

HÜMİK'İN İNHİBİTÖR ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ASETİLKOLINESTERAZ ÜZERİNDEKİ ASİT VE

BÜTİRİLKOLINESTERAZ ENZİMLERİ

Hülya Akıncioğlu^{1,*}, İlhami Gülçin^{2,3} Salih H Alwasel³

¹ Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Merkez Araştırma Laboratuvarı, Ağrı, Türkiye
² Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Atatürk Üniversitesi, Erzurum-Türkiye
³ King Saud Üniversitesi, Zooloji Bölümü, Fen Fakültesi, Riyad-Suudi Arabistan

ÖZ

Hümik asit, toprak, kömür, turba, birçok yüksek nehirler, distrofik göller ve okyanus suyunun ana organik bileşenleri olan hümik maddelerin temel bir bileşenidir. Ölü organik maddelerin biyodegradasyonu ile üretilir. Hümik maddeler, polifenoller, polikarboksilik asitler, karbonil grupları ve peroksitler gibi kimya için ana grupları içerir. Karboksilat ve fenolat gruplarının varlığı hümik asitlere Fe²⁺, Fe³⁺, Mg²⁺ ve Ca²⁺ gibi iyonlarla kompleks oluşturma yeteneği verir .

AChE olarak da bilinen asetilkolinesteraz (AChE, EC3.1.1.7), nörotransmitter asetilkolini hidrolize eden bir hidrolazdır. AChE, esas olarak, aktivitesinin sinaptik iletimi sonlandırmaya hizmet ettiği nöromusküler kavşaklarda ve kolinerjik beyin sinapslarında bulunur. Kolinerjik nöronların aktivitesinde azalma, Alzheimer hastalığının iyi bilinen bir özelliğidir. Asetilkolinesteraz inhibitörleri, asetilko hattının (ACh) parçalanma hızını azaltmak, böylece beyindeki ACh konsantrasyonunu artırmak ve kolinerjik nöronların ölümünün neden olduğu ACh kaybıyla mücadele etmek için kullanılır. Doğal bileşikler Alzheimer hastalığı için çok önemlidir. Hümik maddeler başlıca doğal biyo-polielektrolittir ve kimya için önemli grupları içerir.

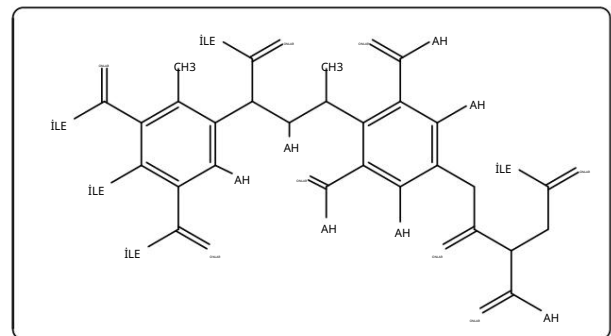
Bu çalışmada hümik asidin asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE, EC3.1.1.8) enzimleri üzerindeki etkisi araştırıldı. AChE ve BChE inhibisyon çalışmaları Ellman yöntemine göre yapıldı. Hümik asit için IC₅₀ ve Ki değerleri hesaplanmıştır. Bu değerler sırasıyla AChE için 0,474 ve 0,181 nM, BChE için 20,83 ve 0,208 nM bulundu. İnhibisyon tipi kompetitif olarak belirlendi.

ANAHTAR KELİME:

Hümik asit; Asetilkolinesteraz; Butirilkolinesteraz; Enzim inhibisyonu; asetilkolin; butirilkolin

