



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
BİYOMÜHENDİSLİK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Alzheimer Hastalığında Yeni Aday Asetilkolinesteraz İnhibitör
Bileşiklerinin Aktivitesinin Teorik Yöntemler ile Tespit Edilmesi**

Elif KIZILPINAR

Tez Danışmanı Dr.Öğr.Üyesi Vildan ENİSOĞLU ATALAY

İSTANBUL-2021

**T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
BİYOMÜHENDİSLİK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Alzheimer Hastalığında Yeni Aday Asetilkolinesteraz İnhibitör
Bileşiklerinin Aktivitesinin Teorik Yöntemler ile Tespit Edilmesi**

Elif KIZILPINAR

Tez Danışmanı Dr.Öğr.Üyesi Vildan ENİSOĞLU ATALAY

İSTANBUL-2021

ÖZET

Alzheimer Hastalığında Yeni Aday Asetilkolinesteraz İnhibitör Bileşiklerinin Aktivitesinin Teorik Yöntemler ile Tespit Edilmesi

Demans türleri arasında en yaygın tür olan Alzheimer Hastalığı (AH), erken evrelerde beyin hücrelerinin programlanandan önce ölmesi ile gelişen ve ilerleyici, geri dönüşü olmayan nörodejeneratif bir beyin hastalığıdır. Zamanla beynin işleyişi, sinyal iletimi, hafıza bozularak hastanın düşünme aktivitesi ile günlük hayatı sekteye uğrar ve sonunda ölüm gerçekleşir. Alzheimer hastalığında en önemli risk faktörü yaş olduğu için, ortalama yaşam süresi hızla artan dünyada AH'den etkilenen insan sayısı her gün artmaktadır.

AH'nin oluşum mekanizmaları tam netleştirilememiştir. Etkili tedaviler olsa da mevcut ilaçların hiçbiri hastalığın ilerlemesini tamamen durduramamakta ve geriye döndürememektedir. Bu yüzden hastalığın temeline yönelik tedavi etkinliği daha yüksek, yan etkileri daha az olan ilaç geliştirme çalışmaları büyük önem taşımakta ve hızla devam etmektedir. AH patogeneğinde en kabul gören teorilerden biri "kolinerjik hipotez" dir. Merkezi sinir sisteminde yer alan ve önemli bir nörotransmitter olan asetilkolin (ACh), düşünme ve hafıza ile yakından ilişkilidir. Alzheimer hastalarında ACh'yi hidroliz eden enzim olan asetilkolinesteraz (AChE)'in etkinliğinin arttığı ve bunun sonucunda hastaların beyinlerinde ACh düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir. Dolayısıyla AH tedavisinde AChE'yi inhibe edici ilaçların önemli bir tedavi seçeneğidir.

Bu çalışmada, zerdeçal bitkisinin köklerinden elde edilen kurkumin molekülü, endemik bir adaçayı türü olan Salvia Fruticosa bitkisinden elde edilen etken maddeler olan 1,8-Cineole, α -pinen, kamfor ve birçok bitkide bulunan kafein molekülünün AChE üzerindeki inhibisyon etkisi hesaplanmış ve türevlendirme çalışmaları yapılarak hesaplamalı kimya yöntemleriyle incelenmiştir. Bu tez çalışmasında bahsedilen etken maddelerin AChE inhibisyon etkileri incelenmekle birlikte, türevlendirme çalışmaları yapılarak, moleküllerin AH'nin tedavisi açısından daha etkili formlarını bulmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Asetilkolinesteraz, Fitokimyasallar ve türevleri, Hesaplamalı Kimya, Moleküler Kenetlenme

ABSTRACT

Determination of the Activity of New Candidate Acetylcholinesterase Inhibitor Compounds by Theoretical Methods in Alzheimer's Disease

Alzheimer's Disease (AD), the most common type of dementia, is a progressive, irreversible neurodegenerative brain disease. In the early stages Alzheimer's Disease brain cells die before they are programmed. Over time, the functioning of the brain, signal transmission, memory deteriorates, and the patient's thinking activity and daily life are interrupted, and eventually death occurs. Alzheimer's is not a new disease, but as the most important risk factor in the development of the disease is age, the number of people affected by Alzheimer's disease is increasing every day in the world where life expectancy is rapidly increasing.

All the mechanisms of Alzheimer's Disease have not been fully clarified. Although there are effective treatments, none of the available drugs can completely stop or reverse the progression of the disease. Therefore, drug development studies aimed at the basis of the disease with higher treatment efficiency and less side effects are of great importance and continue rapidly. One of the most accepted theories in the pathogenesis of Alzheimer's disease is the "cholinergic hypothesis". Acetylcholine (ACh), an important neurotransmitter in the central nervous system, is closely related to thinking and memory. It was observed that the activity of acetylcholinesterase enzyme (AChE) which hydrolyzes ACh increased in individuals with AD and as a result, ACh levels in the brains of the patients decreased. Drugs inhibiting AChE are an important treatment option in the treatment of Alzheimer's Disease.

In this study, the inhibition effect of the curcumin molecule which is obtained from the roots of the turmeric plant, 1,8-Cineole, α -pinen, camphor which are the active ingredients obtained from the endemic sage species *Salvia Fruticosa* and caffeine which found in many herbs on AChE has been calculated and it has been studied with computational chemistry methods by doing derivatization studies. It is aimed to create more effective forms of the derivatized molecules in terms of the treatment of AD.

Keywords: Acetylcholinesterase, Alzheimer's Disease, Phytochemicals and Derivatives, Computational Chemistry, Molecular Docking

TEŞEKKÜR

Yüksek lisansımda tez çalışmalarım süresince değerli bilgi ve birikimleriyle bana katkı sağlayan, tecrübeleriyle yol gösteren, her sorum olduğunda sabırla bana dönerek değerli zamanını benimle paylaşan, mesleki ilgi ve bilgisiyle ilham veren, ufuk açan, öğrencisine her açıdan destek ve örnek olan kıymetli hocam, kıymetli tez danışmanım Sn. Dr. Öğr. Üyesi Vildan ENİSOĞLU ATALAY'a, en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans derslerime değerli bilgi ve birikimleriyle katkı sağlayan, her sorunum olduğunda değerli vaktini, tecrübelerini ve görüşlerini cömertçe paylaşan, tanımaktan gurur duyduğum, kendime örnek aldığım kıymetli hocam Sn. Dr. Öğr. Üyesi Tuba SEVİMOĞLU'na ve yüksek lisans eğitimim süresince emeği geçen bütün hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca her an yanımda olan, beni teşvik eden, bana inanan ve destek olan sevgili eşim Çağlar Kızılpınar'a, çok kıymetli ve biricik oğlum A. Cihan Kızılpınar' a sonsuz teşekkür ederim.

BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, tarafımdan retilildiđini ve Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

18.06.2021

Elif Kızılpınar

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Alzheimer Hastalığının Tanımı.....	2
2.2. Alzheimer Hastalığının Tarihçesi.....	2
2.3. Alzheimer Hastalığının Patolojisi.....	2
2.4 Alzheimer Hastalığının Tedavisi.....	4
2.4.1 Asetilkolinsteraz İnhibitörleri.....	4
2.4.2 NMDAR Antagonisti.....	6
2.4.3 Tıbbi Bitkiler.....	6
2.4.3.1 Curcuma Longa.....	7
2.4.3.2. Salvia Fruticosa.....	8
2.4.3.3. Kafein.....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	11
3.1. Moleküler Kenetlenme (Docking) Yöntemi.....	11
3.2. AChE'nin Protein Kristal Yapısının Elde Edilmesi.....	11
3.3. Molekül ve Türevlerinin Spartan'14 Programında Hazırlanması.....	11

3.4. AChE'nin Autodock Programı ile Hazırlanması.....	13
3.5. XYZ Koordinatlarının Eldesi.....	13
3.6. Kenetleme Dosyalarının Hazırlanması.....	13
3.7. Kenetlenme Çalışmalarının Gerçekleştirilmesi	14
3.7.1 Cmd Komutları Kullanılarak Bağlanma Enerjilerinin Bulunması.....	15
3.8. Discovery Studio Visualizer Programı ile Ligand-Enzim Görüntülemelerinin İncelenmesi.....	15
3.9. Dizaynı Yapılan Ligandların İlaç Olabilme Potansiyellerinin İncelenmesi:.....	16
3.10. İlaç Türevlerinin Bağlanma Bölgeleri, Afiniteler ve Amino Asit Etkileşim Bölgeleri.....	16
3.10.1. Kurkumin ve Türevlerinin Bağlanma Bölgeleri ve Afiniteleri.....	16
3.10.2. 1,8-cineole ve Türevlerinin Bağlanma Bölgeleri ve Afiniteleri.....	18
3.10.3. α -pinen ve Türevlerinin Bağlanma Bölgeleri ve Afiniteleri.....	19
3.10.4. Kamfor ve Türevlerinin Bağlanma Bölgeleri ve Afiniteleri.....	20
3.10.5. Kafein ve Türevlerinin Bağlanma Bölgeleri ve Afiniteleri.....	21
4. BULGULAR	23
4.1. Çalışılan Moleküllerin Spartan' 14 Parametreleri	23
4.1.1. Kurkumin Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri.....	23
4.1.1.1. Kurkumin Türevlerinin MS Office Programı ile MLR Analizi.....	25
4.1.2. 1,8-cineole Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri.....	25
4.1.2.1. 1,8-cineole Türevlerinin MS Office Programı ile MLR Analizi.....	26
4.1.3. α -pinen Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri.....	27
4.1.3.1. α -pinen Türevlerinin MS Office Programı ile MLR Analizi.....	28
4.1.4. Kamfor Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri.....	29
4.1.4.1. Kamfor Türevlerinin MS Office Programı ile MLR Analizi.....	29
4.1.5. Kafein molekülü Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri.....	30
4.1.5.1. Kafein Türevlerinin MS Office Programı ile MLR Analizi.....	31
4.2. Oluşturulan Türevlerin AChE ile Amino asit Etkileşim Bölgeleri.....	32
4.2.1. Kurkumin Türevlerinin AChE ile Amino asit Etkileşim Bölgeleri.....	32

4.2.2. 1,8-Cineole ve Türevlerinin AChE ile Amino Asit Etkileşim Bölgeleri.....	40
4.2.3. α -pinen ve Türevlerinin AChE ile Amino Asit Etkileşim Bölgeleri.....	50
4.2.4. Kamfor ve Türevlerinin AChE ile Amino Asit Etkileşim Bölgeleri.....	59
4.2.5. Kafein ve Türevlerinin AChE ile Amino Asit Etkileşim Bölgeleri.....	65
5.TARTIŞMA.....	75
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	83
KAYNAKLAR.....	84
EKLER.....	90
Ek 1. Diğer Kurkumin Türevlerinin AChE ile amino asit- Ligand Etkileşim	
Diyaqramları.....	90
Ek1. Şekil 1.1: Kurkumin (T0) molekülü AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	90
Ek1. Şekil 1.2: Kurkumin türevi (T1)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	90
Ek1. Şekil 1.3: Kurkumin türevi (T2) nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	91
Ek1. Şekil 1.4: Kurkumin türevi (T3)'ünAChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	91
Ek1. Şekil 1.5: Kurkumin türevi (T4)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	92
Ek1. Şekil 1.6: Kurkumin türevi (T5)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	92
Ek1. Şekil 1.7: Kurkumin türevi (T6)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagram.....	93
Ek1. Şekil 1.8: Kurkumin türevi (T7)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	93
Ek1. Şekil 1.9: Kurkumin türevi (T8)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	94
Ek1. Şekil 1.10: Kurkumin türevi (T9)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	94
Ek1. Şekil 1.11: Kurkumin türevi (T10)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	95
Ek1. Şekil 1.12: Kurkumin türevi (T11)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	95
Ek1. Şekil 1.13: Kurkumin türevi (T12)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	96
Ek1. Şekil 1.14: Kurkumin türevi (T13)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	96
Ek1. Şekil 1.15: Kurkumin türevi (T14)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	97
Ek1. Şekil 1.16: Kurkumin türevi (T15)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	97
Ek1. Şekil 1.17: Kurkumin türevi (T16)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	98
Ek1. Şekil 1.18: Kurkumin türevi (T17)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	98
Ek1. Şekil 1.19: Kurkumin türevi (T18)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	99
Ek1. Şekil 1.20: Kurkumin türevi (T19)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	99

Ek1. Şekil 1.21: Kurkumin türevi (T20)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	100
Ek1. Şekil 1.22: Kurkumin türevi (T21)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	100
Ek1. Şekil 1.23: Kurkumin türevi (T22)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	101
Ek1. Şekil 1.24: Kurkumin türevi (T23)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	101
Ek1. Şekil 1.25: Kurkumin türevi (T24)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	102
Ek1. Şekil 1.26: Kurkumin türevi (T25)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	102
Ek1. Şekil 1.27: Kurkumin türevi (T26)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	103
Ek1. Şekil 1.28: Kurkumin türevi (T27)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	103
Ek1. Şekil 1.29: Kurkumin türevi (T28)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	104
Ek1. Şekil 1.30: Kurkumin türevi (T29)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	104
Ek1. Şekil 1.31: Kurkumin türevi (T30)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	105
Ek1. Şekil 1.32: Kurkumin türevi (T31)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	105
Ek1. Şekil 1.33: Kurkumin türevi (T32)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	106
Ek1. Şekil 1.34: Kurkumin türevi (T33) inAChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	106
Ek1. Şekil 1.35: Kurkumin türevi (T34)'inAChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	107
Ek1. Şekil 1.36: Kurkumin türevi (T35)'in AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	107
Ek1. Şekil 1.37: Kurkumin türevi (T36)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	108
Ek1. Şekil 1.38: Kurkumin türevi (T37)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	108
Ek1. Şekil 1.39: Kurkumin türevi (T38)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	109
Ek1. Şekil 1.40: Kurkumin türevi (T39)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	109
Ek1. Şekil 1.41: Kurkumin türevi (T40)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	110
Ek1. Şekil 1.42: Kurkumin türevi (T41)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagram.....	110
Ek1. Şekil 1.43: Kurkumin türevi (T42)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	111
Ek1. Şekil 1.44: Kurkumin türevi (T43)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	111
Ek1. Şekil 1.45: Kurkumin türevi (T44)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	112
Ek1. Şekil 1.46: Kurkumin türevi (T45)' nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	112
Ek1. Şekil 1.46: Kurkumin türevi (T45)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	113
Ek1. Şekil 1.48: Kurkumin türevi (T47)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	113
Ek1. Şekil 1.49: Kurkumin türevi (T48)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	114
Ek1. Şekil 1.50: Kurkumin türevi (T49)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	114
Ek1. Şekil 1.51: Kurkumin türevi (T50)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	115

Ek 2. Diğer 1,8-Cineole Türevlerinin AChE için, amino asit- Ligand Etkileşim

Diyagramları.....	115
Ek2. Şekil 2.1: 1,8-Cineole (T0)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	115
Ek2. Şekil 2.2: 1,8-Cineole türevi (T1)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	116
Ek2. Şekil 2.3: 1,8-Cineole türevi (T2)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	116
Ek2. Şekil 2.4: 1,8-Cineole türevi (T3)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	117
Ek2. Şekil 2.5: 1,8-Cineole türevi (T4)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	117
Ek2. Şekil 2.6: 1,8-Cineole türevi (T5)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	118
Ek2. Şekil 2.7: 1,8-Cineole türevi (T6)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	118
Ek2. Şekil 2.8: 1,8-Cineole türevi (T7)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	119
Ek2. Şekil 2.9: 1,8-Cineole türevi (T8)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	119
Ek2. Şekil 2.10: 1,8-Cineole türevi (T9)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	120
Ek2. Şekil 2.11: 1,8-Cineole türevi (T10)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı	120
Ek2. Şekil 2.12: 1,8-Cineole türevi (T11)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı	121
Ek2. Şekil 2. 13: 1,8-Cineole türevi (T12)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	121
Ek2. Şekil 2.14: 1,8-Cineole türevi (T13)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	122
Ek2. Şekil 2.15: 1,8-Cineole türevi (T14)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	122
Ek2. Şekil 2.16: 1,8-Cineole türevi (T15)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı	123
Ek2. Şekil 2.17: 1,8-Cineole türevi (T16)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı	123
Ek2. Şekil 2.18: 1,8-Cineole türevi (T17)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı	124
Ek2. Şekil 2.19: 1,8-Cineole türevi (T18)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı	124
Ek2. Şekil 2.20: 1,8-Cineole türevi (T19)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı	125
Ek2. Şekil 2.21: 1,8-Cineole türevi (T20)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı	125
Ek2. Şekil 2.22: 1,8-Cineole türevi (T21)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı	126
Ek2. Şekil 2.23: 1,8-Cineole türevi (T22)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	126
Ek2. Şekil 2.24: 1,8-Cineole türevi (T23)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı	127
Ek 3. Diğer: α-pinen Türevlerinin AChE için, amino asit- Ligand Etkileşim	
Diyagramları.....	127
Ek3. Şekil 3.1: α -pinen (T0)' in AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	127
Ek3. Şekil 3.2: α -pinen türevi (T1)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	128
Ek3. Şekil 3.3: α -pinen türevi (T2)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	128
Ek3. Şekil 3.4: α -pinen türevi (T3)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	129

Ek3. Şekil 3.5: α -pinen türevi (T4)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	129
Ek3. Şekil 3.6: α -pinen türevi (T5)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	130
Ek3. Şekil 3.7: α -pinen türevi (T6)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	130
Ek3. Şekil 3.8: α -pinen türevi (T7)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	131
Ek3. Şekil 3.9: α -pinen türevi (T8)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	131
Ek3. Şekil 3.10: α -pinen türevi (T9)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	132
Ek3. Şekil 3.11: α -pinen türevi (T10)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	132
Ek3. Şekil 3.12: α -pinen türevi (T11)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı	133
Ek3. Şekil 3.13: α -pinen türevi (T12)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı	133
Ek3. Şekil 3.14: α -pinen türevi (T13)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	134
Ek3. Şekil 3.15: α -pinen türevi (T14)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	134
Ek3. Şekil 3.16: α -pinen türevi (T15)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	135
Ek3. Şekil 3.17: α -pinen türevi (T16)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	135
Ek3. Şekil 3.18: α -pinen türevi (T17)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	136
Ek3. Şekil 3.19: α -pinen türevi (T18)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	136
Ek3. Şekil 3.20: α -pinen türevi (T19)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	137
Ek3. Şekil 3.21: α -pinen türevi (T20)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı	137
Ek3. Şekil 3.22: α -pinen türevi (T21)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	138
Ek 4. Diğer: Kamfor Türevlerinin AChE için, amino asit- Ligand Etkileşim	
Diyagramları.....	138
Ek4. Şekil 4.1: Kamfor (T0)'un AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	138
Ek4. Şekil 4.2: Kamfor türevi (T1)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	139
Ek4. Şekil 4.3: Kamfor türevi (T2)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	139
Ek4. Şekil 4.4: Kamfor türevi (T3)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	140
Ek4. Şekil 4.5: Kamfor türevi (T4)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	140
Ek4. Şekil 4.6: Kamfor türevi (T5)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	141
Ek4. Şekil 4.7: Kamfor türevi (T6)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	141
Ek4. Şekil 4.8: Kamfor türevi (T7)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	142
Ek4. Şekil 4.9: Kamfor türevi (T8)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	142
Ek4. Şekil 4.10: Kamfor türevi (T9)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagram.....	143
Ek4. Şekil 4.11: Kamfor türevi (T10)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	143
Ek4. Şekil 4.12: Kamfor türevi (T11)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı	144

Ek4. Şekil 4.13: Kamfor türevi (T12)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	144
Ek4. Şekil 4.14: Kamfor türevi (T13)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	145
Ek4. Şekil 4.15: Kamfor türevi (T14)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	145
Ek4. Şekil 4.16: Kamfor türevi (T15)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	146
Ek4. Şekil 4.17: Kamfor türevi (T16)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	146
Ek4. Şekil 4.18: Kamfor türevi (T17)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	147
Ek4. Şekil 4.19: Kamfor türevi (T18)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	147
Ek4. Şekil 4.20: Kamfor türevi (T19)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	148
Ek4. Şekil 4.21: Kamfor türevi (T20)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	148
Ek 5. Diğer: Kafein Türevlerinin AChE için, amino asit- Ligand Etkileşim	
Diyagramları.....	149
Ek5. Şekil 5.1: Kafein (T0)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	149
Ek5. Şekil 5.2: Kafein türevi (T1)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	149
Ek5. Şekil 5.3: Kafein türevi (T2)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	150
Ek5. Şekil 5.4: Kafein türevi (T3)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	150
Ek5. Şekil 5.5: Kafein türevi (T4)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	151
Ek5. Şekil 5.6: Kafein türevi (T5)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	151
Ek5. Şekil 5.7: Kafein türevi (T6)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	152
Ek5. Şekil 5.8: Kafein türevi (T7)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	152
Ek5. Şekil 5.9: Kafein türevi (T8)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	153
Ek5. Şekil 5.10: Kafein türevi (T9)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	153
Ek5. Şekil 5.11: Kafein türevi (T10)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	154
Ek5. Şekil 5.12: Kafein türevi (T11)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	154
Ek5. Şekil 5.13: Kafein türevi (T12)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	155
Ek5. Şekil 5.14: Kafein türevi (T13)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	155
Ek5. Şekil 5.15: Kafein türevi (T14)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	156
Ek5. Şekil 5.16: Kafein türevi (T15)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	156
Ek5. Şekil 5.17: Kafein türevi (T16)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	157
Ek5. Şekil 5.18: Kafein türevi (T17)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	157
Ek5. Şekil 5.19: Kafein türevi (T18)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	158
Ek5. Şekil 5.20: Kafein türevi (T19)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	158
Ek5. Şekil 5.21: Kafein türevi (T20)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	159

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: Kurkumin Molekülüne Bağlanan Fonksiyonel Gruplar ve Bağlanma Pozisyonları.....	16
Tablo 2: 1,8-cineole Molekülüne Bağlanan Fonksiyonel Gruplar ve Bağlanma Pozisyonları	19
Tablo 3: α -pinen Molekülüne Bağlanan Fonksiyonel Gruplar ve Bağlanma Pozisyonları.....	20
Tablo 4: Kamfor Molekülüne Bağlanan Fonksiyonel Gruplar ve Bağlanma Pozisyonları.....	21
Tablo 5: Kafein Molekülüne Bağlanan Fonksiyonel Gruplar ve Bağlanma Pozisyonları.....	22
Tablo 6: Kurkumin Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri.....	24
Tablo 7: Kurkumin Türevlerinin Regresyon İstatistik Sonuçları.....	25
Tablo 8: Kurkumin Türevlerinin Çoklu Regresyon Analizi Sonuçları.....	25
Tablo 9: 1,8-cineole Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri.....	26
Tablo 10: 1,8-cineole Türevlerinin Regresyon İstatistik Sonuçları.....	26
Tablo 11: 1,8-cineole Türevlerinin Çoklu Regresyon Analizi Sonuçları.....	27
Tablo 12: α -pinen Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri.....	27
Tablo 13: α -pinen Türevlerinin Regresyon İstatistik Sonuçları.....	28
Tablo 14: α -pinen Türevlerinin Çoklu Regresyon Analizi Sonuçları.....	28
Tablo 15: Kamfor Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri.....	29
Tablo 16: Kamfor Türevlerinin Regresyon İstatistik Sonuçları.....	29
Tablo 17: Kamfor Türevlerinin Çoklu Regresyon Analizi Sonuçları.....	30
Tablo 18: Kafein Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri.....	30
Tablo 19: Kafein Türevlerinin Regresyon İstatistik Sonuçları.....	31
Tablo 20: Kafein Türevlerinin Çoklu Regresyon Analizi Sonuçları.....	31
Tablo 21: Kurkumin ve Türevleri- Amino Asit Etkileşim Tablosu.....	32
Tablo 22: 1,8-Cineole ve Türevleri- Amino Asit Etkileşim Tablosu.....	40
Tablo 23: α -pinen ve Türevleri ile Amino Asit Etkileşim Tablosu.....	50
Tablo 24: Kamfor Molekülü ve Türevleri Aminoasit Etkileşim bölgeleri.....	59
Tablo 25: AChE ile Kafein molekülü ve Türevleri Arasında Aminoasit- Ligand Etkileşim Bölgeleri.....	65
Tablo 26: FDA onaylı AChEI ilaçların AChE ile Bağlanma Afiniteleri.....	75
Tablo 27: Tez çalışmasına kullanılan bitki etken maddelerin AChE ile Bağlanma Enerjileri....	75

Tablo 28: AChE ile Düşük Bağlanma Enerjisi Elde Edilen Bazı Kurkumin Türevleri.....	76
Tablo 29: 1,8 Cineole ve oluşturulan bazı düşük enerjili türevlerinin AChE ile Bağlanma Afiniteleri.....	78
Tablo 30: α -pinen ve oluşturulan bazı düşük enerjili türevlerinin AChE ile bağlanma afiniteleri.....	79
Tablo 31: Kamfor molekülü ve oluşturulan düşük enerjili türevlerinin AChE ile bağlanma enerjileri.....	80
Tablo 32: Kafein molekülü ve oluşturulan düşük enerjili türevlerinin AChE ile bağlanma afiniteleri.....	82



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Amiloid-Beta Peptit (1-42).....	3
Şekil 2: Mikrotübül İlişkili Tau Proteini.....	3
Şekil 3: Sağlıklı bir bireyin beyni ile AH' li bireyin beyin kesitleri.....	3
Şekil 4: Rekombinant İnsan Asetilkolinesterazın Kristal Yapısı.....	4
Şekil 5: AChE'nin PAS ve CAS bağlanma alt üniteleri.....	5
Şekil 6: Zerdeçal rizomlarının kurutulmuş ve toz haline getirilmiş hali.....	7
Şekil 7: Kurkumin Molekülü Kimyasal Yapısı.....	8
Şekil 8: Adaçayı bitkisinden seçilen aktif bileşiklerin iki boyutlu yapıları: (a) 1,8-cineole (b) α -pinen (c) kamfor.....	9
Şekil 9: Kafein Molekülü.....	10
Şekil 10: Konformasyon taramasında kullanılan metot.....	12
Şekil 11: Moleküllerin optimizasyonunda kullanılan metot.....	12
Şekil 12: AChE ve Kurkumin molekülü için oluşturulmuş örnek config dosyası.....	14
Şekil 13: Autodock Vina Programı için komut istemi kodları.....	15
Şekil 14: Kurkumin molekülü bağlanma bölgeleri.....	16
Şekil 15: 1,8-Cineole bağlanma bölgeleri.....	18
Şekil 16: α -pinen bağlanma bölgeleri.....	19
Şekil 17: Kamfor molekülünde AChE için bağlanma bölgeleri.....	20
Şekil 18: Kafein molekülü bağlanma bölgeleri.....	21
Şekil 19: Kurkumin Molekülü (T0)'nün AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	33
Şekil 20: Kurkumin molekülü (T0) ADME özellikleri.....	33
Şekil 21: Kurkumin Türevi (T10)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	34
Şekil 22: Kurkumin türevi (T10) ADME özellikleri.....	34
Şekil 23: Kurkumin Türevi (T18)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	35
Şekil 24: Kurkumin türevi (T18) ADME özellikleri.....	35
Şekil 25: Kurkumin Türevi (T33)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	36
Şekil 26: Kurkumin türevi (T33) ADME özellikleri.....	36
Şekil 27: Kurkumin Türevi (T35)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	37

Şekil 28: Kurkumin türevi (T35) ADME özellikleri.....	37
Şekil 29: Kurkumin Türevi (T49)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	38
Şekil 30: Kurkumin türevi (T49) ADME özellikleri.....	38
Şekil 31: Kurkumin Türevi (T50)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	39
Şekil 32: Kurkumin türevi (T50) ADME özellikleri.....	39
Şekil 33: 1,8-Cineole (T0) un AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	41
Şekil 34 1,8-Cineole (T0) ADME özellikleri.....	41
Şekil 35: 1,8-Cineole Türevi (T9)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	42
Şekil 36: 1,8-Cineole türevi (T9) ADME özellikleri.....	42
Şekil 37: 1,8-Cineole Türevi (T12)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	43
Şekil 38: 1,8-Cineole türevi (T12) ADME özellikleri.....	43
Şekil 39: 1,8-Cineole Türevi (T13)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	44
Şekil 40: 1,8-Cineole türevi (T13) ADME özellikleri.....	44
Şekil 41: 1,8-Cineole Türevi (T14)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	45
Şekil 42: 1,8-Cineole türevi (T14) ADME özellikleri.....	45
Şekil 43: 1,8-Cineole Türevi (T17)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	46
Şekil 44: 1,8-Cineole türevi (T17) ADME özellikleri.....	46
Şekil 45: 1,8-Cineole türevi (T20)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	47
Şekil 46: 1,8-Cineole türevi (T20) ADME özellikleri.....	47
Şekil 47: 1,8-Cineole türevi (T22)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	48
Şekil 48: 1,8-Cineole türevi (T22) ADME özellikleri.....	48
Şekil 49: 1,8-Cineole türevi (T23)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	49
Şekil 50: 1,8-Cineole türevi (T23) ADME özellikleri.....	49
Şekil 51: α -pinen (T0)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	51
Şekil 52: α -pinen (T0) ADME özellikleri.....	51
Şekil 53: α -pinen türevi (T5)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	52
Şekil 54: α -pinen türevi (T5) ADME özellikleri.....	52
Şekil 55: α -pinen türevi (T10)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	53
Şekil 56: α -pinen türevi (T10) ADME özellikleri.....	53
Şekil 57: α -pinen türevi (T11)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	54
Şekil 58: α -pinen türevi (T11) ADME özellikleri.....	54
Şekil 59: α -pinen türevi (T14)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	55

Şekil 60: α -pinen türevi (T14) ADME özellikleri.....	55
Şekil 61: α -pinen türevi (T15)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	56
Şekil 62: α -pinen türevi (T15) ADME özellikleri.....	56
Şekil 63: α -pinen türevi (T16)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	57
Şekil 64: α -pinen türevi (T16) ADME özellikleri.....	57
Şekil 65: α -pinen türevi (T17)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	58
Şekil 66: α -pinen türevi (T17) ADME özellikleri.....	58
Şekil 67: Kamfor (T0)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	60
Şekil 68: Kamfor (T0) ADME özellikleri.....	60
Şekil 69: Kamfor türevi (T6)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	61
Şekil 70: Kamfor türevi (T6) ADME özellikleri.....	61
Şekil 71: Kamfor türevi (T14)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	62
Şekil 72: Kamfor türevi (T14) ADME özellikleri.....	62
Şekil 73: Kamfor türevi (T18)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	63
Şekil 74: Kamfor türevi (T18) ADME özellikleri.....	63
Şekil 75: Kamfor türevi (T19)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	64
Şekil 76: Kamfor (T19) ADME özellikleri.....	64
Şekil 77: Kafein molekülü (T0)'nün AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	66
Şekil 78: Kafein molekülü (T0) ADME özellikleri.....	66
Şekil 79: Kafein türevi (T2)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	67
Şekil 80: Kafein türevi (T2)'nin ADME özellikleri.....	67
Şekil 81: Kafein türevi (T10)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	68
Şekil 82: Kafein türevi (T10)'nin ADME özellikleri.....	68
Şekil 83: Kafein türevi (T11)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	69
Şekil 84: Kafein türevi (T11)'nin ADME özellikleri.....	69
Şekil 85: Kafein türevi (T12)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	70
Şekil 86: Kafein türevi (T12)'nin ADME özellikleri.....	70
Şekil 87: Kafein türevi (T13)'nin ADME özellikleri.....	71
Şekil 88: Kafein türevi (T13) ADME özellikleri.....	71
Şekil 89: Kafein türevi (T15)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	72
Şekil 90: Kafein türevi (T15)'nin ADME özellikleri.....	72
Şekil 91: Kafein türevi (T17)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	73

Şekil 92: Kafein türevi (T17)'nin ADME özellikleri.....	73
Şekil 93: Kafein türevi (T18)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı.....	74
Şekil 94: Kafein türevi (T18)'nin ADME özellikleri.....	74



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A β : Amiloid Beta

ACh: Asetilkolin

AChE: Asetilkolinesteraz

AH: Alzheimer Hastalığı

AChEI: Asetilkolinesteraz İnhibitörü

APP: Amiloid Öncü Proteini

CAS: Katalitik Anyonik Site

PAS: Periferal Anyonik Site

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

PDB: Protein Data Bank

QSAR: Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri

Log P: Partisyon Katsayısı α :

Polarizebilite

V: Hacim μ :

Dipol Moment

M_A: Molekül Ağırlığı

1. GİRİŞ

Demans türlerinin en yaygın türü olan Alzheimer Hastalığı (AH), nörodejeneratif, ilerleyici, sinir sistemini tahrip eden ve geri dönüşümsüz bir beyin hastalığıdır (Kumar A, Singh A, Ekavali, 2015). AH'nin patolojisi tüm mekanizmalarıyla aydınlatılamamıştır fakat çevresel ve genetik faktörlerin kümülatif bir sonucu olduğu düşünülmektedir (Prince M ve ark, 2016). AH'de yaşlılık en önemli risk faktörüdür. Altmışlı yaşlardan önce başlayan vakalarda genetik temelli bulgular olmakla birlikte, hastalık çoğunlukla altmış beş yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. (Ridge PG ve ark, 2014).

AH'nin en erken görülmeye başlayan ve en yaygın belirtisi unutkanlıktır. Hastalar çoğunlukla yakın geçmişi unutturken bu süreçte uzak geçmiş net olarak hatırlanabilmektedir. Hastaların yüzde sekseninde unutkanlıkla birlikte ajitasyon, anksiyete, depresyon ve psikoz gibi davranışsal ve psikolojik problemler de görülmektedir (Gauthier S, ve ark, 2010). AH ilerledikçe, hastalarda bilişsel beceri kaybı, dil yeteneğinde bozulmalar, tanımakta zorluk görülmekle birlikte, hastalığın son aşamasında bireyler günlük hayatlarını kendi başına yaşayamaz, yatağa bağımlı kalarak bakıma muhtaç hale gelmektedirler (Woods RT, 2001).

AH'yi durdurabilen kesin bir tedavi olmamakla birlikte hastalığın seyrini hafifleten, ilerlemeyi yavaşlatabilen ilaçlar mevcuttur. AH, beyinde amiloid-beta plaklarının birikimi ve hiperfosforile tau'nun oluşturduğu nörofibriler yumaklar ile karakterizedir. Günümüzde AH tedavisinde genel olarak iki yaklaşım kabul görür: İlk yaklaşım asetikolin seviyelerini artırmaya yönelik asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI)'nin kullanımı ve ikinci yaklaşım ise bir NMDAR antagonisti olan memantin ile tedavidir. (Weller J ve ark, 2018).

AH tedavisinde kullanılan ilaçların yeterli gelmemesi ve yan etkilerinin çok olması nedeniyle alternatif bitkisel kaynaklı, daha avantajlı tedavi arayışları bütün dünyada hızla devam etmektedir. Bu çalışmada, zerdeçal bitkisinin köklerinden elde edilen kurkumin molekülü, endemik bir adaçayı türü olan *Salvia Fruticosa* bitkisinden elde edilen etken maddeler 1,8-Cineole, α -pinen, kamfor ve birçok bitkide bulunan kafeinin AChE üzerindeki inhibisyon etkisi hesaplanmış ve türevlendirme çalışmaları yapılarak hesaplamalı kimya yöntemleriyle incelenmiştir. AH ile mücadelede daha etkili ilaç arayışı çalışmalarına katkı sağlanmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığının Tanımı

Alzheimer hastalığı, merkezi sinir sisteminde yer alan nöron ve sinaps kayıplarının yol açtığı nörodejeneratif, ilerleyici ve geri döndürülemez bir hastalıktır (Alzheimer's Association, 2017). AH, bütün dünyada demansın en yaygın nedenidir ve tüm demans türleri arasında yüzde seksenlik bir kısma sahiptir (Crous-Bou M ve ark, 2017). AH bilişsel bozukluk, yakın bellek kaybı ve unutkanlık ile karakteristiktir (Bekris LM, Yu CE ve ark, 2010).

2.2. Alzheimer Hastalığının Tarihçesi

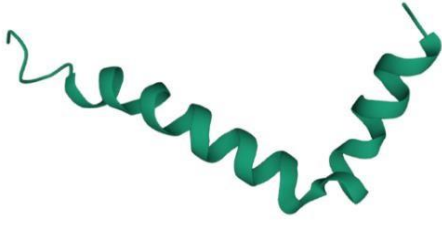
1907 yılında, Alman nöropsikiyatrist Alois Alzheimer, unutkanlık ve zihinsel sorunlar yaşayan 51 yaşındaki hastasının ölümünden sonra hastaya otopsi yapmıştır. Hastanın beyinini inceleyen doktor, beyin hücrelerinde plak ve lif olarak tanımladığı olağan dışı bazı birikmeler gözlemlemiştir. Amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar en önemli özelliği olan bu hastalık daha sonraki yıllarda tıp kongrelerinde Alzheimer Hastalığı olarak tanımlanmıştır (Kumar A, Singh A ve ark, 2015, Goedert M, Spillantini MG, 2006).

2.3. Alzheimer Hastalığının Patolojisi

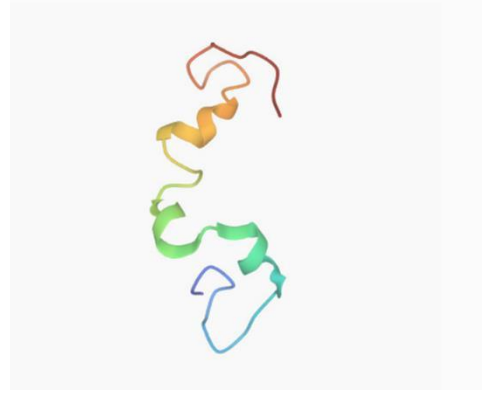
AH patolojisinde en önemli iki bulgu hücre dışı birikim gösteren amiloid plaklar ve nöron içinde kümeleşme oluşturan nörofibriler yumaklardır (Alzheimer's association. 2018, Alzheimer's Association, 2017).

Amiloid plakların temel bileşeni, amiloid beta ($A\beta$) proteindir. Amiloid öncü proteini (APP) α , β , γ sekretaz enzimleri tarafından proteolitik yıkıma uğratılarak amiloid beta peptitleri oluşur. Alzheimer hastalığı ile ilişkili olarak 40 ve 42 aminoasit uzunluğunda amiloid beta ($A\beta$) peptitleri tanımlanmıştır (Ferreira ST ve ark, 2015).

Şekil 1: Amiloid-Beta Peptit (1-42)



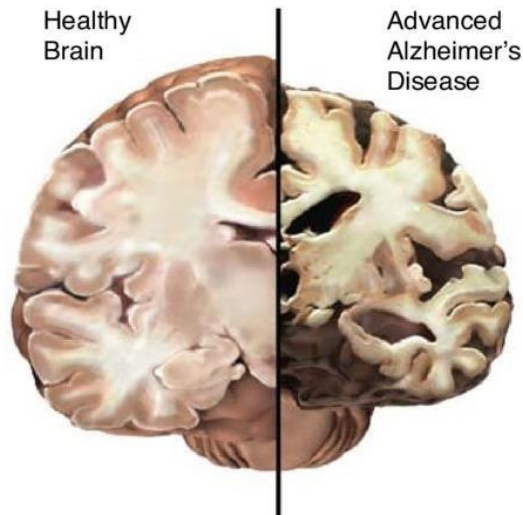
PDB ID: 1IYT



Şekil 2: Mikrotübül İlişkili Tau Proteini

PDB ID: 2MZ7

Amiloid plakları ile Alzheimer hastalığının klinik ilerlemesi arasındaki ilişki tam net olmamakla birlikte, diğer patolojik bulgu olan nörofibril yumaklarının beyin klinik belirtileri ile paralel ilerlediği gösterilmiştir (Duyckaerts C ve ark, 2009). Nörofibril yumaklarının oluşumundan sorumlu mekanizma ise, mikrotübüllerin oluşumundan sorumlu olan Tau proteininin hiperfosforillenmesidir. Hiperfosforillenme sonucunda mikrotübüller parçalanarak Tau proteini açısından zengin, hücre içerisinde biriken nörofibriler yumakları oluşur. Bu patolojik süreçleri takiben beyinde atrofi, nöron ve sinaps kayıpları gerçekleşmektedir (Lane C.A. ve ark, 2018).



Şekil 3: Sağlıklı bir bireyin beyni ile AH'li bireyin beyin kesitleri

2.4 Alzheimer Hastalığının Tedavisi

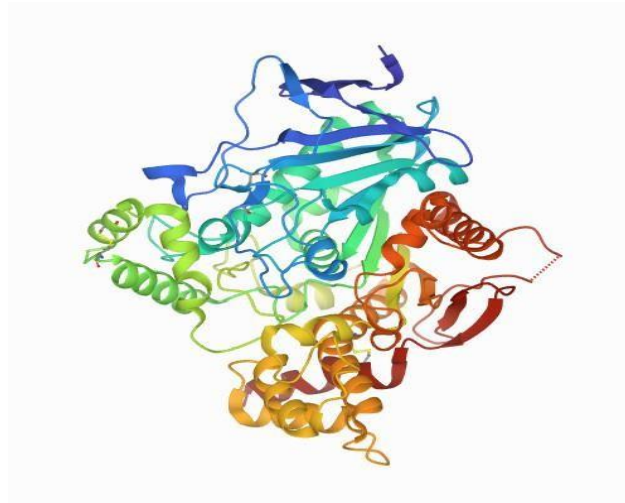
Alzheimer hastalığı için mevcut nörodejenerasyonu geri döndürebilen kesin bir tedavi yoktur. Fakat hastalığın semptomlarını azaltan, ilerlemesini yavaşlatan ve durdurabilen tedaviler mevcuttur (Konstantina G Yiannopoulou and Sokratis G Papageorgiou, 2020).

2.4.1 Asetilkolinesteraz İnhibitörleri

Bellek ve dikkatle yakından ilişkili olan asetilkolin, Alzheimer hastalarında en fazla azalan nörotransmitterdir. Sinaptik boşluğa salınan ACh, post sinaptik membranda ACh reseptörüne bağlanarak, sinyal oluşturur. Nöronda sinir iletimi gerçekleştiikten sonra ACh reseptörden hızla ayrılarak, AChE tarafından hidroliz edilir ve böylece nörotransmisyon AChE aktivitesi ile son bulur (Rees TM, Brimijoin S. 2003, Pohanka, M., 2011).

Kolinergik sinir sisteminin önemli bir enzimi olan AChE, Alzheimer hastalarında etkinliği artmış olarak bulunmaktadır buna bağlı olarak AH'li bireylerin ACh değerleri düşmektedir.

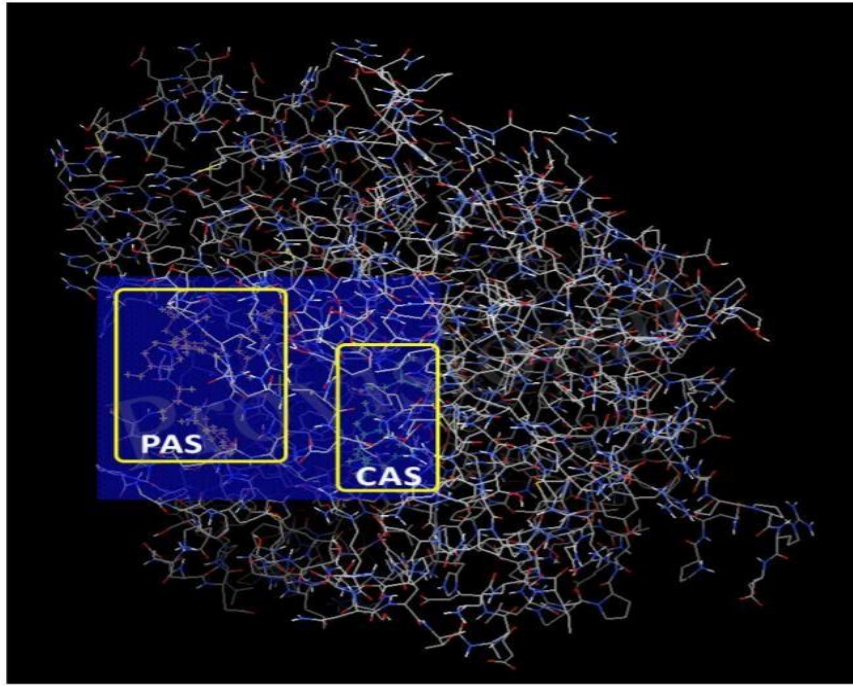
Kolinesteraz inhibitörleri asetilkolinesterazın yıkımını inhibe ederek, sinapslarda asetil kolin birikmesine neden olarak kolinergik fonksiyonu artıran ilaçlardır (Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG, 2020). AChE inhibitörleri genel olarak geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz olarak iki gruba ayrılırlar. Yarışmacı veya yarışmacı olmayan geri dönüşümlü inhibitörler çoğunlukla terapötik uygulamalarda kullanılırken, geri dönüşümsüz inhibitörler daha uzun ve toksik etkiler göstererek kimyasal silah ve pestisit yapımında kullanılırlar (Colović MB ve ark, 2013).



Şekil 4: Rekombinant İnsan Asetilkolinesterazın Kristal Yapısı PDB ID: 4EY7

Özellikle hafif ve orta evreli Alzheimer hastalarında daha etkili olduğu bilinen ve sıklıkla kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörleri bilişsel fonksiyonları düzenlemede ve hafızayı güçlendirmede fayda sağlayan ilaçlardır. Donepezil, takrin, rivastigmin ve galantamin Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylı, Alzheimer tedavisinde kullanılan AChEI ilaçlardır (Marucci G. Ve ark, 2020).

AChE aktif bölgesi, "Katalitik Anyonik Site" (CAS) ve "Periferel Anyonik Site" (PAS) olmak üzere iki farklı bağlanma alt ünitesinden oluşur (Ma JC, Dougherty DA, 1997). CAS ünitesi Ser203, His447 ve Glu334 olmak üzere katalitik üçlüden oluşur. Bu katalitik bölgeler ACh'deki ester bağlarının hidrolizinden sorumludur. PAS alt ünitesi Tyr72, Asp74, Tyr124, Trp286 ve Tyr341 amino asitlerini içerir (Abdul Manap AS ve ark, 2019), Trp84 ve Phe330 ligandların tanınmasında önemlidir (Zhou Y ve ark, 2010, Bertoni C ve ark, 2000).



Şekil 5: AChE'nin PAS ve CAS bağlanma alt üniteleri

2.4.2 NMDAR Antagonisti

NMDAR glutamat reseptörleri beyinde nöronlar arasındaki bağlantıları düzenleyebilen, öğrenme ve hafıza ile yakından ilişkili reseptörlerdir. NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu hücre içine Ca alınımını artırır. Hücre içerisinde aşırı birikmiş Ca ise DNA hasarı ve nörodejenerasyona yol açar (Liu J ve ark, 2019). Bir NMDAR antagonisti olan memantin, NMDA reseptörünü seçici olarak bloke ederek Ca ve glutamatın hücre içine girişini azaltır. Memantin orta ve ağır evre Alzheimer tedavisinde kullanılan, fayda sağlayan bir ilaçtır (Wang, R., and Reddy, P. H., 2017).

2.4.3 Tıbbi Bitkiler

AH tedavisinde kullanılan mevcut ilaçlar hastalığın ilerleyişini yavaşlatsa da durduramamaktadır. Kullanılan ilaçların yan etkileri olmakla birlikte ve hastalığın nörodejeneratif etkisi geri döndürülememektedir. Bu sebeplerle AH tedavisinde hastalığın temeline yönelik daha etkin ve koruyucu alternatif ilaç geliştirme çalışmaları devam etmektedir.

Amerikan İlaç Dairesi onaylı AChEI'ler olan Rivastigmin, Takrin, Donepezil ve Galantamin moleküllerinden Rivastigmin ve Galantamin bitkisel kökenli, Takrin ve Donepezil ise sentetik ilaçlardır. Ancak mevcut AChEI'lerin birçoğunda bulantı, kusma, ishal, iştahsızlık gibi yan etkiler yaygındır. Bu nedenle yüksek AChE inhibitör aktivite ve düşük toksisiteye sahip yeni AChEI'lerin geliştirilmesi önemli bir konudur. (Jiang Y ve ark, 2017).

AH'de nöron kayıplarının yanında, hastaların beyinde erken evrelerden itibaren inflamasyon bulgusu da saptanabilmektedir. İnflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri Alzheimer hastalarının beyinde, nörofibril yumakları ve amiloid beta plaklarının çevresinde bulunabilmektedir. Bu sebeple Alzheimer ile mücadelede çoklu tedavi yaklaşımı öne çıkmaktadır. AChE inhibe edici ajanların aynı zamanda anti-oksidatif ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olması AH tedavisinde çok daha etkili ve avantajlı bir yaklaşımdır. Alzheimer tedavisinde amiloid plaklar ve nörofibril yumakların oluşumunun engellenmesi hedeflenmekle birlikte anti-inflamatuar etki gösteren moleküller üzerinde de çalışılmaktadır. (Yao Y ve ark, 2004).

Bu çalışmada AChE protein modeli üzerinde Curcuma Longa bitkisinden elde edilen

Kurkumin, *Salvia Fruticosa* bitkisinden elde edilen 1,8-Cineole, α -pinen, Kamfor ve birçok bitkide ve diyetle bulunan kafein moleküllerinin AChE üzerindeki inhibisyon etkisi hesaplamalı kimya yöntemleri ile incelenmiştir ve türevlendirme çalışmaları yapılarak AH tedavisinde daha etkili formlarının bulunması amaçlanmıştır.

2.4.3.1 *Curcuma Longa*

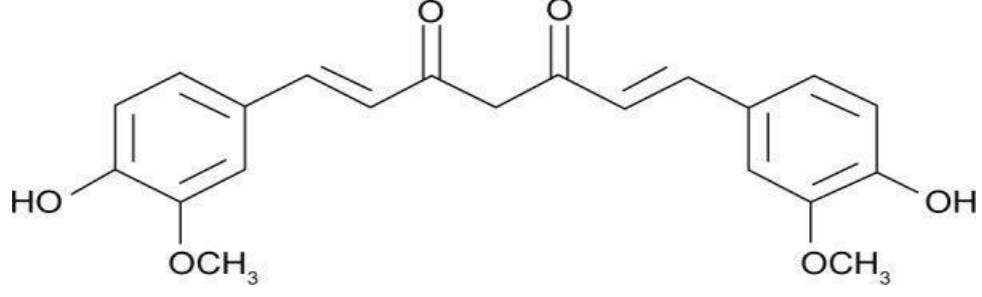
Kurkumin, *Curcuma Longa* (zerdeçal) bitkisinin rizomlarından elde edilen boyar maddenin içinde bolca bulunan, halk arasında hint safranı olarak bilinen bir etken maddedir.



Şekil 6: Zerdeçal rizomlarının kurutulmuş ve toz haline getirilmiş hali

Kurkuminoidler (curcumin ve analogları) ve flavonoidler, çeşitli biyolojik aktiviteler gösterebilen doğal yapıli bileşiklerdir (Prasad S, Aggarwal BB, 2011). Zerdeçalda bulunan üç kurkuminoidden biri olan kurkumin, geleneksel Hint tıbbında yüzyıllardır solumun problemleri, karaciğer rahatsızlıkları, romatizmal hastalıkların tedavisi için kullanılmıştır (Aggarwal BB ve ark, 2007).

Yapılan çeşitli çalışma ve araştırmalar göstermiştir ki, Hindistan'da AH görülmesi ve yaygınlığı diğer birçok ülkeye göre daha düşüktür. Örneğin Hindistan'da 70-79 yaşlarındaki yetişkinler arasında AH görülme sıklığı, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 70-79 yaşlarındaki yetişkinlere göre 4,4 kat daha azdır (Ganguli M ve ark, 2000, Ng TP ve ark, 2006).



Şekil 7: Kurkumin Molekülü Kimyasal Yapısı

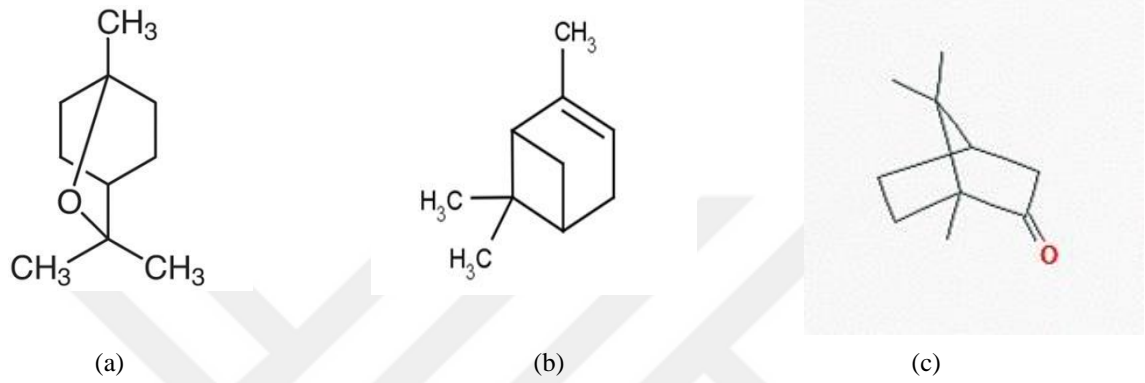
Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarla kurkuminin antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral ve antifungal etkileri de bulunmuştur (Araujo CC, Leon LL, 2001).

AH ile olan mücadelede kurkumin içeren çok sayıda araştırma yapılmıştır ve AH'ye karşı faydaları kanıtlanmıştır (Tello-Franco V, ve ark, 2013). Kurkumin ve flavonoid türevlerinin AH'ye karşı terapötik faydaları, AChE ve BACE-1 üzerindeki aktiviteler de dahil olmak üzere birçok yolla ortaya çıkmaktadır (Tran TS ve ark, 2020, Tang M ve ark, 2017).

2.4.3.2 Salvia Fruticosa

Dünyanın her iki küresinde ılıman iklim kuşağında yetişebilen, 900'e yakın türü bulunan *Salvia officinalis* L. (adaçayı), geleneksel tıpta önemli bir yere sahiptir (Physicians' Desk Reference (PDR) for Herbal Medicines. 3rd ed. Montvale, NJ: Thompson; 2004). Halk hekimliğinde nöbet, ülser, gut, romatizma, iltihaplanma, baş dönmesi, titreme, felç, ishal ve hiperglisemi dahil olmak üzere farklı türdeki rahatsızlıkların tedavisinde yüzyıllardır kullanılmıştır. Son yıllarda geleneksel kullanımın yanında yeni biyolojik etkiler bulabilmek için adaçayı üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır (B Şoji ve ark, 2017). *Salvia officinalis* L. ile ilgili güncel bulgular, bitkiden elde edilen sekonder metabolitlerin antikanser, anti-inflamatuvar, antikolinesteraz, antioksidan, antimikrobiyal, antimutajenik, antidementi, hipoglisemik ve hipolipidemik etkilerini içerir (Ghorbani A, Esmailizadeh M, 2017).

Ülkemizde adaçayının 51 tanesi endemik olmak üzere 97 türü olmakla birlikte, *Salvia fruticosa* (Anadolu adaçayı), Anadolu’da iyi tanınan, tıbbi ve ekonomik olarak önemli bir türüdür (Güner A., S. Aslan ve ark, 2012). Ülkemizde Marmara Bölgesi ve Batı Anadolu olmak üzere Muğla kesimlerinde *Salvia Fruticosa* doğal olarak yetişmektedir. Yapılan çalışmalar *Salvia fruticosa*’nın antioksidan, antikanser, antimikrobiyal, antianjiyogenik, antifungal, antikolinesteraz, hipoglisemik, antiproliferatif etkilerini ortaya çıkarmıştır (Şenol, F.S., ve ark, 2010).



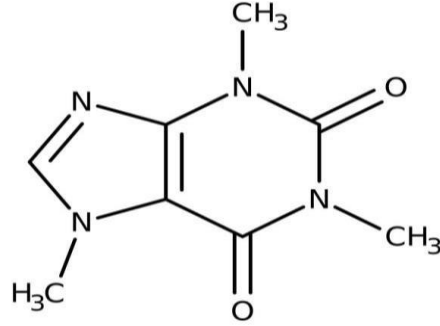
Şekil 8: Adaçayı bitkisinden seçilen aktif bileşiklerin iki boyutlu yapıları: (a) 1,8-cineole (b) α -pinen (c) kamfor

Ülkemizin çeşitli bölgelerinden toplanan *Salvia Fruticosa* bitkilerinin yapılan analiz sonuçlarında uçucu yağın ana bileşenleri 1,8-cineole, α -pinen, β -pinene , β -myrcene, camphor olarak gösterilmiştir (Topcu G ve ark, 2013). Bu çalışmada 1,8-Cineole, α -pinen ve kampfor bileşenlerinin AChE inhibisyon etkisi hesaplamalı kimya yöntemleri ile incelenmiştir.

2.4.3.3 Kafein

Kafein (1,3,7-trimetilksantin), merkezi sinir sistemi (CNS)’nde uyarıcı etki yapan bir pürin alkaloiddir. Yaklaşık altmış bitkinin meyvesinde, tohumunda ve yapraklarında bulunur. Ağırlıklı olarak *Coffea* türlerinin kahve çekirdeklerinden ve *Camellia sinensis* bitkisinin çay yapraklarından elde edilir (Pohanka M, Dobes P, 2013, Institute of Medicine (IOM), 2014). Diyetle birlikte alınan diğer kafein kaynakları arasında kafeinli enerji içecekleri, gazlı içecekler, çikolata ve bazı meyveler bulunur (Institute of Medicine (IOM), 2014, Cappelletti S ve ark, 2015).

Son zamanlarda yapılan çeşitli çalışmalar, kafein tüketiminin diyabet, kanser ve AH, Parkinson hastalığı (PD) gibi bazı dejeneratif hastalıkların gelişme riskini önlemeye yardımcı olabileceğini göstermiştir (Ludwig IA ve ark, 2014, Mitchell DC, ve ark, 2014).



Şekil 9: Kafein Molekülü

Yapılan başka çalışmalarda kafeinin AH'yi önlemede AChE inhibisyon yeteneğinin etkili olabileceği gösterilmiştir (Karadsheh N, ve ark, 1991, Oboh, G, ve ark, 2017).

