ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

# Alzheimer Hastalığı İçin γ-Sekretaz İnhibitör Potansiyeline Sahip Bazı Bitkisel Kökenli Etken Maddelerin In Siliko Analiz İle Değerlendirilmesi

**Fatıma UZAN**

*Biyoteknoloji Anabilim Dalı*

Eylül , 2023

**İÇİNDEKİLER**

ÖZ ..... I
ABSTRACT ..... II
TEŞEKKÜR ..... III
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... IV
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... V
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... IX
1. GİRİŞ ..... 1
1.1. ALZHEİMER ..... 1
1.2. Alzheimer Hastalığı ve Epidemiyolojisi ..... 1
1.3. Alzheimer Hastalığı Tipleri ve Fizyopatolojileri ..... 1
1.4. Alzheimer Hastalığında Kullanılan Tedavi Stratejileri ve Terapötik Ajanlar ..... 3
2. GAMMA SEKRETAZ ..... 5
2.1. Presenilin ..... 5
2.2. Nicastrin ..... 5
2.3. Aph-1 (Aph-1a ve Aph-1b) ..... 6
2.4. PEN-2 ..... 6
2.5. Alzheimer ve γ -Sekretaz ..... 7
3. ALZHEİMER HASTALIĞINDA TEDAVİ İÇİN TERCİH EDİLEBİLECEK BAZI BİTKİLER VE ETKEN MADDELERİ ..... 10
3.1. *Huperzia serrata (Thunb.)* ..... 11
3.2. *Curcuma Longa* L. ..... 11
3.3. *Salvia Officinalis L.* ..... 12
3.4. *Vitis vinifera L.* ..... 13
3.5. *Allium cepa L.* ..... 14
3.6. *Withania Somnifera (L.) Dunal* ..... 15
3.7. *Ginkgo biloba L.* ..... 15
3.8. *Panax Ginseng* ..... 16
3.9. *Centella Asiatica L. Urb* ..... 17
3.10. Gamma Sekretaz İnhibitörleri ..... 18
3.11. EVP-0015962/Pozitif kontroller ..... 18
3.12. Semagacestat LY450139 ..... 18
3.13. Avagacestat(BMS-708,163) ..... 19
4. MOLEKÜLER KENETLENME ..... 21
4.1. Moleküler Kenetlenme Aşamaları ..... 21

4.1.1. Docking Öncesi Aşamalar: ..... 21
4.1.2. Docking Aşamaları ..... 22
4.1.3. Docking Sonrası Aşamalar: ..... 23
5. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR ..... 25
6. MATERYAL VE METOT ..... 29
7. BULGULAR VE TARTIŞMA ..... 31
7.1. Bulgular ..... 31
7.2. Moleküler Kenetlenmede Affinite Değerleri ..... 31
7.3. Pozitif Kontrollerin Moleküler Kenetlenme Sonuçları ..... 33
7.3.1. Γ-Sekretaz Ve EVP-0015962'nin Moleküler Kenetlenme Sonuçları ..... 33
7.3.2. EVP-0015962'nin ADMET Özellikleri ..... 37
7.3.3. Γ-Sekretaz Ve Semagacestat(LY-450,139)'ın Moleküler Kenetlenme Sonuçları ..... 39
7.3.4. Semagacestat'ın ADMET Özellikleri ..... 43
7.3.5. Γ-Sekretaz ve Avagacestat(BMS-708,163)'ın Moleküler Kenetlenme Sonuçları ..... 44
7.3.6. Avagacestat(BMS-708,163)'ın ADMET Özellikleri ..... 49
7.4. Bitkisel Kaynaklı Moleküller'in Moleküler Kenetlenme Sonuçları ..... 51
7.4.1. Γ-sekretaz Ve Withaferin-A'nın Moleküler Kenetlenme Sonuçları ..... 51
7.4.2. Withaferin-A'nın ADMET Özellikleri ..... 55
7.4.3. Γ-Sekretaz Ve Ginkgolide B'nin Moleküler Kenetlenme Sonuçları ..... 57
7.4.4. Ginkgolide B'nin ADMET Özellikleri ..... 60
7.4.5. Γ-sekretaz Ve Curcumin'in Moleküler Kenetlenme Sonuçları ..... 61
7.4.6. Curcumin'in ADMET Özellikleri ..... 65
7.4.7. Γ-sekretaz Ve Asiatik Asit'in Moleküler Kenetlenme Sonuçları ..... 66
7.4.8. Asiatik Asit'in ADMET Özellikleri ..... 70
7.4.9. Γ-sekretaz ve Rozmarinik Asit'in Moleküler Kenetlenme Sonuçları ..... 71
7.4.10. Rozmarinik Asit'in ADMET Özellikleri ..... 75
7.4.11. Γ-sekretaz ve Huperzine A'nın Moleküler Kenetlenme Sonuçları ..... 76
7.4.12. Huperzine A'nın ADMET Özellikleri ..... 80
7.4.13. Γ-sekretaz Ve Resveratrol'ün Moleküler Kenetlenme Sonuçları ..... 81
7.4.14. Resveratrol'ün ADMET Özellikleri ..... 85
7.4.15. Γ-sekretaz Ve Ginsenosid'in Moleküler Kenetlenme Sonuçları ..... 86

7.4.16. Ginsenosid’in ADMET Özellikleri ..... 90
7.4.17. Γ-sekretaz Ve Quercetin’in Moleküler Kenetlenme Sonuçları ..... 91
7.4.18. Quercetin'in ADMET Özellikleri ..... 95
7.5. Tartışma ..... 96
8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER ..... 107
KAYNAKLAR ..... 109
ÖZGEÇMİŞ ..... 123

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ**
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

# Alzheimer Hastalığı İçin γ-Sekretaz İnhibitör Potansiyeline Sahip Bazı Bitkisel Kökenli Etken Maddelerin In Siliko Analiz İle Değerlendirilmesi

**Fatıma UZAN**

***Danışman: Dr.Öğr.Üyesi Sinan KANDIR***

***Biyoteknoloji Anabilim Dalı***

## ÖZ

Bu çalışma, Alzheimer Hastalığı için potansiyel tedavi yöntemleri arasında yer alan γ-sekretaz enzimini inhibe eden bitki kaynaklı bileşenleri incelemektedir. Ginkgolide B, özellikle Presenilin-1 ile yüksek bağlanma affinitesi göstererek dikkat çekmektedir. Withaferin-A, TRP 203 ve LEU 200 ile belirgin etkileşimler sergileyerek γ-sekretaz inhibitörü olarak potansiyelini vurgulamıştır. EVP-0015962, APH-1A'daki kalıntılar ile olumlu etkileşimler göstererek ileri araştırmalar için potansiyelini göstermiş ve karşılaştırmalı analizler sağlamıştır.Asiatik Asit potansiyel γ-sekretaz inhibitörü olarak ön plana çıkmaktadır. Ginsenosidler Presenilin-1 ile güçlü bağlar kurarak önemli bir bağlanma göstermiştir. Avagacestat, özellikle LEU 201 ile yüksek bir bağlanma affinitesi sergileyerek γ-sekretaz inhibitörü olarak potansiyelini vurgulamıştır. Huperzin-A, γ-sekretaz kompleksi içinde çeşitli etkileşimler sergileyerek hem PEN-2 hem de Presenilin-1 ile önemli bağlar oluşturmuştur. Semagacestat özellikle belirgin bir etkileşim sergilemiştir. Rozmarinik Asit Nicastrin ile önemli etkileşimler sergilemiştir. Bu kapsamlı in silico analiz, bu bitki kaynaklı bileşenlerin Alzheimer Hastalığı için potansiyel γ-sekretaz inhibitörleri olarak değerlendirilmesinde önemli bir adımı temsil etmektedir. Çalışmamız, AutoDock Vina programı kullanılarak yapılan moleküler docking analizleri ve affinite değerleri hesaplamaları ile gerçekleştirilmiş; potansiyel γ-sekretaz inhibitörleri ile γ-sekretaz'ın 3D kompleks yapıları oluşturulmuştur. Moleküler docking analizi öncesinde son kontroller PyMOL aracılığıyla yapılmıştır. Potansiyel inhibitörlerin γ-sekretaz'a bağlanma bölgeleri ve bağ türleri, BIOVIA Discovery Studio yazılımı kullanılarak karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Docking sonrası γ-sekretaz komplekslerinin toplam enerji hesaplamaları Swiss-Pdb Viewer yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Seçilen moleküllerin Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma, Ekskresyon, Toksikolojik (ADMET) özellikleri, admetSAR yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir. Ginkgolide B, Withaferin-A, Asiatik Asit ve Ginsenosid'in aktif bölgesine negatif affiniteleri en yüksek olarak hesaplanmış ve bu moleküllerin ADMET özellikleri bakımından oral biyoyararlanımı ve bağırsak emilimi en yüksek, hepatotoksik ve nefrotoksik özellikleri ise en düşük olarak belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, in vitro ve in vivo çalışmalar için bir kılavuz niteliği taşımakta olup, in silico analiz sonucunda γ-sekretaz inhibitörü potansiyeline sahip bu moleküllerin in vitro ve in vivo şartlar altında daha detaylı moleküler analizlere tabi tutulması gerektiği kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer Hastalığı, EVP-0015962,Semagacestat, Avagacestat

**CUKUROVA UNIVERSITY**

**INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES**

**MSc THESIS**

# Evaluation of Some Herbal Active Ingredients With γ-Secretase Inhibitory Potential for Alzheimer's Disease by In Silico Analysis

**Fatıma UZAN**

***Advisor: Dr.Öğr.Üyesi.Sinan KANDIR***

***Department of Biotechnology***

## ABSTRACT

This study investigates plant-derived compounds that potentially inhibit the γ-secretase enzyme, among potential treatment methods for Alzheimer's Disease. Ginkgolide B stands out for its high binding affinity particularly with Presenilin-1. Withaferin-A highlights its potential as a γ-secretase inhibitor by demonstrating significant interactions with TRP 203 and LEU 200. EVP-0015962 exhibits positive interactions with residues in APH-1A, indicating potential for further research and providing comparative analyses. Asiatic Acid emerges as a potential γ-secretase inhibitor. Ginsenosides demonstrate strong binding with Presenilin-1. Avagacestat emphasizes its potential as a γ-secretase inhibitor with high binding affinity, especially with LEU 201. Huperzine-A forms significant bonds with both PEN-2 and Presenilin-1 within the γ-secretase complex. Semagacestat demonstrates notable interactions, particularly with TYR 119 in APH-1A. Rosmarinic Acid displays significant interactions with Nicastrin. This comprehensive in silico analysis represents a crucial step in evaluating these plant-derived compounds as potential γ-secretase inhibitors for Alzheimer's Disease. Our study employed molecular docking analyses and affinity value calculations using the AutoDock Vina program to construct 3D complex structures of potential γ-secretase inhibitors with γ-secretase. Prior to molecular docking analysis, final checks were performed via PyMOL. The binding regions and types of interactions of potential inhibitors with γ-secretase were comparatively examined using BIOVIA Discovery Studio software. Total energy calculations for γ-secretase complexes post-docking were conducted using Swiss-Pdb Viewer software. The Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicological (ADMET) properties of selected molecules were assessed using admetSAR software. Ginkgolide B, Withaferin-A, Asiatic Acid, and Ginsenosides exhibited the highest negative affinities to the active site, while these molecules demonstrated the highest oral bioavailability and intestinal absorption in terms of ADMET properties. They also displayed lower hepatotoxic and nephrotoxic characteristics. The findings obtained serve as a guide for in vitro and in vivo studies, and we believe that molecules exhibiting potential as γ-secretase inhibitors through in silico analysis should undergo more detailed molecular analyses under in vitro and in vivo conditions.

**Keywords**: Alzheimer's Disease, EVP-0015962,Semagacestat, Avagacestat

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde ve lisansüstü eğitimimde, gelişmemde büyük emeği ve katkıları olan danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Sinan KANDIR'a teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Lisans ve yüksek lisans eğitim hayatımın her anında yanımda bulunan, her şart ve koşulda benden desteklerini esirgemeyen, yaşamın tüm zorluklarını birlikte göğüslediğimiz sevgili meslektaşım Tuğrulhan ÖZDEN'e teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Zengin fikirleriyle çalışmamda desteğini her daim yanımda hissettiğim tezimin geliştirilmesi aşamasında sağladığı değerli görüş ve katkıları için Arş. Gör. Çağrı AVCİ'ye teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Değerli katkıları ile çalışmamı zenginleştiren ve olgunlaştıran kıymetli jüri üyesi hocalarım Doç. Dr. Bilge Kaan TEKELİOĞLU ve Prof. Dr. Serdar KARAKURT'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez dönemim boyunca bize ev sahipliği yapan ve manevi olarak her daim destek veren değerli SABİDAM Personeli ve Ailesi'ne teşekkürü bir borç bilirim.

Beni yetiştiren, eğiten, öğreten ve bugünlerime gelmeme vesile olan tüm Öğretmenlerime ve Hocalarıma da eğitim-öğretim hayatım boyunca kazandırdıkları her şey için ve beni gelecekte söz sahibi yapacak bilgilerle donattıkları için saygı ve hürmetlerimle teşekkürlerimi sunuyorum.

Ve Ailem, bana maddi manevi her türlü desteği esirgemeyen beni her koşulda destekleyen ve yanımda duran kıymetli Aileme saygı ve sevgilerimle teşekkürlerimi sunuyorum.

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3. 1. AH araştırmalarında son yıllarda en çok tercih edilen bitkiler ve özellikleri ..... 10
Çizelge 7.1. Moleküler Kenetlenme sonuçlarının affinite değer karşılaştırılması ..... 31
Çizelge 7.2. EVP-0015962'nin ADMET Özellikleri ..... 38
Çizelge 7.3. Semagacestat'ın ADMET Özellikleri ..... 44
Çizelge 7.4. Avagacestat(BMS-708,163)'ın ADMET Özellikleri ..... 50
Çizelge 7.5. Withaferin-A'nın ADMET Özellikleri ..... 56
Çizelge 7.6. Ginkgolide B'nin ADMET Özellikleri ..... 61
Çizelge 7.7. Curcumin'in ADMET Özellikleri ..... 66
Çizelge 7.8. Asiatik Asit'in ADMET Özellikleri ..... 71
Çizelge 7.9. Rozmarinik Asit'in ADMET Özellikleri ..... 76
Çizelge 7.10. Huperzine A'nın ADMET Özellikleri ..... 81
Çizelge 7.11. Resveratrol'ün ADMET Özellikleri ..... 86
Çizelge 7.12. Ginsenosid'in ADMET Özellikleri ..... 91
Çizelge 7.13. Quercetin'in ADMET Özellikleri ..... 96

## ŞEKİLLER DİZİNİ


Şekil 1.1. Amiloidojenik yol ..... 3
Şekil 2.1. γ-sekretaz kompleksinin yapısı……5
Şekil 2.2. α-, β- ve γ-sekretazların ve APP işlemi ..... 8
Şekil 3.1. Hurpezin A'nın klasik kolinerjik potansiyel kolinerjik olmayan farmakolojik hedefleri ..... 11
Şekil 3.2. Curcumin Alzheimer hastalığının tedavisi için pleiotropik bir ajan ..... 12
Şekil 3.3. Salvia officinalis L.'nin nörobiyolojik etkileri ..... 13
Şekil 3.4. Vitis vinifera polifenollerinin nöromodülatör rolü..... 14
Şekil 3.5. Alzheimer hastalığında Quercetin..... 14
Şekil 3.6. Withania somnifera'nın farklı nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkisi ..... 15
Şekil 3.7. GBÖ'nün olası nöroprotektif mekanizması..... 16
Şekil 3.8. Ginseng'in Alzheimer hastalığı üzerindeki fonksiyonel etkileri ..... 17
Şekil 3.9. Aβ1- 40 nörotoksisitesine karşı Centella Asiatica ekstraktlarının mekanizması ..... 17
Şekil 3.10. EVP-0015962 molekülün yapısı ..... 18
Şekil 3.11. Semagacestat'ın yapısı..... 19
Şekil 3.12. Avagacestat'ın yapısı..... 20
Şekil 7.1. Enerji değişiklik tablosu..... 32
Şekil 7.2. γ-sekretaz kompleksinin EVP-0015962(mavi) ile etkileşimi..... 34
Şekil 7.3. γ-sekretaz kompleksinden APH-1A ve Nicastrin ile EVP-0015962 bağ yapmıştır. ..... 34
Şekil 7.4. γ-sekretaz ve EVP-0015962 kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir. ..... 35
Şekil 7.5. γ-sekretaz kompleksinden APH-1A ve Nicastrin ile bağlanan EVP-0015962'in bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Konvansiyonel hidrojen bağı yeşil, yığın pi-pi bağı(pi-pi stacked) koyu pembe ve alkali/pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir. ..... 37
Şekil 7.6. γ-sekretaz kompleksinin Semagacestat(kırmızı) ile etkileşimi ..... 39
Şekil 7.7. γ-sekretaz kompleksinden Presenilin-1 ve APH-1A ile Semagacestat bağlanmıştır. .... 40
Şekil 7.8. γ-sekretaz ve Semagacestat bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir ..... 41
Şekil 7.9. γ-sekretaz kompleksinden Presenilin-1 ve APH-1A ile bağlanan Semagacestat'ın bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Pi-sigma bağı mor renk, pi-pi T şekilli bağı(pi-pi T shaped) koyu pembe ve alkali/pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir. ..... 43

Şekil 7.10. γ-sekretaz kompleksinin Avagacestat(turkuaz) ile etkileşimi ..... 45
Şekil 7.11. γ-sekretaz kompleksinin içerisinde, Presenilin-1 ve APH-1A bileşenleri ile Avagacestat arasında bağlanma gözlemlenmiştir. ..... 46
Şekil 7.12. γ-sekretaz ile Avagacestat bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir. ..... 47
Şekil 7.13. γ-sekretaz kompleksinden Presenilin-1 ve APH-1A ile bağlanan Avagacestat'ın bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Pi-Donor Hidrojen bağı yeşil renk pi-sigma bağı mor renk, pi-pi T şekilli bağı(pi-pi T shaped)/ Yığın pi-pi bağı(pi-pi stacked) koyu pembe ve alkali/pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir. ..... 49
Şekil 7.14. γ-sekretaz kompleksinin Withaferin-A(mor) ile etkileşimi ..... 51
Şekil 7.15. γ-sekretaz kompleksinden Withaferin-A Preselin-1 ve PEN-2'ye bağlanmıştır. ..... 52
Şekil 7.16. γ-sekretaz ve Withaferin-A bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir. ..... 53
Şekil 7.17. γ-sekretaz kompleksinden Presenilin-1 ve PEN-2'ye bağlanan Withaferin-A'nın bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Konvansiyonel Hidrojen bağı yeşil renk pi-sigma bağı mor renk ve alkali/pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir. ..... 55
Şekil 7.18. γ-sekretaz kompleksinin Ginkgolide B(sarı) ile etkileşimi ..... 57
Şekil 7.19. γ-sekretaz kompleksinden Ginkgolide B APH-1A'dan bağlanmıştır. ..... 58
Şekil 7.20. γ-sekretaz ile Ginkgolide B'nin bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir. ..... 58
Şekil 7.21. γ-sekretaz kompleksinden APH-1A ile bağlanan Ginkgolide B 'nin bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Elektrostatik bir etkileşimin göstergesi olan pi-anion bağı turuncu renk yığın pi-pi bağları (pi-pi stacked )/pi hidrofobik bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir. ..... 60
Şekil 7.22. γ-sekretaz kompleksinin Curcumin(yeşil) ile etkileşimi ..... 62
Şekil 7.23. γ-sekretaz kompleksinden Curcumin APH-1A'dan bağlanmıştır. ..... 63
Şekil 7.24. APH-1A ile Curcumin bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir. ..... 64
Şekil 7.25. γ-sekretaz kompleksinden APH-1A ile bağlanan Curcumin'nin bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Konvansiyonel Hidrojen bağı yeşil renk, pi-pi T şekilli bağı(pi-pi T shaped)/ Yığın pi-pi bağı(pi-pi stacked) koyu pembe ve pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir. ..... 65
Şekil 7.26. γ-sekretaz kompleksinin Asiatik Asit ile etkileşimi ..... 67

Şekil 7.27. γ-sekretaz kompleksinden APH-1A'dan Asiatik Asit bağlanmıştır..... 68
Şekil 7.28. APH-1A ile Asiatik bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir. ..... 69
Şekil 7.29. γ-sekretaz kompleksinden APH-1A ile bağlanan Asiatik Asit'in bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Hidrojen bağı yeşil renk ve alkali/pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir. ..... 70
Şekil 7.30. γ-sekretaz kompleksinin Rozmarinik Asit(sarı) ile etkileşimi ..... 72
Şekil 7.31. γ-sekretaz kompleksinden APH-1A ve Nicastrin'e Rozmarinik Asit ile bağlanmıştır.. 72
Şekil 7.32. γ-sekretaz ve Rozmarinik Asit bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir..... 73
Şekil 7.33. γ-sekretaz kompleksinden APH-1A ve Nicastrin ile bağlanan Rozmarinik Asit'in bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Konvansiyonel Hidrojen bağı yeşil renk, Yığın pi-pi bağı(pi-pi stacked) koyu pembe, pi sigma bağı mor, Karbon Hidrojen bağı sarı ve pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir. ..... 75
Şekil 7.34. γ-sekretaz kompleksinin Huperzine-A(yeşil) ile etkileşimi ..... 77
Şekil 7.35. γ-sekretaz kompleksinden PEN-2 ve Preselin-1'e Huperzine-A bağlanmıştır. ..... 77
Şekil 7. 36. γ-sekretaz ve Huperzine-A'nın bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir..... 78
Şekil 7. 37. γ-sekretaz kompleksinden PEN-2ve Presenilin-1 ile bağlanan Huperzine A'in bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Alkali/pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir. ..... 80
Şekil 7.38. γ-sekretaz kompleksinin Resveratrol (mor) ile etkileşimi ..... 82
Şekil 7.39. γ-sekretaz kompleksinden Nicastrin ile Resveratrol bağlanmıştır. ..... 83
Şekil 7.40. γ-sekretaz ve Resveratrol'ün bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir..... 84
Şekil 7.41. γ-sekretaz kompleksinden Nicastrin ile bağlanan Resveratrol'ün bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Unfavorable Donor-Donor bağı kırmızı, T şekilli pi-pi bağı koyu pembe, pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir. ..... 85
Şekil 7.42. γ-sekretaz kompleksinin Ginsenosid (yeşil) ile etkileşimi ..... 87
Şekil 7.43. γ-sekretaz kompleksinden Presenilin-1 ile Ginsenosid bağlanmıştır..... 88
Şekil 7.44. γ-sekretaz ve Ginsenosid'in bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir..... 88

Şekil 7.45. γ-sekretaz kompleksinden Presenilin-1 ile bağlanan Ginsenosid'in bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Alkali/pi alkali bağları pembe renk ve pi-sigma bağı mor renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir. ..... 90
Şekil 7.46. γ-sekretaz kompleksinin Quercetin (turuncu) ile etkileşimi ..... 92
Şekil 7.47. γ-sekretaz kompleksinden Presenilin-1 ve PEN-2 ile Quercetin bağlanmıştır ..... 92
Şekil 7.48. γ-sekretaz ve Quercetin'in bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir. ..... 93
Şekil 7.49. γ-sekretaz kompleksinden Presenilin-1 ve PEN-2 ile bağlanan Quercetin'in bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Pi-cation bağları turuncu renk, Konvansiyonel Hidrojen bağları yeşil renk, T şekilli pi-pi bağları koyu pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir. ..... 95

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

| | |
|---|---|
| ACEi | : asetilkolinesteraz inhibitörleri |
| Ach | : Asetilkolin |
| AchE | : Asetilkolinesteraz |
| AH | : Alzheimer Hastalığı |
| AICD | : Amiloid Öncü Protein Hücre İçi Alanı |
| AICD | : APP Hücre İçi Alanı |
| AP | : Amiloid plak |
| Aph-1 | : Anterior Pharynx Defective 1 |
| APOE | : Apolipoprotein E |
| Aβ | : β-amiloid peptid |
| BACE | : β-sekretaz |
| C83 | : APP-CTF |
| C99 | : Zara Bağlı APP-CTF |
| EYAH | : Erken Yaşta Gelişen Alzheimer Hastalığı |
| GYAH | : Geç Yaşta Gelişen Alzheimer Hastalığı |
| HBB | : Hafif Bilişsel Bozukluk |
| MR | : Manyetik Rezonans |
| MSS | : Merkezi Sinir Sistemi |
| nAChR | : nikotinik asetilkolin reseptörü |
| Nct | : Nicastrin |
| NFY | : Nörofibriler Yumaklar |
| NMDA Reseptörleri | : Glutamat Reseptör Grubu |
| OBB | : Orta Bilişsel Bozukluk |
| ODAH | : Otozomal Dominant kalıtım Alzheimer Hastalığı |
| p3 | : Amiloid Beta (Aβ) İşlenmesi Sırasında Üretilen Amiloid Öncü Proteininin Bir Fragmanı |
| PEN-2 | : Presenilin Enhancer 2 |
| PET | : Pozitron Emisyon Tomografi |
| PS | : Presenilin |
| PS1 | : Presenilin 1 |
| PS2 | : Presenilin 2 |
| PSEN1 | : Presenilin 1 |
| PSEN2 | : Presenilin 2 |
| sAPPα | : Çözünür Amiloid Öncü Protein Alfa |
| sAPPβ | : BACE Tarafından Bölünerek Çözünür Appβ |

SSS : Serebrospinal Sıvı

ŞBB : Şiddetli Bilişsel Bozukluk

TDP43 : TAR DNA Bağlayıcı Protein 43

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Alzheimer

## 1.2. Alzheimer Hastalığı ve Epidemiyolojisi

Auguste Deter'in hafıza kaybı, disoryantasyon, halisülasyonlar ve delüzyonlar ile karakterize hastalığı ardından 55 yaşındaki ölümünden sonra Alois Alzheimer (1864-1915) tarafından hastanın beyininde yapılan postmortem histopatolojik incelemelerde daha sonraları plak ve nörofibriler yumaklar (NFY) olarak adlandırılacak değişimler izlenmiştir. Literatürde bu klinik ile karakterize olgular Alzhemier hastalığı (AH) olarak yerini almıştır (Hippius ve Neundorfer 2003; Ferri ve ark., 2005; Cipriani ve ark., 2011). Günümüzde AH epidemik halk sağlığı problemine dönüşmüştür. Demans (bunama) AH'nın başlıca semptomu olup, bilişsel bozulma, davranış bozuklukları, psikiyatrik semptomlar ve sonunda günlük yaşam aktivitelerinde zayıflama ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Dünya genelinde 35.6 milyon kişi demans ile mücadele etmekte ve bu sayının 2050 yılına kadar 115.4 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (Wimo, 2010; Cipriani ve ark., 2011; Wimo ve ark., 2013). Bu tahminlere göre, 2050 yılında dünya genelinde her 85 kişiden 1'i AH ile mücadele etmek durumunda kalacağı beklenmektedir. Ayrıca, vakaların yaklaşık %43 'ünün, huzurevi gibi yüksek düzeyde bakım gerektiren bir düzeyde bakım gerektiren profesyonel kurumlarda olması gerektiği ifade edilmektedir. Demansın en yaygın nedeni olarak bilinmekte olan AH, vakaların %60 - 80'ini oluşturmaktadır. AH, gelişmiş ülkeler için günümüzde ve gelecekteki en büyük halk sağlığı sorunlarından biri olarak değerlendirilmektedir. Kullanılan tedavi yöntemleri AH için halen tam bir geriye dönüş sağlamamakta yalnızca hastalığın prognozunu iyileştirmekte ve hastalar ile yakınlarının yaşam kalitelerini artırmaktadır. Bu bakımdan, etkili bir tedavi bulunmazsa AH ilişkili demans vakalarının 2050 yılına kadar ikiye veya üçe katlanacağı tahmin edilmektedir. Bu oranlar, yaşlanan nüfus ve demografik değişikliklerin etkisiyle daha da artabilir. Dolayısıyla AH için erken tanıya yönelik biyobelirteçler, hastalığı önleyici stratejiler ile etkili tedavi yöntemleri bulunması ve geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir (Ferri ve ark., 2005; Brookmeyer ve ark., 2007; Wimo ve ark., 2013; Vaz ve Silvestre 2020; Passeri ve ark., 2022).

## 1.3. Alzheimer Hastalığı Tipleri ve Fizyopatolojileri

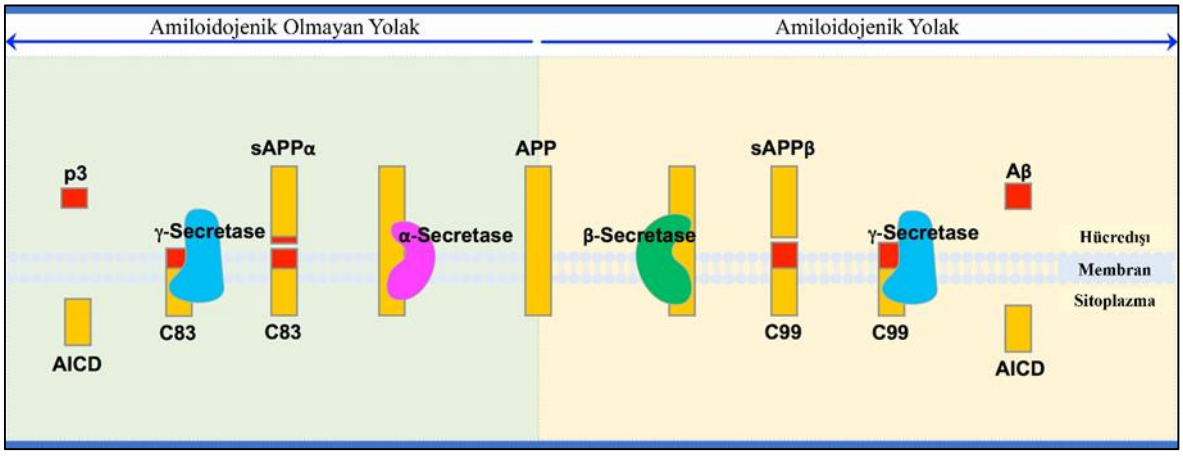
Alzheimer hastalığının algoritması, erken ve ayırıcı tanı, korunma ve tedavi stratejileri ile postmortem sınıflandırma için konu ile ilgili çeşitli bilimsel çalışma grupları tarafından nomenkülatür ve sınıflandırma çalışmaları yürütülmektedir (Anonim 1997; Dubois ve ark., 2010; Hyman ve ark., 2012; Tahami Monfared ve ark., 2023).

Alzheimer hastalığı günümüzde, klinisyenler tarafından günlük sosyal fonksiyon ve aktivitelerde bozulmalara yol açan bilişsel, davranışsal ve nöropsikiyatrik değişimlerle karakterize progresif amnestik hastalık olarak tanımlanmaktadır (Dubois ve ark., 2010; Schneider, 2010). Alzheimer hastalığını klinik dönemlerine göre; preklinik, erken dönem asemptomatik faz ve klinik

dönem, prodromal semptomatik faz olarak ayırıp klinik dönemi de demansın şiddetine göre hafif (HBB), orta (OBB) ve şiddetli (ŞBB) bilişsel bozukluk evresi olarak sınıflandırmak mümkündür. Serebrospinal sıvı (SSS)'dan alınarak yapılan laboratuvar analizleri ile pozitron emisyon tomografi (PET) ve manyetik rezonans (MR) benzeri nörogörüntüleme teknolojileri kullanılarak beyin ve merkezi sinir sistemi (MSS) topografileri ve biyobelirteçleri özelinde yapılan incelemeler sonucu amiloid β (Aβ), hücreiçi hiperfosforillenmiş tau protein agregatları (tau nörofibriler yumaklar) ve hücredışı parankimal lezyonların (senil plak) izlenmesine göre derecelendirmeler de yapılabilmektedir. Klinik dönemde yapılan bu incelemelerin postmortem analizlerde nöropatolojik bulgular ile yüksek oranda korelasyona sahip olduğu izlenmektedir (Clark ve ark., 2003; Strozyk ve ark., 2003; Buerger ve ark., 2006; Ikonomovic ve ark., 2008; Dubois ve ark., 2010; Dubois ve ark., 2016; Tahami Monfared ve ark., 2023). AH temel olarak klinik bulguların fenotipik karakteristiklerine ve genetik risklere göre genel kabul görmüş üç geniş alt tipte de sınıflandırılabilir. Bunlar; otozomal dominant kalıtım taşıyanlar (ODAH), erken yaşta (genellikle 65 yaş öncesi olarak kabul edilebilir) gelişen (EYAH) ve geç yaşta gelişen (GYAH) olarak gruplanabilir. EYAH ve GYAH genetik risklerle ilişkilendirilse de ODAH'ın monojenik yapısının aksine GYAH büyük olasılıkla poligenik bir bozukluk olup genellikle rastlantısal oluştuğu düşünülürken, EYAH çoğunlukla resesif kalıtımla ilişkilendirilebilir. Bu alt gruplar, AH'nın patogenezini farklı açılardan incelememize olanak sağlamaktadır. GYAH, AH'nın yaşlı bireylerde amnestik sendrom ile başlayan ve yavaş ilerleyen en sık görülen alttipidir. Plak ve yumak patolojisine ilaveten serebrovasküler hastalık ve α-sinüklein, TAR DNA bağlayıcı protein 43 (TDP43) gibi diğer protein agregatlarının da eşlik ettiği genellikle kompleks yapıya sahip patolojik bir durumdur. Buna karşın, EYAH nispeten saf bir plak ve yumaktan oluşan bir patolojik süreci temsil edebilir, bundan dolayı EYAH spesifik nöral sistemlerin fonksiyon bozukluğunu yansıtan dikkat çekici biçimde nörodavranışsal fenotipler ile karşımıza çıkabilir. ODAH'da genellikle erkan yaşlarda başlar ancak otozomal dominant kalıtım yoluyla amiloid prekürsör protein (APP), presenilin 1 (PS1; aynı zamanda PSEN1 olarak da bilinir) veya PS2 (aynı zamanda PSEN2 olarak da bilinir) genlerindeki mutasyonlara bağlı olarak EYAH'dan ayrılır (Lopera ve ark., 1997; Schneider ve ark., 2009; Bertram ve ark., 2010; Wingo ve ark., 2012; Cacace ve ark., 2016; Josephs ve ark., 2017; Jagust, 2018).

Alzheimer hastalığı, yukarıda da bahsedildiği üzere karmaşık fizyopatolojik altyapılara ve yolaklara sahiptir. Hastalık gelişimi üzerine kalıtsal ve kalıtsal olmayan fizyopatolojiler etkilidir. Bunlara oksidatif ve endoplazmik retikulum stresi, fiziksel travmalar, yaşlanmaya bağlı nöronal kayıplar, nöroinflamasyona yol açan akut ve kronik hastalıklar, glutamat eksitotoksisitesi, azalmış nörotrofin seviyeleri ve kolinerjik disfonksiyon dahil olmakla birlikte en temel hipotezlerden biri "Amiloid Hipotezi" dir. Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi, beyinde toksik Aβ birikintilerinin, amiloid plaklarının ve hiperfosforile tau proteinlerinin anormal birikimi ile karakterizedir ki bu iki unsur AH'ın tanısal olarak ayırt edici özelliklerindendir.

Amiloid hipotezine göre; AH'na sahip bireylerin nöronal Aβ peptid üretimi ve yıkımı arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklı protein birikim ve yığılmalarına bağlı olarak nörodejeneratif yolakların aktive olması dolayısıyla amiloid plak oluşumu gerçekleşmektedir. Amiloid plaklar, β-sekretaz (BACE) ve γ-sekretazın proteolitik bölünmesiyle amiloid öncü proteininden (APP) üretilen Aβ tarafından oluşturulan fibrillerden meydana gelir. APP işleme, başlangıçta BACE tarafından bölünerek çözünür APPβ (sAPPβ) ve zara bağlı APP-CTF (C99) ürünleriyle sonuçlanır. C99 daha sonra γ-sekretaz tarafından hem hücre dışı Aβ hem de nükleer translokasyon için APP hücre içi alanı (AICD) salmak üzere bölünür (Şekil 1.1). Aynı zamanda, APP alternatif olarak α-sekretaz tarafından da bölünebilir ve sAPPα ve APP-CTF'yi (C83) üretir. C83 daha sonra γ-sekretaz tarafından p3 ve AICD üretmek için ayrıca bölünür. Bu süreç, Alzheimer hastalığının patogenezinde önemli bir adım olup, amiloid plakların birikmesine yol açan Aβ oluşumunu yönlendirir. Alzheimer hastalığı ana patolojik işaretleri, beyinde hiperfosforile edilmiş tau proteininden oluşan Aβ ve NFY içeren senil plaklardır. Bu plakların ve düğümlerin patogenezi ve klinik semptomplara nasıl katkıda bulundukları tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olsa da "amiloid kaskadı" olarak bilinen önde gelen hipotez, hastalık sürecinin arkasındaki itici gücün Aβ birikimi olduğunu ileri sürer. Bu hipoteze göre, beyindeki Aβ üretimi ve Aβ klirensi arasındaki dengesizlik, plakların oluşumuna yol açar (Hardy ve Selkoe 2002; Tanzi ve Bertram 2005; Goedert ve Spillantini 2006; Güntert ve ark., 2006; Cole ve Vassar 2008; Gunn ve ark., 2010; Hampel ve ark., 2010; Wang ve ark., 2017; Tahami Monfared ve ark., 2023).




Şekil 1.1. Amiloidojenik yol (Hur, 2022)

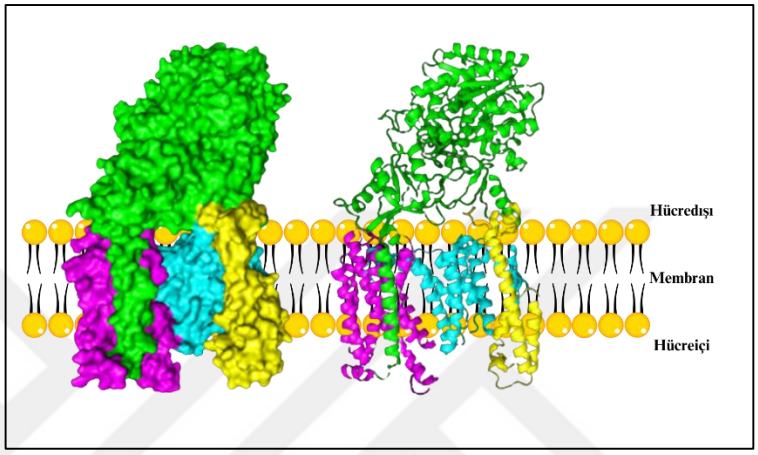
### 1.4. Alzheimer Hastalığında Kullanılan Tedavi Stratejileri ve Terapötik Ajanlar

Alzheimer hastalığı için günümüzde halen kesin bir terapötik ajan bulunmamakla birlikte, tedavi stratejileri hastalığın evreleri ile değişiklik gösterebilmektedir. Önemli olan nokta, erken tanı, hastalığın prognozunu yavaşlatmak (mümkünse durdurabilmek), bilişsel aktiviteleri sürdürülebilir hale getirebilmek ve/veya olanı koruyabilmek, nörodejenerasyon ve nöroinflamasyonu dindirebilmek, hasta ile hasta yakınlarının yaşam kalitelerini artırmak ve destek hizmetleri sağlayabilmektir (Mucke 2009; Vaz ve Silvestre 2020; Passeri ve ark., 2022).

Alzheimer hastalığında bazal ön beyinde kolinerjik nöron kaybı fazla olmakta ve asetilkolin miktarı oldukça azalmaktadır. Artan glutamat ve NMDA reseptörlerinin aşırı uyarımı ve aktivasyonu neticesinde artan hücreiçi kalsiyum (Ca) girişi glutamat toksisitesi ile sonuçlanmaktadır. Bu bağlamda, klinikte reçete edilen ilaçlar 3 grupta incelenebilmektedir. (1) asetilkolinesteraz inhibitörleri (ACEi), (2) glutamat reseptör antagonistleri, (3) depresyonu ve davranışsal anormallikleri kontrol altında tutmak için çeşitli psikiyatrik ilaçlardır (Mucke 2009). Gruplandırılan bu ilaçlara, yeni nesil olarak tabir edilen ve faz çalışmaları yürütülen Aβ birikimini hedef alan anti-Aβ ajanları, β- ve ϒ- sekretaz inhibitörlerini de eklemek mümkündür (Mucke 2009, Vaz ve Silvestre 2020). Alzheimer hastalığı için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilaçlar ise temel olarak iki kategoride değerlendirilmektedir; (1) erken dönem AH'nin progresyonunu değiştiren, (2) AH'na bağlı demans semptomlarını geçici olarak hafifletebilen ilaçlar. Buna göre; amiloid hedefli ilaç grupları: aducanumab (Aduhelm®), Lecanemab (Leqembi®), semptomatik tedavi için ilaç grupları: (a) asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri Donepezil (Aricept®), Rivastigmine (Exelon®), Galantamine (Razadyne®), (b) glutamat regülatörleri Memantine (Namenda®), (c) kombine ilaçlar Donepezil and memantine (Namzaric®), bilişsel olmayan davranışsal ve psikolojik semptomlar için: (a) oreksin reseptör antagonisti Suvorexant (Belsomra®), (b) atipik antipsikotikler Brexpiprazole (Rexulti®) (FDA, 2023). Ancak, halihazırda bu ilaçların AH'nı tamamen durdurduğu, hastalığı ortadan kaldırdığını veya hastayı eskiye döndürdüğünü söylemek mümkün değildir. Bu sebeple, AH'nda kişiselleşmiş tıp ön plana çıkmaktadır. Hasta özelinde, AH'nin temel altyapısının (genetik veya genetik olmayan sebepler) teşhisi ve bireysele yönelik terapötik seçeneklerin değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

## 2. GAMMA SEKRETAZ

"γ-sekretaz" ilk olarak transmembran bölgede APP'yi parçalayan proteolitik aktiviteyi tanımlamak için kullanılmıştır. Substratlarını kendi transmembran alanları içinde parçalayan bir intramembran aspartil proteaz olan γ-sekretaz her biri kendi özel işlevi ve önemi olan; presenilin, nicastrin, Aph-1 (anterior pharynx defective 1) ve PEN-2 (presenilin enhancer 2) adlı dört integral membran proteinden oluşmaktadır (Haass ve Selkoe 1993; Hur ve ark., 2016).




Şekil 2. 1. γ-sekretaz kompleksinin yapısı

### 2.1. Presenilin

Presenilin (PS), γ-sekretaz kompleksinin yapısında bulunur. Presenilin, presenilin 1 (PS1) ve presenilin 2 (PS2) olmak üzere iki formda bulunur; bu formlar farklı genler tarafından kodlanır ve transmembran bölgeler 6 ve 7'deki aspartik asitlerle γ-sekretaz kompleksinin temel işlevlerini yerine getirir. Presenilin'in aktif bölgesi, özellikle transmembran bölgelerdeki bu aspartik asitlerin konumlandığı kritik bir alandır. Bu aspartatlar, γ-sekretaz'ın substratları üzerindeki katalitik aktivitesini gerçekleştirir. Bu nedenle, presenilin, γ-sekretaz kompleksinin temel katalitik etkisini temsil eder. Presenilin'in biyokimyasal özellikleri, γ-sekretaz'ın doğru işlevselliği için hayati önem taşır. Bu enzimin doğru bir şekilde düzenlenmesi ve aktive edilmesi, AH'nın fizyopatolojik sürecinde kritik bir rol oynar. Bu bağlamda PS, AH 'nın moleküler temellerinin anlaşılmasında ve potansiyel tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kilit bir hedef olarak araştırma alanında önemli bir konuma sahiptir (Chan ve ark., 2000; De Strooper, 2003; Kimberly ve ark., 2003; Fortna ve ark., 2004; Narlawar, 2008; Chávez-Gutiérrez ve ark., 2008; Pei ve ark., 2011).

### 2.2. Nicastrin

Nicastrin (Nct), γ-sekretaz kompleksinin temel bir bileşenidir ve bu kompleksin stabilizasyonu ve organizasyonunda kritik bir rol oynamaktadır. γ-sekretaz, hücresel sinyal iletimi ve hücre içi iletişimde görev alan bir enzim kompleksidir. Bu kompleks, hücresel membranlarda lokalize olup, transmembran proteinlerin proteolitik kesilmesini gerçekleştirir. Nicastrin'in, γ-

sekretaz kompleksinin doğru bir biçimde oluşturulmasına ve işlev görmesine önemli katkıları bulunmaktadır. Bu protein, γ-sekretaz kompleksinin substratları doğru bir şekilde tanımasını ve işlemesini sağlamaktadır. Ayrıca, Nct 'in eksikliği veya anormalitesi, γ-sekretaz kompleksinin normal işlevini bozabilir; bu da çeşitli hücresel sinyal yollarının regülasyonunda problemlere yol açabilir. Nicastrin'in γ-sekretaz kompleksinin stabilizasyon ve organizasyonundaki bu temel rolü, hücresel sinyal iletimi, hücre farklılaşması ve hücre ölümü gibi kritik biyolojik süreçler için hayati bir öneme sahiptir. Bu nedenle, Nct üzerinde yapılan araştırmalar, hücresel sinyal iletiminin ve diğer önemli hücresel işlevlerin anlaşılması açısından büyük bir öneme sahiptir (Chan ve ark., 2000; De Strooper, 2003; Fortna ve ark., 2004; Narlawar, 2008; Chávez-Gutiérrez ve ark., 2008).

### 2.3. Aph-1 (Aph-1a ve Aph-1b)

γ -sekretaz kompleksinin çeşitliliğini sağlayan Aph-1a ve Aph-1b kritik faktörler olarak öne çıkar. γ-sekretaz, hücresel sinyal iletimi ve hücre içi iletişimde kilit bir role sahip olan bir enzim kompleksidir. Bu kompleks, hücresel membranlarda yer alır ve transmembran proteinlerin proteolitik kesilmesini gerçekleştirir. Aph-1a ve Aph-1b, γ-sekretaz kompleksinin temel yapı taşları arasında yer alır ve bu kompleksin farklı konfigürasyonlarına katkı sağlar. Bu iki varyant, γ-sekretaz'ın farklı substratları tanıma ve işleme yeteneğini etkileyebilir; bu da hücresel sinyal yolakları üzerinde çeşitli etkilere yol açar. Aph-1a ve Aph-1b'nin γ-sekretaz kompleksinin çeşitliliğini şekillendiren ve işlevselliğini belirleyen kritik faktörler olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, bu iki bileşenin işlevleri üzerine yapılan araştırmalar, hücresel sinyal iletiminin anlaşılması ve bu süreçlerin biyolojik düzenlenmesi hakkında önemli perspektifler sunmaktadır (Chan ve ark., 2000; De Strooper, 2003; Kimberly ve ark., 2003; Fortna ve ark., 2004; Narlawar, 2008; Chávez-Gutiérrez ve ark., 2008; Pei ve ark., 2011).

### 2.4. PEN-2

PEN-2, γ-sekretaz kompleksinin aktivasyonunu tetikleyen ve düzenleyen anahtar birim olarak kritik bir rol oynar. γ-sekretaz, hücresel sinyal iletimi ve hücre içi iletişimde önemli bir rol oynayan bir enzim kompleksidir. Bu kompleks, hücresel membranlarda yer alır ve transmembran proteinlerin proteolitik kesilmesini gerçekleştirir. PEN-2, γ-sekretaz kompleksinin aktivasyonunu sağlamak için gerekli olan kritik bileşenlerden biridir. Bu protein, γ-sekretaz'ın enzimatik aktivitesini düzenleyerek, hücresel sinyal yolaklarının doğru işleyişini sağlar. PEN-2'nin eksikliği veya anormalitesi, γ-sekretaz kompleksinin normal fonksiyonunu bozabilir ve bu da hücresel sinyal iletiminin düzensizleşmesine neden olabilir. PEN-2'nin γ-sekretaz kompleksinin aktivasyonunu tetikleyen ve düzenleyen bu kilit birim olarak tanımlanması, hücresel sinyal iletimi, hücre farklılaşması ve hücre ölümü gibi temel biyolojik süreçler için büyük öneme sahiptir. Dolayısıyla, PEN-2 üzerinde yapılan araştırmalar, bu kritik sinyal yolunun anlaşılmasında ve ilgili biyolojik mekanizmaların düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (Chan ve ark., 2000; De Strooper, 2003;

Fortna ve ark., 2004; Narlawar, 2008; Chávez-Gutiérrez ve ark., 2008). γ-sekretaz kompleksi, hücresel sinyal iletiminin karmaşık dünyasında önemli bir konumdadır. Presenilin, nicastrin, Aph-1 ve PEN-2'nin bir araya gelmesi, kompleksin işlevselliğini sağlar ve hücresel süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu kompleksin doğru şekilde anlaşılması, nörodejeneratif hastalıkların moleküler temelleri gibi biyolojik süreçlerin anlaşılmasında önemli bir adım olacaktır. Gelecekte, γ-sekretaz kompleksinin hücresel düzeydeki işlevlerinin daha kapsamlı bir şekilde araştırılması, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde potansiyel sağlayabileceği düşünülmektedir.

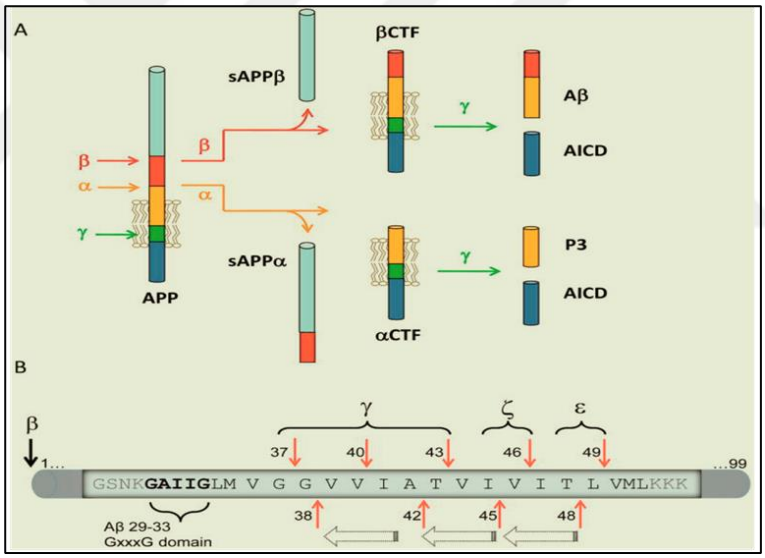
### 2.5. Alzheimer ve γ -Sekretaz

Amiloid β türlerinin oluşumunda önemli bir rol oynayan γ-sekretaz enzimi, APP'nin γ-, ζ- ve ε- kesim bölgeleri dahil olmak üzere birden çok bölgesinde kesme işlemi gerçekleştirir (Sastre ve ark., 2001; Zhao ve ark., 2004) (Şekil 2.2). Bu kesimler sonucunda oluşan Aβ türleri, 37 ila 46 amino asit uzunluğunda heterojen C- uçlarına sahiptir (Qi-Takahara ve ark., 2005; Kakuda ve ark., 2006). Yapılan çalışmalar, bu Aβ peptitlerinin ε- bölgesinden γ- bölgesine doğru ilerleyerek işlevsel bir mekanizma ile oluşabileceğini göstermektedir. Her bir adımda üç ila dört amino asit çıkarılmaktadır (Takami ve ark., 2009). Ayrıca, iki farklı γ-sekretaz ürün hattının varlığı öne sürülmüştür. Birincisi, Aβ49'dan Aβ46, Aβ43, Aβ40 ve Aβ37'ye kadar olan bir ürün hattını içerirken; diğeri Aβ48'den Aβ45, Aβ42 ve Aβ38'e kadar olan bir ürün hattını içermektedir. Ancak son yapılan araştırmalar, Aβ38'in Aβ42 ve Aβ43'ten de oluşabileceğini göstermiştir, bu da her iki ürün hattının çeşitli kombinasyonlarla birbirine geçebileceğini düşündürmektedir (Okochi ve ark., 2013). Ek olarak γ- ve ε- kesim bölgelerinin her zaman birbiriyle korelasyonlu olmadığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Moehlmann ve ark., 2002; Hecimovic ve ark., 2004; Chen ve ark., 2006; Czirr ve ark., 2008; Page ve ark., 2008; He ve ark., 2010; Tian ve ark., 2010; Quintero-Monzon ve ark., 2011).

