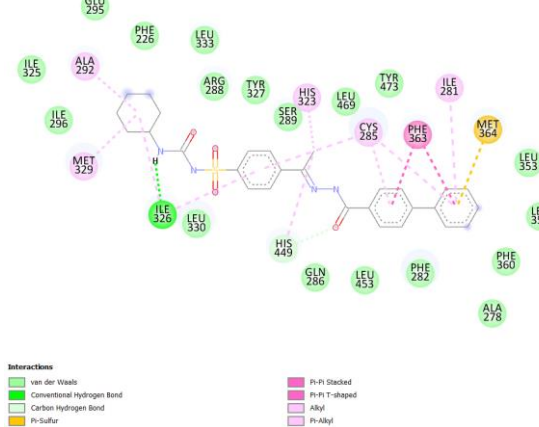
147



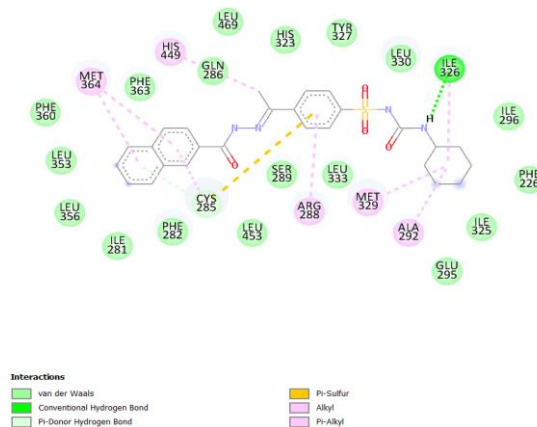
148

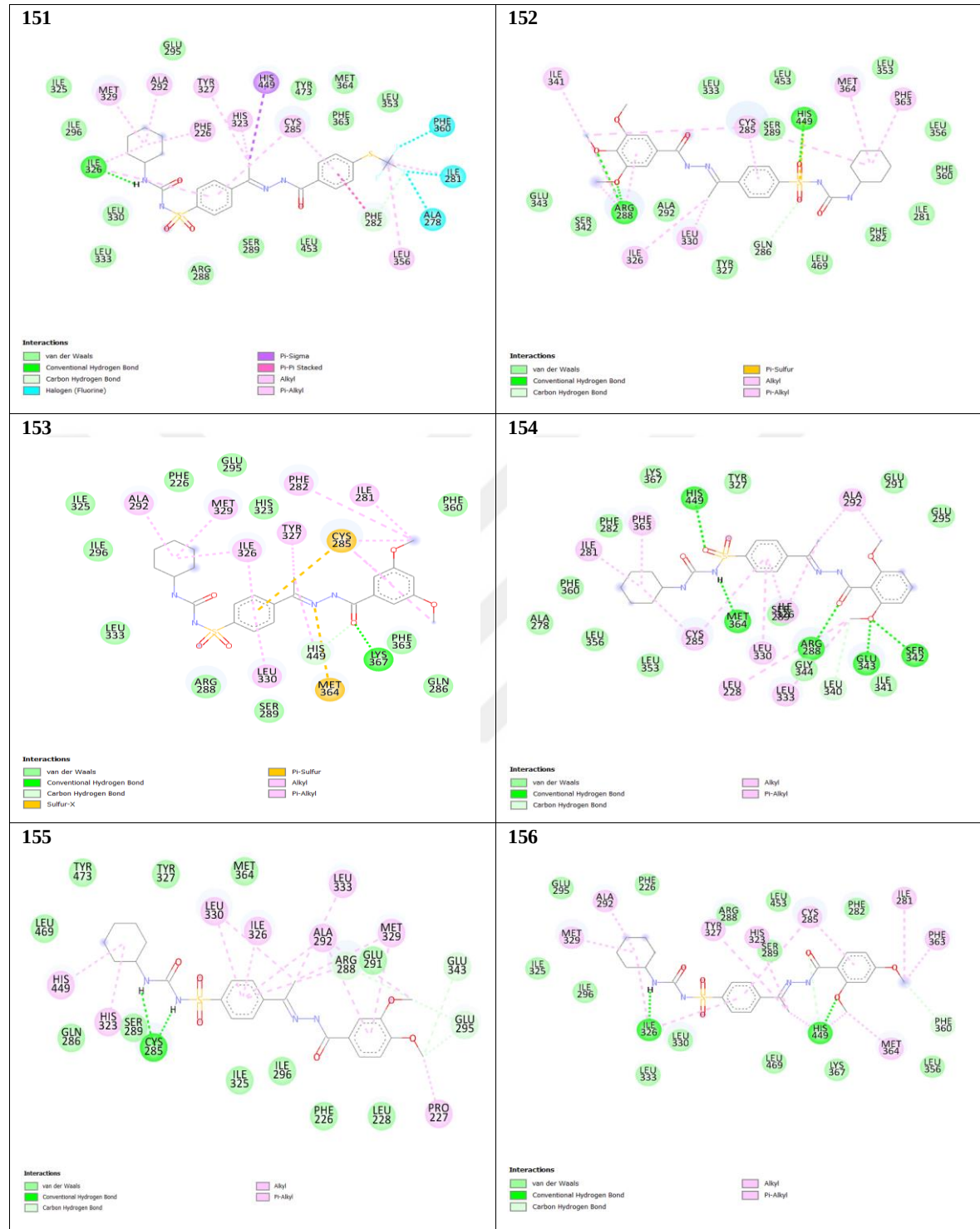


149



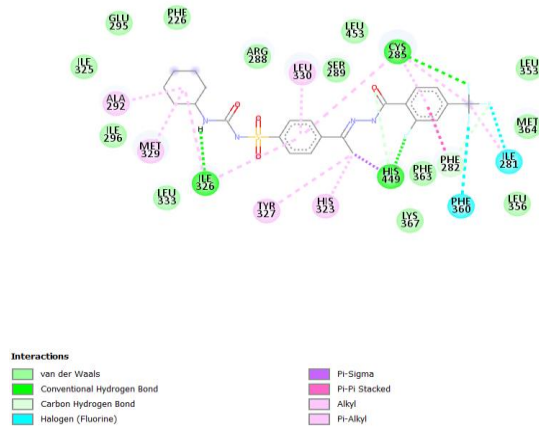
150



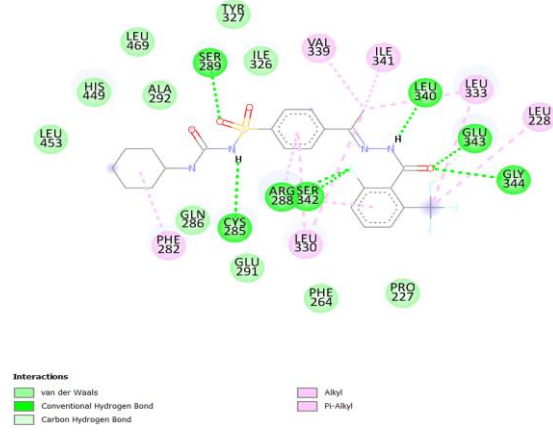


EK 2. (Devam)

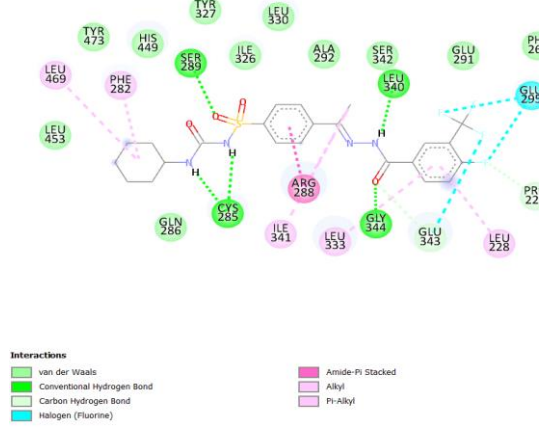
157



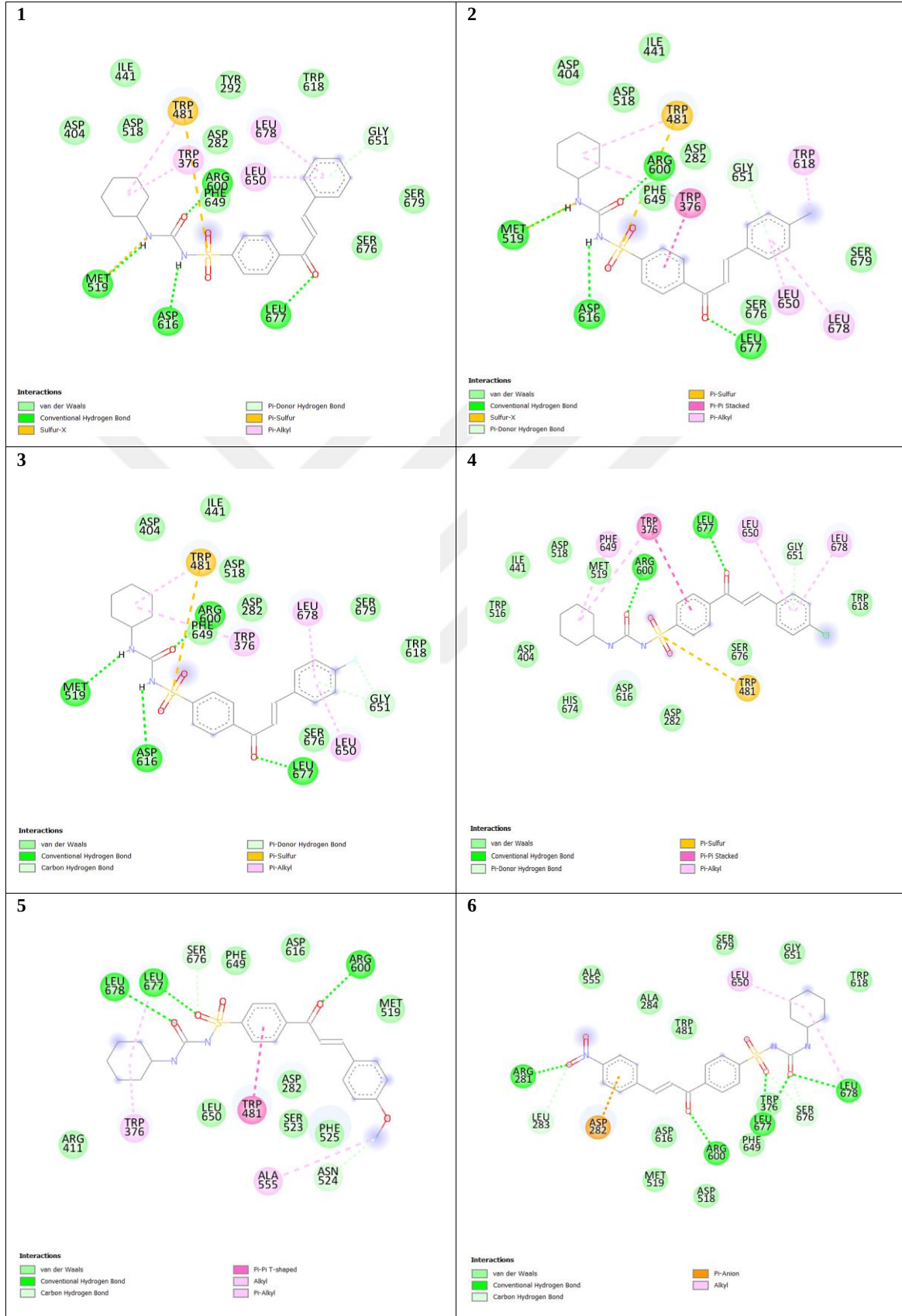
158



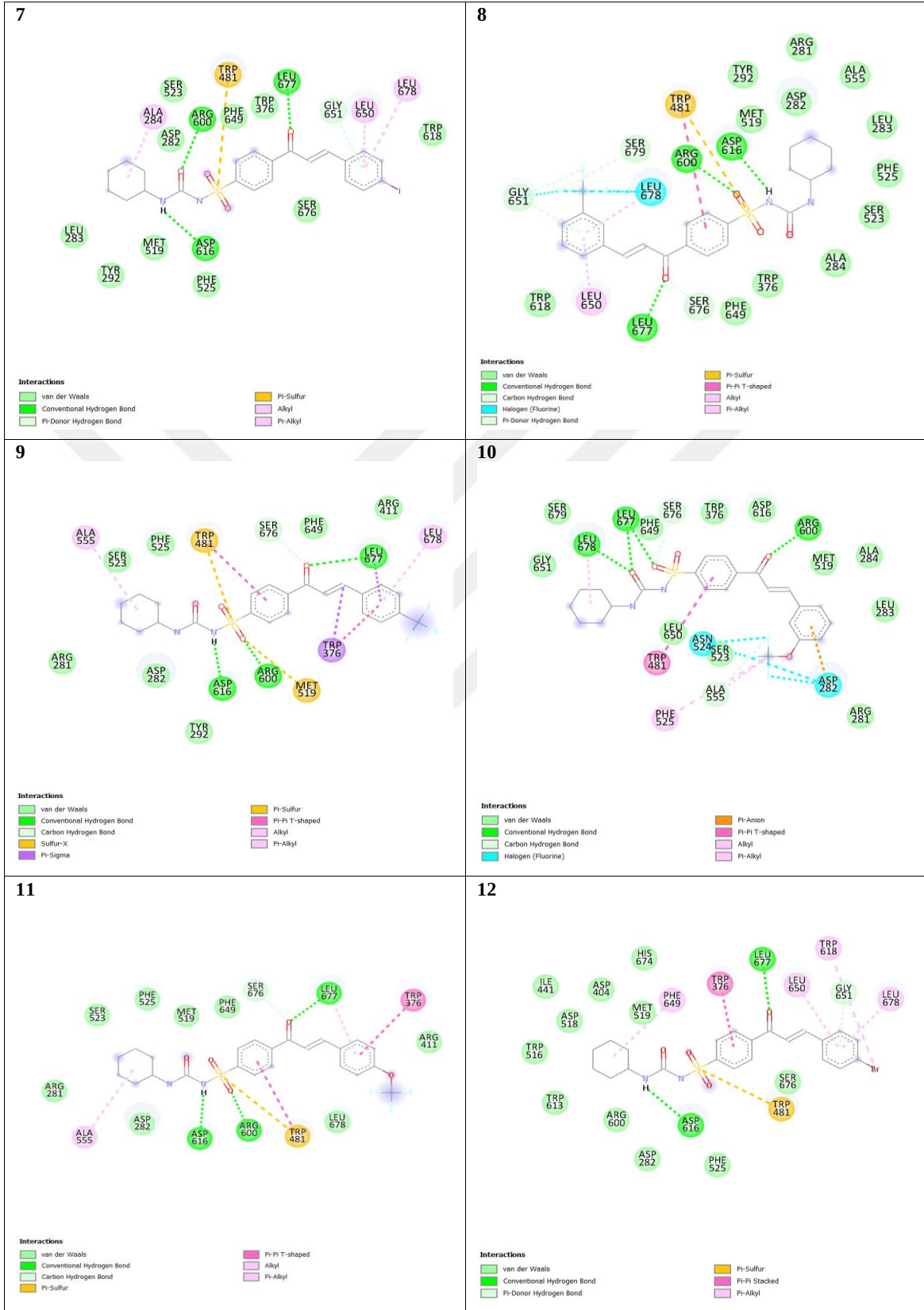
159



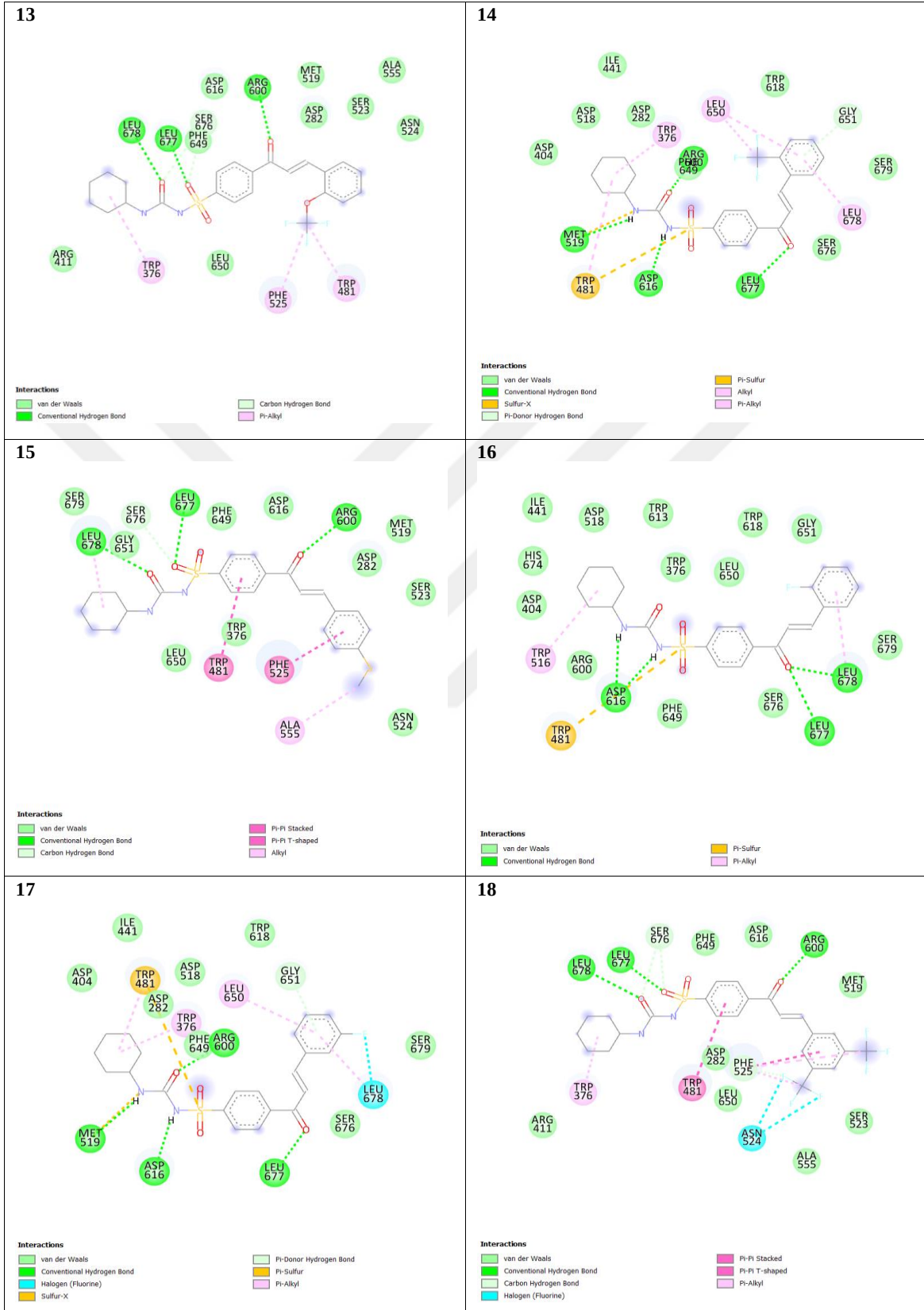
EK 3. Alfa-glukosidaz enziminin 159 adet bileşik ile moleküler docking analizi sonucundaki 2-boyutlu etkileşim analizlerinin gösterimi