Literatürden hareketle bu çalışmada kafein molekülü ve türevlerinin AChE üzerine inhibisyon etkileri hesaplamalı kimya yöntemleri ile incelenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Moleküler Kenetlenme (Docking) Yöntemi

Moleküler kenetlenme, küçük bir molekül ile bir enzim ya da başka bir protein yapılı reseptör arasındaki etkileşimleri atomik seviyede tarayan, en düşük enerjili bağlanma konformasyonunu hesaplayan bir moleküler modelleme yöntemidir (Lengauer, T., Rarey, M., 1996). Söz konusu yöntem, ilaç tasarım süreçlerinde kullanılan düşük maliyetli, hızlı ve son derece önemli bir yaklaşım olmakla birlikte deneysel aşama için ihtiyaç duyulan fizikokimyasal parametrelerden biri olan bağlanma afinitesini hesaplamakta kullanılmaktadır (Kitchen, D.B. ve ark., 2004).

Bu çalışmada AChE üzerindeki moleküler kenetlenmeler Discovery Studio Visualizer, Autodock Vina, ve Spartan'14 programları kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Rizvi SM ve ark., 2013, Seeliger D. ve ark., 2010, Foresman J, 2001).

3.2. AChE'nin Protein Kristal Yapısının Elde Edilmesi

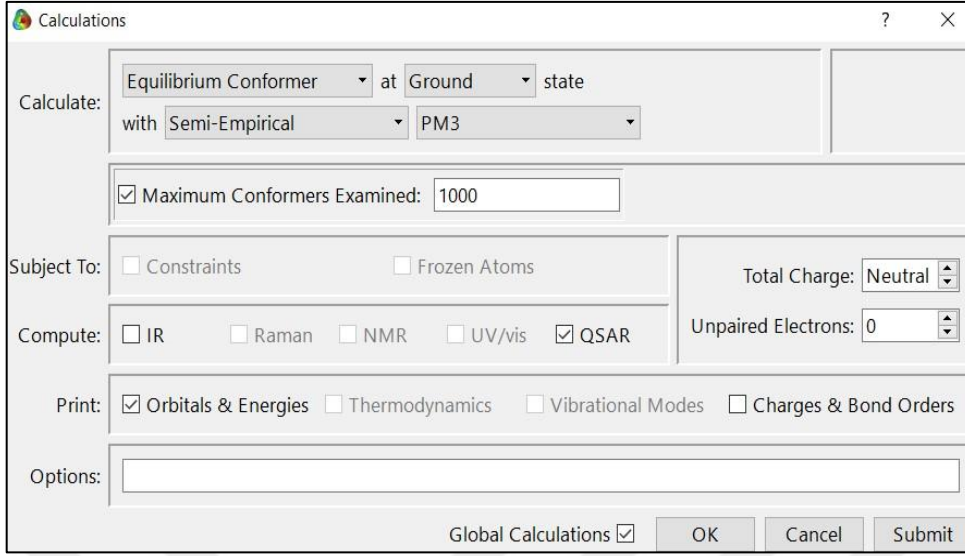
AChE ile ilgili geniş bir literatür taraması yapılmıştır. AChE X-ray kristal yapısı, <https://www.rcsb.org> sitesinde PDB ID: 4EY7 kodu ile kayıtlı, 2.35 Å çözünürlüğe sahip, rekombinant insan asetilkolinesteraz ile donepezil molekülünün kompleks kristal yapısından, donepezil molekülü, su ve heteroatomlar ayrıştırılarak elde edilmiştir. Kenetlenme çalışmalarına başlamadan öncelikle proteinin referans ligandı olan donepezil ile kenetlenme çalışması yapılarak kenetlenme çalışmalarına geçilmiştir.

3.3. Molekül ve Türevlerinin Spartan'14 Programında Hazırlanması

Spartan'14, Wavefunction'ın hesaplamalı kimya ve molekül tasarlamada kullanılan uygulamasıdır (Stewart J. J. P. 2009). Bu çalışmada seçilen moleküllerin hesaplamalı yapı analizleri Spartan'14 programı kullanılarak oluşturulmuştur.

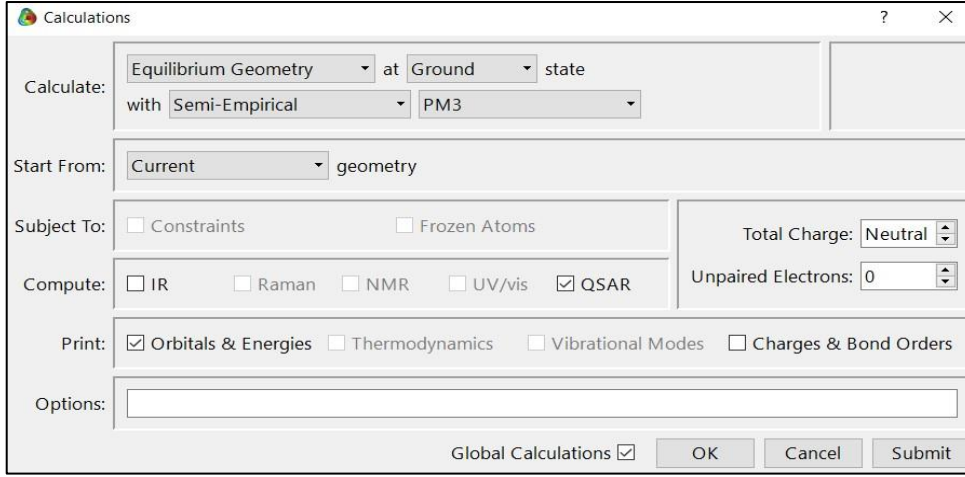
Öncelikle moleküller ve tasarlanan türevlerinin en kararlı şeklini bulabilmek için konformasyon taraması yapılmıştır. Kararlı konformer hesaplamalarında molekül içinde dönebilen tekli bağların açısı 60° olarak ayarlanmıştır. Konformer taraması

YarıDeneysel/PM3 metodu ile yapılarak molekülün en düşük enerjili ve en kararlı konformeri seçilmiştir.



Şekil 10: Konformasyon taramasında kullanılan ara yüz

Geometri optimizasyonu, molekülün enerjisi minimuma ulaşana kadar molekül üzerinde gerçekleştirilen, iterasyon metotuna dayanan, hesaplamalı kimya çalışmaları için birincil adım olarak nitelendirilebilecek bir aşamadır. Bu işlemde molekül üç boyutlu yapı olarak en kararlı bağ, açı ve dihedral uzunluklarına sahip olan en kararlı geometrisine ulaşmış ve bu geometriye ait olan kantitatif yapı etkileşim ilişkileri (QSAR) parametreleri hesaplanmıştır. Konformer analizinden elde edilen en kararlı moleküle YarıDeneysel/PM3 metodu ile geometri optimizasyon işlemi yapılmıştır. Geometri optimizasyonu tamamlanan molekül .pdb formatında bir dosya içinde kaydedilmiştir.



Şekil 11: Moleküllerin optimizasyonunda kullanılan ara yüz

3.4. AChE'nin Autodock Programı ile Hazırlanması

AChE'nin X-Ray kristal yapısı PDB ID:4EY7 kodu ile Protein Data Bank'tan elde edilmiştir. Discovery Studio Visualer programı kullanarak, proteinin içindeki ligand, su ve Heteroatom'ler silinmiştir. Geriye proteinin A ve B olmak üzere iki simetrik zinciri kalmıştır. B zinciri de silinerek A zinciri üzerinde çalışma yapılmıştır. Elde edilen A zinciri kenetlenme hesaplamalarında kullanmak üzere .pdb formatında kaydedilmiştir.

3.5. XYZ Koordinatlarının Elde Edilmesi

Kenetlenmede kullanılan X, Y, Z koordinatları, Protein Data Bank'tan 4EY7 kodlu AChE-Donpezil kompleksinin Discovery Studio Visualer programı ile incelenmesi sonucu elde edilmiştir.

Referans ligand donepezil için koordinatlar: $x=-14.921$, $y=-43.916$, $z=27,229$

3.6. Kenetlenme Dosyalarının Hazırlanması

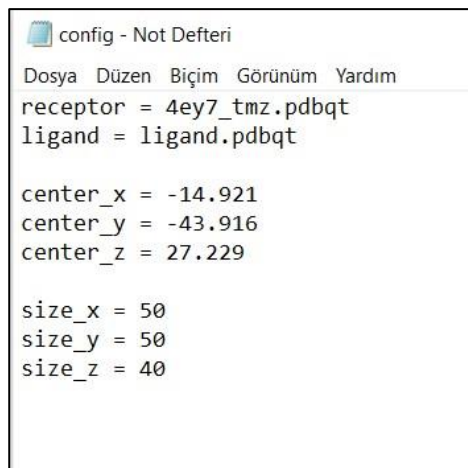
Pdb formatına getirilen temizlenmiş protein AutoDock programında hidrojen atomları eklenip ve Gasteiger yükü atandıktan sonra docking yapılacak protein olarak seçilir. Kenetlenme işlemi için çok önemli bir parametre olarak tanımlanan grid box, $50 \times 50 \times 40$ Å³ lük bir hacim ile ligandın protein içerisinde dolaşabileceği bir boşluk tanımlanmıştır. Grid box, protein ile ligand arasında beklenen bağlanma bölgelerinin tayin edildiği sınır değerlerinin içermektedir (Feinstein WP, Brylinski M, 2015). Bu hesaplamada, hedef protein yapısı karelere bölünerek 3 boyutlu bir sisteme (grid) konumlandırılır.

Grid box koordinatları ligandın hedef proteinin aktif bölgesinin içerisinde tutacak şekilde sınırlandırılmıştır. Böylece ligand, hedef proteinin aktif bölgesi içinde, grid box parametreleriyle oluşturulan sınırlı alanda hareket edebilmektedir. Bu oluşturulan kübün hacminin büyüklüğü oldukça önemlidir, olması gerekenin üzerinde bir küp hacmi aktif bölgedeki aminoasitlerin sayısını fazla miktarda arttırması sebebiyle etkin olan bağlanma karakteristiklerinin gözden kaçmasına, ikincil ya da üçüncül dereceden mekanizma üzerinde etkili olan aminoasitler ile etkileşimlerin hesaplanmasına neden olmaktadır. Tersine olması gerekenden daha düşük bir grid box hacmi ise aktif bölge aminoasitlerinden bazılarının yok sayılmasına ve bununla beraber olası önemli aminoasit etkileşimlerinin gözden kaçmasına neden olmaktadır. Bu nedenle grid box boyutlarının seçimi her bir protein yapısı için kendi özelinde değerlendirilmesi gereken önemli bir noktadır. Grid box doğru oluşturulmazsa ligand hedef proteinin gereksiz amino asitleriyle etkileşime girebilir ya da fazla küçük olursa hedeflenmiş aktif bölgelere ulaşamayabilir.

3.7. Kenetlenme Çalışmalarının Gerçekleştirilmesi

AutoDock Vina programı kenetlenme işlemlerini .pdbqt formatında gerçekleştirdiği için, kenetlenme işleminden önce hedef protein ve moleküller AutoDock programı ile .pdbqt formatında kaydedilmelidir. Bunun için yapılan işlemler aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:

1. Protein ve ligandların .pdb uzantılı dosyaları, bir metin belgesi olan config dosyası ile bir klasör içine yerleştirilir.



```
config - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
receptor = 4ey7_tmz.pdbqt
ligand = ligand.pdbqt

center_x = -14.921
center_y = -43.916
center_z = 27.229

size_x = 50
size_y = 50
size_z = 40
```

Şekil 12: AChE (PDB: 4EY7) ve Kurkumin molekülü için oluşturulmuş örnek config dosyası

2. Daha önce Discovery Studio Visualizer programı ile temizlenerek .pdb formatında kaydedilen enzim dosyası açılır. Enzime hidrojen atomları eklenerek. pdbqt formatında kayıt edilir.

Autodock programı > File > Read Molecule komutu ile enzimin pdb uzantılı dosya açılır > Edit > Hydrogens > Add > All Hydrogens, >Method; noBondOrder > Renumber atoms to include new hydrogens ; yes basamakları takip edilerek OK butonuna tıklanır.

3. Grid Options penceresinden Grid Box boyutu ve x, y, z koordinatları girişi yapılır. Bu çalışmada Grid değerleri 50x50x40 Å³ olarak kullanılmıştır.
4. Dashboard kısmında enzimin yanındaki kırmızı yuvarlak kutu tıklanarak enzim arka plana atılır.
5. Daha sonra ligand pdb uzantılı dosya açılarak ayarlamalar yapılır ve çalışılan klasörün içine .pdbqt olarak kaydedilir.

Ligand > Input > Open ile ligandın pdb uzantılı hali açılır.

Ligand > Torsion Tree > Choose Root seçilir.

Ligand > Torsion Tree > Detect Root seçilir.

Ligand > Torsion Tree > Choose Torsions > Done tıklanır.

Ligand > Torsion Tree > Set Number of Torsions >Dismiss tıklanır. Ligand > Output > Save as PDBQT komutu verilir ve ligand .pdbqt uzantılı olarak çalışılan klasöre kaydedilmiş olur.

3.7.1 Cmd Komutları Kullanılarak Bağlanma Enerjilerinin Bulunması:

Autodock Vina programı komut istemi (cmd) ile çalıştırılarak bağlanma enerjileri hesaplanır. Program hesapladığı bağlanma enerjisini çalışılan klasöre metin belgesi olarak log uzantılı şekilde çıktı verir.

```
Komut İstemi
Microsoft Windows [Version 10.0.19042.867]
(c) 2020 Microsoft Corporation. Tüm hakları saklıdır.

C:\Users\cagla>cd ..
C:\Users>cd ..
C:\>cd "kayitli proteinler"
C:\kayitli proteinler>cd denemek
C:\kayitli proteinler\denemek>cd t31
C:\kayitli proteinler\denemek\t31>"Program Files (x86)\The Scripps Research Institute\Vina\vina.exe" --config config.txt --log log.txt
```

Şekil 13: Autodock Vina Programı için komut istemi kodları

3.8. Discovery Studio Visualizer Programı ile Ligand-Enzim Görüntülemelerinin İncelenmesi:

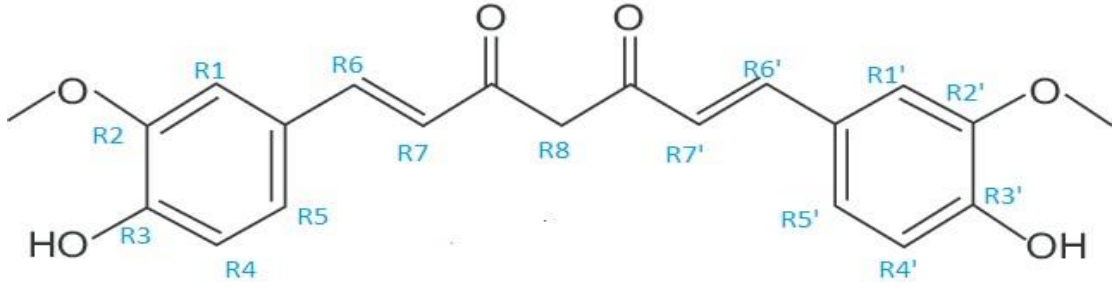
Bağlanma değerleri elde edildikten sonra ligandın proteinle etkileşime geçtiği amino asit bölgeleri ve bağ uzunluklarını görüntülemek için Discovery Studio Visualizer programında ligand_out.pdbqt dosyası üzerinde görüntüleme yapılır.

3.9. Dizaynı Yapılan Ligandların İlaç Olabilme Potansiyellerinin İncelenmesi: Bir molekülün ilaç olarak tanımlanabilmesi için belli başlı lipofilisite, dönme serbestliği, polarite, hacim, doymamışlık ve çözünürlük parametrelerinin hesaplanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada bu işlemin en kolay yapılabildiği SwissADME ara yüzü tercih edilmiştir. SwissADME, küçük moleküllerin farmakokinetik özellikleri ve ilaç benzerliğini inceleyen, moleküllerin tıbbi kimyaya uygunluğunu Absorpsiyon, Dağıtım, Metabolizma ve Ekskresyon özellikleri üzerinden değerlendiren, ücretsiz bir web aracıdır (Daina A. Ve ark, 2017).

3.10. İlaç Türevlerinin Bağlanma Bölgeleri, Afinite Değerleri ve Amino Asit Etkileşim Bölgeleri

3.10.1. Kurkumin ve Türevlerinin Bağlanma Bölgeleri ve Afiniteleri

Aşağıda bu tez çalışması için incelenen AChE ile etkileşimi incelenen kurkumin molekülünün iki boyutlu yapısı ve molekül üzerinde olası düzenlemelerin yapılabileceği pozisyonlar şekil 14'te verilmiştir.



Şekil 14: Kurkumin molekülü bağlanma bölgeleri

Şekil 14’te R grupları ile gösterilen konumlara Tablo 1’ de gösterilen gruplar eklenerek 50 adet kurkumin türevi elde edilmiştir.

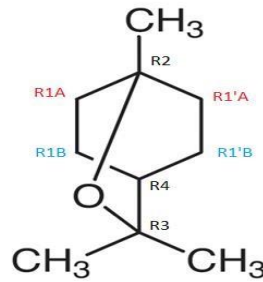
Tablo 1: Kurkumin Molekülüne Bağlanan Fonksiyonel Gruplar ve Bağlanma Pozisyonları

MOLEKÜL NO	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R7'	R6'	R5'	R4'	R3'	R2'	R1'
T0	-	OCH ₃	OH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	OH	OCH ₃	-
T1	-	OH	OH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	OH	OCH ₃	-
T2	-	-	OH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	OH	OCH ₃	-
T3	-	-	OH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	OH	-	-
T4	-	-	OH	-	-	H	H	-	H	H	-	-	OH	-	-
T5	-	-	OH	-	-	CN	H	-	H	H	-	-	OH	-	-
T6	-	-	OH	-	-	CN	H	-	H	CN	-	-	OH	-	-
T7	-	-	-	-	-	H	H	-	H	H	-	-	-	-	-
T8	-	NO ₂	OH	-	-	CN	H	-	H	CN	-	-	OH	-	-
T9	-	NO ₂	-	-	-	CN	H	-	H	CN	-	-	OH	-	-
T10	-	NO ₂	-	-	-	H	H	-	H	H	-	-	-	-	-
T11	-	-	-	-	-	H	CN	-	H	H	-	-	-	-	-
T12	-	-	-	-	-	H	CN	-	CN	H	-	-	-	-	-
T13	-	-	NO ₂	-	-	H	CN	-	CN	H	-	-	-	-	-
T14	-	-	CH ₃	-	-	H	CN	-	CN	H	-	-	-	-	-
T15	-	-	CH ₃	-	-	H	CN	-	CN	H	-	-	CH ₃	-	-
T16	-	-	CH ₃	-	-	H	CN	-	CN	H	-	-	NO ₂	-	-
T17	-	-	CH ₃	-	-	H	CN	-	CN	H	-	-	NC ₂ H ₆	-	-
T18	-	-	CH ₃	-	-	H	CN	-	CN	H	-	-	NH ₂	-	-
T19	-	-	CH ₃	-	-	H	CN	-	CN	H	-	-	CH ₂ NH ₂	-	-
T20	-	-	CH ₃	-	-	H	CN	-	CN	H	-	-	CONH ₂	-	-
T21	-	-	CH ₃	-	-	H	CN	-	CN	H	-	-	F	-	-
T22	-	-	-	-	-	CN	H	-	H	H	-	-	-	-	-
T23	-	-	-	-	-	CN	H	-	H	CN	-	-	-	-	-
T24	-	-	CH ₃	-	-	CN	H	-	H	H	-	-	-	-	-
T25	-	-	CH ₃	-	-	CN	H	-	H	H	-	-	OH	-	-
T26	-	-	CH ₃	-	-	CN	H	-	H	H	-	-	OH	NO ₂	-

T27	-	-	CH ₃	-	-	CN	H	-	H	H	-	-	CH ₂ NH ₂	-	-
T28	-	-	CH ₃	-	-	CN	H	-	NH ₂	H	-	-	OH	-	-
T29	-	-	CH ₃	-	-	CN	H	-	H	H	-	-	F	-	-
T30	-	-	CH ₃	-	-	CN	H	-	H	H	-	-	CH ₃	-	-
T31	-	-	CH ₃	-	-	CN	H	-	H	H	-	-	COOH	-	-
T32	-	-	CH ₃	-	-	CN	H	-	H	OH	-	-	-	-	-
T33	-	CH ₃	CH ₃	-	-	CN	H	-	H	H	-	-	-	-	-
T34	-	-	CH ₃	-	-	CN	H	-	H	H	-	-	NH ₂	-	-
T35	-	CH ₃	CH ₃	-	-	CN	H	-	H	H	-	-	CH ₃	-	-
T36	-	-	CH ₃	-	-	CN	H	-	H	COOH	-	-	F	-	-
T37	-	-	CH ₃	-	-	H	CN	NH ₂	CN	H	-	-	CH ₃	-	-
T38	CH ₃	-	-	-	-	H	H	-	H	H	-	-	-	-	-
T39	CH ₃	-	-	-	-	H	CN	-	H	H	-	-	-	-	-
T40	CH ₃	-	-	-	-	CN	H	-	H	H	-	-	-	-	-
T41	CH ₃	-	-	-	-	H	H	-	H	CN	-	-	-	-	-
T42	CH ₃	-	-	-	-	H	H	-	H	H	CH ₃	-	-	-	-
T43	CH ₃	-	-	-	-	H	H	-	H	H	CH ₃	-	NH ₂	-	-
T44	-	-	-	-	-	H	H	NO ₂	H	H	-	-	-	-	CN
T45	NH ₂	-	-	-	-	H	H	-	H	H	-	-	-	-	NH ₂
T46	-	-	-	-	-	H	H	NH ₂	H	H	-	-	-	-	-
T47	OH	-	-	-	-	H	H	-	H	H	CH ₃	-	-	-	-
T48	CH ₃	-	-	-	-	H	H	CN	H	H	CH ₃	-	-	-	-
T49	CH ₃	-	-	-	-	H	H	CN	H	H	CH ₃	-	F	-	-
T50	CH ₃	-	F	-	-	H	H	CN	H	H	CH ₃	-	F	-	-

3.10.2. 1,8-cineole ve Türevlerinin Bağlanma Bölgeleri ve Afiniteleri

Aşağıda bu tez çalışması için incelenen AChE ile etkileşimi incelenen 1,8-cineole molekülünün iki boyutlu yapısı ve molekül üzerinde olası düzenlemelerin yapılabileceği pozisyonlar şekil 15'te verilmiştir.



Şekil 15: 1,8-cineole bağlanma bölgeleri

Şekil 15'te R grupları ile gösterilen konumlara Tablo 2' de gösterilen gruplar eklenerek 23 adet 1,8-Cineole türevi elde edilmiştir.

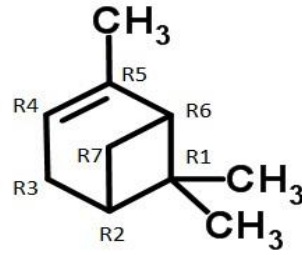
Tablo 2: 1,8-Cineole Molekülüne Bağlanan Fonksiyonel Gruplar ve Bağlanma Pozisyonları

MOLEKÜL NO	R1A R1B	R1A' R1B'	R2	R3	R4
T0	-	-	-CH ₃	-CH ₃	-
T1	-	-OH	-CH ₃	-CH ₃ , -CH ₃	-
T2	-OH	-OH	-CH ₃	-CH ₃ , -CH ₃	-
T3	-OH	-OH	CH ₂ NH ₂	-CH ₃ , -CH ₃	-
T4	-OH	-OH	-CH ₃	-CH ₂ COOH, -CH ₃	-
T5	-	-	-CH ₃	-CH ₃ , -CH ₃	-OH
T6	-OH	-OH	-CH ₂ SH	-CH ₃ , -CH ₃	-
T7	-OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃ , -CH ₃	-
T8	-	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃ , -CH ₃	-
T9	-	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃ , -CH ₂ CH ₂ OH	-
T10	-	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH, -CH ₂ CH ₂ OH	-
T11	-OH	-OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH, -CH ₂ CH ₂ OH	-
T12	-	-COOH	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃ , -CH ₂ CH ₂ OH	-
T13	-COOH	-COOH	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃ , -CH ₂ CH ₂ OH	-
T14	-CN	-COOH	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃ , -CH ₂ CH ₂ OH	-
T15	-CH ₂ NH ₂	-COOH	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃ , -CH ₂ CH ₂ OH	-
T16	-OH	-COOH	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃ , -CH ₂ CH ₂ OH	-
T17	-NO ₂	-COOH	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃ , -CH ₂ CH ₂ OH	-
T18	-	-	-CH ₃	-CH ₃ , -CH ₂ CN	-
T19	-	-	-CH ₂ CN	-CH ₃ , -CH ₃	-
T20	-	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃ , -CH ₂ CN	-

T21	-	-NO ₂	CH ₂ NH ₂	-CH ₃ , -CH ₂ CN	-
T22	-COOH	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃ , -CH ₂ CN	-
T23	-OH, -CN	-COOH	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃ , -CH ₂ CH ₂ OH	-

3.10.3. α-pinen ve Türevlerinin Bağlanma Bölgeleri ve Afiniteleri

Aşağıda bu tez çalışması için incelenen AChE ile etkileşimi incelenen α-pinen molekülünün iki boyutlu yapısı ve molekül üzerinde olası düzenlemelerin yapılabileceği pozisyonlar şekil 16’da verilmiştir.



Şekil 16: α-pinen bağlanma bölgeleri

Şekil 16’da R grupları ile gösterilen konumlara Tablo 3’te gösterilen gruplar eklenerek 21 adet α-pinen türevi elde edilmiştir.

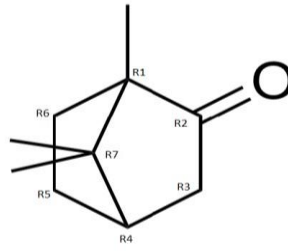
Tablo 3: α-pinen Molekülüne Bağlanan Fonksiyonel Gruplar ve Bağlanma Pozisyonları

Molekül No	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
T0	-CH ₃ , -CH ₃	-	-	-	-CH ₃	-	-
T1	-CH ₃ , -CH ₃	-	-	-	-CH ₂ NH ₂	-	-
T2	-CH ₃ , -CH ₃	-	-	-	-CH ₃	-	-NH ₂
T3	-CH ₃ , -CH ₃	-	-CH ₃	-	-CH ₃	-	-
T4	-CH ₃ , -CH ₃	-	-	NH ₂	-CH ₃	-	-
T5	-CH ₃ , -CH ₃	-	-COOH	-	-CH ₃	-	-
T6	-CH ₃ , CH ₂ OH	-	-	-	-CH ₃	-	-
T7	-CH ₃ , -CH ₃	-	-	-CH ₃	-CH ₃	-	-
T8	-CH ₃ , -CH ₃	-	CH ₂ CH ₃	-	-CH ₃	-	-
T9	-CH ₃ , -CH ₃	-	-	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-
T10	-CH ₃ , -CH ₃	-	-	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-
T11	-CH ₃ , -CH ₃	-	-COOH	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-
T11	-CH ₃ , -CH ₃	-OH	-COOH	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-
T12	-CH ₃ , -CH ₃	-	-	-CN	-CH ₃	-	-
T13	-CH ₃ , -CH ₃	-	-CONH ₂	-	-CH ₃	-	-
T14	-CH ₃ , -CH ₃	-	-COOH	-CN	-CH ₃	-	-
T15	-CH ₃ , -CH ₃	-	-	-	-CH ₃	-	-CN
T16	-CH ₃ , -CH ₃	-	-COOH	-	-CH ₃	-	-CN

T17	-CH ₃ , -CH ₃	-	-CONH ₂	-CN	-CH ₃	-	-
T18	-CH ₃ , -CH ₃	-	-	-	-CH ₂ (CH ₃) ₂ N	-	-
T19	-CH ₃ , -CH ₃	-	-NO ₂	-	-CH ₃	-	-
T20	-CH ₃ , -CH ₃	-CH ₃	-COOH	-	-CH ₃	-	-CN
T21	-CH ₃ , -CH ₃	-	-COOH	-	-CH ₃	-	-CN

3.10.4. Kamfor ve Türevlerinin Bağlanma Bölgeleri ve Afiniteleri

Aşağıda bu tez çalışması için incelenen AChE ile etkileşimi incelenen α -pinen molekülünün iki boyutlu yapısı ve molekül üzerinde olası düzenlemelerin yapılabileceği pozisyonlar şekil 17’de verilmiştir.



Şekil 17: Kamfor molekülünde AChE için bağlanma bölgeleri

Şekil 17’de R grupları ile gösterilen konumlara Tablo 4’te gösterilen gruplar eklenerek 20 adet kamfor türevi elde edilmiştir.

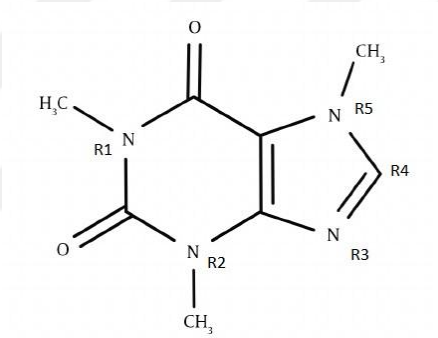
Tablo 4: Kamfor Molekülüne Bağlanan Fonksiyonel Gruplar ve Bağlanma Pozisyonları

Molekül No	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
T0	-CH ₃	=O	-	-	-	-	-CH ₃ , -CH ₃
T1	-CH ₃	=O	-	-	-	-	-CH ₃ , -CH ₃ -CH ₂ CH ₂ OH
T2	-CH ₂ CN	=O	-	-	-	-	-CH ₃ , -CH ₃
T3	-CH ₃	=O	-	-	-COOH	-	-CH ₃ , -CH ₃
T4	-CH ₃	=O	-CN	-	-	-	-CH ₃ , -CH ₃
T5	-CH ₃	=O	-	-CN	-	-	-CH ₃ , -CH ₃
T6	CH₂CN	=O	-	-	-COOH	-	-CH₃, -CH₃
T7	-CH ₃	=O	-Br	-	-	-	-CH ₃ , -CH ₃
T8	-CH ₃	=O	-	-	-	-	-CH ₃ , -CH ₃
T9	-CH ₃	=O	-	-	-	-	-CH ₃ , -CH ₂ OH
10	-CH ₃	=O	-	-	-	-	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ CH ₃
T11	-CH ₃	=O	-	-	-	-	-CH ₃ , -CH ₂ CH ₂ CH ₃
T12	-CH ₃	=O	-	-	-	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₃ -CH ₂ CH ₂ CH ₃

T13	-CH ₂ COOH	=O	-	-	-	-	-CH ₃ , -CH ₃
T14	-CH ₂ CN	=O	-	-	-	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₃ -CH ₂ CH ₂ CH ₃
T15	-CH ₃	=O	-	-	-NO ₂	-	-CH ₃ , -CH ₃
T16	-CH ₃	=O	-	-	-	-OH	-CH ₃ , -CH ₃
T17	-CH ₃	=O	-	-	-OCH ₃	-	-CH ₃ , -CH ₃
T18	-CH ₂ CN	=O	-	-NO ₂	-COOH	-	-CH ₃ , -CH ₃
T19	-CH ₃	=O	-CH ₃	-	-COOH	-	-CH ₃ , -CH ₃
T20	-CH ₃	=O	-CH ₃	-	-F	-	-CH ₃ , -CH ₃

3.10.5. Kafein ve Türevlerinin Bağlanma Bölgeleri ve Afiniteleri

Aşağıda bu tez çalışması için incelenen AChE ile etkileşimi incelenen kafein molekülünün iki boyutlu yapısı ve molekül üzerinde olası düzenlemelerin yapılabileceği pozisyonlar şekil 18’de verilmiştir.



Şekil 18: Kafein Molekülü Bağlanma Bölgeleri

Şekilde 18’de R grupları ile gösterilen konumlara Tablo 5’te gösterilen gruplar eklenerek 20 adet kafein türevi elde edilmiştir.

Tablo 5: Kafein Molekülüne Bağlanan Fonksiyonel Gruplar ve Bağlanma Pozisyonları

MOLEKÜL NO	R1	R2	R3	R4	R5
T0	-CH ₃	CH ₃	-	-	-CH ₃
T1	-CH ₃	CH ₃	-	OH	-CH ₃
T2	-CH ₃	-CH ₃	-	-CONH ₂	-CH ₃

T3	-CH ₃	-CH ₃	-	COOH	-CH ₃
T4	-CH ₂ OH	-CH ₃	-	-	-CH ₃
T5	-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₃	-	-	-CH ₃
T6	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-	-CH ₃
T7	-CH ₃	-CH ₃	-	-CH ₃	-CH ₃
T8	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-	-	-CH ₃
T9	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
T10	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-	-COOH	-CH ₃
T11	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	-CH ₃
T12	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-COOH	-CH ₃
T13	-CH ₃	-CH ₃	-	-NH ₂	-CH ₃
T14	-CH ₃	-CH ₃	-	-CN	-CH ₃
T15	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-CN	-CH ₃
T16	-CH ₃	-CH ₃	-	-	-NO ₂
T17	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-	-	-NO ₂
T18	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	-NO ₂
T19	-CH ₃	-CH ₃	-	-CH ₂ OH	-CH ₃
T20	-CH ₃	-CH ₃	-	-F	-CH ₃

4. BULGULAR

4.1. Çalışılan Moleküllerin Spartan' 14 Verileri ve Bağlanma Enerjileri

4.1.1. Kurkumin Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri

Spartan' 14 programında optimize edilen kurkumin molekülü ve türevlerinin elde edilen logP, polarizabilite, hacim, dipol moment, ağırlık değerleri ve bağlanma afiniteleri Tablo 6' da verilmiştir.

Tablo 6: Kurkumin Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri

Molekül No

Bağlanma
Enerjisi

	Alan (A ²)	Hacim(A ³)	M _A	Log P	α	μ	(Kkal.mol-1)
T0	396,31	374,98	368,39	-0,46	69,87	5,63	-10,8
T1	384,18	355,97	354,36	-0,56	68,38	4,53	-10,9
T2	369,06	348,24	338,36	0,52	67,68	5,46	-10,9
T3	346,01	321,56	308,33	1,50	65,52	0,32	-10,9
T4	357,14	330,40	312,36	1,19	65,82	5,38	-10,4
T5	369,07	349,07	337,38	1	67,53	3,40	-10,9
T6	388,54	368,43	362,39	0,80	69,09	2,69	-11,1
T7	341,45	316,82	280,37	3,35	64,60	4,12	-10,3
T8	422,64	391,13	407,38	0,11	71,11	4,48	-11,3
T9	405,61	383,50	391,38	1,20	70,60	5,13	-11,4
T10	388,11	374,79	375,38	2,28	69,70	4,56	-11,4
T11	354,96	334,74	305,38	3,47	66,25	0,71	-11
T12	372,41	354,07	330,39	3,58	67,81	4	-10,9
T13	405,26	377,89	375,38	2,89	69,73	6,21	-10,8
T14	392,20	372,25	344,41	3,76	69,34	7,78	-10,9
T15	403,77	389,38	358,44	3,93	70,78	8,55	-11,1
T16	414,92	393,44	389,41	3,06	71,28	7,34	-11,3
T17	438,97	421,74	387,48	2,94	73,56	9,62	-11,3
T18	404,54	382,39	359,43	4,93	70,35	2,04	-11,5
T19	425,79	401,12	373,46	2,49	71,73	3,97	-11,2
T20	431,04	403,96	387,44	2,35	72,12	8,62	-11,1
T21	404,58	378,20	362,40	3,22	69,92	6,18	-11,1
T22	344,38	333,68	305,38	3,16	66,13	3,25	-10,9
T23	363,39	352,98	330,39	2,97	67,73	2,38	-11,1
T24	363,98	351,70	319,40	3,34	67,65	3,38	-11
T25	375,44	359,21	355,40	2,25	68,37	2,79	-11,3
T26	406,41	381,07	380,40	1,56	70,28	3,52	-11,2
T27	395,13	380,28	348,44	2,07	70,07	6,28	-11
T28	385,55	369,49	350,42	1,08	69,17	4,27	-11,3
T29	369,85	356,23	337,39	2,80	68,03	4,46	-11,1
T30	382,00	369,03	333,43	3,51	69,14	5,09	-11,2
T31	395,20	379,27	363,41	2,58	69,97	4,92	-11,2
T32	379,27	359,91	335,40	2,38	68,31	4,17	-10,8
T33	401,56	387,36	347,46	3,69	70,56	3,41	-11,4
T34	376,88	362,03	337,42	1,62	68,72	2,07	-11,3
T35	401,61	387,40	347,46	3,69	70,56	3,63	-11,4
T36	407,90	385,01	381,40	1,97	70,45	3,92	-11,3
T37	420,39	400,82	373,46	2,90	71,69	7,93	-11
T38	352,40	332,84	294,34	3,53	66,14	1,34	-10,7
T39	360,54	350,85	319,40	3,64	67,60	3,33	-11,1
T40	358,10	350,33	319,40	3,34	67,53	5,01	-10,9
T41	371,82	352,23	319,40	3,34	67,76	6,46	-11
T42	354,74	348,32	308,42	3,71	67,41	3,97	-11,1
T43	378,31	360,05	323,43	1,99	68,52	3,54	-11,2
T44	374,66	355,88	350,37	3,07	68,08	5,13	-11,1
T45	361,82	336,16	310,40	-0,08	66,56	2,77	-10,1
T46	359,60	335,77	305,37	3,47	66,36	1,66	-10,8
T47	357,51	339,92	310,39	2,45	66,78	4,48	-10,6

T48	382,42	368,93	333,43	3,82	69,08	6,37	-11,2
T49	385,02	373,03	351,42	3,28	69,41	4,69	-11,7
T50	395,74	378,90	369,41	2,75	69,91	3,95	-11,6

4.1.1.1. Kurkumin Türevlerinin MS Office Programı ile MLR Analizi

Oluşturulan kurkumin türevlerinin Spartan' 14 programında optimizasyonları sonucu elde edilen parametreler MS Office programında MLR analizi ile incelenmiştir. Bu parametreler için regresyon sonuçları Tablo 7 ve Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 7: Kurkumin Türevlerinin Regresyon İstatistik Sonuçları

<u>Regresyon İstatistikleri</u>	
Çoklu R	0,899
R Kare	0,808
Ayarlı R Kare	0,782
Standart Hata	0,142
Gözlem	51

Tablo 8: Kurkumin Türevlerinin Çoklu Regresyon Analizi Sonuçları

	Katsayılar	Standart		P-değeri
		Hata	t Stat	
Kesişim	14,46006	8,81	1,641324	0,10786
Alan	0,023362	0,004245	5,503196	1,8E-06
Hacim	0,02206	0,01919	1,149562	0,256535
M_A	-0,00854	0,002059	-4,14773	0,000151
LogP	-0,09704	0,024632	-3,93943	0,000288
α	-0,57589	0,228142	-2,52425	0,015277
μ	0,063302	0,012912	4,902665	1,33E-05

Analiz sonucunda parametrelerden oluşan denklem aşağıdaki gibidir;

$$\text{Afinite} = 14,46 (\pm 8,8) - 0,02 (\pm 0,004) \text{ Alan} + 0,02 (\pm 0,02) \text{ Hacim} - 0,008 (\pm 0,002) M_A + 0,09 (\pm 0,024) \text{ LogP} - 0,57 (\pm 0,22) \alpha + 0,063 (\pm 0,01) \mu$$

4.1.2. 1,8-cineole Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri

Spartan'14 programında optimize edilen 1,8-Cineole molekülü ve Türevlerinin elde edilen logP, polarizability, hacim, dipol moment, ağırlık ve bağlanma afinite değerleri Tablo 9' da verilmiştir.

Tablo 9: 1,8-cineole Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri

Molekül adı	Alan (A ²)	Hacim(A ³)	M _A	Log P	α	μ	Bağlanma Enerjisi (Kkal.mol-1)
T0	193,61	180,98	125,25	1,86	52,95	1,35	-6,9
T1	200,56	188,15	170,25	0,91	53,57	1,97	-7
T2	207,06	195,06	186,25	-0,05	54,20	1,95	-7,4
T3	217,02	205,58	201,26	-1,28	55,28	2,55	-7,1
T4	236,76	223,05	230,26	-0,82	56,76	1,97	-7,5
T5	201,30	188,44	170,25	0,80	53,57	1,02	-7
T6	227,96	212,83	218,31	-0,07	56,39	3,84	-7,1
T7	212,30	198,97	185,27	-0,43	54,71	1,29	-7,1
T8	230,78	21712	182,31	2,77	55,89	1,31	-7,6
T9	253,84	242	212,33	2,19	57,93	2,34	-8
T10	280,87	267,41	242,36	1,62	60,01	2,65	-7,5
T11	270,13	256,77	244,33	0,28	59,19	1,61	-7,6
T12	280,12	269,66	256,34	1,49	60,55	1,23	-8,2
T13	301,07	296,09	300,35	0,79	62,69	4,57	-8,3
T14	296,81	288,33	281,35	1,30	61,99	3	-8,4
T15	314,39	298,36	285,38	0,31	63,12	2,19	-7,9
T16	288,68	276,89	272,34	0,54	61,09	4,33	-7,9
T17	304,06	291,19	301,34	1,18	62,39	2,63	-8,2
T18	212,17	200,31	179,26	1,90	54,77	3,35	-7,8
T19	212,41	200,36	179,26	1,90	54,78	3,16	-7,6
T20	239,32	222,77	224,26	1,59	56,81	4,79	-8
T21	251,40	233,35	239,27	0,35	58,02	3,58	-7,8
T22	268,09	250,60	268,26	0,89	59,10	1,82	-8,3
T23	301,17	295,23	297,35	0,43	62,64	3,23	-8,3

4.1.2.1. 1,8-cineole Türevlerinin MS Office Programı ile MLR Analizi

Oluşturulan 1,8-cineole türevlerinin Spartan' 14 programında optimasyonları sonucu elde edilen parametreler MS Office programında MLR analizi ile incelenmiştir. Bu parametreler için regresyon sonuçları Tablo 10 ve Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 10: 1,8-cineole Türevlerinin Regresyon İstatistik sonuçları

Regresyon İstatistikleri	
Çoklu R	0,931

R Kare	0,867
Ayarlı R Kare	0,820
Standart Hata	0,202
Gözlem	24

Tablo11: 1,8-cineole Türevlerinin Çoklu Regresyon Analizi Sonuçları

	Standart			
	Katsayılar	Hata	t Stat	P-değeri
Kesişim	-0,53487	7,858881	-0,06806	0,946532
Alan	0,022517	0,017507	1,286144	0,215635
Hacim	5,45E-06	1,1E-05	0,495436	0,626636
M_A	-0,01596	0,004333	-3,68432	0,001839
LogP	-0,29658	0,062163	-4,771	0,000177
α	-0,15553	0,212795	-0,73089	0,4748
μ	0,034007	0,05048	0,673672	0,509576

Analiz sonucunda parametrelerden oluşan denklem aşağıdaki gibidir;

$$\text{Afinite} = -0,53 (\pm 7,85) \text{ Kesişim} - 0,02 (\pm 0,017) \text{ Alan} + 5,45\text{E-}06 (\pm 1,1\text{E-}05) \text{ Hacim-} \\ 0,01(\pm 0,004) \text{ M}_A - 0,29 (\pm 0,06) \text{ LogP} - 0,15 (\pm 0,15) \alpha + 0,03(\pm 0,05) \mu$$

4.1.3. α-pinen Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri

Spartan'14 programında optimize edilen α-pinen molekülü ve türevlerinin elde edilen logP, polarizability, hacim, dipol moment, ağırlık ve bağlanma afinite değerleri Tablo 12' de verilmiştir.

Tablo 12: α-pinen Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri

Molekül No	Alan (A ²)	Hacim(A ³)	M _A	Log P	α	μ	Bağlanma Afinitesi (Kkal.mol-1)
T0	183,96	170,12	136,24	2,90	52,74	0,04	-6,9
T1	197,89	181,03	151,25	1,46	53,67	1,66	-6,9
T2	194,44	180,18	151,25	1,43	53,63	1,36	-6,8
T3	199,37	187,51	150,26	3,23	54,15	0,09	-7,5
T4	195,05	180,22	151,25	1,05	53,79	1,15	-7,1
T5	210,16	197,28	180,25	2,07	54,95	4,94	-8,1
T6	203,34	194,38	166,26	2,12	54,71	1,77	-7,2
T7	200,67	187,58	150,26	3,08	54,23	0,18	-7,4
T8	220,87	206,38	164,29	3,65	55,67	0,07	-7,6
T9	217,24	205,89	164,29	3,74	55,64	0,08	-7,6
T10	251,50	234,20	208,30	2,90	57,94	4,88	-8,6
T11	251,29	240,02	224,30	1,91	58,41	5,77	-8,3
T12	203,03	189,29	161,25	2,63	54,48	3,70	-7,8

T13	215,06	200,71	179,26	1,42	55,24	3,30	-7,9
T14	228,20	216,25	205,26	1,79	56,67	7,01	-8,9
T15	201,61	188,96	161,25	2,71	54,29	3,52	-8
T16	228,59	216,09	205,28	1,88	56,50	5,25	-8,1
T17	232,45	219,86	204,27	1,14	56,99	3,27	-8,6
T18	228,79	219,69	179,31	2,36	56,90	1,40	-7,4
T19	210,46	192,48	181,25	4,86	54,57	4,86	-7,8
T20	201,14	187,77	150,26	3,38	54,18	0,06	-7,2
T21	227,30	215,78	205,25	1,88	56,47	4,08	-8

4.1.3.1. α -pinen Türevlerinin MS Office Programı ile MLR Analizi

Oluşturulan α -pinen türevlerinin Spartan' 14 programında optimizasyonları sonucu elde edilen parametreler MS Office programında MLR analizi ile incelenmiştir. Bu parametreler için regresyon sonuçları Tablo 13 ve Tablo14'te verilmiştir.

Tablo 13: α -pinen Türevlerinin Regresyon İstatistik sonuçları

Regresyon İstatistikleri	
Çoklu R	0,897
R Kare	0,806
Ayarlı R Kare	0,728
Standart Hata	0,304
Gözlem	22

Tablo 14: α -pinen Türevlerinin Çoklu Regresyon Analizi Sonuçları

	Standart			P-değeri
	Katsayılar	Hata	t Stat	
Kesişim	44,9686	38,22103	1,176541	0,25771
Alan	0,003301	0,032529	0,101476	0,92051
Hacim	0,086005	0,086782	0,991041	0,33738
M_A	-0,00165	0,014603	-0,11282	0,91167
LogP	-0,1206	0,087239	-1,38242	0,18708
α	-1,26088	0,976249	-1,29155	0,21606
μ	-0,14001	0,078902	-1,77454	0,09626

Analiz sonucunda parametrelerden oluşan denklem aşağıdaki gibidir;

Afinite = 44,96 ($\pm 38,22$) Kesişim -0,003 ($\pm 0,03$) Alan + 0,08 ($\pm 0,09$) Hacim - 0,001($\pm 0,01$) M_A -0,12 ($\pm 0,08$) LogP -1,2 ($\pm 0,97$) α - 0,14 ($\pm 0,07$) μ

4.1.4. Kamfor Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri

Spartan'14 programında optimize edilen kamfor molekülü ve türevlerinin elde edilen logP, polarizability, hacim, dipol moment, ağırlık ve bağlanma afinite değerleri Tablo 15' te verilmiştir.

Tablo 15: Kamfor Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri

Molekül							Bağlanma
No	Alan (A ²)	Hacim(A ³)	M_A	Log P	α	μ	Afinitesi ⁻¹ (kkal.mol)
T0	187,63	175,65	152,23	2,92	52,99	2,71	T1 213,24 200,79 182,26 2,13
			-7 -7,3				
	55,03	2,04					
T2	205,64	194,69	177,25	2,74	54,53	5,35	-7,8
T3	213,18	202,54	196,25	2,08	55,17	3,47	-7,9
T4	206,05	194,82	177,25	3,03	54,58	4,75	-7,8
T5	205,89	194,86	177,25	2,93	54,54	2,43	-7,6
T6	230,92	221,78	221,26	1,91	56,72	3,28	-8,4
T7	202,33	192,55	231,13	3,54	54,66	3,21	-7,2
T8	213,87	198,00	197,23	2,57	54,90	3,28	-7,5
T9	192,96	182,37	168,23	1,85	53,54	2,01	-6,7
T10	216,00	210,15	180,29	3,75	55,79	2,70	-7,2
T11	223,81	211,64	180,29	3,75	55,91	2,75	-7,4
T12	255,87	246,74	208,35	4,59	58,76	2,69	-7,8
T13	212,70	202,35	196,24	1,93	55,21	6,36	-7,6
T14	274,73	266,10	233,35	4,41	60,33	5,55	-8,6
T15	213,72	197,91	197,23	2,40	54,90	2,46	-7,6
T16	193,89	182,66	168,24	1,82	53,55	3,40	-7,1
T17	217,18	203,30	182,26	2,12	55,23	2,49	-7
T18	258,69	244,83	266,25	1,69	58,63	1,81	-8,6
T19	229,53	220,08	210,27	2,65	56,61	3,56	-8,2
T20	208,38	197,97	184,25	3,03	54,82	1,29	-7,7

4.1.4.1. Kamfor Türevlerinin MS Office Programı ile MLR Analizi

Oluşturulan kamfor türevlerinin Spartan' 14 programında optimizasyonları sonucu elde edilen parametreler MS Office programında MLR analizi ile incelenmiştir. Bu parametreler için regresyon sonuçları Tablo 16 ve Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 16: Kamfor Türevlerinin Regresyon İstatistik Sonuçları

Regresyon İstatistikleri	
Çoklu R	0,930368
R Kare	0,865586
Ayarlı R Kare	0,807979
Standart Hata	0,228798
Gözlem	21

Tablo 17: Kamfor Türevlerinin Çoklu Regresyon Analizi Sonuçları

	Standart			
	Katsayılar	Hata	t Stat	P-değeri
Kesişim	-362,001	89,23526	-4,05671	0,001178
Alan	-0,0443	0,027308	-1,62213	0,127071
Hacim	-0,67487	0,166461	-4,05424	0,001183
M_A	-0,04104	0,009393	-4,3696	0,000641
LogP	-0,43754	0,158222	-2,76534	0,015181
α	9,240317	2,301219	4,015401	0,001277
μ	-0,14717	0,043697	-3,36801	0,004596

Analiz sonucunda parametrelerden oluşan denklem aşağıdaki gibidir;

Afinitesi = -362,001 (±89,23) Kesişim -0,044 (±0,02) Alan - 0,67 (±0,16) Hacim - 0,04 (±0,009) M_A -0,437 (±0,15) LogP +9,2 (±2,31) α - 0,14 (±0,04) μ

4.1.5. Kafein molekülü Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri

Spartan' 14 programında optimize edilen kafein molekülü ve türevlerinin elde edilen logP, polarizability, hacim, dipol moment, ağırlık değerleri Tablo 18' de verilmiştir.

Tablo 18: Kafein Türevlerinin Spartan' 14 Parametreleri ve Bağlanma Enerjileri

Molekül adı	Alan (A ²)	Hacim(A ³)	M _A	Log P	α	μ	Bağlanma Afinitesi (kkal.mol ⁻¹)
T0	211,75	189,30	194,19	-1,12	54,75	3,83	-6,9
T1	220,51	196,31	210,19	-0,53	55,31	3,52	-7,5
T2	246,29	220,34	237,21	-1,73	57,31	1,83	-8,2
T3	241,70	216,93	280,20	-1,08	57,06	1,79	-8
T4	220,69	196,69	210,19	-1,36	55,33	3,89	-7,2
T5	240,05	215,27	224,22	-1,64	56,84	5,21	-7,1
T6	231,61	212,66	210,23	-0,75	56,75	3,87	-7,1
T7	230,53	207,23	208,22	-0,86	56,21	4,21	-7,4
T8	281,85	253,81	266,28	-0,25	60,06	1,71	-7,8
T9	290,38	262,38	250,30	0,52	60,66	4,16	-8
T10	282,75	253,93	266,25	-0,25	60,04	3,18	-8,3

T11	292,03	262,93	250,30	0,52	60,70	3,71	-8,5
T12	322,79	290,78	294,31	0,57	63,02	2,96	-8,3
T13	305,01	273,32	265,31	0,48	61,58	4,04	-8,4
T14	231,72	208,64	219,20	-0,60	56,41	1,80	-7,9
T15	312,04	282,29	275,31	1,05	62,37	1,87	-8,8
T16	236,60	210,92	239,19	-0,14	56,61	2,80	-8
T17	276,99	247,83	267,24	0,68	59,61	3,04	-8,3
T18	316,92	284,66	295,29	1,51	62,59	2,90	-8,4
T19	238,87	214,38	224,22	-1,56	56,78	2,97	-7,3
T20	217,34	193,91	212,18	-0,24	55,14	2,41	-7,4

4.1.5.1. Kafein Türevlerinin MS Office Programı ile MLR Analizi

Oluşturulan kafein türevlerinin Spartan' 14 programında optimizasyonları sonucu elde edilen parametreler MS Office programında MLR analizi ile incelenmiştir. Bu parametreler için regresyon sonuçları Tablo 19 ve Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 19: Kafein Türevlerinin Regresyon İstatistik sonuçları

Regresyon İstatistikleri	
Çoklu R	0,905916
R Kare	0,820684
Ayarlı R Kare	0,743834
Standart Hata	0,277504
Gözlem	21

Tablo 20: Kafein Türevlerinin Çoklu Regresyon Analizi Sonuçları

	Katsayılar	Standart		P-değeri
		Hata	t Stat	
Kesişim	11,88907	82,86428	0,143476	0,887959
Alan	-0,07039	0,052832	-1,3323	0,204043
Hacim	0,102325	0,203208	0,503548	0,622409
M_A	0,000207	0,006213	0,033331	0,973881
LogP	-0,08618	0,127951	-0,67354	0,511571
α	-0,4446	2,094919	-0,21223	0,834989
μ	0,171297	0,084835	2,019185	0,063041

Analiz sonucunda parametrelerden oluşan denklem aşağıdaki gibidir;

Afinite= 11,89 (±82,86) Kesişim -0,07 (±0,05) Alan - 0,1 (±0,2) Hacim - 0,0002(±0,006)
M_A -0,086 (±0,12) LogP -0,44 (±2,09) α - 0,17 (±0,08) μ

4.2. Oluşturulan Türevlerin AChE ile Amino asit Etkileşim Bölgeleri

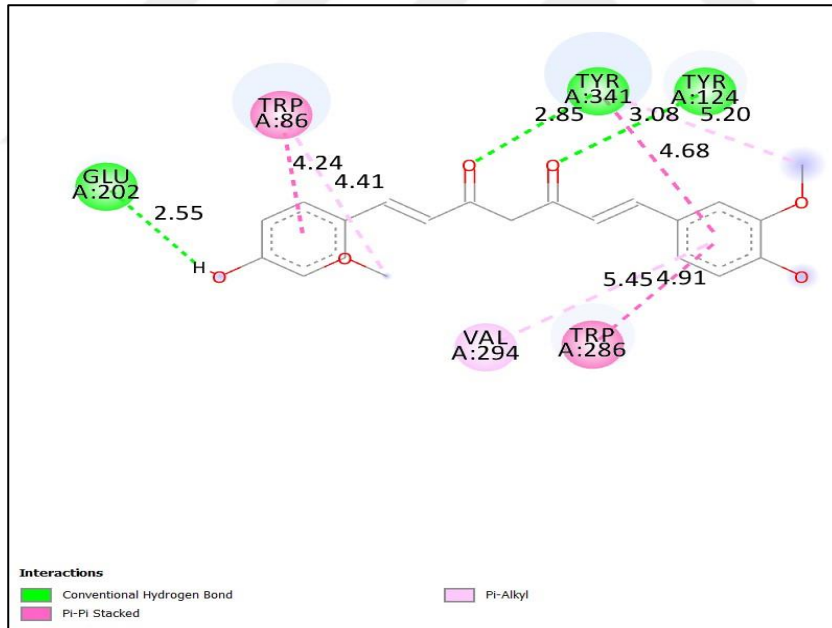
4.2.1. Kurkumin Türevlerinin AChE ile Amino asit Etkileşim Bölgeleri

Kurkumin molekülü ve oluşturulan çeşitli türevlerinin hedef yapı AChE (PDB: 4EY7)'nin bağlanma bölgesindeki amino asitlerle yaptığı etkileşim Tablo 21'de gösterilmiştir.

