



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**KANABİNOİDLERİN SİNİR SİSTEMİ
ENZİMLERİNE BAĞLANMA
POTANSİYELLERİNİN MOLEKÜLER
DOKİNG İLE İNCELENMESİ**

CELİLE DERVİŞOĞLU

(520817007)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

DANIŞMAN

Prof. Dr. Safiye SAĞ ERDEM

İSTANBUL, 2020



**MARMARA UNIVERSITY
INSTITUTE FOR GRADUATE
STUDIES
IN PURE AND APPLIED SCIENCES**



**INVESTIGATION ON THE BINDING
POTENTIAL OF CANNABINOIDS
TO NERVOUS SYSTEM ENZYMES
BY MOLECULAR DOCKING**

CELİLE DERVİŞOĞLU

(520817007)

MASTER THESIS

Department of Chemistry

Thesis Supervisor

Prof. Dr. Safiye SAĞ ERDEM

ISTANBUL, 2020

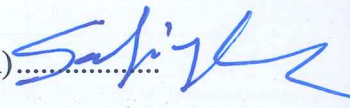
MARMARA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Öğrencisi Celile DERVİŞOĞLU'nun "Kanabinoidlerin sinir sistemi enzimlerine bağlanma potansiyellerinin moleküler doking ile incelenmesi " başlıklı tez çalışması. 16.01.2020 tarihinde savunulmuş ve jüri üyeleri tarafından başarılı bulunmuştur.

Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Safiye SAĞ ERDEM (Danışman)

Marmara Üniversitesi (İMZA) 

Prof.Dr. Ayşe OGAN (Üye)

Marmara Üniversitesi (İMZA) 

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ÖZBİL (Üye)

Arel Üniversitesi (İMZA) 

ONAY

Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 22.01.2020 tarih ve 2020/03-02 sayılı kararı ile Celile DERVİŞOĞLU'nun Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.


Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Prof.Dr.Bülent EKİCİ



TEŞEKKÜR

Bu yüksek lisans tez çalışması, Marmara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programında gerçekleştirilmiştir.

Lisans hayatımda başlayıp yüksek lisans eğitimim boyunca kılavuzluk eden, her daim desteklerini hissettiğim, ortaya çıkan bir problem karşısında sakin tavrı ve çözümsel yaklaşımları ile bana yol gösteren çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Safiye Sağ Erdem'e,

Tüm hayatım boyunca her zaman ve koşulda benden sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen, her daim yanımda olan canım aileme,

Yüksek lisan eğitimim boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen ekip arkadaşlarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Aralık, 2019

Celile DERVİŞOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
SEMBOLLER.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
TABLO LİSTESİ.....	xxi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Giriş ve Amaç.....	1
1.2. Sinir Sistemi Enzimleri.....	5
1.2.1. Monoamin Oksidaz (MAO) Enzimi.....	5
1.2.2. Asetilkolin Esteraz (AChE) Enzimi.....	8
1.2.3. Beta Sekretaz 1 (BACE1) Enzimi.....	12
1.2.4. γ -Aminobütirik Asit Aminotransferaz (GABA-AT) Enzimi....	14
1.2.5. Kallikrein 7 (KLK7) Enzimi.....	16
1.2.6. Transglutaminaz 2 (TG2) Enzimi.....	17
1.2.7. Siklooksijenaz 2 (COX2) Enzimi.....	20
1.2.8. Glikojen Sentaz Kinaz-3 β (GSK-3 β) Enzimi.....	22
1.2.9. Yağ Asidi Amid Hidrolaz (FAAH) Enzimi.....	23
1.3. Kanabinoidler.....	28
1.3.1. Reseptörleri.....	28
1.3.2. Kanabinoidlerin Sınıflandırılması.....	30
1.4. Akılcı İlaç Tasarımı.....	34
1.4.1. Yapı-Tabanlı İlaç Tasarımı.....	35
1.4.2. Ligand-Tabanlı İlaç Tasarımı.....	36

1.4.3. Ligand-Tabanlı Farmakofor.....	37
1.4.4. Sanal Tarama.....	38
1.4.5. ADME Özellikleri: Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizm ve Atılım.....	39
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	40
2.1. Moleküler Doking.....	40
2.1.1. Protein Dosyalarının Hazırlanması.....	42
2.1.2. Ligand Dosyalarının Hazırlanması.....	44
2.1.3. Konfigürasyon Dosyalarının Hazırlanması.....	48
2.1.4. Moleküler Doking İşleminin Doğrulanması.....	50
2.1.5. Moleküler Doking Sonuçlarının Görüntülenmesi.....	56
2.2. Ligandların ADME Özellikleri.....	56
2.3. Ligand-Tabanlı Hedef Tahmini İncelemesi.....	63
3. BULGULAR.....	64
3.1.Ligand-Tabanlı Farmakofor Grup İncelemeleri.....	64
3.2.Moleküler Doking Sonuçları.....	66
3.3.Enzim-Ligand Etkileşimlerinin İncelenmesi.....	70
3.3.1. AChE Enziminin Doking Sonuçları.....	70
3.3.2. BACE-1 Enziminin Doking Sonuçları.....	78
3.3.3. COX-2 Enziminin Doking Sonuçları.....	83
3.3.4. GABA-AT Enziminin Doking Sonuçları.....	87
3.3.5. GSK-3 β Enziminin Doking Sonuçları.....	92
3.3.6. FAAH Enziminin Doking Sonuçları.....	96
3.3.7. KLK7 Enziminin Doking Sonuçları.....	101
3.3.8. MAO-A Enziminin Doking Sonuçları.....	103
3.3.9. MAO-B Enziminin Doking Sonuçları.....	108
3.3.10. TG Enziminin Doking Sonuçları.....	112
3.3.11. CB ₁ Reseptörünün Doking Sonuçları.....	115
3.4.ADME Sonuçları.....	119
3.4.1. AM-2201 için ADME ve Hedef Tahmini Sonuçları.....	119
3.4.2. Amfetamin için ADME ve Hedef Tahmini Sonuçları.....	122

3.4.3. HU-210 için ADME ve Hedef Tahmini Sonuçları.....	125
3.4.4. JWH-018 için ADME ve Hedef Tahmini Sonuçları.....	128
3.4.5. JWH-073 için ADME ve Hedef Tahmini Sonuçları.....	131
3.4.6. Kanabidiol için ADME ve Hedef Tahmini Sonuçları.....	134
3.4.7. Kanabigerol için ADME ve Hedef Tahmini Sonuçları.....	137
3.4.8. Kanabikrom için ADME ve Hedef Tahmini Sonuçları.....	140
3.4.9. Kanabinol için ADME ve Hedef Tahmini Sonuçları.....	143
3.4.10. Kanabisiklohegzanol için ADME ve Hedef Tahmini Sonuçları...	146
3.4.11. LSD için ADME ve Hedef Tahmini Sonuçları.....	149
3.4.12. MDMA için ADME ve Hedef Tahmini Sonuçları.....	152
3.4.13. THC için ADME ve Hedef Tahmini Sonuçları.....	155
3.4.14. THCV için ADME ve Hedef Tahmini Sonuçları.....	158
3.4.15. WIN 55,212-2 için ADME ve Hedef Tahmini Sonuçları.....	161
Grafiksel Gösterimde Genel Sınıflandırma.....	164
SONUÇLAR.....	166
KAYNAKLAR.....	168
EKLER.....	184
ÖZGEÇMİŞ.....	195

ÖZET

KANABİNOİDLERİN SİNİR SİSTEMİ ENZİMLERİNE BAĞLANMA POTANSİYELLERİNİN MOLEKÜLER DOKİNG İLE İNCELENMESİ

Kanabinoidler beyinde kanabinoid reseptörlerine (CB1 ve CB2) bağlanarak bunları modüle eden ve nörotransmitter salınımını değiştiren çeşitli bileşiklerdir. Tıbbi olarak kemoterapi, nöropatik ağrı, Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, epilepsi ve diğer nöbet bozukluklarına yönelik nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılma potansiyelleri olmasına rağmen, özellikle sentetik kanabinoidlerin eğlence amaçlı zevk verici madde olarak kullanıldığında bağımlılık yapıcı ve çeşitli olumsuz etkilere de sahip oldukları bilinmektedir. Kanabinoid türevleri genel olarak nörolojik, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemlerde birçok olumsuz etkilere neden olmakla birlikte, literatürde bu yan etkileri ortaya çıkaran moleküler başlatıcı olayların neler olabileceği hakkında çalışmalar bulunmamaktadır. Bu çalışmanın hipotezi, söz konusu istenmeyen etkilerin, kanabinoidlerin hedef dışı çeşitli enzimlere bağlanmalarından kaynaklanabileceği öngörüsüdür. Bu nedenle, çeşitli sinir sistemi enzimleri bu hipotezi test etmek üzere seçilmiştir. Bu çalışmada, seçilen çeşitli kanabinoid ligandların sinir sistemi enzimleri üzerine potansiyel biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Bir dizi kanabinoid türevinin sinir sistemi enzimlerine bağlanma afiniteleri bilgisayar ortamında moleküler dokıng yöntemi ile hesaplanmıştır. Çalışılan kanabinoidlerin çoğu monoamin oksidaz, asetilkolinesteraz, yağ asidi amit hidrolaz, siklooksigenaz 2 enzimlerine güçlü bağlanma afinitesi göstermiştir. Aynı ligandlar için, yapı ve şekil benzerliğine dayanan bir web-aracı kullanarak, potansiyel biyomakromolekül hedefleri ve ADME özellikleri de tahmin edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, olası yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olan moleküler başlatıcı olayların anlaşılmasında ve yeni potansiyel ilaç öncü bileşiklerinin mantıksal tasarlanmasında yol gösterici olacaktır.

Aralık, 2019

Celile DERVİŞOĞLU

ABSTRACT

INVESTIGATION ON THE BINDING POTENTIAL OF CANNABINOIDS TO NERVOUS SYSTEM ENZYMES BY MOLECULAR DOCKING

Cannabinoids bind and modulate the cannabinoid receptors (CB1 and CB2) that change neurotransmitter release in the brain. Although cannabinoids (or cannabis) have potentials in the treatment of neuropathic pain, chemotherapy, neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease, Huntington's disease, epilepsy, and other seizure disorders, they are also known to have addictive and various negative effects when used as recreational-oriented stimulants, especially the synthetic cannabinoids. In general, the cannabinoid derivatives have many negative effects on neurological, cardiovascular and gastrointestinal systems. However, there is no study in the literature about what molecular initiating events are causing these side effects. The hypothesis of this study is that these undesirable effects may be due to the binding of cannabinoids to various non-target enzymes.

For this reason, various nervous system enzymes were selected to test this hypothesis. Thus, the potential biological activity of various selected cannabinoid ligands on the nervous system enzymes were investigated. Binding affinities of a series of cannabinoid derivatives to nervous system enzymes were calculated *in silico* by molecular docking. Most of the studied cannabinoids showed strong binding affinities to monoamine oxidases, acetylcholinesterase, fatty acid amide hydrolase, cyclooxygenase 2 enzymes.

ADME properties and potential target biomacromolecules of these ligands were also predicted using a web-tool based on structural and shape similarity with known ligands of a large data set. The results obtained will serve as a guide to understand the molecular initiating event causing the side-effects, as well as in rational design of the new drug lead compounds.

December, 2019

Celile DERVİŞOĞLU

SEMBOLLER

CB₁ : Kanabinoid reseptörü 1

CB₂ : Kanabinoid reseptörü 2

Å : Angstrom

π : Pi

K_p : Cilt geçirgenliği katsayısı



KISALTMALAR

2-AG	: Araşidonoilgliserol
5-HT	: Serotonin
AA	: Araşidonik Asit
Aβ	: Amiloid Beta Peptidi
ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolin Esteraz
AChEI	: Asetilkolin Esteraz İnhibitörü
AEA	: Anandamid
AH	: Alzheimer Hastalığı
ALA	: Alanin
APP	: Amiloid Öncü Protein
ARG	: Arjinin
Ar-Ge	: Araştırma-Geliştirme
ASN	: Asparajin
ASP	: Aspartik Asit
BACE-1	: Beta Sekretaz 1
BBB	: Kan-Beyin Bariyeri
BCh	: Bütirilkolin
BChE	: Bütirilkolin Esteraz
CADD	: Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı
CB	: Kanabinoid Reseptörü
CB₁R	: Kanabinoid-1 Reseptör
CBC	: Kanabikrom
CBD	: Kanabidiol
CBG	: Kanabigerol
CBN	: Kanabinol
ChE	: Kolinesteraz
ChEI	: Kolinesteraz İnhibitörü
COX	: Siklooksijenaz
COX-1	: Siklooksijenaz 1
COX-2	: Siklooksijenaz 2

CYP	: Sitokrom P450
CYS	: Sistein
DA	: Dopamin
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
FAAH	: Fatty Asit Amid Hidrolaz
FAD	: Flavin-Adenozin-Dinükleotid
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
FP	: Parmak izi
GABA	: γ -Aminobütirik Asit
GABA-AT	: γ -Aminobütirik Asit Aminotransferaz
GLN	: Glutamin
GLU	: Glutamik Asit
GLY	: Glisin
GPCR	: G protein-coupled receptor
GSK-3	: Glikojen Sentaz Kinaz 3
GSK-3α	: Glikojen Sentaz Kinaz 3 α
GSK-3β	: Glikojen Sentaz Kinaz 3 β
H-Bağ	: Hidrojen Bağı
HH	: Huntington Hastalığı
HIA	: Gastrointestinal absorpsiyon
HIS	: Histidin
hKLLK	: İnsan Kallikreini
ILE	: İzolösin
KLK	: Kallikrein
KYAİ	: Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi
LEU	: Lösin
LYS	: Lizin
MAO	: Monoamin Oksidaz
MAO-A	: Monoamin Oksidaz A
MAO-B	: Monoamin Oksidaz B
MAOI	: Monoamin Oksidaz İnhibitörü
MET	: Metiyonin
MR	: Moleküler refraktivite
MS	: Multiple Skleroz

MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MW	: Moleküler ağırlık
NE	: Norepinefrin
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
NSAID	: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaç
PAINS	: Pan testi girişim bileşikleri
PGH₂	: Prostagin H ₂
P-gp	: Geçirgenlik glikoprotein
PH	: Parkinson Hastalığı
PHE	: Fenilalanin
PSA	: Polar yüzey alanı
SA	: Sentetik erişilebilirlik
SCB	: Sentetik Kanabinoid
SER	: Serin
SVM	: Destek vektör makinesi
TG	: Transglutaminaz
TG-2	: Transglutaminaz 2
THC	: Tetrahidrokanabinol
THCV	: Tetrahidrokanabivarin
THR	: Treonin
TRP	: Triptofan
TPSA	: Topoloji polar yüzey alanı
TYR	: Tirozin
VAL	: Valin
VS	: Sanal Tarama

Şekil 1.1. MAO-A ve MAO-B'nin sekans dizilişi.....	6
Şekil 1.2. MAO-A (PDB: 2Z5X) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı.....	8
Şekil 1.3. MAO-B (PDB: 2XFN) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı.....	8
Şekil 1.4. ACh'nin AChE tarafından hidrolizi.....	9
Şekil 1.5. AChE (PDB: 4EY5) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı.....	10
Şekil 1.6. AChE'nin bağlanma (aktif) bölgesinin şematik gösterimi.....	10
Şekil 1.7. AChEI olan Huperzin A'nın bilinen kimyasal yapısı.....	11
Şekil 1.8. AChE'nin aktif bölgesine bir ligand bağlanarak amino asit kalıntıları ile etkileşim içinde.....	12
Şekil 1.9. BACE1 (PDB:1W51) enziminin ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı.....	12
Şekil 1.10. BACE1'in seçici inhibitörleri.....	13
Şekil 1.11. GABA-AT (PDB:4ZSW) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı.....	14
Şekil 1.12. Bazı GABA-AT inhibitör yapıları.....	15
Şekil 1.13. A. Doğal kristal GABA-AT aktif bölgesinde ki amino asit kalıntıları ile inhibitörü (CPP-115) etkileşimi.....	15
Şekil 1.14. Kallikrein (PDB: 2QXJ) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı.....	16
Şekil 1.15. hKLLK7 enziminin aktif bölgesindeki Gly193, Ser195 ve Gly216 amino asit kalıntılarının noktalı çizgilerle gösterildiği Hidrojen bağları.....	17

Şekil 1.16. Transglutaminaz (PDB: 4PYG) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı.....	18
Şekil 1.17. Bir protein/polipeptid glutaminil kalıntısının γ -karboksamid grubu ile bir protein/polipeptid lizil kalıntısının ϵ -amino grubu arasında açıl transferi (TG görev reaksiyonu).....	19
Şekil 1.18. Sistaminin kimyasal yapısı.....	19
Şekil 1.19. COX (PDB: 5IKQ) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı.....	20
Şekil 1.20. COX enziminin etki mekanizması.....	21
Şekil 1.21. GSK-3 β (PDB:5KPK) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı.....	22
Şekil 1.22. FAAH (PDB: 2WJ1) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşiminin yapısı.....	23
Şekil 1.23. AEA kimyasal yapısı.....	24
Şekil 1.24. Anandamid molekülünün FAAH enzimi tarafından Hidrolizi.....	25
Şekil 1.25. FAAH enzim inhibitörlerinin kimyasal yapıları.....	26
Şekil 1.26. FAAH enziminin katalitik bölgesi ile URB597 inhibitörünün bağlanma yapısı.....	27
Şekil 1.27. FAAH enziminin aktif bölgesi ile etkileşim içinde olan OL-135 inhibitörü.....	27
Şekil 1.28. İnsan CB ₁ agonist bağlanan kanabinoid çeşitleri.....	28
Şekil 1.29. CB ₁ (PDB: 6N4B) reseptörü ve ligandının aktif bölge ile etkileşimi.....	29
Şekil 1.30. Kanabinoid çeşitlerinin grafiksel gösterimi.....	30

Şekil 1.31. Tetrahidrokanabinol (THC) kimyasal yapısı.....	32
Şekil 1.32. Beyinde CB ₁ reseptörünün bulunduğu noktaların gösterimi.....	33
Şekil 2.1. Autodock Vina programı kullanılarak sinir sistemi enzimlerinin config dosyaları.....	48
Şekil 2.2. AChE enziminin kristal yapıda ki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması.....	50
Şekil 2.3. BACE1 enziminin kristal yapıda ki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması.....	51
Şekil 2.4. BACE1 enziminin kristal yapıda ki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması.....	51
Şekil 2.5. FAAH enziminin kristal yapıda ki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması.....	52
Şekil 2.6. GABA-AT enziminin kristal yapıda ki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması.....	52
Şekil 2.7. GSK-3 β enziminin kristal yapıda ki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması.....	53
Şekil 2.8. KLK enziminin kristal yapıda ki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması.....	53
Şekil 2.9. MAO-A enziminin kristal yapıda ki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması.....	54
Şekil 2.10. MAO-B enziminin kristal yapıda ki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması.....	54
Şekil 2.11. TG enziminin kristal yapıda ki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması.....	55

Şekil 2.12. CB ₁ reseptörünün kristal yapıda ki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması.....	55
Şekil 2.13. Molekülün 2-D yapısı ve biyoyaralanım radar yüzeyi.....	57
Şekil 2.14. Biyoyaralanım radarı.....	57
Şekil 2.15. BOILED-Egg, pasif gastrointestinal absorpsiyonun (HIA) ve beyin penetrasyonunun (BBB), WLOGP'deki moleküllerin TPSA referansına karşı konumu.....	62
Şekil 3.1. AChE, BACE-1, COX-2 ve GABA-AT enzimlerinin aktif bölgelerine ait en iyi bağlanma gösteren ligandların farmakofor görüntüleri.....	64
Şekil 3.2. AM-2201 bileşiğinin AChE enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	71
Şekil 3.3. HU-210 bileşiğinin AChE enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	72
Şekil 3.4. JWH-018 bileşiğinin AChE enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	73
Şekil 3.5. JWH-073 bileşiğinin AChE enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	74
Şekil 3.6. THC bileşiğinin AChE enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	75
Şekil 3.7. WIN 55, 212-2 bileşiğinin AChE enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	76
Şekil 3.8. WIN 55, 212-2 bileşiğinin AChE enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	77

Şekil 3.9. AM-2201 bileşiğinin BACE1 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	78
Şekil 3.10. JWH-018 bileşiğinin BACE1 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	79
Şekil 3.11. JWH-073 bileşiğinin BACE1 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	80
Şekil 3.12. WIN 55, 212-2 bileşiğinin BACE1 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	81
Şekil 3.13. THC bileşiğinin BACE1 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	82
Şekil 3.14 AM-2201 bileşiğinin COX-2 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	83
Şekil 3.15. HU-210 bileşiğinin COX-2 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	84
Şekil 3.16. JWH-073 bileşiğinin COX-2 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	85
Şekil 3.17. WIN 55, 212-2 bileşiğinin COX-2 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	86
Şekil 3.18. AM-2201 bileşiğinin GABA-AT enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	87
Şekil 3.19. JWH-018 bileşiğinin GABA-AT enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	88
Şekil 3.20. JWH-073 bileşiğinin GABA-AT enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	89

Şekil 3.21. THC bileşiğinin GABA-AT enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	90
Şekil 3.22. WIN 55, 212-2 bileşiğinin GABA-AT enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	91
Şekil 3.23. WIN 55, 212-2 bileşiğinin GSK-3 β enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	92
Şekil 3.24. JWH-073 bileşiğinin GSK-3 β enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	93
Şekil 3.25. JWH-018 bileşiğinin GSK-3 β enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	94
Şekil 3.26. AM-2201 bileşiğinin GSK-3 β enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	95
Şekil 3.27. JWH-073 bileşiğinin FAAH enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	96
Şekil 3.28. JWH-018 bileşiğinin FAAH enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	97
Şekil 3.29. WIN 55, 212-2 bileşiğinin FAAH enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	98
Şekil 3.30. AM-2201 bileşiğinin FAAH enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	99
Şekil 3.31. THC bileşiğinin FAAH enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	100
Şekil 3.32. WIN 55, 212-2 bileşiğinin KLK enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	101

Şekil 3.33. THC bileşiğinin KLK enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	102
Şekil 3.34. AM-2201 bileşiğinin MAO-A enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	103
Şekil 3.35. JWH-018 bileşiğinin MAO-A enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	104
Şekil 3.36. THCV bileşiğinin MAO-A enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	105
Şekil 3.37. Kanabisiklohegzanol bileşiğinin MAO-A enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	106
Şekil 3.38. HU-210 bileşiğinin MAO-A enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	107
Şekil 3.39. THCV bileşiğinin MAO-B enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	108
Şekil 3.40. JWH-018 bileşiğinin MAO-B enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	109
Şekil 3.41. Kanabisiklohegzanol bileşiğinin MAO-B enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	110
Şekil 3.42. JWH-073 bileşiğinin MAO-B enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	111
Şekil 3.43. THC bileşiğinin TG enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	112
Şekil 3.44. AM-2201 bileşiğinin TG enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	113

Şekil 3.45. WIN 55, 212-2 bileşiğinin TG enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	114
Şekil 3.46. WIN 55, 212-2 bileşiğinin CB ₁ reseptörünün aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	115
Şekil 3.47. JWH-073 bileşiğinin CB ₁ reseptörünün aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	116
Şekil 3.48. JWH-018 bileşiğinin CB ₁ reseptörünün aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	117
Şekil 3.49. AM-2201 bileşiğinin CB ₁ reseptörünün aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu.....	118
Şekil 3.50. AM-2201 Biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal şartlar.....	119
Şekil 3.51. AM-2201 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri.....	120
Şekil 3.52. AM-2201 molekülüne ait grafiksel gösterim.....	121
Şekil 3.53. AM-2201 ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör.....	121
Şekil 3.54. Amfetamin molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri.....	123
Şekil 3.55. Amfetamin molekülüne ait grafiksel gösterim.....	124
Şekil 3.56. Amfetamin ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör.....	124
Şekil 3.57. HU-210 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri.....	126
Şekil 3.58. HU-210 molekülüne ait grafiksel gösterim.....	127
Şekil 3.59. HU-210 ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör.....	127
Şekil 3.60. JWH-018 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri.....	129
Şekil 3.61. JWH-018 molekülüne ait grafiksel gösterim.....	130
Şekil 3.62. JWH-018 ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör.....	130
Şekil 3.63. JWH-073 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME	

özellikleri.....132

Şekil 3.64. JWH-073 molekülüne ait grafiksel gösterim.....133

SAYFA

xviii

Şekil 3.65. JWH-073 ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör.....133

Şekil 3.66. Kanabidiol molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri.....135

Şekil 3.67. Kanabidiol molekülüne ait grafiksel gösterim.....136

Şekil 3.68. Kanabidiol ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör..... 136

Şekil 3.69. Kanabigerol molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri.....138

Şekil 3.70. Kanabigerol molekülüne ait grafiksel gösterim.....139

Şekil 3.71. Kanabigerol ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör..... 139

Şekil 3.72. Kanabikrom molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri.....141

Şekil 3.73. Kanabikrom molekülüne ait grafiksel gösterim.....142

Şekil 3.74. Kanabikrom ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör..... ..142

Şekil 3.75. Kanabinol molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri.....144

Şekil 3.76. Kanabinol molekülüne ait grafiksel gösterim.....145

Şekil 3.77. Kanabinol ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör..... 145

Şekil 3.78. Kanabisiklohegzanol molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri.....147

Şekil 3.79. Kanabisiklohegzanol molekülüne ait grafiksel gösterim.....148

Şekil 3.80. Kanabisiklohegzanol ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör..... 148

Şekil 3.81. LSD molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri.....150

Şekil 3.82. LSD molekülüne ait grafiksel gösterim.....151

Şekil 3.83. LSD ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör.....151

Şekil 3.84. MDMA molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri.....153

Şekil 3.85. MDMA molekülüne ait grafiksel gösterim.....	154
Şekil 3.86. MDMA ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör.....	154
Şekil 3.87. THC molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri.....	156
Şekil 3.88. THC molekülüne ait grafiksel gösterim.....	157

SAYFA

Şekil 3.89. THC ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör.....	157
Şekil 3.90. THCV molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri.....	159
Şekil 3.91. THCV molekülüne ait grafiksel gösterim.....	160
Şekil 3.92. THC ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör.....	160
Şekil 3.93. WIN 55,212-2 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri.....	162
Şekil 3.94. WIN 55,212-2 molekülüne ait grafiksel gösterim.....	163
Şekil 3.95. WIN 55,212-2 ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör.....	163
Şekil 3.96. Fitokanabinoidlerine ait grafiksel gösterim.....	164
Şekil 3.97. Sentetik kanabinoidlere ait grafiksel gösterim.....	165

TABLO LİSTESİ

SAYFA

Tablo 1.1. TG izoenzimleri ve bilinen başlıca biyolojik fonksiyonları.....	19
Tablo 1.2. Beynin bölümlerinin insan hayatına nasıl katkıda bulunduğunu gösteren bir tablo (stres ve anksiyete (amigdala), beslenme ve metabolizma (hipotalamus), hafıza da dahil olmak üzere çevresel uyaranlara fizyolojik tepkiler ve öğrenme (hipokampus) ve diğerleri.).....	34
Tablo 2.1. Sinir sistemi enzimlerinin kullanılan yapıları.....	43
Tablo 2.2. Sinir sistemi enzimlerinin aktif bölgesinde esnek olarak seçilen amino asitler.....	44
Tablo 2.3. Kullanılan kanabinoid türevleri.....	45
Tablo 3.1. Kanabinoid türevlerinin AChE, BACE1, COX2 ve GABA-AT enzimlerine bağlanma enerjileri (kkal/mol) ve K_i (mikro molar) değerleri.....	67
Tablo 3.2. Kanabinoid türevlerinin GSK-3 β ve FAAH, TG ve KKLK enzimlerine bağlanma enerjileri (kkal/mol) ve K_i (mikro molar) değerleri.....	68
Tablo 3.3. Kanabinoid türevlerinin MAO-A ve MAO-B enzimlerine ve CB1 reseptörüne bağlanma enerjileri (kkal/mol) ve K_i (mikro molar) değerleri.....	69

1. GİRİŞ

1.1. Giriş ve Amaç

Enzimler, katalitik ribonükleik asit (RNA) moleküllerinin küçük bir grubu hariç, metabolik reaksiyonların pek çoğunu hızlandıran, protein yapısındaki biyolojik katalizörlerdir (Pektaş ve ark., 2009). Hücre solunumu, fotosentez, sindirim olayı, büyüme, sinirlerdeki iletim, kas kasılması gibi önemli fizyolojik olaylar binlerce reaksiyonu katalizleyen enzimler tarafından mümkün olmaktadır. Bu nedenle son yıllarda ilaç tasarımı ve farmakokinetikte enzimatik deneyler artmış ve bu durum esas alınarak en önemli hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların listesini genişletmek zorunluluğu hissedilmiştir.

Bu zorunluluğun en başında özellikle artan insan ömrü ile nörodejeneratif hastalıklar gelmektedir. Sinir sistemi enzimlerinden bazıları sinir hücrelerinde sinyal iletiminden sorumlu olan nörotransmitterlerin katabolizmasında çok önemli bir role sahiptirler. Bu nörotransmitterlerin seviyelerinin fazla veya eksik oluşmalarına veya insan beynindeki nöronların ilerleyici dejenerasyonu ve ölümüne neden olarak, beyin fonksiyonlarının bozulması durumunda gerçekleşen nörodejenerasyonlardan ve ardından gelen, Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığı (AH) ve Huntington hastalıkları (HH) gibi, nörodejeneratif hastalıklardan sorumludurlar. Nöronlarda ve nörotransmitterlerdeki bu durum hareket (ataksi) veya zihinsel fonksiyonlar (demans) ile ilgili sorunlara neden olurlar (Shamagsumova ve ark., 2019).

Nöroinflamasyon yakın zamanda nörodejenerasyonun arkasındaki kritik bir mekanizma olarak ortaya çıkmıştır. Akut durumlarda, kısa süreli nöroinflamasyon, yaralanmayı sınırlayarak ve iyileşmeyi kolaylaştırarak iyileşme için gereklidir; kronik ve şiddetli durumlarda ise, nöroinflamasyon konakçı dokulara izin verir ve merkezi sinir sistemindeki (MSS) nörodejeneratif süreçleri hızlandırır. Protein kümeleşmeleri, anormal derecede modifiye edilmiş hücresel bileşenlerin birikimi, yaralı nöronlardan veya sinapslardan moleküller ve inflamatuvar kontrol mekanizmalarının düzensizliği gibi çeşitli elementler düzensiz nöroinflamasyona neden olabilirler. Nörodejeneratif hastalıklar üzerine yapılan araştırmalar, nöroinflamasyonun AH, PH ve HH gibi beynin birçok yaygın dejeneratif bozukluğunun ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermiştir (Feng ve ark., 2016).

Birçok enzim bazı kimyasallar tarafından inhibe edilebilir. Son yıllarda hesaplamalı kimyagerler, potansiyel ilaçlar ve biyomoleküller arasındaki etkileşimleri araştırmak için akılcı ilaç tasarımı yönelmiştir. İlaçların çoğu, yetersiz substratın yerine geçip hedef enzimdeki aktif bölgeye bağlanarak terapötik etki gösterirler. Enzim aktivitesinin bu şekilde engellenmesinin bir sonucu olarak, enzimin ve substratın spesifik biyokimyasal yolu bloke edilir (Gökcan, 2010). Enzimin çalışmasını durduran veya engelleyen moleküllere inhibitör; bu olaya da enzim inhibisyonu denir. Bir enzimin inhibisyonu ile belirli bir yolu bloke etmek geri dönüşümlü inhibisyon ve geri dönüşümsüz inhibisyon olarak ikiye ayrılır. Geri dönüşümlü inhibisyonda kimyasal ajanlar enzimi fiziksel etkileşimler veya zayıf kimyasal bağlar ile inhibe edip bir süre işlevsiz halde bıraktıktan sonra enzimin yapısını bozmadan ayrılırlar. Bu genellikle yarışmalı inhibisyon tipidir. Geri dönüşümsüz inhibisyonda ise inhibitörün aktif bölgeye kovalent bir bağ ile kuvvetli bağlanması sonucu enzimin yapısı tamamen bozularak enzim tümüyle işlevsiz hale gelir (Gökcan, 2010).

Enzim inhibisyonu nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. Günümüzde kullanılan AH, PH gibi nörodejeneratif hastalıkların ilaçları enzim inhibitörleridir (Shi ve ark., 2019).

Kanabinoidler *Canabis Sativa* bitkisinden elde edilmektedirler. Kanabinoidler, beyinde nörotransmitter salınımını değiştiren kanabinoid reseptörlerine (CB1 ve CB2) bağlanan ve bunları modüle eden çeşitli bileşiklerdir. (Ford ve ark., 2017)

Latince adı *canabis* olan bu bitki ülkemizde kenevir olarak bilinir esrarın ana kaynağıdır. Çok kolay yetişmesi ve maliyeti düşük olması nedeniyle uzun yıllardan beri halk arasında alkole alternatif, keyif verici, tütsü olarak yer edinmiştir. Ayrıca tıp ve eczacılık alanında da kullanıldığı bilinmektedir. Ancak esrarın bir uyuşturucu mu yoksa fazla zararı olmayan keyif verici bir madde mi olduğu üzerine tartışmalar tüm dünyada devam etmektedir. Bazı ülkelerde kullanımı serbest bırakılmıştır. Diğer yandan, özellikle ergen ve hamile kadın popülasyonunun artan ilgisi endişe yaratmaktadır. Kenevir hamile kadınların sabah bulantıları için tedavi amaçlı ve zararsız bir ilaç olarak yaygın olarak hamile kadınlar tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Dahası, emziren anneler esrarın ana bileşeni olan tetrahidrokanabinolün (THC) anne sütüne geçtiğini ve bu nedenle bebekler için risk oluşturduğunu fark etmeden

kullanılmaktadırlar.

Esrar kullanımı doğum öncesi ve hamileliğin son dönemlerinde de devam ettiğinde gelişmekte olan bebeğin beynini etkileyerek endokanabinoid sistemini değiştirme potansiyeline sahiptir. Özellikle ergenlikte esrar kullanımının beyinin normal gelişimini engelleyerek madde bağımlılığına yatkınlık sağladığı rapor edilmiştir (Hurd ve ark., 2019).

Canabis bitkisinden elde edilen kanabinoidlerin beyindeki hedeflerinin klasik kanabinoid reseptörleri (CB1 ve CB2) olduğu birçok çalışmayla ortaya koyulmuştur (Freitas ve ark., 2017).

Kanabinoidler kendi içinde üçe ayrılır:

- Endokanabinoidler
- Fitokanabinoidler
- Sentetik kanabinoidler

Endokanabinoidler hayvan veya insandan yani canlı vücudunda bulunan kanabinoid çeşididir. En iyi bağlanan ligandları anandamid (AEA) ve 2-arasidonoilgliserol (2-AG)'dür (Watkins ve ark., 2018).

Fitokanabinoidler bitkilerden elde edilen kanabinoid çeşididir. *Canabis* bitkisinin ana psikoaktif maddesi olan tetrahidrokanabinoid (THC) bir fitokanabinoidtir.

Sentetik kanabinoidler laboratuvar ortamında elde edilen kanabinoid çeşididir; doğal kanabinoidlerden 100-800 kat daha etkilidirler (Ford ve ark., 2017).

Sinir sistemi enzimlerini inhibe ederek nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilindiğinden ve kanabinoid bileşiklerinin beyinde nörotransmitter dengesini değiştirebilen moleküller olmasından dolayı iyi birer potansiyel inhibitör adayları olabilecekleri düşünülmektedir. Örneğin, PH için kullanılan ilaçların monoamin oksidaz B (MAO-B) enziminin geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz inhibitörleri oldukları bilinmektedir. Son birkaç yılda kanabinoidlerin bazı sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanımlarıyla ilgili çalışmalar bunların efektif, potansiyel iyi inhibitör adayları olabileceğini göstermektedir (Poleg ve ark., 2018). Ancak, deneysel zorluklardan dolayı hangi enzimlerin inhibitörleri oldukları hakkında çok az veri bulunmaktadır. Örneğin, sinir sistemi enzimlerinden olan monoamin oksidaz (MAO) enzimi ile yapılan *in vitro* çalışmalarda THC, anandamid ve WIN kanabinoidlerinin

MAO-A ve MAO-B'yi inhibe ettikleri görülmüştür ve merkezi sinir sistemi rahatsızlıklarında davranış ve duyguların kontrol edilmesine katkı sağlayabileceği önerilmiştir (Fisar ve ark., 2010).

Bu tez çalışmasının konusu, nörotik etkisi kısmen bilinen bir dizi kanabinoid türevinin sinir sistemi enzimlerine bağlanma afinitelerinin moleküler doking ile hesaplanmasıdır. Doking aday maddelerin (ligandın) hedef molekül ile (enzimle) yapacağı her bir kararlı kompleksinde nasıl bir oryantasyon seçip bağlanabileceğini gösteren bir bilgisayar simülasyonudur (Erdem, 2017).

Bu simülasyon; ligandın biyolojik aktivitesini (bağlanma enerjisi), ligandın enzime bağlanması için hangi konformasyonda durması gerektiğini ve ligand-enzim (reseptör) bağlanma mekanizmasını gösterir. Sonuç olarak, doking enzim inhibitörlerinin bağlanma modlarının önerilmesi açısından geniş bir kullanıma sahip olup küçük molekül ilaç adaylarının hedefe yönelik gelişimi için kullanılan önemli bir hesapsal yöntemdir. Moleküler modelleme ve hesaplamalı kimya yeni ilaç olabilecek maddelerin geliştirilmesi ve sentezinde araştırmacılara yön gösterici olmakta, ilaç-biyolojik etkileşmesinin temelini anlayarak çok daha etkin ve yan etkileri olmayan ilaçların mantıksal tasarlanmasında çok önemli rol oynamaktadır (Aydın, 2011).

Günümüzde yeni ilaç etken madde tasarımı veya bilinen ilaç moleküllerini modifiye ederek daha spesifik ve potent hale getirme çalışmaları, artık, etki mekanizmalarının tanımlanmaya çalışıldığı mekanistik tasarım yöntemleri kullanılarak yürütülmektedir. Sinir sistemi hastalıklarında daha spesifik olarak enzimlere kuvvetli bağlanan ligandlar ilaç tasarımında öncü hedef madde olarak kullanılabilirler. Bu tezin 2 yönlü amacı vardır:

1. Kanabinoidlerin bilinmeyen olumlu etkileri olarak, sinir sistemi enzimlerine bağlanarak çeşitli nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde öncü bileşik olarak kullanılabilme potansiyelleri araştırılacaktır.

2. Bu bileşiklerin keyif verici kullanım sonucu olumsuz etkilerinin, bilinen kanabinoid reseptörleri dışında, hedef niteliğinde olmayan hangi sinir sistemi enzimlerine bağlanmalarından kaynaklandığını araştırmak ve ne çeşit nörotoksositeye neden olabileceklerini *in siliko* modellemelerle göstermektir.

Bu tez çalışmasının temel hedefleri şunlardır:

1. Seçilen 15 adet kanabinoid türevinden, her bir sinir sistemi enzimine en iyi bağlanma afinitesi veren kanabinoidleri belirleyerek yeni potansiyel bileşiklerin akılcı bir şekilde tasarlanmasına öncülük etmek,
2. Aynı kanabinoid türevlerinin sinir sistemi enzimleri ile etkileşimlerini doking metoduyla inceleyerek seçicilik ve etkinliklerini araştırmak,
3. Günümüzde uyuşturucu veya zevk verici olarak en yaygın bilinen maddeleri inceleyerek yan etkilerinin anlaşılmasını sağlayacak yeni bilgiler sunmak, nörotoksisite açısından değerlendirmek,
4. Akılcı ilaç tasarımı yöntemleri ile iteratüre yeni bilgiler sunmak, daha efektif ama yan etkisi azaltılmış ilaçların geliştirilmesine katkıda bulunmak.

Kanabinoid türevlerinin birçok ülkede yasak olması, bilimsel araştırmalar için kullanımlarının yasal izinlere tabi olması bu konuda yapılan bilimsel deneylerin sayısını önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Bu nedenle, daha önce bahsedildiği gibi kanabinoid türevlerinin olumlu/olumsuz etkilerinin moleküler seviyede araştırılması üzerine literatürde yok denecek kadar az çalışma vardır. Tez çalışması, deneysel zorluklardan dolayı literatürde ortaya çıkan bu açığın kapatılmasına bütünüyle bilgisayar ortamında gerçekleştirilecek olan *in siliko* çalışmalarla katkıda bulunacaktır.

1.2. Sinir Sistemi Enzimleri

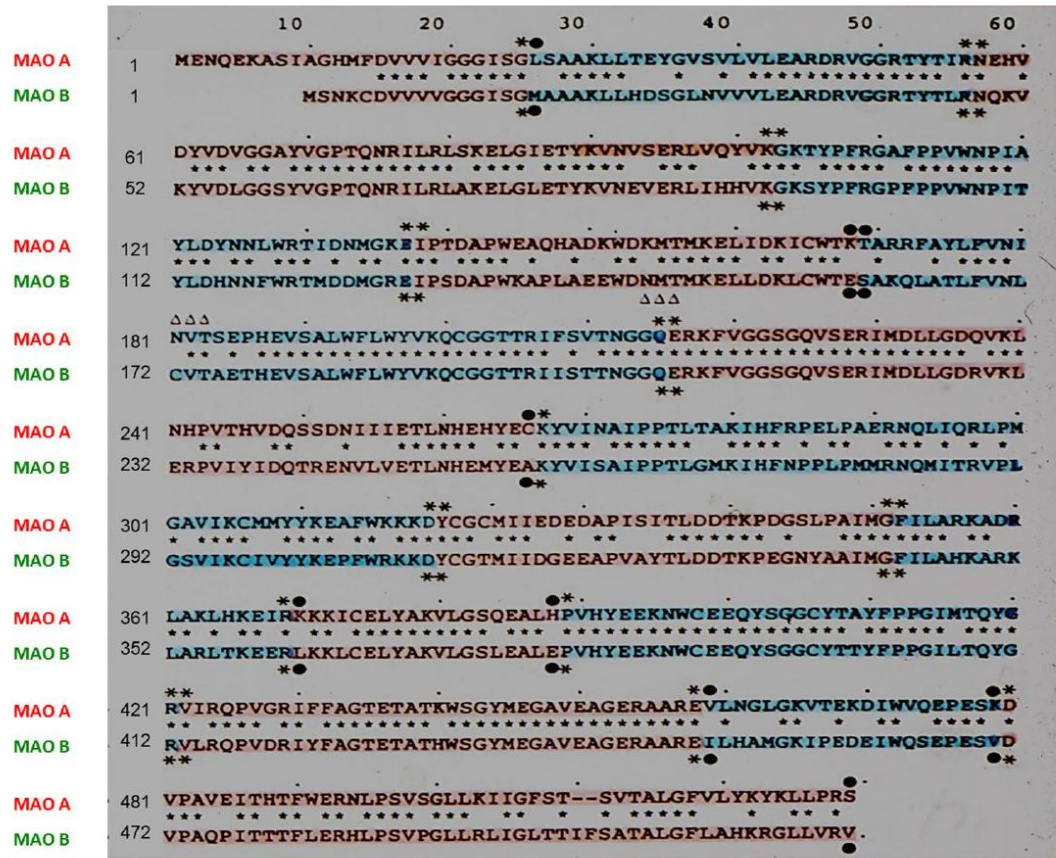
Bu tez çalışmasında kullanılan enzimler aşağıda kısaca anlatılmıştır.

1.2.1. Monoamin oksidaz (MAO) enzimi

MAO (EC:1.4.3.4) flavin-adenozin dinükleotid (FAD) içeren, mitokondri zarının dışında bulunan, biyolojik aminlerin oksidatif deaminasyonunu katalizleyen bir enzimdir. MAO, insan dokusunda, substrat tercihinde ve inhibitör özgülüğünde kendi farklı dağılımlarına sahip A tipi (MAO-A) ve B tipi (MAO-B) olmak üzere iki immünolojik ve katalitik olarak farklı izoformda bulunur (Pandey ve ark., 2018). İnsan MAO-A enzimine ait X-ray yapısı 2008’de yayınlanmış bir çalışma sonucunda elde edilmiş olup Harmin ligandı ile 2.2 Å çözünürlükte kristallendirilmiştir (Şekil 1.2.). İnsan MAO-B enzimine

ait birçok X-ray yapısı mevcuttur. 2010 yılında yayınlanmış 2-(2-benzofuranil)-2-imidazolin ligandı ile kompleks halindeki yapı yüksek çözünürlükte (1.6 Å) kristallendirilmiştir (Şekil 1.3.).

Bu izoformlar (Şekil 1.1.) farklı substrat özelliklerine sahip oldukları için MAO-A serotonin (5-HT) ve norepinefrin (NE) oksidasyonunu, MAO-B ise hem benzilamin hem de 2-feniletilaminin ve dopamin (DA) oksidasyonunu katalize eder (Can ve ark., 2018). MAO, merkezi ve çevresel sinir sisteminde, nöronları dış aminlerden korumak için ve/veya bir nöron içinde sentezlenen aminlerin seviyesini düzenlemek için intranöronal olarak görev almaktadır (Tipton ve ark., 2004). Ayrıca serotonin, dopamin, norepinefrin ve epinefrin gibi nörotransmitterlerin metabolizmasında da esas rol oynamasından dolayı MAO nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde önemli bir hedeftir (Dhiman ve ark., 2018).



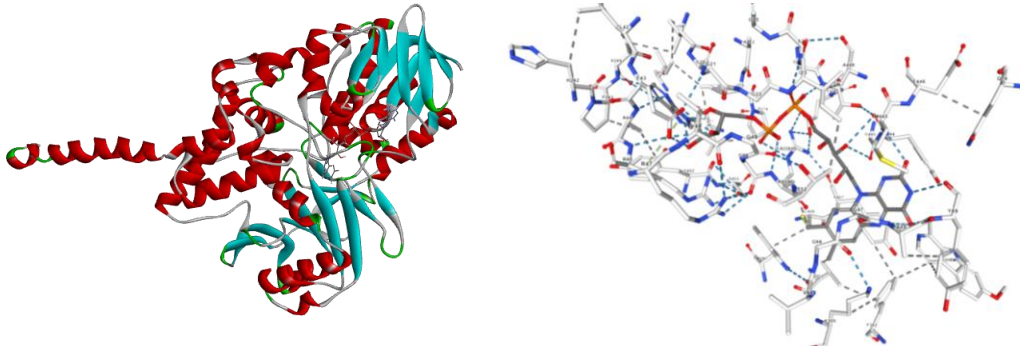
Şekil 1.1. MAO-A ve MAO-B'nin sekans dizilişi. MAO-A ve B'nin, aynı intron-ekson organizasyonları ile %70 aynı amino asit kimliğine sahip farklı genler tarafından kodlanmıştır. Özdeş amino asitler yıldızlarla gösterilmiştir. Pembe veya mavi gölge, her eksonda amino asitleri göstermektedir. 5' veya 3' sınırında aynı veya farklı amino asit intronları sırasıyla koyu yıldız işaretleri

veya dolu daireler ile gösterilmiştir. Üçgenler potansiyel glikozilasyon alanlarını göstermektedir (Bach ve ark., 1988) (Grimsby ve ark., 1991)

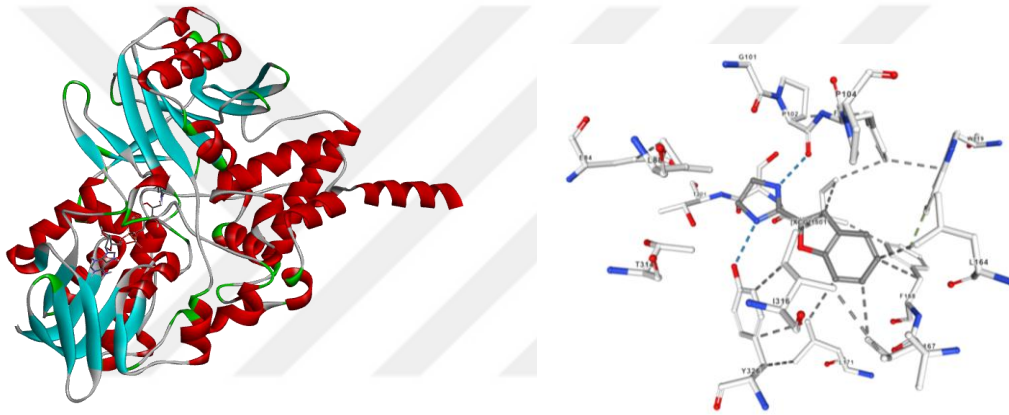
MAO-A'nın anormal aktivitesi genellikle akıl hastalığına neden olur; çok yüksek olan seviyeler depresyona neden olurken, çok düşük olan seviyeler bipolar bozukluğuna neden olur. Bununla birlikte, genellikle yaşlanma üzerine ortaya çıkan MAO-B'nin düzensiz aktivitesi, PH ve AH gibi nörodejenerasyon ile ilişkilidir (Shi ve ark., 2019). Bu nedenle MAO'nun aktivasyonunun artması aşırı oksidatif strese neden olmakla beraber nörotransmitterlerin etkisinin azalmasına neden olduğu için bu enzimin inhibisyonu epinefrin, dopamin, serotonin gibi aminlerin yıkımını engelleyerek antidepresan ve anti-Parkinson etkileri gösterir (Tipton, 2004) .

MAO inhibitörleri (MAOI) yaygın nörodejeneratif hastalıklar ve nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde ilaç olarak kullanılmıştır. İlk nesil MAOI 1950'lerin başında antidepresanlar olarak sentezlenmiştir. Özellikle seçici olmayan MAOI hastalar tiramin bakımından zengin gıdalar aldığı anda tiramin reaksiyonuna ve hipertansif krize ("peynir etkisi" olarak da adlandırılır) neden olmuştur. Bunun altında yatan sebep tiraminin kan damarlarının daralmasını tetikleyen NE salınmasına yol açmasıydı. Geri dönüşümsüz MAOI depresyon veya nörodejeneratif bozukluklar için ilk tercih edilen tedavi yöntemi değildir. MAOI'lerinin güvenliğini ve verimliliğini arttırmak için seçici ve geri dönüşümlü MAOI'leri geliştirilmiştir. Tranilsipromin, fenelzin ve izokarboksazid en çok kullanılan ve majör depresyon tedavisinde aynı etkiye sahip olduğu bilinen MAO-A inhibitörleridir. Ancak tiramin ve ilaç etkileşimlerine bakıldığında güvenlik açısından klinik çalışmalarda kısıtlamalar vardır. Moklobemid, MAO-A aktivitesini bloke edebilen ve ihmal edilebilir tiramin reaksiyonu ile anti-depresan etkiye neden olabilecek geri dönüşümlü bir MAO-A inhibitörüdür.

Deprenil ve rasagilin, klinikte PH tedavisinde kullanılan geri dönüşümlü MAO-B'ye özgü inhibitörlerdir. Hücresel ve hayvan PH modellerinde rasagilin de koruyucu olduğu bulunmuştur (Shi ve ark., 2019).



Şekil 1.2. MAO-A (PDB: 2Z5X) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı (Son ve ark., 2008)



Şekil 1.3. MAO-B (PDB: 2XFN) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı (Bonivento ve ark., 2010)

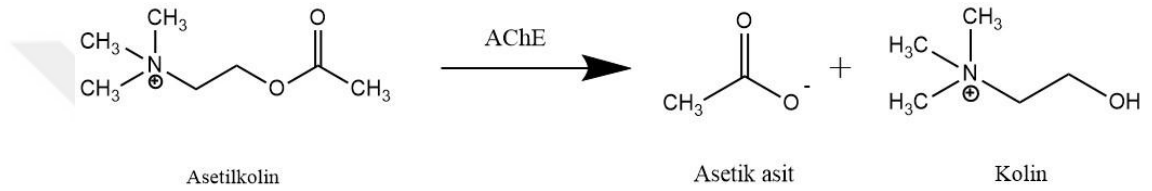
1.2.2. Asetilkolin esteraz (AChE) enzimi

Nörotransmitter asetilkolinin (ACh) hidrolizini esas olarak katalize eden bir enzim ailesi olan kolinesterazlar (ChE), sinir iletiminin sonunda kolinerjik yolun yeniden yapılanmasında yer alırlar. Şimdiye kadar tanımlanan asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE) olmak üzere iki ana ChE türü vardır: AChE, ACh'yi hidroliz ederken, BChE bütirilkolini (BCh) hidroliz eder.

AChE sağlıklı beyinde hakim iken, BChE sinaptik ACh seviyelerinin düzenlenmesinde ihmal edilebilir bir role sahiptir.

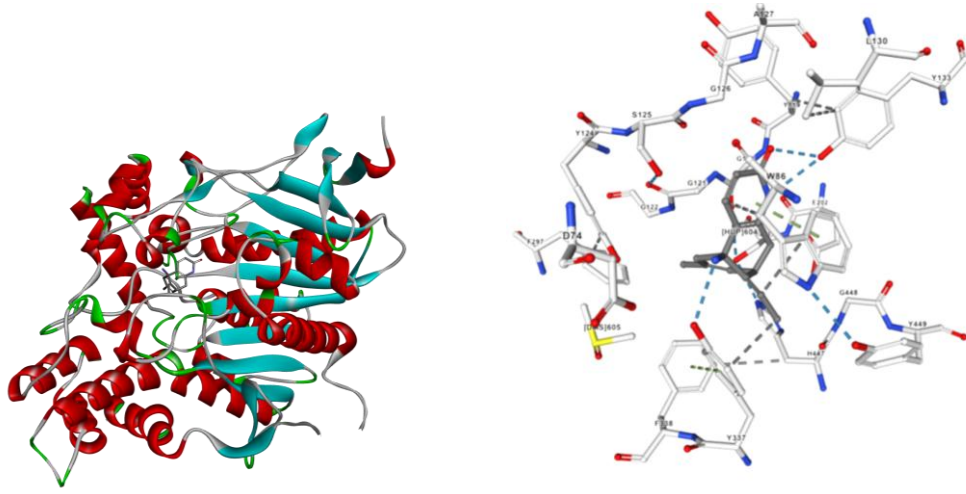
Kolinesteraz inhibitörleri (ChEI) AD ve demans hastalarında sinaptik ACh bozunmasının azalması, doz bağımsızlığında beyin ACh seviyelerinin iyileştirilmesi gibi çeşitli faydalar göstermiştir. Buna göre, seçici AChE inhibitörlerinin (AChEI) kullanımı AD gibi nörodejeneratif hastalıklar için önemli bir terapötik yaklaşımdır (Oliveira ve ark., 2019).

Asetilkolin esteraz (EC:3.1.1.7, AChE), kolinerjik sinapslarda ve nöromusküler sinapslarda asetilkolini (ACh) hızlıca asetata ve koline hidroliz eden bir enzimdir (Şekil 1.4.).



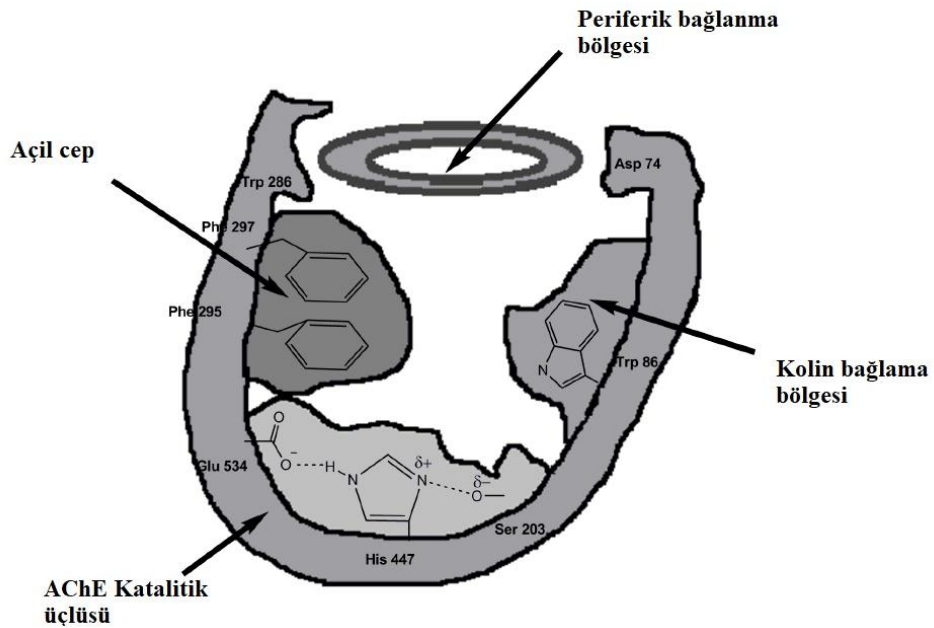
Şekil 1.4. ACh'nin AChE tarafından hidrolizi (Koçancı ve ark., 2016)

Bu tezde kullanılan insan AChE enzimine ait X-ray yapısı 2012 yılında yapılan bir çalışmadan elde edilmiş olup (-)-Huperzin A ligandı ile 2.3 Å çözünürlükte kristallendirilmiştir (Şekil 1.5.). Nörodejeneratif hastalıklardan biri olan AH'lı beyinlerde yapılan bir çalışmada AChE'nin etkinliğinin arttığı bu nedenle ACh'nin miktarı ve fonksiyonunun düştüğü tespit edilmiştir (Koçancı ve ark., 2016).



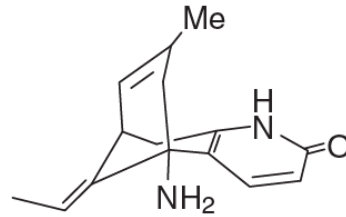
Şekil 1.5. AChE (PDB: 4EY5) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı (Cheung ve ark., 2012)

AChE enziminin bağlanma (aktif) bölgesi olarak adlandırılan kısma ligand gelerek burada katalitik anyonik bölgede bulunan Ser203, His447 ve Glu534 amino asit kalıntıları ile etkileşim yaparak enzimin aktif bölgesine bağlanır. Bu üçlü ACh'deki ester bağlarının hidrolizinden sorumludur. Burada yapılan etkileşim güçlü olarak gerçekleştiğinde enzimin inhibisyonuna neden olur (Şekil 1.6.) (Colovic ve ark., 2013).

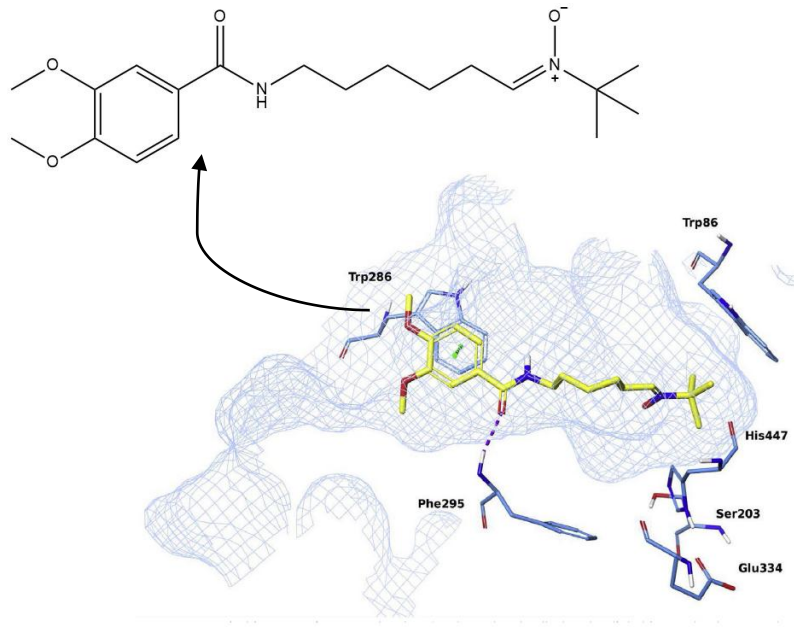


Şekil 1.6. AChE'nin bağlanma (aktif) bölgesinin şematik gösterimi (Colovic ve ark., 2013)

AChEI ve AChE enziminin inhibisyonu AH tedavisinde kullanılmaktadır. İnhibitörün AChE'nin aktif bölgesindeki amino asit kalıntıları ile etkileşip (Şekil 1.8.) enzimin inhibisyonu nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmesine rağmen AChEI'leri sadece erken hastalık evrelerinde etkilidir, çünkü hastalık gelişimi sırasında AChE miktarı önemli ölçüde azalır (Dolles ve ark., 2016). Galantamin, rivastigmin, tacrine ve donepezil anti-demans ilaçları olarak klinik tedavisi için kullanılır. Berberin ve huperzin A geleneksel Çin tıbbında uygulanan bitkilerin özlerinde bulunan alkaloidlerdir. Berberin ile AChE üzerinde tersinir inhibisyon ilk olarak 2002'de karakterize edilmiştir. AH üzerinde ki olumlu etkisi sıçanlarda intragastrik uygulama ile doğrulanmıştır. Huperzin A (Şekil 1.7.) da aynı şekilde Alzheimer hastalığı olan katılımcılarda bilişsel işlev ve yaşam aktivitesi üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Bu yararlı etkilerinin yanında anti-demans ilaçları olarak geri dönüşümlü asetilkolinesteraz inhibitörlerinin uygulanması, klinik çalışmalarda metodolojik problemler ve oldukça yüksek toksisiteleri nedeniyle ayrıca dikkat gerektirmektedir (Shi ve ark., 2019).



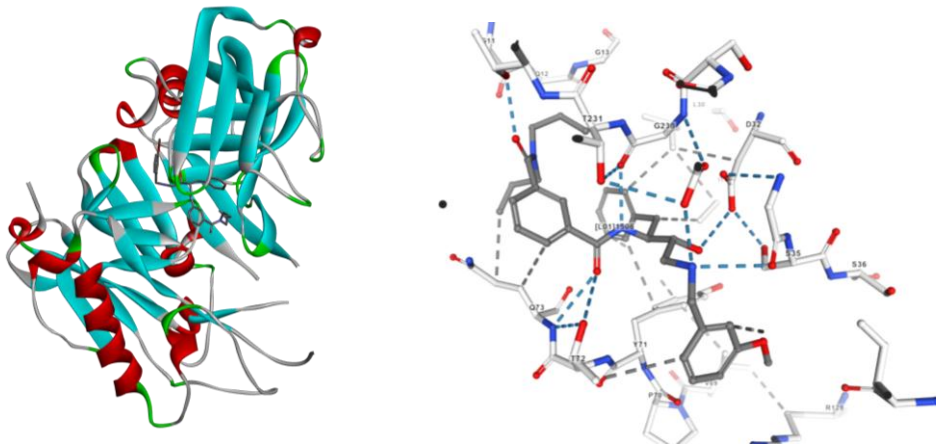
Şekil 1.7. AChEI olan Huperzin A'nın bilinen kimyasal yapısı
(Leon ve ark., 2013)



Şekil 1.8. AChE'nin aktif bölgesine bir ligand bağlanarak amino asit kalıntıları ile etkileşim içinde (Oliveira ve ark., 2019)

1.2.3. Beta sekretaz 1 (BACE1) enzimi

Beta sekretaz (E.C:3.4.23.46, BACE1), AH'larının beyinlerinde bulunan plakların ana bileşeni olan amiloid beta peptidini ($A\beta$) üretmek için amiloid öncü proteininin (APP) bölünmesini katalizleyen bir proteazdır. İnsan BACE1 enzimine ait X-ray yapısı 2004 yılında yapılan bir çalışmadan elde edilmiş olup 3-[(1S,2R)-1-Benzil-2-hidroksi-3-[(3-metoksibenzil)amino]propil]amino (hidroksi) metil]-N,N-dipropilbenzamid ligandı ile 2.55 Å çözünürlüğünde kristallendirilmiştir (Şekil 1.9.).

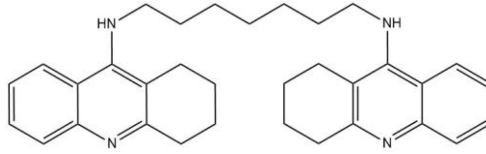


Şekil 1.9. BACE1 (PDB:1W51) enziminin ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı (Patel ve ark., 2004)

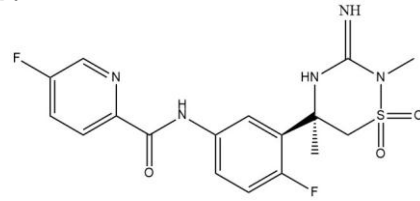
AH için amiloid hipotezinde, $A\beta$ birikiminin hastalığın gelişmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. BACE1, $A\beta$ üretiminden sorumlu bölünmelerden birine aracılık ettiğinden AH’de farmakolojik müdahale için potansiyel bir hedef olarak kabul edilir (Patel ve ark., 2004) (Koçancı ve ark., 2016). Bu nedenle amiloid hipotezine göre beyin $A\beta$ seviyelerini azaltabilen bir ilaç, hastalığa karşı etkili bir ilaç olabilmektedir (Leon ve ark., 2013). Hipoteze göre beyinde $A\beta$ plaklarının birikmesi merkezi sinir sistemi hastalıklarının oluşması açısından önemli olduğu için *in vivo* olarak yapılan çalışmalarda BACE1 inhibisyonunun merkezi sinir sistemi içinde çok önemli bir yeri olduğu görülmektedir (Caldwell ve ark., 2013) (Mattsson ve ark., 2012). Bis-takrin’nin seçici bir BACE1 inhibitörü olduğu bulunmuştur (Leon ve ark., 2013).

Ayrıca Verubecestat (MK-8931), diaril 3-amino-1,2,4-tiyadiazinan 1,1-dioksi türevi (Şekil 1.10.), şu anda hafif ila orta AH’nin ön belirti döneminin tedavisi için Faz 3 klinik değerlendirme geçiren yüksek afiniteli β amiloid öncü protein BACE1 inhibitörüdür.

A.



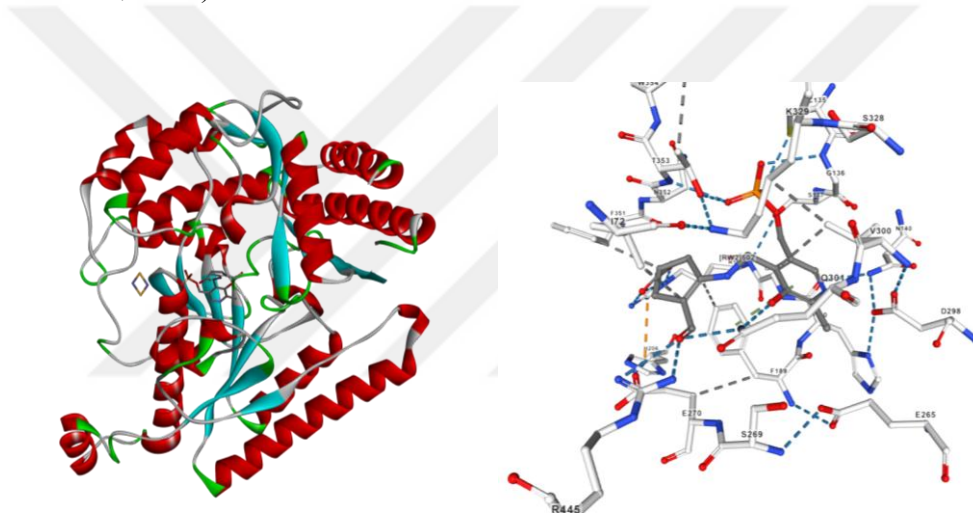
B.



Şekil 1.10. BACE1’in seçici inhibitörü olan **A.** Bis-takrin’in kimyasal yapısı, **B.** Verubecestat (MK-8931), faz 3 klinik değerlendirmesini geçen BACE1 inhibitörü (Scott ve ark., 2016)

1.2.4. γ -aminobütirik asit aminotransferaz (GABA-AT) enzimi

γ -Aminobütirik asit (GABA), memeli merkezi sinir sisteminde önemli bir inhibitör nörotransmitterdir. Beyinde GABA konsantrasyonu belli bir eşik seviyesinin altında olduğunda kasılmalar olur. Ayrıca AH, PH ve uyuşturucu bağımlılığının beyindeki azalmış GABA seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. GABA, piridoxal-5-fosfat bağımlı γ -aminobütirik asit aminotransferaz (GABA-AT) enzimi tarafından metabolize edilmektedir (Lee ve ark., 2015). GABA-AT (E.C:2.6.1.19), beyindeki eşik gamma amino bütirik asit (GABA) konsantrasyonunu ayarlayarak havale veya her hangi bir nörodejenerasyonu engeller. GABA-AT enzimine ait X-ray yapısı domuz beyninden elde edilmiş olup 1.7 Å çözünürlüğe sahiptir (Şekil 1.11.) (Lee ve ark., 2015).

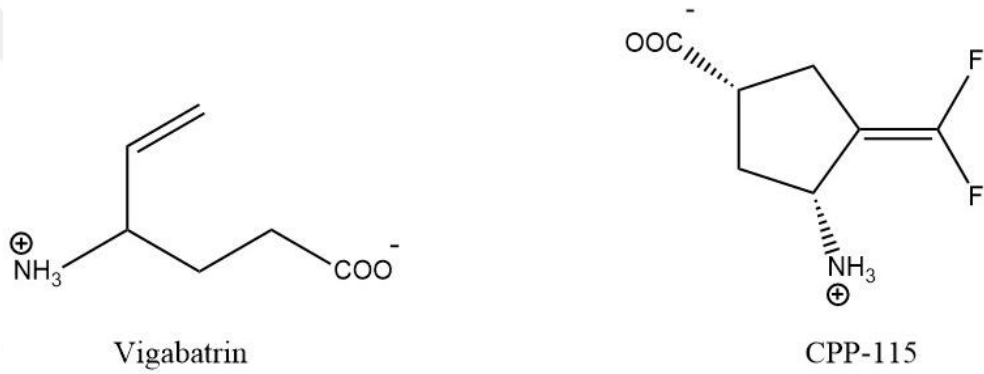


Şekil 1.11. GABA-AT (PDB:4ZSW) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı (Lee ve ark., 2015)

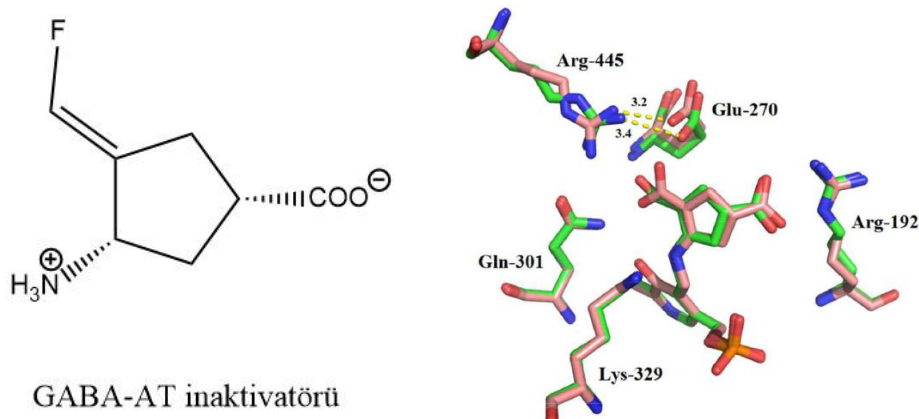
GABA doğrudan kasılma yaşayan bir hayvanın beynine enjekte edildiğinde nöbet sonlanmıştır. Bununla birlikte, GABA kan-beyin bariyerini (BBB) geçemediğinden periferik GABA uygulaması epilepsi tedavisinde etkili bir yaklaşım değildir. Beyindeki GABA seviyelerini arttırmak için alternatif bir yaklaşım, GABA'nın bozulmasını engelleyen GABA-AT'ın inhibisyonudur (Lee ve ark., 2015).

GABA eksikliği ciddi nörolojik hastalıklarla ilişkili olduğu için GABA-AT merkezi sinir sisteminde beyin nöronal aktivitesini düzenleyen çok önemli bir enzimdir (Lu ve ark., 2006) (Gudino ve ark., 2018).

GABA-AT enziminin inhibisyonu ile GABA seviyesi ayarlanabildiği için bu durum dikkatle incelenmektedir. GABA-AT'ın inaktivatörü olarak işlev gören tek Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı ilaç olan anti-epilepsi ilacı vigabatrin (Şekil 1.12.), kokain, nikotin, metanfetamin, eroin ve alkol bağımlılığı tedavisinde hayvan modellerinde başarılı olmuştur. GABA-AT'ın inhibitörü Amerikan FDA onaylı ilaç olan vigabatrinden 186 kat daha etkili şimdi ki adı CPP-115 (Şekil 1.12.) olarak adlandırılan (1S,3S)-3-amino-4-difluorometilenil-1-siklopentanoik asit tasarlanmıştır. CPP-115'in kokain bağımlılığının tedavisi için ve çeşitli epilepsiler için yüksek terapötik potansiyele sahip olduğu bulmuştur (Şekil 1.13.), bir Faz I güvenlik klinik araştırmasını başarıyla tamamlanmış ve spazmların tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur (Juncosa ve ark., 2018).



