T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTİ-LEİSHMANİA ETKİSİ GÖSTEREN ANTİMON(III) KOMPLEKSLERİNİN MOLEKÜLER DOKİNG ANALİZİ ile İNCELENMESİ

TUĞÇE ÖKSÜZ

ENFORMATİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HATAY
HAZİRAN - 2023

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTİ-LEİSHMANİA ETKİSİ GÖSTEREN ANTİMON(III) KOMPLEKSLERİNİN MOLEKÜLER DOKİNG ANALİZİ ile İNCELENMESİ

TUĞÇE ÖKSÜZ
ORCID:0000-0002-7626-4745

ENFORMATİK 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

ANTİ-LEİSHMANİA ETKİSİ GÖSTEREN ANTİMON(III) KOMPLEKSLERİNİN MOLEKÜLER DOKİNG ANALİZİ ile İNCELENMESİ

TUĞÇE ÖKSÜZ

ENFORMATİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Doç. Dr. Berna ÇATIKKAŞ danışmanlığında hazırlanan bu tez **07/06/2023** tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından **OYBİRLİĞİ** ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Berna ÇATIKKAŞ
Başkan

Prof. Dr. Neslihan ÖZBEK
Üye

Prof. Dr. Cemile ÖZDEMİR DİNÇ
Üye

Kod No: 1444

Doç. Dr. Cengiz KARACA
Enstitü Müdürü

Bu çalışma MKÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.
Proje No: 19.YL.053

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.

07/06/2023

TEZ BİLDİRİMİ

Bu çalışma, etik prensipler ve akademik normlar kapsamında sunulmuş ve dil bilgisi kurallarına uygun olarak hazırlanmıştır. Bu çalışmada bana ait olmayan tüm ifadeler ve bilgilerin kaynağı düzgün şekilde atıf edilmiştir. Ayrıca bu çalışma, Yükseköğretim Kurulu tarafından herhangi bir değişiklik yapılamayacağından, bilgisayar ekranında görüldüğünde aslı ile aynı olması sorumluluğu bana aittir.

İmza

Tuğçe ÖKSÜZ

ÖZET

ANTİ-LEİSHMANİA ETKİSİ GÖSTEREN ANTİMON(III) KOMPLEKSLERİNİN MOLEKÜLER DOKİNG ANALİZİ ile İNCELENMESİ

Bu çalışmada, antimon(III) komplekslerinin anti-Leishmania etkisine sahip olup olmadığının incelenmesi amacıyla iduced fit docking (IFD) yöntemi ile moleküler doking analizi yapılmıştır. Antimon(III) kompleksleri ve ligandlarının isimleri SbL^nX_3, L^1: 2-guanidobenzimidazol, L^2: N-2-pirimidin-2-pirolidinkarboksamid, L^3: N-2-benzotiyoazol-2-pirolidinkarboksamid, X: Cl ve Br'dir. Tez çalışması kapsamında, Leishmania infantum parazitinin anti-Leishmania özelliklerini değerlendirmek amacıyla tripanotion redüktaz enzimleri (PDB ID: 5EBK, 4NEW, 2YAU, 4APN ve 6ER5) protein veri bankasından seçilmiştir. Seçilen enzimlerle bileşikler arasındaki etkileşimleri incelemek için moleküler doking ve moleküler mekanik/genelleştirilmiş Born yüzey alanı (MM/GBSA) yöntemi kullanılmıştır. Komplekslerin aktif bölgedeki bağlanma enerjileri ΔG hesaplanmıştır. Doking ve MM/GBSA sonuçlarına göre bromo komplekslerin kloro komplekslere göre tripanotion redüktaz enziminin aktif bölgesine daha yüksek enerji değeriyle bağlandığı tespit edilmiştir.

Antimon(III) komplekslerinin farmakokinetik özelliklerinin belirlenmesi için adsorpsiyon-dağılım-metabolizma-eliminasyon (ADME) analizleri SwissADME programı ile hesaplanmıştır.

2023, 56 sayfa

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

ABSTRACT

INVESTIGATION of MOLECULAR DOCKING ANALYSIS of ANTIMONY(III) COMPLEXES EXHIBITING ANTI-LEISHMANIA EFFECT

In this study, molecular docking analysis was performed with induced fit docking (IFD) method to examine whether antimony(III) complexes have anti-Leishmania effects. The names of antimony(III) complexes and ligands are SbL^nX_3 (L^1: 2-guanidobenzimidazole, L^2: N-2-pyrimidine-2-pyrrolidin-2-pyrrolidinecarboxamide, L^3: N-2-benzothioazole-2-pyrrolidinecarboxamide, X: Cl and Br). Within the scope of the thesis study, trypanothione reductase enzymes (PDB ID: 5EBK, 4NEW, 2YAU, 4APN and 6ER5) were selected from the protein database in order to evaluate the anti-Leishmania properties of the Leishmania infantum parasite. Molecular docking and molecular mechanic/generalized Born surface area (MM/GBSA) method were used to examine the interactions between selected enzymes and compounds. The binding energies ΔG of the complexes in the active site were calculated. According to Doking and MM/GBSA results, it was determined that bromo complexes bind to the active site of trypanothione reductase enzyme with a higher energy value than chloro complexes.

Adsorption-distribution-metabolism-elimination (ADME) analyzes were calculated with the SwissADME program to determine the pharmacokinetic properties of antimony(III) complexes.

2023, 56 pages

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

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez konusunun belirlenmesinde, araştırma ve yazma aşamasında sahip olduğu bilgi birikimi ve tecrübesi ile çalışmayı yönlendiren ve her türlü desteği sunan saygın danışmanım Doç. Dr. Berna ÇATIKKAŞ'a sonsuz minnettarlık ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Nurcan KARACAN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez konusunun belirlenmesi ve çalışmaların takip edilmesinde her türlü desteği sunan Tez İzleme Komitesi üyeleri Prof. Dr. Neslihan ÖZBEK ve Prof. Dr. Cemile ÖZDEMİR DİNÇ'e, tez çalışmaları sırasında tüm bölüm olanaklarından yararlanmamı sağlayan HMKÜ Fen Edebiyat Fakültesi Enformatik Bölüm Başkanlığı'na, maddi destek veren HMKÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (Proje No: 19.YL.053) ve isimlerini burada zikredemediğim ancak yardımlarını esirgememiş herkese içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen, varlıkları her zaman şükür sebebim olan annem Semire ÖKSÜZ ve babam Raci ÖKSÜZ'e,

Yüksek lisans eğitimim süresince her konuda destek ve ışık olan değerli arkadaşım Ahmet GÜNAY ve Feryal ATAŞ'a ve sürecim boyunca birlikte olduğum arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler.

Ayrıca bu yüksek lisans tez çalışmasını kardeşlerim A.Tuğba İŞÇİMEN ve Sanem ÖKSÜZ'e ithaf ediyorum.

Bu tez çalışmasının sonunda emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunarken, aynı zamanda 6 Şubat 2023 tarihinde yaşanan asrın felaketinde yitirdiğimiz tüm canlarımıza atfederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET I
ABSTRACT II
TEŞEKKÜR III
İÇİNDEKİLER IV
ŞEKİLLER DİZİNİ V
ÇİZELGELER 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 12
3.2.3. Tripanotion redüktaz (TR) 12
3.2.4. Moleküler Doking 16
3.2.5. Bağlanma Enerjisi Hesaplamaları 17
3.2.6. Farmakokinetik Analiz ve Adsorpsiyon-Dağılım-Metabolizma-Eliminasyon (ADME) Çalışması 18
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA 21
4.1. Doking ve MM/GBSA Analizi 23
4.2. Farmakokinetik Analiz ve ADME Çalışması 46
5. SONUÇ ve ÖNERİLER 48
KAYNAKLAR 49
ÖZGEÇMİŞ 56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Kompleks bileşiklerin 2 boyutlu yapıları 4
Şekil 3.1. Okside tripanotion disülfidin tripanotion redüktaz ile indirgenmiş forma dönüşmesi 14
Şekil 3.2. Tripanosamadaki tripanotion peroksidaz sistemi 15
Şekil 4.1. Kognat ligandların 2 boyutlu yapıları 22
Şekil 4.2. Anti- Leishmania hedef için 5EBK(1) - RDS ve 5EBK(1) – L^3 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin iki boyutlu resimleri 27
Şekil 4.3. Anti- Leishmania hedef için 5EBK(1) - RDS ve 5EBK(1) – L^3 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin üç boyutlu resimleri 28
Şekil 4.4. Anti- Leishmania hedef için 5EBK(2) - RDS ve 5EBK(2) - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin iki boyutlu resimleri 29
Şekil 4.5. Anti- Leishmania hedef için 5EBK(2) - RDS ve 5EBK(2) - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin üç boyutlu resimleri 30
Şekil 4.6. Anti-Leishmania hedef için 2YAU - TS8 ve 2YAU - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin iki boyutlu resimleri 31
Şekil 4.7. Anti-Leishmania hedef için 2YAU - TS8 ve 2YAU - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin üç boyutlu resimleri 32
Şekil 4.8. Anti- Leishmania hedef için 4APN - JVO ve 4APN - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin iki boyutlu resimleri 33
Şekil 4.9. Anti- Leishmania hedef için 4APN - JVO ve 4APN - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin üç boyutlu resimleri 34
Şekil 4.10. Anti- Leishmania hedef için 4NEW - 2JR ve 4NEW - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin iki boyutlu resimleri 35
Şekil 4.11. Anti- Leishmania hedef için 4NEW - 2JR ve 4NEW - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin üç boyutlu resimleri 36
Şekil 4.12. Anti- Leishmania hedef için 6ER5 - BNV ve 6ER5 - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin iki boyutlu resimleri 37
Şekil 4.13. Anti- Leishmania hedef için 6ER5 - BNV ve 6ER5 - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin üç boyutlu resimleri 38

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Komplekslerin ve ligandların isimlendirilmesi, numaralandırılması.....4
Çizelge 4.1. Organizmaların listesi, hedef enzimler ve bunların kognat ligandları.....21
Çizelge 4.2. Çalışılan bileşiklerin DS ve ΔG değerleri.....25
Çizelge 4.3. Bileşiklerin Enzim ile etkileşmeleri PDB ID: 5EBK(1).....40
Çizelge 4.4. Bileşiklerin Enzim ile etkileşmeleri PDB ID: 5EBK(2).....41
Çizelge 4.5. Bileşiklerin Enzim ile etkileşmeleri PDB ID: 4APN.....42
Çizelge 4.6. Bileşiklerin Enzim ile etkileşmeleri PDB ID: 2YAU.....43
Çizelge 4.7. Bileşiklerin Enzim ile etkileşmeleri PDB ID: 4NEW.....44
Çizelge 4.8. Bileşiklerin Enzim ile etkileşmeleri PDB ID: 6ER5.....45
Çizelge 4.9. Çalışılan Bileşiklerin İlaç Benzerlik Özellikleri.....46
Çizelge 4.10. Çalışılan Tüm Bileşiklerin ADME özellikleri.....47

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
L	: Ligand
Sb	: Antimon

KISALTMALAR

DS	: Doking skor
ΔG	: Bağlanma enerjisi
HB	: Hidrojen bağı
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
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat hidrojen
FAD	: Flavin adenin dinükleotit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
TR	: Tripanotion redüktaz
GR	: Glutatyon redüktaz
TRX	: Triparedoksin
TP	: Triparedoksin peroksidaz
GI	: Gastrointestinal

1. GİRİŞ

Trypanosomatidae protozoan paraziti olan Leishmania, hücre içinde (amastigot) ve hücre dışında (promastigot) yaşayan canlılardır (Lee ve ark., 2002). Leishmaniasis, Chagas hastalığı veya insan Afrika trypanosomiasis (HAT) vektörler aracılığıyla bulaşan ve milyonlarca insanı etkileyen yılda yaklaşık 100.000 insanın ölümüne yol açan zoonoz hastalıklardır. Bu hastalıklar sırasıyla: Leishmania (L.), Trypanosoma (T.) cruzi ve Trypanosoma (T.) brucei adlı trypanosomiasis etkenleriyle enfeksiyon sonucu oluşur (Battista ve ark., 2020).

Leishmaniasis, Phlebotomus ve Lutzomyia (Avrupa, Kuzey Afrika, Orta Doğu, Asya ve Güney Amerika'nın bazı bölgeleri dâhil olmak üzere) olmak üzere kum sineklerinin ısırması yoluyla insanlara bulaşan hücre içi parazitin neden olduğu bir hastalıktır. Bu hastalık, iç organları etkileyen visseral leishmania (VL), cildi etkileyen kutanöz leishmania (KL) ve burun, dudak gibi organları etkileyen muko-kutanöz leishmania (MKL) olarak üç ana formdadır ve genellikle ölümcül ilerleyen hastalıklara yol açar. VL, Kala Azar olarakta bilinir ve enfekte deri bölgesinden makrofajlar aracılığı ile taşınması sonucu retiküloendotelyal sistem enfeksiyonu olarak karşımıza çıkar. VL'in Akdeniz bölgesindeki yaygın etkeni Leishmania infantumdur (Centers for Disease Control, 1992).

Trypanosoma cruzi, Triatomine ailesinden kan emici reduviid böcekler (öpücü böcekler) tarafından ısırılma sonucu bulaşan ve sıklıkla Orta ve Güney Amerika'da görülen Chagas hastalığı denilen kronik ve sistemik bir hastalığa neden olur. Chagas hastalığı sinir sistemi, kardiyovasküler sistem gibi hayati organlarda fonksiyon bozukluğuna yol açar ve sıklıkla ölüme neden olur (Deane 1964; Galvao ve ark., 2003; Martinez ve ark., 2019). Leishmaniasis, dünya genelinde tropik ve subtropik iklim bölgelerine yayılmış durumdadır ve tahminlere göre her yıl 700.000 ila 100.000.000 arasında yeni vaka ortaya çıkmaktadır. Bu hastalık yılda 26.000 ile 65.000 arasında ölümle sonuçlanmaktadır. (WHO, 2023). Bu hastalık genellikle dünyanın en fakir ülkelerini hedef alır ve sıklıkla yetersiz beslenme, nüfus hareketleri, düşük standartlarda yaşam koşulları ve zayıf bağışıklık sistemleri gibi etkenlerle bağlantılıdır. Ayrıca hem evcil hem de vahşi hayvanların enfekte olması bulaş için rezervuar oluşturmuştur (Battista ve ark., 2020). İnsanlarda ve hayvanlarda oluşturduğu hastalıklar nedeniyle ciddi

ekonomik kayıplara neden olmuş ve bu hastalıkların mücadelesinde çeşitli tedavi seçenekleri araştırılmıştır. Bunlardan bazıları amfoterisin B, pentavalent antimonial ve paromomisin gibi ilaçlar tedavi seçenekleri arasında yer alır. Ancak bu ilaçların yan etkileri, uygulama zorlukları, uzun tedavi süreleri gibi nedenlerle alternatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır. Leishmaniasis tedavisinde ise yaygın olarak kullanılan ve çoğu formu için tercih edilen bir ajan olan, meglumin antimonat veya sodyum stibogluconate içeren pentavalent antimonun (Sb) sistemik olarak kullanılmalıdır. Sb'nin Leishmaniasis üzerindeki kesin etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ancak parazitin moleküler süreçleri üzerinde doğrudan etkili olabileceği ve makrofaj parazit öldürücü aktivitesini etkileyen çoklu faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (Baiocco ve ark., 2009a).

Beş değerlikli antimon bileşiklerinden damar içinde ve cilt üzerine verilerek faydalanılmaktadır (Özbilgin ve ark., 2020; Özel ve ark., 2020). Antimon (Sb) bileşiklerinin Leishmania parazitlerine karşı etkin fayda sağlayabilmesi için parazitin hücre içerisinde bulunduğu yer olan fagosit ve lizozom kompleksinin içerisine girmesi gerekmektedir (Ateş ve ark., 2011).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise Tunç ve arkadaşları tarafından yeni antimon(III) kompleksleri sentezlenmiş ve anti-Leishmanial aktiviteleri incelenmiştir (Tunç ve ark., 2015). Bu çalışmalar, anti-Leishmaniasis etkisi olan yeni bileşiklerin geliştirilmesi amacıyla antimon(III) komplekslerinin sentezinin gerçekleştirildiğini ve aktivitelerinin değerlendirildiğini göstermektedir. Bu analizler, antimon bileşiklerinin anti-Leishmanial aktivitelerini daha iyi anlamak ve potansiyel tedavi seçenekleri geliştirmek için önemlidir.

Leishmania ve Trypanosoma parazitlerinde bulunan diğer ökaryotlardan farklı birçok benzersiz metabolik yolak ve hücresel işlevler, ilaç keşfi için cazip hedef kaynakları olabilir (Field ve ark., 2017). Trypanosoma parazitlerinin oksidatif stres ile mücadelesinde tripanotionun indirgenmiş durumda olmasından sorumlu enzim tripanotion redüktaz (TR)dır (Ilari ve ark., 2017).

TR, oksido redüktaz bir enzimdir. Enzimolojide tripanotion disülfür redüktaz adı ile anılır (García-López ve ark., 1988). TR enzimi, tripanotion bazlı tiyol metabolizmasının bir parçasıdır ve hedef olarak değerlendirilir. Ancak TR enziminin geleneksel ilaç keşfi zorluğu vardır. İn vitro (bir organizmanın dışında/laboratuvar

ortamı) ve in silico (bilgisayar ortamında) taramalar yeni TR inhibitörlerinin keşfini sağlar. TR, insan hücrelerindeki glutatyon redüktaz (GR) ile benzerlik gösterirken, aktif bölgeleri farklılık gösterir. TR'nin inhibitörleri geliştirme potansiyeli vardır. TR'nin aktif bölgesi büyük ve özelliksizdir bu da ligandların farklı bağlanma modlarına izin verir. İn silico yöntemlerin TR için doğru bağlanma konformasyonunu belirlemede yetersiz kaldığı görülür. Bu nedenle in vitro, in silico yöntemler ile birleştirilerek enzimatik davranışlar daha etkin değerlendirilir (Beig ve ark., 2015).

Yeni molekül sentezinde kompleks yapıların davranışları moleküler doking yöntemiyle hesaplanabilir. Moleküler doking, iki veya daha fazla moleküler yapının (protein-protein, protein-ligand, protein-nükleik asit) nasıl bir araya geldiğinin incelenmesidir. Biyokimya ve moleküler biyolojide sinyal iletimi tahmini, ilaç geliştirme ve karmaşık sistemleri anlamak için kullanılabilecek hedef tabanlı bir modelleme yöntemidir (Nabuurs ve ark., 2007; Schweiker ve Levonis, 2020). Moleküler dokingin amacı, bir ligandın hedef reseptör molekülü ile etkileşimini tahmin etmek için kullanılan bir hesaplama yöntemidir. Bu işlem sırasında, reseptör molekülünün bağlanma bölgesi (aktif bölge) belirlenir ve ligand molekülünün bu bölgeye uygun bir şekilde yerleştirilmesi için çeşitli algoritmalar kullanılır. Bu işlem sonucunda, ligandın reseptöre bağlanma konformasyonu (yapısı) ve bağlanma affinitesi (bağlanma gücü) tahmin edilir (Torres ve ark., 2019).

Bu tez çalışmasında Tunç ve ark. (2020)'nın sentezlemiş olduğu L^1: 2-guanidobenzimidazol, L^2: N-2-pirimidin-2-pirolidinkarboksamid, L^3: N-2-benzotiyoazol-2-pirolidinkarboksamid ligandları ile antimon (Sb), antimon(III) bromür ve antimon(III) klorür kompleksleri sentezlenmiştir. Bu kompleksler, TR enzimlerine ait etkileşimleri ve ilaç özellikleri ligandların organizmadaki moleküler doking ve moleküler mekanik/genelleştirilmiş Born yüzey alanı (MM/GBSA) hesaplamalarıyla teorik olarak incelenmiştir. Tunc (2014), Tunc ve ark. (2015, 2020) tarafından ilk defa sentezlenen antimon(III) komplekslerinin anti-Leishmania aktiviteleri kaydedilmiştir. İlaç değerlendirmesi için emilim (absorpsiyon), dağılım (distribution), metabolizma (metabolism) ve eliminasyon (elimination) (ADME) analizi kullanılmıştır.