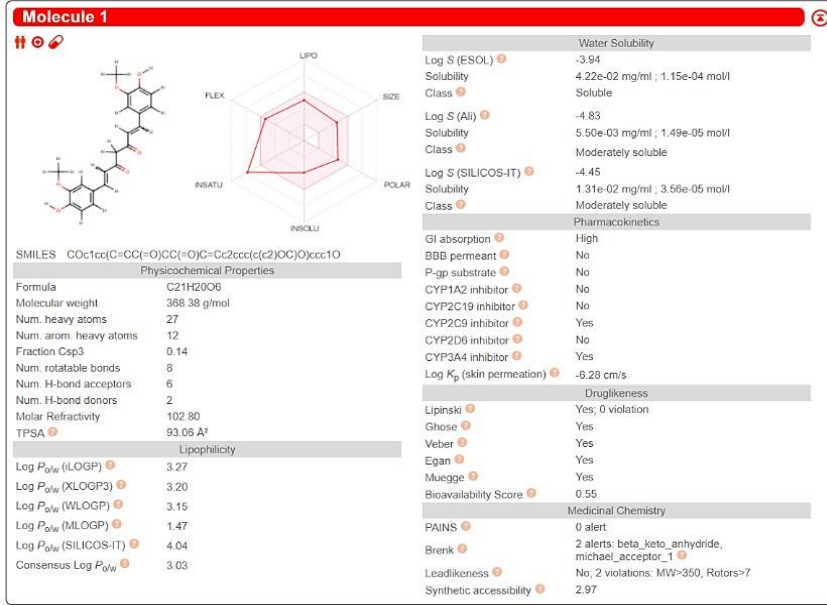
Tablo 21: Kurkumin ve Türevleri- Amino Asit Etkileşim Tablosu

	TRP	TRP	TYR	TYR	TYR	TYR	TYR	SER	SER	SER	ARG	VAL	GLU	PHE	PHE	GLY	GLY	GLY	GLY	HIS	THR	ASP
T0	86	286		124	133		341					294	202									
T1	86	286	72	124	133		341					294										
T2	86	286		124	133		341			293		294										
T3	86			124	133	337	341			293			202									
T4	86	286		124	133		341						202									
T5	86	286		124	133		341							295								
T6	86	286		124		337	341				296		202	295					448	447		
T7	86	286		124			341															
T8	86	286	72	124		337	341		203			294	202	295			121	122				
T9	86	286		124	133		341							295							447	
T10	86	286		124	133	337	341							295								
T11	86	286		124			341														447	
T12	86	286					341														447	
T13	86	286	72				341															
T14	86	286		124			341														447	
T15	86	286	72	124		337					296			295							447	
T16	86	286	72				341															
T17	86	286					341															
T18	86	286	72				341						202									
T19	86	286	72	124	133								202								83	
T20		286	72	124					203		296		202	295			121					
T21	86	286	72		133		341						202			120						
T22	86	286		124							296			295								
T23	86	286		124			341	125														
T24	86	286	72	124			341							295								
T25	86	286	72	124			341							295								
T26	86	286	72	124			341		203		296			295					122			
T27	86	286	72	124			341				296		202	295								74
T28		286		124	133		341					294				120	121				83	74
T29	86	286	72	124	133		341						202	295		120						
T30	86	286	72	124			341				296			295								
T31	86	286			133				203								121					
T32	86	286	72	124			341							295								

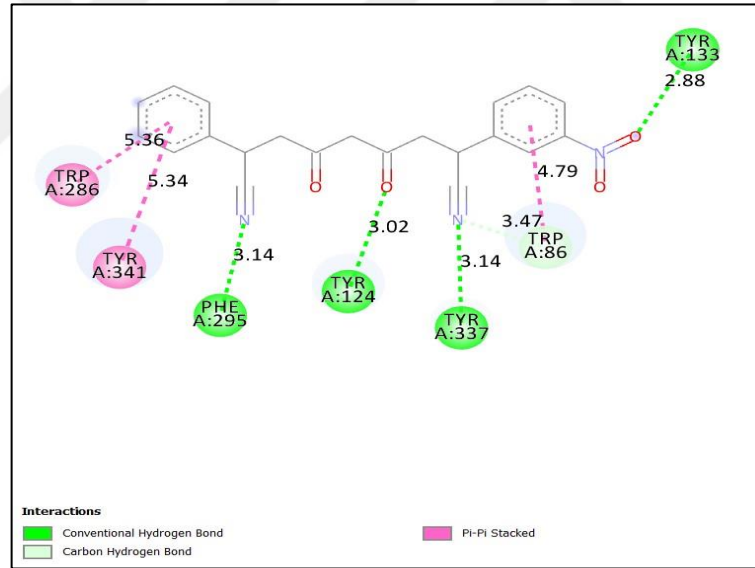
T33	86	286	72	124	341				295			
T34	86	286	72	124	133	341			202	295		
T35	86	286		124	341				295			
T36	86	286	72	124	133	341			202	295		
T37	86	286			341					338		447
T38	86	286		124	341							
T39	86	286		124	341							
T40	86	286		124			296			295		
T41	86	286		124	341		296			295		447
T42	86	286		124	341							
T43	86	286		124	133	337			202			
T44	86	286		124		341	125					447
T45	86	286		124		341						447
T46	86	286		124		341						
T47	86	286		124								447
T48	86	286		124		341						
T49	86	286		124		341			202			448
T50	86	286	72	124		341			202			448
												447



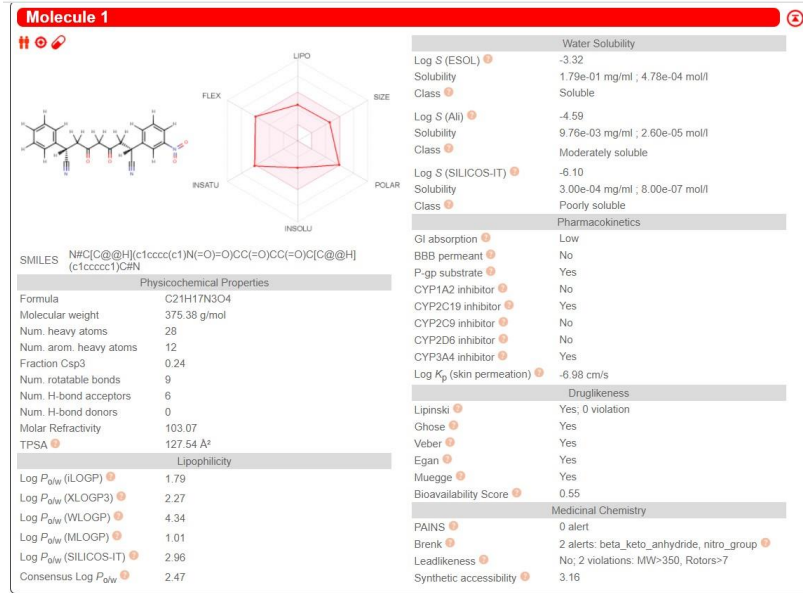
Şekil 19: Kurkumin Molekülü (T0)'nün AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



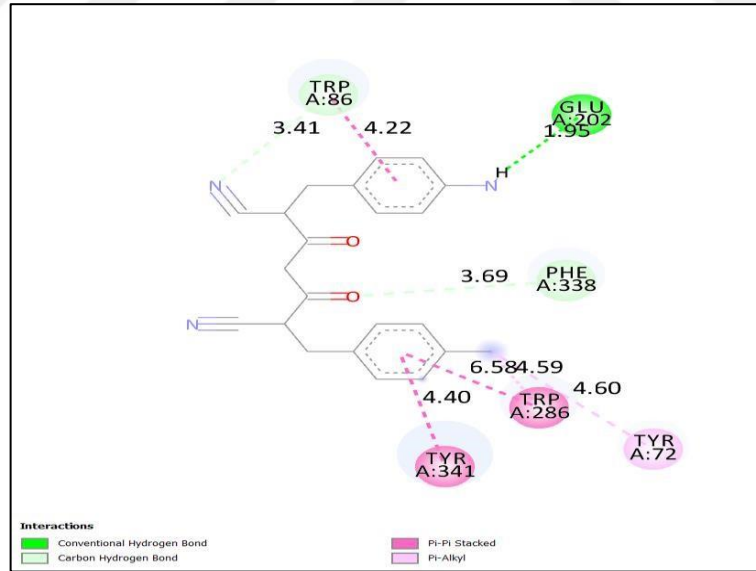
Şekil 20: Kurkumin molekülü (T0) ADME özellikleri



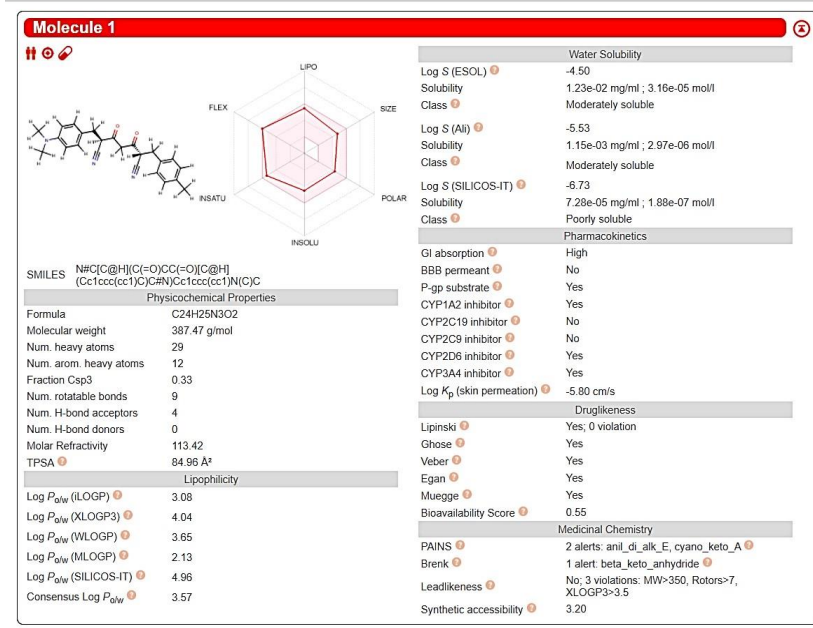
Şekil 21: Kurkumin Türevi (10)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



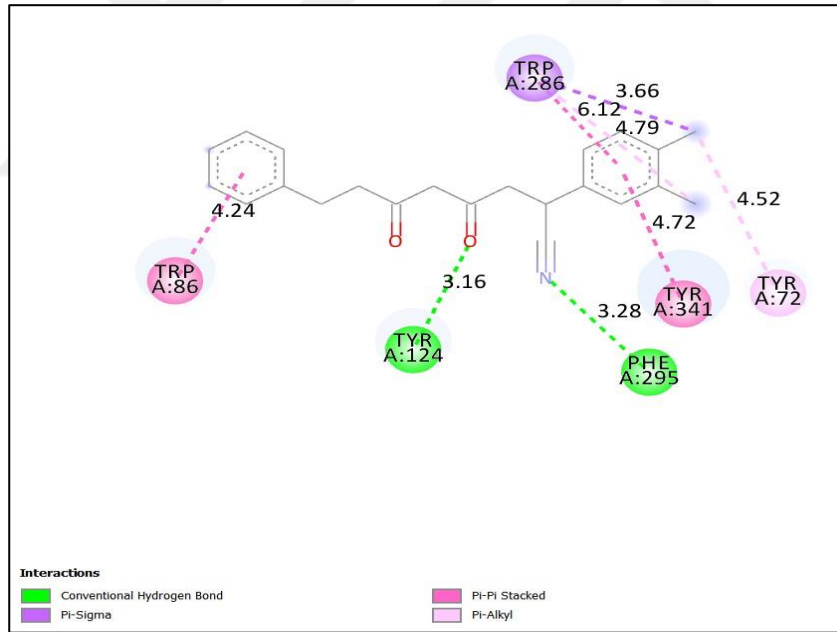
Şekil 22: Kurkumin türevi (T10) ADME özellikleri



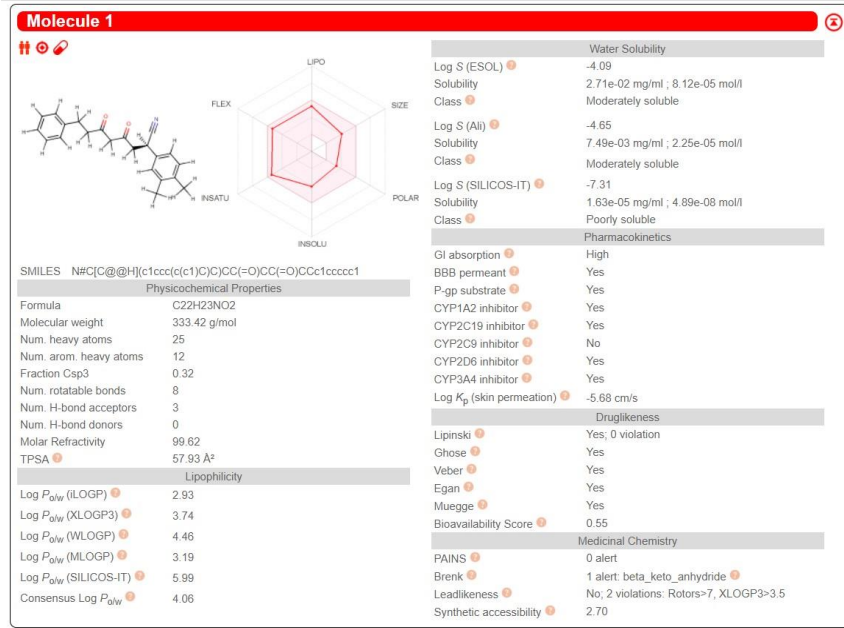
Şekil 23: Kurkumin Türevi (T18)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



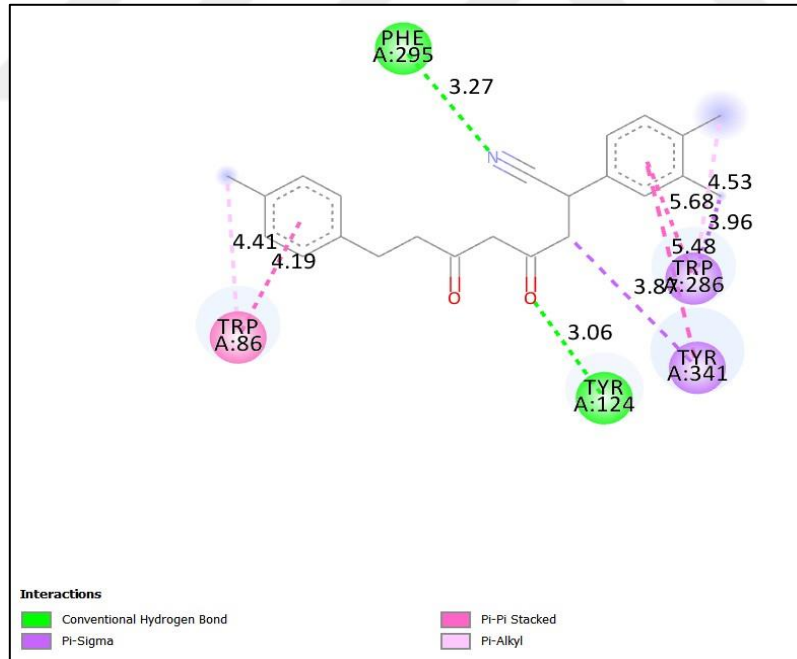
Şekil 24: Kurkumin türevi (T18) ADME özellikleri



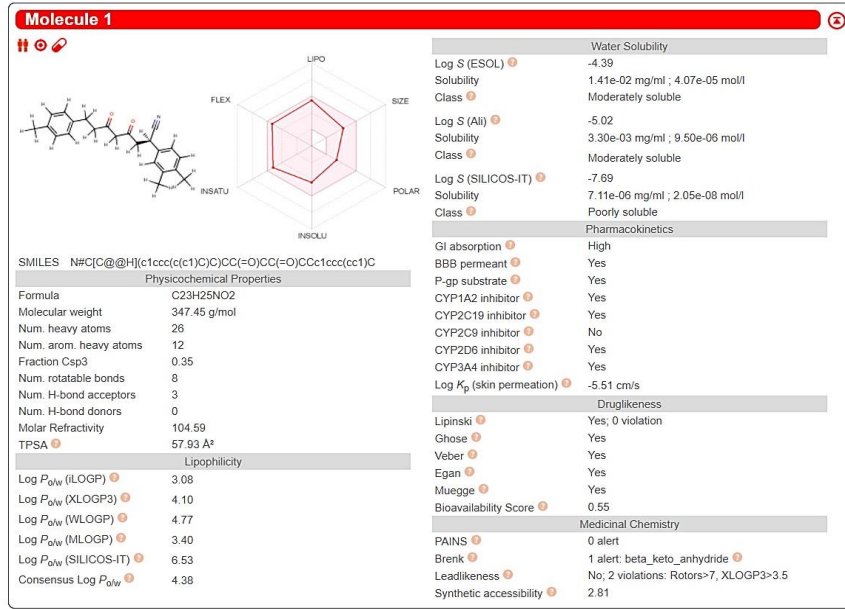
Şekil 25: Kurkumin Türevi (T33)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



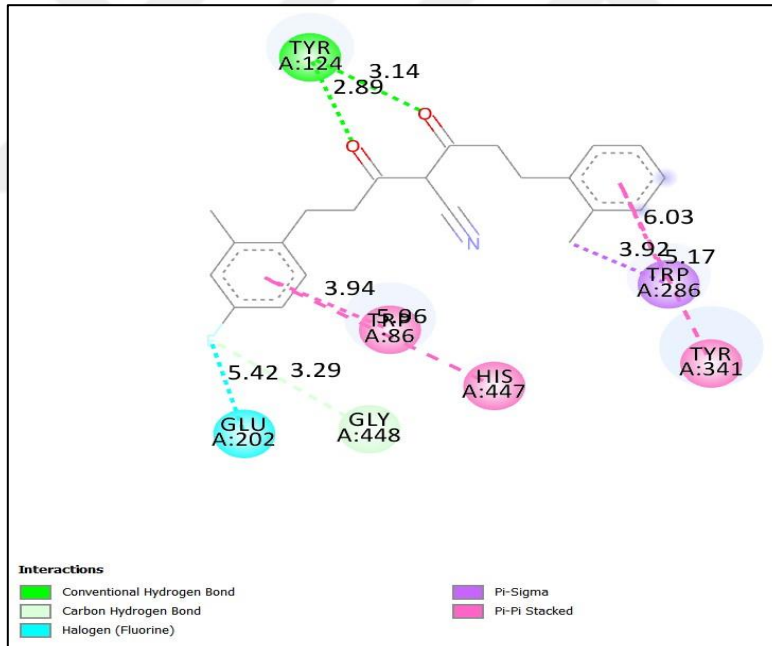
Şekil 26: Kurkumin türevi (T33) ADME özellikleri



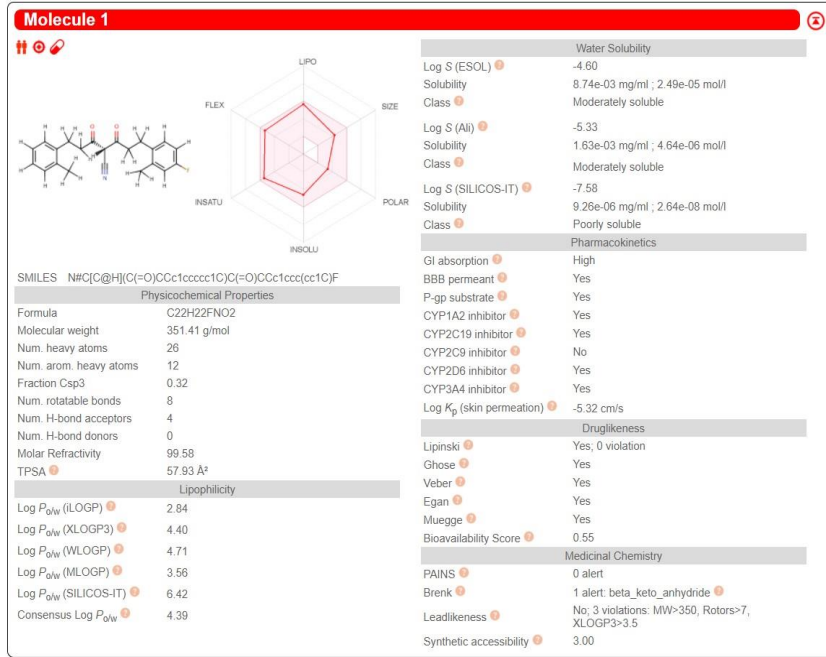
Şekil 27: Kurkumin Türevi (T35)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



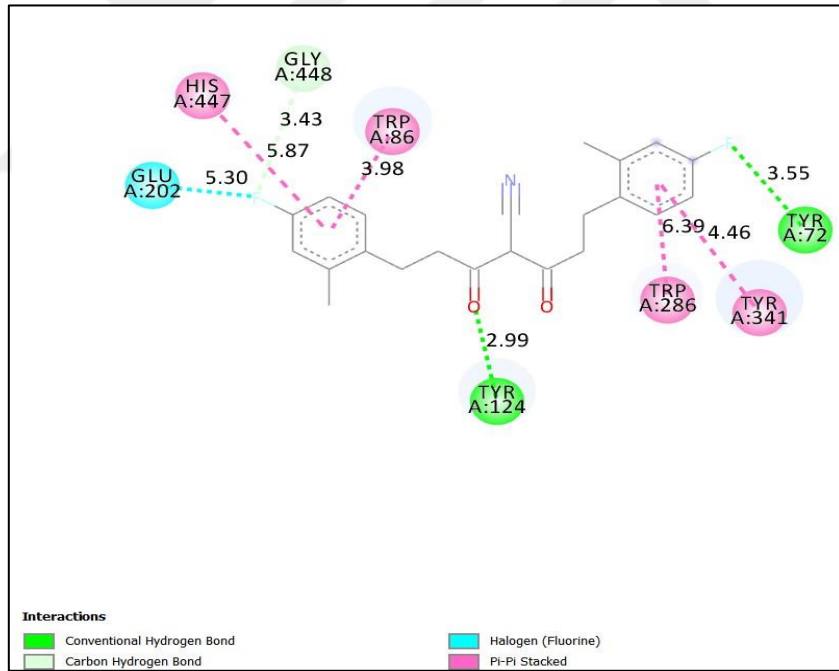
Şekil 28: Kurkumin türevi (T35) ADME özellikleri



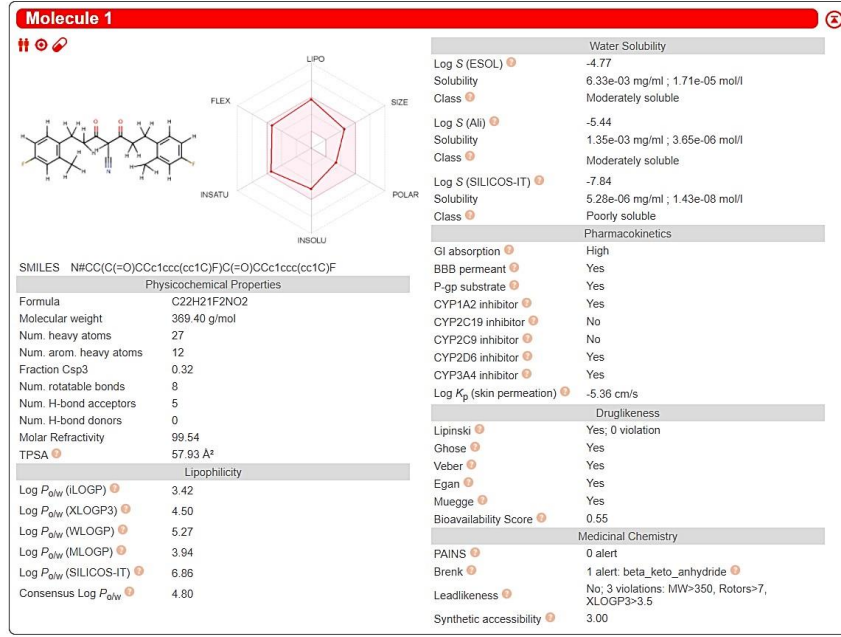
Şekil 29: Kurkumin Türevi (T49)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



Şekil 30: Kurkumin türevi (T49) ADME özellikleri



Şekil 31: Kurkumin Türevi (T50)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



Şekil 32: Kurkumin türevi (T50) ADME özellikleri

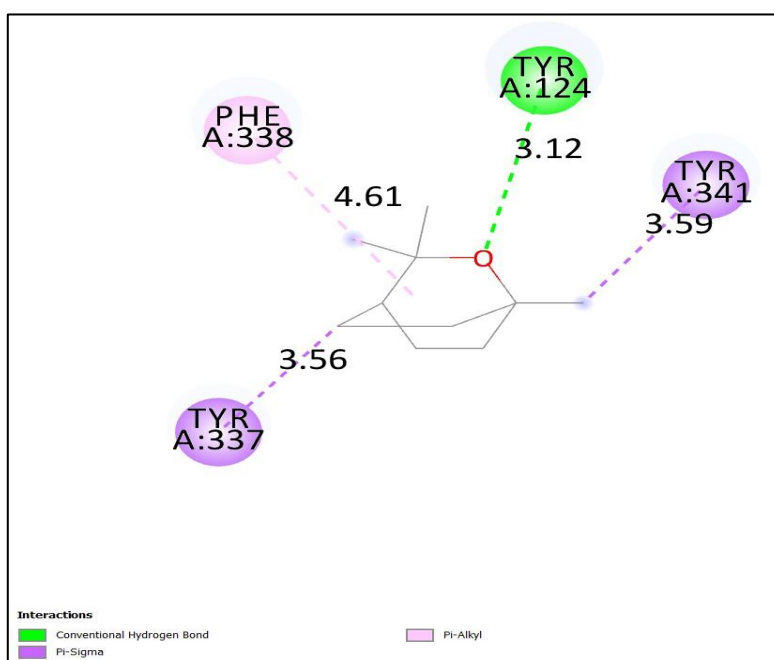
4.2.2. 1,8-Cineole ve Türevlerinin AChE ile Amino Asit Etkileşim Bölgeleri

1,8-Cineole ve oluşturulan çeşitli türevlerinin hedef yapı AChE (PDB: 4EY7)'nin bağlanma bölgesindeki amino asitlerle yaptığı etkileşim Tablo 22'de gösterilmiştir.

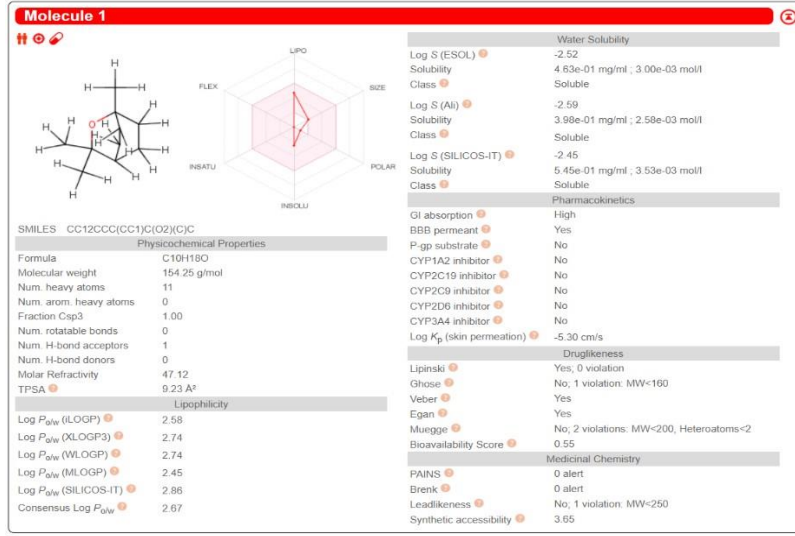
Tablo 22: 1,8-Cineole ve türevleri- Amino Asit Etkileşim Tablosu

	TRP	TRP	TYR	TYR	TYR	TYR	SER	SER	GLU	PHE	PHE	PHE	GLY	GLY	HIS	ASP
T0			124		337	341						338				
T1			124		337	341						338				
T2	86		124		337	341						338				
T3			124		337	341						338				74
T4	86			133				203					121			
T5			124		337	341						338				
T6			124		337	341	125					338				
T7			124		337	341						338				
T8		286	124		337						297					
T9		286	124		337			203			297	338				
T10			124		337	341	125					338				
T11	86		124		337	341						338		122	447	
T12	86		124		337		125	203			297	338	121		447	
T13	86		124				125	203				338		122		
T14	86				337		125	203	202	295	297	338				447
T15			124		337		125				297					

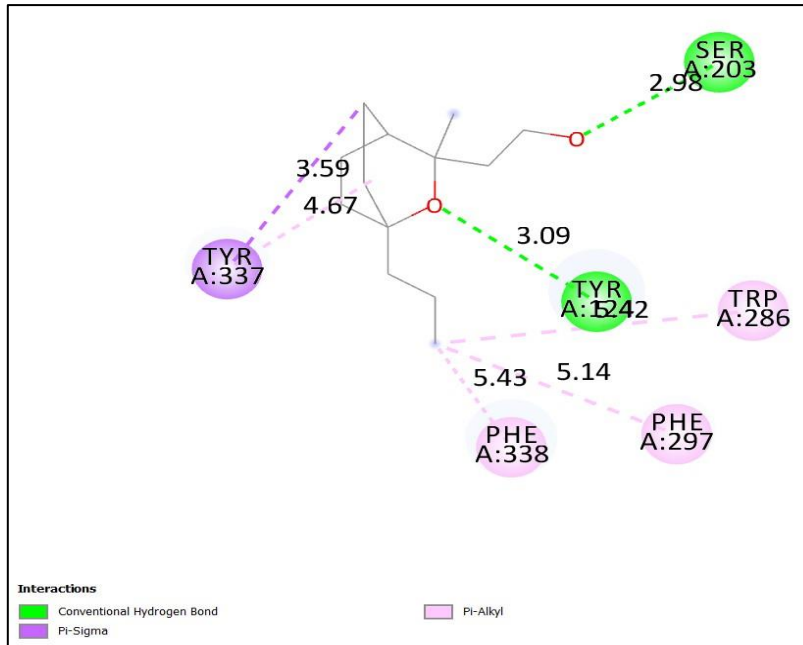
T16	86					295	297	338		447
T17	86	124			125	295	297	338		447
T18	86		337							
T19		124	337	341	203			338		
T20		124	337	341	203			338	122	
T21	86		337	341	203				121	447
T22	86	124	337	341	125	203			122	
T23	86				125	203	295	297	338	447



Şekil 33: 1,8-cineole (T0)'un AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



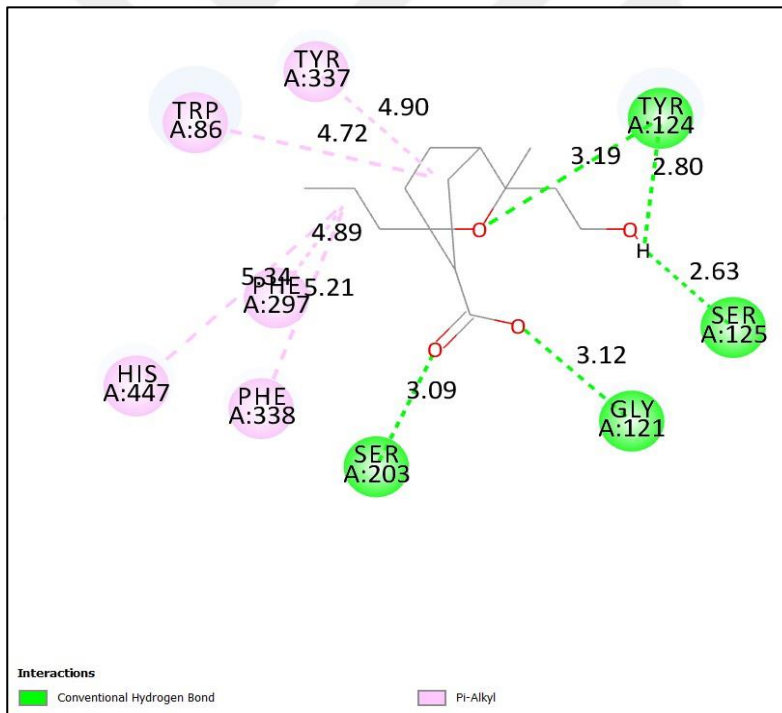
Şekil 34: 1,8-cineole (T0) ADME özellikleri



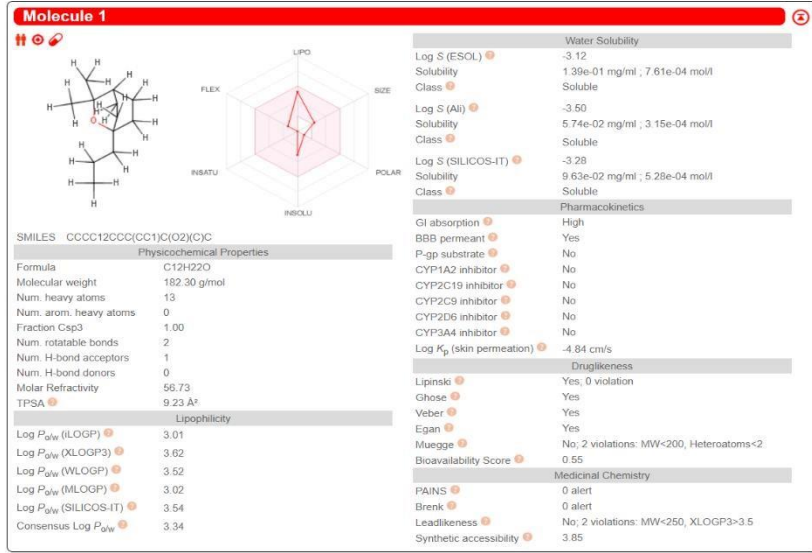
Şekil 35: 1,8-cineole Türevi (T9)'un AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



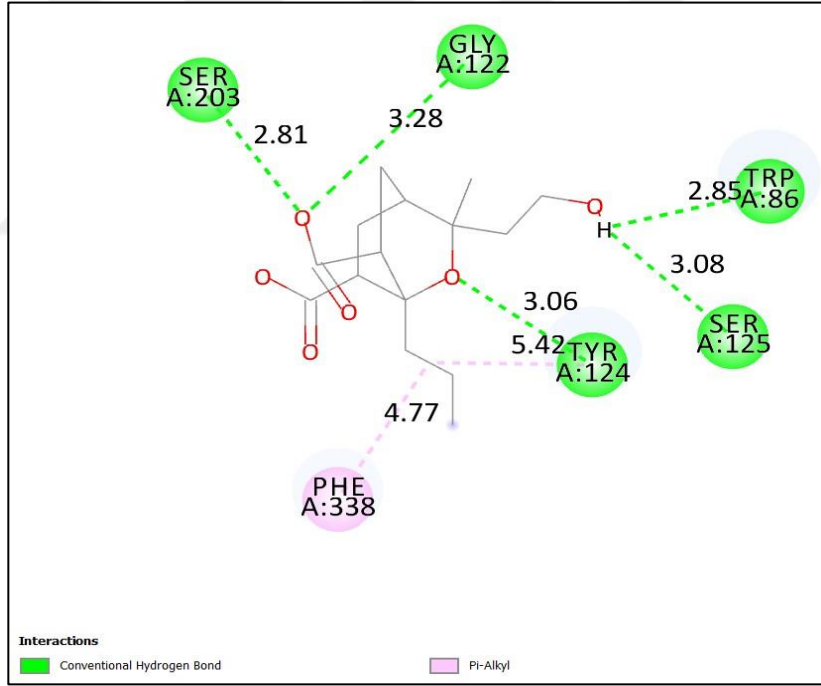
Şekil 36: 1,8-Cineole türevi (T9) ADME özellikleri



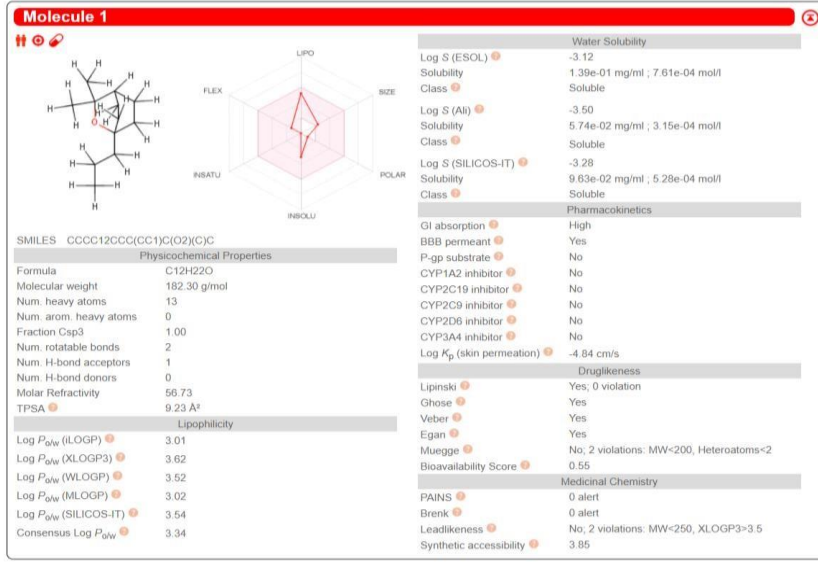
Şekil 37: 1,8-cineole Türevi (T12)'ün AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



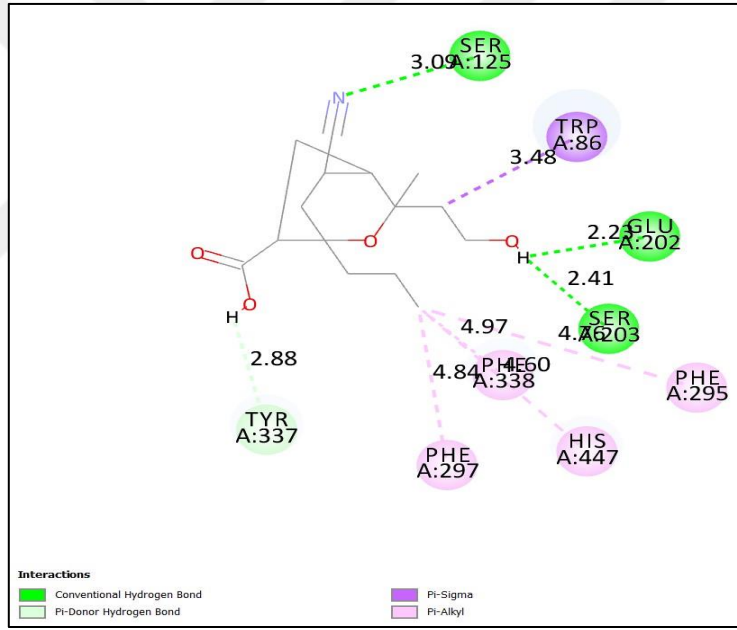
Şekil 38: 1,8-cineole türevi (T12) ADME özellikleri



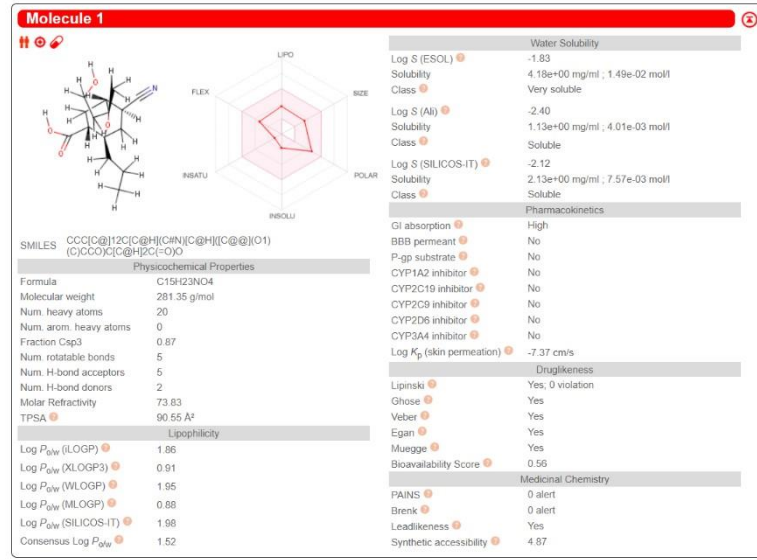
Şekil 39: 1,8-cineole Türevi (T13)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



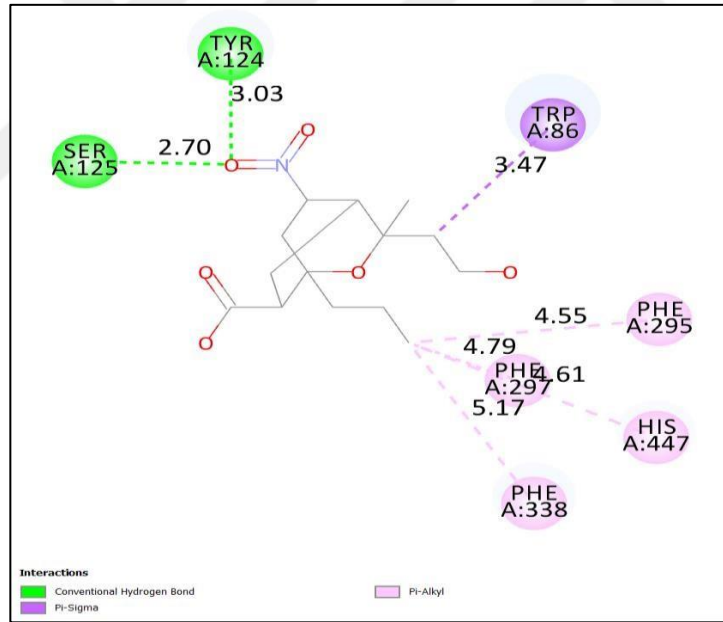
Şekil 40: 1,8-cineole türevi (T13) ADME özellikleri



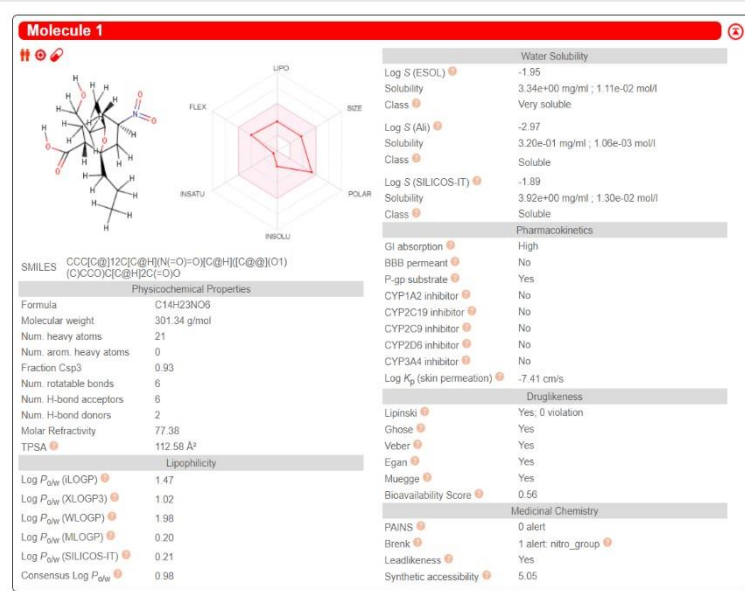
Şekil 41: 1,8-cineole Türevi (T14)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



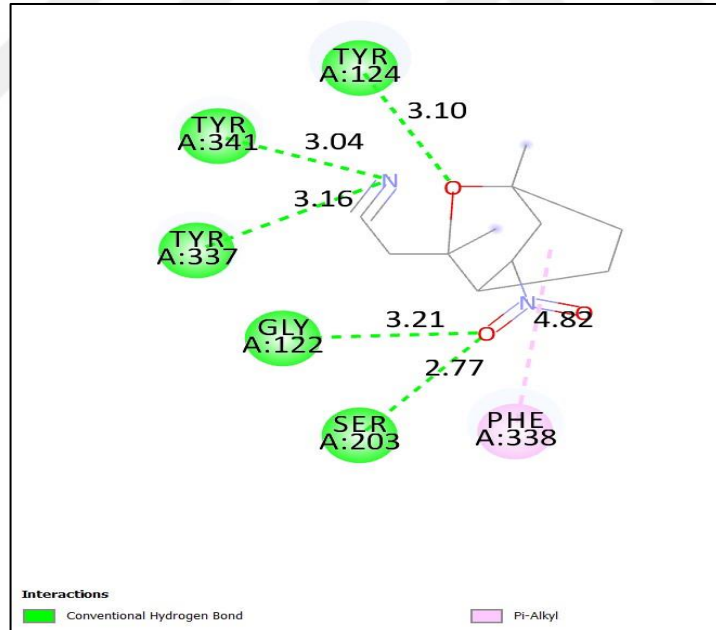
Şekil 42: 1,8-cineole türevi (T14) ADME özellikleri



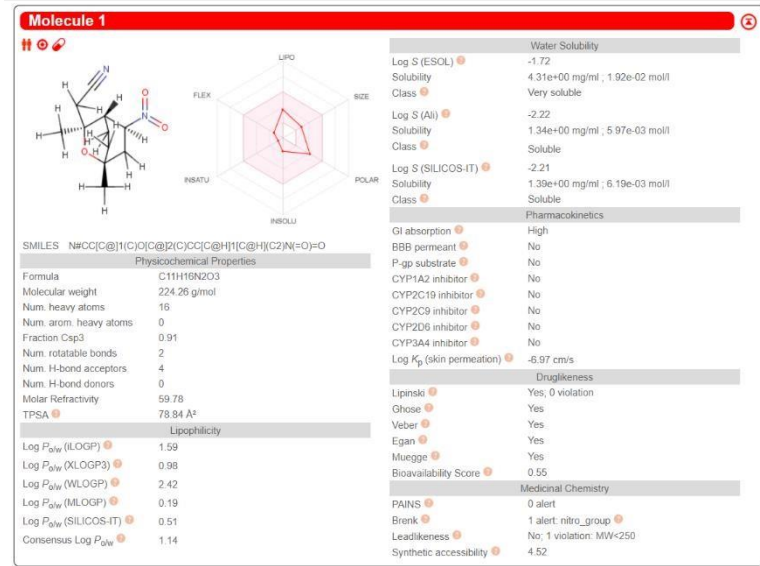
Şekil 43: 1,8-cineole Türevi (T17)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



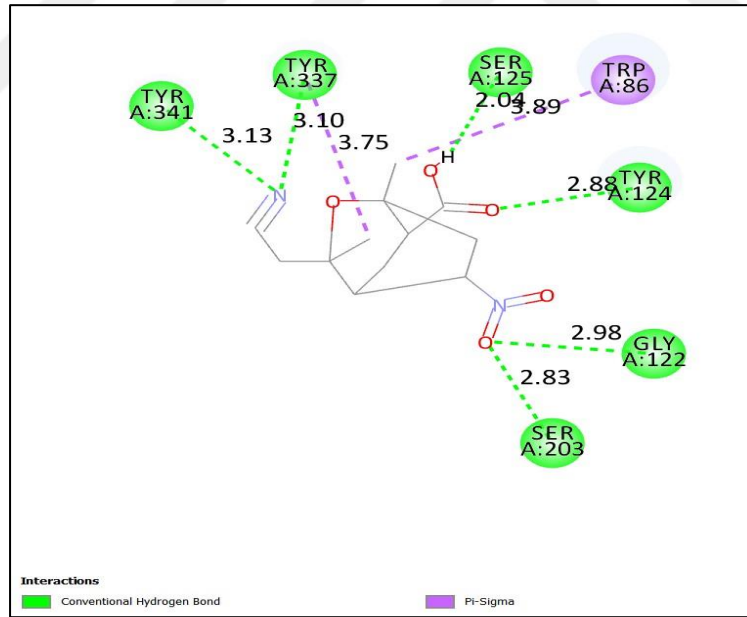
Şekil 44: 1,8-cineole türevi (T17) ADME özellikleri



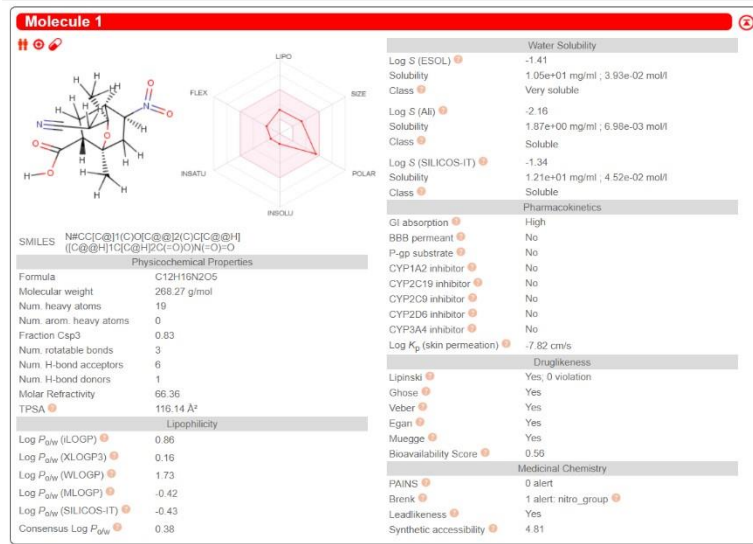
Şekil 45: 1,8-cineole türevi (T20)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



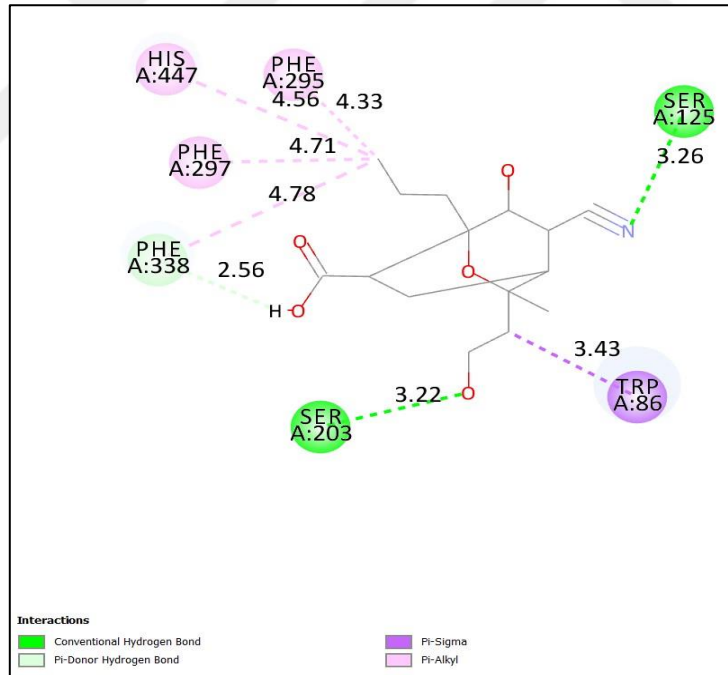
Şekil 46: 1,8-cineole türevi (T20) ADME özellikleri



Şekil 47: 1,8-cineole türevi (T22)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı

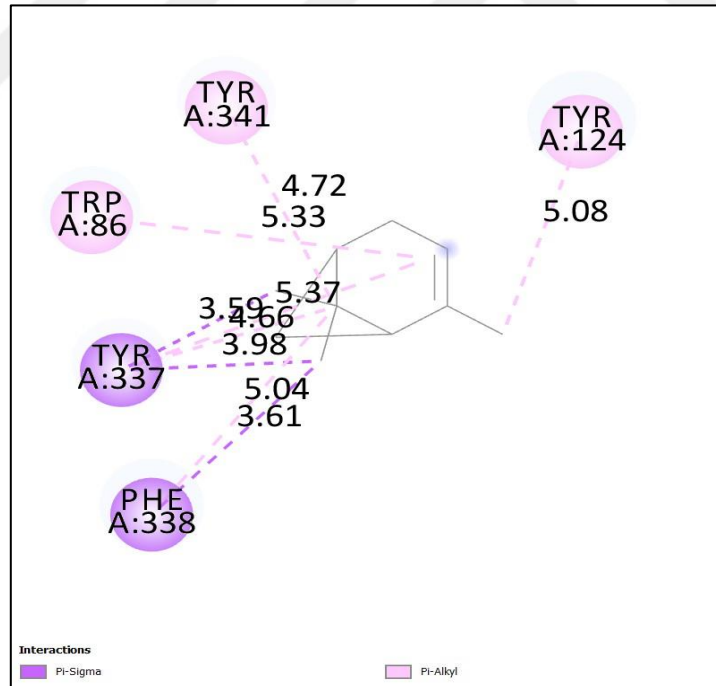


Şekil 48: 1,8-cineole türevi (T22) ADME özellikleri

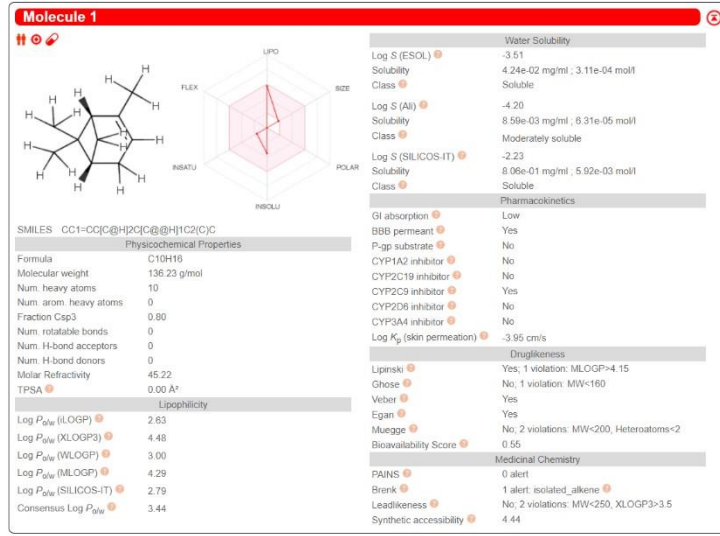


Şekil 49: 1,8-cineole türevi (T23)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı

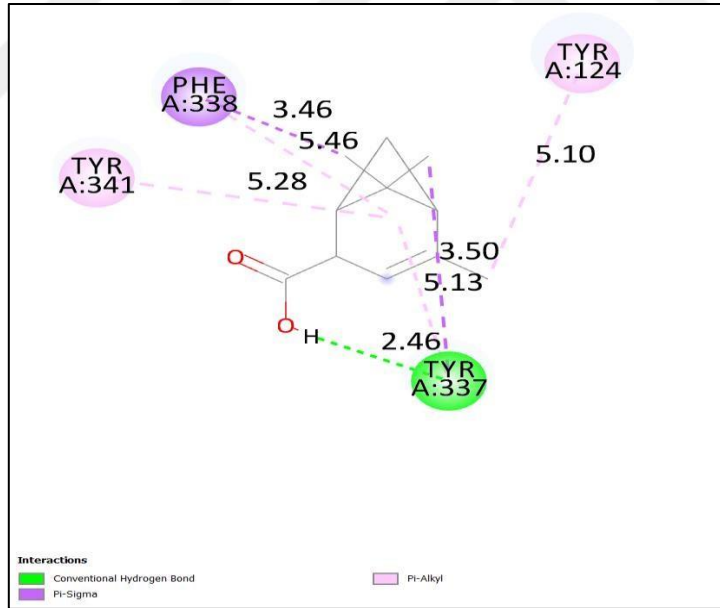
T14			337	341			338		122	447	
T15			337	341	203						
T16			337	341			338			448	74
T17			337	341			338	121			74
T18			337	341	203		338				
T19	86	124	337	341		297	338				
T20	86		337	341			338				
T21	86		337				338		122		



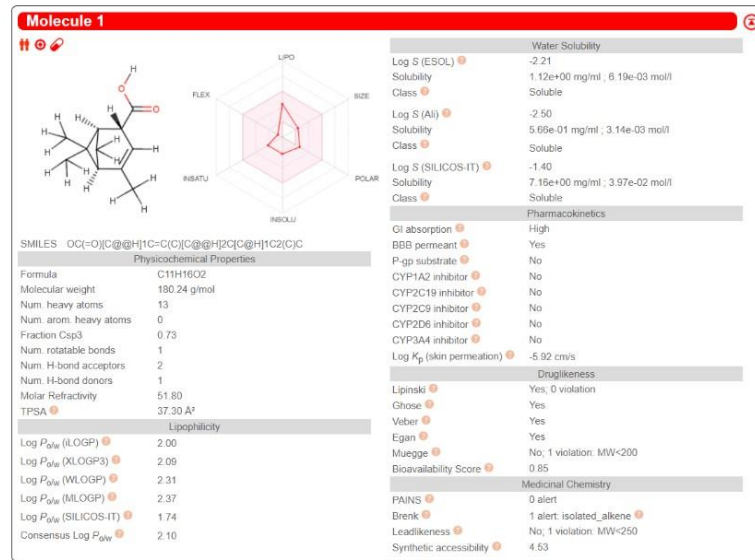
Şekil 51: α -pinen (T0)'in AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



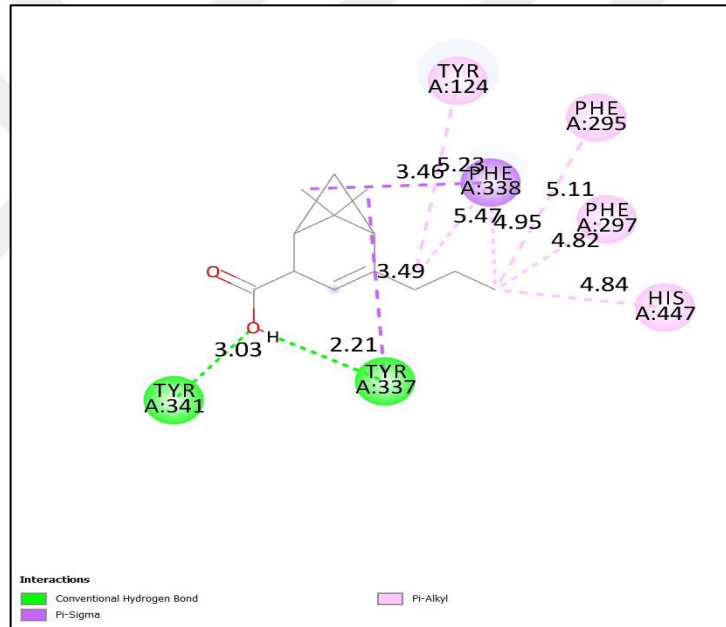
Şekil 52: α -pinen (T0) ADME özellikleri



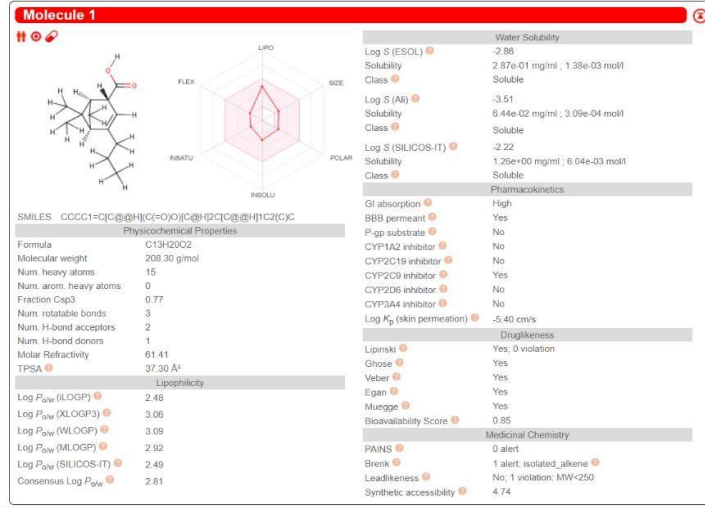
Şekil 53: α -pinen türevi (T5)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



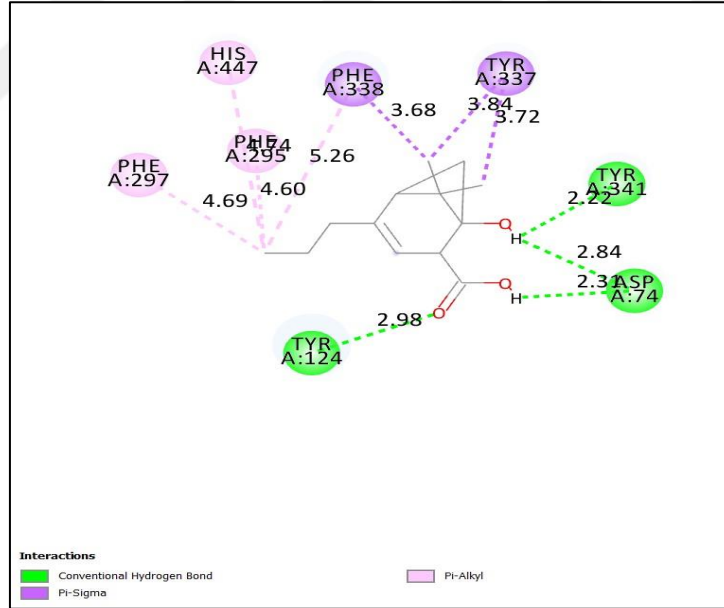
Şekil 54: α -pinen türevi (T5) ADME özellikleri