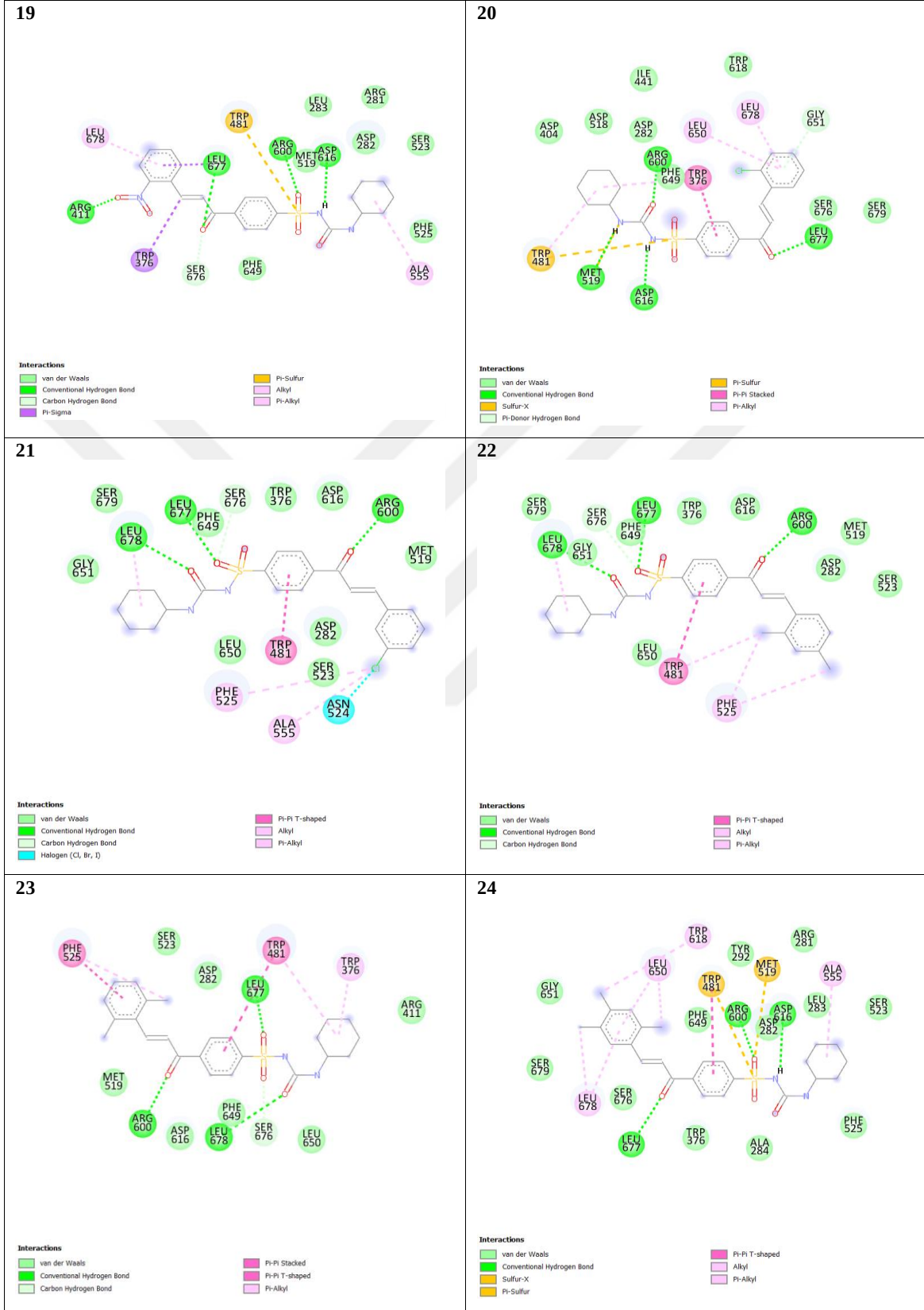
EK 3. (Devam)



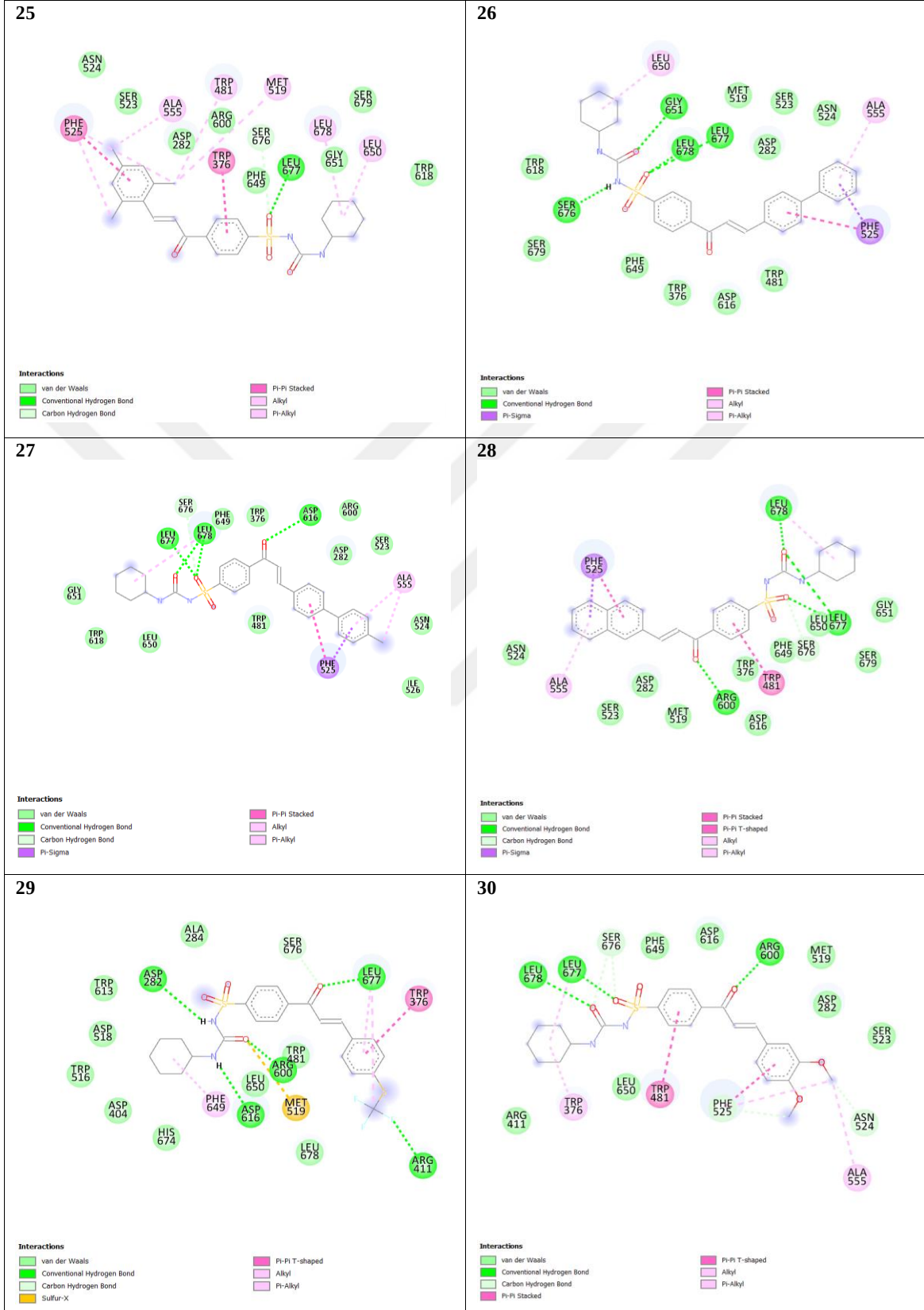
EK 3. (Devam)



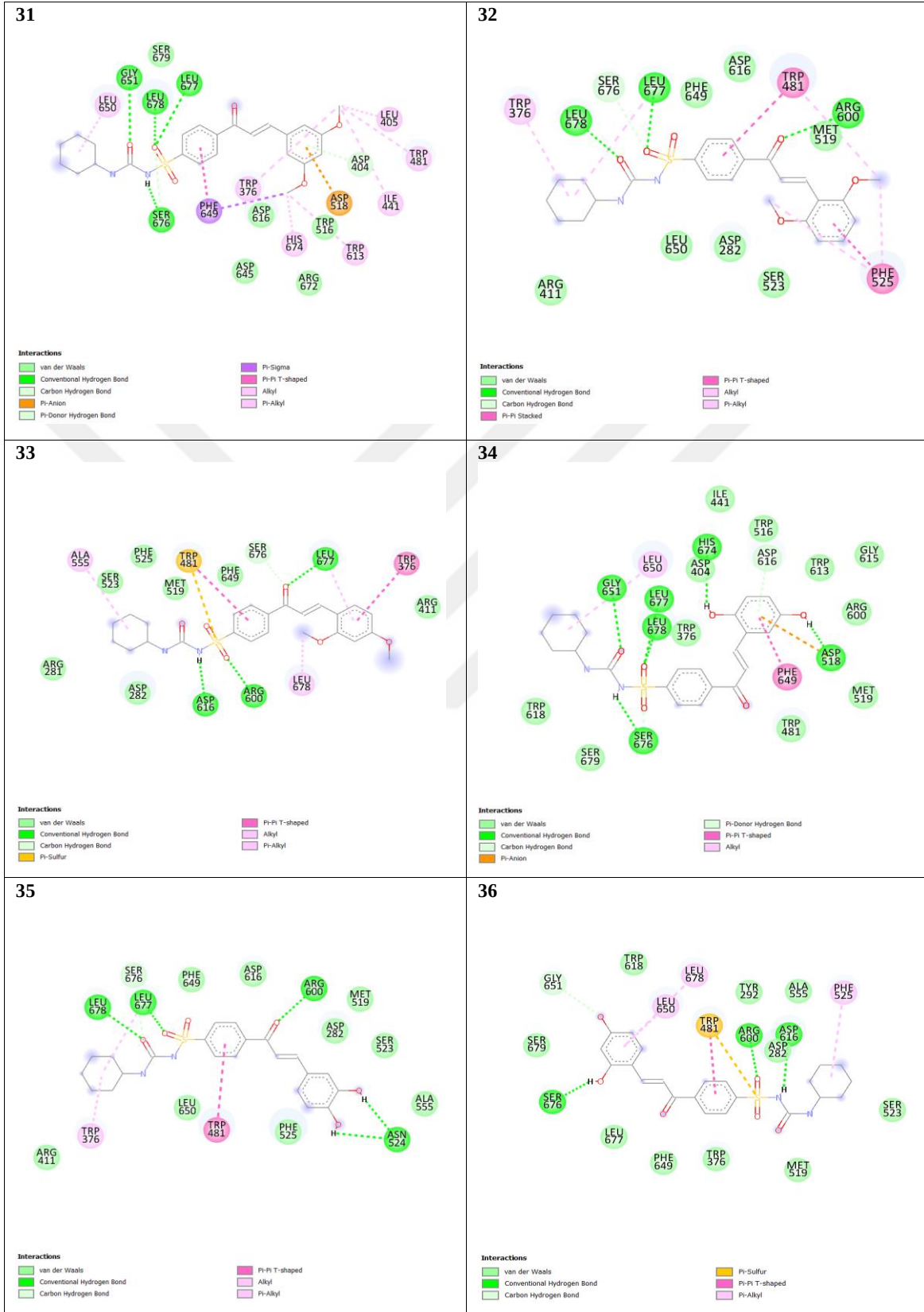
EK 3. (Devam)



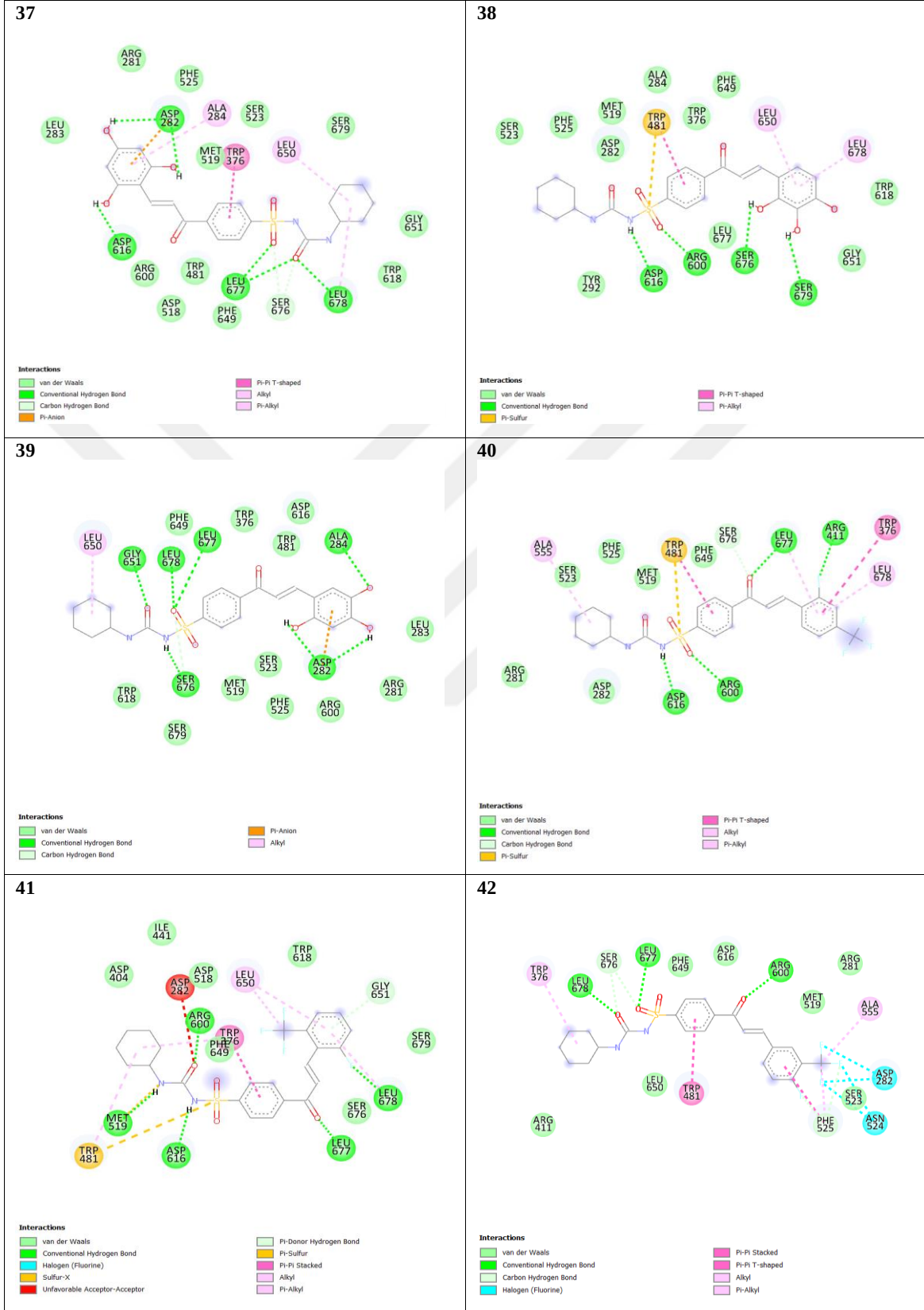
EK 3. (Devam)



