T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KARBOKSAMİT GRUBU TAŞIYAN ANTİMON(III) KOMPLEKSLERİNİN MOLEKÜLER DOKİNG ANALİZİ

FERYAL ATAŞ

FİZİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HATAY
HAZİRAN-2023

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KARBOKSAMİT GRUBU TAŞIYAN ANTİMON(III) KOMPLEKSLERİNİN MOLEKÜLER DOKİNG ANALİZİ

FERYAL ATAŞ
ORCID:0000-0002-1125-1249

FİZİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Doç. Dr. BERNA ÇATIKKAŞ
ORCID: 0000-0002-0566-5015

HATAY
HAZİRAN-2023

T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KARBOKSAMİT GRUBU TAŞIYAN ANTİMON(III) KOMPLEKSLERİNİN MOLEKÜLER DOKİNG ANALİZİ

FERYAL ATAŞ

FİZİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Doç. Dr. Berna ÇATIKKAŞ danışmanlığında hazırlanan bu tez **06/06/2023** tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından **OYBİRLİĞİ** ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Berna ÇATIKKAŞ
Başkan

Prof. Dr. Nurcan KARACAN
Üye

Prof. Dr. Cahit DEMETGÜL
Üye

Kod No:

Doç. Dr. Cengiz KARACA
Enstitü Müdürü

Proje No: 21.YL.017

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

06/06/2023

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını ve tez üzerinde Yükseköğretim Kurulu tarafından hiçbir değişiklik yapılamayacağı için tezin bilgisayar ekranında görüntülendiğinde asıl nüsha ile aynı olması sorumluluğunun tarafıma ait olduğunu beyan ederim.

İmzası

FERYAL ATAŞ

ÖZET

KARBOKSAMİT GRUBU TAŞIYAN ANTİMON(III) KOMPLEKSLERİNİN MOLEKÜLER DOKİNG ANALİZİ

Anti-Leishmania özelliğine sahip L^1: N-2-pirimidin-2-pirolinkarboksamit, L^2: N-2-pirimidin-2-piperidinkarboksamit, L^3: 5-kloro-N-(2-pirimidin)-2-tiofenkarboksamit ligandları ile antimon(III) bromür ve klorür komplekslerinin doking analizi yapılmıştır. Induced fit docking (IFD) yöntemi ile doking analizi için Schrödinger programı kullanılmıştır. Ayrıca antimon(III) komplekslerinin ilaç özellikleri belirlemek için SwissADME programı kullanılmıştır.

Bu tez çalışmasında, anti-Leishmania özelliklerini değerlendirmek için Leishmania infantum parazitinin tripanotion redüktaz enzimleri Protein Veri Bankasından (PDB numarası): 5EBK, 4NEW, 2YAU, 4APN ve 6ER5 hedef olarak seçilmiştir. Seçilen enzimlerle bileşikler arasındaki moleküler doking, moleküler mekanik/genelleştirilmiş Born yüzey alanı (MM/GBSA) ve absorpsiyon, dağılım, metabolizma, eliminasyon (ADME) çalışması ilk kez incelenmiştir. Komplekslerin aktif bölgede bağlanma enerjileri MM/GBSA yöntemi ile hesaplanmıştır. Doking ve MM/GBSA sonuçlarına göre bromo kompleksler kloro komplekslerden daha yüksek enerji değeri ile tripanotion redüktaz enziminin aktif bölgesine bağlanmıştır.

2023, 52 sayfa

Anahtar Kelimeler: Antimon(III) kompleksleri, tripanotion redüktaz inhibitörleri, moleküler doking, MM/GBSA, ADME

ABSTRACT

MOLECULAR DOCKING ANALYSIS of ANTIMONY(III) COMPLEXES CONTAINING CARBOXAMIDE GROUP

Docking analysis of antimony(III) bromide and chloride complexes with L^1: N-2-pyrimidin-2-pyrrolincarboxamide, L^2: N-2-pyrimidin-2-piperidinecarboxamide, L^3: 5-chloro-N-(2-pyrimidine)-2-thiophenecarboxamide ligands having anti-Leishmania properties was performed. Schrödinger program was used for docking analysis by induced fit docking (IFD) method. In addition SwissADME program was used to determine the drug properties of antimony(III) complexes.

In this thesis, to evaluate the anti-Leishmania properties, the Trypanothione reductase enzymes of the parasite Leishmania infantum from the Protein Data Bank (PDB ID): 5EBK, 4NEW, 2YAU, 4APN and 6ER5 were selected as targets. In this study, molecular docking, molecular mechanics generalized Born surface area (MM/GBSA) and absorption, distribution, metabolism, elimination (ADME) studies between the selected enzymes and compounds were investigated for the first time. The binding energies of the complexes in the active site were calculated by MM/GBSA method. According to docking and MM/GBSA results, bromo complexes bind to the active site of the enzyme Trypanothione reductase with higher binding energies than chloro complexes.

2023, 52 pages

Keywords: Antimony(III) complexes, trypanothione reductase inhibitors, molecular docking, MM/GBSA, ADME

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeden yanımda olan fikirlerinden, bilim insanı kişiliğinden çok şey öğrendiğim ve bu tezin her aşamasında desteğini hissettiğim değerli danışman öğretmenim Doç. Dr. Berna ÇATIKKAŞ'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez konusunun belirlenmesi ve çalışmaların takip edilmesinde her türlü desteği sunan Tez İzleme Komitesi üyeleri Prof. Dr. Nurcan KARACAN ve Prof. Dr. Cahit DEMETGÜL'e, tez çalışmaları sırasında tüm bölüm olanaklarından yararlanmamı sağlayan HMKÜ Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölüm Başkanlığı'na, maddi destek veren HMKÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' ne (Proje No: 21.YL.017) ve isimlerini burada zikredemediğim ancak yardımlarını esirgememiş herkese içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma sürecim boyunca manevi desteklerini benden eksiltmeyen her koşulda yanımda olan babam Ali Rıza ATAŞ ve annem Gönül ATAŞ'a çok teşekkür ederim.

Yüksek lisans dönemim boyunca bana destek olan başta ablam Derya ÖZTOPRAK, Güzel ATAŞ ÜZÜM ve kız kardeşlerim Aylin ATAŞ, Dilan ATAŞ ve Diren ATAŞ'a çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca bana moral ve motivasyon veren canım arkadaşım Nimet ÖKÇÜN'e çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince bana yardımcı olan arkadaşım Sedef ŞEKER ve Tuğçe ÖKSÜZ'e teşekkür ederim.

Ayrıca bu yüksek lisans tez çalışmasını yeğenlerim Deniz ÖZTOPRAK, Ali Doruk ÖZTOPRAK, Rüzgar ÜZÜM ve Arven ÜZÜM'e ithaf ediyorum.

06.02.2023 tarihinde yaşamış olduğumuz büyük depremde yitirdiğim tüm yakın ve uzak kayıplarıma atfederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET I
ABSTRACT II
TEŞEKKÜR III
İÇİNDEKİLER IV
ÇİZELGELER DİZİNİ V
ŞEKİLLER DİZİNİ VI
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ VII
1. GİRİŞ 1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR 5
3. MATERYAL ve YÖNTEM 11
3.1. Materyal 11
3.2. Yöntem 11
3.2.1. Ligand ve Kompleks Hazırlama 11
3.2.2. Protein Hazırlama 11
3.2.3. Tripanotion redüktaz (TR) 12
3.2.4. Moleküler Doking 13
3.2.5. Bağlanma Enerjisi Hesaplamaları 14
3.2.6. Farmakokinetik Analizi ve ADME Çalışmaları 15
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA 18
4.1. Doking ve MM/GBSA Analizi 20
4.2. Farmakokinetik Analiz ve ADME Çalışması 41
5. SONUÇ ve ÖNERİLER 44
KAYNAKLAR 45
ÖZGEÇMİŞ 52

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Kompleks ve ligandların isimleri ve kapalı formülleri 4
Çizelge 4.1. Organizmaların listesi, hedef enzimler ve kognat ligandlar 18
Çizelge 4.2. Çalışılan tüm bileşiklerin DS ve ΔG değerleri 21
Çizelge 4.3. Bileşiklerin enzim ile etkileşimleri PDB ID: 5EBK(1) 35
Çizelge 4.4 Bileşiklerin enzim ile etkileşimleri PDB ID: 5EBK(2) 36
Çizelge 4.5. Bileşiklerin enzim ile etkileşimleri PDB ID: 4APN 37
Çizelge 4.6. Bileşiklerin enzim ile etkileşimleri PDB ID: 2YAU 38
Çizelge 4.7. Bileşiklerin enzim ile etkileşimleri PDB ID: 4NEW 39
Çizelge 4.8. Bileşiklerin enzim ile etkileşimleri PDB ID: 6ER5 40
Çizelge 4.9. Lipinski ile çalışılan tüm bileşiklerin ilaç benzerlik özellikleri 41
Çizelge 4.10. Çalışılan bileşiklerin ADME özellikleri 43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Antimon(III) komplekslerinin X: Br [1a-3a], Cl [1b-3b] iki boyutlu yapıları..4
Şekil 3.1. Tripanotion disülfürün (TS_2) ditiol tripanotion ($T(SH)_2$) TR-katalizli indirgenmesi.....13
Şekil 4.1. Kognat ligandların 2 boyutlu yapıları.....19
Şekil 4.2. 5EBK(1) - RDS ve 5EBK(1) - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 2 boyutlu resimleri.....22
Şekil 4.3. 5EBK(1) - RDS ve 5EBK(1) - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 3 boyutlu resimleri.....23
Şekil 4.4. 5EBK(2) - RDS ve 5EBK(2) - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 2 boyutlu resimleri.....24
Şekil 4.5. 5EBK(2) - RDS ve 5EBK(2) - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 3 boyutlu resimleri.....25
Şekil 4.6. 2YAU - TS8 ve 2YAU - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 2 boyutlu resimleri.....26
Şekil 4.7. 2YAU - TS8 ve 2YAU - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 3 boyutlu resimleri.....27
Şekil 4.8. 4APN - JV0 ve 4APN - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 2 boyutlu resimleri.....28
Şekil 4.9. 4APN - JV0 ve 4APN - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 3 boyutlu resimleri.....29
Şekil 4.10. 4NEW - 2JR ve 4NEW - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 2 boyutlu resimleri.....30
Şekil 4.11. 4NEW - 2RJ ve 4NEW - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 3 boyutlu resimleri.....31
Şekil 4.12. 6ER5 - BNV ve 6ER5 - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 2 boyutlu resimleri.....32
Şekil 4.13. 6ER5 - BNV ve 6ER5 - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 3 boyutlu resimleri.....33

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

$E_{Protein\text{-}Ligand\ Kompleks}$	: Minimize edilmiş kompleksin enerjisi
$E_{Protein}$	: Ligand olmadan proteinin ortalama enerjisi
E_{ligand}	: Ligandın kompleksten çıkarıldıktan sonraki enerjisi
ΔG	: MM/GBSA
Sb	: Antimon
L	: Ligand

KISALTMALAR

DS	: Doking skor
ΔG	: Bağlanma enerjisi
HB	: Hidrojen bağı
GI	: Gastrointestinal
YFT	: Yoğunluk fonksiyonel teoremi
B3LYP	: 3 parametreli Becke, Lee, Yang, Parr fonksiyoneli
LanL2DZ	: Los alamos national laboratory 2-double–Z
ADME	: Adsorpsiyon-dağılım-metabolizma-eliminasyon
MM/GBSA	: Moleküler mekanik genelleştirilmiş Born ve yüzey alanı
PDB	: Protein veri bankası
VSGB	: Yüksek çözünürlüklü protein enerji modellemesi
VL	: Visseral Leishmania
KL	: Kutanöz Leishmania
MKL	: Muko-kutanöz Leishmania
DKL	: Diffüz-kutanöz Leishmania
PKDL	: Post-kala-azar dermal Leishmania
IFD	: Induced fit docking
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
TrxR	: Tiyoredoksin redüktaz
TryS	: Tripanotion sentetaz
GR	: Glutatyon redüktaz
ROS	: Reaktif oksijen türü
TR	: Tripanotion redüktaz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Leishmaniasis, Trypanosomatidae familyasına ait Leishmania cinsi protozoan parazitlerin neden olduğu bir hastalıktır (Georgiadou ve ark., 2015). Bu parazitler, Güney Amerika'da bulunmakta olup ilk kez "Valley sickness" veya "Andean sickness" olarak adlandırılmıştır (Unat, 1981). Leishmaniasis, tedavi edilebilen fakat bağışıklık sistemi güçlü olan bir hastalıktır ve vücuttaki bu parazitleri ilaçlarla tamamen ortadan kaldırmak mümkün değildir. Bundan dolayı, bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerde tekrarlama riski vardır (WHO, 2010).

Leishmania parazitleri, üç farklı bulgu şekilde ortaya çıkar. Bunlar kutanöz leishmania (KL), muko-kutanöz leishmania (MKL) ve visseral leishmania (VL)'dır. KL, dişi tatarcığın kan emdiği vücut bölgesinde (Firdous ve ark., 2009) görülürken, MKL genellikle burun mukozasında başlar ve ağız, burun ve dudak bölgesinde görülür (Marsden, 1986). VL ise iç organlarda görülür. VL, uygun şekilde tedavi edilmezse ölümcül sonuçlara yol açabilir.

Leishmaniasis, tropikal ve subtropikal bölgelerdeki 98 ülkede yaklaşık 350 milyon kişinin hayatını tehdit etmektedir. Her yıl dünya genelinde 12 milyon insana bulaşmaktadır ve 1-2 milyon yeni vaka ortaya çıkmaktadır. Bunların 500 binden fazlası VL ve 1,5 milyonu KL olarak bildirilmektedir. VL hastalığı yılda 59 bin kişinin ölümüne ve 2,3 milyon kişinin sakat kalmasına neden olmaktadır (WHO, 2020). Ayrıca Leishmaniasis kırsal bölgelerde yaşayan insanlar için önemli bir enfeksiyon hastalığıdır (Alvar ve ark., 2006).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre Leishmaniasis, ihmal edilen en önemli ikinci tropikal hastalık olarak kabul edilmekte ve ölümle sonuçlanabilen bir hastalıktır (WHO, 2023). Ancak, bu hastalığın giderek artan önemine rağmen, yeni anti-Leishmanial ilaçların geliştirilmesi konusunda çalışmalar yetersizdir. Mevcut olarak kullanılan antimon(V) bileşikleri olan meglumin antimoniate (Glucantime) ve sodyum stibogluconate (Pentostam), Leishmaniasis tedavisinde 50 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Ancak, bu ilaçlara karşı klinik direnç gelişmiştir (Berman, 1988). Bu nedenle, Leishmanial ilaç keşfi için ucuz, güvenli ve etkili yeni ilaçların geliştirilmesi için acilen daha fazla çaba harcanması gerekmektedir (Ashutosh ve ark., 2007). Antimon(V)

ilaçlar, ön ilaç olarak kullanılmakta parazit hücreleri ve makrofaj içinde aktif antimon(III) formuna indirgenmektedir (Baiocco ve ark., 2009).

Leishmania infantum ve Trypanosomatidae cruzi parazitleri birçok hücre altı yapıları benzerlik gösterir. Bu hücre altı yapılar, gen koruması, glikozomlar ve DNA dizilimi gibi unsurları içerir. Trypanosomatidae cruzi parazitleri, canlıların yaşamında önemli etkilere sahiptir. Trypanosomatidae cruzi parazitleri ekonomik sorunlara da neden olmaktadır. Leishmaniasis tedavisinde ise tripanotion redüktaz (TR) adlı bir protein, glukantim ilacının etkisiyle ilişkilendirilir. TR, insan hücrelerinde bulunan glutatyon redüktaz (GR) proteini ile büyük benzerlik gösterirken aktif bölgelerinde farklılıklar bulunmaktadır. Her iki enzimin amino asit dizilimi ve tepkime mekanizmaları yüksek oranda benzerlik gösterir. TR enzimi, tiyol metabolizmasının temelinde etki gösterir (Baiocco ve ark., 2009). Geleneksel ilaç keşfi zorluğu yaşanan TR enzimi, in vitro (hücre veya doku tabanlı) ve in silico (bilgisayar tabanlı) taramalar aracılığıyla yeni tripanotion inhibitörlerinin bulunmasını sağlayarak hastalığın tedavisinde ilerlemeye katkıda bulunur. Tripanotion parazitler için önemli ve özgün bir zayıflık olarak kabul edilir ve bu nedenle ilgili tüm enzimler, ilaç geliştirme için ilgi çekici adaylar olarak değerlendirilir (Ilari ve ark., 2017). Bu adaylar arasında, tripanotionu indirgenmiş durumda tutmaktan doğrudan sorumlu olan TR, kapsamlı bir şekilde incelenerek iyi bir ilaç hedefi olarak kabul edilir (Frearson ve ark., 2007).

TR enziminin inhibitör bağlanmasının anlaşılması, ilaç keşfiyle ilgili yapısal özelliklerin belirlenmesi ve Leishmaniasis ile Trypanosoma vakalarının kristalografi analizleriyle moleküler yapı iskelelerinin özelliklerinin geliştirilmesi için rasyonel olarak değiştirilmesinin nasıl mümkün olduğunu göstermektedir (Battista ve ark., 2020). TR, genetik yöntemlerle kemoterapötik bir hedef olarak kullanılan bir enzimdir. Bu enzimin yapısı, tripanotion substratıyla kompleks hale getirilerek Trypanosoma cruzi patojeninden elde edilen ve karakterize edilen bir yapıya dayanır. Oluşturulan bu yapı, moleküler modelleme çalışmalarında rehberlik sağlamaktadır (Bond ve ark., 1999).

Moleküler doking, genellikle ilaç-etkin madde adaylarının belirli protein hedeflere nasıl bağlandığını anlamak ve bu bağlanmanın serbest enerjisini hesaplamak için kullanılan bir yöntemdir (Śledź ve ark., 2018). Doking süreci, protein-ligand sisteminde en uygun konformasyonun bulunmasına odaklanır. Bu konformasyon, ligandın protein hedefine en stabil ve etkili şekilde bağlanabileceği konfigürasyonu temsil eder. Bu

nedenle, doking yöntemleri rasyonel ilaç tasarımında önemli bir rol oynar. Çünkü potansiyel ilaç adaylarının hedef proteinlere nasıl bağlandığını ve etkileşimlerini anlamamıza yardımcı olur (Ramsbottom ve ark., 2018).

Moleküler doking ayrıca iki veya daha fazla moleküler yapının nasıl birleştirildiğini de inceler. Bu modelleme teknikleri, sinyal iletimi tahmini, ilaç tasarımı ve karmaşık sistemlerin anlaşılması için kullanılır. Moleküler mekanik genelleştirilmiş Born ve yüzey alanı (MM/GBSA) yöntemi ile doking yapılmış olan ligand ve reseptör arasındaki bağlanma enerjisi (ΔG) hesaplanabilmektedir.

Tunç ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada anti-Leishmaniasis tedavisi için önem arz eden yeni bir etken madde oluşumu amacı ile antimon(III) komplekslerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve anti-Leishmania aktiviteleri incelenmiştir (Tunç ve ark., 2020).

