ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI SÜLFA İLAÇLARININ MOLEKÜLER DOKİNG ÇALIŞMALARI VE ADME ÖZELLİKLERİ

Okan AKTAŞ

KİMYA ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2023

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Okan AKTAŞ tarafından hazırlanan **"Bazı Sülfa İlaçlarının Moleküler Doking Çalışmaları ve ADME Özellikleri"** adlı tez çalışması 21/06/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman **:** Prof. Dr. Saliha ALYAR

Jüri Üyeleri **:**

Başkan **:** Doç. Dr. Hakan ÇOLAK
Kimya Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye **:** Dr. Öğr. Üyesi Fatma HAMURCU
Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Bartın Üniversitesi

Üye **:** Prof. Dr. Saliha ALYAR
Kimya Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hamit ALYAR

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum **"Bazı Sülfa ilaçlarının Moleküler Doking Çalışmaları ve ADME özellikleri"** konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (21/062023).

Okan AKTAŞ

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI SÜLFA İLAÇLARININ MOLEKÜLER DOKİNG ÇALIŞMALARI VE ADME ÖZELLİKLERİ

Okan AKTAŞ

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Saliha ALYAR

Bu çalışmada, 117Z749 nolu TUBİTAK projesi kapsamında daha önce sentezlenen ve antikanser aktiviteleri incelenen; 3,5-di-t-bütil-2-hidroksibenzaldehit Sülfametoksazol (L1), 3,5-di-t-bütil-2-hidroksibenzaldehit Sülfisoksazol (L2), 2,4-dihidroksibenzaldehit Sülfisoksazol (L3), 2,4-dihidroksibenzaldehit Sülfametoksazol (L4), 2-hidroksi-5-metilbenzaldehit Sülfametoksazol (L5) ve 2-Hidroksi 5-metilbenzaldehit Sülfisoksazol (L6) bileşiklerinin yapıları DFT/B3LYP/6-31G** (d, p) metoduyla optimize edilerek en düşük enerjili yapıları elde edilmiştir. Optimize edilen bileşiklerin MDM2 proteininin (4JSC) aktif bölgesine bağlanma özelliklerini araştırmak için, Molegro Virtual Docker MVD 2019.7.0 programı ve EADock DSS algoritması kullanılarak moleküler doking çalışmaları yapılmıştır. Moleküler doking sonuçlarına göre ligantların antikanser aktivitesi sıralamasıyla bağlanma enerjileri ve MolDock skorları arasında bir paralellik olduğu gözlenmiştir. Yine optimize edilmiş geometrik parametreler kullanılarak bileşiklerin DFT yöntemiyle bileşiklerin elektrostatik potansiyel (MEP) haritaları, HOMO-LUMO moleküler orbital enerjileri ve kimyasal reaktivite tanımlayıcıları incelenmiştir. HOMO-LUMO enerji farkları ligandların proteinlerle etkileşimlerine katkı sağlayabilmesi amacıyla hesaplanmıştır. Son olarak bileşiklerin ADME (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Atılım) özellikleri hesaplanarak ilaç olarak kullanılma potansiyelleri değerlendirilmiştir.

2023, 75 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Sülfonamitler, Schiff bazı, Biyolojik aktivite, Moleküler Doking, ADME

ABSTRACT

Master of Science Thesis

MOLECULER DOKING STUDIES AND ADME PROPERTİES OF SOME SULFA DRUGS

Okan AKTAŞ

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Advisor: Prof. Dr. Saliha ALYAR

In this study; 3,5-di-t-butyl-2-hydroxybenzaldehyde Sulfamethoxazole (L1), 3,5-di-t-butyl-2-hydroxybenzaldehyde Sulfisoxazole (L2), 2,4-dihydroxybenzaldehyde Sulfisoxazole (L3), 2,4- The structures of dihydroxybenzaldehyde Sulfamethoxazole (L4), 2-hydroxy-5-methylbenzaldehyde Sulphamethoxazole (L5) and 2-Hydroxy 5-methylbenzaldehyde Sulfisoxazole (L6) compounds were optimized by the DFT/B3LYP/6-31G** (d, p) method, with the lowest energy structures were obtained. To investigate the binding properties of the optimized compounds to the active site of the MDM2 protein (4JSC), molecular docking studies were performed using the Molegro Virtual Docker MVD 2019.7.0 program and the EADock DSS algorithm.
According to the molecular docking results, it was observed that there was a parallelism between the order of the anticancer activity of the ligands and the binding energies and MolDock scores. Electrostatic potential (MEP) maps of compounds, HOMO-LUMO molecular orbital energies and chemical reactivity descriptors were investigated by DFT method of compounds using optimized geometric parameters.
The HOMO-LUMO energy differences have been calculated so that the ligands can contribute to their interaction with the proteins. Finally, the ADME (Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion) properties of the compounds were calculated and their potential for use as drugs was evaluated.

2023, 75 pages

Keywords: Sulfonamides, Schiff base, Biological Activity, Moleculer Docking, ADME

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans öğrenimim süresince çalışmalarımın her aşamasında bana sürekli destek olan, hiçbir konuda yardımını esirgemeyen ve çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Saliha ALYAR' a teşekkürlerimi bir borç bilirim. Tanıdığım ve asla unutmayacağım bir mentor olarak hayatımda sonsuza kadar yeri olacaktır.

Hakkı hiçbir zaman ödenemeyecek olan anneme ve babama, sevgili kardeşlerime, kayınvalideme, kayınpederime, desteğini asla esirgemeyen eşime ve güzel kızlarıma ayrıca adını burada sayamadığım katkısı olan herkese şükranlarımı sunarım.

Okan AKTAŞ

Çankırı, Haziran 2023

İÇİNDEKİLER

ABSTRACT ..... **iv**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **v**
İÇİNDEKİLER ..... **vi**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **viii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **ix**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **xi**
1. GİRİŞ **1**
2. KURUMSAL TEMELLER **5**
2.1 Sülfonamidler **5**
2.2 Sülfonamidlerin Antikanser Etkileri **10**
2.3 Moleküler Doking **14**
2.4 ADME **16**
4.3 Molekül Orbital Yapılarının İncelenmesi **35**
4.4 Elektrostatik Potansiyel Yüzey Haritası (MEP) **39**
4.5 ADME Özellikleri **42**
5. SONUÇ VE ÖNERİLER **62**
KAYNAKLAR **64**
EKLER **68**
ÖZGEÇMİŞ **75**

SİMGELER DİZİNİ

α	Polarizebilite
β	Birinci dereceden hiper polarizebilite
γ	İkinci dereceden hiper polarizebilite
δ	Kimyasal kayma değerleri
η	Kimyasal sertlik
μ	Toplam statik dipol moment
μ_0	Kalıcı dipol moment
π akseptör	Molekülün elektron alması
π donör	Molekülün elektron vermesi
χ	Elektronegatiflik

KISALTMALAR DİZİNİ

SF	Puanlama işlevi
QM	Kuantum mekaniği
MM	Moleküler mekanik
BBB	Kan-beyin bariyeri
DFT	Yoğunluk fonksiyonel teorisi
eV	Elektrovolt
GI	Gastrointestinal
HF	Hartree-Fock teorisi
HOMO	En yüksek dolu moleküler orbital
I	İyonlaşma enerjisi
LUMO	En düşük enerjiliboş moleküler orbital
MEP	Moleküler elektrostatik potansiyel
NMR	Nükleer manyetik rezonans
n-ROTB	Dönebilen bağ sayısı
P-gp	Geçirgenlik glikoproteini
S	Kimyasal yumuşaklık
TPSA	Topolojik polar yüzey alanı
DMSO	Dimetil sülfoksit
THF	Tetrahidroform
MHz	Megahertz
HIV	İnsan immün yetmezlik
Ppm	Milyonda bir
E.coli	Kolibasilloz (Escherichia coli)
DNA	Deoksirino Nükleik Asit
PABA	Para-amibobenzoik asit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil.1.1 Schiff bazı ligandının yapıları…….....4
Şekil 2.1 Prontosilin metabolizması……..…6
Şekil 2.2 Folik asit yapısı……..…8
Şekil 2.3 Sülfonamid ve PABA benzerliği……..…..8
Şekil 2.4 Tümör hücrelerinde pH regülasyonunda CA-IX'in katalitik rolünün şematik gösterimi……..13
Şekil 2.5 Klinik kullanımda sülfa ilaçlar ve prontosil……...……..14
Şekil 2.6 Moleküler doking basamakları…….15
Şekil 2.7 ADME……..17
Şekil 3.1. MDM2 ve Nutlin 2 kompleksinde MDM2'nin şerit şeklindeki gösterimidir.19
Şekil 4.1 L1 ligandın MMD2 proteini ile etkileşiminde yaptığı muhtemel hidrojen bağı ve sterik etkileşimler……...23
Şekil 4.2 MDM2 (PDB: 4JSC) ve L1 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimi ve aktif bölge ile etkileşiminin yapısı……..24
Şekil 4.3 L2 ligandın MMD2 (PDB: 4JSC) proteini ile etkileşiminde yaptığı muhtemel hidrojen bağı ve sterik etkileşimler……..…….25
Şekil 4.4 MDM2 (PDB: 4JSC) ve L2 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimi ve aktif bölge ile etkileşiminin yapısı……..……..27
Şekil 4.5 L3 ligandın MMD2 (PDB: 4JSC) proteini ile etkileşiminde yaptığı muhtemel hidrojen bağı ve sterik etkileşimler…….…….27
Şekil 4.6 MDM2 (PDB: 4JSC) ve L3 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimi ve aktif bölge ile etkileşiminin yapısı…….……29
Şekil 4.7 L4 ligandın MMD2 (PDB: 4JSC) proteini ile etkileşiminde yaptığı muhtemel hidrojen bağı ve sterik etkileşimler…….29
Şekil 4.8 MDM2 (PDB: 4JSC) ve L4 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimi ve aktif bölge ile etkileşiminin yapısı……..…31
Şekil 4.9 L5 ligandın MMD2 (PDB: 4JSC) proteini ile etkileşiminde yaptığı muhtemel hidrojen bağı ve sterik etkileşimler ……..……....31
Şekil 4.10 MDM2 (PDB: 4JSC) ve L5 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimi ve aktif bölge ile etkileşiminin yapısı……..……..…...……33

Şekil 4.11 L6 ligandın MMD2 (PDB: 4JSC) proteini ile etkileşiminde yaptığı muhtemel hidrojen bağı ve sterik etkileşimler ……..……..33
Şekil 4.12 MDM2 (PDB: 4JSC) ve L6 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimi ve aktif bölge ile etkileşiminin yapısı…….……..……..35
Şekil 4.13 L1 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı……36
Şekil 4.14 L2 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı……36
Şekil 4.15 L3 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı……37
Şekil 4.16 L4 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı……37
Şekil 4.17 L5 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı……38
Şekil 4.18 L6 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı……38
Şekil 4.19 L1 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi……...40
Şekil 4.20 L2 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi……...40
Şekil 4.21 L3 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi……...41
Şekil 4.22 L4 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi……...41
Şekil 4.23 L5 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi……...42
Şekil 4.24 L6 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi……...42
Şekil 4.25 L1 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri……...44
Şekil 4.26 L1 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı……46
Şekil 4.27 L2 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri……47
Şekil 4.28 L2 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı……49
Şekil 4.29 L3 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri……50
Şekil 4.30 L3 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı……51
Şekil 4.31 L4 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri……53
Şekil 4.32 L4 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı……54
Şekil 4.33 L5 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri……56
Şekil 4.34 L5 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı……58
Şekil 4.35 L6 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri……59
Şekil 4.36 L6 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı……61

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1 Bileşiklerin MCF7 (meme) ve HCT116 (kolon) hücrelerinde gösterdiği anti kanseri sonuçları……..…21

Çizelge 4. 2 Schiff bazı ligantları ile MDM2 proteini etkileşimi doking sonuçları...….22

Çizelge 4.3 L1 ligandının MDM2 (PDB: 4JSC) proteini ile yaptığı muhtemel hidrojen bağı etkileşimleri……..…….……..…...23

Çizelge 4.4 L1 ligandı ile MMD2 (PDB: 4JSC) proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları……...……...24

Çizelge 4.5 L2 ligandının MMD2 (PDB: 4JSC) proteini ile muhtemel hidrojen bağı etkileşimleri…….……..…….26

Çizelge 4.6 L2 ligandı ile MMD2 proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları…….……..…….26

Çizelge 4.7 L3 ligandının enzim ile muhtemel hidrojen bağı etkileşim sonuçları ...…..28

Çizelge 4.8 L3 ligandı ile MMD2 proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları…….……..…….28

Çizelge 4.9 L4 ligandının enzim ile muhtemel hidrojen bağı etkileşim sonuçları...…...29

Çizelge 4.10 L4 ligandı ile MMD2 proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları……..……30

Çizelge 4.11 L5 ligandının enzim ile muhtemel hidrojen bağı etkileşim sonuçları……32

Çizelge 4.12 L5 ligandı ile MMD2 proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları…….……..……...32

Çizelge 4.13 L6 ligandının enzim ile muhtemel hidrojen bağı etkileşim sonuçları……34

Çizelge 4.14 L6 ligandı ile MMD2 proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları……...……...34

Çizelge 4.15 Biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal şartlar…….43

1. GİRİŞ

Kanser tedavi yöntemlerinden kemoterapi sıkça başvurulan bir yöntem olmasına karşın bazı sınırlamaları ve istenmeyen birçok yan etkisi bulunmaktadır. Bu sınırlamalardan en önemlisi konvensiyonel kemoterapik ajanların kanserli dokuyu doğrudan hedef almamasıdır. Günümüzde kanserli dokulara ve hücrelere spesifik yeni moleküllerin keşfi bu sebepten daha fazla önem kazanmıştır. Kanser tedavisinde başarılı sonuçlar alabilmek için birden fazla anti-kanser ilaca başvurmak pozitif sonuçlar elde etme olasılığını artırmaktadır (Bashandy *et al.* 2014).

Son zamanda yapılan çalışmalar sülfonamid türevlerinin kanser tedavisi üzerinde işlevselliğini göstermiş ve yüksek verimli birçok sentetik bileşikler elde edilmiştir. Kombinasyonel kimya sürekli olarak gelişmelerin yaşandığı geniş bir çalışma alanını sahiptir. Yapılan çalışmalarda kimyasal ve biyolojik açıdan etkin ve verimliliği yüksek bileşikler raporlanmıştır. Sülfonamid gruplarının kullanıldığı biyolojik olarak aktif olan birçok bileşiğin geliştirilmesi ile ümit verici çalışmaların ortaya çıkması bu alanda yürütülen çalışmaların artmasına neden olmuştur (Dougherty *et al.* 2005). Sülfonamid türevlerinin anti-HIV, anti-viral, anti-baktariyal, anti-oksidan, anti-konvülsan gibi birden fazla biyolojik aktiviteye sahip olmasıda yapılan çalışmaları tetiklemiştir (Chandrasekhar *et al.* 2018).

Sülfonamidler antiviral HIV proteaz inhibitörü amprenavir, antikanser ajan olarak ve Alzheimer hastalığı ilaçlarında kullanılan önemli bakteriyostatik antibiyotik sınıfıdır. Sülfa ilaçları olarak da bilinenen bu grup 1941'de penisilin kullanılmadan önce bakteriyel enfeksiyonlara karşı tek tedavi yöntemiydi (Shushan Ge et al. 2020). Yapısal olarak sülfonamid türevlerinin çok sayıda önemli proteaz inhibitör özellikleri gösterdiği raporlanmıştır. Bu bileşiklerin bazıları son yıllarda klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. Çalışmalarda kullanılan çok sayıda sülfonamid MMP inhibitörü, çeşitli tipteki enflamatuar durumların tedavisinde potansiyel olarak yararlı olan etkili tümör nekroz faktörü α dönüştürücü enzim (TACE) inhibitörlerinin tasarımını sağlamıştır (Pervaiz *et al*. 2017).

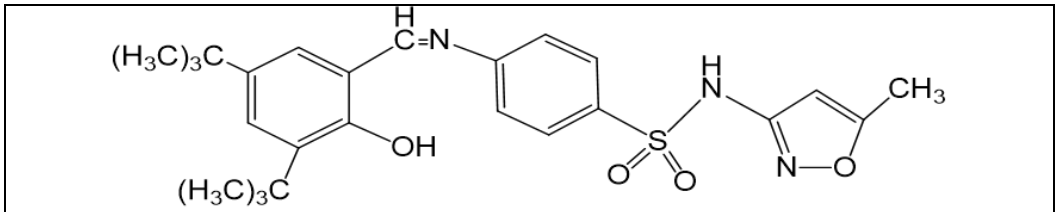
Sülfa ilaç gruplarında yoğunlaşılan ve gelişme sağlanan bir başka çalışma alanı ise antiviral aktiviteye sahip farklı sülfonamid türevleri üzerinde yapılan çalışmalardır. Klinik olarak kullanılan bazı HIV proteaz inhibitörleri (amprenavir gibi), X-ışını kristalografisi ile incelendiğinde bazı sülfonamid türevlerinin moleküllerinde virüslere karşı aktivitenin yüksek ve güçlü olduğu raporlanmıştır, oysa çok sayıda diğer türev, bu tür ilk nesil ilaçlara dirençli virüslere karşı daha düşük toksisiteye aynı zamanda yüksek aktivite gösteren bileşikler elde etmek için sürekli olarak yeni bileşikler sentezlenmekte ve değerlendirilmektedir. Çeşitli virüs türlerinden izole edilen diğer viral proteazlar, sülfonamid türevleri tarafından inhibe edilebilir ve böylece daha etkili antiviral ilaçlar elde edilebilir (Supuran and Scozzafava 2003).

Sülfonamid grubunun çok çeşitli biyolojik aktifliğe sahip olması nedeniyle son yıllarda kemoterapik açıdan önem kazanmıştır ve gittikçe bu önemini artırmaktadır. Birkaç örnek ile bu grubun önemini vurgulamak gerekirse; kanser ve multiple skleroz tedavisinde (Tamura and Nakatani 1998), konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve metastatik prostat kanseri tedavisinde, AIDS hastalığının tedavisinde (Adkins and Faulds 1998), Romatoid artrit tedavisinde (Penning *et al.* 1997) görüldüğü üzere çok çeşitli hastalıkların tedavisinde sülfonamid grubu ilaçlar kullanılmaktadır. Genel anlamda sülfonamidler ile yapılan kombinasyonlarda hedeflenen karma enfeksiyonların tedavisi, direnç gelişiminin önüne geçmek, antibiyotiklerin toksisitesini azaltmak ve enzimatik yıkımlanmayı önlemek olarak karşımıza çıkıyor (Şanlı 1981).

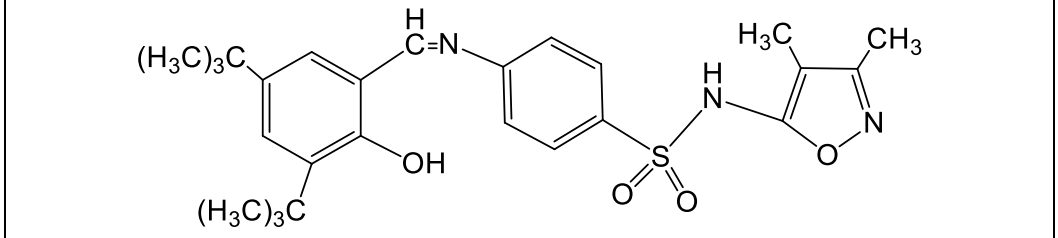
Bu çalışmada, 117Z749 nolu TUBİTAK projesi kapsamında daha önce sentezlenen ve antikanser aktiviteleri incelenen;

(1) 3,5-di-t-bütil-2-hidroksibenzaldehit Sülfametoksazol **(L1),**
(2) 3,5-di-t-bütil-2-hidroksibenzaldehit Sülfisoksazol **(L2)**,
(3) 2,4-dihidroksibenzaldehit Sülfisoksazol **(L3)**,
(4) 2,4-dihidroksibenzaldehit Sülfametoksazol **(L4),**
(5) 2-hidroksi-5-metilbenzaldehit Sülfametoksazol **(L5)**,
(6) 2-Hidroksi 5-metilbenzaldehit Sülfisoksazol **(L6),**

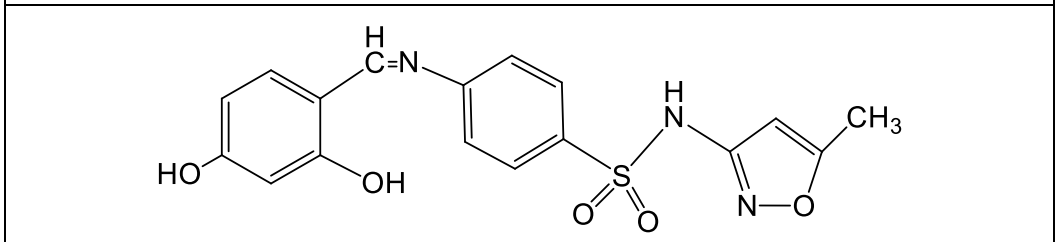
(Şekil 1.1) bileşiklerinin yapıları DFT/B3LYP/6-31G** (d, p) metoduyla optimize edilerek en düşük enerjili yapıları elde edilmiştir. Optimize edilen bileşiklerin MDM2 proteininin aktif bölgesine bağlanma özellikleri moleküler kenetlenme (doking) yöntemiyle teorik olarak incelenmiştir. Yine optimize edilmiş geometrik parametreler kullanılarak bileşiklerin DFT yöntemiyle bileşiklerin üç boyutlu moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritaları, HOMO-LUMO moleküler orbital enerjileri ve kimyasal reaktivite tanımlayıcıları incelenmiştir. Son olarak bileşiklerin ADME (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Atılım) özellikleri hesaplanarak ilaç olarak kullanılıp kullanılmayacakları değerlendirilmiştir.



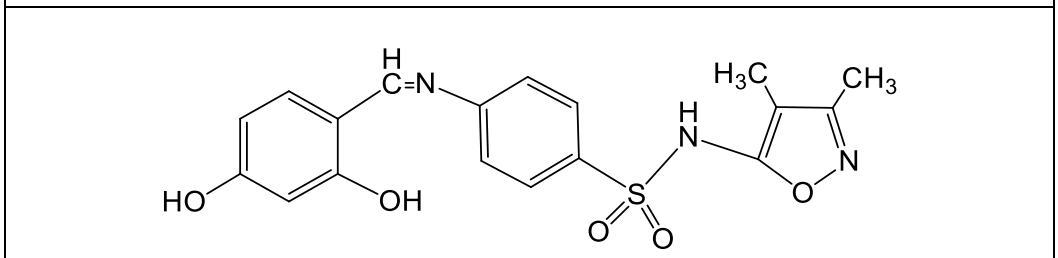
(L1)



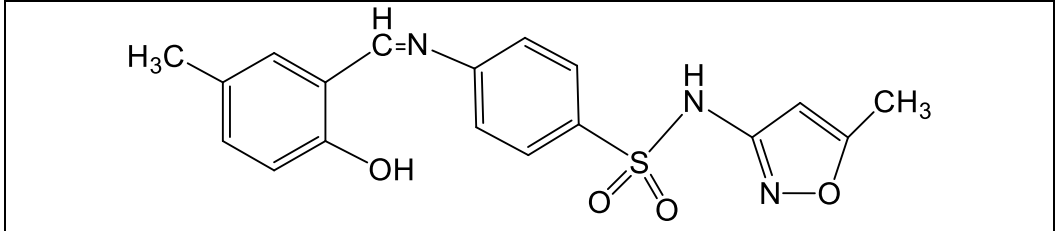
(L2



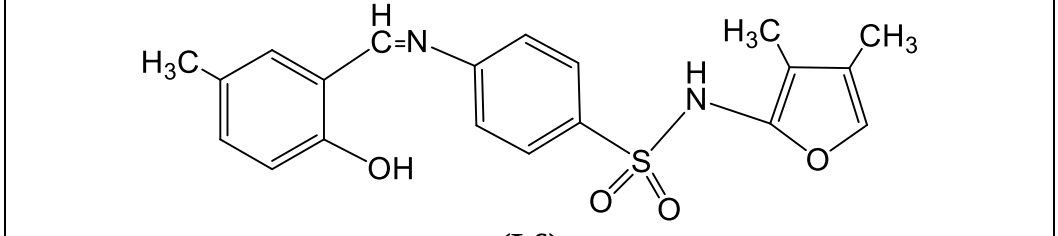
(L3)



(L4)



(L5)



(L6)

Şekil 1.1 Schiff bazı ligandının yapıları

2. KURUMSAL TEMELLER

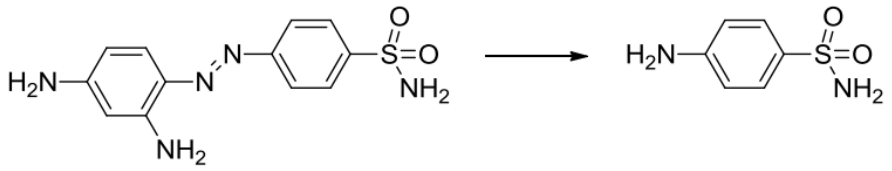
2.1 Sülfonamidler

Sülfonamidler antibakteriyel etkiye sahip birçok farmakolojik ajan türü ile çok sayıda ilaç eldesinde kullanılmaktadır. Maliyetlerinin uygun olması ve yaygın kullanım alanı nedeniyle günümüzde fazlaca tercih edilen fonksiyonel bileşik grubudur. Çok sayıda biyolojik aktivite ile ilişkili olmasıda sülfonamitlerin kullanımına teşvik eden bir başka unsurdur. Aslında Sülfonamitler yıllardır birçok hastalığın tedavisinde kullanılan ilaç uygulamalarına benzer özelliklere sahiptir. Günümüzde farmakolojik olarak kullanılan sıkça uygulanan önemli bir ilaç sınıfını oluşturmaktadır (Supuran 2008).