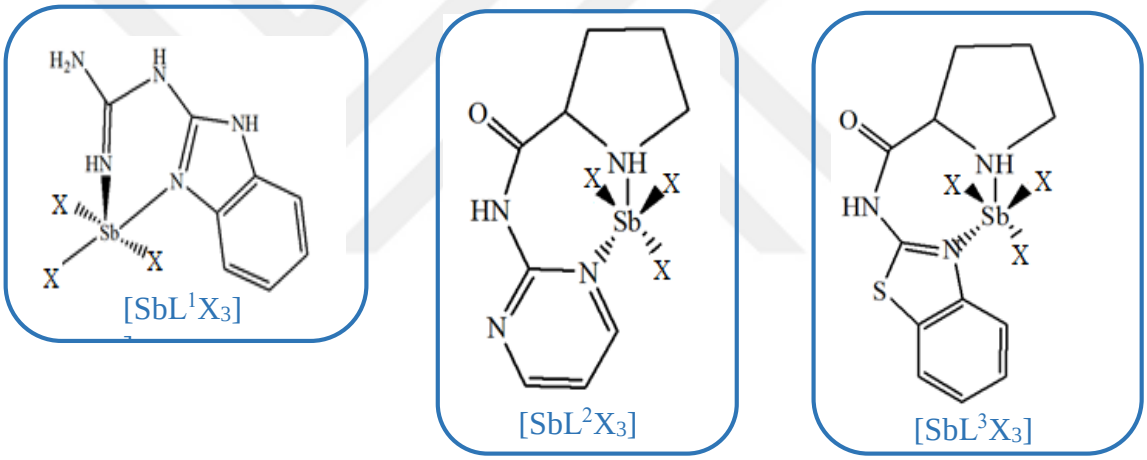
Bu çalışmada kullanılan ligandlar, L^n (n=1-3) ve üç değerlikli Antimon (Sb) ile elde edilen kompleks bileşikler: $[SbL^1]^{3+}$, $[SbL^2]^{3+}$, $[SbL^3]^{3+}$ ve bromür(a)-klorür(b) bağlı kompleks bileşikler: $[SbL^1X_3]$, $[SbL^2X_3]$ ve $[SbL^3X_3]$ X=Br, Cl ve a: SbL^nBr_3, b: SbL^nCl_3

şeklinde kapalı formül ile yazılmıştır (Çizelge 1.1.). Çizelge 1.1.'de üç farklı ligandın isimleri ve komplekslerin kapalı formülleri verilmiştir.

Çizelge 1.1. Komplekslerin ve ligandların isimlendirilmesi, numaralandırılması

No	Ligand (n=1-3)	Kompleks
[1]	**L^1:** 2-guanidobenzimidazol	$[SbL^1X_3]$
[2]	**L^2:** N-2-pirimidin-2-pirolidinkarboksamid	$[SbL^2X_3]$
[3]	**L^3:** N-2-benzotiyoazol-2-pirolidinkarboksamid	$[SbL^3X_3]$
X=Br [1a-3a], X=Cl [1b-3b]		

Bu çalışmada kullanılan antimon(III) komplekslerinin X: Br [1a-3a], Cl [1b-3b] iki boyutlu yapıları verilmiştir.



Şekil 1.1. Kompleks bileşiklerin 2 boyutlu yapıları

Moleküler doking için antimon(III) bromür bileşiği (a), antimon(III) klorür bileşiği (b), antimon ile bağlanmış ligandlar $[SbL^n]^{3+}$ ve ligandlar (L^n) olarak kullanıldı. Protein-ligand kompleksleri doking işlemi için uygun hale getirilmeden önce optimize edilmiştir. Bunun için öncelikle beş ligandın en düşük enerjili beş konforasyonu için Maestro'un v12.5 paket programı kullanıldı. Bu işlem, farklı konformasyonlarda iyi bağlanan ligandların hesaplanması sırasında atılmasını önlemek için uygulanmıştır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Nakanishi ve ark. (1975) tarafından yayınlanan bir makalede Leishmania parazitlerinin neden olduğu hastalıklar tarihin her döneminde halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmış ve çeşitli yazılı kaynaklarla belgelenmiştir. Tarihin farklı dönemlerinde bulunan bu kaynaklar Leishmaniasis'in günümüz coğrafi dağılımına paralellik göstermektedir. Örneğin, Mısır'da bulunan Ebers papirüslerinde (MÖ 1600) bu hastalık "Nil tanesi" olarak adlandırılmıştır. Frías ve ark. (2013) tarafından yapılan araştırmada ise Asur tabletlerinde (MÖ 7. yüzyıl) Leishmaniasis kayıtları tutulmuştur. Ayrıca Güney Amerika'da And dağları bölgesinde çalışan işçilerde görülen hastalığın "Vadi hastalığı" veya "And hastalığı" olarak adlandırıldığı belirtilmektedir. Lainson (2010) tarafından yapılan çalışmalara göre XV. ve XVI. yüzyıllardan kalma Inca yazıtlarında bu hastalıktan bahsedilmektedir. Mimori ve ark. (1998) tarafından belirtilenlere göre 1756 yılında Halep'te Alexander Russel tarafından yapılan çalışmalarda bu lezyonlar üzerine araştırmalar gerçekleştirilmiştir. Russel, hastalığa "Beyaz cüzzam" adını vermiştir. Hoare, (1938) tarafından yapılan araştırmaya göre; 1882 yılında Clarke, Hindistanlı hekimler tarafından "Kala azar" olarak adlandırılan ve "Kara ateş" anlamına gelen hastalığın varlığını bildirmiştir. Ardından, 1885 yılında Cunningham, bu lezyonların parazitler tarafından oluşturulduğunu göstermiştir. Ayadi ve ark. (1991), Fludder ve Tonge (1976), Steverding (2017) tarafından belirtilenlere göre Nicolle (1908) paraziti kültür ortamında çoğaltmış ve Akdeniz ülkelerinde bulduğu Kala azar etkenlerine "Leishmania infantum" adını vermiştir. Ayrıca Nicolle ve Compte, köpeklerin de dâhil olduğu bir grup memeli hayvanın Leishmania paraziti için rezervuar rolü oynadığını belirtmişlerdir. Adler ve Ber (1941) ile Swaminath ve ark. (2006) tarafından yapılan çalışmalara göre, Wenyon (1911) hastalığın sivrisineklerin ısırmasıyla bulaştığından şüphelenmiştir. Yakimoff ve Shakor (1921) ise Leishmania'nın deri lezyonlarının enfekte dişi kum sinekleri aracılığıyla ortaya çıktığını göstermişlerdir. Bu sürecin ilerleyen yıllarında, Adler ve Ber (1941) tarafından yapılan çalışmalarla birlikte DNA analizi, ELISA ve PCR gibi laboratuvar tekniklerinin kullanımı, Leishmania'nın tür tayininde önemli gelişmelere yol açmıştır.

Andrade-Narváez ve ark. (2001) tarafından ifade edildiği üzere Leishmaniasis, kum sineği ısırması yoluyla insanlara bulaşan bir hücre içi parazitin neden olduğu zoonoz bir

hastalıktır. Hastalığın yayılmasında önemli vektörler olarak Phlebotomus ve Lutzomyia türü kum sinekleri görev almaktadır.

Ciaramella ve ark. (1997), Desjeux (2001), Papadopoulou ve ark. (2005) tarafından ifade edildiği üzere Leishmaniasis, dünya genelinde yaygın olarak görülen ve ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen bir hastalıktır. Enfeksiyon, parazitin insan derisi veya mukoza zarına girmesiyle meydana gelir. Hastalığın klinik belirtileri çeşitlilik gösterebilir ve kutanöz leishmania (cilt lezyonları), muko-kutanöz leishmania (cilt ve mukozalarda lezyonlar) ve visseral leishmania (iç organların enfeksiyonu) gibi farklı formlarda ortaya çıkabilir.

Andrade-Narváez ve ark. (2001) tarafından belirtildiği gibi Leishmaniasis dünya genelinde yaygın bir hastalıktır. Özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde sıkça görülür. Bu hastalığın özellikle Orta Doğu, Afrika, Asya, Güney Amerika ve Akdeniz havzası gibi bölgelerde yaygın olduğu bilinmektedir. Leishmaniasis'in kontrolü ve tedavisi büyük önem taşır. Çünkü potansiyel olarak ölümcül sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hastalığı önemli bir tropikal hastalık olarak tanımlamakta ve dünya genelinde ciddi bir sağlık sorunu olarak vurgulamaktadır.

Hoyos ve ark. (2016)'nın yayınlamış olduğu makalede Leishmaniasis, insanların yaşam koşulları, çevresel faktörler, vektör kontrolü, hastalık farkındalığı ve etkili tedavi seçeneklerinin önemini vurgulayan karmaşık bir hastalıktır. Modern tıp teknikleri ve tedavi seçeneklerine rağmen her yıl tahminen 1,5 ila 2 milyon yeni vaka ortaya çıkmakta ve bu vakaların yaklaşık 70.000'i ölümle sonuçlanmaktadır. Bu nedenle hastalığın teşhis edilmesi, tedavi edilmesi ve önlenmesi için sürekli çaba sarf edilmesi gerekmektedir.

Desjeux (2001) tarafından yapılan çalışmada, Leishmania'nın neden olduğu hastalıklar arasında kutanöz lezyonların gelişmesi, muko-kutanöz hastalıkların ortaya çıkması ve ölümcül seyreden visseral leishmanianın bulunduğunu göstermektedir. Bu hastalıklar parazitin bulaştığı kişilerde farklı patolojik süreçlerin oluşmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Kutanöz lezyonlar genellikle ciltte yaralar, ülserler veya nodüller şeklinde görülürken, muko-kutanöz hastalıklar burun, ağız veya boğaz gibi mukozal bölgeleri etkileyebilir. Visseral leishmania ise iç organlarda yayılım gösterir ve ateş, kilo kaybı, büyümüş dalak ve karaciğer gibi belirtilerle kendini gösterir. Visseral leishmania tedavi edilmediğinde ölümcül bir durum olabilir.

Leishmaniasis, Allahverdiyev ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmaya göre Leishmania türündeki zorunlu hücre içi parazitlerin neden olduğu önemli bir halk sağlığı sorunudur, dünya genelinde ve ülkemizde görülmektedir. Elcicek ve ark. (2013) ise Leishmania parazitlerinin memeliler arasında tatarcık böcek vektörü aracılığıyla promastigotlar şeklinde geliştiğini, çoğaldığını ve aktarıldığını belirtmektedirler. Bir omurgalı konakçıya bulaştıktan sonra, promastigotlar makrofajlar tarafından fagositiz edilir ve amastigota dönüşerek çoğalmaya devam eder. Leishmania parazitinin yaşam döngüsü hakkında Borghi ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmalarda makrofajlar içinde çoğalan amastigotlar, makrofajın lizisi ile serbest hale gelir. Lang ve ark. (2009) ise enfekte konakçının kum sineği tarafından ısırılmasıyla amastigot formunda alınan Leishmania parazitinin, kum sineğinin bağırsaklarında promastigot formuna dönüşerek dimorfik yaşam döngüsünü tamamladığını göstermektedir.

Fairlamb ve Cerami (1992) çalışmalarına göre tripanotion redüktaz, Leishmania ve Tripanozomlar gibi parazitik protozoalarda bulunan tiyol metabolizmasında görevli bir enzimdir. Tripanotion redüktaz Fairlamb ve ark. (1985) tarafından tanımlanan bir glutatyon formülüdür. Bu enzimde, bir spermidin (poliamin) bağlayıcısıyla birleştirilmiş iki glutatyon birimi bulunmaktadır. Alan Fairlamb tarafından keşfedilen bu enzim, yapısı kimyasal sentezlerle kanıtlamıştır.

Baiocco ve ark. (2009) tarafından yayınlanan makalede Leishmania'da tripanotion adlı bir proteinin varlığı ve bu proteinin glukantim ilacının etkisiyle ilişkilendirildiği gösterilmiştir. Tripanotion redüktaz, oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları üzerinde etkili olan bir enzimdir. Bu enzim NADPH'den elektron alarak tripanotion disülfidi $(TS)_2$ tripanotiona $[T(SH)_2]$ indirger.

Baiocco ve ark. (2009), Frézard ve ark. (2009) ile Vickers ve Fairlamb (2004) tarafından yapılan araştırmalar tripanotion redüktazın parazit yaşamı için önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu enzim, oluşan oksidasyon ürünlerinin redüksiyon metabolizması ile zararsız hale getirilmesini sağlar. Tripanotion redüktazın varlığı, parazitlerin oksidatif stresi kontrol altında tutmalarına ve bağışıklık sistemine karşı direnç geliştirmelerine yardımcı olur. Bu bağlamda, tripanotion redüktazın işlevselliğini etkileyen genetik mutasyonların, ilaç direncinin gelişmesinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Tripanotion redüktaz, tiyol metabolizmasının insanlarda bulunmaması ve parazitlerin hayatta kalması önemli olduğu için Schmidt ve Krauth-Siegel (2002) bu molekülü kullanan enzimlerin hastalıkların tedavisi için yeni ilaçların geliştirilmesinde hedef olarak kullanılabileceğini belirtmiştir. Ancak Leishmania'nın tedavisinde henüz kesin tedavi edici etkisi olan ve toksik etkileri olmayan ideal bir ilaç bulunamamıştır.

Pentavalan antimonialler, Berman (1997) ve Marsden (1985) çalışmalarında belirtildiği gibi Leishmaniasis'in tüm formlarına karşı hala birinci basamak ilaçlar olarak tercih edilmektedir. Klinik ortamda kullanımlarında çeşitli sınırlamalar olsa da, bu ilaçlar etkinlikleri nedeniyle hala tercih edilen tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

Sharma ve ark. (2008) ile Yarbuh ve ark. (1994) tarafından yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi, daha az toksik etkili beş değerlikli antimon (Sb(V)) kompleksleri olan meglumin antimonat (Glucantime) ve sodyum stiboglukonat (Pentostam), 1940'lı yıllardan itibaren Leishmaniasis tedavisi için terapötik seçenekler arasına dâhil edilmiştir. Bu ilaçlar, düşük toksisiteleri nedeniyle tercih edilen tedavi yöntemleri olarak kabul edilmektedir.

Leishmaniasis ile mücadelede Allahverdiyev ve ark. (2010) çalışmasında belirtildiği üzere in vitro (bir organizmanın dışında/laboratuvar ortamı) ve in vivo (bir organizmanın içinde) modellerin kullanılması da önemli bir rol oynamaktadır. Her iki Leishmania parazitin izolasyonu, biyomas elde etme ve potansiyel tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi için bu modeller kullanılır. Bununla birlikte Allahverdiyev ve ark. (2011) çalışmalarında vurgulandığı gibi in vitro model bu bağlamda daha fazla önem taşımaktadır. İn vitro model, Leishmania parazitlerinin laboratuvar ortamlarında kontrollü olarak yetiştirilmesine imkân sağlar. Elcicek ve ark. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada, bu yöntemin hem promastigot formu (vücut dışında yaşayan form) hem de amastigot formu (vücut içinde yaşayan form) üretebildiği gösterilmiştir. İn vitro modeller, parazitin biyolojik özelliklerini ve etkileşimlerini daha iyi anlamak, ilaç tedavisi ve ilaç denemesi için önemli bir araç olarak kullanılmaktadır. Leishmaniasis ile mücadelede hem in vitro hem de in vivo modeller, hastalığın anlaşılması, tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve potansiyel aşıların test edilmesi gibi alanlarda önemli birer araçtır. Allahverdiyev ve ark. (2010, 2011) tarafından yapılan çalışmalar, bu modellerin kullanımının hastalığın yayılmasının kontrol altına alınması ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından büyük bir öneme sahip olduğunu göstermektedir.

Atalay (2018), Schweiker ve Levonis (2020) ile Torres ve ark. (2019) tarafından yayımlanan makalelerde yapılan araştırmalar Leishmaniasis tedavisinde moleküler doking yöntemi, farmakolojik özellikleri bilinen farklı ilaç formasyonlarının sentezlenmesine katkıda bulunmak amacıyla kullanılmaktadır. Moleküler doking, bilgisayar tabanlı bir yöntemdir ve bir makro moleküler hedefin bağlanma bölgeleriyle birlikte yapı ve birimlerin en uygun bağlantı konfigürasyonunu tahmin etmeyi amaçlar. Bu yöntem ilaç tasarımı ve biyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan önemli bir araçtır. Leishmaniasis tedavisinde moleküler doking yöntemi, yeni ilaç adaylarının tasarımı ve mevcut ilaçların etkinliklerinin optimizasyonunda kullanılarak tedavi sürecinde ilerleme sağlanabilir.

Gebel (1997) çalışmasına göre Antimon atomu genellikle bir yarı metal olarak kabul edilir ve en yaygın oksidasyon durumları antimon(III) ve antimon(V) olarak bilinir. Literatürde, nitril/kükürt iskeletine dayalı birkaç dipeptidil bileşiği sentezlenmiş ve Leishmaniasis'e karşı inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır.

Chauhan ve ark. (2015), Hadjikakou ve ark. (2005), Newlove ve ark. (2011), Singhal ve ark. (2014), Wang ve ark. (2013), Wyllie ve Fairlamb, (2006) tarafından ifade edildiği üzere antimon kompleksleri önemli biyolojik özelliklere sahip oldukları için önem taşırlar. Bu kompleksler, potansiyel tümör hücreleri üzerinde etkili olabilirler. Ayrıca antimon kompleksleri anti-Leishmanial (Khan ve ark., 2011), anti-helmintik (Newlove ve ark., 2011), anti-Trypanosomal (Parrilha ve ark., 2012), anti-mikrobiyal (Kasuga ve ark., 2006) ve anti-kanser (Ozturk ve ark., 2012) ajan olarak da kullanılabilirler. Antimon kompleksleri ayrıca organik sentezlerde katalizör olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Çiçek ve ark. (2020) ile Tunç ve ark. (2015, 2020) tarafından ifade edildiği üzere antimon komplekslerinin beş değerlikli formları ön ilaç olarak kullanılır ve makrofaj ve parazit hücrelerinde antimon(III) formuna indirgenirler. Bu indirgenme süreci antimon komplekslerinin terapötik etkileri için önemlidir. Tunç ve ark. (2015) ise yakın zamanda antimon(III) komplekslerinin fotosistem II, karbonik anhidraz ve glutatyon redüktazı gibi enzimlerin güçlü inhibitörleri olduğunu belirlemişlerdir.

Tunc ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada ilk defa sentezlenen antimon(III) komplekslerinin anti-Leishmania aktiviteleri incelenmiştir. Yaptıkları çalışmada, bu bileşiklerin in vitro anti-Leishmania aktivitelerinin araştırıldığı belirtilmiştir. Bu çalışma

yeni potansiyel tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Sentezlenen komplekslerin anti-Leishmania aktivitelerinin değerlendirilmesi, Leishmaniasis tedavisinde daha etkili ve daha az toksik ilaçların keşfedilmesini sağlar. Yapılan bu araştırma, gelecekteki anti-Leishmania tedavileri için umut vaat eden bir adım olarak değerlendirilmektedir.