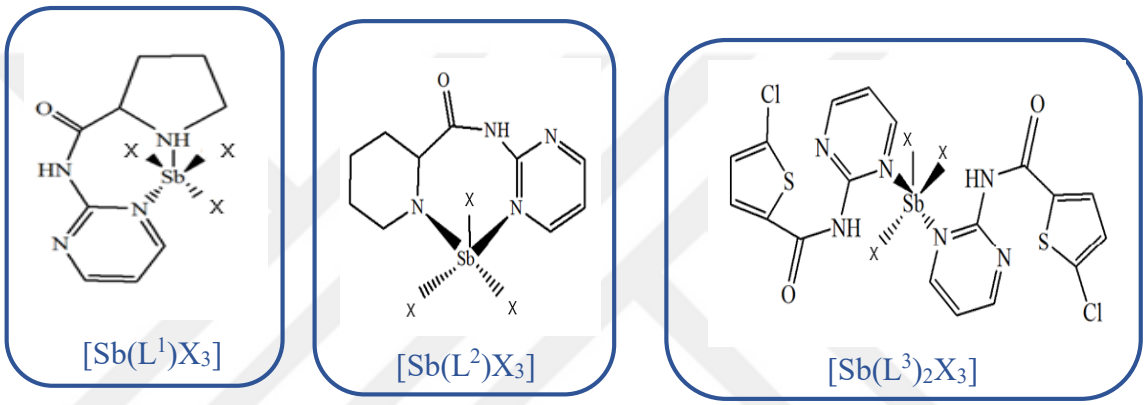
Bu tez çalışmasında, Tunç ve ark. (2020) tarafından sentezlenen antimon(III) komplekslerinin in-silico özellikleri incelenmiştir. Moleküler doking yöntemi kullanılarak antimon(III) komplekslerinin potansiyel anti-Leishmania aktiviteleri tahmin edilip bileşiklerin ilaç benzerlik özellikleri araştırılmıştır. Tunç ve ark. (2020) sentezlemiş olduğu L^1: N-2-pirimidin-2-pirolinkarboksamit, L^2: N-2-pirimidin-2-piperidinkarboksamit ve L^3: 5-kloro-N-(2-pirimidin)-2-tiofenkarboksamit ligandları ile antimon(III) bromür ve klorür komplekslerinin TR enzimlerine ait moleküler doking, MM/GBSA ve adsorpsiyon, dağılım, metabolizma, eliminasyon (ADME) değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca antimon(III) komplekslerinin TR enzimi ile etkileşmesi ve anti-Leishmania özellikleri araştırılmıştır.

Bu çalışmada kullanılan ligandların ve üç değerlikli antimon(Sb) komplekslerin isimleri ve kapalı formülleri verilmiştir (Çizelge 1.1.). L^n (n=1-3) ve antimon(III) ile elde edilen kompleks bileşikler: $[SbL^1]^{+3}$, $[SbL^2]^{+3}$, $[Sb(L^3)_2]^{+3}$ ve bromür(a)-klorür(b) bağlı kompleks bileşikler: $[SbL^1X_3]$, $[SbL^2X_3]$ ve $[Sb(L^3)_2X_3]$ X=Br, Cl ve a: SbL^nBr_3, b: SbL^nCl_3 şeklinde kapalı formül ile yazılmıştır (Çizelge 1.1.).

Çizelge 1.1. Kompleks ve ligandların isimleri ve kapalı formülleri

No	Ligand (n=1-3)	Kompleks
[1]	L^1: N-2-pirimidin-2-pirolinkarboksamit	$[SbL^1X_3]$
[2]	L^2: N-2-pirimidin-2-piperidinkarboksamit	$[SbL^2X_3]$
[3]	L^3: 5-kloro-N-(2-pirimidin)-2-tiofenkarboksamit	$[Sb(L^3)_2X_3]$
X: Br [1a-3a], Cl [1b-3b]		

Bu çalışmadaki antimon(III) kompleks bileşiklerin 2 boyutlu yapıları Şekil 1.1.'de verilmiştir.



Şekil 1.1. Antimon(III) komplekslerinin X: Br [1a-3a], Cl [1b-3b] iki boyutlu yapıları

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Oumeish (1998), Leishmaniasis'i kronolojik olarak üç dönemde inceledi. Bu dönemler antik çağ, 19-20. yüzyıl keşifleri ve mevcut araştırmalardır. Antik çağda, Leishmaniasis "Şark çıbanı" olarak biliniyordu. M.Ö. 7. yüzyılda Kral Asurbanipal'ın kütüphanesinde yer alan tabletlerde Leishmaniasis'in etkilerine ilişkin açıklamalar bulunmaktadır. MS 10. yüzyılda Arap hekimler, Orta Doğu'da, Kuzey Afganistan ve Bağdat gibi bölgelerde "Belh yarası" adıyla anılan hastalığın "Şark çıbanı" olduğunu belirtmişlerdir. 15. ve 16. yüzyıllarda mevsimlik tarım işçilerinde görülen cilt lezyonlarına "Andean hastalığı" veya "Vadi hastalığı" adı verilmiştir. Bu hastalık, burun ve ağız çevresinde şekilsiz yaralara neden olduğu için "Beyaz cüzzam" olarak da bilinir. 18. yüzyılda kullanılan "Kala azar" terimi, Afrika ve Hindistan'da yaygın olan bir hastalığı ifade etmektedir ve bu terim "Kara ateş" anlamına gelmektedir. 1756'da Alexander Russell, Türk askerlerinin muayenesi sonucunda bu hastalığı "Halep çıbanı" olarak tanımlamıştır.

Sonraki dönemlerde, Leishman (1904) ve Herwaldt (1999) tarafından yapılan çalışmalarda 19-20. yüzyılda Leishmaniasis vakalarında doğumlar ve ölümlerde artış olduğu gözlemlenmiştir. Bu dönemde Leishmania paraziti ve vektörleri üzerine daha detaylı araştırmalar yapılmıştır. Günümüzde ise Leishmaniasis üzerine yapılan araştırmalar hala devam etmekte olup, yeni tedavi yöntemleri, teşhis metotları ve aşı çalışmaları gibi alanlarda ilerlemeler kaydedilmektedir. Ayrıca Leishman (1904) ve Herwaldt (1999) araştırmalarında, Leishmania parazitleri üç farklı belirti şekli bulunmaktadır. Bunlar kutanöz leishmania (KL), muko-kutanöz leishmania (MKL) ve visseral leishmania (VL)'tir. Daha sonra diffüz-kutanöz leishmania (DKL) ve post-kala-azar dermal leishmania (PKDL) de tanımlanan belirtiler arasına eklenmiştir. Hastalığın tipi ise Leishmania türüne ve o türün izoenzim yapısına bağlı olarak değişmektedir.

Parazitik protozoon Leishmania, tüm dünyada ihmal edilen tropikal bir hastalık olan Leishmaniasis'in nedenidir. Leishmania, diğer protozoan patojenlerle, yani Trypanosoma'nın tüm türleri ile birlikte, Trypanosomatidae familyasına aittir. Bu tür enfeksiyonların tedavisi günümüze kadar tam olarak çözülebilmiş değildir, araştırma ve ilaç geliştirme alanında çalışmalar devam etmektedir. Günümüzde, bu hastalıkların tedavi güvenirliliği ve etkinliği açısından yetersizdir; bu da risk altındaki insanları etkilenen hasta sayısı ve buna bağlı ölümler açısından önem arz etmektedir. Etkili yeni ilaçlar henüz

geliştirilmemiştir ve mevcut olanlar toksik antimon içeren bileşiklerden (örn. Glukantim ve pentostam) oluşmaktadır. Bu nedenle, parazitin hayatta kalması için gerekli olan ancak insan konağında bulunmayan proteini hedefleyen yeni ve daha uygun fiyatlı ilaçların bulunmasına acil ihtiyaç vardır.

Gebel (1997) çalışmasında, Leishmaniasis tedavisi için antimon(V) ilaçlarının bir yüzyıldan daha uzun bir süredir rutin olarak reçete edildiği belirtilmektedir. Ancak, bu ilaçların toksisite ve farmakolojik etkileri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır ve hala Leishmaniasis tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlar olarak kullanılmaktadırlar. Leishmaniasis tedavisinde birincil ilaç olarak kullanılmalarına rağmen, toksisite ve farmakolojik etkileriyle ilgili çalışmalar tamamlanmamıştır. Vieites M. ve ark. (2009), daha yüksek terapötik indekslere sahip ajanların geliştirilmesi amacıyla, 1920'lerde Leishmaniasis tedavisinde kullanılan bir dizi antimon(V) bileşiği keşfedildiğini belirtmektedir.

Soflaei ve ark. (2013) ve WHO (2015) çalışmalarına göre, dünya genelinde tahmini 12 milyon insanın Leishmaniasis enfeksiyonuna sahip olduğu ve yaklaşık 350 milyon insanın ise Leishmaniasis'e yakalanma riski altında olduğu bildirilmektedir. Yıllık olarak yaklaşık 2 milyon yeni vaka ortaya çıktığı tahmin edilmekte ve Leishmaniasis'e bağlı yıllık ölüm sayısının ise 20-50 bin arasında değiştiği belirtilmektedir. Leishmania cinsine ait 30 türden 21 türün, insanlarda Leishmaniasis'e neden olduğu bilinmektedir. Bu türler, morfolojik olarak benzer olsalar da izoenzim analizleri, moleküler metotlar veya monoklonal antikorlar kullanılarak ayrıştırılabilmektedir.

Eski dünya Leishmania türlerinin vektörleri genellikle dişi kum sinekleri olan Phlebotomus cinsine aittir. Bu türler, özellikle Orta Doğu, Afrika, Akdeniz bölgesi ve Hindistan gibi bölgelerde bulunmaktadır. Yeni dünya Leishmania türlerinin vektörleri ise genellikle dişi kum sinekleri olan Lutzomyia cinsine aittir. Bu türler, özellikle Orta ve Güney Amerika'da, Amazon yağmur ormanları gibi bölgelerde yaygındır. Leishmania paraziti, birçok memeli türü ve insanları rezervuar olarak kullanabilir. Yani, enfekte olan hayvanlar ve insanlar, hastalığın yayılmasında rol oynayabilirler. Ul Bari (2006) tarafından yapılan çalışmada, bu nedenle enfekte sineklerin insanlarla veya diğer memelilerle temas etmesi sonucunda Leishmaniasis'in bulaşabileceği vurgulanmaktadır.

Tripanotion, bir poliamidin olan spermidin bağlayıcısı ile iki glutatyonun birleşerek oluşturduğu bir glutatyon türevidir. Bu bileşik, Leishmania ve Trypanosomlar gibi

parazitik protozoalarda bulunur. Tripanotion, Alan Fairlamb ve ark. (1985) tarafından keşfedilmiş ve yapı kimyasal sentez yöntemleriyle üretilmiştir.

Schmidt ve ark. (2002) çalışmasına göre, tripanotionu sentezleyen ve kullanan enzimler, Leishmaniasis ve Trypanosomal hastalıklar gibi parazitik zararlıların tedavisinde yeni ilaçlar için hedef olarak kullanılabilmektedir. Bu enzimler, parazitlerin tripanotion üretimini engelleyerek ve parazitlerin oksidatif stresini azaltarak tedaviye yönelik yeni yaklaşımlar sunabilir. Bu nedenle, tripanotion ve ilgili enzimler, potansiyel terapötik hedefler olarak araştırılmaktadır. Bu yaklaşımlar, parazitik hastalıkların tedavisinde alternatif bir yol sunabilir.

Fairlamb ve ark. (1985), Angelucci ve ark. (2009) ve Baiocco ve ark. (2009) çalışmalarında, Leishmania parazitlerinin büyüme ve hayatta kalma süreçlerinde spermidine bağımlı oldukları belirtilmiştir. Bu parazitler, poliaminler ve poliamin öncüllerini sentezleyerek ve spesifik taşıyıcılar aracılığıyla bu bileşikleri mikro çevrelerinden temizleyerek hayatta kalabilmektedirler. Ayrıca Leishmania türleri, tripanotion (N1-N8-bis(glutatiyonil) spermidin, $T(SH)_2$ olarak da bilinir) adı verilen bir bileşiği üretebilmekte ve tripanotion redüktazın (TR) konakçıdaki glutatyon redüktaz (GR) ve tiyoredoksin redüktaz (TrxR) sistemlerinin antioksidan ve metabolik işlevlerinin çoğunu yerine getiren benzersiz bir tiyol bazlı, poliamin bazlı metabolizmaya sahiptirler.

Spermidin sentezi ve kullanımında yer alan enzimler, yani arginaz, ornitin dekarboksilaz, S-adenozilmetiyonin dekarboksilaz, spermidin sentaz, triparedoksinler, triparedoksine bağlı peroksidazlar ve özellikle tripanotion sentetaz (TryS) ve TR, ilaç geliştirme için kullanılan hedeflerdir.

TryS ve TR, paraziti oksidatif hasardan, toksik ağır metallerden koruyarak ve DNA sentezi için indirgeyici eşdeğerlerin sağlanmasına izin vererek Leishmania'nın hayatta kalması için gereklidir. Leishmania'nın reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı bilinen hassasiyeti ve memeli konakta tripanotion/TR sisteminin bulunmaması, TryS ve TR'yi parazite özgü ilaçların geliştirilmesi için umut verici hedefler haline getirmektedir.

İnsan hücrelerinde, TR en yakın homologu, yaklaşık %40 oranında sekans benzerliği olan glutatyon redüktaz (GR) olarak bilinir. Her iki enzim de aktif bölgelerinde önemli farklılıklar gösterir ve bu, disülfit substratlarına karşı birbirinden farklı tepkiler verirler. Tovar ve ark. (1996), Tovar ve ark (1998) ve Krieger ve ark. (2000) çalışmalarında, TR'nin Leishmania ve Trypanosoma'nın çoğalması için gerekli olduğu

farklı genetik yaklaşımlarla doğrulamıştır. Bu nedenle, TR inhibitörlerinin geliştirilmesi umut verici bir hedef olarak görülmektedir. Bu inhibitörler, Leishmania ve Trypanosoma gibi parazitlerin tiyol bazlı metabolizmasını hedef alarak, potansiyel bir tedavi seçeneği olabilir.

Hertzberg ve ark. (2000) yaptıkları in silico çalışması ile hedef olarak enzimleri kullanarak küçük molekülleri veri tabanı taraması yapılarak veri seti oluşturulabildiğini vurgulamışlardır. Selzer ve ark. (2000) ile Marhöfer ve ark. (2011) çalışmalarında, in silico çalışmaların ardından in vitro çalışmaların yapıldığı belirtilmektedir. TR'nin birkaç kristal yapısı mevcut olmasına rağmen, bunların ortak yapı tabanlı sanal tarama kampanyaları için uygulanabilirliği, proteazlar (Renslo ve ark., 2006; Schaeffer ve ark., 2012; Schröder ve ark., 2013a; Schröder ve ark., 2013b) veya kinazlar (Naula ve ark., 2005;Engels ve ark., 2010; Fernández ve ark., 2012) gibi diğer ilaç uygulaması yapılabilen protein hedeflerine kıyasla uygun değildir. Ayrıca hidrofobik TS_2 bağlanma bölgesi, hidrojen bağları gibi pek çok sayıdaki direkt etkileşimi yapmamaktadır. Bu nedenle, ligandlar aktif bölgenin her yerinde birçok farklı bağlanma modu ile bağlanabilir. Bu nedenle, moleküler doking veya farmakokinetik inceleme gibi in silico yaklaşımlar için makul ve doğru bir bağlanma konformasyonu belirleyebilmektedir (Marhöfer ve ark., 2011; Schröder ve ark., 2013).

Antimon (Sb), daha çok stibnit (Sb_2S_3) olarak bulunur aynı zamanda gümüş ve arsenikle doğada serbesttir. Antimon ve arseniğin, kimyasal yapıları benzer olduğu halde antimon, ısı ve ışığı daha iyi iletebilme özelliklerine sahiptir. Antimonlar, kırılgan yapıya sahip olmalarına rağmen çoğunlukla, kurşunu sertleştirmek için kullanılırlar. Antimonlar hava etkisine karşı dayanıklı ve yüksek sıcaklıkta Sb_2O_3'e dönüşür. Hidroklorik asitte (HCl'de) çözünmeyen antimon, altın suyu içerisinde çözünebilir. Antimon yoğun nitrik ve sülfürik asitle reaksiyona girer. McCallum (1977) çalışmasında, antimon bileşiklerinin çeşitli alanlarda kullanıldığına dikkat çekilmiştir. Bu bileşikler, boya, kibrit, maytap ve ateşe dayanıklı malzeme üretiminde kullanılmaktadır. Ayrıca ilaç endüstrisinde de önemli bir rol oynamaktadırlar. Antimon bileşikleri, Leishmaniasis gibi parazitik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan anti-paraziter ilaçların bileşenlerinden biridir. Bu ilaçlar, parazitleri etkisiz hale getirerek hastalığın tedavisinde etkinlik sağlamaktadır. Bu nedenle antimon bileşikleri, tıp alanında önemli bir terapötik ajan olarak kullanılmaktadır.

Gebel (1997) çalışmasında, antimonun genellikle yarı-metal olarak kabul edildiği ve en yaygın olarak kullanılan formlarının üç değerlikli antimon(III) ve beş değerlikli antimon(V) olduğu belirtilmektedir. Antimonun çeşitli bileşiklerinde farklı değerlik durumlarına sahip olabilmesi, kimyasal ve endüstriyel uygulamalarında çeşitlilik sağlar. Özellikle antimon(III) bileşikleri, boya üretiminde, ateşe dayanıklı malzeme yapımında ve anti-paraziter ilaçlar gibi çeşitli alanlarda kullanılırken, antimon(V) bileşikleri ise oksidasyon tepkimelerinde ve katalizörlerde yaygın olarak kullanılır. Literatürde, Leishmaniasis'e karşı inhibitör etkileri araştırılan birkaç dipeptidil organ sentezlenmiştir, bunlar genellikle bir nitril/kükürt iskeletine dayanır.

Tiekink (2002) ile Ge ve Sun (2007) tarafından yapılan çalışmalarda, antimon bileşiklerinin biyolojik özellikleri açısından büyük önem taşıdığı ve terapötik etkiye yol açabileceği belirlenmiştir. Bu bileşikler, anti-paraziter ilaçlar olarak Leishmaniasis ve Trypanosomal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca antimon bileşiklerinin anti-tümör etkileri de araştırılmış ve kanser tedavisinde potansiyel olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalar, antimon bileşiklerinin biyolojik aktivitelerinin anlaşılması ve terapötik amaçlar için kullanılabilme potansiyellerinin ortaya çıkarılmasına katkı sağlamaktadır.

Antimon bileşikleri sağlık ve eczacılık alanında tümör hücresine karşı önemli potansiyel göstermiştir (Hadjikakou ve ark., 2015) ve anti-helmintik (Newlove ve ark., 2011), anti-Trypanosomal (Navarro ve ark., 2010; Parrilha ve ark., 2012), anti-mikrobiyal (Chauhan ve ark., 2015), anti-fungal (Singhal ve ark., 2014)ve anti-kanser (Ozturk ve ark., 2013; Wang ve ark., 2013; Wyllie ve ark., 2006) ajanlar gibi çeşitli potansiyel kullanım alanlarına sahiptir. Ayrıca antimon bileşikleri organik sentezlerde katalizör olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Dostál ve ark., 2010; Matsukawa ve ark., 2009; Moiseev ve ark., 2004). Beş değerlikli anti-monyaller ön ilaç olarak bilinir ve makrofaj ve parazit hücresi içinde aktif antimon(III) formuna indirgenirler (Baiocco ve ark., 2009; Dos Santos Ferreira ve ark., 2003; Yan ve ark., 2003).