APP ve PS1 mutasyonları, γ- ve ε- kesim bölgelerini farklı şekillerde etkiler ve hatta γ- kısımları içinde (örneğin Aβ42 ve Aβ38) de farklılıklar görülebilir (Moehlmann ve ark., 2002; Hecimovi ve ark., 2004; Page ve ark., 2008; Czirr ve ark., 2008; Tian ve ark., 2010). Ayrıca, γ-sekretazın diğer proteinlerle etkileşimi ve/veya farklı deney koşulları bu olayları farklılaştırabilir (Hecimovi ve ark., 2004; Chen ve ark., 2006; He ve ark., 2010; Quintero-Monzonve ark., 2011). Bu bulgular γ- ve ε- kesim bölgelerinin ardışık işlemler sırasında farklı düzenlemelere tabi tutulup tutulmadığını veya bağımsız olayları temsil edip etmediğini daha fazla araştırmanın gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Aβ türlerinin farklı formları arasında, özellikle Aβ40 ve Aβ42'nin AH ’de ki rolü yoğun bir şekilde incelenmiştir. Her iki tür de AH ile ilişkilendirilmiştir (Hardy, 1991). Ancak, Aβ42 'nin agregasyona daha yatkın olduğu ve hastalığın patogenezi başlatma açısından kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (Iwatsubo ve ark., 1994; Jarrett, 1993). Son araştırmalar, Aβ42/Aβ40 oranının, toplam Aβ miktarından ziyade ailevi Alzheimer hastalığının başlama yaşına daha iyi bir şekilde korelasyon gösterdiğini öne sürmektedir (Kumar-Singh ve ark., 2006). Bununla birlikte, in vitro ve

in vivo çalışmalar, Aβ40'ın Aβ42 agregasyonunu engelleme kapasitesine sahip olduğunu ve bu nedenle Aβ40 miktarındaki azalmanın Aβ42/Aβ40 oranını artırabileceğini göstermektedir (Deng ve ark., 2006; Wang ve ark., 2006; Kim ve ark., 2007; Yang ve ark., 2007; Jan, 2008; Murray ve ark., 2009). Ayrıca, Aβ40'ın amiloid birikimini engellediği doğrudan kanıtlar, Aβ40 peptidinin aşırı ekspresyonunun amiloid birikimini önemli ölçüde azalttığı transgenik fare çalışmalarında izlenmiştir (Kim ve ark., 2007). Bununla birlikte, γ-sekretazın non-selektif inhibisyonu, APP proteinlerinin işleme ve metabolizmasını ciddi şekilde etkileyerek farklı APP bölgeleri tarafından sağlanan çeşitli nöronal ve sinaptik fonksiyonları düzenleyen birçok etkiyi değiştirebileceği de belirtilmektedir (Zheng, 2006;2011). Dahası, γ-sekretaz inhibitörleri (GSİ), düşük konsantrasyonlarda kullanıldığında Aβ yükselmesine neden olabilir ve GSİ 'lerin kullanımının durdurulması, Aβ plazma seviyelerinde yeniden bağlanma artışına yol açabilir (Lanz ve ark., 2016). Ayrıca, artmış βCTF konsantrasyonunun Aβ42/Aβ40 oranını artırabileceği bulunmuştur (Yin ve ark., 2007). Tüm bu veriler, APP işleminin tamamen inhibe edilmesinin aslında AH 'nin prognozunu kötüleştirebileceğini düşündürmektedir.




Şekil 2.2. α-, β- ve γ-sekretazların ve APP işlemi

**(A)** α-, β- ve γ-sekretazların ve ilgili ürünlerin APP işleminin gösterimi. **(B)** β-CTF substaratının ilgili kesimlerin membran ve yakın bölgelerinin sırası. Kalın yatay oklar, γ-sekretaz tarafından hipotez edilen işlemsel kesimleri temsil eder. Dikey kırmızı oklar γ, ζ ve ε kesimlerinin konumlarını gösterir (Crump, 2013)

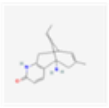
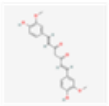
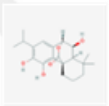
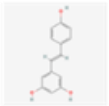
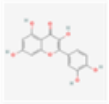
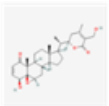
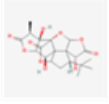
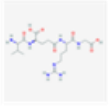
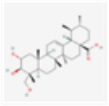
Önemli birkaç γ-sekretaz inhibitörü arasında Semagacestat ve Avagacestat yer alır. Semagacestat, γ-sekretaz'ı inhibe ederek beta-amiloid birikimini azaltmayı hedefleyen bir ilaçtır (Pardossi-Piquard ve ark., 2005; Goedert, 2006; Cole, 2008). Bu tür inhibitörler, AH'na neden olan patolojik süreçlere müdahale ederek hastalığın gelişimini etkileme potansiyeline sahiptir. Bu da gelecekteki tedavi yöntemleri için umut vaat eden bir alan olarak araştırılmaktadır. Ancak, γ sekretaz inhibitörleri üzerindeki çalışmalar devam etmektedir. Etkili ve güvenli inhibitörlerin geliştirilmesi

için gerek in siliko gerek in vitro ve in vivo daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Pardossi-Piquard ve ark., 2005; Goedert, 2006; Cole, 2008).

## 3. ALZHEİMER HASTALIĞINDA TEDAVİ İÇİN TERCİH EDİLEBİLECEK BAZI BİTKİLER VE ETKEN MADDELERİ

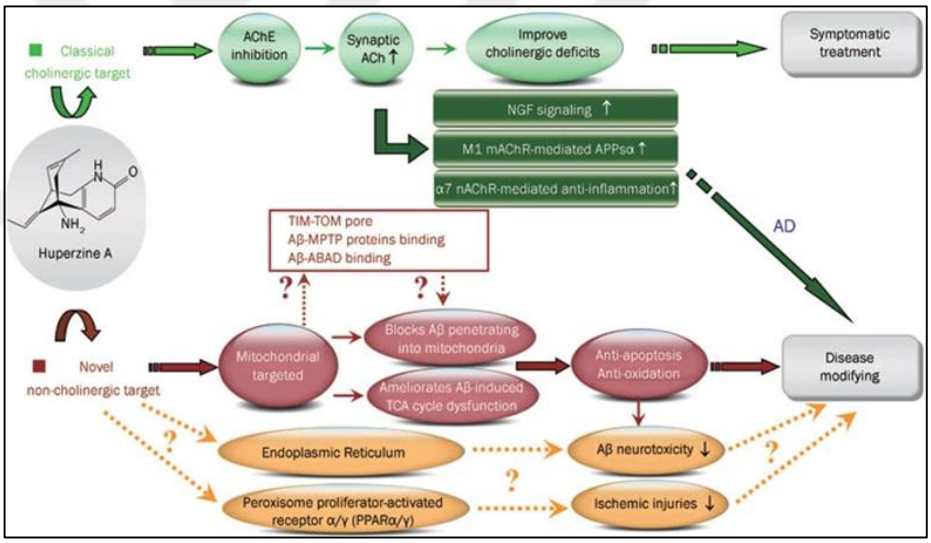
Alzheimer hastalığı için molekül ve ilaç çalışmaları günümüzde hız kesmeden devam etmektedir. Seçilen moleküllerin, nöronlarda anti-Aβ, tau protein degredasyonu, AChE inhibisyonu, antiinflamatuar, antioksidan, sitotoksite ve apoptoz önleyici gibi özellikler taşımaları istenmektedir. Bu sebeple, yukarıda bahsi geçen kabul görmüş müstahzarlara (bkz. Bölüm 1.4) ek olarak son yıllarda bitkisel kökenli etken madde araştırmaları Tablo 3.1. de sunulan bitkiler üzerine yoğunlaşmıştır.

Çizelge 3.1. AH araştırmalarında son yıllarda en çok tercih edilen bitkiler ve özellikleri

| Bitki Resmi | Bitki adı | Etken maddesi | Fitokimyasal Özelliği | 2D Yapısı |
|---|---|---|---|---|
|  | *Huperzia serrata* (Thunb.) | Huperzine A | Alkoloid |  |
|  | *Curcuma longa* L. | Curcumin | Fenolik bileşik |  |
|  | *Salvia officinalis* L. | Rozmarinik asit /Epiisorosmanol | Fenolik bileşik |  |
|  | *Vitis vinifera* L. | Resveratrol | Fenolik bileşik |  |
|  | *Allium cepa* L. | Quercetin | Flavanoid |  |
|  | *Withania somnifera* (L.) Dunal | Withaferin A | Steroid |  |
|  | *Ginkgo biloba* L. | Ginkgolide B | Terpen lakton |  |
|  | *Panax ginseng* | Ginsenosidler | Triterpenoid Saponinler |  |
|  | *Centella asiatica* (L.) Urban | Centella Asiatik/ Asiatik asit | Triterpenoidler |  |

### 3.1. *Huperzia serrata (Thunb.)*

*Huperzia serrata,* Licopodiaceae familyasına ait bir bitki türüdür ve özellikle Çin, Hindistan, Japonya ve Güneydoğu Asya'nın bazı bölgelerinde doğal olarak bulunur. Bu bitki, "clubmoss" olarak da bilinen ve geleneksel Çin tıbbında kullanılan bir yosundur. *Huperzia serrata*'nın biyokimyasal bileşimi, özellikle Huperzin A gibi aktif alkaloidlerin varlığı ile dikkat çeker. Huperzin A, nöroprotektif özelliklere sahip olduğu düşünülen bir bileşiktir ve özellikle AH‘nin tedavisinde potansiyel bir rol oynayabileceği araştırılmaktadır. Bu konuda en dikkat çekici farmakolojik özelliği asetilkolin esteraz (AChE) inhibisyonudur. Huperzin A, AChE için yüksek spesifiteye sahip, reverzible inhibitör potansiyeli taşımaktadır. AH’de kullanılan diğer AChE inhibitörü farmasötiklere nazaran kan-beyin bariyeri penetrasyonu daha iyi, oral biyoyararlanımı daha yüksek ve AChE inhibitör aktivitesi daha uzun sürelidir. Hayvan çalışmalarında bilişsel bozuklukların iyileşmesine katkıda bulunduğuna dair veriler de bulunmaktadır. Bunlara ilaveten, hücreleri oksidatif ve endoplazmik retikulum stresi hasarlarından koruduğuna yönelik çalışmalarda vardır (Wang ve ark., 2006; Zhang, 2012).

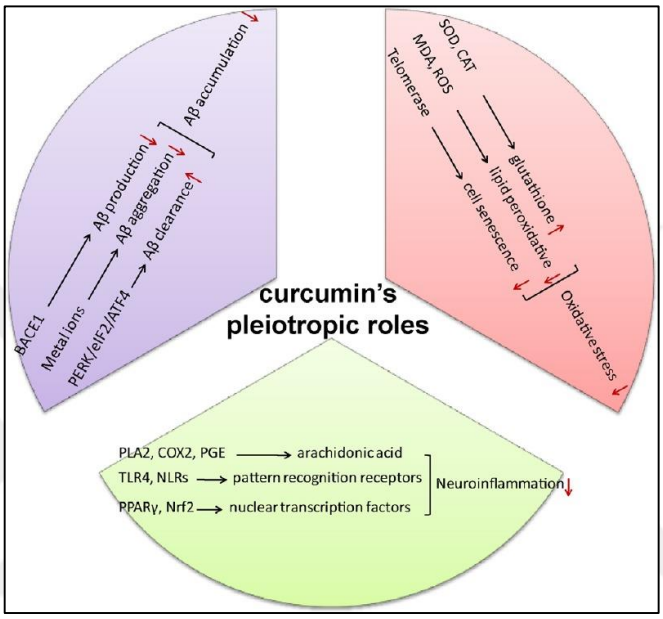



Şekil 3.1. Hurpezin A’nın klasik kolinerjik potansiyel kolinerjik olmayan farmakolojik hedefleri(Zhang, 2012)

### 3.2. *Curcuma Longa* L.

Halk arasında zardeçal olarak bilinen *Curcuma Longa* L. ‘nin etken maddesi kökünden elde Curcumin bileşiğidir. Curcumin’in antiinflamatuvar, antikanser, antioksidan vb. sağlık üzerine iyileştirici, faydalı özellikleri konularında literatürde birçok çalışma bulunmaktadır (Wilken ve ark., 2011; Hewlings ve Kalman 2017; Fuloria ve ark., 2022). Son yıllarda yapılan araştırmalar da kurkuminin AH üzerine antiinflamatuvar ve nöroproteksiyon gibi olumlu etkileri olabileceğini göstermektedir. Nitekim, hayvan deneyleri çalışmaları Curcumin’in davranış ve bilişsel fonksiyonlar üzerine pozitif etkilerinin yüksek oranda olduğunu, insanlarda yürütülen öncül klinik çalışmalarda bu etkilerin bellek ve oksidatif stress belirteçleri üzerine iyileştirici / geliştirici etkilerinin olduğu,

periferal ölçümlerde Aβ ve tau düzeylerinde plasebo grubu ile farklılık olmasa da nörogörüntülemede Aβ birikimini azalttığı yönünde bulgular sunulmaktadır (Chen ve ark., 2018; Voulgaropoulou ve ark., 2019). Diyagnostik açıdan nörogörüntülemede Curcumin'in fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinden faydalanarak beyindeki Aβ birikimini ve nörofibriler yumakları görselleştirmeye yardımcı olan özel radyoaktif bileşiklerle birleştirilerek PET görüntüleme ile kullanılabilirliği üzerine çalışmalar sürdürülmektedir (Ryu ve ark., 2006; Cui ve ark., 2011; Mathis ve ark., 2012; Yang ve ark., 2022).

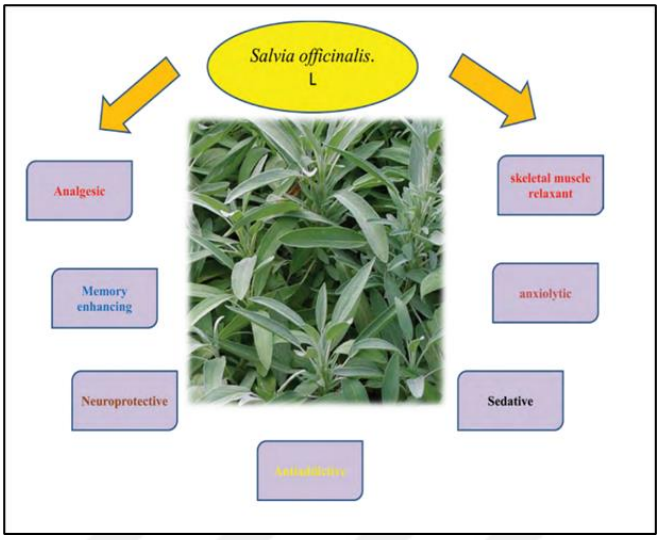



Şekil 3.2. Curcumin Alzheimer hastalığının tedavisi için pleiotropik bir ajan (Chen ve ark., 2018)

### 3.3. *Salvia Officinalis L.*

*Salvia officinalis* L. halk dilinde adaçayı olarak bilinmekte olan bu bitki türü geleneksel halk tıbbında epileptik nöbet, ülser, gut, romatizma, iltihap, baş dönmesi, titreme, felç, ishal ve hiperglisemi gibi çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanılagelmektedir. *Salvia officinalis* L. 'in çiçekleri, yaprakları ve gövdesindeki başlıca fitokimyasallar iyi tanımlanmıştır. Çok çeşitli bileşenler arasında alkaloidler, karbonhidratlar, yağ asitleri, glikozid türevler (kardiyak glikozidler, flavonoid glikozidler, saponinler vb.), fenolik bileşikler (kumarinler, flavonoidler, tanenler vb.), poliasetilenler, steroidler ve terpenler/terpenoidler (monoterpenoidler, diterpenoidler, triterpenoidler, seskiterpenoidler) bulunduğu bildirilmektedir. Rozmarinik asit ve elajik asit bu bitkide en yoğun bulunan flavonoidlerdir (Karakurt ve ark 2016, Ghorbani ve Esmaeilizadeh 2017). Bitkinin taşımış olduğu bütün bu bileşiklerin farklı yöntemlerle ve dozlarla ekstraksiyonları ile yapılmış olan çalışmalarda *Salvia officinalis* L. bitkisinin antikanser, antiinflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal, antimutajenik, antidemans, hipoglisemik ve hipolipidemik etkileri bulunduğu bildirilmiştir (Ghorbani, 2017). Akhondzadeh ve ark (2003) tarafından 4 ay boyunca HBB ve OBB grubu Alzheimer hastalarına *Salvia officinalis* L. ekstraktının uygulandığı çalışmada plasebo grubu ile hasta

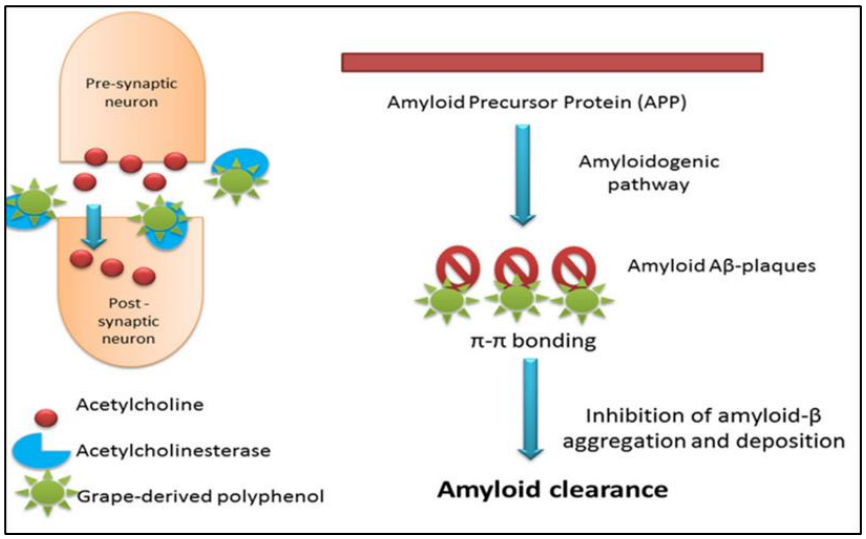
grubunun aralarında bilişsel açıdan anlamlı fark elde edilemediğini ancak bitkinin hastalardaki ajitasyonu azalttığına dair bulgular izlendiğini belirtmişlerdir.




Şekil 3.3. Salvia officinalis L.'nin nörobiyolojik etkileri (Hasanein ve ark., 2017)

### 3.4. *Vitis vinifera L.*

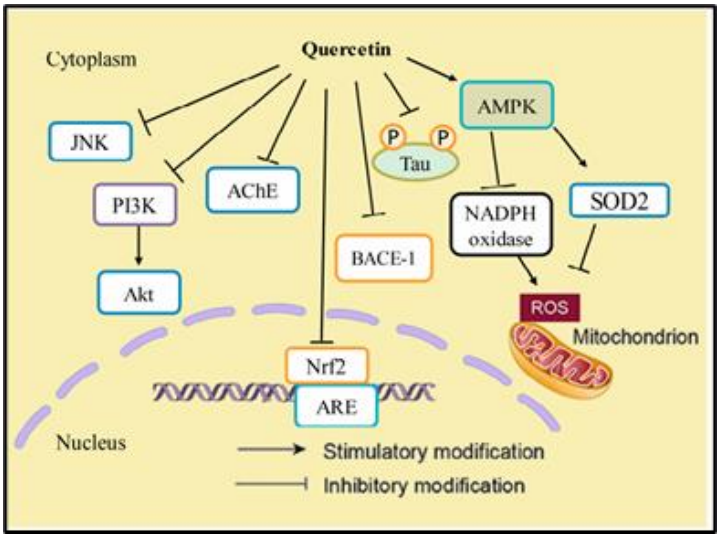
*Vitis vinifera* L. dünya genelinde yaygın olarak yetiştirilen asma bitkisi ve meyvesi olan üzümdür. Kültürel olarak binlerce yıllık geleneklere yetiştirici geleneklerine sahip bu bitki içerdiği aktif fenolik, flavonoid bileşikler ile polifenollerden özellikle resveratrol etken maddesi ile birçok araştırmaya konu olmaktadır. Antioksidan ve antiinflamatuvar özelliği yüksek bu bitkinin AH'na karşı nöroprotektif etkilerinin yanısıra APP ve tau birikimini inhibe ettiğine yönelik veriler de mevcuttur (Ma ve ark., 2018; Ibrahim Fouad ve Zaki Rizk 2019; Rapaka ve ark., 2019). Nitekim, Ono ve ark (2008) üzüm polifenollerinden özellikle kateşin, epikateşin ve prosiyanidinlerin Aβ peptidinin spesifik bağlanma bölgelerine müdahale ederek Aβ oligomerizasyonunu ve beyindeki sinaptik fonksiyon bozukluğunu baskıladığını, AH'na bağlı bilişsel bozulmayı hafiflettiğini, elde ettikleri bulguların AH'nın tedavisinde üzüm ekstraktı polifenollerinin dikkate değer terapötik ajan olarak değerlendirilebileceğini bildirmişlerdir.




Şekil 3.4. Vitis vinifera polifenollerinin nöromodülatör rolü(Fouad, 2019)

### 3.5. *Allium cepa L.*

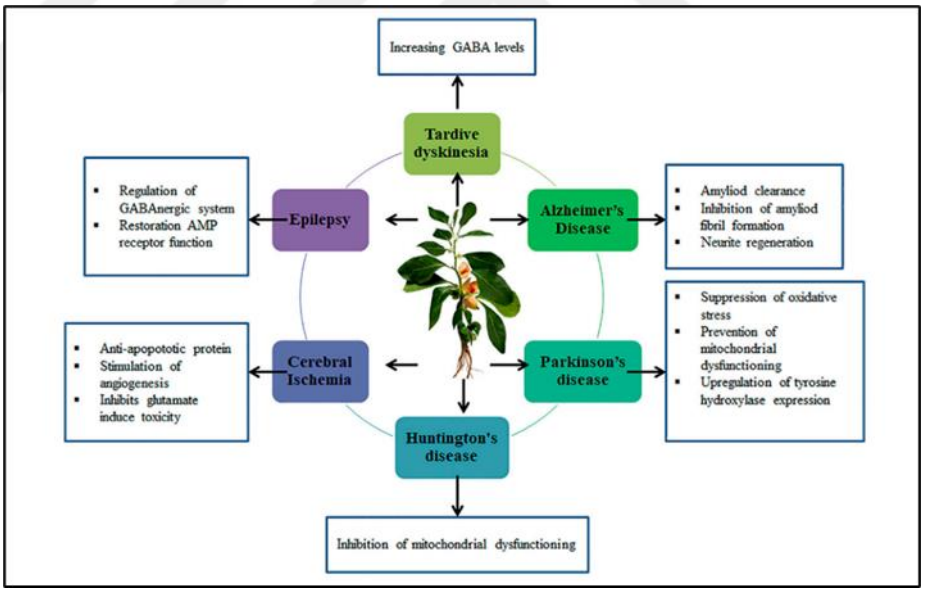
*Allium cepa* L. soğan bitkisidir. Dünya genelinde yaygın bir yetiştirilme ve kullanım alanı olan bu bitkinin içeriğinde çeşitli farmakolojik özellikler ve terapötik etkilere de sahip allinaz, saponinler, aglikonlar, flavonoidler (Quercetin, kaempferol), organosülfürler ve fenolik bileşikler bulunmaktadır (Singh ve Goel 2015; Chakraborty ve ark., 2022). *Allium cepa* L. bitkisi ile yapılan çalışmalarda nöroprotektif, antidepresan, antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, antimikrobiyal, antiplatelet, kardiyoprotektif özelliklerinin olduğu bildirilmiştir (Chakraborty ve ark., 2022). Quercetin, *Allium cepa* L. bitkisi içeriğindeki en dikkat çekici terapötik ajanlardan biridir. Alzheimer hastalığında Aβ agregasyonunu ve MAPK yolağı üzerinden tau fosforilasyonunu, AChE inhibisyonunu sağlayabildiğine dair bulgular ile Nrf-2-ARE yolağı üzerinden yüksek antioksidan kapasitesi sebebiyle AH bağlı oksidatif stresi azaltabildiğine ve nöroinflamasyonu dindirebildiğine dair veriler bulunmaktadır (Khan ve ark 2019).




Şekil 3.5. Alzheimer hastalığında Quercetin (Khan ve ark., 2020)

### 3.6. *Withania Somnifera (L.) Dunal*

*Withania Somnifera* (L.) Dunal, hint gingsengi, kış kirazı ve morsalkım olarak bilinen bu bitkinin kökü "Ashwagandha" ismiyle geleneksel tıbbi bitkiler arasında yer almaktadır. Son yıllarda, stres yönetimi, bilişsel fonksiyonlar ve fiziksel performans için potansiyel gıda takviyesi olarak araştırmaların yoğunlaştığı Ashwagandha'nın kardiyoprotektif, nöroprotektif, antiinflamatuvar, immunomodülatör, antikanser, antioksidan, antibakteriyel etkileri olabileceği bildirilmektedir. Aktif bileşenleri arasında ön plana çıkan vitanolid ve alkaloidlerdir. Vitanolidler steroid özellikte laktonlar olup, vitanoferin A, vitanolid A-Y, vitanon, vitadomniferin A ve vitasomniferol A-C bu gruba dahil etken bileşiklerdir. Bu etken bileşiklerin Ashwagandha bitkisindeki bulunma oranları bitkinin yetiştiği yer ile doğrudan ilişkili olduğu bildirilmektedir. Atasü ve Petters (1981) yapmış oldukları çalışmada Türkiye'de İzmir ve İskenderun yörelerinde doğal şartlarda yetişen *Withania Somnifera* (L.) Dunal bitkisinin toplanıp Ankara'da kültüre edilmesinin bitkinin vitaferin A ve vitanolid D değerlerinde değişime yol açmadıklarını bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalar bu bitkinin AH karşısında Aβ birikimini nötralize edebildiğini ve proinflamatuvar yolaklar üzerinden nöroproteksiyonu sağlayabildiğini göstermektedir (Atasü ve Petters 1981; Singh ve ark., 2011; Sehgal ve ark., 2012; Das ve ark.,2021; Mikulska ve ark., 2023).




Şekil 3.6. Withania somnifera'nın farklı nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkisi (Bhat ve ark., 2022 )

### 3.7. *Ginkgo biloba L.*

*Ginkgo biloba L.* bitkisi, geleneksel tıpta uzun süredir kullanılan ve hafıza ve bilişsel fonksiyonları artırmaya yardımcı olabileceği düşünülen bir bitkidir. Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklarla ilişkilendirilen bilişsel bozulma ve bellek kaybı için potansiyel bir tedavi olarak araştırılmaktadır. Ön klinik çalışmalar, *Ginkgo biloba* ekstraktının beyindeki antioksidan etkileri ve nöroprotektif özellikleri nedeniyle Alzheimer benzeri belirtileri

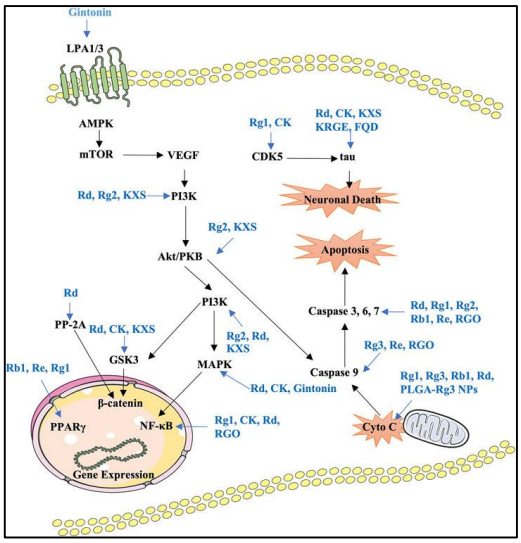
hafifletebileceğini işaret etmektedir. Ayrıca, bu ekstraktın beyindeki inflamasyonu azaltarak ve oksidatif stresi düzenleyerek nöronların sağlığını koruyabileceği gözlemlenmiştir. *Ginkgo biloba* ekstraktının AH tedavisinde potansiyel bir aday olarak düşünülebileceğini ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır (Brondino ve ark., 2013; Xie ve ark., 2022).Mazza ve ark (2006) *Ginko biloba*'dan ekstrakte edilen EGb 761 molekülünün nöroprotektif etkilerinden esinlenerek, ikinci nesil AChE inhibitörü donepezil ile EGb 761 'in AH progresyonu ve demans üzerine etkilerini karşılaştırdıkları kontrollü klinik çalışmalarında HBB ve OBB üzerine her iki molekülünde benzer etkinliklere sahip olduğunu ve AH 'na bağlı demansta kullanımının tolere edilebileceğini bildirmişlerdir.



Şekil 3.7.GBÖ'nün olası nöroprotektif mekanizması (Xie ve ark., 2022 'den modifiye edilmiştir)

### 3.8. *Panax Ginseng*

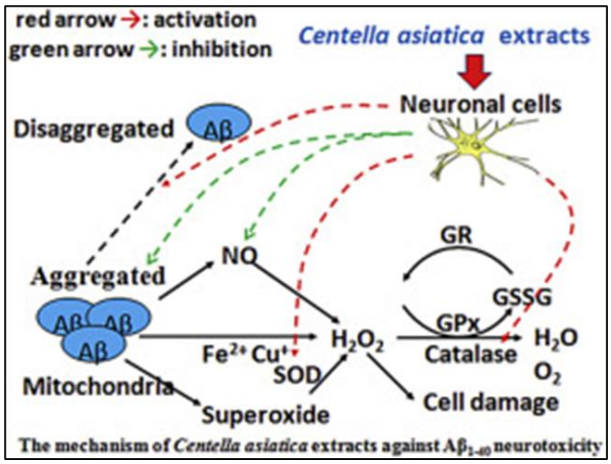
*Panax ginseng*, Araliaceae familyasına ait olan ve özellikle Asya'nın bazı bölgelerine endemik olan bir bitki türüdür. Yüzyıllardır geleneksel Çin tıbbında ve diğer Asya tıp geleneklerinde kullanılan bu bitki, adaptojenik özellikleri ile tanınır. Bu özellikler, vücudu stresle başa çıkmada desteklemesi ve genel yaşam gücünü artırmasıyla ilişkilendirilir. *Panax ginseng* 'in farmakolojik özellikleri arasında antioksidan, antiinflamatuvar ve immunomodülatör etkileri de bulunmaktadır. Ayrıca bu bitki, bilişsel fonksiyonları artırma, enerji seviyelerini yükseltme ve stresi azaltma gibi potansiyel yararları ile öne çıkar. *Panax ginseng*, özellikle Alzheimer gibi nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde bilişsel fonksiyonları artırıcı potansiyeli üzerine yapılan araştırmalarda dikkat çekmektedir. Genel olarak, *Panax ginseng*, tıbbi ve farmakolojik açıdan önemli bir bitki kaynağı olup, sağlık ve yaşam kalitesiyle ilgilenen araştırmacılar için büyük bir ilgi odağı olmuştur (Kim ve ark., 2018).




Şekil 3.8. Ginseng'in Alzheimer hastalığı üzerindeki fonksiyonel etkileri (Li ve ark., 2021)

### 3.9. *Centella Asiatica L. Urb*

*Centella Asiatica* L. Urb, geleneksel tıpta uzun süredir kullanılan bir bitki özütüdür ve beyin sağlığını desteklemesi ve nöroprotektif özellikleriyle bilinir. Amyloid β1-40 (Aβ1-40), Alzheimer hastalığı patolojisinde önemli bir rol oynayan bir peptittir ve beyindeki nöronları etkileyerek nörotoksik etkiler oluşturabilir. *Centella Asiatica* bitkisinin Aβ1-40'in nörotoksik etkilerine karşı koruyucu olabileceğini araştırmaktadır. *Centella Asiatica* özütünün nöronal hücreler üzerinde Aβ1-40'in nörotoksik etkilerini azalttığını ve nöronların sağlığını koruduğunu göstermektedir. Bu koruyucu etki, özütün antioksidatif savunma sisteminin aktivasyonunu artırmasıyla gerçekleşmektedir. *Centella Asiatica*, nöronlardaki serbest radikalleri etkisiz hale getirerek ve oksidatif stresi azaltarak nöronların hasardan korunmasına yardımcı olabilir. Sonuç olarak, *Centella Asiatica* özütünün Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklarda Aβ1-40'in nörotoksik etkilerine karşı koruyucu etkileri olduğu belirtilmektedir (Chen ve ark., 2018).

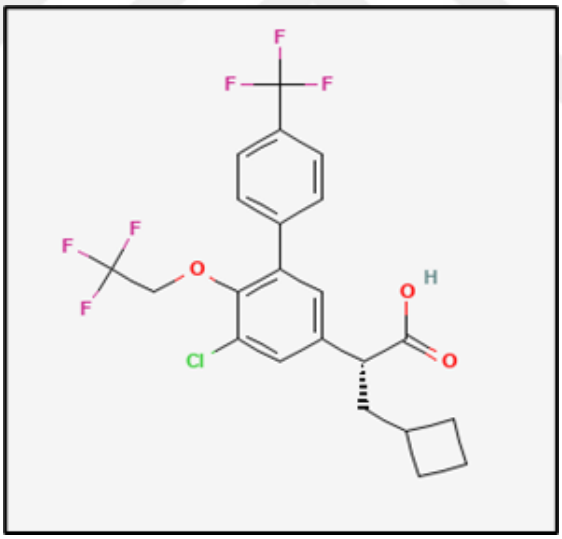



Şekil 3.9. Aβ1- 40 nörotoksisitesine karşı Centella Asiatica ekstraktlarının mekanizması (Chen ve ark., 2018)

### 3.10. Gamma Sekretaz İnhibitörleri

### 3.11. EVP-0015962/Pozitif kontroller

EVP-0015962, Alzheimer hastalığıyla ilişkilendirilen patolojik süreçlerin hedeflenmesinde potansiyel bir terapötik ajan olarak araştırılan bir bileşiktir. Bu bileşik, γ-sekretaz enzim kompleksini modüle ederek, amiloid-beta peptidlerinin oluşumunu düzenlemeye yönelik bir mekanizmaya sahiptir. Amiloid-beta peptidleri, Alzheimer hastalığının patogenezinde anahtar bir rol oynarlar ve bunların anormal bir birikimi, nöronal toksisiteye ve nörodejeneratif değişikliklere yol açabilir. EVP-0015962'nin bu sürece müdahalesi, amiloid-beta birikiminin azaltılmasına ve nöronal fonksiyonların korunmasına potansiyel olarak katkıda bulunabilir. Preklinik çalışmalar, EVP-0015962'nin γ-sekretaz aktivitesini belirgin şekilde düzenleyebildiğini ve Alzheimer modeli farelerinde amiloid birikimini azalttığını göstermiştir. Bu veriler, EVP-0015962'nin Alzheimer hastalığının tedavisinde potansiyel bir strateji olarak dikkate alınmasını desteklemektedir. Bununla birlikte, bileşiğin uzun vadeli etkileri ve klinik uygulanabilirliği henüz tam olarak belirlenmemiştir ve daha fazla araştırma gereklidir. EVP-0015962'nin nöroprotektif potansiyeli, Alzheimer hastalığının farmakolojik tedavisi için önemli bir alanı temsil etmektedir ve bu alandaki gelecekteki çalışmaların odak noktalarından biri olabilir (Rogers ve ark., 2012; Tortora, 2023).

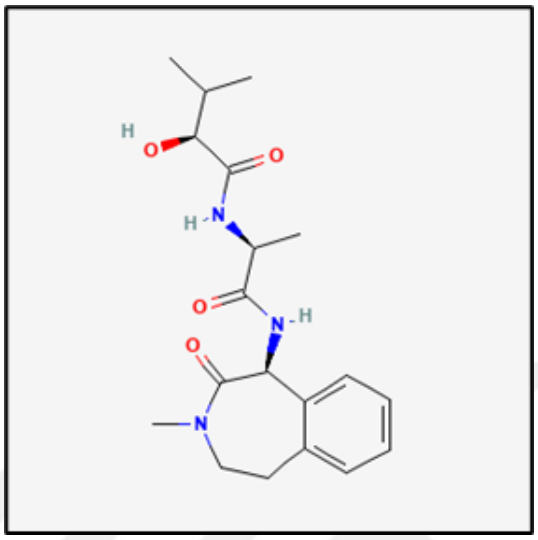



Şekil 3.10. EVP-0015962 molekülün yapısı (PubChem ID:71623049)

### 3.12. Semagacestat LY450139

Semagacestat, Alzheimer hastalığının patogenezinde kilit bir rol oynayan amiloid-beta peptidinin oluşumunu hedefleyen bir γ-sekretaz inhibitörüdür. γ-sekretaz enzim kompleksi, amiloid-beta peptidlerinin ana yapı taşlarını oluşturan APP (amiloid prekürsör protein) molekülünün kesilmesinden sorumludur. Semagacestat, bu enzim kompleksinin aktif bölgelerine bağlanarak amiloid-beta peptidlerinin üretimini azaltmayı amaçlar. Bu mekanizma, amiloid-beta birikiminin önlenmesine ve Alzheimer hastalığının patolojik süreçlerinin yavaşlatılmasına yönelik potansiyel bir strateji sunar. Semagacestat'ın klinik çalışmaları karmaşık sonuçlar ortaya koymuştur. İlk başta umut

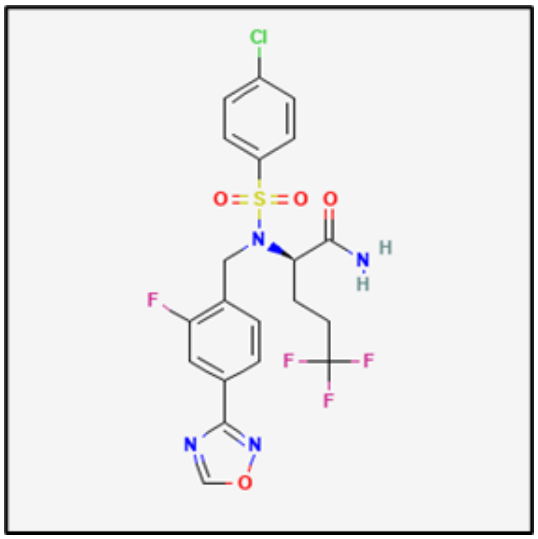
vadeden bulgular elde edilmiş, ancak daha sonra uzun süreli kullanımının kognitif fonksiyonlarda düşüşe neden olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, bu ilacın geliştirilmesi, Alzheimer hastalığının tedavisi için benzersiz bir yaklaşımın önemini vurgulamıştır (Järleback, 2020; Madrasi ve ark.,2021; Delgado-Garcia, 2022).




Şekil 3.11. Semagacestat'ın yapısı(PubChem ID:9843750)

### 3.13. Avagacestat(BMS-708,163)

Avagacestat, Alzheimer hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynayan amiloid-beta peptidinin oluşumunu hedefleyen bir γ-sekretaz inhibitörüdür. γ-sekretaz enzim kompleksi, amiloid-beta peptidlerinin ana yapı taşlarını oluşturan APP(amiloid prekürsör protein) molekülünün kesilmesinden sorumludur. Avagacestat, bu enzim kompleksinin aktif bölgelerine bağlanarak amiloid-beta peptidlerinin üretimini azaltmayı amaçlar. Bu mekanizma, amiloid-beta birikiminin önlenmesine ve Alzheimer hastalığının patolojik süreçlerinin yavaşlatılmasına yönelik potansiyel bir strateji sunar. Ancak Avagacestat'ın klinik çalışmaları karmaşık sonuçlar ortaya koymuştur. İlk başta umut vadeden bulgular elde edilmiş, ancak daha sonra uzun süreli kullanımının kognitif fonksiyonlarda düşüşe neden olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, bu ilacın geliştirilmesi, Alzheimer hastalığının tedavisi için benzersiz bir yaklaşımın önemini vurgulamıştır.



Şekil 3.12. Avagacestat'ın yapısı (PubChem ID:46883536)

# 4. MOLEKÜLER KENETLENME

Moleküler Kenetlenme (Docking), moleküler modelleme alanında kullanılan bir hesaplama yöntemidir. Bu yöntem, bir proteinin (veya başka bir büyük molekülün) içindeki bağlama bölgesine bir küçük molekülün (ligand) nasıl bağlandığını ve etkileşime girdiğini tahmin etmek için kullanılır. Genellikle ilaç tasarımı ve moleküler etkileşimlerin anlaşılması gibi alanlarda önemli bir araçtır.

I. **İlaç Tasarım**: Docking, ilaç tasarım sürecinin önemli bir aşamasıdır. İlaç şirketleri, potansiyel ilaç moleküllerini belirli bir proteinin bağlama bölgesine nasıl bağlandığını ve etkileşime girdiğini anlamak için docking kullanır. Bu, ilaçların etkili olup olmadığını tahmin etmeye yardımcı olur.

II. **Moleküler Etkileşimlerin Anlaşılması**: Docking sayesinde, bir protein ve bir ligand arasındaki moleküler etkileşimlerin türü ve gücü anlaşılabilir. Bu, proteinin işlevini ve molekülün biyolojik sisteme nasıl etki ettiğini anlamamıza yardımcı olur.

III. **Yapı-tabanlı İlaç Tasarımı**: Docking, bilgisayar tabanlı ilaç tasarımının temelini oluşturur. Bilgisayar programları, potansiyel ilaç moleküllerini milyonlarca olası konum ve yönelimde bağlama bölgesine yerleştirerek en iyi etkileşimi tahmin eder.

IV. **Yenilikçi İlaç Keşfi**: Docking, potansiyel ilaç moleküllerini inceleyerek yeni ve etkili ilaç adayları keşfetmeye yardımcı olabilir. Bu, yeni hastalıklara veya hastalık tiplerine karşı tedavilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

V. **Hız ve Maliyet Avantajı**: Docking, laboratuvar deneylerine kıyasla hızlı ve ekonomik bir şekilde potansiyel etkileşimleri tahmin edebilir. Bu, büyük miktarda veriyi hızla analiz etme imkanı sunar.

VI. **Ekperimental Çalışmaları Yönlendirme**: Docking sonuçları, deneysel çalışmaların yönlendirilmesine yardımcı olabilir. Hangi etkileşimlerin daha fazla araştırma gerektirdiğini belirlemek için önemli bir bilgi kaynağı olabilir.

VII. **Biyolojik Süreçlerin Anlaşılması**: Docking analizleri, biyolojik sistemlerde hangi moleküllerin nasıl etkileşime girdiğini anlamak için kullanılır. Bu, hücresel ve moleküler düzeydeki biyolojik süreçlerin anlaşılmasına katkıda bulunur.

## 4.1. Moleküler Kenetlenme Aşamaları

### 4.1.1. Docking Öncesi Aşamalar

I. **Protein ve İnhibitör Molekülünün Hazırlanması:**

- **İnhibitör Molekülünün Hazırlığı:** İnhibitör molekülünün kimyasal yapısını belirlemek ve anlaşılabilir bir biçimde bilgisayar tarafından işlenebilir hâle getirmek

için moleküler çizim programları kullanılır. Atomların türleri, konumları ve bağ yapıları atanır.

- **Proteinin Hazırlığı:** Protein yapısının belirlenmesi için biyokimyasal deneyler veya protein veritabanları kullanılır. Daha sonra protein yapısının 3B modeli oluşturulur. Bu modelde, amino asitlerin ve diğer bileşenlerin atomları, bağları ve konumları belirlenir.

II. **Bağlama Bölgesinin Belirlenmesi:** Bağlama bölgesi, genellikle proteinin aktif bölgesi veya hedef alanı olarak adlandırılır. Bu bölge, proteinin belirli işlevlerini gerçekleştirdiği ve dışarıdan gelen moleküllerle etkileşim kurabileceği yerdir. Bu alanın sınırları literatürdeki bilgilere dayanarak belirlenir.

III. **Moleküler Modelleme Araçlarının Hazırlanması:** İlaç ve protein yapısını içeren 3B koordinatlarını içeren dosyalar, docking yazılımlarının anlayabileceği biçimlere dönüştürülür. Bu dosyalar, yazılımın ligand-reseptör etkileşimlerini hesaplayabilmesi için gereklidir.

### 4.1.2. Docking Aşamaları

I. **İlk Konum Tahmini:** İlaç molekülü, proteinin 3D yapısına göre belirlenmiş olan bağlama bölgesi içine rastgele veya önceden belirlenmiş konum ve yönelimlerde yerleştirilir. Bu konumlar, moleküllerin etkileşime girebilecekleri farklı "docking pozisyonları"dır.

II. **Enerji Hesaplama ve Skorlama:** Her bir docking pozisyonu için, ilaç molekülü ve protein arasındaki etkileşim enerjisi hesaplanır. Bu enerjiler, van der Waals etkileşimleri, hidrojen bağları ve elektrostatik etkileşimler gibi farklı etkileşim türlerini içerir. Hesaplamalar sonucunda bir "skor" elde edilir, skor ne kadar düşükse, ilaç molekülünün o pozisyonda o kadar stabil olduğu anlamına gelir.

III. **En İyi Konumun Seçimi:** Skorlar, ilaç molekülünün hangi pozisyonda ve yönelimde en iyi etkileşimi gerçekleştirdiğini gösterir. Daha düşük skorlar, daha istikrarlı ve güçlü etkileşimler anlamına gelir. Bu nedenle, en düşük skora sahip olan konum, genellikle "en iyi" docking konumu olarak seçilir.

IV. **Sonuçların Analizi:** Seçilen en iyi docking konumu analiz edilir. İlaç molekülü ile protein arasındaki etkileşimler, hidrojen bağları, elektrostatik çekimler ve van der Waals etkileşimleri gibi faktörler göz önünde bulundurularak değerlendirilir. Bu analiz, ilaç molekülünün bağlama bölgesine nasıl yerleştiğini ve etkileşime girdiğini anlamamıza yardımcı olur.

### 4.1.3. Docking Sonrası Aşamalar

I. **Sonuçların Doğrulanması:** Tahmin edilen docking sonuçları, laboratuvar deneyleri veya literatürde bulunan deneysel sonuçlarla karşılaştırılarak doğrulanır. Bu, modelin ne kadar doğru olduğunu ve gerçek dünyadaki durumu ne kadar yansıttığını anlamamıza yardımcı olur.

II. **Sonuçların İyileştirilmesi:** Doğrulama sonuçlarına dayanarak, başlangıçta yapılan modellemelerde herhangi bir hata veya yanılgı varsa bunları düzeltebiliriz. Bunu yaparak, gelecekteki docking çalışmalarının daha kesin sonuçlar vermesini sağlayabiliriz.

III. **Yorum ve Karar Verme:** Doğrulama sonuçlarına dayanarak, elde edilen sonuçları yorumlayarak ve ne tür kararlar alabileceğimize karar vererek ilerleriz. Bu, ilaç tasarımının veya araştırmanın daha ileri adımlarını planlamamızı sağlar.

IV. **İleriki Adımların Planlaması:** Docking sonuçlarına dayanarak, hangi ilaçların deneysel olarak test edilmesi gerektiğini veya hangi yönde araştırmaların yapılması gerektiğini belirleyerek ileri adımları planlayabiliriz. Bu, ilaç tasarımının ve araştırmanın gelecekteki yönünü şekillendirir.

## 5. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Afewerky ve ark. 2022 yılında yaptıkları bir çalışmada, Alzheimer hastalığı modeli olarak kullanılan 5xFAD farelerinde Withania somnifera bitkisinin (Ashwagandha) etkilerini incelemişlerdir. Araştırma, hücreler arası kalsiyum ve sodyum dengesini sağlayan "sodyum-kalsiyum değiştirici izoform-3"ün (NCX3) hedeflenmesinin, Alzheimer hastalığının patolojik özelliklerini hafifletmede etkili olduğunu göstermiştir. Withania somnifera'nın, NCX3'i hedefleyerek kalsiyum ve sodyum dengesini düzeltebileceği ve bilişsel fonksiyonları iyileştirebileceği öne sürülmüştür. Bu çalışma, Withania somnifera'nın Alzheimer hastalığı tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olarak değerlendirilmesi için önemli bir adım olabilir. Bu bulgular, Alzheimer hastalığı ile ilgili mekanizmaların anlaşılması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi konusunda önemli bir katkı sağlayabilir.

Nowak ve ark. 2021 yılında Alzheimer hastalığı üzerine etkilerini incelemek amacıyla Ginkgo biloba bitkisinin kullanımını ele almışlardır. Çalışmada, Ginkgo biloba'nın Alzheimer hastalığı tedavisindeki potansiyel etkileri değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, bu bitkinin Alzheimer hastalığı üzerinde olumlu etkilerini belirlemek için çeşitli yöntemler kullanmışlardır. Bu çalışma, Ginkgo biloba'nın Alzheimer hastalığı tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olarak değerlendirilmesi açısından önemli bir adım olarak nitelendirilebilir. Ayrıca Alzheimer hastalığına yönelik alternatif tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine yönelik gelecekteki çalışmalara yol gösterici olabilir.

Maiti ve ark. 2017 yılında Curcumin'in Alzheimer hastalığı üzerine etkilerini incelemek amacıyla bir araştırma yapmışlardır. Araştırma, Curcumin'in (zerdeçal bileşeni) Aβ42 ile maruz kalmış hücrelerdeki moleküler şaperonları ve otofaji-lizozomal yolları nasıl etkilediğini incelemektedir. Bu çalışma, Curcumin'in Alzheimer hastalığına karşı potansiyel bir koruyucu etkisi olabileceğini önermektedir. Özellikle, Aβ42 ile maruz kalmış hücrelerde, Curcumin'in moleküler şaperonları etkileyebileceği ve hücresel stresi azaltabileceği görülmüştür. Otofaji-lizozomal yolların düzenlenmesi de Curcumin'in bu alandaki etkileri arasında yer almaktadır. Bu bulgular, Curcumin'in Alzheimer hastalığı tedavisinde potansiyel bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Sbrini ve ark. (2020) C. Asiatika'nın prefrontal kortekste beyin türetilmiş nörotrofik faktör (Bdnf) ifadesini artırdığını göstermiştir. Bdnf, öncelikle bellek oluşumu ve nöral plastisite ile ilişkilidir. Ayrıca, C. Asiatika ile tedavi edilen farelerde artan Bdnf transkripsiyonu ile artan mBDNF(olgun beyin kaynaklı nörotrofik faktör)protein seviyesi arasındaki ilişki, C. Asiatika'nın etkisinin antidepresan duloksetin uzun süreli kullanımından sonra mBDNF üzerindeki etkisiyle benzer şekilde sinaptik işlevi etkili bir şekilde geliştirebileceğini desteklemiştir. Uzun süreli olarak C. Asiatika verilen fareler, tedavi edilmemiş farelere kıyasla yeni nesne tanıma testinde bilişsel olarak daha üstün performans sergilemişlerdir. C. Asiatika'daki kafeoilkinik asit ve triterpenoidlerin Bdnf düzenlemesindeki mekanizması henüz net değildir ve daha fazla araştırmayı gerektirmektedir.

Hasanein, ve ark. 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada Salvia officinalis bitkisinin Alzheimer hastalığı üzerindeki nörofarmakolojik etkileri incelemiştir. Araştırmacılar, Alzheimer hastalığının tedavisinde potansiyel bir aday olarak değerlendirilmesini destekleyen son çalışmaları ele almışlardır. Salvia officinalis'in Alzheimer hastalığı üzerindeki etkileri üzerine yapılan son çalışmalar, bitkinin nöroprotektif ve bilişsel işlevleri geliştirici özelliklere sahip olabileceğini göstermektedir. Alzheimer hastalığında, nöronal kayıplar ve bilişsel işlevlerde bozulma gibi karakteristik değişikliklerin gözlendiği bilinmektedir. Ancak, Salvia officinalis'in içerdiği aktif bileşiklerin nöroprotektif özellikleri sayesinde Alzheimer hastalığının etiyolojisine ve patolojisine karşı olumlu etkiler sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu etkilerin mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da, yapılan araştırmalar bitkinin Alzheimer hastalığının tedavisinde umut vaat eden bir aday olarak değerlendirilmesini sağlamıştır. Ancak, daha fazla araştırma ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır, böylece Salvia officinalis'in Alzheimer hastalığının tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği daha kesin bir şekilde anlaşılabilir. Bu nedenle, Salvia officinalis bitkisinin Alzheimer hastalığına yönelik tedavi amacıyla kullanımı konusunda sağlık uzmanları tarafından dikkatli değerlendirmeler yapılması önemlidir.

