



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ALZHEİMER TEDAVİSİ İÇİN
YENİ ASETİLKOLİNESTERAZ ENZİM
İNHİBİTÖRLERİNİN *İN SİLİKO* YAKLAŞIM İLE KEŞFİ

Eyyup EKİNCİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. İlkay YILDIZ

ANKARA
2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ALZHEİMER TEDAVİSİ İÇİN
YENİ ASETİLKOLİNESTERAZ ENZİM
İNHİBİTÖRLERİNİN *İN SİLİKO* YAKLAŞIM İLE KEŞFİ

Eyyup EKİNCİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. İlkay YILDIZ

ANKARA
2025

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne;

Yüksek lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Alzheimer Tedavisi İçin Yeni Asetilkolinesteraz Enzim İnhibitörlerinin İn Siliko Yaklaşım İle Keşfi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Eyyup EKİNCİ

Tarih: 09.05.2025

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalında

Eyyup EKİNCİ tarafından hazırlanan

“Alzheimer Tedavisi İçin Yeni Asetilkolinesteraz Enzim

İnhibitörlerinin *In Silico* Yaklaşım İle Keşfi” adlı

tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul

edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09.05.2025

İmza

Prof. Dr. İlkey Yıldız

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza

Doç. Dr. Zuhâl KILIÇ KURT

Ankara Üniversitesi

Üye

İmza

Dr. Öğr. Üyesi Serap YILMAZ ÖZGÜVEN

Trakya Üniversitesi

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Prof. Dr. Fügen AKTAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Alzheimer Tedavisi İçin Yeni Asetilkolinesteraz Enzim İnhibitörlerinin *In Silico* Yaklaşım İle Keşfi

Bu tez çalışması, demansın en yaygın formu olan Alzheimer hastalığının tedavisine yönelik yeni ilaç adaylarının keşfini amaçlamaktadır. Alzheimer, nöron kaybıyla karakterize edilen, geri dönüşümsüz ve ilerleyici bir nörolojik rahatsızlıktır. Hastalığın tam mekanizması henüz çözülememiş olup, birden fazla patolojik sürecin rol oynadığı düşünülmektedir. Mevcut tedaviler, semptomları hafifletmede kısmen etkili olsa da hastalığın ilerlemesini durdurmada yetersiz kalmaktadır. Bu durum, yeni ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Alzheimer hastalığının patolojisine yönelik yapılan biyokimyasal çalışmalar, 1960'larda kolinergic hipotezin ortaya atılmasına yol açmıştır. Bu hipotez, hastalığın asetilkolin nörotransmitter seviyelerindeki düşüş ve asetilkolinesteraz enzim aktivitesindeki artışla ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Asetilkolin, öğrenme, hafıza ve bilişsel işlevlerde kritik rol oynayan bir nörotransmitterdir. Bu nedenle, asetilkolin seviyelerini artırmak amacıyla asetilkolinesteraz enzimini inhibe eden bileşikler, Alzheimer tedavisinde önemli bir hedef haline gelmiştir.

Bu çalışmada, asetilkolinesteraz (AChE) enzimini inhibe edebilecek yeni bileşiklerin keşfi için Flare™ (Cresset Group) yazılımı kullanılarak *in silico* yöntemlerle moleküler yerleştirme analizleri gerçekleştirilmiştir. AChE'nin aktif bölgesine (PDB ID: 4EY7) yüksek afinite ile bağlanan beş aday bileşik belirlenmiştir: L1 (Pyronaridine), L7 (Atovaquone), L8 (Dehydroemetine), L9 (Emetine) ve L15 (Miltefosine). Bu bileşiklerin bağlanma enerjileri (LF ΔG) sırasıyla -12.033, -10.707, -10.521, -10.363 ve -8.924 kcal/mol olarak hesaplanmıştır.

Belirlenen aday bileşiklerden L7 (Atovaquone), donepezil ile aynı dört aminoasite (PHE295A, TYR337A, TRP86A, TRP286A) bağlanarak benzer bir farmakodinamik profil sergilemiştir. L15 (Miltefosine) ise düşük moleküler ağırlığı (407.57 g/mol) ve üç kritik aminoasit (PHE295A, TRP86A, TRP286A) ile etkileşimi nedeniyle özgün bir inhibitör adayı olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, bu bileşiklerin AChE inhibisyonunda terapötik potansiyel taşıdığını göstermekte olup, prelinik *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla desteklenmesi önerilmektedir. *In silico* yöntemlerle belirlenen bu bileşiklerin, ileri deneysel çalışmalarla doğrulanması ve klinik öncesi aşamalara taşınması hedeflenmektedir. Bu süreç, Alzheimer hastalığının tedavisinde etkili ve güvenilir yeni terapötik seçeneklerin geliştirilmesine önemli bir katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer, Asetilkolinesteraz İnhibitörleri, İlaç Tasarımı, Moleküler Yerleştirme

SUMMARY

Discovery Of Novel Acetylcholinesterase Enzyme Inhibitors For Alzheimer's Treatment Using *In Silico* Approaches

This study aims to discover new drug candidates for the treatment of Alzheimer's disease, the most common form of dementia. Alzheimer's is a neurological disorder characterized by neuronal loss, and it is irreversible and progressive. The exact mechanism of the disease has not yet been fully elucidated, and it is thought to involve multiple pathological processes. Current treatments are partially effective in alleviating symptoms but remain insufficient in halting the progression of the disease. This situation underscores the urgent need for the development of new and effective treatment strategies.

Biochemical studies on the pathology of Alzheimer's disease led to the proposal of the cholinergic hypothesis in the 1960s. This hypothesis suggests that the disease is associated with a decline in acetylcholine neurotransmitter levels and an increase in acetylcholinesterase enzyme activity. Acetylcholine is a neurotransmitter that plays a critical role in learning, memory, and cognitive functions. Therefore, compounds that inhibit the acetylcholinesterase enzyme to increase acetylcholine levels have become a significant target in Alzheimer's treatment.

In this study, molecular docking analyses were performed using *in silico* methods via the Flare™ software (Cresset Group) to identify novel compounds capable of inhibiting acetylcholinesterase (AChE). Five candidate compounds exhibiting high binding affinity to the active site of AChE (PDB ID: 4EY7) were identified: L1 (Pyronaridine), L7 (Atovaquone), L8 (Dehydroemetine), L9 (Emetine), and L15 (Miltefosine). Their calculated binding energies (ΔG) were -12.033, -10.707, -10.521, -10.363, and -8.924 kcal/mol, respectively.

Among the candidates, L7 (Atovaquone) demonstrated a pharmacodynamic profile analogous to donepezil, binding to the same four amino acid residues (PHE295A, TYR337A, TRP86A, TRP286A). L15 (Miltefosine), with its low molecular weight (407.57 g/mol) and interactions with three critical residues (PHE295A, TRP86A, TRP286A), was highlighted as a unique inhibitory candidate. These findings suggest that the identified compounds possess therapeutic potential for AChE inhibition, warranting further validation through preclinical *in vitro* and *in vivo* studies. The goal is to advance these *in silico*-derived candidates into experimental validation and preclinical development. This process may contribute significantly to the development of effective and reliable therapeutic options for Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's, Acetylcholinesterase Inhibitors, Drug Design, Molecular Docking,

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	x
Çizelgeler	xi
1. GİRİŞ	1
1.1 Demans	1
1.2 Alzheimer Hastalığı	1
1.2.1 Alzheimer Hastalığının Prevalansı	3
1.2.2 Alzheimer Hastalığının Evreleri	5
1.2.3 Alzheimer'ın Başlangıç Belirtileri	5
1.2.4 Alzheimer'ın İlerlemesi ve İleri Evre Belirtileri	6
1.2.5 Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi	6
1.2.5.1 Alzheimer Hastalığının Patogenezinde A β Birikiminin Rolü ve A β Tabanlı Tedavi Yaklaşımları	7
1.2.5.2 Alzheimer Hastalığının Patogenezinde Tau Proteinin Rolü	8
1.2.5.3 Oksidatif Stresin Alzheimer Hastalığındaki Rolü ve Antioksidan Tedaviler	9
1.2.5.4 Glutamat ve NMDAR'ın Alzheimer Hastalığındaki Rolü: Sinaptik Plastisite, Nörotoksinite ve Terapötik Yaklaşımlar	10
1.2.6 Alzheimer Hastalığının Risk Faktörleri	11
1.2.7 Alzheimer Hastalığının Tanı Kriterleri ve Biyobelirteçlerin Rolü	12
1.2.8 Alzheimer Hastalığının Erken Teşhisi ve Nörogörüntüleme Teknikleri	13
1.2.8.1 Görüntüleme Tekniklerinin Rolü	13
1.2.8.2 PET Görüntülemenin Önemi	14
1.2.8.3 MRI'nin Klinik Tanıdaki Rolü	14
1.2.8.4 Erken Teşhis ve Tedavi İçin Görüntüleme Yöntemlerinin Önemi	14
1.3 Alzheimer Hastalığında Kolinerjik Sistem ve Tedavi Yaklaşımları	14
1.4 Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı	17
1.4.1 Yapı Tabanlı İlaç Tasarımı (SBDD) ve Önemi	18
1.4.1.1 Yapı Tabanlı İlaç Tasarımının Temel Teknikleri	20
1.4.1.1.1 Yapı Tabanlı Sanal Tarama	20
1.4.1.1.2 Moleküler Yerleştirme	20
1.4.1.1.3 Moleküler Dinamik Simülasyonları	23
1.4.1.1.4 Serbest Bağlanma Enerjisi Hesaplamaları	24
1.4.1.2 Yapı Tabanlı İlaç Tasarımının Farmasötik Uygulamaları	28
1.4.2 Ligand Tabanlı İlaç Tasarımı (LBDD) ve İlaç Keşfindeki Rolü	28
1.4.2.1 Ligand Tabanlı İlaç Tasarımının Temel Prensipleri	28
1.4.2.2 LBDD Yöntemlerinin Sınıflandırılması	29
1.4.2.3 Ligand Tabanlı Yaklaşımın Avantajları ve Kullanım Alanları	29
1.4.2.4 Ligand Tabanlı İlaç Tasarımının Gelecek Perspektifi	30
1.4.3 <i>De Novo</i> İlaç Tasarımı: Temeller ve Yaklaşımlar	30
1.4.3.1 <i>De Novo</i> İlaç Tasarımı: Yapı Tabandan İlaç Tasarımı (SBDD)	31
1.4.3.2 <i>De Novo</i> İlaç Tasarımı: Ligand Tabandan İlaç Tasarımı (LBDD)	31
1.4.3.3 <i>De Novo</i> İlaç Tasarımı: Atom ve Fragman Bazlı Yöntemler	31
1.4.3.4 <i>De Novo</i> Tasarım Süreci ve Zorluklar	32

1.4.3.5 Gelişen Teknolojiler ve Gelecek Perspektifi	32
1.4.4 Farmakofor Modelleme ve Uygulamaları: Yapı ve Ligand Tabanlı Yaklaşımlar	33
1.4.4.1 Farmakofor Tanımı ve Temel Özellikleri	33
1.4.4.2 Farmakofor Modelinin Temel Uygulama Alanı	33
1.4.4.3 Yapı Tabanlı ve Ligand Tabanlı Farmakofor Modelleri	34
1.4.4.4 Farmakofor Modelinin İyileştirilmesi	34
1.4.4.5 Yüksek Kaliteli Farmakofor Modelleri ve Sanal Tarama	34
1.4.4.6 Modelin Değerlendirilmesi ve Deneysel Doğrulama	34
1.4.5 QSAR Modellemesi: Kimyasal Bileşiklerin Biyolojik Aktivitesinin Tahmin Edilmesi	35
1.4.5.1 QSAR Modellemesinin Temelleri	35
1.4.5.2 Veri Toplama ve Analiz	35
1.4.5.3 Moleküler Tanımlayıcıların Seçimi	35
1.4.5.4 Matematiksel Modelleme	35
1.4.5.5 Modelin Doğrulanması	36
1.4.5.6 Yeni Bileşiklerin Tasarımı ve İyileştirilmesi	36
1.4.5.7 QSAR Uygulama Alanları	36
1.4.5.8 QSAR Modellemesinin Gelişimi	36
1.4.5.9 Karışımların Modellemesi ve Zorluklar	37
1.4.5.10 QSAR Modellemesinin Geleceği	37
1.4.6 Sanal Tarama (VS) ve İlaç Keşfindeki Rolü: Yöntemler, Uygulamalar ve Avantajlar	38
1.4.6.1 Veritabanı Filtreleme ve Eleme Süreci	38
1.4.6.2 Ligand Tabanlı Sanal Tarama (LBVS)	38
1.4.6.3 Yapı Tabanlı Sanal Tarama (SBVS)	39
1.4.6.4 Moleküler Yerleştirme ve Skorlama Yöntemleri	39
1.4.6.5 Sanal Taramanın Avantajları	39
1.4.6.7 Sanal Tarama Gelecek Perspektifi	39
2. GEREÇ VE YÖNTEM	41
2.1. Moleküler Yerleştirme Çalışmaları	41
2.1.1. Hedef Proteinin Hazırlanması	41
2.1.2. Ligandların Hazırlanması	42
2.1.3. Moleküler Yerleştirme Simülasyonları	44
2.1.4. Skorlama ve Sonuçların Analizi	44
3. BULGULAR	45
4. TARTIŞMA	61
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılacak yeni asetilkolinesteraz enzim inhibitörlerinin keşfini hedeflemektedir. Mevcut tedavilerin sınırlı etkinliği ve yan etki profilleri göz önüne alınarak, bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD) yöntemleri kullanılarak AChE enziminin aktif bölgesine yüksek afinite ile bağlanabilecek yeni bileşiklerin belirlenmesi amaçlanmıştır. *In silico* yaklaşımlar (moleküler yerleştirme) ile aday moleküllerin seçilmesi, stabilite analizleri ve biyolojik uygunluklarının değerlendirilmesi planlanmıştır. Elde edilen bulguların, deneysel çalışmalara temel oluşturması ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde yenilikçi terapötik seçeneklerin geliştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

Yüksek lisans eğitimime başladığım ilk günden itibaren, tez çalışmamın her aşamasında bana rehberlik eden, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, sabrı ve desteğiyle beni her zaman motive eden tez danışmanım Prof. Dr. İlkay YILDIZ'a en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Kendisinin akademik rehberliği ve yol göstericiliği, bu çalışmanın şekillenmesinde büyük bir rol oynamıştır.

Tez yazım sürecinde desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren Elif Yardımcı'ya içten teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi olarak yanımda olan, destekleriyle beni her zaman cesaretlendiren sevgili babam, annem ve kardeşlerime minnettarım. Onların varlığı, bugünlere gelmemde en büyük güç kaynağım olmuştur.

Bu süreçte emeği geçen, desteklerini ve teşviklerini esirgemeyen tüm dostlarıma ve hocalarıma da teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

A β	Amiloid beta
ACh	Asetilkolin
AChE	Asetilkolinesteraz
AChEI	Asetilkolinesteraz inhibitörleri
AH	Alzheimer Hastalığı
ADME	Emilim, Dağılım, Metabolizma, Atılım
APP	Amiloid Prekürsör Proteini
APOE	Apolipoprotein E
CADD	Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı
CDK5	Sikline Bağımlı Kinaz 5
ΔG	Gibbs Serbest Enerji Değişimi
FDG-PET	Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
GSK3 β	Glikojen Sentaz Kinaz 3 Beta
K _i	İnhibisyon Sabiti
LBVS	Ligand Tabanlı Sanal Tarama
LBDD	Ligand Tabanlı İlaç Tasarımı
MCI	Hafif Bilişsel Bozukluk
MD	Moleküler Dinamik
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIA-AA	Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Derneği
NMDAR	N-metil-D-aspartat Reseptörü
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
QSAR	Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi
RMSD	Kök Ortalama Kare Sapma
RMSF	Kök Ortalama Kare Dalgalanma
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SBDD	Yapı Tabanlı İlaç Tasarımı
SBVS	Yapı Tabanlı Sanal Tarama
VS	Sanal Tarama
Å	Angström (1×10^{-10} metre)

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Sağlıklı beyin (solda) ve Alzheimer hastalığına sahip beyin (sağda) (Rajendiran vd., 2022)	2
Şekil 1.2. ABD'deki Alzheimer hastalığına sahip bireylerin yaş aralıklarına göre dağılımı (Alzheimer's Association, 2023)	4
Şekil 1.3. Alzheimer hastalığında A β proteinlerinin oluşumu (Panza vd., 2019)	8
Şekil 1.4 <i>De novo</i> ilaç tasarım yöntemleri	33
Şekil 1.5 Bilgisayar destekli ilaç tasarım basamakları	37
Şekil 2. 1 4EY7 proteinin Protein Data Bank'tan alınan görüntüsü	42
Şekil 2. 2 A. 4EY7 proteini ile birlikte Donepezil ligandı, B. 4EY7-Donepezil kompleksinden yola çıkarak oluşturulan Gridbox, C. Donepezil ligandı çıkartılmış 4EY7 yapısı, D. Donepezil ligandı	43
Şekil 3. 1 A. Pyronaridine etkileşim haritasının 2D gösterimi, B. Pyronaridine ligandının 4EY7 proteini ile 3D moleküler yerleştirme sonucu	45
Şekil 3. 2 A. İmatinib etkileşim haritasının 2D gösterimi, B. İmatinib ligandının 4EY7 proteini ile 3D moleküler yerleştirme sonucu	46
Şekil 3. 3 A. Atovaquone etkileşim haritasının 2D gösterimi, B. Atovaquone ligandının 4EY7 proteini ile 3D moleküler yerleştirme sonucu	47

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Alzheimer hastalığının dünya genelinde 2025 prevalansı (Alzheimer Association's)	4
Çizelge 1.2. Güncel olarak Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan AChE ilaçları	16
Çizelge 1.3. <i>In Silico</i> Yöntemlerin Karşılaştırılması	18
Çizelge 3. 1 Ligandların kimyasal formülleri, moleküler yerleştirme sonuçları ve etkileşen aminoasitler	50
Çizelge 3. 2 Öne Çıkan Aday Bileşiklerin Yerleştirme Skorları ve Aminoasit Etkileşimleri	57
Çizelge 3. 3 Ligandların Lipinski Uyumluluk Tablosu	59



1. GİRİŞ

1.1 Demans

Demans, bellek kaybı, düşünme, problem çözme ve diğer bilişsel işlevlerde belirgin bir azalma ile karakterize edilen, bireyin günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak sürdürebilmesini zorlaştıran ilerleyici bir nörolojik bozukluktur (Tripathi ve Murray, 2022).

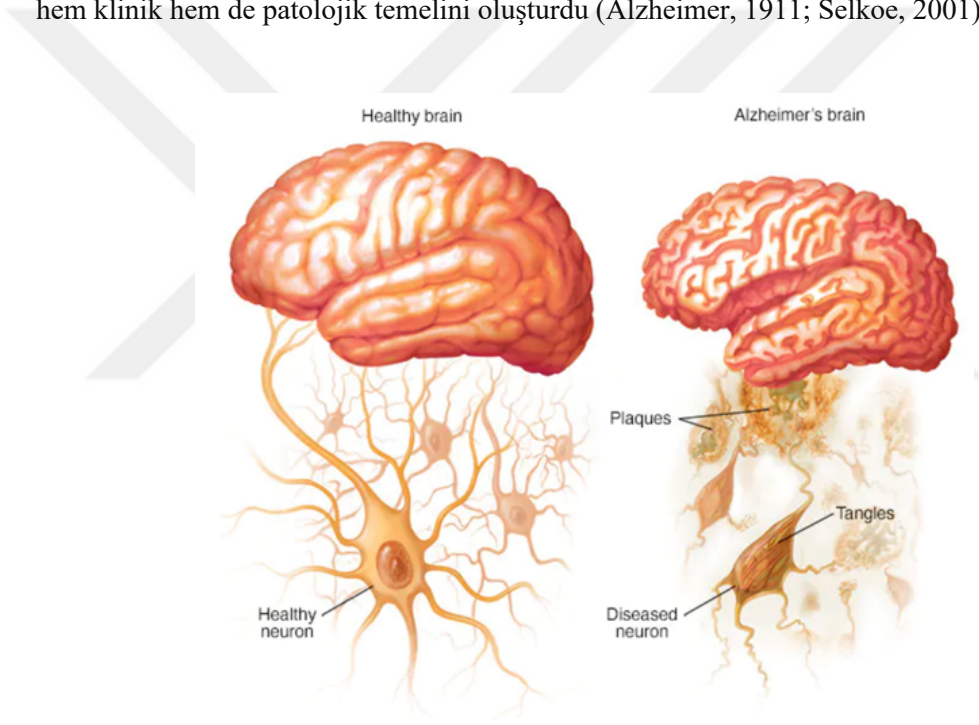
1.2 Alzheimer Hastalığı

Demansın en yaygın formu olan Alzheimer Hastalığı (AH), bilişsel ve fonksiyonel yetilerin kademeli olarak gerilemesine ve beyin dokusundaki nöron kaybına yol açan dejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer hastalığı, dünya genelinde en sık rastlanan demans türü olup, özellikle 65 yaş ve üzeri bireylerde yaygın olarak görülmektedir. Hastalık başlangıçta hafif unutkanlık ve bilişsel işlevlerde hafif bozulmalar ile kendini gösterirken, ilerleyen evrelerde ciddi bellek kaybı, karar verme yetisinde zayıflama ve günlük yaşam aktivitelerini yerine getirme becerisinde belirgin kayıplarla kendini gösterir. Alzheimer hastalığının ilerlemesiyle birlikte bilişsel fonksiyonlardaki kayıplara ek olarak nöropsikiyatrik belirtiler de ortaya çıkabilir. Hastalar zamanla kafa karışıklığı, mekânsal ve zamansal oryantasyon kaybı, ruh hali değişiklikleri, motivasyon eksikliği gibi semptomlar geliştirebilirler. Hastalığın orta ve ileri evrelerinde ise ajitasyon, saldırganlık, anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik belirtiler görülebilir. Daha ileri aşamalarda ise hezeyanlar, halüsinasyonlar, paranoya gibi psikotik belirtilerin ortaya çıkması mümkündür (Kinney vd., 2018; Tahami Monfared vd., 2022). Bu durum, hastaların yalnızca bilişsel yetilerini değil, aynı zamanda davranışsal ve duygusal durumlarını da ciddi şekilde etkileyerek, hasta bakımı ve yönetimini zorlaştırmaktadır. Alzheimer hastalığının kesin bir tedavisi bulunmamakla birlikte, hastalığın ilerleyişini yavaşlatmayı ve semptomları hafifletmeyi amaçlayan çeşitli farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Alman nöropsikiyatrist Alois Alzheimer, 1901 yılında Frankfurt'ta bir akıl hastanesinde çalışırken 51 yaşındaki Auguste D. adlı bir hastayı takip etmeye başladı. Auguste D., bellek kaybı, konuşma bozuklukları, yazma ve okuma güçlüğü gibi belirtiler göstermekteydi. Hastalık sürecinde gündelik işlerini yerine getirmede zorlanma, zihinsel karmaşa, kişilik değişiklikleri, paranoya, halüsinasyonlar ve zamanla kötüleşen bilişsel bozukluklar da

gözlemlendi. Semptomların ilerleyişi alışılmadık şekilde hızlıydı ve hastanın durumu giderek kötüleşti. Alois Alzheimer, hastanın bilişsel gerilemesini detaylı bir şekilde inceledi ve günümüzde Alzheimer hastalığının tanımlanmasında kullanılan birçok klinik özelliği ilk kez Auguste D. üzerinde belgeledi (Alzheimer, 1906).

1906 yılında, hastanın ölümünün ardından Alois Alzheimer, beynini detaylı bir otopsi incelemesine tabi tuttu. Bu inceleme sonucunda, beyin korteksinin belirgin şekilde incelendiği, sinir hücrelerinde ciddi kayıpların olduğu ve özellikle senil plaklarda (amiloid plaklar) anormal bir artış görüldüğü tespit edildi (Şekil 1.1). Ayrıca, nöronların içinde nörofibriler yumakların (tau protein birikintileri) temel patolojik öğeler olarak yer aldığı belirlendi. Alzheimer, bulgularını 1906 yılında bir tıp kongresinde sundu ve bu çalışmasıyla hastalığın hem klinik hem de patolojik temelini oluşturdu (Alzheimer, 1911; Selkoe, 2001).



Şekil 1.1. Sağlıklı beyin (solda) ve Alzheimer hastalığına sahip beyin (sağda) (Rajendiran vd., 2022)

Bu keşif, nöropsikiyatri camiasında büyük ilgi uyandırdı. Münih'teki Alzheimer'ın mentoru olan Emil Kraepelin, bu yeni nörodejeneratif hastalığın ismini belirlerken Alois Alzheimer'ın katkılarını onurlandırmak amacıyla, bu durumu "Alzheimer Hastalığı" olarak adlandırmayı önerdi. Böylece presenildemans olarak tanımlanan bu rahatsızlık, 20. yüzyılın başından

itibaren Alzheimer hastalığı olarak tıp literatürüne girdi ve dünya genelinde en yaygın demans türü olarak kabul edildi (Small ve Cappai, 2006).

1.2.1 Alzheimer Hastalığının Prevalansı

Alzheimer hastalığı, dünya genelinde en yaygın demans türü olup, tüm demans vakalarının yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Küresel çapta, Alzheimer hastalığının insidansının 24.3 milyon vakaya ulaştığı tahmin edilmektedir. Bu durum, hastalığın yalnızca bireyler üzerindeki etkisini değil, aynı zamanda sağlık sistemleri ve toplumlar üzerindeki giderek artan yükünü de ortaya koymaktadır (Sharma, 2019).

Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde, 65 yaş ve üzerindeki yaklaşık 6.7 milyon kişi Alzheimer hastalığı ile yaşamaktadır (Şekil 1.2). Ancak, tıbbi bir ilerleme kaydedilmezse, bu sayının 2060 yılına kadar 13.8 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Yaşlanan nüfus ve hastalığın ilerleyici doğası, bu artışın temel nedenleri arasında gösterilmektedir (Alzheimer's Association, 2023).

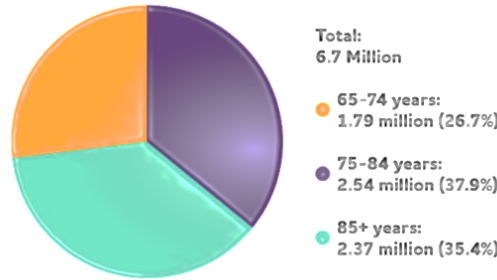
Hastalığın yalnızca bireylerin yaşam kalitesi üzerindeki etkileri değil, aynı zamanda ölüm oranlarındaki artış da dikkat çekicidir. 2019 yılında, resmi ölüm sertifikalarına göre, 121.499 kişi Alzheimer hastalığı nedeniyle hayatını kaybetmiş olup, bu da hastalığı ABD'de en sık görülen altıncı ölüm nedeni haline getirmiştir. 2000-2019 yılları arasında ise, inme, kalp hastalığı ve HIV kaynaklı ölümler azalırken, Alzheimer hastalığına bağlı ölümler %145'in üzerinde bir artış göstermiştir. Bu istatistikler, Alzheimer hastalığının halk sağlığı açısından giderek büyüyen bir tehdit olduğunu ve etkili önleyici ve tedavi edici stratejilerin geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Alzheimer's Association, 2020).

Alzheimer demansı, özellikle ileri yaşlardaki bireyleri etkileyen ve yaşla birlikte görülme sıklığı artan nörodejeneratif bir hastalıktır. Genel olarak, 65 yaş ve üzeri kişilerin yaklaşık %10.8'inde Alzheimer demansı tespit edilmektedir. Bu oran, yaş gruplarına göre önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Örneğin, 65 ila 74 yaş arasındaki bireylerde Alzheimer demansı görülme sıklığı %5.0 iken, 75 ila 84 yaş aralığında bu oran %13.1'e yükselmektedir. 85 yaş ve üzeri kişilerde ise durum daha da ciddi bir hal almakta ve Alzheimer demansı prevalansı %33.3 gibi oldukça yüksek bir seviyeye ulaşmaktadır (Çizelge 1.1). Bu veriler, yaşlanmanın Alzheimer hastalığı için en önemli risk faktörlerinden biri olduğunu açıkça ortaya koymaktadır (Alzheimer's Association, 2023).

Çizelge 1.1. Alzheimer hastalığının dünya genelinde 2025 prevalansı (Alzheimer Association's)

Ülke/Bölge	65-74 Yaş (%)	75-84 Yaş (%)	85+ Yaş (%)	Toplam Vaka Sayısı (Milyon)
Kuzey Amerika	5.2	13.8	34.1	7.2
Avrupa	6.1	14.5	33.8	10.1
Asya-Pasifik	4.8	12.3	31.5	15.6
Latin Amerika	3.9	10.7	28.4	4.3
Afrika	2.1	8.9	25.0	2.1

Türkiye'de Alzheimer hastalığı ile ilgili kapsamlı ve ulusal çapta yürütülmüş bir prevalans çalışması bulunmamaktadır. Ancak, İstanbul ve Ankara gibi büyük şehirlerin belirli bölgelerinde yapılan ve yaklaşık 1100 kişiyi kapsayan bir değerlendirme, 70 yaş üzeri bireylerde Alzheimer hastalığına yakalanma oranının %11 olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, ülkemizdeki yaşlı nüfusta Alzheimer hastalığının önemli bir sağlık sorunu olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte, daha geniş kapsamlı ve farklı coğrafi bölgeleri de içeren araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür çalışmalar, hastalığın ülke genelindeki yaygınlığını daha net bir şekilde ortaya koyabilir ve bu alanda yapılacak sağlık politikalarına rehberlik edebilir. Alzheimer hastalığının artan yaşlı nüfusla birlikte daha da yaygınlaşacağı düşünüldüğünde, erken teşhis, tedavi ve hasta bakımına yönelik stratejilerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır (Gurvit vd., 2008).



Şekil 1.2. ABD'deki Alzheimer hastalığına sahip bireylerin yaş aralıklarına göre dağılımı (Alzheimer's Association, 2023)

1.2.2 Alzheimer Hastalığının Evreleri

Alzheimer hastalığı, beyindeki patolojik değişikliklerin ilerlemesiyle farklı evrelerde çeşitli belirtiler gösterir. Hastalık genellikle üç ana evreye ayrılır: Preklinik Alzheimer, Hafif Bilişsel Bozukluk ve Demans. Preklinik Alzheimer evresi, hastalığın henüz bilişsel açıdan normal olan bireylerde dahi beyindeki erken patolojik değişikliklerin başladığı evredir. Bu evrede kişi herhangi bir belirgin bilişsel bozukluk hissetmese de beyinde amiloid plaklar ve tau proteinlerinin birikmeye başladığı bir süreç yaşanır. Hafif Bilişsel Bozukluk (semptomatik predemans) evresinde, bireyler, hafıza sorunları ve konsantrasyon eksiklikleri gibi küçük bilişsel sorunlar yaşamaya başlarlar. Bu dönemde kişi, günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmede zorluklar çekmeye başlar ve bu zorluklar genellikle çevresi tarafından fark edilmeye başlanır. Son evre ise demans evresidir; bu evre Alzheimer hastalığının en ileri aşamasıdır. Bu evrede hastalık şiddetli zihinsel bozukluklar ve fiziksel işlev kayıpları ile kendini gösterir. Demans evresindeki bireyler, iletişim kurmakta, gündelik işlerini yapmada, hatta temel kişisel bakım ihtiyaçlarını karşılamada büyük güçlükler yaşar (Yazıcı ve Şahin, 2010; Tahami Monfared vd., 2022).

1.2.3 Alzheimer'ın Başlangıç Belirtileri

Alzheimer hastalığının başlangıcındaki en belirgin belirti, kişinin yeni bilgileri hatırlama yeteneğinde belirgin bir düşüş yaşamasıdır. Beynin, yeni anıları oluşturmakla görevli bölgelerindeki nöronlar hasar görmeye başlar ve bu durum, hafıza kaybına yol açar. Alzheimer'ın başlangıcında, bu belirtiler genellikle günlük yaşamda bazı zorluklara neden olur, ancak kişi, bunları fark etmeyebilir veya ihmal edebilir. Başlangıç evresinde, bireyler hafızalarını kaybetmeye, gündelik görevlerde daha fazla yardım almaya ihtiyaç duymaya başlarlar. Kişinin zamanı ve mekânı algılamasında da sorunlar ortaya çıkabilir; örneğin, bir kişi günlük aktivitelerinin ne zaman yapıldığını hatırlamada güçlük çekebilir ya da evin içinde kaybolabilir. Ayrıca, yeni bilgileri öğrenme ve eski bilgileri hatırlama konularında belirgin zorluklar yaşanabilir. Karar verme yeteneği azalabilir ve birey, daha önce keyif aldığı sosyal etkinliklerden uzaklaşabilir. Bu dönemde, kişiler bazen hafifçe depresif hale gelirler ve çevrelerinden yeterince ilgi görmediklerini hissedebilirler. Hastalık ilerledikçe, bu belirtiler daha belirgin hale gelir ve kişinin günlük yaşantısı giderek zorlaşır (Alzheimer's Association, 2016; Alzheimer's Association, 2023).

1.2.4 Alzheimer'ın İlerlemesi ve İleri Evre Belirtileri

Alzheimer hastalığı ilerledikçe, hastanın bilişsel bozuklukları daha şiddetli hale gelir ve yaşam kalitesinde ciddi bir düşüş gözlemlenir. Hastalığın daha ileri evrelerinde, iletişim becerilerinde büyük zorluklar yaşanır. Alzheimer hastalarının, duygularını ifade etme ve düşüncelerini başkalarına iletme yeteneği bozular. Bu evrede, bireyler kelimeleri unutabilir, yanlış kelimeler kullanabilir veya iletişim kurmak için kelimeleri bulmada zorlanabilirler. Motor becerilerde de azalma görülebilir; hastalar, daha önce basit olan fiziksel aktiviteleri bile yapmakta zorlanabilirler. Örneğin, yürümek, yemek yemek, giyinmek gibi günlük aktivitelerde zorluklar yaşanabilir. Ayrıca, yutma güçlükleri de yaygın hale gelir ve bu durum, beslenme sorunlarına yol açabilir. Beyindeki daha fazla hücre kaybı ve sinaps kayıpları nedeniyle, kişi çevresine karşı kayıtsızlaşabilir. Duygusal değişiklikler sıkça görülür ve bu değişiklikler arasında depresyon, anksiyete, korkular, huzursuzluk ve bazen agresif davranışlar yer alabilir. Hastalığın son evrelerinde, kişi tamamen bağımsızlığını kaybeder ve başkalarının yardımı olmadan temel ihtiyaçlarını karşılayamaz hale gelir (Sang vd., 2022).

1.2.5 Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi

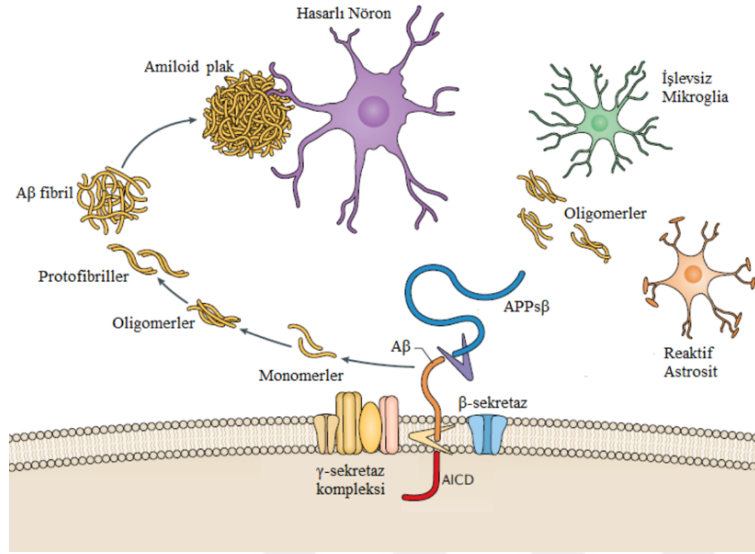
Alzheimer hastalığının patofizyolojisi, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişir ve karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu hastalığın temel patolojik özelliği, beyinde amiloid plaklarının ve tau proteinlerinin birikmesidir. Amiloid beta ($A\beta$) proteini, α , β ve γ sekretaz enzimleri tarafından proteolitik yıkıma uğrayarak amiloid beta peptitlerine dönüşür. Bu peptitlerin uzunluğu 40 ve 42 amino asit arasında değişir ve özellikle 42 amino asit uzunluğunda olan formu Alzheimer ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu amiloid plakları, beyindeki sinir hücrelerinin birbirleriyle iletişim kurmalarını engelleyerek onların işlevselliğini kaybetmesine neden olur. Diğer bir önemli patolojik süreç ise tau proteininin hiperfosforilasyonu ile ilgilidir. Tau proteini, normalde mikrotübülleri stabilize etmek için kullanılırken, Alzheimer hastalığında bu proteinin fosforilasyonu bozular ve bu durum mikrotübüllerin parçalanmasına yol açar. Bu da sinir hücrelerinin birbirleriyle iletişim kurma yeteneğini kaybetmesine ve sonuç olarak nöron ölümlerine neden olur. Beyindeki bu yapıların birikimi, zamanla beyin atrofisine, sinaps kaybına ve hafızanın ciddi şekilde zarar görmesine yol açar (Braak ve Braak, 1991; Lane vd., 2018).

1.2.5.1 Alzheimer Hastalığının Patogenezinde A β Birikiminin Rolü ve A β Tabanlı Tedavi Yaklaşımları

Alzheimer hastalığının patogenezinde birçok belirsizlik bulunmasına rağmen, araştırmalar, amiloid beta (A β) birikiminin nörotoksisite ile olan ilişkisini, apoptoz ve nöronal ölümün rolünü, ve beyin bölgelerinin bu hastalığa karşı gösterdiği hassasiyeti derinlemesine incelemektedir. A β , Alzheimer hastalığının en karakteristik patolojik özelliğidir ve bu proteinin birikimi, sinir hücrelerine zarar veren nörotoksik etkiler yaratabilir. A β 'nin beyin hücrelerine zarar vermesi, bu hücrelerin ölmesine, özellikle de öğrenme ve hafıza süreçlerine katkı sağlayan bölgelerdeki nöronların yok olmasına yol açar (Selkoe, 2001).

Bu süreçlerin patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamış olsa da, A β 'nin hastalığın ilerlemesinde kritik bir rol oynadığına dair güçlü kanıtlar vardır. A β 'nin bu toksik etkilerini hedef alan tedavi yaklaşımları ise oldukça önemlidir. A β tabanlı tedavi yöntemleri, çeşitli stratejilerle bu proteinin birikimini engellemeyi ve zararlı etkilerini en aza indirmeyi amaçlamaktadır. Bu yaklaşımlar arasında, A β üretiminin inhibitörleri, A β 'nin oligomerizasyonunu engellemeyi amaçlayan tedavi yöntemleri ve A β seviyelerinin düşürülmesine yönelik tedaviler yer almaktadır. A β üretiminin inhibe edilmesi, bu proteinin beyinde üretimini azaltmayı hedeflerken, oligomerizasyonun engellenmesi, A β 'nin daha küçük, zararlı formlarına dönüşmesini önlemeye çalışır (Şekil 1.3). A β seviyelerinin düşürülmesi ise, birikmiş A β 'yi temizleyerek, beyin dokusunda birikmesinin önüne geçmeye yönelik bir yaklaşımdır (Panza vd., 2019).

Ancak, bu tedavi stratejilerinin etkili olup olmadığı ve uzun vadede hastalığın ilerleyişine olan etkileri konusunda hala net bir sonuç yoktur ve araştırmalar devam etmektedir. Bu tedavi yöntemlerinin başarıya ulaşabilmesi için, A β 'nin beyindeki birikim süreci ve nörotoksik etkilerinin daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılması gerekmektedir.



Şekil 1.3. Alzheimer hastalığında Aβ proteinlerinin oluşumu (Panza vd., 2019)

1.2.5.2 Alzheimer Hastalığının Patogeneğinde Tau Proteinin Rolü

Tau proteini, nöronlarda eksprese edilen ve hücre iskeletinin önemli bir bileşeni olan bir proteindir. Mikrotübüllerin birleşmesi ve stabilizasyonu için gereklidir, bu da hücrelerin normal işleyişi için kritik öneme sahiptir (Weingarten vd., 1975). Ancak Alzheimer hastalığının gelişiminde tau proteininin rolü karmaşık bir hale gelir. Tau'nun hiperfosforilasyonu, Alzheimer hastalığının erken evrelerinde görülen önemli bir olaydır. Bu durum, anormal protein kinazları ve fosfatazlarının aktivitesindeki değişiklikleri yansıtarak tau proteininin işlevsel bozulmasına yol açar. Hiperfosforilasyon sonucunda tau proteini, nöronların mikroçerçevesini düzenleyerek hücre iskeletini bozar. Bu bozulma, Alzheimer hastalığına özgü patolojik tau agregatlarının (nörofibriler yumaklar) oluşumuna yol açar (Congdon ve Sigurdsson, 2018).

Alzheimer hastalığına sahip bireylerde, bu anormal kinazların seviyeleri artmıştır ve özellikle CDK5 ve GSK3β kinazları, tau fosforilasyonuna katkıda bulunan önemli kinazlar arasında yer alır. Bu kinazların aşırı aktivasyonu, nöronlar üzerinde toksik etkilere yol açarak nörodejenerasyon sürecini hızlandırır. Ayrıca, bu kinazların artan aktivitesi oksidatif stresin ve inflamasyonun artmasına neden olabilir. Bu süreçler, Alzheimer hastalığının ilerleyişini hızlandırarak beyin dokusundaki hasarı artırır (Congdon ve Sigurdsson, 2018).

Tau proteini, MAPT geni tarafından kodlanır ve alternatif RNA işleme süreçleri sonucunda insan beyninde altı farklı formda üretilir. Tau'nun işlevi, özellikle fosforilasyon adı verilen bir

süreçle düzenlenir. Fosforilasyon, tau'nun mikrotübüllere bağlanma yeteneğini etkiler, ancak aşırı fosforilasyon (hiperfosforilasyon) tau'nun anormal katlanmasına ve nörofibriler yumaklar (NFT) oluşturmaya neden olabilir. Bu yumaklar, Alzheimer hastalığının karakteristik patolojik özelliklerinden biridir ve hastalığın ilerlemesiyle birlikte bilişsel işlevlerde ciddi kayıplara yol açar (Wharton vd., 2016; Spanic vd., 2019).

Alzheimer hastalığında tau patolojisinin yayılımı, belirli bir düzen içinde gerçekleşir. Hastalık genellikle entorhinal korteksten başlar, hipokampusu yayılır ve zamanla neokortekse ulaşır. Bu süreç, tau proteininin anormal birikiminin beyinde nasıl ilerlediğini gösterir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, tau proteininin prion benzeri bir mekanizmayla yayılabileceğini ve bu yayılımın beyin hücreleri arasındaki sinaptik bağlantılar yoluyla gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, Alzheimer hastalığının erken teşhisi ve tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır (Braak ve Braak, 1991).

1.2.5.3 Oksidatif Stresin Alzheimer Hastalığındaki Rolü ve Antioksidan Tedaviler

Oksidatif stres, Alzheimer hastalığının patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Beyin, vücudun diğer organlarına kıyasla yüksek oksijen tüketimiyle çalışırken, aynı zamanda düşük seviyelerde antioksidan moleküllere sahiptir. Bu durum, oksidatif stresin zarar verici etkilerinin daha belirgin hale gelmesine yol açar. Oksidatif stres, vücuttaki pro-oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar ve bu dengesizlik, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artmasına neden olur. ROS, hücrelerdeki biyomolekülleri, özellikle lipitler, proteinler ve DNA'yı oksidatif hasara uğratabilir, bu da nöronlarda hasara yol açar ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların gelişimini hızlandırabilir (Ferreira vd., 2015; Bai vd., 2022).

Oksidatif stres, Alzheimer hastalığının patogenezinde önemli bir etmen olarak kabul edilir, çünkü ROS'un artışı, hücresel yapıları tahrip ederek sinir hücrelerinin ölümüne sebep olabilir. Bu tahribatlar, beyin fonksiyonlarının bozulmasına, bilişsel gerilemeye ve motor becerilerin kaybına yol açar. Oksidatif hasarın bu süreçteki katkısı göz önüne alındığında, antioksidanların Alzheimer tedavisinde potansiyel bir tedavi stratejisi olarak kullanımı araştırılmaktadır. Antioksidanlar, ROS seviyelerini düşürerek hücrelerdeki oksidatif hasarı engellemeye yardımcı olabilir ve dolayısıyla hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir (Bai vd., 2022).

Ancak, antioksidan tedavilerinin klinikteki etkinliği hâlâ tartışmalı bir konudur. Klinik araştırmalar genellikle küçük örneklem büyüklükleriyle yapılmakta, kısa süreli takviyelerle sınırlı kalmakta ve optimal dozajlar hakkında net bir karar verilmemektedir. Bu nedenlerle, çoğu klinik çalışma, sonuçsuz kalmakta veya etkisiz bulunmaktadır. Ancak, bazı bilim insanları, antioksidan takviyelerinin Alzheimer hastalığının başlangıcından önce veya semptomlar ortaya çıkmadan önce başlatılmasının, hastalığın gelişimini önleyebileceği konusunda umutlu olmaktadır. Bu bağlamda yapılan bazı çalışmalar, sağlıklı orta yaşlı bireylerde antioksidan takviyesinin bilişsel fonksiyonları iyileştirdiğini göstermektedir. Fakat, antioksidan tedavilerinin Alzheimer hastalığındaki etkinliğini net bir şekilde belirlemek için daha fazla uzun dönemli ve geniş ölçekli klinik araştırmalar gerekmektedir.

Sonuç olarak, oksidatif stresin Alzheimer hastalığındaki rolü önemlidir ve antioksidan tedavileri potansiyel bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Ancak, tedavinin etkinliğini kesin olarak belirlemek için daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

1.2.5.4 Glutamat ve NMDAR'ın Alzheimer Hastalığındaki Rolü: Sinaptik Plastisite, Nörotoksisite ve Terapötik Yaklaşımlar

Glutamat ve N-metil-D-aspartat reseptörleri (NMDAR), sinaptik plastisite ve nöronların hayatta kalması için temel öneme sahiptir. Ancak, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde bu moleküllerin aşırı aktivitesi zararlı etkilere yol açabilmektedir. Aşırı glutamat salınımı ve NMDAR aktivitesinin artışı, hücre ölümünü teşvik eden uyarıcı toksisiteye neden olur ve bu süreç Alzheimer hastalığının patogenezinin önemli bir parçası olabilir. NMDAR'ın sinaptik ve ekstra sinaptik aktivasyonları farklı biyolojik sonuçlara yol açar. Sinaptik NMDAR aktivasyonu, normalde nöronalplastisiteyi ve öğrenme süreçlerini desteklerken, ekstrasinaptik aktivasyon durumunda hücre ölümünü artırarak Alzheimer hastalığının gelişimine katkı sağlar (Wang ve Reddy, 2017; Li vd., 2022).

Alzheimer hastalığının ilerlemesiyle birlikte, beyindeki glutamat seviyeleri genellikle artar, bu da NMDAR kanallarının fonksiyonlarını bozar ve nörodejenerasyon sürecini hızlandırır. Alzheimer hastalarında A β (amiloid beta) plaklarının birikmesiyle birlikte NMDAR aracılı sinaptik akımların artması, nöronlarda daha fazla toksik etki yaratır. A β 'nin NMDAR aktivasyonunu artırması, hastalığın nörotoksik etkilerini şiddetlendirir ve bu etkiler NMDAR antagonistleri ile engellenebilir veya hafifletilebilir. Memantin gibi NMDAR antagonistleri,

bu mekanizmayı hedef alarak Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılmış ve bazı klinik etkiler elde edilmiştir (Wang ve Reddy, 2017; Li vd., 2022).

Glutamat ve NMDAR'ın Alzheimer hastalığındaki rolünü anlamak, hastalığın patofizyolojisine dair önemli bilgiler sunmaktadır. Bu bilgiler, tedavi yaklaşımlarını şekillendirmek ve klinik uygulamalarda yeni tedavi stratejileri geliştirmek için kritik öneme sahiptir. Bu alanda yapılan çalışmalar, Alzheimer hastalığının moleküler mekanizmalarını daha iyi anlayabilmemiz için temel bir adım oluşturur ve tedavi yöntemlerinin etkinliğini artırmak için yeni hedefler belirler.

1.2.6 Alzheimer Hastalığının Risk Faktörleri

Alzheimer hastalığının gelişiminde pek çok faktör rol oynar ve bu faktörler genetik, çevresel ve bireysel özelliklere bağlı olarak değişir. Yaş, Alzheimer'a yakalanma riskinin en önemli belirleyicisidir. Yaş ilerledikçe bu hastalığa yakalanma riski belirgin şekilde artar, özellikle 65 yaş ve sonrasında risk hızla yükselir. Genetik faktörler de hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynar. Presenilin 1 ve presenilin 2 genlerindeki mutasyonlar, Alzheimer'ın erken yaşlarda başlamasına yol açabilir. Ayrıca, amiloidprekürsör protein genindeki mutasyonlar da bu hastalığa yol açabilmektedir (Small ve Cappai, 2006). Apolipoprotein E (APOE) geni, Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilen bir diğer önemli genetik faktördür. APOE, kolesterol metabolizmasında görevli bir proteindir ve bu genin üç farklı alleli vardır: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ve $\epsilon 4$. Çoğu insan, APOE $\epsilon 3$ aleline sahipken, Alzheimer hastalarının büyük kısmı $\epsilon 4$ aleli taşımaktadır. Bu alel, hastalığa yakalanma riskini artırır. Bununla birlikte, APOE genindeki mutasyonlar kesin bir hastalık ortaya çıkmasına neden olmaz, ancak hastalığın gelişme olasılığını artırır. Eğitim seviyesi de bir risk faktörü olarak kabul edilir; düşük eğitim seviyesine sahip bireylerin Alzheimer'a yakalanma olasılığı daha yüksektir. Cinsiyetin Alzheimer riskini nasıl etkilediği ise henüz netleşmemiştir; bazı araştırmalar kadınlarda riskin daha yüksek olduğunu gösterse de, bu konuda çeşitli görüşler bulunmaktadır. Son olarak, kafa travması da Alzheimer'a yakalanma riskini artıran bir faktördür. Kişilerin geçmişteki kafa travmaları, özellikle yaşla birlikte Alzheimer gelişme olasılığını artırabilir (Selkoe, 2001; Yazıcı ve Şahin, 2010; Kinney vd., 2018).

