



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
BİYOTEKNOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DMD TEDAVİSİNDE ALTERNATİF İLAÇ MOLEKÜLLERİNİN
TESPİT EDİLMESİ**

Sude Nur TURAN

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Vildan ENİSOĞLU ATALAY

İSTANBUL-2020

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
BİYOTEKNOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DMD TEDAVİSİNDE ALTERNATİF İLAÇ MOLEKÜLLERİNİN
TESPİT EDİLMESİ**

Sude Nur TURAN

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Vildan ENİSOĞLU ATALAY

İSTANBUL-2020

ÖZET

DMD TEDAVİSİNDE ALTERNATİF İLAÇ MOLEKÜLLERİNİN TESPİT EDİLMESİ

Geleneksel yöntemlerle bir ilacın raflardaki yerini alması hem yıllar süren bir araştırmayı hem de bu araştırmanın yürütülmesinde harcanılacak yüklü miktarda parayı gerektirmektedir. Bu durum ilaç şirketlerini yeni yöntem arayışına sürüklemiştir. İlacı yeniden konumlandırmak, bir hastalığın tedavisinde kullanılan onaylı bir ilacın başka hastalıklara uygulanması halinde etkinliği ve güvenilirliğinin araştırılmasıdır. Özellikle nadir ve benzer hastalıklarda bu yöneme ilgi artmıştır. Bu çalışmada, Duchenne kas distrofisi (DMD, **D**uchenne **M**uscular **D**ystrophy) hastalığında rol oynayan 3 proteinden toplamda 4 adet kristal X-ışını yapısı üzerinde çalışılmış, hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların yapıcı veya işlevsel benzerlerinin afiniteleri araştırılmıştır. Bunun için başta referans molekül olmak üzere bütün molekülün optimizesi Spartan'14 programında yapılmıştır. Autodock Vina programıyla bağlanma değerleri ölçülüp, Discovery Studio Visualizer programından faydalanarak ligandın etkileşimde olduğu çevre amino asitlerin diyagramı elde edilmiştir. Moleküllerin Spartan'14 programı ile ulaşılan çeşitli parametrelerinin afiniteye olan etkisi incelenmiştir.

Bu çalışmada hastalığın tedavisinde kullanılan ilaç aktiflerinin hem yapısal hem işlevsel olarak benzerlerinin taranmasıyla yeniden konumlandırılacak olan ilaçlar seçilmiştir. Hastalık proteinleri ve ilaç etkileşimleri moleküler kenetlenme çalışmaları ile gerçekleştirilmiştir. Böylelikle onaylanan ilaçların kullanım alanı genişletilmiş olup hastaya alternatif ilaçlar sunulabilecektir.

Anahtar Kelimeler: İlaç dizaynı. DMD. Kenetlenme. QSAR

ABSTRACT

Detection of Alternative Drug Molecules in DMD Treatment

Taking a medicine on the shelves with traditional methods requires both years of research and a large amount of money to be spent in conducting this research. This situation has led the pharmaceutical companies to seek new methods. Drug repositioning is the study of the efficacy and safety of an approved drug which is used in the treatment of a disease when applied to other diseases. Particularly, interest in this method has increased in rare and similar diseases. In this study, a total of 4 crystal X-ray structures from 3 proteins that play a role in DMD (**D**uchenne **M**uscular **D**ystrophy), have been studied. The affinity of the drugs used in the treatment of the disease and their structural or functionally analogues were investigated.

For this, firstly the reference molecules, then the optimization of all molecules were done by the Spartan'14 program. Binding values were measured with the Autodock Vina program, and the 2D diagram of the surrounding amino acids that are interacted with the ligand was obtained by using the Discovery Studio Visualizer program. Various molecular parameters that were reached by Spartan' 14 program were investigated for their effect on affinity.

In this study, the drugs to be repositioned will be selected by scanning both structurally and functionally similar drugs used in the treatment of the disease. Disease proteins and drug interactions will be carried out by molecular docking studies, Thus, the use of approved drugs will be expanded, and alternative drugs can be offered to the patient.

Key Words: Drug design, DMD, Docking, QSAR

TEŞEKKÜR

Kendisinden ders aldığım dönemden başlayıp tez sürecinin sonuna kadar olan zaman diliminde desteklerini bir an olsun eksik etmeyen, her adımda yanımda oluşuyla danışmanlığında çalıştığım için kendimi şanslı saydığım Sn. Dr. Öğr. Üyesi Vildan ENİSOĞLU ATALAY'a

Kendisiyle tanışmaktan memnun olduğum ve ihtiyaç duyduğum vakitlerde bana zamanını ayırmaktan geri durmayan Sn. Dr. Öğr. Üyesi Tuba SEVİMOĞLU'ya

Geçmişte danışman hocam ile çalışmış olup, tez sürecimde tecrübelerini esirgememiş olan İbrahim Barış ÖLÜÇ'e

Yüksek lisans sürecinin başından sonuna kadar varlığıyla beni neşelendiren ve bana her daim yardıma açık olan arkadaşım Refika AYDOĞDU'ya

Tez yazım sürecini beraber tecrübe etmekten mutluluk duyduğum ve güzel anılar biriktirdiğim arkadaşım Gizem TUNA'ya

Hayatımdaki önemli anlarda izi bulunan ve her zaman destek olmak için hazırda bekleyen arkadaşlarım Tuğba Kılınç, Gülçin Baykal ve Büşra Duygun'a

Sevgilerini ve desteklerini üzerimden bir an bile eksik etmeyen sevgili babam Mahmut TURAN, annem Nesrin TURAN, ablam Nebiye ÖZDEMİR ve ağabeyim Ömer Kürşat TURAN'a ve burada ismi yazılmamış fakat üzerimde emeği olan hayatımdaki güzel insanlara 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 üretildiğini ve Üsküdar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim

28.08.2020

Sude Nur TURAN



İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
BEYAN FORMU	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	x
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. DMD Hastalığının Tanımı.....	2
2.2. DMD Hastalığının Görülme Sıklığı	2
2.3. DMD Hastalığındaki Tedavi Yöntemleri	2
2.4. Çalışmada Kullanılan Hastalık Proteinleri	3
2.4.1. Serum Albümin	3
2.4.2. Sirtuin 2	4
2.4.3. Nörofibromin	4
2.5. Çalışmada Kullanılan İlaç Aktifleri	5

3. GEREÇ ve YÖNTEM	10
3.1. Hastalığın Proteinlerinin Elde Edilmesi	10
3.2. İlaç ve Referans Moleküllerin Optimizasyonları	10
3.3. Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi	11
3.4. XYZ Koordinatlarının Eldesi	11
3.5. Kenetleme Dosyalarının Hazırlanması.....	11
4. BULGULAR	14
4.1. Çalışılan Moleküllerin Spartan’ 14 Parametreleri.....	14
4.2. Ligand- Protein Kenetlenme Skorları	15
4.3. Ligand- Protein Etkileşim Diyagramı	19
4.4. Ligand- Amino Asit Etkileşim Tabloları	42
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR	57
EKLER	61
4.3. Ek1. Özgeçmiş	61

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Proteinlerin çözünürlük tablosu.....	3
Tablo 2: İlaçlar hakkında çeşitli bilgiler	9
Tablo 3: Çalışılan ilaç molekülleri için hesaplanan fizikokimyasal parametreler	14
Tablo 4: 4L8U kenetleme denemelerinin en yüksek skorları	15
Tablo 5: 4RMH kenetleme denemelerinin en yüksek skorları	16
Tablo 6: 2D4Q kenetleme denemelerinin en yüksek skorları.....	17
Tablo 7: 3PG7 kenetleme denemelerinin en yüksek skorları	18
Tablo 8: 4L8U Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (45 Å ³)	42
Tablo 9: 4L8U Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (40 Å ³)	43
Tablo 10: 4L8U Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (35 Å ³)	44
Tablo 11: 4RMH Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (45 Å ³)	45
Tablo 12: 4RMH Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (40 Å ³)	46
Tablo 13: 4RMH Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (35 Å ³)	47
Tablo 14: 2D4Q Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu(45 Å ³).....	48
Tablo 15: 2D4Q Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (40 Å ³).....	49
Tablo 16: 2D4Q Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (35 Å ³)	50
Tablo 17: 3PG7 Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (45 Å ³)	51
Tablo 18: 3PG7 Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (40 Å ³)	52
Tablo 19: 3PG7 Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (35 Å ³)	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: 4L8U PDB kodlu serum albümin proteininin kristalize yapısı	3
Şekil 2: 4RMH PDB kodlu sirtuin 2 proteininin kristalize yapısı	4
Şekil 3: 3LDP PDB kodlu nörofibromin proteininin kristalize yapısı.....	4
Şekil 4: DMD patojenik diyagramı(Vitiello ve diğerleri 2019)	5
Şekil 5: Referans ligandların 2D yapıları.	6
Şekil 6: İlaç moleküllerinin 2D yapıları.	8
Şekil 7: Moleküllerin optimize edilmesinde kullanılan metodun incelenmesi.....	11
Şekil 8: Deflazacort ilaç aktifi için oluşturulmuş örnek config dosyası	13
Şekil 9: Autodock Vina’ nın komut sistemi yardımıyla çalıştırılması.....	13
Şekil 10: 4L8U referans ligandının protein ile etkileşim diyagramı	19
Şekil 11: 4RMH referans ligandının protein ile etkileşim diyagramı.....	21
Şekil 12: 2D4Q ve 3PG7 referans ligandının protein ile etkileşim diyagramı	22
Şekil 13: Deflazacort ilaç aktifinin protein ile etkileşimi	23
Şekil 14: Ataluren ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı.....	24
Şekil 15: Oxandrolone ilaç aktifinin protein ile etkileşimi diyagramı.....	25
Şekil 16: Drostanolone propionate ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı	26
Şekil 17: Pentoxifylline ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı	27
Şekil 18: Safinamide ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı	28
Şekil 19: Flurpibrofen ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı	29
Şekil 20: Pindolol ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı	30
Şekil 21: Carvedilol ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı.....	31
Şekil 22: Methylprednisolone ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı	32
Şekil 23: Prednisone ilaç aktifinin protein ile etkileşimi diyagramı.....	33
Şekil 24: Hydrocortisone acetate ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı.....	34

Şekil 25: Diflorosone ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı	35
Şekil 26: Tamoxifen ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı	36
Şekil 27: Ospemifen ilaç aktifinin protein ile etkileşimi diyagramı	37
Şekil 28: Simvastatin ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı.....	38
Şekil 29: Lovastatin ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı.....	39
Şekil 30: Celecoxib ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı	40
Şekil 31: Sunitinib ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı	41



SİMGİ VE KISALTMALAR

DMD: Duchenne Kas Distrofisi (**D**uchenne **M**uscular **D**ystrophy)

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (**F**ood and **D**rug **A**dministration)

HF: **H**artree–**F**ock metodu

Log*P*: Lipofilisite. oktanol/su partisyon katsayısının logaritması

PDB: Protein Veri Bankası (**P**rotein **D**ata **B**ank)

* İlgili ligandlar, tabloda altında yazılmış olduğu ligandın yapı/işlevsel benzeridir.



GİRİŞ

İlaçların hayatımıza girişı tahminlerimizin de ötesinde bir zorlukla gerçekleşmektedir. Var olmasından pratik olarak hastalık tedavisinde kullanımı 15 ila 20 yıl arasında değışen bu süreçte harcanan miktar ise yaklaşık olarak 2-3 milyar dolardır. İlaçların onay alabilmesi için klinik faz aşamalarından geçmesi, kullanımının insan vücudundaki güvenilirliği ve tedavideki etkinliğinin ölçülmesi gerekmektedir. Bu zorlu ortaya çıkış sürecine rağmen zamanında onay almış olan ilaçlar, istenmeyen etkilerinden dolayı üretimi durdurulup geri çekilebilmektedir. İlacı yeniden konumlandırmak, temelde iki sebepten dolayı uygulanmaktadır. Oyun dışı bırakılan ilaçları yan etkilerinden sıyırıp yeniden raflardaki yerine almasını sağlamak ya da belirli bir hastalık için onaylanmış olan ilacın, benzer bir hastalığın tedavisinde kullanımının araştırılmasıyla daha yüksek başarıya sahip ilaçların daha kısa bir sürede hastalara önerilmesini sağlamaktır. Genellikle etkilerinin iyi bilinmesinden dolayı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA, Food and Drug Administration) tarafından onaylı ilaçlar üzerinde yapılan bu çalışma, hastalara ilacı uygun hale getirmekte kestirme bir yol olup, mali riski azalttığından özellikle ilaç şirketleri tarafından aktif olarak uygulanan bir yöntemdir. Böylesi çekinceli yatırım alanında özellikle nadir hastalıklar için ilacı yeniden konumlandırma çalışmaları ayrı bir önem arz etmektedir. Bu çalışmada nadir görülen DMD hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların yapı veya işlevce benzerlerinin hastalık proteinlerine bağlanma ilişkileri incelenmiştir. İlaçlara ait elde edilen türlü parametreler ışığında hastanın faydalanabileceğı ilaçları çeşitlendirmek amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. DMD Hastalığının Tanımı

Kas dokusunu kasılıp gevşetmekle görevli olan miyofibrillerin işlevselliğinden sorumlu olan hücre iskeleti proteini distrofinin, başta delesyon mutasyonu olmak üzere gerçekleşen mutasyonlar sonucu sentezlenememesi ya da yetersiz işlevine sebep olması hastalığının temelini oluşturmaktadır(Birnkrant ve diğerleri, 2018a; Birnkrant ve diğerleri, 2018b). Distrofin eksikliğinde kas bütünlüğü sekteye uğrayıp, kasılması sonrasında kırılğan yapısı doku kaybına uğrayıp, yerine yağ dokusu yerleşmektedir(Vitiello ve diğerleri, 2019). Kas dokusunun kaybı vücuttaki iltihap ve oksidatif stres ile de yakından ilişkilir(Tidball ve diğerleri, 2018).

DMD hastalığına bağlı kas yıkımı ve fonksiyon kaybı yaklaşık 3 yaşında kendini göstermeye başlamaktadır. Hızlı gelişen bu aşamanın ilk evrelerinde çocuk koşmakta, merdiven tırmanmakta ve yerden kalkmakta zorlanmakla başlayıp, el desteği olmadan ayakta duramamayı müteakip yürüme yetisini kaybetmesi üzerine yaklaşık 10 yaşlarında tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelmektedir(Falzarano ve diğerleri, 2015; Crisafulli ve diğerleri, 2020). Kortikosteroid ilaçların kullanımı ile hastalık belirtileri ertelenebilmiş olsa da yüksek standart olarak sayılan solunum desteğine bağlanmasına rağmen genellikle hastanın ömrü 30'lu yaşlarında kalp ve solunum yetmezliklerinden dolayı sonlanmaktadır(Bourke ve diğerleri, 2018)

2.2. DMD Hastalığının Görülme Sıklığı

DMD hastalığının dünya genelinde erkek çocuk doğumlarında görülme sıklığı 1/3500 olup, Avrupa'da Amerika'ya kıyasla yaklaşık 100 kat daha fazla görülmektedir(Falzarano ve diğerleri, 2015). X kromozomuna bağlı çekinik gen olan bu hastalığın erkeklerde daha sık görülmesinin nedeni cinsiyet kromozomunda tek kopya X kromozomu içermesi ve oluşan mutasyona maruz kalma riskinin çok daha fazla olmasıdır. Kız çocuklarında ise DMD'ye yakalanma riski 50 milyonda birdir.

2.3. DMD Hastalığındaki Tedavi Yöntemleri

DMD hastalığı için bilinen tam bir tedavisi yoktur. Tedavinin asıl odağı işlevsiz distrofin proteinlerinin yerine çeşitli gen tedavileri sayesinde işlevsel olanlarının

getirilmesiyle kas yıkımını engellemektir(Boccanegra ve diğerleri, 2020). Bunun paralelinde kas yıkımını engellemek amacıyla vücuttaki iltihap, oksidatif stresi kontrol altına almaya yönelik çalışmalar da mevcuttur(Grounds ve diğerleri, 2020). Gen tedavisi yöntemleri ile kas yapısının yenilenmesini sağlamak diğer araştırma konularındandır.(Danisovic ve diğerleri 2018; Peay ve diğerleri, 2019)

2.4. Çalışmada Kullanılan Hastalık Proteinleri

Hastalığın genlerinin PDB ID'ye çevrilmesi sonucu Protein Veri Bankası taranarak çözünürlüğü en kötü 2.3 Å olacak şekilde seçilen proteinlerin bilgileri aşağıda Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Proteinlerin çözünürlük tablosu

Molekül	Çözünürlük (Å)	PDB ID
Serum albümin	2.01	4L8U
Nörofibromin	2.189	3PG7
Nörofibromin	2.3	2D4Q
Sirtuin 2	1.42	4RMH

2.4.1. Serum Albümin

Aşağıda Şekil 1'de verilen 4L8U PDB ID kodlu serum albümin proteinin Discovery Visualizer programı (Jamkhande ve diğerleri 2017) ile alınmış görüntüsü verilmiştir. Serum albümin proteininin işlevi tam olarak çözülmemiş olsa da Su, Ca²⁺, Na⁺, K⁺, yağ asitleri, hormonlar, bilirubin ve ilaçları bağladığı ve ana işlevinin, kanın koloidal ozmotik basıncının düzenlenmesi olduğu düşünülmektedir(Lu ve diğerleri, 2008)



Şekil 1: 4L8U PDB kodlu serum albümin proteininin kristalize yapısı

2.4.2. Sirtuin 2

Aşağıda Şekil 2’de verilen 4RMH PDB kodlu sirtuin 2 proteinin Discovery Visualizer programı ile alınmış görüntüsü verilmiştir. NAD-bağımlı protein deasetilaz sirtuin-2, hücre döngüsü kontrolü, genomik bütünlük, mikrotübül dinamikleri, hücre farklılaşması, metabolik ağlar ve otofaji gibi çok sayıda ve çeşitli biyolojik süreçlerin modülasyonuna katılır. Hücre döngüsü ilerlemesinin ve genomik stabilitenin kontrolünde önemli bir rol oynar.(Serrano ve diğerleri, 2013)



Şekil 2: 4RMH PDB kodlu sirtuin 2 proteininin kristalize yapısı

2.4.3. Nörofibromin

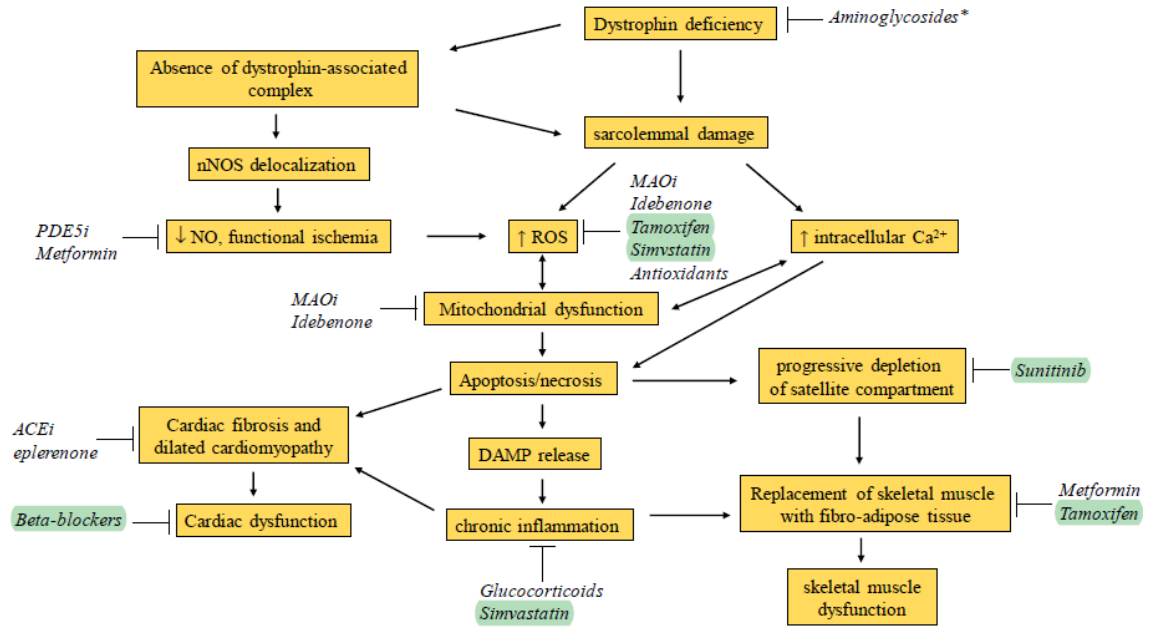
Aşağıda Şekil 3’de iki farklı PDB ID’si çalışılmış olan nörofibromin proteinin Discovery Visualizer programı ile alınmış görüntüsü verilmiştir. 2D4Q doğal protein olup, 3PG7 aynı proteinin del 1750 mutantıdır. Doğal proteindeki lizin aminoasidi yerine mutant proteinde valin amino asidi yer almaktadır. Nörofibromin, bir GAP proteini olarak işlev görür ve hücre içi sinyal iletim proteini Ras’ı, inaktive ederek aşağı regülasyonuna yol açar. Nörofibromin aktivitesinin kaybı, Ras aktivitesini artırır ve bu da hücre büyümesi ve proliferasyonu için gerekli olan bir dizi genin transkripsiyonunu destekler(Anon n.d., 2020).



Şekil 3: 3LDP PDB kodlu nörofibromin proteininin kristalize yapısı

2.5. Çalışmada Kullanılan İlaç Aktifleri

Protein Veri Bankasından (Burley ve diğerleri, 2019) (<https://www.rcsb.org/>) elde edilen proteinlerin kristalizasyon esnasında kullanılmış olup aktif bölgesinde konumlu olan ligandlar referans ligand olarak alınmıştır. Literatür taraması sonucu elde edilmiş, hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların yapı veya işlevsel benzerleri ise DrugBank(Wishart ve diğerleri, 2006) ve Drug+R(Masoudi-Sobhanzadeh ve diğerleri, 2019) veri tabanlarından ulaşılmıştır.



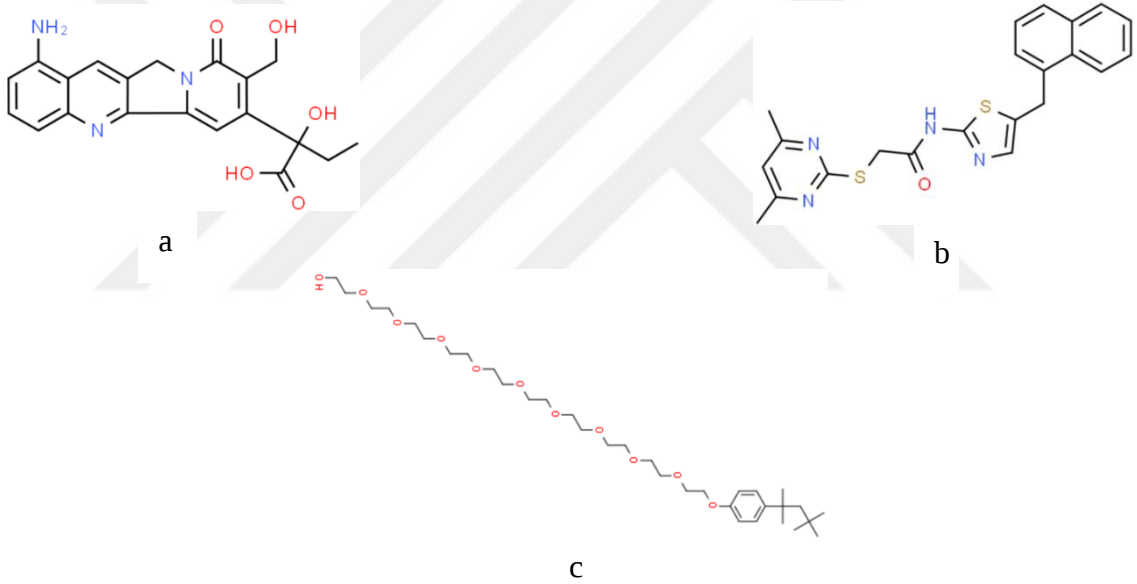
Şekil 4: DMD patojenik diyagramı(Vitiello ve diğerleri 2019)

Ataluren hariç bütün ilaçlar FDA tarafından yayınlanmış güncel Haziran 2020 onaylı ilaçlar listesinden seçilmiştir. Ataluren FDA onayı için ciddi ilerleme kaydetmiş olup henüz onay belgesi bulunmamaktadır. Bitirme kodununun erken işleve geçmesi sonucunda distrofin eksikliğine yol açan anlamsız mutasyonun önüne geçilebilmesi amacıyla üretilen bu ilaç, yapılan araştırmalara göre distrofin seviyesini arttırmış olduğu sonucuna varılmıştır(Welch ve diğerleri, 2007; Finkel ve diğerleri, 2013).