Aghabozorg ve ark. (2010), Ferreira ve ark. (2008), Fukin ve ark. (2011), Jenkins ve ark. (2004), Karaghiosoff ve ark. (2002), Moc (2002), Schulz ve Villinger (2012), Wijeratne ve ark. (2010) tarafından yapılan literatür taramasında antimon komplekslerine yönelik doking çalışmalarının bulunmadığı belirtilmiştir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

Ligandların ve kompleks bileşiklerin en kararlı geometrik yapıları ve bu yapıların optimizasyonu Gaussian 09W programı (Frisch ve ark., 2009) kullanılarak belirlenmiştir. Doking ve MM/GBSA hesaplamaları için Schrödinger Programı (Schrödinger, 2020-3) Maestro v12.5 (Schrödinger, 2020-3) arayüzü içerisinde var olan modüller kullanılmıştır. Protein Hazırlama Sihirbazı, Induced fit docking (IFD) (Nabuurs ve ark., 2007), Glide (Friesner ve ark., 2006), Prime (Prime, 2020), LigPrep (Schrödinger, 2020-3) ve ADME hesaplamaları için SwissADME kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

Bu çalışmada sırasıyla: Hedef enzimlerin seçimi, kompleks hazırlanması, protein hazırlama, doking tekniğinin uygulanması ve ADME hesaplamaları yapıldı.

3.2.1. Ligand ve Kompleks Hazırlama

Ligandların ve komplekslerin kuantum mekanik hesaplamalarıyla karakterize edilmesi için belirli adımlar izlenmiştir. İlk olarak, ligandların ve komplekslerin geometrileri belirlenmiş ve başlangıç yapıları oluşturulmuştur. Ardından, YFT/B3LYP-LanL2DZ metodunun kullanılmasına karar verilmiştir. Bu yöntem, yoğunluk fonksiyonel teorisi (YFT) tabanlı bir yaklaşım olup enerji hesaplamaları için uygundur. Hesaplamaların gerçekleştirilmesi için Gaussian 09W programı (Frisch ve ark., 2009) kullanılmıştır. Bu program YFT/B3LYP-LanL2DZ metodunu uygulamak için gereken hesaplama altyapısını sağlamıştır. Ligandların ve komplekslerin en kararlı geometrilerini belirlemek için optimizasyon işlemleri yapılmış ve enerji minimizasyonu sağlanmıştır. Ayrıca enerji hesaplamaları yapılar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hesaplamalarda LanL2DZ temel seti kullanılmıştır. Bu set atomların elektronik yapılarını doğru bir şekilde hesaplamak için kullanılan matematiksel fonksiyonları içermektedir.

3.2.2. Protein Hazırlama

Tripanotion redüktaz (PDB ID: 5EBK, 4APN, 2YAU, 4NEW ve 6ER5) hedef enziminin üç boyutlu X-ışını kristal yapıları Protein Veri Bankasından (PDB) indirilmiştir. Schrödinger'in Protein Hazırlama Sihirbazı modülü kullanılarak protein yapıları hazırlandı ve rafine edildi (Scapin ve ark., 2013). Bu Protein Hazırlama Sihirbaz modülü RCSB Protein Veri Bankasından alınabilen veya kullanıcı tarafından yüklenebilen bir PDB dosyası olarak sağlanan moleküler bir yapıdan başlayarak akıcı bir süreç sağlamak üzere tasarlanmıştır.

Enzimlerin Maestro v12.5'in Protein Hazırlama Sihirbazı modülü kullanılarak hazırlandığı belirtilmektedir. Bu süreçte, protein yapılarına eksik kalıntılar ve hidrojen atomları eklenmiş, bağ sıraları ve uzunlukları atanmıştır. Ayrıca disülfit bağları oluşturularak yükler sabitlenmiştir. Daha sonra, Prime modülü kullanılarak proteinin döngü bölgeleri rafine edilerek optimize edilmiştir. Bu aşama, proteinin stabilitesini artırarak yapısal doğruluğunu sağlamayı hedeflemiştir. Su molekülleri protein yapılarından çıkarılmış ve OPLS-2005 kuvvet alanı kullanılarak yapılar optimize edilmiştir. Bu adımlar, protein yapılarının doğru şekilde hazırlanmasını ve uygun bir şekilde optimize edilmesini sağlamıştır. Proteinin doking işlemine uygun hale gelmesini sağlar ve doğru protein-ligand etkileşimlerinin tahmin edilmesine olanak tanır. Ligandların hesaplanması sırasında atılmasını önlemek için farklı konformasyonlarda iyi bağlanan ligandların dikkate alınmasını sağlamayı amaçlar. Bu işlemler, moleküler doking analizleri ve ilaç tasarımı çalışmalarında kullanılmak üzere enzimlerin uygun hale getirilmesini sağlamıştır.

3.2.3. Tripanotion redüktaz (TR)

Tripanotion redüktaz (TR), tripanotion ve NADP'yi tripanotion disülfür ve NADPH'ye dönüştüren bir flavoenzimdir. Bu tepkiler sırasında TR, FAD'ı kofaktör olarak kullanır (Fairlamb ve ark., 1985). TR, hücreler metabolizmasında önemli bir rol oynar ve tripanotion disülfürün redoks yapısını yapılandırır. Tripanotion disülfür, hücre içinde birçok biyokimyasal davranışın katalizörü olarak işlev görür ve bu etkileri elektronlar aktarımı sırasında yapar. TR, tripanotion disülfürün hücrelerini katalizleyerek

NADPH gibi bir indirgeyicinin korunmasını sağlar ve bileşenleri redoks dengesini korur. Bu şekilde TR, hücrelerin enerjisinde ve metabolik aktivitelerinde önemli bir rol oynar.

Tripanotion redüktaz, parazitik protozoa olan Trypanosoma ve Leishmania'da bulunan bir enzimdir. Bu parazitler, Chagas Hastalığı ve Leishmaniasis gibi ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Bu nedenle, TR inhibitörleri, bu parazitlerin neden olduğu toksik tedavi edici etkili ilaçlar olarak kullanılmaktadır (Battista ve ark., 2020).

Tripanotion redüktaz inhibitörleri, parazitlerin tripanotion redoks sistemini hedef alarak parazitlerin üremesini ve hayatta kalmasını engeller. Bu inhibitörler Trypanosoma veya Leishmania parazitlerinin metabolizmalarını ve hücre içi redoks yapılarını bozarak ölüme neden olabilir. Bu nedenle TR inhibitörleri, bu parazitlerin neden olduğu hastalığı ortadan kaldırmak için umut vaat eden ilaçlar olarak kabul edilir (Mathias ve ark., 2022).

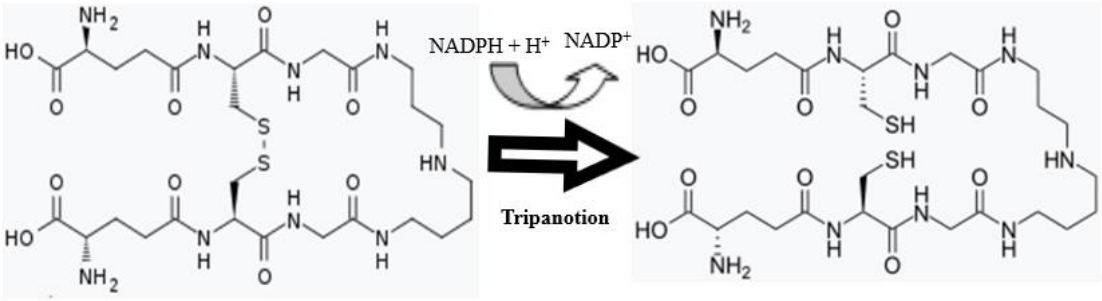
Tripanotion redüktazın aktif bölgesi, enzimin katalitik aktivitesinden sorumlu olan iki katalitik sistein kalıntısı ve bağlı tripanotion substratını içerir. Bu iki katalitik sistein kalıntısı, redoks tepkimelerinde elektron transferi gerçekleştirir. TR, tripanotion substratını tiyol-disülfid redoks reaksiyonlarına tabi tutarak tripanotionun indirgenmesini kataliz eder. Bu reaksiyonlar sonucunda enzim, elektron alarak oksitlenir ve tripanotion substratı redüklenir (Allahverdiyev ve ark., 2010).

Aktif bölgedeki katalitik sistein kalıntıları, elektron transferi sürecinde önemli rol oynar. Bu kalıntılar, redoks tepkimelerinde elektronları alıp verirken tripanotion molekülündeki tiyol grubunu okside eder ve redüklenmesini sağlar. Bu redoks tepkimeleri, Trypanosomatidaelerin tiyol bazlı redoks sistemlerinde önemli bir bağlantıyı temsil eder. Bu nedenle tripanotion redüktazın aktif bölgesi, elektron transfer süreçlerinin gerçekleştiği ve tripanotionun indirgenmesini sağlayan katalitik sistein kalıntıları ve bağlı tripanotion substratıyla karakterizedir. Bu etkileşimler, enzimin fonksiyonunu ve Trypanosomatidaelerin tiyol metabolizmasını düzenlemede kritik bir rol oynar. Tripanotion, poliamin olarak bilinen spermidin bağlayıcı ile iki glutatyonun birleşiminden oluşan bir glutatyon türevidir (kimyasal isimlendirilmesi: N1,N8-Bis(glutathionyl)spermidine). Bu glutatyonun türevi, Leishmania ve Tripanozomlar gibi parazitik protozoalarda bulunur (Allahverdiyev ve ark., 2010). Bu parazitler, Leishmaniasis, uyku hastalıkları ve Chagas hastalıkları gibi önemli salgınlara neden olurlar. Tripanotion, Alan Fairlamb tarafından keşfedilmiştir. Yapısı kimyasal sentezle kanıtlanmıştır (Elcicek ve ark., 2013).

Tripanotion, kinetoplastida takımlarında bulunur, ayrıca diğer parazitik protozoalarda da bulunabilir, örneğin Entamoeba histolytica gibi (Borghi ve ark., 2017). Bu tiyol insanlarda bulunmadığından ve parazitlerin hayatta kalması için gerekli olduğundan bu molekülü yapan ve kullanan enzimler, bu hastalıkların tedavisi ve yeni ilaçların geliştirilmesi için hedef enzimlerdir (Allahverdiyev ve ark., 2011). Tripanotion ve bu grubu metabolize eden enzimlerin muhafaza edilmesi, parazitlerin hayatta kalma mekanizmalarını hedefleyen nesnelerin tasarlanması için önemlidir.

Tripanotion bağımlısı enzimler arasında redüktazlar, peroksidazlar, glioksalazlar ve transferazlar yer alır. Tripanotion disülfid redüktaz, keşfedilen ilk tripanotion bağımlı enzimdir (EC 1.8.1.12). Bu enzim, parazitik protozoaların, hem in vitro laboratuvar ortamında hem de insan konakçıda hayatta kalması için gereklidir (Krieger ve ark., 2002; Tovar ve ark., 1998).

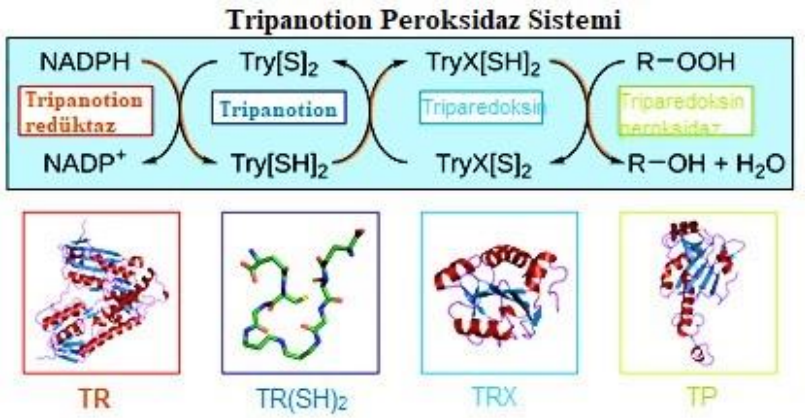
TR, tripanotion disülfidin redüksiyonunu gerçekleştirerek parazitlerin hayatta kalmasında ve çeşitli biyokimyasal davranışların katalizörü olarak işlev görür. TR, tripanotion disülfidi NADPH kullanarak indirger ve bu şekilde hücre içi redoks tepkimelerini düzenler (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Okside tripanotion disülfidin tripanotion redüktaz ile indirgenmiş forma dönüşmesi

Tripanotion bağlantılı enzimatik reaksiyonlar parazitlerin hayatta kalmasında kritik bir rol oynar. Bu nedenle enzimler, parazittik inaktif hale getirilmesinde potansiyel hedeftir. Tripanotion bağlantılı enzimlerin inhibitörleri, parazitlerin hayatta kalmasını engelleyerek, hastalığın ilerlemesini durdurabilir veya parazitlerin çoğalmasını önleyebilir. Bu nedenle, tripanotion bağlantılı enzimlerin inhibisyonu üzerine yapılan gözlemler yeni anti-paraziter ilaç keşfini sağlayabilir.

Tripanotionun önemli bir işlevi, oksidatif strese karşı savunma sistemleridir (Beig ve ark., 2015). Bu bağlamda, tripanotion bağımlı enzimler, özellikle triparedoksin peroksidaz (TP) gibi, peroksitleri önlemek için ya doğrudan tripanotiondan ya da redoks ara ürünü olan triparedoksin dağıtılan elektronları kullanır.



Şekil 3.2. Tripanosamadaki tripanotion peroksidaz sistemi

NADPH'den gelen elektronlar, tripanotion redüktaz tarafından tripanotiona, ardından triparedoksine, triparedoksin peroksidaz tarafından da bir peroksit (R-OOH) üzerine aktarılarak alkol (R-OH) ve su üretilir. Kesikli turuncu çizgiler ise elektron transfer yolunu gösterir (PDB ID soldan sağa: 1BZL-1BZL-1I5G-4LLR görüntüleri oluşturulmuştur.) (Şekil 3.2.).

Tripanotion ürünleri, tripanotionun peroksit metabolizmasında önemli bir rol oynar. Trypanosomatidae parazitler, parazitik protozoalarda özellikle önemlidir. Çünkü bu organizmalar katalaz enzimini içermezler. Bu nedenle, oksidatif stres altında, peroksitleri indirgeyebilen tripanotion bağımlısı enzimlerde kritik bir rol oynar. TP gibi enzimler, tripanotion veya triparedoksin yoluyla gelen elektronları kullanarak hücre içindeki peroksitleri etkisiz hale getirir. Ayrıca, Trypanosomatidaelerin tioredoksin redüktaz enziminden yoksun olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, NADPH'den gelen elektronlar için TR, antioksidan enzimlere giden tek yol olarak işlev görür. TR, hücre içindeki redoks yolculuğunu düzenleyerek oksidatif strese karşı koruyucu bir rol oynar. Bu mekanizmalar, tripanotionun oksidatif strese karşı savunma ve hücre redoks homeostazisi sağlamada önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Tripanotion bağımlı enzimlerin inhibitörleri veya modülatörleri, Trypanosomatidae, parazitlerin hayatta kalma mekanizmalarını hedefleyen potansiyel tedavi stratejileri olarak değerlendirilmektedir.

Tripanotion, parazitin tiyol metabolizmasının önemli bir bileşenidir ve parazitin hayatta kalması için gereklidir. Bu nedenle, tripanotionu sentezleyen ve kullanan enzimler, ilaç geliştirme açısından önemli hedeflerdir. Tripanotion bağımlı enzimlerin inhibisyonu veya modülasyonu, Trypanosomatidae parazitlerin tiyol dengesini bozabilir, oksidatif stresi artırabilir ve parazitin hayatta kalma yeteneğini etkileyebilir. Bu şekilde, parazitlerin büyümesi ve çoğalması engellenebilir veya kontrol altına alınabilir.

Tripanotion bağımlı enzimlerin hedef alınması, yeni ilaçların keşfi ve geliştirilmesi için umut verici bir stratejidir. İn vitro ve in vivo çalışmalar, tripanotion bağımlı enzimlerin inhibitörlerinin veya modülatörlerinin Trypanosomatidaelerin büyümesini ve enfeksiyonlarını etkileyebileceğini göstermiştir. Bu dağılımlar, parazitlere karşı daha spesifik ve etkili tedavi seçenekleri sunabilir.

Tripanotion bağımlı enzimlerin şiddeti üzerinde çalışmak, Trypanosomatidae kaynaklı hastalıkların tedavisinde yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Ancak, bu potansiyel hedeflerin daha fazla araştırılması ve ilaç geliştirme sürecinin ilerlemesi gerekmektedir.

3.2.4. Moleküler Doking

Induced fit docking (IFD) hesaplamaları için Schrödinger IFD protokolü kullanıldı (Farid ve ark., 2006; Sherman ve ark., 2006). Bu protokol, ligandın reseptör ile etkileşimlerini ve bağlanma bölgesindeki esneklikleri hesaba katarak daha hassas sonuçlar elde etmeyi amaçlar.

İlk olarak, reseptör grid merkezi belirlendi ve bağlı kognat ligand ile birlikte bir kübik grid oluşturuldu. Reseptörün yan zincirleri B faktörüne göre otomatik olarak kırpıldı. Reseptör Van der Waals ölçekleme faktörü 0.70 olarak ayarlandı, ligand ise varsayılan olarak Van der Waals ölçekleme faktörü 0 ile görüntülendi. Daha sonra, ligand pozisyonları 5.0 Å içindeki tüm kalıntılarda rafine edilmek ve bağlanma bölgesinde esneklik sağlamak için Prime Modülü kullanıldı. Prime iyileştirmeleriyle birlikte, OPLS_2005 kuvvet alanına sahip Glide SP protokolü kullanılarak en iyi yapı elde edildi. Bu protokol, en iyi yapının reseptöre yeniden kenetlenmesini sağlamak için kullanıldı ve ilk 20 reseptör yapısı 30 kcal/mol içinde üretildi. IFD hesaplamaları ile elde edilen yeniden doking sonuçlarının, 0.26-0.46 Å aralığında RMSD değerleri ile oldukça doğru

ve uygulanabilir olduğu belirtilmektedir. Bu da yöntemin etkinliğini ve güvenilirliğini doğrulamaktadır.

Moleküler doking hesaplamalarının ilk adımı, bir hedef yapının elde edilmesidir. Bu hedef yapı, protein, DNA veya RNA gibi büyük biyolojik moleküller olabilir. Hedef yapının elde edilmesi için genellikle deneysel yöntemler veya yapısal biyoinformatik araçlar kullanılır. Daha sonra, hedef yapının yüzeyindeki olası bağlanma bölgeleri belirlenir. Bu bölgeler, ligandın hedef moleküle bağlanabileceği ve etkileşime girebileceği potansiyel bölgelerdir. Bağlanma bölgeleri genellikle yapının hidrofobik cepleri, iyonik etkileşim bölgeleri veya hidrojen bağlarına uygun bölgeler gibi özelliklerine göre belirlenir. Ligandların yapısında, molekül ağırlığı, polarite, yüzey alanı, hidrofobiklik gibi faktörler dikkate alınır. Ligand adaylarının bir veri tabanından seçilebileceği gibi, yeni ligandlar da tasarlanabilir. Bu tasarlama sonucunda moleküler doking hesabı yapabilmek için potansiyel ilaç tasarımı, protein-ligand etkileşimlerinin anlaşılması ve biyolojik süreçlerin incelenmesi gerekir (Nabuurs ve ark., 2007; Schweiker ve Levonis, 2020).