2.1.1 Sülfonamidlerin tarihi

Sülfonamitler (Şekil 2.1) ilk antibakteriyel ilaç grubu olarak karşımıza çıkmaktadır. Gerhard Domakh, 1932 yılında "prontosil" (Şekil 2.1) olarak adlandırılan antibakteriyel özellik gösteren kırmızı bir boya üzerinde çalışmış ve bunun farelerdeki streptokok enfeksiyonlarında (*in vivo*) oldukça başarılı sonuçlar elde etmiştir, ancak bileşiğin bakteri kültürlerinde *(in vitro*) etkisiz olduğunu raporlamıştır. 1938 yıllarında Domakh farelerda "hemolitik streptokok"u prontosille tedavi ederek bakteriyel enfeksiyonlara karşı ilk ilacı keşfetmiştir (Hansch et al. 1990). Yaptığı keşif ile Domakh Nobel Tıp ödülüne layık görülmüştür. 1940'lı yılların sonlarında bu bileşiklere karşı dirençli bakteri suşlarının oluşması nedeniyle sülfonamidlerin kullanımı azalmış yerine penisilin yaygın kullanılmaya başlanmıştır. 1948 yılına kadar sentezlenen bazı sülfonamit türevleri klinikte kullanılmıştır. Sülfonilamidler laboratuvar ortamında sentezlenmiş antibaktirel maddelere öncülük etmektedir. Antibakteriyel olarak sıkça kullanılmasına karşın Riketsia, Proteus, Klebsiella, Salmonella gibi bazı enfeksiyonlara karşı etkisiz olmasıda sülfo ilaçların kullanım alanını kısıtlamaktadır. Kullanım alanını daraltan bir diğer negatif etkisi metabolize olduklarında toksik ürünler üretmeleridir.

Günümüzde ise çalışmalar bu alanda devam etmekte olup, çok sayıda sülfonamit türevi sentezlenmektedir. Biyolojik aktivitelerin çeşitliliği sebebiyle ilaç tasarım alanında gelecek yıllarda sülfonamit grubu ilaçların geçerliliğini sürdüreceğini söyleyebiliriz.



Sülfonamid Prontosil

Şekil 2.1 Prontosilin metabolizması

2.1.2 Sülfonamidlerin yapı-aktivite ilişkileri

Sülfonamidlerin molekül yapısı ile o molekülün etkinliği arasındaki ilişkiye baktığımızda molekülün yapısının değiştirilmesiyle etkinliğinin de değişebileceğini yapılan çalışmalar sonucu görebilmekteyiz.

Geçmiş zamanlarda sadece antibakteriyel olmasıyla bilinen sülfonamidler, üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda sülfo bileşiklerinin karbonik anhidraz inhibitörü, diüretik ve antidiyabetik özelliklerinin ortaya çıkmasıyla etki alanı genişlemiştir. Sülfonamidler – SO_2NH_2 fonksiyonel bileşik grubudur. Etkilerinin yalnız molekül üzerinde gerçekleşen modifikasyonlarla kısıtla kalmayıp fizikokimyasal özelliklerin de değişime uğradığı saptanmıştır (Shepferd 1970). Sülfonamidlerin aynı zamanda birçok yan etkiye sahip bileşiklerdir. Bu yan etkileri gidermek aynı zamanda bakterilere karşı daha etkili ilaç molekülü bulmak için bilim insanları ve ilaç tasarımcıları yüzlerce sülfonamid türevi sentezi gerçekleştirmektedir.

Sülfonamidlerin yapısında yer alan sülfonamid grubu, molekülün etkinliğini etkileyen önemli bir yapıya sahiptir. Bu grubun yapısı değiştirildiğinde molekülün etklinliğide değişebilmektedir. Sülfonamid grubunun uzunluğu veya şekli değiştirildiğinde, molekülün etkinliğide değişken gösterebilir. Sülfonamidlerin yapı aktivite ilişkisi

çalışmaları genel anlamda molekün yapısındaki değişikliklerin molekül etkisini nasıl etkilediğini inceleyerek, kullanılan molekülün daha etkili hale gelmesine yardımcı olur. Bu çalışmalar sayesinde sülfonamidlerin yapısında değişiklikler yapılarak daha etkili ve tesirli sülfonamid grubu bileşikleri geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

Sülfonamid türevleri ise molekül yapısında birtakım değişikler yapılması ile elde edilen bileşiklerdir. Bu türevler sayesinde sülfonamidlerin etkisi artırmak veya yan etkileri azaltmak mümkündür.

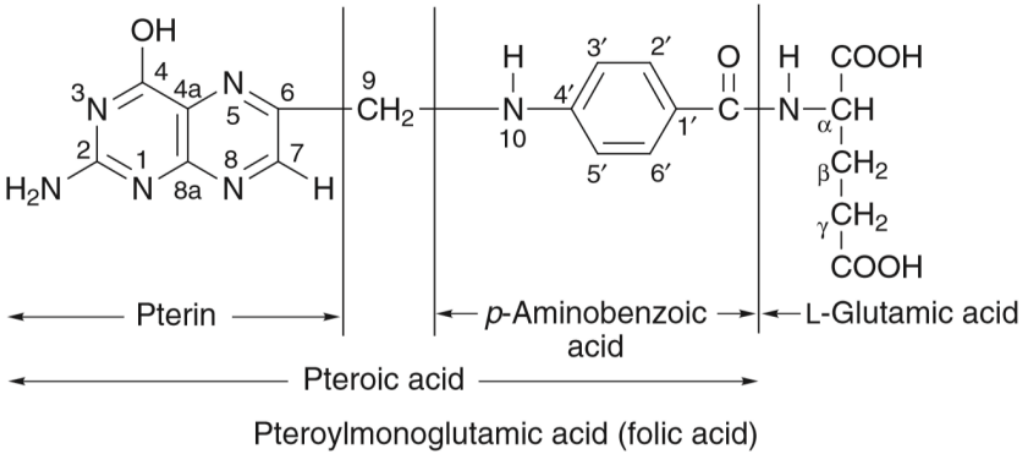
2.1.3 Sülfonamidlerin etki mekanizması

Sülfonamit grubunun etki spektrumu oldukça geniştir. Genellikle oral yoldan alınmaktadır ve sülfo bileşikleri sıkça kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Fakat kullanım sıklığından kaynaklı ortaya çıkan direnç oluşması, endikasyonlarını sınırlayabilmektedir. Bunun önüne geçebilmek adına kullanılmadan önce bir mikroorganizmaya karşı etkinliğinin gücü mutlaka bilinmesi gerekmektedir. Sülfonamidler bakterilerin üreme ve gelişmesine engel olmaktadır. Bu özelliği sayesinde üremeleri duran bakterilerin bağışıklık sistemi tarafından yok edilmesine öncülük etmektedir. Sülfonamidlerin bakterilerin gelişme aşamasındayken daha etkili olduğunu söyleyebiliriz, çünkü gelişme aşamasındaki bakteri içeriye dışarıdan çok fazla besin maddesi almaktadır (Kaya et al. 1997).

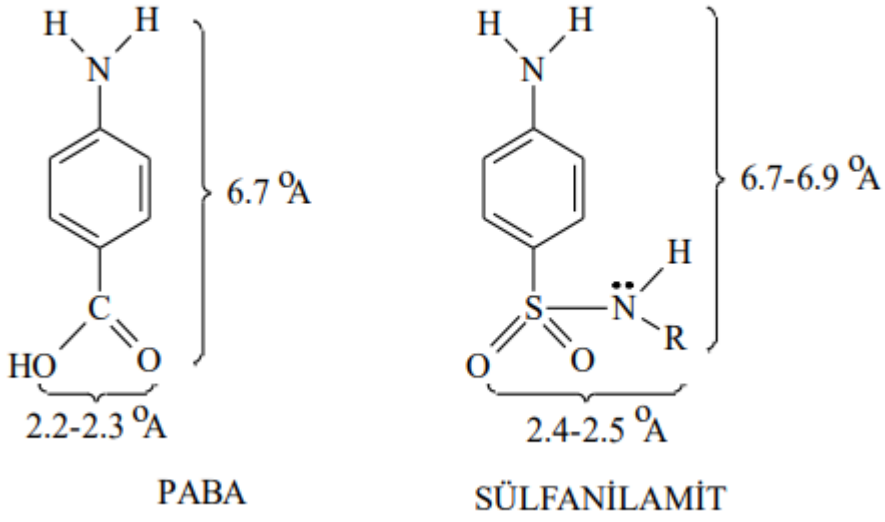
Bakteriler hücre duvarlarını oluşturabilmeleri için folik asite gereksinim duyarlar. Bakteriler folik asidi dışarıdan alamazlar bu sebeple folik asit sentezini kendileri yaparlar, yüksek yapılı canlılar ise folik asit ihtiyacını dışarıdan alarak karşılamaktadır. Folik asitler (Şekil 2.2), hetero-bisiklik pteridin halkası, para-aminobenzoik asit (PABA) ve glutamik asit olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır (Ball 2005).

Folik asidi sentezleyebilmek için bakterilerin PABA'a gereksinimleri vardır. PABA'nın kimyasal yapısı ile sülfonamidlerin yapısı oldukça benzerlik (Şekil 2.3) göstermektedir. Şayet ortamda yeterli miktarda sülfonamid varsa yapısal benzerliğinden dolayı PABA'nın yerini alır ve bakteri folik asit sentezini gerçekleştiremez. Bu sayede

sülfonamidler bakteriostatik etkisini gösterir, hücre duvarı için folik asit üretemeyen hücrelerin üremesi durmuş olur. Fakat ortamda PABA miktarı artarsa bu durum sülfonamadilerin bakteriostatik etkisini azaltır veya tamamen ortadan kaldırabilir. Sülfonamidlerin büyük çoğunluğu bakteriostatik etkiye sahiptirler, ancak çok yüksek konsantrasyonlarda kullanılırsa bakterisit olarak etki gösterebilirler (Droy et al. 1990).



Şekil 2.2 Folik asit yapısı



Şekil 2.3 Sülfonamid ve PABA benzerliği

Sülfonamidler genel olarak Streptokok, Stafilokok, Meningokok, Gonokok, Shigella gibi Gram negatif bakterilere yüksek etki göstermektedir. Chlamidia ve Protozoa türlerinede etkilidirler. Riketsia, Proteus, Klebsiella, Salmonella, *E. coli* gibi ajanlara karşı zayıf bakteriostatik etki göstermektedir (Capasso and Supuran 2014).

2.1.4 Sülfonamidlerin uygulama alanları

Sülfonamidler genellikle bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılırlar. Vücuttaki sistemlere yönelik birçok enfeksiyonu tedavi edebilir ancak bazı bakterilerde daha az etkili olabilir ayrıca etki süreleride kullanılan sülfonamid bileşiğinin yapısına göre değişkenlik gösterebilir. Etki sürelerine göre sınıflandırılmış bazı sülfonamid bileşikleri aşağıdaki belirtilmiştir (Kayaalp 2000)

- *Etkinliği kısa süre olan;* Sülfisoksazol, Sülfasitin, Sülfametiyazol.
- *Etkinliği orta süre olan;* Sülfadiyazin, Sülfamektoksazol, Sülfapiridin.
- *Etkinliği uzun süre olan;* Sülfadoksin.

Sülfonamidler kullanılırken genellikle tablet veya süspansiyon şeklinde oral olarak alınırlar. Sülfonamidlerin dozajı ve kullanım süresi, enfeksiyonun ciddiyetine aynı zamanda bakterinin ne tür olduğuna göre değişkenlik göstermektedir. Tedavi uygulamalarında sıklıkla kullanılan bazı sülfonamid çeşitleri (Süzer 2005);

Sülfametoksazol: İdrar yolu enfeksiyonları, pnömoni, bronşit ve sinüzit enfeksiyonları
Sülfisoksazol: İdrar yolu enfeksiyonları, mide ve bağırsak enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları
Süldadoksin: İdrar yolu, pnömoni, gonore, siviliz ve malaria
Sülfapirin: Bronşit ve kulak enfeksiyonları
Sülfametopirin: Göz enfeksiyonları, bronşit
Sülfasalazin: Ülseratif kolit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH)
Mafenid ve Ag-sülfadiazin: Yanık ve açık yaraların tedavisinde
Na-sülfasetamid: Gözdeki çeşitli yapıların alerjik ve inflamatuar hastalıklar tedavisinde
Sülfadoksin + pirimetamin: Sıtma (Rang et al. 2003)

Sülfonamidlerin yan etkileri arasında ise baş dönmesi, bulantı, kusma ve mide rahatsızlığı gibi sindirim sisteminde birtakım aksaklıklara sebep olabilmektedir. Bazı alerjik reaksiyonlarda görülebilir, bunlar deride dökülmelere ve kaşıntılara sebep olabilir. İdrarda kan görülmesi nadirende olsa rastlanan yan etkiler arasında yer almaktadır. Bu yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir, ancak ciddi yan etkiler görülmesi durumunda en kısa sürede bir doktor tarafından kontrol sağlanmalıdır (Hardman and Limbird 2001).

2.2 Sülfonamidlerin Antikanser Etkileri

Antikanser ilaçlar, kanser hücrelerini öldürmek veya büyümelerini durdurmak için kullanılan ilaçlardır. Kanser hücreleri normal hücrelerden farklı olarak hızlı bir şekilde çoğalırlar ve bu nedenle, antikanser ilaçları da hızlı bölünen hücreleri hedef alarak kanser hücrelerinin büyümesini engellemeye veya durdurmaya yardımcı olur.

Antikanser ilaçları, kanser hücreleri üzerinde farklı mekanizmalarla etki edebilirler. Bazı antikanser ilaçları kanser hücrelerinin DNA'sının onarımını engelleyerek kanser hücrelerinin bölünmesini önleyebilirler. Bazıları da kanser hücrelerinin besin alımını ve enerji üretimini bozarak kanser hücrelerinin büyümesini engelleyebilirler. Antikanser ilaçları, kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi ve hormonal tedaviler gibi farklı kanser tedavilerinde kullanılabilirler.

Sülfonamitlerin yapısında gerçekleştirilen incelemelerde sülfonamit türevlerinin büyük bir çoğunluğunda *in vitro* ve *in vivo* olarak antitümör aktifive gösterdiği saptanmıştır. Aromatik veya amino asit sülfonamitten oluşan ortak bir kimyasal yapıya sahip olmalarına rağmen, karbonik anhidraz inhibisyonu, G1 fazında hücre döngüsü pertürbasyonu, mikrotübül montajının bozulması, transkripsiyonel aktivatör NF-Y'nin fonksiyonel baskılanması ve anjiogenez (matris metalloproteinaz, MMP) inhibisyonu gibi antitümör eylemleri gerçekleştirebilmektedir (Arthur and Uzairu 2019).

Pre-klinik tarama sonuçlarında ve bilgisiyar destekli ilaç tasarımı neticesinde elde edilen bileşiklerden bazıları günümüzde klinik çalışmalarda kullanılmakta olup, değerlendirme ve araştırmalara devam edilmektedir. Retrovisüslerin büyümesinin önüne geçmek için,

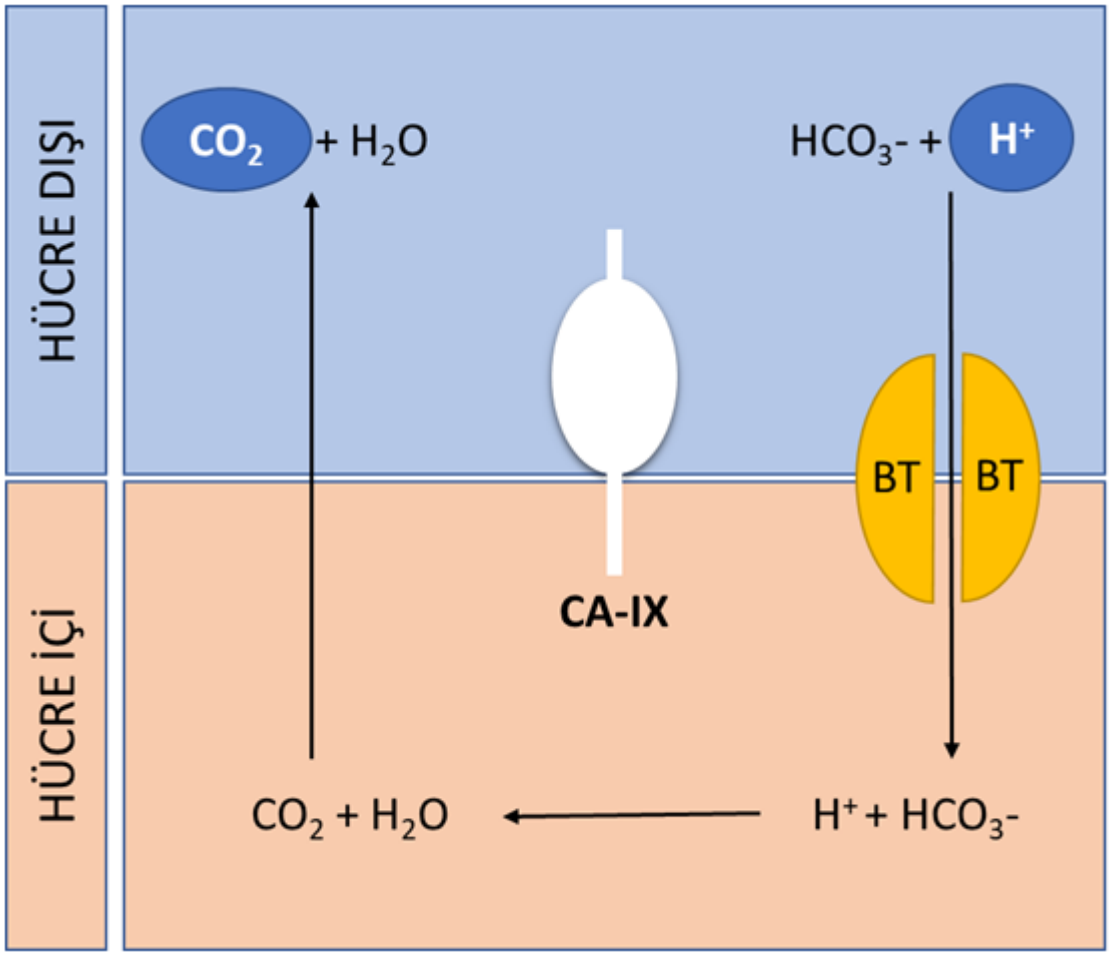
mutasyonla dirence yol açan fenotiplerin viral replikasyon inhibisyonunu içeren kritik çinko parmak proteinlerinden çinko iyonlarının ayrıştırılması amaçlanmaktadır. Birincil sülfonamid grupları içersinde bu etkiye sahip antiviral aktivite karakterizasyonu gösteren birçok bileşik bulunmaktadır. Antibiyotik olmayan sülfonamidlerin, bazı durumlarda tam olarak çalışma şekli bilinmemekle birlikte anti-enflamatuar veya immünomodülatör özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir (Ballester and Mitchell 2010).

Kanserin ilerleyiş hızı ve tedavide olumlu sonuçlar elde edilmesi önemli ölçüde reaktif oksijen türlerinin (ROS) yüksek seviyede olmasına doğrudan bağlıdır. ROS üretimi kanser gelişiminde doğrudan etkilidir. Hücrelerdeki savunma mekanizması ROS moleküllerini uzaklaştırmak ve etkilerini azaltmak için antioksidan enzimleri devreye sokar. (Saikolappan et al. 2019) Kanser hücrelerinde düşük oksijen miktarı glikozun oksidatif fosforilasyonunun bozulmasına sebep olur bu nedenle laktik asit oluşumu ortaya çıkar. Karbonik anhidraz (CA) enzim ailesi, karbon dioksit (CO_2) ve sudan (H_2O) karbonik asit (H_2CO_3) üretmek için katalitik bir enzimdir. CA enzimi özellikle akciğerler, böbrekler ve sindirim sistemi gibi çeşitli dokularda ve organlarda bulunur. CA enziminin işlevi, kan pH'ını düzenlemek ve asit-baz dengesini korumaktır. Örneğin, akciğerlerde karbondioksit gazı kana girdiğinde, CA enzimi tarafından hızlı bir şekilde karbonik asit haline dönüştürülür ve daha sonra su ve karbondioksite ayrışır. Böylece, vücuttaki karbondioksit seviyeleri düşürülerek kan pH'ı dengelenir. CA emzimi diüretikler ve glaukom gibi bazı tıbbi durumların tedavisinde de kullanılan bir hedef enzimidir (Kumar et al. 2021).

En basit kimyasal reaksiyonlardan biri olan karbondioksitin (CO_2), bikarbonat (HCO_3^-) ve protona (H^+) dönüşümünü katalize ederek kanser mikroçevresinin asidifikasyonunu daha da arttırır. Bu sebeple CA inhibitörlerinin klinik kullanımı, son yıllarda oldukça dikkat çekmektedir. Biyosentetik reaksiyonlarda ve tümörogenezde önemli fizyolojik rollere sahip olmalarından dolayı, CA enzim ailesinin farklı izoformlarının inhibitörleri; glokom, retinopati, hemolitik anemi, epilepsi, obezite ve kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisi için klinikte uygulanmaya başlanmıştır (Supuran 2018).

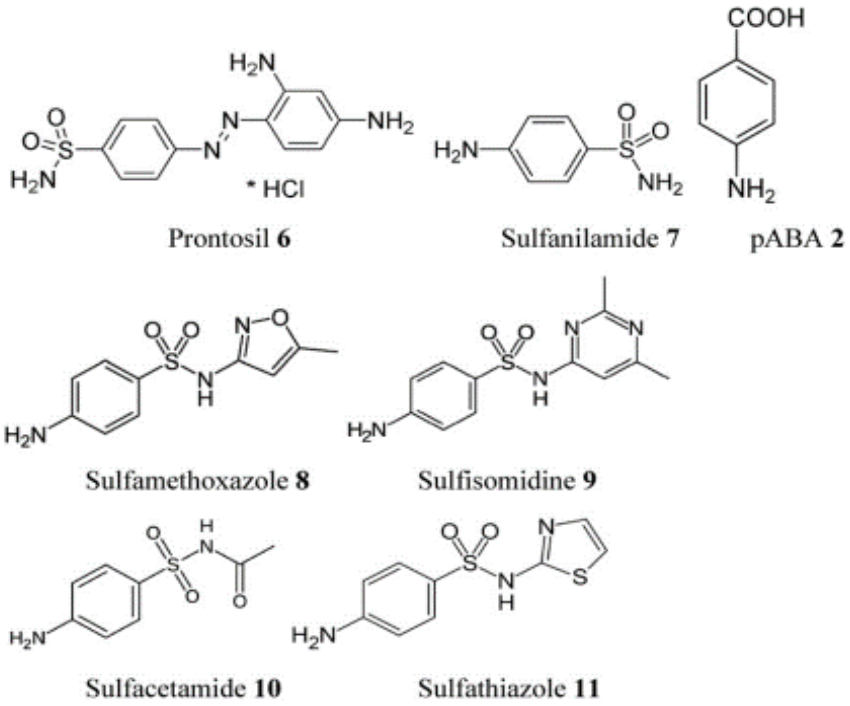
1950'li yıllardan bu yana klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılan Asetazolamid (AZA) en iyi bilinen ve en çok araştırma konusu olan CA inhibitörüdür. CA enzimi, karbondioksit ve su arasındaki reaksiyonu hızlandıran bir enzimdir. Asetazolamid, bu enzimin işlevini inhibe ederek, vücuttaki asit-baz dengesini düzenleyerek ve böylece tıbbi amaçlar için kullanılır. Asetazolamid, çeşitli tıbbi durumların tedavisinde kullanılır. Örneğin, bu ilaç, glaukom (göz tansiyonu) tedavisinde kullanılır, çünkü göz içindeki sıvının üretimini azaltır ve böylece göz içindeki basıncı azaltır. Asetazolamid ayrıca yüksek irtifa hastalığı gibi solunum sorunlarının tedavisinde de kullanılır, çünkü ilaç vücuttaki asit-baz dengesini düzenleyerek, solunum sistemi üzerindeki etkilerini azaltır. Bunun yanı sıra, asetazolamid bazı nörolojik durumların tedavisinde de kullanılır, özellikle migren ve epilepsi gibi durumlarda ayrıca bu ilacın konjugatları metastatik böbrek kanseri tedavisinde kullanılabileceğini öne süren olumlu çalışmalar bulunmaktadır (Cazzamalli et al. 2016).

CA-IX, karbonik anhidraz IX olarak da bilinen, insanlarda bulunan bir enzimdir. CA-IX, normal dokularda neredeyse hiç bulunmazken, çoğu kanser hücresinde yüksek oranda ifade edilir. Bu nedenle, CA-IX, kanser teşhisi, prognozu ve tedavisi için bir hedef haline gelmiştir. CA-IX, özellikle hipoksi adı verilen düşük oksijen seviyeleri olan dokularda ifade edilir. Bu nedenle, kanser dokusu, hücrelerinin yeterince oksijen alamadığı bir durumda, CA-IX üretmeye başlar. CA-IX, kanser hücrelerinin hayatta kalmasına ve yayılmasına yardımcı olur. CA-IX, kanser teşhisi ve tedavisi için bir hedef haline gelmiştir çünkü diğer normal dokularda neredeyse hiç bulunmaz. Bu nedenle, CA-IX, kanser hücrelerini hedefleyen antikorlar ve ilaçlar geliştirilmesinde önemli bir hedeftir. Ayrıca, CA-IX seviyeleri, kanser prognozu ve tedaviye yanıtı tahmin etmek için bir gösterge olarak da kullanılabilir (Supuran 2008).



Şekil 2.4 Tümör hücrelerinde pH regülasyonunda CA-IX'in katalitik rolünün şematik gösterimi

Tümör hücrelerinde pH regülasyonunda CA-IX'in katalitik rolünün şematik gösterimi. Perisellüler CO_2, hipoksi kaynaklı CA-IX tarafından verimli bir şekilde katalize edilen bir reaksiyonda bikarbonat iyonlarına ve protonlara hidratlanır (Şekil 2.4). Protonlar, plazma zarının dış tarafında kalır ve hücre dışı asitlenmeye katkıda bulunur. Öte yandan, bikarbonat iyonlarının CA-IX ile kolaylaştırılmış üretimi, bu iyonların sitoplazmik protonları tükettiği ve hücre içi pH'ı nötralize ettiği bikarbonat taşıyıcılar (BT) yoluyla plazma zarı boyunca içe doğru taşınmalarına mekansal ve işlevsel olarak bağlıdır. Bu, hücreyi difüzyonla terk eden ve yeni bir hidrasyon döngüsüne girebilen CO_2 üretimiyle sonuçlanır.