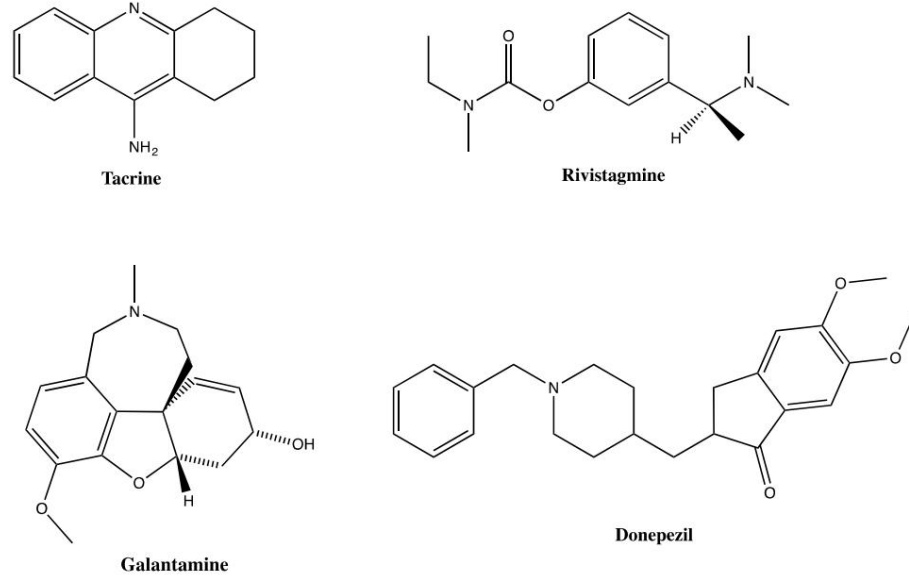
GİRİŞ

Son zamanlarda, doğal bileşikler, çok yönlü sağlığı geliştirici etkilerinden dolayı önemli bilimsel ve kamu ilgisini çekmiştir. Doğal bileşikler birçok hastalık için çok önemlidir. Doğal bileşikler doğada, pek çok bitkide, sebze ve yenilebilir meyvelerde bulunabilir. Hümik maddeler başlıca doğal biyo-polielektrolittir ve polifenoller, polikarboksilik asitler, karbonil grupları ve peroksitler gibi kimya için ana grupları içerir. Topraktaki organik maddeler başlıca iki kısımdır. Bunlar insancıl maddeler ve insancıl olmayan maddelerdir. Humin olmayan maddeler, bitki ve hayvan organizmalarının kalıntılarında oluşur. Humin maddeleri, kahverengi renkli, dirençli polimer malzemelerin çoğunu kapsar. Bunlar yeniden oluşan maddelerdir ve çözünürlüklerine göre temel olarak fulvik asit, hümik asit veya humin olarak sınıflandırılırlar. Hümik maddeler çok çeşitli fonksiyonel gruplar içerir [1]. Çözünmüş hümik maddeler genellikle su ekosistemlerindeki çözünmüş organik karbonun yüzde 50-80'ini içerir [2]. Hümik asitler, çeşitli fonksiyonel gruplara sahip, oksitlenmiş organik maddelerin heterojen karışımlarıdır (Şekil 1).



ŞEKİL 1

Hümik asidin kimyasal yapısı



ŞEKİL 2

Asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibitörleri için standart bileşikler kullanıldı.

Hümkik asitlerin ortalama moleküler ağırlığının 2 ila 5 KDa arasında değiştiği bildirilmektedir. Hümkik asidin moleküler ağırlığı elde edilen kaynağa göre birkaç yüz bin (2-300 KDa) olabilir.

Schnitzer ve Khan hümkik asitli maddeler vermenin bitkiler üzerinde olumlu etkisi olduğunu belirlemişlerdir. hümkik maddelerin bitkilere verilmesi. Hümkik asidin bitkilerin gelişimini doğrudan veya dolaylı olarak etkilediğini bildirmişlerdir [3]. Hümkik asit, toprağın fiziksel ve kimyasal özellikleri üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Hümkik asitlerin yararlılığı uzun yıllardır tartışılmaktadır [4]. Son zamanlarda tarım kültürüne verdiği büyük önem nedeniyle birçok endüstride kullanılmaktadır. Hümkik asitler toprakta bulunan cıva, kurşun, kadmiyum ve diğer zararlı ağır metallerin bitkiler tarafından alınmasını engeller [5]. Hümkik asitler metal iyonları ile kompleksler oluşturarak toprağın mikro besinler açısından zenginleşmesini sağlar [6].

hastalıklar ve bunamanın en yaygın şeklidir.

AD, hafıza bozukluğu, bilişsel işlev bozukluğu ile karakterize kronik bir nörolojik hastalıktır [7].

AD ilk olarak Alman nöropatolog Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır [8], ancak AH'nin patogenezi 1906'dan beri tam olarak aydınlatılmamıştır ve bu konudaki araştırmalar hızla devam etmektedir. AD, AChE'nin inhibisyonu yoluyla asetilkolin seviyesini eski haline getiren farmasötiklerin kullanımıyla tedavi edilebilir.

Asetilkolinesteraz (AChE, EC3.1.1.7), nörotransmitter asetilkolinin (ACh) hızlı hidrolizini katalize ederek kolinerjik iletimde anahtar rol oynayan bir hidrolazdır. Kolin esterlerini yıkan özel bir karboksilik ester hidrolazdır [7]. AChE beyinde ve kırmızı kan hücrelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur [9]. Sinir sistemi için gerekli bir enzimdir ve birçok nöromusküler hastalığın tedavisinde kullanılır ve AH tedavisi için çalışılmıştır [7,10,11].

Organofosfor ve karbamat türevleri gibi AChE katalitik aktivitesi için en iyi inhibitörler olarak bilinirler [12].

AChE ve BChE inhibitörleri olarak Takrin, Rivastigmin, Galantamin ve Donepezil gibi ilaçlar kullanılmaktadır (Şekil 2). Bu ilaçlar ciddi sorunlara neden olabilir. Bu nedenle, AD'nin tedavisi için yeni etkili doğal ürünlerin geliştirilmesi ve kullanılması istenmektedir [7]. Bu çalışmada, tıp ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılan AChE'nin inhibisyon profilindeki potansiyeli tespit ediyoruz.

