



**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**ALZHEIMER HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE HAVUÇTA
BULUNAN FİTOKİMYASALLARIN OLASI KULLANIMININ IN
SİLİCO YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

Erdi ARICI

**Danışman
Doç. Dr. Mustafa EMİRİK**

**RİZE
2024**

KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında, Doç. Dr. Mustafa EMİRLİK danışmanlığında, Erdi ARICI tarafından hazırlanan *Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Havuçta Bulunan Fitokimyasalların Olası Kullanımının In Silico Yöntemlerle Araştırılması* adlı bu tez çalışması, 29/08/2024 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliğiyle/oy çokluğuyla başarılı bulunarak jürimiz tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Ünvanı, Adı SOYADI	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Mehmet KAYA	
Üye	: Doç. Dr. Barbaros DİNÇER	
Üye	: Doç. Dr. Mustafa EMİRLİK	

ETİK BEYAN

Kimya Tezli Yüksek Lisans Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim “Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Havuçta Bulunan Fitokimyasalların Olası Kullanımının In Silico Yöntemlerle Araştırılması” adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dâhil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğine aykırılık tespit edilmesi ve / veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılabilecek bir durumun ortaya çıkması halinde; Üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.

29/08/2024

Erdi ARICI

ÖN SÖZ

Tez konumun belirlenmesinde, fikir ve katkılarıyla çalışmalarımın ve yüksek lisans eğitimimin her aşamasında beni yönlendiren, titizliği ve sabrıyla çalışmama destek olan danışman hocam Doç. Dr. Mustafa EMİRİK'e teşekkürü bir borç bilirim. Yüksek Lisans eğitimim süresince her türlü desteğini esirgemeyen JOKER DENTAL SAĞLIK LABORATUVARINDA çalışan iş arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Her zaman başarılı olacağıma inanan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Meral ARICI ve canım kızlarım Büşra ARICI ve Nisa ARICI size ayırmam gereken zamanı eğitim hayatımda kullanmama izin verdiğiniz için size minnettarım.

Erdi ARICI
RİZE/2024

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	I
ETİK BEYAN	II
ÖN SÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
KISALTMALAR	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
GİRİŞ	1
1. ALZHEIMER HASTALIĞI VE FİTOKİMYASALLAR.....	2
1.1. Alzheimer Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi	2
1.2. Alzheimer Hastalığının Görülme Sıklığı.....	4
1.3. Alzheimer Hastalığının Risk Unsurları ve Koruyucu Unsurları	6
1.4. Alzheimer Hastalığında Genetik Faktör.....	12
1.5. Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi	15
1.6. Alzheimer Hastalığının Nöropatolojisi	17
1.7. Fitokimyasallar.....	18
1.7.1. Fenoller.....	19
1.7.2. Flavonoidler.....	19
1.7.3. Alkaloidler	19
1.7.4. Terpenoidler.....	20
1.7.5. Monoterpenler	21
1.7.6. Seskiterpenler	21
1.7.7. Diterpenler.....	22
1.7.8. Sesterpenler	23
1.7.9. Tetraterpenler ve Karotenoidler.....	23
1.8. Havuç Bitkisinin Fitokimyasal İçeriği	24
1.9. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı	24
1.9.1. Ligand Temelli İlaç Tasarımı.....	26

1.9.2. Yapı Temelli İlaç Tasarımı.....	27
2. MATERYAL VE YÖNTEM	29
2.1. Bilgisayar ve Yazılım	29
2.2. Protein ve Ligand Hazırlama	29
2.3. Ligand Seçimi ve Hazırlama.....	30
2.4. Docking Protokolü	30
2.5. Moleküler Dinamik (MD) Simülasyon.....	31
3. BULGULAR.....	32
4. TARTIŞMA.....	43
4.1. Moleküler Docking Çalışması.....	44
4.1.1. Asetilkolinesteraz	44
4.1.2. Butirilkolinesteraz	45
4.2. Moleküler Dinamik Simülasyon Çalışması	46
5. SONUÇ.....	48
KAYNAKÇA	50
EKLER.....	62

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Anabilim Dalı : Kimya
Tez Türü : Yüksek Lisans Tezi
Danışman : Doç. Dr. Mustafa EMİRİK
Hazırlayan : Erdi ARICI
Yıl : 2024
Sayfa Sayısı : 83

ÖZET

**ALZHEIMER HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE HAVUÇTA BULUNAN
FİTOKİMYASALLARIN OLASI KULLANIMININ IN SILICO
YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

Bu çalışmada, havuç bitkisindeki biyoaktif bileşenlerin Asetilkolinesteraz (AChE) ve Butirilkolinesteraz (BuChE) enzim inhibitörleri olarak potansiyelleri incelenmiştir. PUBCHEM veri tabanından indirilen 226 havuç içeriği bileşiğinin stereokimya, tautomeri ve protonasyon durumları göz önünde bulundurularak elde edilen konformasyonları sonucu elde edilen 568 bileşiğin moleküler modelleme teknikleri kullanılarak enzim aktif bölgelerine bağlanma yetenekleri değerlendirilmiştir. Moleküler yerleştirme işlemleri Maestro moleküler modelleme paketi ile Glide/XP ve Glide/IFD teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiş ve referans moleküllerle (Donepezil, Galantamine, Rivastigmine ve Tacrin) karşılaştırılmıştır. Moleküllerin inhibisyon potansiyeli enzimlerin aktif bölgesine bağlanma skoru ve etkileşimleri dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar, havuç içeriği bileşiklerinin çoğunun hem AChE hem de BuChE enzimleri aktif bölgesi aminoasitleri ile güçlü etkileşimler gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle Malvidin-3,5-Diglukozid ve Cyanidin türevleri, AChE ve BuChE için yüksek bağlanma skorları elde etmiş ve bu bileşiklerin Alzheimer hastalığı tedavisinde potansiyel inhibitörler olabileceği bulunmuştur. AChE için Malvidin-3,5-Diglukozid, Siyanidin-3,5-Digalaktozid, Siyanidin-3-O-Beta-D-Glukozid molekülleri ve BuChE için Siyanidin-3-Glukogalaktozid, Cyanidin-3-(Sinapoyl-Xylosyl-Glucosyl)-Galactoside, Malvidin-3,5-Diglukozid bileşiklerinin bağlanma özellikleri ve etkileşimleri detaylı olarak tartışılmıştır. Her bir enzim için en iyi bağlanma skoruna sahip komplekslerin 100 ns'lik moleküler dinamik simülasyonu gerçekleştirilmiş ve bağlanma serbest enerjileri MM-GBSA yöntemiyle hesaplanmıştır. Çalışılan moleküllerin önemli bir kısmının Alzheimer tedavisinde kullanılan referans ilaç moleküllerinden daha iyi bağlanma skorlarına sahip olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, Alzheimer tedavisi için bitkisel kaynaklı tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine ve havuç bitkisinin bu alandaki önemine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Havuç, AChE, BuChE, Docking, Alzheimer

Recep Tayyip Erdogan University Institute of Graduate Studies

Department : Chemistry
Thesis Type : Master's Thesis
Supervisor : Doç. Dr. Mustafa EMİRİK
Author : Erdi ARICI
Year : 2024
Pages : 83

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE POSSIBLE USE OF PHYTOCHEMICALS FOUND IN CARROTS IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE USING IN SILICO METHODS

This study explores the potential of bioactive compounds from the carrot plant as inhibitors of Acetylcholinesterase (AChE) and Butyrylcholinesterase (BuChE). A total of 226 carrot-derived compounds were retrieved from the PUBCHEM database, and their stereochemistry, tautomers, and protonation states were considered, resulting in 568 conformations. Molecular modeling techniques were employed to assess the binding affinities of these compounds to enzyme active sites, utilizing the Maestro molecular modeling package with Glide/XP and Glide/IFD methods. The binding potentials of these compounds were compared with reference molecules (Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Tacrine). The results reveal that most of the carrot-derived compounds exhibit strong interactions with the active sites of both AChE and BuChE. Notably, Malvidin-3,5-Diglukozid and various Cyanidin derivatives achieved high binding scores for both enzymes, indicating their potential as inhibitors for Alzheimer's disease treatment. Specifically, Malvidin-3,5-Diglukozid, Siyanidin-3,5-Digalaktosid, and Siyanidin-3-O-Beta-D-Glukozid demonstrated superior binding properties for AChE, while Siyanidin-3-Glukogalaktosid, Cyanidin-3-(Sinapoyl-Xylosyl-Glucosyl)-Galactoside, and Malvidin-3,5-Diglukozid showed high binding affinities for BuChE. The binding characteristics and interactions of these molecules were discussed in detail. A 100 ns molecular dynamics simulation of the complexes with the best binding scores for each enzyme was performed and their binding free energies were calculated by the MM-GBSA method. The findings suggest that several of the studied compounds exhibit better binding scores than the reference drugs used in Alzheimer's treatment. These results underscore the potential of plant-derived therapeutic options and highlight the significance of carrot phytochemicals in the development of new Alzheimer's disease treatments.

Keywords: Carrot, AChE, BuChE, Docking, Alzheimer

KISALTMALAR

AH	:	Alzheimer
AChE	:	Asetilkolinesteraz
BuChE	:	Butirilkolinesteraz
IFD	:	Induced Fit Docking
XP	:	Extra Precision Extra Precision
APP	:	Amyloid Precursor Protein
PS1	:	Presenilin 1
PS2	:	Presenilin 2
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ADAMS	:	The Aging, Demographics And Memory Study
ROS	:	Reaktif Oksijen Türleri
HKB	:	Hafif Kognitif Bozukluk
ELF-EMF	:	Aşırı Düşük Frekanslı Elektromanyetik Alan
HKB	:	Amnestik Hipokampal Bozukluk
WHICAP	:	Washington Heights-Inwood Columbia Yaşlanma Projesi
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OD	:	Otozomal Dominant
TF	:	Transferrin
NFY	:	Nörofibriler Yumak
PKC	:	Protein Kinaz C
IPP	:	İzopentenil Difosfat
DMAPP	:	Dimetil Allil Pirofosfat
MVA	:	Mevalonat
rRNA	:	Ribozomal Rna
DNA	:	Deoksiribonükleik Asit
RNA	:	Ribonükleik Asit
RMSD	:	Karekök ortalama sapma
RMSF	:	Karekök ortalama salınım
SBDD	:	Structure-Based Drug Design

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Çalışılan moleküllerden AChE enzim aktif bölgesine yerleşme skoru en iyi olan ilk 30 molekül ve Kenetlenme skoru (kcal/mol).....	32
Tablo 2. Çalışılan moleküllerden BuChE enzim aktif bölgesine yerleşme skoru en iyi olan ilk 30 molekül ve Kenetlenme skoru (kcal/mol).....	36
Tablo 3. Enzim-Ligant komplekslerinin $\Delta G_{MM/GBSA}$ ortalamaları (kcal/mol).....	42



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Malvidin-3,5-Diglukozid molekülünün AChE (4EY7) enzimi aktif bölgesinde etkileşimleri ve 3-Boyutlu yerleşimi.....	33
Şekil 2. Siyanidin-3,5-Digalaktosid molekülünün AChE (4EY7) enzimi aktif bölgesinde etkileşimleri ve 3-Boyutlu yerleşimi	34
Şekil 3. Siyanidin-3-O-Beta-D-Glukozid (Kuromanin) molekülünün AChE (4EY7) enzimi aktif bölgesinde etkileşimleri ve 3-Boyutlu yerleşimi	35
Şekil 4. Siyanidin-3-Glukogalaktosid molekülünün BuChE (5DYW) enzimi aktif bölgesinde etkileşimleri ve 3-Boyutlu yerleşimi	37
Şekil 5. Siyanidin-3-(Sinapoil-Ksilosil-Glukozil)-Galaktosid molekülünün BuChE (5DYW) enzimi aktif bölgesinde etkileşimleri ve 3-Boyutlu yerleşimi	38
Şekil 6. Malvidin-3,5-Diglukozid molekülünün BuChE (5DYW) enzimi aktif bölgesinde etkileşimleri ve 3-Boyutlu yerleşimi	39
Şekil 7. 100 ns'lik simülasyon süresinin %30,0'undan fazlasında meydana gelen Malvidin-3,5-Diglukozid –AChE enzimi etkileşimlerinin şeması	40
Şekil 8. Malvidin-3,5-Diglukozid –AChE enzimi etkileşimlerine her bir amino asidin katkısı	40
Şekil 9. Malvidin-3,5-Diglukozid –AChE enzimi yapılarının simülasyon sırasındaki RMSD değerleri	41
Şekil 10. 100 ns'lik simülasyon süresinin %30,0'undan fazlasında meydana gelen Siyanidin-3-Glukogalaktosid –BuChE enzimi etkileşimlerinin şeması	41
Şekil 11. Siyanidin-3-Glukogalaktosid –BuChE enzimi etkileşimlerine her bir amino asidin katkısı	42
Şekil 12. Siyanidin-3-Glukogalaktosid –BuChE enzimi yapılarının simülasyon sırasındaki RMSD değerleri.....	42

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), yaşlılık döneminde sıklıkla görülen ve nörodejeneratif bir bozukluk olarak tanımlanan, hafıza ve bilişsel fonksiyonlarda ilerleyici kayıpla karakterize edilen bir hastalıktır. AChE ve BuChE enzimleri, Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar, çünkü bu enzimler asetilkolin ve butirilkolin gibi nörotransmitterlerin parçalanmasından sorumludur. AChE inhibitörleri, bu enzimlerin aktivitesini engelleyerek nörotransmitterlerin seviyelerini artırır ve bu sayede Alzheimer hastalığının belirtilerini hafifletir. Ancak mevcut AChE inhibitörlerinin etkinliği genellikle sınırlıdır ve çoğu zaman yan etkilerle ilişkilidir.

Son yıllarda, bitkisel kaynaklı bileşiklerin Alzheimer tedavisinde alternatif ve potansiyel tedavi seçenekleri olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Fitokimyasallar, bitkilerde doğal olarak bulunan ve biyolojik aktiviteleri ile bilinen kimyasal bileşiklerdir. Havuç (*Daucus carota*) bitkisi, zengin bir fitokimyasal profil sunar ve çeşitli sağlık yararları ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle havuçta bulunan antosiyaninler, flavonoidler ve diğer fenolik bileşikler, çeşitli biyolojik aktiviteleri ile dikkat çekmektedir.

1. ALZHEIMER HASTALIĞI VE FİTOKİMYASALLAR

Çalışmanın bu başlığı altında Alzheimer hastalığına dair bilgiler verilmiştir. Başlığın alt başlıklarında konunun daha detaylı anlaşılması amacıyla, Alzheimer hastalığının tanımı ve tarihçesi, Alzheimer hastalığının görülme sıklığı, Alzheimer hastalığının risk ve koruyucu unsurları, Alzheimer hastalığındaki genetik faktörler, Alzheimer hastalığının patofizyolojisi ve Alzheimer hastalığının nöropatolojisi hakkında detaylı bilgiler verilmiştir. Ayrıca Bilgisayar destekli ilaç tasarımları hakkında da araştırma yapılarak irdelenmiştir.

1.1. Alzheimer Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi

Alzheimer hastalığı, demans türlerinin en yaygın formu olarak bilinen, progresif ve nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu hastalığın tanımlanması ve anlaşılması, yüzyıldan fazla bir süredir tıp camiasının ilgisini çekmiş ve bilimsel araştırmaların odak noktasını oluşturmuştur. Alzheimer hastalığının tarihçesi ve tanımı, nöroloji ve psikiyatri alanlarındaki önemli gelişmeleri ve bulguları içermektedir.

Alzheimer hastalığının ilk tanımlaması, 1906 yılında Alman psikiyatrist ve nöropatolog Alois Alzheimer tarafından yapılmıştır. Alzheimer, 51 yaşındaki bir kadının ölüm sonrası beyin dokusunu incelediğinde, beyinde sıradışı anormal değişiklikler tespit etmiştir. Kadının semptomları arasında hafıza kaybı, kişilik değişiklikleri ve bilişsel bozukluklar bulunduğunu gözlemlemiştir (Alzheimer, 1907). Alzheimer, bu anormal değişikliklerin arasında, amiloid plakları ve nörofibriller yumakları gözlemleyerek hastalığı tanımlamış ve bu bulgularını "alzheimer hastalığı" olarak adlandırmıştır (Alzheimer, 1907).

1920'lerde, Alzheimer hastalığının patolojik özellikleri daha ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu dönemde, hastalığın amiloid plaklar ve nörofibriller yumaklar gibi beyin yapılarındaki anormalliklerle ilişkili olduğu fikri güçlenmiştir (Katzman, 1990). 1970'ler ve 1980'lerde, Alzheimer hastalığının genetik ve biyokimyasal temellerine dair önemli araştırmalar yapılmıştır. Bu dönemde, hastalığın genetik bir bileşeninin olabileceği öne sürülmüş ve APP (amyloid precursor protein), PS1 (presenilin 1) ve PS2 (presenilin 2) gibi genlerle ilişkili mutasyonlar tanımlanmıştır (Selkoe, 1991).

Son yıllarda, Alzheimer hastalığının erken teşhisi ve tedavisi üzerine yapılan çalışmalar artmış, biyomarkerler ve görüntüleme teknikleri bu araştırmalarda önemli bir rol oynamıştır (Jack vd., 2018). Modern bilimsel araştırmalar, Alzheimer hastalığının tanı ve tedavisinde daha hassas ve kapsamlı yöntemler geliştirilmesine yönelik önemli adımlar atmıştır.

Alzheimer hastalığı, beyinde ilerleyici nöron kaybı ve bunun sonucunda ortaya çıkan kognitif işlev bozuklukları ile karakterize edilen bir hastalıktır. Tanım olarak Alzheimer hastalığı, genellikle yaşlılıkla ilişkilendirilen, ancak sadece yaşa bağlı olmayan bir beyin hastalığı olarak kabul edilmektedir. Alzheimer hastalığının temel patolojik özellikleri arasında amiloid plakları, nörofibriller yumaklar ve nöronal hasar bulunmaktadır (Hardy ve Higgins, 1992).

Amiloid plakları, beyin dokusunda biriken ve Alzheimer hastalığının karakteristik bir bulgusu olan beta-amiloid proteinlerinin kümelenmesidir (Selkoe, 1991). Nörofibriller yumaklar ise, tau proteinlerinin anormal fosforilasyonu sonucunda oluşan ve hücrel işlev bozukluklarına yol açan yapılar olarak tanımlanmaktadır (Brion, 1998). Bu patolojik değişiklikler, hafıza kaybı, öğrenme güçlükleri ve bilişsel bozukluklar gibi klinik belirtilere yol açmaktadır.

Alzheimer hastalığının erken evrelerinde, genellikle hafıza kaybı ve hafif kognitif bozukluklar görülürken, hastalık ilerledikçe semptomlar daha belirgin hale gelmekte ve ciddi bilişsel ve fonksiyonel kayıplara yol açmaktadır (McKhann vd., 1984). Klinik tanı, genellikle nöropsikiyatrik değerlendirmeler, bilişsel testler ve beyin görüntüleme teknikleri kullanılarak yapılmaktadır (Jack vd., 2018).

Alzheimer hastalığının tarihi, hastalığın tanımlanmasından bu yana geçen zaman içinde bilimsel bilgi birikiminde büyük ilerlemeler sağlandığını göstermektedir. Alois Alzheimer'ın 1906'daki ilk tanımından günümüze kadar olan süreçte, Alzheimer hastalığının patolojik ve genetik temelleri üzerine yapılan araştırmalar, hastalığın daha iyi anlaşılmasına ve tedavi yaklaşımlarının gelişmesine katkıda bulunmuştur. Günümüzde, Alzheimer hastalığının tanı ve tedavisinde kullanılan yöntemler, bu uzun tarihsel süreçte elde edilen bilimsel bulgulara dayanmaktadır.

1.2. Alzheimer Hastalığının Görülme Sıklığı

Alzheimer hastalığının görülme riski, yaşla birlikte artış göstermekte olup, genellikle 60-65 yaş aralığında sıklıkla gözlemlenmektedir. Bu hastalığın en yaygın belirtileri arasında günlük yaşam fonksiyonlarında azalma, bellek kayıpları ve özellikle görsel algılamada meydana gelen bozukluklar bulunmaktadır. Alzheimer hastalığının başlangıç aşamasında, depresyon ve halüsinasyon gibi nöropsikiyatrik semptomlar sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Progresif bir nörodejeneratif hastalık olarak Alzheimer hastalığında, merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde nöron ve sinaps kayıpları sonucunda davranışsal bozukluklar, nöropsikiyatrik semptomlar ve bilişsel işlevlerde belirgin bir azalma gözlemlenmektedir (Özkay, Öztürk ve Can, 2011).

Bilişsel bozukluğun başlangıç aşamasında, telefon numaraları, adresler, randevular veya eşya isimleri gibi bilgi ve görevlerin karıştırılması sıklıkla gözlemlenmektedir. Alzheimer hastalığı genellikle 60 yaş üstü bireylerde daha sık görülse de, hastalığın başlangıcının genellikle kırklı yaşlarda başladığı tespit edilmiştir. Alzheimer hastalığının prevalansı, yaş ilerledikçe artış göstermekte olup, tanı konulan hastaların yaşam süresi genellikle tanı sonrasındaki 7-10 yıl arasında değişim göstermektedir (Öztürk ve Karan, 2009).

Alzheimer hastalığı, dünya genelinde en sık görülen demans nedeni olup, yaşlı nüfusunun artışıyla birlikte prevalansında belirgin bir artış gözlemlenen bir demans türüdür (Alzheimer Association, 2020). Demans vakalarının %60-%80'ini Alzheimer hastalığı oluşturmaktadır (Alzheimer Association, 2014). Küresel ölçekte, yaklaşık 50 milyon demans hastasının bulunduğu tahmin edilmekte olup, bu sayının 2050 yılı itibarıyla neredeyse üç katına çıkarak 150 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (Zhang vd., 2021).

Alzheimer hastalığının gelişiminde yaşlılığın en önemli risk faktörlerinden biri olduğu, çeşitli bilimsel çalışmalarla ortaya konmuştur. Alzheimer hastalığının insidansı, 65 yaş ve sonrasında her beş yıl içinde iki katına çıkarak artış göstermektedir. Genel prevalans verilerine göre, 65-74 yaş arası bireylerin yaklaşık %3'ünde, 75-84 yaş arası bireylerin yaklaşık %17'sinde ve 85 yaş ve üzeri bireylerin ise %32'sinde Alzheimer hastalığı görülmektedir. Ayrıca, Alzheimer hastalığı tanısı konulmuş kişilerin %81'inin 75 yaş ve üzeri olduğu rapor edilmiştir (Alzheimer Association, 2018).

Günümüzde Alzheimer hastalığı, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki resmi sağlık kayıtlarında altıncı en yaygın ölüm nedeni olarak tanımlanmakta ve bu durum, ekonomik açıdan önemli bir yük oluşturmaktadır. 2020 yılı itibarıyla, ABD'de demans tanısı almış hastaların sağlık hizmetleri ve günlük bakım ihtiyaçları için yılda toplam 300 milyardan fazla dolar harcanmakta olup, bu maliyetin 2050 yılına kadar 1 trilyon doları aşacağı öngörülmektedir (Alzheimer Association, 2020).

Alzheimer hastalığı, kadınlarda erkeklerden daha yüksek bir prevalansa sahip bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastaların yaklaşık üçte iki kadınlardan oluşmaktadır. The Aging, Demographics and Memory Study (ADAMS) çalışmasında elde edilen bulgulara göre, 71 yaş ve üzerindeki kadınlarda Alzheimer hastalığı ve Alzheimer dışı demans oranı %16 iken, erkeklerde bu oran %11 olarak belirlenmiştir (Alzheimer Association, 2018). Bu cinsiyetler arasındaki prevalans farkının, kadınların daha uzun yaşam sürelerine sahip olmalarının yanı sıra, erkeklerde kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin daha yüksek olması ve çeşitli genetik ile sosyal faktörlerin etkileşimi gibi çok faktörlü nedenlerden kaynaklandığı öne sürülmektedir.

Dünya Alzheimer Raporu 2015 verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 46,8 milyon demans hastasının bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu prevalansın her 20 yılda neredeyse iki katına çıkacağı öngörülmekte olup, 2030 yılı itibarıyla demans hastası sayısının 74,7 milyona, 2050 yılı itibarıyla ise 131,5 milyona ulaşacağı hesaplanmaktadır. 2015 yılı itibarıyla, dünya genelinde her yıl 9,9 milyondan fazla yeni demans vakası meydana geldiği ve bu bağlamda her 3,2 saniyede bir yeni demans tanısının konulduğu tahmin edilmektedir. Demansın insidansı yaşla birlikte hızla artış göstermekte olup, her 6,3 yılda insidans oranının iki katına çıktığı gözlemlenmektedir. Örneğin, 60-64 yaş grubunda 1000 kişide demans insidansı 3,9 iken, 90 yaş ve üzerindeki bireylerde bu oran 1000 kişide 104,8'e yükselmektedir (Uluslararası Alzheimer Raporu, 2015).

Alzheimer hastalığı (AH), demansın en yaygın etiyolojik faktörü olarak kabul edilen nörodejeneratif bir hastalıktır (Ballard vd., 2011). Tüm demans vakalarının %60-%80'ini Alzheimer hastalığı oluşturmaktadır. Yaş, Alzheimer hastalığı için en belirgin risk faktörlerinden biri olup, hastalığın prevalansı 65 yaşından sonra her beş yılda bir katlanarak artış göstermektedir. Yapılan prevalans çalışmaları üzerine

gerçekleştirilen meta-analizlere göre, 65-70 yaş arası bireylerde Alzheimer hastalığının prevalansı %4-5 oranında bildirilmektedir (Alzheimers Dement, 2014).

Demans insidansı yaşla birlikte artış göstermekte olmakla birlikte, Alzheimer hastalığında en yüksek prevalans genellikle 80 yaş ve üzerindeki bireylerde görülmektedir. Alzheimer hastalığına sahip bireylerin yaklaşık %43'ü 75-85 yaş aralığındadır (Emre, 2013). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, 70 yaş ve üzerindeki bireylerde Alzheimer hastalığının prevalansı yaklaşık %10 olarak belirlenmiştir (Gurvit vd., 2008). Ayrıca, Alzheimer hastalığının insidansı 65 yaş ve üzeri yaş grubunda %1,5-2 arasında değişkenlik gösterirken, yaşla birlikte bu insidans oranı artmaktadır. Ancak, 85 yaşından sonra insidans ve prevalansın sürekli olarak artmaya devam ettiği görüşü tartışmalı bir konu olarak değerlendirilmektedir (Emre, 2013).

1.3. Alzheimer Hastalığının Risk Unsurları ve Koruyucu Unsurları

İlerleyen yaş, Alzheimer hastalığı (AH) için bilinen en büyük risk faktörüdür; prevalans, 65 yaşından sonra her beş yılda iki katına çıkmaktadır (Yaari ve Bloom, 2007). Yaş, önemli bir risk faktörü olmakla birlikte, Alzheimer hastalığı yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak değerlendirilmemekte ve tek başına ileri yaşın hastalığın ortaya çıkması için yeterli bir neden olduğu söylenmemektedir. Bu hastalığın gelişiminde genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin etkileşim halinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, cinsiyet de Alzheimer hastalığı riskine katkıda bulunmaktadır ve tanı konmuş Alzheimer hastalarının yaklaşık üçte ikisi kadınlardan oluşmaktadır (Selkoe, 2011).

Pek çok prevalans çalışması, Alzheimer hastalığının (AH) kadınlarda daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. Ancak bu durumun, kadınlarda genel olarak daha uzun bir yaşam süresinin ve obezite, diyabet gibi AH gelişimiyle ilişkili faktörlerin daha yaygın görülmesinin bir sonucu olarak açıklanmamaktadır. Beyinde nörotrofik bir faktör olarak görev yapan östrojen, menopoz öncesi kadınlarda mitokondrileri amiloid beta toksisitesine karşı koruyarak, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini azaltarak apoptojenik sinyallerin salınımını engellemektedir. Bu bağlamda, postmenopozal dönemde östrojen düzeylerinin azalması, koruyucu etkilerin de azalmasına yol açmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, postmenopozal dönemde östrojen replasmanı yapılan kadınlarda demans prevalansının daha düşük olmadığını

göstermiş olsa da, bu gözlemler östrojenin koruyucu rolüne ilişkin varsayımları desteklemektedir. Erkeklerde ise yaşam boyu mevcut olan testosteron, östrojene dönüşerek nöroprotektif etkilerini sürdürmektedir (Emre, 2013).

Minnesota'da bir klinik tarafından (Mayo Klinik Grubu) gerçekleştirilen bir epidemiyolojik çalışmada, hafif kognitif bozukluk (HKB) prevalansının erkeklerde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, kadınlarda normal kognitif durumdan doğrudan demans klinik belirtilerine geçişin daha sık görüldüğü şeklinde yorumlanmıştır (Petersen vd., 2010).

Risk faktörlerini değerlendirme amacıyla yapılan insidans çalışmaları, daha gerçekçi sonuçlar sunmakta ve bu çalışmalar farklı bulgular ortaya koymaktadır. Bir araştırmada, Alzheimer hastalığının (AH) insidansının 85 yaş üzerindeki erkeklerde yılda %2,7, kadınlarda ise %8,9 olduğu belirlenmiştir. Her ne kadar bu veriler kesin olarak doğrulanmamış olsa da, AH tanısı konmuş bir hastanın birinci derece kadın akrabalarında yaşam boyu hastalık riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, EURODEM insidans araştırma grubu, Avrupa'da gerçekleştirilen dört ayrı prospektif çalışmanın verilerini analiz ederek, 85 yaş sonrasında kadın cinsiyetinin bir risk faktörü olduğunu ve bu riskin yaşla birlikte arttığını gözlemlemiştir. Bununla birlikte, cinsiyetin risk faktörü olarak farklılık yaratmadığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır. Türkiye'de yapılan bir demans epidemiyolojisi çalışmasında ise, AH prevalansının kadınlarda daha yüksek bulunmasına rağmen, cinsiyetin AH için bir risk faktörü olmadığını ortaya koymuştur (Launer vd., 1999).

Alzheimer hastalığı (AH) açısından küçük kafa çevresinin bir risk faktörü olabileceği düşüncesi, beyin rezervi ve bilişsel rezerv teorileriyle açıklanmaktadır (Emre, 2013). Beyin rezervi, büyük bir beyin hacminin daha fazla nöron ve sinaptik bağlantıya sahip olabileceğini ifade ederken, bilişsel rezerv teorisi beyin yapısındaki ve işlevindeki bireysel farklılıkların bilişsel bozulmalara karşı bir koruma sağladığını ileri sürmektedir. Dolayısıyla, küçük kafa çevresi beyin rezervi ve bilişsel rezervin sınırlı olduğunu gösteren bir işaret olarak değerlendirilmekte ve bu nedenle Alzheimer hastalığı riskini artırıcı bir etmen olarak kabul edildiği düşünülmektedir.

Kafa travmasının Alzheimer hastalığı (AH) ile olan ilişkisi, travmanın amiloid prekursor protein ekspresyonunu artırarak amiloid beta birikimine yol açtığı hipoteziyle açıklanmaktadır. 'Dementia pugilistica' gibi boksörlerde gözlemlenen

gevşek neokortikal amiloid plaklar, bu hipotezin destekleyici kanıtları arasında yer almaktadır. Ancak, kafa travması ile AH arasındaki ilişkiyi destekleyen araştırmalar (örneğin, EURODEM çalışması) mevcutken, bu ilişkinin geçerliliğini sorgulayan çalışmalar da bulunmaktadır (örneğin Rotterdam ve Kanada Sağlık ve Yaşlanma Çalışması). Apolipoprotein E-ε4 (APOE-ε4) aleli varlığında kafa travmasının AH riskini 10 kat artırdığı ve AH'nin başlangıç yaşını etkilediği öne sürülmektedir; APOE-ε4 alelinin yokluğunda ise beyin travmasının AH için belirgin bir risk faktörü oluşturmadığı ifade edilmektedir (Emre, 2013).