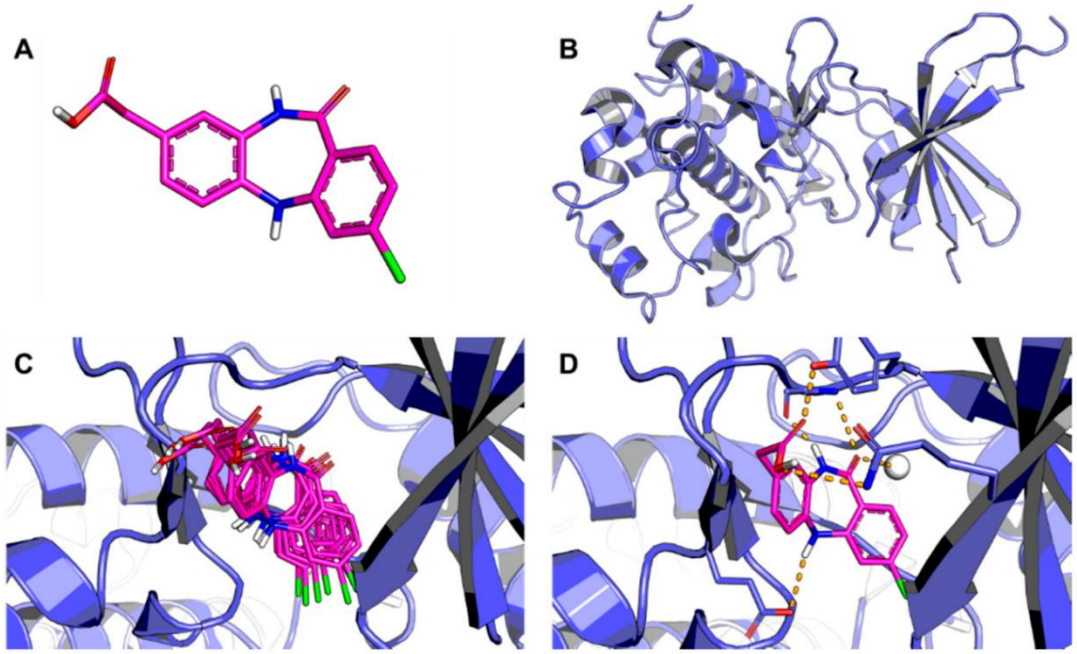
Şekil 2.5 Klinik kullanımda sülfa ilaçlar (7-11) ve prontosil 6

2.3 Moleküler Doking

Moleküler doking, yani kenetleme çalışmaları bir ligandın protein yapıları başta olmak üzere bir dizi hedef üzerindeki ilgisinin hesaplamalı kimya yöntemleri ile belirlenmesidir. Bir protein veya başka bir biomolekülün bir başka molekül ile nasıl etkileşime girdiğini anlamaya yönetlik bir teknik olarak kullanılır. Bu yöntem, genellikle proteinlerin nasıl birleştiğini anlamaya ve açıklamaya yarar. Bu sayede ilaç geliştirme ve biyomedikal araştırmalarda sıklıkla kullanılır.

Moleküler doking, birincil olarak X-ışınları ve elektronlar kullanılarak yapılan kristalografik yöntemlerle ortaya çıkmıştır. Bu teknikler moleküllerin yapısını çözümlemeye yarayan kristaller oluşturmak için kullanılır. Ortaya çıkarılan kristal yapısı düzenli olduğu için moleküler yapı hakkında birçok bilgiyi elde etmemize olanak sağlamaktadır. Bu yöntem sadece bir molekülün kristal halini çözümleyebildiği için, çözülmemiş Ligand moleküllerin yapısı hakkında bilgi vermezler. Bu taz çözümlenmemiş durumlarda moleküler doking teknikleri devreye girmektedir.

Çözülmemiş moleküllerin nasıl birleştiğini anlaşılır ve açıklanabilir duruma moleküler doking tekniği sayesinde getirebiliriz (Lopez et al. 2011).



Şekil 2.6 Moleküler doking basamakları

A; Ligand 3D yapısı, **B;** Reseptör 3D yapısı, **C;** Ligand ve reseptörün kenetlenmesi, **D;** En iyi bağlanma biçimi saptanır ve molekküler arası etkileşimler tanımlanır. Moleküler doking, bir molekülün bir başka molekül ile nasıl birleştiğini anlatmaya yarayan birçok yöntem ve teknik içermektedir. Ancak en yaygın olarak kullanılanı Leonard Max Ford ve David J. Sherman tarafından geliştirilen yapay sinir ağları tabanlı yöntemdir (Huang and Zou 2010). Bu yöntemde bir protein veya biomolekülün bir başka molekülle nasıl etkileştiğini saptamaya yaramaktadır. Moleküler doking işlemi iki molekülün yapılarının bilinen koordinatlarını kullanarak birbirlerine nasıl eklenebileceğini tahmin etmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu tahminler moleküler mekanik enerji fonksiyonlarının optimizasyonu ile elde edilmektedir. Moleküler doking yöntemleri genellikle iki ana kategoriye ayrılır (Kitchen et al. 2004);

- **Statik doking**: İki molekülün sabit bir pozisyonda olduğu varsayımını yapar ve bu poziyonlarda birbirlerine nasıl eklenebileceklerini olasılıklar dahilinde tahminler eder. Moleküller üzerinde herhangi bir değişiklik yapılmaz.

- **Dinamik doking:** İki molekülün hareket ettiği bir ortamda olduğu varsayımını yapar ve molekküler arasındaki etkileşimleri dinamik olarak modelleyerek, moleküllerin birbirlerine nasıl eklenebileceklerini tahmin eder. Statik doking işlemine göre daha fazla doğruluk oranına sahiptir. Böylece daha gerçekçi sonuçlar elde edilmektedir.

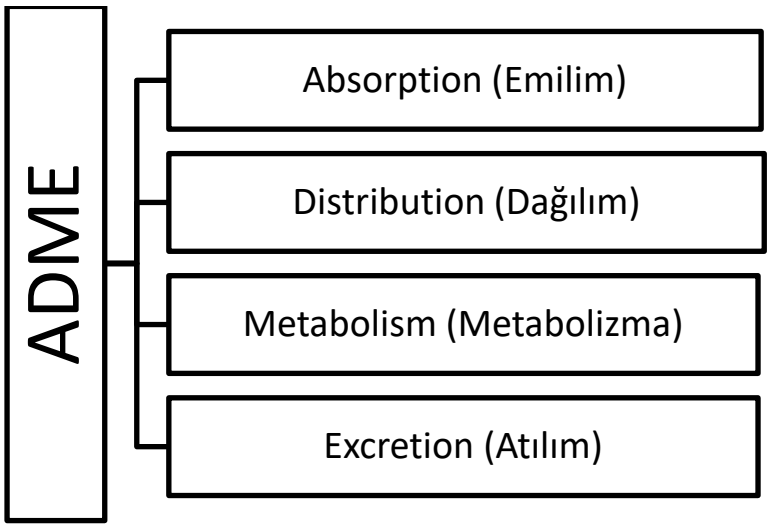
Sıklıkla ilaç tasarımlarında kullanılmasının yanısıra pek çok alanda kullanılan moleküler doking teknolojide gelişmeler sayesinde hem işlevsellik hem de zaman açısından büyük kolaylıklar sağlamaktadır. Gereksiz veya fazlalık olan in vitro ve invivo deneylerinde seçeneklerden işlevsel olanları kolay saptamakta kullanılmaktadır. Bu sayede kullanıcılara büyük bir avantaj sağlamaktadır. Moleküler docking çalışmaları ile ilaç potansiyeli gösteren bileşikler ön plana çıkarılırken, bağlanma ilgisi bakımından düşük değer veren ligandların elenerek diğer deneylerde kullanılmaması sağlanır. İlaç geliştirme çalışmaları çok yüksek maliyet, titiz çalışma ve zaman gerektiren alanlar olduğu için moleküler doking bu işi daha tasarruflu hale getirmektedir (Fan et al. 2019).

Moleküler doking çalışmalarında bağlanma noktaları üç boyutlu olarak görülebilmektedir. Bununla beraber etkileşimlerin enerji seviyelerini ve türlerini hesaplamayı mümkün kılmaktadır. Bağlanma noktalarına ayrıntılı olarak bakma fırsatı sunmasından dolayı günümüzde yeni ilaç tasarımları ve geliştirme aşamalarında sıkça başvurulan bir yöntem halini gelmiştir.

2.4 ADME

İlacın aktivitesini belirleyen konak canlı davranışlarının etkisinin ortadan kaldırmaya yönelik çalışmalar farmakokinetik olarak bilinir. İlaçlar, hastalıkları tedavi etmek veya semptomları hafifletmek için kullanılır. Ancak, bir ilacın etkili olabilmesi için vücutta doğru şekilde hareket etmesi gerekmektedir. Bu hareketin sağlıklı şekilde maksimum verimle neticelenmesine yardımcı olan bilim dalı farmakokinetiktir. Bir diğer deyişle ilaçların vücuttaki yolculuğunu inceleyen bir alt daldır.

ADME aşamaları, bir ilacın farmakokinetiğini etkileyen faktörleri içerir ve ilaç tedavisinin etkinliği ve güvenliği açısından önemlidir. ADME aşamalarının anlaşılması, ilaçların terapötik etkilerinin artırılması ve yan etkilerinin azaltılması açısından önemlidir. ADME, bir ilacın vücuttaki yolculuğunu ifade eden dört ana aşamasını ifade eden bir kısaltmadır.



Şekil 2.7 ADME

2.4.1 Absorpsiyon

İlacın vücutta emilimini ve kan dolaşımına geçişini ifade eder. Emilim aşamasında, ilaç uygulama yoluyla alınır, emilim oranı ve hızı ilaç formülasyonu, uygulama yolu ve gastrointestinal sistem gibi faktörlere bağlıdır. P-Glikoprotein bazı antikanser ilaçların oral biyoyararlanım etkisini azaltığı bilinmektedir (Sparreboom et al. 1997).

2.4.2 Dağılım

İlacın vücutta taşınma aşamasıdır. İlacın kan dolaşımına girdikten sonra, hedef dokulara taşınması gerekmektedir. Bu aşamada, ilacın dağılım özellikleri, kan- beyin bariyeri gibi faktörlere bağlıdır (Wilson 1984).

2.4.3. Metabolizma

İlacın vücutta metabolize edildiği aşamadır. Bu aşamada, ilaç karaciğerde metabolize edilerek aktif bileşenlerine dönüştürülür. İlaç metabolizması, birçok enzim ve reseptör aracılığıyla gerçekleşir (Guengerich 2008).

2.4.4. Atılım

İlacın vücuttan atıldığı aşamadır. İlaç, idrar, dışkı ve diğer yollarla atılabilir. Atılım süreci, ilacın vücuttan uzaklaştırılmasını ve terapötik etkisinin sonlandırılmasını sağlar (Figge et al. 2004).

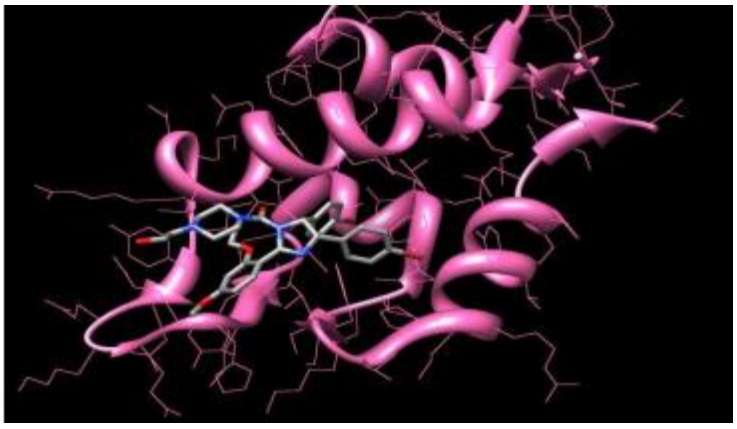
ADME aşamaları, bir ilacın farmakokinetiğini etkileyen faktörleri içerir ve ilaç tedavisinin etkinliği ve güvenliği açısından önemlidir. ADME aşamalarının anlaşılması, ilaçların terapötik etkilerinin artırılması ve yan etkilerinin azaltılması açısından önemlidir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada TUBİTAK 117Z749 nolu proje kapsamında daha önce sentezlenen ve antikanser aktiviteleri incelenen sülfonamit bileşiklerinin MDM2 proteininin aktif bölgesine bağlanma özellikleri moleküler kenetlenme (docking) yöntemiyle teorik olarak incelenmiştir. Ayrıca ADME özellikleri hesaplanarak ilaç olabilme potansiyelleri araştırılmıştır.

3.1 Doking Çalışmaları

Doking çalışmaları Molegro Virtual Docker MVD 2019.7.0 programının geçici lisansı ve EADock DSS algoritması kullanılarak SwissDock web sunucusunda gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin 3-boyutlu yapılarının elde edilmesi ve geometri optimizasyonun yapılıp minimum enerjili yapının elde edilmesinde Gaussian 09 paket programı kullanılmıştır. Hesaplamalar yapılırken DFT'ye uygulanan hibrid fonksiyonel yaklaşımlarından olan B3LYP fonksiyoneli ve 6-311G**(d, p) temel seti kullanılarak optimizasyon işlemi tamamlanmış ve ligand yapısı Gaussian'da *.pdb formatında kaydedilmiştir. Bileşiklerin doking işleminin gerçekleştirileceği hedef reseptör olarak seçilen MDM2 proteininin kristal şekli (PDB kodu: 4JSC; Resolution 1,95 Å) Protein Veri Bankası (PDB) web sitesinden [http://www.rcsb.org/pdb] pdb formatında elde edilmiştir.



Şekil 3.1. MDM2 ve Nutlin 2 kompleksinde MDM2'nin şerit şeklindeki gösterimidir (Pdb kodu: 1RV1)

3.2 Molekül Orbital Yapılarının İncelenmesi

Bileşiklerin Molekül Orbital Yapılarının hesaplamaları, Gaussian 09 paket programı kullanılarak yapılmıştır (Frisch *et al*. 2009). Geometri optimizasyonu, Sınır değer orbital (HOMO, LUMO) enerjileri ve elektrostatik potansiyel yüzey haritaları (MEP), DFT/B3LYP metodu, 6-311**G (d, p) temel seti kullanılarak hesaplanmıştır (Hariharan and Pople 1974).

3.3 ADME Özellikleri

Bileşiklerin ADME özellikleri SwissADME web sunucusu ile hesaplatılmıştır (SwissADME, http://www.swissadme.ch/, 2019). SwissADME ile moleküllerin SMILES kodları girilerek; biyoyararlanım radarı, fizikokimyasal özellikleri, lipofilisite, suda çözünürlük, farmakokinetik, ilaç benzerliği, medisinal kimya özellikleri hesaplanmıştır.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmanın ilk bölümde, TUBİTAK 117Z749 nolu proje kapsamında daha önce sentezlenen ve antikanser aktiviteleri incelenen bileşiklerin MDM2 proteininin aktif bölgesine bağlanma özellikleri moleküler kenetlenme (doking) yöntemiyle teorik olarak incelenmiştir. İkinci bölümde tüm ligand moleküllerinin kuantum kimyasal parametreleri olan HOMO-LUMO enerjileri ve enerji farkları (Egap), hesaplanarak bu moleküllere ait ölçülmüş antikanser aktiviteleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Son olarak bileşiklerin in siliko çalışmalar kapsamında potansiyel olarak iyi bir ilaç olabilme ihtimali hakkında bilgi sahibi olabilmek için ADME özellikleri hesaplanarak yorumlanmıştır.

4.1 Bileşiklerin Antikanser Sonuçları

Bileşiklerin antikanser çalışmaları Orta Doğu Ünversitesi, Enformatik Enstitüsü, Kanser Sistem Biyolojisi Laboratuvarı'ında yaptırılmıştır. Bileşiklerin MCF7 (meme), Huh7 (karaciğer) ve HCT116 (kolon) hücrelerinde gösterdiği anti kanseri sonuçları Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1 Bileşiklerin MCF7 (meme) ve HCT116 (kolon) hücrelerinde gösterdiği anti kanseri sonuçları

Bileşikler	MCF7	HCT116
	IC50(µM)	***IC50(µM)***
L1	8,5	3
L2	16,9	7
L3	24,5	23
L4	29,9	NI
L5	>40	NI
L6	>40	NI
5-Fluorouracil	0,1	1,33

4.2 Moleküler Doking Çalışmaları

Schiff bazı ligantlarının doking çalışmaları Molegro Virtual Docker MVD 2019.7.0 programının geçici lisansı kullanılarak yapılmıştır. Bileşiklerin 3-boyutlu yapılarının elde edilmesi ve geometri optimizasyonun yapılıp minimum enerjili yapının elde edilmesinde Gaussian 09 paket programı kullanılmıştır. Hesaplamalar yapılırken DFT'ye uygulanan hibrid fonksiyonel yaklaşımlarından olan B3LYP fonksiyoneli ve 6-311G**(d, p) temel seti kullanılarak optimizasyon işlemi tamamlanmış ve ligand yapısı Gaussian'da *.pdb formatında kaydedilmiştir. Bileşiklerin doking işleminin gerçekleştirileceği hedef reseptör olarak seçilen MDM2 proteininin kristal şekli (PDB kodu: 4JSC; Resolution 1,95 Å) Protein Veri Bankası (PDB) web sitesinden [http://www.rcsb.org/pdb] pdb formatında elde edilmiştir.

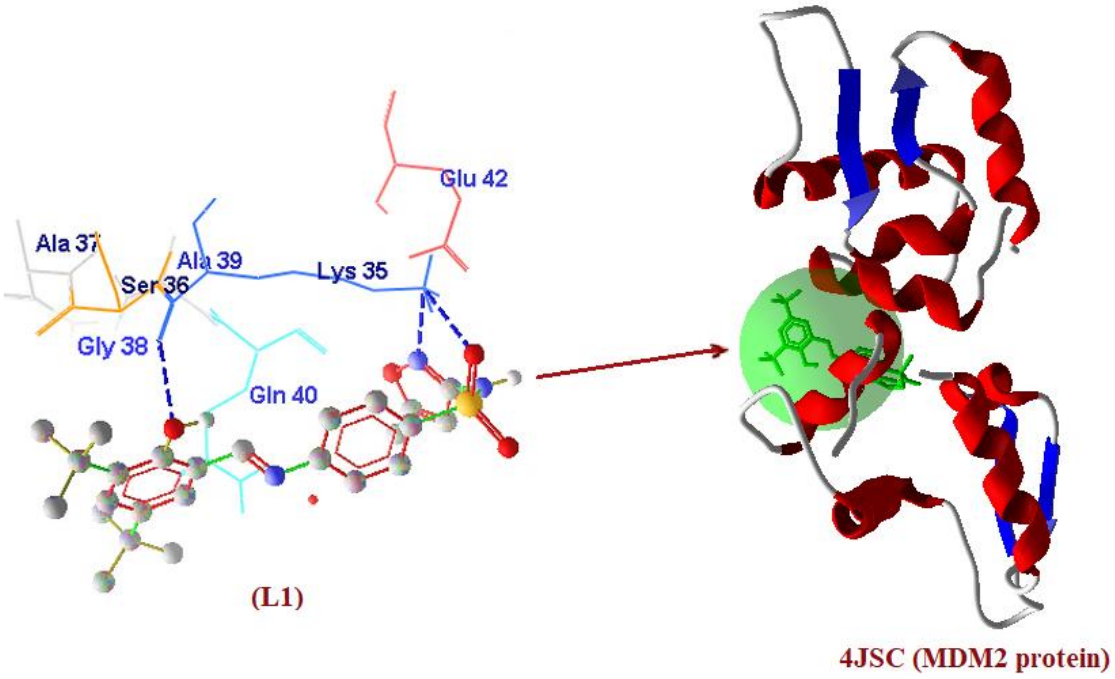
Çizelge 4. 2 Schiff bazı ligantları ile MDM2 proteini etkileşimi doking sonuçları

Bileşikler	**MolDock Score**	**Rerank Score**	**Hidrojen bağı enerjisi**	**Sterik etkileşim enerjisi**	**Toplam enerji**	**ΔG kcal/mol**
L1	-107,616	-75,091	-9,325	-84,879	-109,187	-8,77
L2	-99,125	-72,289	-9,239	-83,506	-100,197	-8,67
L3	-89,593	-7 0,259	-7,561	-75,086	-89,387	-7,89
L4	-86,578	-69,156	-5,000	-72,420	-87,460	-7,75
L5	-81,406	-63,404	-0,572	-82,081	-81,554	-7,50
L6	-77,092	-55,709	-0,500	-66,486	-77,2902	-7,03

Çizelge 4.1'deki antikanser etkisi sonuçlarına ve Çizelge 4.2'deki doking sonuçlarına bakıldığında doking sonuçları ile antikanser sonuçları arasında bir paralellik olduğu gözlenmektedir. Çizelge 4.2'ye bakıldığında ise L1 ligandının -107,616 MolDock Skoru, -109,187 kcal/mol toplam enerji ve -8,77 kcal/mol ΔG verileri ile en etkin bileşik olduğu nngörülmektedir. Ligandlarla proteinin etkileşminde hidrojen bağı ve sterik etkileşimlerinin rol aldığı gözlenmektedir.

4.2.1 L1 Ligandının doking sonuçları

L1 ligandın MDM2 proteini ile gerçekleştirdiği moleküler doking sonuçlarına göre; üç hidrojen bağı ve iki sterik etkileşim gerçekleşmiştir. Hidrojen bağı etkileşimleri ve sterik etkileşimler Şekil 4.1'de görülmektedir.



Şekil 4.1 L1 ligandın MMD2 proteini ile etkileşiminde yaptığı muhtemel hidrojen bağı ve sterik etkileşimler (Yeşil bölge: aktif bölge; kalın mavi noktalar: hidrojen bağı etkileşimleri, bağlanmamış amino asitler, sterik etkileşimler)

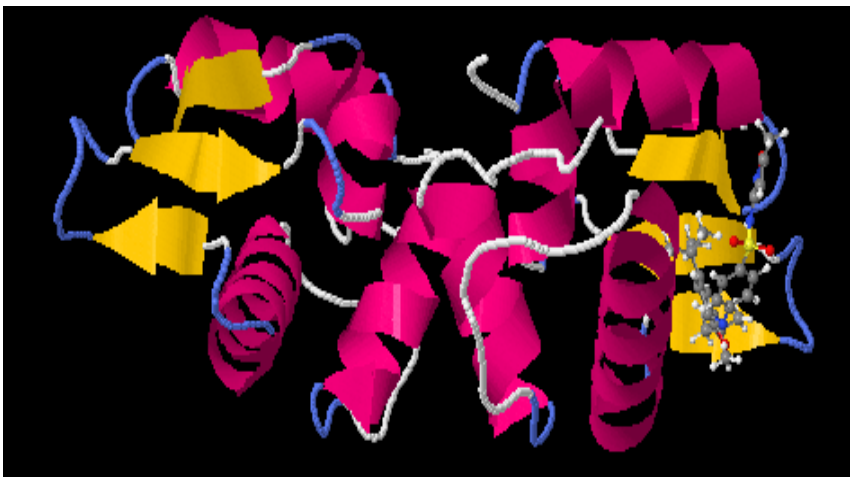
Çizelge 4.3 L1 ligandının MDM2 (PDB: 4JSC) proteini ile yaptığı muhtemel hidrojen bağı etkileşimleri

L1			
Etkileşim Türü	**Uzunluk (Å)**	**Enerji (kcal/mol)**	**Etkileşimdeki amino asit ve molekülde etkileştiği atom**
Hidrojen Bağı	2,862	-2,5	Lys35 (NH_3 grubu N) ve (sülfonil grubu O)
	3,099	-2,5	Lys35 (NH_3 grubu H) ve (izoksasol halkası N)
	2,226	-2,6	Lys35 (CO grubu O) ve (benzen halkasındaki hidroksil H)

Çizelge 4.4 L1 ligandı ile MMD2 (PDB: 4JSC) proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları

L1		
Amino asit kalıntısı	**ID**	**Toplam enerji (kcal/mol)**
Ala	37	-3,1102
Ala	39	-2,1963
Gln	40	-13,445
Glu	42	-5,1066
Gly	38	-10,8443
Lys	35	-25,7777
Lys	41	-1,5553
Ser	36	-6,0891
H_2O (su)	22	-4,1739

Hidrojen bağı etkileşimleri ve L1 ligandı ile MMD2 proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları sırasıla Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4'de verilmektedir. Proteinin Lys35 amino asiti NH_3 grubu H ile; ligandın sülfonil grubu oksijeni ve izoksasol halkası üzerindeki N ile iki adet hidrojen bağı yapmıştır. Yine Lys35 amino asidi CO (karbonil) oksijeni ile ligandın benzen halkası üzerindeki hidroksil protonu bir hidrojen bağı etkileşiminde bulunmuştur. Burada ligantdaki O ve N atomları hidrojen bağı akseptörü olarak davranmış ve amino asitlerle hidrojen bağı oluşturmuştur. Sterik etkileşimler Lys35 ve Gln40 amino asitleri ile gerçekleşmiştir. Ayrıca, Ala37, Ala39, Glu42, Gly38 ve Ser36 amino asitleri aktif bölge dışında inhibitörü çevreleyen aminoasidi yan zincirleridir.

