



ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
(Ankara University Graduate School of Natural and Applied Sciences)
DOKTORA TEZ ÖNERİSİ HAZIRLAMA FORMU
(PhD Thesis Proposal Preparation Form)



ÖĞRENCİ BİLGİLERİ (Student Information)

Adı (Name) : Mudar
Soyadı (Surname) : OSMAN
Numarası (Student ID) : 19821309
Anabilim Dalı (Department) : Kimya
Danışmanı (Supervisor) : Doç. Dr. Kamran POLAT

1. Tezin Adı

Alzheimer Tedavisine Yönelik Tasarlanan Özgün Bileşiklerin Hesaplamalı Kimya Yöntemleriyle Biyoaktivite Analizi.

2. Tezin İngilizce Adı

Bioactivity Analysis of Original Compounds Designed for Alzheimer's Treatment by Computational Chemistry Methods.

3. Anahtar Kelimeler

Alzheimer, Moleküler Kenetleme, ADMET, Hesaplamalı Kimya

4. Keywords

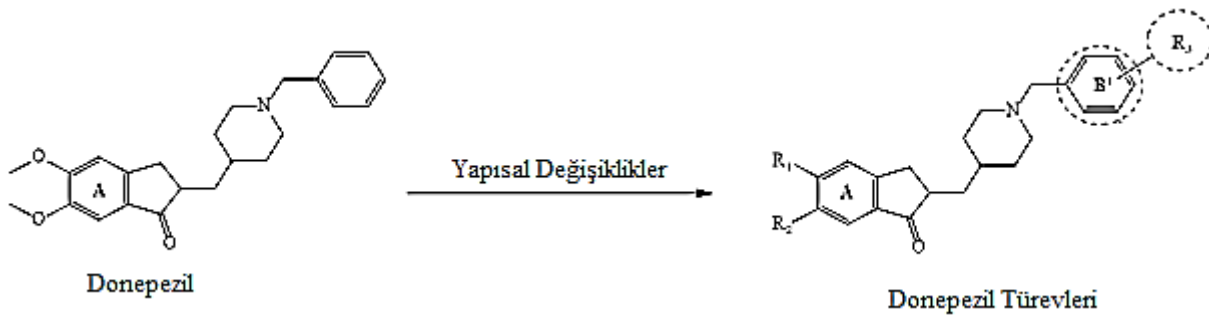
Alzheimer's, Molecular Docking, ADMET, Computational Chemistry

5. Tezin Amacı

Bu tez çalışmasında, Alzheimer hastalığının tedavisinde halihazırda kullanılan ilaç aktif maddeleri ile, bu hastalığa etki etme potansiyeli gösterebilecek yeni tedavi edici moleküllerin tasarlanması ve farmakokinetik özelliklerinin *in silico* yöntemlerle incelenmesi hedeflenmektedir.

Bu doğrultuda, molekül kenetlenme (ing. molecular docking) ve emilim, dağılım, metabolizma, atılım, zehirlilik (ing. absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity; ADMET) hesaplamalarından yararlanılacaktır. İncelenecek moleküllerin Alzheimer için AChE enzimi üzerindeki inhibitör etkisi, *in silico* yöntemi ile ayrıntılı olarak incelenecektir.

Bu doktora tezinde, donepezil ilacının daha önce AChE enzimi üzerindeki etkisi denenmemiş türevlerinden farklı olacak biçimde; donepezil bileşiğinin, fenil **A** ve fenil **B** halkası üzerine çeşitli türden sübstitüentler (R_1 , R_2 ve R_3) bağlanarak tamamen yeni türevleri hazırlanacaktır (**Şekil 5.1** ve **Çizelge 7.1.1.1.1**). Bu türevlerinden, beklenen olumlu sonucu verenlerin, Alzheimer hastalığı üzerindeki tedavi edici etkisini belirlemek amacıyla, bir dizi AChE tipi protein üzerindeki inhibitör etkisi incelenecektir.



Şekil 5.1 Donepezilin hazırlanacak çeşitli türevleri

Çalışmadan elde edilen bulgu ve sonuçların beklenen hedeflere ulaşması durumunda, aşağıda sıralanan kazanımların sağlanacağı öngörülebilir:

- Yeni ilaçların hazırlanması,
- Mevcut ilaçların bu yönde geliştirilmesi ve güncellenmesi,
- Tıbbi ilaçlar ve biyoenformatik veri tabanlarının zenginleştirilmesi,
- Fakültemiz Kimya Bölümü başta olmak üzere diğer fakültelerin kimya bölümü öğrencilerinin bu alanda, daha fazla teorik çalışma yapmalarına öncü ve örnek olması.

6. Tezin Önemi

Tez çalışmasında seçilen konu, tezin amacı bölümünde (5. Tezin Amacı) belirtildiği gibi, günümüzde kötü beslenme koşullarının ve genetik etkenlerin sebep olduğu hastalıkların tespit edilmesi, önlenmesi ve bunların ortadan kaldırılması için ilaç, aşı geliştirme gibi alanlarda bilgisayar ve yapay zekâ gibi teknolojilerden yararlanılarak teorik veri ve sonuçlar elde edilecek olması açısından önemlidir. Elde edilen bu teorik veri ve sonuçlar, ürün (aşı, ilaç vb.) geliştirmek için kullanılabilir.

¹ B= fenil

Bu çalışmanın, ülkemizde ve dünyada bu alanda yapılacak araştırmalara ışık tutacağı ve bir veri tabanı oluşturacağı düşünülmektedir. Bilimsel katkısının yanı sıra, elde edilen sonuçlara göre geliştirilecek yeni, ilaçların hem insan sağlığına hem de ülke ekonomisine olumlu katkılar sağlayacağı öngörülmektedir.

6.1.Alzheimer² Hastalığı

6.1.1 Alzheimer Hastalığının keşfedilmesi

3 Kasım 1906'da klinik psikiyatrist ve nöroanatomist Alois Alzheimer, Tübingen 'deki 37. Güney-Batı Alman Psikiyatristler Toplantısına “Serebral kortekste kendine özgü ciddi bir hastalık süreci” raporunu sundu. 50 yaşındaki bir kadını paranoya, ilerleyici uyku ve hafıza bozukluğu, saldırganlık ve kafa karışıklığı sebebiyle hastaneye yatışından 5 yıl sonraki ölümüne kadar takip ettiğini anlattı. Raporunda, beyin histolojisinde belirgin plaklara ve nörofibriler yumaklara dikkat çekmiştir. Kraepelin'den gelen coşkulu tepkiye rağmen, 1910'da Psychiatrie adlı metnin 3. baskısına “Alzheimer hastalığı”nı dahil eden bu rapor çok az ilgi uyandırmıştır³.

Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre: Bunama (Demans), dünya çapında yaklaşık 50 milyon kişiyi etkileyen ve hızla büyüyen bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Her yıl yaklaşık 10 milyon yeni vaka ortaya çıkmakta ve bu sayının 2050 yılına kadar üç katına çıkacağı tahmin edilmektedir (WHO 2019).

6.1.2 Alzheimer Hastalığının Tanımlanması

Alzheimer hastalığı, en yaygın demans türüdür ve beynin en çok etkilenen bölgesi olan medial temporal lob ve neokortikal yapılarda amiloid-beta peptit (A β) birikimi sonucu nörotik plaklar ve nörofibriler yumaklarla tanımlanan, yavaş ilerleyen nörodejeneratif bir hastalıktır. Alois Alzheimer, ölmeden önce hafıza kaybı ve kişilik değişikliği yaşayan ilk hastasının beynini incelerken, amiloid plakların varlığını ve büyük bir nöron kaybını fark etmiş ve durumu serebral korteksin ciddi bir hastalığı olarak tanımlamıştır (**Şekil 6.1.2.1**) (Rivki vd., 2012).

6.1.3 Alzheimer hastalığının etkisinin hipotezleri (Tari ve Yağmurtaşan 2023)

Alzheimer hastalığı ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu hipotezlere dayanmaktadır. Bunun sebebi, bir ilaç mekanizmasının onaydan geçmesi için mutlaka bir hipoteze dayanması gerektiğidir. Önemli hipotezlerden bazıları aşağıda verilmiştir.

² Alzheimer: Adını Alman psikiyatr Alois Alzheimer'dan almıştır.

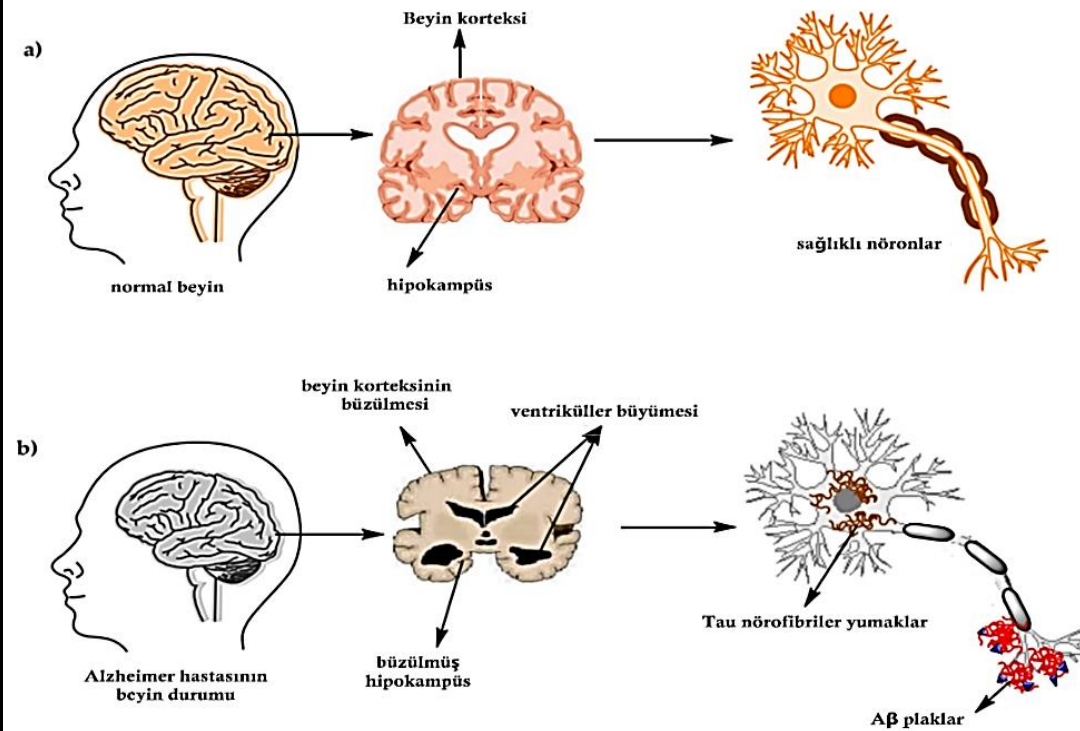
³ Perusini G. Über klinisch und histologisch eigenartige psychische Erkrankungen des späteren Lebensalters. In: Nissl F, Alzheimer A, eds. *Histologische und histopathologische Arbeiten über die Gehirnrinde*. Vol III. Jena, Germany: Fischer; 1909:297–351.

Kolinerjik Hipotezi, Amiloid Hipotezi (en baskın), α -Sekretaz modölatörleri, β -Sekretaz inhibitörleri, γ -Sekretaz inhibitörleri, RAGE antagonistleri, Tau Hipotezi, Oksidatif Stres Hipotezi, Eksitotoksisite Hipotezi, Nöroinflamasyon Hipotezi, Mitokondriyal Kaskad Hipotezi ve Metal İyonlarının Etkisi hipotezi (Tari ve Yağmurtaşan 2023). Aşağıda, bunların içinde en önemlilerinden biri olan Kolinerjik hipotezi ve etki mekanizması kısaca özetlenmiştir.