AH (Alzheimer Hastalığı) için risk faktörleri arasında en çok araştırılan pestisitler, elektromanyetik alanlar, alüminyum ve kurşun gibi etkenlerdir. Elektrikçiler, tamirciler, santral operatörleri, kaynakçılar, marangozlar ve terziler gibi elektrikli aletlerle çalışan bireyler, aşırı düşük frekanslı elektromanyetik alan (ELF-EMF) maruziyeti açısından risk altındaki meslek grupları arasında yer almaktadır. Bir meta-analiz çalışmasında, ELF-EMF maruziyetinin AH için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiş olsa da, maruziyet dozu ile risk arasındaki ilişki ve maruziyet ile cinsiyetler arasındaki etkileşim hakkında yeterli bilgiye ulaşılamamıştır. Bu nedenle, bu konuların daha kapsamlı şekilde incelenmesini gerektiren bir araştırma ihtiyacı vurgulanmıştır (Emre, 2013).

Eğitim düzeyi yüksek bireylerin Alzheimer hastalığı (AH) açısından daha düşük risk taşıdığına dair bulgular bulunmaktadır (Stern vd., 1994; Evans vd., 1997). Bazı araştırmacılar, daha uzun eğitim süresine sahip bireylerde bir “bilişsel rezerv” oluştuğunu ileri sürmektedir. Bilişsel rezerv hipotezine göre, daha yüksek eğitim düzeyine sahip kişilerde, beyinlerindeki nöronlar arasında sinaptik bağlantıların arttığı ve bu durumun Alzheimer hastalığının erken beyin değişikliklerine karşı bir tür kompensasyon sağladığı düşünülmektedir. Bu hipotez, bilişsel rezervin, bireylerin bilişsel görevleri tamamlamak için nöronlar arası iletişimi alternatif yollar aracılığıyla sağladığını öne sürmektedir (Roe vd., 2007; Stern, 2006; Stern, 2012). Öte yandan, bazı bilim insanları düşük eğitim düzeyinin demans riskini artıran bir faktör olarak, tıbbi bakıma erişim eksiklikleri ve sosyoekonomik etmenler gibi nedenlerle açıklamaktadır (McDowell vd., 2007).

Bireylerin son 10 yıl içinde tedavi gerektirmiş depresyon hastalıklarının da Alzheimer hastalığı (AH) riskini artırdığına dair çeşitli araştırmalar mevcuttur.

Amiloid ilişkili depresyonun (depresyon ve yüksek plazma A β 40/A β 42 oranı) ApoE- ϵ 4 alelinden bağımsız bir risk faktörü olduğuna işaret eden çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte, 12 yıllık prospektif bir çalışma, depresyonun kesitsel olarak bilişsel kayba yol açtığını ancak zaman içerisinde gelişen bilişsel kaybın tamamen depresyon ile açıklanamayacağını ortaya koymuştur (Ganguli vd., 2006).

Amnestik Hipokampal Bozukluk (HKB) tanısı almış bireylerde depresyonun varlığının, Alzheimer hastalığına (AH) dönüşüm riski taşıdığı gösterilmiştir. AH ile depresyon arasındaki ilişki, her iki durumun patogenezinde ortak bir rol oynayan azaltılmış nörotropik faktörler ve nöroinflamatuvar süreçlerle açıklanmaktadır (Emre, 2013).

Kısıtlı sosyal ilişkiler, Kungsholmen, İsveç ve Kuzey Manhattan, ABD gibi önemli toplum temelli kesitsel ve uzunlamasına gözlem çalışmalarında bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Nörotisizmi düşük ve dışa dönük kişilerin demans riskinin daha az olduğu gösterilmişken, kısıtlı sosyal ilişkilerin demans risk faktörünü daha fazla olduğu kanıtlanmıştır. Asya Yaşlanma Çalışması'nda ise, sosyal aktivitelerdeki azalmanın, özellikle orta yaşlardan itibaren başladığında bir risk faktörü oluşturduğu öne sürülmüştür. Geniş bir sosyal çevre, bilişsel fonksiyonları etkileyebilen efektif ve entelektüel uyarımı desteklemektedir. Ayrıca, eşini kaybedip daha sonra yeniden evlenmeyen bireylerde Alzheimer hastalığı (AH) riskinin en yüksek olduğu, buna karşılık hiç evlenmemiş veya birden fazla boşanma yaşamış bireylerde ise orta derecede risk bulunduğu bildirilmiştir. Bu durum, tekrarlayan eş kaybı ve ayrılıkların hipotalamo-hipofiz-adrenal aksında düzenleme bozukluklarına yol açarak kortizol ve glukokortikoid düzeylerinde artışa neden olduğu, bunun da hipokampusta hasara yol açtığı gözlenmiştir (Emre, 2013).

Epidemiyolojik, nörogörüntüleme ve nöropatolojik çalışmalardan elde edilen veriler, vasküler risk faktörlerinin (sigara kullanımı, obezite, yüksek toplam kolesterol düzeyi) ve vasküler morbiditenin (yüksek kan basıncı, inme, diyabet, sessiz beyin enfarktleri ve beyaz cevher lezyonları) sadece vasküler demans değil, aynı zamanda Alzheimer hastalığı (AH) için de risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, orta yaşta santral obezitenin, ileri yaşta düşük vücut kitle indeksinin de AH için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Gözlemsel çalışmalar, orta yaş döneminde özellikle iyi kontrol edilmemiş hipertansiyonun AH için bir risk faktörü olduğunu belirtirken, ileri

yaş döneminde yapılan takip çalışmaları ise takip sürelerindeki farklılıklar nedeniyle birbirini desteklemeyen sonuçlar sunmuştur. Ancak uzun süreli çalışmalar, ileri yaşta düşük kan basıncının AH riskini arttırdığını ileri sürmektedir. Benzer şekilde, orta yaş döneminde yüksek serum total kolesterol düzeyinin AH için bir risk faktörü olduğu, ancak ileri yaşta kolesterol düzeyindeki düşüşün hastalığın bir evresi veya gelecekte gelişecek AH için bir belirteç olduğuna dair görüşler bulunmaktadır. Metabolik sendromun AH için bir risk faktörü olduğu gösterilmiş olsa da, yapılan çalışmalarda metabolik sendromdan ziyade, metabolik sendromun bileşenleri olan hiperinsülinemi ve diyabetin bağımsız risk faktörleri olduğunu ortaya konmuştur. Ayrıca, yüksek homosistein düzeylerinin de bağımsız bir AH risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (Emre, 2013).

Epidemiyolojik araştırmalar, bazı risk faktörlerinin Alzheimer hastalığı (AH) gibi nörodejeneratif hastalıklara karşı kısmi koruyucu etkiler sağladığını göstermiştir. Yüksek eğitim düzeyinin bu koruyucu etkisi, "bilişsel rezerv" kavramı ile açıklanmaktadır. Bilişsel rezerv, bireylerin eğitim seviyelerinin yüksek olmasıyla beyinlerinde daha fazla sinaptik bağlantı ve nöronal ağ oluştuğunu, bu durumun ise nörodejeneratif hastalıklara karşı bir tür direnç sağladığını öne süren bir teoridir. Ayrıca, ApoE4 ϵ 2 aleline sahip olmanın Alzheimer hastalığına karşı koruyucu bir etkisi olduğu, ϵ 2 alelinin β -amiloid fragmanlarının beyin temizleme süreçlerinde daha etkin rol oynayarak bu hastalığın gelişimini engellediği görüşü de kabul edilmektedir (Emre, 2013).

Çift kör plasebo-kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler (HYVET-COG, SHEP, Syst-Eur, PROGRESS) bir arada değerlendirildiğinde, antihipertansif tedavinin demans riskini %13 oranında azalttığına dair bir bulgular elde edilmiştir. Ancak, söz konusu çalışmalarda demans veya Alzheimer hastalığının gelişimi ikincil bir son nokta olarak belirlenmiş ve takip süreleri genellikle kısa tutulmuştur. Yapılan takip çalışmaları, antihipertansif tedavinin 75 yaş altındaki bireylerde ve uzun süreli tedavi uygulamalarında koruyucu etkilerinin daha belirgin olduğunu ortaya koymuştur. Antihipertansif tedavinin, aterosklerotik sürecin geciktirilmesi, serebrovasküler lezyonların azaltılması ve serebral perfüzyonun artırılması yoluyla koruyucu etkiler sağladığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, kalsiyum kanal blokerlerinin nöroprotektif

etkilerine dair çeşitli öneriler ve incelemeler de mevcuttur (Peters vd., 2008: Hulley vd., 1985: Forette vd., 2002).

Genç yaşlarda hafif-orta düzeyde alkol tüketiminin demans riskini azalttığına dair bazı kanıtlar mevcut olmakla birlikte, bu konuda aksini savunan çalışmalar da bulunmaktadır. Özellikle, kırmızı şarapta bulunan resveratrol'un, A β (beta-amiloid) etkilerini tersine çeviren ve sirtuin sinyalleşmesini düzenleyen özellikleri üzerine yapılan araştırmalar, bu bağlamda önemli bir ilgi odağı olmuştur. Farklı toplum temelli takip çalışmalarında, Akdeniz diyetinin vasküler yollardan bağımsız olarak demansa karşı koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir. Columbia Üniversitesi tarafından yürütülen MeDi Çalışması, New York'ta 1393 sağlıklı yaşlının ve 482 hafif-kognitif bozukluk (HKB) yaşayan bireyin demans geliştirme riskini incelediğinde, Akdeniz diyetine yüksek uyum gösteren grubun, diğer gruplara göre daha avantajlı olduğunu raporlanmıştır (Emre, 2013: Scarmeas vd., 2009).

Serum Vitamin B12, folat ve homosistein düzeyleri ile Alzheimer Hastalığı (AH) gelişim riski arasındaki ilişkiye dair literatürde çeşitli sonuçlar mevcuttur. Washington Heights-Inwood Columbia Yaşlanma Projesi (WHICAP) ve Cochrane veri tabanı incelemeleri, Vitamin B12 ve folik asidin kognitif fonksiyonlar üzerinde belirgin bir etki yaratmadığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, VITACOG çalışması, serum homosistein düzeyini azaltan B vitaminlerinin kullanımının volumetrik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ölçümlerinde beyin atrofi hızını yavaşlattığını göstermiştir (Emre, 2013: Smith vd., 2010).

Kungsholmen-İsveç çalışmasında, belirli bir spor dalı ya da egzersiz türü ayrımı yapılmaksızın, genel fiziksel egzersizin demans riskini azalttığını tespit etmiştir. Diğer taraftan, Colcombe ve Kramer'in gerçekleştirdiği meta-analizde, egzersiz programına dahil edilen sedanter yaşlı bireylerin, egzersiz uygulamayan gruplara kıyasla kısa dönemli kognitif iyileşme göstermekte oldukları ortaya konmuştur (Colcombe ve Kramer, 2003).

Özellikle ApoE ϵ 4 aleli taşıyan bireylerde, orta yaş döneminde düzenli fiziksel aktiviteye başlanmasının Alzheimer Hastalığı (AH) ve diğer demans türlerine karşı güçlü bir koruyucu etki sağladığı belirtilmiştir. Fiziksel aktivitenin, hem vasküler risk faktörlerini kontrol altına alma yoluyla hem de beyin plastisitesini destekleme, ayrıca muhtemelen gen transkripsiyonlarını ve Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

gibi nörotrofik faktörleri modifiye etme yoluyla koruyucu bir etki sağladığı öne sürülmektedir (Emre, 2013).

Bir dizi çalışma, okuma, sanatsal etkinlikler ve oyun gibi zihinsel uyarım sağlayan faaliyetlere katılan yaşlı bireylerin Alzheimer Hastalığı (AH) geliştirme riskinin daha düşük olduğunu öne sürmüştür. Örneğin, Wilson ve arkadaşlarının Chicago'da ortalama 5-3 yıl boyunca izledikleri 4000 yaşlı birey üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, bilişsel olarak uyarıcı faaliyetlere daha sık katılan bireylerin kognitif bozulma yaşama olasılıklarının daha düşük olduğu gözlenmiştir (Wilson vd., 2003).

Kanada Sağlık ve Yaşlanma Çalışması, yüksek karmaşıklığa sahip işlerde çalışan bireylerin demans riskinin belirgin şekilde azaldığını göstermiştir (Lindsay vd., 2002). Bu bulgular, karmaşık zihinsel aktivitelerin düzenli olarak gerçekleştirilmesinin, hipokampal atrofi hızında azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koyan nörogörüntüleme çalışmalarıyla desteklenmektedir. Örneğin, ileri düzeyde bilişsel uyarım sağlayan aktiviteler, hipokampal bölgede yapısal değişiklikler meydana getirerek yaşlanma sürecinde nörodejeneratif süreçlerin yavaşlatılmasına katkıda bulunmaktadır. Bu bağlamda, zihinsel aktivitenin, bilişsel rezervi artırarak ve beyin plastisitesini teşvik ederek demans riskini azaltıcı bir etki sağladığı düşünülmektedir (Emre, 2013).

1.4. Alzheimer Hastalığında Genetik Faktör

Aile öyküsü, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi olarak, birinci derece akrabalarında Alzheimer hastalığı (AH) tanısı olan bireylerde riskin önemli ölçüde arttığını ortaya koymaktadır (Van Duijn vd., 1991). Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı genellikle yaşamın beşinci dekadında ortaya çıkmakta olup, tüm AH vakalarının %5'inden daha azını oluşturmaktadır. Erken başlangıçlı AH ile ilişkilendirilen otozomal dominant (OD) geçiş özellikleri taşıyan üç gen tespit edilmiştir: presenilin-1 (kromozom 14), presenilin-2 (kromozom 1) ve Amiloid Prekürsör Protein (APP) (kromozom 21). Bu genetik bozuklukların varlığı, hastalığın belirtilerinin 65 yaşından önce gelişme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Söz konusu genlerin kodladığı üç protein, nöronal plastisitede rol oynadıkları yönünde hipotezler ileri sürülen, ancak normal işlevleri henüz tam olarak anlaşılmayan

transmembran proteinleridir. Bu genlerdeki mutasyonlar, APP proteolizini amiloidojenik bir yola yönlendirmektedir. Erken başlangıçlı AH'de, APP'deki dominant mutasyonlar vakaların yaklaşık %16'sında gözlenmiştir. Ayrıca, resesif geçiş gösteren ailelerde APP'deki iki yeni mutasyonun (A673V-A693V) yalnızca homozigot durumlarda AH'yi tetiklediği kanıtlanmıştır (Tomiyama vd., 2008).

Şu ana kadar kayıtlı genetik sorunlar, ailevi Alzheimer hastalığı (AH) yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Bu durum, halen tanımlanmamış genler ve otozomal dominant olmayan geçiş biçimlerinin varlığını öngörmektedir (Gürvit, 2004). Ayrıca Down sendromu olan bireyler, 21. kromozom üzerinde Amiloid Prekürsör Protein (APP) geninin üçüncü bir kopyasına sahiptirler. Bu ek gen kopyası, söz konusu bireylerde Alzheimer hastalığı patolojisinin erken ortaya çıkışı ile ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte Alzheimer hastalığı vakalarının büyük bir kısmı geç başlangıçlı olarak görülmektedir (Bekris vd., 2010).

Alzheimer hastalığı (AH) olgularının yaklaşık %5'inde basit Mendelyen otozomal dominant geçiş özellikleri gözlemlenirken, %90'dan fazlası 60 yaşından sonra başlayan sporadik vakalardır (Emre, 2013). Geç başlangıçlı Alzheimer hastalıklarında genetik geçişin doğrudan sonuçları henüz tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, genetik yatkınlık AH gelişme riski artmaktadır. Geç başlangıçlı AH ailelerinde ve etkilenen ikiz çiftlerinde oluşan genetik analizlerde, 6, 9, 10, 12 ve 21. kromozomlarda potansiyel aday bölge tanımlanmış ancak bu bölgelerdeki genlerin geçişleri yüksek başkanlıklarda bir gen bulunamamıştır. Sporadik geç başlangıçlı AH vakalarında şu anda genetik olarak tedavilerin bir şekilde ilişkilendirilen tek gen ApoE'dir; bu gen, 19. kromozom üzerinde ApoE proteinini kodlamaktadır. Bununla birlikte, ApoE'nin risk aleli olan ($\epsilon 4$) taşıyıcılarının 90 yaşlarında demans belirtilerini değiştirdiği, genetik ve risk artışının etkileşimini gösterdiği görülmektedir (Emre, 2013).

Apolipoprotein E (ApoE) allellerinin, Alzheimer hastalığının (AH) riskinin önemli ölçüde arttığı kanıtlanmıştır. ApoE'nin büyüme miktarı arasında dağılım taşıma, beyindeki lipidlerin taşınması ve sinir hasarının onarımı gibi genişlemesi bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, ApoE; glikoz metabolizması, mitokondriyal fonksiyon, nöroinflamasyon, yaygın sinyalizasyon ve amiloid β ($A\beta$) peptidinin gelişiminde de rol oynamaktadır (Dorey vd., 2014).

Apolipoproteinlerin lipoprotein katabolizmasındaki rolünün incelenmesi, AH'nin güvenilirliğinin üç farklı ApoE alleli vardır: ApoE2, ApoE3 ve ApoE4. ApoE4, geç başlangıçlı AH için yüksek genetik risk faktörü olarak kabul edilmektedir. ApoE3 alleli orta derecede bir risk oluştururken, ApoE2 alleli daha düşük bir risk profili sergileyerek potansiyel olarak nöroprotektif bir etki göstermektedir (Liu vd., 2013).

İki kopya ApoE4 alleli taşıyan bireyler, Alzheimer hastalığı (AH) riskini daha da arttıran bir genetik profile sahiptir. AH ile karşılaşırsa %40-65'inde en az bir veya iki kopya ApoE4 geni bulunmaktadır (Raber, Huang ve Ashford, 2004; Saunders vd., 1993). ApoE4 allelinin AH üzerindeki yüksek risk etkisi, özellikle daha belirgin bir şekilde gözlenmektedir (Anttila, 2002; Mortensen ve Hogh, 2001; Payami, 1996).

Patojenezindeki rolü tam anlamıyla ortaya konamasa da, $\epsilon 4$ aleli taşıyan bireylerde amiloid β ($A\beta$) klirensinde, değişen plastisite bileşenlerinde ve oluşumal rejenerasyon ve bakım mekanizmalarında bozulmalara yol açan ApoE'nin güçlerinde değişimler ileri sürülmektedir. Alzheimer hastalıklarında (AH) $\epsilon 4$ alelinin performansı %40-50 oranında gözlemlenmektedir. $\epsilon 4$ aleli, AH riskinin doza bağlı bir biçimini artırırken aynı zamanda ilk başlangıç yaşını da öne çekmektedir. Amiloid desteğinin ötesinde, AH ile elde edilmesi nörodejenerasyon yollarında (amiloid β desteği, çözünme metabolizması, Ca^{2+} dengesizlikleri gibi) çeşitli günlerde genler üzerinde yapılan çalışmalara rağmen, hiçbir gen ApoE'nin etkileriyle benzer derecede etkili olmamıştır (Emre, 2013).

Genom Çapında Asosiasyon Çalışmaları (GWAS), tüm genomun kapsamlı bir şekilde analiz edilmesi mümkün olup, tanıtilarak, kompleks hastalığın üzerindeki genetik değişkenlikleri değerlendirmede önemli bir araçtır. ApoE dışında, GWAS aracılığıyla Alzheimer bölgelerinde (AH) üç yeni yatkınlık lokusu bulunmaktadır. Bu lokuslar: 8. kromozomda bulunan ve "APOJ olarak bilinen CLU) geni, 11. kromozomda yer alan fosfatidilinositol ait clathrin asamble proteini (PICALM) geni ve 1. kromozomda bulunan kompleman bileşeni 1 (CR1) genindeki bir lokustur. Bu üç genin kodladığı proteinlerin, $A\beta$ klirensinde rol oynamakta ve bu mekanizmalarda AH patogeneze katkıda bulunmaktadır (Emre, 2013).

AlzGene veri tabanında yapılan bir metaanalizde, pozitif ilişki gösteren 13 gen içindeki 20 polimorfizmin incelemesi sonucu, özellikle damardan dönüştürücü (enzim) GRB2'ye bağlı proteini 2 (GAB2) ve transferrin (TF) genlerindeki

polimorfizmlerin, küçük gruplara sahip olmalarına rağmen Alzheimer Hastalığı (AH) için potansiyel risk faktörlerinin meydana geldiği belirlenmiştir. Ayrıca amiloid prekürsör proteinini (APP) hücre hücrenin Golgi-endoplazmik retikulum kompleksini taşıyan sortilin çoğaltılması reseptör geni (SORL1), AH için bir başka önemli dayanıklılık gen olarak vurgulanmaktadır. İki büyük, bağımsız GWAS-AH taraması, bağışıklık sistemi ve lipid metabolizması ile ilgili genetik çeşitliliğin geç başlangıçlı AH yatkınlığı üzerinde güçlü bir olanaklara sahip olduğu görülmektedir. Ancak, amiloid beta metabolizması ile doğrudan yayılma genlerindeki yaygın çeşitliliğin, geç başlangıçlı AH her birinin ayrı ayrı tam olarak açıklandığını ortaya konmuştur (Emre, 2013).

1.5. Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi

Alzheimer hastalığının (AH) patogeneğinde, beta-amiloid proteinlerinin nöronal dışı bölgelerde birikimi senil plakların oluşumuna yol açarken, tau proteinlerinin anormal formlarının nöronlar içinde birikimi ise nörofibriler yumakların meydana gelmesine neden olmaktadır. Bu patolojik süreçler, sinaps fonksiyonlarını bozar ve nöronal işleyişte bozulmalara yol açmaktadır (Alzheimer's Association, 2014). Her ne kadar bu iki protein, hastalığın temel patolojik özellikleri arasında yer alsada hastalık sürecinde anatomik dağılımları birbirinden farklılık göstermektedir (Braak ve Braak, 1991).

Diğer mikroskobik bulgular arasında granulovakuoler dejenerasyon, gliosis, Hirano cisimcikleri, amiloid anjiyopati, sinaps ve nöron kaybı ile inflamasyon gibi patolojik değişiklikler yer almaktadır (Nath vd., 2012). Makroskopik düzeyde ise, tüm beyinde atrofi, sulkusların genişlemesi, girusların küçülmesi ve ventriküllerin genişlemesi gibi değişiklikler gözlemlenmektedir (Braak ve Braak, 1991).

Nörofibriler yumakların temel yapısal unsuru, hiperfosforile tau proteindir (Emre, 2013). Tau proteini, 17. kromozom üzerinde lokalize olup 16 ekzondan oluşan, mikrotübüllerle ilişkili bir protein olarak tanımlanmaktadır. Mikrotübül polimerizasyonunu teşvik ederek santral ve periferik sinir sistemindeki nöronların stabilitesinde kritik bir rol oynar ve aksonal transport süreçlerinde görev almaktadır (Schwab vd., 2022). Normal fizyolojik koşullar altında tau proteini akson içinde fosforile bir formda bulunmakta ve bu fosforilasyon, çeşitli kinazlar gibi enzimler

tarafından düzenlenmektedir (Schwab vd., 2022). Hiperfosforile olmuş tau proteinleri, aksonal transport, mikrotübül bağlanması ve sinyal kaskadları gibi işlevlerini yerine getiremezler (Lopez, González ve Léger, 2019). Bu durum, fosforilize tau proteinlerinin çözilemeyen çift sarmallı filamanlara dönüşmesine yol açmakta ve bu filamanlar zamanla nöron içinde birikerek nörofibriler yumakları oluşturmaktadır. Nörofibriler yumaklar, hücre iskeletinin bütünlüğünü bozarak ve aksonal taşınımı engelleyerek nöronal hücre ölümüne neden olmaktadır (Braak ve Braak, 1991). Ayrıca, hücre ölümünün bir diğer mekanizması olarak apoptozis süreci üzerinde de durulmaktadır (Gürvit, 2004).

Senil plakların ana bileşeni olan amiloid beta ($A\beta$) peptidi, amiloid prekürsör proteini (APP) adlı transmembran proteinin proteolitik parçalanması sonucu oluşmakta ve 21. kromozomda lokalize edilmektedir (Schwab vd., 2022). APP'nin metabolizmasında rol oynayan enzimler arasında α -sekretaz, β -sekretaz ve γ -sekretaz bulunmaktadır. Amiloidojenik yolak boyunca önce β -sekretaz, ardından γ -sekretaz tarafından APP'nin kesilmesi sonucu $A\beta$ peptidi ortaya çıkmaktadır (Lopez, González ve Léger, 2019). Oluşan $A\beta$ peptitleri genellikle 40 veya 42 amino asitten oluşur; bu peptitler arasında daha amiloidojenik olanı 42 amino asit uzunluğundaki formdur ve bu form, ilk olarak çöken $A\beta$ izoformudur (Iwatsubo vd., 1994). $A\beta$ peptitleri, zamanla diffüz plaklar şeklinde birikmekte ve bu plaklar daha sonra yoğun nöritik plaklara dönüşmektedir (Cummings, 2004). Alzheimer hastalığında (AH), $A\beta_{42}/40$ oranında bir artış gözlemlenmiştir (Šerý vd., 2013). AH'nın beyin omurilik sıvısındaki (BOS) $A\beta_{42}$ düzeyleri, sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük seviyelerde bulunmuştur. Sağlıklı bireylerde ise $A\beta_{42}$ düzeylerinin azalmasıyla birlikte, ilerleyen yıllarda bilişsel fonksiyonlarda bir azalma gözlemlenmiştir (Moonis vd., 2005; Stomrud vd., 2007).

$A\beta$ birikiminin, mikrogliyal ve astrositik hücreler aracılığıyla gerçekleşen inflamatuvar yanıtların tetiklenmesinde, sinyal yollarını aktive ederek nörodejeneratif süreçleri başlatmada önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu etkileşim mekanizmalarından biri, aktif mikrogliyal hücrelerin sitokinler, akut faz reaktanları ve kompleman sistemini aktive ederek inflamatuvar bir yanıt oluşturmalarıdır. Sonuç olarak, bu inflamasyon süreci, sitokinlerin ve nörotoksinlerin

salınımına yol açmakta ve bu moleküller nöronal hasara neden olmaktadır (Akiyama vd., 2000).

Asetilkolin (ACh), beyinde ana nörotransmitter olarak işlev görür ve korteks, bazal gangliyonlar, özellikle de bazal ön beyindeki Meynert çekirdeğinde önemli görevler üstlenmektedir. Meynert çekirdeği, kortikal aktivitelerin koordinasyonunu sağlayarak öğrenme ve bellek süreçlerinde kritik bir rol oynamaktadır (Chen vd., 2022). Kolinerjik hipotez, yaklaşık 30 yıl önce, ACh'nin bilişsel işlevlerde önemli bir rol oynadığı ve Alzheimer hastalığında (AH) kolinerjik nöron kaybı ile ACh düzeylerinde azalma gözlemlenmesiyle şekillenmiştir (Manyevitch vd., 2018).

Dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin bilişsel fonksiyonlarda önemli rol oynayabileceği ve Alzheimer hastalığında (AH) bu nörotransmitterlerin düzeylerinde bir azalma gözlemlendiği öne sürülmektedir (Öztürk ve Karan, 2009). Ayrıca, AH'nın patogenezinde etkili olan bir diğer mekanizma, oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır (Butterfield vd., 2001; Dasuri, Zhang ve Keller, 2013). Reaktif oksijen türleri (ROS), fizyolojik konsantrasyonlarda çeşitli hücresel işlevlerde önemli bir rol oynarken, aşırı ROS üretimi DNA, lipid ve protein yapılarında hasara yol açarak çeşitli patolojik etkiler yaratmaktadır (Verbon, Post ve Boonstra, 2012; Son vd., 2013). Oksidatif stresin yol açtığı bu hasar, nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde de önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Chen, Guo ve Kong, 2012). Glial hücreler ve nöronlar, metabolik aktivitelerinin yüksekliği nedeniyle oksidatif strese karşı daha fazla hassasiyet göstermektedir (Friedman, 2011).

1.6. Alzheimer Hastalığının Nöropatolojisi

Alzheimer hastalığı, demansın en yaygın etiyolojik faktörü olarak tanımlanan kronik bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu hastalığın beyin üzerindeki histopatolojik özelliklerini incelemek, nörofibriler yumak (NFY) oluşumunu, senil amiloid plakların (SP) birikimini, beyin dokusunda meydana gelen atrofiyi ve sinaps ile nöron kaybını içeren bir dizi patolojik bulguyu ortaya koymaktadır. Alzheimer hastalığının fizyopatolojik süreçleri detaylandırıldığında, beyin dokusunda atrofi, girusların incilmesi ve ventriküler sistemde genişleme gibi makroskobik değişiklikler gözlemlenmektedir (Özkay, Öztürk ve Can, 2011).

Hiperfosforile tau proteinleri, nörofibriler yumakların (NFY) temel yapısal bileşenlerini teşkil etmektedir. Alzheimer hastalığının patogeneğinde, hipoaktif fosfatazlar ve hiperaktif kinazlar tau proteinini aşırı fosforile ederek mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozmaktadır. Bu hiperfosforile tau proteinleri, çözölemeyen çift sarmallı filamanlara polimerize olarak intranöronal nörofibriler yumaklar oluşturmaktadır. Sonuç olarak, bu yapılar aksonal transport mekanizmalarını engelleyerek hücre iskeletinin bütönlüğünü bozmakta ve nihayetinde nöronların ölümüne yol açmaktadır. Alzheimer hastalığında belirgin bir diğör patolojik değışiklik amiloid beta proteinindeki anormalliklerdir. Bu hastalıkta, amiloid beta proteinleri anormal şekilde agregasyon eğilimi göstermektedir. Amiloid beta, amiloid prekürsör proteini (APP) üzerinden metabolize edilen bir proteolitik ürün olup, 40-42 amino asitten oluşan peptid zincirlerinden meydana gelmektedir. Agregasyon sonucu oluşan amiloid beta plakları, nöritik plaklara dönüşmektedir. Ayrıca, meningeal kan damarlarında bulunan amiloid beta, erken evre demans vakalarında tespit edilmiştir (Öztürk ve Karan, 2009).

1.7. Fitokimyasallar

Fitokimyasallar, yiyeceklerde, içeceklerde ve bitkisel ürünlerde sıkça bulunan bileşenlerdir ve literatürde ‘nutrasötik’ olarak da tanımlanmaktadır. Bu bileşenler, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, sinirsel hasarlar ve hipertansiyon gibi hastalıkların patolojilerinin önlenmesi ve tedavisinde etkili bir ajan grubu olarak değeriendirilmektedir (Forni vd., 2019).

Yapılan araştırmalar, nutrigenomiğe olan ilginin oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Hücresel sinyalleşmedeki bozulmalardan reaktif oksijen türleri (ROS) sorumlu olduğundan, fitokimyasalların koruyucu etkileri bu mekanizmanın korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle, fitokimyasalların stres azaltıcı özellikleri nedeniyle, moleküler yapılarına dair daha derinlemesine bir anlayış geliştirilmesi ve hücresel etkilerinin tam anlamıyla anlaşılabilmesi için daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir (Lee vd., 2017). Asya ülkelerinde, merkezi sinir sistemi (CNS) rahatsızlıkları için 120'den fazla geleneksel ilaç bulunduğu belirtilmekte olup (Kumar ve Khanum, 2012), Hindistan ve Çin'den geleneksel bitkiler de bu kapsamda sunulmuştur.