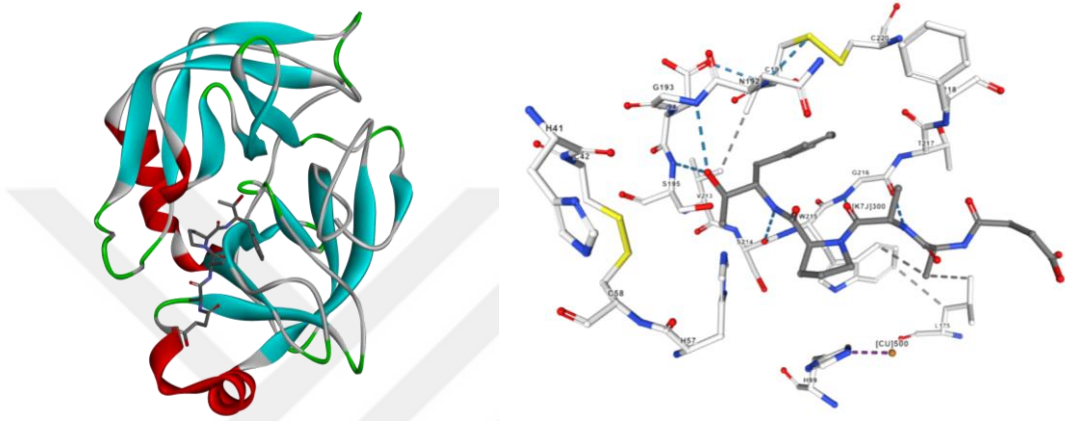
Şekil 1.12. Bazı GABA-AT inhibitör yapıları (Lee ve ark., 2015)



Şekil 1.13. GABA-AT inaktivatörü (yeşil) ve CPP-115 inhibitörünün (pembe) karşılaştırılması (Lee ve ark., 2015)

1.2.5. Kallikrein 7 (KLK7) enzimi

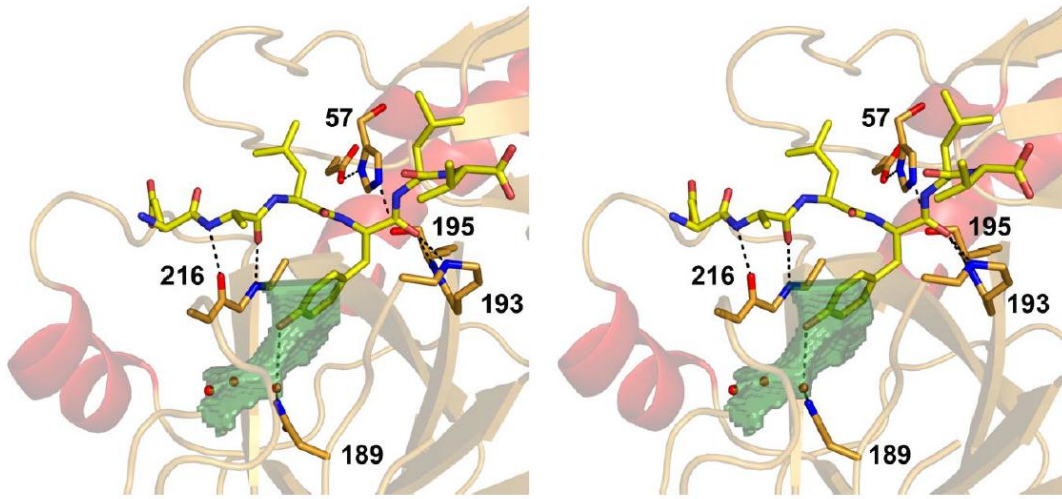
İnsan dokusu Kallikrein (E.C:3.4.21.117, hKLK7) çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerle ilişkili 15 çeşidi olan, serin-proteaz ailesinin alt grup enzimidir. hKLK enzimine ait X-ray yapısı 2007 yılında yapılan bir çalışmadan elde edilmiş olup N-(3-karboksipropanoil)-L-alanil-L-alanil-N-[(2S,3S)-4-kloro-3-hidroksi-1-fenilbütan-2-il]-L-prolinamid ligandı ile 2.1 Å çözünürlüğünde kristallendirilmiştir (Şekil 1.14.).



Şekil 1.14. Kallikrein (PDB: 2QXJ) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı (Debela ve ark., 2007)

Son yıllarda yapılan çalışmalarla, hKLK gen üzerindeki yeri karakterize edilmiş ve aileye yeni üyeler kazandırılarak beyindeki işlevi daha net olarak ortaya çıkmıştır. Bu enzimler çekici ilaç hedefleri olarak dikkat çekmektedirler (Yousef ve ark., 2003) (Murafuji ve ark., 2017). Kallikrein proteini deri hastalıkları, kanser gibi hastalıkların yanında çeşitli proinflatuar etkiler de sergiler. Özellikle MSS için kallikrein inmeye (felç) karşı nöroproteksiyonu arttırmak için kullanılmıştır (Negraes ve ark., 2015). Deneysel olarak yapılan çalışmalar özellikle hKLK6 (AH'da serum ve doku düzenleme) ve hKLK8 (beyin dokularında ve beyin gelişiminde)'in merkezi sinir sistemin üzerinde potansiyel fonksiyona sahip olduğu göstermiştir. Özellikle KLK6 konsantrasyonunun beyinde fazlalığı AH gibi nörodejeneratif hastalıklara sebep olmaktadır (Yousef ve ark., 2003). KLK6 ve KLK8'in sinir sistemi üzerindeki etkileri bilinse de KLK7 inhibitörleri diğer etkilerinin yanında özellikle AH için terapötik ajanlardır (Murafuji ve ark., 2017).

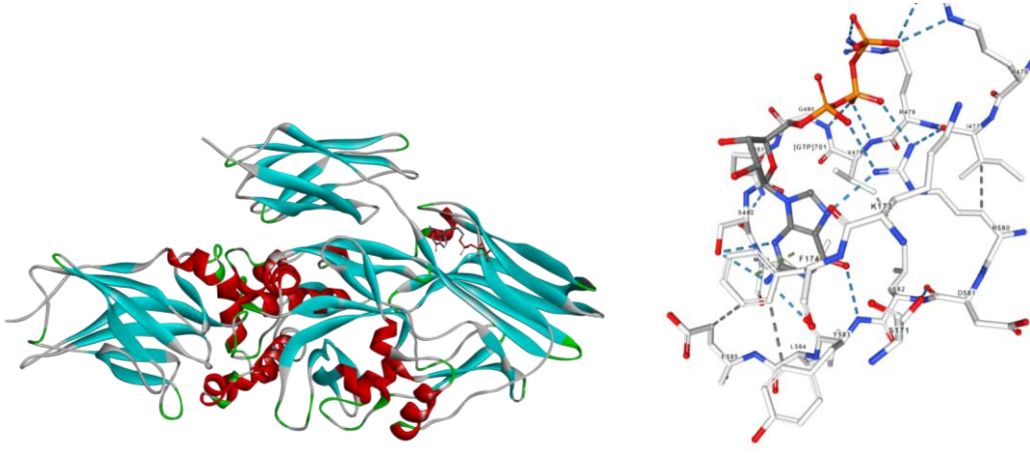
Kallikrein enziminin inhibisyonu (Şekil 1.15.) konsantrasyonun normal seviyede kalmasını sağlar. Doğal izokumarinler, izomannid türevleri, 5-amino-2-merkapptbenzimidazolil-kuinazolin türevleri, 1,2,4-triazol türevleri ve kumarin 3-karboksilat türevleri tanımlanmış küçük molekül inhibitörlerdir (Murafuji ve ark., 2017).



Şekil 1.15. hK7 enziminin aktif bölgesindeki His57, Asn189, Gly193, Ser195 ve Gly216 amino asit kalıntılarının noktalı çizgilerle gösterildiği Hidrojen bağları. Şeffaf yeşil alan yapılan hacim hesaplamalarına göre S1 cep olarak tasvir edilmiş olup, S1 cep Ala190-Ser195, Val213-Cys220 ve Pro225-Tyr228 amino asit kalıntıları ile sınırlandırılmıştır. (Debela ve ark., 2007)

1.2.6. Transglutaminaz 2 (TG2) enzimi

Transglutaminaz (E.C:2.3.2.13, TG-2), polipeptidlerde molekül içi bir lisil kalıntısı ile bir glutaminil kalıntısının çapraz bağlanmasını katalizleyen büyük bir enzim ailesidir (Vivo ve ark., 2009) (Hoffner ve ark., 2017). İnsan TG enzimi X-ray yapısı 2014 yapılan bir çalışmadan elde edilmiş olup Guanozin-5'-Trifosfat ligandı ile 2.8 Å çözünürlükte kristallendirilmiştir (Şekil 1.16.). Özellikle transglutaminaz2 (TG2) çok fonksiyonlu protein çapraz bağlama aktivitesi uygulayan bir protein olarak hücresel prosesler, apoptosiz ve nöronal rejenerasyon gibi çeşitli önemli aktiviteleri içerir (Jang ve ark., 2014).

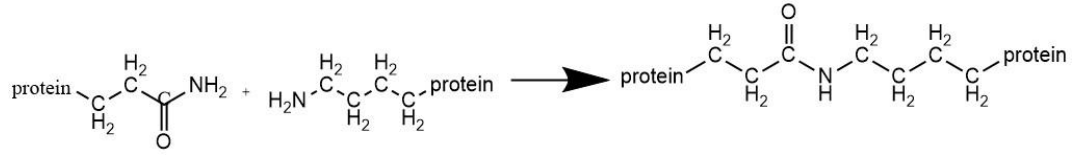


Şekil 1.16. Transglutaminaz (PDB: 4PYG) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı (Jang ve ark., 2014)

Transglutaminaz ile bağlanmış polimerler son derece dayanıklı olup, bu enzim beyin ve özellikle nöronlarda bol miktarda bulunur. Nöronal transglutaminazın işlevi bilinmemekle birlikte transglutaminazın katalitik aktivitesi ile nörolojik hastalıklar arasında bağlantı bir süre önce önerilmiştir (Hoffner ve ark., 2017). Ayrıca giderek artan sayıda bilimsel bulgular transglutaminazın nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde yer aldığını vurgulamaktadır (Vivo ve ark., 2009). Çünkü transglutaminaz aktivitesinin artması sonucu beyinde çapraz bağlı proteinlerin arttığı (Şekil 1.17.) devamında artan bu proteinlerin kümeleşerek beyin hasarına neden oldukları görülmüştür (Vivo ve ark., 2009).

Bu nedenle, direkt patojenik transglutaminaz enziminin inhibisyonu protein kümeleşmesini ortadan kaldıracağı için nörofizyolojik bir tedavi olarak görülmektedir. Sistamin (Şekil 1.18), aktif bölgede bir sistein gerektiren transglutaminaz enzimi için güçlü bir *in vitro* inhibitörüdür. Sistamin, disülfür değişim reaksiyonları ile bu enzimleri inhibe etme potansiyeline sahiptir. Bir disülfür değişim reaksiyonu, tiol grubunun disülfüre saldırmasını ve -S-S- bağının kırılmasını içerir. Böylece aktif bölgede sisteamin ve sisteamin-sistein karışımı bir disülfür kalıntısı oluşumuna neden olur. Ancak nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan TG inhibitörlerinin bir kritik sorunu, bilindiği üzere insan beyninin TG 1,2,3 ve 6 da dahil olmak üzere en az dört TG içermesi ve TG'lerin güçlü seçici olmayan bir inhibitörünün kan pıhtılaşmasında görevli Plazma faktörü XIIIa'yı inhibe ederek kanama bozukluğuna neden olmasıdır (Tablo 1.1) (Vivo ve ark., 2009).

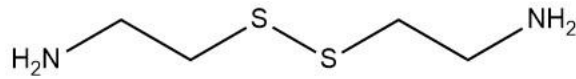
Bu nedenle TG enzimi için yeni seçici ve geri dönüşlü potansiyel inhibitör adayları gerekmektedir.



Şekil 1.17. Bir protein/polipeptid glutaminil kalıntısının γ -karboksamid grubu ile bir protein/polipeptid lizil kalıntısının ϵ -amino grubu arasında açıl transferi (TG kataliz reaksiyonu) (Vivo ve ark., 2009)

Tablo 1.1. TG izoenzimleri ve bilinen başlıca biyolojik fonksiyonları (Vivo ve ark., 2009)

TG	Fizyolojik İşlevi
Faktör XIIIa	Kan pıhtılaşması
TG1	Cilt farklılaşması
TG2	Apoptosis, hücre adezyonu, sinyal iletimi
TG3	Saç kökü farklılaşması
TG4	Sperm immunojenesitenin bastırılması
TG5	Epidermal farklılaşması
TG6	Fonksiyonu tam bilinmiyor
TG7	Fonksiyonu tam bilinmiyor

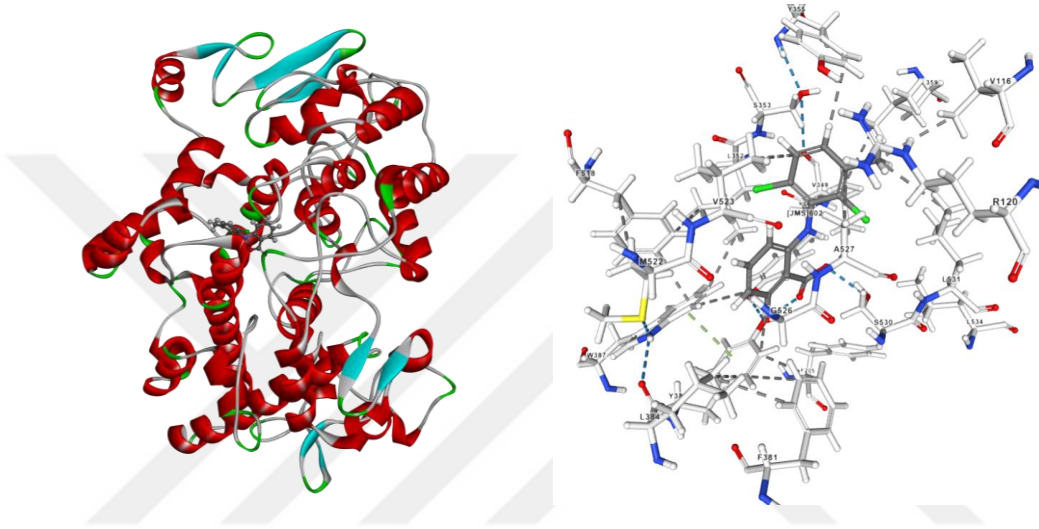


Sistamin

Şekil 1.18. Sistaminin kimyasal yapısı (Vivo ve ark., 2009)

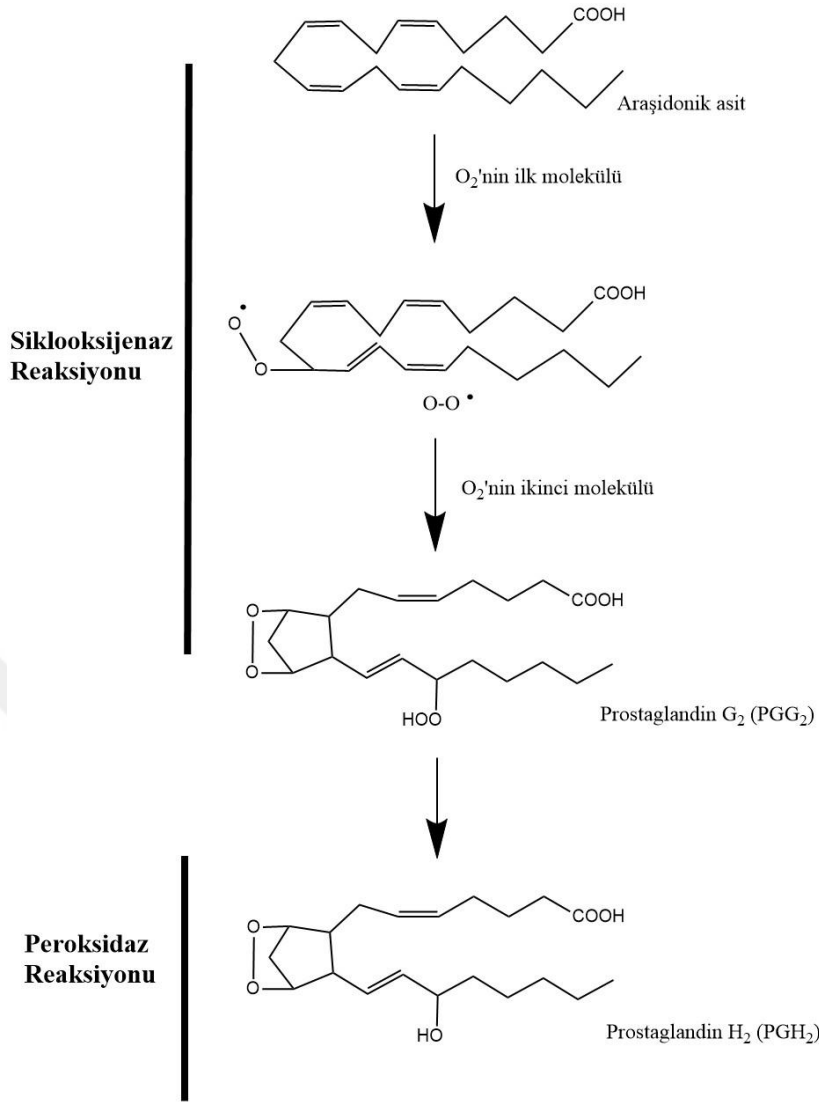
1.2.7. Siklooksijenaz 2 (COX2) enzimi

İnsan siklooksijenaz (COX) enzimi X-ray yapısı 2016 yılında yapılan bir çalışmadan elde edilmiş olup Meklofenomik asit ligandı ile 2.41 Å çözünürlükte kristallendirilmiştir (Şekil 1.19.). COX (E.C: 1.14.99.1) enzimleri COX1 ve COX2 izoformları olarak bulunan ve prostaglandin (PG) biyosentezinin kararlı aşamasında prostaglin H₂ (PGH₂) üretmek için araşidonik asidi (AA) oksijenleyen iki işlevli homodimerik enzimlerdir (Şekil 1.20.) (Lucido ve ark., 2016).



Şekil 1.19. COX (PDB: 5IKQ) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı (Orlando ve ark., 2016)

Sinir sisteminde bilinen pro-inflamatuar uyaranlar arasında öne çıkan nöronlar ve glial hücrelerde bulunan prostaglandinler COX enzimleri tarafından üretilirler (Nomura ve ark., 2011).



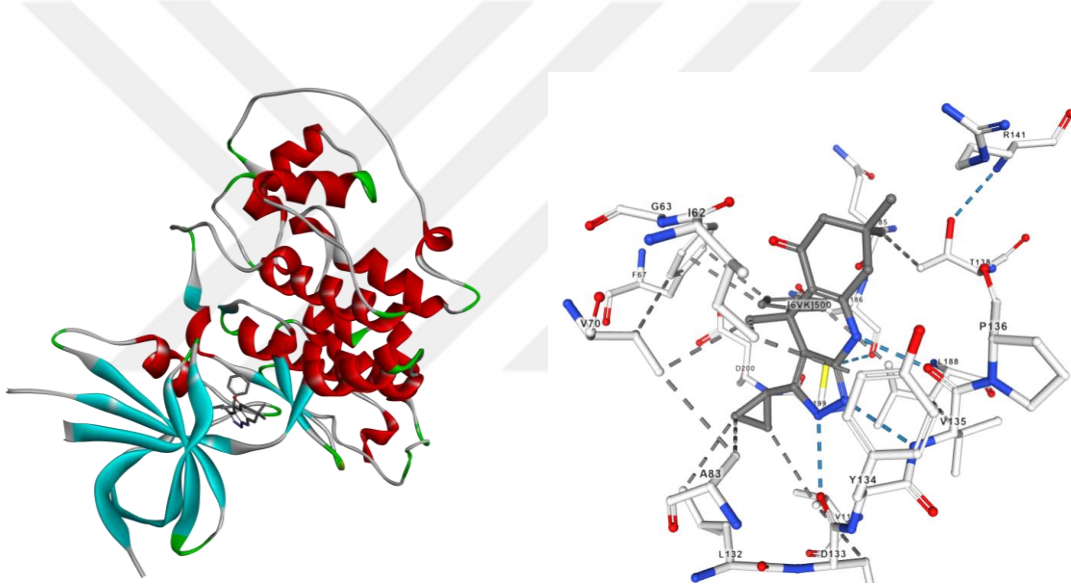
Şekil 1.20. COX enziminin etki mekanizması (Saqib ve ark., 2008)

COX-1 ve COX-2, aspirin ve ibuprofen gibi non-steroid anti-inflamatuar ilaçların (NSAIDs) farmakolojik hedefleridir. Kan dolaşımında COX-1 enziminin inhibisyonu, düşük doz aspirin uygulamalarında gözlemlendiği gibi, trombosit agregasyonunun azaltılması da dahil olmak üzere yararlı kardiyovasküler etkiler sağlar (Orlando ve ark., 2016). Bu durumun yanı sıra bazı hızlı geri dönüşümlü, yarışmalı NSAIDs COX-2 enzimini substrat-seçici bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir ve bu inhibitörler potansiyel anti-inflamatuar, anksiyete, depresyon ve ağrıları azaltıcı yararlı etkiler göstermiştir. Celecoxib (Celebrex) ve Rofecoxib (Vioxx) seçici COX-2 inhibitörleridir (Orlando ve ark., 72, 2016) (Orlando ve ark., 291, 2016)

1.2.8. Glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3 β) enzimi

Bu tezde kullanılan bir diğer enzim protein kinaz enzim ailesinden glikojen sentaz kinaz-3'tür.

Protein kinazlar, protein substratlarına fosfat grupları ekleyerek birçok proteinin aktivitesinin, lokalizasyonunu ve genel işlevini yönlendirdikleri için hücresel fonksiyonların anahtar düzenleyicisidir. Protein kinazlar hemen hemen her hücresel sürecin düzenlenmesinde yer aldığından çeşitli hastalıkların tedavisinde çalışmanın ana hedefi haline gelmişlerdir. Glikojen sentaz kinaz-3 (E.C:2.7.11.26, GSK-3 β) (Şekil 1.21.), GSK-3 α ve GSK-3 β olarak iki izomeri bulunan glikojen sentezinin düzenlenmesinde ve diğer hücre içi süreçlerin modülasyonunda yer alan bir serin/treonin kinazdır (Sciu ve ark., 2018).



Şekil 1.21. GSK-3 β (PDB:5KPK) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşim yapısı (Wagner ve ark., 2018)

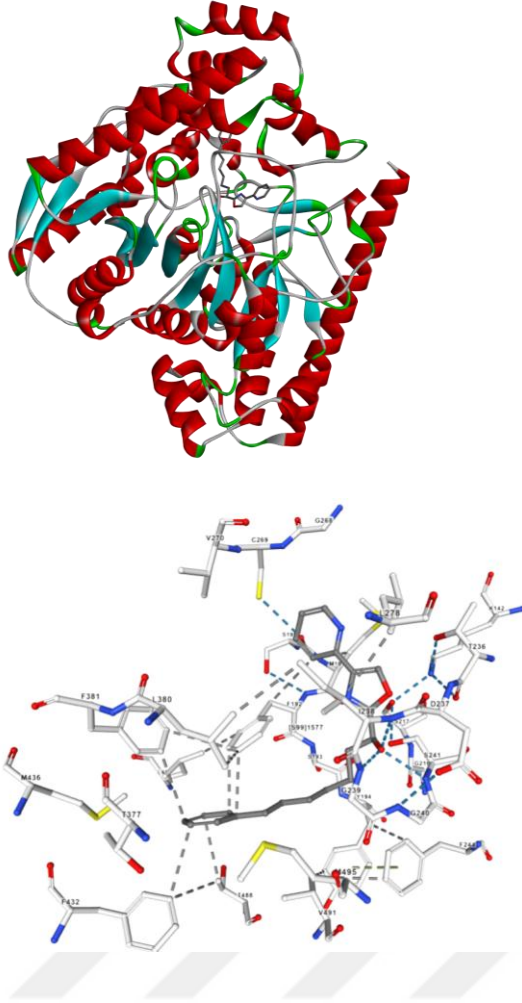
GSK-3 düzensizliği hem nöroinflamasyon hem de nörodejeneratif hastalıkları kapsayan MSS'ni etkileyen çok sayıda hastalığın patogenezinde kilit pozisyondayken GSK-3'ün aşırı aktivasyonu tau hiperfosforilasyonu, β -amiloid plak üretiminin artması, mikroglia aktivasyonu, nörofibril yumaklarının oluşumu ve hücre apoptozu gibi AH ile ilişkili çeşitli süreçlerde rol oynar (Sciu ve ark., 2018) (Golpich ve ark., 2015). Glikojen metabolizmasındaki bu rolü nedeniyle “Tau fosforilasyon kinaz” olarak da adlandırılır (Berg ve ark., 2012).

GSK-3 izomerlerinden biri olan GSK-3 β özellikle nöronal olarak önemli bir rol oynar ve bu enzimin inhibisyonu onu iyi bir terapötik hedef haline getirir (Golpich ve ark., 2015).

Farklı heterosiklik bileşikler, manzamin alkaloidler ve palinurin gibi doğal ürünler de dahil olmak üzere GSK-3 inhibitörleri olarak tanımlanmıştır, ancak çok sayıda kimyasal madde sentetik yaklaşımlardan gelmektedir. Bunlar arasında pirazol-5-olanlar, pirazolo-kaynaşmış türevler, pirazinler, tiyadiazolidinonlar ve triazinonlar iyi örneklerdir (Sciu ve ark., 2018).

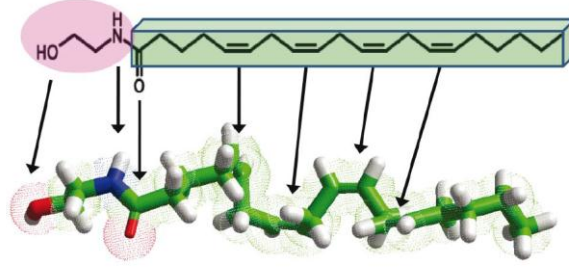
1.2.9. Yağ asidi amid hidrolaz (FAAH) enzimi

Yağ asidi amid hidrolaz (E.C:3.5.1.99, FAAH), merkezi sinir sisteminde ifade edilen CB1 ve CB2 kanabinoid reseptörlerine bağlanan endojen bir nörotransmitter olan AEA dahil olmak üzere bazı biyoaktif lipidlerin hidrolizini katalize eden serin hidrolaz ailesine ait başlıca hidrolitik bir enzimdir. Yapısal olarak, enzim membrana bağlı bir homodimerdir, bu sayede substrat katalitik aktif bölgesine bir membran kanalı üzerinden erişir (Karlsson ve ark., 2015) (Saha ve ark., 2018).



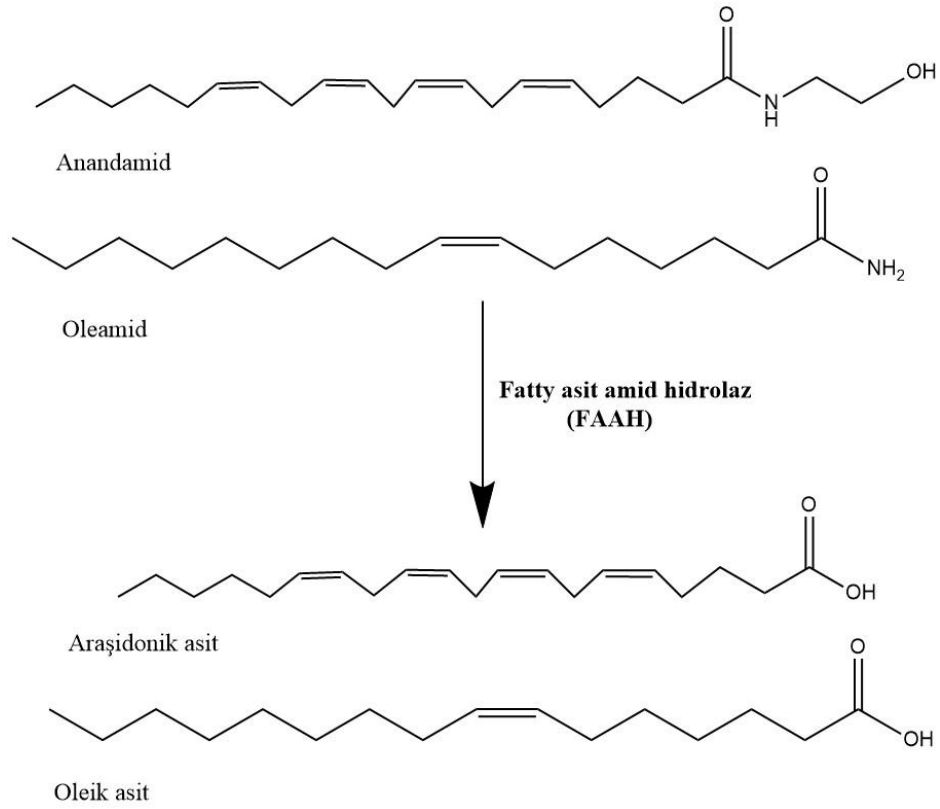
Şekil 1.22. FAAH (PDB: 2WJ1) enzimi ve ligandının aktif bölge ile etkileşiminin yapısı (Mileni ve ark., 2009)

Endojen kanabinoidler (endokanabinoidler) ağrı, iltihap, iştah, hareketlilik, uyku, bilişsel ve duygusal durumlar dahil bir dizi memeli davranışını modüle etmek için kanabinoid reseptörleri CB1 ve CB2'yi aktive eden AEA (Şekil 1.23.) içeren bir sinyal lipid sınıfıdır. AEA ve ilgili biyoaktif yağ asidi amidleri (oleamid gibi) FAAH tarafından hidroliz edilir (Şekil 1.24.).



Şekil 1.23. AEA kimyasal yapısı (Scala ve ark., 2018)

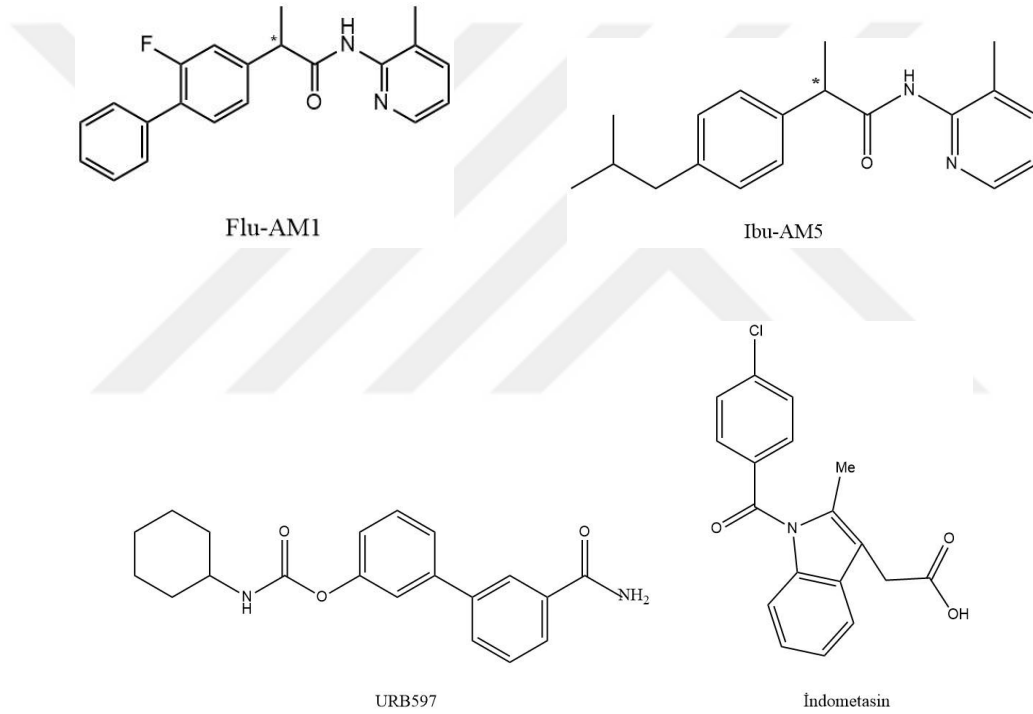
FAAH enzimine ait X-ray kristal yapısı 2009 yılında sıçandan elde edilmiş enzim mutasyona uğratarak insanlaştırılmış olup 7-fenil-1-(4-piridin-2-il-1,3-okzasol-2-il)heptan-1,1-diol ligandı ile 1.84 Å çözünürlüğe sahip bir şekilde elde edilmiştir (Şekil 1.22.). FAAH enzimi için Lys142, Ser241, Ser271 katalitik üçlü amino asidin önemi birçok kinetik çalışma ile desteklenmiştir (Mileni ve ark., 2009).



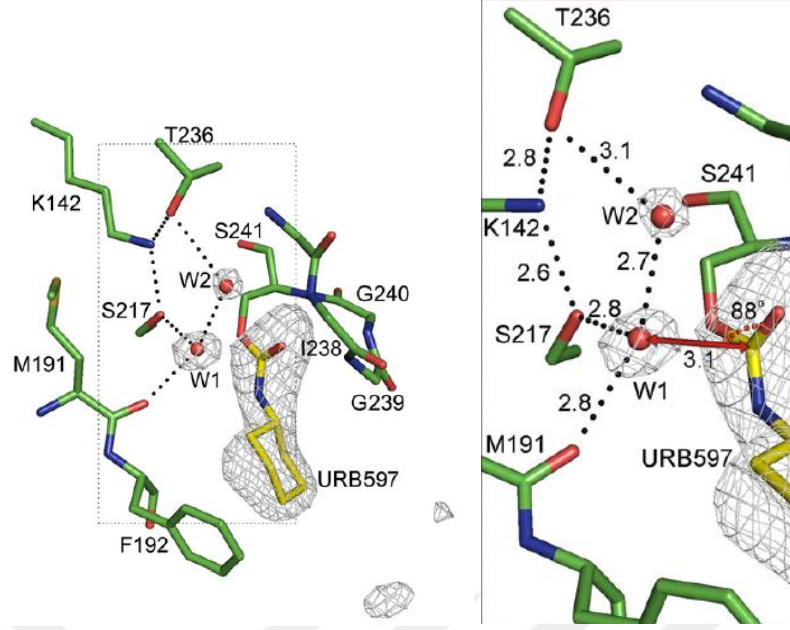
Şekil 1.24. Anandamid molekülünün FAAH enzimi tarafından hidrolizi (Mileni ve ark., 2009)

AEA gibi sinyal moleküllerinin bozulmasını önlemek, doğrudan kanabinoid reseptör agonistleri ile ilişkili yan etkileri önleyebilecek terapötik müdahale için çekici bir yaklaşım sağlar. Bu durumda FAAH inhibisyonu, salınan lipid molekülünün endojen konsantrasyonunu yükselterek aktive edilmiş sinyal yolunu güçlendirir (Mileni ve ark., 2009). FAAH enziminin AH, PH gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğine dair kanıtlar vardır. Aynı zamanda özellikle β -amiloid birikiminin olduğu nörotik plakların bölgelerinde FAAH enziminin artmış aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (Rampa ve ark., 2012). FAAH ve COX enzimlerinin birlikte inhibisyonu ağrı kesici için umut verici bir yaklaşımdır. Flubiprofen ve Ibuprofen türevleri olan Flu-AM1 ve Ibu-AM5 COX inhibitörü olmanın yanında daha çok FAAH inhibitör potansiyeline sahiptir.

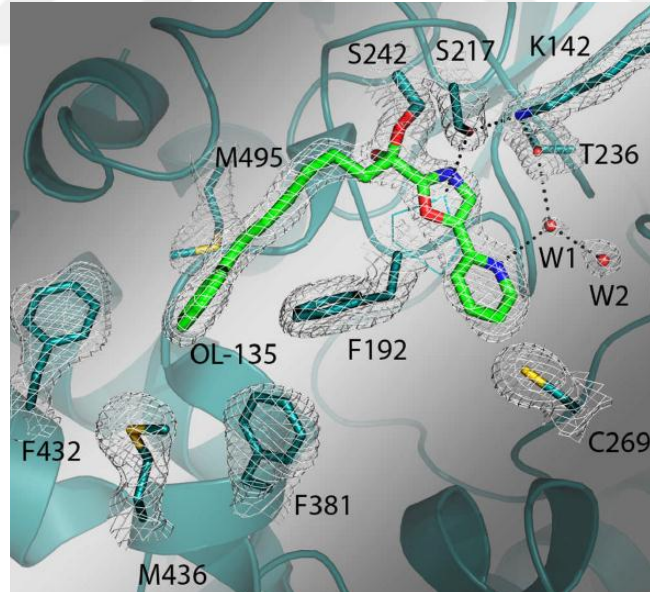
Bunun yanında non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAID) indometasin hem *ex vivo* hem de *in vitro* tedaviyi takiben AEA'nın hidrolizini azaltarak FAAH enzimin inhibisyonuna neden olurlar (Şekil 1.25.). Ayrıca kiral fenil alkilkarbamatlar, azetidin üre inhibitörleri ve yavaş geri dönüşümlü 1,3,4-oksadiazol-2-on inhibitörleri ve ibuprofen inhibisyonunda belirgin enantioselektivite gösterirler. Karbamat olan URB597 (Şekil 1.26.) ve A-Ketooksazol olan OL-135 (Şekil 1.27.) molekülleri bilinen FAAH inhibitörleridir (Saha ve ark., 2018) (Mileni ve ark., 2009) (Mileni ve ark., 2010).



Şekil 1.25. FAAH enzim inhibitörlerinin kimyasal yapıları (Saha ve ark., 2018) (Mileni ve ark., 2010)



Şekil 1.26. FAAH enziminin katalitik bölgesi ile URB597 inhibitörünün bağlanma yapısı (Mileni ve ark., 2010)



Şekil 1.27. FAAH enziminin aktif bölgesi ile etkileşim içinde olan OL-135 inhibitörü (Mileni ve ark., 2009)

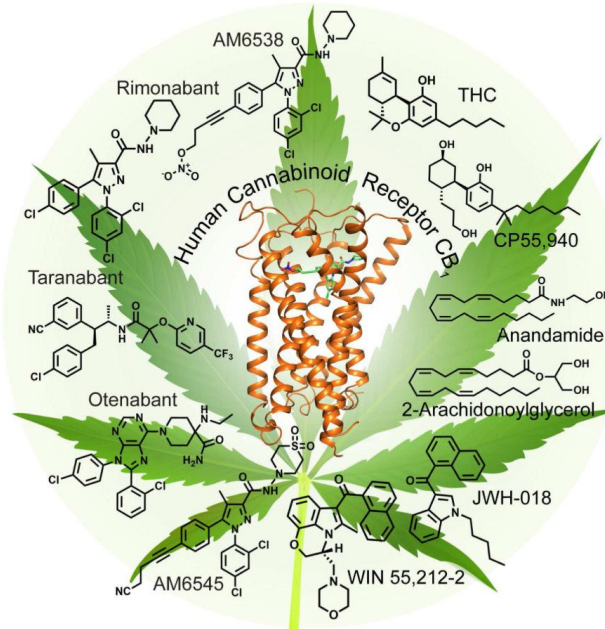
1.3. Kanabinoidler

Canabis Sativa bitkisinden elde edilen marihuana yüzyıllar boyunca zevk verici eğlence amaçlı kullanılmakla birlikte tıropatik olarak iştah, ağrı, ruh hali, motor kontrol, hafıza, biliş ve algıyı etkilediği bilinmektedir. Bitkinin 100'den fazla aktif bileşini bulunmuştur. Ana psikoaktif bileşeni olan (-)- Δ^9 -trans tetrahidrokanabinol (THC) 1960'larda izole edildi ve karakterize edildi (Lipparini ve ark., 1969).

1.3.1. Reseptörleri

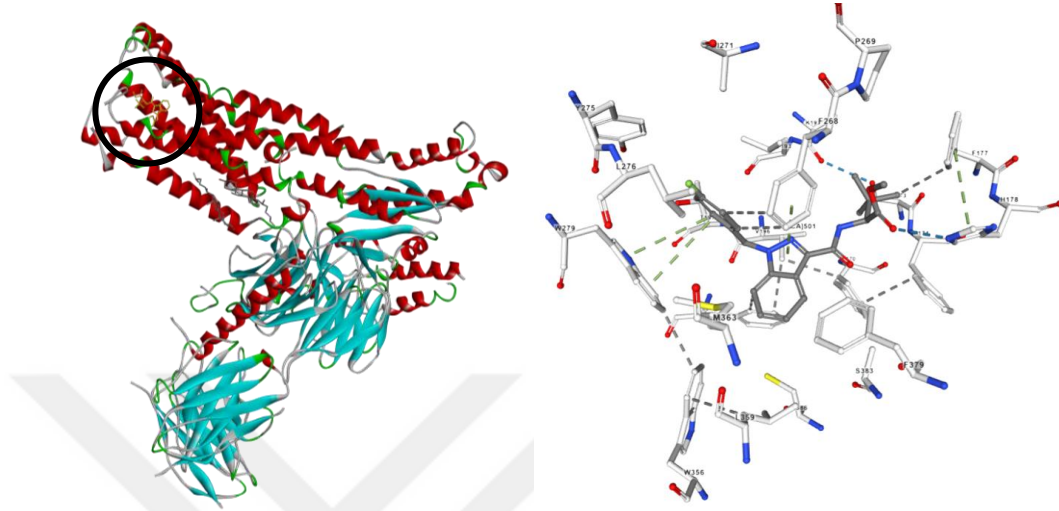
İlk zamanlarda, kanabinoidlerin lipofilik doğaları nedeniyle, biyolojik membranların fiziksel özelliklerini bozarak etkilerini gösterdiği varsayılmıştır. Bu varsayımların araştırılması sonucunda bağlandıkları iki kannabinoid reseptörü (CB_1 , merkezi sinir sisteminde) ve (CB_2 , immün sistemde) tespit edildi (Hua ve ark., 2016). THC'nin psikoaktif etkisi bu reseptörlere bağlanarak onları aktive etmesinden kaynaklanır.

Kanabinoid reseptörleri THC gibi klasik (fito) kanabinoidlerin yanında onların sentetik analogları ve endojen kanabinoidlerle de etkileşime girerler (şekil 1.28.) (Cichero ve ark., 2011) (Blankman ve ark., 2013).



şekil 1.28. İnsan CB_1 agonist bağlanan kanabinoid çeşitleri (Hua ve ark., 2016)

CB₁ (PDB: 6N4B), insan beynindeki çok yüksek bulunan G-protein çiftli reseptör (GPCR)'dür ve MSS içinde presinaptik sinir terminallerinde bulunur (Şekil 1.29.) (Hua ve ark., 2016) (Cichero ve ark., 2011) (Blankman ve ark., 2013).

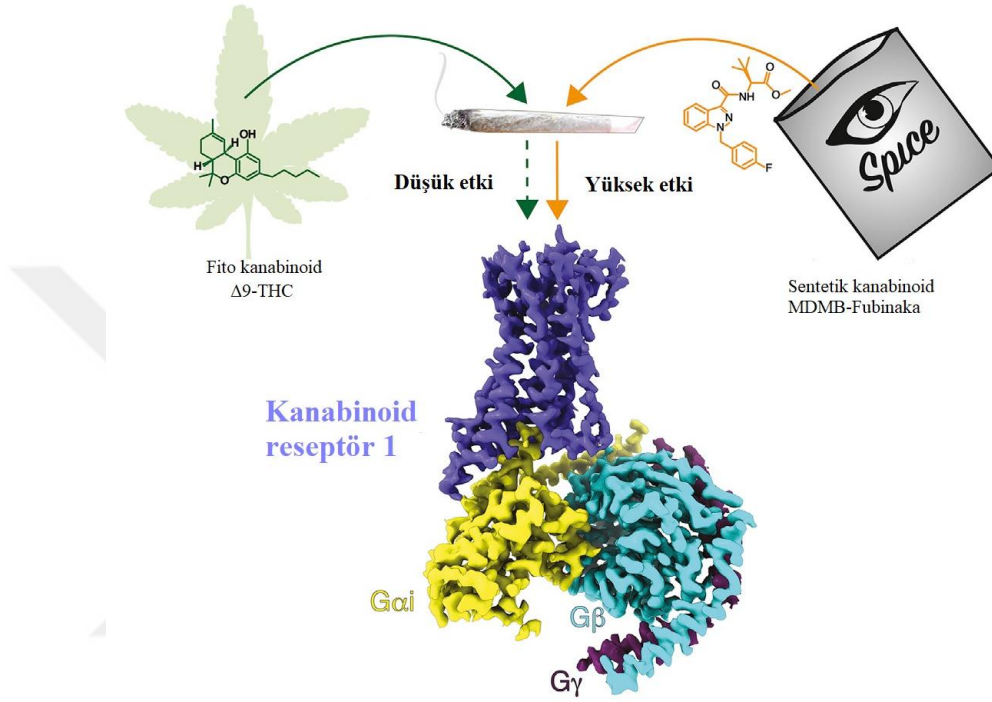


Şekil 1.29. CB₁ (PDB: 6N4B) reseptörü ve kristal yapısında bulunan ligandının aktif bölge ile etkileşimi (Kumar ve ark., 2019)

CB₁-seçici küçük molekül agonistleri ağrı ve inflamasyon, multiple skleroz (MS) nörodejeneratif bozukluklar da dahil olmak üzere çok çeşitli bozukluklarda terapötik olarak umut vericidir. İlk CB₁-seçici antagonist / ters agonist, rimonabant, obezite tedavisi için diyet ve egzersiz için bir yardımcı olarak Avrupa tıbbi Ajansı'ndan onay aldı. CB₂ antagonistleri obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar, akıl hastalığı, karaciğer fibrozu ve nikotin bağımlılığı için potansiyel terapötikler olarak araştırılmıştır. Bununla birlikte, rimonabant ve diğer ligandlar, artan anksiyete, depresyon ve intihar düşüncesi gibi olumsuz etkileri nedeniyle ABD'de onaylanmamıştır (Hua ve ark., 2016).

1.3.2. Kanabinoidlerin Sınıflandırılması

Kanabinoidler beyinde nörotransmitter salınımını değiştiren CB₁ ve CB₂'ye bağlanan ve bunları modüle eden çeşitli bileşiklerdir (Şekil 1.30.) (Ford, ve ark., 2017). Bu bileşiklerin beyindeki hedeflerinin klasik CB₁ ve CB₂ olduğu birçok çalışmayla desteklenmiştir (Freitas ve ark., 2017).



Şekil 1.30. Kanabinoid çeşitlerinin grafiksel gösterimi (Kumar ve ark., 2019)

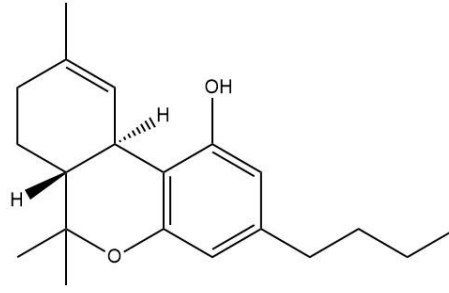
Kanabinoidler kendi içinde üçe ayrılır:

- Endokanabinoidler
- Fitokanabinoidler
- Sentetik kanabinoidler

Endokanabinoidler (EC) hayvan veya insandan yani canlı vücudundan elde edilen kanabinoid çeşididir. En iyi bağlanan ligandları AEA ve 2-AG' dır (Watkins, 2018).

Endokannabinoidlerin iştah kontrolü, gıda alımı, enerji dengesi, nöroproteksiyon, inme, duygu-durum bozuklukları, kusma, ağrının modülasyonu, inflamatuvar tepkiler ve kanser tedavisi gibi çeşitli işlevlerde yer aldığı bilinmekle birlikte özellikle AH gibi nörodejeneratif hastalıklarda etkin rol almaktadırlar. Klasik reseptörler olarak bilinen CB₁ ve CB₂'ye bağlanmalarının yanı sıra, EC ayrıca merkezi sinir sistemi ve periferik dokularda anahtar sinyal yollarını aktive eden vanilloid (geçici reseptör potansiyeli, TRPV) ve muhtemelen diğer reseptörlere bağlanır. Ayrıca endokannabinoidler CB₁ reseptörüne agonist/full agonist bağlanma gösterirken CB₂ reseptörüne bağlanmaları daha güçtür (Freitas ve ark., 2017). Endokannabinoidlerin hafıza, ruh hali, uyku, iştah, inflamasyon ve özellikle nörodejeneratif hastalıklarda önemli roller oynadıklarının kanıtlanması, CB₁'i yeni terapötiklerin geliştirilmesi için çekici bir hedef haline getirmektedir (Kumar ve ark., 2019).

Fitokannabinoidler bitkilerden elde edilen kanabinoid çeşididir. *Canabis* bitkisinin ana psikoaktif maddesi olan tetrahidrokanabinol (THC) bir fitokannabinoidtir (şekil 1.31.). (Ford ve ark., 2017) Bunların yanı sıra kanabikrom (CBC), kanabisiklohegzanol, kanabidiol (CBD), kanabinol (CBN), kanabigerol (CBG) ve tetrahidrokanabivarin (THCV) fitokannabinoid sınıfının üyeleridir. Fito ve sentetik kannabinoidler, dünya çapında obezite, depresyon ve uyuşturucu bağımlılığı gibi günlük yaşamın içinde dahil olduklarından günlük yaşamı da etkiler. Son yıllarda, fitokannabinoidler biyolojik etkileri nedeniyle yeni aktif bileşikleri ortaya çıkarmak için ilgi odağı oluşmuştur (Freitas ve ark., 2017). Fitokannabinoidler tütsü amaçlı kullanılmalarının yanı sıra THC nöropatik ağrı kesici özelliğinden dolayı 2010 yılında multipıl sikloriz hastalarında ağız spreyi olarak kullanılmıştır. Fitokannabinoidler çoğunlukla CB₁'e agonist bağlanma gösterse de CB₂ 'ye karşıda kısmi agonist bağlanma göstermektedirler.



Şekil 1.31. Tetrahidrokanabinol (THC) kimyasal yapısı (Lipparini ve ark., 1969)

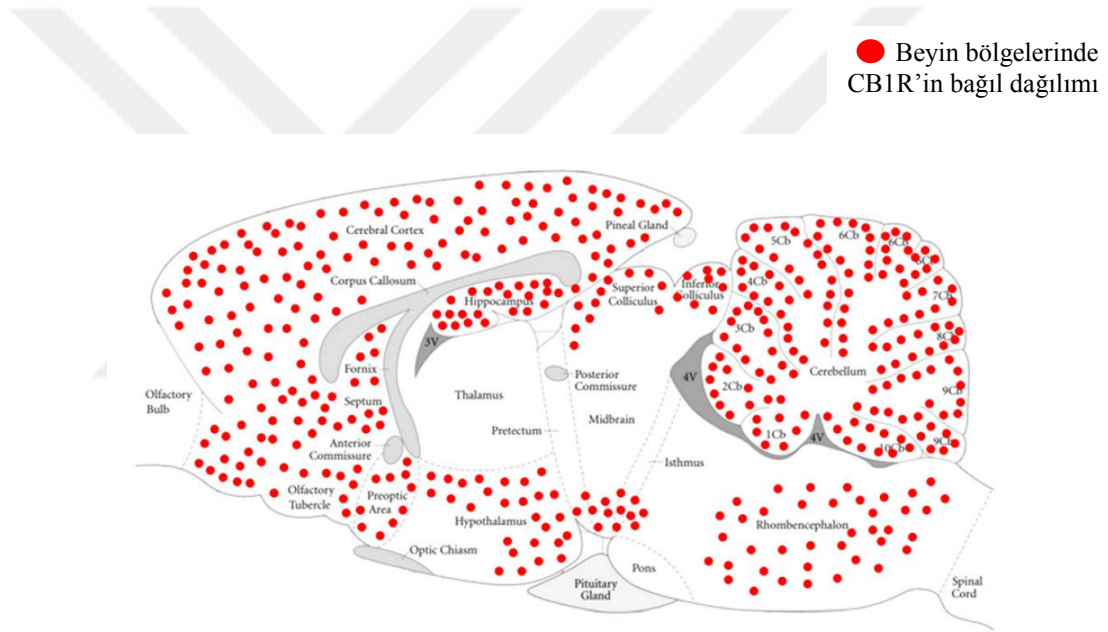
Sentetik kanabinoidler (SCB) ilk olarak 1960'ların başınca THC yapısının keşfinden sonra üretilmiştir. Sentetik kanabinoidler laboratuvar ortamında elde edilen kanabinoid çeşididir ve doğal kanabinoidlerden 100-800 kat daha etkilidirler (Ford ve ark., 2017).

SCB'ler özellikle yetişkinler arasında yaygın olarak kullanılan eğlence maddeleridir. SCB'ler, endokanabinoidlerin olası terapötik ajanlar olarak araştırılmaları sırasında keşfedilmiştir. 2000'li yıllarda bitkisel karışımlar olarak piyasada yer aldılar (Ozturk ve ark., 2019). Pazarlama sürecinin ilk yıllarında Baharat (Spice), Aroma, K2 ve rüya (Dream) isimleri ve renkli, gösterişli paketlemeler ile piyasaya girerek 'bitkisel tütsü ' adı ile diğer maddelere kıyasla masum ve nispeten güvenli olarak tanıtıldılar (Palmer, 2011). Bununla birlikte, çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi hipertansiyon, bağımlılık, hafıza bozukluğu, halüsinasyonlar, panik ataklar, nöbetler, konvülsiyonlar, hipotansiyon, taşikardi, psikoz, bulantı ve kusma gibi çok çeşitli ve önemli yan etkilere neden olmaktadır. SCB'ler çok ucuz olmaları ve yasak olmalarına rağmen kolay bulunabilmelerinden dolayı gün geçtikçe popüler hale gelmektedir. Ancak, keyfi ve yanlış kullanımları toplumda önemli sorunlara neden olmaktadır. Ayrıca kimyasal yapıları kolay değiştirilebildiğinden rutin toksikoloji testlerinde tanımlanması da zordur (Ozturk ve ark., 2019) (Kumar ve ark., 2019).

İşte bu nedenledir ki Avrupa uyuşturucu raporuna göre, ilk kez 2016'da 100 yeni kötü amaçlı madde tespit edilmiştir. Son literatür, inanılmaz derecede çok sayıda sentetik kanabinoidin ABD, Avrupa ve Avustralya'da esrar adı altında tespit edildiğini ve yaygın olarak kullanıldığını bildirilmiştir (Ossato ve ark., 2017).

Tüm bu yan etkilerinin yanı sıra sentetik kanabinoidler beyin bölgesinde bağımlılık ve bilişsel işlevleri modüle ederek etkilerini gösterirler (Şekil 1.32.). Bu nedenledir ki beyinde yer alan sinir sistemi enzimleri ile de etkileşimleri azımsanamayacak kadar vardır (Tablo 1.2) (Ossato ve ark., 2017).

JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-250, HU-210 ve CP 59,540 sentetik kanabinoid sınıfı içerisinde yer alıp CB₁ ve CB₂'ye de agonist/full agonist bağlanma gösterirler (Ozturk ve ark., 2019).



Şekil 1.32. Beyinde CB₁ reseptörünün bulunduğu noktaların gösterimi (Beyindeki bu yaygın aktivite, kannabinoid sistemin beynin yürütme işlevlerinin küresel bir düzenleyicisi olduğunu göstermektedir.) (Freitas ve ark., 2017)

Tablo 1.2. Beynin bölümlerinin görevleri (stres ve anksiyete (amigdala), beslenme ve metabolizma (hipotalamus), hafıza da dahil olmak üzere çevresel uyaranlara fizyolojik tepkiler ve öğrenme (hipokampus) ve diğerleri.) (Freitas ve ark., 2017)

Beyin Zarı Karar verme ve duygusal davranış	Kaudat/Putamen Öğrenme, hafıza ve hareketin düzenlenmesi	Beyincik Motor kontrolü ve mekânsal koordinasyon
Globus Pallidus İsteğe bağlı hareketlerin düzenlenmesi	Amigdala Anksiyete, stres korku, duygusu ve ağrı	Omurilik Kusma ve kusmanın düzenlenmesi
Hipotalamus Beslenme, metabolizma ve vücut ısısı	Hipokampus Hafıza ve öğrenme süreci	Köprü Uyku ve ışık/karanlık döngülerinin kontrolü

1.4. Akılcı İlaç Tasarımı

İlaç endüstrisi, hastalıkların tedavisi için yeni ilaçların geliştirilmesi arayışında *in siliko* yöntemleri giderek daha fazla kullanmaktadır. Bilgisayar-destekli ilaç tasarımı (CADD) ile yapılan hesaplamalar, akılcı tasarımlar yapma, daha ucuz olma ve çalışma süresini optimize etme gibi çeşitli avantajlara sahip olduğundan dolayı söz konusu alana ilgi artmaktadır (Viana ve ark., 2018). CADD ilaç tasarımında yaygın olarak uygulanmaktadır. Güçlü bir tasarım aracı olarak CADD, ilaç araştırma ve geliştirme (Ar-Ge) başarı oranını artırabilir, Ar-Ge maliyetlerini azaltabilir ve Ar-Ge döngüsünü kısaltabilir. Bu yaklaşım, kimyasal moleküllerin 3-D özelliklerini inceleyerek öncü bileşiklerin optimizasyon sürecini hızlandırmaktadır (Huang ve ark., 2019). CADD kullanılarak, çoklu-hedefli özelliklere sahip yeni bileşiklerin taranmasını

kolaylaştırmak için çeşitli *in siliko* metodlar geliştirilmiştir (Viana ve ark., 2018). Örneğin, yeni etkili güçlü ilaçların önerilmeleri için kantitatif yapı-aktivitesi ilişkisi (KYAİ) modelleri kullanılabilir.

KYAİ metodolojisi, modern ilaç kimyasında önemli bir araçtır. Bu yöntem, bir dizi kimyasalın biyolojik aktivitesinin yapıları ile ilişkili çeşitli fizikokimyasal özelliklerden (tanımlayıcılar) kaynaklandığı hipotezine dayanarak, yapı-aktivite ilişkisini gösteren matematiksel modeller geliştirir. Söz konusu KYAİ modelleri, ister toksikolojik veya ister farmakolojik olsun, çok sayıda biyolojik uç noktayı tahmin etmek ve reaksiyon mekanizmasına ışık tutmak için kullanılmışlardır (Ghaleb ve ark., 2019).

Günümüzde, küçük moleküllerin en olası hedeflerini tahmin etmek için biyo-/kem-informatik yaklaşımları verimli bir şekilde birlikte kullanılmaktadır (Daina ve ark., 2019). Bu ilaç tasarım yöntemleri, iki geleneksel CADD kategorisine ayrılır: Proteinin üç boyutlu yapısını kullanan (yapı-tabanlı veya biyoinformatik) ve kullanmayan (ligand-tabanlı veya keminformatik) olarak sınıflandırılır (Lavecchia ve Cerchia, 2016).

1.4.1. Yapı-tabanlı ilaç tasarımı

Metabolitlerden sinyal moleküllerine, ilaçlara kadar çok sayıda küçük molekül, farklı canlı sistemlerde güçlü biyoaktivite göstermektedir. Bu aktivite genellikle küçük moleküllerin hedefleri olan proteinler veya diğer makromoleküller ile fiziksel etkileşimleri sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, biyoaktif moleküllerin etkinliklerini anlamak, tahmin etmek ve müdahale etmek için hedef makromolekülleri hakkında bilgi sahibi olmak çok önemlidir (Gfeller ve ark., 2013). Bu bilgi, özellikle, hedef dışı etkileşimler nedeniyle olumsuz yan etkileri tahmin etmek ve böylece toksisiteye bağlı klinik çalışmalarda yıpranma oranını potansiyel olarak azaltmak için kullanılabilir (Kola ve Landis, 2004) (Lounkine ve ark., 2012); veya onaylanmış bir ilaç için yeni bir hedefi tahmin etmek ve başka bir hastalık için yeniden konumlandırmak açısından da önemlidir (Ashburn ve Thor, 2004) (Keiser ve ark., 2009) (Novac, 2013).

Hedef biyomoleküllerin 3-D kristal yapıları x-ışını saçınımı veya NMR yöntemleri ile tespit edilebilir. Bu yapıların kartezyen koordinatları protein veri bankasında PDB formatında (Protein Data Bank, 2019) açık erişimli olarak

depolanmaktadır. Hedef biyomolekülün PDB yapısı mevcut ise PDB web sayfasından indirilerek yapı-tabanlı ilaç tasarımı yöntemlerinin kullanılmasına olanak sağlar. Söz konusu yöntemlerden en sıkça kullanılanı moleküler doking yöntemidir.

Moleküler doking, bir makromolekül proteini ile sentezlenmiş ligandın birbiriyle etkileşime yönelmesini öngörerek farklı protein inhibitör ligand moleküllerinin uygun bağlanma pozisyonlarını ve konformasyonlarını değerlendirmek için kullanılan ve dolayısıyla atomik düzeyde kararlı bir kompleks oluşturan bir otomatik yerleştirme yöntemidir (Veena ve ark., 2019) (Sciu ve ark., 2018). Ayrıca moleküler doking, anahtar bileşikleri, hedef proteinleri tanımlamak ve hastalıkların tedavisinde olası bağlanma kalıplarını ve etkinliğini tahmin etmek için kullanıldığından bu öngörü ilaç tasarımında çok önemlidir (Liu ve ark., 2019) (Bhuvanendran ve ark., 2019). Moleküler yerleştirme, kantitatif yapı-etkinlik ilişkisinin mekanizmasını anlamamıza yardımcı olan ligand ve reseptörün bağlanma pozlarını görmemizi ve incelememizi sağlar (Huang ve ark., 2019).

1.4.2. Ligand-tabanlı ilaç tasarımı

Biyoaktif molekülleri keşfetmeye, geliştirmeye veya yeniden amaçlamaya yönelik herhangi bir çalışma, hedeflenen proteinleri tanımlamak için anahtar haline gelmiştir (Daina ve ark., 2019). Çoğu biyoaktif molekül, proteinleri veya diğer makromolekülleri ile etkileşerek eylemlerini gerçekleştirir. Bununla birlikte, bunların önemli bir kısmı için, birincil biyolojik hedef molekülünün yapısı bilinmemektedir. Hedef biyomakromolekülün yapısı bilinmediği durumlarda yalnızca bilinen ligand (biyoaktif molekül) yapıları kullanılarak gerçekleştirilen çeşitli ilaç tasarım yöntemleri ligand-tabanlı ilaç tasarımı adı ile genelleştirilir. Örneğin, kantitatif yapı-aktivite ilişkileri (QSAR), farmakofor analizi, benzerlik taramaları. Bilinen biyoaktif moleküllerle benzerliğe dayanan hesaplamalar, potansiyel biyolojik hedeflerin sayısını daraltmak ve bilinen moleküllerin yan etkilerini rasyonalize etmek için güçlü tahminler sunabilir (Gfeller ve ark., 2013).

Ligand-tabanlı ilaç tasarım yöntemlerinin, bileşiklerin arzulanan biyolojik aktivitesini yüksek performanslı ve hızlı bir şekilde tahmin edebildikleri kanıtlanmıştır (Cereto-Massagu'e ve ark., 2015) (Ding ve ark., 2014).

Bileşikler arasındaki benzerliğin farklı yollarla nicelleştirilmesi, benzer moleküller tarafından hedeflenen ortak proteinleri öneren sezgisel ‘moleküler benzerlik hipotezinin’ doğrulanmasını sağlamıştır (Willett ve Winterman, 1986) (Johnson ve ark., 1989).

1.4.3. Ligand-tabanlı farmakofor

Ligand-reseptör etkileşimlerini tahmin etmek rasyonel ilaç tasarımıda önemli bir aşamadır. Bir molekülün belirli bir hedef reseptörle etkileşime girmesi için gerekli olan özelliklerin uzaysal düzenlemesi olan farmakofor, bu aşamaya ulaşmak için önemli bir modeldir (Schneidman-Duhovny ve ark., 2008). Farmakofor modeli, belirli bir biyolojik hedef yapıyla optimal çoklu moleküler etkileşimi sağlamak ve biyolojik tepkisini tetiklemek (veya engellemek) için gerekli olan sterik ve elektronik özelliklerin topluluğudur (Wermuth ve ark., 1998a).

Farmakofor modeli, gerçek bir molekülü veya fonksiyonel grupların gerçek bir ilişkisini temsil etmez, bir grup bileşiğin hedef yapılarına yönelik ortak moleküler etkileşim kapasitelerini oluşturan tamamen soyut bir kavramdır (Wermuth ve ark., 1998b). Ancak, sanal tarama, *de novo* tasarımı, öncü bileşik optimizasyonu ve ADME (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Atılım) çalışmaları gibi rasyonel ilaç tasarımı için çok yönlü uygulamalarda güçlü bir model olarak hizmet edebilmektedir.

Aday bileşiklerin farmakoforları yeni ilaç benzeri ligandların biyolojik aktivitesini açıklamak ve tahmin etmek için kullanılabilir. Dahası birçok biyolojik makromolekül için farmakoforların büyük ölçekli bir şekilde tanımlanması, bilinen ilaç benzeri ligandların veri tabanlarının genişlemesi nedeniyle giderek daha yaygın hale gelmektedir (Schneidman-Duhovny ve ark., 2008).

Farmakoforik tanımlayıcılar, yapıdaki H-bağı, hidrofobik ve elektrostatik etkileşim alanlarını tanımlamak için kullanılmaktadır (Wermuth ve ark., 1998b). Farmakofor tanımlama için birçok hesaplama yöntemi bulunmaktadır. *Doğrudan yöntemler* olarak adlandırılan bazı yöntemler hem ligand hem de reseptör bilgilerini kullanmaktadır. Bununla birlikte, çoğu durumda hedef reseptörün yapısı bilinmemektedir ve mevcut olan tek bilgi, reseptörle etkileşime girdiği gözlemlenen bir dizi ligandır. Bu gibi durumlarda tek başına ligand bilgilerine dayanan dolaylı yöntemler uygulanabilmektedir. Dolaylı

yöntemlerin amacı, belirli bir hedef reseptörüyle etkileşime girdiği bilinen bir dizi ilaç benzeri molekül göz önüne alındığında, giriş ligandlarının tümü veya çoğu tarafından paylaşılan ve bağlanmadan sorumlu en büyük (veya en yüksek puanlama) 3-boyut özelliklerini bulmaktır (Schneidman-Duhovny ve ark., 2008).

1.4.4. Sanal tarama

CADD'nin ilgi çekici alanlarından biri olan sanal tarama (VS) iki alt kategoriye ayrılır: ligand-tabanlı sanal tarama ve yapı-tabanlı sanal tarama. Ligand-tabanlı yaklaşım durumunda tarama, kimyasal benzerlik kullanarak bilinen ligandların yapı bilgilerine göre gerçekleştirilir. Bu ligand-tabanlı yaklaşım, ilgi hedefine (enzime) ilişkin yapısal bilginin sınırlı olduğu durumlarda kullanılır. Yapı-tabanlı sanal taramada ise, hedef protein hakkında yapısal bilgiler X-ışını kristalografisi ve nükleer manyetik rezonans (NMR)'tan deneysel olarak elde edilmiş olmalıdır veya homoloji modelleme tekniklerine göre tahmin edilebilir. Hedef yapı bilgisi kullanılarak aday bileşiklerin bu hedefe bağlanma afiniteleri moleküler doking yoluyla hızlı bir şekilde taranabilir. Sanal tarama, etkili molekülleri zamanında ve uygun maliyetli bir şekilde bulma potansiyeli nedeniyle deneysel yüksek verimli taramaya alternatif olarak katkı sunmaktadır (Ghamari ve ark., 2019).

1.4.5. ADME özellikleri: Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma Ve Atılım

İlaç keşfi ve gelişimi zaman alıcı uzun bir süreçtir. Bu süreçte, hastalar için etkili bir ilaç olma şansına sahip çok sayıda moleküler yapı çeşitli parametrelere göre incelenerek, hangi kimyasalların sentezleneceği ve test edileceği belirlenir. Moleküllerin düşük toksisite ile birlikte yüksek biyolojik aktivite göstermeleri istenir. Organizmadaki terapötik hedefe erişim ve konsantrasyon da aynı derecede önemlidir. Farmakokinetiği (organizmadaki terapötik bir bileşiğin kaderi) değerlendirmenin geleneksel yolu, hedefe erişimle ilişkili çeşitli etkileri farklı parametrelere ayırmaktır. Bunlar ADME parametreleri olarak bilinir. ADME parametrelerinin erken tahmininin, keşif aşamasında klinik fazlardaki farmakokinetiğe bağlı başarısızlığın oranını büyük ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Araştırılan kimyasal yapıların çok sayıda olduğu durumlarda ADME'nin tahmini için deneysel prosedürlere geçerli bir alternatif olarak bilgisayar modelleri teşvik edilmektedir (Daina ve ark., 2017). ADME parametreleri, moleküler yapı kullanılarak *in siliko* metodlar ile tahmin edilebilir. Lipinski ve ark. oral ilaç olma olasılığı yüksek olan aktif bileşikler için fizikokimyasal aralıkları tanımlamıştır. Materyal ve Yöntem bölümünde anlatılan Lipinski'nin *Beşli kuralı*, farmakokinetik ve fizikokimyasal parametreler arasındaki ilişkiden yola çıkarak ilaç olabilecek bir aday bileşikte aranan yapısal özellikleri belirler ve ilaç-benzerlik testi olarak bilinir (Daina ve ark., 2014). Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD) çeşitli makine öğrenmesi teknolojileri ile birlikte ADME tahmini için öncü bir alan olmuştur. Bu nedenle, *in siliko* çalışmalar bir bileşiğin potansiyel olarak iyi bir ilaç olabilme ihtimali hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar.

Bir ilaç olarak etkili olabilmesi için, güçlü bir moleköl yeterli konsantrasyonda vücuttaki hedefine ulaşmalı ve beklenen biyolojik olayların gerçekleşmesi için yeterince uzun bir biyoaktif formda kalmalıdır. İlaç geliştirme ve keşif işleminde, sayısız bileşiğin ADME açısından taranması veya fiziksel numunelere erişimin sınırlı olduğu durumlarda ADME parametrelerini önceden tahmin etmek giderek artan bir şekilde kabul görmektedir (Daina ve ark.,

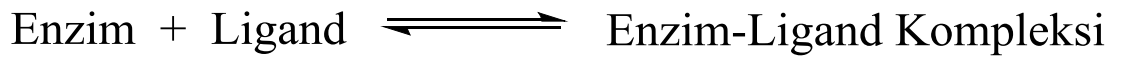
2017).

2. MATERİYAL VE YÖNTEM

Bu tezde, 15 çeşit kanabinoid türevi seçilmiş ve bu türevlerin 10 çeşit sinir sistemi enzimi üzerine etkileri araştırılmıştır. *In siliko* yöntemler kullanılarak, söz konusu 15 bileşiğin hangi sinir sistemi enzimlerini inhibe edebilecekleri araştırılmıştır. Bu amaçla bileşiklerin moleküler doking yöntemi ile sinir sistemi enzimlerine karşı bağlanma afiniteleri hesaplanmış, potansiyel efektif ve iyi aday bileşikler tespit edilmiştir. *In siliko* yöntem olarak moleküler doking kullanılmıştır.

2.1. Moleküler Doking

Moleküler doking, potansiyel biyoaktif bileşikleri belirleyen ve erken ilaç keşfi için gereksiz deneylerin yapılmasını engelleyen bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD) için paha biçilmez bir araçtır. Piyasada çeşitli doking programları mevcuttur. Doking programları, aday bir ligandın aktif konformasyonlarını tarayarak ligand-enzim kompleksinin bağlanma pozlarını tahmin eder ve bu pozların bağlanmadaki etkinliğini gösteren skorları hesaplarlar. Tahminlerin ne derecede doğru ve güvenilir olduğu programın kullandığı skarlama fonksiyonu ve arama algoritması ile bağlantılıdır. Tez çalışmasında doking hesaplamaları için Autodock Vina kullanılmıştır (Trott ve Olson, 2010). Bu programda, bilgi-tabanlı (knowledge-based) ve empirik skarlama fonksiyonu karışımı olan özel bir skarlama fonksiyonu bulunmaktadır (Trott ve Olson, 2010). Autodock Vina skarlama sonucunu Gibbs serbest bağlanma enerjileri (kcal/mol) olarak listeler. Bağlanma enerjisi (ΔG), aşağıda gösterildiği gibi, ligan-enzim kompleksinin enerjisinden ligand ve enzimin ayrı ayrı enerjilerinin çıkarılması ile elde edilir.



$$\Delta G = G_{\text{enzim-ligand kompleksi}} - (G_{\text{enzim}} + G_{\text{ligand}})$$

ΔG 'nin (-) bir değer olması durumunda, enzim-ligand kompleksine ait Gibbs serbest enerjisi teker teker enzim ve ligandın her birine ait enerjiden daha küçük olduğundan enzim-ligand kompleksi oluşma eğilimindedir. Bu durumda enzim-ligand kompleksi kararlı bir yapıya sahip olduğundan denge enzim-ligand kompleksinin bulunduğu tarafa (sağ tarafa) doğru kayar. Söz konusu bağlanma işlemi kendiliğinden (favorable) istemli bir şekilde gerçekleşir. Sonuçta enzim-ligand arasındaki bağlanma afinitesi yüksek bir değer olarak bulunur.

ΔG 'nin (+) bir değer olması durumunda, enzim-ligand kompleksine ait Gibbs serbest enerjisi teker teker enzim ve ligandın her birine ait enerjiden daha büyüktür. Enzim-ligand kompleksi kararsız bir yapıya sahip olduğundan denge enzim ve ligandın ayrı olarak bulunduğu tarafa (sol tarafa) doğru kayar. Söz konusu bağlanma elverişsiz (unfavorable) veya istenmeyen olarak nitelendirilir ve enzim-ligand arasındaki bağlanma afinitesi düşük bir değer olarak bulunur.

ΔG 'nin (0) olması ise enzim-ligand kompleksine ve teker teker enzim ve liganda ait Gibbs serbest enerjinin eşit olduğu anlamına gelir. Bu durumda enzim-ligand kompleksi ve ayrı olarak enzim, ligand oluşumu eşittir ve denge herhangi bir tarafa hareket göstermez.

Moleküler doking hesapları, ligand moleköl esnek (flexible), enzim ise sabit (rigid) ya da kısmen esnek tutularak gerçeleştirilmiştir (Trott ve Olson, 2010). Bu tez çalışmasında moleküler doking aşamaları aşağıdaki şekilde izlenmiştir:

- ✓ Protein (enzim) dosyalarının hazırlanması
- ✓ Ligand dosyalarının hazırlanması
- ✓ Konfigürasyon (config) dosyalarının hazırlanması
- ✓ Moleküler doking işleminin doğrulanması
- ✓ Discovery Studio ile doking sonuçlarının ve etkileşimlerinin görüntülenmesi

2.1.1. Protein dosyalarının hazırlanması

Sinir sistemi enzimlerinin X-ışını kristal yapıları (Tablo 2.1) *Homo sapiens* (*H. sapiens*) MAO-A (PDB kodu:2Z5X)(Son ve ark., 2008), *H. sapiens* MAO-B (PDB kodu:2XFN)(Bonivento ve ark., 2010), *H. sapiens* AChE (PDB kodu:4EY5)(Cheung ve ark., 2012), *H. sapiens* BACE1 (PDB kodu:1W51)(Yon ve ark., 2004), *Sus scrofa* GABA-AT (PDB kodu:4ZSW)(Silverman ve ark., 2015), *H. sapiens* KLK (PDB kodu:2QXJ)(Debela ve ark., 2007), *H. sapiens* TG (PDB kodu:4PYG)(Jang ve ark., 2014), *H. sapiens* COX2 (PDB kodu:5IKQ)(Orlando ve ark., 2016), *H. sapiens* GSK-3 β (PDB kodu:5KPK)(Wagner ve ark., 2018) ve *Humanized rat* FAAH (PDB kodu:2WJ1)(Mileni ve ark., 2009) moleküler doking çalışması için protein data bankasından PDB formatında indirilmiştir.