6.1.3.1 Kolinerjik Hipotezi

Bu hipoteze odaklanmamızın sebebi, Alzheimer Hastalığı ilaçlarının etki mekanizmalarını açıklamadaki önemi ve bu hastalık için yeni tedaviler bulmaya yönelik bilimsel araştırmalarda sıkça yer almasıdır. Kolinerjik Hipotezinde, AChE (asetilkolinesteraz), özellikle beyinin korteks kısmında yer alan ve nöronlar arasında uyarı geçişini sağlayan asetilkolini, asetat” ve “kolin”e parçalayarak, uyarının postsinaptik nörona geçişini engelleyen önemli bir enzimdir. AChE enziminin, Alzheimer hastalarının beyinlerinde seviyesinin arttığı görülmüştür. Buna bağlı olarak ACh (asetilkolin) miktarının ise azaldığı tespit edilmiştir (**Şekil 6.1.3.1.1**) (Singh vd. 2013). Bu sonuçlar, Alzheimer hastalığının tedavisi için asetilkolinesteraz inhibitörlerinin geliştirilmesine yol açmıştır.

Bu ilaçlar, asetilkolinin parçalanmasını önleyerek beyindeki asetilkolin miktarını artırır ve böylece kolinerjik nörotransmisyonu ve bilişsel işlevi iyileştirir. Ancak, bu ilaçlar sadece semptomatik rahatlama sağlar ve altta yatan hastalık sürecini değiştirmez (Koul vd. 2023).

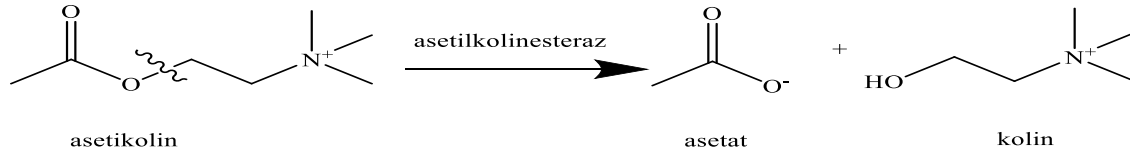


Şekil 6.1.2.1 (a) Sağlıklı beyin ve (b) Alzheimer hastalığı beyinde beyin ve nöronların fizyolojik yapısı (Rivki vd. 2012)

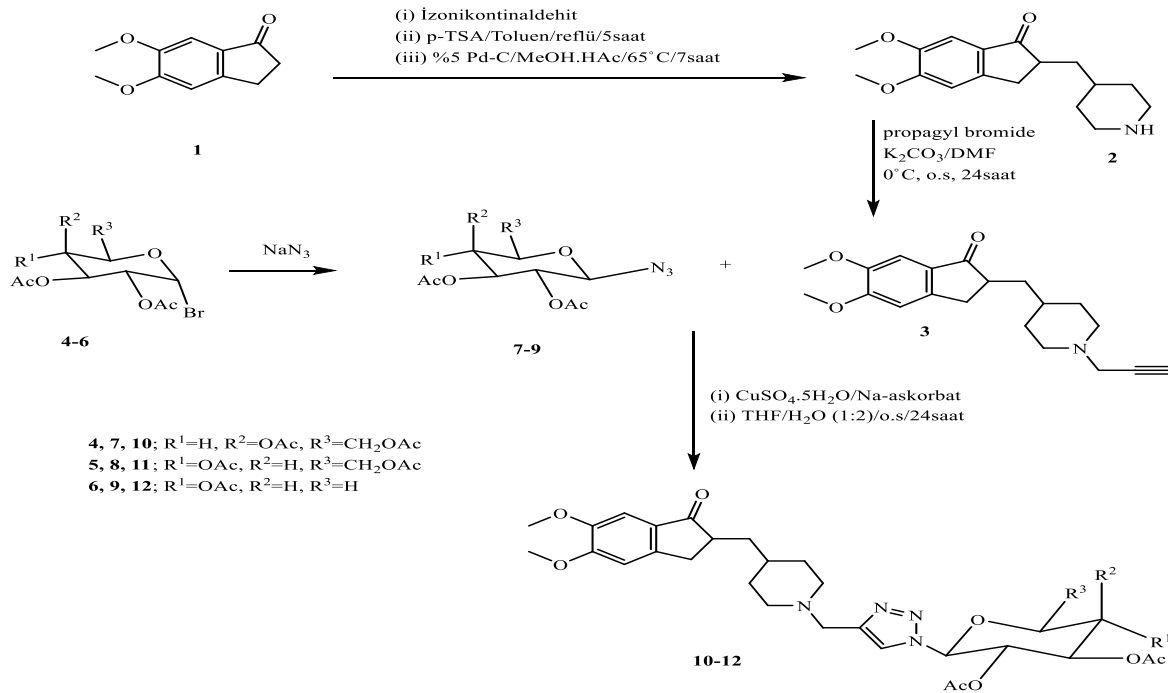
6.1.4 Donepezil türevleri

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, klik kimyası⁴ yaklaşımı kullanılarak donepezilin yeni türevlerinin yenilikçi tasarımı ve sentezine odaklanılmıştır. Sentezlenen bu bileşiklerin moleküler yapıları, element analiz dahil çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır (Şekil 6.1.4.1) (Asma K. vd. 2024).

Alzheimer hastalığını tedavi etmek için yeni ilaç geliştirme çabaları kapsamında, donepezil bazlı bir dizi yeni türevleri tasarlanmış ve sentezlenmiştir. İndirgeme reaksiyonunu, mikrodalgada 80 °C'de ve 20 dakikada gerçekleştirilmiş, indirgen olarak sodyum triasetoksiborohüdrür kullanılmıştır. Elde edilen ürünün inhibitör etkinliği, elektrikli yılan balığı asetilkolinesteraz (AChE) enzimi temel alınarak biyolojik olarak değerlendirilmiştir. İn vitro çalışmalar, donepezilin fenil kısmının bir piridin halkası ile başarılı bir şekilde değiştirilebileceği ve elektrikli yılan balığı AChE'sine karşı eşit derecede güçlü inhibitör etkisi gösterdiği rapor edilmiştir. Yukarıda bahsedilen yöntemle sentezlenen bileşiklerde, R- grupları, piridin halkası ve sübstituentleri içeren piridin türevlerini göstermektedir (Şekil 6.1.4.2) (Makarian vd. 2022).



Şekil 6.1.3.1.1 Asetilkolin'in asetilkolinesteraz enzimi etkisiyle asetat ve koline parçalanması



Şekil 6.1.4.1 Klik kimyası ile sentez edilen donepezil benzeri türevleridir

⁴ "Tıklama/klik/çıtçıt" terimi, moleküler parçaların bir emniyet kemeri tokasının iki parçasını birbirine tıklamak kadar kolay bir şekilde bir araya getirilmesi anlamına gelir. Atom ekonomisine bağlıdır. Atom . Atom ekonomisi (atom verimliliği/yüzdesi), bir kimyasal işlemin, dahil olan tüm atomlar ve üretilen istenen ürünler açısından dönüşüm verimliliğidir.

Newcastle Üniversitesi'nde hazırlanan bir doktora tezinde, donepezilin florlama reaksiyonu sonucunda elde edilen türevlerinin, AChE/BuChE üzerindeki etkisi ve seçiciliği incelenmiştir. Florlama reaksiyonları, önce elektrofilik/radikal florlama reaktifleri, ardından nükleofilik flor bileşikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm durumlarda flor varlığının, AChE inhibisyonunu azalttığı, 2-floro türevinin BuChE için potansiyel ve seçicilikte belirgin bir artış sağladığı, 3- veya 4- flor türevlerinin ise çok az etki gösterdiği sonucu çıkarılmıştır (**Şekil 6.1.4.3**) (M. Alsaffar 2022).

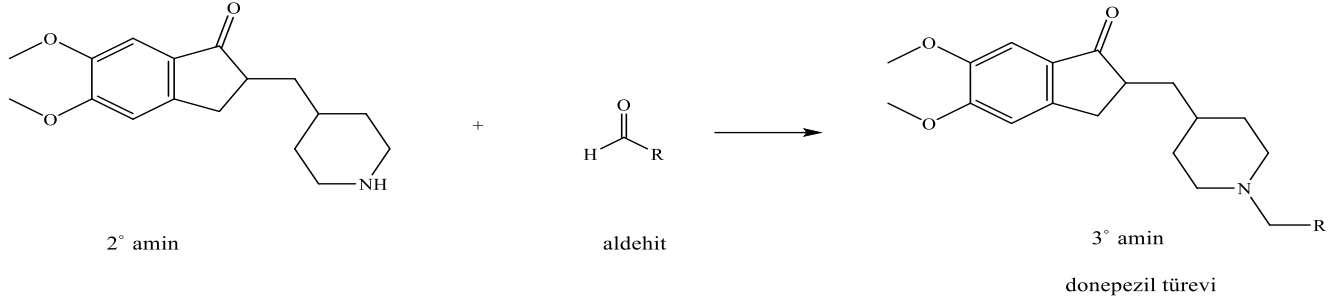
Donepezilin ara bileşiklerinden birinin başlangıç maddesi olarak kullanılarak hazırlanan bir dizi türev üzerinde yapılan bir çalışmada ise, AChE protein sınıfına ait 4EY7 proteinin inhibitör etkinliği incelenmiştir. Elde edilen bulgulardan, inhibitör etkinliğinin Alzheimer hastalığının tedavisi için geliştirilecek ilaç formülasyonlarında yer alabileceği öngörüsünde bulunulmuştur. (**Şekil 6.1.4.4**) (J. V. Singh vd. 2022).

Bir diğer çalışmada, anti-Alzheimer ilacı olarak kullanılan donepezilin 7 florlu türevi de dahil olmak üzere diğer flor türevleri tasarlanmış, etkinlikleri teorik olarak hesaplamalı kimyasal yöntemlerle incelenmiş ve etkinliğin en iyi olduğu koşullar belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışma sonucunda, flor içeren türevlerin, yan etkileri azalttığı ve iyi bir etkinliğe sahip olduğu ileri sürülmüştür. (**Şekil 6.1.4.5**) (Khosravan, Marani ve Sadeghi Googheri 2017).

Başka bir çalışmada ise, çok fonksiyonlu donepezil türevleri asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri olarak sentezlenmiş ve biyolojik etkinlikleri *in silico* ortamda ADMET özellikleri açısından değerlendirilmiştir. Geliştirilen türevlerden biri olan 5c, AChE'nin, hem katalitik aktif bölgesine (CAS) hem de periferik anyonik bölgesine (PAS) aynı anda bağlanma potansiyeli göstererek güçlü bir inhibisyon etki gösterdiği belirtilmiştir. *In silico* analiz sonuçlarına göre, 5c'nin Alzheimer hastalığı tedavisi için umut verici bir ilaç adayı olabileceği ileri sürülmüştür (**Şekil 6.1.4.6**) (Z. M. Wang vd. 2016).

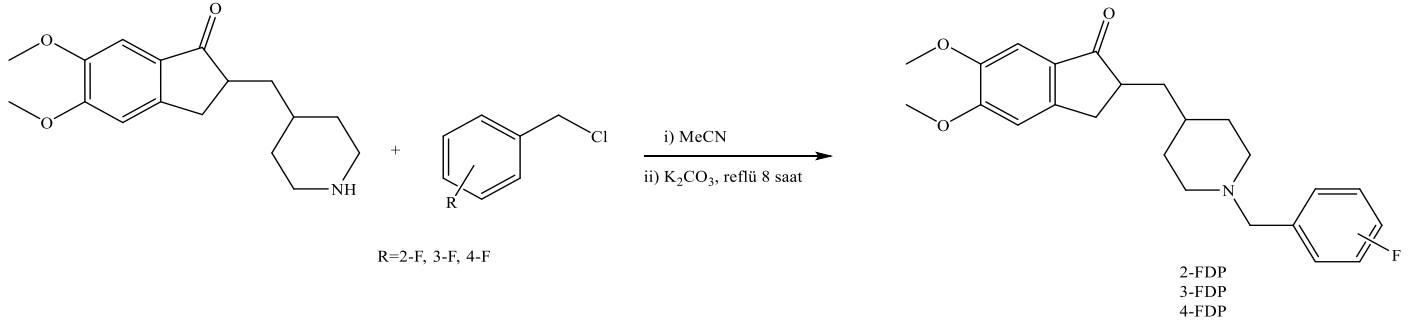
2016 yılında yapılan bir çalışmada, 38 yeni donepezil benzeri bileşik sentezlenmiş ve yapıları, element analizi yapılarak ve spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen bu bileşiklerin, kolinesteraz enzimleri üzerindeki inhibe edici potansiyelleri incelenmiş; ancak bu bileşiklerden hiçbirinin bütirikolinesteraz (BChE) enzimi üzerinde belirgin bir etki göstermediği, buna karşılık, 26-29 no'lu bileşiklerin, AChE enzimi üzerinde kayda değer inhibe edici bir etki gösterdiği not edilmiştir (Sağlık, Ilgın, ve Özkay 2016). Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin türevleri **şekil 6.1.4.7'**de, süstitüe türevleri ise **çizelge 6.1.4.2'**de verilmiştir.