Akbari ve ark. (2021) çalışmasında, antimon bileşiklerinin Leishmaniasis adlı parazitik hastalığın tedavisinde uzun bir süredir ilk basamak tedavi olarak kullanıldığı belirtilmektedir. Serban (2019) ile Roatt ve ark. (2020) çalışmalarında ise antimon bileşiklerinin Leishmaniasis'in kontrolü ve yönetimine önemli katkılar sağladığı vurgulanmaktadır. Bu çalışmalar, antimon bileşiklerinin bu ihmal edilmiş tropikal

hastalığın tedavisinde etkili bir rol oynadığını ve hastalığın kontrolünü sağlamak için önemli bir araç olduğunu göstermektedir.

Alves ve ark. (2005) çalışmasında, antimon tedavisinin Leishmaniasis için uzun süredir birincil tedavi yöntemi olduğu ancak etki mekanizmasının tam olarak anlaşılamadığını belirtilmiştir. Zabala-Peñafiel ve ark. (2022) ise antimon(III) ve antimon(V) bileşiklerinin Leishmania'nın TR enzimi üzerindeki etkisi üzerine biyokimyasal çalışmaların devam ettiğini belirtmiştir. Leishmaniasis tedavisinde, pentavalent antimon bileşikleri intravenöz olarak veya deri üzerinde kullanılmaktadır. Brito ve ark. (2017) çalışmalarında, etkili Leishmaniasis tedavisi için mevcut ilaçların yetersiz olduğunu bildirmişlerdir. Sundar ve ark. (2015) çalışmalarında ise pentavalent antimon dahil olmak üzere mevcut kullanılan ilaçların zararlı toksik etkilere sahip olduğuna dikkat çekmişlerdir. Bu çalışmalar, Leishmaniasis tedavisinde daha etkili ve daha az toksik yan etkisi olan yeni ilaçların geliştirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Tunç (2014), Tunç ve ark. (2015a), Tunç ve ark. (2015b) ve Tunç ve ark. (2020) çalışmalarında, yeni antimon(III) komplekslerinin sentezlendiği ve bu bileşiklerin in vitro anti-Leishmania aktivitelerini araştırmışlardır. Bu çalışmalar, Leishmaniasis tedavisi için potansiyel olarak kullanılabilecek yeni bileşiklerin geliştirilmesi açısından önemlidir. Bu sentezlenen antimon(III) komplekslerinin anti-Leishmania aktivitelerinin incelenmesi, daha etkili ve daha az toksik tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Literatürde antimon(III) bileşiklerinin doking çalışmaları bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

Bu çalışmada, ligandların ve kompleks bileşiklerin en kararlı geometrik yapıları ve bu yapıların optimizasyonu Gausssian 09W (Frisch ve ark., 2009) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Doking ve MM/GBSA hesaplamaları için Schrödinger yazılımı (Schrödinger, 2020-3) içerisinde bulunan Maestro v12.5 (Schrödinger, 2020-3) arayüzü kullanılmıştır. Maestro programının protein hazırlama sihirbazı, LigPrep (Schrödinger, 2020-3), Glide (Friesner ve ark., 2006), Induced fit docking (IFD) (Nabuurs ve ark., 2007) ve Prime (Prime, 2020) modülleri kullanılmıştır. ADME hesaplamaları SwissADME kullanılarak yapılmıştır.

3.2. Yöntem

Bu tez çalışmasının adımları sırasıyla: Hedef enzimlerin seçimi, ligand hazırlanması, protein hazırlama, doking tekniğinin uygulanması ve ADME hesaplamalarıdır.

3.2.1. Ligand ve Kompleks Hazırlama

Bu çalışmada, Gaussian 09W (Frisch ve ark., 2009) programı ile kuantum mekaniksel hesaplamalar yapılarak ligandların ve komplekslerin en kararlı geometrileri belirlenmiştir. YFT/B3LYP-LanL2DZ yöntemi ve temel seti kullanılarak yapılar optimize edilmiştir. Bu optimizasyon süreci moleküllerin enerjilerini minimuma indirgemek ve en kararlı yapıları elde etmek için yapılmıştır.

3.2.2. Protein Hazırlama

Tripanotion redüktaz (PDB ID: 5EBK, 4APN, 2YAU, 4NEW ve 6ER5) enzimleri Protein Veri Bankasından indirilmiş ve Maestro v12.5'in Protein Hazırlama Sihirbazı (Scapin ve ark., 2013) modülü kullanılarak moleküler doking simülasyonları için hazırlanmıştır. Protein Hazırlama Sihirbazı modülü, RCSB Protein Veri Bankasından

alınabilen veya kullanıcı tarafından yüklenebilen bir PDB dosyasıyla başlayarak akıcı bir süreç sağlamak amacıyla tasarlanmıştır.

Bu modül, Protein Veri Bankası (PDB) formatındaki moleküler yapıları alır ve bunları optimize eder ve uygun şekilde hazırlar. Bu süreçte, proteinin yan zincirlerinin düzenlenmesi, hidrojen atomlarının eklenmesi, su moleküllerinin uzaklaştırılması gibi işlemler gerçekleştirilir. Böylece, protein yapıları doking simülasyonları veya başka hesaplamalar için uygun hale getirilir.

Bu süreçte protein yapıları aşağıdaki sıralama ile düzeltmiştir:

1. Hidrojen atomları ve eksik kalıntıları eklendi.
2. Bağ sıraları ve bağ uzunlukları atandı.
3. Disülfür bağları oluşturulup yükler sabitlendi.
4. Prime ile döngü rafine edildi.
5. Su yapıları çıkarıldı.
6. Son olarak, OPLS-2005 kuvvet alanı kullanılarak 7.4 pH'da minimize edildi.

Bu sıralamaların uygulanmasıyla protein yapıları düzeltilmiş ve istenilen şartlara uygun hale getirilmiştir.

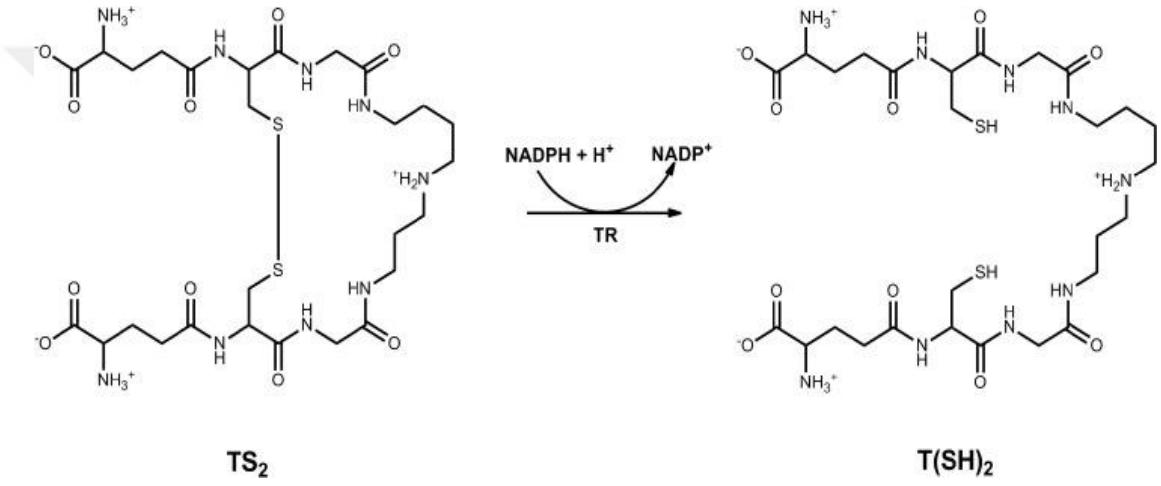
3.2.3. Tripanotion redüktaz (TR)

Tripanotion redüktaz enzimi (EC 1.8.1.12) oksidoredüktaz ailesine ait bir enzimdir. Diğer ismi enzimolojide tripanotion-disülfür redüktazdır. Aşağıda tripanotin indirgemesi (3.1) denkleminde verilmiştir.

$$\text{Tripanotion} + NADP^+ \rightleftharpoons \text{Tripanotione disulfid} + NADPH + H^+ \qquad (3.1)$$

(3.1) denklemine göre enzimin iki substratı: tripanotion ve $NADP^+$, ürünleri: tripanotion disülfür, NADPH ve H^+'dır. Alıcı olarak NAD^+ veya $NADP^+$ ile donörlerden oluşan bir kükürt grubuna etki eder. TR enzimi insan enfeksiyonlarıyla savaşmak için bir ilaç hedefi olarak onaylanmış, Trypanosomatidae parazitlerinin temel bir homodimerik enzimidir (Revuelto ve ark., 2021). Trypanosomatidaeler de hem glutatyon redüktaz (GR) hem de tioredoksin redüktaz yoktur ve bu nedenle TR, NADPH ve tiyol bazlı redoks sistemleri arasındaki tek bağlantıdır (Koch ve ark., 2013; Selzer, 2013).

TR, Trypanosomatidae'nin tripanotion tabanlı tiyol metabolizmasının temel bir enzimidir (Krieger ve ark., 2000; Tovar ve ark., 1998). Flavoenzim, tripanotion disülfidin [TS_2] NADPH'ye bağımlı indirgenmesini dithiol tripanotiona [bis(glutatyonil)spermidin, $T(SH)_2$] kataliz eder. Tripanotion, Şekil 3.1.'deki mekanizma ile TR-katalizli bir reaksiyonda NADPH tarafından indirgenir. Bu indirgenme sonucunda iki NADPH elektronu FAD aracılığıyla Cys52-Cys57 disülfit köprüsüne aktarılır. $T(SH)_2$, memeli konak dahil diğer organizmalarda glutatyon ve/veya tioredoksin sistemleri tarafından gerçekleştirilen birçok etkinin ve antioksidan işlevin (Fairlamb ve ark., 1992; Krauth-Siegel ve ark., 2008; Krauth-Siegel ve ark., 2012) yerine geçer.



Şekil 3.1. Tripanotion disülfürün (TS_2) ditiol tripanotion ($T(SH)_2$) TR-katalizli indirgenmesi

3.2.4. Moleküler Doking

Induced fit docking (IFD) hesaplamaları için Schrödinger IFD protokolü kullanılmıştır. Bu protokol, alıcı grid merkezini kognat ligand ile belirlemek için kübik bir grid kullanır. IFD protokolünde, ligandın bağlandığı bölgeyi tanımlamak ve uygun konformasyonları aramak için alıcı protein üzerinde bir arama yapılır.

Yan zincirler, B faktörüne göre otomatik olarak kırpılmıştır. B faktörü, kristal yapıda atomun titreşim derecesini temsil eden bir parametredir. Bu şekilde, daha esnek ve hareketli yan zincirlerin etkisi azaltılarak hesaplamaların daha hızlı ve hassas yapılması hedeflenir.

Reseptör Van Der Waals ölçekleme faktörü 0.70 olarak ayarlanmıştır. Van der

Waals etkileşimleri, moleküller arasındaki çekirdek etkileşimlerini tanımlayan bir terimdir. Bu faktör, reseptör üzerindeki Van der Waals etkileşimlerini ölçeklendirerek hesaplamaların daha doğru olmasını sağlar.

Ligand Van der Waals ölçekleme faktörü için varsayılan yapılandırma kullanılır. Varsayılan yapılandırma, genellikle yaygın olarak kabul edilen ve genel olarak iyi sonuçlar veren bir değeri ifade eder.

Schrödinger IFD protokolü, protein-ligand etkileşimlerinin analizi ve ilaç tasarımı çalışmalarında yaygın olarak kullanılan bir protokoldür. Bu protokol, ligandların protein yapısı içindeki uygun konformasyonlarını ve bağlanma pozisyonlarını belirlemek için kullanılan bir yöntemdir.

Ligand pozları içindeki tüm kalıntılar 5.0 Å içindeki Prime bileşenleri kullanılarak rafine edilmiştir. Bu rafinasyon yöntemi, ligandın bağlanma bölgesindeki etkileşimlerin daha doğru bir şekilde modellenmesini sağlar ve ligandın yerleştirilmesi sırasında proteinin esnekliğini dikkate alır.

Doking adımında, OPLS_2005 kuvvet alanı ve Glide SP protokolü kullanılarak en iyi yapıya sahip 20 reseptör yapısı, ligandın bağlanma enerjisine göre seçilerek elde edilmiştir. OPLS_2005 kuvvet alanı, moleküler yapıların enerjisini hesaplamak için kullanılan bir kuvvet alanıdır. Glide SP protokolü ise doking simülasyonlarında kullanılan bir protokoldür ve en iyi ligand konformasyonunu arar.

Bu yöntem, doking işleminin doğruluğunu değerlendirmek için redoking testiyle incelenmiştir. Redoking testi, elde edilen ligand konformasyonunu yeniden oluşturabilme yeteneğini değerlendirir. Bu test, doking sonuçlarının geçerliliğini kontrol etmek için önemlidir.

Tüm bu adımlar, ligandların ve komplekslerin protein yapısına bağlanma potansiyelini ve etkileşimlerini değerlendirmek, ilaç tasarımında kullanılabilecek potansiyel ilaç adaylarını belirlemek ve yapı-aktivite ilişkilerini incelemek için önemlidir.

3.2.5. Bağlanma Enerjisi Hesaplamaları

Tripanotion redüktaz inhibitörlerinin teorik bağlanma enerjilerini belirlemek için Schrödinger yazılımının Maestro Prime modülü kullanılmıştır. Prime modülü, moleküler

modelleme ve simülasyon için güçlü bir araçtır ve protein-ligand komplekslerinin enerji analizleri için MM/GBSA yöntemini kullanır.

Prime MM/GBSA sabitlenmiş komplekslerin hesaplanan serbest bağlanma enerjileri ve parametreleri varsayılan olarak ayarlanmıştır. Bu, Prime modülünün belirli parametrelerini ve standartları kullanarak hesaplamaların tutarlılığını ve karşılaştırılabilirliğini sağlar. Tripanotion redüktaz inhibitörleri için hesaplanan bağlanma enerjileri, bu modülde yapılan işlemlerle elde edilir ve bu enerjilerin analizi, potansiyel ilaç adaylarının değerlendirilmesi ve ilaç tasarımında kullanılması için önemlidir.

OPLS_2005 kuvvet alanı, yüksek çözünürlüklü protein enerji modellemesi (VSGB) çözücü modeli kullanılarak tripanotion redüktaz inhibitörlerinin bağlanma enerjileri hesaplandı. Hesaplama süreci Prime MM-GBSA simülasyonuyla gerçekleştirildi ve bağlanma enerjileri Glide poz görüntüleyici dosyası aracılığıyla elde edildi.

Bağlanma enerjileri, bağlanma olaylarındaki serbest enerji değişimlerini belirlemek için kullanılan denklem (3.2) ile hesaplandı. Bu denklem, bağlanma enerjisinin hesaplanmasında kullanılan matematiksel bir ifadedir ve bağlanma sürecindeki serbest enerji değişimini temsil eder.

$$\Delta G_{\text{Bağlanma Enerjisi}} = E_{\text{Protein-Ligand Kompleksi}} - E_{\text{Protein}} - E_{\text{Ligand}} \quad (3.2)$$

ΔG bağlanma enerjisini, $E_{\text{Protein-Ligand Kompleksi,}}$ minimize edilmiş kompleksin enerjisi, $E_{\text{protein,}}$ ligand olmadan proteinin (bağlanmamış, minimize edilmiş) ortalama enerjisi ve $E_{\text{ligand,}}$ ligandın kompleksten çıkarıldıktan sonraki enerjisini temsil eder (Genheden ve Ryde, 2015).

3.2.6. Farmakokinetik Analizi ve ADME Çalışmaları

Bu çalışmada, Lipinski'nin beş kuralı kullanılarak kompleks bileşiklerin ilaç benzerlik tahmini ve farmakokinetik analizi yapılmıştır. Lipinski'nin beş kuralı, ilaçların başarı veya başarısızlık olasılığını yorumlamak, ilaç benzeri ve ilaç benzeri olmayan molekülleri ayırt etmek için kullanılan bir dizi kriterden oluşur. Bu kural, ilaç keşfi sürecinde bir araç olarak kullanılmaktadır.

Lipinski'nin beş kuralı aşağıdaki gibidir:

- Molekül ağırlığı (g/mol) 500'den küçük veya eşit olmalıdır.
- Hidrojen bağı donör sayısı 5'e eşit veya daha az olmalıdır.
- Hidrojen bağı alıcı sayısı 10'a eşit veya daha az olmalıdır.
- Log P değerleri 5'ten küçük veya eşit olmalıdır.
- TPSA değeri (Topolojik polar yüzey alanı): 140'tan az veya eşit olmalıdır. TPSA, molekülün geniş yüzeyindeki kutup parçalarının toplamını temsil eder.

Bu beş kuralın tümünü karşılayan bileşikler, ilaç benzerliği gösterme potansiyeline sahip olacaktır. Lipinski ve arkadaşları tarafından (Lipinski ve ark., 2012) yapılan çalışmada bu kuralın önemi vurgulanmıştır.

Bu çalışmada, bileşiklerin hidrojen bağı alıcı ve donörlerinin sayısı, molekül ağırlığı, Log P, molar kırılması, çözünürlüğü ve geçirgenliği tahmin etmek için SwissADME Web sunucusu kullanılmıştır. SwissADME, in silico yöntemler kullanarak moleküllerin fizikokimyasal özelliklerini tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan bir araçtır.

Bileşiklerin moleküler yapıları, simplified molecular input line entry system (SMILES) formatına dönüştürülerek SwissADME'ye giriş olarak kullanılmıştır. SMILES, kimyasal bileşiklerin moleküler yapılarını temsil etmek için kullanılan bir formattır.

SwissADME Web sunucusu, bileşiklerin fizikokimyasal parametrelerini tahmin etmek için çeşitli hesaplama yöntemleri ve modeller kullanır. Bu parametreler, ilaç tasarımında önemli olan molar kırılma, çözünürlük ve geçirgenlik gibi özellikleri içerir. Tahmin edilen değerler, moleküllerin farmakokinetik özelliklerini anlamak, ilaç benzerliğini değerlendirmek ve potansiyel ilaç adaylarını sınıflandırmak için kullanılır.

Lipinski kuralı olarak bilinen beş kuralı (Ro5) (MW < 500, logPo/w < 5, donör HB ≤ 5, accpt HB ≤ 10) ve Jorgensen kuralı olarak bilinen üç kuralı (Ro3) (logS > -5.7, PCaco > 22 nm/s, toplam birincil metabolitler < 7) belirlenmiştir.