Tablo 2.1. Sinir sistemi enzimlerinin kullanılan yapıları hakkında bilgiler

Adı	Kısaltması	PDB Kodu	Çözünürlük	Referans	İçindeki Ligandı
Monoamin Oksidaz A	MAO-A	2Z5X	2.2 Å	Son ve ark., 2008	Harmin
Monoamin Oksidaz B	MAO-B	2XFN	1.6 Å	Bonivento ve ark., 2010	2-(2-Benzofuranil)-2-İmidazolin
Asetilkolin Esteraz	AChE	4EY5	2.30 Å	Cheung ve ark., 2012	(-)-Huperzin A
Beta Sekretaz	BACE1	1W51	2.55 Å	Yon ve ark., 2004	Hidroksietilenamin BACE inhibitör
Gamma Amino Bütirik Asit Aminotransferaz	GABA-AT	4ZSW	1.7 Å	Silverman ve ark., 2015	1S,3S-3-Amino-4-florometilenil-1-siklopentanoik asit
Kallikrein	KLK	2QXJ	2.1 Å	Debela ve ark., 2007	Süksinil-ALA-ALA-PRO-PHE-Klorometilketon
Transglutaminaz	TG	4PYG	2.8 Å	Jang ve ark., 2014	Guanozin 5-trifosfat (GTP)
Siklo Oksijenaz 2	COX-2	5IKQ	2.41 Å	Orlando ve ark., 2016	Meklofenomik asit
Glikojen Sentaz Kinaz 3β	GSK-3β	5KPK	2.4 Å	Wagner ve ark., 2018	BRD0209
Yağ Asidi Amit Hidrolaz	FAAH	2WJ1	1.84 Å	Mileni ve ark., 2009	7-Fenil-1-(4-(piridin-2-il)oksazol-2-il)heptan- 1-on
Kanabinoid Reseptör-1	CB ₁	6N4B	3Å	Kumar ve ark., 2019	metil N-{1-[(4-florofenil)metil]-1H-indazol-3-karbonil}-3-metil-

Bu enzimler dimerik, trimerik ve tetramerik halde indirildikten sonra monomerik yapı elde edilecek şekilde diğer zincirleri silinmiştir. Tüm proteinlerde bağlı bulunan ligandları silinip diğer düzeltmeler yapılarak boş protein PDB uzantısı ile kaydedilmiştir. Autodock Tools 1.5.6 (Morris ve ark., 2009) programı ile protein dosyaları açılarak belirlenen aktif bölge amino asitleri esnek seçilip (Tablo 2.2), döneabilen bağ sayıları tanımlandıktan sonra dosyalar PDBQT şeklinde kaydedilmiştir.

Tablo 2.2. Sinir sistemi enzimlerinin aktif bölgesinde esnek olarak seçilen amino asitler

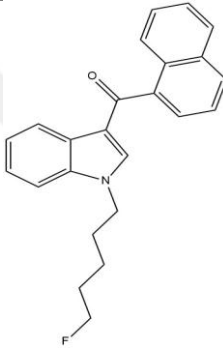
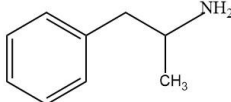
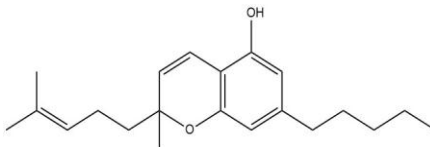
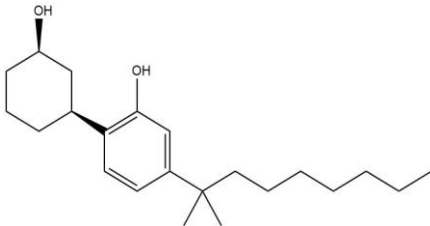
COX2	AChE	BACE1	GABA-AT	KLK
ARG120	TYR133	LYS9	ARG192	HIS57
TYR355	GLU202	SER10	GLU270	ASP102
GLU524	TYR337	ASP32	GLN301	ASN189
	HIS447	ASP228	LYS329	SER195
		THR232	ARG445	TRP215
GSK-3β	TG	MAO-A	MAO-B	FAAH
LYS197	PHE174	TYR69	TYR60	LYS142
GLU80	ARG476	ASN181	CYS172	TYR194
ARG113	ARG478	ILE207	ILE198	SER217
ASP133	SER482	PHE208	ILE199	THR236
TYR134	MET483	GLN215	GLN206	SER241
VAL135	ARG580	LYS305	LYS296	PHE244
	TYR583	ILE335	TYR326	THR377
		PHE352	PHE343	LEU380
		CYS406	LYS397	LEU404
		TYR407	TYR398	PHE432
		TYR444	TYR435	THR488
				VAL491

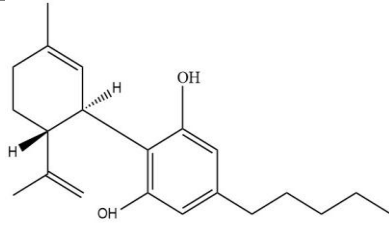
2.1.2. Ligand dosyalarının hazırlanması

Tezde kullanılan kanabinoid ve benzeri bileşikler Tablo 2.3'te özetlenmiştir.

Kanabinoid bileşik türevlerinin (Tablo 2.3.) konformasyon taramaları Spartan programı (Wavefunction Inc., 2010) yarı-deneysel PM6 yöntemi ile (Stewart, 2007) olarak yapılmıştır. Konformasyon taraması sonunda seçilen en kararlı konformasyonlar yüksek seviye bir DFT yöntemi olan M062X/6-31G(d,p) (Zhao ve Truhlar, 2008) ile Gaussian09 yazılımı (Frisch ve ark., 2010) kullanılarak optimize edilmiştir. Optimize olmuş kanabinoid türevleri PDB formatında kaydedilmiştir. Ardından Autodock Tools programı (Morris ve ark., 2009) ile açılarak her bir ligand yapısı doking çalışmasına hazır hale getirilmiş ve PDBQT formatında kaydedilmiştir.

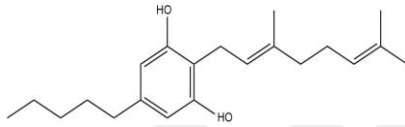
Tablo 2.3. Kullanılan kanabinoid türevleri

Kimyasal yapısı	Özellikleri
	AM-2201 ✓ AM-2201, 1-(5-fluoropentil)-3-(1 naftoil) indol olarakta bilinen sentetik kanabinoid bir ilaçtır. ✓ Kuzeydoğu Üniversitesi'nde Alexandros Makriyannis tarafından keşfedilen kanabinoidlerin AM serisinin bir parçasıdır. ✓ Her iki kanabinoid reseptörü için tan agonisttir. CB₁ (K_i=1.0 nM) ve CB₂ (K_i=2.6 nM) (Alexandros ve Hongfeng, 2001-04-26) ✓ AM-2201, 2011 yılında Amerika'da bu ilacın eğlence amaçlı kullanılmasını engellemek üzere <i>kontrollü maddeler</i> listesine dahil edilmiştir.
	Amfetamin ✓ Amfetamin 1887 yılında iki enantiyomer olarak keşfedildi: levoamfetamin ve deksroamfetamin. ✓ Amfetamin, beyindeki nöronal sinyallerden monoaminleri öncelikle de katekolamin nöronlarının kullanımını değiştirerek davranışları etkiler (Miller, 2011). ✓ Amfetamin dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu gibi hastalıklar için güçlü bir merkezi sinir sistemi uyarıcısı olarak kullanımının yanında atletlerde performans artırıcı ve afrodizyak olarak da etkisi bilinmektedir.
	Kanabikrom (CBC) ✓ IUPAC adı 2-Metil-2-(4-metilpen-3-enil)-7-pentil-5-kromenol olan bir fitokanabinoidtir. ✓ 2017 itibariyle olası farmakolojik özelliklerini belirlemek için laboratuvar araştırması altındadır. ✓ <i>in vitro</i> yapılan çalışmalarda, CB₁ ve CB₂ reseptörlerinde aktif olmayıp, inflamasyon ve ağrı hissi ile ilişkili olan TRPV'nin bir agonistidir (Turner ve ark., 2017)
	Kanabisiklohegzanol ✓ Kanabisiklohegzanol kanabinoid reseptör agonisti olan bir ilaç aktif maddedir ve 1979 yılında Pfizer tarafından geliştirilmiştir. ✓ Kanabisiklohegzanol <i>canabis</i> bitkisinde elde edilen bir fitokanabinoid olup genellikle tütüsü olarak kullanılır. ✓ <i>in vitro</i> olarak direkt insan hücrelerine maruz bırakıldığında, enflamasyon ve DNA zararı görülmüş ancak <i>in vivo</i> çalışmalarda bunu destekleyen açık sonuçlar gözlenememiştir (Bileck ve ark. 2016).



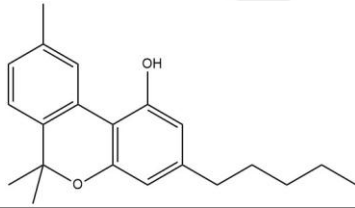
Kanabidiol (CBD)

- ✓ CBD bir fitokanabinoid olup THC gibi psikoaktif özelliğe sahip değildir.
- ✓ CBD ile ilgili klinik araştırmalar, anksiyete, biliş, hareket bozuklukları ve ağrı ile ilgili ön çalışmaları içeriyordu (Boggs ve ark., 2017)
- ✓ Bunun yanı sıra Haziran 2018'de, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), iki tip epilepsi tedavisi için saflaştırılmış bir CBD yağı olan Epidiolex'in reçete kullanımını onayladı.



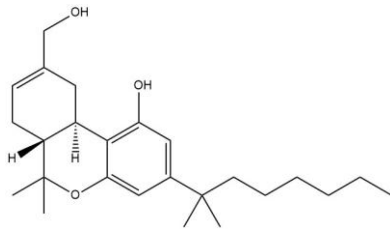
Kanabigerol (CBG)

- ✓ CBG bir fitokanabinoid olup *canabis* bitkisinin küçük bir bileşenidir. Büyüme sırasında, CBG'nin çoğu, başta THC veya CBD olmak üzere diğer kannabinoidlere dönüştürülür ve bitkide yaklaşık %1 CBG kalır.
- ✓ CBG, farmakolojik özelliklerini ve potansiyel etkilerini belirlemek için laboratuvar araştırması altındadır. CBG, Amerika Birleşik Devletlerinde kontrollü maddeler listesi altında yer almaz.
- ✓ CBG, CB₁ reseptörlerini antagonize etmektedir. (Cascio ve ark., 2010)



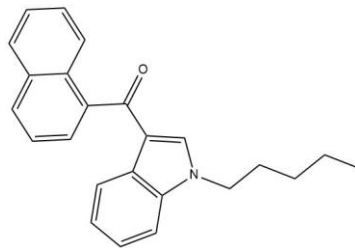
Kanabinol (CBN)

- ✓ CBN, farmakolojik olarak THC'nin bir metaboliti olarak belli miktarda oluşur.
- ✓ Birçok ülkede uzun yıllardır yasaklı listesinde değildir.
- ✓ CBN, CB₁ reseptörüne kısmi agonist davransada, CB₂ reseptörüne karşı yüksek afiniteye sahiptir (Mahadevan ve ark., 2000)



HU-210

- ✓ HU-210 bir sentetik kanabinoidtir, Raphael Mechoulam tarafında Hebrew Üniveristesinde ilk kez 1988 yılında sentezlenmiştir.
- ✓ "HU" takısını *Hebrew University*'den almıştır.
- ✓ Bazı referanslarda (-)-1,1-dimetilheptil-11-hidroksitetrahidrokanabinol olarak geçmektedir.
- ✓ HU-210 *canabis*'ten 100-800 kat aralığında daha etkilidir (Devane ve ark., 1992)

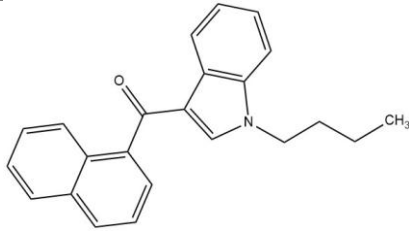


JWH-018

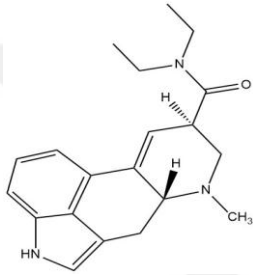
- ✓ Açık adı 1-Pentyl-3-(1-naphthoyl)indole olan JWH-018 ilk sentezlenen full agonist sentetik kanabinoidtir ve organik kimyacı John W. Huffman tarafından sentezlenmiştir.
- ✓ CB₁ (K_i=9 ± 5nM) ve CB₂ (K_i=2.94 ± 2.65 nM) reseptörlerine tam agonist bağlanarak aktivite gösterir (Aung ve ark., 2000)
- ✓ Alman kimyagerler bunu popüler sentetik kenevir – baharat karışımı içinde kimyasal olarak bulduklarında 2008'in sonlarına doğru popülritesi arttı.
- ✓ JWH-018 yağda çözülüp, ağızdan alındığında direkt aktifleşir ve bu şekilde alınması etki süresini önemli şekilde azaltır.

JWH-073

- ✓ Sentetik bir kanabinoid olan JWH-073 naftoilindol

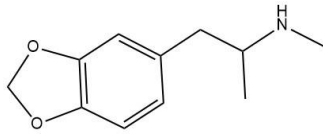


- ✓ ailesinden kimyasal olarak elde edilen bir ağrı kesicidir.
- ✓ JWH-073, 20 Nisan 2009 tarihinde Freiberg Üniversitesi araştırmacıları tarafından "orman humusu" adı verilen bir gübre ürününe bulunduğu iddia edildi. Bunun üzerine Almanya'da yasak olan JWH-018 ile karşılaştırılarak neredeyse aynı içeriğe sahip oldukları Temmuz 2009'da doğrulandı.
- ✓ CB₁ ve CB₂ reseptörlerine tam bağlanarak etki gösterir (Sagar ve ark., 2012)



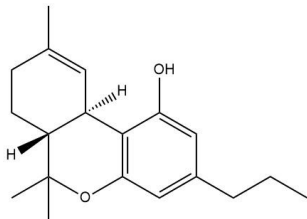
Lysergic Acid Diethylamide (LSD)

- ✓ LSD ilk 1938 yılında Albert Hofmann tarafından liserjik asitten elde edilmiş ve 1943 yılında Hofmann tarafından LSD'nin halisünasyon özelliği keşfedilmiştir.
- ✓ Bunun üzerine 1950 li yıllarda "Central Intelligence Agency (CIA)" bunun akıl kontrolü için kullanılabileceğini önerdi ve insanlar üzerinde testler yapılmaya başlandı. Sonuçta LSD 1950 li yıllarda psikiyatrik ilaç olarak kullanıldı. Ancak, özellikle gençler arasında zevk amaçlı olarak kötüye kullanımı 1960'lı yıllarda yasaklanmasına neden olmuştur.
- ✓ LSD'nin etkilerinin serotonin sistemindeki değişikliklerin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (Carhart-Harris ve ark. 2016).



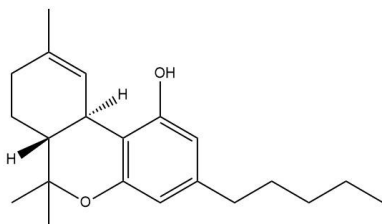
3,4-Metilendioksimetanfetamin (MDMA)

- ✓ MDMA beyinde serotonin, dopamin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin aktivitesini artırır.
- ✓ Uyarıcı ve halüsinojik etkinin yanında enerji ve zevk verdiği için keyif amaçlı kullanımı yaygındır. Ancak, depresyon, yorgunluk, hafıza problemi, paranoya, uyku bozukluğu, terleme, kalp çarpıntısı gibi birçok ciddi yan etkileri bilinmektedir. Vücut sıcaklığının artması ve su kaybı nedeniyle ölüm vakaları raporlanmıştır (Anderson 2019).
- ✓ Birçok ülkede kullanımı yasal değildir.



Tetrahydrokanabivarin (THCV)

- ✓ THCV, THC'nin propil (3-karbon) yan zincire sahip olan bir homologudur ve bu da THC'den çok farklı etkiler gösterir.
- ✓ THCV, CB₁ reseptörüne antagonist CB₂ reseptörüne kısmi agonisttir (Pertwee, 2008)
- ✓ Obesite ile ilişkili glukoz intoleransa karşı ve tip 2 diabetes için yeni tedavi olarak potansiyeldir.

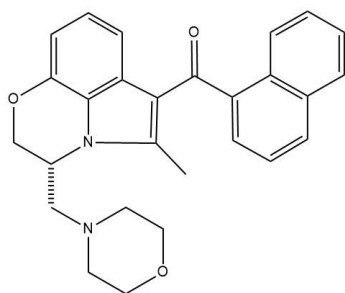


Tetrahydrokanabinol (THC)

- ✓ THC tanımlanmış 113 kanabinoidten biri olup, *Canabis*'in psikoaktif ana bileşenidir.
- ✓ THC 1964 yılında *Canabis Sativa* bitkisinden izole edilerek sentezlenmiştir.
- ✓ Kimyasal adı (-)-*trans*- Δ^9 -tetrahydrokanabinol 'dür.
- ✓ CB₁ (K_i=10nM) ve CB₂ (K_i=10nM) reseptörlerine kısmi agonist bağlanarak aktivite gösterir (PDSP database, 2019).
- ✓ 2010 yılında İngiltere'de nöropatik ağrıları hafifletmek için ağız spreyi olarak kullanılmıştır. Çoğu ülkede kullanımı yasaktır ancak 2018 yılında da Kanada'da

legal hale getirilmiştir.

WIN 55,212-2



- ✓ WIN 55,212-2, THC gibi kannabinoidlere benzer etkiler üreten, ancak tamamen farklı bir kimyasal yapıya sahip olan, aminoalkilindol türevi olarak tanımlanan bir kimyasaldır.
- ✓ WIN 55,212-2, CB₁ reseptörü tam agonistidir ($K_i=1.9$ nM) (Kuster ve ark. 1993).
- ✓ WIN 55,212-2, HU-210 ve JWH-133 ile birlikte, bilişsel bozukluk ve nöronal belirteçlerin kaybını önlemeye ek olarak, AH neden olan amiloid beta proteinlerinin neden olduğu iltihabı önleyebileceği önerilmektedir.
- ✓ Amerika Birleşik Devletlerinde, WIN 55,212-2 gibi 3-(1-naftoil)indol sınıfı CB₁ reseptör agonistleri Liste I Kontrollü Maddeler'de yer alır. WIN 55,212-2, İngiltere'de illegaldir.

2.1.3. Konfigürasyon (config) dosyalarının hazırlanması

Konfigürasyon dosyalarının moleküler doking işleminin yapılabilmesi için hazırlanması gerekir (Şekil 2.1). Konfigürasyon dosyasında; enzim molekülünün ve ligandın adı, ligand ve enzime bağlanacağı bölgeyi içine alacak şekilde oluşturulan kübün boyutlarını (size), kartezyen koordinatlarını (center) içeren parametreler bulunur. Her enzimin aktif bölgesi kendine özgü olduğundan, bağlanmanın gerçekleşeceği atomun koordinatları ve küpün boyutları her enzime göre farklılık göstermektedir.

```
receptor = 4ey5_rigid.pdbqt  
flex = 4ey5_flex.pdbqt  
ligand = huperzine.pdbqt
```

```
center_x = -8.194  
center_y = -42.278  
center_z = 30.389
```

```
size_x = 40  
size_y = 40  
size_z = 40
```

```
receptor = 1W51_rigid.pdbqt  
flex = 1W51_flex.pdbqt  
ligand = L01_ligand.pdbqt
```

```
center_x = 68.852  
center_y = 47.52  
center_z = 10.072
```

```
size_x = 40  
size_y = 40  
size_z = 40
```

```
receptor = 2WJ1_rigid.pdbqt  
flex = 2WJ1_flex.pdbqt  
ligand = S99_ligand.pdbqt
```

```
center_x = 3.7  
center_y = -34.732  
center_z = 11.889
```

```
size_x = 40
```

49

```
receptor = 5IKQ_rigid.pdbqt  
flex = 5IKQ_flex.pdbqt  
ligand = JMS_ligand.pdbqt
```

```
center_x = 21.243  
center_y = 51.386  
center_z = 17.52
```

```
size_x = 40
```

receptor = 4ZSW_rigid.pdbqt
flex = 4ZSW_flex.pdbqt
ligand = RW2_ligand.pdbqt

center_x = 32.985
center_y = -0.251
center_z = 54.15

size_x = 40
size_y = 40
size_z = 40

receptor = 5KPK_rigid.pdbqt
flex = 5KPK_flex.pdbqt
ligand = 6VK_ligand.pdbqt

center_x = 13.759
center_y = -3.403
center_z = -0.23

size_x = 40
size_y = 40
size_z = 40

receptor = 2QXJ_rigid.pdbqt
flex = 2QXJ_flex.pdbqt
ligand = K7J_ligand.pdbqt

center_x = -5.545
center_y = -13.039
center_z = 6.534

size_x = 50
size_y = 40
size_z = 40

receptor = 2Z5X_rigid.pdbqt
flex = 2Z5X_flex.pdbqt
ligand = HRM_ligand.pdbqt

center_x = 34.176
center_y = 31.342
center_z = -14.785

size_x = 40
size_y = 40
size_z = 40

receptor = 2XFN_rigid.pdbqt
flex = 2XFN_flex.pdbqt
ligand = XCG_ligand.pdbqt

center_x = 55.199
center_y = 150.457
center_z = 21.281

size_x = 40
size_y = 40
size_z = 40

receptor = 4PYG_rigid.pdbqt
flex = 4PYG_flex.pdbqt
ligand = GTP_ligand.pdbqt

center_x = 15.083
center_y = -1.694
center_z = 3.556

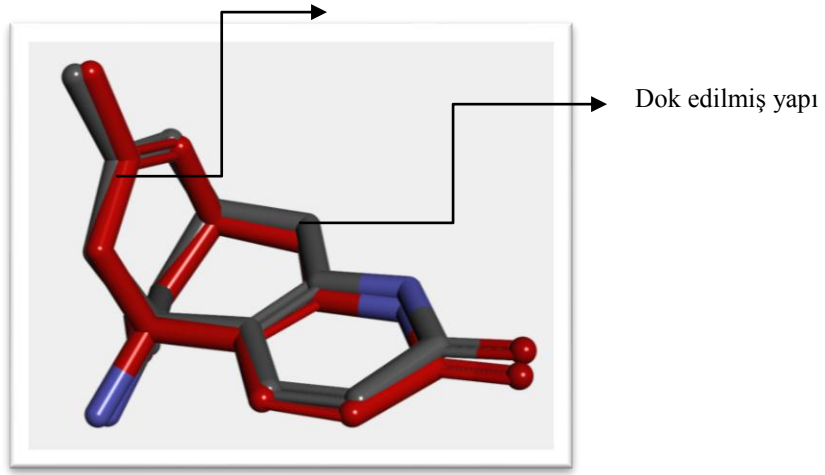
size_x = 40
size_y = 40
size_z = 40

Şekil 2.1. Autodock Vina programı kullanılarak AChE (4EY5), BACE1 (1W51), FAAH (2WJ1), COX-2 (5IKQ), GABA-AT (4ZSW), GSK-3 β (5KPK), KLK (2QXJ), MAO-A (2Z5X), MAO-B (2XFN) ve TG (4PYG) enzimleri için hazırlanan config dosyaları

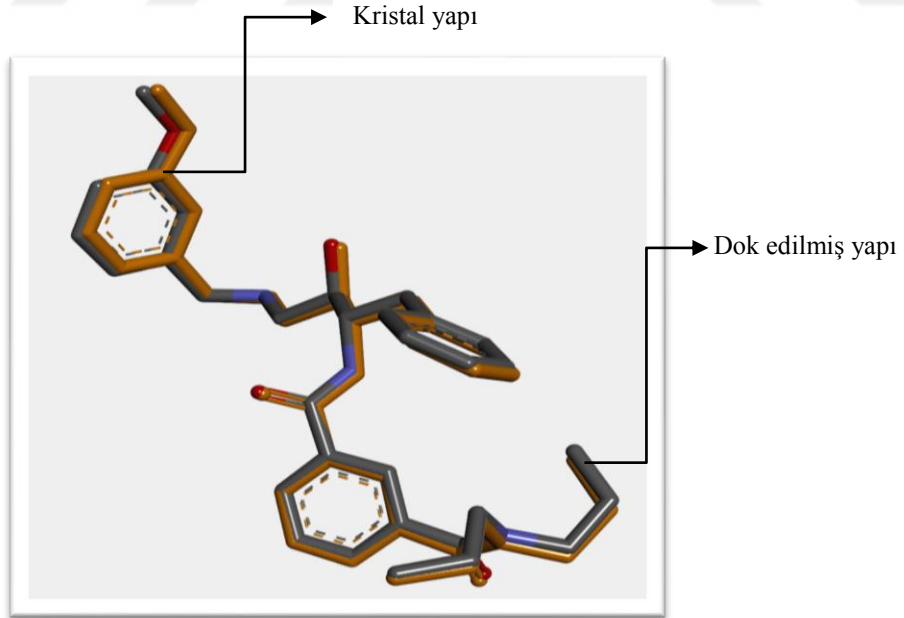
2.1.4. Moleküler doking işleminin doğrulanması

Konfigürasyon dosyalarının oluşturulmasının ardından Autodock Vina programının validasyonu için proteinlerin kristal yapılarındaki ligandın enzime rigid/flex olarak doklanması ile elde edilen konformasyonların, X-ışını yapısından sapması (Root Mean Square Deviation, RMSD) incelenmiştir. Her enzim için bu işlem, ligandların doking pozisyonları ile kristal yapı pozisyonları üst üste çakıştırılarak, $RMSD < 2 \text{ Å}$ şartını sağladığı bulunmuştur. (Trott ve Olson, 2010) RMSD hesabı için Discovery Studio 4.1. programı kullanılmıştır. (Accelrys Software Inc. 2013). RMSD değerleri; AChE (PDB: 4EY5) için 0.215 Å, BACE1 (PDB:1W51) için 0.183 Å, COX-2 (PDB:5IKQ) için 0.798 Å, FAAH (PDB:2WJ1) için 0.652 Å, GABA-AT (PDB: 4ZSW) için 0.200 Å, GSK-3 β (PDB:5KPK) için 0.397 Å, KLK (PDB:2QXJ) için 0.679 Å, MAO-A (PDB:2Z5X) için 0.346 Å, MAO-B (PDB:2XFN) için 1.596 Å, TG (PDB:4PYG) için 0.183 Å ve CB₁ (PDB:6N4B) için 0.315 Å bulunmuştur (Şekil 2.2 - Şekil 2.12.).

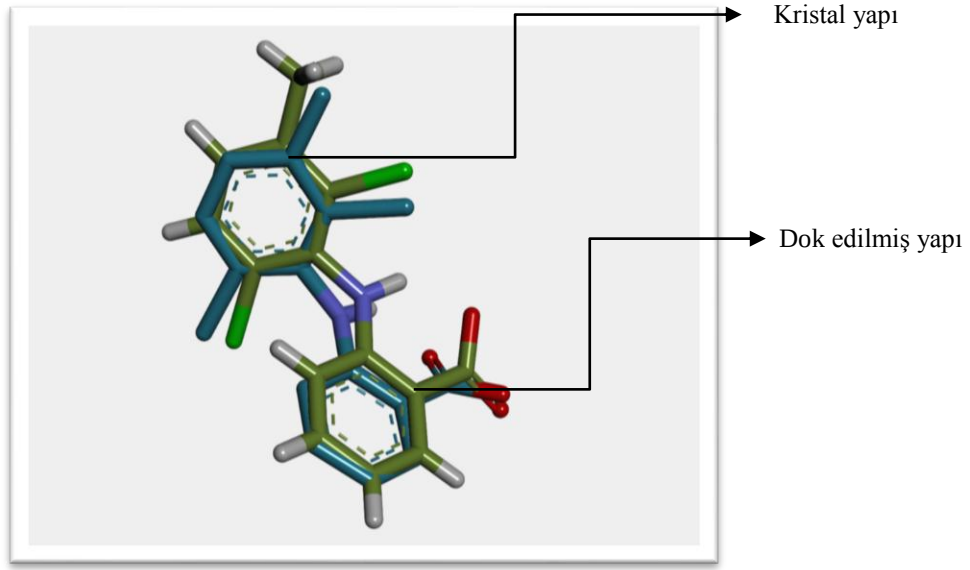
Kristal yapı



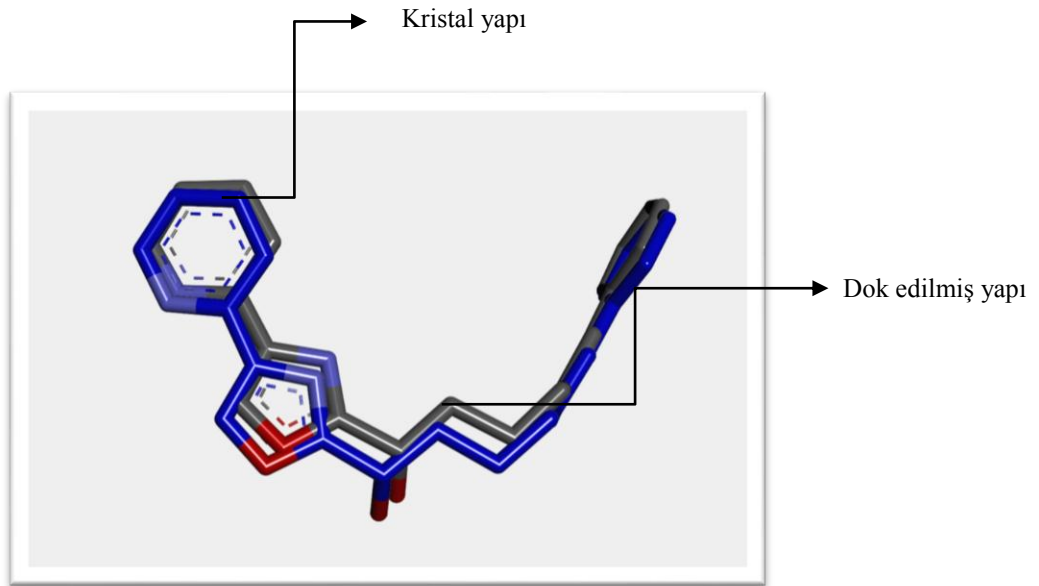
Şekil 2.2. AChE enziminin kristal yapıdaki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması (RMSD: 0.215 Å)



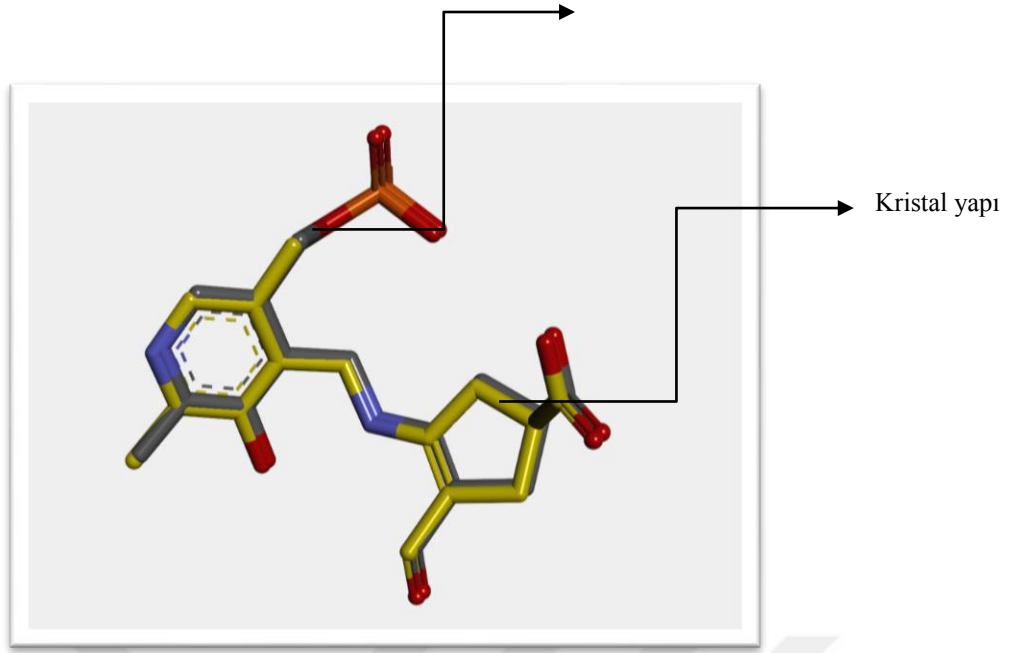
Şekil 2.3.BACE1 enziminin kristal yapıdaki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması (0.183 Å)



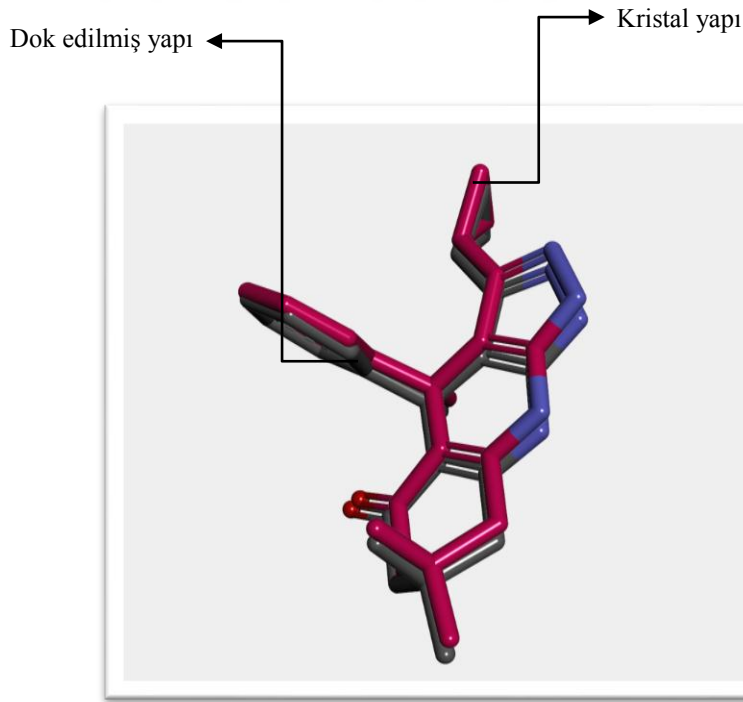
Şekil 2.4. COX-2 enziminin kristal yapıdaki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması (0.798 Å)



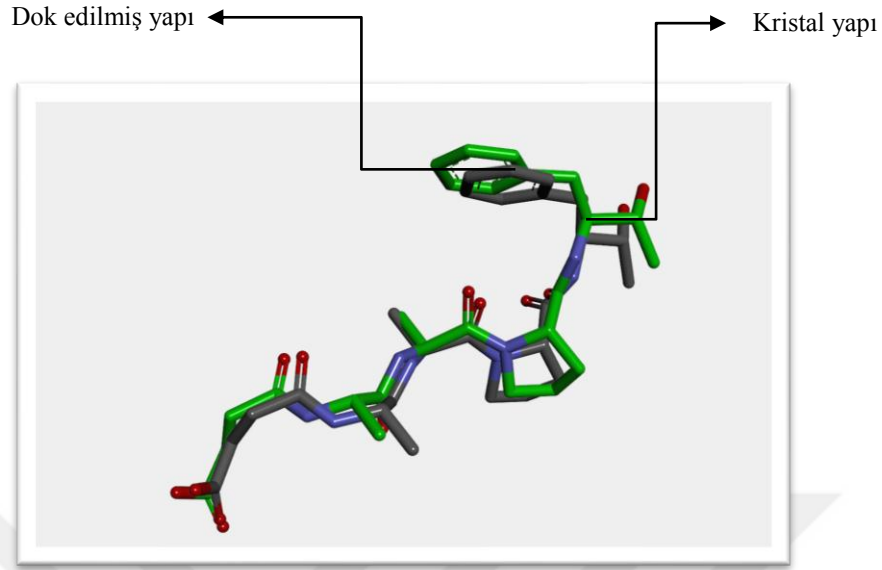
Şekil 2.5. FAAH enziminin kristal yapıdaki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması (0.652 Å)



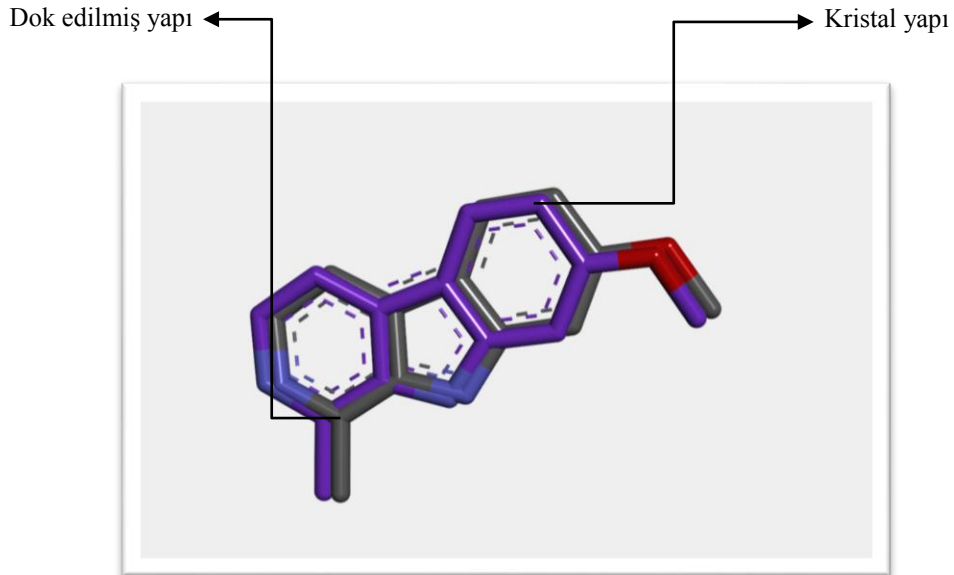
Şekil 2.6. GABA-AT enziminin kristal yapıdaki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması (0.200 Å)



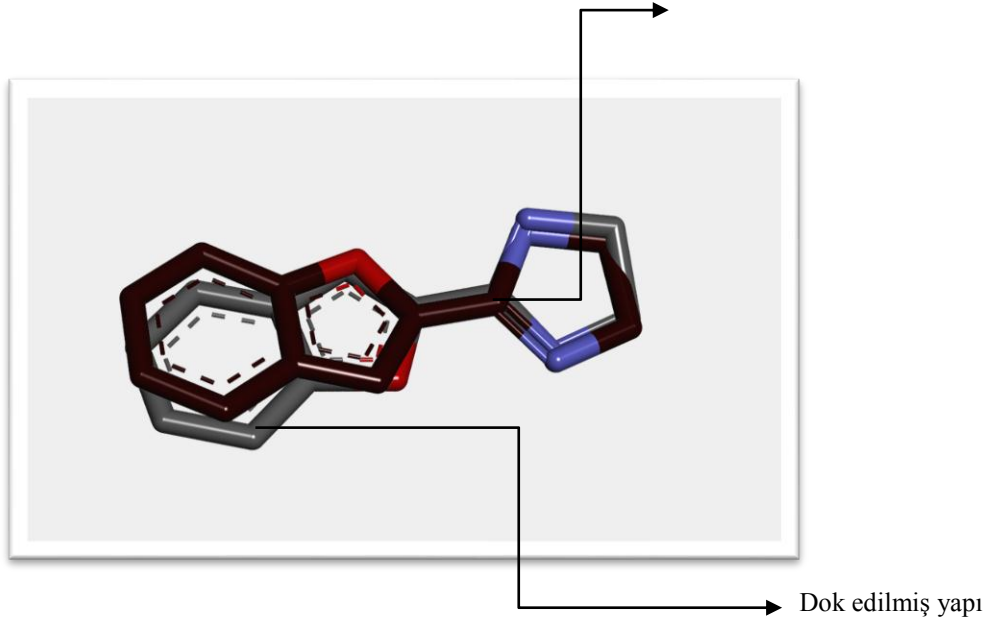
Şekil 2.7. GSK-3β enziminin kristal yapıdaki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması (0.397 Å)



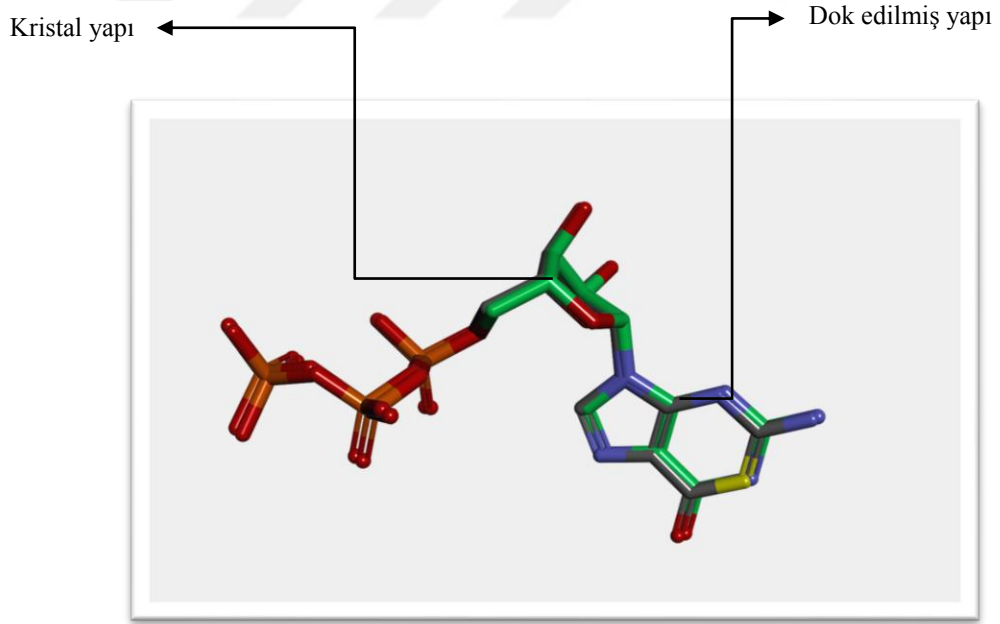
Şekil 2.8. KLK enziminin kristal yapıdaki ligandının pozunu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması (0.679 Å)



Şekil 2.9. MAO-A enziminin kristal yapıdaki ligandının pozunu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması (0.346 Å)

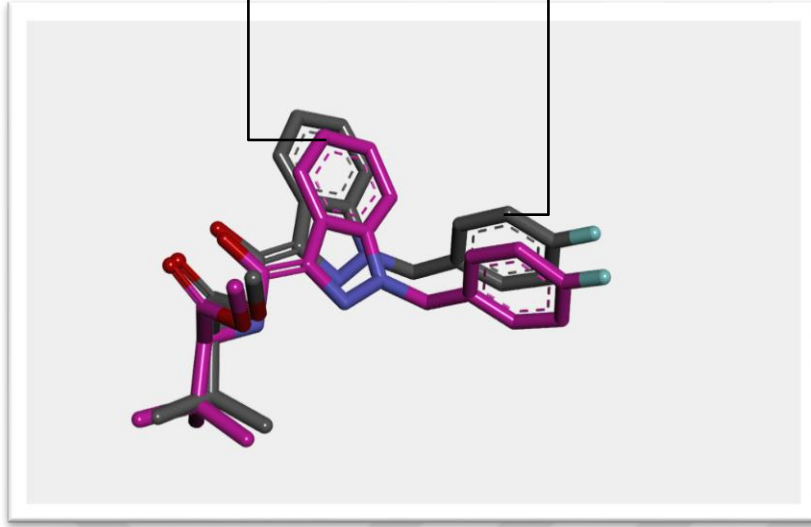


Şekil 2.10. MAO-B enziminin kristal yapıdaki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması (1.596 Å)



Şekil 2.11. TG enziminin kristal yapıdaki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması (0.183 Å)

Kristal yapı ← → Dok edilmiş yapı



Şekil 2.12. CB₁ reseptörünün kristal yapıdaki ligandının pozu ile dok edilmiş pozunun karşılaştırılması (0.315 Å)

2.1.5. Moleküler doking sonuçlarının görüntülenmesi

Autodock Vina programı her ligan için moleküler doking işleminden 9 adet bağlanma konformasyonu listeler. Elde edilen konformasyonlar AutoDock Tools programı kullanılarak görüntülenmiş ve düşük bağlanma enerjisine sahip ve aktif bölge ile etkileşen konformasyonlar seçilmiştir. Seçilen konformasyonlara ait enzim-ligand etkileşimleri BIOVIA Discovery Studio Modeling Environment, Release 4.0- 2013 yazılımı ile ayrıntılı olarak incelenmiştir (Accelrys Software Inc., 2013).

2.2 Ligandların ADME Özelliklerinin Hesaplatılması

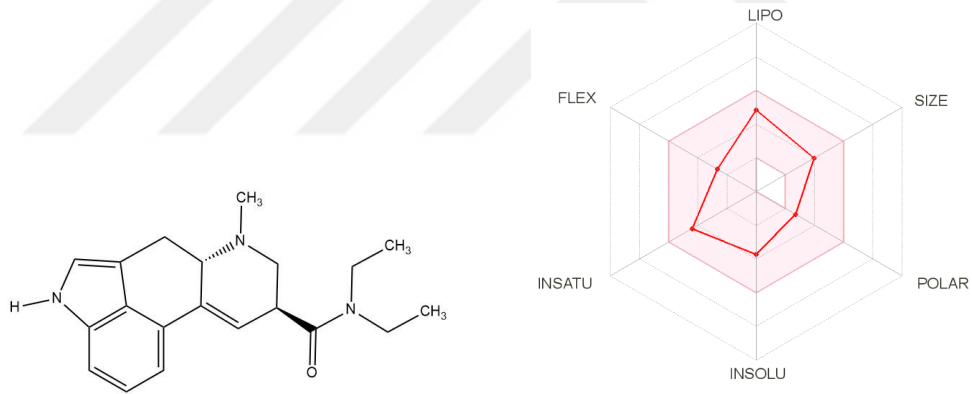
Bileşiklerin ADME özellikleri SwissADME web sunucusu ile hesaplatılmıştır (SwissADME, <http://www.swissadme.ch/>, 2019). SwissADME moleküllerin SMILES kodu veya 2-D yapısı girilerek hesaplama yapan ve aşağıdaki çıktıları veren açık erişimli bir sunucusudur:

- ✓ Kimyasal yapısı ve Biyoyararlanım radarı
- ✓ Fizikokimyasal özellikleri
- ✓ Lipofilisite

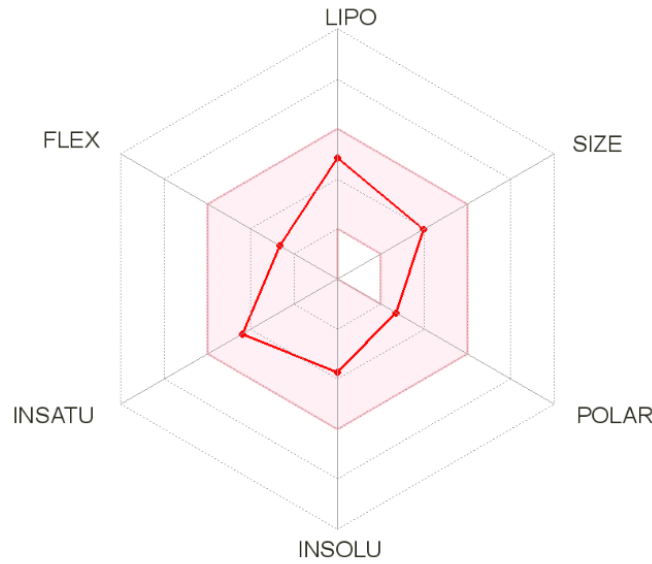
- ✓ Suda çözünürlük
- ✓ Farmakokinetik
- ✓ İlaç benzerliği
- ✓ Medisinal kimya
- ✓ Grafiksel çıktı

- *Kimyasal Yapı ve Biyoyararlanım Radarı:*

Çıktının ilk bölümünde molekülün 2-D yapısı ve biyoyararlanım radar yüzeyi yer almaktadır (Şekil 2.13). Biyoyararlanım radarı ilaç benzerliğinin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi için bir grafik görüntüleme şeklidir. Altı fizikokimyasal özellik dikkate alınır: lipofiliklik, boyut, polarite, çözünürlük, esneklik ve doyumluk. Her ekseninde bir fizikokimyasal aralık, tanımlayıcılar tarafından Şekil 2.14'te anlatıldığı gibi tanımlanmıştır. Molekülün tamamen ilaç benzeri olarak kabul edilmesi için uygunluk sınırları pembe bir alan olarak tasvir edilmiştir (Daina ve ark., 2017).



Şekil 2.13. Örnek bir çıktı başlangıcı: Molekülün 2-D yapısı ve biyoyararlanım radar yüzeyi



Şekil 2.14. Biyoyararlanım radarı. Pembe alan, her özellik için en uygun aralığı temsil eder. (lipofilisite: XLOGP3 -0.7 ve +5.0 arasında, boyut: MW 150 ve 500 g/mol arasında, polarite: TPSA 20 ve 130 Å arasında, çözünürlük: log S 6 ‘dan yüksek değildir, doyumluk: sp³ hibridizasyonundaki karbonların fraksiyonu 0.25’ten az değildir ve esneklik: en fazla 9 adet dönebilen bağ vardır) (Daina ve ark., 2017)

- *Fizikokimyasal Özellikler:*

Bu bölümde moleküler ağırlık (MW), moleküler refraktivite (MR), spesifik atom türlerinin sayısı ve polar yüzey alanı (PSA) gibi basit moleküler ve fizikokimyasal tanımlayıcılar derlenmiştir. PSA, topolojik polar yüzey alanı (TPSA) adı verilen fragman tekniği kullanılarak, polar atomlar olarak kükürt ve fosfor dikkate alınarak hesaplanmaktadır. Bunun, özellikle absorpsiyon ve beyin erişimi gibi biyolojik bariyer geçişi için birçok modelde faydalı bir tanımlayıcı olduğu kanıtlanmıştır (Daina ve ark., 2017).

- *Lipofilisite:*

n-Oktanol ve su (logP_{O/W}) arasındaki dağılım katsayısı lipofilikliğin klasik tanımlayıcısıdır. LogP_{O/W} tahmini için çeşitli kimyasal setler üzerinde matematik modeller geliştirilmiştir. Bu bağlamda elde edilen sonuçlar beş

öngörü modeline dayanmaktadır; XLOGP3, düzeltici faktörler ve bilgi tabanlı kütüphane de dahil olmak üzere atomistik bir yöntemdir; WLOGP, Wildman ve Crippen'in (Wildman ve Crippen, 1999) fragmental sistemine dayanan tamamen atomistik bir yöntemdir; MLOGP, 13 moleküler tanımlayıcı ile doğrusal bir ilişkiye dayanan topolojik yöntemin ilk örneğidir; SILICOS-IT, 27 parçaya ve 7 topolojik tanımlayıcıya dayanan melez bir yöntemdir; iLOGP, genelleştirilmiş-Born ve çözücü erişilebilir yüzey alanı (GB/SA) modeli ile hesaplanan n-oktanol ve suda serbest solvasyon enerjilerine dayanan fizik tabanlı bir yöntemdir. Konsensüs $\log P_{O/W}$, önerilen beş yöntem tarafından tahmin edilen değerlerin aritmetik ortalamasıdır (Daina ve ark., 2014).

- *Suda Çözünürlük:*

Çözünür bir moleküle sahip olmak, başta kullanım kolaylığı ve formülasyon olmak üzere birçok ilaç geliştirme faaliyetini büyük ölçüde kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, oral uygulamayı hedefleyen keşif projeleri için çözünürlük absorpsiyonu etkileyen önemli bir özelliktir. Bu çalışmada suda çözünürlüğü (S) tahmin etmek için iki topolojik yöntem yer almaktadır.

İlki ESOL (Delaney ve ark., 2004) modelinin bir uygulaması ve ikincisi de Ali ve ark.'nın uygulamasıdır (Ali ve ark., 2012). Her ikisi de erime noktası parametresinden kaçındıkları için seminal genel çözünürlük denkleminde farklıdır. Bunun yanında tahmin edilen ve deneysel değerler arasında güçlü doğrusal korelasyon göstermektedirler (sırasıyla $R^2=0.69$ ve $R^2=0.81$). Ayrıca çözünürlük için üçüncü öngörü SILICOS-IT tarafından geliştirilmiştir. MW ile düzeltilmiş bu fragmental yöntemin doğrusal korelasyon katsayısı $R^2 = 0.75$ 'tir. Tahmin edilen tüm değerler sudaki molar çözünürlüğün logaritmasıdır ($\log S$) (Daina ve ark., 2017).

- *Farmakokinetik:*

SwissADME sunucusu dahilinde var olan özelleştirilmiş KYAİ modellerinin yaptığı ADME tahminleri çıktının farmakokinetik bölümünde derlenmiştir. Bu

modellerden biri, cilt geçirgenliği katsayısını (K_p) tahmin etmeyi amaçlayan çoklu doğrusal bir regresyondur. Potts ve Guy'dan (Potts ve Guy, 1992) esinlenilerek molekülün K_p değerinin doğrusal moleküler boyutu ve lipofilikliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur ($R^2=0.67$). $\log K_p$ (cm/s cinsinden) ne kadar negatif olursa, molekülün cilt geçirgenliği daha azdır.

İnsan gastrointestinal absorpsiyonu (HIA) ve kan-beyin bariyeri (BBB) geçirgenliği için tahminler bir grafik modeli ile gösterilmiştir. Geçirgenlik tahminleri yapan matematiksel modeller, söz konusu ligandların farmakokinetik özelliklerini kontrol altında tutan bazı proteinlere bağlanma afinitelerini (substrat veya inhibitör olarak) tahmin eder. Bu proteinlerin en önemlilerinden biri gastrointestinal absorpsiyon için hedef olan geçirgenlik glikoproteini (P-gp) dir. P-gp'nin önemli bir rolü, MSS'i ksenobiyotiklerden korumaktır. Geniş bir substrat yelpazesine sahip olup vücuda giren yabancı maddelerin taşınması ve atılması işlevini görür.

Ayrıca, moleküllerin sitokrom enzimleri P450 (CYP) ile etkileşimi hakkında bilgi de gereklidir. Bu süper izoenzimler ailesi, ilaçların metabolik biyotransformasyon yoluyla eliminasyonunda önemli rol oynar. CYP ve P-gp sinerjik olarak küçük molekülleri işleyerek dokuların ve organizmaların korunmasını sağlarlar. Terapötik moleküllerin %50 ila 90'ının beş ana sitokrom izoformunun (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) substratı olduğu tahmin edilmektedir. Bu izoenzimlerin inhibisyonu, ilacın veya metabolitlerinin daha düşük miktarda atılımı ve birikimi nedeniyle toksik veya diğer istenmeyen yan etkilere yol açan farmakokinetiğe bağlı ilaç-ilaç etkileşimlerinin önemli bir nedenidir. CYP izoformlarının çok sayıda inhibitörü tanımlanmıştır. Bazıları farklı CYP izoformlarını etkilerken, diğer bileşikler spesifik izoenzimler için seçicilik göstermektedir. Bu nedenle, ilaç keşfi için molekülün CYP inhibisyonu yoluyla önemli ilaç etkileşimlerine neden olma

eğilimini tahmin etmek ve hangi izoformların etkilendiğini belirlemek büyük önem taşımaktadır (Daina ve ark., 2016).

- *İlaç Benzerliği:*

“İlaç benzerliği”, bir molekülün biyoyararlanım açısından oral bir ilaç olma şansını niteliksel olarak değerlendirmektedir. İlaç benzerliği, oral ilaç adayları olarak geliştirilmiş bileşiklerinin yapısal veya fizikokimyasal değerlendirilmelerinden oluşturulmuştur. Bu tezde, molekülün ilaç benzeri olarak tanımlandığı çeşitli özellik aralıklarına sahip kural-tabanlı beş farklı filtreye göre (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge) (Lipinski’nin beş kuralı; molekül ağırlığı $< 500\text{Da}$, H-bağ donör sayısı < 5 , H-bağ akseptör sayısı < 10 , $\log P < 5$ olmalıdır) sonuçlar elde edilmiştir (Daina ve ark., 2017) (Goodwin ve ark., 2017).

- *Medisinal Kimya:*

SwissADME çıktısının bu bölümünde PAINS (“Pan Assay Interference Compounds”: pan testi girişim bileşikleri), Brenk, “Leadlikeness” ve “Synthetic accessibility” test sonuçları yer alır. PAINS testleri, hızlı taramalarda yanlış-pozitif sonuç verme eğilimi olan ligand yapılarını tespit ederek uyarı (Alert) verir.

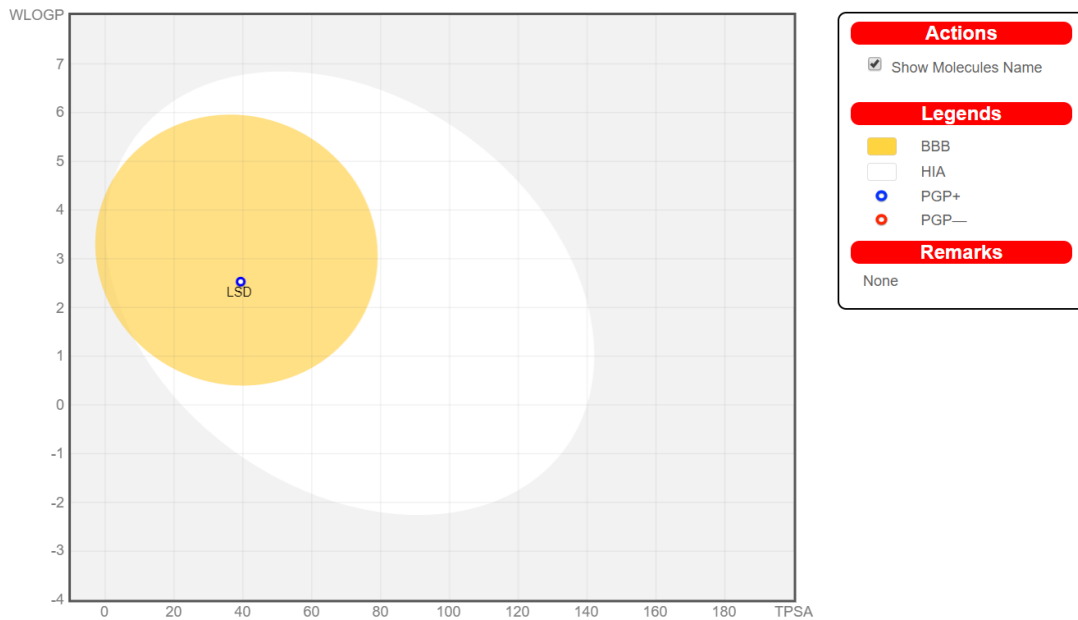
Ayrıca Brenk (Brenk ve ark., 2008) tarafından belirlenen yapısal uyarı testi ligandın toksik olma, kimyasal olarak reaktif olma, metabolik olarak kararsız olma veya zayıf farmakokinetikten sorumlu özellikler taşıyıp taşımadığını tespit eder. Bu ve diğer fizikokimyasal filtreleri tarama kütüphanelerini uygulayarak, Brenk (Brenk ve ark., 2008) bu olumsuz özellikleri taşımayan bileşiklerin çoğunun “öncü benzerliği (leadlikeness)” kriterlerini karşıladığı gözlemlenmiştir. Bu kavram ilaç benzerliğine benzer, ancak iyi bir öncü bileşik tanımlayan fizikokimyasal sınırlara, yani optimizasyon için uygun bir moleküler varlığa odaklanmaktadır.

CADD faaliyetlerinin en önemli yönlerinden biri, sentezlenecek ve biyolojik testlere veya diğer deneylere sunulacak en umut verici sanal moleküllerin seçilmesine yardımcı olmaktadır. Sentetik erişilebilirlik (SA) bu *in silico* seçim sürecinde dikkate alınması gereken önemli bir faktördür. Belirli bir molekül

için, SA'ya olan fragmental katkılar, Ertl & Schuffenhauer (Ertl & Schuffenhauer, 2009) tarafından tanımlanan makro döngüler, kiral merkezler veya spiro işlevleri gibi boyut ve karmaşıklığı açıklayan terimlerle değerlendirildikten sonra, SA puanı 1 (çok kolay) ile 10 (çok zor) arasında değişmektedir.

- *Grafiksel çıktı:*

Bu grafiksel gösterim (BOILED-Egg) aynı anda iki anahtar ADME parametresini, yani HIA ve BBB tahmin etme yöntemidir. Kavramsal olarak lipofiliklik ve görünür polarite için sadece iki fizikokimyasal tanımlayıcıya (WLOGP ve TPSA) dayandığı için çok basit olmasına rağmen, bu sınıflandırma modeli istatistiksel anlamlılık ve sağlamlık konusunda çok dikkatli bir şekilde oluşturulmuştur. BOILED-Egg gösterimi (Şekil 2.15.), sarı (yani muhtemel BBB geçirgenliği için fizikokimyasal alan) ve beyaz (yani muhtemel HIA emilimi için fizikokimyasal alan) alanlar içermektedir. Her iki bölme de birbirini dışlamaz. İncelenen ligandın dış gri bölgede çıkması, düşük emilim ve düşük beyin nüfuzuna sahip olacağının tahmin edildiği anlamına gelmektedir (Daina ve ark., 2016).



Şekil 2.15. BOILED-Egg, gastrointestinal emilim geçirgenliğinin (HIA) ve beyin penetrasyonunun (BBB), moleküllerin WLOGP ve TPSA referans değerlerine göre algılanmasını sağlar. Beyaz bölgede gastrointestinal sistem tarafından geçirgen emilim olasılığı yüksektir ve sarı bölgede beyine nüfuz

etme olasılığı yüksektir. Buna ek olarak mavi ve kırmızı noktalar sırasıyla, P-gp tarafından aktif akışın tahmin edildiği (PGP+), (PGP-) ise P-gp'nin substratı olmadığı şeklinde nitelendirilmiştir (Daina ve ark., 2017).

2.3. Ligand-Tabanlı Hedef Tahmini İncelemesi

Bu tez çalışmasında ligand-tabanlı hedef tahmini SwissTargetPrediction web sunucusu (SwissTargetPrediction, <http://www.swisstargetprediction.ch/>) tarafından yapılmıştır. SwissTargetPrediction, biyoaktif olduğu farzedilen bir bileşiğin en olası makromoleküler hedeflerini tahmin etmeye yarar. Bunun için, önceden özenle düzenlenip-derlenmiş kimyasal kütüphanelerin tersinden taranmasını (bağlanabilecekleri makromolekülleri tarama) gerçekleştirir. SwissTargetPrediction arkasındaki benzersiz motor, kullanıcının sorgu bileşikleri ve düzenlenip-derlenmiş olanlar arasındaki benzerliği hesaplamaktadır (Gfeller ve ark., 2013).

Tarama yapılırken öncelikle bilinen aktiflerin koleksiyonunu oluşturmak için kullanılan veri kümesini dikkate alır. Bu set, ChEMBL versiyon 23'ün biyoaktivite verilerine dayanmaktadır (Gaulton ve ark., 2017) (Mendez ve ark., 2019). Tahmini model, bu daha büyük veri kümesinde yeniden şekillendirilmektedir. Bunu yaparak, taramayı yalnızca en yararlı bilgileri içeren benzer moleküller üzerine odaklamaktadır (Daina ve ark., 2019). Tahminler, 370000 bilinen aktif bileşik ve 3000'den fazla protein hedefinden

oluşan bir kütüphane ile 2-D ve 3-D benzerlik kombinasyonlarına dayanır. Bu daha büyük miktarda veri tarama üzerinde doğrudan ve olumlu bir etkiye sahiptir, çünkü kullanıcının sorgu molekülüne benzeyen daha aktif bileşikler bulunabilir ve daha fazla protein hedefi tahmin edilebilir. Hesaplama işlemi JChem Web hizmetleri (sürüm 18.29.0) ve Openbabel (sürüm 2.4.1) aracılığıyla giriş bileşiğinin kimyasal yapısının çizilmesi ile başlatılmaktadır (Daina ve ark., 2019).

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

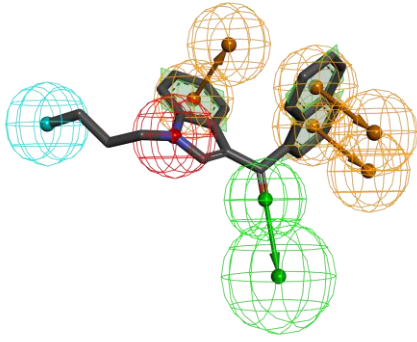
Bu tez çalışmasında *Canabis Sativa* bitkisinden elde edilen kanabinoid türevlerinin sinir sistemi enzimleri üzerine etkileri incelenmiştir. Moleküler doking yöntemi ile her 10 sinir sistemi enziminde en etkili olan bileşik tespit edilmiş ve elde edilen sonuçlar ışığında sinir sistemi enzimleri için potansiyel ve efektif inhibitör adayları bulunmaya çalışılmıştır.

3.1. Ligand-Tabanlı Farmakofor Grup İncelemeleri

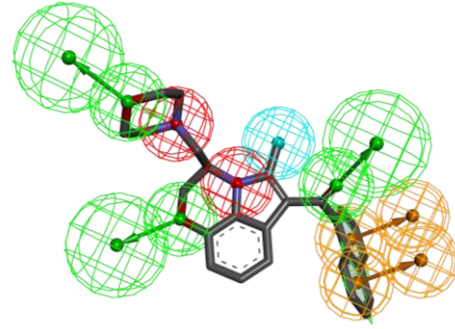
Bu tez çalışmasında MSS enzimlerinin aktif bölgelerine ait en iyi bağlanma gösteren ligandların farmakofor görüntüleri Şekil 3.1’de verilmiştir. Şekilden de görüleceği gibi, yüksek aktivite gösteren bu bileşiklerin çoğunda hidrofob, pozitif iyon, hidrojen bağı-akseptör ve aromatik-halka farmakoforlarının hepsi mevcuttur. İncelenen ligandlar, hedef biyomoleküller ile bu farmakofor gruplarını kullanarak bağlanma potansiyellerine sahiptir. Bu sonuçlar, söz konusu ligandların yüksek aktivite göstermesinin nedenlerine katkı sunmaktadır.

JWH-073 (AChE)

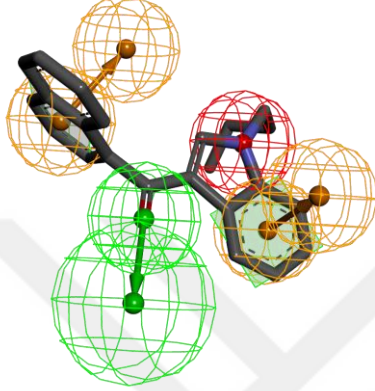
WIN 55,212-2 (BACE1)



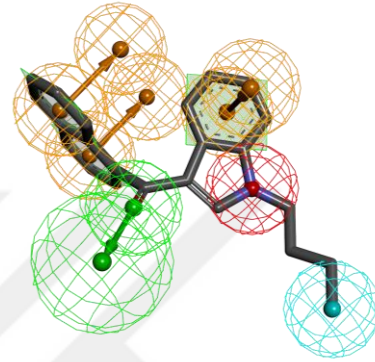
JWH-073 (COX2)



JWH-073 (GABA-AT)

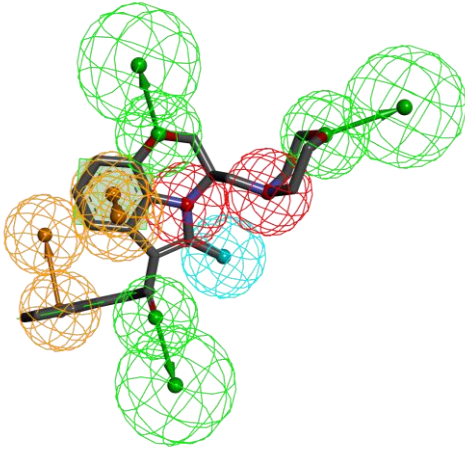


WIN 55,212-2 (GSK-3β)

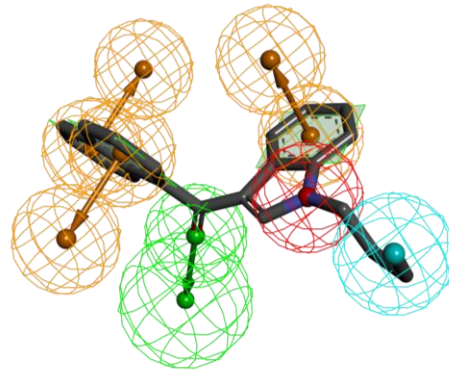


JWH-073 (FAAH)

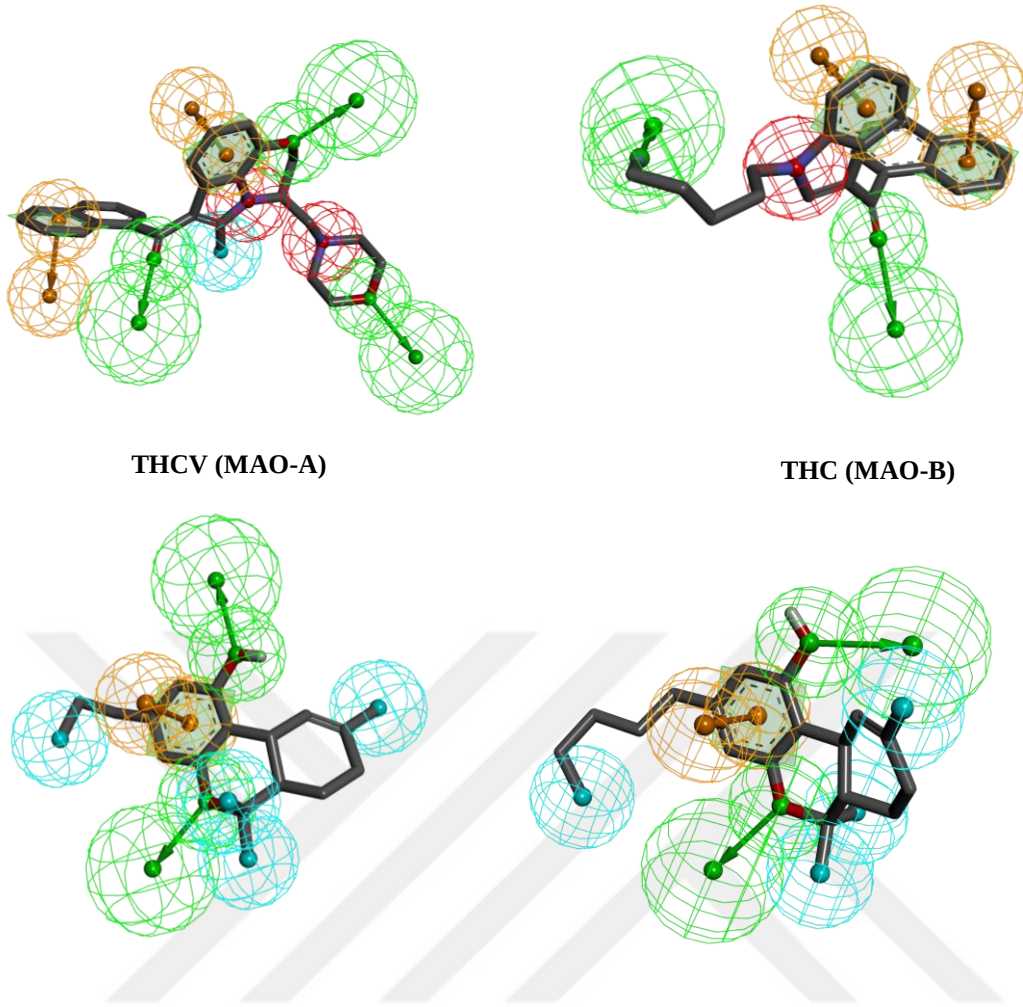
Şekil 3.1. Sırasıyla AChE, BACE-1, COX-2 ve GABA-AT enzimlerinin aktif bölgelerine ait en iyi bağlanma gösteren ligandların farmakofor görüntüleri (Turkuaz mavi: hidrofob kısmı, kırmızı: iyonize-pozitif kısmı, yeşil: hidrojen-akseptör kısmı ve turuncu: aromatik-halka kısmı gösterir.)



WIN 55,212-2 (KLK7)



AM-2201 (TG)



Şekil 3.1. (Devamı) Sırasıyla GSK-3 β , FAAH, KLK, TG, MAO-A ve MAO-B enzimlerinin aktif bölgelerine ait en iyi bağlanma gösteren ligandların farmakofor görüntüleri (Turkuaz mavi: hidrofob kısmı, kırmızı: iyonize-pozitif kısmı, yeşil: hidrojen-akseptör kısmı ve turuncu: aromatik-halka kısmı gösterir.)

3.2. Moleküler Doking Sonuçları

Sinir sistemi enzimleri olan AChE, BACE-1, FAAH, GABA-AT, GSK-3 β , MAO-A, MAO-B, KLK, TG ve COX-2 ile yapılan esnek-doking hesaplamaları her bir kanabinoid türevi için 5 kez tekrarlanarak yapılmıştır. Enzime en yüksek afinite (en düşük serbest bağlanma enerjisi; ΔG (kcal/mol)) ile bağlanan konformasyonların bağlanma enerjileri Tablo 3.1, Tablo 3.2 ve Tablo 3.3’de verilmiştir. Ayrıca kanabinoid reseptörlerinden olan CB₁ ile yapılan moleküler doking çalışmasının sonucu da Tablo 3.3’e eklenmiştir. K_i değerleri $\Delta G = RT \ln K_i$ ($R=1.988$ cal/mol.K, $T=298K$) formülü kullanılarak hesaplanmış ve sonuçlar ilgili tablolara eklenmiştir.