Bu çalışmada, donepezilin bazı türevleri sentezlenmiş ve potansiyel antikolinesteraz özellikleri kolorimetrik Ellman yöntemi ile incelenmiştir. Bu bileşikler, indanon türevleri ile hidrazin nikotinli kısım (Hynic) arasındaki kondenzasyon reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Test edilen tüm bileşikler, AChE için donepezilden daha düşük afinite ve BChE için donepezilden daha yüksek afinite göstermiştir (**Şekil 6.1.4.8**) (Gołębiewski ve Wilkowska 2000).

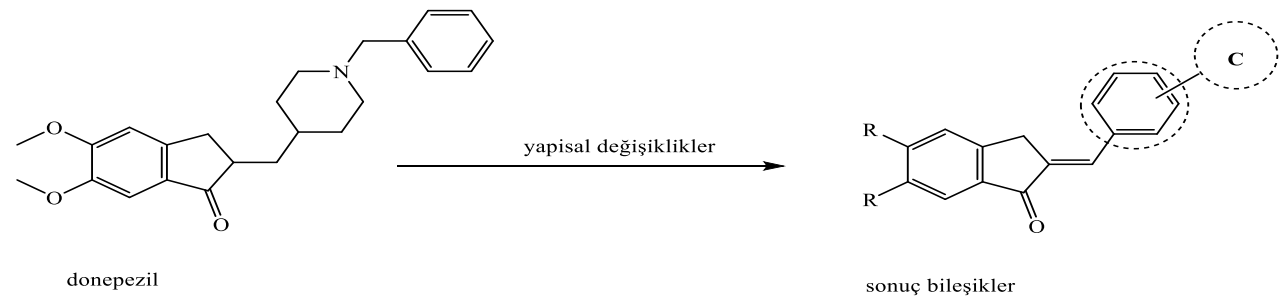


R-							

Şekil 6.1.4.2 Mikrodalga yöntemiyle sentezlenen donepezil türevleri

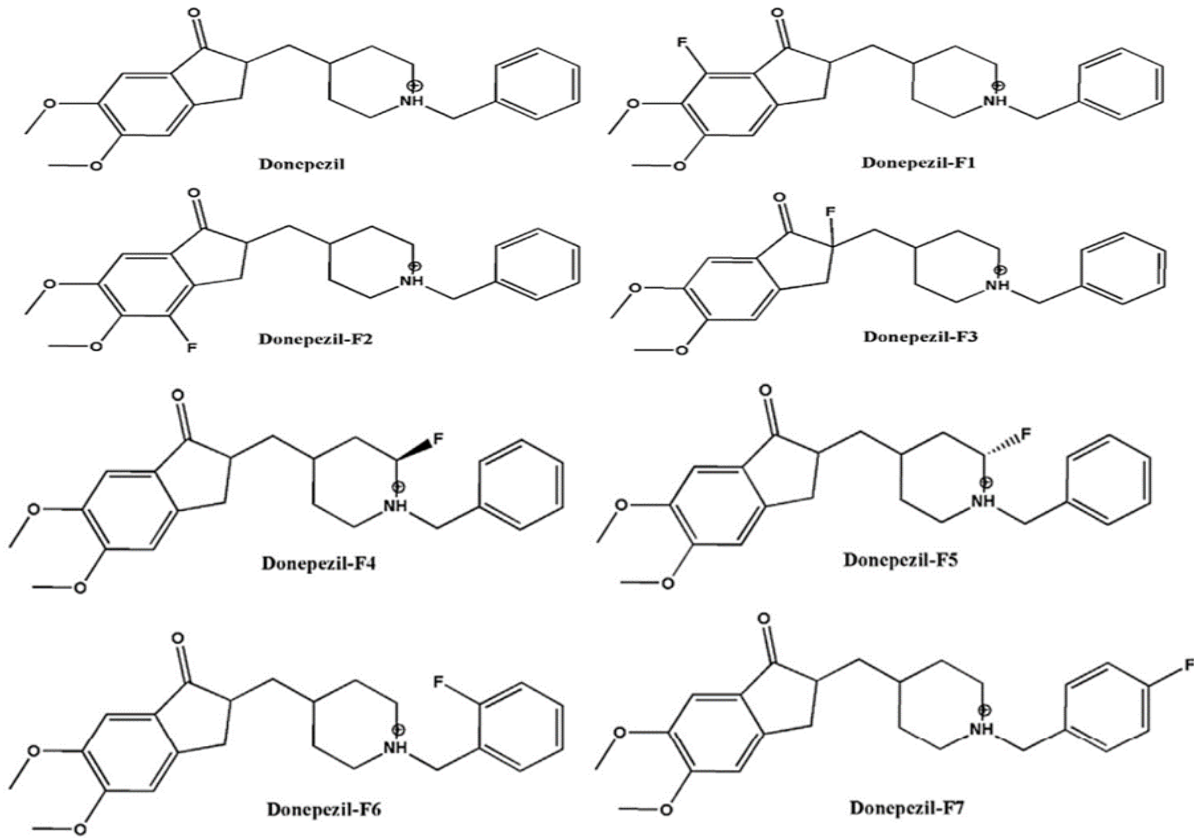


Şekil 6.1.4.3 Donepezilin fenil halkası üzerindeki farklı pozisyonlarda flor içeren bazı türevlerinin hazırlanması için temel reaksiyon



C				R= -OCH ₃ , -H
	para	para		
	para	meta		

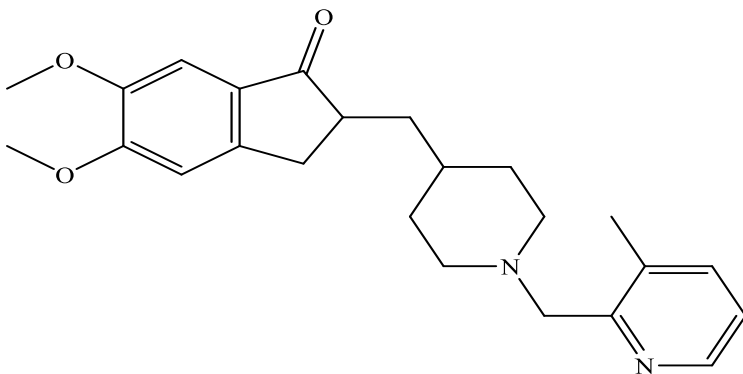
Şekil 6.1.4.4 Sonuç bileşiklerinin 4EY7 proteiniyle kenetleme etkisini incelemek için hazırlanan bazı türevleri



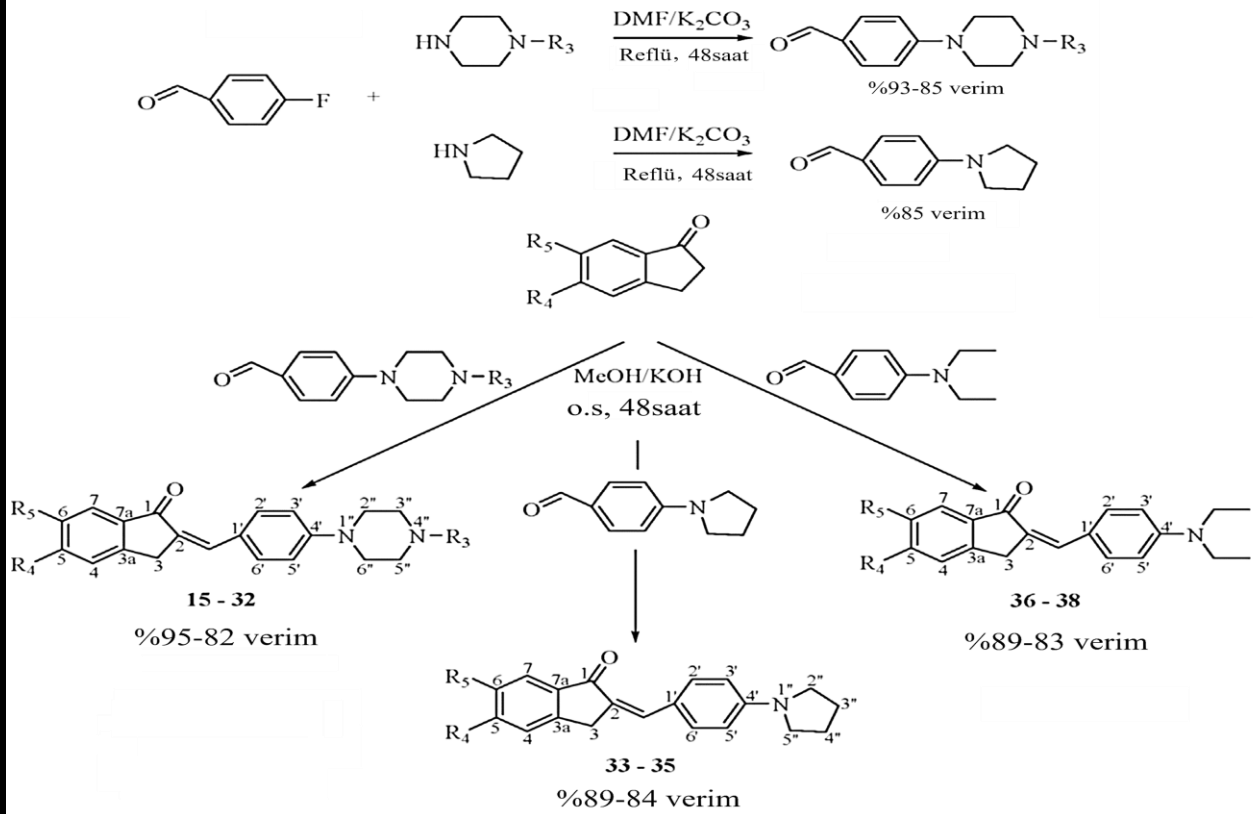
Şekil 6.1.4.5 Donepezil molekülünde, flor atomunun farklı konumlarını içeren türevleri

6.1.5 Asetilkolinesteraz (AChE) Enzim Cebinin Yapısı

Asetilkolinesteraz örneği olan *Torpedo Californica* Asetilkolinesteraz TcAChE 537 amino asitten oluşur ve dar geçitle bağlantılı iki ana bölgesi vardır: Katalitik aktif bölge (CAS) ve periferik anyonik bölge (PAS) (Şekil 2) (Sussman vd. 1991). Son zamanlarda birçok çalışma uygun yapı ve fonksiyon mekanizması üzerine odaklanmıştır (Şekil 6.1.5.1) (Bajda vd. 2013).