1.2.7 Alzheimer Hastalığının Tanı Kriterleri ve Biyobelirteçlerin Rolü

Alzheimer hastalığının tanı kriterleri, ilk olarak 1984 yılında sadece klinik belirtilere dayanarak belirlenmiştir (McKhann vd., 2011). Bu dönemde, hastalığın tanısı genellikle demans evresinde ortaya çıkan belirgin bilişsel bozukluklar temel alınarak konuluyordu. Ancak, ilerleyen yıllarda yapılan araştırmalar, Alzheimer hastalığının demans evresinden önce, beyinde uzun süreli patolojik değişikliklerin meydana geldiği prelinik bir evreyi içerdiğini ortaya koymuştur (Sperling vd., 2011). Prelinik Alzheimer, semptomların gözlemlenmediği ancak beyindeki amiloid birikintileri ve tau protein değişikliklerinin başladığı dönemi ifade eder (Jack vd., 2018). Bu, hastalığın erken aşamalarında hafif bilişsel bozukluk (MCI) adı verilen bir prodromal aşamanın da varlığını gösterdi (Albert vd., 2011). MCI, Alzheimer hastalığının erken dönem belirtisi olarak, hafıza ve diğer bilişsel fonksiyonlarda genellikle sınırlı bir bozulma ile tanımlanır.

Bu yeni bulgular, Alzheimer hastalığının tanı kriterlerinin yeniden değerlendirilmesine ve güncellenmesine yol açtı. 2011 yılında, Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ve Alzheimer Derneği (National Institute on Aging-Alzheimer's Association), Alzheimer hastalığının tanı kriterlerini revize ederek biyobelirteçlerin kullanımını içeren yeni bir kılavuz yayınladı (McKhann vd., 2011). Bu güncelleme, tanının daha biyolojik bir temele oturtulması gerektiğini vurguladı. Özellikle, amiloid ve tau birikintilerini görsel olarak tespit etmek için yapılan PET (pozitron emisyon tomografisi) görüntüleme tekniklerinin kullanılmasının yaygınlaştırılması gerektiği önerildi (Jack vd., 2010). Ancak, PET görüntülemenin bazı metodolojik kısıtlamaları olduğu da belirtilmiştir. PET, amiloid ve tau plaklarını görselleştirme konusunda önemli bir araç olmasına rağmen, bu testin yüksek maliyetleri, erişilebilirlik sorunları ve metodolojik zorluklar gibi bazı sınırlamaları vardır (Dubois vd., 2014).

Bu kısıtlamaların aşılması için, PET ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tekniklerinin birleştirilmesi önerilmiştir. PET görüntüleme, beyindeki amiloid ve tau plaklarının yerini belirlemek için kullanılırken, MRI, beyin dokusundaki yapısal değişiklikleri, özellikle atrofi gibi patolojik değişiklikleri saptamak için kullanılır (Jack vd., 2010). Bu birleşik yaklaşım, hastalığın daha doğru bir şekilde teşhis edilmesine olanak tanıyabilir. Ayrıca, plazma biyobelirteçlerinin, hastalığın erken aşamalarında bile Alzheimer'ın varlığını gösterebileceği potansiyeli üzerinde durulmuştur. Plazma biyobelirteçleri, kan örneklerinden alınarak Alzheimer ile ilgili biyolojik değişiklikleri daha az invaziv bir şekilde belirleme imkanı sunmaktadır (Dubois vd., 2014).

Ancak, 2011’de yapılan bu güncellemeler, biyobelirteçlerin Alzheimer hastalığının erken teŖhisindeki rolünü büyük ölçüde vurgulamıŖ olsa da, bu alanda daha fazla araŖtırma ve standardizasyon gerektiği de açıkça belirtilmiŖtir (McKhann vd., 2011). Biyobelirteçlerin klinik uygulamaya entegrasyonu, henüz tamamlanmamıŖ bir süreçtir ve bu alanda daha fazla doğrulama ve geliŖtirme gerekliliği vardır. 2018 yılında, NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer’s Association) alıŖma grubu, Alzheimer hastalığının tanımlanmasında ve aŖamalarının belirlenmesinde daha ileri düzeyde önerilerde bulunarak, hastalığın biyolojik temelini daha iyi anlamaya yönelik yeni çabaların gerektiğini ifade etmiŖtir (Jack vd., 2018). Bu güncelleme, hastalığın tanısı için biyobelirteçlerin yanı sıra, klinik belirtiler ve nöropsikolojik testler gibi diğer değerlendirmelerin de önemini vurgulamaktadır (Jack vd., 2018).

1.2.8 Alzheimer Hastalığının Erken TeŖhisi ve Nörogörüntüleme Teknikleri

Alzheimer hastalığının erken teŖhisi, hastalığın etkili tedavi edilmesinde ve deneysel ilaçların geliŖtirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Ancak mevcut tanı yöntemlerinin zaman alıcı ve maliyetli olması, bu konuda zorluklara yol açmaktadır. Bu, uzmanlaŖmıŖ hastanelerdeki talebin karŖılanmasını gleŖtirebilir. Bu nedenle, Alzheimer hastalığının daha erken evrelerde ve daha doğru bir Ŗekilde teŖhis edilebilmesi için yeni tanı yöntemlerine duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır (Prasath ve Sumathi, 2023).

1.2.8.1 Görüntüleme Tekniklerinin Rolü

Görüntüleme teknikleri, Alzheimer hastalığının erken evrelerinde yapılan teŖhislerde büyük bir öneme sahiptir (Jack vd., 2010). Modern görüntüleme yöntemleri olan manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve pozitron emisyon tomografisi, hastalığın belirtilerini belirlemede ve doğru tanı koymada yardımcı olmaktadır (Frisoni vd., 2010). MRI, beynin yapısal anormalliklerini tespit etmeye yönelik bir yöntemken, PET, Alzheimer hastalığının nöropatolojik deđiŖikliklerini biyobelirteçler üzerinden değerlendirmekte kullanılmaktadır (Klunk vd., 2004).

1.2.8.2 PET Görüntülemenin Önemi

Alzheimer hastalığının tanısında ve hastalığın ilerlemesinin izlenmesinde PET görüntüleme yöntemlerinin önemi büyüktür (Villemagne vd., 2013). Özellikle FDG-PET (Fluorodeoksiglukoz PET) ve amiloid PET gibi yöntemler, Alzheimer hastalığının tanısal doğruluğunu arttırmakta ve hastalığın seyrini daha iyi değerlendirmemizi sağlamaktadır (Mosconi vd., 2009). PET, biyobelirteçleri hedef alarak Alzheimer hastalığının nöropatolojisini daha detaylı bir şekilde gözler önüne sermektedir (Klunk vd., 2004).

1.2.8.3 MRI'nin Klinik Tanıdaki Rolü

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), Alzheimer hastalığının tanısında ve klinik izlenmesinde önemli bir araçtır. MRI, beyin atrofisini, yani beyin dokusunun küçülmesini ortaya çıkaran yapısal değişiklikleri tespit edebilir (Frisoni vd., 2010). Atrofi, Alzheimer hastalığının ve Hafif Bilişsel Bozukluk (MCI) gibi diğer bilişsel bozuklukların tanısında önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, hastalığın seyrini takip etmek ve tedavi sürecini değerlendirmek açısından da kritik bir rol oynar (Petersen vd., 2009).

1.2.8.4 Erken Teşhis ve Tedavi İçin Görüntüleme Yöntemlerinin Önemi

Sonuç olarak, Alzheimer hastalığının erken teşhisinde ve hastalığın ilerlemesinin izlenmesinde yapısal ve nörogörüntüleme teknikleri kritik bir rol oynamaktadır. MRI ve PET gibi modern görüntüleme yöntemleri, hastalığın erken evrelerinde belirtileri tespit etmek, demans türlerini ayırt etmek ve tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek için önemli araçlar sunmaktadır (Jagust vd., 2010). Bu yöntemlerin daha yaygın şekilde kullanılması, Alzheimer hastalığının daha erken dönemde teşhis edilmesini ve tedavi edilmesini sağlayacaktır.

1.3 Alzheimer Hastalığında Kolinerjik Sistem ve Tedavi Yaklaşımları

Asetilkolin (ACh), merkezi sinir sisteminde önemli bir nörotransmitter olup, sinaptik iletişimi sağlayarak bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (Ferreira-Vieira vd., 2016; Hampel vd., 2018). Kolinerjik sistem, beyin genelinde nöronal ağların durumunu değiştirerek hem içsel hem de dışsal uyarıcılara verilen yanıtları modüle eder. Bu sistem, özellikle dikkat, öğrenme, bellek oluşumu, stres tepkisi, uyanıklık, uyku düzeni ve duyuusal korteksin

aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir görev üstlenir (Sarter ve Bruno, 1997; Picciotto vd., 2012; Ballinger vd., 2016). Asetilkolin, iki ana reseptör tipi aracılığıyla etkisini gösterir: muskarinik reseptörler (mAChR) ve nikotinik reseptörler (nAChR). Muskarinik reseptörler genellikle G-protein bağlı reseptörler olup, daha uzun süreli ve modülatör etkilere sahiptir. Nikotinik reseptörler ise iyon kanalı olarak çalışarak hızlı sinaptik iletimi sağlar (Picciotto vd., 2012; Verma vd., 2018; Halder ve Lal, 2021).

Alzheimer hastalığında, bazal *forebrainten* kaynaklanan kolinerjik nöronların dejenerasyonu, bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açan temel patolojik mekanizmalardan biridir (Hampel vd., 2018). Bu nöronların kaybı, öğrenme ve bellek süreçlerinin bozulmasına, dikkat eksikliğine ve hastaların günlük yaşam aktivitelerini sürdürmede zorluk çekmesine neden olur (Hasselmo, 2006; Halder ve Lal, 2021). Ayrıca, asetilkolin eksikliği yalnızca bilişsel gerilemeye yol açmakla kalmaz, aynı zamanda apati, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik semptomların ortaya çıkmasına da katkıda bulunur (Trinh vd., 2003; Hampel vd., 2018).

Bu doğrultuda, Alzheimer hastalığında kolinerjik sistemin desteklenmesi amacıyla kullanılan başlıca farmakolojik ajanlar kolinesteraz inhibitörleri (AChEI'ler) olarak bilinir (Çizelge 1.2). Donepezil, rivastigmin ve galantamin gibi ilaçlar, asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek sinaptik aralıktaki asetilkolin miktarını artırır. Bu ilaçların kullanımı, özellikle hafif ve orta evre Alzheimer hastalarında bilişsel işlevleri kısmen iyileştirebilir ve hastalığın ilerleyişini bir ölçüde yavaşlatabilir (Birks ve Harvey, 2018; Cummings vd., 2021).

Ancak, kolinesteraz inhibitörlerinin bazı yan etkileri bulunmaktadır. Bu yan etkiler arasında gastrointestinal rahatsızlıklar (bulantı, kusma, ishal), kas krampları, iştahsızlık ve bradikardi yer almaktadır. Bu nedenle, tedavi sırasında doz titrasyonu dikkatlice yapılmalı ve hastalar yan etkiler açısından yakından izlenmelidir (Trinh vd., 2003; Birks ve Harvey, 2018; Cummings vd., 2021).

Son yıllarda, Alzheimer hastalığının tedavisinde memantin gibi N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri ile kolinesteraz inhibitörlerinin kombinasyonu üzerine çalışmalar yapılmıştır. Memantin, aşırı glutamaterjik aktiviteyi düzenleyerek nöronal hasarı azaltırken, kolinesteraz inhibitörleri asetilkolin seviyelerini artırarak sinaptik iletimi destekler. Klinik çalışmalar, bu kombinasyon tedavisinin orta ve ileri evre Alzheimer hastalarında bilişsel işlevleri ve günlük yaşam aktivitelerini koruma açısından bazı avantajlar sağlayabileceğini göstermektedir (Reisberg vd., 2003; Cummings vd., 2021).

Bununla birlikte, Alzheimer hastalığının etkili bir şekilde tedavi edilmesi için kolinerjik sistemin daha iyi anlaşılması ve alternatif hedeflerin belirlenmesi gerekmektedir. Özellikle, farklı kolinerjik reseptör alt tiplerini modüle eden ajanların geliştirilmesi, gelecekte daha etkili ve yan etkileri minimize edilmiş tedavi seçeneklerinin önünü açabilir. Kolinerjik sistem üzerine yapılan araştırmalar, Alzheimer hastalığının semptomlarını yönetmede önemli bir katkı sağlamakta olup, bu alandaki yeni gelişmeler hastalığın tedavisine yönelik umut vadetmektedir (Schliebs ve Arendt, 2011; Hampel vd., 2018).

AH'da bilişsel, işlevsel ve davranışsal belirtilerin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynar. Günümüzde kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI), bu hastalığın semptomlarını hafifletmeye yönelik planlanmıştır. AChEI'ler, asetilkolin (ACh) seviyelerini artırarak sinir hücreleri arasındaki iletişimi güçlendirir. Ancak mevcut ilaçlar bazı eksikliklere sahiptir:

Semptomatik Etki: AChEI'ler, genellikle semptomatik etkileri hafifletir, ancak hastalığın ilerlemesini durduramaz.

Yan Etkiler: İlaçların yan etkileri (örneğin mide bulantısı, kusma) bazı hastalarda tolere edilemez olabilir.

Etki Süresi: AChEI'lerin etki süresi sınırlıdır ve uzun vadeli tedavi gerektiren bir hastalık için daha iyi çözümler aranır.

Bu nedenlerle, yeni moleküllerin geliştirilmesi, daha etkili ve güvenli tedaviler sunmak amacıyla önemlidir.

Çizelge 1.2. Güncel olarak Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan AChE ilaçları

İlaç Adı	Etki Mekanizması	Metabolizma Yeri	Tmax	Yarılanma Ömrü	Yan Etkileri
Donepezil	Selektif AChE inhibitörü; Alzheimer tedavisinde kullanılır.	Karaciğer	3-4 saat	70 saat	Bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, halsizlik, kas krampları.
Rivastigmin	AChE ve Butirilkinesteraz inhibitörü; Alzheimer tedavisinde kullanılır.	Karaciğer	1 saat (kapsül)	1.5 saat	Bulantı, kusma, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık.
Galantamin	AChE inhibitörü; aynı zamanda nikotinik reseptör modülatörü.	Karaciğer	1-2 saat	7 saat	Bulantı, kusma, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık.

1.4 Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

İlaç keşfi, uzun yıllar süren, yüksek maliyetli ve karmaşık bir süreçtir (DiMasi vd., 2016). Farmasötik endüstri, gelişen teknolojiye ve artan araştırma bütçelerine rağmen, geçmiş yıllara kıyasla daha az sayıda yeni molekül geliştirebilmektedir (Paul vd., 2010; Scannell vd., 2012). Bunun başlıca nedenleri arasında klinik başarısızlık oranlarının yüksek olması, düzenleyici gerekliliklerin artması ve ilaç geliştirme sürecinin giderek daha karmaşık hale gelmesi yer almaktadır (Hay vd., 2014; Dowden ve Munro, 2019). Ancak, son yıllarda hesaplama tekniklerindeki ilerlemeler sayesinde, ilaç keşif süreçleri daha verimli hale gelmiş ve yeni lider bileşiklerin tanımlanması ile optimizasyonu hız kazanmıştır (Lavecchia, 2015).

In silico ilaç tasarımı, moleküler etkileşimleri analiz etmek, büyük molekül kütüphanelerini hızla taramak ve potansiyel lider bileşikleri önermek için çeşitli hesaplama araçlarını kullanır. Bu yaklaşım, deneysel çalışmalarla birlikte yürütülerek ilaç adaylarının biyolojik sistemlerde nasıl davrandığını tahmin etmeye yardımcı olur (Lionta vd., 2014; Sliwoski vd., 2014). *In silico* yöntemler, protein-ligand etkileşimlerini incelemek için üç boyutlu yapı analizlerine dayanır ve moleküler dinamik simülasyonları ile desteklenir (Durrant ve McCammon, 2011; Hollingsworth ve Dror, 2018). Bu sayede, geleneksel yöntemlerle yıllar sürebilecek olan ilaç keşfi süreci büyük ölçüde hızlandırılabilir (Lyu vd., 2019; Zhavoronkov vd., 2019; Gorgulla vd., 2020).

Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD) (Çizelge 1.3), ilaç geliştirme sürecinde önemli bir rol oynar ve iki temel stratejiye dayanır: yapı temelli ilaç tasarımı (SBDD) ve ligand temelli ilaç tasarımı (LBDD) (Ferreira vd., 2015; Macalino vd., 2015). SBDD, hedef proteinin kristal yapısı veya homoloji modellemesi gibi üç boyutlu bilgilerini kullanarak, ilaç moleküllerinin bağlanma bölgelerini analiz eder ve en uygun bileşikleri belirler (Anderson, 2003). LBDD ise bilinen aktif bileşiklerin kimyasal benzerliklerini kullanarak yeni ilaç adaylarını tahmin eder (Bajorath, 2008).

Bu hesaplamalı yaklaşımlar, yalnızca ilaç keşfini hızlandırmakla kalmaz, aynı zamanda deneysel çalışmaların maliyetini ve zaman kaybını önemli ölçüde azaltır. Yapılan simülasyonlar sayesinde, ilaç adaylarının biyoyararlanımı, toksisite profili ve farmakokinetik özellikleri önceden değerlendirilebilir. Sonuç olarak, bilgisayar destekli ilaç tasarımı, modern ilaç keşfi süreçlerini optimize eden ve gelecekteki farmasötik yeniliklere yön veren kritik bir araç haline gelmiştir.

Çizelge 1.3. *In Silico* Yöntemlerin Karşılaştırılması

Yöntem	Avantajlar	Dezavantajlar	Kullanım Alanı
Moleküler Docking	Hızlı tarama, düşük maliyet	Protein esnekliğini ihmal edebilir	Bağlanma afinitesi tahmini
MD Simülasyonları	Dinamik etkileşimleri modelleme	Yüksek hesaplama gücü gerektirir	Stabilite analizi
QSAR Modelleme	Yapı-aktivite ilişkisi tahmini	Deneysel veri bağımlılığı	Yeni bileşik optimizasyonu

Bilgisayar destekli ilaç keşfi sürecinin iki dalı olan yapı tabanlı ve ligand tabanlı ilaç tasarımı, ilaç moleküllerinin tasarımı ve belirlenmesinde önemli bir rol oynar, zaman ve maliyet açısından tasarruf sağlar.

1.4.1 Yapı Tabanlı İlaç Tasarımı (SBDD) ve Önemi

Yapı tabanlı ilaç tasarımı (Structure-Based Drug Design, SBDD), terapötik hedef proteinlerin üç boyutlu yapılarının analizine dayanarak ilaç geliştirme sürecini yönlendiren güçlü bir hesaplamalı yaklaşımdır (Jorgensen, 2004; Kitchen vd., 2004). Bu yöntem, hedef proteinin aktif bölgesine spesifik olarak bağlanabilecek öncü moleküllerin hızlı bir şekilde belirlenmesini ve optimize edilmesini sağlayarak ilaç keşfi süreçlerini önemli ölçüde hızlandırır. Geleneksel ilaç keşfi yöntemlerine kıyasla, SBDD'nin sağladığı hassasiyet ve hız, özellikle kompleks biyolojik hedeflerin keşfinde ve ilaç geliştirme maliyetlerinin azaltılmasında büyük avantajlar sunar (Lionta vd., 2014; Paul vd., 2021).

Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (Computer-Aided Drug Design, CADD), farmasötik araştırmalarda ilaç keşfi ve geliştirme süreçlerini hızlandıran güçlü bir yöntemdir (Kitchen vd., 2004; Sliwoski vd., 2014). Yapı tabanlı ilaç tasarımı, bu sürecin önemli bir bileşeni olup, hedef biyomoleküllerin üç boyutlu yapılarının belirlenmesiyle daha etkili ilaç adaylarının tasarlanmasına olanak tanır (Anderson, 2003; Jorgensen, 2004).

Yapı tabanlı yöntemlerin CADD'de giderek daha önemli hale gelmesi, biyomoleküler spektroskopi teknolojilerindeki ilerlemeler, hesaplama gücünün artması ve yapısal biyoloji veritabanlarının genişlemesi gibi faktörlerden kaynaklanmaktadır. Özellikle X-ışını kristalografisi, NMR spektroskopisi ve kriyo-elektron mikroskobu gibi tekniklerin yaygınlaşması, hedef proteinlerin atomik düzeyde daha doğru ve ayrıntılı şekilde

modellenmesini mümkün kılmıştır. Bu gelişmeler sayesinde, Protein Data Bank (PDB) gibi geniş çaplı yapısal veri kaynakları hızla büyümekte ve araştırmacılara çok sayıda biyolojik hedef hakkında detaylı yapısal bilgi sunmaktadır (Liao vd., 2013; Renaud vd., 2018; Maveyraud ve Mourey, 2020).

SBDD'nin etkinliğini artıran en önemli faktörlerden biri, hesaplama gücünün artması ve gelişmiş algoritmaların kullanımınıdır. Bu alandaki ilerlemeler, hem açık erişimli hem de ticari yazılımların yaygınlaşmasını sağlamış ve ilaç keşfi sürecini daha erişilebilir hale getirmiştir.

- **Ücretsiz ve Açık Kaynaklı Araçlar:** Autodock, Dock, SwissDock, GROMACS gibi araçlar akademik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.
- **Ticari Yazılımlar:** Schrödinger, MOE, DiscoveryStudio gibi platformlar ilaç keşfi için daha sofistike analizler sunmaktadır.

Bu araçlar, akademik araştırmalardan farmasötik endüstriye kadar geniş bir kullanım alanına sahiptir ve ilaç keşfi sürecinin optimizasyonuna önemli katkılar sunmaktadır.

Günümüzde, SBDD yöntemleri yapay zeka, makine öğrenimi ve ileri seviye biyoinformatik teknikleriyle desteklenerek daha etkili hale getirilmektedir. Yeni nesil ilaç keşfi yaklaşımlarında, SBDD'nin rolü giderek artmakta ve özellikle kanser, nörodejeneratif hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları ve nadir genetik hastalıklar gibi alanlarda umut vadeden ilaç adaylarının belirlenmesine olanak sağlamaktadır (Paul vd., 2021; Dara vd., 2022).

Sonuç olarak, yapı tabanlı ilaç tasarımı, modern ilaç keşfi süreçlerinde temel bir rol oynamakta ve hedef bazlı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini hızlandırmaktadır. Bu tekniklerin daha da ilerlemesiyle, gelecekte daha etkili ve güvenli ilaçların keşfedilmesi mümkün olacaktır.

Yapı tabanlı ilaç tasarımı, modern ilaç keşfi süreçlerinde büyük bir devrim yaratmıştır. Hedef bazlı ilaç tasarımının gelişimi, hesaplama gücünün artması ve yapısal biyoloji tekniklerinin ilerlemesiyle gelecekte daha etkili ve spesifik ilaçlar geliştirilebilecektir. Yapay zeka ve makine öğrenimi gibi yeni teknolojilerle birleşen SBDD yöntemleri, özellikle kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve enfeksiyon hastalıkları gibi alanlarda ilaç geliştirme süreçlerini daha hızlı ve verimli hale getirecektir.

Bu bağlamda, yapı tabanlı yöntemlerin bilgisayar destekli ilaç tasarımındaki önemi giderek artmakta ve ilaç keşif sürecinde kritik bir bileşen olarak kabul edilmektedir.

1.4.1.1 Yapı Tabanlı İlaç Tasarımının Temel Teknikleri

SBDD, farklı hesaplamalı ve deneysel teknikleri bir araya getirerek ilaç adaylarının daha etkin bir şekilde tasarlanmasını sağlar (Lavecchia ve Di Giovanni, 2013).

1.4.1.1.1 Yapı Tabanlı Sanal Tarama

Büyük bileşik kütüphaneleri içerisinde hedef proteine yüksek afiniteyle bağlanabilecek potansiyel ligandların belirlenmesine yönelik yapılan sanal tarama yöntemidir. Bu taramalar, moleküler bağlanma simülasyonları ve bağlanma enerjisi hesaplamalarıyla desteklenir (Shoichet, 2004; Ferreira vd., 2015).

1.4.1.1.2 Moleküler Yerleştirme

Ligandların hedef proteinin aktif bölgesine nasıl bağlandığını öngörmeye çalışan bir modelleme tekniğidir. Bağlanma pozisyonları, etkileşim enerjileri ve bağlanma istikrarı analiz edilerek en uygun bileşikler seçilir (Pagadala vd., 2017).

Moleküler yerleştirme, biyolojik sistemlerde proteinler, enzimler ve diğer biyomoleküllerin etkileşimlerini anlamaya yönelik güçlü bir bilgisayar destekli ilaç keşif yöntemidir (Kitchen vd., 2004; Meng vd., 2011). Özellikle, yeni ilaç adaylarının belirlenmesi, optimize edilmesi ve biyolojik hedeflerle olan bağlanma etkileşimlerinin analiz edilmesinde kritik bir rol oynar (Ferreira vd., 2015; Pagadala vd., 2017). Bu yöntem, küçük moleküllerin (ligandların) belirli bir hedef protein veya biyomolekülün aktif bölgesine nasıl yerleştiğini simüle eder ve en uygun bağlanma konumlarını tahmin eder (Huang ve Zou, 2010).

Yerleştirme süreci, moleküler tanımanın temel ilkelerine dayanır ve biyomoleküller arasındaki etkileşimleri anlamak için hidrofobik, sterik ve elektrostatik faktörleri dikkate alır. Skorumlama fonksiyonları, ligandların bağlanma bölgesinde en uygun konformasyonu ve afinitesini belirlemek için kullanılır. Böylece, moleküllerin bağlanma serbest enerjisi tahmin edilerek,

hangi bileşiklerin daha yüksek bağlanma potansiyeline sahip olduğu değerlendirilir (Wang vd., 2003; Huang ve Zou, 2010; Tuccinardi, 2021).