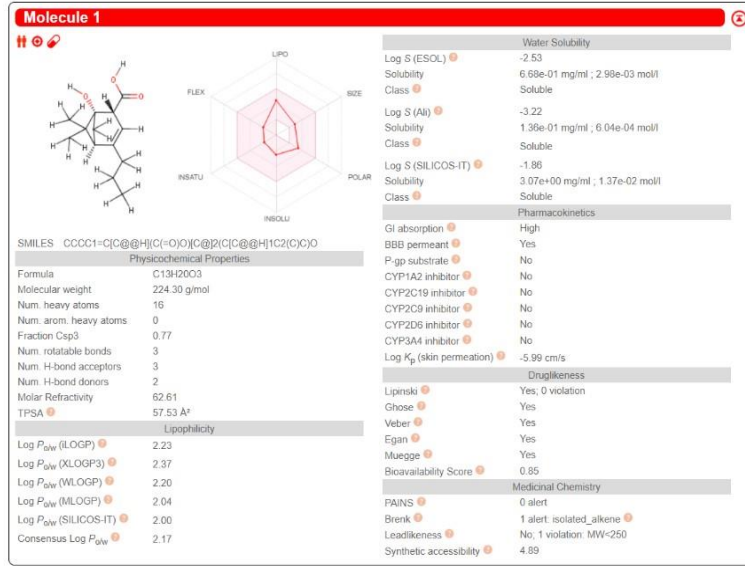
Şekil 55: α -pinen türevi (T10)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



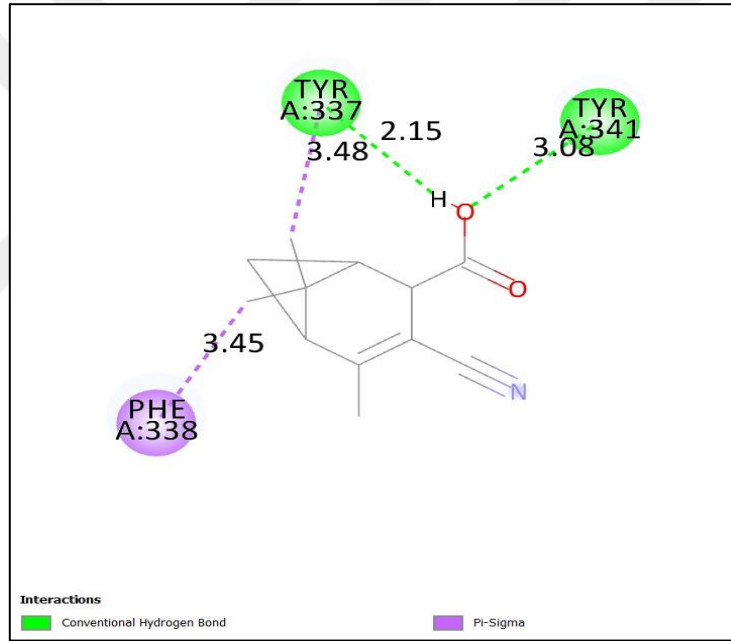
Şekil 56: α-pinen türevi (T10) ADME özellikleri



Şekil 57: α-pinen türevi (T11)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



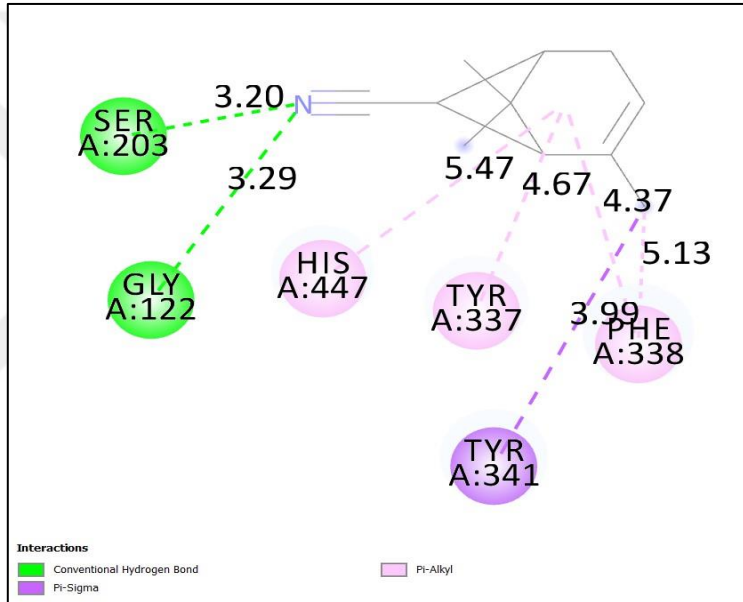
Şekil 58: α-pinen türevi (T11) ADME özellikleri



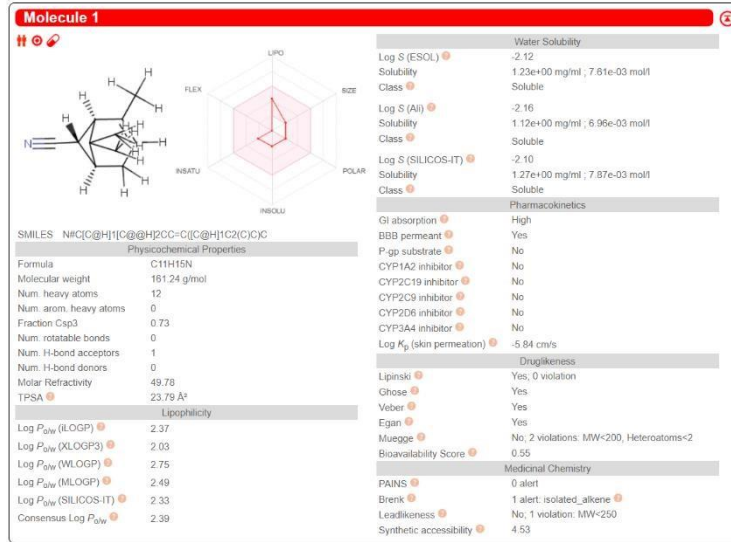
Şekil 59: α-pinen türevi (T14)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



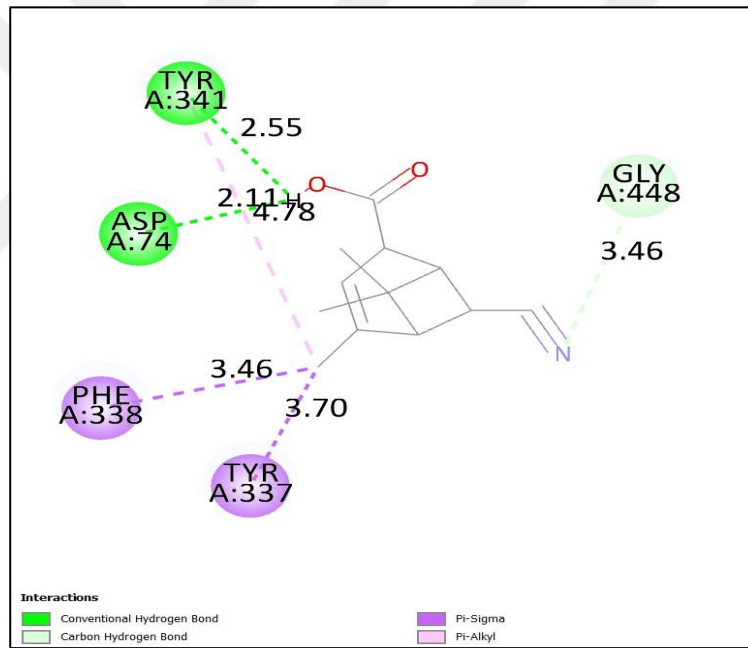
Şekil 60: α -pinen türevi (T14) ADME özellikleri



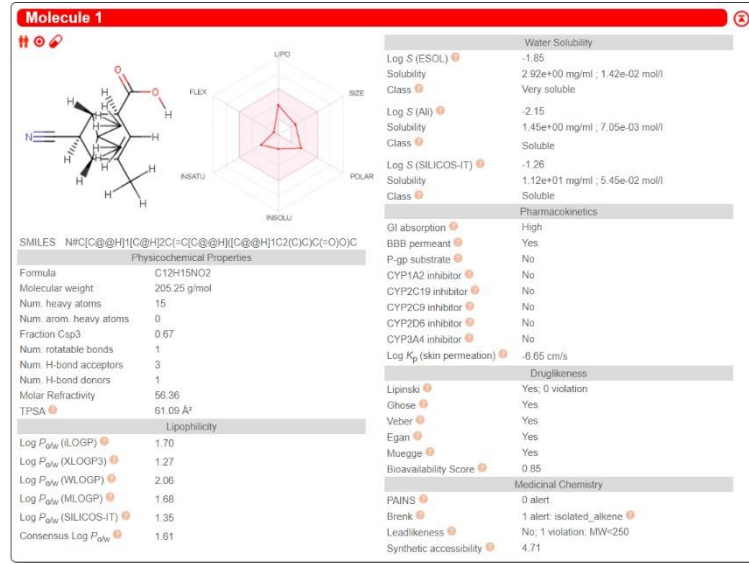
Şekil 61: α -pinen türevi (T15)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



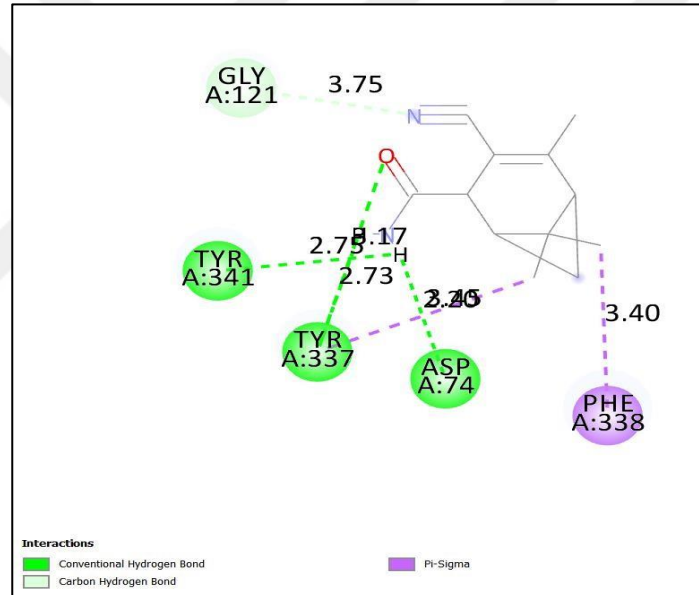
Şekil 62: α-pinene türevi (T15) ADME özellikleri



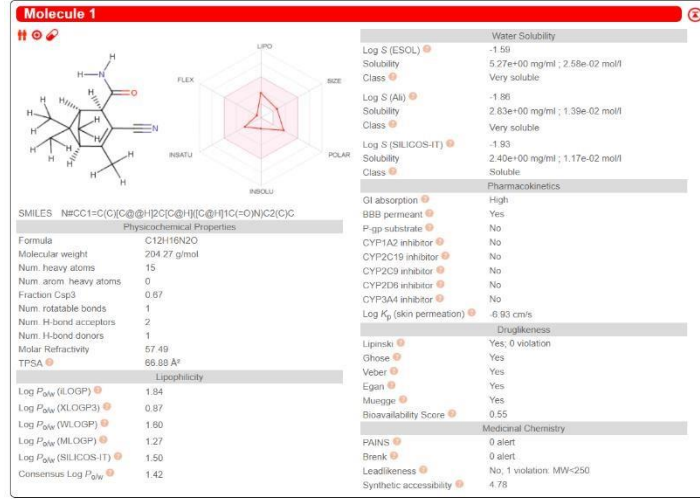
Şekil 63: α-pinene türevi (T16)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



Şekil 64: α-pinen türevi (T16) ADME özellikleri



Şekil 65: α-pinen türevi (T17)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



Şekil 66: α -pinen türevi (T17) ADME özellikleri

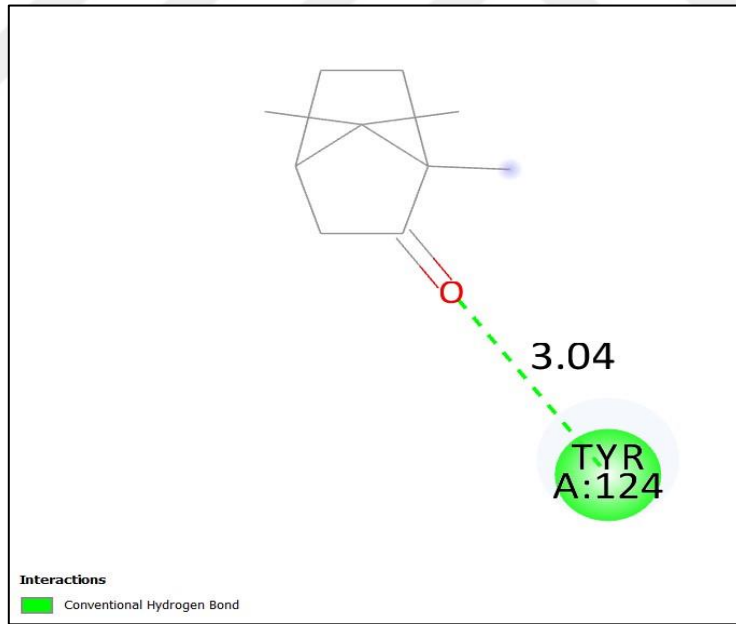
4.2.4. Kamfor ve Türevlerinin AChE ile Amino Asit Etkileşim Bölgeleri

Kamfor ve oluşturulan çeşitli türevlerinin hedef yapı AChE (PDB: 4EY7)'nin bağlanma bölgesindeki amino asitlerle yaptığı etkileşim Tablo 24'te gösterilmiştir.

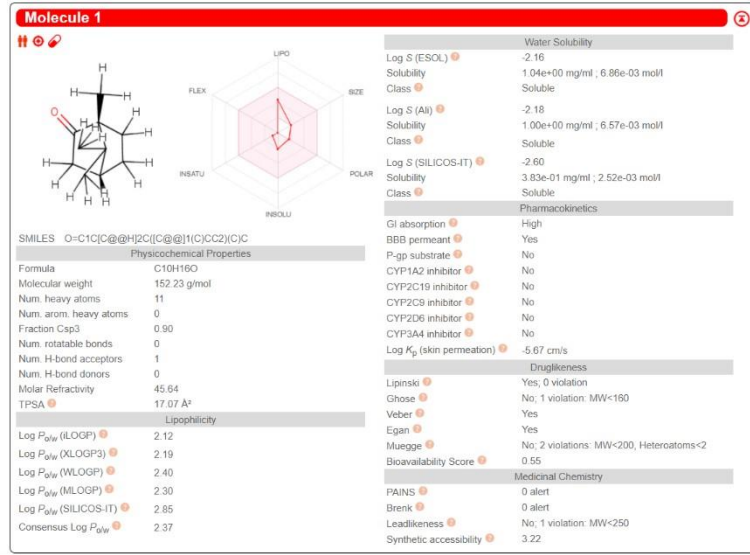
Tablo 24: Kamfor molekülü ve türevleri aminoasit etkileşim bölgeleri

	TRP	TYR	TYR	TYR	TYR	SER	SER	PHE	GLY	GLY	HIS	ASP	GLU
T0		124											
T1	86	124			341								
T2		124					203			122			
T3	86			337	341							74	
T4		124		337			203						
T5					341								
T6	86	124		337	341							74	
T7		124		337									
T8		124					203			122			
T9		124		337	341			338					
T10					341			338					
T11	86	124		337	341			338			447		

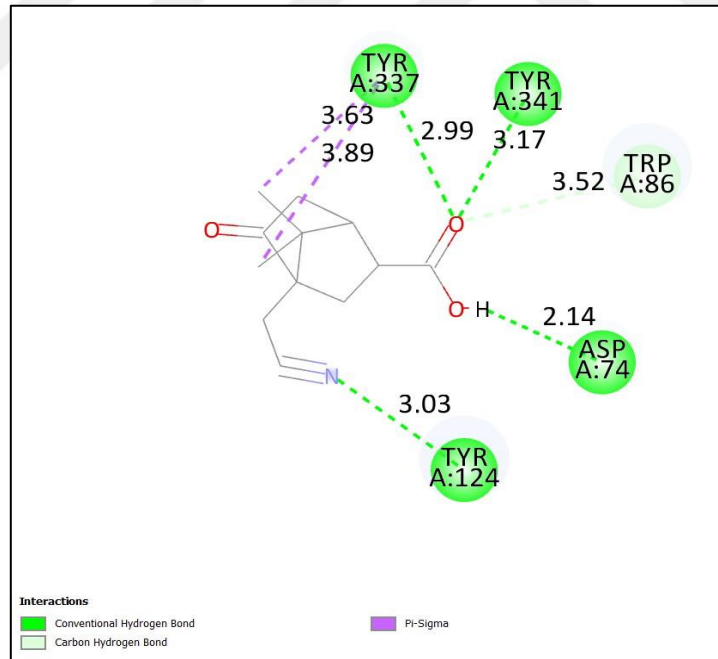
T12	86	124		337					
T13		124				203		122	
T14	86	124		337		203		122	
T15		124		337		203	121		
T16	86	124				203	121		
T17				337					74
T18		124	133		341	125			
T19	86	124		337		203			202
T20	86	124					338	447	



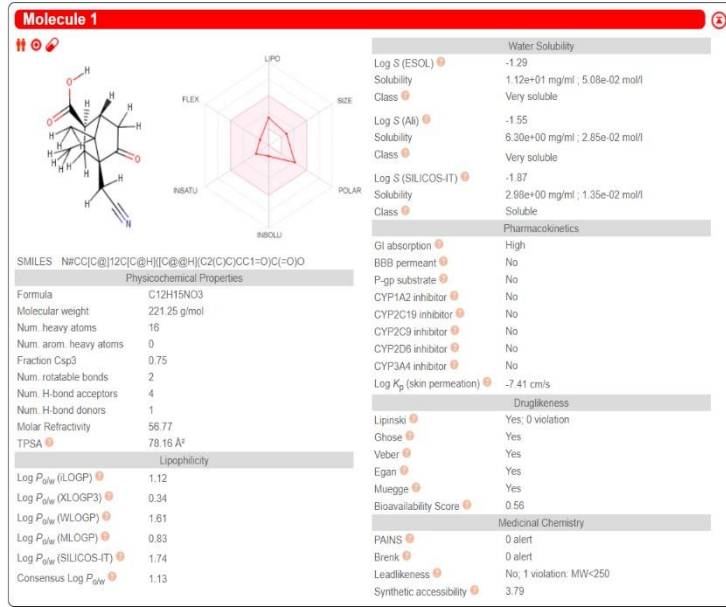
Şekil 67: Kamfor (T0)'un AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



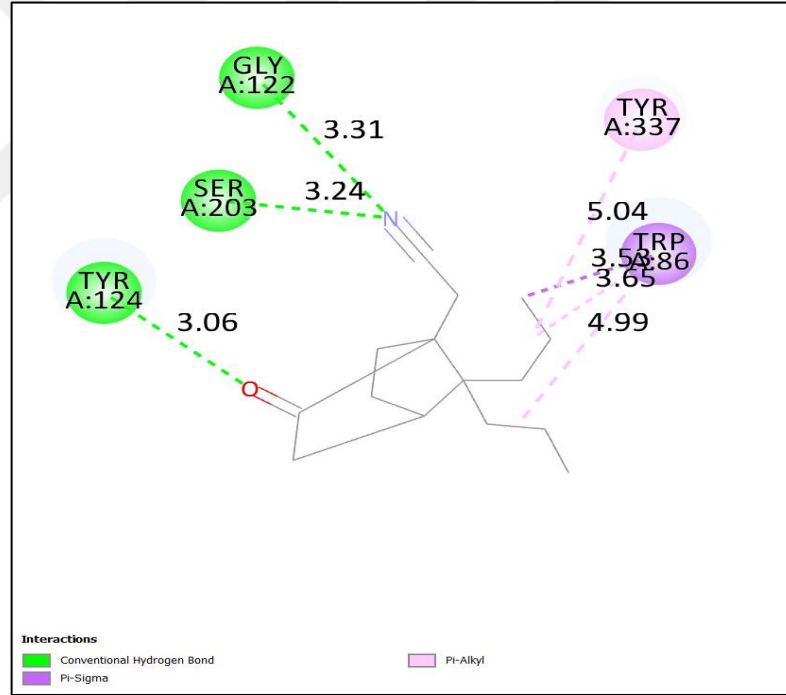
Şekil 68: Kamfor (T0) ADME özellikleri



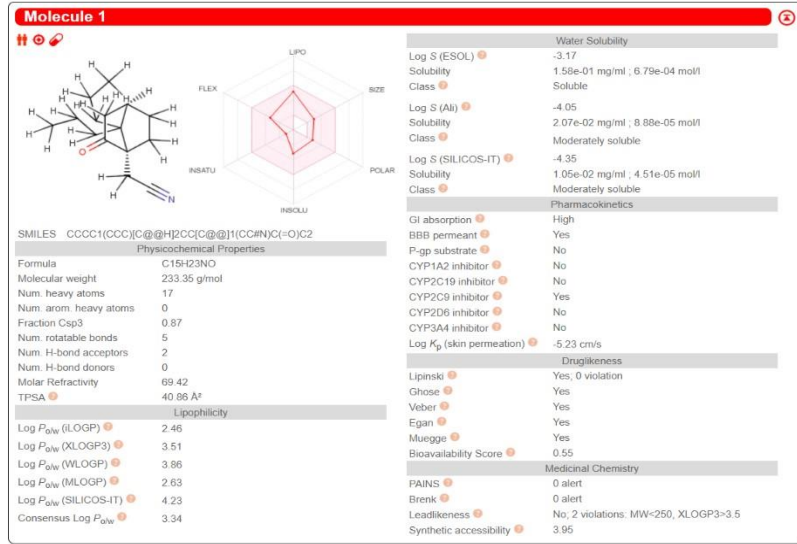
Şekil 69: Kamfor türevi (T6)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



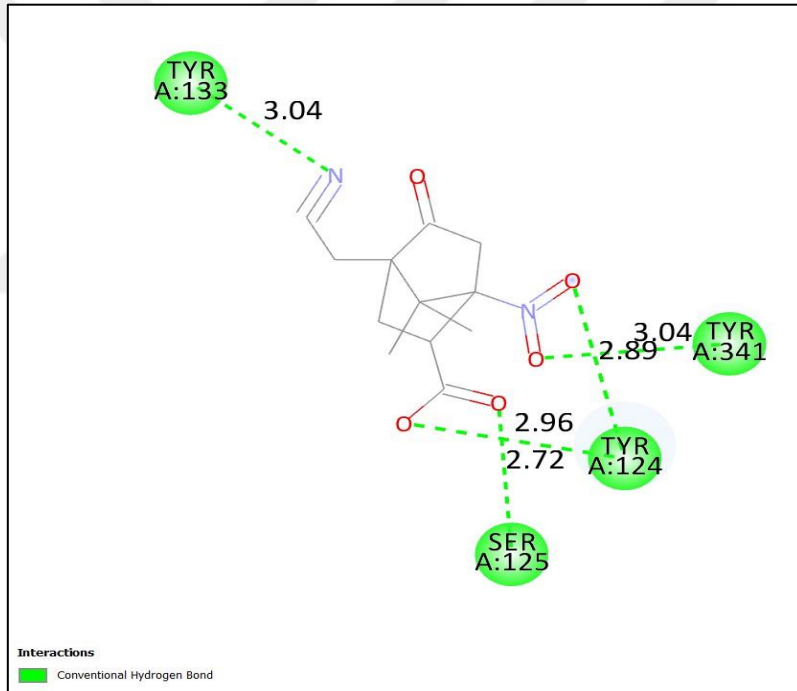
Şekil 70: Kamfor türevi (T6) ADME özellikleri



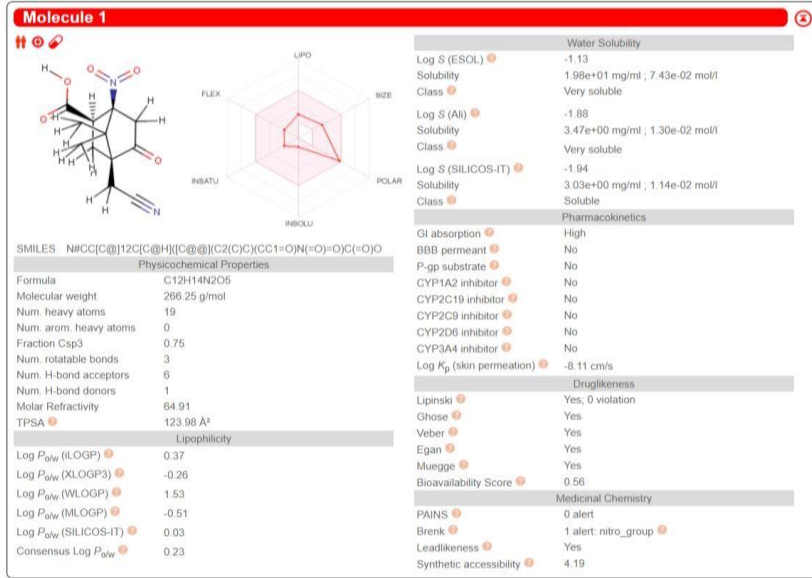
Şekil 71: Kamfor türevi (T14)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



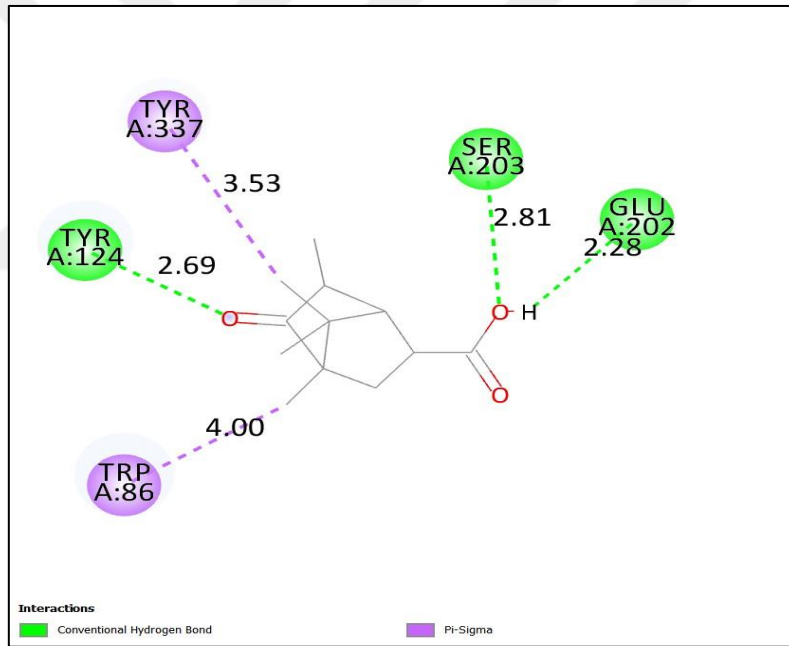
Şekil 72: Kamfor türevi (T14) ADME özellikleri



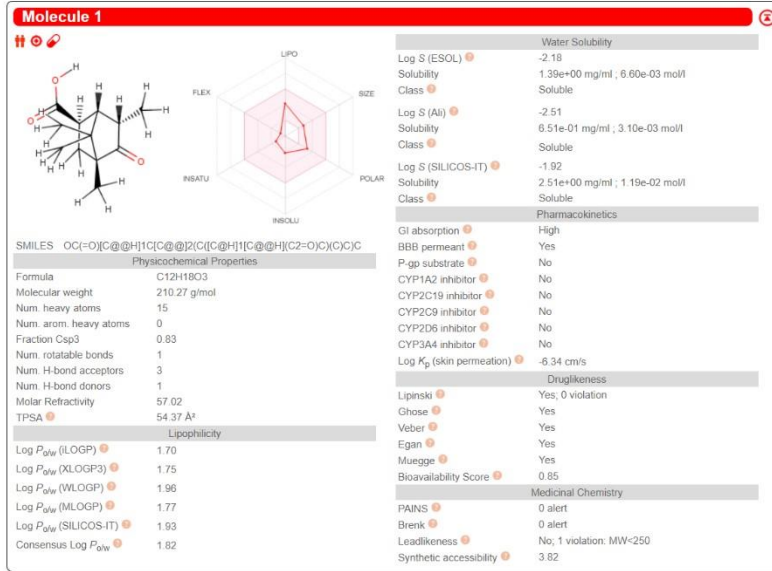
Şekil 73: Kamfor türevi (T18)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



Şekil 74: Kamfor türevi (T18) ADME özellikleri



Şekil 75: Kamfor türevi (T19)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



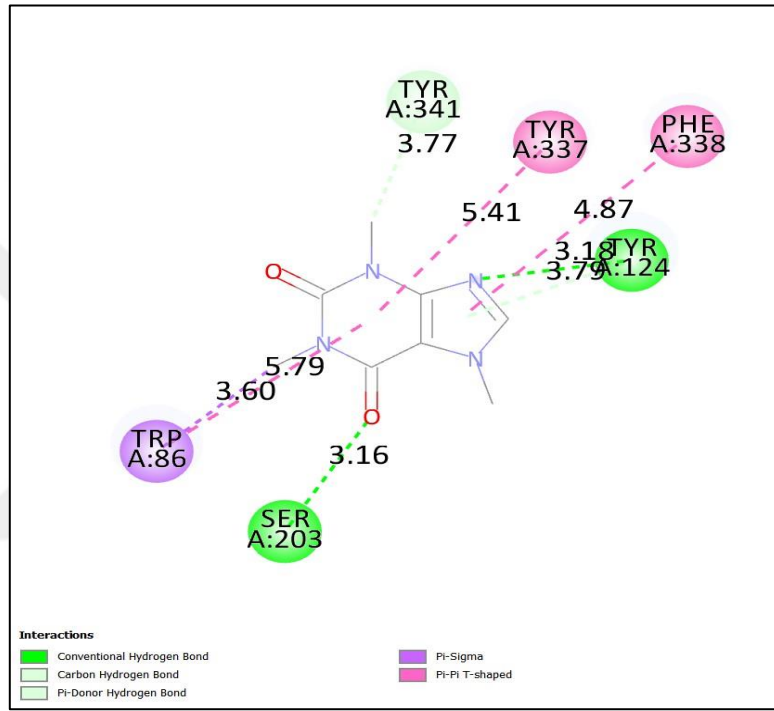
Şekil 76: Kamfor türevi (T19) ADME özellikleri

4.2.5. Kafein ve Türevlerinin AChE ile Amino Asit Etkileşim Bölgeleri

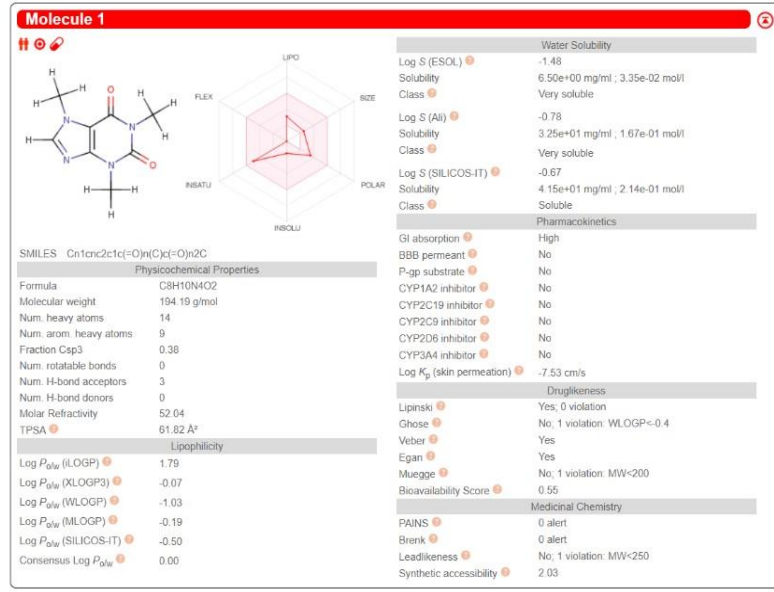
Kafein molekülü ve oluşturulan çeşitli türevlerinin hedef yapı AChE (PDB: 4EY7)'nin bağlanma bölgesindeki amino asitlerle yaptığı etkileşim Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25: AChE ile Kafein molekülü ve Türevleri Arasında Aminoasit- Ligand Etkileşim Bölgeleri

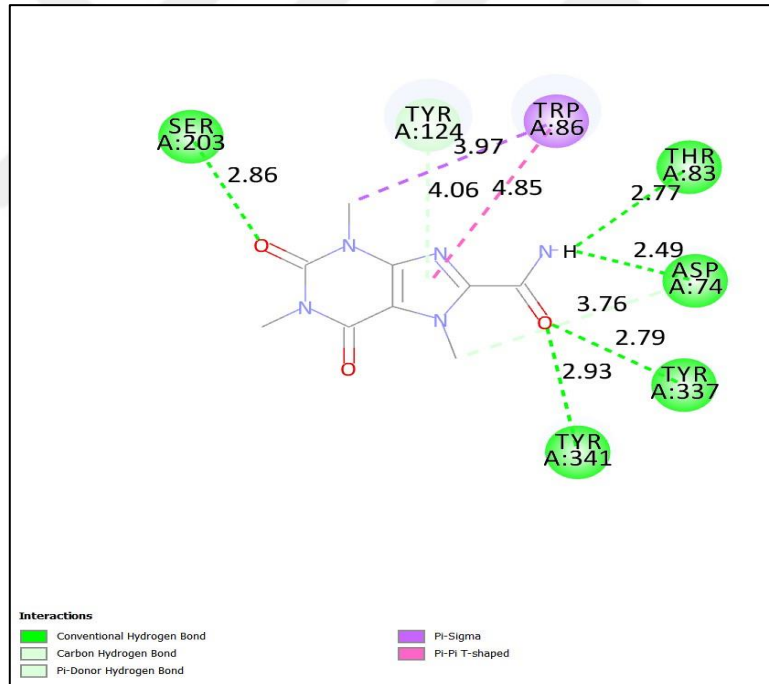
	TRP	TRP	TYR	TYR	TYR	TYR	SER	SER	PHE	PHE	PHE	GLY	GLY	GLY	GLU	HIS	ASP	THR	ALA	ASN
T0	86		124		337	341		203			338									
T1	86		124			341		203												
T2	86		124		337	341		203									74	83		
T3	86		124		337	341		203									74	83		
T4			124		337	341		203						122	202	447				
T5			124		337	341		203			338				202		74			
T6	86		124				125													
T7	86		124			341		203			338		121			447				
T8	86	236	124		337			203	295	297	338					447				
T9		236	124		337	341		203	295	297	338					447				204
T10	86		124	133	337	341	125				338									
T11	86	236	124		337	341		203	295	297	338					447				
T12	86	236	124			341		203	295	297	338		121			447				
T13	86	286	124		337	341		203	295	297	338				202	447				
T14	86		124			341		203					121							
T15	86	236	124			341		203	295	297						447				
T16	86		124		337	341		203					121							
T17	86	236	124		337	341		203	295	297						447				
T18	86		124	133	337	341	125				338									
T19	86		124	133			125					120			202					87
T20	86		124		337	341		203									74			



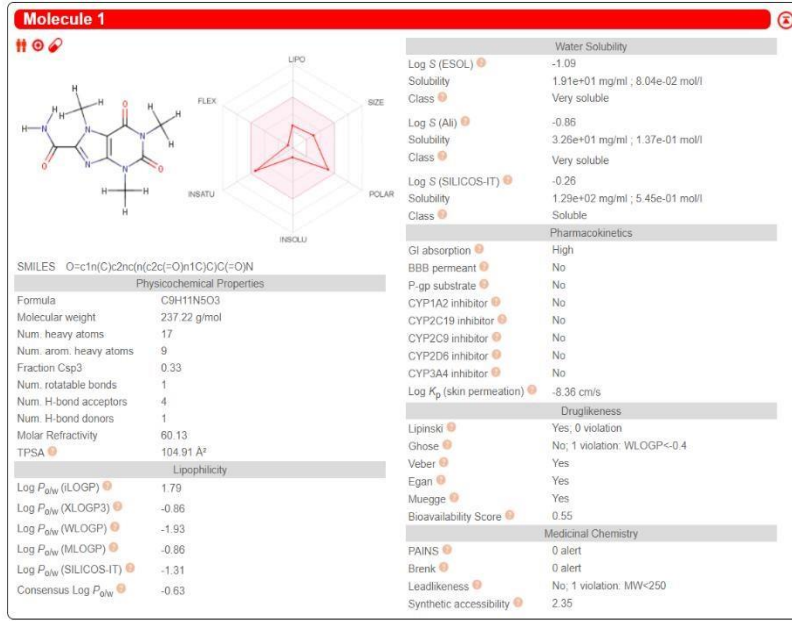
Şekil 77: Kafein molekülü (T0)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



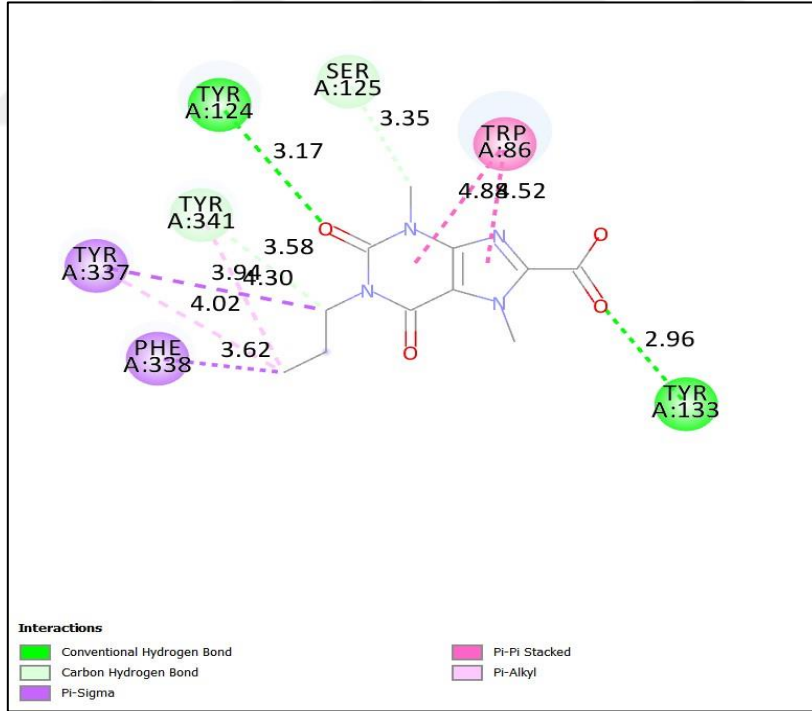
Şekil 78: Kafein molekülü (T0) ADME özellikleri



Şekil 79: Kafein türevi (T2)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



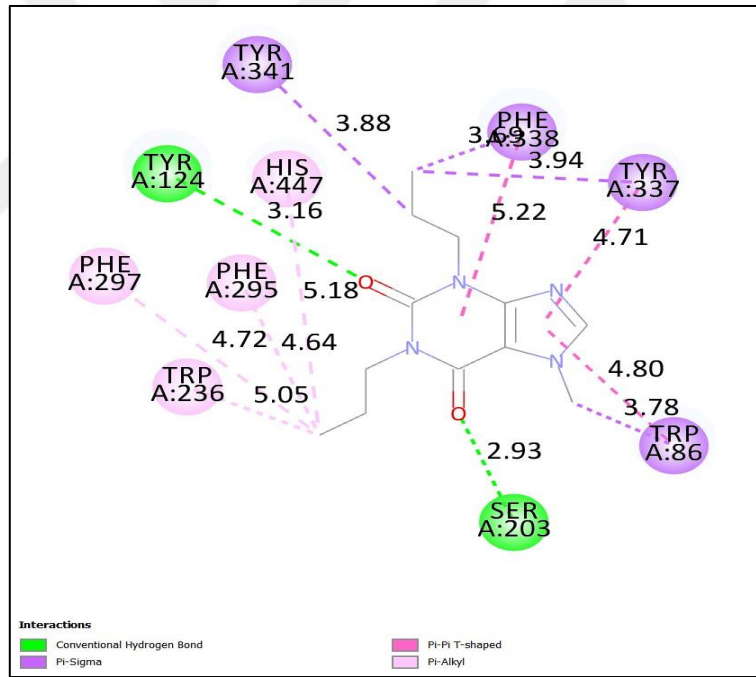
Şekil 80: Kafein türevi (T2)'nin ADME özellikleri



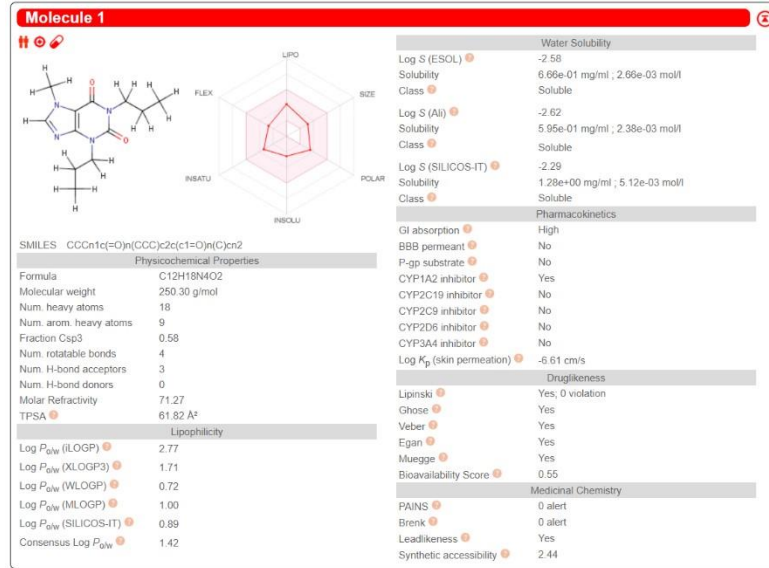
Şekil 81: Kafein türevi (T10)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



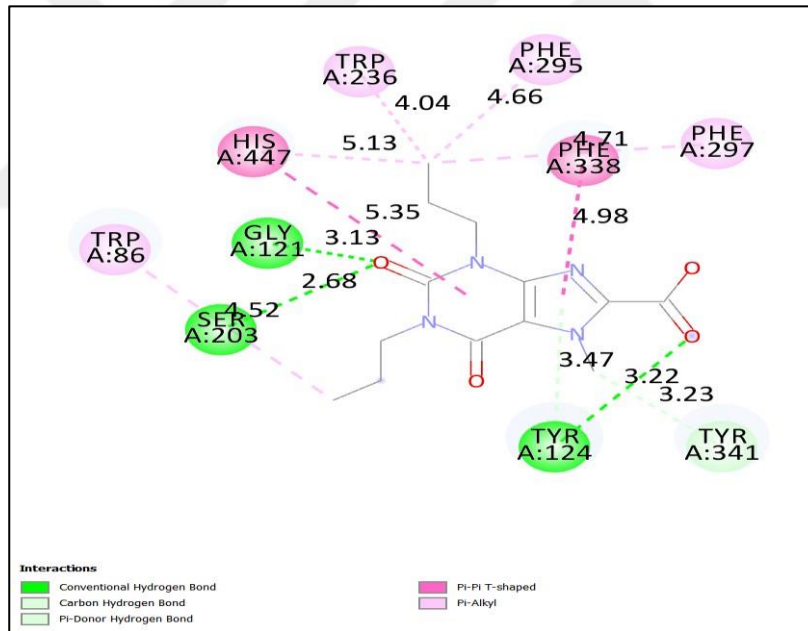
Şekil 82: Kafein türevi (T10)'nin ADME özellikleri



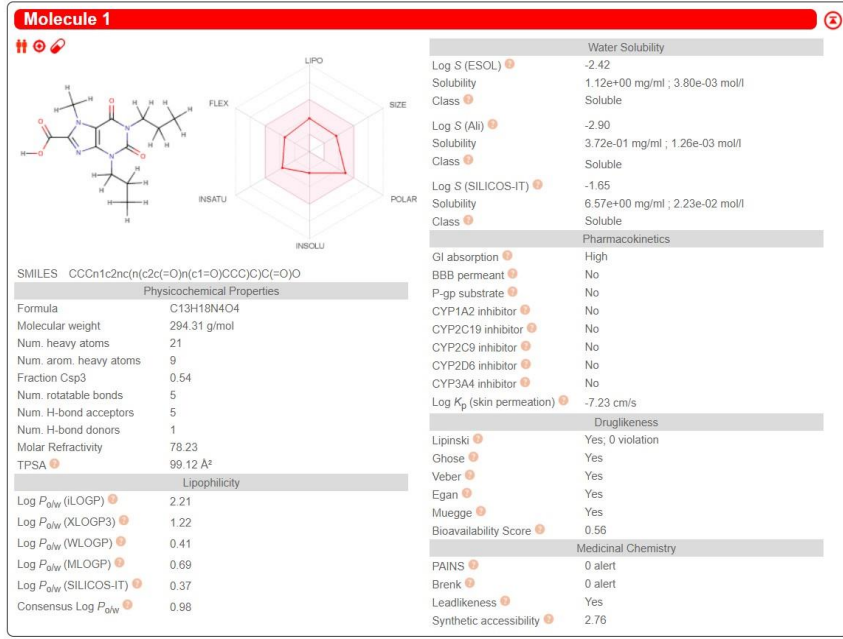
Şekil 83: Kafein türevi (T11)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



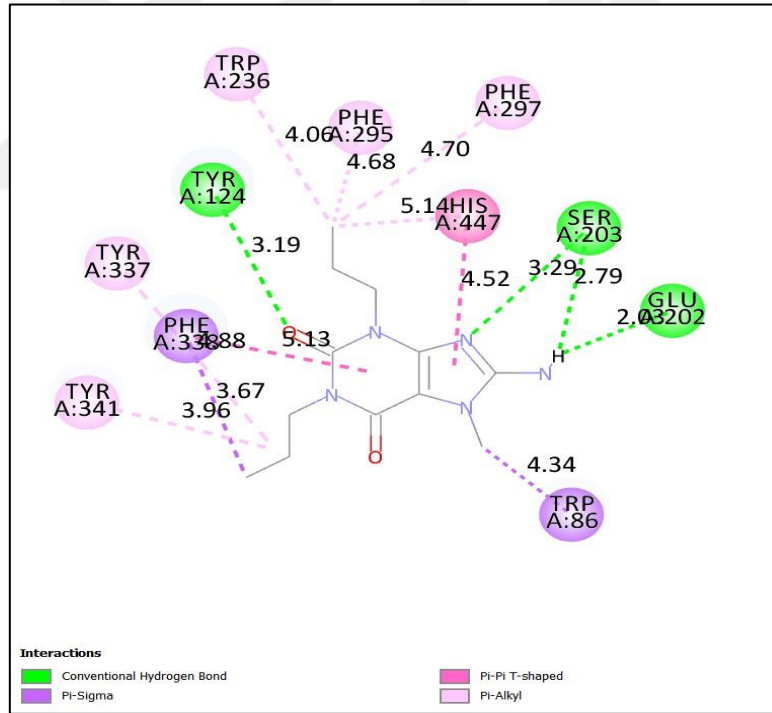
Şekil 84: Kafein türevi (T11)'nin ADME özellikleri



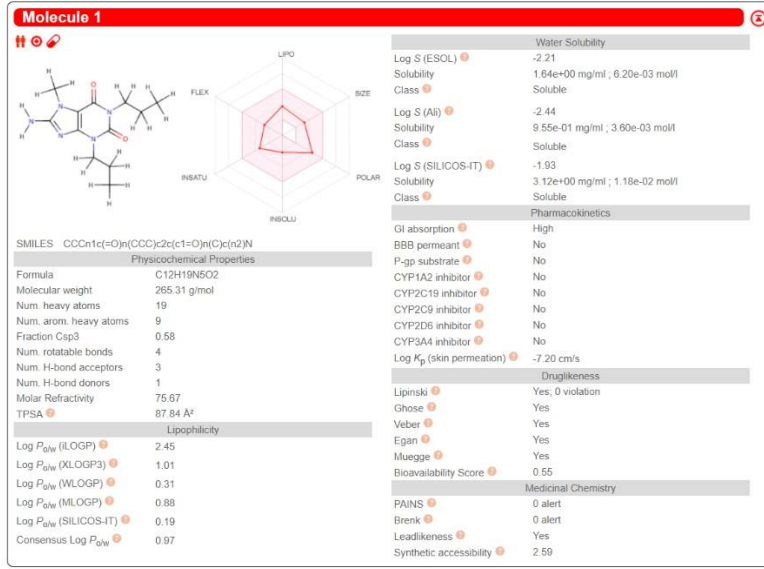
Şekil 85: Kafein türevi (T12)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



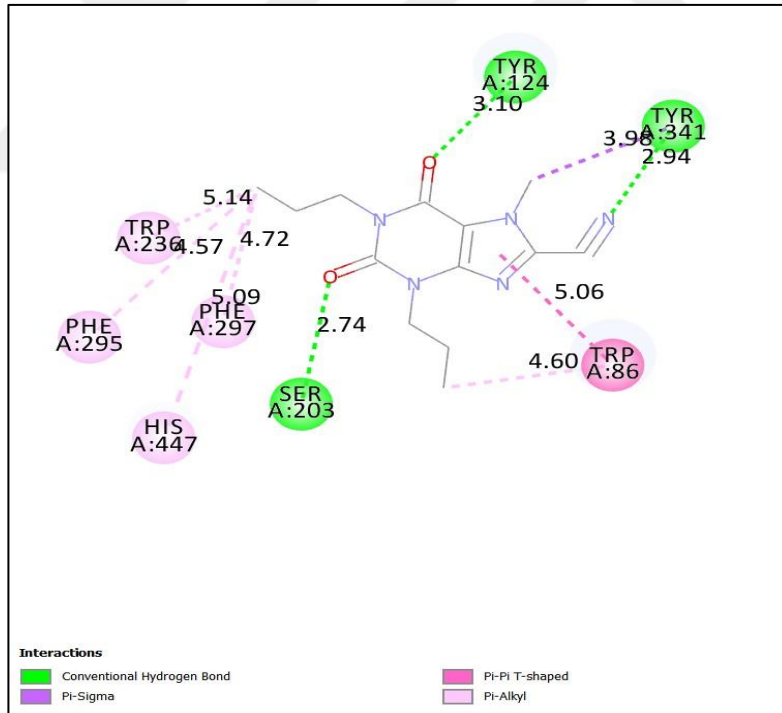
Şekil 86: Kafein türevi (T12)'nin ADME özellikleri



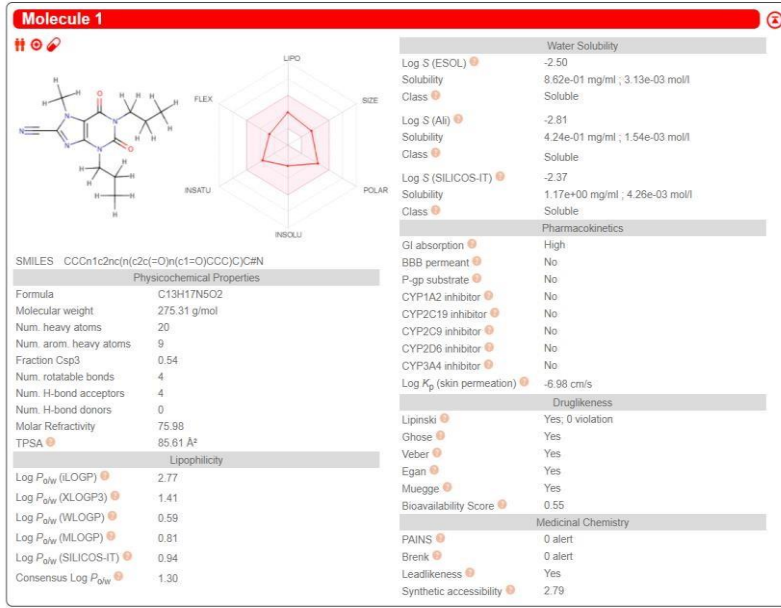
Şekil 87: Kafein türevi (T13)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



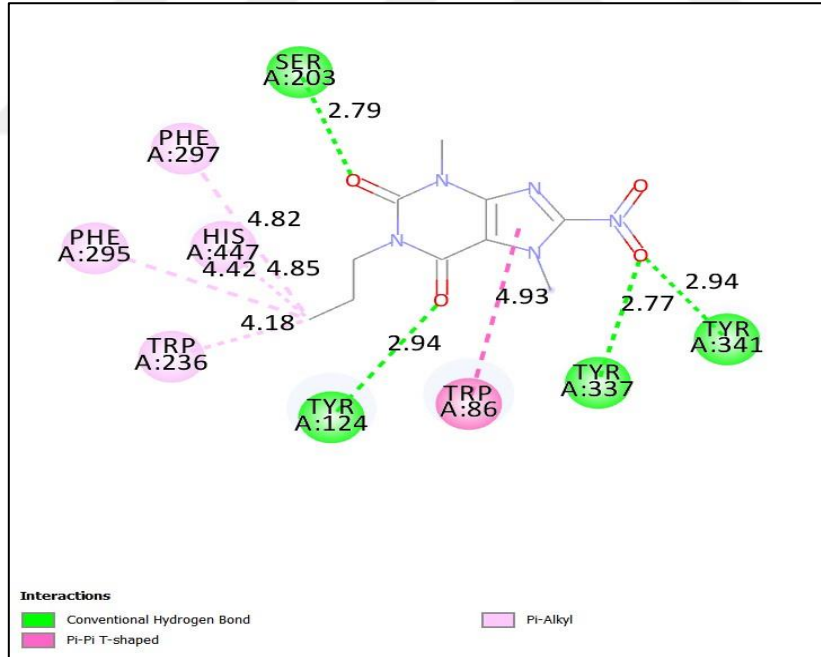
Şekil 88: Kafein türevi (T13) ADME özellikleri



Şekil 89: Kafein türevi (T15)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



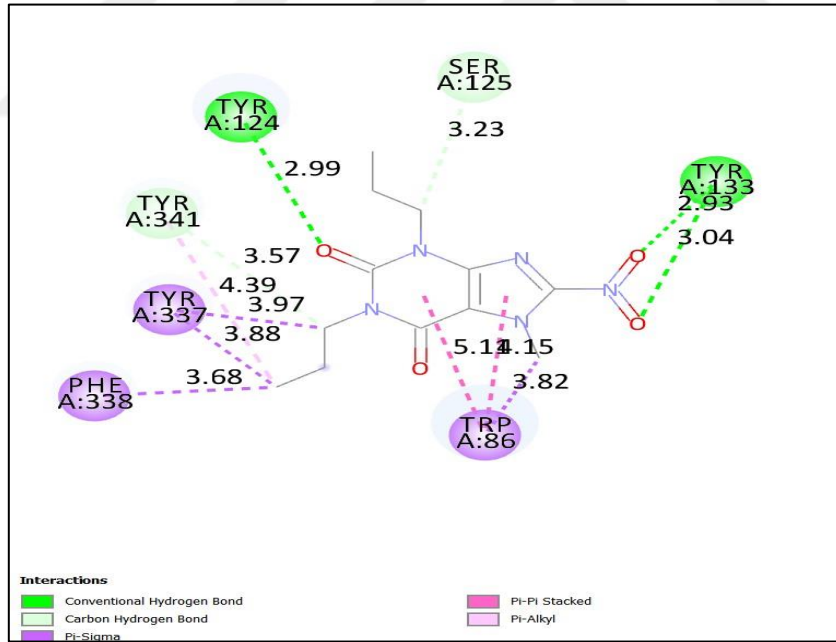
Şekil 90: Kafein türevi (T15) ADME özellikleri



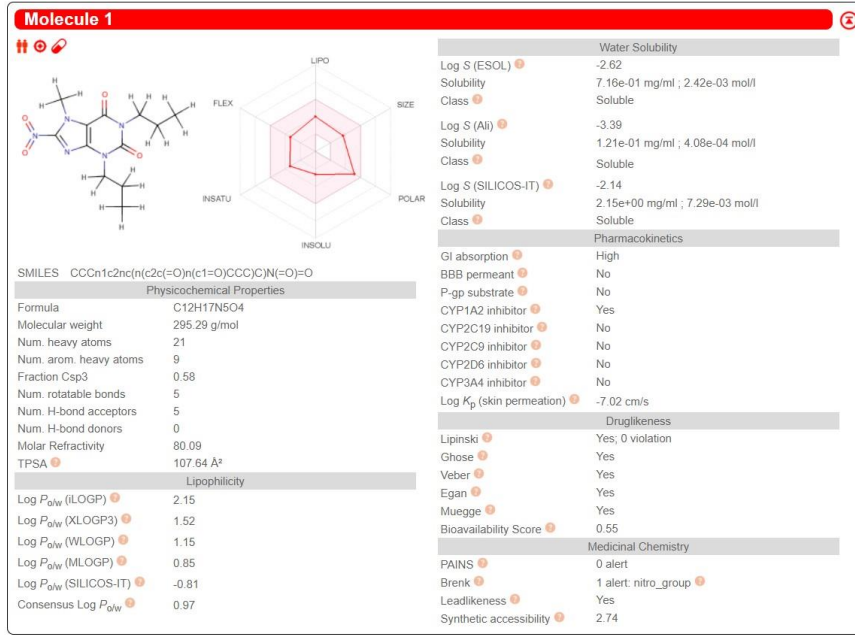
Şekil 91: Kafein türevi (T17)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



Şekil 92: Kafein türevi (T17) ADME özellikleri



Şekil 93: Kafein türevi (T18)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



Şekil 94: Kafein türevi (T18) ADME özellikleri

5.TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, zerdeçal bitkisinin köklerinden elde edilen kurkumin molekülü, endemik bir adaçayı türü olan *Salvia Fruticosa* bitkisinden elde edilen etken maddeler 1,8-cineole, α -pinen, kamfor ve birçok bitkide bulunan kafeinin AChE üzerindeki inhibisyon etkisi hesaplanmış ve çeşitli türevlendirme işlemleri yapılarak sonuçlar hesaplamalı kimya yöntemleriyle incelenmiştir. Böylelikle AH'nin tedavisinde önemli bir yaklaşım olan AChEI'lere alternatif, yeni aday ilaç molekülleri bulma çalışmalarına katkı sağlanmak amaçlanmıştır.