DENEYSEL

Antikolinesteraz ve Butirilkolinesteraz İnhibisyon Testleri. AChE veya BChE inhibisyon deneyleri, daha önce [14,15] açıklanan Ellman yöntemine [13] göre gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonların substratları olarak asetil tiyokolin iyodür ve butiriltiyokolin iyodür (ATChI/ BTChI) kullanıldı.

AChE/BChE aktivitelerinin ölçümü için 5,5-Dithiobis(2-nitrobenzioc) asit (DTNB) kullanıldı. Kısa tampon (0.1 M, pH 8 (hümkik asit) solüsyonları (0.09 U/mL) karıştırılarak 25 °C'de 15 dakika inkübe edildi [16]. Ardından alt ATChI/BTChI ilave edilerek reaksiyonlar başlatıldı, 14 mM çözelti).

Her iki substratın hidrolizi, 5-tiyo-2-nitrobenzoat ürününün oluşumuyla ölçüldü.

Sırasıyla AChE veya BChE hidrolizi ile salınan DTNB ve ATChI/BTChI'nin reaksiyonuyla oluşan renkli bir anyon. 10 dakika sonra soğurma 412 nm'de ölçüldü (Bechman Coulter DU 730, UV Spektrofotometre). yüzdesi

ATChI/BTChI inhibisyonları, aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplandı:

$$\text{İnhibisyon (\%)} = \frac{S}{AC} \times 100$$

AS , numune çözeltisinin Absorbansdır.
ve AC , kontrol solüsyonunun Absorbansdır.

Enzim aktivitesi (%)-[Hümk asit] grafikleri çizildi ve uygun dilüsyonlardan sonra %50 AChE veya BChE inhibisyonu gösteren hümk asidin yarı maksimal inhibitör konsantrasyonu (IC50) değerleri hesaplandı [17-19]. Hümk asit için ise Ki değerleri hem AChE hem de BChE için belirlenmiştir. Ki, Hümk asidin AChE/BChE'ye bağlanma afinite sabiti olarak tanımlanır. Ki değerlerini belirlemek için her hümk asit üç farklı konsantrasyonda test edilmiştir [20]. Lineweaver Burk eğrileri daha önce tarif edildiği gibi ayrıntılı olarak çizilmiştir [21,22]. Engelleyici etkilerin açıklamaları için, araştırmacılar genellikle bir IC50 değeri kullandılar; ancak Ki sabiti daha uygun bir parametredir. Ki değerleri Lineweaver-Burk grafiklerinden hesaplandı. Bu çalışmada hümk asidin hem IC50 hem de Ki parametreleri hesaplanmıştır [23,24].

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Hümk asitler, bitki ve hayvan kalıntılarının ayrışmasıyla üretilen polikondens moleküllerdir. Bitkiler düşük moleküler ağırlıklı hümk asitler kullanır. Bu maddelerin hücre zarı geçirgenliğini arttırdığı ve hormon benzeri aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir [25]. Hümk asitler sadece tarım alanında değil, çevre teknolojileri, sondaj teknolojilerinde de kullanılmaktadır. Ayrıca hümk asit, özellikle AIDS, bronşit, grip, mide rahatsızlıkları, böbrek taşlarının tıkanması, hemoroid oluşumu, cilt kanseri, kan pıhtılaştırıcıları, kansızlık ve aşırı uyku gibi sorunların çözümünde önemli bir yer tutar [26].

AChE beyinde ve eritrositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve sinir sistemi için çok önemli bir enzimdir. AChE inhibitörleri, çeşitli nöromusküler hastalıkların tedavisinde ve AD tedavisinde kullanılmaktadır [27]. AChE, ACh'nin asetat ve koline hidrolizini katalize eden, böylece kolinerjik nörotransmisyonu düzenleyen metabolik bir serin hidrolazdır. Bu nedenle, azalmış kolinerjik aktivitenin olduğu AD gibi bozukluklarda, azalmış ACh seviyelerine atfedilen semptomların bazılarını tedavi etmek için AChE inhibisyonu kullanılmıştır [28,29]. AChE inhibitörleri (AChEI'ler) birçok alanda kullanılmaktadır. AChEI'ler doğal olarak zehirler ve zehirler olarak ortaya çıkar. Böcek öldürücü olarak kullanılırlar ve ayrıca

AD ve Parkinson gibi bazı hastalıkların nöropsikiyatrik semptomlarının tedavisi için ilaç.