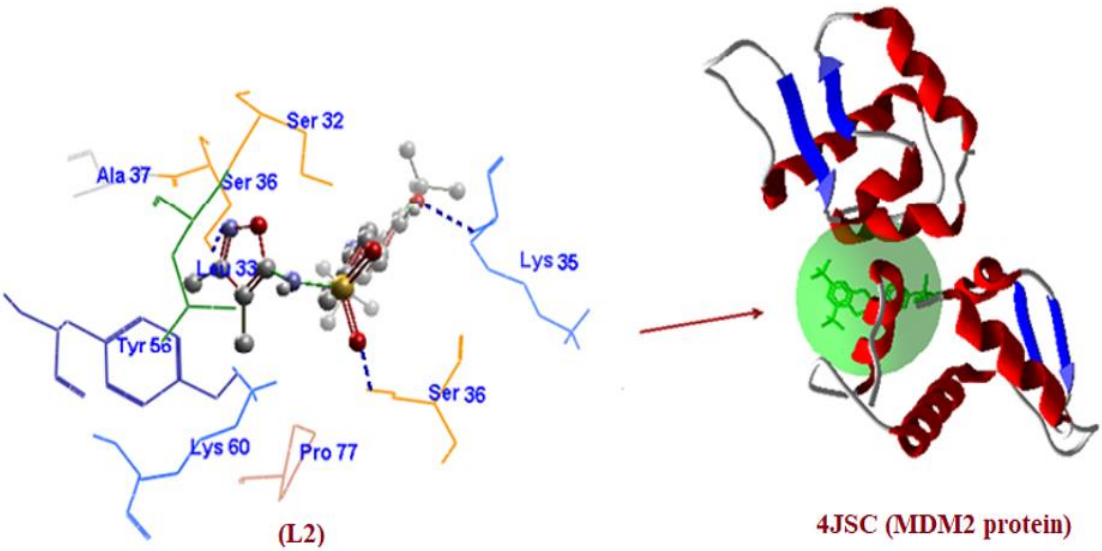


Şekil 4.2 MDM2 (PDB: 4JSC) ve L1 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimi ve aktif bölge ile etkileşiminin yapısı

MDM2 proteini ile L1 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimleri Şekil 4.2'de verilmektedir.

4.2.2 L2 Ligandının doking sonuçları

L2 ligandın MDM2 proteini ile gerçekleştirdiği moleküler doking sonuçlarına göre; üç hidrojen bağı ve bir sterik etkileşim gerçekleşmiştir. Hidrojen bağı etkileşimleri ve sterik etkileşimler Şekil 4.3'da görülmektedir.



Şekil 4.3 L2 ligandın MMD2 (PDB: 4JSC) proteini ile etkileşiminde yaptığı muhtemel hidrojen bağı ve sterik etkileşimler (Yeşil bölge: aktif bölge; kalın mavi noktalar: hidrojen bağı etkileşimleri, bağlanmamış amino asitler, sterik etkileşimler)

Hidrojen bağı etkileşimleri ve L2 ligandı ile MMD2 proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları ise sırasıyla Çizelge 4.5 ve Çizelge 4.6'da verilmektedir. MMD2 proteinin Lys35 amino asiti CO grubu O ile ligandın benzen halkası üzerindeki OH grubu protonu ile bir hidrojen bağı etkileşimi göstermiştir. Ser36 amino asidi OH grubu protonu ile izoksasol halkası üzerindeki N ve Ser36 amino asidi OH grubu protonu ile sülfonil grubu oksijeni olmak üzere iki hidrojen bağı yapmıştır. Burada ligantdaki O ve N atomları hidrojen bağı akseptörü olarak davranmış ve amino asitlerle hidrojen bağı oluşturmuştur.

Çizelge 4.5 L2 ligandının MMD2 (PDB: 4JSC) proteini ile muhtemel hidrojen bağı etkileşimleri

L2			
Etkileşim Türü	**Uzunluk (Å)**	**Enerji (kcal/mol)**	**Etkileşimdeki amino asit ve molekülde etkileştiği atom**
Hidrojen Bağı	2,832	-2,5	Lys35 (CO grubu O) ve (benzen halkası hidroksil H)
	3,251	-1,74	Ser36 (OH grubu H) ve (sülfonil grubu O)
	2,801	-2,5	Ser36 (OH grubu H) ve (izoksazol halkası N)

Çizelge 4.6 L2 ligandı ile MMD2 proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları

L2		
Amino asit kalıntısı	**ID**	**Toplam enerji**
Gln	40	-8,3962
Lys	35	-16,1874
Ser	32	-11,8842
Ser	36	-16,6617
Tyr	56	-1,2812
Pro	77	-1,4622
Leu	33	-4,6382
Lys	60	-0,9741

Sterik etkileşim Ser32 amino asiti ile gerçekleşmiştir. Ayrıca, Gln40, Lys60, Tyr56, Pro77 ve Leu33 amino asitleri aktif bölge dışında inhibitörü çevreleyen aminoasidi yan zincirleridir.

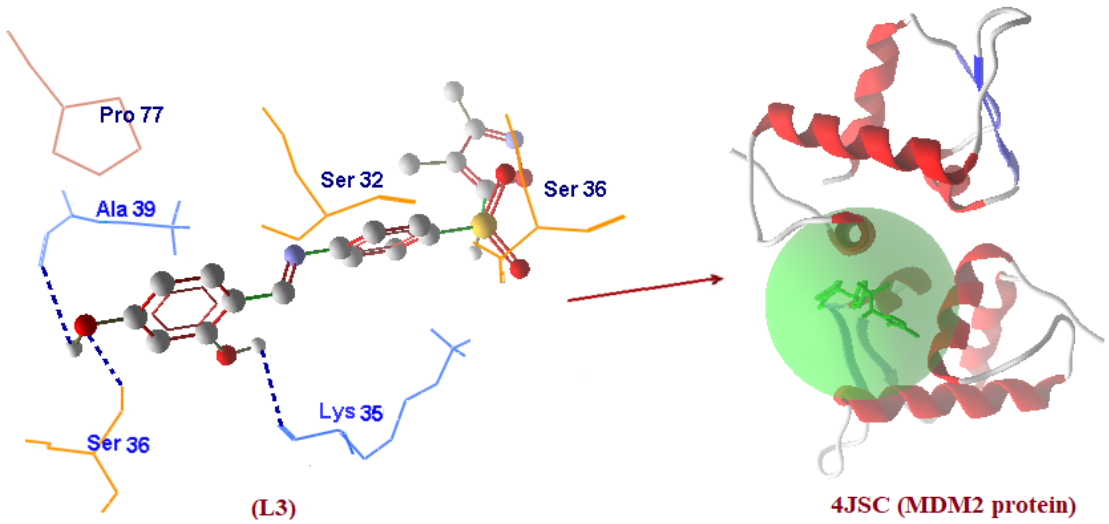
Şekil 4.4'de ise MDM2 proteini ile L2 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimi verilmektedir.



Şekil 4.4 MDM2 (PDB: 4JSC) ve L2 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimi ve aktif bölge ile etkileşiminin yapısı

4.2.3 L3 Ligandının doking sonuçları

L3 ligandın MDM2 proteini ile gerçekleştirdiği moleküler doking sonuçlarına göre; üç hidrojen bağı ve bir sterik etkileşim gerçekleşmiştir. Hidrojen bağı etkileşimleri ve sterik etkileşimler Şekil 4.5'de görülmektedir.



Şekil 4.5 L3 ligandın MMD2 (PDB: 4JSC) proteini ile etkileşiminde yaptığı muhtemel hidrojen bağı ve sterik etkileşimler (Yeşil bölge: aktif bölge; kalın mavi noktalar: hidrojen bağı etkileşimleri, bağlanmamış amino asitler, sterik etkileşimler)

Çizelge 4.7 L3 ligandının enzim ile muhtemel hidrojen bağı etkileşim sonuçları

L3			
Etkileşim Türü	**Uzunluk (Å)**	**Enerji (kcal/mol)**	**Etkileşimdeki amino asit ve molekülde etkileştiği atom**
Hidrojen Bağı	3,334	-1,33	Lys35 (CO grubu O) ve (benzen halkası OH grubu H)
	3,331	-1,34	Ala39 (CO grubu O) ve (benzen halkası OH grubu H)
	3,101	-2,49	Ser36 (CO grubu O) ve (benzen halkası OH grubu H)

Çizelge 4.8 L3 ligandı ile MMD2 proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları

L3		
Amino asit kalıntısı	**ID**	**Toplam enerji (kcal/mol)**
Leu	31	-3,6836
Lys	35	-8,6078
Ser	32	-12,4079
Ser	36	-4,7872
Gly	38	-4,8223
Pro	77	-2,4292
Leu	31	-4,6382
Lys	60	-3,6836

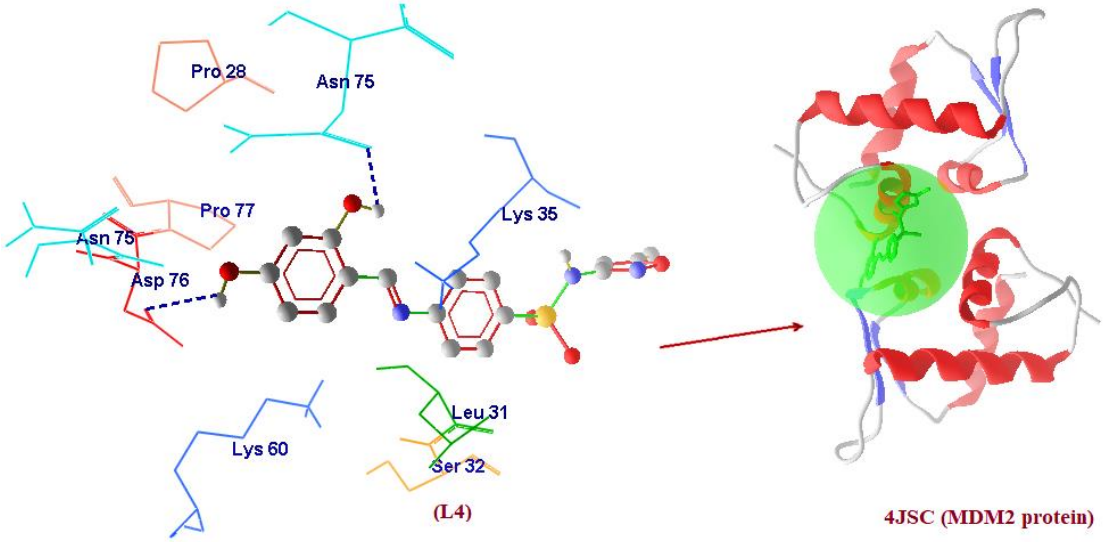
Hidrojen bağı etkileşimleri ve L3 ligandı ile MMD2 proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları ise sırasıyla Çizelge 4.7 ve Çizelge 4.8'de verilmektedir. MMD2 proteinin Lys35 amino asiti CO (karbonil) grubu O ile ligandın benzen halkası üzerindeki OH grubu hidrojeni, Ala39 amino asidi CO grubu oksijeni ile ligandın benzen halkası üzerindeki OH grubu hidtojeni ve Ser36 amino asidi CO grubu oksijeni ile ligandın benzen halkası üzerindeki OH grubu hirojeni olmak üzere üç hidrojen bağı yapmıştır. Burada ligantdaki O ve N atomları hidrojen bağı akseptörü olarak davranmış ve amino asitlerle hidrojen bağı oluşturmuştur. Sterik etkileşimler Ly35 amino asiti ile gerçekleşmiştir. Ayrıca, Leu31, Lys35, Ser32, Ser36, Gly38, Pro77, Leu31 ve Lys60 amino asitleri aktif bölge dışında inhibitörü çevreleyen aminoasidi yan zincirleridir. MDM2 proteini ile L3 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimi Şekil 4.6'da verilmektedir.



Şekil 4.6 MDM2 (PDB: 4JSC) ve L3 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimi ve aktif bölge ile etkileşiminin yapısı

4.2.4 L4 Ligandının doking sonuçları

L4 ligandın MDM2 proteini ile gerçekleştirdiği moleküler doking sonuçlarına göre; iki hidrojen bağı ve iki sterik etkileşim gerçekleşmiştir. Hidrojen bağı etkileşimleri ve sterik etkileşimler Şekil 4.7'da görülmektedir.



Şekil 4.7 L4 ligandın MMD2 (PDB: 4JSC) proteini ile etkileşiminde yaptığı muhtemel hidrojen bağı ve sterik etkileşimler (Yeşil bölge: aktif bölge; kalın mavi noktalar: hidrojen bağı etkileşimleri, bağlanmamış amino asitler, sterik etkileşimler)

Çizelge 4.9 L4 ligandının enzim ile muhtemel hidrojen bağı etkileşim sonuçları

L4			
Etkileşim Türü	Uzunluk (Å)	Enerji (kcal/mol)	Etkileşimdeki amino asit ve molekülde etkileştiği atom
Hidrojen Bağı	2,889	-2,50	Asp76 CO_2 grubu O) ve (benzen halkası hidroksil H)
	3,098	-2,50	Asn75 (CO grubu O) ve (benzen halkası hidroksil H)

Çizelge 4.10 L4 ligandı ile MMD2 proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları

L4		
Amino asit kalıntısı	**ID**	**Toplam enerji**
Lys	35	-21,7598
Ser	32	-3,5898
Ser	36	-12,3785
Gly	38	-5,9503
Pro	77	-4,1109
Lys	60	-8,3678

Hidrojen bağı etkileşimleri ve L4 ligandı ile MMD2 proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları ise sırasıyla Çizelge 4.9 ve Çizelge 4.10'da verilmektedir. MMD2 proteinin Asp76 amino asiti CO_2 grubu O ile ligandın benzen halkası üzerindeki OH grubu hidrojeni ve Asn75 amino asidi CO grubu oksijeni ile ligandın benzen halkası üzerindeki OH grubu hidrojeni olmak üzere iki hidrojen bağı yapmıştır. Burada ligantdaki O ve N atomları hidrojen bağı akseptörü olarak davranmış ve amino asitlerle hidrojen bağı oluşturmuştur. Sterik etkileşimler Ly35 ve Pro77 amino asitleri ile gerçekleşmiştir. Ayrıca, Lys35, Ser32, Ser36, Gly38, Pro77 ve Lys60 amino asitleri aktif bölge dışında inhibitörü çevreleyen aminoasidi yan zincirleridir.

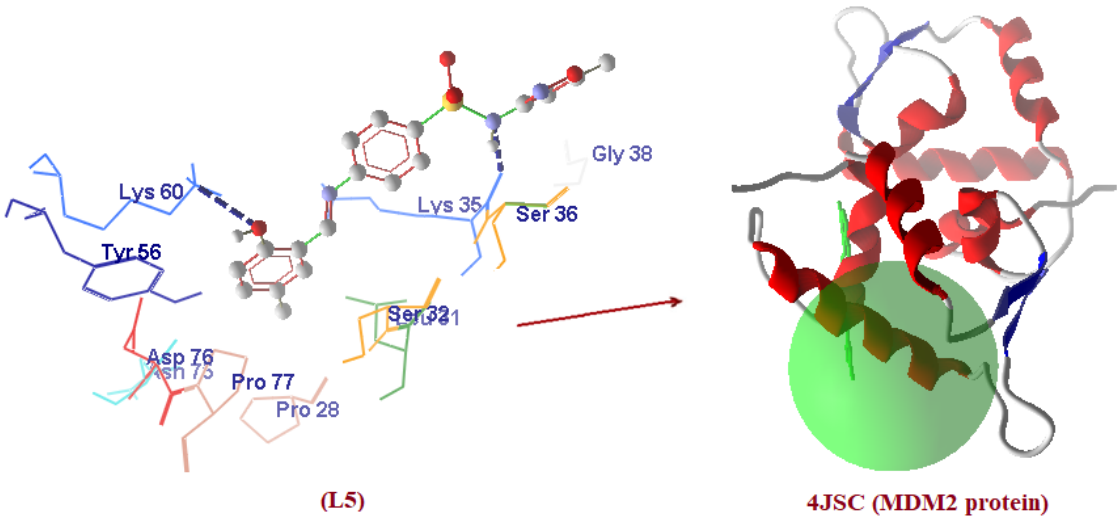
MDM2 proteini ile L4 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimi Şekil 4.8'de verilmektedir.



Şekil 4.8 MDM2 (PDB: 4JSC) ve L4 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimi ve aktif bölge ile etkileşiminin yapısı

4.2.5 L5 Ligandının doking sonuçları

L5 ligandın MDM2 proteini ile gerçekleştirdiği moleküler doking sonuçlarına göre; iki hidrojen bağı etkileşimi gerçekleşmiştir. Hidrojen bağı etkileşimleri Şekil 4.9'de görülmektedir.



Şekil 4.9 L5 ligandın MMD2 (PDB: 4JSC) proteini ile etkileşiminde yaptığı muhtemel hidrojen bağı ve sterik etkileşimler (Yeşil bölge: aktif bölge; kalın mavi noktalar: hidrojen bağı etkileşimleri, bağlanmamış amino asitler, sterik etkileşimler)

Çizelge 4.11 L5 ligandının enzim ile muhtemel hidrojen bağı etkileşim sonuçları

L5			
Etkileşim Türü	**Uzunluk (Å)**	**Enerji (kcal/mol)**	**Etkileşimdeki molekül ve molekülde etkileştiği atom**
Hidrojen Bağı	2,588	-2,49	Lys60 (NH_3 grubu H) ve (benzen halkası hidroksil O)
	2,338	2,12	Lys35 (NH grubu H) ve (NH grubu N)

Çizelge 4.12 L5 ligandı ile MMD2 proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları

L5		
Amino asit kalıntısı	**ID**	**Toplam enerji**
Lys	35	-26,2171
Ser	32	-10,1782
Ser	36	-12,3785
Asp	76	-0,7159
Leu	31	-3,0759
Lys	60	-3,3651
Tyr	56	0,7723

Hidrojen bağı etkileşimleri ve L5 ligandı ile MMD2 proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları ise sırasıyla Çizelge 4.11 ve Çizelge 4.12'de verilmektedir. MMD2 proteinin Lys60 amino asiti NH_3 grubu protonu ile ligandın benzen halkası üzerindeki OH grubu oksijeni ve Lys35 amino asidi NH grubu protonu ile ligandın sülfonil grubuna bağlı NH grubu azotu ile olmak üzere iki hidrojen bağı yapmıştır. Burada ligantdaki O ve N atomları hidrojen bağı akseptörü olarak davranmış ve amino asitlerle hidrojen bağı oluşturmuştur. MMD2 proteini ve L5 kompleksi sterik etkileşimde bulunmamıştır. Lys35, Ser32, Asp76, Leu31, Tyr56 ve Lys60 amino asitleri aktif bölge dışında inhibitörü çevreleyen aminoasidi yan zincirleridir.

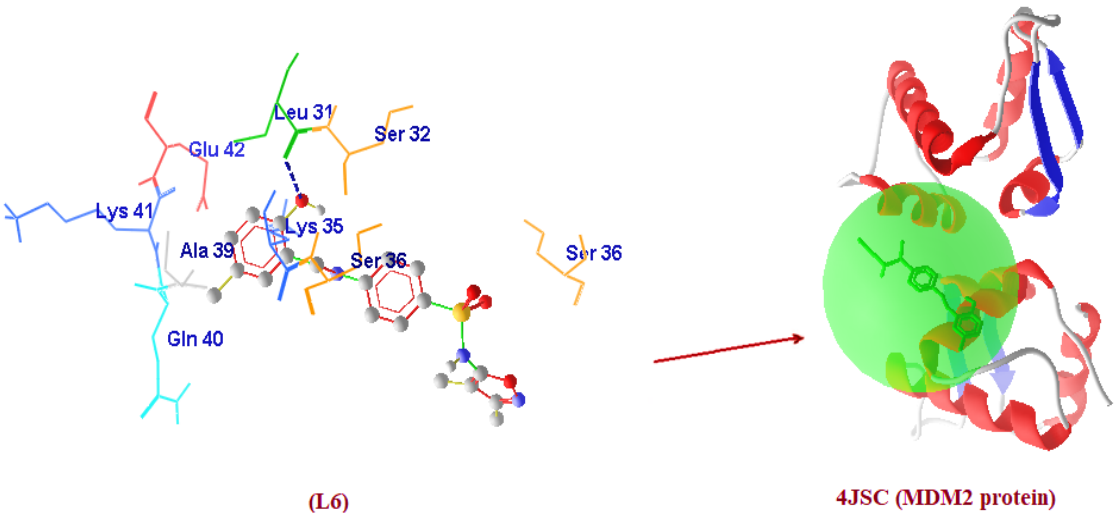
MDM2 proteini ile L5 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimleri Şekil 4.10'de verilmiştir.



Şekil 4.10 MDM2 (PDB: 4JSC) ve L5 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimi ve aktif bölge ile etkileşiminin yapısı

4.2.6 L6 Ligandının doking sonuçları

L6 ligandın MDM2 proteini ile gerçekleştirdiği moleküler doking sonuçlarına göre; bir hidrojen bağı etkileşimi gerçekleşmiştir. Hidrojen bağı etkileşimleri Şekil 4.11'de görülmektedir.



Şekil 4.11 L6 ligandın MMD2 (PDB: 4JSC) proteini ile etkileşiminde yaptığı muhtemel hidrojen bağı ve sterik etkileşimler (Yeşil bölge: aktif bölge; kalın mavi noktalar: hidrojen bağı etkileşimleri, bağlanmamış amino asitler, sterik etkileşimler)

Çizelge 4.13 L6 ligandının enzim ile muhtemel hidrojen bağı etkileşim sonuçları

L6			
Etkileşim Türü	**Uzunluk (Å)**	**Enerji (kcal/mol)**	**Etkileşimdeki amino asit ve molekülde etkileştiği atom**
Hidrojen Bağı	2,601	-2,50	Leu31 (NH grubu H) ve (benzen halkası hidroksil O)

Çizelge 4.14 L6 ligandı ile MMD2 proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları

L6		
Amino asit kalıntısı	**ID**	**Toplam enerji**
Lys	35	-10,5566
Ser	36	-12,6051
Gln	40	-5,1762
Gly	38	-10,2412
Ala	39	-0,5913
Ala	37	-15,8667
Tyr	56	-1,2289
Ala	59	-2,1725
Gln	55	-8,9741

Hidrojen bağı etkileşimlerinin enerjileri ve L6 ligandı ile MMD2 proteini arasındaki önemli amino asitler ve bunların bağlanma gücüne katkıları sırasıyla Çizelge 4.13 ve Çizelge 4.14'de verilmektedir. MMD2 proteini Leu31 amino asitinin NH grubu protunu ile ligandın benzen halkası üzerindeki OH grubu oksijeni bir hidrojen bağı yapmıştır. Burada ligantdaki O ve N atomları hidrojen bağı akseptörü olarak davranmış ve amino asitlerle hidrojen bağı oluşturmuştur. MMD2 proteini ve L6 kompleksi sterik etkileşimde bulunmamıştır. Lys35, Ser36, Gln40, Gly38, Ala39, Ala37, Tyr56, Ala59 ve Gln55 amino asitleri aktif bölge dışında inhibitörü çevreleyen aminoasidi yan zincirleridir.

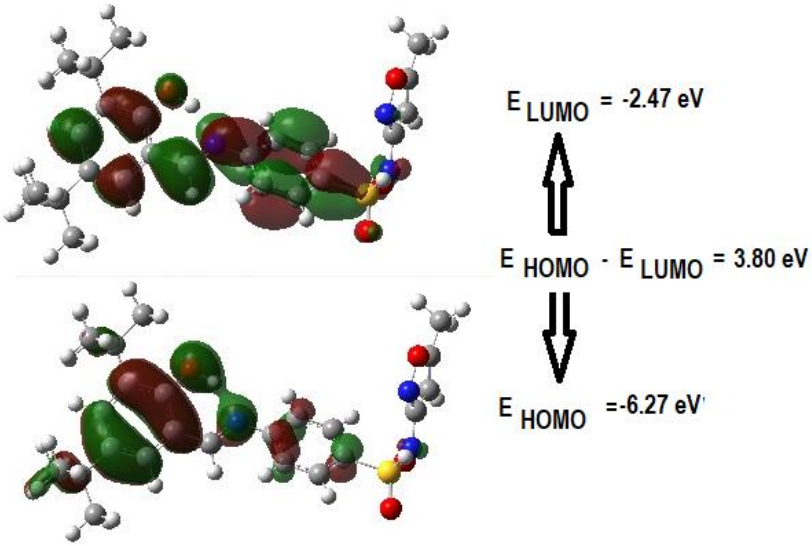
MDM2 proteini ile L6 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimleri Şekil 4.12'de verilmiştir.