Moleküler yerleştirme, özellikle aşağıdaki alanlarda büyük önem taşır:

Hedef bazlı ilaç keşfi: Belirli bir protein hedeflenerek spesifik inhibitörlerin veya aktivatörlerin tasarlanmasını sağlar.

Santral sinir sistemi hastalıkları: Alzheimer, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar için moleküler yerleştirme, enzim inhibitörleri ve nörotransmitter modülatörlerinin keşfinde kullanılır (Cummings vd., 2021).

Kanser tedavisi: Onkolojik ilaç geliştirmede protein kinaz inhibitörlerinin ve immünoterapi ajanlarının tasarımına yardımcı olur.

Antibiyotik ve antiviral ilaç keşfi: Yeni nesil antibiyotikler ve COVID-19 gibi viral hastalıklar için potansiyel ilaç adaylarının belirlenmesine katkı sağlar.

1.4.1.1.2.1 Moleküler Yerleştirme Sürecinin Aşamaları

1.4.1.1.2.1.1 Hedef Protein ve Ligandın Hazırlanması

Protein yapısı, X-ışını kristalografisi, NMR spektroskopisi veya kriyo-elektron mikroskobu gibi deneysel tekniklerle belirlenmiş olmalıdır (Jumper vd., 2021). Ligandlar, belirlenen hedef proteinle en iyi şekilde etkileşime girebilecek şekilde optimize edilir (Eberhardt vd., 2021).

1.4.1.1.2.1.2 Bağlanma Bölgesinin Belirlenmesi

Protein içindeki aktif bölge, yani ligandların bağlanabileceği alan belirlenir. Bu süreç, deneysel veriler veya biyoinformatik analizler yoluyla gerçekleştirilebilir (Capra vd., 2009).

1.4.1.1.2.1.3 Yerleştirme Simülasyonları

Ligandların hedef proteinin aktif bölgesine nasıl yerleşeceği hesaplanır (Salomon-Ferrer vd., 2013).

1.4.1.1.2.1.4 Skorlama ve Sonuçların Analizi

Ligand-protein kompleksleri farklı skorlama fonksiyonları ile değerlendirilir (Guedes vd., 2021). En yüksek bağlanma afinitesine sahip ligandlar belirlenerek, ilaç geliştirme süreçlerinde daha fazla değerlendirilmek üzere seçilir (Guedes vd., 2021).

1.4.1.1.2.2 Moleküler Yerleştirme'nin Sınırlamaları ve Gelecek Perspektifi

Moleküler yerleştirme, ilaç keşfi süreçlerinde önemli bir araç olmasına rağmen bazı sınırlamaları bulunmaktadır (Guedes vd., 2021; Tuccinardi, 2021):

Proteinlerin esnekliği: Çoğu yerleştirme yöntemi, proteini statik bir yapı olarak ele alırken, proteinlerin esnek hareketleri göz önünde bulundurulmaz.

Su moleküllerinin etkisi: Su molekülleri ligand bağlanmasını etkileyebilir, ancak çoğu yerleştirme yazılımı bu etkileşimleri sınırlı düzeyde hesaba katar.

Skorlama fonksiyonlarının doğruluğu: Günümüzde kullanılan skorlama fonksiyonları her zaman doğru bağlanma afinitesini tahmin edemeyebilir.

Gelecekte, yapay zeka (AI) ve makine öğrenmesi (ML) teknikleri ile yerleştirme algoritmalarının geliştirilmesi, bağlanma afinitesi tahminlerinde doğruluğu artırabilir. Ayrıca, hibrid modelleme yaklaşımları ile moleküler dinamik ve kuantum mekaniği tabanlı hesaplamaların entegrasyonu, ligand-reseptör etkileşimlerinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacaktır.

Sonuç olarak, moleküler yerleştirme, ilaç keşfi ve geliştirme süreçlerinde hayati bir öneme sahiptir ve modern hesaplamalı biyoloji araçlarıyla desteklenerek gelecekte daha etkili hale gelecektir.

1.4.1.1.2.3 Skorlama Fonksiyonları ve Moleküler Yerleştirme: Bağlanma Enerjisinin Tahmini ve İyileştirilmesi

Skorlama fonksiyonları, moleküler yerleştirme sürecinin temel bileşenlerinden biri olup, ligand-reseptör komplekslerindeki doğru bağlanma konumlarını belirlemek ve etkili ligandları seçmek için kritik bir rol oynar. Bu fonksiyonlar, protein ve ligand arasındaki etkileşimleri değerlendiren hesaplamalı araçlardır (Wang vd., 2003; Li vd., 2019). Kuvvet alanına dayalı

skorlama fonksiyonları, bağlanma enerjisini hesaplamak için elektrostatik, van der Waals ve diğer moleküler etkileşimleri analiz eder. Bu tür fonksiyonlar, protein-ligand etkileşimlerinin temel bileşenlerini göz önünde bulundurur ve bağlanma bölgelerinde olası ligand konumlarını tahmin etmeye çalışır (Huang ve Zou, 2006; Guedes vd., 2021).

Ancak bu skorlama fonksiyonları, gerçek biyolojik ortamları tam anlamıyla modelleme ve hesaplama hızının sınırlamaları gibi bazı zorluklarla karşılaşmaktadır. Ayrıca, proteinin yapısındaki konformasyonel değişiklikler ve dinamik etkileşimlerin hesaplanması zordur. Bu nedenle, bazı skorlama fonksiyonları yalnızca sabit yapılar üzerinde çalışabilir ve proteinin esnekliğini tam olarak göz önünde bulunduramayabilir (Amaro vd., 2018).

Bununla birlikte, hidrojen bağları, çözünürlük, entropi gibi ek faktörlerin dahil edilmesiyle geliştirilen genişletilmiş skorlama fonksiyonları, bu sınırlamaları aşmayı hedefler. Bu fonksiyonlar, ligand-reseptör etkileşimlerini daha gerçekçi bir şekilde simüle edebilmek için daha fazla parametre içerir ve çeşitli yazılımlar aracılığıyla uygulanabilir. Bağlanma enerjisinin daha doğru bir şekilde tahmin edilmesine olanak tanıyan bu fonksiyonlar, yerleştirme sonuçlarını iyileştirmede başarılı olabilir ve diğer tekniklerle birlikte kullanıldığında daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir (Tuccinardi, 2021).

Ancak, skorlama fonksiyonlarının doğruluğu hala önemli bir soru işareti oluşturmaktadır. Gerçek ligand-reseptör etkileşimlerini modelleme konusunda, deneysel tekniklerin, özellikle X-ışını kristalografi ve NMR gibi yöntemlerin, hala büyük bir rolü vardır. Bu deneysel veriler, skorlama fonksiyonlarının doğruluğunu doğrulamak ve iyileştirmek için temel bir referans kaynağı sunar. Dolayısıyla, moleküler yerleştirme uygulamalarının etkinliğini artırmak ve hesaplama maliyetlerini azaltmak için daha hassas ve hızlı skorlama fonksiyonları geliştirilmesi gerekmektedir. Bu alandaki ilerlemeler, ilaç tasarımı süreçlerini daha verimli hale getirebilir ve yeni ilaç adaylarının keşfini hızlandırabilir (Pagadala vd., 2017; Pinzi ve Rastelli, 2019).

1.4.1.1.3 Moleküler Dinamik Simülasyonları

Protein-ligand komplekslerinin zamana bağlı hareketlerini inceleyen bir tekniktir. Ligandın hedef proteindeki bağlanma stabilitesi, su molekülleriyle etkileşimi ve konformasyonel değişiklikler gibi faktörler bu simülasyonlar aracılığıyla değerlendirilir (Durrant ve McCammon, 2011; Hollingsworth ve Dror, 2018).

1.4.1.1.4 Serbest Bağlanma Enerjisi Hesaplamaları

Protein ve ligand arasındaki bağlanma enerjisini nicel olarak tahmin ederek ilaç adaylarının etkinliğini daha doğru bir şekilde belirlemek için kullanılır (Gilson ve Zhou, 2007).

Bu puanlama fonksiyonu, belirli bir protein-ligand kompleksinin bağlanma serbest enerjisini doğru bir şekilde tahmin etmek üzere tasarlanmıştır. Fonksiyonun ölçeklendirme katsayıları, 3D yapısı bilinen ve deneysel olarak ölçülmüş bağlanma sabitlerine sahip 100 protein-ligand kompleksinden oluşan bir set üzerinde hesaplanan bağlanma enerjilerinin deneysel değerlere uydurulmasıyla belirlenmiştir.

Van der Waals etkileşimleri, 6-12 Lennard Jones (LJ) potansiyeli ile hesaplanırken, metallere olan etkileşimler 10-12 LJ potansiyeli kullanılarak hesaplanmaktadır. Standart atom tipleri (O, N, C, H, CA – aromatik karbon, NX – hidrojen bağı kabul edemeyen azot, P, S) için LJ hesaplamalarında kullanılan parametreler CHARMM19 kuvvet alanından alınmış olup, birleştirilmiş atomların daha iyi temsili için bazı modifikasyonlar eklenmiştir. Halojen atomlarına ait parametreler ise OPLSAA'dan alınmış ve yeniden optimize edilmiştir (Stroganov vd., 2008).

Protein-ligand elektrostatik etkileşimleri, mesafe ve mikroortam bağımlı dielektrik geçirgenlik ile süzölmüş Coulomb potansiyeli (SCP) kullanılarak hesaplanır. Elektrostatik etkileşimlerin enerjisi şu şekilde hesaplanır:

$$\Delta G_{elect} = \sum_{i \in \text{ligand}} \sum_{j \in \text{protein}} k_{elec,n}(h_i, b_i) E_{elec,n}(h_i, b_i, r_{ij}, q_i, q_j)$$

Burada, h_i , atom i 'nin mikroortamının hidrofilitasını (suyu çekme eğilimi), b_i , atomun gömülü fraksiyonunu, q_i ve q_j , kısmi atomik yükleri, r_{ij} ise atomlar arası mesafeyi temsil eder. Ligandın kısmi atomik yükleri, *Gasteiger algoritması* ile hesaplanır (Stroganov vd., 2008).

Elektrostatik etkileşim enerjisi, aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

$$E_{elec,n}(r_{ij}, q_i, q_j) = \frac{q_i q_j}{D_n(h_i, b_i, r_{ij}) r_{ij}}$$

Ligandın proteine bağlanması sırasındaki polar elektrostatik desolvasyon katkısı, aşağıdaki formüle sahip modifiye edilmiş Born modeli kullanılarak hesaplanır:

$$\Delta G_{ligand-born} = \sum_{i \in ligand} \frac{1}{2} \left(\frac{1}{D_{ES}(R_{B,i})} - \frac{1}{D_W(R_{B,i})} \right) \frac{q_i^2}{R_{B,i}}$$

Burada; $D_{ES}(R_{B,i})$, Protein-ligand kompleksinde, ligand atomunun merkezinden $R_{B,i}$ uzaklığında (atom i'nin Born yarıçapı) hesaplanan dielektrik sönümlenme etkisini,

$D_W(R_{B,i})$: Aynı $R_{B,i}$ uzaklığında saf su ortamında hesaplanan dielektrik sönümlenme etkisini temsil eder (Stroganov vd., 2008).

Hidrojen bağı enerji katkısı, protein ve ligand arasında oluşan bireysel hidrojen bağlarının (H-bağları) enerjilerinin toplamı (E_{hb}) ve komplekste H-bağı oluşturmayan protein ve liganddaki hidrojen bağı vericileri ile alıcılarının neden olduğu enerjik kayıpların toplamı olarak hesaplanır:

$$\Delta G_{HB} = k_{hb} E_{hb} + k_{hb,lig-pen} \Delta E_{hb,lig-pen} + k_{hb,prot-pen} \Delta E_{hb,prot-pen}$$

Bireysel H-bağlarının enerjisi şu şekildedir:

$$E_{hb} = \sum_{\substack{i \in ligand \\ j \in protein}} k(h_i) E_{hb,ij}$$

$k(h_i)$ katsayısı, belirli bir H-bağı mikroçevresinin hidrofobikliğine bağlıdır.

Hidrofobik etkileşimlerin protein-ligand kompleksinde sağladığı avantajı içeren polar olmayan solvasyon katkısı, klasik hacim-temelli bir yaklaşımla hesaplanır:

$$\Delta G_{sol,v} = k_{sol} \sum_{\substack{i \in \text{ligand} \\ i \in \text{protein}}} S_i V_j e^{-r_{ij}^2/3.6}$$

Toplam, protein ve ligandın tüm hidrojen dışı atomları üzerinden alınır; S_i ve V_j atomik solvasyon parametrelerini, r_{ij} ise atomlar arası mesafeyi ifade eder.

Ligandın çözültü durumundan protein bağlı duruma geçişi sırasındaki iç enerji kayıpları, ligandın çözültü ve protein bağlı durum için tipik konformasyonlarındaki iç enerjileri karşılaştırılarak hesaplanır:

$$\Delta G_{internal} = k_{nb}(E_{nb,ES} - E_{nb,W}) + k_{1-4}(E_{1-4,ES} - E_{1-4,W})$$

Burada, k_{nb} ve k_{1-4} , bağlı olmayan (van der Waals) ve 1-4 etkileşimleri için ölçeklendirme sabitleridir. Toplamdaki ilk terim, protein-ligand kompleksindeki ligandın bağlı olmayan enerjileri ile su içindeki enerjisi arasındaki farkı; ikinci terim ise 1-4 etkileşim enerjilerinin aynı farkını temsil eder (Stroganov vd., 2008).

Ligandın proteine bağlanması sırasında hareket serbestlik derecelerinin kısıtlanmasından kaynaklanan entropik kayıplar, standart doğrusal bir yöntemle hesaplanır:

$$\Delta G_{entrop} = k_{tors} n_{tors}$$

Burada, n_{tors} ligand içindeki serbestçe dönebilen bağların (FRB) sayısını, k_{tors} ise eğitim seti ile uyumlanmış bir ölçeklendirme faktörünü temsil eder (Stroganov vd., 2008).

Moleküler Mekanik/Genelleştirilmiş Born Yüzey Alanı (MM/GBSA), ligand-protein bağlanma serbest enerjisini hesaplamak için kullanılan bir yöntemdir ve teorik olarak düşük hesaplama maliyetli moleküler yerleştirme (docking) ile yüksek hesaplama maliyetli serbest enerji simülasyonları arasında bir doğruluk seviyesine sahiptir (Chen vd., 2018).

MM/GBSA, serbest enerjiyi bireysel enerji bileşenlerinin toplamı olarak hesaplar. İlk üç bileşen, bağ enerjisi (E_{bond}), elektrostatik etkileşimler (E_{elec}) ve van der Waals etkileşimleri (E_{vdw}) için kuvvet alanından türetilen enerji terimleridir. Solvasyon serbest enerjisinin polar katkısı (G_{pol}), Genelleştirilmiş Born modeli kullanılarak hesaplanırken, solvasyon serbest enerjisinin polar olmayan katkısı ($G_{non-pol}$), çözücüye erişilebilir yüzey alanı ile basitçe doğrusal bir ilişkiye sahiptir. Birlikte, bu terimler aşağıdaki denklemi oluşturur:

$$G_{bind} = E_{bond} + E_{elec} + E_{vdw} + G_{pol} + G_{non-pol} - TS$$

Moleküler mekanikten türetilen enerji terimleri, moleküler yerleştirmede kullanılan ampirik skorlama fonksiyonlarına kıyasla teorik olarak daha sağlamdır, ancak serbest enerji simülasyonlarının bir parçası olan moleküler dinamikten türetilen enerji terimlerine göre çok daha az hesaplama maliyetine sahiptir. Bu nedenle MM/GBSA, ligand bağlanma pozisyonunun net olarak tanımlandığı statik ligand-protein kompleksleri için bağlanma serbest enerjisi tahmininde orta düzey bir yaklaşım sunar (Chen vd., 2018).

Genel olarak, MM/GBSA mutlak bağlanma serbest enerjisini güvenilir şekilde hesaplayamaz. Ancak iyi doğrulanmış sistemlerde, MM/GBSA bileşikleri tahmini ΔG değerlerine göre sıralamak için başarıyla kullanılabilir (Chen vd., 2018).

Mevcut Flare uygulamasında MM/GBSA, statik modeldeki elastik gerilimi ve olası elektrostatik çakışmaları azaltmak için minimize edilmiş ligand-protein kompleksleri üzerinde gerçekleştirilir. Bu yaklaşımın, deneysel ΔG bağlanma değerleriyle daha iyi korelasyon sağladığı gözlemlenmiştir (Flare™).

Bu hesaplamalar, protein-ligand etkileşimlerinin termodinamik profilini kapsamlı bir şekilde modellemektedir. Hidrojen bağları, van der Waals etkileşimleri ve entropik faktörlerin sistematik olarak değerlendirilmesiyle, bağlanma afinitelerinin tahmininde yüksek doğruluk sağlanmaktadır. Özellikle ligandın serbestçe dönebilen bağlarının ve solvasyon etkilerinin dikkate alınması, biyolojik sistemlerdeki moleküler tanıma süreçlerinin gerçekçi bir şekilde simüle edilmesine olanak tanır. Bu yaklaşım, ilaç tasarımı ve moleküler yerleştirme çalışmalarında, deneysel sonuçlarla uyumlu teorik tahminler yapabilmek için kritik öneme sahiptir. Enerji terimlerinin ayrıntılı parametrizasyonu ve ölçeklendirme faktörlerinin optimizasyonu, sistemin fizikokimyasal gerçekliğe uygunluğunu artırmaktadır.

1.4.1.2 Yapı Tabanlı İlaç Tasarımının Farmasötik Uygulamaları

SBDD, farmasötik endüstride ve akademik araştırmalarda yeni ilaç adaylarının geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem sayesinde, çeşitli hastalıkların tedavisine yönelik birçok ilaç keşfedilmiş ve geliştirilmiştir (Jorgensen, 2009; Sliwoski vd., 2014).

Örneğin; SBDD ile geliştirilen HIV proteaz inhibitörü Amprenavir, hedef proteinin kristal yapısı kullanılarak tasarlanmıştır (Wlodawer ve Vondrasek, 1998).

Bu ilaçların geliştirilmesi, SBDD'nin etkinliğini ve ilaç keşif süreçlerine sağladığı katkıyı göstermektedir.

1.4.2 Ligand Tabanlı İlaç Tasarımı (LBDD) ve İlaç Keşfindeki Rolü

Ligand tabanlı ilaç tasarımı (LBDD), farmasötik araştırmalarda yaygın olarak kullanılan ve özellikle hedef proteinin üç boyutlu yapısının (kristalografik veya kriyo-EM ile) tam olarak bilinmediği durumlarda tercih edilen bir *in silico* ilaç keşif stratejisidir (Jorgensen, 2004). Bu yaklaşım, bilinen aktif ligandların farmakofor özellikleri, kimyasal yapı-aktivite ilişkileri (QSAR) ve moleküler benzerlik analizlerinden yararlanarak yeni bileşiklerin tasarlanmasını ve optimize edilmesini sağlar (Lionta vd., 2014).

LBDD'nin temel avantajı, yüksek verimli sanal tarama (HTS) ve makine öğrenmesi modelleriyle entegre edilerek, biyolojik olarak aktif moleküllerin hızlı ve etkin bir şekilde tanımlanabilmesidir (Sliwoski vd., 2014). Özellikle, G protein-bağlı reseptörler (GPCR'ler) ve iyon kanalları gibi membran proteinlerinde, yapısal veri eksikliği nedeniyle LBDD, yapı temelli ilaç tasarımına (SBDD) kıyasla daha fazla kullanılmaktadır (Santos vd., 2017).

1.4.2.1 Ligand Tabanlı İlaç Tasarımının Temel Prensipleri

LBDD, biyolojik aktiviteye sahip bilinen bileşiklerin ortak özelliklerini analiz ederek yeni aday moleküllerin keşfine rehberlik eder (Lionta vd., 2014; Sliwoski vd., 2014). Bu yöntem, farmakofor modelleme, kantitatif yapı-aktivite ilişkileri (QSAR) ve yapay zeka (AI) destekli hesaplamalar gibi çeşitli tekniklerden faydalanır (Yang, 2010; Cherkasov vd., 2014). Özellikle

farmakofor modelleme, aktif bileşiklerin ortak üç boyutlu yapısal özelliklerini belirleyerek, benzer mekanizmalarla etkileşime girebilecek yeni bileşiklerin keşfedilmesini sağlar. QSAR analizleri ise kimyasal yapı ile biyolojik aktivite arasındaki matematiksel ilişkileri ortaya koyarak, yeni moleküllerin etkinliklerini tahmin etmek için kullanılır (Wolber ve Langer, 2005; Leach vd., 2010).

1.4.2.2 LBDD Yöntemlerinin Sınıflandırılması

Ligand tabanlı ilaç tasarım yöntemleri, kullanılan veri türüne ve analiz edilen kimyasal bilgilerin detay seviyesine bağlı olarak üç ana grupta incelenir:

- a. **1D Yöntemler:** Moleküllerin fizikokimyasal özelliklerine dayanır. Örneğin, lipofiliklik, moleküler ağırlık ve çözünürlük gibi özellikler bu kategoride değerlendirilir (Lipinski vd., 2001; Veber vd., 2002).
- b. **2D Yöntemler:** Bileşiklerin iki boyutlu kimyasal yapılarını analiz ederek benzerlik temelli tarama yapar. Yapısal parmak izi (structural finger print) algoritmaları ile kimyasal benzerliği ölçerek potansiyel ilaç adaylarını belirler (Rogers ve Hahn, 2010).
- c. **3D Yöntemler:** Moleküllerin üç boyutlu uzaysal geometrisini hesaba katar ve aktif bölgelerin konformasyonel analizini yaparak ilaç-reseptör etkileşimlerini optimize eder (Kitchen vd., 2004; Wolber ve Langer, 2005).

Bu sınıflandırma, araştırmacıların belirli bir bağlanma mekanizmasına uygun bileşikleri daha hassas bir şekilde analiz etmelerini sağlar.

1.4.2.3 Ligand Tabanlı Yaklaşımın Avantajları ve Kullanım Alanları

LBDD'nin ilaç keşif sürecine sunduğu en büyük katkılardan biri, araştırmaların hızlanmasını ve deneysel maliyetlerin azaltılmasını sağlamasıdır. Özellikle deneysel yapısal veri eksikliğinde, ligand tabanlı yaklaşımlar sayesinde bilgisayar destekli sanal taramalar (virtual screening) yapılarak, binlerce molekül arasından en uygun adayların belirlenmesi mümkün hale gelir.

Bu yöntem, aşağıdaki alanlarda yaygın olarak kullanılır:

- **Hedefe yönelik ilaç keşfi:** Mevcut ilaçlardan yola çıkarak, aynı biyolojik hedefi etkileyebilecek yeni moleküllerin tasarlanması.
- **Yan etki tahminleri:** Benzer kimyasal profillere sahip bileşiklerin potansiyel toksisite ve biyoyararlanım profillerinin öngörülmesi.
- **İlaç benzerliği analizleri:** Mevcut farmasötik bileşiklerle yapısal ve fonksiyonel benzerlik gösteren yeni moleküllerin tespiti.

1.4.2.4 Ligand Tabanlı İlaç Tasarımının Gelecek Perspektifi

Ligand tabanlı ilaç tasarımı, ilaç keşfi sürecinde etkili ve verimli bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Mevcut ligand bilgilerini kullanarak yeni ilaç adaylarının belirlenmesi, optimizasyonu ve klinik potansiyellerinin değerlendirilmesi açısından kritik bir rol oynar. Yapay zeka ve makine öğrenimi gibi gelişen teknolojilerin LBDD ile entegrasyonu, ilaç keşif süreçlerini daha da hızlandırarak gelecekte daha etkili ve güvenli ilaçların geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Bu nedenle, LBDD'nin farmasötik araştırmalarda kullanımının yaygınlaşması, ilaç geliştirme süreçlerinde devrim niteliğinde ilerlemelere yol açabilir. Farmakokinetik özelliklerin tahmin edilmesi, moleküler hedeflerin belirlenmesi ve biyolojik aktivite optimizasyonu gibi süreçlerde bu yöntemin daha etkin kullanılması, farmasötik inovasyonu destekleyen önemli bir strateji olmaya devam edecektir.

1.4.3 *De Novo* İlaç Tasarımı: Temeller ve Yaklaşımlar

De novo ilaç tasarımı, biyolojik hedeflere veya bilinen aktif bağlayıcılara dayalı olarak tamamen yeni kimyasal varlıkların tasarlandığı bir yöntemdir. Bu süreç, hedef proteinlerin veya biyolojik sistemlerin etkileşim bölgesini doğru bir şekilde modelleyerek, henüz keşfedilmemiş ilaç moleküllerini ortaya çıkarma amacını taşır. *De novo* tasarımının temelinde, biyolojik hedeflerin doğru bir şekilde anlaşılması ve bu hedeflerle etkileşim kurabilecek yeni moleküllerin tasarlanması yer alır (Zhavoronkov vd., 2019). Bu yaklaşım, genellikle iki ana yöntem kullanılarak gerçekleştirilir: yapı tabanlı tasarım ve ligand tabanlı tasarım.

1.4.3.1 *De Novo* İlaç Tasarımı: Yapı Tabandan İlaç Tasarımı (SBDD)

Yapı tabanlı *de novo* tasarım, hedef proteinin üç boyutlu yapısının kullanılmasını içerir. Bu yaklaşım, hedef proteinle etkileşim kuracak moleküllerin tasarımında oldukça etkilidir. Molekül tasarım sürecinde, protein ve potansiyel ilaç adayları arasındaki etkileşim enerjileri hesaplanır. Hedef proteinin 3D yapısı üzerinde yapılan bu analizler, molekülün bağlanma enerjisini optimize etmeye yönelik hesaplamalar yapılarak en uygun bağlanma konumları belirlenir (Bohm, 1992; Lyu vd., 2019).