3.2.5. Bağlanma Enerjisi Hesaplamaları

Tripanotion redüktaz enziminin potansiyel inhibitörlerinin teorik bağlanma serbest enerjilerini belirlemek için Maestro Prime modülü tercih edildi. Prime modülü, moleküler modelleme ve bağlanma enerjisi hesaplamaları için kullanılan bir yazılımdır. Bu modülde, bağlanma serbest enerjisi hesaplamalarında genellikle MM/GBSA yöntemi kullanılır. MM/GBSA yöntemi bağlanma serbest enerjisi tahminleri yapar. Böylece bu modül de Prime MM/GBSA kullanılarak sabitlenmiş komplekslerin bağlanma serbest enerjileri ve parametreleri hesaplanmış olur. Bu işlemde, varsayılan parametreler ve ayarlar kullanıldı. Ayrıca bu yöntem, Schrödinger yazılımının Prime programı kullanılarak protein-ligand komplekslerinin serbest enerjisini hesaplamak için kullanılmaktadır. Hesaplamalarda yüksek çözünürlüklü protein enerji modelleme (VSGB) çözücü modeli ve OPLS_2005 kuvvet alanı enerji hesaplamaları kullanılmıştır. MM/GBSA yöntemi, protein-ligand komplekslerinin bağlanma serbest enerjisini tahmin etmek amacıyla kullanılır ve aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplanır:

$$\Delta G_{\text{Bağlanma Enerjisi}} = E_{\text{Protein-Ligand Kompleksi}} - E_{\text{Protein}} - E_{\text{Ligand}} \quad (3.1)$$

ΔG (bağlanma enerjisi), protein-ligand komplekslerinin bağıl bağlanma serbest enerjisini hesaplamak için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem, kompleksin bağlanma enerjisini tahmin etmek amacıyla genelleştirilmiştir. ΔG, hem ligandın hem de reseptör gerinim enerjisinin hesaplanan bağıl enerjisini temsil etmektedir. $E_{\text{Protein-Ligand Kompleksi}}$, küçültülmüş kompleksin enerjisini temsil etmektedir. E_{protein}, proteinin ligandsız (bağsız, küçültülmüş) ortalama enerjiyi temsil etmektedir. E_{ligand}, ligandın kompleksten çıkarıldıktan sonraki enerjisini temsil etmektedir (Genheden ve Ryde, 2015).

MM/GBSA yöntemi, ligandların ve proteinlerin etkileşim enerjilerini ve bağlanma güçlerini anlamak için yaygın olarak kullanılan bir hesaplama yaklaşımıdır. Bu yöntem, anti-Leishmania etkinliğini değerlendirmek ve moleküler etkileşimleri anlamak için tez çalışmamızda kullanılan önemli bir analiz aracıdır.

3.2.6. Farmakokinetik Analiz ve Adsorpsiyon-Dağılım-Metabolizma-Eliminasyon (ADME) Çalışması

ADME, farmakokinetik özellikleri ifade eden bir terimdir ve ilaçların konaklamasını anlamak için kullanılır. Bu özellikler arasında emilim (absorpsiyon), dağılım (distribution), metabolizma (metabolism) ve eliminasyon (elimination) yer alır. İn silico ADME davranış analizi ise bu özelliklerin bilgisayar ortamında modellenerek öngörülmesiyle yapılan bir ilaç çalıştırma ve geliştirme stratejisidir. Bu yaklaşım, potansiyel ilaç adaylarının farmakokinetik özelliklerini hızlı bir şekilde tahmin etmeyi ve test edilecek adayların sayısını azaltarak süreci hızlandırmayı amaçlar. Bu sayede önceden belirlenmiş in vitro veya in vivo testlere ihtiyaç duymadan ilaçların farmakokinetik özelliklerinin değerlendirilmesi sağlanır.

İlaç benzerliği tahmini ve kompleks bileşiklerin farmakokinetik analizi için Lipinski'nin beş kuralı kullanıldı. Bu kurala göre, bileşiklerin hidrojen bağı vericilerinin ve alıcılarının sayısı, moleküler ağırlık, Log P (lipofiliklik) ve molar kırılma gibi fizikokimyasal parametreler tahmin edildi. SwissADME Web sunucusu bu parametreleri elde etmek için kullanıldı. Analizlerde bileşiklerin moleküler yapıları simplified molecular ınput line entry system (SMILES) formatına çevrildi ve Lipinski'nin beş kuralı (Ro5) (MW < 500, logPo/w < 5, donorHB ≤ 5, accptHB ≤ 10) ve Jorgensen'in üç kuralı

(Ro3) (logS > -5,7, PCaco > 22 nm/s, toplam birincil metabolitler < 7) kullanılarak bileşiklerin farmakokinetik özellikleri hesaplandı.

Hesaplanan farmakokinetik özellikler ve kabul edilebilir değer aralıkları bileşenleri aşağıdaki gibidir:

- 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)

Bu özellikler, ilaçların farmakokinetik davranışını değerlendirmek için kullanılır ve belirli aralıklar içinde olmaları istenir. Örneğin, LogHERG değeri düşük olmalıdır çünkü yüksek değerler kalp ile ilgili yan etkileri gösterebilir. Benzer şekilde, PCaco ve PMDCK değerleri yüksek olmalıdır çünkü bu, ilacın hücre geçirgenliğinin yeterli olduğunu gösterir. LogBB, beyin ile ilgili ilaç etkilerini tahmin etmek için kullanılırken, LogKp ise deriye olan geçirgenliği değerlendirmektedir. PLogKhsa, ilacın insan serum albüminine olan bağlanma kabiliyetini yansıtırken, CNS özelliği ise ilacın merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisini tahmin etmek için kullanılır. Bu özellikler, ilaçların farmakokinetik profilini ve hedefe uygunluğunu değerlendirmek için önemli parametrelerdir.

Lipinski'nin beş kuralı ilaç keşfi sürecinde kullanılan bir araçtır ve ilaçların başarı veya başarısızlık olasılığını tahmin etmek için kullanılır. Bu kurallar, ilaç benzeri ve benzeri olmayan molekülleri ayırt etmek için kullanılır ve en az iki veya daha fazla kriterine uygun olmaları gerektiğini ifade eder. Lipinski'nin beş kuralı şu şekildedir:

1. Moleküler ağırlık: 500'den az veya eşit olmalıdır.
2. Hidrojen bağı vericileri: 5'ten az veya eşit sayıda olmalıdır.
3. Hidrojen bağı alıcıları: 10'dan az veya eşit sayıda olmalıdır.
4. LogP değeri: 5'ten az veya eşit olmalıdır. LogP, bölümlerin hidrofobikliğini gösteren bir ölçüdür.

5. TPSA değeri (Topolojik Polar Yüzey Alanı): 140'tan az veya eşit olmalıdır. TPSA, molekülün geniş yüzeyindeki kutup parçalarının toplamını temsil eder.

Bu beş kurala uyumlu olması genellikle ilaca benzerlik potansiyeline sahip olarak kabul edilir ancak bu kural kesin bir başarı sağlamaz. Yine de Lipinski'nin beş kuralı ilaçlama sürecinde önemli bir değerlendirme aracıdır ve ilaç tasarımında kullanılan yaygın bir ölçüt setidir (Lipinski ve ark., 2012). Komplekslerin gözlenen moleküler ağırlığı, hidrojen bağı vericisi sayısı, hidrojen bağı alıcısı sayısı, lipofilikliği (Log Po/w) ve molar refraktivitesi Çizelge 4.9.'da gösterilmiştir. Bu çalışmadaki kompleksler Lipinski'nin beş kuralı kullanılarak ilaç benzerlik özellikleri açısından değerlendirilmiştir.

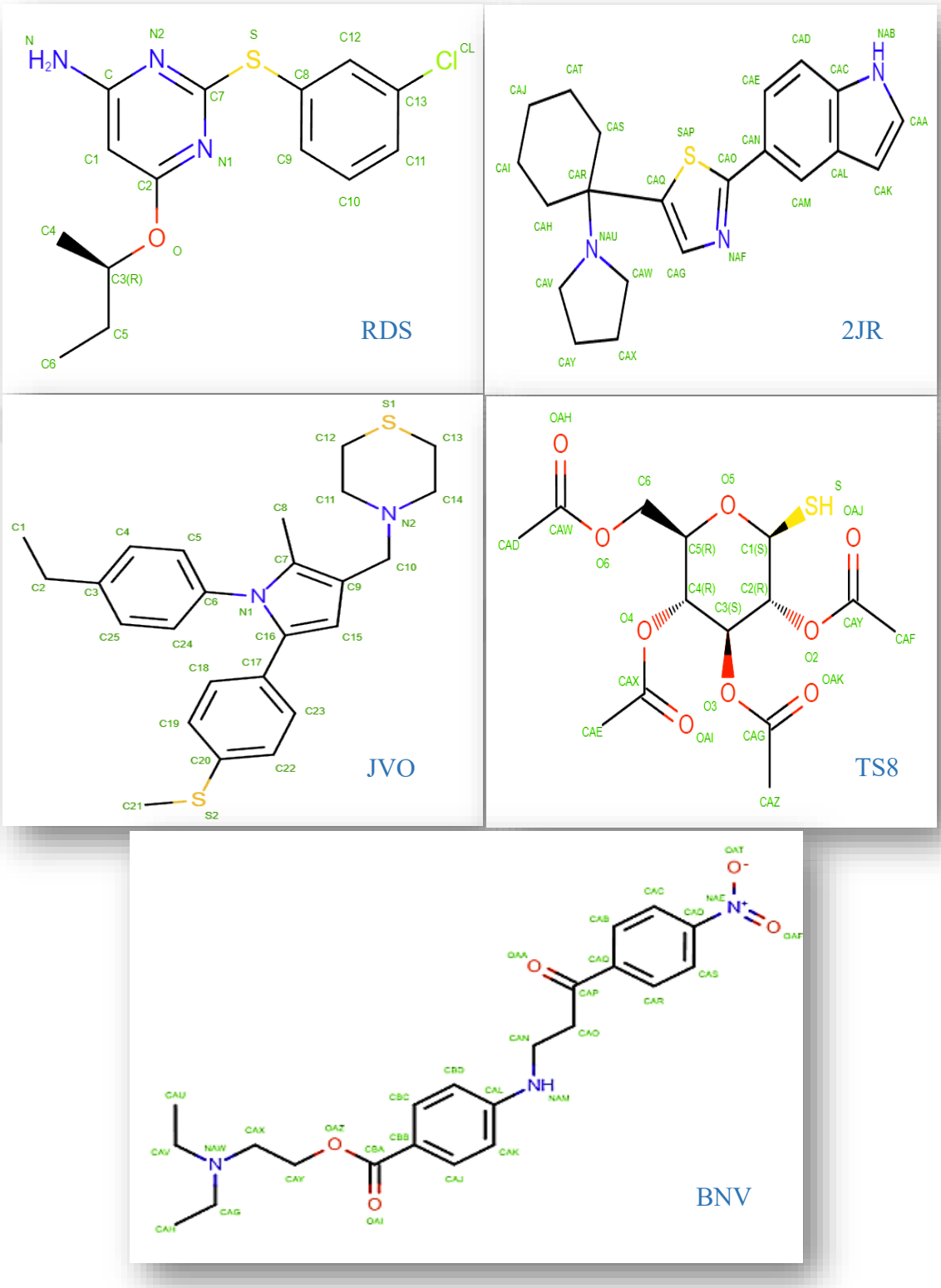
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

Bu çalışmada Leishmania infantum parazitine ait tripanotion redüktaz hedef enzimleri (PDB ID: 5EBK, 4NEW, 2YAU, 4APN ve 6ER5), organizmaları ve bu enzimlerle daha önce kullanılmış olan kognat ligandları Çizelge 4.1.'de verilmektedir. Bu enzimler içerisinde daha önce hazır ilaç olarak kullanılmış olan kognat ligandlar bulunmaktadır. Bu ilaçlar çıkarılıp aynı bağlanma bölgelerine bu çalışmadaki kullanacağımız bileşikler yerleştirilerek doking yapılmıştır. Kognat ligandların 2 boyutlu yapıları ve kodları Şekil 4.1.'de verilmektedir.

Çizelge 4.1. Organizmaların listesi, hedef enzimler ve bunların kognat ligandları

PDB ID	**Organizma**	**Hedef Enzim**	**Kognat (Cognate)**
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

Aşağıdaki şekilde enzimlerin kognat ligandlarının 2 boyutlu yapıları verilmektedir.



Şekil 4.1. Kognat ligandların 2 boyutlu yapıları

Bu çalışmada Çizelge 1.1.'de verilmiş olan antimon(III) klorür ve bromür kompleksler [1a-3a, 1b-3b], antimon(III) ile ligandların oluşturduğu (+3) değerlikli kompleksler ($[SbL^{1-3}]^{+3}$) ve L^1-L^3 ligandları yukarıda verilen beş farklı enzim ile doking işlemi yapılmıştır. 5EBK enzimi iki farklı bağlanma bölgesine sahip olduğundan 5EBK enzimi için iki farklı doking analizi gerçekleştirilmiştir (Çizelge 4.2.).

4.1. Doking ve MM/GBSA Analizi

Bu tez çalışmasında, anti-Leishmania etkisini değerlendirmek amacıyla kullanılan ligandlar ve bu ligandlarla antimon(III) kompleks bileşikleri (Çizelge 1.1.) doking yöntemi ile hedef enzimlerle (Çizelge 4.1.) ligand etkileşimleri incelenmiştir. Ligand ve antimon(III) kompleksleri için doking skorları (DS) ve MM/GBSA yöntemi ile bağlanma enerji (ΔG) değerleri hesaplanarak etkileşimlerin bağlanma enerjileri değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.2.'de verilmiştir.

Antimon(III) komplekslerine bağlı ligandların (brom ve klor atomlarının olmadığı hali) $[SbL^1]^{3+}$, $[SbL^2]^{3+}$ ve $[SbL^3]^{3+}$'ün DS ve ΔG değerleri hesaplandı (Çizelge 4.2.). Hesaplama sonuçlarına göre, bu moleküllerin diğer moleküllere göre beş enzime bağlanma enerji (ΔG) değerlerinin belirgin şekilde daha düşük olduğu Çizelge 4.2.'de genel olarak görülmektedir. Brom ve klor atomlarının var olduğu antimon(III) kompleksleri ile olmadığı komplekslerin DS ve ΔG değerlerini karşılaştırarak varlığında daha güçlü bağlanmış olduğunu görmek bize doking işlemi sonrasında, enzim içerisindeki Br ve Cl atomlarının varlığını anlatmaktadır. Antimon(III) bromür ve klorür kompleks bileşiklerinin [1-3a/b] bağlanma enerji değerlerine baktığımızda, antimon(III) bromürlü komplekslerin antimon(III) klorürlü komplekslere göre daha güçlü bir bağlanma enerjisine sahip oldukları görülmektedir (Çizelge 4.2). Bu durum, atom yarıçaplarından kaynaklanan daha güçlü bir bağlanmanın gerçekleştiğini göstermektedir.

L^2 ligandının 4NEW ve 5EBK(2) enzimine bağlanma enerjisi kognat liganddan daha yüksekken diğer ligandlar kognat ligandlara kıyasla 4NEW ve 5EBK(2) enzimine iyi bağlanmamıştır. L^2 ligandı, 2YAU enzimine kognat ligandlardan ve diğer bileşiklerden daha yüksek bir bağlanma enerjisi ile bağlanmıştır. L^2 ligandının 4APN enzimi ile doking sonuçları da diğer ligandlara göre daha iyidir. Fakat 4APN enziminin kognat ligandı, ligandların doking skor değerlerine kıyasla daha yüksek çıkmıştır.

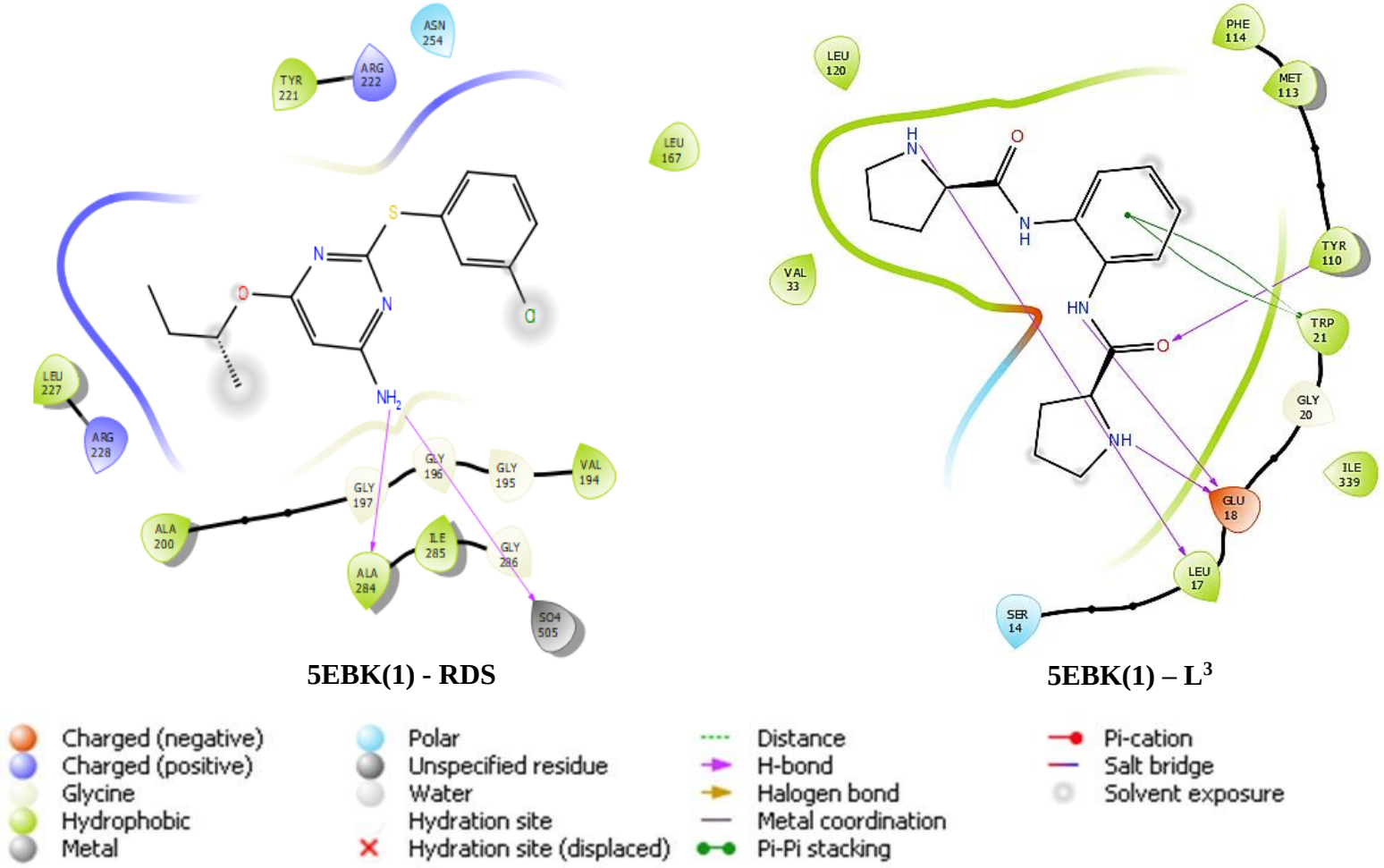
5EBK enzimi iki farklı bağlanma bölgesine sahiptir. Bu bölgelere baktığımızda 5EBK(1)'e bağlanan L^3 ligandı, kognat ligandlardan daha yüksek bağlanma enerjilerine sahiptir. Fakat genel olarak incelediğimizde 2 no.'lu bağlanma bölgesi kognat ligandı 1 no.'lu bağlanma bölgesine göre daha yüksek bağlanma enerjisi ile bağlanmıştır. L^2 ligandının 6ER5 ve 4APN enzimine bağlanma enerjisi kognat liganddan daha düşük, ayrıca ligandların doking skor değerlerine göre kıyaslayınca da daha düşük çıkmıştır. Yapılan analizler sonucu, L^2 ligandının diğer ligandlara göre daha yüksek bir bağlanma enerjisine sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, L^2 ligandının diğer ligandlara göre tripanotion redüktaz enzimlerine daha güçlü bir şekilde birleştirildiğini göstermektedir. Bağlanma gücünün yüksek olması, L^2 ligandının enzimi ile daha stabil ve güçlü bir etkileşim gösterdiğini işaret etmektedir. Bu bulgu, L^2 ligandının anti-Leishmania üzerinde daha etkili olabileceği düşündürmektedir. Ayrıca Doking ve MM/GBSA hesaplamalarının sonuçlarına göre ligandların ΔG bağlanma enerji değerleri komplekslerin ΔG bağlanma enerjilerinden daha yüksektir.