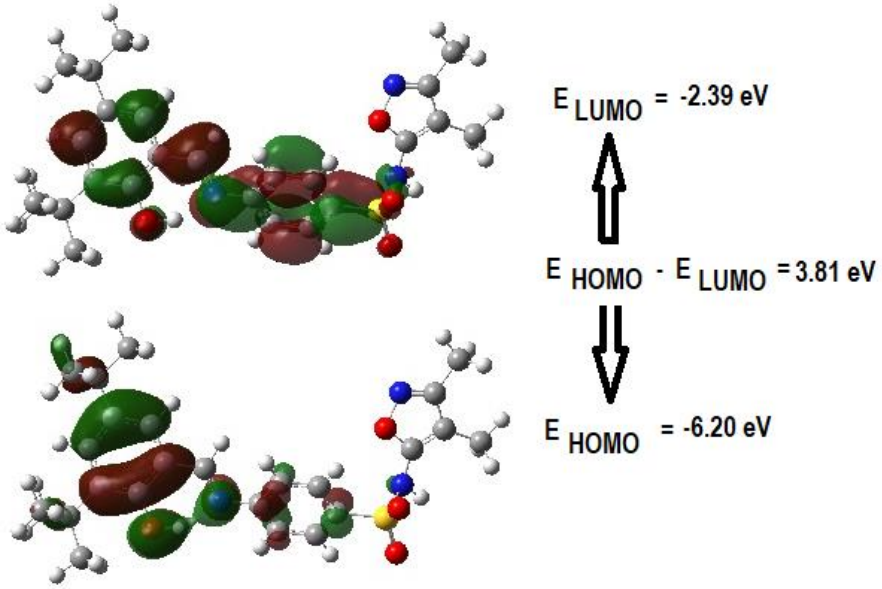
Şekil 4.12 MDM2 (PDB: 4JSC) ve L6 ligandı kompleksinin şerit şeklindeki gösterimi ve aktif bölge ile etkileşiminin yapısı

4.3 Molekül Orbital Yapılarının İncelenmesi

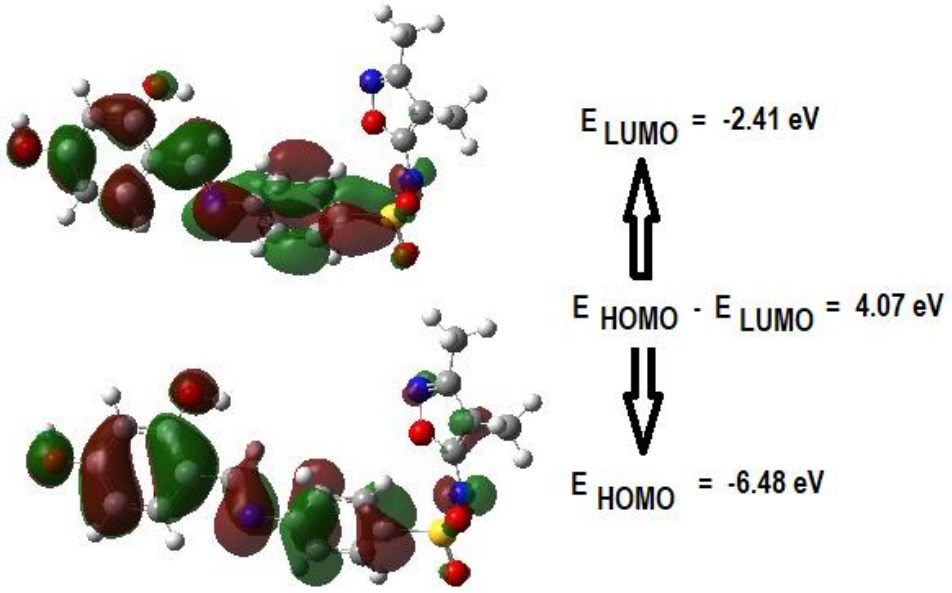
Elektronların yer aldığı en yüksek dolu moleküler orbital HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) ve elektronlarca doldurulmamış en düşük boş moleküler orbital LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), kimyasal reaksiyonların gerçekleştirildiği ana orbitallerdir. Elektronik geçiş absorbsiyonu, taban durumdan ilk uyarılmış seviyeye geçişe karşılık gelir ve aslında bir elektronun absorsiyon olayı ile alt taban durumundan (HOMO), üst enerji seviyesine (LUMO) uyarılması olarak ifade edilir. E_{HOMO} ile E_{LUMO} enerjileri arasındaki enerji farkı aralığına "**band gap**" denir ve moleküllerin kararlığı için oldukça önemli bir parametredir. Etkileşen moleküler orbitallerin enerji seviyeleri ne kadar birbirine yakınsa yani ΔE enerji farkı ne kadar küçükse reaktantların etkileşimi ve reaksiyon o kadar kolay olacaktır. Daha büyük enerji boşluğuna (ΔEgap) sahip moleküllerde, elektron dağılımı daha az olduğundan, kutuplanma düşük olur ve iyi bir kimyasal stabilite gösterirler. Bu tür moleküllere aynı zamanda sert moleküller de denir. Küçük bir enerji boşluğuna sahip moleküller ise elektron dağılımı kolayca yönlendirilebildiğinden, iyi bir şekilde polarize edilebilirler ve genellikle yüksek bir kimyasal reaktiviteye sahiptirler. Bu tür moleküllere de yumuşak moleküller denir. Bileşiklerin HOMO ve LUMO orbitallerine ait üç boyutlu grafikler Şekil 4.13-Şekil 4.18'de verilmiştir.



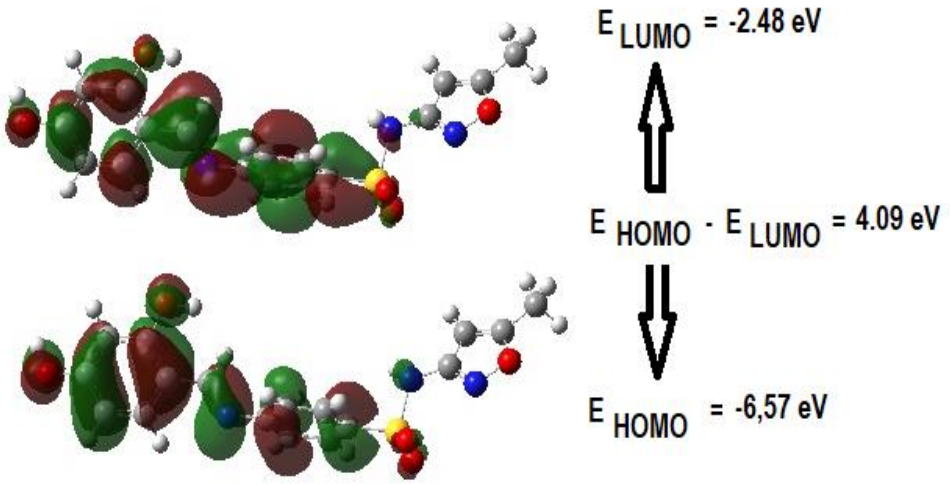
Şekil 4.13 L1 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı



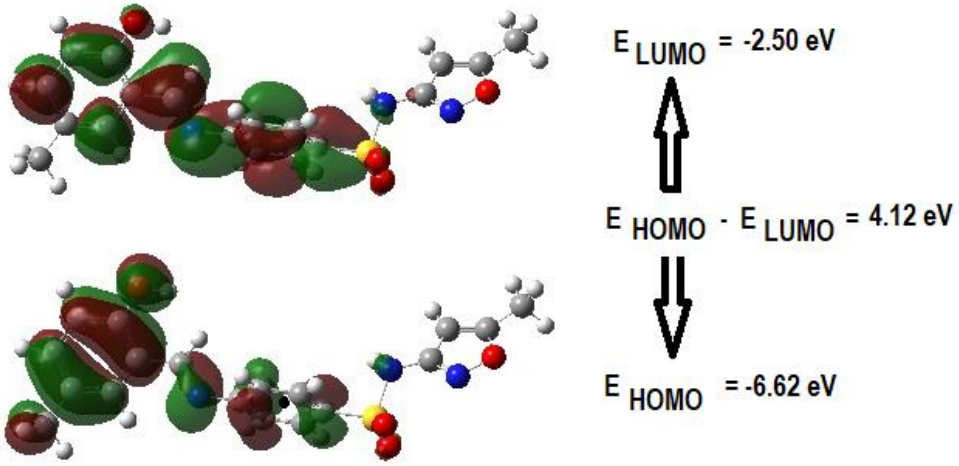
Şekil 4.14 L2 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı



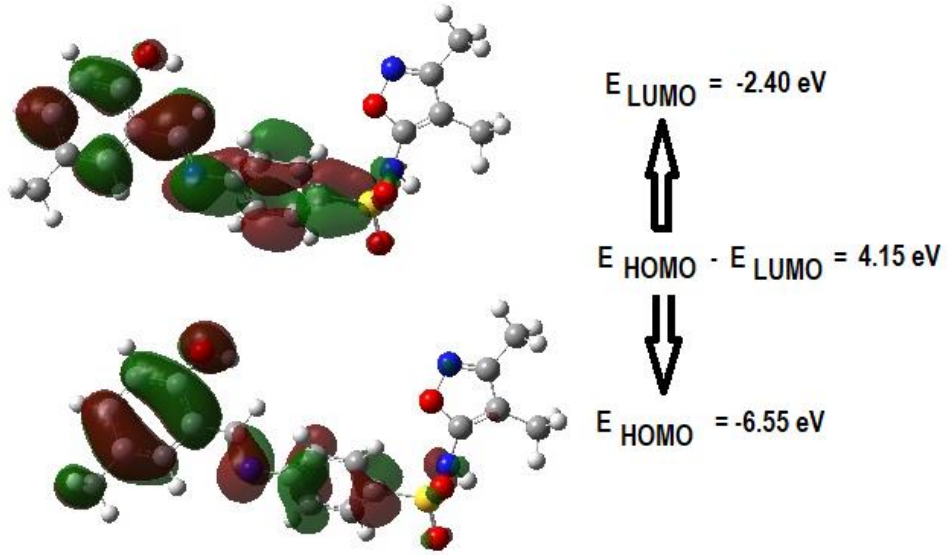
Şekil 4.15 L3 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı



Şekil 4.16 L4 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı



Şekil 4.17 L5 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı



Şekil 4.18 L6 ligandına ait HOMO-LUMO moleküler orbital enerji diyagramı

Bileşiklerin HOMO-LUMO orbitallerine ait moleküler orbital yüzeyleri incelendiğinde HOMO ve LUMO orbitallerinin moleküller üzerinde izoksazol halkası dışındaki bölgelere (imin, -NH ve benzen grubu üzerinde) homojen bir şekilde bir dağıldığı görülmektedir. Diğer taraftan L1, L2, L3, L4, L5 ve L6 moleküllerinin HOMO-LUMO enerji farkı sırasıyla 3,80 eV, 3,81 eV, 4,07 eV, 4,09 eV, 4,12 eV ve 4,15 eV olarak hesaplanmıştır. Bileşikler HOMO-LUMO enerji boşluğu açısından değerlendirildiğinde L6>L5>L4>L34>L2>L1 şeklinde bir sıralama elde edilmiştir. Buna göre en sert ve

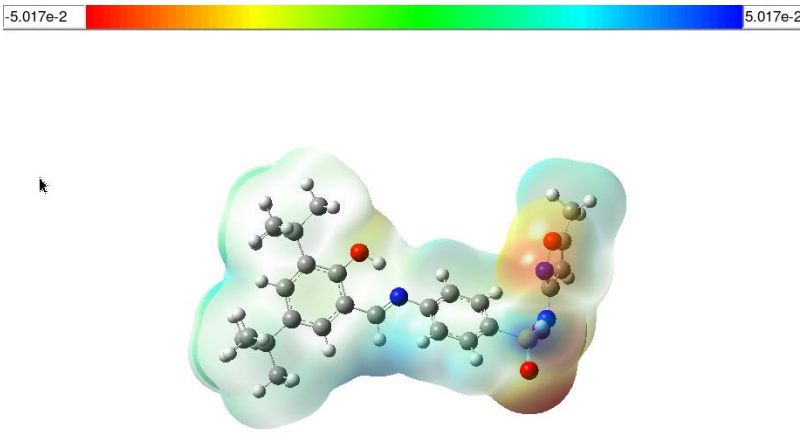
kararlı molekülün L6 olduğu belirlenmiştir. Yapılan hesaplamalar en yumuşak ve reaktif molekülün ise L1 olduğunu göstermiştir.

HOMO-LUMO'lar ligandların proteinlerle etkileşimlerine katkı sağlayabilmesi amacıyla hesaplanmıştır. Hesaplanan HOMO-LUMO enerji farklarından en yumuşak ve reaktif ligandın 3,80 eV ile L1 olduğu, en sert ve en az reaktif olan ligandın ise 4,15 eV ile L6 olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç, moleküler doking çalışmalarından elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde oldukça yarar sağlamıştır. Moleküler doking sonuçları incelendiğinde 4JSC kodlu MDM2 proteini ile en iyi etkileşimi L1 ligandının, en az etkileşimi ise L6 ligandının gösterdiği tespit edilmiştir. Buradan HOMO-LUMO enerji boşluğu küçük olup yumuşak olarak nitelendirilen ligandların proteinlerle daha iyi etkileşime girdiği söylenebilir. Bu sonuçların potansiyel antikanser ilaç geliştirme çalışmalarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

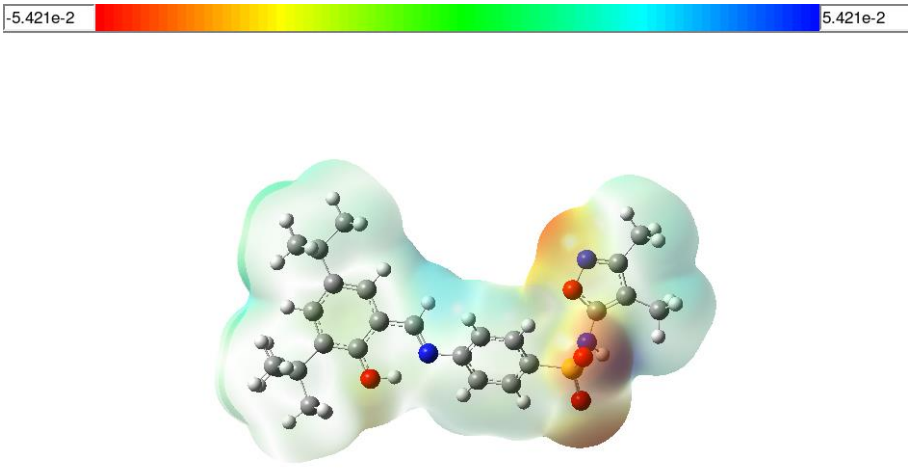
4.4 Elektrostatik Potansiyel Yüzey Haritası (MEP)

Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası, hesaplanan elektron yoğunluğunun yüzeyinin renk kodlu bir haritasıdır. Yüzeydeki elektrostatik potansiyelin farklı değerleri farklı renklerle gösterilmiştir. MEP haritası üzerinde negatifliğin fazla olduğu potansiyel bölgeler kırmızı renkle, pozitifliğin en fazla olduğu bölgeler ise mavi renkle gösterilmektedir. MEP görüntüsünde yer alan, yeşil-sarı renkli olan bölgeler ise bileşiklerin üzerindeki elektronegatifliğin düşük olduğu ara potansiyel bölgelerini göstermektedir. Moleküllerin birbirine yaklaşması durumunda moleküllerin MEP'inin, molekül etkileşimlerinde önemli bir etkiye sahip olduğu göz önüne alınırsa, negatifliğin en fazla olduğu bölgeler elektrofilik, pozitifliğinin en fazla olduğu bölgeler de nükleofilik bölge olarak tanımlanabilir (Öztürk vd. 2019). Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP), elektronik yoğunlukla ilişkilidir ve elektrofilik saldırı ve nükleofilik reaksiyonlar ile hidrojen bağı etkileşimleri için bölgeleri anlamada çok faydalı bir tanımlayıcıdır. Çalışılan bileşikler için reaktif elektrofilik ve nükleofilik saldırı bölgelerini tahmin etmek için, DFT/B3LYP/6-311**G (d, p) yöntemini kullanan ligand ve komplekslerin MEP'lerinin 3D çizimleri Şekil 4.19-Şekil 4.24'de gösterilmektedir.

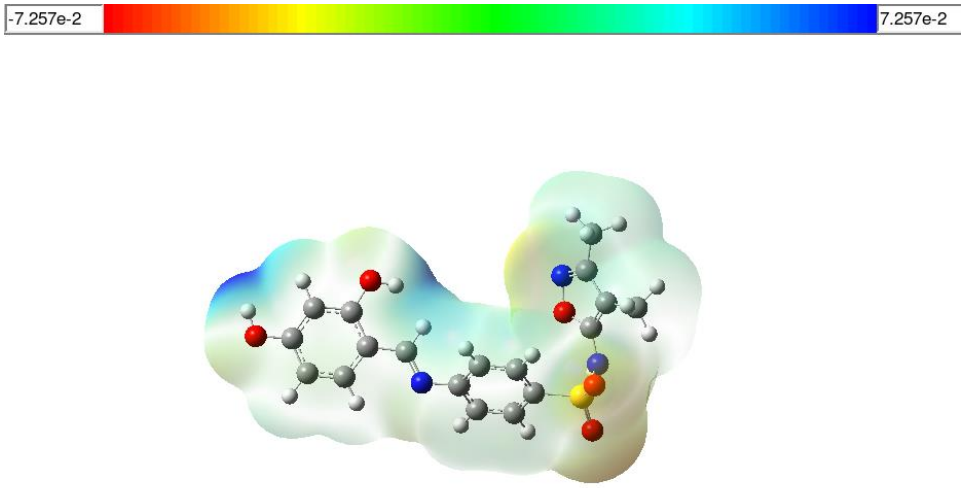
Bileşiklerin MEP görüntülerine göre, kırmızı renkli bölgelerin (negatif) sülfonil grupları, -NH grubu ve izoksazol halkasındaki oksijen ve azot atomları etrafında lokalize olduğunu göstermiştir. Buna dayanarak, bu bölgeler bir elektrofilik saldırı için en uygun yerler olarak kabul edilebilir. Bir nükleofilik saldırı için dikkate alınan olası yerleri gösteren mavi renkli bölgeler (pozitif), benzene halkası, benzene halkası üzerindeki hidroksi grubu ve imin (C=N) grubu etrafında lokalizedir.



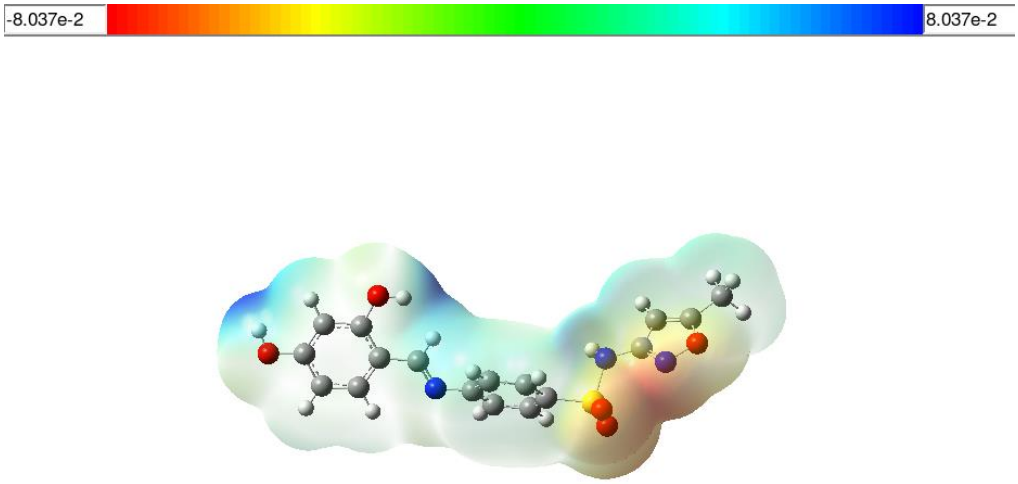
Şekil 4.19 L1 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi



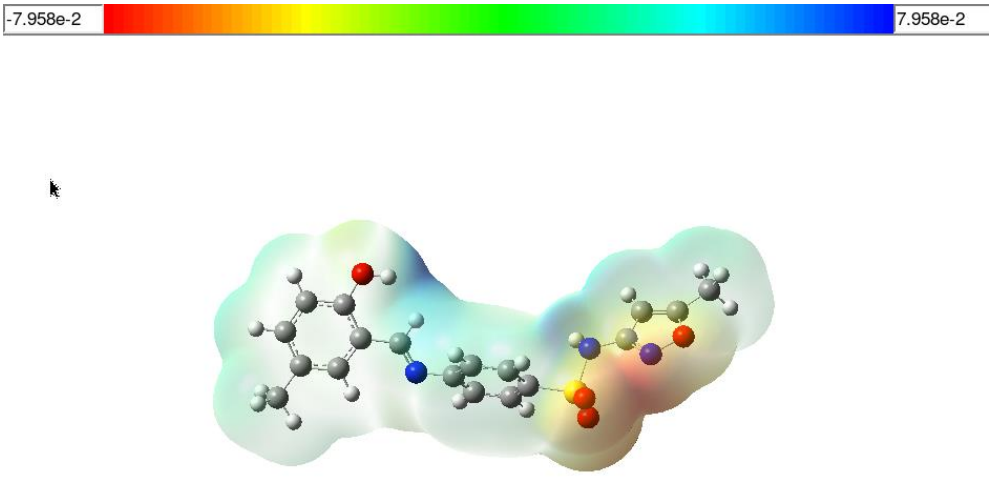
Şekil 4.20 L2 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi



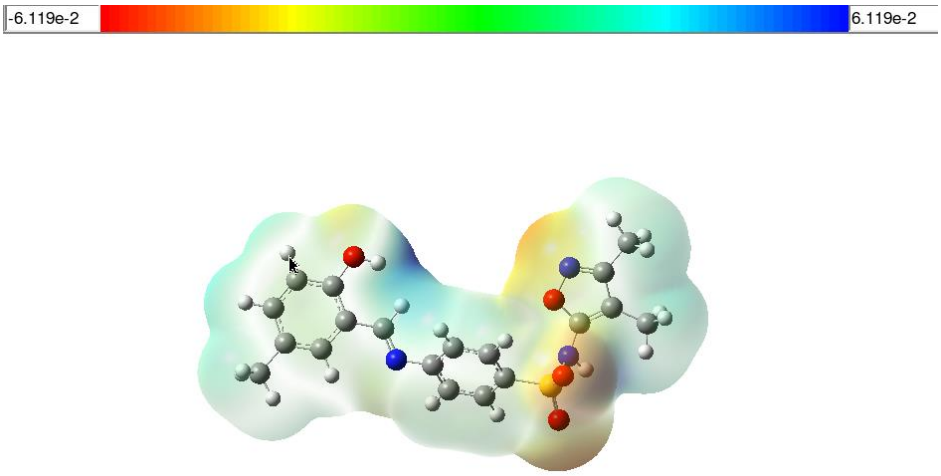
Şekil 4.21 L3 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi



Şekil 4.22 L4 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi



Şekil 4.23 L5 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi



Şekil 4.24 L6 ligandının moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi

4.5 ADME Özellikleri

Teorik çalışmalar; deneysel çalışmaların başlangıcında bileşiklerin, ilaç adayı olabilmesi için sahip olması gereken farmakolojik ve toksikolojik özelliklerinin hesaplanmasını sağlayarak ilaç olup olamayacakları konusunda bir öngörüde bulunmamızı sağlamaktadır. ADME çalışmaları, bir bileşiğin biyolojik sisteme girişinden itibaren sistem dışarı atılmasına kadar olan süreci sırasıyla absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon olaylarını matematiksel modeller kullanarak tanımlamaktadır. Bu kapsamda

hesaplanan fizikokimyasal parametreler SwissADME web sunucusu üzerinden elde edilmiştir. ADME sonuçları her bir bileşik için biyoyararlanım radarı, fizikokimyasal özellikler, lipofilisite, suda çözünürlük, farmakokinetik özellikler, ilaç benzerliği ve medisinal kimya açısından incelenmiştir.

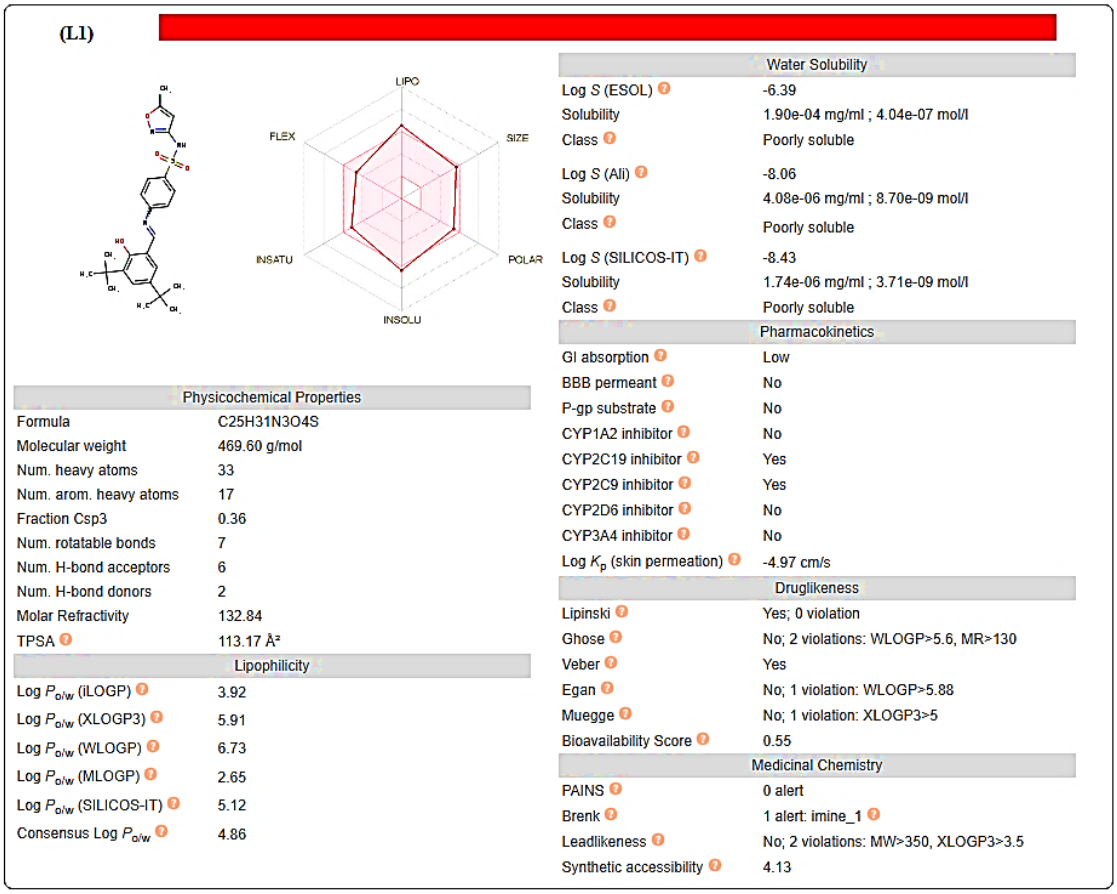
Çizelge 4.15 Biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal şartlar

Fizikokimyasal Özellikler	**Aralıklar**
LIPO (lipofilisite)	-0,7 <XLOGP <+5,0
SIZE (boyut)	150 g/mol <MW<500 g/mol
POLAR (polarite)	20 $Å^2$<TPSA <130 $Å^2$
INSOLU (suda çözünürlük)	0 <Log S (ESOL) <6
INSATU (doygunluk)	0,25<Fraction Csp^3<1
FLEX (esneklik)	0 <Dönebilen bağsayısı <9

Biyoyararlanım radarı bölgesi fizikokimyasal parametreleri kullanarak ilaç benzeri kabul edilebilecek maddeleri pembe alan olarak tanımlamaktadır. Bu bölge için geçerli şartlar Çizelge 4.15'de verilen lipofilite (LIPO), moleküler boyut (SIZE), polarite (POLAR), çözünürlük (INSOLU), esneklik (FLEX) ve doygunluk (INSATU) olarak verilmektedir. Bileşiklere ait belirlenen biyoyararlanım radarı bölgeleri Şekil 4.25-4.35'da verilmiştir.