AChEI'ler öncelikle demansın önemli bilişsel semptomlarını tedavi etmek için kullanılır [30-32]. Aynı şekilde bu ilaçların gastrointestinal rahatsızlıklar ve hepa totoksisite gibi istenmeyen yan etkileri vardır [33,34]. Ayrıca, AChEI'ler şizofreni hastalarında kognitif bozuklukları tedavi etmek için kullanılır [35,36]. Ek olarak, AChEI'ler, dalgalı kas zayıflığı ve yorgunluğuna yol açan nöromusküler bir hastalık olan miyastenia gravis'in tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır [37]. AD tedavisi için etkili AChE inhibitörleri kullanılabilir. AD'yi tedavi etmeye yönelik Tacrine, Rivastig mine, Donepezil ve Galantamine dahil olmak üzere piyasada şu anda mevcut olan ilaçların çoğu AChE inhibitörleridir [38]. Bununla birlikte, AD'nin ilerlemesi sırasında, BChE aktivitesi artarken beyin AChE seviyeleri düşer, bu da ACh hidrolizinin BChE katalizi yoluyla daha büyük ölçüde gerçekleşebileceğini düşündürür. Bu bağlamda, BChE'nin oldukça seçici inhibisyonunun, ACh seviyelerini yükseltmede ve bilişi geliştirmede önemli olduğu bildirilmiştir [39]. Bazı hümk asitlerin AChE/BChE aktivitesine karşı inhibisyon etkileri spektrofotometrik Ellman yöntemine göre ölçüldü [13].

AChI/BChI, reaksiyonların substratları olarak kullanıldı.

Bu yöntem, AChE/BChE enzimi AChI/BChI'yi tiyokolin ve asetat/bütirata hidrolize ettiğinde salınan tiyokolin miktarına dayanır.

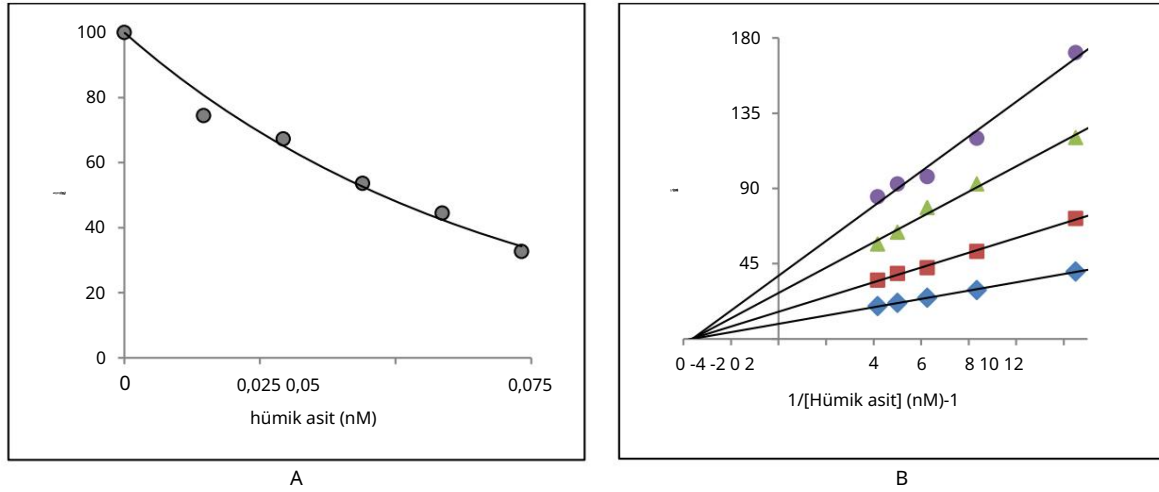
Tiokolin ürünü, 412 nm dalga boyunda saptanabilen sarı bileşik (5-Tiyo-2-nitrobenzoat) anyonu üretmek için DTNB ile reaksiyona girer [40].

Çalışmamızda önemli ve anlamlı sonuçlara ulaştık. Tablo 1 ve Şekil 3 ve 4'te görülebileceği gibi, hümk asit AChE ve BChE'yi etkili bir şekilde inhibe etmiştir. IC50 için gerekli hümk asit konsantrasyonu AChE için sırasıyla 0,474 nM (r2 : 0,9843) ve BChE için 0,181 nM (r2 : 0,9531) olarak bulundu (Şekil 3A ve 4A). Bu kantitatif ölçü, belirli bir AChE ve BChE'yi yarı yarıya inhibe etmek için belirli bir hümk asidin ne kadarının gerekli olduğunu gösterir. Öte yandan, Lineweaver-Burk grafiğinden elde edilen inhibisyon sabitleri (Ki) , AChE için 0,208±0,024 ve BChE için 0,112±0,094 nM olarak hesaplanmıştır (Şekil 3B ve 4B, Tablo 1) [41,42].

TABLO 1

Hümk asidin asetil kolinesteraz (AChE) ve butiril kolinesteraz üzerindeki inhibisyon profilleri

