

## Acı Düvelekteki Bazı Etken Maddelerin AChE ve BChE Olan Etkisinin Teoriksel Araştırılması

Faik GÖKALP\*

*\*Kırıkkale University, Education Faculty, Department Of Mathematics and Science Education, Science Education Division, Yahşihan/Kırıkkale, 71450 Turkey*

*akgokalp@gmail.com*

### Özet

Acı düvelek akdeniz bölgesinde halk arasında gelenksel olarak sinüzid tedavisinde yaygın olarak kullanılan bitkisel bir ilaçtır ve birçok farmokoljik kullanım alanları vardır [1]. Meyvelerinin kökten 6 kat daha fazla fenolik bileşik içerdiği ve gıda endüstrisinde de kullanılabileceği belirtilmiştir [2]. Alzheimer hastalığının tedavisi için ana terapötik uygulama, AChE ve BChE yani kolinesteraz enzimlerinin inhibe edilmesidir. AChE ve BChE, nörotransmitteri asetilkolini hidrolize eden hidrolitik enzimlerdir [3,4]. Acı düvelekte birçok etken madde bulunmaktadır ve bunların izole edilip tek tek aktivitelerinin araştırılması oldukça maliyetli ve zaman gerektiren süreçtir. Süreci kısaltmak ve maliyeti ortadan kaldırmak için son zamanlarda deneysel çalışmalarla oldukça yakın sonuçlar veren moleküllerin etkileşimleri ve inhibisyon etkileri ile ilgili docking yöntemini kullanarak moleküllerin kimyasal aktiviteleri ve AChE ve BChE üzerindeki inhibisyon etkisini belirlemek için AChE ve BChE ile Acı düvelekteki bazı etken maddelerin moleküler bağlanma enerjileri belirlenerek teoriksel olarak karşılaştırılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Acı düvelek, AChE, BChE, doking

### 1. Giriş

Ecballium elaterium (L.) A.R., Cucurbitaceae familyasından olup otsu bir bitkidir. Yöresel olarak; acı dülek, eşek hıyarı, cırtatan, şeytankeleği, yabani hıyar gibi isimlerle de bilinir. Halk

\*Corresponding author: Address: Kırıkkale University, Education Faculty, Department Of Mathematics and Science Education, Science Education Division, Yahşihan/Kırıkkale, 71450 Turkey ,akgokalp@gmail.com

arasında usaresi yaygın olarak sinüzit ve sanlığa karşı gelişigüzel kullanılmaktadır [5]. Alzheimer hastalığına ilişkin asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE) ile Parkinson hastalığına ilişkin tirozinaz (TYR) inhibisyonu, bu hastalıklar için yeni ilaç adayları bulmak için önemli bir yaklaşımdır [6].

Güllü ve Öcalan ında belirttiği gibi; Ecbalium elaterium antitümör aktivitesine sahip zehirli bir triterpen olan cucurbitasin içermektedir ve köklerinin ve yapraklarının ekstraksiyonundan elde edilen ecballin aktif bir maddedir. Meyveleri lif içermemekle birlikte proteinleri, lipitleri, şekerleri ve mineralleri içerir. Meyvesinde ekstraksiyon ile elde edilen karışımında glikosillenmiş bileşenlerin yanı sıra cucurbitacin B,D,E ve I bulunmaktadır [7].

## **2. Materyal and Yöntem**

Acı düvelekte birçok etken madde bulunmaktadır ve bunların izole edilip tek tek aktivitelerinin araştırılması oldukça maliyetli ve zaman gerektiren süreçtir. Süreci kısaltmak ve maliyeti ortadan kaldırmak için son zamanlarda deneysel çalışmalarla oldukça yakın sonuçlar veren moleküllerin kararlılığı, etkileşimleri, polaritesi ve daha birçok özelliği ile ilgili teorik hesaplamaların temel seti olan RHF/STO-3G yöntemini kullanarak moleküllerin kimyasal aktiviteleri ve doking [8] kullanılarak AChE ve BChE için inhibisyon etkileri tanımlanmıştır.

## **3. Sonuçlar ve Tartışma**

Literatür bilgilerinden de ortaya çıkan acı düvelek ekstraktlarının antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antioksidan, antitümör, hepatoprotektif aktivitesi olduğu ve hemoroid, sinüzid,gibi hastalıklar üzerinde etkili olduğu ve bu etkinin içeriğindeki kukurbitasinler den ileri geldiği belirtilmiştir. Bu çalışmada kukurbitasinlerden; kukurbitasin E ve kukurbitasin I ile ilgili hesaplamalar yapılacak ve içindeki diğer etken maddelerle karşılaştırılacaktır.

Kukurbitasin E ve Kukurbitasin I nın RHF/STO-3G kullanılarak moleküler aktivite sonuçları Tablo 1 de verilmiştir.