Friedli ve Inestrosa 2021 yılında yaptıkları bir çalışmada Huperzia serrata bitkisinin içerdiği aktif bileşik olan Huperzine A'nın Alzheimer hastalığı üzerindeki nörokoruyucu etkileri ve moleküler sinyalleme mekanizmaları incelemiştir. Araştırmacılar, Alzheimer hastalığına yönelik potansiyel bir tedavi adayı olarak değerlendirilen Huperzine A'nın, beyindeki nöronal hasarı azaltıcı ve nöronların hayatta kalmasını destekleyici özelliklerini vurgulamışlardır. Huperzine A'nın Alzheimer hastalığındaki moleküler sinyalleme mekanizmalarını düzenleyerek, bilişsel işlevleri koruyabildiği ve Alzheimer hastalığına bağlı patolojik proteinler olan tau ve β-amiloid birikimini azaltıcı etkiler gösterebildiği belirlenmiştir. Bu bulgular, Huperzine A'nın Alzheimer hastalığı tedavisinde potansiyel bir rol oynayabileceğini ve daha fazla araştırma ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Huperzia serrata bitkisinin içerdiği Huperzine A'nın Alzheimer hastalığına yönelik potansiyel tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir aday olarak değerlendirilmesi, gelecekteki araştırmalar için umut verici bir konu olarak öne çıkmaktadır.

Li ve ark. 2021 yılında yaptığı çalışmada, Alzheimer Hastalığı (AH) üzerindeki potansiyel etkileri araştırılan Panax ginseng bitkisinin önemi vurgulanmaktadır. Bu tıbbi bitki, ginsenosidler, gintionin ve diğer bileşikler içermesi nedeniyle, AH'ye karşı nörokoruyucu özellikler sergilemektedir. Araştırmada, Panax ginseng ve içeren formüllerinin, AH'deki beta-amiloid birikimi, nöroinflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal işlev bozukluğu gibi hastalıkla ilişkili patolojik mekanizmalara karşı etkili olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle, Panax ginseng'in, AH'nin önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir doğal terapötik ajan olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Dolayısıyla, bu çalışma, ginsengin farmakolojik ve nörokoruyucu potansiyelinin anlaşılmasına katkıda bulunarak, AH'ye yönelik yeni tedavi stratejileri geliştirmek açısından önemlidir.

Fouad ve Rizk tarafından 2019 yılında yapılan çalışmada, Alzheimer hastalığına karşı farklı üzüm (Vitis vinifera L.) kaynaklı polifenollerin nöromodülatör rolü üzerine odaklanılmıştır. Bu çalışmada, özellikle "resveratrol" adlı polifenolün dikkat çektiği belirtilmiştir. Resveratrol, üzümün kabuğu ve çekirdeğinde doğal olarak bulunan bir polifenol bileşiğidir ve üzümün nörokoruyucu özelliklerinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Alzheimer hastalığı üzerine yapılan araştırmalarda resveratrolün ilgi çekici sonuçlar sunduğu vurgulanmıştır. Çalışmada, bu polifenolün beyindeki oksidatif stres ve inflamasyonu azaltarak nöroprotektif etkiye sahip olabileceği ve Alzheimer hastalığındaki patolojik süreçleri engellemede potansiyel bir rolü olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, resveratrolün Alzheimer hastalığındaki beta-amiloid plak birikimini azaltma özelliği de dikkate alınmıştır. Ancak, bu alanda daha fazla araştırma ve klinik çalışma yapılmasının gerekliliği üzerinde durulmuştur. Bu tür çalışmaların, Alzheimer hastalığına karşı doğal ve etkili bir tedavi stratejisi geliştirmeye yönelik önemli bilgiler sunabileceği ifade edilmiştir.

Khan ve ark. 2020 yılında Alzheimer hastalığında nöronları koruyabilecek olan Quercetin adlı bir flavonoid bileşiğinin etkilerini araştırmışlardır. Quercetin'in güçlü antioksidan ve antiinflamatuar özellikleri, Alzheimer hastalığının nörodejeneratif süreçlerini hedefleyerek sinir hücrelerine yönelik potansiyel koruyucu etkilerini ortaya koymuştur. Araştırmacılar, Quercetin'in beyinde biriken serbest radikallerle savaşarak hücresel hasarı azaltabileceğini ve aynı zamanda beyindeki inflamasyonu azaltarak nöronların sağlığını artırabileceğini gözlemlemişlerdir. Bu bulgular, Quercetin'in Alzheimer hastalığı tedavisinde ve önlenmesinde potansiyel bir adjuvan tedavi veya koruyucu strateji olarak kullanımını desteklemektedir. Ancak, bu konudaki bilgilerin güçlendirilmesi için daha fazla klinik araştırma ve insan deneylerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Mekala, Nelson ve Li tarafından 2020 yılında yürütülen bir araştırma, Alzheimer hastalığı için küçük molekül γ-sekretaz modülatörlerinin son gelişmelerini incelemekte ve genel bir değerlendirme sunmaktadır. Bu araştırma, bu bileşiklerin geliştirilmesine ve potansiyel terapötik uygulamalarına odaklanmaktadır. Bu bileşikler, Alzheimer patolojisi ile ilişkilendirilen amyloid-beta peptidlerinin üretiminde önemli bir rol oynayan γ-sekretaz kompleksini hedeflemektedir. İnceleme, γ-sekretaz aktivitesini düzenlemek için umut vadeden çeşitli küçük molekül sınıflarını ele almaktadır ve bu sınıfların çalışma mekanizmalarını vurgulayarak amyloid-beta üretimini değiştirme potansiyel faydalarını açıklamaktadır. Ayrıca, yazarlar γ-sekretaz modülatörlerinin geliştirilmesi sırasında karşılaşılan zorluklar ve dikkate alınması gereken hususlar gibi konulara da değinmektedirler. Bu çalışma, Alzheimer hastalığının tedavisine yönelik yeni terapötik yaklaşımlar araştıran akademisyenler ve klinisyenler için önemlidir.

Delgado-Garcia tarafından 2022 yılında yürütülen araştırmada LY450139 Semagacestat adlı bileşiğin, Notch sinyalleşmesini HEY üzerinden inhibe ettiğini göstermiştir. Bu önemli bulgu, reaktif astrositlerin tepkisini potansiyel olarak zayıflatabileceği ve nöral öncü mekanizmaları aktive edebileceği olasılığını ortaya koymaktadır. Notch sinyalleşmesinin bu şekilde modülasyonu, beyin hasarı sonrası astrositlerin patojenik yanıtlarını etkileyebilir ve nörojenik süreçlerin daha iyi

anlaşılması açısından önemlidir. Ayrıca bu çalışma aynı zamanda Notch inhibisyonunun BHLH-Notch hedef genlerindeki sinyalleşimi etkileyebileceğini ve bu sinyalleşim yoluyla Wnt-Shh sinyallemesinin dolaylı olarak birlikte düzenlenebileceğini öne sürmektedir. Bu, Notch inhibisyonunun aynı zamanda Wnt-Shh sinyalleşimini de etkileyebileceği ve nöroprotektif mekanizmaların aktive edilmesine katkıda bulunabileceği anlamına gelmektedir. Dolayısıyla, Järleback'ın çalışması, beyin hasarı sonrası astrosit yanıtları ve nörojenik sinyalleşme yollarının anlaşılmasına önemli bir katkı sunmaktadır ve bu alanın daha fazla araştırmayı hak ettiğini göstermektedir.

Bu tez çalışması, Alzheimer hastalığının tedavisinde önemli bir adım olarak değerlendirilen γ sekretaz enzimi üzerine in siliko çalışmaları içermektedir. Amacı, γ sekretazın yapısını, işlevini ve potansiyel inhibitörlerle etkileşimini anlamak ve bu sayede Alzheimer tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlamaktır. Tez çalışması, bilgisayar tabanlı simülasyonlar ve modelleme tekniklerini kullanarak γ sekretazın incelemesini gerçekleştirecek ve potansiyel inhibitörlerin tasarımı ve etkin bir şekilde hedef alınması üzerinde çalışacaktır. Sonuçları, Alzheimer hastalığı tedavisi için potansiyel ilaçların keşfini hızlandıracak ve in siliko yöntemlerin Alzheimer tedavisinde nasıl değerli bir araç olduğunu vurgulayarak bu alanda daha fazla araştırmanın yapılmasına teşvik edecektir. Bu çalışma, Alzheimer hastalığının tedavisi için ilaç geliştirme çalışmalarında yeni bir perspektif sunmak yeni ve etkili ilaçların geliştirilmesine katkı sağlamak in vitro ve in vivo çalışmalar için literatüre katkı sunmak hedeflenmektedir.

## 6. MATERYAL VE METOT

Doking öncesi hazırlık, doking ve analiz aşamalarında Cpu (Amd Ryzen 5600), Ram 16gb, Gpu (GeForce RTX 3060 Twin Edge 12 GB GDDR6 192 Bit) donanım özelliklerine sahip bilgisayar kullanılmıştır.

Docking çalışması γ -sekretaz'ın 3D moleküler yapısı ve inhibitör potansiyeline sahip bitkisel kökenli ligand moleküllerinin 3D yapısı arasındaki etkileşimin öngörülmesi amacıyla kullanılan kritik bir bilgisayar destekli tasarım yöntemidir. İnhibitör potansiyeline sahip bitkisel kökenli moleküllerin, γ -sekretaz'a ne kadar etkili bir şekilde bağlanabileceğini ölçmeyi hedefler. İlk adımda, γ-sekretaz ve inhibitör potansiyaline sahip ligand moleküllerin temsil eden PDB (Protein Data Bank) dosyaları indirilir.Yapı ve konformasyon farklılıkları PyMOL v2.5 yazılımında açılarak incelenir ve gerekirse temizlik işlemlerine tabi tutulur. Bu, su molekülleri ve diğer istenmeyen bileşenlerin kaldırılmasını içerir. Polar hidrojen bağlarının eklenmesi ile bu aşama sonlanmıştır. Bunun ardından, γ -sekretaz'ın enerjik stabilitesi incelenir ve Swiss-Pdb Viewer v4.1 aracılığıyla enerjik stabilizasyon prosedürleri uygulanarak olası yapısal hatalar düzeltilir. İnhibitör potansiyeline sahip moleküllerin hazırlık aşaması da kritik bir öneme sahiptir. Bu, ligandın 3D yapı modelinin oluşturulması veya uygun kimyasal veritabanlarından indirilmesi şeklinde gerçekleşebilir (PubChem). Daha sonra, hesaplamaların gerçekleştirileceği 3D uzayda bir grid oluşturulur. Bu grid, potansiyel bağlanma bölgelerini belirlemek için temel bir araç olarak hizmet eder. Gridbox X,Y,Z değerleri; X center= 125.102, Y center= 136.431, Z center= 131.287, X size= 82, Y size=126, Z size = 124 olarak ayarlandı.

Docking algoritmasının seçimi, çalışmanın başarı oranını büyük ölçüde etkiler. Bu kapsamda, AutoDock, Vina ve CbDock2 gibi popüler docking algoritmaları ile docking yapılır. Algoritma kullanılarak, ligandın hedef proteine olan bağlanma konformasyonları ve bağlanma enerjileri hesaplanır. Elde edilen sonuçlar PyMOL v2.5 yazılımı ve BIOVİA Discovery studio 2021 yazılımı aracılığıyla analiz edildi. Bu aşamada, en üst düzeydeki bağlanma konformasyonları ve bu konformasyonların enerji profilleri Swis-Pdb Viewer v4.1 yazılımı kullanılarak mercek altına alınır. Ayrıca, ligandın hedef proteini ile etkileşimi de detaylı bir şekilde değerlendirilir. Sonuçlar grafiksel olarak temsil edilerek, en üst düzey konformasyonlar ve etkileşimler görselleştirilir. Bu grafikler, çalışmanın sonuçlarını etkili bir şekilde yorumlama ve anlamlandırmak için temel bir araçtır. Son olarak, elde edilen verilerin biyokimyasal anlamda önemli olanları belirlenmek üzere daha kapsamlı bir analize tabi tutulur. Bu aşamaların her biri, tercih edilen docking yazılımı ve çalışmanın spesifik gereksinimlerine göre ayrıntılı olarak düzenlenmelidir. Doğrulama için ise CbDock2 docking algoritması kullanıldı ve affinite değer tablosunda karşılaştırılma yapıldı. İnhibitör olarak seçilen tüm moleküllerin admetSAR V2.0 (http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2) sunucusu kullanılarak, Absorbsiyon, dağılım,metebolizma ve toksikolojik özellikleri belirlendi.

# 7. BULGULAR VE TARTIŞMA

## 7.1. Bulgular

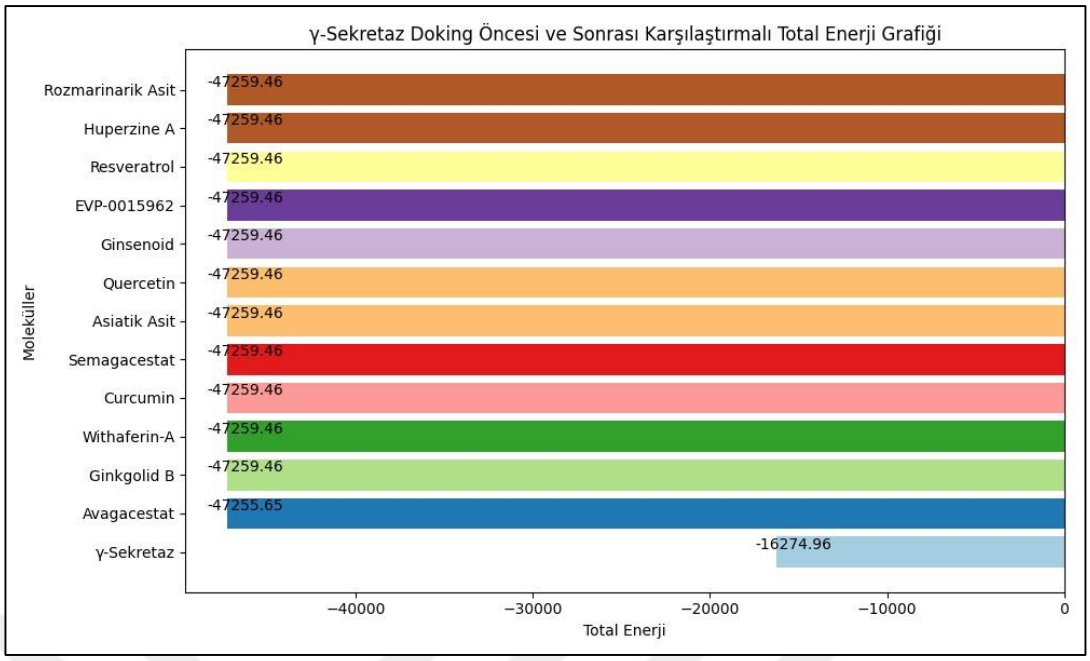
## 7.2. Moleküler Kenetlenmede Affinite Değerleri

Bileşiklerin γ-sekretaz ile olan etkileşim gücünü sıralamada affinite değerleri kullanılır. Daha negatif değerler, daha güçlü bir etkileşimi temsil eder. Bu nedenle, Ginkgolide B, γ-sekretaz ile en güçlü etkileşimi gösteren bileşik olarak öne çıkar. Diğer bileşikler sırasıyla bu etkileşim gücüne göre Çizelge 7.1'de gösterişmiştir. Bu değerler, potansiyel tedavi adayları olarak değerlendirilirken dikkate alınmalıdır.

Çizelge 7.1. Moleküler Kenetlenme sonuçlarının affinite değer karşılaştırılması

| Etken madde | Autodock vina | Cb-dock2 |
|---|---|---|
| Ginkgolide B | -13.6 | -11.1 |
| Withaferin-A | -9.1 | -9.3 |
| EVP-0015962(pk) | -9.0 | -8.9 |
| Asiatik Asit | -8.8 | -8.8 |
| Ginsenosid | -8.3 | -8.2 |
| Avagacestat(pk) | -8.3 | -7.9 |
| Huperzine-A | -7.8 | -7.7 |
| Semagacestat(pk) | -7.6 | -7.6 |
| Rozmarinarik Asit | -7.6 | -7.6 |
| Quercetin | -6.7 | -6.8 |
| Resveratrol | -6.6 | -6.5 |
| Curcumin | -5.6 | -5.9 |

Enerji değerleri, kenetlenme sonrasında protein-ligand kompleksinin toplam enerjisini temsil eder. Daha düşük bir enerji değeri tipik olarak daha kararlı bir kompleksi akla getirir ve bu da daha güçlü bir bağlanma afinitesinin göstergesi olabilir. Bu enerji değerlerine dayanarak, 12 küçük molekülün tamamının γ-sekretaz ile kenetlendikten sonra benzer toplam enerji değerlerine sahip olduğu Şekil 7.1'de görülmektedir. Bu, kompleksin toplam enerjisi açısından bu moleküllerin γ-sekretaz ile benzer bağlanma affinite değerine sahip olduğunu göstermektedir. Pozitif konroller ile benzer enerji değişimleri moleküllerin γ-sekretaz üzerinde benzer etki yaratma potansiyeline sahip inhibitör moleküllerin keşfi için çok önemlidir.




Şekil 7.1. Enerji değişiklik tablosu

Yalnızca inhibitör potansiyeline sahip molekülleri, tek başına affinite değerleri ile değerlendirmek, doğru sonuçlara ulaşmamızı sağlamak için yeterli olmayabilir. İnhibitör potansiyeli taşıyan moleküllerin ayrıca absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve toksikolojik özellikleri de potansiyellerini etkileyebilir. Dolayısıyla, potansiyel inhibitörlerin bu özelliklerini öngörebilmek için ADMET (Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma, Ekskresyon ve Toksikoloji) özellikleri de önem taşımaktadır. ADMET özelliklerine dahil olan bazı terimler şunlardır:

I. **P-glikoprotein İnhibitörü**: P-glikoprotein (P-gp), hücre membranında bulunan bir protein taşıyıcıdır. P-gp, birçok farklı ilacın hücre içine girmesini sınırlar ve böylece vücutta dolaşım sistemine geçmesini engeller. P-glikoprotein inhibitörleri, bu taşıyıcı proteinin aktivitesini azaltarak, P-gp tarafından pompalanan ilaç miktarını azaltır. Sonuç olarak, P-gp inhibitörleri, P-gp tarafından atılan ilaçların kan dolaşımında daha uzun süre kalmasını sağlar.

II. **P-glikoprotein Substratı**: P-glikoprotein (P-gp) tarafından taşınan ve atılan ilaçlara P-gp substratı denir. Bu ilaçlar, hücre içine girmek veya dolaşım sisteminden vücuda geçmek için P-gp tarafından taşınır. Bu taşıma işlemi, ilacın biyoyararlanımını etkileyebilir.

III. **CYP3A4 Substratı**: CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilen ilaçlara CYP3A4 substratı denir. CYP3A4 enzimi, vücutta birçok ilacın metabolizmasından sorumludur.

IV. **CYP2C9 Substratı**: CYP2C9 enzimi tarafından metabolize edilen ilaçlara CYP2C9 substratı denir. CYP2C9 enzimi, özellikle bazı kan sulandırıcılar ve antiepileptik ilaçların metabolizmasında önemlidir.

V. **CYP2D6 Substratı**: CYP2D6 enzimi tarafından metabolize edilen ilaçlara CYP2D6 substratı denir. CYP2D6 enzimi, özellikle antidepresanlar gibi birçok ilacın metabolizmasında etkilidir.

VI. **CYP3A4 İnhibisyonu**: CYP3A4 enziminin aktivitesini azaltarak, CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçların kanda daha yüksek konsantrasyonlarda kalmasını sağlayan bir durumdur. Bu, ilaç etkileşimlerine neden olabilir.

VII. **CYP2C9 İnhibisyonu**: CYP2C9 enziminin aktivitesini azaltarak, CYP2C9 tarafından metabolize edilen ilaçların kanda daha yüksek konsantrasyonlarda kalmasını sağlayan bir durumdur.

VIII. **CYP2C19 İnhibisyonu**: CYP2C19 enziminin aktivitesini azaltarak, CYP2C19 tarafından metabolize edilen ilaçların kanda daha yüksek konsantrasyonlarda kalmasını sağlayan bir durumdur.

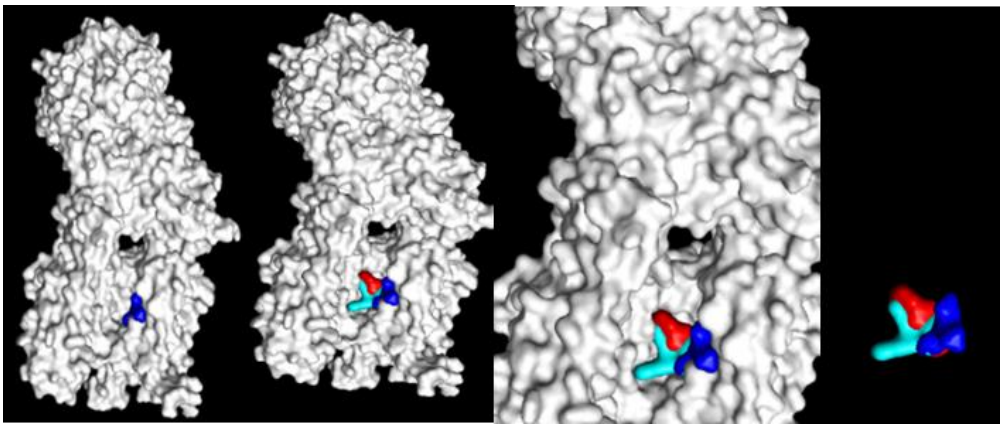
IX. **CYP2D6 İnhibisyonu**: CYP2D6 enziminin aktivitesini azaltarak, CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçların kanda daha yüksek konsantrasyonlarda kalmasını sağlayan bir durumdur.

X. **CYP1A2 İnhibisyonu**: CYP1A2 enziminin aktivitesini azaltarak, CYP1A2 tarafından metabolize edilen ilaçların kanda daha yüksek konsantrasyonlarda kalmasını sağlayan bir durumdur.

### 7.3. Pozitif Kontrollerin Moleküler Kenetlenme Sonuçları

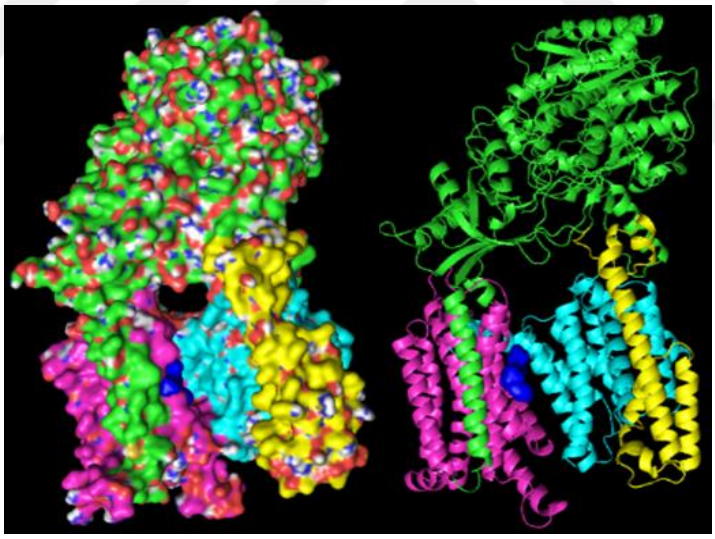
#### 7.3.1. Γ-Sekretaz Ve EVP-0015962'nin Moleküler Kenetlenme Sonuçları

Potansiyel bir inhibitörün ve asıl inhibitörün yakın bölgelere bağlanması, hedeflenen bir biyolojik süreci veya molekülü etkileme potansiyeline sahip oldukları anlamına gelir. Bu bağlanma, genellikle bir enzim veya bir hücre yüzeyindeki bir reseptörle gerçekleşir. Yakınlıkları bakımından pozitif kontroller incelediğinde yakın bölgelere bağlanmaları olası inhibitör potansiyaline sahip yapıların karşılaştırılmalı analizleri için önemlidir. Pozitif kontroller γ-sekretaz inhibisyonu açısından aranan olası inhibitör potansiyaline sahip moleküllerin keşfi ve karşılaştırılması anlamında önem arz etmektedir. Γ-sekretaz kompleksinin inhibitörleri olan EVP-0015962 (mavi), Semagacestat (kırmızı) ve Avagacestat (turkuaz) bağlandıkları bölgelerin yakınlıkları Şekil 7.2'de gösterilmiştir



Şekil 7.2. γ-sekretaz kompleksinin EVP-0015962(mavi) ile etkileşimi

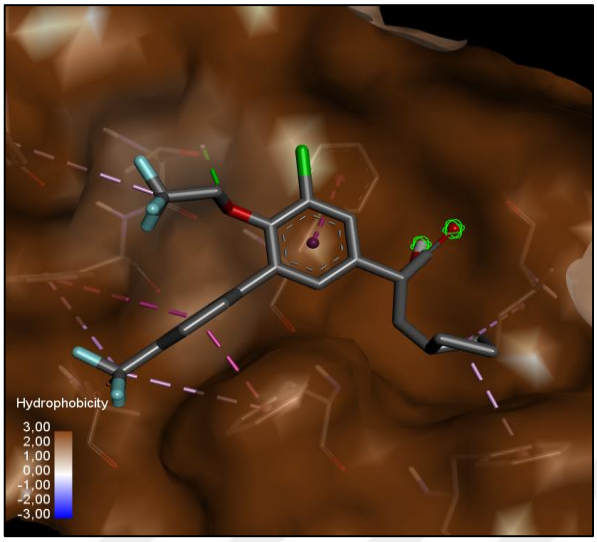
APH-1A ve Nicastrin, γ-sekretaz kompleksi içinde bulunur ve EVP-0015962 ile etkileşim gösterir(Şekil 7.3). Bu etkileşim, γ-sekretaz kompleksinin işlevselliği ve substrat işleme kapasitesi üzerinde potansiyel etkilerin anlaşılmasını sağlamaktadır. APH-1A ve Nicastrin, γ-sekretaz kompleksinin içsel stabilitesini ve düzgün konformasyonunu koruyarak işlev görmektedirler. EVP-0015962'nin bu bileşenlere bağlanması, γ-sekretaz kompleksinin yapısal bütünlüğünü etkileyebilir ve inhibitörün biyolojik etkilerini artırabilir.



Şekil 7.3. γ-sekretaz kompleksinden APH-1A ve Nicastrin ile EVP-0015962 bağ yapmıştır.

EVP-0015962'nin γ-sekretaz kompleksi içindeki APH-1A ve Nicastrin ile hidrofobik etkileşimler oluşturabilme yetisi, bu proteinler arasındaki stabil bağlanmayı mümkün kılar(Şekil 7.4). Bu etkileşimler, moleküler tanıma ve bağlanma süreçlerinde hayati bir rol oynayabilir. EVP-0015962'nin APH-1A ve Nicastrin ile etkileşimi, moleküler bağlanma özelliklerine dayanmaktadır. Bu özellikler, moleküllerin birbirlerine nasıl bağlandığını ve bu bağlanmanın ne kadar kuvvetli veya zayıf olduğunu belirler. EVP-0015962'nin γ-sekretaz kompleksi içindeki bu hedeflere bağlanma kabiliyeti, inhibitörün bu proteinlere etkin bir şekilde yapışabilmesi gerektiğini gösterir. Bu bağlanma, inhibitörün γ-sekretaz kompleksi içindeki işlevlerini etkili hale getirir. EVP-0015962'nin

hidrofobik ve bağlanma özellikleri, inhibitörün γ-sekretaz kompleksi içindeki etkileşimlerini ve bu nedenle inhibitör olarak potansiyel etkisini anlamamıza olanak tanır.




Şekil 7.4. γ-sekretaz ve EVP-0015962 kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir.

Şekil 7.5'de gösterilen APH-1A ile EVP-0015962'nin γ-sekretaz kompleksi içindeki etkileşimlerinin değerlendirilmesi, biyokimyasal süreçlerin düzenlenmesi ve hücresel işlevlerin kontrolü açısından önemlidir. Bu analiz, potansiyel inhibitör moleküllerin tasarımı ve geliştirilmesi sürecinde hayati bir aşamadır. Ayrıca, moleküler tanıma süreçlerinde belirleyici bir rol oynar ve hücresel sinyal yollarının düzenlenmesi ile hücresel yanıtların koordine edilmesi gibi temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu etkileşimlerin anlaşılması, EVP-0015962'nin γ-sekretaz kompleksi içindeki hedef proteine daha etkili bir şekilde bağlanmasını sağlayarak inhibitörün biyolojik etkisini artırabilir. Ayrıca, EVP-0015962'nin γ-sekretaz kompleksi içindeki bu hedeflere bağlanma özelliği, inhibitörün etkili bir şekilde bu proteinlere tutunabilmesi gerektiği anlamına gelir. Bu bağlanma, inhibitörün γ-sekretaz kompleksi içindeki işlevleri üzerinde etkili olmasını sağlar. EVP-0015962'nin hidrofobik özellikleri ve bağlanma özellikleri, inhibitörün γ-sekretaz kompleksi içindeki etkileşimlerini ve dolayısıyla inhibitör olarak potansiyel etkisinin anlaşılmasına olanak sağlar. Bu nedenlerle, APH-1A ile EVP-0015962 arasındaki etkileşimlerin değerlendirilmesi, docking çalışmalarında önem arz etmektedir.

*APH-1A ile EVP-0015962'nin Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi*

I. **ILE 127 - Alkali Hidrofobik Etkileşim**: ILE 127 amino asiti, hidrofobik bir özelliğe sahiptir ve EVP-0015962 ile alkali hidrofobik bir etkileşim oluşturur. Bu, ILE 127'nin alkali (bazik) bir özellik taşımasına rağmen, hidrofobik bir ortamda EVP-0015962 ile etkileşime girmesini ifade eder.

II. **PHE 21 ve PHE 7 - Karışık Pi/Alkali Hidrofobik Etkileşimler**: PHE 21 ve PHE 7 amino asitleri aromatik (pi) halkalara sahiptir. EVP-0015962 ile bu iki aromatik amino asit arasında, pi hidrofobik etkileşimler ve alkali hidrofobik etkileşimlerin karma bir kombinasyonu gerçekleşir. Bu, PHE 21 ve PHE 7'nin aromatik yapısının yanı sıra alkali özelliklerinin de etkileşimde rol oynadığını ifade eder.

III. **PHE 18 ile 1 adet Pi-Pi Stacked Bağı:** APH-1A proteini içindeki PHE 18, EVP-00152962 ile önemli bir etkileşim sergiler. Bu etkileşim, PHE 18'in aromatik halkasının EVP-00152962 ile benzer bir yapıya sahip olan halkayla etkileşime girmesini sağlar. Bu tür Pi-Pi stacked bağları, moleküler stabiliteyi artırabilir ve bileşiğin γ-sekretaz inhibitörü potansiyelini güçlendirebilir.

IV. **PHE 14 ile 1 adet Pi-Pi Stacked Bağı:** PHE 14 ve EVP-00152962 arasında da önemli bir etkileşim mevcuttur. PHE 14'un aromatik halkası, EVP-00152962'nin benzer bir halkasıyla etkileşime geçer. Bu etkileşim de moleküler stabiliteyi artırarak bileşiğin potansiyel inhibitör olarak işlev görmesini destekleyebilir.

V. **PHE 11 ile 1 adet Pi-Pi Stacked Bağı:** PHE 11 ve EVP-00152962 arasında bir başka önemli etkileşim gözlemlenmiştir. Bu kez de PHE 11'in aromatik halkası, EVP-00152962'nin benzer yapılı halkası ile etkileşir. Bu tür etkileşimler, bileşiğin γ-sekretaz inhibitörü potansiyelini artırabilir.

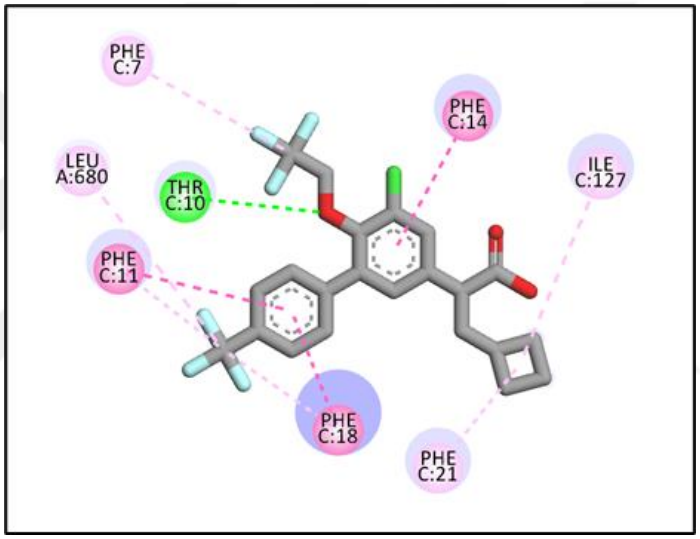
VI. **THR 10 ile Konvansiyonel Hidrojen Bağı:** THR 10, APH-1A yapısındaki amino asitlerden biridir ve EVP-00152962 ile konvansiyonel bir hidrojen bağı kurar. Bu tür bir bağ, hidrojen atomunun iki elektronegatif atom arasında paylaşılmasıyla oluşur. THR 10'daki hidrojen atomu ile EVP-00152962'deki elektronegatif bir atom arasında bu bağ oluşur.Bu hidrojen bağı, EVP-00152962'nin APH-1A ile etkileşimdeki stabilitesini artırabilir. Ayrıca, bu tür bir etkileşim, bileşiğin belirli bir konformasyona oturmasına yardımcı olabilir. Bu, EVP-00152962'nin γ-sekretaz kompleksi içindeki belirli bir hedefe nasıl bağlandığını ve inhibe ettiğini gösteren önemli bir etkileşimdir.

Şekil 7.5'de gösterilen γ-sekretaz ile EVP-0015962 arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, biyokimyasal süreçlerin düzenlenmesi ve hücresel işlevlerin kontrolü açısından önemlidir. Bu analiz, potansiyel inhibitör moleküllerin tasarımı ve geliştirilmesi sürecinde hayati bir aşamadır. Ayrıca, moleküler tanıma süreçlerinde belirleyici bir rol oynar ve hücresel sinyal yollarının düzenlenmesi ile hücresel yanıtların koordine edilmesi gibi temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu etkileşimlerin anlaşılması, EVP-0015962'nin γ-sekretaz ile kompleks içindeki hedef proteine daha etkili bir şekilde bağlanmasını sağlayarak inhibitörün biyolojik etkisini artırabilir. Ayrıca, EVP-0015962'nin γ-sekretaz ile kompleks içindeki bu hedeflere bağlanma özelliği, inhibitörün etkili bir şekilde bu proteinlere tutunabilmesi gerektiği anlamına gelir. Bu bağlanma, inhibitörün γ-sekretaz kompleksi içindeki işlevleri üzerinde etkili olmasını sağlar.

EVP-0015962'nin hidrofobik özellikleri ve bağlanma özellikleri, inhibitörün γ-sekretaz kompleksi içindeki etkileşimlerini ve dolayısıyla inhibitör olarak potansiyel etkisinin anlaşılmasına olanak sağlar. Bu nedenlerle, γ-sekretaz ile EVP-0015962 arasındaki etkileşimlerin değerlendirilmesi, ilaç geliştirme sürecinde kritik bir adımdır.

*Nicastrin ile EVP-0015962'nin Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi*

I. **LEU 680 - Alkali Hidrofobik Etkileşim**: LEU 680 amino asiti de hidrofobik bir özelliğe sahiptir ve EVP-0015962 ile alkali hidrofobik bir etkileşim kurar. Bu, LEU 680'in alkali (bazik) bir amino asit olmasına rağmen, EVP-0015962 ile hidrofobik bir bağ oluşturduğunu ifade eder.




Şekil 7.5. γ-sekretaz kompleksinden APH-1A ve Nicastrin ile bağlanan EVP-0015962'in bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Konvansiyonel hidrojen bağı yeşil, yığın pi-pi bağı(pi-pi stacked) koyu pembe ve alkali/pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir.

### 7.3.2. EVP-0015962'nin ADMET Özellikleri

Çizelge 7.2'de sunulan ADMET özellikleri temelinde, EVP-0015962 bileşiğinin farmakolojik değerlendirmesi önemli sonuçlar ortaya koymaktadır. İlk olarak, insan bağırsak emilimi ve kan-beyin bariyeri geçişi olasılıkları yüksektir, bu da bileşiğin vücutta etkili bir şekilde emilme potansiyeline sahip olduğunu gösterir. Bununla birlikte, akut oral toksisite olasılığının düşük olması, bileşiğin güvenlik profiline olumlu bir katkı sağlamaktadır. P-glikoprotein inhibitörü olarak işlev görmesi, hücresel seviyede ilaç etkileşimlerinin olabileceğini gösterirken, P-glikoprotein substratı olması da bu etkileşimlerin gerçekleşebileceğini işaret etmektedir. Ayrıca, CYP3A4 ve CYP2C9 enzimleri tarafından metabolize edilebilecek bir substrat olması, metabolizma yoluyla işlevselliği etkileyebileceğini gösterir. Öte yandan, CYP2D6 enzimini inhibe edebilecek olması, bu bileşiğin diğer ilaçların metabolizmasını etkileyebileceğini gösterirken, CYP3A4 enzimini inhibe etme

potansiyelinin olmaması da dikkat çekicidir. Hepatotoksisite olasılığı yüksek olup, bu da karaciğer sağlığı açısından dikkatli bir değerlendirme yapılması gerektiğini gösterir. Ancak, cilt hassasiyeti ve nefrotoksisite olasılıklarının düşük olması, bu bileşiğin cilt ve böbrek sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin düşük olduğunu gösterir. Sonuç olarak, EVP-0015962'nin farmakolojik profili, potansiyel bir ilaç adayı olarak değerlendirilmesini desteklemektedir. Ancak, hepatotoksisite potansiyeli ve diğer etkileşimler dikkate alınmalı, klinik uygulamalara geçiş aşamasında detaylı değerlendirmeler yapılmalıdır. Bu bulgular, EVP-0015962'nin terapötik potansiyelini anlamak ve gelecekteki araştırmalara yön vermek adına önemli bir temel oluşturur.

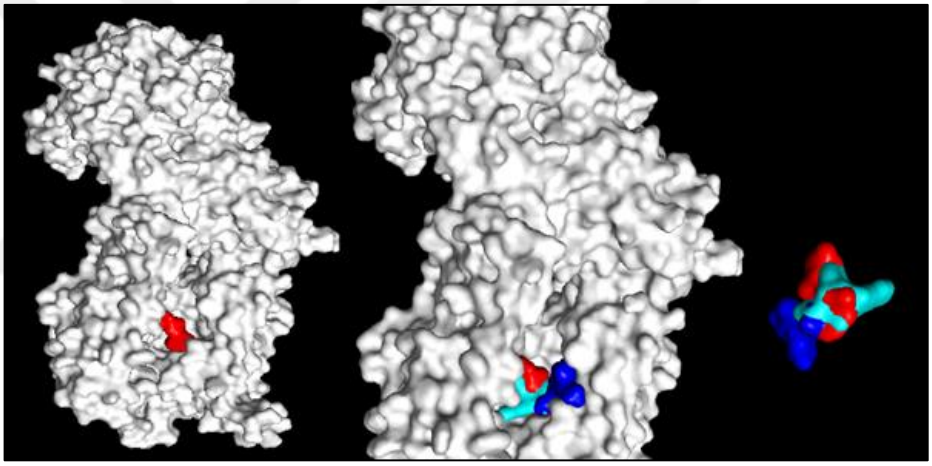
Çizelge 7.2. EVP-0015962'nin ADMET Özellikleri

| **ADMET Özellikleri** | **Değer** | **Olasılık** |
|---|---|---|
| İnsan Bağırsak Emilimi | + | 0.9961 |
| Caco-2 | - | 0.6503 |
| Kan beyin bariyeri | + | 0.7000 |
| İnsan oral biyoyararlanımı | - | 0.5000 |
| P-glikoprotein inhibitörü | + | 0.6883 |
| P-glikoprotein substratı | - | 0.7815 |
| CYP3A4 substratı | + | 0.5982 |
| CYP2C9 substratı | + | 0.5963 |
| CYP2D6 substratı | - | 0.8076 |
| CYP3A4 inhibisyonu | - | 0.9418 |
| CYP2C9 inhibisyonu | + | 0.5384 |
| CYP2C19 inhibisyonu | + | 0.6480 |
| CYP2D6 inhibisyonu | - | 0.9009 |
| CYP1A2 inhibisyonu | - | 0.7007 |
| Hepatotoksisite | + | 0.6625 |
| Cilt hassasiyeti | - | 0.8194 |
| Nefrotoksisite | - | 0.7877 |

| **ADMET Özellikleri** | **Değer** | **Birim** |
|---|---|---|
| Su çözünürlüğü | -5.341 | logS |
| Plazma protein bağlanması | 1.032 | 100% |
| Akut oral toksisite | 3.021 | log(1/(mol/kg)) |

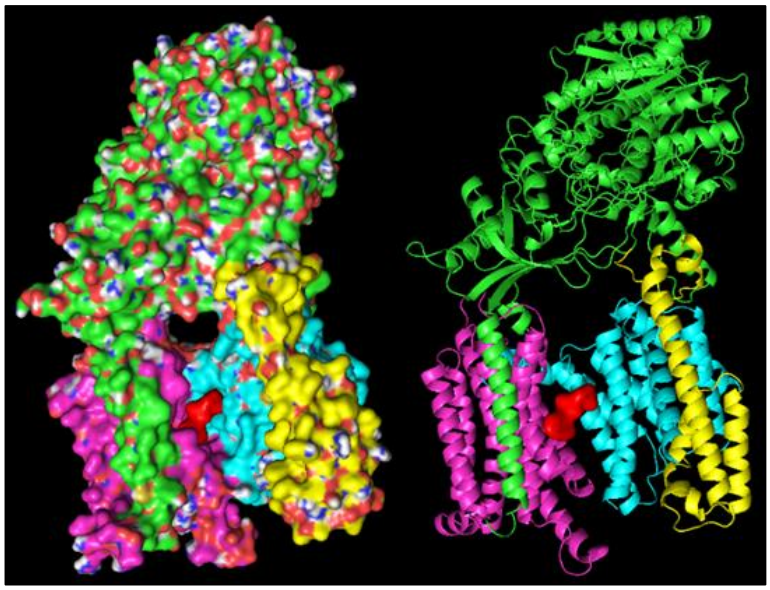
### 7.3.3. Γ-Sekretaz Ve Semagacestat(LY-450,139)'ın Moleküler Kenetlenme Sonuçları

Potansiyel bir inhibitörün ve asıl inhibitörün yakın bölgelere bağlanabilmesi, hedeflenen biyolojik süreci veya molekülü etkileme kapasitelerine işaret eder. Bu tür bağlanmalar genellikle bir enzim veya hücre yüzeyindeki bir reseptör arasında gerçekleşir. Yakınlıkları açısından pozitif kontrollerin incelenmesi, olası inhibitör potansiyeline sahip yapıların karşılaştırmalı analizi için kritiktir. Bu, özellikle γ-sekretaz inhibisyonu açısından aranan olası inhibitör potansiyeline sahip moleküllerin keşfi ve karşılaştırılması bağlamında büyük bir öneme sahiptir. γ-sekretaz kompleksinin inhibitörü olan Semagacestat (kırmızı), Avagacestat (turkuaz) ve EVP-0015962 (mavi) bağlanma bölgelerinin yakınlıkları Şekil 7.6'da gösterilmiştir. Yakınlık açısından pozitif kontrolleri değerlendirirken, yakın bölgelere bağlanma olasılığı bulunan bileşiklerin inhibitör potansiyeli ile ilişkili karşılaştırmalı incelenmesi büyük önem taşır. Pozitif kontroller, γ-sekretaz inhibisyonu için aranan potansiyel inhibitörlerin tanımlanması ve karşılaştırılması bağlamında büyük bir öneme sahiptir.



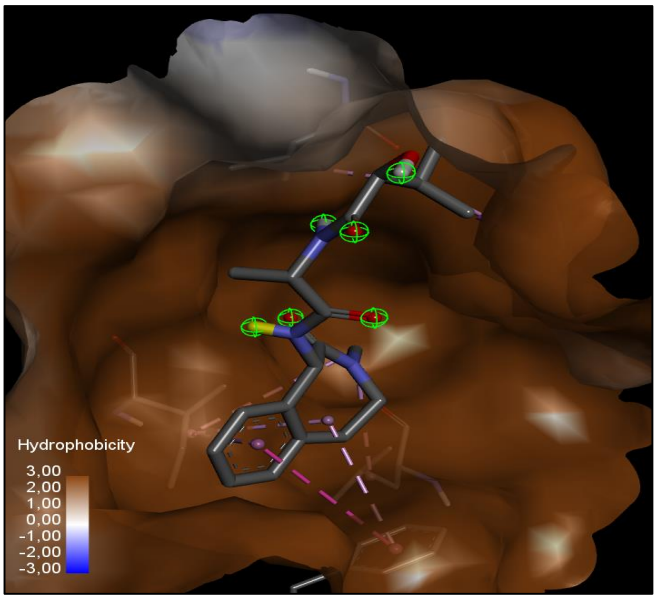
Şekil 7.6. γ-sekretaz kompleksinin Semagacestat(kırmızı) ile etkileşimi

Semagacestat'ın γ-sekretaz kompleksi ile APH-1A ve Presenilin-1'e bağlanma yeteneği, bu inhibitörün Alzheimer hastalığının patogenezindeki kilit hedeflere karşı etkili bir şekilde müdahale edebileceğini gösteren önemli bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Docking sonuçları, Semagacestat'ın bu iki önemli γ-sekretaz bileşeni olan APH-1A ve Presenilin-1 ile nasıl etkileşime girdiğini ve bu etkileşimlerin nörodejeneratif hastalıkların tedavisindeki potansiyel etkilerini aydınlatma açısından büyük bir öneme sahiptir. Bu sonuçlar, inhibitörünün belirli bağlanma bölgelerini tanımlayarak, ilaç tasarım süreçlerini ve optimize edilmesini yönlendirebilir ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Ancak, bu bulguların klinik uygulanabilirliğini belirlemek için daha fazla laboratuvar çalışması ve klinik deneylerle değerlendirilmelidir.



Şekil 7.7. γ-sekretaz kompleksinden Presenilin-1 ve APH-1A ile Semagacestat bağlanmıştır.

Semagacestat'ın γ-sekretaz moleküler kompleksi ile yapılan docking çalışmasının sonuçları, γ-sekretaz yapısında bulunan APH-1A ve Presenilin-1 ile potansiyel hidrofobik etkileşimleri Şekil 7.8'de gösterilmiştir. Semagacestat'ın γ-sekretaz kompleksi içindeki etkileşimlerini ve bu etkileşimlerin doğasını anlamak önemlidir. Docking sonuçları, Semagacestat'ın γ-sekretaz ile muhtemel bağlanma bölgelerini ve bu bağlanmaların hidrofobik karakterde olup olmadığını belirlememize olanak tanır. APH-1A ve Presenilin-1 ile potansiyel hidrofobik etkileşimler, Semagacestat'ın bu iki molekül ile kimyasal bir bağ oluşturabileceğini gösterir. Bu etkileşimler, Semagacestat'ın γ-sekretaz kompleksi içindeki bu kritik bileşenlerle nasıl etkileşime girdiğini ve bu etkileşimlerin inhibitörünün etkinliği üzerindeki rolünü aydınlatmaktadır. Etkileşimler Semagacestat'ın Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için potansiyel bir ilaç olarak işlev görebileceğini anlamamıza yardımcı olabilir. Ancak bu tür etkileşimlerin biyolojik sistem üzerindeki tam etkisini ve ilaç geliştirme süreçlerine nasıl katkı sağlayabileceğini daha ayrıntılı bir şekilde anlamak için daha fazla deneysel ve analitik çalışma gerekmektedir.



Şekil 7.8. γ-sekretaz ve Semagacestat bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir

Şekil 7.9'da sunulan Presenilin-1 ile Semagacestat arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, Alzheimer hastalığının patofizyolojik mekanizmalarının anlaşılmasında kritik bir öneme sahiptir. Zira Presenilin-1, γ-sekretaz kompleksinin esas bir bileşeni olarak bilinmekte olup, bu kompleksin amiloid beta peptidinin oluşumunda kritik bir rol üstlendiği bilimsel literatürde yer almaktadır. Semagacestat, bu sürece müdahale eden potansiyel bir inhibitör olarak dikkat çekmektedir. Bu sebeple, Presenilin-1 ile Semagacestat arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, ilaç tasarımı ve geliştirilmesi sürecinde temel bir aşamayı oluşturmaktadır. Bu değerlendirme, Semagacestat'ın Alzheimer hastalığının tedavisindeki potansiyel etkilerini anlamamıza ve daha etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine önemli bir katkı sağlayabilir.

*Presenilin-1ile Semagacestat'ın Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi*

I. **PHE-411 ile Semagacestat Arasındaki Pi Sigma ve Mixed Pi/Alkali Hidrofobik Bağlar:** PHE-411 amino asiti, aromatik (pi) bir halka içerir ve bu halka ile Semagacestat arasında pi hidrofobik etkileşimler ve alkali hidrofobik etkileşimlerin karma bir kombinasyonu meydana gelebilir. Bu, PHE-411'in aromatik halkasının Semagacestat ile etkileşime girdiğini ve bu etkileşimlerin hem pi tipi (elektron bulutlarının üst üste gelmesi) hem de alkali tipi (hidrofobik çekirdeklerin etkileşimi) hidrofobik bağlar yoluyla gerçekleştiğini gösterir. Bu etkileşimler, Semagacestat'ın Presenilin-1 ile nasıl bağlandığını ve inhibitörün etkili olma potansiyelini artırabileceğini düşündürmektedir.

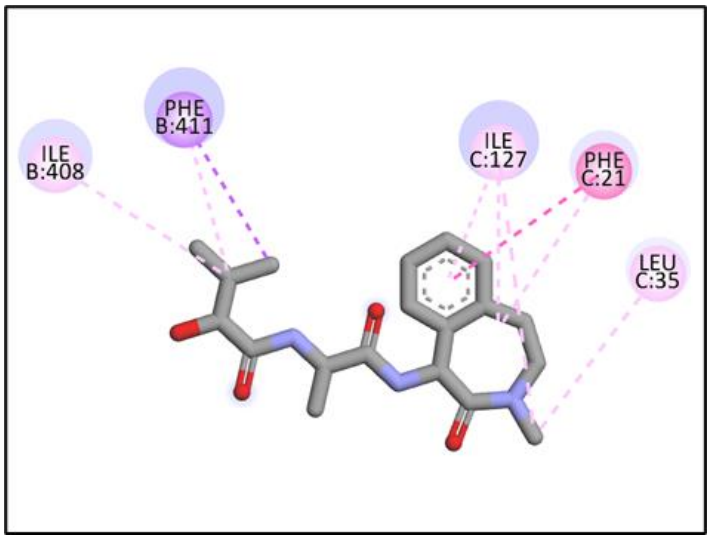
II. **ILE-408 ile Semagacestat Arasındaki Alkali Hidrofobik Bağ:** ILE-408 amino asiti, alkali (bazik) bir hidrofobik özelliğe sahiptir ve Semagacestat ile alkali hidrofobik bir bağ kurabilir. Bu, ILE-408'in hidrofobik çekirdeği ile Semagacestat'ın hidrofobik

bölgeleri arasındaki kimyasal etkileşimi ifade eder. Bu etkileşim, Semagacestat'ın Presenilin-1 ile etkileşimini stabilize edebilir veya inhibitörünün etkisini artırabilir.