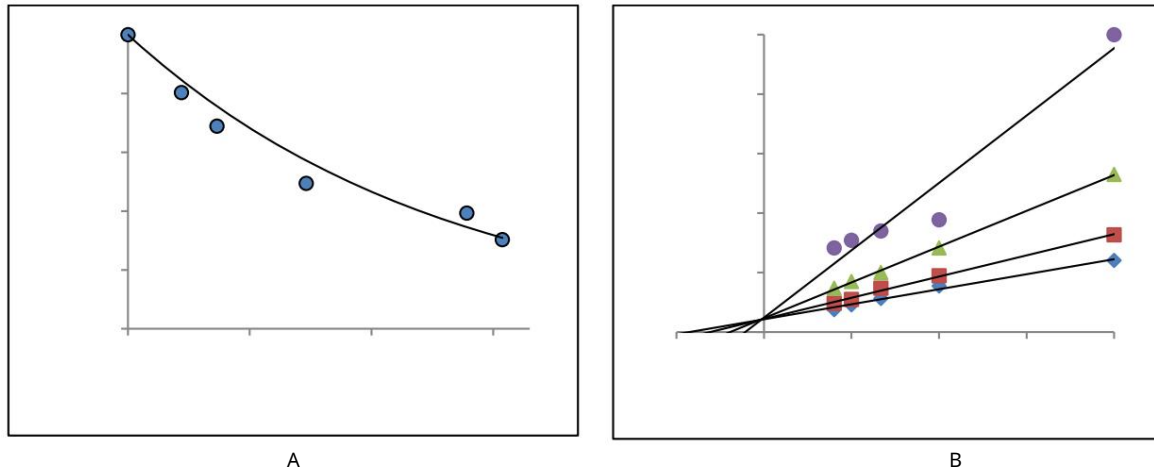
(BChE) enzimleri			
kinetik parametreler	IC50 (nM)	R2	Anahtar (nM)
AChE	0,474	0,9843	0,208±0,024
BChE	0,181	0,9531	0,112±0,094



FİGÜR 3.

A. Farklı hümik asit konsantrasyonlarının asetilkolinesteraz (AChE) üzerindeki etkileri.

B. Hümik asidin asetilkolinesteraz (AChE) için Ki değerinin Lineweaver-Burk çizimleri ile belirlenmesi



ŞEKİL 4.

A. Farklı hümik asit konsantrasyonlarının butirilkolinesteraz (BChE) üzerindeki etkileri.

B. Butirilkolinesteraz (BChE) için hümik asidin Ki değerinin Lineweaver-Burk grafikleriyle belirlenmesi

Sonuçlarımız, hafif ila orta derecede AD ve diğer çeşitli hafıza bozukluklarının tedavisinde kullanılan donepezil hidroklorür ile karşılaştırıldı ve 55,0 nM'lik IC50 değeri ile AChE inhibisyon aktivitesini düşürdüğü gösterildi [43]. Ayrıca, AD tedavisi için onaylanan ilk merkezi etkili kolinesteraz inhibitörü olan Takrine, Ki değerleri 5.70 ± 1.09 nM olan standart AChE olarak kullanıldı. AChE için diğer bir standart inhibitör olan galantaminin Ki değerinin 253,0 nM olduğu bildirilmiştir [17].

Hümik asidin ise sırasıyla 0,181 nM ($r^2 : 0,9531$) ve 0,112 nM IC50 ve Ki değerleri ile BChE'yi güçlü bir şekilde inhibe ettiği bulundu (Tablo 1). Takrin ise standart AChE ve BChE inhibitörleri olarak kullanılmış ve BChE için Ki değeri 209.21 ± 15.02 nM olmuştur. Bu kolinerjik enzim karaciğer, bağırsak, kalp, akciğer ve böbrekte daha yüksek aktiviteye sahiptir. AChE ve BChE, %65 amino asit dizisi homolojisini paylaşır ve benzer özelliklere sahiptir.

insan kromozomları üzerinde farklı genlerin ürünleri olmasına rağmen moleküler formlar ve aktif bölgeler. Her iki kolinesteraz da merkezi ve periferik sinir sisteminde ACh'yi hidrolize ederek kolinerjik neurotransmisyona katılır. Ayrıca, AD gelişiminde önemli bir rol oynarlar [44]. AD, bunamaya neden olan ilerleyici hafıza kaybıyla ilişkili merkezi sinir sisteminin nörodejeneratif bir hastalığıdır. Kademeli ACh kaybının, özellikle AD'nin ilerlemesinde hafızayı bozduğu gösterilmiştir [45]. Artmış AChE reaktivitesinin AD'deki nörofibriler yumaklar patolojisi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, AChE inhibitörlerinin senil demans veya AD gibi ACh eksikliği ile karakterize nörodejeneratif hastalığın tedavisi için umut verici terapötik ilaçlar olduğu düşünülmektedir [14].

Önceki çalışmalar göz önüne alındığında, AChE ve BChE, geniş bir bileşik yelpazesi tarafından inhibe edildi. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, AChE için 68.48-97.19 nM ve BChE için 104.70-214.15 nM aralığındaki Ki değerleri ile AChE ve BChE'nin yeni tetrahidropirimidin-5-karboksilatlar tarafından çok etkili bir şekilde inhibe edildiğini göstermiştir [45]. Başka bir çalışmada, Scozzafava ve ark. bir fenol türü olan aromatik organik bir bileşik olan hidrokinonun AChE'ye karşı 1.22 nM Ki değerine sahip olduğunu göstermiştir [46]. Ayrıca AChE, 33.04 ila 131.68 nM aralığındaki Ki değerleri ile bazı fenolik sülfonamidler tarafından etkili bir şekilde inhibe edilmiştir [10]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada bazı karbamatlar, sırasıyla 4.94-7.66 ve 0.209-0.291 nM aralığındaki Ki değerleri ile her iki kolinerjik enzimi de inhibe etmiştir [47]. 0.42-1.11 nM gibi düşük nanomolar aralıkta Ki değerlerine sahip olan isatin Mannich bazları için bazı benzer sonuçlar gözlenmiştir [48].