Yapılan bir çalışmada FDA onaylı AChEI ilaçlar olan Donepezil, Galantamine ve Rivastigmine ile AutoDock Vina programı kullanılarak yapılan kenetlenme çalışması sonucu elde edilen bağlanma enerjileri Tablo 26'da gösterilmiştir (M.Rejwan Ali ve ark., 2017). Bu tez çalışmasında seçilen ve türevlendirme işlemleri uygulanan 5 aktif molekülün doğal formlarının AChE ile kenetlenme enerjileri ise Tablo 27' de verilmiştir.

Tablo 26: FDA Onaylı AChEI İlaçların AChE ile Bağlanma Afiniteleri

ACHEI İLAÇLAR	BAĞLANMA ENERJİSİ (KKAL.MOL ⁻¹)
DONEPEZİL	-11,7

GALANTAMİNE	-9,2
RİVASTİGMİNE	-7,7

Tablo 27: Tez Çalışmasına Kullanılan Bitki Etken Maddelerin AChE ile Bağlanma Enerjileri

MOLEKÜL İSMİ	BAĞLANMA ENERJİSİ (KCAL/MOL)
KURKUMİN	-10,8
1,8-CİNEOLE	-6,9
A-PİNEN	-6,9
KAMFOR	-7,0
KAFEİN	-6,9

Bu çalışmada hesaplanan kurkumin molekülü ve türevlendirme işlemiyle elde edilen bazı daha düşük enerjili kurkumin türevlerinin AChE ile bağlanma enerjileri Tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 28: AChE ile Düşük Bağlanma Enerjisi Elde Edilen Bazı Kurkumin Türevleri

KURKUMİN MOLEKÜLÜ VE TÜREVLERİ	BAĞLANMA ENERJİSİ (KCAL.MOL ⁻¹)
KURKUMİN (T0)	-10,8
T10	-11,4
T18	-11,5
T33	-11,5
T35	-11,4
T49	-11,4
T50	-11,3

Kurkumin molekülü doğal formunda AChE için -10,8 Kkal.mol⁻¹ değeri ile Donepezil ve Galantamine’den daha düşük enerjili bağlanma enerjisi göstermiştir fakat kurkumin doğal halinde SwissADME’de İnsatu bölgesinden pembe alan dışına taşmaktadır. İnsaturasyon sorunu halkalardaki fonksiyonel gruplarda değişiklik yapılan T1, T2, T3 türevlerinde devam ederken, T4 türevinde molekülün R6 ile R7 ve R6’ ile R7’ arasındaki çift bağlar kaldırılması ve karbon atomlarına H takılması sonucu elde edilen kurkumin türevi SwissADME’de pembe alan içinde yer almıştır, sonraki türevlendirme T4 türevinde

uygulandığı gibi moleküldeki çift bağların çift bağların kaldırılmasıyla devam ettirilmiştir. Buna ek olarak T4 türevi incelendiğinde çift bağların kaldırılmasıyla SwissADME’de pembe alanda Flex bölgesinde bir miktar artış gözlemiştir buradan yola çıkılarak çift bağların kaldırılmasıyla kurkumin molekülünün daha esnek ve dönelir özellik kazandığı da gözlemlenmiştir.

Kurkumine bağlı -OH gruplarındaki H atomlarının, AChE aktif bölgesinde nötral özellik gösteren Tyr133 ve yüksek hidrofilik özellik gösterdiği bilinen Glu202 ile güçlü hidrojen bağı yaptığı gözlenmiştir.

Kurkumin molekülünde aromatik halkalara bağlı olan metoksi gruplarının hidrofobik özellik gösteren Trp86 ve Trp286 amino asitleri ile zayıf π - π istifleme etkileşimi yaptığı görülmüştür. Metoksi gruplarından sırasıyla bir tanesi ve her iki tanesinin kaldırılmasıyla elde edilen T2 ve T3 türevlerinde bağlanma enerjisinin kurkumin molekülünün doğal formuna göre değişmediği hatta bir miktar düştüğü gözlemlenmiştir. Bu sebeple sonraki türevlendirme işlemlerinde metoksi grupları tercih edilmemiştir.

Kurkumin molekülünde iki adet bulunan, hidrofilik özellik gösteren karbonil grupları, nötral özellik gösteren Tyr124 ve Tyr341 ile güçlü hidrojen bağı etkileşimi yaptığı gözlenmiştir. Bu sebeple antioksidan özellik de gösterdiği bilinen karbonil grupları bütün türevlendirme çalışmalarında korunmuştur.

Kurkumin molekülünün zincir bölgesine lipofilik özellikteki -CN fonksiyonel grubu eklenmesiyle, hidrofobik özellik gösteren Phe295 ve nötral özellikteki Tyr124 amino asitleriyle kuvvetli hidrojen bağı etkileşimleri kurarak bağlanma enerjisinde ciddi düşüş olduğu gözlenmiştir. Örneğin moleküldeki çift bağlar ve metoksi gruplarının kaldırılmasıyla elde edilen ve bağlanma enerjisi $-10,4 \text{ kkal.mol}^{-1}$ olan T4 türevinde R6 bölgesine -CN molekülü eklenmesiyle elde edilen T5 türevinin bağlanma enerjisi $-10,9 \text{ kkal.mol}^{-1}$ ’e gerileyerek daha düşük enerjili bir kenetlenme gerçekleştirdiği gözlemlenmiştir. T6 türevinde ise R6’ pozisyonuna bir -CN grubu daha eklenmesiyle bağlanma enerjisi $-11,1 \text{ kkal.mol}^{-1}$ ’e düşmüştür.

Bağlanma enerjisi $-10,9 \text{ kkal.mol}^{-1}$ olan T12 türevinin R3 bölgesine hidrofobik bir grup olan -NO₂ eklenmesiyle elde edilen T13 türevinin bağlanma enerjisi $-10,8' \text{ kkal.mol}^{-1}$ ’e yükselmiştir. Bununla birlikte T18 türevinde olduğu gibi R3’ bölgesine hidrofilik -NH₂

fonksiyonel grubu eklenmesiyle, -NH₂'nin H atomları ile hidrofilik bir amino asit olan Glu202 ile güçlü bir H bağı kurularak bağlanma enerjisi -11,5 kkal.mol⁻¹ 'e düşmüştür.

Bağlanma enerjisi -11,3 kkal.mol⁻¹, polarizebilite (α) değeri 68,37 olan T25'in R2' bölgesine hidrofobik grup -NO₂ eklenmesiyle elde edilen T26 türevinin bağlanma enerjisi -11,2 kkal.mol⁻¹'e yükselirken, α değerinin ise 70,28'e yükseldiği gözlenmiştir. α değeri 5,38 ve bağlanma enerjisi -10,4 kkal.mol⁻¹ olan T4 türevinde molekülün zincirine polar bir grup olan -CN eklenmesiyle oluşturulan T5 türevinde α değerinin 3,4'e düşerek kenetlenme enerjisinin ise -10,9 kkal.mol⁻¹'e düştüğü gözlenmiştir. Diğer QSAR değerleri benzer olan moleküller arasında inceleme yapıldığında polarizibilite değeri düştükçe kenetlenme enerjisinin de düştüğü düşünülmüştür.

Doğal formunda -0,46 olan LogP değeri ile daha çok hidrofilik özellik gösteren kurkumin molekülünün türevlendirme çalışmalarıyla ilaç tasarımıda önemli bir özellik olan LogP değerinin yani lipofiliklik özelliğinin yükseldiği ve AChE ile daha düşük enerjili kenetlenme gerçekleştirdiği gözlenmiştir. Örneğin LogP değeri 2,25 olan T25' türevinin R2' bölgesine -NO₂ grubu eklenerek elde edilen türev T26'da ise LogP değerinin 1,56'ya düşerek bağlanma enerjisinin de 11,3 kkal.mol⁻¹'den -11,2 kkal.mol⁻¹'e yükseldiği gözlenmiştir.

T36, T49, T50 türevlerinde olduğu gibi halkaya bir elektronegatif atom olan F atomu eklenmesiyle meydana gelen türevlerin, AChE aktif bölgesindeki aminoasit Glu202 ile güçlü halojen bağı kurarak, AChE ile bağlanma enerjisinin değerlerinin düşürdüğü ve güçlü bir kenetlenme gerçekleştirdiği gözlenmiştir. Özellikle T49 ve T50 türevlerinde -11,7 kkal.mol⁻¹ ve 11,6 kkal.mol⁻¹ bağlanma değerleriyle kurkuminden çok daha düşük kenetlenme enerjisine sahip, lipofilik özellikte iki tane türev elde edilmiştir.

Kurkumin molekülü ve Türevlerinin Spartan' 14 Parametrelerini gösteren Tablo 1 incelendiğinde, kurkumin molekülünün zincirine takılan -CN ve aromatik halkalara takılan -NH₂, -CH₃, -OH, -F gruplarının molekülün LogP değerlerini yükseltirken, polarizibilite değerlerini düşürerek kenetlenme enerjisini düşürdüğü, aromatik halkalara takılan -NO₂ fonksiyonel grubunun LogP değerlerini düşürürken, polarizibilite değerlerini yükselttiği ve kenetlenme enerjisini artırdığı gözlenmiştir.

1,8-cineole molekülü ve oluşturulan daha düşük bağlanma enerjili bazı türevlerinin AChE ile kenetlenme enerjileri Tablo 29’de gösterilmiştir.

Tablo 29: 1,8 cineole ve Oluşturulan Bazı Düşük Enerjili Türevlerinin AChE ile Bağlanma Afiniteleri
1,8-CİNEOLE MOLEKÜLÜ VE TÜREVLERİ BAĞLANMA ENERJİSİ (KKAL.MOL⁻¹)

1,8-CİNEOLE	-6,9
T4	-7,5
T9	-8
T12	-8,2
T13	-8,3
T14	-8,4
T17	-8,1
T20	-8,1
T22	-8,3
T23	-8,3

AChE ile kenetlenme enerjisi $-6.9 \text{ kkal.mol}^{-1}$ olan 1,8-Cineole molekülünün doğal formu SwissADME’de pembe alan içerisinde yer almaktadır. 1,8-cineole molekülünün halkasında bulunan O atomu, Tyr124 ile güçlü hidrojen bağı etkileşimi kurarken, molekülün diğer kısımları Tyr341 ve Tyr337 amino asitleriyle pi-sigma etkileşimi, Phe338 amino asiti ile de pi-alkil etkileşimi yapmaktadır.

Kurkumin ile kıyaslandığında hacimsel olarak çok daha küçük olan 1,8-cineole molekülüne T8 türevinde olduğu gibi etil ($-C_2H_5$) grubu bağlanmasıyla molekülün kapladığı alan ve hacim değerleri artarak, kenetlenme enerjisi $-7,6 \text{ kkal.mol}^{-1}$ ’e düşmüştür.

R1A ve R1A’ bölgelerine -OH grubu takılan T2 türevinde kenetlenme enerjisi $-7,4 \text{ kkal.mol}^{-1}$ ’e düşerken, hidroksil grubundaki oksijenlerden biri AChE aktif bölgesinde Tyr341 ile kuvvetli hidrojen bağı yapmış, diğer hidroksilin H atomu ise Trp86 ile pidonör hidrojen bağı etkileşimi kurduğu gözlenmiştir. LogP değeri 1,86 olan 1,8-cineole molekülüne -OH fonksiyonel grubu eklenerek elde edilen T1 ve T2 türevlerinde LogP değerlerinin düştüğü gözlenmiştir.

Kenetlenme enerjisi $-8,0 \text{ kkal.mol}^{-1}$, LogP değeri 2,19 olan T9 türevinin R1’ bölgesine -COOH eklenmesiyle oluşan T12 türevinin kenetlenme enerjisinin $-8,2 \text{ kkal.mol}^{-1}$ ’e

düştüğü, AChE aktif bölgesiyle kuvvetli hidrojen bağları, pi-alkil bağları kurduğu ve LogP değerinin ise 1,49'a gerilediği gözlenmiştir.

Kenetlenme enerjisi $-8,1 \text{ kkal.mol}^{-1}$, LogP değeri 1,59 olan T20 türevinin R1A bölgesine -COOH fonksiyonel grubu eklenmesiyle elde edilen T22 türevinin kenetlenme enerjisi $-8,3 \text{ kkal.mol}^{-1}$ 'e yükselirken, LogP değeri ise 0,89 olduğu gözlenmiştir. Kurkumin molekülünün aksi olarak 1,8-Cineole molekülünde kenetlenme enerjisi düşerken, LogP değerlerinin de düştüğü gözlenmiştir.

-COOH, $-C_2H_5$ ve -CN fonksiyonel grupları bağlanmış T13 ve T14 türevlerinde bağlanma enerjileri $-8,3 \text{ kkal.mol}^{-1}$ ve $-8,4 \text{ kkal.mol}^{-1}$ olarak bulunmuştur. T14 türevinde -CN fonksiyonel grubu Ser125 ile kuvvetli hidrojen bağı etkileşimi kurarken, iki molekülde de bulunan etil grubunun Phe338 amino asitiyle kurduğu pi-alkil etkileşimi ortaktır. α -pinen molekülü ve elde edilen bazı düşük enerjili türevlerinin AChE ile bağlanma afiniteleri Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30: α -pinen ve oluşturulan bazı düşük enerjili türevlerinin AChE ile bağlanma afiniteleri **ALFA-PİNEN MOLEKÜLÜ VE TÜREVLERİ BAĞLANMA ENERJİSİ (KKAL.MOL⁻¹)**

ALFA-PİNEN	-6,9
T5	-8,1
T10	-8,6
T11	-8,3
T14	-8,9
T15	-8,0
T16	-8,1
T17	-8,6

AChE ile kenetlenme enerjisi $-6.9 \text{ kkal.mol}^{-1}$, LogP değeri 2,90, dipol momenti (μ)'i 0,04 olan α -pinen molekülünün doğal formu Lipofiliklik kısımdan sınıra yakın durmakla birlikte SwissADME'de pembe alan içerisinde yer almaktadır. α -pinen molekülünün doğal formu Trp86, Tyr124, Tyr341 amino asitleriyle zayıf pi-alkil etkileşimi ve Phe338, Tyr337 aminoasitleriyle ile zayıf pi-sigma etkileşimleri yaptığı gözlenmiştir. Yapılan türevlendirme çalışmalarıyla α -pinen molekülü için SwissADME'ye daha iyi oturan, kuvvetli hidrojen bağlarıyla daha düşük kenetlenme enerjisine sahip türevleri elde edilmiştir.

-COOH fonksiyonel grubu takılmasıyla elde edilen T5 türevinde karboksil grubunun H atomlarıyla Tyr337 amino asiti arasında kuvvetli hidrojen bağı etkileşimi oluşmakla birlikte, bağlanma enerjisi $-8.1 \text{ kkal.mol}^{-1}$, dipol moment değerleri ise 4,94 olarak bulunmuştur.

Dipol momenti 3,70, bağlanma enerjisi olan T12 türevinden devam edilerek molekülün R3 bölgesine -COOH fonksiyonel grubu eklenmesiyle edilen T14 türevinin bağlanma enerjisi $-8,9 \text{ kkal.mol}^{-1}$ ve dipol momenti ise 7,01 olarak bulunmuştur. AChE aktif bölgesindeki amino asitler Tyr337 ve Tyr341 ile kuvvetli hidrojen bağı etkileşimleri kurularak, bu çalışmada T14 türevi α -pinen molekülü için en düşük kenetlenme enerjili molekül olmuştur.

α -pinen molekülünün Spartan 14' parametreleri incelendiğinde, türevler arasında dipol moment değerinin artması ile bağlanma enerjisinin düşmesi şeklinde bir korelasyon gözlenmiştir.

Kamfor molekülü ve elde edilen bazı düşük enerjili türevlerinin AChE ile bağlanma afiniteleri Tablo 31'de gösterilmiştir.

Tablo 31: Kamfor molekülü ve oluşturulan düşük enerjili türevlerinin AChE ile bağlanma enerjileri

KAMFOR MOLEKÜLÜ VE TÜREVLERİ	BAĞLANMA ENERJİSİ (KKAL.MOL ⁻¹)
KAMFOR	-7,0
T6	-8,4
T14	-8,6
T18	-8,6
T19	-8,2

AChE ile kenetlenme enerjisi $-7,0 \text{ kkal.mol}^{-1}$, LogP değeri 2,92, dipol momenti 2,71, polarizibilite değeri 52,99 olan kamfor molekülünün doğal formu SwissADME'de pembe alan içerisinde yer almaktadır ve Tyr124 ile kuvvetli H bağı etkileşimi kurmaktadır.

Kamfor molekülünün R5 bölgesine -COOH fonksiyonel grubu eklenmesiyle elde edilen T3 türevinin bağlanma enerjisi $-7,9 \text{ kkal.mol}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Polarizebilite değeri 55,17 olarak bulunurken, Asp74, Tyr337, Asp74 ile kuvvetli H bağları ve Trp86 ile karbon-hidrojen bağı kurduğu gözlenmiştir. α değeri 58,76, bağlanma enerjisi $-7,8$

kkal.mol⁻¹ olan T12 türevine R1 Bağlanma bölgesinden -CN grubu eklenmesiyle elde edilen T14 türevinin bağlanma enerjisi -8,6 kkal.mol⁻¹ olarak bulunurken, α değeri 60,33'e yükselmiştir. T12 türevinde Tyr124 bölgesinde kuvvetli hidrojen bağı etkileşimi, Trp86 pi-sigma, Tyr337 pi-alkil bağları oluşmuştur ve T14 türevinde bu bağlara ek olarak Gly122 ve Ser203 aminoasitleriyle kuvvetli hidrojen bağı kurulduğu gözlenmiştir.

Kamfor molekülü türevlendirilirken hidrofilik gruplar eklendiğinde hidrojen bağı oluşumuyla bağlanma enerjisi düşerken, SwissADME değerleri incelendiğinde ise polarizibilite değerinin arttığı gözlenmiştir.

Kafein molekülü ve oluşturulan düşük enerjili türevlerinin AChE ile bağlanma afiniteleri Tablo 32'de gösterilmiştir.

Tablo 32: Kafein molekülü ve oluşturulan düşük enerjili türevlerinin AChE ile bağlanma afiniteleri
KAFEİN MOLEKÜLÜ VE TÜREVLERİ BAĞLANMA ENERJİSİ (KKAL.MOL⁻¹)

KAFEİN	-6,9
T2	-8,2
T3	-8,0
T9	-8,0
T10	-8,3
T11	-8,5
T12	8,3
T13	-8,4
T15	-8,8
T16	-8
T17	-8,3
T18	-8,4

AChE ile kenetlenme enerjisi -6,9 kkal.mol⁻¹, LogP değeri -1,12, dipol momenti 3,83, polarizebilite değeri 54,75 olan kafein molekülünün doğal formu SwissADME'de pembe alan içerisinde yer almaktadır. Kafein molekülünün doğal hali Ser203, Tyr124 amino asitleriyle kuvvetli H bağı, Trp86 amino asiti ile pi-sigma bağı kurmaktadır.

T15 türevinde olduğu gibi R1 ve R2 bölgelerine -CH₂CH₃, R4 bölgesine -CN fonksiyonel grupları eklenmesiyle, -CN grubunun Tyr341 ile kuvvetli hidrojen bağı kurularak bağlanma enerjisi -8,8 kkal.mol⁻¹ olarak hesaplanmıştır. -1,12 LogP değeriyle hidrofilik

özellik gösteren kafein molekülü, T16 türevinde olduğu gibi R4 bölgesine hidrofobik özellik gösteren -NO₂ fonsiyonel grubu eklenmesiyle bağlanma enerjisi -8,0 kkal.mol⁻¹ olarak molekülün orjinal formundan düşük enerjili olarak hesaplanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında kurkumin molekülü, 1,8-Cineole, α -pinene, kamfor ve kafein moleküllerinin ve oluşturulan çeşitli türevlerinin Alzheimer Hastalığında önemli bir tedavi yaklaşımı olan AChE inhibisyonu için potansiyelleri hesaplamalı kimya yöntemleri ile incelenmiştir. Bu moleküllerin AChE ile olan kenetlenme çalışmalarında Tablo 26 ve Tablo 27 incelendiğinde mevcut FDA onaylı ilaçlar olan Donepezil, Galantamine ve Rivastigmine'e yakın bağlanma enerjilerine sahip oldukları gösterilmiştir. Kurkumin molekülünün doğal hali SwissAdme'de Insatu kısmında pembe alan dışında yer aldığı gözlenmekle birlikte türevlendirme çalışmalarıyla pembe alan içerisinde yer alan kurkumin türevleri elde edilmiştir.

Bu çalışmada seçilen beş aktif bitki molekülünün ve elde edilen türevlerinin AChE ile yaptığı amino asit etkileşimleri incelendiğinde, AChE'nin aktif bölgesinde bağlanma üniteleri olan amino asitlerle etkileşime girdiği, türevlendirme işlemlerine ağırlık verilerek aktif bitki moleküllerinin doğal formlarına kıyasla daha düşük enerjili, daha kararlı AChE-Ligand kompleksi oluşturulan türevler elde edilerek, Alzheimer Hastalığı ile mücadelede daha etkin ve daha az yan etkili yeni ilaç geliştirme çalışmalarına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

İleriki araştırmalar için çalışılan moleküller ve oluşturulan türevlerin deneysel çalışmalarla incelenmesi ve desteklenmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

Abdul Manap AS, Wei Tan AC, Leong WH, Yin Chia AY, Vijayabalan S, Arya A, Wong EH, Rizwan F, Bindal U, Koshy S, Madhavan P. Synergistic Effects of Curcumin and Piperine as Potent Acetylcholine and Amyloidogenic Inhibitors With Significant Neuroprotective Activity in SH-SY5Y Cells via Computational Molecular Modeling and in vitro Assay. *Front Aging Neurosci.* 2019 Aug 27;11:206. doi: 10.3389/fnagi.2019.00206.

Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H (2007) Curcumin: The Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol* 595, 1-75

Alzheimer's Association: 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2017; 13(4): 325–73.

Alzheimer's association. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2018;14(3):367-429.

Araujo CC, Leon LL (2001). Biological activities of Cur- ' cuma longa L. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96, 723-728

Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2010;23:213-27.

Bertonati C, Marta M, Patamia M, Colella A, Pomponi M. Inhibition of AChE: structure-activity relationship among conformational transition of Trp84 and biomolecular rate constant. *J Enzyme Inhib.* 2000;15(6):547-56. doi: 10.3109/14756360009040709.

Cappelletti S, Daria P, Sani G, Aromatario M (2015) Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug? *Curr Neuropharmacol* 13:71–88

Colović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pašti TD, Bondžić AM, Vasić VM. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr Neuropharmacol.* 2013;11(3):315-335. doi:10.2174/1570159X11311030006

Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, ve ark: Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther.* 2017; 9(1): 71

Daina, A., Michielin, O. & Zoete, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep* 7, 42717 (2017). <https://doi.org/10.1038/srep42717>

Duyckaerts C, Panchal M, Delatour B, Potier MC. Morphologic and molecular neuropathology of Alzheimer's disease. *Ann Pharm Fr.* 2009;67(2):127- 35.

Feinstein WP, Brylinski M. Calculating an optimal box size for ligand docking and virtual screening against experimental and predicted binding pockets. *J Cheminform.* 2015 May 15;7:18. doi: 10.1186/s13321-015-0067-5.

Ferreira ST, Lourenco MV, Oliveira MM, De Felice FG. Soluble amyloid- β oligomers as synaptotoxins leading to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci.* 2015;9(191):1–17.

Foresman James. (2001). *Journal of the American Chemical Society* 2001 123 (41), 1014210143 DOI: 10.1021/ja015246y

Gauthier, S.; Cummings, J.; Ballard, C.; Brodaty, H.; Grossberg, G.; Robert, P.; Lyketsos, C. Management of Behavioral Problems in Alzheimer's Disease. *Int. Psychogeriatr.* 2010, 22 (3), 346–372.

Ganguli M, Chandra V, Kamboh MI, Johnston JM, Dodge HH, Thelma BK, Juyal RC, Pandav R, Belle SH, DeKosky ST. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer disease: The Indo-US Cross-National Dementia Study. *Arch Neurol.* 2000 Jun;57(6):824-30. doi: 10.1001/archneur.57.6.824.

Ghorbani A, Esmailizadeh M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *J Tradit Complement Med.* 2017;7(4):433-440. Published 2017 Jan 13. doi: 10.1016/j.jtcme.2016.12.014.

Goedert M ,Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. *Science.*2006;314:777-81

Güner A., S. Aslan, T. Ekim, M. Vural and M. T. Babaç. 2012. Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler). İstanbul, Turkey: Flora Araştırmaları Derneği ve Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayını.

- Institute of Medicine (IOM), 2014. Caffeine in Food and Dietary Supplements: Examining Safety: Workshop Summary. National Academies Press.
- Jiang Y, Gao H, Turdu G. Traditional Chinese medicinal herbs as potential AChE inhibitors for anti-Alzheimer's disease: A review. *Bioorg Chem.* 2017 Dec;75:50-61. doi: 10.1016/j.bioorg.2017.09.004. Epub 2017 Sep 6.
- Konstantina G Yiannopoulou and Sokratis G Papageorgiou. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *Journal of Central Nervous System Disease* 2020; Volume 12: 1–12.
- Karadsheh N, Kussie P, Linthicum DS. Inhibition of acetylcholinesterase by caffeine, anabesine, methyl pyrrolidine and their derivatives. *Toxicol Lett.* 1991 Mar;55(3):335-42. doi: 10.1016/0378-4274(91)90015-x.
- Kitchen, D.B., Decornez, H., Furr, J.R., Bajorath, J., 2004. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat Rev Drug Discov* 3, 935–949. doi:10.1038/nrd1549
- Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep.* 2015 Apr;67(2):195-203. doi: 10.1016/j.pharep.2014.09.004.
- Lane C.A., Hardy, J. veSchott, J.M., Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 2018. 25(1): p. 59-70.
- Lengauer, T., Rarey, M., 1996. Computational methods for biomolecular docking. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 6, 402–406. doi:10.1016/S0959-440X(96)80061-3
- Liu J, Chang L, Song Y, Li H, Wu Y. The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2019;13:43. Published 2019 Feb 8. doi:10.3389/fnins.2019.00043
- Ludwig IA, Clifford MN, Lean ME, Ashihara H, Crozier A (2014) Coffee: biochemistry and potential impact on health. *Food Funct* 5:1695–1717.
- Ma JC, Dougherty DA, *Chem. ReV*, 97 (5): (1997) 1303-1324.
- Marucci G., Buccioni, M., Ben, D.D., Lambertucci, C., Volpini, R., Amenta, F., Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease, *Neuropharmacology* (2020), doi:

<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108352>

Mitchell DC, Knight CA, Hockenberry J, Teplansky R, Hartman TJ (2014) Beverage caffeine intakes in the US. *Food Chem Toxicol* 63:136–142

M.Rejwan Ali, Mostafa Sadoqi, SGeir Moller, Allal Boutajangout, Mihaly Mezei, Assessing the Binding of Cholinesterase Inhibitors by Docking and Molecular Dynamics Studies, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmgm.2017.06.027>

Ng TP, Chiam PC, Lee T, Chua HC, Lim L, Kua EH. Curry consumption and cognitive function in the elderly. *Am J Epidemiol.* 2006 Nov 1;164(9):898-906. doi: 10.1093/aje/kwj267.

Oboh, G., Ogunsuyi, O.B. & Olonisola, O.E. Does caffeine influence the anticholinesterase and antioxidant properties of donepezil? Evidence from in vitro and in vivo studies. *Metab Brain Dis* 32, 629–639 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11011-017-9951-1>

Pohanka, M. Cholinesterases, a target of pharmacology and toxicology. *Biomed. Pap.* 2011, 155, 219–229.

Pohanka M, Dobes P (2013) Caffeine inhibits acetylcholinesterase, but not butyrylcholinesterase. *Int J Mol Sci* 14:9873–9882

Physicians' Desk Reference (PDR) for Herbal Medicines. 3rd ed. Montvale, NJ: Thompson; 2004:698e701

Prasad S, Aggarwal BB (2011) Turmeric, the golden spice: From traditional medicine to modern medicine. In *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*, Benzie IFF, Wachtel-Galor S, eds. CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton, FL

Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. World alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia. *Technical Report* . 2016;1(127):1–140

Rees TM, Brimijoin S. The role of acetylcholinesterase in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Drugs Today (Barc)*. 2003 Jan;39(1):75-83. doi: 10.1358/dot.2003.39.1.740206.

Ridge PG, Ebbert MT, Kauwe JS. Genetics of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int.* 2014;2014:254954.

Rizvi SM, Shakil S, Haneef M. A simple click by click protocol to perform docking: AutoDock 4.2 made easy for non-bioinformaticians. EXCLI J. 2013 Sep 23;12:831-57.

Seeliger, D., de Groot, B.L. Ligand docking and binding site analysis with PyMOL and Autodock/Vina. J Comput Aided Mol Des 24, 417–422 (2010).
<https://doi.org/10.1007/s10822-010-9352-6>.

Şenol, F.S., ve ark, Survey of 55 Turkish *Salvia taxa* for their acetylcholinesterase inhibitory and antioxidant activities. Food Chemistry, 2010. 120(1): p. 34-43.

Šojić, Branislav & Ikonić, Predrag & Pavlic, Branimir & Zekovic, Zoran & Tomović, V & Kocić-Tanackov, S & Dzinic, Natalija & Škaljac, Snežana & Ivić, M & Jokanović, M & Tasić, Tatjana. (2017). The effect of essential oil from sage (*Salvia officinalis* L.) herbal dust (food industry by-product) on the microbiological stability of fresh pork sausages. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 85. 012055. 10.1088/17551315/85/1/012055.

Stewart, J. J. P. 2009. Application of the PM6 method to modeling proteins, J Mol Model. 15, 7(2009), 765–805

Tran TS, Le MT, Tran TD, Tran TH, Thai KM. Design of Curcumin and Flavonoid Derivatives with Acetylcholinesterase and Beta-Secretase Inhibitory Activities Using in Silico Approaches. Molecules. 2020 Aug 10;25(16):3644. doi: 10.3390/molecules25163644.

Tang M, Taghibiglou C. The Mechanisms of Action of Curcumin in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2017;58(4):1003-1016. doi: 10.3233/JAD-170188.

Tello-Franco V, Lozada-García MC, Soriano-García M. Experimental and computational studies on the inhibition of acetylcholinesterase by curcumin and some of its derivatives. Curr Comput Aided Drug Des. 2013 Jun;9(2):289-98. doi: 10.2174/15734099113099990007.

Topcu, G., Ozturk, M., Kusman, T., Barla Demirkoz, A. A., Kolak, U., & Ulubelen, A. (2013). Terpenoids, essential oil composition and fatty acids profile, and biological activities of Anatolian *Salvia fruticosa* Mill. Turkish Journal of Chemistry, 37(4), 619-632.

Wang, R., and Reddy, P. H. (2017). Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. J. Alzheimer's Dis. 57, 1041–1048. doi: 10.3233/JAD-16 0763.

Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2020;12:1179573520907397. Published 2020 Feb 29. doi:10.1177/1179573520907397

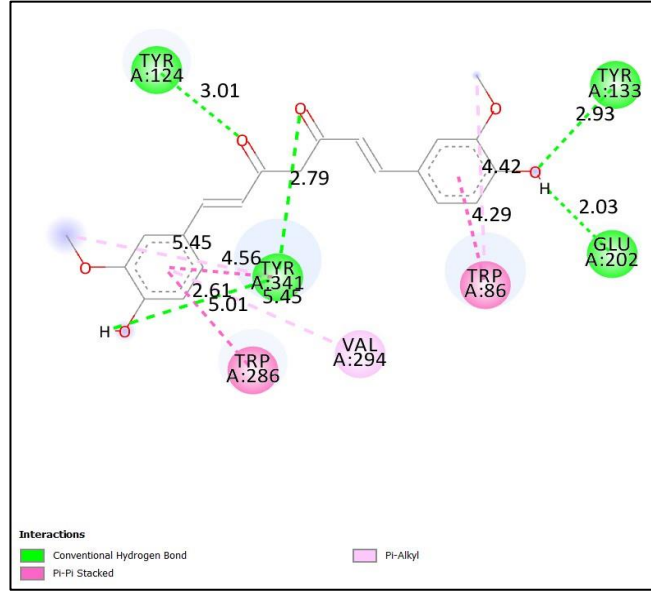
Yao, Y., Chinnici, C., Tang, H. ve ark Brain inflammation and oxidative stress in a transgenic mouse model of Alzheimer-like brain amyloidosis. *J Neuroinflammation* 1, 21 (2004). <https://doi.org/10.1186/1742-2094-1-21>

Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1161. Published 2018 Jul 31. doi:10.12688/f1000research.14506.1

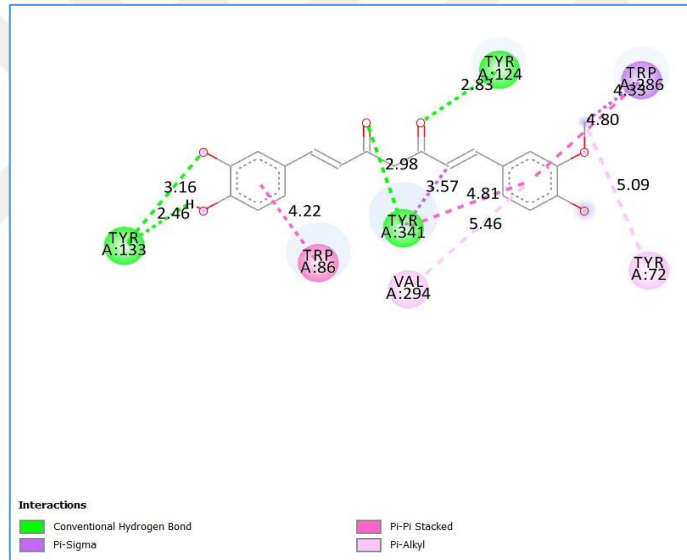
Woods RT. Discovering the person with Alzheimer's disease: Cognitive, emotional and behavioural aspects. *Aging Ment Health*. 2001 May;5(sup1):7-16. doi: 10.1080/713650008. Zhou Y, Wang S, Zhang Y. Catalytic reaction mechanism of acetylcholinesterase determined by Born-Oppenheimer ab initio QM/MM molecular dynamics simulations. *J Phys Chem B*. 2010;114(26):8817-8825. doi:10.1021/jp104258d

EKLER

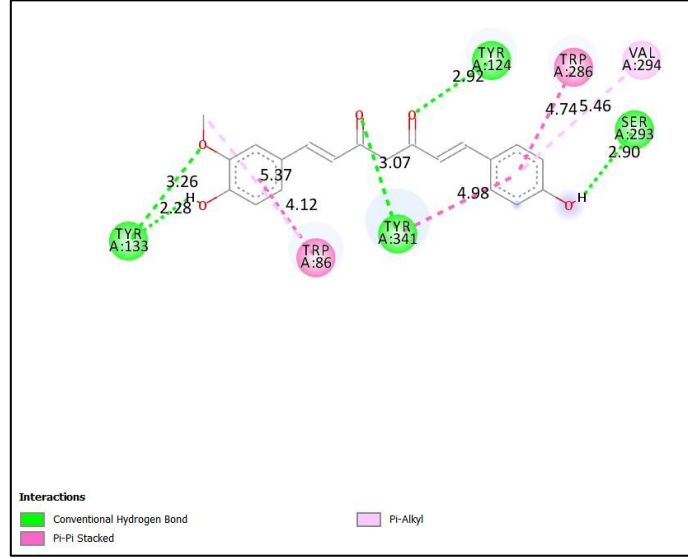
Ek 1. Diğer Kurkumin Türevlerinin AChE için, amino asit- Ligand Etkileşim Diyagramları



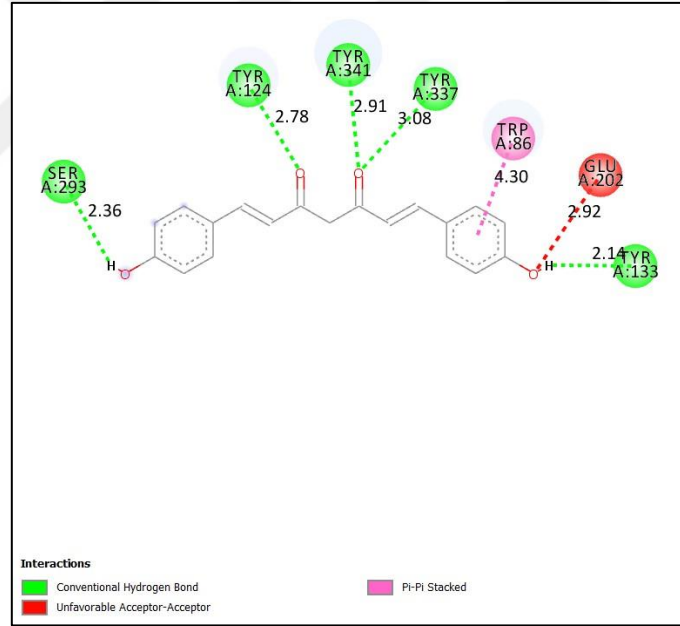
Ek1. Şekil 1.1: Kurkumin (T0) molekülü AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



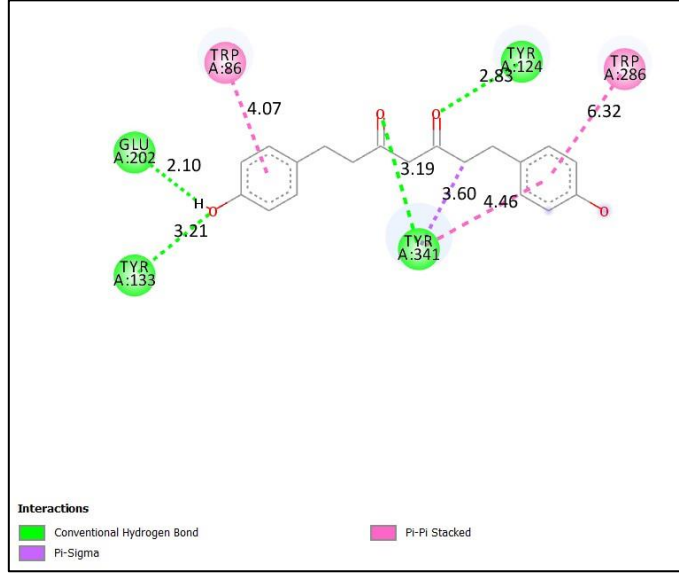
Ek1. Şekil 1.2: Kurkumin türevi (T1)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



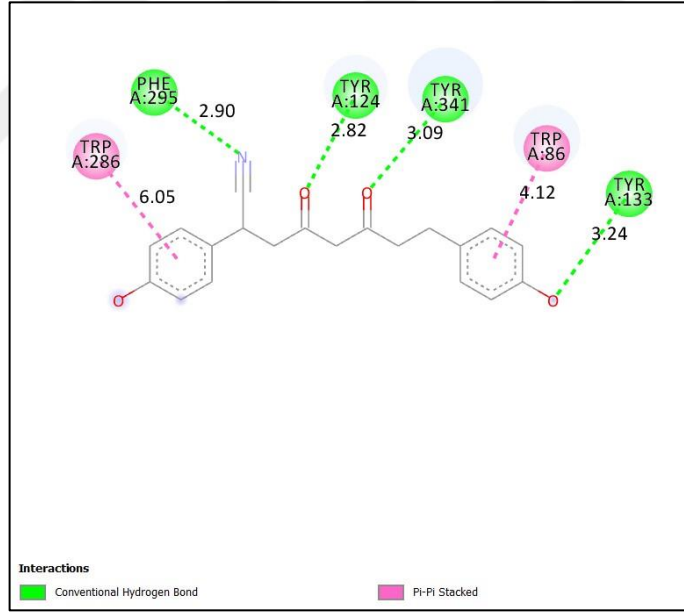
Ek1. Şekil 1.3: Kurkumin türevi (T2)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



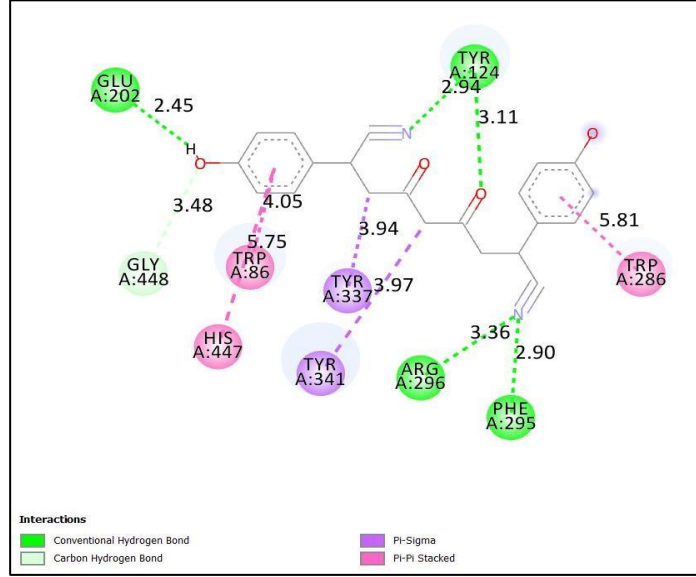
Ek1. Şekil 1.4: Kurkumin türevi (T3)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



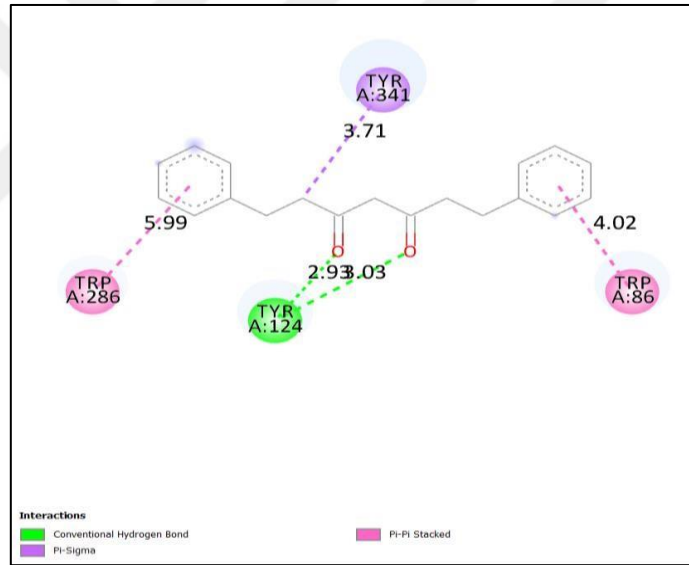
Ek1. Şekil 1.5: Kurkumin türevi (T4)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



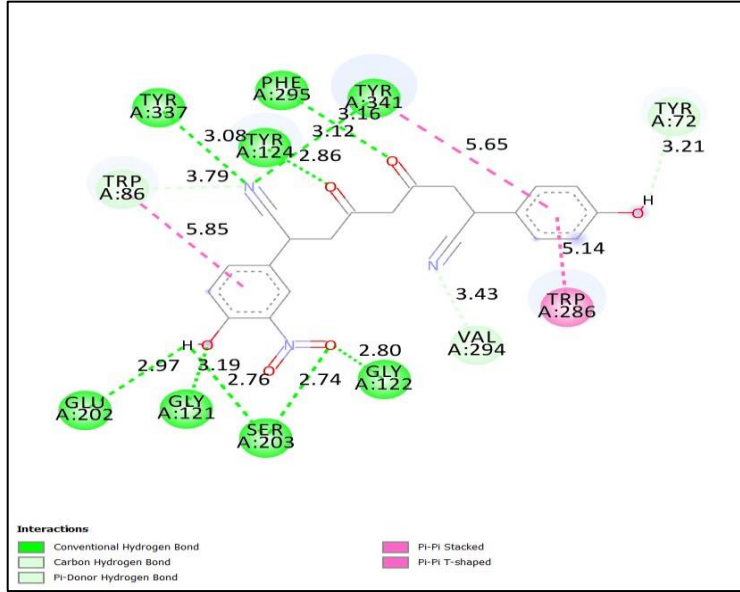
Ek1. Şekil 1.6: Kurkumin türevi (T5)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



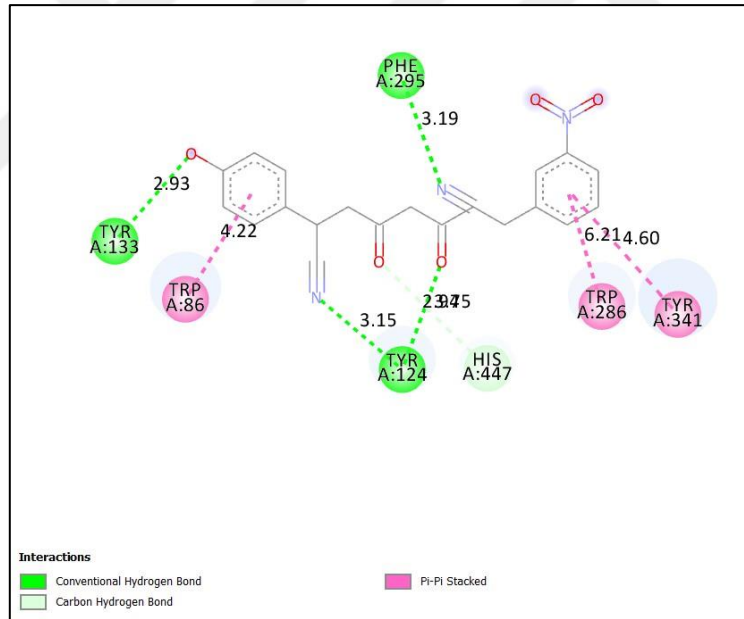
Ek1. Şekil 1.7: Kurkumin türevi (T6)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



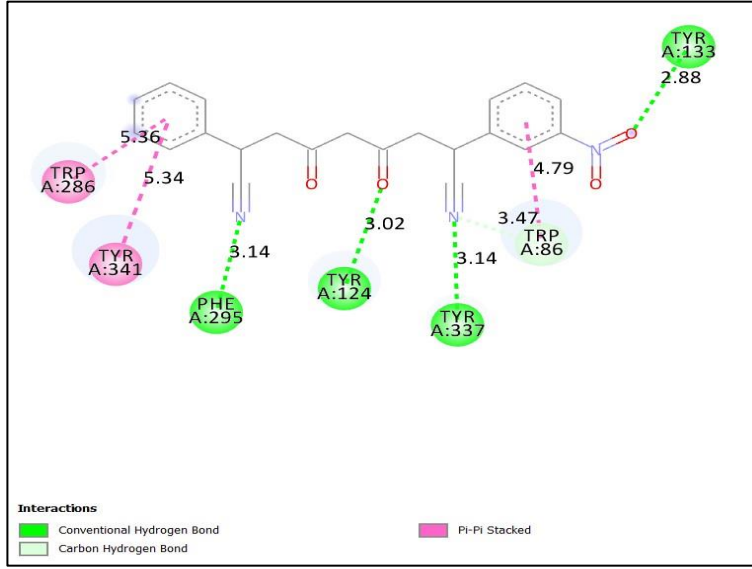
Ek1. Şekil 1.8: Kurkumin türevi (T7)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



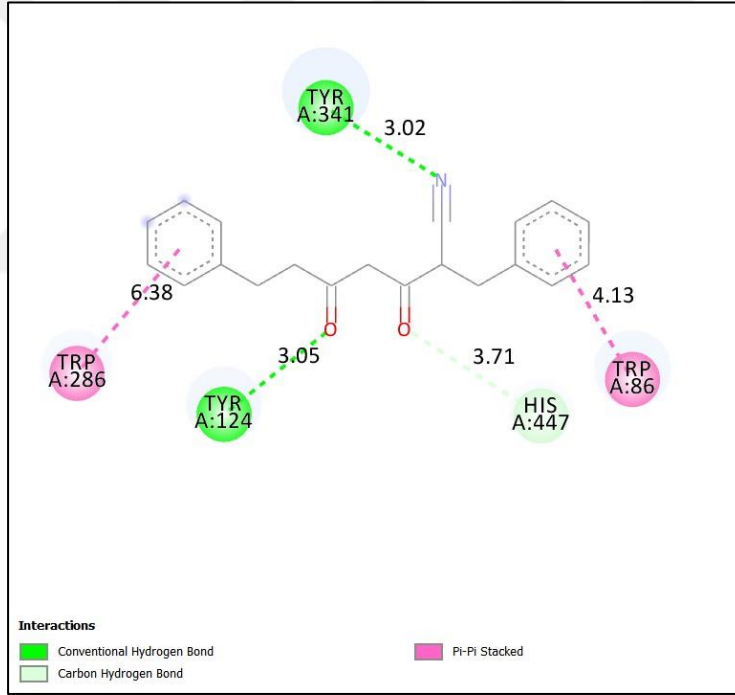
Ek1. Şekil 1.9: Kurkumin türevi (T8)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



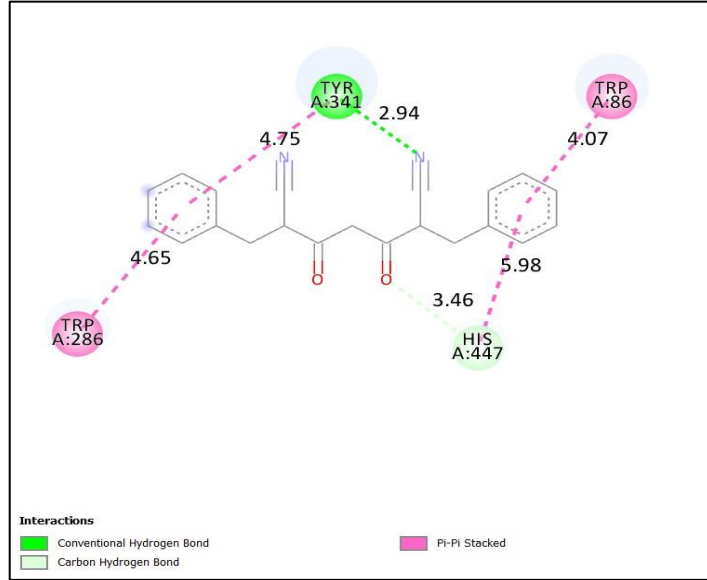
Ek1. Şekil 1.10: Kurkumin türevi (T9)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



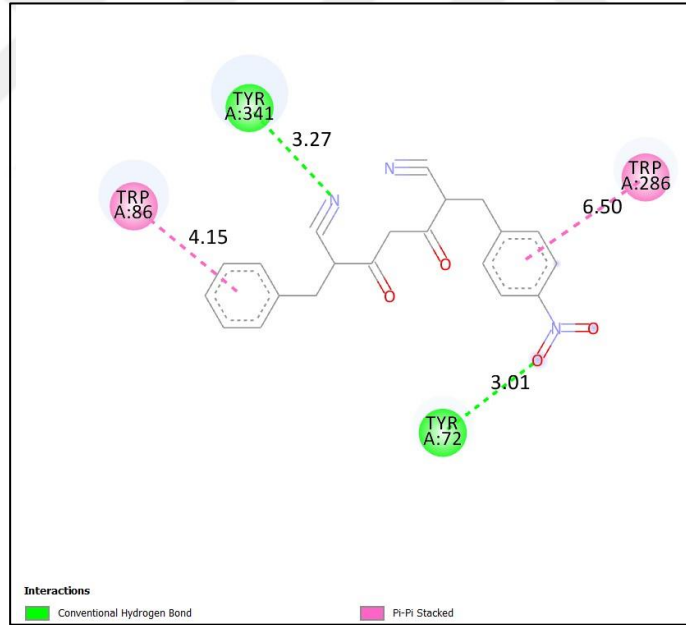
Ek1. Şekil 1.11: Kurkumin türevi (T10)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



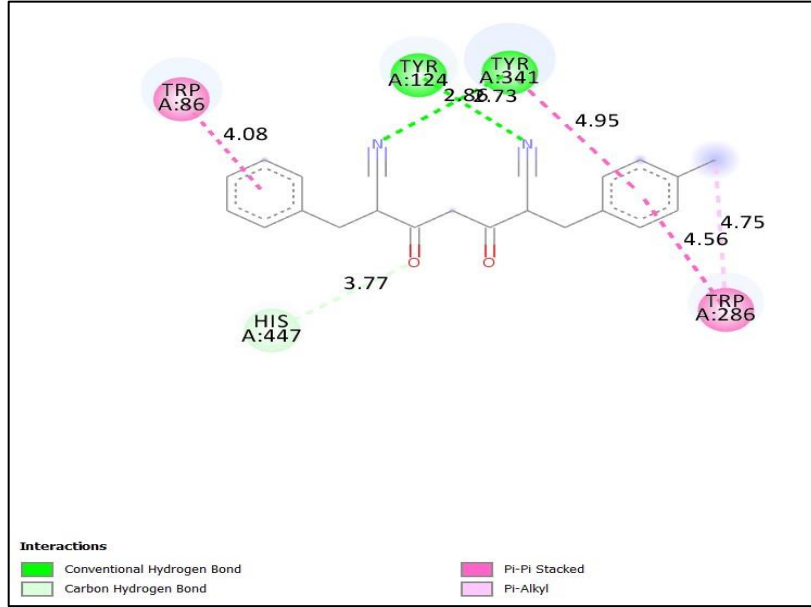
Ek1. Şekil 1.12: Kurkumin türevi (T11)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



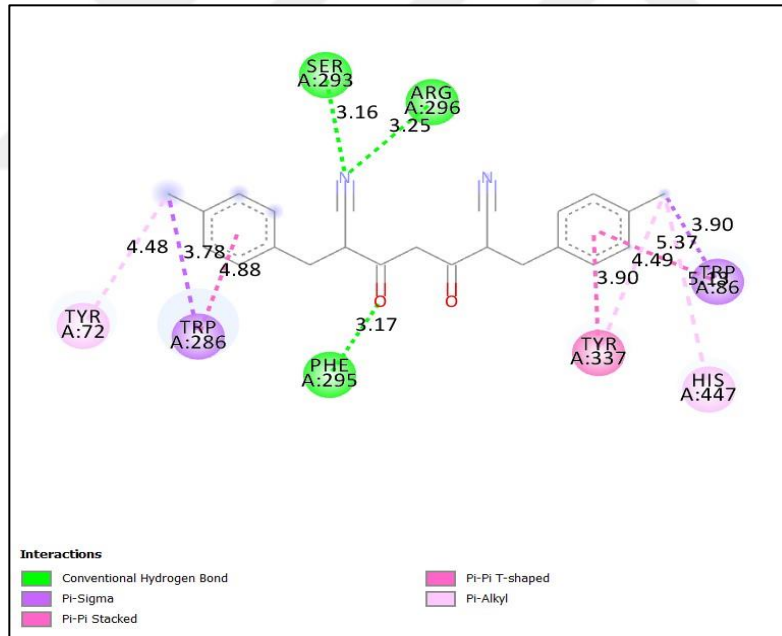
Ek1. Şekil 1.13: Kurkumin türevi (T12)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



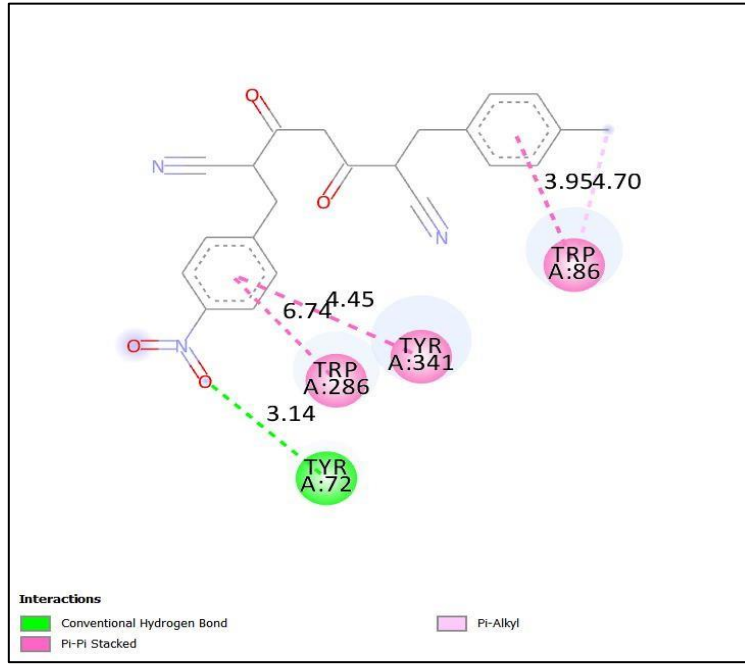
Ek1. Şekil 1.14: Kurkumin türevi (T13)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



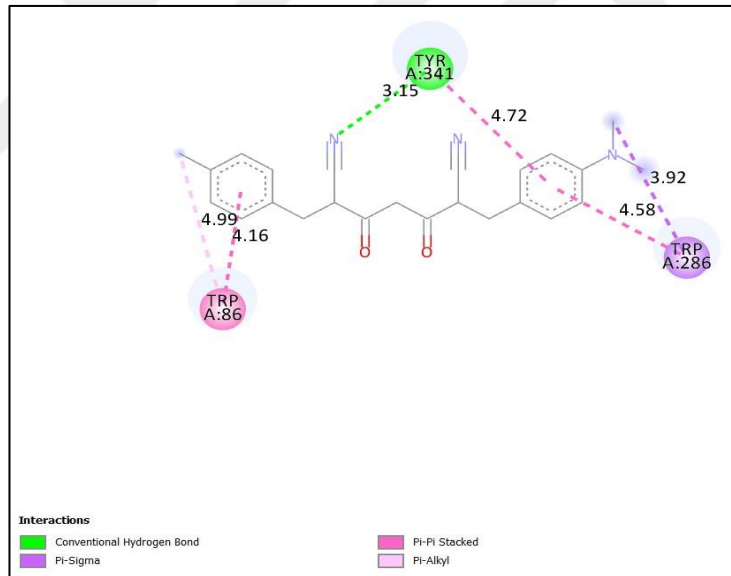
Ek1. Şekil 1.15: Kurkumin türevi (T14)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



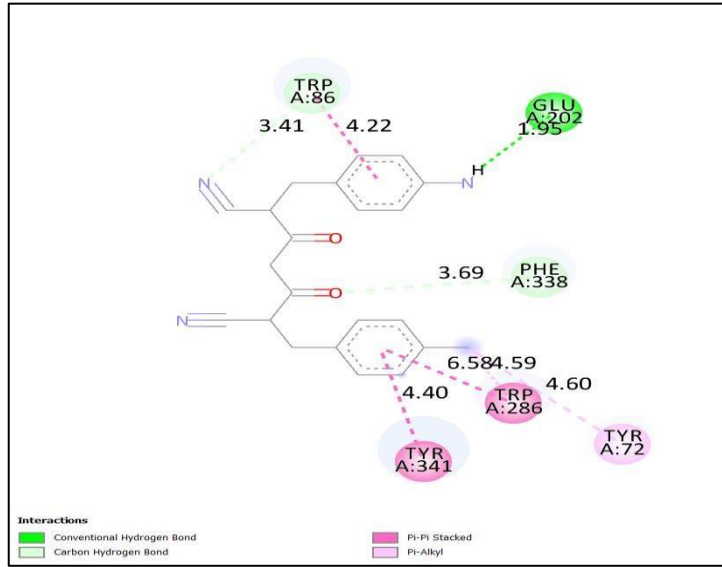
Ek1. Şekil 1.16: Kurkumin türevi (T15)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



