



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOİSTATİSTİK VE TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

**ALZHEİMER TEDAVİSİNE YÖNELİK
ÇEŞİTLİ KİMYASAL BİLEŞİKLERİN
MOLEKÜLER MODELLEME YÖNTEMLERİ
İLE İNCELENMESİ**

Serap ÇOLAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Doç. Dr. Gizem TATAR YILMAZ

TRABZON-2024

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.

Serap ÇOLAK

İthaf

Bu yüksek lisans tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili aileme ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında moleküllerin tasarlanmasındaki verdikleri destekten dolayı Prof. Dr. Emine Elçin EMRE'ye ve Dr. Öğr. Üyesi Bedriye Seda KURŞUN AKTAR teşekkürlerimi sunarım. Bu çalışmada, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine (Proje No:2022/04) ve Amasya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine (Proje No: FMB-BAP 22-0551) desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

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

Bu tez çalışmasında bilgi ve deneyimleriyle bana her türlü yardım ve desteği sağlayan, hoşgörü, sabır ve disipliniyle her konuda çözüm önerisi getiren ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Gizem Tatar Yılmaz'a,

Lisansüstü eğitimimde bilgi birikimleriyle desteklerini esirgemeyen Sayın Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Kemal Turhan ve Doç. Dr. Burçin Kurt'a,

Lisansüstü eğitimimde her türlü yardımlarını gördüğüm Zeliha Aydın Kasap, Zeynep Dilan Turgut, Sinem Özdemir, Mehmet Erşan Kalaycı ve Süleyman Kaya'ya, birlikte öğrenim gördüğüm ve her konuda samimiyetlerini hissettiren Damla Topuz, Merve Baldan ve Dilruba Büşra Çakır'a,

Maddi ve manevi desteklerini bir an olsun benden esirgemeyen ve her an için daima şükrettiğim çok kıymetli aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Serap ÇOLAK

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. Alzheimer Hastalığı	3
2.1.1. Amiloid Hipotezi	3
2.1.2. Tau Hipotezi	3
2.1.3. Kolinergik Hipotez	4
2.2. Kolinesterazlar	5
2.2.1. Asetilkolinesteraz Enzimi	5
2.2.2. Butirilkolinesteraz Enzimi	6
2.3. Alzheimer Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	8
2.4. Moleküler Modelleme	9
2.4.1. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı	10
2.4.1.1. Moleküler Kenetlenme (Docking)	10
2.5. ADMET (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon, Toksisite) ve İlaç Benzerliği Tahmini (Lipinski'nin Beş Kuralı ve Veber Kuralı)	11
3. GEREÇ ve YÖNTEM	13
3.1. Hedef Enzimlerin ve Ligandların Yapı Analizleri	14
3.2. ADMET Analizleri	15
3.3. Moleküler Docking	16

4. BULGULAR	18
4.1. Moleküler Docking Sonuçları	18
4.1.1. AChE Enzimi için Docking Sonuçları	18
4.1.2. BChE Enzimi için Docking Sonuçları	28
4.2. ADMET Analiz Sonuçları	36
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	38
6. KAYNAKLAR	40
EKLER	46
EK 1. AChE enziminin 43 adet bileşik ile moleküler docking analizi 2B etkileşim analizlerinin gösterimi	47
EK 2. AChE enziminin 43 adet bileşik ile moleküler docking analizi 2B etkileşim analizlerinin gösterimi	55
EK 3. 43 adet bileşiğe ait ADMET analiz sonuçları tablosu	63
ÖZGEÇMİŞ	65

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No		Sayfa
Tablo 1.	Moleküler docking sonucunda Donepezil, Galantamin, Rivastigmin ve 43 adet bileşiğin AChE enzimi ile hesaplanan en düşük bağlanma enerjileri	19
Tablo 2.	Moleküler docking sonucunda AChE enzimi ile en düşük bağlanma enerjisi gösteren 10 adet bileşiğin 2B etkileşim analizlerinin gösterimi	26
Tablo 3.	Moleküler docking sonucunda HUN, Rivastigmin ve 43 adet bileşiğin BChE enzimi ile hesaplanan en düşük bağlanma enerjileri	29
Tablo 4.	Moleküler docking sonucunda BChE enzimi ile en düşük bağlanma enerjisi gösteren 10 adet bileşiğin 2B etkileşim analizlerinin gösterimi	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa
Şekil 1.	Alzheimer hastalığının kolinerjik hipotezi	4
Şekil 2.	AChE'nin aktif bölgesi	5
Şekil 3.	AChE enziminin Donepezil ile etkileşiminin 2-boyutlu (2B) ve 3-boyutlu (3B) gösterimi	6
Şekil 4.	BChE'nin aktif bölgesi	7
Şekil 5.	BChE enziminin HUN ile etkileşiminin 2B ve 3B gösterimi	8
Şekil 6.	Alzheimer tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörleri	9
Şekil 7.	Donepezil'in AChE'yi engelleyerek sinaptik yarıktaki ACh miktarını artırması	9
Şekil 8.	AutoDock'ta izlenen kuvvet alanı temelli skorlama fonksiyonu tahmin etmek için ligand ve protein arasındaki bağ	11
Şekil 9.	İş akış şeması	13
Şekil 10.	Hedef enzimlerin kristal yapıları. (a) AChE için seçilen yapı (6O4W). (b) BChE için belirlenen (6QAA).	14
Şekil 11.	Moleküler docking analizi sonucunda AChE enzimi ile Donepezil'in etkileşim bölgesinin 2B ve 3B gösterimi	18
Şekil 12.	Moleküler docking analizi sonucunda BChE enzimi ile HUN'un etkileşim bölgesinin 2B ve 3B gösterimi	28

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ACh	Asetilkolin
AChE	Asetilkolinesteraz
AD4	Autodock4 programı
ADI	Uluslararası Alzheimer Hastalığı
ADMET	Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon, Toksisite
AH	Alzheimer Hastalığı
AIDS	Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
Ala	Alanin
AMES	Bakteriyel Geri Mutasyon Analizi
APP	Amiloid Öncü Protein
Arg	Arjinin
Asp	Aspartat
Aβ	Amiloid Beta
BChE	Butirilkolinesteraz
CADD	Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı
CAS	Kolin Bağlama Bölgesi
ChAT	Kolin Asetiltransferaz
ChEI	Kolinesteraz İnhibitörleri
E20	Donepezil
FDA	ABD Gıda ve İlaç İdaresi
Glu	Glutamat
Gly	Glisin
His	Histidin
HUN	butyl-[(2~{S})-1-(2-cycloheptylethylamino)-3-(1~{H}-indol-3-yl)-1-oxidanylidene-propan-2-yl]azanium
Leu	Lösin
LGA	Lamarckian Genetik Algoritması
MR	Molar Refraktivite
MW	Moleküler Ağırlık
PAS	Periferik Anyonik Bağlanma Bölgesi

Phe	Fenilalanin
Ser	Serin
TPSA	Toplam Polar Yüzey Alanı
Trp	Triptofan
Tyr	Tirozin
Val	Valin
Simgeler	
B	Beta
γ	Gama
$\text{\AA}$	Angström



ÖZET

Alzheimer Tedavisine Yönelik Çeşitli Kimyasal Bileşiklerin Moleküler Modelleme Yöntemleri ile İncelenmesi

Alzheimer hastalığı (AH), yaşlılarda görülen demansın en yaygın türü olup hafıza, düşünme ve davranışlarda sorunlara neden olan geri dönüşü olmayan nörodejeneratif bir hastalıktır. AH, yaklaşık 55 milyondan fazla insanı etkileyerek dünya çapında ölüm nedenleri arasında beşinci sırada yer almaktadır. AH'nin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Etkili tedaviler olsa da mevcut ilaçların hiçbirisi hastalığın ilerlemesini tamamen durduramamaktadır. Bu yüzden tedavi etkinliği daha yüksek ve yan etkileri daha az olan yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu kapsamda bu tez çalışmasında, AH'nin tedavisinde kullanılan ilaçların önemli hedefi olan AChE ve BChE enzimlerine yönelik mevcut ilaç moleküllerinden daha etkin ve yan etkisi düşük yeni kimyasal bileşiklerin moleküler modelleme yöntemleri ile etkileşim mekanizmalarının moleküler seviyede incelenmesi hedeflenmiştir. Bu doğrultuda, 43 adet kalkon türevli bileşiğin AChE ve BChE enzimlerine yönelik etkileşim mekanizması moleküler kenetlenme (docking) yöntemi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca, bu bileşiklerin *in siliko* farmakokinetik analizlerini değerlendirmek için Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon, Toksisite (ADMET) özellikleri incelenmiştir. Böylece, Alzheimer tedavisi için önemli rol oynayan AChE ve BChE enzimlerine yönelik bileşiklerin moleküler modelleme yöntemleri ile araştırılması sayesinde hedefe yönelik spesifik yeni ilaç adayı bileşiklerinin geliştirmesine imkân sağlanacaktır.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer Hastalığı, Asetilkolinesteraz, Butirilkolinesteraz, Moleküler Kenetlenme, Moleküler Modelleme

ABSTRACT

Investigation of Various Chemical Compounds for Alzheimer's Treatment with Molecular Modelling Methods

Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia seen in the elderly and is an irreversible neurodegenerative disease that causes problems with memory, thinking, and behavior. AD affects more than 55 million people and ranks fifth among the causes of death worldwide. The pathogenesis of AD is not fully understood. Although there are effective treatments, none of the existing drugs can completely stop the progression of the disease. Therefore, new drugs with higher treatment effectiveness and fewer side effects are needed. In this context, this thesis study aims to study the interaction mechanisms of new chemical compounds at the molecular level with molecular modeling methods that are more effective and have lower side effects than existing drug molecules for AChE and BChE enzymes, which are important targets of drugs used in the treatment of AD. In this direction, the interaction mechanism of 43 chalcone-derived compounds for AChE and BChE enzymes was evaluated by molecular docking method. In addition, the properties of these compounds, such as absorption, distribution, metabolism, elimination, and toxicity (ADMET), were examined to evaluate their *in silico* pharmacokinetic analysis. Thus, thanks to the research of compounds for AChE and BChE enzymes that play an important role in treating Alzheimer's by molecular modeling methods, it will be possible to develop specific new drug candidate compounds for the target.

Keywords: Alzheimer's Disease, Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase, Molecular Docking, Molecular Modeling

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Demans türlerinin en yaygın türü olan Alzheimer Hastalığı (AH), merkezi sinir sisteminde meydana gelen hücre kaybı kaynaklı bilişsel fonksiyonlarda aşamalı bir gerileme ile karakterize olan nörodejeneratif bir hastalıktır (1). Uluslararası Alzheimer Hastalığı (ADI) verilerine göre 2020 yılında dünya çapında 55 milyondan fazla demans hastası bulunmakta olup 2030'de ise 78 milyona ulaşması beklenmektedir (2).

Alzheimer hastalığının patogenezi üzerine birçok hipotez öne sürülmüştür. Öne sürülen ilk ve en yaygın kabul edilen hipotezlerden biri “kolinerjik hipotez” dir. Bu hipoteze göre beyinde azalan asetilkolin (ACh) seviyeleri, Alzheimer hastalığında hafıza kaybı ve diğer bilişsel işlev bozukluklarına yol açar (3). Önemli bir nörotransmitter olan ACh, asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE) isimli kolinesteraz enzimleri tarafından hidrolize edilir. AChE inhibitörleri yardımıyla ACh düzeylerinin artırılması, Alzheimer hastalarının semptomatik tedavisinde umut verici bir yaklaşım olarak ortaya çıkmaktadır (4). AChE ve BChE, karboksilesteraz enzim ailesine ait olup bu enzimler yalnızca kısmen örtüşen farklı substrat özellikleri sergilerler (5). AChE; beyin, kas ve eritrosit zarında bol miktarda bulunurken BChE; karaciğerde, kan serumunda, pankreasta ve beyindeki glial hücrelerde bulunur (6). Alzheimer hastalığı ilerledikçe beyindeki AChE seviyeleri düşerken BChE seviyeleri ise yükselir ve bu nedenle BChE enzimi Alzheimer hastalığının geç evrelerinde inhibe edilmesi gereken bir hedef olarak önem kazanmaktadır. Bu bağlamda kolinesteraz inhibitörleri (ChEI)'nin AH tedavisi için umut verici bir terapötik stratejiyi temsil etmektedir (7, 8).

İlaç keşfi yüksek yatırım maliyeti gerektiren ve 10-15 yıl süren bir süreçtir. Bu nedenle, ilaç geliştirme sürecinde zaman ve ekonomik açıdan tasarruf sağlayan bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemlerini kullanmak giderek önem kazanmıştır. Yeni akılcı yaklaşım geliştiren bilgisayar destekli ilaç tasarımı, hücresel mekanizmada rol oynayan biyomoleküllerin ve ilaç etken maddesine sahip kimyasal bileşiklerin moleküler yapıları ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkilerinin aydınlatılmasında olanak sağlar.

Bu tez çalışmasında, Alzheimer hastalığının moleküler mekanizmasında önemli rol oynayan AChE ve BChE enzimleri ile 43 adet kalkon türevli bileşiklerin, moleküler modelleme yöntemleri ile etkileşim mekanizmalarının moleküler seviyede incelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, bu bileşiklerin *in siliko* farmakokinetik analizlerini değerlendirmek için Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon, Toksisite (ADMET) özellikleri

incelenecektir. Bu bağlamda Alzheimer mekanizmasına yönelik spesifik yeni ilaç adayı bileşiklerinin geliştirmesine imkân sağlanacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, geçmişte edinilmiş bilişsel işlevlerde bozulma ve günlük yaşam aktivitelerindeki azalmayla birlikte, davranışsal, sosyal ve psikolojik bozuklukların da eşlik ettiği ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır (9). Dünya Sağlık Örgütü önümüzdeki yüzyılda Alzheimer hastalığının kanser, kalp-damar hastalıkları ve AIDS'ten daha yaygın olabileceğini belirtmiştir. Alzheimer hastalarında depresif belirtilerin görülme oranının normal popülasyona göre 10 kat daha fazla ve tedavi için gereken yıllık maliyetin ise 600 milyar dolar kadar yüksek olduğu belirtilmektedir (10).

Günümüzde Alzheimer hastalığının ilerlemesini durduracak tedavi mevcut değildir ve mevcut tedavi yöntemlerinin hepsi hastalığın semptomlarının engellenmesine yöneliktir (11). AH tedavisine yönelik hedef belirleme için birden çok hipotez ortaya atılmıştır ve mevcut tedavi yöntemleri bu hipotezler esas alınarak uygulanmaktadır.

2.1.1. Amiloid Hipotezi

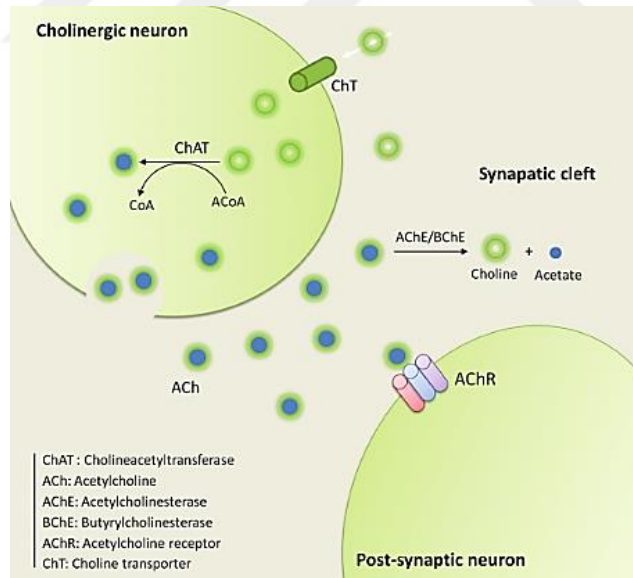
Amiloid hipoteze göre sinaptik iletimde bozulma ve nöronal fonksiyon bozukluğuna sebep olan ana faktör amiloid plakların oluşumudur. Amiloid plaklarının ana bileşeni olan amiloid beta ($A\beta$) peptitleri, amiloid öncü protein (APP)'nin β -sekretaz ve γ -sekretaz enzimlerinin kataliziyle parçalanması yoluyla oluşur ve beyinde birikmeleri ile amiloid plaklarını oluştururlar. Fakat Alzheimer hastalığında $A\beta$ peptitlerini hedef alan birçok ilaç klinik testleri geçemediklerinden piyasaya sürülmemiştir (12).

2.1.2. Tau Hipotezi

Tau proteini, mikrotübüllerin organizasyonu ve stabilizasyonunda rol alan ana proteinlerdir. Tau proteinlerinin hiperaktif kinaz ve hipoaktif fosfataz enzimlerinin katalizlediği hiperfosforilasyonu bu proteinlerin mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozar ve bu da Alzheimer hastalığına yol açan nörofibriler yumakları oluşturmaktadır. Bu durum nöronlar içindeki ve arasındaki sinyal iletiminin tahrip olmasına neden olmaktadır (13). Fakat tau agregasyonunu engelleyecek inhibitörler klinik testlerde olumsuz etkiler nedeniyle sonlandırılmıştır (14).

2.1.3. Kolinerjik Hipotez

Öne sürülen ilk ve en yaygın kabul edilen hipotezlerden biri olan kolinerjik hipotez, beyinde kolinerjik iletimde oluşan eksikliklerin Alzheimer hastalığının semptomlarına yol açtığını öne sürmektedir. İnsan beyinde geniş bir dağılıma sahip olan kolinerjik nöronlar dikkat, öğrenme, bellek ve farklı bilişsel işlevlerde önemli rol oynamaktadırlar. Esas olarak kolinerjik sistemin düzensizliğinin öğrenme ve hafızada önemli bir nörotransmitter olan asetilkolin (ACh) seviyelerinin düşmesinden kaynaklanır. ACh, kolin asetiltransferaz (ChAT) enzimi sayesinde presinaptik nöronlarda kolin ve asetil Co-A moleküllerin birleşmesiyle oluşur (3). Presinaptik nöronların aksonlarında salgılanan asetilkolin postsinaptik nöronların dentritlerinde bulunan kolinerjik reseptörlere bağlanarak uyarıyı bir nörondan diğer nörona iletmış olur. İki nöron arası sinaptik iletim, ACh'yi asetat ve koline hidrolize eden asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE) enzimleri tarafından sonlandırılır (15). Kolinerjik sistemde yer alan olaylar **Şekil 1**'de gösterilmektedir. Günümüzde Alzheimer tedavisi uygulamaları çoğunlukla kolinerjik hipoteze dayanılarak geliştirilen kolinesteraz inhibitörleri (ChEI)'dir.



Şekil 1. Alzheimer hastalığının kolinerjik hipotezi (Dias'tan, 15)

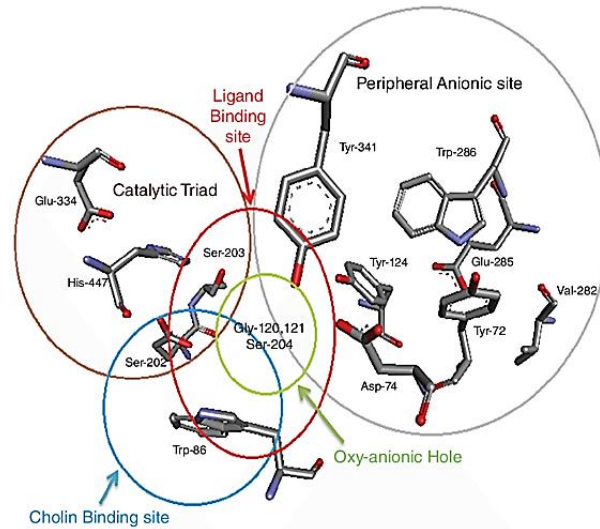
2.2. Kolinesterazlar

Kolinesterazlar özellikle asetilkolin ve bütirilkoline olan substrat seçicilikleri nedeniyle AChE ve BChE olarak iki gruba ayrılır. AChE ve BChE, nörotransmitter asetilkolini hidrolize eder ve böylece kolinerjik nörotransmisyonun ortak düzenleyicileri olarak işlev görürler (5).