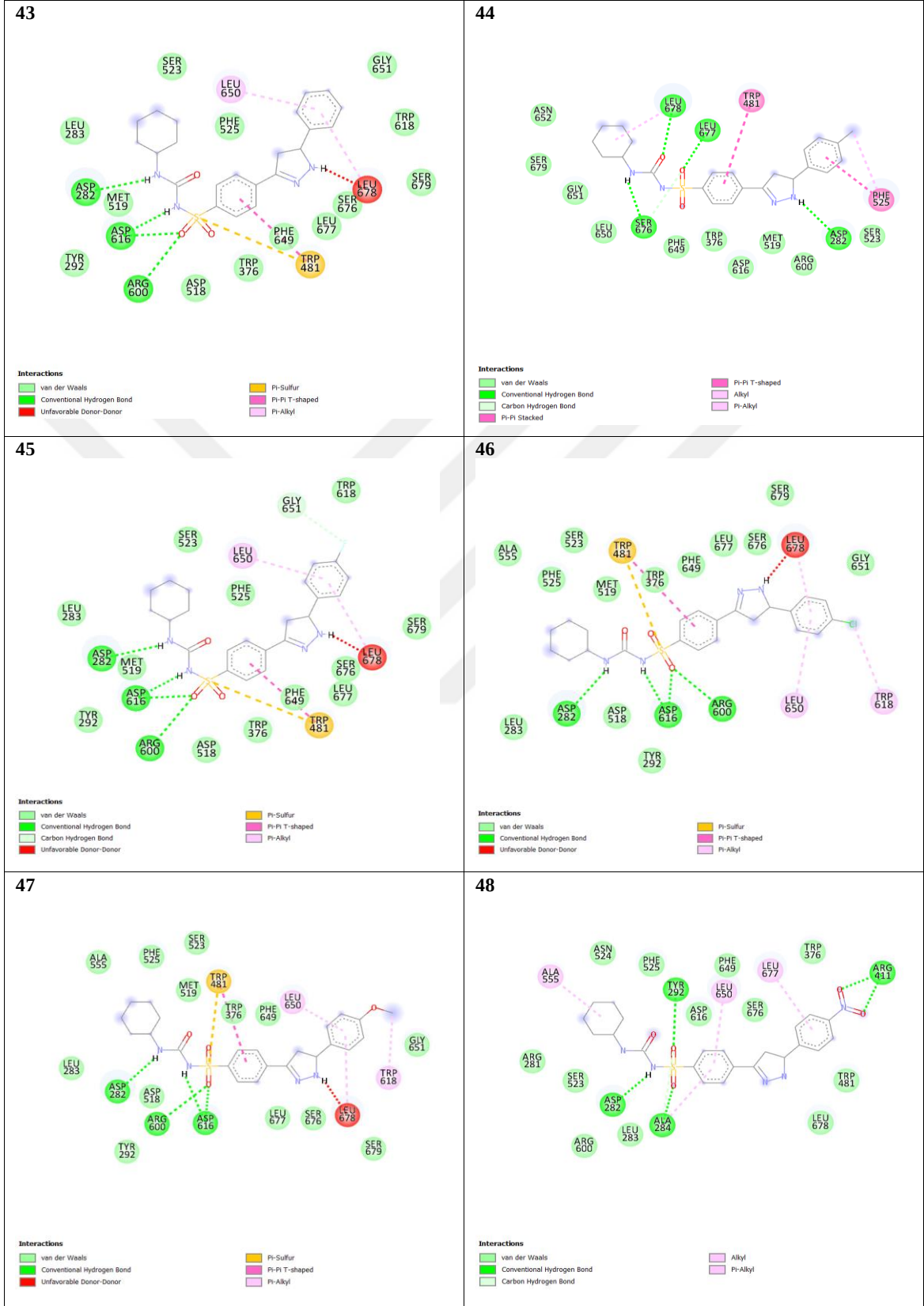
EK 3. (Devam)



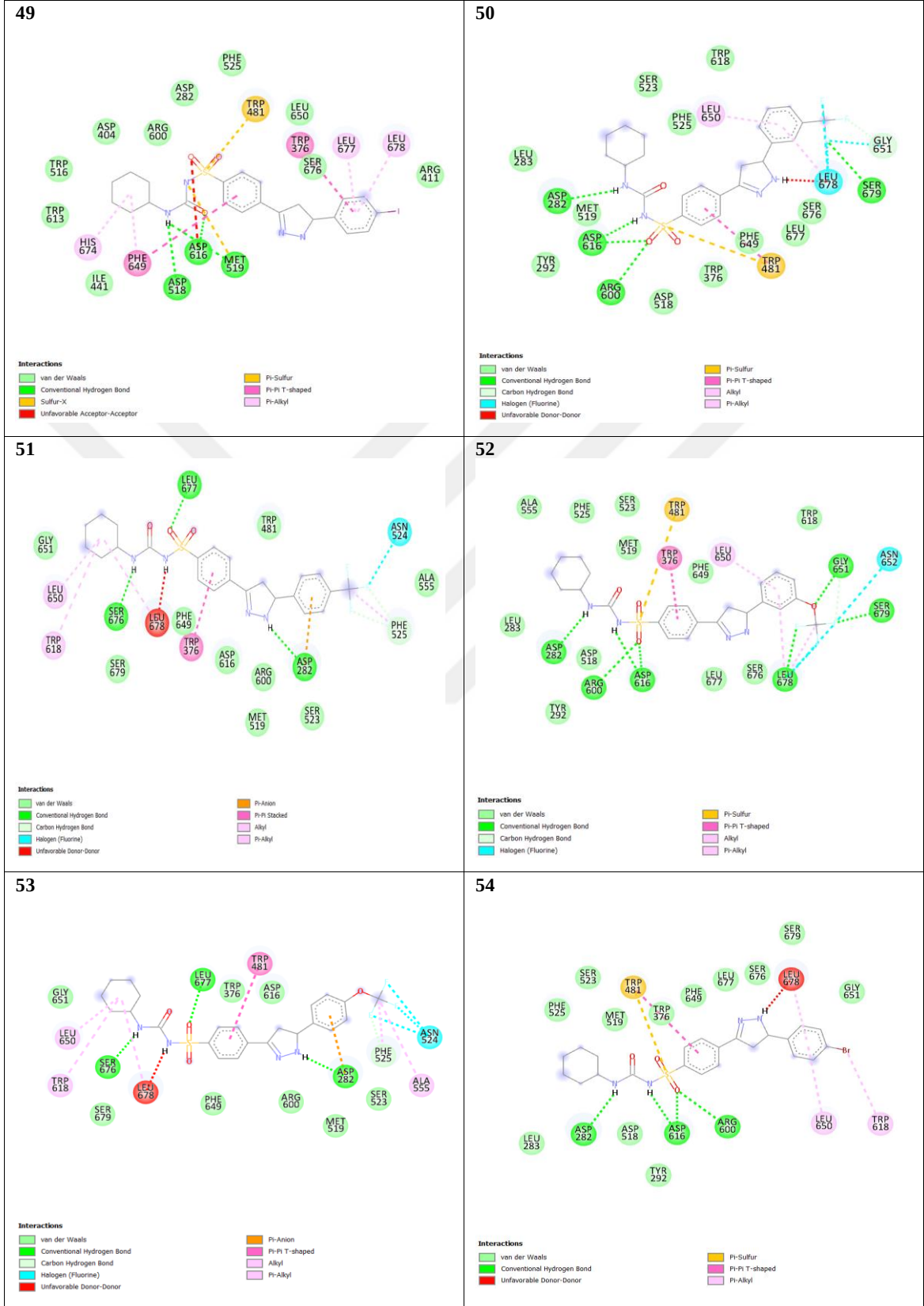
EK 3. (Devam)



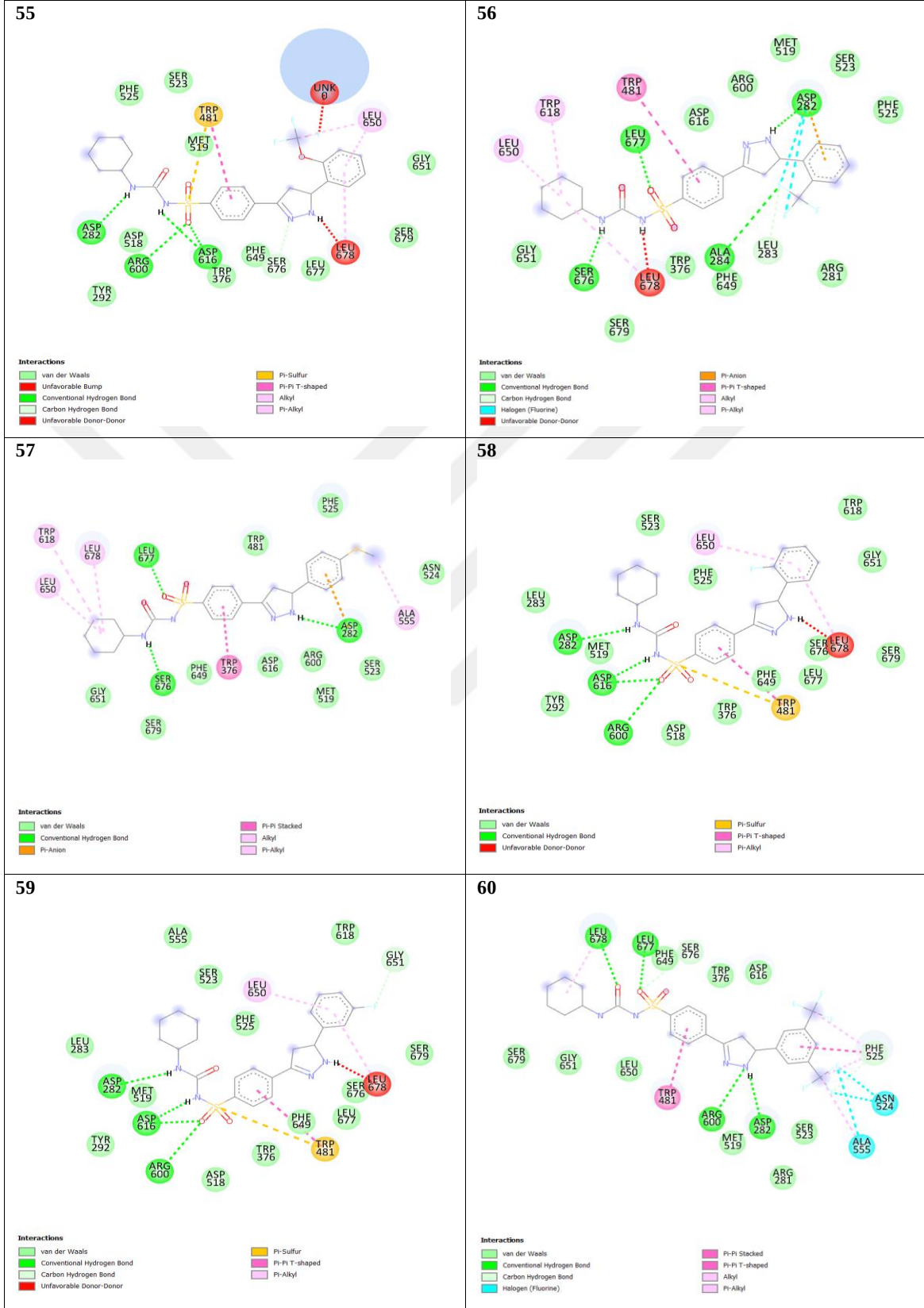
EK 3. (Devam)



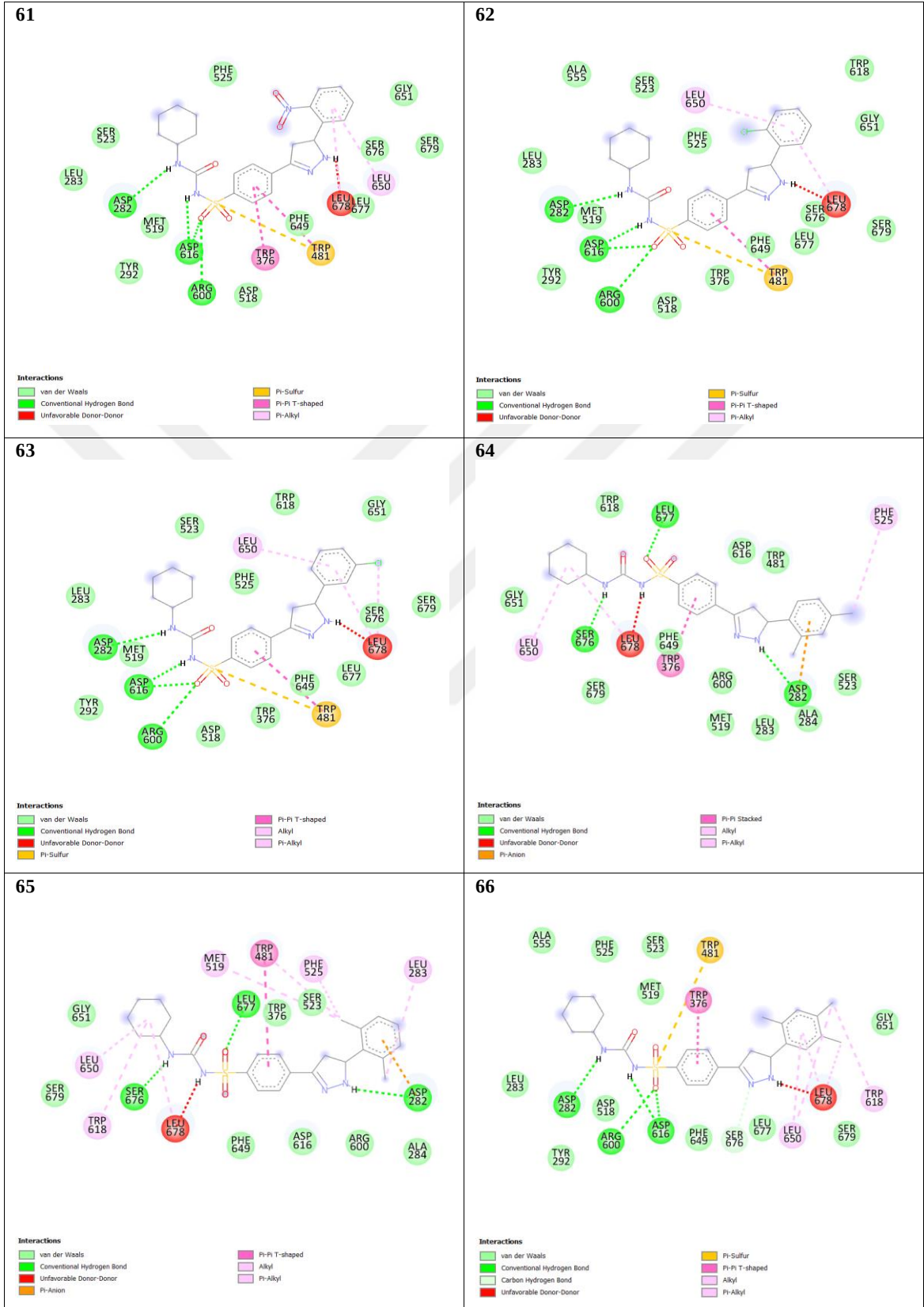
EK 3. (Devam)



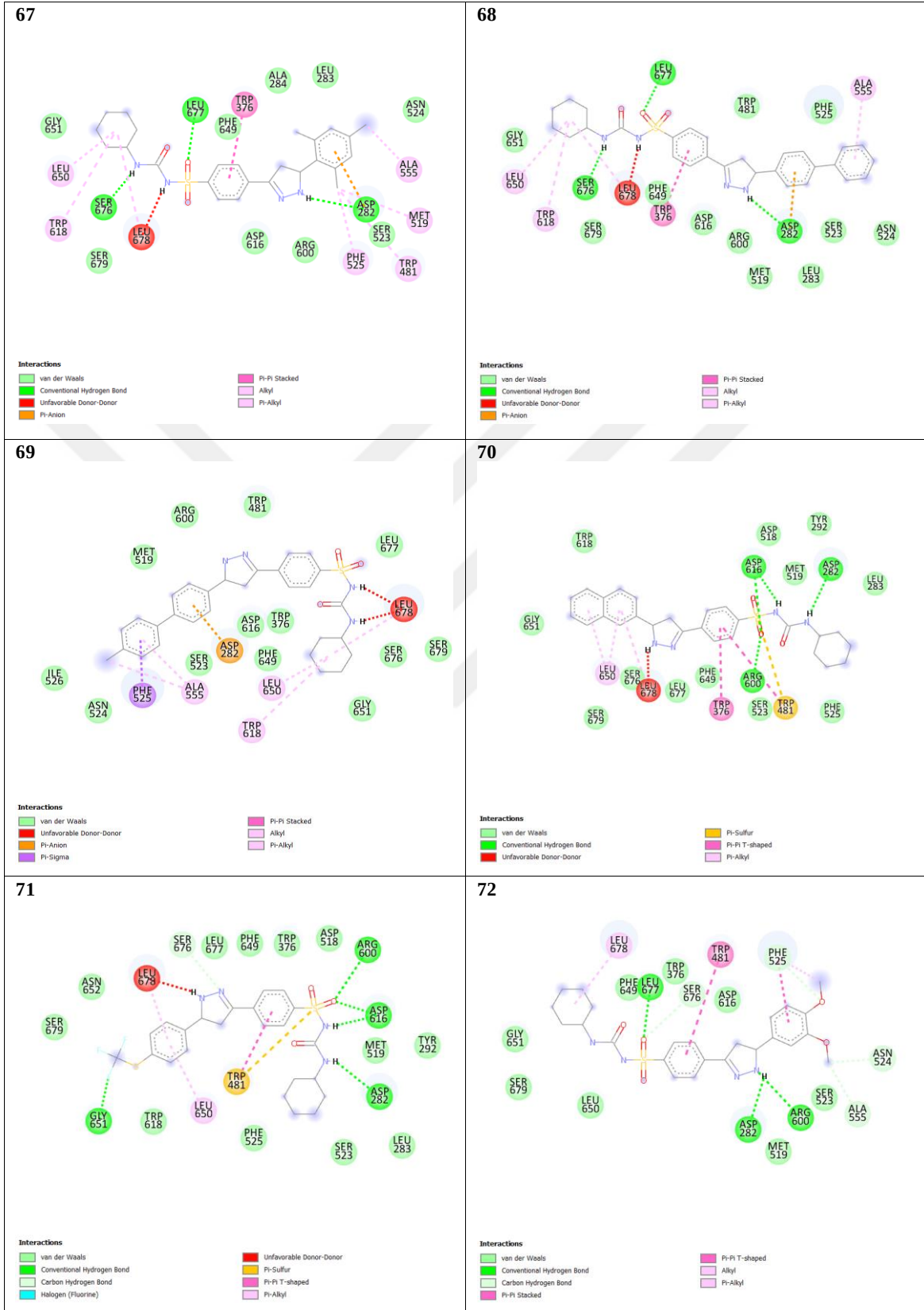
EK 3. (Devam)