Şekil 6'da yeşil ile renklendirilmiş ligandların yapı/işlevsel benzerleri çalışmada bulunan ligandların çoğunu oluşturmaktadır. Kortikosteroid ilaçlarının yardımı ile hasta yaşamı bir miktar uzatılabildiği saptanmıştır. Hastalık tedavide etkisinin araştırıldığı bir araştırmada, yan etkilerine rağmen glukokortikoid ilaçlarının tedavilerine eklenmeyen hastalarda hastalık daha erken baş göstermiş ve ölüm oranı daha fazla olmuştur. DMD

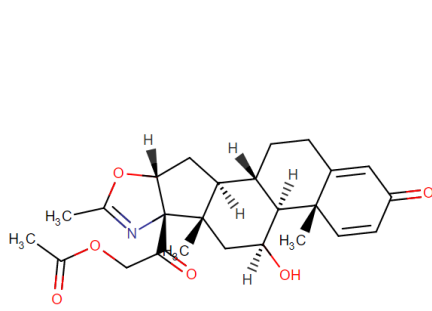
hastaları için 1-2 yıl kullanım sürecinde iskelet kaslarını kuvvetlendirip kontrolünde yardımcı olduğu gözlemlenmiştir. 2017 yılında FDA onayı almış ve DMD tedavisinde kullanılan steroid ilaç olan Deflazacort'un Prednisone'a göre hastanılığın ilerlemesini erteletmekte daha etkin olduğu saptanıp, daha az yan etki gösterdiği tespit edilmiştir(McDonald ve diğerleri, 2018). Yapılan bir araştırmada Tamoxifen ilaç aktifi serbest radikalleri süpürüp, kök hücre türü olan fibroblastın çoğalmasını tetiklemekle diyaframda ve kalp kası yıkımının azaldığı ve kayda değer biçimde kas dokusunu güçlendirdiği gözlemlenmiştir(Dorchies ve diğerleri, 2013). Sunitinib, iskelet kasına özgü kök hücresi olan uydu hücrelerini uyarıp kas dokusunun derlenmesine önemli ölçüde katkı sağlamıştır(Fontelona ve diğerleri, 2019).

Protein Veri Bankası'ndan elde edilmiş proteinlerin kristalize edilirken kullanılan referans ligandları aşağıda verilmiştir.

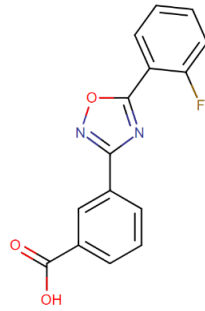


Şekil 5: Referans ligandların 2D yapıları. a, 4L8U referans ligandı; b, 4RMH referans ligandı; c, 2D4Q ve 3PG7 referans ligandı

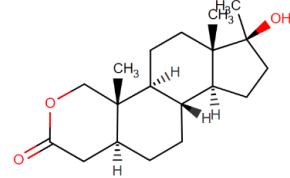
Aşağıda ilaç moleküllerinin DrugBank veri bankasından alınan 2D yapıları verilmiştir.



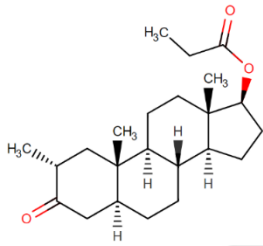
a



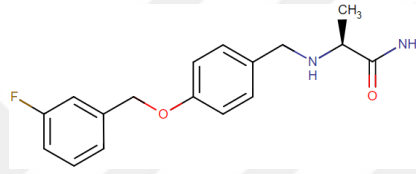
b



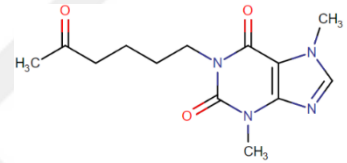
c



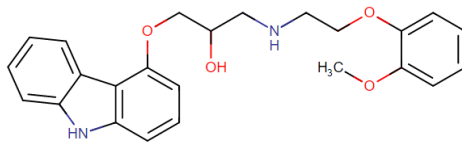
d



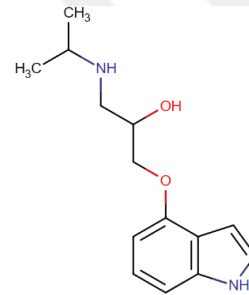
e



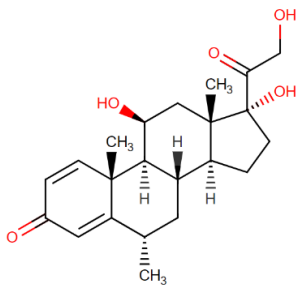
f



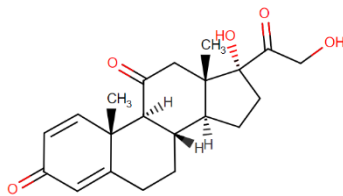
g



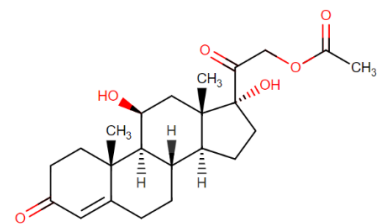
h



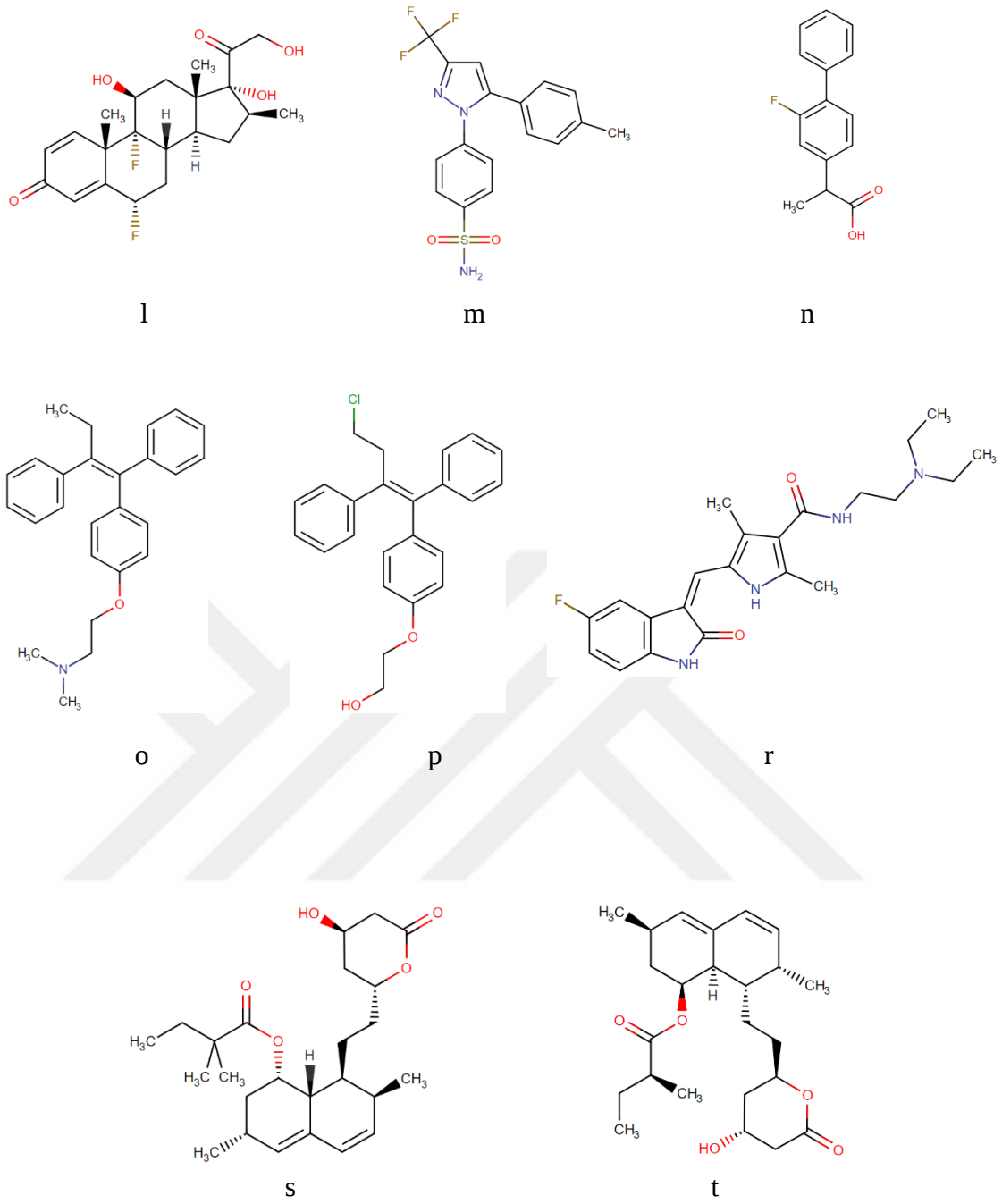
i



j



k



Şekil 6: İlaç moleküllerinin 2D yapıları. a; Deflazacort, b; Ataluren, c; Oxandrolone, d; Drostanolone propionate, e; Safinamide, f; Pentoxifylline, g; Carvedilol, h; Pindolol, i; Methylprednisolone, j; Prednisone, k; Hydrocortisone asetat, l; Diflorosone, m; Celecoxib, n; Flurpibrofen, o; Tamoxifen, p; Ospemifen, r; Sunitinib, s; Simvastatine, t; Lovastatin

Aşağıda elde edilen ligandların DrugBank sitesindeki yapı benzerlik skorları, işlevleri ve çeşitli bilgileri içeren tablo yer almaktadır. Benzerlik skoru aranan ligand değeri 1 olup, tabloda altında yer alan aynı renkli satıra sahip ligand veya ligandlar 1 değerine ne kadar yakınsa, benzerlik skoru aranan ligand ile o kadar yapı benzerliği gösterdiğini ifade etmektedir. Bazı ligandların DrugBank sitesinde yapı benzeri bulunmamaktadır.

DrugR+ sitesinden ilaçların işlevsel benzerlik verilerinden yararlanılıp yeniden konumlandırma için ilaç taraması yapılmış olup, ligandların ortak işlev ve hedeflerinin listelenmesinde faydalanılmıştır.

Tablo 2: İlaçlar hakkında çeşitli bilgiler

İlaç Molekülleri	Kapalı Formülü	DrugBank Benzerlik Skoru	Hedef	İşlev
Deflazacort	C25H31NO6	Yok/ sadece kendisi	Glukokortikoid reseptör	Agonist
Oxandrolone	C19H30O3	1	Androjen reseptör	Agonist
*Drostanolone propionate	C23H36O3	0.824	Androjen reseptör	Agonist
Methylprednisolone	C22H30O5	1	Glukokortikoid reseptör	Agonist
*Prednisone	C22H30O5	0.881	Glukokortikoid reseptör	Agonist
*Hydrocortisone acetate	C23H32O6	0.723	Glukokortikoid reseptör	Agonist
*Diflorsone	C22H28F2O5	0.718	Glukokortikoid reseptör	Agonist
Safinamide	C17H19FN2O2	Yok/ sadece kendisi	Amin oksidaz [flavin-içeren] B	Antagonist
Pentoxifylline	C13H18N4O3	Yok/ sadece kendisi	Adenosin reseptör A1	Antagonist
Carvedilol	C24H26N2O4	1	Beta 1 adrenerjik reseptör	Antagonist
*Pindolol	C14H20N2O2	0.833	Beta 1 adrenerjik reseptör	Kısmen agonist
Tamoxifen	C26H29NO	1	Östrojen alfa reseptör	Agonist ve antagonist
*Ospemifen	C24H23ClO2	0.779	Östrojen alfa reseptör	Agonist ve antagonist
Simvastatin	C25H38O5	1	3-hidroksi-3-metil glutaril-co A redüktaz	İnhibitör
*Lovastatin	C24H36O5	1	3-hidroksi-3-metil glutaril-co A redüktaz	İnhibitör
Sunitinib	C22H27FN4O2	Yok/ sadece kendisi	vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör 1	İnhibitör
Celecoxib	C17H14F3N3O2S	1	Prostaglandin G/H sentaz 2	İnhibitör
*Flurbiprofen	C15H13FO2	Yok/ sadece kendisi	Prostaglandin G/H sentaz 2	İnhibitör
Ataluren	C15H9FN2O3	Yok/ sadece kendisi	Anlamsız mutasyon içeren mRNA	İnhibitör

* İlgili ligandlar, tabloda altında yazılmış olduğu ligandın yapı/işlevsel benzeridir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

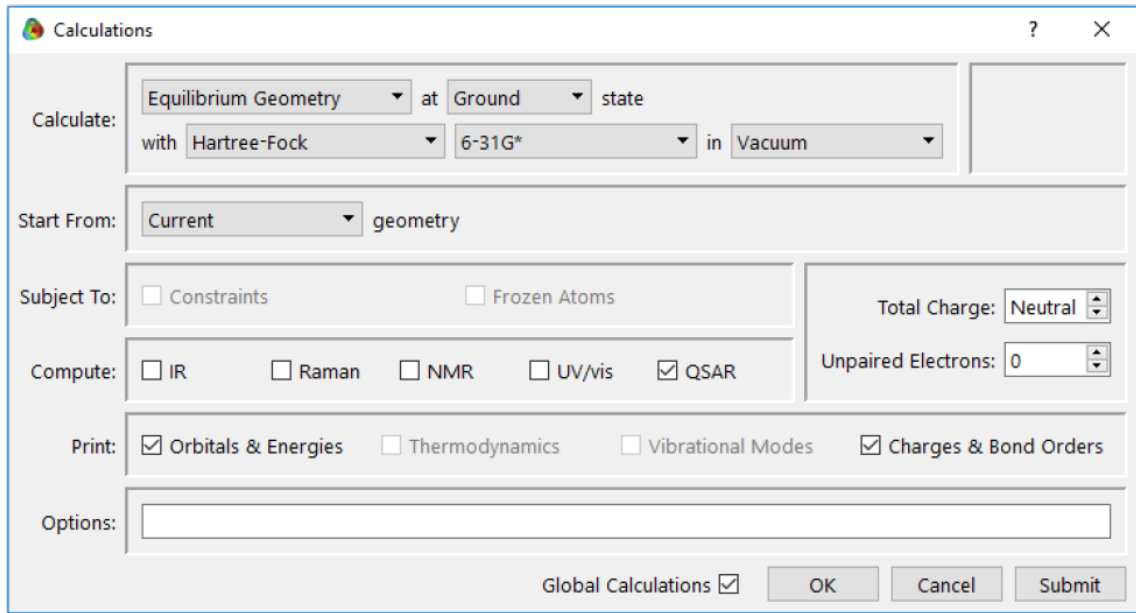
3.1. Hastalığın Proteinlerinin Elde Edilmesi

Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi (NCBI, National Center For Biotechnology Information) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) veri tabanından DMD hastalığına ait elde edilen genleri PDB ID' ye çevirmek üzere Biological Database Network (<https://biodbnet-abcc.ncifcrf.gov/>) web servisi kullanılmış olup, çevirilen PDB ID' lerden hastalığa ait proteinlerin X-ray kristal yapıları Protein Veri Bankası sitesinden taranarak çözünürlüğü 2.3 Å ve altında olanları tercih edilmiştir. Serum albümin (4L8U), nörofibrin (2D4Q, 3PG7) ve sirtuin2 (4RMH) proteinlerine ait toplamda 4 adet PDB ID üzerinde çalışılmıştır.

3.2. İlaç ve Referans Moleküllerin Optimizasyonları

Konformer analizi ardından moleküllerin geometrik optimizasyonu Şekil 7'de gösterildiği üzere denge geometrisi HF/6-31G* yöntemi (Hickey ve Rowley, 2014) gaz fazında yürütülmüştür. Optimizasyon sonucunda elde edilen bazı parametreler çoklu regresyon analizinde kullanılmıştır. Ayrıca kenetleme işlemine hazırlık aşaması için pdb formatına çevirimi yapılmıştır.

İlaç ve aday moleküllerin doğadaki en kararlı konformasyonlarını tespit edebilmek için molekül içindeki tekli bağların dönme serbestliği 60° olarak ayarlanıp konformeri yapılmıştır. Moleküler Mekanik Güç Alanı (MMFF, Molecular Mechanics Force Field) metodu kullanılarak en düşük enerjiye sahip kararlı konformer yapı elde edilmiştir. Konformer analizi ardından moleküllerin geometrik optimizasyonu Şekil 7'de gösterildiği üzere denge geometrisi HF/6-31G* metodu kullanılarak yapılara ait Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi (QSAR) (Neves ve diğerleri, 2018) verileri gaz fazında elde edilmiştir. Tüm yapı analizi hesaplama çalışmaları Spartan'14(Wavefunction Inc, Irvine, CA, 2014) programında yürütülmüştür.



Şekil 7: Moleküllerin optimize edilmesinde kullanılan metodun incelenmesi

3.3. Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi

İlaç protein etkileşimlerinde yapının molekül yapısını Fizikokimyasal özelliklerinin öneminin tespiti çok eski bir geçmişe sahiptir. Günümüzde yaklaşık olarak 3000 olarak farklı moleküler tanımlayıcı olduğu bilinmektedir. Bizde bu çalışmada öne çıkan fizikokimyasal parametrelerin sayısal değerlerini hesaplayarak ilaç ve aday moleküllerinin QSAR verilerini ($\text{Log}P$, $A(\text{\AA}^2)$, $V(\text{\AA}^3)$, $M(\text{amu})$, α , $\mu(\text{D})$) toplandı ve hesaplandı. Böylece yapılacak olan kenetlenme çalışmasından elde edilen bağlanma enerjisinin hangi parametreler ile nasıl değiştiği hakkında bir yol haritası çizildi buna ilave olarak proteinlerin aktif bölgesinin hangi tip moleküler özelliklere sahip olan ligandlar ile daha iyi bir etkileşime girdiği tespit edildi.

3.4. XYZ Koordinatlarının Eldesi

Protein yapısının referans ligandla etkileşiminin Discovery Studio Vizualizer programında incelenmesi sonucunda 4L8U için $x=29.053$, $y=7.077$, $z=25.707$; 2D4Q için $x=-36.168$, $y=16.563$, $z=6.394$; 3PG7 için $x=-29.021$, $y=16.891$, $z=18.545$; 4RMH için $x=0.745$, $y=21.343$, $z=8.343$ koordinatları belirlenmiştir.

3.5. Kenetleme Dosyalarının Hazırlanması

Kenetlenme çalışmaları yapılırken ligandın aktif bölge içinde hareket serbestliği olan hacminin büyüklüğü oldukça önemlidir. Eğer olması gerekenden daha büyük bir küp

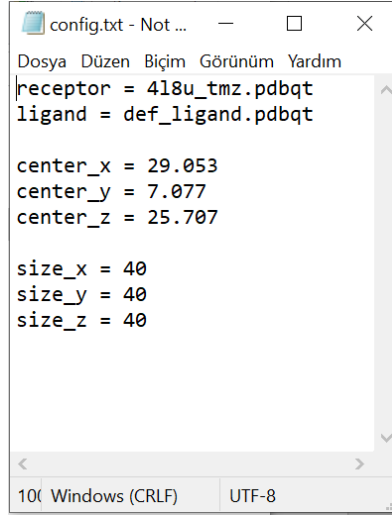
(grid box) tanımlanmış ise ligand proteinin reaksiyon mekanizmasında birincil dereceden önemi olmayan amino asitler ile etkileşime girerek aslında anlamlı olmayan ancak sayı değeri açısından iyi gibi gözükken pseudo etkileşimler elde edilmektedir. Dolayısı ile grid box'ın ölçülerinin tespit edilmesi kenetlenme çalışmalarında oldukça önemlidir. Bu çalışmada da $35 \text{ \AA}^3$, $40 \text{ \AA}^3$ ve $45 \text{ \AA}^3$ lük hacme sahip grid box'larda ön deneme yapılarak olan etkileşimler incelendi. Anlamlı olan grid box hacmi $35 \text{ \AA}^3$ tespit edilerek kenetlenme çalışmalarına bu şekilde devam edilmiştir.

Öncelikle proteinlerin kodları 4L8U, 2D4Q, 3PG7, 4RMH olan X-ray kristal yapıları Protein Veri Bankası'ndan pdb formatında elde edilmiştir. Elde edilen yapıların içeriğindeki su molekülleri ve hetero atomları Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak temizlenip pdb formatında kaydedilmiştir.

Autodock Vina 1.5.6 (Trott ve Olson, 2009) programı protein ve ligandları pdbqt formatında yürüttüğü için kenetleme aşamasını gerçekleştirmek üzere uygulanan işlemler sonrası protein ve ligandlara pdb formatından pdbqt uzantısında kaydedilmelidir. Yapılan işlemler aşağıda sıralandığı gibidir:

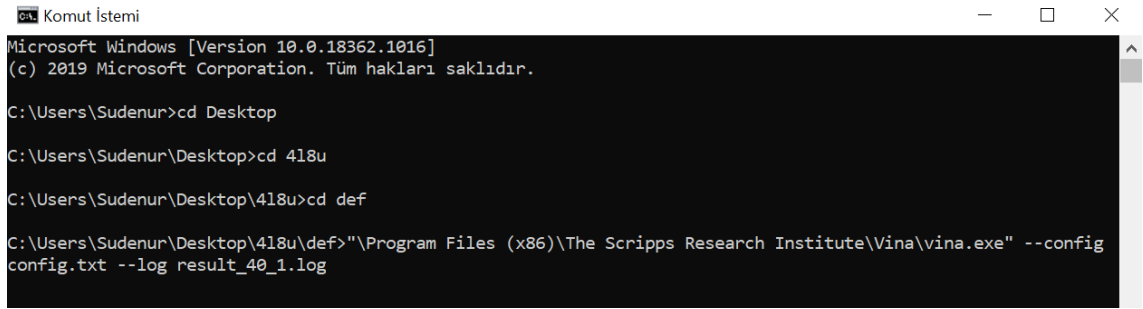
1. Proteinlerin ve ligandların pdb uzantılı dosyaları beraberinde config dosyası bir klasör içine yerleştirilir. Config dosyasının ayrıntılı biçimi Şekil 9' da verilmiştir.
2. Autodock programında proteinin temizlenmiş pdb uzantılı dosyası açılıp hidrojenlerin eklenmesi üzerine hedef klasöre proteinin pdbqt uzantılı biçimi kaydedilir.
3. Grid Options penceresinden grid box boyutu ve x, y, z konumu girişi yapılır. Bu çalışmada $35 \text{ \AA}^3$, $40 \text{ \AA}^3$ ve $45 \text{ \AA}^3$ ile veriler elde edilmiştir.
4. Ardından ligand pdb uzantılı dosyası açılıp ayarlamaların yapılması ardından ligandın pdbqt uzantılı hali hedef klasörün içine kaydedilir.

Aşağıda Şekil 8'de kenetleme aşamasında kullanılmak üzere hazırlanan config dosyası örneği yer almaktadır.



Şekil 8: Deflazacort ilaç aktifi için oluşturulmuş örnek config dosyası

Aşağıda Şekil 9’da Autodock Vina’nın kenetleme esnasında kullanılan komut sisteme yardımıyla çalıştırılması görseli yer almaktadır.



Şekil 9: Autodock Vina’ nın komut sistemi yardımıyla çalıştırılması

Bağlanma değerinin elde edilmesinin ardından amino asit-ligand etkileşiminin görüntülenmesi için ligandın out dosyası kullanılarak Discovery Studio Visualizer programıyla yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışılan Moleküllerin Spartan' 14 Parametreleri

Aşağıda bulunan Tablo 3 verileri HF/6-31G* yöntemi kullanılarak Spartan'14 programı aracılığı ile elde edilmiştir

Tablo 3: Çalışılan ilaç molekülleri için hesaplanan fizikokimyasal parametreler

İlaç Aktifleri	A (Å ²)	V (Å ³)	M (amu)	Log P	α	μ (D)
Deflazacort	434.34	436.25	441.524	2.38	73.82	5.51
Ataluren	279.36	260.91	284.246	1.28	59.93	2.20
Oxandrolone	321.65	325.61	306.446	3.29	64.04	6.43
*Drostanolone propionate	395.56	394.30	360.538	5.30	69.87	2.31
Pentoxifylline	305.27	278.07	278.12	- 0.36	61.14	2.13
Carvedilol	450.00	421.31	406.482	- 2.69	73.07	3.58
*Pindolol	299.48	269.16	248.326	- 1.09	60.53	2.99
Methylprednisolone	372.31	378.72	374.477	2.47	69.15	4.88
*Prednisone	351.52	356.73	358.434	2.47	67.36	6.43
*Diflorosone	380.56	388.03	410.457	2.01	69.90	5.59
*Hydrocortisone acetate	402.85	405.77	404.50	2.22	71.27	6.09
Safinamide	340.33	311.13	302.349	-0.67	63.82	2.69
Simvastatin	465.18	451.52	418.574	4.56	75.19	7.79
*Lovastatin	457.15	434.31	404.547	3.89	73.79	5.23
Celecoxib	360.20	333.06	381.378	1.02	65.79	3.55
*Flurbiprofen	265.73	249.36	244.265	1.33	58.97	5.55
Sunitinib	438.43	411.09	398.482	- 2.29	72.65	4.65
Tamoxifen	444.42	426.91	371.524	2.81	73.47	1.25
*Ospemifen	414.94	398.50	378.899	2.32	71.17	2.27

* İlgili ligandlar, tabloda altında yazılmış olduğu ligandın yapı/işlevsel benzeridir.