Şekil 7.9'daki APH-1A ile Semagacestat arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, γ-sekretaz kompleksi içerisindeki temel bir bileşenin ve potansiyel bir inhibitörün etkileşim mekanizmasının detaylı bir şekilde anlaşılmasını sağlar. APH-1A, γ-sekretaz kompleksi içindeki stabiliteyi ve doğru konformasyonu sağlayarak kompleksin fonksiyonlarını düzenler. Semagacestat'ın APH-1A ile etkileşimi, bu moleküler bağlanma özelliklerine dayanmaktadır. Bu etkileşimlerin detaylı bir şekilde incelenmesi, Semagacestat'ın γ-sekretaz kompleksi içindeki bu kritik bileşenle nasıl etkileşime girdiğini ve inhibitörünün etkinliği üzerindeki rolünü aydınlatmaktadır. Bu bağlamda, APH-1A ile Semagacestat arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, potansiyel bir ilaç adayının hedef proteine bağlanma mekanizmasının ayrıntılı bir şekilde analiz edilmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

*APH-1A ile Semagacestat'ın Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi*

I. **ILE-127 ile Semagacestat Arasındaki Alkali Hidrofobik Bağ ve Mixed Pi/Alkali Hidrofobik Bağlar (3 adet):** ILE-127 amino asiti, alkali (bazik) bir hidrofobik özelliğe sahiptir ve Semagacestat ile alkali hidrofobik bağlar kurabilir. Ayrıca, üç adet mixed pi/alkali hidrofobik bağ, bu etkileşimlerin pi elektron bulutları ve hidrofobik çekirdekler arasında karma bir etkileşimi temsil eder. Bu etkileşimler, ILE-127'nin hidrofobik çekirdeği ile Semagacestat'ın hidrofobik bölgeleri arasındaki kimyasal etkileşimleri ifade eder. Bu etkileşimler, Semagacestat'ın APH-1A ile nasıl etkileşime girdiğini ve inhibitörünün etkinliğini artırabileceğini göstermektedir.
II. **LEU-35 ile Semagacestat Arasındaki Alkali Hidrofobik Bağ:** LEU-35 amino asiti, alkali hidrofobik bir özelliğe sahiptir ve Semagacestat ile alkali hidrofobik bir bağ kurabilir. Bu etkileşim, Semagacestat'ın LEU-35 ile nasıl kimyasal bir bağ oluşturabileceğini ifade eder. Bu tür etkileşimler, inhibitörünün stabilitesini ve etkinliğini artırabilir.
III. **PHE-21 ile Semagacestat Arasındaki Pi-Pi T-Shaped Bağı:** PHE-21 amino asiti aromatik bir halkaya sahiptir ve Semagacestat ile pi-pi T-shaped bir etkileşim kurar. Bu, PHE-21'in aromatik yapısının Semagacestat ile etkileşime girdiğini gösterir. Bu tür pi-pi etkileşimler, moleküller arasındaki çekim kuvvetini artırabilir ve inhibitörünün Presenilin-1 ile daha etkili bir şekilde etkileşime girmesine yardımcı olabilir.




Şekil 7.9. γ-sekretaz kompleksinden Presenilin-1 ve APH-1A ile bağlanan Semagacestat'ın bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Pi-sigma bağı mor renk, pi-pi T şekilli bağı(pi-pi T shaped) koyu pembe ve alkali/pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir.

### 7.3.4. Semagacestat'ın ADMET Özellikleri

Semagacestat'ın Admet özellikleri Çizelge 7.3'de sunulmuştur. Semagacestat'ın bağırsak emiliminin zayıf olması (-, 0.6278), Caco-2 geçiş değerinin düşük olması (-, 0.6639) ve kan-beyin bariyerini geçiş potansiyelinin düşük olması (-, 0.7500), bu bileşiğin oral yolla alındığında etkili bir şekilde emilmediğini ve merkezi sinir sistemi üzerinde sınırlı bir etkisi olabileceğini göstermektedir. P-glikoprotein inhibitörü olmaması (-, 0.7956), ancak P-glikoprotein substratı olması (+, 0.6628), bu bileşiğin hücre içine alınmasında engel oluşturmadığını ancak kendi başına taşınabileceğini gösterir. CYP3A4 ve CYP2D6 substratı olması (+, 0.6104 ve -, 0.7633) bu bileşiğin bu enzimler tarafından metabolize edilebileceğini, CYP2C9 substratı olmaması (-, 0.6147) ise bu enzim tarafından metabolize edilmediğini göstermektedir. Semagacestat'ın CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 enzimlerini inhibe etmemesi (-, -0.8565, -0.9324, -0.9229, -0.8983) bu enzimlerin metabolizması üzerinde doğrudan bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, CYP1A2 inhibisyonu (-, -0.8543) bu enzimin aktivitesini düşürebileceğini gösterir. Hepatotoksisite potansiyelinin düşük olması (-, 0.5649) Semagacestat'ın karaciğer toksisitesi potansiyeline sahip olmadığını göstermektedir. Cilt hassasiyeti (-, 0.8807) ve nefrotoksisite potansiyelinin (-, 0.6466) düşük olması, Semagacestat'ın cilt ve böbrekler üzerinde olumsuz etkilerinin olasılığının düşük olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, verilen ADMET özelliklerine göre Semagacestat'ın farmakolojik ve toksikolojik profili değerlendirildiğinde, belirli farmakolojik etkileri ve metabolizma yolları hakkında önemli bilgiler sunabilir. Bu bilgiler, Semagacestat'ın kullanımını yönlendirmek ve olası riskleri değerlendirmek için önemlidir.

Çizelge 7.3. Semagacestat'ın ADMET Özellikleri

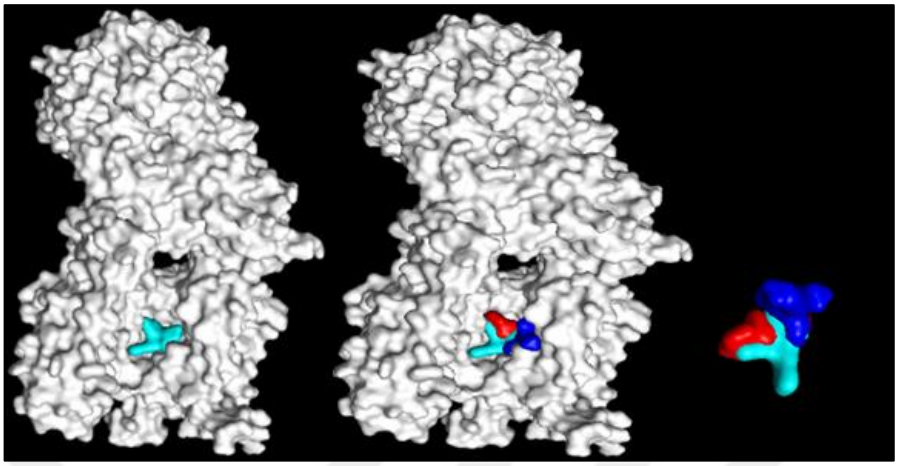
| ADMET Özellikleri | Değer | Olasılık |
|---|---|---|
| İnsan Bağırsak Emilimi | - | 0.6278 |
| Caco-2 | - | 0.6639 |
| Kan beyin bariyeri | - | 0.7500 |
| İnsan oral biyoyararlanımı | - | 0.5143 |
| P-glikoprotein inhibitörü | - | 0.7956 |
| P-glikoprotein substratı | + | 0.6628 |
| CYP3A4 substratı | + | 0.6104 |
| CYP2C9 substratı | - | 0.6147 |
| CYP2D6 substratı | - | 0.7633 |
| CYP3A4 inhibisyonu | - | 0.8565 |
| CYP2C9 inhibisyonu | - | 0.9324 |
| CYP2C19 inhibisyonu | - | 0.9229 |
| CYP2D6 inhibisyonu | - | 0.8983 |
| CYP1A2 inhibisyonu | - | 0.8543 |
| Hepatotoksisite | - | 0.5649 |
| Cilt hassasiyeti | - | 0.8807 |
| Nefrotoksisite | - | 0.6466 |

| ADMET Özellikleri | Değer | Birim |
|---|---|---|
| Su çözünürlüğü | -2.396 | logS |
| Plazma protein bağlanması | 0.805 | 100% |
| Akut oral toksisite | 1.801 | log(1/(mol/kg)) |

### 7.3.5. Γ-Sekretaz ve Avagacestat(BMS-708,163)'ın Moleküler Kenetlenme Sonuçları

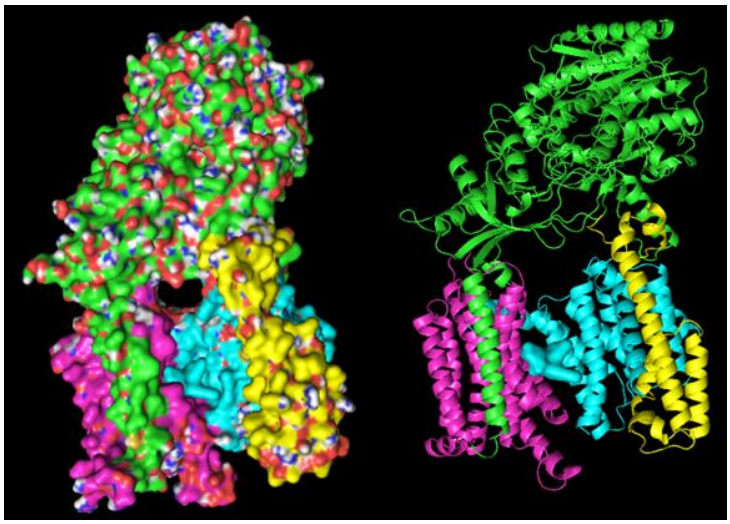
Potansiyel bir inhibitörün veya asıl inhibitörün yakın bölgelere bağlanabilmesi, hedeflenen biyolojik süreci veya molekülü etkileme yetisini ifade eder. Bu tür bağlanmalar, genellikle bir enzim veya hücre yüzeyindeki bir reseptör arasında gerçekleşir. Yakınlık temelli pozitif kontrol örneklerinin incelenmesi, olası inhibitör potansiyeline sahip yapıların karşılaştırmalı analizi için kritik bir aşamayı temsil eder. Bu özellikle γ-sekretaz inhibisyonu bağlamında aranan olası inhibitör potansiyeline sahip moleküllerin keşfi ve karşılaştırılmasında büyük bir öneme sahiptir. γ-sekretaz kompleksinin inhibitörü olan Avagacestat(turkuaz), Semagacestat(kırmızı) ve EVP-0015962 (mavi) Şekil 7.10'da yakınlıkları gösterilmiştir. Pozitif kontrol örneklerini incelediğimizde, yakın bölgelere bağlanma olasılığı bulunan bileşiklerin inhibitör potansiyeli ile ilgili bir korelasyonun araştırılması

son derece kritik bir öneme sahiptir. Pozitif kontrol örnekleri, potansiyel γ-sekretaz inhibisyonu için aranan bileşiklerin tanımlanması ve karşılaştırılması açısından büyük bir rol oynarlar.



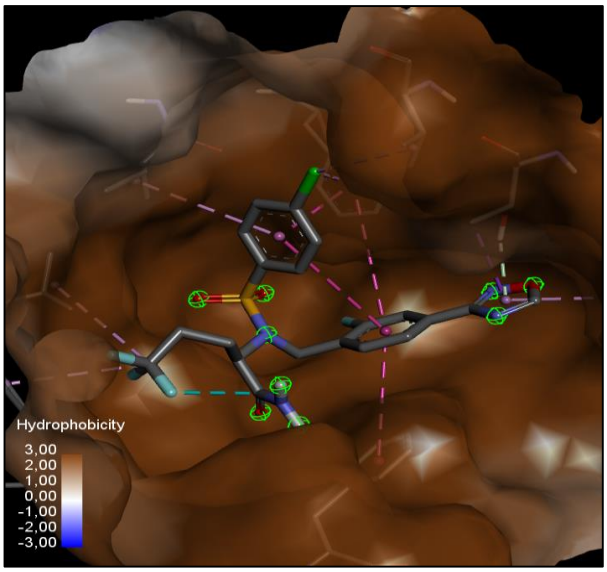
Şekil 7.10. γ-sekretaz kompleksinin Avagacestat(turkuaz) ile etkileşimi

Şekil 7.11 γ-sekretaz kompleksinin içerisinde, Presenilin-1 ve APH-1A bileşenleri ile Avagacestat arasında gözlenen bağlanma, Avagacestat'ın bu önemli Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilen bileşenlerle etkileşimde bulunduğunu göstermektedir. Bu tür etkileşimler, Avagacestat'ın γ -sekretaz'ın aktivitesini inhibe etme potansiyeli taşıdığını ve dolayısıyla amiloid beta peptidinin üretimini azaltmada rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Presenilin-1, Alzheimer hastalığının patogenezinde önemli bir role sahip olduğundan, Avagacestat'ın bu bileşen ile etkileşime girmesi, potansiyel olarak hastalığın tedavisine yönelik bir strateji olarak dikkate alınabilir. Benzer şekilde, APH-1A da γ-sekretaz kompleksinin önemli bir bileşeni olduğu için bu etkileşimler, Avagacestat'ın bu kompleks üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için önemlidir. Ancak, Avagacestat'ın klinik denemeler sırasında karşılaşılan bazı olumsuz etkiler ve yan etkiler nedeniyle, bu bileşiğin Alzheimer hastalığı tedavisindeki potansiyel etkileri ve uygulanabilirliği konusunda daha fazla araştırma ve değerlendirme gerekebilir. İlaç geliştirme süreçlerinin karmaşıklığı ve Alzheimer hastalığının doğası göz önüne alındığında, Avagacestat gibi bileşiklerin tedavi stratejilerine nasıl entegre edilebileceğini daha iyi anlamak için daha fazla çalışma ve optimize edilmiş yaklaşımlar gerekebilir.



Şekil 7. 11. γ-sekretaz kompleksinin içerisinde, Presenilin-1 ve APH-1A bileşenleri ile Avagacestat arasında bağlanma gözlemlenmiştir.

Şekil 7.12'deki Avagacestat'ın γ-sekretaz kompleksi içinde Presenilin-1 ve APH-1A ile gözlemlenen bağlanma, bu inhibitörün hidrofobik özelliklerini ve moleküler yapı özelliklerini incelemek açısından önemlidir. Hidrofobiklik açısından, Avagacestat'ın γ-sekretaz kompleksi içindeki bu bileşenlere bağlanma yeteneği, hidrofobik etkileşimlerin önemli bir bileşenini yansıtır. Bu tür etkileşimler, Avagacestat'ın Presenilin-1 ve APH-1A ile hidrofobik çekirdekler arasındaki kimyasal bağları kurduğunu ve bu bağların moleküler etkileşimlerde kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Yapı bakımından, Avagacestat'ın γ-sekretaz kompleksi içindeki bu bileşenlere bağlanma şekli, inhibitörün moleküler yapısının özelliğini yansıtır. Özellikle, bu bağlanma, Avagacestat'ın γ-sekretaz kompleksi ile nasıl etkileşime girdiğini ve inhibitörünün belirli amino asit kalıntıleri veya bileşenler ile hangi tür kimyasal bağlar kurduğunu açıklar. Bu bilgiler, Avagacestat'ın γ-sekretaz inhibitörü olarak potansiyel etkinliğini ve etkileşim mekanizmasını daha iyi anlamamıza yardımcı olur. Bununla birlikte, bu etkileşimlerin biyolojik sistem üzerindeki tam etkilerini ve Alzheimer hastalığının tedavisine nasıl katkı sağlayabileceğini daha ayrıntılı olarak incelemek için daha fazla deneysel ve analitik çalışma gerekebilir.



Şekil 7.12. γ-sekretaz ile Avagacestat bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir.

Şekil 7.13'deki Presenilin-1 ile Avagacestat arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, Alzheimer hastalığının patofizyolojisi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Zira Presenilin-1, γ-sekretaz kompleksinin kritik bir bileşeni olarak bilinmekte olup, bu kompleksin amiloid beta peptidinin oluşumunda kritik bir rol üstlendiği bilimsel literatürde yer almaktadır. Avagacestat, bu süreçte müdahale eden potansiyel bir inhibitördür. Bu sebeple, Presenilin-1 ile Avagacestat arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, ilaç tasarımı ve geliştirilmesi açısından kritik bir adımdır. Bu değerlendirme, Avagacestat'ın Alzheimer hastalığı tedavisindeki potansiyelini anlamamıza ve daha etkili tedavi yöntemleri geliştirmemize yardımcı olabilir.

*Presenilin-1 ile Avagacestat'ın Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi*

I. **PHE 411 ile Avagacestat Arasındaki Pi-Pi Stacked Bağ (1 adet) ve Pi-Pi T-Shaped Bağ (1 adet):** PHE 411 amino asiti, Avagacestat ile pi-pi etkileşimler kurmaktadır. Bu, PHE 411'in aromatik halkası ile Avagacestat'ın aromatik yapısı arasında güçlü kimyasal etkileşimleri ifade eder.

II. **PHE 411 ile Avagacestat Arasındaki Pi-Alkali Bağı (1 adet):** Ayrıca, PHE 411, Avagacestat ile bir pi-alkali bağı da kurar. Bu, PHE 411'in aromatik halkası ile Avagacestat'ın alkali hidrofobik yapısı arasındaki çekim kuvvetini temsil eder.

III. **THR 90 ile Avagacestat Arasındaki Pi-Donor Hydrogen Bound ve Pi-Sigma Bağı:** THR 90 amino asiti, Avagacestat ile pi-donor hidrojen bağları ve pi-sigma bağları kurar. Bu etkileşimler, THR 90'un Avagacestat ile elektronik etkileşimlerini ifade eder.

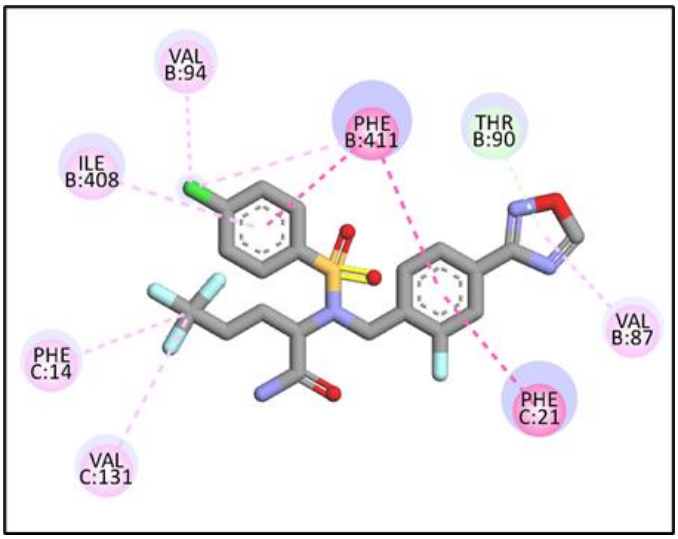
IV. **ILE 408 ile Avagacestat Arasındaki Pi-Alkali Bağı:** ILE 408 amino asiti, Avagacestat ile bir pi-alkali bağı oluşturur. Bu bağ, ILE 408'in alkali hidrofobik yapısı ile Avagacestat'ın özelliklerinin kimyasal etkileşimini yansıtır.

V. **VAL 94 ve VAL 87 ile Avagacestat Arasındaki Alkali Hidrofobik Bağlar:** VAL 94 ve VAL 87 amino asitleri, Avagacestat ile alkali hidrofobik bağlar kurarlar. Bu bağlar, VAL 94 ve VAL 87'nin hidrofobik yapıları ile Avagacestat'ın özellikleri arasındaki çekim kuvvetlerini ifade eder.

Şekil 7.13'deki APH-1A ve Avagacestat arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, γ-sekretaz kompleksinin yapısını ve işlevini anlamamıza önemli bir katkı sağlayabilir. APH-1A, γ-sekretazın stabilitesini ve aktivitesini düzenleyen önemli bir bileşendir. Avagacestat, γ-sekretaz kompleksi içindeki amiloid beta peptidinin üretimini inhibe edebilen bir potansiyel inhibitördür. Bu nedenle, APH-1A ve Avagacestat arasındaki bağ etkileşimlerinin ayrıntılı bir şekilde incelenmesi, Avagacestat'ın γ-sekretaz kompleksi içindeki bu kritik bileşenle etkileşim mekanizmasını ve inhibitörünün etkinliği üzerindeki rolünü aydınlatmamıza yardımcı olabilir. Bu değerlendirme, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisine potansiyel katkıda bulunabilecek yeni ilaçların tasarımı ve geliştirilmesi sürecinde kritik bir adımdır.

*APH-1A Avagacestat'ın Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilemesi*

1. **PHE 14 ile Avagacestat Arasındaki Pi-Alkali Bağı:** PHE 14 amino asiti, Avagacestat ile bir pi-alkali bağı oluşturur. Bu bağ, PHE 14'ün aromatik yapısı ile Avagacestat'ın alkali hidrofobik yapısı arasındaki kimyasal etkileşimi temsil eder.
2. **VAL 131 ile Avagacestat Arasındaki Alkali Hidrofobik Bağ:** VAL 131 amino asiti, Avagacestat ile alkali hidrofobik bir bağ kurar. Bu bağ, VAL 131'in hidrofobik yapısı ile Avagacestat'ın özelliklerinin kimyasal etkileşimini ifade eder.
3. **PHE 21 ile Avagacestat Arasındaki Pi Hidrofobik Bağı:** PHE 21 amino asiti, Avagacestat ile bir pi hidrofobik bağı oluşturur. Bu etkileşim, PHE 21'in aromatik yapısı ile Avagacestat'ın aromatik yapısının kimyasal etkileşimini temsil eder.




Şekil 7.13. γ-sekretaz kompleksinden Presenilin-1 ve APH-1A ile bağlanan Avagacestat'ın bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Pi-Donor Hidrojen bağı yeşil renk pi-sigma bağı mor renk, pi-pi T şekilli bağı(pi-pi T shaped)/ Yığın pi-pi bağı(pi-pi stacked) koyu pembe ve alkali/pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir.

### 7.3.6. Avagacestat(BMS-708,163)'ın ADMET Özellikleri

Çizelge 7.4'de Avagacestat'in insan bağırsak emilimi ve kan-beyin bariyerini geçiş olasılığı olumlu yönde belirlenmiştir (+, 0.9852 ve +, 0.7750). Bu, bileşiğin sindirim sisteminden etkili bir şekilde emildiğini ve merkezi sinir sistemine geçiş yapabileceğini gösterir. Bununla birlikte, Caco-2 geçiş değerinin negatif olması (-, 0.7800), bağırsak bariyerini geçişinin sınırlı olabileceğini gösterir. İnsan oral biyoyararlanımının da olumlu olduğu belirlenmiştir (+, 0.8000). P-glikoprotein inhibitörü olarak değerlendirilmesi (+, 0.7342), bu bileşiğin hücre içine alınmasını kolaylaştırabileceğini gösterir. Ancak, P-glikoprotein substratı olarak değerlendirilmesi (-, 0.5221), bu bileşiğin P-glikoprotein tarafından taşınabileceğini ancak inhibe edilemeyeceğini gösterir. CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2D6 enzimleri tarafından metabolize edilebilecek bir substrat olduğu belirlenmiştir (+, 0.6429; -, 0.5942; -, 0.8536). Bununla birlikte, CYP2D6 inhibitörü olmadığı belirlenmiştir (-, 0.7893). Bu, bu enzimin aktivitesini etkilemeyeceğini gösterir. Hepatotoksisite olasılığının olumlu olması (+, 0.6125), bu bileşiğin karaciğer toksisitesi potansiyeline sahip olabileceğini gösterir. Cilt hassasiyeti (-, 0.8272) ve nefrotoksisite (+, 0.5137) olasılıklarının değerlendirilmesi, cilt ve böbrekler üzerindeki olumsuz etkilerin düşük olduğunu gösterir. Avagacestat'ın su çözünürlüğünün düşük olduğu belirlenmiştir (-4.054 logS), bu da sulu çözeltilerde sınırlı çözünmesi beklendiğini gösterir. Plazma proteinlerine yüksek bağlanma oranı (0.867, %100) dolaşımdaki serbest formunun sınırlı olduğunu gösterir. Ayrıca, akut oral toksisite potansiyelinin yüksek olması (3.151 log(1/(mol/kg))) yüksek dozlarda alındığında toksik olabileceğini gösterir. Sonuç olarak, Avagacestat'ın farmakolojik ve toksikolojik profili incelendiğinde, sindirim sisteminden etkili bir şekilde emildiği, merkezi sinir sistemine geçiş yapabileceği ancak bağırsak bariyerini geçişinin sınırlı olabileceği gözlemlenmiştir. Ayrıca, karaciğer toksisitesi potansiyeline sahip olduğu ve yüksek dozlarda toksik olabileceği

belirlenmiştir. Cilt ve böbrekler üzerindeki olumsuz etkilerin düşük olduğu görülmüştür. Bu bilgiler, Avagacestat'ın klinik uygulamaları ve olası riskleri değerlendirilirken dikkate alınmalıdır.

Çizelge 7. 4. Avagacestat(BMS-708,163)'ın ADMET Özellikleri

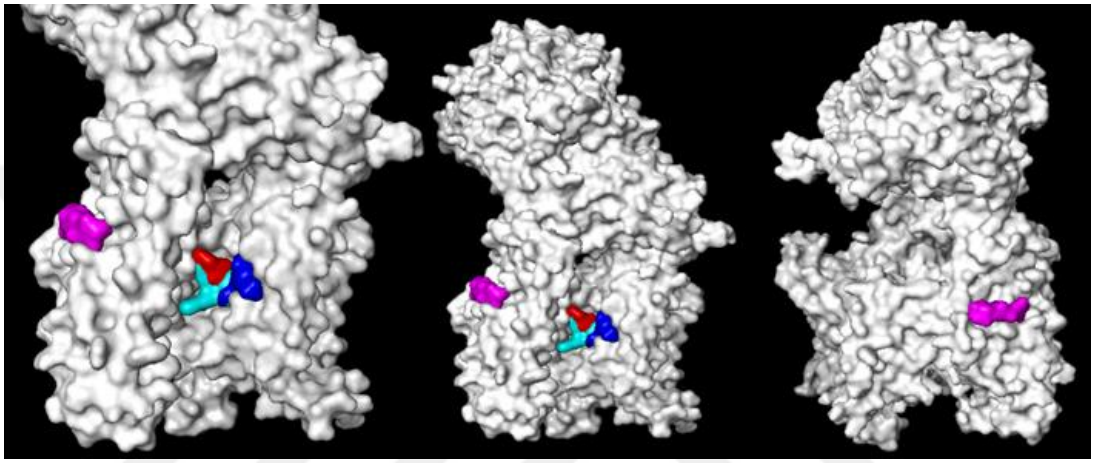
| **ADMET Özellikleri** | **Değer** | **Olasılık** |
|---|---|---|
| İnsan Bağırsak Emilimi | + | 0.9852 |
| Caco-2 | - | 0.7800 |
| Kan beyin bariyeri | + | 0.7750 |
| İnsan oral biyoyararlanımı | + | 0.8000 |
| P-glikoprotein inhibitörü | + | 0.7342 |
| P-glikoprotein substratı | - | 0.5221 |
| CYP3A4 substratı | + | 0.6429 |
| CYP2C9 substratı | - | 0.5942 |
| CYP2D6 substratı | - | 0.8536 |
| CYP3A4 inhibisyonu | + | 0.5974 |
| CYP2C9 inhibisyonu | + | 0.6948 |
| CYP2C19 inhibisyonu | + | 0.6102 |
| CYP2D6 inhibisyonu | - | 0.7893 |
| CYP1A2 inhibisyonu | - | 0.7149 |
| Hepatotoksisite | + | 0.6125 |
| Cilt hassasiyeti | - | 0.8272 |
| Nefrotoksisite | + | 0.5137 |

| **ADMET Özellikleri** | **Değer** | **Birim** |
|---|---|---|
| Su çözünürlüğü | -4.054 | logS |
| Plazma protein bağlanması | 0.867 | 100% |
| Akut oral toksisite | 3.151 | log(1/(mol/kg)) |

### 7.4. Bitkisel Kaynaklı Moleküller'in Moleküler Kenetlenme Sonuçları

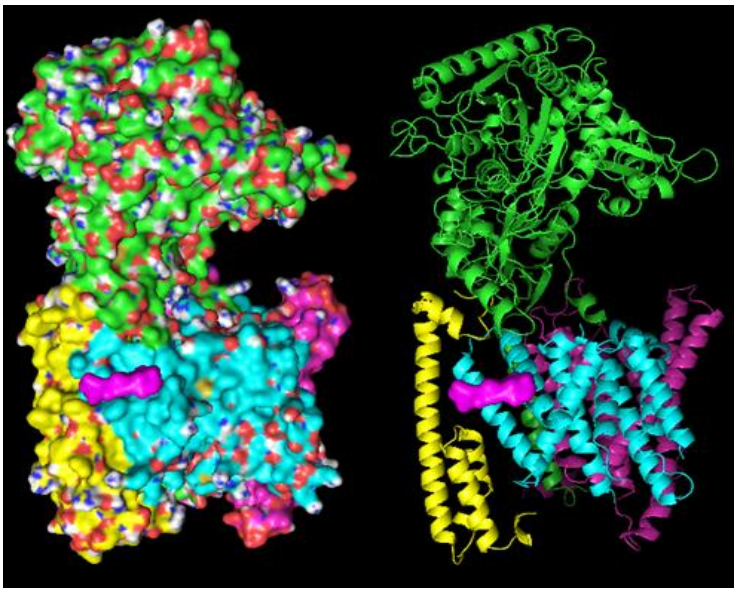
#### 7.4.1. Γ-sekretaz Ve Withaferin-A'nın Moleküler Kenetlenme Sonuçları

Bitkisel kökenli inhibitör potansiyaline sahip Withaferin-A yapısı ve γ-sekretaz ile etkileşimleri anlamak çok önemlidir. Bu bağlamda inhibitör olduğu bilinen Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962 ile inhibitör potansiyeline sahip moleküllerin karşılaştırılmalı analizlerinin yapılması çok önemlidir. Şekil 7.14'de γ -sekretaz kompleksinin Withaferin-A(mor) ve pozitif kontroller olan EVP-0015962(mavi), Semagacestat(kırmızı), Avagacestat(turkuaz) bağlanma bölgelerinin yakınlıkları gösterilmiştir.



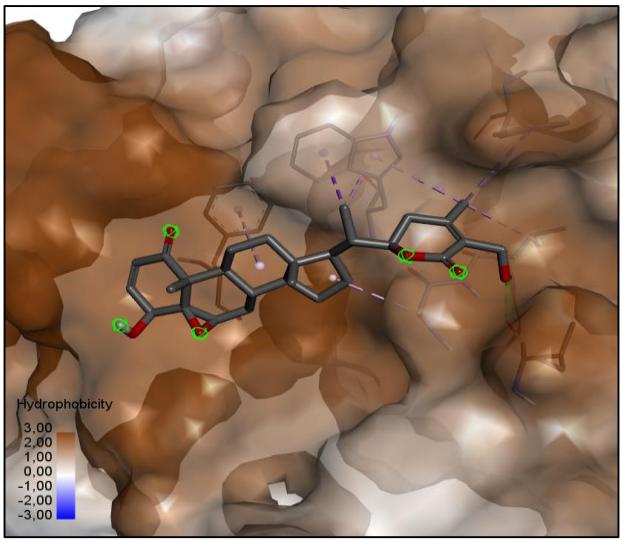
Şekil 7.14. γ-sekretaz kompleksinin Withaferin-A(mor) ile etkileşimi

Şekil 7.15'de sunulan γ-sekretaz kompleksi içerisinde Withaferin-A'nın Presenilin-1 ve PEN-2'ye bağlanması, Alzheimer hastalığının moleküler düzeyde anlaşılmasına katkı sağlayabilecek önemli bir gözlem olarak değerlendirilebilir. Bu etkileşim, γ-sekretaz'ın amiloid beta peptidinin üretimini düzenleyen Presenilin-1 ile kimyasal etkileşim mekanizmasının aydınlatılmasına yardımcı olabilir. Bu sonuçlar, Alzheimer hastalığının tedavisi için yeni bir yaklaşımın veya γ-sekretaz inhibitörünün geliştirilmesine işaret edebilir. Ancak, bu gözlemin biyolojik sistemler üzerindeki tam etkilerini ve Withaferin-A'nın Alzheimer hastalığının tedavisine olan katkısını değerlendirmek için daha fazla laboratuvar çalışması ve klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



Şekil 7.15. γ-sekretaz kompleksinden Withaferin-A Preselin-1 ve PEN-2'ye bağlanmıştır.

Şekil 7.16'deki γ-sekretaz kompleksi içinde Withaferin-A'nın Presenilin-1 ve PEN-2 ile olan etkileşimini hidrofobiklik ve yapısal açılardan değerlendirdiğimizde, bu etkileşimin önemli kimyasal ve biyolojik özellikler sergilediği gözlemlenmiştir. Hidrofobiklik bakımından, Withaferin-A'nın Presenilin-1 ile etkileşiminin temelde hidrofobik etkileşimlere dayandığı tespit edilmiştir. Withaferin-A'nın hidrofobik grupları, Presenilin-1'in uygunluk gösteren hidrofobik bölgeleri ile etkileşime geçmektedir. Bu tür hidrofobik etkileşimler, moleküler bağlantının stabilitesine olumlu yönde katkıda bulunabilir ve iki bileşenin birbirine sağlam bir şekilde bağlanmasını sağlayabilir. Yapısal açıdan, Presenilin-1 ve Withaferin-A'nın kimyasal grupları ve yan zincirlerinin uyumu, bu etkileşimin gerçekleşmesine olanak sağlamaktadır. Özellikle, Presenilin-1'in amino asit dizilimi, pi-sigma ve pi-alkali gibi hidrofobik etkileşimlerin kurulmasına imkan tanımaktadır. Withaferin-A'nın yapısındaki belirli kimyasal gruplar, Presenilin-1 ile uyumlu bir şekilde etkileşim kurabilir. Bu etkileşim, γ-sekretaz inhibitörü olarak işlev gören Withaferin-A'nın, Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilen Presenilin-1'in fonksiyonunu modüle etme potansiyeline sahip olduğu hipotezini desteklemektedir.



Şekil 7.16. γ-sekretaz ve Withaferin-A bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir.

Şekil 7.17'daki Presenilin-1 ve Withaferin-A arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, Alzheimer hastalığının temel patolojik süreçlerini anlamak ve olası tedavi stratejileri geliştirmek açısından kritik bir öneme sahiptir. Presenilin-1, Alzheimer hastalığının patogenezi üzerinde merkezi bir role sahip olup, amiloid beta (Aβ) peptidinin oluşumunda kritik bir faktördür. Bu nedenle, Presenilin-1'in işlevi ve etkileşimleri üzerindeki detaylı analizler, hastalığın temel mekanizmalarının anlaşılmasını sağlamaktadır. Diğer yandan, Withaferin-A'nın Alzheimer tedavisindeki potansiyeli üzerindeki çalışmalar önemlidir. Bu bileşik, anti-enflamatuar ve antioksidan özelliklere sahip olup, Alzheimer hastalığı üzerinde olumlu etkilere sahip olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Withaferin-A'nın Presenilin-1 ile olan etkileşimlerinin değerlendirilmesi, bu bileşiğin potansiyel tedavi seçeneklerinin araştırılmasında temel bir adım olabilir. Sonuç olarak, bu tür çalışmalar, Alzheimer hastalığının moleküler temelini anlamak ve etkili tedavi stratejileri geliştirmek için önemlidir.

*Presenilin-1 ile Withaferin- A'nın Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi*

I. **PHE 175 - Pi Alkali Bağı**: PHE 175 kalıntısının Pi Alkali bağı, Withaferin-A'nın aromatik halkasıyla birlikte bu iki bileşenin arasında güçlü bir etkileşim oluşturur. Bu tür bir bağ, moleküller arasında kararlılık sağlar ve bağlanmanın gücünü artırabilir.
II. **ALA 199 - Alkali Hidrofobik Bağı**: ALA 199 ile Alkali Hidrofobik bağ, Withaferin-A'nın hidrofobik özelliklerini ve Presenilin-1'in hidrofobik bölgeleri ile etkileşimini gösterir. Bu tür etkileşimler, moleküller arasındaki bağın stabilitesini artırabilir.
III. **ILE 196 - Konvansiyonel Hidrojen Bağı**: ILE 196 ile Konvansiyonel Hidrojen bağı, Withaferin-A'nın karboksil veya hidroksil grupları ile Presenilin-1 arasında oluşur. Bu

tür bir bağ, bağlanmayı sıkılaştırabilir ve moleküller arasındaki bağın doğasını etkileyebilir.

IV. **LEU 200 - Alkali Hidrofobik Bağı**: LEU 200 ile Alkali Hidrofobik bağ, hidrofobik yan zincirlerin etkileşimini gösterir. Bu tür bağlar, bağlanmanın kararlılığını artırabilir.

V. **TRP 203 - Pi Sigma ve Pi Alkali Bağı**: TRP 203 ile Withaferin-A arasında gözlemlenen Pi Sigma ve Pi Alkali bağları, aromatik halkaların etkileşimini temsil eder. Bu tür etkileşimler, moleküller arasındaki güçlü ve özgün etkileşimlere işaret eder.

Şekil 7.17'da sunulan Withaferin-A'nın PEN-2 ile bu tür bir kimyasal etkileşim kurması, PEN-2'nin γ-sekretaz kompleksi içindeki rolünü veya aktivitesini modüle etme potansiyeline işaret edebilir. Bu etkileşimler, Withaferin-A'nın Alzheimer hastalığının moleküler düzeyde anlaşılmasında ve potansiyel tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu bağlantının biyolojik sonuçlarını ve Alzheimer tedavisi için potansiyel etkilerini daha ayrıntılı olarak incelemek için daha fazla araştırma gerekmektedir.

*PEN-2 ile Withaferin-A'nın Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi*

I. **PHE 25 - Pi Alkali Bağı**: Withaferin-A'nın aromatik halkası, PHE 25'in aromatik halkasıyla Pi Alkali bağı kurar. Bu tür bir etkileşim, iki aromatik halka arasında elektron bulutları arasındaki çekim kuvvetlerine dayanır. Bu bağ, moleküller arasında belirli bir konformasyonun stabilitesini artırabilir.

*PEN-2 ve Presenilin-1 Ortak Bağlarının Değerlendirlmesi*

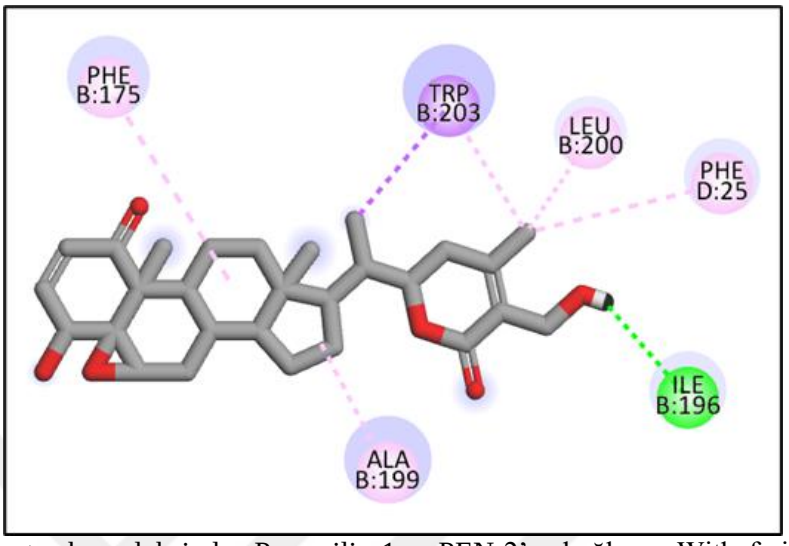
Şekil 7.17'da sunulan Withaferin-A'nın tek bir kimyasal noktadan (aynı konumdan) Presenilin-1'deki TRP 203 ile pi alkali türünde bir bağ, LEU 200 ile alkali bağı ve PEN-2 yapısındaki PHE 25 ile pi-alkali bağı aynı anda yapmış olması oldukça önemlidir ve dikkat çekicidir:

I. **Bağlanma Stabilitesi**: Withaferin-A'nın aynı noktadan üç farklı bağ kurması, bağlanmanın son derece stabil ve güçlü olduğunu gösterir. Bu, Withaferin-A'nın bu moleküler bileşenlere sıkıca bağlanabileceğini ve potansiyel olarak γ-sekretaz kompleksinin aktivitesini inhibe edebileceğini önerir.

II. **İdeal Bağlama Konumu**: Withaferin-A'nın aynı noktadan birden fazla bağ kurması, bu bağların moleküler yapıların uygun bir şekilde yerleşmesiyle gerçekleştiğini gösterir. Bu, Withaferin-A'nın Presenilin-1 ve PEN-2ile uyumlu bir şekilde etkileşime girdiğini ve bu bağların inhibitör etkinliğini artırdığını düşündürmektedir.

III. **Terapötik Potansiyel**: Bu tür çoklu ve stabil bağlanma, Withaferin-A'nın Alzheimer hastalığının potansiyel tedavi stratejileri için değerli bir aday olabileceğini

düşündürmektedir. Alzheimer hastalığı gibi karmaşık bir hastalığın tedavisinde etkili olabilmesi için moleküler düzeyde etkili bağlar kurabilme yeteneği büyük bir öneme sahiptir.




Şekil 7.17. γ-sekretaz kompleksinden Presenilin-1 ve PEN-2'ye bağlanan Withaferin-A'nın bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Konvansiyonel Hidrojen bağı yeşil renk pi-sigma bağı mor renk ve alkali/pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir.

### 7.4.2. Withaferin-A'nın ADMET Özellikleri

Çizelge 7.5'deki Withaferin-A'nın ADMET özellikleri incelendiğinde, çözünürlük profili ve toksisite potansiyeli hakkında önemli bilgilere ulaşılmıştır. Su çözünürlüğünün düşük olması, Withaferin-A'nın suda çözünme oranının düşük olması emilimini kısıtlayabilir Withaferin-A'nın ADMET özellikleri, ilacın vücutta nasıl davrandığı hakkında önemli bilgiler sağlıyor. İlk olarak, Withaferin-A'nın insan bağırsak emilimi oldukça yüksektir (0.8983). Bu, Withaferin-A'nın ağız yoluyla alındığında etkili bir şekilde emildiğini gösterir, dolayısıyla sistemik dolaşıma geçiş yapabilir. Caco-2 testi sonuçları (-0.6673) ise, Withaferin-A'nın bağırsak membranından geçişinin düşük olduğunu işaret ediyor. Bu da bağırsak emiliminin zayıf olabileceğini gösterir. Kan beyin bariyerini geçiş olasılığı yüksektir (0.6250), bu da Withaferin-A'nın santral sinir sistemine etkili bir şekilde ulaşabileceğini gösterir. Ayrıca, Withaferin-A'nın ağız yoluyla alındığında etkili bir şekilde emilim sağlayacağını gösteren pozitif bir değeri vardır (0.5714). Withaferin-A ayrıca P-glikoprotein aktivitesini inhibe eden bir bileşiktir (0.6132), bu da ilacın vücutta taşınmasını etkileyebilir. Aynı zamanda P-glikoprotein ile etkileşime girebileceğini de gösteriyor (0.5948). Withaferin-A, CYP3A4 enzimi tarafından etkili bir şekilde metabolize edilebilir (0.7332). Ancak, CYP2C9 ve CYP2D6 enzimlerinin bu bileşiği etkili bir şekilde işlemedikleri belirtilmiştir (sırasıyla 1.0000 ve 0.8921). CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 enzimlerini inhibe etmeyen Withaferin-A'nın bu enzimlerle etkileşimde bulunmadığı anlamına gelir (sırasıyla 0.7829, 0.8867, 0.9390, 0.9517). Hepatotoksisite olasılığı pozitif bir değerle belirtilmiştir (0.5655), bu da Withaferin-A'nın

karaciğerde toksik olabileceğini gösterir. Cilt hassasiyeti düşük olasılıkla belirtilmiştir (0.8846), yani Withaferin-A'nın cilt üzerinde olumsuz etkilere neden olma olasılığı düşüktür. Son olarak, nefrotoksisite olasılığı da pozitif bir değerle belirtilmiştir (0.4850), bu da Withaferin-A'nın böbreklere zarar verebileceğini gösterir. Bu veriler, Withaferin-A'nın terapötik potansiyelini değerlendirirken dikkate alınması gereken kritik faktörlerdir. Bununla birlikte, daha fazla preklinik ve klinik çalışma yapılması, bu verilerin gerçek dünya uygulamalarına nasıl yansıdığını daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

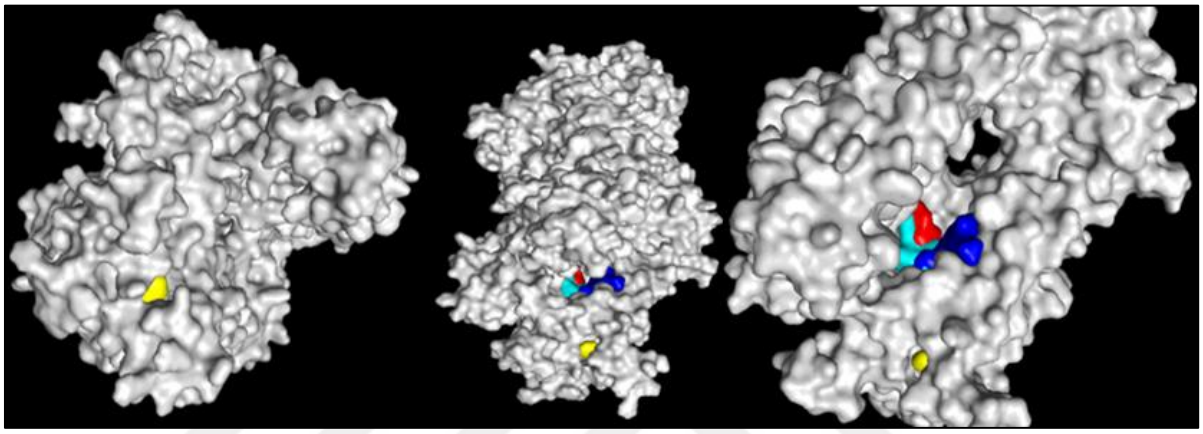
Çizelge 7.5. Withaferin-A'nın ADMET Özellikleri

| **ADMET Özellikleri** | **DEĞER** | **OLASILIK** |
|---|---|---|
| İnsan Bağırsak Emilimi | + | 0.8983 |
| Caco-2 | - | 0.6673 |
| Kan beyin bariyeri | + | 0.6250 |
| İnsan oral biyoyararlanımı | + | 0.5714 |
| P-glikoprotein inhibitörü | + | 0.6132 |
| P-glikoprotein substratı | + | 0.5948 |
| CYP3A4 substratı | + | 0.7332 |
| CYP2C9 substratı | - | 1.0000 |
| CYP2D6 substratı | - | 0.8921 |
| CYP3A4 inhibisyonu | - | 0.8547 |
| CYP2C9 inhibisyonu | - | 0.8867 |
| CYP2C19 inhibisyonu | - | 0.9390 |
| CYP2D6 inhibisyonu | - | 0.9517 |
| CYP1A2 inhibisyonu | - | 0.7829 |
| Hepatotoksisite | + | 0.5655 |
| Cilt hassasiyeti | - | 0.8846 |
| Nefrotoksisite | + | 0.4850 |

| **ADMET Özellikleri** | **Değer** | **Birim** |
|---|---|---|
| Su çözünürlüğü | -4.203 | logS |
| Plazma protein bağlanması | 0.682 | 100% |
| Akut oral toksisite | 2.063 | log(1/(mol/kg)) |

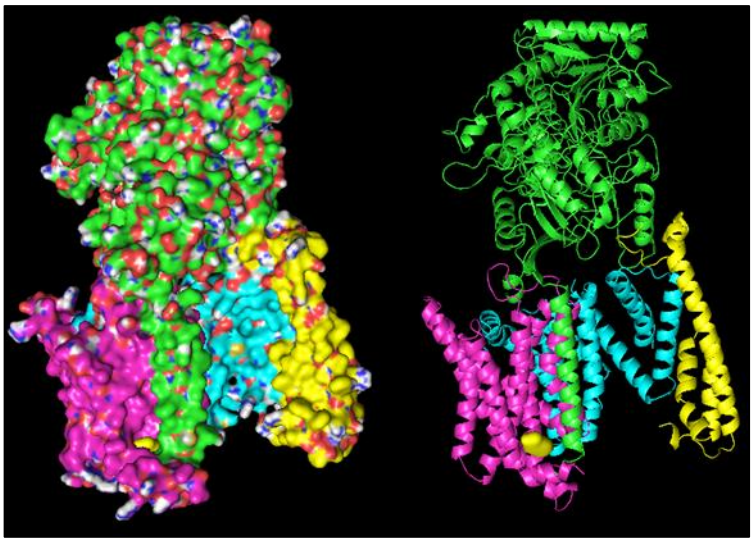
### 7.4.3. Γ-Sekretaz Ve Ginkgolide B'nin Moleküler Kenetlenme Sonuçları

Bitkisel kökenli potansiyel inhibitörlerin, Ginkgolide B yapısının ve γ-sekretaz ile olan etkileşimlerinin derinlemesine anlaşılması büyük bir öneme sahiptir. Bu bağlamda, bilinen inhibitörlerden olan Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962 gibi moleküllerin inhibitör potansiyellerinin karşılaştırılmasını içeren analizler ile değerlendirilmelidir. Bu çalışmalar, bu inhibitörlerin etkilerini daha iyi anlamamıza ve potansiyel tedavi yaklaşımlarını geliştirmemize yardımcı olabilir. Şekil 7.18'de γ-sekretaz kompleksinin Ginkgolide B(sarı) ve pozitif kontroller olan EVP-0015962(mavi), Semagacestat(kırmızı), Avagacestat(turkuaz) yakınlıkları gösterilmiştir.



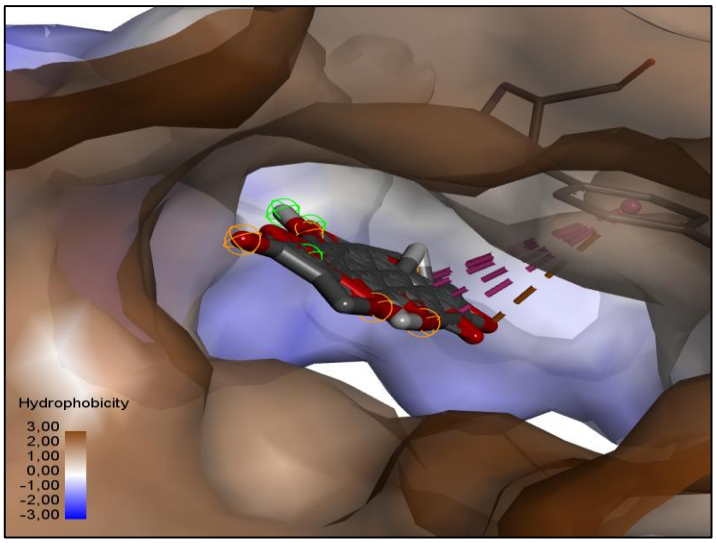
Şekil 7.18. γ-sekretaz kompleksinin Ginkgolide B(sarı) ile etkileşimi

Şekil 7.19'daki γ-sekretaz kompleksi ile Ginkgolide B arasındaki bağlanma, Alzheimer hastalığının moleküler düzeyde anlaşılmasında ve potansiyel tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabilir. APH-1A, γ-sekretaz kompleksinin önemli bir bileşenidir ve Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Ginkgolide B'nin APH-1A ile bağlanması, bu inhibitörün Alzheimer hastalığı ile ilişkili moleküler hedeflere nasıl etkili bir şekilde bağlandığını gösterir. Bu bağlanma, Ginkgolide B'nin γ-sekretaz inhibitörü olarak potansiyel etkinliğini işaret edebilir. Bağlanma APH-1A'nın hidrofobik bölgeleri ile Ginkgolide B arasında oluşan etkileşimlerle desteklenebilir. Bu etkileşimler, bağlanmanın kararlılığını artırabilir. Ayrıca, Ginkgolide B'nin kimyasal yapısı ve APH-1A ile uyumlu bir şekilde etkileşime girebilir. Bulgular, Ginkgolide B'nin Alzheimer hastalığının tedavisine potansiyel bir katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu etkileşimin biyolojik sistem üzerindeki tam etkilerini ve Ginkgolide B'nin Alzheimer hastalığının tedavisindeki potansiyelini daha ayrıntılı olarak incelemek için daha fazla deneysel ve klinik çalışma gerekmektedir. Bu tür çalışmalar, Alzheimer hastalığına yönelik yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine yol açabilir.



Şekil 7.19. γ-sekretaz kompleksinden Ginkgolide B APH-1A'dan bağlanmıştır.

Şekil 7.20'da sunulan Ginkgolide B'nin, γ-sekretaz kompleksi içindeki APH-1A bileşeni ile bağlanması, hidrofobik etkileşimler ve moleküler yapı açısından önemli bir etkileşimi yansıtmaktadır. Ginkgolide B'nin hidrofobik grupları, APH-1A'nın hidrofobik bölgeleri ile etkili bir şekilde etkileşime girerken, bu etkileşimlerin bağlanmanın kararlılığını artırabileceği gözlenmiştir. Ayrıca, Ginkgolide B'nin kimyasal yapısı, APH-1A ile uyumlu bir şekilde etkileşime girecek şekilde tasarlanmış gibi görünmektedir. Bu nedenle, Ginkgolide B'nin APH-1A ile uyumlu bir şekilde bağlanması, bu inhibitörün γ-sekretaz inhibitörü olarak potansiyel etkinliğini işaret etmektedir. Bununla birlikte, bu bağlanmanın biyolojik sistemler üzerindeki tam etkilerini ve Alzheimer hastalığının tedavisine olan katkısını daha ayrıntılı olarak anlamak için daha fazla deneysel ve klinik çalışma gerekmektedir. Bu tür çalışmalar, Alzheimer hastalığına yönelik yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine yol açabilir.