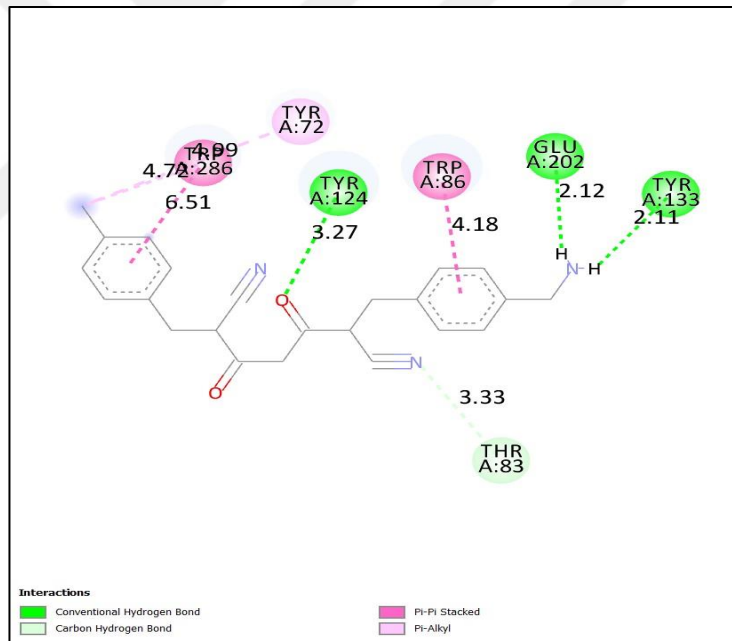
Ek1. Şekil 1.17: Kurkumin türevi (T16)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



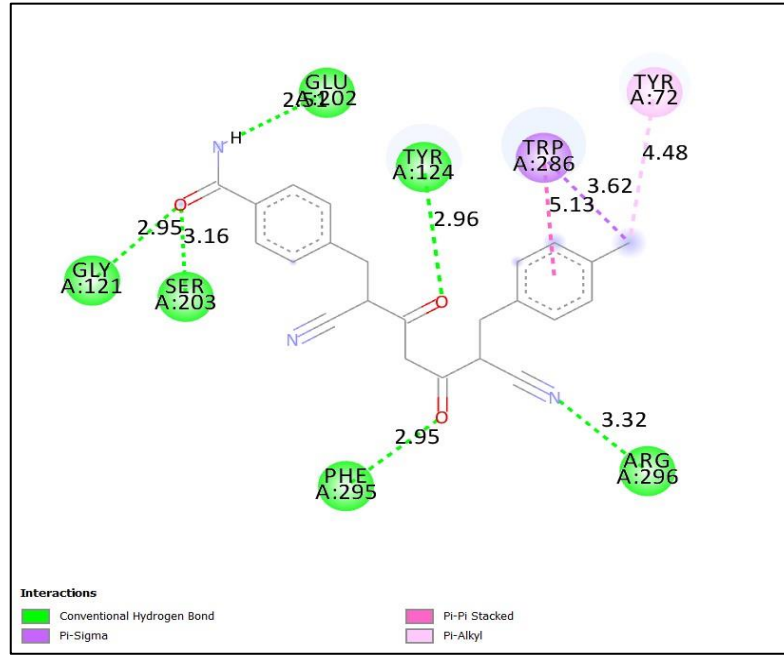
Ek1. Şekil 1.18: Kurkumin türevi (T17)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



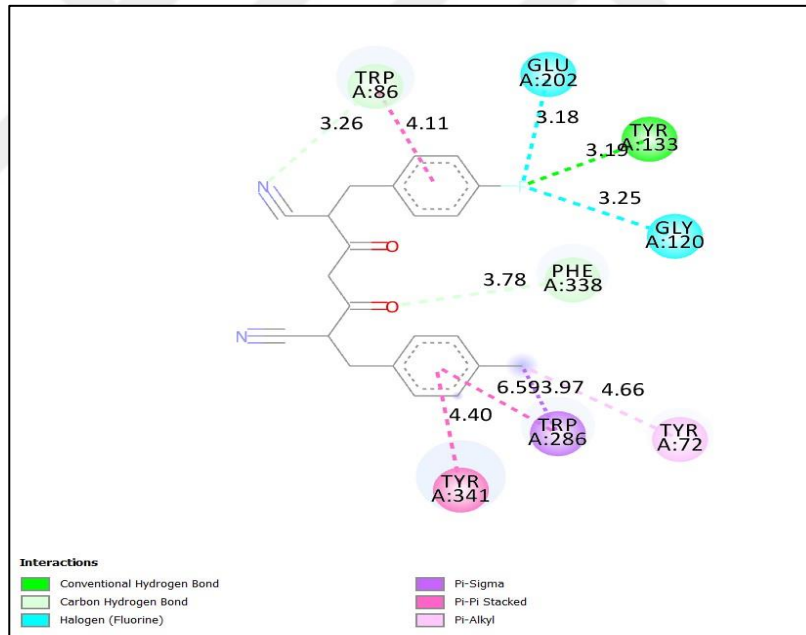
Ek1. Şekil 1.19: Kurkumin türevi (T18)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



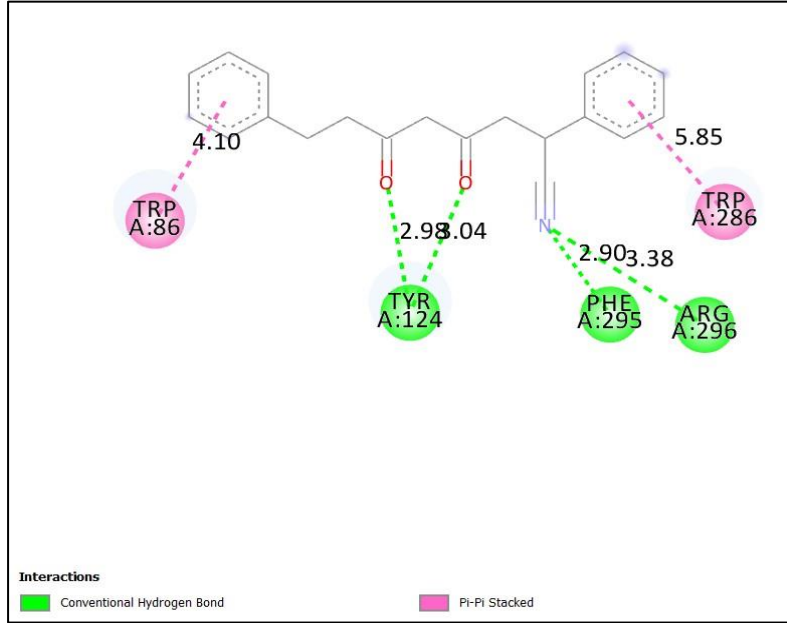
Ek1. Şekil 1.20: Kurkumin türevi (T19)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



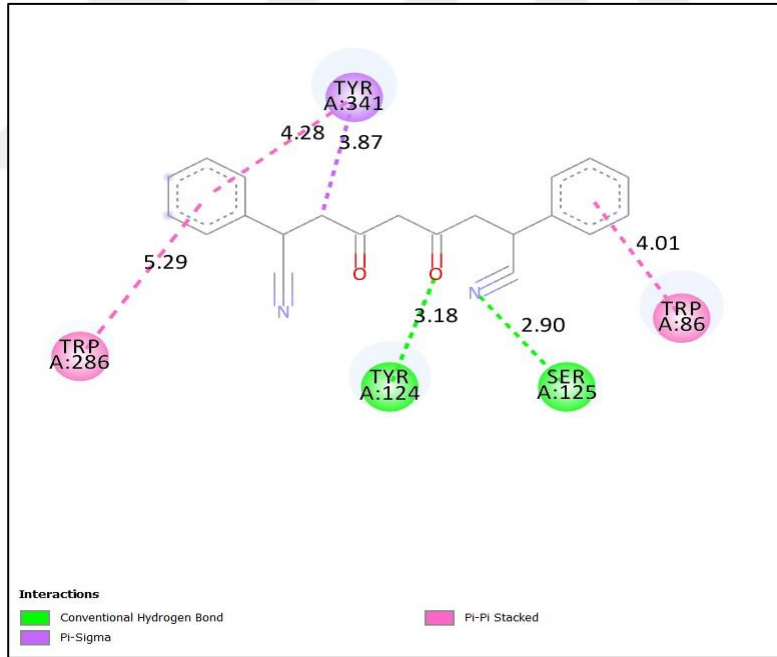
Ek1. Şekil 1.21: Kurkumin türevi (T20)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



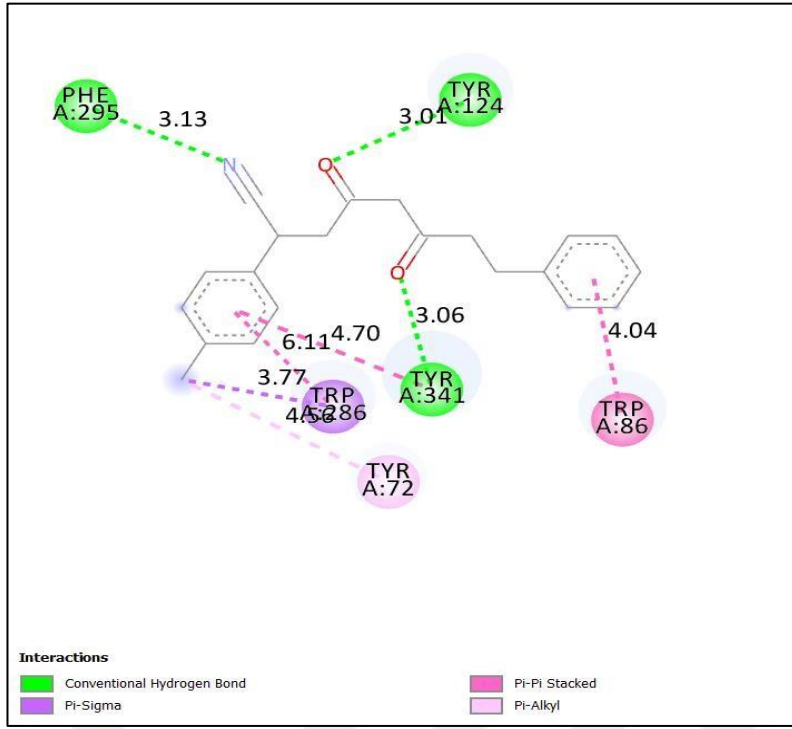
Ek1. Şekil 1.22: Kurkumin türevi (T21)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



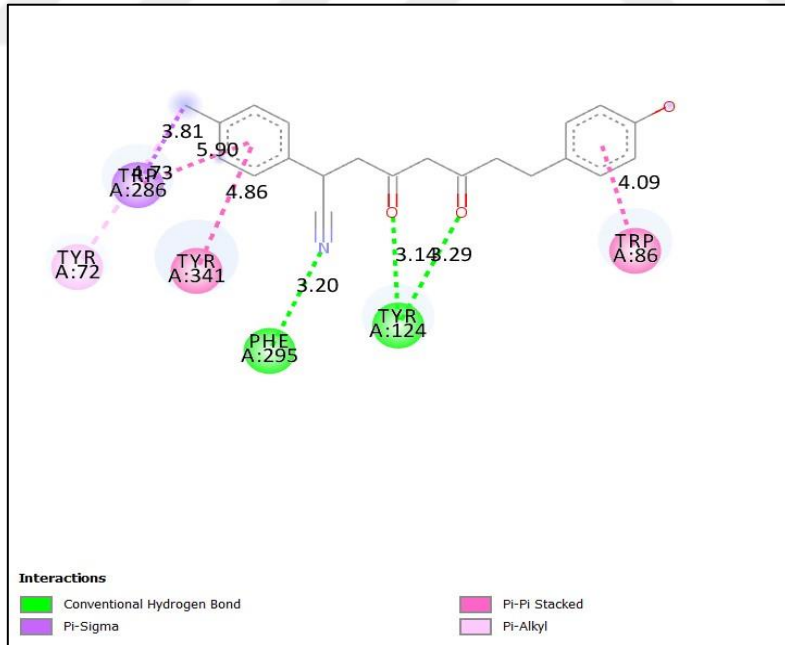
Ek1. Şekil 1.23: Kurkumin türevi (T22)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



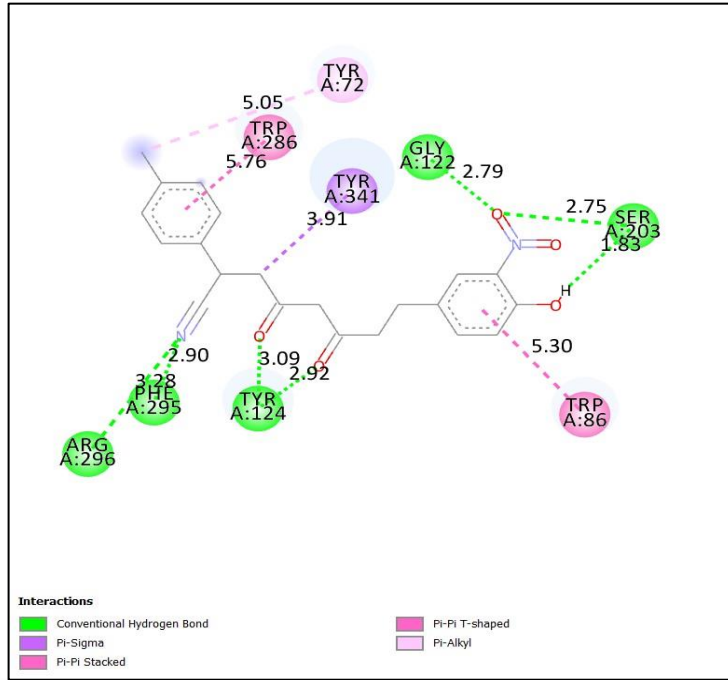
Ek1. Şekil 1.24: Kurkumin türevi (T23)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



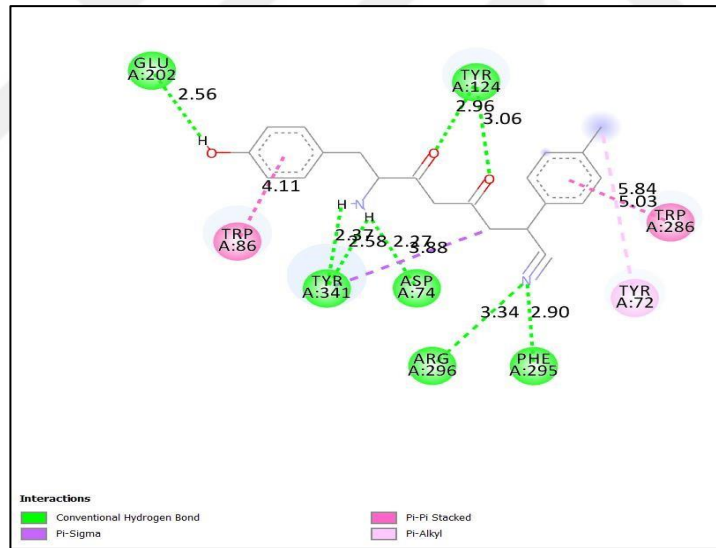
Ek1. Şekil 1.25: Kurkumin türevi (T24)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



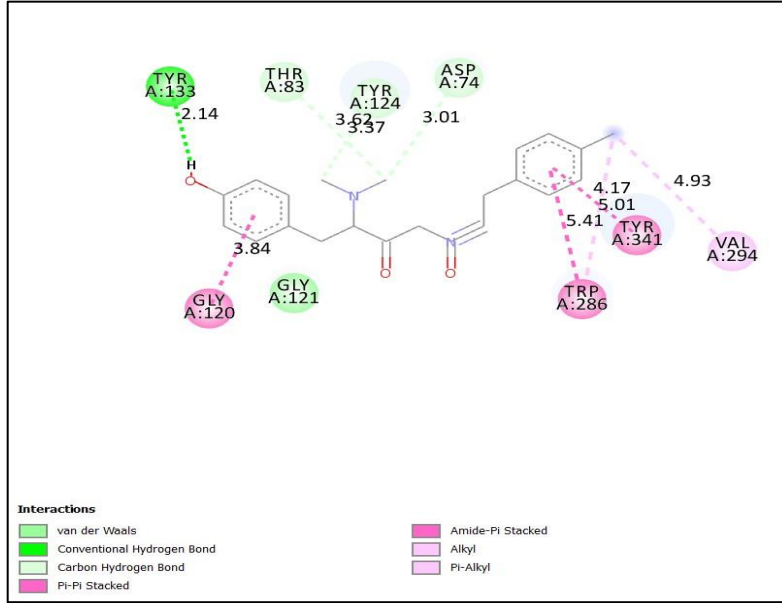
Ek1. Şekil 1.26: Kurkumin türevi (T25)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



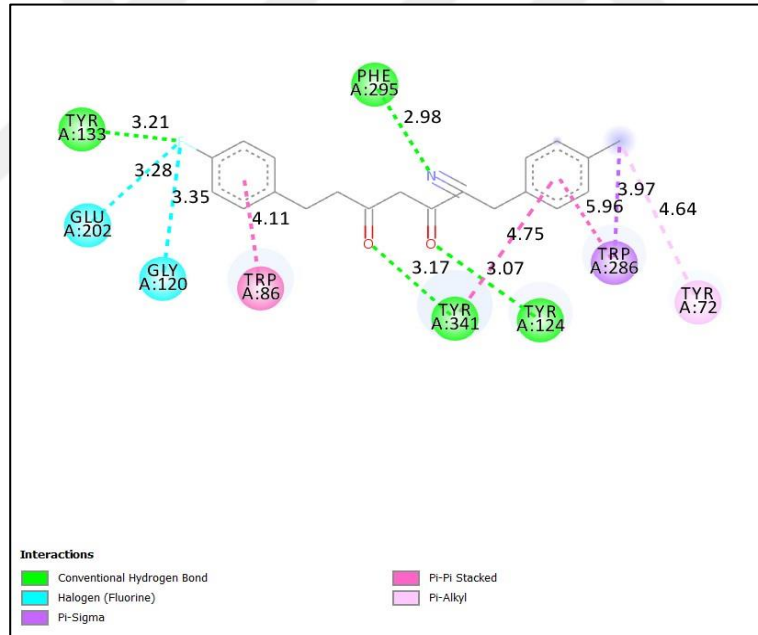
Ek1. Şekil 1.27: Kurkumin türevi (T26)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



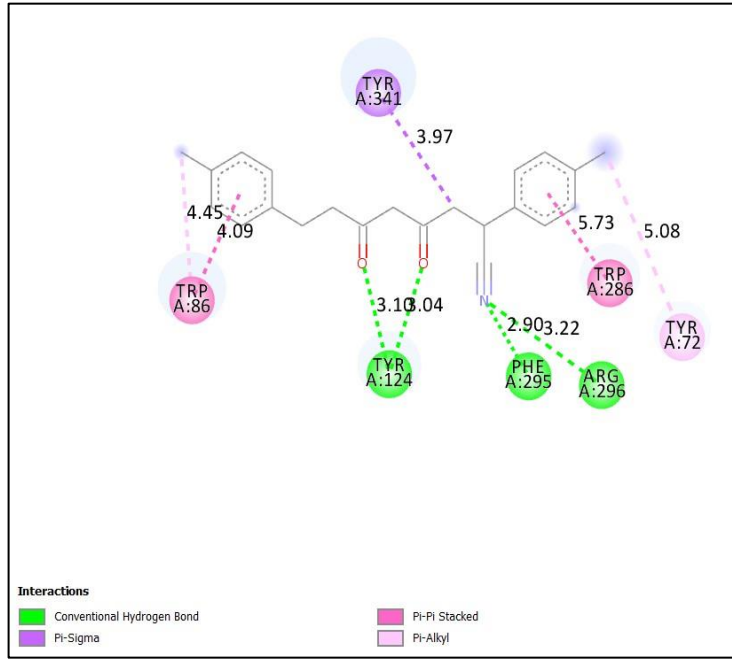
Ek1. Şekil 1.28: Kurkumin türevi (T27)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



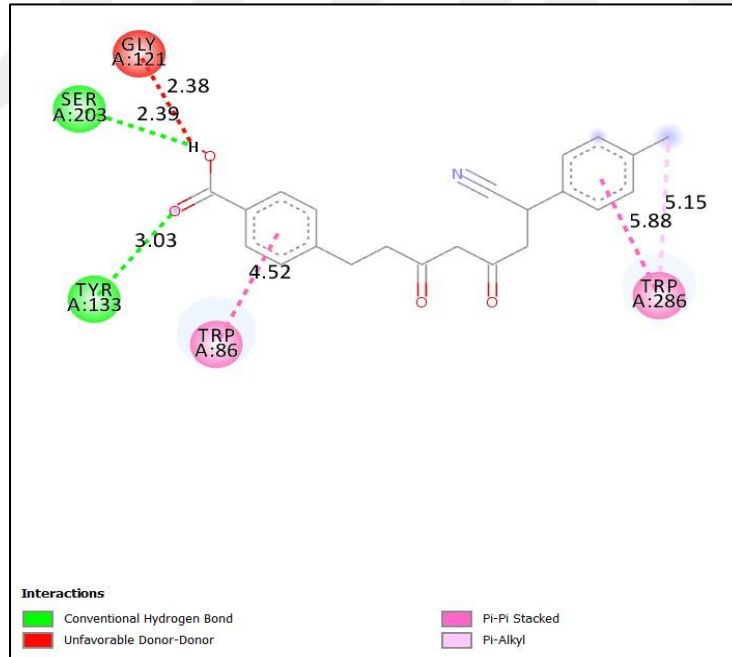
Ek1. Şekil 1.29: Kurkumin türevi (T28)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



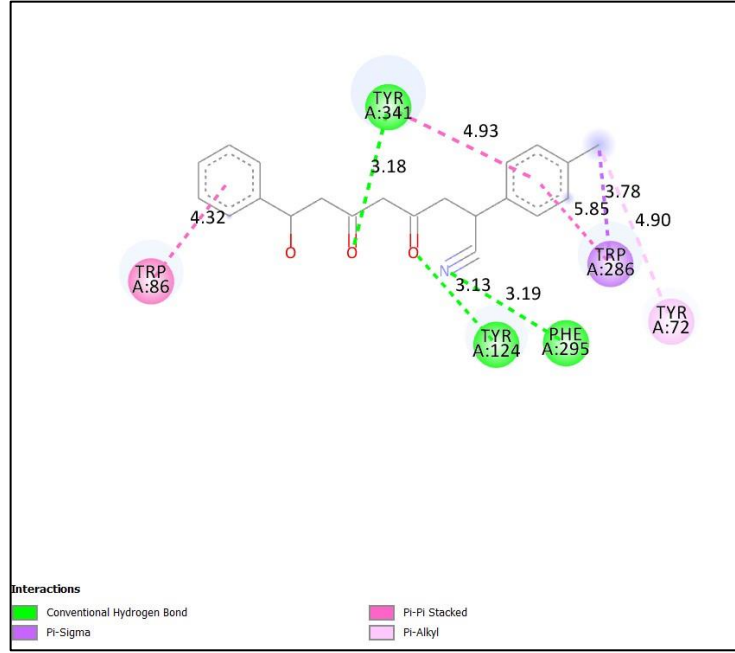
Ek1. Şekil 1.30: Kurkumin türevi (T29)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



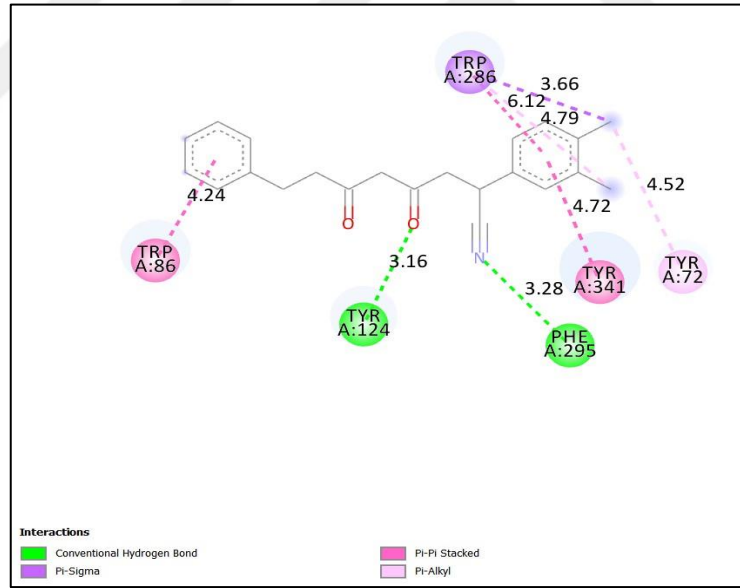
Ek1. Şekil 1.31: Kurkumin türevi (T30)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



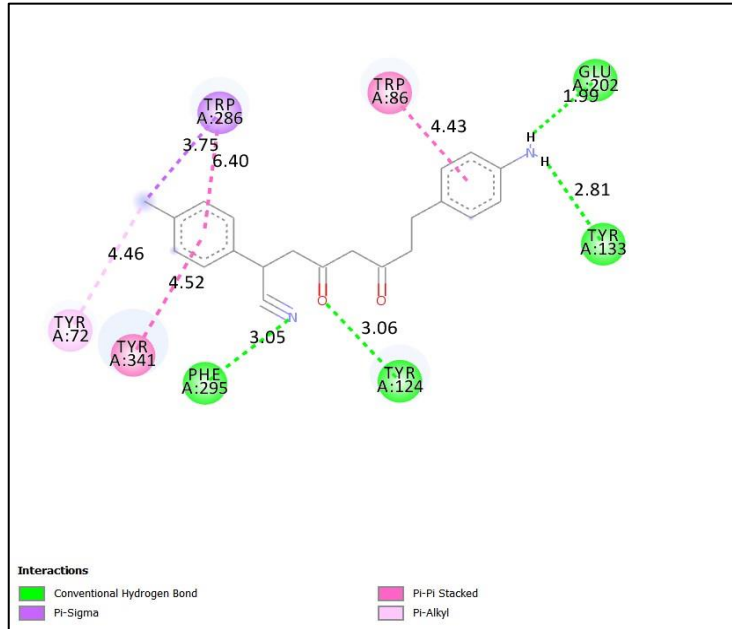
Ek1. Şekil 1.32: Kurkumin türevi (T31)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



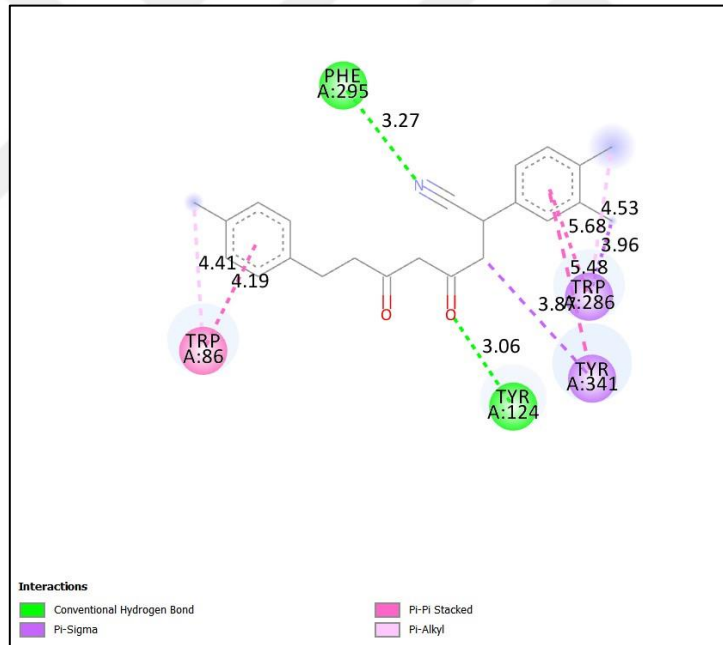
Ek1. Şekil 1.33: Kurkumin türevi (T32)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



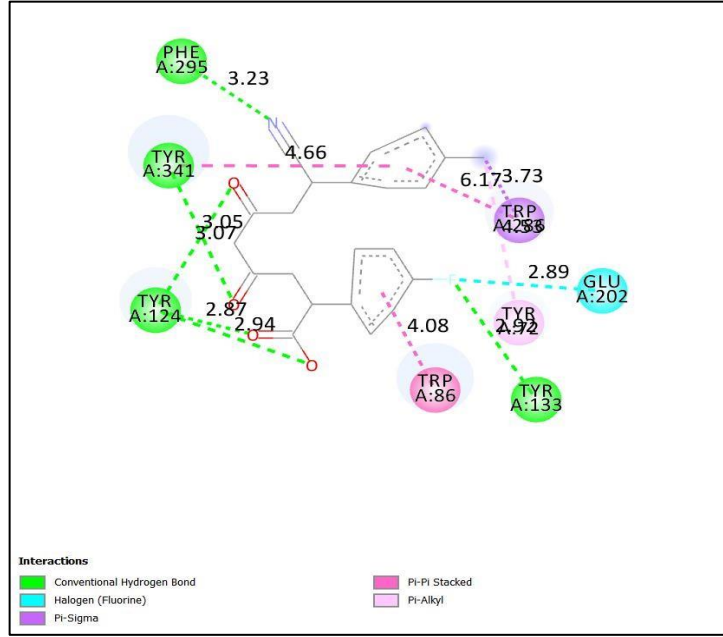
Ek1. Şekil 1.34: Kurkumin türevi (T33)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



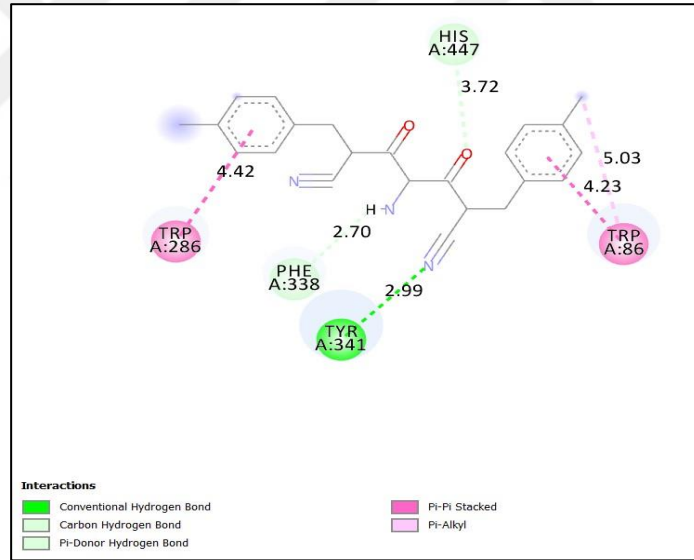
Ek1. Şekil 1.35: Kurkumin türevi (T34)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



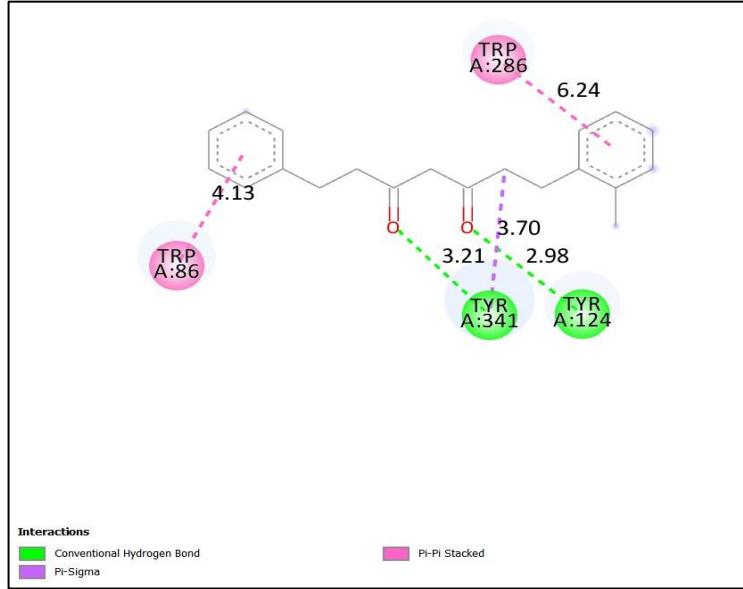
Ek1. Şekil 1.36: Kurkumin türevi (T35)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



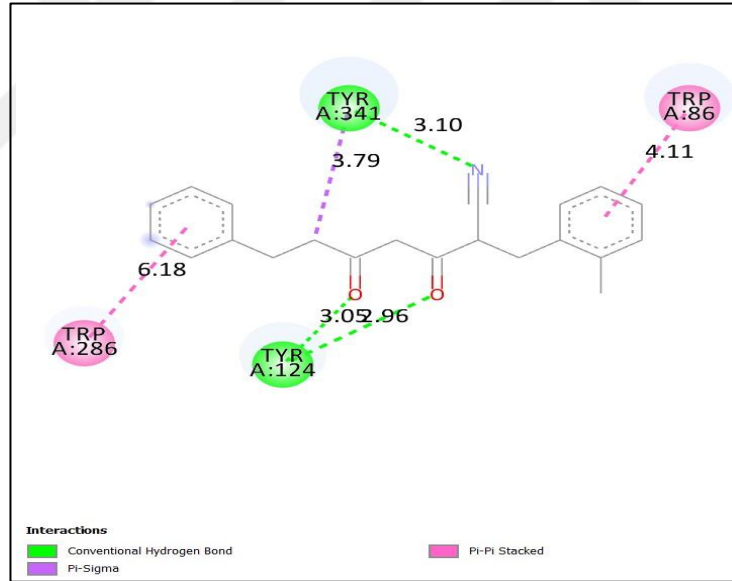
Ek1. Şekil 1.37: Kurkumin türevi (T36)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



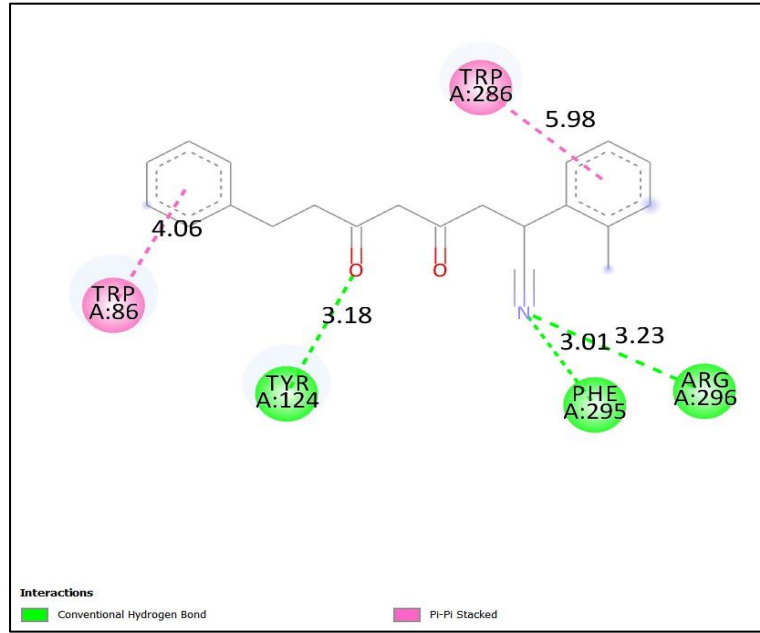
Ek1. Şekil 1.38: Kurkumin türevi (T37)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



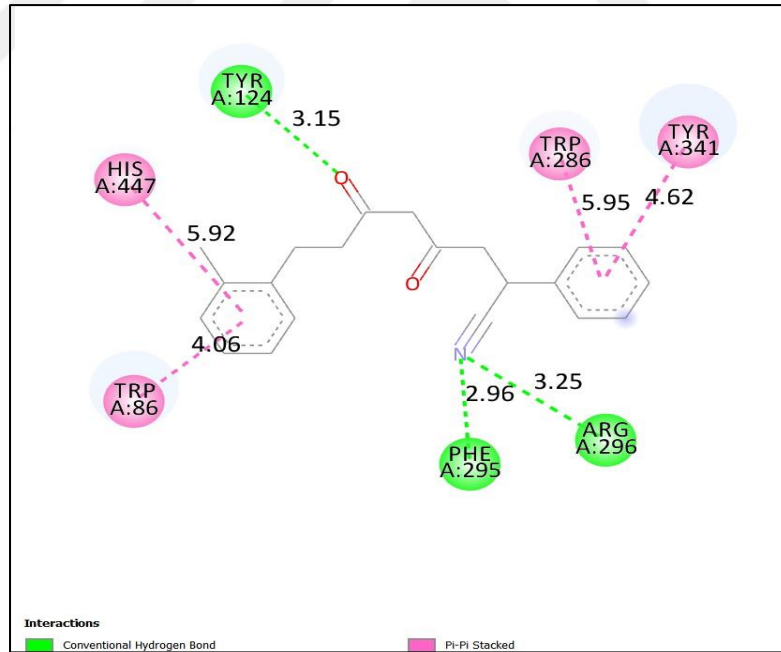
Ek1. Şekil 1.39: Kurkumin türevi (T38)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



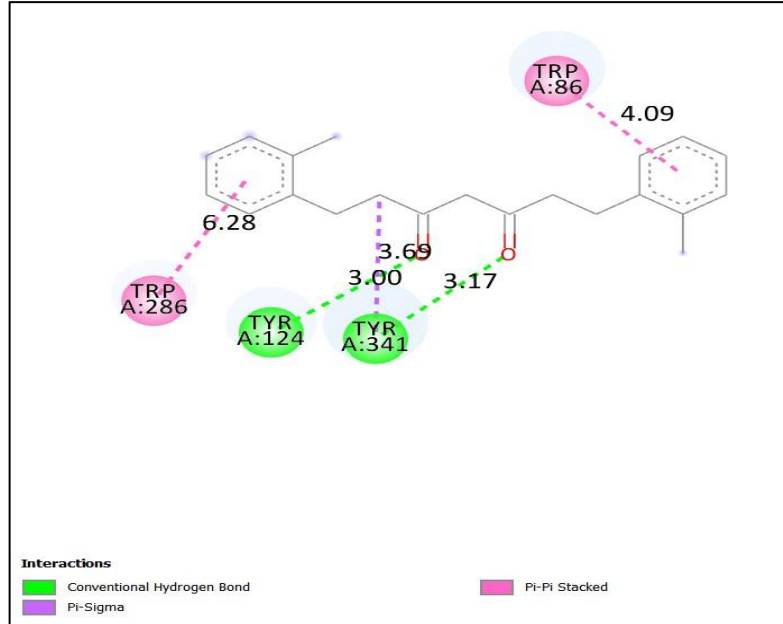
Ek1. Şekil 1.40: Kurkumin türevi (T39)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



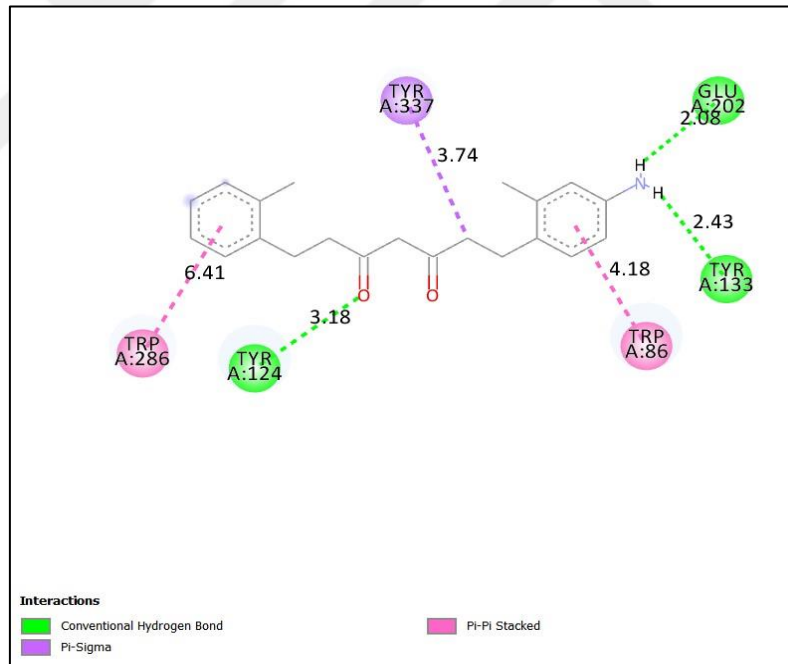
Ek1. Şekil 1.41: Kurkumin türevi (T40)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



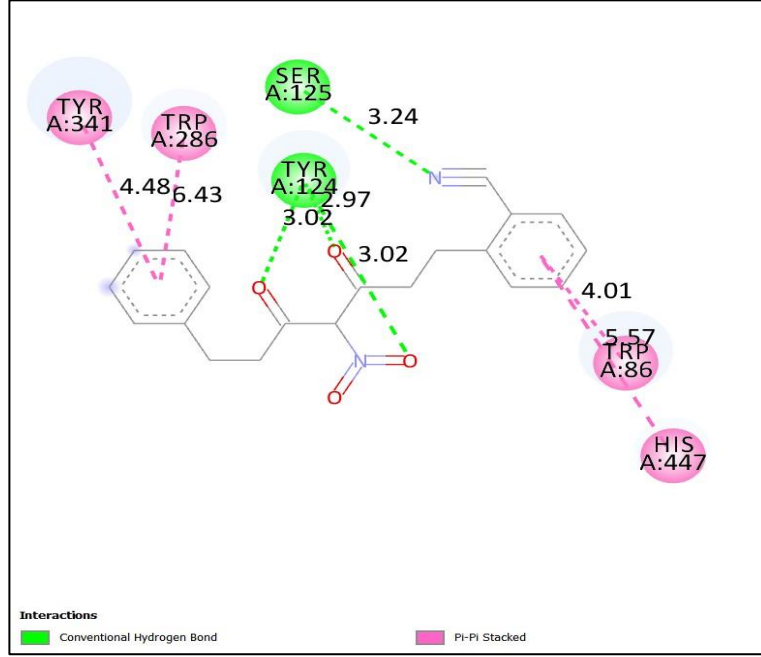
Ek1. Şekil 1.42: Kurkumin türevi (T41)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



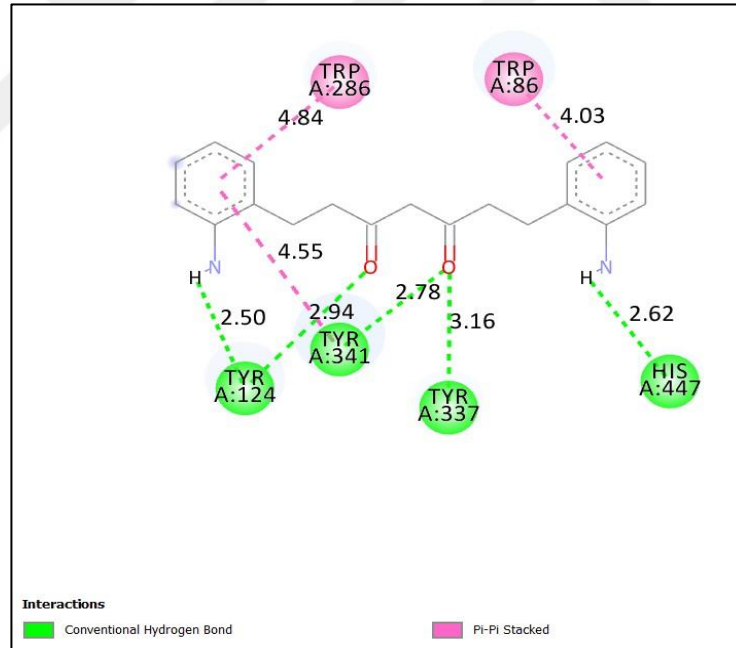
Ek1. Şekil 1.43: Kurkumin türevi (T42)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



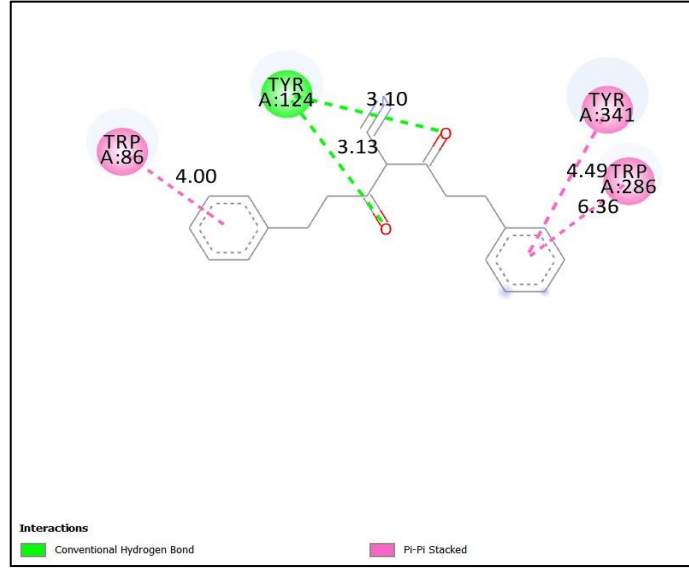
Ek1. Şekil 1.44: Kurkumin türevi (T43)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



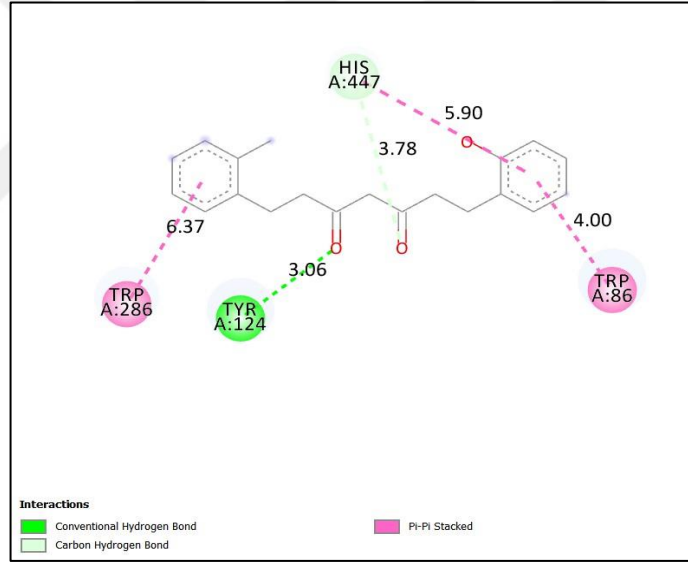
Ek1. Şekil 1.45: Kurkumin türevi (T44)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



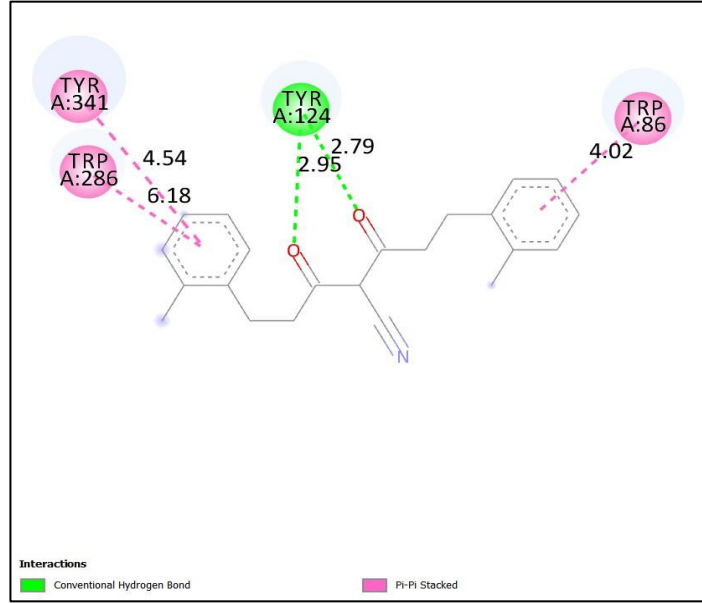
Ek1. Şekil 1.46: Kurkumin türevi (T45)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



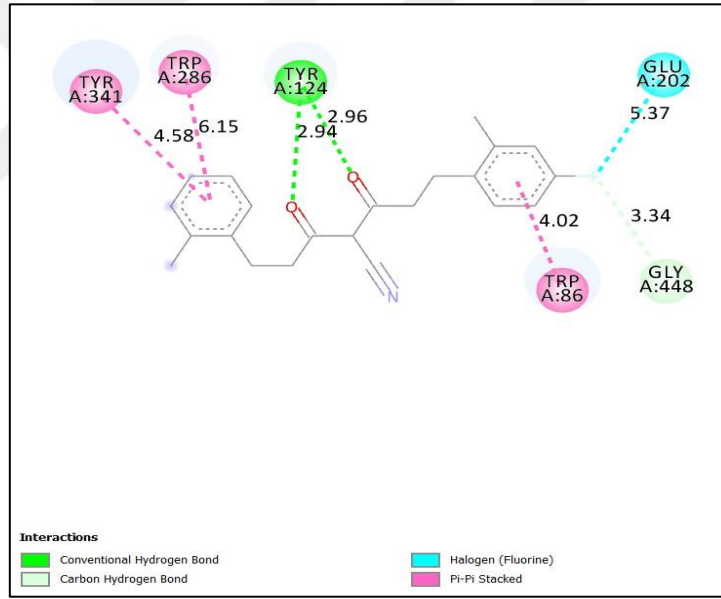
Ek1. Şekil 1.47: Kurkumin türevi (T46)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



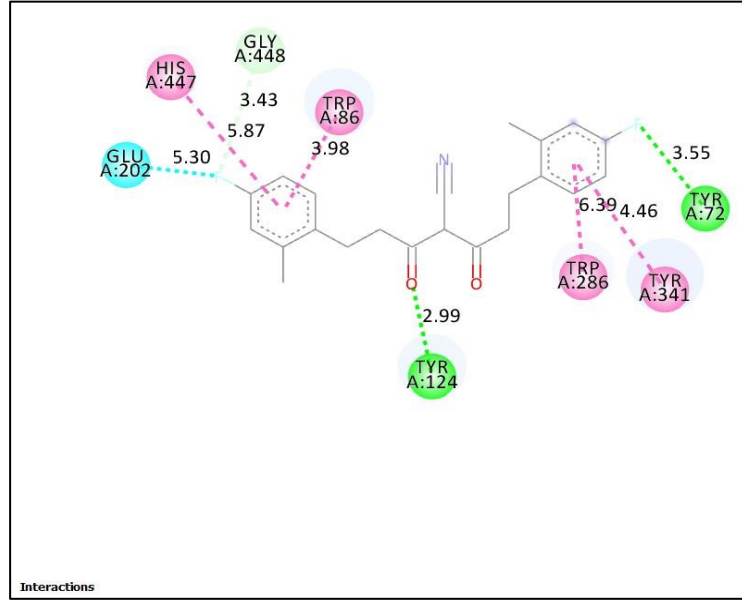
Ek1. Şekil 1.48: Kurkumin türevi (T47)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



Ek1. Şekil 1.49: Kurkumin türevi (T48)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı

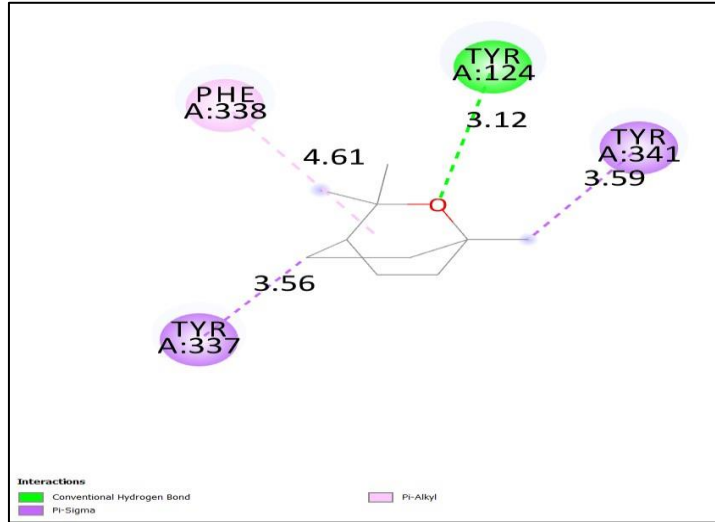


Ek1. Şekil 1.50: Kurkumin türevi (T49)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı

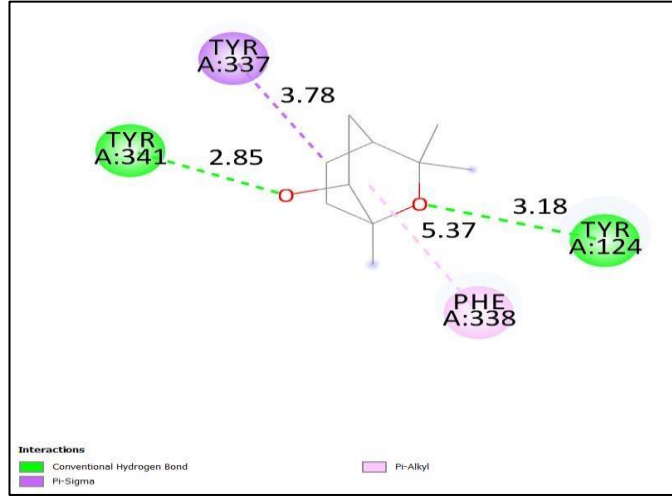


Ek1. Şekil 1.51: Kurkumin türevi (T50)'in AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı

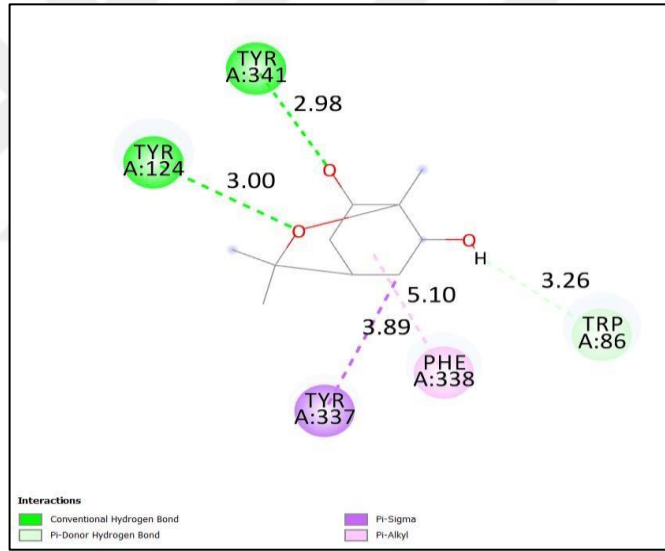
Ek 2. Diğer 1,8-Cineole Türevlerinin AChE için, amino asit- Ligand Etkileşim Diyagramları



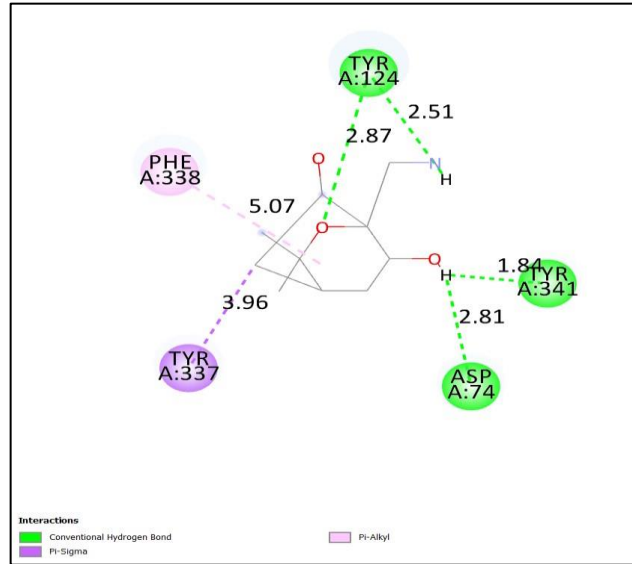
Ek2. Şekil 2.1: 1,8-Cineole (T0)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



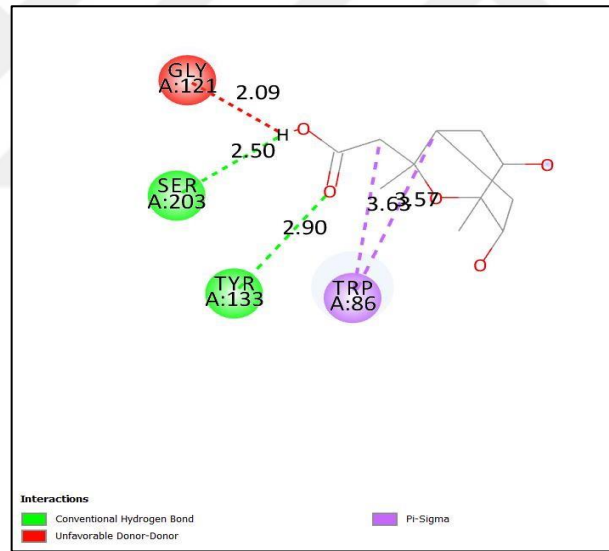
Ek2. Şekil 2.2: 1,8-Cineole türevi (T1)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



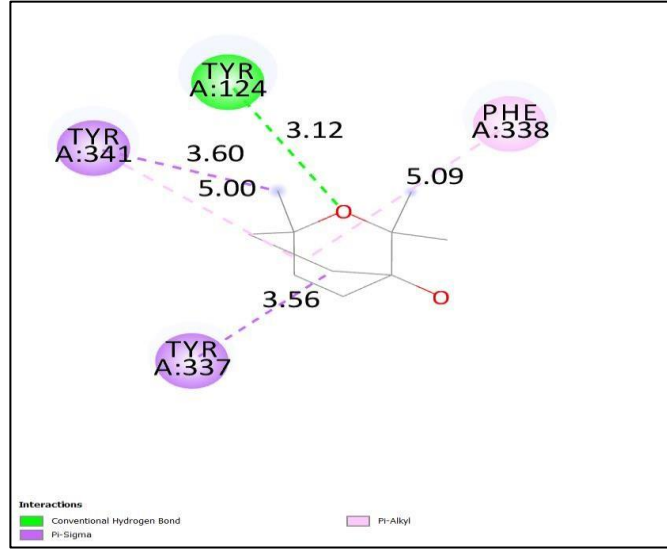
Ek2. Şekil 2.3: 1,8-Cineole türevi (T2)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