4.2. Ligand- Protein Kenetlenme Skorları

Çalışılan proteinlerin farklı grid box ölçülerinde tüm ligandlar ile 3 kez kenetlenme denemesinin sonuçları kkal/mol cinsinden Tablo 4 ile Tablo 7 arasında verilmiştir.

Tablo 4: 4L8U kenetleme denemelerinin en yüksek skorları

İlaç Molekülleri	45 Å ³			40 Å ³			35 Å ³		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Referans	-7.9	-8.9	-7.9	-8.9	-8.9	-8.2	-8.3	-7.8	-8.9
Deflazacort	-9.9	-9.9	-9.9	-10.5	-9.9	-9.9	-9.9	-9.2	8.9
Ataluren	-10.8	-10.8	-10.7	-10.8	-10.8	-10.8	-10.8	-10.7	-10.7
Oxandrolone	-9.8	-9.8	-9.8	-9.8	-9.8	-9.8	-9.8	-9.8	-9.8
*Drostanolone propionate	-10.5	-11.2	-11.2	-10.6	-10.5	-10.1	-11.2	-10.6	-10.6
Safinamide	-9.3	-9.2	-9.3	-9.4	-9.2	-9.3	-9.6	-9.3	-9.4
Pentoxifylline	-7.9	-8.2	-8.1	-8.1	-8	-8.1	-8.1	-7.9	-8
Carvedilol	-9.5	-9.6	-9.8	-9.6	-9.9	-9.3	-9.7	-9.5	-9.3
*Pindolol	-7.5	-7.6	-7.5	-7.2	-7.6	-7.3	-7.3	-7.3	-7.4
Methylprednisolone	-8.8	-9.2	-8.8	-9.1	-9.1	-8.2	-8.6	-8.6	-9.1
*Prednisone	-9.7	-9.7	-9.7	-9.7	-9.7	-9.7	-9.7	-9.7	-9.7
*Hydrocortisone acetate	-9.9	-9.7	-9.8	-9.9	-9.7	-9.9	-9.8	-9.6	-9.7
*Diflorosone	-9.6	-9.6	-9.6	-9.5	-9.5	-9.5	-9.6	-9.5	-9.6
Tamoxifen	-9	-8	-9	-9	-9	-9	-9	-9	-9
*Ospemifen	-8.4	-8.9	-7.8	-8.9	-7.8	-7.9	-8.4	-8.5	-8.9
Simvastatin	-10	-10	-9.8	-8.7	-9.4	-9.5	-9.8	-9.7	-9.8
*Lovastatin	-9.6	-9.7	-9.7	-9.8	-9.8	-9.7	-9.7	-9.7	-9.7
Sunitinib	-9.8	-9.4	-9.5	-9.5	-9.5	-9.5	-9.8	-10	-9.9
Celecoxib	-10.7	-10.7	-10.7	-10.7	-10.7	-10.7	-10.7	-10.7	-10.7
*Flurbiprofen	-9.2	-9.1	-9.1	-9	-9	-9.1	-9	-9.1	-9.1

Aşağıda bulunan Tablo 5 4RMH PDB ID'ye sahip sirtuin2 proteinine ait kenetlenme skorlarını içermektedir

Tablo 5: 4RMH kenetleme denemelerinin en yüksek skorları

İlaç Molekülleri	45 Å ³			40 Å ³				35 Å ³		
	1	2	3	1	2	1	2	3	1	
Referans	-11.3	-11.3	-11.3	-11.2	-11.2	-11.2		-11.2	-11.1	-11.2
Deflazacort	-9.6	-9.6	-9.6	-9.6	-9.7	-9.6		-9.6	-9.6	-9.6
Ataluren	-10.3	-10.3	-10.3	-10.3	-10.3	-10.3		--10.3	-10.3	-10.3
Oxandrolone	-10.1	-10.1	-10.1	-10.1	-10.1	-10.1		-10.1	-10.1	-10.1
*Drostanolone propionate	-10.5	-10.6	-10.5	-10.5	-10.6	-10.5		-10.6	-10.5	-10.5
Safinamide	-9.7	-9.7	-9.7	-9.7	-9.6	-9.7		-9.6	-9.7	-9.7
Pentoxifylline	-7	-7.2	-7.3	-7.3	-7.4	-7.4		-7.5	-7.4	-7.4
Carvedilol	-9.9	-10.1	-9.9	-10.1	-10.3	-10		-10.4	-10.4	-9.9
*Pindolol	-7.4	-7.4	-7.4	-7.3	-7.4	-7.3		-7.4	-7.4	-7.3
Methylprednisolone	-8.9	-9.1	-9	-8.9	-8.9	-8.9		-9.5	-9.7	-8.9
*Prednisone	-9.4	-9.4	-9.8	-9.8	-9.2	-9.2		-9.8	-9.4	-9.8
*Hydrocortisone acetate	-9.3	-9.3	-9.6	-9.5	-11.4	-9.5		-9.3	-9.3	-9.3
*Diflorosone	-9.8	-9.8	-9.7	-9.8	-9.8	-9.8		-9.8	-9.8	-9.8
Tamoxifen	-8.6	-8.6	-8.9	-8.7	-8.9	-8.8		-8.9	-8.5	-8.8
*Ospemifen	-8.4	-8.4	-8.4	-8.5	-8.4	-8.5		-8.4	-8.4	-8.4
Simvastatin	-10.3	-10	-10	-9.9	-10.4	-8.6		-9.9	-10	-10.3
*Lovastatin	-8.9	-8.7	-8.7	-8.9	-8.9	-8.9		-10.3	-10.3	-10.2
Sunitinib	-9.8	-9.6	-9.9	-9.9	-9.9	-9.9		-9.9	-9.6	-9.9
Celecoxib	-9.2	-9.3	-9.3	-9.3	-9.3	-9.3		-9.3	-9.3	-9.3
*Flurbiprofen	-8.6	-8.8	-8.8	-8.8	-9.2	-8.8		-8.8	-8.8	-8.8

Aşağıda bulunan Tablo 6 2D4Q PDB ID'ye sahip nörofibromin proteinine ait kenetlenme skorlarını içermektedir

Tablo 6: 2D4Q kenetleme denemelerinin en yüksek skorları

İlaç Molekülleri	45 Å ³			40 Å ³			35 Å ³		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Referans	-6.5	-6.7	-6.6	-6.6	-6.6	-6.6	-6.6	-6.7	-6.8
Deflazacort	-10.3	-10.3	-10.3	-10.2	-10.3	-10.3	-10.3	-10.3	-10.3
Ataluren	-9.9	-9.9	-9.9	-9.9	9.9	--9.9	-9.9	-9.9	-9.9
Oxandrolone	-10	-10	-10	-10	-10.1	-10.1	-10.1	-10	-10
*Drostanolone propionate	-10.8	-10.8	-10.8	-10.7	-10.8	-10.8	-10.8	-10.6	-10.7
Safinamide	-8.6	-8.7	-8.7	-8.7	-8.6	-8.7	-8.7	-8.6	-8.7
Pentoxifylline	-6.8	6.8	-6.8	-6.7	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8
Carvedilol	-8.8	-7.8	-8.7	-7.9	-8.6	-7.6	-8.9	-7.7	-8.2
*Pindolol	-6.8	-6.3	-6.4	-6.4	-6.9	-6.4	-6.4	-7	-6.9
Methylprednisolone	-9.3	-9.3	-9.3	-8.9	-9.4	-9.4	-9.3	-9.3	-9.3
*Prednisone	-9.3	-9.3	-9.3	-9.3	-9.3	-9.2	-9.3	-9.3	-9.3
*Hydrocortisone acetate	-9.7	-9.5	-9.7	-9.6	-9.6	-9.6	-9.6	-9.7	-9.7
*Diflorosone	-9.8	-9.8	-9.9	-9.7	-9.7	-9.7	-9.8	-9.9	-9.8
Tamoxifen	-9	-9	-8.9	-9.8	-9	-9	-8.9	-9.2	-9
*Ospemifen	-9.4	-9.4	-9.3	-9.5	-9.4	-9.5	-9.3	-9.4	-9.4
Simvastatin	-10.1	-10.1	-10.1	-10	-10	-10	-10.1	-10	-10.1
*Lovastatin	-9.6	-9.7	-9.7	-9.8	-9.6	-9.6	-9.6	-9.7	-9.7
Sunitinib	-10	-10.1	-10.1	-10.1	-10.2	-10.1	-10.1	-10.1	-10.1
Celecoxib	-9.5	-9.5	-9.5	-9.7	-9.7	-9.6	-9.5	-9.5	-9.5
*Flurbiprofen	-8.5	-8.5	-8.5	-8.5	-8.5	-8.5	-8.5	-8.5	-8.5

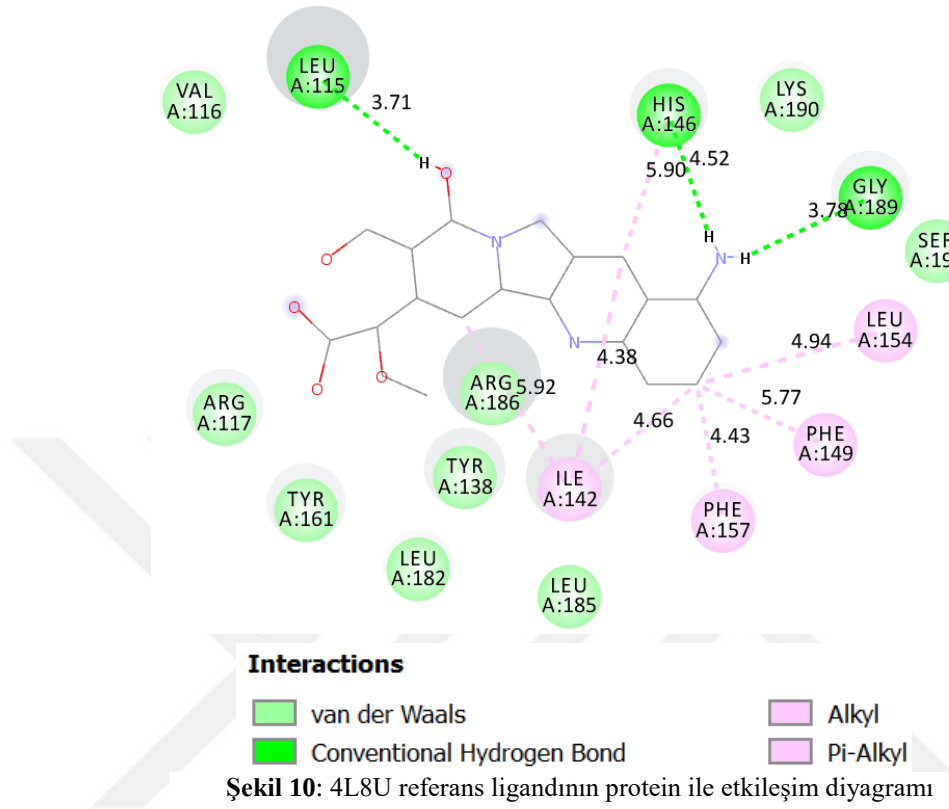
Aşağıda bulunan Tablo 7 3PG7 PDB ID'ye sahip nörofibromin proteinine ait kenetlenme skorlarını içermektedir

Tablo 7: 3PG7 kenetleme denemelerinin en yüksek skorları

İlaç Molekülleri	45 Å ³			40 Å ³			35 Å ³		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Referans	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.8	-6.7	-6.8	-6.9	-6.7
Deflazacort	-10.4	-10.3	-10.4	-10.3	-10.3	-10.3	-10.4	-10.3	-10.3
Ataluren	-9.6	-9.6	-9.6	-9.6	-9.6	-9.6	-9.6	-9.6	-9.6
Oxandrolone	-9.8	-9.8	-9.8	-9.9	-9.8	-9.8	-9.8	-9.8	-9.8
*Drostanolone propionate	-10.2	-10.2	-10.2	-10.2	-10.2	-10.3	-10.2	-10.2	-10.2
Safinamide	-8.7	-8.8	-8.8	-8.8	-8.8	-8.9	-8.8	-8.8	-8.8
Pentoxifylline	-6.8	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.8
Carvedilol	-8.9	-9	-8.8	-7.7	-8	-8.8	-8.9	-9.1	-7.9
*Pindolol	-6.7	-6.7	-6.7	-6.6	-6.5	-6.5	-6.4	-6.3	-6.3
Methylprednisolone	-9.2	-9.6	-9.6	-9.5	-9.6	-9.5	-9.6	-9.6	-9.6
*Prednisone	-9.5	-9.5	-9.6	-9.6	-9.5	-9.5	-9.6	-9.5	-9.6
*Hydrocortisone acetate	-10.2	-10.2	-10.2	-10.1	-10.1	-10.1	-10.2	-10.1	-10.2
*Diflorosone	-9.6	-9.6	-9.6	-9.6	-11.7	-11.7	-9.6	-9.6	-9.6
Tamoxifen	-9.2	-9.2	-9.2	-9.2	-9.3	-9.2	-9.2	-9.2	-9.2
*Ospemifen	-8.8	-9	-8.8	-9	-9	-8.8	-8.9	-8.9	-9
Simvastatin	-9.8	-9.8	-9.8	-9.8	-9.8	-9.7	-9.8	-9.8	-9.8
*Lovastatin	-9.7	-9.6	-9.6	-10	-9.6	-9.6	-9.2	-9.2	-9.6
Sunitinib	-10	-9.9	-10	-9.9	-10	-10	-9.9	-9.9	-9.9
Celecoxib	-10.1	-10.1	-10.1	-10.1	-10.1	-10.1	-10.1	-10.1	-10.1
*Flurbiprofen	-8.4	-8.4	-8.4	-8.4	-8.4	-8.4	-8.4	-8.4	-8.4

4.3. Ligand- Protein Etkileşim Diyagramı

Aşağıda 4L8U referans ligandının protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir.



Şekil 10: 4L8U referans ligandının protein ile etkileşim diyagramı

Şekil 11: 4RMH referans ligandının protein ile etkileşim diyagramı
Şekil 12: 4L8U referans ligandının protein ile etkileşim diyagramı

Şekil 13: 4RMH referans ligandının protein ile etkileşim diyagramı

Şekil 14: 2D4Q ve 3PG7 referans ligandının protein ile etkileşim diyagramı
Şekil 15: 4RMH referans ligandının protein ile etkileşim diyagramı
Şekil 16: 4L8U referans ligandının protein ile etkileşim diyagramı

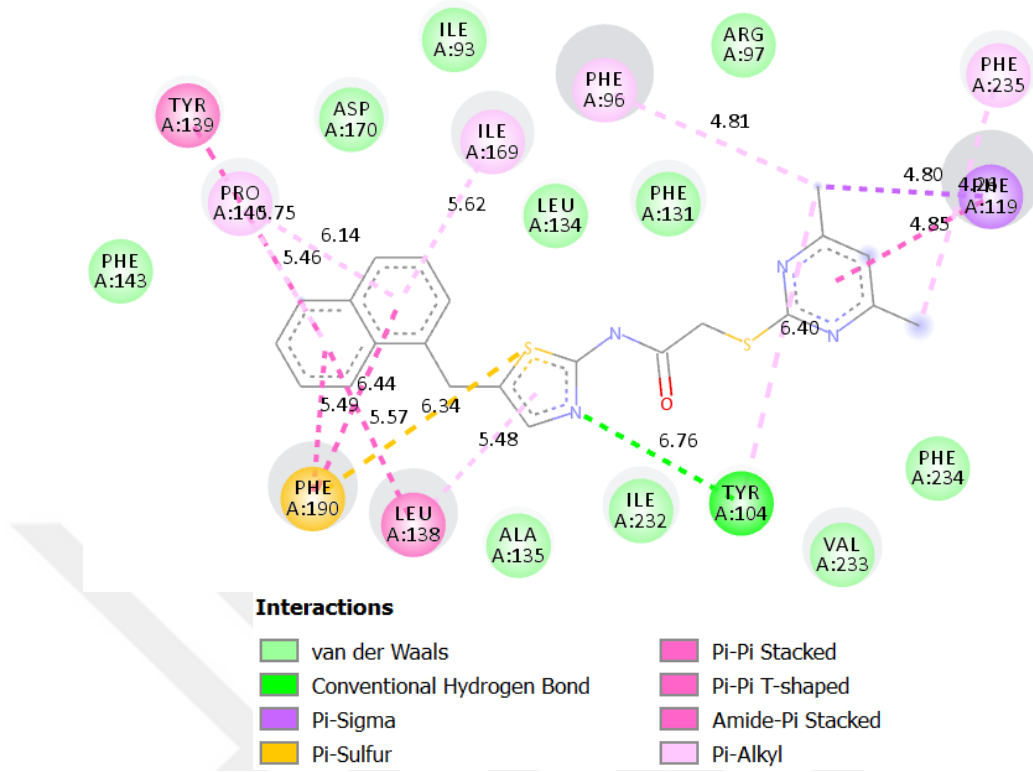
Şekil 17: 4RMH referans ligandının protein ile etkileşim diyagramı
Şekil 18: 4L8U referans ligandının protein ile etkileşim diyagramı

4L8U referans ligandı ile 4L8U proteini arasındaki 40 Å³ gridbox'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 10'da verilmiştir. Şekil 10'da verilen 2D etkileşim sonucu elde edilen afinite değeri -8.9 kkal mol⁻¹ olup, denenen diğer iki Å³ boyutlarda da aynı bağlanma enerjisine sahiptir (Tablo 4). Şekil

10'da verilen diyagram incelendiğinde amin grubunun H'leri ile His146 arasında 4.52 Å; Gly189 arasında 3.78 Å uzunluğunda geleneksel H bağ etkileşimi meydana geldiği görülmüş olup, çevreleyen diğer amino asitler ile de alkil, pi-alkil ve zayıf van der Waals ve alkil etkileşimlerinde bulunduğu tespit edilmiştir. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir. Bu noktada zayıf etkileşimde olduğu düşünülen ancak hacimsel hareketlilik noktasında ligandın yapıya fit olmasına destek sağlayan çevre amino asitlerin afinite üzerindeki katkıları yadsınamayacak kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır



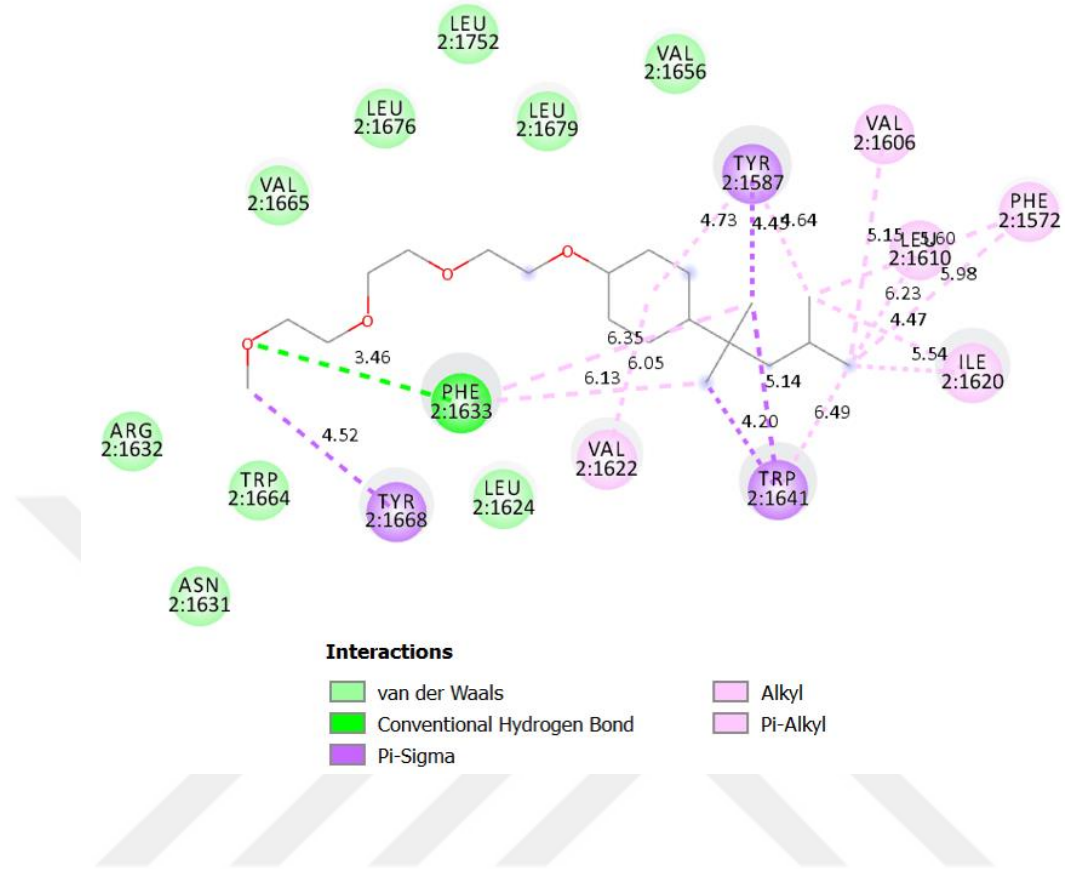
Aşağıda 4RMH referans ligandının protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir.



Şekil 19: 4RMH referans ligandının protein ile etkileşim diyagramı

4RMH referans ligandının 4RMH proteini arasındaki 35 Å³ gridbox'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 11'de verilmiştir. Şekil 11'de verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri çok yüksek olan -11.1 kkal mol⁻¹ olup 45 Å³'te -11.2 kkal mol⁻¹ bağlanma enerjisine sahip iken 40Å³ ölçüsünde -11.3 kkal mol⁻¹ olarak elde edilmiştir(Tablo 5). Şekil 11'de verilen diyagram incelendiğinde N ile Tyr104 arasında 6.76 Å mesafeli geleneksel H bağı etkileşimi olduğu görülmüştür. Aktif bölge amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan alkil, pi-alkil, pi-sigma, pi-sülfür, pi-pi stacked, pi-pi t-shaped, amide-pi stacked ve zayıf van der Waals etkileşimleri içerisinde olduğu görülmüştür. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak oldukça yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir. Hacminin vermiş olduğu avantaj ile çevresinde daha fazla amino asit ile etkileşime geçip, proteindeki konumuna yerleşme fırsatı bulmuştur.

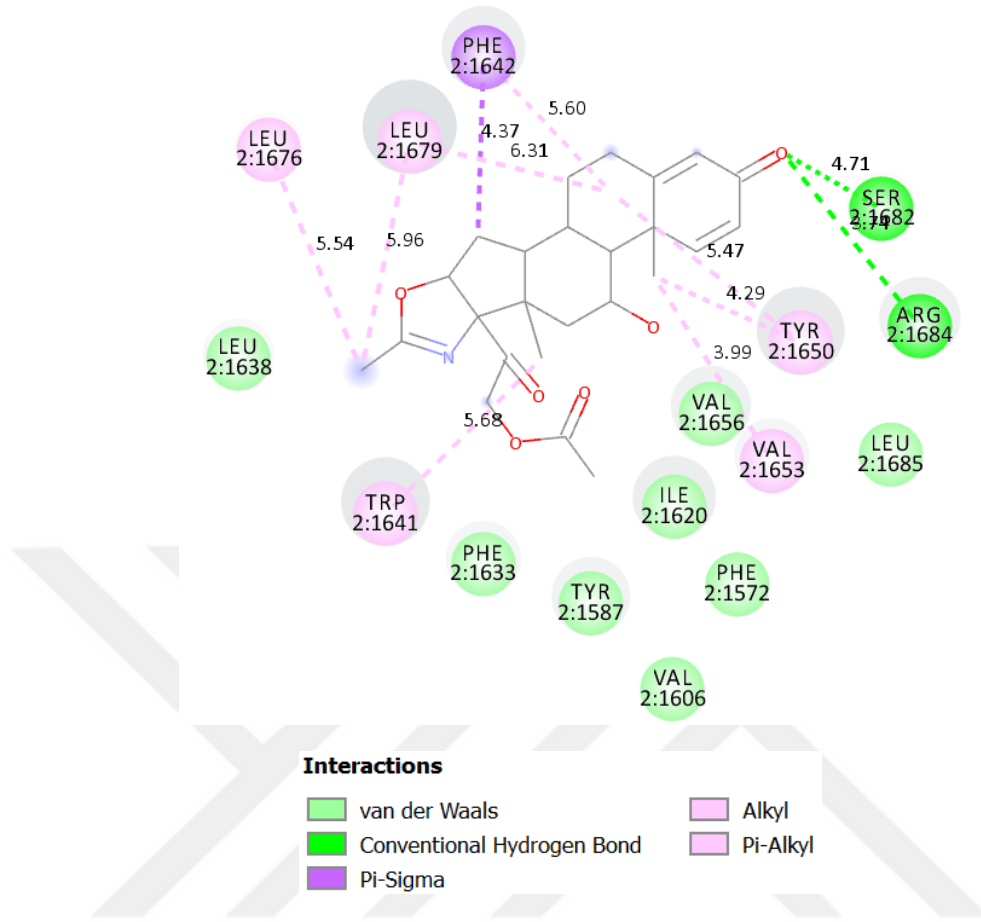
Aşağıda 2D4Q ve 3PG7 referans ligandının protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir.