1.7.1. Fenoller

1990'lı yıllardan itibaren, fenolik bileşiklerin insan sağlığında oynadığı önemli rol nedeniyle bu bileşenlerin popülerliğinde belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar, elma, üzüm ve turunçgillerden elde edilen meyve sularının yüksek derecede nöroprotektif özellikler taşıdığını öne sürmektedir. Ayrıca, bir araştırmada yeşil çayın fenolik bileşenleri olan kateşinler ve epikateşinlerin, Parkinson hastalığına yönelik sıçan modelinde 6-hidroksi dopamin tarafından indüklenen hasarlardan koruyucu etkiler gösterdiği ve oksidatif ile metabolik hasarları önleyici potansiyelleri üzerine kanıtlar sunulmuştur (Kumar ve Khanum, 2012).

Kateşinler, protein kinaz C (PKC) aktivasyonunu tetikleyen ve hücrenin hayatta kalmasıyla ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenleyen, dolayısıyla nöroprotektif etkiler sergileyen polifenollerdir. Bu özellikleri nedeniyle, kateşinlerin Alzheimer hastalığı (AH) patogeneğinde etkili olduğu ve AH'nın gelişimini baskılama potansiyeline sahip olduğu ifade edilmiştir (Kumar ve Khanum, 2012).

1.7.2. Flavonoidler

Flavonoidlerin, nöronal fonksiyonları modüle etme ve yaşa bağlı nörodejenerasyonu önlemede yüksek etkinliğe sahip olduğu belirtilmektedir. Bir çalışmada, flavonoidlerin Parkinson hastalığında tedavi edici bir strateji olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Flavonoidlerin hafıza güçlendirme, nöronların korunması ve işlevselliği üzerinde olumlu etkiler sağladığı ileri sürülmektedir (Kumar ve Khanum, 2012).

1.7.3. Alkaloidler

Alkaloidler, azot, karbon, hidrojen ve genellikle oksijen içeren geniş bir doğal ürünler grubunu temsil etmektedir. Bu bileşikler, vücut fonksiyonları, davranışlar ve özellikle beyin, omurilik ve sinir hücreleri gibi organlar üzerinde doğrudan etkilere sahip olabilen bir grup kimyasal bileşendir. Alkaloidlerin, özellikle iç organlar arasındaki kan dolaşımının düzenlenmesi ve solunumun kontrolü gibi fonksiyonlar üzerinde etkili olabileceği, ayrıca otonom sinir sistemi üzerinde de etkiler yaratabileceği belirtilmiştir (Kumar ve Khanum, 2012).

1.7.4. Terpenoidler

Doğada meydana gelen on binlerce hidrokarbon, yapısal olarak doğal bileşikler grubunda yer almaktadır. Terpenler, temel olarak beş karbon atomundan (C₅) başlayarak, sırasıyla on (C₁₀), on beş (C₁₅), yirmi (C₂₀), otuz (C₃₀) ve kırk (C₄₀) veya daha fazla karbon atomu içeren birimlerden oluşmaktadır. Bu bileşikler, hemiterpenler (C₅), monoterpenler (C₁₀), seskiterpenler (C₁₅), diterpenler (C₂₀), triterpenler (C₃₀), tetraterpenler veya karotenoidler (C₄₀) ve politerpenler (C_n, n > 40) olarak sınıflandırılmaktadır (Proshkina vd., 2020).

Tüm terpenler ve terpenoidler, beş karbon atomundan oluşan izopentenil difosfat ve dimetil allil difosfat moleküllerinin, çeşitli uzunluklarda prenil difosfat birimlerinin polimerizasyonu yoluyla meydana gelen hidrokarbonlar olarak tanımlanmaktadır (Proshkina vd., 2020). Terpenoidler, genellikle "izopren" terimiyle de anılmakta olup, bu bileşik $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$ formülüne sahip olup, doğada çoğunlukla uçucu ve renksiz bir formda bulunan bir doymamış hidrokarbondur. İzopren, kauçuğun ana bileşeni olarak bilinmekte ve tüm yaşayan organizmalar tarafından üretilen bir molekül türü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca bazı bakteriler, mantarlar ve algler tarafından üretilbildiği gibi, karasal bitkiler tarafından da sentezlenmektedir. Ticari açıdan önemli bir bileşen olan izopren, özellikle havacılık sektöründe yakıt olarak kullanılmakta ve meşe, kavacık ve iğneli ağaçlar gibi bitkiler tarafından doğaya salınmaktadır (McGenity vd., 2018).

Biyomoleküller arasında hopanoidler, steroller, arke lipitler, karotenoidler ve klorofiller; çeşitli hormonlar ve sinyal moleküllerinde yer almaktadırlar. İzoprenoidler, iki temel biyosentetik yolakla oluşmaktadır: izopentenil difosfat (IPP) ve onun izomeri olan dimetil allil pirofosfat (DMAPP) moleküllerinin bir araya gelmesiyle sentezlenmektedir (McGenity vd., 2018).

Bitkilerdeki biyolojik işlevler açısından, izoprenoid biyosentezinde iki ana yolak rol oynamaktadır: MEP (metil-eritritol 4-fosfat) yolu ve mevalonat (MVA) yolu. MEP yolu, mevalonat yolundan bağımsız olarak gerçekleşen bir biyosentetik yolak olup, kloroplastlarda izoprenoid bileşiklerin sentezinde görev almaktadır. MEP yolunun sonunda, izopren ve dimetil allil pirofosfat (DMAPP) gibi ürünler oluşmakta ve bu ürünler izopren sentaz enzimi tarafından biyosentez süreçlerinde kullanılmak üzere parçalanmaktadır. Bu nedenle, MEP yollarını hedefleyen fosfomisin gibi

inhibitörler geliştirilmiştir; bu inhibitörler, izopren sentezini engelleyerek etkili olmaktadır (McGenity vd., 2018). Diğer yandan, MVA yolu ise hayvanlarda, bitkilerde, arkea ve bazı bitkilerin sitozolünde bulunan bir biyosentetik yolaktır. MEP yolu ise çoğunlukla bakterilerde ve kloroplastlarda bulunmaktadır. Bu iki yolak, izoprenoidlerin farklı organizmalarda sentezlenmesinde kritik rol oynamaktadır (McGenity vd., 2018).

1.7.5. Monoterpenler

İzopren dimerleri olan monoterpenler, $C_{10}H_{16}$ kimyasal formülüne sahip terpen grubu bileşikleridir ve bitkilerin uçucu yağlarının temel bileşenlerini oluşturmaktadır. Bu bileşikler, karakteristik güzel kokularıyla tanınmakta ve kolayca buharlaşabilen uçucu özelliklere sahiptirler. Doğal kokular arasında en bilinen monoterpenlerden biri α -pinen ve β -pinen olup, bu bileşikler çam ağaçlarının tipik kokusunu sağlayan bileşenlerdir. Monoterpenler, bitkilerin aroma ve kokusunun belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, bu gruptaki monosiklik monoerpenlerden D-limonen'in, stres seviyelerini azalttığı ve inflamasyon süreçlerinde olumlu etkiler gösterdiği araştırmalarla kanıtlanmıştır (Proshkina vd., 2020).

1.7.6. Seskiterpenler

C_{15} -terpenoidler üç izopren biriminden türemiş bir grup bileşendir. Monoterpenlerle karşılaştırıldığında, bu bileşenlerin daha yüksek kararlılık özelliklerine sahip olduğu ifade edilmiştir (Cox-Georgian vd., 2019). Seskiterpenlerin özellikle yüksek irtifada yaşayan bitkilerde, deniz organizmalarında ve mantar gibi çeşitli canlılarda yaygın olarak bulunduğu belirtilmiştir. Seskiterpenlerin genellikle hidrokarbon yapısında olduğu ve aynı zamanda alkoller, asitler, aldehytler ve ketonlar gibi oksijenli bileşenler de içerdiği vurgulanmaktadır (Proshkina vd., 2020). Bu bileşenlerin bitki büyüme hormonları ve sinyal iletimi gibi önemli biyolojik fonksiyonlara sahip olduğu da ifade edilmektedir.

Farnesol'un, akrilamide bağlı nörotoksisite sırasında oksidatif stres ve inflamasyonu engelleme özelliği gösterdiği ifade edilmiştir. Nerodiol ise oksidatif strese bağlı davranışsal ek hastalıklara karşı koruyucu bir sistem olarak işlev gördüğü belirtilmektedir. α -Bisabolol'un, rotenon kaynaklı toksisitenin önlenmesinde koruyucu

bir etki sağladığı, β -Elemene'nin ise inflamatuvar yolaklar aracılığıyla travmatik beyin hasarına karşı önemli bir etkinlik gösterdiği raporlanmıştır. Alanololakton'un, anti-inflamatuvar, anti-oksidatif ve anti-apoptoz yolaklarında rol oynadığı ve travmalara, beyin hasarlarına karşı önemli bir işlevsellik sunduğu vurgulanmaktadır (Proshkina vd., 2020).

1.7.7. Diterpenler

C15-terpenoidler üç izopren biriminden türemiş bir grup bileşendir. Monoterpenlerle karşılaştırıldığında, bu bileşenlerin daha yüksek kararlılık özelliklerine sahip olduğu ifade edilmiştir (Cox-Georgian vd., 2019). Seskiterpenlerin özellikle yüksek irtifada yaşayan bitkilerde, deniz organizmalarında ve mantar gibi çeşitli canlılarda yaygın olarak bulunduğu belirtilmiştir. Seskiterpenlerin genellikle hidrokarbon yapısında olduğu ve aynı zamanda alkoller, asitler, aldehytler ve ketonlar gibi oksijenli bileşenler de içerdiği vurgulanmaktadır (Proshkina vd., 2020). Bu bileşenlerin bitki büyüme hormonları ve sinyal iletimi gibi önemli biyolojik fonksiyonlara sahip olduğu da ifade edilmektedir.

İskeletlerinde mono, tri, tetra, penta gibi doğrusal bağlantılara sahip veya makrosiklik yapılar içeren ve genel formülü $C_{20}H_{32}$ olan bileşikler, dört izopren biriminin birbirine bağlanmasıyla oluşan terpenoidlerdir (Proshkina vd., 2020).

Doğada, diterpenler genellikle keto ve hidroksil grupları ile polioksitlenmiş biçimlerde bulunmaktadır. Bu bileşiklerin, retinol ve retinal gibi biyolojik olarak önemli moleküllerin yapı taşları olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca, diterpenler ve diterpenoidler, antioksidan aktiviteye sahip olup, lipit peroksidasyonunun kritik bileşenleri olan karnosol ve karnosik asidin inhibitörleri olarak işlev görmektedir. Diterpenlerin düşük toksisite profili sergilemelerinin yanı sıra, kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve kardiyovasküler rahatsızlıkların tedavisinde potansiyel terapötik uygulamalara sahip olduğuna dair bilimsel veriler mevcuttur (Proshkina vd., 2020). Bununla birlikte, diterpenler ve diterpenoidler antiviral, antibakteriyel ve antiparazitik aktiviteler gibi geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptir.

Diterpenler, özellikle böcekler üzerinde toksik etkiler göstererek bitkilerin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır (Proshkina vd., 2020). Bu bileşikler ve türevleri, çeşitli gıdalarda, örneğin kahve ve baharatlarda, önemli bileşenler olarak

kullanılmaktadır. Kahve, diterpen alkolleri olan kafestol ve kahveolün, yeşil kahve çekirdeklerinin izole edilmesiyle elde edilmiştir. Karnosik asit (salvin) ve karnosol ise biberiye, adaçayı ve kekik gibi baharatlarda bulunan fenolik diterpenler arasında yer almaktadır. Abiyetik asit ve dehidroabietik asitler, iğne yapraklı bitkilerden, örneğin *Pinus densiflora*, *Pinus sylvestris* ve *Abies grandis* gibi türlerden izole edilmekte olup, aynı zamanda siyanobakteri türleri tarafından da üretilbilmektedir (Proshkina vd., 2020).

1.7.8. Sesterpenler

25 karbon atomuna sahip ve beş izopren biriminden oluşan bir terpen grubu, genellikle çok fazla araştırılmamıştır. Bu gruba örnek olarak geraniol ve farnesol verilmektedir. Geraniol, fare miyeloid lösemi hücrelerinde makrofaj benzeri hücrelerin farklılaşmasını teşvik etme rolü üstlenirken, aynı zamanda rRNA (ribozomal RNA) sentezini inhibe ederek DNA (deoksiribonükleik asit) ve RNA (ribonükleik asit) sentezini de engellediği belirtilmiştir (Proshkina vd., 2020). Ayrıca, farnesol üzerinde yapılan çalışmalar, bu bileşenin insan tümör hücrelerine karşı sitotoksik etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (Proshkina vd., 2020).

1.7.9. Tetraterpenler ve Karotenoidler

Tetraterpenler, yapılarında C₄₀ hidrokarbon birimlerinden oluşan bileşiklerdir ve bu yapı grubunun en önemli bileşenleri α -karoten ve β -karoten'dir. Tetraterpenler, yapılarına bağlı olarak iki ana grupta sınıflandırılır: oksijensiz karotenoidler (örneğin, β -karoten, α -karoten ve likopen) ve oksijenli karotenoidler (örneğin, astaksantin, fukoksantin ve lutein). Karotenoidler, doğal ortamda gün ışığını toplayarak organizmaları aşırı ışığa karşı koruyucu bir rol üstlenir ve fotosentez sürecinde önemli bir katkı sağlayarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu düzenlerler (Proshkina vd., 2020).

Yaklaşık 600 farklı karotenoidin bulunduğu ve bunlardan yaklaşık 40'ının besinler aracılığıyla temin edilebildiği belirtilmektedir. Avrupa ülkelerinde, gıdalarda en yaygın bulunan karotenoidler arasında lutein ve β -karoten öne çıkmaktadır. Lutein, özellikle lahana, ıspanak, brokoli ve maydanoz gibi sebzelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunurken, β -karoten doğada en bol bulunan karotenoiddir ve

ıspanak, marul, biber, kayısı gibi çeşitli sebze ve meyvelerde yer almaktadır (Proshkina vd., 2020). Ayrıca, karotenoidler mantar, bakteriler ve bitkilerde bulunarak kırmızı, sarı veya turuncu renkler oluşturan ve yağda çözünebilir pigmentler olarak işlev görmektedir. Havuç, bilinen tetraterpenlerin en önemli ve bilinen örneklerinden biridir ayrıca sarı pigment olarak β -karoten'i içermektedir, bu da A vitamininin öncülü olarak işlev görmesini sağlamaktadır (Cox-Georgian vd., 2019).

1.8. Havuç Bitkisinin Fitokimyasal İçeriği

Havuç, özellikle beta-karoten açısından zengin bir bitkidir. Beta-karoten, karotenoidler grubunda yer almakta ve A vitamininin öncüsü olarak bilinmektedir (Brown ve Green, 1998). Havuç ayrıca fenolik bileşenler, flavonoidler ve terpenoidler açısından da zengindir (Haskell, 1999). Beta-karoten, havuçta bulunan en önemli fitokimyasal bileşendir. Beta-karoten, vücutta A vitaminine dönüşerek görme sağlığını destekleyerek bağışıklık sistemini güçlendirmektedir (Miller, 1998). Ayrıca beta-karoten, güçlü bir antioksidandır ve serbest radikallerle mücadele ederek hücrel hasarları önlemektedir (Goodman ve Gilman, 1996).

Havuç, klorojenik asit ve askorbat gibi fenolik bileşenleri de içermektedir. Bu bileşenler, antioksidan özellikleri sayesinde hücrel stresin azalmasına yardımcı olmakta ve kardiyovasküler hastalıkların riskini azaltmaktadır (Miller vd., 1997).

Ayrıca havuç luteolin ve diğer flavonoid bileşenler de içermektedir. Flavonoidler, anti-inflamatuar ve anti-kanser özellikleri ile tanınmaktadır (Kumar ve Pandey, 2013). Özellikle luteolin, hücrelerin kanser gelişimine karşı korunmasına yardımcı olmaktadır (Saxena vd., 2011). Buna ek olarak α -karoten gibi terpenoidler de içermektedir. α -karoten, beta-karoten ile benzer şekilde A vitamini sentezinde rol oynamakta ve antioksidan özellikleri sayesinde hücrel hasarı azaltmaktadır (Micozzi vd., 1992).

1.9. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

Bilgisayarlı kimya, son yıllarda teknolojik ilerlemelerle paralel olarak gelişen bir bilim dalıdır. Bu disiplin, kimyasal süreçlerin ve reaksiyonların anlaşılmasını ve geliştirilmesini sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Bilgisayarlı kimya sayesinde, makrobiyolojik sistemlerin moleküler düzeyde incelenmesi, kimyasal sistemlerin

kararlılığının ve yapılarının tahmin edilmesi ve karakterize edilmesi, ayrıca atomik seviyedeki mekanizmaların ve izlenen reaksiyonların detaylarının belirlenmesi hedeflenmektedir. (Surabhi ve Singh, 2018).

Bilgisayarlı kimya, belirli kimyasal sorunlara yönelik yöntemlerin geliştirilmesi ve mevcut basit bilgisayar programlarının uygulanmasıyla ilgilenen bir alandır. Bu disiplin, henüz yeterince bilinmeyen moleküllerin tanımlanması veya deneysel olarak incelenmesi zor olan reaksiyonların mekanizmalarının araştırılması gibi amaçlarla kullanılmaktadır. Ayrıca, bileşiklerin verimli sentezine katkıda bulunmakta, deneysel kimyacılar destek olmakta ve yeni bilgilerin keşfedilmesini sağlamaktadır. Kimyasal yapı ile özellikler arasındaki korelasyonları (QSPR ve QSAR) belirlemek için de kullanılmaktadır. En önemli özelliklerinden biri ise, diğer moleküllerle spesifik etkileşimler gösteren moleküllerin tasarlanmasını mümkün kılmasıdır (Mavromoustakos, 2011).

Son yıllarda önemli ilerlemeler kaydeden Bilgisayarlı Kimya, kimyasal reaksiyonları ve yöntemleri araştırırken yeni kimyasal bilgilerin açığa çıkarılmasına yönelik bir alternatif sunmaktadır. Bu alan, matematiksel yöntemlerin geliştirilmesi ve bilgisayar ortamında uygulanabilir hale getirilmesi sürecinde kullanılmaktadır. Bilgisayarlı Kimya'nın temel hedefi, kimyasal sistemlerde kararlılık ve yapı tahminleri yaparken, fiziksel durumların değişimiyle birlikte enerji değişimlerine dair sonuçlara ulaşmaktır (Xiang vd., 2012).

Bilgisayarlı kimya alanında izlenen yöntemlerin doğruluğunu sağlamak amacıyla, diğer araştırmacılar tarafından üretilen ve analiz edilebilen konular üzerinde çalışmalar yürütülmektedir. Bu alandaki bilim insanları, genellikle Schrödinger denkleminin çözümüne yönelik araştırmalar yapmaktadır. Bu amaç doğrultusunda sürekli olarak relativistik düzeltmeler eklenmektedir. Schrödinger denklemi, teorik olarak zaman bağımlı veya zaman bağımsız problemleri çözmek için kullanılabilirken, pratikte yalnızca çok küçük sistemler için geçerli olduğu görülmüştür. Büyük moleküller genellikle yarı ampirik yöntemlerle analiz edilirken, daha büyük moleküller ise moleküler mekanik metotlarla incelenmektedir (Baig vd., 2017).

1.9.1. Ligand Temelli İlaç Tasarımı

Ligand temelli ilaç tasarımı, hedef protein yapısının bilinmediği ancak istenen aktivitesi bilinen ligandların moleküler yapısının bilindiği durumlarda başvurulacak bir yöntemdir. Bu ligandların yardımıyla bir farmakofor modelini veya hedef proteine bağlanmak için gerekli tüm yapısal özelliklere sahip bir molekülü geliştirmek mümkündür. Genel olarak ligand temelli yöntemler, Farmakofor temelli yaklaşım ve Kantitatif yapı aktivite ilişkileri (QSAR) olarak ana başlıkta incelenir. Genel olarak birbirine yapısal olarak benzeyen maddeler aynı biyolojik aktiviteye sahiptir ve aynı hedef proteinle etkileşime girer.

Farmakofor temelli yaklaşımda, her ligand setindeki fonksiyonel gruplar evrensel bir farmakofor modeli elde etmek için bir şablon molekül üzerinde hizalanır. Ayrıca, oluşturulan farmakofor modeli, bilinen deneysel bağlanma verilerine sahip başka bir ligand seti kullanılarak doğrulanabilir. Proteinin 3 boyutlu yapısı bilinmediği için bu yöntemle aynı hedefe bağlanabilen yeni moleküllerin keşfine olanak sağlar. Farmakofor modellemede, 3D kimyasal veritabanları, sanal tarama, ligand profillemesi, de novo tasarım ve biyolojik aktivite tahmininde öncü optimizasyon için kullanılır. Moleküler tanıma ile ilişkili belirli özellikler sergileyen bir moleküldeki her atom veya grup, bir farmakofor özelliğine indirgenebilir. Modele en iyi uyan ligandlar, daha yüksek biyolojik aktiviteye sahip olarak tanımlanacaktır. Moleküllerin fonksiyonel gruplarını tanımlamak için Hidrojen bağı alıcı sayısı, Hidrojen bağı donörleri sayısı, Aromatik halka sayısı, Hidrofobik bölgeler, Anyonik grup, Katyonik grup gibi farklı farmakofor özellikleri kullanılır.

Bir dizi molekülden üretilen moleküler yapısal özellikler veya fizikokimyasal parametreler ile biyolojik aktivite arasındaki ilişkiyi belirlemek için matematiksel yaklaşımlar kullanılarak yapılan çalışmalar QSAR olarak adlandırılır. Kimyasal yapı ile biyolojik aktivite arasındaki ilişkiyi anlamak, iyileştirilmiş biyolojik aktivite profillerine sahip yeni bileşiklerin tasarımına yardımcı olmak ve bileşiklerin biyolojik aktivitesini silico olarak tahmin etmek için bazı modeller geliştirilir. QSAR öncü optimizasyon sürecine rehberlik eder ve ilaç benzeri özellikler göstermeyen bileşikleri dışlayarak bir tarama ve zenginleştirme tekniği olarak da kullanılır.

1.9.2. Yapı Temelli İlaç Tasarımı

Yapı temelli ilaç tasarımı (structure-based drug design, SBDD), modern farmasötik araştırmalarda önemli bir yer tutmaktadır. Bu yaklaşım, bir ilacın hedef proteinle olan etkileşimini optimize etmek için protein-ligand komplekslerinin üç boyutlu yapısını kullanmaktadır. Bilgisayar destekli yöntemler, bu tasarımı daha hızlı ve daha hassas hale getirmeye olanak tanımaktadır (Laskowski vd., 2005).

Yapı temelli ilaç tasarımı, ilaç hedefi olan proteinlerin üç boyutlu yapılarının bilgisini kullanarak, ligandların bu hedeflerle en uygun şekilde etkileşime girmesini sağlamayı amaçlar. Bu süreç genellikle şu adımlardan oluşmaktadır (Reddy vd., 2015):

- Hedef Proteinin Yapısının Belirlenmesi: İlk adım, hedef proteinin kristal yapısının veya NMR yapısının belirlenmesidir. Bu yapı, genellikle X-ray kristalografi veya NMR spektroskopisi kullanılarak elde edilir (Koehler vd., 2016).
- Ligand Tasarımı ve Modelleme: Bilgisayar yazılımları, ligandların hedef proteine bağlanma potansiyelini modelleyen yapısal veriler sağlar. Ligandların, hedef proteinle olan etkileşimlerini optimize etmek için çeşitli kimyasal ve yapısal değişiklikler yapılır (Morris vd., 2009).
- Moleküler Docking ve Enerji Hesaplamaları: Moleküler docking yazılımları, ligandların hedef protein üzerindeki bağlanma yerlerini tahmin eder ve en düşük bağlanma enerjisine sahip olan konformasyonları belirler. Enerji hesaplamaları, ligand-protein etkileşimlerinin stabilitesini değerlendirmek için kullanılır (Jones vd., 1997).
- Yapısal Analiz ve Optimizasyon: Tasarlanan ligandların protein hedefiyle etkileşimini değerlendiren yapısal analizler yapılır. Bu aşamada, ligandların hedef protein üzerindeki bağlanma yerleri ve etkileşim güçleri detaylı olarak incelenir (Blundell vd., 2002).

Yapı temelli ilaç tasarımında, hedef molekülün üç boyutlu yapısının bilinmesi kritik bir öneme sahiptir. Hedef molekülün üç boyutlu yapısı genellikle X-ray kristalografisi gibi yöntemlerle elde edilmektedir. Bu yöntem, ilaç hedefinin ligant-bağlanma bölgesinin şekil ve özelliklerinin detaylı bir şekilde anlaşılmasını sağlamakta ve bu da geleneksel ilaç tasarımına kıyasla önemli bir üstünlük

sağlamaktadır. Küçük moleküller için çeşitli hesaplama araçları kullanılarak, hedef molekül için optimize edilmiş ligantların tasarımı mümkün kılınmaktadır (Ferreira vd., 2015). Yapı temelli ilaç tasarımı, homoloji modelleme, katlanma bölgelerinin tanınması, ab initio protein modellemesi ve aktif bölge yapısal özelliklerinin belirlenmesi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler, genellikle uzun zaman ve emek gerektirdiğinden, yapı temelli ilaç tasarımı yeni ilaç geliştirme süreçleri için oldukça avantajlı ve etkili metotlar sunmaktadır. Bu yaklaşım, hedef molekülün detaylı yapısal özelliklerini anlamaya ve buna bağlı olarak etkili ilaç moleküllerinin tasarımına olanak tanımaktadır (Imam ve Gilani, 2017).



2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Bilgisayar ve Yazılım

Tez çalışmasında, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ne ait Ubuntu 20.04 işletim sistemine sahip Intel CORE i7 tabanlı HP Z230 iş istasyonu kullanılmıştır. Moleküler kenetleme işlemleri için Schrödinger Maestro yazılımı, moleküler dinamik hesaplamaları için ise Desmond yazılımının Linux versiyonları tercih edilmiştir (Schrodinger Release, 2018). Enzimlerin üç boyutlu yapıları Protein Veri Bankası (<https://www.rcsb.org/>) ve ligandların üç boyutlu yapıları için PubChem (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) veri tabanları kullanılmıştır.

2.2. Protein ve Ligand Hazırlama

Bu çalışmada kullanılan AChE enziminin 2,35 Å çözünürlükteki üç boyutlu X-ışını kristalografi yapısı ve BuChE enziminin 2,50 Å çözünürlükteki üç boyutlu X-ışını kristalografi yapısı Protein Veri Bankası'ndan sırasıyla 4EY7 (Cheung et al., 2012). ve 5DYW (Kosak, et al.) pdb kodu ile temin edilmiştir Bu kristal yapılarındaki eksik kalıntıları kontrol etmek ve düzeltmek amacıyla AChE ve BuChE'nin amino asit dizileri UniProt'tan elde edilmiştir. Enzim, OPLS_2005 kuvvet alanı kullanılarak Protein Hazırlama Sihirbazı aracılığıyla optimize edilmiştir. Bu süreçte, eksik yan zincirler Prime Modülü kullanılarak tamamlanmış ve bağlı ligantın dışındaki 5 Å'lik bölgede bulunan su molekülleri uzaklaştırılmıştır. Ayrıca, pH 7.4'te Prime modülü yardımıyla eksik hidrojenler ve yan zincirler eklenmiştir (Schrodinger, 2016). Amino asit kalıntılarının protonasyon durumlarını belirlemek için PROPKA kullanılmıştır. Protein, kısıtlanmış optimizasyon yöntemi ile daha da rafine edilmiştir. Homodimer yapıdaki enzim yapısının yalnızca A zinciri docking işlemi için kullanılmıştır. AChE enziminin aktif bölgesi, konik bir kuyu şeklindedir ve bu kuyunun tabanında SER203, GLU452 ve HIS447 amino asitlerinden oluşan katalitik üçlü yer almaktadır. Aynı bölgede birlikte kristallenmiş donepezil ligantı da bulunmaktadır. Hazırlanan 3D reseptör yapısı içindeki kristallenmiş ligantın bulunduğu bölge, bağlanma bölgesi olarak tanımlanmış ve bu bölge için 20 Å boyutunda bir bağlanma bölgesi kafesi oluşturulmuştur.

2.3. Ligand Seçimi ve Hazırlama

Literatür taraması (Duke, J.A., Pullaiah, T., Xiao, J. et al, Jiang, X. et al) ve FoodDB veri tabanı kullanılarak havuç bitkisinin içerdiği moleküller belirlenmiş ve PubChem molekül veri tabanından indirilmiştir. Bu moleküllerin 2D yapıları Ek Tablo 4'te verilmiştir. 230 bileşiğin (bitki bileşenleri ve referans ilaç molekülleri) üç boyutlu yapıları, LigPrep modülü kullanılarak OPLS_2005 kuvvet alanı altında konformasyon ve enerji minimizasyonu işlemlerine tabi tutulmuştur (Schrodinger, 2018b). Glide/Epik modülü yardımıyla, pH 7.4±2.0 aralığında olası iyonlaşma durumları dikkate alınarak düşük enerjiye sahip izomerler oluşturulmuştur.

2.4. Docking Protokolü

Docking işlemleri için indüklenmiş uyum yerleştirme (IFD) protokolü uygulanmıştır (Schrodinger, 2018a). Geleneksel moleküler kenetleme yöntemleri genellikle statik bir reseptör yapısı varsayarken, IFD, hem protein hem de ligand yapılarının kenetleme simülasyonu sırasında konformasyonel değişimlerine izin verir. Bu protokol kapsamında, Glide/SP kullanılarak tüm inhibitörler enzimin katalitik alanına yerleştirilmiştir. Sonraki aşamada, yüksek yerleştirme puanlarına sahip kompleksler seçilerek, Maestro'nun Prime modülü aracılığıyla kenetlenmiş protein-ligand komplekslerinin amino asitleri rafine edilmiştir. Ardından, Glide/XP yerleştirme tekniği ile tüm ligandlar geliştirilmiş reseptöre yeniden yerleştirilmiş ve en fazla 20 yerleştirme pozu elde edilmiştir. En yüksek docking skoruna sahip ligandlar için moleküler ligand-reseptör etkileşimleri, Maestro arayüzü kullanılarak Ligant etkileşim diyagramları üzerinden analiz edilmiş; bu analizde hidrojen bağları, halojen bağları, tuz köprüleri, π - π etkileşimleri ve π -kasyon etkileşimleri görselleştirilmiştir.

Metodun geçerliliğinin doğrulanması amacıyla, protein ile birlikte kristallenmiş ligantlar aynı ligant hazırlama protokolüne tabi tutulmuş ve aynı yöntemle docking işlemi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen docking pozisyonları, kristal yapıdaki ligantlarla örtüştürülmüş ve RMSD (Root Mean Square Deviation) değerleri hesaplanmıştır. RMSD değeri 2 Å'dan küçük olduğu için yöntem geçerli olarak kabul edilmiştir.