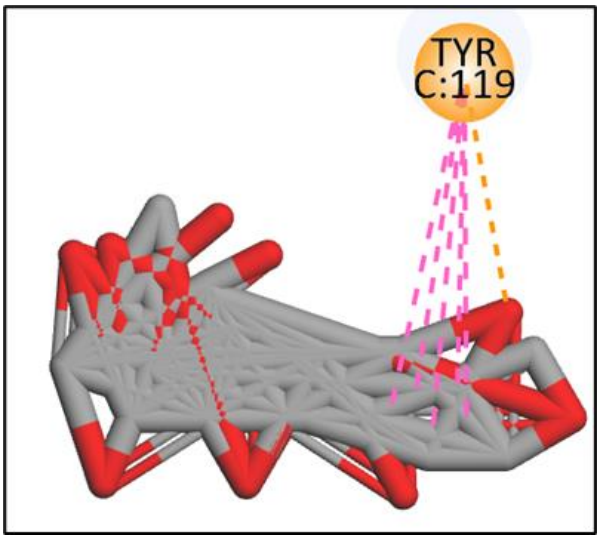



Şekil 7.20. γ-sekretaz ile Ginkgolide B'nin bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir.

Şekil 7.21’de sunulan APH-1A ile Ginkgolide B arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, biyokimyasal süreçlerin düzenlenmesi ve hücresel işlevlerin kontrolü açısından önemlidir. Bu değerlendirme, potansiyel bir inhibitör molekülün tasarımı ve geliştirilmesi sürecinde kritik bir aşamadır. Ayrıca, moleküler tanıma süreçlerinde belirleyici bir rol oynar ve hücresel sinyal yollarının düzenlenmesi ile hücresel yanıtların koordine edilmesi gibi temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. APH-1A ile Ginkgolide B arasındaki bağ etkileşimlerinin anlaşılması, Ginkgolide B'nin γ-sekretaz kompleksi içindeki hedef proteine daha etkili bir şekilde bağlanmasını sağlayarak inhibitörün biyolojik etkisini artırabilir. Bu nedenle, bu etkileşimlerin değerlendirilmesi, ilaç geliştirme sürecinde kritik bir adımdır.

*APH-1A ile Ginkgolide B'nin Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi*

Ginkgolide B'nin APH-1A yapısındaki TYR 119 ile bir adet pi-anion bağı ve beş adet pi hidrofobik bağı (pi-pi stacked bağı) kurması, moleküler düzeyde oldukça önemli ve ilgi çekicidir. Bu bağların tamamının aynı TYR 119 amino asiti ile gerçekleşmiş olması, Ginkgolide B'nin bu belirli bölgeye özgü ve yüksek özgüllükte bir bağlanma yeteneği gösterdiğini vurgular. Öncelikle, pi-anion bağı, Ginkgolide B'nin aromatik halkasının TYR 119'daki negatif yük taşıyan bir atom veya grup ile etkileşime girdiği bir kimyasal bağı ifade eder. Bu tür bağlar, moleküler bağlamanın son derece stabil ve seçici olmasını sağlar, bu da Ginkgolide B'nin bu bölgedeki bağlanmasının güçlü ve kararlı olduğunu gösterir. Ayrıca, pi hidrofobik bağları veya pi-pi stacked bağları, aromatik halkaların düzlem üzerinde istiflenmesi yoluyla gerçekleşen etkileşimlerdir. Beş adet pi hidrofobik bağının aynı TYR 119 ile oluşmuş olması, bu bağlanmanın hidrofobik karakterini ve stabilitesini vurgular. Bu tür bağlar, moleküler etkileşimlerin önemli bir bileşeni olarak kabul edilir ve Ginkgolide B'nin APH-1A ile etkileşime girdiği bölgeye odaklı ve güçlü bir bağlanma sergilediğini gösterir. Bu bulgu, Alzheimer hastalığı gibi karmaşık bir nörodejeneratif hastalığın tedavisine yönelik moleküler düzeyde etkili bir ajan olarak Ginkgolide B'nin değerini vurgular.




Şekil 7.21. γ-sekretaz kompleksinden APH-1A ile bağlanan Ginkgolide B 'nin bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Elektrostatik bir etkileşimin göstergesi olan pi-anion bağı turuncu renk yığın pi-pi bağları (pi-pi stacked )/pi hidrofobik bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir.

### 7.4.4. Ginkgolide B'nin ADMET Özellikleri

Çizelge 7.6'da sunulan Ginkgolide B'nin ADMET özellikleri, ilacın insan vücudu üzerindeki etkilerini değerlendirmek için önemli bilgiler sunmaktadır. Bu bileşiğin insan bağırsağından etkili bir şekilde emildiğini gösteren pozitif bir değeri (0.8280) vardır, bu da ilacın ağız yoluyla verildiğinde sistemik dolaşıma geçiş yapabileceğini işaret eder. Ancak, Caco-2 testi sonuçları (-0.7787) Ginkgolide B'nin bağırsak membranından geçişinin düşük olduğunu gösterir, bu da bağırsak emiliminin zayıf olabileceğini gösterir. Ayrıca, bu bileşiğin kan-beyin bariyerini geçme olasılığı yüksektir (0.5750), bu da merkezi sinir sistemine etkili bir şekilde ulaşabileceğini gösterir. İnsan oral biyoyararlanımı da olumlu bir değere (0.8714) sahiptir, bu da ağız yoluyla alındığında etkili bir şekilde emilim sağlayabileceğini gösterir. Ginkgolide B, P-glikoprotein inhibitörü değildir (0.6156), ancak P-glikoprotein substratıdır (0.5000). Ayrıca, CYP3A4 ve CYP2C9 enzimlerine substrat olarak hizmet ederken, CYP2D6 substratı değildir. Ayrıca, bu bileşiğin hepatotoksisite ve nefrotoksisite potansiyeli olduğu gösterilmektedir. Su çözünürlüğü (-1.703), plazma protein bağlanması (%38) ve akut oral toksisitesi (2.888) ile ilgili bilgiler de sağlanmıştır. Özellikle, akut oral toksisite değerinin yüksek olması, bu bileşiğin yüksek dozlarda potansiyel olarak toksik olabileceğini gösterir. Bu durum, Ginkgolide B'nin dikkatli bir şekilde dozlandırılması ve kullanılması gerektiğini vurgular. Bu veriler, Ginkgolide B'nin klinik uygulamalardaki potansiyelini değerlendirirken dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, daha fazla preklinik ve klinik çalışma yapılması, bu verilerin gerçek dünya uygulamalarına nasıl yansıdığını daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

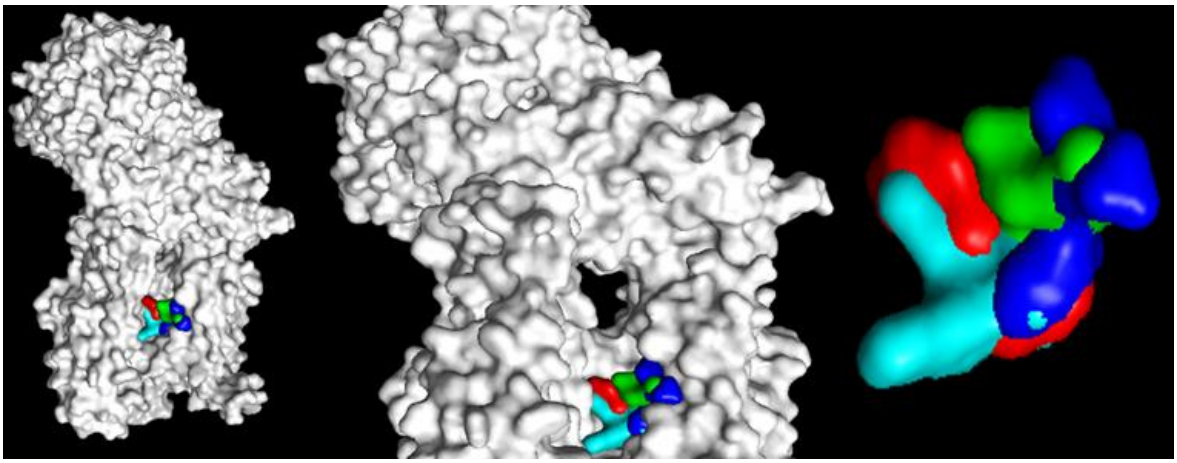
Çizelge 7.6. Ginkgolide B'nin ADMET Özellikleri

| ADMET Özellikleri | Değer | Olasılık |
|---|---|---|
| İnsan Bağırsak Emilimi | + | 0.8280 |
| Caco-2 | - | 0.7787 |
| Kan beyin bariyeri | + | 0.5750 |
| İnsan oral biyoyararlanımı | + | 0.8714 |
| P-glikoprotein inhibitörü | - | 0.6156 |
| P-glikoprotein substratı | + | 0.5000 |
| CYP3A4 substratı | + | 0.6463 |
| CYP2C9 substratı | - | 1.0000 |
| CYP2D6 substratı | - | 0.8438 |
| CYP3A4 inhibisyonu | - | 0.9335 |
| CYP2C9 inhibisyonu | - | 0.9341 |
| CYP2C19 inhibisyonu | - | 0.9528 |
| CYP2D6 inhibisyonu | - | 0.9449 |
| CYP1A2 inhibisyonu | - | 0.9307 |
| Hepatotoksisite | + | 0.6427 |
| Cilt hassasiyeti | - | 0.8070 |
| Nefrotoksisite | + | 0.7453 |

| ADMET Özellikleri | Değer | Birim |
|---|---|---|
| Su çözünürlüğü | -1.703 | logS |
| Plazma protein bağlanması | 0.384 | 100% |
| Akut oral toksisite | 2.888 | log(1/(mol/kg)) |

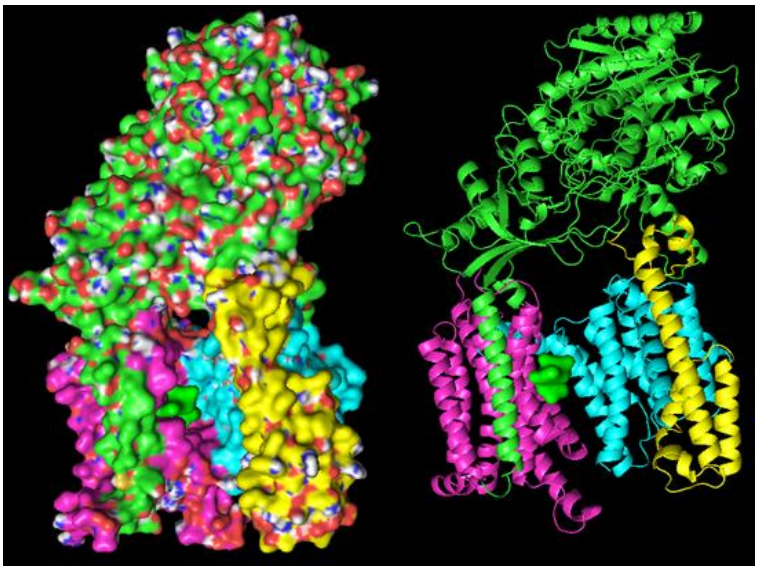
### 7.4.5. Γ-sekretaz Ve Curcumin'in Moleküler Kenetlenme Sonuçları

Bitkisel kaynaklı potansiyel inhibitör Curcumin'in yapısı ve γ-sekretaz ile olan etkileşimlerinin ayrıntılı bir şekilde anlaşılması son derece önemlidir. Bu bağlamda, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962 gibi bilinen inhibitör moleküllerin inhibitör potansiyellerini karşılaştıran analizler büyük bir önem taşır. Bu tür çalışmalar, bu inhibitörlerin etkilerini daha iyi anlamamıza ve potansiyel tedavi stratejilerini geliştirmemize katkı sağlayabilir. Şekil 7.22'de γ-sekretaz kompleksinin Curcumin (yeşil) ve pozitif kontroller olan EVP-0015962(mavi), Semagacestat(kırmızı), Avagacestat(turkuaz) yakınlıkları gösterilmiştir. Çok yakın bölgeden bağlandıkları gözlemlenmiştir.



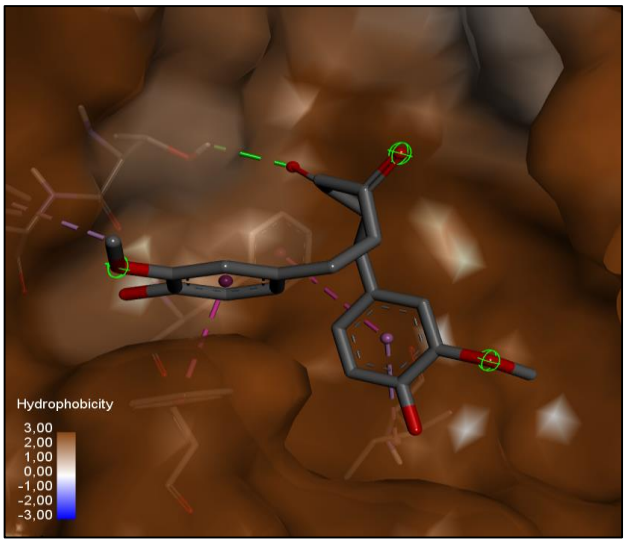
Şekil 7.22. γ-sekretaz kompleksinin Curcumin(yeşil) ile etkileşimi

Şekil 7.23'de sunulan γ-sekretaz kompleksinin APH-1A bileşeni ile Curcumin arasındaki bağlanma, moleküler düzeyde oldukça önemli bir etkileşimi temsil eder. Bu bağlanma, birkaç açıdan değerlendirilebilir. İlk olarak, Curcumin'in APH-1A ile etkileşime girebilmesi, γ-sekretaz inhibitörü olarak potansiyel etkinliğini gösterir. Bu bağlanma, γ-sekretaz kompleksinin aktivitesini düzenleyerek Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisine yönelik bir strateji olarak düşünülebilir. Ayrıca, Curcumin'in ve APH-1A'nın moleküler yapıları arasındaki uyum, bu bağlanmanın kararlı ve spesifik olabileceğini işaret eder. Bu uyumlu yapılar, bağlanmanın güçlü ve özgül olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu bağlanmanın biyolojik sistemler üzerindeki tam etkilerini ve Alzheimer hastalığının tedavisi üzerindeki potansiyel etkilerini daha ayrıntılı olarak anlamak için daha fazla araştırma ve deneysel çalışma gerekmektedir. Curcumin'in γ-sekretaz inhibitörü olarak kullanılabilirliği ve güvenilirliği konusunda daha fazla veri toplanması önemlidir. Bu bağlamda, Curcumin'in antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri ile ilişkilendirilen APH-1A ile etkileşimi, Alzheimer hastalığı gibi inflamasyon ve oksidatif stresin rol oynadığı hastalıkların tedavisine potansiyel bir katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.



Şekil 7.23. γ-sekretaz kompleksinden Curcumin APH-1A'dan bağlanmıştır.

Şekil 7.24'de sunulan APH-1A ile Curcumin arasındaki bağlanma, hidrofobiklik ve yapısal açıdan önemli sonuçlar doğurabilir. Curcumin'in APH-1A ile etkileşimi, moleküler düzeydeki bu iki bileşiğin özelliklerini değerlendirmemize yardımcı olabilir. Hidrofobiklik açısından, Curcumin'in APH-1A ile bağlanma yeteneği, hidrofobik etkileşimlerin önemli bir bileşeni olarak kabul edilebilir. Bu tür etkileşimler, moleküler bağlamanın stabilitesini artırabilir ve Curcumin'in APH-1A ile özgül bir kimyasal etkileşim kurduğunu gösterebilir. Hidrofobik etkileşimler, bağlamanın güçlü ve kararlı olmasına katkı sağlar. Yapısal açıdan, Curcumin'in APH-1A ile etkileşimi, bu iki bileşiğin moleküler yapılarının uyumlu olduğunu gösterebilir. Bu uyum, Curcumin'in APH-1A'nın belirli bölgeleri ile uygun bir şekilde etkileşime girebildiğini ve bu etkileşimin moleküler düzeyde belirli kimyasal bağlarla desteklendiğini gösterir. Ancak, bu bağlanmanın biyolojik sistemler üzerindeki tam etkilerini ve Alzheimer hastalığının tedavisi üzerindeki potansiyel etkilerini daha ayrıntılı olarak anlamak için daha fazla deneysel ve klinik çalışma gerekmektedir. Curcumin'in APH-1A ile etkileşimi, Alzheimer hastalığının karmaşıklığına ve tedavisine yönelik potansiyel terapötik stratejilere ilişkin önemli bir adım olabilir, ancak bu alandaki araştırmaların daha da derinleştirilmesi gerekmektedir.



Şekil 7.24. APH-1A ile Curcumin bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir.

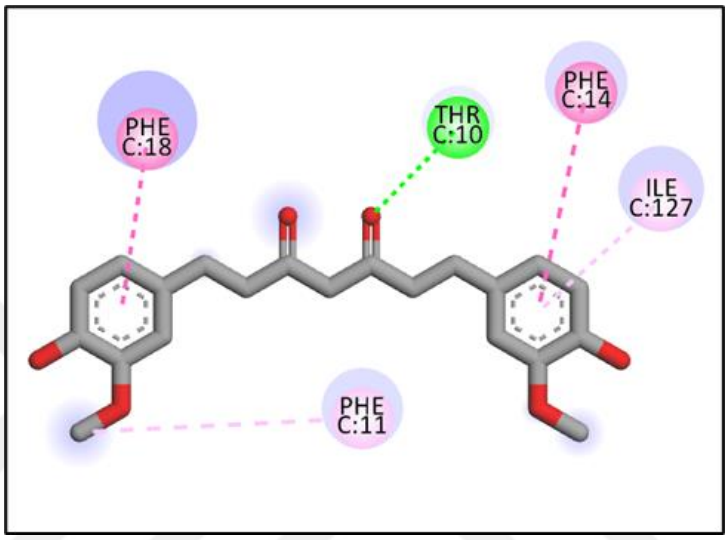
Şekil 7.25'de sunulan APH-1A ile Curcumin arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, biyokimyasal süreçlerin düzenlenmesi ve hücresel işlevlerin kontrolü açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu değerlendirme, potansiyel bir inhibitör molekülün tasarımı ve geliştirilmesi sürecinde hayati bir aşamayı temsil eder. Ayrıca, moleküler tanıma süreçlerinde belirleyici bir rol oynar ve hücresel sinyal yollarının düzenlenmesi ile hücresel yanıtların koordine edilmesi gibi temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. APH-1A ile Curcumin arasındaki bağ etkileşimlerinin anlaşılması, Curcumin'in γ-sekretaz kompleksi içindeki hedef proteine daha etkili bir şekilde bağlanmasını sağlayarak inhibitörün biyolojik etkisini artırabilir. Bu nedenle, bu etkileşimlerin değerlendirilmesi, ilaç geliştirme sürecinde kritik bir adımdır.

*APH-1A ile Curcumin'in Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi*

I. **Pi-Alkali Bağı (PHE 11 ile)**: Bu bağ türü, aromatik bir halkanın bir alkali metal veya alkali metali içeren bir tuzun oluşturduğu bir bağı ifade eder. Bu etkileşim, Curcumin'in APH-1A ile kararlı bir kimyasal bağ kurduğunu gösterir ve özgül bir bağlanma yeteneğini yansıtır.
II. **Pi Hidrofobik Bağı (PHE 18 ile - Pi-Pi Stacked)**: Curcumin'in APH-1A yapısındaki PHE 18 ile pi-pi stacked bağı kurması, aromatik halkaların düzlem üzerinde istiflenmesi yoluyla gerçekleşen etkileşimi ifade eder. Bu tür bağlar, moleküler bağlamanın stabilitesini ve güçlü bir etkileşimi yansıtır.
III. **Konvansiyonel Hidrojen Bağı (THR 10 ile)**: Curcumin'in THR 10 ile konvansiyonel hidrojen bağı kurması, hidrojen atomlarının elektronegatif atomlara (oksijen, azot) bağlandığı tipik bir hidrojen bağıdır. Bu etkileşim, Curcumin'in APH-1A ile daha zayıf ve özgüllükten uzak bir kimyasal bağ kurduğunu gösterir.

IV. **Pi Hidrofobik Bağı (PHE 14 ile - Pi-Pi T Shaped)**: Bu etkileşim, Curcumin'in APH-1A yapısındaki PHE 14 ile pi-pi T-shaped bağı kurduğunu ifade eder. Bu bağ türü, aromatik halkaların T şeklinde istiflendiği bir etkileşimi yansıtır ve kararlı bir bağlanma şeklini gösterir.

V. **Pi-Alkali Bağı (ILE 127 ile)**: Curcumin'in ILE 127 ile pi-alkali bağı kurması, aromatik bir halkanın bir alkali metal ile etkileşimini gösterir. Bu tür bağ, Curcumin'in APH-1A ile özgül ve kararlı bir kimyasal etkileşim kurduğunu vurgular.




Şekil 7.25. γ-sekretaz kompleksinden APH-1A ile bağlanan Curcumin'nin bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Konvansiyonel Hidrojen bağı yeşil renk, pi-pi T şekilli bağı(pi-pi T shaped)/ Yığın pi-pi bağı(pi-pi stacked) koyu pembe ve pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir.

### 7.4.6. Curcumin'in ADMET Özellikleri

Çizelge 7.7'de sunula Curcumin'in ADMET özellikleri, bu bileşiğin vücutta nasıl davrandığını anlamak için önemli bir değerlendirme sunmaktadır. Öncelikle, Curcumin'in insan bağırsaklarından etkili bir şekilde emildiğini gösteren pozitif bir değeri (0.9803) vardır, bu da ağız yoluyla alındığında sistemik dolaşıma geçiş yapabileceğini işaret etmektedir. Ancak, Caco-2 testi sonuçları (-0.7658), Curcumin'in bağırsak membranından geçişinin sınırlı olduğunu göstermektedir, bu da bağırsak emiliminin kısıtlı olabileceğini düşündürebilir. Ayrıca, Curcumin'in kan-beyin bariyerini geçme olasılığı düşüktür (0.6250), bu da merkezi sinir sistemine etkili bir şekilde ulaşma olasılığının sınırlı olduğunu gösterir. Bununla birlikte, Curcumin'in ağız yoluyla alındığında etkili bir şekilde emilim sağlayabilmesi olumlu bir bulgudur (0.6000). P-glikoprotein aktivitesini inhibe etmesi (0.5967) P-glikoprotein taşımasını engelleyebileceğini gösterirken, bu bileşiğin CYP enzimlerine substrat olarak hizmet etmediği belirtilmiştir. Ayrıca, Curcumin'in karaciğer toksisitesine neden olma olasılığının düşük olduğu belirlenmiştir (0.9198). Cilt hassasiyeti ve nefrotoksisite potansiyelinin düşük olması da olumlu bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Fizikokimyasal özellikler, Curcumin'in su çözünürlüğünün düşük olduğunu (-3.364 logS) ancak

plazma protein bağlanma oranının orta seviyede olduğunu (%64) ve akut oral toksisitesinin düşük olduğunu (2.147 log(1/(mol/kg))) göstermektedir. Bu sonuçlar, Curcumin'in potansiyel bir terapötik ajan olarak değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken önemli bilgiler sunmaktadır.

Çizelge 7.7. Curcumin'in ADMET Özellikleri

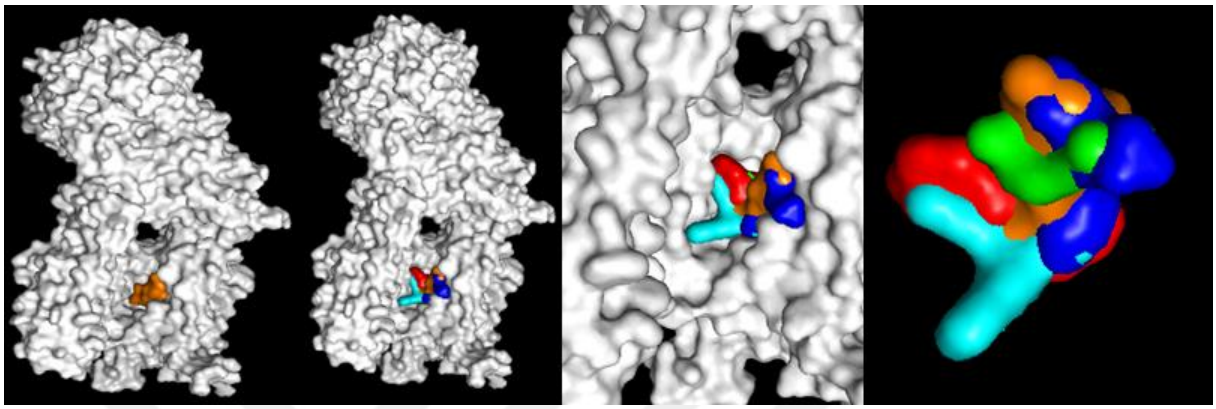
| **ADMET Özellikleri** | **Değer** | **Olasılık** |
|---|---|---|
| İnsan Bağırsak Emilimi | + | 0.9803 |
| Caco-2 | - | 0.7658 |
| Kan beyin bariyeri | - | 0.6250 |
| İnsan oral biyoyararlanımı | + | 0.6000 |
| P-glikoprotein inhibitörü | + | 0.5967 |
| P-glikoprotein substratı | - | 0.9362 |
| CYP3A4 substratı | - | 0.6442 |
| CYP2C9 substratı | - | 0.6120 |
| CYP2D6 substratı | - | 0.7654 |
| CYP3A4 inhibisyonu | - | 0.5392 |
| CYP2C9 inhibisyonu | + | 0.6796 |
| CYP2C19 inhibisyonu | + | 0.8994 |
| CYP2D6 inhibisyonu | + | 0.6715 |
| CYP1A2 inhibisyonu | + | 0.9106 |
| Hepatotoksisite | - | 0.9198 |
| Cilt hassasiyeti | - | 0.8012 |
| Nefrotoksisite | - | 0.7211 |

| **ADMET Özellikleri** | **Değer** | **Birim** |
|---|---|---|
| Su çözünürlüğü | -3.364 | logS |
| Plazma protein bağlanması | 0.64 | 100% |
| Akut oral toksisite | 2.147 | log(1/(mol/kg)) |

### 7.4.7. Γ-sekretaz Ve Asiatik Asit'in Moleküler Kenetlenme Sonuçları

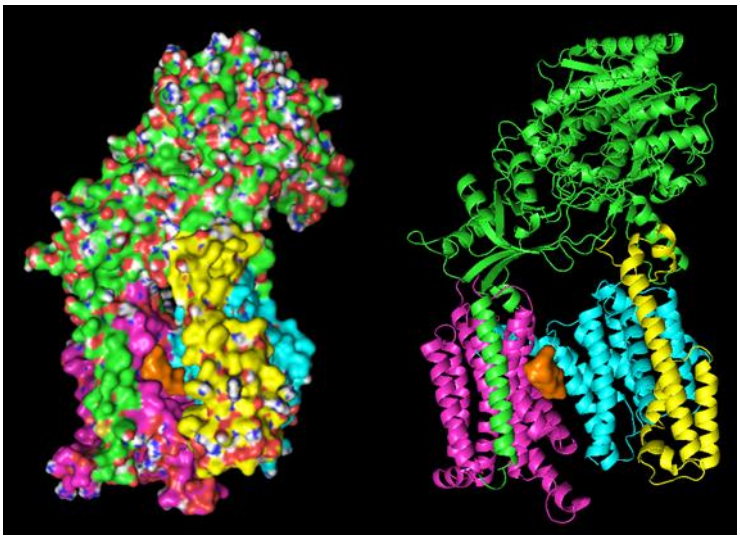
Bitkisel kökenli inhibitör potansiyaline sahip Asiatik Asit'in kimyasal yapısının ve γ-sekretaz ile olan etkileşimlerinin ayrıntılı bir şekilde anlaşılması son derece önemlidir. Bu bağlamda, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962 gibi bilinen inhibitörlerin potansiyellerinin karşılaştırılmasını içeren analizler büyük bir öneme sahiptir. Bu çalışmalar, bu inhibitörlerin etkilerini daha iyi anlamamıza ve potansiyel tedavi yaklaşımlarını daha fazla bilimsel temele

dayandırmamıza yardımcı olabilir. Şekil 7.26'de γ-sekretaz kompleksinin Asiatik Asit(turuncu) ve pozitif kontroller olan EVP-0015962(mavi), Semagacestat(kırmızı), Avagacestat(turkuaz) ve pozitif kontroller ile yakın bağlantı kurduğu gözlemlenen Curcumin (yeşil) gösterilmiştir. Asiatik Asit, Curcumin ve bu inhibitörler arasındaki etkileşimlerin derinlemesine incelenmesi, nörolojik hastalıkların potansiyel tedavileri konusundaki araştırmalara önemli katkılarda bulunabilir.



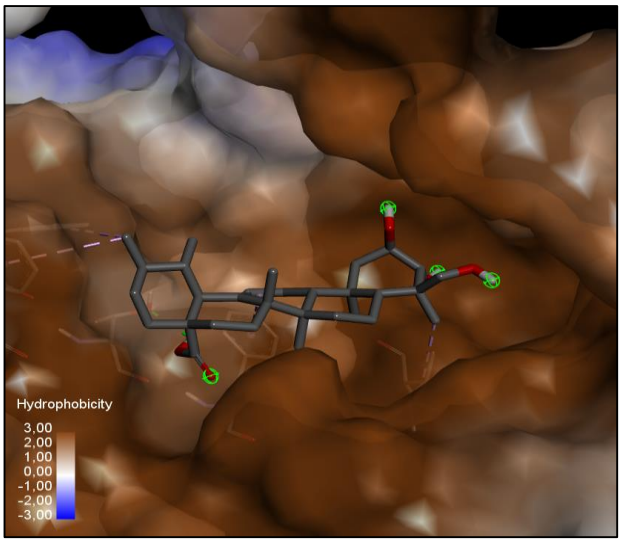
Şekil 7.26. γ-sekretaz kompleksinin Asiatik Asit ile etkileşimi

Şekil 7.26'da sunulan γ-sekretaz kompleksi içerisindeki APH-1A bileşenine Asiatik Asit'in bağlanması, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde potansiyel bir aday molekül olarak Asiatik Asit'in rolünü daha iyi anlamamıza yardımcı olabilecek önemli bir gözlemi temsil eder. Bağlanma açısından, Asiatik Asit'in APH-1A ile etkileşime girmesi, moleküler düzeydeki bu iki bileşiğin kimyasal bağlarını kurduğunu göstermektedir. Bu etkileşim, Asiatik Asit'in γ-sekretaz kompleksi içindeki belirli bölümlerle özgül bir kimyasal bağ oluşturduğunu gösterir. Bu bağlar, inhibitörün moleküler bağlamadaki gücünü ve stabilitesini yansıtır. Özellikle, Asiatik Asit'in APH-1A ile gerçekleştirdiği bu bağlanma, hidrofobik etkileşimler, pi-alkali bağları veya hidrojen bağları gibi kimyasal etkileşim türlerini içerebilir. Bu etkileşimler, Asiatik Asit'in APH-1A ile nasıl etkileşime girdiğini ve hangi kimyasal bağların bu etkileşimlerde kritik bir rol oynadığını aydınlatır. Ancak, Asiatik Asit'in γ-sekretaz kompleksi üzerindeki etkilerini ve biyolojik sistemler üzerindeki tam etkilerini daha ayrıntılı olarak anlamak için daha fazla deneysel çalışma ve analiz gerekmektedir. Bu tür çalışmalar, Asiatik Asit'in nörodejeneratif hastalıkların tedavisindeki potansiyelini daha iyi değerlendirmemize yardımcı olabilir.



Şekil 7.27. γ-sekretaz kompleksinden APH-1A'dan Asiatik Asit bağlanmıştır.

Şekil 7.28'de sunulan APH-1A ile Asiatik Asit arasındaki bağlanma, hidrofobik etkileşimlerin ve yapısal özelliklerin önemli bir rol oynadığı bir kimyasal etkileşimi yansıtmaktadır. Hidrofobiklik açısından, Asiatik Asit'in APH-1A ile gerçekleştirdiği bağlar, hidrofobik etkileşimleri işaret eder. Bu tür etkileşimler, Asiatik Asit'in hidrofobik yapıları APH-1A'nın benzer hidrofobik bölgeleriyle etkileşime girdiğini gösterir. Hidrofobik etkileşimler, moleküler bağlamanın kararlılığını artırabilir. Yapı bakımından, Asiatik Asit'in APH-1A ile bağlanma şekli, moleküler düzeydeki etkileşim mekanizmasını yansıtır. Bu bağlanma, Asiatik Asit'in γ-sekretaz kompleksi ile nasıl etkileşime girdiğini ve inhibitörünün belirli amino asit kalıntıleri veya yapısal bileşenler ile hangi tür kimyasal bağlar kurduğunu açıklar. Yapısal özellikler, bu bağların spesifik ve stabil olduğunu gösterebilir. Ancak, Asiatik Asit'in APH-1A ile gerçekleştirdiği hidrofobik etkileşimlerin ve yapısal bağların biyolojik sistemler üzerindeki tam etkilerini ve potansiyel inhibitör etkinliğini daha iyi anlamak için daha fazla deneysel çalışma gerekmektedir. Bu tür çalışmalar, Asiatik Asit'in Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisine yönelik potansiyel katkısını daha ayrıntılı olarak aydınlatma açısından önemlidir.



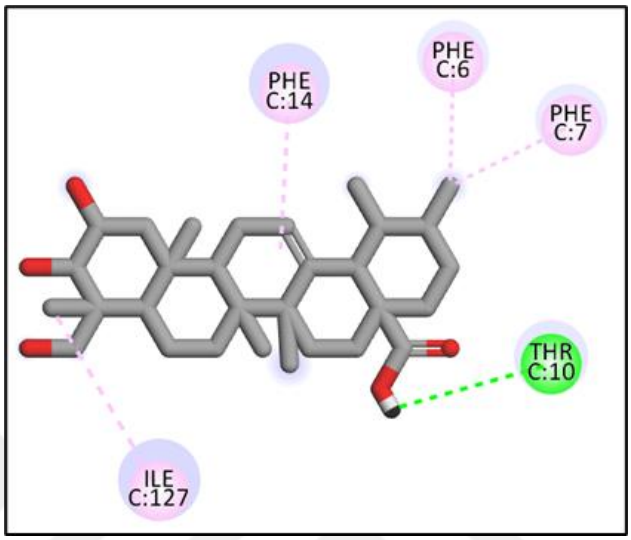
Şekil 7.28. APH-1A ile Asiatik bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir.

Şekil 7.29'daki APH-1A ile Asiatik Asit arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, biyokimyasal süreçlerin düzenlenmesi ve hücresel işlevlerin kontrolü açısından temel bir öneme sahiptir. Bu analiz, potansiyel bir inhibitör molekülün tasarımı ve geliştirilmesi sürecinde hayati bir aşamayı oluşturmaktadır. Ayrıca, moleküler tanıma süreçlerinde belirleyici bir rol oynar ve hücresel sinyal yollarının düzenlenmesi ile hücresel yanıtların koordine edilmesi gibi temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol üstlenir. APH-1A ile Asiatik Asit arasındaki bağ etkileşimlerinin anlaşılması, Asiatik Asit'in γ-sekretaz kompleksi içindeki hedef proteine daha etkili bir şekilde bağlanmasını sağlayarak inhibitörün biyolojik etkisini artırabilir. Bu nedenle, bu etkileşimlerin değerlendirilmesi, ilaç geliştirme sürecinde temel bir adımdır.

*APH-1A ile Asiatik Asit'in Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi*

I. **THR 10 İle Konvansiyonel Hidrojen Bağı:** Asiatik Asit, APH-1A'nın THR 10 amino asidi ile konvansiyonel hidrojen bağı kurar.Bu hidrojen bağı, Asiatik Asit'in hidrofilik (suda çözünür) yapıları ile APH-1A'nın hidrojen bağı yapabilen amino asitleri arasındaki kimyasal etkileşimi temsil eder.Hidrojen bağları, moleküler bağlamanın stabilitesini artırabilir ve protein-inhibitör etkileşimlerinde önemli rol oynar.
II. **PHE 14 İle Pi-Alkali Bağı:** Asiatik Asit, PHE 14 ile pi alkali etkileşimi kurar.Bu etkileşim, Asiatik Asit'in aromatik yapısının (halkalı yapı) PHE 14'ün alkali hidrofobik yapısı ile etkileşimine işaret eder.Pi-Alkali etkileşimleri, hidrofobik etkileşimleri temsil eder ve moleküler bağlamanın kararlılığını artırabilir.
III. **ILE 127 İle Alkali Bağ:** Asiatik Asit, ILE 127 ile alkali bağ kurar.Bu kimyasal bağ, Asiatik Asit'in belirli bir amino asit ile özgül kimyasal etkileşimini gösterir.Alkali bağlar, protein-inhibitör etkileşimlerinde moleküler özgüllüğü ifade eder.

IV. **Pi-Alkali Etkileşimi (PHE 6 ve PHE 7):** Asiatik Asit, PHE 6 ve PHE 7 ile pi-alkali etkileşimleri kurar. Bu etkileşimler, Asiatik Asit'in aromatik halkasının bu iki amino asit kalıntısı ile spesifik pi etkileşimlerini ifade eder.Pi etkileşimleri, moleküler bağlamanın gücünü ve belirginliğini artırabilir. Kimyasal bağlamanın stabilitesini artırabilir.




Şekil 7. 29. γ-sekretaz kompleksinden APH-1A ile bağlanan Asiatik Asit'in bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Hidrojen bağı yeşil renk ve alkali/pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir.

### 7.4.8. Asiatik Asit'in ADMET Özellikleri

Çizelge 7.8'de sunulan Asiatik Asit'in ADMET özellikleri, bu doğal bileşiğin farmakokinetik ve toksikolojik profiline ışık tutmaktadır. İlk olarak, Asiatik Asit'in insan bağırsak emilimi ve kan-beyin bariyeri geçiş olasılığı olumlu sonuçlar göstermektedir. Bu, bileşiğin vücutta etkili bir şekilde dolaşım sistemine girebileceğini ve hatta merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, Caco-2 hücre deneylerinde düşük geçiş oranı ve insan oral biyoyararlanımının zayıf olması, Asiatik Asit'in bağırsak geçişinin sınırlı olduğuna işaret etmektedir. Bu, bileşiğin ağız yoluyla alındığında vücut tarafından yeterince emilmediğini ve bu nedenle biyoyararlanımının düşük olduğunu gösterir. Asiatik Asit'in P-glikoprotein inhibitörü ve substratı olmaması, bu taşıyıcı proteini etkilemediğini ve kendisinin de P-glikoprotein tarafından taşınmadığını gösterir. Benzer şekilde, CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2D6 enzimleri ile olan etkileşiminin olmaması, metabolizma açısından önemli bir etkisi olmadığını göstermektedir. Ayrıca, Asiatik Asit'in akut oral toksisite seviyesinin orta düzeyde olduğu görülmüştür. Bu, yüksek dozlarda dikkatli bir şekilde kullanılması gerektiğini gösterir. Bununla birlikte, hepatotoksisite, cilt hassasiyeti ve nefrotoksisite gibi toksik etkilerin olasılığı düşük seviyededir. Sonuç olarak, Asiatik Asit'in ADMET özellikleri, bu bileşiğin biyolojik etkilerini ve toksikolojik profiline dair önemli ipuçları sunmaktadır.

Çizelge 7.8. Asiatik Asit'in ADMET Özellikleri

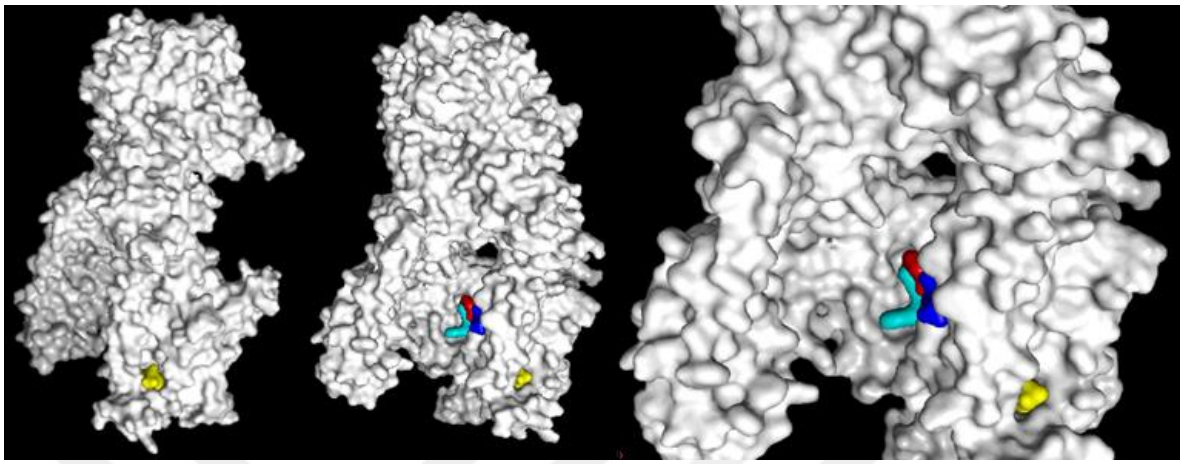
| **ADMET Özellikleri** | Değer | **Olasılık** |
|---|---|---|
| İnsan Bağırsak Emilimi | + | 0.9593 |
| Caco-2 | - | 0.5757 |
| Kan beyin bariyeri | + | 0.6250 |
| İnsan oral biyoyararlanımı | - | 0.5143 |
| P-glikoprotein inhibitörü | - | 0.8263 |
| P-glikoprotein substratı | - | 0.6334 |
| CYP3A4 substratı | + | 0.6651 |
| CYP2C9 substratı | - | 0.8196 |
| CYP2D6 substratı | - | 0.8603 |
| CYP3A4 inhibisyonu | - | 0.8895 |
| CYP2C9 inhibisyonu | - | 0.9070 |
| CYP2C19 inhibisyonu | - | 0.9025 |
| CYP2D6 inhibisyonu | - | 0.9444 |
| CYP1A2 inhibisyonu | - | 0.9045 |
| Hepatotoksisite | - | 0.6644 |
| Cilt hassasiyeti | - | 0.8957 |
| Nefrotoksisite | + | 0.5052 |

| **ADMET Özellikleri** | Değer | **Birim** |
|---|---|---|
| Su çözünürlüğü | -3.6 | logS |
| Plazma protein bağlanması | 0.671 | 100% |
| Akut oral toksisite | 1.596 | log(1/(mol/kg)) |

### 7.4.9. Γ-sekretaz ve Rozmarinik Asit'in Moleküler Kenetlenme Sonuçları

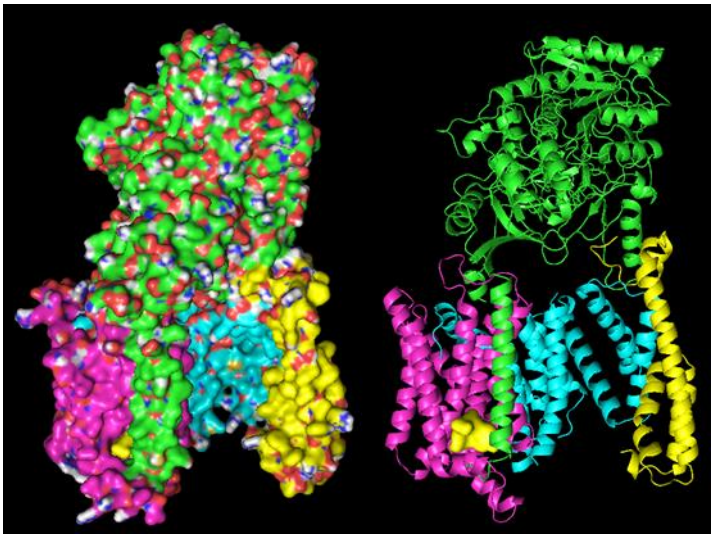
Bitkisel kökenli inhibitör potansiyeline sahip Rozmarinik Asit 'in yapısının ve γ-sekretaz ile olan etkileşimlerinin ayrıntılı bir şekilde araştırılması son derece önemlidir. Bu bağlamda, bilinen inhibitörlerden Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962 gibi moleküllerin inhibitör potansiyellerinin karşılaştırmalı analizi büyük bir önem taşımaktadır. Şekil 7.30'da sunulan γ-sekretaz kompleksinin Rozmarinik Asit(sarı) ve pozitif kontroller olan EVP-0015962(mavi), Semagacestat(kırmızı), Avagacestat(turkuaz) ve pozitif kontroller ile yakınlıkları gösterilmiştir. Yakınlıkları bakımından incelendiğinde uzak bölgelere bağlandığı gözlemlenmiştir. Bu analizler, bu inhibitörlerin γ-sekretaz ile etkileşimlerini, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisi üzerindeki etkilerini ve potansiyel terapötik uygulamalarını daha iyi anlamamıza katkı

sağlayabilir. Bu nedenle, bitkisel kökenli inhibitörlerin ve bu kimyasal bileşiklerin farmakolojik etkilerinin araştırılması, gelecekteki tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli bir katkı sağlayabilir.



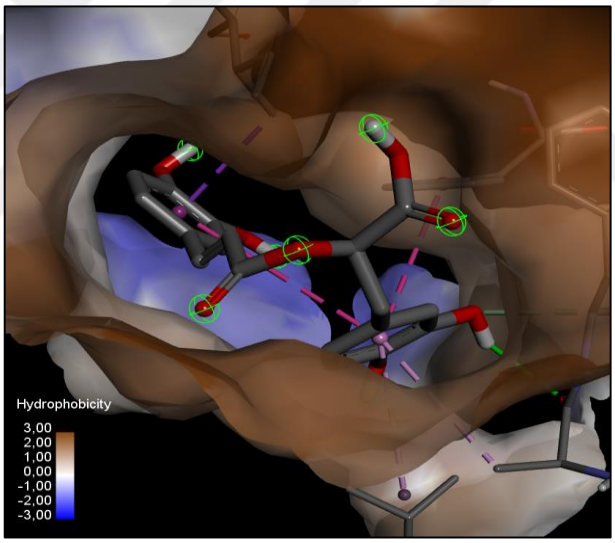
Şekil 7.30. γ-sekretaz kompleksinin Rozmarinik Asit(sarı) ile etkileşimi

Rozmarinik Asit γ-sekretaz kompleksindeki APH-1A ve Nicastrin ile bağlandığı bölge Şekil 7.31'de gösterilmektedir. Bu tür bir bağlanma, Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilen amiloid beta peptidinin üretimini düzenleyen γ-sekretaz enziminin etkisini modüle etme potansiyelini taşımaktadır. Rozmarinik Asit'in bu bağlanma yeteneği, γ-sekretaz inhibitörü olarak potansiyel bir aday olabileceğini işaret edebilir. Ancak, bu sonuçların daha fazla moleküler analiz ve klinik araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Rozmarinik Asit'in γ-sekretaz kompleksi ile etkileşim mekanizmaları daha ayrıntılı olarak incelenmeli ve bu bileşiğin Alzheimer hastalığının tedavisindeki potansiyeli daha fazla araştırılmalıdır.



Şekil 7.31. γ-sekretaz kompleksinden APH-1A ve Nicastrin'e Rozmarinik Asit ile bağlanmıştır.

Hidrofobiklik ve yapı bakımından Rozmarinik Asit'in γ-sekretaz kompleksi içinde APH-1A ve Nicastrin ile bağlanması oldukça önemlidir. Şekil 7.32'de sunulan bu bağlanma, Rozmarinik Asit'in γ-sekretaz kompleksi içindeki hidrofobik etkileşimler açısından dikkate değer bir rol oynadığını göstermektedir. Hidrofobiklik açısından, Rozmarinik Asit'in γ-sekretaz kompleksi ile bu bileşenlere bağlanma yeteneği, hidrofobik etkileşimlerin önemli bir bileşenini yansıtmaktadır. Bu tür etkileşimler, Rozmarinik Asit'in APH-1A ve Nicastrin ile hidrofobik yapılar arasındaki kimyasal bağları kurduğunu ve bu bağların moleküler etkileşimlerde kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Hidrofobik etkileşimler, moleküller arasındaki çekici kuvvetleri artırarak bağlanma stabilitesini artırabilir. Yapı bakımından, Rozmarinik Asit'in γ-sekretaz kompleksi içindeki bu bileşenlere bağlanma şekli, inhibitörün moleküler yapısının özelliğini yansıtmaktadır. Özellikle, bu bağlanma, Rozmarinik Asit'in γ-sekretaz kompleksi ile nasıl etkileşime girdiğini ve inhibitörünün belirli amino asit kalıntıleri veya bileşenler ile hangi tür kimyasal bağlar kurduğunu açıklar. Bu tür yapısal analizler, Rozmarinik Asit'in γ-sekretaz inhibitörü olarak potansiyel etkinliğini ve etkileşim mekanizmasını daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.




Şekil 7.32. γ-sekretaz ve Rozmarinik Asit bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir.

Şekil 7.33'de sunulan Nicastrin ile Rozmarinik Asit arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, biyokimyasal süreçlerin düzenlenmesi ve hücresel işlevlerin kontrolü açısından temel bir öneme sahiptir. Bu analiz, potansiyel bir inhibitör molekülün tasarımı ve geliştirilmesi sürecinde hayati bir aşamadır. Ayrıca, moleküler tanıma süreçlerinde belirleyici bir rol oynar ve hücresel sinyal yollarının düzenlenmesi ile hücresel yanıtların koordine edilmesi gibi temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Nicastrin ile Rozmarinik Asit arasındaki bağ etkileşimlerinin anlaşılması, Rozmarinik Asit'in γ-sekretaz kompleksi içindeki hedef proteine daha etkili bir şekilde bağlanmasını sağlayarak inhibitörün biyolojik etkisini artırabilir. Bu nedenle, bu etkileşimlerin değerlendirilmesi, ilaç geliştirme sürecinde temel bir adımdır.

*Nicastrin ile Rozmarinik Asit'in Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi*

I. **Pi-Sigma Bağı (ILE 690 ile):** Rozmarinik Asit'in ILE 690 ile kurduğu pi-sigma bağı, iki molekül arasındaki kimyasal etkileşimin tipik bir örneğidir. Bu tür bağlar, aromatik halkaların (PHE 698) karbon atomları ile doymuş bir karbon (ILE 690) arasındaki etkileşimleri ifade eder. Bu bağ, iki molekül arasındaki çekici kuvveti artırabilir ve bağlanmanın stabilitesini artırabilir.

II. **Pi-Hidrofobik Bağı (PHE 698 ile):** Rozmarinik Asit'in PHE 698 ile kurduğu pi-hidrofobik bağı, aromatik halkaların (PHE 698) yüzeylerinin birbirine yaklaşarak hidrofobik çekirdeklerin etkileşimini yansıtır. Bu tür bağlar, hidrofobik etkileşimlerin moleküler bağlanma sürecinde önemli bir rol oynayabileceğini gösterir.

Şekil 7.33'de sunulan APH-1A ile Rozmarinik Asit arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, biyokimyasal süreçlerin düzenlenmesi ve hücresel işlevlerin kontrolü açısından temel bir öneme sahiptir. Bu analiz, potansiyel bir inhibitör molekülün tasarımı ve geliştirilmesi sürecinde hayati bir aşamadır. Ayrıca, moleküler tanıma süreçlerinde belirleyici bir rol oynar ve hücresel sinyal yollarının düzenlenmesi ile hücresel yanıtların koordine edilmesi gibi temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol üstlenir. APH-1A ile Rozmarinik Asit arasındaki bağ etkileşimlerinin anlaşılması, Rozmarinik Asit'in γ-sekretaz kompleksi içindeki hedef proteine daha etkili bir şekilde bağlanmasını sağlayarak inhibitörün biyolojik etkisini artırabilir. Bu nedenle, bu etkileşimlerin değerlendirilmesi, ilaç geliştirme sürecinde temel bir adımdır.

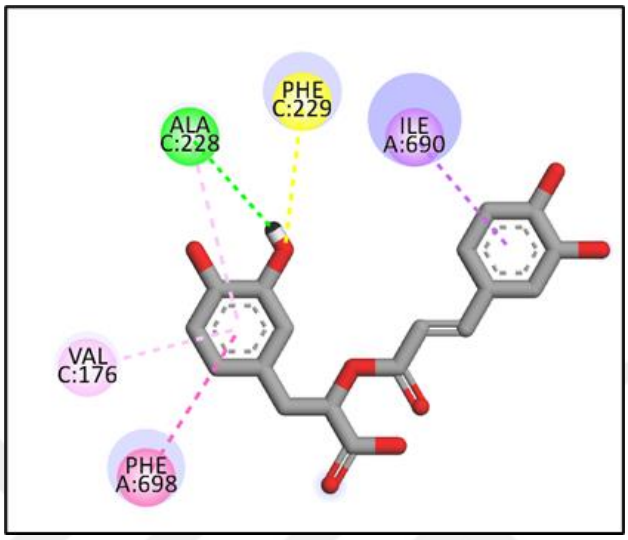
*APH-1A ile Rozmarinik Asit'in Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi*

I. **Konvansiyonel Hidrojen Bağı (ALA 228 ile):** Rozmarinik Asit'in ALA 228 ile kurduğu konvansiyonel hidrojen bağı, bir hidrojen atomunun (H) iki elektron çifti arasında paylaşılmasıyla oluşan tipik bir hidrojen bağıdır. Bu bağ, Rozmarinik Asit'in ALA 228 ile moleküler düzeyde nasıl etkileşime girdiğini göstermektedir.