Şekil 6.1.4.6 C5 olarak adlandırılan bileşik, donepezil molekülündeki fenil halkasının bir 2-metilpiridin halkası ile yer değiştirmesi sonucu türetilmiştir



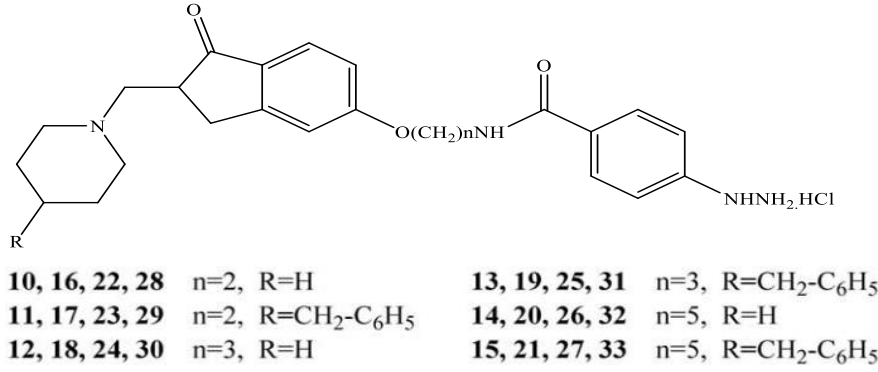
Şekil 6.1.4.7 Sentezlenen donepezil türevleri

Çizelge 6.1.4.2.1 Sentezlenen donepezilin türevlerine süstitüe edilen R₃, R₄ ve R₅ grupları ve elde edilen bileşiklerin numaraları

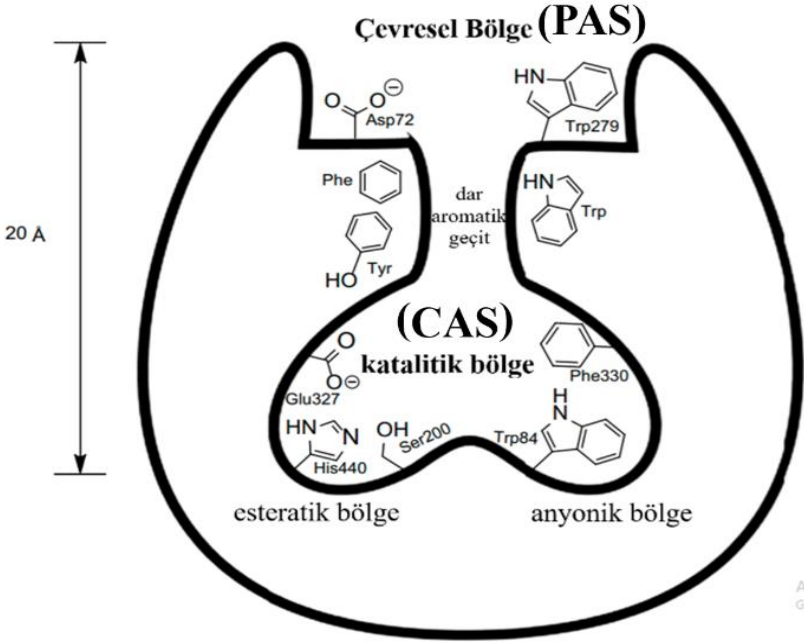
Bileşik	R ₃	R ₄	R ₅
15	CH ₃	OCH ₃	H
16	CH ₃	H	OCH ₃
17	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
18	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	H
19	CH ₂ CH ₃	H	OCH ₃
20	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
21	CH ₂ CH ₂ OH	OCH ₃	H
22	CH ₂ CH ₂ OH	H	OCH ₃
23	CH ₂ CH ₂ OH	OCH ₃	OCH ₃
24	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	OCH ₃	H
25	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	OCH ₃
26	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	OCH ₃	OCH ₃
27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	OCH ₃	H
28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	OCH ₃
29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	OCH ₃	OCH ₃
30	C ₆ H ₅	OCH ₃	H
31	C ₆ H ₅	H	OCH ₃
32	C ₆ H ₅	OCH ₃	OCH ₃
33	-	OCH ₃	H
34	-	H	OCH ₃
35	-	OCH ₃	OCH ₃
36	-	OCH ₃	H
37	-	H	OCH ₃
38	-	OCH ₃	OCH ₃

6.1.6 Donepezilin etkileşim mekanizması

Torpedo Californica Asetilkolinesteraz (TcAChE) yapısal olarak, AChE'nin potansiyel aktif bölgesi, sırasıyla, ACh parçalanmasından ve β -amiloid birikmesinden sorumlu olan katalitik anyonik bölge (CAS) ve çevresel aktif bölge (PAS) olmak üzere iki alt bölgeye sahiptir (Ballard 2002; Bolognesi vd. 2010; Gorecki vd. 2016). Daha spesifik olarak CAS, esteratik alt bölge (katalitik üçlü olarak da bilinir) ve anyonik alt bölge olmak üzere iki alt bölgeye ayrılır. Katalitik üçlü, esas olarak beyinde ACh'nin parçalanmasından sorumlu olan serin, histidin ve glutamik asit olmak üzere üç amino asidin kalıntısından oluşur. İnhibitörler, AChE etkinliğini inhibe etmek için hem CAS hem de PAS'a bağlanabilir ve ACh'nin kolin ve asetata parçalanmasını bloke ederek kolinerjik nöro iletimi artırabilir. Amaca yönelik bileşiklerin oluşturulma ve tasarım stratejisi **şekil 5.1.6.1**'de gösterilmiştir.

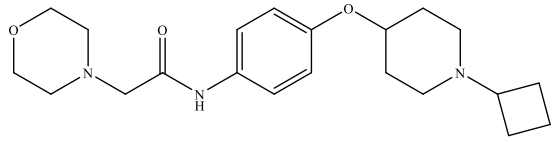
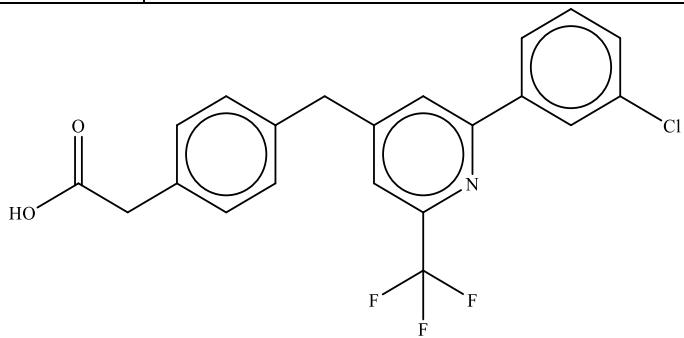
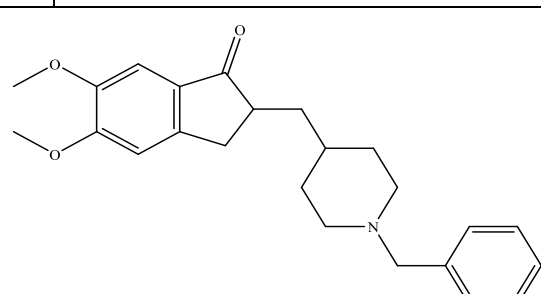
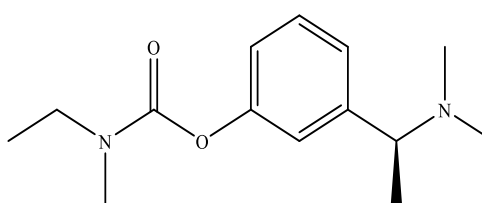


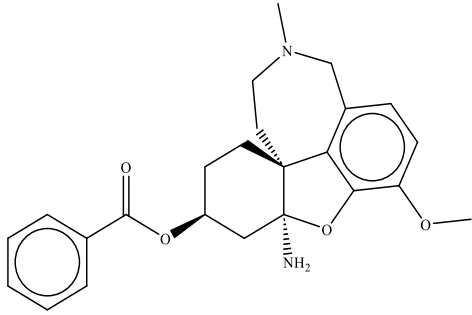
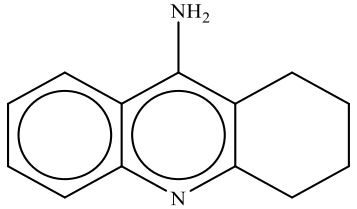
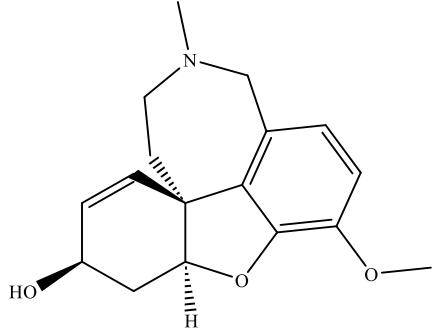
Şekil 6.1.4.8 1-indanonin fenil ve piperidin halkalarına çeşitli gruplar süstitie ederek elde edilen türevler

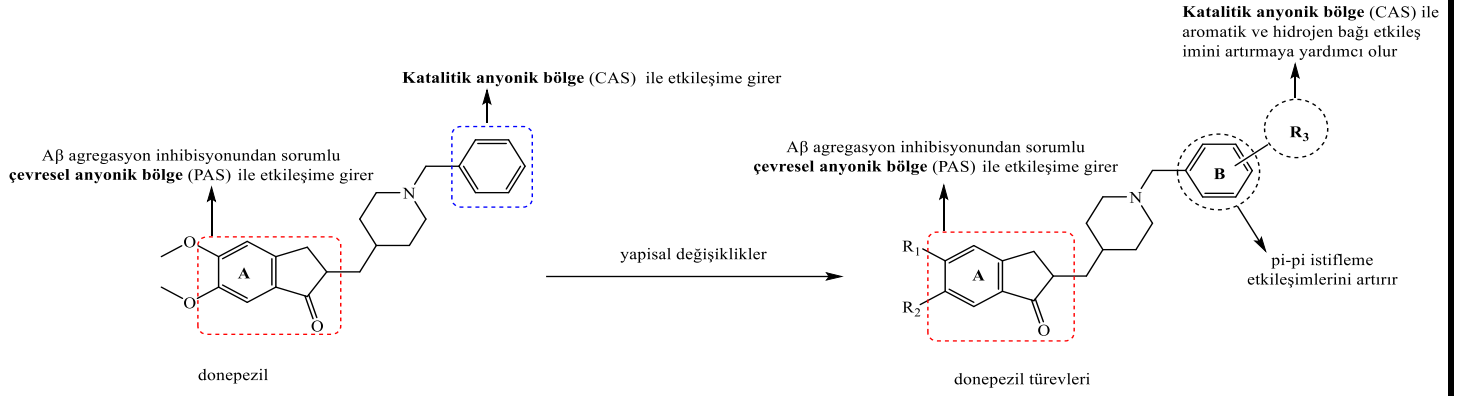


Şekil 6.1.5.1 Katalitik üçlünün amino asit kalıntıları, anyonik bölge, dar aromatik geçit ve periferik bölge dahil olmak üzere TcAChE'nin aktif ve periferik bölgesinin şematik olarak gösterimi

Çizelge: 6.1.7.1 Günümüzde Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan mevcut ilaçlar