İncelenen her bir kanabinoid türevinin MSS biyomakromoleküllerine bağlanma afiniteleri $\Delta G < -10$ ise çok yüksek, $-8 > \Delta G > -10$ ise yüksek, $-6 > \Delta G > -8$ ise orta, $\Delta G > -6$ ise düşük olarak sınıflandırılabilir. Buna göre, AM-2201 ligandı AChE ve MAO-A enzimleri ile CB₁ reseptörüne çok yüksek; diğer hedeflere de yüksek afinite göstermektedir. Amfetamin ligandı BACE1, GSK-3 β ve KLK enzimlerine düşük; diğer enzimlere de orta afinite ile bağlanmaktadır. Kanabisiklohegzanol ligandı MAO-A enzimi ile çok yüksek; AChE, BACE1, COX2, GSK-3 β , FAAH ve TG enzimleri ile CB₁ reseptörüne yüksek; GABA-AT ve KLK enzimlerine orta afinite göstermektedir. Kanabinol ligandı AChE enzime ve CB₁ reseptörüne çok yüksek; BACE1, COX2, GABA-AT, GSK-3 β , FAAH, TG ve MAO-A enzimlerine yüksek; KLK ve MAO-B enzimlerine orta afinite göstermektedir. Kanabidiol ligandı AChE, BACE1, COX2, MAO-A, MAO-B enzimlerine ve CB₁ reseptörüne yüksek; GABA-AT, GSK-3 β , FAAH, TG ve KLK enzimlerine orta afinite ile bağlanmaktadır. Kanabigerol ligandı AChE, BACE1, COX2, FAAH, MAO-A ve MAO-B enzimleri ile CB₁ reseptörüne yüksek; GABA-AT, GSK-3 β , KLK ve TG enzimlerine orta afinite ile etkileşmektedir. Kanabikrom ligandı CB₁ reseptörüne çok yüksek; AChE, COX2, GABA-AT, GSK-3 β , FAAH, MAO-A ve MAO-B enzimlerine yüksek; BACE1, KLK ve TG enzimlerine orta afinite göstermektedir. HU-210 ligandı MAO-A enzime ve CB₁ reseptörüne çok yüksek; MAO-B enzime orta; çalışılan diğer tüm enzimlere yüksek afinite göstermektedir. JWH-018 ligandı AChE ve MAO-A enzimleri ile CB₁ reseptörüne çok yüksek; KLK enzime orta; çalışılan diğer enzimlerin hepsine yüksek afinite göstermektedir. JWH-073 ligandı AChE ve FAAH enzimleriyle CB₁ reseptörüne çok yüksek; KLK enzime orta; diğer tüm enzimlere yüksek afinite göstermektedir.

LSD ligandı AChE, BACE1, COX2, GABA-AT, GSK-3 β , FAAH ve MAO-A enzimleri ile CB₁ reseptörüne yüksek; KLK, TG ve MAO-B enzimleri ile orta afinite göstermektedir. MDMA ligandı çalışılan tüm enzimlere ve reseptöre orta afinite göstermektedir. THC ligandı AChE ve MAO-A enzimleri ile CB₁ reseptörüne çok yüksek; BACE1, COX2, FAAH, GSK-3 β , GABA-AT, KLK ve TG enzimlerine yüksek; MAO-B enzime orta afinite göstermektedir. THCV ligandı MAO-A enzime çok yüksek; AChE, GSK-3 β , COX2, FAAH, TG ve MAO-B enzimleri ile CB₁ reseptörüne yüksek; BACE1, GABA-AT ve KLK enzimlerine orta afinite göstermektedir. WIN 55,212-2 ligandı GSK-3 β enzime ve CB₁ reseptörüne çok yüksek; AChE, BACE1, COX2, GABA-AT,

FAAH, KLK ve TG enzimlerine yüksek; MAO-A ve MAO-B enzimlerine orta afinite göstermektedir.

Tablo 3.1. Kanabinoid türevlerinin AChE, BACE1, COX2, GABA-AT enzimlerine bağlanma enerjileri (kcal/mol) ve K_i (mikro molar) değerleri

Kanabinoid Türevleri	AChE		BACE1		COX2		GABA-AT	
	ΔG	K_i	ΔG	K_i	ΔG	K_i	ΔG	K_i
AM-2201	-11.4	0.04	-9.3	0.15	-9.7	0.08	-8.9	0.29
Amfetamin	-6.4	20.34	-5.6		-6.1	33.74	-6.1	
			78.48				33.74	
Kanabisiklo -hegzanol	-9.9	0.06	-8.2	0.97	-8.8	0.35	-7.6	2.68
Kanabinol	-10.1	0.02	-8.4	0.69	-8.3	0.82	-8.5	0.59
Kanabidiol	-9.4	0.13	-8.2	0.97	-8.8	0.35	-7.8	1.91
Kanabigerol	-9.5	0.11	-8.4	0.69	-8.0	1.36	-7.3	4.45
Kanabikrom	-9.2	0.18	-7.7	2.27	-8.9	0.29	-8.6	0.49
HU-210	-9.2	0.18	-8.5	0.59	-9.9	0.06	-8.1	1.15
JWH-018	-11.3	0.05	-9.1	0.21	-9.6	0.09	-9.4	0.13
JWH-073	-11.4	0.04	-9.1	0.21	-9.9	0.06	-9.8	0.06
LSD	-8.5	0.59	-8.5	0.59	-9.0	0.25	-8.1	1.15
MDMA	-7.5	3.18	-6.5		-6.4	20.34	-7.0	7.38
			17.18					
THC	-10.1	0.02	-8.4	0.69	-9.0	0.25	-8.8	0.35
THCV	-9.4	0.13	-7.7	2.27	-8.3	0.82	-7.7	2.27
WIN	-9.6	0.09	-9.3	0.15	-9.9	0.06	-9.8	0.06
55,212-2								

Tablo 3.2. Kanabinoid türevlerinin GSK-3 β , FAAH, KLK, TG enzimlerine bağlanma enerjileri (kcal/mol) ve K_i (mikro molar) değerleri

Kanabinoid Türevleri	GSK-3 β		FAAH		KLK		TG	
	ΔG	K_i	ΔG	K_i	ΔG	K_i	ΔG	K_i
AM-2201	-9.2	0.18	-9.5		-7.5		-8.8	
			0.11		3.18		0.35	
Amfetamin	-5.5	92.91	-6.7		-5.0	216.07	-6.0	
			12.25				39.95	
Kanabisiklo	-8.3	0.82	-8.5		-6.7	12.25	-8.2	0.97

-hegzanol			0.59				
Kanabinol	-8.3	0.82	-8.6	-7.1		-8.6	0.49
			0.49	6.24			
Kanabidiol	-7.5	3.18	-7.8	-6.5	17.18	-7.6	2.68
			1.91				
Kanabigerol	-7.6	2.68	-8.9	-6.9	8.7	-7.9	1.62
			0.29				
Kanabikrom	-8.6	0.49	-8.5	-6.8	10.35	-7.8	1.91
			0.59				
HU-210	-8.9	0.29	-9.4	-7.8	1.91	-8.0	1.36
			0.13				
JWH-018	-9.3	0.15	-9.9	-7.4	3.76	-8.7	0.42
			0.06				
JWH-073	-9.5	0.11	-10.1	-7.5	3.18	-8.7	0.42
			0.02				
LSD	-8.8	0.35	-8.5	-6.9	8.7	-7.6	2.68
			0.59				
MDMA	-6.1	33.74	-6.9	8.7	-6.2	28.50	-6.5
						17.18	
THC	-9.1	0.21	-9.4	-8.1	1.15	-9.0	0.25
			0.13				
THCV	-9.0	0.25	-9.1	-6.9	8.7	-8.1	1.15
			0.21				
WIN	-10.0	0.05	-9.6	-9.6	0.09	-8.8	0.35
55,212-2			0.09				

Tablo 3.3. Kanabinoid türevlerinin MAO-A, MAO-B, CB₁ enzimlerine bağlanma enerjileri (kkal/mol) ve K_i (mikro molar) değerleri

Kanabinoid Türevleri	MAO-A		MAO-B		CB ₁	
	ΔG	K _i	ΔG	K _i	ΔG	K _i
AM-2201	-10.5	0.02	-9.5	0.11	-11.3	0.05
Amfetamin	-6.5	17.18	-6.5	17.18	-6.6	14.51
Kanabisiklo- hegzanol	-10.3	0.03	-9.7	0.08	-8.6	0.49
Kanabinol	-9.2	0.18	-7.8	1.91	-10.4	0.02
Kanabidiol	-9.5	0.11	-8.3	0.82	-9.1	0.21
Kanabigerol	-8.8	0.35	-9.2	0.18	-9.0	0.25
Kanabikrom	-9.7	0.08	-8.6	0.49	-10.0	0.05
HU-210	-10.2	0.03	-6.3	24.08	-10.2	0.03
JWH-018	-10.4	0.02	-9.8	0.07	-11.4	0.04
JWH-073	-9.6	0.09	-9.4	0.13	-11.7	0.002
LSD	-9.8	0.07	-6.6	14.51	-9.5	0.11
MDMA	-7.3	4.45	-7.5	3.18	-7.1	6.24
THC	-10.1	0.02	-7.2	5.27	-10.3	0.03
THCV	-10.4	0.02	-9.9	0.06	-9.7	0.08
WIN	-7.9	1.62	-7.8	1.91	-12.5	0.0007
55,212-2						

3.3. Enzim-Ligand Bağlanma Etkileşimlerinin İncelenmesi

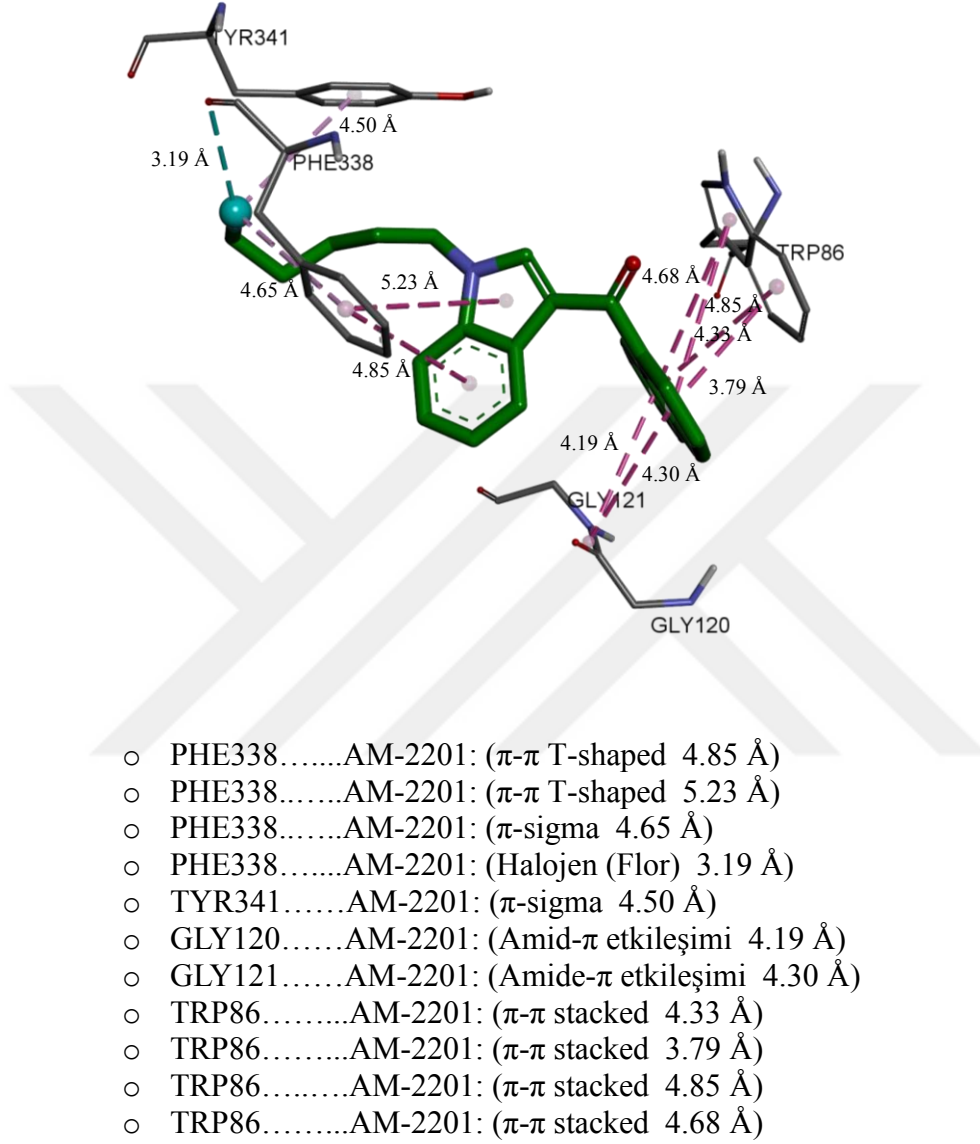
BIOVIA Discovery Studio Visualizer 4.5-2013 programı kullanılarak esnek doking çalışmaları sonucunda elde edilen yüksek bağlanma ilgisi gösteren bileşiklerin biyolojik hedefleri ile bağlanma etkileşimleri (bağlanma modları) incelenmiştir. Elde edilen sonuçlardan kanabinoidlerin birçok türevinin sinir sistemi enzimlerini inhibe edebileceği görülmektedir. Ancak, çalışmanın bu bölümünde, MSS enzimlerine genellikle yüksek afinite gösterdiği tespit edilen ligandların (AM-2201, HU-210, JWH-018, JWH-073, WIN 55,212-2, THC ve kanabisiklohegzanol) bağlanma modları ve etkileşimleri verilmiştir.

3.3.1. AChE enziminin doking sonuçları

Sentetik kanabinoidler olan AM-2201, JWH-018 ve JWH-073 türevlerinin fitokanabinoid ve endokanabinoidlere oranla sinir sistemi enzimlerine çok daha fazla bağlanma afinitesi gösterdiği bilinmektedir. (Kumar ve ark., 2019) AChE enzimine doking sonucunda sırasıyla -11.4 kkal/mol, -11.3 kkal/mol ve -11.4 kkal/mol bağlanma değerlerini göstererek çok yüksek, HU-210 19.2 kkal/mol bağlanma değeri ile yüksek afinite göstermektedir. Bunun dışında fitokanabinoidlerin psikoaktif maddesi olan THC, ardından yapısal olarak THC'ye çok benzeyen bir aminoalkilindol türevi olan WIN 55,212-2 ve bir fitokanabinoid olan kanabisiklohegzanol de doking sonucunda sırasıyla; -10.1 kkal/mol, -9.6 kkal/mol ve -9.9 kkal/mol bağlanma değerlerini vermişlerdir.

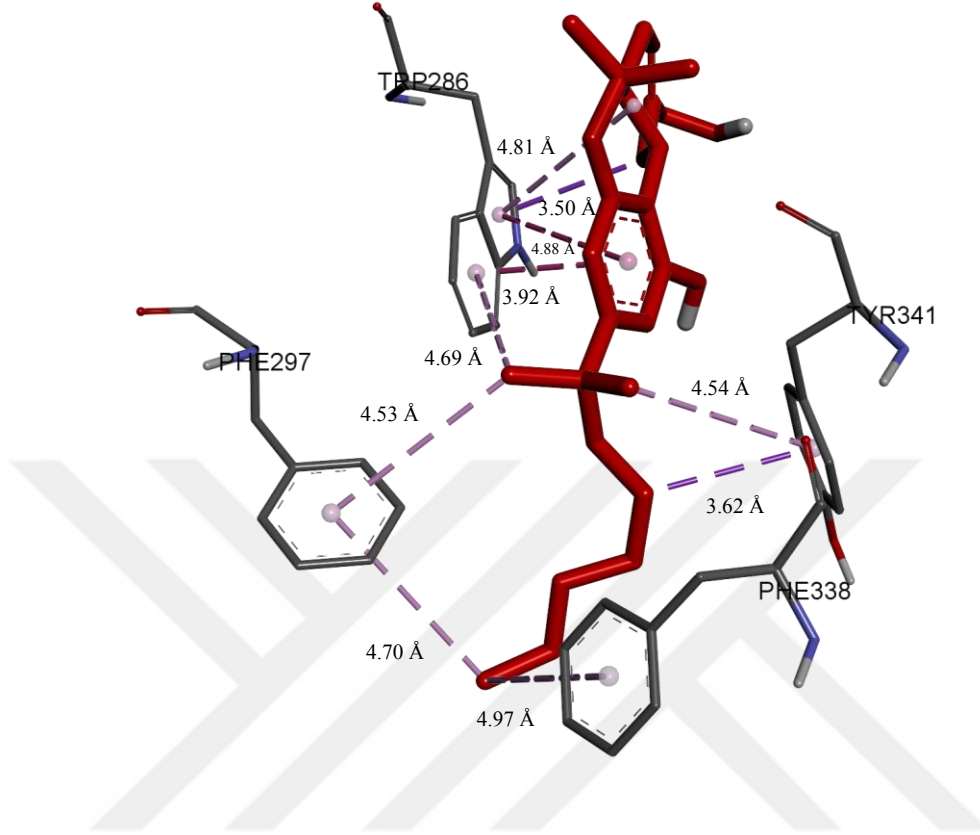
Şekil 3.2./ Şekil 3.3.' te TRP86 ve TRP286 amino asit kalıntılarının hidrofobik etkileşimler olarak gerek π - π stacked etkileşimi ile gerekse π -sigma etkileşimlerinin yanı sıra PHE338 amino asit kalıntısı ile π - π T-shaped etkileşimi aracılığıyla ligandın enzimin aktif bölgesiyle etkileşim içinde olduğunu göstermektedir. Aromatik halkalar arasındaki istiflenme (π - π ve T-shaped) etkileşimlerinin yanında π -sigma ise alkil grubunun hidrojeni ile aromatik bir halka arasında ki zayıf etkileşimlerdir. Bu etkileşimlerin yanı sıra, Şekil 3.4./Şekil 3.5'te yer alan GLY120 ve GLY121 amino asit kalıntılarının amid- π etkileşimi hidrofobik etkileşimlerinin ve Şekil 3.8.'de yer alan HIS447 amino asit kalıntısının Hidrojen bağ (H-bağ) yaparak ligandın aktif bölgede ki konformasyonuna katkı sağladığı görülmektedir.

AM-2201 ΔG : -11.4 kkal/mol



Şekil 3.2. AM-2201 bileşiğinin AChE enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

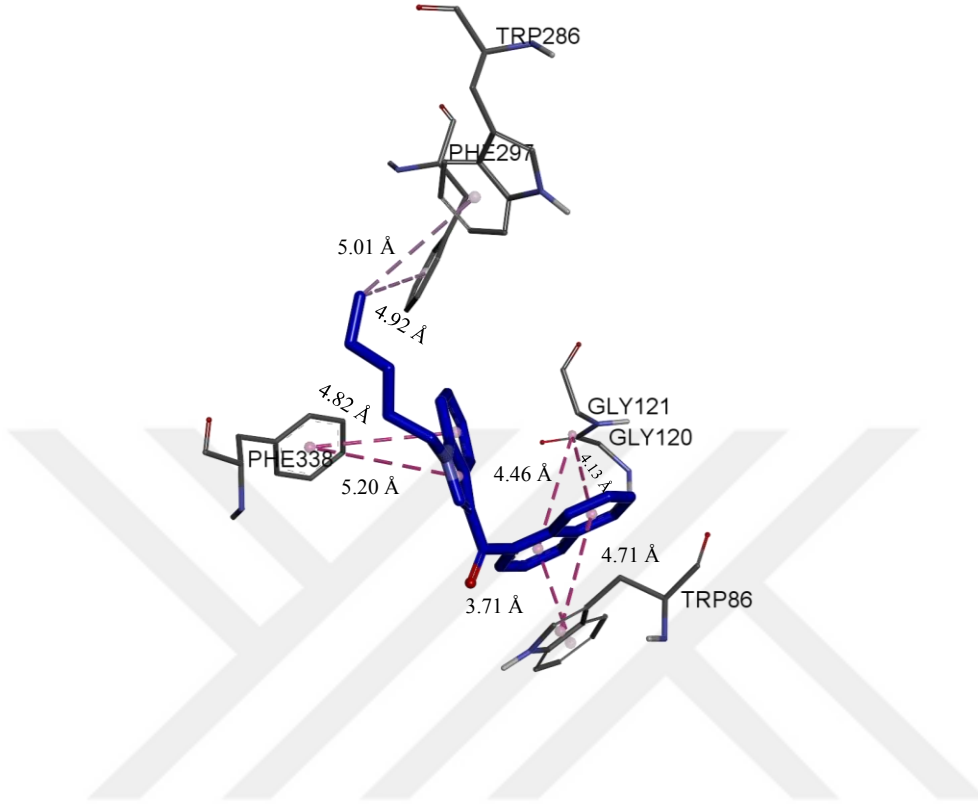
HU-210 ΔG : -9.2 kkal/mol



- PHE338....AM-2201: (π -sigma 4.97 Å)
- TYR341....AM-2201: (π -sigma 3.62 Å)
- TYR341....AM-2201: (π -sigma 4.54 Å)
- PHE297....AM-2201: (π -sigma 4.70 Å)
- PHE297....AM-2201: (π -sigma 4.53 Å)
- TRP286....AM-2201: (π -sigma 4.69 Å)
- TRP286....AM-2201: (π -sigma 4.81 Å)
- TRP286....AM-2201: (π -sigma 3.50 Å)
- TRP286....AM-2201: (π - π stacked 3.92 Å)
- TRP286....AM-2201: (π - π stacked 4.88 Å)

Şekil 3.3. HU-210 bileşiğinin AChE enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

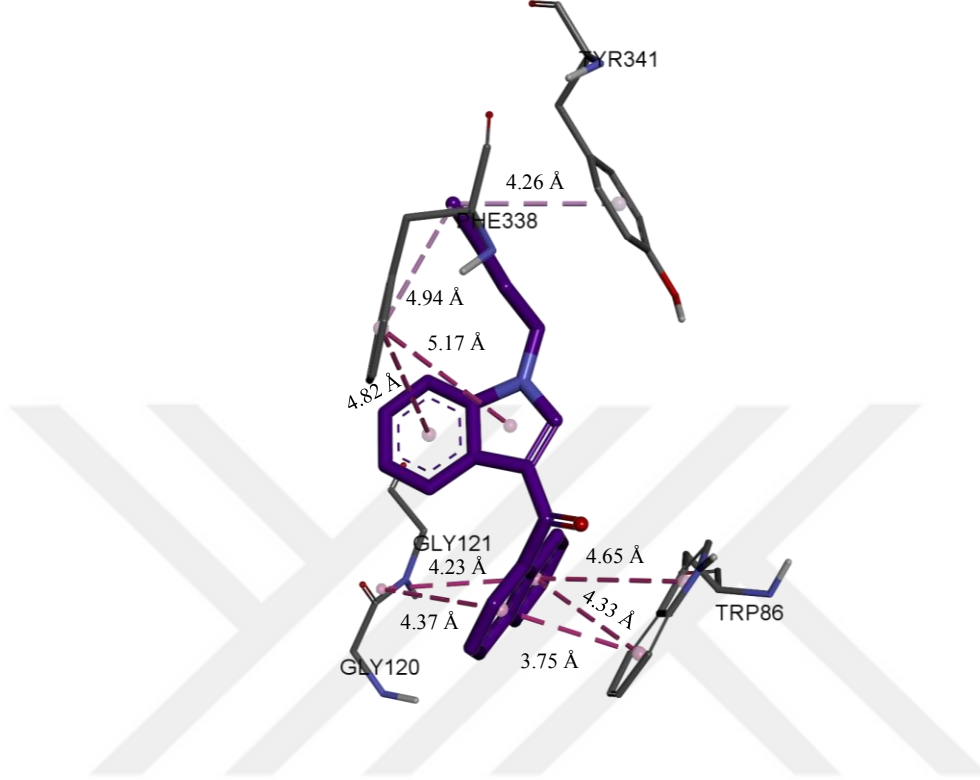
JWH-018 ΔG : -11.3 kkal/mol



- TRP286.....AM-2201: (π -sigma 5.01 Å)
- PHE297.....AM-2201: (π -sigma 4.92 Å)
- PHE338.....AM-2201: (π - π T-shaped 4.92 Å)
- PHE338.....AM-2201: (π - π T-shaped 5.20 Å)
- TRP86.....AM-2201: (π - π stacked 4.71 Å)
- TRP86.....AM-2201: (π - π stacked 3.71 Å)
- GLY120.....AM-2201: (Amid- π etkileşimi 4.13 Å)
- GLY121.....AM-2201: (Amid- π etkileşimi 4.46 Å)

Şekil 3.4. JWH-018 bileşiğinin AChE enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

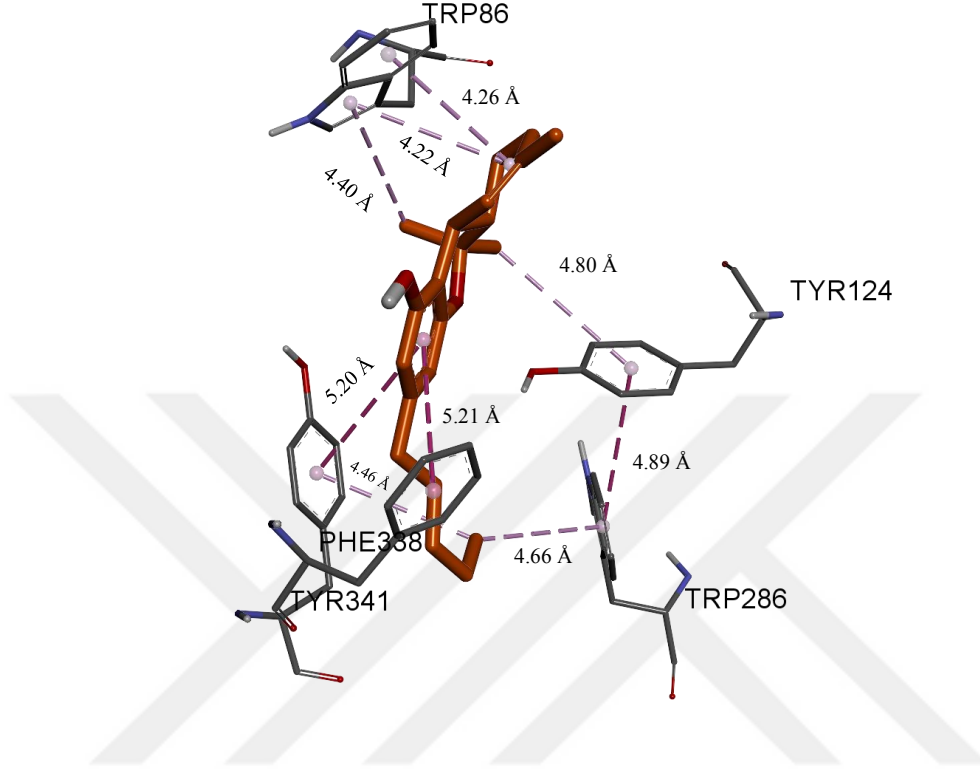
JWH-073 ΔG : -11.4 kkal/mol



- TYR341.....AM-2201: (π -sigma 4.26 Å)
- PHE338.....AM-2201: (π -sigma 4.94 Å)
- PHE338.....AM-2201: (π - π T-shaped 5.17 Å)
- PHE338.....AM-2201: (π - π T-shaped 4.82 Å)
- GLY120.....AM-2201: (Amid- π etkileşimi 4.23 Å)
- GLY121.....AM-2201: (Amid- π etkileşimi 4.37 Å)
- TRP86.....AM-2201: (π - π stacked 3.75 Å)
- TRP86.....AM-2201: (π - π stacked 4.33 Å)
- TRP86.....AM-2201: (π - π stacked 4.65 Å)

Şekil 3.5. JWH-073 bileşiğinin AChE enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

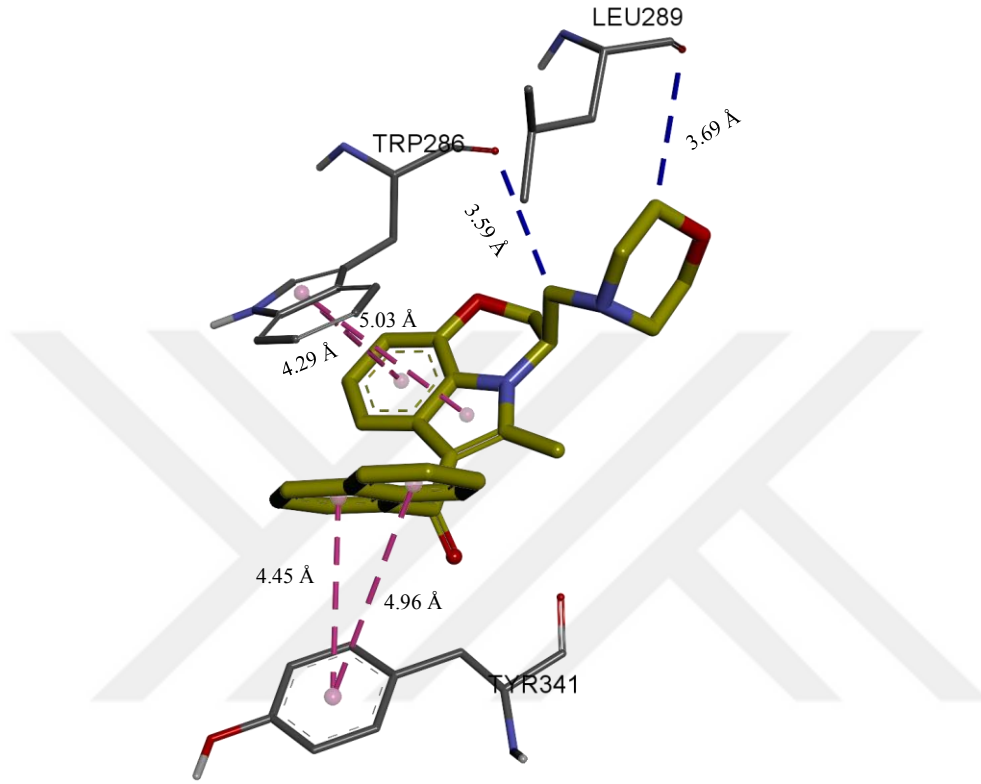
THC ΔG : -10.1 kkal/mol



- TRP286.....THC: (π -sigma 4.66 Å)
- TRP286.....THC: (π - π T-shaped 4.89 Å)
- TYR124.....THC: (π -sigma 4.80 Å)
- TYR341.....THC: (π -sigma 4.46 Å)
- PHE338.....THC: (π - π stacked 5.21 Å)
- TRP86.....THC: (π -sigma 4.26 Å)
- TRP86.....THC: (π -sigma 4.22 Å)
- TRP86.....THC: (π -sigma 4.40 Å)

Şekil 3.6. THC bileşiğinin AChE enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

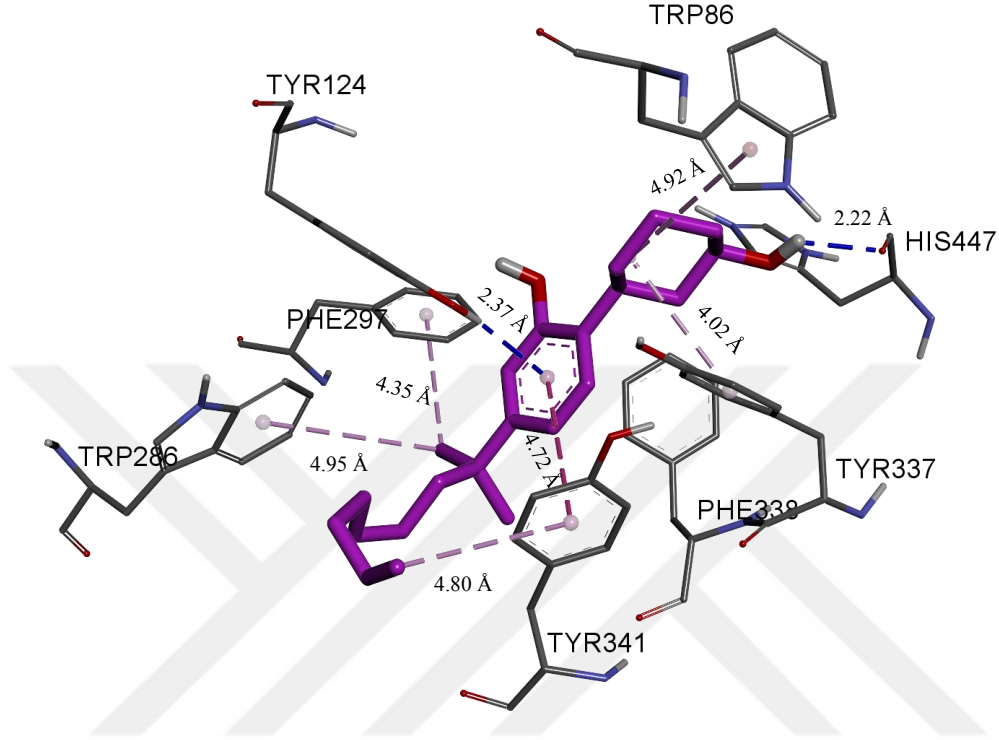
WIN 55, 212-2 ΔG : -9.6 kkal/mol



- LEU289.....WIN 55,212-2: (Karbon-Hidrojen bağı 3.69 Å)
- TRP286.....WIN 55,212-2: (Karbon-Hidrojen bağı 3.59 Å)
- TRP286.....WIN 55,212-2: (π - π stacked 4.29 Å)
- TRP286.....WIN 55,212-2: (π - π stacked 5.03 Å)
- TYR341.....WIN 55,212-2: (π - π stacked 4.45 Å)
- TYR341.....WIN 55,212-2: (π - π stacked 4.96 Å)

Şekil 3.7. WIN 55, 212-2 bileşiğinin AChE enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

Kanabisiklohegzanol ΔG : -9.9 kkal/mol



- HIS447.....Kanabisiklohegzanol: (Hidrojen bağı 2.22 Å)
- HIS447.....Kanabisiklohegzanol: (Karbon-Hidrojen bağı 3.08 Å)
- TRP86..... Kanabisiklohegzanol: (π -sigma 4.92 Å)
- TYR337..... Kanabisiklohegzanol: (π -sigma 4.02 Å)
- TYR341..... Kanabisiklohegzanol: (π -sigma 4.80 Å)
- TYR341..... Kanabisiklohegzanol: (π - π T-shaped 4.72 Å)
- TRP286..... Kanabisiklohegzanol: (π -sigma 4.95 Å)
- TYR124..... Kanabisiklohegzanol: (π -donor Hidrojen bağı 2.37 Å)
- PHE297..... Kanabisiklohegzanol: (π -sigma 4.35 Å)

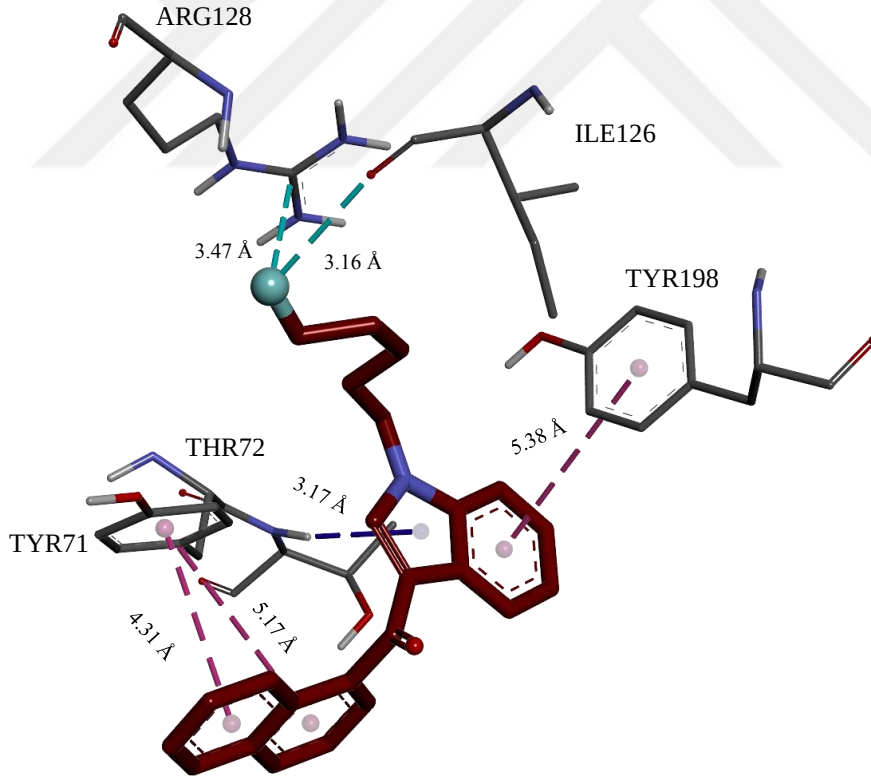
Şekil 3.8. WIN 55, 212-2 bileşiğinin AChE enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

3.3.2. BACE1 enziminin doking sonuçları

Sentetik kanabinoidlerin diğer kanabinoid türevlerine oranla 100-800 kat daha fazla etkili olduğu bilinmektedir. (Kumar ve ark., 2019) AChE enzimine doking sonucunda sırasıyla; AM-2201 için -9.3 kkal/mol, JWH-018 için -9.1 kkal/mol, JWH-073 için -9.1 kkal/mol, WIN 55, 212-2 için -9.3 kkal/mol ve THC için -8.4 kkal/mol bağlanma değerleri bulunmuştur.

Şekil 3.9 görselinde ligandın enzimin aktif bölgesinde ARG128 ve ILE126 amino asit kalıntılarının halojen (flor) etkileşimiyle, Şekil 3.10/ Şekil 3.11 görselinde TYR71 VE THR72 amino asit kalıntılarının sırasıyla π - π stacked, π -sigma etkileşimlerinin ve π -donor H-bağının ve Şekil 3.12 görselinde TYR198 amino asit kalıntısının H-bağı etkileşimiyle bulunduğu konformasyonunu sağlar.

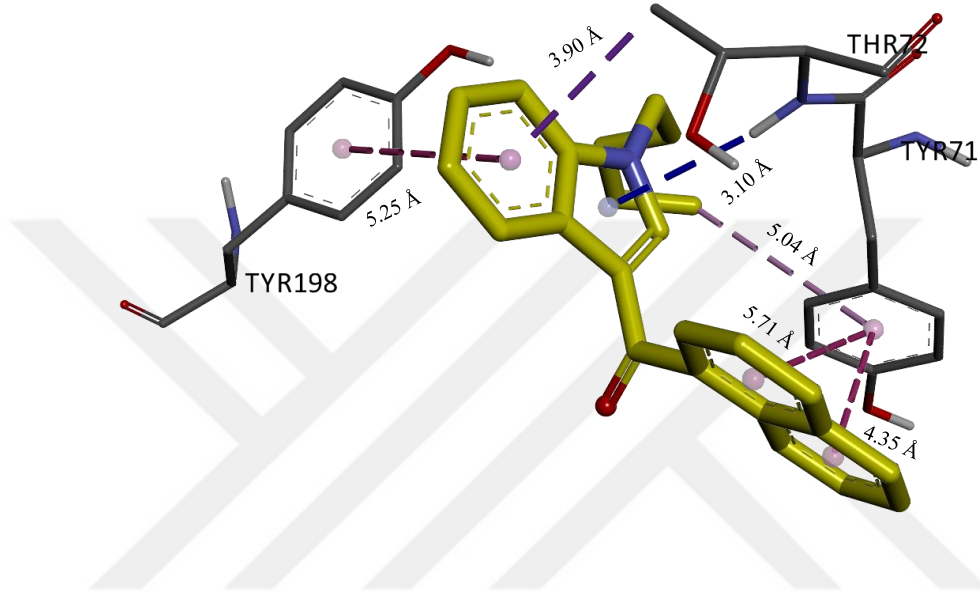
AM-2201 ΔG : -9.3 kkal/mol



- TYR198.....AM-2201: (π - π T-shaped 5.38 Å)
- TYR71.....AM-2201: (π - π stacked 5.17 Å)
- TYR71.....AM-2201: (π - π stacked 4.31 Å)
- THR72.....AM-2201: (π -donor H-bağı 3.17 Å)
- ARG128.....AM-2201: (Halojen (Flor) etkileşimi 3.47 Å)
- ILE126.....AM-2201: (Halojen (Flor) etkileşimi 3.16 Å)

Şekil 3.9. AM-2201 bileşiğinin BACE1 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

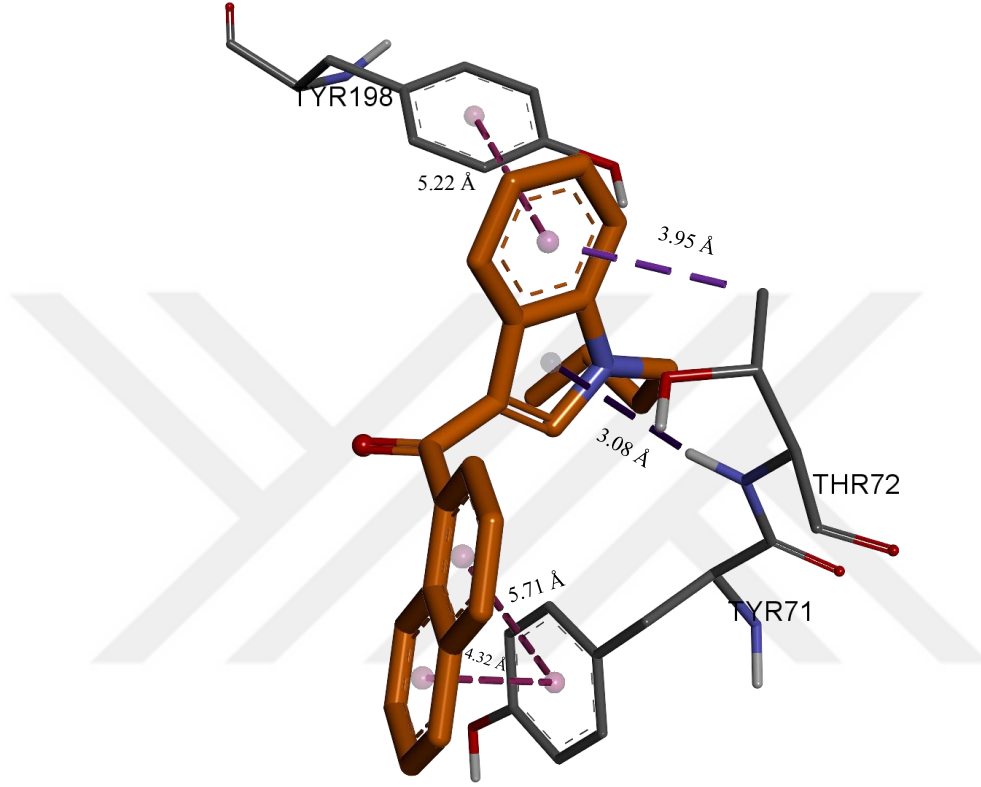
JWH-018 ΔG : -9.1 kkal/mol



- TYR198.....JWH-018: (π - π T-shaped 5.25 Å)
- THR72.....JWH-018: (π -sigma 3.90 Å)
- THR72.....JWH-018: (π -donor H-bağı 3.10 Å)
- TYR71.....JWH-018: (π -sigma 5.04 Å)
- TYR71.....JWH-018: (π - π stacked 5.71 Å)
- TYR71.....JWH-018: (π - π stacked 4.35 Å)

Şekil 3.10. JWH-018 bileşiğinin BACE1 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

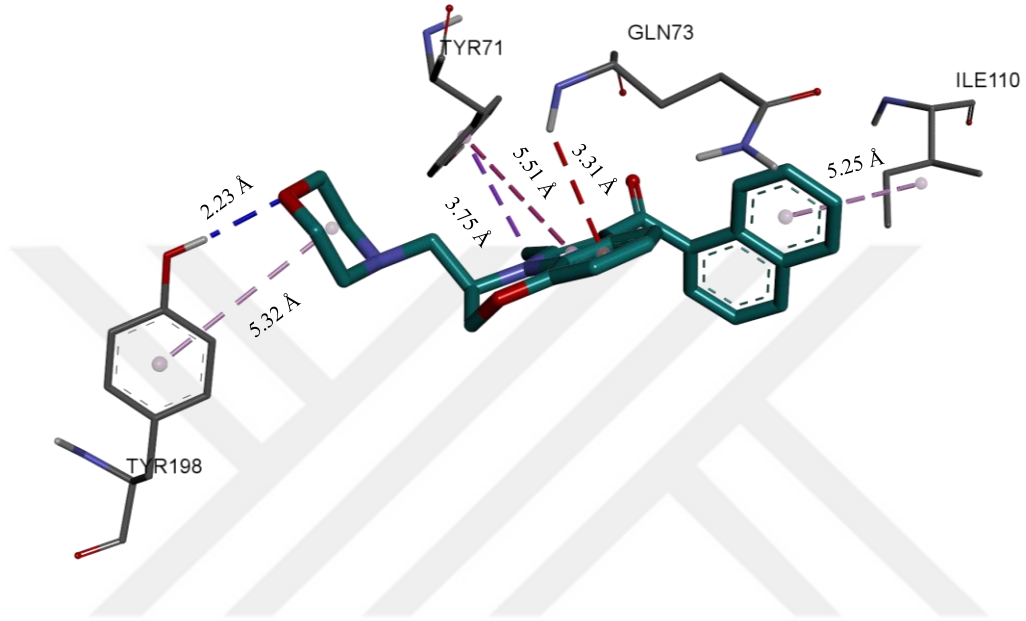
JWH-073 ΔG : -9.1 kkal/mol



- TYR198.....JWH-073: (π - π T-shaped 5.22 Å)
- THR72.....JWH-073: (π -sigma 3.95 Å)
- THR72.....JWH-073: (π -donor H-bağı 3.08 Å)
- TYR71.....JWH-073: (π - π stacked 5.71 Å)
- TYR71.....JWH-073: (π - π stacked 4.32 Å)

Şekil 3.11. JWH-073 bileşiğinin BACE1 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

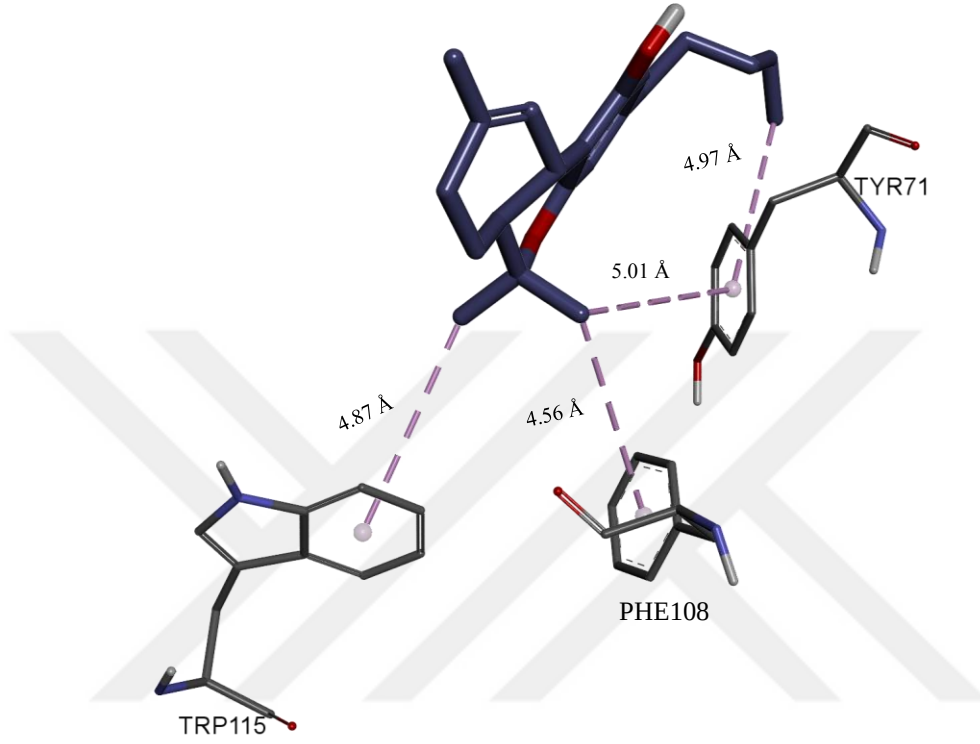
WIN 55, 212-2 ΔG : -9.3 kkal/mol



- TYR198.....WIN 55, 212-2: (H-bağı 2.23 Å)
- TYR198.....WIN 55, 212-2: (π -sigma 5.32 Å)
- TYR71.....WIN 55, 212-2: (π - π stacked 5.51 Å)
- TYR71.....WIN 55, 212-2: (π -sigma 3.75 Å)
- GLN73.....WIN 55, 212-2: (π -donor H-bağı 3.31 Å)
- ILE110.....WIN 55, 212-2: (π -sigma 5.25 Å)

Şekil 3.12. WIN 55, 212-2 bileşiğinin BACE1 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

THC ΔG : -8.4 kkal/mol



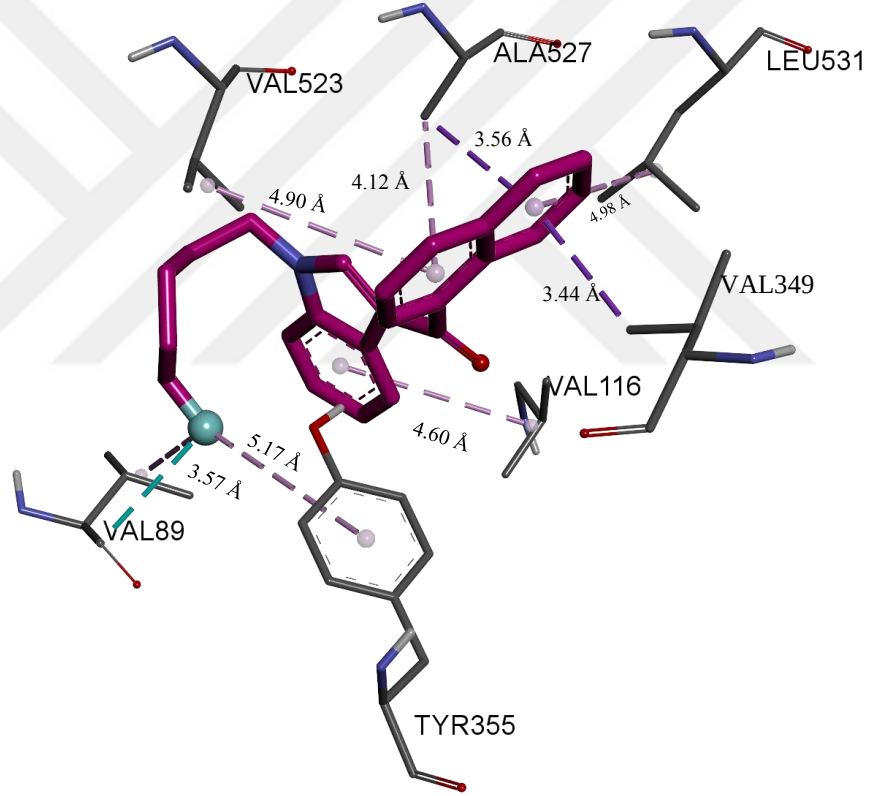
- TRP115.....THC: (π -sigma 4.87 Å)
- PHE108.....THC: (π -sigma 4.56 Å)
- TYR71.....THC: (π -sigma 5.01 Å)
- TYR71.....THC: (π -sigma 4.97 Å)

Şekil 3.13. THC bileşiğinin BACE1 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

3.3.3. COX-2 enziminin doking sonuçları

COX-2 enzimi yüksek afinite ile etkileşim içinde olan ligandlara genel olarak bakıldığında (Şekil 3.14, 3.15, 3.16, 3.17) bir hidrofobik etkileşim türü olan π -sigma etkileşimlerin hakim olduğu görülmektedir. Genel olarak bu etkileşime VAL349, VAL116, ALA527, VAL523, LEU531, HIS90 ve PHE528 amino asit kalıntıları katılmaktadır.

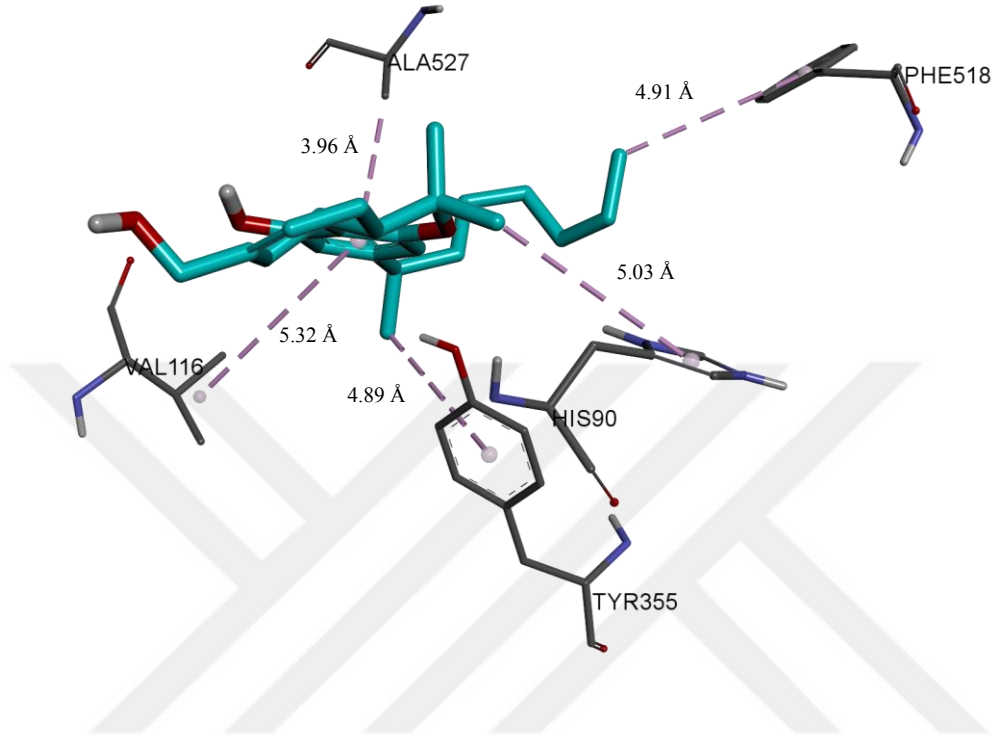
AM-2201 ΔG : -9.7 kkal/mol



- VAL89.....AM-2201: (Halojen (Flor) etkileşimi 3.57 Å)
- TRY355.....AM-2201: (π -sigma 5.17 Å)
- VAL116.....AM-2201: (π -sigma 4.60 Å)
- VAL349.....AM-2201: (π -sigma 3.44 Å)
- LEU531.....AM-2201: (π -sigma 4.98 Å)
- ALA527.....AM-2201: (π -sigma 3.56 Å)
- ALA527.....AM-2201: (π -sigma 4.12 Å)
- VAL523.....AM-2201: (π -sigma 4.90 Å)

Şekil 3.14. AM-2201 bileşiğinin COX-2 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

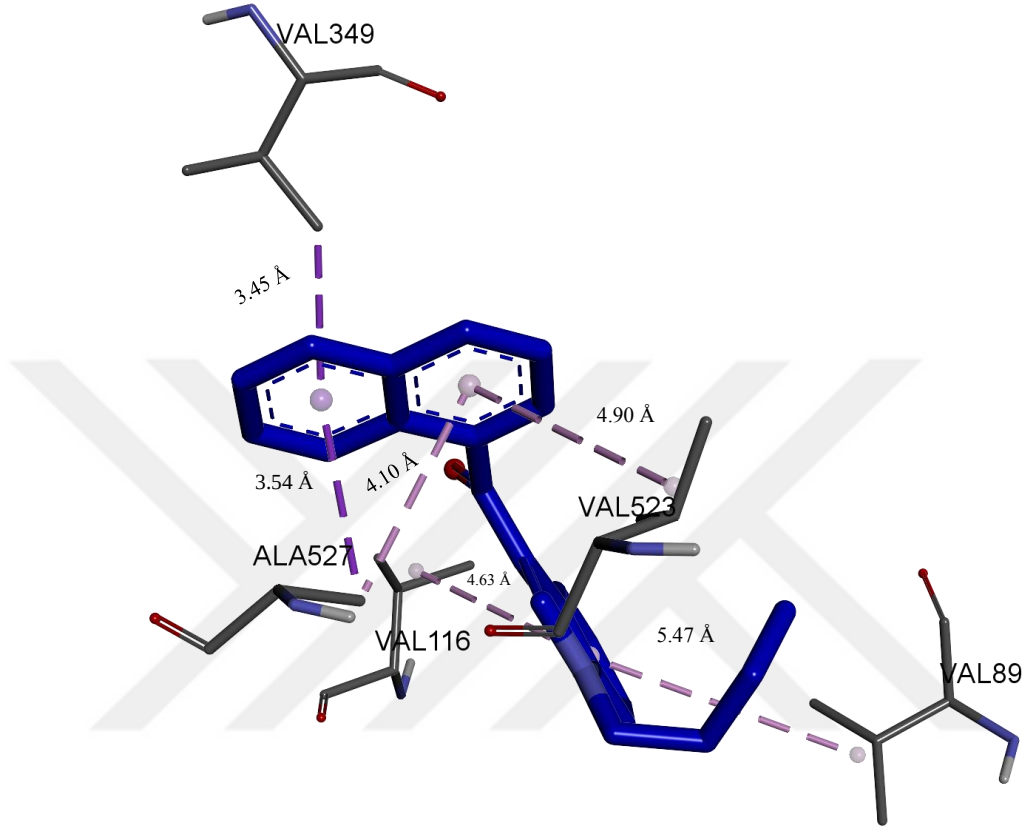
HU-210 ΔG : -9.9 kkal/mol



- ALA527.....HU-210: (π -sigma 3.96 Å)
- PHE518.....HU-210: (π -sigma 4.91 Å)
- HIS90.....HU-210: (π -sigma 5.03 Å)
- TYR355.....HU-210: (π -sigma 4.89 Å)
- VAL116.....HU-210: (π -sigma 5.32 Å)

Şekil 3.15. HU-210 bileşiğinin COX-2 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

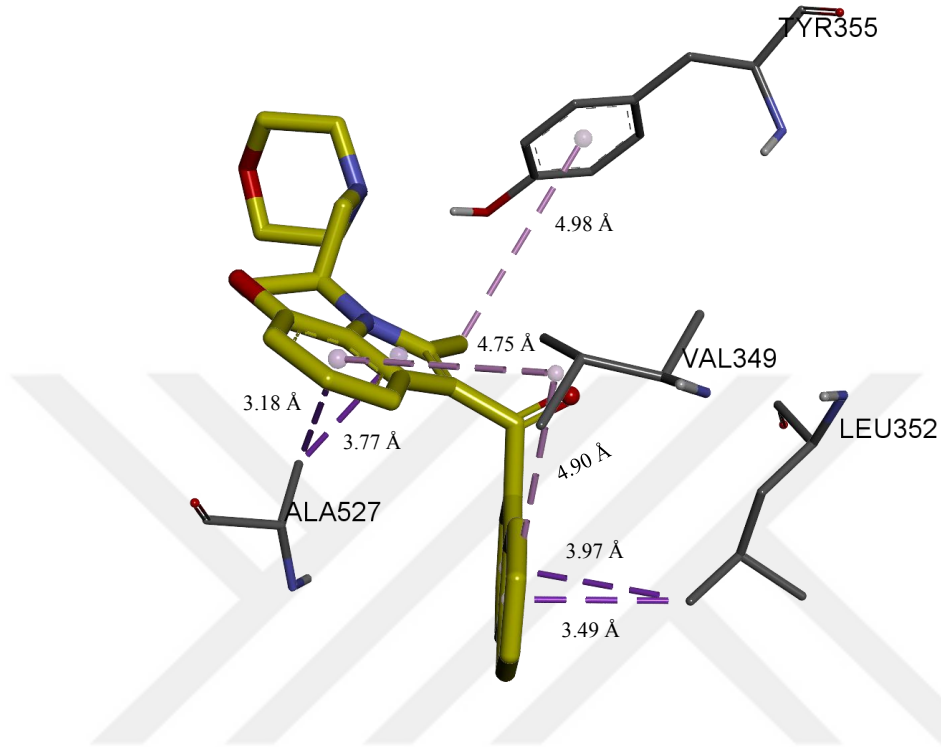
JWH-073 ΔG : -9.9 kkal/mol



- VAL349.....HU-210: (π -sigma 3.45 Å)
- ALA527.....HU-210: (π -sigma 3.54 Å)
- ALA527.....HU-210: (π -sigma 4.10 Å)
- VAL116.....HU-210: (π -sigma 4.63 Å)
- VAL523.....HU-210: (π -sigma 4.90 Å)
- VAL89.....HU-210: (π -sigma 5.47 Å)

Şekil 3.16. JWH-073 bileşiğinin COX-2 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

WIN 55, 212-2 ΔG : -9.9 kkal/mol



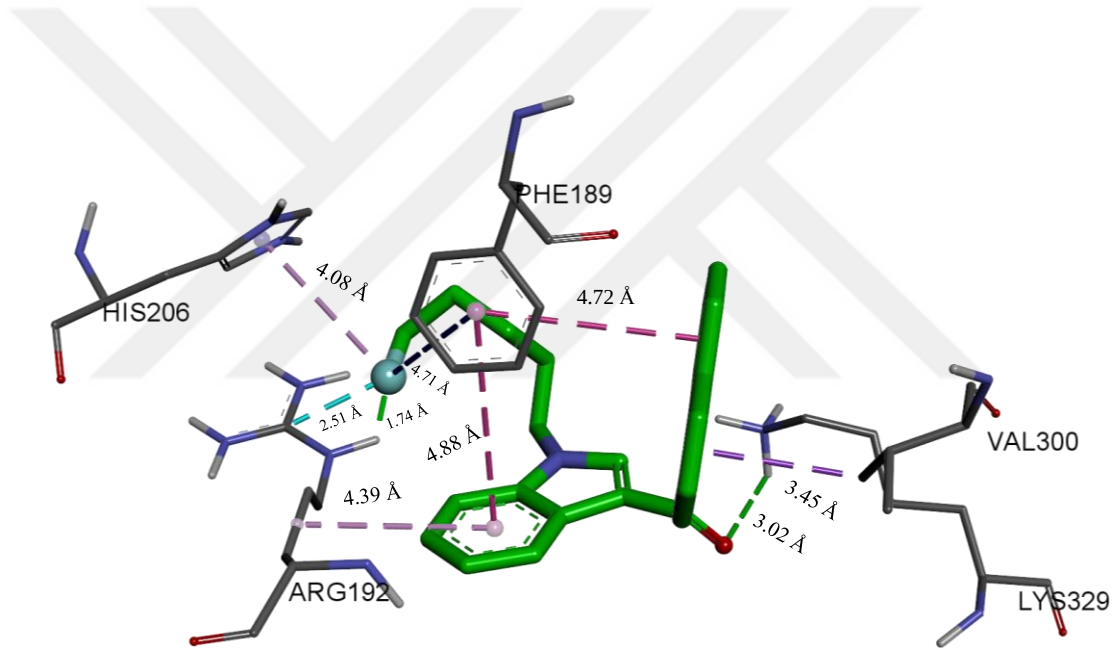
- TYR355.....WIN 55, 212-2: (π -sigma 4.98 Å)
- ALA527.....WIN 55, 212-2: (π -sigma 3.77 Å)
- ALA527.....WIN 55, 212-2: (π -sigma 3.18 Å)
- VAL349.....WIN 55, 212-2: (π -sigma 4.75 Å)
- VAL349.....WIN 55, 212-2: (π -sigma 4.90 Å)
- LEU352.....WIN 55, 212-2: (π -sigma 3.97 Å)
- LEU352.....WIN 55, 212-2: (π -sigma 3.49 Å)

Şekil 3.17. WIN 55, 212-2 bileşiğinin COX-2 enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

3.3.4. GABA-AT enziminin doking sonuçları

Domuz beyninden elde edilen GABA-AT enziminin kanabinoid türevleri ile yapılan moleküler doking işlemi sonucunda enzimin aktif bölgesine yüksek afinite ile bağlanmış olan ligandlar (Şekil 3.18- Şekil 3.22) PHE189 ile π - π T-shaped, VAL300 ile π -sigma, GLN30, LYS329 ve ATG192 ile konvansiyonel H-bağı ve AGR192 ile halojen (flor) etkileşimleri yapmışlardır.

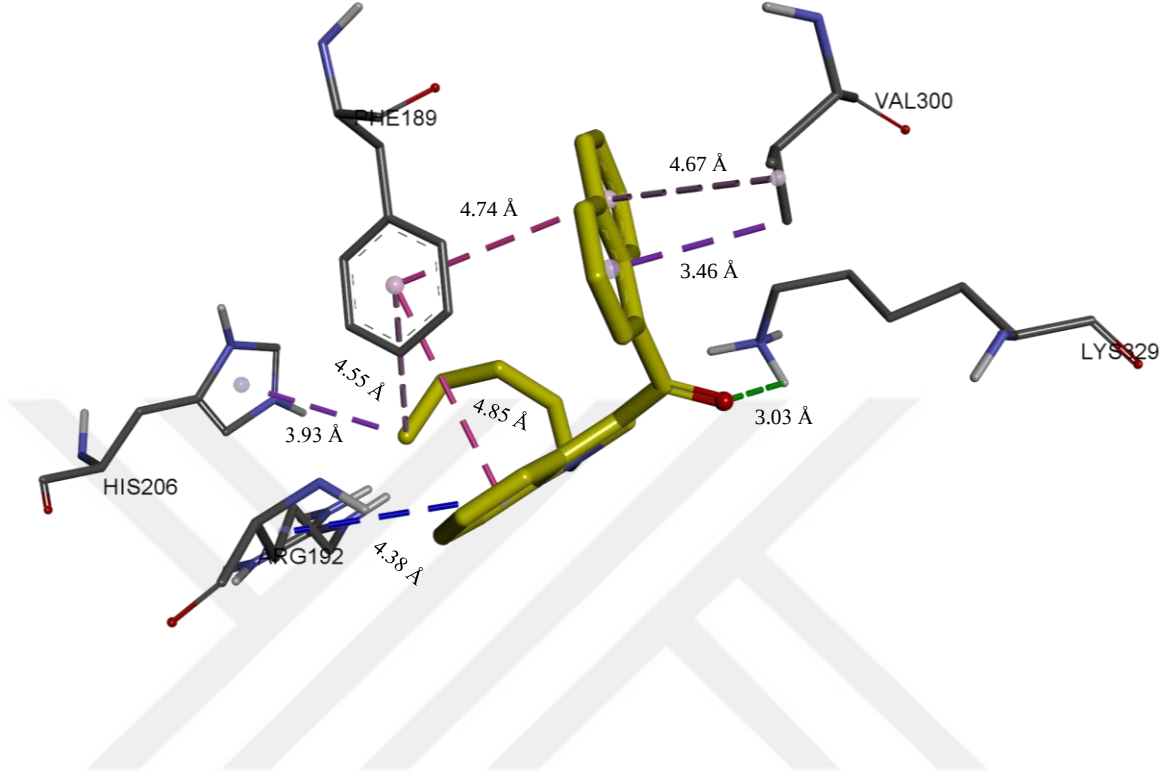
AM-2201 ΔG : -8.9 kkal/mol



- HIS206.....AM-2201: (π -sigma 4.08 Å)
- ARG192.....AM-2201: (Halojen (Flor) etkileşimi 2.51 Å)
- ARG192.....AM-2201: (Konvansiyonel H-bağı 1.74 Å)
- ARG192.....AM-2201: (π -sigma 4.39 Å)
- PHE189.....AM-2201: (π - π T-shaped 4.88 Å)
- PHE189.....AM-2201: (π -sigma 4.71 Å)
- PHE189.....AM-2201: (π - π T-shaped 4.72 Å)
- VAL300.....AM-2201: (π -sigma 3.45 Å)
- LYS329.....AM-2201: (Konvansiyonel H-bağı 3.02 Å)

Şekil 3.18. AM-2201 bileşiğinin GABA-AT enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

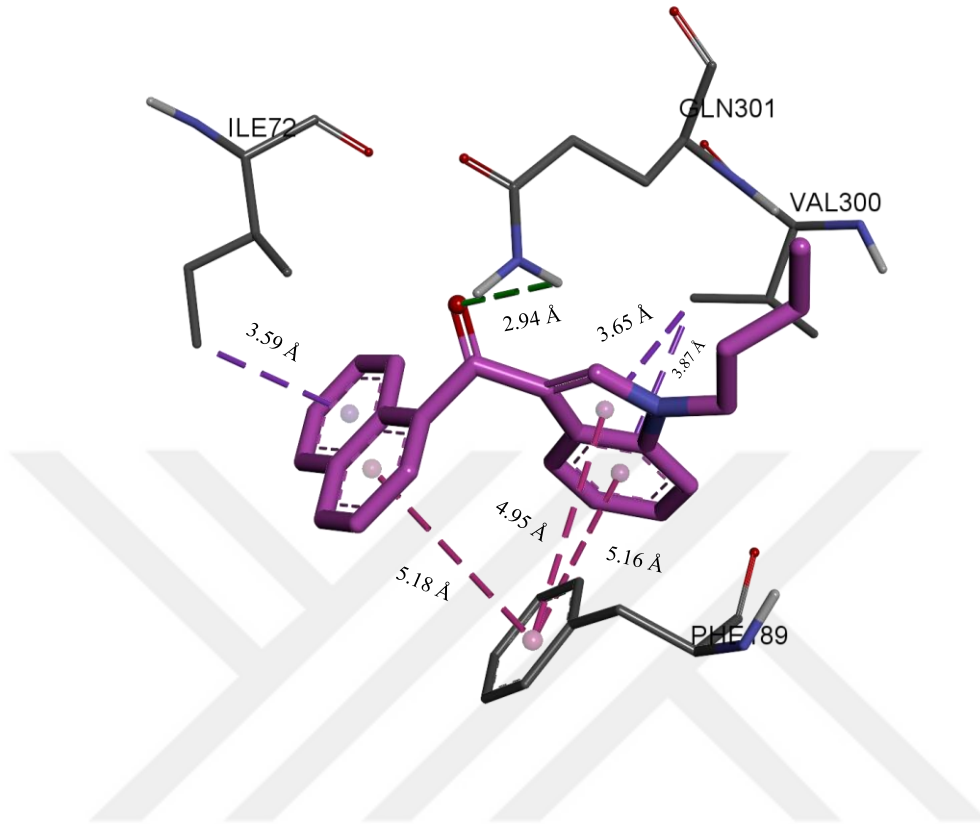
JWH-018 ΔG : -9.4 kkal/mol



- HIS206.....JWH-018: (π -sigma 3.93 Å)
- ARG192.....JWH-018: (π -sigma 4.38 Å)
- PHE189.....JWH-018: (π -sigma 4.55 Å)
- PHE189.....JWH-018: (π - π T-shaped 4.85 Å)
- PHE189.....JWH-018: (π - π T-shaped 4.74 Å)
- VAL300.....JWH-018: (π -sigma 4.67 Å)
- VAL300.....JWH-018: (π -sigma 3.46 Å)
- LYS329.....JWH-018: (Konvansiyonel H-bağı 3.03 Å)

Şekil 3.19. JWH-018 bileşiğinin GABA-AT enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

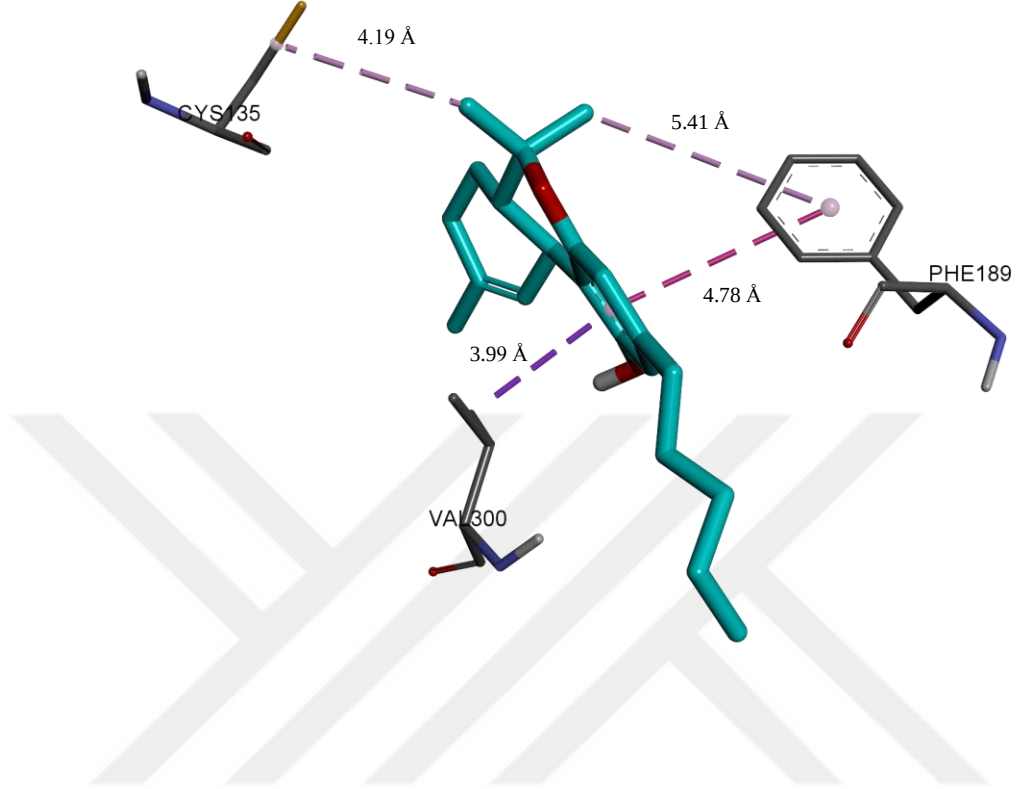
JWH-073 ΔG : -9.8 kkal/mol



- ILE72.....JWH-073: (π -sigma 3.59 Å)
- GLN301.....JWH-073: (Konvansiyonel H-bağı 2.94 Å)
- VAL300.....JWH-073: (π -sigma 3.65 Å)
- VAL300.....JWH-073: (π -sigma 3.87 Å)
- PHE189.....JWH-073: (π - π T-shaped 5.16 Å)
- PHE189.....JWH-073: (π - π T-shaped 4.95 Å)
- PHE189.....JWH-073: (π - π stacked 5.18 Å)

Şekil 3.20. JWH-073 bileşiğinin GABA-AT enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

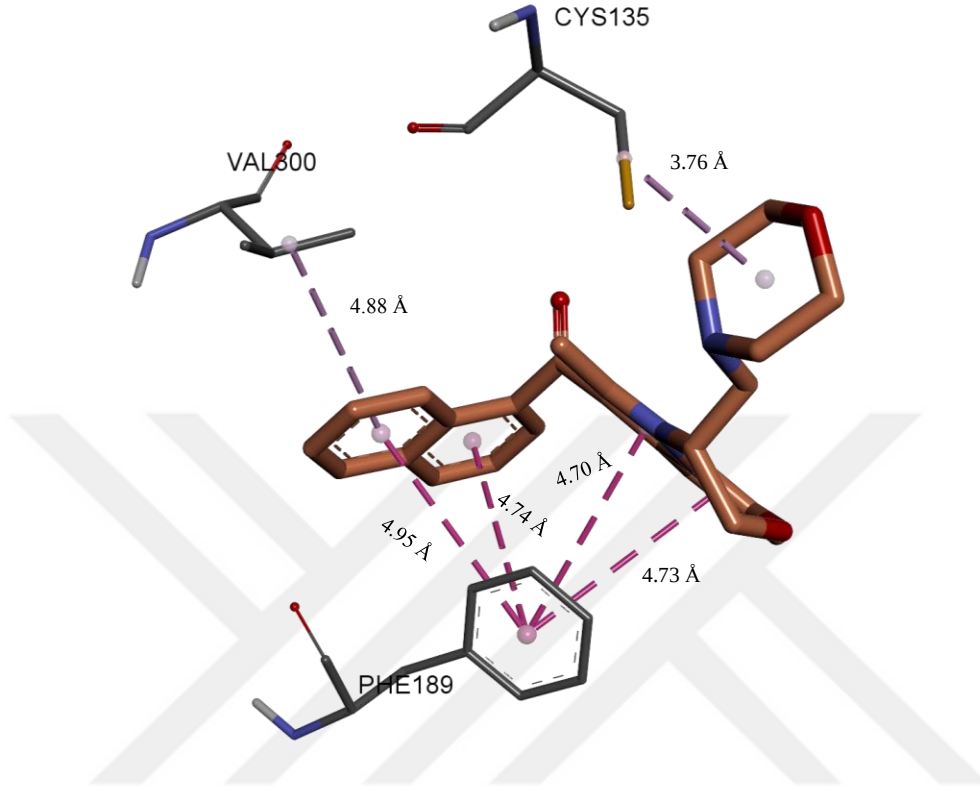
THC ΔG : -8.8 kkal/mol



- CYS135.....THC: (Alkil etkileşimi 4.19 Å)
- VAL300.....THC: (π -sigma 3.99 Å)
- PHE189.....THC: (π -sigma 5.41 Å)
- PHE189.....THC: (π - π T-shaped 4.78 Å)

Şekil 3.21. THC bileşiğinin GABA-AT enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

WIN 55, 212-2 ΔG : -9.8 kkal/mol



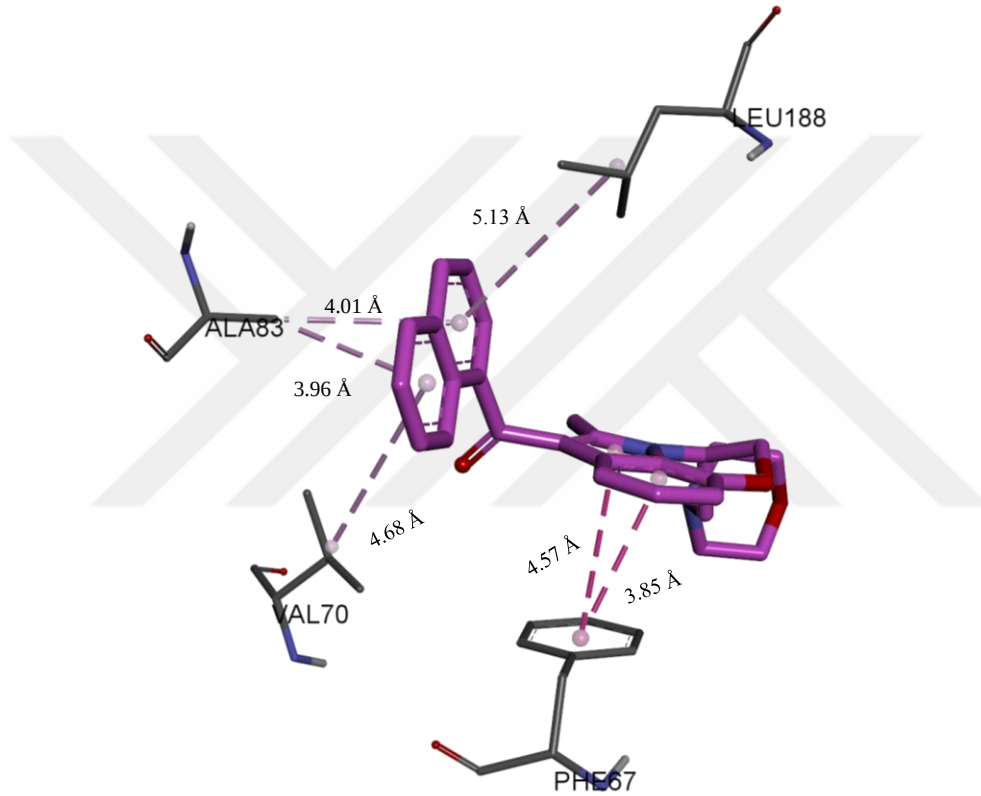
- VAL300.....WIN 55, 212-2: (π -sigma 4.88 Å)
- CYS135.....WIN 55, 212-2: (Alkil etkileşimi 3.76 Å)
- PHE189.....WIN 55, 212-2: (π - π T-shaped 4.73 Å)
- PHE189.....WIN 55, 212-2: (π - π T-shaped 4.70 Å)
- PHE189.....WIN 55, 212-2: (π - π T-shaped 4.74 Å)
- PHE189.....WIN 55, 212-2: (π - π T-shaped 4.95 Å)

Şekil 3.22. WIN 55, 212-2 bileşiğinin GABA-AT enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

3.3.5. GSK-3 β enziminin doking sonuçları

İnsandan elde edilen GSK-3 β enziminin kanabinoid türevleri ile yapılan moleküler doking işlemi sonucunda enzimin aktif bölgesine yüksek afinite ile bağlanmış olan ligandlar (Şekil 3.22- Şekil 3.26) PHE67 ile π - π stacked, ILE62 ile π -sigma, ALA83, CYS199 ve ILE62 ile π -alkil etkileşimleri yapmışlardır.

