

Moleküler Yerleştirme Yöntemi ile Kanabidiolün Reseptör-Ligant Etkileşiminin İncelenmesi

Emre Fatih EDİZ^{1*}, Meltem DEMİREL KARS²

Öz

Kanabidiol, CB1 ve CB2 reseptörlerine düşük bağlanma eğilimine (afiniteye) sahip ve psikoaktif özellikleri olmayan bir kanabinoiddir. Ayrıca G proteinine bağlı reseptörler, serotonin reseptörleri ve opioid reseptörleri ile de aktivite göstermektedir. Bu nedenle kanabidiol uzun zamandır anksiyete, depresyon, refrakter epilepsi gibi nöronal hastalıkların, Parkinson, Alzheimer hastalığı, amiotrofik lateral skleroz gibi sinir sistemi hastalıklarının, enflamatuvar bozukluklar gibi bağışıklık sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca opioid reseptörleri ile güçlü aktivitesi sayesinde yoksunluk sendromu tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu çalışmada iki klasik kanabinoid reseptörü olan CB1 ve CB2, bunlara ilaveten literatür taramaları sonucunda, İnsan Delta-Opioid Reseptörü (δ -OP), Nosisseptin/Orfanin FQ reseptör (G protein-coupled receptor 55 - GPR55), Vanilloid Reseptörü (Transient receptor potential vanilloid receptor1 -TRPV1) ve Serotonin 1A reseptörü (5-HT1A) tercih edilmiştir. Yapılan moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda CBD'nin CB1, CB2, δ -OP, GPR55, TRPV1 ve 5-HT1A reseptörleri için önemli afiniteye sahip bir molekül olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kanabidiol, ligant, reseptör, moleküler yerleştirme.

Investigation of Receptor-Ligand Interaction of Cannabidiol by Molecular Docking Method

Abstract

Cannabidiol is a cannabinoid that has low affinity for CB1 and CB2 receptors and does not have psychoactive properties. It also exhibits activity with G protein-coupled receptors, serotonin receptors and opioid receptors. Therefore, cannabidiol has been used for a long time in the treatment of neuronal diseases such as anxiety, depression, refractory epilepsy, nervous system diseases such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and immune system diseases such as inflammatory disorders. In this study, two classical cannabinoid receptors, CB1 and CB2, and Human Delta-Opioid Receptor (δ -OP), Nociceptin/Orphanin FQ receptor (G protein-coupled receptor 55 - GPR55), Vanilloid Receptor (Transient receptor potential vanilloid receptor1 -TRPV1) and Serotonin 1A receptor (5-HT1A) were selected in addition to the so called receptors, as a result of literature review. As a result of molecular docking studies, it has been revealed that CBD is a molecule with significant affinity for CB1, CB2, δ -OP, GPR55, TRPV1 and 5-HT1A receptors.

Keywords: Cannabidiol, ligand, receptor, molecular docking.

¹Necmettin Erbakan Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Nanobilim ve Nanomühendislik ABD, Konya, Türkiye, emrefatihediz@gmail.com

²Necmettin Erbakan Ü., Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Konya, Türkiye, meltedkars@gmail.com

¹<https://orcid.org/0000-0003-0259-4298>

²<https://orcid.org/0000-0002-7300-4075>

1. Giriş

Cannabis sativa L. yüzyıllardır tıbbi ve eğlence amacıyla kullanılan Cannabaceae familyasına ait ve içeriğinde 85 fitokanabinoid içeren tek yıllık otsu bir bitkidir. En çok bulunan fitokanabinoidler Δ^9 - tetrahidrokanabinol, kanabinol ve kanabidioldür (CBD) (Maroon ve Bost, 2018). Etnobotanik çalışmalara göre CBD analjezik, anksiyolitik, antidepresan, antiemetik, antiglokomatöz, antiinflamatuvar, anti-kanser, bronkodilatatör, hipnotik, immünoşüpresif ve normolipidemik gibi çok çeşitli etkilere sahiptir (Kogan ve Mechoulam, 2007). CBD'nin yararlı etkileri sayesinde yeni ilaçların keşfi için CBD üzerine yoğun araştırmalar yapılmaktadır (Silvestro ve ark., 2019).

Bir ilacın keşfi, klinik çalışmaları ve ticarileştirilmesi ortalama olarak 12 yıl sürmekte ve ekonomik olarak yaklaşık 1,8 milyar ABD doları maliyetindedir. İlaç endüstrileri ve akademik araştırmacılar hem düşük maliyet hem de zamandan tasarruf etmek için bilgisayar ortamında moleküler yerleştirme uygulamalarını tercih etmektedirler. Moleküler yerleştirme ile etken maddenin ilaç potansiyeli ve etkileşimini tespit edildiği gibi yan etkiler ve etken toksisitesinin tespiti için de kullanılmaktadır (Crampon ve ark., 2022).

CB1 ve CB2 kanabinoid reseptörleri yaklaşık 20 yıl önce tanımlanan G proteini eşli reseptör (GPCR) ailesinin üyeleridir (Howlett ve Abood, 2017). Hafıza ve öğrenme, bağımlılık bozuklukları, motor disfonksiyonu, şizofreni ve bipolar, depresyon ve anksiyete bozukluklarında kanabinoid reseptörlerinin etkileri mevcuttur. Hücre içi kanabinoid reseptörlerinin aktivasyonu ile indüklenen sinyal iletimi nörotransmitter salınımını inhibe etmektedir (Cortez ve ark., 2020). Ayrıca karaciğer ve yağ dokularında, kalp ve damar dokularında, üreme sistemi dokularında ve kemik dokularında da kanabinoid reseptörleri temel mekanizmaları düzenlenmektedir (Howlett ve ark., 2010). Liu ve arkadaşları çalışmalarında karaciğer farklılaşmasında işlevsel CB1 ve CB2 reseptör sinyal iletimi gerektiğini bildirmişlerdir (Liu ve ark., 2016). Opioid reseptörleri olan İnsan Delta Opioid reseptörü (δ -OP) ve Nosiseptin/Orfanin FQ reseptörü (GPR55) G-proteini eşli reseptörlerin 1 A sınıfı γ alt ailesine ait reseptörlerdir. Endojen veya ekzojen ligandlar tarafından bu reseptörlerin aktivasyonu ağrı kesici ve sakinleştirici etki göstermektedir (Wu ve ark., 2012; Jimenez-Vargas ve ark., 2020). Ayrıca yapılan çalışmalarda İnsan Delta Opioid reseptörünün hedeflenmesi migren tedavisi için ümit vermektedir (Dripps ve ark., 2020). TRPV1 (Transient receptor potential vanilloid receptor1) ise, seçici olmayan bir iyon kanal proteindir. TRPV1 migren ve kronik obstruktif solunum hastalıklarında meydana gelen travma ya da enfeksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır (Tütüncü ve Özfiliz, 2011). 5-HT 1A reseptörü, beyin sapındaki rafe çekirdeklerinde yaygın olarak bulunan G-protein eşli bir reseptördür. Merkezi sinir sistemi, öğrenme ve hafıza, serotonerjik aktivite, nörogelişimsel süreçte özgü nöronal göç, nörit büyümesi ve sinaps oluşumunda çok önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Savitz ve ark., 2009).