Tersine, tetralin yapı iskelesini içeren bazı yeni sülfamidler ve sülfonamidlerin Ki değerleri 56.7-[7] arasında olan mikromolar inhibisyon olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada tıp ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılan AChE ve BChE'nin potansiyel inhibisyon profilini ve mekanizmasını belirledik. AD tedavisi için en iyi birincil farmakolojik stratejilerden birinin, AChE'lerin kullanımıyla beyindeki sinapslarda ACh'nin ayrışma hızını azaltarak kolinerjik nörotransmisyonun iyileştirilmesi olduğu iyi bilinmektedir [49,50].

SONUÇLAR

Humik asit, AChE ve BChE'ye karşı benzersiz inhibisyon profilleri göstermiştir. Bu çalışmada humik asit için na nomolar Ki ve IC50 değerleri gözlenmiştir. Humik asit, daha fazla AChE ve BChE'nin tanımlanmasında doğal biyo-polielektrolit humik asidin potansiyel kullanımına açıkça işaret etmektedir. Humik asit, iyi bir inhibitör veya hafif ila orta dereceli AD ve diğer çeşitli hafıza bozukluklarının tedavisi olabilir.

TEŞEKKÜR

SH Alwasel, Distin'e teşekkür eder destekleri için King Saud Üniversitesi Bilim Adamı Burs Programı'na teşekkür etti.

REFERANSLAR

- [1] Ünal, H., Başkaya, H. (1981). Toprak Kimyası. Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Yayınları, No: 759, Ankara.
- [2] Steinberg, CEW, Meinelt, T., Timofeyev, MA, Bittner, M., Menzel, R., (2008). Humik

maddeler-Bölüm 2: Organizmalarla etkileşimler. çevre. bilim Anket. Res. 15, 128-135.

- [3] Schnitzer, M. Khan, SU (1978). Organik maddelerden toprak. Akademik Basın, New York.
- [4] Vaughan, D. ve Linehan, DJ (1976). Buğday bitkilerinin aksenik koşullar altında humik asit çözeltilerinde büyümesi. Bitki ve Toprak, 44, 448-449.
- [5] Bozkurt, M. (2005) Bilimleri Enstitüsü, Toprak ABD Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- [6] Schnitzer, M. (1992). Toprak oluşumunda, topraklarda taşınım süreçlerinde ve toprak yapısının oluşumunda toprak veya ganik maddenin önemi. Toprak Kullanımı ve Toprak Verimliliği, 4, Humus Bütçesi, 206, 63-81.
- [7] , Topal, M., , Göksu, S. (2014). Karbonik anhidraz ve asetilkolin esteraz inhibitörleri olarak tetralin yapı iskelesinde yeni sülfamidler ve sülfonamidler. Ark. Ecz., 347, 68-76.
- [8] Berchtold, NC Cotman, CW (1998). Demans kavramsallaştırmasındaki evrim ve -Roma döneminden 1960'lara kadar. Nörobiyol. Yaşlanma, 19, 173-189.
- [9] Allam, AR, Sridhar, GR, Das, UN (2007). Yüksek bütirilkolinesteraz ve asetilkolinesteraz, tip 2 diabetes mellitus Med gelişimini tahmin edebilir. Hypoth., 69, 1272-1276. [10] (2013). Dopamin ile ilgili bileşiklerin sülfonamid türevlerinin sentezi, antioksidan ve antiasetilkolinesteraz aktiviteleri. Ark. eczane 346, 783-792.
- [11] Greenblatt, HM; Dvir, H.; Silman, İ.; Sussman, JL (2003). Asetilkolinesteraz: Alz tedavisi için bir tikolinesteraz ajanının yapı bazlı ilaç tasarımı için çok yönlü bir hedef. Mol. Neurosci., 20, 369-383.
- [12] Hobbiger, F. (1961). Asetil kolinesterazın organofosfor bileşikleri tarafından inhibisyonu ve bunun tersine çevrilmesi. Proc. Kraliyet Sok. Med., 54, 403-405.
- [13] Ellman, GL, Courtney, KD, Andres, V. Jr, Feather-Stone, RM (1961). Asetilkolinesteraz aktivitesinin yeni ve hızlı bir kolorimetrik tayini. biyokimya Pharmacol., 7, 88-95.
- [14] Polat Köse, L., Glin, , AC, Na miesnik, J., Martinez-Ayala, AL, Gorinstein, S., (2015). Galanga (Al pinia officinarum Hance) rizomlarının LC-MS/MS analizi, antioksidan ve antikolinjerjik özellikleri . End. Crops Prod., 74, 712-721.
- [15] Topal, M., Gocer, H., Topal, F., Kalin, P., Polat Durmaz, L., Gören, A.C., Alwasel, S.H. (2016).