4.5.1 L1 Ligandı ADME ve hedef tahmini sonuçları

Şekil 4.25'deki biyoyararlanım radarı grafiğine bakıldığında L1 ligandının, XLOGP3 (lipofilisite) hariç tüm özelliklerinin pembe alan içerisinde yer aldığı görülmektedir. Lipofilisite (XLOGP3) Çizelge 4.15'de belirtilen değerler (-0,7 <XLOGP <+5,0) arasında bulunmayıp biraz yüksek bir değer (5,91) olarak hesaplanmıştır. Bileşiğin diğer özellikleri olan SIZE (boyut), POLAR (polarite), INSOLU (suda çözünürlük), FLEX (esneklik), INSATU (doygunluk) uygun aralıklarda hesaplanmıştır.



Şekil 4.25 L1 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

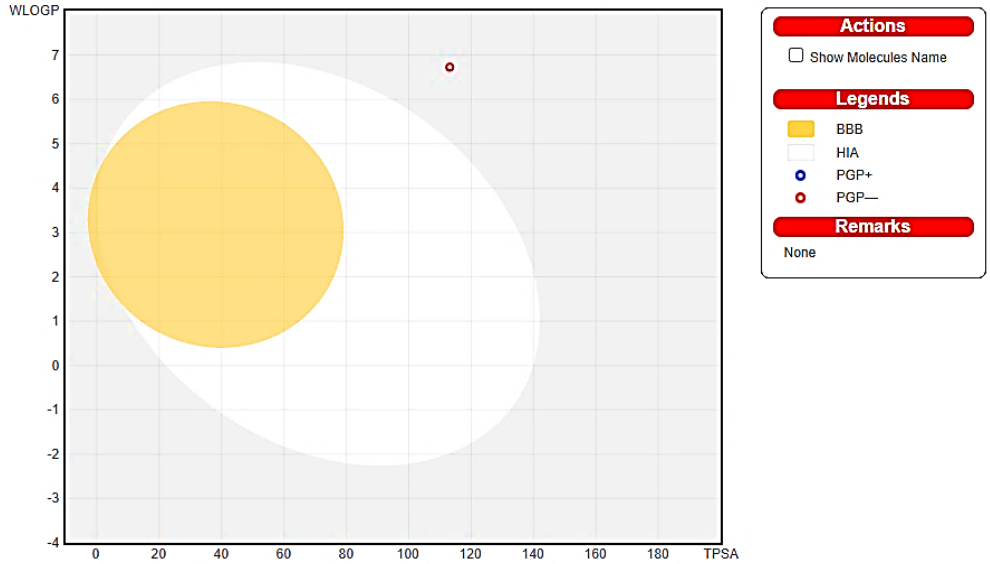
L1 ligandı fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirildiğinde; moleküler ağırlığının 469,60 g/mol olduğu görülmektedir. Bu değer ilaç olabilme sınırları (150 g/mol <MW<500 g/mol) içerisindedir. TPSA değeri 140 $Å^2$' den büyük olması hücre membranlarından geçişi zorlaştırdığından TPSA değeri 140 $Å^2$'den küçük olmalıdır (Lipinski et al. 1997). L1 ligandının TPSA değeri 113,17 $Å^2$ olarak hesaplanmıştır.

Lipofilisite, su ve lipid ortamı arasındaki dağılmadır. İlaç molekülleri, hedef bölgelerine ulaşmak için bağırsak, deri ve kan-beyin bariyeri gibi çeşitli biyolojik membranları geçmek zorundadır. Bundan dolayı olarak bir bileşiğin belirli oranlarda hem suda hem yağda çözünmesi gerekmektedir (Mermer and Alyar 2022). Şekil 4.25'de verilen lipofilisite çeşitleri farklı kişiler tarafından farklı matematiksel eşitlikler kullanılarak elde edilmiş lipofilisite çeşitleridir. L1 ligandının CLogPo/w (ortalama lipofilisite) değeri 4,86 olarak hesaplanmıştır.

Çözünürlük ilaç geliştirme çalışmalarında temel öneme sahip özelliklerdendir. Bunun nedeni ise ilaç molekülü hedefine ulaşabilmek için çözünür özellikte olmasından kaynaklanmaktadır. Log Sw, verilen karışımda çözünebilen maksimum ilaç miktarı olarak tanımlanmaktadır. Şekil 4.25 incelendiğinde L1 ligandı çözünürlüğünün, tüm çözünürlük türlerine göre zayıf çözünür (poorly soluble) olduğu görülmektedir.

L1 bileşiği farmakokinetik olarak da incelenmiştir. Sitokrom P450 (CYP) inhibitörleri, karaciğerde bulunan ve birçok ilacın metabolizmasından sorumlu olan önemli enzimlerdir. Bu nedenle, belirli bir bileşiğin bir sitokrom P450 substratı olup olmayacağının değerlendirilmesi önemlidir. İlaç metabolizmasından sorumlu iki ana izoformu 2D6 ve 3A4'tür (Wojcikoswski et al. 2020). Beş tane ana sitokrom izoformunun (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) substratı olduğu tahmin edilmektedir. Şekil 4.25'ye göre L1 ligandının CYP2C9 ve CYP2C19 izoformlarının inhibitörü olduğu söylenebilir.

Şekil 4.26'de verilen BOILED-Egg grafiğinde ADME parametreleri olan GI (gastrointestinal absorpsiyonu) ve BBB (kan-beyin bariyeri) tahmin edilmiştir. Bu gösterimde sarı bölge muhtemel BBB geçirgenliği için, beyaz bölge ise muhtemel GI emilimi için olan alanlar içermektedir. Bunun yanında mavi noktalar (PGP+), P-gp aktif olarak substratı olduğunu ve kırmızı noktalar (PGP-) P-gp'nin substratı olmadığını göstermektedir. İncelenen ligandın dış gri bölgede çıkması, düşük emilim ve düşük beyin geçirgenliğine sahip olacağının ve kırmızı noktaya sahip olması (PGP-) P-gp'nin substratı olmadığının tahmin edildiği anlamına gelmektedir (Pamyatip et al. 2020).



Şekil 4.26 L1 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı

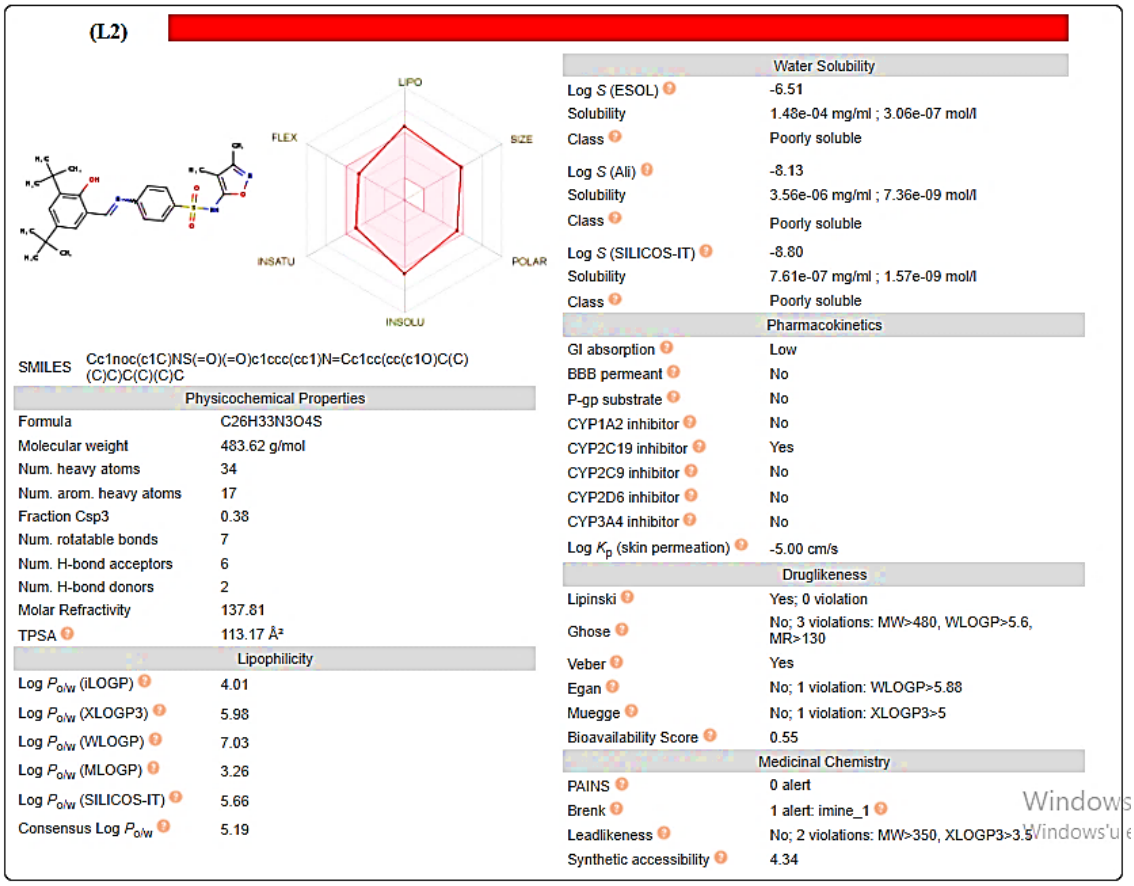
L1 ligandı ilaç benzerliği açısından; büyük ilaç şirketlerinin tescilli ilaçlarının kalitesini artırmayı amaçlayarak kullandığı beş farklı filtereye Lipinski-Pfizer, Ghose-Amgen, Veber-GSK, Egan-Pharmacia ve Muegge-Bayer göre değerlendirilmiştir. L1 ligandının Lipinski ve Veber'in filtrelerine göre tüm şartları sağladığı, Ghose'ye göre 2 ihlali, diğer filtrelere göre ise 1'er ihlali olduğu görülmektedir.

İlaç adayı bileşik olan L1 ligandı, medisinal kimya açısından; PAINS, Brernk, Lead-likeness ve sentetik erişilebilirlik açısından değerlendirildiğinde; PAINS'de uyarı vermediği, Brenk'te ise bir (1) uyarı verdiği, Lead-likeness ise iki (2) uyarı verdiği görülmektedir. Sentetik erişilebilirlik, ilaç benzeri moleküllerin sentez kolaylığının bir ölçüsüdür. Sentetik erişilebilirliğinin 1 (yapımı kolay) ile 10 (yapılması çok zor) arasında bir puan olarak değerlendirilmektedir. L1 ligandının sentetik erişilebilirlik skoru 4,34 olarak hesaplanmıştır.

4.5.2 L2 Ligandı ADME ve hedef tahmini sonuçları

Şekil 4.27'daki biyoyararlanım radarı grafiğine bakıldığında L2 ligandının, XLOGP3 (lipofilisite) hariç tüm özelliklerinin pembe alan içerisinde yer aldığı görülmektedir. Lipofilisite (XLOGP3) Çizelge 4.15'de belirtilen değerler (-0,7 <XLOGP <+5,0) arasında bulunmayıp biraz yüksek bir değer (5,98) olarak hesaplanmıştır. Bileşiğin diğer

özellikleri olan SIZE (boyut), POLAR (polarite), INSOLU (suda çözünürlük), FLEX (esneklik), INSATU (doygunluk) uygun aralıklarda hesaplanmıştır.



Şekil 4.27 L2 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

L2 ligandı fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirildiğinde; moleküler ağırlığının 483,62 g/mol olduğu görülmektedir. Bu değer ilaç olabilme sınırları (150 g/mol <MW<500 g/mol) içerisindedir. TPSA değeri 140 $Å^2$' den büyük olması hücre membranlarından geçişi zorlaştırdığından TPSA değeri 140 $Å^2$'den küçük olmalıdır (Lipinski et al. 1997). L2 ligandının TPSA değeri 113,17 $Å^2$ olarak hesaplanmıştır.

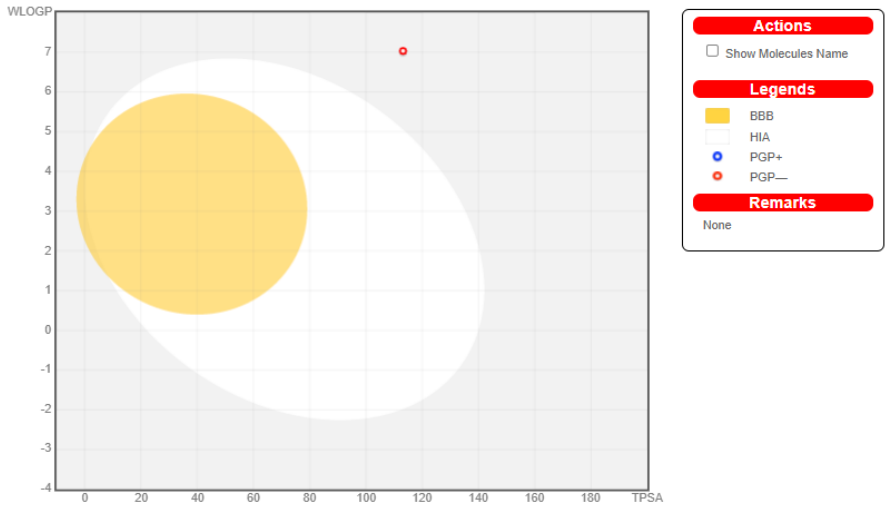
Lipofilisite, su ve lipid ortamı arasındaki dağılmadır. İlaç molekülleri, hedef bölgelerine ulaşmak için bağırsak, deri ve kan-beyin bariyeri gibi çeşitli biyolojik membranları geçmek zorundadır. Bundan dolayı olarak bir bileşiğin belirli oranlarda hem suda hem yağda çözünmesi gerekmektedir (Mermer and Alyar 2022). Şekil 4.27'da verilen lipofilisite çeşitleri farklı kişiler tarafından farklı matematiksel eşitlikler kullanılarak elde

edilmiş lipofilisite çeşitleridir. L2 ligandının CLogPo/w (ortalama lipofilisite) değeri 5,19 olarak hesaplanmıştır.

Çözünürlük ilaç geliştirme çalışmalarında temel öneme sahip özelliklerdendir. Bunun nedeni ise ilaç molekülü hedefine ulaşabilmek için çözünür özellikte olmasından kaynaklanmaktadır. Log Sw, verilen karışımda çözünebilen maksimum ilaç miktarı olarak tanımlanmaktadır. Şekil 4.27 incelendiğinde L2 ligandı çözünürlüğünün, tüm çözünürlük türlerine göre zayıf çözünür (poorly soluble) olduğu görülmektedir.

L2 bileşiği farmakokinetik olarak da incelenmiştir. Sitokrom P450 (CYP) inhibitörleri, karaciğerde bulunan ve birçok ilacın metabolizmasından sorumlu olan önemli enzimlerdir. Bu nedenle, belirli bir bileşiğin bir sitokrom P450 substratı olup olmayacağının değerlendirilmesi önemlidir. İlaç metabolizmasından sorumlu iki ana izoformu 2D6 ve 3A4'tür (Wojcikowski et al. 2020). Beş tane ana sitokrom izoformunun (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) substratı olduğu tahmin edilmektedir. Şekil 4.27'e göre L2 ligandının CYP2C19 izoformunun inhibitörü olduğu söylenebilir.

Şekil 4.28'de verilen BOILED-Egg grafiğinde ADME parametreleri olan GI (gastrointestinal absorpsiyonu) ve BBB (kan-beyin bariyeri) tahmin edilmiştir. Bu gösterimde sarı bölge muhtemel BBB geçirgenliği için, beyaz bölge ise muhtemel GI emilimi için olan alanlar içermektedir. Bunun yanında mavi noktalar (PGP+), P-gp aktif olarak substratı olduğunu ve kırmızı noktalar (PGP-) P-gp'nin substratı olmadığını göstermektedir. İncelenen ligandın dış gri bölgede çıkması, düşük emilim ve düşük beyin geçirgenliğine sahip olacağının ve kırmızı noktaya sahip olması (PGP-) P-gp'nin substratı olmadığının tahmin edildiği anlamına gelmektedir (Panyatip et al. 2020).



Şekil 4.28 L2 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı

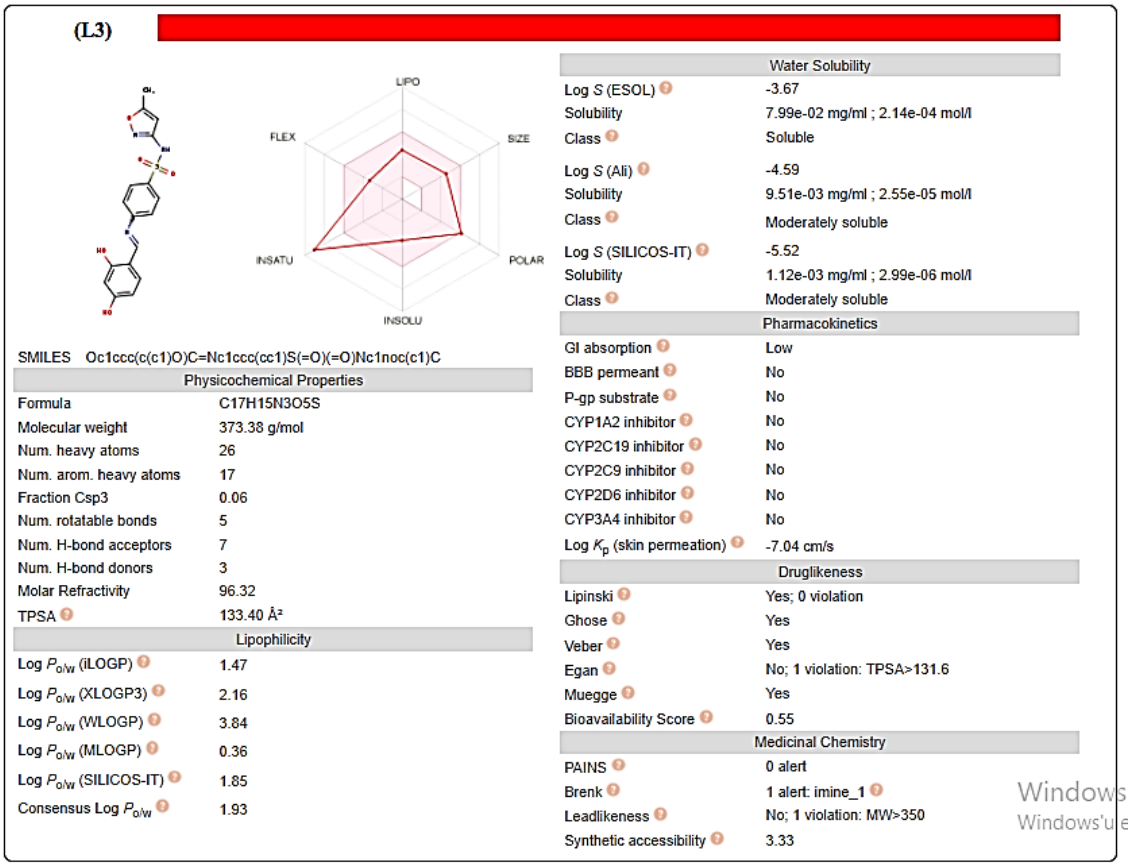
L2 ligandı ilaç benzerliği açısından; büyük ilaç şirketlerinin tescilli ilaçlarının kalitesini artırmayı amaçlayarak kullandığı beş farklı filtereye Lipinski-Pfizer, Ghose-Amgen, Veber-GSK, Egan-Pharmacia ve Muegge-Bayer göre değerlendirilmiştir. L2 ligandının Lipinski ve Veber'in filtrelerine göre tüm şartları sağladığı, Ghose'ye göre 3 ihlali, diğer filtrelere göre ise 1'er ihlali olduğu görülmektedir.

İlaç adayı bileşik olan L2 ligandı, medisinal kimya açısından; PAINS, Brernk, Lead-likeness ve sentetik erişilebilirlik açısından değerlendirildiğinde; PAINS'de uyarı vermediği, Brenk'te ise bir (1) uyarı verdiği, Lead-likeness ise iki (2) uyarı verdiği görülmektedir. Sentetik erişilebilirlik, ilaç benzeri moleküllerin sentez kolaylığının bir ölçüsüdür. Sentetik erişilebilirliğinin 1 (yapımı kolay) ile 10 (yapılması çok zor) arasında bir puan olarak değerlendirilmektedir. L2 ligandının sentetik erişilebilirlik skoru 4,34 olarak hesaplanmıştır.

4.5.3 L3 Ligandı için ADME ve hedef tahmini sonuçları

Şekil 4.29'deki biyoyararlanım radarı grafiğine bakıldığında L3 ligandının, INSATU (doygunluk) hariç tüm özelliklerinin pembe alan içerisinde yer aldığı görülmektedir. Doygunluk (INSATU) Çizelge 4.15'de belirtilen değerler (0,25<Fraction Csp3<1) arasında bulunmayıp daha düşük bir değer (0,06) olarak hesaplanmıştır. Bileşiğin diğer

özellikleri olan SIZE (boyut), POLAR (polarite), INSOLU (suda çözünürlük), FLEX (esneklik), XLOGP3 (lipofilisite) uygun aralıklarda hesaplanmıştır.



Şekil 4.29 L3 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

L3 ligandı fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirildiğinde; moleküler ağırlığının 373,38 g/mol olduğu görülmektedir. Bu değer ilaç olabilme sınırları (150 g/mol <MW<500 g/mol) içerisindedir. TPSA değeri 140 $Å^2$' den büyük olması hücre membranlarından geçişi zorlaştırdığından TPSA değeri 140 $Å^2$'den küçük olmalıdır (Lipinski et al. 1997). L3 ligandının TPSA değeri 133,40 $Å^2$ olarak hesaplanmıştır.

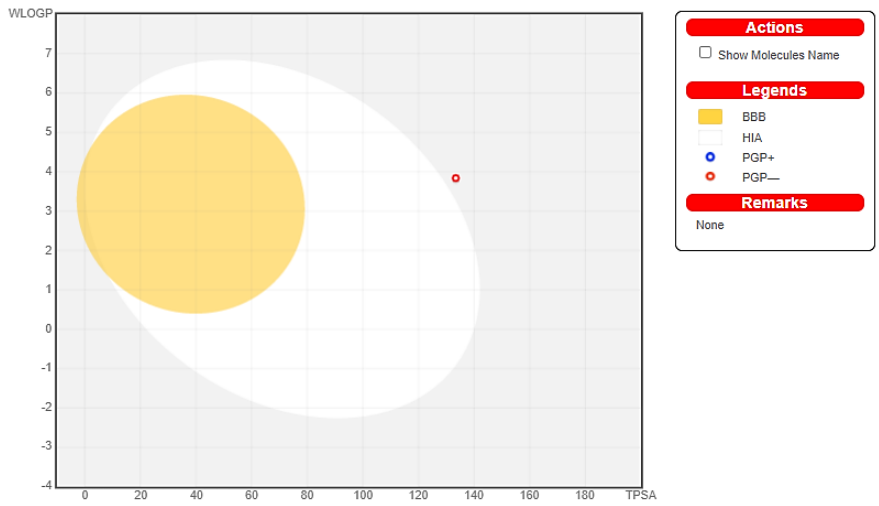
Lipofilisite, su ve lipid ortamı arasındaki dağılmadır. İlaç molekülleri, hedef bölgelerine ulaşmak için bağırsak, deri ve kan-beyin bariyeri gibi çeşitli biyolojik membranları geçmek zorundadır. Bundan dolayı olarak bir bileşiğin belirli oranlarda hem suda hem yağda çözünmesi gerekmektedir (Mermer and Alyar 2022). Şekil 4.29'de verilen lipofilisite çeşitleri farklı kişiler tarafından farklı matematiksel eşitlikler kullanılarak elde

edilmiş lipofilisite çeşitleridir. L3 ligandının CLogPo/w (ortalama lipofilisite) değeri 1,93 olarak hesaplanmıştır.

Çözünürlük ilaç geliştirme çalışmalarında temel öneme sahip özelliklerdendir. Bunun nedeni ise ilaç molekülü hedefine ulaşabilmek için çözünür özellikte olmasından kaynaklanmaktadır. Log Sw, verilen karışımda çözünebilen maksimum ilaç miktarı olarak tanımlanmaktadır. Şekil 4.29 incelendiğinde L3 ligandının LogS (ESOL)'e göre iyi çözünür (soluble), LogS (Ali) ve LogS (SILICOS-IT)'e göre orta derece çözünürlüğe (moderately soluble) sahip olduğu görülmektedir.

L3 bileşiği farmakokinetik olarak da incelenmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda L3 bileşiğinin sitokrom P450 (CYP) inhibitörlerinin, substratı olmadığı görülmüştür.

Şekil 4.30'de verilen BOILED-Egg grafiğinde ADME parametreleri olan GI (gastrointestinal absorpsiyonu) ve BBB (kan-beyin bariyeri) tahmin edilmiştir. Bu gösterimde sarı bölge muhtemel BBB geçirgenliği için, beyaz bölge ise muhtemel GI emilimi için olan alanlar içermektedir. Bunun yanında mavi noktalar (PGP^+), P-gp aktif olarak substratı olduğunu ve kırmızı noktalar (PGP^-) P-gp'nin substratı olmadığını göstermektedir. İncelenen ligandın dış gri bölgede çıkması, düşük emilim ve düşük beyin geçirgenliğine sahip olacağının ve kırmızı noktaya sahip olması (PGP^-) P-gp'nin substratı olmadığının tahmin edildiği anlamına gelmektedir (Wojcikowski et al. 2020).