Farmakokinetik değer aralıkları aşağıdaki gibi olmalıdır:

- LogHERG: Blokaj için IC50 değeri (<25 zayıf, >500 büyük)
- PCaco: Öngörülen görünür Caco-2 hücre geçirgenliği (m/sn) (<25 zayıf, >500 büyük)
- LogBB: Öngörülen beyin/kan bölmesi katsayısı (-3.0 / 1.2)

- PMDCK: Tahmini görünür MDCK hücre geçirgenliği (nm/sn) (<25 zayıf, >500 büyük)
- LogKp: Deri ele geçirme genliği (-8.0/-1.0)
- PLogKhsa: İnsan serum albüminin bağlanması (-1.5/1.5)
- CNS: Merkezi Sinir Sistemi (-2/2)

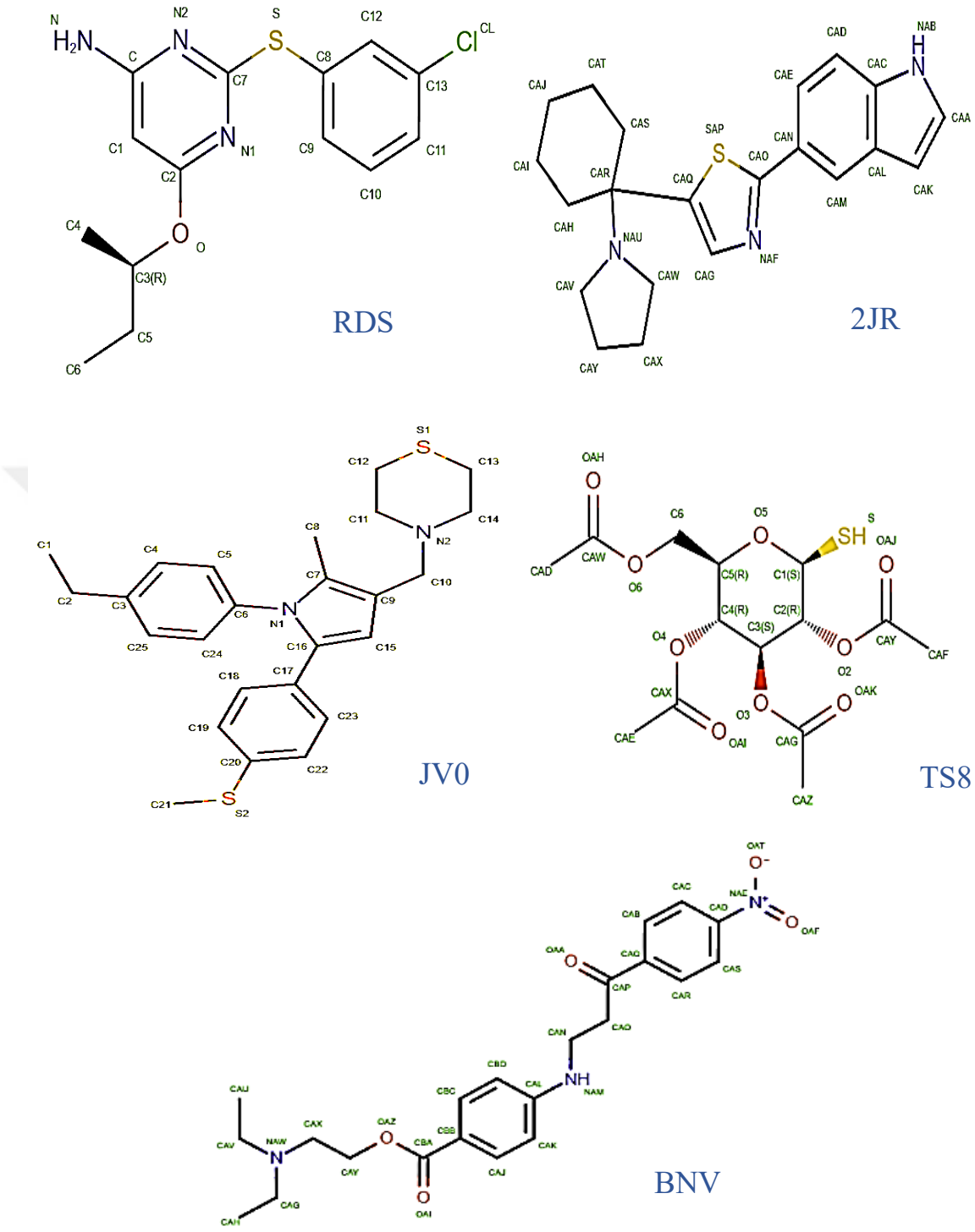
SwissADME gibi araçlar, bilgisayar tabanlı hesaplamalarla büyük bir veri setini hızlı bir şekilde analiz etme ve değerlendirme olanağı sağlar. Bu şekilde, moleküler tasarım ve ilaç keşfi süreçlerinde kullanılan verimli bir araç haline gelir. Ancak, elde edilen sonuçlar tahminlere dayanır ve deneysel doğrulama gerektirebilir. Bu nedenle, SwissADME tahminleri, moleküler tasarım kararları verilirken dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

Bu çalışmada, TR hedef enzimleri (PDB ID: 5EBK, 4NEW, 2YAU, 4APN ve 6ER5) ve bu enzimler içerisinde var olan kognat ligandlar aşağıda verilmiştir (Çizelge 4.1.). Kognat ligandların 2 boyutlu yapıları ise Şekil 4.1.'de gösterilmiştir. Şekil 4.1.'de verilen kognat ligandlar ile enzimlerin bağlanma bölgeleri doking yöntemi ile tespit edilmiştir. Bu bağlanma bölgelerine içerisinde var olan bu kognat ligandlar çıkarılarak yerlerine bu çalışmadaki bileşikler ile doking yapılmıştır. 5EBK enzimi iki farklı bağlanma bölgesine sahiptir. Bu nedenle 5EBK enzimi ile iki farklı doking analizi gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 4.1. Organizmaların listesi, hedef enzimler ve kognat ligandlar

PDB ID	Organizma	Hedef	Kognat
5EBK	Leishmania infantum	Tripanotion redüktaz	RDS
6ER5	Leishmania infantum	Tripanotion redüktaz	BNV
4APN	Leishmania infantum	Tripanotion redüktaz	JVO
2YAU	Leishmania infantum	Tripanotion redüktaz	TS8
4NEW	Trypanosoma cruzi	Tripanotion redüktaz	2JR



Şekil 4.1. Kognat ligandların 2 boyutlu yapıları

4.1. Doking ve MM/GBSA Analizi

Tez çalışması kapsamında seçilen hedef enzimler (Çizelge 4.1.) ile ligand ve antimon(III) kompleks bileşikleri (Çizelge 1.1.) doking yöntemi ile incelenmiştir. Bu yöntem ile MM/GBSA (ΔG) bağlanma enerji değerleri hesaplanmıştır. Moleküler doking yöntemi ile hesaplama sonucunda elde edilmiş doking skor (DS) ve ΔG bağlanma enerji değerleri Çizelge 4.2.'de verilmiştir.

Bu çalışmada, $[SbL^1]^{3+}$, $[SbL^2]^{3+}$ ve $[Sb(L^3)_2]^{3+}$ bileşiklerinin doking yöntemi kullanılarak hesaplanan ΔG değerleri diğer bileşiklere göre daha düşük çıkmıştır. Bu durumda, enzim içerisindeki bağlanmalarına (Br ve Cl atomlarının olmaması), antimon(III) komplekslerinin bromürlü ve klorür yapılarının enzim içerisinde daha yüksek bağlanma değerlerine sahip olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.2.'de verilen değerlere göre, bromürlü komplekslerin [1a-3a] klorürlü komplekslerden [1b-3b] daha güçlü bağlanma enerjilerine sahip olduğu görülür. Br ve Cl atomları olmadan daha düşük bağlanma enerjisi hesaplanmış olması ise doking sonucunda kompleksin enzimden ayrılmadığını anlatmaktadır.

5EBK enzimi iki farklı bağlanma bölgesine sahip olup (2) no.'lu bağlanma bölgesinin daha yüksek bağlanma değerleri kaydedilmiştir. Buna göre 5EBK(2) enzimi ile bu bağlanma bölgesi ile kararlı bir doking gerçekleşmiştir.

L^3 ligandının 5EBK(1) enzimine bağlanma enerjisi kognat liganddan daha yüksekken diğer ligandlar kognat ligandlara kıyasla 5EBK(1) enzimine iyi bağlanmamıştır. L^3 ligandı, 2YAU enzimine kognat ligandlardan ve diğer bileşiklerden daha yüksek bir bağlanma enerjisi ile bağlanmıştır. L^3 ligandının 4APN enzimi ile DS ve ΔG değerleri diğer ligandlara göre daha iyidir. L^3 ligandı, 4NEW enziminin DS sonuçları kognat ligandından ve DS'lerinden daha yüksektir.

Çizelge 4.2.'deki değerler incelendiğinde bromürlü komplekslerin klorürlü komplekslerden daha güçlü bağlanma enerjilerine sahip olduğu gözlenmektedir. Br ve Cl atomları arasındaki düşük bağlanma enerjisi, kompleksin enzimden ayrılmadığını gösterir.

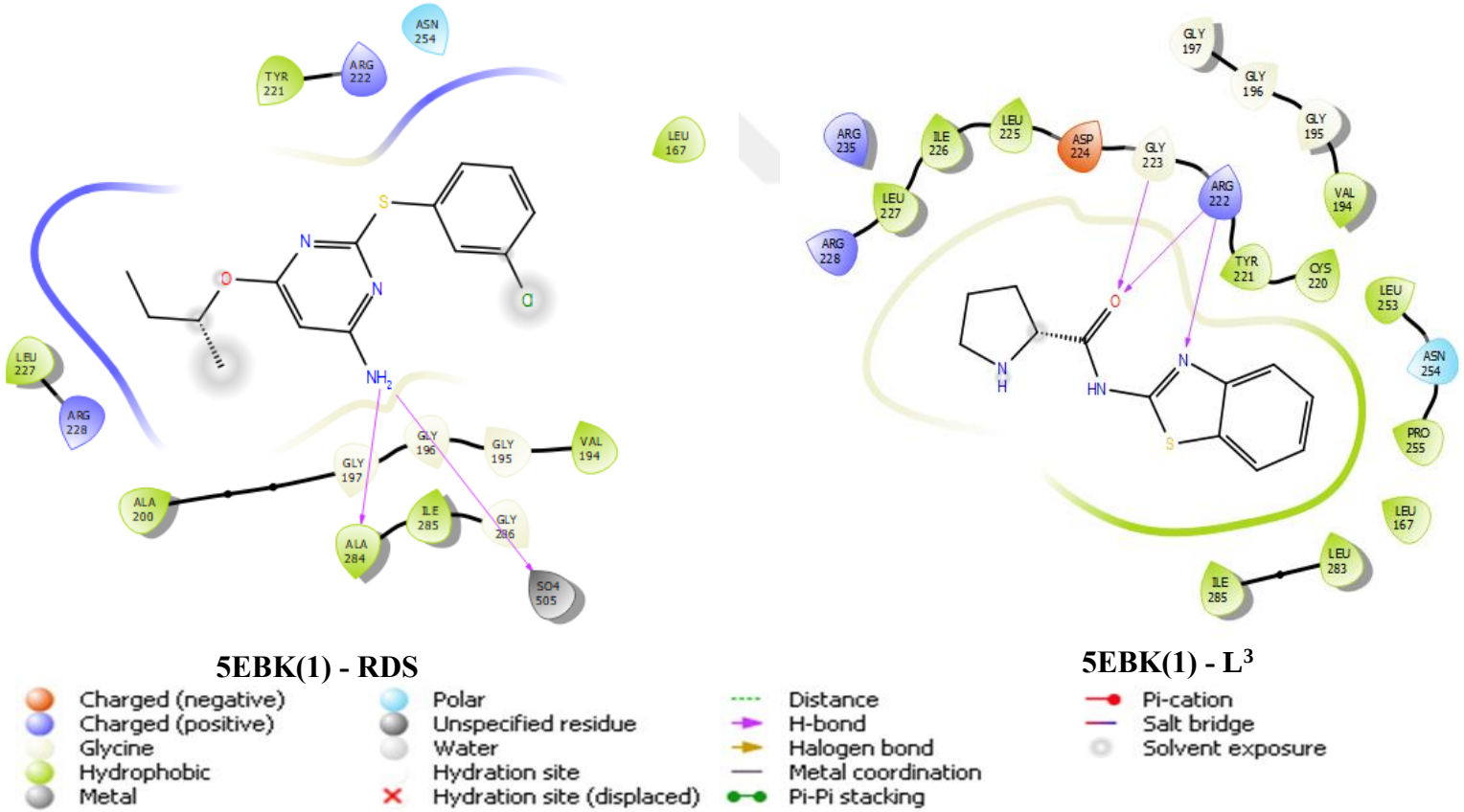
Genel olarak tüm doking ve MM/GBSA hesaplamalarının sonuçlarına göre ligandların bağlanma enerjileri (ΔG) komplekslerinkinden daha yüksektir. Tez çalışmasında kullanılan tüm ligandlar arasında L^3 ligandı en yüksek bağlanma enerjisine sahiptir.

Çizelge 4.2. Çalışılan tüm bileşiklerin DS ve ΔG değerleri

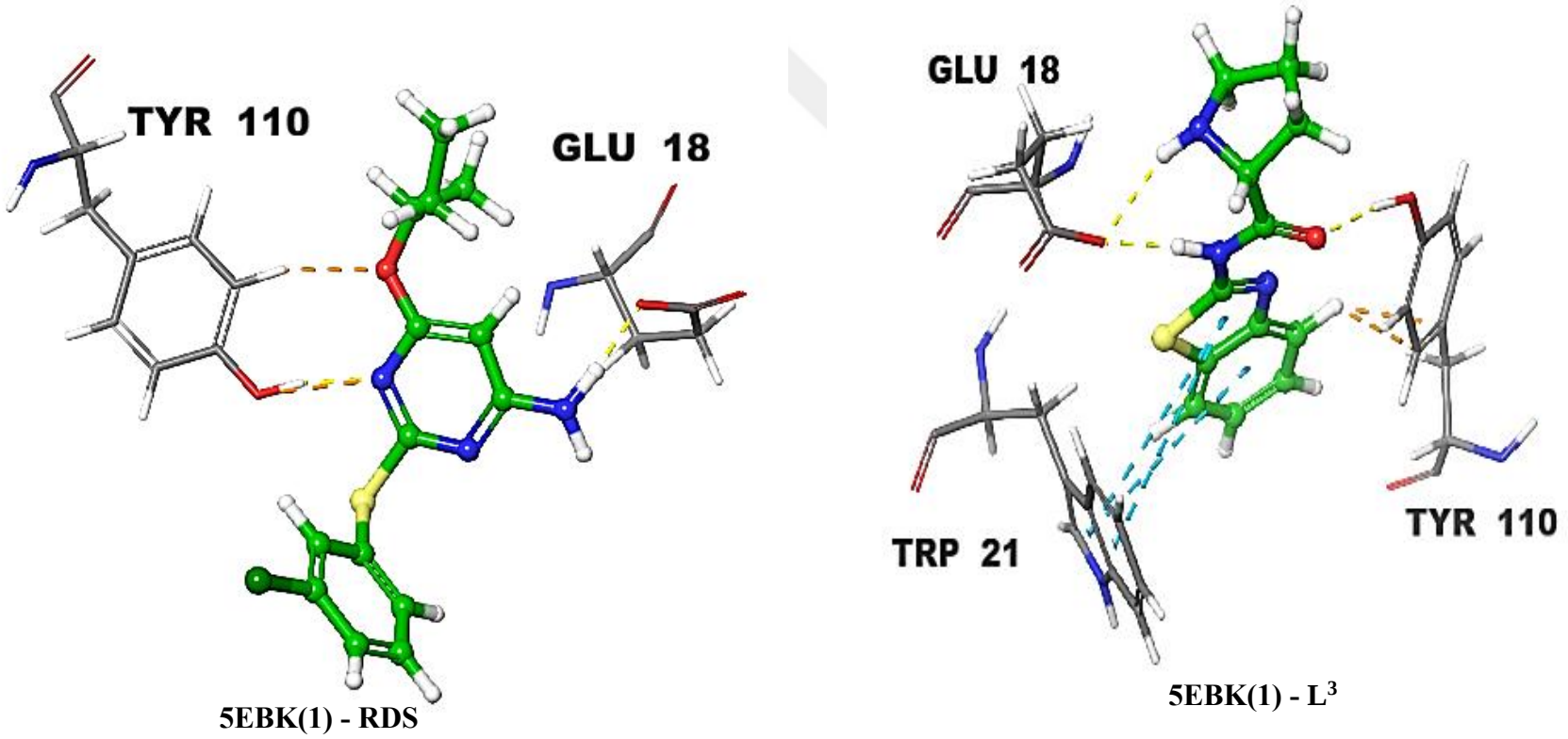
	5EBK(1)		5EBK(2)		4APN		2YAU		4NEW		6ER5	
	DS	**ΔG**	**DS**	**ΔG**	**DS**	**ΔG**	**DS**	**ΔG**	**DS**	**ΔG**	**DS**	**ΔG**
[1a]	-2.728	-26.990	-1.571	-36.700	-2.420	-35.820	-2.135	-24.370	-0.821	-32.300	-1.873	-45.760
[1b]	-2.286	-23.170	-1.768	-36.600	-3.169	-34.760	-2.854	-24.310	-1.816	-31.890	-2.782	-38.200
$[SbL^1]^{3+}$	-4.756	-15.120	-4.436	-24.250	-5.980	-23.570	-4.472	-14.110	-4.404	-15.260	-4.130	-32.240
L^1	-5.559	-45.630	-6.173	-48.570	-7.979	-67.150	-6.394	-50.010	-5.665	-47.330	-7.024	-62.430
[2a]	-1.457	-33.230	-2.414	-48.860	-1.733	-40.640	-3.341	-29.860	-2.586	-47.250	-1.211	-34.660
[2b]	-1.391	-32.190	-3.425	-37.660	-2.362	-39.350	-2.854	-29.330	-2.291	-30.980	-1.628	-32.210
$[SbL^2]^{3+}$	-5.247	-22.880	-4.150	-26.950	-3.176	-33.290	-4.662	-24.370	-4.307	-28.390	-4.455	-24.550
L^2	-5.638	-47.480	-7.231	-69.890	-7.271	-70.020	-7.208	-52.550	-5.267	-50.180	-5.669	-47.630
[3a]	-2.419	-44.860	-2.601	-63.360	-3.235	-48.880	-3.665	-48.910	-3.116	-49.170	-2.272	-37.050
[3b]	-1.662	-36.060	-3.007	-51.060	-1.925	-47.170	-1.087	-32.590	-2.680	-46.300	-2.196	-36.490
$[Sb(L^3)_2]^{3+}$	-5.947	-13.370	-4.666	-31.240	-4.913	-36.900	-4.714	-31.040	-4.673	-27.500	-5.159	-30.650
L^3	-7.782	**-79.290**	-8.058	**-81.910**	-9.501	**-91.160**	-6.263	**-65.050**	-6.596	**-62.130**	-6.606	**-62.590**
Kognat	-6.342	**-76.510**	-6.773	**-82.880**	-8.340	**-102.950**	-5.446	**-37.420**	-6.147	**-67.610**	-7.286	**-85.960**
	RDS		**RDS**		**JV0**		**TS8**		**2JR**		**BNV**	