İlirya devedikeni (*Onopordum illyricum* L.) 'den saflaştırılmış sinarinin antioksidan, antiradikal ve antikolinergik özellikleri . J. Hib'de Enzim. Med. Chem., 31, 266-275. [16]Ztaetinkaya, Y., Taşlımı, P., Göksu, S., Glin, . (2015). Yeni bromo fenol türevlerinin antioksidan ve asetilkolinesteraz inhibisyon özellikleri. Biorg. Kimya, 60, 49-57. [17]

güçlü karbonik anhidraz ve asetil kolin esteraz inhibitörlerinin kapsamı: Asetophenonlardan türetilen yeni sülfamoilkar bamatlar ve sülfamidler. Biorg. Med. Chem., 23, 3592-3602. [18]

(2015). Siklopropan parçaları içeren dimetoksi-bromofenol türevlerinin sentezi ve karbonik anhidraz izoenzimleri I, II, IX ve XII inhibe edici etkileri. J. Med. Chem., 58, 640-650.

[19] Scozzafava, A., Passaponti, M. Supuran, CT,

tors: Guaiakol ve katekol türevleri, belirli insan karbonik anhidraz izoenzimlerini (hCA I, II, IX ve XII) etkili bir şekilde inhibe eder. J. Enzim Engelleme. Med. Chem., 30, 586-591.

[20]Araba (2014). Kap saisin: Güçlü bir karbonik anhidraz izoenzim inhibitörü. Moleküller, 19, 10103-10114. [21]

RE, (2014). Moleküler modelleme ve deneysel çalışmalar kullanılarak yeni benzilsülfamidlerin karbonik anhidraz inhibitör özellikleri. Biorg. Chem., 56, 7582. [22]

siyanobenzosikloheptatrienler: Bazı yeni benzotropin türevlerinin sentezi, fotooksijenasyon reaksiyonu ve karbonik anhidraz izoenzimlerinin inhibisyon özellikleri. Biorg. Med. Chem., 22, 3537-3543. [23]

(2014). Rosmarinik asit: güçlü bir karbonik anhidraz izoenzim inhibitörü. Türk. J. Chem. 38, 894-902. [24]

1-aminoindanlardan ve ani hatlarından türetilen yeni sülfamidlerin kemik anhidraz inhibitör etkileri. Ark. Pharm., 347, 950-957.

[25]Chen Y, Aviad T. (1990). Hüyük maddelerin bitki büyümesine etkileri. İçinde: MacCarthy P, Malcolm RL, Clapp CE, Bloom PR, editörler. Toprak ve Bitki Biliminde Hüyük Maddeler: Seçilmiş Okumalar. Madison: American Society of Agronomy and Soil Science Society of America; 1. sayfa 161187.

[26]Dizman, M. (2008). Hüyük asitler ve insan

[27]Aksu, K., Topal, F., Gülçin, İ., Tümer, F., Göksu, S. (2015). Fenetilaminlerden türetilen yeni simetrik sülfamidlerin asetilkolinesteraz önleyici ve antioksidan aktiviteleri. Ark. Pharm., 348, 446-455.

[28]Grutzendler J, Morris JC. (2001). kolinester 61, 41-52.

[29]Bachurin, SO (2003). Tedavi ve korunma için tıbbi kimya yaklaşımları. Res. Rev., 23,48-88.

[30]Gocer, H., Topal, F., Topal, M., Küçük, M., , Alwaseel, SH, Supuran, CT (2016). Taksifolinin asetilkolinesteraz ve karbonik anhidraz izoenzimleri I ve II inhibisyon pro dosyaları. J. Enzim Engelleme. Med. Chem., 31, 441-447.

[31]Taylor, D., Paton, C., Shitij, K. (2012). Maudsley Psikiyatride Reçete Yazma İlkeleri (11. baskı). Batı Sussex: Wiley-Blackwell. [32]

S., (2016). As tilkolinesteraz, butirilkinesteraz, glutatyon s-transferaz, laktoperoksidaz ve car J dahil olmak üzere kafeik asit fenetil ester (CAPE) metabolik enzimlerinin etkisi.

Enzim Engelleme. Med. kimya 31, 1095-1101.

[33]Kamal, A., Shaik, AB, Reddy, GN, Kumar, CG, Joseph, J., Kumar, GB, Purushotham, U., Sastry, GN (2014). Asetil kolin esteraz inhibitörleri olarak (E)-2-aril-5-stiril-1, 3, 4-oksadiazol türevlerinin sentezi, biyolojik değerlendirilmesi ve moleküler modellenmesi. Med. kimya Res. 23, 2080-2092.