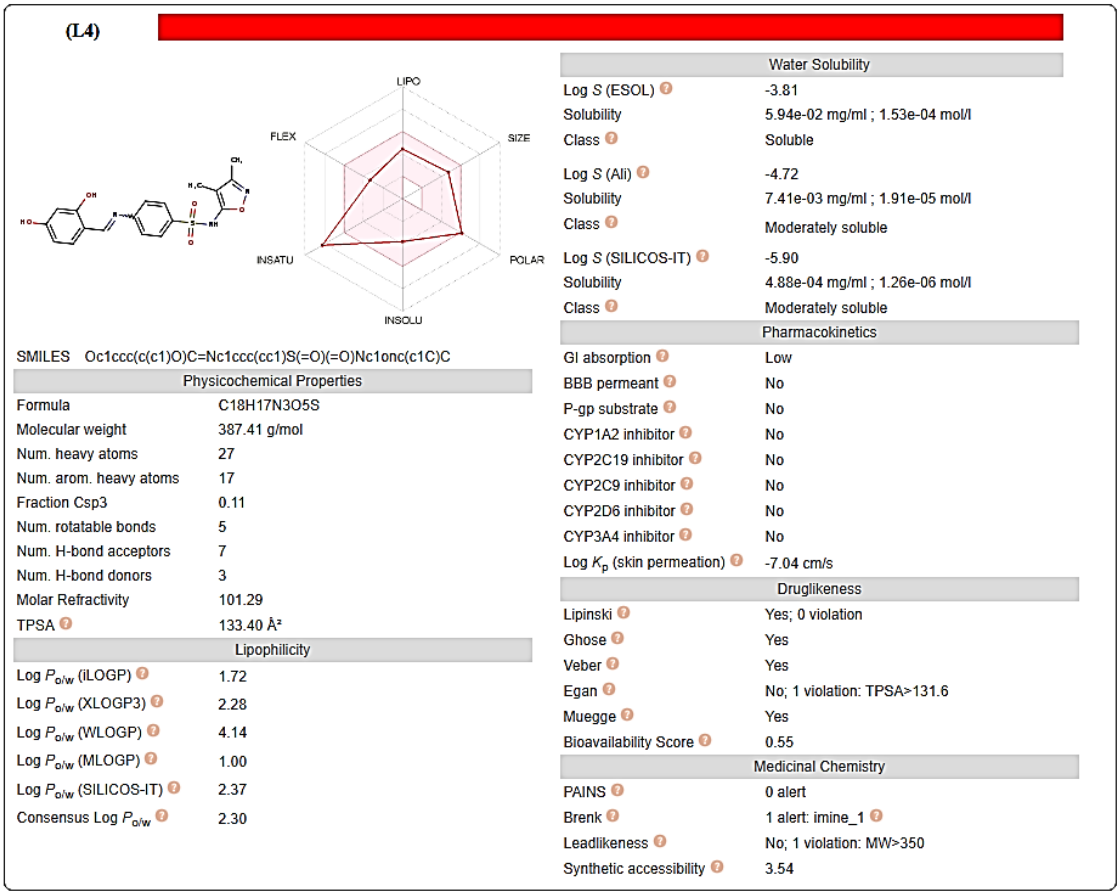
Şekil 4.30 L3 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı

L3 ligandı ilaç benzerliği açısından; büyük ilaç şirketlerinin tescilli ilaçlarının kalitesini artırmayı amaçlayarak kullandığı beş farklı filtereye Lipinski-Pfizer, Ghose-Amgen, Veber-GSK, Egan-Pharmacia ve Muegge-Bayer göre değerlendirilmiştir. L3 ligandının sadece Egan'a göre 1 ihlalinin olduğu ve diğer filterelere göre tüm şartları sağladığı görülmektedir.

İlaç adayı bileşik olan L3 ligandı, medisinal kimya açısından; PAINS, Brernk, Lead-likeness ve sentetik erişilebilirlik açısından değerlendirildiğinde; PAINS'de uyarı vermediği, Brenk ve Lead-likeness'e göre ise bir (1) uyarı verdiği görülmektedir. Sentetik erişilebilirlik, ilaç benzeri moleküllerin sentez kolaylığının bir ölçüsüdür. Sentetik erişilebilirliğinin 1 (yapımı kolay) ile 10 (yapılması çok zor) arasında bir puan olarak değerlendirilmektedir. L3 ligandının sentetik erişilebilirlik skoru 3,33 olarak hesaplanmıştır.

4.5.4 L4 Ligandı ADME ve hedef tahmini sonuçları

Şekil 4.31'deki biyoyararlanım radarı grafiğine bakıldığında L4 ligandının, INSATU (doygunluk) hariç tüm özelliklerinin pembe alan içerisinde yer aldığı görülmektedir. Doygunluk (INSATU) Çizelge 4.15'de belirtilen değerler (0,25<Fraction Csp3<1) arasında bulunmayıp daha düşük bir değer (0,11) olarak hesaplanmıştır. Bileşiğin diğer özellikleri olan SIZE (boyut), POLAR (polarite), INSOLU (suda çözünürlük), FLEX (esneklik), XLOGP3 (lipofilisite) uygun aralıklarda hesaplanmıştır.



Şekil 4.31 L4 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

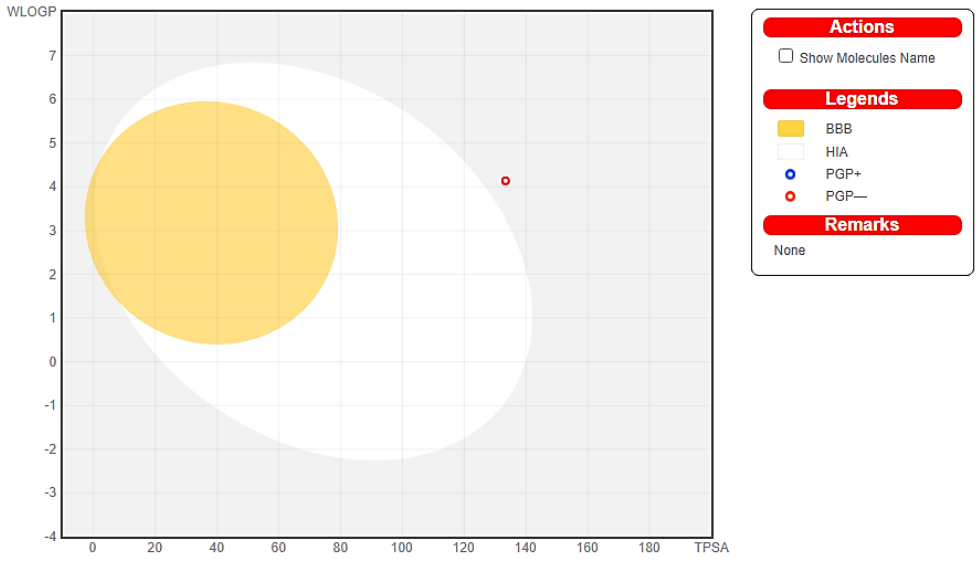
L4 ligandı fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirildiğinde; moleküler ağırlığının 387,41 g/mol olduğu görülmektedir. Bu değer ilaç olabilme sınırları (150 g/mol <MW<500 g/mol) içerisindedir. TPSA değeri 140 $Å^2$' den büyük olması hücre membranlarından geçişi zorlaştırdığından TPSA değeri 140 $Å^2$'den küçük olmalıdır (Lipinski et al. 1997). L4 ligandının TPSA değeri 133,40 $Å^2$ olarak hesaplanmıştır.

Lipofilisite, su ve lipid ortamı arasındaki dağılmadır. İlaç molekülleri, hedef bölgelerine ulaşmak için bağırsak, deri ve kan-beyin bariyeri gibi çeşitli biyolojik membranları geçmek zorundadır. Bundan dolayı olarak bir bileşiğin belirli oranlarda hem suda hem yağda çözünmesi gerekmektedir (Mermer and Alyar 2022). Şekil 4.31'de verilen lipofilisite çeşitleri farklı kişiler tarafından farklı matematiksel eşitlikler kullanılarak elde edilmiş lipofilisite çeşitleridir. L4 ligandının CLogPo/w (ortalama lipofilisite) değeri 2,30 olarak hesaplanmıştır.

Çözünürlük ilaç geliştirme çalışmalarında temel öneme sahip özelliklerdendir. Bunun nedeni ise ilaç molekülü hedefine ulaşabilmek için çözünür özellikte olmasından kaynaklanmaktadır. Log Sw, verilen karışımda çözünebilen maksimum ilaç miktarı olarak tanımlanmaktadır. Şekil 4.31 incelendiğinde L4 ligandının LogS (ESOL)'e göre iyi çözünür (soluble), LogS (Ali) ve LogS (SILICOS-IT)'e göre orta derece çözünürlüğe (moderately soluble) sahip olduğu görülmektedir.

L4 bileşiği farmakokinetik olarak da incelenmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda L4 bileşiğinin sitokrom P450 (CYP) inhibitörlerinin, substratı olmadığı görülmüştür.

Şekil 4.32'de verilen BOILED-Egg grafiğinde ADME parametreleri olan GI (gastrointestinal absorpsiyonu) ve BBB (kan-beyin bariyeri) tahmin edilmiştir. Bu gösterimde sarı bölge muhtemel BBB geçirgenliği için, beyaz bölge ise muhtemel GI emilimi için olan alanlar içermektedir. Bunun yanında mavi noktalar (PGP^+), P-gp aktif olarak substratı olduğunu ve kırmızı noktalar (PGP^-) P-gp'nin substratı olmadığını göstermektedir. İncelenen ligandın dış gri bölgede çıkması, düşük emilim ve düşük beyin geçirgenliğine sahip olacağının ve kırmızı noktaya sahip olması (PGP^-) P-gp'nin substratı olmadığının tahmin edildiği anlamına gelmektedir (Wojcikowski et al. 2020).



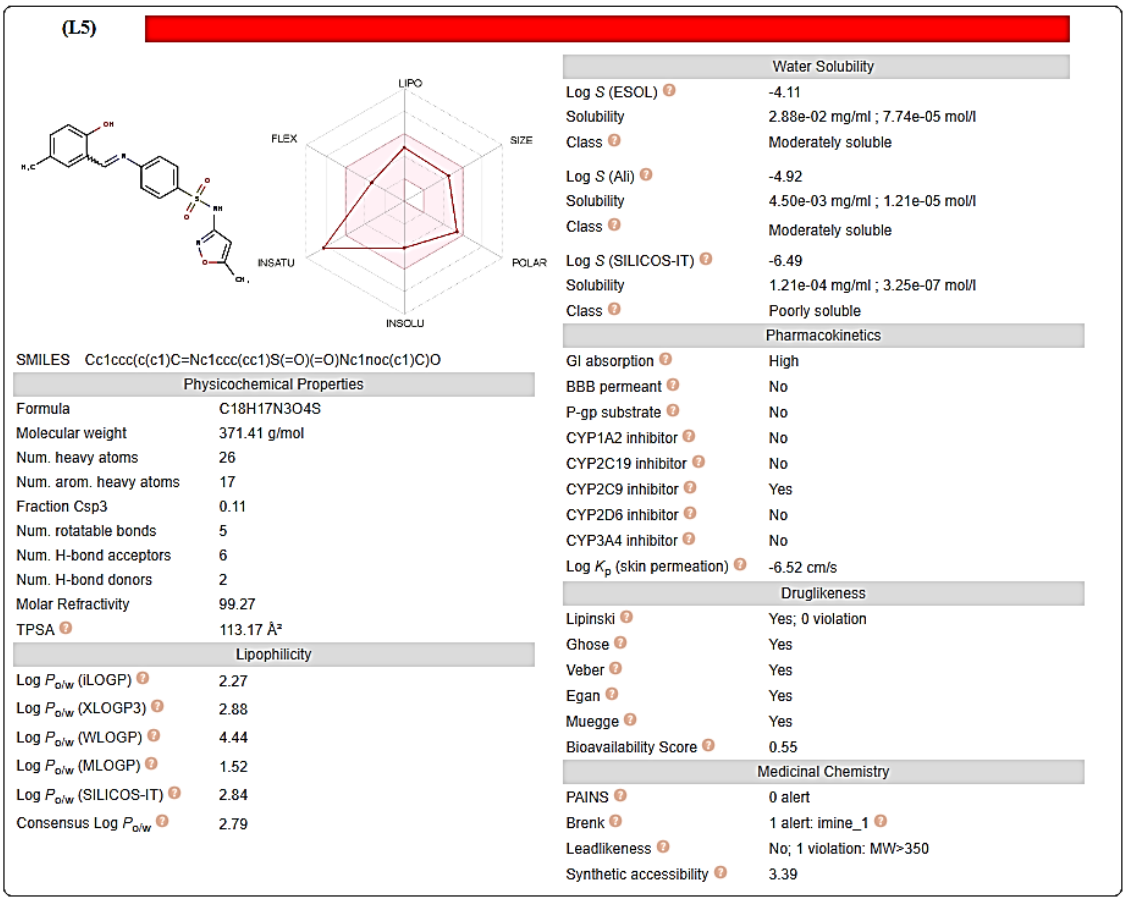
Şekil 4.32 L4 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı

L4 ligandı ilaç benzerliği açısından; büyük ilaç şirketlerinin tescilli ilaçlarının kalitesini artırmayı amaçlayarak kullandığı beş farklı filtereye Lipinski-Pfizer, Ghose-Amgen, Veber-GSK, Egan-Pharmacia ve Muegge-Bayer göre göre değerlendirilmiştir. L4 ligandının sadece Egan'a göre 1 ihlalinin olduğu ve diğer filterelere göre tüm şartları sağladığı görülmektedir.

İlaç adayı bileşik olan L4 ligandı, medisinal kimya açısından; PAINS, Brernk, Lead-likeness ve sentetik erişilebilirlik açısından değerlendirildiğinde; PAINS'de uyarı vermediği, Brenk ve Lead-likeness'e göre ise bir (1) uyarı verdiği görülmektedir. Sentetik erişilebilirlik, ilaç benzeri moleküllerin sentez kolaylığının bir ölçüsüdür. Sentetik erişilebilirliğinin 1 (yapımı kolay) ile 10 (yapılması çok zor) arasında bir puan olarak değerlendirilmektedir. L4 ligandının sentetik erişilebilirlik skoru 3,54 olarak hesaplanmıştır.

4.5.5 L5 Ligandı için ADME ve hedef tahmini sonuçları

Şekil 4.33'deki biyoyararlanım radarı grafiğine bakıldığında L5 ligandının, INSATU (doygunluk) hariç tüm özelliklerinin pembe alan içerisinde yer aldığı görülmektedir. Doygunluk (INSATU) Çizelge 4.15'de belirtilen değerler (0,25<Fraction Csp3<1) arasında bulunmayıp daha düşük bir değer (0,11) olarak hesaplanmıştır. Bileşiğin diğer özellikleri olan SIZE (boyut), POLAR (polarite), INSOLU (suda çözünürlük), FLEX (esneklik), XLOGP3 (lipofilisite) uygun aralıklarda hesaplanmıştır.



Şekil 4.33 L5 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

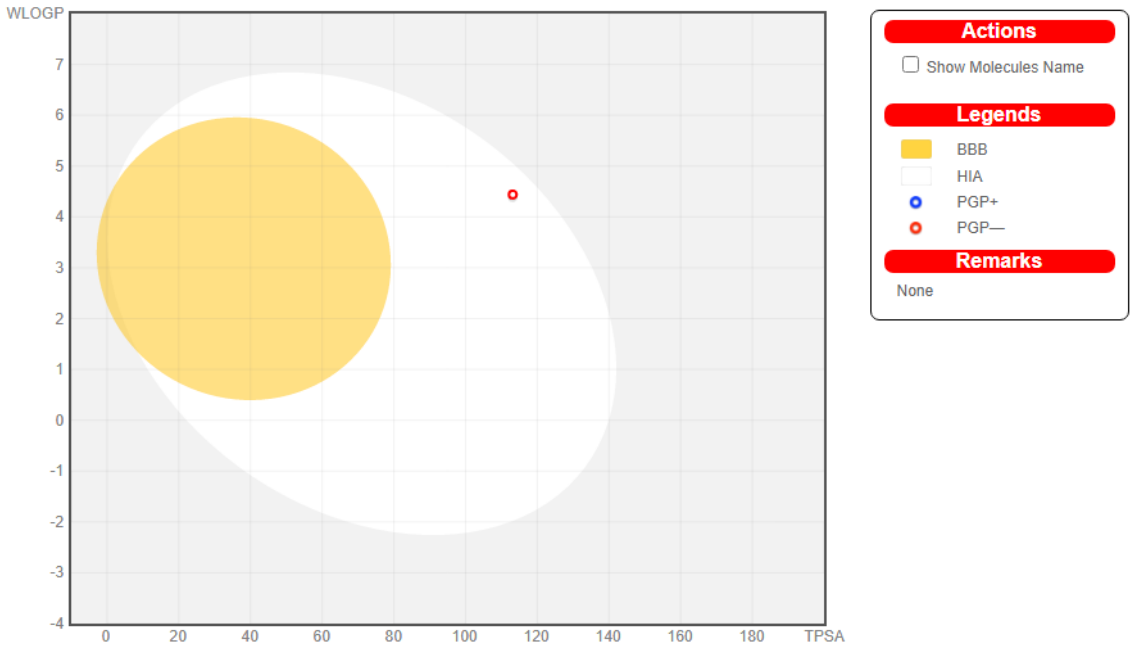
L5 ligandı fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirildiğinde; moleküler ağırlığının 371,41 g/mol olduğu görülmektedir. Bu değer ilaç olabilme sınırları (150 g/mol <MW<500 g/mol) içerisindedir. TPSA değeri 140 $Å^2$' den büyük olması hücre membranlarından geçişi zorlaştırdığından TPSA değeri 140 $Å^2$'den küçük olmalıdır (Lipinski et al. 1997). L5 ligandının TPSA değeri 113,17 $Å^2$ olarak hesaplanmıştır.

Lipofilisite, su ve lipid ortamı arasındaki dağılmadır. İlaç molekülleri, hedef bölgelerine ulaşmak için bağırsak, deri ve kan-beyin bariyeri gibi çeşitli biyolojik membranları geçmek zorundadır. Bundan dolayı olarak bir bileşiğin belirli oranlarda hem suda hem yağda çözünmesi gerekmektedir (Mermer and Alyar 2022). Şekil 4.33'de verilen lipofilisite çeşitleri farklı kişiler tarafından farklı matematiksel eşitlikler kullanılarak elde edilmiş lipofilisite çeşitleridir. L5 ligandının CLogPo/w (ortalama lipofilisite) değeri 2,79 olarak hesaplanmıştır.

Çözünürlük ilaç geliştirme çalışmalarında temel öneme sahip özelliklerdendir. Bunun nedeni ise ilaç molekülü hedefine ulaşabilmek için çözünür özellikte olmasından kaynaklanmaktadır. Log Sw, verilen karışımda çözünebilen maksimum ilaç miktarı olarak tanımlanmaktadır. Şekil 4.33 incelendiğinde L5 ligandının LogS (ESOL)'e göre orta derece çözünür (moderately soluble), LogS (Ali) ve LogS (SILICOS-IT)'e göre zayıf çözünürlüğe (poorly soluble) sahip olduğu görülmektedir.

L5 bileşiği farmakokinetik olarak da incelenmiştir. Sitokrom P450 (CYP) inhibitörleri, karaciğerde bulunan ve birçok ilacın metabolizmasından sorumlu olan önemli enzimlerdir. Bu nedenle, belirli bir bileşiğin bir sitokrom P450 substratı olup olmayacağının değerlendirilmesi önemlidir. Şekil 4.33'e göre L5 ligandının CYP2C9 izoformunun inhibitörü olduğu söylenebilir.

Şekil 4.34'da verilen BOILED-Egg grafiğinde ADME parametreleri olan GI (gastrointestinal absorpsiyonu) ve BBB (kan-beyin bariyeri) tahmin edilmiştir. Bu gösterimde sarı bölge muhtemel BBB geçirgenliği için, beyaz bölge ise muhtemel GI emilimi için olan alanlar içermektedir. Bunun yanında mavi noktalar (PGP^+), P-gp aktif olarak substratı olduğunu ve kırmızı noktalar (PGP^-) P-gp'nin substratı olmadığını göstermektedir. İncelenen ligandın beyaz bölgede çıkması, yüksek bağırsak emilimi ve düşük beyin geçirgenliğine sahip olacağının ve kırmızı noktaya sahip olması (PGP^-) P-gp'nin substratı olmadığının tahmin edildiği anlamına gelmektedir.



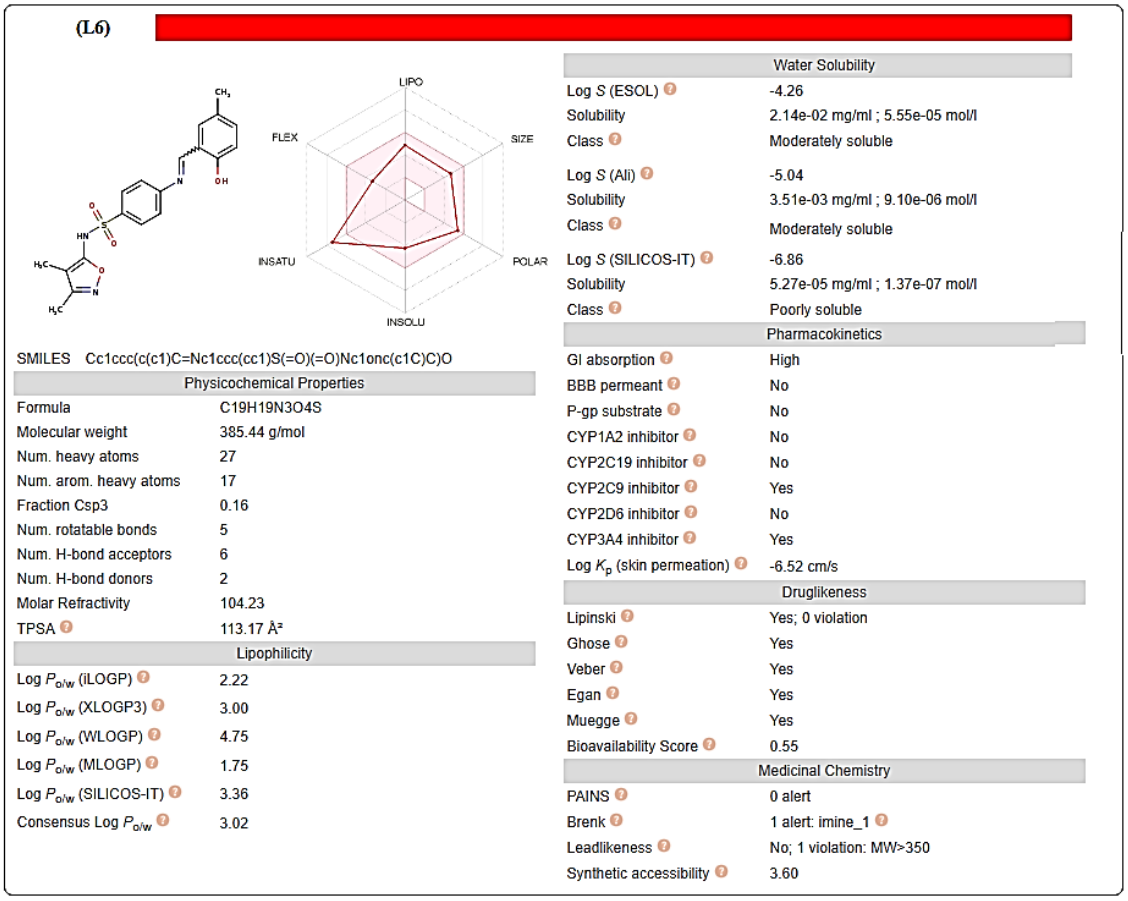
Şekil 4.34 L5 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı

L5 ligandı ilaç benzerliği açısından; büyük ilaç şirketlerinin tescilli ilaçlarının kalitesini artırmayı amaçlayarak kullandığı beş farklı filtereye Lipinski-Pfizer, Ghose-Amgen, Veber-GSK, Egan-Pharmacia ve Muegge-Bayer göre değerlendirilmiştir. L5 ligandının tüm filterelere göre şartların hepsini sağladığı görülmektedir.

İlaç adayı bileşik olan L5 ligandı, medisinal kimya açısından; PAINS, Brernk, Lead-likeness ve sentetik erişilebilirlik açısından değerlendirildiğinde; PAINS'de uyarı vermediği, Brenk ve Lead-likeness'e göre ise bir (1) uyarı verdiği görülmektedir. Sentetik erişilebilirlik, ilaç benzeri moleküllerin sentez kolaylığının bir ölçüsüdür. Sentetik erişilebilirliğinin 1 (yapımı kolay) ile 10 (yapılması çok zor) arasında bir puan olarak değerlendirilmektedir. L5 ligandının sentetik erişilebilirlik skoru 3,39 olarak hesaplanmıştır.

4.5.6 L6 Ligandı ADME ve hedef tahmini sonuçları

Şekil 4.35'deki biyoyararlanım radarı grafiğine bakıldığında L6 ligandının, INSATU (doygunluk) hariç tüm özelliklerinin pembe alan içerisinde yer aldığı görülmektedir. Doygunluk (INSATU) Çizelge 4.15'de belirtilen değerler (0,25<Fraction Csp3<1) arasında bulunmayıp daha düşük bir değer (0,16) olarak hesaplanmıştır. Bileşiğin diğer özellikleri olan SIZE (boyut), POLAR (polarite), INSOLU (suda çözünürlük), FLEX (esneklik), XLOGP3 (lipofilisite) uygun aralıklarda hesaplanmıştır.