Şekil 28: 2D4Q ve 3PG7 referans ligandının protein ile etkileşim diyagramı

2D4Q ve 3PG7 referans ligandının 2D4Q proteini arasındaki 35 Å³ gridbox'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 12'de verilmiştir. Şekil 12'de verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri çok yüksek olmayan -6.7 kkal mol⁻¹ olup 45 Å³ ile bağlanma enerjisini sergilemiş iken 40Å³ ölçüsünde -6.6 kkal mol⁻¹ olarak elde edilmiştir(Tablo 6). Şekil 12'de verilen diyagram incelendiğinde O ile Phe1633 arasında 3.46 Å mesafeli geleneksel H bağı etkileşimi olduğu görülmüştür. Aktif bölge amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan alkil, pi-alkil, pi-sigma ve zayıf van der Waals etkileşimleri içerisinde olduğu görülmüştür. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak oldukça yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir. Hacminin vermiş olduğu avantaj ile çevresinde daha fazla amino asit ile etkileşime geçip, proteindeki konumuna yerleşme fırsatı bulmuştur.

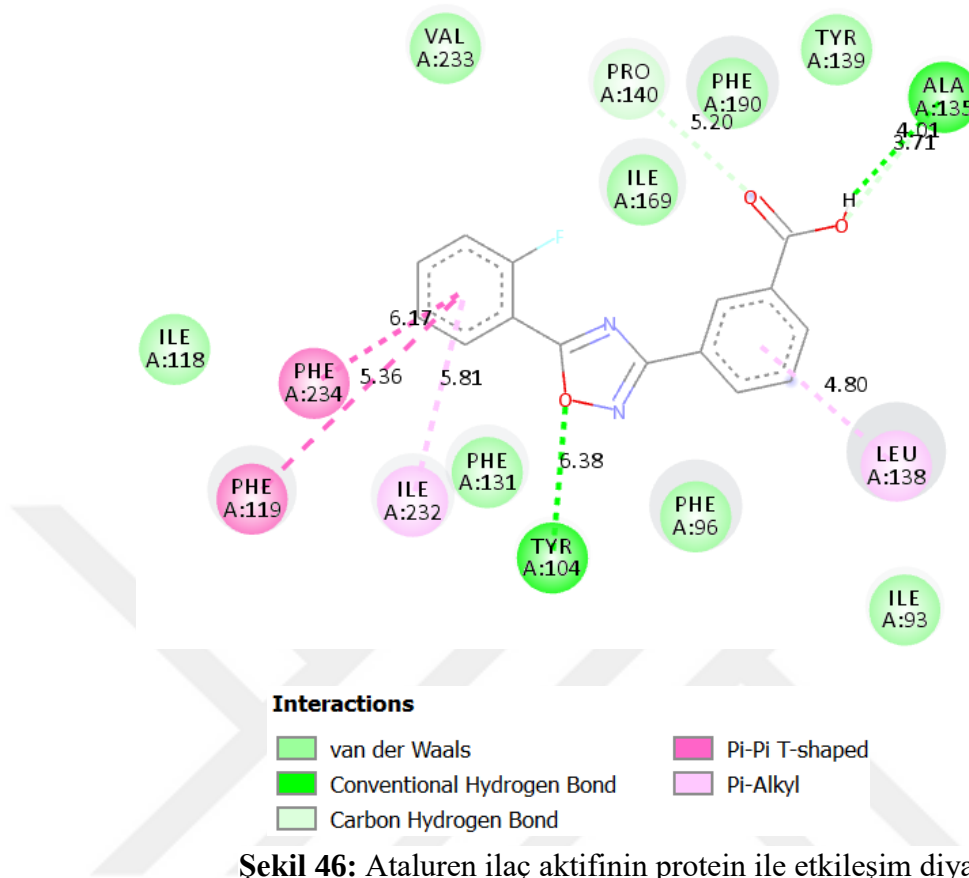
Aşağıda Deflazacort ilaç aktifinin protein ile etkileşimi verilmiştir.



Şekil 37: Deflazacort ilaç aktifinin protein ile etkileşimi

.....Deflazacort ligandı ile 2D4Q proteini arasındaki 45 Å³ gridbox'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 13'te verilmiştir. Şekil 13'te verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri 35 Å³ ile aynı olup -10.3 kkal mol⁻¹ iken 40Å³ ölçüsünde -10.2 kkal mol⁻¹ olarak değerler elde edilmiştir(Tablo 6). Şekil 13'te verilen diyagram incelendiğinde kaboksil grubuna bağlı O ile Arg1684 arasında 3.74 Å ve Ser1682 arasında 4.71 Å mesafeli geleneksel H bağı etkileşimi oluşmuştur. Aktif bölge amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan alkil, pi-alkil, pi-sigma, ve zayıf van der Waals etkileşimleri içerisinde olduğu görülmüştür. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak oldukça yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir. Hacminin vermiş olduğu avantaj ile çevresinde daha fazla amino asit ile etkileşime geçip, proteindeki konumuna yerleşme fırsatı bulmuştur.

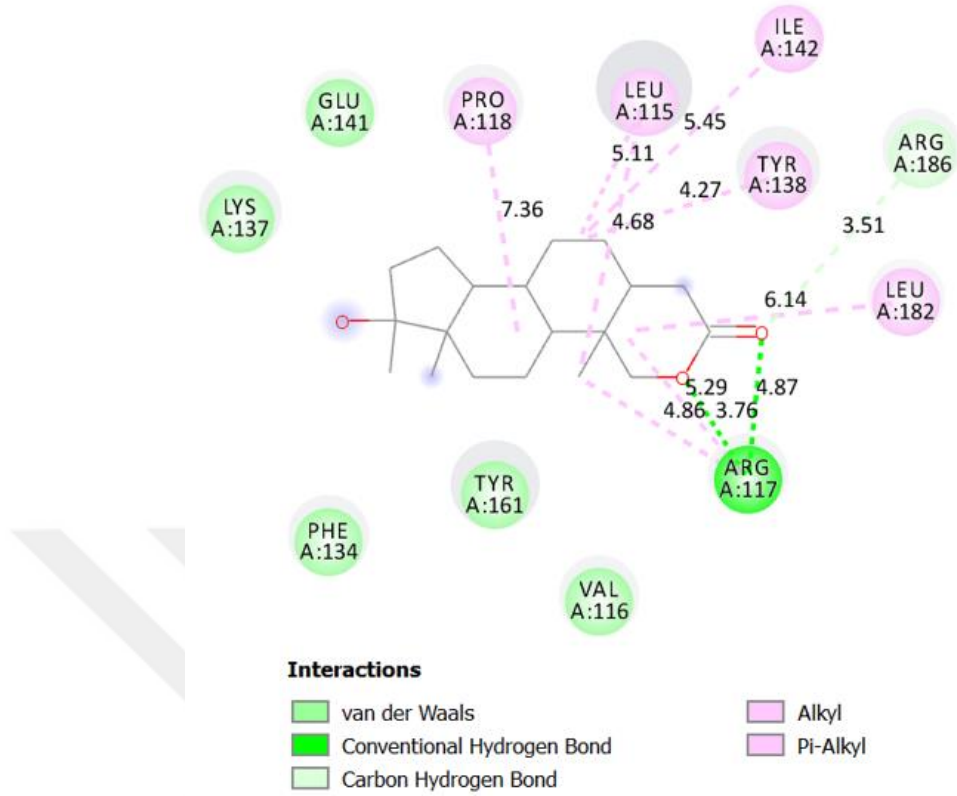
Aşağıda Ataluren ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir.



Şekil 46: Ataluren ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı

Ataluren ligandı ile 4RMH proteini arasındaki 35 Å³ gridbox'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 14'de verilmiştir. Şekil 14'de verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri -10.3 kkal mol⁻¹ olup denenen diğer iki Å³ ölçülerde de aynı bağlanma skorları elde edilmiştir (Tablo 5). Şekil 14'de verilen diyagram incelendiğinde hidroksi ucunda Ala135 ile hem geleneksel H bağı hem de C-H bağı etkileşimleri görülmüş olup mesafeleri sırasıyla 4.01 Å ve 3.71 Å'dur. Karbonil uçtaki O ile Pro140 arasında 5.20 Å mesafeli C-H etkileşimi var iken O ile Tyr104 arasında 6.38 Å mesafeli geleneksel H bağı etkileşimi görülmektedir. Aktif bölge amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan pi-alkil, pi-pi T-sahaped ve zayıf van der Waals etkileşimleri içerisinde olduğu tespit edilmiştir. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında küçük hacim ve alan değerlerine sahip olmasına rağmen çevre amino asidi ile etkileşime geçmiş ve proteindeki konumunu almasında yeterli olduğu tespit edilmiştir.

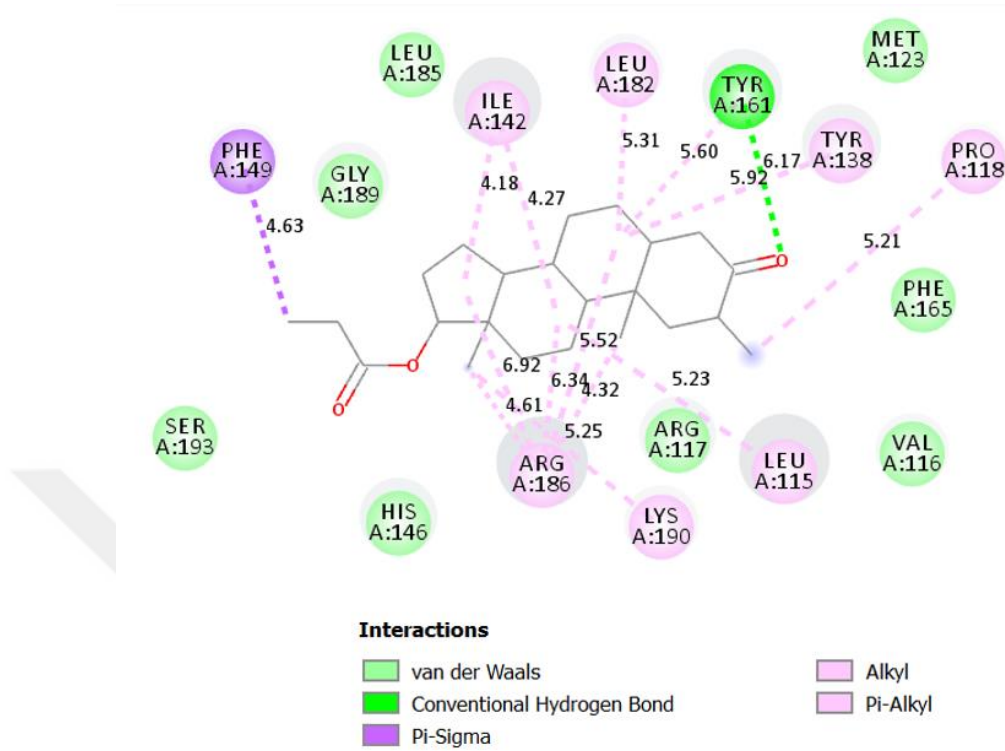
Aşağıda Oxandrolone ilaç aktifinin protein ile etkileşimi verilmiştir.



Şekil 55: Oxandrolone ilaç aktifinin protein ile etkileşimi

Oxandrolone ligandı ile 4L8U proteini arasındaki 45 Å³ grid box'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 15'te verilmiştir. Şekil 15'te verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri -9.8 kkal mol⁻¹ olup denenen diğer Å³ grid box verileri ile aynıdır (Tablo 4). Şekil 15'te verilen diyagram incelendiğinde Arg117 O ile 3.76 Å uzunluğunda ve karbonil grubu ile 4.87 Å uzunluğunda geleneksel H bağı kurmuş olmakla beraber aynı karboksil grubuna Arg186 ise 3.51 Å mesafeli C-H bağı etkileşimi olduğu görülmektedir. Aktif bölge amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan alkil, pi-alkil ve zayıf van der Waals etkileşimleri içerisinde olduğu görülmüştür. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak düşükçe değerlere sahip olduğu ve bu nedenle diğer hacmi büyük diğer ligandlara kıyasla daha az çevre amino asidi ile etkileşime geçtiği düşünülmektedir.

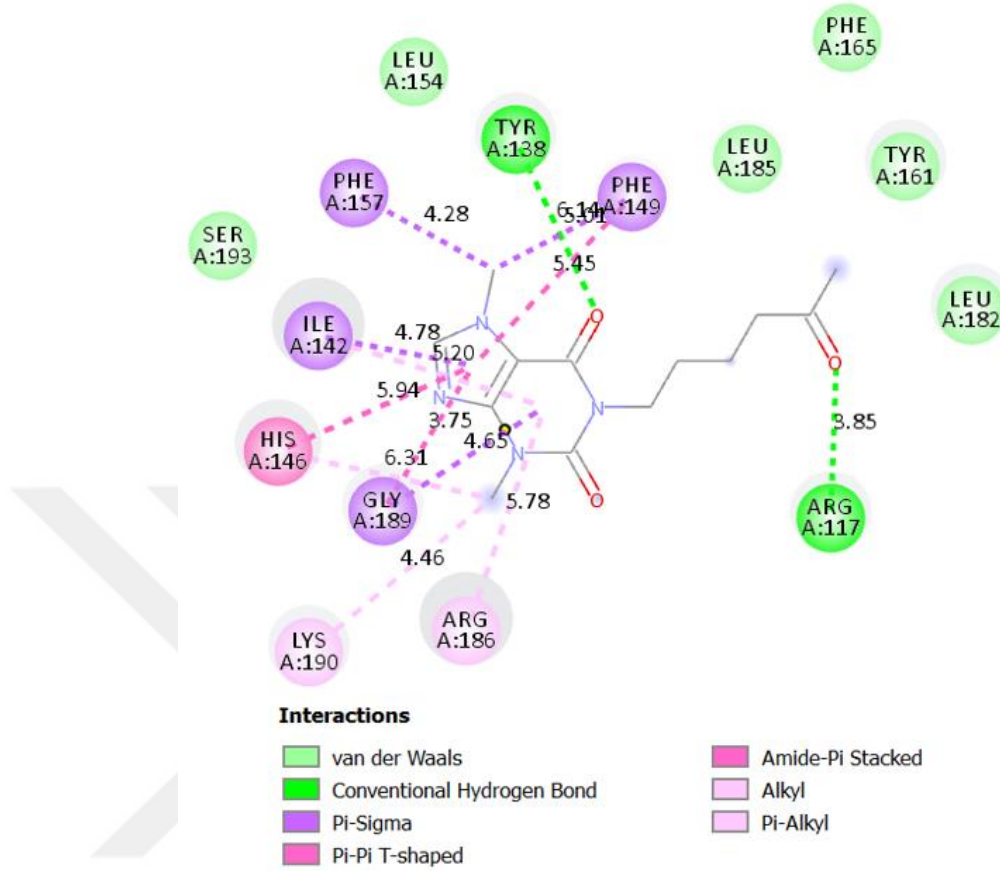
Aşağıda Drostanolone propionate ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir.



Şekil 64: Drostanolone propionate ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı

Drostanolone propionate ligandı ile 4L8U proteini arasındaki 45 Å^3 grid box'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 16'da verilmiştir. Şekil 16'da verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri 35 Å^3 ile aynı olup $-11.2 \text{ kkal mol}^{-1}$ iken 40 Å^3 grid box ölçüsünde $-10.6 \text{ kkal mol}^{-1}$ bağlanma skoruna sahiptir(Tablo 4). Şekil 16'da verilen diyagram incelendiğinde karbonil grubu ile Tyr161 arasında $6,17 \text{ Å}$ uzunluğundaki geleneksel H bağının istenenden daha uzak bir etkileşimi göstermesine rağmen kilit aktif bölge amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan alkil, pi-alkil, pi-sigma, amide-pi stacked bağı ve zayıf van der Waals etkileşimlerinin katkısı ile yüksek bağlanma skoru elde edildiği düşünülmektedir. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak yüksekçe değerlere sahip olduğu görülmektedir. Hacminin vermiş olduğu avantaj ile çevresinde daha fazla amino asit ile etkileşime geçip, proteindeki konumuna yerleşme fırsatı bulmuştur.

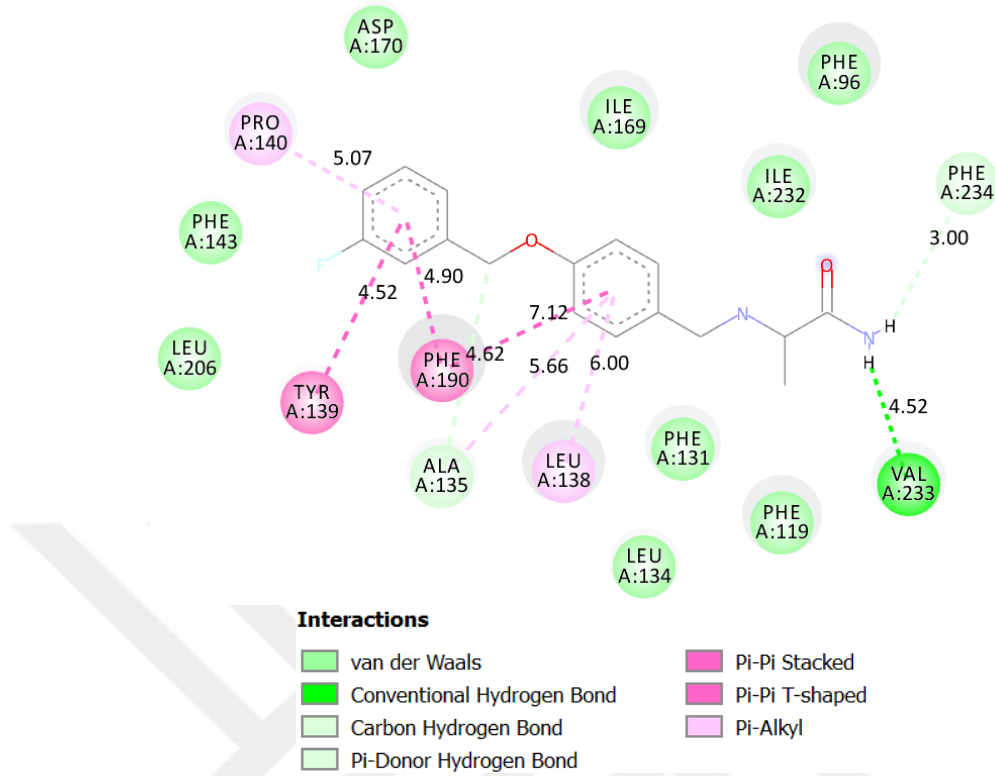
Aşağıda Pentoxyfylline ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir.



Şekil 73: Pentoxyfylline ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı

Pentoxifylline ligandı ile 4L8U proteini arasındaki 40 Å³ grid box'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 17'de verilmiştir. Şekil 17'de verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri -8.1 kkal mol⁻¹ olup 45 Å³ ölçüde ve 35 Å³'te -8.1 kkal mol⁻¹ bağlanma skorları elde edilmiştir(Tablo 4). Şekil 17'de verilen diyagram incelendiğinde karboksil uçtaki O ile Arg117 arasında 3.85 Å ve başka bir karboksile bağlı O ile Tyr138 arasında 6.14 Å mesafeli geleneksel H bağı etkileşimi görülmüştür. Aktif bölge amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan alkil, pi-alkil, pi-pi T-sahaped, pi-sigma, amide-pi stacked bağı ve zayıf van der Waals etkileşimleri içerisinde olduğu tespit edilmiştir. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında sahip olduğu hacim ve alanın çevre amino asitleri ile etkileşime geçmesi için yeterli olduğu ve proteindeki konumuna yerleşmesini kolaylaştırdığı düşünülmektedir

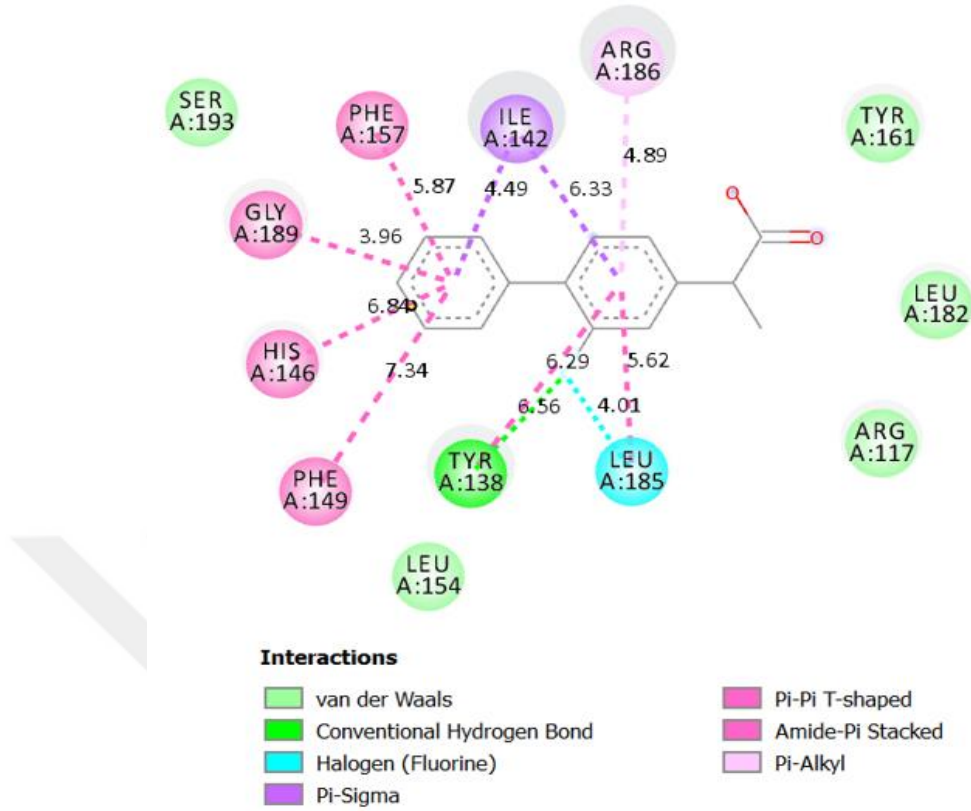
Aşağıda Safinamide ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir.



Şekil 82: Safinamide ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı

Safinamide ligandı ile 4RMH proteini arasındaki $40 \text{ \AA}^3$ grid box'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 18'de verilmiştir. Şekil 18'de verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri pek kuvvetli sayılmayan $-7.6 \text{ kkal mol}^{-1}$ olup $40 \text{ \AA}^3$ gridbox ve $35 \text{ \AA}^3$ 'te sırasıyla $-7.2 \text{ kkal mol}^{-1}$ ve $-7.4 \text{ kkal mol}^{-1}$ bağlanma skorları elde edilmiştir (Tablo 5). Şekil 20'de verilen diyagram incelendiğinde hidroksil ucunda Arg186 ve Lys190 amino asitleri arasında sırasıyla $4.56 \text{ \AA}$ ve $4.28 \text{ \AA}$ geleneksel H bağ etkileşimi görülmüştür. Aktif bölge amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan pi-alkil, pi-pi T-sahaped, pi-sigma bağı ve zayıf van der Waals etkileşimleri içerisinde olduğu tespit edilmiştir. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak oldukça yüksek değerlere sahip olduğu görülmekte ve bu sayede daha fazla çevre amino asidi ile etkileşime geçme fırsatı yakalayıp, proteindeki konumuna yerleştiği düşünülmektedir.