Alzheimer hastalığı ve şizofrenide bilinçsel eksiklikleri tedavi etmek için geliştirilen, ağız yoluyla alınan, aktif bir histamin H3 reseptör antagonistidir. Kolinerjik, adrenerjik ve dopaminerjik nörotransmitter sistemler üzerinde nöromodülatör fonksiyonları olan H3 reseptörleri, beyinde yaygın olarak bulunmaktadır. Preklinik olarak, bu reseptörü inhibe etmenin, kolinerjik sinyali artırdığı, tau fosforillemeyi azalttığı ve davranış bozukluklarını giderdiği belirtilmiştir (Nirogi vd. 2021).	 N-[4-(1-cyclobutylpiperidin-4-yl)oxyphenyl]-2-morpholin-4-ylacetamide Samelisant (SUVN-G3031)
Nöronlarda cAMP'nin düzenleyicisi olan fosfodiesteraz, 4D'nin (PDE4D) allosterik bir inhibitörüdür. Zhang ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan klinik öncesi çalışmada, cAMP seviyelerini yükselterek, bilişi desteklediği, uzun vadeli hipokampal güçlenmeyi ve performansı artırarak nöronları koruduğu, klinik deneylerin, faz II aşamasında olduğu belirtilmiştir (Zhang vd. 2018).	 2-(4-((2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)methyl)phenyl)acetic acid Zatolmilast (BPN14770)
Cavedo ve arkadaşları tarafından, Alzheimer hastalığı şüphesi olan kişilerde yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, kolinesteraz inhibitörü olan donepezilin kullanımıyla, zamanla hipokampusta olan bölgesel kortikal incelmenin daha az olduğu gösterilmiştir (Cavedo vd. 2017; Cavedo vd. 2016).	 2-[(1-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydroinden-1-one (donepezil)
Asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzimlerinin geri dönüşümsüz bir inhibitörüdür. Kolinesteraza bağlandıktan sonra, rivastigminin karbamat kısmı yavaşça hidroliz edilir, bölünür, bir sülfata konjuge edilir ve atılır (Js vd. 2015). Alzheimer hastalığının hafif, orta ve şiddetli evrelerinde kullanımının yanı sıra, Parkinson	 [3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]phenyl] N-ethyl-N-methylcarbamate (rivastigmin)

hastalığı (pH) ile ilişkili bunama tedavisi için de yaygın olarak kullanılmaktadır.	
Kan-beyin bariyerini daha rahat geçmesi için, daha lipofilik olacak şekilde tasarlanan gbualantaminin ön ilacıdır. Bu bileşik, beyne geçişi ve merkezi sinir sisteminin biyoyararlanımını artırmak ve galantaminin periferik yan etkilerini azaltmak amacıyla geliştirilmiştir. Alzheimer hastalığı semptomatik ilaç tedavisinin ilk aşamasında açık bir tıbbi fayda sağlamıştır, ancak buna özellikle mide bulantısı, kusma ve ishal gibi rahatsız edici ve hoş olmayan gastrointestinal yan etkilerin eşlik ettiği vurgulanmıştır (Maelicke vd. 2010).	 (4aS,6S,8aR)-4a-amino-3-methoxy-11-methyl-4a,5,7,8,9,10,11,12-octahydro-6H-benzo[2,3]benzofuro[4,3-cd]azepin-6-yl benzoate Memogain (GLN-1062)
Geri dönüşümlü bir asetilkolinesteraz inhibitörüdür. 1995 ve 1996 yıllarında Güney Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir dizi ülkede Alzheimer hastalığı için tanıtılan ilk ilaçtır. Karaciğer zehirliliği sebebiyle, kullanımı sırasında karaciğer fonksiyonlarının sürekli izlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle, diğer asetilkolinesteraz inhibitörleri keşfedildikten sonra kullanımı büyük ölçüde durdurulmuştur (Patocka, Jun, ve Kuca 2008).	 1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amine (takrin)
1950'lerde kardelen olarak bilinen <i>Galanthus nivalis</i>'ten izole edilen bir alkaloittir. Kan-beyin engelini geçebilir ve insanlarda anestezide ve nöropatik ağrının tedavisinde onlarca yıldır kullanılmaktadır. Galantamin, zayıf bir asetilkolinesteraz inhibitörü olmakla birlikte hem nikotinik hem de muskarinik asetilkolin reseptörlerinin allosterik güçlendiricisidir. Sentetik galantamin ilk olarak 2000 yılında İsveç'te Alzheimer hastalığının tedavisi için onaylanmıştır. (Vasilenko ve Tonkopii 1974).	 (1S,12S,14R)-9-methoxy-4-methyl-11-oxa-4-azatetracyclo[8.6.1.01,12.06,17]heptadeca-6(17),7,9,15-tetraen-14-ol (galantamin)



Şekil 6.1.6.1 Amaca yönelik bileşiklerin oluşturulma ve tasarım stratejisi

6.1.7 Günümüzde Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlar

Alzheimer hastalığı için tedavi olarak kullanılan bir dizi farmakolojik bileşik vardır ve bu tezde, bu ilaçlardan en yaygın olarak kullanılan ve etki mekanizması iyi bilinen donepezil temel alınacaktır. Gelecekte Alzheimer hastalığı için yeni ilaçların hazırlanmasında, yeni fırsatlar sağlayacak ve teorik bileşiklerin elde edilmesi ve etkinliklerinin araştırılması için referans olabilecek bir hedef çalışma öngörülmüştür. Bu amaçla, donepezil üzerine çeşitli sübstitüentler bağlanarak yeni türevleri oluşturulacak ve bunların etki mekanizması incelenecektir. Günümüzde Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan mevcut ilaçlar **çizelge 6.1.7.1**'de sunulmuştur.

7. Materyal ve Yöntem

Tez çalışmasında kullanılacak yazılım, veri tabanları ve web siteleri aşağıda gösterilmiştir:

- Schrödinger uygulamalarından Maestro programı 13.8 sürümü.
- Biovia Discovery Studio 2024 Client programı.
- SwissADMET sitesi (<http://www.swissadme.ch/>)
- Protein Veri Bankası PDB sitesi (<https://www.rcsb.org/>)
- PubChem sitesi. (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)
- GeneCard sitesi. (<https://www.genecards.org/>)
- Chem 3D programı.
- ChemDraw programı.

Bu tez çalışmasında, temel yöntemler olarak, kenetleme (docking) ve ADMET testleri kullanılacaktır.

7.1 Kenetleme testleri

Kenetleme çalışmasını başlatmak için, öncelikle hem ligandın (bileşik/ilaç) dosyası hem de protein (reseptör/enzim vb.) dosyasının hazırlanması gerekmektedir.

Çoğu zaman, farklı veri tabanlarından çıkarılan ligand ve protein verilerine ilişkin dosya uzantıları, ligand-protein bağlanmasının ölçüleceği ana programın gerektirdiği dosya uzantılarıyla uyuşmamaktadır.

Biyolojik etkisi incelenmesi amaçlanan bileşiklerin ve proteinlerin dosya adı uzantıları (dosya uzantısı) kenetleme çalışmasını gerçekleştirecek yazılımla uyumlu olması gerekmektedir. Ancak Schrödinger şirketinin geliştirdiği uygulamalar arasında yer alan **Maestro** programı, hem ligand-protein dosyalarının hazırlanması hem de tüm docking işlemlerinin bir arayüz üzerinde yapılmasına olanak vermektedir.

Schrödinger yazılım ürünleri ve kullanım amaçları **çizelge 7.1.1.1**'de verilmiştir.

Çizelge 7.1.1.1 Schrödinger uygulamalarının adları ve kullanım amaçları

Aplikasyon/Uygulama	İkili adı	Kullanım amacı
AutoQSAR	autoqsar	Öngörücü QSAR modellerinin oluşturulması ve uygulanması
BioLuminate	bioluminate	Biyolojik ilaçlar için modelleme aracı
Canvas	canvas	Kemoinformatik hesaplama ortamı
ConfGen	confgen	Biyoaktif konformasyonel arama
CoreHopping	-----	İlaç öncüsü seçimi için ligand ve reseptör tabanlı iskele araştırması
CovDock	covalent_docking	Kovalent bağlı ligandların poz tahmini ve skorlanması
Desmond	desmond	Moleküler dinamik simülasyonları
Epik	epik	pKa tahminleri
Field-Based QSAR	phase_fqsar	Bağlanma bölgesi kimyasının nicel tahminlerini kullanarak kurşun keşfi/optimizasyonu
Glide	glide	Ligand-reseptör kenetlenmesi
Induced Fit	ifd	Reseptör aktif bölgelerinde ligand kaynaklı konformasyonel değişikliklerin tahmini
Jaguar	jaguar	ab initio elektronik yapı paketi
KNIME Extensions	knime	Kolay iş akışı otomasyonu ve veri analizi için iskelet

LigPrep	ligprep	3D moleküler ligand modellerinin oluşturulması
MacroModel	macromodel	Moleküler modellemesi
Maestro	maestro	Moleküler modelleme ortamı
Phase	phase_XXX	Ligand ve yapı bazlı ilaç tasarımı için farmakofor modellemesi
Prime	prime	Protein yapı tahminleri
PrimeX	primex	Protein kristal yapısının iyileştirilmesi
Protein Preparation Wizard	prepwizard	Yaygın yapısal sorunları düzeltme ve güvenilir, tüm atomlara sahip protein modelleri oluşturması
QM-Polarized Ligand Docking	qpld	Glide ve QSite kombinasyonu kullanılarak yerleştirmesi
QikProp	qikprop	İlaç adaylarının ADMET tahminleri
QSite	qsite	QM/MM programı
Shape Screening	shape_screen	3D şekil tabanlı benzerlik ile sanal tarama
SiteMap	sitemap	Bağlanma bölgesi tanımlaması

7.1.1 Schrödinger Uygulamaları

Schrödinger, ilaç keşfi ve malzeme tasarımı gibi biyolojik bilimler araştırmalarındaki gerçek dünya sorunlarını çözmek için kullanılan molekül modelleme, molekül mekaniği ve kuantum kimyası için kapsamlı bir uygulama paketidir. Maestro adı verilen grafik arayüz, molekülleri etkileşimli olarak oluşturmak, düzenlemek ve analiz etmek için kullanılabilir⁵.

Protien ile ilgili bilgilerin doğrulaması için, Protein Data Bank (PDB) <https://www.rcsb.org/> sitesinin arama motoruna proteinin kodunu sorgulayarak yapılır.

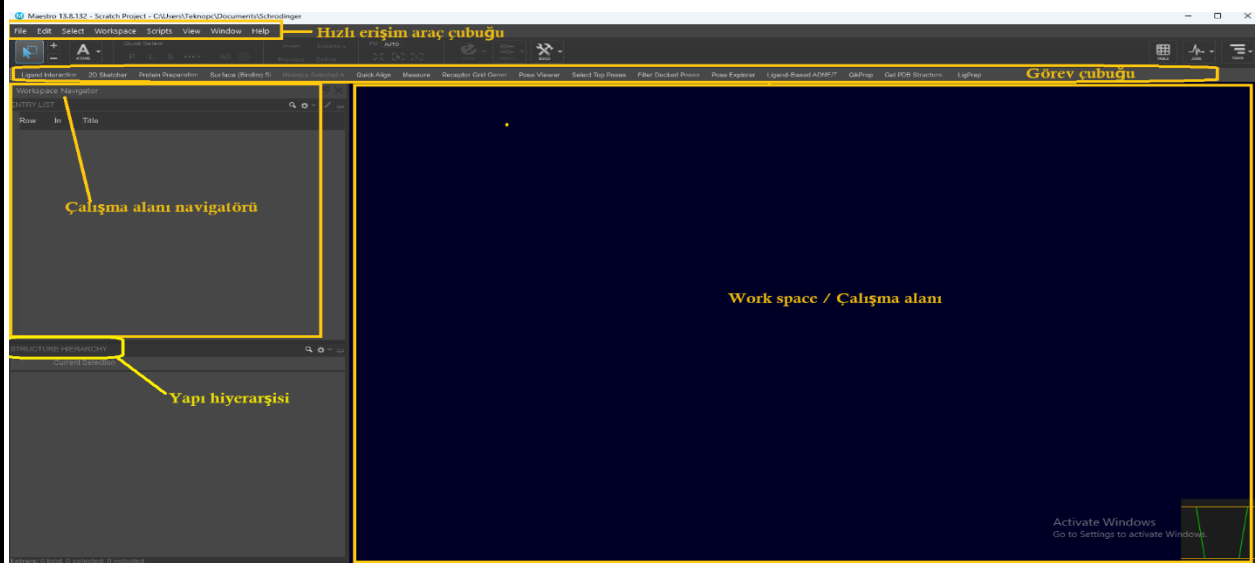
Protien ile ilgili bilgilerin doğrulaması için PDB, <https://www.rcsb.org/> sitesinin arama motoruna proteinin kodunu sorgulayarak yapılır.

7.1.1.1 Maestro programının arayüzünün açılması (Maestro 2021).

Bu adımdan sonra, yapılan tüm işlemler bir dosya içinde tutulur. Bu çalışmada da Maestro programında yapılacak kenetleme işlemleri için, önce yeni bir dosya açılacaktır. Ligand-Protein kompleksi oluşturulması gibi bütün

⁵ Leibniz-Rechenzentrum/ <https://doku.lrz.de/schrodinger-10746483.html>. 17.08.2024.

çalışmalar bu dosyada toplanacaktır. Maestro programının arayüzü, **şekil 7.1.1.1.1**'de, Change Working Directory opsiyonu **şekil 7.1.1.1.2**'de ve kaydın nasıl yapılacağı **şekil 7.1.1.1.3**'te görülmektedir.