Çizelge 4.2. Çalışılan bileşiklerin DS ve ΔG değerleri

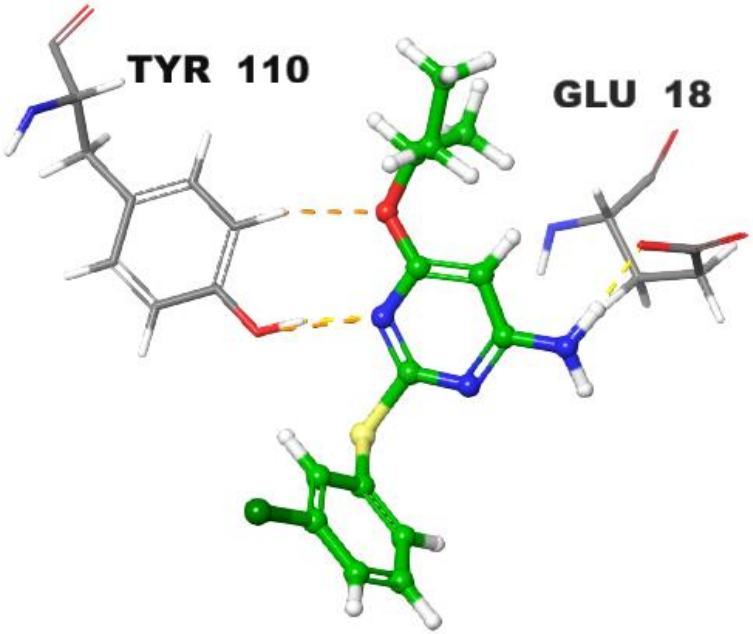
	5EBK(1)		5EBK(2)		4APN		2YAU		4NEW		6ER5	
	DS	**ΔG**	**DS**	**ΔG**	**DS**	**ΔG**	**DS**	**ΔG**	**DS**	**ΔG**	**DS**	**ΔG**
[1a]	-3,052	-22,610	-3,122	-21,430	-4,692	-36,000	-2,835	-23,000	-3,119	-23,570	-3,287	-19,200
[1b]	-3,708	-22,010	-4,178	-20,870	-4,168	-34,880	-3,376	-21,190	-3,797	-14,100	-3,976	-18,960
$[SbL^1]^{3+}$	-4,556	-14,520	-6,043	-11,280	-6,968	-10,430	-5,534	-11,760	-5,440	-7,310	-6,129	-8,060
L^1	-7,315	-78,890	-6,855	-39,040	-7,852	-64,590	-5,906	-38,820	-6,934	-57,410	-6,024	-25,800
[2a]	-2,865	-40,000	-3,475	-34,080	-2,351	-50,430	-2,365	-46,680	-2,540	-45,070	-3,344	-45,100
[2b]	-2,942	-32,250	-4,322	-51,070	-3,297	-47,810	-3,458	-38,420	-3,803	-63,980	-3,465	-41,890
$[SbL^2]^{3+}$	-4,244	-26,550	-4,888	-35,640	-4,291	-34,980	-5,701	-26,940	-4,849	-16,960	-4,973	-37,150
L^2	-6,015	-72,250	-7,309	**-86,500**	-6,768	**-87,960**	-5,316	**-55,050**	-6,550	**-79,480**	-5,945	**-64,280**
[3a]	-3,686	-30,470	-4,149	-26,240	-4,502	-19,110	-4,218	-33,870	-4,489	-19,730	-4,466	-25,670
[3b]	-3,487	-24,560	-4,066	-30,180	-4,691	-23,300	-4,277	-23,020	-4,101	-18,190	-4,204	-25,890
$[SbL^3]^{3+}$	-7,100	-28,850	-5,646	-23,500	-6,686	-31,470	-5,996	-22,540	-6,524	-27,240	-6,464	-6,260
L^3	-6,801	**-83,020**	-7,714	-74,580	-8,229	-79,660	-6,181	-48,870	-6,811	-66,280	-6,783	-57,710
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

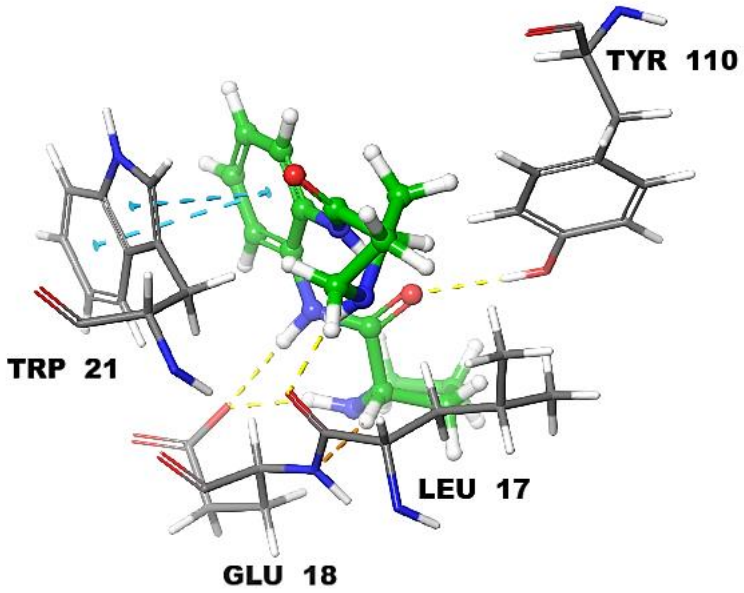
Aşağıdaki görsellerde anlatılmak istenen, kompleks bileşiklerinin kognat ligandları ve en yüksek ΔG(MM/GBSA) değerlerindeki bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimleri Şekil 4.2-13.'te gösterildiği şekildedir. Bu şekil, anti-Leishmania hedef için bileşiklerin etkileşimlerini görselleştirerek daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır. ΔG(MM/GBSA) değerleri, bu bileşiklerin hedefe olan bağlanma enerjisini hesaplamak için kullanılan bir yöntemdir. Şekil 4.2-13.'te bu hesaplamalar sonucu elde edilen verilerin iki ve üç boyutlu şekilleri görsel olarak sunulmuştur.



Şekil 4.2. Anti- Leishmania hedef için 5EBK(1) - RDS ve 5EBK(1) – L^3 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin iki boyutlu resimleri

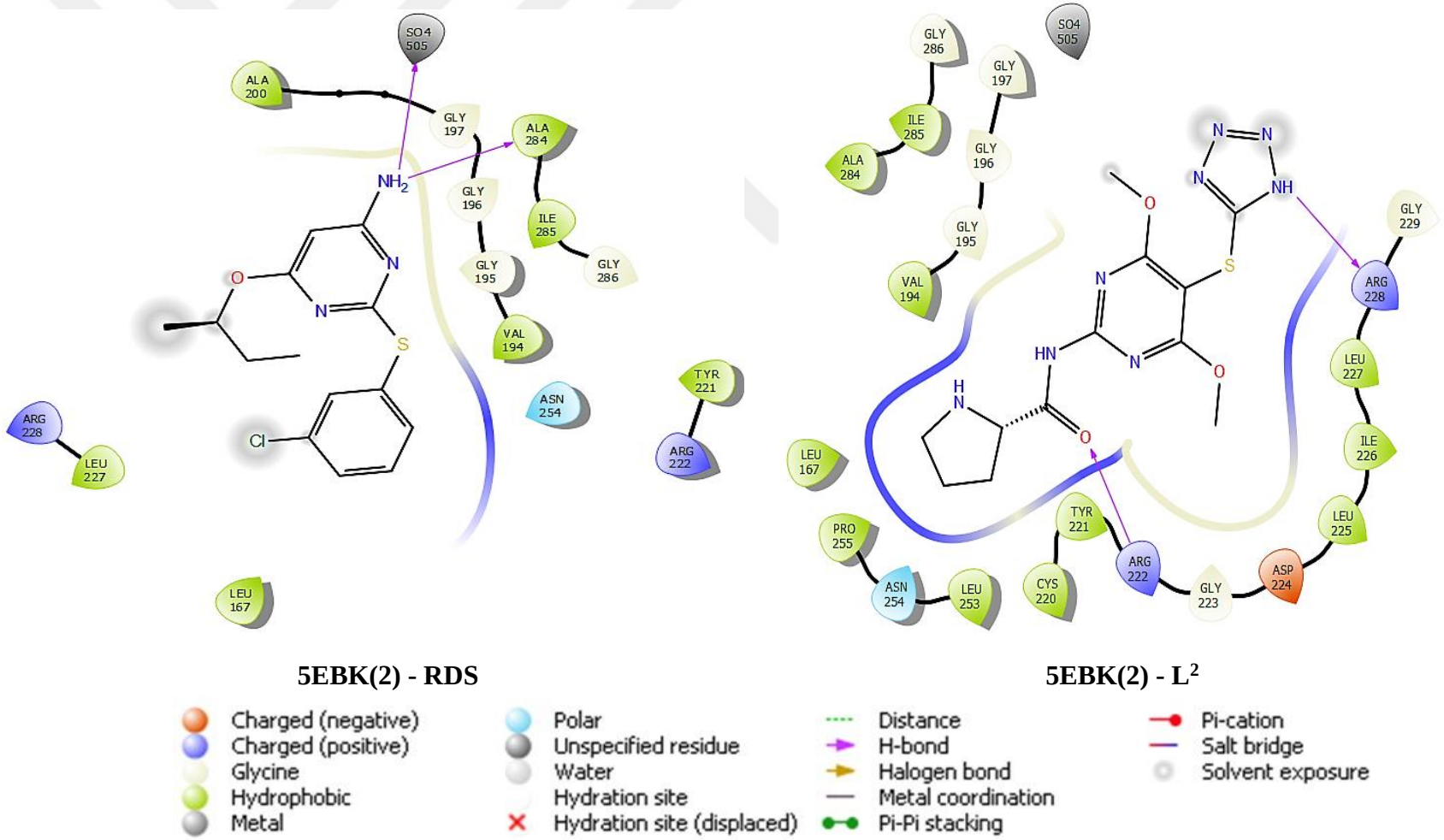


5EBK(1) - RDS

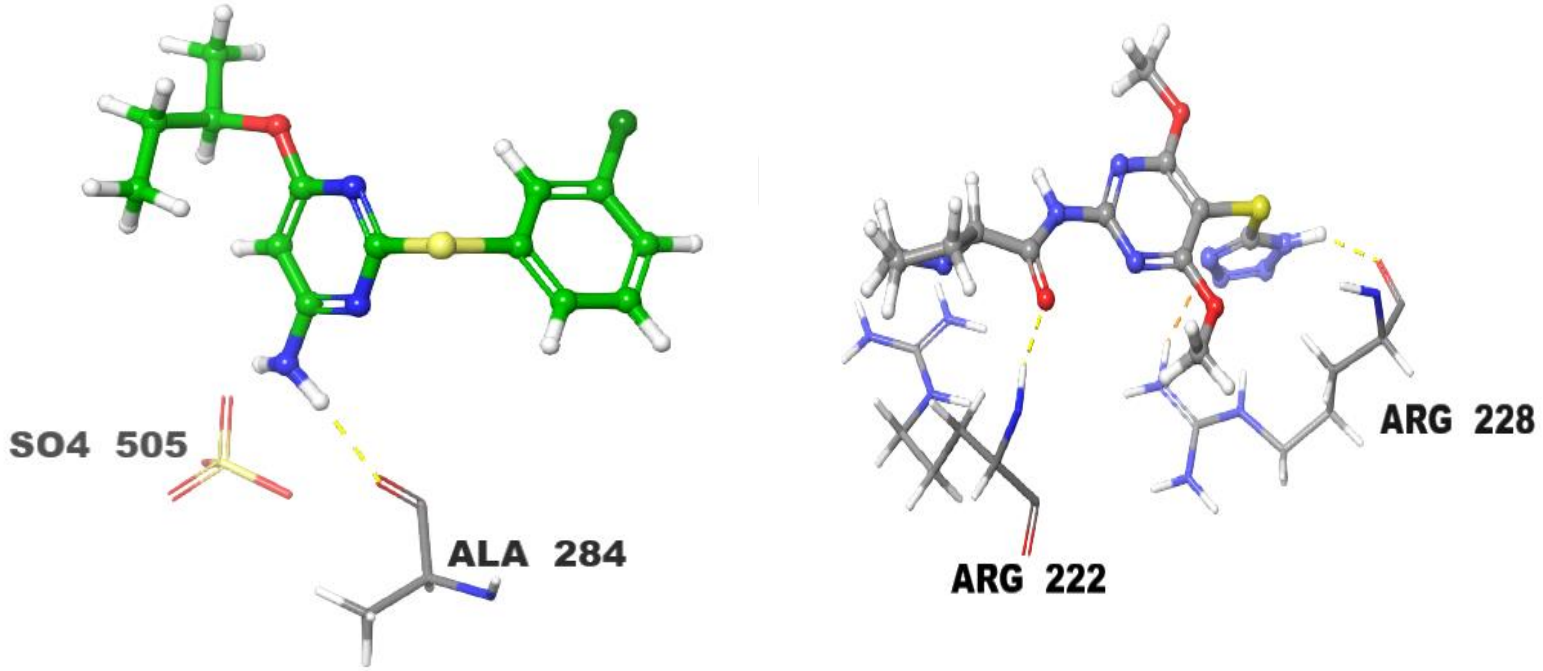


5EBK(1) – L^3

Şekil 4.3. Anti- Leishmania hedef için 5EBK(1) - RDS ve 5EBK(1) – L^3 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin üç boyutlu resimleri

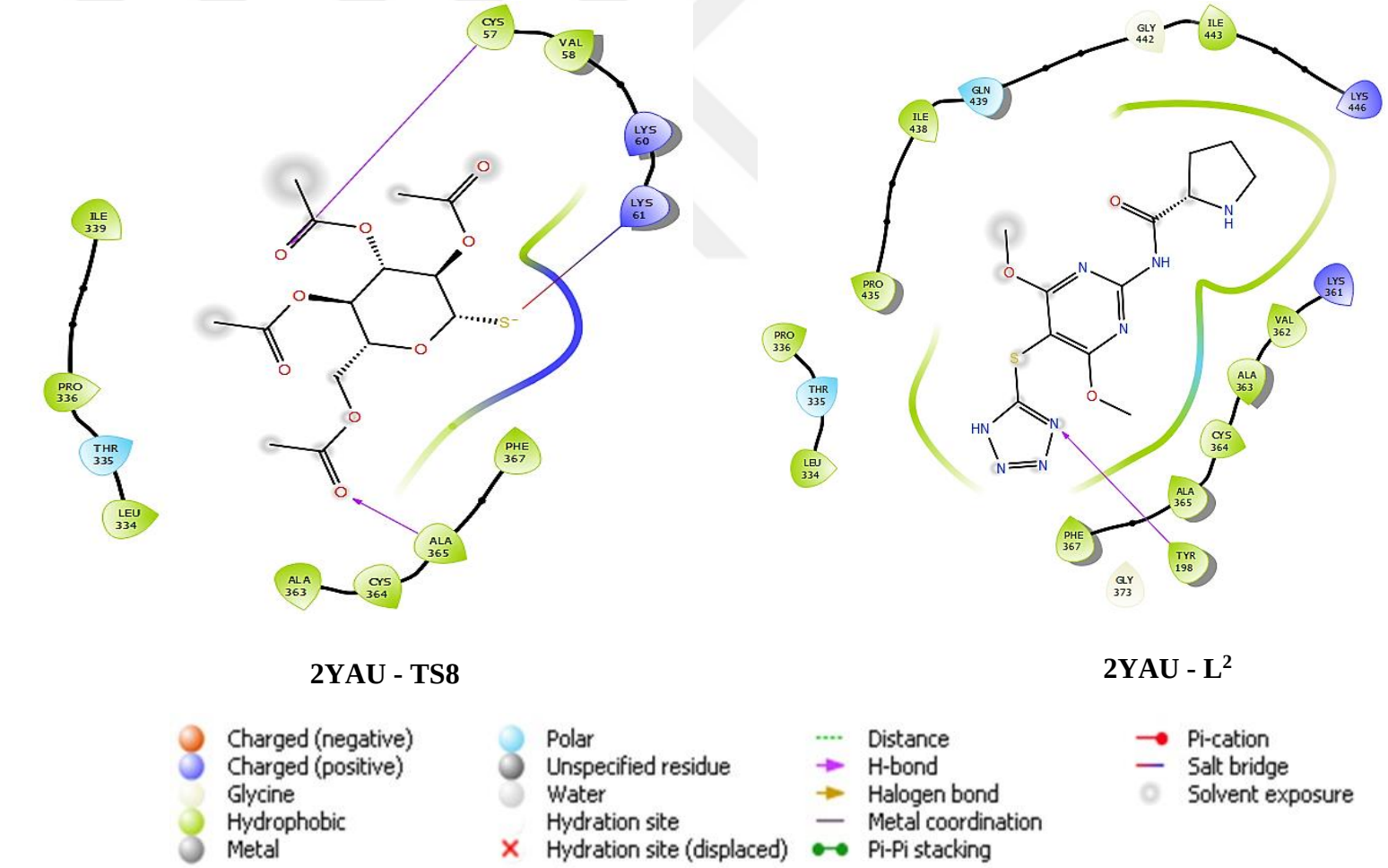


Şekil 4.4. Anti- Leishmania hedef için 5EBK(2) - RDS ve 5EBK(2) - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin iki boyutlu resimleri

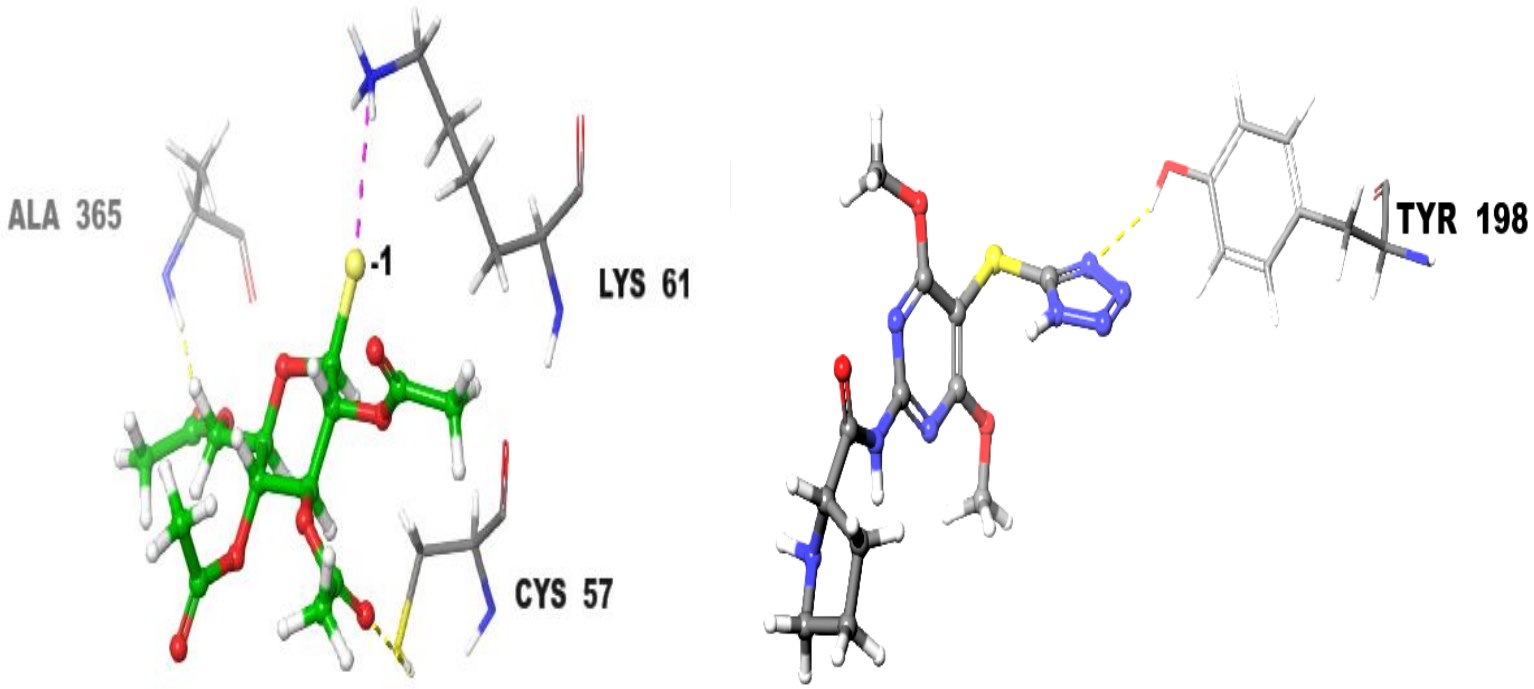


5EBK(2) - RDS **5EBK(2) - L^2**

Şekil 4.5. Anti- Leishmania hedef için 5EBK(2) - RDS ve 5EBK(2) - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin üç boyutlu resimleri