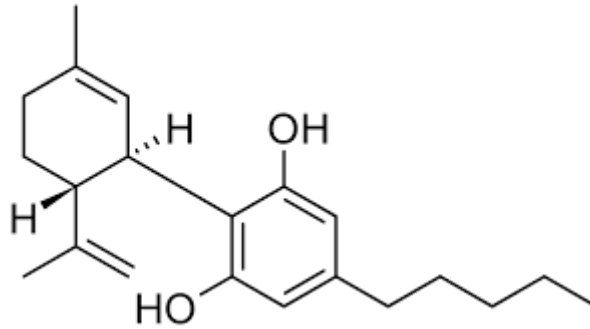
Bu çalışmada, psikoaktif olmayan bir kanabinoid olan CBD'nin çeşitli reseptörlerle etkileşimi incelenmiştir. In silico analizleri için moleküler yerleştirme kullanılmıştır ve bu molekülün reseptörler üzerinde yapısal davranışları, afinite ve toksisitesi değerlendirilmiştir.

2. Materyal ve Metot

2.1. Reseptörler Ve Ligandın Hazırlanması

CB1, CB2, δ -OP, GPR55, TRPV1 ve 5-HT1A reseptörlerinin kristalografik yapısı Protein Veri Bankasından (PDB) elde edilmiştir (Berman, 2000). Reseptörlere ait erişim numaraları sırasıyla 5U09, 5ZTY, 4EA3, 4N6H, 3J5Q ve 7E2Y ve çözünürlükleri sırasıyla 2.60 Å, 2.80 Å, 3.01 Å, 1.80 Å, 3.80 Å ve 3.00 Å'dur.

Protein Veri Bankasından elde edilen PDB formatındaki proteinlerden AutoDockTools-1.5.7 yazılımı kullanılarak su molekülleri kaldırıldı, hidrojen atomları ve Kollman yükleri eklenerek optimizasyon yapıldı. Hidrojen atomlarının eklenmesi ve yük gruplarının nötralizasyonundan sonra pdbqt formatında çıktı dosyaları alındı. CBD PubChem veri tabanlarından (cannabidiol 644019) alındı. CBD'nin moleküler yapısı Şekil 1'de gösterildi. Moleküler yerleştirme işlemi öncesi ligandın enerji minimizasyonu ve Hartree-Fock teori seviyesindeki geometri optimizasyonu PerkinElmer Chemdraw V.22.0.0.22 ile yapıldı.



Şekil 1. Kannabidiol moleküler yapısı

2.2. Moleküler Yerleştirme

Moleküler yerleştirme Autodock Vina v1.1.2 ile gerçekleştirildi. Grid box (ızgara kutucuğu) değerleri ve merkez koordinat değerleri Tablo 1'de verildi. Hazırlanan reseptörler ve ligand moleküler yerleştirme işleminden sonra Pymol Edu v.2.5.4 programı ile reseptör-ligand bağlanma pozisyonları görselleştirildi ve BIOVIA Discovery Studio 2021 yazılımı ile oluşan bağ yapıları 2B görsel olarak tespit edildi (Suttithumsatid ve ark., 2022).

Tablo 1. Grid box değerleri ve merkez koordinat değerleri.

Reseptör Adı	Kodu	Merkez Koordinat Değerleri (X, Y, Z)	Grid Box Değerleri (X, Y, Z)
CB1	5U09	9, -9, -18	55, 58, 80
CB2	5ZTY	4, -4, -28	43, 57, 87
δ-OP	4EA3	-3, -78, -68	48, 39, 85
GPR55	4N6H	21, -36, 23	44, 94, 77
TRPV1	3J5Q	-25, 17, 8	46, 82, 88
5-HT1A	7E2Y	97, 89, 64	38, 35, 66

2.3. Farmakokinetik/ADMET Profilinin Belirlenmesi

CBD'nin farmakokinetik özelliklerini değerlendirmek için Swiss Institute of Bioinformatics çevrimiçi yazılımı SwissADME kullanılarak ADMET (absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite) profilleri belirlenmiştir (Daina ve ark., 2017). CBD SMILES zinciri CCCCC1cc(O)c(c(c1)O)C1C=C(C)CCC1C(=C)C olarak PubChem OEChem V2.3.0 yazılımı ile hesaplandı. Çevrim içi yazılıma CBD'nin kanonik SMILES zinciri eklenerek kan-beyin bariyeri geçirgenliği, Log Kp değeri ve P-glikoproteinlere bağlanma değerleri, inhibitör sitokrom P450 (CYP450), klirens ve hacim dağılımı, Lipinski kuralı ve biyoyararlanım gibi parametreler tahmin edildi. Ayrıca, GUSAR-Online web tabanlı sunucu kullanılarak CBD'ye ait in siliko toksisitesi OECD projesine dayalı olarak farelerde oral uygulama öldürücü doz LD₅₀ tahminleri değerlendirildi (Lagunin ve ark., 2011).

3. Bulgular ve Tartışma

CBD molekülü 6 farklı CB1, CB2, δ-OP, GPR55, TRPV1 ve 5-HT1A reseptörüne moleküler yerleştirme ile bağlanmış ve bağlanma enerjileri hesaplanmış olup her reseptör için en yüksek afiniteye sahip değerler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. CBD'nin hedef reseptörlere moleküler yerleştirme sonuçları