II. **Karbon-Hidrojen Bağı (PHE 229 ile):** Rozmarinik Asit'in PHE 229 ile kurduğu karbon-hidrojen bağı, hidrojen atomunun aromatik karbon atomuna yaklaşarak etkileşimde bulunması anlamına gelir. Bu tür bağlar, hidrofobik etkileşimleri yansıtarak iki molekül arasındaki kimyasal etkileşimi gösterir.

III. **Pi-Alkali Bağı (VAL 176 ile):** Rozmarinik Asit'in VAL 176 ile kurduğu pi-alkali bağı, aromatik halkanın (Rozmarinik Asit) pi elektron bulutunun, VAL 176'nın alkali atomlarıyla etkileşmesini ifade eder. Bu tür bağlar, aromatik halkanın elektron yoğunluğunun, alkali atomları ile paylaşılmasını içerir.

IV. **Pi-Alkali Bağı (ALA 228 ile):** Rozmarinik Asit'in ALA 228 ile kurduğu pi-alkali bağı da, benzer şekilde, aromatik halkanın pi elektron bulutunun, ALA 228'nin alkali atomlarıyla etkileşmesini gösterir. Her iki etkileşim de Rozmarinik Asit'in γ-sekretaz kompleksi içindeki APH-1A ile bağlanma mekanizmasını açıklar.




Şekil 7.33. γ-sekretaz kompleksinden APH-1A ve Nicastrin ile bağlanan Rozmarinik Asit'in bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Konvansiyonel Hidrojen bağı yeşil renk, Yığın pi-pi bağı(pi-pi stacked) koyu pembe, pi sigma bağı mor, Karbon Hidrojen bağı sarı ve pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir.

### 7.4.10. Rozmarinik Asit'in ADMET Özellikleri

Çizelge 7.9'da sunulan Rozmarinik Asit'in ADMET özellikleri, bu doğal bileşiğin farmakokinetik ve toksikolojik profiline dair önemli bilgiler sunmaktadır. İlk olarak, Rozmarinik Asit'in insan bağırsak emilimi olumlu bir sonuç göstermektedir. Bu, bileşiğin oral alındığında vücut tarafından etkili bir şekilde emildiğini ve dolayısıyla biyoyararlanımının olası olduğunu işaret etmektedir. Caco-2 hücre geçirgenlik testi sonuçları, Rozmarinik Asit'in bağırsak geçişinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu durum, Rozmarinik Asit'in bağırsak bariyerini aşma yeteneğinin sınırlı olduğunu ve bu nedenle emiliminin kısmen sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Kan-beyin bariyeri geçiş olasılığının düşük olması, Rozmarinik Asit'in merkezi sinir sistemi üzerinde doğrudan etkiler gösterme ihtimalinin düşük olduğunu işaret eder. P-glikoprotein inhibitörü ve substratı olmaması, Rozmarinik Asit'in bu taşıyıcı proteini etkilemediğini ve kendisinin de P-glikoprotein tarafından taşınmadığını gösterir. CYP enzim substratları olmaması, Rozmarinik Asit'in bu enzimler aracılığıyla hızla metabolize edilmediğini işaret eder. Yüksek plazma protein bağlanması, RA'nın dolaşım sisteminde serbest formda bulunma miktarının sınırlı olduğunu gösterir. Bu, dolaşım sisteminden doku hücrelerine geçişinin kısmen sınırlı olduğu anlamına gelebilir. Akut oral toksisite seviyesinin orta düzeyde olması, yüksek dozlarda dikkatli kullanım gerekliliğini gösterir. Bununla birlikte, hepatotoksisite, cilt hassasiyeti ve nefrotoksisite gibi olumsuz etkilerin olasılığının düşük

olması, bu Rozmarinik Asit'in yönden potansiyel risklerinin sınırlı olduğunu gösterir. Sonuç olarak, Rozmarinik Asit'in ADMET özellikleri, bileşiğin farmakokinetik özelliklerini ve toksikolojik profiline dair önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu bilgiler, RA'nın klinik uygulamalarda potansiyel etkilerini ve yan etkilerini değerlendirmek için temel oluşturabilir; ancak, klinik çalışmalarla değerlendirmeleri önemlidir.

Çizelge 7.9. Rozmarinik Asit'in ADMET Özellikleri

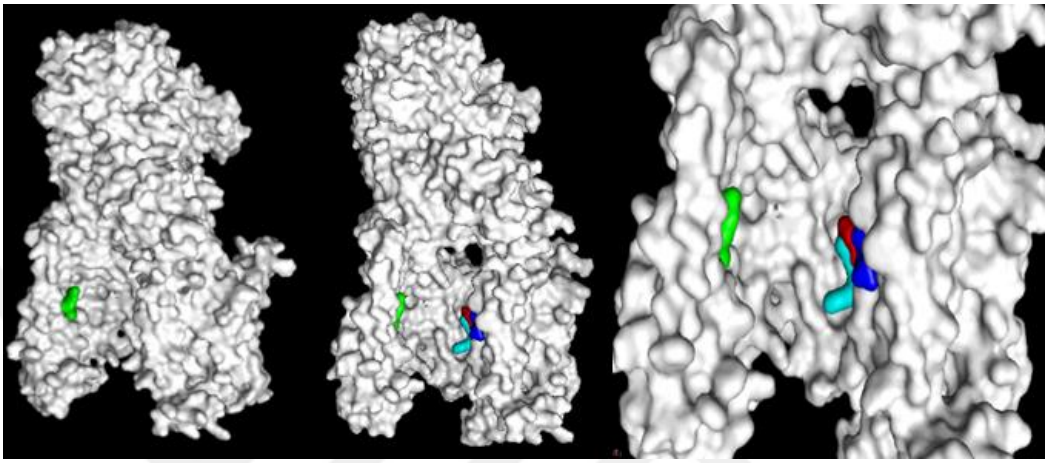
| **ADMET Özellikleri** | **Değer** | **Olasılık** |
|---|---|---|
| İnsan Bağırsak Emilimi | + | 0.8756 |
| Caco-2 | - | 0.9373 |
| Kan beyin bariyeri | - | 0.5500 |
| İnsan oral biyoyararlanımı | - | 0.7000 |
| P-glikoprotein inhibitörü | - | 0.8529 |
| P-glikoprotein substratı | - | 0.9340 |
| CYP3A4 substratı | - | 0.5802 |
| CYP2C9 substratı | - | 0.5979 |
| CYP2D6 substratı | - | 0.8612 |
| CYP3A4 inhibisyonu | - | 0.8309 |
| CYP2C9 inhibisyonu | - | 0.8754 |
| CYP2C19 inhibisyonu | - | 0.9026 |
| CYP2D6 inhibisyonu | - | 0.9231 |
| CYP1A2 inhibisyonu | - | 0.6279 |
| Hepatotoksisite | - | 0.6250 |
| Cilt hassasiyeti | - | 0.5655 |
| Nefrotoksisite | - | 0.8974 |

| **ADMET Özellikleri** | **Değer** | **Birim** |
|---|---|---|
| Su çözünürlüğü | -3.205 | logS |
| Plazma protein bağlanması | 1.052 | 100% |
| Akut oral toksisite | 1.731 | log(1/(mol/kg)) |

### 7.4.11. Γ-sekretaz ve Huperzine A'nın Moleküler Kenetlenme Sonuçları

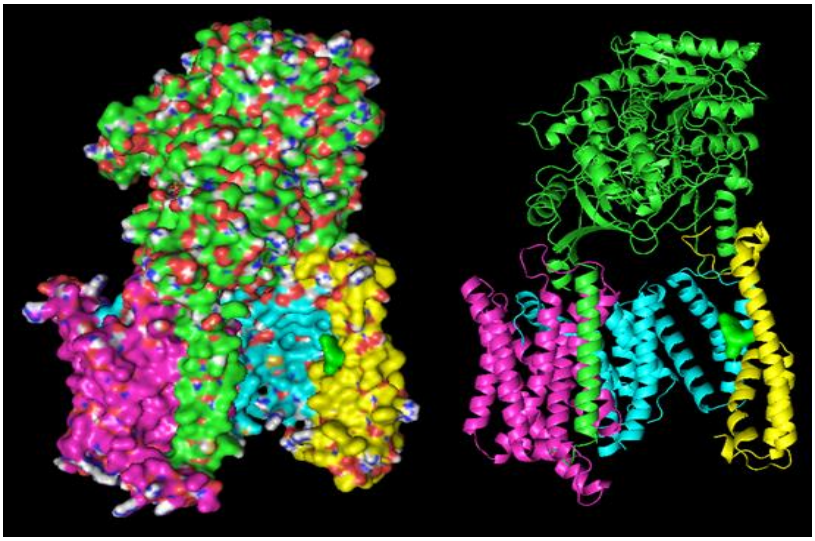
Bitkisel kökenli inhibitör olma potansiyeline sahip Huperzine-A 'ın kimyasal yapısının ve γ-sekretaz ile olan etkileşimlerinin derinlemesine anlaşılması büyük bir öneme sahiptir. Bu bağlamda, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962 gibi bilinen inhibitör moleküllerinin inhibitör

potansiyellerini karşılaştıran analizler gereklilik arz etmektedir. Şekil 7.34'de γ-sekretaz kompleksinin Huperzine-A(yeşil) ve pozitif kontroller olan EVP-0015962(mavi), Semagacestat(kırmızı), Avagacestat(turkuaz) yakınlıkları gösterilmiştir. Yakınlıkları bakımından incelendiğinde pozitif kontrollere nazaran uzak noktalara bağlanmasına rağmen halen potansiyel inhibitör rolünün olabileceği göz ardı edilmemelidir. Bu çalışmalar, bu inhibitörlerin etkilerini daha iyi anlamamıza ve potansiyel tedavi stratejilerini geliştirmemize yardımcı olabilir.



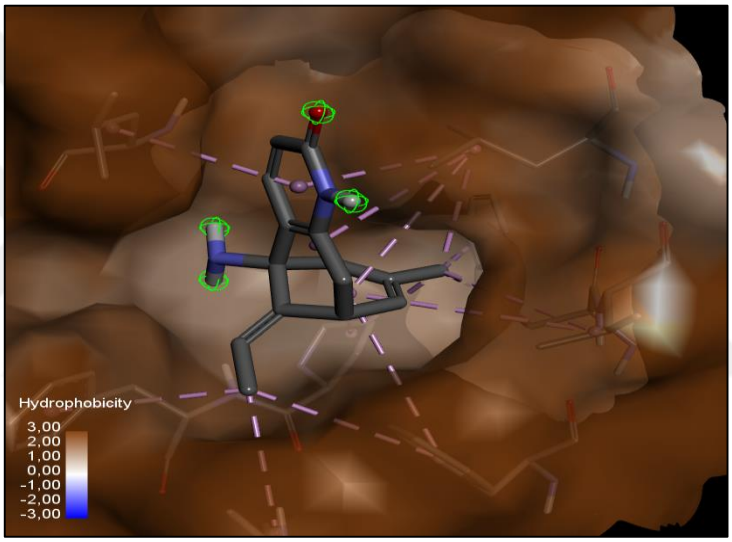
Şekil 7.34. γ-sekretaz kompleksinin Huperzine-A(yeşil) ile etkileşimi

Şekil 7.35'de γ-sekretaz kompleksinin PEN-2 ve Presenilin-1 bileşenlerine Huperzine-A adlı bileşiğin bağlandığını göstermektedir. Huperzine-A, γ-sekretaz kompleksi ile bu iki bileşen arasında kimyasal etkileşimler kurarak bağlanmıştır. Huperzine-A'nın bu bağlanma yeteneği, γ-sekretaz kompleksi üzerinde potansiyel bir inhibisyon etkisi yaratabilir. Presenilin-1 ve PEN-2, γ-Sekreta kompleksinin kritik bileşenleridir ve bu bileşenlere bağlanarak kompleksin aktivitesini modüle etmek, Alzheimer hastalığı tedavisi açısından önemli bir strateji olabilir. Bu bağlamda, Huperzine-A'nın γ-sekretaz inhibitörü olarak potansiyel bir aday olabileceği düşünülebilir.



Şekil 7.35. γ-sekretaz kompleksinden PEN-2 ve Preselin-1'e Huperzine-A bağlanmıştır.

Şekil 7.36’de sunulan Huperzine-A'nın γ-sekretaz kompleksine bağlanması, hidrofobik etkileşimlerin önemli bir bileşenini temsil etmektedir. Bu etkileşimler, Huperzine-A'nın moleküler yapısının γ-sekretaz kompleksi içindeki hedeflere uyum sağlamasına olanak tanır. Özellikle, bu bağlanma modeli, Huperzine-A'nın bileşenler arasında hidrofobik gruplar aracılığıyla etkileşimde bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca, bu bağlanma paterni, Huperzine-A'nın γ-sekretaz kompleksinin PEN-2 ve Presenilin-1 bileşenleri ile belirli amino asit kalıntıları arasında kurduğu kimyasal bağların özelliklerini yansıtmaktadır. Bu bağlamda, Huperzine-A'nın hidrofobiklik ve yapısal yönlerinin, γ-sekretaz kompleksinin aktivitesi üzerindeki potansiyel etkilerini daha iyi anlamamıza olanak tanır. Bu sonuçlar, Alzheimer hastalığının tedavisi için Huperzine-A'nın terapötik potansiyelini değerlendirmek için daha fazla deneysel çalışma ve moleküler analizin gerekli olduğunu göstermektedir.



Şekil 7.36. γ-sekretaz ve Huperzine-A'nın bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir

Şekil 7.37’de sunulan PEN-2 ile Huperzine-A arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, biyokimyasal süreçlerin düzenlenmesi ve hücresel işlevlerin kontrolü açısından temel bir öneme sahiptir. Bu değerlendirme, potansiyel bir inhibitör molekülün tasarımı ve geliştirilmesi sürecinde hayati bir aşamadır. Ayrıca, moleküler tanıma süreçlerinde belirleyici bir rol oynar ve hücresel sinyal yollarının düzenlenmesi ile hücresel yanıtların koordine edilmesi gibi temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. PEN-2 ile Huperzine-A arasındaki bağ etkileşimlerinin anlaşılması, Huperzine-A'ın γ-sekretaz kompleksi içindeki hedef proteine daha etkili bir şekilde bağlanmasını sağlayarak inhibitörün biyolojik etkisini artırabilir. Bu nedenle, bu etkileşimlerin değerlendirilmesi, ilaç geliştirme sürecinde temel bir adımdır.

I. **PHE 28 ile Pi-Alkali Bağ:** Huperzine-A'nın PEN-2yapısındaki PHE 28 ile kurduğu pi-alkali etkileşim, Huperzine-A'nın PEN-2'ye belirli bir konformasyonla bağlandığını gösterir. Bu bağ, kompleksin stabilitesini artırarak γ-sekretaz kompleksinin aktivitesini etkileyebilir.

II. **PHE 64 ile Pi-Alkali Bağ:** Huperzine-A'nın PEN-2yapısındaki PHE 64 ile kurduğu iki adet pi-alkali etkileşimi, PEN-2'nin Huperzine-A ile belirli bir bağlanma konformasyonunu benimsemesini sağlar. Bu etkileşimler, Huperzine-A'nın PEN-2ile özgül bir şekilde etkileşime girmesini sağlayarak kompleksin stabilitesini artırır.

III. **LEU 31 ile Alkali Hidrofobik Bağ:** Huperzine-A'nın PEN-2yapısındaki LEU 31 ile kurduğu bir adet alkali hidrofobik etkileşim, LEU 31'in Huperzine-A'ya karşı belirli bir konformasyon almasını sağlar. Bu etkileşim, PEN-2'nin Huperzine-A'ya spesifik bir şekilde bağlanmasını destekler.

IV. **VAL 68 ile Alkali Hidrofobik Bağ:** Huperzine-A'nın PEN-2yapısındaki VAL 68 ile kurduğu iki adet alkali hidrofobik etkileşim, VAL 68'in Huperzine-A'ya karşı belirli bir konformasyon almasını sağlar. Bu etkileşimler, Huperzine-A'nın PEN-2ile etkileşime girmesini ve kompleksin stabilitesini artırmasını destekler.

V. **PRO 27 ile Alkali Hidrofobik Bağ:** Huperzine-A'nın PEN-2yapısındaki PRO 27 ile kurduğu iki adet alkali hidrofobik etkileşim, PRO 27'in Huperzine-A'ya karşı belirli bir konformasyon almasını sağlar. Bu etkileşimler, PEN-2'nin Huperzine-A ile spesifik bir bağ oluşturmasını destekler.

VI. **TRP 67 ile Pi-Alkali Bağ:** Huperzine-A'nın PEN-2yapısındaki TRP 67 ile kurduğu bir adet pi-alkali etkileşimi, bu iki bileşen arasında spesifik bir bağ oluşturmasını sağlar. Bu etkileşim, kompleksin stabilitesini artırarak γ-sekretaz kompleksinin aktivitesini düzenleyebilir.

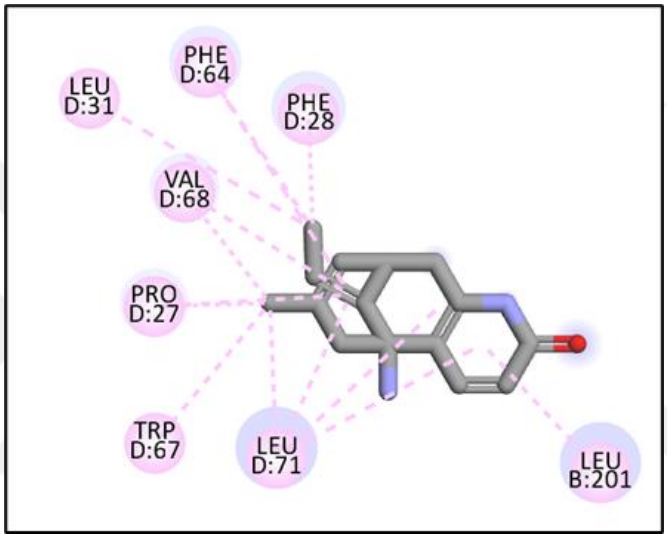
VII. **LEU 71 ile Alkali Hidrofobik Bağ:** Huperzine-A'nın PEN-2yapısındaki LEU 71 ile kurduğu üç adet alkali ve bir adet pi-alkali etkileşimi, LEU 71'in Huperzine-A'ya karşı belirli bir konformasyon almasını sağlar. Bu etkileşimler, PEN-2'nin Huperzine-A ile spesifik bir bağ oluşturmasını destekler.

Şekil 7.37’de sunulan Presenilin-1 ile Huperzine-A arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, biyokimyasal süreçlerin düzenlenmesi ve hücresel işlevlerin kontrolü açısından temel bir öneme sahiptir. Bu değerlendirme, potansiyel bir inhibitör molekülün tasarımı ve geliştirilmesi sürecinde hayati bir aşamadır. Ayrıca, moleküler tanıma süreçlerinde belirleyici bir rol oynar ve hücresel sinyal yollarının düzenlenmesi ile hücresel yanıtların koordine edilmesi gibi temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol üstlenir. Presenilin-1 ile Huperzine-A arasındaki

bağ etkileşimlerinin anlaşılması, Huperzine-A'ın γ-sekretaz kompleksi içindeki hedef proteine daha etkili bir şekilde bağlanmasını sağlayarak inhibitörün biyolojik etkisini artırabilir. Bu nedenle, bu etkileşimlerin değerlendirilmesi, ilaç geliştirme sürecinde temel bir adımdır.

*Presenilin-1 ile Huperzine-A'nın Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi*

I. **Pi-Alkali Etkileşim:** Huperzine-A'nın LEU 201 ile pi-alkali etkileşimi, iki bileşen arasında özgül bir bağ oluşturur. Bu tür etkileşimler, moleküler düzeyde stabilite sağlar ve protein-ligand kompleksinin belli bir konformasyonunu korumasına yardımcı olur.




Şekil 7.37. γ-sekretaz kompleksinden PEN-2ve Presenilin-1 ile bağlanan Huperzine A'in bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Alkali/pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir.

### 7.4.12. Huperzine A'nın ADMET Özellikleri

Çizelge 7.10'da Huperzine-A, potansiyel bir terapötik ajan olarak değerlendirilmekte olan doğal bir bileşiktir. Yapılan ADMET analizi, bu bileşiğin farmakokinetik ve toksikolojik profiline dair önemli bilgiler sunmaktadır. Öncelikle, insan bağırsak emiliminin yüksek olması, Huperzine-A'nın oral yolla alındığında etkili bir şekilde emildiğini göstermektedir. Bu, bileşiğin biyoyararlanımının olası olduğunu işaret etmektedir. Ancak Caco-2 hücre geçirgenlik testi sonuçları, Huperzine-A'nın bağırsak geçişinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu, bağırsak bariyerini geçmedeki zorlukları ve dolayısıyla emiliminin kısmen sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Kan beyin bariyerini geçme olasılığının yüksek olması, Huperzine-A'nın merkezi sinir sistemi üzerindeki potansiyel etkilerini gösterme ihtimalini artırır. Bu, nörolojik etkilerin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Ayrıca P-glikoprotein inhibitörü olmaması ve substratı olmaması, bu taşıyıcı proteinin etkilenmediğini ve Huperzine-A'nın P-glikoprotein tarafından taşınmadığını gösterir. Bununla birlikte, CYP3A4 ve CYP2C9 enzimlerine substrat olması, Huperzine-A'nın bu enzimler tarafından

metabolize edilebileceğini işaret eder. Huperzine-A'nın plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlanması, dolaşım sisteminde serbest formda bulunma miktarının sınırlı olduğunu gösterir. Bu, doku dağılımının kısıtlandığı anlamına gelebilir. Huperzine-A'nın ADMET profili, bileşiğin potansiyel terapötik etkilerini ve olası risklerini değerlendirmek için önemli bir temel oluşturmaktadır. Ancak, klinik uygulamaların dikkate alınması önemlidir.

Çizelge 7.10. Huperzine A'nın ADMET Özellikleri

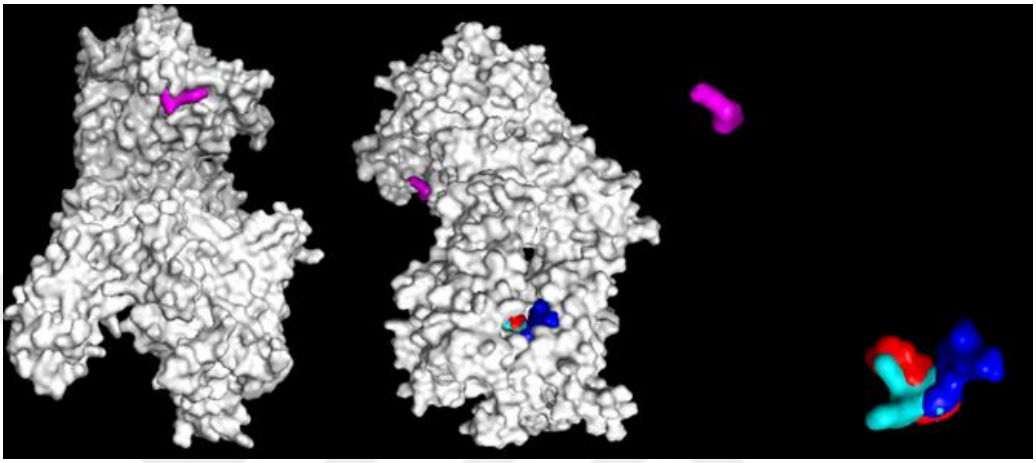
| **ADMET Özellikleri** | **Değer** | **Olasılık** |
|---|---|---|
| İnsan Bağırsak Emilimi | + | 0.9934 |
| Caco-2 | - | 0.7043 |
| Kan beyin bariyeri | + | 0.8000 |
| İnsan oral biyoyararlanımı | + | 0.5714 |
| P-glikoprotein inhibitörü | - | 0.9420 |
| P-glikoprotein substratı | - | 0.6904 |
| CYP3A4 substratı | + | 0.5429 |
| CYP2C9 substratı | - | 0.7905 |
| CYP2D6 substratı | - | 0.8194 |
| CYP3A4 inhibisyonu | - | 0.8310 |
| CYP2C9 inhibisyonu | + | 0.6166 |
| CYP2C19 inhibisyonu | + | 0.5397 |
| CYP2D6 inhibisyonu | - | 0.7873 |
| CYP1A2 inhibisyonu | + | 0.5759 |
| Hepatotoksisite | + | 0.5356 |
| Cilt hassasiyeti | - | 0.8199 |
| Nefrotoksisite | + | 0.4770 |

| **ADMET Özellikleri** | **Değer** | **Birim** |
|---|---|---|
| Su çözünürlüğü | -2.764 | logS |
| Plazma protein bağlanması | 0.977 | 100% |
| Akut oral toksisite | 3.502 | log(1/(mol/kg)) |

### 7.4.13. Γ-sekretaz Ve Resveratrol'ün Moleküler Kenetlenme Sonuçları

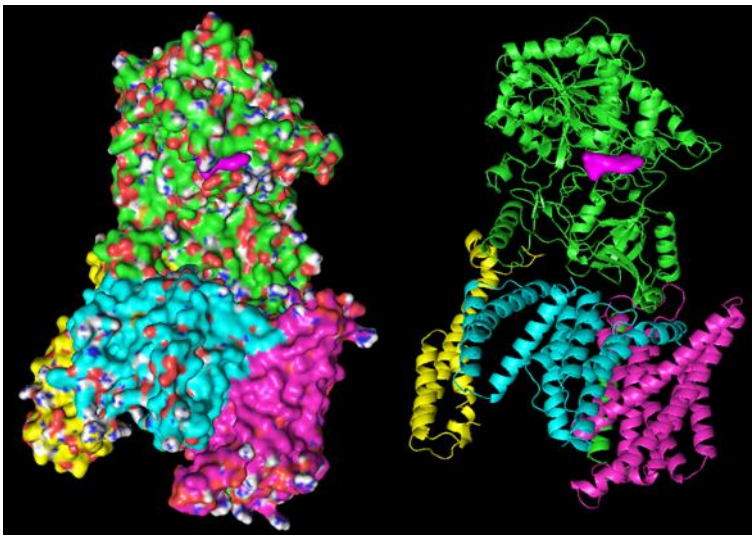
Bitkisel kökenli potansiyel inhibitör Resveratrol'ün kimyasal yapısının ve γ-sekretaz ile olan etkileşimlerinin ayrıntılı bir şekilde anlaşılması son derece önemlidir. Bu bağlamda, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962 gibi bilinen inhibitörlerin potansiyellerinin karşılaştırılmasını içeren

analizler büyük bir öneme sahiptir. Şekil 7.38'de γ-sekretaz kompleksinin Resveratrol (mor) ve pozitif kontroller olan EVP-0015962(mavi), Semagacestat(kırmızı), Avagacestat(turkuaz) yakınlıkları gösterilmiştir. Bu çalışmalar, bu inhibitörlerin etkilerini daha iyi anlamamıza ve potansiyel tedavi yaklaşımlarını daha fazla bilimsel temele dayandırmamıza yardımcı olabilir. Curcumin ve bu inhibitörler arasındaki etkileşimlerin derinlemesine incelenmesi, nörolojik hastalıkların potansiyel tedavileri konusundaki araştırmalara önemli katkılarda bulunabilir.



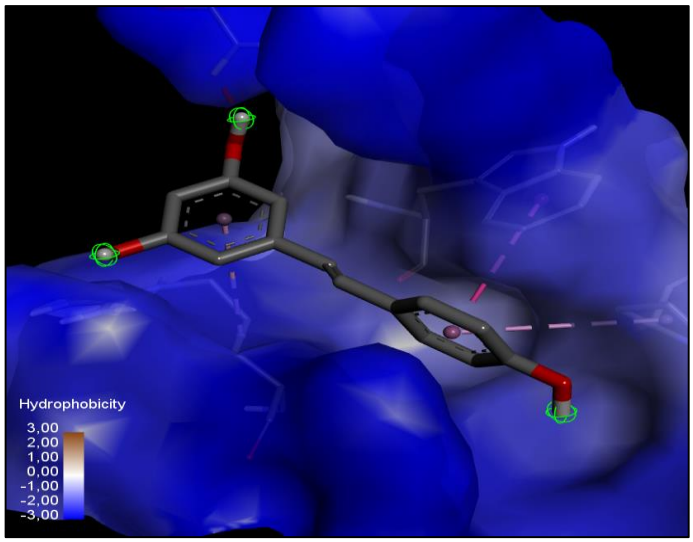
Şekil 7.38. γ-sekretaz kompleksinin Resveratrol (mor) ile etkileşimi

Şekil 7.39'da γ-sekretaz kompleksinden Nicastrin ile Resveratrol bağlandığı bölge gösterilmiştir. Resveratrol'ün γ-sekretaz kompleksi içindeki Nicastrin'e bağlanabilmesi, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif rahatsızlıkların potansiyel tedavi yöntemlerine yeni bir bakış açısı sunabilir. Bu bağlanma, Resveratrol'ün γ-sekretaz aktivitesini modüle etme potansiyelini işaret edebilir. Bununla birlikte, bu bulgu daha fazla deneysel çalışma ve klinik araştırma ile doğrulanmalıdır. Ayrıca, Resveratrol'ün diğer γ-sekretaz kompleksi bileşenleri ile etkileşimi ve bu etkileşimlerin biyolojik sonuçları daha ayrıntılı olarak incelenmelidir. Bu çalışma, nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için potansiyel bir yol olarak doğal bileşenlerin kullanımını araştıran önemli bir adımdır.



Şekil 7.39. γ-sekretaz kompleksinden Nicastrin ile Resveratrol bağlanmıştır.

Şekil 7.40'da sunulan Resveratrol'ün γ-sekretaz kompleksi içindeki Nicastrin ile bağlanması, hem hidrofobik etkileşimler hem de moleküler yapı açısından incelenmesi önemlidir. Hidrofobik etkileşimler bağlamında, Resveratrol'ün Nicastrin ile etkileşimi, moleküller arasındaki stabil bağların oluşumunda kritik bir rol oynayan hidrofobik etkileşimleri vurgular. Bu etkileşimlerin doğası ve gücü, bağlantının termodinamik stabilitesini belirler. Moleküler yapı perspektifinden, Resveratrol'ün γ-sekretaz kompleksi ile etkileşimi, bu bileşiğin Nicastrin ile özgül kimyasal bağlar kurma kabiliyetini açığa çıkarır. Bu bağların doğası ve bu etkileşimlerin moleküler düzeyde nasıl gerçekleştiği, kimyasal bağlanma süreçlerini anlamamıza olanak sağlar. Bu bilgi, gelecekte bu tür bileşiklerin tasarımı ve geliştirilmesi için temel sağlayabilir. Sonuç olarak, Resveratrol'ün γ-sekretaz kompleksi ile Nicastrin arasındaki hidrofobik etkileşimler ve moleküler yapı özellikleri, bu bileşiğin potansiyel bir γ-sekretaz inhibitörü olarak işlev görebileceği hipotezini desteklemektedir. Bununla birlikte, bu tür etkileşimlerin biyolojik sonuçları ve uygulama alanları daha fazla araştırma ve klinik çalışmalarla belirlenebilir.



Şekil 7.40. γ-sekretaz ve Resveratrol'ün bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir.

Şekil 7.41'da sunulan Nicastrin ile Resveratrol arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, biyokimyasal süreçlerin düzenlenmesi ve hücresel işlevlerin kontrolü açısından temel bir öneme sahiptir. Bu değerlendirme, potansiyel bir inhibitör molekülün tasarımı ve geliştirilmesi sürecinde hayati bir aşamadır. Ayrıca, moleküler tanıma süreçlerinde belirleyici bir rol oynar ve hücresel sinyal yollarının düzenlenmesi ile hücresel yanıtların koordine edilmesi gibi temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol üstlenir. Nicastrin ile Resveratrol arasındaki bağ etkileşimlerinin anlaşılması Resveratrol'ün γ-sekretaz kompleksi içindeki hedef proteine daha etkili bir şekilde bağlanmasını sağlayarak inhibitörün biyolojik etkisini artırabilir. Bu nedenle, bu etkileşimlerin değerlendirilmesi, ilaç geliştirme sürecinde temel bir adımdır.

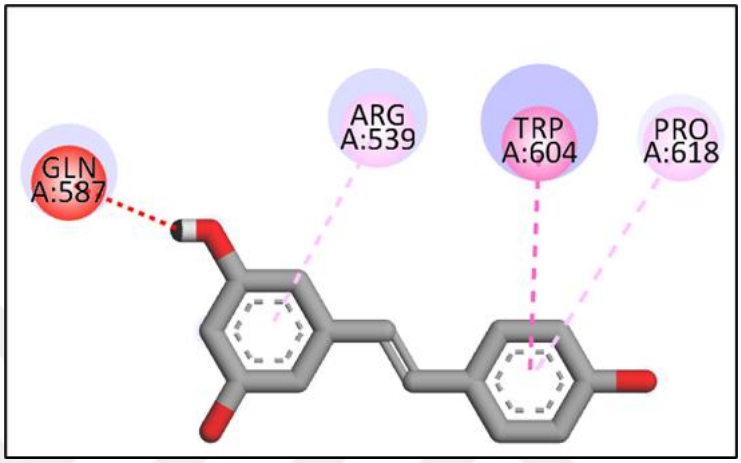
*Nicastrin ile Resveratrol'ün Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi*

I. **GLN 587 ile Unfavorable Donor-Donor Bağı:** Bu etkileşim, Nicastrin'in GLN 587 amino asitinden olumsuz bir donör-donör etkileşimiyle Resveratrol ile etkileşime girdiğini göstermektedir. Bu tür bir etkileşimin energetik olarak stabil olmaması, Resveratrol'ün bu bölgeye güçlü bir bağ oluşturmadığını gösterir. Dolayısıyla, bu etkileşimin, inhibitör potansiyeli üzerinde belirgin bir etkisi olması olası değildir.
II. **ARG 539 ile Pi Alkali Bağı:** ARG 539 amino asidi ile Resveratrol arasındaki pi alkali etkileşim, iki molekül arasında kuvvetli bir bağ oluşturur. Bu etkileşim, Resveratrol'ün Nicastrin'e bağlanmasında önemli bir rol oynayabilir. Yüksek stabiliteye sahip olması nedeniyle, bu etkileşimin inhibitör potansiyelini artırması muhtemeldir.
III. **TRP 604 ile Pi Hidrofobik (Pi-Pi T Shaped) Bağı:** TRP 604 amino asidi ile Resveratrol arasındaki pi hidrofobik etkileşim, iki molekül arasında stabil bir bağ oluşturur. Bu tür bir etkileşim, Resveratrol'ün Nicastrin ile etkileşimde bulunabilecek

stabil bağlar oluşturabileceğini gösterir. Bu durum, inhibitörün bağlanma gücünü artırabilir.

IV. **PRO 618 ile Pi Alkali Bağı:** PRO 618 amino asidi ile Resveratrol arasındaki pi alkali etkileşim de

V. stabil bir bağ oluşturur. Bu, Resveratrol'ün Nicastrin ile etkileşimde bulunabilecek stabil bağlar oluşturabileceğini gösterir. Bu, inhibitörün etkinliğini artırabilir.




Şekil 7.41. γ-sekretaz kompleksinden Nicastrin ile bağlanan Resveratrol'ün bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Unfavorable Donor-Donor bağı kırmızı, T şekilli pi-pi bağı koyu pembe, pi alkali bağları pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir.

### 7.4.14. Resveratrol'ün ADMET Özellikleri

Şekil 7.11'de Resveratrol'ün ADMET özellikleri sunulmuştur. Bu özelliklere göre bağırsak emiliminin Resveratrol'ün insan bağırsak emiliminin yüksek olması(+, Olasılık: 0.9884) bu bileşiğin sindirim sistemi tarafından etkili bir şekilde emildiğini gösterir. Bu, ağız yoluyla alındığında sistemik dolaşıma hızla geçebileceği anlamına gelir. Caco-2 hücre hattı test sonuçları(+, Olasılık: 0.8398) Resveratrol'ün barsak bariyerini aşabilme yeteneğini desteklemektedir. Bu durum bağırsak geçişinin etkili olduğunu gösterir. Resveratrol'ün kan-beyin bariyerini geçme olasılığı düşüktür (-, Olasılık: 0.6500). Bu durum merkezi sinir sistemine sınırlı şekilde ulaşabileceğini gösterir. Oral biyoyararlanımın düşük olması(-, Olasılık: 0.6857) Resveratrol'ün sindirim sistemi tarafından emilmesine rağmen metabolizma veya diğer faktörler nedeniyle etkinliğinin az olabileceğini gösterir. Resveratrol, P-glikoprotein taşıyıcısını inhibe etmeyen ve P-glikoprotein tarafından taşınmayan bir bileşiktir. Bu durumda Resveratrol'ün hücre zarlarından geçişini etkilemeyebileceğini gösterir. Resveratrol, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP1A2 enzimleri ile etkileşebilir. CYP3A4, CYP2C9 ve CYP1A2'nin inhibisyonu, ilacın bu enzimler tarafından metabolize edilebileceği veya başka ilaçların bu enzimler tarafından metabolize edilmesini etkileyebileceği anlamına gelir. Resveratrol'ün hepatotoksik etkisi düşük olabilir, ancak cilt hassasiyeti ve nefrotoksisite riski taşıyabilir. Sonuç olarak, Resveratrol, yüksek bağırsak emilimi ve düşük kan-beyin bariyeri geçiş

olasılığı ile karakterizedir. Ancak, oral biyoyararlanımı düşüktür ve bazı CYP enzimlerini etkileyebilir. Ayrıca, cilt hassasiyeti ve nefrotoksisite gibi potansiyel yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Çizelge 7.11. Resveratrol'ün ADMET Özellikleri

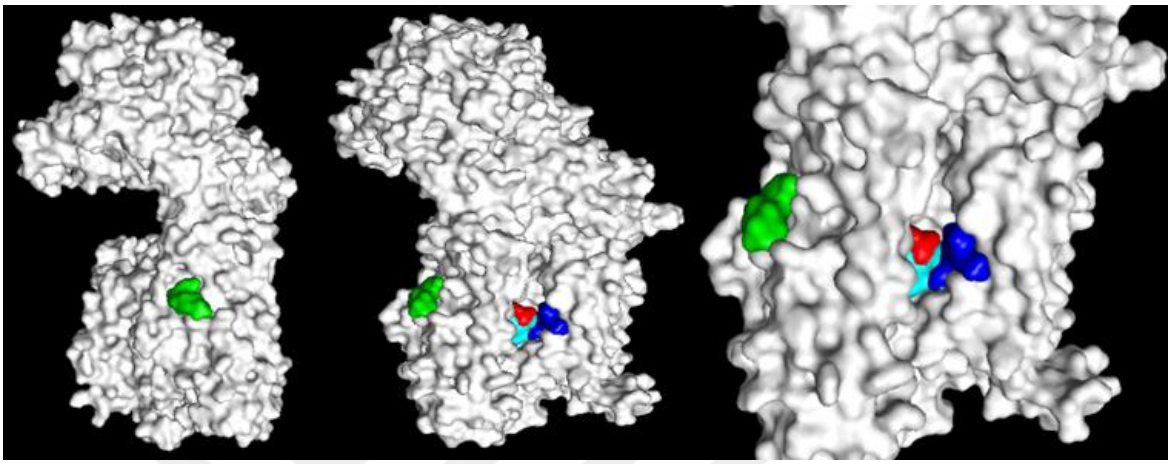
| **ADMET Özellikleri** | **Değer** | **Olasılık** |
|---|---|---|
| İnsan Bağırsak Emilimi | + | 0.9884 |
| Caco-2 | + | 0.8398 |
| Kan beyin bariyeri | - | 0.6500 |
| İnsan oral biyoyararlanımı | - | 0.6857 |
| P-glikoprotein inhibitörü | - | 0.9537 |
| P-glikoprotein substratı | - | 0.9899 |
| CYP3A4 substratı | - | 0.7342 |
| CYP2C9 substratı | - | 0.5955 |
| CYP2D6 substratı | - | 0.6927 |
| CYP3A4 inhibisyonu | + | 0.7539 |
| CYP2C9 inhibisyonu | + | 0.7068 |
| CYP2C19 inhibisyonu | + | 0.8052 |
| CYP2D6 inhibisyonu | - | 0.9226 |
| CYP1A2 inhibisyonu | + | 0.9106 |
| Hepatotoksisite | - | 0.6060 |
| Cilt hassasiyeti | + | 0.8871 |
| Nefrotoksisite | + | 0.5376 |

| **ADMET Özellikleri** | **Değer** | **Birim** |
|---|---|---|
| Su çözünürlüğü | -2.778 | logS |
| Plazma protein bağlanması | 0.771 | 100% |
| Akut oral toksisite | 2.377 | log(1/(mol/kg)) |

### 7.4.15. Γ-sekretaz Ve Ginsenosid'in Moleküler Kenetlenme Sonuçları

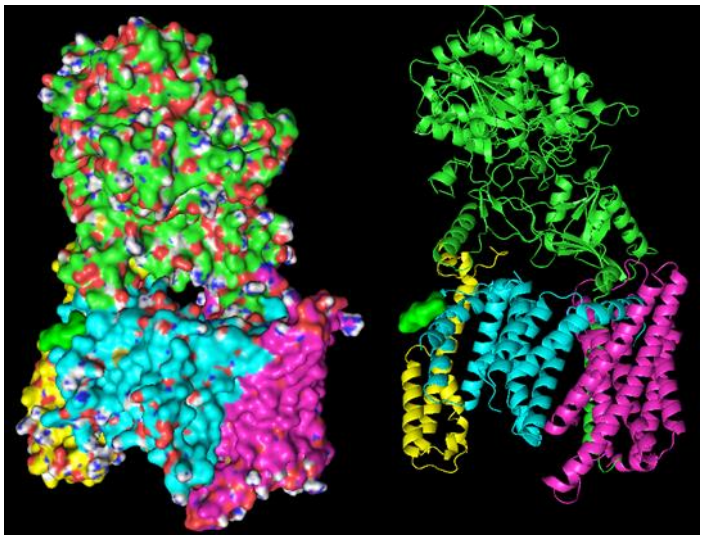
Bitkisel kaynaklı potansiyel inhibitör olan Ginsenosid'in kimyasal yapısının ve γ-sekretaz ile olan etkileşimlerinin detaylı bir şekilde anlaşılması son derece kritiktir. Bu bağlamda, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962 gibi bilinen inhibitörlerin potansiyellerini karşılaştıran analizler yapılması önem arz etmektedir. Bu çalışmalar, bu inhibitörlerin etkilerini daha iyi kavramamıza ve potansiyel tedavi yöntemlerini daha sağlam bir bilimsel temele dayandırmamıza yardımcı olabilir.

Şekil 7.42’de sunulan γ-sekretaz kompleksinin Ginsenosid (yeşil) ve pozitif kontroller olan EVP-00152(mavi), Semagacestat(kırmızı), Avagacestat(turkuaz) yakınlıkları gösterilmiştir. Yakınlıkları bakımından incelendiğinde farklı bir noktaya bağlandığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, Ginsenosid'in γ-sekretaz ile olan etkileşimlerinin detaylı bir şekilde incelenmesi, nörolojik hastalıkların potansiyel tedavileri konusundaki araştırmalara önemli bir katkı sağlayabilir.



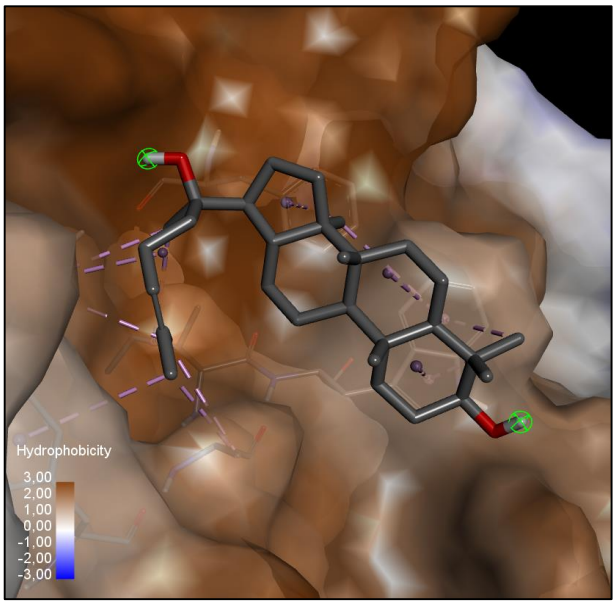
Şekil 7.42. γ-sekretaz kompleksinin Ginsenosid (yeşil) ile etkileşimi

Şekil 7.43’de sunulan görselde Ginsenosid'in γ-sekretaz kompleksine bağlanarak özellikle Presenilin-1 ile etkileşimde bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu bağlanma, Ginsenosid'in potansiyel bir γ-sekretaz inhibitörü olarak işlev görebileceğini işaret etmektedir. Bu etkileşim, Ginsenosid'in γ-sekretaz kompleksinin aktif bölgesine yönlendirildiğini ve Presenilin-1 ile özgül bir bağ oluşturduğunu belirtmektedir. Bu sonuçlar, Ginsenosid'in Alzheimer hastalığının tedavisine katkıda bulunabileceği hipotezini desteklemektedir. Bununla birlikte, bu etkileşimlerin biyolojik sistem üzerindeki tam etkilerini değerlendirmek ve inhibitörün etkinliğini belirlemek için daha fazla deneysel ve klinik çalışmaların yapılması gereklidir. Bu çalışmalar, Ginsenosid'in Alzheimer hastalığına karşı potansiyel bir tedavi ajanı olarak nasıl kullanılabileceğini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.



Şekil 7.43. γ-sekretaz kompleksinden Presenilin-1 ile Ginsenosid bağlanmıştır.

Şekil 7.44'de sunulan görseldeki Ginsenosid'in γ-sekretaz kompleksi içindeki Presenilin-1 ile olan hidrofobik etkileşimlerini anlamak önemlidir. Ginsenosid'in hidrofobik bölgeleri, Presenilin-1'in belirli amino asit kalıntıları ile etkileşime girerek stabil bir bağ oluşturur. Bu etkileşimler, Ginsenosid'in γ-sekretaz kompleksinin aktif bölgesine yönlendirilmesini ve Presenilin-1 ile spesifik bir bağ oluşturmasını sağlayabilir. Ayrıca, yapısal analizler bu etkileşimlerin moleküler seviyede nasıl gerçekleştiğini detaylandırarak, Ginsenosid'in inhibe edici potansiyelini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir. Bu sonuçlar, Ginsenosid'in Alzheimer hastalığının tedavisinde potansiyel bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir.

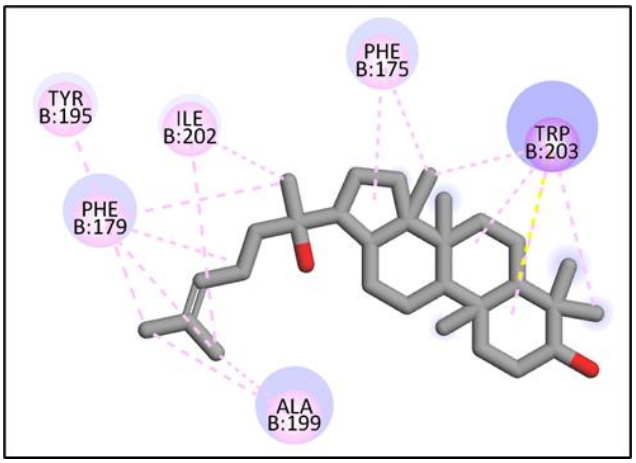



Şekil 7.44. γ-sekretaz ve Ginsenosid'in bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir.

Şekil 7.45'de sunulan Presenilin-1 ve Ginsenosid arasındaki bağ etkileşimlerinin detaylı bir şekilde incelenmesi, Alzheimer hastalığının temel patofizyolojik süreçlerini anlamak ve potansiyel tedavi stratejileri geliştirmek için kritik bir adımdır. Presenilin-1, Alzheimer hastalığının gelişiminde temel bir rol oynayarak amiloid beta (Aβ) peptidinin oluşumuna katkıda bulunur. Aβ plakları, hastalığın karakteristik patolojik özelliklerindendir. Ginsenosid ise Panax ginseng bitkisinde bulunan ve anti-inflamatuar, antioksidan ve kognitif işlevleri artırma potansiyeline sahip olan biyoaktif bileşenlerdir. Bu bileşiğin Alzheimer tedavisinde etkili olabileceği önerilmektedir. Ginsenosid'in Presenilin-1 ile olan etkileşimlerinin ayrıntılı olarak incelenmesi, bu doğal bileşiğin Alzheimer hastalığının temel mekanizmalarını hedeflemedeki potansiyelini anlamamıza yardımcı olabilir. Bu tür çalışmalar, Alzheimer hastalığının moleküler temellerinin aydınlatılmasında ve etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabilir.

*Presenilin-1 ile Ginsenosid'in Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi*

I. **TYR 195 İle Pi Alkali Bağı**: TYR 195, kendine özgü aromatik yapısıyla Ginsenosid'in pi elektronları ile etkileşir. Bu bağ, kompleksin stabilitesini artırarak moleküler konformasyonunun sağlamlaşmasına katkıda bulunabilir.
II. **ALA 199 İle 2 Adet Alkali Bağı:** ALA 199, küçük ve hidrofobik bir amino asittir. Ginsenosid'in hidrofobik bölgeleriyle etkileşime girerek kompleksin moleküler stabilitesini artırabilir.
III. **PHE 179 İle 3 Adet Pi Alkali Bağı:** PHE 179, büyük ve aromatik bir amino asittir. Ginsenosid'in pi elektronları ile etkileşerek, kompleksin stabilitesini artırabilir. Bu bağlar, kompleksin moleküler yapısının sağlamlığını destekler.
IV. **ILE 202 İle 2 Adet Alkali Bağı:** ILE 202, hidrofobik bir amino asittir. Ginsenosid'in hidrofobik bölgeleri ile etkileşime girerek kompleksin stabilitesini artırabilir.
V. **PHE 175 İle 2 Adet Pi Alkali Bağı:** PHE 175, aromatik karakterde bir amino asittir. Ginsenosid'in pi elektronları ile etkileşerek, kompleksin stabilitesini artırabilir.
VI. **TRP 203 İle 4 Adet Pi Alkali Ve 1 Adet Pi-Sigma Bağı:** TRP 203, büyük ve aromatik bir amino asittir. Ginsenosid'in pi elektronları ile etkileşerek, kompleksin stabilitesini artırabilir. Ayrıca, pi-sigma bağı da kompleksin stabilitesine olumlu katkıda bulunabilir.




Şekil 7.45. γ-sekretaz kompleksinden Presenilin-1 ile bağlanan Ginsenosid'in bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Alkali/pi alkali bağları pembe renk ve pi-sigma bağı mor renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir.