2.2.1. Asetilkolinesteraz Enzimi

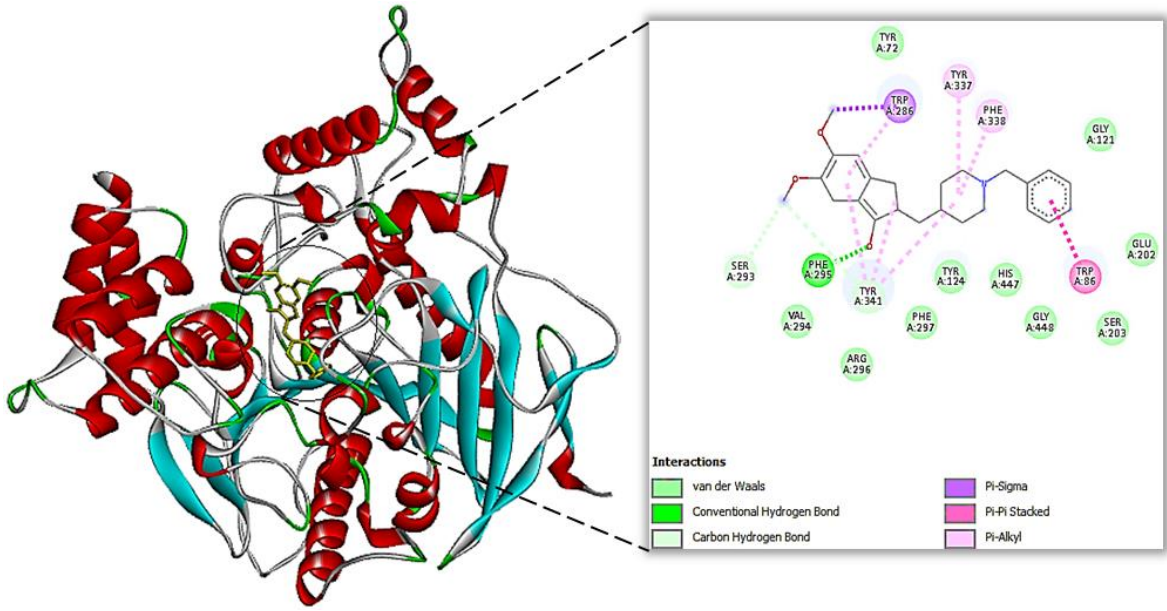
Özellikle sinir hücrelerinde ve kaslarda bulunan kolinerjik bir enzim olan AChE, nöronlar arasında uyarı geçişinde görev alan asetikolini “asetat” ve “kolin” e parçalayarak uyarının post-sinaptik nörona geçişini engelleyen bir enzimdir (16).

AChE enziminin aktif bölge yapısı ChE inhibitörlerinin geliştirilmesinde önemli bir hedefdir. Geçidin girişinde ve dibinde yer alan periferik anyonik bağlanma bölge (PAS) ve katalitik anyonik bölge (CAS), AChE enziminin aktif bölge yapısını oluşturur. PAS, Tyr72, Asp74, Tyr124, Val282, Glu285, Trp286 ve Tyr341 kalıntılarından oluşur. PAS'ın substrat asetilkolin için bir tanıma alanı olarak hizmet ettiğine ve Trp286 ise substratın bağlanmasında rol oynayan önemli bir amino asiti oluşturur. CAS; kolin bağlama bölgesi (Trp86 ve Ser202), oksianiyon çukuru (Gly120, Gly121 ve Ser204) ve katalitik üçlüden (Ser203, Glu334 ve His447) oluşur (Şekil 2) (17).



Şekil 2. AChE'nin aktif bölgesi (Azam'dan, 17)

Alzheimer hastalığını tedavi etmek için klinik olarak kullanılan ve diğer AChE inhibitörlerine göre yan etkileri daha az olan seçici AChE inhibitörü Donepezil, hem PAS hem de CAS ile etkileşime girer. Donepezil'in Trp86, Trp286, Tyr337 ve Phe338'in aromatik halkaları ile yığılma, Tyr341 ile hidrofobik, Ser293, Phe295'in karbonilleri ve Tyr72'nin hidroksili ile hidrojen bağ etkileşimleri oluşturduğu gözlemlenmiştir (Şekil 3) (18).



Şekil 3. AChE enziminin Donepezil ile etkileşiminin 2-boyutlu (2B) ve 3-boyutlu (3B) gösterimi

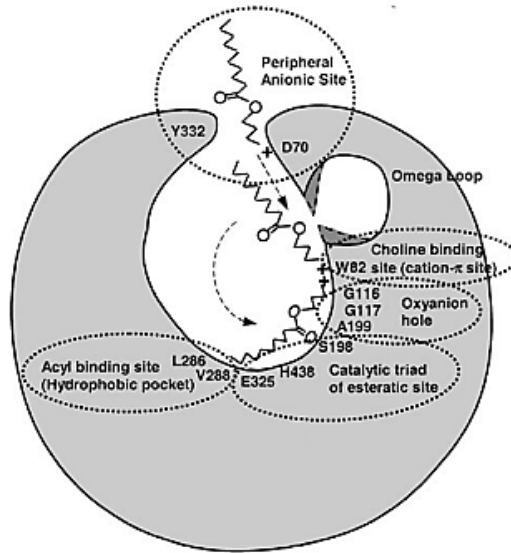
2.2.2. Butirilkolinesteraz Enzimi

BChE, birçok farklı kolin bazlı esteri hidrolize eden bir kolinesteraz enzimi olup en hızlı parçaladığı kolin esteri butirilkolindir. BChE, merkezi sinir sisteminin sabit durumunu korumak için asetilkolinin hidrolizi, açlık hormonu ghrelinin hidrolizi yoluyla obezitenin tedavisi, kokain metabolizması dahil olmak üzere çeşitli ilginç fizyolojik işlevlerde ve ilaç geliştirme çabalarında yer almaktadır (19). BChE; karaciğerde, kan serumunda, pankreasta ve beyindeki glial hücrelerde bulunur (6).

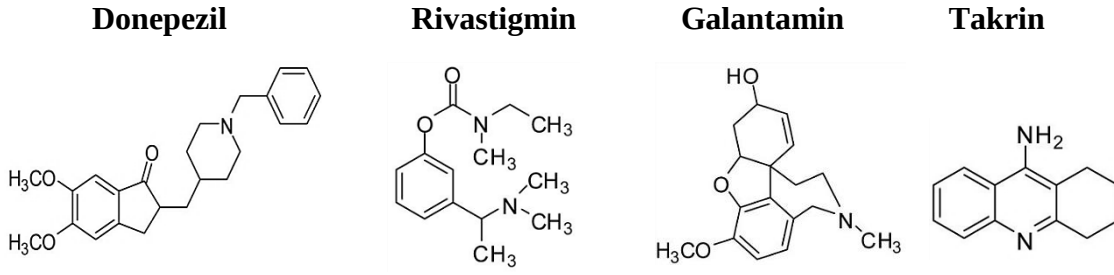
Sağlıklı beyinde; AChE, asetilkolin (ACh) hidrolizinden sorumlu ana enzim olup BChE genel olarak AChE yokluğunda ACh'yi hidroliz etmektedir. Fakat Alzheimer hastalığı tanısı konan beyinde ise, AChE aktivitesi değişmeden kalır veya giderek azalırken

BChE aktivitesi ise artar (20). Bu bağlamda, BChE, daha sonra ACh metabolizması için telafi edici bir mekanizma oluşturur (21).

BChE enziminin aktif bölgesi; katalitik bölge, oksianyon çukuru, kolin bağlanma bölgesi ve asil cebinin dahil olduğu katalitik anyonik bölge (CAS) ile periferik anyonik bölge (PAS) alt birimlerinden oluşmaktadır (22). PAS'ın Asp70 ve Tyr332 kalıntıları, kolin esterleri içeren kuaterner amonyum gibi pozitif yüklü substratların ilk bağlanmasında ve aktivasyon kontrolünde rol oynar (23). BChE, Asp70 ve Tyr332 arasında aktif bölge geçidinin fonksiyonel mimarisini kontrol eden bir hidrojen bağına sahiptir (24). Kolin bağlanma bölgesinin yakınında bulunan oksianyon çukuru Gly116, Gly117 ve Ala199'u içerir ve substratın Ser198 tarafından hidrolize edilebildiği substratın dikey konumdan yatay konuma döndürülmesine yardımcı olur. Substrat yatay olarak döndüğünde substratın asil kısmı “asil bağlama cebine” bağlanır. Öte yandan Leu286 ve Val288, BChE'nin asil bağlama cebinde bulunur. Oksianyon çukuru ile asil bağlama cebi arasındaki stabilize substrat; aktif merkezin esteratik bölgesinin Ser198, His438 ve Glu325'ten oluşan “katalitik üçlü”sünün hidrolizi için hazırdır (25). **Şekil 4**'te insan BChE aktif bölge geçidinin yapısı şematize edilmiştir.

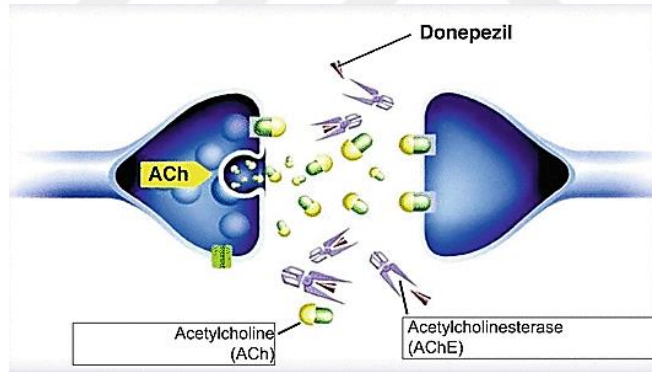


Şekil 4. BChE'nin aktif bölgesi (Çokuğraş'tan, 26)



Şekil 6. Alzheimer tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörleri (Bajda'dan, 28)

Donepezil, Alzheimer hastalığının semptomatik tedavisi için 1996 yılında FDA tarafından onaylanmış, geri dönüşümlü ve seçici bir AChE inhibitörüdür. Donepezil, AChE'ye geri dönüşümlü olarak bağlanarak asetilkolin hidrolizini inhibe eder. Böylece Donepezil sinapslarda asetilkolin seviyelerini ve kolinerjik iletimi artırır (**Şekil 7**). BChE ile karşılaştırıldığında Donepezil, AChE inhibisyonu açısından daha fazla seçicidir (31, 32). Ayrıca Donepezil diğer AChE inhibitörlerine göre oral biyoyararlanımı yüksek ve yan etkileri daha azdır (33).



Şekil 7. Donepezil'in AChE'yi engelleyerek sinaptik yarıktaki ACh miktarını artırması (Kudo'dan, 34)

2.4. Moleküler Modelleme

Moleküler modelleme, moleküler yapıyı ve davranışı tahmin etmek için kullanılan hesaplamalı yöntemlerin toplamıdır. Malzeme biliminden yapısal biyolojiye kadar birçok alanda küçük moleküllerden proteinler, reseptörler ve nükleotid zincirleri gibi biyolojik makromoleküllere kadar geniş bir çalışma alanına sahiptir (35, 36). Moleküler modelleme çalışmaları üzerine yapılan araştırmaları incelediğimizde ilaç keşfi ve tasarımı için oldukça önemli olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple ilaç etken maddelerinin etkileştiği bağlanma

bölgelerinin aydınlatılması ve biyolojik etkinliği daha yüksek bir bileşik tasarımı günümüz araştırmacılarının ilgi odağını oluşturmaktadır (37).

2.4.1. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

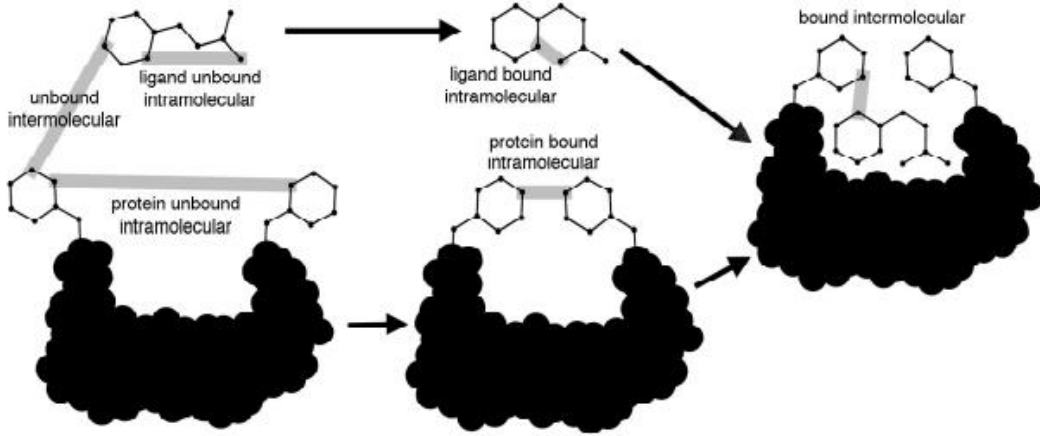
İlaç tasarımı ve keşfi, çok çeşitli disiplinlerin katkısını gerektiren oldukça maliyetli ve zaman alıcı bir süreçtir. Bu bağlamda, ilaç keşfine yönelik yeni akılcı yaklaşım geliştiren bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD), potansiyel ilaç adaylarını belirlemek ve optimize etmek için hesaplamalı teknikleri biyolojik bilgiyle birleştiren bir bilimsel çalışma alanıdır (38). CADD, ilaç adayı olma potansiyeline sahip kimyasal bileşiklerin geliştirilmesi, daha ideal etkili bileşiklere ulaşılmasında yaygın olarak kullanılan bir yaklaşımdır (39). Bilgisayar destekli ilaç tasarımına yönelik birçok yöntem mevcuttur. Bu yöntemlerden biri olan yapı temelli ilaç tasarımı, hedef biyomoleküllerin 3B yapısının bilinmesine dayanır. Bu yöntemle, ligand yapıların hedef biyomoleküllere karşı bağlanma afiniteleri tahmin edilmektedir (40).

2.4.1.1. Moleküler Kenetlenme (Docking)

Moleküler docking, yapıya dayalı ilaç tasarımında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. 1980'lerde ilk algoritmaların geliştirilmesinin ardından moleküler docking, hedef proteinin bağlanma bölgesindeki ilaç adaylarının yapısal olarak olası bağlanma modlarını, enerji olarak bağlanma afinitesini ve etkileşimini tahmin eden bir tekniktir (41, 42).

Moleküler docking yöntemleri için geliştirilmiş çeşitli programlar bulunmaktadır. Bu programlardan özgür yazılıma sahip Autodock4 (AD4), moleküler docking analizleri için en çok tercih edilen programdır. Bu programda, ligand yapılarının esnek olarak hedef proteinin bağlanma bölgesine en kararlı şekilde bağlanmasını sağlamak için hibrit bir genetik algoritma olan Lamarckian Genetik Algoritması (LGA) kullanılmaktadır. LGA algoritmasının çalışma prensibi sonucunda ligandın farklı pozları üretilir. Üretilen her bir ligand pozu ile protein arasındaki etkileşim enerjilerinin hesaplaması için skarlama fonksiyonlarından faydalanır. Kuvvet alanı temelli bu skarlama fonksiyonunda belirtilen ΔG , her bir olası konformasyon durum için ligand (L) ve hedef protein yapı (P) arasındaki serbest bağlanma enerjisini temsil etmektedir. Serbest bağlanma enerjisinde ilk iki terim, ligandın bağlı ve bağlanmamış durumları için molekül içi enerjilerdir ve sonraki iki terim, proteinin bağlı ve bağlanmamış durumları için molekül içi enerjilerdir. Bağlı ve bağlı olmayan durumlar arasındaki moleküller arası enerjideki değişim ve bağlanma sırasındaki

kaybedilen konformasyonel entropi (ΔS_{konf}) ise üçüncü parantez içindedir (Şekil 8) (Eşitlik 1) (43-45).



Şekil 8. AutoDock'ta izlenen kuvvet alanı temelli skortlama fonksiyonu tahmin etmek için ligand ve protein arasındaki bağ (Huey'den, 43)

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

Eşitlik 1'de, V ile ifade edilen enerjiler, sırasıyla, Lennard-Jones, Hidrojen bağ, elektrostatik ve çözünürlük değer tahminlerinden oluşur (46).

2.5. ADMET (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon, Toksisite) ve İlaç Benzerliği Tahmini (Lipinski'nin Beş Kuralı ve Veber Kuralı)

ADME çalışmaları, bir kimyasalın canlı bir organizma tarafından nasıl işlendiğini araştırmak için tasarlanmıştır.

- Absorpsiyon, bir kimyasalın vücuda nasıl girdiğini ve kimyasalın uygulama bölgesinden kan dolaşımına hareketini ifade eder.
- Dağılım, kullanılan ilacın dolaşıma katıldıktan sonra dokulara ulaşımını ifade etmektedir. Vücudun bir bölümünden diğerine bu dağıtım genellikle kan dolaşımı yoluyla gerçekleşir, ancak hücreden hücreye de gerçekleşebilir.
- Metabolizma, ilacın organlar veya dokular (esas olarak karaciğer, böbrek, deri veya sindirim sistemi) tarafından kimyasal değişikliğe uğramasıdır. Kimyasal metabolizma, zararlı yan ürünler oluşturarak toksisiteye neden olabilir.

- Eliminasyon, metabolize edilen ilaç bileşiğinin idrar, dışkılama, terleme ve solunum yolu gibi yollarla vücuttan atıldığı süreçtir. Her ilaç bileşiği tamamen atılmaz. Kimyasal veya metabolik yan ürünler biyolojik olarak biriktiğinde, olumsuz etkiler ortaya çıkabilir.
- Toksisite, aday ilaç moleküllerinin mutajenik potansiyellerinin belirlenmesindeki gerekli süreci ifade eder. Bu doğrultuda, bileşiklerin mutasyonlara yol açma riski değerlendirilerek terapötik uygulamalarda daha güvenli alternatifler geliştirilir.

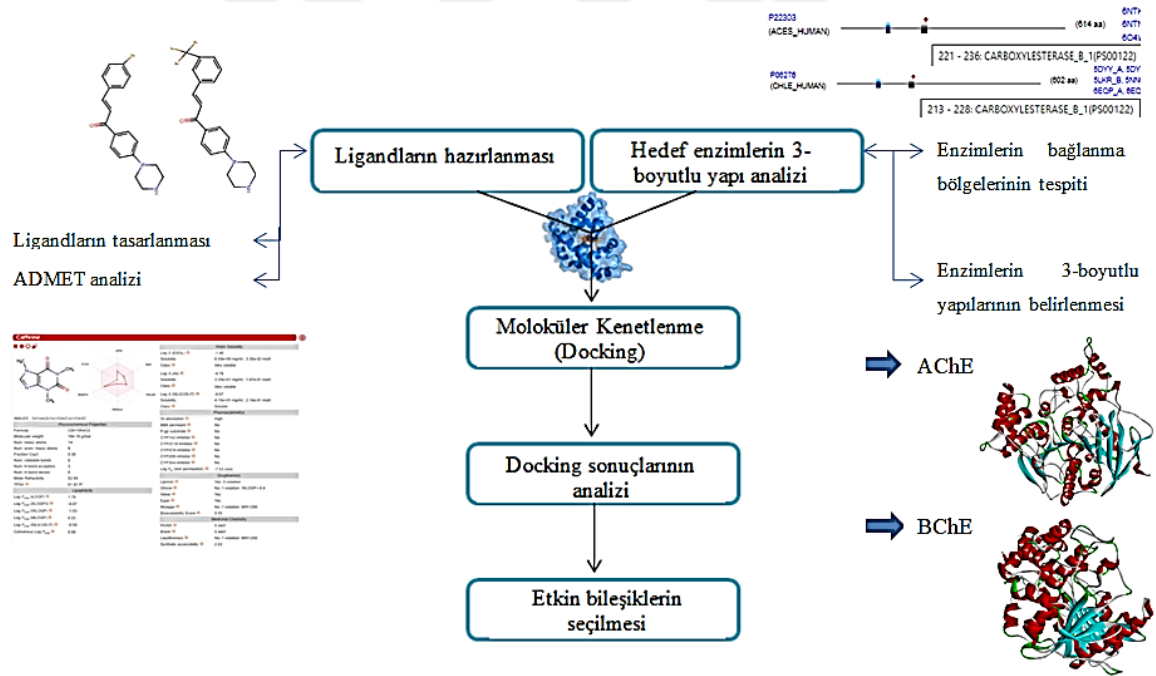
Bir ilaç adayı, yalnızca hedef biyomoleküllere karşı yeterli etkinliğe sahip olmakla kalmamalı, aynı zamanda uygun ADMET özellikleri de göstermelidir. Ek olarak bu özelliklerin erken tahmin edilmesi, ilaç araştırmaları alanında önemli bir maliyet düşüşüne yol açacaktır. Bu nedenle kimyasal ADMET özelliklerinin tahmini için çok sayıda *in silico* model geliştirilmiştir. ADME tahminleri için SwissADME (47) ve pkCSM (48) yazılımları yaygın olarak kullanılan araçlardır (49-51).

Bileşiklerin ilaca benzerliğini değerlendirmek ve biyolojik aktiviteye sahip bir kimyasal bileşiğin insanlarda oral yoldan aktif bir ilaç olma olasılığını artıracak kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip olup olmadığını belirlemek için Lipinski'nin Beş Kuralı ve Veber Kuralı gibi bazı kuralları vardır. Bu kurallardan olan Lipinski'nin beş kuralına göre ilaç adayı olan molekülde; lipofilite katsayısı $\text{LogP (CLogP)} \leq 5$ veya $\text{MLogP} > 4.15$, hidrojen bağı vericisi ≤ 5 , hidrojen bağı alıcısı ≤ 10 ve moleküler ağırlık (MW) ≤ 500 g/mol değerleri arasında olmalıdır (52). Veber kuralına göre ise ilaç adayı olan bir molekülde olması gereken özellikler; dönebilir bağ sayısı ≤ 10 ve toplam polar yüzey alanı (TPSA) ≤ 140 olmalıdır (53).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışmasında, Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların önemli hedefi olan AChE ve BChE enzimlerine yönelik mevcut ilaç moleküllerinden daha etkin ve yan etkisi düşük yeni kimyasal bileşiklerin bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemleri ile geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Bu doğrultuda, ilk olarak 43 adet kalkon türevli bileşiğin yapı optimizasyonları ve hedef enzimlerin 3B yapı analizleri gerçekleştirilmiştir. Daha sonra bu bileşiklerin Lipinski, Veber kurallarına ve ADMET özelliklerine göre farmakokinetik açıdan değerlendirmesi yapılmıştır. Son aşamada ise hedef AChE ve BChE enzimleri ile 43 adet kimyasal bileşik arasındaki etkileşim bölgelerinin moleküler seviyede belirlenmesi ve biyolojik etkinliklerinin tahmini için moleküler docking yöntemi uygulanmıştır. Şekil 9'da bu tez çalışması için uygulanan yöntemlerin iş akış şeması sunulmuştur.