[34]Koçak, R., Turan Akin, E., Kalin, P., Talaz, O.,

S., (2016). Güçlü karbonik anhidraz ve asetilkolinesteraz inhibitörleri olarak bazı yeni norbornen kaynaşık piridazinlerin sentezi. J. heterosiklik kimya 53, 2049-2056.

[35]Singh, J., Kour, K., Jayaram, MB (2012). Şizofreni için Ace tilkolinesteraz inhibitörleri. Cochrane Database Syst Rev. 1: CD007967. [36]

Köksal, Z., Türkan, F., Çetinkaya, S., Bingöl, Z, Huyut, Z., Alwaseel, SH, (2016). Rosmarinik asit, glutatyon S-transferaz, laktoperoksidaz, as tilkolinesteraz, butirilkinesteraz ve karbonik anhidraz izoenzimleri gibi bazı metabolik enzimleri inhibe eder. J. Hib'de Enzim. Med. kimya 31, 1698-1702.

[37]Kandel, E., Schwartz, J., Jessel, T., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. (2012). Sinir Biliminin İlkeleri. 5 baskı s. 318-19.

[38]Turan, B., Şendil, K., Şengül, E., Gültekin,

-laktamlar ve metal şelatlama aktivitelerinin araştırılmasında, car-

- kemik anhidraz ve asetilkolinesteraz inhibisyon profilleri. J. Enzim Engelleme. Med. Chem., 31(S1), 79-88.
- [39]Makhaeva, GF, Boltneva, NP, Lushchekina, SV, Serebryakova, OG, Stupina, TS, Teren tiev, AA, Serkov, IV, Proshin, AN, Bachu rin, SO, Richardson, RJ (2016). Yeni bir butirilkinesteraz ve karboksil terasaz inhibitörleri sınıfı olarak N, N-disübstitüe 2-aminotiazolinlerin sentezi, moleküler yerleştirme ve biyolojik değerlendirmesi. Biorg. Med. kimya 24, 1050-1062.
- [40] Salmas, RE, Durdağı, S., Tümer, F., Supuran, CT (2016). Dopa minerjik 2-aminotetralin yapı iskelelerini içeren yeni üre ve sülfamid türevlerinin asetilkolinesteraz ve karbonik anhidraz inhibe edici özellikleri. Biorg. İle. Chem., 24, 2318-2329.
- [41]Lineweaver, H, Burk, D. (1934). Enzim ayırışma sabitlerinin belirlenmesi. J. Am. kimya Soc., 56, 658-666.
- [42]Aksu, K., Nar, M., Tanç, M., Vullo, D., Gülçin, Dopamin ile ilgili bileşiklerin sülfamid analoglarının sentezi ve bunların karbonik ve hidraz inhibitör özellikleri. Biorg. Med. Chem., 21, 2925-2931.
- [43]Sugimoto, H., Yamanishi, Y., Iimura, Y., Kawa kami, Y. (2000). Donepezil hidroklorür (E2020) ve diğer asetilkolinesteraz inhibitörleri. Curr. Med. Chem., 7, 303-339. [44] Supuran, CT (2015). Kar bamatların ve sülfamoilkarbamatların karbonik anhidraz ve asetilkolin esteraz inhibitör etkileri. J. Enzim Engelleme. Med. Chem., 30, 316-320.
- [45] Sujayev, A., Polat Köse, L., Garibov, E., Gülçin, (2016). N-alkil (aril)-tetra pirimidin tiyonların sentezi ve insan karbonik anhidraz I ve II inhibitör etkilerinin araştırılması. J. Enzim Engelleme. Med. Chem., 31, 1192-1197. [46] asetilkolin esteraz ve belirli insan karbonik anhidraz izoenzimleri (hCA I, II, IX ve XII) üzerindeki drokinon. J. Enzim Engelleme. Med. Chem., 30, 941-946.
- [47] koştu, CT (2016). Bazı karbamatların karbonik anhidraz ve asetilkolin esteraz üzerindeki sentezi ve inhibe edici özellikleri. J. Hib'de Enzim. Med. Chem., 31, 1484-1491. [48] (2016). Engelleyici etkileri

- karbonik anhidrazlar, asetilkolinesteraz ve butirilkinesteraz üzerinde etkilidir. J. Enzim Engelleme. İle. Chem., 31, 1498-1501.
- [49] Gül, HI, Demirtaş, A., Uçar, G., Taşlımı, P., iki farklı yöntemle ve asetilkolin esteraz ve karbonik anhidraz inhibitör aktivitelerinin değerlendirilmesi. Letonya İlaç Des. Discov, 14, 573-580. [50] iskemik hastaların lökositlerinde asetilkolin terase stres ve mRNA ekspresyonu. Biyomed. Pharmacother., 87, 561-567.

Kabul edilmiş: 09.04.2015
Kabul edilmiş: 25.07.2016

MUHABİR YAZAR

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Merkez Araştırma Laboratuvarı, Ağrı, Türkiye

E-posta: hulyagocer@atauni.edu.tr
hgocer@agri.edu.tr