2.5. Moleküler Dinamik (MD) Simülasyon

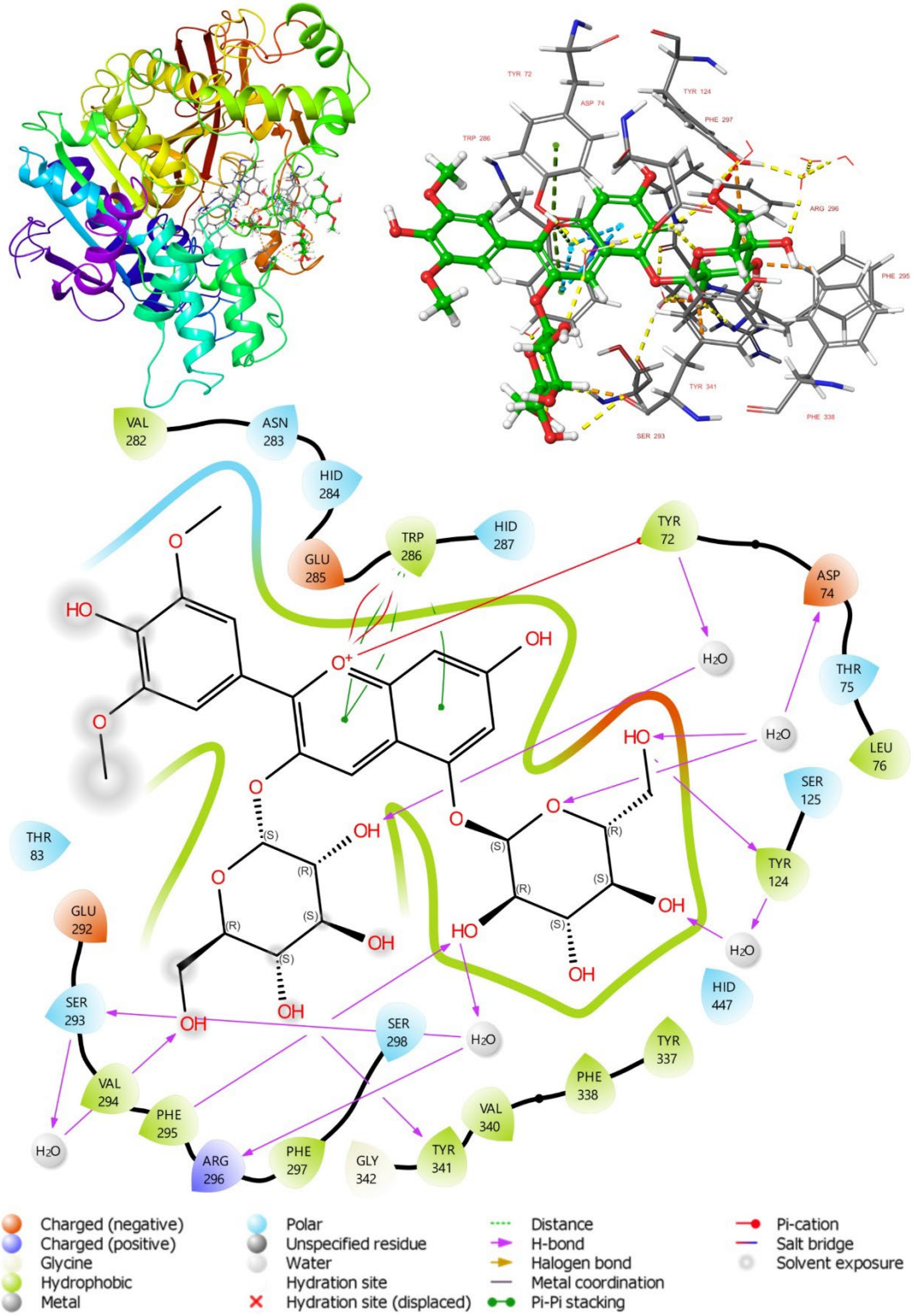
En iyi docking skoruna sahip bileşiklerin 100 ns zaman ölçeğinde MD simülasyonları hedef protein bağlama cebindeki ligandların yapısal ve işlevsel özelliklerini incelemek için Desmond programında OPLS_2005 kuvvet alanı kullanılarak gerçekleştirildi. Protein-ligant komplekslerini MD simülasyonuna hazırlamak için System Builder modülü kullanılmıştır. Kompleks yapı 10x10x10 Å (kutu kenarı ile kompleks arasında minimum 10 Å mesafe olacak şekilde) genişliğindeki ortorombik su kutusuna SPC modeli kullanılarak daldırıldı. Daha sonra, sistemlerin tümü nötralize edildi ve solvent sisteminin konsantrasyonu 0,15 M NaCl çözeltisinin iyonik konsantrasyonu kullanılarak ayarlandı. Gauss bölünmüş Ewald yöntemi, uzun menzilli elektrostatik etkileşimleri hesaba katmak için kullanıldı. Hem van der Waals hem de Coulombic etkileşimleri için kesme yarıçapı 9 Å olarak seçildi. Simülasyonlarda sıcaklık ve basınç sırasıyla 310 K ve 1,01325 bar olarak ayarlanmıştır. Simülasyonlar sırasında Nose-Hoover termostadı ve Martyna-Tobias-Klein barostadı kullanılmıştır. Sistem izotermal-izobarik (NPT) kullanılarak modellendi ve diğer varsayılan değerler kullanıldı. MD simülasyonlarına başlamadan önce, enzim-ligand komplekslerinin dengelenmesi için tüm sistem gevşetildi. Zaman adımı ve simülasyon süresi sırasıyla 1,2 fs ve 100 ns olarak ayarlandı. Simülasyon boyunca Protein-Ligand etkileşimleri kaydedildi ve Hidrojen Bağları, Hidrofobik, İyonik ve Su Köprülü etkileşimler olarak dört başlık altında incelendi. Proteindeki yapısal değişiklikler RMSD, RMSF ve dönme yarıçapı ile analiz edildi.

Seçilen ligandların bağlanma Serbest Enerjileri, Schrodinger's Prime modülünde uygulanan MM/GBSA yöntemi kullanılarak hesaplandı. MM/GBSA sistemi, serbest enerjinin ölçülmesinde yaygın olarak kullanılır ve MM/GBSA, yerleştirmeden daha iyi performans üretir. 100 ns MD simülasyonu boyunca her 1 ns'de elde edilen yörünge pozu alınarak toplam 100 poz için serbest enerjileri hesaplanıp bunların ortalama değerleri hesaplanmıştır. Çözücü modeli olarak VSGB 2.0 modeli ve OPLS_2005 kuvvet alanı kullanılmıştır.

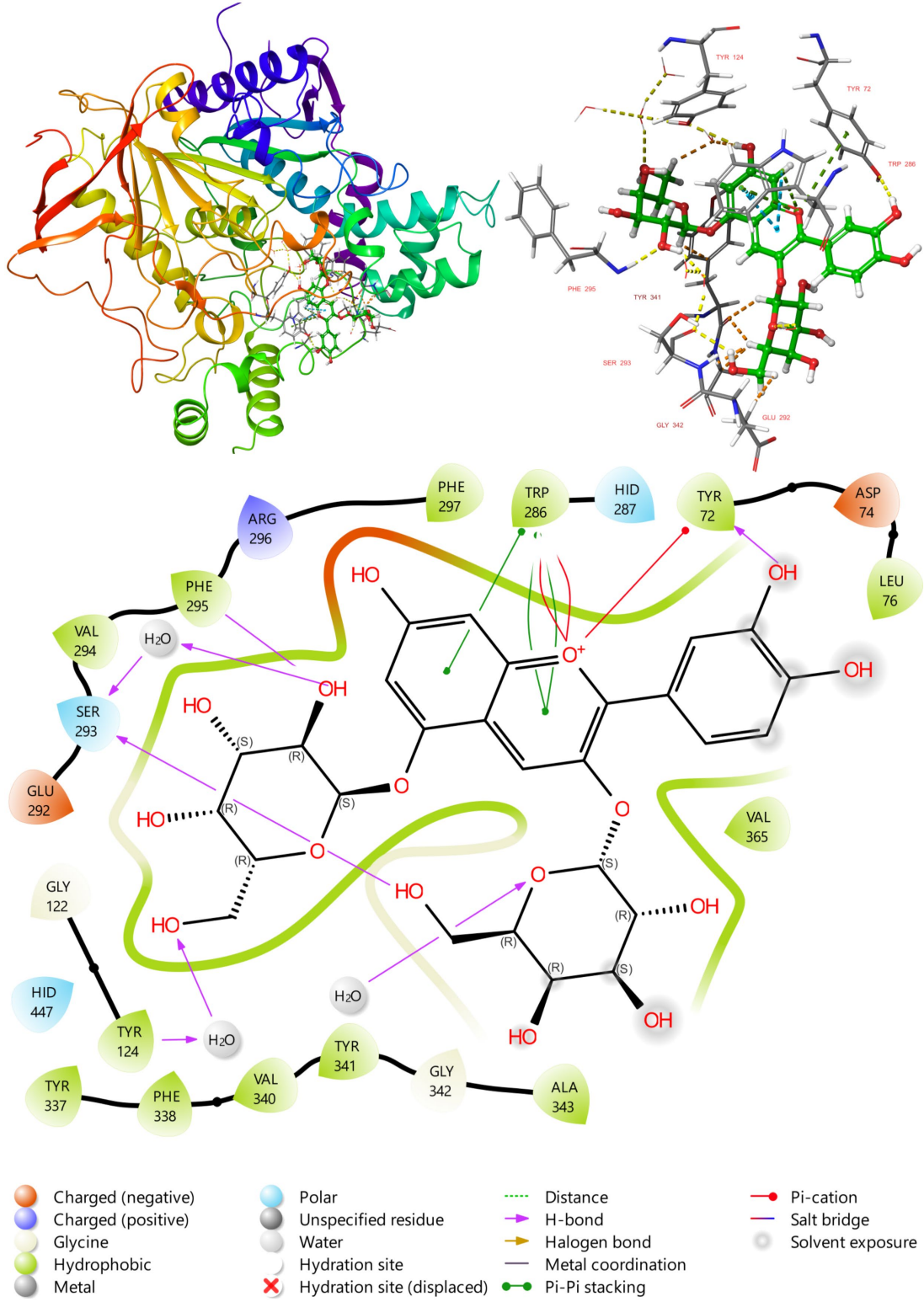
3. BULGULAR

Tablo 1. Çalışılan moleküllerden AChE enzim aktif bölgesine yerleşme skoru en iyi olan ilk 30 molekül ve Kenetlenme skoru (kcal/mol)

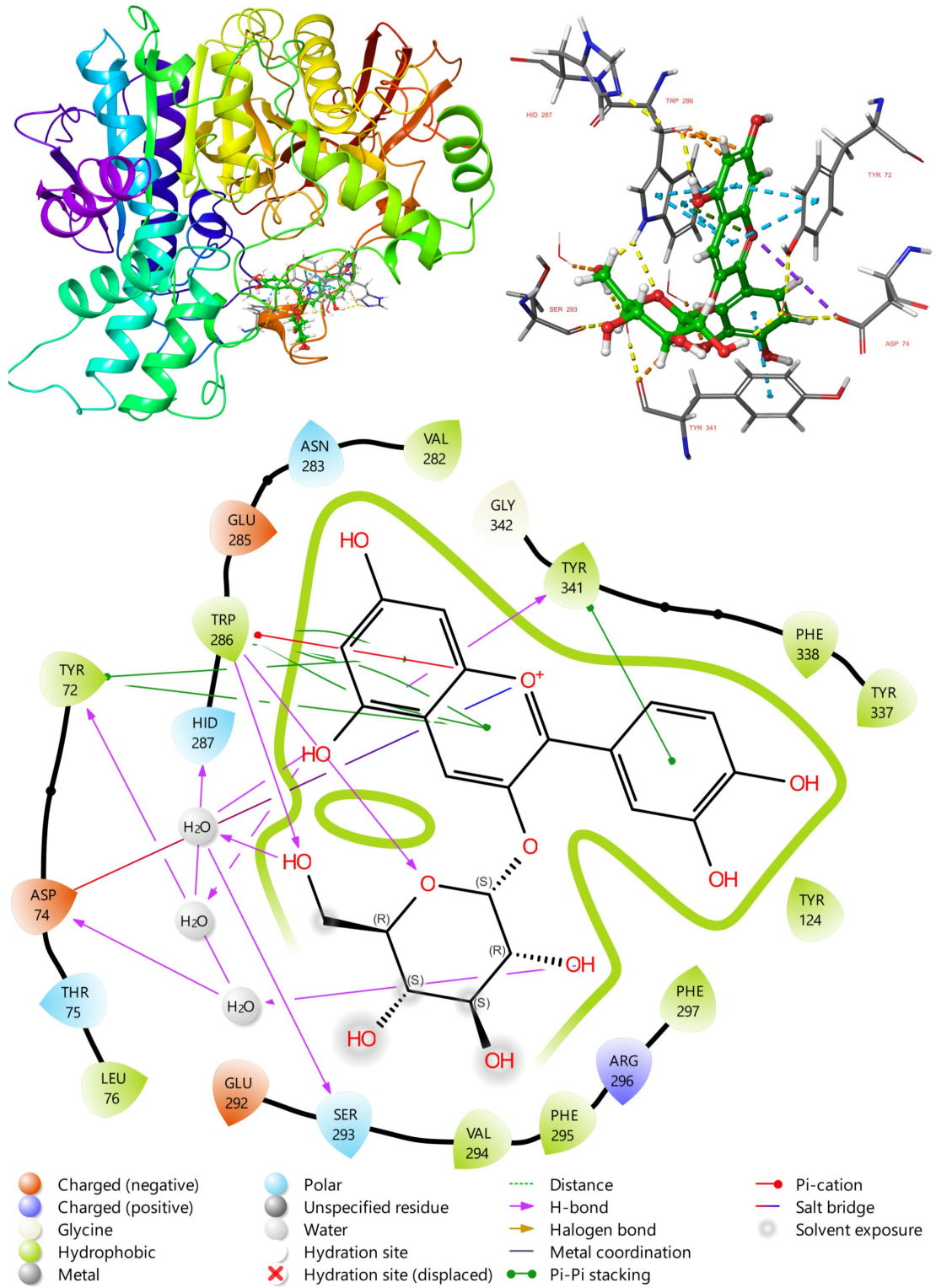
Bileşik	Docking score	XP HBond	XP Lipophilic	XP Electro
Malvidin-3,5-Diglukozid	-23,39	-9,49	-5,05	-2,00
Siyanidin-3,5-Digalaktozid	-23,13	-7,84	-5,61	-2,00
Siyanidin-3-O-Beta-D-Glukozid	-21,79	-6,67	-4,35	-2,00
Siyanidin-3-Glukogalaktozid	-21,27	-12,29	-5,35	-2,00
Luteolin-7-O-(6'-O-Malonil)-Beta-D-Diglukozid	-21,24	-9,29	-5,82	-2,00
Luteolin-7-O-Beta-Rutinozid	-20,59	-10,61	-4,30	-2,00
Apigenin-4'-O-Beta-D-Glukozid	-20,18	-8,42	-6,02	-2,00
Umbelliferose	-20,08	-13,14	-4,40	-2,00
Luteolin 7-O-Beta-D-Glukozit	-19,84	-10,84	-4,84	-2,00
Apigenin-7-O-Beta-D-Rutinozid	-19,82	-8,23	-6,54	-1,58
Siyanidin-3-(Sinapoil-Ksilosil-Glukozil)-Galaktozid	-19,78	-10,80	-5,91	-2,00
Termopsozit	-18,47	-8,13	-5,63	-2,00
Siyanidin-3-Galaktozid	-18,38	-4,50	-4,50	-1,85
Luteolin-7-O-Beta-Glukozit	-18,28	-8,65	-4,97	-2,00
Kozmoziin	-17,72	-8,45	-5,83	-1,95
İzokersetin	-17,07	-9,39	-4,05	-1,88
Luteolin-7-O-Beta-Glukuronid	-17,00	-7,78	-4,43	-2,00
İzoklorojenik-Asit	-16,41	-7,91	-3,65	-2,00
Daukosterol	-16,41	-4,06	-8,65	-1,11
Luteolin	-16,40	-5,79	-5,09	-1,45
Astragalin	-16,01	-7,21	-4,41	-2,00
Maltoz	-15,98	-11,19	-2,43	-2,00
Mirisetin	-15,43	-6,38	-4,45	-1,94
Kafeik-Asit-4-O-Beta-D-Glukozit	-15,31	-7,63	-3,72	-2,00
Kuersetin	-14,77	-6,29	-3,81	-1,93
Ferulik-Asit-O-Beta-D-Glukozit	-14,58	-6,66	-3,65	-2,00
Kafeoilkinik-Asit	-14,10	-5,95	-3,57	-1,40
Sakuranetin	-14,07	-3,17	-5,59	-0,95
Kampesterol	-13,95	-1,33	-9,40	-0,57
Fitosteroller	-13,88	-1,89	-8,70	-0,67
Donepezil	-16,62	-6,52	-4,28	-1,38
Rivastigmin	-12,27	-6,33	-4,16	-1,59
Takrin	-11,42	-5,34	-4,53	-1,68
Galantamin	-9,55	-5,72	-3,24	-1,37



Şekil 1. Malvidin-3,5-Diglukozid molekülünün AChE (4EY7) enzimi aktif bölgesinde etkileşimleri ve 3-Boyutlu yerleşimi



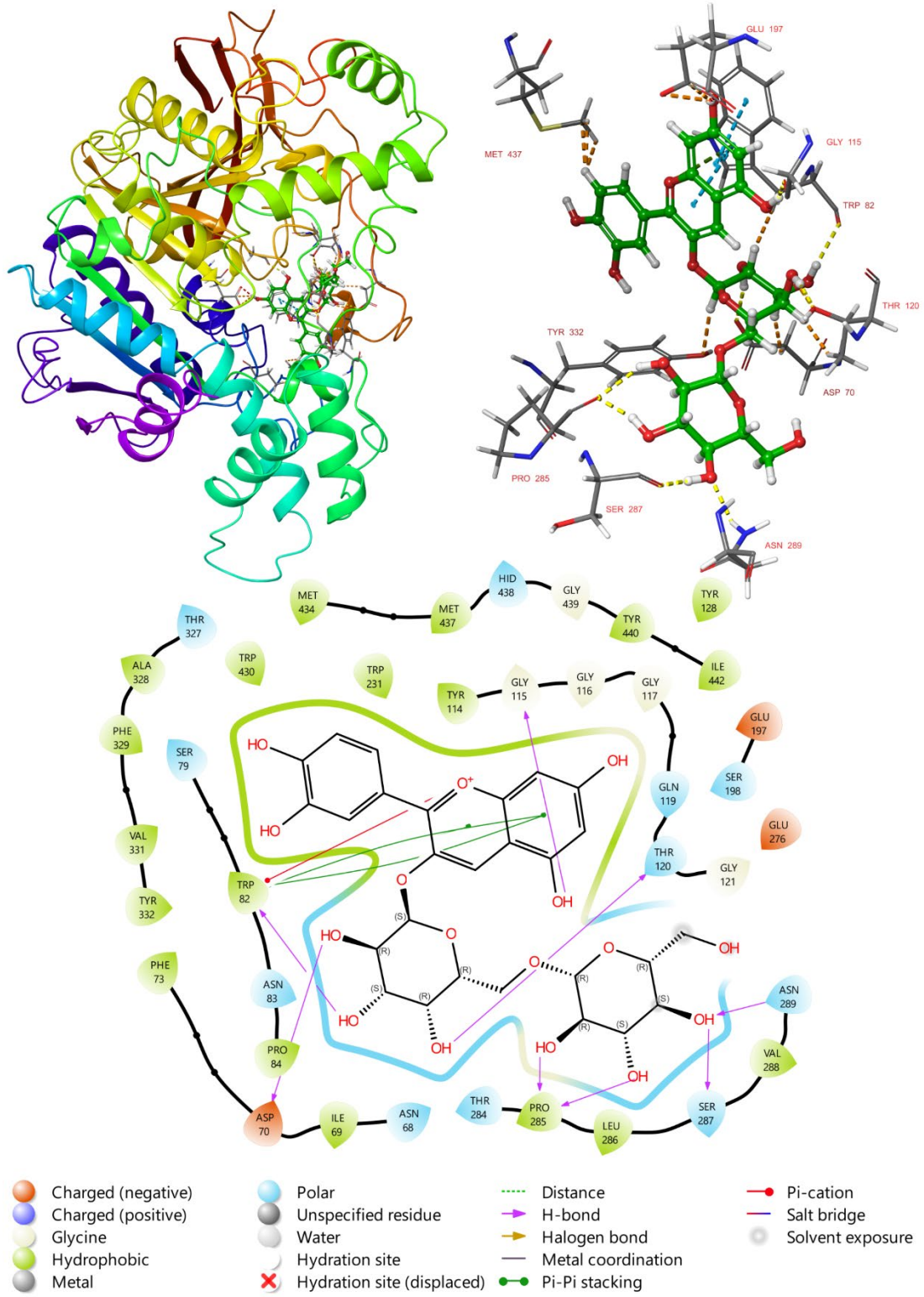
Şekil 2. Siyanidin-3,5-Digalaktozid molekülünün AChE (4EY7) enzimi aktif bölgesinde etkileşimleri ve 3-Boyutlu yerleşimi



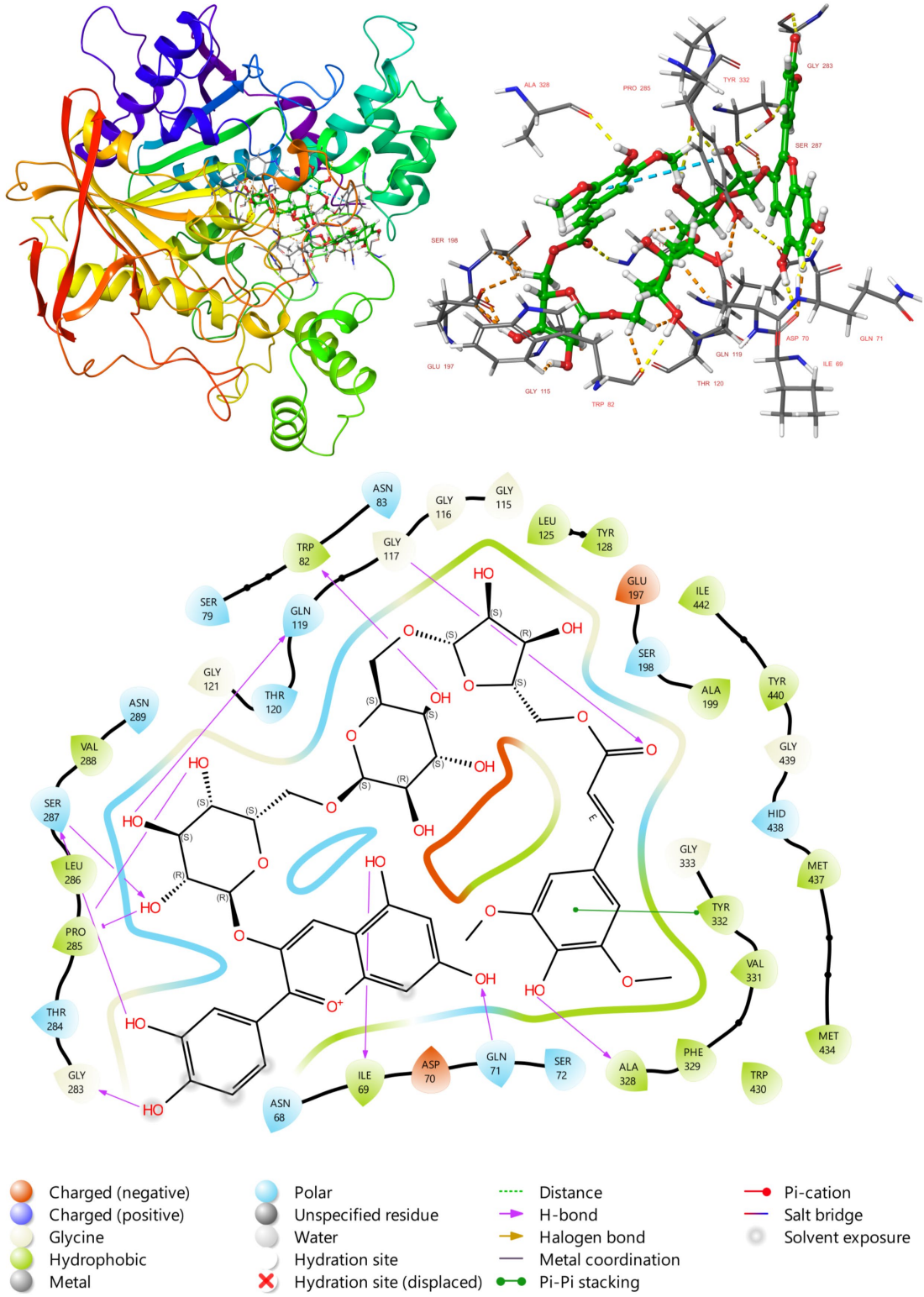
Şekil 3. Siyanidin-3-O-Beta-D-Glukoizid (Kuromanin) molekülünün AChE (4EY7) enzimi aktif bölgesinde etkileşimleri ve 3-Boyutlu yerleşimi

Tablo 2. Çalışılan moleküllerden BuChE enzim aktif bölgesine yerleşme skoru en iyi olan ilk 30 molekül ve Kenetlenme skoru (kcal/mol)

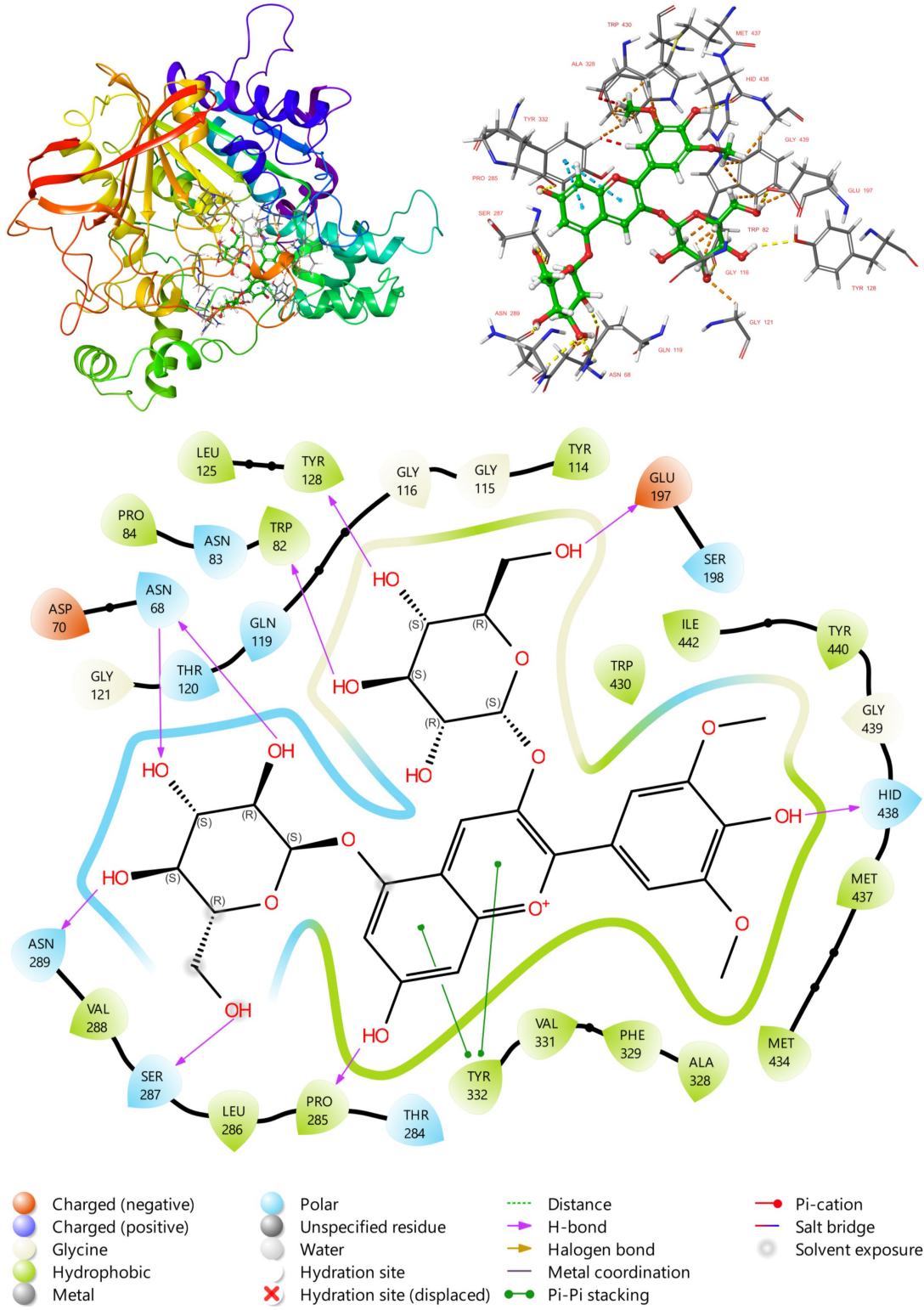
Bileşik	Docking Score	XP Hbond	XP Lipophilic	XP Electro
Siyanidin-3-Glukogalaktozid	-20,77	-8,78	-6,87	-2,00
Siyanidin-3-(Sinapoil-Ksilosil-Glukozil)-Galaktozid	-19,87	-9,89	-7,48	-2,00
Malvidin-3,5-Diglukozid	-17,61	-6,88	-5,36	-2,00
Siyanidin-3-Galaktozid	-17,55	-5,58	-4,95	-2,00
Siyanidin-3-O-Beta-D-Glukozid	-17,45	-8,60	-4,83	-2,00
Siyanidin-3,5-Digalaktozid	-17,00	-8,51	-4,67	-2,00
Luteolin-7-O-Beta-Rutinosid	-16,13	-7,04	-6,62	-2,00
İzokersetin	-15,67	-6,26	-5,60	-2,00
Astragalin	-14,45	-5,40	-5,98	-2,00
Apigenin-7-O-Beta-D-Glukozid	-14,32	-5,89	-5,71	-2,00
Umbelliferose	-14,12	-8,29	-3,68	-2,00
Kaempferol-3-O-Beta-D-Glukozid	-14,06	-6,17	-3,97	-2,00
Luteolin-7-O-(6'-O-Malonil)-Beta-D-Diglukozid	-14,05	-6,49	-5,23	-1,80
Kafeoilkinik-Asit	-13,73	-6,96	-4,09	-1,98
Apigenin- 7-O-Beta-D-Rutinosid	-13,68	-5,42	-6,12	-1,87
Luteolin-7-O-Beta-Glukuronid	-13,33	-6,06	-4,82	-2,00
Daucosterol	-13,21	-4,33	-7,20	-1,82
Termopsozid	-13,18	-5,37	-5,09	-2,00
Kuersitrin	-13,00	-5,01	-5,46	-1,75
Maltoz	-12,78	-7,05	-3,00	-1,92
Luteolin-7-O-Beta-D-Diglukozid	-12,63	-5,28	-5,42	-1,95
Luteolin-7-O-Beta-Glukozid	-12,24	-5,20	-5,03	-1,66
Kafeik Asit-4-O-Beta-D-Glukozid	-11,93	-5,04	-4,09	-2,00
İzoklorojenik Asit	-11,76	-4,48	-4,51	-1,41
Kuersetin	-11,55	-5,56	-3,76	-1,53
Mirisetin	-11,41	-4,88	-4,15	-1,59
4-(Beta-D-Glukopiranosiloksi)-Benzoik Asit	-11,25	-5,23	-3,11	-1,75
P-Kumarik Asit-O-Beta-D-Glukozid	-11,25	-5,20	-3,36	-1,96
Luteolin	-10,70	-3,45	-4,82	-1,32
Apigenin-4'-O-Beta-D-Glukozid	-10,69	-4,54	-4,52	-1,73
Donepezil	-8,87	-0,67	-6,11	-0,46
Galantamin	-7,60	-1,29	-3,68	-0,58
Rivastigmin	-7,48	-1,17	-4,79	-0,47
Takrin	-7,31	-0,70	-4,32	-0,09