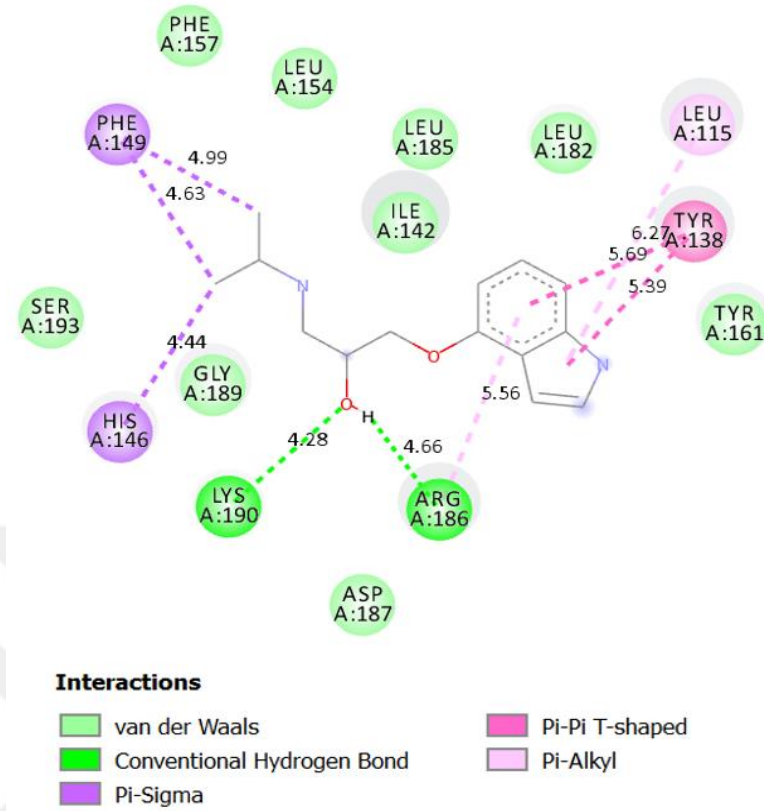
Aşağıda Flurpibrofen ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir.



Şekil 91: Flurpibrofen ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı

Flurpibrofen ligandı ile 4L8U proteini arasındaki 45 Å³ gridbox'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 19'da verilmiştir. Şekil 19'da verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri pek kuvvetli sayılmayan -9 kkal mol⁻¹ olup 40 Å³ gridbox ve 35 Å³'te sırasıyla -9 kkal mol⁻¹ ve -9.1 kkal mol⁻¹ bağlanma skorları elde edilmiştir (Tablo 4). Şekil 19'da verilen diyagram incelendiğinde benzene bağlı F atomu ucu ile Tyr138 arasında 6.56 Å geleneksel H bağı etkileşimi görülürken, Leu185 ile 4.01 Å uzunluğunda halojen bağı etkileşimi görülmüştür. Aktif bölge amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan pi-alkil, pi-pi T-sahaped, pi-sigma, amide-pi stacked bağı ve zayıf van der Waals etkileşimleri içerisinde olduğu tespit edilmiştir. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan açısından düşük değerlere sahip olduğu görülmekte ve bu yüzden çalışılan hacmi büyük diğer ligandlara kıyasla daha az çevre amino asidi ile etkileşime geçtiği tespit edilmiştir.

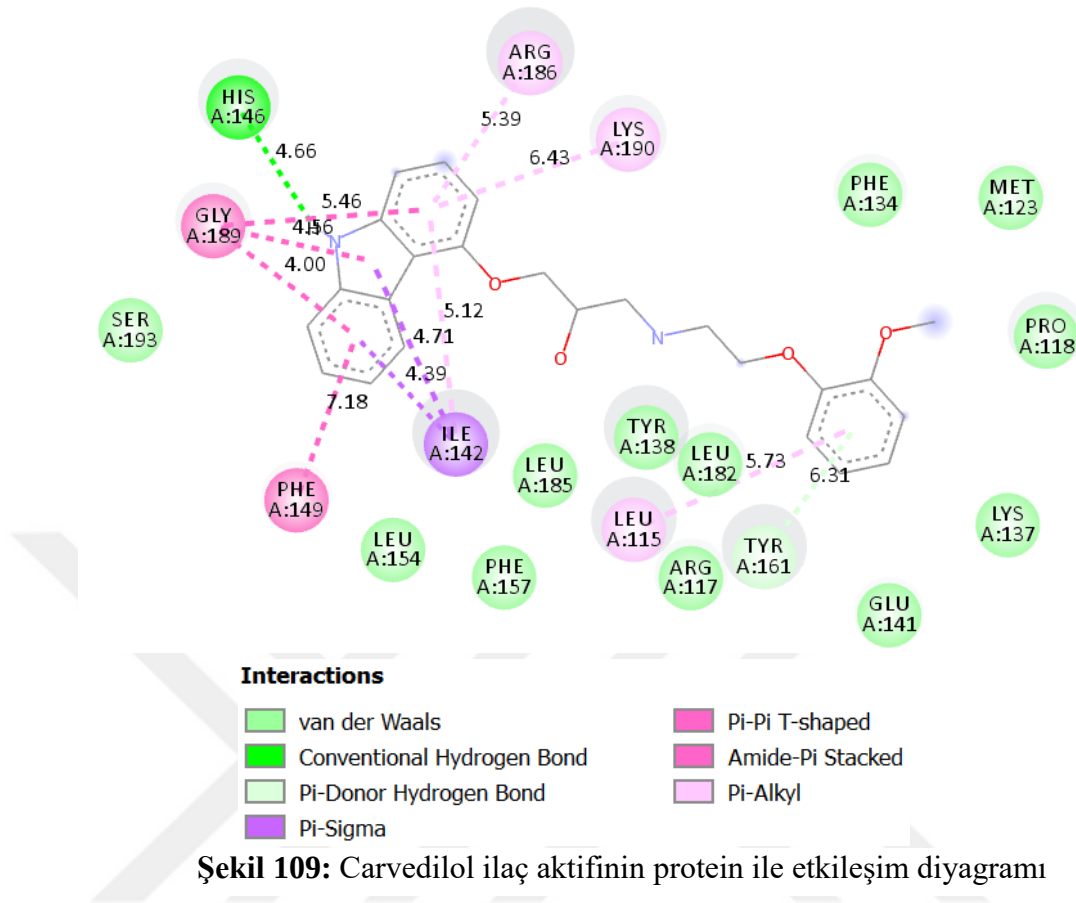
Aşağıda Pindolol ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir.



Şekil 100: Pindolol ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı

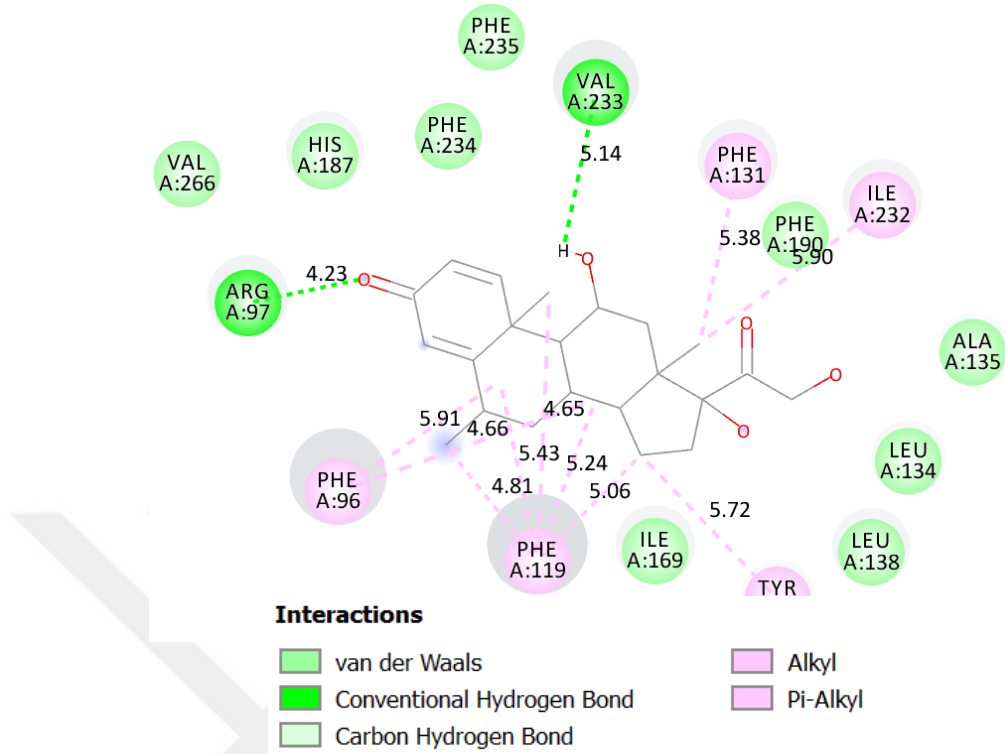
Pindolol ligandı ile 4L8U proteini arasındaki 45 Å³ grid box'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 20'de verilmiştir. Şekil 20'de verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri pek kuvvetli sayılmayan -7.6 kkal mol⁻¹ olup 40 Å³ grid box ve 35 Å³'te sırasıyla -7.2 kkal mol⁻¹ ve -7.4 kkal mol⁻¹ bağlanma skorları elde edilmiştir(Tablo 4). Şekil 20'de verilen diyagram incelendiğinde hidroksil ucunda Arg186 ve Lys190 amino asitleri arasında sırasıyla 4.56 Å ve 4.28 Å geleneksel H bağı etkileşimi görülmüştür. Aktif bölge amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan pi-alkil, pi-pi T-shaped, pi-sigma bağı ve zayıf van der Waals etkileşimleri içerisinde olduğu tespit edilmiştir. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında sahip olduğu hacim ve alan değerleri ile çevre amino asidi ile etkileşime geçme fırsatı yakalayıp, proteindeki konumuna yerleştiği düşünülmektedir.

Aşağıda Carvedilol ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir



Carvedilol ligandı ile 4L8U proteini arasındaki 40 Å³ grid box'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 21'de verilmiştir. Şekil 21'de verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri -9.9 kkal mol⁻¹ olup 45Å³ grid box ve 35 Å³'te sırasıyla -9.8 kkal mol⁻¹ ve -9.5 kkal mol⁻¹ bağlanma skorları tespit edilmiştir(Tablo 4). Şekil 21'de verilen diyagram incelendiğinde azot ile His146 arasında 4.66 Å geleneksel H bağı ve benzen yapısı ile Tyr161 arasında 6.31 Å pi-donör H bağı etkileşimleri görülmüştür. Aktif bölge amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan pi-alkil, pi-pi T-sahaped, pi-sigma, amide-pi stacked bağı ve zayıf van der Waals etkileşimleri içerisinde olduğu görülmüştür. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak oldukça yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir. Hacminin vermiş olduğu avantaj ile çevresinde daha fazla amino asit ile etkileşime geçip, proteindeki konumuna yerleşme fırsatı bulduğu düşünülmektedir..

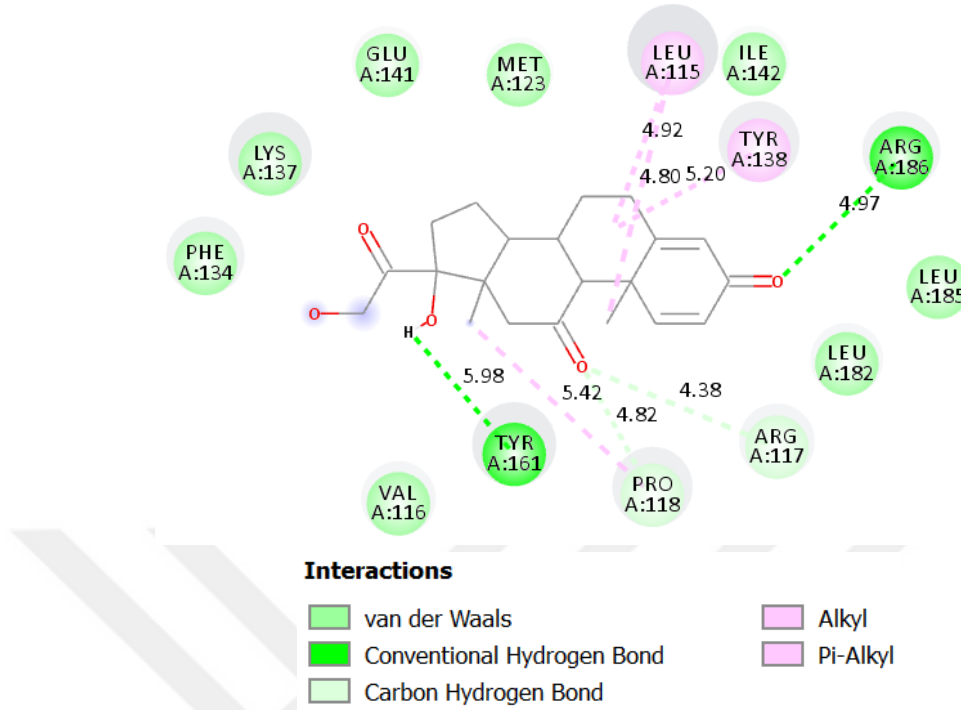
Aşağıda Methylprednisolone ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir.



Şekil 118: Methylprednisolone ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı

Methylprednisolone ligandı ile 4RMH proteini arasındaki 35 Å³ gridbox'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 22'de verilmiştir. Şekil 22'de verilen 2D etkileşim sonucu elde edilen afinite değeri oldukça iyi bir değer olan -9,7 kkal mol⁻¹ olarak tespit edilirken 35 Å³'te -8.9 kkal mol⁻¹ ve 45 Å³'lük gridboxta -9.1 kkal mol⁻¹ olarak elde edilmiştir(Tablo 5). Şekil 22'de verilen diyagram incelendiğinde ..bağlı karboksil grubu ile Arg97 arasında 4.23 Å, hidrosi grubu ile de Val233 5.14 Å geleneksel hidrojen bağı kurulduğu görülmüş olup çevreleyen diğer amino asitler ile de zayıf van der Waals ve alkil etkileşimleri bulunduğu tespit edilmiştir. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak yüksekçe değerlere sahip olduğu görülmektedir. Çevre amino asitleri ile girdiği zayıf etkileşimlerin, yapıya protein ile etkileşim aşamasında yardımcı olduğu düşünülmektedir.

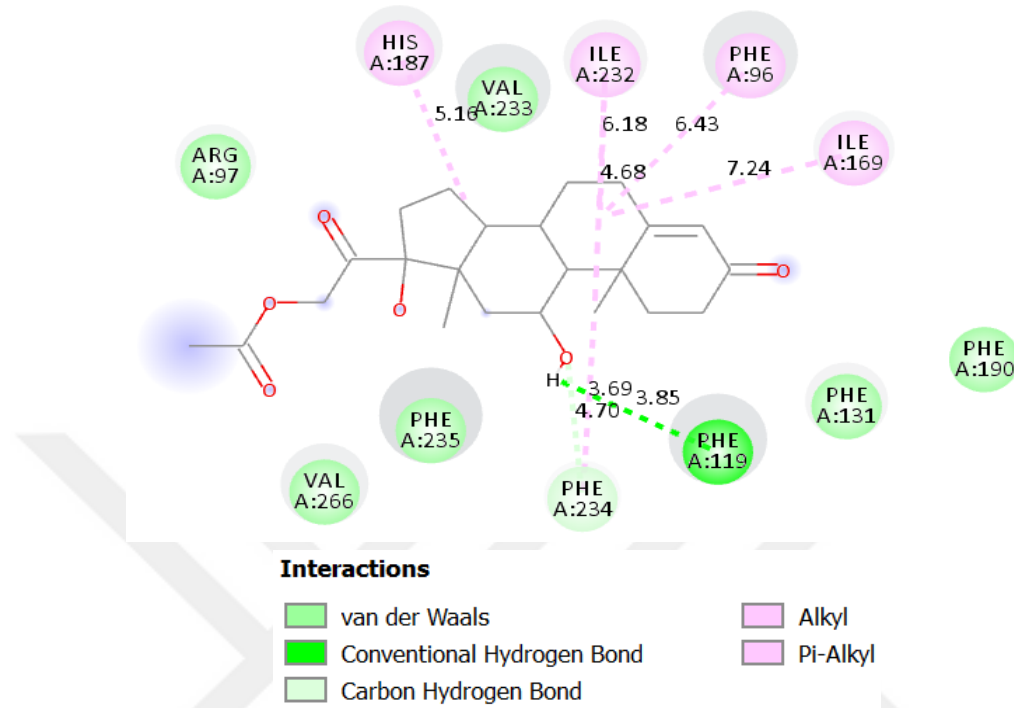
Aşağıda Prednisone ilaç aktifinin protein ile etkileşimi verilmiştir.



Şekil 127: Prednisone ilaç aktifinin protein ile etkileşimi

Prednisone ligandı ile 4L8U proteini arasındaki $40 \text{ \AA}^3$ grid box'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 23'te verilmiştir. Şekil 23'te verilen 2D etkileşim sonucu elde edilen afinite değeri $-9.7 \text{ kkal mol}^{-1}$ tespit edilmiş olup, $35 \text{ \AA}^3$ ve $45 \text{ \AA}^3$ 'lük grid box'lardan elde edilen afiniteler ile aynı skoru paylaşmaktadır (Tablo 4). Şekil 23'te verilen diyagram incelendiğinde Tyr161 aminoasidi ile ligandın hidroksil grubunun arasında $5.98 \text{ \AA}$ ve karboksil ucunda aktif bölge amino asitlerinden olan Arg186 ile $4.97 \text{ \AA}$ uzunluğunda geleneksel H bağı etkileşimi; karboksil uçta Arg117 ve Pro 118 ile sırasıyla $4.38 \text{ \AA}$ ve $4.82 \text{ \AA}$ uzunluğunda C-H bağı etkileşimi meydana geldiği, görülmüş olup, çevreleyen diğer amino asitler ile de zayıf van der Waals ve alkil etkileşimlerinde bulunduğu tespit edilmiştir. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir. Bu noktada zayıf etkileşimde olduğu düşünülen ancak hacimsel hareketlilik noktasında ligandın yapıya fit olmasına destek sağlayan çevre amino asitlerin afinite üzerindeki katkıları yadsınamayacak kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır.

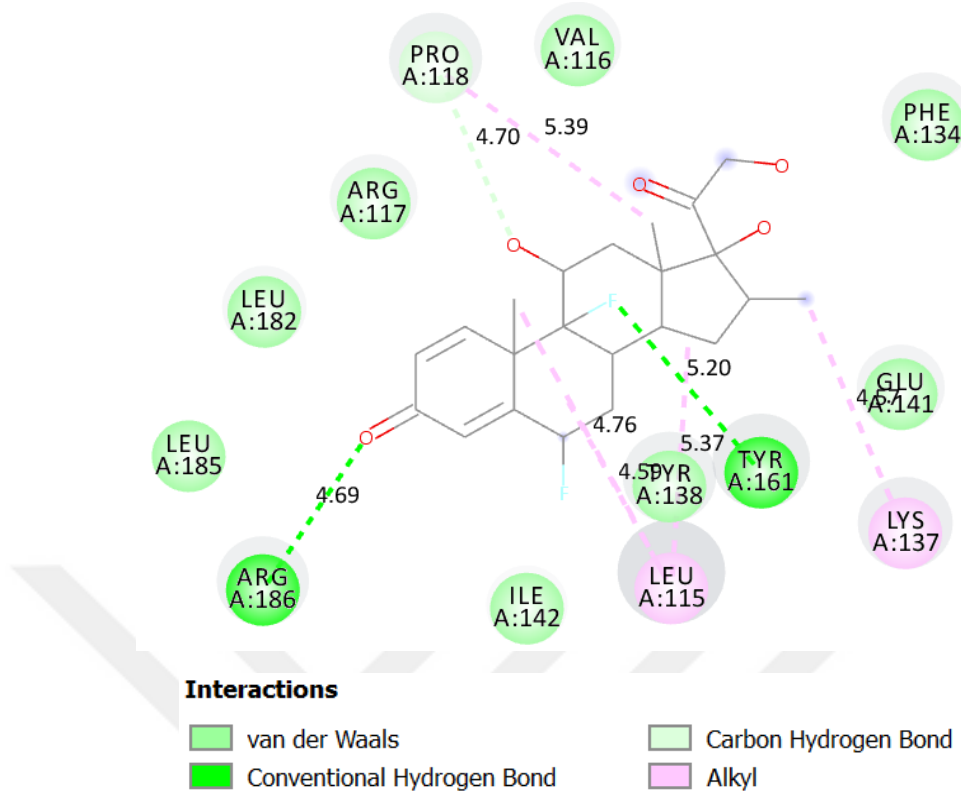
Aşağıda Hydrocortisone acetate ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir.



Şekil 136: Hydrocortisone acetate ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı

Hydrocortisone asetate ligandı ile 4RMH proteini arasındaki 40 Å^3 e ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 24’te verilmiştir. Şekil 24’te verilen 2D etkileşim sonucu elde edilen afinite değeri oldukça iyi bir değer olan $-11.4 \text{ kkal mol}^{-1}$ olarak tespit edilirken çalışılan diğer 35 Å^3 ve 45 Å^3 ’lük grid box’lardan elde edilen afiniteler sırasıyla -9.3 ve $-9.6 \text{ kkal mol}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır(Tablo 5). Şekil 24’te verilen diyagram incelendiğinde Phe119 aminoasidi ile ligandın hidroksil grubunun arasında 3.85 Å uzunluğunda H bağı etkileşiminin meydana geldiği.ve çevreleyen diğer amino asitler ile de zayıf van der Waals ve alkil etkileşimlerinde bulunduğu tespit edilmiştir. İlgili ligandın Tablo 3’de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir. Bu noktada zayıf etkileşimde olduğu düşünülen ancak hacimsel hareketlilik noktasında ligandın yapıya fit olmasına destek sağlayan çevre amino asitlerin afinite üzerindeki katkıları yadsınamayacak kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır.

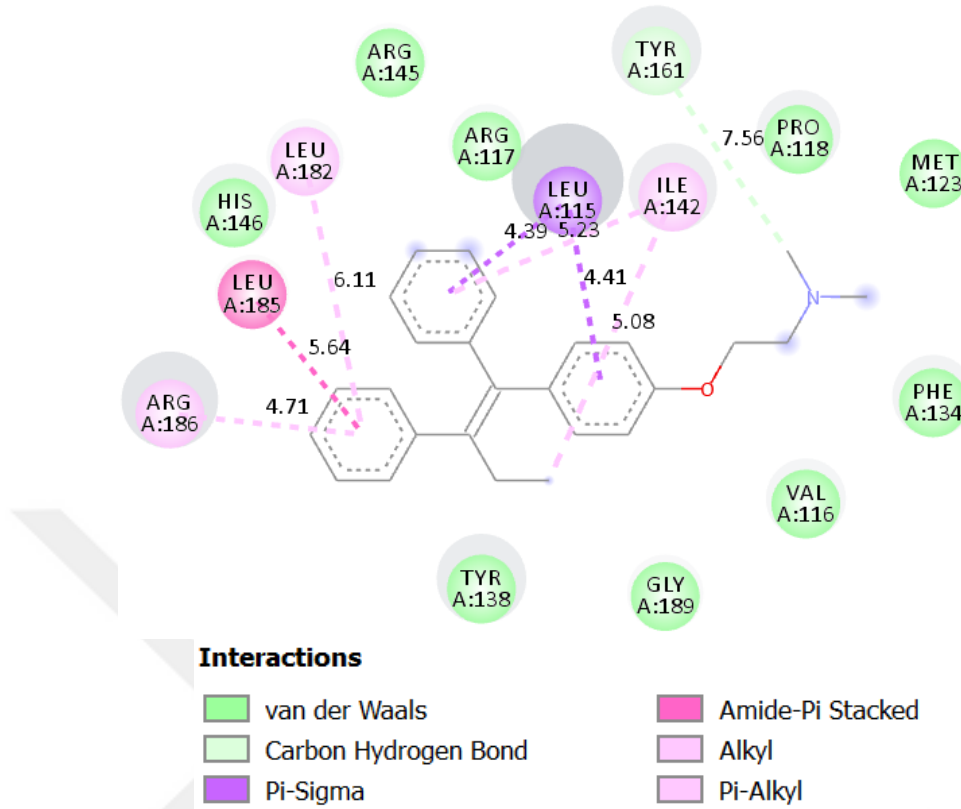
Aşağıda Diflorosone ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir.