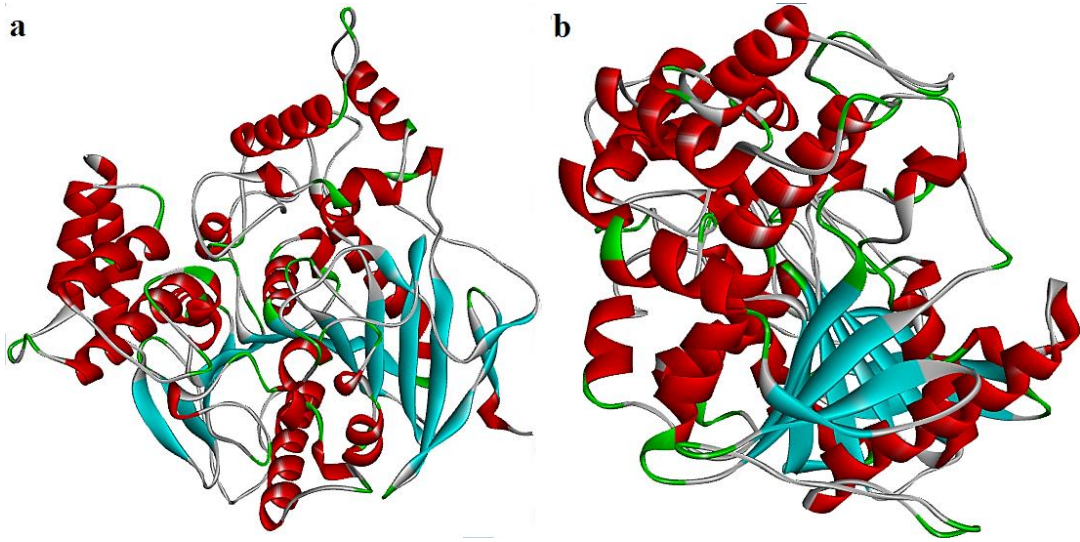


Şekil 9. İş akış şeması

3.1. Hedef Enzimlerin ve Ligandların Yapı Analizleri

Yapıya dayalı ilaç tasarımı yeni ligandlar tasarlamada temel olarak hedef biyomolekülerin 3B yapısını kullanır. Bu doğrultuda, hedef AChE enzimi için UniProt veri tabanında bulunan (<https://www.uniprot.org/>) 3B yapılar arasından 32-578 aminoasit aralığında ve içinde AChE inhibitörü (Donepezil) olan X-ray kristal yapı seçilmiştir (PDB kodu: 6O4W, Çözünürlük: 2.35 Å). Bu kristal yapı Protein Data Bank'tan (<https://www.rcsb.org/>) pdb formatında indirilmiştir (**Şekil 10a**). BChE enzimi için ise UniProt veri tabanında bulunan 3B yapılar arasından 1-557 aminoasit aralığında ve içinde BChE inhibitörü (HUN) olan kristal yapı seçilmiş olup (PDB kodu: 6QAA, Çözünürlük: 1.90 Å) bu kristal yapı Protein Data Bank'tan pdb formatında indirilmiştir (**Şekil 10b**). Protein veri bankasından indirilen 3B yapılar Discovery Studio Visualizer programı (54) kullanılarak yapılar içerisinde bulunan kimyasal yapılar ve su molekülleri çıkartılmıştır. Ardından, PDB2PQR yazılımı (<https://server.poissonboltzmann.org/>) (55) aracılığı ile fizyolojik pH koşullarında (pH=7) uygun hidrojen atomları eklenerek protonlanma işlemi yapılmıştır.

Tez kapsamında analizi yapılacak olan 43 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 (56) yazılım programı ile gerçekleştirilmiştir. Bu aşamalardan sonra hedef biyomolekülerin ve bileşiklerin moleküler docking analiz hazırlıkları tamamlanmıştır.



Şekil 10. Hedef enzimlerin kristal yapıları. **(a)** AChE için seçilen yapı (6O4W). **(b)** BChE için belirlenen (6QAA).

3.2. ADMET Analizleri

Analiz edilecek 43 molekülün absorpsiyon, dağılım, metabolizma, eliminasyon ve toksisitelerini değerlendirmek amacıyla ADMET analizleri yapılmıştır. Bu amaçla, Bu amaçla, ligandlar (.smiles) dosya formatında hazırlanarak SwissADME (47) ve pkCSM (48) yazılımları ile analizi yapılan bileşiklerin;

- Vücuttan uzaklaştırılabilirliği ve biyoyoumlu olma açısından önemli olduğu kabul edilen moleküler ağırlıkları
- Halkasal yapıda olmayan, uç noktada olmayan ve hidrojen olmayan bir atoma bağlı olan herhangi bir tekli bağı ifade eden, esnekliği ve bağlanma potansiyelini etkileyen dönebilir bağ sayıları
- Bileşiklerin hidrojen bağı yapabilme kapasiteleri ve bileşiklerin biyolojik membranlardan geçebilmelerinde rol oynayan hidrojen bağı alıcı ve verici sayıları
- Bileşiklerin polarize edilebilirliğinin göstergesi olan ve bileşiklerin hacminin yanında ilaç-hedef etkileşiminde rol oynayan London dağıtıcı kuvvetleriyle de ilişkilendirilen molar kırılma (refractivity) ($40 < MR < 130$)
- Hücre geçirgenliğini optimize etmek için tıbbi kimyada yaygın olarak kullanılan ve bağlı hidrojenler de dahil olmak üzere tüm polar atomların (oksijen ve azot gibi) yüzey toplamı olarak tanımlanan toplam polar yüzey alanı
- Bir bileşiğin oktanol/su bölüşüm katsayısını ifade eder ve bu bir ilacın lipit zarlarındaki çözünürlüğünü ölçen ve genellikle bir ilacın hücre zarından ne kadar kolay geçtiğini belirlemede önemli bir faktör olan lipofilite katsayısı (LogP)
- Yan etkileri ve toksisitelerini azaltmaya veya farmakolojik aktivitesi beyinde olan ilaçların etkinliğini artırmaya yardımcı olmak için dikkate alınması gereken önemli bir parametre olan kan beyin bariyeri geçişi ($-1 < \log BB < 3$)
- Bakterileri kullanarak bir bileşiğin mutajenik potansiyelini olduğunu ve bu nedenle kanserojen olarak hareket edebileceğini gösteren bakteriyel geri mutasyon analizi (AMES)
- İlaç geliştirme için önemli bir güvenlik ölçütü olan ve karaciğerin normal işlevinin bozulmasıyla güçlü bir şekilde ilişkili olma olasılığını tahmin eden hepatotoksisite analizleri incelenmiştir (48, 53, 57, 58).

3.3. Moleküler Docking

Moleküler docking işlemi için, hedef AChE enzimi için seçilen 6O4W pdb kodlu kristal yapı içerisinde var olan Donepezil (E20) bileşiğinin AChE enzimi ile etkileşiminde önemli role sahip olan aminoasitler AGFR1.2 (59) programı yardımı ile seçilerek enzimin ligand bağlanma bölgesi tanımlanmıştır. Bu doğrultuda, protein-ligand bağlanma bölgesine ait x, y ve z kartezyen koordinatlarının merkezi 88.760, 85.449, -5.448; grid kutusuna ait boyutlar 42, 54, 50; grid boşluğu 0.375 Å olarak belirlenerek .gpf (grid parameter file) dosyası oluşturulmuştur.

Diğer hedef BChE enziminin ise inhibisyon mekanizması için seçilen 6QAA pdb kodlu kristal yapı içerisinde var olan *butyl-[(2~{S})-1-(2-cycloheptylethylamino)-3-(1~{H}-indol-3-yl)-1-oxidanylidene-propan-2-yl] azanium* (HUN) bileşiğinin, bağlanmasında önemli role sahip aminoasitler AGFR1.2 (59) programı yardımıyla tanımlanmıştır. Belirlenen bu bağlanma bölgesine ait x, y ve z kartezyen koordinatlarının merkezi 18.943, 42.449 40.329; grid kutusuna ait boyutlar 50, 40, 40; grid boşluğu 0.375 Å olarak tanımlanarak .gpf dosyası oluşturulmuştur.

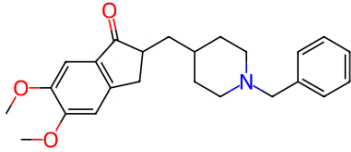
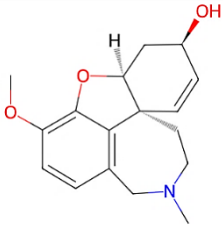
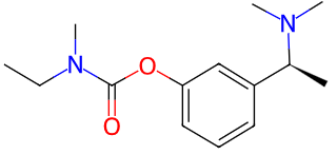
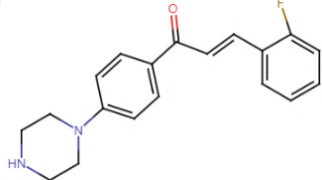
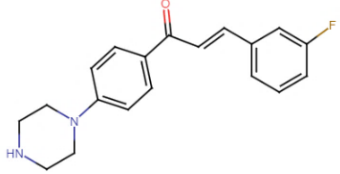
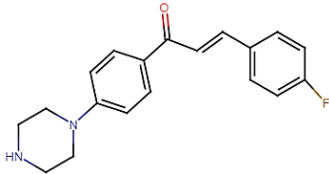
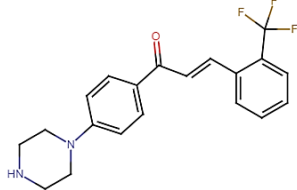
Gerekli olan grid parametre dosyalarının hazırlık işlemleri tamamlandıktan sonra E20 ve HUN bileşiklerinin esnek olarak hedef enzimlerin bağlanma bölgesine en kararlı şekilde bağlanabilmesi için uygun konformasyon taraması amacıyla hibrit bir genetik algoritma olan Lamarckian Genetik Algoritması kullanılmıştır. Bu analizler için, *Nscore-evals 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 E20 ve HUN efektör yapılar ile AChE ve BChE enzimlerinin moleküler docking analizi AutoDock4.2 (45) programı ile gerçekleştirilmiştir. Bu işlem sonucunda her bir olası konformasyon durum için bağlanma serbest enerjisi (ΔG) hesaplanmıştır. Bu işlemlerin ardından çoklu kenetleme için hazırlanan parametre dosyaları Raccoon programı (60) ile 43 adet kimyasal molekül, 2 adet hedef protein yapı için toplam 86 adet .gpf ve .dpf dosyaları oluşturularak TÜBİTAK ULAKBİM, Yüksek Başarım ve Grid Hesaplama Merkezi'nde (TRUBA kaynaklarında) kenetlenme işlemi gerçekleştirildi. Bu işlem sonucunda, her bir ligandın hedef molekülü ile serbest bağlanma enerjisi (ΔG) hesaplanmıştır. Bu moleküllerin enzim–ligand etkileşimleri 2B modellenerek

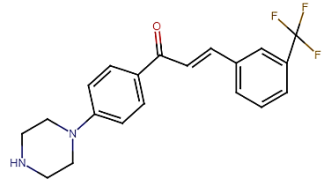
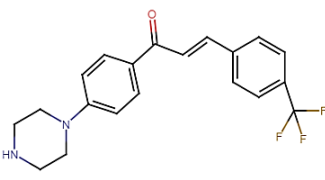
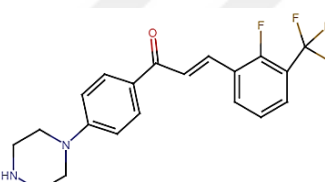
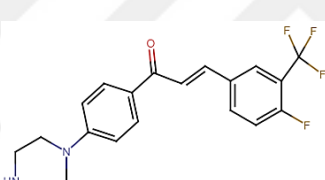
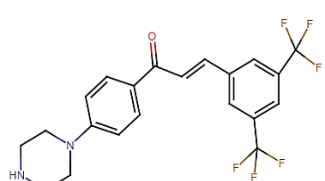
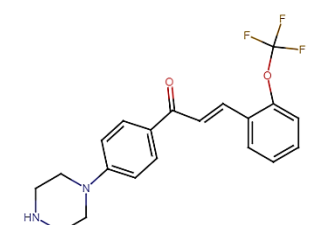
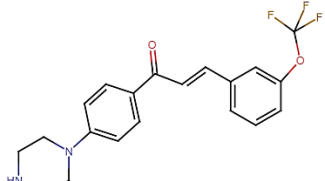
moleküller arası etkileşimde önemli role sahip aminoasitler ve bağlanma türleri (hidrojen bağı, Vander walls, elektrostatik) değerlendirilmiştir.



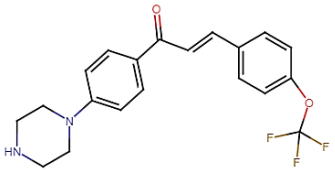
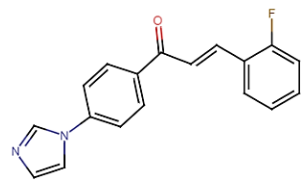
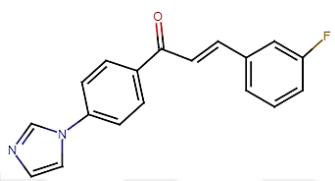
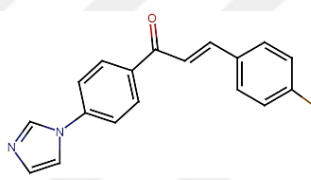
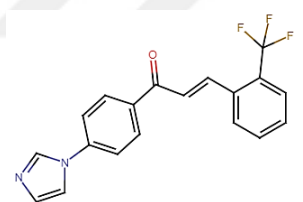
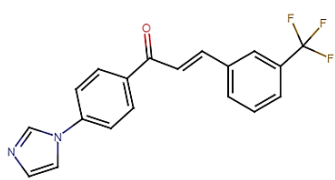
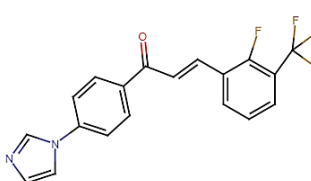
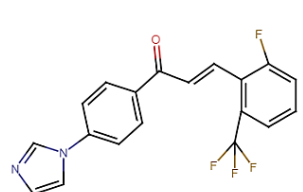
Tablo 1. Moleküler docking sonucunda Donepezil, Galantamin, Rivastigmin ve 43 adet bileşiğin AChE enzimi ile hesaplanan en düşük bağlanma enerjileri

Bileşik Numarası	Bileşiklerin Kimyasal Yapısı	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
Donepezil (E20)		-11.43
Galantamin		-9.47
Rivastigmin		-8.26
1		-10.66
2		-10.69
3		-10.79
4		-10.52

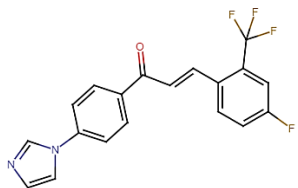
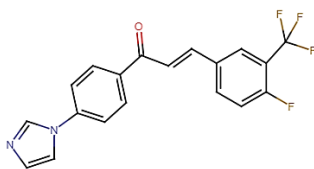
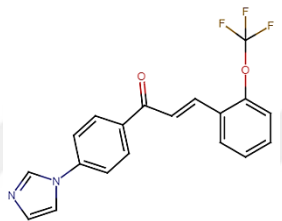
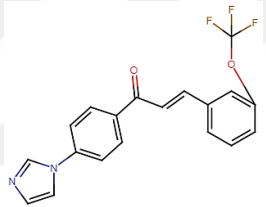
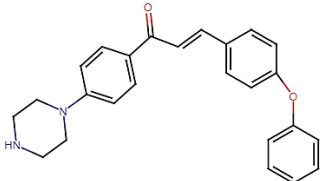
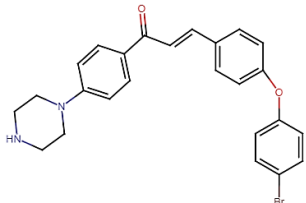
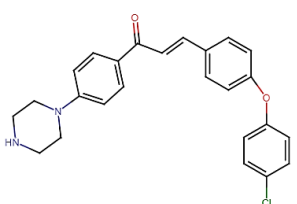
Tablo 1. (Devam)

5		-10.76
6		-10.57
7		-10.61
8		-10.61
9		-11.00
10		-10.43
11		-11.02

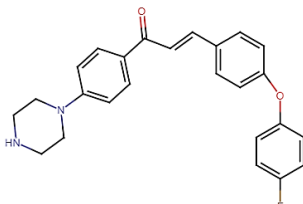
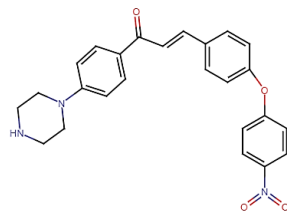
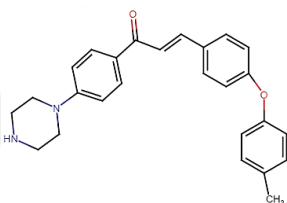
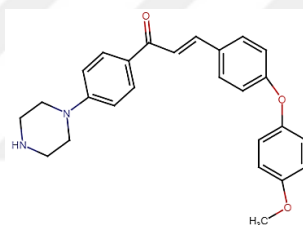
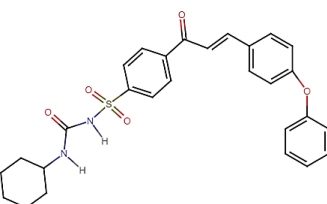
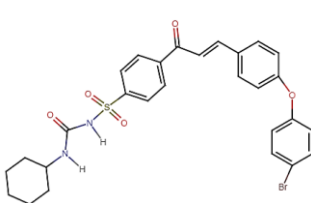
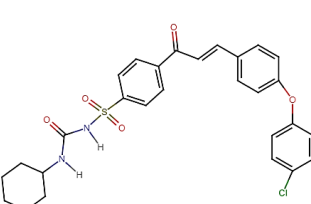
Tablo 1. (Devam)

12		-11.02
13		-9.21
14		-9.17
15		-9.12
16		-9.22
17		-9.59
18		-9.27
19		-9.26

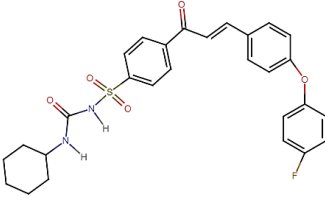
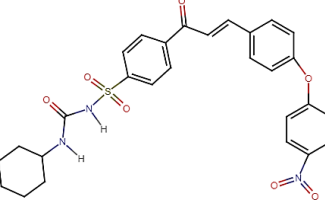
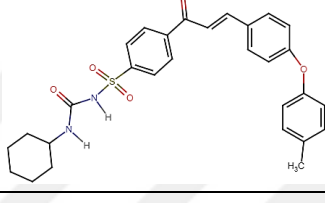
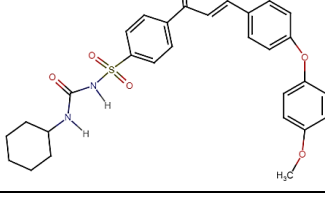
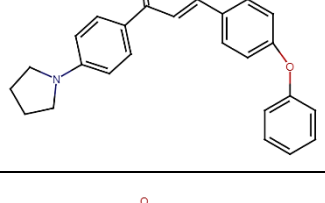
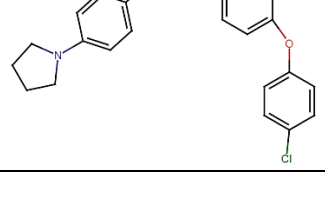
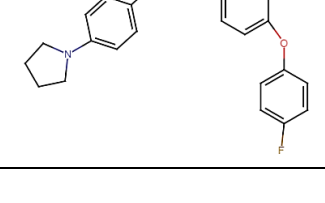
Tablo 1. (Devam)

20		-9.01
21		-9.54
22		-9.40
23		-9.66
24		-12.48
25		-12.96
26		-12.93

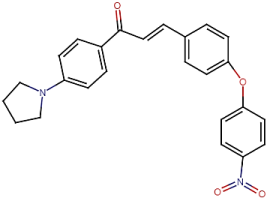
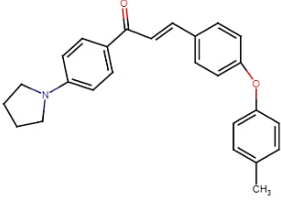
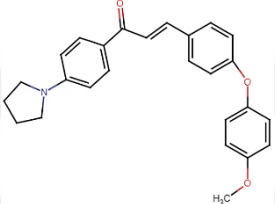
Tablo 1. (Devam)

27		-12.50
28		-12.37
29		-12.76
30		-12.67
31		-13.46
32		-12.56
33		-13.44

Tablo 1. (Devam)