SMILES Cc1ccc(c(c1)C=Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc1onc(c1C)C)O

Physicochemical Properties	
Formula	C19H19N3O4S
Molecular weight	385.44 g/mol
Num. heavy atoms	27
Num. arom. heavy atoms	17
Fraction Csp3	0.16
Num. rotatable bonds	5
Num. H-bond acceptors	6
Num. H-bond donors	2
Molar Refractivity	104.23
TPSA	113.17 Å²
Lipophilicity	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	2.22
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	3.00
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	4.75
Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	1.75
Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	3.36
Consensus Log $P_{o/w}$	3.02

Water Solubility	
Log *S* (ESOL)	-4.26
Solubility	2.14e-02 mg/ml ; 5.55e-05 mol/l
Class	Moderately soluble
Log *S* (Ali)	-5.04
Solubility	3.51e-03 mg/ml ; 9.10e-06 mol/l
Class	Moderately soluble
Log *S* (SILICOS-IT)	-6.86
Solubility	5.27e-05 mg/ml ; 1.37e-07 mol/l
Class	Poorly soluble
Pharmacokinetics	
GI absorption	High
BBB permeant	No
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	No
CYP2C19 inhibitor	No
CYP2C9 inhibitor	Yes
CYP2D6 inhibitor	No
CYP3A4 inhibitor	Yes
Log K_p (skin permeation)	-6.52 cm/s
Druglikeness	
Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	Yes
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	Yes
Bioavailability Score	0.55
Medicinal Chemistry	
PAINS	0 alert
Brenk	1 alert: imine_1
Leadlikeness	No; 1 violation: MW>350
Synthetic accessibility	3.60

Şekil 4.35 L6 molekülüne ait tahmin edilmiş ADME özellikleri

L6 ligandı fizikokimyasal özellikler açısından değerlendirildiğinde; moleküler ağırlığının 385,44 g/mol olduğu görülmektedir. Bu değer ilaç olabilme sınırları (150 g/mol <MW<500 g/mol) içerisindedir. TPSA değeri 140 $Å^2$' den büyük olması hücre

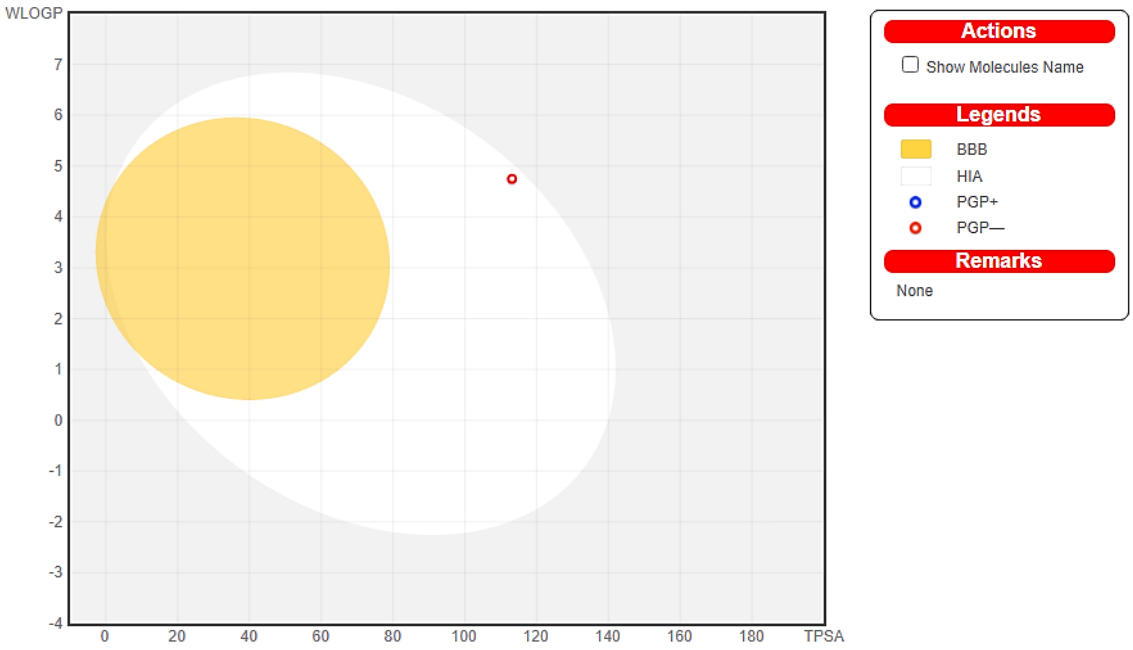
membranlarından geçişi zorlaştırdığından TPSA değeri 140 $Å^2$'den küçük olmalıdır (Lipinski et al. 1997). L6 ligandının TPSA değeri 113,17 $Å^2$ olarak hesaplanmıştır.

Lipofilisite, su ve lipid ortamı arasındaki dağılmadır. İlaç molekülleri, hedef bölgelerine ulaşmak için bağırsak, deri ve kan-beyin bariyeri gibi çeşitli biyolojik membranları geçmek zorundadır. Bundan dolayı olarak bir bileşiğin belirli oranlarda hem suda hem yağda çözünmesi gerekmektedir (Mermer and Alyar 2022). Şekil 4.35'de verilen lipofilisite çeşitleri farklı kişiler tarafından farklı matematiksel eşitlikler kullanılarak elde edilmiş lipofilisite çeşitleridir. L6 ligandının CLogPo/w (ortalama lipofilisite) değeri 3,02 olarak hesaplanmıştır.

Çözünürlük ilaç geliştirme çalışmalarında temel öneme sahip özelliklerdendir. Bunun nedeni ise ilaç molekülü hedefine ulaşabilmek için çözünür özellikte olmasından kaynaklanmaktadır. Log Sw, verilen karışımda çözünebilen maksimum ilaç miktarı olarak tanımlanmaktadır. Şekil 4.35 incelendiğinde L6 ligandının LogS (ESOL) ve LogS (Ali)'ye göre orta derece çözünür (moderately soluble), LogS (SILICOS-IT)'e göre zayıf çözünürlüğe (poorly soluble) sahip olduğu görülmektedir.

L6 bileşiği farmakokinetik olarak da incelenmiştir. Sitokrom P450 (CYP) inhibitörleri, karaciğerde bulunan ve birçok ilacın metabolizmasından sorumlu olan önemli enzimlerdir. Bu nedenle, belirli bir bileşiğin bir sitokrom P450 substratı olup olmayacağının değerlendirilmesi önemlidir. Şekil 4.36'ye göre L6 ligandının CYP2C9 ve CYP3A4 izoformunun inhibitörü olduğu söylenebilir.

Şekil 4.36'de verilen BOILED-Egg grafiğinde ADME parametreleri olan GI (gastrointestinal absorpsiyonu) ve BBB (kan-beyin bariyeri) tahmin edilmiştir. Bu gösterimde sarı bölge muhtemel BBB geçirgenliği için, beyaz bölge ise muhtemel GI emilimi için olan alanlar içermektedir. Bunun yanında mavi noktalar (PGP^+), P-gp aktif olarak substratı olduğunu ve kırmızı noktalar (PGP^-) P-gp'nin substratı olmadığını göstermektedir. İncelenen ligandın beyaz bölgede çıkması, yüksek bağırsak emilimi ve düşük beyin geçirgenliğine sahip olacağının ve kırmızı noktaya sahip olması (PGP^-) P-gp'nin substratı olmadığının tahmin edildiği anlamına gelmektedir.



Şekil 4.36 L6 ligandına ait BOILED-Egg grafiksel çıktı

L6 ligandı ilaç benzerliği açısından; büyük ilaç şirketlerinin tescilli ilaçlarının kalitesini artırmayı amaçlayarak kullandığı beş farklı filtereye Lipinski-Pfizer, Ghose-Amgen, Veber-GSK, Egan-Pharmacia ve Muegge-Bayer göre değerlendirilmiştir. L6 ligandının tüm filterelere göre şartların hepsini sağladığı görülmektedir.

İlaç adayı bileşik olan L6 ligandı, medisinal kimya açısından; PAINS, Brernk, Lead-likeness ve sentetik erişilebilirlik açısından değerlendirildiğinde; PAINS'de uyarı vermediği, Brenk ve Lead-likeness'e göre ise bir (1) uyarı verdiği görülmektedir. Sentetik erişilebilirlik, ilaç benzeri moleküllerin sentez kolaylığının bir ölçüsüdür. Sentetik erişilebilirliğinin 1 (yapımı kolay) ile 10 (yapılması çok zor) arasında bir puan olarak değerlendirilmektedir. L6 ligandının sentetik erişilebilirlik skoru 3,60 olarak hesaplanmıştır.

Tüm bileşiklerin hesaplanan ADME özellikleri ayrıca EK 1-EK 6'da verilmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, 117Z749 nolu TUBİTAK projesi kapsamında daha önce sentezlenen ve antikanser aktiviteleri incelenen; bileşiklerin optimize edilmiş yapılarının MDM2 proteininin (4JSC) aktif bölgesine bağlanma özelliklerini incelediğimizde; moleküler doking sonuçlarının ligantların antikanser aktivitesi sıralamasıyla bağlanma enerjileri ve MolDock skorları arasında bir paralellik olduğu gözlenmiştir. Kanser aktivitesi en yüksek olan L1 ligandının bağlanma enerjisi, MolDock skoru en yüksek çıkmıştır. Genel olarak etkileşimde hidrojen bağı etkileşimi ve sterik etkileşimlerin rol oynadığı gözlenmiştir.

HOMO-LUMO enerjileri ligandların proteinlerle etkileşimlerine katkı sağlayabilmesi amacıyla hesaplanmıştır. Hesaplanan HOMO-LUMO enerji farklarından en yumuşak ve reaktif ligandın 3,80 eV ile L1 olduğu, en sert ve en az reaktif olan ligandın ise 4,15 eV ile L6 olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç, moleküler doking çalışmalarından elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde oldukça yarar sağlamıştır. Moleküler doking sonuçları incelendiğinde 4JSC kodlu MDM2 proteini ile en iyi etkileşimi L1 ligandının, en az etkileşimi ise L6 ligandının gösterdiği tespit edilmiştir. Buradan HOMO-LUMO enerji boşluğu küçük olup yumuşak olarak nitelendirilen ligandların proteinlerle daha iyi etkileşime girdiği söylenebilir. Bu sonuçların potansiyel antikanser ilaç geliştirme çalışmalarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Son olarak bileşiklerin ADME özellikleri hesaplanarak ilaç olarak kullanılma potansiyelleri değerlendirilmiştir. ADME çalışmaları; deneysel çalışmaların başlangıcında bileşiklerin, ilaç adayı olabilmesi için sahip olması gereken farmakolojik ve toksikolojik özelliklerinin hesaplanmasını sağlayarak ilaç olup olamayacakları konusunda bir öngörüde bulunmamızı sağlamaktadır. Böylece bileşiklerin biyolojik sisteme girişinden itibaren sistemden dışarı atılmasına kadar olan süreci sırasıyla absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon olaylarını matematiksel modeller kullanarak tanımlamaktadır.

Ligandların ilaç benzerliği açısından; büyük ilaç şirketlerinin tescilli ilaçlarının kalitesini artırmayı amaçlayarak kullandığı beş farklı filtereye (Lipinski (Pfizer), Ghose (Amgen), Veber (GSK), Egan (Pharmacia) ve Muegge (Bayer)) göre değerlendirilmiştir ve tüm

ligandların bu filretelerin çoğunun şartlarını sağladığı görülmektedir. Bileşiklere ait hesaplanan fizikokimyasal ve farmakokinetik parametreler incelendiğinde ilaç olabilme özellikleri teorik olarak pozitif veriler sunmaktadır.

KAYNAKLAR

Adkins, J. and Faulds, D., 1998. Amprenavir. Drugs, 55(6): 837-842.

Arthur, D. E., & Uzairu, A. 2019. Molecular docking studies on the interaction of NCI anticancer analogues with human phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit. Journal of King Saud University. Science, 31(4):1151- 1166.

Ball, G. F. 2005. Vitamins in foods: analysis, bioavailability, and stability. CRC Press.

Ballester P.J., Mitchell, J.B.O., 2010. A machine learning approach to predicting protein-ligand binding affinity with applications to molecular docking. Bioinformatics 26:1169–1175.

Bashandy, M.S., Alsaid M.S., Arafa, R. K., Ghorab, M.M. 2014. Design, synthesis and molecular docking of novel N, N-dimethylbenzenesulfonamide derivatives as potential antiproliferative agents. Journal of Enzyme Inhibition Medicinal Chemistry, 29(5):619-27.

Cazzamalli, S., Dal, A., Neri, D. 2016. Acetazolamide serves as selective delivery vehicle for dipeptide-linked drugs to renal cell carcinoma. Molecular cancer therapeutics, 15(12):2926-2935.

Capasso, C., Supuran, C.T. 2014. An overview of the alpha-, beta- and gamma-carbonic anhydrases from Bacteria: can bacterial carbonic anhydrases shed new light on evolution of bacteria? Journal Enzyme İnhibition Medicinal, 29, 379–387.

Chandrasekhar, M., Prasad, G.S., Venkataramaiah, C., Raju, C.N., Seshaiah, K., Rajendra, W. 2019. Synthesis, spectral characterization, docking studies and biological activity of urea, thiourea, sulfonamide and carbamate derivatives of imatinib intermediate. Molecular diversity, 23(3):723-738.

Channar, P., Aamer, S., Fernando, A., Fayaz, L., Qamar, A., Mubashir, H., Hussain, R., Sung-Yum, S. 2017. Sulfonamide-Linked Ciprofloxacin, Sulfadiazine and Amantadine Derivatives as a Novel Class of Inhibitors of Jack Bean Urease; Synthesis, Kinetic Mechanism and Molecular Docking, Molecules, 22(8):1352.

Chikhi, A., Benseguenı, A. 2008. Comparative Study of the Efficiency of Three Protein-Ligand Docking Programs. Journal of Proteomics Bioinformatics., 1: 161 165.

Droy, B.F., Goodrich, M.S., Lech, J.J. and Kleinow, K.M., 1990. Bioavailability, disposition and pharmacokinetics of 14C-ormetoprim in rainbow trout (Salmo gairdneri). Xenobiotica, 20 (2): 147-157.

Dougherty, J. M., Jiménez, M., Hanson, P.R. 2005. Synthesis of cyclic sulfamoyl carbamates and ureas via ring-closing metathesis. Tetrahedron 61(26):6218-6230.

Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. 2019. Progress in molecular docking. Quantitative Biology, 7(2):83-89.

Figge, A., Lammert, F., Paigen, B., Henkel, A., Matern, S., Korstanje, R. 2004. Hepatic overexpression of murine Abcb11 increases hepatobiliary lipid secretion and reduces hepatic steatosis. Journal of Biological Chemistry, 279:2790–279.

Guengerich, F.P. 2008. Cytochrome p450 and chemical toxicology. Chem Res Toxicol 21:70–83.

Hansch, C., Sammes, P.G. and Taylor, J.B. 1990. In Comprehensive Medicinal Chemistry. Oxford: Pergamon Press, 2(71): 255.

Hardman, J.G., Limbird, L.E., 2001. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Tenth Ed. Mc GrawHill.

Huang, S.Y. Zou, X. 2010. Advances and challenges in protein-ligand docking. International Journal Mollecular Science, 11:3016–3034.

Kaya, S., Pirinçci, İ., Bilgili, A., 1997. Veteriner Uygulamalı Farmakoloji (Cilt 2). Medisan Yayınevi, 1. Baskı, Ankara, Türkiye, 790 pp.

Kayaalp, S.O. 2000, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 9. Baskı, Hacettepe-Tas.

Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., Bajorath, J. 2004. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. Nature Reviews Drug Discovery, 3: 935-949.

Kumar, S., Rulhania, S., Jaswal, S., Monga, V. 2021. Recent advances in the medicinal chemistry of carbonic anhydrase inhibitors. European Journal of Medicinal Chemistry, 209:112923.

Lengauer, T., Rarey, M. 1996. Computational methods for biomolecular docking. Current Opinion in Structural Biology, 6: 402-406.

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P. J., 1997. Advanced Drug Delivery Reviews, 23(1–3):23–25.

Lopez-Vallejo, F., Caulfield, T., Martínez-Mayorga, K., Giulianotti, M.A., Houghten, R.A., Nefzi, A. Medina-Franco, J.L. 2011. Integrating virtual screening and combinatorial chemistry for accelerated drug discovery. Comb. Chem. High Throughput Screen. 14:475–487.

Mermer, A., Alyar, S., 2022. Synthesis, characterization, DFT calculation, antioxidant activity, ADMET and molecular docking of thiosemicarbazide derivatives and their Cu (II) complexes. Chemico-Biological Interactions, 351:109742.

Panyatip, P., Nunthaboot, N. and Puthongking, P., 2020. In Silico ADME, Metabolism Prediction and Hydrolysis Study of Melatonin Derivatives. International Journal of Tryptophan Research, 13: 1–7.

Penning, T. D., Taley, J. J. and Bertenshaw, S. R., 1997. Synthesis of 4-[5- substituted orunsubstitutedphenyl)-3-substituted-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamides. Journal Medicinal Chemical, 40:1347-1365.

Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Moore, P.K., 2003, Amino acid transmitters. Ln. Pharmacology, Fifth Ed. Churchill Livingstone.

Saikolappan, S., Kumar, B., Shishodia, G., Koul, S., Koul, H.K. 2019. Reactive oxygen species and cancer: A complex interaction. Cancer letters, 452:132-143.

Satyanarayana, M., Tıwarı, P., Trıpathı, B. K., Srıvastava, A. K. ve Pratap, R., 2004. Synthesis and Antihyperglycemic Activity of Chalcone Based Aryloxypropanolamines. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 12:883-889.

Shepferd, R.G., Sulfonamides and Other p-Aminobenzoic Acid Antagonists, Medicinal Chemistry, 3rd ed. A. Burger, Ed., Wiley Inter Science, New York, 1970, p 255.

Shushan, G., Haiqing, Z., Xuewei, M., Yingbo, Z., Yi, Z., Fang, W., Yan, W., Yue, H., Yuezhen, L., Wen, L., Wenjie, G., Qiang, X., Yisheng, L. 2020. Discovery of secondary sulphonamides as IDO1 inhibitors with potent antitumour effects in vivo. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry 35(1): 1240-1257.

Sparreboom, A., Van Asperen, J., Mayer, U., Schinkel, A.H., Smit, J.W., Meijer, D.K.F. 1997 Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine. Proc Natl Acad Sci USA 94:2031–2035

Supuran, C.T., Casini, A. and Scozzafava, A. 2003. Protease inhibitors of the sulfonamide type: Anticancer, antiinflammatory, and antiviral agents. Medicinal Research Reviews. 23: 535-558.

Supuran, C.T. Carbonic anhydrases: 2008. Novel therapeutic applications for inhibitors and activators. Nature Reviews Drug Discovery, 7:168–181.

Supuran, C.T. 2018. Carbonic anhydrase inhibitors and their potential in a range of therapeutic areas. Expert opinion on therapeutic patents, 28(10):709-712.

Süzer, Ö., 2005. Süzer Farmakoloji, 3. Baskı, Klinisyen Tıp Kitapevi.

Şanlı, Y. (1981). Kemoterapötik İlaçlar Arasında Etkileşme Tipleri ve Kombinasyon Seçenekleri. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 28 (01.04), 0-0.

Tamura, Y., Watanabe, F. and Nakatani, T. 1998. Highly selective and orally active inhibitors of type IV collagenase (MMP-9 and MMP-2): N-sulfonylamino acid derivatives. Journal of Medicinal Chemistry, 41:640-649.

Wilson, K. 1984 Sex-related differences in drug disposition in man. Clin Pharmacokinet 9:189–202.

Wójcikowski, J., Danek, P. J., Basińska-Ziobroń, A., Pukło, R., Daniel, W. A., 2020. Pharmacological Reports, 72: 612–621.

EKLER

EK 1. Bileşiklere ait tahmin edilmiş fizikokimyasal özellikleri

EK 2. Lipofilisite özellikleri

EK 3. Suda çözünürlük

EK 4 Farmakokinetik özellikleri

EK 5 İlaç benzerliği

EK 6 Medisinal kimya

EK 1 Bileşiklere ait tahmin edilmiş fizikokimyasal özellikleri

Fizikokimyasal Özellikler	Bileşikler					
	L1	**L2**	**L3**	**L4**	**L5**	**L6**
Mol ağırlığı (g/mol)	469,60	483,62	387,41	373,38	385,44	371,41
Fraction Csp^3	0,36	0,38	0,11	0,06	0,16	0,11
Dönebilen bağ sayısı	7	7	5	5	5	5
H-bağ akseptör sayısı	6	6	7	7	6	6
H-bağ donör sayısı	2	2	3	3	2	2
Molar refraktivite	132,84	137,81	101,29	96,32	104,23	99,27
TPSA ($Å^2$)	113,17	113,17	133,40	133,40	113,17	113,17

EK 2 Lipofilisite

Lipofilisite	**Bileşikler**					
	L1	**L2**	**L3**	**L4**	**L5**	**L6**
Log Po/w (iLOGP)	3,92	4,01	1,72	1,47	2,22	2,27
Log Po/w (XLOGP3)	5,91	5,98	2,28	2,16	3,00	2,88
Log Po/w (WLOGP)	6,73	7,03	4,14	3,84	4,75	4,44
Log Po/w (MLOGP)	2,65	3,26	1,00	0,36	1,75	1,52
Log Po/w (SILICOS-IT)	5,12	5,66	2,37	1,85	3,36	2,84
Consensus Po/w	4,86	5,19	2,30	1,93	3,02	2,79

EK 3 Suda çözünürlük

Suda çözünürlük	Bileşikler					
	S1M-S4	**S2M-S4**	**S2M-S3**	**S1M-S3**	**S2M-S1**	**S1M-S1**
Log S (ESOL)	-6,39	-6,51	-3,81	-3,67	-4,26	-4,11
Çözünürlük (mg/mL; mol/L)	1,90 e-04 g/mL ;4,04 e-07mol/L	1,48 e-04 mg/mL; 3,06 e-07 mol/L	5,94 e-02 mg/mL; 1,53 e-04 mol/L	7,99 e-02 g/mL; 2,14 e-04 mol/L	2,14 e-02 mg/mL ;5,55 e-05 mol/L	2,88 e-02 mg/mL; 7,74 e-05 mol/L
Class	Poorly soluble	Poorly soluble	Soluble	Soluble	Moderately soluble	Moderately soluble
Log S (Ali)	-8,06	-8,13	-4,72	-4,59	-5,04	-4,92
Çözünürlük (mg/mL; mol/L)	4,08 e-06 mg/mL 8,70 e-09 mol/L	3,56 e-06mg/mL; 7,36 e-09 mol/L	7,41 e-03 mg/mL; 1,91 e-05 mol/L	9,51 e-03 mg/mL; 2,55 e-05 mol/L	3,51 e-03 mg/mL; 9,10 e-06 mol/L	4,50 e-03 mg/mL; 1,21 e-05 mol/L
Class	Poorly soluble	Poorly soluble	Moderately soluble	Moderately soluble	Moderately soluble	Moderately soluble
Log S (SILICOS-IT)	-8,43	-8,80	-5,90	-5,52	-6,86	-6,49
Çözünürlük (mg/mL; mol/L)	1,74 e-06 mg/mL; 3,71 e-09 mol/L	7,61 e-07 g/mL; 1,57 e-09 mol/L	4,88 e-04 mg/mL; 1,26 e-06 mol/L	1,12 e-03 mg/mL; 2,99 e-06 mol/L	5,27 e-05 g/mL; 1,37 e-07 mol/L	1,21 e-04 mg/mL; 3,25 e-07 mol/L
Class	Poorly soluble	Poorly soluble	Moderately soluble	Moderately soluble	Poorly soluble	Poorly soluble

EK 4 Farmakokinetik özellikleri

Farmakokinetik	**Bileşikler**					
	L1	**L2**	**L3**	**L4**	**L5**	**L6**
GI emilimi	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek
BBB geçirgenliği	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
P-gp substratı	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
CYP1A2 inhibitörü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
CYP2C19 inhibitörü	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
CYP2C9 inhibitörü	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Var
CYP2D6 inhibitörü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
CYP3A4 inhibitörü	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
Deri geçirgenliği, cm/s)	-4,97	-5,00	-7,04	-7,04	-6,52	-6,52

EK 5 İlaç benzerliği

İlaç Benzerliği	Bileşikler					
	L1	**L2**	**L3**	**L4**	**L5**	**L6**
Lipinski	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Ghose	No;2 ihlaller WLOGP>5,6 MR>130	No;3 ihlaller MW>480 WLOGP>5,6 MR>130	Evet	Evet	Evet	Evet
Veber	No;1 ihlaller TPSA>140	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Egan	No;1 ihlaller WLOGP>5,88	No;1 ihlaller WLOGP>5,88	No;1 ihlaller TPSA>131,6	No;1 ihlaller TPSA>131,6	Evet	Evet
Muegge	No;1 ihlaller XLOGP3>5	No;1 ihlaller XLOGP3>5	Evet	Evet	Evet	Evet
Biyoyararlanım puanı	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55

EK 6 Medisinal kimya

Medisinal kimya	**Bileşikler**					
	L1	**L2**	**L3**	**L4**	**L5**	**L6**
PAINS	0 uyarı	0 uyarı	0 uyarı	0 uyarı	0 uyarı	0 uyarı
Brenk	1 uyarı İmin-1	1 uyarı İmin-1	1 uyarı İmin-1	1 uyarı İmin-1	1 uyarı İmin-1	1 uyarı İmin-1
Lead-likeness	No;2 ihlaller MW>350 XLOGP3>3,5	No;2 ihlaller MW>350 XLOGP3>3,5	No;1 ihlaller MW>350	No;1 ihlaller MW>350	No;1 ihlaller MW>350	No;1 ihlaller MW>350
Sentetik erişilebilirlik	4,13	4,34	3,54	3,33	3,60	3,39

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı	: Okan AKTAŞ
Doğum Yeri	: Çankırı
Doğum Tarihi	: 07.09.1990
Medeni Hali	: Evli
Yabancı Dili	: İngilizce (Intermadiate), Almanca (Elementary)
Gsm	: +905416007622
E-posta	: mrokan@mail.com
Adres	: Kurtuluş Mah. Atatürk Cad. No:3 Daire:3 Soma/MANİSA

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı	2021-2023
Lisans	Amasya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilimleri Öğretmenliği Bölümü	2013-2017

İş Deneyimi

Yıl	**Kurum**	**Görev**
2022-2023	oma Özel Eğitim Uygulama Okulu	etmen
2020-2021	Soma Cemil Meriç Anadolu Lisesi	ğretmen
2019-2021	Akhisar Novada Cinens	İdari İşler Müdürü
2018-2019	Çankırı Endüstri Meslek Lisesi	Öğretmen
2017-2018	Soma Özel Hedef Ortaokulu	Öğ etmen