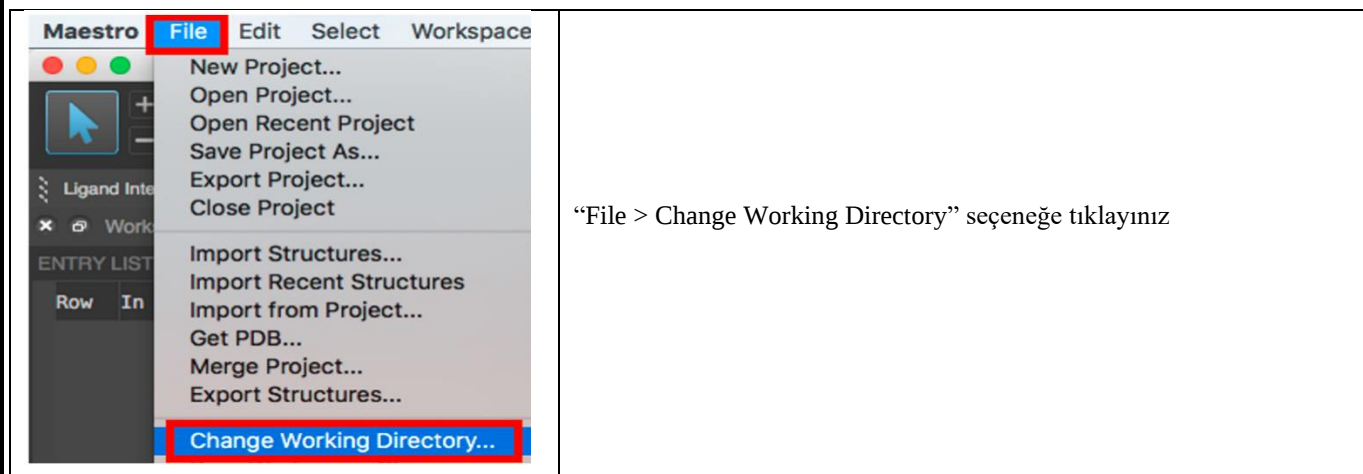


Şekil 7.1.1.1.1 Maestro programının arayüzü

Çizelge 7.1.1.1.1 Donepezil 'den türetilen türevlerde yer alan sübstitüentler

Yapı No.	R ₃					A	
	2-	3-	4-	5-	6-	R ₁	R ₂
1.	-OH	-H	-OH	-H	-OH	-CH ₂ -	-CH ₂ -
2.	-H	-CH ₃	-OH	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
3.	-OH	-H	-OH	-H	-OH	-H	-H
4.	-H	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ -	-CH ₂ -
5.	-H	-H	-OH	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
6.	-H	-OH	-H	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃

7.	-OH	-H	-OH	-H	-OH	-CH ₃	-CH ₃
8.	-H	-OH	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
9.	-OH	-H	-H	-H	-OH	-CH ₃	-CH ₃



“File > Change Working Directory” seçeneğe tıklayınız

Şekil 7.1.1.1.2 Change Working Directory seçeneği

Çizelge 7.1.1.1.1'de belirtilen donepezil türevlerinin AChE proteini üzerindeki inhibitör etkisi iki ana yöntemle göre incelenecektir: Kenetlenme Yöntemi ve ADMET Yöntemi.

7.1.2 Biovia Discovery Studio 2024 Client programı

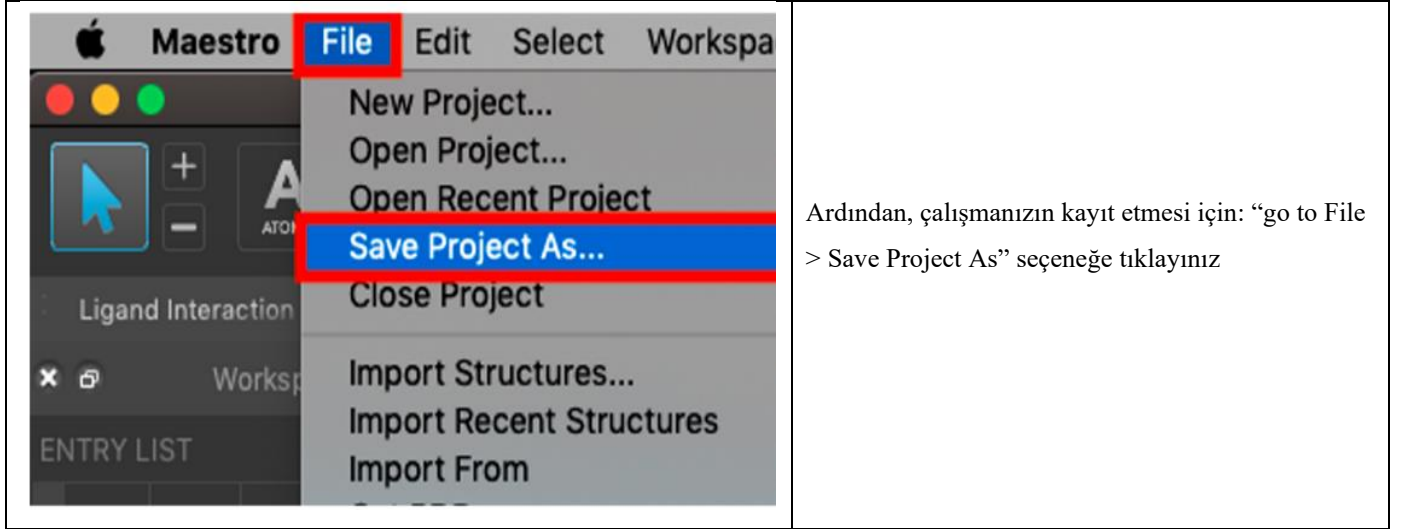
Discovery Studio (DS), molekül yapıları, dizileri ve yaşam bilimleri araştırmacılarıyla ilgili diğer verileri analiz etmek ve modellemek için kapsamlı bir yazılım paketidir. Ürün, temel veri analizi gerçekleştirmeye yönelik araçların yanı sıra, verileri görüntüleme ve düzenlemeye yönelik işlevler de içerir.

Discovery Studio Visualizer (DSV), DS ürün serisindeki diğer yazılımlar tarafından oluşturulan verileri açmak için kullanılabilen ücretsiz bir görüntüleyicidir. Molekül yapıları, bölümleri, X-ışını yansıma verilerini, komut dosyalarını ve diğer verileri görüntülemek ve düzenlemek için etkileşimli bir ortam sunmak üzere tasarlanmıştır. Ayrıca verilerin çizimleri ve diğer grafiksel gösterimlerini görüntülemek için zengin bir görüntüleme seti sağlar. Uygulama Windows ve Linux üzerinde çalışır ve dosya sistemi, pano ve yazdırma hizmetleri gibi standart işletim sistemi özelliklerine erişim sağlayan tam entegre bir masaüstü ortamıdır (Client vd. 2018).

BDS 2024 Client programının arayüzü **şekil 7.1.2 .1'**de gösterilmiştir.

7.2 Farmakokinetik ve Toksikolojik Analizleri (ADMET)

SwissADME web sitesi (<http://www.swissadme.ch/>), fizikokimyasal tanımlamaları hesaplamanın yanı sıra ilaç keşfini desteklemek için ADMET değişkenlerini, farmakokinetik özellikleri, ilaç benzeri doğayı ve bir veya daha fazla küçük molekülün tıbbi kimyaya uygunluğunu tahmin etmenizi sağlar. İsviçre Biyoinformatik Enstitüsü (SIB) Molekül Modelleme Grubu tarafından geliştirilmiş ve sürdürülmektedir. SwissADME sitesinin ana sayfası **şekil 7.2.1**'de ve analiz edilen molekülün fizikokimyasal verilerini elde etme adımları **şekil 7.2.2**'de görülmektedir.



Şekil 7.1.1.1.3 Bileşiği kaydetmek için tercih listesinden yapılması gereken seçimi göstermektedir (Yasal Uyarı): SwissADMET, yararlı olacağı umuduyla ücretsiz olarak sağlanmaktadır. Ancak, SIB, kullanıcılardan gelen sorgulara bakılmayacak veya bunlar üçüncü bir tarafla paylaşılmayacaktır. Bu kamu hizmeti web sitesinde, veri gizliliği konusunda ve bu sunucu aracılığıyla sağlanan herhangi bir bilginin kullanılmasından elde edilen sonuçlarla ilgili hiçbir beyan veya garanti verilmediği vurgulanmaktadır. Bu sunucu aracılığıyla sağlanan sonuçların, verilerin veya bilgilerin kullanımından kaynaklanan arızı veya dolaylı zararlar veya doğrudan veya dolaylı zararlar için sorumlu tutulamayacağı konusunda da uyarılar mevcuttur.⁶

Analiz yapılması istenilen molekül, SMILES karakterleri ile giriş yapılarak fizikokimyasal verileri elde edilmektedir.⁷

ADMET, bir ilaç molekülünün vücuttaki hedef proteine ulaşp ulaşamayacağını ve kan dolaşımında ne kadar kalacağını belirleyen farmakokinetik özelliklerle ilişkilidir (Dong vd. 2018). Bu değerlendirme, Lipinski, Veber, ve Ghose kurallarından gelen sonuçlara göre yapılır.

⁶ SwissADME, SwissADME hakkında, <http://www.swissadme.ch/about.php>. Erişim tarihi: 19.08.2024.

⁷ wissADME, SwissADME <http://www.swissadme.ch/index.php>. Erişim tarihi: 19.08.2024.

7.3 Protein Veri Bankası (Protein Data Bank/PDB) sitesi

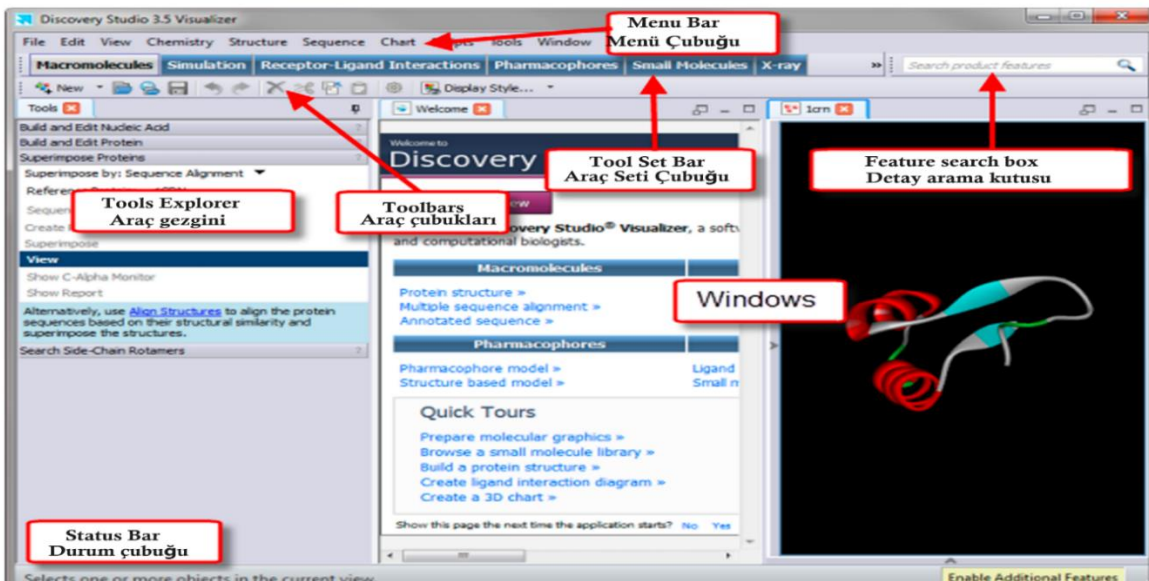
Protein Veri Bankası arşivi (PDB) 1971 yılından bu yana 53 yıldır proteinlerin, nükleik asitlerin ve kompleks yapıların 3B yapıları hakkında tek bilgi deposu olarak hizmet vermektedir. Brookhaven Ulusal Laboratuvarları'nda (BNL) biyolojik makromoleküler kristal yapılar için bir arşiv olarak kurulmuştur.