Yapı tabanlı tasarım, ilaç geliştirme sürecinde yüksek hassasiyet sağlayabilir, çünkü doğrudan hedef proteinin yapısal özelliklerine dayalı olarak yapılan tasarımlar daha etkili olabilir. Ancak, bu yöntem, hedef proteinlerin doğru ve ayrıntılı bir şekilde modellenmesi gerekliliği nedeniyle bazı sınırlamalara sahiptir (Jorgensen, 2004).

1.4.3.2 *De Novo* İlaç Tasarımı: Ligand Tabandan İlaç Tasarımı (LBDD)

Ligand tabanlı *de novo* tasarım, özellikle hedef proteinin yapısal bilgileri mevcut değilse tercih edilen bir yaklaşımdır. Bu yöntem, bilinen bir veya daha fazla etkin bağlayıcı molekül kullanarak ilaç tasarımını gerçekleştirir. Ligand tabanlı tasarımda, bu aktif bağlayıcıların kimyasal özelliklerinden ve etkileşim özelliklerinden yararlanır. Bilinen ligandların farmakofor modeli çıkarılır ve bu model üzerinden yeni moleküller tasarlanır (Yang, 2010).

Ligand tabanlı tasarımın avantajı, hedef proteinin yapısal bilgilerine gerek olmadan ilaç adaylarının tasarlanabilmesidir. Bu yöntem, özellikle yapısal verilerin eksik olduğu durumlarda oldukça kullanışlıdır. Ancak, etkin bağlayıcıların bulunması ve farmakofor modellemesinin doğruluğu, başarılı bir tasarım için kritik öneme sahiptir (Ertl, 2003; Cumming vd., 2013).

1.4.3.3 *De Novo* İlaç Tasarımı: Atom ve Fragman Bazlı Yöntemler

De novo ilaç tasarımında, ilaç molekülleri genellikle atomlar veya moleküler parçalar kullanılarak inşa edilir (Meyers vd., 2021). Bu süreçte iki ana yaklaşım öne çıkar:

Atom Tabancası Yöntemi: Bu yöntem, çok geniş bir kimyasal arama alanına sahip olup, birçok yeni yapı üretilmesine olanak tanır. Ancak, atom tabanlı yöntemle elde edilen yeni

moleküllerin sentezlenmesi ve optimize edilmesi zaman alıcı ve karmaşık olabilir. Ayrıca, tasarlanan moleküllerin pratikte uygulanabilirliğini test etmek de zorlayıcı olabilir (Meyers vd., 2021).

Fragman Bazlı Yöntem: Fragman bazlı tasarım, daha az karmaşık moleküllerin tasarlanmasını sağlar ve bu moleküller genellikle daha iyi farmakokinetik (ADME) özelliklerine sahiptir. Bu yöntem, küçük yapısal parçaların birleştirilmesiyle yeni moleküller oluşturur ve genellikle daha hızlı bir şekilde tasarlanabilir. Fragman tabanlı tasarımda elde edilen moleküllerin daha kolay sentezlenebilir ve optimize edilebilir olması, bu yöntemi cazip kılar (Hajduk ve Greer, 2007; Erlanson vd., 2016).

1.4.3.4 *De Novo* Tasarım Süreci ve Zorluklar

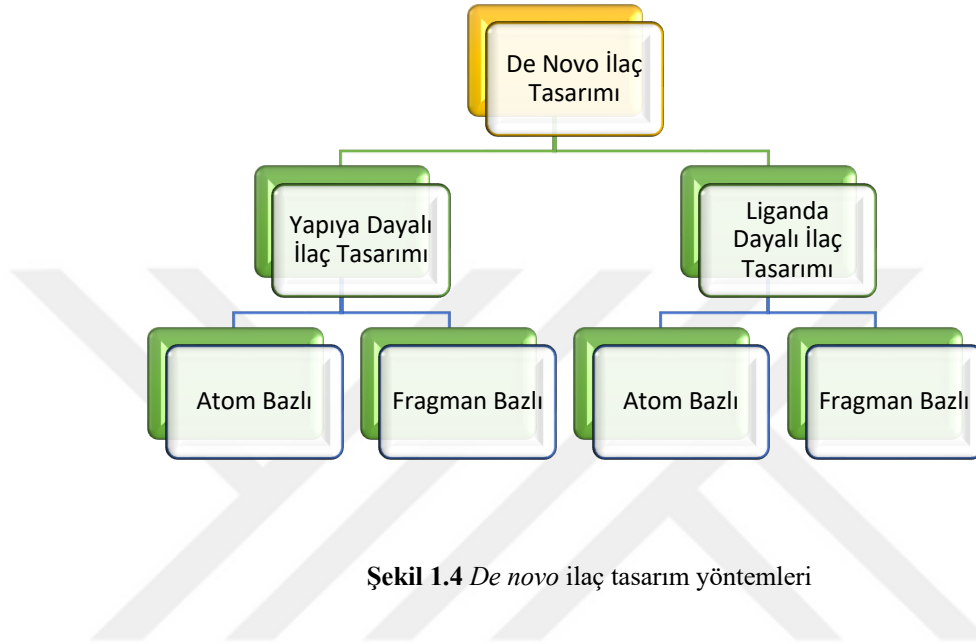
De novo ilaç tasarım süreci, belirli kısıtlamalar ve kriterlere göre optimize edilen yeni kimyasal varlıkların keşfini hızlandırır. Moleküller, biyolojik hedefle etkili bir şekilde etkileşime girecek şekilde tasarlanır ve bu süreç genellikle, moleküler özellikler ve bağlanma enerjilerinin dikkate alınmasıyla gerçekleştirilir (Schneider ve Schneider, 2016). Bununla birlikte, *de novo* tasarım süreci birkaç pratik zorlukla karşı karşıyadır:

- **Sentezlenebilirlik:** Tasarlanan moleküllerin laboratuvar ortamında sentezlenebilir olması gerekmektedir. Ancak, bazı tasarımlar teorik olarak mümkün olsa da, pratikte sentezlenmesi zor olabilir.
- **Moleküler Optimizasyon:** Tasarlanan moleküllerin biyolojik hedefle etkileşimini optimize etmek, molekülün etkinliğini ve selektivitesini artırmak için önemlidir. Bu optimizasyon süreci, zaman alıcı ve karmaşık olabilir.

1.4.3.5 Gelişen Teknolojiler ve Gelecek Perspektifi

De novo ilaç tasarımındaki pratik zorluklarla başa çıkabilmek için gelişen teknolojiler umut verici ilerlemeler sunmaktadır. Bu teknolojiler, *de novo* tasarımın otomasyonunu ve iyileştirilmesini sağlayarak ilaç keşfi sürecini hızlandırmaktadır. Yapay zeka, makine öğrenimi ve diğer hesaplama araçlarının kullanımı, moleküler tasarım sürecinde önemli yenilikler yaratmaktadır. Bu gelişmeler, ilaç keşif sürecinin daha hızlı ve verimli hale gelmesini sağlayabilir (Zhavoronkov vd., 2019).

Sonuç olarak, *de novo* ilaç tasarımı (Şekil 1.4), ilaç keşfi ve geliştirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu süreç, yeni ilaç adaylarının keşfi için büyük bir potansiyele sahip olup, gelecekte ilaç endüstrisinde devrim yaratabilir. Ancak, bu sürecin başarılı olabilmesi için pratik zorlukların üstesinden gelinmesi ve teknolojik gelişmelerin etkin bir şekilde kullanılmaya devam edilmesi gerekmektedir.



Şekil 1.4 *De novo* ilaç tasarım yöntemleri

1.4.4 Farmakofor Modelleme ve Uygulamaları: Yapı ve Ligand Tabanlı Yaklaşımlar

1.4.4.1 Farmakofor Tanımı ve Temel Özellikleri

Farmakofor, ligand ve makromoleküller arasındaki en uygun etkileşimi sağlamak amacıyla mekansal ve elektronik özelliklerin üç boyutlu düzenlenmesini tanımlar. Bu model, biyolojik aktiviteyi tetiklemek veya engellemek için gereken sterik ve elektronik özelliklerin bir kombinasyonunu içerir. Bu özellikler arasında hidrojen bağları, yüklü etkileşimler, metal etkileşimleri, hidrofobik ve aromatik temaslar yer alır (Wolber ve Langer, 2005).

1.4.4.2 Farmakofor Modelinin Temel Uygulama Alanı

Farmakofor modelleri, veritabanı aramalarında biyolojik olarak aktif bileşiklerin bulunmasında kullanılır. Bu modeller, farklı iskelet yapılarına sahip ancak benzer biyolojik aktivitelere sahip yeni kimyasal varlıkların keşfini sağlar. Modelleme, mevcut bileşiklerin

biyolojik hedeflere nasıl bağlandığına dair bilgi sunarak ilaç tasarımına yardımcı olur (Yang, 2010).

1.4.4.3 Yapı Tabanlı ve Ligand Tabanlı Farmakofor Modelleri

Farmakofor modelleri, iki ana yaklaşımla tasarlanabilir: yapı tabanlı ve ligand tabanlı.

Yapı Tabanlı Modelleme: Deneysel ligand-hedef komplekslerinden elde edilen etkileşim örüntülerine dayanır. Bu modelleme, hedef proteinin yapısal verilerine dayanarak, moleküllerin etkileşimlerini ve bağlanma yerlerini belirler (Leach vd., 2010).

Ligand Tabanlı Modelleme: Bu yaklaşımda, bilinen aktif moleküllerin üç boyutlu yapılarının hizalanmasıyla başlar. Ortak farmakofor özellikleri tanımlandıktan sonra, bu özelliklerin biyolojik hedeflere etkileşim sağlayan bileşiklerde nasıl işlediği belirlenir (Barnum vd., 1996).

1.4.4.4 Farmakofor Modelinin İyileştirilmesi

Hem yapı tabanlı hem de ligand tabanlı farmakofor modelleri zamanla iyileştirilebilir. İyileştirme adımları, farmakofor özelliklerinin düzenlenmesi, ağırlıklandırılması ve boyutlarının ayarlanmasını içerir. Bu adımlar, modelin doğruluğunu artırarak daha etkili ve doğru sonuçlar elde edilmesine olanak tanır (Sanders vd., 2012).

1.4.4.5 Yüksek Kaliteli Farmakofor Modelleri ve Sanal Tarama

İyi tasarlanmış farmakofor modelleri, sanal tarama süreçlerinde aktif bileşiklerin zenginleştirilmesine ve etkisiz bileşiklerin dışlanmasına yardımcı olur. Bu süreç, yeni ilaç adaylarının keşfedilmesini hızlandırır ve potansiyel ilaçları doğrulamak için daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlar (Kingsley vd., 2015).

1.4.4.6 Modelin Değerlendirilmesi ve Deneysel Doğrulama

Farmakofor modelinin gerçek değeri ve kalitesi, deneysel çalışmalarla doğrulanmalıdır. Çeşitli kalite metrikleri kullanılarak modelin etkinliği değerlendirilir. Ancak, modelin gerçek

performansı yalnızca deneysel verilerle belirlenebilir, bu nedenle farmakofor modelleri pratikte test edilmeli ve sürekli iyileştirilmelidir (Grienke vd., 2011).

1.4.5 QSAR Modellemesi: Kimyasal Bileşiklerin Biyolojik Aktivitesinin Tahmin Edilmesi

1.4.5.1 QSAR Modellemesinin Temelleri

QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) bilgisayar temelli ilaç tasarım yöntemlerinden (Şekil 1.5), kimyasal bileşiklerin biyolojik aktivitelerini tahmin etmek için kullanılan güçlü bir hesaplama yöntemidir. Bu süreç, bileşiklerin moleküler yapıları ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkiyi anlamaya çalışır. QSAR modellemesi, ilaç tasarımı, toksikoloji, çevre bilimleri ve malzeme bilimi gibi birçok alanda geniş uygulama bulmuştur (Cherkasov vd., 2014).

1.4.5.2 Veri Toplama ve Analiz

İlk adımda, biyolojik aktivite verileri çeşitli deneysel tekniklerle toplanır. Bu veriler genellikle moleküllerin biyolojik hedefleri üzerindeki etkinlikleri ile ilgili bilgiler içerir. Verilerin doğru ve güvenilir olması, modelin doğruluğu için kritik öneme sahiptir. Bu aşamada, verilerin detaylı bir şekilde analizi yapılır (Damale vd., 2014).

1.4.5.3 Moleküler Tanımlayıcıların Seçimi

Biyolojik aktiviteyi açıklayabilmek için, moleküllerin fizikokimyasal ve yapısal özelliklerini temsil eden uygun moleküler tanımlayıcılar seçilir. Bu tanımlayıcılar, bileşiklerin kimyasal yapılarındaki özellikleri, örneğin, atomik ve bağ yapılarının fiziksel ve kimyasal özelliklerini yansıtır (Cherkasov vd., 2014).

1.4.5.4 Matematiksel Modelleme

Seçilen moleküler tanımlayıcılar ile biyolojik aktivite arasındaki ilişkiyi açıklayan bir matematiksel model oluşturulur. Bu model, bileşiklerin biyolojik aktivitelerini tahmin edebilecek şekilde tasarlanır. İstatistiksel ve makine öğrenimi yöntemleri, bu modelin

geliştirilmesinde önemli rol oynar. Modelin oluşturulmasında genellikle regresyon, sınıflandırma ve doğrusal olmayan teknikler kullanılır (Lill, 2007).

1.4.5.5 Modelin Doğrulaması

Modelin doğruluğu, deneysel veri setindeki gerçek aktivitelerle karşılaştırılarak test edilir. Modelin güvenilirliğini artırmak için çapraz doğrulama, test ve eğitim veri setlerinin kullanımı yaygındır. Doğrulama aşaması, modelin gerçek dünyadaki bileşikler için ne kadar iyi tahminler yaptığını belirler (Golbraikh ve Tropsha, 2002).

1.4.5.6 Yeni Bileşiklerin Tasarımı ve İyileştirilmesi

Doğrulanmış QSAR modeli, bilinmeyen bileşiklerin biyolojik aktivitelerini tahmin etmek için kullanılır. Bu, yeni ilaç adaylarının keşfini hızlandırabilir. Ayrıca, mevcut bileşiklerin tasarımını iyileştirmek için de model kullanılabilir. Örneğin, daha etkili veya daha az toksik bileşikler tasarlanabilir (Lill, 2007).

1.4.5.7 QSAR Uygulama Alanları

QSAR modellemesi, ilaç tasarımı başta olmak üzere birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. İlacın biyolojik aktivitesini tahmin etmek, potansiyel toksisitesini belirlemek ve çevreye etkilerini incelemek gibi geniş bir uygulama yelpazesi sunar. Ayrıca, bu modelleme tekniği, malzeme bilimi ve çevre bilimlerinde de önemli bir rol oynamaktadır (Lill, 2007).

1.4.5.8 QSAR Modellemesinin Gelişimi

QSAR modellemesi, başlangıçta fiziksel organik kimyanın bir uzantısı olarak başlamış olsa da, günümüzde istatistiksel ve makine öğrenimi teknikleri ile önemli bir evrim geçirmiştir. Bu gelişmeler, daha büyük ve çeşitli moleküler yapıların analiz edilmesini mümkün kılmakta ve QSAR'ı daha güçlü bir araç haline getirmektedir.

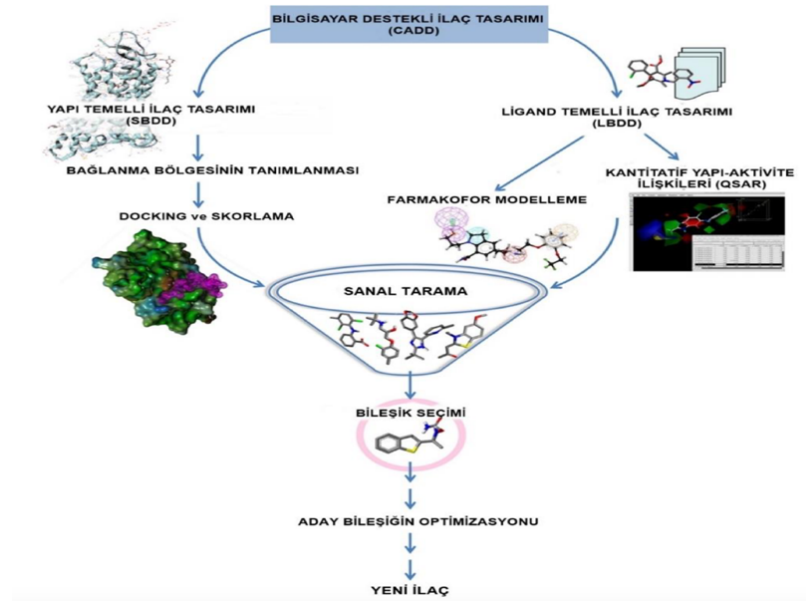
1.4.5.9 Karışımların Modellemesi ve Zorluklar

Modern QSAR modellemesi, genellikle bireysel bileşikler modellemede başarılı olsa da, karışımların biyolojik özelliklerini modellemek için hala eksiklikler bulunmaktadır. Karışımların bileşimlerine ilişkin sağlam veri eksikliği, bu zorlukların başlıca nedenidir. Ayrıca, QSAR modellemesinin en iyi uygulamaları konusunda da bazen eksiklikler ve farklılıklar görülmektedir (Cherkasov vd., 2014).

1.4.5.10 QSAR Modellemesinin Geleceği

QSAR modellemesi, hem deneysel hem de hesaplamalı kimya alanlarında çalışan araştırmacılar için önemli bir araçtır. İlerleyen teknolojilerle birlikte, QSAR metodolojilerinin daha da geliştirilmesi ve daha geniş veri setleri ile desteklenmesi beklenmektedir. Ayrıca, yapay zeka ve makine öğreniminin QSAR uygulamalarına entegrasyonu, bu alandaki gelişmeleri hızlandıracaktır (Jimenez-Luna vd., 2021).

Sonuç olarak, QSAR modellemesi, kimyasalların biyolojik aktivitelerini tahmin etme konusunda büyük bir potansiyel sunmaktadır. Ancak, doğru ve güvenilir sonuçlar elde etmek için modelin doğru şekilde geliştirilmesi ve deneysel verilerle desteklenmesi gerekir.



Şekil 1.5 Bilgisayar destekli ilaç tasarım basamakları

1.4.6 Sanal Tarama (VS) ve İlaç Keşfindeki Rolü: Yöntemler, Uygulamalar ve Avantajlar

Sanal tarama (VS), ilaç keşfi sürecinde bilgi odaklı bir bileşik veritabanı arama yöntemi olarak kritik bir rol oynamaktadır. Bu süreç, yeni potansiyel ilaç adaylarını bulmayı veya keşfedilmemiş hedeflere uygun ligandları tanımlamayı amaçlar (Lionta vd., 2014; Sliwoski vd., 2014).

1.4.6.1 Veritabanı Filtreleme ve Eleme Süreci

İlk adımda, büyük veritabanları bilgisayar tabanlı filtreleme araçları kullanılarak taranır. Bu aşama, potansiyel olarak istenmeyen yapıları ve biyolojik olarak etkin olmayan bileşenleri elemek için gerçekleştirilir. Veritabanı filtrelemesi sırasında:

- Lipinski'nin "5 kuralı" gibi basit kurallar kullanılır.
- Moleküllerin kan-beyin bariyerini geçme yeteneği, toksisite göstergeleri ve sentetik uygulanabilirlik gibi temel moleküler özellikler değerlendirilir.
- Daha karmaşık ilaç benzerliği tahmincileri ve istatistiksel araçlar devreye girer.

1.4.6.2 Ligand Tabanlı Sanal Tarama (LBVS)

Ligand tabanlı sanal tarama (LBVS), bilinen aktif maddelerden elde edilen yapı-aktivite ilişkileri ve benzerlik aramaları kullanarak yeni potansiyel moleküller belirler (Lavecchia ve Di Giovanni, 2013). Bu yaklaşımda:

- Aktif bileşiklerin 3D yapıları analiz edilir.
- Yapı-aktivite ilişkileri ile ilgili veriler incelenir.
- Aday moleküller, benzerlik aramaları ile sıralanır.

LBVS, daha çok moleküler benzerlik aramaları ve biyolojik aktiviteyi tahmin etme üzerine odaklanır.

1.4.6.3 Yapı Tabanlı Sanal Tarama (SBVS)

Yapı tabanlı sanal tarama (SBVS), hedef proteinin üç boyutlu yapısını kullanarak potansiyel moleküllerin bağlanma affinitesini tahmin eder (Lavecchia ve Di Giovanni, 2013). Bu süreçte; hedef proteinin 3D yapısı temel alınır. Moleküller, hedef bölgeye yerleştirilir ve bağlanma affinitesi ile sıralanır. Moleküler yerleştirme ve skorlama yöntemleri devreye girer. Bu sayede, moleküllerin bağlanma uygunlukları ve seçicilikleri değerlendirilebilir.

1.4.6.4 Moleküler Yerleştirme ve Skorlama Yöntemleri

Sanal tarama sürecinde, moleküllerin hedefe bağlanma yeteneklerini tahmin etmek için moleküler yerleştirme ve skorlama yöntemleri kullanılır (Wang vd., 2003; Tuccinardi, 2021).

Aday moleküllerin bağlanma enerjisi hesaplanır. Potansiyel moleküller, hedef proteine spesifik bağlanma yeteneklerine göre sıralanır.

1.4.6.5 Sanal Taramanın Avantajları

Sanal taramanın temel avantajları şunlardır:

Hızlı ve etkin aday seçimi: Büyük veritabanları içerisinde potansiyel ilaç adayları hızla belirlenebilir.

Zaman ve maliyet tasarrufu: Deneme-yanılma yöntemlerine kıyasla, daha az kaynak kullanarak en umut verici adaylar belirlenebilir.

Ticari kütüphaneler ve genel veritabanları: Adaylar genellikle ticari kütüphanelerden veya genel erişime açık veritabanlarından temin edilebilir, bu da geniş arama alanları sunar.

1.4.6.7 Sanal Tarama Gelecek Perspektifi

Sanal tarama, biyolojik hedeflere yönelik moleküler tasarımı desteklerken, ilaç geliştirme sürecinde önemli bir araç haline gelmiştir. Bu yöntemler, farmasötik şirketlere önemli zaman ve maliyet tasarrufu sağlarken, ilaç keşfi sürecini hızlandırır ve daha etkin hale getirir.

Gelecekte, VS'nin daha da gelişen algoritmaları ve genişleyen veritabanları ile ilaç keşif sürecinde daha büyük bir rol oynaması beklenmektedir (Shoichet, 2004).

Bu süreçler, yenilikçi ilaç adayları ve keşfedilmemiş biyolojik hedeflere uygun ligandlar arayışında önemli fırsatlar sunar.

Bu çalışma, Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılacak yeni asetilkolinesteraz enzim inhibitörlerinin keşfini hedeflemektedir. Mevcut tedavilerin sınırlı etkinliği ve yan etki profilleri göz önüne alınarak, bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD) yöntemleri kullanılarak AChE enziminin aktif bölgesine yüksek afinite ile bağlanabilecek yeni bileşiklerin belirlenmesi amaçlanmıştır. *In silico* yaklaşımlar (moleküler yerleştirme ve sanal tarama) ile aday moleküllerin seçilmesi, stabilite analizleri ve biyolojik uygunluklarının değerlendirilmesi planlanmıştır. Elde edilen bulguların, deneysel çalışmalara temel oluşturması ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde yenilikçi terapötik seçeneklerin geliştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Alzheimer hastalığının tedavisine yönelik yeni asetilkolinesteraz enzim inhibitörlerinin keşfi için bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD) yöntemleri kullanılmıştır. Çalışmanın temel amacı, AChE enziminin aktif bölgesine yüksek afinite ile bağlanabilecek yeni bileşiklerin belirlenmesi ve bu bileşiklerin potansiyel terapötik etkilerinin değerlendirilmesidir. Bu kapsamda, Flare programı kullanılarak moleküler yerleştirme çalışmaları gerçekleştirilmiş ve aday bileşiklerin enzimle etkileşimleri detaylı bir şekilde analiz edilmiştir.

2.1. Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

Moleküler yerleştirme, hedef proteinin aktif bölgesine ligandların nasıl bağlandığını ve bu bağlanmanın enerjetik olarak ne kadar stabil olduğunu tahmin etmeye yönelik bir yöntemdir. Bu çalışmada, Flare programı kullanılarak AChE enzimi ile potansiyel inhibitörler arasındaki etkileşimler incelenmiştir. Flare, yapı tabanlı ilaç tasarımı (SBDD) için gelişmiş algoritmalar sunan bir yazılımdır. Bu program, ligandların proteinin aktif bölgesine bağlanma konformasyonlarını ve bağlanma enerjilerini hesaplamak için kullanılmıştır.

2.1.1. Hedef Proteinin Hazırlanması

Moleküler yerleştirme çalışmalarının ilk adımı, hedef proteinin üç boyutlu yapısının hazırlanmasıdır. Bu çalışmada, İnsan asetilkolinesterazının rekombinant kristal yapısı donepezil ile kompleks halinde 2.35 Å çözünürlükte Protein Data Bank (PDB)'den elde edilmiştir (PDB ID: 4EY7). Protein yapısı, Flare programına aktarılmış ve yerleştirme çalışmaları için hazır hale getirilmiştir. Protein yapısı üzerinde su ve heteroatomlar ayrılmış, eksik atomlar tamamlanmış ve hidrojen atomları eklenmiştir. Ayrıca, proteinin aktif bölgesi belirlenmiş ve gridbox oluşturulmuştur.