**Tablo 1.** Kukurbitasin E ve Kukurbitasin I nin RHF/STO-3G kullanılarak moleküler aktivite sonuçları

RHF/STO-3G	E	HOMO	LUMO	GAP	Dipol moment
<b>Kukurbitasin E</b>	-1774.726685	-0.25112	0.19889	-0.45001	7.0302
<b>Kukurbitasin I</b>	-1624.909653	-0.25066	0.22644	-0.47710	6.7243

Tablo 1 deki sonuçlara baktığımızda; Kukurbitasin E nin serbest enerji, HOMO aralığı,dipol moment değerleri mutlak olarak Kukurbitasin I oldukça yakın ancak HOMO-LUMO aralığı küçük yani bu molekül diğerinden daha kararsız polaritesi yüksek ve bağlanma isteği daha fazla electron vermeye daha yatkındır, Kukurbitasin I ise electron almaya daha yatkındır.

Kukurbitasin E ve Kukurbitasin I nin AChE üzerine inhibisyon etkisi doking ile hesaplanmış ve Tablo 2 de verilmiştir.

**Tablo 2.** Kukurbitasin E ve Kukurbitasin I nin doking ile AChE üzerine inhibisyon etkisi

DOKING	Serbest bağlanma enerjisi	İnhibisyon sabiti, Ki	vdW + Hbond + desolv Enerji	Electrostatik Enerji	Toplam iç Moleküler Enerji
<b>Kukurbitasin E</b>	-10.57	17.99	-12.51	-0.20	-12.71
	kcal/mol	nM	kcal/mol	kcal/mol	kcal/mol
<b>Kukurbitasin I</b>	-11.18	6.38	-13.15	+0.12	-13.03
	kcal/mol	nM	kcal/mol	kcal/mol	kcal/mol

Kukurbitasin E ve Kukurbitasin I nin BChE üzerine inhibisyon etkisi doking ile hesaplanmış ve Tablo 3 de verilmiştir.

**Tablo 3.** Kukurbitasin E ve Kukurbitasin I nın doking ile BChE üzerine inhibisyon etkisi

<b>DOKING</b>	<b>Serbest bağlanma enerjisi</b>	<b>İnhibisyon sabiti, Ki</b>	<b>vdW + Hbond + desolv Enerji</b>	<b>Electrostatik Enerji</b>	<b>Toplam iç Moleküler Enerji</b>
<b>BChE</b>					
<b>Kukurbitasin E</b>	-5.92 kcal/mol	45.79 uM	-7.11 kcal/mol	-0.08 kcal/mol	-7.20 kcal/mol
<b>Kukurbitasin I</b>	-6.55 kcal/mol	15.90 uM	-7.96 kcal/mol	-0.04 kcal/mol	-8.00 kcal/mol

Tablo 2 ve 3 incelediğimizde; Kukurbitasin I nın bağlanma enerjisi ve Ki değerinin daha düşük olduğunu görüyoruz dolayısıyla Kukurbitasin I nın Kukurbitasin E ile kıyaslandığında AChE ve BChE a inhibisyon etkisinin daha fazla olduğunu görmekteyiz.

### Sonuç

Kukurbitasin E ve Kukurbitasin I nın kimyasal aktivite değerleri RHF/STO-3G göre yakın çıkmasına rağmen; Kukurbitasin I nın Kukurbitasin E ile kıyaslandığında AChE ve BChE a inhibisyon etkisinin daha fazla olduğunu görmekteyiz. Sonuç olarak Alzheimer hastalığının tedavisi için Kukurbitasin I nın daha aktif olduğunu söyleyebiliriz.

### Teşekkür

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP-2017/019, 2018/033, 2016/001-394) tarafından desteklenmektedir

## Kaynaklar

- [1] Attard,E., Attard,H., *Cucurbit Genetics Cooperative Report* **2002**, 25: 67-70..
- [2] Abbassi F., Ayari B., Mhamdi B., Toumi L., *Pak J Pharm Sci.* **2014**,27(3), 475-479.
- [3] Ercan,P., El,S.N., *International Journal of Biological Macromolecules* **2018**,115, 933–939.
- [4] Zengina,G., Senkardes, Mollicac, Picot-Allaind, C.M.N.,Bulut, G.,Dogan, A.,M., Mahomoodally,F., *Computational Biology and Chemistry* **2018**,75 ,111–119.
- [5] Ekici, M.,Satılmış,A., Ay,D.Y., the study of the effects of ecballium elaterium (l.) in sinusites, *Ecology Environment Journal*, **1998**, 7-27, 24-25.
- [6] Orhan,İ.E., Senol,F.S., Haznedaroglu,M.Z., Koyu,H., Erdem,S.A., Yılmaz,G., Cicek,M., Yaprak,A.E., Ari,E., Kucukboyaci,N., Toker,G., Neurobiological evaluation of thirty-one medicinal plant extracts using microtiter enzyme assays, *Clinical Phytoscience* **2016**, 2:9.
- [7] Güllü,İ.B. Öcal, N.,Tıbbi bir bitki olarak Ecballium elaterium (L.)’un tedavi alanlarının araştırılması, *BAUN Fen Bil. Enst. Dergisi*, **2016**, 18(1), 49-57.
- [8] Bikadi, Z., Hazai, E., PM6 yarı-ampirik yönteminin proteinlerin modellenmesine uygulanması, *AutoDock J. Cheminf.* **2009**, 1, 15.