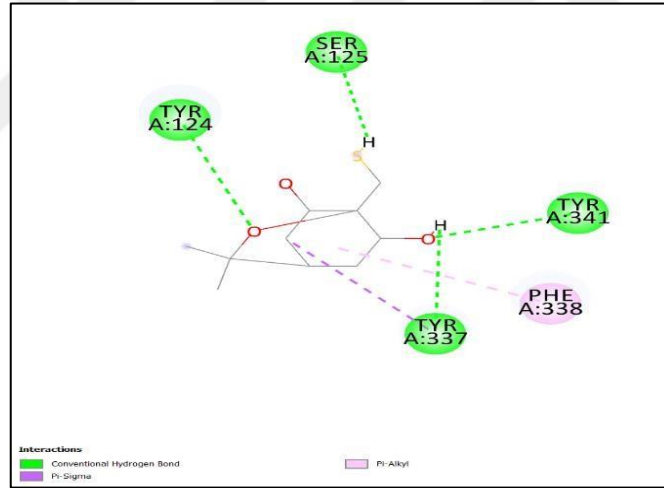
Ek2. Şekil 2.4: 1,8-Cineole türevi (T3)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



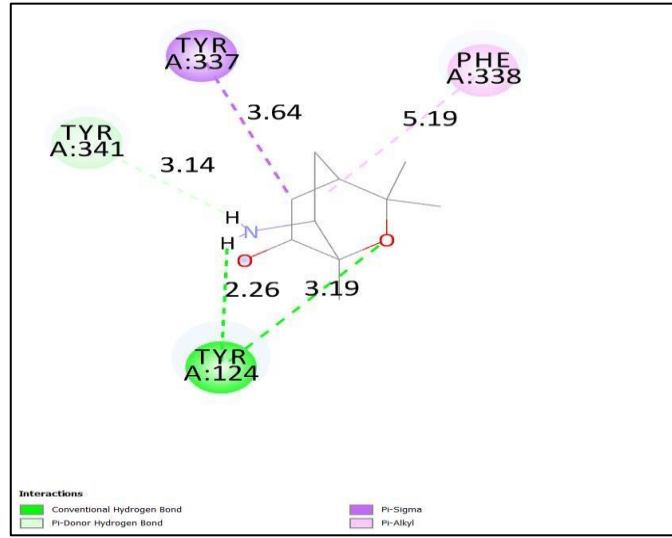
Ek2. Şekil 2.5: 1,8-Cineole türevi (T4)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



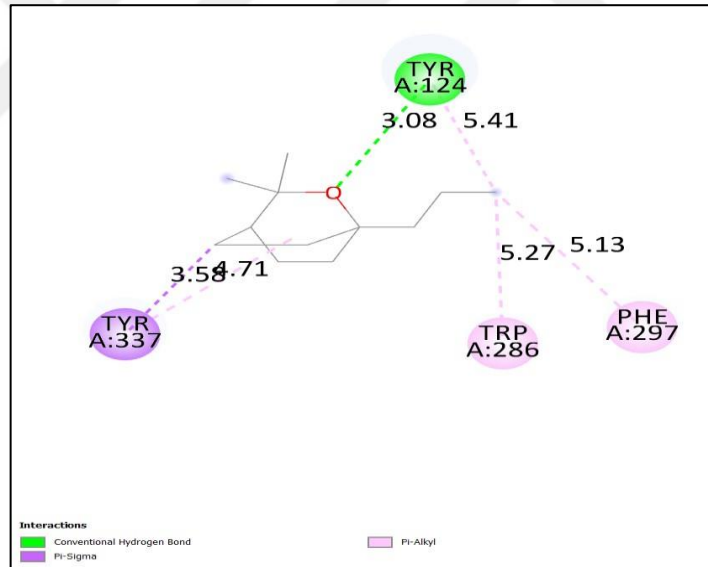
Ek2. Şekil 2.6: 1,8-Cineole türevi (T5)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



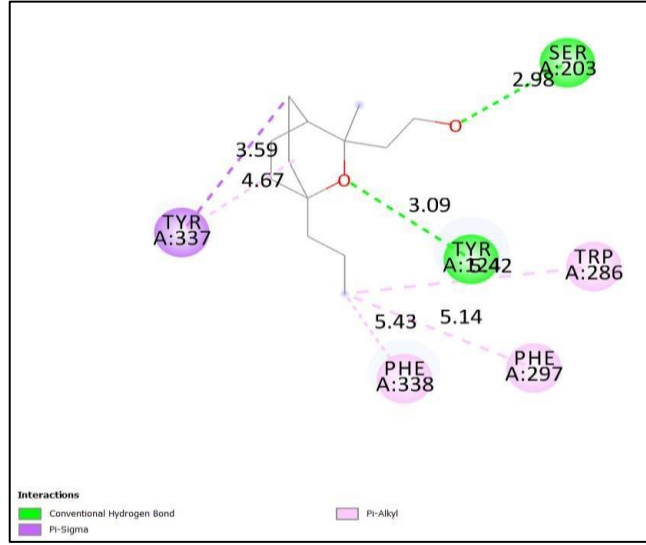
Ek2. Şekil 2.7: 1,8-Cineole türevi (T6)'ni n AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



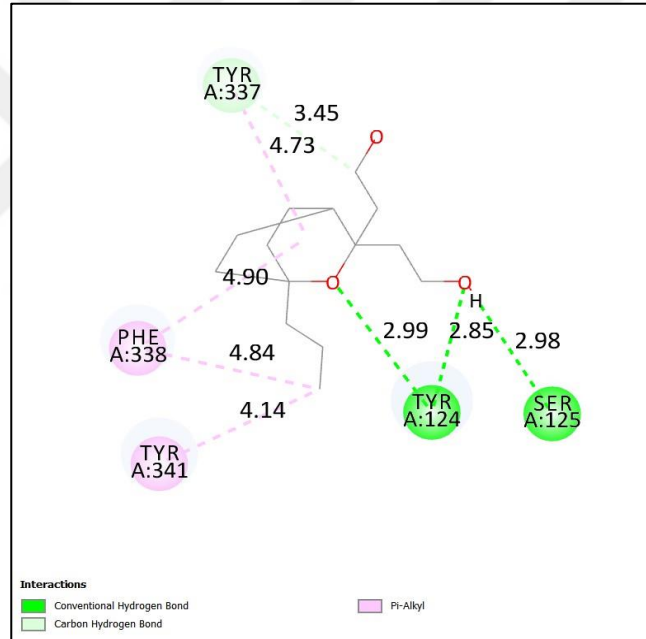
Ek2. Şekil 2.8: 1,8-Cineole türevi (T7)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



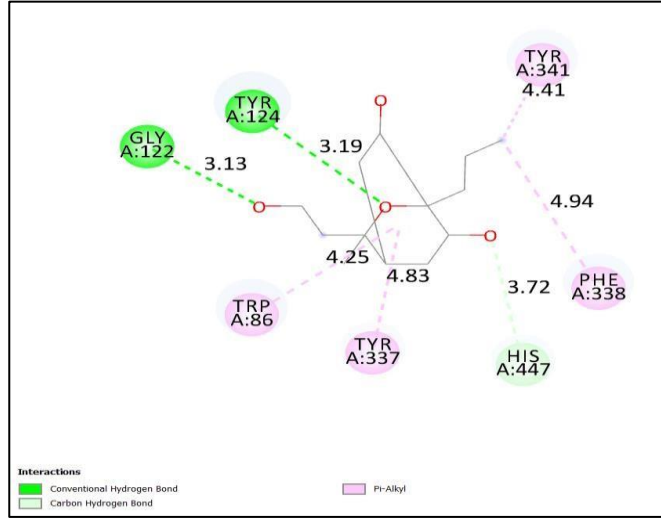
Ek2. Şekil 2.9: 1,8-Cineole türevi (T8)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



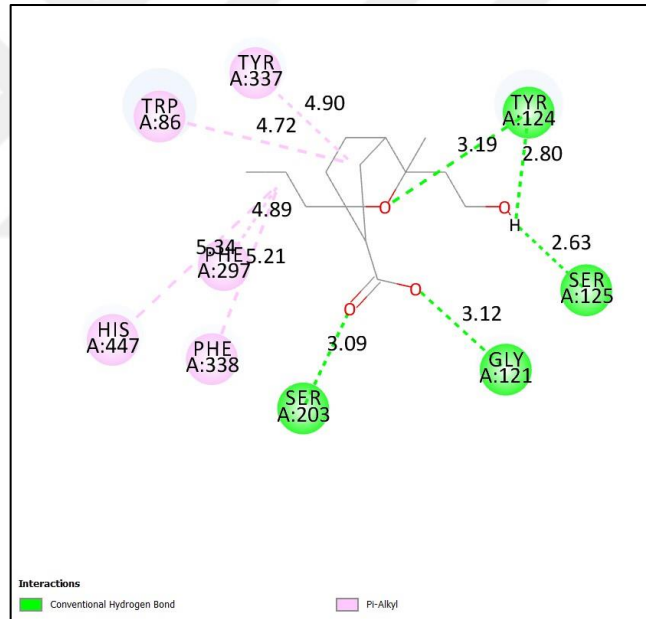
Ek2. Şekil 2. 10: 1,8-Cineole türevi (T9)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



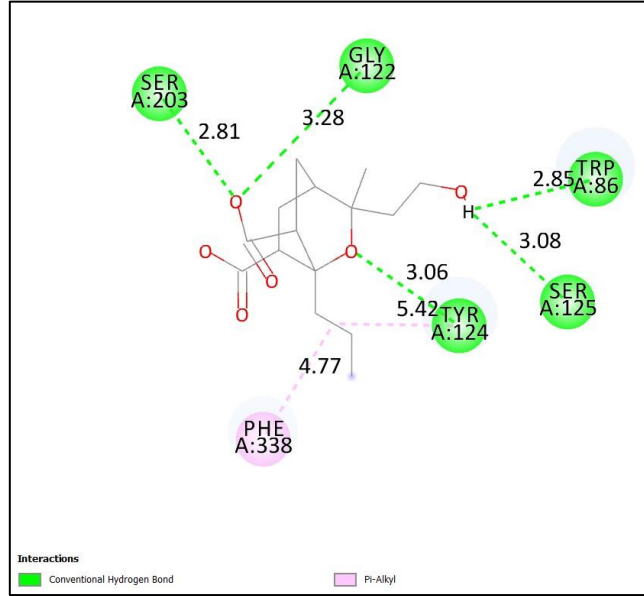
Ek2. Şekil 2. 11: 1,8-Cineole türevi (T10)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



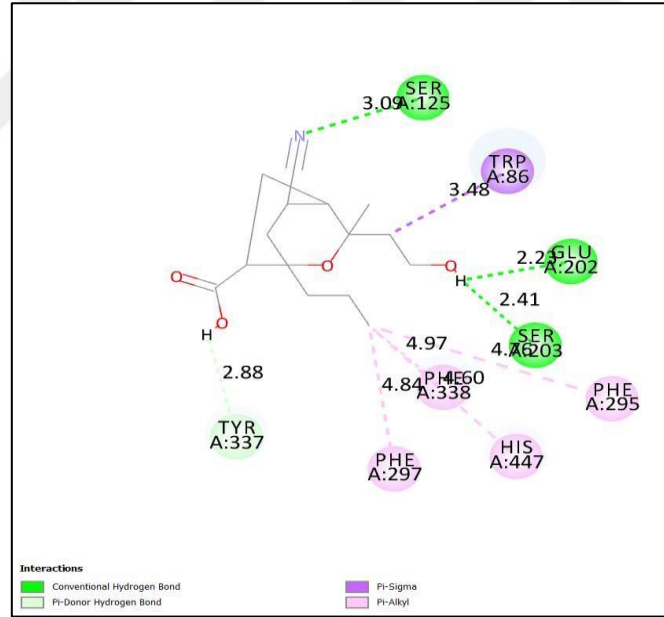
Ek2. Şekil 2. 12: 1,8-Cineole türevi (T11)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



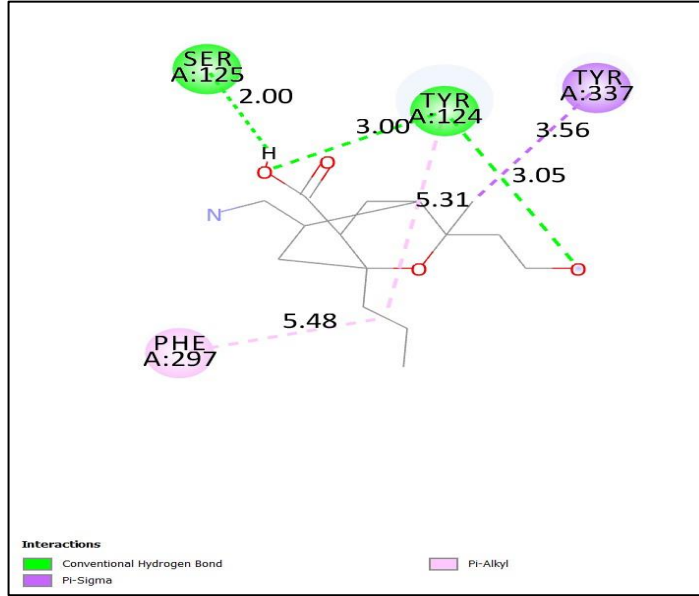
Ek2. Şekil 2. 13: 1,8-Cineole türevi (T12)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



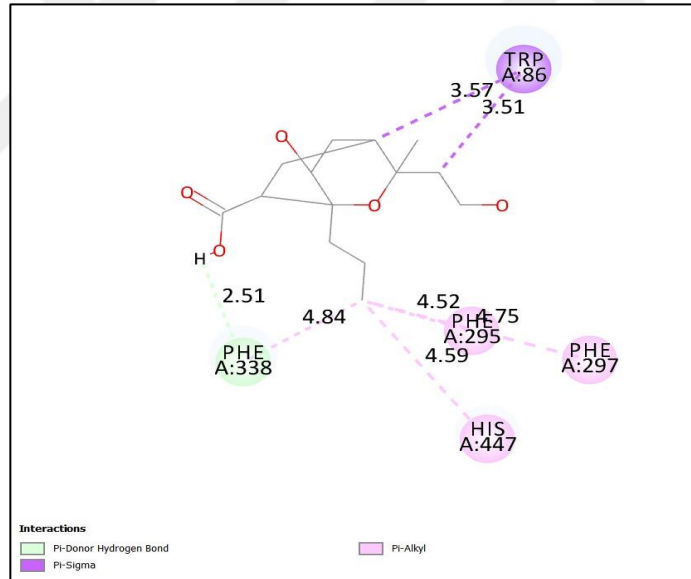
Ek2. Şekil 2.14: 1,8-Cineole türevi (T13)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



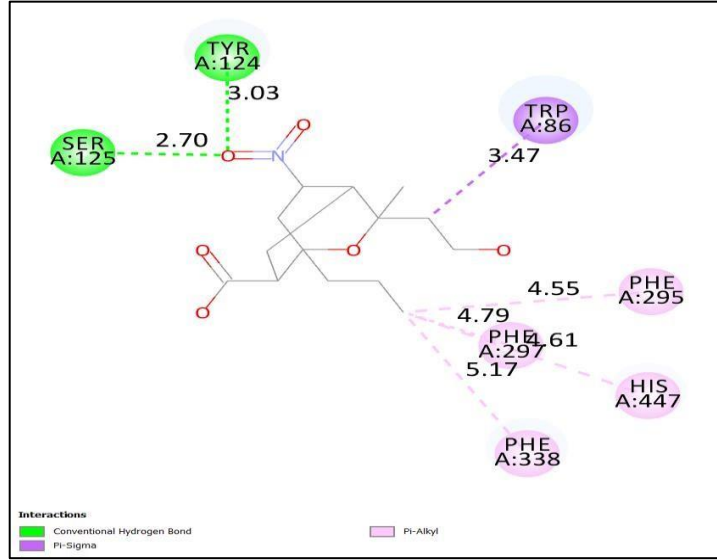
Ek2. Şekil 2.15: 1,8-Cineole türevi (T14)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



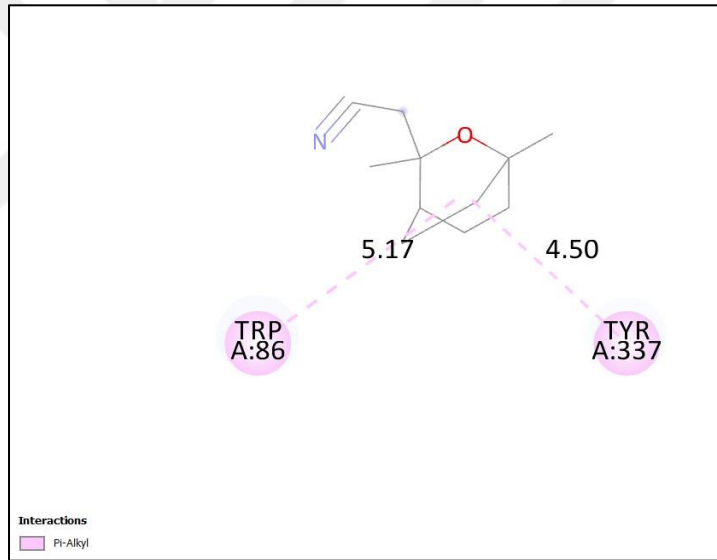
Ek2. Şekil 2. 16: 1,8-Cineole türevi (T15)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



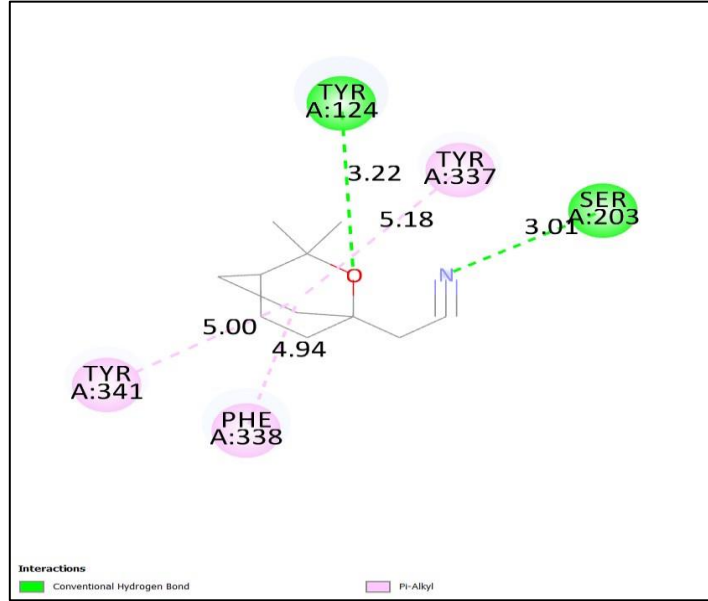
Ek2. Şekil 2. 17: 1,8-Cineole türevi (T16)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



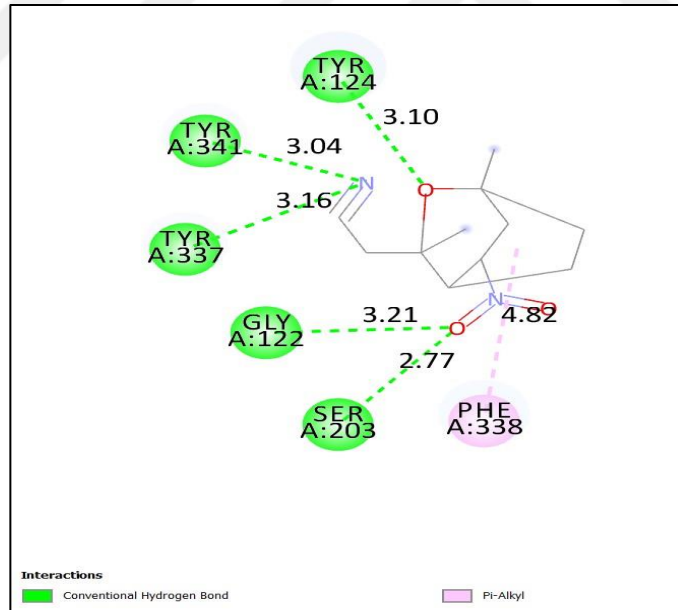
Ek2. Şekil 2. 18: 1,8-Cineole türevi (T17)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



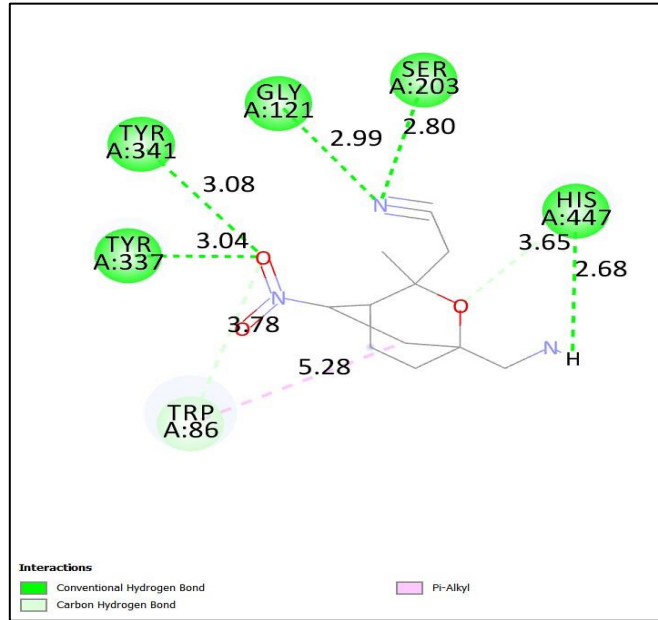
Ek2. Şekil 2.19 1,8-Cineole türevi (T18)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



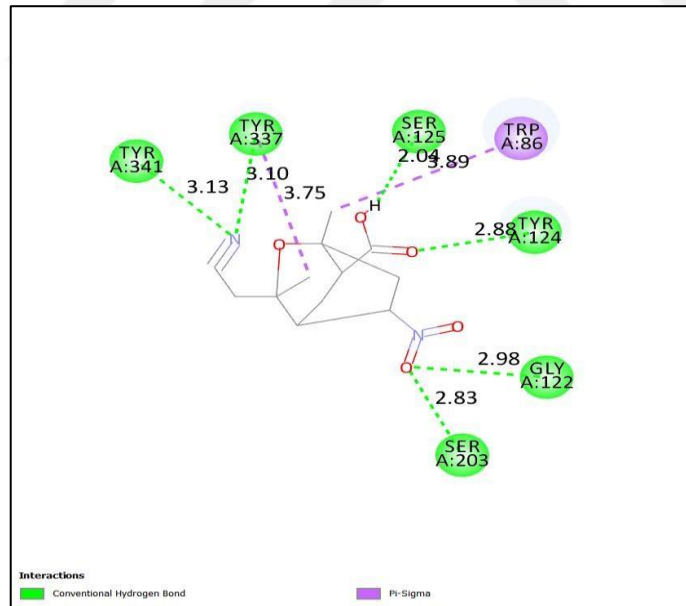
Ek2. Şekil 2. 20: 1,8-Cineole türevi (T19)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



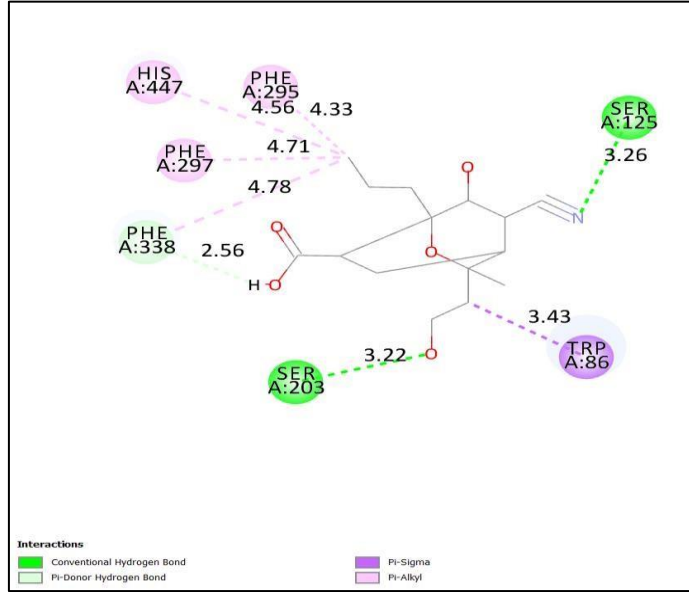
Ek2. Şekil 2. 21: 1,8-Cineole türevi (T20)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



Ek2. Şekil 2.22: 1,8-Cineole türevi (T21)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı

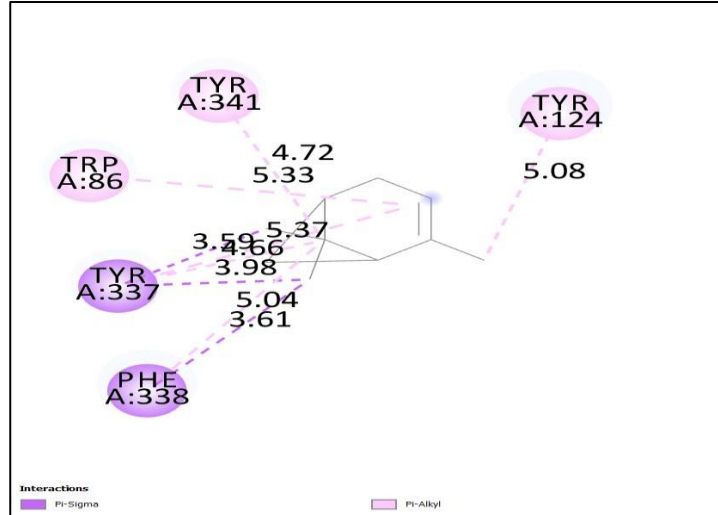


Ek2. Şekil 2.23: 1,8-Cineole türevi (T22)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı

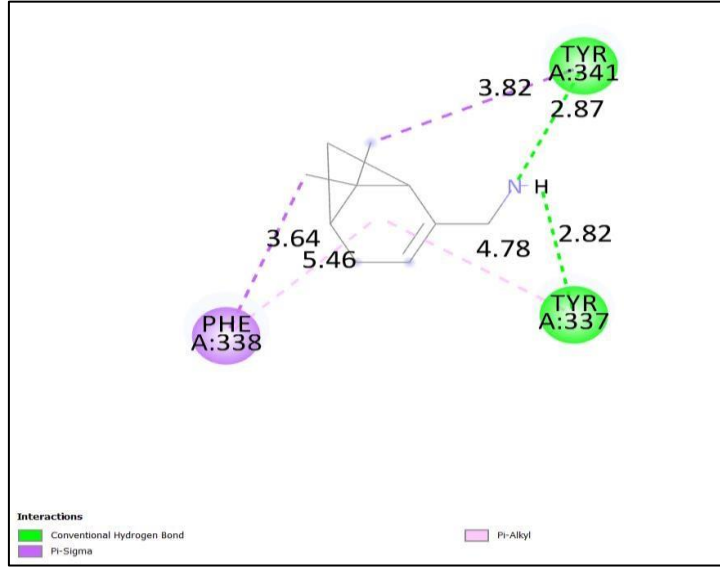


Ek2. Şekil 2.24: 1,8-Cineole türevi (T23)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı

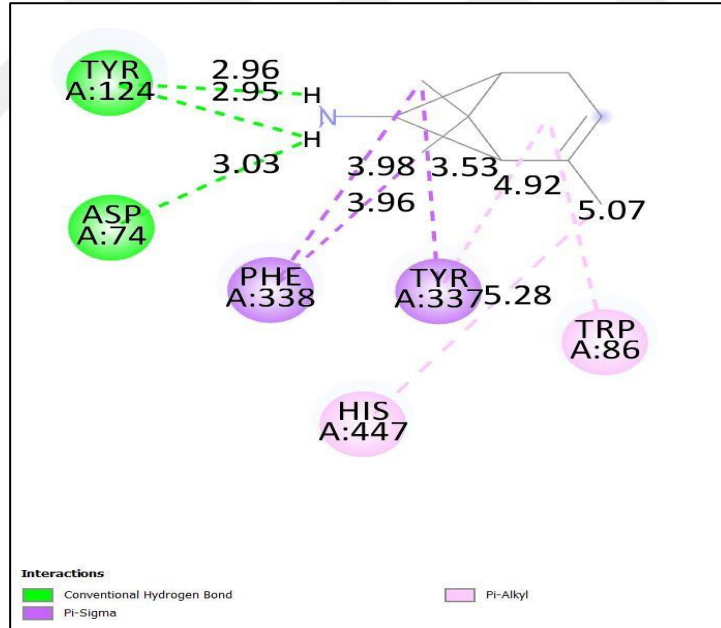
Ek 3. Diğer: α -pinen Türevlerinin AChE için, amino asit- Ligand Etkileşim Diyagramları



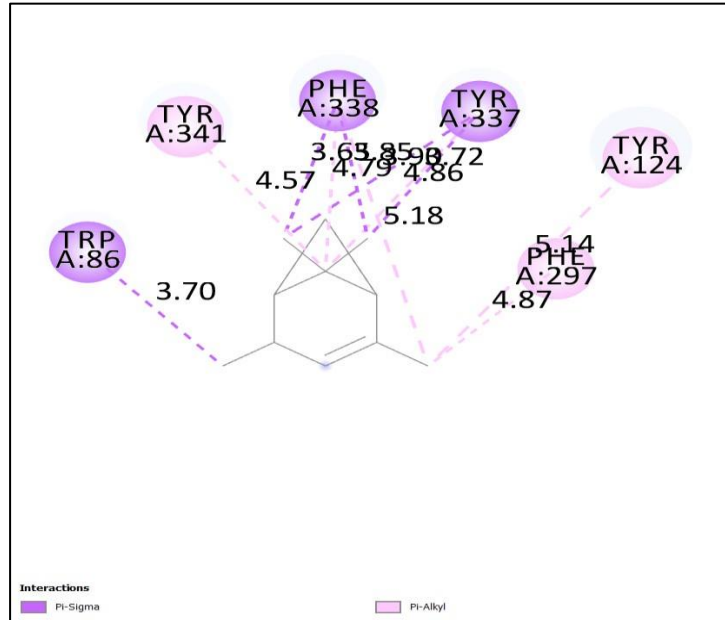
Ek3. Şekil 3.1: α -pinen (T0)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



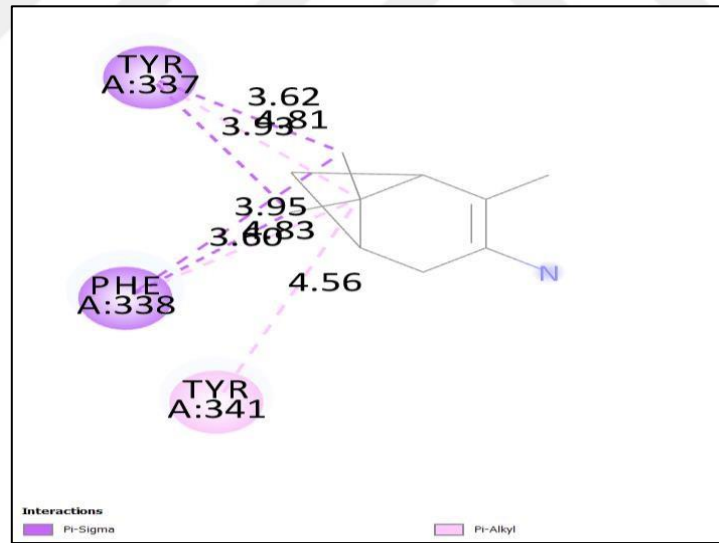
Ek3. Şekil 3.2: α -pinen türevi (T1)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



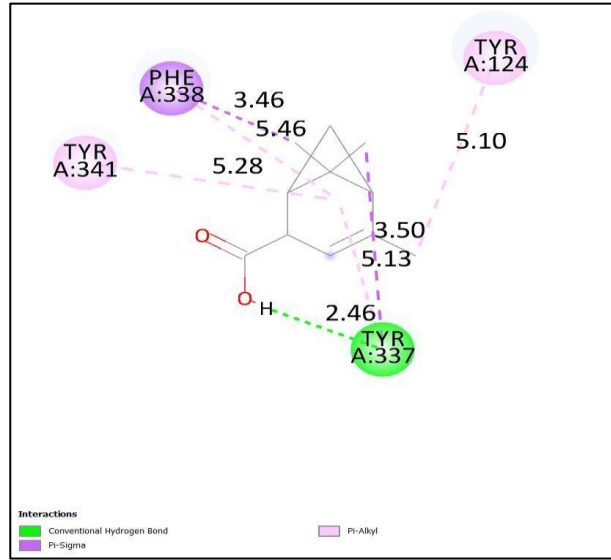
Ek3. Şekil 3.3: α -pinen türevi (T2)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



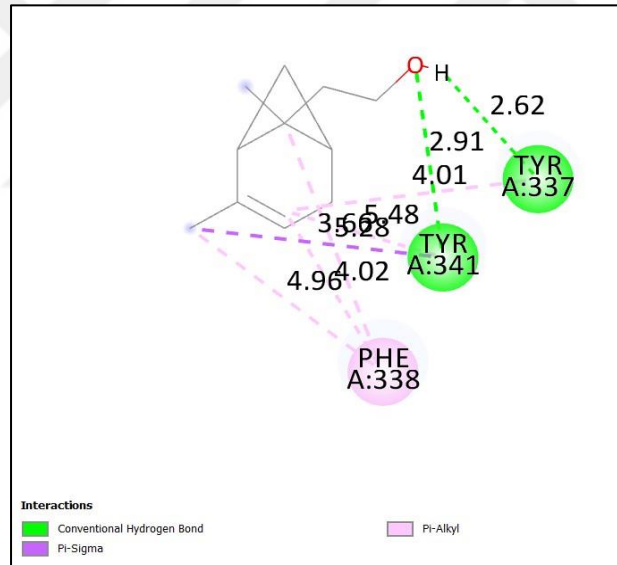
Ek3. Şekil 3.4: α -pinen türevi (T3)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



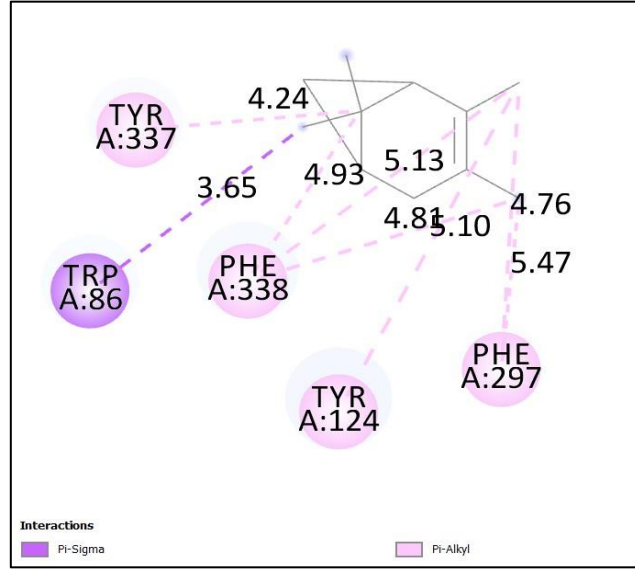
Ek3. Şekil 3.5: α -pinen türevi (T4)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



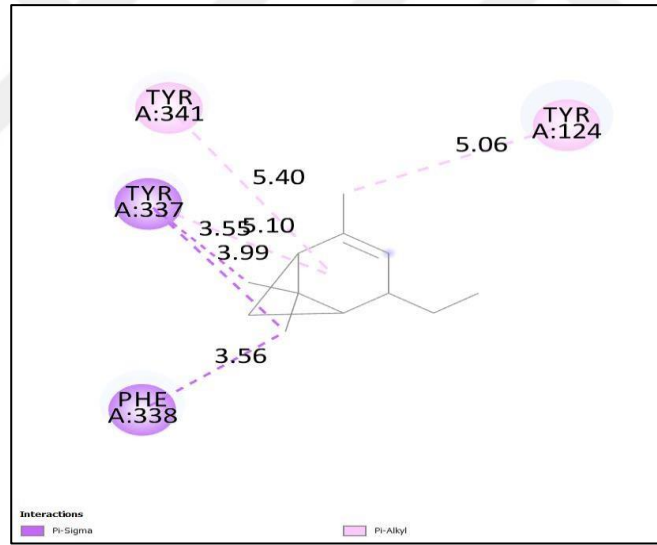
Ek3. Şekil 3.6: α -pinen türevi (T5)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



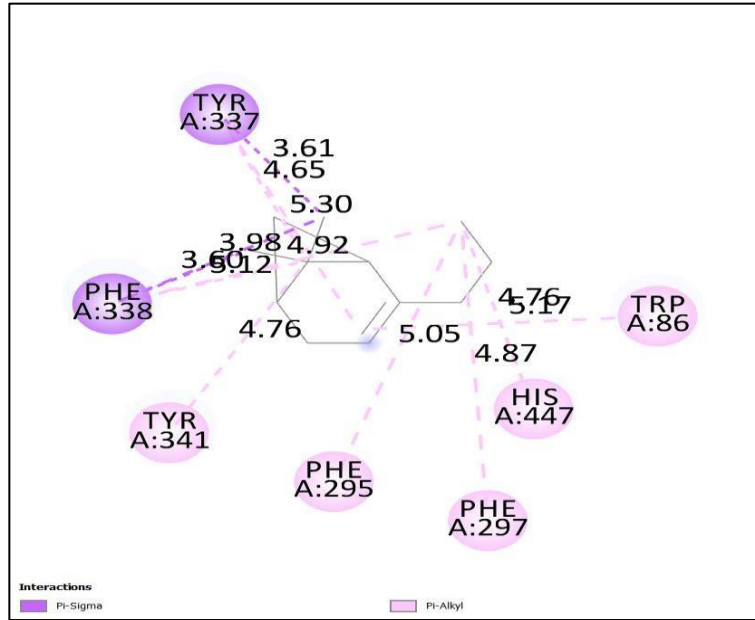
Ek3. Şekil 3.7: α -pinen türevi (T6)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



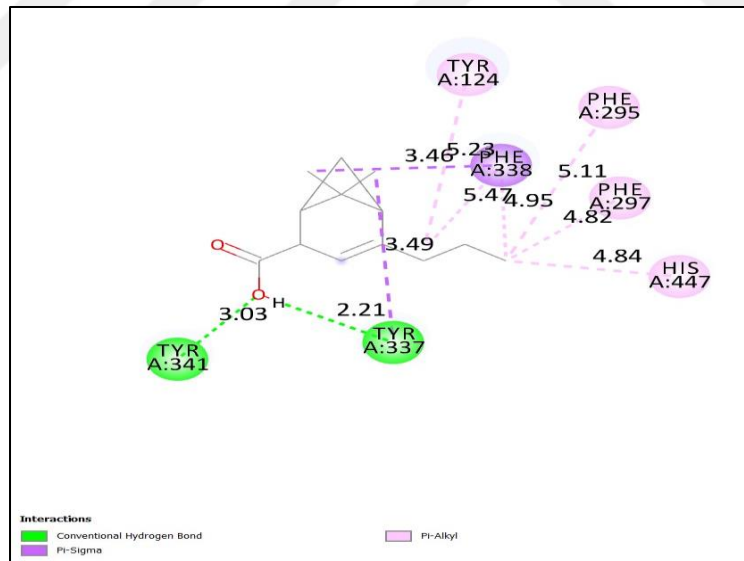
Ek3. Şekil 3.8: α -pinen türevi (T7)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



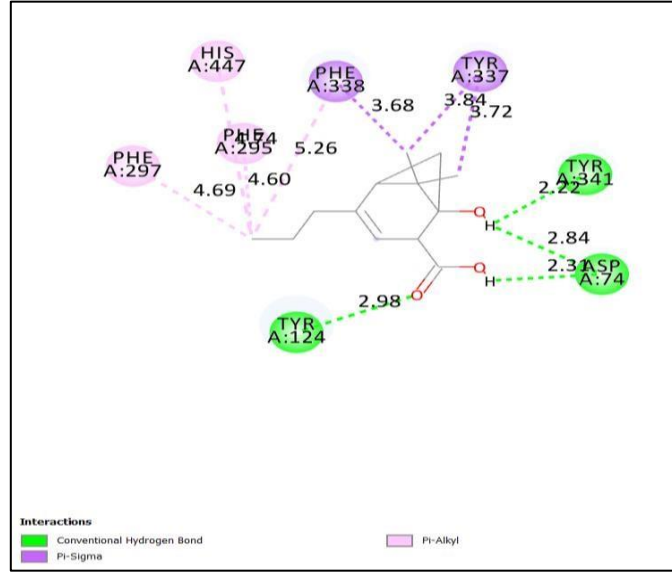
Ek3. Şekil 3.9: α -pinen türevi (T8)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



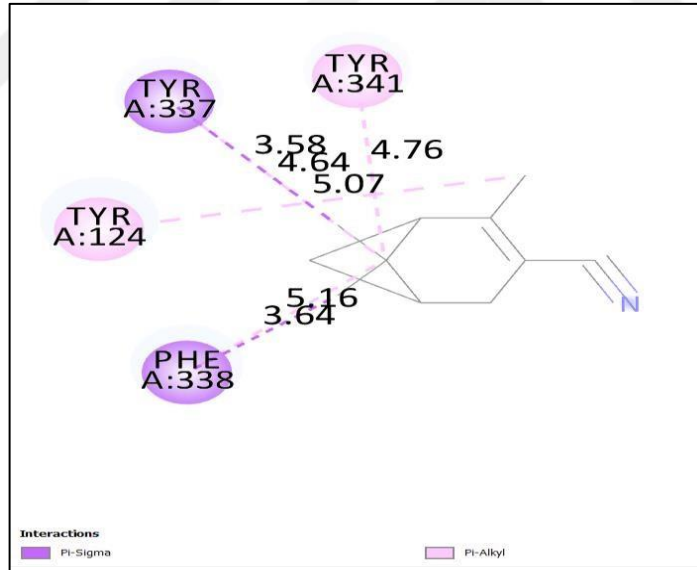
Ek3. Şekil 3.10: α -pinen türevi (T9)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



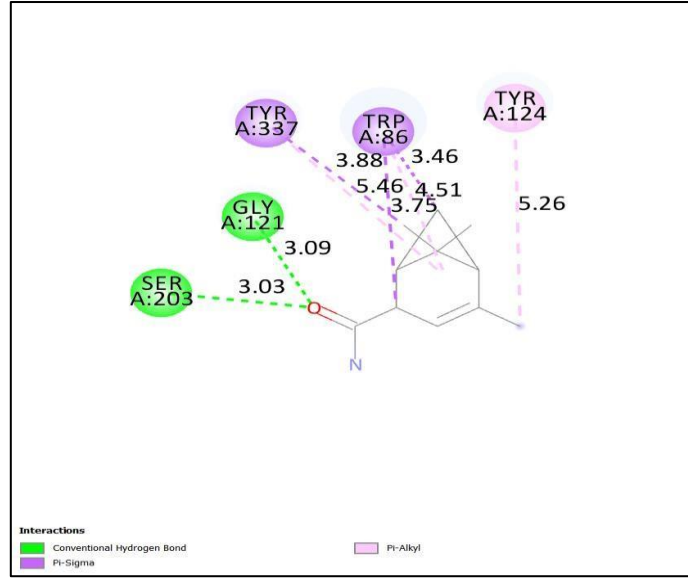
Ek3. Şekil 3.11: α -pinen türevi (T10)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



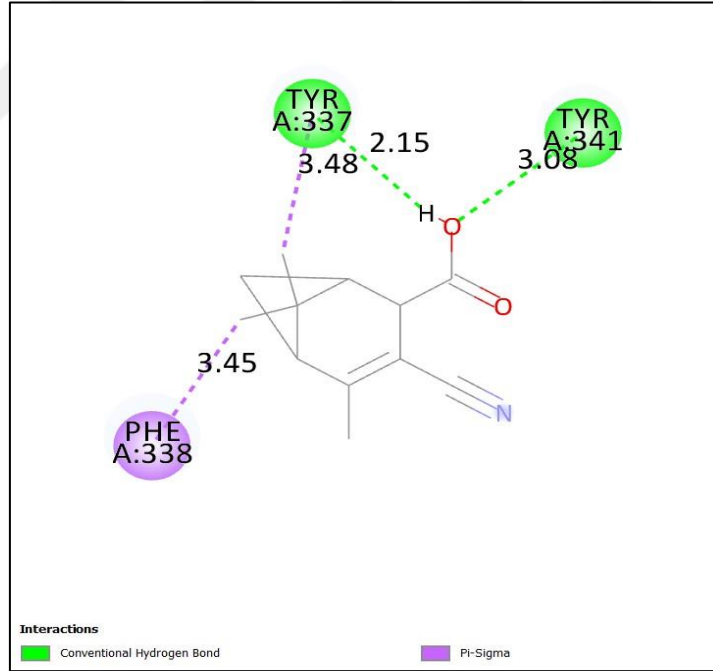
Ek3. Şekil 3.12: α -pinen türevi (T11)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



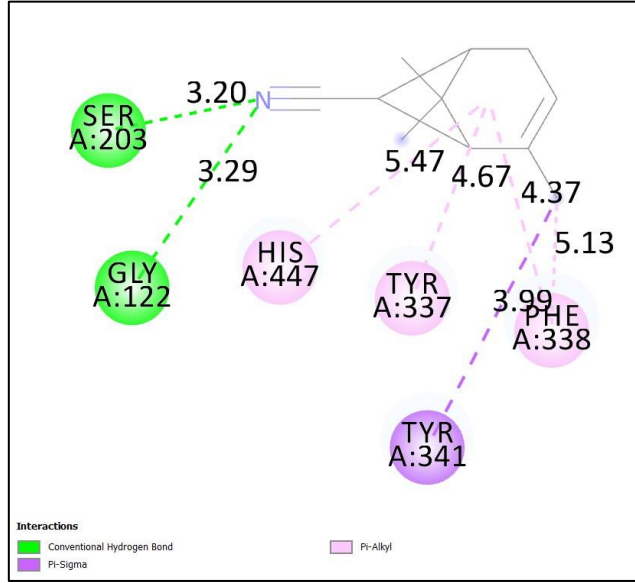
Ek3. Şekil 3.13: α -pinen türevi (T12)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



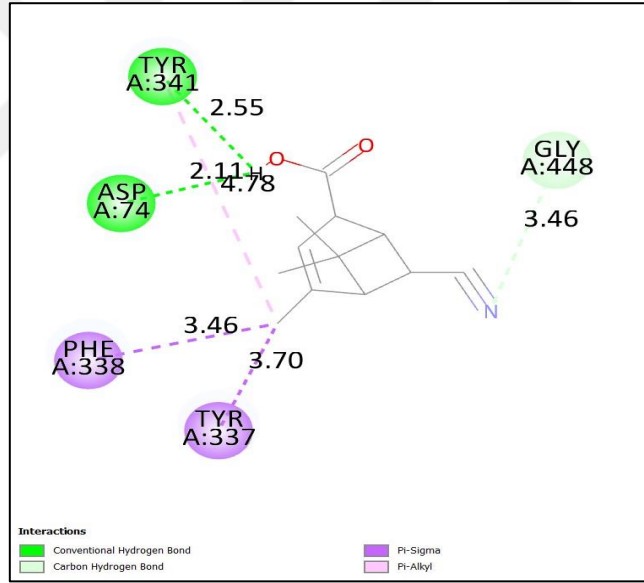
Ek3. Şekil 3.14: α -pinen türevi (T13)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



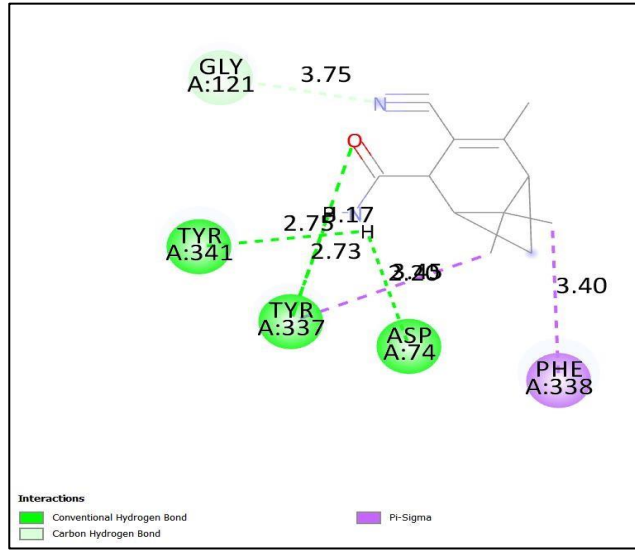
Ek3. Şekil 3.15: α -pinen türevi (T14)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



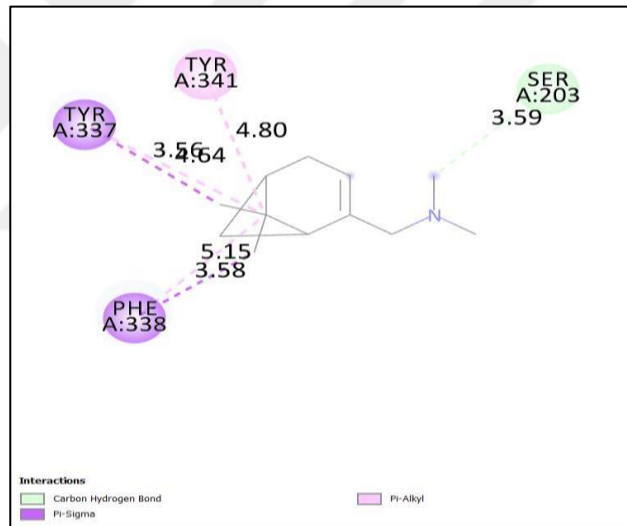
Ek3. Şekil 3.16: α -pinen türevi (T15)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



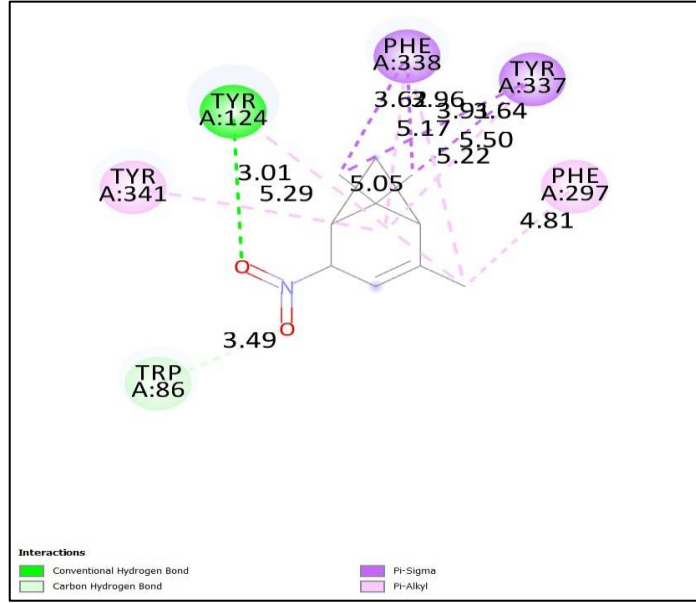
Ek3. Şekil 3.17: α -pinen türevi (T16)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



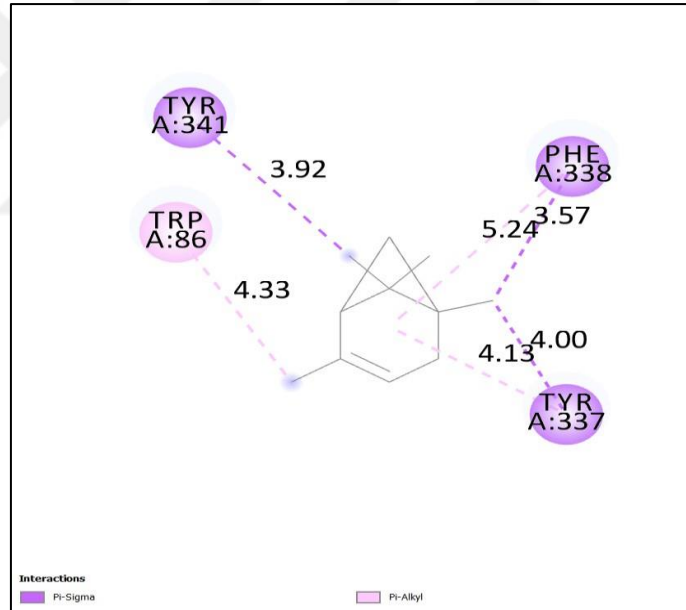
Ek3. Şekil 3.18: α -pinen türevi (T17)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



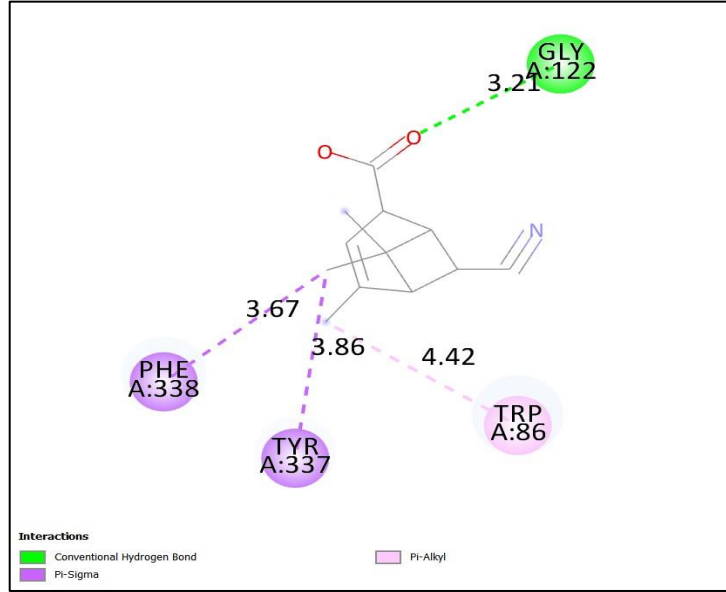
Ek3. Şekil 3.19: α -pinen türevi (T18)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



Ek3. Şekil 3.20: α -pinen türevi (T19)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı

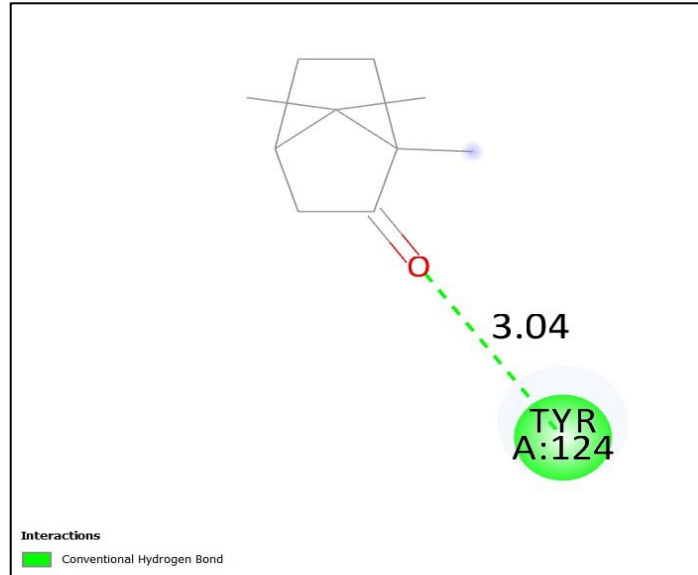


Ek3. Şekil 3.21: α -pinen türevi (T20)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı

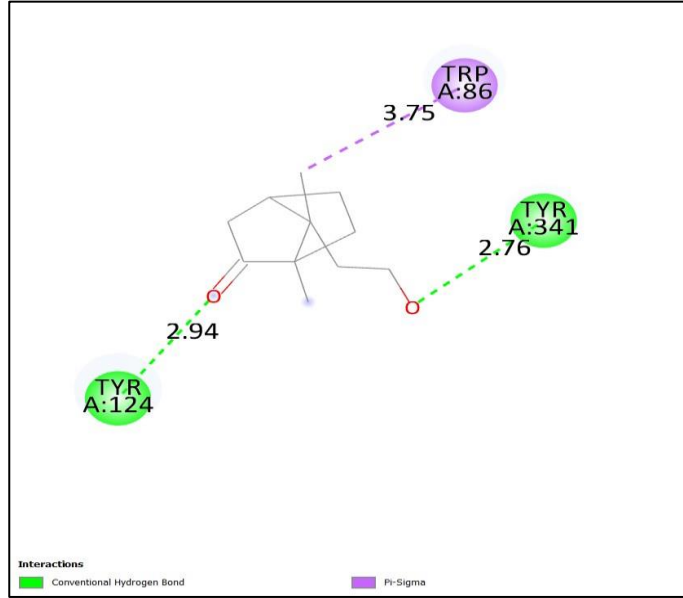


Ek3. Şekil 3.22: α -pinen türevi (T21)'unAChE ile aminoasit etkileşim diyagramı

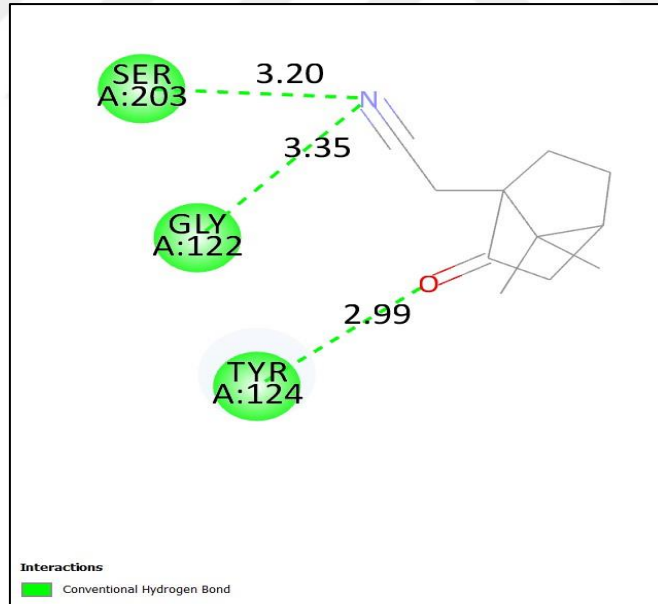
Ek 4. Diğer: Kamfor Türevlerinin AChE için, amino asit- Ligand Etkileşim Diyagramları