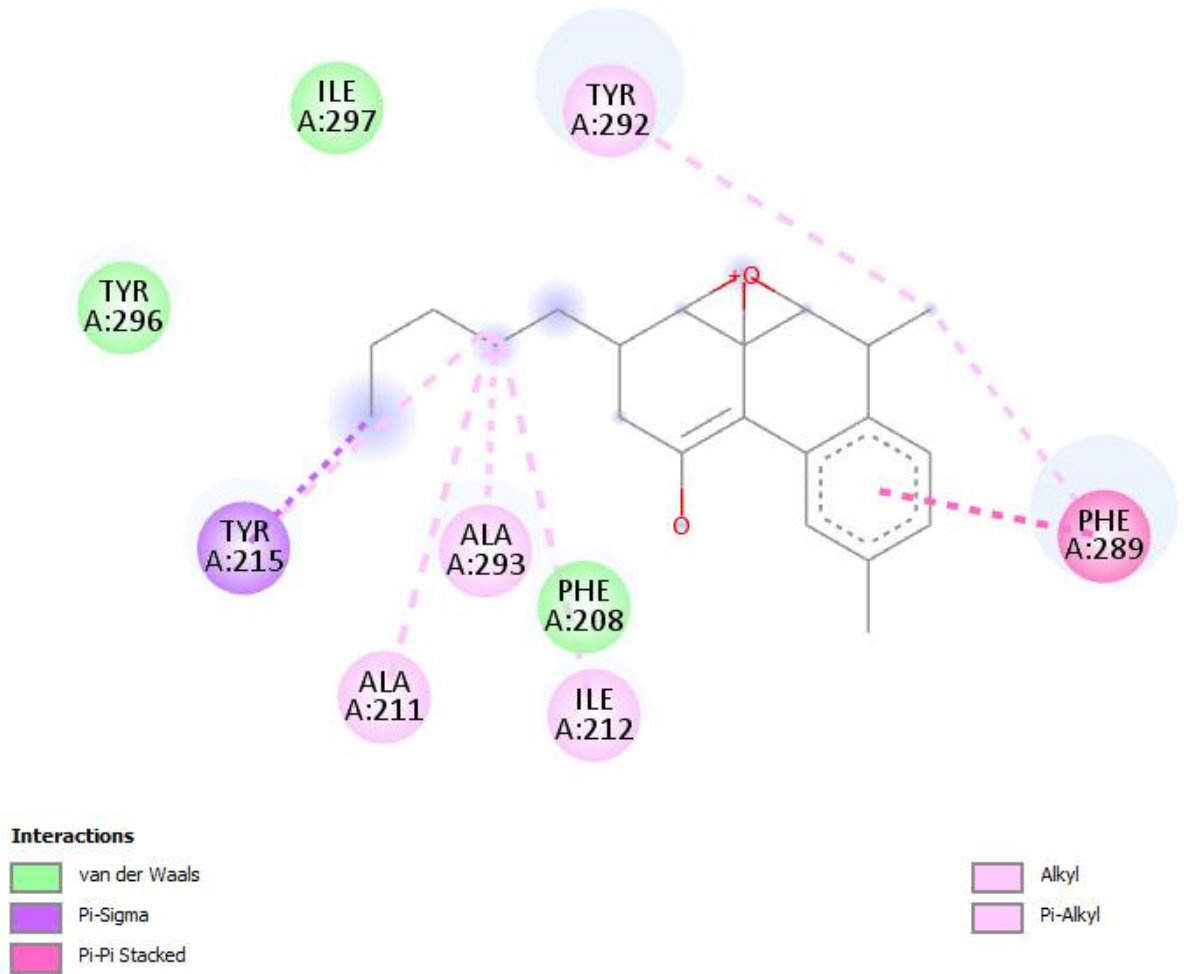
Reseptör Kodu	Reseptör Adı	Bağlanma Enerjisi (Kcal/mol)	Etkileşimler	Etkileşim türü
5U09	CB1	-9.3	ILE A:297, TYR A:292, TYR A:296, TYR A:215, ALA A:211, ALA A:293, PHE A:208, ILE A:212, PHE A:289	Van Der Waals, Pi-Sigma, Pi-Pi Yığılı, Alkil, Pi-Alkil
5ZTY	CB2	-9.8	LEU A:167, TYR A:190, TRP A:194, TRP A:172, VAL A:164, SER A:193, PHE A:200, PHE A:197, LEU A:196	Van Der Waals, Alkil, Pi-Alkil
4N6H	δ -OP	-8.8	TRP A:207, A5P A:210, 5ER A:206, PHE A:202, MET A:199, LEU A:200, LY5 A:214, TYR A:129, LEU A:125, A5P A:128, LEU A:300, HI5 A:301, TYR A:109, ILE A:304	Van Der Waals, Alkil, Pi-Alkil, Olumsuz Pozitif-Pozitif Etkileşimi
4EA3	GPR55	-9.0	ILE A:219, TYR A:131, GLN A:291, GLN A:286, GLN A:208, ILE A:204, GLY A:287, GLY A:212, VAL A:283, ALA A:216, PHE A:215, GLN A:280, PHE A:220, PHE A:220, LEU A:284	Van Der Waals, Alkil, Pi-Alkil, Konvensiyonel Hidrojen Bağı
7E2Y	5-HT1A	-7.2	PHE B:278, PHE B:234, SER B:191, CYS B:233, ARG B:150, HIS B:62, PHE B:151, LEU B:192, PRO B:107, PRO B:194, PRO B:236, VAL B:320	Van Der Waals, Alkil, Pi-Alkil, Konvensiyonel Hidrojen Bağı, Pi-Katyon
3J5Q	TRPV1	-8.8	TRY D:401, ASP D:707, GLU D:513, TYR D:495, GLY D:492, PHE D:488, PHE D:516, ARG D:491, TYR D:555, TYR D:554, ALA D:400	Van Der Waals, Pi-Alkil

CB1 reseptörüne karşı CBD'nin en yüksek afiniteye sahip tutunma pozisyonu Şekil 2'de gösterilmiştir. CBD CB1 reseptörüne -9,3 Kcal/mol ile bağlanmıştır.



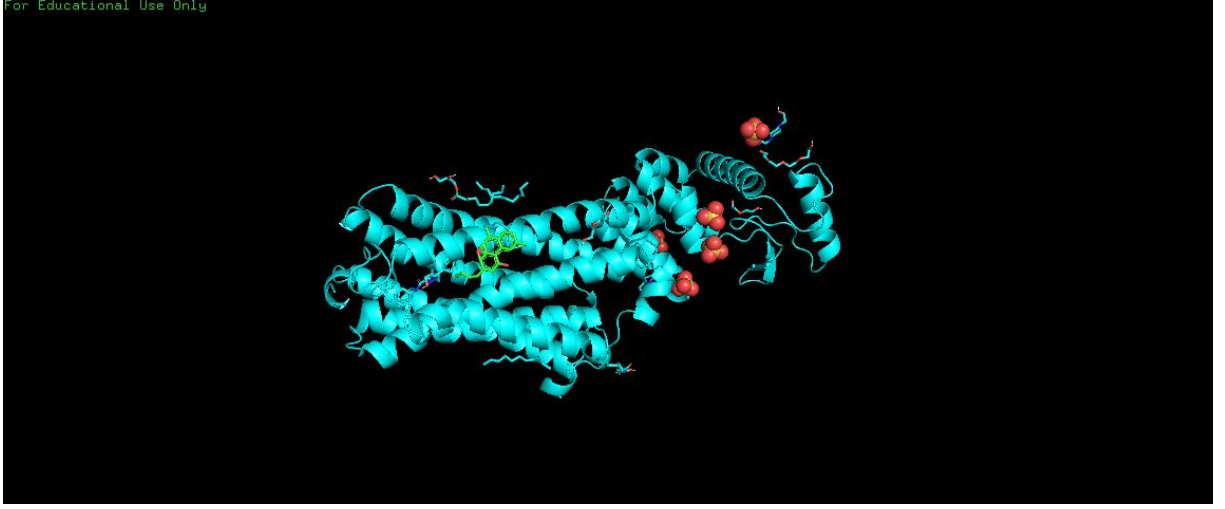
Şekil 2. En yüksek enerjiye sahip kanabidiol analogunun CB1 reseptörüne karşı etkileşimi

CBD İzolösün 297, Tirozin 296 ve Fenilalanin 208 ile Van Der Waals bağı, Tirozin 215 ile Pi Sigma bağı, Alanin 211 Alanin 293 ve İzolösün 212 ile Pi Alkil bağı, Fenilalanin 289 ile Pi-Pi yığın bağı ve Tirozin 292 ile Alkil bağı yapmıştır ve Şekil 3'te gösterilmiştir.