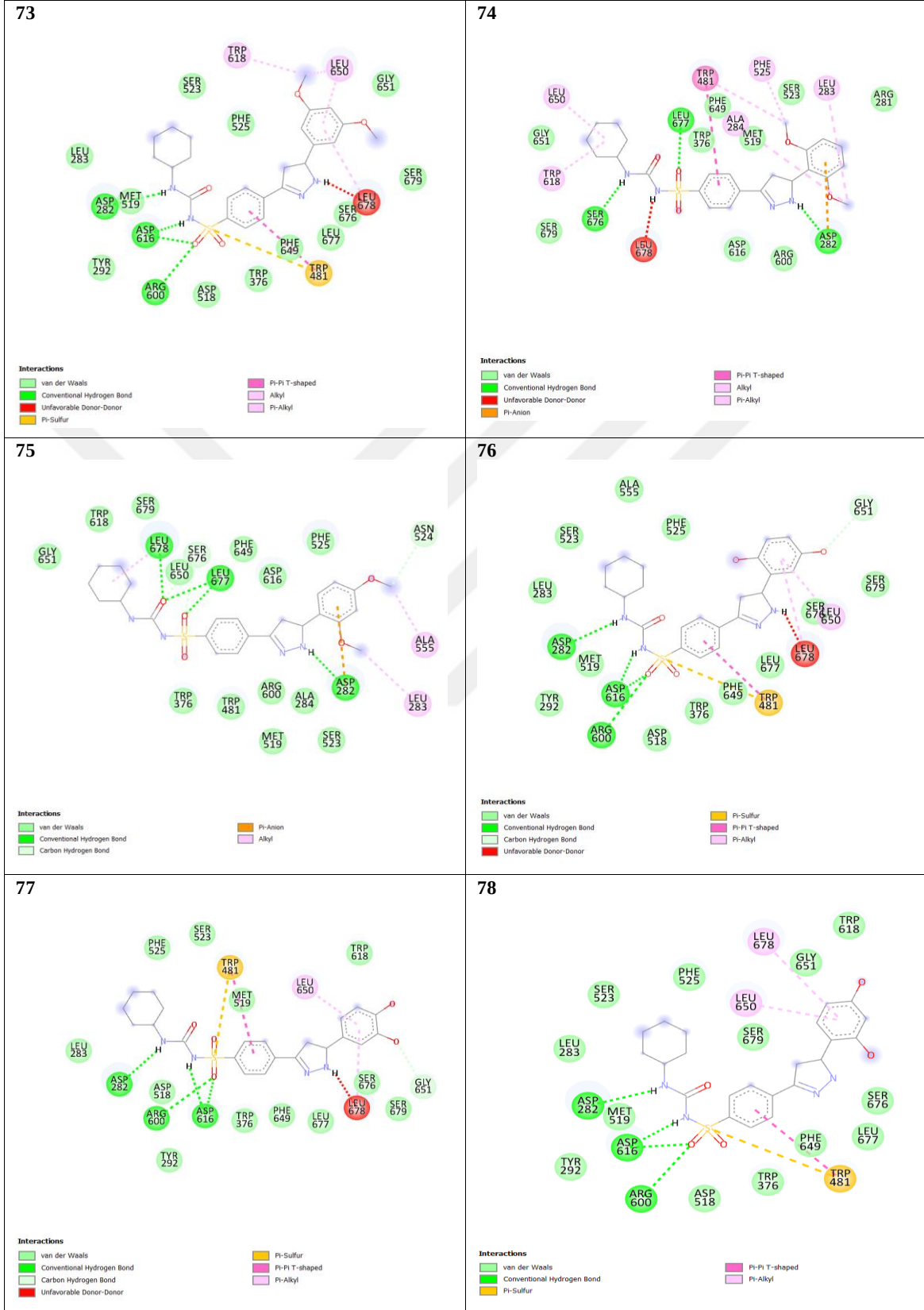
EK 3. (Devam)



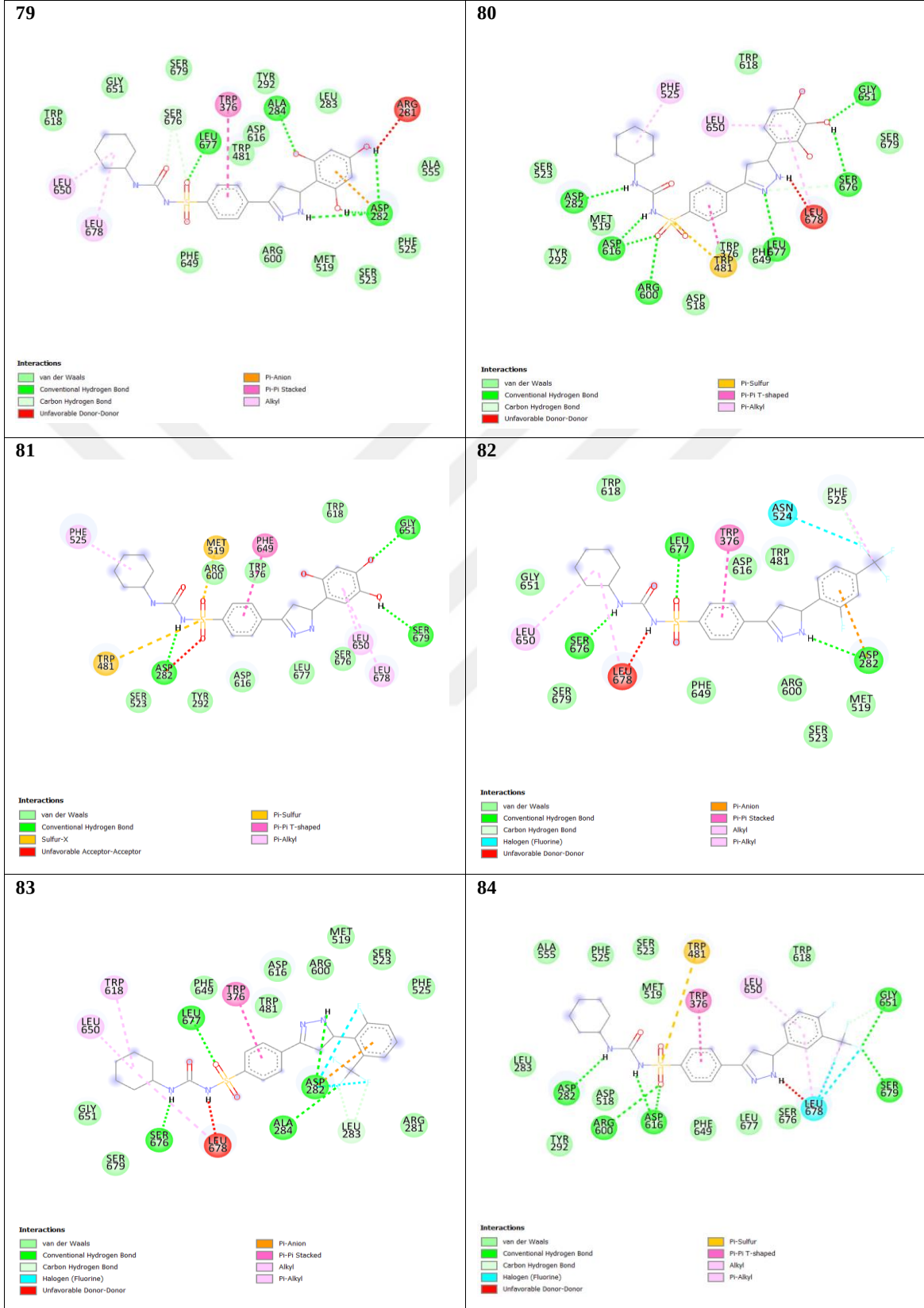
EK 3. (Devam)



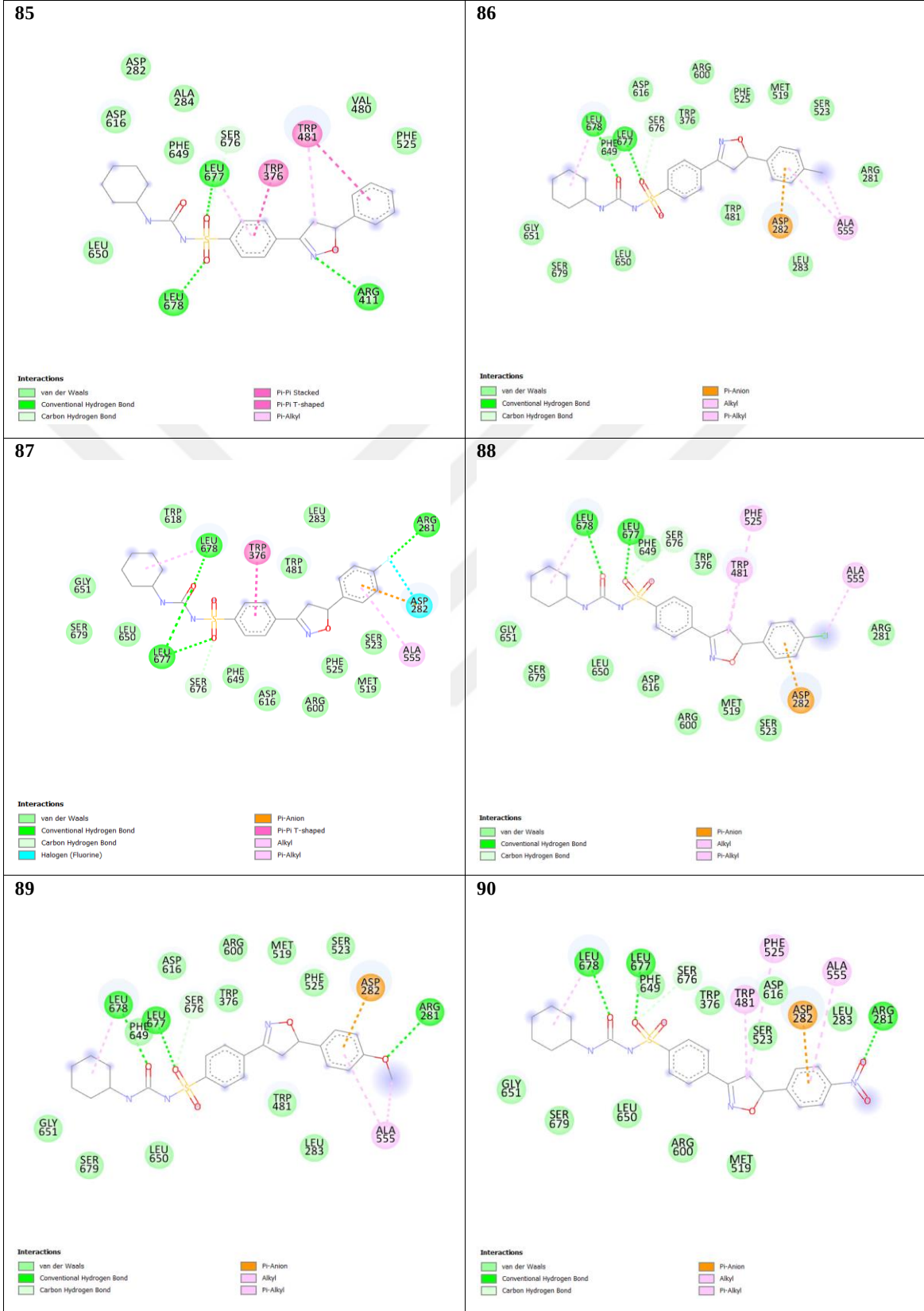
EK 3. (Devam)



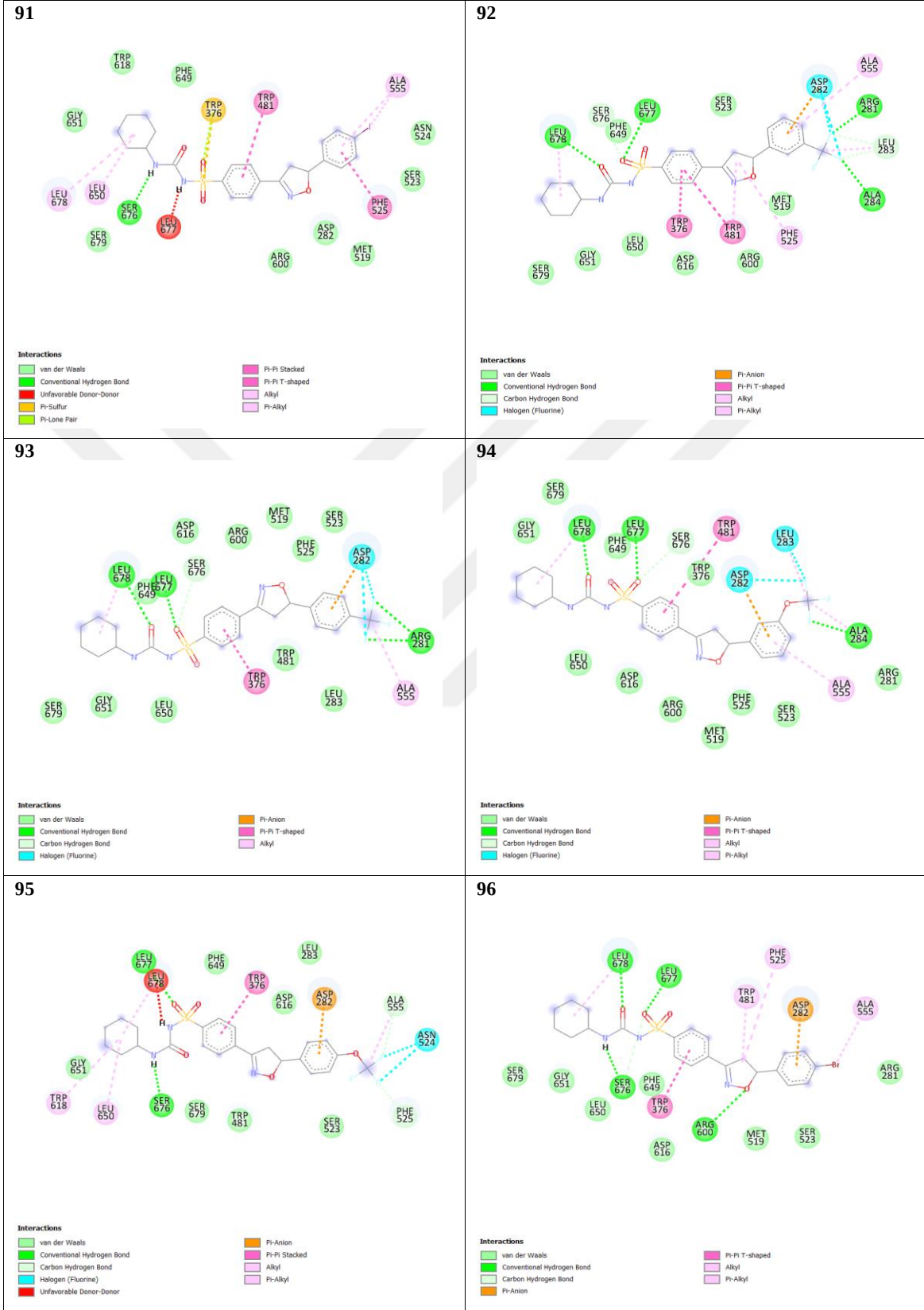
EK 3. (Devam)