Şekil 145: Diflorosone ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı

Diflorosone ligandı ile 4L8U proteini arasındaki 40 Å³ grid box'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 25'te verilmiştir. Şekil 25'te verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri -9,5 kkal mol⁻¹ olup denenen diğer Å³ grid box verileri ile benzerlik göstermektedir (Tablo 4). Şekil 25'te verilen diyagram incelendiğinde hidroksi grubu ile zayıf H bağı olarak kabul edilmiş C-H bağı kuran Pro118 ile 4.70 Å uzunluğunda, F atomu ile 5.20 Å mesafeli bağ kurmuş olan Tyr161, karbonil grubuyla etkileşimde olan Arg186'nın 4.69 Å uzunluğunda olduğu görülmektedir. Bağ mesafelerinden dolayı çok tesirli sayılmayacak bu H bağlarının yine de bağlanma enerjisindeki payı yadsınamaz olduğu düşünülmektedir. Aktif bölge amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan alkil ve zayıf van der Waals etkileşimleri içerisinde olduğu görülmüştür. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak yüksekçe değerlere sahip olduğu görülmektedir. Haciminin vermiş olduğu avantaj ile çevresinde daha fazla amino asit ile etkileşime geçip, proteindeki konumuna yerleşme fırsatı bulmuştur.

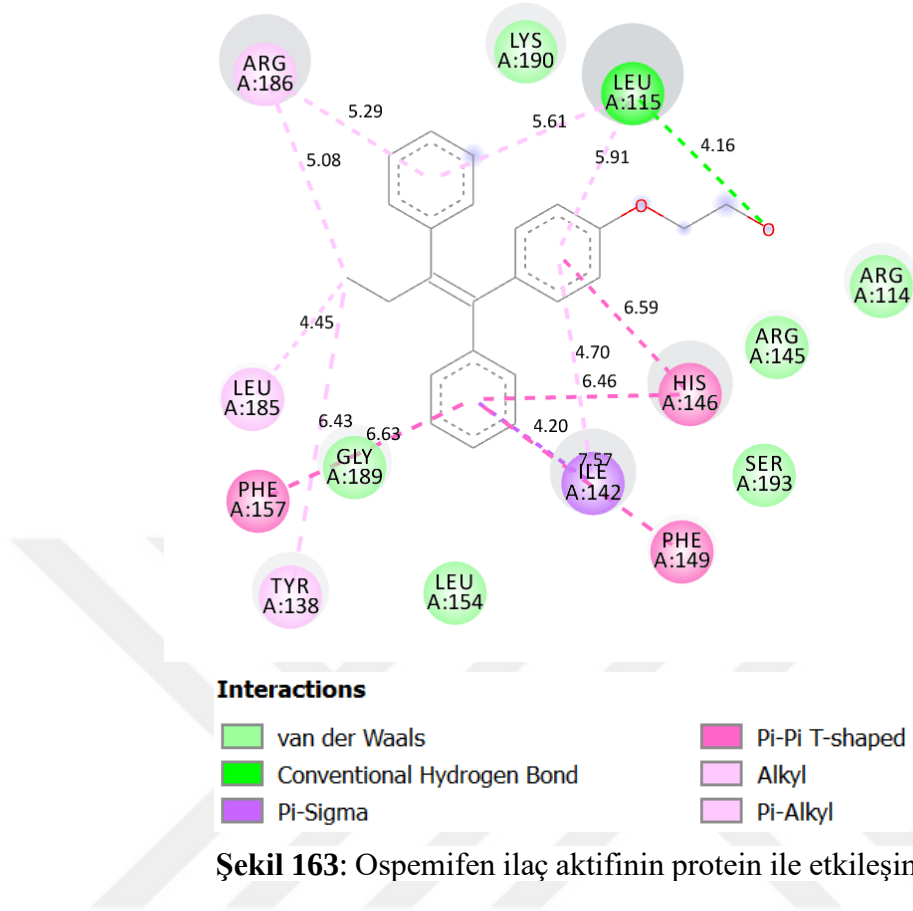
Aşağıda Tamoxifen ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir.



Şekil 154: Tamoxifen ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı

Tamoxifen ligandı ile 4L8U proteini arasındaki 35 Å³ gridbox'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 26'te verilmiştir. Şekil 26'te verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri -9 kkal mol⁻¹ olup denenen diğer Å³ grid box verileri ile aynı bağlanma skoruna sahiptir (Tablo 4). Şekil 26'te verilen diyagram incelendiğinde azota bağlı metil grubu ile Tyr161 arasında zayıf H bağı olarak kabul edilmiş C-H bağının mesafesi uzak kabul edilip değeri 7.56 Å'dur. Aktif bölge amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan alkil, pi-alkil, pi-sigma, amide-pi stacked bağı ve zayıf van der Waals etkileşimleri içerisinde olduğu görülmüştür. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak oldukça yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir. Hacminin vermiş olduğu avantaj ile çevresinde daha fazla amino asit ile etkileşime geçip, proteindeki konumuna yerleşme fırsatı bulmuştur.

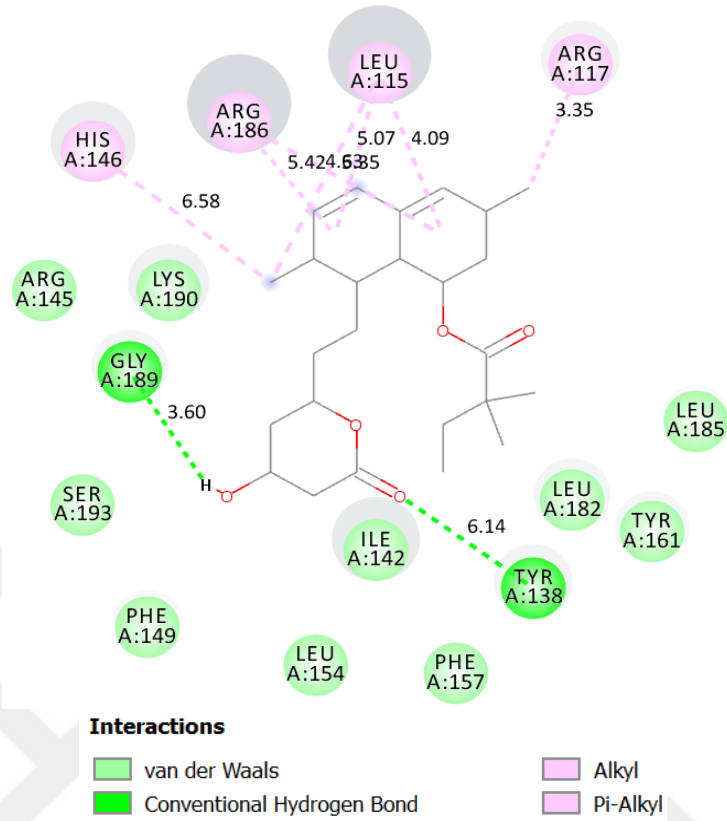
Aşağıda Ospemifen ilaç aktifinin protein ile etkileşimi verilmiştir.



Şekil 163: Ospemifen ilaç aktifinin protein ile etkileşimi

Ospemifen ligandı ile 4L8U proteini arasındaki 45 Å³ gridbox'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 27'te verilmiştir. Şekil 27'te verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri -8,9 kkal mol⁻¹ olup, 40Å³ gridbox'ta -8,4 kkal mol⁻¹ iken 35 Å³'te -8,5 kkal mol⁻¹ olarak görülmüştür (Tablo 4). Şekil 27'de verilen diyagram incelendiğinde oksijene ile Leu115 arasında 4.16 Å mesafeli geleneksel H bağ etkileşimi olmuştur. Aktif bölge amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan alkil, pi-alkil, amide-pi stacked bağı ve zayıf van der Waals etkileşimleri içerisinde olduğu görülmüştür. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak oldukça yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir. Hacminin vermiş olduğu avantaj ile çevresinde daha fazla amino asit ile etkileşime geçip, proteindeki konumuna yerleşme fırsatı bulduğu düşünülmektedir.

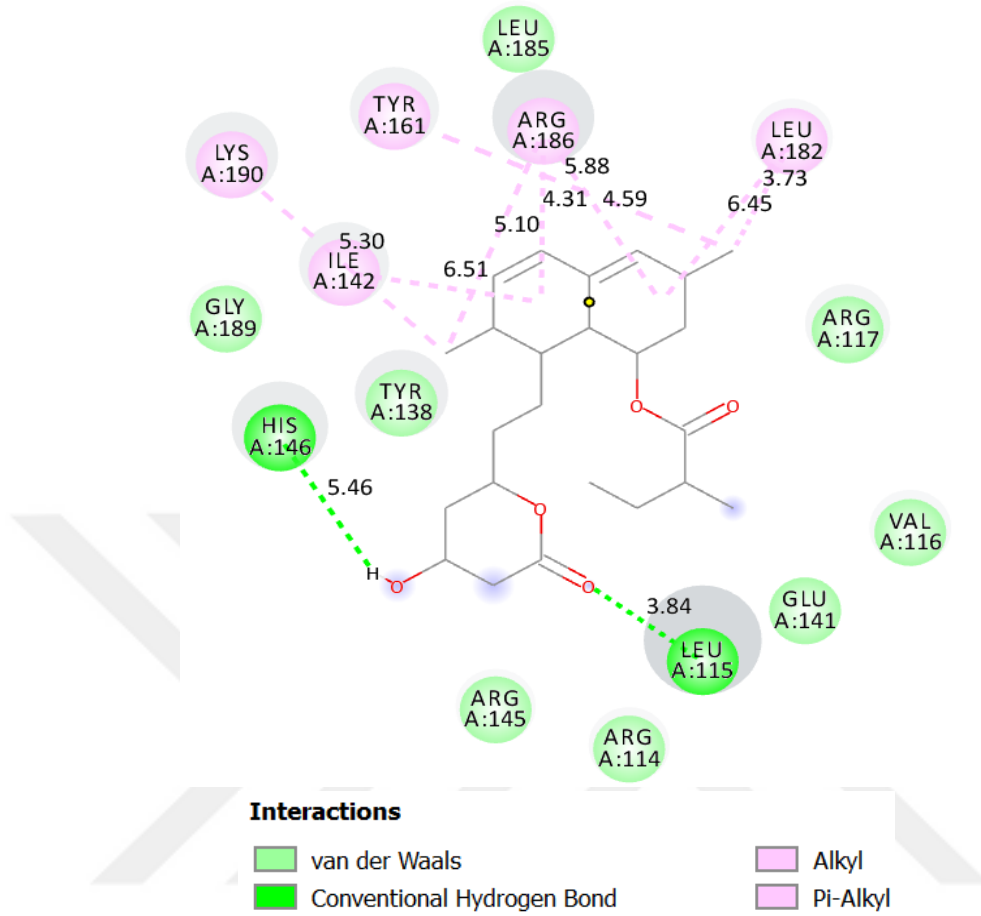
Aşağıda Simvastatin ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir.



Şekil 172: Simvastatin ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı

Simvastatin ligandı ile 4L8U proteini arasındaki 45 Å³ gridbox'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 28'de verilmiştir. Şekil 28'de verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri -10 kkal mol⁻¹ olup 40 Å³'te -9.4 kkal mol⁻¹, 35 Å³'te -9,8 kkal mol⁻¹ (Tablo 4). Şekil 28'de verilen diyagram incelendiğinde, karbonil grubuna bağlı Tyr138 ile 6.14 Å uzunluğunda geleneksel H bağı etkileşiminde olup, hidroksil grubu ile 3.60 Å uzunluğunda aktif bölge amino asitlerinden olan GLY189 ile daha etkin bir geleneksel H bağı etkileşimi içerisinde olduğu görülmüştür. Aktif bölge amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan alkil ve zayıf van der Waals etkileşimleri içerisinde olduğu görülmüştür. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak oldukça yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir. Hacminin vermiş olduğu avantaj ile çevresinde daha fazla amino asit ile etkileşime geçip, proteindeki pozisyonunu alma fırsatı yakaladığı düşünülmektedir.

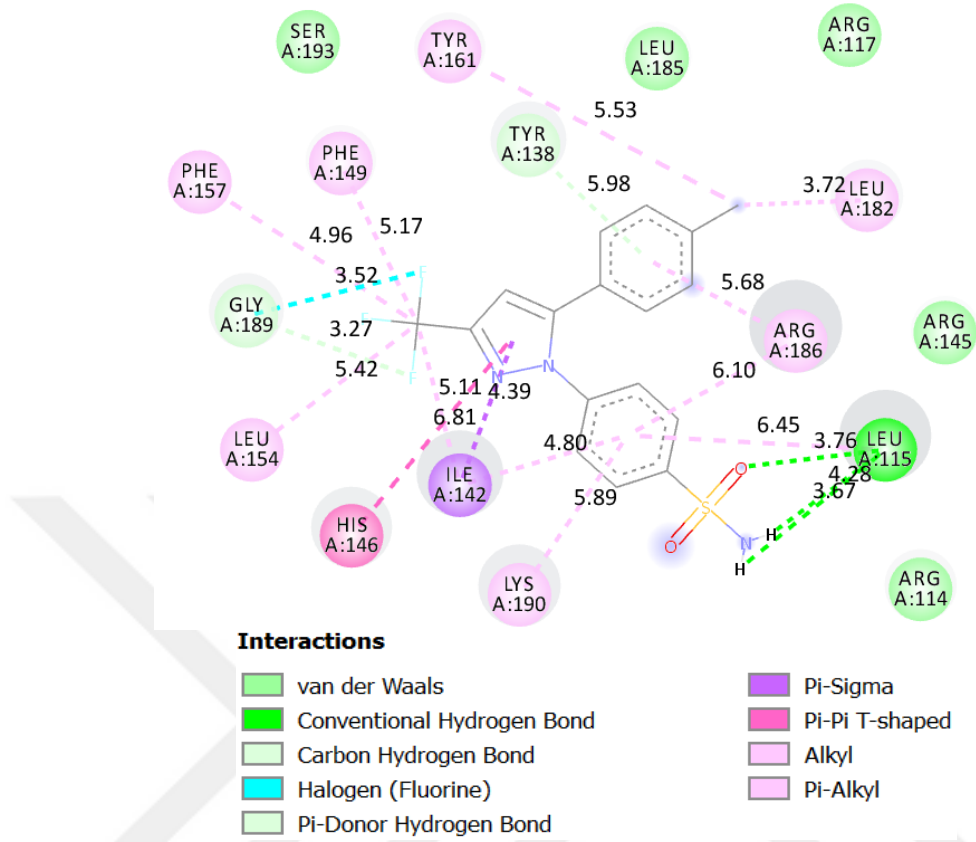
Aşağıda Lovastatin ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir.



Şekil 181: Lovastatin ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı

Lovastatin ligandı ile 4L8U proteini arasındaki 45 Å³ gridbox'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 29'de verilmiştir. Şekil 29'de verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri -9.7 kkal mol⁻¹ olup 40 Å³' ve 35 Å³'te benzer bağlanma skoru sergilemiştir. (Tablo 4). Şekil 29'de verilen diyagram incelendiğinde, karbonil grubundaki O ile etkileşime girmiş aktif bölge amino asitlerinden olan Leu115 ile 3.84 Å ve hidroksil grubuyla etkileşimde olan His146, 5.46 Å uzunluğunda geleneksel H bağı etkileşimindedir. Aktif bölge amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan alkil ve zayıf van der Waals etkileşimleri içerisinde olduğu görülmüştür. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak oldukça yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir. Hacminin vermiş olduğu avantaj ile çevresinde daha fazla amino asit ile etkileşime geçip, proteindeki pozisyonunu alma fırsatı yakaladığı düşünülmektedir.

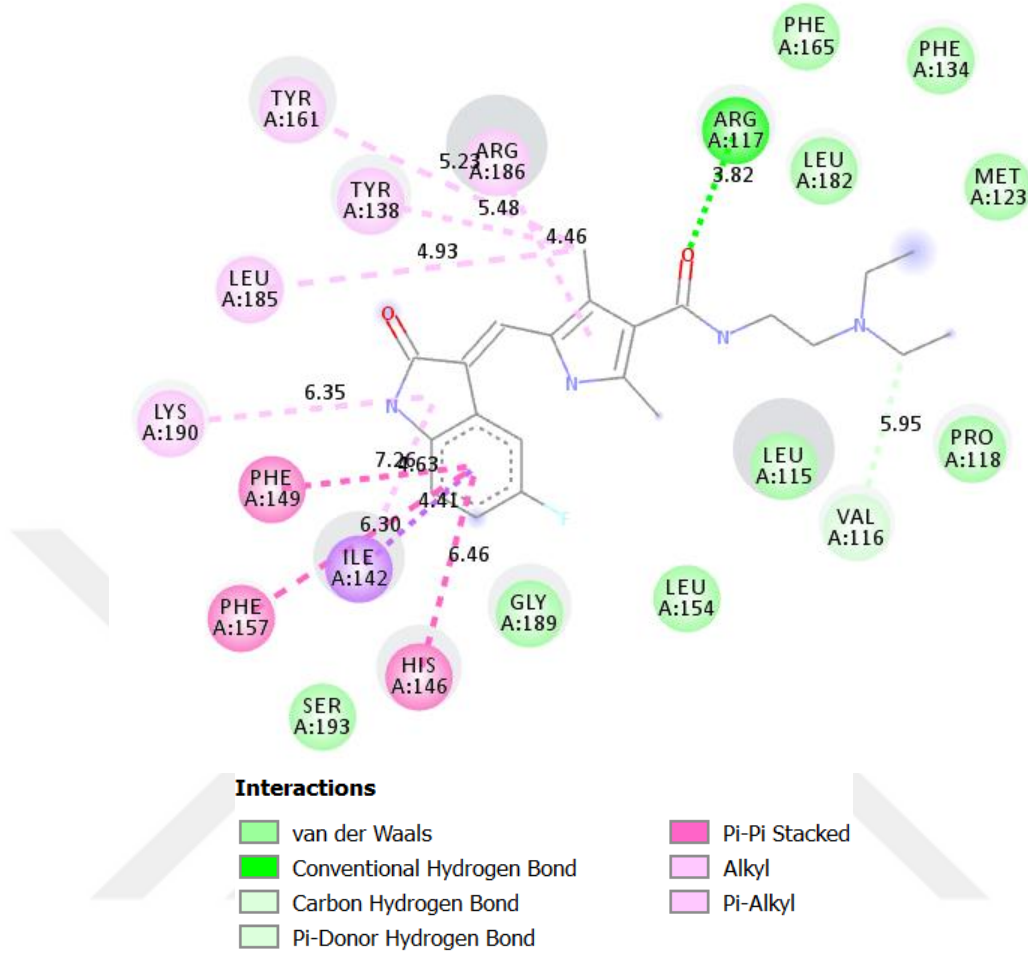
Aşağıda Celecoxib ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir.



Şekil 190: Celecoxib ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı

Celecoxib ligandı ile 4L8U proteini arasındaki $40 \text{ \AA}^3$ grid box'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 30'da verilmiştir. Şekil 30'da verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri $-10.7 \text{ kkal mol}^{-1}$ olup, $40 \text{ \AA}^3$ ve $35 \text{ \AA}^3$ 'lük grid box'ta aynı bağlanma enerjine sahip olduğu-görölmüştür(Tablo 4). Şekil 30'da verilen diyagram incelendiğinde Leu 115'in sülfon grubundaki O ile arasında $3.76 \text{ \AA}$ uzunluğunda; yine sülfona bağlı amin grubunun H'leri ile $3.67 \text{ \AA}$ ve $4.28 \text{ \AA}$ olmak üzere toplamda 3 adet geleneksel H bağı etkileşimi içerisinde olduğu görölmüştür. Aktif bölge amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan alkil, pi-alkil, amide-pi stacked bağı ve zayıf van der Waals etkileşimleri içerisinde olduğu ve trifloroetana bağlı flor atomu ile $3.52 \text{ \AA}$ uzunluğunda halojen bağı kurulduğu görölmüştür. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak oldukça yüksek değerlere sahip olduğu görölmektedir. Hacminin vermiş olduğu avantaj ile çevresinde daha fazla amino asit ile etkileşime geçip, proteindeki konumuna yerleşme fırsatı bulduğu düşünölmektedir.

Aşağıda Sunitinib ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı verilmiştir.



Şekil 198: Sunitinib ilaç aktifinin protein ile etkileşim diyagramı

Sunitinib ligandı ile 4L8U proteini arasındaki 35 Å^3 gridbox'a ait kenetlenme sonucu meydana gelen etkileşim diyagramı yukarıda Şekil 31'de verilmiştir. Şekil 31'de verilen 2D etkileşiminin bağlanma değeri $-10 \text{ kkal mol}^{-1}$ olup, 40 Å^3 gridbox'ta $-9,5 \text{ kkal mol}^{-1}$ iken 45 Å^3 'te $-9.8 \text{ kkal mol}^{-1}$ olarak görülmüştür (Tablo 4). Şekil 31'de verilen diyagram incelendiğinde karbonil grubundaki O ile 3.82 Å uzunluğunda Arg117 ile geleneksel hidrojen bağı ve C'ye bağlı Val116 ile 5.95 Å arasında zayıf H bağı olarak kabul gören C-H bağı bulunmaktadır. Aktif bölge kilit amino asitleri ve çevresi ile yapılmış olan alkil, pi-alkil, pi-pi stacked bağı ve zayıf van der Waals etkileşimleri içerisinde olduğu görülmüştür. İlgili ligandın Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak oldukça yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir. Hacminin vermiş olduğu avantaj ile çevresinden daha fazla amino asit ile etkileşime geçip, proteindeki konumuna yerleşmesinin kolaylaştığı düşünülmektedir.

4.4. Ligand- Amino Asit Etkileşim Tabloları

Kenetlenme sonucunda elde edilen 2D diyagramlardan yararlanarak oluşturulmuş ligand- amino asit etkileşim tabloları aşağıda verilmiştir. Aşağıda 4L8U kodlu serum albümin proteininin 45 Å³ ölçüde ligandlar ile etkileşime giren amino asitler gösterilmiştir Tablo 8 incelendiğinde 4L8U 45 Å³ için Tyr138, Ile142, Arg186'nın bütün ligandlar ile etkileşim içinde olduğu, Arg117, Leu115, Leu182, Leu185'in ise oldukça aktif olduğu gözlemlendi.