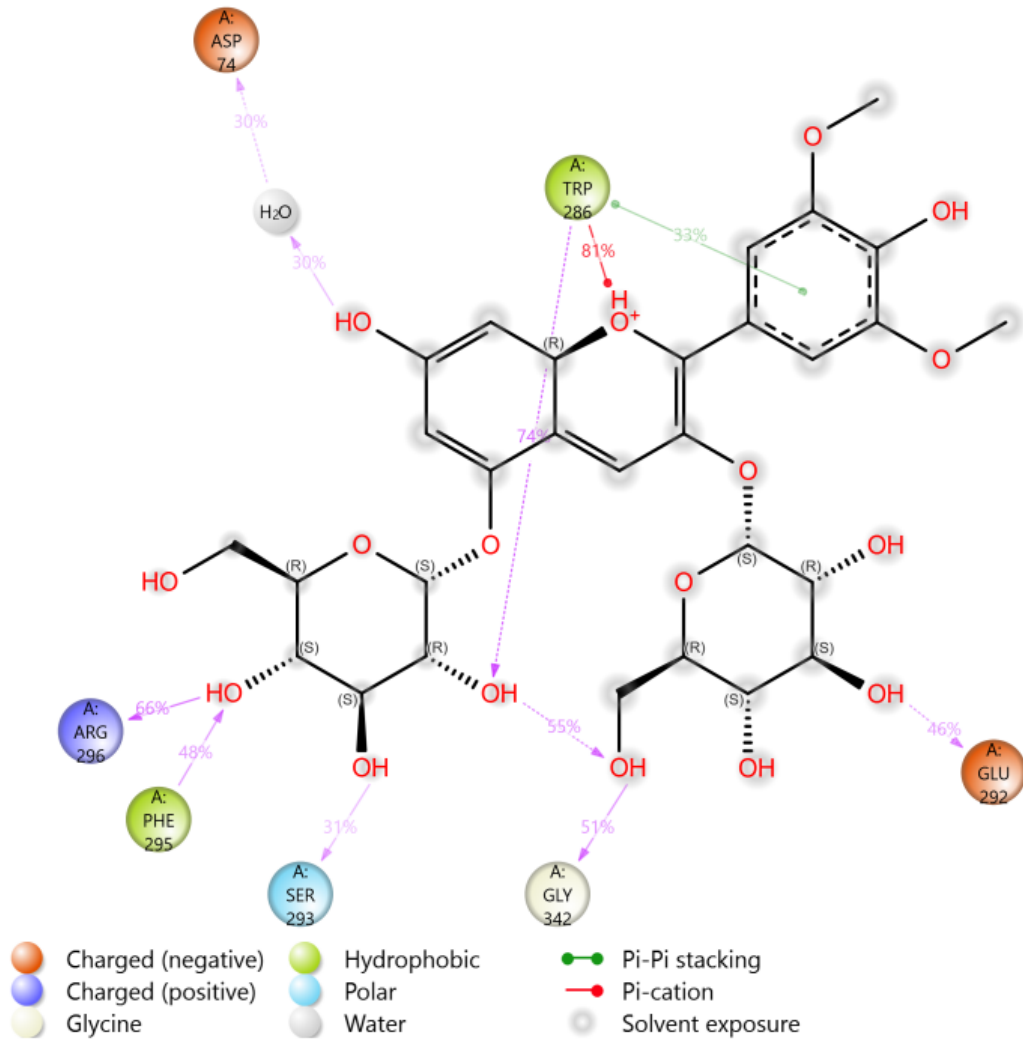
Şekil 4. Siyanidin-3-Glukogalaktozid molekülünün BuChE (5DYW) enzimi aktif bölgesinde etkileşimleri ve 3-Boyutlu yerleşimi



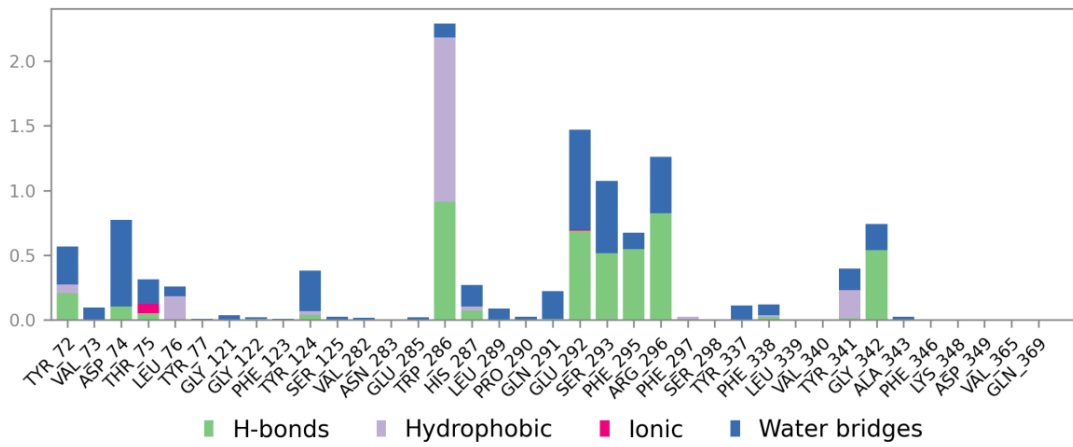
Şekil 5. Siyanidin-3-(Sinapoil-Ksilosil-Glukoził)-Galaktozid molekülünün BuChE (5DYW) enzimi aktif bölgesinde etkileşimleri ve 3-Boyutlu yerleşimi



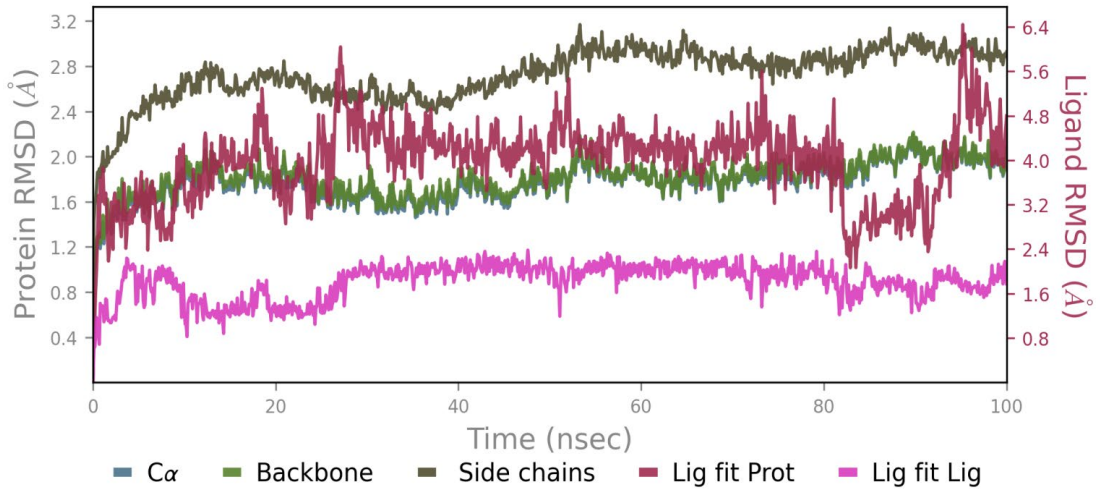
Şekil 6. Malvidin-3,5-Diglukozid molekülünün BuChE (5DYW) enzimi aktif bölgesinde etkileşimleri ve 3-Boyutlu yerleşimi



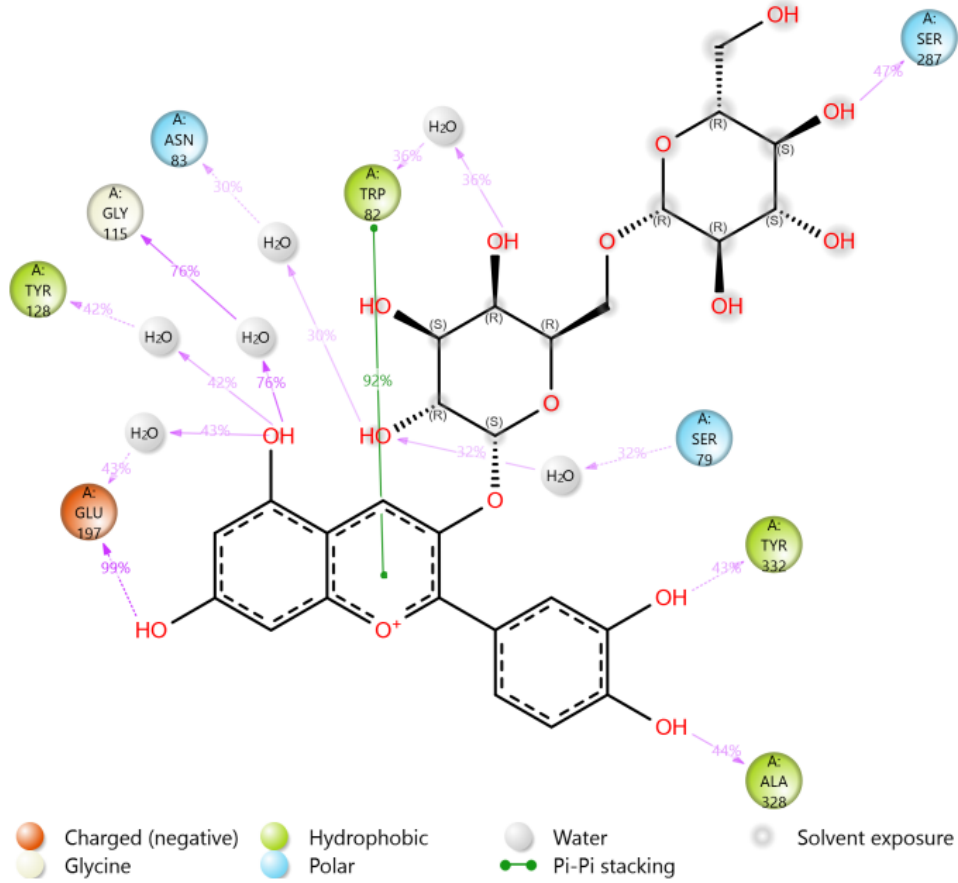
Şekil 7. 100 ns'lık simülasyon süresinin %30,0'undan fazlasında meydana gelen Malvidin-3,5-Diglukozid –AChE enzimi etkileşimlerinin şeması



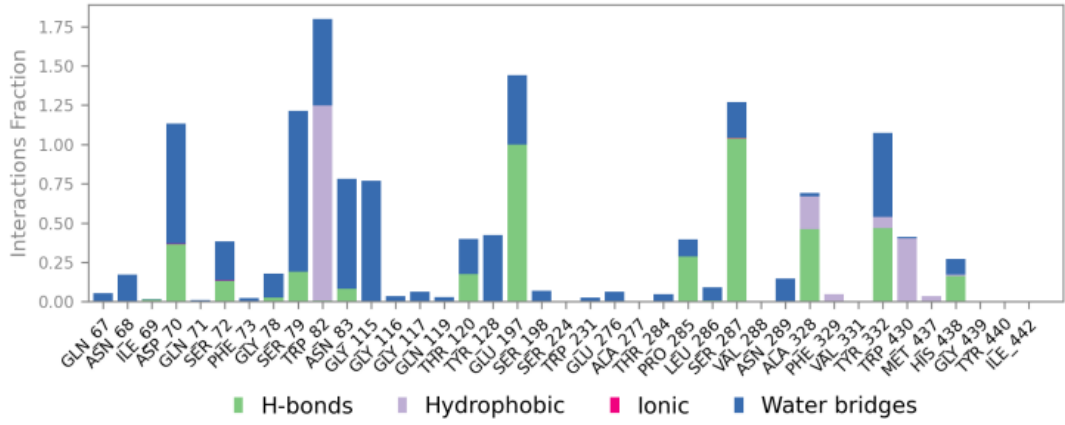
Şekil 8. Malvidin-3,5-Diglukozid –AChE enzimi etkileşimlerine her bir amino asidin katkısı



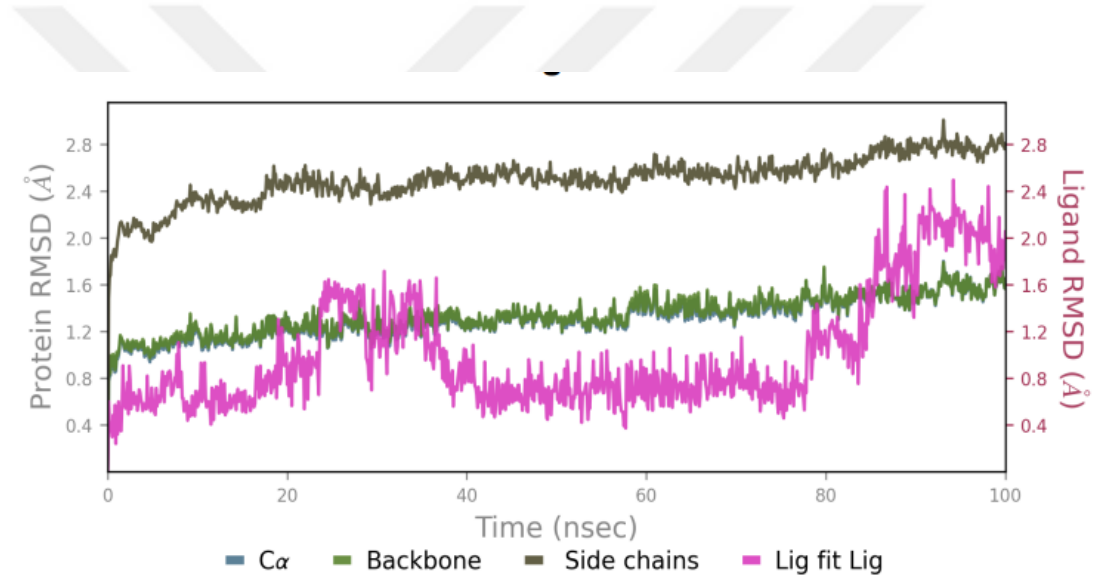
Şekil 9. Malvidin-3,5-Diglukozid –AChE enzimi yapılarının simülasyon sırasındaki RMSD değerleri



Şekil 10. 100 ns'lık simülasyon süresinin %30,0'undan fazlasında meydana gelen Siyanidin-3-Glukogalaktozid –BuChE enzimi etkileşimlerinin şeması



Şekil 11. Siyanidin-3-Glukogalaktozid –BuChE enzimi etkileşimlerine her bir amino asidin katkısı



Şekil 12. Siyanidin-3-Glukogalaktozid –BuChE enzimi yapılarının simülasyon sırasındaki RMSD değerleri

Tablo 3. Enzim-Ligant komplekslerinin $\Delta G_{MM/GBSA}$ ortalamaları (kcal/mol)

Malvidin-3,5-Diglukoizid –AChE					Siyanidin-3-Glukogalaktozid–BuChE			
	Ortalama	S. S	Min	Max	Ortalama	S. S	Min	Max
ΔG	-82,08	11,23	-49,76	-106,85	-98,24	8,38	-76,48	-134,20

4. TARTIŞMA

ACHe ve BuChE inhibitörlerinin olası ligand-bağlı pozlarını belirlemek için havuç bitkisinde bulunan bütün biyoaktif bileşikler toplandı. Bu bileşiklerin üç boyutlu yapıları PUBCHEM veri tabanından indirildi. Maestro moleküler modelleme paketinin Ligand Hazırlama modülü kullanılarak çalışılan ligandların stereokimyası, tautomeri ve farklı protonasyon durumları nedeniyle toplam bileşik sayısı 568'e ulaştı. Bu ligandların, olası AChE ve BuChE inhibitörlerinin olma potansiyeli belirlemek için Glide/XP ve Glide/IFD moleküler yerleştirme teknikleri kullanılarak kenetlenme işlemi gerçekleştirildi. Referans moleküller (Donepezil, Galantamine, Rivastigmine ve Tacrin) de aynı protokollere tabi tutuldu. Çalışılan moleküllerin tamamının BuChE ve AChE enzimlerinin aktif bölgesine yerleşme skoru ile bu skora hidrojen bağı katkısı, lipofilik katkı ve elektrostatik etkileşim katkısı sırasıyla Ek Tablo 1 ve Ek Tablo 2'de verilmiştir.

Alzheimer hastalığının (AH) tedavisi veya etkilerini azaltma amacıyla Asetil kolin estaraz (ACHe) inhibitörleri uzun yıllardır kullanılan bir yöntemdir. AH tedavisinde kullanılan ilaçlar, hastalığın tedavisinde yeterince başarılı olamamakla birlikte birçok yan etkisi vardır. Son yıllarda bitkilerden elde edilen fitokimyasalların AChE ve BChE inhibitörleri olarak kullanılması ile yan etkilerin azaltma ve daha etkin tedavi arayışları devam etmektedir.

Havuç bitki ekstraktlarının bu amaçla kullanılması sadece halk arasında konuşulan bir konu olmayıp aynı zamanda bilim dünyası içinde çalışılmakta olan bir konudur. Mevcut AH ilaçların çoğunun AChE ve BuChE inhibitörü olması da bunun bir göstergesidir. AChE ve BuChE enzim inhibitörü olma potansiyeli incelenen havuç bitkisi içeriği olan moleküllerin neredeyse tamamı bu enzimlerin aktif bölgesine kuvvetli moleküller arası etkileşimler aracılığıyla yerleşme özelliği göstermektedir. En iyi bağlanma skoruna sahip 30 molekül ve referans moleküllere ait bağlanma skorları, hidrojen bağı katkısı, lipofilik etkileşim katkısı ve kolombik etkileşim katkılarıyla birlikte AChE için Tablo 1'de ve BuChE için Tablo 2'de verilmiştir. Bu moleküllerden en yüksek bağlanma skoruna sahip 3 tanesinin enzim aktif bölgesindeki etkileşimleri ve yerleşimi AChE için Şekil 1, 2 ve 3'te ve BuChE için Şekil 4, 5 ve 6'da görsel olarak verilmiştir.

4.1. Moleküler Docking Çalışması

4.1.1. Asetilkolinesteraz

Referans ilaç molekülleri içinde bağlanma skoru en yüksek donepezil (-16,624 kkal/mol) iken, çalışılan havuç bitkisi içeriği moleküllerden 17 tanesi donepezil molekülünden daha iyi bağlanma skoruna sahiptir. Bunlar, bağlanma skorları -23,386 kkal/mol ile -16,999 kkal/mol arasında değişen, Malvidin-3,5-Diglukozid, Siyanidin-3,5-Digalaktozid, Siyanidin-3-O-Beta-D-Glukozid, Siyanidin-3-Glukogalaktozid, Luteolin-7-O-(6'-O-Malonil)-Beta-D-Diglukosid, Luteolin-7-O-Beta-Rutinosid, Apigenin-4'-O-Beta-D-Glucosid, Umbelliferose, Luteolin 7-O-Beta-D-Glucosid, Apigenin-7-O-Beta-D-Rutinosid, Siyanidin-3-(Sinapoyl-Ksilosil-Glukosid) - Galactosid, Termopsozid, Siyanidin-3-Galactozid, Luteolin-7-O-Beta-D-Diglucosid, Apigenin-7-O-Beta-D-Glucosid, İzokersetin, Luteolin-7-O-Beta-Glukuronid molekülleridir.

Malvin olarak da bilinen Malvidin-3,5-Diglukozid, antosiyanidin-5-o-glikozitler olarak bilinen bileşikler sınıfının bir üyesidir. Antosiyanidin-5-o-glikozidler, C5 pozisyonundaki bir karbonhidrat kısmına O-glikosidik olarak bağlı bir antosiyanidin kısmını içeren fenolik bileşiklerdir. Malvidin 3,5-diglukozid çok zayıf asidik bir bileşiktir ve suda çözünürlüğü düşüktür. Malvidin 3,5-diglukozid, yaban mersini, havuç, fasulye ve yabani havuçta bulunur.

Malvidin ana iskeletine bağlı iki şeker birimi üzerinde bulunan 8 -OH grubu ile Tyr124 ve Phe295 aktif bölge amino asitleri ile doğrudan hidrojen bağı oluştururken, Ser293, Arg296, Tyr341, Tyr124Asp74 ve Tyr72 amino asitleri ile su köprülü hidrojen bağları ile aktif bölgeye yerleşmektedir. Antosiyanidin ana iskeletine üzerinde bulunan iki fenil halkası üzerinden Trp286 ve Tyr72 amino asitleri ile Π - π ve π -katyon etkileşimi yapmaktadır. Tüm AChE inhibitörlerinde olduğu gibi aktif bölgenin tabanında bulunan katalitik üçlü amino asit bölgesinin boğaz kısmında Tyr124, Val294, Leu76 gibi amino asitler ile lipofilik etkileşimler görülmektedir (Şekil 1).

Benzer bir yapıya sahip olan Siyanidin-3,5-Digalaktozid molekülü ise Cyanidin ana iskeletine bağlı iki şeker grubu içermektedir. Benzer şekilde şeker grupları üzerinden Phe295 ve Ser293 aminoasitleri ile doğrudan, Tyr124 ve Tyr341

amino asitleri ile su köprülü hidrojen bağları oluşturmaktadır. Siyanidin ana iskeleti üzerinde bulunan OH grubu ile Tyr72 aminoasidi arasında hidrojen bağı etkileşimi görülürken, Trp286 ve Tyr72 aminoasitleri vasıtasıyla Π - π ve pi-kasyon etkileşimleri ile aktif bölgeye yerleşmektedir (Şekil 2).

Kuromanin olarak da adlandırılan Siyanidin-3-O-Beta-D-Glukozid molekülü, Cyanidin ana iskeletine bir şeker grubu bağlanmış bir moleküldür. Şeker grubu üzerinden Trp286, Ser293, His286, Asp74 ve Tyr72 aminoasitleri ile doğrudan veya su köprülü hidrojen bağları yapmakta iken, ana iskelet üzerinden Tyr341, Trp286, Tyr72 amino asitleri üzerinden Π - π , pi-kasyon etkileşimi yapmaktadır (Şekil 3).

4.1.2. Butirilkolinesteraz

Referans ilaç molekülleri içinde bağlanma skoru en yüksek donepezil (-8,873 kkal/mol) iken, çalışılan havuç bitkisi içeriği moleküllerden 43 tanesi donepezil molekülünden daha iyi bağlanma skoruna sahiptir. Bunların başlıcaları; Siyanidin-3-Glukogalaktozid, Siyanidin-3-(Sinapoil-Ksilosil-Glukozil)-Galaktozid, Malvidin-3,5-Diglukozid, Siyanidin-3-Galaktozid, Siyanidin-3-O-Beta-D-Glukozid, Siyanidin-3,5-Digalaktozid, Luteolin-7-O-Beta-Rutinosid, İzokersetin, Astragalin ve Apigenin-7-O-Beta-D-Glucozid gibi Siyanidin ve malvidin gibi ana iskelet yapılarına şeker bağlı bileşikleridir (Tablo 2).

BuChE enzimine bağlanma skoru en yüksek olan (-20,771) Siyanidin-3-Glukogalaktozid, antosiyanidin-3-o-glikozidler olarak bilinen organik bileşikler sınıfına aittir. Bunlar, C3 pozisyonundaki bir karbonhidrat kısmına O-glikosidik olarak bağlı bir antosiyanidin kısmı içeren fenolik bileşiklerdir. Siyanidin 3-glukogalaktozid, son derece zayıf bir bazik bir bileşiktir. Havuçlara ve yabani havuçlara özgü bir bileşiktir. Cyanidin ana iskeleti üzerinden enzimin Trp82 amino asidi ile π - π ve pi-kasyon etkileşimi yanında ana iskelet üzerindeki -OH grubu vasıtasıyla Gly115 aminoasidi ile hidrojen bağı etkileşimi yapmaktadır. Şeker grupları üzerinden ise Asn289, Ser287, Pro285, Thr120, Asp70 ve Trp82 aminoasitleri ile hidrojen bağı etkileşimleri yaparak enzimin aktif bölgesine yerleşmektedir. Lipofilik etkileşimler de bağlanma skoruna önemli katkıda bulunmaktadır Şekil 4).

BuChE enzim aktif bölgesine yerleşme skoru en yüksek ikinci (-19,865 kkal/mol) bileşik olan Siyanidin-3-(Sinapoil-Ksilosil-Glukozil)-Galaktozid,

antosiyandidin-3-O-glikozitler organik bileşikler sınıfına ait bir bileşiktir. C3 pozisyonuna O-glikosidik bağlı bir antosiyandidin kısmı içeren fenolik bileşiklerdir. BuChE enzimi aktif bölgesinde amino asit yan zincirlerinin oksijen (O) ve azot (N) atomları ile ligandın hidroksil grupları arasında hidrojen bağları kurulmuştur. Antosiyandidin ana iskeleti üzerinde bulunan dört –OH grubu Ser287, Gly238, Ile69 ve Gln71 amino asitleri ile hidrojen bağı etkileşimi oluşturmaktadır. Şeker grupları üzerinde –OH grupları ise Pro285, Ser287, Gln119, Trp82, Ala328 ve Gly117 amino asitleri ile hidrojen bağı, Tyr332 amino asidi ile π - π etkileşimi yaparak, ligandın protein üzerindeki pozisyonunu stabilize etmektedir (Şekil 5).

AChE enzimi için en yüksek bağlanma skoruna sahip Malvidin-3,5-Diglukozid molekülü BuChE enzimi için de en yüksek üçüncü bağlanma skorunu üretmiştir. Malvidin ana iskeleti üzerinden Tyr332 amino asidi ile π - π etkileşiminin yanı sıra Pro285 ve His438 amino asitleri ile hidrojen bağları oluşturmaktadır. Aynı bölgede bulunan Leu286, Val331, Phe329, Ala328, Met434 ve Met437 amino asitlerinden oluşan hidrofobik cep ligandın ana malvidin ana iskeletini sararak stabiliteye katkıda bulunmaktadır. Bileşiğin şeker grupları ise Ser287, Asn289, asn68, Trp82, Tyr128 ve Glu197 amino asitleri ile kuvvetli hidrojen bağı etkileşimleri kurarak enzimin aktif bölgesine yerleşmektedir (Şekil 6).

4.2. Moleküler Dinamik Simülasyon Çalışması

Protein bağlanma bölgesindeki amino asit kalıntıları ile ligant atomları arasındaki etkileşimlerin detayları 2D ligand etkileşim diyagramları kullanılarak değerlendirildi. Etkileşimler hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler, iyonik etkileşimler ve su köprüleri olmak üzere dört sınıfta incelendi.

Malvidin-3,5-Diglukozid-AChE kompleksinin tüm simülasyon süresinin en az %30'luk kısmında yaptığı etkileşimler Şekil 7'de gösterilmiştir. Docking çalışmasında elde edilen etkileşimler herhangi bir an için olan etkileşimleri gösterirken MD ile elde edilen etkileşimler daha kalıcı olanları ifade etmektedir. Phe295, Ser293, Glu292, Gly342 ve Arg296 amino asitleri ile ligand arasındaki hidrojen bağı etkileşimlerinin bağlanmaya önemli katkısının olduğu, TRP286 ile olan hidrojen bağının ise toplam sürenin %81'inde etkili olduğu görülmektedir. Şekil 8'de aktif bölge amino asitleri ile ligant arasındaki tüm etkileşimler grafiksel olarak gösterilmiştir. Buradan Trp286

amino asidinin hem hidrojen bağı hem de hidrofobik etkileşimler ile bağlanmada önemli olduğu görülmektedir.

Benzer şekilde, Siyanidin-3-Glukogalaktozid –BuChE enzim kompleksinin etkileşimleri Şekil 10 ve Şekil 11’de verilmiştir. Tüm simülasyon süresinin neredeyse tamamında Glu197 amino asidi ile yapılan hidrojen bağı ve Trp82 amino asidi ile yapılan π - π etkileşimin stabilite de önemli katkısının olduğu görülürken, Ser287, Ala328, His438, Asp70 ve Tyr332 amino asit kalıntılarının hidrojen bağı katkısı önemsizlenecek derecededir.

Komplekslerin RMSD grafikleri incelendiğinde, simülasyon sırasında büyük dalgalanmaların gözlenmemesi enzim-ligant kompleksinin kararlı olduğunu desteklemektedir. RMSD değerinin yüksek olması, ligandın bağlanma bölgesinden stabil kalmadığı ve etkin bir bağlanma göstermediğini ifade eder. Her iki enzim-ligant kompleksinde de protein ana zinciri (Ca veya backbone) RMSD değerinin ortalama 1,6 Å, protein yan zincirlerinin RMSD değerinin ortalama 2,8 Å olduğu ve simülasyon süresince çok büyük değişimler göstermediği görülmektedir. Ligand atomlarının iç dalgalanmalarının ölçüsünü temsil eden RMSD LigFitLig değeri, ligand ağır atomlarının başlangıçtaki referans pozisyonuna göre hizalanmasıyla hesaplanır ve ligandın protein bağlanma cebinde ne kadar kararlı olduğunu gösterir. Malvidin-3,5-Diglukozid–AChE enzim kompleksinde ligandın RMSD LigFitLig değerleri 1,2 ile 2,4 Å arasında, Siyanidin-3-Glukogalaktozid–BuChE enzim kompleksinde ligandın RMSD LigFitLig değerleri 0,4-2,4 Å arasında dalgalanmaktadır. Bu değerler, önerilen ligandların başlangıç pozisyonlarından önemli ölçüde yer değiştirmediklerini desteklemektedir (Şekil 9 ve Şekil 12).

Malvidin-3,5-Diglukozid–AChE kompleksinin ortalama bağlanma serbest enerji (ΔG) değerinin -82,08 kkal/mol olduğu bulunmuştur. Simülasyon sırasında en düşük ΔG değerinin -49,76 kkal/mol ve en yüksek -106,85 kkal/mol olduğu bulunmuştur. Siyanidin-3-Glukogalaktozid–BuChE için ortalama ΔG = -98,24 bulunmuştur.

5. SONUÇ

Elde edilen bulgular, havuç bitkisinin biyoaktif bileşenlerinin AChE ve BuChE enzimlerinin aktif bölgelerine bağlanma potansiyelini ortaya koymuştur. AChE için yapılan analizlerde, referans moleküller arasında en yüksek bağlanma skoruna sahip olan Donepezil (-16,624 kkal/mol) ile karşılaştırıldığında, 17 havuç bileşiği daha yüksek bağlanma skorları göstermiştir. Özellikle Malvidin-3,5-Diglukozid, Siyanidin-3,5-Digalaktozid, Siyanidin-3-O-Beta-D-Glukozid ve diğerleri, AChE enziminin aktif bölgesine güçlü etkileşimler ile bağlanmıştır. Bu bileşiklerin çoğu, hidrojen bağları, lipofilik ve elektrostatik etkileşimler ile enzim aktif bölgelerine etkili bir şekilde yerleşmiştir.

Benzer şekilde, BuChE için yapılan değerlendirmelerde, referans molekül Donepezil (-8,873 kkal/mol) ile karşılaştırıldığında, 43 havuç bileşiği daha iyi bağlanma skorları sergilemiştir. Siyanidin-3-Glukogalaktozid ve Siyanidin-3-(Sinapoil-Ksilosil-Glukozil)-Galaktozid gibi moleküller, BuChE enziminin aktif bölgesine yüksek bağlanma skorları ve güçlü moleküller arası etkileşimlerle bağlanmıştır. Bu bileşikler, hidrojen bağları, π - π etkileşimleri ve lipofilik etkileşimler aracılığıyla enzimin aktif bölgelerine güçlü bağlanma göstermiştir.

Malvidin-3,5-Diglukozid-AChE ve Siyanidin-3-Glukogalaktozid-BuChE kompleksleri için yapılan MD çalışması her iki kompleksin stabil olduğunu ve hidrojen bağı etkileşimlerinin bazılarının tüm simülasyon süresince sabit kaldığını göstermektedir. Bu komplekslerin bağlanma serbest enerjileri ($\Delta G_{MM-GBSA}$) ligantların inhibisyon potansiyelini desteklemektedir. $\Delta G_{MM-GBSA}$ verileri Siyanidin-3-Glukogalaktozid-BuChE kompleksinin Malvidin-3,5-Diglukozid-AChE kompleksine göre daha stabil olduğunu göstermektedir.

Bu bulgular, havuç bitkisi içeriğindeki bileşiklerin AChE ve BuChE inhibitörleri olarak potansiyelini desteklemekte ve bitkisel kaynaklı tedavi alternatiflerinin geliştirilmesine yönelik önemli bilgiler sunmaktadır. Özellikle Malvidin-3,5-Diglukozid ve Siyanidin bileşenlerinin yüksek bağlanma skorları, bu bileşiklerin Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılabilecek potansiyel inhibitörler olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmanın sonuçları, havuç bitkisinin fitokimyasallarının Alzheimer hastalığı tedavisinde yeni, etkili ve düşük yan etkiye sahip tedavi seçeneklerinin araştırılmasında değerli bir kaynak oluşturabilir.