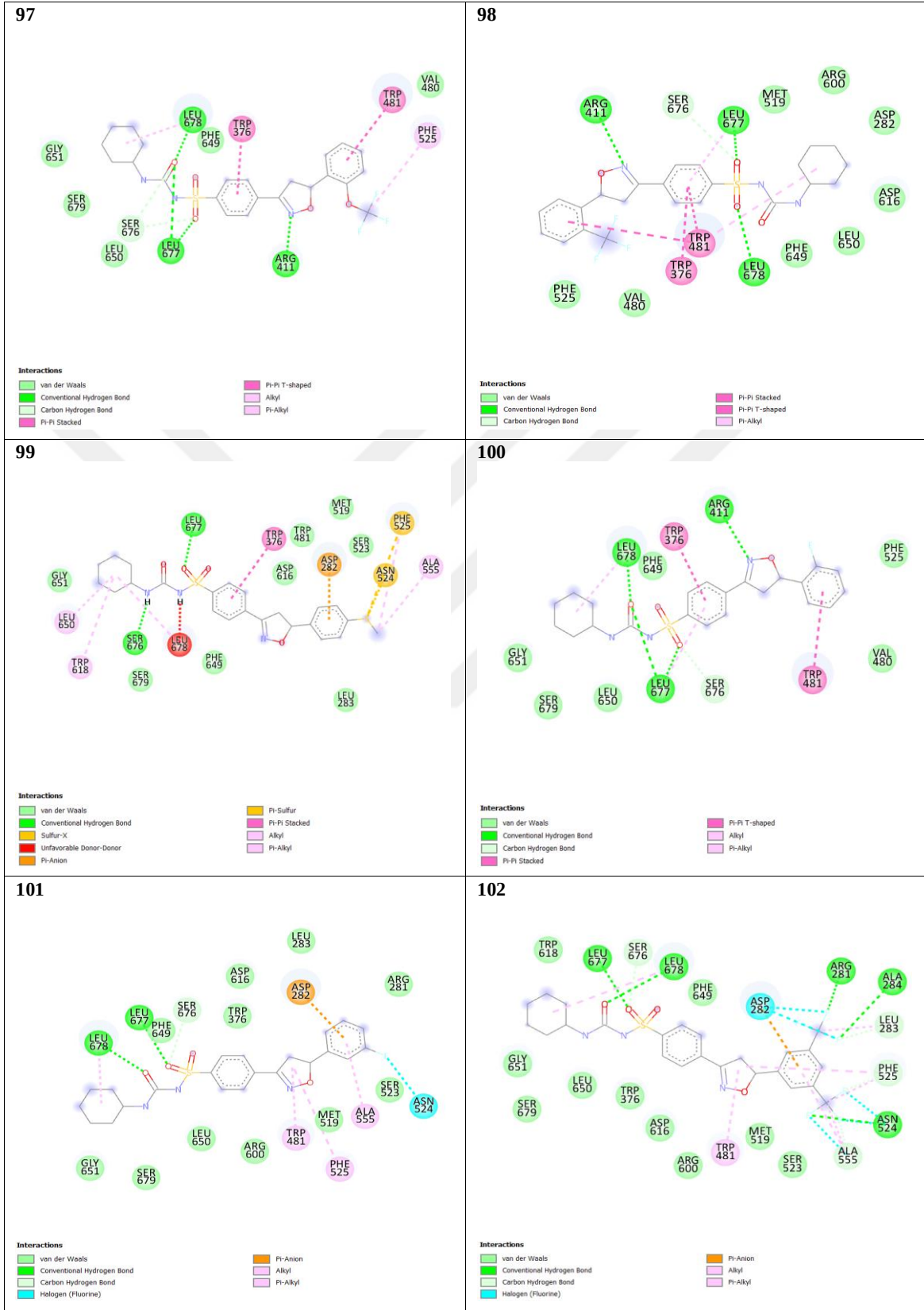
EK 3. (Devam)



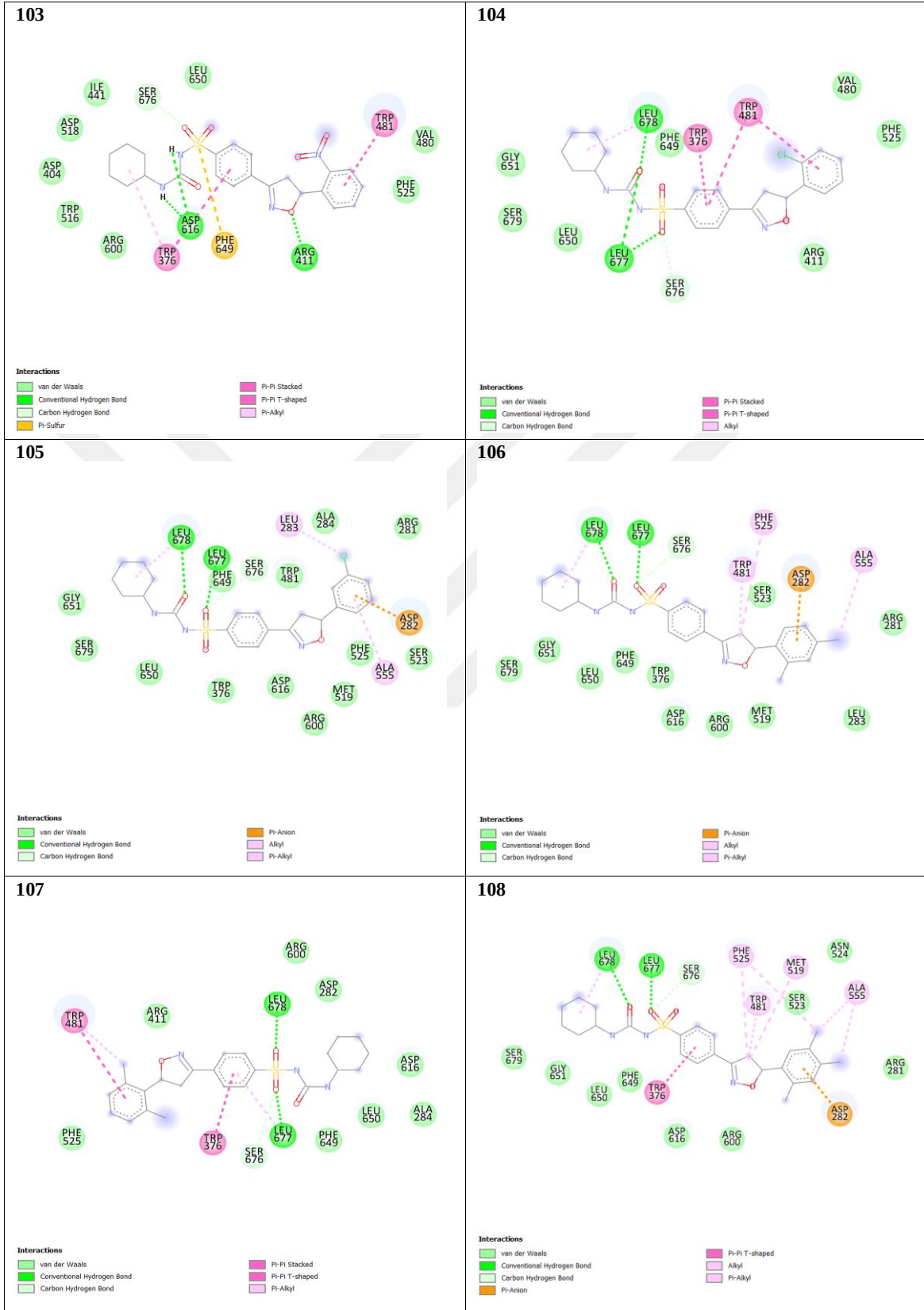
EK 3. (Devam)



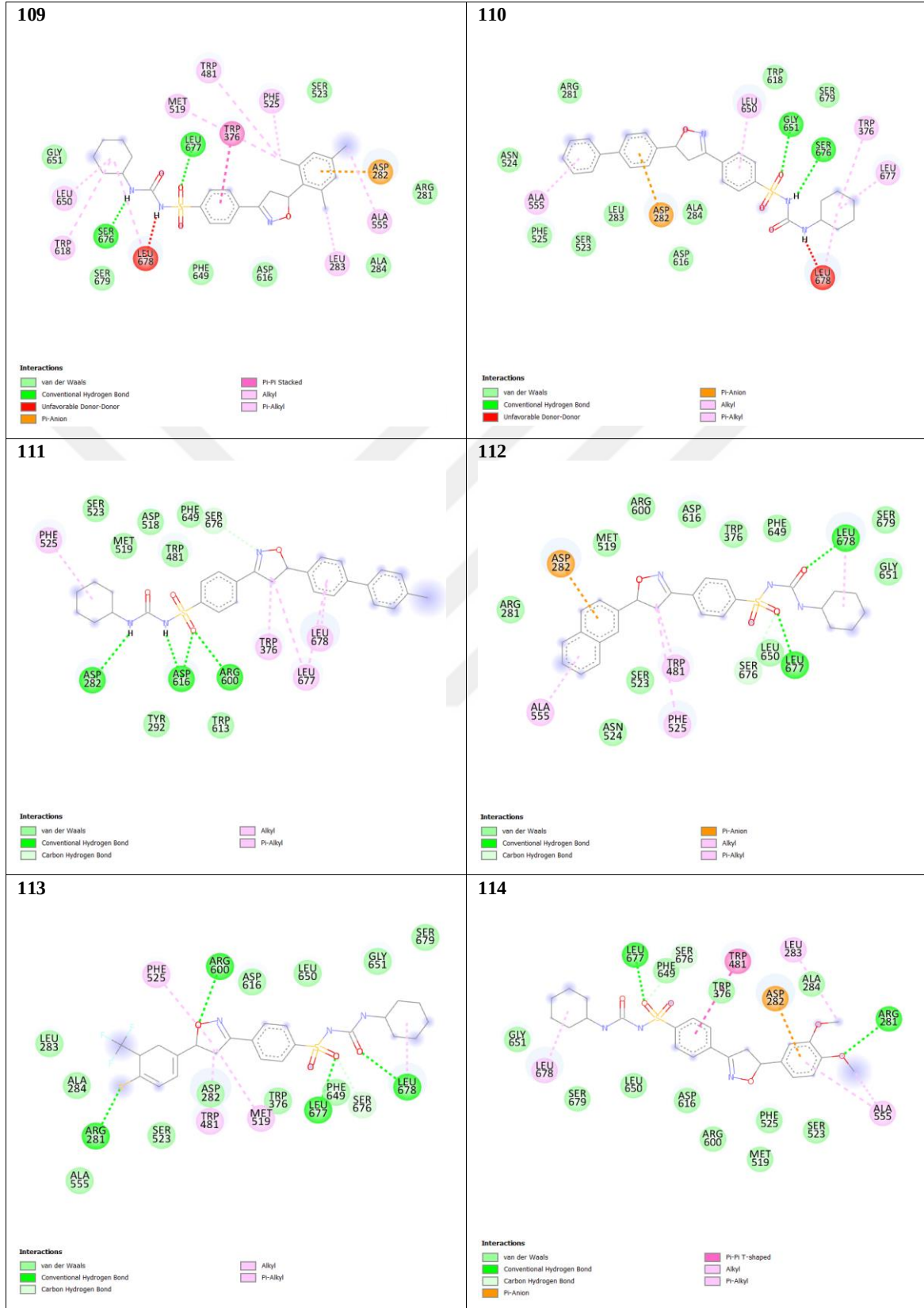
EK 3. (Devam)



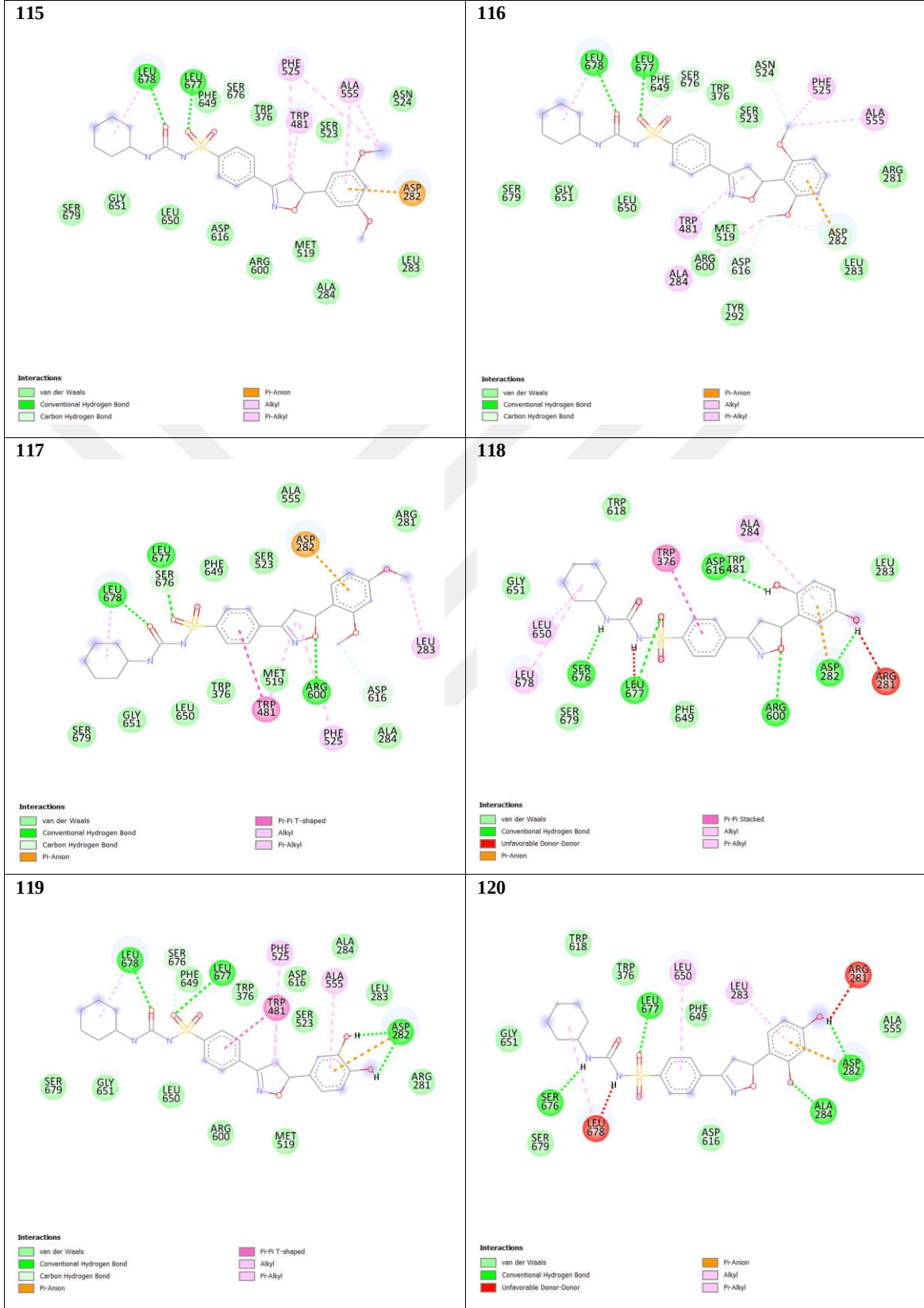
EK 3. (Devam)



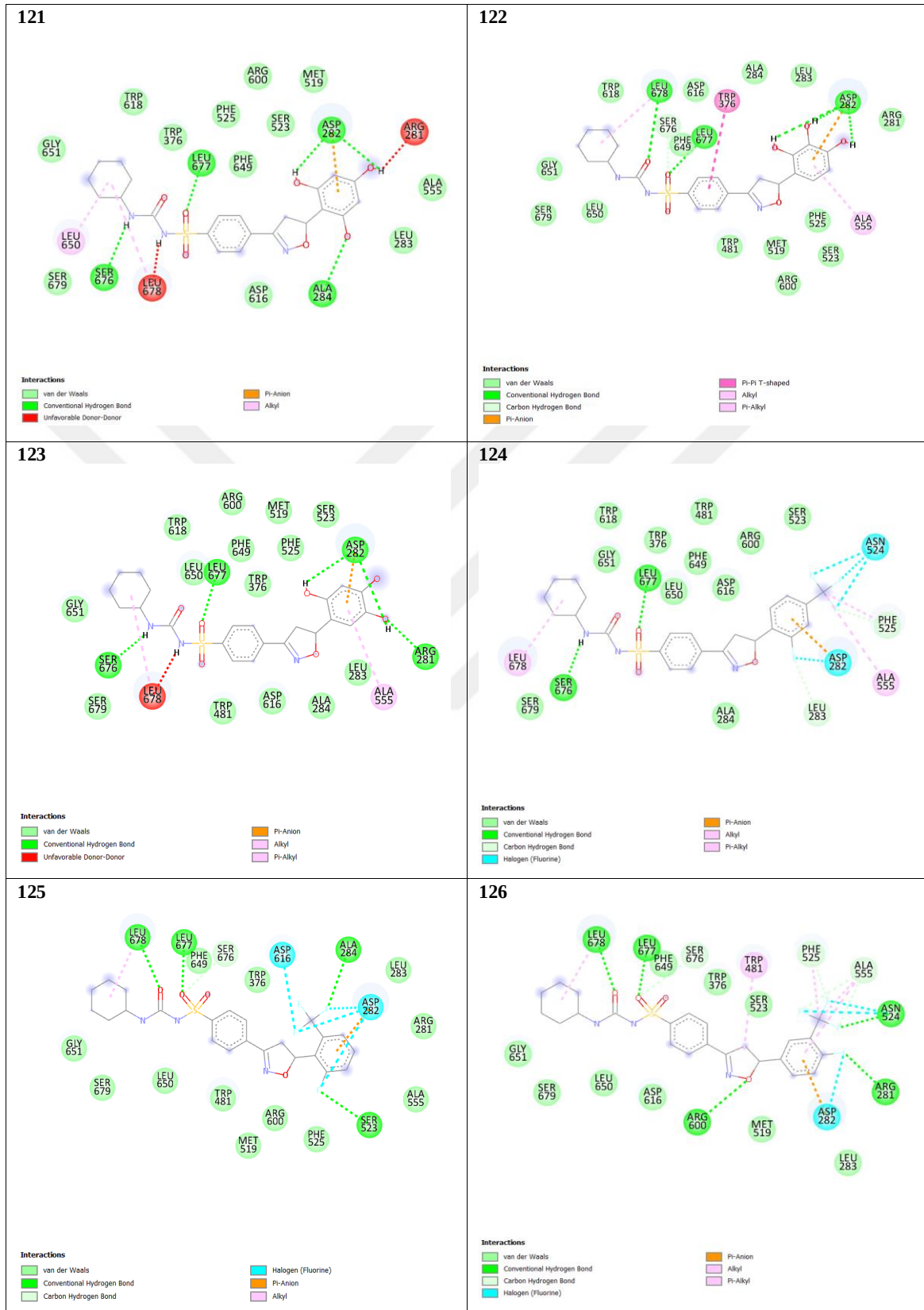
EK 3. (Devam)