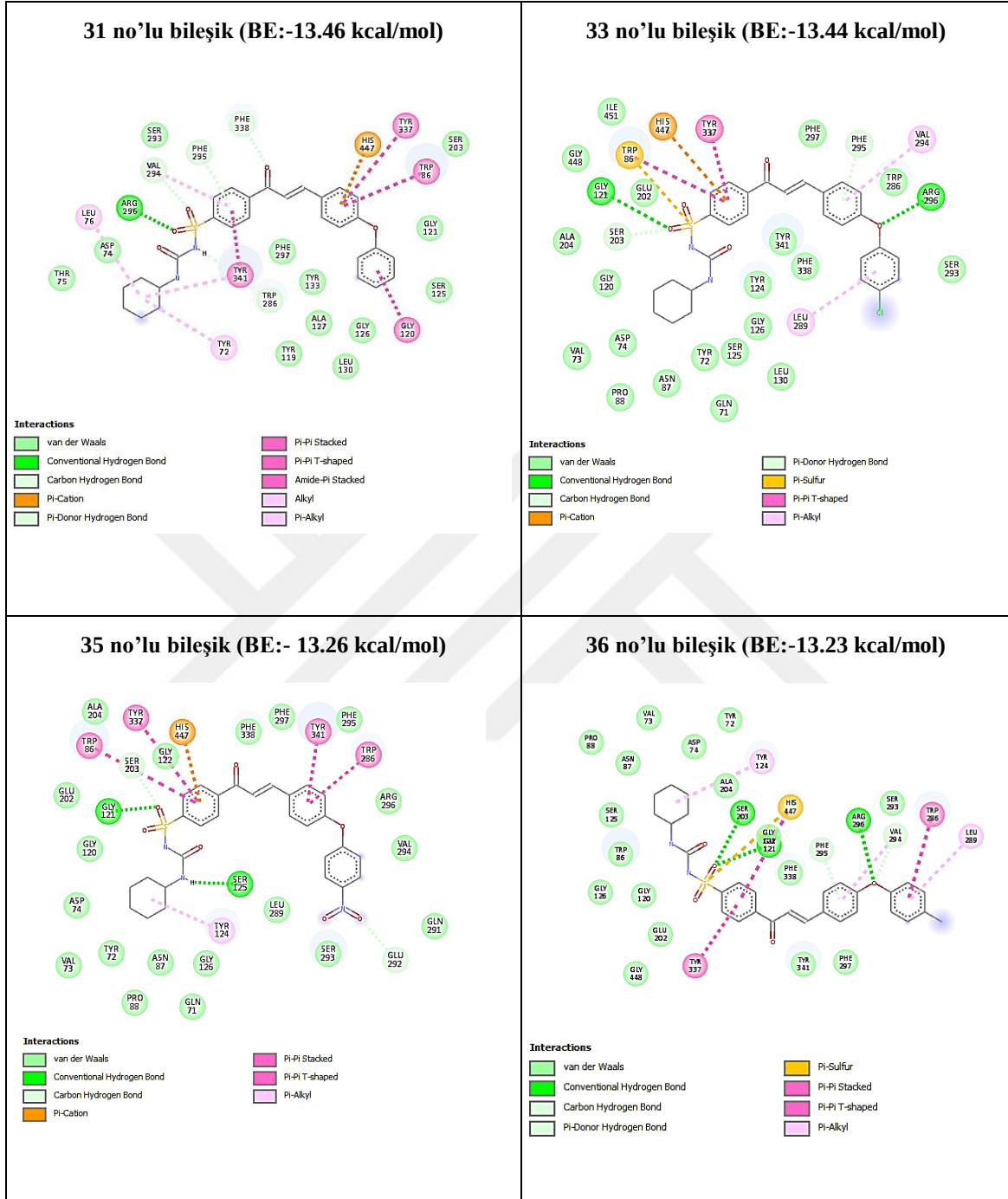
34		-12.87
35		-13.26
36		-13.23
37		-12.98
38		-11.46
39		-11.93
40		-11.40

Tablo 1. (Devam)

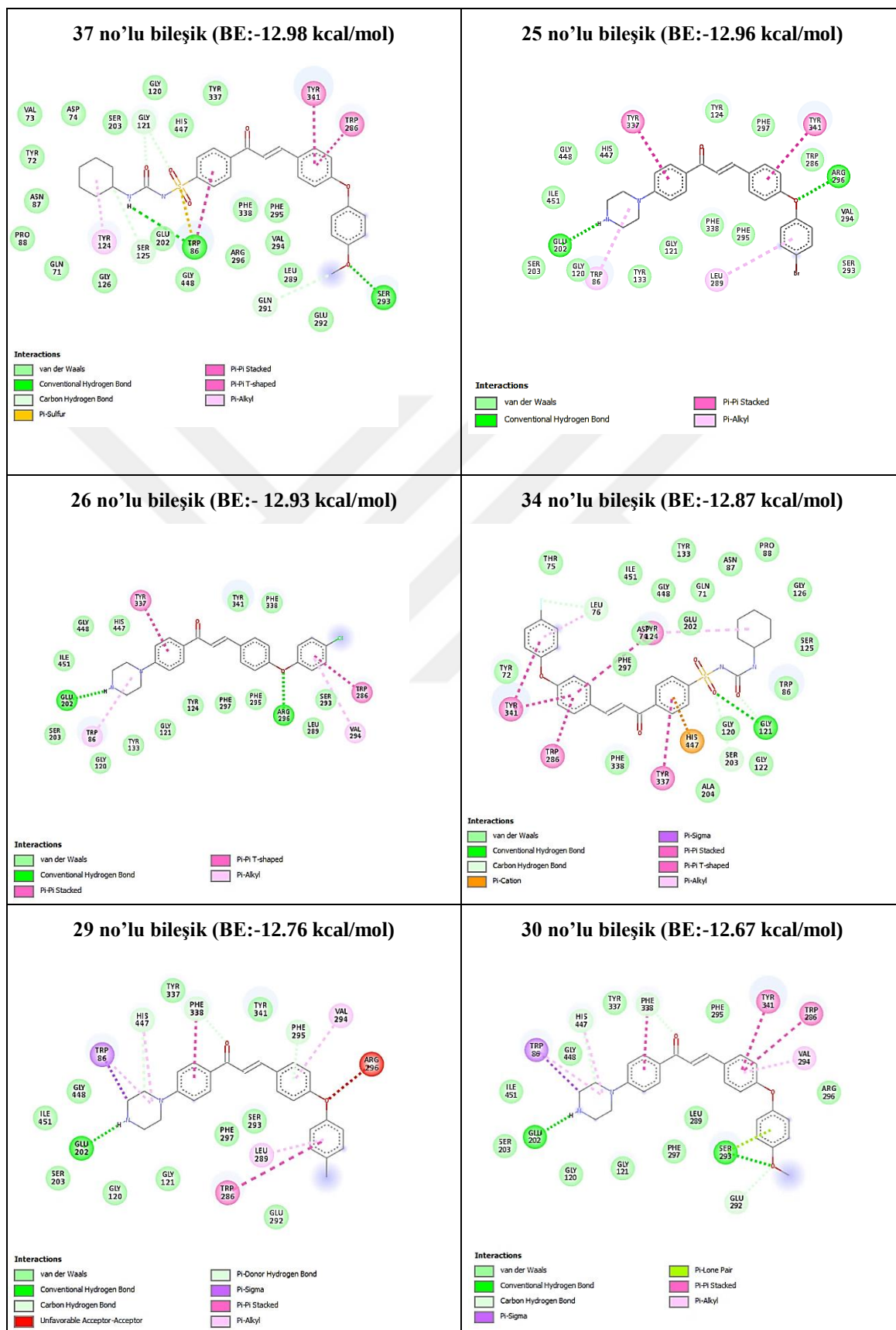
41		-11.06
42		-11.78
43		-11.82

Bu bileşikler içerisinde özellikle **31, 33, 35, 36, 37, 25, 26, 34, 29 ve 30** numaralı bileşiklerin bağlanma enerjileri -13.46 kcal/mol ile -12.67 kcal/mol arasında olup AChE enzimine karşı oldukça güçlü bağlanma afinitesi sergilemişlerdir. Ayrıca, bu bileşikler, AChE enziminin periferik ve katalitik anyonik bölgelerinde önemli rol oynayan **Ser203, His447, Trp86, Tyr337, Trp286 ve Tyr341** aminoasitleri ile kovalent olmayan etkileşimde olup literatürde tanımlanan etkileşim bölgeleri ile uyumlu bulunmuştur (**Tablo 2**). Moleküler docking sonucunda oluşan AChE ile 43 adet bileşik arasında gerçekleşen etkileşimler ve etkileşimde olan aminoasit kalıntılarının 2B görüntüleri **EK 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Moleküler docking sonucunda AChE enzimi ile en düşük bağlanma enerjisi gösteren 10 adet bileşiğin 2B etkileşim analizlerinin gösterimi

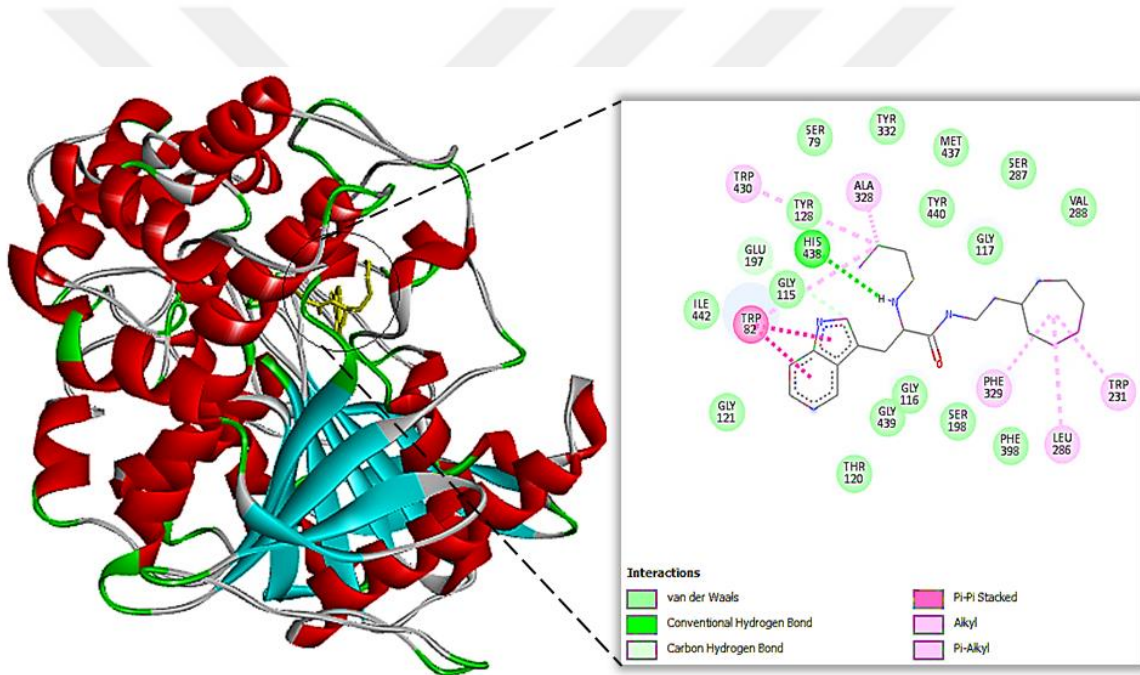


Tablo 2. (Devam)



4.1.2. BChE Enzimi için Docking Sonuçları

BChE inhibisyon mekanizması için belirlenen referans molekül olan *butyl-[(2~{S})-1-(2-cycloheptylethylamino)-3-(1~{H}-indol-3-yl)-1-oxidanylidene-propan-2-yl] azanium* (HUN) için docking işlemi AutoDock4.2 (47) programı aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Moleküler docking sonucunda referans bileşik olan HUN ile oluşan yapıda -10.28 kcal/mol bağlanma enerjisi gözlenmiştir. **Şekil 12**'de HUN ile BChE arasında oluşan bağlantının 2B ve 3B etkileşimi gösterilmiştir. Şekil 12'de gösterildiği gibi HUN'un BChE enziminin Trp82 rezidüsü ile Pi-Pi Stacked, Leu286 rezidüsü ile Alkil, Gly116, Gly117, Ser198, Val288, Tyr332 rezidüleri ile van der Waals bağı ve His438 rezidüsü ile hidrojen bağı etkileşimleri oluşturduğu gözlenmiştir.



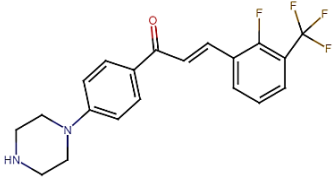
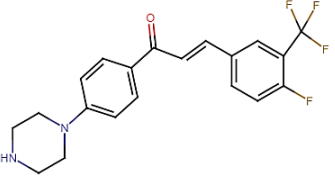
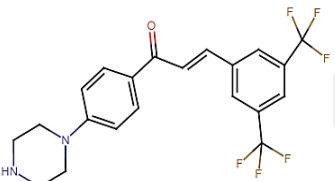
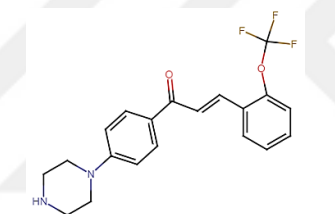
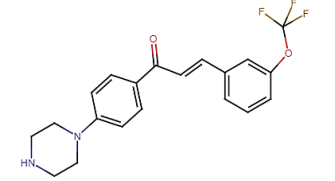
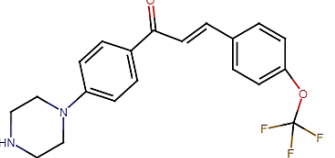
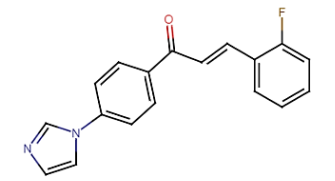
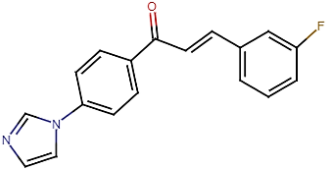
Şekil 12. Moleküler docking analizi sonucunda BChE enzimi ile HUN'un etkileşim bölgesinin 2B ve 3B gösterimi

Analizi yapılan 43 bileşikten 7 tanesi HUN bileşiğine göre daha iyi bir bağlanma afinitesi göstermiştir. HUN (referans bileşik), Rivastigmin ve 43 adet bileşiğin moleküler docking sonucunda ortaya çıkan en düşük bağlanma enerjileri **Tablo 3**'te verilmiştir.

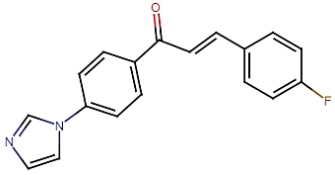
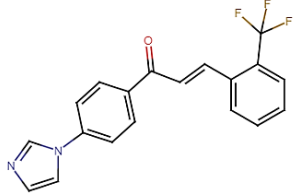
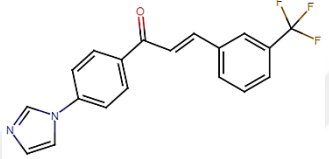
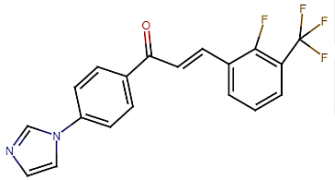
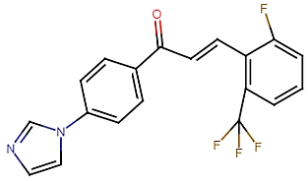
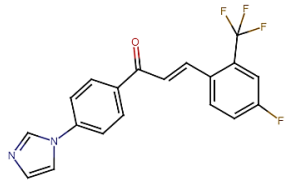
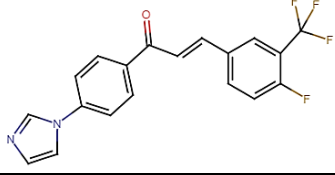
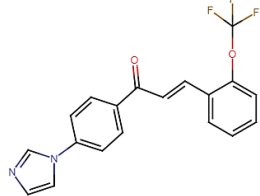
Tablo 3. Moleküler docking sonucunda HUN, Rivastigmin ve 43 adet bileşiğin BChE enzimi ile hesaplanan en düşük bağlanma enerjileri

Bileşik Numarası	Bileşiklerin Kimyasal Yapısı	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
HUN		-10.28
Rivastigmin		-7.31
1		-8.76
2		-8.86
3		-8.74
4		-8.72
5		-8.86
6		-8.48

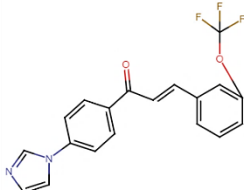
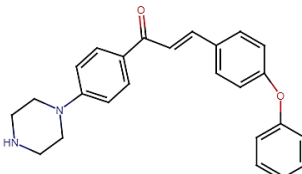
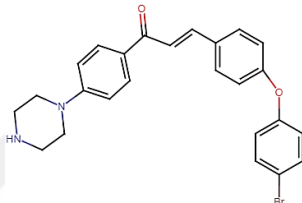
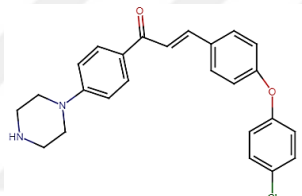
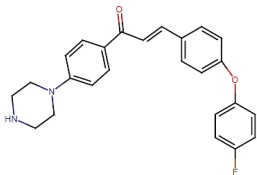
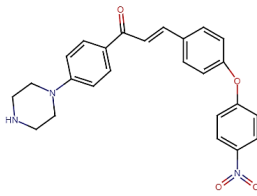
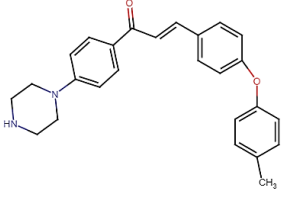
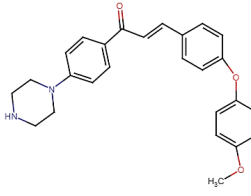
Tablo 3. (Devam)

7		-8.83
8		-8.76
9		-8.45
10		-8.66
11		-8.74
12		-8.46
13		-7.85
14		-7.76

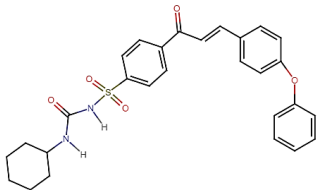
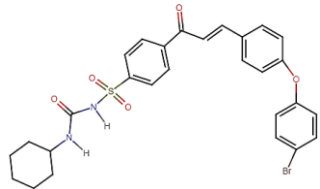
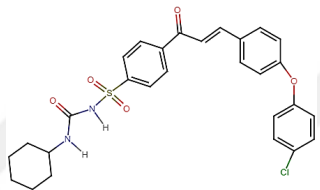
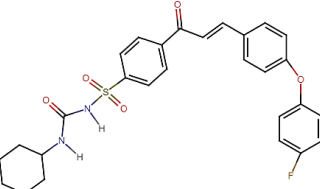
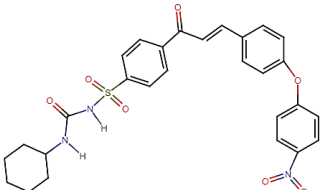
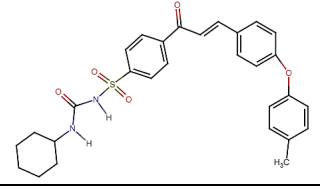
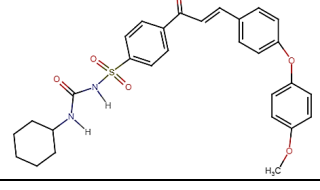
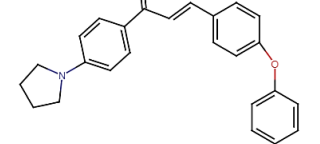
Tablo 3. (Devam)

15		-7.62
16		-7.90
17		-7.99
18		-7.92
19		-7.78
20		-7.61
21		-7.82
22		-7.71

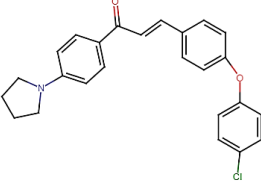
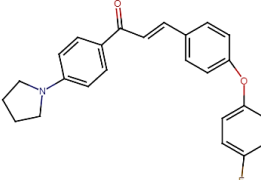
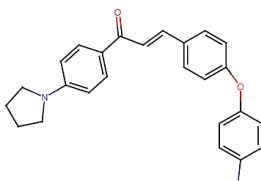
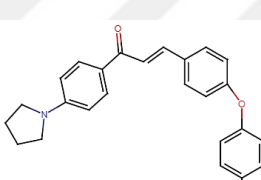
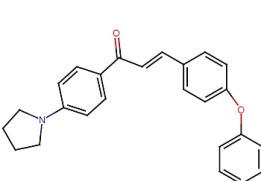
Tablo 3. (Devam)

23		-8.06
24		-9.29
25		-9.64
26		-9.47
27		-8.97
28		-10.01
29		-9.25
30		-9.40

Tablo 3. (Devam)