Başlangıçta arşivde yedi yapı vardı ve her yıl bir miktar daha yapı kayıt altına alınmaya başlanmıştır. 1980'lerde arşivdeki yapıların sayısı dramatik bir şekilde artmaya başlamıştır (Helen M. vb. 2000). İncelenecek protein veya genin verilerine, web sitesindeki arama motoruna kodu girilerek erişilir. Bu kod, harf ve rakamların birleşimi olan dört sembolden oluşmaktadır. Protein Veri Bankası (PDB) sitesinin arayüzü **şekil 7.3.1**'de gösterilmiştir.

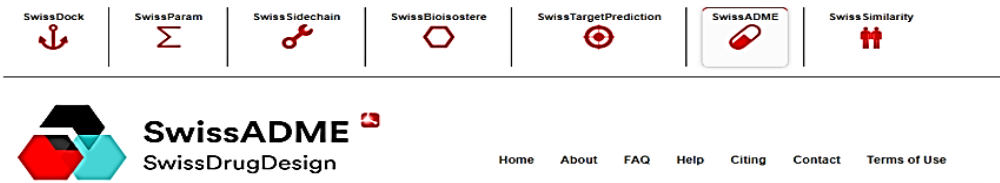
7.4 PubChem Sitesi

PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), 2004 yılında ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin (NIH) Moleküler Kütüphaneler yol haritası girişimlerinin bir bileşeni olarak başlatılan, kimyasal maddeler ve biyolojik etkinlikleri hakkında halka açık bir bilgi havuzudur. Geçtiğimiz 20 yıl boyunca PubChem, bilimsel araştırma topluluğu için bir kimyasal bilgi kaynağı olarak hizmet veren oldukça büyük bir sisteme dönüşmüştür. PubChem birbiriyle bağlantılı üç veri tabanından oluşmaktadır: madde (Substance), bileşik (Compound) ve biyoanaliz (BioAssay). Maddelerin veritabanı, PubChem'e bireysel veri katkısında bulunanlar tarafından sağlanan kimyasal bilgileri içerir ve bileşik veritabanı, maddelerin veritabanından çıkarılan benzersiz kimyasal yapıları saklamaktadır. Analiz deneylerinde test edilen kimyasal maddelerin biyolojik etkinlik verileri biyolojik analiz veritabanında yer almaktadır (Kim vd. 2016). PubChem sitesindeki arama motorunun sayfası, **şekil 7.4.1**'de gösterilmiştir.

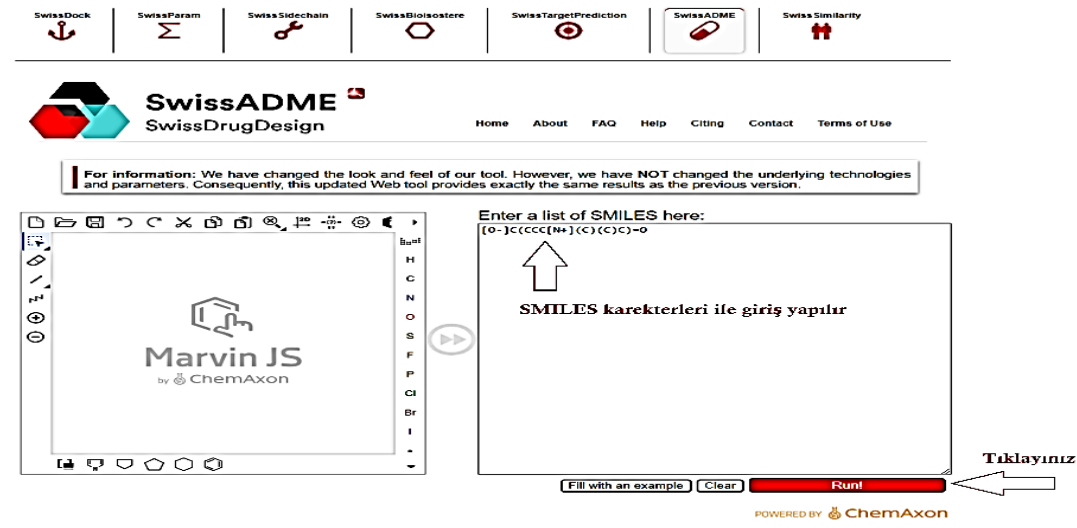
Bu tez çalışmasını gerçekleştirmek için, Lenovo Intel (R) Core (TM) i7-4710MQ CPU 2.50 GHz ve 8,00 GB RAM donanımına sahip bir bilgisayar kullanılacaktır.



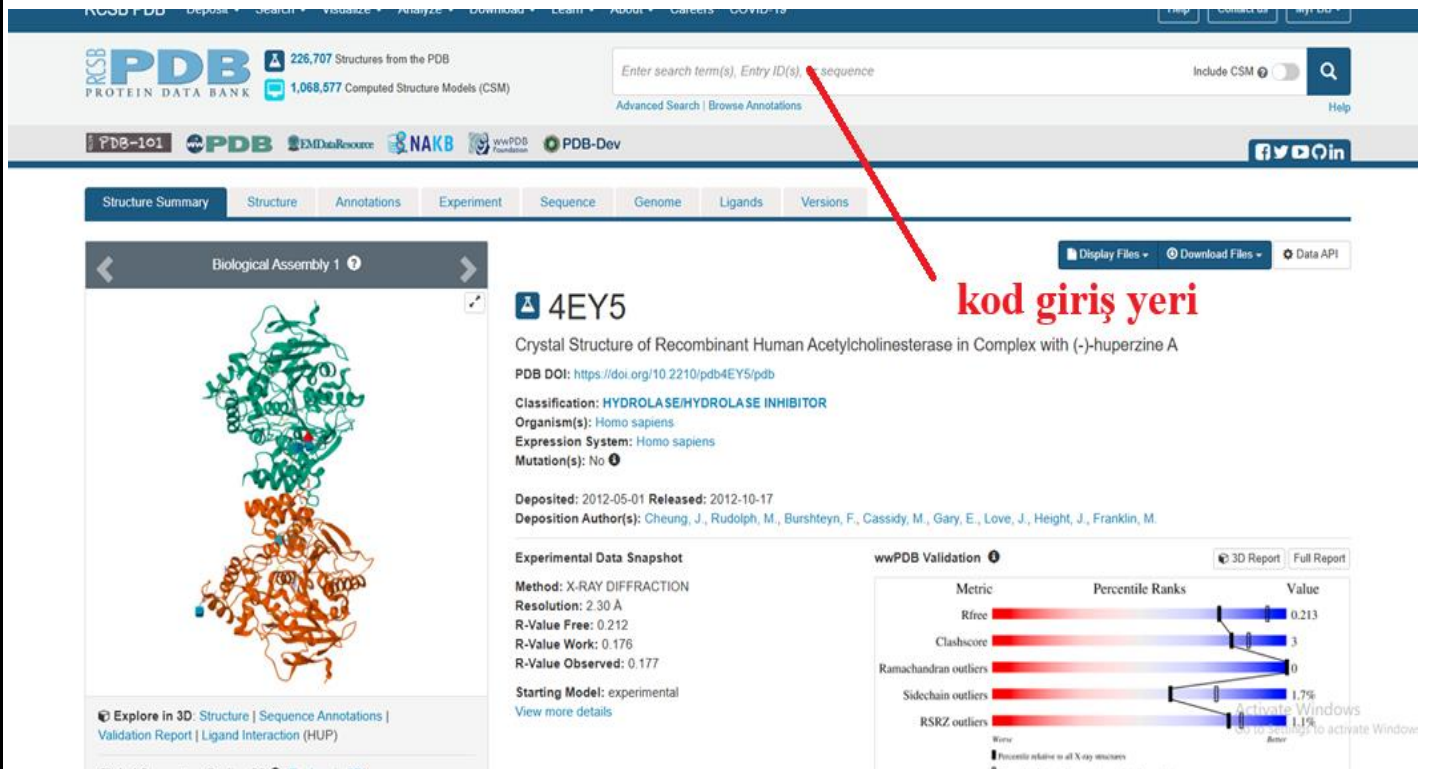
Şekil 7.1.2 .1 Biovia Discovery Studio 2024 Client programının arayüzü



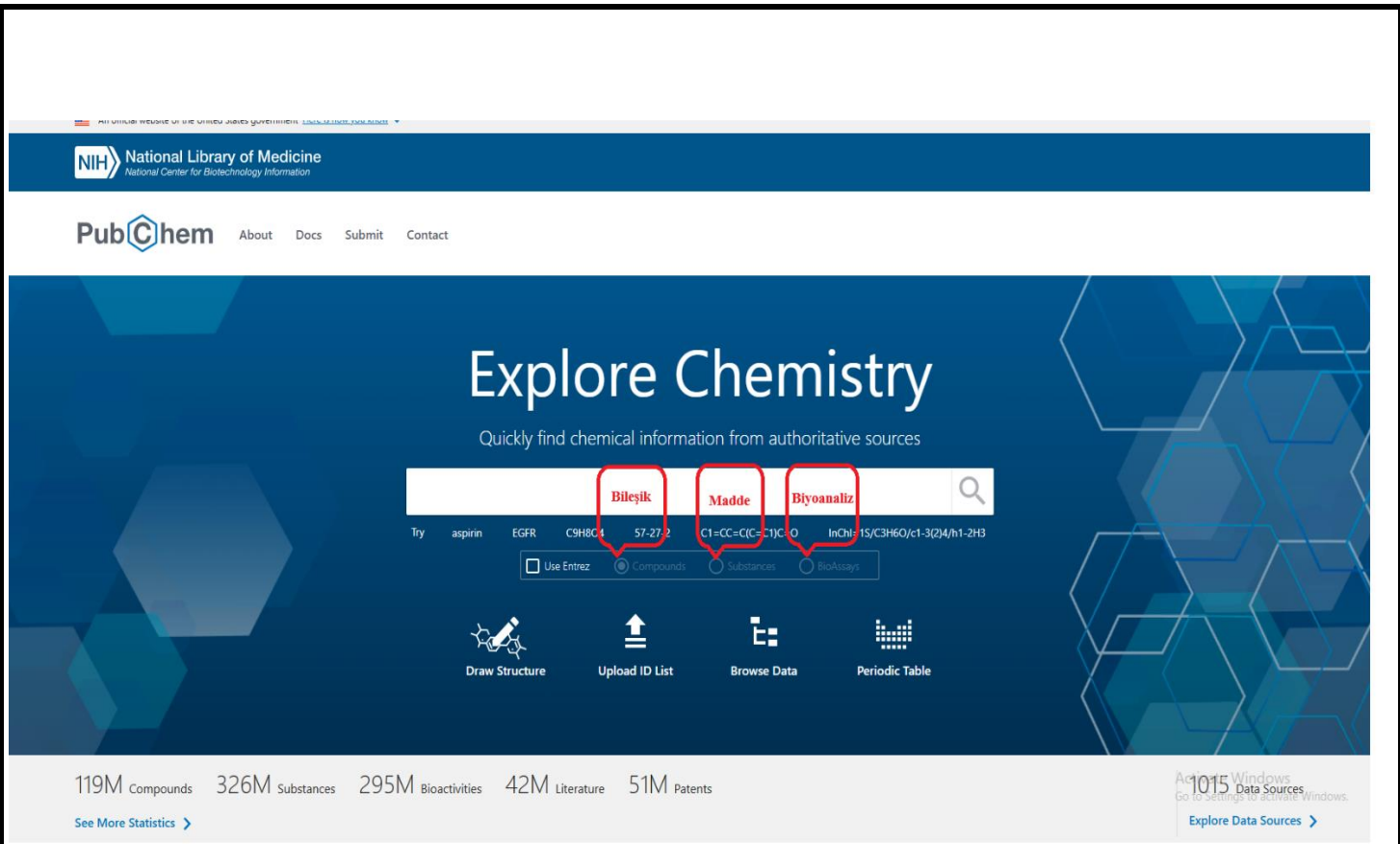
Şekil 7.2.1 SwissADME Sistemi'nin ana sayfası