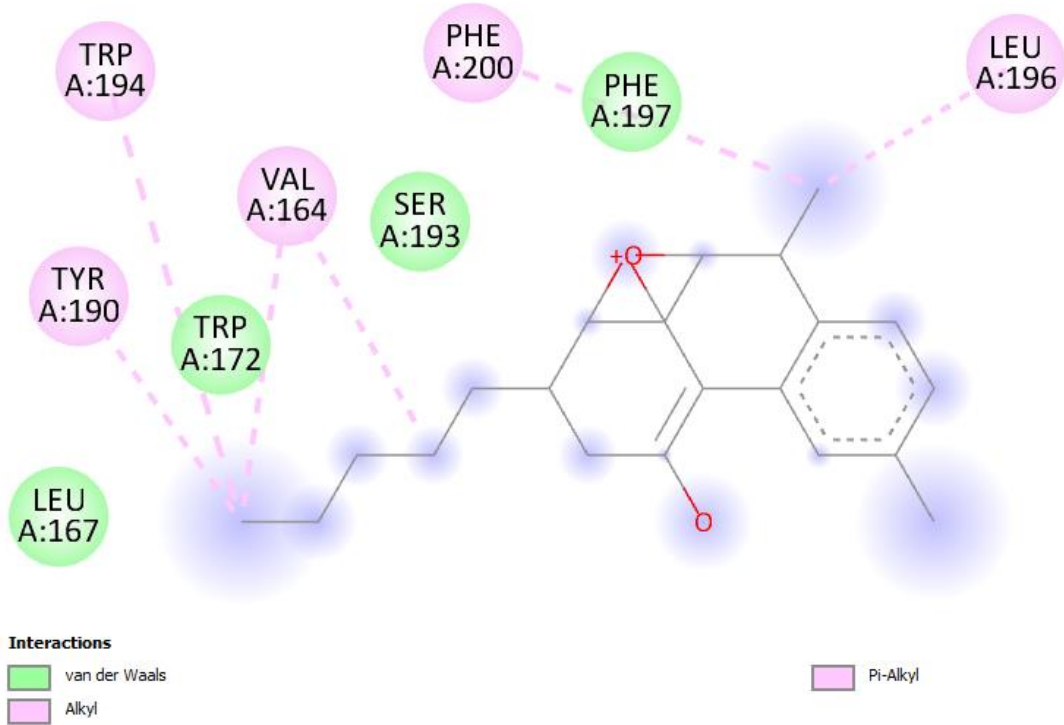
Şekil 3. CBD'nin CB1 reseptörüne bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu gösterimi

CB2 reseptörüne karşı CBD'nin en yüksek afiniteye sahip tutunma pozisyonu Şekil 4'te gösterilmiştir. CBD CB2 reseptörüne -9,8 Kcal/mol ile bağlanmıştır.



Şekil 4. En yüksek enerjiye sahip kanabidiol analogunun CB2 reseptörüne karşı etkileşimi

CBD, CB2 reseptörü ile Lösin 167 Triptofan 172 Serin 193 ve Fenilalanin 197 ile Van Der Waals, Tirozin 190 Triptofan 194 Fenilalanin 200 ve Lösin 196 ile Alkil bağı, Valin 164 ile Pi-Alkil bağı yapmıştır ve Şekil 5'te gösterilmiştir.



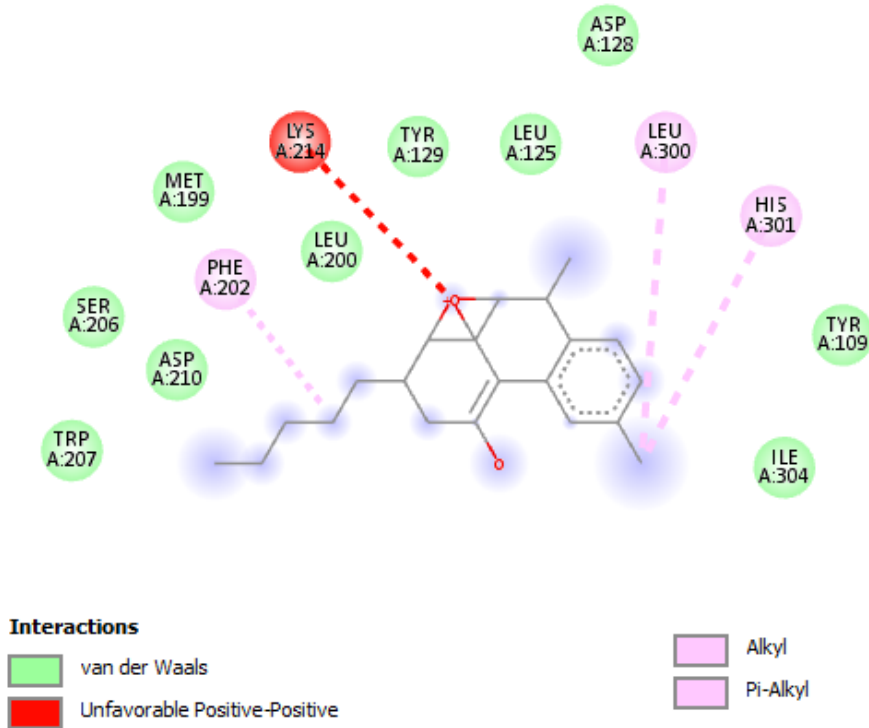
Şekil 5. CBD'nin CB2 reseptörüne bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu gösterimi

Human Delta-Opioid reseptörüne karşı CBD'nin en yüksek afiniteye sahip tutunma pozisyonu Şekil 6'da gösterilmiştir. CBD CB2 reseptörüne -8,8 Kcal/mol ile bağlanmıştır.



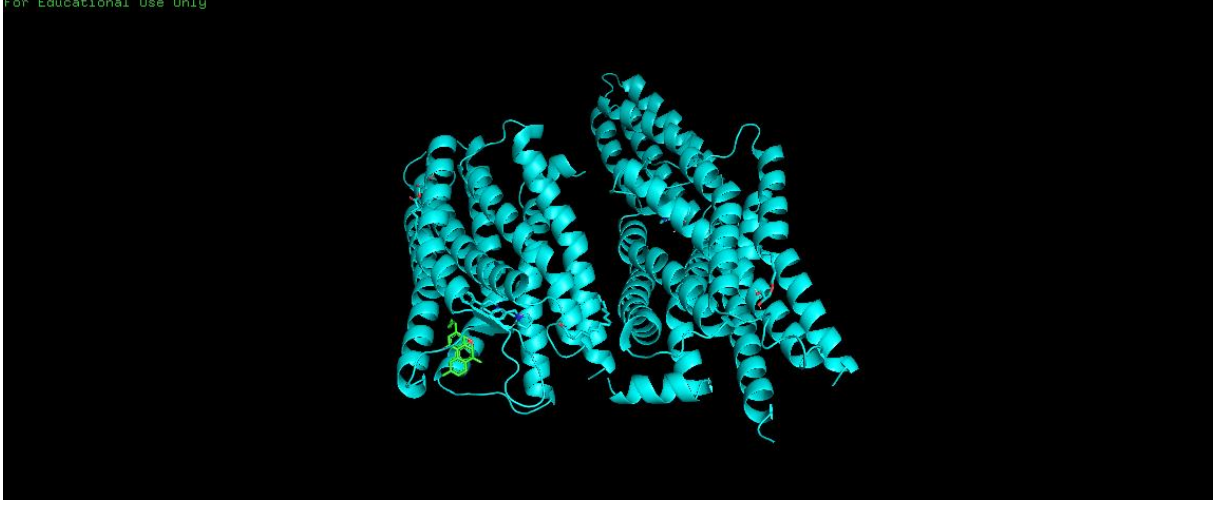
Şekil 6. En yüksek enerjiye sahip kanabidiol analogunun İnsan Delta-Opioid reseptörüne karşı etkileşimi

CBD, İnsan Delta-Opioid reseptörü ile Lizin 214 ile Olumsuz Pozitif-Pozitif etkileşimi, Triptofan 207 Serin 206 Aspartat 210 ve 128 Metiyonin 199 Lösin 200 ve 125 Tirozin 129 ve 109 İzolösin 304 Van Der Waals bağı, Fenilalanin 202 ile Alkil bağı ve Lösin 300 ve Histidin 301 ile Pi Alkil bağı yapmıştır ve Şekil 7'de gösterilmiştir.