### 7.4.16. Ginsenosid'in ADMET Özellikleri

Çizelge 7.12'de sunulan Ginsenosid insan bağırsak emilimi, Caco-2 geçişi ve kan-beyin bariyeri geçişi gibi kritik faktörler açısından olumlu sonuçlar göstermektedir. Ginsenosid'in sindirim sistemi tarafından iyi emildiğini, bağırsak bariyerini aştığını ve potansiyel olarak merkezi sinir sistemine ulaşabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, insan oral biyoyararlanımı değeri negatif olduğundan, bileşiğin ağız yoluyla alındığında etkinliğinin sınırlı olabileceği anlamına gelir.P-glikoprotein inhibitörü olmaması ve substrat olması, bu bileşiğin hücre içine taşınmasında belirli bir engel olmadığını ancak kendi başına taşıma işlemine de tabi olabileceğini gösterir. CYP3A4 substratı olması, bu bileşiğin karaciğerde metabolize edilebileceğini gösterir. CYP2C9 ve CYP2D6 substratı olmamaları, bu enzimlerin metabolizasyonunda rol oynamadığını gösterir. Enzim inhibitörü olarak çalışmaması, bu bileşiğin bu belirli sitokrom P450 enzimlerini baskılamadığını gösterir. Ayrıca, hepatotoksisite ve nefrotoksisite olasılığı düşüktür, bu da karaciğer ve böbreklere olumsuz etkilerinin olasılığının düşük olduğunu gösterir. Su çözünürlüğünün düşük olması, bileşiğin sulu ortamlarda sınırlı çözünürlüğe sahip olduğunu gösterir, bu da formülasyon açısından dikkate alınması gereken bir faktördür. Plazma protein bağlanması yüksek olduğundan, serbest formunun dolaşımda sınırlı olabileceği anlamına gelir. Bu dağılım ve eliminasyon süreçlerini etkileyebilir. Klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

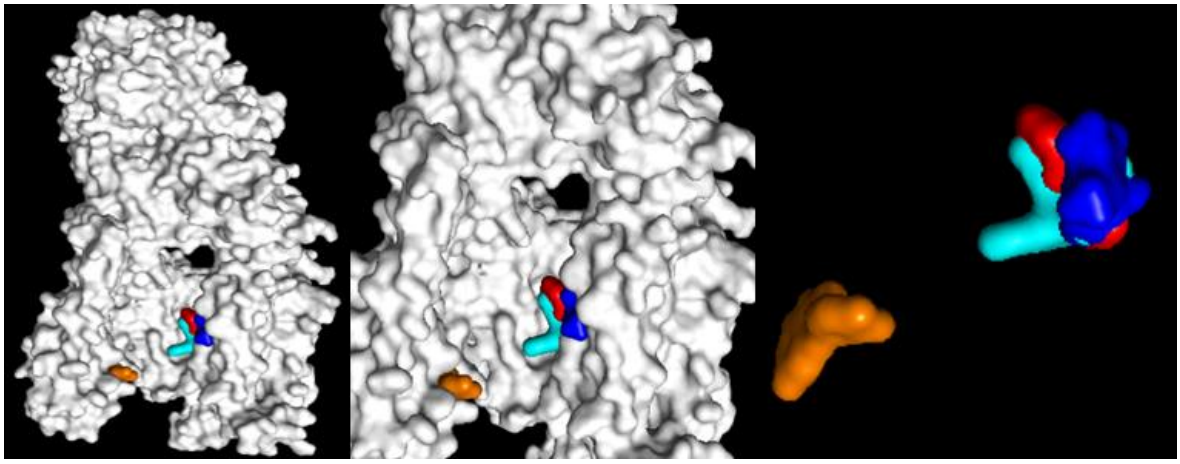
Çizelge 7.12. Ginsenosid'in ADMET Özellikleri

| ADMET Özellikleri | Değer | Olasılık |
|---|---|---|
| İnsan Bağırsak Emilimi | + | 1.0000 |
| Caco-2 | + | 0.5093 |
| Kan beyin bariyeri | + | 0.5500 |
| İnsan oral biyoyararlanımı | - | 0.6857 |
| P-glikoprotein inhibitörü | - | 0.5656 |
| P-glikoprotein substratı | - | 0.8971 |
| CYP3A4 substratı | + | 0.6674 |
| CYP2C9 substratı | - | 0.5811 |
| CYP2D6 substratı | - | 0.7340 |
| CYP3A4 inhibisyonu | - | 0.7971 |
| CYP2C9 inhibisyonu | - | 0.9264 |
| CYP2C19 inhibisyonu | - | 0.8300 |
| CYP2D6 inhibisyonu | - | 0.9512 |
| CYP1A2 inhibisyonu | - | 0.8797 |
| Hepatotoksisite | - | 0.7166 |
| Cilt hassasiyeti | + | 0.5817 |
| Nefrotoksisite | - | 0.8744 |

| ADMET Özellikleri | Değer | Birim |
|---|---|---|
| Su çözünürlüğü | -4.488 | logS |
| Plazma protein bağlanması | 0.934 | 100% |
| Akut oral toksisite | 1.962 | log(1/(mol/kg)) |

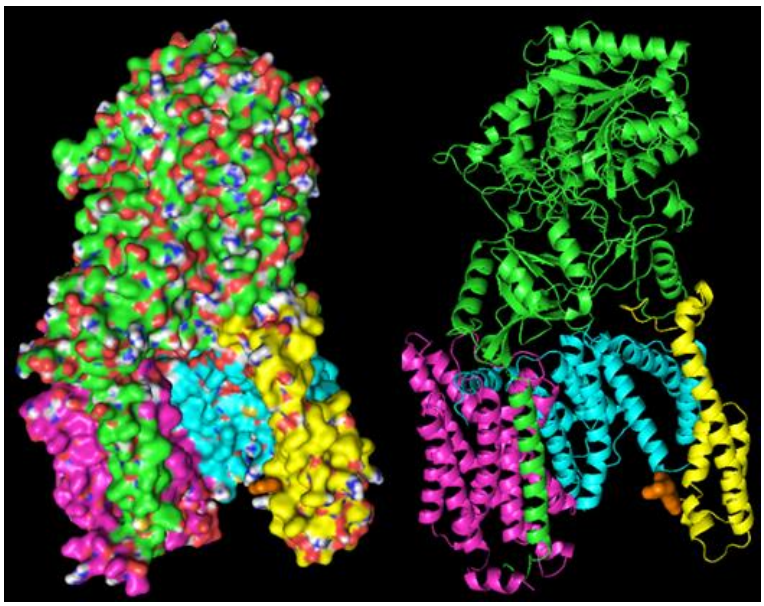
### 7.4.17. Γ-sekretaz Ve Quercetin'in Moleküler Kenetlenme Sonuçları

Bitkisel kaynaklı inhibitör potansiyaline sahip Quercetin 'in kimyasal yapısının ve γ-sekretaz ile olan etkileşimlerinin detaylı bir şekilde anlaşılması son derece kritiktir. Bu bağlamda, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962 gibi bilinen inhibitörlerin potansiyellerini karşılaştıran analizler büyük bir öneme sahiptir. Şekil 7.46'de γ-sekretaz kompleksinin Quercetin (turuncu) ve pozitif kontroller olan EVP-0015962 (mavi), Semagacestat (kırmızı), Avagacestat (turkuaz) yakınlıkları gösterilmiştir. Bu çalışmalar, bu inhibitörlerin etkilerini daha iyi kavramamıza ve potansiyel tedavi yöntemlerini daha sağlam bir bilimsel temele dayandırmamıza yardımcı olabilir. Ayrıca, Curcumin'in bu inhibitörlerle olan etkileşimlerinin detaylı bir şekilde incelenmesi, nörolojik hastalıkların potansiyel tedavileri konusundaki araştırmalara önemli bir katkı sağlayabilir.



Şekil 7.46. γ-sekretaz kompleksinin Quercetin (turuncu) ile etkileşimi

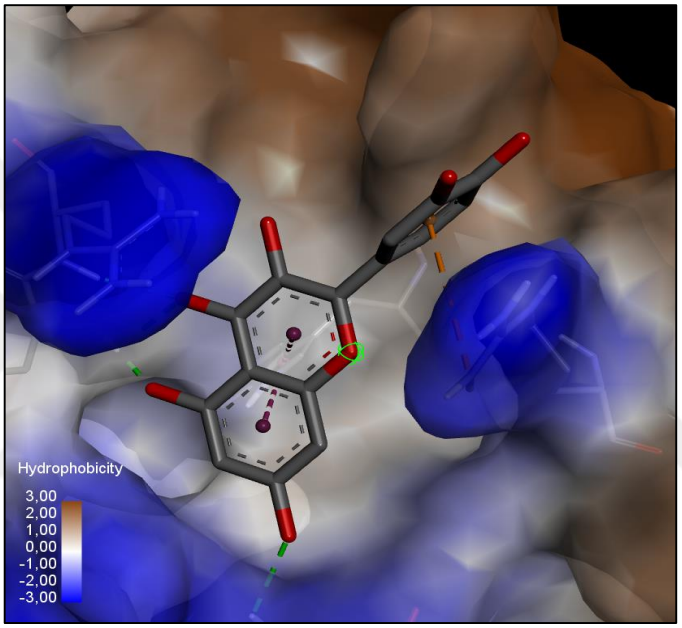
Şekil 7.47'da sunulan görselde γ-sekretaz kompleksinin Presenilin-1 ve PEN-2 bileşenlerinin Quercetin ile etkileşime girdiği gözlemlenmiştir. Bu etkileşim, Quercetin'in γ-sekretaz kompleksi içindeki bu bileşenlere bağlanma yeteneğini işaret etmektedir. Bu tip etkileşimler, Quercetin'in γ-sekretaz kompleksinin inhibisyonunda potansiyel bir rol oynayabileceği anlamına gelebilir. Ancak, bu gözlemin biyolojik sistem üzerindeki tam etkilerini ve potansiyel terapötik kullanımını değerlendirmek için daha fazla deneysel çalışma ve analizlere ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar, Alzheimer hastalığının tedavisi için yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunabilir.



Şekil 7.47. γ-sekretaz kompleksinden Presenilin-1 ve PEN-2 ile Quercetin bağlanmıştır

Şekil 7.48'de sunulan Quercetin'in γ-sekretaz kompleksine ile bağlanması, hidrofobik etkileşimlerin önemli bir bileşenini oluşturur. Bu bağlanma, özellikle Presenilin-1 ve PEN-2 bileşenleri ile gerçekleşmektedir. Presenilin-1'deki hidrofobik amino asit kalıntıları ile Quercetin arasındaki etkileşim, kompleksin stabilitesine olumlu bir katkıda bulunabilir. Ayrıca, PEN-2'deki

hidrofobik bölgeler ile Quercetin arasındaki etkileşim de kompleksin yapısını destekleyebilir.Yapısal açıdan bakıldığında, Quercetin'in γ-sekretaz kompleksi içindeki Presenilin-1 ve PEN-2 ile olan etkileşimi, bileşiğin moleküler yapısının kompleksin içindeki spesifik amino asit kalıntılarına nasıl uyum sağladığını gösterir. Bu etkileşimler, Quercetin'in kompleksin aktif bölgesine nasıl yerleştiğini ve inhibisyon mekanizmasına nasıl katkıda bulunduğunu açıklayabilir. Quercetin'in γ-sekretaz kompleksi içindeki Presenilin-1 ve PEN-2 ile olan etkileşiminin, kompleksin stabilitesi ve aktivitesi üzerinde potansiyel bir etkisi olabileceğini göstermektedir. Ancak, bu etkileşimlerin biyolojik sistem üzerindeki tam etkilerini ve Alzheimer hastalığının tedavisine nasıl katkı sağlayabileceğini daha ayrıntılı olarak incelemek için daha fazla deneysel çalışma ve analitik çalışmalar gereklidir.




Şekil 7.48. γ-sekretaz ve Quercetin'in bağlantı kompleksinin hidrofobiklik ve yapı bakımından değişikliği gösterilmiştir.

Şekil 7.49'da sunulan PEN-2 ve Quercetin arasındaki bağ etkileşimlerinin değerlendirilmesi, Alzheimer hastalığının moleküler temellerini anlamak ve potansiyel tedavi stratejileri geliştirmek açısından önemlidir. PEN-2, γ-secretase kompleksinin bir bileşeni olarak, amiloid beta (Aβ) peptidinin oluşumunda kritik bir rol oynar. Aβ plakları, Alzheimer hastalığının patolojik belirtilerindendir. Diğer yandan, Quercetin doğal bir flavonoid olup, anti-enflamatuar ve antioksidan özelliklere sahiptir ve Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilen nöronal dejenerasyonu hafifletebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, PEN-2 ile Quercetin arasındaki etkileşimlerin moleküler seviyede analizi, Alzheimer hastalığının patogenezini anlamak ve potansiyel tedavi ajanlarının geliştirilmesinde önemli bir adım olabilir. Bu tür çalışmalar, Alzheimer hastalığına yönelik etkili terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

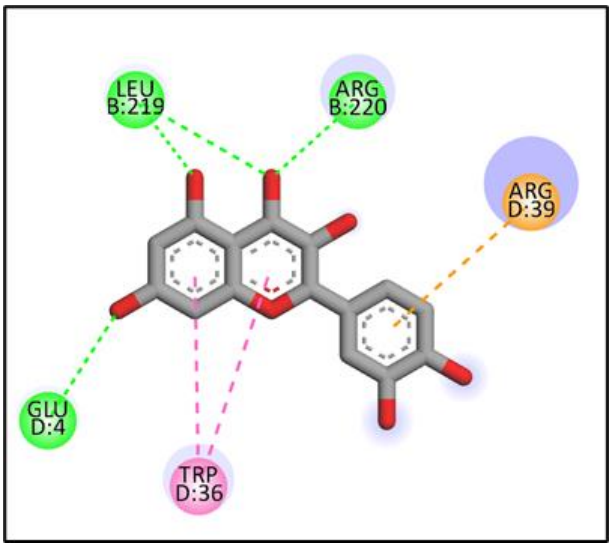
*PEN-2 ile Quercetin'in Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi*

I. **ARG 39 İle Pi-Cation Bağı:** ARG 39, pozitif yüklü bir amino asittir ve Quercetin'in aromatik halkalarının elektron yoğunluğu ile etkileşime girer. Bu tür bağ, moleküler konformasyonun stabilizasyonuna katkıda bulunabilir.
II. **TRP 36 İle 2 Adet Pi-Pi T Shaped Bağı:** TRP 36, büyük aromatik bir amino asittir ve Quercetin'in aromatik halkalarıyla etkileşime girer. Bu bağlar kompleksin stabilitesini artırabilir.
III. **GLU 4 İle Konvansiyonel Hidrojen Bağı:** GLU 4, negatif yüklü bir amino asittir ve Quercetin'in hidrojen atomları ile etkileşime geçebilir. Bu bağ, moleküler konformasyonun stabilitesine katkıda bulunabilir.

Şekil 7.49'da sunulan Presenilin-1 ile Quercetin arasındaki bağ etkileşimlerinin detaylı bir şekilde incelenmesi, Alzheimer hastalığının moleküler temellerini anlama ve potansiyel tedavi stratejileri geliştirme açısından önemlidir. Presenilin-1, Alzheimer hastalığının patogenezi üzerinde merkezi bir rol oynayarak amiloid beta (Aβ) peptidinin oluşumuna katkıda bulunur. Bu, hastalığın temel patolojik belirtilerinden olan Aβ plaklarının oluşumuna neden olur. Diğer yandan, Quercetin, doğal bir flavonoid olup, antioksidan ve anti-enflamatuar özelliklere sahiptir. Alzheimer hastalığına karşı nöroprotektif etkileri olduğu ve nöronal dejenerasyonu hafifletebileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, Presenilin-1 ile Quercetin arasındaki etkileşimlerin moleküler seviyede analizi, Alzheimer hastalığının patogenezini anlama ve etkili tedavi stratejileri geliştirme çabalarına ışık tutabilir. Bu tür çalışmalar, Alzheimer hastalığına yönelik potansiyel terapötik yaklaşımların geliştirilmesine önemli bir katkıda bulunabilir.

*Presenilin-1 ile Quercetin'in Bağ Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi*

I. **LEU 219 İle 2 Adet Konvansiyonel Hidrojen Bağı:** LEU 219, hidrofobik bir amino asittir ve Quercetin'in hidrojen atomları ile etkileşime geçebilir. Bu hidrojen bağları, moleküler konformasyonun stabilitesine katkıda bulunabilir.
II. **ARG 220 İle 1 Adet Konvansiyonel Hidrojen Bağı:** ARG 220, pozitif yüklü bir amino asittir ve Quercetin'in hidrojen atomları ile etkileşime geçebilir. Bu hidrojen bağı, moleküler konformasyonun stabilitesine katkıda bulunabilir.




Şekil 7.49. γ-sekretaz kompleksinden Presenilin-1 ve PEN-2 ile bağlanan Quercetin'in bağ yapısı ve bağ yaptığı amino asit gösterilmiştir. Pi-cation bağları turuncu renk, Konvansiyonel Hidrojen bağları yeşil renk, T şekilli pi-pi bağları koyu pembe renk ile gösterilmiştir. Solventle erişilebilir yüzey ise halka şeklinde mavi olarak gösterilmiştir.

### 7.4.18. Quercetin'in ADMET Özellikleri

Şekil 7.13'de ADMET özellikleri sunulan Quercetin'in insan bağırsak emilimi olumlu (+, 0.9071) olarak değerlendirilmiştir. Bu, Quercetin'in sindirim sisteminden iyi emildiği ve dolayısıyla oral yoldan verildiğinde etkili olabileceği anlamına gelir. Bununla birlikte, Caco-2 değeri negatif (-, 0.6417) olarak belirlenmiştir. Bu, Quercetin'in bağırsak bariyerini geçme yeteneğinin sınırlı olduğunu gösterir, bu da oral biyoyararlanımını etkileyebilir. Kan-beyin bariyeri geçiş olasılığı da negatif (-, 0.7750) olarak değerlendirilmiştir. Bu, Quercetin'in merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olabilme potansiyelinin sınırlı olduğunu gösterir. Ayrıca, insan oral biyoyararlanımı değeri de negatif (-, 0.5429) olarak belirlenmiştir, bu da Quercetin'in ağızdan alındığında vücut tarafından etkili bir şekilde emilmediğini gösterir. Quercetin'in P-glikoprotein inhibitörü ve substratı olmadığı belirlenmiştir. Bu, Quercetin'in hücre içine taşınmasında önemli bir engel olmadığını ancak aynı zamanda kendi başına taşıma işlemine de tabi olmadığını gösterir. Ayrıca, CYP3A4 ve CYP2D6 enzimleri tarafından metabolize edilmediği belirlenmiştir, ancak CYP2C9 substratı olduğu görülmüştür. Quercetin'in CYP3A4 enzimini inhibe edebileceği belirlenmiştir, bu da Quercetin'in karaciğerde metabolize edilebileceği anlamına gelir. CYP2C9 inhibisyonu olmadığı için bu enzimin metabolizması üzerinde bir etkisi yoktur. Ayrıca, CYP2C19 ve CYP2D6 inhibisyonu olmadığı için bu enzimlerin metabolizasyonunda da bir etkisi yoktur. Quercetin'in hepatotoksisite olasılığı pozitif olarak belirlenmiştir, bu da Quercetin'in karaciğer toksisitesi potansiyeline sahip olduğunu gösterir. Bununla birlikte, cilt hassasiyeti ve nefrotoksisite olasılığı düşüktür, bu da Quercetin'in cilt ve böbrekler üzerinde olumsuz etkilerinin olasılığının düşük olduğunu gösterir. Sonuç olarak, Quercetin'in belirli bir farmakokinetik ve toksikolojik profili vardır. Bu bilgiler, Quercetin'in

potansiyel etkileri ve metabolizma yolları hakkında önemli bilgiler sağlar. Bu bilgilere dayanarak Quercetin'in kullanımının ve olası risklerin değerlendirilmesi önemlidir.

Çizelge 7. 13. Quercetin'in ADMET Özellikleri

| **ADMET Özellikleri** | **Değer** | **Olasılık** |
|---|---|---|
| İnsan Bağırsak Emilimi | + | 0.9071 |
| Caco-2 | - | 0.6417 |
| Kan beyin bariyeri | - | 0.7750 |
| İnsan oral biyoyararlanımı | - | 0.5429 |
| P-glikoprotein inhibitörü | - | 0.9191 |
| P-glikoprotein substratı | - | 0.8360 |
| CYP3A4 substratı | + | 0.5564 |
| CYP2C9 substratı | - | 1.0000 |
| CYP2D6 substratı | - | 0.8553 |
| CYP3A4 inhibisyonu | + | 0.6951 |
| CYP2C9 inhibisyonu | - | 0.5823 |
| CYP2C19 inhibisyonu | - | 0.9025 |
| CYP2D6 inhibisyonu | - | 0.9287 |
| CYP1A2 inhibisyonu | + | 0.9106 |
| Hepatotoksisite | + | 0.7375 |
| Cilt hassasiyeti | - | 0.7447 |
| Nefrotoksisite | - | 0.8165 |

| **ADMET Özellikleri** | **Değer** | **Birim** |
|---|---|---|
| Su çözünürlüğü | -2.999 | logS |
| Plazma protein bağlanması | 1.164 | 100% |
| Akut oral toksisite | 2.526 | log(1/(mol/kg)) |

### 7.5. Tartışma

Alzheimer hastalığı, yaşlanma süreciyle birlikte artan sıklığıyla ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Bu bağlamda, γ-sekretaz inhibitörleri potansiyel terapötik ajanlar olarak araştırılmaktadır. Bu çalışmada, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962 olmak üzere üç farklı bileşiğin Alzheimer tedavisindeki potansiyeli değerlendirilmiştir. Ayrıca potansiyellerine ek olarak çalışma içerisinde bulunan bitkisel kaynaklı potansiyel inhibitörleri değerlendirmek amacıyla pozitif kontrol

olarak karşılaştırılmalı analizde kullanılmışlardır. Alzheimer tedavisindeki potansiyelini değerlendirmek adına affinite değerleri önemlidir. Affinite değerleri EVP-0015962(pk) -9.0, Avagacestat(pk) -8.3 ve Semagacestat(pk) -7.6 olarak belirlenmiştir. Bu değerler, bu inhibitörlerin hedef enzimle olan etkileşim güçlerini yansıtmaktadır. Semagacestat, Presenilin-1 ve APH-1A ile yüksek afiniteli etkileşimler kurarak amiloid beta peptidinin üretimini engelleyebilme kapasitesine sahiptir. Bu, potansiyel bir tedavi seçeneği olarak dikkate değerdir. ADMET profili açısından olumsuz özelliklere sahip olan Semagacestat'ın bağırsak emilimi, kan-beyin bariyerini geçme yeteneği ve oral biyoyararlanımı oldukça düşüktür. Ayrıca, birçok CYP enzimi ile substrat ve inhibisyon etkileşimleri sergilemesi, farmakokinetik profiline dair belirsizliklere işaret eder. Ancak, uzun vadeli kullanımının kognitif işlevlere olumsuz etkileri olabileceği gözlemlenmiştir. Bu nedenle, Semagacestat'ın klinik uygulamada dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir.

Bu çalışma içerisinde pozitif kontrollerden bir tanesi olan Avagacestat'ın ADMET özellikleri incelendiğinde, yüksek insan bağırsak emilimi (+0.9852) ve kan-beyin bariyerini geçme yeteneği (+0.7750) etkileyici özelliklerindendir. Bununla birlikte, cilt hassasiyeti (-0.8272) gibi olumsuz özellikler ve hepatotoksisite (+0.6125) gibi riskler, klinik uygulamada göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak Semagacestat ve Avagacestat'ın erken çalışmalarda umut vaad etmelerine rağmen FazII ve FazIII çalışmalarında tolere edilemez yan etkilerinin olduğu klinik çalışmalarda bildirilmiştir. Buna rağmen yapılan çalışmalarda γ-sekretaz inhibitör mekanizlarından ötürü kıymet görmektedir (Doody ve ark., 2013; Coric ve ark., 2015). Dolayısıyla elde ettiğimiz bulgularımız literatür çalışmaları ile uyum içerisindedir.

EVP-0015962, özellikle Nicastrin ile etkileşim kurarak daha spesifik bir hedefleme stratejisi sunmaktadır. İnsan bağırsak emilimi (+,0.9961) ve kan-beyin bariyerini geçme yeteneği (+,0.7000) Avagacestat'a benzer şekilde dikkat çeker. Bununla birlikte, CYP enzimleri ile substrat ve inhibisyon etkileşimlerinde daha az belirgin bir profil sergiler. Bu durum, EVP-0015962'nin daha spesifik bir hedefleme stratejisi sunabileceğini işaret edebilir. 60 mg/kg/gün dozunda EVP-0015962 tedavisi sonrasında birikmiş Aβ'nin %73'lük azalma oranı olduğu yapılan çalışmalar aracılığıyla rapor edilmiştir. 20 mg/kg/gün dozunda tedavi sonrası gözlenen ölçüm farklılıkları, ilacın dozajının etkinliği üzerindeki potansiyel etkilerini anlamamızı sağlamaktadır. Bu noktada, daha fazla çalışmanın ilacın optimal dozajının belirlenmesi ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi için önemli olacağı düşünülmektedir(Rogers ve ark., 2012). Dolayısıyla elde ettiğimiz bulgularımız literatür veriler ile uyumludur. Bu durumda diğer iki inhibitöre göre daha dengeli bir ADMET profiline sahip olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, EVP-0015962'nin ADMET özellikleri, gelecekteki araştırmalarda bu bileşiğin klinik çalışmaları için önem arz etmektedir. Potansiyel inhibitör rolünü ve yeni potansiyel inhibitörler için pozitif kontrol olarak kullanılabilirliği önem arz etmektedir. Sonuç olarak, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin Alzheimer tedavisindeki potansiyeli üzerindeki bu çalışma, bu bileşiklerin farmakolojik ve toksikolojik profillerini değerlendirmekte önemli bir adımdır. Bu inhibitörlerin etkinliği, güvenilirliği ve uzun vadeli etkileri konusunda daha

fazla araştırma ve klinik çalışmaların yapılması elzemdir. Bu nedenle, Alzheimer hastalığının tedavisinde bu inhibitörlerin gelecekteki geliştirme ve optimize edilme süreçlerine daha fazla dikkat gösterilmesi ve araştırmanın yoğunlaştırılması gereklidir. Bu bağlamda, ilgili farmakolojik ve klinik çalışmaların desteklenmesi, Alzheimer tedavisindeki potansiyel bu inhibitörlerin daha etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olup olmadığını belirlemek açısından kritik bir öneme sahiptir.

Withaferin-A'nın ADMET özellikleri, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin profilleri ile kıyaslandığında önemli farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Bu farklılıklar, bu bileşiklerin potansiyel terapötik etkinliklerini ve toksisite profillerini belirlemede kritik bir öneme sahiptir. Withaferin-A'nın γ-sekretaz inhibitörleri olan Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962 ile olan affinite değerlerinin karşılaştırılması önemli bir perspektif sunmaktadır. . Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin affinite değerleri sırasıyla -8.3, -7.6 ve -9.0'dır. Bu değerler, bu bileşiklerin de γ-sekretaz kompleksine karşı yüksek bağlanma afinitesine sahip olduğunu göstermektedir. Withaferin-A, γ-sekretaz kompleksi ile -9.1 affinite değeri göstererek yüksek bağlanma afinitesine sahip olduğunu belirtmektedir. Özellikle, EVP-0015962'nin Withaferin-A ile benzer bir affiniteye sahip olması dikkat çekicidir. Bu değerler, bu bileşiklerin γ-sekretaz kompleksi ile olan bağlanma etkinliklerini belirlemede kritik bir öneme sahiptir. Bu, Withaferin-A'nın γ-sekretaz kompleksine karşı güçlü bir bağlanma yeteneği olduğunu gösterir. Bu karşılaştırma, bu dört bileşiğin γ-sekretaz inhibitörü olarak potansiyel etkinliklerini belirlemek için önemlidir. Yüksek affinite değerleri, bu bileşiklerin γ-sekretaz kompleksine güçlü bir şekilde bağlandığını ve bu kompleksi inhibe edebileceğini önermektedir. Bununla birlikte, bu değerlerin yanı sıra diğer farmakokinetik özelliklerin de dikkate alınması önemlidir Öncelikle, Withaferin-A'nın insan bağırsak emilimi (+,0.8983) oldukça yüksektir, bu da oral alımın etkili bir yoldan gerçekleşebileceğini gösterir. Gupta ve arkadaşlarının 2022 yaptığı bir çalışmada Withaferin-A'nın oral biyoyararlanımının düşük olmasına rağmen, akut ve tekrarlayan doz toksisitesinde sırasıyla 2000 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarında güvenli olduğunu önermektedir. Dolayısıyala elde ettiğimiz bulgular içerisinde oral biyoyarlanımının varlığını destekler niteliktedir. Bununla birlikte, Caco-2 hücre geçiş modeli (-,0.6673) bu bileşiğin bağırsak bariyerini geçme yeteneğinin sınırlı olabileceğini işaret edebilir. Bu açıdan, Withaferin-A'nın sindirim sistemi üzerindeki etkileri daha detaylı bir şekilde araştırılmalıdır. Diğer yandan, Avagacestat ve Semagacestat, CYP enzimlerine olan etkileri açısından Withaferin-A'dan farklılık göstermektedir. Withaferin-A'nın CYP2C9 substratı olarak etkilemesi (-,1.0000) ve CYP3A4 substratı olarak etkilemesi (-,0.8547), metabolizma profili üzerinde önemli etkiler yaratabilir. Özellikle, insan bağırsak emilimi (+,0.8983) ve kan-beyin bariyerini geçme yeteneği (+,0.6250) Avagacestat'a benzer şekilde dikkat çeker. Bununla birlikte, CYP enzimleri ile substrat ve inhibisyon etkileşimlerinde daha az belirgin bir profil sergiler. Withaferin-A, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin ADMET profilleri arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar, bu inhibitörlerin potansiyel terapötik etkilerinin yanı sıra toksisite profillerini değerlendirirken dikkate alınmalıdır. Bu bileşiklerin farmakokinetik ve toksikolojik profilleri,

potansiyel terapötik etkilerinin yanı sıra olası yan etkilerin de değerlendirilmesi için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, ilerleyen çalışmalarda bu inhibitörlerin daha ayrıntılı ADMET profillerinin araştırılması büyük önem taşımaktadır. Elde edilen veriler ışığında Withaferin-A'nın literatür verilerle pozitif ilişkili olarak Alzheimer hastalığında potansiyel inhibitör olarak görev alabileceği yönündedir.

Ginkgolide B'nin γ-sekretaz kompleksi ile olan yüksek affinite değeri(-13.6), bu bileşiğin potansiyel bir γ-sekretaz inhibitörü olarak dikkate alınabileceğini göstermektedir. Bu değer, Ginkgolide B'nin komplekse karşı yüksek bağlanma afinitesine sahip olduğunu ve potansiyel tedavi ajanı olarak değerlendirilebileceğini işaret etmektedir. Pozitif etkileşim göstererek yüksek affinite ile bağlanması diğer potansiyel inhitibitörlere kıyasla Ginkgolide B'nin ön plana çıkmasına olanak tanımaktadır. Literatür verilerde Ginkgolide B'nin Alzheimer hastalığında nöromodülatör rolü hakkında çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalara ek olarak in siliko analizler ile değerlendirilmesi ve ADMET özelliklerini ile bir çerçeve oluşturulması önem arz etmektedir.

Ginkgolide B'nin ADMET profili ile Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin ADMET profilleri arasında dikkate değer farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar, bu bileşiklerin potansiyel terapötik etkilerinin yanı sıra olası toksisitelerini değerlendirirken önemlidir. Öncelikle, Ginkgolide B'nin insan bağırsak emilimi ve kan-beyin bariyerini geçme yeteneği oldukça yüksektir. Bu, Ginkgolide B'nin merkezi sinir sistemi üzerinde potansiyel bir etki gösterebileceğini ve hedef bölgeye etkin bir şekilde ulaşabileceğini gösterir. Xiao ve ekibinin 2010 yılında yaptıkları çalışma Ginkgolide B'nin, doğada güvenli, etkili, ekonomik ve yan etkileri minimal olan bir bitki özütünün, kültürlü hipokampal nöronlarda Aβ25–35 tarafından indüklenen apoptoza karşı nörokoruyucu etkilerini ortaya koymaktadır. Bu koruma, beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) ekspresyonunun yükselmesi ile ilişkilidir. Bulgular, beta-amiloid peptidlerin birikimi ve sonrasındaki nöronal disfonksiyon ile karakterize Alzheimer hastalığı için potansiyel bir tedavi yaklaşımı önermektedir. Bu alandaki daha fazla araştırma, nörotrofik faktörleri ve apoptotik yolları hedefleyen yeni tedavi stratejilerinin yolunu açabilir.

Diğer yandan, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin bu özellikleri Ginkgolide B'ye göre daha değişkenlik göstermektedir. CYP enzimlerine olan etkileşimler açısından, Ginkgolide B'nin CYP2C9 substratı olması ve CYP3A4 substratı olmaması önemlidir. Bu, Ginkgolide B'nin metabolizma süreçlerinde öne çıkabileceğini ve potansiyel farmakokinetik etkileşimlerin göz önünde bulundurulması gerektiğini gösterir. Diğer inhibitörlerin ise CYP enzimleri ile olan etkileşim profilleri farklılık göstermektedir. Toksik etkiler açısından, Ginkgolide B'nin hepatotoksisite ve cilt hassasiyeti olasılığı düşüktür. Bununla birlikte, nefrotoksisite olasılığı diğer bileşiklere göre daha yüksektir. Bu farklılıklar, her bir bileşiğin potansiyel terapötik etkileri ve toksisite profilleri hakkında değerlendirme yapılırken göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bileşiklerin klinik uygulamalardaki etkinlikleri ve güvenilirlikleri hakkında daha fazla araştırma yapılması önemlidir.

Curcumin'in γ-sekretaz kompleksi ile olan affinite değeri -5.6 olarak belirlenmiştir. Bu değer, Curcumin'in komplekse karşı ılımlı bir bağlanma afinitesine sahip olduğunu göstermektedir. Curcumin'in γ-sekretaz kompleksi üzerindeki etkisi, özellikle APH-1A bileşeni ile gerçekleştirdiği pi-alkali bağı, pi hidrofobik (pi-pi stacked ve pi-pi T shaped) bağları ve konvansiyonel hidrojen bağı içermektedir. Bu etkileşimler, Curcumin'in komplekse karşı belirgin bir bağlanma yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. Yapılan karşılaştırmalı analizler, Curcumin'in Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962 gibi bilinen γ-sekretaz inhibitörleri ile benzer veya daha iyi bir bağlanma yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. Curcumin, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin ADMET profilleri incelendiğinde, bu bileşiklerin nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde potansiyel ajanlar olarak değerlendirilebileceklerini gösteren önemli bulgular ortaya çıkmıştır. Curcumin'in ADMET özellikleri, yüksek insan bağırsak emilimi ve iyi bir oral biyoyararlanıma işaret etmektedir. Bununla birlikte, kan-beyin bariyerini geçme potansiyeli düşük olup, bu bileşiğin merkezi sinir sistemine etkin şekilde ulaşmasının sınırlı olduğunu göstermektedir.. Ayrıca, metabolizma üzerindeki etkileri ve sitokrom P450 enzimleriyle etkileşimi, dikkate alınması gereken faktörlerdir. Avagacestat, yüksek insan bağırsak emilimine sahiptir ve kan-beyin bariyerini geçebilme yeteneği vardır. Bununla birlikte, CYP3A4 substratı olması, farmakokinetik etkileşim potansiyeli taşıdığını göstermektedir. Cilt hassasiyeti ve hepatotoksisite gibi olumsuz özellikler de göz önünde bulundurulmalıdır. Curcumin, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin ADMET profilleri arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar, bu inhibitörlerin klinik uygulamada değerlendirilirken dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir. Bu bileşiklerin farmakokinetik ve toksikolojik profilleri, potansiyel terapötik etkilerinin yanı sıra olası yan etkilerin de değerlendirilmesi için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, ilerleyen çalışmalarda bu inhibitörlerin daha ayrıntılı ADMET profillerinin araştırılması büyük önem taşımaktadır. Ayrıca Aβ42 ile maruz kalmış hücrelerde, Curcumin'in moleküler şaperonları etkileyebileceği ve hücresel stresi azaltabileceği görülmüştür ve Alzheimer hastalığına karşı koruyucu olabileceği vurgulanmıştır (Maiti ve ark. 2017). Affinite değerinin diğer potansiyel inhibitörlere kıyasla düşük olmasına rağmen Alzheimer hastalığında γ-sekretaz üzerine inhibitör potansiyelini korumaktadır. Curcumin'in γ-sekretaz inhibitörü olarak potansiyel kullanımı ve güvenilirliği hakkında daha fazla veri toplanması kritik öneme sahiptir. Ancak, bu etkileşimin biyolojik sistemler üzerindeki tam etkilerini ve Alzheimer hastalığının tedavisi üzerindeki potansiyel etkilerini daha ayrıntılı olarak anlamak için daha fazla deneysel ve klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Asiatik Asit'in γ-sekretaz kompleksi ile olan affinite değeri -8.8 olarak belirlenmiştir. Bu değer, Asiatik Asit'in komplekse karşı yüksek bağlanma afinitesine sahip olduğunu göstermektedir. Bu özellik, Asiatik Asit'in potansiyel bir γ-sekretaz inhibitörü olarak değerlendirilmesini destekleyebilir. Bu bileşiklerin γ-sekretaz kompleksi ile olan bağlanma yetenekleri Asiatik Asit ile karşılaştırıldığında dikkate değer farklılıklar göstermektedir. Özellikle, Avagacestat'ın affinite değeri daha düşük olduğu gözlemlenirken, Semagacestat-7.6 ve EVP-0015962'nin affinite değerleri -9.0

Asiatik Asit'e yakındır. Bu sonuçlar, Asiatik Asit'in potansiyel bir γ-sekretaz inhibitörü olarak diğer yaygın olarak bilinen inhibitörlerle karşılaştırıldığında rekabetçi bir seçenek olabileceğini göstermektedir. Ancak, bu sonuçları doğrulamak için daha fazla deneysel çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca, Asiatik Asit'in diğer γ-sekretaz inhibitörleri ile karşılaştırmalı farmakolojik çalışmalarının yapılması önemlidir. Asiatik Asit'in Alzheimer hastalığının tedavisinde potansiyel bir ajan olarak değerlendirilmesi için önemli bir adımdır. Asiatik Asit'in γ-sekretaz kompleksi ile etkileşim potansiyeli, özellikle APH-1A bileşeni ile kurduğu hidrojen bağları, pi-alkali etkileşimleri ve alkali bağlar gibi belirgin özellikler sergilemektedir. Bu sonuçlar, Asiatik Asit'in γ-sekretaz inhibitörü olarak potansiyel bir aday olabileceği hipotezini desteklemektedir. Karşılaştırmalı analizlerde, Asiatik Asit'in ADMET profili ile Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin profilleri arasında önemli farklılıklar gözlemlenmektedir. Özellikle, Asiatik Asit'in insan bağırsak emilimi ve kan-beyin bariyerini geçme yeteneği dikkate değer derecede yüksektir. Bu özellik, potansiyel bir nöroaktif bileşen olarak Asiatik Asit'in değerlendirilmesini desteklemektedir. Bununla birlikte, Asiatik Asit'in insan oral biyoyararlanımının düşük olması, bu bileşiğin oral yolla alınmasının sınırlamalarını göstermektedir. Asiatik Asit'in P-glikoprotein inhibitörü olmaması, farmakokinetik etkileşim potansiyeli açısından olumlu bir özelliktir. Bununla birlikte, CYP3A4 substratı olması, metabolizma süreçlerinde etkileşimlere açık olduğunu göstermektedir. Asiatik Asit'in asetilkolinesteraz (AChE) özellikleri, uyarıcı postsinaptik potansiyel (UPSP) ve hareket aktivitesi üzerinde inhibe edici etkisinin olduğu belirtilmiştir (Nasir ve ark., 2011;2012).Buna ek olarak, Asiatik Asit bilişsel fonksiyonları olumlu etkileyebilir, ancak kan basıncına daha az etkisi olabilir. Kim ve ark. 2004 yılında yaptıkları çalışmada Asiatik Asit türevlerinin demansta gözlemlenen belirli hafıza bozukluklarını hafifletme konusunda terapötik değere sahip olabileceğini bulmuşlardır. Dolasıyıla bulgularımızda elde ettiğimiz veriler literatür veri ile uyumluluk göstermektedir. Bu noktada, Asiatik Asit'in metabolizması ve bu süreçlerin Alzheimer hastalığının tedavisi üzerindeki etkileri daha fazla araştırılmalıdır.

Rozmarinarik Asit'in γ-sekretaz kompleksi ile olan moleküler bağlanma özellikleri bu çalışmada detaylı bir şekilde ele alınmıştır. Yapılan docking analizleri sonucunda, Rozmarinarik Asit'in γ-sekretaz kompleksi içinde Nicastrin, APH-1A ve Presenilin-1 ile etkileşimde bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu bağlanma modeli, Rozmarinarik Asit'in γ-sekretaz kompleksine karşı potansiyel bir inhibitör olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir. Rozmarinarik Asit'in γ-sekretaz kompleksi ile olan affinite değeri -7.6 olarak belirlenmiştir. Karşılaştırma yapmak için, Avagacestat'in affinite değeri -8.3, Semagacestat'ın affinite değeri -7.6 ve EVP-0015962'nin affinite değeri ise -9.0 olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlar, EVP-0015962'nin komplekse karşı en yüksek bağlanma afinitesine sahip olduğunu göstermektedir, yani bu bileşiğin γ-sekretaz kompleksine en güçlü şekilde bağlandığı söylenebilir. Avagacestat ve Semagacestat, Rozmarinarik Asit'e göre biraz daha güçlü bağlandıkları gözlemlenmiştir.

Rozmarinarik Asit, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin ADMET profilleri kıyaslandığında dikkate değer farklılıklar gözlemlenmektedir. Her bir bileşiğin belirli ADMET özellikleri, potansiyel terapötik etkileri ve olası toksisite profilleri hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Rozmarinarik Asit'in insan bağırsak emilimi olumlu bir değere sahipken, Caco-2 geçiş oranının düşük olması, bu bileşiğin bağırsak bariyerini geçişinin sınırlı olabileceğini işaret etmektedir. Ayrıca, Rozmarinarik Asit'in kan-beyin bariyerini geçiş olasılığı düşük olduğu için, bu bileşiğin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri muhtemelen sınırlı olacaktır. Beyin kapiller endotel hücreleri tarafından oluşturulan kan-beyin bariyeri sayesinde, beyin dışından gelen polifenoller gibi eksojen maddelerin kana geçişine izin verilmez. Tüm bu faktörler, ağızdan alınan Rozmarinarik Asit'in sindirilip kısa bir sürede atılacağını ve beyine ancak zorlukla ulaşacağını göstermektedir(Hase ve ark., 2019). Dolayısıyla elde ettiğimiz bulgular literatür veri ile uyumludur.

Diğer yandan, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin ADMET profilleri farklılık göstermektedir. Bu inhibitörler arasında, bağırsak emilimi, kan-beyin bariyeri geçişi ve plazma protein bağlanma oranları önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Bu farklılıklar, bu bileşiklerin vücutta nasıl dağıldığı, hedef bölgelere nasıl ulaştığı ve potansiyel yan etkilerinin nasıl olabileceği konularında önemli ipuçları vermektedir. Rozmarinarik Asit'in ADMET profili ile Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin profilleri arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar, her bileşiğin potansiyel terapötik etkilerini değerlendirirken dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, bu bileşiklerin farmakokinetik ve toksikolojik profillerinin daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyduğu açıktır. Bu veriler, bu bileşiklerin klinik uygulamalarda nasıl kullanılabileceği konusunda daha fazla anlayış sağlamak için önemlidir.

Potansiyel bir γ-sekretaz inhibitörü olarak değerlendirilen Huperzine-A'nın etkinliği incelenmiştir. Yapılan docking analizleri, Huperzine-A'nın bilinen inhibitörler Avagacestat ve Semagacestat gibi bileşiklerle benzer bağlanma profiline sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, Huperzine-A'nın Alzheimer hastalığının potansiyel bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir, çünkü γ-sekretaz inhibitörleri, bu hastalığın tedavisinde umut vadeden bir alanı temsil etmektedir. Huperzine-A'nın affinite değeri -7.8 olarak belirlenmiştir, bu da γ-sekretaz kompleksine karşı yüksek bir bağlanma afinitesine işaret etmektedir. Bu sonuç, Huperzine-A'nın potansiyel bir γ-sekretaz inhibitörü olarak değerlendirilmesini desteklemektedir. Avagacestat'ın affinite değeri -8.3 olarak belirlenmiştir. Bu değer, Avagacestat'ın γ-sekretaz kompleksi ile son derece güçlü bir etkileşimde bulunduğunu göstermektedir. Semagacestat'ın affinite değeri -7.6 ve EVP-0015962'nin affinite değeri -9.0 olarak ölçülmüştür. Bu iki bileşiğin de γ-sekretaz kompleksi ile yüksek bağlanma afinitelerine sahip olduğu belirlenmiştir. Karşılaştırmalı analiz, bu dört bileşiğin γ-sekretaz kompleksi ile benzer veya daha etkili bağlanma kapasitelerine sahip olduğunu göstermektedir. Bu bileşiklerin komplekse karşı güçlü afiniteleri, potansiyel γ-sekretaz inhibitörleri olarak değerlendirilmelerini desteklemektedir. Ancak, affinite değerleri sadece bir bileşiğin potansiyelini belirlemek için yeterli değildir. Bu bileşiklerin biyolojik sistemlerdeki etkileri,

toksisite profilleri ve uzun vadeli kullanım sonuçları daha fazla araştırma gerektirir. Ayrıca, bu bileşiklerin Alzheimer hastalığının tedavisindeki etkinlikleri, klinik denemelerde daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Sonuç olarak, Huperzine-A, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin γ-sekretaz kompleksi ile olan affinite değerleri, bu bileşiklerin potansiyel γ-sekretaz inhibitörleri olarak değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ancak, bu bileşiklerin etkinliklerini ve güvenilirliklerini daha fazla araştırma ile belirlemek gereklidir.

Huperzine A, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin ADMET profilleri incelendiğinde, her bir bileşiğin farmakolojik profilleri arasında belirgin farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir. Huperzine A, insan bağırsak emilimi, kan-beyin bariyeri geçişi ve insan oral biyoyararlanımı gibi önemli ADMET özelliklerinde olumlu değerler sergilemektedir. Bu, Huperzine A'nın sindirim sisteminden emiliminin etkili olduğunu ve merkezi sinir sistemi üzerinde potansiyel bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalar Huperzine-A'nın, kolinerjik fonksiyonu artırma dışında, APP metabolizmasını düzenleme, Aβ tarafından indüklenen oksidatif stresi, apoptoz ve mitokondriyal yetmezliği hafifletme, ve anti-enflamasyon gibi diğer nörokoruyucu etkilere sahip olduğunu göstermektedir(Zhang ve ark., 2008).Dolayısıyla elde ettiğimiz bulgular literatür verileri destekler niteliktedir. Bununla birlikte, hepatotoksisite ve cilt hassasiyeti gibi olumsuz ADMET özellikleri de dikkate alınmalıdır. Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin ise farklı ADMET profilleri bulunmaktadır. Bu bileşiklerin bağırsak emilimi ve hepatotoksisite riski gibi faktörlerde farklılıklar gözlemlenmiştir. Özellikle CYP enzim substratı ve inhibisyonu özelliklerinde belirgin farklılıklar mevcuttur. Bu sonuçlar, her bir bileşiğin vücutta nasıl işlendiği, taşıdığı riskler ve hedefe nasıl ulaştığı konularında önemli ipuçları sunmaktadır. Bu nedenle, bu bileşiklerin klinik uygulama potansiyellerini değerlendirirken bu ADMET özelliklerinin dikkate alınması önemlidir. Ayrıca, bu bileşiklerin olası yan etkilerinin ve etkinliklerinin daha ayrıntılı şekilde araştırılması, klinik çalışmaların tasarımında kritik bir rol oynayacaktır. Huperzine-A, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin affinite profillerini karşılaştırdığımızda, bu bileşiklerin γ-sekretaz kompleksi ile etkileşim mekanizmaları hakkında önemli bilgilere ulaşılmıştır.

Bu çalışma Resveratrol'ün γ-sekretaz inhibitörü olarak potansiyel bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Bu potansiyel inhibitörün etkisini belirlemek için Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962 ile karşılaştırmalı analizler gerçekleştirilmiştir. . Resveratrol'ün γ-sekretaz kompleksi ile olan affinite değeri -6.6, Semagacestat'ın -7.6 ve EVP-0015962'nin ise -9.0 olarak ölçülmüştür. Bu değerler, her üç bileşiğin de γ-sekretaz kompleksine karşı yüksek bağlanma afinitesine sahip olduğunu göstermektedir. Semagacestat ve EVP-0015962'nin, Resveratrol'e göre daha düşük affinite değerlerine sahip olmalarına rağmen, hala γ-sekretaz kompleksi ile güçlü bir şekilde etkileşimde bulundukları görülmektedir. Resveratrol'ün γ-sekretaz kompleksi ile belirli amino asit kalıntıları arasında çeşitli stabil bağlar oluşturarak inhibitör potansiyelini sergilediğini göstermektedir. Özellikle, bu bağların oluşturulduğu amino asit kalıntıları, Resveratrol'ün γ-sekretaz kompleksine nasıl etki edebileceği konusunda önemli bir gösterge sunmaktadır. Bu durum, bu

bileşiklerin de potansiyel γ-sekretaz inhibitörleri olabileceğini düşündürmektedir. Resveratrol, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin ADMET profillerini karşılaştırdığımızda, bu bileşiklerin potansiyel biyoyararlanım, dağılım, metabolizma ve atılım özelliklerinde önemli farklılıklar gözlemlenmektedir. Öncelikle, Resveratrol'ün bağırsak emilimi oldukça yüksek bir olasılıkla gerçekleşebileceğini gösteren olumlu bir değere sahiptir (+,0.9884). Bununla birlikte, kan beyin bariyerini geçme ihtimali düşük olduğundan, merkezi sinir sistemine erişimi sınırlı olabilir (-,0.6500). Çalışmalar ayrıca resveratrolün kan-beyin bariyerini geçebildiğini gösterse de, bu molekülün beyinde düşük konsantrasyonlarda tespit edildiği ve sadece resveratrolün ve metabolitlerinin daha yüksek konsantrasyonlarının kan dolaşımında bulunduğu belirlenmiştir (Peixoto ve ark., 2018).Dolayısıyla elde edilen bulgularımız literatür veride bulunan çalışmaları destekler niteliktedir.

Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin bağırsak emilim olasılıkları da pozitif değerlere sahiptir. Bu, bu bileşiklerin sindirim sistemi tarafından etkin bir şekilde emilebileceğini gösterir. Caco-2 hücre geçirgenliği analizi, bu bileşiklerin hücre zarından geçiş yeteneklerini değerlendirir. Resveratrol ve Semagacestat, Caco-2 testinde olumlu sonuçlar gösterirken, Avagacestat ve EVP-0015962 için bu değerler negatif olarak ölçülmüştür. Bu, Resveratrol ve Semagacestat'ın hücre zarından daha etkin geçiş yaptığını gösterir. Plazma protein bağlanma oranlarına baktığımızda, bu dört bileşiğin hepsinin yüksek oranda plazma proteinlerine bağlandığını görüyoruz. Bu durum, bu bileşiklerin dolaşımdaki serbest formda bulunma oranının düşük olduğunu gösterir. Ayrıca, bu bileşiklerin metabolik yolağı değerlendirilmiştir. CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2D6 gibi sitokrom P450 enzimleri bu süreçte önemli rol oynar. Bu bileşiklerin çoğu bu enzimlerin substratları olarak belirlenmiştir, bu da metabolizmalarının bu enzimler aracılığıyla gerçekleşebileceğini gösterir. Akut oral toksisite değerleri incelendiğinde, bu dört bileşiğin tümünün belirli bir dozda toksik olmadığı görülmektedir. Her bir bileşiğin biyoyararlanım, dağılım, metabolizma ve atılım profillerinin farklı olduğu görülmektedir. Bu nedenle, bu bileşiklerin terapötik kullanımı veya klinik uygulamaları üzerindeki potansiyellerini değerlendirirken bu özelliklerin dikkate alınması önemlidir.

Ginsenosid γ-sekretaz kompleksinin bitkisel kaynaklı potansiyel inhibitör adayıdır. Ginsenosid'in -8.3 affinite değeri, Semagacestat'ın -7.6 ve EVP-0015962'nin -9.0 olarak ölçülmüştür. Bu affinite değerleri, bu bileşiklerin γ-sekretaz kompleksi ile yüksek bağlanma afinitesine sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, Ginsenosid, Semagacestat ve EVP-0015962'nin γ-sekretaz kompleksi ile etkileşimde bulunma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle, bu bileşiklerin belirli amino asit kalıntıları ile hidrojen bağları kurarak komplekse bağlandığı gözlemlenmiştir. Yürütülen analizler, Ginsenosid'in kompleksle belirli amino asit kalıntıları aracılığıyla hidrojen bağları ve pi-alkali etkileşimleri kurarak etkileşime geçtiğini göstermektedir. Karşılaştırmalı analiz, bu üç bileşiğin γ-sekretaz kompleksi ile benzer bağlanma affinitelerine sahip olduğunu göstermektedir. Her üç bileşiğin de bu komplekse karşı güçlü affiniteleri, potansiyel γ-

sekretaz inhibitörleri olarak değerlendirilmelerini desteklemektedir. Ayrıca, bilinen inhibitörler olan Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962 ile karşılaştırmalı çalışmaların yürütülmesi, Ginsenosid'in terapötik etkinliği ve mekanizmasını daha kapsamlı bir şekilde anlamamıza yardımcı olabilir.