ΔG: MM/GBSA değeri
DS: Doking skor

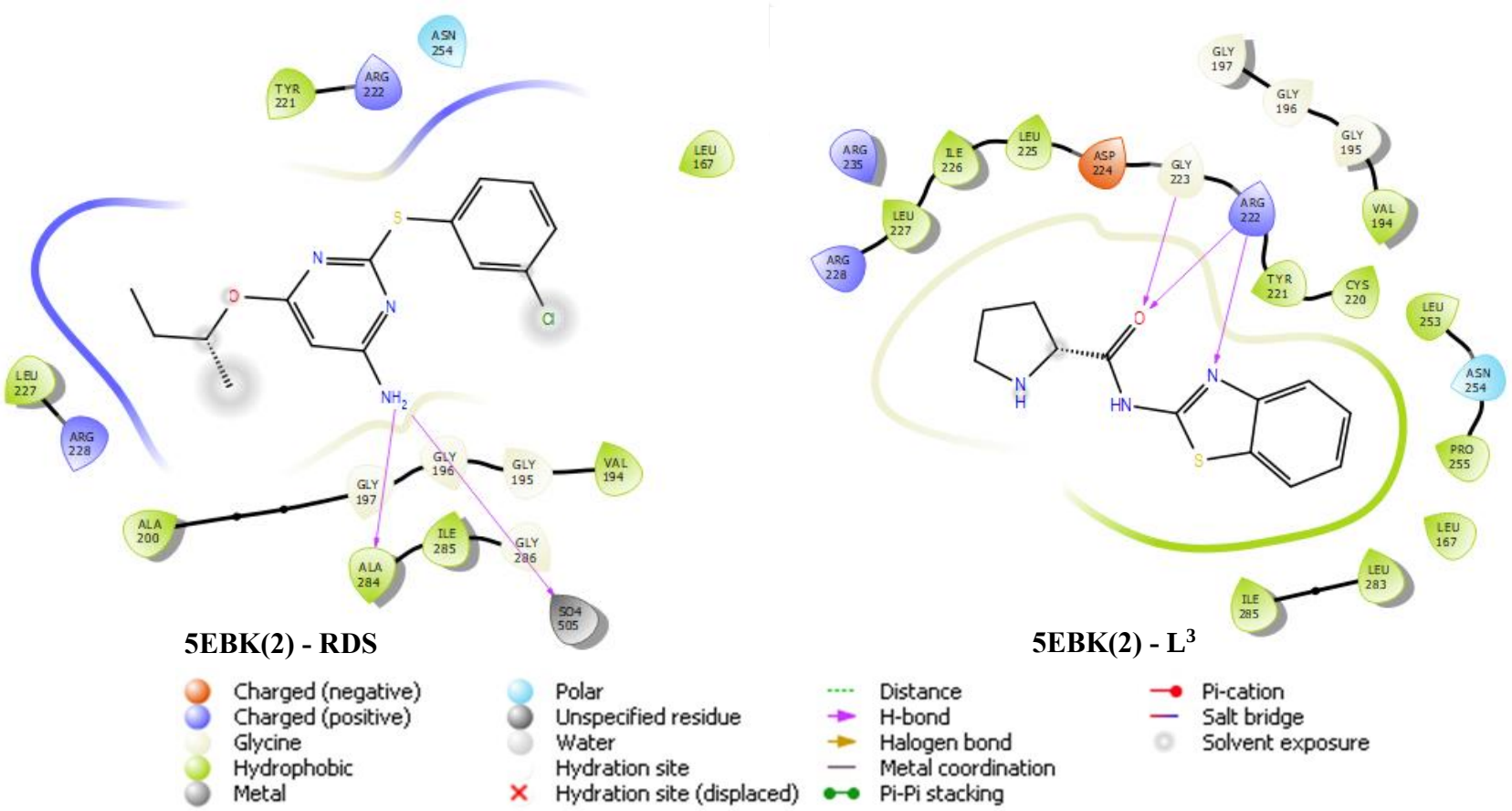
Bu çalışmada kullanılan her bir anti-Leishmania hedef enzim için en yüksek ΔG değerliklerine sahip bileşik ve aynı enzimin kognat ligandına ait 2 ve 3 boyutlu doking etkileşimleri Şekil 4.2.-13.'de verilmiştir.



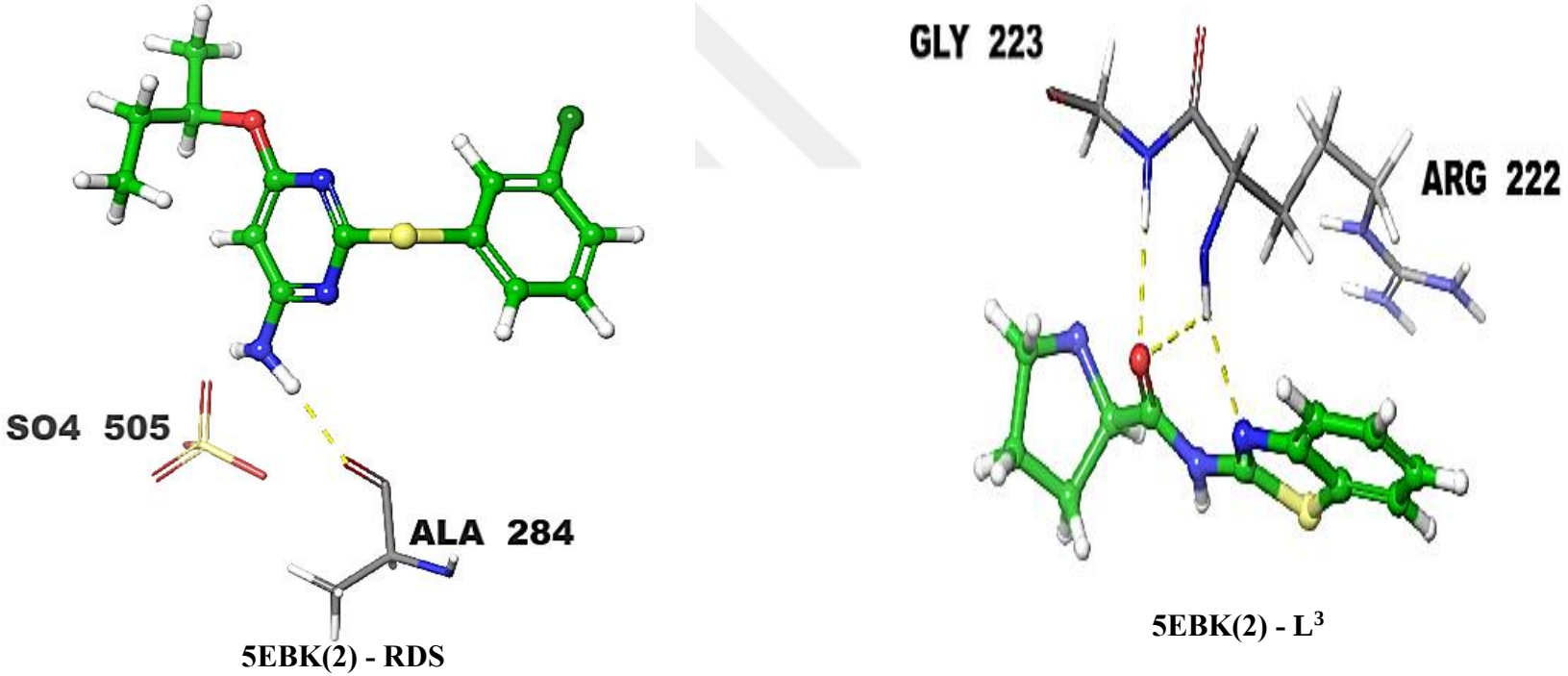
Şekil 4.2. 5EBK(1) - RDS ve 5EBK(1) - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 2 boyutlu resimleri



Şekil 4.3. 5EBK(1) - RDS ve 5EBK(1) - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 3 boyutlu resimleri

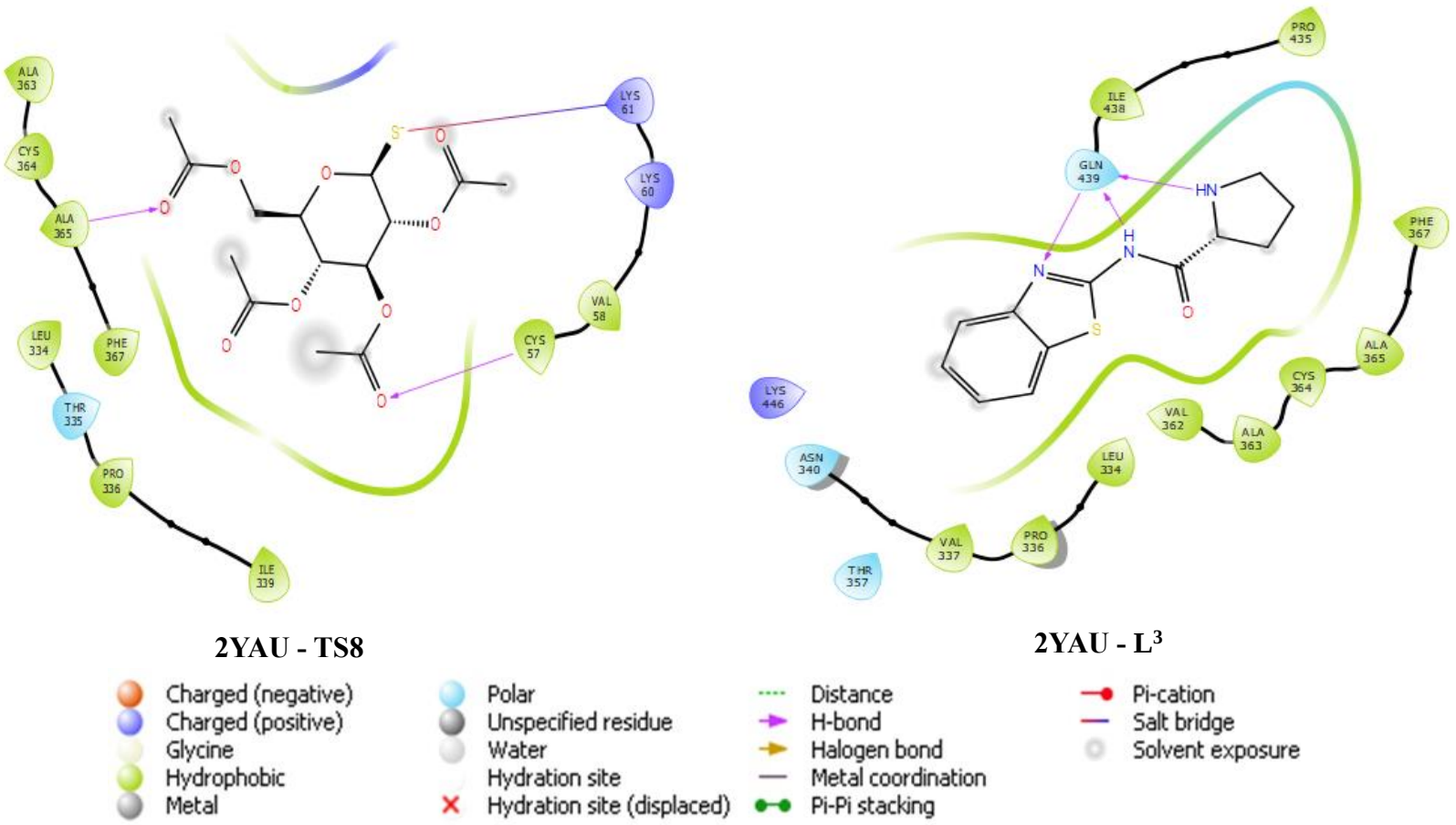


Şekil 4.4. 5EBK(2) - RDS ve 5EBK(2) - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 2 boyutlu resimleri

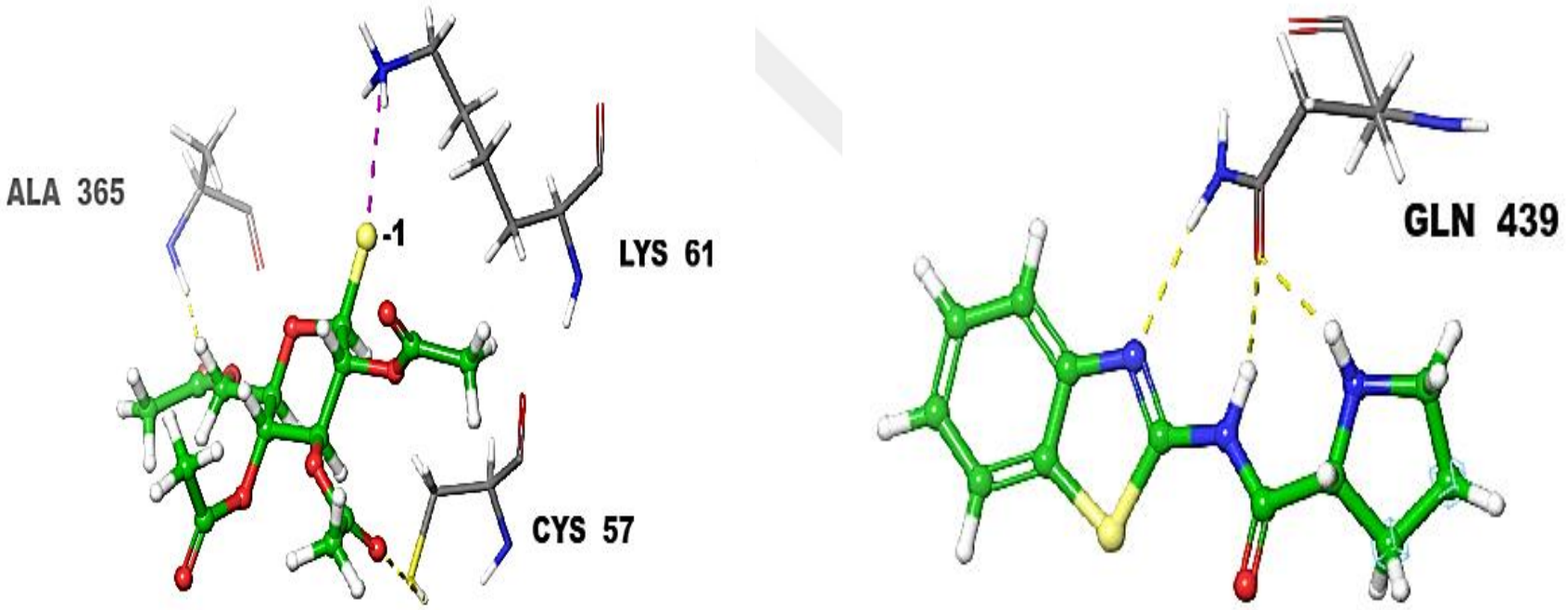


5EBK(2) - RDS **5EBK(2) - L^3**

Şekil 4.5. 5EBK(2) - RDS ve 5EBK(2) - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 3 boyutlu resimleri

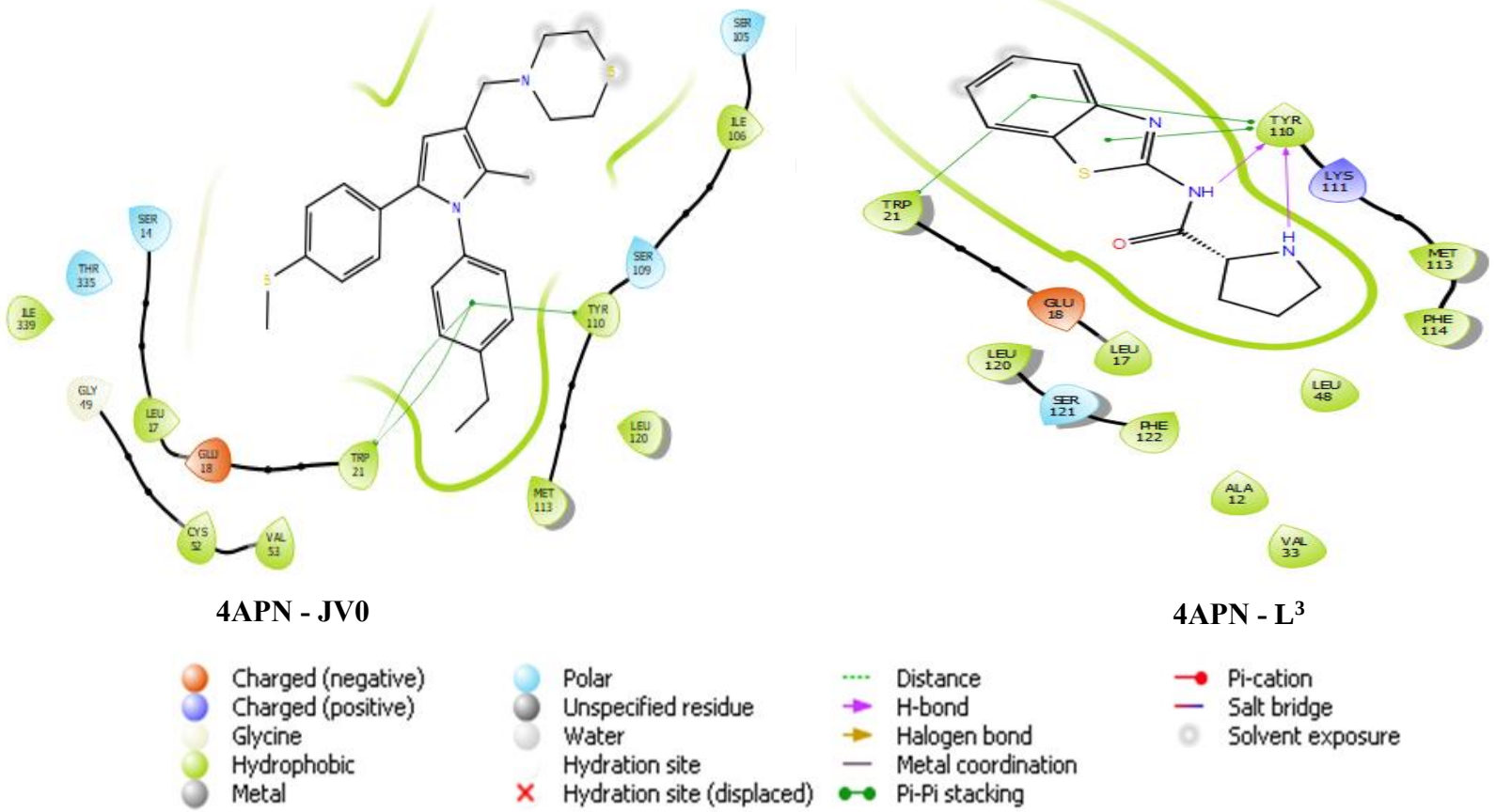


Şekil 4.6. 2YAU - TS8 ve 2YAU - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 2 boyutlu resimleri