AChE'nin X-ray kristal yapısı, PDB ID: 4EY7 kodu ile Protein Data Bank'tan alınmıştır (Şekil 2.1). Flare yazılımı kullanılarak, proteinin içindeki ligandlar, su molekülleri ve heteroatomlar silinmiştir. Sonuç olarak, yalnızca proteinin A ve B olmak üzere iki simetrik zinciri kalmıştır. Yapılan çalışmalar, A zinciri üzerinde gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2. 1 4EY7 proteinin Protein Data Bank'tan alınan görüntüsü

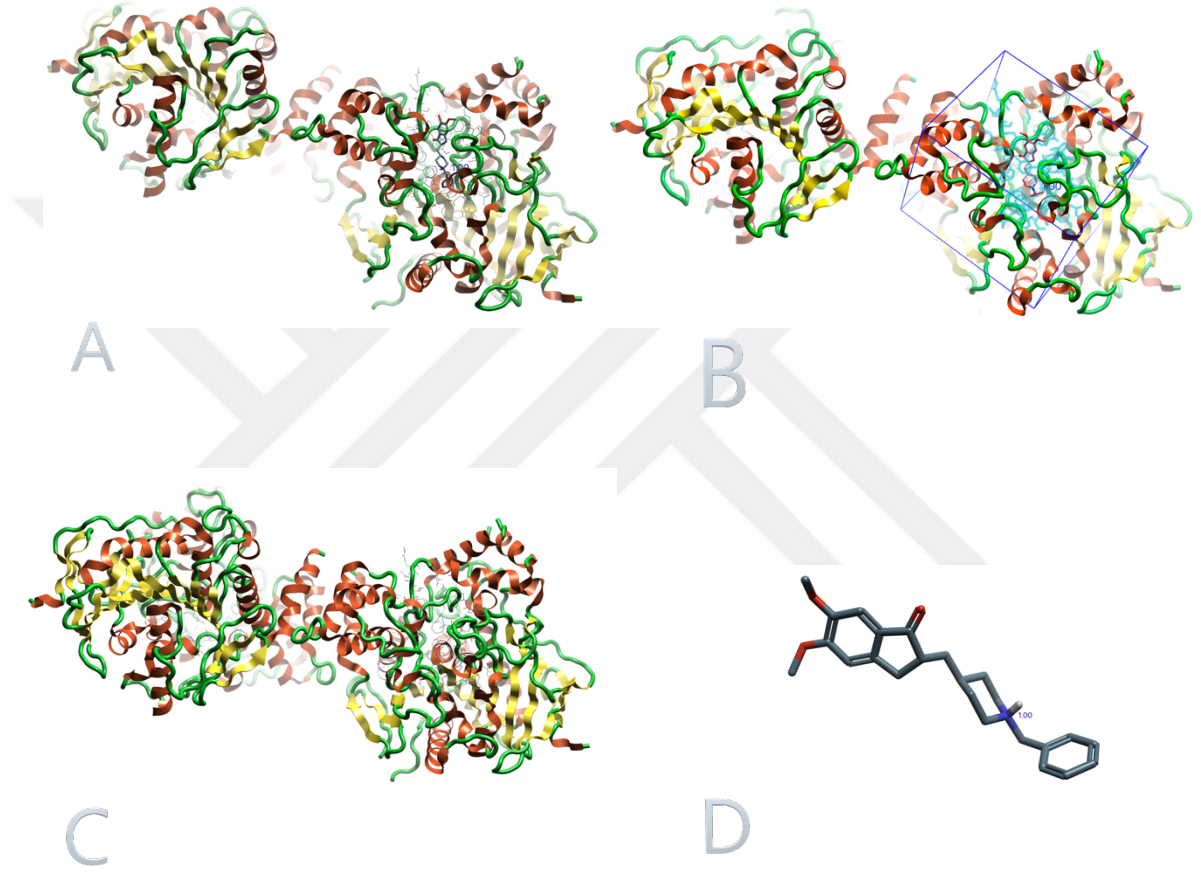
Doking sonucunda bulunan aktif bölgedeki amino asitler; TRP86, TRP286, TYR337, TYR341, PHE295'dir. X-ray verilerine göre belirlenen aktif bölge aminoasitleri ise; GLN71, TYR72, ASP74, GLY82, THR83, TRP86, ASN87, PRO88, GLY120, GLY121, GLY122, TYR124, SER125, GLY126, LEU130, TYR133, GLU202, SER203, ALA204, TRP236, TRP286, LEU289, SER293, VAL294, PHE295, ARG296, PHE297, TYR337, PHE338, TYR341, TRP439, HIS447, GLY448, TYR449'dur (Naaz vd., 2013).

2.1.2. Ligandların Hazırlanması

Ligandlar, AChE enziminin inhibitörleri olarak potansiyel adaylar olarak seçilmiştir. Ligandların üç boyutlu yapıları, PubChem ve DrugBank veritabanlarından elde edilmiştir. Ligandların yapıları, Flare programına aktarılmış ve yerleştirme çalışmaları için optimize edilmiştir. Ligandların protonasyon durumları, pH 7.0 koşullarına göre ayarlanmış ve enerji minimizasyonu işlemleri gerçekleştirilmiştir. Ardından .pdb formatında bilgisayara kaydedilmiştir.

Pdb formatına dönüştürülen temizlenmiş protein, Flare programında hidrojen atomları eklenerek docking işlemi için seçilir. Yerleştirme işleminde önemli bir parametre olan grid box, 6 Å³'lük bir alan ile ligandın protein içinde hareket edebileceği bir boşluk olarak

tanımlanır (Şekil 2.2). Grid box, protein ile ligand arasında beklenen bağlanma bölgelerinin belirlenmesi amacıyla sınır değerlerini içerir. Bu hesaplamada, hedef protein yapısı karelere bölünerek 3 boyutlu bir sisteme (grid) yerleştirilir.



Şekil 2. 2 A. 4EY7 proteini ile birlikte Donepezil ligandı, B. 4EY7-Donepezil kompleksinden yola çıkarak oluşturulan Gridbox, C. Donepezil ligandı çıkartılmış 4EY7 yapısı, D. Donepezil ligandı

Grid box koordinatları, ligandın hedef proteinin aktif bölgesinde kalacak şekilde sınırlandırılır. Böylece ligand, hedef proteinin aktif bölgesinde, grid box parametreleri ile belirlenen sınırlı alanda hareket edebilir. Bu oluşturulan küpün hacmi oldukça önemlidir; çünkü hacmin fazla olması, aktif bölgedeki amino asitlerin sayısının fazla olmasına ve bağlanma karakteristiklerinin gözden kaçmasına yol açabilir. Ayrıca, ikincil ya da üçüncül mekanizmalar üzerinde etkili olan amino asitler ile etkileşimlerin hesaplanmasına neden olabilir. Öte yandan, grid box hacmi çok küçükse, aktif bölge amino asitlerinden bazıları yok sayılabilir ve önemli

amino asit etkileşimleri gözden kaçabilir. Bu yüzden grid box boyutlarının seçimi, her protein yapısı için özel olarak değerlendirilmesi gereken kritik bir faktördür. Yanlış boyutlandırılmış bir grid box, ligandın hedef proteinin gereksiz amino asitleriyle etkileşime girmesine ya da doğru aktif bölgelere ulaşamamasına sebep olabilir.

2.1.3. Moleküler Yerleştirme Simülasyonları

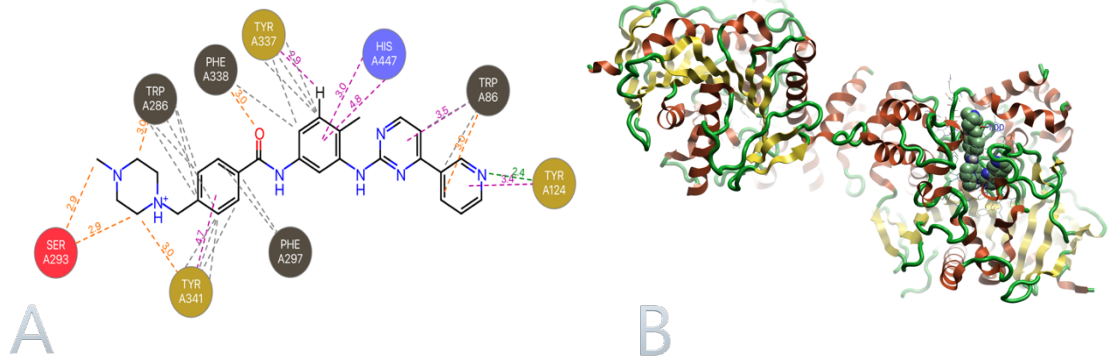
Flare programı kullanılarak, ligandların AChE enziminin aktif bölgesine bağlanma konformasyonları ve bağlanma enerjileri hesaplanmıştır. Yerleştirme simülasyonları sırasında, ligandların proteinin aktif bölgesine en uygun şekilde yerleşmesi için Lead Finder tabanlı algoritmalar kullanılmıştır. Ligandların bağlanma konformasyonları, hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler ve elektrostatik etkileşimler gibi faktörler dikkate alınarak değerlendirilmiştir.

Yerleştirme simülasyonları sonucunda, her bir ligand için bağlanma enerjisi (ΔG) sabiti değerleri hesaplanmıştır. Bu değerler, ligandların AChE enzimi ile ne kadar güçlü bir şekilde etkileşime girdiğini göstermektedir. Bağlanma enerjisi ne kadar düşükse, ligandın proteine olan afinitesi o kadar yüksektir.

2.1.4. Skorlama ve Sonuçların Analizi

Yerleştirme simülasyonları sonucunda elde edilen bağlanma konformasyonları ve enerji değerleri, Flare programının skorlama fonksiyonları kullanılarak analiz edilmiştir. Skorlama fonksiyonları, ligandların bağlanma afinitesini ve stabilitesini değerlendirmek için kullanılmıştır. En düşük bağlanma afinitesine sahip ligandlar, daha fazla değerlendirilmek üzere seçilmiştir.

L2 (imatinib), -11.523 kcal/mol docking skoru ile donepezili geride bırakmıştır. Donepezilin bağ yaptığı TRP86A, TYR337A, TYR341A ve PHE338A aminoasitlerini paylaşırken, HIS447A ve SER293A ile ek etkileşimler sergilemiştir.



Şekil 3. 2 A. İmatinib etkileşim haritasının 2D gösterimi, B. İmatinib ligandının 4EY7 proteini ile 3D moleküler yerleştirme sonucu

*Hidrojen bağı: yeşil, Zayıf hidrojen bağı: turkuaz, Sterik çakışmalar: turuncu, Hidrofobik etkileşimler: gri, Aromatik-aromatik etkileşimler ve Cation-pi bağı: mor kesikli çizgiler ile gösterilmiştir.

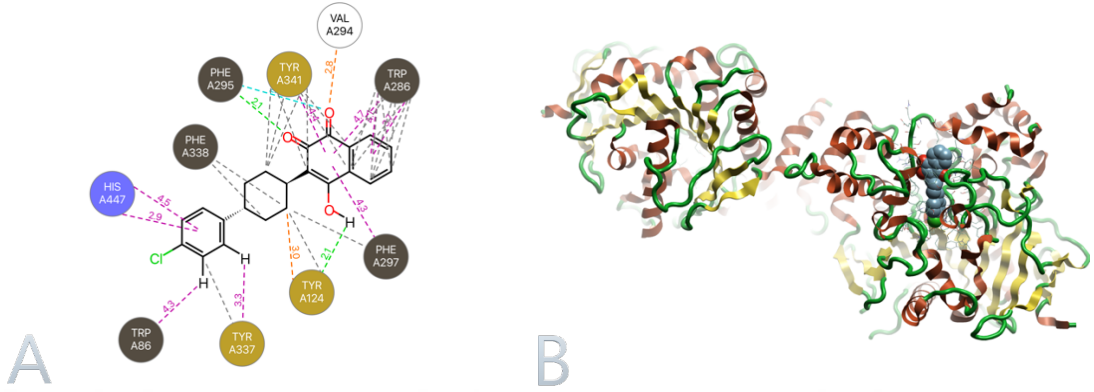
L3 (lumefantrine), -11.062 kcal/mol docking skoru ile donepezilden daha iyi performans göstermiştir. Donepezilin bağ yaptığı TYR337A ve TRP286A aminoasitlerini paylaşırken, GLN291A, TYR241A ve TYR72A gibi benzersiz bölgelerle etkileşmiştir.

L4 (rifabutin), -10.986 kcal/mol docking skoru ile donepezilden daha düşük bağlanma enerjisine sahiptir. Donepezilin bağ yaptığı TYR72A ve GLN291A gibi aminoasitlerle etkileşirken, referansla ortak bağlanma bölgeleri sınırlıdır.

L5 (pentamidine), -10.959 kcal/mol docking skoru ile referans bileşiğe yakın bir performans sergilemiştir. Donepezilin bağ yaptığı TRP86A, TYR337A ve TYR341A aminoasitlerini paylaşırken, SER293A, ARG296A ve GLU202A ile ek temaslar kurmuştur.

L6 (tigecycline), -10.728 kcal/mol docking skoru ile donepezilin üzerindedir. Donepezilin bağ yaptığı TYR341A, TRP286A ve PHE295A gibi ortak aminoasitlere ek olarak SER293A ve GLU292A ile etkileşmiştir.

L7 (atovaquone), -10.707 kcal/mol docking skoru ile referansı geride bırakmıştır. Donepezilin bağ yaptığı TRP86A, TYR337A, TYR341A, TRP286A ve PHE295A aminoasitlerine ek olarak HIS447A, TYR124A ve VAL294A ile etkileşim kurmuştur.



Şekil 3.3 A. Atovaquone etkileşim haritasının 2D gösterimi, B. Atovaquone ligandının 4EY7 proteini ile 3D moleküler yerleştirme sonucu

*Hidrojen bağı: yeşil, Zayıf hidrojen bağı: turkuaz, Sterik çakışmalar: turuncu, Hidrofobik etkileşimler: gri, Aromatik-aromatik etkileşimler ve Cation-pi bağı: mor kesikli çizgiler ile gösterilmiştir.

L8 (dehydroemetine), -10.521 kcal/mol docking skoru ile donepezilden daha iyi afinite göstermiştir. Donepezilin bağ yaptığı TYR337A, TYR341A ve TRP286A aminoasitlerini paylaşırken, HIS447A ve ASP74A ile ek bağlanma sağlamıştır.

L9 (emetine), -10.363 kcal/mol docking skoru ile donepezile yakın bir performans göstermiştir. Donepezilin bağ yaptığı TYR341A ve TRP286A aminoasitlerini paylaşırken, ARG296A ve SER293A ile ek etkileşimler sergilemiştir.

L10 (quinacrine), -10.174 kcal/mol docking skoru ile referansı geride bırakmıştır. Donepezilin bağ yaptığı TRP86A, TYR341A ve PHE338A aminoasitlerini paylaşırken, ek olarak ASP74A ve GLU202A gibi bölgelerle etkileşmiştir.

L11 (rifaximin), -9.367 kcal/mol docking skoru ile donepezile benzer bir afinite göstermiştir. Donepezilin bağ yaptığı TYR341A ve TRP286A aminoasitlerini paylaşırken, TYR72A ve LEU289A gibi periferik bölgelerle etkileşim kurmuştur.

L12 (tedizolid), -9.249 kcal/mol docking skoru ile referansın altında kalmıştır. Donepezilin bağ yaptığı PHE295A, TYR337A ve TYR341A aminoasitlerini paylaşırken, PHE297A ve GLU202A ile ek temaslar sergilemiştir.

L13 (hydroxychloroquine), -9.052 kcal/mol docking skoru ile donepezilden daha düşük afinite göstermiştir. Donepezilin bağ yaptığı TYR337A, TYR341A ve TRP86A aminoasitlerini paylaşırken, ASP74A ile ek etkileşim kurmuştur.

L14 (praziquantel), -8.981 kcal/mol docking skoru ile referanstan düşük performanslıdır. Donepezilin bağ yaptığı TRP86A ve TRP286A aminoasitlerini paylaşırken, TYR337A ve TYR341A ile temas sağlamıştır.

L15 (miltefosine), -8.924 kcal/mol docking skoru ile referansın altında kalmıştır. Donepezilin bağ yaptığı TYR124A, TYR341A ve TRP86A aminoasitlerini paylaşırken, TYR72A ve PHE338A ile ek etkileşimler sergilemiştir.

L16 (niclosamide), -8.872 kcal/mol docking skoru ile donepezilden zayıf bir performans göstermiştir. Donepezilin bağ yaptığı TYR124A, TYR337A ve TYR341A aminoasitlerini paylaşırken, HIS447A ve ARG296A gibi bölgelerle etkileşmiştir.

L17 (amodiaquine), -8.798 kcal/mol docking skoru ile referansın altındadır. Donepezilin bağ yaptığı TYR124A, TYR341A ve TRP86A aminoasitlerini paylaşırken, TYR72A ve PHE338A ile ek temaslar kurmuştur.

L18 (proguanil), -8.781 kcal/mol docking skoru ile donepezilden düşük performanslı bileşiklerden biridir. Donepezilin bağ yaptığı TYR337A ve TYR341A aminoasitlerini paylaşırken, ek olarak ASP74A ve TRP86A ile etkileşim sağlamıştır.

L19 (sitamaquine), -8.751 kcal/mol docking skoru ile donepezilin gerisindedir. Donepezilin bağ yaptığı TYR124A, TYR341A ve TRP86A aminoasitlerini paylaşırken, TYR72A ve PHE338A ile ek etkileşimler sergilemiştir.

L20 (clofazimine), -8.493 kcal/mol docking skoru ile donepezile göre zayıf bir afinite göstermiştir. Donepezilin bağ yaptığı TYR341A ve TRP286A aminoasitlerini paylaşırken, GLN291A ve LEU289A gibi periferik bölgelerle temas kurmuştur.

L21 (albendazole), -8.343 kcal/mol docking skoru ile referansın altında kalmıştır. Donepezilin bağ yaptığı TYR124A, TYR337A ve TYR341A aminoasitlerini paylaşırken, PHE295A ve PHE338A ile ek etkileşimler sergilemiştir.

L22 (tafenoquine), -8.327 kcal/mol docking skoru ile donepezilden düşük performanslıdır. Donepezilin bağ yaptığı TYR337A, TYR341A ve TRP286A aminoasitlerini paylaşırken, THR75A ve LEU76A gibi bölgelerle sınırlı temas sağlamıştır.

L23 (primaquine), -7.866 kcal/mol docking skoru ile en zayıf bileşiklerden biridir. Donepezilin bağ yaptığı TYR337A ve TYR341A aminoasitlerini paylaşırken, ASP74A ve TYR124A ile ek etkileşim kurmuştur.

L24 (mebendazole), -7.688 kcal/mol docking skoru ile belirgin şekilde zayıf bir afinite sergilemiştir. Donepezilin bağ yaptığı TYR124A, TYR337A ve TYR341A aminoasitlerini paylaşırken, HIS447A ve PHE295A ile sınırlı temas kurmuştur.

L25 (linezolid), -7.596 kcal/mol docking skoru ile referanstan düşük afiniteye sahiptir. Donepezilin bağ yaptığı PHE295A ve TYR341A aminoasitlerini paylaşırken, TYR72A ve PHE297A ile ek etkileşimler sergilemiştir.

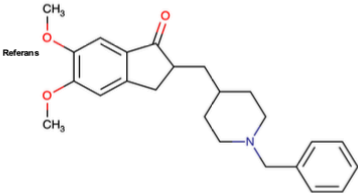
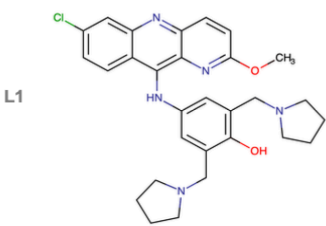
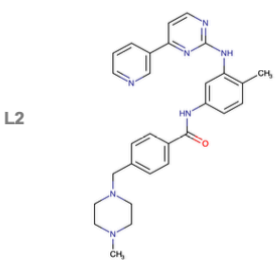
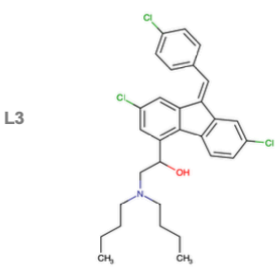
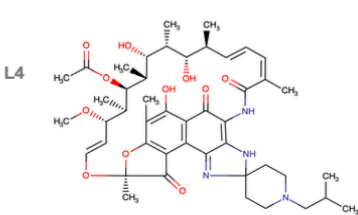
L26 (mefloquine), -7.518 kcal/mol docking skoru ile en düşük performanslı bileşiklerdendir. Donepezilin bağ yaptığı TYR124A ve TYR341A aminoasitlerini paylaşırken, PHE297A ve ASP74A ile sınırlı temas sağlamıştır.

L27 (dapsone), -7.278 kcal/mol docking skoru ile donepezili gerisinde kalmıştır. Donepezilin bağ yaptığı TYR337A ve TRP86A aminoasitlerini paylaşırken, GLY120A ve PHE338A ile ek etkileşim kurmuştur.

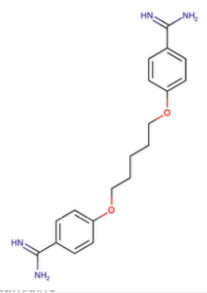
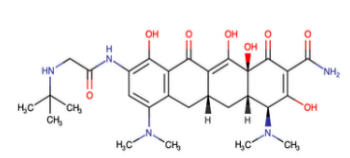
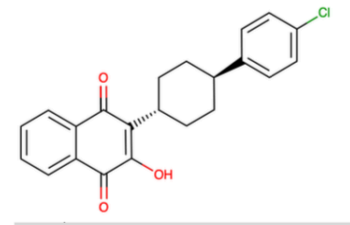
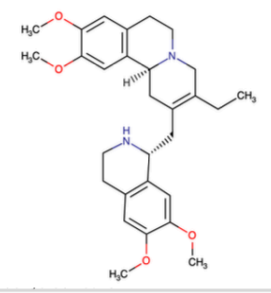
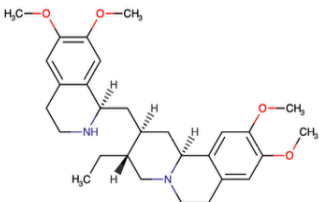
L28 (nifuroxazide), -7.277 kcal/mol docking skoru ile zayıf bir performans göstermiştir. Donepezilin bağ yaptığı TYR337A, TYR341A ve TRP86A aminoasitlerini paylaşırken, HIS447A ve ARG296A ile ek temaslar sergilemiştir.

L29 (nitazoxanide), -7.002 kcal/mol docking skoru ile en düşük afiniteye sahip bileşiktir. Donepezilin bağ yaptığı TYR337A ve TYR341A aminoasitlerini paylaşırken, ARG296A ve TRP86A ile sınırlı etkileşim kurmuştur.