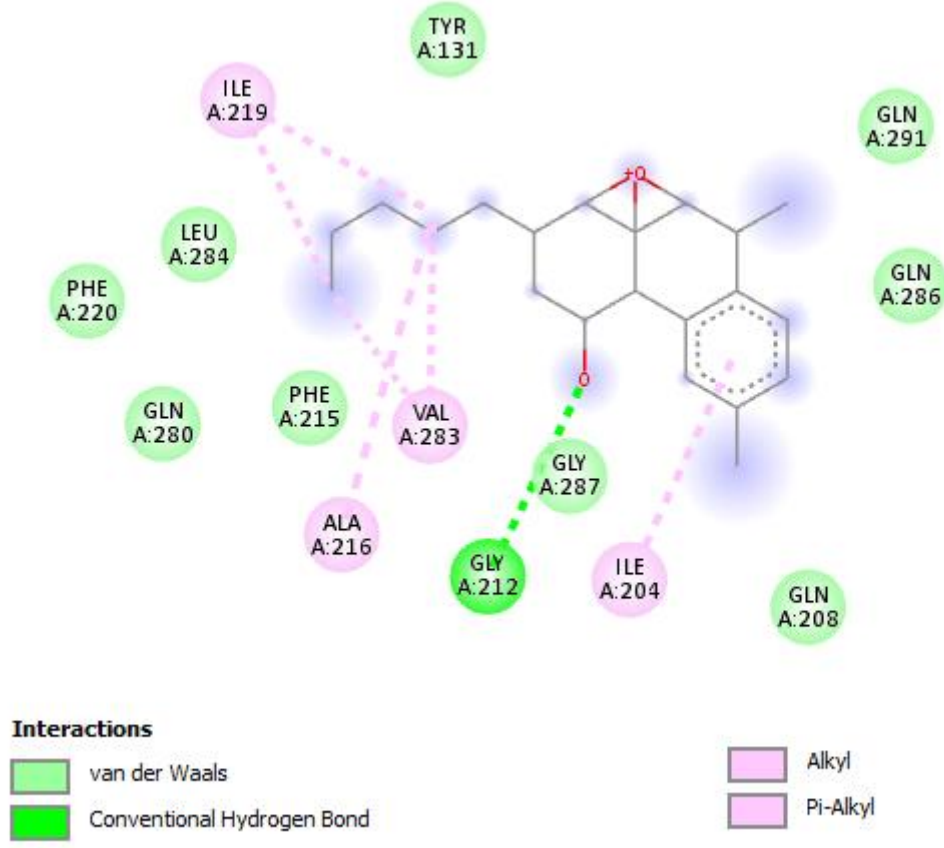
Şekil 7. CBD'nin Human Delta-Opioid reseptörüne bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu gösterimi

N-OFQ Opioid reseptörüne karşı CBD'nin en yüksek afiniteye sahip tutunma pozisyonu Şekil 8'de gösterilmiştir. CBD CB2 reseptörüne -9,0 Kcal/mol ile bağlanmıştır.



Şekil 8. En yüksek enerjiye sahip kanabidiol analogunun N-OFQ Opioid reseptörüne karşı etkileşimi

CBD, N-OFQ Opioid reseptörü ile Glisin 212 Konvensiyonel Hidrojen bağı, Glutamin 208 ve 280 ve 291 Glisin 287 ve 286 Fenilalanin 215 ve 220 Lösin 284 Tirozin 131 ile Van Der Waals bağı, Alanin 216 İzölösin 204 ile Alkil bağı ve İzölösin 219 Valin 283 ile Pi Alkil bağı yapmıştır ve Şekil 9'da gösterilmiştir.



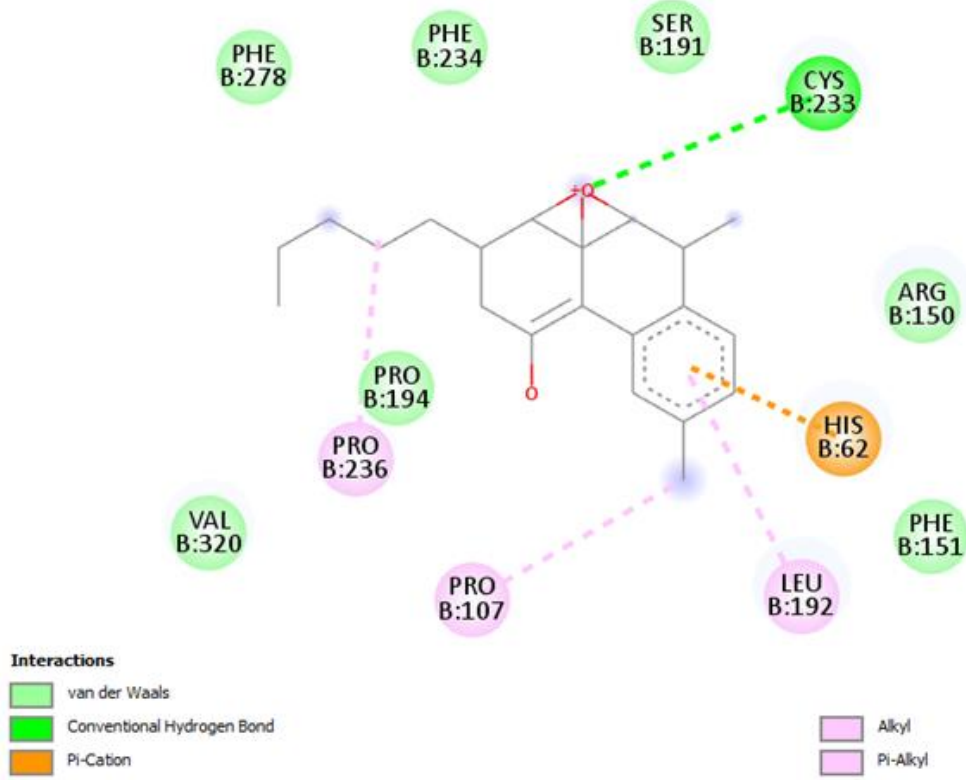
Şekil 9. CBD'nin N-OFQ Opioid reseptörüne bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu gösterimi

Serotonin 1A reseptörüne karşı CBD'nin en yüksek afiniteye sahip tutunma pozisyonu Şekil 10'da gösterilmiştir. CBD Serotonin 1A reseptörüne -7,2 Kcal/mol ile bağlanmıştır.