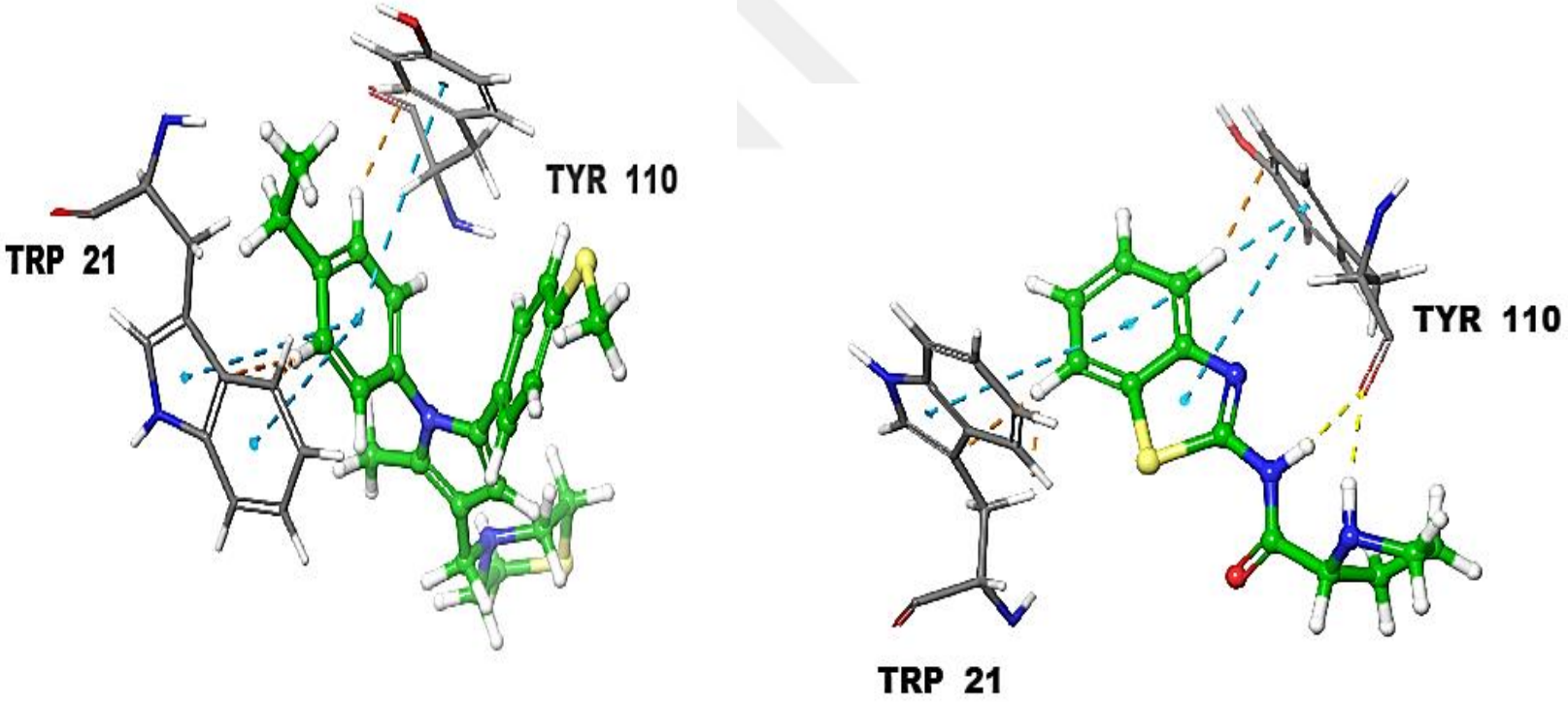


2YAU - TS8 **2YAU - L^3**

Şekil 4.7. 2YAU - TS8 ve 2YAU - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 3 boyutlu resimleri

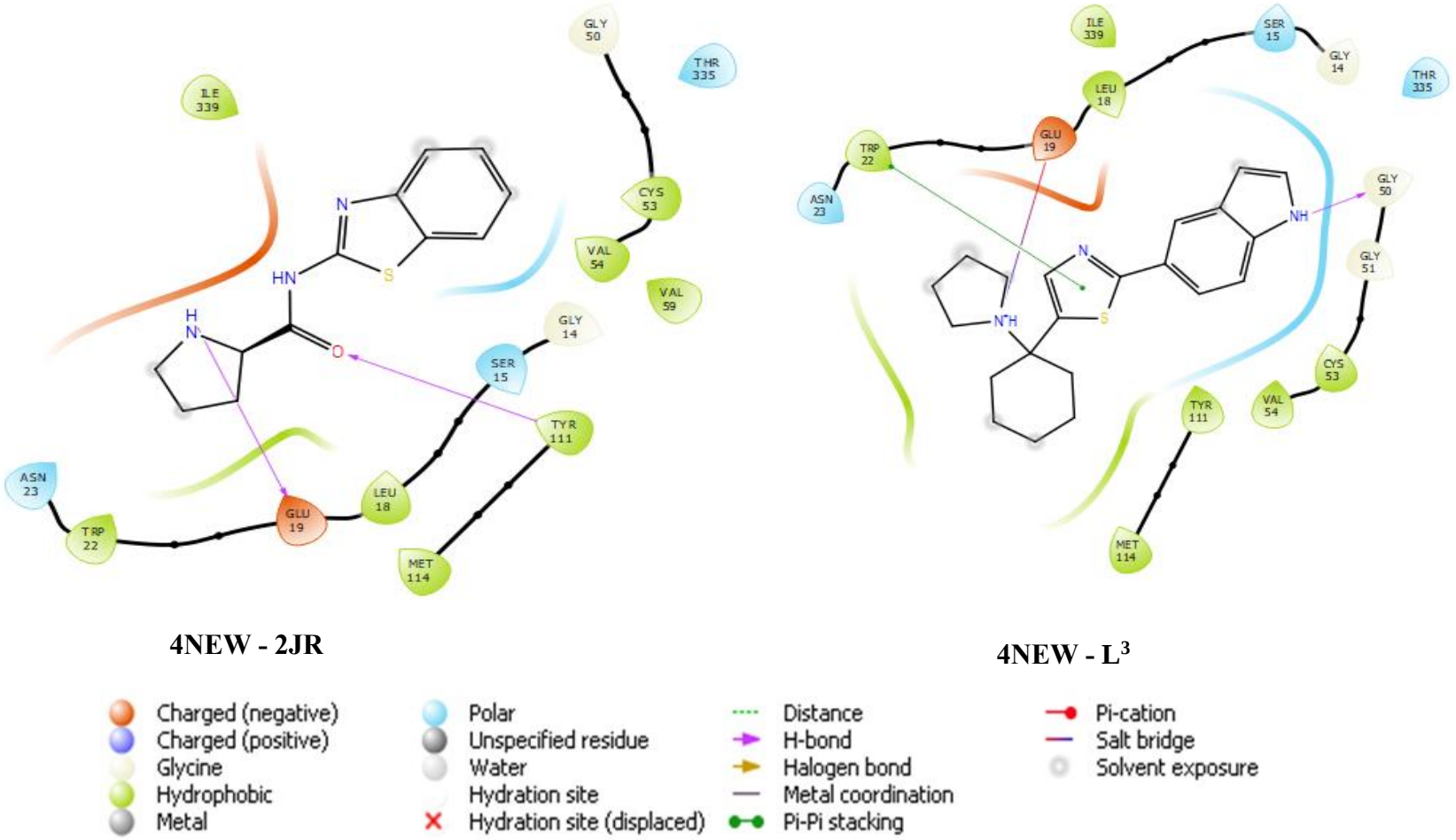


Şekil 4.8. 4APN - JV0 ve 4APN - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 2 boyutlu resimleri



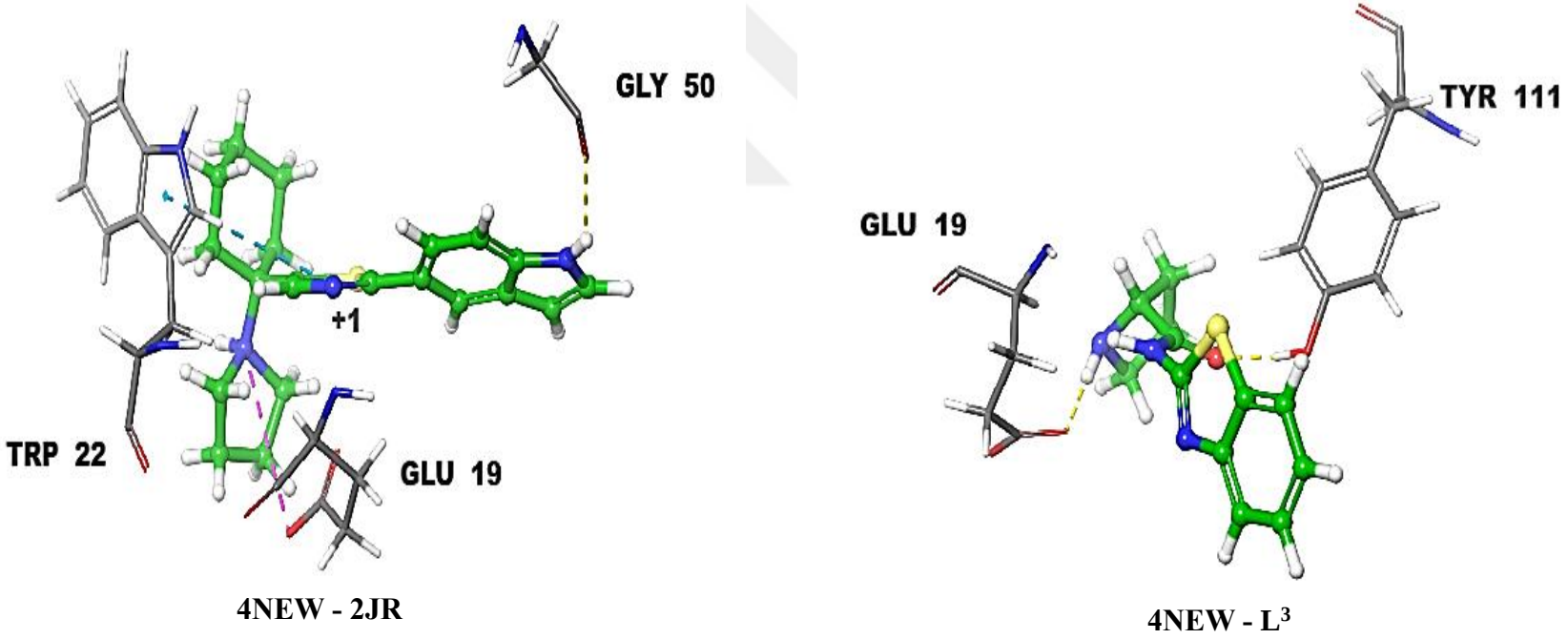
4APN - JV0 **4APN - L^3**

Şekil 4.9. 4APN - JV0 ve 4APN - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 3 boyutlu resimleri

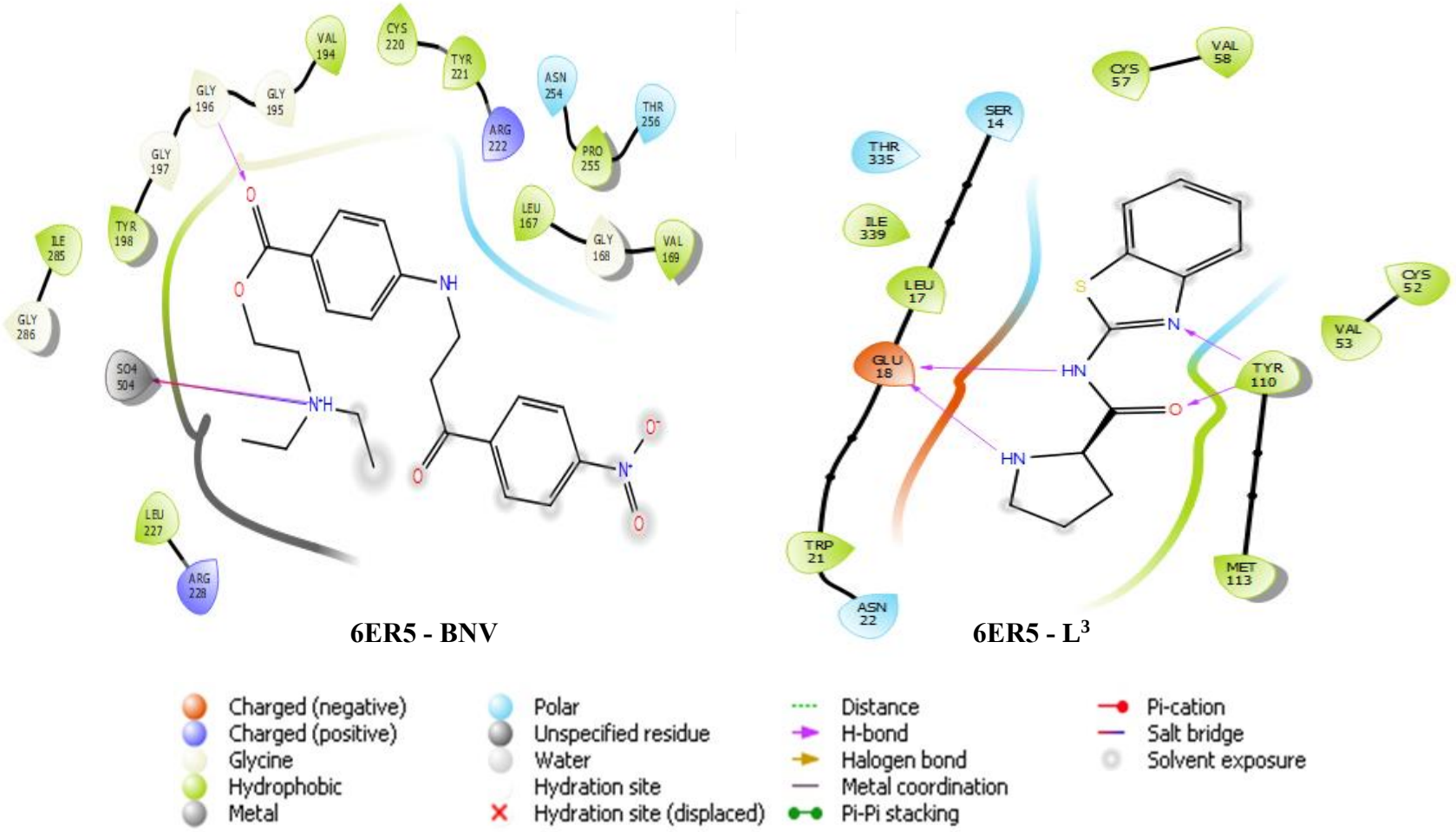


4NEW - 2JR **4NEW - L^3**

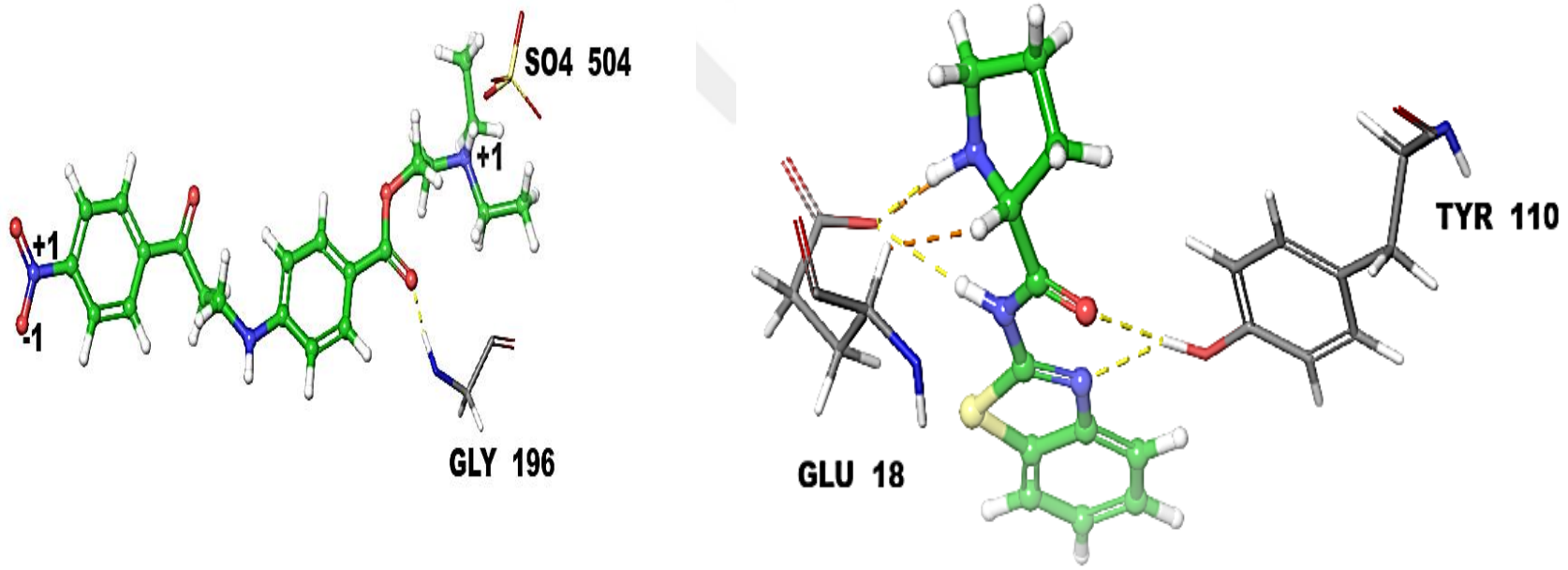
Şekil 4.10. 4NEW - 2JR ve 4NEW - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 2 boyutlu resimleri



Şekil 4.11. 4NEW - 2RJ ve 4NEW - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 3 boyutlu resimleri



Şekil 4.12. 6ER5 - BNV ve 6ER5 - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 2 boyutlu resimleri



6ER5 - BNV **6ER5 - L^3**

Şekil 4.13. 6ER5 - BNV ve 6ER5 - L^3 anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimlerinin 3 boyutlu resimleri

Bu çalışmada, kompleks bileşikler için Çizelge 1.1'de bulunan moleküler doking değerleri ve ΔG değerleri (Çizelge 4.2) Maestro v12.5 modülü kullanılarak elde edilmiştir. Ayrıca her bir proteinin anti-Leishmania hedefi için bileşenler arasında kurulan kovalent olmayan etkileşimler incelenmiştir. Bu etkileşimler, doymamış moleküller arasında Van der Waals kuvvetlerinden kaynaklanan özel bir dispersiyon kuvveti (pi-pi) ve elektron açısından zengin bir π sisteminin yüzü (örn. benzen, etilen, asetilen) ile bitişik bir katyon (örn. Li+, Na+) arasındaki (pi-cation) etkileşimleri içermektedir. Bu etkileşimler Çizelge 4.3.-8'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Bileşiklerin enzim ile etkileşimleri PDB ID: 5EBK(1)

5EBK(1)	HB	Hidrofobik	Diğerleri
[1a]	TYR110	LEU17, TRP21, TYR110, MET113	TRP21(pi-pi)
[1b]	THR335	LEU17, CYS52, VAL53, CYS57, VAL58, TYR110	
$[SbL^1]^{3+}$		LEU17, CYS52, VAL53, CYS57, VAL58, TYR110, ILE339	
L^1	GLU18, TYR110	ILE339, LEU17, TRP21, MET113, VAL53, CYS52	
[2a]	GLU18	MET113, TYR110, LEU17	TRP21(pi-pi)
[2b]		CYS52, VAL53, LEU17, TRP21, ILE339, TYR110, MET113	
$[SbL^2]^{3+}$		ILE339, LEU17, LEU120, TRP21, PHE114, MET113, TYR110, LEU48	
L^2	GLU18, TYR110	ILE339, TRP21, MET113, LEU17, CYS52, VAL53	
[3a]		ILE339, MET113, LEU17, TYR110	TRP21(pi-pi)
[3b]		ILE339, MET113, LEU17, TYR110, TRP21	
$[Sb(L^3)_2]^{3+}$	SER14	MET113, LEU17, CYS52, VAL53	TRP21(pi-pi), TYR110(pi-pi)
L^3	GLU18,TYR110	VAL53, ILE339, LEU17, LEU120, MET113, PHE114, LEU48	TRP21(pi-pi)
RDS	GLU18, TYR110	LEU17, TRP21, CYS52, VAL53, VAL58, MET113, ILE339	

HB: Hidrojen bağı

Çizelge 4.4 Bileşiklerin enzim ile etkileşimleri PDB ID: 5EBK(2)