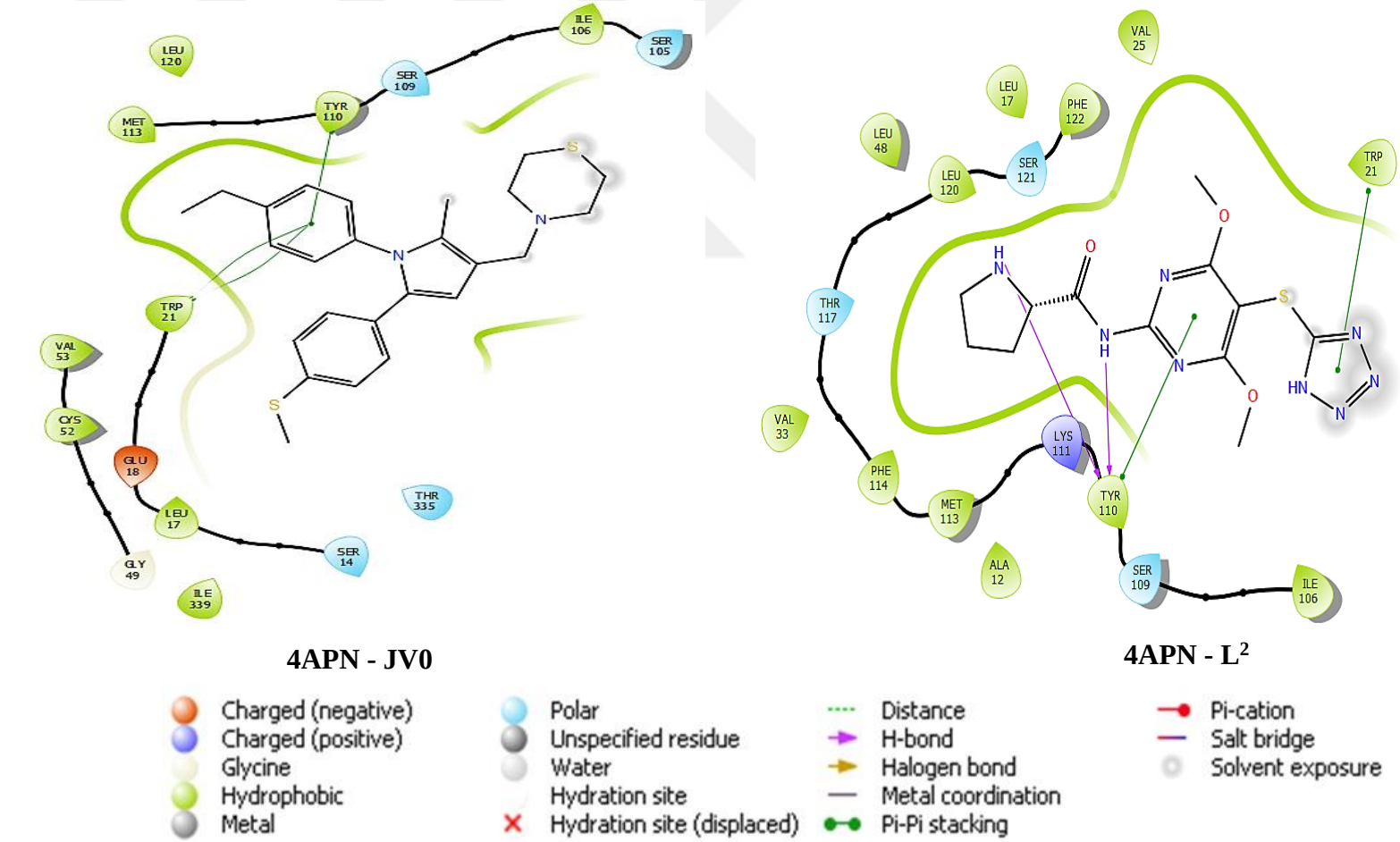


Şekil 4.6. Anti-Leishmania hedef için 2YAU - TS8 ve 2YAU - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin iki boyutlu resimleri

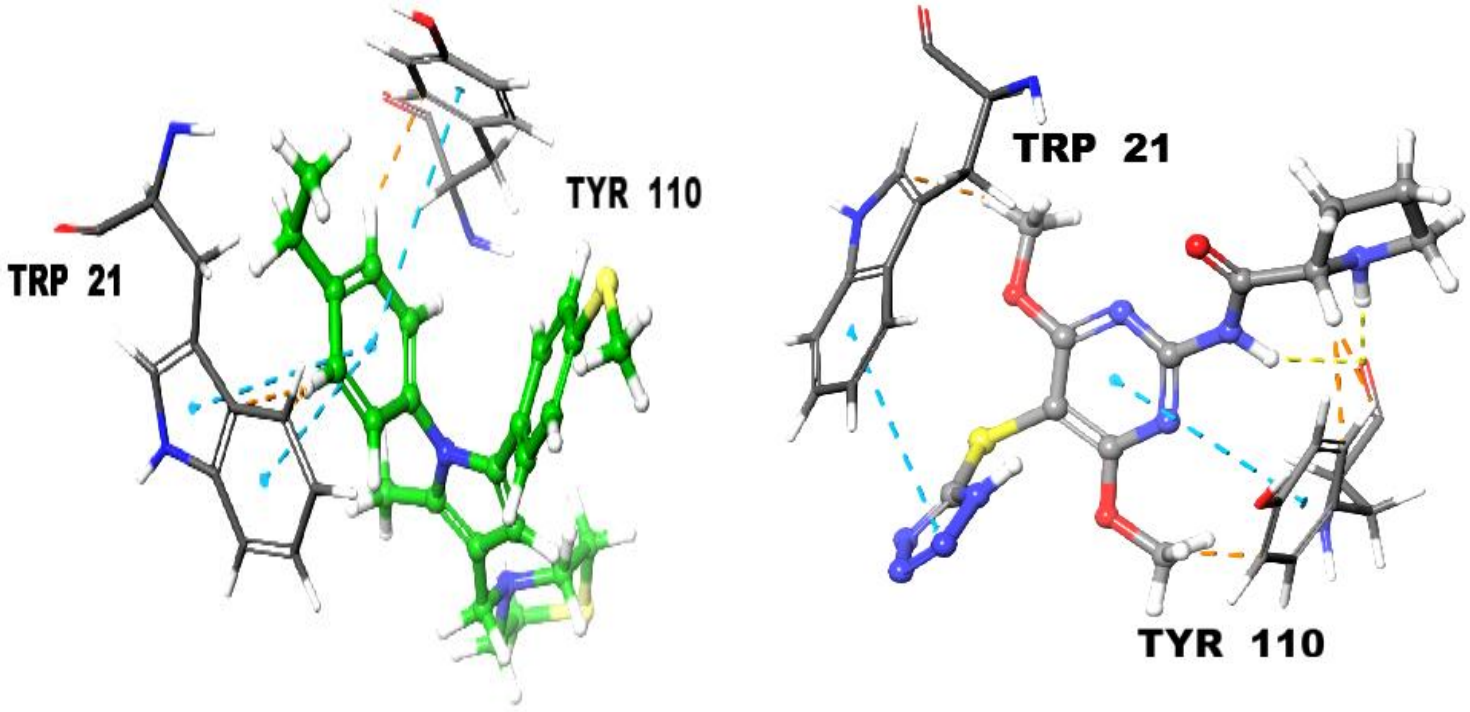


2YAU - TS8 **2YAU - L^2**

Şekil 4.7. Anti-Leishmania hedef için 2YAU - TS8 ve 2YAU - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin üç boyutlu resimleri

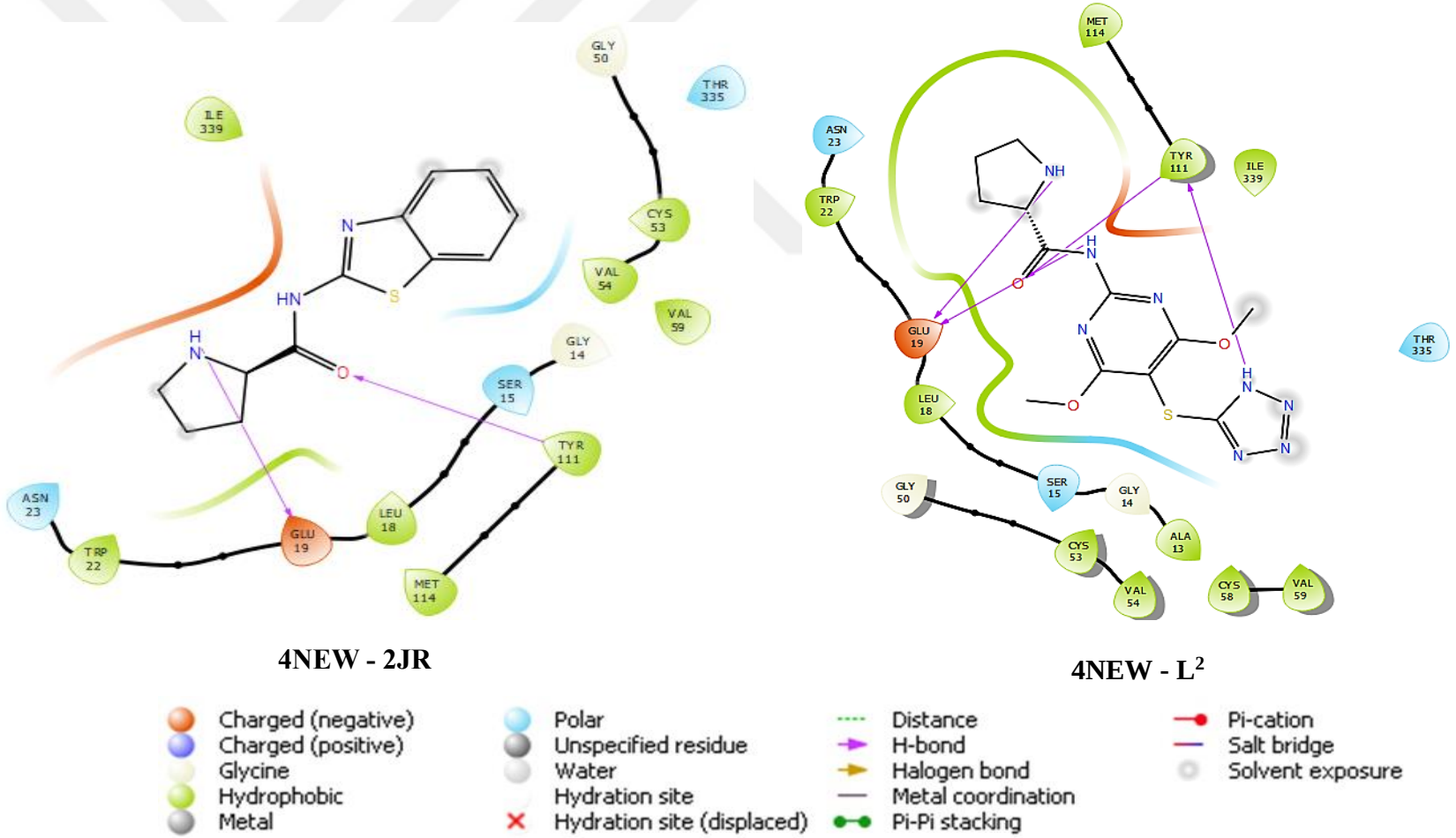


Şekil 4.8. Anti- Leishmania hedef için 4APN - JVO ve 4APN - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin iki boyutlu resimleri

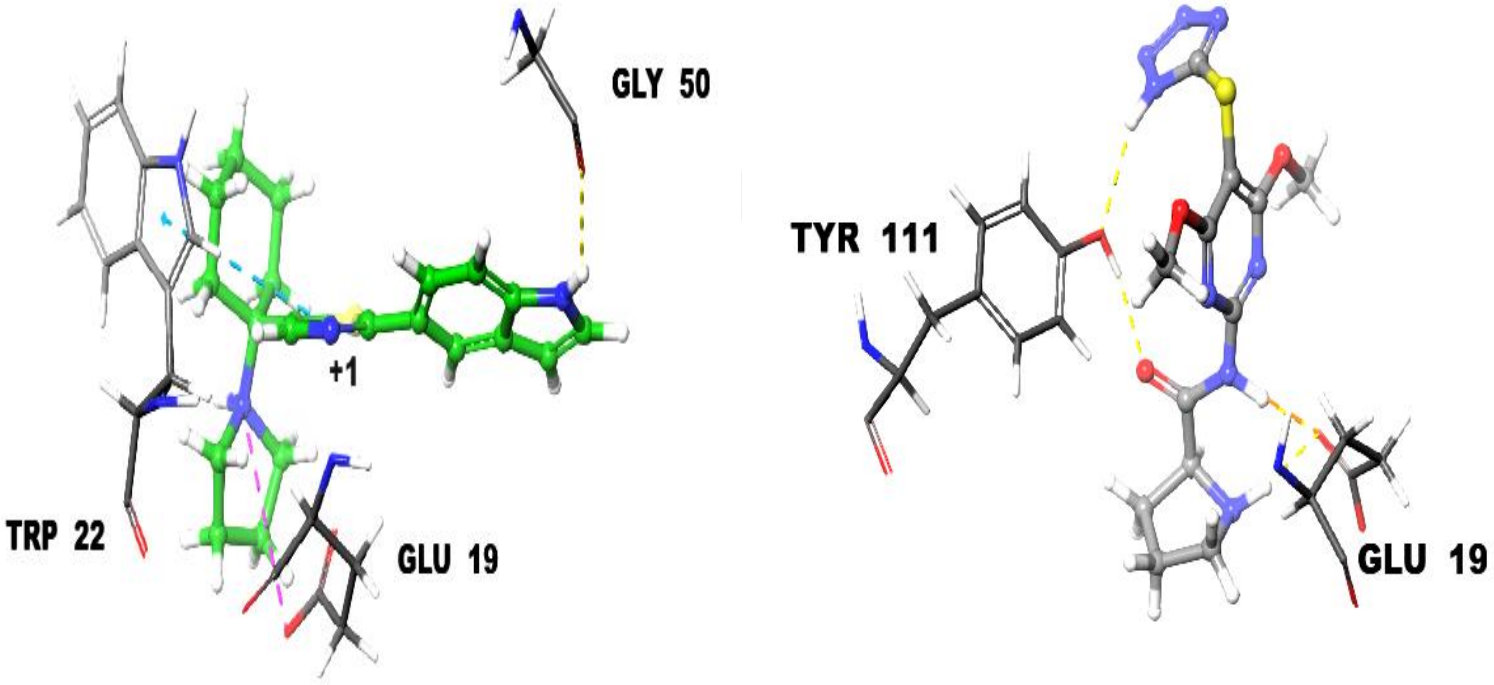


4APN - JVO **4APN - L^2**

Şekil 4.9. Anti- Leishmania hedef için 4APN - JVO ve 4APN - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin üç boyutlu resimleri

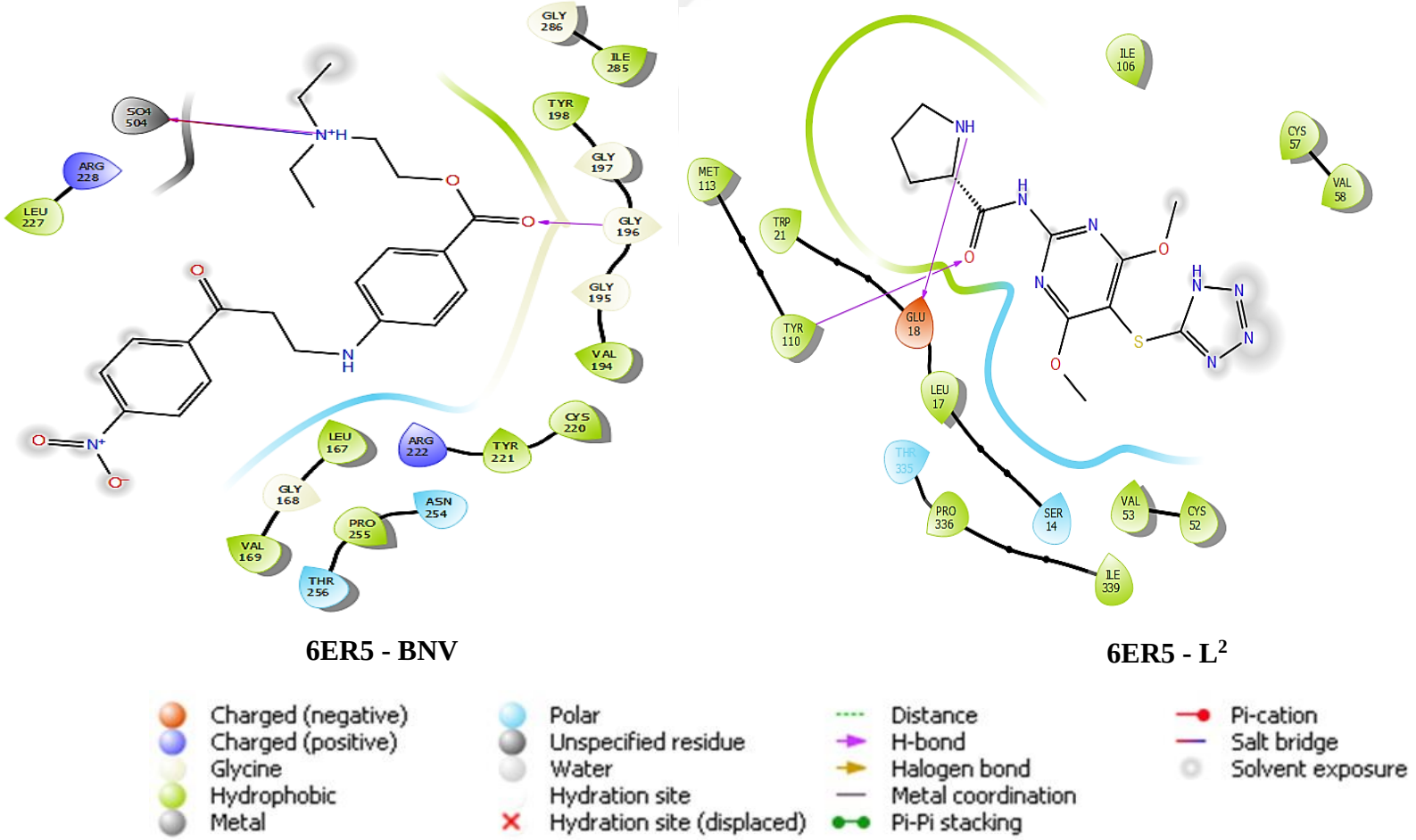


Şekil 4.10. Anti- Leishmania hedef için 4NEW - 2JR ve 4NEW - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin iki boyutlu resimleri