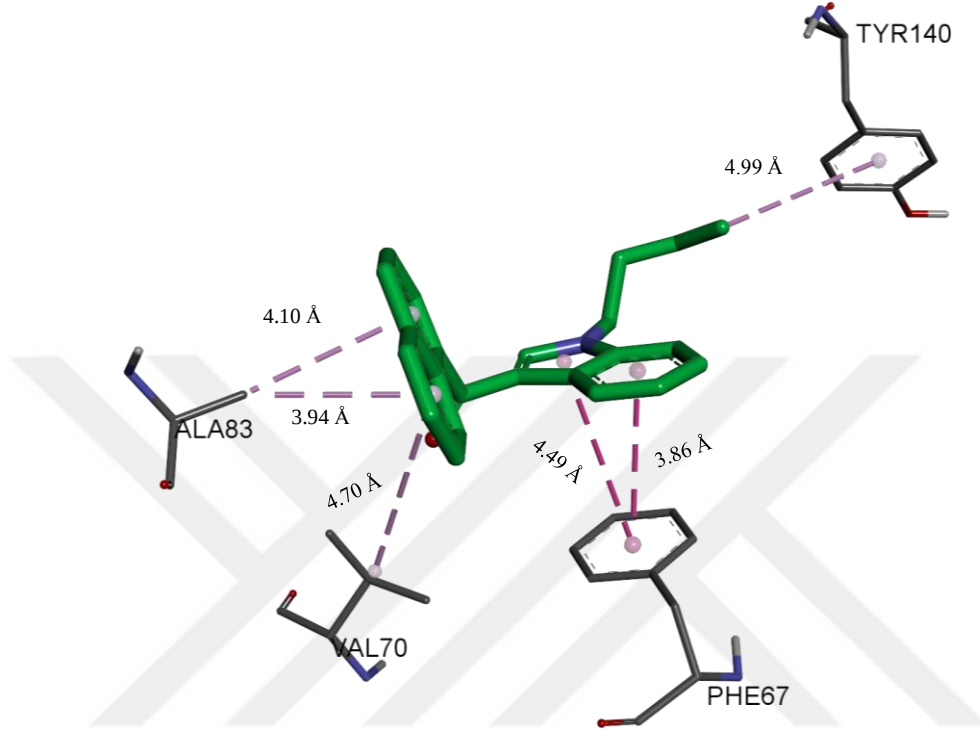
WIN 55, 212-2 ΔG : -10.0 kkal/mol



- LEU188.....WIN 55, 212-2: (π -alkil etkileşimi 5.13 Å)
- ALA83.....WIN 55, 212-2: (π -alkil etkileşimi 4.01 Å)
- ALA83.....WIN 55, 212-2: (π -alkil etkileşimi 3.96 Å)
- VAL70.....WIN 55, 212-2: (π -alkil etkileşimi 4.68 Å)
- PHE67.....WIN 55, 212-2: (π - π stacked 4.57 Å)
- PHE67.....WIN 55, 212-2: (π - π stacked 3.85 Å)

Şekil 3.23. WIN 55, 212-2 bileşiğinin GSK-3 β enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

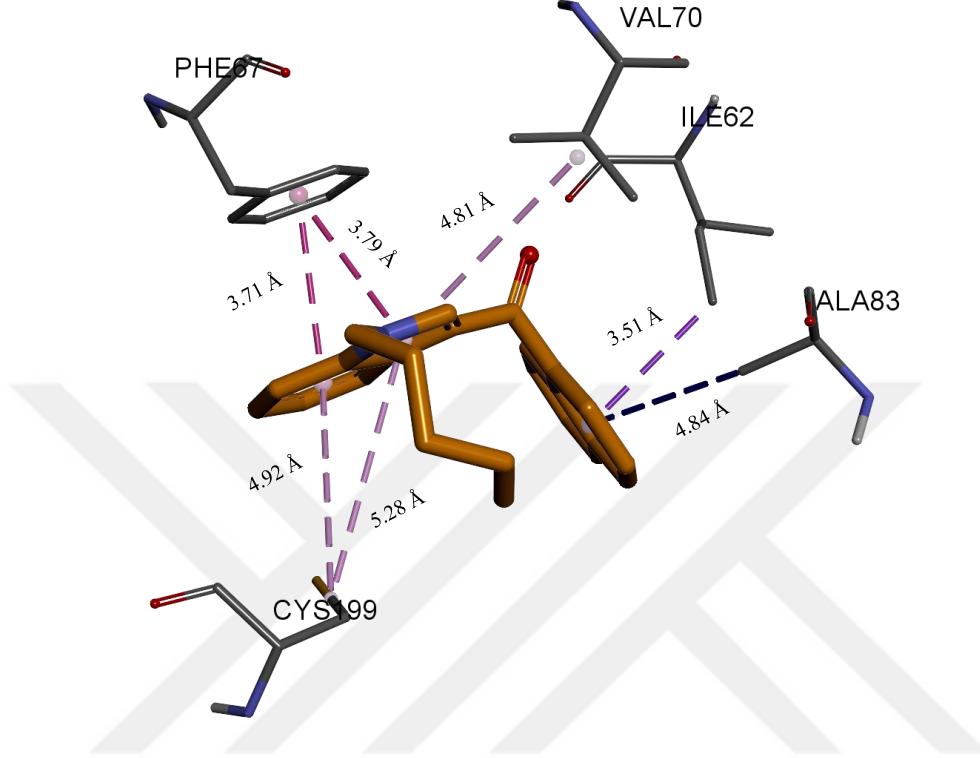
JWH-073 ΔG : -9.5 kkal/mol



- TYR140.....JWH-073: (π -alkil etkileşimi 4.99 Å)
- PHE67.....JWH-073: (π - π stacked 3.86 Å)
- PHE67.....JWH-073: (π - π stacked 4.49 Å)
- ALA83.....JWH-073: (π -alkil etkileşimi 4.10 Å)
- ALA83.....JWH-073: (π -alkil etkileşimi 3.94 Å)
- VAL70.....JWH-073: (π -alkil etkileşimi 4.70 Å)

Şekil 3.24. JWH-073 bileşiğinin GSK-3 β enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

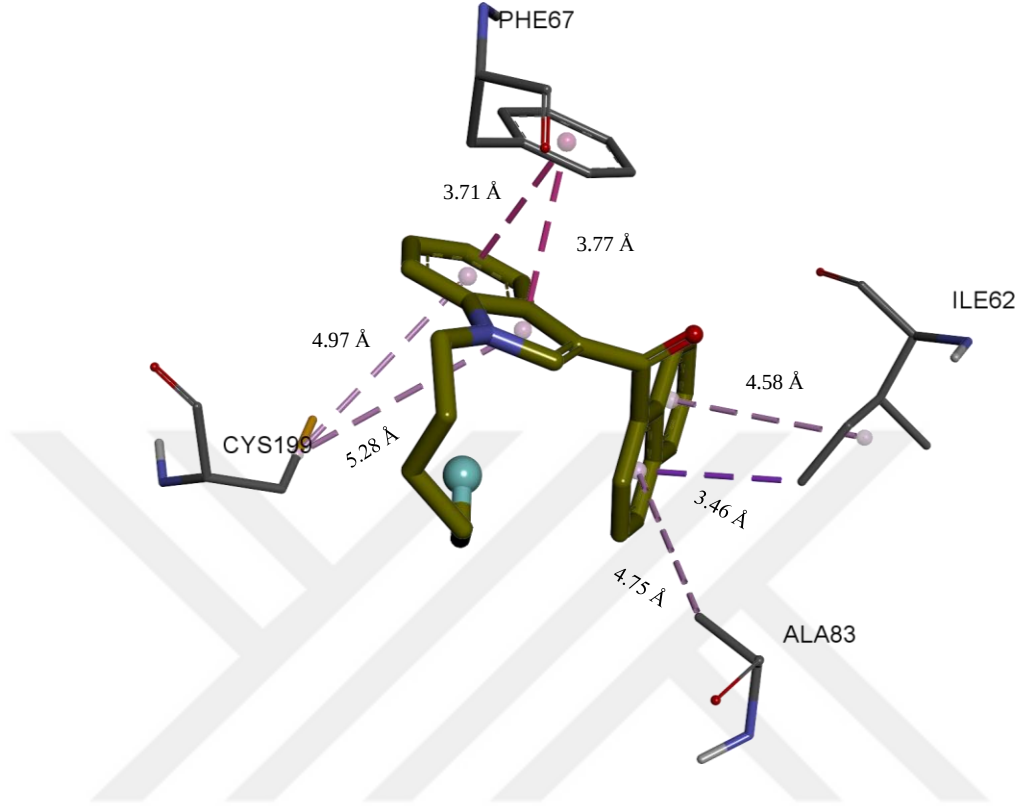
JWH-018 ΔG : -9.3 kkal/mol



- VAL70.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 4.81 Å)
- ILE62.....JWH-018: (π -sigma 3.51 Å)
- ALA83.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 4.84 Å)
- CYS199.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 5.28 Å)
- CYS199.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 4.92 Å)
- PHE67.....JWH-018: (π - π stacked 3.71 Å)
- PHE67.....JWH-018: (π - π stacked 3.79 Å)

Şekil 3.25. JWH-018 bileşiğinin GSK-3 β enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

AM-2201 ΔG : -9.2 kkal/mol



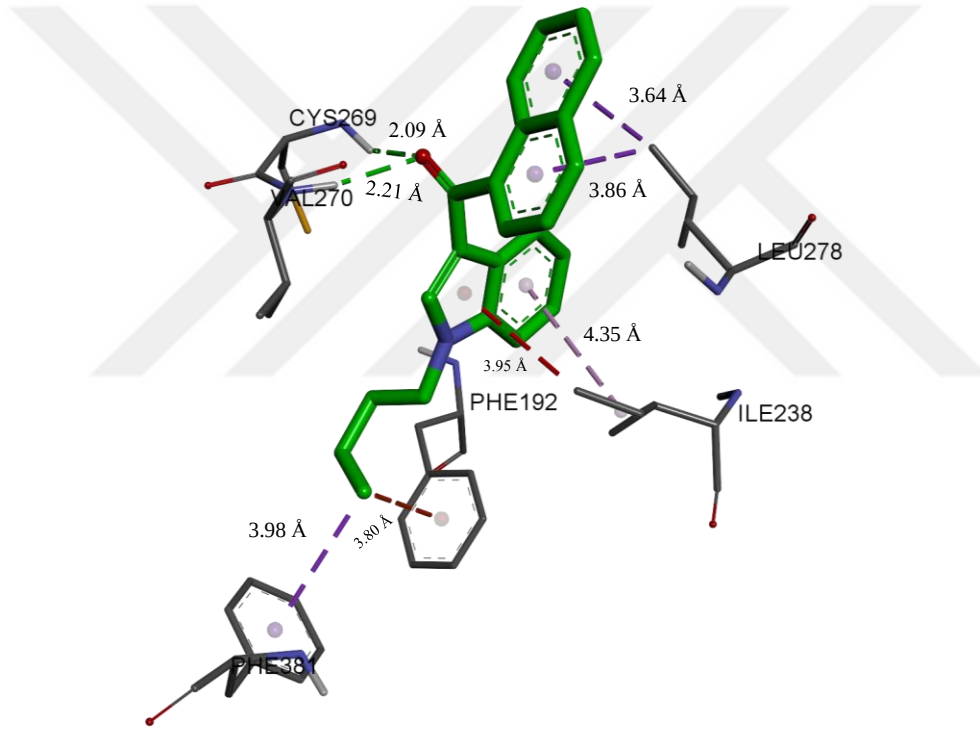
- PHE67.....AM-2201: (π - π stacked 3.71 Å)
- PHE67.....AM-2201: (π - π stacked 3.77 Å)
- CYS199.....AM-2201: (π -alkil etkileşimi 4.97 Å)
- CYS199.....AM-2201: (π -alkil etkileşimi 5.28 Å)
- ALA83.....AM-2201: (π -alkil etkileşimi 4.75 Å)
- ILE62.....AM-2201: (π -sigma 3.46 Å)
- ILE62.....AM-2201: (π -alkil etkileşimi 4.58 Å)

Şekil 3.26. AM-2201 bileşiğinin GSK-3 β enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

3.3.6. FAAH enziminin doking sonuçları

İnsandan elde edilen FAAH enziminin kanabinoid türevleri ile yapılan moleküler doking işlemi sonucunda enzimin aktif bölgesine yüksek afinite ile bağlanmış olan ligandlar (Şekil 3.27- Şekil 3.31) PHE381 ve LEU278 ile π -sigma, ILE238, LYS263, PHE381 ve PHE388 ile π -alkil, VAL270 ve CYS269 ile konvansiyonel H-bağı ve LEU380 ile halojen (flor) etkileşimleri yapmışlardır.

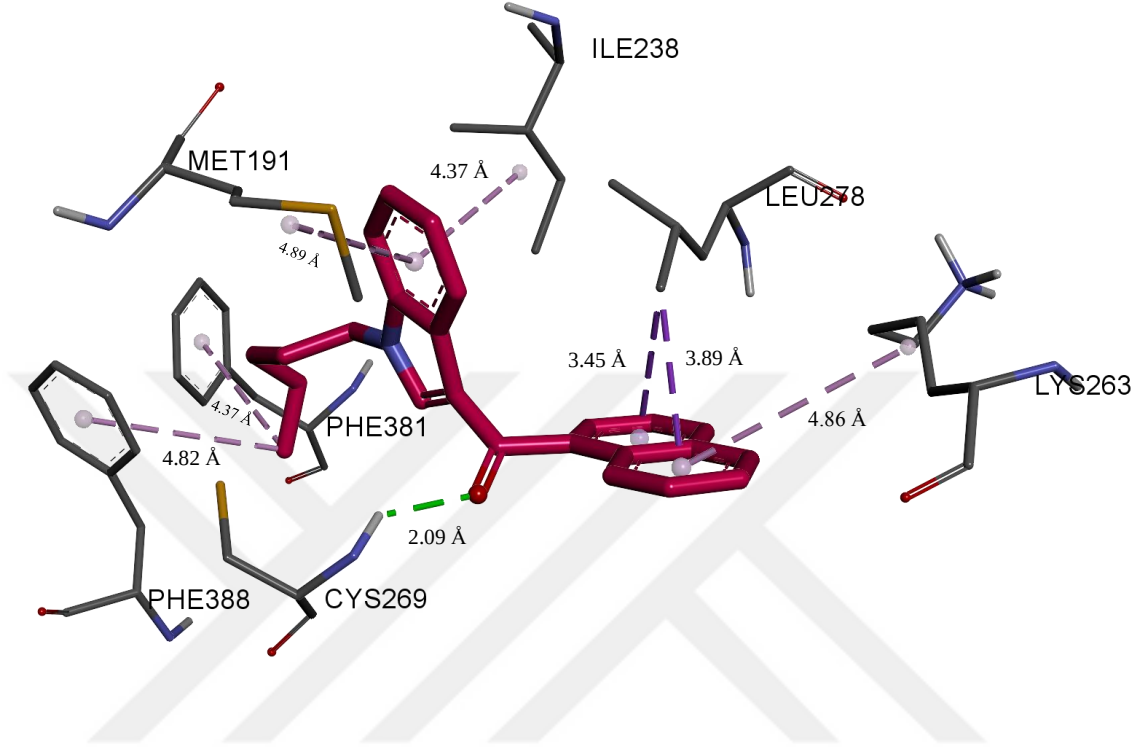
JWH-073 ΔG : -10.1 kkal/mol



- LEU278.....JWH-073: (π -sigma 3.64 Å)
- LEU278.....JWH-073: (π -sigma 3.86 Å)
- ILE238.....JWH-073: (π -alkil etkileşimi 4.35 Å)
- ILE238.....JWH-073: (π -sigma 3.95 Å)
- PHE192.....JWH-073: (π -sigma 3.80 Å)
- PHE381.....JWH-073: (π -sigma 3.98 Å)
- VAL270.....JWH-073: (Konvansiyonel H-bağı 2.21 Å)
- CYS269.....JWH-073: (Konvansiyonel H-bağı 2.09 Å)

Şekil 3.27. JWH-073 bileşiğinin FAAH enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

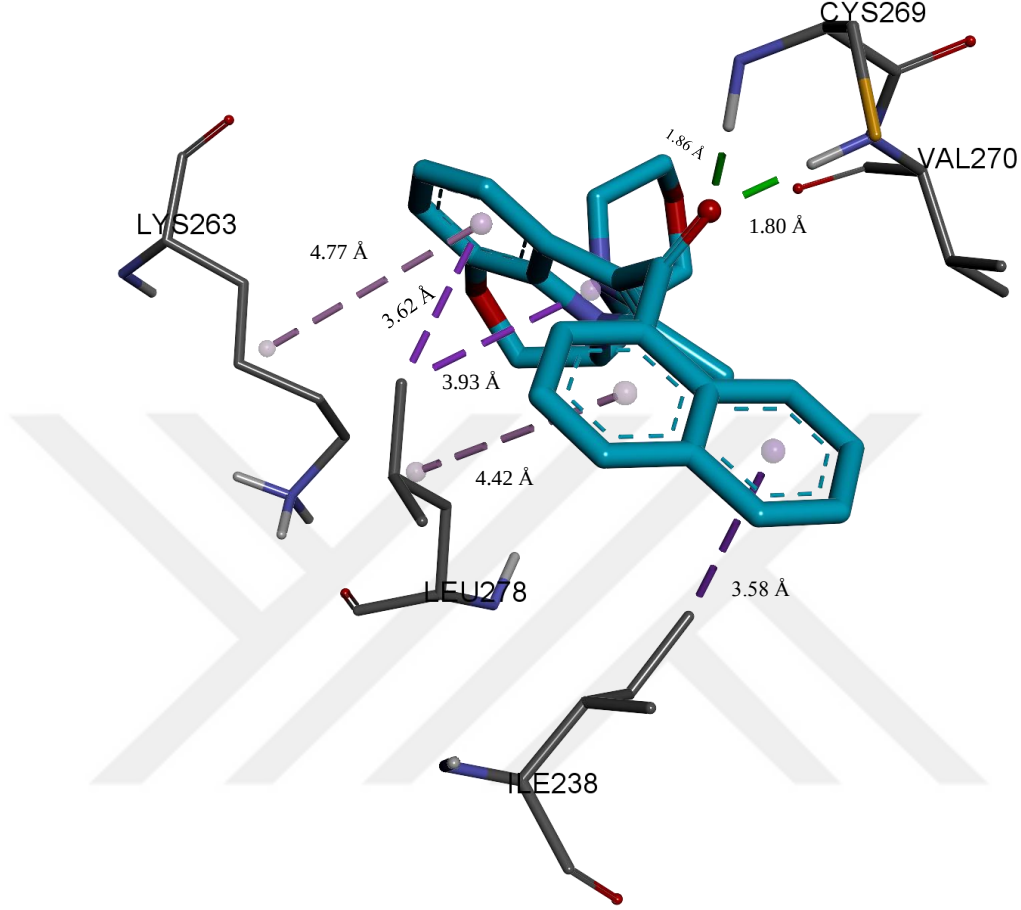
JWH-018 ΔG : -9.9 kkal/mol



- ILE238.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 4.37 Å)
- MET191.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 4.89 Å)
- PHE381.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 4.37 Å)
- PHE388.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 4.82 Å)
- CYS269.....JWH-018: (Konvansiyonel H-bağı 2.09 Å)
- LEU278.....JWH-018: (π -sigma 3.89 Å)
- ILE238.....JWH-018: (π -sigma 3.45 Å)
- LYS263.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 4.86 Å)

Şekil 3.28. JWH-018 bileşiğinin FAAH enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

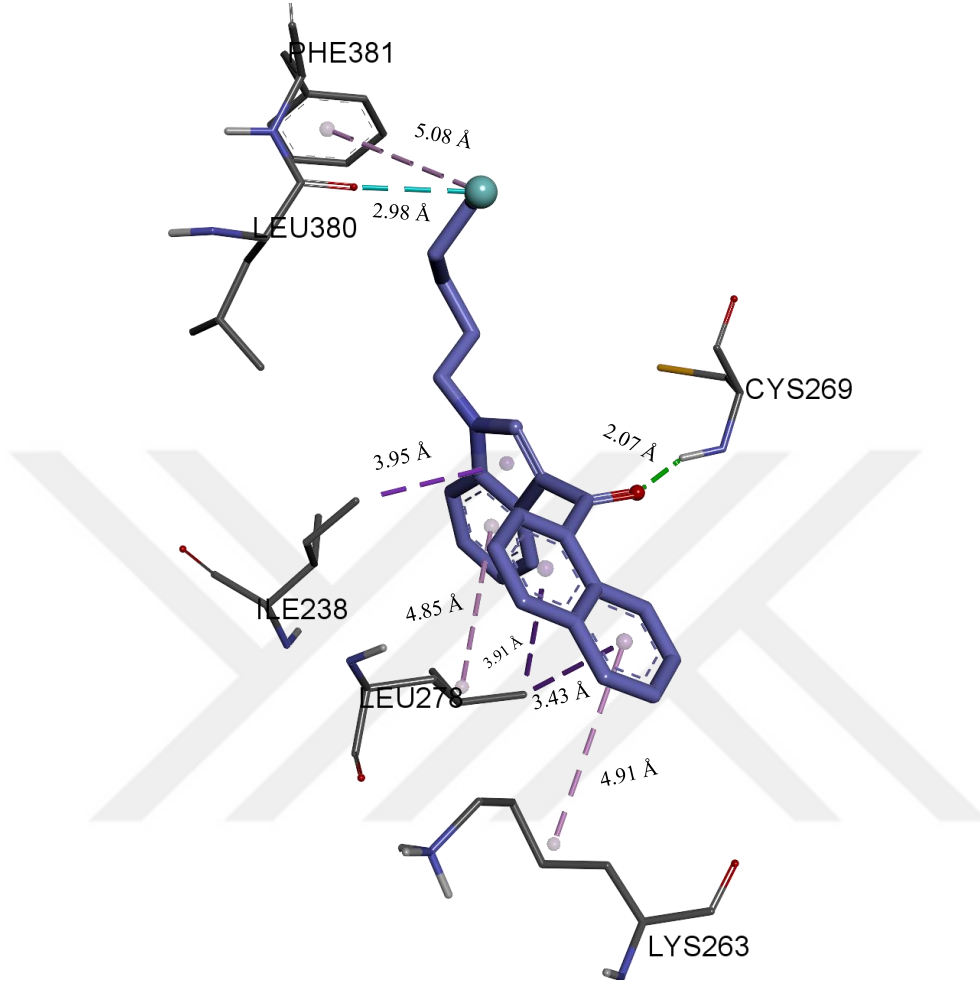
WIN 55, 212-2 ΔG : -9.6 kkal/mol



- CYS269.....WIN 55, 212-2: (Konvansiyonel H-bağı 1.86 Å)
- VAL270.....WIN 55, 212-2: (Konvansiyonel H-bağı 1.80 Å)
- ILE238.....WIN 55, 212-2: (π -sigma 3.58 Å)
- LEU278.....WIN 55, 212-2: (π -alkil etkileşimi 4.42 Å)
- LEU278.....WIN 55, 212-2: (π -sigma 3.93 Å)
- LEU278.....WIN 55, 212-2: (π -sigma 3.62 Å)
- LYS263.....WIN 55, 212-2: (π -alkil etkileşimi 4.77 Å)

Şekil 3.29. WIN 55, 212-2 bileşiğinin FAAH enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

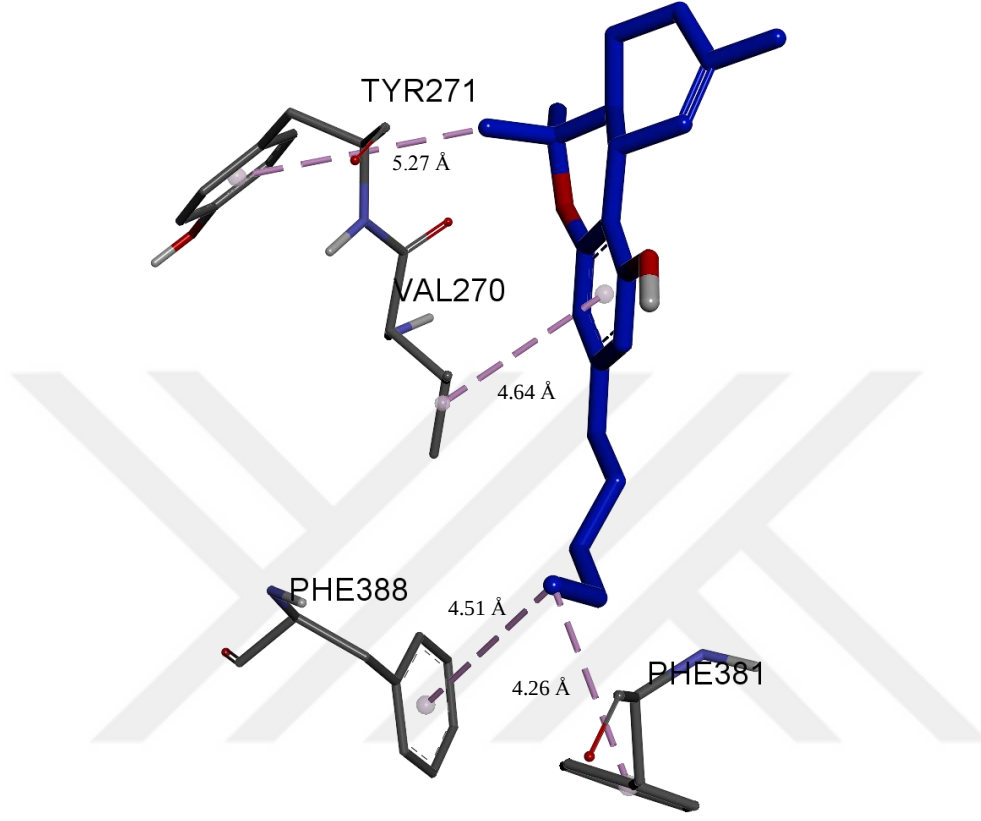
AM-2201 ΔG : -9.5 kkal/mol



- CYS269.....AM-2201: (Konvansiyonel H-bağı 2.07 Å)
- LYS263.....AM-2201: (π -alkil etkileşimi 4.91 Å)
- LEU278.....AM-2201: (π -sigma 3.43 Å)
- LEU278.....AM-2201: (π -sigma 3.91 Å)
- LEU278.....AM-2201: (π -alkil etkileşimi 4.85 Å)
- ILE238.....AM-2201: (π -sigma 3.95 Å)
- LEU380.....AM-2201: (Halojen (Flor) etkileşimi 2.98 Å)
- PHE381.....AM-2201: (π -alkil etkileşimi 5.08 Å)

Şekil 3.30. AM-2201 bileşiğinin FAAH enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

THC ΔG : -9.4 kkal/mol



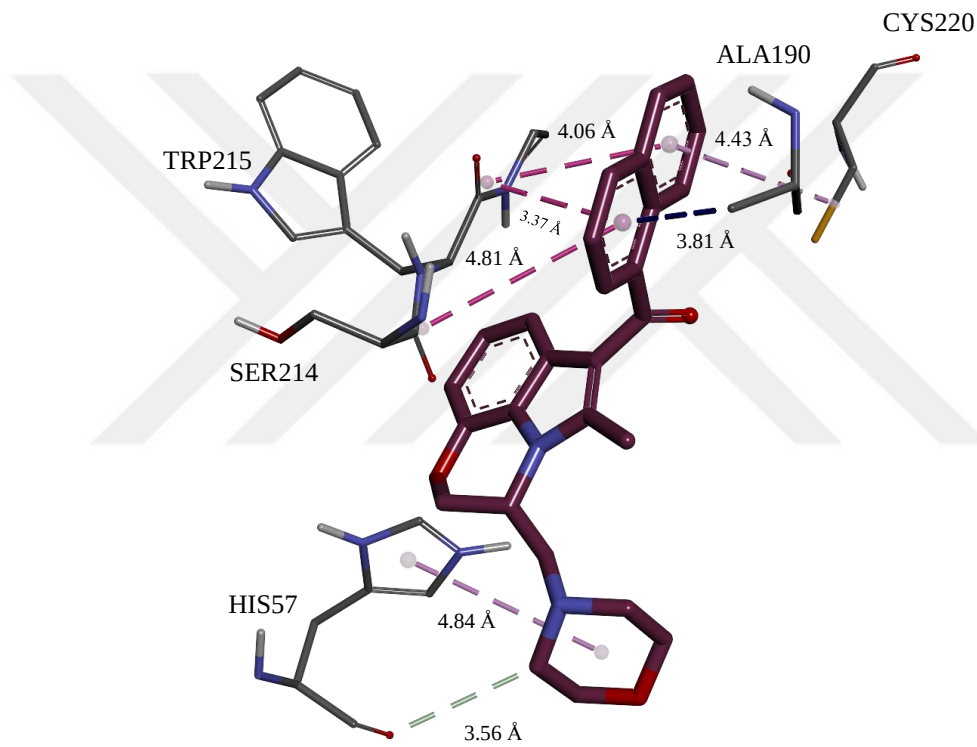
- TYR271.....THC: (π -alkil etkileşimi 5.27 Å)
- VAL270.....THC: (π -alkil etkileşimi 4.64 Å)
- PHE388.....THC: (π -alkil etkileşimi 4.51 Å)
- PHE381.....THC: (π -alkil etkileşimi 4.26 Å)

Şekil 3.31. THC bileşiğinin FAAH enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

3.3.7. KLK7 enziminin doking sonuçları

İnsandan elde edilen KLK7 enziminin kanabinoid türevleri ile yapılan moleküler doking işlemi sonucunda enzimin aktif bölgesine yüksek afinite ile bağlanmış olan ligandlar (Şekil 3.32- Şekil 3.33) HIS57, TRP215 ve CYS220 ile π -alkil, TRP215 ve SER214 ile Amid- π etkileşimleri yapmışlardır.

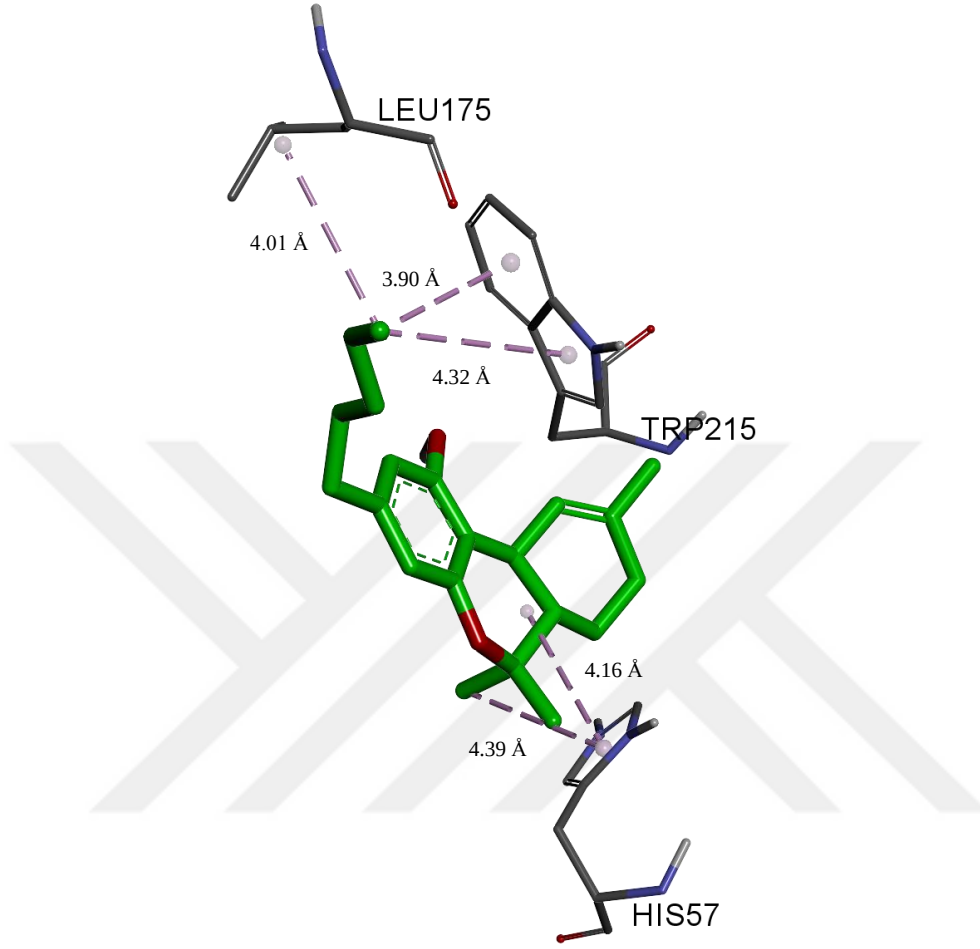
WIN 55, 212-2 ΔG : -9.6 kkal/mol



- CYS220.....WIN 55, 212-2: (π -alkil etkileşimi 4.43 Å)
- ALA190.....WIN 55, 212-2: (π -sigma etkileşimi 3.81 Å)
- TRP215.....WIN 55, 212-2: (Amid- π etkileşimi 4.06 Å)
- TRP215.....WIN 55, 212-2: (Amid- π etkileşimi 3.37 Å)
- SER214.....WIN 55, 212-2: (Amid- π etkileşimi 4.81 Å)
- HIS57.....WIN 55, 212-2: (Karbon H-bağı 3.56 Å)
- HIS57.....WIN 55, 212-2: (π -alkil etkileşimi 4.84 Å)

Şekil 3.32. WIN 55, 212-2 bileşiğinin KLK enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

THC ΔG : -8.1 kkal/mol



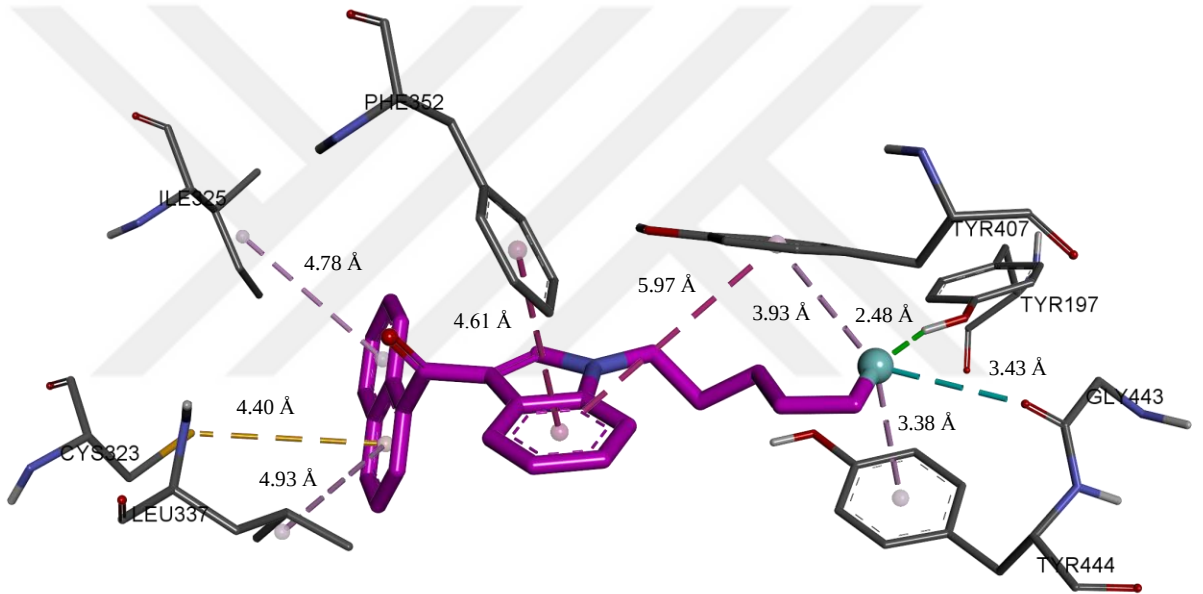
- LEU175.....THC: (Alkil etkileşimi 4.01 Å)
- TRP215.....THC: (π -alkil etkileşimi 3.90 Å)
- TRP215.....THC: (π -alkil etkileşimi 4.32 Å)
- HIS57.....THC: (π -alkil etkileşimi 4.16 Å)
- HIS57.....THC: (π -alkil etkileşimi 4.39 Å)

Şekil 3.33. THC bileşiğinin KLK enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

3.3.8. MAO-A enziminin doking sonuçları

İnsandan elde edilen MAO-A enziminin kanabinoid türevleri ile yapılan moleküler doking işlemi sonucunda enzimin aktif bölgesine yüksek afinite ile bağlanmış olan ligandlar (Şekil 3.34- Şekil 3.38) ILE325, TYR69, TYR444 ve FAD ile π -alkil, ASN181, ILE207, GLN205 ve PHE208 ile konvansiyonel H-bağı, CYS323 ile π -sülfür, PHE352 ile π - π T-shaped ve GLY443 ile halojen (flor) etkileşimleri yapmışlardır.

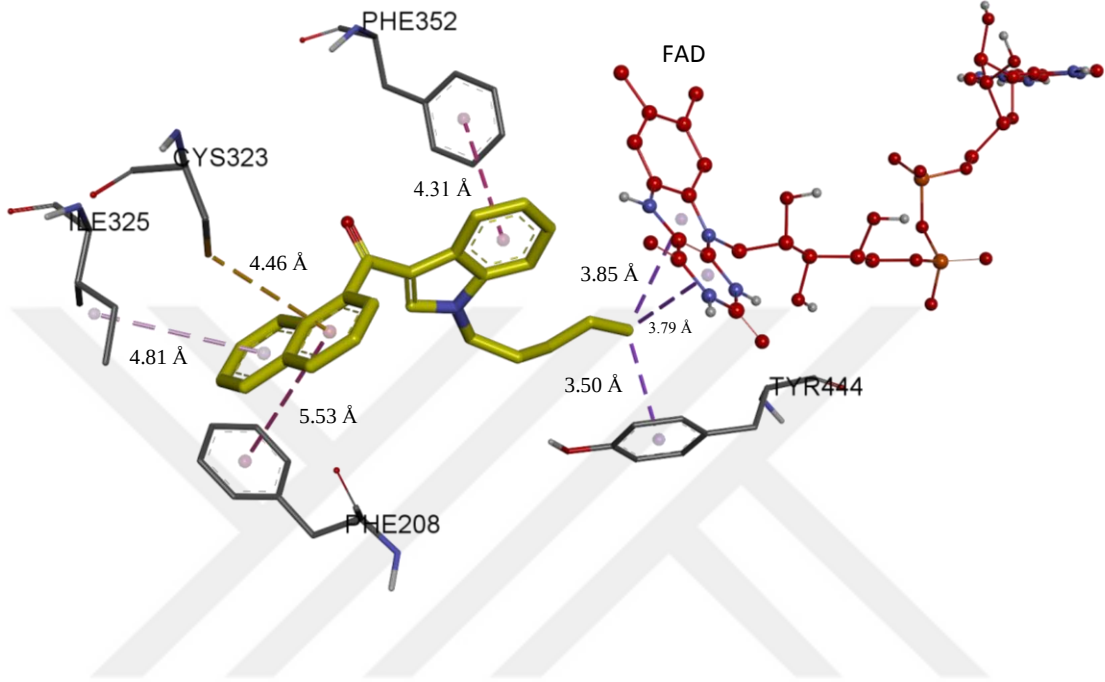
AM-2201 ΔG : -10.5 kkal/mol



- PHE352.....AM-2201: (π - π T-shaped 4.61 Å)
- ILE325.....AM-2201: (π -alkil etkileşimi 4.78 Å)
- CYS323.....AM-2201: (π -sülfür etkileşimi 4.40 Å)
- LEU337.....AM-2201: (π -alkil etkileşimi 4.93 Å)
- TYR407.....AM-2201: (π - π stacked 5.97 Å)
- TYR407.....AM-2201: (π -alkil 3.93 Å)
- TYR197.....AM-2201: (Konvansiyonel H-bağı 2.48 Å)
- GLY443.....AM-2201: (Halojen (Flor) etkileşimi 3.43 Å)
- TYR444.....AM-2201: (π -alkil etkileşimi 3.38 Å)

Şekil 3.34. AM-2201 bileşiğinin MAO-A enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

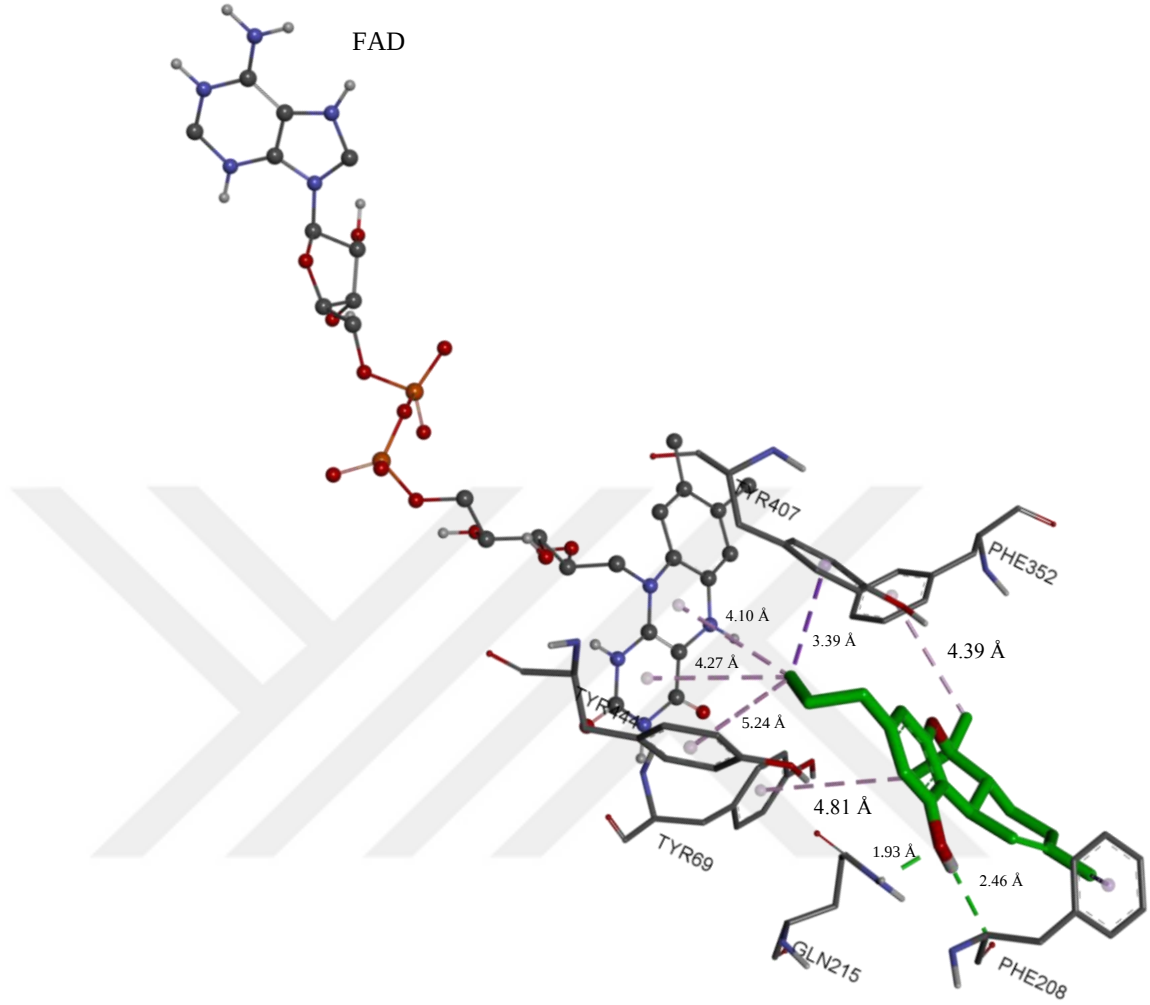
JWH-018 ΔG : -10.4 kkal/mol



- PHE352.....JWH-018: (π - π T-shaped 4.31 Å)
- CYS323.....JWH-018: (π -sülfür etkileşimi 4.46 Å)
- ILE325.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 4.81 Å)
- PHE208.....JWH-018: (π - π T-shaped 5.53 Å)
- TYR444.....JWH-018: (π -sigma etkileşimi 3.50 Å)
- FAD.....JWH-018: (π -sigma etkileşimi 3.79 Å)
- FAD.....JWH-018: (π -sigma etkileşimi 3.85 Å)

Şekil 3.35. JWH-018 bileşiğinin MAO-A enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

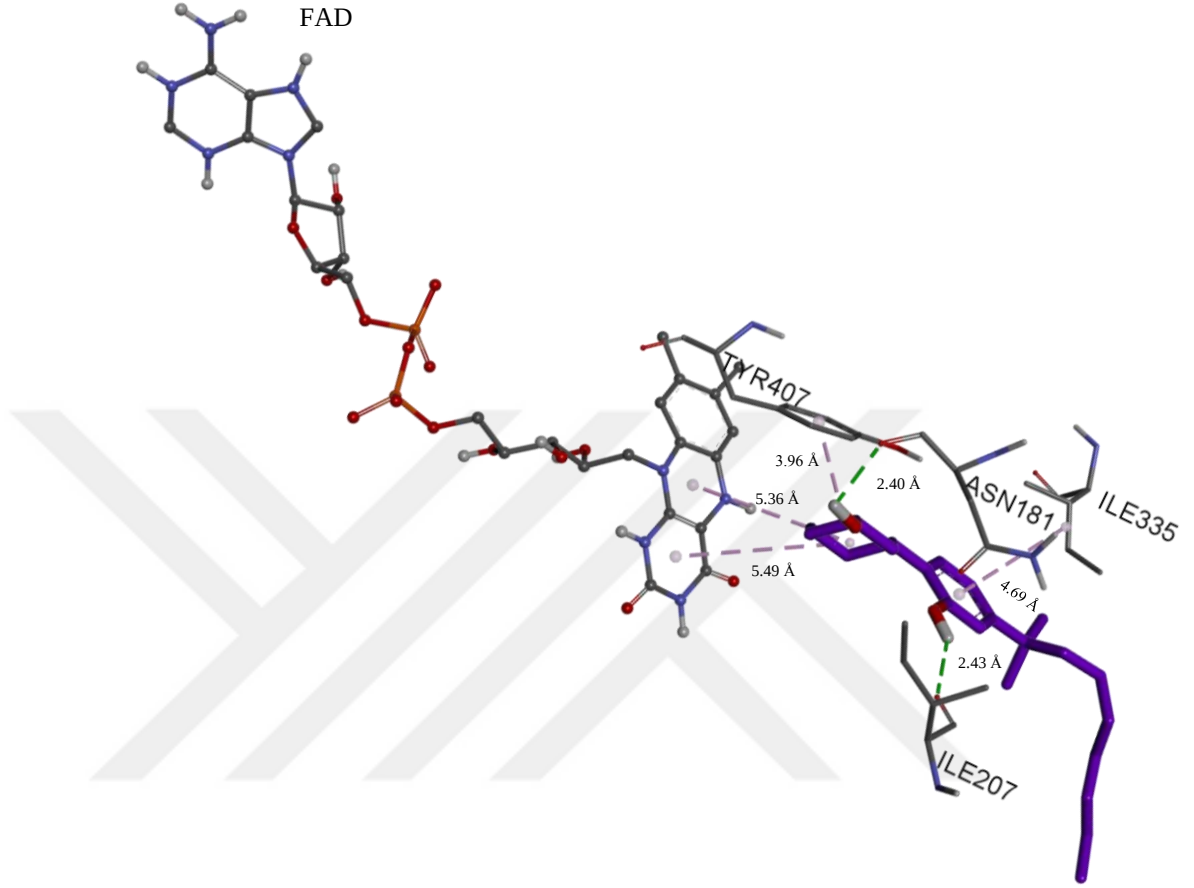
THCV ΔG : -10.4 kkal/mol



- PHE352.....THCV: (π -alkil etkileşimi 4.39 Å)
- TYR407.....THCV: (π -sigma etkileşimi 3.39 Å)
- TYR444.....THCV: (π -alkil etkileşimi 5.24 Å)
- TYR69.....THCV: (π -alkil etkileşimi 4.81 Å)
- GLN215.....THCV: (Konvansiyonel H-bağı 1.93 Å)
- PHE208.....THCV: (Konvansiyonel H-bağı 2.46 Å)
- FAD.....THCV: (π -alkil etkileşimi 4.10 Å)
- FAD.....THCV: (π -alkil etkileşimi 4.27 Å)

Şekil 3.36. THCV bileşiğinin MAO-A enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

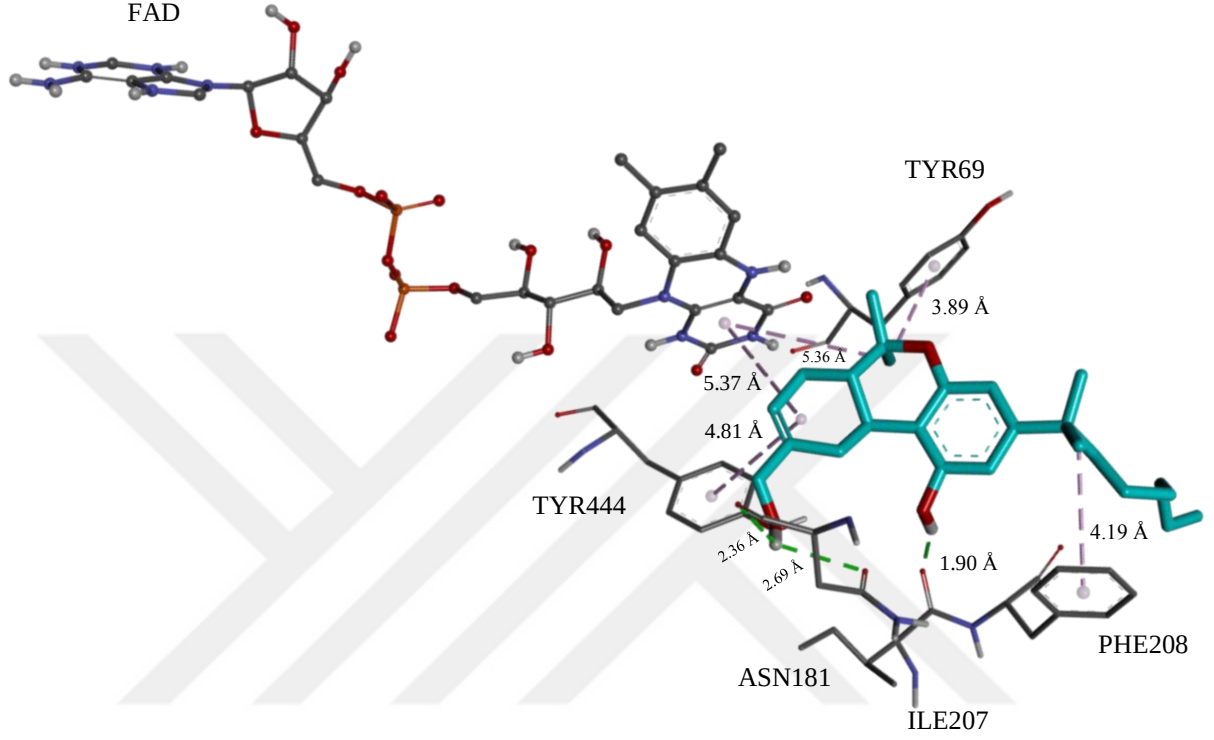
Kanabisiklohegzanol ΔG : -10.3 kkal/mol



- TYR407.....Kanabisiklohegzanol: (π -alkil etkileşimi 3.96 Å)
- ILE335.....Kanabisiklohegzanol: (π -alkil etkileşimi 4.69 Å)
- ASN181.....Kanabisiklohegzanol: (Konvansiyonel H-bağı 2.40 Å)
- ILE207.....Kanabisiklohegzanol: (Konvansiyonel H-bağı 2.43 Å)
- FAD.....Kanabisiklohegzanol: (π -alkil etkileşimi 5.49 Å)
- FAD.....Kanabisiklohegzanol: (π -alkil etkileşimi 5.36 Å)

Şekil 3.37. Kanabisiklohegzanol bileşiğinin MAO-A enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

HU-210 ΔG : -10.2 kkal/mol



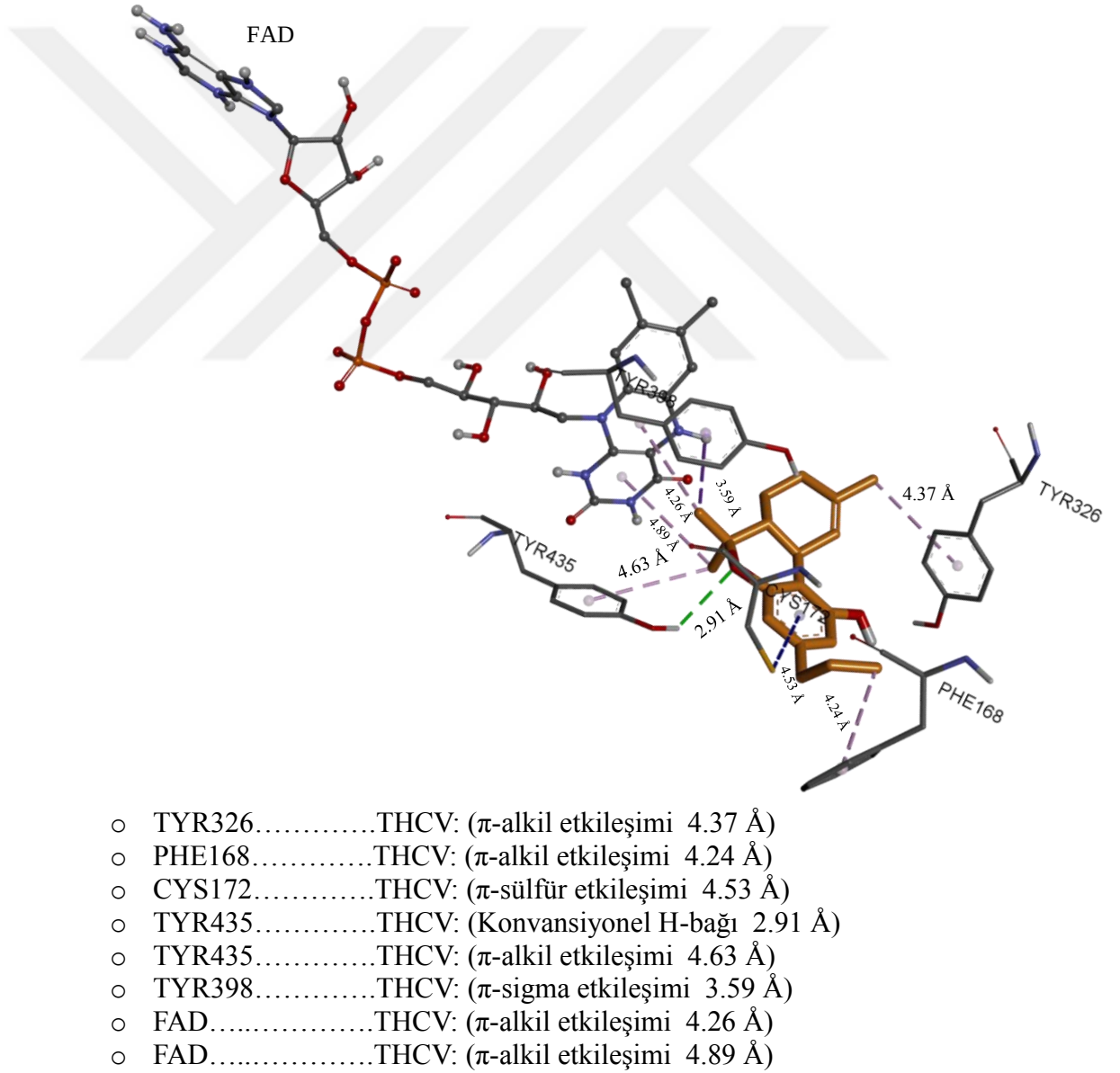
- TYR69.....HU-210: (π -alkil etkileşimi 3.89 Å)
- PHE208.....HU-210: (π -alkil etkileşimi 4.19 Å)
- TYR444.....HU-210: (π -alkil etkileşimi 4.81 Å)
- ILE207.....HU-210: (Konvansiyonel H-bağı 1.90 Å)
- ASN181.....HU-210: (Konvansiyonel H-bağı 2.69 Å)
- ASN181.....HU-210: (Konvansiyonel H-bağı 2.36 Å)
- FAD.....HU-210: (π -alkil etkileşimi 5.37 Å)
- FAD.....HU-210: (π -alkil etkileşimi 5.36 Å)

Şekil 3.38. HU-210 bileşiğinin MAO-A enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

3.3.9. MAO-B enziminin doking sonuçları

İnsandan elde edilen MAO-B enziminin kanabinoid türevleri ile yapılan moleküler doking işlemi sonucunda enzimin aktif bölgesine yüksek afinite ile bağlanmış olan ligandlar (Şekil 3.39- Şekil 3.42) ILE199, LEU171 ve FAD ile π -alkil, TYR326 ve GLN206 ile konvansiyonel H-bağı, CYS172 ile π -sülfür, TYR398 ile π - π stacked etkileşimleri yapmışlardır.

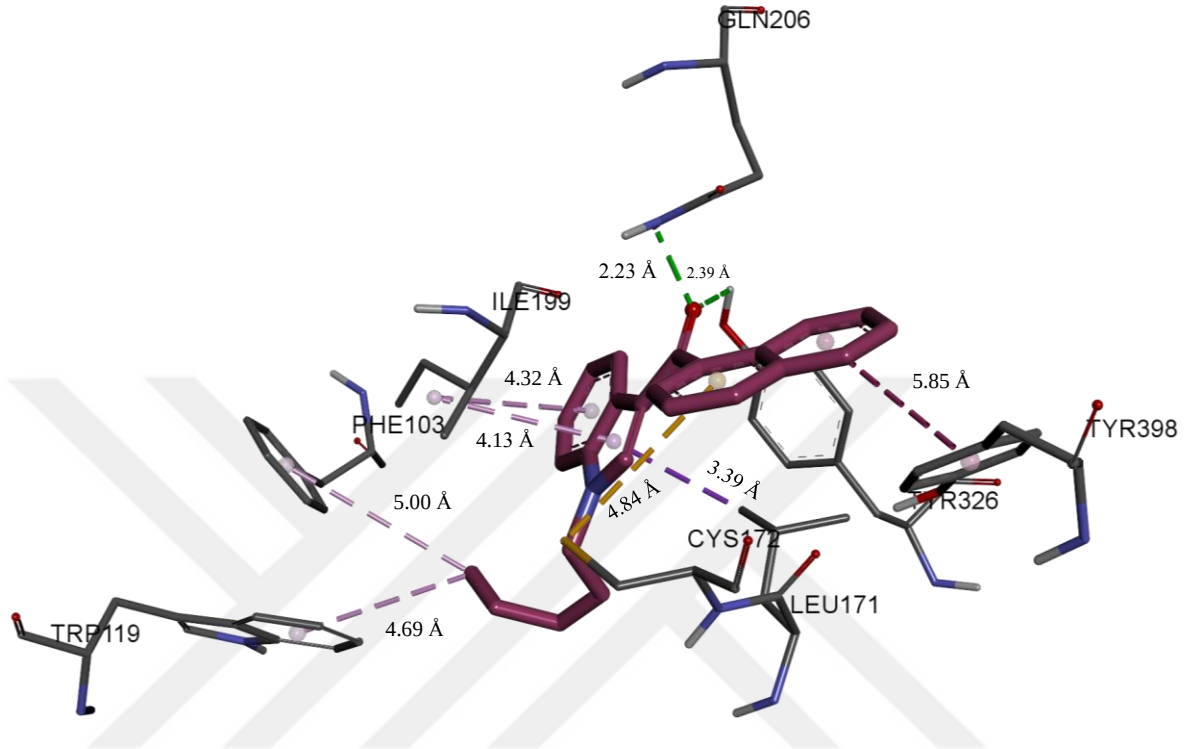
THCV ΔG : -9.9 kkal/mol



Şekil 3.39. THCV bileşiğinin MAO-B enziminin aktif bölgesindeki amino

asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

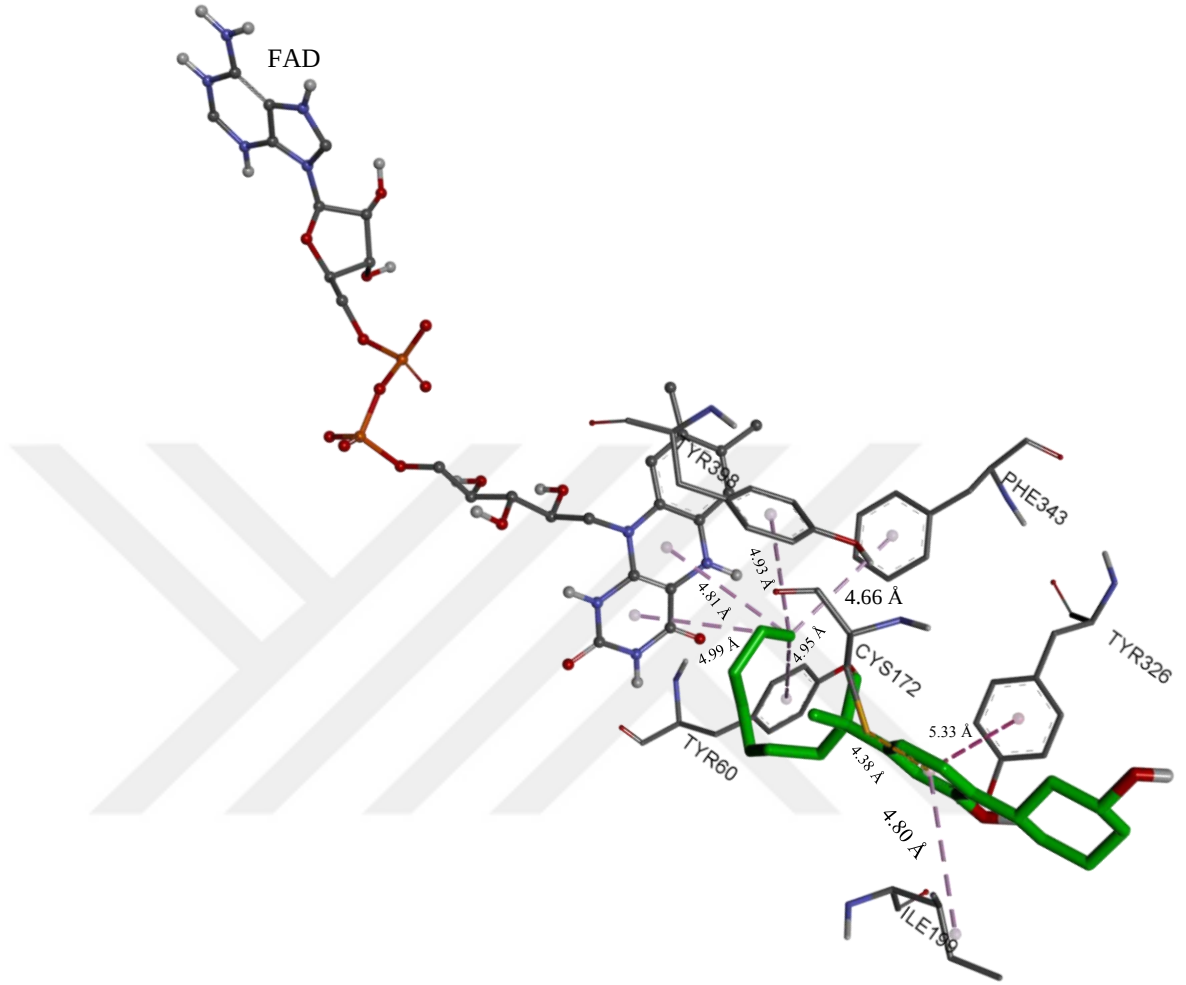
JWH-018 ΔG : -9.8 kkal/mol



- GLN206.....JWH-018: (Konvansiyonel H-bağı 2.23 Å)
- TYR326.....JWH-018: (Konvansiyonel H-bağı 2.39 Å)
- TYR398.....JWH-018: (π - π stacked 5.85 Å)
- LEU171.....JWH-018: (π -sigma etkileşimi 3.39 Å)
- CYS172.....JWH-018: (π -sülfür etkileşimi 4.84 Å)
- TRP119.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 4.69 Å)
- PHE103.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 5.00 Å)
- ILE199.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 4.13 Å)
- ILE199.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 4.32 Å)

Şekil 3.40. JWH-018 bileşiğinin MAO-B enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

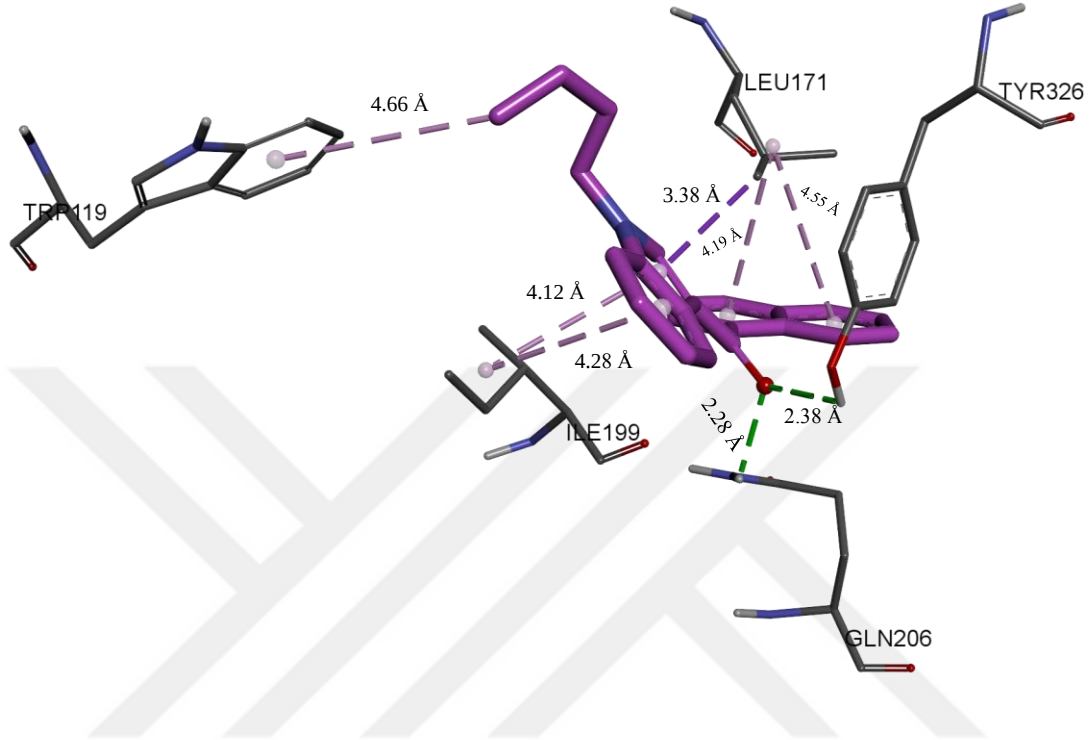
Kanabisiklohegzanol ΔG : -9.7 kkal/mol



- TYR326.....Kanabisiklohegzanol: (π - π T-shaped 5.33 Å)
- ILE199.....Kanabisiklohegzanol: (π -alkil etkileşimi 4.80 Å)
- CYS172.....Kanabisiklohegzanol: (π -sülfür etkileşimi 4.38 Å)
- TYR60.....Kanabisiklohegzanol: (π -alkil etkileşimi 4.95 Å)
- PHE343.....Kanabisiklohegzanol: (π -alkil etkileşimi 4.66 Å)
- TYR398.....Kanabisiklohegzanol: (π -alkil etkileşimi 4.93 Å)
- FAD.....Kanabisiklohegzanol: (π -alkil etkileşimi 4.99 Å)
- FAD.....Kanabisiklohegzanol: (π -alkil etkileşimi 4.81 Å)

Şekil 3.41. Kanabisiklohegzanol bileşiğinin MAO-B enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

JWH-073 ΔG : -9.4 kkal/mol



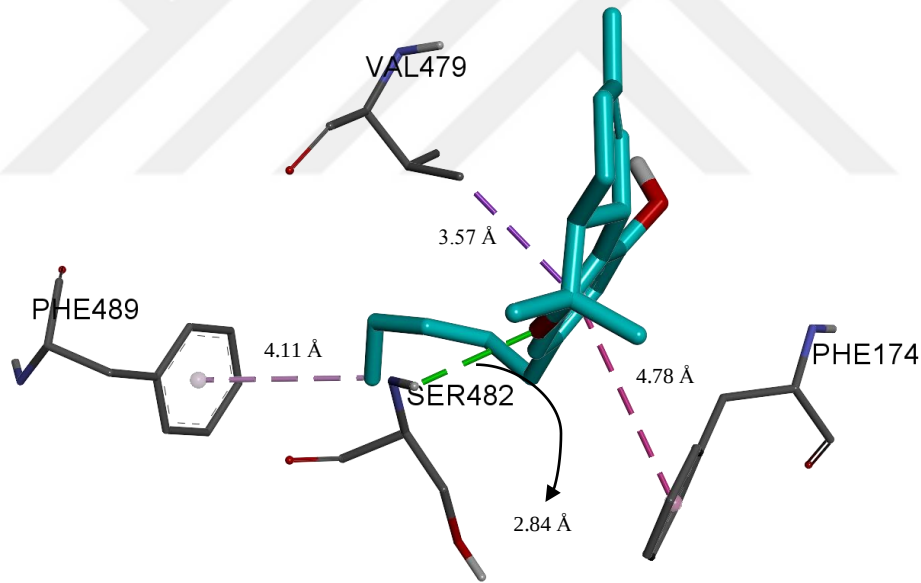
- TYR326.....JWH-073: (Konvansiyonel H-bağı 2.38 Å)
- GLN206.....JWH-073: (Konvansiyonel H-bağı 2.28 Å)
- ILE199.....JWH-073: (π -alkil etkileşimi 4.28 Å)
- ILE199.....JWH-073: (π -alkil etkileşimi 4.12 Å)
- TRP119.....JWH-073: (π -alkil etkileşimi 4.66 Å)
- LEU171.....JWH-073: (π -sigma etkileşimi 3.38 Å)
- LEU171.....JWH-073: (π -alkil etkileşimi 4.19 Å)
- LEU171.....JWH-073: (π -sigma etkileşimi 4.55 Å)

Şekil 3.42. JWH-073 bileşiğinin MAO-B enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

3.3.10. TG enziminin doking sonuçları

İnsandan elde edilen TG enziminin kanabinoid türevleri ile yapılan moleküler doking işlemi sonucunda enzimin aktif bölgesine yüksek afinite ile bağlanmış olan ligandlar (Şekil 3.43- Şekil 3.45) TYR583, LYS176 ve LYS677 ile π -alkil, SER482 ile konvansiyonel H-bağı, PHE679 ile π - π T-shaped, PHE174 ile π - π stacked, GLN169 ile halojen (flor) ve GLU588 ile π -anyon etkileşimleri yapmışlardır.