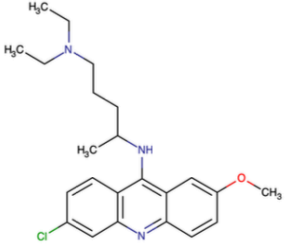
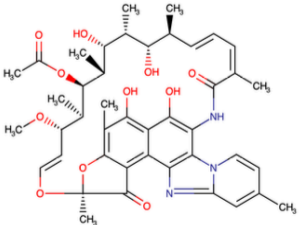
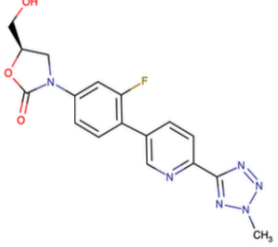
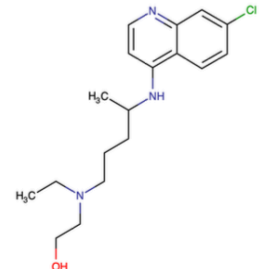
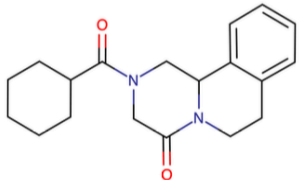
Çizelge 3. 1 Ligandların kimyasal formülleri, moleküler yerleştirme sonuçları ve etkileşen aminoasitler

Ligand no	2D yapılar, ligand adı ve DrugBank Erişim Numarası	LF ΔG docking skoru kcal/Mol	LF VS virtual screening skoru kcal/Mol	Etkileşimde Bulunulan Aminoasitler
	Donepezil (DB00843)			
Referans		-9.648	-11.020	PHE295A, PHE338A, TYR337A, TYR341A, TRP86A, TRP286A,
	Pyronaridine (DB12975)			
L1		-12.033	-13.827	ASP74A, TYR124A, TYR341A, TRP86A, SER125A, TYR133A, GLU202A, PHE338A, SER203A, HIS447
	Imatinib (DB00619)			
L2		-11.523	-13.589	HIS447A, TYR337A, TYR341A, TRP86A, TRP286A, PHE338A, TYR124A, SER293A
	Lumefantrine (DB06708)			
L3		-11.062	-12.524	GLN291A, TYR241A, TYR72A, ASP74A, TRP286A
	Rifabutin (DB00615)			
L4		-10.986	-12.575	GLN291A, SER293A, TYR72A, LEU289A, VAL340A, GLU292A

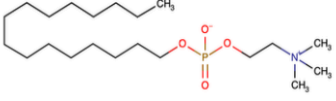
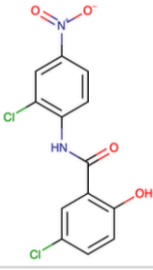
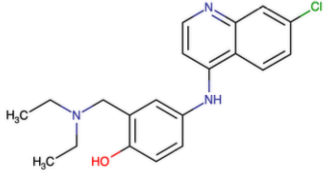
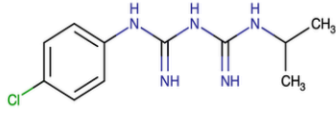
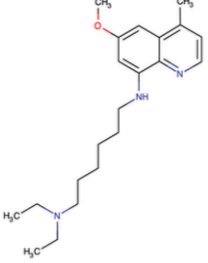
Çizelge 3.1 Devamı

Ligand no	2D yapılar, ligand adı ve DrugBank Erişim Numarası	LF ΔG docking skoru kcal/Mol	LF VS virtual screening skoru kcal/Mol	Etkileşimde Bulunulan Aminoasitler
Pentamidine (DB00738)				
L5		-10.959	-10.723	SER293A, ARG296A, TRP286A, TYR133A, GLU202A, GLY120A, TRP86A, TYR337A
Tigecycline (DB00560)				
L6		-10.728	-12.219	SER293A, TYR341A, TYR124A, TRP286A, PHE295A, ARG296A, GLU292A, HIS287A
Atovaquone (DB01117)				
L7		-10.707	-11.900	HIS447A, TYR337A, TYR341A, TYR124A, TRP86A, TRP286A, PHE295A, PHE297A, VAL294A
Dehydroemetine (DB13865)				
L8		-10.521	-12.238	HIS447A, TYR337A, TYR341A, TYR124A, TRP286A, ASP74A, ARG296A
Emetine (DB13393)				
L9		-10.363	-11.488	ARG296A, TYR341A, TRP286A, PHE295A, SER293A

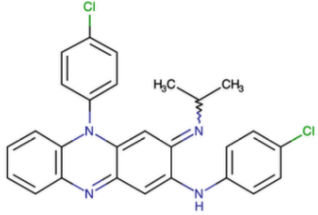
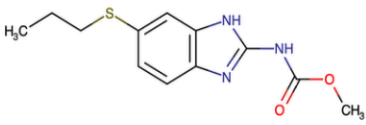
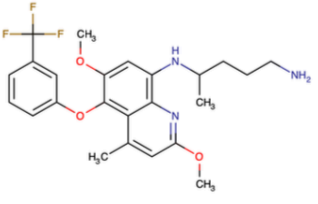
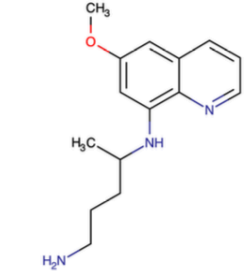
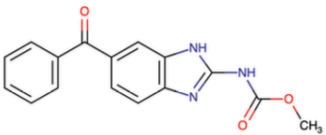
Çizelge 3.1 Devamı

Ligand no	2D yapılar, ligand adı ve DrugBank Erişim Numarası	LF ΔG docking skoru kcal/Mol	LF VS virtual screening skoru kcal/Mol	Etkileşimde Bulunulan Aminoasitler
Quinacrine (DB01103)				
L10		-10.174	-11.276	ASP74A, TYR124A, TYR341A, TRP86A, SER125A, TYR133A, GLU202A, PHE297A, PHE338A
Rifaximin (DB01220)				
L11		-9.367	-9.025	TYR341A, TYR72A, LEU76A, TRP286A, LEU289A, GLU292A
Tedizolid (DB14569)				
L12		-9.249	-10.815	PHE295A, PHE297A, PHE338A, TYR337A, TYR341A, GLU202A, TRP286A
Hydroxychloroquine (DB01611)				
L13		-9.052	-10.390	ASP74A, TYR337A, TYR341A, TRP86A, SER125A
Praziquantel (DB01058)				
L14		-8.981	-9.441	TRP86A, TRP286A, PHE297A, TYR337A, TYR341A

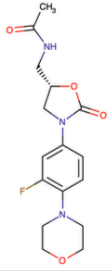
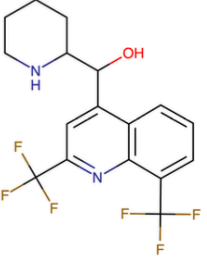
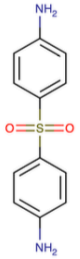
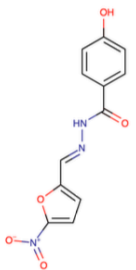
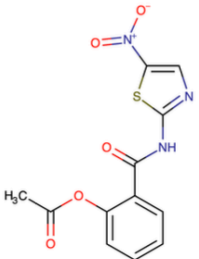
Çizelge 3.1 Devamı

Ligand no	2D yapılar, ligand adı ve DrugBank Erişim Numarası	LF ΔG docking skoru kcal/Mol	LF VS virtual screening skoru kcal/Mol	Etkileşimde Bulunulan Aminoasitler
Miltefosine (DB09031)				
L15		-8.924	-9.628	PHE295A, TYR341A, TYR124A, TRP86A, TRP286A, PHE338A, TYR337A, TYR72A
Nicosamide (DB06803)				
L16		-8.872	-10.115	ASP74A, HIS447A, ARG296A, PHE297A, PHE338A, TYR124A, TYR337A, TYR341A, TRP86A, TRP286A
Amodiaquine (DB00613)				
L17		-8.798	-9.912	PHE338A, PHE297A, TYR341A, TYR124A, TYR72A, TYR337A, TRP86A, TRP286A,
Proguanil (DB01131)				
L18		-8.781	-7.839	ASP74A, TYR337A, TYR341A, TRP86A, TRP286A
Sitamaquine (DB04909)				
L19		-8.751	-9.645	PHE295A, PHE297A, PHE338A, TRP286A, TYR124A, TYR341A, TRP86A, TYR337A, TYR72A

Çizelge 3.1 Devamı

Ligand no	2D yapılar, ligand adı ve DrugBank Erişim Numarası	LF ΔG docking skoru kcal/Mol	LF VS virtual screening skoru kcal/Mol	Etkileşimde Bulunan Aminoasitler
Clofazimine (DB00845)				
L20		-8.493	-10.332	GLN291A, TYR341A, TRP286A, LEU289A, SER293A, PHE297A
Albendazole (DB00518)				
L21		-8.343	-8.775	PHE295A, PHE297A, PHE338A, TYR337A, TYR341A, TYR124A
Tafenoquine (DB06608)				
L22		-8.327	-11.172	THR75A, PHE338A, TYR72A, TYR337A, TYR341A, TRP286A, LEU76A, TYR124A, PHE297A
Primaquine (DB01087)				
L23		-7.866	-8.671	ASP74A, TYR337A, TYR341A, TRP86A, PHE338A, TYR124A, TYR133A,
Mebendazole (DB00643)				
L24		-7.688	-9.160	HIS447A, TYR124A, TYR337A, TYR341A, TRP86A, PHE295A, PHE297A, PHE338A,

Çizelge 3.1 Devamı

Ligand no	2D yapılar, ligand adı ve DrugBank Erişim Numarası	LF ΔG docking skoru kcal/Mol	LF VS virtual screening skoru kcal/Mol	Etkileşimde Bulunulan Aminoasitler
Linezolid (DB00601)				
L25		-7.596	-9.109	PHE295A, PHE338A, TYR72A, TYR341A, PHE297A, TRP286A, TYR124A
Mefloquine (DB00358)				
L26		-7.518	-10.446	TYR124A, TYR341A, PHE297A, PHE338A, ASP74A, GLY121A, TRP86A
Dapsone (DB00250)				
L27		-7.278	-8.038	GLY120A, PHE338A, TYR337A, TRP86A, HIS447A
Nifuroxazide (DB13855)				
L28		-7.277	-8.401	HIS447A, TYR337A, TYR341A, TRP86A, PHE295A, PHE338A, ARG296A, TRP286A, TYR124A
Nitazoxanide (DB00507)				
L29		-7.002	-8.116	ARG296A, TYR337A, TYR341A, TRP86A, PHE295A, PHE297A, TRP286A, PHE338A

Çalışmada, **L1** (pyronaridine), **L2** (imatineb) ve **L7** (atovaquone) gibi bileşikler, hem yüksek docking skorları hem de referans bileşiklerle ortak aminoasitleri paylaşımları nedeniyle öne çıkmıştır (Çizelge 3.2). Bu bileşikler, AChE'nin aktif bölgesine daha geniş bir temas alanıyla bağlanarak stabiliteyi artırmıştır. Öte yandan, **L18** (proguanil), **L23** (primaquine) ve **L29** (nitazoxanide) gibi bileşikler, düşük skorları ve sınırlı etkileşimleri nedeniyle zayıf adaylar olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular, yüksek skorlu bileşiklerin deneysel testlerle doğrulanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Pyronaridine (**L1**) ve imatineb (**L2**) gibi bileşikler, referans molekülden anlamlı derecede yüksek bağlanma afinitesi sergilemiştir. Pyronaridine, -12.033 kcal/mol ΔG ile en yüksek performans gösteren bileşik olarak öne çıkarken, imatineb de -11.523 kcal/mol ΔG ile benzer bir potansiyel sergilemiştir. Bu sonuçlar, bu bileşiklerin AChE inhibitörü olarak donepezilden daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Referans bileşik donepezil, AChE'nin aktif bölgesindeki PHE295A, PHE338A, TYR337A, TYR341A, TRP86A ve TRP286A aminoasitleri ile etkileşimler kurmuştur. Bu aminoasitler, enzimin katalitik anyonik bölgesinde yer almakta ve inhibitörlerin bağlanması için kritik rol oynamaktadır. Yüksek afinite gösteren ligandlardan pyronaridine (**L1**), donepezilin etkileşimde bulunduğu TYR341A, TRP86A ve PHE338A gibi aminoasitlere ek olarak, ASP74A, TYR124A, SER125A, TYR133A, GLU202A, SER203A ve HIS447 ile hidrojen bağları ve elektrostatik etkileşimler oluşturmuştur. Bu çoklu etkileşimler, pyronaridinin yüksek bağlanma enerjisini açıklamaktadır. Benzer şekilde, imatineb (**L2**) de TYR337A, TYR341A, TRP86A ve PHE338A ile etkileşirken, HIS447A ve SER293A gibi ek bölgelerle bağlanarak stabiliteyi artırmıştır.

Çizelge 3. 2 Öne Çıkan Aday Bileşiklerin Yerleştirme Skorları ve Aminoasit Etkileşimleri

(ΔG değerinin düşük olması, ligandın proteine daha güçlü bağlandığını gösterir. Örneğin, L1 (-12.033 kcal/mol), referans donepezilden daha güçlü bir bağlanma afinitesine sahiptir.)

Ligand	Bileşik Adı	LF ΔG (kcal/mol)	LF VS (kcal/mol)	Etkileşimdeki Amino Asitler (AChE)	Ortak Amino Asitler (Donepezil ile)
Ref.	Donepezil	-9.648	-11.020	PHE295A, PHE338A, TYR337A, TRP286A, TRP86A, TRP286A	PHE295A, PHE338A, TYR337A, TRP286A, TRP86A, TRP286A
L1	Pyronaridine	-12.033	13.827	ASP74A, TYR124A, TYR341A, TRP86A, SER125A, TYR133A, GLU202A, PHE338A, SER203A, HIS447A	TRP86A, PHE338A
L2	Imatinib	-11.523	-13.589	HIS447A, TYR337A, TYR341A, TRP86A, TRP286A, PHE338A, TYR124A, SER293A	TYR337A, TRP86A, TRP286A, PHE338A
L7	Atovaquone	-10.707	-11.900	HIS447A, TYR337A, TYR341A, TRP86A, TRP286A, PHE295A, PHE297A, VAL294A	PHE295A, TYR337A, TRP86A, TRP286A
L8	Dehydroemetine	-10.521	-12.238	HIS447A, TYR337A, TYR341A, TRP286A, ASP74A, TYR124A, ARG296A	TYR337A, TRP286A
L9	Emetine	-10.363	-11.488	ARG296A, TYR341A, TRP286A, PHE295A, SER293A	PHE295A, TRP286A

Çizelge 3.2 Devamı

Ligand	Bileşik Adı	LF ΔG (kcal/mol)	LF VS (kcal/mol)	Etkileşimdeki Amino Asitler (AChE)	Ortak Amino Asitler (Donepezil ile)
L15	Miltefosine	-8.924	-9.160	PHE295A, TRP86A, TRP286A, TYR341A	PHE295A, TRP86A, TRP286A
L24	Mebendazole	-7.688	-9.160	HIS447A, TYR124A, TYR341A, TYR337A, TRP86A, PHE295A, PHE297A, PHE338A	TYR337A, TRP86A, PHE295A, PHE338A


Çalışmada değerlendirilen 29 bileşikten 23'ü Lipinski Beş Kuralı'na uyum gösterirken, 6'sı birden daha fazla parametrede ihlal sergilemiştir (Çizelge 3.3). Lipinski uyumlu bileşiklerin çoğunluğu, düşük molekül ağırlığı (≤ 500 g/mol) ve optimal logP (≤ 5) değerleri ile oral biyoyararlanım ve kan-beyin bariyeri (BBB) geçişi için uygun bir profil sergilemiştir. Örneğin, L8 (Dehydroemetine) ve L9 (Emetine), molekül ağırlıkları sırasıyla 480.62 g/mol ve 480.62 g/mol, logP değerleri 3.12 ve 3.45 ile uyumlu kategoride yer almıştır. Bu bileşiklerin HBD (≤ 5) ve HBA (≤ 10) değerleri de sınırlar içinde kalarak farmakokinetik açıdan dengeli bir profil oluşturmuştur.

Buna karşılık, yüksek yerleştirme skorlarına sahip bazı bileşikler Lipinski kriterlerini ihlal etmiştir. L1 (Pyronaridine), -12.033 kcal/mol gibi etkileyici bir bağlanma enerjisine rağmen, molekül ağırlığının yüksek olması (518.99 g/mol) ve logP değerinin sınırı aşması (5.12) nedeniyle uyumsuz bulunmuştur. Benzer şekilde, L4 (Rifabutin), 847 g/mol molekül ağırlığı ve 14 HBA değeriyle hem MW (> 500) hem de HBA (> 10) kriterlerini ihlal ederek klinik kullanımını zorlaştıran bir profil sergilemiştir. İlginç bir şekilde, L2 (İmatinib) ve L10 (Quinacrine) gibi bileşikler, HBA değerlerinin sınırda olmasına (sırasıyla 9 ve 5) rağmen, diğer parametrelerde uyum sağlayarak "kısmen uyumlu" bir kategori oluşturmuştur.



























Lipinski uyumluluğu ile biyolojik etkinlik arasındaki ilişki incelendiğinde, tam uyumlu bileşiklerin ortalama LF ΔG skoru -9.2 kcal/mol iken, ihlal gösterenlerin ortalaması -10.8

kcal/mol olarak hesaplanmıştır. Bu durum, yüksek afiniteye sahip bileşiklerin farmakokinetik dezavantajlarla karşılaşma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Örneğin, L7 (Atovaquone), -10.707 kcal/mol gibi yüksek bir bağlanma enerjisine rağmen logP değerinin 5.88 olması, lipofilisitenin aşırı olması nedeniyle dokularda birikim riskini artırmaktadır.

Çizelge 3. 3 Ligandların Lipinski Uyumluluk Tablosu

 Uyumsuz

 Uyumlu

Bileşik Adı	Molekül Ağırlığı (g/mol)	logP	HBD	HBA	Lipinski Uyumu	İhlal Nedeni
Pyronaridine	518.99	5.12	4	8		MW>500, logP>5
İmatinib	493.60	3.98	3	9		HBA>10
Lumefantrine	528.94	6.24	2	6		MW>500, logP>5
Rifabutin	847.00	5.43	6	14		MW>500, logP>5, HBD>5, HBA>10
Pentamidine	340.43	1.56	6	6		HBD>5
Tigecycline	585.65	-0.84	7	12		MW>500, HBD>5, HBA>10
Atovaquone	366.84	5.88	1	4		logP>5
Dehydroemetine	480.62	3.12	3	7		-
Emetine	480.62	3.45	3	7		-
Quinacrine	399.89	4.70	2	5		-
Rifaximin	785.94	2.99	6	14		MW>500, HBA>10, HBD>5
Tedizolid	370.35	0.82	3	7		-
Hydroxychloroquine	335.87	3.20	3	5		-
Praziquantel	312.41	3.50	0	4		-
Miltefosine	407.57	2.10	1	4		-
Niclosamide	327.12	4.30	2	5		-
Amodiaquine	355.87	4.70	2	5		-
Proguanil	253.72	2.48	3	5		-
Sitamaquine	393.54	5.12	2	4		logP>5
Clofazimine	473.41	7.45	1	3		logP>5, MW>500
Albendazole	265.33	3.39	1	5		-
Tafenoquine	463.52	3.80	3	7		-
Primaquine	259.35	2.64	3	5		-
Mebendazole	295.29	3.04	1	5		-
Linezolid	337.35	0.55	2	6		-
Mefloquine	378.31	4.30	1	4		-
Dapsone	248.30	1.77	2	4		-
Nifuroxazide	275.21	2.50	2	6		-
Nitazoxanide	307.28	2.50	2	7		-

Bileşiklerin ilaç benzerliği, Lipinski kuralı üzerinden değerlendirilmiştir. Pyronaridine ve imatinib, yüksek hidrojen bağı alıcı sayıları (HBA >5) nedeniyle Lipinski kuralını ihlal etse

de, güçlü bağlanma enerjileri nedeniyle deneysel çalışmalarda değerlendirilmeye değer bulunmuştur. Nitazoxanide ise Lipinski kuralına uygun olmasına rağmen düşük afinite göstermiştir. Bu durum, kuralın mutlak bir gereklilik olmadığını, ancak biyoyararlanım optimizasyonu için dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, Lipinski Beş Kuralı analizi, bileşiklerin terapötik potansiyelini değerlendirirken etkinlik-farmakokinetik dengesinin kritik önemini vurgulamıştır. Tam uyumlu bileşiklerin klinik çalışmalara daha uygun olduğu, ancak yüksek etkinlikli ihlal gösteren bileşiklerin formülasyon optimizasyonu (örneğin, prodrug tasarımı veya nanotaşıyıcı sistemler) ile geliştirilebileceği öngörülmektedir.



4. TARTIŞMA

Bu çalışma, Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılabilir yeni asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörlerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen kapsamlı bir moleküler docking ve virtual screening analizini sunmaktadır. Elde edilen bulgular, **L1** (pyronaridine), **L2** (imatinib) ve **L7** (atovaquone) gibi bileşiklerin referans ilaç donepezili hem bağlanma enerjisi hem de etkileşim çeşitliliği açısından geride bıraktığını ortaya koymuştur. Bu bileşiklerin AChE'nin aktif bölgesindeki kritik aminoasitlerle (TRP86A, TYR337A, TYR341A) kurduğu etkileşimler, inhibitör potansiyellerinin temelini oluşturmaktadır. Özellikle pyronaridinin GLU202A gibi periferik aminoasitlerle ek temas kurması, stabiliteyi artıran bir faktör olarak öne çıkmıştır.

Referans bileşik donepezil ile karşılaştırıldığında, yüksek performanslı bileşiklerin ortak bir özelliği, aktif bölgeye daha geniş bir temas alanıyla bağlanmalarıdır. Örneğin, imatinibin HIS447A ile etkileşimi, allosterik modülasyon yoluyla inhibitör etkiyi güçlendirebilecek bir avantaj sağlamış olabilir. Buna karşılık, düşük afiniteli bileşiklerin (L18, L23, L29) zayıflığı, kritik aminoasitlerle sınırlı temas kurmalarına veya sterik engellere bağlanabilir, bu bileşiklerin optimize edilmesi gerektiği düşünülebilir.

Lipinski kuralı analizi, yüksek afiniteli bileşiklerin ilaç benzeri özellikler açısından kısıtlamalar taşıdığını göstermiştir. Pyronaridine ve imatinibin Lipinski kuralını ihlal etmesi (HBA >5), biyoyararlanım sorunlarına yol açabilir. Ancak, bu bileşiklerin yüksek inhibitör potansiyeli göz önüne alındığında, pro-drug tasarımı veya formülasyon optimizasyonu gibi stratejilerle bu sorunlar aşılabılır. Diğer yandan, Lipinski kuralına uyumlu ancak düşük afiniteli bileşikler (örneğin, nitazoxanide), kuralın etkinlikle doğrudan ilişkili olmadığını kanıtlamıştır.

Çalışmanın en önemli sınırlılığı, *in silico* bulguların deneysel olarak doğrulanmamış olmasıdır. Özellikle bağlanma enerjileri ve etkileşim türleri, *in vitro* enzim inhibisyon testleri (Ellman yöntemi) ve X-ışını kristalografisi gibi yöntemlerle desteklenmelidir.

Yüksek afiniteli bileşiklerin klinik potansiyeli, mevcut tedavilere kıyasla daha az yan etki profili sunabilir. Örneğin, donepezilin gastrointestinal rahatsızlıklar ve bradikardi gibi yan etkileri bilinmektedir. Pyronaridine ve imatinib gibi bileşiklerin daha spesifik etkileşimleri, bu tür yan etkileri azaltabilir. Ancak, bu iddianın doğrulanması için *in vivo* toksisite çalışmaları

şarttır. Literatürde, imatinibin kanser tedavisinde kullanımı sırasında karaciğer toksisitesi ve hematolojik yan etkiler bildirilmiştir. Bu nedenle, AChE inhibitörü olarak kullanımında doz optimizasyonu ve hedef dışı etkilerin dikkatlice incelenmesi gereklidir.

Düşük performans gösteren bileşiklerin başarısızlığı, yapısal kusurlara işaret edebilir. Örneğin, **L29** (nitazoxanide) gibi bileşiklerin küçük moleküler ağırlığı ve polar grupları, aktif bölgeye nüfuz etme yeteneklerini sınırlamış olabilir. Bu bileşiklerin hidrojen bağı donör gruplar eklenerek modifiye edilerek optimize edilmesi, etkileşim kapasitelerini artırabilir. Ayrıca, bu moleküllerin çözünürlük ve lipofilite dengesinin ayarlanması, biyoyararlanımı iyileştirebilir.

Sanal tarama ve docking yöntemlerinin sınırlılıkları, bu çalışmanın sonuçlarını da etkilemiştir. Özellikle, statik protein yapıları üzerinden yapılan analizler, enzimin dinamik hareketlerini ve konformasyonel değişikliklerini göz ardı etmektedir. AChE'nin katalitik süreçteki esnekliği, ligandların bağlanma modlarını önemli ölçüde etkileyebilir. Bu nedenle, moleküler dinamik simülasyonlar, bağlanma stabilitesini ve zaman içindeki davranışları değerlendirmek için kritik öneme sahiptir. Ayrıca, farklı docking programlarının (AutoDock, Glide, vs.) kullanılması, sonuçların güvenilirliğini artıracak bir strateji olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma AChE inhibitörü olarak pyronaridine, imatinib ve atovaquone gibi bileşiklerin potansiyelini ortaya koymuştur. Ancak, bu adayların klinik öncesi aşamaya geçebilmesi için farmakokinetik profillerinin (biyoyararlanım, metabolik stabilite, toksisite) detaylı incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca, TRP86A-TYR337A-TYR341A triadının hedef alındığı yeni nesil inhibitör tasarımları, gelecek çalışmalar için önemli bir odak noktası olmalıdır. Bu kapsamda, yapay zeka destekli QSAR modelleri ve fragment-based drug design (FBDD) yaklaşımları, daha etkili ve güvenli bileşiklerin keşfini hızlandırabilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Alzheimer hastalığı, nörodejeneratif süreçlerin karmaşık bir bileşeni olarak, dünya çapında milyonlarca bireyin yaşam kalitesini düşüren ve sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir yük oluşturan bir halk sağlığı sorunudur. Mevcut tedaviler, semptomları hafifletmekle sınırlı kalmakta ve hastalığın ilerleyişini durdurmada yetersizdir. Bu çalışma, yeni nesil asetilkolinesteraz inhibitörlerinin keşfi için *in silico* yöntemlerin gücünü kullanarak, donepezil gibi referans bileşikler geride bırakan yüksek afiniteli adayların belirlenmesini amaçlamıştır. Elde edilen sonuçlar, hem moleküler düzeydeki etkileşim mekanizmalarını aydınlatmış hem de gelecekteki deneysel ve klinik çalışmalar için kritik ipuçları sunmuştur.

Çalışmanın en dikkat çekici bulgusu, pyronaridine (**L1**), imatinib (**L2**) ve atovaquone (**L7**) gibi bileşiklerin AChE'nin aktif bölgesine yüksek afiniteyle bağlanarak donepezilden belirgin şekilde üstün performans sergilemesidir. Pyronaridine, -12.033 kcal/mol'lük bağlanma enerjisi ile en yüksek afinitede olup, aktif bölgedeki TRP86A, TYR337A, TYR341A gibi temel aminoasitlerin yanı sıra GLU202A, SER125A ve HIS447A ile çoklu etkileşimler kurmuştur. Bu etkileşimler, ligandın hem hidrofobik hem de elektrostatik bağlanma yeteneğini ortaya koyarken, GLU202A, HIS447A ve SER125A ile kurulan bağın stabiliteyi artırdığı düşünülebilir. Benzer şekilde, imatinibin HIS447A ile etkileşimi, bu bileşiğin allosterik modülasyon yoluyla inhibitör etkiyi güçlendirebileceğine işaret etmektedir. Atovaquone ise, VAL294A ve PHE297A gibi periferik aminoasitlerle ek temaslar sağlayarak, bağlanma enerjisini (-10.707 kcal/mol) referansın üzerine çıkarmıştır. Bu bileşiklerin ortak özelliği, aktif bölgeye geniş bir temas alanıyla nüfuz edebilmeleri ve konformasyonel esneklik sergilemeleridir.