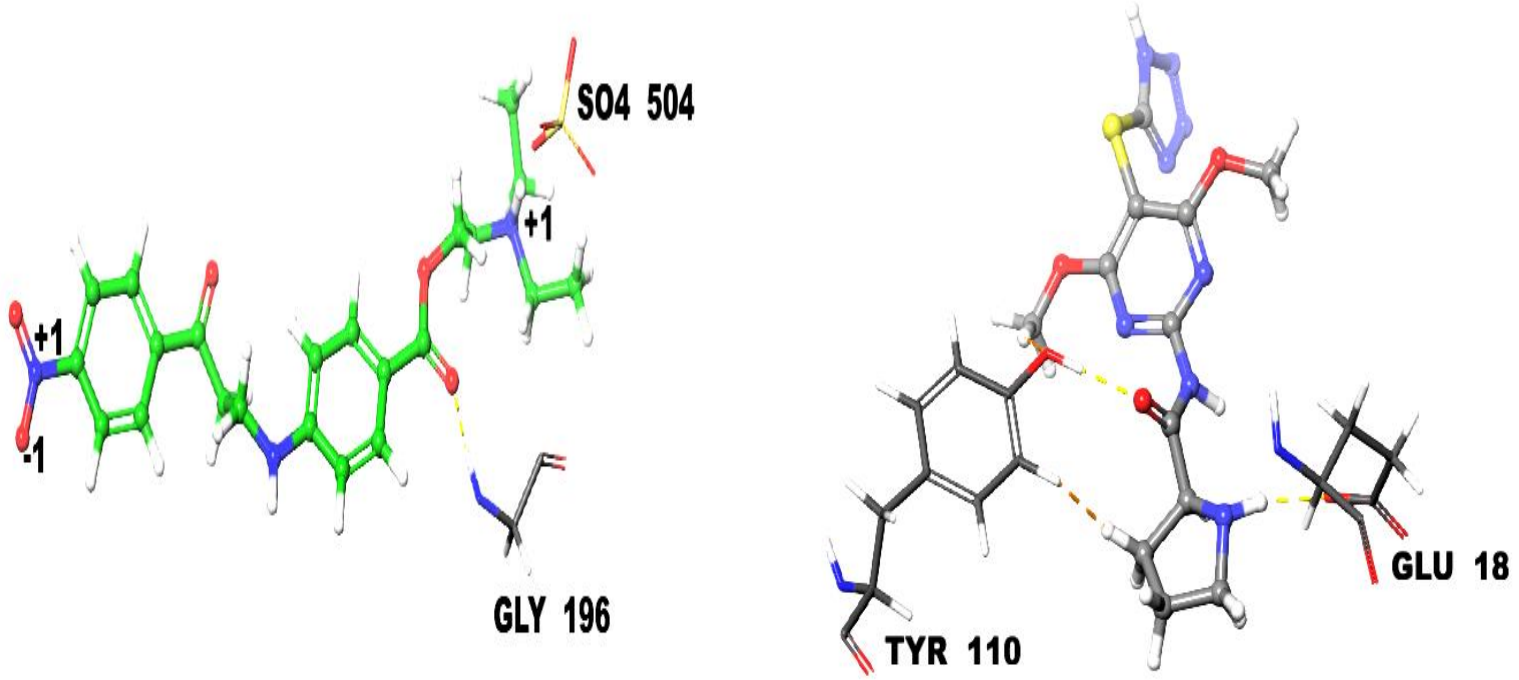


4NEW - 2JR **4NEW - L^2**

Şekil 4.11. Anti- Leishmania hedef için 4NEW - 2JR ve 4NEW - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin üç boyutlu resimleri



Şekil 4.12. Anti- Leishmania hedef için 6ER5 - BNV ve 6ER5 - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin iki boyutlu resimleri



6ER5 - BNV **6ER5 - L^2**

Şekil 4.13. Anti- Leishmania hedef için 6ER5 - BNV ve 6ER5 - L^2 bileşiklerinin kovalent olmayan etkileşimlerinin üç boyutlu resimleri

Bu çalışmada bileşikler için bulunan moleküler doking değerleri ve MM/GBSA değerleri ile bu komplekslerin kovalent olmayan etkileşimleri Maestro v12.5 modülü kullanılarak bulunmuştur. Çizelge 4.3-8.'de diğerleri kısmında yer alan pi-pi (π-π) etkileşimi, doymamış aromatik hidrokarbonlar birimleri arasında oluşan ve Van der Waals kuvvetlerine dayanan yani konjuge çift karbon-karbon bağları olan siklik moleküller arasındaki özel bir dispersiyon kuvveti türlerine etki eder. Pi-katyon (π-cation) etkileşimi, elektronca zengin bir π sisteminin (örneğin benzen, etilen, asetilen) yüzü ile bitişik bir katyon (örneğin Li^+, Na^+) arasındaki kovalent olmayan bir moleküler etkileşimidir. Bu etkileşim, bir monopol (katyon) ile bir kuadrupol (π sistemi) arasındaki kovalent olmayan bağın bir örneğidir. Tuz köprüsü (Salt-brige) etkileşimleri ise yüklü amino asit kalıntıları arasındaki elektrostatik etkileşimlerdir. Bazik amino asitler (örneğin lizin, arginin) ile asidik amino asitler (örneğin aspartik asit, glutamik asit) arasında zıt yüklü kalıntılar, tuz köprüsü etkileşimlerini oluşur. Bu etkileşimler proteinlerin stabilitesini ve yapısını sağlar. Her bir protein için bulunan anti-Leishmania hedef için bileşenlerin kovalent olmayan etkileşimleri Çizelge 4.3-8.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Bileşiklerin Enzim ile etkileşmeleri PDB ID: 5EBK(1)

5EBK(1)	HB	Hidrofobik	Diğerleri
[1a]		ILE339, MET113, TYR110	GLU18(salt-brige), TRP21(pi-pi)
[1b]	GLU18	ILE339, MET113, TYR110, LEU17	GLU18(salt-bridge), TRP21(pi-pi), TRP21(pi-cation)
[SbL^{1}]$^{3+}$	GLU18	MET113, TYR110, ILE339	TRP21(pi-pi), GLU18(salt-bridge)
L^{1}	LEU17	TYR110, MET113, VAL33, LEU120	TRP21(pi-pi), PHE114(pi-pi), TRP21(pi-cation), GLU18(salt bridge)
[2a]	GLY49	ILE339, LEU17, TYR110, CYS52, VAL53, CYS57, VAL58	
[2b]	GLU18, SER14	ILE339, LEU17, MET113, TRP21, TYR110, CYS52, VAL53, ILE106, VAL58	
[SbL^{2}]$^{3+}$	TYR110, GLU18, THR335	LEU17, CYS52, VAL53, ALA12, VAL58, CYS57, ILE339	TRP21(pi-pi)
L^{2}	TYR110, GLU18	VAL58, CYS57, ILE339, VAL53, CYS52, MET113, LEU17, TRP21	
[3a]	GLU18, TYR110	MET113, TRP21, ILE339, ILE106	
[3b]		ILE339, CYS52, VAL53, LEU17, TRP21, MET113, TYR110, ILE106	
[SbL^{3}]$^{3+}$	LEU17, GLU18, TYR110	MET113, CYS52, VAL53, ILE339, TRP21	
L^{3}	LEU17, TYR110, GLU18	ILE339, VAL33, LEU120, MET113, PHE114	TRP21(pi-pi)
RDS	GLU18, TYR110	LEU17, TRP21, CYS52, VAL53, VAL58, MET113, ILE339	

HB: Hidrojen bağı

Çizelge 4.4. Bileşiklerin Enzim ile etkileşmeleri PDB ID: 5EBK(2)

5EBK(2)	HB	Hidrofobik	Diğerleri
[1a]	$SO_4$505	MET333, LEU334, PHE230, CYS364, VAL366	TYR198(pi-pi), $SO_4$505(salt-birdge)
[1b]	$SO_4$505	ILE285	$SO_4$505(salt-birdge), ARG222(pi-cation)
[SbL^1]$^{3+}$	$SO_4$505	ILE285, ALA284, TYR198, PHE230, TYR221	$SO_4$505(salt-birdge)
L^1	ARG228, TYR221, $SO_4$505	LEU227, ILE285, ALA284	$SO_4$505(salt-birdge)
[2a]	ARG228, $SO_4$505	LUE227, PHE230, TYR221, ALA284, ILE285, TYR198	
[2b]	ILE285	TYR221, ILE199, TYR198, LEU334, MET333, VAL332	ARG287(pi-cation)
[SbL^2]$^{3+}$	LYS305, GLY196, TYR221, ARG287	ILE305, VAL288, PRO289, LEU227, TYR198	
L^2	ARG228, ARG222	LEU227, ILE226, LEU225, TYR221, CYS220, LEU167, LEU253, PRO255, VAL194, ALA284, ILE285	
[3a]	GLU196, $SO_4$505	LEU227, TYR198, TYR221, ILE285, ALA284	ARG222(pi-cation)
[3b]	MET333,TYR198, $SO_4$505	VAL332, LEU334, CYS364, PHE230, LEU227	THR198(pi-pi)
[SbL^3]$^{3+}$	$SO_4$505	TYR198, MET333, ILE285, TYRR221, LEU227	PHE230(pi-pi)
L^3	ARG222, GLY196, $SO_4$505	LEU227, ILE226, LEU225, TYR221, CYS220, LEU253, PRO255, VAL194, ALA284, ILE285, LEU167	
RDS	$SO_4$505, ALA284	LEU227, ALA200, ILE285, VAL194, TYR221, LEU167	

HB: Hidrojen bağı

Çizelge 4.5. Bileşiklerin Enzim ile etkileşmeleri PDB ID: 4APN

4APN	**HB**	**Hidrofobik**	**Diğerleri**
[1a]	GLU18	ILE339, LEU17, LEU120, MET113, LEU48	TYR110(pi-pi), TRP21(pi-pi), GLU18(salt-bridge)
[1b]	GLU18	ILE339, MET113	TYR110(pi-pi), TRP21(pi-pi), GLU18(salt-bridge)
[SbL^{1}]$^{3+}$	GLU18, TYR110	LEU17, LEU120, PHE114, MET113, LEU48, ILE339	TYR110(pi-pi), TRP21(pi-pi)
L^{1}	GLU18, LEU17	VAL33, PHE114, MET113, LEU120, PHE122, LEU48	TYR110(pi-pi),TRP21(pi-pi), TRP21(pi-cation)
[2a]	GLU18	ILE339, LEU17, ILE106,CYS52, VAL53, VAL58, MET113, TYR110	TRP21(pi-pi)
[2b]	TYR110	TRP21, LEU120, VAL33, LEU17, MET113	
[SbL^{2}]$^{3+}$	GLU18	VAL53, CYS52, LEU17, ILE339, MET113, TYR110	TRP21(pi-pi)
L^{2}	TYR110	VAL25, PHE122, LEU120, LEU17, ALA12, VAL33, PHE114, MET113, LEU48, ILE106	TRP21(pi-pi), TRY110(pi-pi)
[3a]	GLU18	LEU17, CYS52, VAL53, MET113, TYR110, ILE106, ILE339	TRP21(pi-pi)
[3b]		ILE339, VAL53, CYS52, LEU17, TYR110, MET113	
[SbL^{3}]$^{3+}$	GLU18, TYR110	TRP21, LEU17, LEU120, PHE114, MET113, ILE339, CYS52, VAL53	
L^{3}	TYR110	LEU48, VAL53, ALA12, MET113, PHE114, VAL33, LEU120, PHE122, VAL25, ALA24, TRP21, LEU17	TYR110(pi-pi)
JVO		LEU120, MET113, LEU17, ILE339, CYS52, VAL53, ILE106	TYR110(pi-pi), TRP21(pi-pi)

HB: Hidrojen bağı

Çizelge 4.6. Bileşiklerin Enzim ile etkileşmeleri PDB ID: 2YAU

2YAU	HB	Hidrofobik	Diğerleri
[1a]	GLU18	ILE339, LEU17, MET113, ILE106, VAL53	TYR110(pi-pi)
[1b]	GLU18	LEU17, MET113, ILE106	TRP21(pi-cation), TYR110(pi-pi)
$[SbL^1]^{3+}$		LEU17, MET113, TYR110, VAL53	TRP21(pi-cation)
L^1	GLU18	LEU17, TRP21, ILE339, MET113, TYR110, VAL53	GLU18(salt-birdge)
[2a]	GLU18, TYR110	ILE339, TRP21, LEU17, VAL53, CYS52, MET113, CYS57, VAL58	
[2b]	GLU18, SER109	TRP21, ILE339, ILE106, TYR110, MET113	
$[SbL^2]^{3+}$	GLY49, TRP21	ILE339, LEU48, CYS52, VAL53, LEU17, VAL25, PHE114, MET113, TYR110	
L^2	TYR198	VAL362, ALA363, CYS364, ALA365, PHE367, LEU334, PRO336, PRO435, ILE438, ILE443	
[3a]	TYR110	ILE339, LEU17, VAL58, MET113, VAL53, ILE106	TYR110(pi-pi)
[3b]	TYR110	ILE339, LEU17, MET113, ILE106, VAL53, VAL58, CYS57	
$[SbL^3]^{3+}$	GLU18, TYR110	ILE339, TRP21, LEU17, MET113, CYS52, VAL53, VAL58, CYS57	
L^3	TYR198, GLN439	PRO336, LBU334, ALA363, CYS364, ALA365, PHE367, CYS57, ILE438, PRO435	
TS8	LYS61, CYS57, ALA365	VAL58, ALA363, PHE367, LEU334, PRO336, ILE339	

HB: Hidrojen bağı

Çizelge 4.7. Bileşiklerin Enzim ile etkileşmeleri PDB ID: 4NEW

4NEW	**HB**	**Hidrofobik**	**Diğerleri**
[1a]	GLU19	TRP22, ILE339, MET114, TYR111	
[1b]	GLU19	TRP22, LEU18, ILE339, VAL54, TYR111	
$[SbL^1]^{3+}$	GLU19	TRP22, LEU18, TYR111, MET114	
L^1	GLU19, LEU18	ALA21, LEU121, MET114, PHE115	TYR111(pi-pi), TRP22(pi-cation)
[2a]		TRP22, LEU18, MET114, ILE107, VAL54, VAL50	TYR111(pi-pi)
[2b]		ILE339, VAL54, CYS53, VAL59, ALA13, LEU18, TRP22, TYR111, MET114	
$[SbL^2]^{3+}$	GLU19, TYR111	TRP22, ALA343, ILE339, LEU18, MET114	
L^2	GLU19, TYR111	TRP22, LEU18, ALA13, CYS53, VAL54, ILE339, MET114, CYS58, VAL59	
[3a]	TYR111	LEU18, CYS53, VAL54, ILE339, PRO336, CYS58, VAL58	
[3b]	TYR111	ILE339, LEU18, ALA13, ILE107, CYS53, VAL54, VAL59, CYS58	
$[SbL^3]^{3+}$	TYR111, GLU19	ILE339, MET114, LEU18, VAL54, CYS53	
L^3	GLU19, TYR111, THR335	TRP22, LEU18, ALA13, CYS53, VAL54, PRO336, ILE339, MET114	
2JR	GLU19, GLY50	MET114, TYR111, LEU18, CYS53, VAL54, ILE339	TRP22(pi-pi)

HB: Hidrojen bağı

Çizelge 4.8. Bileşiklerin Enzim ile etkileşmeleri PDB ID: 6ER5

6ER5	**HB**	**Hidrofobik**	**Diğerleri**
[1a]	$SO_4$504	ILE285	$SO_4$504(salt-bridge), TYR221(pi-pi)
[1b]	$SO_4$504, ILE285		$SO_4$504(salt-bridge)
$[SbL^1]^{3+}$	$SO_4$504, GLY196, TYR221	LEU227	$SO_4$504(salt-bridge)
L^1	ARG287, $SO_4$504	VAL332, MET333, VAL288, ILE285, TYR198	ARG287(pi-cation), $SO_4$504(salt-bridge)
[2a]	$SO_4$504, ARG228	PHE230, ILE285, ALA284, TYR221	
[2b]	$SO_4$504, ARG228, GLY196	PHE230, ILE285, ALA284, TYR221	
$[SbL^2]^{3+}$	$SO_4$504, ARG166, GLY168, TYR221	VAL194, ILE285, LEU167	ARG222(pi-cation)
L^2	GLU18, TYR110	TRP21, LEU17, PRO336, ILE339, CYS57, VAL58, CYS52, VAL53, ILE106, MET113	
[3a]	GLY196, ILE285	VAL194, CYS220, TYR221, PRO255	
[3b]	ILE285, GLY196	ALA284, LEU227, TYR221	
$[SbL^3]^{3+}$	$SO_4$504, GLY196	LEU227, ILE226, VAL194, TYR221, ALA284, ILE285	
L^3	GLU18, TYR110	LEU17, TRP21, ILE339, VAL53, CYS52, MET113	
BNV	$SO_4$504, GLY196	LEU227, ILE285, TYR198, VAL194, CYS220, TYR221, LEU167, PRO255, VAL169	

HB: Hidrojen bağı

4.2. Farmakokinetik Analiz ve ADME Çalışması

Tüm komplekslerin hidrojen bağı alıcı değerleri 9'dan küçük, hidrojen bağı verici değerleri 5'ten küçük olarak hesaplanmıştır. [1a], [2a], [2b], [3a] ve [3b] kompleksleri ise bu iki kurala uymamaktadır. Kompleksler için LogP değerleri 5'ten küçük olup biyolojik membrandan geçme eğiliminin daha yüksek olduğunu öngörmektedir.

Çizelge 4.9**.** Çalışılan Bileşiklerin İlaç Benzerlik Özellikleri

Kompleks No	**MW (g/mol) (< 500)**	**Alıcı HB sayısı (≤ 10)**	**Verici HB sayısı (≤ 5)**	**LogP (≤ 5)**
[1a]	540.69	3	5	-1.53
[1b]	407.34	3	5	-1.72
$[SbL^1]^{3+}$	300.98	3	5	-0.58
L^1	179.22	3	5	-0.20
[2a]	714.85	9	3	-2.10
[2b]	583.52	9	3	-1.63
$[SbL^2]^{3+}$	474.13	9	3	-0.03
L^2	352.37	9	3	0.35
[3a]	663.84	4	4	-0.57
[3b]	530.49	4	4	-0.74
$[SbL^3]^{3+}$	424.13	4	4	0.43
L^3	302.37	4	4	0.92

HB: Hidrojen bağı

Sonuçlar aktif bileşiklerin çoğunun Lipinski kuralına uyduğunu göstermektedir. Bu durum, bir molekülün ilaç benzerliğini gösterir.