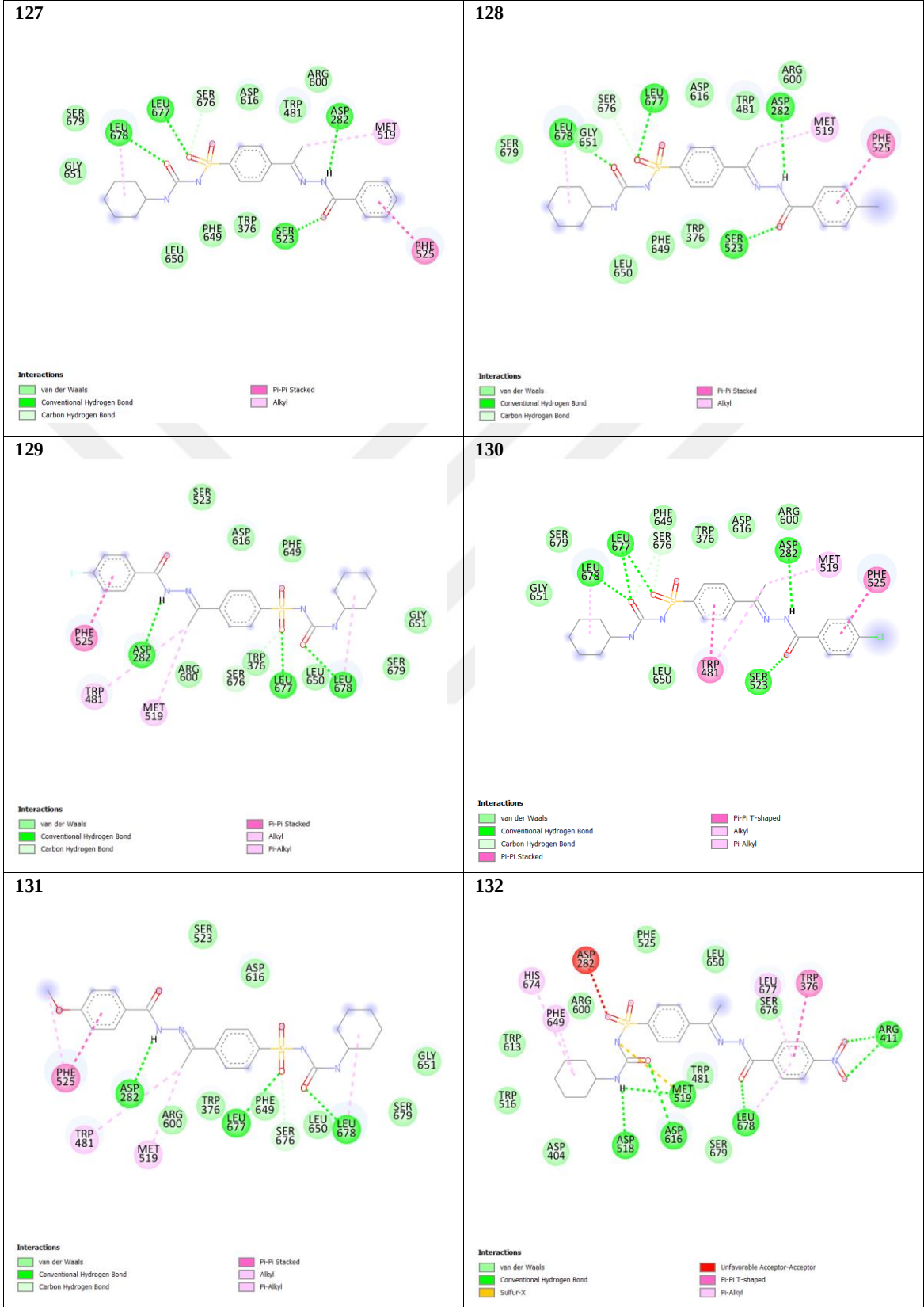
EK 3. (Devam)



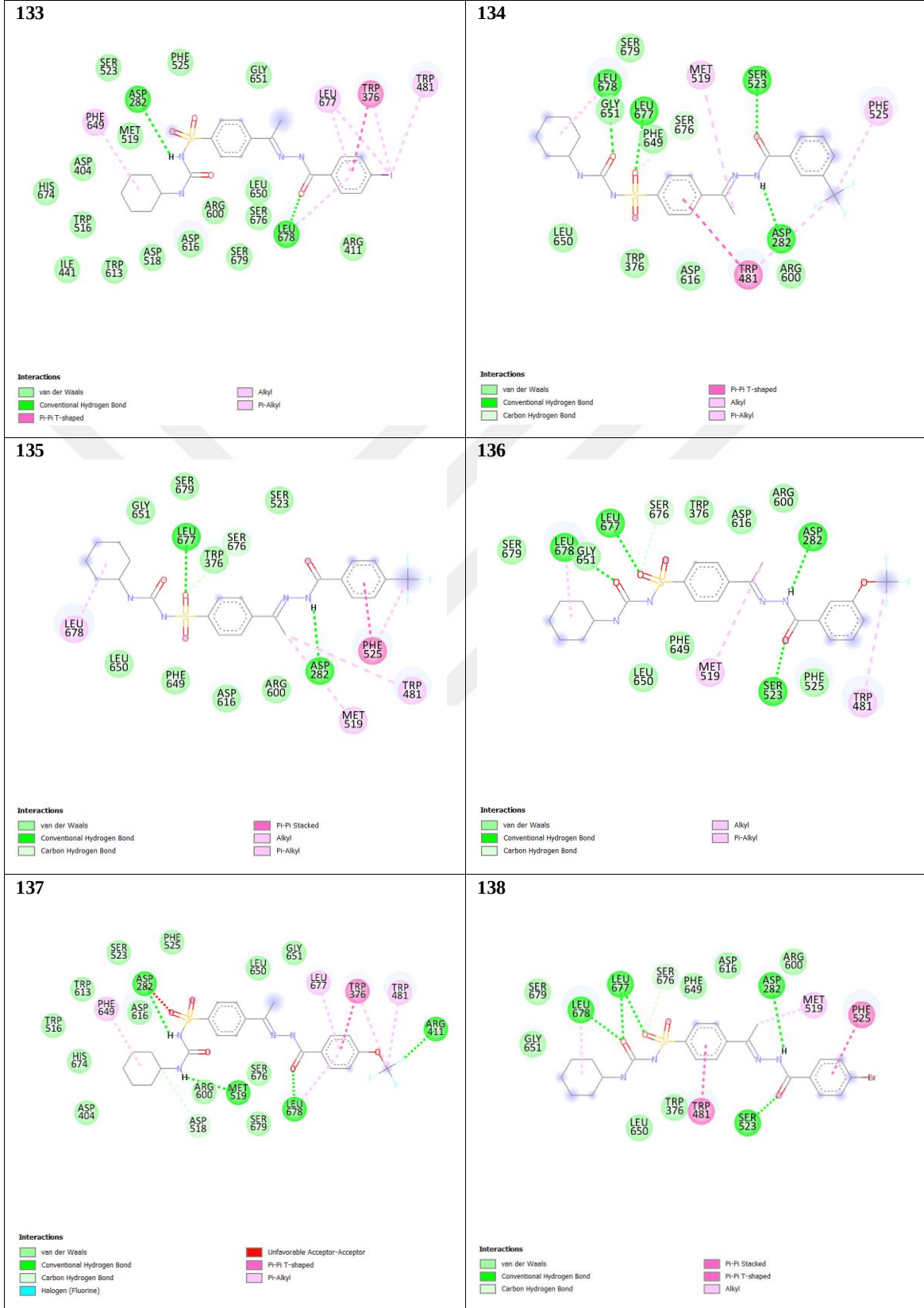
EK 3. (Devam)



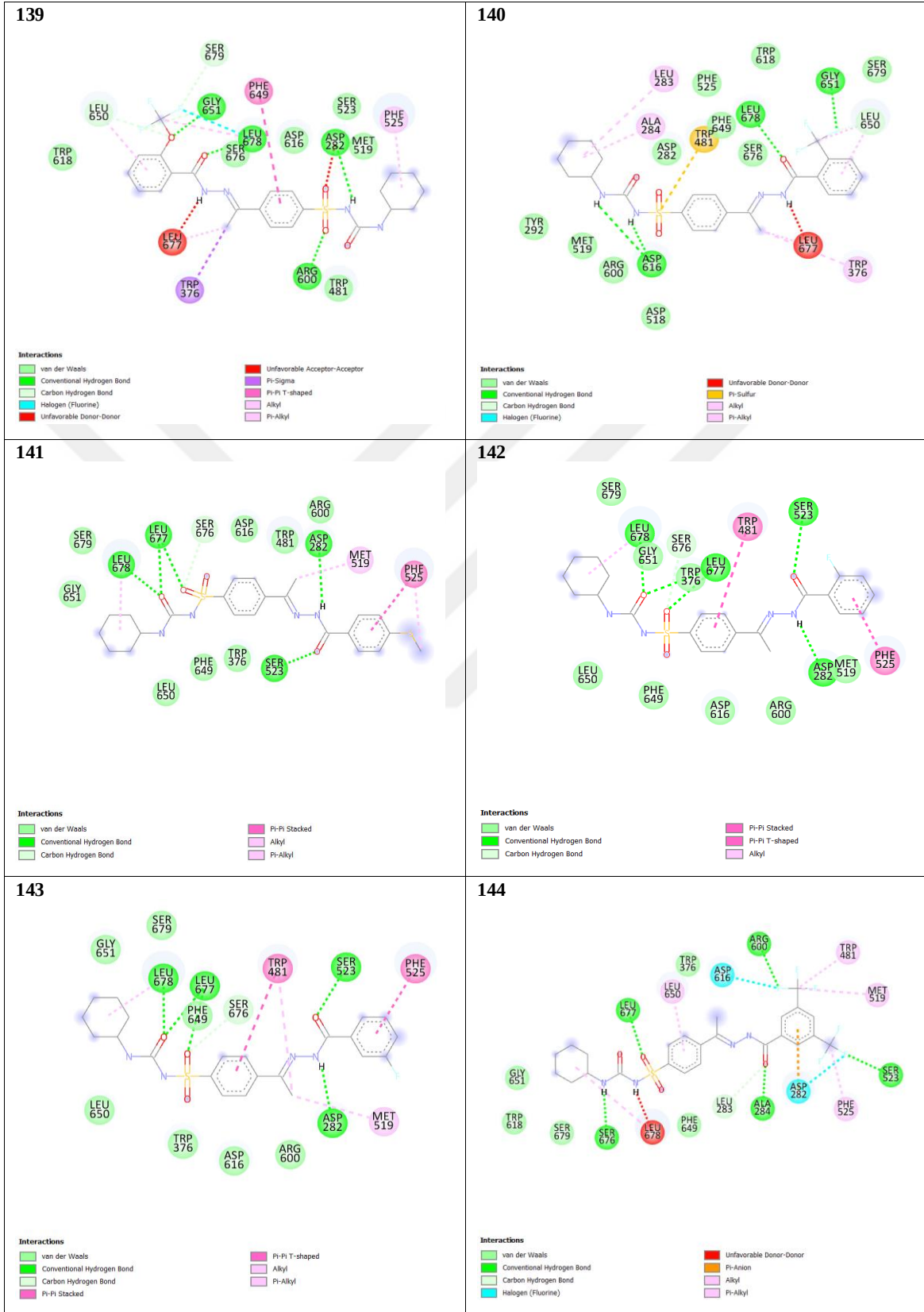
EK 3. (Devam)



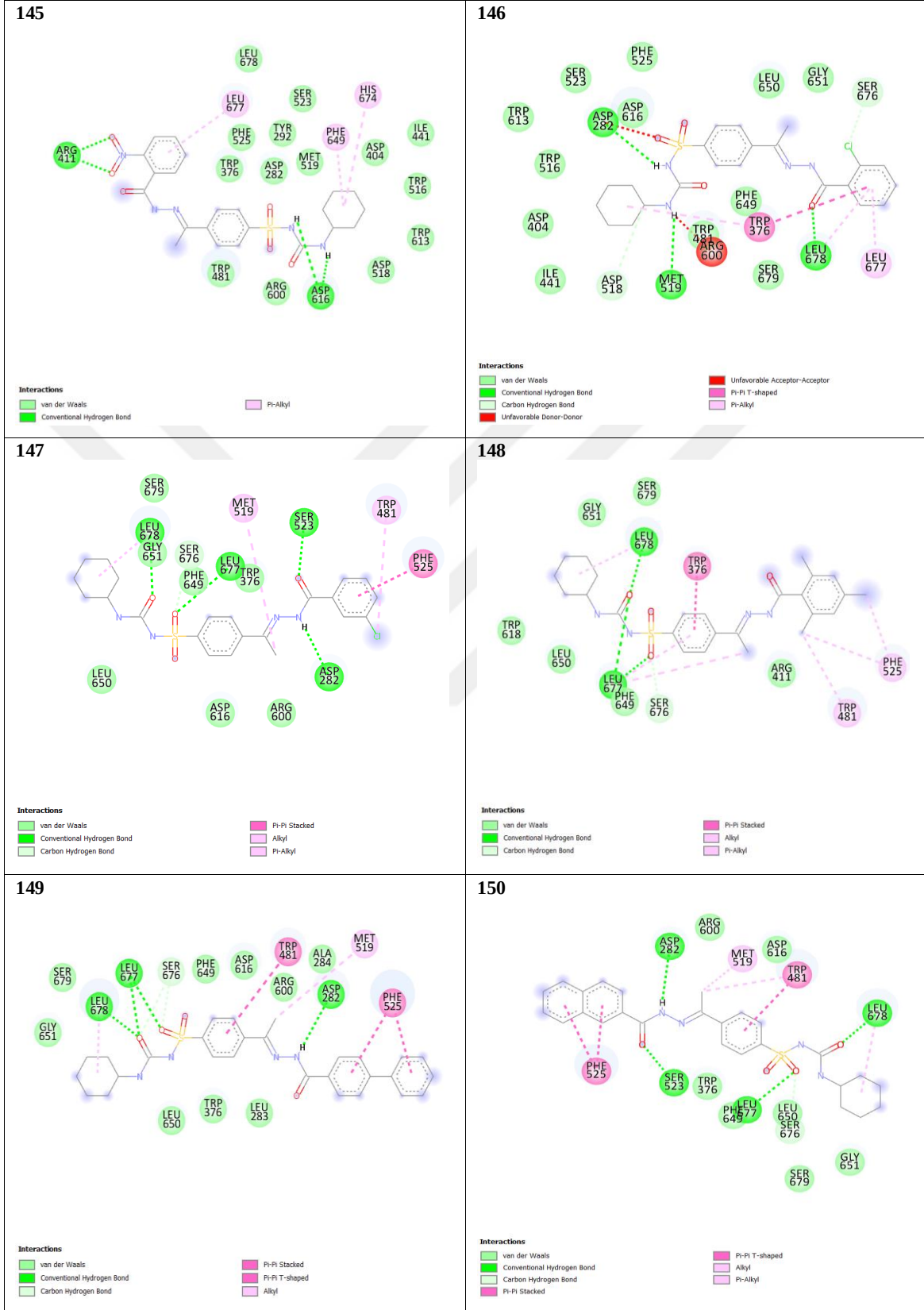
EK 3. (Devam)