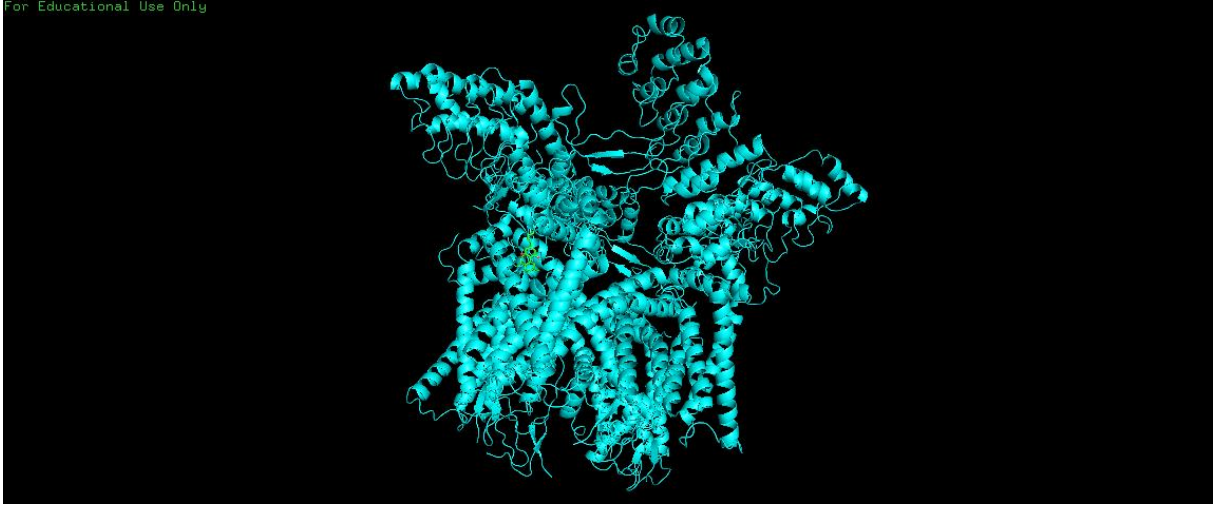
Şekil 10. En yüksek enerjiye sahip kanabidiol analogunun Serotonin 1A (5-HT1A) reseptörüne karşı etkileşimi

CBD, Serotonin 1A reseptörü ile Histidin 62 ile Pi Katyon bağı, Sistein 233 ile Konvensiyonel Hidrojen bağı, Fenilalanin 278 234 151 Serin 191 Arjinin 150 Valin 320 Prolin 194 ile Van Der Waals bağı, Prolin 107 ve 192 ile Alkil bağı ve Lösin 192 ile Pi Alkil bağı yapmıştır ve Şekil 11’de gösterilmiştir.



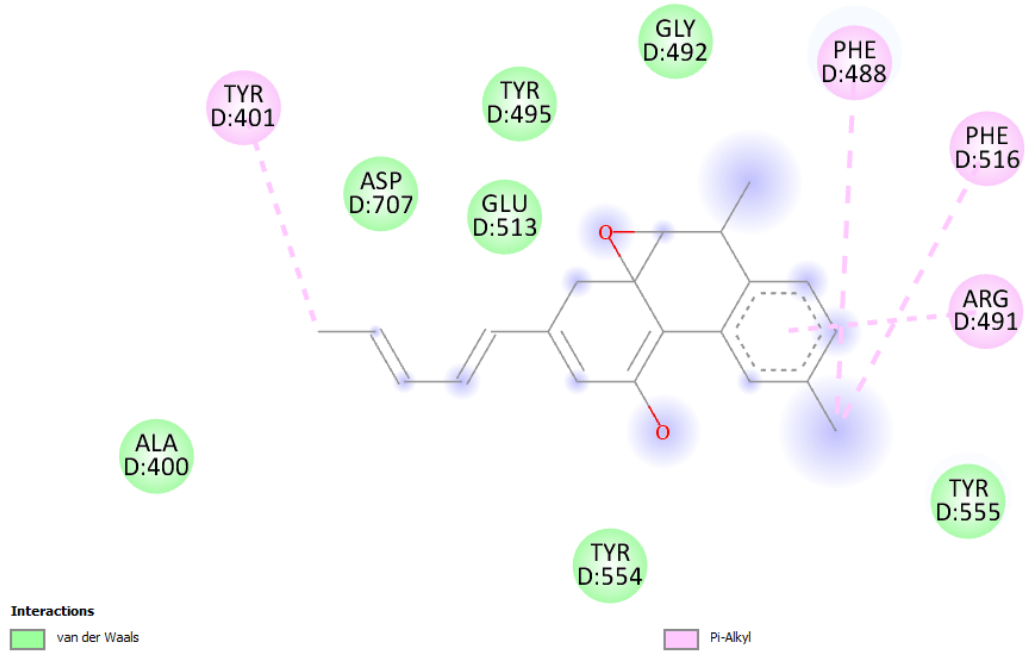
Şekil 11. CBD'nin Serotonin 1A (5-HT_{1A}) reseptörüne bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu gösterimi

TRPV1 reseptörüne karşı CBD'nin en yüksek afiniteye sahip tutunma pozisyonu Şekil 12’de gösterilmiştir. CBD TRPV1 reseptörüne -8,8 Kcal/mol ile bağlanmıştır.



Şekil 12. En yüksek enerjiye sahip kanabidiol analogunun TRPV1 reseptörüne karşı etkileşimi

CBD, TRPV1 reseptörü ile Alanin 400 Aspartat 707 Glutamat 513 Tirozin 495 554 ve 555 Glisin 492 ile Van Der Waals bağı, Tirozin 401 Fenilalanin 488 ve 516 Arjinin 491 ile Pi Alkil bağı yapmıştır ve Şekil 13’te gösterilmiştir.



Şekil 13. CBD'nin TRPV1 reseptörüne bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu gösterimi

CBD'nin potansiyel olarak ilaç benzeri bir bileşik olarak kabul edilip edilmeyeceğini belirlemek için yapılan Farmakokinetik/ADMET profili sonuçları Tablo 3’te listelenmiştir.

Tablo 3. SwissADME ve GUSAR çevrimiçi tahmini ile CBD'nin ADMET parametreleri ve akut oral toksisitesi.

Parametre	Kanabidiol (CBD)
Kan beyin bariyeri (BBB) geçirgenliği	BBB+
Gastrointestinal ilaç Emilimi (GI-DA)	GI-DA+
P-glikoprotein (P-gp) substratı	Substratsız
CYP1A2 inhibitörü	İnhibitörü yok
CYP2C19 inhibitörü	Var
CYP2C9 inhibitörü	Var
CYP2D6 inhibitörü	Var
CYP3A4 inhibitörü	Var
Günlük K _p (cilt geçirgenliği)	-3,59 cm/sn
Lipsinki Kuralı	Kabul edilebilir
(MW ≤ 500, logP ≤ 5, HBD ≤ 5, HBA ≤ 10)	MLOGP > 4.15
Biyoyararlanım Puanı	0,55
Rat LD ₅₀ öldürücü doz (mg/Kg) / OECD Sınıfı	799,2 / (IV)

4. Sonuçlar ve Öneriler

CBD'nin CB1, CB2, δ -OP, GPR55, TRPV1 ve 5-HT1A reseptörleri için bağlanma serbest enerjileri sırasıyla -9.3, -9.8, -8.8, -9.0, -7.2 Kcal/mol olarak hesaplanmıştır. Antistio Aviz-Amador ve arkadaşları LS-61176, CBD ve Tetrahidrokannabinol'ün (THC) CB1 ve CB2 kannabinoid reseptörleri üzerindeki biyolojik aktivitesini tahmin etmek için yaptıkları çalışmada moleküler yerleştirme yöntemi ile LS-61176, CBD ve THC'nin CB1 kannabinoid reseptörüne bağlanma serbest enerjileri sırasıyla -9.9 Kcal/mol, -8.5 Kcal/mol ve -9.4 Kcal/mol olarak, CB2 kannabinoid reseptörüne bağlanma serbest enerjileri ise sırasıyla -10.7 Kcal/mol, -9.3 Kcal/mol ve -10.4 Kcal/mol olarak hesaplamışlardır (Aviz-Amador ve ark., 2021). Çalışmamızda CBD ile CB1 ve CB2 bağlanma serbest enerjileri sırasıyla -9,3 ve -9,8 Kcal/mol olarak hesaplanmış olup, Aviz-Amador ve arkadaşlarının bulgularına benzer bağlanma etkileşimleri sergiledikleri söylenebilir. Wiwit Suttithumsatid ve arkadaşları THC ve CBD'nin α -glukosidaz hedef proteini ile etkileşimlerini moleküler yerleştirme yöntemi ile incelemiş ve α -glukosidaz reseptörü ile THC'nin bağlanma serbest enerjisini -7.5 Kcal/mol, CBD'nin bağlanma serbest enerjisini -6.9 Kcal/mol olarak hesaplamışlardır. Bahsi geçen çalışmada CBD ve THC'nin iyi bir α -glukosidaz inhibitörü potansiyeline sahip olabileceği gösterilmiştir (Suttithumsatid ve ark., 2022).