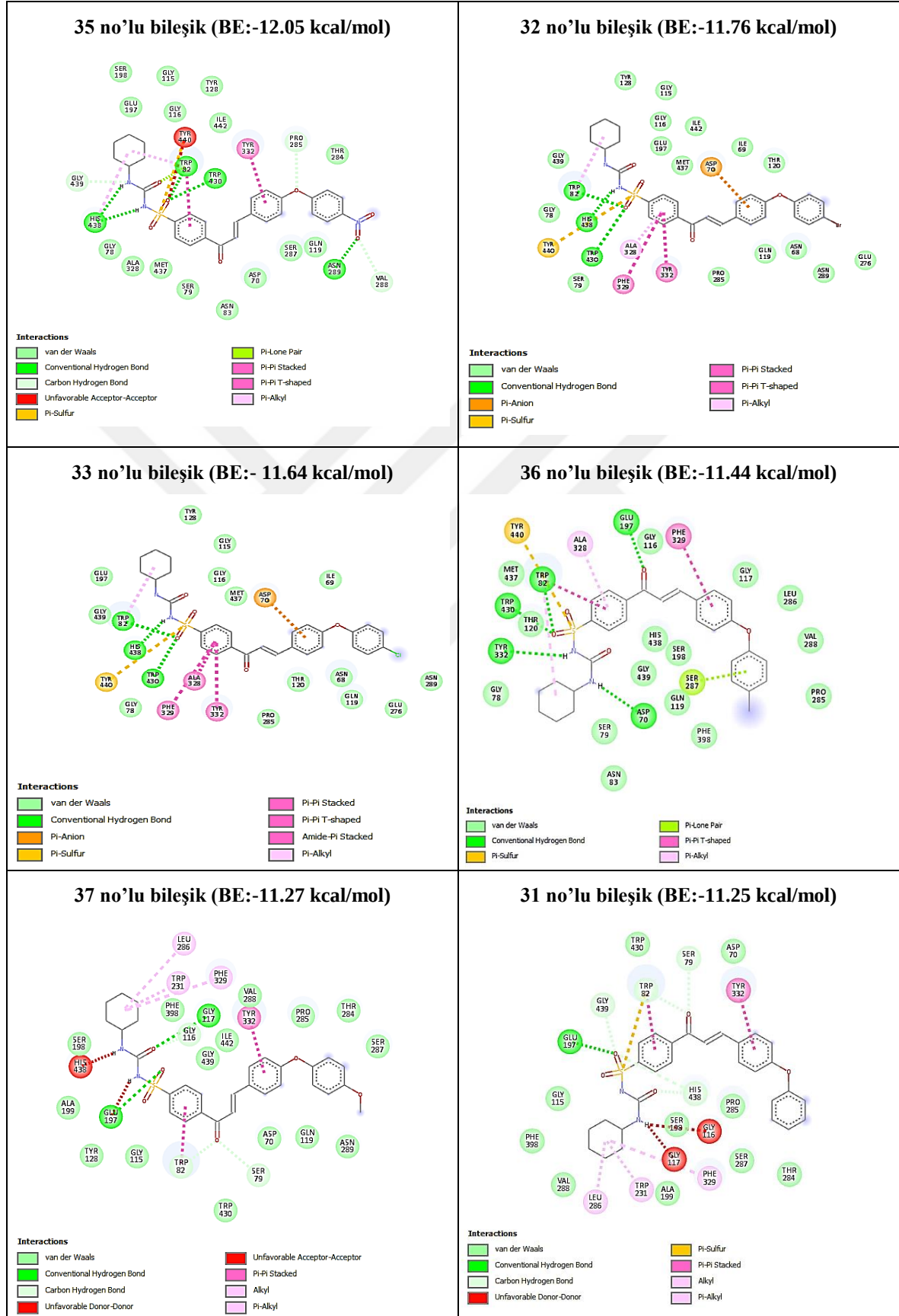
31		-11.25
32		-11.76
33		-11.64
34		-11.24
35		-12.05
36		-11.44
37		-11.27
38		-8.23

Tablo 3. (Devam)

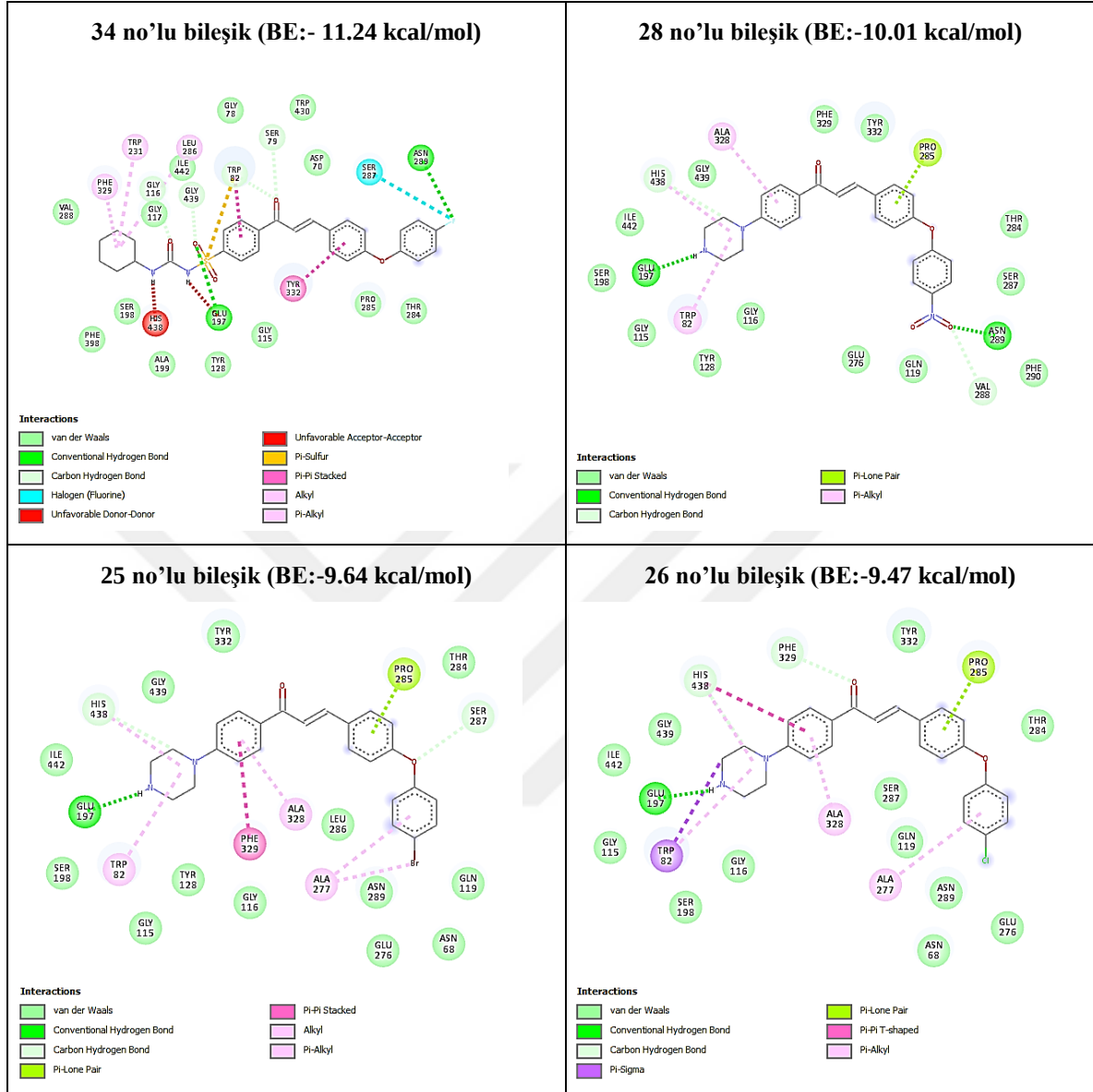
39		-8.91
40		-8.27
41		-8.74
42		-8.73
43		-8.52

Bu bileşikler içerisinde özellikle 35, 32, 33, 36, 37, 31, 34, 28, 25 ve 26 numaralı bileşiklerin bağlanma enerjileri -12.05 kcal/mol ile -9.47 kcal/mol arasında güçlü bağlanma afinitesi sergilemişlerdir. Ayrıca, bu bileşikler, BChE enziminin periferik ve katalitik anyonik bölgelerinde önemli rol oynayan **His438, Gly116, Trp82, Tyr332 ve Asp70** aminoasitleri ile kovalent olmayan etkileşimde olup literatürde tanımlanan etkileşim bölgeleri ile uyumlu bulunmuştur (**Tablo 4**). Moleküler docking sonucunda oluşan BChE ile 43 adet bileşik arasında gerçekleşen etkileşimler ve etkileşimde olan aminoasit kalıntılarının 2B görüntüleri **EK 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Moleküler docking sonucunda BChE enzimi ile en düşük bağlanma enerjisi gösteren 10 adet bileşiğin 2B etkileşim analizlerinin gösterimi



Tablo 4. (Devam)



4.2. ADMET Analiz Sonuçları

43 adet bileşiğe ait veri dosyaları (.smiles) formatında hazırlanmış ve SwissADME (47) (<http://www.swissadme.ch/>) ve pkCSM (48) (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>) yazılımları ile ADMET analizleri yapılmıştır.

Moleküler docking analiz sonuçlarına göre AChE için en iyi bağlanma afinitesi gösteren 31 numaralı bileşiğin moleküler ağırlığı, döndürülebilir bağ sayısı, LogP değeri, polar yüzey alanı, molar refraktivite, kan beyin bariyeri geçişi, hidrojen bağ alıcı ve verici sayıları sırasıyla 504.60, 10, 3.99, 109.95, 138.78, -0.868, 5 ve 2'dir. Bu sonuçlara göre

LogP, polar yüzey alanı, kan beyin bariyeri geçişi, hidrojen bağ alıcı ve verici değerleri farmakokinetik açıdan uygun bulunmuştur. Ayrıca AMES sonucuna göre bileşiğin mutajenik potansiyelinin olmadığı gözlemlenmiştir. BChE için ise en iyi bağlanma afinitesi gösteren 35 numaralı bileşiğin moleküler ağırlığı, döndürülebilir bağ sayısı, LogP değeri, polar yüzey alanı, molar refraktivite, kan beyin bariyeri geçişi, hidrojen bağ alıcı ve verici sayıları sırasıyla 549.59, 11, 3.54, 155.77, 147.60, -1.387, 7 ve 2'dir. Bu sonuçlara göre LogP, hidrojen bağ alıcı ve verici değerleri farmakokinetik açıdan uygun bulunmuştur. Ek olarak ADMET analizine göre 43 adet bileşiğin 24 tanesinin mutajen olmadığı, 11 tanesinin ise hepatotoksik olmadığı gözlenmiştir. Donepezil, HUN, Galantamin, Rivastigmin ve 43 adet bileşiğin ADMET analiz sonuçları ise **EK 3**'te sunulmuştur.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte daha çok karşımıza çıkan Alzheimer hastalığı için kullanılan mevcut ilaç moleküllerinden daha etkin ve yan etkisi düşük yeni kimyasal bileşiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu doğrultuda, bu tez çalışmasında, 43 adet kalkon türevli bileşiğin AChE ve BChE enzimlerine yönelik etkileşim mekanizması moleküler docking yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, bu bileşiklerin geometrik optimizasyonu ve farmakokinetik analizleri gerçekleştirilmiştir.

AChE enzimi için Uniprot'ta (<https://www.uniprot.org/>) yapılan incelemede 74 adet kristal yapı arasından 2.35 Å çözünürlüğe sahip 6O4W pdb kodlu kristal yapı tercih edilmiştir. BChE enzimi için ise yine Uniprot'ta (<https://www.uniprot.org/>) yapılan çalışmalar sonucunda 89 adet kristal yapı arasından 1.90 Å çözünürlüğe sahip 6QAA pdb kodlu kristal yapı seçilmiştir. AChE enzimi için 6O4W kristal yapı içerisinde yer alan ve AH tedavisinde önemli bir yere sahip olan Donepezil (E20)'in bağlanma bölgeleri referans alınırken (18), BChE enzimi için ise 6QAA kristal yapı içerisinde yer alan HUN ligandına ait bağlanma bölgeleri referans olarak kullanılmıştır (27).

Uygulanan moleküler docking sonucunda, AChE enzimi ile 31 no'lu bileşik -13.46 kcal/mol bağlanma enerjisi ile en iyi bağlanma afinitesi gösteren bileşik olmuştur. BChE enzimi için ise 35 no'lu bileşik -12.05 kcal/mol bağlanma enerjisi ile en iyi bağlanma afinitesine sahip bileşik olmuştur. Bu bileşiklerin bağlanma bölgelerine baktığımızda AChE enziminin Ser203, His447, Trp86, Tyr337, Trp286 ve Tyr341 aminoasitleri ile kovalent olmayan bağlar gösterdikleri, BChE enziminin ise His438, Gly116, Trp82, Tyr332 ve Asp70 aminoasitleri ile kovalent olmayan bağlar yaptıkları ve bu bağlanma bölgelerinin her iki enzim için literatürde yer alan bağlanma bölgeleri ile uyumlu bulunmuştur (17, 26).

Tüm bu bulgular ele alındığında 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37 numaralı bileşikler AChE ve BChE hedef enzimlerine karşı oldukça yüksek bağlanma afinitesi göstermişlerdir. Ayrıca bu bileşikler genel olarak farmakokinetik açıdan da uygun özellikler sergilemişlerdir. Buradan hareketle bu kalkon türevli bileşiklerin AChE ve BChE üzerindeki etkileşimlerini daha iyi anlamamıza yardımcı olmuştur. Umut verici sonuçların moleküler dinamik simülasyon, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarıyla desteklenmesi durumunda AH tedavisine yönelik piyasada bulunan FDA onaylı ilaçlardan daha iyi inhibisyon gösteren yeni adaylar olabileceği önerilmiştir.

Yapılan bu tez çalışması sayesinde, Alzheimer mekanizmasına yönelik belirlenen hedef enzimlere karşı birçok kimyasal bileşiklerin moleküler modelleme çalışmaları ile etkileşim mekanizmaları aydınlatılarak, spesifik yeni tedavi yaklaşımların ve yöntemlerin geliştirilmesine imkân sağlanacaktır. Bu doğrultuda birçok kimyasal molekül taranarak tedavi etkinliği yüksek ilaç molekülleri daha düşük maliyetli ve güvenilir şekilde belirlenecektir. Bu bağlamda optimal farmakodinamiği temel alan potansiyel kolinesteraz inhibitörlerin ülkemizdeki ve dünyadaki bilimsel literatüre temel oluşturulacaktır.



6. KAYNAKLAR

1. Klafki HW, Matthias S, Johannes K, Jens W (2006). Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain* 129(11): 2840–2855.
2. Alzheimer's Disease International (2021). World Alzheimer Report 2021 [online]. Available from: <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2021.pdf>. [Accessed: 05 November 2023].
3. Chen ZR, Huang JB, Yang SL, Hong FF (2022). Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules* 27(6): 1816.
4. Cheng ZQ, Zhu KK, Zhang J, Song JL, Muehlmann LA, Jiang CS, Liu CL, Zhang H (2019). Molecular-docking-guided design and synthesis of new IAA-tacrine hybrids as multifunctional AChE/BChE inhibitors. *Bioorg Chem* 83: 277-288.
5. Rosenberry TL, Brazzolotto X, Macdonald IR, Wandhammer M, Trovaslet-Leroy M, Darvesh S, Nachon F (2017). Comparison of the Binding of Reversible Inhibitors to Human Butyrylcholinesterase and Acetylcholinesterase: A Crystallographic, Kinetic and Calorimetric Study. *Molecules* 22(12): 2098.
6. Hwang J, Youn K, Lim G, Lee J, Kim DH, Jun M (2021). Discovery of Natural Inhibitors of Cholinesterases from Hydrangea: In Vitro and In Silico Approaches. *Nutrients* 13(1): 254.
7. Li Q, Yang H, Chen Y, Sun H (2017). Recent progress in the identification of selective butyrylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry* 132: 294–309.
8. Mesulam MM, Guillozet A, Shaw P, Levey A, Duysen EG, Lockridge O (2002). Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyze acetylcholine. *Neuroscience* 110(4): 627-639.
9. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scazufca M, Alzheimer's Disease International (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 366(9503): 2112–2117.
10. Lee HB, Lyketsos CG (2003). Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biological Psychiatry* 54(3): 353-362.
11. Tenner AJ (2020). Complement-Mediated Events in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *J Immunol* 204 (2): 306–315.

12. Karran E, De Strooper B (2022). The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery* 21(4): 306–318.
13. Liu PP, Xie Y, Meng XY, Kang JS (2019). History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 4: 29.
14. Fan L, Mao C, Hu X, Zhang S, Yang Z, Hu Z, Sun H, Fan Y, Dong Y, Yang J, Shi C, Xu Y (2020). New Insights Into the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neurology* 10: 1312.
15. Dias C, Rauter A.P (2015). Carbohydrates in Drug Design and Discovery. Jimenez-Barbero J, Canada FJ, Martin-Santamaria S (Ed.), The Royal Society of Chemistry. 180-208.
16. Trang A, Khandhar PB (2023). Physiology, Acetylcholinesterase. In StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
17. Azam F (2017). Ginger Components as Anti-Alzheimer Drugs: Focus on Drug Design. Farooqui T , Farooqui AA (Ed.), Neuroprotective Effects of Phytochemicals in Neurological Disorders. Pages: Sayfa: 149-166.
18. Gerlits O, Ho KY, Cheng X, Blumenthal D, Taylor P, Kovalevsky A, Radić Z (2019). A new crystal form of human acetylcholinesterase for exploratory room-temperature crystallography studies. *Chem Biol Interact* 309: 108698.
19. Cai Y, Zhou S, Stewart MJ, Zheng F, Zhan CG. (2019). Dimerization of human butyrylcholinesterase expressed in bacterium for development of a thermally stable bioscavenger of organophosphorus compounds. *Chem Biol Interact* 310:108756.
20. Greig NH, Lahiri DK, Sambamurti K (2002). Butyrylcholinesterase: an important new target in Alzheimer's disease therapy. *International Psychogeriatrics* 1: 77-91.
21. Miao S, He Q, Li C, Wu Y, Liu M, Chen Y, Qi S, Gong K (2022). Aaptamine - a dual acetyl - and butyrylcholinesterase inhibitor as potential anti-Alzheimer's disease agent. *Pharmaceutical Biology* 60(1): 1502-1510.
22. Moreira NCDS, Lima JEBF, Marchiori MF, Carvalho I, Sakamoto-Hojo ET (2022). Neuroprotective Effects of Cholinesterase Inhibitors: Current Scenario in Therapies for Alzheimer's Disease and Future Perspectives. *Journal of Alzheimer's Disease Reports* 6(1): 177–193.
23. Masson P, Xie W, Froment MT, Lockridge O (2001). Effects of mutations of active site residues and amino acids interacting with the Omega loop on substrate activation of butyrylcholinesterase. *Biochim Biophys Acta* 1544(1-2): 166–176.

24. Nawaz SA, Ayaz M, Brandt W, Wessjohann LA, Westermann B (2011). Cation- π and π - π stacking interactions allow selective inhibition of butyrylcholinesterase by modified quinine and cinchonidine alkaloids. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 404(4): 935–940.
25. Abdallah MH, Mohammed AJ, Hadi H (2008) Studying of the complexes product of the nerve agent Soman with the Butyrylcholinesterase and Acetylcholinesterase Enzymes. *Baghdad Science Journal* 5(2): 297-304.
26. Çokuğraş N (2003) Butyrylcholinesterase: Structure and Physiological Importance. *Turkish Journal of Biochemistry* 28(2): 54-61.
27. Meden A, Knez D, Jukič M, Brazzolotto X, Gršič M, Pišlar A, Zahirović A, Kos J, Nachon F, Svete J, Gobec S, Grošelj U (2019). Tryptophan-derived butyrylcholinesterase inhibitors as promising leads against Alzheimer's disease. *Chemical Communications (Cambridge, England)* 55(26): 3765–3768.
28. Bajda M, Więckowska A, Hebda M, Guzior N, Sottriffer CA, Malawska B (2013). Structure-based search for new inhibitors of cholinesterases. *International Journal of Molecular Sciences* 14(3): 5608–5632.
29. Patel PH, Gupta V (2023). Rivastigmine. In *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*.
30. Kalola UK, Nguyen H (2023). Galantamine. In *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*.
31. Kumar A, Gupta V, Sharma S (2023). Donepezil. In *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*.
32. Ruangritchankul S, Chantharit P, Srisuma S, Gray LC (2021). Adverse Drug Reactions of Acetylcholinesterase Inhibitors in Older People Living with Dementia: A Comprehensive Literature Review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 17: 927–949.
33. Shehata MK, Ismail AA, Kamel MA (2023). Combined Donepezil with Astaxanthin via Nanostructured Lipid Carriers Effective Delivery to Brain for Alzheimer's Disease in Rat Model. *International Journal of Nanomedicine* 18: 4193–4227.
34. Kudo T (2016). The Practical Pharmacology of Donepezil. In: *Practical Pharmacology for Alzheimer's Disease*. Springer 27-33.