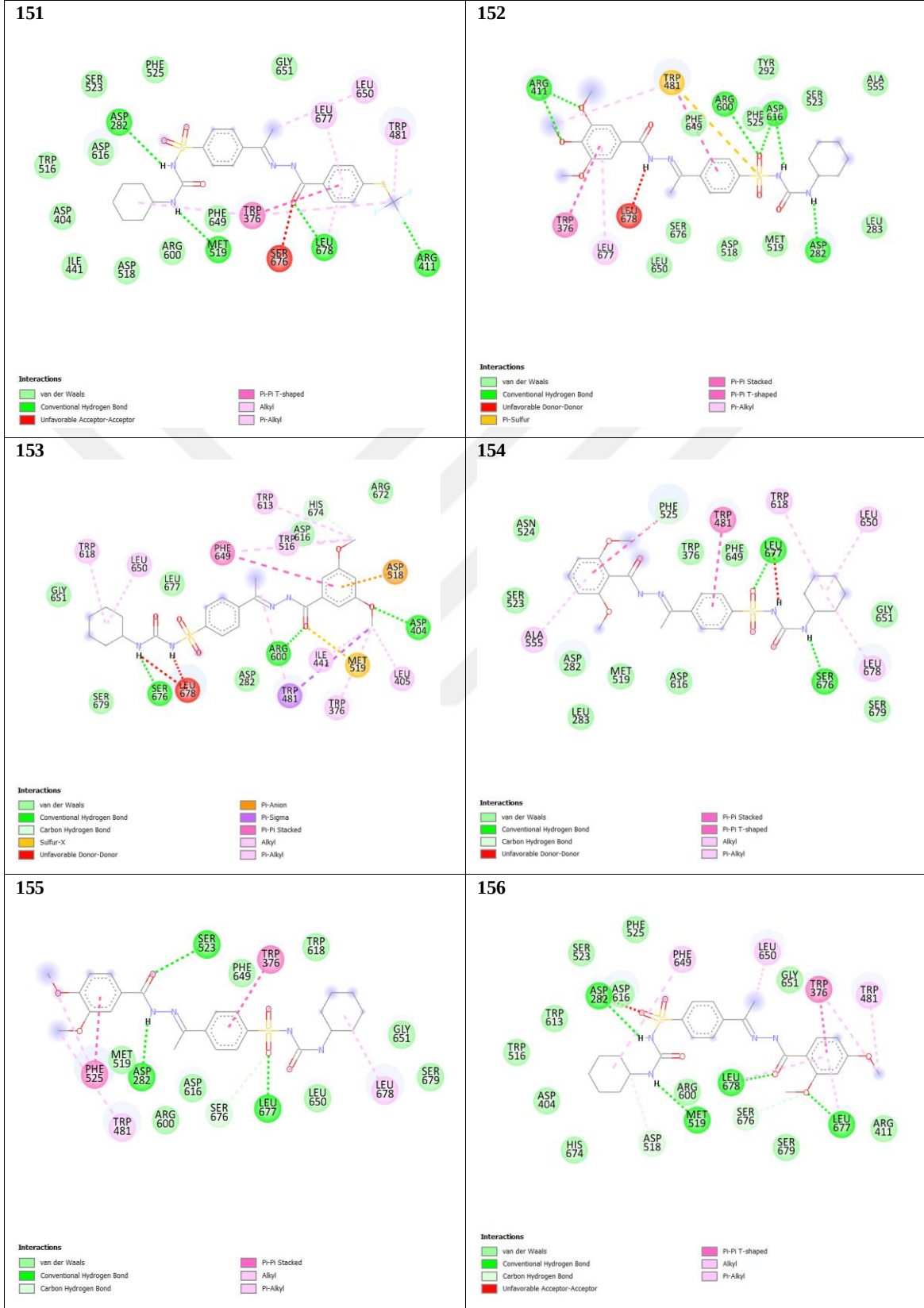
EK 3. (Devam)



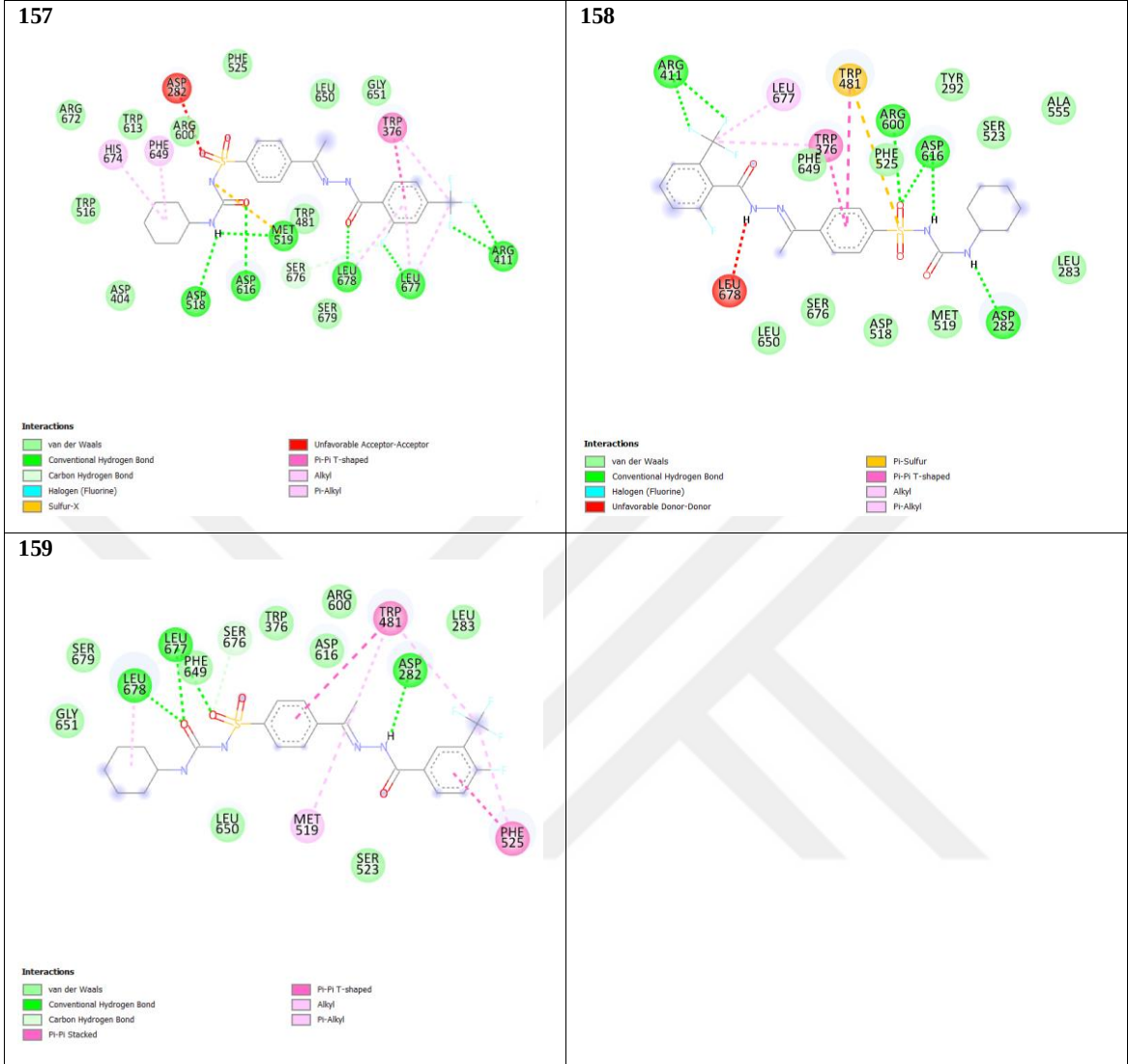
EK 3. (Devam)



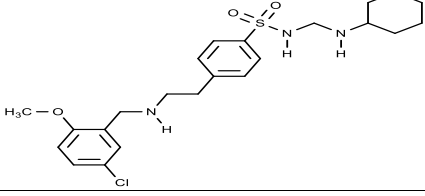
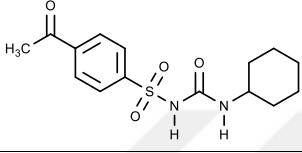
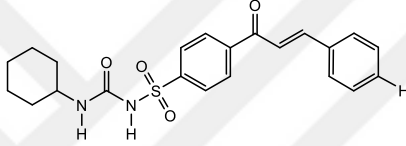
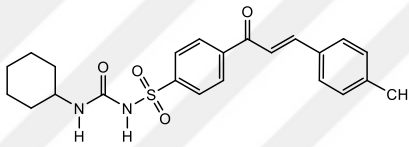
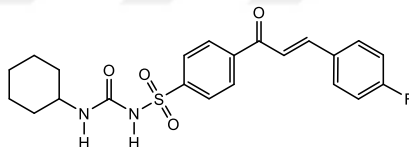
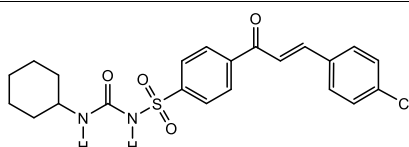
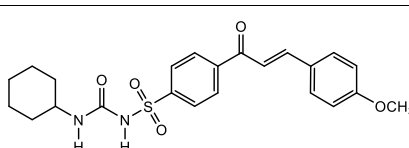
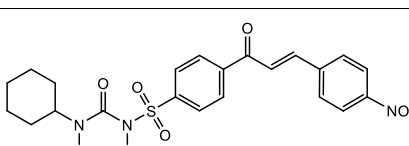
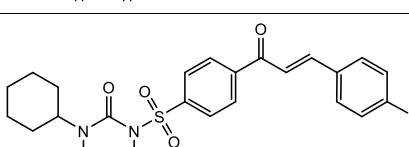
EK 3. (Devam)



EK 3. (Devam)

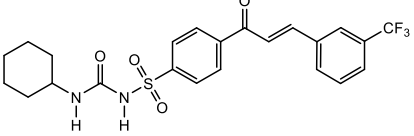
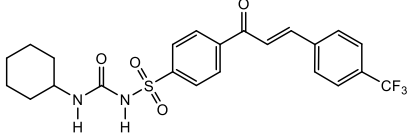
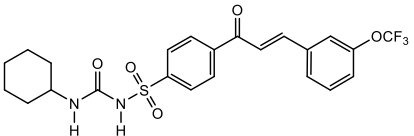
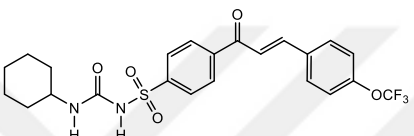
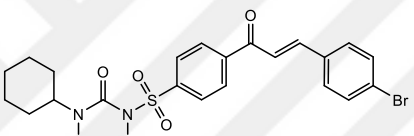
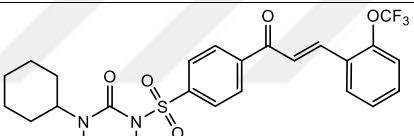
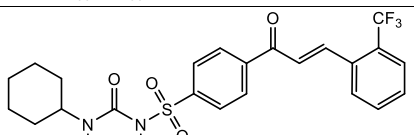
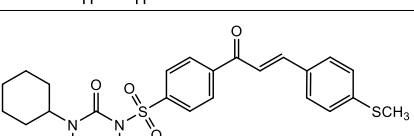
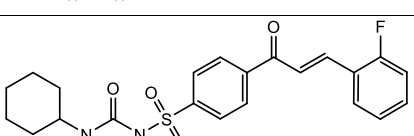
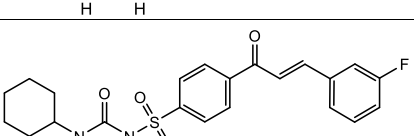


EK 4. PPAR- γ ve α -glukosidaz enzimlerinin inhibisyonuna yönelik literatür ve veri tabanlarından taranan 159 adet ligandın, kimyasal yapısı ve bağlanma enerjisi değerleri. Farmakokinetik açıdan uygun bulunmayan bileşiklerin docking analizi yapılmadığı için, bu bileşiklerin enerji değerleri “-” şeklinde belirtilmiştir.

Bileşik Numarası	Yapı	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	
		PPAR- γ	α -glukosidaz
Glibenklamide		-11.12	-8.66
Asetoheksamide		-9.31	-7.48
1		-8.59	-8.59
2		-8.86	-8.86
3		-8.48	-8.48
4		-9.05	-9.05
5		-8.05	-8.05
6		-8.67	-8.67
7		-8.32	-8.32



EK 4. (Devam)

8		-8.32	-8.32
9		-7.74	-7.74
10		-8.52	-8.52
11		-7.57	-7.57
12		-8.88	-8.88
13		-7.85	-7.85
14		-8.17	-8.17
15		-8.93	-8.93
16		-8.99	-8.99
17		-8.68	-8.68



EK 4. (Devam)

18		-7.83	-7.83
19		-8.34	-8.34
20		-8.81	-8.81
21		-9.32	-9.32
22		-9.17	-9.17
23		-7.68	-7.68
24		-8.86	-8.86
25		-7.94	-7.94
26		-8.74	-8.74
27		-8.44	-8.44

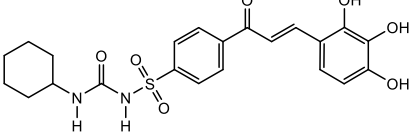
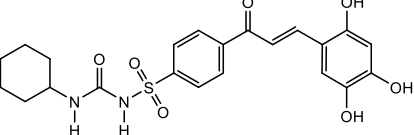
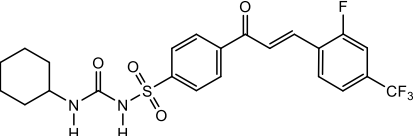
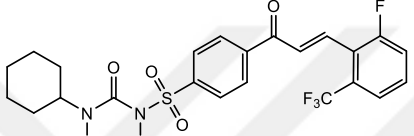
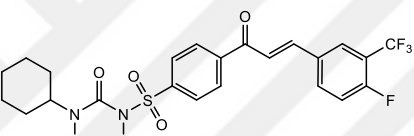
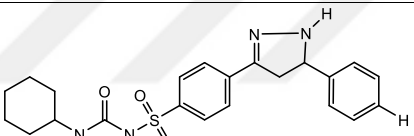
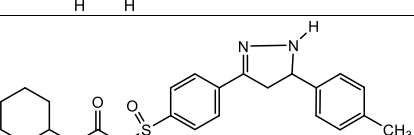
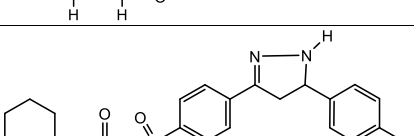
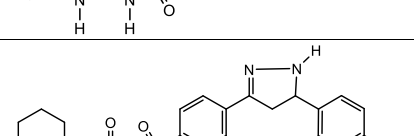
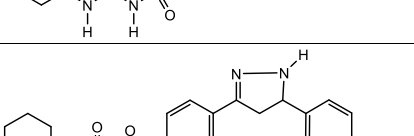


EK 4. (Devam)

28		-9.58	-9.58
29		-8.31	-8.31
30		-8.16	-8.16
31		-8.44	-8.44
32		-7.65	-7.65
33		-7.50	-7.50
34		-8.70	-8.70
35		-8.04	-8.04
36		-7.86	-7.86
37		-9.30	-9.30

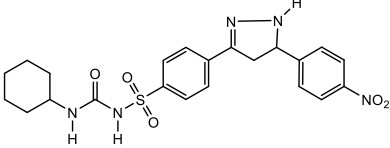
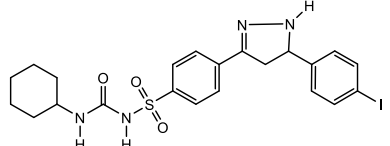
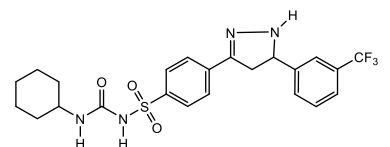
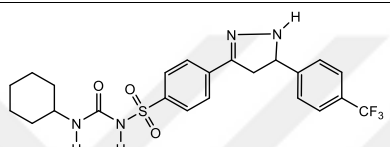
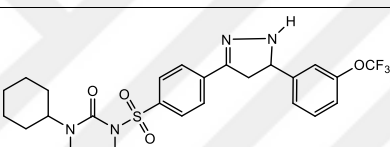
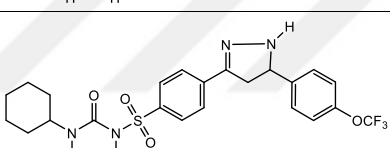
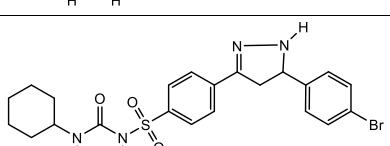
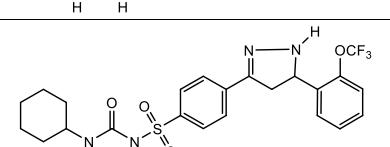
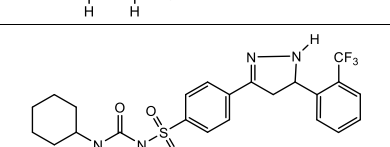
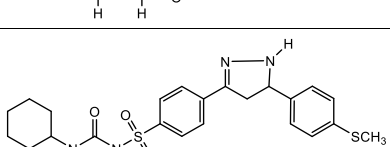


EK 4. (Devam)

38		-7.76	-7.76
39		-7.88	-7.88
40		-7.89	-7.89
41		-8.16	-8.16
42		-8.23	-8.23
43		-9.43	-9.43
44		-9.13	-9.13
45		-9.43	-9.43
46		-9.52	-9.52
47		-9.34	-9.34



EK 4. (Devam)

48		-8.63	-8.63
49		-9.44	-9.44
50		-9.68	-9.68
51		-8.84	-8.84
52		-9.74	-9.74
53		-8.85	-8.85
54		-9.50	-9.50
55		-8.58	-8.58
56		-8.71	-8.71
57		-9.13	-9.13

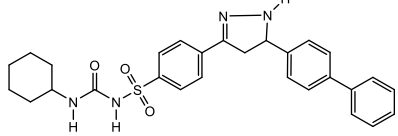
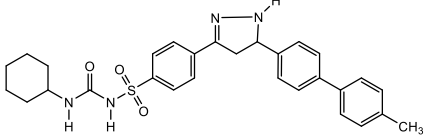
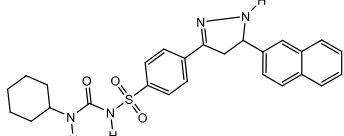
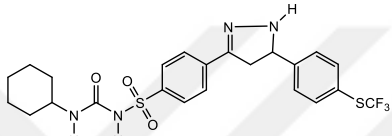
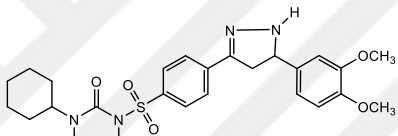
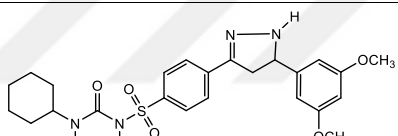
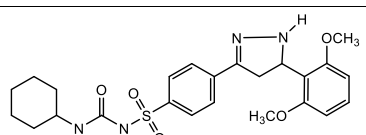
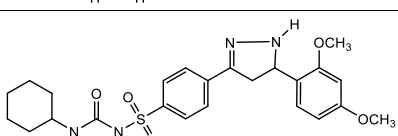
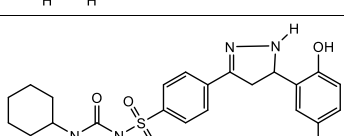
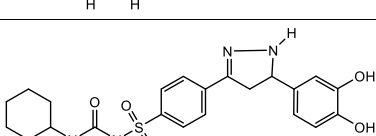