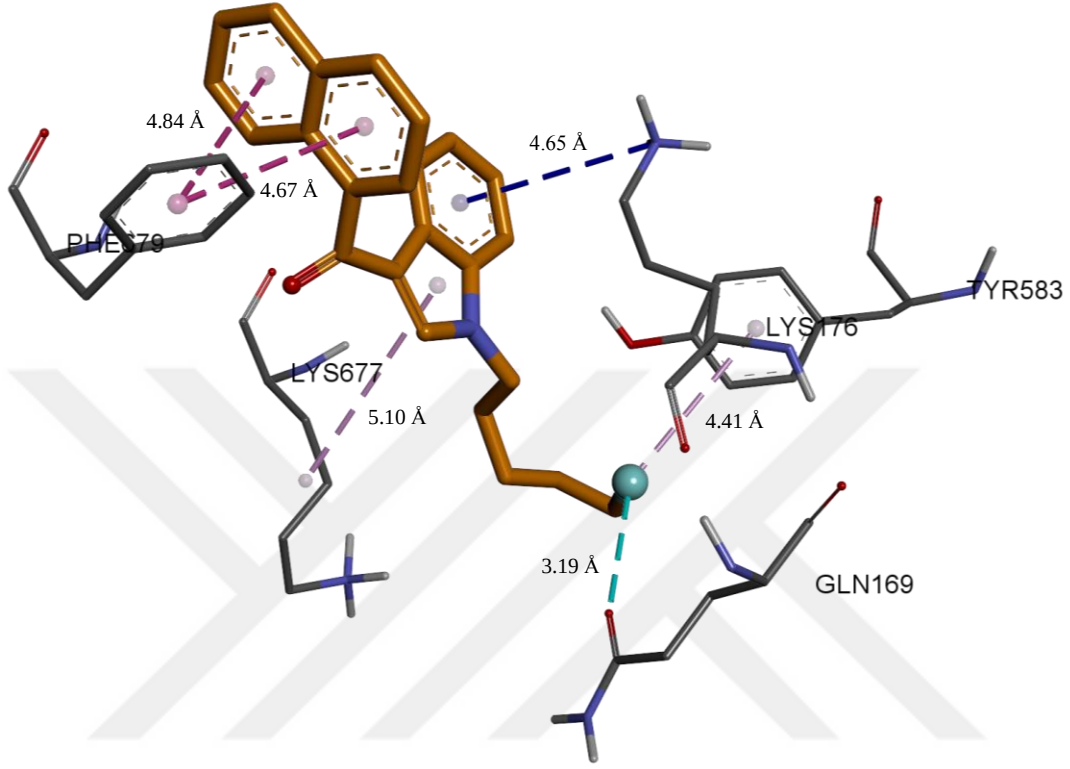
THC ΔG : -9.0 kkal/mol



- VAL479.....THC: (π -sigma etkileşimi 3.57 Å)
- PHE489.....THC: (π -alkil etkileşimi 4.11 Å)
- SER482.....THC: (Konvansiyonel H-bağı 2.84 Å)
- PHE174.....THC: (π - π stacked 4.78 Å)

Şekil 3.43. THC bileşiğinin TG enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

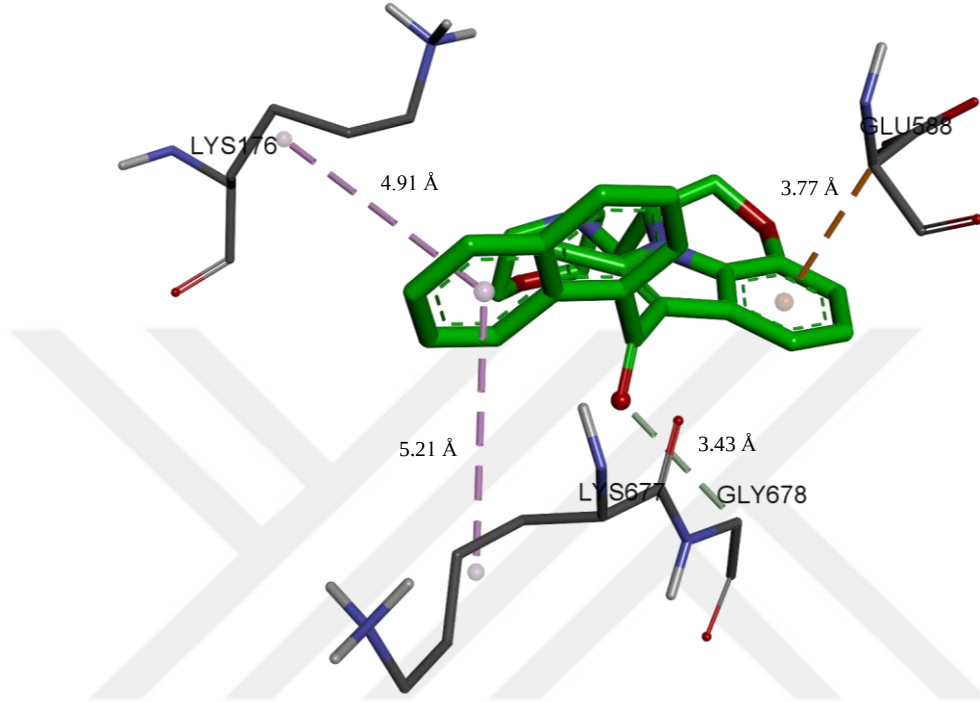
AM-2201 ΔG : -9.0 kkal/mol



- LYS176.....AM-2201: (π -kation etkileşimi 4.65 Å)
- TYR583.....AM-2201: (π -alkil etkileşimi 4.41 Å)
- GLN169.....AM-2201: Halojen (Flor) etkileşimi 3.19 Å)
- LYS677.....AM-2201: (π -alkil etkileşimi 5.10 Å)
- PHE679.....AM-2201: (π - π T-shaped 4.67 Å)
- PHE679.....AM-2201: (π - π T-shaped 4.84 Å)

Şekil 3.44. AM-2201 bileşiğinin TG enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

WIN 55, 212-2 ΔG : -8.8 kkal/mol



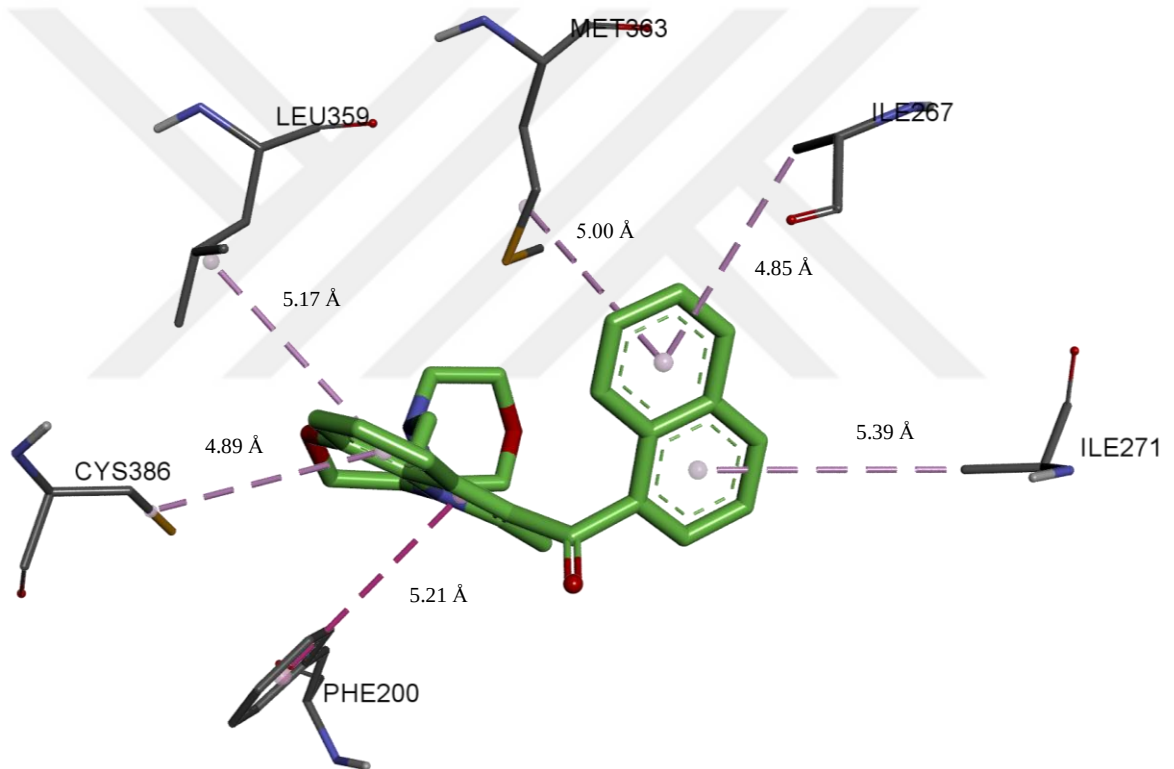
- LYS176.....WIN 55, 212-2: (π -alkil etkileşimi 4.91 Å)
- LYS677.....WIN 55, 212-2: (π -alkil etkileşimi 5.21 Å)
- GLY678.....WIN 55, 212-2: (Karbon H-bağı 3.43 Å)
- GLU588.....WIN 55, 212-2: (π -anyon etkileşimi 3.77 Å)

Şekil 3.45. WIN 55, 212-2 bileşiğinin TG enziminin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

3.3.11. CB₁ reseptörünün doking sonuçları

Kanabinoidlerin, kanabinoid reseptörü olan CB₁ ve CB₂'ye yüksek afinite ile bağlandığı bilinmektedir. Yapılan moleküler doking hesaplama sonuçları (Şekil 3.46- Şekil 3.49) bu bulguyu destekler nitelikte olup LEU276, PHE170, MET363, VAL196 VE TRP279 ile π -alkil etkileşimi ve THR197 ile konvansiyonel H-bağı yaptığı görülmüştür.

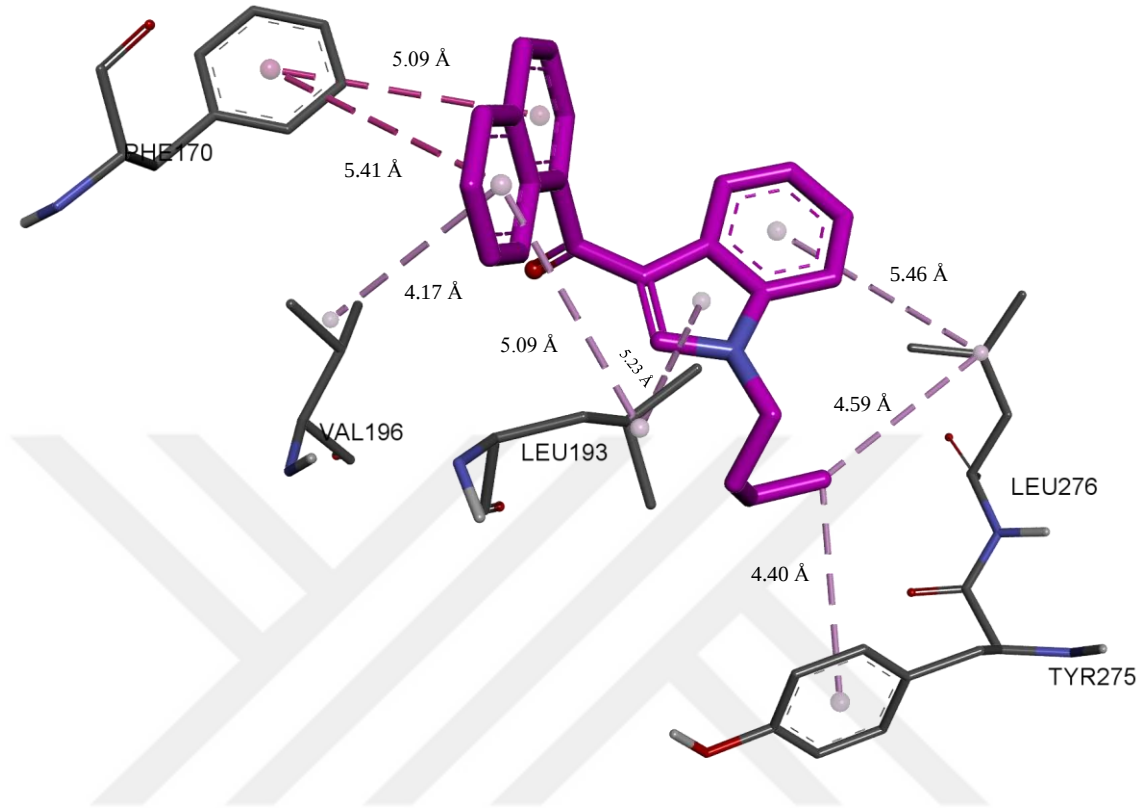
WIN 55, 212-2 ΔG : -12.5 kkal/mol



- MET363.....WIN 55, 212-2: (π -alkil etkileşimi 5.00 Å)
- ILE267.....WIN 55, 212-2: (π -alkil etkileşimi 4.85 Å)
- ILE271.....WIN 55, 212-2: (π -alkil etkileşimi 5.39 Å)
- PHE200.....WIN 55, 212-2: (π - π T-shaped 5.21 Å)
- CYS386.....WIN 55, 212-2: (π -alkil etkileşimi 4.89 Å)
- LEU359.....WIN 55, 212-2: (π -alkil etkileşimi 5.17 Å)

Şekil 3.46. WIN 55, 212-2 bileşiğinin CB₁ reseptörünün aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

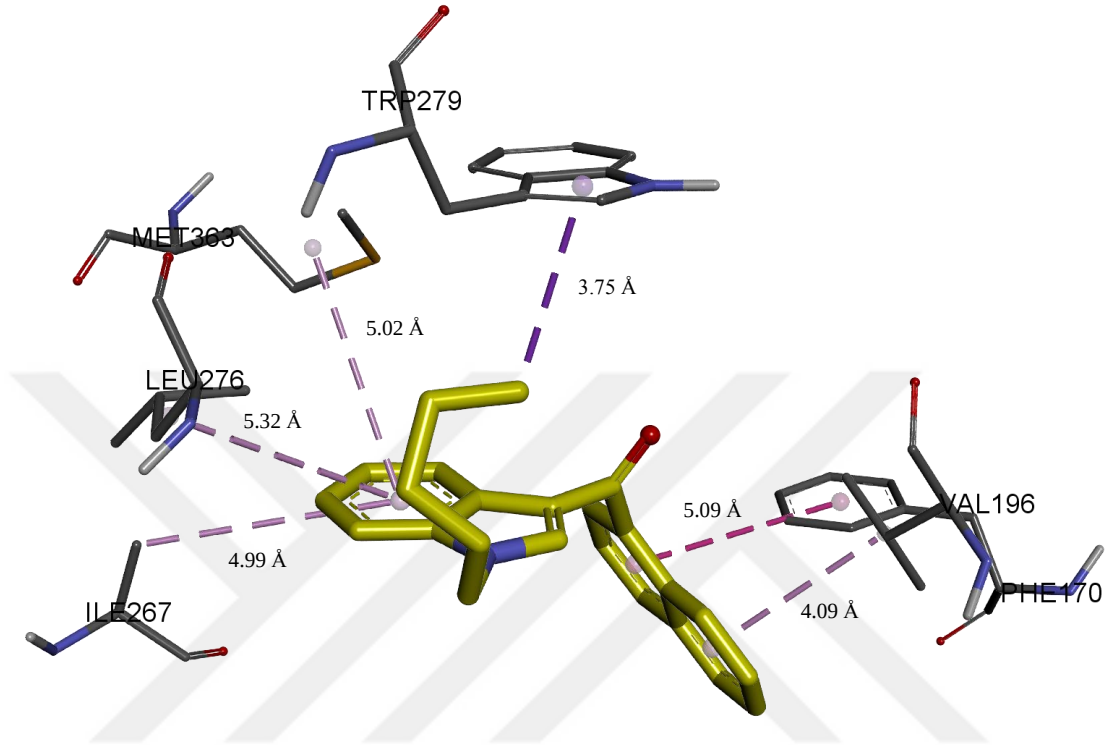
JWH-073 ΔG : -11.7 kkal/mol



- PHE170.....JWH-073: (π - π T-shaped 5.09 Å)
- PHE170.....JWH-073: (π - π T-shaped 5.41 Å)
- VAL196.....JWH-073: (π -alkil etkileşimi 4.17 Å)
- LEU193.....JWH-073: (π -alkil etkileşimi 5.09 Å)
- LEU193.....JWH-073: (π -alkil etkileşimi 5.23 Å)
- TYR275.....JWH-073: (π -alkil etkileşimi 4.40 Å)
- LEU276.....JWH-073: (Alkil etkileşimi 4.59 Å)
- LEU276.....JWH-073: (π -alkil etkileşimi 5.46 Å)

Şekil 3.47. JWH-073 bileşiğinin CB₁ reseptörünün aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

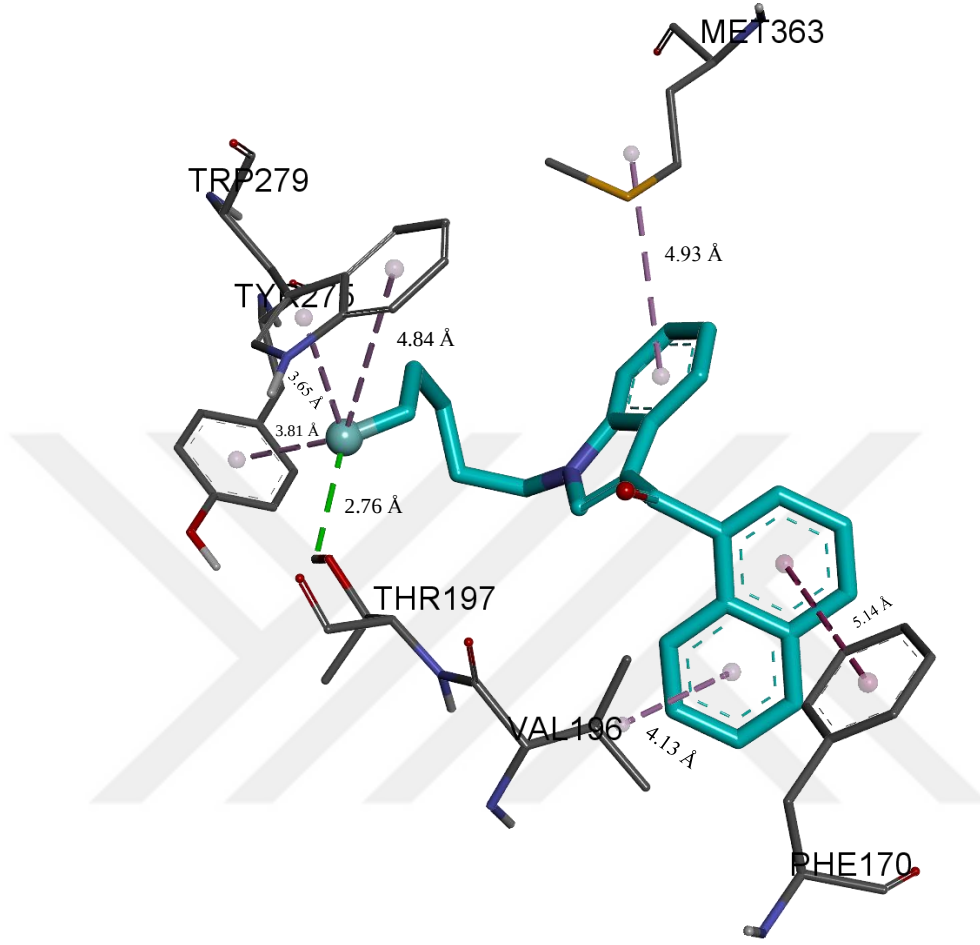
JWH-018 ΔG : -11.4 kkal/mol



- TRP279.....JWH-018: (π -sigma etkileşimi 3.75 Å)
- MET363.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 5.02 Å)
- LEU276.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 5.32 Å)
- ILE267.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 4.99 Å)
- VAL196.....JWH-018: (π -alkil etkileşimi 4.09 Å)
- PHE170.....JWH-018: (π - π T-shaped 5.09 Å)

Şekil 3.48. JWH-018 bileşiğinin CB₁ reseptörünün aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

AM-2201 ΔG : -11.3 kkal/mol



- MET363.....AM-2201: (π -alkil etkileşimi 4.93 Å)
- TRP279.....AM-2201: (π -alkil etkileşimi 4.84 Å)
- TRP279.....AM-2201: (π -alkil etkileşimi 3.65 Å)
- TYR275.....AM-2201: (π -alkil etkileşimi 3.81 Å)
- VAL196.....AM-2201: (π -alkil etkileşimi 4.13 Å)
- PHE170.....AM-2201: (π - π T-shaped 5.14 Å)
- THR197.....AM-2201: (Konvansiyonel H-bağı 2.76 Å)
- THR197.....AM-2201: (Halojen (Flor) etkileşimi 2.76 Å)

Şekil 3.49. AM-2201 bileşiğinin CB₁ reseptörünün aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi ve bağlanma modu

3.4. ADME ve Hedef Tahmini Sonuçları

ADME sonuçları materyal-metod kısmında anlatıldığı gibi her bir ligand molekülü için biyoyararlanım radarı, fizikokimyasal özellikler, lipofilisite, suda çözünürlük, farmakokinetik, ilaç benzerliği ve medisinal kimya açısından incelenerek bunlara ek olarak grafiksel gösterim ile desteklenmiştir.

3.4.1. AM-2201 için ADME ve hedef tahmini sonuçları

Biyoyararlanım radarında kırmızı renkli bölge oral biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal alanı temsil eder. Bu bölge için geçerli şartlar Şekil 3.50.'de verilmiştir.

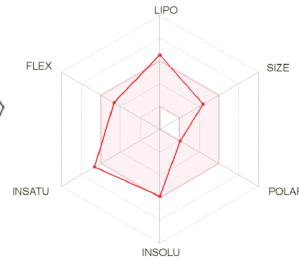
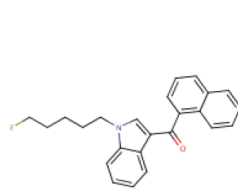
LIPO (Lipofilisite): $-0.7 < XLOGP < +5.0$
SIZE (Boyut): $150 \text{ g/mol} < MW < 500 \text{ g/mol}$
POLAR (Polarite): $20 \text{ \AA}^2 < TPSA < 130 \text{ \AA}^2$
INSOLU (Suda çözünürlük): $0 < \text{Log S (ESOL)} < 6$
INSATU (Doygunluk): $0.25 < \text{Fraction Csp3} < 1$
FLEX (Esneklik): $0 < \text{Num. Rotatable bonds} < 9$

Şekil 3.50. Biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal şartlar

AM-2201 ligandı için fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirilme yapıldığında; lipofilisite açısından (XLOGP3) belirtilen değerler arasında bulunmayıp biraz yüksek bir değer (5.94); boyutları açısından belli şartlar altında hesaplanan değerler arasında; polaritesi açısından topolojik polar yüzey alanı açısından uygun bir değerde; suda çözünürlük açısından sınır değerde olup kısmen çözünür; doyumluk açısından belirtilen değerlerden düşük; ve esneklik açısından değerlendirildiğinde uygun olarak nitelendirilecek bir sonuç bulunmuştur. Tüm bu değerlerin ortak olarak gösterildiği biyoyararlanım radarı Şekil 3.51.'de gösterilmektedir. Bu özelliklerin dışında (Şekil 3.51.) diğer değerlendirilmelere bakıldığında farmakokinetik açısından gastrointestinal absorpsiyonu düşük özellik göstermiş olup BBB geçememektedir. Ayrıca, CYP izoformlarının bazılarının inhibisyonunu sağlarken bazılarınıninkini sağlamamaktadır ve P-gp substratı özelliğini göstermektedir. İlaç benzerliği açısından günümüzde önemli ilaç firmalarının örnek olarak aldığı *Lipinski kurallarına* göre ilaç özelliği göstermektedir, ancak bu kurallardan lipofilisitesi

(MLOGP) biraz yüksektir.

AM-2201



Fizikokimyasal Özellikler

Formula	C ₂₄ H ₂₂ FNO
Molecular weight	359.44 g/mol
Num. heavy atoms	27
Num. arom. heavy atoms	19
Fraction Csp ³	0.21
Num. rotatable bonds	7
Num. H-bond acceptors	2
Num. H-bond donors	0
Molar Refractivity	109.86
TPSA	22.00 Å ²

Lipofilite

Log <i>P</i> _{o/w} (iLOGP)	3.61
Log <i>P</i> _{o/w} (XLOGP3)	5.94
Log <i>P</i> _{o/w} (WLOGP)	6.59
Log <i>P</i> _{o/w} (MLOGP)	4.29
Log <i>P</i> _{o/w} (SILICOS-IT)	6.28
Consensus Log <i>P</i> _{o/w}	5.34

Log S (ESOL)

Solubility
Class

Log S (Ali)

Solubility
Class

Log S (SILICOS-IT)

Solubility
Class

GI absorption

BBB permeant

P-gp substrate

CYP1A2 inhibitor

CYP2C19 inhibitor

CYP2C9 inhibitor

CYP2D6 inhibitor

CYP3A4 inhibitor

Log *K*_p (skin permeation)

Lipinski

Ghose

Veber

Egan

Muegge

Bioavailability Score

PAINS

Brenk

Leadlikeness

Synthetic accessibility

Suda Çözünürlük

-5.87

4.85e-04 mg/ml ; 1.35e-06 mol/l
Moderately soluble

-6.18

2.39e-04 mg/ml ; 6.65e-07 mol/l
Poorly soluble

-8.86

5.01e-07 mg/ml ; 1.39e-09 mol/l
Poorly soluble

Farmakokinetik

Low

No

Yes

Yes

Yes

No

Yes

Yes

-4.28 cm/s

İlaç Benzerliği

Yes; 1 violation: MLOGP>4.15

No; 1 violation: WLOGP>5.6

Yes

No; 1 violation: WLOGP>5.88

No; 1 violation: XLOGP3>5

0.55

Medisinal Kimya

0 alert

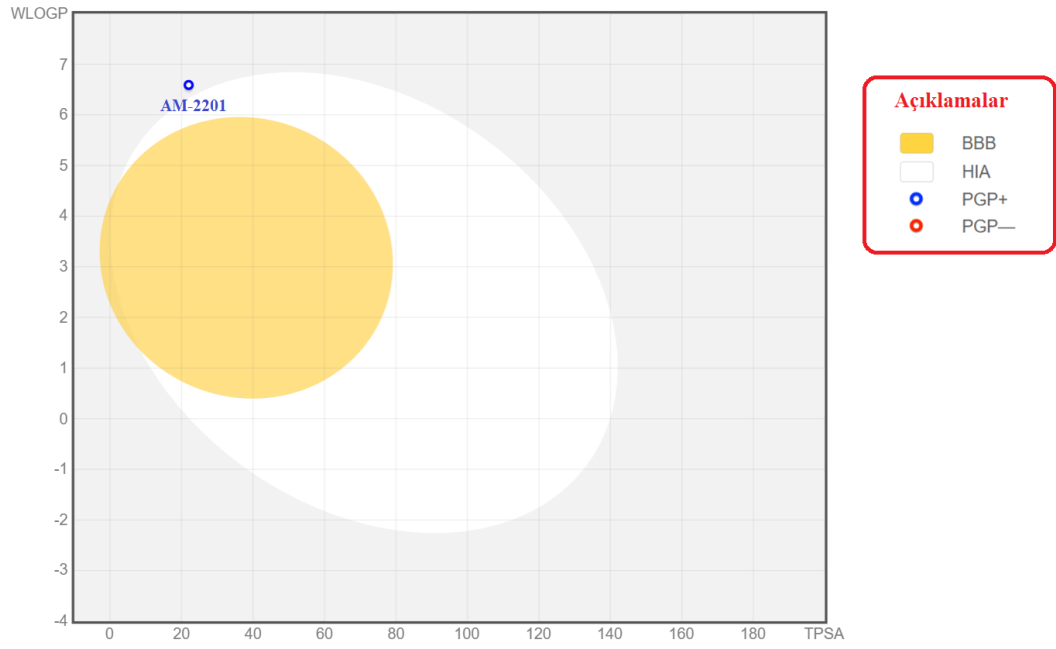
0 alert

No; 2 violations: MW>350, XLOGP3>3.5

2.61

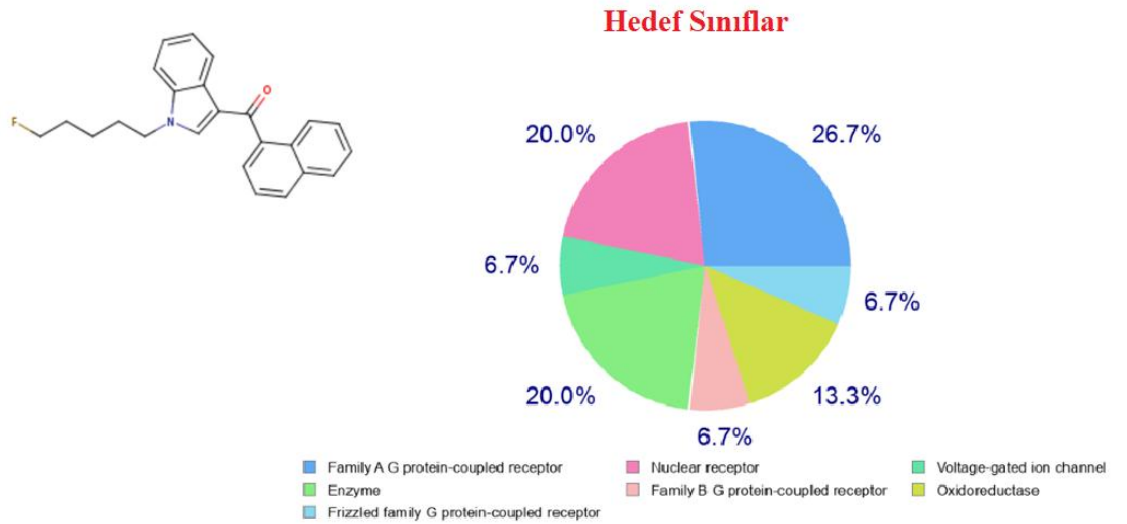
Şekil 3.51. AM-2201 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

AM-2201 molekülüne ait grafiksel gösterimde (BOILED-Egg) (Şekil 3.52.), beyaz bölge gastrointestinal sistem tarafından geçirgen emilimi ve sarı bölge beyin nüfuz olasılığını ve bunlara ek olarak mavi ve kırmızı noktalar sırasıyla, P-gp tarafından aktif olarak akışı (PGP+) ve P-gp'nin substratı olmadığını (PGP-) göstermektedir. Bu nitelikler göz önüne alındığında, AM-2201 molekülü için HIA açısından zayıf olduğu ve BBB geçemediği ve P-gp'nin substratı olduğu kanısına varılabilmektedir.



Şekil 3.52. AM-2201 molekülüne ait grafiksel gösterim

AM-2201 molekülüne ait ADME özelliklerine ek olarak bu molekül için hangi reseptör veya enzim sınıflarının hedef olabileceğine ait SwissTargetPrediction sonucu Şekil 3.53.'te yer almaktadır.



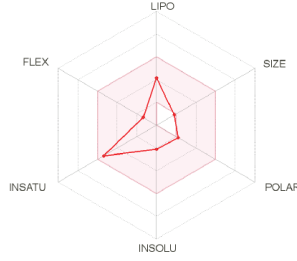
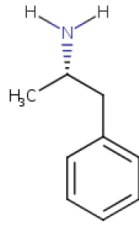
Şekil 3.53. AM-2201 ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör

3.4.2. Amfetamin için ADME ve hedef tahmini sonuçları

Biyoyararlanım radarında kırmızı renkli bölge oral biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal alanı temsil eder. Bu bölge için geçerli ADME koşulları Şekil 3.50.'de verilmiştir. Amfetaminin ADME özelliklerinin bu koşulları sağlayan kırmızı bölgede bulunduğu Şekil 3.54'teki biyoyararlanım radarında görülmektedir.

Amfetamin ligandı için fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirilme yapıldığında, lipofilisite açısından (XLOGP3) belirtilen değerler arasında bulunan bir değer (1.76), boyutları açısından (MW) kriterin biraz altında; polaritesi açısından topolojik polar yüzey alanı kriterine uygun bir değerde, suda çözünürlük açısından iyi çözünür, doyumluk açısından belirtilen değerler arasında ve esneklik açısından değerlendirildiğinde sınır değerlerde olup alt sınıra daha yakın uygun olarak nitelendirilecek sonuçlar bulunmuştur. Tüm bu değerlerin ortak olarak gösterildiği biyoyararlanım radarı Şekil 3.54.'te gösterilmektedir. Diğer değerlendirilmelere bakıldığında farmakokinetik açısından gastrointestinal absorpsiyon açısından yüksek özellik göstermiş olup BBB geçebilmektedir. Bunların dışında CYP izoformlarının hiçbirinin inhibisyonunu sağlamamaktadır ve P-gp substratı özelliğini göstermemektedir. İlaç benzerliği açısından yaygın kullanılan *Lipinski kurallarına* göre ilaç özelliği göstermektedir.

Amfetamin



Fizikokimyasal Özellikler

Formula	C9H13N
Molecular weight	135.21 g/mol
Num. heavy atoms	10
Num. arom. heavy atoms	6
Fraction Csp3	0.33
Num. rotatable bonds	2
Num. H-bond acceptors	1
Num. H-bond donors	1
Molar Refractivity	43.73
TPSA	26.02 Å²
Lipofillite	
Log P_{ow} (iLOGP)	1.90
Log P_{ow} (XLOGP3)	1.76
Log P_{ow} (WLOGP)	1.58
Log P_{ow} (MLOGP)	2.19
Log P_{ow} (SILICOS-IT)	1.94
Consensus Log P_{ow}	1.87

Log S (ESOL)	-2.10
Solubility	1.08e+00 mg/ml ; 7.96e-03 mol/l
Class	Soluble
Log S (Ali)	-1.92
Solubility	1.61e+00 mg/ml ; 1.19e-02 mol/l
Class	Very soluble
Log S (SILICOS-IT)	-2.85
Solubility	1.93e-01 mg/ml ; 1.43e-03 mol/l
Class	Soluble

Suda Çözünürlük

Log S (ESOL)	-2.10
Solubility	1.08e+00 mg/ml ; 7.96e-03 mol/l
Class	Soluble
Log S (Ali)	-1.92
Solubility	1.61e+00 mg/ml ; 1.19e-02 mol/l
Class	Very soluble
Log S (SILICOS-IT)	-2.85
Solubility	1.93e-01 mg/ml ; 1.43e-03 mol/l
Class	Soluble

Farmakokinetik

GI absorption	High
BBB permeant	Yes
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	No
CYP2C19 inhibitor	No
CYP2C9 inhibitor	No
CYP2D6 inhibitor	No
CYP3A4 inhibitor	No
Log K_p (skin permeation)	-5.88 cm/s

İlaç Benzerliği

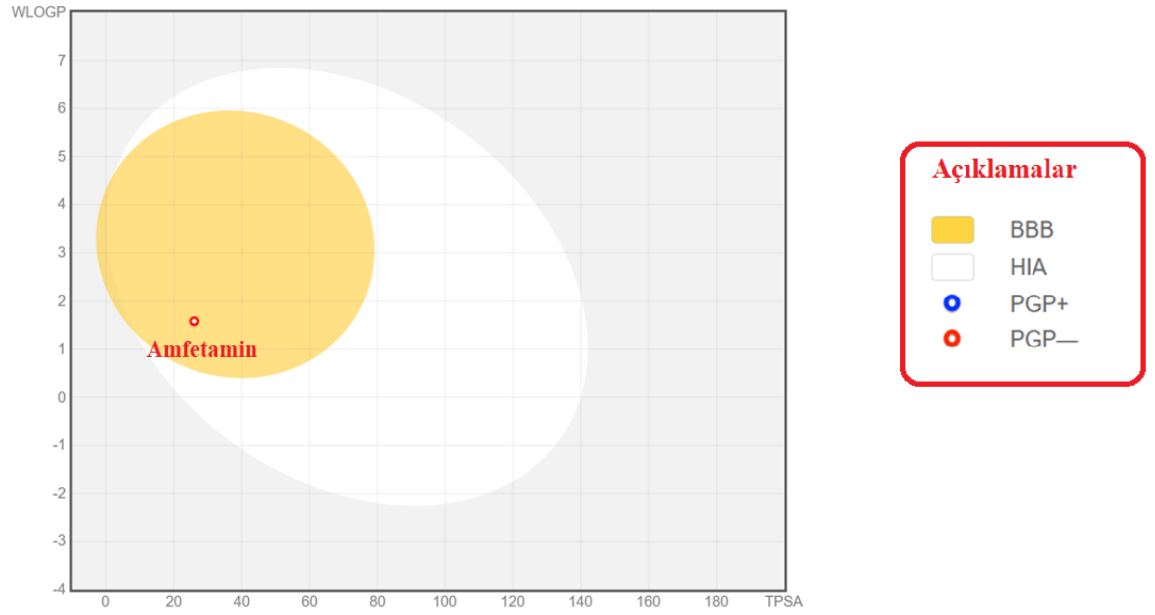
Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	No; 1 violation: MW<160
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	No; 2 violations: MW<200, Heteroatoms<2
Bioavailability Score	0.55

Medisinal Kimya

PAINS	0 alert
Brenk	0 alert
Leadlikeness	No; 1 violation: MW<250
Synthetic accessibility	1.19

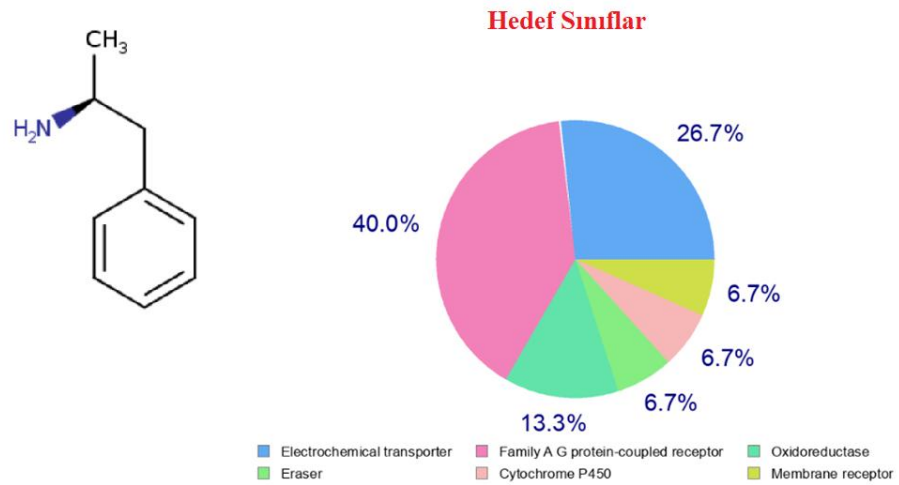
Şekil 3.54. Amfetamin molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

Amfetamin molekülüne ait grafiksel gösterim (BOILED-Egg) (Şekil 3.55.), bu ligand hakkında ilaç olabilme açısından değerlendirildiğinde fikir vermek adına geçirgen gastrointestinal absorpsiyonun (HIA) ve beyin geçişinin (BBB) sezgisel olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır. Buna göre, amfetamin molekülü için HIA açısından yüksek olduğu, BBB geçtiği ve P-gp'nin substratı olmadığı kanısına varılabilmektedir.



Şekil 3.55. Amfetamin molekülüne ait grafiksel gösterim

Amfetamin molekülüne ait ADME özelliklerine ek olarak bu molekül için hangi reseptör sınıflarının hedef olabileceğine ait SwissTargetPrediction sonucu Şekil 3.56.'da yer almaktadır.

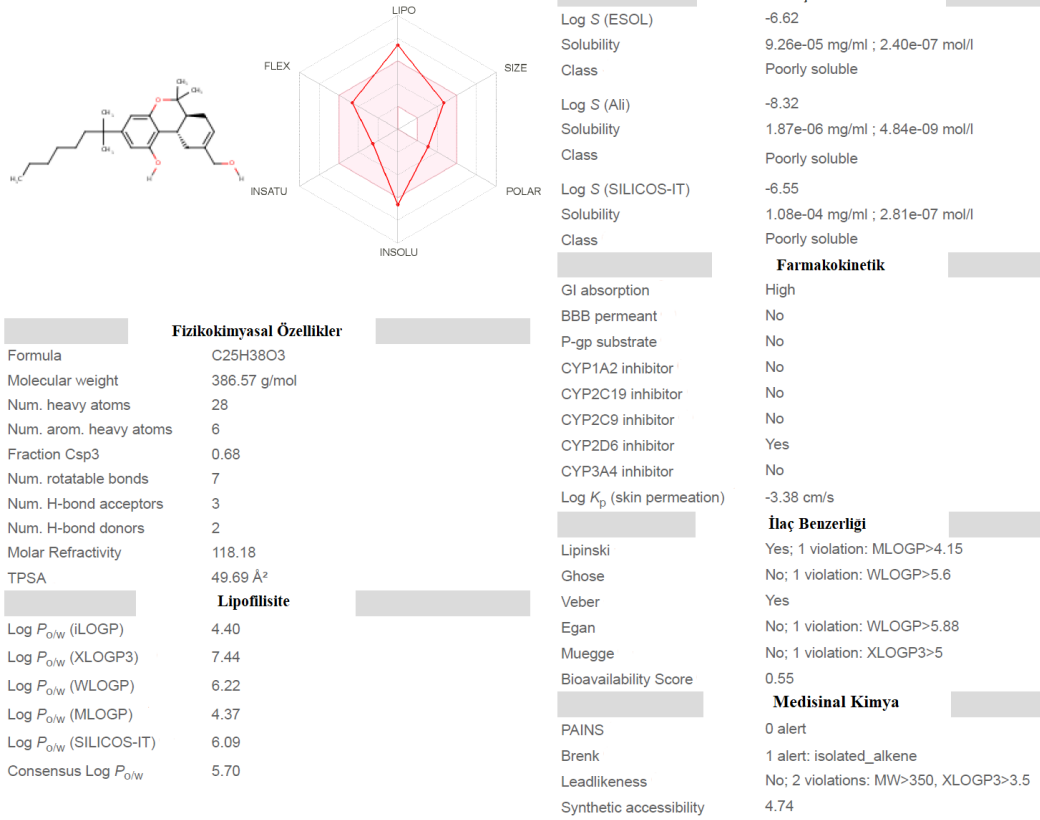


Şekil 3.56. Amfetamin ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör

3.4.3. HU-210 için ADME ve hedef tahmini sonuçları

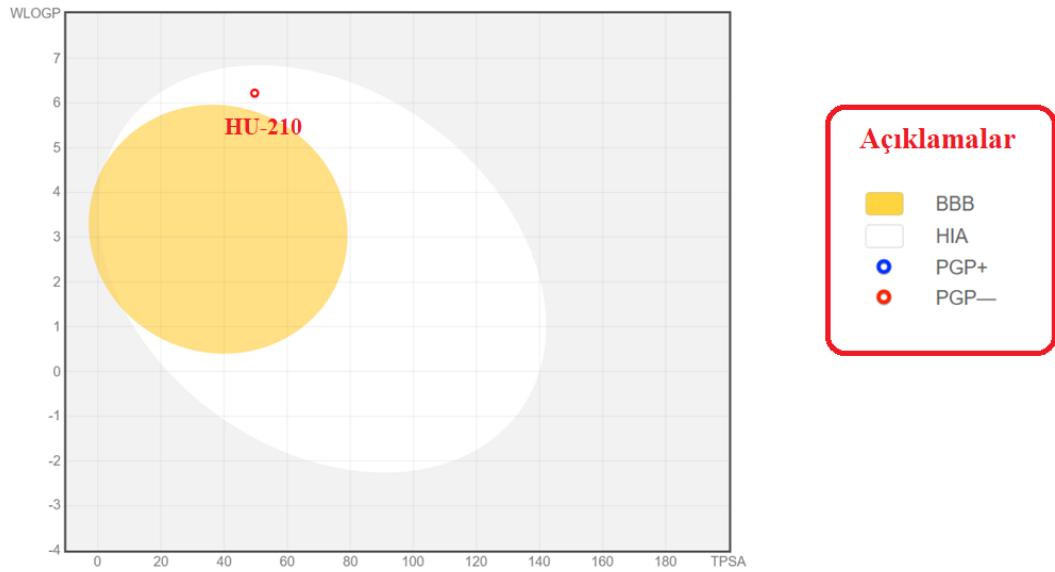
Biyoyararlanım radarında kırmızı renkli bölge oral biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal alanı temsil eder. Bu bölge için geçerli şartlar Şekil 3.50. de verilmiştir.

HU-210 ligandı için fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirilme yapıldığında; lipofilisite açısından (XLOGP3) yüksek bir değer (7.44); boyutları açısından belli şartlar altında hesaplanan değerler arasında; polaritesi açısından topolojik polar yüzey alanı açısından uygun bir değerde; suda çözünürlük açısından düşük çözünür; doygunluk açısından belirtilen değerler arasında; ve esneklik açısından değerlendirildiğinde sınır değerler arasında olup üst sınıra daha yakın uygun olarak nitelendirilecek bir sonuç bulunmuştur. Tüm bu değerlerin ortak olarak gösterildiği biyoyararlanım radarı Şekil 3.57.'de gösterilmektedir. Bu özelliklerin dışında (Şekil 3.57.) diğer değerlendirilmelere bakıldığında farmakokinetik açısından gastrointestinal absorpsiyonu yüksek özellik göstermiş olup BBB geçememektedir. Ayrıca CYP izoformlarının yalnızca bir tanesi için inhibisyonunu sağlamamaktadır ve P-gp substratı özelliğini göstermemektedir. İlaç benzerliği açısından günümüzde önemli ilaç firmalarının örnek olarak aldığı *Lipinski kurallarına* göre ilaç özelliğine sahip olup, ancak lipofilisite açısından yüksek bir değer göstermektedir.



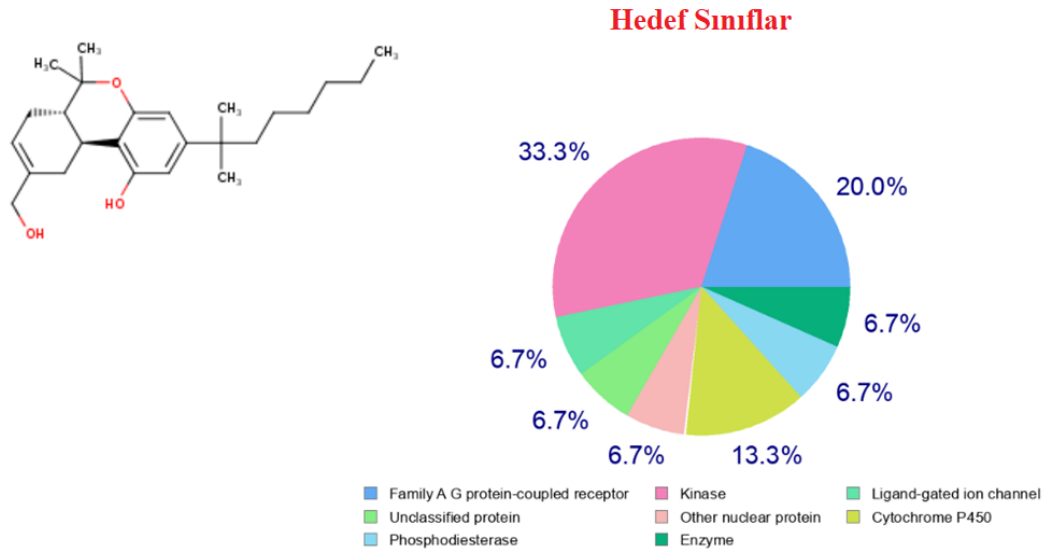
Şekil 3.57. HU-210 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

HU-210 molekülüne ait grafiksel gösterimde (BOILED-Egg) (Şekil 3.58), beyaz bölge gastrointestinal sistem tarafından geçirgen emilimi ve sarı bölge beyin nüfuz olasılığını ve bunlara ek olarak mavi ve kırmızı noktalar sırasıyla, P-gp tarafından aktif olarak akışı (PGP+) ve P-gp'nin substratı olmadığını (PGP-) göstermektedir. Bu nitelikler göz önüne alındığında, HU-210 molekülü için HIA açısından iyi olduğu ancak BBB geçemediği ve P-gp'nin substratı olmadığı kanısına varılabilmektedir.



Şekil 3.58. HU-210 molekülüne ait grafiksel gösterim

HU-210 molekülüne ait ADME özelliklerine ek olarak bu molekül için hangi reseptör veya enzim sınıflarının hedef olabileceğine ait SwissTargetPrediction sonucu Şekil 3.59.'da yer almaktadır.

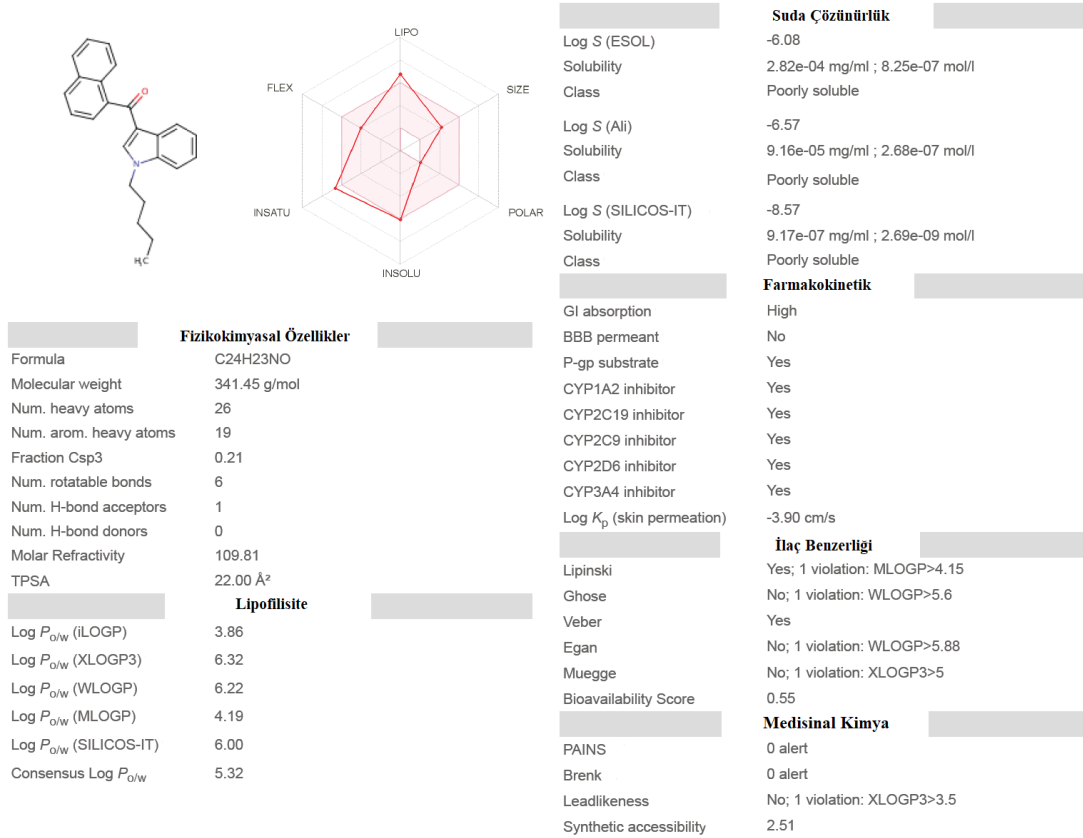


Şekil 3.59. HU-210 ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör

3.4.4. JWH-018 için ADME ve hedef tahmini sonuçları

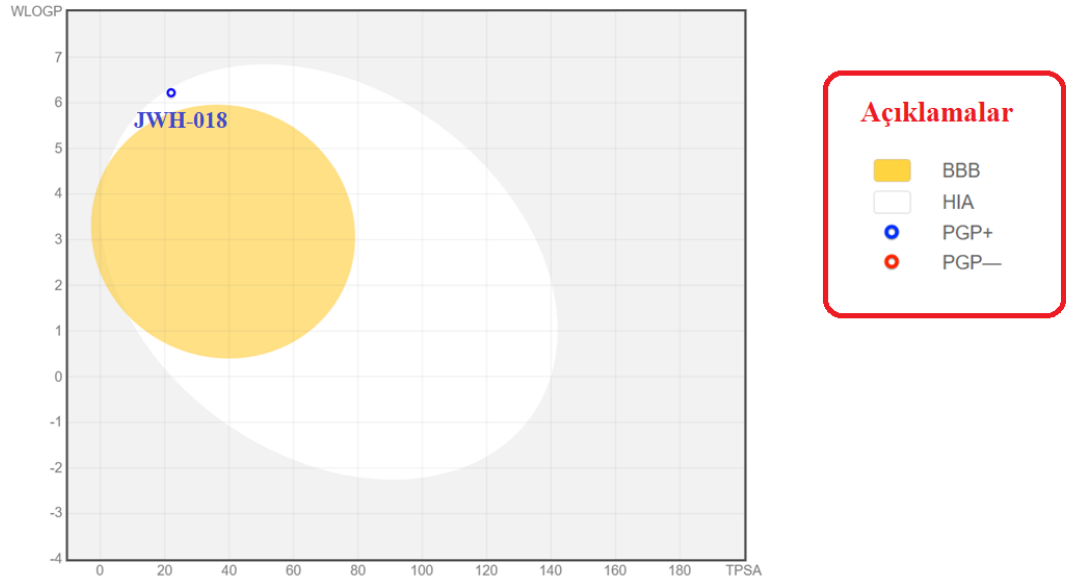
Biyoyararlanım radarında kırmızı renkli bölge oral biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal alanı temsil eder. Bu bölge için geçerli şartlar Şekil 3.50.'de verilmiştir.

JWH-018 ligandı için fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirilme yapıldığında; lipofilisite açısından (XLOGP3) yüksek bir değer (6.32); boyutları açısından belli şartlar altında hesaplanan değerler arasında; polaritesi açısından topolojik polar yüzey alanı açısından uygun bir değerde; suda çözünürlük açısından oldukça düşük çözünür; doygunluk açısından kısmen düşük bir değer; ve esneklik açısından değerlendirildiğinde sınır değerler arasında bir sonuç bulunmuştur. Tüm bu değerlerin ortak olarak gösterildiği biyoyararlanım radarı Şekil 3.63.'te gösterilmektedir. Bu özelliklerin dışında (Şekil 3.63.) diğer değerlendirilmelere bakıldığında farmakokinetik açısından gastrointestinal absorpsiyonu yüksek özellik göstermiş olup BBB geçememektedir. Ayrıca CYP izoformlarının hepsi için inhibisyonunu sağlamaktadır ve P-gp substratı özelliğini göstermektedir. İlaç benzerliği açısından günümüzde önemli ilaç firmalarının örnek olarak aldığı *Lipinski kurallarına* göre ilaç özelliğine sahip olup, ancak lipofilisite açısından yüksek bir değer göstermektedir.



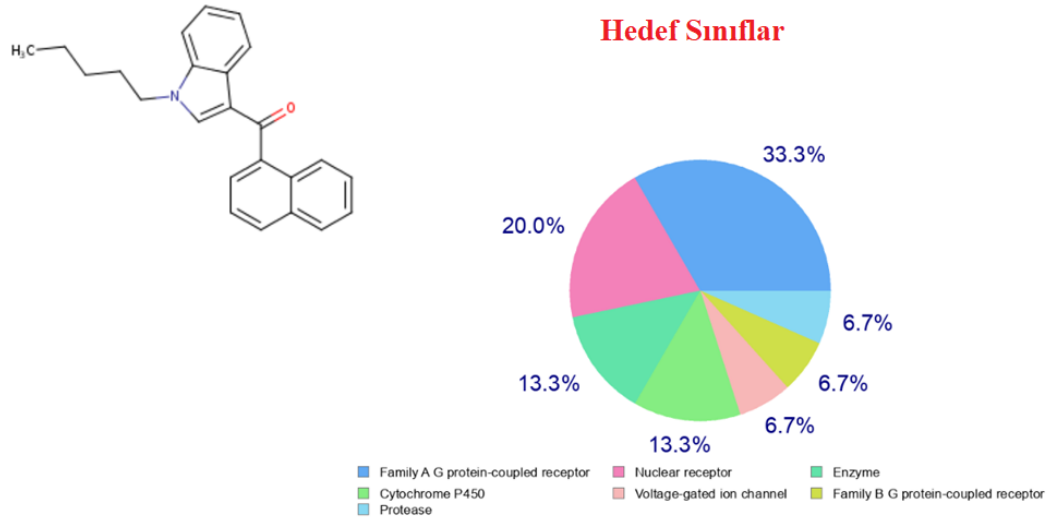
Şekil 3.60. JWH-018 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

JWH-018 molekülüne ait grafiksel gösterim (BOILED-Egg) (Şekil 3.61.), beyaz bölge gastrointestinal sistem tarafından geçirgen emilimi ve sarı bölge beyin nüfuz olasılığını ve bunlara ek olarak mavi ve kırmızı noktalar sırasıyla, P-gp tarafından aktif olarak akışı (PGP+) ve P-gp'nin substratı olmadığını (PGP-) göstermektedir. Bu nitelikler göz önüne alındığında, JWH-018 molekülü için HIA açısından iyi olduğu ancak BBB geçemediği ve P-gp'nin substratı olabileceği kanısına varılabilmektedir.



Şekil 3.61. JWH-018 molekülüne ait grafiksel gösterim

JWH-018 molekülüne ait ADME özelliklerine ek olarak bu molekül için hangi reseptör veya enzim sınıflarının hedef olabileceğine ait SwissTargetPrediction sonucu Şekil 3.62.'de yer almaktadır.

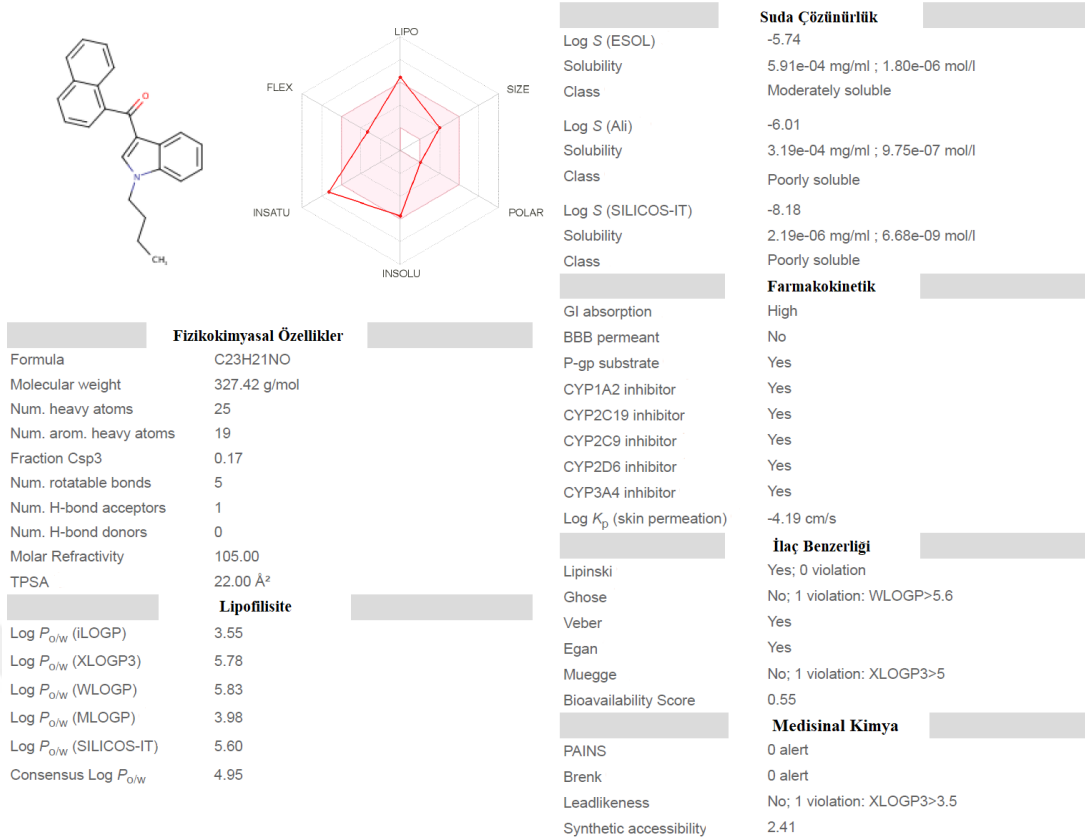


Şekil 3.62. JWH-018 ligandı için tahmin edilmiş hedef enzim ve reseptör

3.4.5. JWH-073 için ADME ve hedef tahmini sonuçları

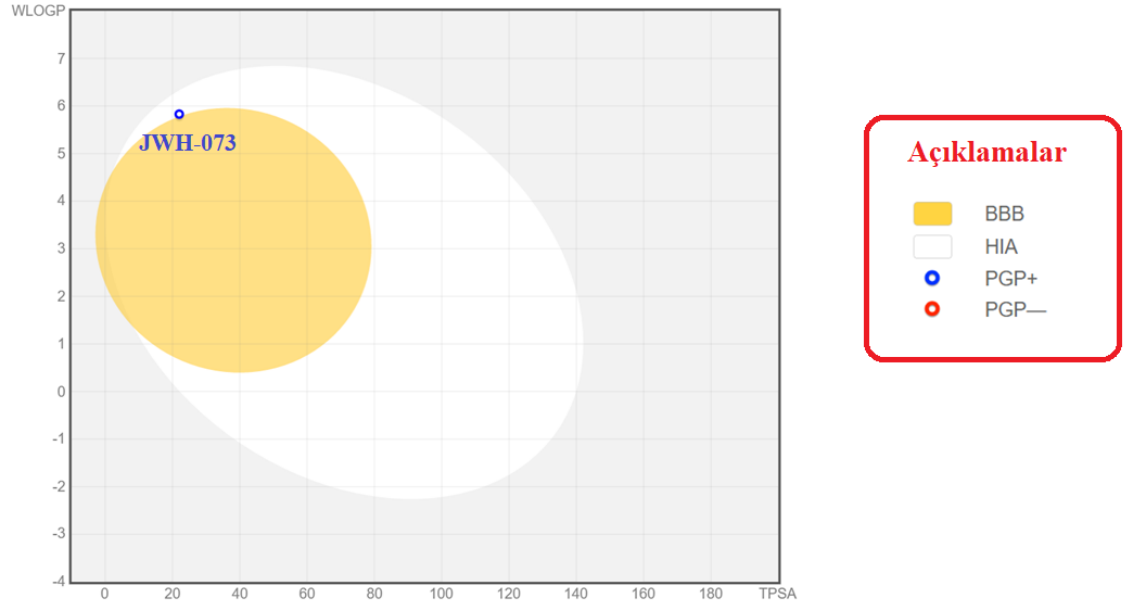
Biyoyararlanım radarında kırmızı renkli bölge oral biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal alanı temsil eder. Bu bölge için geçerli şartlar Şekil 3.50.'de verilmiştir.

JWH-073 ligandı için fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirilme yapıldığında; lipofilisite açısından (XLOGP3) kısmen yüksek bir değer (5.78); boyutları açısından belli şartlar altında hesaplanan değerler arasında; polaritesi açısından topolojik polar yüzey alanı açısından uygun bir değerde; suda çözünürlük açısından üst sınır değerine daha yakın olup kısmen düşük çözünür; doygunluk açısından kısmen düşük bir değer; ve esneklik açısından değerlendirildiğinde sınır değerler arasında bir sonuç bulunmuştur. Tüm bu değerlerin ortak olarak gösterildiği biyoyararlanım radarı Şekil 3.63.'te gösterilmektedir. Bu özelliklerin dışında (Şekil 3.63.) diğer değerlendirilmelere bakıldığında farmakokinetik açısından gastrointestinal absorpsiyonu yüksek özellik göstermiş olup BBB geçememektedir. Ayrıca CYP izoformlarının hepsi için inhibisyonunu sağlamaktadır ve P-gp substratı özelliğini göstermektedir. İlaç benzerliği açısından günümüzde önemli ilaç firmalarının örnek olarak aldığı *Lipinski kurallarına* göre ilaç özelliği göstermektedir.



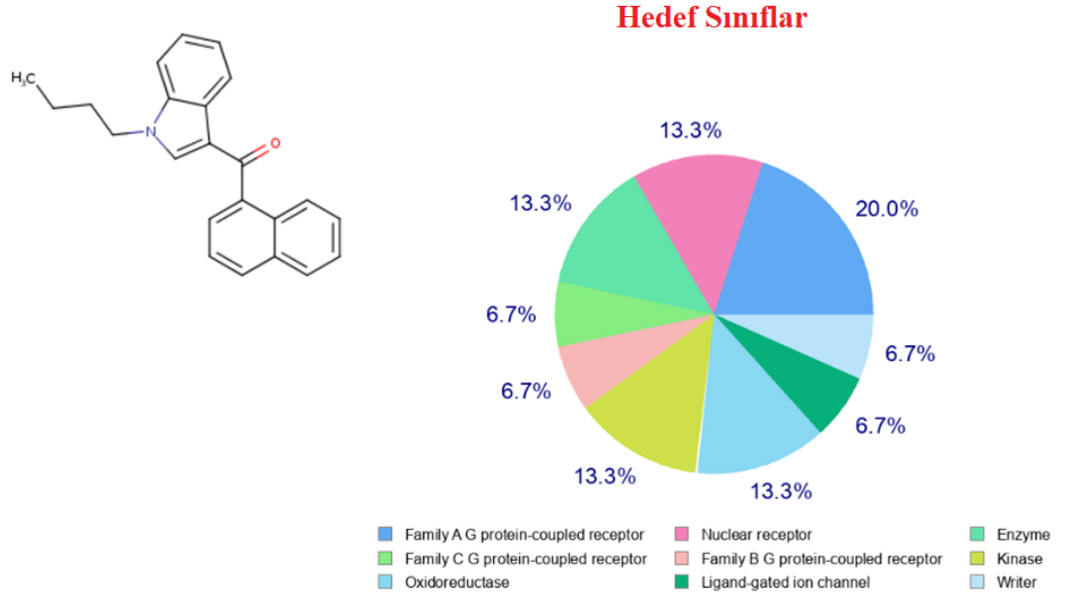
Şekil 3.63. JWH-073 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

JWH-073 molekülüne ait grafiksel gösterim (BOILED-Egg) (Şekil 3.65.), beyaz bölge gastrointestinal sistem tarafından geçirgen emilimi ve sarı bölge beyin nüfuz olasılığını ve bunlara ek olarak mavi ve kırmızı noktalar sırasıyla, P-gp tarafından aktif olarak akışı (PGP+) ve P-gp'nin substratı olmadığını (PGP-) göstermektedir. Bu nitelikler göz önüne alındığında, JWH-073 molekülü için HIA açısından iyi olduğu ancak BBB geçemediği ve P-gp'nin substratı olabileceği kanısına varılabilmektedir.



Şekil 3.64. JWH-073 molekülüne ait grafiksel gösterim

JWH-073 molekülüne ait ADME özelliklerine ek olarak bu molekül için hangi reseptör veya enzim sınıflarının hedef olabileceğine ait SwissTargetPrediction sonucu Şekil 3.66.'da yer almaktadır.



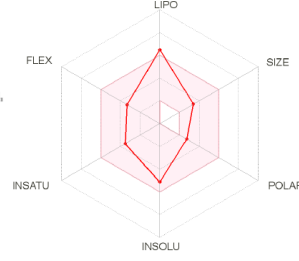
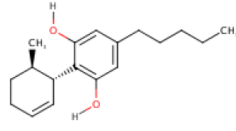
Şekil 3.65. JWH-073 ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör

3.4.6. Kanabidiol için ADME ve hedef tahmini sonuçları

Biyoyararlanım radarında kırmızı renkli bölge oral biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal alanı temsil eder. Bu bölge için geçerli şartlar Şekil 3.50.'de verilmiştir.

Kanabidiol ligandı için fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirilme yapıldığında; lipofilisite açısından (XLOGP3) kısmen yüksek bir değer (5.88); boyutları açısından belli şartlar altında hesaplanan değerler arasında; polaritesi açısından topolojik polar yüzey alanı açısından uygun bir değerde; suda çözünürlük açısından üst sınır değerine daha yakın olup kısmen düşük çözünür; doygunluk açısından sınırlar arasında bir değer; ve esneklik açısından değerlendirildiğinde sınır değerler arasında bir sonuç bulunmuştur. Tüm bu değerlerin ortak olarak gösterildiği biyoyararlanım radarı Şekil 3.66.'da gösterilmektedir. Bu özelliklerin dışında (Şekil 3.66.) diğer değerlendirilmelere bakıldığında farmakokinetik açısından gastrointestinal absorpsiyonu yüksek özellik göstermiş olup BBB geçmektedir. Ayrıca CYP izoformlarının sadece bir tanesi için inhibisyonu sağlayamamaktadır ve P-gp substratı özelliğini göstermemektedir. İlaç benzerliği açısından günümüzde önemli ilaç firmalarının örnek olarak aldığı *Lipinski kurallarına* göre ilaç özelliği göstermektedir.