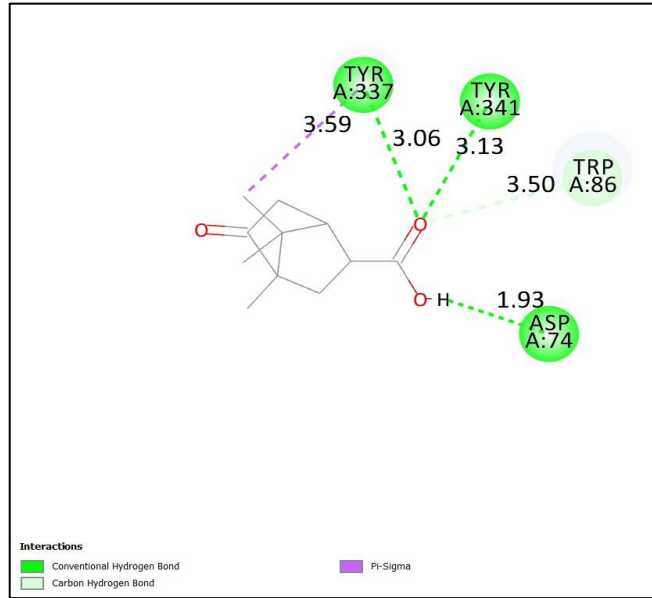
Ek4. Şekil 4.1: Kamfor (T0)'unAChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



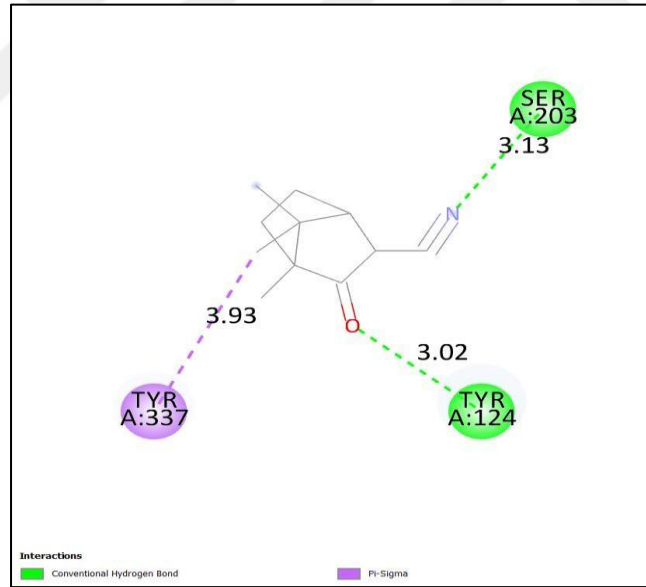
Ek4. Şekil 4.2: Kamfor türevi (T1)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



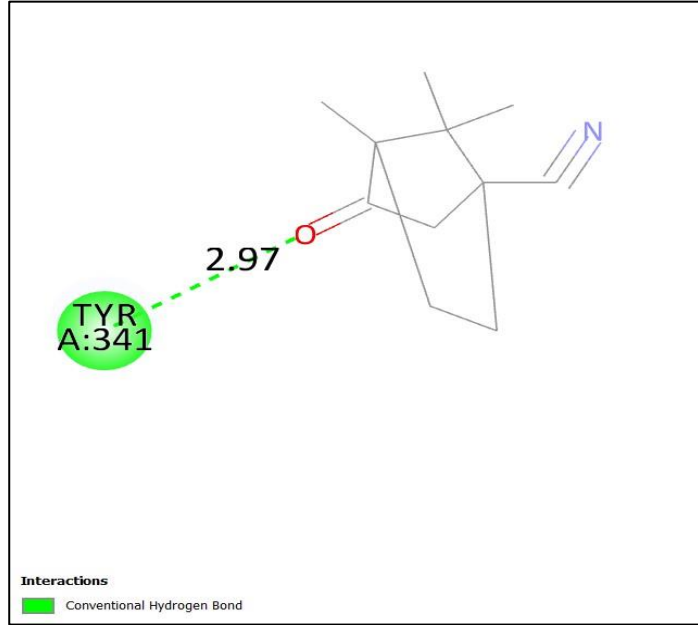
Ek4. Şekil 4.3: Kamfor türevi (T2)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



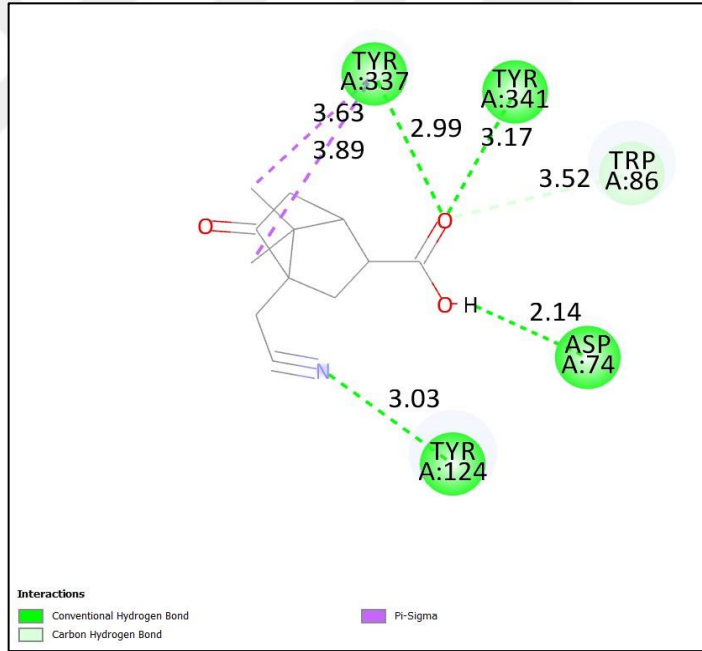
Ek4. Şekil 4.4: Kamfor türevi (T3)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



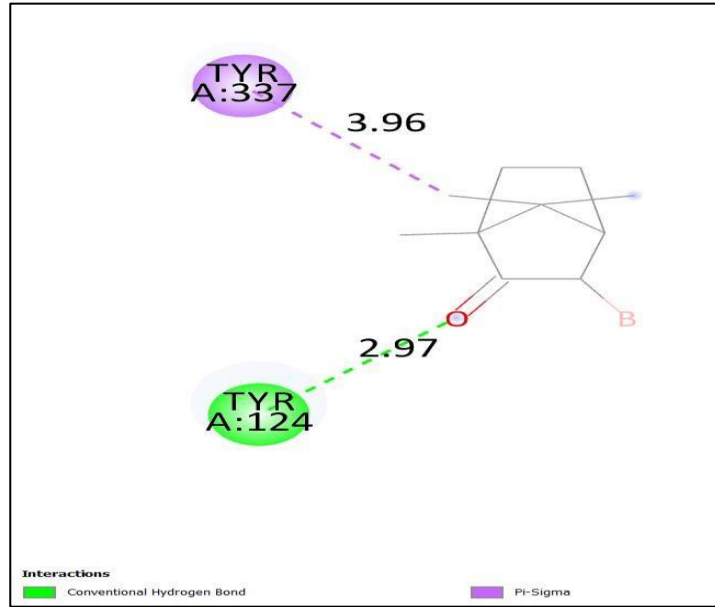
Ek4. Şekil 4.5: Kamfor türevi (T4)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



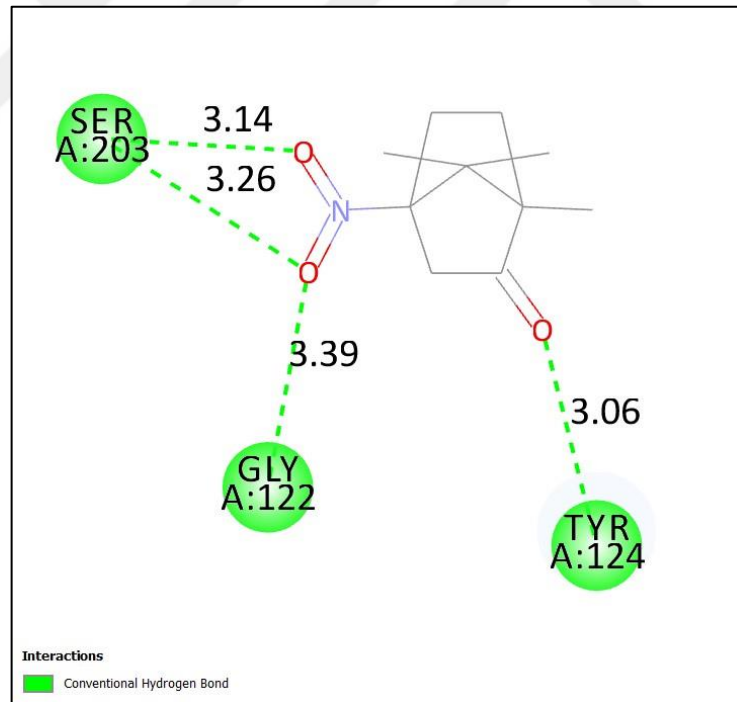
Ek4. Şekil 4.6: Kamfor türevi (T5)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



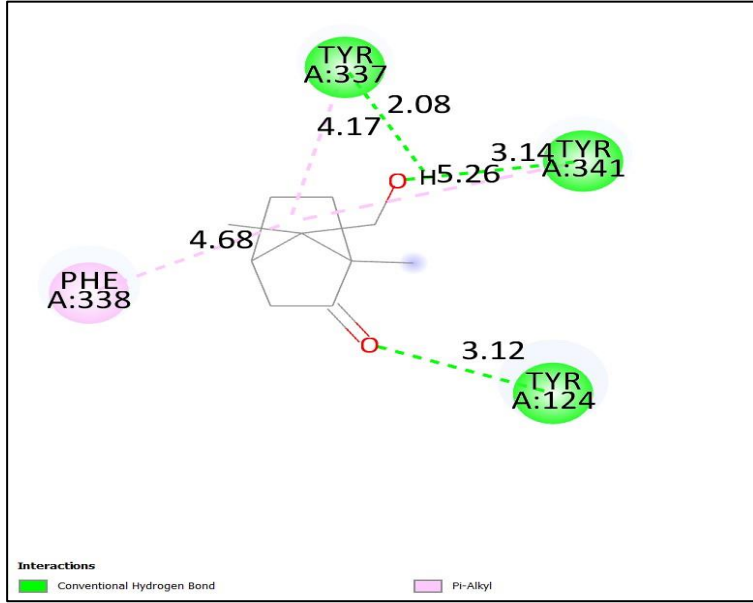
Ek4. Şekil 4.7: Kamfor türevi (T6)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



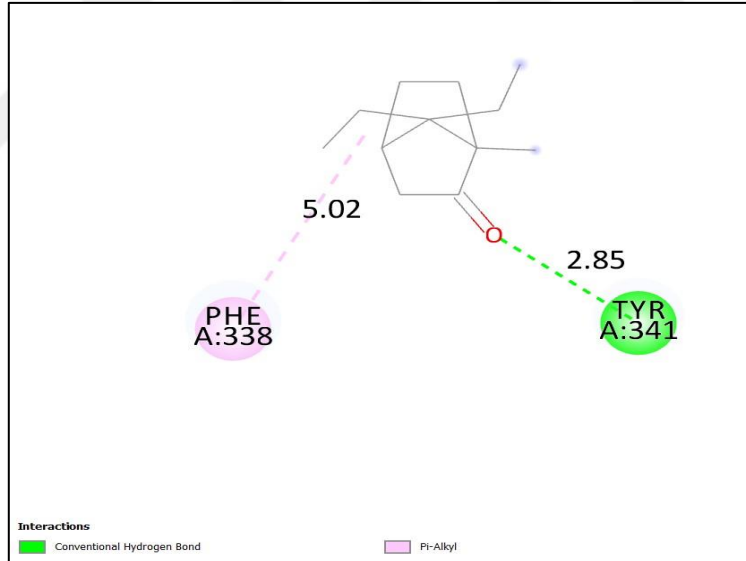
Ek4. Şekil 4.8: Kamfor türevi (T7)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



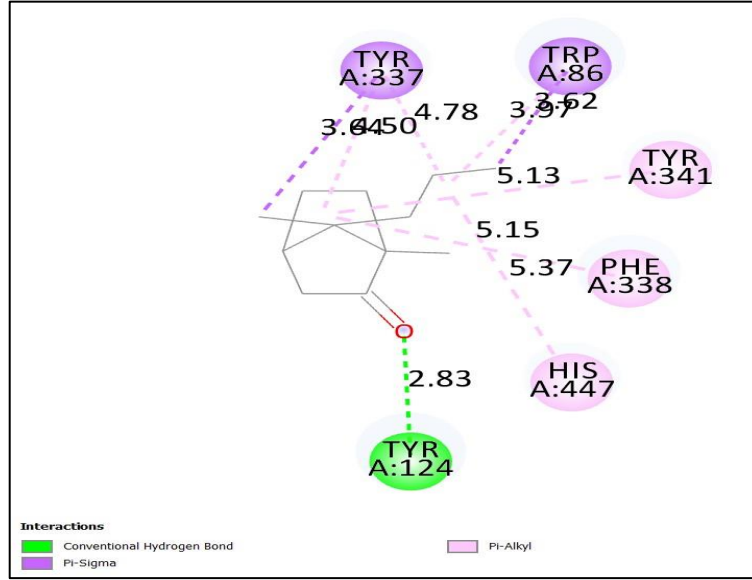
Ek4. Şekil 4.9: Kamfor türevi (T8)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



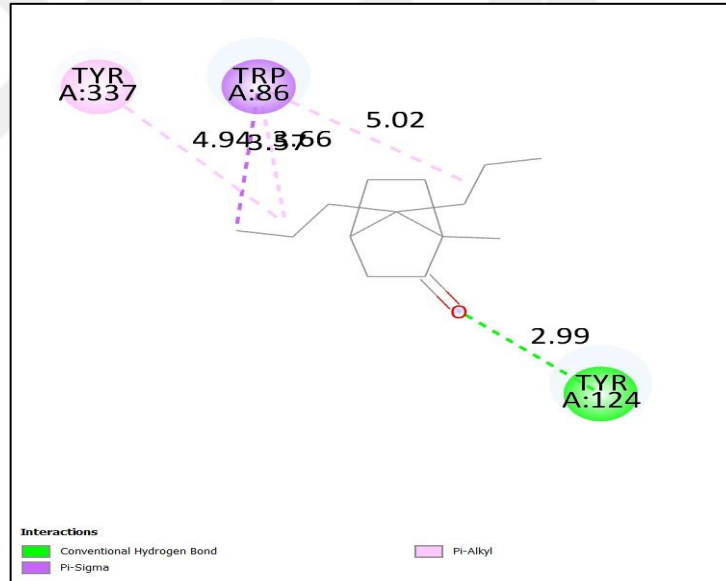
Ek4. Şekil 4.10: Kamfor türevi (T9)'in AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



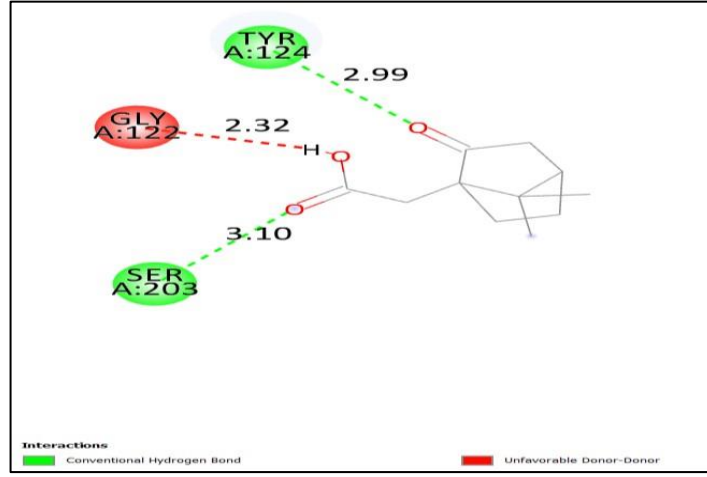
Ek4. Şekil 4.11: Kamfor türevi (T10)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



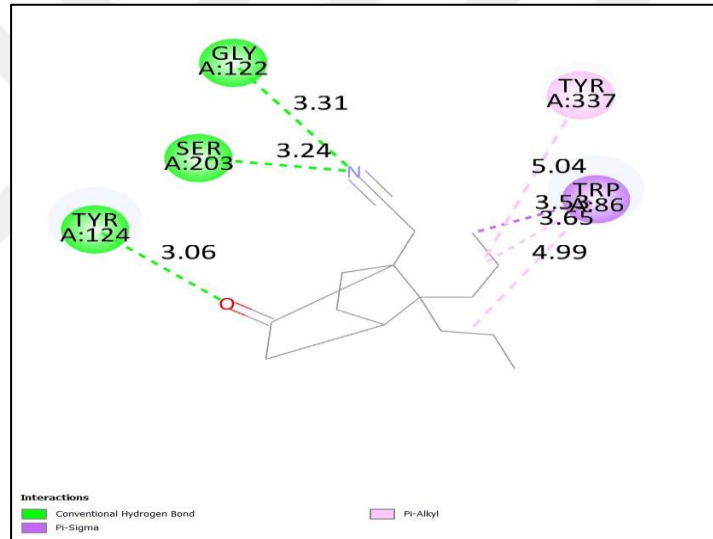
Ek4. Şekil 4.12: Kamfor türevi (T11)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



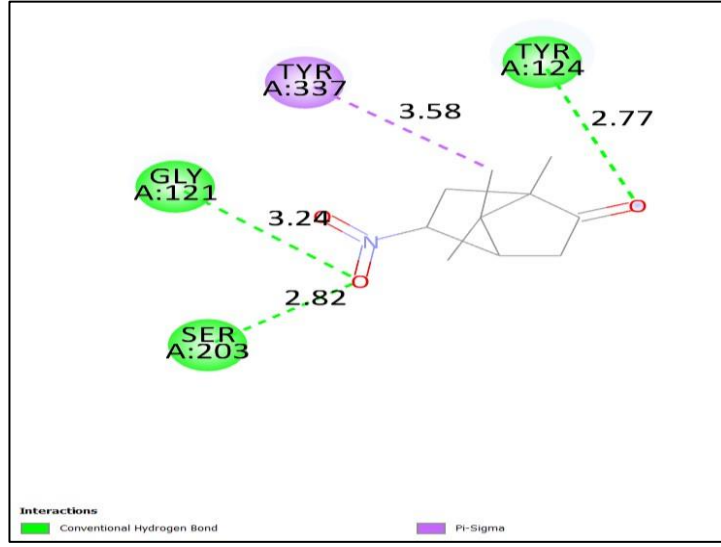
Ek4. Şekil 4.13: Kamfor türevi (T12)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



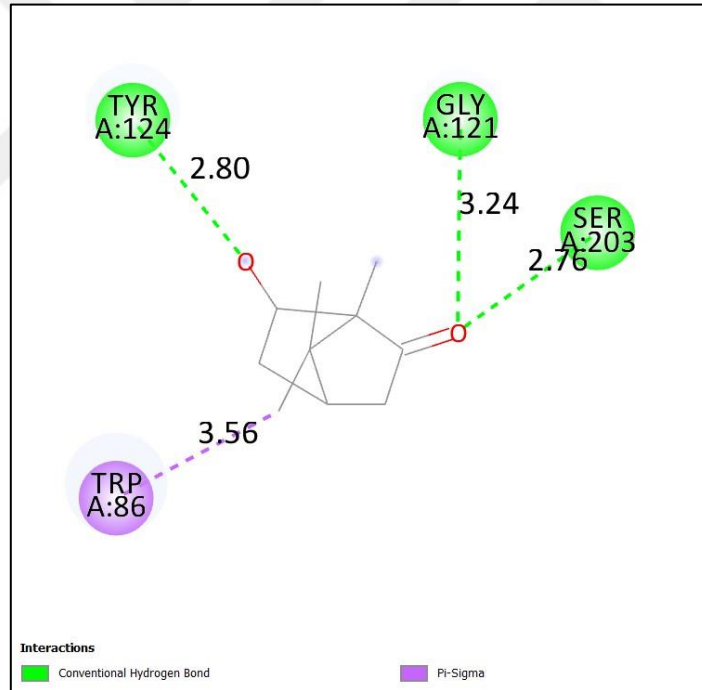
Ek4. Şekil 4.14: Kamfor türevi (T13)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



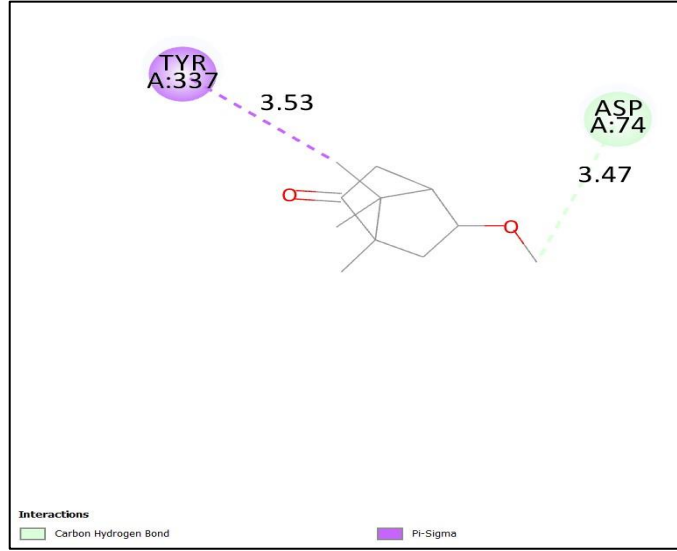
Ek4. Şekil 4.15: Kamfor türevi (T14)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



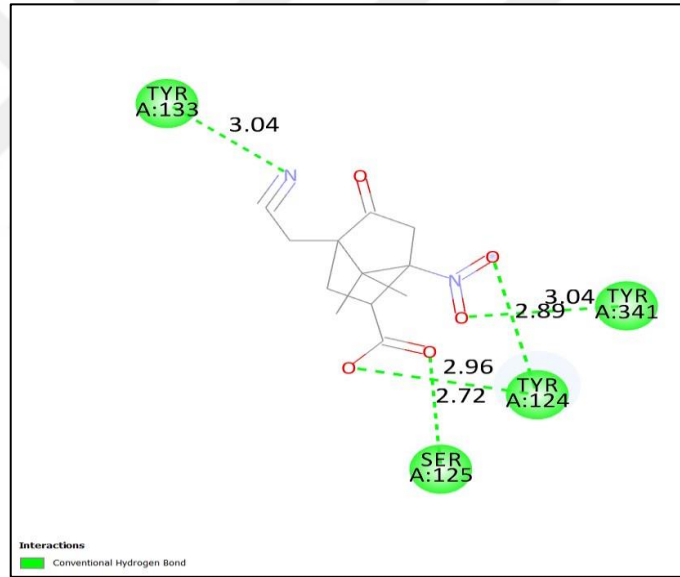
Ek4. Şekil 4.16: Kamfor türevi (T15)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



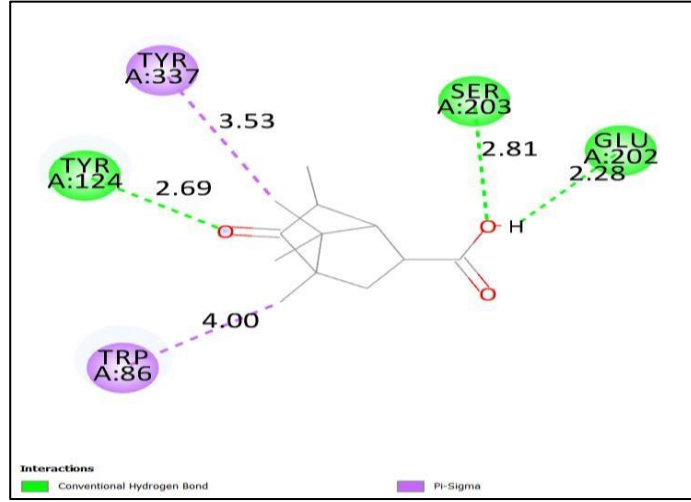
Ek4. Şekil 4.17: Kamfor türevi (T16)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



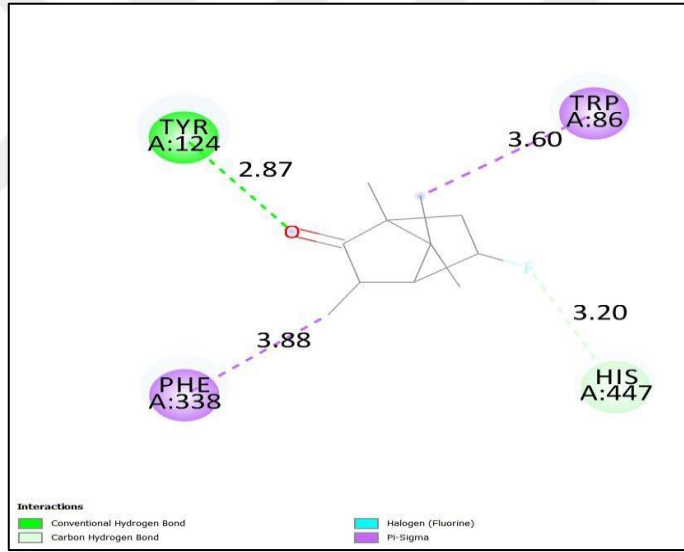
Ek4. Şekil 4.18: Kamfor türevi (T17)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



Ek4. Şekil 4.19: Kamfor türevi (T18)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı

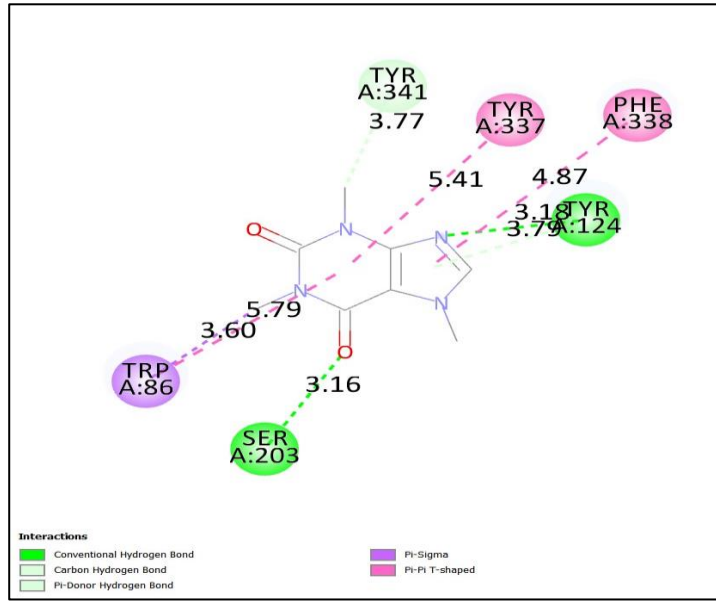


Ek4. Şekil 4.20: Kamfor türevi (T19)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı

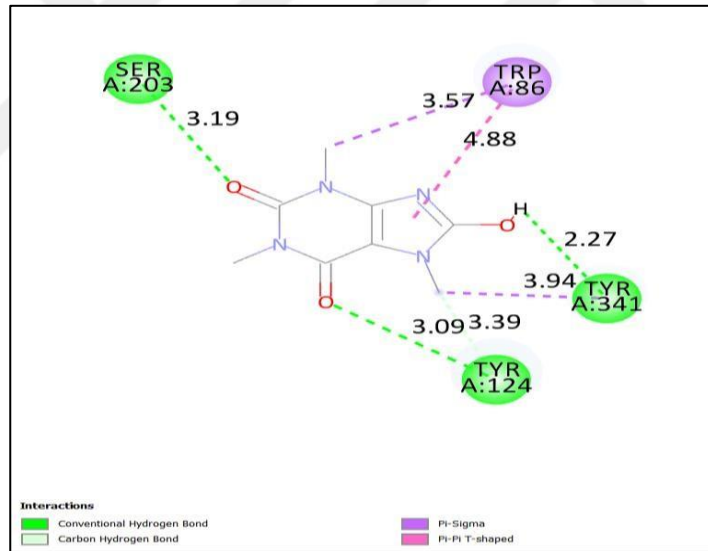


Ek4. Şekil 4.21: Kamfor türevi (T20)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı

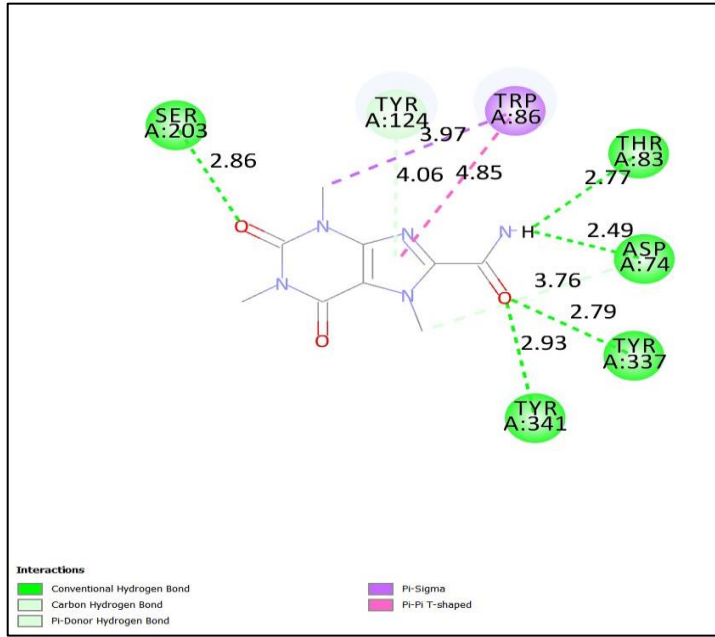
Ek 5. Diğer: Kafein Türevlerinin AChE için, amino asit- Ligand Etkileşim Diyagramları



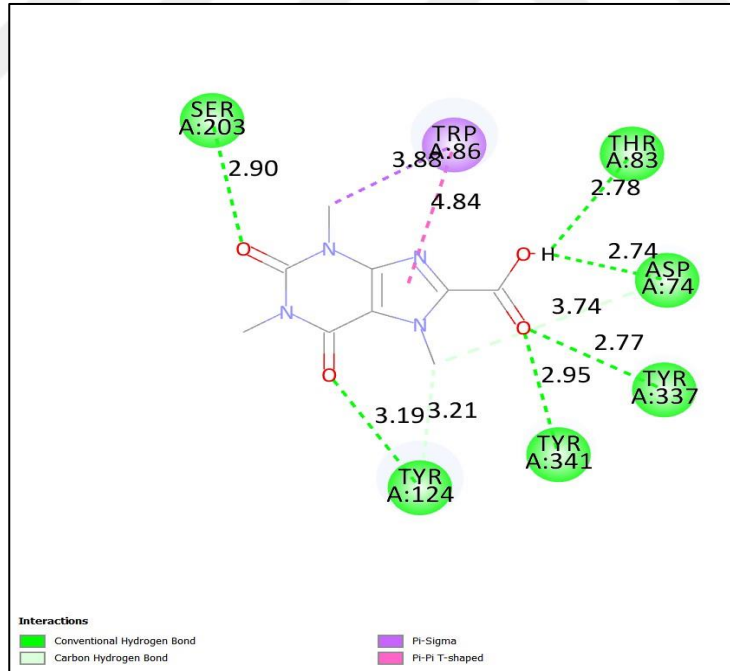
Ek5. Şekil 5.1: Kafein (T0)'in AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



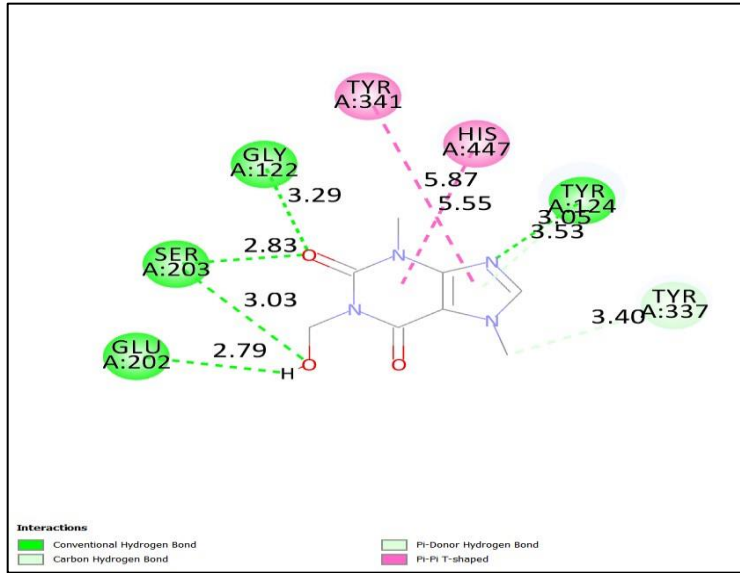
Ek5. Şekil 5.2: Kafein türevi (T1)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



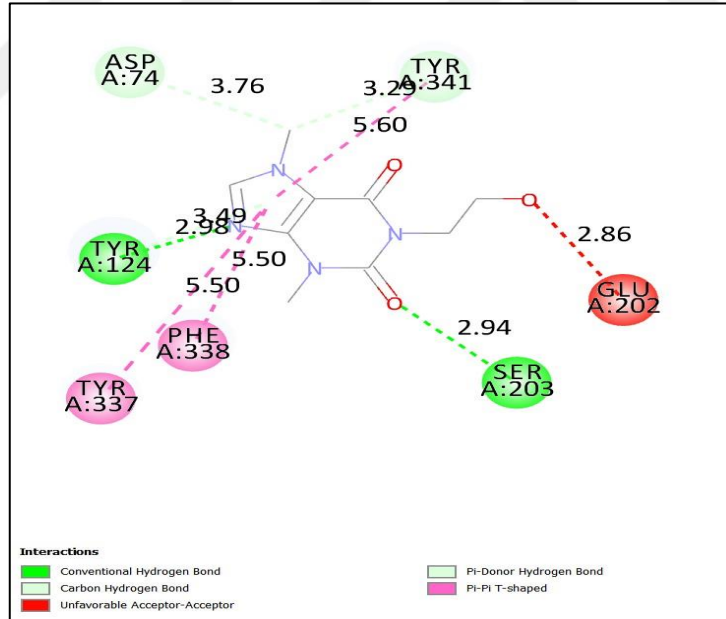
Ek5. Şekil 5.3: Kafein türevi (T2)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



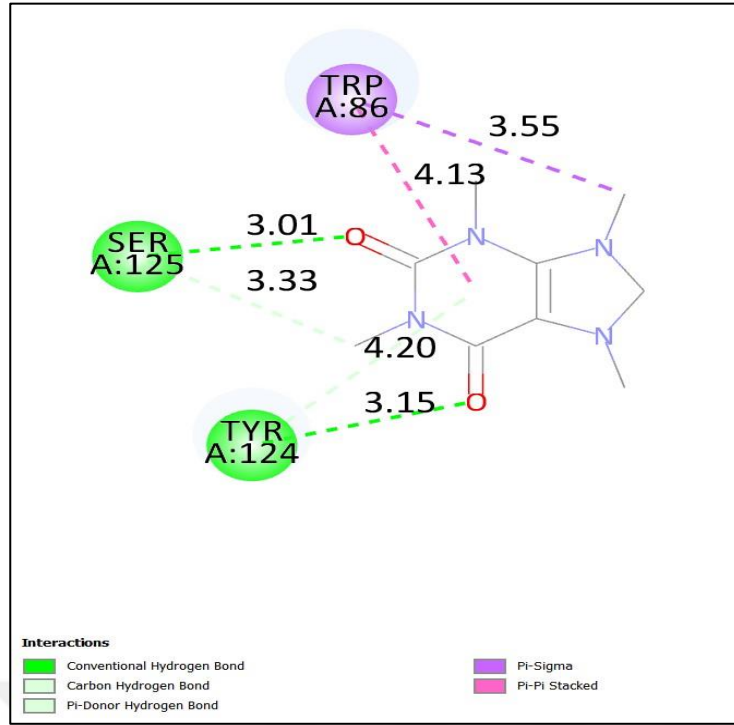
Ek5. Şekil 5.4: Kafein türevi (T3)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



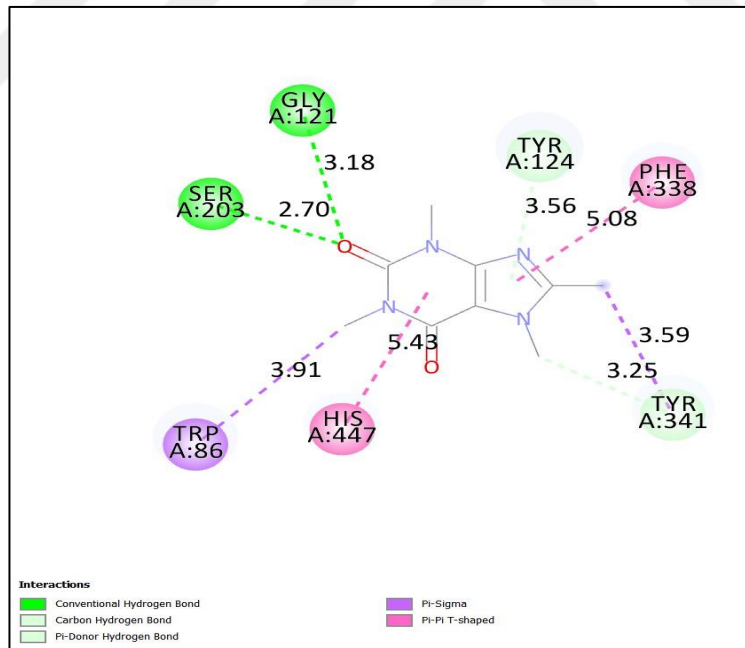
Ek5. Şekil 5.5: Kafein türevi (T4)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



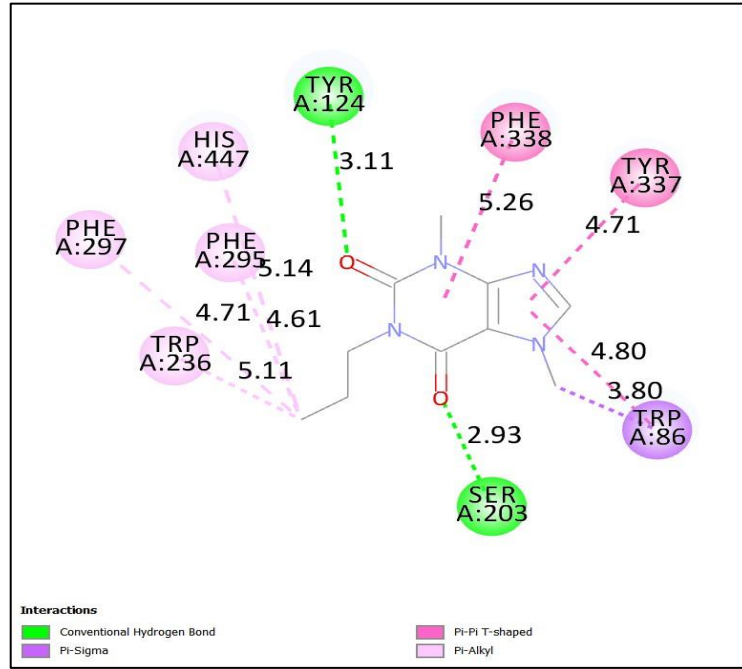
Ek5. Şekil 5.6: Kafein türevi (T5)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



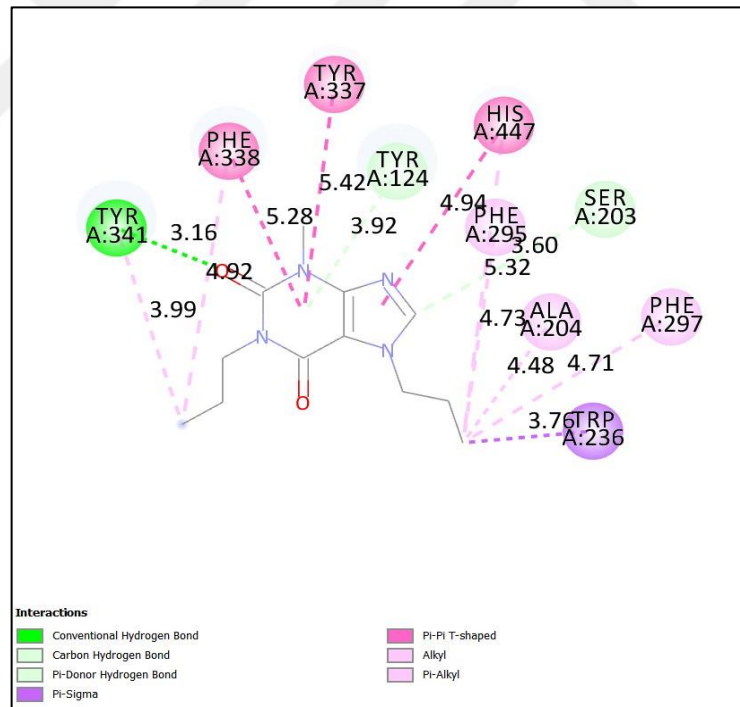
Ek5. Şekil 5.7: Kafein türevi (T6)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



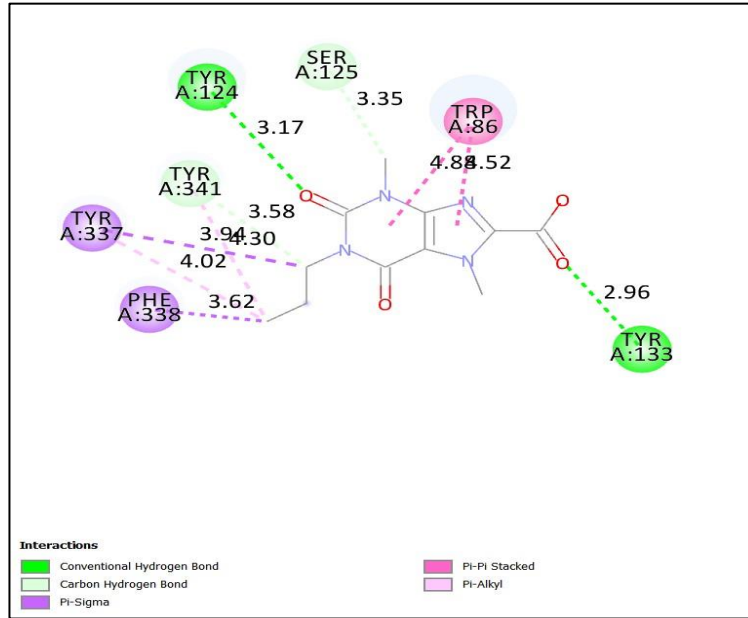
Ek5. Şekil 5.8: Kafein türevi (T7)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



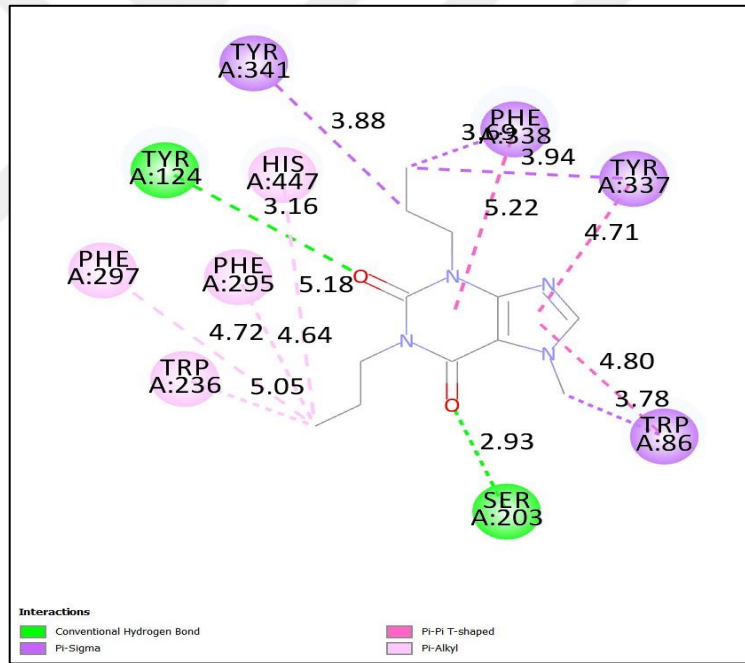
Ek5. Şekil 5.9: Kafein türevi (T8)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



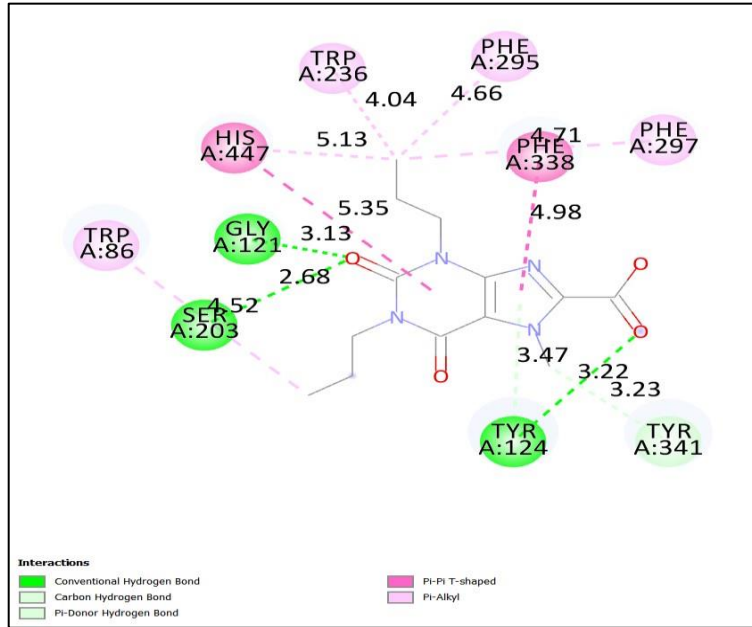
Ek5. Şekil 5.10: Kafein türevi (T9)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



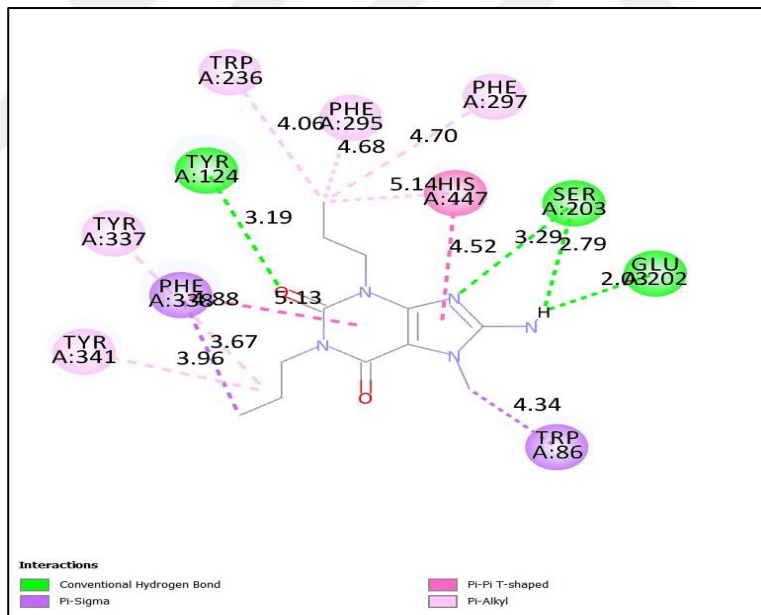
Ek5. Şekil 5.11: Kafein türevi (T10)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



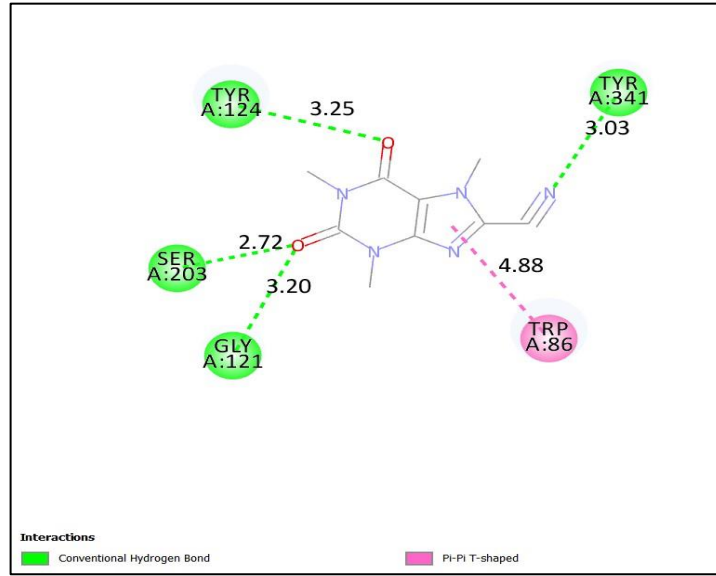
Ek5. Şekil 5.12: Kafein türevi (T11)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



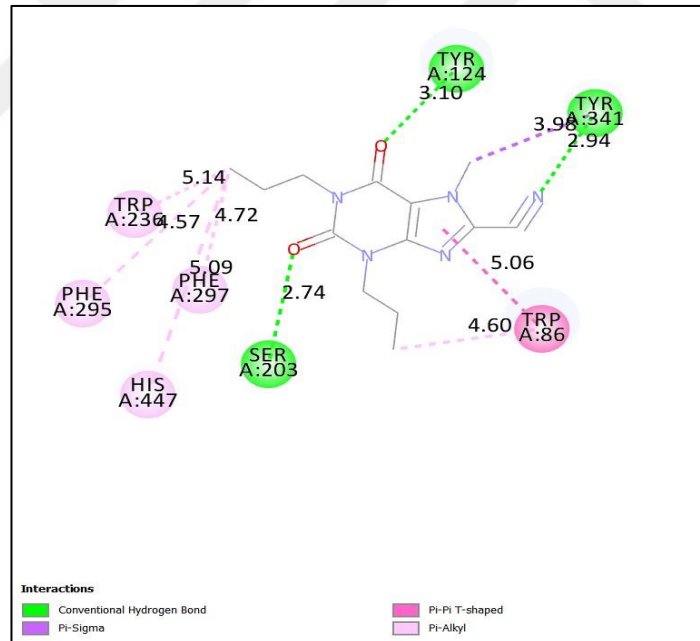
Ek5. Şekil 5.13: Kafein türevi (T12)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



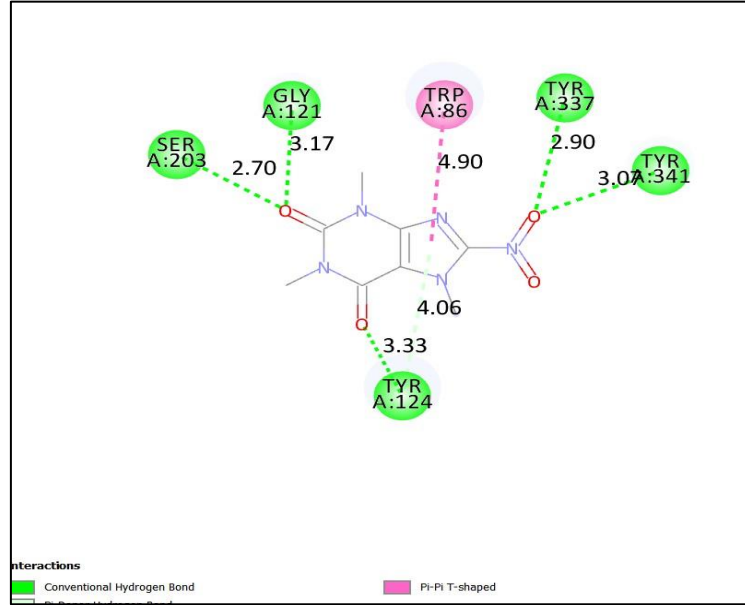
Ek5. Şekil 5.14: Kafein türevi (T13)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



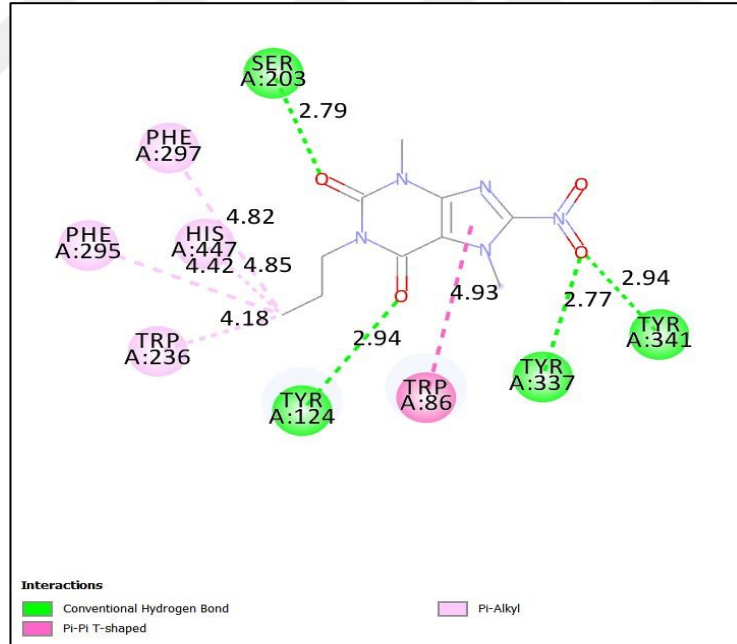
Ek5. Şekil 5.15: Kafein türevi (T14)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



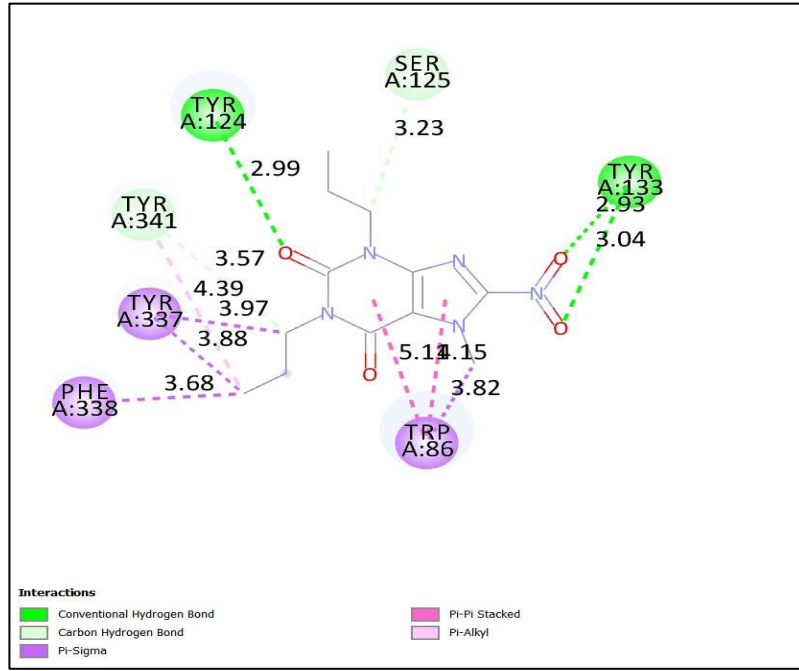
Ek5. Şekil 5.16: Kafein türevi (T15)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



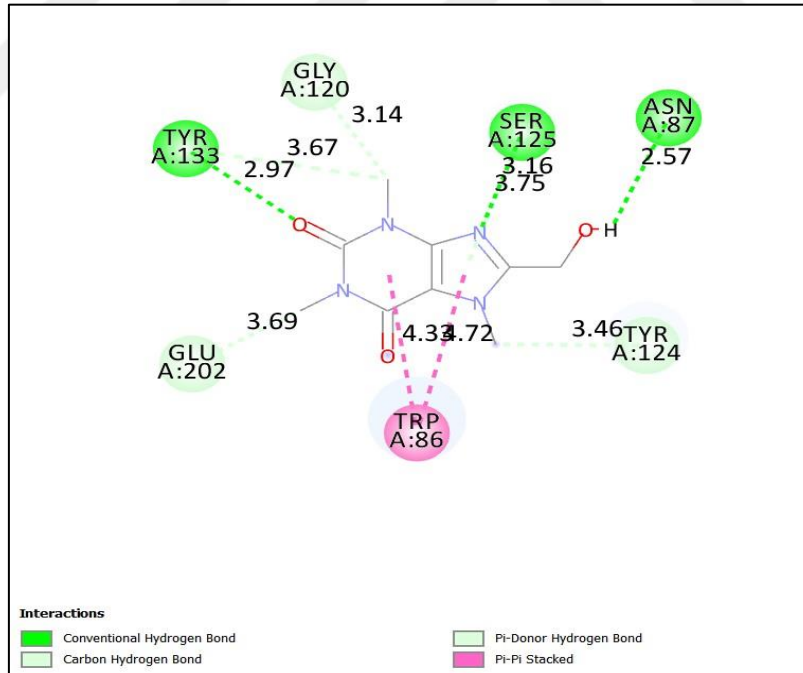
Ek5. Şekil 5.17: Kafein türevi (T16)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



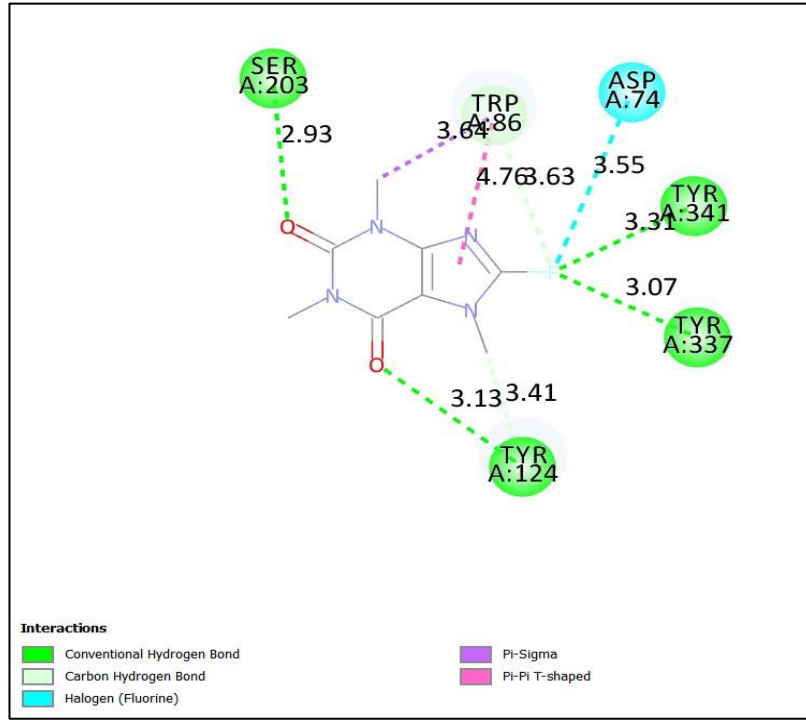
Ek5. Şekil 5.18: Kafein türevi (T17)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



Ek5. Şekil 5.19: Kafein türevi (T18)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



Ek5. Şekil 5.20: Kafein türevi (T19)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı



Ek5. Şekil 5.21: Kafein türevi (T20)'nin AChE ile aminoasit etkileşim diyagramı