EK 4. (Devam)

58		-9.30	-9.30
59		-9.49	-9.49
60		-9.00	-9.00
61		-8.28	-8.28
62		-9.16	-9.16
63		-10.03	-10.03
64		-9.24	-9.24
65		-9.15	-9.15
66		-9.82	-9.82
67		-9.48	-9.48

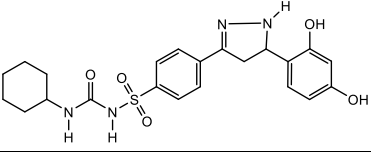
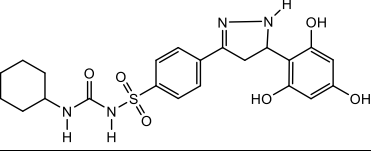
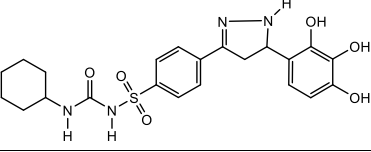
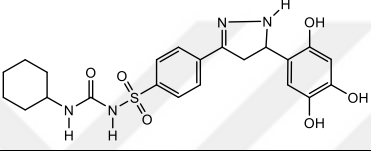
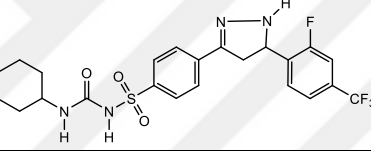
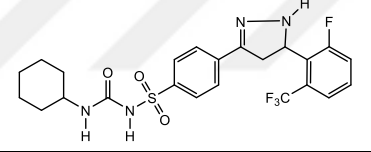
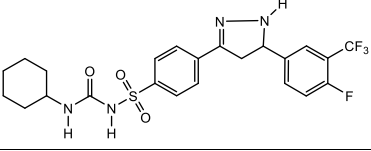
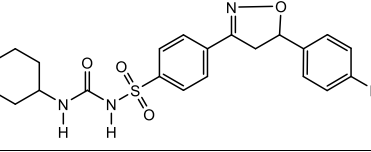
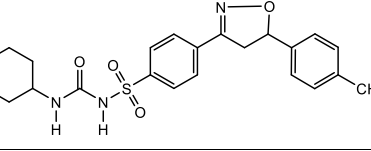
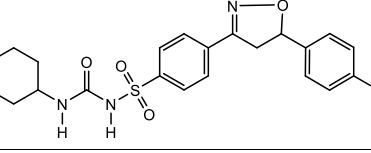


EK 4. (Devam)

68		-9.73	-9.73
69		-8.32	-8.32
70		-10.07	-10.07
71		-9.01	-9.01
72		-8.84	-8.84
73		-9.74	-9.74
74		-8.57	-8.57
75		-8.55	-8.55
76		-9.55	-9.55
77		-9.61	-9.61

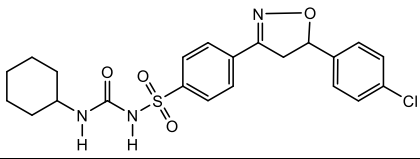
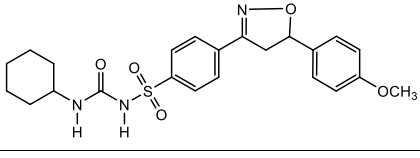
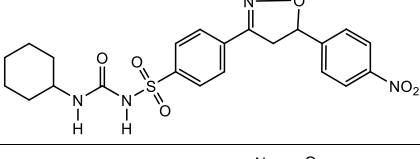
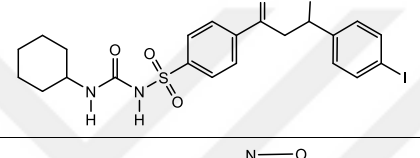
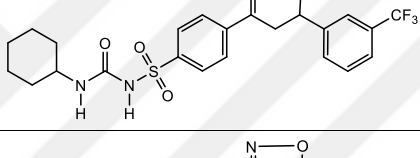
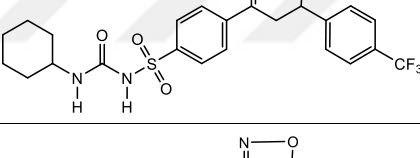
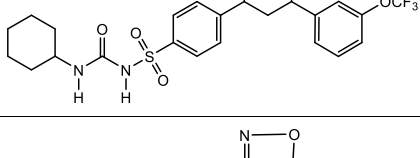
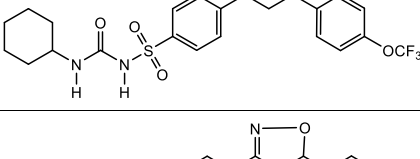
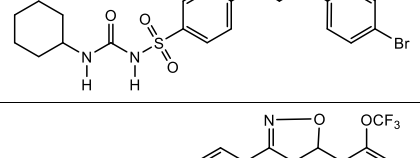
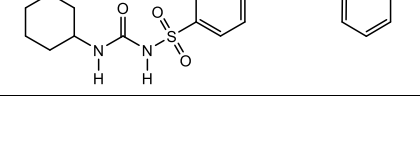


EK 4. (Devam)

78		-8.78	-8.78
79		-9.14	-9.14
80		-8.89	-8.89
81		-7.97	-7.97
82		-8.91	-8.91
83		-8.88	-8.88
84		-9.43	-9.43
85		-8.85	-8.85
86		-9.07	-9.07
87		-9.21	-9.21



EK 4. (Devam)

88		-9.14	-9.14
89		-8.85	-8.85
90		-9.33	-9.33
91		-9.12	-9.12
92		-8.72	-8.72
93		-8.65	-8.65
94		-8.84	-8.84
95		-8.02	-8.02
96		-9.42	-9.42
97		-8.95	-8.95



EK 4. (Devam)

98		-8.49	-8.49
99		-8.51	-8.51
100		-9.74	-9.74
101		-8.84	-8.84
102		-8.61	-8.61
103		-8.28	-8.28
104		-9.56	-9.56
105		-9.17	-9.17
106		-8.96	-8.96
107		-8.62	-8.62



EK 4. (Devam)

108		-9.40	-9.40
109		-8.78	-8.78
110		-7.75	-7.75
111		-7.50	-7.50
112		-9.71	-9.71
113		-9.10	-9.10
114		-8.45	-8.45
115		-9.07	-9.07
116		-8.34	-8.34
117		-8.40	-8.40

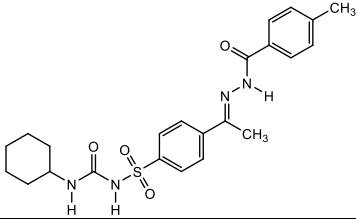
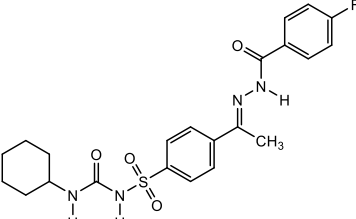
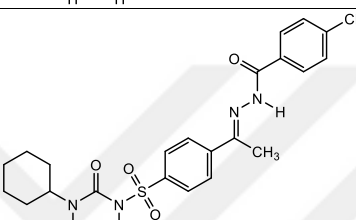
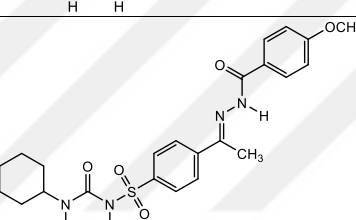
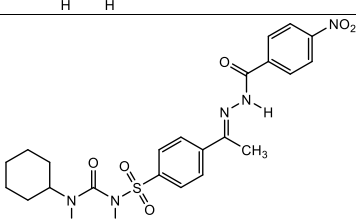
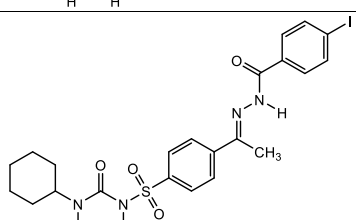
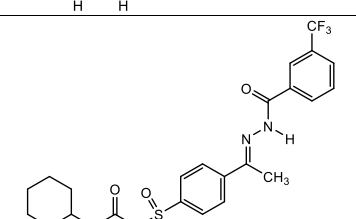


EK 4. (Devam)

118		-8.80	-8.80
119		-9.54	-9.54
120		-8.83	-8.83
121		-9.13	-9.13
122		-8.73	-8.73
123		-8.72	-8.72
124		-8.43	-8.43
125		-8.27	-8.27
126		-8.80	-8.80
127		-8.79	-8.79

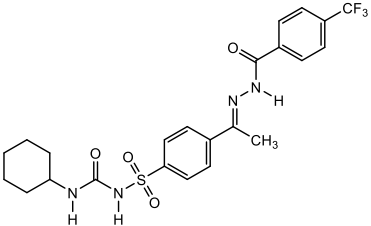
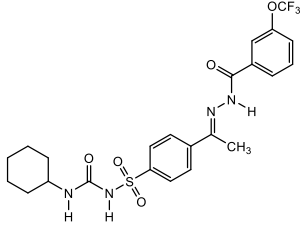
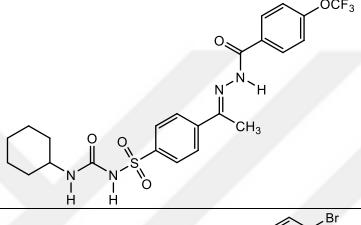
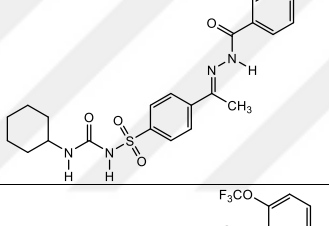
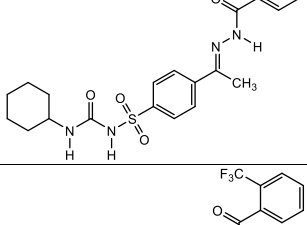
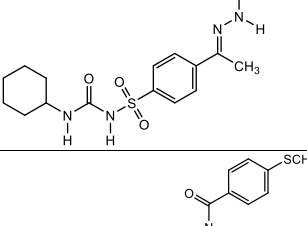
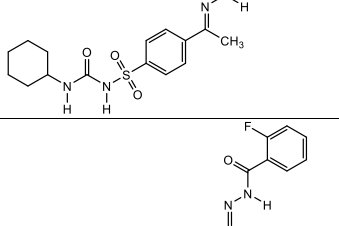
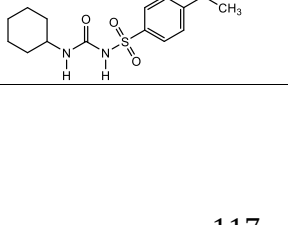


EK 4. (Devam)

128		-9.05	-9.05
129		-8.62	-8.62
130		-9.02	-9.02
131		-8.57	-8.57
132		-9.10	-9.10
133		-9.60	-9.60
134		-8.67	-8.67

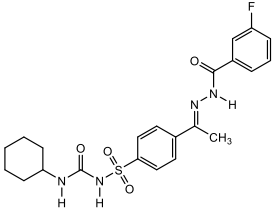
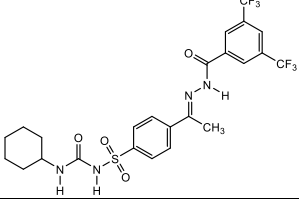
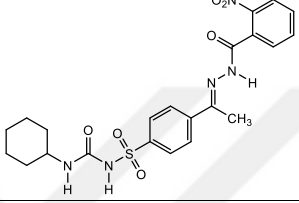
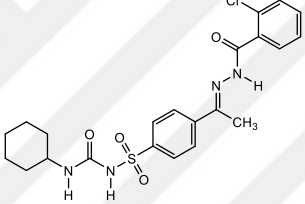
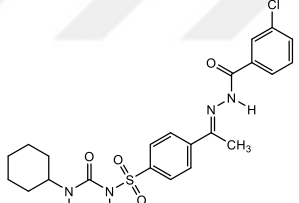
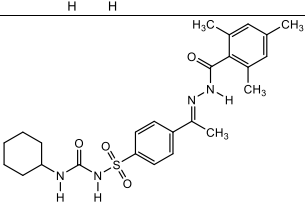
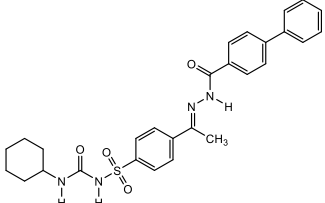
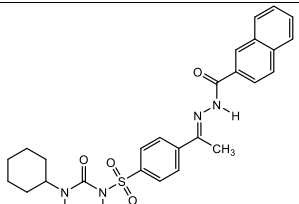


EK 4. (Devam)

135		-8.49	-8.49
136		-8.34	-8.34
137		-8.16	-8.16
138		-9.18	-9.18
139		-8.22	-8.22
140		-7.51	-7.51
141		-8.84	-8.84
142		-8.55	-8.55

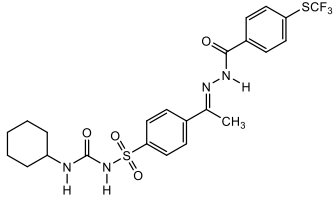
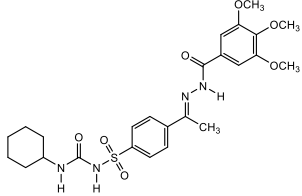
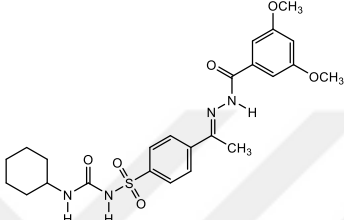
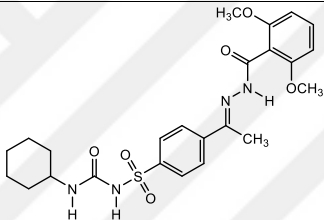
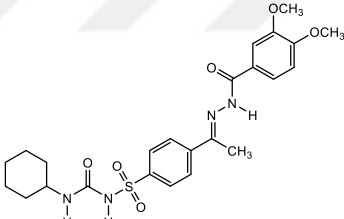
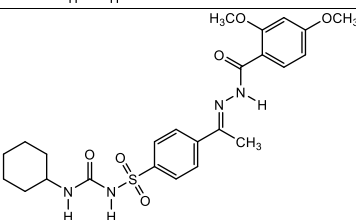
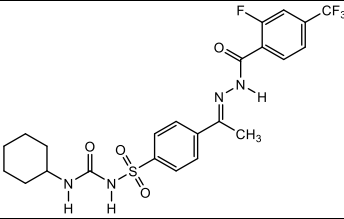


EK 4. (Devam)

143		-8.72	-8.72
144		-7.82	-7.82
145		-8.32	-8.32
146		-8.55	-8.55
147		-9.19	-9.19
148		-8.21	-8.21
149		-9.03	-9.03
150		-9.71	-9.71

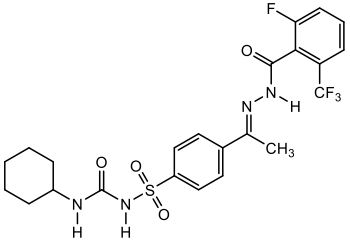
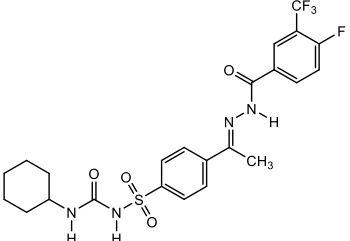


EK 4. (Devam)

151		-8.36	-8.36
152		-8.04	-8.04
153		-8.37	-8.37
154		-7.82	-7.82
155		-8.21	-8.21
156		-8.77	-8.77
157		-8.53	-8.53



EK 4. (Devam)

158		-7.36	-7.36
159		-8.07	-8.07



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı

Uyruğu

Doğum Tarihi

Telefon (İş)

E-Posta

Yazışma Adresi (İş)

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece

Mezun Olduğu Kurumun Adı İis

Mezuniyet Yılı

Lisans

Ön lisans

Lise

Süre

(Yıl -Yıl)

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi

Kurum

1. Paramedik
2. Paramedik
3. Paramedik

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

-

YAYINLAR

-

BİLDİRİLER

1. Gündoğdu A, Uluşahin M, Küçükaslan H, **Kaya S**, Güner A (2023). Akademik amaçlı da kullanılabilecek hasta veri tabanı sistemini nasıl kurabiliriz? Meme kanseri için bir örnek. Sözel Bildiri – S10, 6. Karadeniz Meme Kongresi, Samsun/Türkiye, 9-11 Mart 2023.

ÖDÜLLER / TEŞVİKLER/ BURSLAR

-

HOBİLER

1. Futbol
2. Müzik dinlemek
3. Teknoloji