Kanabidiol



Fizikokimyasal Özellikler

Formula	C ₁₈ H ₂₆ O ₂
Molecular weight	274.40 g/mol
Num. heavy atoms	20
Num. arom. heavy atoms	6
Fraction Csp ³	0.56
Num. rotatable bonds	5
Num. H-bond acceptors	2
Num. H-bond donors	2
Molar Refractivity	85.90
TPSA	40.46 Å ²
Lipofilisite	
Log P _{o/w} (ILOGP)	3.50
Log P _{o/w} (XLOGP3)	5.88
Log P _{o/w} (WLOGP)	4.90
Log P _{o/w} (MLOGP)	3.71
Log P _{o/w} (SILICOS-IT)	4.29
Consensus Log P _{o/w}	4.46

Log S (ESOL)
Solubility
Class

Log S (Ali)
Solubility
Class

Log S (SILICOS-IT)
Solubility
Class

GI absorption
BBB permeant
P-gp substrate
CYP1A2 inhibitor
CYP2C19 inhibitor
CYP2C9 inhibitor
CYP2D6 inhibitor
CYP3A4 inhibitor
Log K_p (skin permeation)

Lipinski

Ghose

Veber

Egan

Muegge

Bioavailability Score

PAINS

Brenk

Leadlikeness

Synthetic accessibility

Suda Çözünürlük

-5.14
2.00e-03 mg/ml ; 7.28e-06 mol/l
Moderately soluble
-6.50
8.63e-05 mg/ml ; 3.14e-07 mol/l
Poorly soluble
-4.38
1.15e-02 mg/ml ; 4.19e-05 mol/l
Moderately soluble

Farmakokinetik

High
Yes
No
Yes
No
Yes
Yes
No
-3.80 cm/s

İlaç Benzerliği

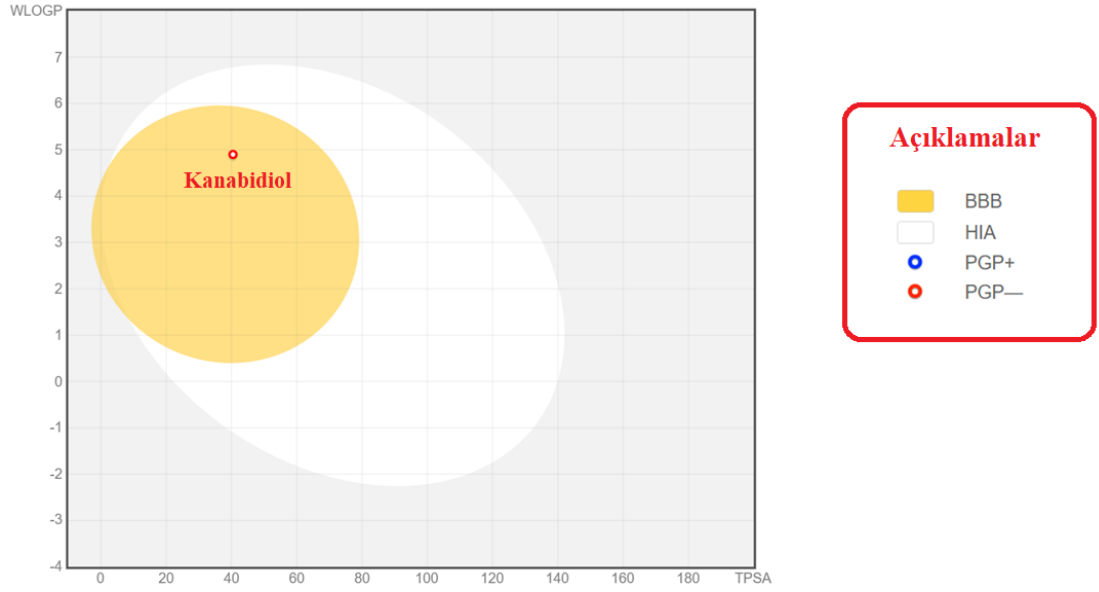
Yes; 0 violation
Yes
Yes
Yes
No; 1 violation: XLOGP3>5
0.55

Medisinal Kimya

0 alert
1 alert: isolated_alkene
No; 1 violation: XLOGP3>3.5
3.66

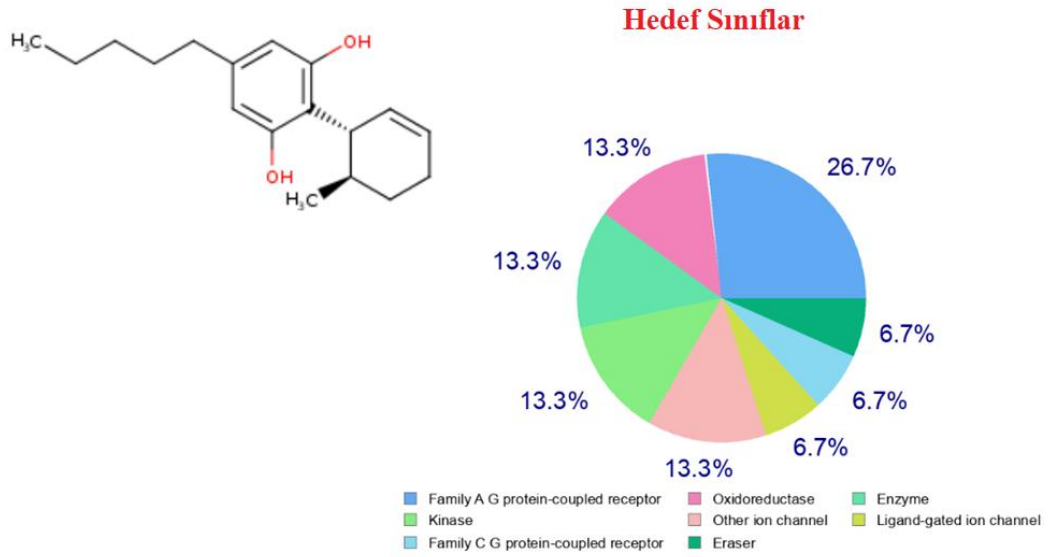
Şekil 3.66. Kanabidiol molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

Kanabidiol molekülüne ait grafiksel gösterim (BOILED-Egg) (Şekil 3.67.), beyaz bölge gastrointestinal sistem tarafından geçirgen emilimi ve sarı bölge beyin nüfuz olasılığını ve bunlara ek olarak mavi ve kırmızı noktalar sırasıyla, P-gp tarafından aktif olarak akışı (PGP+) ve P-gp'nin substratı olmadığını (PGP-) göstermektedir. Bu nitelikler göz önüne alındığında, kanabidiol molekülü için HIA açısından iyi olduğu, BBB geçebildiği ve P-gp'nin substratı olmadığı kanısına varılabilmektedir.



Şekil 3.67. Kanabidiol molekülüne ait grafiksel gösterim

Kanabidiol molekülüne ait ADME özelliklerine ek olarak bu molekül için hangi reseptör veya enzim sınıflarının hedef olabileceğine ait SwissTargetPrediction sonucu Şekil 3.68.'de yer almaktadır.

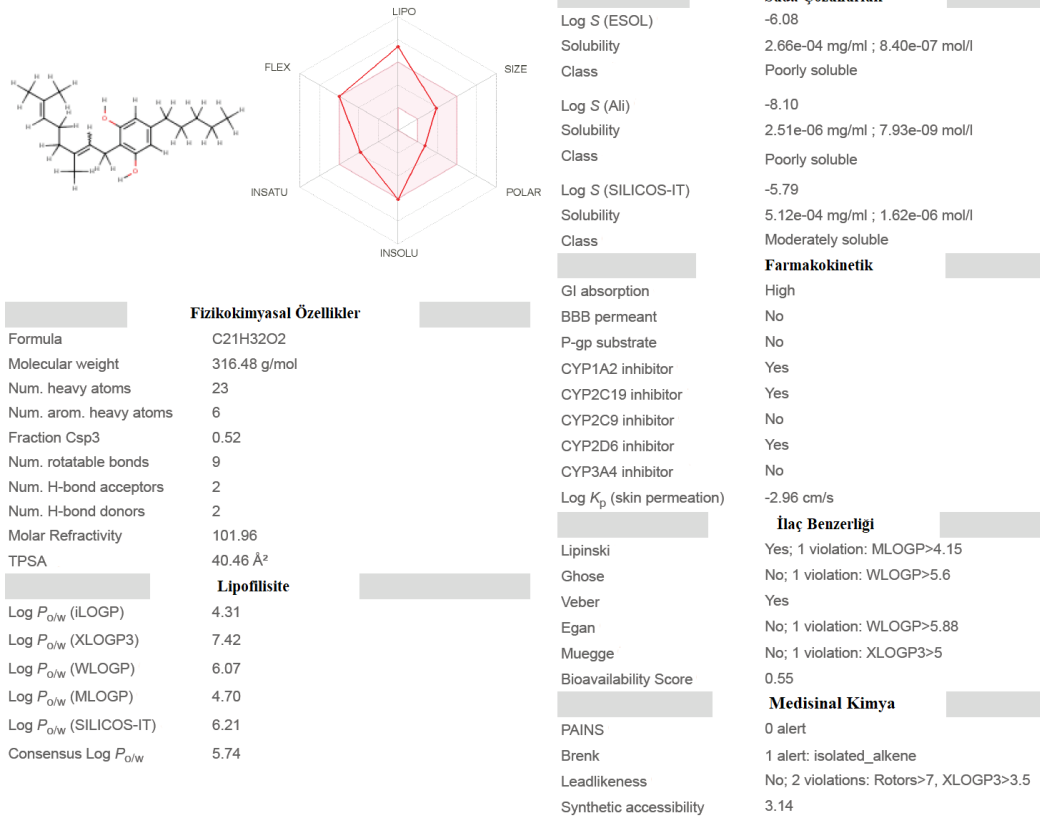


Şekil 3.68. Kanabidiol ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör

3.4.7. Kanabigerol için ADME ve hedef tahmini sonuçları

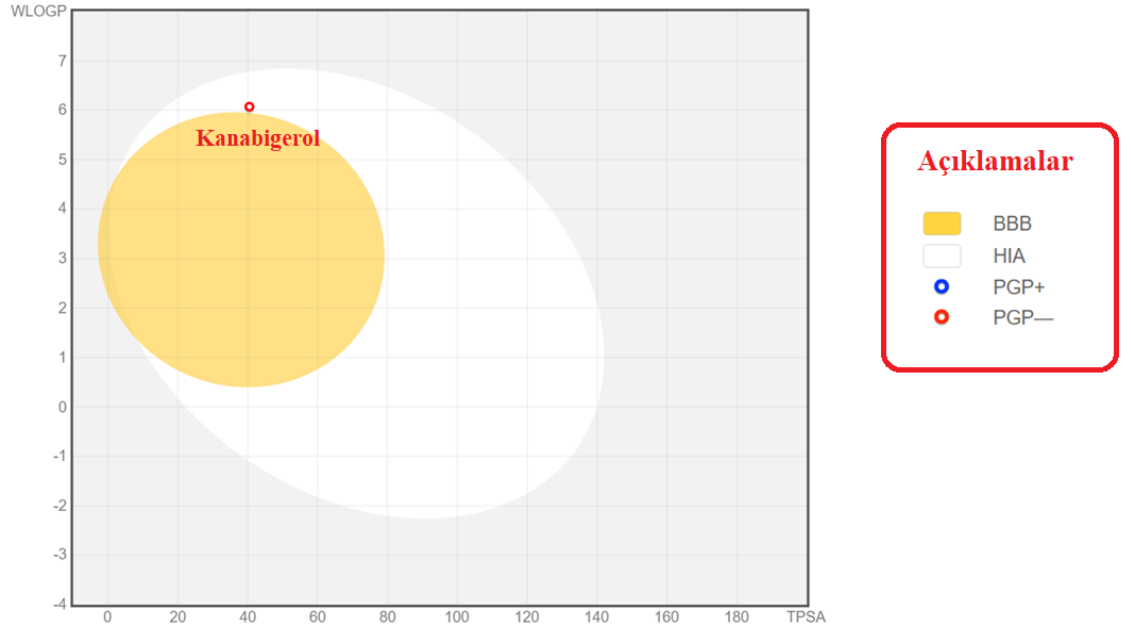
Biyoyararlanım radarında kırmızı renkli bölge oral biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal alanı temsil eder. Bu bölge için geçerli şartlar Şekil 3.50.'de verilmiştir.

Kanabigerol ligandı için fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirilme yapıldığında; lipofilisite açısından (XLOGP3) yüksek bir değer (7.42); boyutları açısından belli şartlar altında hesaplanan değerler arasında; polaritesi açısından topolojik polar yüzey alanı açısından uygun bir değerde; suda çözünürlük açısından üst sınır değerine daha yakın olup kısmen düşük çözünür; doygunluk açısından sınırlar arasında bir değer; ve esneklik açısından değerlendirildiğinde üst sınır değerinde bir sonuç bulunmuştur. Tüm bu değerlerin ortak olarak gösterildiği biyoyararlanım radarı Şekil 3.69.'da gösterilmektedir. Bu özelliklerin dışında (Şekil 3.69.) diğer değerlendirilmelere bakıldığında farmakokinetik açısından gastrointestinal absorpsiyonu yüksek özellik göstermiş olup BBB geçememektedir. Ayrıca CYP izoformlarının bazıları için inhibisyonu sağlayamamaktadır ve P-gp substratı özelliğini göstermemektedir. İlaç benzerliği açısından günümüzde önemli ilaç firmalarının örnek olarak aldığı *Lipinski kurallarına* göre ilaç özelliğine sahip, ancak lipofilisite açısından yüksektir.



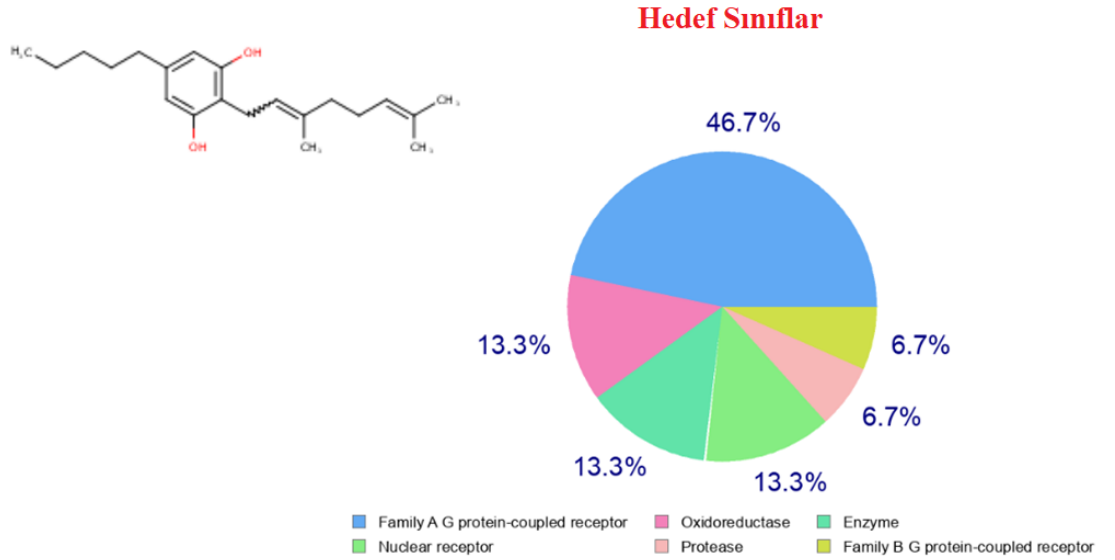
Şekil 3.69. Kanabigerol molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

Kanabigerol molekülüne ait grafiksel gösterim (BOILED-Egg) (Şekil 3.70.), beyaz bölge gastrointestinal sistem tarafından geçirgen emilimi ve sarı bölge beyin nüfuz olasılığını ve bunlara ek olarak mavi ve kırmızı noktalar sırasıyla, P-gp tarafından aktif olarak akışı (PGP+) ve P-gp'nin substratı olmadığını (PGP-) göstermektedir. Bu nitelikler göz önüne alındığında, kanabigerol molekülü için HIA açısından iyi olduğu ancak BBB geçemediği ve P-gp'nin substratı olamadığı kanısına varılabilmektedir.



Şekil 3.70. Kanabigerol molekülüne ait grafiksel gösterim

Kanabigerol molekülüne ait ADME özelliklerine ek olarak bu molekül için hangi reseptör veya enzim sınıflarının hedef olabileceğine ait SwissTargetPrediction sonucu Şekil 3.71.'de yer almaktadır.

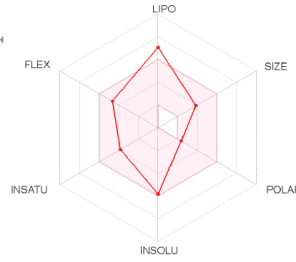
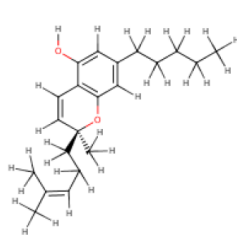


Şekil 3.71. Kanabigerol ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör

3.4.8. Kanabikrom için ADME ve hedef tahmini sonuçları

Biyoyararlanım radarında kırmızı renkli bölge oral biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal alanı temsil eder. Bu bölge için geçerli şartlar Şekil 3.50.'de verilmiştir.

Kanabikrom ligandı için fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirilme yapıldığında; lipofilisite açısından (XLOGP3) yüksek bir değer (6.86); boyutları açısından belli şartlar altında hesaplanan değerler arasında; polaritesi açısından topolojik polar yüzey alanı açısından uygun bir değerde; suda çözünürlük açısından üst sınır değerine daha yakın olup kısmen düşük çözünür; doyumluk açısından sınırlar arasında bir değer; ve esneklik açısından değerlendirildiğinde üst sınır değere yakın bir sonuç bulunmuştur. Tüm bu değerlerin ortak olarak gösterildiği biyoyararlanım radarı Şekil 3.72.'de gösterilmektedir. Bu özelliklerin dışında (Şekil 3.72.) diğer değerlendirilmelere bakıldığında farmakokinetik açısından gastrointestinal absorpsiyonu yüksek özellik göstermiş olup BBB geçememektedir. Ayrıca CYP izoformlarının bazıları için inhibisyonu sağlayamamaktadır ve P-gp substratı özelliğini göstermemektedir. İlaç benzerliği açısından günümüzde önemli ilaç firmalarının örnek olarak aldığı *Lipinski kurallarına* göre ilaç özelliğine sahip, ancak lipofilisite açısından yüksektir.



Fizikokimyasal Özellikler

Formula	C ₂₁ H ₃₀ O ₂
Molecular weight	314.46 g/mol
Num. heavy atoms	23
Num. arom. heavy atoms	6
Fraction Csp ³	0.52
Num. rotatable bonds	7
Num. H-bond acceptors	2
Num. H-bond donors	1
Molar Refractivity	100.34
TPSA	29.46 Å ²

Lipofilisite

Log <i>P</i> _{o/w} (iLOGP)	4.33
Log <i>P</i> _{o/w} (XLOGP3)	6.86
Log <i>P</i> _{o/w} (WLOGP)	5.93
Log <i>P</i> _{o/w} (MLOGP)	4.31
Log <i>P</i> _{o/w} (SILICOS-IT)	5.93
Consensus Log <i>P</i> _{o/w}	5.47

Log S (ESOL)

Solubility

Class

Log S (Ali)

Solubility

Class

Log S (SILICOS-IT)

Solubility

Class

GI absorption

BBB permeant

P-gp substrate

CYP1A2 inhibitor

CYP2C19 inhibitor

CYP2C9 inhibitor

CYP2D6 inhibitor

CYP3A4 inhibitor

Log *K*_p (skin permeation)

Lipinski

Ghose

Veber

Egan

Muegge

Bioavailability Score

PAINS

Brenk

Leadlikeness

Synthetic accessibility

Suda Çözünürlük

-5.84

4.52e-04 mg/ml ; 1.44e-06 mol/l

Moderately soluble

-7.29

1.62e-05 mg/ml ; 5.15e-08 mol/l

Poorly soluble

-5.96

3.42e-04 mg/ml ; 1.09e-06 mol/l

Moderately soluble

Farmakokinetik

High

No

No

No

Yes

Yes

Yes

-3.35 cm/s

İlaç Benzerliği

Yes; 1 violation: MLOGP>4.15

No; 1 violation: WLOGP>5.6

Yes

No; 1 violation: WLOGP>5.88

No; 1 violation: XLOGP3>5

0.55

Medisinal Kimya

0 alert

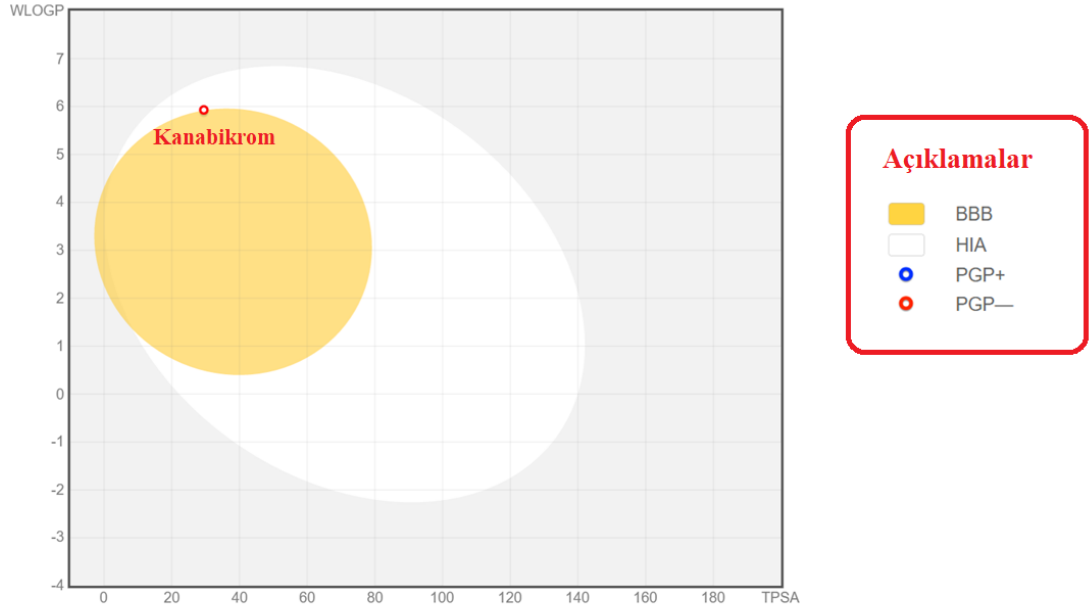
1 alert: isolated_alkene

No; 1 violation: XLOGP3>3.5

4.26

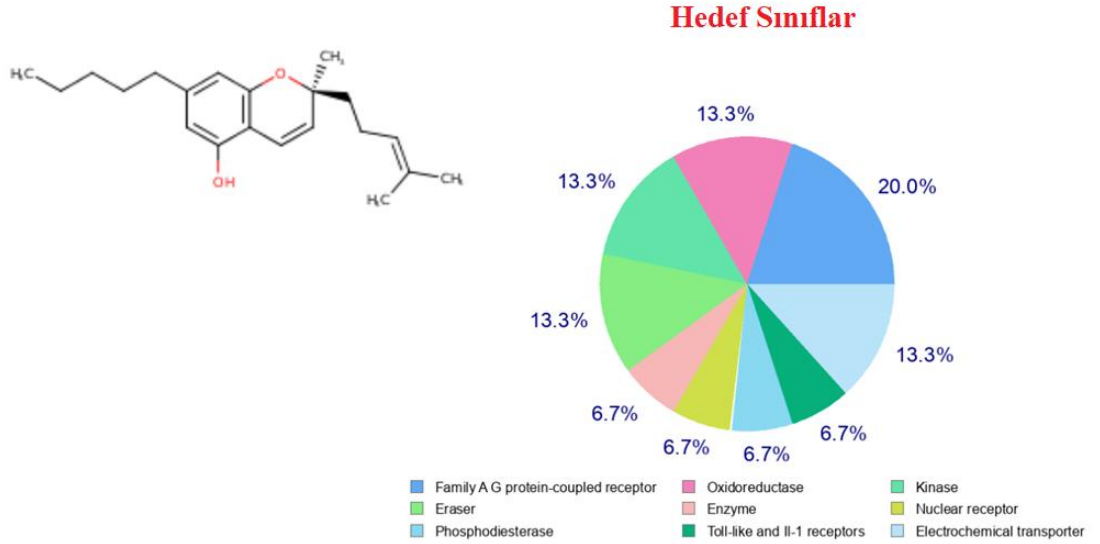
Şekil 3.72. Kanabikrom molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

Kanabikrom molekülüne ait grafiksel gösterim (BOILED-Egg) (Şekil 3.73.), beyaz bölge gastrointestinal sistem tarafından geçirgen emilimi ve sarı bölge beyin nüfuz olasılığını ve bunlara ek olarak mavi ve kırmızı noktalar sırasıyla, P-gp tarafından aktif olarak akışı (PGP+) ve P-gp'nin substratı olmadığını (PGP-) göstermektedir. Bu nitelikler göz önüne alındığında, kanabikrom molekülü için HIA açısından iyi olduğu ancak BBB geçemediği ve P-gp'nin substratı olamadığı kanısına varılabilmektedir.



Şekil 3.73. Kanabikrom molekülüne ait grafiksel gösterim

Kanabigerol molekülüne ait ADME özelliklerine ek olarak bu molekül için hangi reseptör veya enzim sınıflarının hedef olabileceğine ait SwissTargetPrediction sonucu Şekil 3.74.'de yer almaktadır.



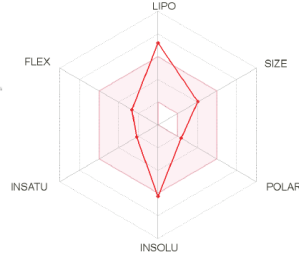
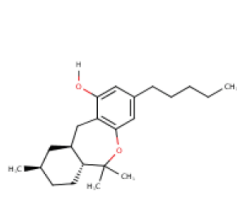
Şekil 3.74. Kanabikrom ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör

3.4.9. Kanabinol için ADME ve hedef tahmini sonuçları

Biyoyararlanım radarında kırmızı renkli bölge oral biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal alanı temsil eder. Bu bölge için geçerli şartlar Şekil 3.50.'de verilmiştir.

Kanabinol ligandı için fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirilme yapıldığında; lipofilisite açısından (XLOGP3) yüksek bir değer (7.13); boyutları açısından belli şartlar altında hesaplanan değerler arasında; polaritesi açısından topolojik polar yüzey alanı açısından uygun bir değerde; suda çözünürlük açısından üst sınır değerini üzerinde olup düşük çözünür; doygunluk açısından sınırlar arasında bir değer; ve esneklik açısından değerlendirildiğinde sınırlar arasında bir sonuç bulunmuştur. Tüm bu değerlerin ortak olarak gösterildiği biyoyararlanım radarı Şekil 3.75.'te gösterilmektedir. Bu özelliklerin dışında (Şekil 3.75.) diğer değerlendirilmelere bakıldığında farmakokinetik açısından gastrointestinal absorpsiyonu yüksek özellik göstermiş olup BBB geçebilmektedir. Ayrıca CYP izoformlarının sadece bir tanesi için inhibisyonu sağlamaktadır ve P-gp substratı özelliğini göstermemektedir. İlaç benzerliği açısından günümüzde önemli ilaç firmalarının örnek olarak aldığı *Lipinski kurallarına* göre ilaç özelliğine sahip, ancak lipofilisite açısından yüksektir.

Kanabinol



Fizikokimyasal Özellikler

Formula	C22H34O2
Molecular weight	330.50 g/mol
Num. heavy atoms	24
Num. arom. heavy atoms	6
Fraction Csp3	0.73
Num. rotatable bonds	4
Num. H-bond acceptors	2
Num. H-bond donors	1
Molar Refractivity	103.19
TPSA	29.46 Å²
Lipofilisite	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	4.18
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	7.13
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	5.89
Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	4.70
Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	5.67
Consensus Log $P_{o/w}$	5.51

Log S (ESOL)
Solubility
Class

Log S (Ali)

Solubility

Class

Log S (SILICOS-IT)

Solubility

Class

GI absorption

BBB permeant

P-gp substrate

CYP1A2 inhibitor

CYP2C19 inhibitor

CYP2C9 inhibitor

CYP2D6 inhibitor

CYP3A4 inhibitor

Log K_p (skin permeation)

Lipinski

Ghose

Veber

Egan

Muegge

Bioavailability Score

PAINS

Brenk

Leadlikeness

Synthetic accessibility

Suda Çözünürlük

-6.30
1.65e-04 mg/ml ; 4.99e-07 mol/l
Poorly soluble
-7.57
8.92e-06 mg/ml ; 2.70e-08 mol/l
Poorly soluble
-6.22
2.00e-04 mg/ml ; 6.04e-07 mol/l
Poorly soluble

Farmakokinetik

High

Yes

No

No

No

No

Yes

No

-3.25 cm/s

İlaç Benzerliği

Yes; 1 violation: MLOGP>4.15

No; 1 violation: WLOGP>5.6

Yes

No; 1 violation: WLOGP>5.88

No; 1 violation: XLOGP3>5

0.55

Medisinal Kimya

0 alert

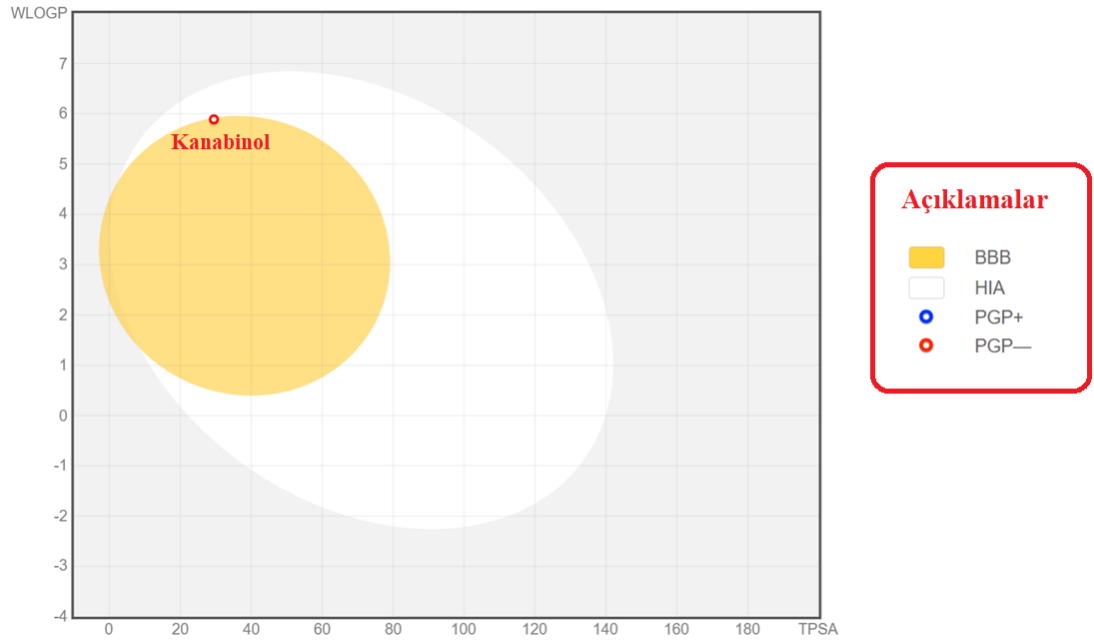
0 alert

No; 1 violation: XLOGP3>3.5

4.43

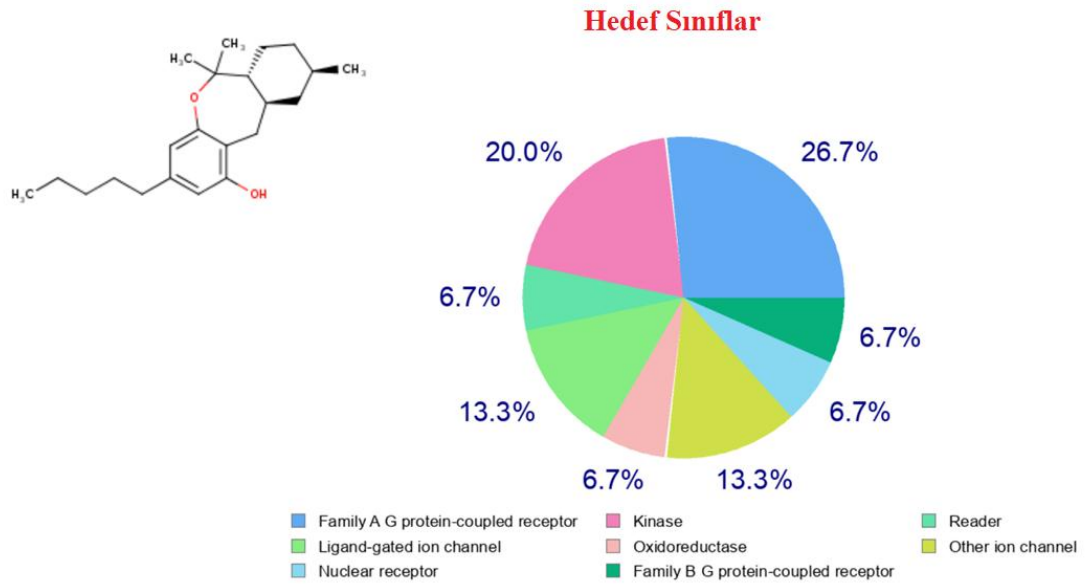
Şekil 3.75. Kanabinol molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

Kanabinol molekülüne ait grafiksel gösterim (BOILED-Egg) (Şekil 3.76.), beyaz bölge gastrointestinal sistem tarafından geçirgen emilimi ve sarı bölge beyin nüfuz olasılığını ve bunlara ek olarak mavi ve kırmızı noktalar sırasıyla, P-gp tarafından aktif olarak akışı (PGP+) ve P-gp'nin substratı olmadığını (PGP-) göstermektedir. Bu nitelikler göz önüne alındığında, kanabinol molekülü için HIA açısından iyi olduğu ve BBB geçebildiği ve P-gp'nin substratı olamadığı kanısına varılabilmektedir.



Şekil 3.76. Kanabinol molekülüne ait grafiksel gösterim

Kanabinol molekülüne ait ADME özelliklerine ek olarak bu molekül için hangi reseptör veya enzim sınıflarının hedef olabileceğine ait SwissTargetPrediction sonucu Şekil 3.77.'de yer almaktadır.

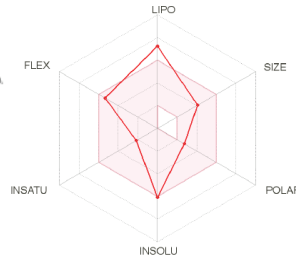
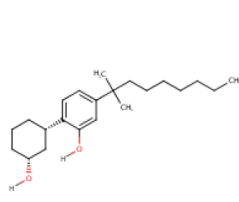


Şekil 3.77. Kanabinol ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör

3.4.10. Kanabisiklohegzanol için ADME ve hedef tahmini sonuçları

Biyoyararlanım radarında kırmızı renkli bölge oral biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal alanı temsil eder. Bu bölge için geçerli şartlar Şekil 3.50.'de verilmiştir.

Kanabisiklohegzanol ligandı için fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirilme yapıldığında; lipofilisite açısından (XLOGP3) yüksek bir değer (7.18); boyutları açısından belli şartlar altında hesaplanan değerler arasında; polaritesi açısından topolojik polar yüzey alanı açısından uygun bir değerde; suda çözünürlük açısından üst sınır değerini üzerinde olup düşük çözünür; doygunluk açısından sınırlar arasında bir değer; ve esneklik açısından değerlendirildiğinde oldukça esnek bir sonuç bulunmuştur. Tüm bu değerlerin ortak olarak gösterildiği biyoyararlanım radarı Şekil 3.78.'de gösterilmektedir. Bu özelliklerin dışında (Şekil 3.78.) diğer değerlendirilmelere bakıldığında farmakokinetik açısından gastrointestinal absorpsiyonu yüksek özellik göstermiş olup BBB geçememektedir. Ayrıca CYP izoformlarının sadece bir tanesi için inhibisyonu sağlamaktadır ve P-gp substratı özelliğini göstermemektedir. İlaç benzerliği açısından günümüzde önemli ilaç firmalarının örnek olarak aldığı *Lipinski kurallarına* göre ilaç özelliğine sahip, ancak lipofilisite açısından yüksektir.



Log S (ESOL)	-6.08
Solubility	2.75e-04 mg/ml ; 8.28e-07 mol/l
Class	Poorly soluble
Log S (Ali)	-7.85
Solubility	4.68e-06 mg/ml ; 1.41e-08 mol/l
Class	Poorly soluble
Log S (SILICOS-IT)	-6.06
Solubility	2.87e-04 mg/ml ; 8.63e-07 mol/l
Class	Poorly soluble
Farmakokinetik	
GI absorption	High
BBB permeant	No
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	No
CYP2C19 inhibitor	No
CYP2C9 inhibitor	No
CYP2D6 inhibitor	Yes
CYP3A4 inhibitor	No
Log K _p (skin permeation)	-3.23 cm/s
İlaç Benzerliği	
Lipinski	Yes; 1 violation: MLOGP>4.15
Ghose	No; 1 violation: WLOGP>5.6
Veber	Yes
Egan	No; 1 violation: WLOGP>5.88
Muegge	No; 1 violation: XLOGP3>5
Bioavailability Score	0.55
Medisinal Kimya	
PAINS	0 alert
Brenk	0 alert
Leadlikeness	No; 2 violations: Rotors>7, XLOGP3>3.5
Synthetic accessibility	3.58

Fizikokimyasal Özellikler

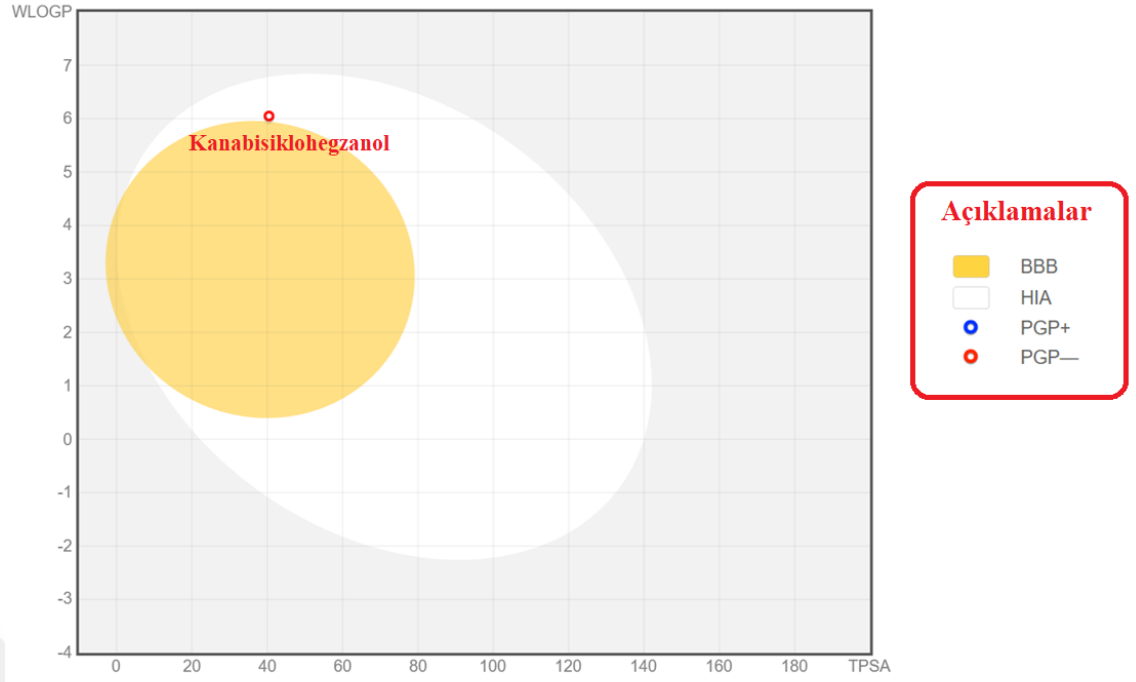
Formula	C22H36O2
Molecular weight	332.52 g/mol
Num. heavy atoms	24
Num. arom. heavy atoms	6
Fraction Csp3	0.73
Num. rotatable bonds	8
Num. H-bond acceptors	2
Num. H-bond donors	2
Molar Refractivity	104.63
TPSA	40.46 Å²

Lipofilisite

Log P _{o/w} (iLOGP)	4.13
Log P _{o/w} (XLOGP3)	7.18
Log P _{o/w} (WLOGP)	6.05
Log P _{o/w} (MLOGP)	4.44
Log P _{o/w} (SILICOS-IT)	5.82
Consensus Log P _{o/w}	5.52

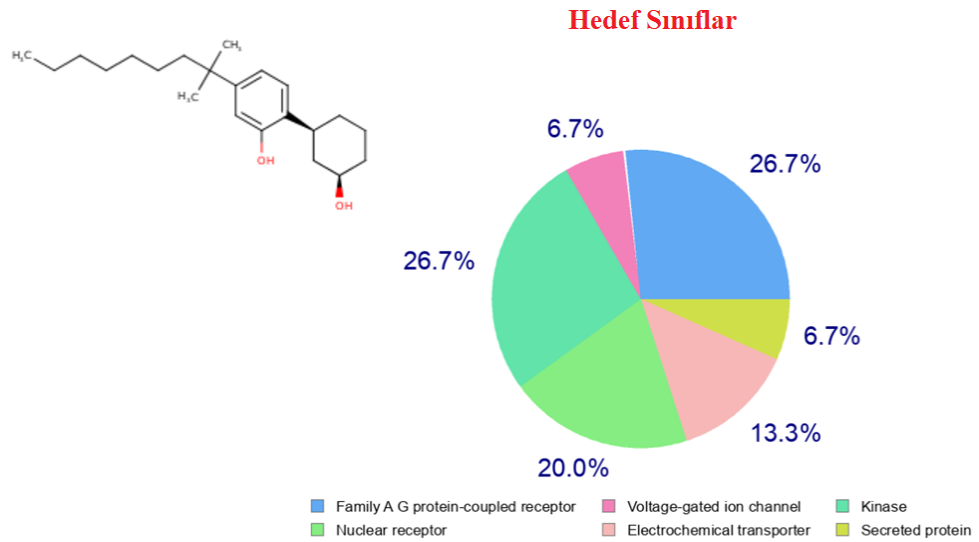
Şekil 3.78. Kanabisiklohegzanol molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

Kanabisiklohegzanol molekülüne ait grafiksel gösterim (BOILED-Egg) (Şekil 3.79.), beyaz bölge gastrointestinal sistem tarafından geçirgen emilimi ve sarı bölge beyin nüfuz olasılığını ve bunlara ek olarak mavi ve kırmızı noktalar sırasıyla, P-gp tarafından aktif olarak akışı (PGP+) ve P-gp'nin substratı olmadığını (PGP-) göstermektedir. Bu nitelikler göz önüne alındığında, kanabinol molekülü için HIA açısından iyi olduğu ancak BBB geçemediği ve P-gp'nin substratı olamadığı kanısına varılabilmektedir.



Şekil 3.79. Kanabisiklohegzanol molekülüne ait grafiksel gösterim

Kanabisiklohegzanol molekülüne ait ADME özelliklerine ek olarak bu molekül için hangi reseptör veya enzim sınıflarının hedef olabileceğine ait SwissTargetPrediction sonucu Şekil 3.80.'de yer almaktadır.

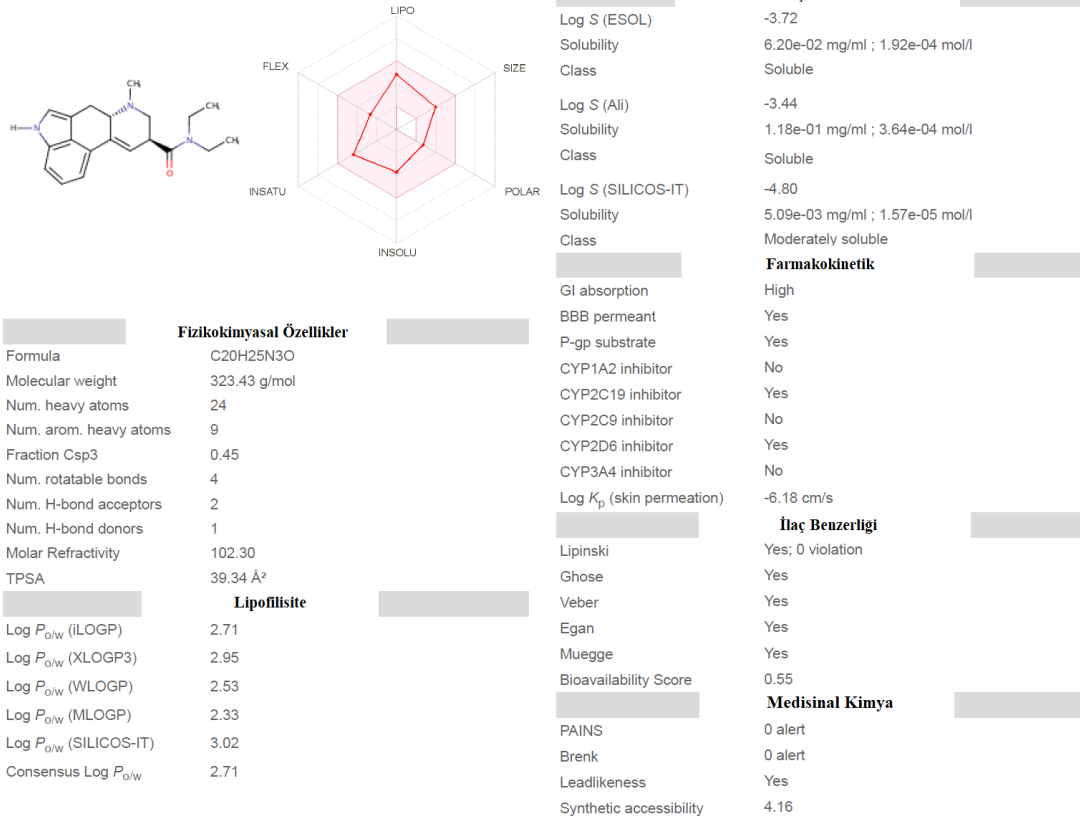


Şekil 3.80. Kanabisiklohegzanol ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör

3.4.11. LSD için ADME ve hedef tahmini sonuçları

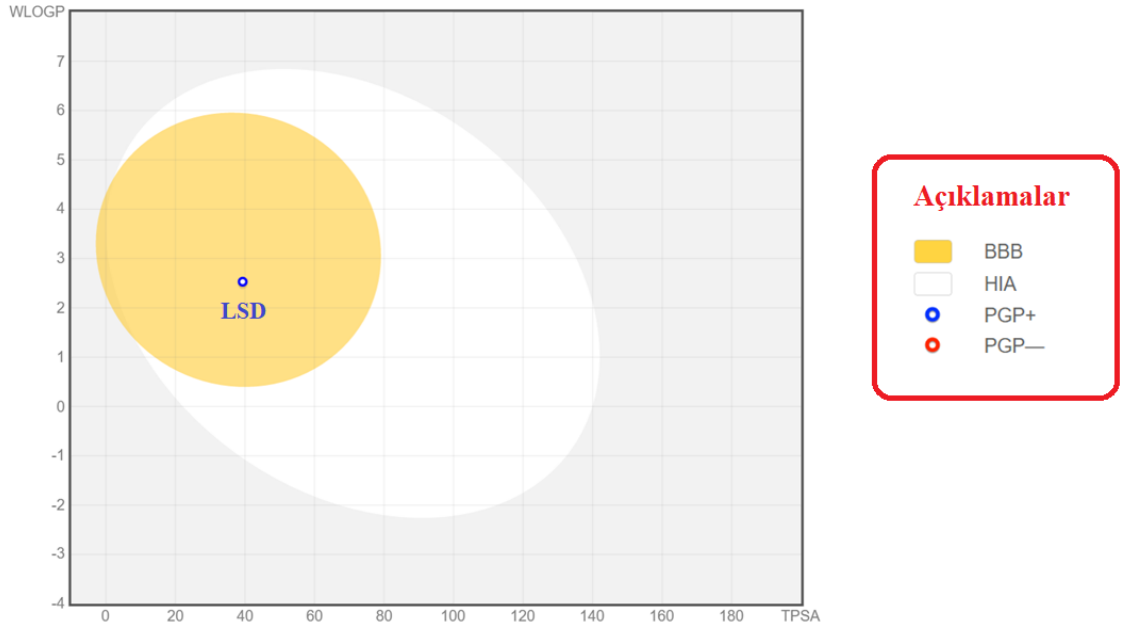
Biyoyararlanım radarında kırmızı renkli bölge oral biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal alanı temsil eder. Bu bölge için geçerli şartlar Şekil 3.50.'de verilmiştir.

LSD ligandı için fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirilme yapıldığında; lipofilisite açısından (XLOGP3) kabul edilebilir bir değer (2.95); boyutları açısından belli şartlar altında hesaplanan değerler arasında; polaritesi açısından topolojik polar yüzey alanı açısından uygun bir değerde; suda çözünürlük açısından arada bir değerde olup iyi çözünür; doyumluk açısından sınırlar arasında bir değer; ve esneklik açısından değerlendirildiğinde sınırlar arasında bir sonuç bulunmuştur. Tüm bu değerlerin ortak olarak gösterildiği biyoyararlanım radarı Şekil 3.81.'de gösterilmektedir. Bu özelliklerin dışında (Şekil 3.81.) diğer değerlendirilmelere bakıldığında farmakokinetik açısından gastrointestinal absorpsiyonu yüksek özellik göstermiş olup BBB geçebilmektedir. Ayrıca CYP izoformlarının bazıları için inhibisyonu sağlamaktadır ve P-gp substratı özelliğini göstermektedir. İlaç benzerliği açısından günümüzde önemli ilaç firmalarının örnek olarak aldığı *Lipinski kurallarına* göre ilaç özelliği göstermektedir.



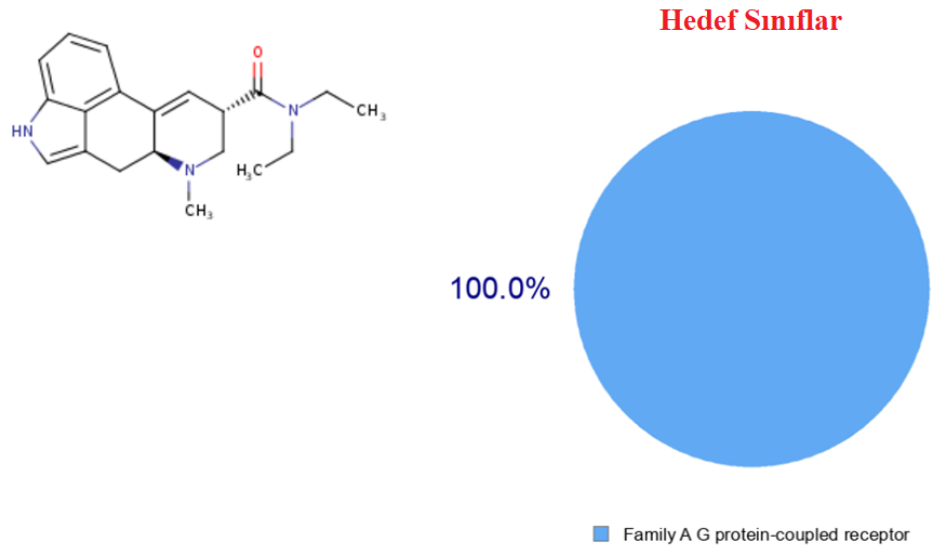
Şekil 3.81. LSD molekülüne ait tahmin edilen ADME özellikleri

LSD molekülüne ait grafiksel gösterim (BOILED-Egg) (Şekil 3.82.), beyaz bölge gastrointestinal sistem tarafından geçirgen emilimi ve sarı bölge beyin nüfuz olasılığını ve bunlara ek olarak mavi ve kırmızı noktalar sırasıyla, P-gp tarafından aktif olarak akışı (PGP+) ve P-gp'nin substratı olmadığını (PGP-) göstermektedir. Bu nitelikler göz önüne alındığında, LSD molekülü için HIA açısından iyi olduğu, BBB geçebildiği ve P-gp'nin substratı olabildiği kanısına varılabilmektedir.



Şekil 3.82. LSD molekülüne ait grafiksel gösterim

LSD molekülüne ait ADME özelliklerine ek olarak bu molekül için hangi reseptör veya enzim sınıflarının hedef olabileceğine ait SwissTargetPrediction sonucu Şekil 3.83.'te yer almaktadır.

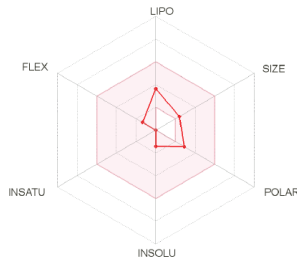
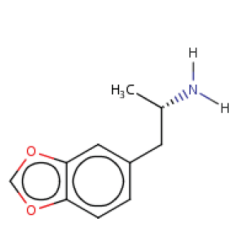


Şekil 3.83. LSD ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör

3.4.12. MDMA için ADME ve hedef tahmini sonuçları

Biyoyararlanım radarında kırmızı renkli bölge oral biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal alanı temsil eder. Bu bölge için geçerli şartlar Şekil 3.50.'de verilmiştir.

MDMA ligandı için fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirilme yapıldığında; lipofilisite açısından (XLOGP3) oldukça düşük bir değer (0.89); boyutları açısından belli şartlar altında hesaplanan değerler arasında ancak alt sınıra daha yakın bir değer; polaritesi açısından topolojik polar yüzey alanı açısından uygun bir değerde; suda çözünürlük açısından oldukça düşük bir değerde olup iyi çözünür; doyumluk açısından üst sınırdaki bir değer; ve esneklik açısından değerlendirildiğinde sınırlar arasında olup alt sınıra yakın bir sonuç bulunmuştur. Tüm bu değerlerin ortak olarak gösterildiği biyoyararlanım radarı Şekil 3.84.'te gösterilmektedir. Bu özelliklerin dışında (Şekil 3.84.) diğer değerlendirilmelere bakıldığında farmakokinetik açısından gastrointestinal absorpsiyonu yüksek özellik göstermiş olup BBB geçebilmektedir. Ayrıca CYP izoformlarının hiçbirisi için inhibisyonu sağlayamamaktadır ve P-gp substratı özelliğini gösterememektedir. İlaç benzerliği açısından günümüzde önemli ilaç firmalarının örnek olarak aldığı *Lipinski kurallarına* göre ilaç özelliği göstermektedir.



Fizikokimyasal Özellikler

Formula	C10H19NO2
Molecular weight	185.26 g/mol
Num. heavy atoms	13
Num. arom. heavy atoms	0
Fraction Csp3	1.00
Num. rotatable bonds	2
Num. H-bond acceptors	3
Num. H-bond donors	1
Molar Refractivity	50.83
TPSA	44.48 Å²
Lipofilisite	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	2.41
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	0.89
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	1.27
Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	1.05
Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	1.24
Consensus Log $P_{o/w}$	1.37

Log S (ESOL)

Solubility

Class

Log S (Ali)

Solubility

Class

Log S (SILICOS-IT)

Solubility

Class

GI absorption

BBB permeant

P-gp substrate

CYP1A2 inhibitor

CYP2C19 inhibitor

CYP2C9 inhibitor

CYP2D6 inhibitor

CYP3A4 inhibitor

Log K_p (skin permeation)

Lipinski

Ghose

Veber

Egan

Muegge

Bioavailability Score

PAINS

Brenk

Leadlikeness

Synthetic accessibility

Suda Çözünürlük

-1.42

7.09e+00 mg/ml ; 3.83e-02 mol/l

Very soluble

-1.41

7.23e+00 mg/ml ; 3.90e-02 mol/l

Very soluble

-1.09

1.50e+01 mg/ml ; 8.11e-02 mol/l

Soluble

Farmakokinetik

High

Yes

No

No

No

No

No

No

-6.80 cm/s

İlaç Benzerliği

Yes; 0 violation

Yes

Yes

Yes

No; 1 violation: MW<200

0.55

Medisinal Kimya

0 alert

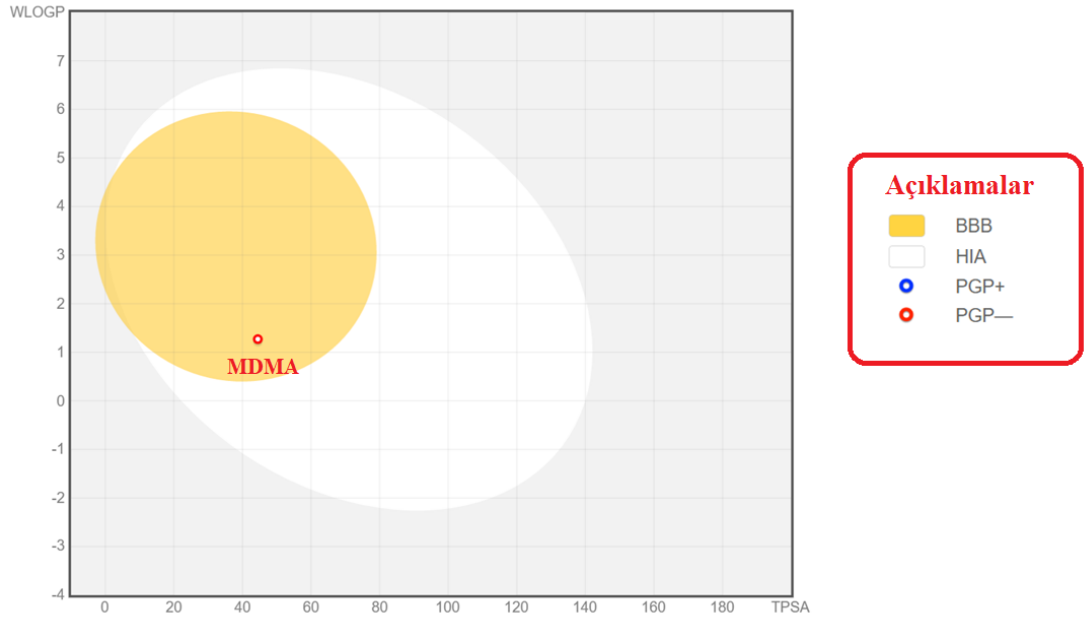
0 alert

No; 1 violation: MW<250

3.61

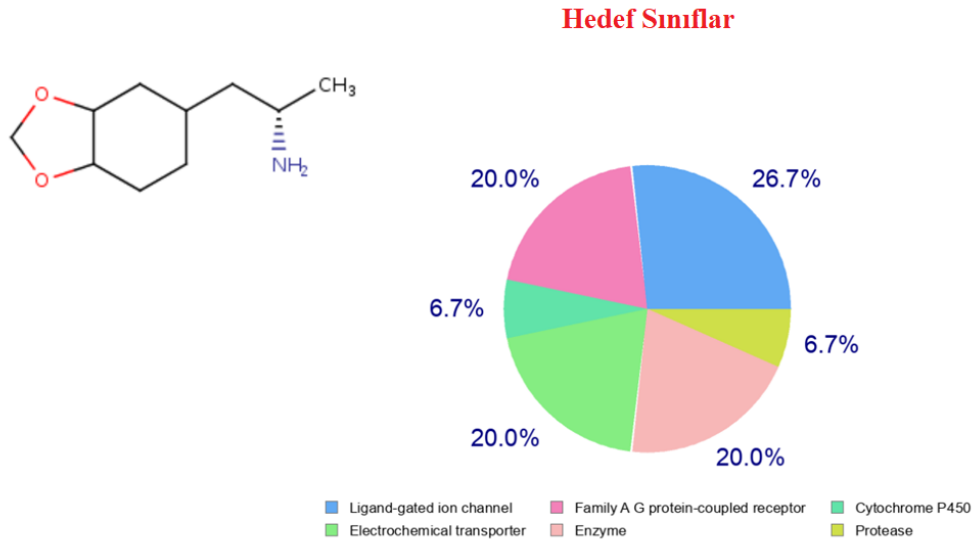
Şekil 3.84. MDMA molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

MDMA molekülüne ait grafiksel gösterim (BOILED-Egg) (Şekil 3.85.), beyaz bölge gastrointestinal sistem tarafından geçirgen emilimi ve sarı bölge beyin nüfuz olasılığını ve bunlara ek olarak mavi ve kırmızı noktalar sırasıyla, P-gp tarafından aktif olarak akışı (PGP+) ve P-gp'nin substratı olmadığını (PGP-) göstermektedir. Bu nitelikler göz önüne alındığında, MDMA molekülü için HIA açısından iyi olduğu ve BBB geçebildiği ve P-gp'nin substratı olmadığını kanısına varılabilmektedir.



Şekil 3.85. MDMA molekülüne ait grafiksel gösterim

MDMA molekülüne ait ADME özelliklerine ek olarak bu molekül için hangi reseptör ve enzim sınıflarının hedef olabileceğine ait SwissTargetPredicton sonucu Şekil 3.86.'da yer almaktadır.

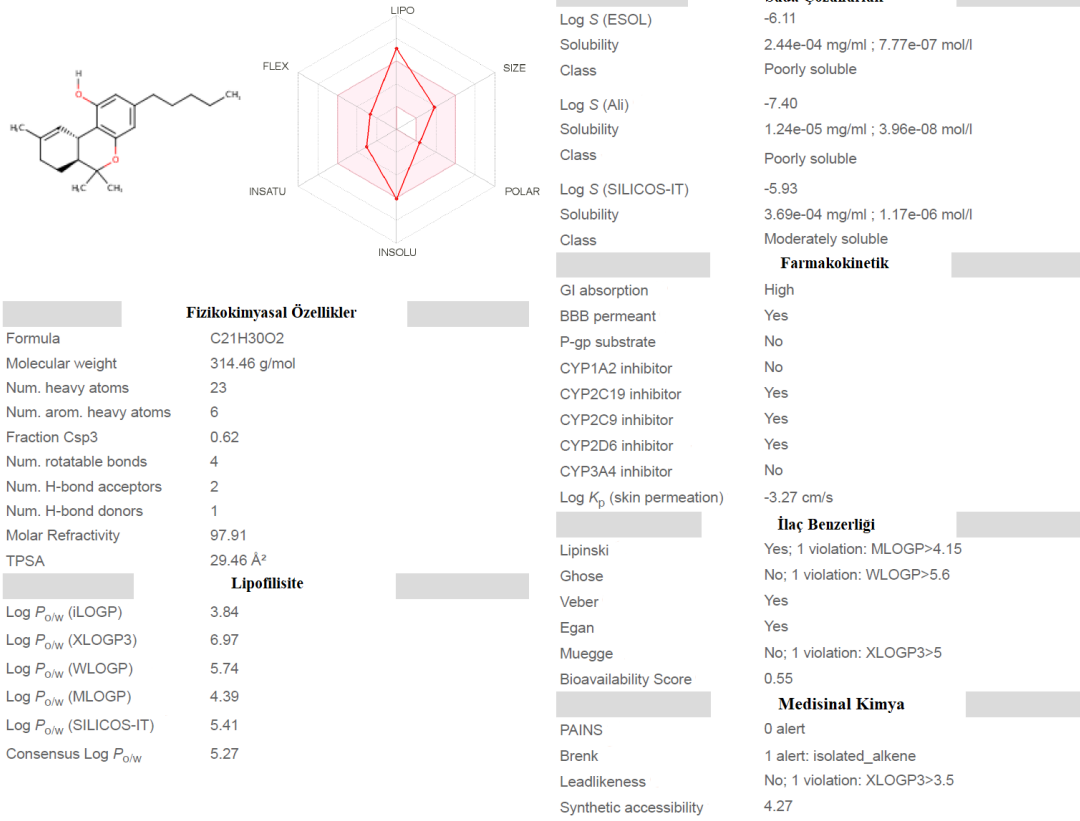


Şekil 3.86. MDMA ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör

3.4.13. THC için ADME ve hedef tahmini sonuçları

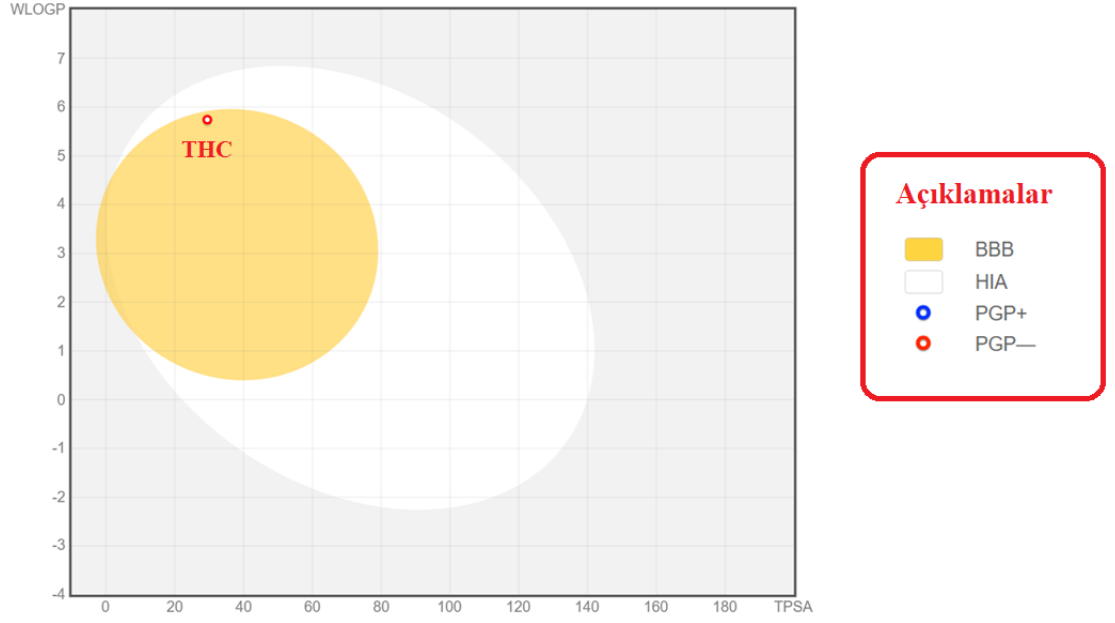
Biyoyararlanım radarında kırmızı renkli bölge oral biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal alanı temsil eder. Bu bölge için geçerli şartlar Şekil 3.50.'de verilmiştir.

THC ligandı için fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirilme yapıldığında; lipofilisite açısından (XLOGP3) oldukça yüksek bir değer (6.97); boyutları açısından belli şartlar altında hesaplanan değerler arasında bir değer; polaritesi açısından topolojik polar yüzey alanı açısından uygun bir değerde; suda çözünürlük açısından oldukça yüksek bir değerde olup kötü çözünür; doygunluk açısından arada bir değer; ve esneklik açısından değerlendirildiğinde sınırlar arasında bir sonuç bulunmuştur. Tüm bu değerlerin ortak olarak gösterildiği biyoyararlanım radarı Şekil 3.87.'de gösterilmektedir. Bu özelliklerin dışında (Şekil 3.87.) diğer değerlendirilmelere bakıldığında farmakokinetik açısından gastrointestinal absorpsiyonu yüksek özellik göstermiş olup BBB geçebilmektedir. Ayrıca CYP izoformlarının bazıları için inhibisyonu sağlayamamaktadır ve P-gp substratı özelliğini gösterememektedir. İlaç benzerliği açısından günümüzde önemli ilaç firmalarının örnek olarak aldığı *Lipinski kurallarına* göre ilaç özelliğine sahip, ancak lipofilisitesi biraz yüksektir.



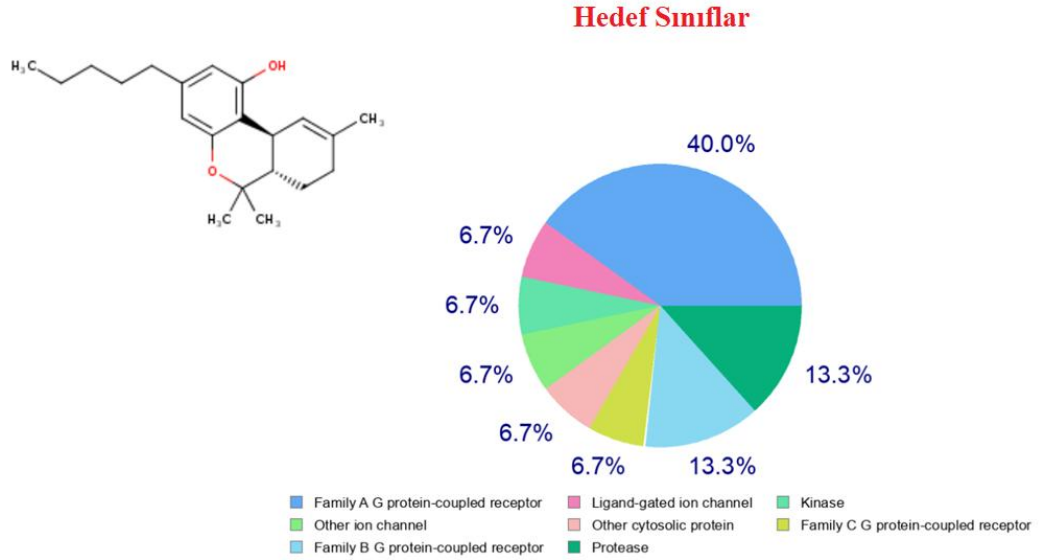
Şekil 3.87. THC molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

THC molekülüne ait grafiksel gösterim (BOILED-Egg) (Şekil 3.88.), beyaz bölge gastrointestinal sistem tarafından geçirgen emilimi ve sarı bölge beyin nüfuz olasılığını ve bunlara ek olarak mavi ve kırmızı noktalar sırasıyla, P-gp tarafından aktif olarak akışı (PGP+) ve P-gp'nin substratı olmadığını (PGP-) göstermektedir. Bu nitelikler göz önüne alındığında, THC molekülü için HIA açısından iyi olduğu ve BBB geçebildiği ve P-gp'nin substratı olmadığı kanısına varılabilmektedir.



Şekil 3.88. THC molekülüne ait grafiksel gösterim

THC molekülüne ait ADME özelliklerine ek olarak bu molekül için hangi reseptör ve enzim sınıflarının hedef olabileceğine ait SwissTargetPrediction sonucu Şekil 3.89.'da yer almaktadır.

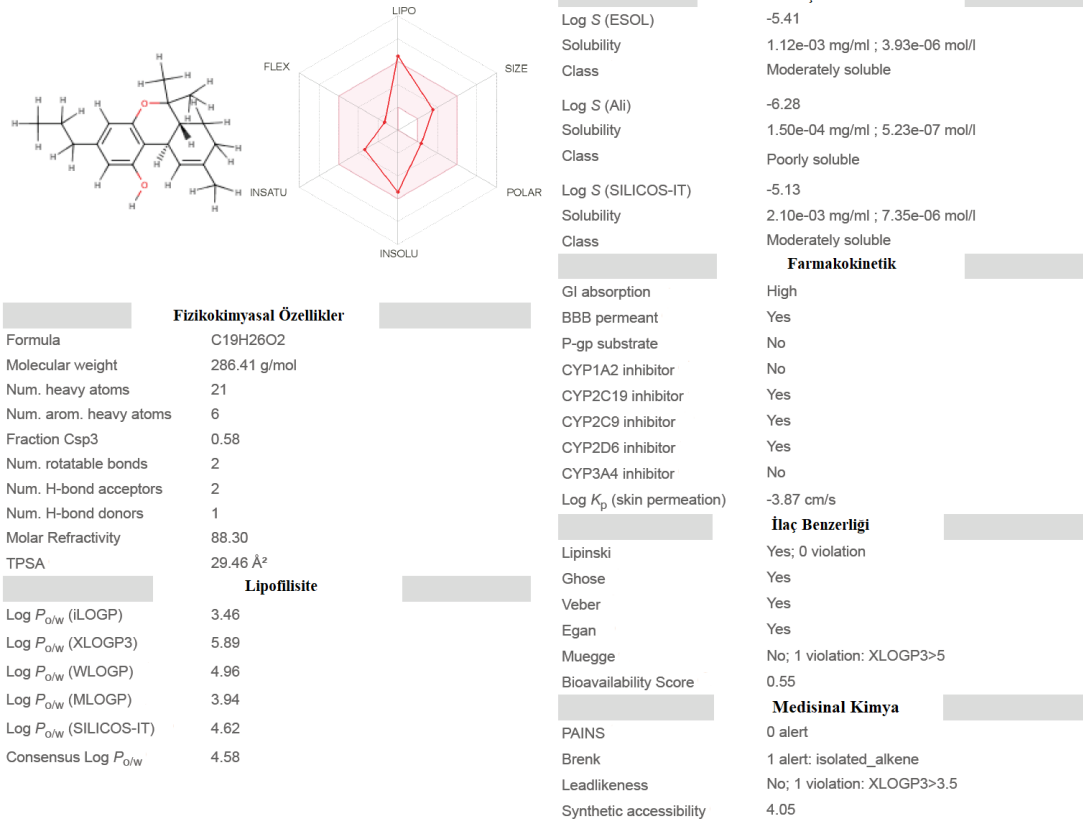


Şekil 3.89. THC ligandı için tahmin edilen hedef enzim ve reseptör

3.4.14. THCV için ADME ve hedef tahmini sonuçları

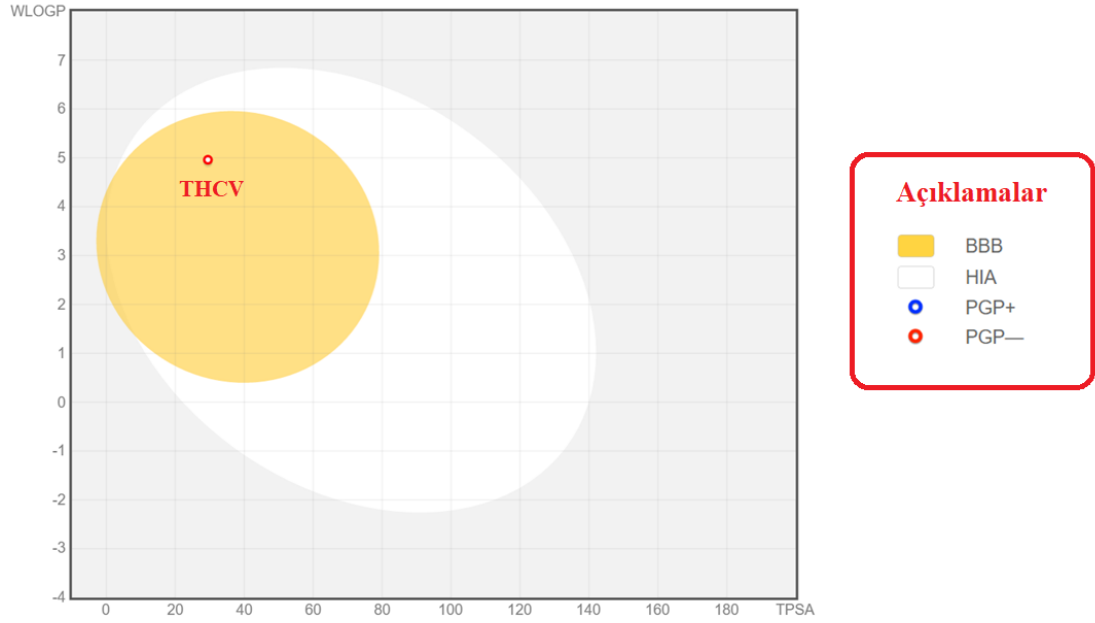
Biyoyararlanım radarında kırmızı renkli bölge oral biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal alanı temsil eder. Bu bölge için geçerli şartlar Şekil 3.50.'de verilmiştir.