5EBK(2)	HB	Hidrofobik	Diğerleri
[1a]	GLY196, ARG222	ALA200, ILE285, ALA284, TYR221	
[1b]	TYR221	ILE285, LEU227	
$[SbL^1]^{3+}$	ILE285, TYR221	ALA284, TYR198, PHE230, LEU227	
L^1	GLY223, ARG222	LEU227, ILE226, LEU225, TYR221, CYS220, VAL194, ILE285	
[2a]	SO4505, GLY196, ILE285	LEU227, ALA284, TYR221	
[2b]	SO4505, GLY196	TYR221, LEU225, ILE226, LEU227, ALA284, ILE285	
$[SbL^2]^{3+}$		ILE226, LEU227, TYR198, ALA284, ILE285, VAL194, TYR221	
L^2	ARG222	CYS220, VAL194, LEU253, PRO255, LEU167, LEU283, ILE285	
[3a]	ARG222, ASN254	ILE285, LEU167, TYR21, VAL194	
[3b]	ARG222, ASN254	ILE285, LEU167, TYR221, VAL 194	ARG222(pi-cantion)
$[Sb(L^3)_2]^{3+}$	SO4505	LUE334, MET333, VAL332, TRY198, ILE285	
L^3	GLY223, ARG222	LEU227, ILE226, LEU225, TYR221, CYS220, VAL194, LEU253, PRO255, LEU167, LEU283, ILE285	
RDS	SO4505, ALA284	LEU227, ALA200, ILE285, VAL194, TYR221, LEU167	

HB: Hidrojen bağı

Çizelge 4.5. Bileşiklerin enzim ile etkileşimleri PDB ID: 4APN

4APN	HB	Hidrofobik	Diğerleri
[1a]	TYR110	LEU17, MET113	TRP21(pi-pi)
[1b]		ILE339, MET113, LEU17, TYR110, ILE106	
$[SbL^1]^{3+}$	LEU17	MET113, ALA12, CYS52, VAL53, TRP21	TYR110(pi-pi)
L^1	TYR110	LEU17, MET113, PHE114, LEU48, PHE122, LEU120, VAL33, ALA12	TYR110(pi-pi), TRP21(pi-pi)
[2a]	THR117	LEU120, LEU17, TYR110, MET113, VAL25	TRP(pi-pi)
[2b]		ILE106, TYR110, MET113, LEU17, VAL33, LEU120	TRP21(pi-pi)
$[SbL^2]^{3+}$	SER109	TYR110, MET113, TRP21, LEU17, VAL25	
L^2	LEU17	PHE114, MET114, TYR110, LEU48, PHE122, LEU120, ALA12, VAL33, TRP21	
[3a]	GLU18	TRP21, MET113, TYR110, ILE339	
[3b]		TRP21, ILE339, LEU17, TYR110, MET113	
$[Sb(L^3)_2]^{3+}$		VAL25, LEU120, LEU17, MET113, VAL53, TYR110, ILE106	TRP21(pi-pi)
L^3			
JVO		LEU120, MET113, LEU17, ILE339, CYS52, VAL53, ILE106	TYR110(pi-pi), TRP21(pi-pi)

HB: Hidrojen bağı

Çizelge 4.6. Bileşiklerin enzim ile etkileşimleri PDB ID: 2YAU

2YAU	HB	Hidrofobik	Diğerleri
[1a]		ILE339, LEU17, VAL53, TYR110	
[1b]	LEU17	TYR110, MET113, ILE106	TRP21(pi-pi)
$[SbL^1]^{3+}$	LEU17	TRP21, MET113, ILE339, TRY110, CYS52, VAL53	
L^1	GLN439	ILE438, PRO435, VAL362, ALA363, CYS364, ALA365, PHE367, VAL337, PRO336, LEU334	
[2a]	GLN439	ILE438, PRO435, CYS57, ALA363, CYS364, CYS364, ALA365, PHE367	
[2b]		PRO336, LEU334, ILE438, PRO435, ALA363, CYS364, ALA365, PHE367, TYR198	
$[SbL^2]^{3+}$	LEU17	MET113, ILE339, TYR110, VALL53,	TRP21(pi-pi)
L^2	GLN439, ALA363	VAL337, PRO336, LEU334, VAL362, CYS364, ALA365, PHE367, ILE438, PRO435	
[3a]		ILE339, LEU17, LEU48, ILE106, VAL53	TRY110(pi-pi)
[3b]		LEU17, MET113	TRP21(pi-pi)
$[Sb(L^3)_2]^{3+}$		ILE339, LEU17, TYR110, MET113, TRP21	
L^3	GLN439	ILE438, PRO435, PHE367, ALA365, CYS364, ALA363, VAL362, LEU334, PRO336, VAL337	
TS8	LYS61, CYS57, ALA365	VAL58, ALA363, PHE367, LEU334, PRO336, ILE339	

HB: Hidrojen bağı

Çizelge 4.7. Bileşiklerin enzim ile etkileşimleri PDB ID: 4NEW

4NEW	**HB**	**Hidrofobik**	**Diğerleri**
[1a]	TYR111	ILE339, LEU18, TRP22, MET114	
[1b]	TYR111	MET114, LEU18, ILE339, TRP22	
$[SbL^1]^{3+}$	ASN23	LEU27, MET114, LEU18, TYR111	TRP22(pi-pi)
L^1	GLU19, TYR111, SER15	TRP22, LEU18, ILE339, VAL54, CYS53	
[2a]	SER15	LEU18, ILE339, CYS58, VAL59, VAL54, CYS53	TYR111(pi-pi)
[2b]	GLU19	TRP22, LEU18, ILE339, VAL54, TYR111, MET114	
$[SbL^2]^{3+}$	GLY50, SER15	ILE339, VAL54, CYS53, LEU18, TRP22, VAL59, ILE107, MET114	TYR111(pi-pi)
L^2	GLU19, TYR111	ILE339, TRP22, LEU18, VAL54, CYS53 MET114	
[3a]		ILE339, LEU18, TRP22, MET114, TYR111	
[3b]		ILE339, LEU18, TYR111, TRP22, MET114	
$[Sb(L^3)_2]^{3+}$		ILE339, LEU18, TYR111, MET114, TRP22, VAL54	
L^3	TYR111, GLU19	TRP22, ILE339, LEU18, MET114, VAL54, CYS53, VAL59	
2JR	GLU19, GLY50	MET114, TYR111, LEU18, CYS53, VAL54, ILE339	TRP22(pi-pi)

HB: Hidrojen bağı

Çizelge 4.8. Bileşiklerin enzim ile etkileşimleri PDB ID: 6ER5

6ER5	HB	Hidrofobik	Diğerleri
[1a]	ARG228	LEU227, TYR221	
[1b]	ARG228, TYR221	LEU227, PHE230	
$[SbL^1]^{3+}$	SO4504	ILE285, MET333, LEU334, TYR198, PHE230	
L^1	ARG222, CYS220	ALA284, ILE285, TYR221, LEU167, PRO255, VAL194, LEU253	
[2a]		CYS52, VAL53, ILE339, LEU, TRP21, TYR110, MET113	
[2b]	GLU18	MET113, TYR110, LEU17	TRP21(pi-pi)
$[SbL^2]^{3+}$		ILE339, LEU17, LEU120, TRP21, PHE114, MET113, TYR110	
L^2	GLU18, TYR110	ILE339, VAL53, CYS52, MET113, LEU17, TRP21	
[3a]	VAL332	MET333, LEU334, PHE230, VAL366, ALA365, CYS364	TYR198(pi-pi)
[3b]	ARG222	TYR221, ILE285	ARG228(pi-cation)
$[Sb(L^3)_2]^{3+}$	SO4504	TYR221, VAL194, ALA284, ILE285	
L^3	GLU18, TYR110	VAL58, CYS57, ILE339, LEU17, TRP21, MET113, VAL53, CYS52	
BNV	SO4504, GLY196	LEU227, ILE285, TYR198, VAL194, CYS220, TYR221, LEU167, PRO255, VAL169	

HB: Hidrojen bağı

4.2. Farmakokinetik Analiz ve ADME Çalışması

Bu çalışmada Çizelge 1.1.'deki kompleks bileşiklerin hidrojen bağı donörlerinin sayısı, molekül ağırlığı, lipofilikliği (Log Po/w), hidrojen bağı alıcılarının sayısı ve molar refraktivitesi Çizelge 4.10.'da gösterilmiştir. Bu çalışmadaki tüm kompleksler Lipinski'nin beş kuralı kullanılarak ilaç benzerlik özellikleri açısından değerlendirilmiştir.

Tüm komplekslerin hidrojen bağı alıcı değerleri 4'den küçük, hidrojen bağı verici değerleri 3'den küçük olarak hesaplanmıştır. Kompleksler için LogP değerleri 5'ten küçüktür ve biyolojik membrandan geçme eğiliminin daha yüksek olduğu öngörülmüştür.

Çizelge 4.9. Lipinski ile çalışılan tüm bileşiklerin ilaç benzerlik özellikleri

Kompleks No	**MW (g/mol) (<500)**	**Alıcı HB sayısı (≤ 10)**	**Verici HB sayısı (≤ 5)**	**LogP (≤ 5)**
[1a]	554.70	4	2	-0.41
[1b]	420.34	4	2	-1.22
$[SbL^1]^{3+}$	313.98	4	2	-0.07
L^1	192.22	4	2	0.24
[2a]	567.72	4	2	-0.79
[2b]	434.36	4	2	-0.97
$[SbL^2]^{3+}$	328.00	4	2	0.18
L^2	206.24	4	2	0.52
[3a]	610.80	2	3	-0.02
[3b]	477.45	2	3	-0.19
$[Sb(L^3)_2]^{3+}$	371.09	2	3	0.97
L^3	247.32	2	3	1.86

HB: Hidrojen bağı

Bu çalışmada ADME çalışmasıyla fizikokimyasal özellikleri, suda çözünürlük, lipofilisite; farmakokinetik özellikleri, medikal kimya ve ilaç benzerliği açısından incelenmiştir. GI emilimi, kan-beyin bariyeri (BBB) geçirgenliği, suda çözünürlüğü (Log mol L1), P-gp substratı, cilt geçirgenliği (Log Kp) kabul edilebilir. Lipofiliklik aralığı (Log Po/w) gibi komplekslerin farmakokinetik özellikleri ve Lipinski beş kuralının üçten

az ihlali, komplekslerin ilaca benzerliğini tahmin edilebilmektedir. Bu çalışmada hesaplanan ADME özellikleri Çizelge 4.11.'de gösterilmektedir.

Çizelge 1.1.'deki komplekslerin kan-beyin bariyeri geçirgenliği yoktur, bu da CNS düzeyinde toksisite olmadığını öngörmektedir. Komplekslerin optimal LogP değerleri (5'ten az), biyolojik membranlardan daha yüksek penetrasyon eğilimini öngörmüş ve kompleksler ilaç benzerliği göstermiştir. Komplekslerin öngörülen lipofiliklik değerleri (-1.22)-(0.97) Log Po/w aralığındadır. Tüm kompleksler arasında [1b] kompleksi 1.22 Log Po/w değeri ile en düşük lipofiliklik değerlerine sahiptir. Kompleksler düşük/yüksek gastrointestinal emilim gösterir. Komplekslerin öngörülen ADME özellikleri ilaç benzerliğinin var olduğunu ortaya koymaktadır.

Çizelge 4.10. Çalışılan bileşiklerin ADME özellikleri

Kompleks	**Su Çöz.**	**Log Po/w**	**Log Kp cm/s**	**GI Abs. ***	**BBB Geçirgen**	**p-gp**	**İlaç Benzerlik**
[1a]	Çözünür	-0.41	-7.73	Düşük	Hayır	Hayır	Evet
[1b]	Çözünür	-1.22	-7.27	Düşük	Hayır	Hayır	Evet
$[SbL^1]^{3+}$	Çözünür	-0.07	-8.33	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
L^1	Çözünür	0.24	-7.59	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
[2a]	Çözünür	-0.79	-7.56	Düşük	Hayır	Hayır	Evet
[2b]	Çözünür	-0.97	-7.10	Düşük	Hayır	Hayır	Evet
$[SbL^2]^{3+}$	Çözünür	0.18	-8.17	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
L^2	Çözünür	0.52	-7.42	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
[3a]	Çözünür	-0.02	-6.62	Düşük	Hayır	Hayır	Evet
[3b]	Çözünür	-0.19	-6.17	Düşük	Hayır	Hayır	Evet
$[Sb(L^3)_2]^{3+}$	Çözünür	0.97	-7.22	Yüksek	Hayır	Evet	Evet
L^3	Çözünür	1.86	-6.38	Yüksek	Hayır	Evet	Evet

GI Absorpsiyon: Gastrointestinal emilim

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, anti-Leishmania etkisini değerlendirmek amacıyla [1a-3a], [1b-3b], $[SbL^1]^{3+}$, $[SbL^2]^{3+}$, $[Sb(L^3)_2]^{3+}$ ve L^1-L^3 bileşikleri ile tripanotion redüktaz enzimleri (PDB ID: 5EBK, 4NEW, 2YAU, 4APN ve 6ER5) arasında moleküler doking, MM/GBSA ve ADME çalışmaları yapıldı.

Çalışmada, $[SbL^1]^{3+}$, $[SbL^2]^{3+}$ ve $[Sb(L^3)_2]^{3+}$ bileşiklerinin doking yöntemi kullanılarak hesaplanan ΔG değerleri diğer bileşiklere kıyasla daha düşük çıkmıştır. 5EBK enzimi, iki farklı bağlanma bölgesine sahiptir ve bu bölgeler arasında (2) numaralı bağlanma bölgesi daha yüksek bağlanma değerleri göstermektedir. Bu durum, 5EBK(2) enzimi ile bu bağlanma bölgesi arasında kararlı bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Çalışmadaki bromlu komplekslerin klorlu komplekslerden daha güçlü bir bağlanma enerjisine sahip olduğu görülmüştür. L^3 ligandının diğer ligandlara göre tripanotion redüktaz enzimlerine daha yüksek bağlanma enerjileri ile bağlandığı belirlendi.

Farmakokinetik analiz sonuçları, komplekslerin düşük hidrojen bağı oluşturma yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum, komplekslerin hedef moleküllerle güçlü ve spesifik etkileşimler kurabilme potansiyeline sahip olduklarını işaret etmektedir. Ayrıca düşük LogP değerleri, komplekslerin biyolojik membranlardan daha kolay geçebilme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Yapılan farmakokinetik analiz ve ADME çalışmaları sonucunda komplekslerin Lipinski'nin beş kuralını ihlal etmediği tespit edilmiştir. Bu bulgular, komplekslerin ilaç benzerliği avantajına sahip olduğunu ve aynı zamanda biyolojik aktivitelerini anlamak için önemli bir adım olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

Aghabozorg, H., Manteghi, F., Ghadermazi, M., Mirzaei, M., Salimi, a. R. and Eshtiagh-Hosseini, H., 2010. Synthesis, X-Ray characterization and molecular structure of a novel supramolecular compound of antimony(III); Theoretical investigation on molecular and electronic properties based on the ab initio HF and various DFT methods. **Journal of the Iranian Chemical Society**, 7(2), 500–509. https://doi.org/10.1007/BF03246038

Akbari, M., Oryan, A. and Hatam, G., 2021. Immunotherapy in treatment of leishmaniasis. **Immunology Letters**, 233, 80–86.

Alvar, J., Yactayo, S. and Bern, C., 2006. Leishmaniasis and poverty. **Trends in Parasitology**, 22(12), 552–557. https://doi.org/10.1016/j.pt.2006.09.004.

Alves, C. R., Corte-Real, S., Bourguignon, S. C., Chaves, C. S., and Saraiva, E. M. B., 2005. Leishmania amazonensis: early proteinase activities during promastigote–amastigote differentiation in vitro. **Experimental Parasitology**, 109(1), 38–48. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.exppara.2004.10.005

Angelucci, F., Sayed, A. A., Williams, D. L., Boumis, G., Brunori, M., Dimastrogiovanni, D. and Bellelli, A., 2009. Inhibition of Schistosoma mansoni thioredoxin-glutathione reductase by auranofin: structural and kinetic aspects. **Journal of Biological Chemistry**, 284(42), 28977–28985.

Ashutosh, Sundar, S. and Goyal, N., 2007. Molecular mechanisms of antimony resistance in Leishmania. **Journal of Medical Microbiology**, 56(2), 143–153. https://doi.org/10.1099/jmm.0.46841-0

Baiocco, P., Colotti, G., Franceschini, S. and Ilari, A., 2009. Molecular basis of antimony treatment in Leishmaniasis. **Journal of Medicinal Chemistry**, 52(8), 2603–2612. https://doi.org/10.1021/jm900185q

Battista, T., Colotti, G., Ilari, A. and Fiorillo, A., 2020. Targeting Trypanothione Reductase, a Key Enzyme in the Redox Trypanosomatid Metabolism, to Develop New Drugs against Leishmaniasis and Trypanosomiases. **Molecules 2020**, Vol. 25, Page 1924, 25(8), 1924. https://doi.org/10.3390/MOLECULES25081924

Berman, J. D., 1988. Chemotherapy for Leishmaniasis: Biochemical Mechanisms, Clinical Efficacy, and Future Strategies. **Reviews of Infectious Diseases**, 10(3), 560–586. https://doi.org/10.1093/clinids/10.3.560

Bond, C. S., Zhang, Y., Berriman, M., Cunningham, M. L., Fairlamb, A. H. and Hunter, W. N., 1999. Crystal structure of Trypanosoma cruzi trypanothione reductase in complex with trypanothione, and the structure-based discovery of new natural product inhibitors. **Structure**, 7(1), 81–89. https://doi.org/10.1016/S0969-2126(99)80011-2

Brito, N. C., Rabello, A., and Cota, G. F., 2017. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. **PloS One**, 12(9), e0184777. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184777

Chauhan, H. P. S., Joshi, S. and Carpenter, J., 2015. Synthetic, spectral, thermal and powder X-ray diffraction studies of bis(O-alkyldithiocarbonato-S,Sâ€^{2}) antimony(III) dialkyldithiocarbamates. https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.10.057

Çiçek, İ., Tunç, T., Ogutcu, H., Abdurrahmanoglu, S. ve Günel, A., 2020. Synthesis and Antibacterial Activity of New Chiral Aminoalcohol and Benzimidazole Hybrids. 4650–4654. https://doi.org/10.1002/slct.202000355

Dos Santos Ferreira, C., Silveira Martins, P., Demicheli, C., Brochu, C., Ouellette, M.

and Frézard, F., 2003. Thiol-induced reduction of antimony(V) into antimony(III): A comparative study with trypanothione, cysteinyl-glycine, cysteine and glutathione. **BioMetals**, 16(3), 441–446. https://doi.org/10.1023/A:1022823605068

Dostál, L., Jambor, R., Růžička, A., Jirásko, R., Černošková, E., Beneš, L. and Proft, F. de., 2010. [2+ 2] Cycloaddition of Carbon Disulfide to NCN-Chelated Organoantimony (III) and Organobismuth (III) Sulfides: Evidence for Terminal Sb− S and Bi− S Bonds in Solution. **Organometallics**, 29(20), 4486–4490.

Engels, K., Beyer, C., Suárez Fernández, M. L., Bender, F., Gaßel, M., Unden, G. and Selzer, P. M., 2010. Inhibition of Eimeria tenella CDK-Related Kinase 2: From Target Identification to Lead Compounds. **ChemMedChem**, 5(8), 1259–1271.

Fairlamb, A. H., Blackburn, P., Ulrich, P., Chait, B. T., and Cerami, A., 1985. Trypanothione: a novel bis (glutathionyl) spermidine cofactor for glutathione reductase in trypanosomatids. **Science**, 227(4693), 1485–1487.

Fairlamb, A. H., and Cerami, A., 1992. Metabolism and functions of trypanothione in the Kinetoplastida. **Annual Review of Microbiology**, 46(1), 695–729.