35. Saleh NA, Elhaes H, Ibrahim M (2017). Design and Development of Some Viral Protease Inhibitors by QSAR and Molecular Modeling Studies. Gupta SP (Ed.), *Viral Proteases and Their Inhibitors* 25-28.
36. Forster MJ (2002). Molecular modelling in structural biology. *Micron* 33(4): 365–384.
37. Young DC (2009). Computational Drug Design: A Guide for Computational and Medicinal Chemists. *Journal of the American Chemical Society* 13(23): 8334-8334.
38. Niazi SK, Mariam Z. (2023). Computer-Aided Drug Design and Drug Discovery: A Prospective Analysis. *Pharmaceuticals (Basel)* 17(1): 22.
39. Baig MH, Ahmad K, Rabbani G, Danishuddin M, Choi I (2018). Computer Aided Drug Design and its Application to the Development of Potential Drugs for Neurodegenerative Disorders. *Current Neuropharmacology* 16(6): 740–748.
40. Chang Y, Hawkins BA, Du JJ, Groundwater PW, Hibbs DE, Lai F (2022). A Guide to In Silico Drug Design. *Pharmaceutics*, 15(1): 49.
41. Ferreira LG, Dos Santos RN, Oliva G, Andricopulo AD (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules* 20(7): 13384–13421.
42. Tiwari A, Singh (2022). Computational approaches in drug designing. *Bioinformatics* 207-217.
43. Huey R, Morris GM, Olson AJ, Goodsell DS (2007). A semiempirical free energy force field with charge-based desolvation. *Journal of Computational Chemistry* 28(6): 1145–1152.
44. Tatar G (2021). Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı. 1.Baskı ed Acuner SE, editor Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 291-310.
45. 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.
46. Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF (2018). Development of a machine-learning model to predict Gibbs free energy of binding for protein-ligand complexes. *Biophysical Chemistry* 240: 63–69.
47. 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.

48. Pires DE, Blundell TL, Ascher DB (2015). Pkcsml: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *J Med Chem* 58(9): 4066-4072.
49. Technology Networks (2024). What Is ADME? [online]. Available from: <https://www.technologynetworks.com/drug-discovery/articles/what-is-adme-336683>. [Accessed: 01 December 2024].
50. Guan L, Yang H, Cai Y, Sun L, Di P, Li W, Liu G, Tang Y (2018). ADMET-score - a comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness. *Medchemcomm* 10(1): 148-157.
51. Flores-Holguín N, Frau J, Glossman-Mitnik D (2021). In Silico Pharmacokinetics, ADMET Study and Conceptual DFT Analysis of Two Plant Cyclopeptides Isolated From Rosaceae as a Computational Peptidology Approach. *Front Chem* 9: 708364.
52. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* 46(1-3): 3–26.
53. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry* 45(12): 2615–2623.
54. BIOVIA DS (2019). Discovery studio modeling environment. release 2020 ed. San Diego: Dassault Systèmes.
55. 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.
56. 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.
57. Padrón JA, Carrasco R, Pellón RF (2002). Molecular descriptor based on a molar refractivity partition using Randic-type graph-theoretical invariant. *J Pharm Pharm Sci* 5(3): 258–266.

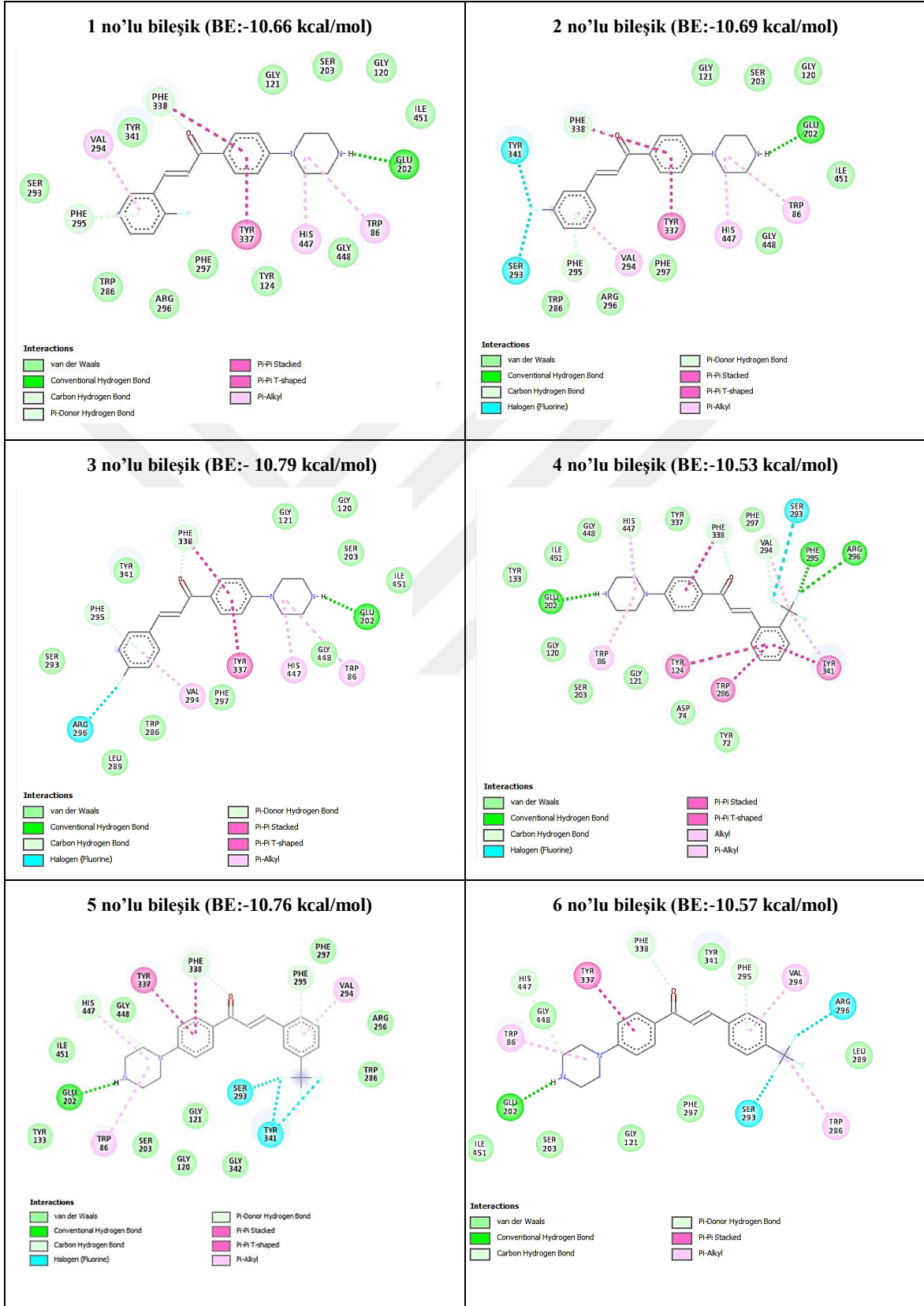
58. Ibrahim Z, Uzairu A, Shallangwa GA, Abechi SE (2021). Pharmacokinetic predictions and docking studies of substituted aryl amine-based triazolopyrimidine designed inhibitors of Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase (PfDHODH). *Futur J Pharm Sci* 7: 133.
59. Zhang Y, Forli S, Omelchenko A, Sanner MF (2019). Autogridfr: Improvements on autodock affinity maps and associated software tools. *J Comput Chem* 40(32): 2882-2886.
60. Forli S, Huey R, Pique ME, Sanner MF, Goodsell DS, Olson AJ (2016). May. Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nat Protoc* 11(5): 905-919.



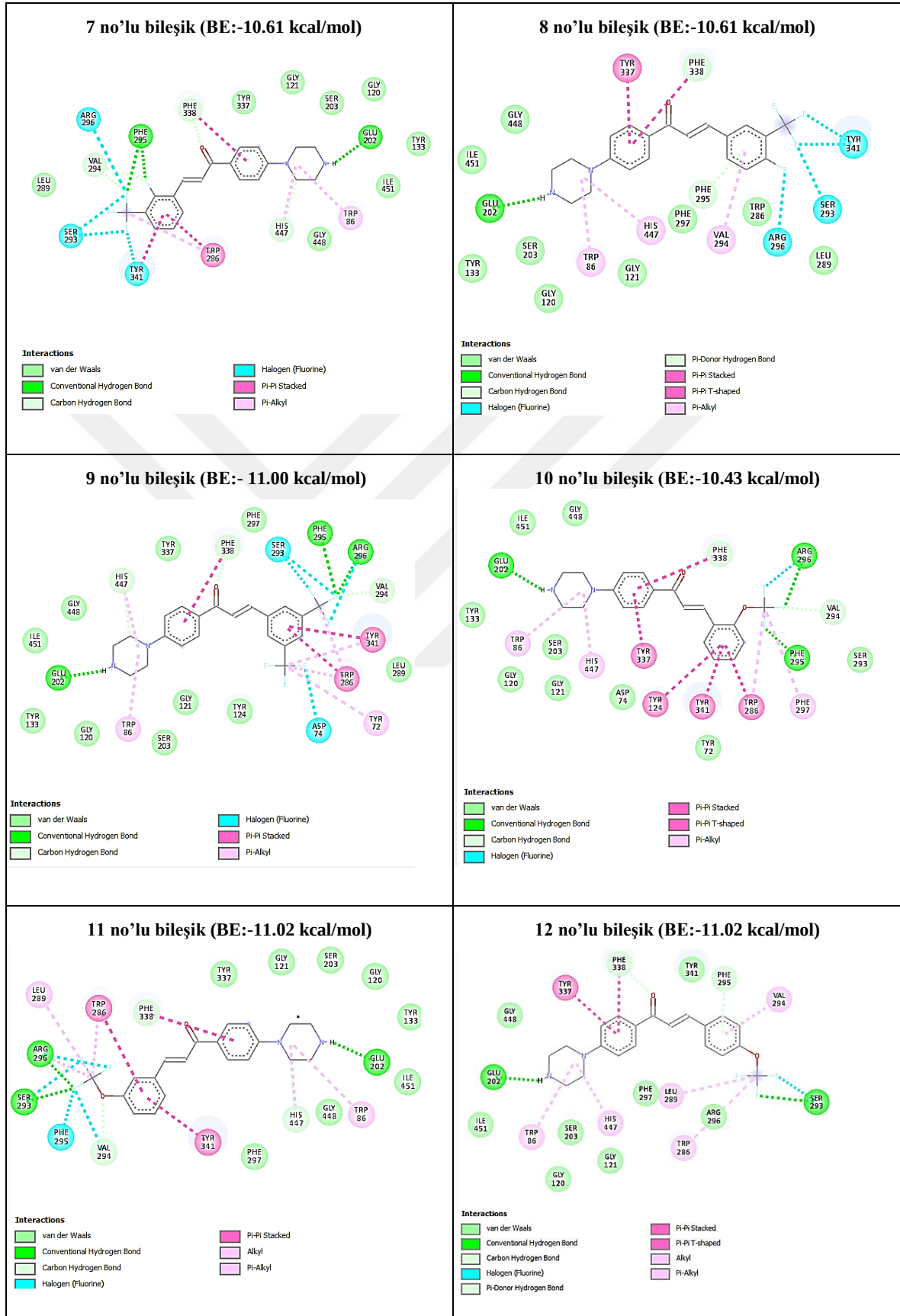


EKLER

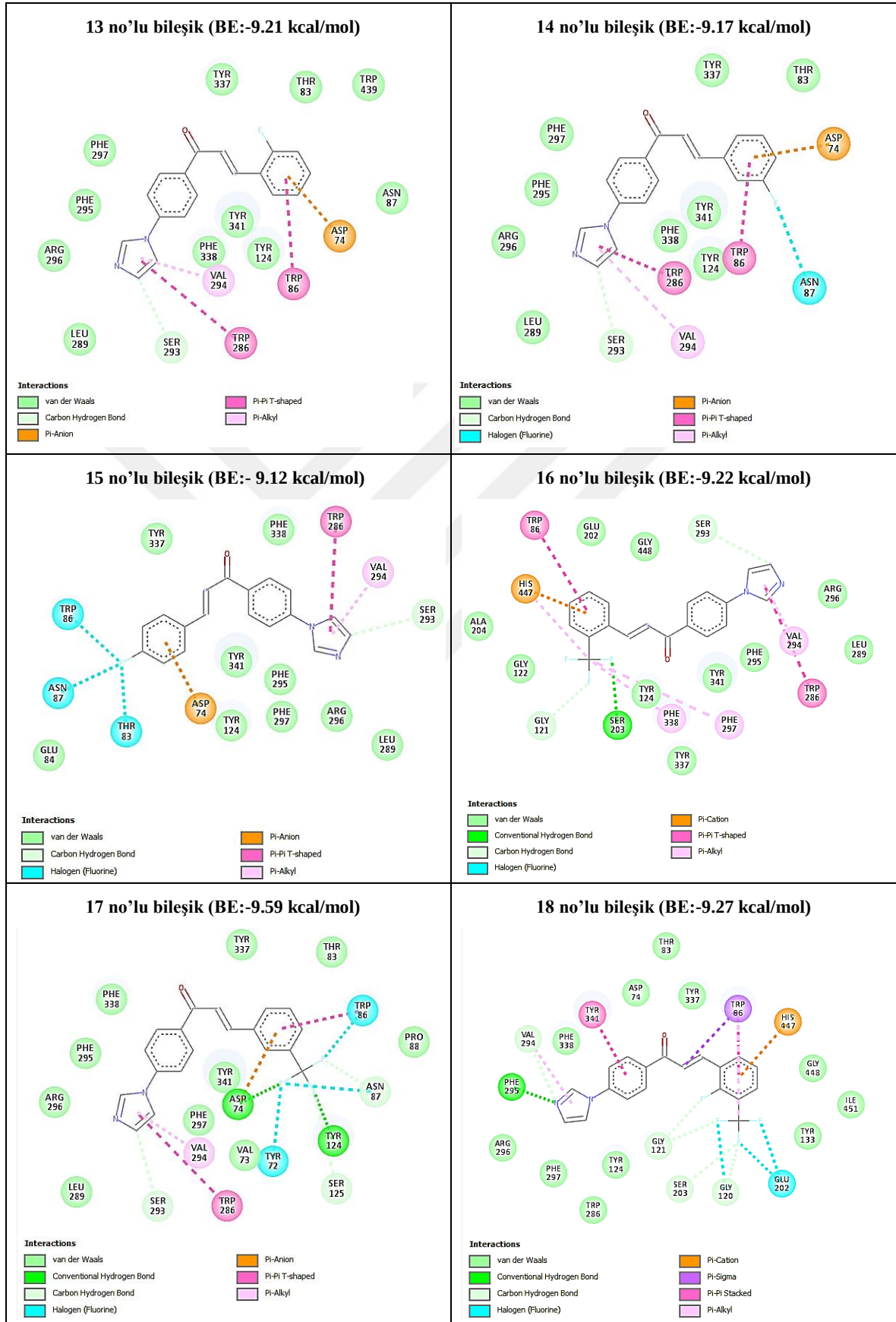
EK 1. AChE enziminin 43 adet bileşik ile moleküler docking analizi sonucundaki 2B etkileşim analizlerinin gösterimi



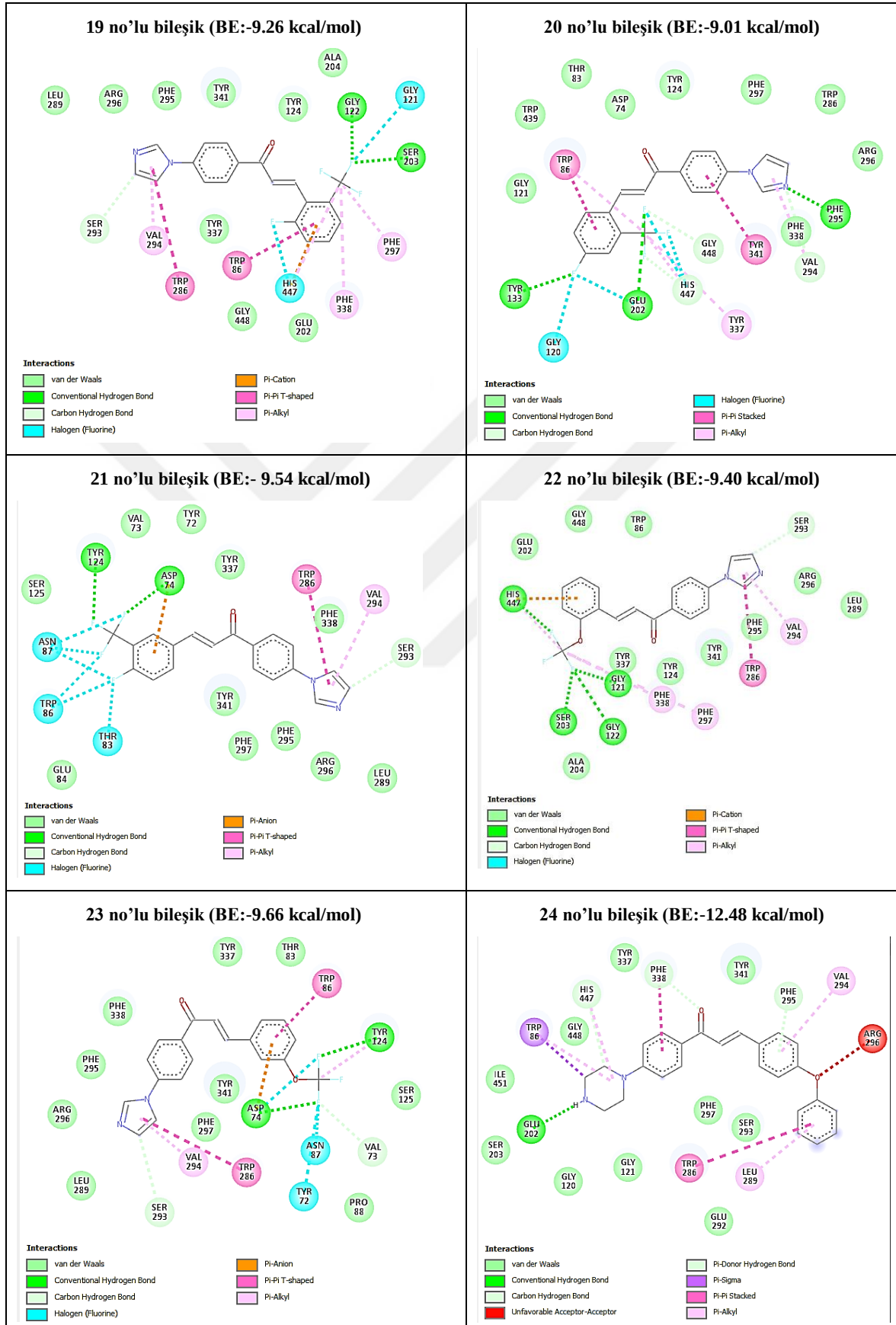
EK 1. (Devam)



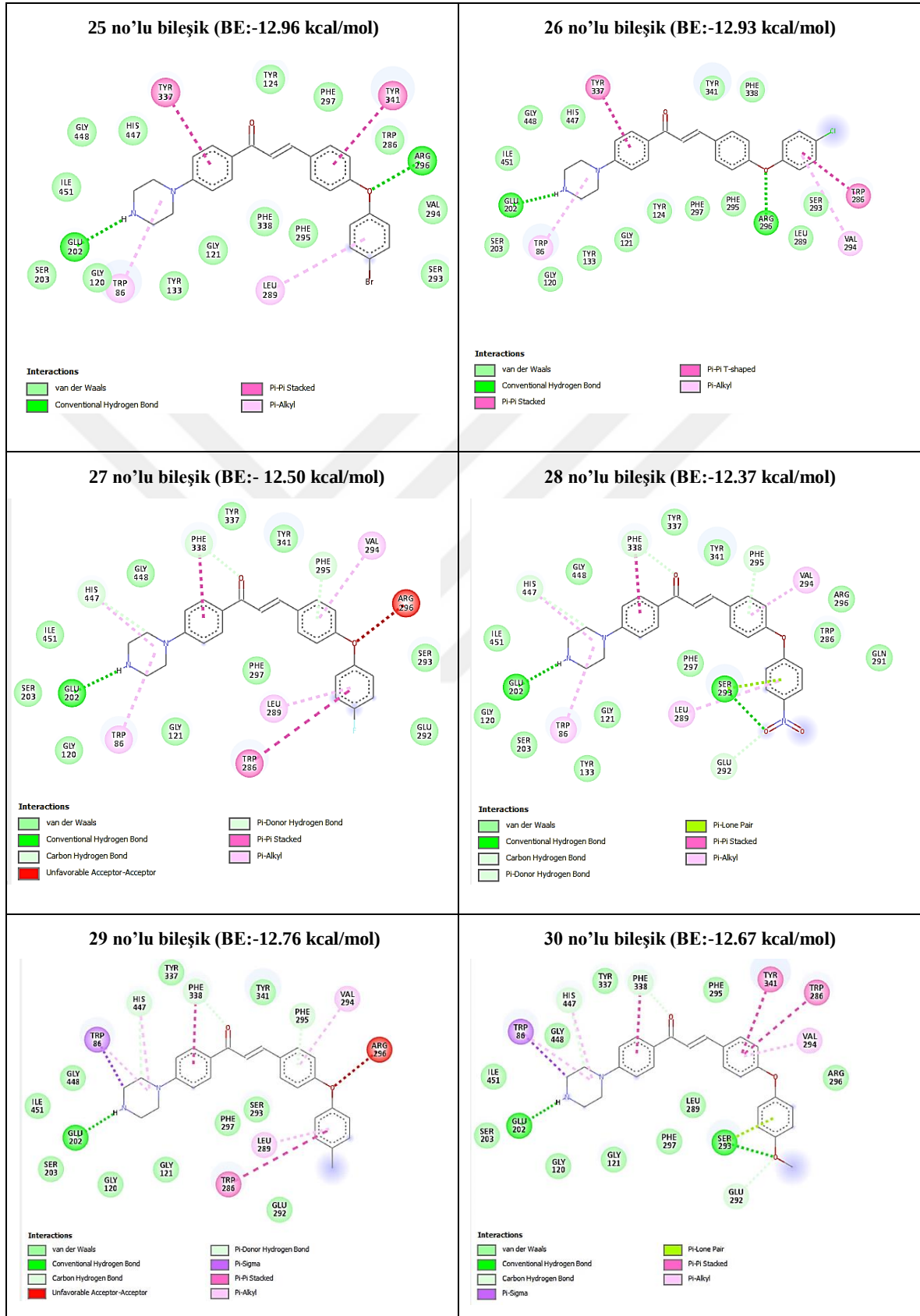
EK 1. (Devam)