KAYNAKÇA

- Akhood BA, Choudhary S, Tiwari H, Kumar A, Barik MR, Rathor L, et al. Discovery of a New Donepezil-like Acetylcholinesterase Inhibitor for Targeting Alzheimer's Disease: Computational Studies with Biological Validation. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2020;60(10):4717-29.
- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin*, 64(1), 146-148.
- Alzheimer's Association. (2014). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 10(2), 47- 92.
- Alzheimer's Association. (2018). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 14(1), 367- 429.
- Alzheimer's Association. (2020). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 16(1), 391- 460.
- Anand, R., Gill, K. D., Mahdi, A. A. 2014. "Therapeutics Of Alzheimer's Disease: Past, Present And Future", *Neuropharmacology*, 76, 27-50
- Anttila, T., Helkala, E. L., Kivipelto, M. and Hallikainen, M. (2002). Midlife income, occupation, APOE status, and dementia: A population-based study. *Neurology*, 59(6), 887–893.
- Arnaiz E, Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*. 2003; 179: 34-41.
- Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *The Medical clinics of North America*. 2019;103(2):263-93.
- Auld DS, Kornecook TJ, Bastianetto S, Quirion R. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. *Progress in neurobiology*. 2002;68(3):209-45.
- Baig, M.H., Ahmad, K., Rabbani, G., Danishuddin and Choi, I. (2017). Computer Aided Drug Design and its Application to the Development of Potential Drugs for Neurodegenerative Disorders, *Curr Neuropharmacol*, 15.
- Ballard, C., Gauthier, S. Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D. and Jones, E. (2011). Alzheimer's Disease. *Lancet*, 377(9770), 1019-1031.
- Bekris, L. M., Yu, C. E., Bird, T. D. and Tsuang, D. W. (2010). Genetics of Alzheimer disease. *Geriatr Psychiatry Neurol*, 23(4), 213–227.
- Blundell, T. L. (2002). Protein-protein and protein-ligand interactions: the role of structural biology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 3(9), 657-668.

- Bock, J. E. (2016). Ligand-based drug design: principles and applications. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(20), 9274-9291.
- Braak, H. and Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 82(4), 239-259.
- Brion, J. P. (1998). Neurofibrillary tangles in alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 19(3), 629-635.
- Brown, A. C., and Green, L. A. (1998). Carotenoids in health and disease. *Nutrition Reviews*, 56(11), 337-342.
- Butterfield, D. A., Drake, J., Pocernich, C. and Castegna, A. (2001). Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid beta-peptide. *Trends Mol Med*, 7(1), 548-554.
- Cao, G., Alessio, H. M. and Cutler, R. G. (1996). Oxidative stress, antioxidants, and age. *Free Radical Biology and Medicine*, 23(3), 377-381.
- Cataldo JK, Prochaska JJ, Glantz SA. Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;19(2):465-80.
- Chen Z, Digiacoio M, Tu Y, Gu Q, Wang S, Yang X, et al. Discovery of novel rivastigmine-hydroxycinnamic acid hybrids as multi-targeted agents for Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem*. 2017;125:784-92.
- Chen, X. (2017). High-throughput screening in drug discovery: what works and what does not?. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(1), 28-46.
- Chen, X., Guo, C. and Kong, J. (2012). Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research*, 7(5), 376-385.
- Chen, Z. R., Huang, J. B., Yang, S. L. and Hong, F. F. (2022). Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease. *Molecules*, 27(6), 1816.
- Cheung, J., Rudolph, M. J., Burshteyn, F., Cassidy, M. S., Gary, E. N., Love, J., Franklin, M. C. and Height, J. J. (2012). Structures of human acetylcholinesterase in complex with pharmacologically important ligands. *J Med Chem*, 55(22), 10282-10286.
- Colcombe, S. and Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study, *Psychol Sci*, 14(2), 125-130.
- Colović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pašti TD, Bondžić AM, Vasić VM. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr Neuropharmacol*. 2013;11(3):315-35.
- Cramer, C. J. (2013). *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, Wiley.

- Cummings, J. L. (2004). Alzheimer's disease. *J Med*, 351(1), 56-67.
- Dasuri, K. Zhang, L. and Keller, J. N. (2013). Oxidative stress, neurodegeneration, and the balance of protein degradation and protein synthesis. *Free Radic Biol Med*, 62(1), 170-185.
- Deane R, Zlokovic BV. Role of the blood-brain barrier in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Current Alzheimer research*. 2007;4(2):191-7.
- Deardorff WJ, Feen E, Grossberg GT. The Use of Cholinesterase Inhibitors Across All Stages of Alzheimer's Disease. *Drugs and Aging*. 2015;32(7):537-47.
- Dias, R., Azevedo J.D. And Walter F., 2008. Molecular Docking Algorithms. *Current Drug Targets*, 9, 1040-1047.
- Dorey, E. Cang, N. Liu, Q. Y. Yang, Z. and Zhang, W. (2014). Apolipoprotein E, amyloid-beta, and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Neuroscience Bulletin*, 30(2), 317- 330.
- Duke, J.A. (2001). *Handbook of Phytochemical Constituent Grass, Herbs and Other Economic Plants: Herbal Reference Library* (2nd ed.). Routledge. <https://doi.org/10.1201/9780203752623>
- Ekins S, Andreyev S, Ryabov A, Kirillov E, Rakhmatulin EA, Sorokina S, et al. A combined approach to drug metabolism and toxicity assessment. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2006;34(3):495-503.
- Emre, M. (2013). *Nöroloji Temel Kitabı*, Güneş Tıp Kitabevleri, 938, 941- 942, 956-958.
- Evans, D. A., Hebert, L. E., Beckett, L. A., Scherr, P. A., Albert, M. S. and Chown, M. J.(1997). Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Arch Neurol*, 54(11), 1399-1405.
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G. and Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules*, 20(7), 13384-13421.
- Forette, F. Seux, M. L., Staessen, N. A., Thijs, L., Babarskiene, M. R. and Babeanu, S. (2002). The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Archives of Internal Medicine*, 162(18), 2046-2052.
- Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1999;66(2):137-47

- Friedman, J. (2011). Why Is the Nervous System Vulnerable to Oxidative Stress? In: Gadoth N, Göbel H. H. (eds), *Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology*, Humana Press, 19-27.
- Friesner, R. A. (2004). Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. method and assessment of docking accuracy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(7), 1739-1749.
- G M, B M, Ss V, A N, T H. Computational Drug Design and Molecular Dynamic Studies-A Review. *International Journal of Biomedical Data Mining*. 2017;06.
- Goedert M, Spillantini MG, Crowther RA. Tau proteins and neurofibrillary degeneration. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 1991;1(4):279-86.
- Goodman, L. S. and Gilman, A. G. (1996). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill.
- Guner, O.F., 2000. *Pharmacophore Perception, Development, And Use In Drug Design*. La Jolla, Calif: International University Line, 5, 987-989.
- Gurvit, H., Emre, M., Tinaz, S., Bilgic, B., Hanagasi, H., Sahin, H. and Gurol, E. (2008). The prevalence of dementia in an urban turkish population. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 23(1), 67-76.
- Gürvit, H. (2004). Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıkları, Demans Sendromu, *Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer Dışı Demanslar*, Nobel Matbaacılık, Öge A. E (Ed.), 367-415.
- Harborne, J. B. and Williams, C. A. (2000). Anthocyanins and other flavonoids. *Natural Product Reports*, 17(3), 254-272.
- Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in pharmacological sciences*. 1991;12(10):383-8.
- Hardy, J. and Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184-185.
- Haskell, M. J. (1999). Beta-carotene and vitamin a. *American Journal of Clinical Nutrition*, 70(3), 401-409.
- Heim, K. E., Tagliaferro, A. R., and Bobilya, D. J. (2002). Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism, and health effects. *Nutrition Research*, 23(8), 1101-1126.
- Hulley, S. B., Furberg, C. D. Gurland, B. McDonald, R. and Perry, H. M. (1985). Systolic hypertension in the elderly program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone. *Am J Cardiol*, 56(15), 913-920.
- Imam, S. S. and Gilani, S. J. (2017). *Computer Aided Drug Design: A Novel Loom To Drug Discovery*.

- Iwatsubo, T., Odaka, A., Suzuki, N., Mizusawa, H., Nukina, N. and Ihara, Y. (1994). Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *Neuron*, 13(1), 45-53.
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Fröelich, L. and Salloway, S. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535-562.
- Jiang, X., Sun, J., Bai, W. (2020). Anthocyanins in Food. In: Xiao, J., Sarker, S., Asakawa, Y. (eds) *Handbook of Dietary Phytochemicals*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1745-3_13-1
- Jiang, Y. (2020). Artificial intelligence in drug discovery: a review. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(23), 13461-13482.
- Jones, G. (1997). Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *Journal of Molecular Biology*, 267(3), 727-748.
- Jorgensen, W.L., 1991. Rusting Of The Lock And Key Model For Protein-Ligand Binding. *Science*, 254, 954-5.
- Jung, M. Y., Sato, Y., and Noda, S. (2006). Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Journal of Pharmacological Sciences*, 101(3), 201-209.
- Kapetanovic IM. Computer-aided drug discovery and development (CADD): in silico-chemico-biological approach. *Chem Biol Interact*. 2008;171(2):165-76.
- Karplus, M., and McCammon, J. A. (2002). Molecular dynamics simulations of biomolecules. *Nature Structural Biology*, 9(9), 646-652.
- Katsouya, H., Takamiya, M., and Nakamura, Y. (2000). Effects of beta-carotene on age-related macular degeneration. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 11(8), 394-398.
- Katzman, R. (1990). Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 322(13), 784-788.
- Koehler, L. (2016). Structural insights into protein function from X-ray crystallography and NMR spectroscopy. *Current Opinion in Structural Biology*, 41(1), 14-22.
- Kuhn, L. C., Watson, G. A., and Tamer, G. J. (2001). Dietary beta-carotene and lung cancer risk. *American Journal of Clinical Nutrition*, 73(1), 207-215.
- Kumar, S. and Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Scientific World Journal*, 1(1), 1-16.
- Lane R, Potkin S, Enz A. Targeting Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *The international journal of neuropsychopharmacology / official*

scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP). 2006;9:101-24.

- Langenheim, J. H. (1994). Plant Resins: Chemistry, Evolution, Ecology, and Ethnobotany. Harvard University Press.
- Laskowski, R. A. (2005). Protein probing with structural bioinformatics tools. *Current Opinion in Structural Biology*, 15(3), 367-374.
- Launer, L. J., Andersen, K., Dewey, M. E., Ltenneur, L. and Ott, A. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM incidence research group and work groups. european studies of dementia. *Neurology*, 52(1), 78-84.
- Lengauer, T. And Rarey, M., 1996. Computational Methods For Biomolecular Docking. *Current Opinion In Chemical Biology*, 6(3), 402-406.
- Li Q, Yang H, Chen Y, Sun H. Recent progress in the identification of selective butyrylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;132:294-309.
- Li, X. (2021). Advancements in ligand-based drug design: current trends and future directions. *Current Medicinal Chemistry*, 28(10), 1980-2002.
- Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., Hebert, R., Helliwell, B., Hill, G. B. and McDowell, I. (2002). Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the canadian study of health and aging. *Am J Epidemiol*, 156(5), 445-453.
- Liu, C. C., Liu, C. C., Kanekiyo, T., Xu, H. and Bu, G. (2013). Apolipoprotein e and alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*, 9(2), 106-118.
- Liu, R. H. (2004). Potential Synergy of Phytochemicals in Cancer Prevention. *Journal of Nutrition*, 134(12), 3479-3485.
- Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*. 2019;179(2):312-39.
- Lopez, J. A. S., González, H. M. and Léger, G. C. (2019). Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol*, 167(3), 231-255.
- Lott IT, Head E. Alzheimer disease and Down syndrome: factors in pathogenesis. *Neurobiology of aging*. 2005;26(3):383-9.
- Lu T, Liu Y, Liu Y, Chen H, Han C, Feng X, et al. Discovery, biological evaluation and molecular dynamic simulations of butyrylcholinesterase inhibitors through structure-based pharmacophore virtual screening. *Future Medicinal Chemistry*. 2021;13(9):769-84.

- Macklin LJ, Schwans JP. Synthesis, biochemical evaluation, and molecular modeling of organophosphate-coumarin hybrids as potent and selective butyrylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic and medicinal chemistry letters*. 2020;30(13):127213.
- Manyevitch, R., Protas, M., Scarpiello, S., Deliso, M., Bass, B., Nanajian, A., Chang, M., Thompson, S. M., Khoury, N., Gonnella, R., Trotz, M., Moore, D. B., Harms, E., Perry, G., Clunes, L., Ortiz, A., Friedrich, J. and Murray, O.(2018). Evaluation of metabolic and synaptic dysfunction hypotheses of Alzheimer's Disease (AD): A meta-analysis of CSF markers. *Current Alzheimer Research*, 15(2), 164-181.
- Markesbery WR. Oxidative Stress Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 1997;23(1):134-47.
- Martorana A, Esposito Z, Koch G. Beyond the cholinergic hypothesis: do current drugs work in Alzheimer's disease? *CNS neuroscience and therapeutics*. 2010;16(4):235-45.
- Marucci G, Buccioni M, Ben DD, Lambertucci C, Volpini R, Amenta F. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2020:108352
- Matthews KA, Xu W, Gaglioti AH, Holt JB, Croft JB, Mack D, et al. Racial and ethnic estimates of Alzheimer's disease and related dementias in the United States (2015–2060) in adults aged ≥ 65 years. *Alzheimer's and Dementia*. 2019;15(1):17-24.
- Mavromoustakos, T. (2011). Methodologies and applied strategies in the rational drug design. *Current medicinal chemistry*, 18(17), 2516.
- McDowell, I., Xi, G., Lindsay, J. and Tierney, M. (2007). Mapping the connections between education and dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*, 29(2), 127–141.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. and Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of alzheimer's disease: report of the nincds-adrda work group under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
- Mishra N, Mandal P, Das S. ALZHEIMER'S DISEASE: FACTS AND FINDINGS. *International Journal of Advanced Research*. 2017;5:2386-441.
- Morris, G. M. (2009). AutoDock4 and autodocktools4: automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785-2791.
- Mortensen, E. L. and Hogg, P. A. (2001). Gender difference in the association between APOE genotype and age-related cognitive decline. *Neurology*, 57(1), 89-95.

- Mudher A, Lovestone S. Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands? *Trends in neurosciences*. 2002;25(1):22-6.
- Myshkin E, Brennan R, Khasanova T, Sitnik T, Serebriyskaya T, Litvinova E, et al. Prediction of Organ Toxicity Endpoints by QSAR Modeling Based on Precise Chemical-Histopathology Annotations. *Chemical Biology and Drug Design*. 2012;80(3):406-16.
- Nistor M, Don M, Parekh M, Sarsoza F, Goodus M, Lopez GE, et al. Alpha and beta-secretase activity as a function of age and beta-amyloid in Down syndrome and normal brain. *Neurobiology of aging*. 2007;28(10):1493-506.
- Orhan IE, Jedrejek D, Senol FS, Salmas RE, Durdagi S, Kowalska I, et al. Molecular modeling and in vitro approaches towards cholinesterase inhibitory effect of some natural xanthohumol, naringenin, and acyl phloroglucinol derivatives. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2018;42:25-33.
- Özkay, Ü. D., Öztürk, Y. ve Can, Ö. (2011). Yaşlanan dünyanın hastalığı: alzheimer hastalığı. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 18(1), 35-42.
- Öztürk, G. B. ve Karan, M. A. (2009). Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi. *Klinik gelişim*, 22(3), 36-45.
- Pascoini AL, Federico LB, Arêas ALF, Verde BA, Freitas PG, Camps I. In silico development of new acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of biomolecularstructure and dynamics*. 2019;37(4):1007-21.
- Pathak RK, Baunthiyal M, Shukla R, Pandey D, Taj G, Kumar A. In Silico Identification of Mimicking Molecules as Defense Inducers Triggering Jasmonic Acid Mediated Immunity against Alternaria Blight Disease in Brassica Species. *Frontiers in Plant Science*. 2017;8(609).
- Pathak RK, Gupta A, Shukla R, Baunthiyal M. Identification of new druglike compounds from millets as Xanthine oxidoreductase inhibitors for treatment of Hyperuricemia: A molecular docking and simulation study. *Computational biology and chemistry*. 2018;76:32-41.
- Payami, H. (1996). Gender difference in apolipoprotein E-associated risk for familial Alzheimer disease: a possible clue to the higher incidence of Alzheimer disease in women. *Am J Hum Genet*, 58(1). 803–811.
- Peters, R., Beckett, N., Forette, F., Tuomilehto, J., Clarke, R. and Ritchie, C. (2008). Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *The Lancet Neurology*, 7(8), 683-689.
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H. and Pan, K. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*; 75(1), 889-897.

- Prince, M. J.(2015). World Alzheimer Report: The Global Impact Of Dementia: An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends. Published by Alzheimer's Disease International.
- Pullaiah, T. (Ed.). (2023). Phytochemical Composition and Pharmacy of Medicinal Plants: 2-volume set (1st ed.). Apple Academic Press. <https://doi.org/10.1201/9781003390497>
- Raber, J., Huang, Y. and Ashford, J. W. (2004). ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. *Neurobiol Aging*, 25(5), 641–650.
- Reddy, M. R. (2015). Ligand-Based drug design: a review. *Medicinal Chemistry Research*, 24(12), 5487-5502.
- Reddy, M. R. (2015). Structure-based drug design: principles and applications. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(5), 2228-2247.
- Roe, C. M., Xiong, C., Miller, J. P. and Morris, J. C. (2007). Education and Alzheimer disease without dementia: Support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology*, 68(3), 223-228.
- Rosenberry, T. L., Brazzolotto, X., Macdonald, I. R., Et Al. 2017. “Comparison Of The Binding Of Reversible Inhibitors To Human Butyrylcholinesterase And Acetylcholinesterase: A Crystallographic, Kinetic And Colorimetric Study”, *Molecules*, 22, 2098, 1-21.7
- Sahin K, Zengin Kurt B, Sonmez F, Durdagi S. Novel AChE and BuChE inhibitors using combined virtual screening, text mining and in vitro binding assays. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2020;38(11):3342-58.
- Saumier D, Chertkow H. Semantic memory. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2002;2(6):516-22.
- Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D., George-Hyslop, P. H., Pericak-Vance, M. A. and Joo, S. H. (1993). Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43(8), 1467–1472.
- Scarmeas, N., Stern, Y., Mayeux, R., Manly, J. J., Schupf, N. and Luchsinger, J. A. (2009). Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 66(2), 216-225.
- Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007;69(24):2197-204.
- Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*. 2009;66(2):200-8.

- Schrodinger, R. (2016). Prime, LLC.
- Schrodinger, R. (2018a). Induced Fit Docking protocol, Glide.
- Schrodinger, R. (2018a). Maestro, LLC.
- Schrodinger, R. (2018b). Protein Preparation Wizard, Epik.
- Schrödinger, R. (2019) Schrödinger Release 2019-4, Glide. LLC.
- Schwab, E. D. P., Queiroz, R., Fiebrantz, A. K. B., Bastos, M., Bonini, J. S. and Silva, W. C. F. N. D. (2022). Hypothesis on ontogenesis and pathophysiology of Alzheimer's disease. *Einstein*, 20(1), 1-12.
- Selkoe, D. J. (1991). The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 12(3), 199-209.
- Selkoe, D. J. (2011). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological Reviews*, 81(2), 741-766.
- Šerý, O., Povova, J., Míšek, I., Pešák, L. and Janout, V. (2013). Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia Neuropathologica*, 51(1), 1-9.
- Shekhar C. In silico pharmacology: computer-aided methods could transform drug development. *Chemistry and biology*. 2008;15(5):413-4.
- Sinyor B, Mineo J, Ochner C. Alzheimer's Disease, Inflammation, and the Role of Antioxidants. *J Alzheimers Dis Rep*. 2020;4(1):175-83.
- Smith AR, Mill J, Lunnon K. The molecular etiology of Alzheimer's disease. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2020;30(5):964-5.
- Smith, A. D., Smith, S. M., de Jager, C. A., Whitbread, P., Johnston, C. and Agacinski, G. (2010). Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated, brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PloS one*, 5(9), 1-10.
- Son, Y., Kim, S., Chung, H. T. and Pae, H. O. (2013). Reactive oxygen species in the activation of MAP kinases. *Methods in Enzymology*, 528(1), 27-48.
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20(2), 112–117
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 11(11), 1006–1012.
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D. and Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*, 271(13), 1004–1010.

- Stomrud, E., Hansson, O., Blennow, K., Minthon, L. and Londos, E. (2007). Cerebrospinal fluid biomarkers predict decline in subjective cognitive function over 3 years in healthy elderly. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 24(2), 118-124.
- Surabhi, S. Singh, B. K. (2018). Computer aided drug design: an overview. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(1), 504-519.
- Sussman JL, Silman I. Computational studies on cholinesterases: Strengthening our understanding of the integration of structure, dynamics and function. *Neuropharmacology*. 2020;179:108265.
- Thiriou, E. And Monard, G., 2009. Combining A Genetic Algorithm With A Linear Scaling Semiempirical Method For Protein-Ligand Docking. *Journal Of Molecular Structure: Theochem*, 898, 31-41.
- Thompson P, Wright D, Counsell C, Zajicek J. Statistical analysis, trial design and duration in Alzheimer's disease clinical trials: A review. *International psychogeriatrics / IPA*. 2011;24:689-97.
- Tomiya, T., Nagata, T., Shimada, H., Teraoka, R., Fukushima, A. and Kanemitsu, H., (2008). A new amyloid beta variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. *Ann Neurol*, 63(3), 377-387.
- Tulving E. *Precis of Elements of episodic memory*. Behavioral and Brain Sciences. 2010;7(2):223-38.
- Ullman MT. Contributions of memory circuits to language: the declarative/procedural model. *Cognition*. 2004;92(1):231-70.
- URL-1, (2024). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (10 Temmuz 2024).
- Van Duijn, C. M., Clayton, D., Chandra, V., Fratiglioni, L., Graves, A. B. and Heyman, A. (1991). Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative reanalysis of case-control studies. *Int J Epidemiol*, 20(2), 13-20.
- Verbon, E. H., Post, J. A. and Boonstra, J. (2012). The influence of reactive oxygen species on cell cycle progression in mammalian cells. *Gene*, 511(1), 1-6.
- Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia. How to move forward? 2009;72(4):368-74.
- Wilson, G. and Lill, M. (2011). Integrating structure-based and ligand-based approaches for computational drug design. *Future medicinal chemistry*, 3(1), 735-750.
- Wilson, R. S., Bennett, D. A., Bienias, J. L., Mendes de Leon, C. F. and Evans, D. A. (2003). Cognitive activity and cognitive decline in a biracial community population, *Neurology*, 61(6), 812-816.

- Xiang, M., Cao, Y., Fan, W., Chen, L. and Mo, Y. (2012). Computer-aided drug design: lead discovery and optimization. *Combinatorial chemistry and high throughput screening*, 15(4), 328-337.
- Xiao, Jianbo & Sarker, Satyajit & Asakawa, Yoshinori. (2021). Handbook of Dietary Phytochemicals. 10.1007/978-981-15-4148-3.
- Yaari, R. and Corey-Bloom, J. (2007). Alzheimer's disease. *Semin Neurol*, 27(1), 32-41.
- Yang HD, Kim DH, Lee SB, Young LD. History of Alzheimer's Disease. *Dement Neurocogn Disord*. 2016;15(4):115-21.
- Zeng H, Wu X. Alzheimer's disease drug development based on Computer Aided Drug Design. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;121:851-63.
- Zhang S. Computer-aided drug discovery and development. *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ). 2011;716:23-38.
- Zhang, X. X., Tian, Y., Wang, Z. T., Ma, H. Y., Tan, L. and Yu, J. T. (2021). The epidemiology of alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *J Prev Alzheimer's Dis*, 8(3), 313–321.

EKLER

Ek Tablo 1. Çalışılan tüm moleküllerin AChE enzim aktif bölgesine Kenetlenme skoru ve bu skora önemli katkılar (kcal/mol)

Bileşik İsmi	Docking Score	XP HBond	XP Lipophilic	XP Electro	IFD Score
Malvidin-3,5-Diglukozid	-23,39	-9,49	-5,05	-2,00	-1025,63
Siyanidin-3,5-Digalaktozid	-23,13	-7,84	-5,61	-2,00	-1023,05
Siyanidin-3-O-Beta-D-Glukozid	-21,79	-6,67	-4,35	-2,00	-1020,11
Siyanidin-3-Glukogalaktozid	-21,27	-12,29	-5,35	-2,00	-1024,82
Luteolin-7-O-(6'-O-Malonil)-Beta-D-Diglukozid	-21,24	-9,29	-5,82	-2,00	-1030,23
Luteolin-7-O-Beta-Rutinosid	-20,59	-10,61	-4,30	-2,00	-1028,68
Apigenin-4'-O-Beta-D-Glukozid	-20,18	-8,42	-6,02	-2,00	-1032,47
Umbelliferoze	-20,08	-13,14	-4,40	-2,00	-1018,36
Luteolin-7-O-Beta-D-Glukozid	-19,84	-10,84	-4,84	-2,00	-1034,94
Apigenin-7-O-Beta-D-Rutinosid	-19,82	-8,23	-6,54	-1,58	-1032,89
Siyanidin-3-(Sinapoil-Ksilosil-Glukozil)-Galaktozid - 2d	-19,78	-10,80	-5,91	-2,00	-1021,00
Termopsosit	-18,47	-8,13	-5,63	-2,00	-1023,08
Siyanidin-3-Galaktozid	-18,38	-4,50	-4,50	-1,85	-1016,82
Luteolin-7-O-Beta-D-Diglukozid	-18,28	-8,65	-4,97	-2,00	-1021,42
Apigenin-7-O-Beta-D-Glukozid	-17,72	-8,45	-5,83	-1,95	-1025,62
İzokersetin	-17,07	-9,39	-4,05	-1,88	-1023,86
Luteolin-7-O-Beta-Glukuronid	-17,00	-7,78	-4,43	-2,00	-1028,67
Donepezil	-16,62				
İzoklorojenik-Asit	-16,41	-7,91	-3,65	-2,00	-1028,84
Daukosterol	-16,41	-4,06	-8,65	-1,11	-1027,19
Luteolin	-16,40	-5,79	-5,09	-1,45	-1023,03
Astragalin	-16,01	-7,21	-4,41	-2,00	-1012,28
Maltoz	-15,98	-11,19	-2,43	-2,00	-1023,67
Mirisetin	-15,43	-6,38	-4,45	-1,94	-1018,53
Kafeik-Asit-4-O-Beta-D-Glukozid	-15,31	-7,63	-3,72	-2,00	-1025,11
Kuersetin	-14,77	-6,29	-3,81	-1,93	-1021,37
Ferulik-Asit-O-Beta-D-Glukozid	-14,58	-6,66	-3,65	-2,00	-1025,04
Kafeoilkinik-Asit	-14,10	-5,95	-3,57	-1,40	-1019,54
Sakuranetin	-14,07	-3,17	-5,59	-0,95	-1020,22
Kampesterol	-13,95	-1,33	-9,40	-0,57	-1024,82
Fitosteroller	-13,88	-1,89	-8,70	-0,67	-1025,35
P-Kumarik-Asit-O-Beta-D-Glukozid	-13,82	-5,49	-3,66	-1,95	-1022,67

Ek Tablo 1 (Devam). Çalışılan tüm moleküllerin AChE enzim aktif bölgesine Kenetlenme skoru ve bu skora önemli katkılar (kcal/mol)

Bileşik İsmi	Docking Score	XP HBond	XP Lipophilic	XP Electro	IFD Score
Kaempferol	-13,28	-3,80	-4,95	-1,55	-1013,99
Zosimin	-13,22	-1,77	-6,89	-0,74	-1021,55
6-Hidroksi-Mellein	-13,06	-4,10	-3,25	-0,88	-1021,01
Apigenin	-12,97	-3,71	-5,08	-1,12	-1018,83
Krizin	-12,81	-3,09	-5,01	-0,68	-1020,84
Neoksantin	-12,71	-1,75	-8,74	-0,75	-1027,99
Diosgenin	-12,67	-1,33	-7,93	-0,52	-1018,00
4-(Beta-D-Glukopiranosiloksi)-Benzoik-Asit	-12,44	-5,42	-3,20	-1,37	-1017,87
Rivastigmin	-12,27				
Kuersitrin	-12,16	-5,90	-3,53	-2,00	-999,48
Arabinosid	-12,09	-6,28	-1,39	-2,00	-1022,55
Oksipeucedanin	-11,77	-0,98	-6,53	-0,34	-1021,72
Fillokinon	-11,75	-1,21	-6,87	-0,46	-1027,36
6-Metoksi-Mellein	-11,45	-3,62	-2,78	-1,21	-1020,10
Lupeol	-11,32	-0,58	-7,78	-0,23	-1015,98
Eskületin	-11,23	-2,67	-3,18	-0,85	-1013,15
6-(Gama,Gama-Dimetil-Alil-Amino)-Pürin	-11,18	-3,37	-2,76	-1,02	-1018,45
Alfa-Amirin	-11,11	-0,70	-7,44	-0,20	-1018,91
5,7-Dihidroksi-2-Metil-Kromon	-11,01	-4,47	-3,15	-1,99	-1019,69
Heraclenin	-11,00	-1,33	-6,36	-0,40	-1018,07
Asetil-Kolin	-10,91	-1,33	-2,40	-0,88	-1013,81
Osthol	-10,87	-1,02	-5,55	-0,35	-1017,51
D-Glikoz	-10,86	-6,60	-1,57	-2,00	-1006,01
Öjenin	-10,62	-3,53	-3,62	-0,87	-1018,57
Fumaraz	-10,44	-1,85	-5,45	-0,75	-1009,66
Daucol	-10,29	-1,28	-4,83	-0,33	-1015,46
Kafeik-Asit	-10,25	-4,44	-2,45	-1,47	-1009,35
Taraksasterol	-10,18	-0,70	-6,33	-0,37	-1017,71
Kinik-Asit	-10,15	-5,90	-1,90	-1,85	-1004,90
Fitoen - 2d	-10,04	0,00	-8,95	-0,08	-1033,12
Skopoletin	-10,00	-3,14	-3,58	-0,69	-1014,10
Akorenon	-9,99	-0,68	-4,55	-0,21	-1009,37
N-Metil-Benzilamin	-9,98	0,00	-3,11	-0,44	-1008,25
İzopipinellin	-9,94	-1,19	-5,22	-0,32	-1018,24
Umbelliferon	-9,93	-1,89	-3,33	-0,82	-1016,53
Mannoz	-9,79	-6,04	-1,44	-1,85	-1017,75
Beta-Amirin	-9,78	-0,70	-6,24	-0,26	-1007,20
Ksanthotoksin	-9,70	-1,31	-4,84	-0,34	-1018,36

Ek Tablo 1 (Devam). Çalışılan tüm moleküllerin AChE enzim aktif bölgesine Kenetlenme skoru ve bu skora önemli katkılar (kcal/mol)