Çalışmamızda CBD'nin etkileşime girdiğinde en fazla enerji uyumu gösterdiği reseptörler CB2 ve CB1 reseptörleri olarak tespit edilmiştir. GPR55 ve TRPV1 reseptörleri ile de yüksek uyum ve benzer afinite göstermiştir. Bağlanma eğilimi bu iki reseptör arasında büyük farklılıklar göstermemektedir. En düşük etkileşim ise 5-HT1A reseptörü ile gerçekleşmiştir. Franzen ve arkadaşları dişi ratlar üzerinde yaptıkları denemelerde CBD'nin şartlanılmış korkunun ifadesini, 5-

HT1A'yı aktive ederek azalttığını göstermişlerdir (Franzen ve ark., 2023). Anand ve arkadaşları yetişkin sıçanlarda düşük dozlarda CBD ile TRPV1 inhibisyonunu sağlayarak akut ve kronik ağrının azaldığını tespit etmişlerdir (Anand ve ark., 2020). Whalley ve arkadaşları kronik epileptik fareler üzerinde yaptığı çalışmada CBD, GPR55'in epilepsi nöbetlerindeki rolünü değiştirmiş ve antikonvülsan etki mekanizması olduğunu göstermişlerdir (Whalley ve ark., 2018). Kathmann ve arkadaşları CBD'nin delta opioid reseptörlerinde allosterik bir modülatör olduğunu bildirmişlerdir (Kathmann ve ark., 2006).

CBD ile CB1 arasında Van Der Waals, Pi-Sigma, Pi-Pi Yığını, Alkil, Pi-Alkil etkileşimleri ve CB2 ile Van Der Waals, Alkil, Pi-Alkil etkileşimleri vardır. İnsan Delta-Opioid reseptörü ile Van Der Waals, Alkil, Pi-Alkil, Olumsuz Pozitif-Pozitif, N-OFQ Opioid reseptörü ile Van Der Waals, Alkil, Pi-Alkil, Konvensiyonel Hidrojen Bağı etkileşimleri görülmüştür. Serotonin 1A reseptörü ile Van Der Waals, Alkil, Pi-Alkil, Pi-Pi Yığını, Konvensiyonel Hidrojen Bağı, Pi-Katyon ve TRPV1 reseptörü Van Der Waals, Pi-Alkil etkileşimleri olduğu gözlemlenmiştir. Hidrojen bağları, reseptör ve ligantların molekülünün yapısal bütünlüğünde çok önemlidir (Abelian ve ark., 2021). NH-O, OH-O, OH-N ve NH-N gibi konvensiyonel hidrojen bağları, biyomoleküler yapıdaki temel dengeleyici kuvvetleri temsil etmektedir (Horowitz ve Trievel, 2012). Pi-alkil bağı gibi etkileşim türleri, reseptörün bağlanma cebindeki ligandın hidrofobik etkileşimi arttırmaktadır (Arthur ve Uzairu, 2019). İlaç özelliği gösterebilmesi için molekülün Lipinski kurallarını sağlaması gerekir. Lipinski kurallarına göre; molekülün ağırlığı 500 Da'dan küçük, hidrojen bağı vericisi sayısı 5'ten küçük, hidrojen bağı alıcısı sayısı 10'dan küçük, MLogP değeri 4,15'ten küçük değerlerde olmalıdır (Daina ve ark., 2017). İlaça benzerlik teorisine göre, CBD'nin fizikokimyasal özellikleri kabul edilebilir aralıktadır (Lipinski, 2004). Lipofilik ve suda çözünürlük değeri, gastrointestinal ilaç absorpsiyonu (GI-DA) ve kan beyin bariyeri (BBB) geçirgenliği kabul edilebilir farmakokinetik parametreler aralığında olduğu tespit edilmiştir (Kimura ve Higaki, 2002). Log K_p değeri -3,59 cm/sn ile iyi bir deri geçirgenliğine sahiptir (Bibi ve Sakata, 2017).

Literatürde CBD'nin ağız yoluyla uygulanması ile ilişkili akut toksisite raporlarında 800 mg/kg ile 2460 mg/kg aralığında LD₅₀ doz değerleri bulunmaktadır. GUSAR çevrimiçi tahmininde 799,2mg/kg doz değeri ile *in vivo* rapor sonuçlarından daha düşük bir LD₅₀ doz değeri tahmin edilmiştir (Beaulieu, 2005; Stohs ve Ray, 2020).

Yapılan moleküler yerleştirme çalışmaları CBD'nin CB1, CB2, δ-OP, GPR55, TRPV1 ve 5-HT1A reseptörleri için önemli afiniteye sahip bir molekül olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca ADMET tahminleri sonucunda görüldüğü gibi, kan-beyin bariyerini yüksek bir şekilde geçme kapasitesi ile ilişkili olabilen vaskülarize organlarda (akciğer, kalp, beyin, karaciğer) yüksek bir penetrasyona sahiptir. Araştırma sonuçları ve analizler CBD'nin tedavide kullanılabilecek özellikte bir ilaç olabileceğini önermektedir. Gelecek çalışma planı olarak moleküler yerleştirme

çalışmalarımızın doğrulanması amacıyla moleküler dinamik simülasyonları yapılarak ligandların kararlılığı belirlenecektir.

Teşekkür

Bu çalışma TÜBİTAK 2244 Üniversite Sanayi İş birliği Projesi (119C100) ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü (Proje No: 211451004) tarafından desteklenmektedir.