Ginsenosid, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin ADMET profilleri incelendiğinde, bu bileşiklerin Alzheimer hastalığının potansiyel tedavi adayları olarak değerlendirilmesi için önemli bilgiler elde edilmektedir. Ginsenosid'in ADMET profili, bağırsak emilimi, kan-beyin bariyeri geçişi ve oral biyoyararlanımı açısından olumlu özellikler sergilemektedir. Bununla birlikte, Caco-2 geçişi ve bazı enzim etkileşimleri gibi belirli faktörlerde düşük olasılıklar gözlemlenmektedir. Çalışmalar, Ginsenosidlerin demans tedavisinde sinaptik plastisite ve kolinajerik sistem düzenlemesi, Aβ ağırlaştırılmasının ve tau hiperfosforilasyonunun inhibisyonu, nöroinflamasyonun önlenmesi, anti-oksidasyon ve anti-apoptoz etkileri gibi çoklu hedefli terapötik etkilere sahip olduğunu belirtmektedir (Wang ve ark., 2023).Dolayısıyla elde ettiğimiz bulgular literatür veride bulunan Alzheimer hastalığında Ginsenosid'in potansiyel inhibitör rolünü destekler niteliktedir.

Diğer yandan, Avagacestat, kan-beyin bariyerini geçme ve oral biyoyararlanımı gibi kritik özelliklerde olumlu sonuçlar göstermektedir. Caco-2 geçişi ve bazı enzim etkileşimleri açısından olumsuz profillere sahiptir. Semagacestat, bağırsak emilimi ve kan-beyin bariyeri geçişi gibi önemli özelliklerde düşük olasılıklar sergilerken, CYP enzimleriyle etkileşim konusunda belirli bir olumsuzluğa işaret eder. EVP-0015962, bağırsak emilimi ve kan-beyin bariyeri geçişi gibi kritik faktörlerde olumlu sonuçlar göstermektedir. Bununla birlikte, Caco-2 geçişi ve bazı enzim etkileşimleri konusunda dikkate değer olumsuzluklar vardır. Karşılaştırmalı olarak, bu bileşikler arasında belirgin farklılıklar görülmektedir. Her bir bileşiğin kendine özgü ADMET profili, potansiyel etkinlik ve toksisite açısından kritiktir. Bu nedenle, bu bileşiklerin biyolojik sistemlerdeki etkilerini değerlendirmek ve Alzheimer hastalığının tedavisinde potansiyel ajanlar olarak kullanılabilirliklerini belirlemek için daha fazla deneysel çalışma ve klinik değerlendirme yapılmalıdır.

Quercetin, Semagacestat ve EVP-0015962'nin γ-sekretaz enzimi ile olan affinitelerini karşılaştıran bu çalışma sonuçları, bu bileşiklerin potansiyel inhibitör özelliklerini aydınlatmaktadır. Quercetin'in γ-sekretaz enzimi ile olan affinite değeri -6.7 olarak belirlenmiştir. Bu değer, Quercetin'in bu enzimle belirli bir bağlanma afinitesine sahip olduğunu göstermektedir. Karşılaştırmalı analiz, bu üç bileşiğin de γ-sekretaz enzimi ile yüksek bağlanma afinitelerine sahip olduğunu göstermektedir. Quercetin'in γ-sekretaz kompleksi içinde Presenilin-1 ve PEN-2 ile olan etkileşim mekanizmasını ayrıntılı bir şekilde incelemiştir. Elde edilen bulgular, Quercetin'in bu kompleksle etkileşerek önemli bir inhibitör potansiyeli taşıdığını ortaya koymaktadır. Özellikle, LEU 219, ARG 220, ARG 39 ve TRP 36 gibi belirli amino asit kalıntıları arasındaki hidrojen bağları ve pi-alkali etkileşimleri, Quercetin'in bu kompleksle etkileşim mekanizmasını aydınlatmıştır. Bu

sonuçlar, Quercetin, Semagacestat ve EVP-0015962'nin potansiyel γ-sekretaz inhibitörleri olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Ancak, affinite değerleri sadece bir bileşiğin potansiyelini belirlemek için yeterli değildir.

Bu çerçevede, Quercetin'in Alzheimer hastalığının potansiyel bir tedavi adayı olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962 gibi bilinen inhibitörlerle karşılaştırmalı çalışmaların yapılması, bu bileşiğin terapötik etkinliğini ve mekanizmasını daha detaylı bir şekilde anlamamıza olanak tanıyacaktır. Bu tür karşılaştırmalı analizler, Quercetin'in diğer bilinen inhibitörlerle olan etkileşimlerini daha iyi anlamamıza ve bu bileşiğin potansiyel tedavi seçenekleri arasındaki yerini belirlememize olanak sağlayacaktır. Quercetin, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin ADMET profillerinin karşılaştırılması, bu bileşiklerin biyolojik sistemdeki etkilerini değerlendirmek için önemli bir adımdır. Quercetin bağırsak emilimi ve Caco-2 değerleri, sindirim sistemi üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, kan-beyin bariyerini geçme olasılığı düşük olduğundan, merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri sınırlı olabilir. Oksidatif stresi ve nöroinflamasyonu azaltarak nöron hücrelerini korur. Quercetin'in Alzheimer hastalığına karşı olan özellikleri, Aβ birikiminin ve tau fosforilasyonunun inhibisyonunu içerir. AChE enzimi tarafından asetilkolinin hidrolizi engellenerek asetilkolin seviyelerini geri yükler. Birçok in vitro ve hayvan modelinde nörokoruyucu etkinlik göstermesine rağmen, in vivo çalışmalar, bağırsaktan emilim sonrasında kapsamlı bir şekilde metabolize olduğunu ve bu durumun biyoyararlanımını etkilediğini bildirmiştir. Ayrıca, düşük bir kan-beyin bariyeri geçirgenliğine sahiptir, bu da nörodejeneratif hastalıklarla mücadelesinde etkinliğini sınırlamaktadır(Khan ve ark., 2020). Dolayısıyla elde ettiğimiz bulgularımız literatür veri ile uyululuk göstermektedir. Avagacestat'ın bağırsak emilimi ve Caco-2 değerleri Quercetin'e benzerdir. Ancak, Avagacestat'ın kan-beyin bariyerini geçme olasılığı daha yüksektir, bu da merkezi sinir sistemi üzerindeki potansiyel etkilerini artırabilir. Semagacestat'ın bağırsak emilimi ve Caco-2 değerleri düşüktür, bu da sindirim sistemi üzerindeki etkilerinin sınırlı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, kan-beyin bariyerini geçme olasılığı da düşüktür. EVP-0015962'nin bağırsak emilimi ve Caco-2 değerleri Quercetin'e benzerdir. Kan-beyin bariyerini geçme olasılığı da yüksektir, bu da merkezi sinir sistemi üzerindeki potansiyel etkilerini artırabilir. Quercetin, P-glikoprotein inhibitörü ve substratı olarak değerlendirilmiştir. Bu, hücresel taşıma mekanizmaları üzerinde etkili olabileceğini gösterebilir. Diğer taraftan, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin P-glikoprotein inhibitörü olma olasılıkları düşüktür. Quercetin'in CYP enzimleri ile olan etkileşim profili, özellikle CYP2C9 substratı olma olasılığı, karaciğer metabolizması üzerindeki potansiyel etkileri hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Diğer bileşiklerin CYP etkileşimleri de dikkate alınmalıdır. Quercetin, Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962'nin ADMET profillerinin karşılaştırılması, bu bileşiklerin biyolojik sistem üzerindeki potansiyel etkilerini anlamamız için önemlidir. Ancak, bu verilerin klinik uygulamalara geçmeden önce daha fazla deneysel çalışma ve kapsamlı analizlerle desteklenmesi önemlidir.

## 8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962, Alzheimer hastalığı tedavisi için potansiyel γ-sekretaz inhibitörleri olarak araştırılan bileşiklerdir. Avagacestat, özellikle Presenilin-1 ve APH-1A ile güçlü etkileşimler kurarak amiloid beta peptidinin üretimini inhibe etme kapasitesine sahiptir. Bununla birlikte, uzun vadeli kullanımının kognitif işlevlere olumsuz etkisi olabileceği görülmüştür. Semagacestat, Presenilin-1 ve APH-1A ile etkileşim göstermez ve farklı γ-sekretaz kompleksi bileşenleri ile etkileşim potansiyeline sahiptir. Ancak, klinik denemeler sırasında bazı olumsuz sonuçlar nedeniyle geliştirme çalışmaları durdurulmuştur. EVP-0015962, özellikle Nicastrin ile etkileşim kurar ve bu, daha spesifik bir hedefleme stratejisi sunar. Ancak, bu üç inhibitörün de etkinliği, güvenilirliği ve uzun vadeli etkileri hakkında daha fazla araştırma ve klinik çalışma gerekmektedir. Bu nedenle, Alzheimer hastalığının tedavisi için bu inhibitörlerin gelecekteki geliştirme ve optimize edilme süreçlerine daha fazla dikkat gösterilmesi gereklidir. Alternatif olarak yeni potansiyel γ-sekretaz inhibitörlerinin keşfi önem arz etmektedir.

Bu çalışma kapsamında Avagacestat, Semagacestat, EVP-0015962, Withaferin-A, Ginkgolide B, Curcumin, Asiatik Asit, Rozmarinarik Asit, Huperzine A, Resveratrol, Ginsenosid ve Quercetin'in in siliko analiz sonuçları, ADMET özellikleri, detaylı bir şekilde incelemiş ve karşılaştırmıştır. Avagacestat, insan bağırsak emilimi ve kan-beyin bariyeri geçiş olasılığı yüksek olan bir bileşik olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, akut oral toksisite potansiyeli dikkate alınmalıdır. Semagacestat'ın bu özellikleri düşük bulunmuş, bu da bu bileşiğin klinik uygulamalarda dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. EVP-0015962, yüksek emilim ve kan-beyin bariyeri geçiş olasılığı ile öne çıkmakta; ancak akut toksisite potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır. Withaferin-A'nın bağırsak emilimi ve kan-beyin bariyeri geçişi düşük bulunmuş, bu da merkezi sinir sistemine etki etme potansiyelinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Withaferin-A'nın γ-sekretaz kompleksi ile yüksek affinite göstermesi, bu bileşiğin potansiyel bir γ-sekretaz inhibitörü olarak değerlendirilmesini desteklemektedir. Ginkgolide B, Curcumin, Asiatik Asit, Rozmarinarik Asit ve Huperzine A gibi bileşikler yüksek bağırsak emilimi ve düşük toksisite potansiyeline sahiptir. Huperzine-A'nın Avagacestat ve Semagacestat gibi bilinen inhibitörlerle benzer bağlanma profiline sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, EVP-0015962'nin bu bileşenlere göre farklı bir bağlanma sergilediği tespit edilmiştir.

Ginkgolide B aynı zamanda yüksek affinite değeriyle ön plana çıkmaktadır. Karşılaştırılmalı analizler sırasında pozitif kontrollerin bağlandığı bölgeye veya çok yakın bölgesine bağlanan Curcumin ve Asiatik Asit'in affinite değerleri Ginkgolide B'den düşük olmasına rağmen potansiyel γ-sekretaz inhibitör potansiyelini korumaktadır. Ginkgolide B'nin γ-sekretaz inhibitörü olarak potansiyel etkinliği, bu çalışmanın bulgularıyla desteklenmektedir. Bununla birlikte, her bir bileşiğin spesifik özellikleri incelenerek daha ayrıntılı bir analiz yapılmalıdır. Resveratrol, yüksek bağırsak emilimi ve düşük toksisite potansiyeline sahipken, hepatotoksisite olasılığı göz önünde

bulundurulmalıdır. Ginsenosid, insan bağırsak emilimi ve kan-beyin bariyeri geçiş olasılığı düşük olan bir bileşiktir. Quercetin, bağırsak emilimi ve kan-beyin bariyeri geçişi düşük olan bir diğer bileşiktir. Sonuç olarak, bu analiz, her bir bileşiğin farmakolojik potansiyelini belirleme noktasında önemli bir temel oluşturur ve ilerideki araştırmalara yön verebilir. Sonuç olarak Alzheimer hastalığı dünya çapında bilişsel fonksiyon bozukluklarıyla karaktezine nörodejeneratif bir rahatsızlıktır. Halen günümüzde tam anlamıyla mekanizması çözülmemesine rağmen bu yolak üzerinde γ-sekretaz için potansiyel inhibitörlere ya da modülatöre ihtiyaç olduğu yadsınamaz bir gerçektir. Bu çalışma çerçevesinde birden fazla γ-sekretaz inhibitör potansiyelini sahip bitkisel kökenli etken maddelerin varlığı ortaya koyulmuştur. Avagacestat, Semagacestat ve EVP-0015962 gibi bilinen inhibitörlerle karşılaştırmalı çalışmaların, bu bileşiğin terapötik etkinliğini ve mekanizmasını daha kapsamlı bir şekilde anlamamıza yardımcı olacağını öneriyoruz. Ancak, bu ön bulguların daha fazla deneysel çalışma ve incelemelerle desteklenmesi, inhibitörün biyolojik sistemdeki etkilerinin ve Alzheimer hastalığının tedavisine katkı sağlama potansiyelinin daha kapsamlı şekilde anlaşılabilmesi için önemlidir.

## KAYNAKLAR


Afewerky, H. K., Li, H., Zhang, T., et al. (2022). Sodium–calcium exchanger isoform-3 targeted Withania somnifera (L.) Dunal therapeutic intervention ameliorates cognition in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Scientific Reports, 12*, 1537. https://doi.org/10.1038/s41598-022-05568-2

Akhondzadeh, S., Noroozian, M., Mohammadi, M., Ohadinia, S., Jamshidi, A. H., & Khani, M. (2003). Salvia officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 28(1), 53-59.

Alzheimer's Association. (2023). Medications for Memory, Cognition and Dementia-Related Behaviors. Retrieved August 15, 2023, from https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/medications-for-memory#Types%20of%20drugs

Anonim. (1997). Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. Neurobiology of Aging, 18(4 Suppl), S1-S2.

Atasü, E., & Petters, İ. K. (1981). Constituents of Withania somnifera Dun. growing in Turkey. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, 11(1), 48-52.

Bai, X.-c., Yan, C., Yang, G., Lu, P., Ma, D., Sun, L., ... Shi, Y. (2015). An atomic structure of human γ-secretase. Nature, 525(7568), 212-217.

Bertram, L., Lill, C. M., & Tanzi, R. E. (2010). The genetics of Alzheimer disease: Back to the future. Neuron, 68(2), 270-281.

Bhat, J. A., Akther, T., Najar, R. A., Rasool, F., & Hamid, A. (2022). Withania somnifera (L.) Dunal (Ashwagandha); current understanding and future prospect as a potential drug candidate. *Front Pharmacol, 13*, 1029123. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1029123 PMID: 36578541; PMCID: PMC9790970.

Brondino, N., De Silvestri, A., Re, S., Lanati, N., Thiemann, P., Verna, A., Emanuele, E., & Politi, P. (2013). A Systematic Review and Meta-Analysis of Ginkgo biloba in Neuropsychiatric Disorders: From Ancient Tradition to Modern-Day Medicine. *Evid Based Complement Alternat Med, 2013*, 915691.

Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., Arrighi, H. M. (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's Disease. Johns Hopkins University, Department of Biostatistics Working Paper. Available at: http://biostats.bepress.com/jhubiostat/paper130/

Buckner, R. L. et al. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J.*

*Neurosci., 25*, 7709–7717. Busche, M. A., & Hyman, B. T. (2020). Synergy between amyloid-β and tau in Alzheimer's disease. Nature Neuroscience, 23(10), 1183-1193.

Buckner, R. L. et al. (2009). Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J. Neurosci., 29,* 1860–1873.

Buerger, K., Ewers, M., Pirttila, T., Zinkowski, R., Alafuzoff, I., Teipel, S. J., ... & Hampel, H. (2006). CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain, 129*(Pt 11), 3035-3041.

Cacace, R., Sleegers, K., & Van Broeckhoven, C. (2016). Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & Dementia, 12*(6), 733-748.

Chakraborty, A. J., Uddin, T. M., Matin Zidan, B. M. R., Mitra, S., Das, R., Nainu, F., ... Emran, T. B. (2022). Allium cepa: A Treasure of Bioactive Phytochemicals with Prospective Health Benefits. *Evid Based Complement Alternat Med, 2022*, 4586318.

Chan, S. L., Mayne, M., Holden, C. P., Geiger, J. D., & Mattson, M. P. (2000). Presenilin-1 mutations increase levels of ryanodine receptors and calcium release in PC12 cells and cortical neurons. Journal of Biological Chemistry, 275(24), 18195-18200.

Chávez-Gutiérrez, L., Tolia, A., Maes, E., Li, T., Wong, P. C., & De Strooper, B. (2008). Glu332 in the nicastrin ectodomain is essential for γ-sekretaz complex maturation but not for its activity. Journal of Biological Chemistry, 283(29), 20096-20105.

Chen, F., Hasegawa, H., Schmitt-Ulms, G., Kawarai, T., Bohm, C., Katayama, T., ... & Fraser, P. (2006). TMP21 is a presenilin complex component that modulates γ-sekretaz but not ε-sekretaz activity. Nature, 440(7088), 1208-1212.

Chen, M., Du, Z. Y., Zheng, X., Li, D. L., Zhou, R. P., & Zhang, K. (2018). Use of curcumin in diagnosis, prevention, and treatment of Alzheimer's disease. Neural Regen Res, 13(4), 742-752. https://doi.org/10.4103/1673-5374.230303 PMID: 29722330; PMCID: PMC5950688.

Cipriani, G., Dolciotti, C., Picchi, L., & Bonuccelli, U. (2011). Alzheimer and his disease: A brief history. Neurological Sciences, 32(2), 275-279.

Clark, C. M., Xie, S., Chittams, J., Ewbank, D., Peskind, E., Galasko, D., ... & Trojanowski, J. Q. (2003). Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: How well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses? Archives of Neurology, 60(12), 1696-1702.

Cole, S. L., & Vassar, R. (2008). The role of APP processing by BACE1, the beta-sekretaz, in Alzheimer's disease pathophysiology. Journal of Biological Chemistry, 283, 29621–29625.

Coric, V., Salloway, S., van Dyck, C. H., et al. (2015). Targeting Prodromal Alzheimer Disease With Avagacestat: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.*, 72(11), 1324–1333. doi:10.1001/jamaneurol.2015.0607

Coric, V., van Dyck, C. H., Salloway, S., Andreasen, N., Brody, M., Richter, R. W., Soininen, H., Thein, S., & De Strooper, B. (2003). Aph-1, PEN-2, and nicastrin with presenilin generate an active γ-sekretaz complex. Neuron, 38(1), 9-12.

Crump, C. J., Johnson, D. S., & Li, Y. M. (2013). Biochemistry, 52(19), 3197-3216. DOI: 10.1021/bi400377p.

Cui, M., Ono, M., Kimura, H., Liu, B., & Saji, H. (2011). Synthesis and structure-affinity relationships of novel dibenzylideneacetone derivatives as probes for beta-amyloid plaques. *Journal of Medicinal Chemistry, 54(7),* 2225-2240.

Czirr, E., Cottrell, B. A., Leuchtenberger, S., Kukar, T., Ladd, T. B., Esselmann, H., ... & Weggen, S. (2008). Independent generation of Aβ42 and Aβ38 peptide species by γ-sekretaz. Journal of Biological Chemistry, 283(25), 17049-17054.

Daianu, M., et al. (2015). Rich club analysis in the Alzheimer's disease connectome reveals a relatively undisturbed structural core network. Hum. Brain Mapp., 36, 3087–3103.

Das, R., Rauf, A., Akhter, S., Islam, M. N., Emran, T. B., Mitra, S., Khan, I. N., & Mubarak, M. S. (2021). Role of Withaferin A and Its Derivatives in the Management of Alzheimer's Disease: Recent Trends and Future Perspectives. *Molecules, 26*(12).

Delgado-Garcia, L. M. (2022). Notch, Wnt and Shh neurogenic signaling co-regulation in reactive astrocyte response.

Deng, Y., Tarassishin, L., Kallhoff, V., Peethumnongsin, E., Wu, L., Li, Y. M., & Zheng, H. (2006). Deletion of presenilin 1 hydrophilic loop sequence leads to impaired γ-sekretaz activity and exacerbated amyloid pathology. Journal of Neuroscience, 26(14), 3845-3854.

Doody, R. S., Raman, R., Farlow, M., Iwatsubo, T., Vellas, B., Joffe, S., Kieburtz, K., He, F., Sun, X., Thomas, R. G., Aisen, P. S., Siemers, E., Sethuraman, G., & Mohs, R. (2013). A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine, 369, 341-350. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210951.

Doody, R. S., Raman, R., Farlow, M., Iwatsubo, T., Vellas, B., Joffe, S., Kieburtz, K., He, F., Sun, X., Thomas, R. G., et al.; Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee; Semagacestat Study Group. (2013). A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.*, 369, 341–350.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., ... & Visser, P. J. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. Lancet Neurology, 9(11), 1118-1127.

Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., ... Cummings, J., Jack, C. R. Jr. (2016). Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia, 12*(3), 292-323.

Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., ... & Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. The Lancet Neurology, 20(6), 484-496.

Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. Journal of Chemical Information and Modeling.

Ferreira, A., Rodrigues, M., Fortuna, A., Falcão, A., & Alves, G. (2016). Huperzine A from Huperzia serrata: a review of its sources, chemistry, pharmacology and toxicology. Phytochemistry Reviews, 15, 51-85.

Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., et al. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet, 366(9503), 2112-2117. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0

Fortna, R. R., Crystal, A. S., Morais, V. A., Pijak, D. S., Lee, V. M. Y., & Doms, R. W. (2004). Membrane topology and nicastrin-enhanced endoproteolysis of APH-1, a component of the γ-sekretaz complex. Journal of Biological Chemistry, 279(5), 3685-3693.

Fratiglioni, L., De Ronchi, D., Agüero-Torres, H. (1999). Worldwide prevalence and incidence of dementia. Drugs Aging, 15(5), 365-375.

Friedli, M. J., & Inestrosa, N. C. (2021). Huperzine A and Its Neuroprotective Molecular Signaling in Alzheimer's Disease. Molecules, 26(21), 6531. https://doi.org/10.3390/molecules26216531

Frisoni, G. B., Altomare, D., Thal, D. R., Ribaldi, F., van der Kant, R., Ossenkoppele, R., ... & Dubois, B. (2022). The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised. Nature Reviews Neuroscience, 23(1), 53-66.

Fuloria, S., Mehta, J., Chandel, A., Sekar, M., Rani, N., Begum, M. Y., Subramaniyan, V., Chidambaram, K., Thangavelu, L., Nordin, R., Wu, Y. S., Sathasivam, K. V., Lum, P. T., Meenakshi, D. U., Kumarasamy, V., Azad, A. K., & Fuloria, N. K. (2022). A Comprehensive Review on the Therapeutic Potential of Curcuma longa Linn. in Relation to its Major Active Constituent Curcumin. Frontiers in Pharmacology, 13, 820806.

Ghorbani, A., & Esmaeilizadeh, M. (2017). Pharmacological properties of Salvia officinalis and its components. Journal of traditional and complementary medicine, 7(4), 433-440.

Goedert, M., & Spillantini, M. G. (2006). A century of Alzheimer's disease. Science, 314(5800), 777–781.

Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y. C., Quinlan, M., Wisniewski, H. M., & Binder, L. I. (1987). Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau in Alzheimer cytoskeletal pathology. Alzheimer Disease & Associated Disorders, 1(3), 202.

Gunn, A. P., Masters, C. L., Cherny, R. A. (2010). Pyroglutamate-Abeta: role in the natural history of Alzheimer's disease. Int J Biochem Cell Biol, 42(12), 1915-1918.

Guntert, A., Dobeli, H., & Bohrmann, B. (2006). High sensitivity analysis of amyloid-beta peptide composition in amyloid deposits from human and PS2APP mouse brain. Neuroscience, 143(2), 461-475.

Gupta, S. K., Jadhav, S., Gohil, D., Panigrahi, G. Ch., Kaushal, R. K., Gandhi, K., ... Gota, V. (2022). Safety, toxicity and pharmacokinetic assessment of oral Withaferin-A in mice. *Toxicology Reports, 9*, 1204-1212. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.05.012

Güntert, A., Döbeli, H., & Bohrmann, B. (2006). High sensitivity analysis of amyloid-beta peptide composition in amyloid deposits from human and PS2APP mouse brain. Neuroscience, 143(2), 461-475.

Günthert, A., Döbeli, H., & Bohrmann, B. (2006). High sensitivity analysis of amyloid-beta peptide composition in amyloid deposits from human and PS2APP mouse brain. Neuroscience, 143(2), 461-475.

Haass, C., & Selkoe, D. J. (1993). Cellular processing of beta-amyloid precursor protein and the genesis of amyloid beta-peptide. Cell, 75(6), 1039-1042.

Hampel, H., Shen, Y., Walsh, D. M., Aisen, P., Shaw, L. M., Zetterberg, H., et al. (2010). Biological markers of amyloid beta-related mechanisms in Alzheimer's disease. Exp Neurol, 223(2), 334-346.

Hampel, H., Shen, Y., Walsh, D. M., Aisen, P., Shaw, L. M., Zetterberg, H., Trojanowski, J. Q., & Blennow, K. (2010). Biological markers of amyloid beta-related mechanisms in Alzheimer's disease. Experimental Neurology, 223(2), 334-346.

Hardy, J., & Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. Trends in Pharmacological Sciences, 12, 383-388.

Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science, 297(5580), 353-356.

Hasanein, P., Sharifi, M., & Emamjomeh, A. (2017). Recent Studies on the Neuropharmacological Effects of Salvia officinalis L.: A Promising Candidate for Alzheimer's Disease. Med Chem, 7, 348-352. https://doi.org/10.4172/2161-0444.100047

Hase, T., Shishido, S., Yamamoto, S., et al. (2019). Rosmarinic acid suppresses Alzheimer's disease development by reducing amyloid β aggregation by increasing monoamine secretion. Scientific Reports, 9, 8711. https://doi.org/10.1038/s41598-019-45168-1

He, G., Luo, W., Li, P., Remmers, C., Netzer, W. J., Hendrick, J., ... & Greengard, P. (2010). Gamma-sekretaz activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease. Nature, 467(7311), 95-98.

Hecimovic, S., Wang, J., Dolios, G., Martinez, M., Wang, R., & Goate, A. M. (2004). Mutations in APP have independent effects on Aβ and CTFγ generation. Neurobiology of Disease, 17(2), 205-218.

Hewlings, S. J., & Kalman, D. S. (2017). Curcumin: A review of its effects on human health. Foods, 6(10).

Hippius, H., & Neundorfer, G. (2003). The discovery of Alzheimer's disease. Dialogues in Clinical Neuroscience, 5(1), 101-108.

Hua, F. (2021). Systematic in siliko analysis of clinically tested drugs for reducing amyloid-beta plaque accumulation in Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia, 17(9), 1487-1498.

Hur, J. Y. (2022). γ-sekretaz in Alzheimer's Disease. Experimental & Molecular Medicine, 54, 433–446. https://doi.org/10.1038/s12276-022-00754-8

Hur, J. Y., Gertsik, N., Johnson, D. S., & Li, Y. M. (2016). Chapter 4 - γ-Secretase Inhibitors: From Chemical Probes to Drug Development. In M. S. Wolfe (Ed.), Developing Therapeutics for Alzheimer's Disease (pp. 63-76). Academic Press.

Hyman, B. T., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Carrillo, M. C., ... Montine, T. J. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia, 8(1), 1-13.

Ibrahim Fouad, G., Zaki Rizk, M. Possible neuromodulating role of different grape (Vitis vinifera L.) derived polyphenols against Alzheimer's dementia: treatment and mechanisms. Bull Natl Res Cent, 43, 108 (2019). https://doi.org/10.1186/s42269-019-0149-z

Ikonomovic, M. D., Klunk, W. E., Abrahamson, E. E., Mathis, C. A., Price, J. C., Tsopelas, N. D., ... DeKosky, S. T. (2008). Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. Brain, 131(Pt 6), 1630-1645.

Iwatsubo, T., Odaka, A., Suzuki, N., Mizusawa, H., Nukina, N., & Ihara, Y. (1994). Visualization of Aβ42 (43) and Aβ40 in senile plaques with end-specific Aβ monoclonals: evidence that an initially deposited species is Aβ42 (43). Neuron, 13(1), 45-53.

Jack Jr, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., ... & Silverberg, N. (2018). NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia, 14(4), 535-562.

Jagust, W. (2018). Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease. Nat Rev Neurosci, 19, 687–700. https://doi.org/10.1038/s41583-018-0067-3

Jan, A., Gokce, O., Luthi-Carter, R., & Lashuel, H. A. (2008). The ratio of monomeric to aggregated forms of Aβ40 and Aβ42 is an important determinant of amyloid-β aggregation, fibrillogenesis, and toxicity. Journal of Biological Chemistry, 283(42), 28176-28189.

Järleback, E. (2020). γ-Sekretashämmare vid Alzheimers sjukdom.

Jarrett, J. T., Berger, E. P., & Lansbury Jr, P. T. (1993). The C-Terminus of the β Protein is Critical in Amyloidogenesis a. Annals of the New York Academy of Sciences, 695(1), 144-148.

Jing, L., Qingxia, H., Jinjin, C., Hongyu, Q., Jiaqi, L., Zhaoqiang, C., Daqing, Z., Zeyu, W., & Xiangyan, L. (2021). Neuroprotective Potentials of Panax Gins

Johansson, M. U., Zoete, V., Michielin, O., & Guex, N. (2012). Defining and searching for structural motifs using DeepView/Swiss-PdbViewer. BMC Bioinformatics, 13(173).

Josephs, K. A., Dickson, D. W., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Murray, M. E., Petrucelli, L., ... Whitwell, J. L. (2017). Rates of hippocampal atrophy and presence of post-mortem TDP-43

in patients with Alzheimer's disease: A longitudinal retrospective study. The Lancet Neurology, 16(11), 917-924.

Kakuda, N., Funamoto, S., Yagishita, S., Takami, M., Osawa, S., Dohmae, N., & Ihara, Y. (2006). Equimolar production of amyloid beta-protein and amyloid precursor protein intracellular domain from beta-carboxyl-terminal fragment by gamma-secretase. Journal of Biological Chemistry, 281(21), 14776-14886.

Karakurt, S., Semiz, A., Celik, G., Gencler-Ozkan, A. M., Sen, A., & Adali, O. (2016). Contribution of ellagic acid on the antioxidant potential of medicinal plant Epilobium hirsutum. Nutrition and Cancer, 68(1), 173-183.

Kedage, V. V., Tilak, J. C., Dixit, G. B., Devasagayam, T. P., & Mhatre, M. (2007). A study of antioxidant properties of some varieties of grapes (Vitis vinifera L.). Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 47(2), 175-185.

Khan, H., Ullah, H., Aschner, M., Cheang, W. S., & Akkol, E. K. (2020). Neuroprotective Effects of Quercetin in Alzheimer's Disease. Biomolecules, 10(1), 59. https://doi.org/10.3390/biom10010059

Kim S., Koo K., Lee M., et al. Asiatic Acid Derivatives Enhance Cognitive Performance Partly by Improving Acetylcholine Synthesis. *J. Pharm. Pharmacol*. 2004, 56, 1275–1282.

Kim, H. J., Jung, S. W., Kim, S. Y., Cho, I. H., Kim, H. C., Rhim, H., ... & Nah, S. Y. (2018). Panax ginseng as an adjuvant treatment for Alzheimer's disease. Journal of Ginseng Research, 42(4), 401-411.

Kim, J., Onstead, L., Randle, S., Price, R., Smithson, L., Zwizinski, C., ... & McGowan, E. (2007). Aβ40 inhibits amyloid deposition in vivo. Journal of Neuroscience, 27(3), 627-633.

Kimberly, W. T., LaVoie, M. J., Ostaszewski, B. L., Ye, W., Wolfe, M. S., & Selkoe, D. J. (2003). Gamma-secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100(11), 6382-6387.

Kumar-Singh, S., Theuns, J., Van Broeck, B., Pirici, D., & Vennekens, K. 'l, Corsmit, E., … Van Broeckhoven, C. (2006). Mean age-of-onset of familial Alzheimer disease caused by presenilin mutations correlates with both increased Abeta42 and decreased Abeta40. Human Mutation, 27(7), 686-695.

Lanz, T. A., Karmilowicz, M. J., Wood, K. M., Pozdnyakov, N., Du, P., Piotrowski, M. A., ... & Schachter, J. B. (2006). Concentration-dependent modulation of amyloid-β in vivo and in vitro using the γ-sekretaz inhibitor, LY-450139. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 319(2), 924-933.

Leme, D. M., & Marin-Morales, M. A. (2009). Allium cepa test in environmental monitoring: a review on its application. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 682(1), 71-81.

Li, J., Huang, Q., Chen, J., Qi, H., Liu, J., Chen, Z., Zhao, D., Wang, Z., & Li, X. (2021). Neuroprotective Potentials of Panax Ginseng Against Alzheimer's Disease: A Review of Preclinical and Clinical Evidences. *Frontiers in Pharmacology, 12*, 688490. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.688490

Lopera, F., Ardilla, A., Martinez, A., Madrigal, L., Arango-Viana, J. C., Lemere, C. A., ... Kosik, K. S. (1997). Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. JAMA, 277(10), 793-799.

Ma, L., Xiao, H., Wen, J., Liu, Z., He, Y., & Yuan, F. (2018). Possible mechanism of Vitis vinifera L. flavones on neurotransmitters, synaptic transmission and related learning and memory in Alzheimer model rats. Lipids in Health and Disease, 17(1), 152.

Madrasi, K., Das, R., Mohmmadabdul, H., Lin, L., Hyman, B. T., Lauffenburger, D. A., ... & Rogers K, Felsenstein KM, Hrdlicka L, Tu Z, Albayya F, Lee W, et al. Modulation of gamma-sekretaz by EVP0015962 reduces amyloid deposition and behavioral deficits in Tg2576 mice. Molecular Neurodegeneration, 7(1), 61. https://doi.org/10.1186/1750-1326-7-61

Maiti P, Rossignol J, Dunbar G. (2017). Curcumin modulates molecular chaperones and autophagy-lysosomal pathways in vitro after exposure to Aβ42. Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism, 7, 299.

Mathis, C. A., Mason, N. S., Lopresti, B. J., & Klunk, W. E. (2012). Development of positron emission tomography beta-amyloid plaque imaging agents. Seminars in Nuclear Medicine, 42(6), 423-432.

Mazza, M., Capuano, A., Bria, P., & Mazza, S. (2006). Ginkgo biloba and donepezil: A comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. European Journal of Neurology, 13(9), 981-985.

Mekala, S., Nelson, G., & Li, Y. M. (2020). Recent developments of small molecule γ-sekretaz modulators for Alzheimer's disease. RSC Medicinal Chemistry, 11(9), 1003-1022.

Meyer-Luehmann, M., Mielke, M., Spires-Jones, T. L., Stoothoff, W., Jones, P., Bacskai, B. J., ... & Holtzman DM. (2009). A reporter of local dendritic translocation shows plaque-related loss of neural system function in APP-transgenic mice. Journal of Neuroscience, 29(40), 12636-12640.

Mikulska, P., Malinowska, M., Ignacyk, M., Szustowski, P., Nowak, J., Pesta, K., Szelag, M., Szklanny, D., Judasz, E., Kaczmarek, G., Ejiohuo, O. P., Paczkowska-Walendowska, M., Gosciniak, A., & Cielecka-Piontek, J. (2023). Ashwagandha (Withania somnifera)-Current Research on the Health-Promoting Activities: A Narrative Review. Pharmaceutics, 15(4).

Mitani, Y., Yarimizu, J., Saita, K., Uchino, H., Akashiba, H., Shitaka, Y., ... & Matsuoka, N. (2012). Differential effects between γ-sekretaz inhibitors and modulators on cognitive function in amyloid precursor protein-transgenic and nontransgenic mice. Journal of Neuroscience, 32(6), 2037-2050.

Moehlmann, T., Winkler, E., Xia, X., Edbauer, D., Murrell, J., Capell, A., ... & Steiner, H. (2002). Presenilin-1 mutations of leucine 166 equally affect the generation of the Notch and APP intracellular domains independent of their effect on Aβ42 production. Proceedings of the National Academy of Sciences, 99(12), 8025-8030.

Mucke, L. (2009). Neuroscience: Alzheimer's disease. Nature, 461(7266), 895-897.

Murray, M. M., Bernstein, S. L., Nyugen, V. Y., Condron, M. M., Teplow, D. B., & Bowers, M. T. (2009). Amyloid β protein: Aβ40 inhibits Aβ42 oligomerization. Journal of the American Chemical Society, 131(18), 6316-6317.

Narlawar, R. (2008, March 11). Modulation and Characterization of Alzheimer's Disease Associated gamma-Sekretaz.

Nasir, M., Abdullah, J., Habsah, M., et al. (2012). Inhibitory Effect of Asiatic Acid on Acetylcholinesterase, Excitatory Post Synaptic Potential and Locomotor Activity. Phytomedicine, 15, 311–316.

Nasir, M., Habsah, M., Zamzuri, I., et al. (2011). Effects of Asiatic Acid on Passive and Active Avoidance Task in Male Sprague–Dawley Rats. Journal of Ethnopharmacology, 134, 203–209.

Nelson, P. T., Abner, E. L., Schmitt, F. A., Kryscio, R. J., Jicha, G. A., Santacruz, K., ... & Nelson, T. M. (2009). Brains with medial temporal lobe neurofibrillary tangles but no neuritic amyloid plaques are a diagnostic dilemma but may have pathogenetic aspects distinct from Alzheimer disease. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 68(7), 774-784.

Nowak, A., Kojder, K., Zielonka-Brzezicka, J., Wróbel, J., Bosiacki, M., Fabiańska, M., ... & Klimowicz, A. (2021). Ginkgo biloba in Alzheimer's disease. Frontiers in Pharmacology. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.775034

Okochi, M., Tagami, S., Yanagida, K., Takami, M., Kodama, T. S., Mori, K., ... & Takeda, M. (2013). γ-sekretaz modulators and presenilin 1 mutants act differently on presenilin/γ-sekretaz function to cleave Aβ42 and Aβ43. Cell Reports, 3(1), 42-51.

Ono, K., Condron, M. M., Ho, L., Wang, J., Zhao, W., Pasinetti, G. M., & Teplow, D. B. (2008). Effects of grape seed-derived polyphenols on amyloid beta-protein self-assembly and cytotoxicity. Journal of Biological Chemistry, 283(47), 32176-87.

Page, R. M., Baumann, K., Tomioka, M., Perez-Revuelta, B. I., Fukumori, A., Jacobsen, H., ... & Haass, C. (2008). Generation of Aβ38 and Aβ42 is independently and differentially affected by familial Alzheimer disease-associated presenilin mutations and γ-sekretaz modulation. Journal of Biological Chemistry, 283(2), 677-683.

Pardossi-Piquard, R., Petit, A., Kawarai, T., Sunyach, C., Alves da Costa, C., Vincent, B., ... & Iwata, N. (2005). Presenilin-dependent transcriptional control of the Abeta-degrading enzyme neprilysin by intracellular domains of betaAPP and APLP. Neuron, 46(4), 541–554.

Passeri, E., Elkhoury, K., Morsink, M., Broersen, K., Linder, M., Tamayol, A., Malaplate, C., Yen, F. T., & Arab-Tehrany, E. (2022). Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. International Journal of Molecular Sciences, 23(22), 13954. https://doi.org/10.3390/ijms232213954.

Pei, J., Mitchell, D. A., Dixon, J. E., & Grishin, N. V. (2011). Expansion of type II CAAX proteases reveals evolutionary origin of γ-secretase subunit APH-1. Journal of Molecular Biology, 410(1), 18-26.

Peixoto, H. S., Gomes, B. A. Q., Silva, J. P. B., Romeiro, C. F. R., dos Santos, S. M., Rodrigues, C. A., ... Monteiro, M. C. (2018). Neuroprotective Mechanisms of Resveratrol in Alzheimer's Disease: Role of SIRT1. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018, 8152373. https://doi.org/10.1155/2018/8152373

Qi-Takahara, Y., Morishima-Kawashima, M., Tanimura, Y., Dolios, G., Hirotani, N., Horikoshi, Y., ... & Ihara, Y. (2005). Longer forms of amyloid β protein: implications for the mechanism of intramembrane cleavage by γ-sekretaz. Journal of Neuroscience, 25(2), 436-445.

Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Mechanisms of disease: Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine, 362(4), 329-344.

Quintero-Monzon, O., Martin, M. M., Fernandez, M. A., Cappello, C. A., Krzysiak, A. J., Osenkowski, P., & Wolfe, M. S. (2011). Dissociation between the processivity and total activity of γ-sekretaz: implications for the mechanism of Alzheimer's disease-causing presenilin mutations. Biochemistry, 50(42), 9023-9035.

Rajah Kumaran, K., Yunusa, S., Perimal, E., Wahab, H., Müller, C. P., & Hassan, Z. (2023). Insights into the pathophysiology of Alzheimer's disease and potential therapeutic targets: A current perspective. Journal of Alzheimer's Disease. (Preprint), 1-24.

Rapaka, D., Bitra, V. R., Vishala, T. C., & Akula, A. (2019). Vitis vinifera acts as anti-Alzheimer's agent by modulating biochemical parameters implicated in cognition and memory. Journal of Ayurveda and Integrative Medicine, 10(4), 241-247.

Rogers, K., Felsenstein, K. M., Hrdlicka, L., Tu, Z., Albayya, F., Lee, W., ... & Koenig, G. (2012). Modulation of γ-sekretaz by EVP-0015962 reduces amyloid deposition and behavioral deficits in Tg2576 mice. Molecular Neurodegeneration, 7, 1-18.

Ryu, E. K., Choe, Y. S., Lee, K. H., Choi, Y., & Kim, B. T. (2006). Curcumin and dehydrozingerone derivatives: synthesis, radiolabeling, and evaluation for beta-amyloid plaque imaging. Journal of Medicinal Chemistry, 49(20), 6111-6119.

Sastre, M., Steiner, H., Fuchs, K., Capell, A., Multhaup, G., Condron, M. M., ... & Haass, C. (2001). Presenilin-dependent γ-sekretaz processing of β-amyloid precursor protein at a site corresponding to the S3 cleavage of Notch. EMBO reports, 2(9), 835-841.

Sbrini, G., Brivio, P., Fumagalli, M., Giavarini, F., Caruso, D., Racagni, G., ... & Sangiovanni, E. (2020). Centella Asiatika L. Phytosome Improves Cognitive Performance by Promoting Bdnf Expression in Rat Prefrontal Cortex. Nutrients, 12(2), 355.

Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2009). The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. Annals of Neurology, 66(2), 200-208.

Schneider, L. S. (2010). Organising the language of Alzheimer's disease in light of biomarkers. Lancet Neurology, 9(11), 1044-1045.

Sehgal, N., Gupta, A., Valli, R. K., Joshi, S. D., Mills, J. T., Hamel, E., ... & Ravindranath, V. (2012). Withania somnifera reverses Alzheimer's disease pathology by enhancing low-density lipoprotein receptor-related protein in liver. Proceedings of the National Academy of Sciences, 109(9), 3510-3515.

Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO molecular medicine, 8(6), 595-608.

Shiovitz, T., Pilcher, G., Colby, S., Rollin, L., Dockens, R., Pachai, C., Portelius, E., Andreasson, U., Blennow, K., Soares, H., Albright, C., Feldman, H. H., & Berman, R. M. (2012). Safety and tolerability of the γ-sekretaz inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease. Arch Neurol, 69, 1430-1440. https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.2194

Singh, N., Bhalla, M., de Jager, P., & Gilca, M. (2011). An overview on ashwagandha: a Rasayana (rejuvenator) of Ayurveda. African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines, 8(5 Suppl), 208-213.

Singh, T., & Goel, R. K. (2015). Neuroprotective effect of Allium cepa L. in aluminium chloride induced neurotoxicity. Neurotoxicology, 49, 1-7.

Strozyk, D., Blennow, K., White, L. R., & Launer, L. J. (2003). CSF Aβ42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*, *60*(4), 652-656.

Tahami Monfared, A. A., Phan, N. T. N., Pearson, I., Mauskopf, J., Cho, M., Zhang, Q., & Hampel, H. (2023). A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Alzheimer's Disease and Strategies for Future Advancements. *Neurology and Therapy*, *12*(4), 1257-1284.

Takami, M., Nagashima, Y., Sano, Y., Ishihara, S., Morishima-Kawashima, M., Funamoto, S., & Ihara, Y. (2009). γ-Sekretaz: successive tripeptide and tetrapeptide release from the transmembrane domain of β-carboxyl terminal fragment. Journal of Neuroscience, 29(41), 13042-13052.

Tanzi, R. E., & Bertram, L. (2005). Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*, *120*(4), 545-555.

The PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.2r3pre. Schrödinger, LLC.

Tian, Y., Bassit, B., Chau, D., & Li, Y. M. (2010). An APP inhibitory domain containing the Flemish mutation residue modulates γ-sekretaz activity for Aβ production. Nature structural & molecular biology, 17(2), 151-158.

Torpey, J. W., Pietrzik, C. U., Golde, T. E., Wiltfang, J., Baumann, K., Koo, E. H., & Weggen, S. (2008). Independent generation of Abeta42 and Abeta38 peptide species by gamma-secretase. *Journal of Biological Chemistry*, *283*(25), 17049-17054.

Toyn, J. H., & Ahlijanian, M. K. (2014). Interpreting Alzheimer's disease clinical trials in light of the effects on amyloid-β. Alzheimer's Research & Therapy, 6, 14.

Tulsulkar, J., & Shah, Z. A. (2013). Ginkgo biloba prevents transient global ischemia-induced delayed hippocampal neuronal death through antioxidant and anti-inflammatory mechanisms. Neurochem Int, 62, 189-97.

Tulsulkar, J., Glueck, B., Hinds, T. D. Jr, & Shah, Z. A. (2016). Ginkgo biloba extract prevents female mice from ischemic brain damage and the mechanism is independent of the HO1/Wnt pathway. Transl Stroke Res, 7, 120-31.

Vaz, M., & Silvestre, S. (2020). Alzheimer's Disease: Recent Treatment Strategies. European Journal of Pharmacology, 887, 173554. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173554.

Voulgaropoulou, S. D., van Amelsvoort, T., Prickaerts, J., & Vingerhoets, C. (2019). The effect of curcumin on cognition in Alzheimer's disease and healthy aging: A systematic review of pre-clinical and clinical studies. *Brain Research, 1725*, 146476.

Wang, J., Gu, B. J., Masters, C. L., & Wang, Y. J. (2017). A systemic view of Alzheimer's disease - insights from amyloid-beta metabolism beyond the brain. *Nature Reviews Neurology, 13*(10), 612-623.

Wang, R., Wang, B., He, W., & Zheng, H. (2006). Wild-type presenilin 1 protects against Alzheimer disease mutation-induced amyloid pathology. Journal of Biological Chemistry, 281(22), 15330-15336.

Wang, R., Yan, H., & Tang, X. C. (2006). Progress in studies of huperzine A, a natural cholinesterase inhibitor from Chinese herbal medicine. *Acta Pharmacologica Sinica*, *27*(1), 1-26.

Wang, Y., Yin, H., Wang, L., Shuboy, A., Lou, J., Han, B., ... & Li, J. (2013). Curcumin as a potential treatment for Alzheimer's disease: a study of the effects of curcumin on hippocampal expression of glial fibrillary acidic protein. The American Journal of Chinese Medicine, 41(01), 59-70.

Wang, Z., Zhang, Z., Liu, J., Guo, M., & Li, H. (2023). Panax Ginseng in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Journal of Ginseng Research*, *47*(4), 506-514. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2023.03.001

Weidemann, A., Eggert, S., Reinhard, F. B., Vogel, M., Paliga, K., Baier, G., et al. (2002). A novel var ε-cleavage within the transmembrane domain of the Alzheimer amyloid precursor protein demonstrates homology with notch processing. Biochemistry, 41(8), 2825–2835.

Wilken, R., Veena, M. S., Wang, M. B., & Srivatsan, E. S. (2011). Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Molecular Cancer, 10*, 12.

Wimo, A., & Prince, P. (2010). World Alzheimer Report 2010: The global economic impact of dementia. Alzheimer's Disease International, London.

Wimo, A., Jonsson, L., Bond, J., Prince, M., & Winblad, B.; Alzheimer Disease International. (2013). The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's & Dementia, 9*(1), 1-11.e3.

Wingo, T. S., Lah, J. J., Levey, A. I., & Cutler, D. J. (2012). Autosomal recessive causes likely in early-onset Alzheimer disease. *Archives of Neurology, 69*(1), 59-64.

Xiao, Q., Wang, C., Li, J., Hou, Q., Li, J., Ma, J., Wang, W., & Wang, Z. (2010). Ginkgolide B protects hippocampal neurons from apoptosis induced by beta-amyloid 25–35 partly via up-regulation of brain-derived neurotrophic factor. *European Journal of Pharmacology, 647*(1–3), 48-54. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.08.002

Xie, L., Zhu, Q., & Lu, J. (2022). Can We Use Ginkgo biloba Extract to Treat Alzheimer's Disease? Lessons from Preclinical and Clinical Studies. Cells, 11(3), 479.

Yan, Y., & Wang, C. (2007). Aβ40 protects non-toxic Aβ42 monomer from aggregation. Journal of Molecular Biology, 369(4), 909-916.

Yang, H., Zeng, F., Luo, Y., Zheng, C., Ran, C., & Yang, J. (2022). Curcumin Scaffold as a Multifunctional Tool for Alzheimer's Disease Research. *Molecules, 27*(12).

Yin, Y. I., Bassit, B., Zhu, L., Yang, X., Wang, C., & Li, Y. M. (2007). γ-sekretaz substrate concentration modulates the Aβ42/Aβ40 ratio: Implications for Alzheimer disease. Journal of Biological Chemistry, 282(32), 23639-23644.

Zhang, H. Y. (2012). New insights into huperzine A for the treatment of Alzheimer's disease. *Acta Pharmacologica Sinica, 33*(9), 1170-1175.

Zhang, H. Y., Zheng, C. Y., Yan, H., Wang, Z. F., Tang, L. L., Gao, X., & Tang, X. C. (2008). Potential therapeutic targets of huperzine A for Alzheimer's disease and vascular dementia. *Chemico-Biological Interactions, 175*(1–3), 396-402. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.04.049

Zhang, L., Fang, Y., Xu, Y., Lian, Y., Xie, N., Wu, T., ... & Wang, Z. (2015). Curcumin improves amyloid β-peptide (1-42) induced spatial memory deficits through BDNF-ERK signaling pathway. PloS One, 10(6), e0131525.

Zhao, G., Mao, G., Tan, J., Dong, Y., Cui, M. Z., Kim, S. H., & Xu, X. (2004). Identification of a New Presenilin-dependent ζ-Cleavage Site within the Transmembrane Domain of Amyloid Precursor Protein. Journal of Biological Chemistry, 279(49), 50647-50650.

Zheng, H., & Koo, E. H. (2006). The amyloid precursor protein: beyond amyloid. Molecular Neurodegeneration, 1, 1-12.

Zheng, H., & Koo, E. H. (2011). Biology and pathophysiology of the amyloid precursor protein. Molecular Neurodegeneration, 6(1), 1-16.

## ÖZGEÇMİŞ

Fatıma UZAN. İlk, ortaöğretim ve lise öğretimini aynı şehirde tamamladı. Lisans eğitimini 2015-2019 yılları arasında Gümüşhane Üniversitesi, Mühendislik ve Doğabilimleri Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik alanında tamamladı. 2020 yılında Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başlamıştır.

**Ulusal /Uluslararası Kongrelerde Sunulan Sözlü Bildirler**

Uzan F., Özden T., Kandır S. Behavıor Analysıs Wıth The Classıcal Maze Test In Rats5th Internatıonal Cukurova Agrıculture And Veterınary Congress, Adana, Türkiye,21-23 Temmuz 2023, ss.57

Özden T., Uzan F., Kandır S. Target Adamts5: İn siliko Analysıs Of Some Selected Herbal Actıve Ingredıents5th Internatıonal Cukurova Agrıculture And Veterınary Congress, Adana, Türkiye,21-23 Temmuz 2023, ss.56

Kandır S., Uzan F., Özden T. Equine proteomics: A scoping study of current trends and future aspects. TuPA Uluslararası Proteomik Kongresi // 4. Ulusal Proteomik Kongresi, İzmir, Türkiye, 14- 15 Ekim 2022, ss.1