Tablo 14: 4L8U Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (45 Å³)

	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Met	Phe	Lys	Tyr	Leu	Ile	Arg	His	Phe	Leu	Phe	Tyr	Phe	Leu	Leu	Arg	Asp	Gly	Lys	Ser
Referans		115	116	117	118				138		142		146	149	154	157	161		182	185	186		189	190	193
Ataluren		115		117					138		142		146	149	154	157	161		182	185	186		189	190	193
Deflazacort		115	116	117	118		134	137	138	141	142						161		182	185	186				
Safinamide		115	116	117	118	123			138		142		146	149	154	157	161	165	182	185	186		189		193
Tamoxifen		115		117	118		134	137	138	141	142	145	146				161		182	185	186		189		
*Ospemifen	114	115							138		142	145	146	149	154	157				185	186		189	190	193
Sunitinib		115	116	117	118	123			138		142		146	149	154	157	161	165	182	185	186		189	190	193
Celecoxib	114	115		117					138		142	145	146	149	154	157	161		182	185	186		189	190	193
*Flurbiprofen				117					138		142		146	149	154	157	161		182	185	186		189		193
Carvedilol		115		117	118				138	141	142		146	149	154	157	161		182	185	186		189	190	193
*Pindolol		115							138		142		146	149	154	157	161		182	185	186	187	189	190	193
Oxandrolone		115	116	117	118		134	137	138	141	142						161		182		186				
*Drostanolone propionate		115	116	117	118	123			138		142		146	149			161	165	182	185	186		189	190	193
Pentoxifylline				117					138		142		146	149	154	157	161	165	182	185	186		189	190	193
Methylprednisolone		115	116	117	118	123	134		138	141	142					157	161	165	182	185	186				
*Prednisone		115	116	117	118	123	134	137	138	141	142						161		182	185	186				
*Hydrocortisone acetate		115	116	117	118	123	134	137	138	141	142					157	161	165	182	185	186		189		
*Diflorosone		115	116	117	118			137	138	141	142						161		182	185	186				
Simvastatin		115		117					138		142	145	146	149	154	157	161		182	185	186		189	190	193
*Lovastatin	114	115	116	117					138	141	142	145	146				161		182	185	186		189	190	

Aşağıda 4L8U kodlu serum albümin proteinin 40 Å³ ölçüde ligandlar ile etkileşime giren amino asitler gösterilmiştir Tablo 9 incelendiğinde 4L8U 40 Å³ için Tyr138, Ile142, Leu182 ve Arg186'nın bütün ligandlar ile etkileşim içinde olduğu, Arg117, Leu115, Leu182, Leu185, Tyr161'in ise oldukça aktif olduğu gözlemlendi

Tablo 15: 4L8U Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (40 Å³)

	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Val	Met	Ala	Phe	Lys	Tyr	Leu	Ile	Arg	His	Phe	Leu	Phe	Tyr	Phe	Leu	Leu	Arg	Gly	Lys	Ser
Referans		115	116	117							138		142		146	149	154	157	161		182	185	186	189	190	193
Ataluren		115		117							138		142		146	149	154	157	161		182	185	186	189	190	193
Deflazacort		115	116	117	118					137	138	141	142						161		182	185	186			
Safinamide		115	116	117	118						138	141	142		146	149	154	157	161		182	185	186	189		193
Tamoxifen		115		117	118			134	137	138	141	142	145	146					161		182	185	186	189		
*Ospemifen		115		117	118			134	137	138	141	142	145	146					161		182	185	186	189		
Sunitinib		115		117	118		123	126	134	137	138		142					157	161	165	182	185	186	189		
Celecoxib	114	115		117							138		142	145	146	149	154	157	161		182	185	186	189	190	193
*Flurbiprofen		115		117							138		142		146	149	154	157	161			185	186	189		193
Carvedilol		115		117	118		123		134	137	138	141	142		146	149	154	157	161		182	185	186	189	190	193
*Pindolol		115									138		142		146	149	154	157			182	185	186	189	190	193
Oxandrolone		115	116	117	118			134	137	138	141	142							161		182		186			
*Drostanolone propionate		115	116	117	118		123				138	141	142					157	161	165	182	185	186	189	190	
Pentoxifylline				117							138		142		146	149	154	157	161		182	185	186	189	190	193
Methylprednisolone		115	116	117	118		123		134	137	138	141	142					157	161	165	182	185	186			
*Prednisone		115	116	117	118		123		134	137	138	141	142						161		182	185	186			
*Hydrocortisone acetate		115	116	117	118	122	123	126	134	137	138	141	142						161		182	185	186			
*Diflorosone		115	116	117	118				134	137	138	141	142						161		182	185	186			
Simvastatin	114	115	116	117	118						138	141	142	145	146				161		182	185	186	189	190	
*Lovastatin	114	115	116	117							138	141	142	145	146				161		182	185	186	189	190	

Aşağıda 4RMH kodlu sirtuin 2 proteinin 45 Å³ ölçüde ligandlar ile etkileşime giren amino asitler gösterilmiştir. Tablo 10 incelendiğinde 4L8U 35 Å³ için Tyr138, Ile142, Leu182'nin bütün ligandlar ile etkileşim içinde olduğu, Arg117, Leu115, Leu182, Leu185, Tyr161'in ise oldukça aktif olduğu gözlemlenir

Tablo 24: 4L8U Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (35 Å³)

	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Met	Phe	Lys	Tyr	Leu	Ile	Arg	His	Phe	Leu	Phe	Tyr	Phe	Leu	Leu	Arg	Gly	Lys	Ser
Referans		115	116	117	118				138		142		146	149	154	157	161		182	185	186	189	190	193
Ataluren		115							138		142		146	149	154	157	161		182	185	186	189	190	193
Deflazacort		115	116	117	118		134	137	138	141	142						161		182	185	186			
Safinamide		115	116	117	118				138		142		146	149	154	157	161		182	185	186	189		193
Tamoxifen		115	116	117	118	123	134		138		142	145	146				161		182	185	186	189		
*Ospemifen		115	116	117	118	123	134		138		142	145	146				161	165	182	185	186	189		
Sunitinib		115	116	117	118	123	134		138		142		146	149	154	157	161	165	182	185	186	189	190	
Celecoxib	114	115		117					138		142	145	146	149	154	157	161		182	185	186	189	190	193
*Flurbiprofen		115		117					138		142		146	149	154	157	161		182	185	186	189		193
Carvedilol		115	116	117	118			137	138	141	142		146			157	161		182	185		189		
*Pindolol		115		117					138		142			149	154	157	161		182	185	186	189	190	193
Oxandrolone		115	116	117	118		134	137	138	141	142						161		182		186			
*Drostanolone propionate		115	116	117	118	123			138		142		146	149			161	165	182	185	186	189	190	193
Pentoxifylline				117					138		142		146	149	154	157	161	165	182	185	186	189	190	193
Methylprednisolone		115	116	117	118	123	134		138		142					157	161	165	182	185	186			
*Prednisone		115	116	117	118	123	134	137	138	141	142						161		182	185	186			
*Hydrocortisone acetate		115	116	117	118	123	134	137	138	141	142					157	161	165	182	185	186	189		
*Diflorosone		115	116	117	118		134	137	138	141	142						161		182	185	186			
Simvastatin		115		117					138	142	145		146	149	154	157	161		182	185	186	189	190	193
*Lovastatin	114	115	116	117					138	141	142	145	146				161	182	182	185	186	189	190	

Aşağıda 4RMH kodlu sirtuin 2 proteinin 45 Å³ ölçüde ligandlar ile etkileşime giren amino asitler gösterilmiştir. Tablo 11 incelendiğinde 4RMH 45 Å³ için Phe96, Phe119, Phe131, Ile169'nin bütün ligandlar ile etkileşim içinde olduğu, Tyr104, Ile232 ve Val233'ün ise oldukça aktif olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 33: 4RMH Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (45 Å³)

	Ile	Pro	Phe	Arg	Ser	Pro	Leu	Tyr	Glu	Ile	Phe	Phe	Leu	Ala	Leu	Tyr	Pro	Phe	Ile	Asp	Thr	His	Phe	Ser	Leu	Ile	Val	Phe	Phe	Leu	Val	Gln	Pro
Referans	93		96	97				104			119	131	134	135	138	139	140	143	169	170			190			232	233	234	235				
Ataluren	93		96					104		118	119	131		135	138	139	140		169				190			232	233	234					
Deflazacort			96	97				104	116	118	119	131							169			187				232	233	234	235		266		
Safinamide			96								119	131	134	135	138	139	140	143	169	170			190		206	232	233	234					
Tamoxifen			96	97	98	99		104			119	131							169			187				232	233				266		
*Ospemifen			96	97				104			119	131							169			187				232	233	234	235		266		
Sunitinib	93	94	96					104		118	119	131	134	135	138	139	140		169			187	190			232	233	234	235				
Celecoxib			96	97					116		119	131							169							232	233		235	239	266	267	268
*Flurbiprofen	93	94	96				103	104		118	119	131			138				169					190		232	233	234	235				
Carvedilol	93		96	97				104			119	131	134	135	138	139	140	143	169	170			190			232	233	234	235				
*Pindolol			96				103	104			119	131	134	135	138				169			187	190			232	233	234					
Oxandrolone			96	97				104			119	131							169							232	233	234	235				
*Drostanolone propionate			96	97				104			119	131	134	135	138				169				190			232	233	234	235				
Pentoxifylline	93		96					104			119	131	134	135	138	139	140	143	169	170			190										
Methylprednisolone			96				103	104			119	131	134	135	138	139	140	143	169	170	171		190	193		232							
*Prednisone	93		96					104			119	131	134	135	138	139	140	143	169	170	171		190			232							
*Hydrocortisone acetate			96	97				104			119	131	134	135	138	139			169			187	190			232	233	234	235		266		
*Diflorosone			96	97				104			119	131							169			187				232	233	234	235		266		
Simvastatin	93	94	96	97			103	104		118	119	131	134	135	138	139	140		169				190			232	233	234	235				
*Lovastatin	93	94	96	97				104		118	119	131	134	135	138	139	140		169	170			190			232	233	234	235				

Aşağıda 4RMH kodlu sirtuin 2 proteinin 35 Å³ ölçüde ligandlar ile etkileşime girdikleri amino asitler gösterilmiştir. Tablo 12 incelendiğinde Phe96, Phe119, Phe131, Phe234, Tyr104, Ile169, Ile232 ve Val233'ün ise oldukça aktif olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 42: 4RMH Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (40 Å³)

	Ile	Pro	Phe	Arg	Ser	Pro	Leu	Tyr	Glu	Ile	Phe	Phe	Leu	Ala	Leu	Tyr	Pro	Phe	Ile	Asp	Thr	His	Phe	Leu	Ile	Val	Phe	Phe	Leu	Val	Gln	Pro
Referans	93		96	97				104			119	131	134	135	138	139	140	143	169	170			190		232	233	234	235				
Ataluren			96					104		118	119	131		135	138	139	140		169				190		232	233	234					
Deflazacort			96	97				104	116	118	119	131							169			187			232	233	234	235	239	266		
Safinamide			96								119	131	134	135	138	139	140	143	169	170			190	206	232	233	234					
Tamoxifen			96	97	98	99		104			119	131							169			187			232	233				266		
*Ospemifen			96	97				104			119	131							169			187			232	233	234	235		266		
Sunitinib	93		96	97				104		118	119	131	134	135	138	139	140		169	170		187	190		232	233	234	235				
Celecoxib			96	97					116		119	131							169						232	233		235	239	266	267	268
*Flurbiprofen	93	94	96				103							135	138	139	140	143	169	170	171		190	206								
Carvedilol	93	94	96					104			119	131	134	135	138	139	140	143	169	170		187	190		232	233	234	235				
*Pindolol			96					104			119	131	134	135	138				169			187	190		232	233	234					
Oxandrolone			96	97				104			119	131							169						232	233	234	235				
*Drostanolone propionate			96	97				104			119	131	134	135	138				169				190		232	233	234	235				
Pentoxifylline	93		96					104			119	131	134	135	138	139	140	143	169	170			190		232							
Methylprednisolone			96	97				104	116	118	119	131													232	233	234	235				
*Prednisone	93		96					104			119	131	134	135	138	139	140	143	169	170	171		190		232							
*Hydrocortisone acetate			96	97							119	131							169			187	190		232	233	234	235		266		
*Diflorosone				97				104			119	131							169			187			232	233	234	235		266		
Simvastatin	93	94	96	97			103	104		118	119	131	134	135	138	139	140		169				190		232	233	234	235				
*Lovastatin			96	97				104	116		119	131							169			187			232	233	234	235				

Aşağıda 4RMH kodlu sirtuin 2 proteinin 35 Å³ ölçüde ligandlar ile etkileşime girdikleri amino asitler gösterilmiştir. Tablo 13 incelendiğinde Phe96, Phe119, Phe131, Ile169'nin bütün ligandlar ile etkileşim içinde olduğu, Tyr104, Ile232 ve Val233 ve Phe234'ün ise oldukça aktif olduğu

Tablo 51: 4RMH Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (35 Å³)

	Ile	Pro	Phe	Arg	Ser	Pro	Leu	Tyr	Glu	Ile	Phe	Phe	Leu	Ala	Leu	Tyr	Pro	Phe	Ile	Asp	Thr	His	Phe	Leu	Ile	Val	Phe	Phe	Gly	Leu	Val	Gln	Pro
Referans	93		96	97				104			119	131	134	135	138	139	140	143	169	170			190		232	233	234	235					
Ataluren	93		96					104		118	119	131		135	138	139	140		169				190		232	233	234						
Deflazacort			96	97				104	116	118	119	131							169			187			232	233	234	235		239	266		
Safinamide			96								119	131	134	135	138	139	140	143	169	170			190	206	232	233	234						
Tamoxifen			96	97	98	99		104			119	131							169			187			232	233					266		
*Ospemifen			96	97				104			119	131							169			187			232	233	234	235			266		
Sunitinib	93	94	96					104		118	119	131	134	135	138	139	140		169			187	190		232	233	234	235					
Celecoxib			96	97					116		119	131							169						232	233	235			239	266	267	268
*Flurbiprofen			96				103	104		118	119	131			138				169				190		232	233	234	235					
Carvedilol	93		96					104			119	131	134	135	138	139	140	143	169	170			190		232	233	234	235					
*Pindolol	93		96				103	104			119	131	134		138				169			187	190		232	233							
Oxandrolone			96	97				104			119	131							169						232	233	234	235					
*Drostanolone propionate			96	97				104			119	131	134	135	138				169				190		232	233	234	235					
Pentoxifylline	93		96					104			119	131	134	135	138	139	140	143	169	170			190										
Methylprednisolone			96	97				104			119	131	134	135	138				169			187	190		232	233	234	235			266		
*Prednisone	93		96					104			119	131	134	135	138	139	140	143	169	170	171		190		232								
*Hydrocortisone acetate			96	97							119	131							169			187	190		232	233	234	235	236	239	266		
*Diflorosone			96	97				104			119	131							169			187			232	233	234	235			266		
Simvastatin	93	94	96	97			103	104		118	119	131	134	135	138	139	140		169				190		232	233	234	235					
*Lovastatin	93	94	96	97				104		118	119	131	134	135	138	139	140		169	170			190		232	233	234	235					

Aşağıda 2D4Q kodlu nörofibromin proteinin 45 Å³ ölçüde ligandlar ile etkileşime girdikleri amino asitler gösterilmiştir. Tablo 14 incelendiğinde Tyr1587 ve Phe1633'ün bütün ligandlar ile etkileşim içinde olduğu, Ile1620, Val1622, Arg1632 ve Tyr1668'in ise oldukça aktif olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 60: 2D4Q Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu(45 Å³)

	Phe	Tyr	Ala	Phe	Leu	Val	Leu	Tyr	Ile	Val	Leu	Thr	Asn	Arg	Phe	Leu	Trp	Phe	Phe	Ala	Tyr	Val	Val	Ile	Trp	Val	Tyr	Thr	Leu	Leu	Ser	Arg	Leu	Phe	Val	Leu
Referans	1572	1587	1589			1606	1610		1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633		1641								1664	1665	1668									
Ataluren	1572	1587	1589	1592	1602	1606			1620	1622		1627	1631	1632	1633	1638	1641								1664		1668									
Deflazacort	1572	1587				1606			1620							1633	1638	1641	1642		1650	1653	1656						1676	1679	1682	1684	1685			
Safinamide	1572	1587	1589			1606	1610		1620	1622		1627	1631	1632	1633	1638	1641		1645			1653				1668										
Tamoxifen	1572	1587	1589			1606	1610		1620	1622	1624	1627	1631	1633	1638		1641	1642	1645						1665	1668		1676	1679							
*Ospemifen	1572	1587	1589						1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633		1641						1656	1658	1664	1665	1668			1679						1752
Sunitinib	1572	1587	1589			1606	1610	1618	1620	1622		1627	1631	1632	1633	1638	1641		1645	1649	1650	1653	1656		1664	1668		1676								
Celecoxib	1572	1587	1589						1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633								1656	1658	1664	1665	1668		1679			1685	1687	1751	1752	
*Flurbiprofen	1572	1587							1620	1622	1624		1631	1632	1633	1638							1656			1668		1676								
Carvedilol	1572	1587	1589			1606	1610	1618	1620	1622		1627	1631	1632	1633	1638	1641	1642	1645		1650	1653		1668				1676								
*Pindolol	1572	1587	1589			1606				1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638	1641						1656		1664		1668									
Oxandrolone		1587	1589						1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638							1656		1664	1665	1668									
*Drostanolone propionate	1572	1587	1589			1606			1620	1622	1624	1627		1632	1633		1641						1656		1664	1665	1668									
Pentoxifylline		1587	1589						1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633								1656	1658	1664	1665	1668		1679		1685				1752	
Methylprednisolone		1587							1620	1622	1624				1633	1638	1641					1653	1656	1658		1665	1668	1669	1676						1752	
*Prednisone	1572	1587				1606			1620	1622					1633		1641	1642		1650	1653	1656						1679		1685						
*Hydrocortisone acetate		1587	1589			1606	1610	1618	1620	1622	1624		1631	1632	1633	1638	1641	1642	1645			1653		1664		1668		1676	1679							
*Diflorosone		1587							1620	1622	1624				1632	1633	1638	1641					1656			1665	1668	1669	1676						1752	
Simvastatin	1572	1587	1589						1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638	1641						1656	1658	1664	1665	1668		1679		1685					
*Lovastatin		1587	1589	1592					1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638							1656	1658	1664	1665	1668	1669	1676	1679						1752

Aşağıda 2D4Q kodlu nörofibromin proteinin 40 Å³ ölçüde ligandlar ile etkileşime girdikleri amino asitler gösterilmiştir. Tablo 15 incelendiğinde Tyr1587 ve Phe1633'ün bütün ligandlar ile etkileşim içinde olduğu, Ile1620, Val1622, Arg1632 ve Tyr1668'in ise oldukça aktif olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 69: 2D4Q Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (40 Å³)

	Phe	Tyr	Ala	Phe	Leu	Val	Leu	Tyr	Ile	Val	Leu	Thr	Asn	Arg	Phe	Leu	Trp	Phe	Phe	Ala	Tyr	Val	Val	Ile	Trp	Val	Tyr	Thr	Leu	Leu	Ser	Arg	Leu	Leu
Referans		1587	1589							1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638							1656	1658	1664	1665	1668	1669	1676					1752
Ataluren	1572	1587	1589		1602	1606			1620	1622		1627	1631	1632	1633	1638	1641								1664		1668							
Deflazacort	1572	1587				1606			1620						1633	1638	1641	1642			1650	1653	1656						1676	1679	1682	1684		
Safinamide	1572	1587	1589			1606	1610		1620	1622		1627	1631	1632	1633	1638	1641		1645			1653				1668								
Tamoxifen	1572	1587	1589			1606			1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638	1641						1656	1658	1664	1665	1668			1679				1752
*Ospemifen		1587	1589						1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633		1641						1656	1658	1664	1665	1668							1752
Sunitinib	1572	1587	1589		1606	1610	1618		1620	1622		1627	1631	1632	1633	1638	1641		1645	1649	1650	1653	1656		1664		1668		1676					
Celecoxib	1572	1587	1589	1592		1606			1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633		1641						1656	1658	1664					1679			1685	1752
*Flurbiprofen	1572	1587							1620	1622	1624		1631	1632	1633	1638							1656				1668							
Carvedilol	1572	1587	1589		1606	1610	1618		1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638	1641		1645		1650	1653					1668		1676					
*Pindolol	1572	1587	1589		1606				1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638	1641						1656		1664		1668							
Oxandrolone		1587	1589						1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638							1656		1664	1665	1668							
*Drostanolone propionate	1572	1587			1606				1620	1622	1624	1627		1632	1633		1641						1656		1664	1665	1668							
Pentoxifylline		1587	1589						1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633								1656	1658	1664	1665	1668			1679			1685	1752
Methylprednisolone		1587							1620	1622	1624				1633	1638	1641						1656	1658		1665	1668	1669	1676					1752
*Prednisone	1572	1587			1606				1620	1622					1633		1641	1642			1650	1653	1656						1679			1685		
*Hydrocortisone acetate	1572	1587	1589		1606	1610			1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638	1641	1642	1645					1664		1668		1676	1679					
*Diflorosone		1587							1620	1622	1624				1633	1638	1641						1656			1665	1668	1669	1676	1679				1752
Simvastatin	1572	1587	1589						1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638	1641						1656	1658	1664	1665	1668			1679			1685	
*Lovastatin		1587	1589	1592					1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633		1641						1656	1658	1664	1665	1668			1679			1685	

Aşağıda 2D4Q kodlu nörofibromin proteinin 35 Å³ ölçüde ligandlar ile etkileşime girdikleri amino asitler gösterilmiştir. Tablo 16 incelendiğinde Tyr1587, Ile1620 ve Phe1633'ün bütün ligandlar ile etkileşim içinde olduğu, Val1622, Arg1632 ve Tyr1668'in ise oldukça aktif olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 78: 2D4Q Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (35 Å³)

	Phe	Tyr	Ala	Phe	Leu	Val	Leu	Tyr	Ile	Val	Leu	Thr	Asn	Arg	Phe	Leu	Trp	Phe	Phe	Ala	Tyr	Val	Val	Ile	Trp	Val	Tyr	Thr	Leu	Leu	Ser	Arg	Leu	Phe	Val	Leu		
Referans	1572	1587				1606	1610		1620	1622	1624		1631	1632	1633		1641						1656		1664	1665	1668		1676	1679							1752	
Ataluren	1572	1587	1589	1592	1602	1606			1620	1622		1627	1631	1632	1633	1638	1641								1664		1668											
Deflazacort	1572	1587				1606			1620							1633	1638	1641	1642			1650	1653	1656					1676	1679	1682	1684	1685					
Safinamide	1572	1587	1589			1606	1610		1620	1622		1627	1631	1632	1633	1638	1641		1645		1650					1668												
Tamoxifen	1572	1587	1589			1606	1610	1618	1620	1622	1624	1627				1633	1638	1641	1642	1645									1676	1679								
*Ospemifen	1572	1587	1589						1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633		1641						1656	1658	1664	1665	1668			1679							1752	
Sunitinib	1572	1587	1589			1606	1610	1618	1620	1622		1627	1631	1632	1633	1638	1641		1645	1649	1650	1653	1656		1664		1668	1676										
Celecoxib	1572	1587	1589						1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633								1656	1658	1664	1665	1668		1679				1685	1687	1751	1752		
*Flurbiprofen	1572	1587							1620	1622	1624		1631	1632	1633	1638							1656				1668											
Carvedilol	1572	1587	1589			1606	1610	1618	1620	1622		1627	1631	1632	1633	1638	1641		1645		1650	1653				1668	1676											
*Pindolol	1572	1587	1589			1606			1620	1622		1627	1631	1632	1633	1638	1641						1656		1664		1668											
Oxandrolone		1587	1589						1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638							1656		1664	1665	1668											
*Drostanolone propionate	1572	1587	1589			1606			1620	1622	1624	1627			1632	1633		1641					1656		1664	1665		1669										
Pentoxifylline		1587	1589						1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633								1656	1658	1664	1665	1668			1679			1685				1752	
Methylprednisolone		1587							1620	1622	1624					1633	1638	1641				1653	1656	1658		1665	1668	1669	1676								1752	
*Prednisone	1572	1587				1606			1620	1622						1633		1641	1642		1650	1653	1656						1679			1684	1685					
*Hydrocortisone acetate		1587	1589			1606	1610	1618	1620	1622	1624		1631	1632	1633	1638	1641	1642	1645			1653		1664		1668		1676	1679									
*Diflorosone		1587							1620	1622	1624					1632	1633	1638	1641				1656	1658		1665	1668	1669	1676									1752
Simvastatin	1572	1587	1589						1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638	1641						1656	1658	1664	1665	1668			1679			1685					
*Lovastatin		1587	1589						1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638							1656	1658	1664	1665	1668	1669	1676	1679								1752

Aşağıda 3PG7 kodlu nörofibromin proteinin 45 Å³ ölçüde ligandlar ile etkileşime girdikleri amino asitler gösterilmiştir. Tablo 17 incelendiğinde Tyr1587, Val1622 ve Phe1633'ün bütün ligandlar ile etkileşim içinde olduğu, Leu1624 ve Trp1641'in ise oldukça aktif olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 87: 3PG7 Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (45 Å³)

	Phe	Tyr	Ala	Phe	Val	Leu	Tyr	Ile	Val	Leu	Thr	Asn	Arg	Phe	Leu	Trp	Phe	Phe	Ala	Tyr	Val	Val	Ile	Trp	Val	Tyr	Thr	Leu	Leu	Arg	Leu	Phe	Leu
Referans	1572	1587			1606	1610		1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633		1641		1645			1653	1656		1664	1665	1668							
Ataluren	1572	1587	1589		1606			1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638	1641								1664		1668							
Deflazacort	1572	1587	1589		1606	1610	1618	1620	1622	1624	1627	1631		1633		1641		1645	1649	1650	1653			1664	1665				1679				
Safinamide	1572	1587	1589		1606	1610	1618	1620	1622		1627	1631	1632	1633		1641		1645	1649	1650	1653					1668							
Tamoxifen	1572	1587	1589		1606	1610		1620	1622	1624		1631	1632	1633		1641		1645				1656	1658		1665	1668			1679		1685		
*Ospemifen	1572	1587	1589		1606	1610		1620	1622	1624		1631	1632	1633		1641						1656	1658		1665	1668		1676	1679		1685		1751
Sunitinib	1572	1587	1589		1606		1618	1620	1622		1627	1631	1632	1633	1638	1641		1645	1649	1650	1653	1656		1664		1668							
Celecoxib	1572	1587	1589	1592	1606			1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633		1641						1656	1658	1664		1668			1679		1685		1751
*Flurbiprofen	1572	1587						1620	1622	1624	1627		1632	1633		1641								1664	1665	1668							
Carvedilol	1572	1587	1589		1606	1610	1618	1620	1622	1624		1631	1632	1633	1638	1641		1645		1650	1653					1668							
*Pindolol		1587	1589	1592					1622	1624	1627	1631	1632	1633									1658	1664	1665	1668	1669	1676	1679			1687	1751
Oxandrolone		1587	1589							1624	1627		1632	1633	1638	1641	1642	1645		1650				1664	1665	1668							
*Drostanolone propionate	1572	1587			1606			1620	1622	1624	1627		1632	1633		1641						1656		1664	1665	1668							
Pentoxifylline		1587	1589						1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638								1658	1664	1665	1668	1669	1676			1687	1751	
Methylprednisolone	1572	1587			1606			1620	1622	1624				1633	1638	1641						1656	1658		1665	1668	1669	1676	1679		1685		1751
*Prednisone		1587			1606	1610	1618	1620	1622	1624				1633		1641		1645	1649	1650	1653												
*Hydrocortisone acetate	1572	1587	1589		1606	1610	1618	1620	1622	1624	1627	1631		1633		1641		1645	1649	1650	1653			1664	1665								
*Diflorosone	1572	1587			1606	1610	1618	1620	1622					1633	1638	1641	1642	1645	1649	1650	1653	1656					1676	1679					
Simvastatin	1572	1587			1606	1610	1618	1620	1622					1633	1638	1641	1642	1645		1650	1653	1656							1679	1684			
*Lovastatin		1587	1589	1592	1606			1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638	1641						1656	1658	1664	1665	1668			1679		1685		