Yazarların Katkısı

Tüm yazarlar çalışmaya eşit katkıda bulunmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı

Yapılan çalışmada araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

Kaynaklar

- Abelian, A., Dybek, M., Wallach, J., Gaye, B., & Adejare, A. (2021). Pharmaceutical chemistry. In Remington (pp. 105-128). Academic Press.
- Anand, U., Jones, B., Korchev, Y., Bloom, S. R., Pacchetti, B., Anand, P., & Sodergren, M. H. (2020). CBD effects on TRPV1 signaling pathways in cultured DRG neurons. *Journal of Pain Research*, 13, 2269. <https://doi.org/10.2147/jpr.s258433>
- Arthur, D. E., ve Uzairu, A. (2019). Molecular docking studies on the interaction of NCI anticancer analogues with human Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit. In *Journal of King Saud University - Science* (Vol. 31, Issue 4, pp. 1151–1166). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2019.01.011>
- Aviz-Amador, A., Contreras-Puentes, N., & Mercado-Camargo, J. (2021). Virtual screening using docking and molecular dynamics of cannabinoid analogs against CB1 and CB2 receptors. In *Computational Biology and Chemistry* (Vol. 95, p. 107590). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2021.107590>
- Beaulieu, P. (2005). Toxic Effects of Cannabis and Cannabinoids: Animal Data. In *Pain Research and Management* (Vol. 10, Issue suppl a, pp. 23A-26A). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2005/763623>
- Berman, H. M. (2000). The Protein Data Bank. In *Nucleic Acids Research* (Vol. 28, Issue 1, pp. 235–242). Oxford University Press (OUP). <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>

- Bibi, S., & Sakata, K. (2017). An Integrated Computational Approach for Plant-Based Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 1 Inhibitors. In *Current Computer-Aided Drug Design* (Vol. 13, Issue 4). Bentham Science Publishers Ltd. <https://doi.org/10.2174/1573409913666170406145607>
- Cortez, I. L., Rodrigues da Silva, N., Guimarães, F. S., & Gomes, F. V. (2020). Are CB2 Receptors a New Target for Schizophrenia Treatment? In *Frontiers in Psychiatry* (Vol. 11). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.587154>
- Crampon, K., Giorkallos, A., Deldossi, M., Baud, S., & Steffanel, L. A. (2022). Machine-learning methods for ligand–protein molecular docking. In *Drug Discovery Today* (Vol. 27, Issue 1, pp. 151–164). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.09.007>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. In *Scientific Reports* (Vol. 7, Issue 1). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Dripps, I. J., Bertels, Z., Moye, L. S., Tipton, A. F., Siegersma, K., Baca, S. M., Kieffer, B. L., & Pradhan, A. A. (2020). Forebrain delta opioid receptors regulate the response of delta agonist in models of migraine and opioid-induced hyperalgesia. In *Scientific Reports* (Vol. 10, Issue 1). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74605-9>
- Franzen, J. M., Werle, I., Vanz, F., de Oliveira, B. B., Martins Nascimento, L. M., Guimarães, F. S., & Bertoglio, L. J. (2023). Cannabidiol attenuates fear memory expression in female rats via hippocampal 5-HT1A but not CB1 or CB2 receptors. In *Neuropharmacology* (Vol. 223, p. 109316). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109316>
- Horowitz, S., & Trievel, R. C. (2012). Carbon-Oxygen Hydrogen Bonding in Biological Structure and Function. In *Journal of Biological Chemistry* (Vol. 287, Issue 50, pp. 41576–41582). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1074/jbc.r112.418574>
- Howlett, A. C., & Abood, M. E. (2017). CB 1 and CB 2 Receptor Pharmacology. In *Cannabinoid Pharmacology* (pp. 169–206). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.007>
- Howlett, A., Blume, L., & Dalton, G. (2010). CB1 Cannabinoid Receptors and their Associated Proteins. In *Current Medicinal Chemistry* (Vol. 17, Issue 14, pp. 1382–1393). Bentham Science Publishers Ltd. <https://doi.org/10.2174/092986710790980023>
- Jimenez-Vargas, N. N., Gong, J., Wisdom, M. J., Jensen, D. D., Latorre, R., Hegron, A., Teng, S., DiCello, J. J., Rajasekhar, P., Veldhuis, N. A., Carbone, S. E., Yu, Y., Lopez-Lopez, C., Jaramillo-Polanco, J., Canals, M., Reed, D. E., Lomax, A. E., Schmidt, B. L., Leong, K. W., ... Poole, D. P. (2020). Endosomal signaling of delta opioid receptors is an endogenous mechanism and therapeutic target for relief from inflammatory pain. In *Proceedings of the National Academy of Sciences* (Vol. 117, Issue 26, pp. 15281–15292). Proceedings of the National Academy of Sciences. <https://doi.org/10.1073/pnas.2000500117>
- Kathmann, M., Flau, K., Redmer, A., Tränkle, C., & Schlicker, E. (2006). Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 372(5), 354-361.
- Kimura, T., & Higaki, K. (2002). Gastrointestinal Transit and Drug Absorption. In *Biological & Pharmaceutical Bulletin* (Vol. 25, Issue 2, pp. 149–164). Pharmaceutical Society of Japan. <https://doi.org/10.1248/bpb.25.149>
- Kogan, N. M., & Mechoulam, R. (2007). Cannabinoids in health and disease. In *Dialogues in Clinical Neuroscience* (Vol. 9, Issue 4, pp. 413–430). Informa UK Limited. <https://doi.org/10.31887/dcns.2007.9.4/nkogan>
- Lagunin, A., Zakharov, A., Filimonov, D., & Poroikov, V. (2011). QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. In *Molecular Informatics* (Vol. 30, Issues 2–3, pp. 241–250). Wiley. <https://doi.org/10.1002/minf.201000151>
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. In *Drug Discovery Today: Technologies* (Vol. 1, Issue 4, pp. 337–341). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- Liu, L. Y., Alexa, K., Cortes, M., Schatzman-Bone, S., Kim, A. J., Mukhopadhyay, B., Cinar, R., Kunos, G., North, T. E., & Goessling, W. (2016). Cannabinoid receptor signaling regulates liver development and metabolism. In *Development* (Vol. 143, Issue 4, pp. 609–622). The Company of Biologists. <https://doi.org/10.1242/dev.121731>
- Maroon, J., ve Bost, J. (2018). Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. In *Surgical Neurology International* (Vol. 9, Issue 1, p. 91). Scientific Scholar. https://doi.org/10.4103/sni.sni_45_18

- Savitz, J., Lucki, I., & Drevets, W. C. (2009). 5-HT_{1A} receptor function in major depressive disorder. In *Progress in Neurobiology* (Vol. 88, Issue 1, pp. 17–31). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.01.009>
- Silvestro, S., Mammana, S., Cavalli, E., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. In *Molecules* (Vol. 24, Issue 8, p. 1459). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules24081459>
- Stohs, S., & Ray, S. (2020). Is cannabidiol hepatotoxic or hepatoprotective: A review. In *Toxicology Research and Application* (Vol. 4, p. 239784732092294). SAGE Publications. <https://doi.org/10.1177/2397847320922944>
- Suttithumsatid, W., Shah, M. A., Bibi, S., & Panichayupakaranant, P. (2022). α -Glucosidase inhibitory activity of cannabidiol, tetrahydrocannabinol and standardized cannabinoid extracts from *Cannabis sativa*. In *Current Research in Food Science* (Vol. 5, pp. 1091–1097). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2022.07.002>
- Tütüncü, Ş., & Özfiliz, N. (2011). Vanilloid reseptör 1 (VR1)(Capsaicin reseptörü). *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 30(2), 53-60.
- Whalley, B. J., Bazetot, M., Rosenberg, E., & Tsien, R. (2018). A role of GPR55 in the antiepileptic properties of cannabidiol (CBD)(P2. 277).
- Wu, H., Wacker, D., Mileni, M., Katritch, V., Han, G. W., Vardy, E., Liu, W., Thompson, A. A., Huang, X.-P., Carroll, F. I., Mascarella, S. W., Westkaemper, R. B., Mosier, P. D., Roth, B. L., Cherezov, V., & Stevens, R. C. (2012). Structure of the human κ -opioid receptor in complex with JDTic. In *Nature* (Vol. 485, Issue 7398, pp. 327–332). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/nature10939>