Şekil 7.2.2 Analiz edilen molekülün fizikokimyasal verilerini elde etme adımları



Şekil 7.3.1 Protein Veri Bankası (PDB) sitesindeki arama motorunun sayfası



Şekil 7.4.1 PubChem sitesindeki arama motorunun sayfası

8. Kaynaklar

- Alsaffar, Maha. 2022. "Synthesis and Cholinesterase Activity of Fluorinated Donepezil Derivatives," no. July.
- Asma K. Alshamari , Mohamed Elsayalhy , Abdullah M. Alhajri , Allam A. Hassan, Mohamed G. Elharif , Gigi Sam , Zahra M. Alamshany , Zafer S. Alshehri, Faez F. Alshehri and Nasser A. Hassan. 2024. "Design, Synthesis, Molecular Docking and Biological Evaluation of Donepezil Analogues as Effective Anti-Alzheimer Agents." *Egyptian Journal of Chemistry* 67 (SPEC. ISS.): 473–85. <https://doi.org/10.21608/EJCHEM.2023.231046.8475>.
- Bajda, Marek, Anna Więckowska, Michalina Hebda, Natalia Guzior, Christoph A. Sotriffer, and Barbara Malawska. 2013. "Structure-Based Search for New Inhibitors of Cholinesterases." *International Journal of Molecular Sciences* 14 (3): 5608–32. <https://doi.org/10.3390/ijms14035608>.
- Ballard, C. G. 2002. "Advances in the Treatment of Alzheimer's Disease: Benefits of Dual Cholinesterase Inhibition." *European Neurology* 47 (1): 64–70. <https://doi.org/10.1159/000047952>.
- Bolognesi, Maria Laura, Manuela Bartolini, Francesca Mancini, Gianpaolo Chiriano, Luisa Ceccarini, Michela Rosini, Andrea Milelli, Vincenzo Tumiatti, Vincenza Andrisano, and Carlo Melchiorre. 2010. "Bis(7)-Tacrine Derivatives as Multitarget-Directed Ligands: Focus on Anticholinesterase and Anti-amyloid Activities." *ChemMedChem* 5 (8): 1215–20. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201000086>.
- Cavedo, Enrica, Bruno Dubois, Olivier Colliot, Simone Lista, Bernard Croisile, Guy Louis Tisserand, Jacques Touchon, et al. 2016. "Reduced Regional Cortical Thickness Rate of Change in Donepezil-Treated Subjects with Suspected Prodromal Alzheimer's Disease." *Journal of Clinical Psychiatry* 77 (12): e1631–38. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10413>.
- Cavedo, Enrica, Michel J. Grothe, Olivier Colliot, Simone Lista, Marie Chupin, Didier Dormont, Marion Houot, et al. 2017. "Reduced Basal Forebrain Atrophy Progression in a Randomized Donepezil Trial in Prodromal Alzheimer's Disease." *Scientific Reports* 7 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09780-3>.
- Client, D. S., Studio, D., Discovery, T., & Client, S. 2018. "Introduction to the Discovery Studio Client." *Fondamenti Di Chimica Farmaceutica by Adriano Martinelli*, 1–7.
- Dong, Jie, Ning Ning Wang, Zhi Jiang Yao, Lin Zhang, Yan Cheng, Defang Ouyang, Ai Ping Lu, and Dong Sheng Cao. 2018. "Admetlab: A Platform for Systematic ADMET Evaluation Based on a Comprehensively Collected ADMET Database." *Journal of Cheminformatics* 10 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13321-018-0283-x>.
- Gołębiewski, W. M., and E. Wilkowska. 2000. "Synthesis and Biological Activity of New Diarylalkenes." *Polish Journal of Chemistry* 74 (6): 759–66.

- Gorecki, Lukas, Jan Korabecny, Kamil Musilek, David Malinak, Eugenie Nepovimova, Rafael Dolezal, Daniel Jun, Ondrej Soukup, and Kamil Kuca. 2016. "SAR Study to Find Optimal Cholinesterase Reactivator against Organophosphorous Nerve Agents and Pesticides." *Archives of Toxicology* 90 (12): 2831–59. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1827-3>.
- Helen M. Berman, John Westbrook, Zukang Feng, Gary Gilliland, T.N.Bhat, Helge Weissig, Ilya N. Shindyalov and Philip E. Bourne. 2000. "The Protein Data Bank." *Nucleic Acids Research* 21 (28): 235–42. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>.
- Js, Birks, Grimley Evans J, Jacqueline S Birks, and John Grimley Evans. 2015. "Rivastigmine for Alzheimer ' s Disease (Review) Rivastigmine for Alzheimer ' s Disease." *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, no. 4, 4–7.
- Khosravan, Azita, Safora Marani, and Mohammad Sadegh Sadeghi Googheri. 2017. "The Effects of Fluorine Substitution on the Chemical Properties and Inhibitory Capacity of Donepezil Anti-Alzheimer Drug; Density Functional Theory and Molecular Docking Calculations." *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 71:124–34. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2016.11.013>.
- Kim, Sunghwan, Paul A. Thiessen, Evan E. Bolton, Jie Chen, Gang Fu, Asta Gindulyte, Lianyi Han, et al. 2016. "PubChem Substance and Compound Databases." *Nucleic Acids Research* 44 (D1): D1202–13. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv951>.
- Koul, Bhupendra, Usma Farooq, Dhananjay Yadav, and Minseok Song. 2023. "Phytochemicals: A Promising Alternative for the Prevention of Alzheimer's Disease." *Life* 13 (4). <https://doi.org/10.3390/life13040999>.
- Maelicke, Alfred, Anja Hoeffle-Maas, Juergen Ludwig, Arno Maus, Marek Samochocki, Ulrich Jordis, and Andreas K.E. Koepke. 2010. "Memogain Is a Galantamine Pro-Drug Having Dramatically Reduced Adverse Effects and Enhanced Efficacy." *Journal of Molecular Neuroscience* 40 (1–2): 135–37. <https://doi.org/10.1007/s12031-009-9269-5>.
- Maestro, Using. 2021. "Teaching with Schrödinger Protein Ligand Docking," 1–23.
- Makarian, Makar, Michael Gonzalez, Stephanie M. Salvador, Shahrokh Lorzadeh, Paula K. Hudson, and Stevan Pecic. 2022. "Synthesis, Kinetic Evaluation and Molecular Docking Studies of Donepezil-Based Acetylcholinesterase Inhibitors." *Journal of Molecular Structure* 1247. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131425>.
- Nirogi, Ramakrishna, Vijay Benade, Saivishal Daripelli, Ramkumar Subramanian, Venkatesh Kamuju, Gopinadh Bhyrapuneni, Nageswara Rao Muddana, et al. 2021. "Samelisant (SUVN-G3031), a Potent, Selective and Orally Active Histamine H3 Receptor Inverse Agonist for the Potential Treatment of Narcolepsy: Pharmacological and Neurochemical Characterisation." *Psychopharmacology* 238 (6): 1495–

1511. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05779-x>.

- Patocka, Jiri, Daniel Jun, and Kamil Kuca. 2008. "Possible Role of Hydroxylated Metabolites of Tacrine in Drug Toxicity and Therapy of Alzheimers Disease." *Current Drug Metabolism* 9 (4): 332–35. <https://doi.org/10.2174/138920008784220619>.
- Rivki, Muhammad, Adam Mukharil Bachtiar, Teknik Informatika, Fakultas Teknik, and Universitas Komputer Indonesia. 2012. *Protein Aggregation and Fibrillogenesis in Cerebral and Systemic Amyloid Disease*.
- Sağlık, Begüm Nurpelin, Sinem Ilgın, and Yusuf Özkay. 2016. "Synthesis of New Donepezil Analogues and Investigation of Their Effects on Cholinesterase Enzymes." *European Journal of Medicinal Chemistry* 124:1026–40. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.10.042>.
- Singh, Jatinder Vir, Shubham Thakur, Nitish Kumar, Harjeet Singh, Venus Singh Mithu, Harpreet Singh, Kavita Bhagat, et al. 2022. "Donepezil-Inspired Multitargeting Indanone Derivatives as Effective Anti-Alzheimer's Agents." *ACS Chemical Neuroscience* 13 (6): 733–50. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.1c00535>.
- Singh, Manjinder, Maninder Kaur, Hitesh Kukreja, Rajan Chugh, Om Silakari, and Dhandeep Singh. 2013. "Acetylcholinesterase Inhibitors as Alzheimer Therapy: From Nerve Toxins to Neuroprotection." *European Journal of Medicinal Chemistry* 70:165–88. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.09.050>.
- Sussman, Joel L., Michal Harel, Felix Frolow, Christian Oefner, Adrian Goldman, Lilly Toker, and Israel Silman. 1991. "Atomic Structure of Acetylcholinesterase from Torpedo Californica: A Prototypic Acetylcholine-Binding Protein." *Science* 253 (5022): 872–79. <https://doi.org/10.1126/science.1678899>.
- Tari, Özden, and Ramazan Yağmurtaşan. 2023. "Alzheimer Hastalığı ve Anti-Alzheimer Etkili Bileşiklerin Yapılarının Araştırılması." *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy* 43 (2): 149–72. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1175099>.
- Vasilenko, E T, and V D Tonkopiĭ. 1974. "Characteristics of Galanthamine as a Reversible Inhibitor of Cholinesterase." *Biokhimiia (Moscow, Russia)* 39 (4): 701–3.
- Wang, Zhi Min, Pei Cai, Qiao Hong Liu, Ding Qiao Xu, Xue Lian Yang, Jia Jia Wu, Ling Yi Kong, and Xiao Bing Wang. 2016. "Rational Modification of Donepezil as Multifunctional Acetylcholinesterase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease." *European Journal of Medicinal Chemistry* 123:282–97. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.07.052>.
- WHO. 2019. *Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines*. Who. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550543>.
- Zhang, Chong, Ying Xu, Anirudh Chowdhary, David Fox, Mark E. Gurney, Han Ting Zhang, Benjamin D.

Auerbach, et al. 2018. “Memory Enhancing Effects of BPN14770, an Allosteric Inhibitor of Phosphodiesterase-4D, in Wild-Type and Humanized Mice.” *Neuropsychopharmacology* 43 (11): 2299–2309. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0178-6>.

Önerilen tez çalışması için Etik Kurul izni gerekli midir?

☐

Evet (Yes)*

☒

Hayır (No)

(Is Ethics Committee approval required for the proposed thesis?)

* İlgili Etik Kurul'dan alınacak izin belgesinin Enstitüye gönderilmesi gerekmektedir (The permission document to be obtained from the relevant Ethics Committee must be sent to the Graduate School).

29.

Tarih (Date):29.11.2024

Öğrenci (Student)
(İmza-Signature)

Danışman (Supervisor)
(İmza-Signature)

Açıklamalar (Descriptions):

- 1) Doktora programında, yeterlik sınavını başarı ile tamamlayan öğrenci, en geç altı ay içinde yapacağı araştırmanın amacını, yöntemini ve çalışma planını kapsayan tez önerisini tez izleme komitesi önünde sözlü olarak savunur. Öğrenci tez önerisi ile ilgili yazılı bir raporu sözlü savunmadan en az onbeş gün önce komite üyelerine dağıtır (In the PhD. program, the student who has successfully completed the proficiency exam should defend her thesis proposal within six months, that covers the aim, method and study plan of the research he/she will do. The student gives a written report of the thesis proposal to the committee members at least fifteen days before the oral defense).
- 2) Enstitüye gönderilecek formda belirtilen tez adı Tez İzleme Komitesinde kabul edilen tez adı ile uyumlu olmalıdır (The thesis title specified in the form to be sent to the Graduate School must be compatible with the thesis accepted by the Thesis Monitoring Committee).
- 3) Tez İzleme Komitesinde kabul edilen tez önerisi 1 nüsha olarak Anabilim Dalı Başkanlığınca e-beyas üzerinden Enstitüye gönderilmelidir (The thesis proposal accepted by the Thesis Monitoring Committee should be sent to the Graduate School in a copy via e-beyas by the Head of the Department).

Detaylı Bilgi İçin (for more information): **WEB:** <http://www.fenbilimleri.ankara.edu.tr/> **e-mail:** fenbilim@ankara.edu.tr