Fernández, M. L. S., Engels, K. K., Bender, F., Gassel, M., Marhöfer, R. J., Mottram, J. C., and Selzer, P. M., 2012. High-throughput screening with the Eimeria tenella CDC2-related kinase2/cyclin complex EtCRK2/EtCYC3a. **Microbiology**, 158(Pt 9), 2262.

Ferreira, G. B., Hollauer, E., Comerlato, N. M. and Wardell, J. L., 2008. An experimental and theoretical study of the electronic spectra of tetraethylammonium [bis(1,3-dithiole-2-thione-4,5-dithiolato)M(III)] and tetraethylammonium [bis(1,3-dithiole-2-one-4,5-dithiolato)M(III)] (M = Sb or Bi). **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, 71(1), 215–229. https://doi.org/10.1016/j.saa.2007.12.010

Firdous, R., Yasinzai, M. and Ranja, K., 2009. Efficacy of glucantime in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis. **International Journal of Dermatology**, 48(7), 758–762. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04072.x

Frearson, J. A., Wyatt, P. G., Gilbert, I. H. and Fairlamb, A. H., 2007. Target assessment for antiparasitic drug discovery. **Trends in Parasitology**, 23(12), 589–595. https://doi.org/10.1016/j.pt.2007.08.019

Friesner, R. A., Murphy, R. B., Repasky, M. P., Frye, L. L., Greenwood, J. R., Halgren,T. A., Sanschagrin, P. C. and Mainz, D. T., 2006. Extra Precision Glide: Docking and Scoring Incorporating a Model of Hydrophobic Enclosure for Protein-Ligand Complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, 49, 6177−6196.

Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B, Scuseria, GE and Robb, M.A., Cheeseman J.R., ve ark., 2009. Gaussian 09, revision A.2. **Wallingford CT: Gaussian, Inc**

Fukin, G. K., Baranov, E. V., Jelsch, C., Guillot, B., Poddel'Sky, A. I., Cherkasov, V. K. and Abakumov, G. A., 2011. Experimental and theoretical investigation of topological and energetic characteristics of Sb complexes reversibly binding molecular oxygen. **Journal of Physical Chemistry A**, 115(29), 8271–8281. https://doi.org/10.1021/jp201833w

Ge, R., Sun, H., 2007. H. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites of metallodrugs. **Acc. Chem. Res**., 40, 267–274.

Gebel, T., 1997. Arsenic and antimony: comparative approach on mechanistic toxicology, **Chemico-Biological Interactions**, volume 107, Issue 3, Pages 131-144, ISSN 0009-2797, https://doi.org/10.1016/S0009-2797(97)00087-2.

Genheden, S. and Ryde, U., 2015. The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinities. **Expert Opinion on Drug Discovery**, 10(5), 449–461. https://doi.org/10.1517/17460441.2015.1032936

Georgiadou, S. P., Makaritsis, K. P. and Dalekos, G. N., 2015. Leishmaniasis revisited: Current aspects on epidemiology, diagnosis and treatment. **Journal of Translational Internal Medicine**, 3(2), 43–50. https://doi.org/10.1515/jtim-2015-0002.

Gradoni L, Gramiccia M, Léger N, Pesson B, Madulo-Leblond G, Killick-Kendrick R, et al. 1991. Isoenzyme characterization of Leishmania from man, dog and sandflies in the Maltese islands. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 85:217-9

Hadjikakou, S. K., Ozturk, I. I., Banti, C. N., Kourkoumelis, N., Hadjiliadis N., **2015.** Recent advances on antimony(III/V) complexes with potential activity against tumor cells. **J. Inorg. Biochem.** 153, 293–305.

Hertzberg, R. P., and Pope, A. J., 2000. High-throughput screening: new technology for the 21st century. **Current Opinion in Chemical Biology**, 4(4), 445–451.

Herwaldt, B. L., 1999. Leishmaniasis. **Lancet**, 354:1191-9.

Ilari, A., Fiorillo, A., Genovese, I. and Colotti, G. 2017. Polyamine-trypanothione pathway: an update. **Future Medicinal Chemistry**, 9(1), 61–77. https://doi.org/10.4155/fmc-2016-0180

Jenkins, H. D. B., Krossing, I., Passmore, J. and Raabe, I., 2004. A computational study of SbnF(5n) (n=1-4) - Implications for the fluoride ion affinity of nSbF(5). **Journal of Fluorine Chemistry**, 125, 1585–1592. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2004.09.016

Karacan, M. S., Rodionova, M. V., Tunç, T., Venedik, K. B., Mamaş, S., Shitov, A. V., Zharmukhamedov, S. K., Klimov, V. V., Karacan, N. and Allakhverdiev, S. I., 2016. Characterization of nineteen antimony(III) complexes as potent inhibitors of photosystem II, carbonic anhydrase, and glutathione reductase. **Photosynthesis Research**, 130(1–3), 167–182. https://doi.org/10.1007/s11120-016-0236-z

Karaghiosoff, K., Klapötke, T. M., Krumm, B., Nöth, H., Schütt, T. and Suter, M., 2002. Experimental and theoretical characterization of cationic, neutral, and anionic binary arsenic and antimony azide species. **Inorganic Chemistry**, 41(2), 170–179. https://doi.org/10.1021/ic010463l

Koch, O., Cappel, D., Nocker, M., Jäger, T., Flohé, L., Sotriffer, C. A., and Selzer, P. M., 2013. Molecular dynamics reveal binding mode of glutathionylspermidine by trypanothione synthetase. **PLoS One**, 8(2), e56788.

Krauth-Siegel, R. L., and Comini, M. A., 2008. Redox control in trypanosomatids, parasitic protozoa with trypanothione-based thiol metabolism. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)**-General Subjects, 1780(11), 1236–1248.

Krauth-Siegel, R. L., and Leroux, A. E., 2012. Low-molecular-mass antioxidants in parasites. **Antioxidants and Redox Signaling**, 17(4), 583–607.

Krieger, S., Schwarz, W., Ariyanayagam, M. R., Fairlamb, A. H., Krauth-Siegel, R. L., and Clayton, C., 2000. Trypanosomes lacking trypanothione reductase are avirulent and show increased sensitivity to oxidative stress. **Molecular Microbiology**, 35(3), 542–552.

Leishman, S. W. B., 1904. Note on the Nature of the Parasitic Bodies found in Tropical Splenomegaly.

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. and Feeney, P. J., 2012. Experimental and

computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 64, 4–17. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019

Marhöfer, R. J., Oellien, F., and Selzer, P. M., 2011. Drug discovery and the use of computational approaches for infectious diseases. **Future Medicinal Chemistry**, 3(8), 1011–1025.

Marsden, P. D., 1986. Mucosal leishmaniasis ("spundia" Escomel, 1911). **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 80(6), 859–876. https://doi.org/10.1016/0035-9203(86)90243-9

Matsukawa, S., Yamamichi, H., Yamamoto, Y. and Ando, K., 2009. Pentacoordinate Organoantimony Compounds That Isomerize by Turnstile Rotation. **Journal of the American Chemical Society**, 131(10), 3418–3419. https://doi.org/10.1021/ja808113q

McCallum, R.I., 1977.President's address. Observations upon antimony. **Proceedings of the Royal Society of Medicine** 70, 11, 756–63.

Moc, J., 2002. Reactions in the SbF 5 = HF = PF 3 system : a DFT and ab initio study. **363(September),** 328–336.

Moiseev, D. V., Morugova, V. A., Gushchin, A. V., Shavirin, A. S., Kursky, Y. A. and Dodonov, V. A., 2004. Tetraphenylantimony carboxylates in the cascade Pd-catalyzed C-phenylation reaction of methyl acrylate in the presence of peroxide. **Journal of Organometallic Chemistry**, 689(4), 731–737. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2003.11.025

Nabuurs, S. B., Wagener M. and De Vlieg, J., 2007. A flexible approach to induced fit docking. **J. Med. Chem.**, 2007, 50, 6507–6518.

Naula, C., Parsons, M., and Mottram, J. C., 2005. Protein kinases as drug targets in trypanosomes and Leishmania. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)**-Proteins and Proteomics, 1754(1–2), 151–159.

Navarro, M., Gabbiani, C., Messori, L. and Gambino, D., 2010. Metal-based drugs for malaria, trypanosomiasis and leishmaniasis: Recent achievements and perspectives. **Drug Discovery Today**, 15(23–24), 1070–1078. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.10.005

Newlove, T., Guimarães, L. H., Morgan, D. J., Alcântara, L., Glesby, M. J., Carvalho, E. M. and Machado, P. R., 2011. Antihelminthic therapy and antimony in cutaneous leishmaniasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients co-infected with helminths and leishmania braziliensis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 84(4), 551–555. https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0423

Oumeish, O., 1998. Cutaneous leishmaniasis: a historical perspective. **Clinics indermatology**.17:249-54

Ozturk, I. I., Urgut, O. S., Banti, C. N., Kourkoumelis, N., Owczarzak, A. M., Kubicki, M., Charalabopoulos, K. and Hadjikakou, S. K., 2013. Synthesis, structural characterization and cytotoxicity of the antimony(III) chloride complex with N,N-dicyclohexyldithiooxamide. **Polyhedron**, 52, 1403–1410. https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.04.038

Parrilha, G. L., Dias, R. P., Rocha, W. R., Mendes, I. C., Benítez, D., Varela, J., Cerecetto, H., González, M., Melo, C. M. L., Neves, J. K. A. L., Pereira, V. R. A. and Beraldo, H., 2012. 2-Acetylpyridine- and 2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones and their antimony(III) complexes exhibit high anti-trypanosomal activity.

Polyhedron, 31(1), 614–621. https://doi.org/10.1016/j.poly.2011.10.018

Poleshchuk, O. K., Kalinina, E. L., Latosińska, J. N. and Koput, J., 2001. Application of density functional theory to the analysis of electronic structure and quadrupole interaction in dimers of transition and non-transition elements. Journal of Molecular Structure: **THEOCHEM**, 574, 233–243. https://doi.org/10.1016/S0166-1280(01)00636-4

Poleshchuk, O. K., Shevchenko, E. L., Branchadell, V., Lein, M. and Frenking, G., 2005. Energy analysis of the chemical bond in group IV and V complexes: A density functional theory study. **International Journal of Quantum Chemistry**, 101(6), 869–877. https://doi.org/10.1002/qua.20348

Prime, 2020. **Schrödinger**, LLC, New York, NY.

Ramsbottom, K. A., Carr, D. F., Jones, A. R. and Rigden, D. J., 2018. Critical assessment of approaches for molecular docking to elucidate associations of HLA alleles with adverse drug reactions. **Molecular Immunology**, 101, 488–499. https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.08.003

Renslo, A. R., and McKerrow, J. H., 2006. Drug discovery and development for neglected parasitic diseases. **Nature Chemical Biology**, 2(12), 701–710.

Revuelto, A., López-Martín, I., de Lucio, H., García-Soriano, J. C., Zanda, N., de Castro, S. and Camarasa, M.-J., 2021. Small Molecule–Peptide Conjugates as Dimerization Inhibitors of Leishmania infantum Trypanothione Disulfide Reductase. **Pharmaceuticals**, 14(7), 689.

Roatt, B. M., de Oliveira Cardoso, J. M., De Brito, R. C. F., Coura-Vital, W., de Oliveira Aguiar-Soares, R. D. and Reis, A. B., 2020. Recent advances and new strategies on leishmaniasis treatment. **Applied Microbiology and Biotechnology**, 104, 8965–8977.

Scapin, G., Patel, S. B., Becker, J. W., Wang, Q., Desponts, C., Waddleton, D., ... and Asante- Appiah, E., 2003. The structural basis for the selectivity of benzotriazole inhibitors of PTP1B. **Biochemistry**, 42(39), 11451-11459.

Schulz, A. and Villinger, A., 2012. Binary Pnictogen Azides-An Experimental and Theoretical Study: $[As(N_3)_4]^-$, $[Sb(N_3)_4]^-$, and $[Bi(N_3)_5(dmso)]^{2-}$. **Chemistry - A European Journal**, 18(10), 2902–2911. https://doi.org/10.1002/chem.201102656

Schaeffer, M., Schroeder, J., Heckeroth, A. R., Noack, S., Gassel, M., Mottram, J. C. and Coombs, G. H., 2012. Identification of lead compounds targeting the cathepsin B-like enzyme of Eimeria tenella. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 56(3), 1190–1201.,

Schweiker, S. S. and Levonis, S. M., 2020. Navigating the intricacies of molecular docking. **Future Medicinal Chemistry**, 12(6), 469–471. https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0355

Schröder, J., Klinger, A., Oellien, F., Marhöfer, R. J., Duszenko, M., and Selzer, P. M., 2013a. Docking-based virtual screening of covalently binding ligands: An orthogonal lead discovery approach. **Journal of Medicinal Chemistry**, 56(4), 1478–1490.

Schröder, J., Noack, S., Marhöfer, R. J., Mottram, J. C., Coombs, G. H. and Selzer, P. M. 2013b. Identification of Semicarbazones, Thiosemicarbazones and Triazine Nitriles as Inhibitors of Leishmania mexicana Cysteine Protease CPB. **PLOS ONE**, 8(10), e77460. Retrieved from https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077460

Schrödinger Release 2020–3: https://www.schrodinger.com/releases/release-2020-3.

Erişim tarihi: 26.01.2023
Schrödinger Release 2020–3: LigPrep, LLC, New York, NY, 2020.
Schrödinger Release 2020–3: Maestro, LLC, New York, NY, 2020.
Selzer, P. M., 2013. Trypanosomatid diseases: molecular routes to drug discovery. **John Wiley and Sons**.
Selzer, P. M., Brutsche, S., Wiesner, P., Schmid, P., and Müllner, H., 2000. Target-based drug discovery for the development of novel antiinfectives. **International Journal of Medical Microbiology**, 290(2), 191–201.
Serban, G., 2019. Future prospects in the treatment of parasitic diseases: 2-amino-1, 3, 4-thiadiazoles in leishmaniasis. **Molecules**, 24(8), 1557.
Singhal, K., Sahu, V. K., Singh, P. and Raj, P., 2014. DFT-based prediction of antifungal and insecticidal activities of perfluorophenyl antimony(III) and antimony(V) chlorides. **Medicinal Chemistry Research**, 23(4), 1758–1767. https://doi.org/10.1007/s00044-013-0752-8
Śledź, P. and Caflisch, A., 2018. Protein structure-based drug design: from docking to molecular dynamics. **Current Opinion in Structural Biology**, 48, 93–102. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sbi.2017.10.010
Soflaei S, Dalimi A and Ghafarifar, F., 2013. Molecular Cloning and Expression of the Leishmania infantum KMP-11 Gene. **Jundishapur Journal of Microbiology**. 2013;6.
Sundar, S., and Chakravarty, J., 2015, February 1. An update on pharmacotherapy for leishmaniasis. Expert Opinion on Pharmacotherapy. **Informa Healthcare**. https://doi.org/10.1517/14656566.2015.973850
Tiekink, E. R. T., 2002. Antimony and bismuth complexes in oncology**. Crit. Rev. Oncol./Hematol**., 42, 217–224
Tovar, J., and Fairlamb, A. H., 1996. Extrachromosomal, homologous expression of trypanothione reductase and its complementary mRNA in Trypanosoma cruzi. **Nucleic Acids Research**, 24(15), 2942–2949.
Tovar, J., Wilkinson, S., Mottram, J. C., and Fairlamb, A. H., 1998. Evidence that trypanothione reductase is an essential enzyme in Leishmania by targeted replacement of the tryA gene locus. **Molecular Microbiology**, 29(2), 653–660.
Tunç, T., 2014. Leishmania Hastalığının Tedavisi İçin Yeni Antimon(III) Bileşiklerinin Sentezi. Gazi Üniversitesi Doktora Tezi.
Tunç, T., Ertabaklar, H. and Karacan, N., 2020. In vitro anti-leishmanial activities and structure-activity relationship analysis of new antimony (III) complexes. **Indian Journal of Chemistry -Section A (IJCA)** 59, 1609-1617. https://doi.org/10.81043/APERTA.3343.
Tunç, T., Karacan, M. S., Ertabaklar, H., Sarı, M., Karacan, N. and Büyükgüngör, O., 2015a. Antimony(III) complexes with 2-amino-4,6-dimethoxypyrimidines: Synthesis, characterization and biological evaluation. **Journal of photochemistry and photobiology**. **B, Biology**, 153, 206–214. https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.09.022
Tunç, T., Koç, Y., Açik, L., Karacan, M. S. and Karacan, N., 2015b. DNA cleavage, antimicrobial studies and a DFT-based QSAR study of new antimony(III) complexes as glutathione reductase inhibitor. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, 136(PC), 1418–1427. https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.10.030

Ul Bari, U., 2006. Chronology of cutaneous leishmaniasis: An overview of the history of the disease. **J Pakist Assoc Dermatol**. 2006;16:24-7.

Unat, E., 1981. Leyismanyaz"ların Tarihçesi. **Türkiye Parazitoloji Derneği**. 1981:1-9.

Vieites, M., Otero, L., Santos, D., Olea-Azar, C., Norambuena, E., Aguirre, G., Cerecetto, H., González, M., Kemmerling, U., Morello, A., Maya, J. D. and Gambino, D., 2009. Platinum-based complexes of bioactive 3-(5-nitrofuryl)acroleine thiosemicarbazones showing anti-Trypanosoma cruzi activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**. Volume 103, Issue 3, Pages 411-418, ISSN 0162-0134. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.12.004.

W. H. O., 2015. Investing to overcom the global ımpact of neglected tropical diseases. https://unlimithealth.org/ntds/?gclid=Cj0KCQjwtamlBhD3ARIsAARoaEyMTPLj--_izqQhQimLI6KRwEZlkScFoVq6-HiPv-tdfuSRU3p3DSwaAl4IEALw_wcB. Erişim Tarihi: 19.05.2023

W.H.O., 2023. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis. Erişim tarihi:19.05.2023.

W.H. O. E. C. on the C. of the and Organization, W. H., 2010. Control of the leishmaniases: report of a meeting of the WHO Expert Commitee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22-26 March 2010. **World Health Organization**. https://apps.who.int/iris/handle/10665/44412. Erişim tarihi:19.05.2023.

Wang, F., Yin, H., Yue, C., Cheng, S. and Hong, M., 2013. Syntheses, structural characterization, in vitro cytotoxicities and DNA-binding properties of triphenylantimony di(N-oxy phthalimide) and di(N-oxy succinimide) complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, 738, 35–40. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.03.046

Wijeratne, A. B., Gracia, J., Yang, S. H., Kroll, P., Armstrong, D. W. and Schug, K. A., 2010. New structural insight for antimony(III)-tartrate. **Inorganic Chemistry Communications**, 13(12), 1504–1508. https://doi.org/10.1016/j.inoche.2010.08.028

Wyllie, S. and Fairlamb, A. H., 2006. Differential toxicity of antimonial compounds and their effects on glutathione homeostasis in a human leukaemia monocyte cell line. **Biochemical pharmacology**, 71(3), 257–267. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.10.043

Yan, S., Li, F., Ding, K. and Sun, H., 2003. Reduction of pentavalent antimony by trypanothione and formation of a binary and ternary complex of antimony(III) and trypanothione. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, 8(6), 689–697. https://doi.org/10.1007/s00775-003-0468-1

Zabala-Peñafiel, A., Dias-Lopes, G., Souza-Silva, F., Miranda, L. F. C., Conceição-Silva, F., and Alves, C. R., 2022. Assessing the effect of antimony pressure on trypanothione reductase activity in Leishmania (Viannia) braziliensis. **Biochimie**. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2022.12.010