Aşağıda 3PG7 kodlu nörofibromin proteinin 40 Å³ ölçüde ligandlar ile etkileşime girdikleri amino asitler gösterilmiştir. Tablo 18 incelendiğinde Tyr1587 ve Phe1633'ün bütün ligandlar ile etkileşim içinde olduğu, Val1622, Leu1624 ve Trp1641'in ise oldukça aktif olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 96: 3PG7 Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (40 Å³)

	Phe	Tyr	Ala	Phe	Val	Leu	Tyr	Tyr	Ile	Val	Leu	Thr	Asn	Arg	Phe	Leu	Trp	Phe	Phe	Ala	Tyr	Val	Val	Ile	Trp	Val	Tyr	Thr	Leu	Leu	Arg	Leu	Phe	Val	Leu	
Referans	1572	1587	1589		1606	1610		1618	1620	1622	1624		1631	1632	1633		1641									1665	1668									
Ataluren	1572	1587	1589	1592	1606				1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638	1641								1664		1668									
Deflazacort	1572	1587	1589		1606	1610		1618	1620	1622	1624	1627	1631		1633		1641		1645	1649	1650	1653			1664	1665				1679						
Safinamide	1572	1587	1589	1592	1606	1610		1618	1620	1622		1627	1631	1632	1633		1641		1645			1653	1656				1668									
Tamoxifen	1572	1587	1589		1606	1610			1620	1622	1624		1631	1632	1633		1641		1645				1656	1658		1665	1668		1679		1685					
*Ospemifen	1572	1587	1589		1606					1622	1624		1631	1632	1633		1641						1656	1658		1665	1668		1679		1685					
Sunitinib	1572	1587	1589		1606	1610		1618	1620	1622		1627	1631	1632	1633	1638	1641		1645	1649	1650	1653	1656		1664		1668									
Celecoxib	1572	1587	1589	1592	1606				1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633		1641						1656	1658	1664				1679		1685					
*Flurbiprofen	1572	1587							1620	1622	1624	1627		1632	1633		1641								1664	1665	1668									
Carvedilol	1572	1587	1589		1606	1610		1618	1620	1622	1624		1631	1632	1633	1638	1641	1642	1645		1650	1653				1668		1676	1679							
*Pindolol		1587	1589	1592						1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638		1642						1658	1664	1665	1668	1669	1676	1679		1687	1750	1751		
Oxandrolone		1587	1589								1624	1627	1631	1632	1633	1638	1641	1642		1650					1664	1665	1668									
*Drostanolone propionate	1572	1587			1606				1620	1622	1624	1627		1632	1633		1641						1656		1664	1665	1668									
Pentoxifylline		1587	1589							1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638								1658	1664	1665	1668	1669	1676					1751		
Methylprednisolone	1572	1587	1589		1606	1610		1618	1620	1622	1624				1633		1641	1645				1653	1656	1658							1685					
*Prednisone		1587			1606	1610	1614	1618	1620	1622	1624				1633		1641	1645		1649	1650	1653														
*Hydrocortisone acetate	1572	1587	1589		1606	1610		1618	1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633		1641	1645		1649	1650	1653														
*Diflorosone	1572	1587			1606	1610	1614	1618	1620	1622					1633	1638	1641	1642	1645	1649	1650	1653	1656			1668		1676	1679		1684					
Simvastatin	1572	1587			1606	1610		1618	1620	1622					1633	1638	1641	1642	1645		1650	1653	1656					1676	1679	1684						
*Lovastatin		1587	1589							1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638	1641						1656	1658	1664	1665	1668		1679		1685					

Aşağıda 3PG7 kodlu nörofibromin proteinin 35 Å³ ölçüde ligandlar ile etkileşime girdikleri amino asitler gösterilmiştir. Tablo 19 incelendiğinde Tyr1587 ve Phe1633'ün bütün ligandlar ile etkileşim içinde olduğu, Ile1620, Val1622 ve Trp1641'in ise oldukça aktif olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 104: 3PG7 Ligand- Amino Asit Etkileşim Tablosu (35 Å³)

	Phe	Tyr	Ala	Phe	Val	Leu	Tyr	Ile	Val	Leu	Thr	Asn	Arg	Phe	Leu	Trp	Phe	Phe	Ala	Tyr	Val	Val	Ile	Trp	Val	Tyr	Thr	His	Leu	Leu	Arg	Leu	Leu
Referans	1572	1587			1606	1610	1618	1620	1622			1631	1632	1633	1638	1641								1664		1668			1676	1679			
Ataluren	1572	1587	1589	1592	1606			1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638	1641								1664		1668							
Deflazacort	1572	1587	1589		1606	1610	1618	1620	1622	1624	1627	1631		1633		1641		1645	1649	1650	1653			1664	1665					1679			
Safinamide	1572	1587	1589	1592	1606	1610	1618	1620	1622		1627	1631	1632	1633		1641		1645	1649	1650	1653					1668							
Tamoxifen	1572	1587	1589		1606	1610		1620	1622	1624		1631	1632	1633		1641		1645				1656	1658		1665	1668			1679		1685		
*Ospemifen	1572	1587	1589		1606	1610		1620	1622	1624		1631	1632	1633		1641						1656	1658		1665	1668			1679		1685	1751	
Sunitinib	1572	1587	1589				1618	1620	1622		1627	1631	1632	1633	1638	1641		1645	1649	1650	1653	1656		1664		1668							
Celecoxib	1572	1587	1589	1592	1606			1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633		1641						1656	1658	1664					1679		1685	1751	
*Flurbiprofen	1572	1587						1620	1622	1624	1627		1632	1633		1641								1664	1665	1668							
Carvedilol	1572	1587			1606	1610	1618	1620	1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638	1641		1645		1650	1653			1664	1665	1668							
*Pindolol		1587	1589	1592					1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638							1658	1664	1665	1668	1669			1676	1679		1685	1751
Oxandrolone		1587	1589							1624	1627		1632	1633	1638	1641	1642	1645		1650				1664	1665	1668							
*Drostanolone propionate	1572	1587	1589		1606			1620	1622	1624	1627		1632	1633		1641						1656		1664	1665	1668							
Pentoxifylline		1587	1589						1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638							1658	1664	1665	1668								
Methylprednisolone	1572	1587	1589		1606	1610	1618	1620	1622	1624				1633		1641		1645			1653	1656	1658								1685		
*Prednisone		1587			1606	1610		1620	1622	1624				1633		1641		1645	1649	1650	1653												
*Hydrocortisone acetate	1572	1587	1589		1606	1610	1618	1620	1622	1624	1627	1631		1633		1641		1645	1649	1650	1653		1664	1665									
*Diflorosone	1572	1587			1606	1610	1618	1620	1622					1633	1638	1641	1642	1645	1649	1650	1653	1656							1676	1679			
Simvastatin		1587			1606	1610	1618	1620	1622					1633	1638	1641	1642	1645		1650	1653	1656						1672		1679	1684		
*Lovastatin		1587	1589						1622	1624	1627	1631	1632	1633	1638	1641						1656	1658	1664	1665	1668				1679		1685	

5. TARTIŞMA

Vitiello ve ekibinin (Vitiello ve ark. 2019) DMD için ilacı yeniden konumlandırma çalışmasından seçilen bazı ligandlar ve onların yapı benzerlerinin 4L8U, 4RMH, 2D4Q ve 3PG7 PDB ID' lerinde kenetlenme sonucunda elde edilen değerler Tablo 4 ile Tablo 7 arasında yer almaktadır.

Tablo 3' de Spartan 14' programı aracılığı ile çalışılan moleküllerin çeşitli parametrelerinin analiz sonuçları yer almaktadır. Tablo 3 ve ligand-amino asit 2D diyagramlarının birlikte incelenmesi sonucu hacim ve alan ölçüleri yüksek olan ligandların çevre amino asitleri ile etkileşime girme oranının artmış olduğu, böylelikle zayıf dahi olsa oluşan etkileşimler sonucunda ligandların bağlanma bölgesinde daha etkin yer edinmelerine katkı sağladığı tespit edilmiştir. Tablo 3 incelendiğinde çalışılan ligandların çoğunun dipol momentlerinin yüksek oldukları görülmektedir. Dipol momentin yüksek olması, polar amino asitler ile etkileşime geçme eğiliminde olduklarını gösterir. Hacimsel olarak daha az yer kaplayan Flurpibrofen ligandının daha az amino asit ile etkileşime girmiş olmasına rağmen bağlanma enerjileri kötü değildir. Celecoxib işlevsel benzeri olan Flurpibrofen ligandının hacminin, eklenecek fonksiyonel gruplar ile büyütülerek hedef protein ile daha etkin bağlanma değeri elde edilebileceği düşünülmektedir. Tablo 3'de verilen QSAR verilerine bakıldığında hacim ve alan olarak yüksek değerlere sahip olan ligandların zayıf etkileşimde olduğu düşünülen ancak hacimsel hareketlilik noktasında ligandın yapıya fit olmasına destek sağlayan çevre amino asitlerin afinite üzerindeki katkıları yadsınamayacak kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Moleküller arası etkileşimlerde diğer etkileşimlere kıyasla hidrojen bağı etkileşiminin bağlanma enerjisine katkısı daha fazla olmakla beraber, etkileşim mesafeleri de önem arz etmektedir. Hidrojen bağı etkileşimi için 3.5 Å- 4.5 Å arası mesafeler daha etkili olduğu düşünülmektedir.

Ataluren ligandının bağlanma enerjileri incelendiğinde çalışılan diğer proteinlere nazaran 3PG7 proteini ile daha düşük bağlanma enerjine sahip olduğu tespit edilmiştir. Carvedilol, Safinamide ve Flurpibrofen ligandlarının özellikle nörofibrin proteinindeki bağlanma değerlerinde düşüş gözlemlenmiştir.

.....Del 1750 mutasyonuna sahip 3PG7 PDB ID kodlu nörofibrin proteininde oluşan mutasyon sonucu 2D4Q doğal proteininde bulunan ve daha polar bir yapıya sahip olan

lizin amino asidi yerine valin amino asidinin değişimi olmuştur. Val1570 ile sadece pindolol ligandı etkileşime girmiş olduğu, bunun dışında çalışılan diğer hiçbir ligandın belirtilen amino asit ile etkileşim içerisinde olmadığından bizim çalışmamız için pek bir önem arz etmediği düşünülmektedir. Fakat durum tam tersi olsaydı, proteinde mutasyon sonucu daha polar bir amino asit yer edinseydi, ligandlar ile etkileşimlerde değişiklik oluşması bekleneceğinden dolayı çalışmamız için mutasyon önemli bir fark oluşturabilirdi.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Henüz kesin tedavisi bulunmayan nadir hastalıklar arasında bulunan DMD hastalığının hasta yaşamını daha katlanılabilir kılmak amacıyla kullanılan ilaçların alternatiflerinin bulunması için bilgi üretilmesi planlanan bu çalışma yürütülmüştür. Fluribrofen ilaç aktifinin fonksiyonel gruplar ile hacminin arttırılması ile daha fazla amino asit ile etkileşime girmesi sağlanıp bağlanma değerinin iyileştirilmesi, ayrıca ilaç yapılarının kuantum mekanik ile iyileştirilmesi önerilmektedir.



7. KAYNAKLAR

Anon. n.d. "Elsevier Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology | ScienceDirect."
Retrieved September 23, 2020
(<https://www.sciencedirect.com/referencework/9780128093245/neuroscience-and-biobehavioral-psychology>).

Birnkrant, David J., Katharine Bushby, Carla M. Bann, Susan D. Apkon, Angela Blackwell, David Brumbaugh, Laura E. Case, Paula R. Clemens, Stasia Hadjiyannakis, Shree Pandya, Natalie Street, Jean Tomezsko, Kathryn R. Wagner, Leanne M. Ward, and David R. Weber. 2018. "Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, Part 1: Diagnosis, and Neuromuscular, Rehabilitation, Endocrine, and Gastrointestinal and Nutritional Management." *The Lancet Neurology* 17(3):251–67.

Birnkrant, David J., Katharine Bushby, Carla M. Bann, Susan D. Apkon, Angela Blackwell, Mary K. Colvin, Linda Cripe, Adrienne R. Herron, Annie Kennedy, Kathi Kinnett, James Naprawa, Garey Noritz, James Poysky, Natalie Street, Christina J. Trout, David R. Weber, and Leanne M. Ward. 2018. "Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, Part 3: Primary Care, Emergency Management, Psychosocial Care, and Transitions of Care across the Lifespan." *The Lancet Neurology* 17(5):445–55.

Boccanegra, Brigida, Ingrid E. C. Verhaart, Ornella Cappellari, Elizabeth Vroom, and Annamaria De Luca. 2020. "Safety Issues and Harmful Pharmacological Interactions of Nutritional Supplements in Duchenne Muscular Dystrophy: Considerations for Standard of Care and Emerging Virus Outbreaks." *Pharmacological Research* 158.

Bourke, John P., Teofila Bueser, and Rosaline Quinlivan. 2018. "Interventions for Preventing and Treating Cardiac Complications in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy and X-Linked Dilated Cardiomyopathy." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018(10).

Burley, Stephen K., Helen M. Berman, Charmi Bhikadiya, Chunxiao Bi, Li Chen, Luigi Di Costanzo, Cole Christie, Jose M. Duarte, Shuchismita Dutta, Zukang Feng, Sutapa Ghosh, David S. Goodsell, Rachel Kramer Green, Vladimir Guranovic, Dmytro Guzenko, Brian P. Hudson, Yuhe Liang, Robert Lowe, Ezra Peisach, Irina Periskova, Chris Randle, Alexander Rose, Monica Sekharan, Chenghua Shao, Yi Ping Tao, Yana Valasatava, Maria Voigt, John Westbrook, Jasmine Young, Christine Zardecki, Marina Zhuravleva, Genji Kurisu, Haruki Nakamura, Yumiko Kengaku, Hasumi Cho, Junko Sato, Ju Yaen Kim, Yasuyo Ikegawa, Atsushi Nakagawa, Reiko Yamashita, Takahiro Kudou, Gert Jan Bekker, Hirofumi Suzuki, Takeshi Iwata, Masashi Yokochi, Naohiro Kobayashi, Toshimichi Fujiwara, Sameer Velankar, Gerard J. Kleywegt, Stephen Anyango, David R. Armstrong, John M. Berrisford, Matthew J. Conroy, Jose M. Dana, Mandar Deshpande, Paul Gane, Romana Gáborová, Deepti Gupta, Aleksandras Gutmanas, Jaroslav Koča, Lora Mak, Saqib Mir, Abhik Mukhopadhyay, Nurul Nadzirin,

- Sreenath Nair, Ardan Patwardhan, Typhaine Paysan-Lafosse, Lukas Pravda, Osman Salih, David Sehnal, Mihaly Varadi, Radka Văreková, John L. Markley, Jeffrey C. Hoch, Pedro R. Romero, Kumaran Baskaran, Dimitri Maziuk, Eldon L. Ulrich, Jonathan R. Wedell, Hongyang Yao, Miron Livny, and Yannis E. Ioannidis. 2019. "Protein Data Bank: The Single Global Archive for 3D Macromolecular Structure Data." *Nucleic Acids Research* 47(D1):D520–28.
- Crisafulli, Salvatore, Janet Sultana, Andrea Fontana, Francesco Salvo, Sonia Messina, Sonia Messina, and Gianluca Trifirò. 2020. "Global Epidemiology of Duchenne Muscular Dystrophy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 15(1).
- Danisovic, Lubos, Martina Culenova, and Maria Csobonyei. 2018. "Induced Pluripotent Stem Cells for Duchenne Muscular Dystrophy Modeling and Therapy." *Cells* 7(12):253.
- Dorchies, Olivier M., Julie Reutenauer-Patte, Elyes Dahmane, Hesham M. Ismail, Olivier Petermann, Ophélie Patthey-Vuadens, Sophie A. Comyn, Elinam Gayi, Tony Piacenza, Robert J. Handa, Laurent A. Décosterd, and Urs T. Ruegg. 2013. "The Anticancer Drug Tamoxifen Counteracts the Pathology in a Mouse Model of Duchenne Muscular Dystrophy." *American Journal of Pathology* 182(2):485–504.
- Falzarano, Maria Sofia, Chiara Scotton, Chiara Passarelli, and Alessandra Ferlini. 2015. "Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy." *Molecules* 20(10):18168–84.
- Finkel, Richard S., Kevin M. Flanigan, Brenda Wong, Carsten Bönnemann, Jacinda Sampson, H. Lee Sweeney, Allen Reha, Valerie J. Northcutt, Gary Elfring, Jay Barth, and Stuart W. Peltz. 2013. "Phase 2a Study of Ataluren-Mediated Dystrophin Production in Patients with Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy" edited by H. Sawada. *PLoS ONE* 8(12):e81302.
- Fontelonga, Tatiana M., Brennan Jordan, Andreia M. Nunes, Pamela Barraza-Flores, Nicholas Bolden, Ryan D. Wuebbles, Lesley Mathews Griner, Xin Hu, Marc Ferrer, Juan Marugan, Noel Southall, and Dean J. Burkin. 2019. "Sunitinib Promotes Myogenic Regeneration and Mitigates Disease Progression in the Mdx Mouse Model of Duchenne Muscular Dystrophy." *Human Molecular Genetics* 28(13):2120–32.
- Grounds, Miranda D., Jessica R. Terrill, Basma A. Al-Mshhdani, Marisa N. Duong, Hannah G. Radley-Crabb, and Peter G. Arthur. 2020. "Biomarkers for Duchenne Muscular Dystrophy: Myonecrosis, Inflammation and Oxidative Stress." *Disease Models & Mechanisms* 13(2).
- Hickey, A. Leif, and Christopher N. Rowley. 2014. "Benchmarking Quantum Chemical Methods for the Calculation of Molecular Dipole Moments and Polarizabilities." *Journal of Physical Chemistry A* 118(20):3678–87.
- Jamkhande, Prasad G., Mahavir H. Ghante, and Balaji R. Ajgunde. 2017. "Software Based Approaches for

- Drug Designing and Development: A Systematic Review on Commonly Used Software and Its Applications.” *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University* 55(2):203–10.
- Lu, Jin, Alan J. Stewart, Peter J. Sadler, Teresa J. T. Pinheiro, and Claudia A. Blindauer. 2008. “Albumin as a Zinc Carrier: Properties of Its High-Affinity Zinc-Binding Site.” *Biochemical Society Transactions* 36(6):1317–21.
- Masoudi-Sobhanzadeh, Yosef, Yadollah Omid, Massoud Amanlou, and Ali Masoudi-Nejad. 2019. “DrugR+: A Comprehensive Relational Database for Drug Repurposing, Combination Therapy, and Replacement Therapy.” *Computers in Biology and Medicine* 109:254–62.
- McDonald, Craig M., Erik K. Henricson, Richard T. Abresch, Tina Duong, Nanette C. Joyce, Fengming Hu, Paula R. Clemens, Eric P. Hoffman, Avital Cnaan, Heather Gordish-Dressman, Vijay Vishwanathan, S. Chidambaranathan, W. Douglas Biggar, Laura C. McAdam, Jean K. Mah, Mar Tulinius, Lauren P. Morgenroth, Robert Leshner, Carolina Tesi-Rocha, Mathula Thangarajh, Andrew Kornberg, Monique Ryan, Yoram Nevo, Alberto Dubrovsky, Hoda Abdel-Hamid, Anne M. Connolly, Alan Pestronk, Jean Teasley, Tulio E. Bertorin, Richard Webster, Hanna Kolski, Nancy Kuntz, Sherilyn Driscoll, John B. Bodensteiner, Jose Carlo, Ksenija Gorni, Timothy Lotze, John W. Day, and Peter Karachunski. 2018. “Long-Term Effects of Glucocorticoids on Function, Quality of Life, and Survival in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: A Prospective Cohort Study.” *The Lancet* 391(10119):451–61.
- Neves, Bruno J., Rodolpho C. Braga, Cleber C. Melo-Filho, José Teófilo Moreira-Filho, Eugene N. Muratov, and Carolina Horta Andrade. 2018. “QSAR-Based Virtual Screening: Advances and Applications in Drug Discovery.” *Frontiers in Pharmacology* 9(NOV):1275.
- Peay, Holly Landrum, Ryan Fischer, Janice P. Tzeng, Sharon E. Hesterlee, Carl Morris, Amy Strong Martin, Colin Rensch, Edward Smith, Valeria Ricotti, Katherine Beaverson, Hannah Wand, and Carol Mansfield. 2019. “Gene Therapy as a Potential Therapeutic Option for Duchenne Muscular Dystrophy: A Qualitative Preference Study of Patients and Parents.” *PLoS ONE* 14(5).
- Serrano, Lourdes, Paloma Martínez-Redondo, Anna Marazuela-Duque, Berta N. Vazquez, Scott J. Dooley, Philipp Voigt, David B. Beck, Noriko Kane-Goldsmith, Qiang Tong, Rosa M. Rabanal, Dolors Fondevila, Purificación Muñoz, Marcus Krüger, Jay A. Tischfield, and Alejandro Vaquero. 2013. “The Tumor Suppressor SirT2 Regulates Cell Cycle Progression and Genome Stability by Modulating the Mitotic Deposition of H4K20 Methylation.” *Genes and Development* 27(6):639–53.
- Spartan’14 Wavefunction, Inc. Irvine, CA, 2014
- Tidball, James G., Steven S. Welc, and Michelle Wehling-Henricks. 2018. “Immunobiology of Inherited Muscular Dystrophies.” Pp. 1313–56 in *Comprehensive Physiology*. Vol. 8. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.

- Trott, Oleg, and Arthur J. Olson. 2009. "AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading." *Journal of Computational Chemistry* 31(2):NA-NA.
- Vitiello, Libero, Lucia Tibaudo, Elena Pegoraro, Luca Bello, and Marcella Canton. 2019. "Teaching an Old Molecule New Tricks: Drug Repositioning for Duchenne Muscular Dystrophy." *International Journal of Molecular Sciences* 20(23).
- Welch, Ellen M., Elisabeth R. Barton, Jin Zhuo, Yuki Tomizawa, Westley J. Friesen, Panayiota Trifillis, Sergey Paushkin, Meenal Patel, Christopher R. Trotta, Seongwoo Hwang, Richard G. Wilde, Gary Karp, James Takasugi, Guangming Chen, Stephen Jones, Hongyu Ren, Young Choon Moon, Donald Corson, Anthony A. Turpoff, Jeffrey A. Campbell, M. Morgan Conn, Atiyya Khan, Neil G. Almstead, Jean Hedrick, Anna Mollin, Nicole Risher, Marla Weetall, Shirley Yeh, Arthur A. Branstrom, Joseph M. Colacino, John Babiak, William D. Ju, Samit Hirawat, Valerie J. Northcutt, Langdon L. Miller, Phyllis Spatrick, Feng He, Masataka Kawana, Huisheng Feng, Allan Jacobson, Stuart W. Peltz, and H. Lee Sweeney. 2007. "PTC124 Targets Genetic Disorders Caused by Nonsense Mutations." *Nature* 447(7140):87–91.
- Wishart, David S., Craig Knox, An Chi Guo, Savita Shrivastava, Murtaza Hassanali, Paul Stothard, Zhan Chang, and Jennifer Woolsey. 2006. "DrugBank: A Comprehensive Resource for in Silico Drug Discovery and Exploration." *Nucleic Acids Research* 34(Database issue).

EKLER

4.3. Ek1. Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Sude Nur TURAN

Doğum Yeri ve Tarihi : 17.12.1994

Yabancı Dili : İngilizce

Telefon : +90 (549) 235 04 48

E-Posta : sudenurturan@st.uskudar.edu.tr

Eğitim Durumu :

Lisans : Abant İzzet Baysal Üniversitesi-Biyoloji (İngilizce)

Yüksek Lisans : Üsküdar Üniversitesi-Biyoteknoloji