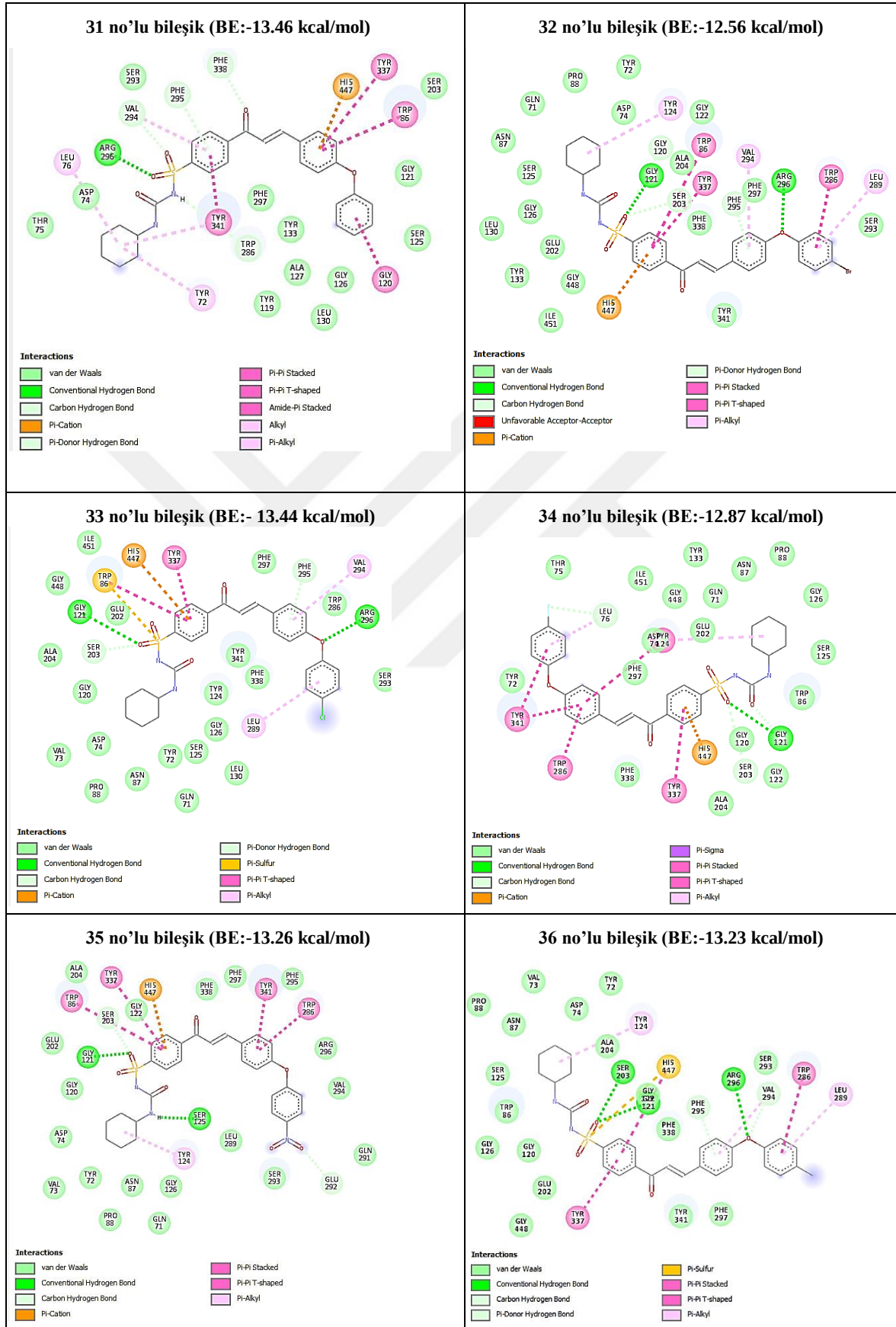
EK 1. (Devam)



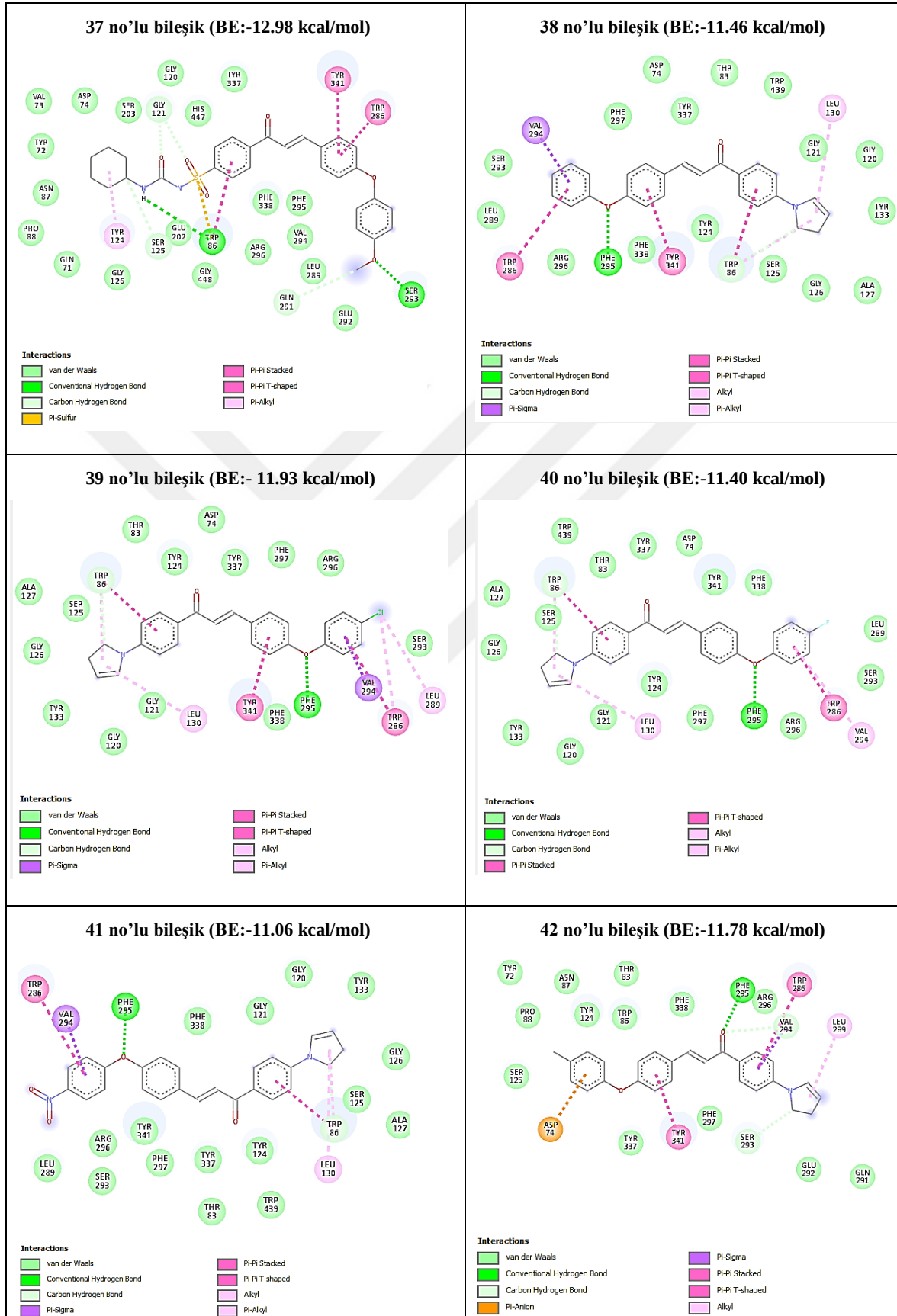
EK 1. (Devam)



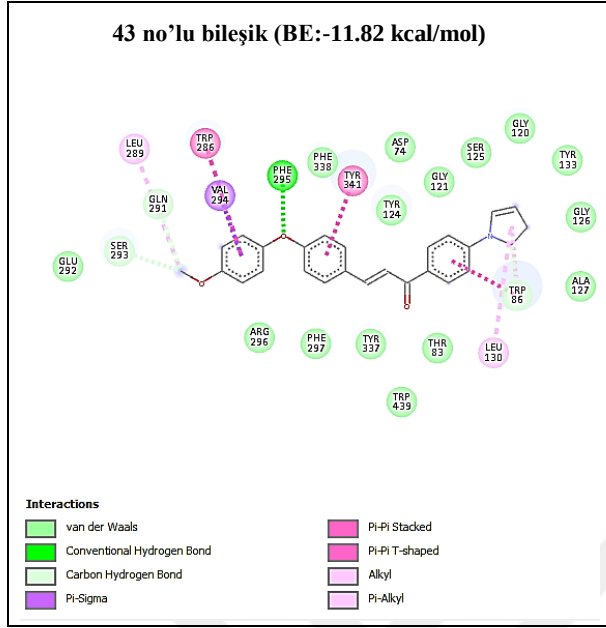
EK 1. (Devam)



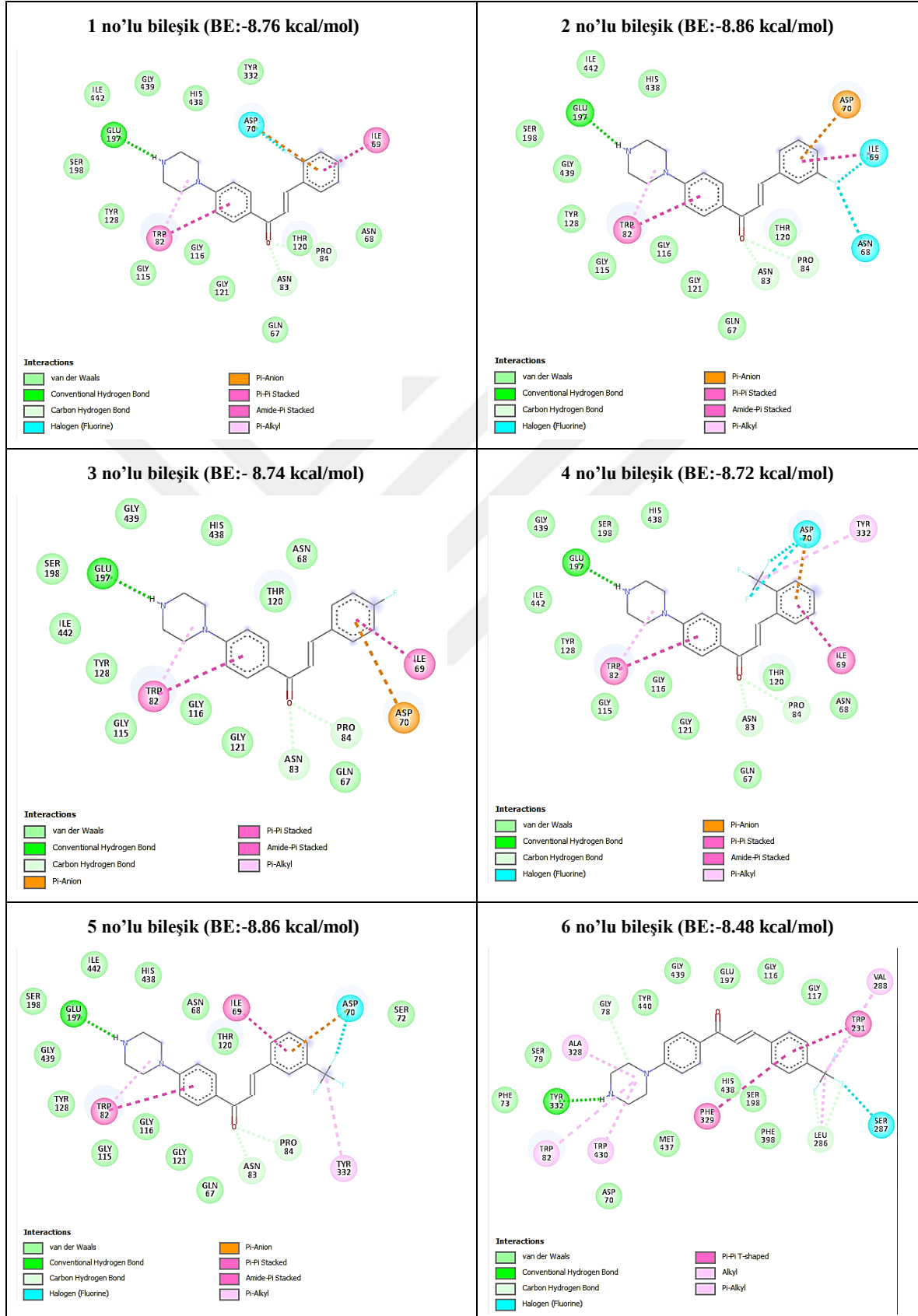
EK 1. (Devam)



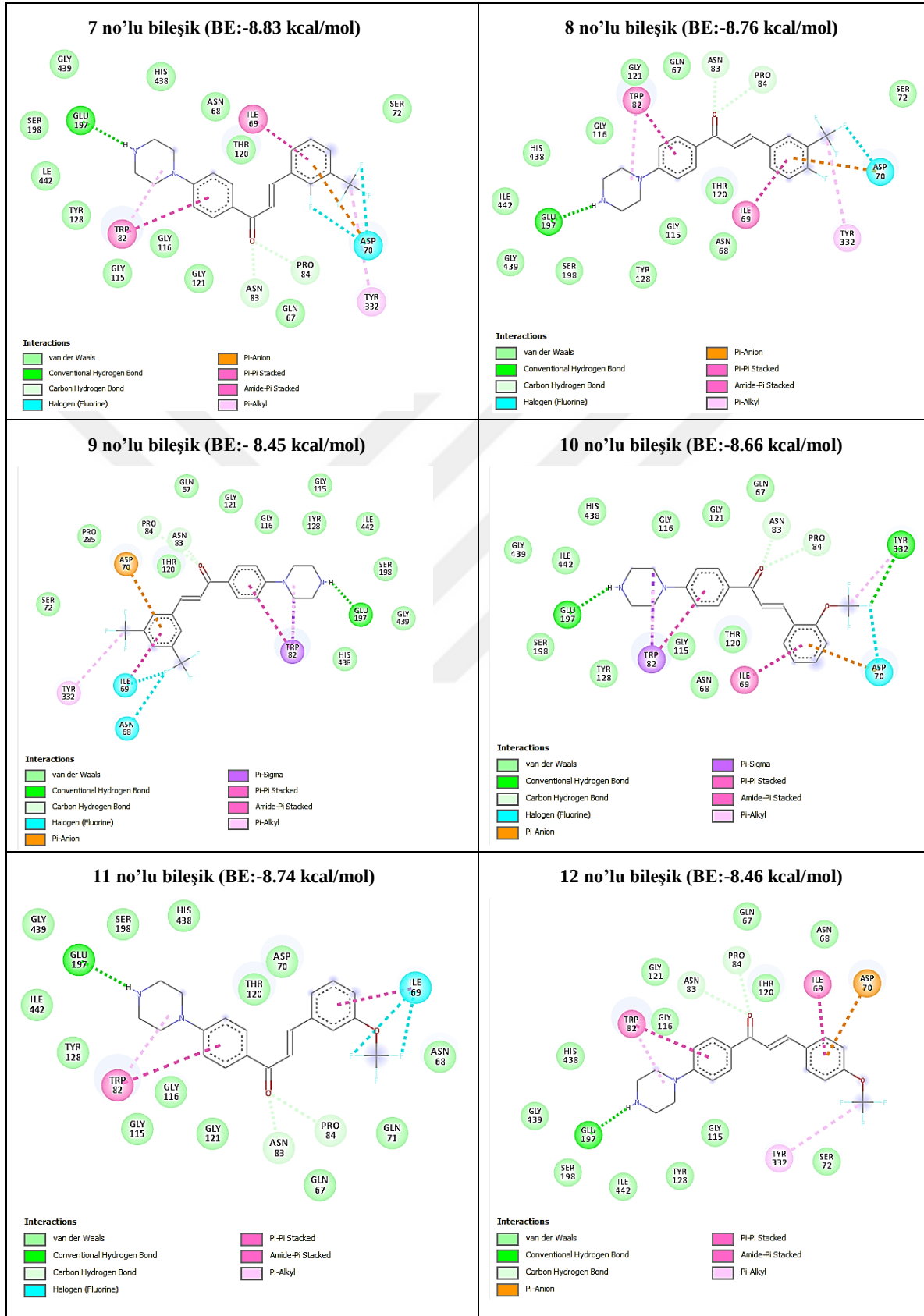
EK 1. (Devam)



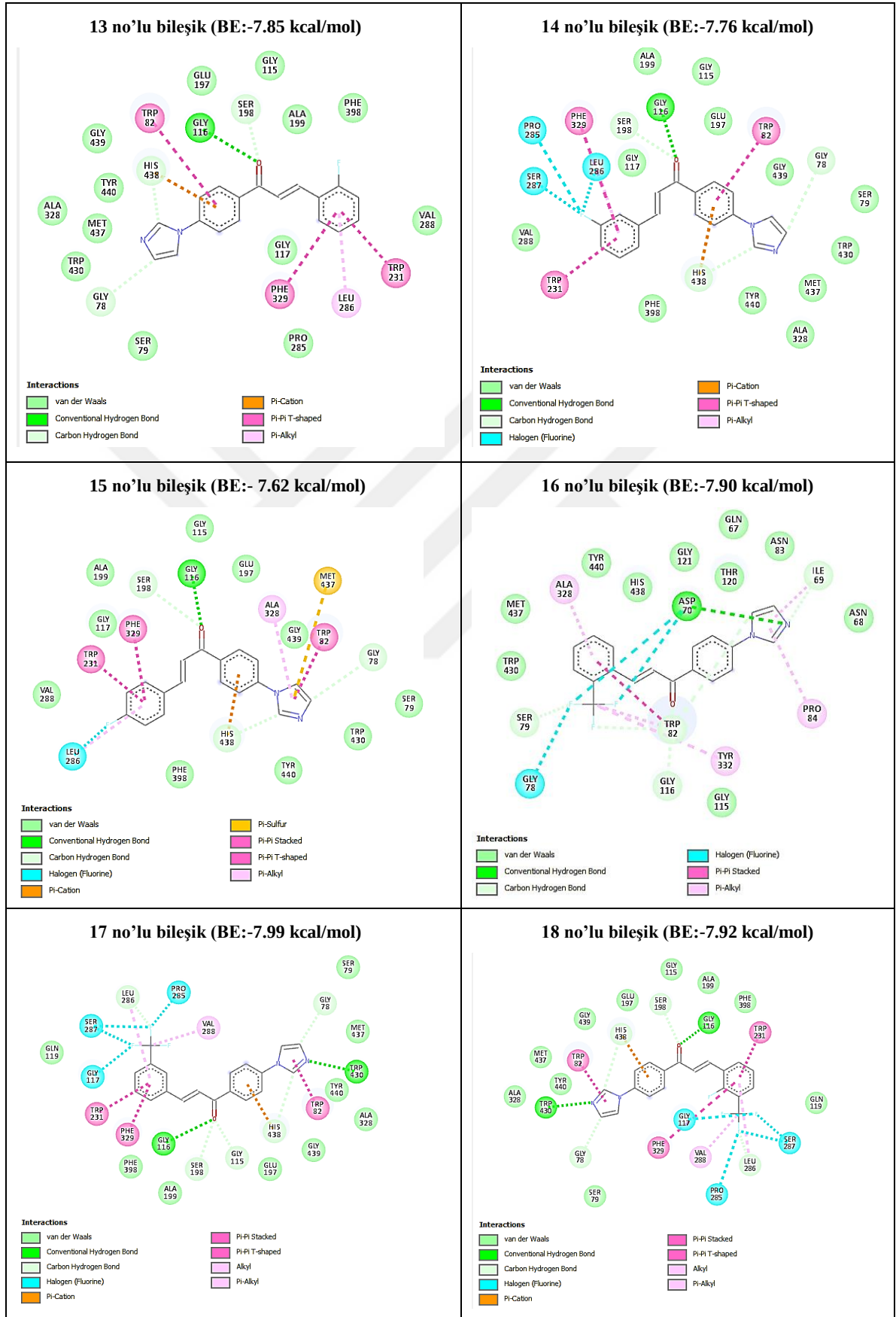
EK 2. BChE enziminin 43 adet bileşik ile moleküler docking analizi sonucundaki 2B etkileşim analizlerinin gösterimi