Bileşik İsmi	Docking Score	XP HBond	XP Lipophilic	XP Electro	IFD Score
Karyofilen-Oksit	-9,64	-0,70	-4,60	-0,13	-1005,64
Vit-B-6	-9,61	-2,99	-2,29	-1,31	-1006,23
Galantamin	-9,55				
Falkarindiol	-9,52	-2,45	-5,16	-1,17	-1024,81
Fitin -2d	-9,51	-10,02	-1,87	-2,00	-1018,27
Ksilitol	-9,45	-7,13	-0,91	-2,00	-1013,37
Fitofluen - 2d	-9,44	0,00	-7,27	-0,08	-1032,06
Psoralen	-9,42	-0,61	-4,58	-0,13	-1012,10
Beta-İyonon	-9,41	-1,11	-3,88	-0,35	-1016,91
4-Hidroksi-Prolin	-9,39	-1,33	-1,69	-0,85	-1014,74
5-Metoksi-Psoralen	-9,37	-1,33	-4,41	-0,44	-1017,47
Arakik-Asit - 2d	-9,35	-0,56	-6,56	-0,37	-1024,98
Ferulik-Asit	-9,34	-3,18	-3,26	-0,97	-1012,14
Dehidroaskorbik-Asit	-9,33	-4,28	-1,38	-1,44	-1003,89
N-Metil-Fenetilamin	-9,24	0,00	-3,31	-0,28	-1016,73
Alfa-İyonon	-9,23	-0,70	-4,10	-0,22	-1015,76
Karotatoksin	-9,20	-2,80	-4,71	-1,33	-1021,99
Karotol	-9,12	-0,59	-4,35	-0,18	-1008,08
Vanillik-Asit	-9,06	-3,58	-2,32	-1,08	-1005,95
Kumarin	-9,04	-1,04	-3,55	-0,26	-1012,78
Öjenol	-8,94	-2,66	-2,77	-0,52	-1015,77
Daucic-Asit	-8,90	-3,63	-1,87	-1,39	-999,44
Gama-Muurolen	-8,76	0,00	-5,57	0,01	-1011,65
Bornil-Asetat	-8,73	-0,70	-4,09	-0,16	-1014,04
Karvon	-8,72	-0,70	-3,67	-0,26	-1013,77
Krosetin	-8,71	-0,70	-4,91	-0,41	-1021,33
Terpineol-Asetat	-8,58	-1,85	-4,12	-0,49	-1014,71
Küminaldehit	-8,58	-1,02	-2,99	-0,19	-1005,95
Pipekolik-Asit	-8,56	-0,35	-2,29	-0,38	-1003,20
Falkarinol	-8,52	-1,12	-6,28	-0,42	-1018,12
Nopol	-8,50	-1,33	-3,72	-0,72	-1017,41
Borneol	-8,49	-1,17	-2,99	-0,37	-1005,00
Geranil-Aseton	-8,45	-0,70	-4,25	-0,31	-1017,82
N-Heptakosan - 2d	-8,45	0,00	-6,82	0,05	-1028,64
Karota-1,4-Beta-Oksit	-8,41	0,00	-5,22	0,01	-1017,03
Miristikin	-8,41	-1,26	-3,81	-0,18	-1018,30
Alfa-Gurjunene	-8,39	0,00	-5,21	0,02	-1013,41
Geranil-İzobutirat	-8,31	-0,69	-5,11	-0,19	-1018,70
Beta-Selinen	-8,31	0,00	-5,32	0,04	-1016,96
Kafur	-8,29	-1,28	-2,45	-0,37	-1005,65

Ek Tablo 1 (Devam). Çalışılan tüm moleküllerin AChE enzim aktif bölgesine Kenetlenme skoru ve bu skora önemli katkılar (kcal/mol)

Bileşik İsmi	Docking Score	XP HBond	XP Lipophilic	XP Electro	IFD Score
Petroselinik Asit	-8,28	-1,37	-5,65	-0,61	-1020,62
Putresin	-8,28	-0,87	-1,39	-1,24	-1010,17
Beta-Element	-8,27	0,00	-5,60	0,03	-1011,14
Gama-Linolenik Asit	-8,26	-1,35	-5,13	-0,79	-1020,14
Beta-Karyofilen	-8,22	0,00	-5,06	0,04	-1008,42
Beta-Bisabolen	-8,18	0,00	-5,67	0,02	-1017,85
Geranil 2-Metilbütirat	-8,16	-0,70	-4,71	-0,16	-1017,23
Gama-Dekanolakton	-8,13	-0,70	-3,67	-0,19	-1009,85
Alfa-Bergamoten	-8,08	0,00	-5,40	0,02	-1018,07
Daucene	-8,06	0,00	-4,87	0,01	-1009,06
Benzil-Amin	-8,04	0,00	-2,70	-0,40	-1008,00
Alfa-Linolenik Asit	-8,00	-1,11	-5,41	-0,69	-1020,55
Cis-Gama-Bisabolen	-7,97	0,00	-5,30	0,03	-1016,93
Geranil-Asetat	-7,94	-1,02	-4,27	-0,14	-1018,59
Bergamoten	-7,89	0,00	-5,17	-0,02	-1014,84
P-Hidroksi-Benzoik Asit	-7,82	-1,98	-2,36	-0,37	-1003,10
Cis-Beta-Bergamoten	-7,79	0,00	-5,15	0,05	-1014,51
P-Kumarik Asit	-7,74	-1,98	-2,39	-0,94	-1002,12
Alfa-Kurkumen	-7,71	0,00	-5,16	-0,04	-1013,89
Geraniol	-7,68	-1,00	-3,31	-0,40	-1013,75
P-Vinil-Guaiakol	-7,66	-2,85	-2,29	-0,60	-1014,79
Gentisik Asit	-7,65	-4,02	-1,43	-1,46	-999,75
İyonon	-7,64	0,00	-4,46	0,02	-1009,23
Betain	-7,63	-0,35	-1,24	-0,41	-996,55
Bifenil	-7,60	0,00	-4,63	-0,03	-1011,21
Geranil-Format	-7,58	-1,06	-3,84	-0,34	-1018,05
Alfa-Terpineol	-7,55	-0,70	-3,58	-0,21	-1017,86
N-Oktakosan - 2d	-7,48	0,00	-6,14	0,03	-1020,79
Pirolidin	-7,42	0,00	-1,81	-0,47	-995,87
Delta-3-Karen	-7,33	0,00	-4,20	0,02	-997,84
Terpinen-4-Ol	-7,32	-1,28	-3,01	-0,72	-1016,20
Terpinolen	-7,30	0,00	-4,11	0,01	-1013,69
Kamfen	-7,27	0,00	-4,08	0,01	-1003,35
N-Metil-Anilin	-7,25	-0,70	-2,86	-0,19	-1009,92
Alfa-Tujen	-7,22	0,00	-4,05	0,04	-1006,07
Elemisin	-7,17	-1,21	-3,69	-0,29	-1013,03
Alfa-Felandren	-7,11	0,00	-3,87	-0,03	-1008,34
P-Simen-8-Ol	-7,10	-1,18	-3,32	-0,30	-1015,19
Linalol	-7,08	-0,70	-3,91	-0,24	-1014,78
Asaraldehit	-7,07	-1,30	-3,48	-0,44	-1014,49

Ek Tablo 1 (Devam). Çalışılan tüm moleküllerin AChE enzim aktif bölgesine Kenetlenme skoru ve bu skora önemli katkılar (kcal/mol)

Bileşik İsmi	Docking Score	XP HBond	XP Lipophilic	XP Electro	IFD Score
Beta-Phellandrene	-7,01	0,00	-3,88	0,01	-1005,78
Citronellyl-Asetat	-6,97	-1,26	-4,33	-0,37	-1011,65
Gamma-Terpinen	-6,96	0,00	-3,74	-0,02	-1006,96
Mevalonik-Asit	-6,91	-4,12	-1,54	-1,25	-1002,19
Sabinen	-6,86	0,00	-3,67	0,01	-1007,11
Alfa-Terpinen	-6,86	0,00	-3,66	0,00	-1008,39
Dipenten	-6,86	0,00	-4,00	0,01	-1007,92
Sitral	-6,79	-0,70	-2,50	-0,11	-1010,84
Asarone	-6,78	-0,94	-3,90	-0,21	-1018,57
Alfa-Pinen	-6,77	0,00	-3,63	-0,04	-1004,49
Azulen	-6,72	0,00	-3,57	0,04	-1006,80
Sinnamik-Asit	-6,64	-0,97	-2,77	-0,29	-1000,35
4-Metil-İzo-Propenil-Benzen	-6,58	0,00	-3,61	-0,11	-1015,95
Beta-Pinen	-6,55	0,00	-3,43	-0,01	-1007,25
P-Simen	-6,50	0,00	-3,53	0,02	-1004,87
Non-2-En-1-Al	-6,44	-1,33	-3,42	-0,59	-1007,62
Toluiden-M	-6,43	-1,09	-2,93	-0,12	-1011,03
Beta-Farnesene	-6,35	0,00	-5,52	0,01	-1017,22
2-Oktanon	-6,32	-0,70	-2,92	-0,26	-1007,08
Toluid ne-P	-6,32	-1,13	-2,71	-0,18	-1011,49
Oktan-1-Al	-6,30	-0,66	-2,98	-0,15	-1004,25
Nonan-1-Al	-6,25	-0,72	-2,90	-0,27	-1001,20
İzositrik Asit	-6,24	-2,69	-1,47	-1,46	-994,93
Tetradekenoik Asit	-6,09	-0,69	-5,07	-0,25	-1015,38
Toluiden-O	-5,83	-0,70	-2,67	-0,15	-1007,52
Heptan-1-Al	-5,81	-0,70	-2,65	-0,25	-1002,46
Mirsen	-5,68	0,00	-3,99	0,03	-1014,13
Malik Asit	-5,47	-2,92	-0,84	-0,96	-992,82
Etil-Amin	-5,45	0,00	-0,98	-0,48	-994,66
Etil-Metil-Amin	-5,39	0,00	-1,32	-0,34	-992,00
Miristoleik Asit	-5,38	-0,35	-4,12	-0,23	-1008,39
Anilin	-5,33	-0,62	-2,30	-0,42	-1008,41
Kaprik Asit	-4,95	-0,68	-3,53	-0,30	-1005,17
Dec-2-En-1-Al	-4,71	-1,00	-3,64	-0,61	-1011,31
Alfa-Keto-Glutarik Asit	-4,58	-2,05	-0,86	-1,04	-990,66
Metil-Amin	-4,42	0,00	-0,51	-0,40	-1000,43
Dodekan-1-Al	-4,35	0,00	-4,45	0,00	-1011,41
Tiglik Asit	-3,96	-0,61	-1,67	-0,29	-993,25
İzobütirik Asit	-3,51	-0,70	-1,31	-0,41	-989,08

Ek Tablo 1 (Devam). Çalışılan tüm moleküllerin AChE enzim aktif bölgesine Kenetlenme skoru ve bu skora önemli katkılar (kcal/mol)

Bileşik İsmi	Docking Score	XP HBond	XP Lipophilic	XP Electro	IFD Score
Fumarik Asit	-3,17	-1,35	-1,00	-0,67	-992,78
Oksalik Asit	-3,15	-1,50	-0,04	-1,25	-989,07
İzopren	-3,13	0,00	-2,02	-0,03	-1001,07
Formik Asit	-2,01	-0,70	-0,12	-0,49	-987,65

Ek Tablo 2. Çalışılan tüm moleküllerin BuChE enzim aktif bölgesine Kenetlenme skoru ve bu skora önemli katkılar (kcal/mol)

Bileşik İsmi	Docking Score	XP HBond	XP Lipophilic	XP Electro	IFD Score
Siyanidin-3-Glukogalaktozid	-20,77	-8,78	-6,87	-2,00	-1019,31
Siyanidin-3-(Sinapoil-Ksilosil-Glukozil)-Galaktozid	-19,87	-9,89	-7,48	-2,00	-1021,78
Malvidin-3,5-Diglukozid	-17,61	-6,88	-5,36	-2,00	-1010,92
Siyanidin-3-Galaktozid	-17,55	-5,58	-4,95	-2,00	-1013,06
Siyanidin-3-O-Beta-D-Glukozid	-17,45	-8,60	-4,83	-2,00	-1012,38
Siyanidin-3,5-Digalaktozid	-17,00	-8,51	-4,67	-2,00	-1010,38
Luteolin-7-O-Beta-Rutinosid	-16,13	-7,04	-6,62	-2,00	-1006,20
İzokersetin	-15,67	-6,26	-5,60	-2,00	-1007,54
Astragalin	-14,45	-5,40	-5,98	-2,00	-1004,85
Apigenin-7-O-Beta-D-Glukozid	-14,32	-5,89	-5,71	-2,00	-1003,81
Umbelliferoze	-14,12	-8,29	-3,68	-2,00	-1004,81
Kaempferol-3-O-Beta-D-Glukozid	-14,06	-6,17	-3,97	-2,00	-1002,14
Luteolin-7-O-(6'-O-Malonil)-Beta-D-Diglukozid	-14,05	-6,49	-5,23	-1,80	-1007,30
Kafeoilkinik-Asit d	-13,73	-6,96	-4,09	-1,98	-1006,47
Apigenin-7-O-Beta-D-Rutinosid	-13,68	-5,42	-6,12	-1,87	-1009,80
Luteolin-7-O-Beta-Glukuronid	-13,33	-6,06	-4,82	-2,00	-1005,76
Daucosterol	-13,21	-4,33	-7,20	-1,82	-1009,18
Termopsozid	-13,18	-5,37	-5,09	-2,00	-1003,02
Kuersitrin	-13,00	-5,01	-5,46	-1,75	-1003,76
Maltoz	-12,78	-7,05	-3,00	-1,92	-996,75
Luteolin-7-O-Beta-D-Diglukozid	-12,63	-5,28	-5,42	-1,95	-1006,66
Luteolin-7-O-Beta-Glukozid	-12,24	-5,20	-5,03	-1,66	-1003,90
Kafeik Asit-4-O-Beta-D-Glukozid	-11,93	-5,04	-4,09	-2,00	-1002,19
İzoklorojenik Asit	-11,76	-4,48	-4,51	-1,41	-1004,16
Kuersetin	-11,55	-5,56	-3,76	-1,53	-1000,47
Mirisetin	-11,41	-4,88	-4,15	-1,59	-999,45
4-(Beta-D-Glukopiranosiloksi)-Benzoik Asit	-11,25	-5,23	-3,11	-1,75	-1001,16
P-Kumarik Asit-O-Beta-D-Glukozid	-11,25	-5,20	-3,36	-1,96	-1002,50
Luteolin	-10,70	-3,45	-4,82	-1,32	-999,98
Apigenin-4'-O-Beta-D-Glukozid	-10,69	-4,54	-4,52	-1,73	-1001,13
Kaempferol	-10,59	-3,51	-4,16	-1,65	-999,95
Luteolin 7-O-Beta-D-Glukozit	-10,53	-4,86	-4,42	-1,26	-1001,26
Ferulik-Asit-O-Beta-D-Glukozit	-10,38	-3,99	-4,53	-1,23	-1004,46
Lupeol	-10,19	0,00	-7,27	-0,19	-1001,29
Fitosteroller	-10,06	-0,70	-6,49	-0,42	-1001,41
Arakik-Asit - 2d	-9,88	-2,33	-6,11	-0,69	-1003,03
Krizin	-9,82	-1,88	-4,95	-0,86	-1001,10

Ek Tablo 2 (Devam). Çalışılan tüm moleküllerin BuChE enzim aktif bölgesine Kenetlenme skoru ve bu skora önemli katkılar (kcal/mol)

Bileşik İsmi	Docking Score	XP HBond	XP Lipophilic	XP Electro	IFD Score
Filokinon	-9,45	-0,70	-7,38	-0,21	-1000,91
Beta-Amirin	-9,43	0,00	-7,15	-0,04	-1000,33
Apigenin	-9,42	-2,48	-4,50	-1,38	-993,21
Fumaraz	-9,24	-0,70	-6,20	-0,39	-1004,70
Zosimin	-8,97	-0,70	-5,21	-0,28	-1001,57
D-Glikoz	-8,94	-4,80	-1,84	-1,70	-990,15
Donepezil	-8,87	-0,67	-6,11	-0,46	-1000,93
Sakuranetin	-8,74	-1,42	-4,62	-1,05	-994,45
Oksipeucedanin	-8,64	-0,70	-4,78	-0,11	-998,54
Daucic-Asit	-8,57	-3,58	-2,32	-1,19	-990,09
Fitoen - 2d	-8,57	0,00	-8,33	-0,10	-1011,25
Ferulik Asit	-8,40	-3,02	-2,74	-1,21	-994,41
Arabinosid	-8,18	-2,98	-2,53	-1,08	-995,95
Alfa-Amirin	-8,06	-1,03	-6,55	-0,25	-997,13
Kinik Asit	-8,06	-4,52	-1,57	-1,36	-992,36
Eskületin	-8,04	-3,33	-2,51	-0,96	-996,13
Kafeik Asit	-8,02	-3,10	-2,62	-1,15	-995,15
Heraclenin	-7,97	-0,70	-5,00	-0,38	-998,83
Kampesterol	-7,94	-0,70	-5,65	-0,30	-999,76
Pipekolik Asit	-7,79	-2,57	-2,31	-0,67	-994,93
Ksilitol	-7,77	-5,49	-1,53	-1,33	-988,40
Beta-Bisabolen	-7,73	0,00	-5,16	-0,04	-998,64
Mannoz	-7,72	-4,28	-1,54	-1,34	-991,52
Taraksasterol	-7,67	-0,70	-5,97	-0,39	-998,76
P-Kumarik Asit	-7,62	-1,77	-2,53	-1,22	-994,70
N-Metil-Benzilamin	-7,60	-1,26	-2,72	-0,62	-991,09
Galantamin	-7,60	-1,29	-3,68	-0,58	-997,02
Kafur	-7,56	-0,70	-3,96	-0,24	-986,85
Geranil-İzobutirat	-7,56	-1,23	-4,22	-0,44	-1001,30
Asetil-Kolin	-7,55	-0,70	-1,77	-0,56	-992,35
(-)-6-Hidroksi-Mellein	-7,54	-1,18	-3,51	-0,25	-993,91
Falkarindiol	-7,53	-1,58	-5,39	-0,90	-999,31
Rivastigmin	-7,48	-1,17	-4,79	-0,47	-992,99
Daukol	-7,37	-0,70	-3,53	-0,31	-991,37
Alfa-Bergamoten	-7,36	0,00	-4,61	-0,05	-996,19
Alfa-Linolenik Asit	-7,32	-1,56	-5,34	-0,84	-1004,57
Vanillik Asit	-7,32	-2,21	-2,90	-0,68	-996,87
Karotatoksin	-7,32	-2,04	-4,89	-0,96	-999,71
Vit-B-6	-7,32	-3,69	-2,53	-1,11	-995,13

Ek Tablo 2 (Devam). Çalışılan tüm moleküllerin BuChE enzim aktif bölgesine Kenetlenme skoru ve bu skora önemli katkılar (kcal/mol)

Bileşik İsmi	Docking Score	XP HBond	XP Lipophilic	XP Electro	IFD Score
Takrin	-7,31	-0,70	-4,32	-0,09	-999,50
Borneol	-7,30	-0,70	-4,28	-0,33	-989,81
İzositrik Asit	-7,26	-4,24	-1,48	-1,52	-990,32
Karotol	-7,20	-0,49	-4,39	-0,19	-998,01
Gama-Linolenik Asit	-7,18	-1,36	-5,77	-0,47	-1002,90
Bornil Asetat	-7,17	-1,01	-4,21	-0,24	-992,20
Akorenol	-7,07	-0,70	-3,80	-0,47	-999,44
Karvon	-7,07	-0,77	-3,43	-0,23	-998,28
Geranil 2-Metilbutirat	-7,00	-0,81	-4,28	-0,41	-1002,91
5,7-Dihidroksi-2-Metil-Kromon	-6,97	-1,81	-3,23	-0,83	-992,18
Osthol	-6,96	-0,70	-4,87	-0,33	-997,65
Gamma-Muurolen	-6,95	0,00	-4,53	-0,05	-995,01
(-)-6-Metoksi-Mellein	-6,94	-1,92	-3,27	-0,44	-994,83
Alfa-Kurkumin	-6,90	0,00	-5,32	-0,07	-1001,46
Karyofilen-Oksit	-6,89	0,00	-4,10	-0,10	-989,26
Diosgenin	-6,89	-0,70	-5,62	-0,46	-996,84
Terpinen-4-Ol	-6,88	-0,70	-3,41	-0,32	-997,10
Terpineol-Asetat	-6,81	-1,16	-3,80	-0,25	-998,19
Betain	-6,81	-0,35	-0,93	-0,38	-990,48
Petroselinik-Asit	-6,79	-1,69	-5,00	-0,49	-994,19
P-Hidroksi-Benzoik-Asit	-6,75	-2,07	-2,28	-0,95	-995,07
Krosetin	-6,74	-2,11	-3,12	-0,45	-1000,94
Umbelliferon	-6,72	-1,33	-2,49	-0,45	-993,20
Cis-Beta-Bergamoten	-6,71	0,00	-5,82	-0,01	-993,98
Miristikin	-6,69	-0,70	-3,73	-0,12	-995,07
Karota-1,4-Beta-Oksit	-6,69	0,00	-3,93	-0,01	-991,61
İzopipinellin	-6,68	-0,70	-4,01	-0,40	-993,93
Beta-Karyofilen	-6,66	0,00	-4,23	-0,02	-994,60
N-Metil-Fenetilamin	-6,63	-0,85	-2,76	-0,34	-989,33
Skopoletin	-6,62	-1,63	-2,63	-0,46	-996,17
Psoralen	-6,62	-0,70	-3,45	-0,22	-993,22
Ksanthotoksin	-6,62	-0,70	-3,60	-0,37	-993,43
Daucene	-6,61	0,00	-4,33	0,00	-994,69
Beta-Element	-6,58	0,00	-4,99	-0,03	-995,73
N-Metil-Anilin	-6,56	-0,70	-2,47	-0,23	-990,79
Öjenin	-6,55	-1,73	-3,47	-0,84	-991,89
Fosfatidil-Etanolamin -2d	-6,54	-1,60	-4,75	-0,48	-1004,95
Alfa-Karyofilen	-6,50	0,00	-3,90	-0,01	-996,58
Alfa-Terpineol	-6,49	-0,78	-3,58	-0,33	-994,59

Ek Tablo 2 (Devam). Çalışılan tüm moleküllerin BuChE enzim aktif bölgesine Kenetlenme skoru ve bu skora önemli katkılar (kcal/mol)

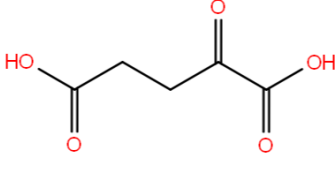
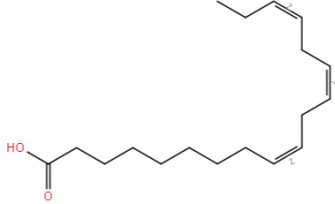
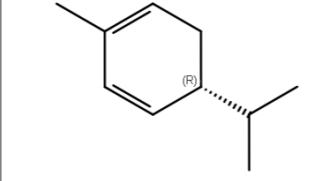
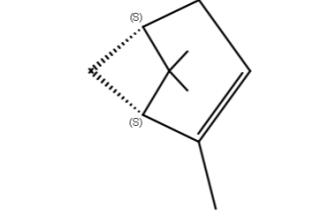
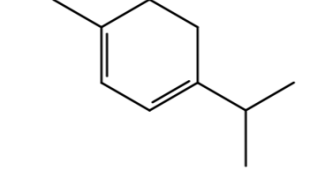
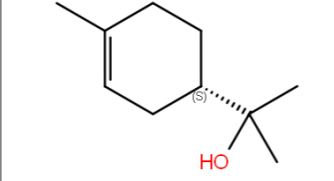
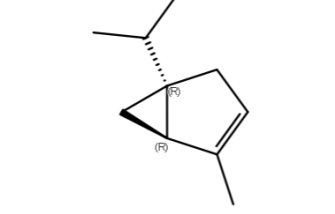
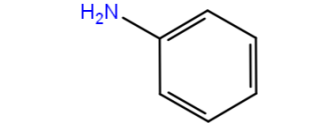
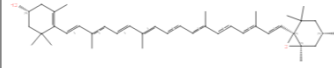
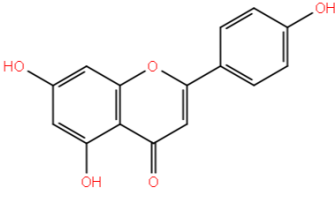
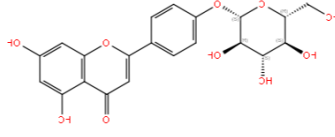
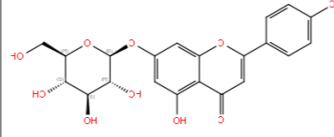
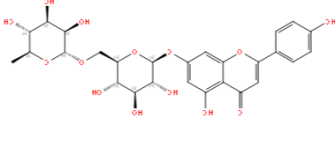
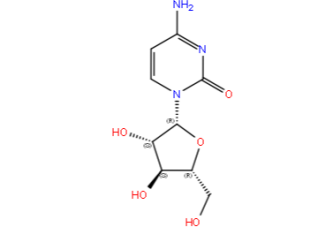
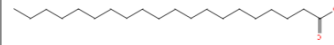
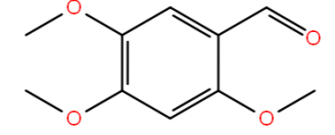
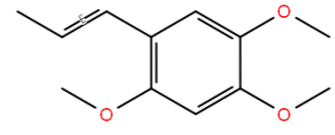
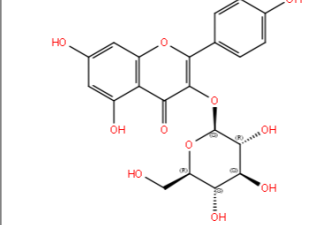
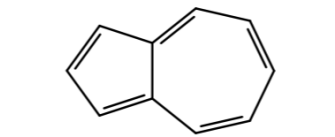
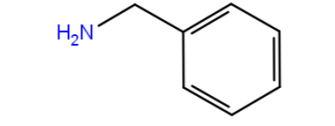
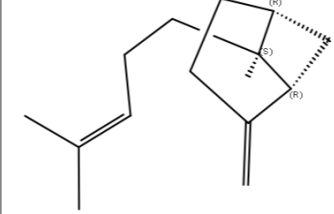
Bileşik İsmi	Docking Score	XP HBond	XP Lipophilic	XP Electro	IFD Score
Alfa-Gurjunene	-6,48	0,00	-4,18	-0,04	-995,34
P-Vinil-Guaiacol	-6,46	-1,70	-2,44	-0,49	-996,07
Nopol	-6,43	-0,70	-3,37	-0,31	-994,87
Beta-Phellandrene	-6,38	0,00	-4,06	-0,04	-994,05
Küminaldehit	-6,37	-0,70	-3,28	-0,25	-991,23
Öjenol	-6,36	-2,07	-2,62	-0,72	-991,36
5-Metoksi-Psoralen	-6,33	0,00	-3,63	-0,03	-993,83
Gentisik-Asit	-6,31	-3,18	-1,49	-1,01	-995,83
Bergamoten	-6,31	0,00	-3,83	-0,04	-995,61
Kamfen	-6,30	0,00	-4,08	0,02	-979,72
Alfa-Terpinen	-6,23	0,00	-3,58	-0,06	-996,72
6-(Gama,Gama-Dimetil-Alil-Amino)-Pürin	-6,22	-0,70	-2,84	-0,22	-996,60
Miristoleik-Asit	-6,20	-2,36	-3,76	-0,60	-996,05
Beta-İyonon	-6,20	-0,70	-3,22	-0,27	-997,09
Sinamik-Asit	-6,19	-1,34	-2,68	-0,63	-995,58
Malik-Asit	-6,15	-3,73	-1,14	-0,99	-984,25
Alfa-Tujen	-6,15	0,00	-3,26	0,01	-994,86
P-Simen-8-Ol	-6,12	-1,09	-3,39	-0,35	-999,62
Cis-Gama -Bisabolene	-6,11	0,00	-4,39	-0,03	-1001,76
Beta-Pinene	-6,10	0,00	-4,08	-0,01	-979,99
Delta-3-Karen	-6,09	0,00	-3,93	0,01	-992,58
Alfa-Phellandrene	-6,07	0,00	-4,05	-0,03	-995,96
4-Metil-İzo-Propenil-Benzen	-6,06	0,00	-3,20	0,00	-995,78
Gama-Dekanolakton	-6,03	-0,70	-3,35	-0,38	-987,51
Azulen	-5,99	0,00	-4,06	-0,04	-986,51
P-Simen	-5,97	0,00	-4,04	0,04	-993,74
Sabinen	-5,93	0,00	-3,76	0,02	-988,51
Alfa-Pinene	-5,80	0,00	-3,96	0,00	-988,10
Bifenil	-5,80	0,00	-3,62	-0,04	-993,66
Mevalonik-Asit	-5,79	-3,88	-1,38	-1,17	-989,42
Non-2-En-1-Al	-5,77	-1,00	-3,16	-0,83	-995,99
Gama-Terpinene	-5,76	0,00	-4,04	0,02	-996,27
İzobütirik-Asit	-5,76	-1,44	-1,53	-0,34	-989,98
Geranil-Asetat	-5,74	-1,00	-3,78	-0,38	-999,10
Dehidroaskorbik-Asit	-5,74	-2,62	-1,14	-0,91	-986,73
Kumarin	-5,68	-0,70	-2,93	-0,44	-994,04
Terpinolen	-5,67	0,00	-3,89	-0,03	-993,12
Elemisin	-5,60	-0,66	-3,01	-0,36	-995,36

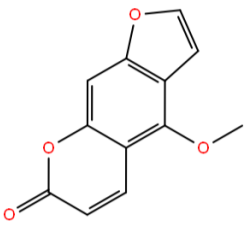
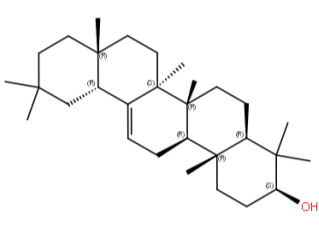
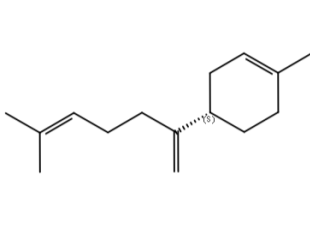
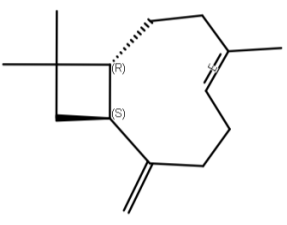
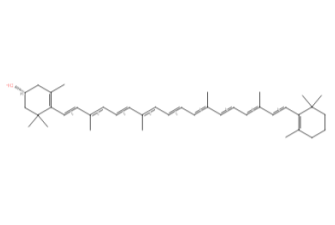
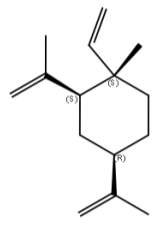
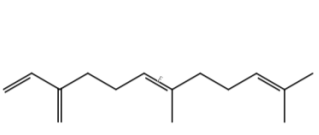
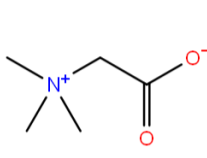
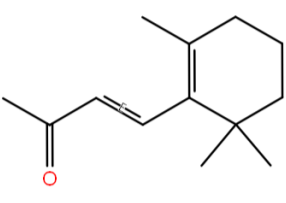
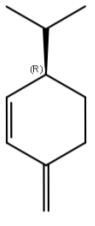
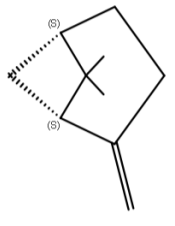
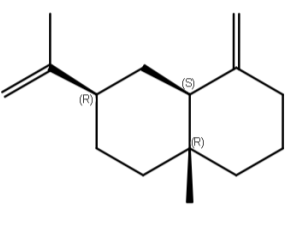
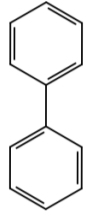
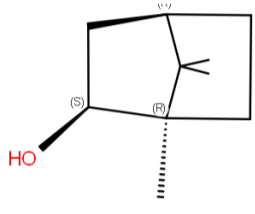
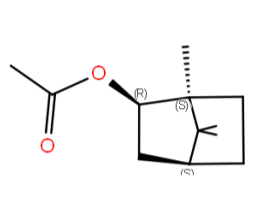
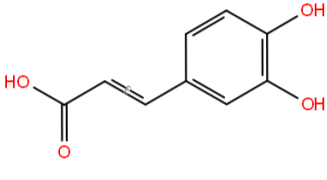
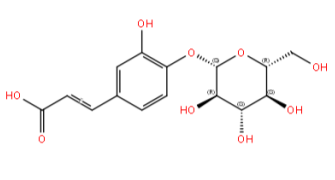
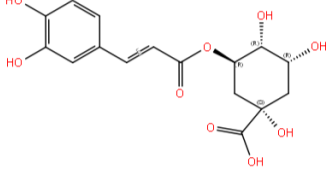
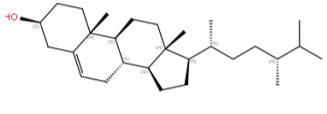
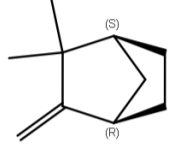
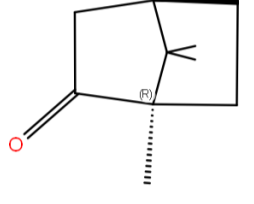
Ek Tablo 2 (Devam). Çalışılan tüm moleküllerin BuChE enzim aktif bölgesine Kenetlenme skoru ve bu skora önemli katkılar (kcal/mol)