Bu çalışmada [1a-3a], [1b-3b], $[SbL^1]^{3+}$, $[SbL^3]^{3+}$ ve L^1-L^3 komplekslerin fizikokimyasal özellikleri, lipofilisite, suda çözünürlüğü, farmakokinetik özellikleri, ilaç benzerliği ve medikal kimya sonuçlarını incelemek için ADME çalışması yapılmıştır. Bu etki, komplekslerin farmakokinetik özellikleri, GI absorpsiyonu, suda tutma (Log mol L), kan-beyin kısıtlaması (BBB) geçirgenliği, cilt geçirgenliği (Log Kp), P-gp substratı, kabul edilebilir lipofiliklik aralığı (Log Po/w) gibi özellikleri hesaplanmıştır. Ayrıca komplekslerin ilaca benzerliğide Lipinski yönteminin üçten az detayı ile tahmin edilebilir. Bu hesaplanan ADME özellikleri Çizelge 4.10.'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.10. Çalışılan Tüm Bileşiklerin ADME özellikleri

Kompleks	Su çözünürlük	Log Po/w	Log Kp	GI Absorpsiyon*	BBB Geçirgen	p-gp substrat	İlaç benzerlik
[1a]	Çözünür	-1.53	-7.62	Düşük	Hayır	Hayır	Evet
[1b]	Çözünür	-1.72	-7.17	Düşük	Hayır	Hayır	Evet
$[SbL^1]^{3+}$	Çözünür	-0.58	-8.23	Yüksek	Hayır	Hayır	Evet
L^1	Çözünür	-0.20	-7.49	Yüksek	Hayır	Evet	Evet
[2a]	Çözünür	-2.1	-9.49	Düşük	Hayır	Hayır	Hayır
[2b]	Çözünür	-1.63	-9.04	Düşük	Hayır	Hayır	Hayır
$[SbL^2]^{3+}$	Çözünür	-0.03	-8.86	Düşük	Hayır	Evet	Evet
L^2	Çözünür	0.35	-8.12	Düşük	Hayır	Evet	Evet
[3a]	OrtaÇözünür	-0.57	-7.91	Düşük	Hayır	Hayır	Evet
[3b]	OrtaÇözünür	-0.74	-7.46	Düşük	Hayır	Hayır	Evet
$[SbL^3]^{3+}$	OrtaÇözünür	0.43	-8.52	Yüksek	Hayır	Evet	Evet
L^3	OrtaÇözünür	0.92	-7.78	Yüksek	Hayır	Evet	Evet

GI Absorpsiyon: Gastrointestinal emilim

Komplekslerin farmakokinetik analizi sonucuna göre hidrojen bağı alıcı ve verici değerlerinin sınırlı olduğu bu da hidrojen bağı oluşturma yeteneklerinin düşük olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, komplekslerin LogP değerlerinin düşük olması, biyolojik membranlardan geçme potansiyellerinin daha yüksek olduğunu öngörmektedir. ADME çalışması ve Lipinski kuralının sonuçları komplekslerin fizikokimyasal özellikleri, ilaç benzerliği ve medikal kullanılabilirlikleri hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Bu çalışmalar komplekslerin farmakokinetik özelliklerini, GI absorpsiyonunu, suda tutmayı, BBB geçirgenliğini, cilt geçirgenliğini ve kabul edilebilir lipofiliklik aralığını değerlendirmektedir. Sonuçlar, komplekslerin biyoyararlanım potansiyellerinin yüksek olduğunu ve ilaç benzerliği açısından avantajlı olduklarını göstermektedir. Bu çalışma komplekslerin moleküler etkileşimlerini ve biyolojik aktivitelerini anlamak için önemli bir adımdır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, antimon(III) komplekslerinin anti-Leishmania etkisini anlamak için moleküler doking analizi yapılmıştır. Yapılan analizler, antimon(III) komplekslerinin Leishmania paraziti üzerinde potansiyel terapötik etkiye sahip olup olmadığı hakkında bilgi sahibi olmak için çalışılmıştır. Moleküler doking analizi, antimon(III) komplekslerinin Leishmania parazitinin tripanotion redüktaz hedef enzimleri ile olası etkileşim mekanizmalarını ve bağlanma enerjilerini (ΔG) değerlendirmek için kullanılmıştır. Komplekslerin anti-Leishmania aktivitelerini daha iyi anlamak için farmakokinetik analiz ve ADME çalışmaları yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir.

Moleküler doking yöntemi kullanılarak yapılan hesaplamalar sonucunda, $[SbL^1]^{3+}$, $[SbL^2]^{3+}$ ve $[SbL^3]^{3+}$ bileşiklerinin bağlanma enerjsi (ΔG) değerlerinin Antimon(III) klorür ve bromürlü komplekslerin [1-3a/b] bağlanma enerjilerine göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Yani klor ve brom atomlarının var olduğu antimon(III) kompleksleri daha kararlı bir bağ yapmaktadır, antimon(III) komplekslerinde bulunan Br veya Cl atomlarının doking sonucunda enzim içerisinde bulunduğu bu sayede anlaşılmaktadır.

Ayrıca, antimon(III) bromürlü kompleksler klorürlü komplekslere göre daha güçlü bir bağlanma enerjisine sahiptir. Bu durum, atomların yarıçaplarından kaynaklanmaktadır.

5EBK enziminin iki farklı bağlanma bölgesine sahip olduğu görülmüştür. Bu bölgeler arasında 2 no.'lu bağlanma bölgesi kognat ligandı 1 no.'lu bağlanma bölgesine göre daha yüksek bağlanma enerjisi ile bağlanmıştır. Ayrıca, 1 no.'lu bağlanma bölgesinde L^3 ligandı daha yüksek bir bağlanma enerjisine sahipken genel olarak L^2 ligandının bağlanma enerjisi diğer ligandlara göre daha yüksek bulunmuştur ve ligandlar arasında en güçlü bağlanma enerjisi L^2 ligandına aittir.

Farmakokinetik analiz sonuçları, komplekslerin düşük hidrojen bağı oluşturma yeteneğine sahip olduğunu gösterirken, düşük LogP değerleri ise biyolojik membranlardan geçme potansiyellerinin yüksek olduğunu işaret etmektedir. ADME sonuçlarına göre komplekslerin Lipinski'nin beş kuralını ihlal etmediğini ve ilaç benzerliği avantajına sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışma, komplekslerin biyolojik aktivitelerini anlamak için önemli bir adımdır.

KAYNAKLAR

Adler, S., and Ber, M., 1941. Transmission of Leishmania tropica by the Bite of Phlebotomus papatasii. **Nature**, 148(3747), 227–227. https://doi.org/10.1038/148227a0

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

Allahverdiyev, A., Abamor, E. Ş., Bagırova, Ustundag, C. B., Kaya, Kaya, and Rafaılovıch., 2011. Antileishmanial effect of silver nanoparticles and their enhanced antiparasitic activity under ultraviolet light. **International Journal of Nanomedicine**, 2705. https://doi.org/10.2147/IJN.S23883

Allahverdiyev, A., Bağirova, M., Cakir Koç, R., Oztel, O. N., Elçiçek, S., Ateş, S. C., ve Karaca, T. D., 2010. [Approaches and problems in vaccine development against leishmaniasis]. **Türkiye parazitoloji dergisi**, 34(2), 122–130. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20597059

Andrade-Narváez, F. J., Vargas-González, A., Canto-Lara, S. B., and Damián-Centeno, A. G., 2001. Clinical picture of cutaneous leishmaniases due to Leishmania (Leishmania) mexicana in the Yucatan peninsula, Mexico. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 96(2), 163–167. https://doi.org/10.1590/S0074-02762001000200005

Atalay, Ş., 2018. 4 - ((4- (tert-bütil) benziliden) amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on'un X-ışını ve Teorik Çalışmaları. **Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi**, 13(2), 108–120. https://doi.org/10.29233/sdufeffd.466722

Ateş, F., Or, E., Körpınar, M. A., Gönül, R., ve Bahçecİ, T., 2011. Leishmaniasisin Tedavisinde Antimon Bileşiklerinin Kullanımı Use of Antimony Compounds in Treatment of Leishmaniasis. **YYU Veteriner Fakultesi Dergisi**, 22(1), 53–57.

Ayadi, A., Ben Ismail, R., and Ben Rachid, M. S., 1991. [Extension of the transmission area of kala-azar caused by Leishmania infantum (Nicolle 1908) to the center and south of Tunisia]. **Archives de l'Institut Pasteur de Tunis**, 68(3–4), 269–273. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1824507

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

Baiocco, P., Colotti, G., Franceschini, S., and Ilari, A., 2009b. 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**, 25(8), 1924. https://doi.org/10.3390/molecules25081924

Beig, M., Oellien, F., Garoff, L., Noack, S., Krauth-Siegel, R. L., and Selzer, P. M., 2015. Trypanothione Reductase: A Target Protein for a Combined In Vitro and In Silico Screening Approach. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, 9(6), e0003773.

https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003773
Berman, J. D. 1997. Human Leishmaniasis: Clinical, Diagnostic, and Chemotherapeutic Developments in the Last 10 Years. **Clinical Infectious Diseases**, 24(4), 684–703. https://doi.org/10.1093/clind/24.4.684
Borghi, S. M., Fattori, V., Conchon-Costa, I., Pinge-Filho, P., Pavanelli, W. R., and Verri, W. A., 2017. Leishmania infection: painful or painless? **Parasitology Research**, 116(2), 465–475. https://doi.org/10.1007/s00436-016-5340-7
Centers for Disease Control (CDC)., 1992. Viscerotropic leishmaniasis in persons returning from Operation Desert Storm--1990-1991. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, 41(8), 131–134. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1738359
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
Ciaramella, P., Oliva, G., De Luna, R., Ambrosio, R., Cortese, L., Persechino, A., Gradoni, L., and Scalone, A., 1997. A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by Leishmania infantum. **Veterinary Record**, 141(21), 539–543. https://doi.org/10.1136/vr.141.21.539
Çiçek, İ., Tunç, T., Ogutcu, H., Abdurrahmanoglu, S., and Günel, A., 2020. Synthesis and Antibacterial Activity of New Chiral Aminoalcohol and Benzimidazole Hybrids. 4650–4654. https://doi.org/10.1002/slct.202000355
Deane, L. M., 1964. Anımal Reservoırs Of Trypanosoma Cruzı In Brazıl. **Revista brasileira de malariologia e doencas tropicais. Publicacoes avulsas**, 16, 27–48. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14182100
Desjeux, P., 2001. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 95(3), 239–243. https://doi.org/10.1016/S0035-9203(01)90223-8
Elcicek, S., Bagirova, M., and Allahverdiyev, A. M., 2013. Generation of avirulent Leishmania parasites and induction of nitric oxide production in macrophages by using polyacrylic acid. **Experimental Parasitology**, 133(3), 237–242. https://doi.org/10.1016/j.exppara.2012.11.014
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. https://doi.org/10.1126/science.3883489
Fairlamb, A. H., and Cerami, A., 1992. Metabolısm And Functıons Of Trypanothıone In The Kınetoplastıda. **Annual Review of Microbiology**, 46(1), 695–729. https://doi.org/10.1146/annurev.mi.46.100192.003403
Farid, R., Day, T., Friesner, R. A., and Pearlstein, R. A., 2006. New insights about HERG blockade obtained from protein modeling, potential energy mapping, and docking studies. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, 14(9), 3160–3173. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.12.032
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

veDe Rycker, M., Torrie, L. S., Wyatt, P. G., Wyllie, S., and Gilbert, I. H., 2017. Anti-trypanosomatid drug discovery: an ongoing challenge and a continuing need. **Nature Reviews Microbiology**, 15(4), 217–231. https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.193

Fludder, J., and Tonge, S., 1976. Interaction between amphetamine and progesterone: effects on noradrenaline metabolism in discrete areas of rat brain [proceedings]. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, 28 Suppl, 35P. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12310

Frézard, F., Demicheli, C., and Ribeiro, R., 2009. Pentavalent Antimonials: New Perspectives for Old Drugs. **Molecules**, 14(7), 2317–2336. https://doi.org/10.3390/molecules14072317

Frías, L., Leles, D., and Araújo, A., 2013. Studies on protozoa in ancient remains - A Review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 108(1), 1–12. https://doi.org/10.1590/S0074-02762013000100001

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 ME, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, N. H., 2009 G. 09 (Revizyon A. 02). G. I. W. 2009. **Gaussian 09, Revision A.02.** http://www.sciepub.com/reference/205454

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

Galvão, C., Carcavallo, R., Rocha, D. D. S., and Jurberg, J., 2003. A checklist of the current valid species of the subfamily Triatominae Jeannel, 1919 (Hemiptera, Reduviidae) and their geographical distribution, with nomenclatural and taxonomic notes. **Zootaxa**, 202(1), 1. https://doi.org/10.11646/zootaxa.202.1.1

García-López, M. T., González-Mufliz, R., and Harto, J. R., 1988. Synthesis of ketomethylene dipeptides containing basic amino acid analogues at c-terminus. Tetrahedron, 44(16), 5131–5138. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)86018-X

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

Hadjikakou, S. K., Antoniadis, C. D., Hadjiliadis, N., Kubicki, M., Binolis, J., Karkabounas, S., and Charalabopoulos, K., 2005. Synthesis and characterization of new water stable antimony(III) complex with pyrimidine-2-thione and in vitro biological study. **Inorganica Chimica Acta**, 358(10), 2861–2866. https://doi.org/10.1016/j.ica.2004.06.028

Hoare, C. A., 1938. Early discoveries regarding the parasite of oriental sore. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 32(1), IN12-92. https://doi.org/10.1016/S0035-9203(38)90097-5

Hoyos, C. L., Cajal, S. P., Juarez, M., Marco, J. D., Alberti D'Amato, A. M., Cayo, M., Torrejón, I., Cimino, R. O., Diosque, P., Krolewiecki, A. J., Nasser, J. R., and Gil, J. F., 2016. Epidemiology of American Tegumentary Leishmaniasis and Trypanosoma cruzi Infection in the Northwestern Argentina. **BioMed Research International**, 2016, 1–8. https://doi.org/10.1155/2016/6456031

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

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

Kasuga, N. C., Onodera, K., Nakano, S., Hayashi, K., and Nomiya, K., 2006. Syntheses, crystal structures and antimicrobial activities of 6-coordinate antimony(III) complexes with tridentate 2-acetylpyridine thiosemicarbazone, bis(thiosemicarbazone) and semicarbazone ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**, 100(7), 1176–1186. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.01.037

Khan, M., Gul, S., Hussain, I., Khan, M., Ashfaq, M., Inayat-Ur-Rahman, Ullah, F., Durrani, G., Baloch, I., and Naz, R., 2011. In vitro anti-leishmanial and anti-fungal effects of new SbIII carboxylates. **Organic and Medicinal Chemistry Letters**, 1(1), 2. https://doi.org/10.1186/2191-2858-1-2

Krieger, S., Schwarz, W., Ariyanayagam, M. R., Fairlamb, A. H., Krauth-Siegel, R. L., and Clayton, C., 2002. Trypanosomes lacking trypanothione reductase are avirulent and show increased sensitivity to oxidative stress. **Molecular Microbiology**, 35(3), 542–552. https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.01721.x

Lainson, R., 2010. The Neotropical Leishmania species: a brief historical review of their discovery, ecology and taxonomy. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, 1(2). https://doi.org/10.5123/S2176-62232010000200002

Lang, T., Lecoeur, H., and Prina, E., 2009. Imaging Leishmania development in their host cells. **Trends in Parasitology**, 25(10), 464–473. https://doi.org/10.1016/j.pt.2009.07.006

Lee, N., Bertholet, S., Debrabant, A., Muller, J., Duncan, R., and Nakhasi, H. L., 2002. Programmed cell death in the unicellular protozoan parasite Leishmania. **Cell Death and Differentiation**, 9(1), 53–64. https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400952

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/10.1016/j.addr.2012.09.019

Marsden, P. D., 1985. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 18(3), 187–198. https://doi.org/10.1590/S0037-86821985000300011

Martinez, F., Perna, E., Perrone, S. V, and Liprandi, A. S., 2019. Chagas Disease and Heart Failure: An Expanding Issue Worldwide. **European Cardiology Review**, 14(2), 82–88. https://doi.org/10.15420/ecr.2018.30.2

Mathias, F., Kabri, Y., Brun, D., Primas, N., Di Giorgio, C., and Vanelle, P., 2022. Synthesis and Anti-Trypanosoma cruzi Biological Evaluation of Novel 2-Nitropyrrole Derivatives. **Molecules**, 27(7), 2163. https://doi.org/10.3390/molecules27072163

Mimori, T., Sasaki, J., Nakata, M., Gomez, E. A., Uezato, H., Nonaka, S., Hashiguchi, Y., Masato Furuya, and Saya, H., 1998. Rapid identification of Leishmania species from formalin-fixed biopsy samples by polymorphism-specific polymerase chain reaction. Gene, 210(2), 179–186. https://doi.org/10.1016/S0378-1119(97)00663-X

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

Nabuurs, S. B., Wagener, M., and de Vlieg, J., 2007. A Flexible Approach to Induced Fit Docking. **Journal of Medicinal Chemistry**, 50(26), 6507–6518. https://doi.org/10.1021/jm070593p

Nakanishi, M., Nakamura, M., Goto, K., and Hotta, M., 1975. [Round table discussion: let us keep on questioning]. **[Kango] Japanese journal of nursing**, 27(11), 31–44. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1043946

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

Özbilgin, A., Zeyrek, F. Y., Güray, M. Z., Çulha, G., Akyar, I., Harman, M., Özbel, Y., Ertabaklar, H., Çavuş, İ., ve Gündüz, C., 2020. Türkiye'de Kutanöz Leyşmanyazis Etkeni Leishmania tropica'da Antimon Direnç Mekanizmasının Belirlenmesi. **Mikrobiyoloji Bulteni**, 54(3), 444–462. https://doi.org/10.5578/mb.69702

Özel, Y., Özçelik, S., Çavuş, İ., Başara, R., Ünlü, M., ve Özbilgin, A., 2020. A Case of Cutaneous Leishmaniasis Treated with Combination of Itraconazole and Cryotherapy, **Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi**, https://doi.org/10.5222/TMCD.2020.178

Ozturk, I. I., Banti, C. N., Manos, M. J., Tasiopoulos, A. J., Kourkoumelis, N., Charalabopoulos, K., and Hadjikakou, S. K., 2012. Synthesis, characterization and biological studies of new antimony(III) halide complexes with ω-thiocaprolactam. **Journal of Inorganic Biochemistry**, 109, 57–65. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.01.014

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

Papadopoulou, C., Kostoula, A., Dimitriou, D., Panagiou, A., Bobojianni, C., and Antoniades, G., 2005. Human and canine leishmaniasis in asymptomatic and symptomatic population in Northwestern Greece. **Journal of Infection**, 50(1), 53–60. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.05.004

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

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

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.

Schmidt, A., and Krauth-Siegel, R., 2002. Enzymes of the Trypanothione Metabolism as Targets for Antitrypanosomal Drug Development. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, 2(11), 1239–1259. https://doi.org/10.2174/1568026023393048

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.

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

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

Sharma, P., Perez, D., Cabrera, A., Rosas, N., and Arıas, J. L., 2008. Perspectives of antimony compounds in oncology. **Acta Pharmacologica Sinica**, 29(8), 881–890. https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00818.x

Sherman, W., Day, T., Jacobson, M. P., Friesner, R. A., and Farid, R., 2006. Novel Procedure for Modeling Ligand/Receptor Induced Fit Effects. **Journal of Medicinal Chemistry**, 49(2), 534–553. https://doi.org/10.1021/jm050540c

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

Steverding, D., 2017. The history of leishmaniasis. **Parasites and Vectors**, 10(1), 82. https://doi.org/10.1186/s13071-017-2028-5

Swaminath, C. S., Shortt, H. E., and Anderson, L. A. P., 2006. Transmission of Indian kala-azar to man by the bites of Phlebotomus argentipes, ann and brun. 1942. **The Indian journal of medical research**, 123(3), 473–477. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16789343

Torres, P. H. M., Sodero, A. C. R., Jofily, P., and Silva-Jr, F. P., 2019. Key Topics in Molecular Docking for Drug Design. **International Journal of Molecular Sciences**, 20(18), 4574. https://doi.org/10.3390/ijms20184574

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. https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00968.x

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., 2015. 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., 2015. 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.

Vickers, T. J., and Fairlamb, A. H., 2004. Trypanothione S-Transferase Activity in a Trypanosomatid Ribosomal Elongation Factor 1B. **Journal of Biological Chemistry**, 279(26), 27246–27256. https://doi.org/10.1074/jbc.M311039200

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

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

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

Yarbuh, A. L. De, Añez, N., Peña, Y. P. De, Burguera, J. L., and Burguera, M., 1994. Antimony determination in tissues and serum of hamsters infected with Leishmania garnhami and treated with meglumine antimoniate. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, 88(1), 37–41. https://doi.org/10.1080/00034983.1994.11812832