THCV ligandı için fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirilme yapıldığında; lipofilisite açısından (XLOGP3) sınırdan bir değer (5.89); boyutları açısından belli şartlar altında hesaplanan değerler arasında bir değer; polaritesi açısından topolojik polar yüzey alanı açısından uygun bir değerde; suda çözünürlük açısından üst sınıra yakın bir değerde olup kısmi çözünür; doygunluk açısından arada bir değer; ve esneklik açısından değerlendirildiğinde sınırlar arasında bir sonuç bulunmuştur. Tüm bu değerlerin ortak olarak gösterildiği biyoyararlanım radarı Şekil 3.90.'da gösterilmektedir. Bu özelliklerin dışında (Şekil 3.90.) diğer değerlendirilmelere bakıldığında farmakokinetik açısından gastrointestinal absorpsiyonu yüksek özellik göstermiş olup BBB geçebilmektedir. Ayrıca CYP izoformlarının bazıları için inhibisyonu sağlayamamaktadır ve P-gp substratı özelliğini gösterememektedir. İlaç benzerliği açısından günümüzde önemli ilaç firmalarının örnek olarak aldığı *Lipinski kurallarına* göre ilaç özelliği göstermektedir.



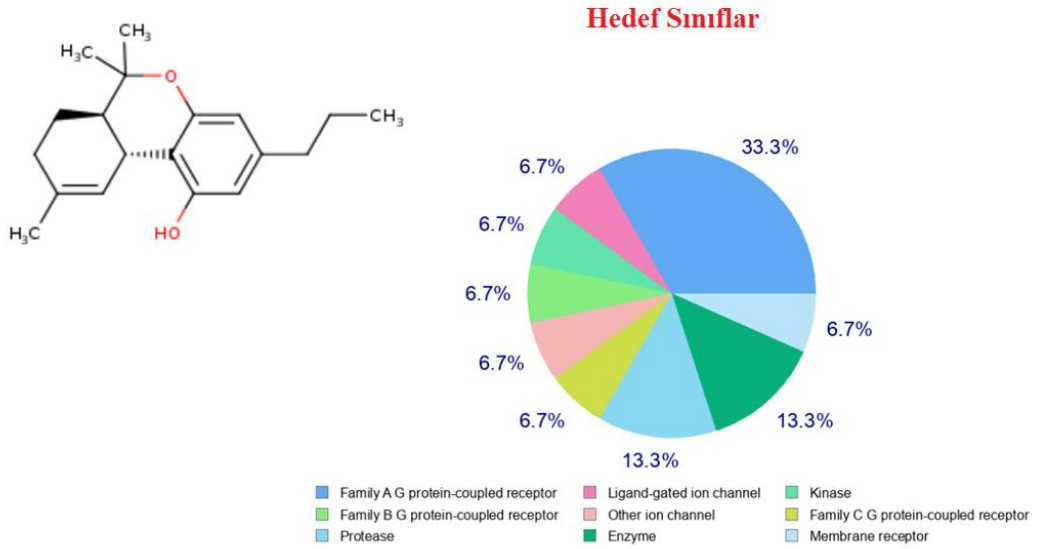
Şekil 3.90. THCv molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

THCV molekülüne ait grafiksel gösterim (BOILED-Egg) (Şekil 3.91.), beyaz bölge gastrointestinal sistem tarafından geçirgen emilimi ve sarı bölge beyin nüfuz olasılığını ve bunlara ek olarak mavi ve kırmızı noktalar sırasıyla, P-gp tarafından aktif olarak akışı (PGP+) ve P-gp'nin substratı olmadığını (PGP-) göstermektedir. Bu nitelikler göz önüne alındığında, THCv molekülü için HIA açısından iyi olduğu ve BBB geçebildiği ve P-gp'nin substratı olmadığı kanısına varılabilmektedir.



Şekil 3.91. THCv molekülüne ait grafiksel gösterim

THCV molekülüne ait ADME özelliklerine ek olarak bu molekül için hangi reseptör veya enzim sınıflarının hedef olabileceğine ait SwissTargetPrediction sonucu Şekil 3.92.'de yer almaktadır.

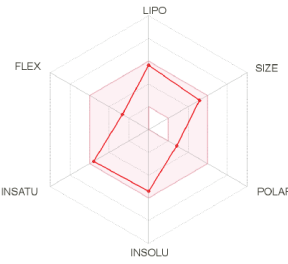
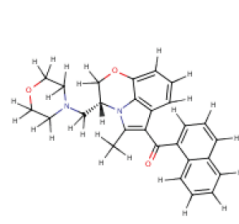


Şekil 3.92. THC ligandı için tahmin edilen hedef sınıflar

3.4.15. WIN 55,212-2 için ADME ve hedef tahmini sonuçları

Biyoyararlanım radarında kırmızı renkli bölge oral biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal alanı temsil eder. Bu bölge için geçerli şartlar Şekil 3.50.'de verilmiştir.

WIN 55,212-2 ligandı için fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirilme yapıldığında; lipofilisite açısından (XLOGP3) sınırlar arasında bir değer (4.37); boyutları açısından belli şartlar altında hesaplanan değerler arasında bir değer; polaritesi açısından topolojik polar yüzey alanı açısından uygun bir değerde; suda çözünürlük açısından üst sınıra yakın bir değerde olup kısmi çözünür; doygunluk açısından arada bir değer; ve esneklik açısından değerlendirildiğinde sınırlar arasında bir sonuç bulunmuştur. Tüm bu değerlerin ortak olarak gösterildiği biyoyararlanım radarı Şekil 3.93.'te gösterilmektedir. Bu özelliklerin dışında (Şekil 3.93) diğer değerlendirilmelere bakıldığında farmakokinetik açısından gastrointestinal absorpsiyonu yüksek özellik göstermiş olup BBB geçebilmektedir. Ayrıca CYP izoformlarının bazıları için inhibisyonu sağlayamamaktadır ve P-gp substratı özelliğini gösterebilmektedir. İlaç benzerliği açısından günümüzde önemli ilaç firmalarının örnek olarak aldığı *Lipinski kurallarına* göre ilaç özelliği göstermektedir.



Fizikokimyasal Özellikler

Formula	C27H26N2O3
Molecular weight	426.51 g/mol
Num. heavy atoms	32
Num. arom. heavy atoms	19
Fraction Csp3	0.30
Num. rotatable bonds	4
Num. H-bond acceptors	4
Num. H-bond donors	0
Molar Refractivity	129.74
TPSA	43.70 Å²

Lipofilisite

Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	3.67
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	4.37
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	4.22
Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	2.51
Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	4.79
Consensus Log $P_{o/w}$	3.91

Log S (ESOL)

Solubility
Class

Log S (Ali)

Solubility
Class

Log S (SILICOS-IT)

Solubility
Class

GI absorption

BBB permeant

P-gp substrate

CYP1A2 inhibitor

CYP2C19 inhibitor

CYP2C9 inhibitor

CYP2D6 inhibitor

CYP3A4 inhibitor

Log K_p (skin permeation)

Lipinski

Ghose

Veber

Egan

Muegge

Bioavailability Score

PAINS

Brenk

Leadlikeness

Synthetic accessibility

Suda Çözünürlük

-5.41

1.65e-03 mg/ml ; 3.87e-06 mol/l

Moderately soluble

-5.00

4.23e-03 mg/ml ; 9.92e-06 mol/l

Moderately soluble

-7.54

1.24e-05 mg/ml ; 2.91e-08 mol/l

Poorly soluble

Farmakokinetik

High

Yes

Yes

No

No

Yes

Yes

Yes

-5.80 cm/s

İlaç Benzerliği

Yes; 0 violation

Yes

Yes

Yes

0.55

0 alert

0 alert

No; 2 violations: MW>350, XLOGP3>3.5

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

4.02

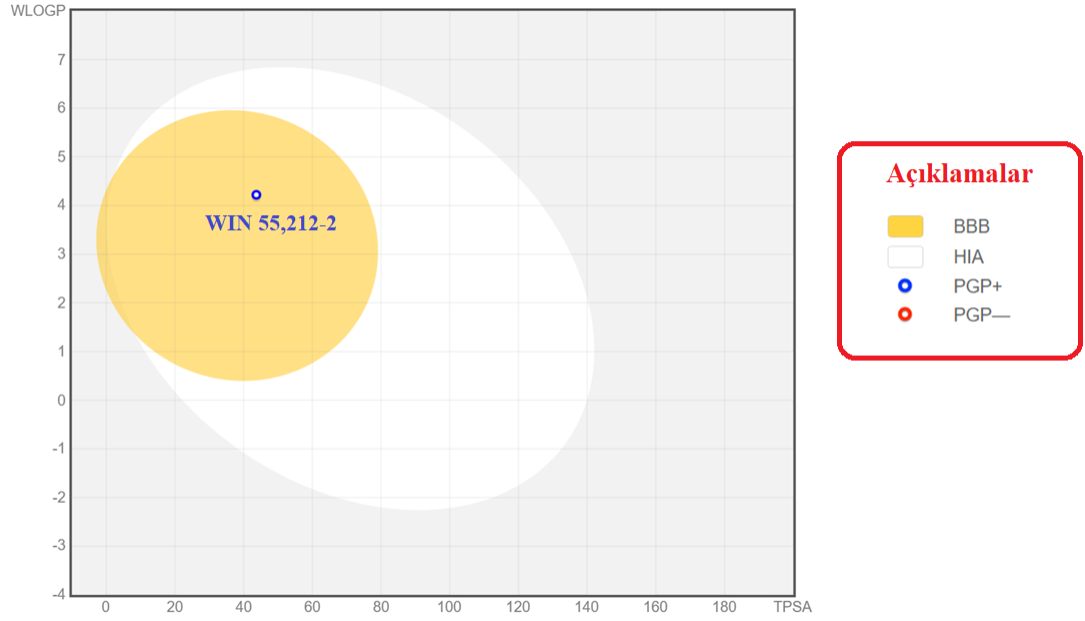
4.02

4.02

4.02

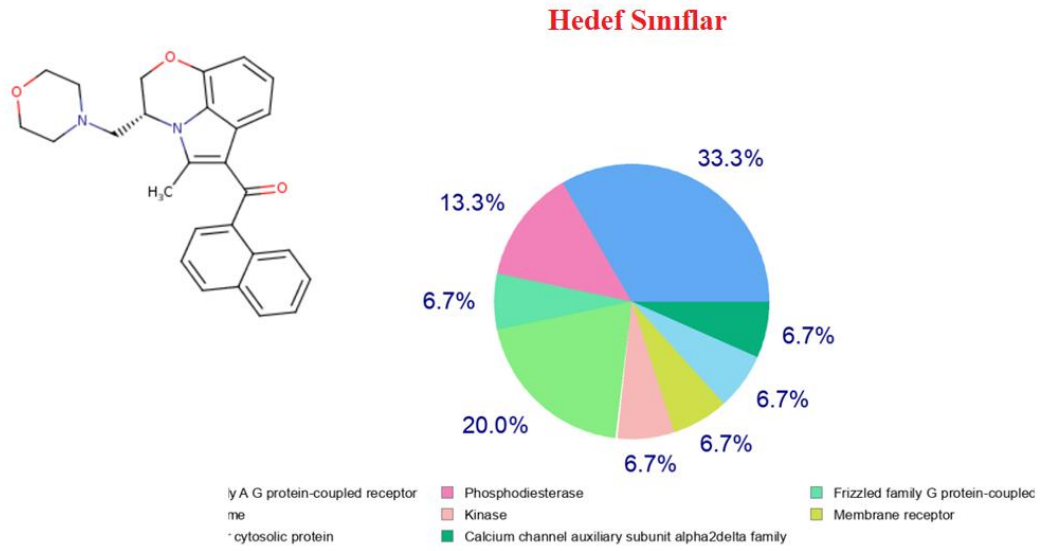
Şekil 3.93. WIN 55,212-2 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

WIN 55,212-2 molekülüne ait grafiksel gösterim (BOILED-Egg) (Şekil 3.94.), beyaz bölge gastrointestinal sistem tarafından pasif emilimi ve sarı bölge beyin nüfuz olasılığını ve bunlara ek olarak mavi ve kırmızı noktalar sırasıyla, P-gp tarafından aktif olarak akışı (PGP+) ve P-gp'nin substratı olmadığını (PGP-) göstermektedir. Bu nitelikler göz önüne alındığında, WIN 55,212-2 molekülü için HIA açısından iyi olduğu ve BBB geçebildiği ve P-gp'nin substratı olabileceği kanısına varılabilmektedir.



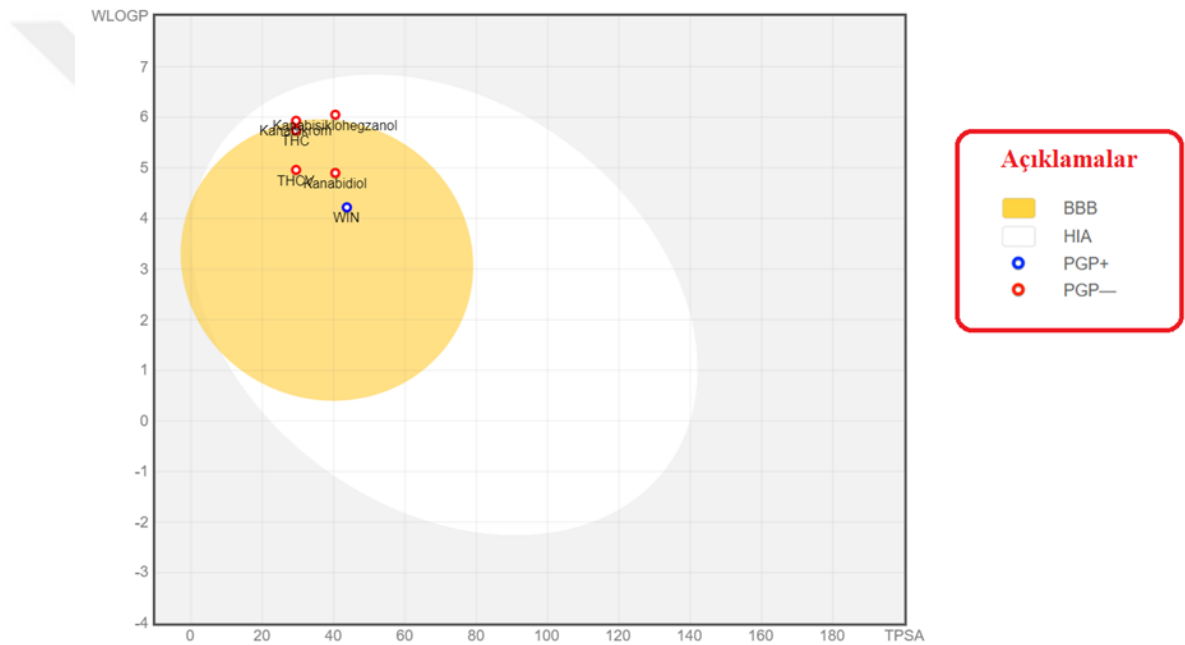
Şekil 3.94. WIN 55,212-2 molekülüne ait grafiksel gösterim

WIN 55,212-2 molekülüne ait ADME özelliklerine ek olarak bu molekül için hangi reseptör veya enzim sınıflarının hedef olabileceğine ait SwissTargetPrediction sonucu Şekil 3.95.'de yer almaktadır.

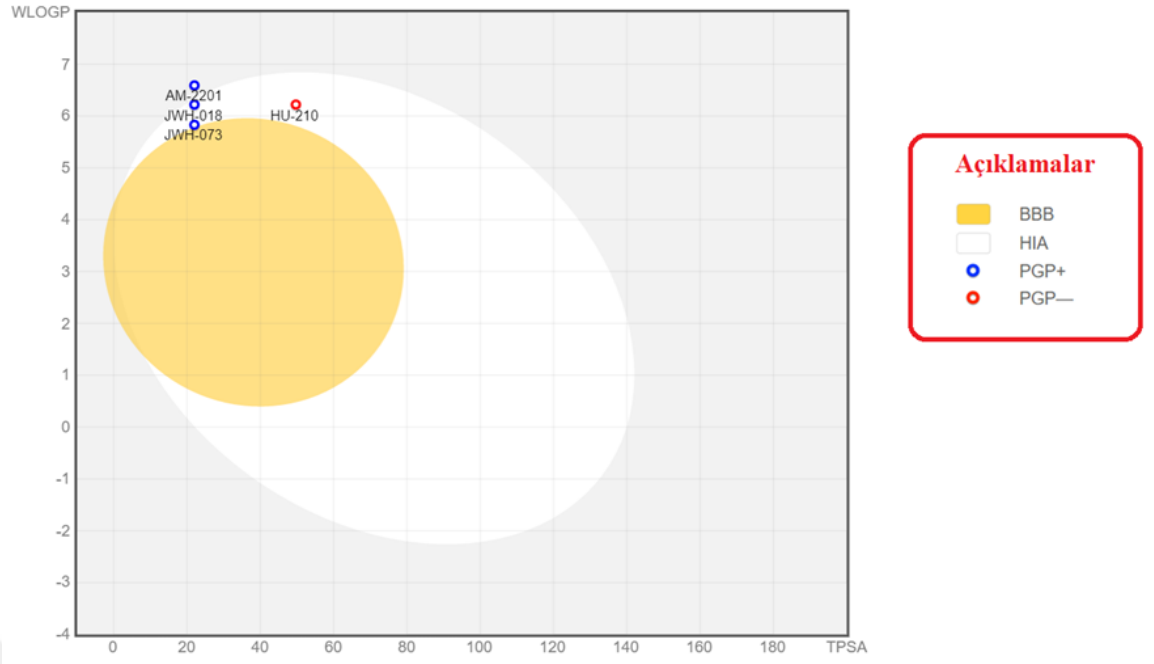


Şekil 3.95. WIN 55,212-2 ligandı için tahmin edilen hedef sınıflar

Grafiksel Gösterimde Genel Sınıflandırma: Şekil 3.96 ve 3.97’de sırasıyla fitokanabinoidlere ve sentetik türevlerine ait BOILED-Egg grafikleri topluca verilmiştir. Bu tahmine göre, genel olarak, fitokanabinoidlerin BBB geçirgenliğinin sentetik olanlardan daha fazla olduğu söylenebilir. Diğer bir ilginç bulgu ise sentetik kanabinoidlerin HIA geçirgenliğinin olması gereken değerleri zorlukla sağlamalarıdır (beyaz bölgenin sınırında yer alırlar). Hatta AM-2201 HIA sınırlarının dışındadır. Bu bulgular, sentetik kanabinoidlerin fitokanabinoidlere göre daha fazla olan yan etkilerinin bazılarının gastrointestinal yoldan atılımlarındaki güçlükle ilişkili olumsuz farmakokinetik özellikten kaynaklandığının bir göstergesidir.



Şekil 3.96. Fitokanabinoidlerine ait grafiksel gösterim



Şekil 3.97. Sentetik kanabinoidlere ait grafiksel gösterim

4. SONUÇLAR

AH ve PH gibi sinir sistemi hastalıkları insan sağlığını tehdit eden özellikle belli bir yaştan sonra ilerlemesi hızlanarak hayatın idamesini zorlaştıran önemli sağlık sorunlarıdır. Bu hastalıkların tamamen tedavisi henüz mümkün olamayıp, mevcut tedavi seçenekleri hastalıkların ilerlemesini belli bir miktar yavaşlatma ile sınırlıdır. İnsanlarda görülen bu hastalıkların sebebi beyinde biriken amiloid β -plakları, ACh'nin olduğundan fazla hidrolizi, amin, nörotransmitter ve GABA seviyesi, çapraz bağlı proteinlerin miktarı ve kontrol edilemeyen hücre apoptozudur. Hastalıkların varoluşundan bu yana bu olayları kontrol eden sinir sistemi enzimlerine yönelik ilaçların büyük bir kısmını enzim inhibitörleri oluşturmaktadır. Bunlarda tam tedavi şeklinde değil kısmen etkili olarak hastalığın ilerlemesini hafifletmek yönündedir.

Canabis Sativa bitkisinde elde edilen kanabinoid türevlerinin güçlü biyolojik etkileri olduğu çok önceden beri bilinmektedir. Bu nedenle, sinir sistemi enzimlerinden olan AChE, BACE-1, MAO-A, MAO-B, COX-2, TG, KLK, FAAH, GABA-AT ve GSK-3 β ve kanabinoid reseptörü CB₁, ile etkileşimlerinin incelenmesi biyolojik etki mekanizmalarını anlamak açısından faydalıdır. Daha önce anlatıldığı üzere, özellikle bağımlılık yapıcı yan etkileri nedeni ile, bu bileşiklerin ilaçtan ziyade sadece öncü bileşik olarak değerlendirilmeleri daha uygun olacaktır. Bu ligandlar benzer farmakofor gruplar içeren, yan etkileri minimuma indirilmiş yeni potansiyel bileşikler tasarlamak için öncü bileşikler olarak kullanılabilirler.

Bu tez çalışmasında çeşitli kanabinoid türevleri ve benzer kimyasal yapıya sahip bileşikler ile yapılan hesaplamalar sonucunda, elde edilen bağlanma afinitelerine göre sinir sistemi enzimlerine ilgilerinin olup-olmadığı tespit edilmiştir. Elde edilen bağlanma afiniteleri, bazı türevlerin MSS enzimlerini çok kuvvetli inhibe etme potansiyeli taşıdıklarını göstermiştir. Ayrıca her sinir sistemi enzimi ile iyi bağlanma afinitesi veren ligandlar için farmakofor grupları gösterilmiştir. Hesaplanan ADME özellikleri de farmakokinetik açıdan genellikle olumlu nitelikte olup ilaç özelliği gösterdiklerinden öncü bileşik potansiyeline sahiptirler.

Moleküler doking ve ADME hesaplamaları sonuçları, sinir sistemi enzimleri ile özellikle fitokanabinoid olan THC ve THCV'nin, sentetik kanabinoidlerden olan JWH-018, JWH-073, HU-210 ve AM-2201, WIN 55, 212-2'nin iyi bağlanma afiniteleri göstererek enzimlerin aktif bölgesinde kuvvetli bağlanma etkileşimleri yaptıkları görülmüştür. Bu kanabinoid türevlerinin potansiyel iyi birer sinir sistemi inhibitörü oldukları *in silico* olarak tahmin edilmiştir.

Diğer yandan, moleküler doking sonuçlarına göre, söz konusu bileşiklerin incelenen sinir sistemi enzimlerinden bir çoğuna yüksek bağlanma afinitesi göstermeleri biyolojik aktivitelerinin çeşitliliğine işaret eder. Ancak, aynı zamanda hedef seçiciliklerinin zayıf olması sebebiyle yan etkilerinin çeşitliliğinin de bir göstergesidir. Bu bağlamda, incelenen kanabinoidlerin bilinen pek çok yan etkileri ve sinir sisteminde kuvvetli bağlanma afinitesi gösterdikleri enzimlerin işlevleri birlikte değerlendirildiğinde, bu yan etkileri ortaya çıkaran farmakodinamik mekanizmalar açıklanabilir. Söz konusu bileşikler için SwissADME ile tahmin edilen farmakokinetik özellikleri genel olarak sentetik kanabinoidlerin BBB geçemediğini ancak fitokanabinoidlerin geçtiğini göstermiştir. Sentetik kanabinoidlerin beyni etkiledikleri bilindiği için bu beklenmeyen bir sonuçtur. BBB geçmeden beynin etkilenmesi, bize bu kanabinoidlerin vücuda alındıktan sonra oluşan metabolitlerinin BBB geçerek beyin fonksiyonlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan, kullanılan tahmin yönteminin hata payı da göz önüne alınmalı ve bu sonuçlar başka bulgularla desteklenmeden kesin doğru olarak değerlendirilmemelidir. Ayrıca, SwissTargetPrediction sonuçlarına göre incelenen kanabinoidlerin insan vücudunda bağlanabilecekleri tüm olası hedef biyomakromoleküller sınıflandırıldığında, genellikle en yüksek oranda A sınıfı G protein-eşleşmiş reseptörlere (GPCR: G protein-coupled receptor) bağlandıkları tahmin edilmiştir. Kannabinoid reseptörleri CB1, CB2 ve çeşitli opioid reseptörleri de GPCR sınıfına dahil olduklarından bu mantıklı bir tahmindir. Ancak, GPCR sınıfı içinde daha birçok farklı işlevleri olan reseptörler de bulunur. Dahası, hedef tahminleri, LSD hariç bu kanabinoidlerin diğer çeşitli makromolekül sınıflarına da (genellikle nükleer reseptör, iyon kanalları, elektrokimyasal taşıyıcılar, kinazlar, oksidoredüktazlar) afinitelerinin bulunduğunu göstermektedir. Tüm bu bulgulardan, söz konusu bileşiklerin vücuda alındığında kanabinoid reseptörlerinin dışında çok çeşitli yaşamsal mekanizmalara müdahale edeceğini ve özellikle sinir sistemindeki yolakları etkileyeceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

Accelrys Software Inc., (2013), Discovery Studio Modeling Environment, Release 4.0, San Diego

Ali, J., Camilleri, P., Brown, M. B., Hutt, A. J. & Kirton, S. B. (2012) Revisiting the general solubility equation: in silico prediction of aqueous solubility incorporating the effect of topographical polar surface area. *J. Chem. Inf. Model.* 52, 420–428

Alexandros, M., Hongfeng, D. (2001) Cannabimimetic Indole Derivatives, 04-26

Anderson, L. (2014) MDMA, <https://www.drugs.com/> (2016)

Ashburn, T.T. and Thor, K.B. (2004) Drug Repositioning: Identifying and Developing New Uses for Existing Drugs *Nat. Rev. Drug Discov.*, 3, 673–683

Aung, M.M., Griffin, G., Huffman, J.W., Wu, M., Keel, C., Yang, B., Showalter, V.M., Abood, M.E., Martin, B.R. (2000) Influence of the N-1 Alkyl Chain Length of Cannabimimetic Indoles Upon CB₁ and CB₂ Receptor Binding, *Drug and Alcohol Dependence*, 60, 133-140

Aydın, O., (2011) ‘‘Hidrazon Türevi MAO İnhibitörleri ile Akılcı İlaç Tasarımına Yönelik QSAR Analizi’’, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

Bach, A.W., Lan, N.C., Johnson, D.L., Abell, C.W., Bembenek, M.E., Kwan, S.W., Seeburg, P.H., Shih, J.C. (1988) cDNA Cloning of Human Liver Monoamine Oxidase A and B: Molecular Basis of Differences in Enzymatic Properties, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85, 4934–4938

Berg, S., Bergh, M., Helberg, S., Högdin, K., Alfredsson, Y.L., Söderman, P., Berg, S.V., Weigelt, T., Örmö, M., Xue, Y., Tucker, J., Neelissen, J., Jerning, E., Nilsson, Y., Bhat, R. (2012) Discovery of Novel Potent and Highly Selective Glycogen Synthase Kinase-3 β Inhibitors for Alzheimer's Disease: Design, Synthesis and Characterization of Pyrazines, *Journal of Medicinal Chemistry*, 55, 9107-9119

Bhuvanendran, S., Hanapi, N.A., Ahemad, N., Othmsn, I., Yusof, S.R., Shaikh, M.F. (2019) Embelin, a Potent Molecule for Alzheimer's Disease: A Proof of Concept From Blood-Brain-Barrier Permeability, Acetylcholinesterase Inhibition and Molecular Docking Studies, *Frontiers in Neuroscience*, 13, 1-10

Bileck, A., Ferk, F., Al-Serori, H., Koller, V.J., Muqaku, B., Haslberger, A., Auwarter, V., Gerner, C., Knasmüller, S. (2016) Impact of a Synthetic Cannabinoid (CP-47,497-C8) on Protein Expression in Human Cells: Evidence for Induction of Inflammation and DNA Damage, *Archives of Toxicology*, 90, 1369-1382

Blankman, J.L., Cravatt, F. (2013) Chemical Probes of Endocannabinoid Metabolism, *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 65, 849-871

Boggs, D.L., Nguyen, J.D., Morgenson, D., Taffe, M., Ranganathan, M. (2017) Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Tetrahydrocannabinol, *Neuropsychopharmacology*, 43, 142-154

Bonivento, D., Milczek, E.M., McDonald, G.R., Binda, C., Holt, A., Edmondson, D.E., Mattevi, A. (2010) Potentiation of Ligand Binding Through Cooperative Effects in Monoamine Oxidase B, *The Journal of Biological Chemistry*, 285 (47), 36849-36856

Brenk, R. *et al.* (2008) Lessons learnt from assembling screening libraries for drug discovery for neglected diseases. *ChemMedChem* 3, 435-444

Caldwell, J.H., Klevanski, M., Saar, M., Müller, U.C. (2013) Amyloid Precursor Protein as a Protective Factor in Acute Neuronal Insults, *Mechanism of Development*, 130, 433-446

Can, N.Ö., Osmaniye, D., Levent, S., Sağlık, B.N., Korkut, B., Atlı, Ö., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A. (2018) Design, Synthesis and Biological Assessment of New Thiazolylhydrazine Derivatives as Selective and Reversible *h*MAO-A Inhibitors, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 144, 68-819

Carhart-Harris, R.L., Muthukumaraswamy, S., Roseman, L., Kaelena, M., Droog, W., Murphy, K., Tagliazucchi, E., Schenberg, E.E., Nest, T., Orban, C., Leech, R., Williams, L.T., Williams, T.M., Bolstridge, M., Sessa, B., McGonigle, J., Sereno, M.I., Nichols, D., Hellyer, P.J., Hobden, P., Evans, J., Singh, K.D., Wise, R.G., Curran, H.V., Feilding, A., Nutt, D.J. (2016) Neural Correlates of the LSD Experience Revealed by Multimodal Neuroimaging, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1-6

Cascio, M.G., Gauson, L.A., Stevenson, L.A., Ross, R.A., Pertwee, R.G. (2010) Evidence that the Plant Cannabinoid Cannabigerol is a Highly Potent α_2 - Adrenoceptor Agonist and Moderately Potent 5HT_{1A} Receptor Antagonist Cereto-Massagué, A., Ojeda, M.J., Valls, C., Mulero, M., Pujadas, G. and Garcia-Vallvé, S. (2015) Tools for In silico Target Fishing, *Methods*, 71, 98–103

Cheung, J., Rudolph, M.J., Burshteyn, F., Cassidy, M.S., Gary, E.N., Love, J., Franklin, M.C., Height, J.J. (2012) Structure of Human Acetylcholinesterase in Complex with Pharmacologically Important Ligands, *Journal of Medicinal Chemistry*, 55, 10282-10286

Cichero, Ligresti, A., Allara, M., Marzo, V.D., Lazzati, Z., D'Ursi, P., Marabotti, A., Milanesi, L., Spallarossa, A., Ranise, A., Fossa, P. (2011) Homology Modeling in Tandem with 3D-QSAR Analyses: A Computational Approach to Depict the Agonist Binding Site of the Human CB2 Receptor, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 4489-4505

Colovic, M.B., Krstic, D.Z., Pasti, T.D.L., Bondzic, A.M., Vasic, V.M. (2013) Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology, *Current Neuropharmacology*, 11, 315-335

Daina, A., Michielin, O., Zoete, V. (2014) iLOGP: A Simple, Robust and Efficient Description of *n*-Octanol/Water Partition Coefficient for Drug Design Using the GB/SA Approach, *Journal of Chemical Information and Modeling*

Daina, A., Zoete, V. (2016) A Boiled-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules, *ChemMedChem*, 11, 1117-1121, 1-18

Daina, A., Michielin, O., Zoete, V. (2017) SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules, *Scientific Reports*, 7, 1-13

Daina, A., Michielin, O., Zoete, V. (2019) SwissTargetPrediction: Update Data and New Features for Efficient Prediction of Protein Targets of Small Molecules, *Nucleic Acids Research*, 47, 357-364

Debela, M., Hess, P., Magdolen, V., Schechter, N.M., Steiner, T., Huber, R., Bode, W., Goetting, P. (2007) Chymotryptic Specificity Determinants in The 1.0 Å Structure of the Zinc-Inhibited Human Tissue Kallikrein 7, *Proceeding of The National Academy of Sciences of The United States of America*, 104 (41), 16086-16091

Delaney, J. S. ESOL: Estimating Aqueous Solubility Directly from Molecular Structure. (2004) *J. Chem. Inf. Model.* 44, 1000–1005

Devane, W.A., Breuer, A., Sheskin, T., Jaerbe, T.U.C., Eisen, M.S., Mechoulam, R. (1992) A Novel Probe for the Cannabinoid Receptor, *American Chemical Society*, 35, 2065-2069

Dhiman, P., Malik, N., Khatkar, A. (2018) Hybrid Caffeic Acid Derivatives as Monoamine Oxidase Inhibitors: Synthesis, Radical Scavenging Activity, Molecular Docking Studies and *In Silico* ADMET Analysis, *Chemistry Central Journal*, 12, 1-17

Ding, H., Takigawa, I., Mamitsuka, H. and Zhu, S. (2014) Similarity-Based Machine Learning Methods for Predicting Drug-Target Interactions: A Brief Review, *Brief. Bioinformatics*, 15, 734–747

Dolles, D., Nimczick, M., Scheiner, M., Ramler, J., Stadtmüller, P., Sawatzky, E., Drakopoulos, A., Storiffer, C., Wittmann, H.J., Strasser, A., Decker, M. (2016) Aminobenziimidazoles and Structural Isomers as Templates for Dual-Acting Butyrylcholinesterase Inhibitors and *hCB₂R* Ligands to Combat Neurodegenerative Disorders, *ChemMedChem*, 11, 1270-1283

Erdem, S. (2017) Computer-Aided Drug Design, Lecture Notes, Marmara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi

Ertl, P. & Schuffenhauer, A. (2009) Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions. *J. Cheminform.* 1, 8

Feng, Z., Pearce, L.V., Zhang, Y., Xing, C., Herold, B.K.A., Ma, S., Hu, Z., Turcios, N.A., Yang, P., Tong, Q., McCall, A.K., Blumberg, P.M., Xie, X.Q. (2016) Multi-Functional Diarylurea Small Molecule Inhibitors of TRPV1 with Therapeutic Potential for Neuroinflammation, *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 18 (4), 898-913

Fisar, Z., (2010) Inhibition of Monoamine Oxidase Activity by Cannabinoids, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 381, 563–572

Ford, B.M., Tai, S., Fantegrossi, W.E., Prather, P.L. (2017) Synthetic Pot: Not Your Grandfather's Marijuana, *Trends in Pharmacological Sciences* , 38, 257-276

Freitas, H.R., Isaac, A.R., Lopes, R.M., Diaz, B.L., Trevenzoli, I.H., Reis, R.A.D.M. (2017) Polyunsaturated Fatty Acids and Endocannabinoids in Health and Diseases, *Nutritional Neuroscience*, 21, 695-714

Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B. Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J.A., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Keith, T., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, O., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J., Fox, D.J. (2010) Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian Inc., Wallingford CT.

Gaulton, A., Hersey, A., Nowotka, M., Bento, A.P., Chambers, J., Mendez, D., Mutowo, P., Atkinson, F., Bellis, L.J., Cibrián-Uhalte, E. (2017) The ChEMBL Database in 2017, *Nucleic Acids Res.*, 45, 945–954

Gfeller, D., Michielin, O., Zoete, V. (2013) Shaping the Interaction Landscape of Bioactive Molecules, *Bioinformatics*, 29 (23) 3073-3079

Ghaleb, A., Aouidate, A., Bouachrine, M., Lakhliifi, T., Sbail, A. (2019) Discovery of Novel 1,2,3-Triazole Analogues as Anti-Tuberculosis Agents Using 3D QSAR, Molecular Docking and In Silico ADMET Screening, *Analytical and Bioanalytical Chemistry Research*, 6 (1), 215-229

Ghamari, N., Zarei, O., Reiner, D., Dastmalchi, S., Stark, H., Mivehroud, M.H. (2019) Histamine H3 Receptor Ligands by Hybrid Virtual Screening, Docking, Molecular Dynamics Simulations, and Investigation of Their Biological Effects, *Chemical Biology Drug Design*, 93, 832-843

Golpich, M., Amini, E., Hemmati, F., Ibrahim, N.M., Rahmani, B., Mohamed, Z., Raymond, A.A., Dargahi, L., Ghasemi, R., Ahmadiani, A. (2015) Glycogen Synthase Kinase-3 beta Signaling: Implications for Parkinson's Disease, *Pharmacological Research*, 97, 16-26

Goodwin, R.J.A., Bunch, J., McGinnity, D.F. (2017) Mass Spectrometry Imaging in Oncology Drug Discovery, *Advances in Cancer Research*, 134, 133-171

Gökcan, H. A (2010) Computational Study on Inactivation Mechanism of GABA-AT, M.Sc. Thesis, İstanbul Technical University Computational Science and Engineering, İstanbul, Türkiye, 25-28

Grimsby, J., Chen, K., Wang, L.J., Ian, N.C., Shih, J.C. (1991) Human Monoamine Oxidase A and B Genes Exhibit Identical Exon-Intron Organization, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88, 3637–3641

Gudino, E.T., Salazar, J.A.G., Herrera, J.R.B., Ferrara, J.G.T., Campos, Z.M., Hernandez, R.S.R., Santiago, A., Pastor, N., Zertuche, M.F. (2018) Novel-Substituted Heterocyclic GABA Analogues Enzymatic Activity Against the GABA-AT Enzyme from *Pseudomonas Fluorescens* and In Silico Molecular Modeling, *Molecules*, 23, 1-26

Hoffner, G., Djian, P. (2017) Transglutaminase in Neurological Diseases, *Impact Journals*, 8 (34), 55772-55773

Hua, T., Vemuri, K., Pu, M., Qu, L., Han, G.W., Wu, Y., Zhao, S., Shui, W., Li, S., Korde, A., Laprairie, R.B., Stahl, E.L., Ho, J.H., Zvonok, N., Zhou, H., Kufareva, I., Wu, B., Zhao, Q., Hanson, M.A., Bohn, L.M., Makriyannis, A., Stevens, R.C., Liu, Z.J. (2016) Crystal Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB₁, *Department of Health & Human Services*, 167 (3), 750-762

Huang, S., Ren, Y., Peng, X., Qian, P., Meng, L. (2019) Computer-Aided Drug Design, Synthesis, and Anticoagulant Activity Evaluation of Novel Dabigatran Derivatives as Thrombin Inhibitors, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 137, 1-14

Hurd, Y.L., Manzoni, O.J., Pletnikov, M.V., Lee, F.S., Bhattacharyya, S., Melis, M. (2019) Cannabis and the Developing Brain : Insights into Its Long-Lasting Effects, *The Journal of Neuroscience*, 39 (42), 8250-8258

Jang, T.H., Lee, D.S., Choi, K., Jeong, E.M., Kim, I.G., Kim, Y.W., Chun, J.N., Jeon, J.H., Park, H.H. (2014) Crystal Structure of Transglutaminase 2 with GTP Complex and Amino Acid Sequence Evidence of Evolution of GTP Binding Site, PLOS ONE, 9 (9)

Johnson,M., Lajiness,M. and Maggiora,G. (1989) Molecular Similarity: A Basis for Designing Drug Screening Programs, Prog. Clin. Biol. Res., 291, 167–171

Juncosa, J.I., Takaya, K., Le, H.V., Moschitto, M.J., Weerawarna, P.M., Mascarenhas, R., Liu, D., Dewey, S.L., Silverman, R.B. (2018) Journal of American Chemical Society, 140, 2151-2164

Karlsson, J., Morgillo, C.M., Deplano, A., Smaldone, G., Pedone, E., Luque, F.J., Svensson, M., Novellino, E., Congiu, C., Onnis, V., Catalanotti, B., Fowler, C.J. (2015) Interaction of The N-(3-Methylpyridin-2-yl) Amide Derivatives of Flurbiprofen and Ibuprofen with FAAH: Enantiomeric Selectivity and Binding Mode, PLOS ONE, 10 (11)

Koçancı, F.G., Aslım, B. (2016) Structure and Functions of Acetylcholinesterase and Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of Plants, 6 (1), Manas journal of Agriculture and Life Science, 19-35

Kola,I., Landis,J. (2004) Can the Pharmaceutical Industry Reduce Attrition Rates? Nat. Rev. Drug Discov., 3, 711–715

Kumar, K.K., Benami, M.S., Robertson, M.J., ..., Malhotra, S.V., Kobilka, B.K., Skiniotis, G. (2019) Structure of a Signaling Cannabinoid Receptor 1-G Protein Complex, Cell, 176, 1-11

Kuster, J.E., Stevenson, J.I., Ward, S.J., D'Ambra, T.E., Haycock, D.A. (1993) Aminoalkylindole Binding in rat Cerebellum: Selective Displacement by Natural and Synthetic Cannabinoids, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 264, 1352-1363

Lavecchia, A., Cerchia, C. (2016) In silico Methods to Address

Polypharmacology: Current Status, Applications and Future Perspectives, Drug Discovery Today, 21, 288-298

Lee, H., Doud, E.H., Wu, R., Sanishvili, R., Juncosa, J.I., Liu, D., Kelleher, N.L., Silverman, R.B. (2015) Mechanism of Inactivation of γ -Aminobutyric Acid Aminotransferase by (1S,3S)-3-Amino-4-difluoromethylene-1-cyclopentanoic Acid (CPP-115), Journal of The American Chemical Society, 137, 2628-2640

Lee, H., Le H.V., Wu, R., Doud, E., Sanishvili, R., Kellie, J.F., Compton, P.D., Pachaiyappan B., Liu, D., Kelleher, N.L., Silverman, R.B. (2015) Mechanism of Inactivation of GABA Aminotransferase by (E)- and (Z)-(1S,3S)-3-Amino-4-Fluoromethylenyl-1-Cyclopentanoic Acid, Department of Health and Human Services, 10 (9), 2087-2098

Leon, R., Garcia, A.G., Contelles, J.M. (2013) Recent Advances in The Multitarget-Directed Ligands Approach for The Treatment of Alzheimer's Disease, Medicinal Research Reviews, 33 (1), 139-189

Liu, X.G., Lv, M.C., Huang, M.Y., Sun, Y.Q., Gao, P.Y., Li, D.Q. (2019) A Network Pharmacology Study on the Triterpene Saponins from *Medicago sativa* L. for the Treatment of Neurodegenerative Diseases, Journal of Food Biochemistry, 1-13

Lipparini, F., de Carolis, A.S., Longo, V.G. (1969) A Neuropharmacological Investigation of Some Trans- Tetrahydrocannabinol Derivatives, Physiology & Behavior, 4 (4), 527-532

Lounkine, E., Keiser, M.J., Whitebread, S. (2012) Large Scale Prediction and Testing of Drug Activity on Side->Effect Targets, Nature 486, 361-367

Lu, H., Silvermann, R.B. (2006) Fluorinated Conformationally-Restricted γ -Aminobutyric Acid Aminotransferase Inhibitors, National Institutes of Health, 29, 7404-7432

Lucido, M.J., Orlando B.J., Vecchio, A.J., Malkowski, M.G. (2016) The Crystal Structure of Aspirin Acetylated Human Cyclooxygenase-2: Insight Into The Formation of Products With Reversed Stereochemistry, Department of Health & Human Services, 55 (8), 1226-1238

- Keiser, M.J., Setola, V., Irwin, J.J. (2009) Predicting New Molecular Targets for Known Drugs *Nature*, 462, 175–181
- Mahadevan, A., Siegel, C., Martin, B.R., Abood, M.E., Beletskaya, I., Razdan, R.K. (2000) Novel Cannabinol Probes for CB₁ and CB₂ Cannabinoid Receptors, *American Chemical Society*, 43, 3778-3785
- Mattsson, N., Rajendran, L., Zetterberg, H., Gustavsson, M., Andreasson, U., Olsson, M., Brinkmalm, G., Lundkvist, J., Jacobson, L.H., Perrot, L., Neumann, U., Borghys, H., Mercken, M., Dhuyvetter, D., Jeppsson, F., Blennow, K., Portelius, E. (2012), β -Amyloid Pattern after BACE1 Inhibition, *PLoS ONE*, 7
- Mendez, D., Gaulton, A., Bento, A.P., Chambers, J., De Veij, M., Félix, E., Magariños, M.P., Mosquera, J.F., Mutowo, P., Nowotka, M. (2019) ChEMBL: Towards Direct Deposition of Bioassay Data, *Nucleic Acids Res.*, 47, 930–940
- Mileni, M., Garfinkle, J., DeMartino, J.K., Cravatt, B., Boger, D.L., Stevens, R.C. (2009) Binding and Inactivation Mechanism of a Humanized Fatty Acid Amide Hydrolase by α -Ketoheterocycle Inhibitors Revealed from Co-Crystal Structure, *National Institutes of Health*, 131 (30), 10497-10505
- Mileni, M., Kamtekar, S., Wood, D.C., Benson, T.E., Cravatt, B.F., Stevens R.C. (2010) Crystal Structure of Fatty Acid Amide Hydrolase Bound to the Carbamate Inhibitor URB597: Discovery of a Deacylating Water Molecule and Insight Into Enzyme Inactivation, *Journal of Molecular Biology*, 400, 743-754
- Miller, G.M. (2011) The Emerging Role of Trace Amine-Associated Receptor 1 in the Functional Regulation of Monoamine Transporters and Dopaminergic Activity, *Journal of Neurochemistry*, 116, 164-176
- Morales, P., Hurst, D.P., Reggio, P.H. (2017) Molecular Target of The Phytocannabinoids-A Complex Picture, *Department of Healthy & Human Services*, 103, 103-131
- Morris, G.M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M.F., Belew, R.K., Goodsell, D.S., Olson, A.J. (2009) AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility, *Journal of Computational Chemistry*, 16,

Murafuji, H., Sakai, H., Goto, M., Imajo, S., Sugawara, H., Muto, T. (2017) Discovery and Structure-Activity Relationship Study of 1,3,6-trisubstituted 1,4-diazepane-7-ones as Novel Human Kallikrein 7 Inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27, 5272-5276

Negraes, P.D., Trujillo, C.A., Pillat, M.M., Teng, Y.D., Ulrich, H. (2015) Roles of Kinins in The Nervous System, *Cell Transplantation*, 24, 613-623

Nomura, D.K., Morrison, B.E., Blankman, J.L., Long, J.Z., Kinsey, S.G., Marcondes, M.C.G., Ward, A.M., Lichtman, A.H., Conti, B., Cravatt, B.F. (2011) Endocannabinoid Hydrolysis Generates Brain Prostaglandins That Promote Neuroinflammation, *National Institutes of Health*, 334 (6057), 809-813

Novac, N. (2013) Challenges and Opportunities of Drug Repositioning Trends *Pharmacologic Science*, 34, 267-272

Oliveira, C., Bagetta, D., Cagide, F., Teixeira, J., Amorim, R., Silva, T., Garrido, J., Remiao, F., Uriarte, E., Oliveira, P.J., Alcaro, S., Ortuso, F., Borges, F. (2019) Benzoic Acid-Derived Nitrones: A New Class of Potential Acetylcholinesterase Inhibitors and Neuroprotective Agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 174, 116-129

Orlando, B.J., Malkowski, M.G. (2016) Crystal Structure of Rofecoxib Bound to Human Cyclooxygenase-2, *Structural Biology Communications*, 72, 772-776

Orlando, B.J., Malkowski, M.G. (2016) Substrate-Selective Inhibition of Cyclooxygenase-2 by Fenamic Acid Derivatives Is Dependent on Peroxide Tone, *The Journal of Biological Chemistry*, 291 (29), 15069-15081

Ossato, A., Uccelli, L., Bilel, S., Cannaza, I., Domenico, G.D., Pasquali, M., Pupillo, G., Luca, M.A.D., Boschi, A., Vincenzi, F., Rimondo, C., Beggiato, S., Ferraro, L., Varani, K., Borea, P.A., Serpelloni, G., De-Giorgio, F., Marti, M. (2017) Psychostimulant Effect of the Synthetic Cannabinoid JWH-018 and

AKB48: Behavioral, Neurochemical, and Dopamine Transporter Scan Imaging Studies in Mice, *Frontiers in Psychiatry*, 8

Ozturk, H.M., Yetkin, E., Ozturk, S. (2019) Synthetic Cannabinoids and Cardiac Arrhythmia Risk: Review of the Literature, *Cardiovascular Toxicology*, 19, 191-197

Palmer, S.E. (2011) Synthetic Cannabinoid JWH-018 and Psychosis: An Explorative Study, *Drug and Alcohol Dependence*, 117, 152-157

Pandey, P., Chaurasiya, N.D., Tekwani, B.L., Doerksen, R.J. (2018) Interactions of Endocannabinoid Virodhamine and Related Analogs with Human Monoamine Oxidase-A and -B, *Biochemical Pharmacology*, 155, 82-91

Patel, S., Vuillard, L., Cleasby, A., Murray, C.W., Yon, J. (2004) Apo and Inhibitor Complex Structure of Bace (β -Secretase), *Journal of Molecular Biology*, 343, 407-416

Patel, S., Vuillard, L., Cleasby, A., Murray, C.W., Yon, J. (2004) Apo and Inhibitor Complex Structure of BACE (β -secretase), *Journal of Molecular Biology*, 343, 407-416

PDSP Database (2013) <http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php> (08.12.2019)

Pektaş, İ. Bitki Gelişim Düzenleyicilerinin Antioksidan Enzimler Üzerindeki Etkisinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir, Türkiye, 2009

Pertwee, R.G. (2008) The Diverse CB1 and CB2 Receptor Pharmacology of Three Plant Cannabinoids: Delta9-tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin, *British Journal of Pharmacology*, 153, 199-215

Poleg, S., Golubchik, P., Offen, D., Weizman, A. (2018) Cannabidiol as a Suggested Candidate for Treatment of Autism Spectrum Disorder, *Progress in*

Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, 89, 90-96

Potts, R. O. & Guy, R. H. (1992) Predicting Skin Permeability. Pharm. Res. 09, 663–669

Protein Data Bank, <https://www.rcsb.org/> (20.12.2019)

Rampa, A., Bartolini, M., Bisi, A., Belluti, F., Gobbi, S., Andrisano, V., Ligresti, A., Marzo, V.D. (2012) The First Dual ChE/FAAH Inhibitors: New Perspectives for Alzheimer's Disease?, American Medical Society Medicinal Chemistry Letters, 3, 182-186

Sagar, R.D., Burston, J.J., Chapman, V. (2012) Dynamic Changes to the Endocannabinoid System in Models of Chronic Pain, Philosophical Transactions of The Royal Society, 367, 3300-3311

Saha, A., Shih, A.Y., Mirzadegan, T., Seierstad, M. (2018) Predicting The Binding of Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitors by Free Energy Perturbation (FEP), Journal of Chemical Theory and Computation

Saqib, A., Karigar, C. (2008) *Cyclooxygenase Isoform in Helath and Disease*, The Internet Journal of Pharmacology, 7 (1)

Scala, C.D., Fantini, J., Yahi, N., Barrantes, F.J., Chahinian, H. (2018) Anandamide Revisited: How Cholesterol and Ceramides Control Receptor-Dependent and Receptor-Independent Signal Transmission Pathways of a Lipid Neurotransmitter, Biomolecules, 8 (31), 1-22

Schneidman-Duhovny, D., Dror, O., Inbar, Y., Nussinov, R., Wolfson, H.J. (2008) PharmaGist: A Webserver for Ligand-Based Pharmacophore Detection, Nucleic Acids Research, 36, 223-228

Sciu, M.L., Perez, V.S., Gonzalez, L.M., Benitez, R., Perez, D.I., Perez, C., Campillo, N.E., Martinez, A., Moyano, E.L. (2018) Computer-Aided Molecular Design of Pyrazolotriazines Targeting Glycogen Synthase Kinase 3, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 34 (1), 87-96

Scott, J.D., Li, S.W., Brunskill, A.P.J., Chen, X., Cox, K., Cumming, J.N., Forman, M., Gilbert, E.J., Hodgson, R.A., Hyde, L.A., Jiang, Q., Iserloh, U., Kazakevich, I., Kuvelkar, R., Mei, H., Meredith, J., Misiaszek, J., Orth, P., Rossiter, L.M., Slater, M., Stone, J., Strickland, C.O., Voigt, J.H., Wang, G., Wang, H., Wu, Y., Greenlee, W.J., Parker, E.M., Kennedy, M.E., Stamford, A.W. (2016) Discovery of The 3-Imino-1,2,4-thiadiazinane 1,1-Dioxide Derivative Verubecestat (MK-8931)-A β -Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1 Inhibitor for The Treatment of Alzheimer' Disease, *Journal of Medicinal Chemistry*, 59, 10435-10450

Shamagsumova, R.V., Efimova O.Y., Gorbachuk, V.V., Evtugyn, V.G., Stoikov I.I., Evtugyn, G.A. (2019) Electrochemical Acetylcholinesterase Biosensor Based on Polylactide-Nanosilver Composite for the Determination of Anti-dementia Drugs, *Analytical Letters*, 52 (10), 1558-1578

Shi, R., Wu, Q., Xin, C., Yu, H., Lim, K.L., Li, X., Shi, Z., Zhang, C.W., Qian, L., Li, L., Huang, W. (2019) Structure-Based Specific Detection and Inhibition of Monoamine Oxidases and Their Applications in Central Nervous System Diseases, *ChemBioChem*, 20, 1487-1497

Son, S.Y., Ma, J., Kondou, Y., Yoshimura, M., Yamashita, E., Tsukihara, T. (2008) Structure of Human Monoamine Oxidase A at 2.2 Å Resolution: The Control of Opening The Entry for Substrates/Inhibitors, *Proceeding of The National Academy of Sciences of The United States of America*, 105 (15), 5739-5744

Stewart, J.J.P. (2007) ‘ ‘ Optimization of Parameters for Semiempirical Methods, V. Modification of NDDO Approximations and Application to 70 Elements’’, *Journal of Molecular Modeling*, 13, 1173-1213

SwissADME, <http://www.swissadme.ch/>, 2019

SwissTargetPrediction, <http://www.swisstargetprediction.ch/>, 2019

Tipton, K.F., O'Sullivan, J., Youdim, M.B.H. (2004) Monoamine Oxidase: Function in the central nervous system, *Encyclopedia of Neuroscience*, 1-17

Trott, O., Olson, A.J. (2010) Software News and Update AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading, *Journal of Computational Chemistry*, 31, 455-461

Turner, S.E., Williams, C.M., Iversen, L., Whalley, B.J. (2017) Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids, *Phytocannabinoids*, 103, 61-101

Veena, B.S., Sujatha, E. (2019) *In Silico* Molecular Docking Analysis of Isolated Homoisoflavanones From Bulbs of *Ledabouria Revoluta* As GABA_A Receptor Inhibitors, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10 (9), 4315-4321

Viana, J.O., Felix, B., Maia, M.S., Serafim, V.L., Scotti, L., Scotti, M.T. (2018) Drug Discovery and Computational Strategies in The Multitarget Drugs Era, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54, 1-25

Vivo, G.D., Lorenzo, R.D., Ricotta, M., Gentile, V. (2009) Role of The Transglutaminase Enzymes in The Nervous System and Their Possible Involvement in Neurodegenerative Diseases, *Current Medicinal Chemistry*, 16, 4767-4773

Wagner, F.F., Benajiba, L., Campbell, A.J., Weiwer, M., Sacher, J.R., Gale, J.P., Ross, L., Puissant, A., Alexe, G., Conway, A., Back, M., Pikman, Y., Galinsky, I., DeAngelo, D.J., Stone, R.M., Kaya, T., Shi, X., Robers, M.B., Machleidt, T., Wilkinson, J., Hermine, O., Kung, A., Stein, A.J., Lakshminarasimhan, D., Hemann, M.T., Scolnick, E., Zhang, Y.L., Pan, J.Q., Stegmaier, K., Holson, E.B. (2018) Exploiting an Asp-Glu “Switch” in Glycogen Synthase Kinase 3 to Design Paralog Selective Inhibitors for Use in Acute Myeloid Leukemia, *Department of Health & Human Services*, 10 (431),

Watkins, B.A. (2018) Endocannabinoids, Exercise, Pain and a Path to Health with Aging, *Molecular Aspect of Medicine*, 64, 68-78

Wermuth, C.G., Ganellin, C.R., Lindberg, P., Mitscher, L.A. (1998) Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry, *Annu. Rep. Med. Chem.*, 33, 385-395 (a)

Wermuth, C.G., Ganellin, C.R., Lindberg, P., Mitscher, L.A. (1998) Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry, *International Union of Pure and Applied Chemistry*, 70 (5), 1129-1143 (b)

Wildman, S. A. & Crippen, G. M. (1999) Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions. *J. Chem. Inf. Model.* 39, 868–873

Willett, P., Winterman, V. (1986) A Comparison of Some Measures for the Determination of Inter-Molecular Structural Similarity Measures of Inter-Molecular Structural Similarity, *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 5, 18–25

Yousef, G.M., Kishi, T., Diamandis, E.P. (2003) The Human Kallikrein Gene Family: New Biomarkers for Ovarian Cancer, *Clinica Chimica Acta*, 329, 1-8

Zhao, Y., Truhlar, D.G., (2008) “Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry”, *Accounts of Chemical Research*, 41 (2), 157-167

EKLER

Tablo Ek-1. Her bileşik için AChE ile 5 kez tekrarlanarak yapılan flex molekül doking hesaplamaları sonucunda enzimin aktif bölgesine bağlanan konformasyonların bağlanma enerjisi (ΔG ; kkal/mol) değerleri

Bileşik	Deneme Sayısı	1	2	3	4	5
AM-2201		-8.9	-11.2	-11.3	-11.3	-11.4
Amfetamin		-6.4	-6.4	-6.4	-6.4	-6.4
Kanabisiklo-hegzanol		-9.9	-9.8	-9.9	-9.8	-8.7
Kanabinol		-10.0	-8.5	-8.5	-10.1	-10.1
Kanabidiol		-7.9	-9.4	-9.4	-7.6	-9.4
Kanabigerol		-9.1	-9.5	-9.6	-9.2	-9.5
Kanabikrom		-8.3	-8.4	-8.8	-9.2	-8.4
JWH-018		-11.3	-8.9	-8.9	-11.3	-8.9
JWH-073		-11.4	-9.0	-9.0	-11.4	-11.3
HU-210		-9.2	-9.0	-9.1	-9.2	-9.1
LSD		-8.5	-8.4	-8.4	-8.5	-8.4
MDMA		-7.5	-6.8	-7.4	-6.8	-7.4
THC		-10.1	-10.0	-8.8	-10.0	-8.5
THCV		-9.4	-9.4	-9.4	-8.5	-9.4
WIN 55,212-2		-9.5	-9.6	-9.6	-9.6	-9.5

Tablo Ek-2. Her bileşik için BACE-1 ile 5 kez tekrarlanarak yapılan flex moleküler doking hesaplamaları sonucunda enzimin aktif bölgesine bağlanan konformasyonların bağlanma enerjisi (ΔG ; kkal/mol) değerleri

Bileşik	Deneme Sayısı	1	2	3	4	5
AM-2201		-7.8	-8.1	-7.9	-7.9	-9.3
Amfetamin		-5.6	-5.5	-5.5	-5.6	-5.6
Kanabisiklo-hegzanol		-8.1	-8.2	-6.7	-8.1	-8.0
Kanabinol		-7.8	-7.7	-7.8	-7.2	-8.4
Kanabidiol		-8.0	-8.0	-8.0	-7.7	-8.2
Kanabigerol		-8.2	-8.4	-8.3	-8.4	-8.3
Kanabikrom		-7.2	-7.7	-7.1	-7.0	-7.3
JWH-018		-9.1	-8.3	-8.3	-7.9	-8.4
JWH-073		-9.1	-7.9	-7.8	-9.0	-7.8
HU-210		-8.5	-7.6	-8.3	-8.4	-8.2
LSD		-8.5	-8.6	-8.1	-8.5	-8.4
MDMA		-6.4	-6.5	-6.5	-6.3	-6.4
THC		-8.4	-8.3	-8.2	-7.7	-8.3
THCV		-7.7	-7.7	-7.7	-7.7	-7.7
WIN 55,212-2		-8.4	-8.3	-8.5	-9.3	-9.3

Tablo Ek-3. Her bileşik için COX-2 ile 5 kez tekrarlanarak yapılan flex molekül doking hesaplamaları sonucunda enzimin aktif bölgesine bağlanan konformasyonların bağlanma enerjisi (ΔG ; kkal/mol) değerleri

Bileşik	Deneme Sayısı	1	2	3	4	5
AM-2201		-9.6	-9.5	-9.7	-9.2	-9.3
Amfetamin		-6.1	-6.1	-6.1	-6.1	-6.1
Kanabisiklo-hegzanol		-8.8	-8.6	-8.5	-8.4	-8.7
Kanabinol		-8.2	-7.8	-8.3	-8.3	-8.3
Kanabidiol		-8.6	-8.0	-7.1	-8.6	-8.8
Kanabigerol		-7.7	-7.8	-8.0	-7.9	-7.9
Kanabikrom		-8.9	-8.7	-8.6	-8.6	-8.8
JWH-018		-9.6	-9.4	-9.1	-9.4	-8.9
JWH-073		-9.7	-9.7	-9.9	-9.9	-9.7
HU-210		-9.9	-9.1	-7.8	-9.1	-8.2
LSD		-9.0	-9.0	-8.4	-9.0	-8.8
MDMA		-6.3	-6.4	-6.3	-6.3	-6.4
THC		-9.0	-8.4	-8.4	-8.7	-8.3
THCV		-8.2	-7.4	-7.8	-8.2	-8.3
WIN		-9.4	-9.7	-9.7	-9.9	-9.8
55,212-2						

Tablo Ek-4. Her bileşik için GABA-AT ile 5 kez tekrarlanarak yapılan flex moleküler doking hesaplamaları sonucunda enzimin aktif bölgesine bağlanan konformasyonların bağlanma enerjisi (ΔG ; kkal/mol) değerleri

Bileşik \ Deneme Sayısı	1	2	3	4	5
AM-2201	-8.6	-8.9	-8.8	-8.4	-8.2
Amfetamin	-6.0	-5.6	-6.0	-6.0	-6.1
Kanabisiklo-hegzanol	-6.8	-7.0	-7.2	-7.4	-7.6
Kanabinol	-8.5	-7.6	-7.8	-7.3	-7.1
Kanabidiol	-7.7	-6.7	-7.0	-7.8	-7.4
Kanabigerol	-6.8	-6.8	-7.3	-7.1	-6.9
Kanabikrom	-8.6	-7.2	-8.5	-7.2	-8.6
JWH-018	-9.0	-9.4	-9.2	-9.0	-9.0
JWH-073	-9.8	-9.3	-9.6	-9.4	-8.7
HU-210	-8.1	-8.0	-7.5	-8.1	-7.9
LSD	-8.1	-8.5	-8.0	-8.1	-8.0
MDMA	-7.0	-6.4	-6.5	-7.0	-6.5
THC	-8.2	-7.9	-7.6	-8.1	-8.8
THCV	-7.6	-6.9	-7.5	-7.6	-7.7
WIN 55,212-2	-9.8	-9.7	-9.4	-9.7	-9.6

Tablo Ek-5. Her bileşik için GSK-3 β ile 5 kez tekrarlanarak yapılan flex moleküler doking hesaplamaları sonucunda enzimin aktif bölgesine bağlanan konformasyonların bağlanma enerjisi (ΔG ; kkal/mol) değerleri

Bileşik	Deneme Sayısı	1	2	3	4	5
AM-2201		-9.1	-9.1	-9.2	-9.1	-9.2
Amfetamin		-5.3	-5.5	-5.3	-5.4	-5.5
Kanabisiklo-hegzanol		-8.0	-8.1	-8.1	-8.3	-8.2
Kanabinol		-8.3	-8.3	-8.3	-8.3	-8.3
Kanabidiol		-7.4	-7.4	-7.4	-7.4	-7.5
Kanabigerol		-7.0	-7.6	-7.2	-7.1	-7.3
Kanabikrom		-8.6	-8.3	-8.5	-8.5	-8.1
JWH-018		-9.3	-9.3	-9.1	-9.3	-9.3
JWH-073		-9.5	-9.5	-9.4	-9.5	-9.5
HU-210		-8.7	-8.7	-8.9	-8.8	-8.7
LSD		-8.7	-8.8	-8.8	-8.8	-8.7
MDMA		-6.1	-6.0	-6.0	-6.1	-6.0
THC		-9.0	-9.0	-9.0	-9.1	-9.0
THCV		-9.0	-9.0	-9.0	-9.0	-9.0
WIN 55,212-2		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0

Tablo Ek-6. Her bileşik için FAAH ile 5 kez tekrarlanarak yapılan flex moleküler doking hesaplamaları sonucunda enzimin aktif bölgesine bağlanan konformasyonların bağlanma enerjisi (ΔG ; kkal/mol) değerleri

Bileşik	Deneme Sayısı	1	2	3	4	5
AM-2201		-9.5	-9.5	-9.5	-9.5	-9.4
Amfetamin		-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7
Kanabisiklo-hegzanol		-8.3	-8.3	-8.5	-8.3	-8.4
Kanabinol		-8.5	-8.6	-8.6	-8.6	-8.5
Kanabidiol		-7.8	-7.8	-7.7	-7.7	-7.8
Kanabigerol		-8.2	-8.9	-8.4	-8.8	-8.2
Kanabikrom		-8.1	-8.2	-8.0	-8.2	-8.5
JWH-018		-9.9	-9.8	-9.6	-9.8	-9.9
JWH-073		-10.1	-10.0	-10.1	-10.1	-10.1
HU-210		-9.3	-9.4	-9.4	-9.4	-9.3
LSD		-8.5	-8.5	-8.3	-8.4	-8.5
MDMA		-6.9	-6.7	-6.8	-6.7	-6.7
THC		-9.4	-9.4	-9.4	-9.4	-9.4
THCV		-8.8	-8.9	-9.1	-8.8	-9.1
WIN		-9.6	-9.6	-9.6	-9.6	-9.6
55,212-2						

Tablo Ek-7. Her bileşik için KKK ile 5 kez tekrarlanarak yapılan flex moleküler doking hesaplamaları sonucunda enzimin aktif bölgesine bağlanan konformasyonların bağlanma enerjisi (ΔG ; kkal/mol) değerleri

Bileşik \ Deneme Sayısı	1	2	3	4	5
AM-2201	-7.0	-7.2	-7.1	-7.1	-7.5
Amfetamin	-4.9	-4.9	-4.9	-5.0	-4.9
Kanabisiklo-hegzanol	-6.0	-6.7	-5.4	-5.5	-5.5
Kanabinol	-7.1	-6.9	-6.6	-6.6	-6.9
Kanabidiol	-6.4	-6.0	-6.0	-6.5	-6.0
Kanabigerol	-6.5	-6.5	-6.9	-6.5	-6.5
Kanabikrom	-6.6	-6.3	-6.5	-5.6	-6.8
JWH-018	-7.3	-7.4	-7.1	-7.3	-7.2
JWH-073	-7.5	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4
HU-210	-7.5	-7.3	-7.2	-7.8	-7.6
LSD	-6.8	-6.8	-6.8	-6.9	-6.8
MDMA	-6.1	-6.2	-6.1	-6.2	-6.1
THC	-8.0	-8.0	-8.0	-8.1	-8.1
THCV	-6.6	-6.9	-6.6	-6.5	-6.8
WIN 55,212-2	-7.3	-7.5	-7.9	-9.6	-7.9

Tablo Ek-8. Her bileşik için MAO-A ile 5 kez tekrarlanarak yapılan flex moleküler doking hesaplamaları sonucunda enzimin aktif bölgesine bağlanan konformasyonların bağlanma enerjisi (ΔG ; kkal/mol) değerleri

Bileşik \ Deneme Sayısı	1	2	3	4	5
AM-2201	-10.1	-10.4	-10.5	-9.2	-10.3
Amfetamin	-6.5	-6.5	-6.5	-6.5	-6.2
Kanabisiklo-hegzanol	-9.2	-10.3	-9.3	-10.1	-9.3
Kanabinol	-9.1	-6.0	-9.2	-6.5	-6.2
Kanabidiol	-9.5	-9.5	-9.4	-9.4	-9.4
Kanabigerol	-8.8	-8.8	-8.7	-8.8	-8.6
Kanabikrom	-9.7	-9.7	-9.7	-9.7	-9.7
JWH-018	-6.7	-9.3	-9.3	-10.4	-10.4
JWH-073	-9.6	-8.9	-9.6	-7.2	-8.8
HU-210	-10.2	-6.4	-10.1	-10.0	-10.2
LSD	-9.8	-9.7	-6.6	-9.8	-9.8
MDMA	-7.3	-7.1	-7.6	-7.3	-6.2
THC	-10.1	-9.4	-8.9	-10.1	-10.0
THCV	-10.4	-8.2	-6.6	-6.0	-10.4
WIN 55,212-2	-7.8	-7.7	-7.1	-7.8	-7.9

Tablo Ek-9. Her bileşik için MAO-B ile 5 kez tekrarlanarak yapılan flex moleküler doking hesaplamaları sonucunda enzimin aktif bölgesine bağlanan konformasyonların bağlanma enerjisi (ΔG ; kkal/mol) değerleri

Bileşik	Deneme Sayısı	1	2	3	4	5
AM-2201		-9.5	-9.4	-9.5	-9.5	-9.3
Amfetamin		-6.4	-7.1	-7.2	-6.5	-6.5
Kanabisiklo-hegzanol		-9.7	-9.7	-9.7	-9.7	-9.0
Kanabinol		-7.8	-7.6	-6.3	-7.8	-7.7
Kanabidiol		-8.3	-8.3	-8.2	-8.2	-8.2
Kanabigerol		-9.2	-9.1	-9.0	-9.0	-8.8
Kanabikrom		-8.6	-5.8	-8.4	-7.5	-8.5
JWH-018		-6.6	-9.6	-9.7	-9.7	-9.8
JWH-073		-6.6	-9.1	-9.1	-9.4	-9.4
HU-210		-5.5	-6.3	-6.2	-6.2	-5.5
LSD		-6.6	-6.6	-6.2	-6.6	-6.2
MDMA		-7.5	-7.5	-7.5	-7.5	-4.9
THC		-6.9	-10.0	-8.8	-6.5	-6.9
THCV		-6.8	-6.8	-9.8	-6.8	-9.9
WIN 55,212-2		-7.2	-7.8	-7.8	-7.8	-7.8

Tablo Ek-10. Her bileşik için TG ile 5 kez tekrarlanarak yapılan flex molekül doking hesaplamaları sonucunda enzimin aktif bölgesine bağlanan konformasyonların bağlanma enerjisi (ΔG ; kkal/mol) değerleri

Bileşik \ Deneme Sayısı	1	2	3	4	5
AM-2201	-8.8	-8.8	-8.7	-8.8	-8.8
Amfetamin	-5.9	-5.5	-6.0	-6.0	-5.9
Kanabisiklo-hegzanol	-5.9	-7.9	-8.2	-7.7	-7.9
Kanabinol	-8.4	-8.5	-8.5	-8.6	-8.6
Kanabidiol	-7.6	-7.6	-7.0	-7.0	-6.9
Kanabigerol	-6.2	-7.9	-6.1	-6.6	-6.4
Kanabikrom	-7.6	-7.8	-7.5	-7.6	-7.6
JWH-018	-8.6	-8.7	-8.7	-8.6	-8.7
JWH-073	-8.6	-8.7	-8.6	-8.6	-8.6
HU-210	-8.0	-8.0	-8.0	-7.8	-6.7
LSD	-7.5	-7.6	-7.4	-8.0	-7.6
MDMA	-6.2	-5.9	-5.7	-5.9	-6.5
THC	-7.9	-7.9	-8.0	-9.0	-7.8
THCV	-8.1	-7.8	-7.8	-8.0	-7.8
WIN 55,212-2	-8.8	-8.8	-8.5	-8.6	-8.5

Tablo Ek-11. Her bileşik için CB₁ ile 5 kez tekrarlanarak yapılan flex moleküler doking hesaplamaları sonucunda enzimin aktif bölgesine bağlanan konformasyonların bağlanma enerjisi (ΔG ; kkal/mol) değerleri

Bileşik	Deneme Sayısı	1	2	3	4	5
AM-2201		-11.3	-11.2	-10.9	-10.7	-10.2
Amfetamin		-6.6	-6.6	-6.6	-6.6	-6.6
Kanabisiklo hegzanol		-8.6	-8.6	-8.6	-8.6	-8.6
Kanabinol		-10.4	-10.4	-10.0	-10.0	-10.0
Kanabidiol		-9.0	-8.7	-9.1	-9.0	-9.0
Kanabigerol		-8.2	-8.9	-8.1	-8.1	-9.0
Kanabikrom		-9.9	-10.0	-9.8	-9.7	-9.8
JWH-018		-11.4	-11.1	-11.4	-11.4	-11.4
JWH-073		-11.3	-11.3	-11.3	-11.3	-11.7
HU-210		-10.2	-10.2	-10.2	-10.2	-10.2
LSD		-9.5	-9.5	-9.5	-9.5	-9.5
MDMA		-7.1	-6.2	-6.6	-7.1	-7.1
THC		-10.1	-10.2	-10.3	-10.1	-10.2
THCV		-9.7	-9.6	-9.6	-9.7	-9.7
WIN 55,212-2		-12.5	-12.5	-12.5	-12.4	-12.2

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad : Celile DERVİŞOĞLU

Doğum Tarihi : 07.04.1994

E-posta : celiledervisoglu@hotmail.com

Eğitim Bilgileri:

Yüksek Lisans : Marmara Üniversitesi- Organik kimya programı (2018-2020)

Lisans : Marmara Üniversitesi- Kimya Bölümü (2012-2017)

Lise : Özel Üsküdar Doğa Anadolu Lisesi

Sözlü Bildiri ve Poster Bildiri:

Dervişoğlu, C., Erdem, S.S. , Nontarget Binding of Cannabinoids in Central Nervous System: Molecular Docking with Monoamine Oxidases, International Conferences on Applied Mathematics, Modeling and Life Sciences Congress 3-5 October 2018, İstanbul (Poster)

Dervişoğlu, C., Erdem, S.S., Kanabinoidlerin Merkezi Sinir Sistemi Enzimlerine Bağlanma Afiniteleri: Moleküler Doking Hesapları, 30.Ulusal Kimya Kongresi 5-8 Kasım 2018, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti (Poster)