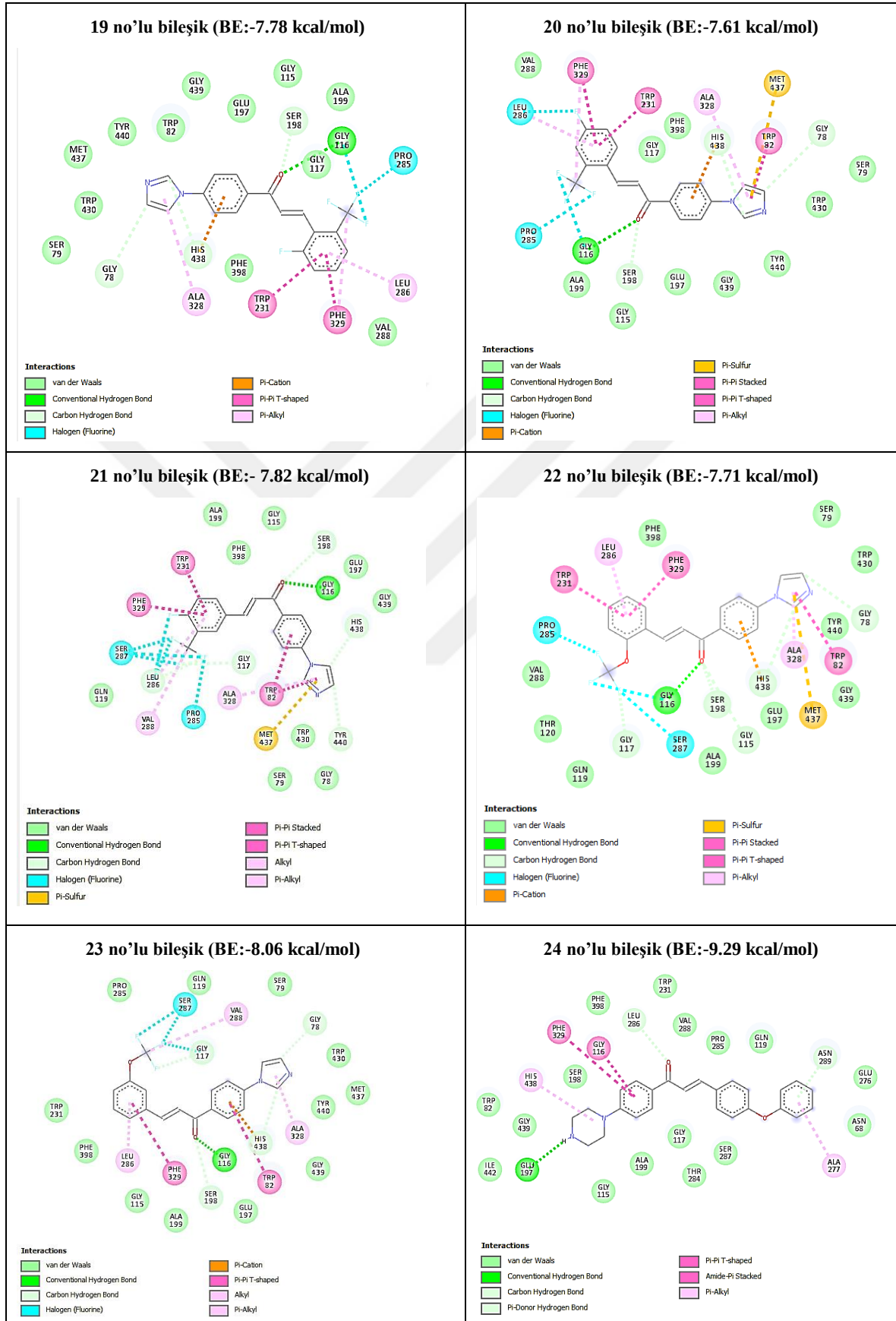
EK 2. (Devam)



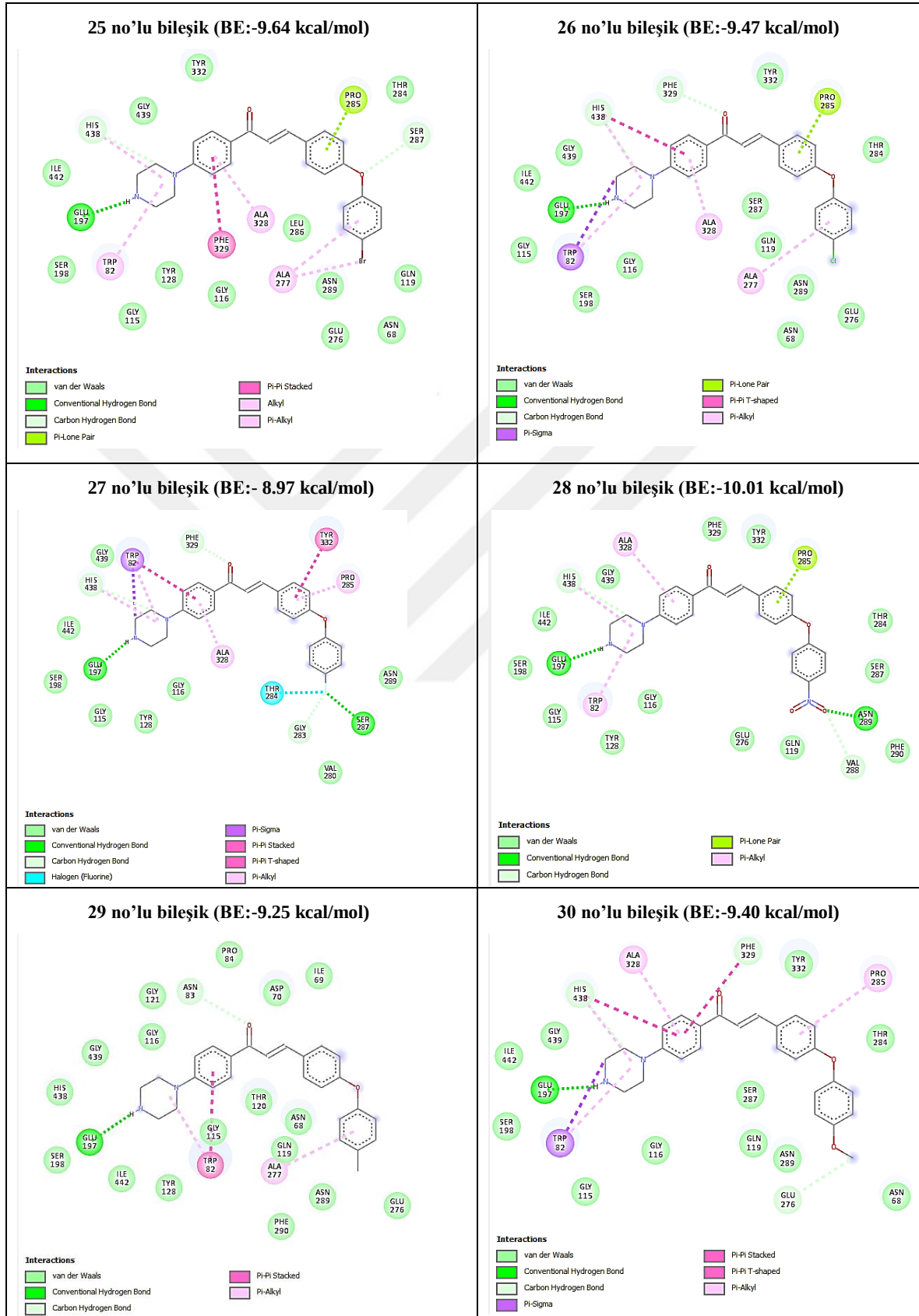
EK 2. (Devam)



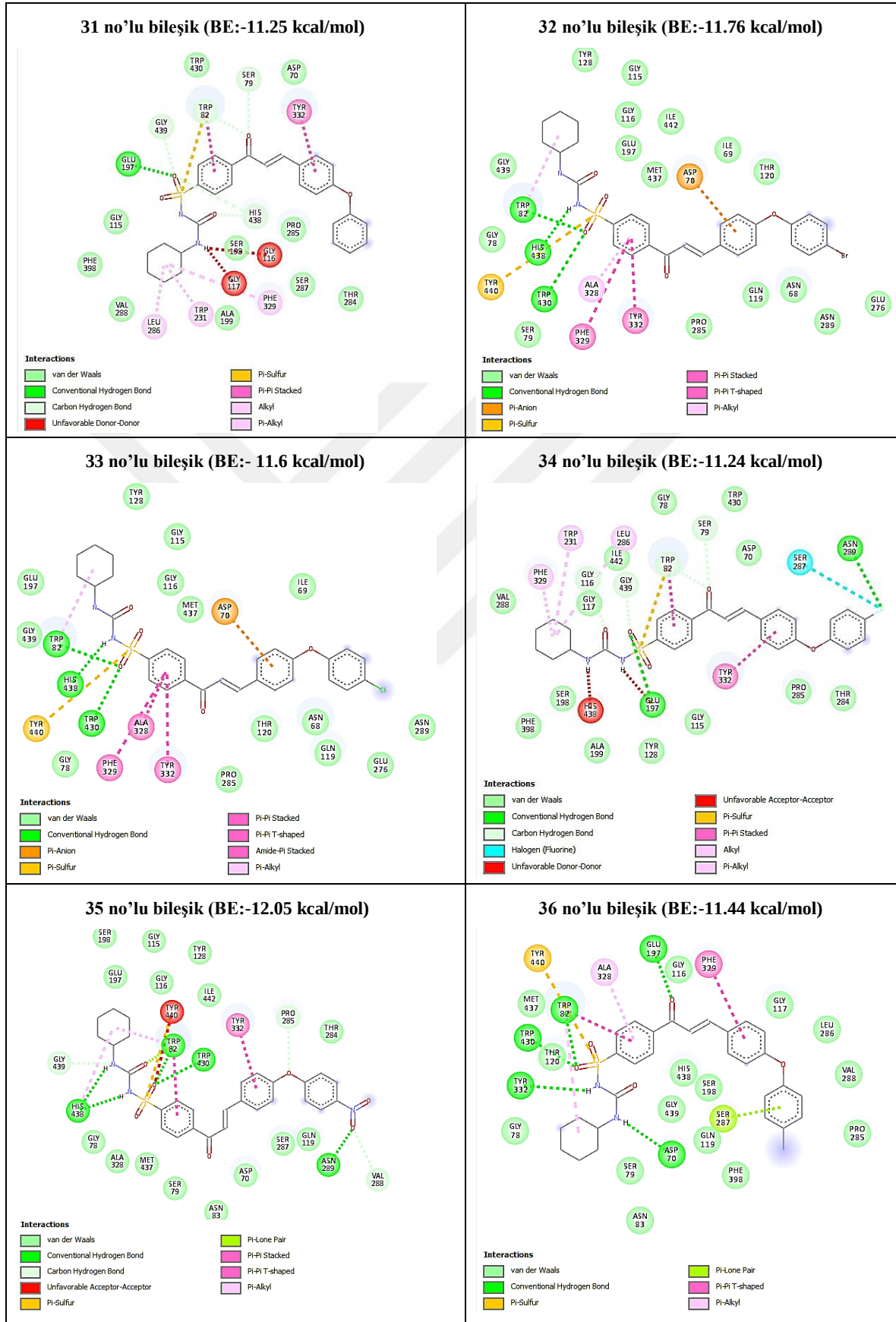
EK 2. (Devam)



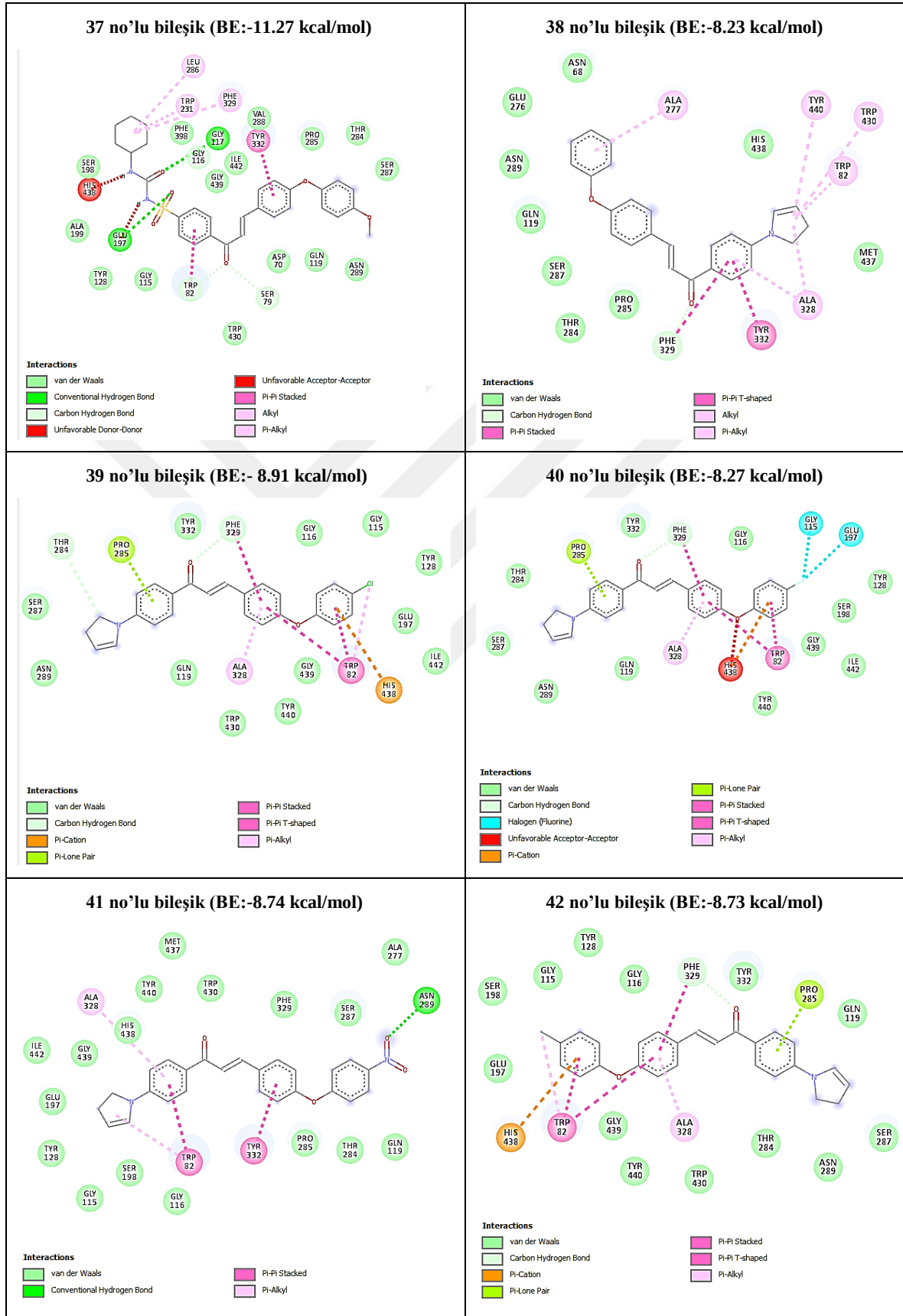
EK 2. (Devam)



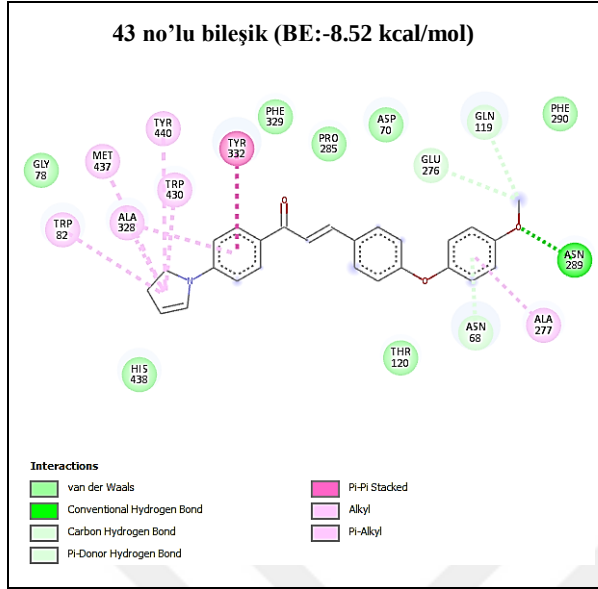
EK 2. (Devam)



EK 2. (Devam)



EK 2. (Devam)



EK 3. 43 adet bileşiğe ait ADMET analiz sonuçları tablosu

Varsayılan Aralık	50-500 g/mol	0-5	0-10	0-5	-2-10	20-130 Å ²	40-130	-1<LogBB<3	Yes/No	Yes/No	Yes/No
Özellikler	Moleküler Ağırlık	Dönebilir Bağ Sayısı	H-bağ Alıcı	H-bağ verici	iLogP	Polar Yüzey Alanı	Molar Refraktivite	Kan Beyin Bariyeri Geçışı	Lipinski Kuralı	AMES Toxicity	Hepatotoksisite
Numara											
Donepezil	379.49	6	4	0	3.92	38.77	115.31	0.479	Yes	No	Yes
HUN	384.58	11	1	3	3.95	61.50	120.32	-0.235	Yes	No	Yes
Galantamin	287.35	1	4	1	2.66	41.93	84.05	0.211	Yes	No	Yes
Rivastigmin	250.34	6	3	0	3.20	32.78	73.12	0.439	Yes	No	No
1	310.37	4	3	1	2.99	32.34	97.57	0.264	Yes	Yes	Yes
2	310.37	4	3	1	2.80	32.34	97.57	0.204	Yes	Yes	Yes
3	310.37	4	3	1	2.97	32.34	97.57	0.186	Yes	Yes	Yes
4	360.37	5	5	1	3.17	32.34	102.61	0.22	Yes	No	Yes
5	360.37	5	5	1	3.25	32.34	102.61	0.178	Yes	No	Yes
6	360.37	5	5	1	3.30	32.34	102.61	0.174	Yes	No	Yes
7	378.36	5	6	1	3.04	32.34	102.57	0.275	Yes	No	Yes
8	378.36	5	6	1	3.15	32.34	102.57	0.197	Yes	No	Yes
9	428.37	6	8	1	3.59	32.34	107.61	0.208	Yes	No	Yes
10	376.37	6	6	1	3.18	41.57	104.29	0.024	Yes	No	Yes
11	376.37	6	6	1	3.37	41.57	104.29	0.084	Yes	No	Yes
12	376.37	6	6	1	3.37	41.57	104.29	0.065	Yes	No	Yes
13	292.31	4	3	0	2.76	34.89	83.33	0.276	Yes	Yes	No
14	292.31	4	3	0	2.79	34.89	83.33	0.248	Yes	Yes	No
15	292.31	4	3	0	2.76	34.89	83.33	0.23	Yes	Yes	No
16	342.31	5	5	0	2.79	34.89	88.37	0.232	Yes	Yes	No
17	342.31	5	5	0	2.89	34.89	88.37	0.222	Yes	Yes	No
18	360.30	5	6	0	2.87	34.89	88.33	0.287	Yes	Yes	No
19	360.30	5	6	0	2.89	34.89	88.33	0.287	Yes	Yes	No
20	360.30	5	6	0	2.90	34.89	88.33	0.241	Yes	Yes	No
21	360.30	5	6	0	2.88	34.89	88.33	0.241	Yes	Yes	No

EK 3. (Devam)

22	358.31	6	6	0	3.03	44.12	90.05	0.036	Yes	Yes	No
23	358.31	6	6	0	3.13	44.12	90.05	0.128	Yes	Yes	No
24	384.47	6	3	0	3.88	41.57	124.12	0.052	Yes	Yes	Yes
25	463.37	6	3	1	4.13	41.57	131.82	0.011	Yes	No	Yes
26	418.92	6	3	1	4.01	41.57	129.13	0.012	Yes	No	Yes
27	402.46	6	4	1	3.87	41.57	124.08	0.005	Yes	No	Yes
28	429.47	7	5	1	3.41	87.39	132.95	-0.705	Yes	Yes	Yes
29	398.50	6	3	1	3.95	41.57	129.09	0.025	Yes	No	Yes
30	414.50	7	4	1	4.11	50.80	130.62	-0.235	Yes	No	Yes
31	504.60	10	5	2	3.99	109.95	138.78	-0.868	Yes	No	Yes
32	583.49	10	5	2	3.94	109.95	146.48	-1.064	Yes	No	Yes
33	539.04	10	5	2	3.78	109.95	143.79	-1.056	Yes	No	Yes
34	522.59	10	6	2	3.62	109.95	138.74	-1.088	Yes	No	Yes
35	549.59	11	7	2	3.54	155.77	147.60	-1.387	Yes	Yes	Yes
36	518.62	10	5	2	3.73	109.95	143.74	-0.88	Yes	No	Yes
37	534.62	11	6	2	3.71	119.18	145.27	-1.106	Yes	No	Yes
38	369.46	6	2	0	4.03	29.54	117.41	0.609	Yes	No	Yes
39	403.90	6	2	0	4.35	29.54	122.42	0.588	Yes	No	Yes
40	387.45	6	3	0	4.19	29.54	117.36	0.633	Yes	No	Yes
41	414.45	7	4	0	3.63	75.36	126.23	-0.565	Yes	Yes	Yes
42	383.48	6	2	0	4.32	29.54	122.37	0.634	Yes	No	Yes
43	399.48	7	3	0	4.34	38.77	123.90	-0.116	Yes	No	Yes

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

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

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	-	-
Yüksek Lisans	KTÜ Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi	-
Lisans	KTÜ Sağlık Yönetimi	2021
Lise	Şehit Necmi Çakır Anadolu Lisesi	2017

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
-		

YABANCI DİL

İngilizce

HOBİLER

1. Kitap okumak