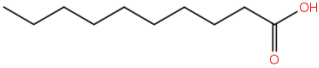
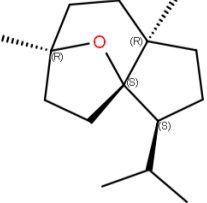
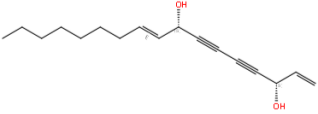
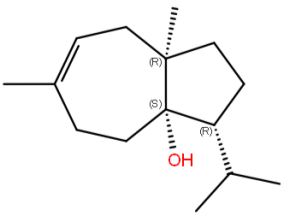
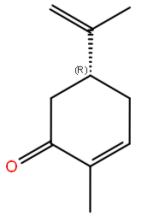
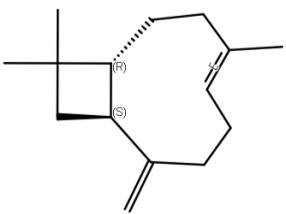
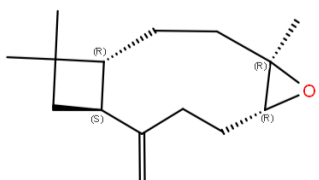
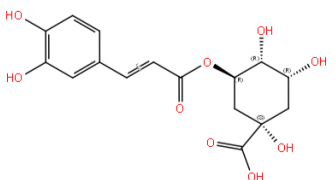
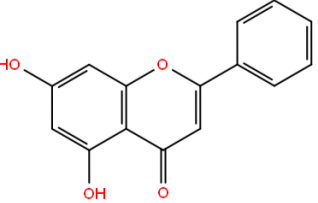
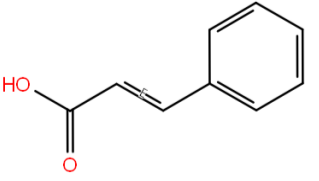
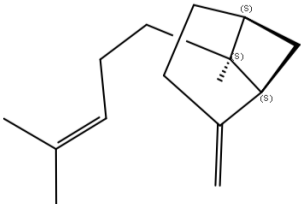
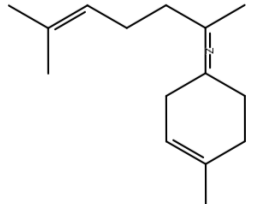
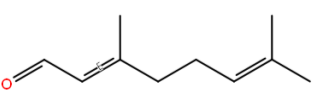
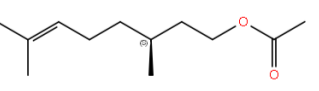
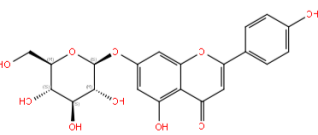
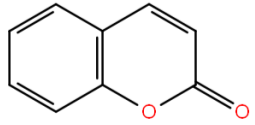
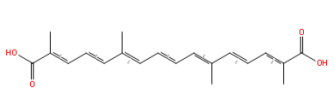
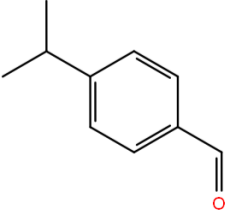
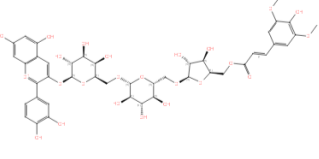
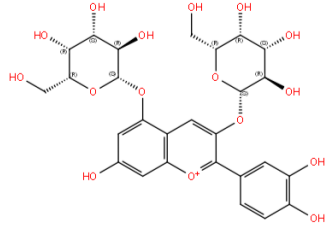
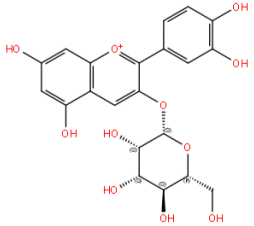
Bileşik İsmi	Docking Score	XP HBond	XP Lipophilic	XP Electro	IFD Score
Alfa-İyonon	-5,59	-0,32	-2,97	-0,25	-993,96
Asaraldehit	-5,49	-0,70	-2,86	-0,38	-991,50
Falkarinol	-5,48	-1,01	-5,48	-0,39	-1000,20
Toluiden-P	-5,44	-1,02	-1,86	-0,32	-992,51
Sitral	-5,42	-0,70	-2,88	-0,38	-989,60
Tetradekenoik Asit	-5,41	-1,18	-4,04	-0,33	-999,96
Benzil-Amin	-5,36	-0,64	-2,98	-0,27	-993,28
Dipenten	-5,36	0,00	-3,93	0,00	-991,91
Toluiden-O	-5,35	-0,64	-2,42	-0,17	-989,84
Toluiden-M	-5,26	-1,33	-2,62	-0,38	-983,92
Geranil-Format	-5,25	-0,70	-2,98	-0,37	-993,78
Asarone	-5,18	-0,31	-3,79	-0,03	-995,30
4-Hidroksi-Prolin	-5,18	-3,01	-0,76	-1,25	-986,89
Anilin	-5,15	-0,70	-2,23	-0,22	-987,81
Geranil-Aseton	-5,10	-0,70	-4,19	-0,27	-994,04
Geraniol	-5,10	-1,03	-2,73	-0,52	-992,60
Tiglik-Asit	-5,02	-1,17	-1,72	-0,21	-991,17
Linalol	-5,00	-0,70	-3,54	-0,33	-996,07
Sitronellil-Asetat	-4,99	-0,70	-4,11	-0,33	-997,04
Pir rolidin	-4,96	-0,88	-1,71	-0,37	-984,68
Putresin	-4,89	-3,25	-0,72	-1,05	-994,31
Alfa-Keto-Glutarik-Asit	-4,78	-2,32	-1,19	-0,97	-988,02
Beta-Farnesene	-4,71	0,00	-4,51	-0,07	-996,81
Fumar-Asit	-4,41	-2,09	-1,40	-0,51	-985,00
Heptan-1-Al	-4,41	-0,67	-2,67	-0,26	-990,27
Oksalik-Asit	-4,12	-2,40	-0,56	-0,50	-983,43
2-Oktanon	-4,01	-1,24	-1,76	-0,64	-989,44
Oktan-1-Al	-3,96	-0,50	-2,65	-0,22	-994,92
Nonan-1-Al	-3,52	-0,70	-2,37	-0,31	-984,68
Mirsen	-3,52	0,00	-3,55	-0,02	-992,23
Etil-Amin	-3,39	-1,79	-0,28	-0,82	-996,69
Dec-2-En-1-Al	-3,33	-1,29	-2,82	-0,49	-993,34
Kaprik-Asit	-3,27	-0,81	-3,25	-0,36	-987,72
Etil-Metil-Amin	-3,01	-1,05	-0,94	-0,44	-990,25
Metil-Amin	-2,85	-1,33	-0,43	-0,59	-990,52
İzopren	-2,79	0,00	-2,15	-0,06	-981,59
Dodekan-1-Al	-2,59	0,00	-3,81	-0,01	-992,11
Formik-Asit	-2,21	-1,92	-0,11	-0,84	-983,06

Ek Tablo 3. Çalışılan moleküllerin tamamının iki boyutlu molekül yapısı

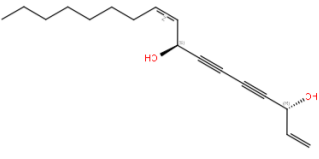
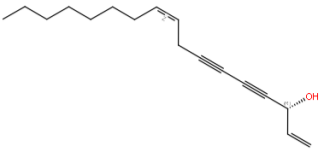
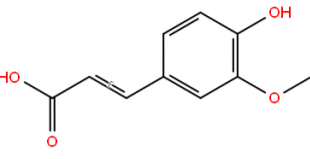
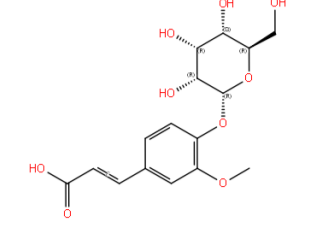
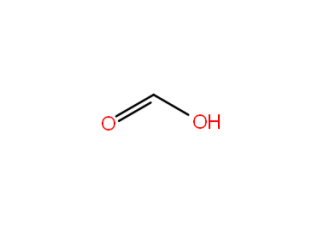
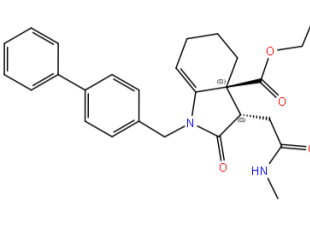
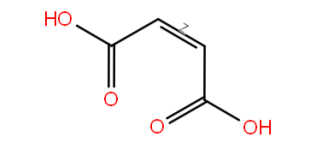
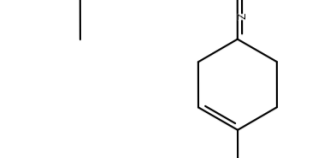
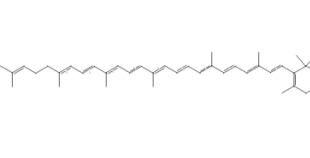
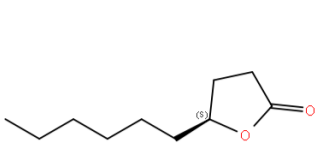
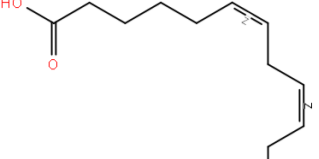
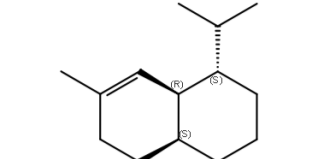
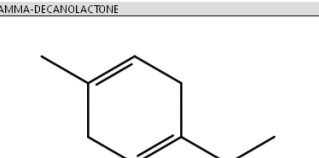
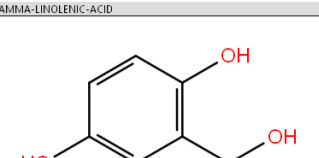
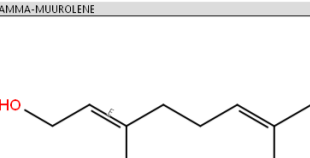
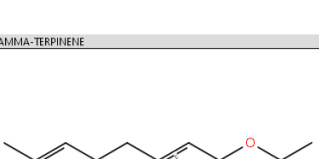
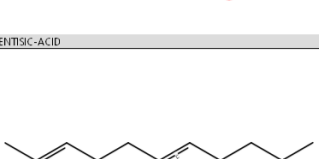
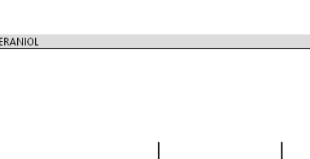
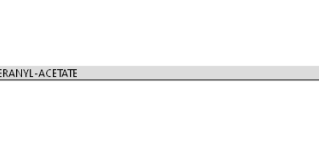
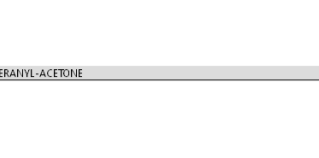
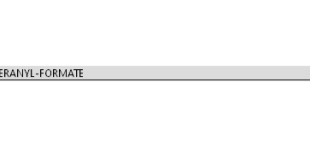
(-)-5-HYDROXY-MELLEIN	(-)-6-METHOXY-MELLEIN	2-OCTANONE
4-(BETA-D-GLUCOPYRANOSYLOXY)-BENZOIC-ACID	4-HYDROXY-PROLINE	4-METHYL-ISO-PROPENYL-BENZENE
5,7-DIHYDROXY-2-METHYL-CHROMONE	5-METHOXY-PSORALEN	6-(GAMMA, GAMMA-DIMETHYL-ALLYL-AMINO)-PURINE
6-HYDROXY-MELLEIN	6-METHOXY-MELLEIN	8-HYDROXY-6-METHOXY-3-METHYL-3,4-DIHYDRO-ISO-COUMARIN
ACETYL-CHOLINE	ACORENONE	ALDOLASE - 2D
ALPHA-AMIRIN	ALPHA-BERGAMOTENE	ALPHA-CAROTENE
ALPHA-CURCUMENE	ALPHA-GURJUNENE	ALPHA-IONONE

		
ALPHA-KETO-GLUTARIC-ACID	ALPHA-LINOLENIC-ACID	ALPHA-PHELLANDRENE
		
ALPHA-PINENE	ALPHA-TERPINENE	ALPHA-TERPINEOL
		
ALPHA-THUENE	ANILINE	ANTHRAXANTHIN
		
APIGENIN	APIGENIN-4-O-BETA-D-GLUCOSIDE	APIGENIN-7-O-BETA-D-GLUCOSIDE
		
APIGENIN-7-O-BETA-D-RUTINOSIDE	ARAEINOSIDE	ARACHIC-ACID - 2D
		
ASARALDEHYDE	ASARONE	ASTRAGALIN
		
AZULENE	BENZYL-AMINE	BERGAMOTENE

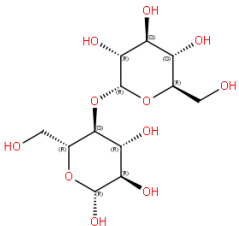
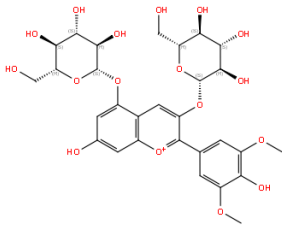
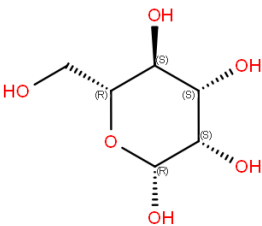
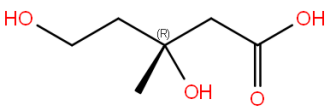
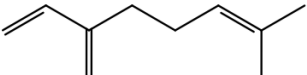
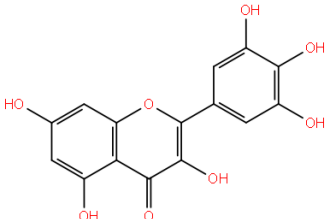
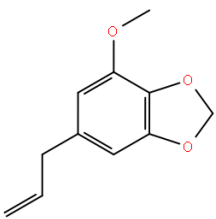
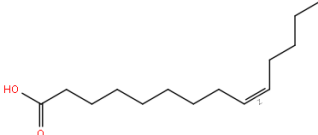
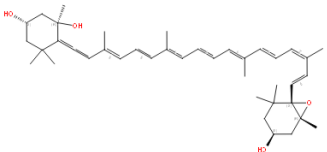
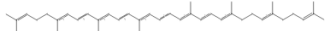
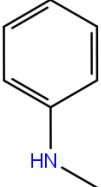
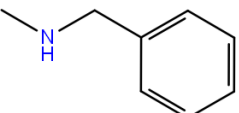
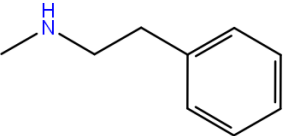
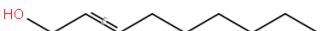
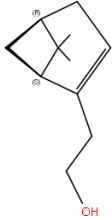
		
BERGAPTEN	BETA-AMYRIN	BETA-BISABOLENE
		
BETA-CARYOPHYLLENE	BETA-CRYPTOXANTHIN	BETA-ELEMENE
		
BETA-FARNESENE	BETAINE	BETA-IONONE
		
BETA-PHELLANDRENE	BETA-PINENE	BETA-SELINENE
		
BIPHENYL	BORNEOL	BORNYL-ACETATE
		
CAFFEIC-ACID	CAFFEIC-ACID-4-O-BETA-D-GLUCOSIDE	CAFFEYLOQUINIC-ACID
		
CAMPESTEROL	CAMPHENE	CAMPHOR

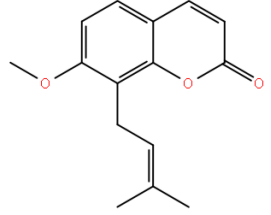
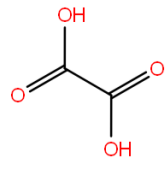
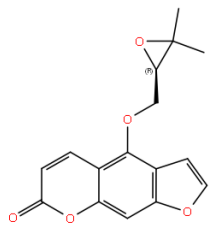
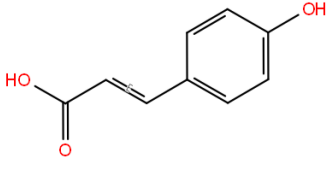
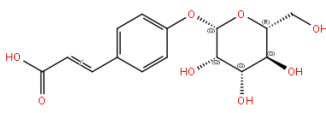
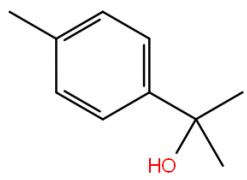
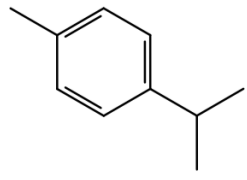
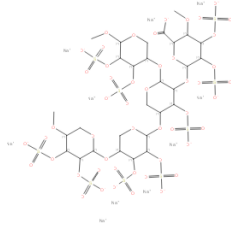
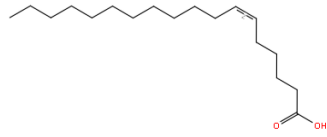
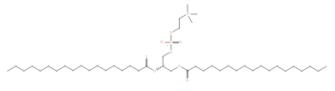
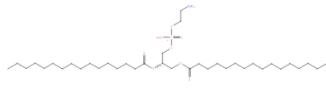
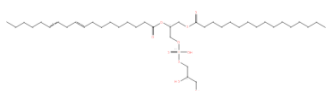
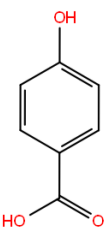
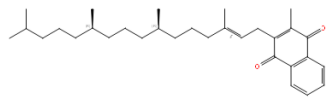
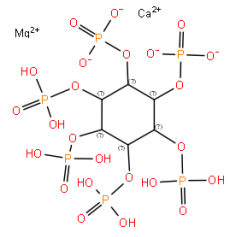
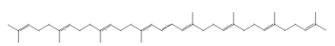
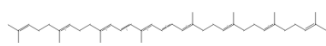
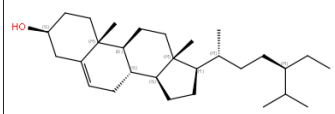
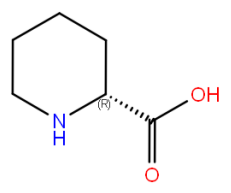
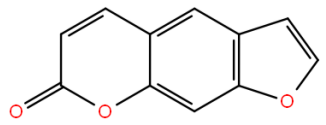
		
CAPRIC-ACID	CAROTA-1,4-BETA-OXIDE	CAROTATOXIN
		
CAROTOL	CARVONE	CARYOPHYLLENE
		
CARYOPHYLLENE-OXIDE	CHLOROGENIC-ACID	CHRYSIN
		
CINNAMIC-ACID	CIS-BETA-PERGAMOTENE	CIS-GAMMA-BISABOLENE
		
CITRAL	CITRONELLYL-ACETATE	COSMOSIN
		
COUMARIN	CROCETIN	CUMINALDEHYDE
		
CYANIDIN-3-(SINAPOYL-XYLOSYL-GLUCOSYL)-GALACTOSIDE - 2D	CYANIDIN-3,5-DIGALACTOSIDE	CYANIDIN-3-GALACTOSIDE

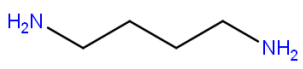
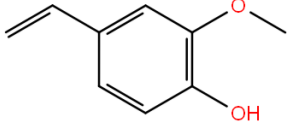
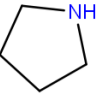
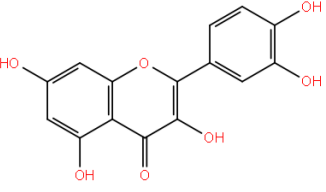
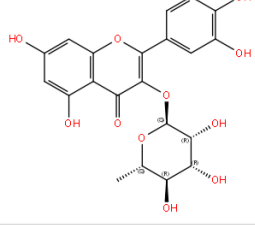
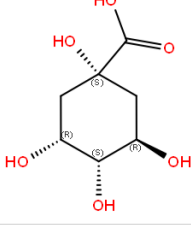
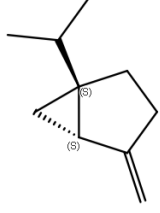
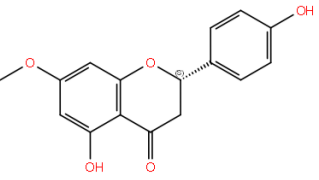
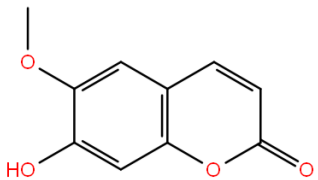
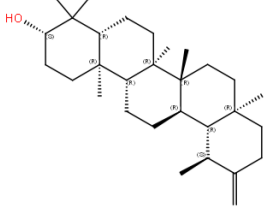
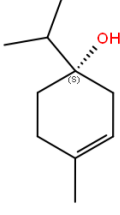
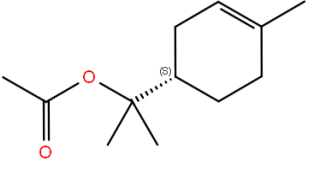
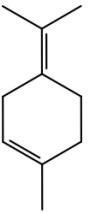
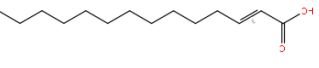
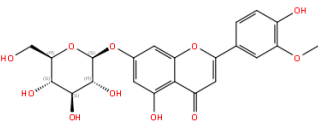
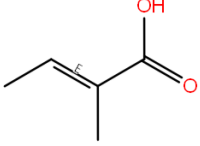
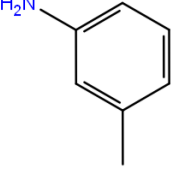
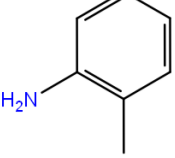
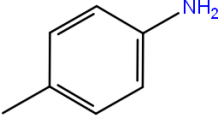
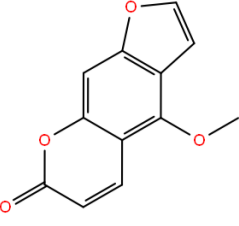
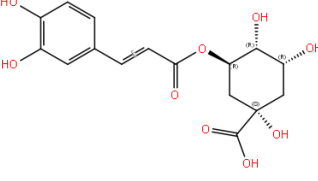
CYANIDIN-3-GLUCOGALACTOSIDE	CYANIDIN-3-O-BETA-D-GLUCOSIDE	DAUCENE
DAUCIC-ACID	DAUCOL	DAUCOSTEROL
DEC-2-EN-1-AL	DEHYDROASCORBIC-ACID	DELTA-3-CARENE
D-GLUCOSE	DIOSGENIN	DIPENTENE
DODECAN-1-AL	ELEMICIN	EPSILON-CAROTENE
ESCULETIN	ETHYL-AMINE	ETHYLENE
ETHYL-METHYL-AMINE	EUGENIN	EUGENOL

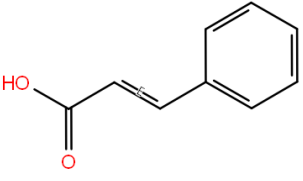
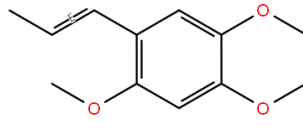
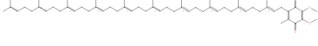
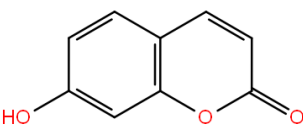
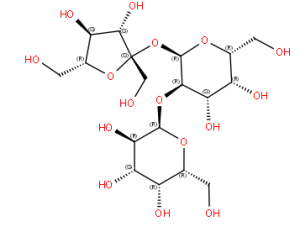
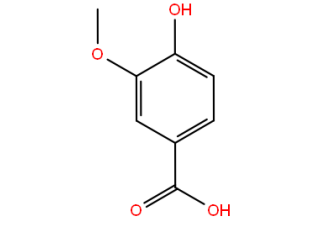
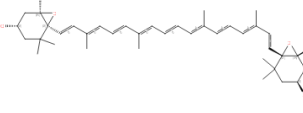
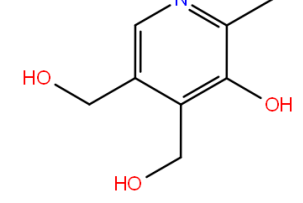
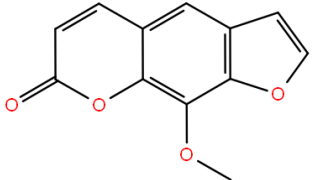
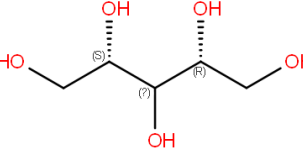
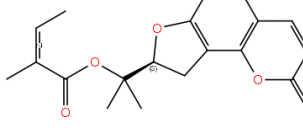
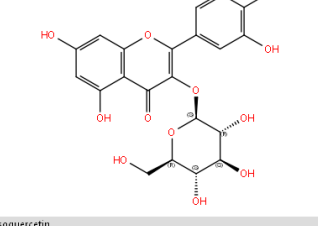
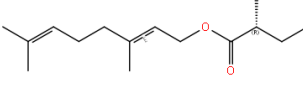
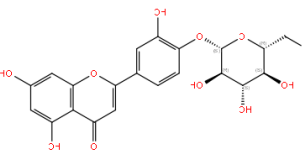
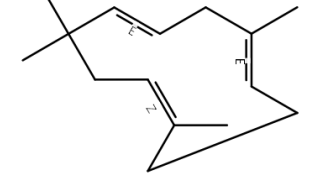
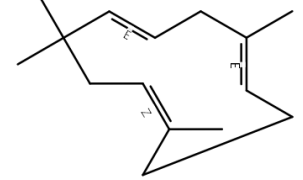
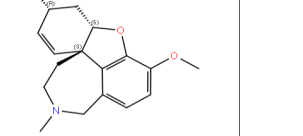
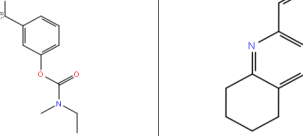
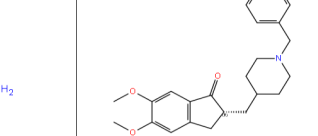
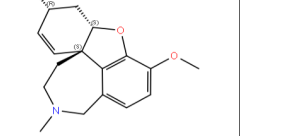
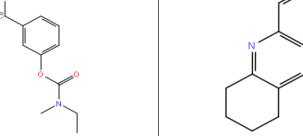
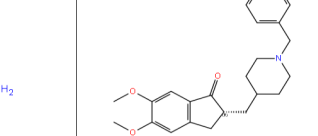
		
FALCARINDIOL	FALCARINOL	FERULIC-ACID
		
FERULIC-ACID-O-BETA-D-GLUCOSIDE	FORMIC-ACID	FUMARASE
		
FUMARIC-ACID	GAMMA-BISBOLENE	GAMMA-CAROTENE
		
GAMMA-DECANOLACTONE	GAMMA-LINOLENIC-ACID	GAMMA-MUUOLENE
		
GAMMA-TERPINENE	GENTISIC-ACID	GERANIOL
		
GERANYL-ACETATE	GERANYL-ACETONE	GERANYL-FORMATE
		
GERANYL-ISOBUTYRATE	HCN	HEPTAN-1-AL

HERACLENIN	IONENE	ISOBUTYRIC-ACID
ISOCHLOROGENIC-ACID	ISOCITRIC-ACID	ISOPIMPINELLIN
ISOPRENE	KAEMPFEROL	KAEMPFEROL-3-O-BETA-D-GLUCOSIDE
LIMONENE	LINALOL	LUPEOL
LUTEIN	LUTEOLIN	LUTEOLIN-7-O-(6-O-MALONYL)-BETA-D-GLUCOSIDE
LUTEOLIN-7-O-BETA-D-GLUCOSIDE	LUTEOLIN-7-O-BETA-GLUCOSIDE	LUTEOLIN-7-O-BETA-GLUCURONIDE
LUTEOLIN-7-O-BETA-RUTINOSIDE	LYCOPENE - 2D	MALIC-ACID

		
MALTOSE	MALVIDIN-3,5-DIGLUCOSIDE	MANNOSE
		
METHYL-AMINE	MEVALONIC-ACID	MYRCENE
		
MYRICETIN	MYRISTICIN	MYRISTOLEIC-ACID
		
NEOXANTHIN	NEUROSPORENE - 2D	N-HENTRIACONTANE - 2D
		
N-HEPTACOSANE - 2D	N-METHYL-ANILINE	N-METHYL-BENZYLAMINE
		
N-METHYL-PHENETHYLAMINE	N-NONACOSANE - 2D	N-OCTACOSANE - 2D
		
NON-2-EN-1-AL	NONAN-1-AL	NOPOL

		
OCTAN-1-OL	OSTHOLE	OXALIC-ACID
		
OXYPEUCEDANIN	P-COUMARIC-ACID	P-COUMARIC-ACID-O-BETA-D-GLUCOSIDE
		
P-CYMEN-8-OL	P-CYMEHE	PENTOSANS-2D
		
PETROSELINIC-ACID	PHOSPHATIDYL-CHOLINE -2D	PHOSPHATIDYL-ETHANOLAMINE -2D
		
PHOSPHATIDYL-GLYCEROL - 2D	P-HYDROXY-BENZOIC-ACID	PHYLOQUINONE
		
PHYTIN -2D	PHYTOENE - 2D	PHYTOFLUENE - 2D
		
PHYTOSTEROLS	PIPECOLIC-ACID	PSORALEN

		
PUTRESCINE	P-VINYL-GUAIACOL	PYRROLIDINE
		
QUERCETIN	QUERCITRIN	QUINIC-ACID
		
SABINENE	SAKURANETIN	SCOPOLETIN
		
TARAXASTEROL	TERPINEN-4-OL	TERPINEOL-ACETATE
		
TERPINOLENE	TETRADECENOIC-ACID	THERMOPSIDO
		
TIGLIC-ACID	TOLUIDENE-M	TOLUIDENE-O
		
TOLUIDENE-P	TRANS-BETA-BERGAPTEN	TRANS-CHLOROGENIC-ACID

		
TRANS-CINNAMIC-ACID	TRANS-ISOASARONE	UBIQUINONE-100 - 2D
		
UMBELLIFERONE	UMBELLIFEROSE	VANILLIC-ACID
		
VIOLAXANTHIN	VIT-B-6	XANTHOTOXIN
		
XYLITOL	ZOSIMIN	Isoquercetin
		
Geranyl 2-methylbutyrate	Luteolin 7-O-beta-D-glucoside	ALPHA-CARYOPHYLLENE
		
ALPHA-HUMULENE		
		
Galantamine	Rivastigmine	Racine
		
Donepezil	Donepezil	Donepezil