Düşük performans gösteren bileşiklerin analizi ise, bağlanma afinitesini sınırlayan yapısal ve kimyasal faktörleri açığa çıkarmıştır. Nitazoxanide (**L29**) ve mebendazole (**L24**) gibi bileşikler, kritik aminoasitlerle sınırlı etkileşim kurmaları veya hacimli yapıları nedeniyle aktif bölgeye tam olarak nüfuz edememeleri sonucu düşük skorlar (-7.002 kcal/mol ve -7.688 kcal/mol) almıştır. Örneğin, mebendazole'un hacimli benzimidazol halkası, TRP86A'nın aromatik bölgesiyle sterik çakışmaya neden olarak bağlanmayı engellemiş olabilir. Proguanil (**L18**) gibi bileşiklerde ise, polar grupların eksikliği, TYR337A ile hidrojen bağı kurma potansiyelini sınırlamıştır. Bu bulgular, zayıf bileşiklerin optimize edilmesi için yapısal

modifikasyonların (hidrojen bağı donör eklenmesi, sterik engellerin azaltılması) gerekliliğini vurgulamaktadır.

Pyronaridine ve imatinib, Lipinski kuralını ihlal eden (HBA >5) bileşikler olarak, biyoyararlanım ve metabolik stabilite sorunlarına yol açabilir. Ancak, bu bileşiklerin yüksek inhibitör potansiyeli göz önüne alındığında, pro-drug tasarımı veya nanotaşıyıcı sistemlerle hedefe özgü dağılım sağlanması gibi stratejilerle bu sorunlar aşılabılır. Örneğin, imatinibin kanser tedavisinde kullanımı sırasında gözlemlenen karaciğer toksisitesi ve hematolojik yan etkileri, AChE inhibitörü olarak kullanımında doz optimizasyonunu ve hedef dışı etkilerin titizlikle izlenmesini gerektirir. Atovaquone için ise, lipozom tabanlı formülasyonların geliştirilmesi, bileşiğin kan-beyin bariyerini geçme yeteneğini artırabilir ve merkezi sinir sisteminde terapötik konsantrasyonlara ulaşmasını sağlayabilir.

Alzheimer patolojisinin çok faktörlü doğası düşünüldüğünde, AChE inhibisyonunun yanı sıra tau hiperfosforilasyonu ve amiloid-beta agregasyonunu hedef alan çoklu hedefli inhibitörlerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Örneğin, imatinib gibi kinaz inhibitörlerinin tau proteininin anormal fosforilasyonunu engelleme potansiyeli araştırılabilir. Benzer şekilde, atovaquone gibi antioksidan özellik gösteren bileşiklerin, oksidatif stresi azaltarak nöronal hasarı önleme yeteneği değerlendirilebilir. Kombinasyon terapileri (örneğin, AChE inhibitörü + anti-inflamatuar ajan) veya hibrid moleküllerin tasarımı, sinerjistik etkiler yaratarak tedavi etkinliğini artırabilir. Bu kapsamda, yapay zeka destekli QSAR modelleri ve fragment-based drug design (FBDD) yaklaşımları, kimyasal çeşitliliği artırmak ve yeni etkileşim motifleri keşfetmek için umut vaat edebilir.

Moleküler dinamik simülasyonların bu çalışmada kullanılmamış olması, statik docking sonuçlarının dinamik süreçlerle desteklenmemesi nedeniyle bir sınırlılık olarak kabul edilebilir. Gelecek çalışmalarda, moleküler dinamik simülasyonlar kullanılarak ligand-protein komplekslerinin zaman içindeki davranışları incelenmeli, hidrojen bağlarının ve hidrofobik etkileşimlerin stabilitesi değerlendirilmelidir. Ayrıca, pH bağımlılık çalışmaları ve farklı iyonik durumların analizi, bağlanma mekanizmalarının daha gerçekçi bir şekilde anlaşılmasını sağlayacaktır.

Klinik öncesi aşamada, bu bileşiklerin *in vitro* AChE inhibisyon aktiviteleri Ellman yöntemiyle test edilmeli ve IC₅₀ değerleri hesaplanmalıdır. X-ışını kristalografisi veya kriyo-elektron mikroskopu ile ligand-protein komplekslerinin yapısal analizi, bağlanma

konformasyonlarını doğrulamak için kritik öneme sahiptir. *In vivo* farmakolojik çalışmalar ise, bileşiklerin kan-beyin bariyerini geçme yeteneği, metabolik stabilite ve akut toksisite profillerini ortaya çıkaracaktır. Fare modellerinde bilişsel iyileşme ve nöroprotektif etkilerin değerlendirilmesi, bu bileşiklerin terapötik potansiyelini netleştirecektir.

Sonuç olarak, bu çalışma *in silico* yöntemlerin ilaç keşfindeki rolünü bir kez daha vurgulayarak, Alzheimer tedavisi için umut vaat eden yeni adaylar sunmuştur. Ancak, bu bulguların klinik başarıya dönüşebilmesi için disiplinlerarası bir iş birliği ve kapsamlı bir validasyon süreci gereklidir. Akademik araştırmaların farmasötik endüstri ile entegrasyonu, aday bileşiklerin hızlı bir şekilde ticarileştirilmesini sağlayabilir. Bu süreçte, etik kurallara uygunluk, hasta güvenliği ve sürdürülebilir tedavi stratejilerinin benimsenmesi esastır. Bu çalışma, bu uzun ve karmaşık yolculukta bir başlangıç noktası olmayı hedeflemekte ve gelecek araştırmalara rehberlik etme potansiyeli taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Albert, M. S. vd. , (2011). "The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." *Alzheimers Dement*, 7, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>.
- Alzheimer, A., (1906). "Über einen eigenartigen schweren Er Krankungsprozeb der Hirnrinde." *Neurologisches Centralblatt*, 23,
- Alzheimer, A., (1911). "Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters." *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 4,
- Amaro, R. E. vd. , (2018). "Ensemble Docking in Drug Discovery." *Biophys J*, 114, <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2018.02.038>.
- Anderson, A. C., (2003). "The process of structure-based drug design." *Chem Biol*, 10, <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2003.09.002>.
- Association, A. s., (2016). "2016 Alzheimer's disease facts and figures." *Alzheimers Dement*, 12, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>.
- Association, A. s., (2020). "2020 Alzheimer's disease facts and figures." *Alzheimers Dement*, <https://doi.org/10.1002/alz.12068>.
- Association, A. s., (2023). "2023 Alzheimer's disease facts and figures." *Alzheimers Dement*, 19, <https://doi.org/10.1002/alz.13016>.
- Bai, R. vd. , (2022). "Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease." *Ageing Res Rev*, 77, <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101619>.
- Bajorath, J., (2008). "Computational analysis of ligand relationships within target families." *Curr Opin Chem Biol*, 12, <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2008.01.044>.
- Ballinger, E. C. vd. , (2016). "Basal Forebrain Cholinergic Circuits and Signaling in Cognition and Cognitive Decline." *Neuron*, 91, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.006>.
- Barnum, D. vd. , (1996). "Identification of common functional configurations among molecules." *J Chem Inf Comput Sci*, 36, <https://doi.org/10.1021/ci950273r>.
- Birks, J. S. ve R. J. Harvey, (2018). "Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease." *Cochrane Database Syst Rev*, 6, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001190.pub3>.
- Bohm, H. J., (1992). "The computer program LUDI: a new method for the de novo design of enzyme inhibitors." *J Comput Aided Mol Des*, 6, <https://doi.org/10.1007/BF00124387>.
- Braak, H. ve E. Braak, (1991). "Demonstration of amyloid deposits and neurofibrillary changes in whole brain sections." *Brain Pathol*, 1, <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1991.tb00661.x>.
- Capra, J. A. vd. , (2009). "Predicting protein ligand binding sites by combining evolutionary sequence conservation and 3D structure." *PLoS Comput Biol*, 5, <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000585>.
- Chen, F. vd. , (2018). "Assessing the performance of MM/PBSA and MM/GBSA methods. 8. Predicting binding free energies and poses of protein-RNA complexes." *RNA*, 24, <https://doi.org/10.1261/rna.065896.118>.

- Cherkasov, A. vd. , (2014). "QSAR modeling: where have you been? Where are you going to?" *Journal of medicinal chemistry*, 57, <https://doi.org/10.1021/jm4004285>.
- Congdon, E. E. ve E. M. Sigurdsson, (2018). "Tau-targeting therapies for Alzheimer disease." *Nat Rev Neurol*, 14, <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z>.
- Cumming, J. G. vd. , (2013). "Chemical predictive modelling to improve compound quality." *Nat Rev Drug Discov*, 12, <https://doi.org/10.1038/nrd4128>.
- Cummings, J. vd. , (2021). "Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021." *Alzheimers Dement (N Y)*, 7, <https://doi.org/10.1002/trc2.12179>.
- Damale, M. G. vd. , (2014). "Recent advances in multidimensional QSAR (4D-6D): a critical review." *Mini Rev Med Chem*, 14, <https://doi.org/10.2174/13895575113136660104>.
- Dara, S. vd. , (2022). "Machine Learning in Drug Discovery: A Review." *Artif Intell Rev*, 55, <https://doi.org/10.1007/s10462-021-10058-4>.
- DiMasi, J. A. vd. , (2016). "Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs." *J Health Econ*, 47, <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>.
- Dowden, H. ve J. Munro, (2019). "Trends in clinical success rates and therapeutic focus." *Nat Rev Drug Discov*, 18, <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00074-z>.
- Dubois, B. vd. , (2014). "Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria." *Lancet Neurol*, 13, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0).
- Durrant, J. D. ve J. A. McCammon, (2011). "Molecular dynamics simulations and drug discovery." *BMC Biol*, 9, <https://doi.org/10.1186/1741-7007-9-71>.
- Eberhardt, J. vd. , (2021). "AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings." *J Chem Inf Model*, 61, <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>.
- Erlanson, D. A. vd. , (2016). "Twenty years on: the impact of fragments on drug discovery." *Nat Rev Drug Discov*, 15, <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.109>.
- Ertl, P., (2003). "Cheminformatics analysis of organic substituents: identification of the most common substituents, calculation of substituent properties, and automatic identification of drug-like bioisosteric groups." *J Chem Inf Comput Sci*, 43, <https://doi.org/10.1021/ci0255782>.
- Ferreira, L. G. vd. , (2015). "Molecular docking and structure-based drug design strategies." *Molecules*, 20, <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>.
- Ferreira, M. E. vd. , (2015). "Oxidative Stress in Alzheimer's Disease: Should We Keep Trying Antioxidant Therapies?" *Cell Mol Neurobiol*, 35, <https://doi.org/10.1007/s10571-015-0157-y>.
- Ferreira-Vieira, T. H. vd. , (2016). "Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System." *Curr Neuropharmacol*, 14, <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150716165726>.
- Flare™, v., Cresset® Flare™, version , Cresset®, Litlington, Cambridgeshire, UK; <https://www.cresset-group.com/flare/>; Cheeseright T., Mackey M., Rose S., Vinter, A.; Molecular Field Extrema as Descriptors of Biological Activity: Definition and Validation *J. Chem. Inf. Model.* 2006, 46 (2), 665-676; Bauer M. R., Mackey M. D.; Electrostatic Complementarity as a Fast and Effective Tool to Optimize Binding and Selectivity of Protein–Ligand Complexes *J.*

- Med. Chem. 2019, 62, 6, 3036-3050; Maximilian Kuhn, Stuart Firth-Clark, Paolo Tosco, Antonia S. J. S. Mey, Mark Mackey and Julien Michel Assessment of Binding Affinity via Alchemical Free-Energy Calculations J. Chem. Inf. Model. 2020, 60, 6, 3120–3130.
- Frisoni, G. B. vd. , (2010). "The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease." Nat Rev Neurol, 6, <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2009.215>.
- Gilson, M. K. ve H. X. Zhou, (2007). "Calculation of protein-ligand binding affinities." Annu Rev Biophys Biomol Struct, 36, <https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.36.040306.132550>.
- Golbraikh, A. ve A. Tropsha, (2002). "Beware of q2!" J Mol Graph Model, 20, [https://doi.org/10.1016/s1093-3263\(01\)00123-1](https://doi.org/10.1016/s1093-3263(01)00123-1).
- Gorgulla, C. vd. , (2020). "An open-source drug discovery platform enables ultra-large virtual screens." Nature, 580, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2117-z>.
- Grienke, U. vd. , (2011). "Pharmacophore-based discovery of FXR-agonists. Part II: identification of bioactive triterpenes from Ganoderma lucidum." Bioorg Med Chem, 19, <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.09.039>.
- Guedes, I. A. vd. , (2021). "New machine learning and physics-based scoring functions for drug discovery." Sci Rep, 11, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82410-1>.
- Gurvit, H. vd. , (2008). "The prevalence of dementia in an urban Turkish population." Am J Alzheimers Dis Other Demen, 23, <https://doi.org/10.1177/1533317507310570>.
- Hajduk, P. J. ve J. Greer, (2007). "A decade of fragment-based drug design: strategic advances and lessons learned." Nat Rev Drug Discov, 6, <https://doi.org/10.1038/nrd2220>.
- Halder, N. ve G. Lal, (2021). "Cholinergic System and Its Therapeutic Importance in Inflammation and Autoimmunity." Front Immunol, 12, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.660342>.
- Hampel, H. vd. , (2018). "The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease." Brain, 141, <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>.
- Hasselmo, M. E., (2006). "The role of acetylcholine in learning and memory." Curr Opin Neurobiol, 16, <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.09.002>.
- Hay, M. vd. , (2014). "Clinical development success rates for investigational drugs." Nat Biotechnol, 32, <https://doi.org/10.1038/nbt.2786>.
- Hollingsworth, S. A. ve R. O. Dror, (2018). "Molecular Dynamics Simulation for All." Neuron, 99, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.011>.
- Huang, S. Y. ve X. Zou, (2006). "An iterative knowledge-based scoring function to predict protein-ligand interactions: II. Validation of the scoring function." J Comput Chem, 27, <https://doi.org/10.1002/jcc.20505>.
- Huang, S. Y. ve X. Zou, (2010). "Advances and challenges in protein-ligand docking." Int J Mol Sci, 11, <https://doi.org/10.3390/ijms11083016>.
- Jack, C. R., Jr. vd. , (2018). "NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease." Alzheimers Dement, 14, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.

- Jack, C. R., Jr. vd. , (2010). "Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade." *Lancet Neurol*, 9, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6).
- Jagust, W. J. vd. , (2010). "The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative positron emission tomography core." *Alzheimers Dement*, 6, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.03.003>.
- Jimenez-Luna, J. vd. , (2021). "Artificial intelligence in drug discovery: recent advances and future perspectives." *Expert Opin Drug Discov*, 16, <https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1909567>.
- Jorgensen, W. L., (2004). "The many roles of computation in drug discovery." *Science*, 303, <https://doi.org/10.1126/science.1096361>.
- Jorgensen, W. L., (2009). "Efficient drug lead discovery and optimization." *Acc Chem Res*, 42, <https://doi.org/10.1021/ar800236t>.
- Jumper, J. vd. , (2021). "Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold." *Nature*, 596, <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>.
- Kingsley, L. J. vd. , (2015). "Combining structure- and ligand-based approaches to improve site of metabolism prediction in CYP2C9 substrates." *Pharm Res*, 32, <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1511-3>.
- Kinney, J. W. vd. , (2018). "Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease." *Alzheimers Dement (N Y)*, 4, <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.06.014>.
- Kitchen, D. B. vd. , (2004). "Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications." *Nat Rev Drug Discov*, 3, <https://doi.org/10.1038/nrd1549>.
- Klunk, W. E. vd. , (2004). "Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B." *Ann Neurol*, 55, <https://doi.org/10.1002/ana.20009>.
- Lane, C. A. vd. , (2018). "Alzheimer's disease." *Eur J Neurol*, 25, <https://doi.org/10.1111/ene.13439>.
- Lavecchia, A., (2015). "Machine-learning approaches in drug discovery: methods and applications." *Drug Discov Today*, 20, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.10.012>.
- Lavecchia, A. ve C. Di Giovanni, (2013). "Virtual screening strategies in drug discovery: a critical review." *Curr Med Chem*, 20, <https://doi.org/10.2174/09298673113209990001>.
- Leach, A. R. vd. , (2010). "Three-dimensional pharmacophore methods in drug discovery." *Journal of medicinal chemistry*, 53, <https://doi.org/10.1021/jm900817u>.
- Li, J. vd. , (2019). "An Overview of Scoring Functions Used for Protein-Ligand Interactions in Molecular Docking." *Interdiscip Sci*, 11, <https://doi.org/10.1007/s12539-019-00327-w>.
- Li, Q. vd. , (2022). "Microglia and immunotherapy in Alzheimer's disease." *Acta Neurol Scand*, 145, <https://doi.org/10.1111/ane.13551>.
- Liao, M. vd. , (2013). "Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy." *Nature*, 504, <https://doi.org/10.1038/nature12822>.
- Lill, M. A., (2007). "Multi-dimensional QSAR in drug discovery." *Drug Discov Today*, 12, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.08.004>.

- Lionta, E. vd. , (2014). "Structure-based virtual screening for drug discovery: principles, applications and recent advances." *Curr Top Med Chem*, 14, <https://doi.org/10.2174/1568026614666140929124445>.
- Lipinski, C. A. vd. , (2001). "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings." *Adv Drug Deliv Rev*, 46, [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0).
- Lyu, J. vd. , (2019). "Ultra-large library docking for discovering new chemotypes." *Nature*, 566, <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0917-9>.
- Macalino, S. J. vd. , (2015). "Role of computer-aided drug design in modern drug discovery." *Arch Pharm Res*, 38, <https://doi.org/10.1007/s12272-015-0640-5>.
- Maveyraud, L. ve L. Mourey, (2020). "Protein X-ray Crystallography and Drug Discovery." *Molecules*, 25, <https://doi.org/10.3390/molecules25051030>.
- McKhann, G. M. vd. , (2011). "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." *Alzheimers Dement*, 7, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>.
- Meng, X. Y. vd. , (2011). "Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery." *Curr Comput Aided Drug Des*, 7, <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>.
- Meyers, J. vd. , (2021). "De novo molecular design and generative models." *Drug Discov Today*, 26, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.05.019>.
- Mosconi, L. vd. , (2009). "FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease." *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36, <https://doi.org/10.1007/s00259-008-1039-z>.
- Naaz, H. vd. , (2013). "Anti-cholinergic alkaloids as potential therapeutic agents for Alzheimer's disease: an in silico approach." *Indian J Biochem Biophys*, 50,
- Pagadala, N. S. vd. , (2017). "Software for molecular docking: a review." *Biophys Rev*, 9, <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0247-1>.
- Panza, F. vd. , (2019). "A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease." *Nature Reviews Neurology*, 15,
- Paul, D. vd. , (2021). "Artificial intelligence in drug discovery and development." *Drug Discov Today*, 26, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.10.010>.
- Paul, S. M. vd. , (2010). "How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge." *Nat Rev Drug Discov*, 9, <https://doi.org/10.1038/nrd3078>.
- Petersen, R. C. vd. , (2009). "Mild cognitive impairment: ten years later." *Arch Neurol*, 66, <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.266>.
- Picciotto, M. R. vd. , (2012). "Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior." *Neuron*, 76, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.036>.
- Pinzi, L. ve G. Rastelli, (2019). "Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery." *Int J Mol Sci*, 20, <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>.
- Prasath, T. ve V. Sumathi, (2023). "Identification of Alzheimer's Disease by Imaging: A Comprehensive Review." *Int J Environ Res Public Health*, 20, <https://doi.org/10.3390/ijerph20021273>.
- Rajendiran, M. vd. , (2022). "Detection of Alzheimer's disease in MRI images using different transfer learning models and improving the classification accuracy."

- International journal of health sciences,
<https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS3.8944>.
- Reisberg, B. vd. , (2003). "Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease." *N Engl J Med*, 348, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013128>.
- Renaud, J. P. vd. , (2018). "Cryo-EM in drug discovery: achievements, limitations and prospects." *Nat Rev Drug Discov*, 17, <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.77>.
- Rogers, D. ve M. Hahn, (2010). "Extended-connectivity fingerprints." *J Chem Inf Model*, 50, <https://doi.org/10.1021/ci100050t>.
- Salomon-Ferrer, R. vd. , (2013). "Routine Microsecond Molecular Dynamics Simulations with AMBER on GPUs. 2. Explicit Solvent Particle Mesh Ewald." *J Chem Theory Comput*, 9, <https://doi.org/10.1021/ct400314y>.
- Sanders, M. P. vd. , (2012). "Comparative analysis of pharmacophore screening tools." *J Chem Inf Model*, 52, <https://doi.org/10.1021/ci2005274>.
- Sang, Z. vd. , (2022). "Alzheimer's disease: Updated multi-targets therapeutics are in clinical and in progress." *Eur J Med Chem*, 238, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114464>.
- Santos, R. vd. , (2017). "A comprehensive map of molecular drug targets." *Nat Rev Drug Discov*, 16, <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.230>.
- Sarı, S., (2020). "Molecular Modelling and Computer Aided Drug Design: The Skill Set Every Scientist in Drug Research Needs and Can Easily Get." *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 40,
- Sarter, M. ve J. P. Bruno, (1997). "Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis." *Brain Res Brain Res Rev*, 23, [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(96\)00009-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(96)00009-4).
- Scannell, J. W. vd. , (2012). "Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency." *Nat Rev Drug Discov*, 11, <https://doi.org/10.1038/nrd3681>.
- Schliebs, R. ve T. Arendt, (2011). "The cholinergic system in aging and neuronal degeneration." *Behav Brain Res*, 221, <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.058>.
- Schneider, P. ve G. Schneider, (2016). "De Novo Design at the Edge of Chaos." *Journal of medicinal chemistry*, 59, <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01849>.
- Selkoe, D. J., (2001). "Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy." *Physiol Rev*, 81, <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.741>.
- Sharma, K., (2019). "Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review)." *Mol Med Rep*, 20, <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10374>.
- Shoichet, B. K., (2004). "Virtual screening of chemical libraries." *Nature*, 432, <https://doi.org/10.1038/nature03197>.
- Sliwoski, G. vd. , (2014). "Computational methods in drug discovery." *Pharmacol Rev*, 66, <https://doi.org/10.1124/pr.112.007336>.
- Small, D. H. ve R. Cappai, (2006). "Alois Alzheimer and Alzheimer's disease: a centennial perspective." *J Neurochem*, 99, <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04212.x>.
- Spanic, E. vd. , (2019). "Role of Microglial Cells in Alzheimer's Disease Tau Propagation." *Front Aging Neurosci*, 11, <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00271>.

- Sperling, R. A. vd. , (2011). "Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." *Alzheimers Dement*, 7, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>.
- Stroganov, O. V. vd. , (2008). "Lead finder: an approach to improve accuracy of protein-ligand docking, binding energy estimation, and virtual screening." *J Chem Inf Model*, 48, <https://doi.org/10.1021/ci800166p>.
- Tahami Monfared, A. A. vd. , (2022). "Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression." *Neurol Ther*, 11, <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00338-8>.
- Trinh, N. H. vd. , (2003). "Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis." *JAMA*, 289, <https://doi.org/10.1001/jama.289.2.210>.
- Tripathi, S. M. ve A. D. Murray, (2022). "Alzheimer's Dementia: The Emerging Role of Positron Emission Tomography." *Neuroscientist*, 28, <https://doi.org/10.1177/1073858421997035>.
- Tuccinardi, T., (2021). "What is the current value of MM/PBSA and MM/GBSA methods in drug discovery?" *Expert Opin Drug Discov*, 16, <https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1942836>.
- Veber, D. F. vd. , (2002). "Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates." *Journal of medicinal chemistry*, 45, <https://doi.org/10.1021/jm020017n>.
- Verma, S. vd. , (2018). "Muscarinic and nicotinic acetylcholine receptor agonists: current scenario in Alzheimer's disease therapy." *J Pharm Pharmacol*, 70, <https://doi.org/10.1111/jphp.12919>.
- Villemagne, V. L. vd. , (2013). "Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study." *Lancet Neurol*, 12, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9).
- Wang, R. vd. , (2003). "Comparative evaluation of 11 scoring functions for molecular docking." *Journal of medicinal chemistry*, 46, <https://doi.org/10.1021/jm0203783>.
- Wang, R. ve P. H. Reddy, (2017). "Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease." *J Alzheimers Dis*, 57, <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>.
- Weingarten, M. D. vd. , (1975). "A protein factor essential for microtubule assembly." *Proc Natl Acad Sci U S A*, 72, <https://doi.org/10.1073/pnas.72.5.1858>.
- Wharton, S. B. vd. , (2016). "Epidemiological pathology of Tau in the ageing brain: application of staging for neuropil threads (BrainNet Europe protocol) to the MRC cognitive function and ageing brain study." *Acta Neuropathol Commun*, 4, <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0275-x>.
- Wlodawer, A. ve J. Vondrasek, (1998). "Inhibitors of HIV-1 protease: a major success of structure-assisted drug design." *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 27, <https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.27.1.249>.
- Wolber, G. ve T. Langer, (2005). "LigandScout: 3-D pharmacophores derived from protein-bound ligands and their use as virtual screening filters." *J Chem Inf Model*, 45, <https://doi.org/10.1021/ci049885e>.

- Yang, S. Y., (2010). "Pharmacophore modeling and applications in drug discovery: challenges and recent advances." Drug Discov Today, 15, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.03.013>.
- Yazıcı, T. G. ve H. Şahin, (2010). "Alzheimer Hastalığı." Klinik Gelişim Dergisi, 23,
- Zhavoronkov, A. vd. , (2019). "Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors." Nat Biotechnol, 37, <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0224-x>.

